

## 論文の内容の要旨

論文題目 アメーバ状細胞の自発的運動を駆動するイノシトールリン脂質自己組織化波の定量的解析とモデル推定

氏名 谷口 大相

細胞運動は生命現象における最も普遍的な現象の一つである。細胞運動を行うための分子的な基盤は、原核生物と真核生物が分かれる以前から既に存在したと考えられており、以後今日に至るまで単細胞生物、多細胞生物を問わず進化的に広く保存している。細胞運動は、発生、免疫応答、創傷治癒や癌の転移といった、実に様々な場面において非常に重要な役割を果たしていることが知られている。

細胞運動、特に真核アメーバの細胞運動については、細胞性粘菌や好中球を用いた精力的な研究がこれまでになされ、運動に関与する重要な分子が網羅的に特定されてきた。さらに、近年のライブセルイメージング技術の急速な進展によって、これらの分子のいくつかは自己組織化現象を通じて細胞サイズのマクロな「波」を形成し、アメーバ細胞の自発的運動を駆動する様子が克明に観察されるようになった。

本研究ではこれらの状況を受け、自己組織化する細胞運動関連分子の波の時空間動態を定量的に解析し、波のいかなる性質が具体的にどのような細胞運動を惹起するのかについて詳細に調べた。

具体的な研究試料として、細胞性粘菌のアメーバ状細胞を用い、運動制御分子であるフォスファチジルイノシトール 3, 4, 5 三リン酸(PIP3)の自己組織化波を解析した。波の時空間動態を解析するに際しては、波の時間位相を抽出し、それを空間に展開した地図を眺める

ことで、複雑な波の時空間動態を位相特異点の観点から整理整頓することに成功した。波の自発的な核形成とそれが成長した波どうしが細胞内でせめぎ合うことで、波の特異点は消滅と生成を絶えず繰り返しながら細胞内を動き回る。周囲から孤立した特異点は波に回転を生じさせ、逆に対になった特異点は波を並進させる。これらはそれぞれ細胞に局所的な回転と並進の運動性を付与する。細胞運動の自発性は、波の時空間パターンが遷移し続けることによって維持され、波の時空間パターン編成そのものは、波の特異点の自発的な生成消滅移動によって生み出されることが明らかとなった。

PIP3 の自己組織化波が、背後にあるシグナル伝達系からどのような分子的調整を受けて実現しているのかを調べるため、本研究では PIP3 自己組織化波の数理モデルを構築し、その挙動を詳細に調べた。その結果、細胞骨格系であるアクチンから PIP3 生成反応へのフィードバックの強さが、波の生成頻度と伝播様式を支配していることが示唆された。この理論的予言を検証するため、薬剤処理によるアクチン量の減少と、変異体によるアクチン量の増幅の二通りの場合において波の様子を実験的に調べ、理論と実験が整合性を持つことを確認した。

トップダウン的に構成した数理モデルの妥当性をさらに検証すべく、本研究ではベイズ統計学を用いて実験データからボトムアップ的にモデル推定を行った。推定されたモデルは、数理モデルと類似した相空間構造を有しており、また、薬剤処理や変異体は相空間における異なる分岐構造を持っており、定性的に区別できることが分かった。

実験データを可能な限り利用し、モデルの検証に役立てるという観点から、本研究ではさらに二つの解析を行った。一つは、PIP3 波の波面速度と曲率の関係を計算し、そこから PIP3 波の伝播に最低限必要な波の核サイズを見積もることに成功した。アクチンからのフィードバックを弱くするとこのサイズが大きくなることが分かり、これは数理モデルから説明し得ることであり、モデルの妥当性を支持している。もう一つの解析は、PIP3 波の位相ダイナミクスの特定である。特に、PIP3 の波を伝える場の性質が興奮性なのか振動性なのかを位相場の観点から判別することに挑戦したが、解析結果は画像処理や位相抽出のプロトコルに大きく依存するため、断定的なことが言えるまでには至らなかった。