



細胞が細胞を包む仕組みは何か？ ～血管における細胞の形作りに数学で迫る～

九州大学大学院医学研究院の三浦岳教授と大学院医学系学府博士課程 4年杉原圭大学院生の研究グループは、同大学先端物質化学研究所の木戸秋悟教授、佐々木沙織特任助教（研究当時）および名古屋市立大学の植村明嘉教授との共同研究で、血管においてペリサイト*¹ と呼ばれる細胞が内皮細胞を包み込むメカニズムを明らかにしました。

体内の細い血管では、内側を覆う血管内皮細胞*² の周りをペリサイトが取り囲むことで血管の働きを調節しています。この細胞被覆現象*³ がどのような仕組みで生じるかについて、研究グループは数理モデル*⁴ を用いてメカニズムを予測し、実験的な検証を行いました。その結果、この現象には細胞間の弾性*⁵（硬さ）の違いではなく、細胞外基質*⁶ と呼ばれる周囲の環境との接着性が重要であること、細胞間の大きさの違いもこの現象を助けている可能性があることを見出しました。数理モデルと実験的検証を連動して行うことで、細胞が細胞を覆う細胞被覆のメカニズムに大きく迫ることができました。

血管は全身の健康にとって重要な組織ですが、その形がどのように作られるかわかっていないことが多くあります。また、神経やがんなどでも細胞が細胞を取り巻く現象は数多く見られます。本研究は血管の形作りの根本に迫るだけでなく、広く類似の現象の仕組みを明らかにするための基礎となるものです。

この研究成果は、2020年1月29日（水）（英国時間）に、英国科学雑誌「Journal of the Royal Society Interface」オンライン版で発表されました。

研究者からひとこと：

この現象は細胞の弾性の違いによって起きているのではないかと予想して始めた研究でしたが、蓋を開けてみると周囲の環境との接着性の違いという異なる仕組みが働いていました。数理モデルと実験との融合によって当初の予想が裏切られたことはこういった研究の一種の醍醐味と言えます。

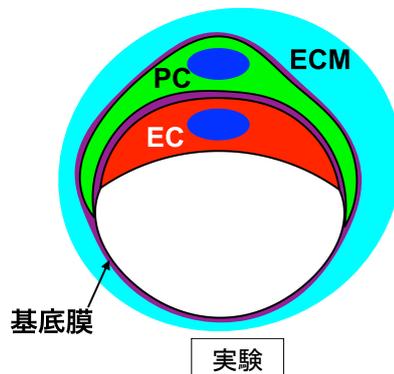


図1：小血管の断面の模式図。ペリサイトが内皮細胞を取り巻いている。PC：ペリサイト、EC：内皮細胞、ECM：細胞外基質。

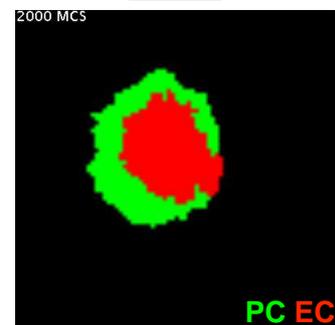
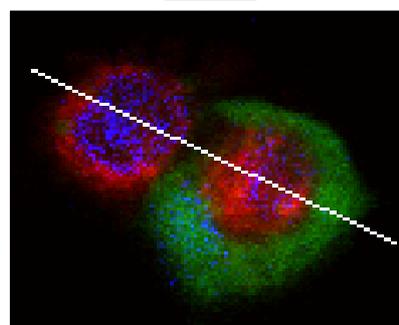


図2：単純な状況で実験的に生じたペリサイトによる内皮細胞の被覆と、Cellular Potts モデル*⁷ によるその再現。緑(PC)：ペリサイト、赤(EC)：内皮細胞。



三浦 教授



杉原 大学院生

■背景

体内に張り巡らされた血管は酸素や栄養を全身に届けるために重要です。体内には様々な太さの血管がありますが、その中でも細い血管は最も内側にある血管内皮細胞とそれを取り巻くように存在するペリサイトという2種類の細胞で構成されています(1ページ目図1)。ペリサイトを内皮細胞に呼び寄せるための仕組みや細胞の間で働く分子などはよくわかっている一方で、なぜペリサイトが内皮細胞を包み込むという特殊な形を取るのか、つまり、ある種の細胞が別種の細胞を取り囲むことができるのかについては明らかになっていませんでした。

