

令和 2 年 9 月 29 日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201980348
氏名 坂本 遼太
(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先：都市名 London (国名 United Kingdom)
2. 研究課題名 (和文) : 細胞単一層の力学を司る分子・細胞スケールの構造形成の研究
3. 派遣期間：令和 1 年 8 月 28 日 ~ 令和 2 年 8 月 27 日 (366 日間)
4. 受入機関名・部局名：London Centre for Nanotechnology
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

生きた細胞の運動や変形などの力学応答は、タンパク質分子の活性化 (=シグナル伝達) を介して自律的に制御されている。したがって、これまでその外的な制御は困難であり、分子活性と力学応答の間の定量的な理解は得られていなかった。そこで本研究では、分子活性のインプットを光遺伝学で制御し、シグナル伝達の結果として現れる力学応答のアウトプットを原子間力顕微鏡 (AFM) で計測する。これにより、細胞の力生成を担うアクトミオシン活性の光による時間・空間的な制御が可能とし、細胞分裂の力学と分子レベルのシグナル伝達との関係を解明する。

本研究ではまず、シグナル伝達と細胞の力生成による力学が最も密接にかかわっているプロセスである、細胞分裂に着目した。細胞分裂では、細胞の赤道面に収縮環とよばれるリング状の力生成分子、アクトミオシンを配することにより、一つの細胞を二つの大きさが等しい娘細胞に分割する。この収縮環が形成される位置は、シグナル伝達分子によって精密に制御されている。しかし、そのシグナル伝達分子の分布と細胞分裂の力学の間の定量的な理解は不十分であった。そこで我々は、原子間力顕微鏡を用いた局所力学測定により、収縮環の力学を定量測定した。すると、リングの形成に伴い、周辺の Young modulus (細胞の硬さの指標) が 8 倍程度増加することが分かった。一方、収縮に関わるアクトミオシン分子は、4 倍程度の増加にとどまり、分子の凝集度と力学の間には非線形な関係性があることが分かった。

ミオシン分子の活性を阻害する実験から、ミオシン分子の活性の低下は Young modulus の絶対値を小さくするが、その増幅率 (Young modulus の最大値 ÷ 最小値) は変化せず、シグナル伝達経路で制御されていることが示唆された。RNAi によるシグナル伝達分子 MP-GAP/MyoGEF の阻害により、この増幅率を制御できることを示し、分子レベルの制御と力学の関係性を明らかにした。

6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

細胞分裂に関わるシグナル伝達分子としては、MP-GAP/MyoGEF のほかに主要なものとして、P190-RhoGAP、GEF-H1 が知られている。これらの分子活性を RNAi で阻害し、各分子が収縮環の Young modulus に与える影響を明らかにすることで、細胞分裂の力学の分子レベルの制御に包括的な理解を与えることが期待される。

また、RNAi による分子阻害または活性化は、細胞全体にわたるグローバルなものである。しかし、例えば細胞分裂時の形状の安定性には、収縮環近傍の硬さとそこから離れた細胞の極付近の硬さの比率が重要になることが知られている。すなわち、細胞分裂の力学の制御には、細胞全体にわたる収縮力の勾配 (分布) も重要になってくるのである。したがって、RNAi によるグローバルな収縮力の変化だけでなく、局所的な力学の変化が、細胞分裂の力学の理解には不可欠である。そこで、我々は光遺伝学による局所的な分子活性の操作を採用した。これにより、例えば細胞の極付近のみの収縮力を増加させ、その細胞分裂の速度への影響を見ることが、収縮環近傍に局所的に人工的に活性化を誘起することで、強制的に細胞分裂を誘起し、それが自発的な細胞分裂と力学的にどのような差異が出るのかを検証する。これにより、細胞分裂の力学の分子レベルの制御に、包括的な理解を与えることが可能となる。

さらに、理論家の Guillaume Salbreux 氏、Diana Khoromskaia 氏と共同し、シミュレーションモデルの構築を進めている。細胞分裂のシミュレーションでは、F-actin filament の nematic ordering が分裂の成功に重要であることが示唆されており、分子レベルの F-actin nematic ordering を可視化する超高解像度顕微鏡 TIRF-SIM での検証の計画を立てている。

当初目標としていた、人工細胞系で発見されたアクトミオシンの構造形成を、生きた細胞内で制御されるメカニズムとその力学特性、さらに細胞機能との関連を解明には至らなかった。今後は本研究で身につけた技術を基に、未達成の課題の達成を進めていきたい。

本研究で得られた成果は、2020 年 9 月の物理学会秋季大会で発表を行った。また、得られた成果についての論文の準備を進めている。

7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

世界の科学の発展をけん引する研究グループの一員となることで、研究技術はもちろんのこと、どのような考えを基に研究が進められているのか、世界的な広い視野を学ぶことが出来た。特に、ヨーロッパでは横のつながりが広く、共同研究を行っていないにも関わらず最近の研究についてのミーティングを他のラボと行うことで、共同研究が有益と考えられる場合にはそれを始めるなど、自発的に共同研究が生まれる土壌が整備されていると感じた。

所属したラボについては、日本ではラボに一人いるかいないかというポストクが 6 人もいたため、PhD を取った後にどのような選択肢が広がっているのかを具体的にイメージする非常に有益な機会を得た。そして、それらの非常に経験豊富な先輩研究者が大勢いる中で、日々活発な議論を行うことで、研究への感覚が非常に磨かれたと感じる。

また、様々な国から来ている人々と研究に限らず、社会問題などについても議論することにより、公私ともに国際的な柔軟な広い考え方を学ぶことが出来たというメリットもあった。正直、自分が見てきていた世界の狭さに驚かされたと言っていい。このような研究留学を PhD の間に行うことは、自分自身の世界の中での立ち位置を俯瞰し、そして自分自身の人生の中での方向性を決めるという点でとても貴重な経験になった。