■内容

まず、Cellular Potts モデル(セルラーポッツモデル)と呼ばれる多細胞の形作りのモデルを、ペリサイトと内皮細胞1細胞ずつの2細胞という極めて単純な場合に適用することで、どのような時に細胞被覆が生じるのかをシミュレーションによって調べました(1ページ目図2)。すると、(1)ペリサイトの柔らかさ、(2)ペリサイトと細胞外基質の接着性、(3)ペリサイトと内皮細胞の間の接着性、(4)ペリサイトの大きさの4つがこの現象に寄与することがわかりました。さらに、細胞間の接着が強い場合にはペリサイトが内皮細胞より柔らかい必要がある一方、ペリサイトと細胞外基質の接着が強い場合には内皮細胞の柔らかさはあまり重要でないことがわかりました。

次に、これらの理論予測を実験的に検証しました。まず、原子間力顕微鏡^{※8}によって細胞の弾性を実測してみると、ペリサイトがむしろ内皮細胞よりも硬くなっていることがわかり、(1)の可能性は低いことがわかりました。さらに、ペリサイトが内皮細胞よりも細胞外基質に強く接着しており、その接着性が実際の形作りに重要であること(2)、ペリサイトの表面が内皮細胞よりも広く、その広さの違いが細胞被覆を起こすのを助けること(3)が実験からわかりました。

最後に、この単純化されたCellular Potts モデルを数学的に扱いやすいモデルとして再定式化し、数値計算^{※9}によって類似した振る舞いを示すことを確認して、細胞被覆の挙動を数学的に予測することが可能になりました。

以上の結果から、ペリサイトが内皮細胞を覆うには、お互いの弾性の違いではなく、周囲の環境との接着性の違いが重要であることが明らかになりました。

■効果・今後の展開

本研究では極めて単純な数理モデルを実験的検証と組み合わせることで、血管において細胞が細胞を覆う現象の仕組みに大きく迫ることができました。また、今まで主にシミュレーションが行われてきたCellular Potts モデルに、より理論的にアプローチできる可能性を見出すことができました。さらにこの細胞が細胞を覆う現象は、神経やがんといった体内のほかの場所でも見られるもので、同様の仕組みを用いることでこれらの現象の仕組みを明らかにしていくことが期待されます。

■研究について

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業(CREST, 課題番号 JPMJCR14W4)の支援を受けて行われたものです。

【用語解説】

※1 ペリサイト: 小血管において血管に隣接して取り囲むように存在している細胞。血管の発生の制御や腫瘍・糖尿病性網膜症などの病態への関与が知られている。

※2 血管内皮細胞: 血管の最も内側に存在し、直接血液と接している細胞。

※3 細胞被覆現象: ある種類の細胞が別の細胞を細胞レベルで取り囲む現象を指す。

※4 数理モデル: ある現象をそれに含まれる因子どうしの相互作用を数式で記述することで表したもの。

※5 弾性: 物体に力が加わって変形したときに元に戻ろうとする性質。細胞の弾性は主にアクチンや微小管と呼ばれる細胞骨格によって決められていると考えられている。

※6 細胞外基質：細胞の外側に存在し、3次元的に組織を支えている物質。コラーゲンや糖タンパク質などからなる。

※7 Cellular Potts モデル：Graner、Glazier により考案された、統計力学の考え方に基づく細胞形状の動体を表現する数理モデル。

※8 原子間力顕微鏡：探針と試料の間に働く力を検出することで画像を得る方法。本研究では細胞の弾性率を測定するために用いた。

※9 数値計算：コンピュータなどを使って近似的に計算すること。

【論文】

論文名：Mechanisms of endothelial cell coverage by pericytes: computational modelling of cell wrapping and *in vitro* experiments

著者名：Kei Sugihara, Saori Sasaki, Akiyoshi Uemura, Satoru Kidoaki, Takashi Miura

雑誌名：Journal of the Royal Society Interface (2020)

D O I: <http://rsif.royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsif.2019.0739>