

細胞空間の形を“読む”アクチンの流れ

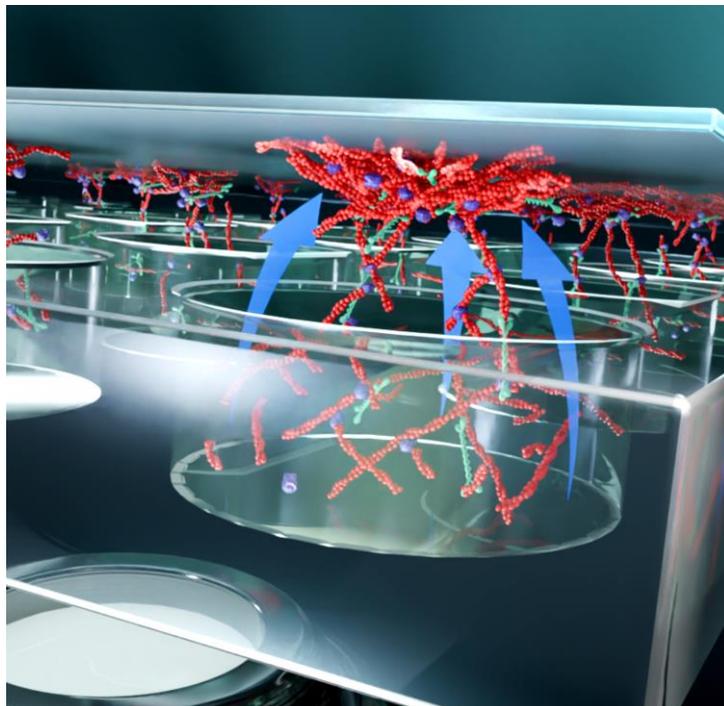
—形状に応じて自己組織化する細胞骨格系の力学機構を解明—

概要

生きた細胞は、丸いものから細長いもの、さらには不規則なものまで、実に多様な形をとります。こうした細胞の形を支えているのが、アクチンとミオシンからなるアクトミオシン細胞骨格です。ミオシンはアクチン線維を引っ張る分子モーターとして働き、細胞内で力を生み出します。これまで、アクトミオシン細胞骨格が細胞の形を変える仕組みについては多くの研究がなされてきましたが、逆に「細胞の形そのものがアクトミオシン細胞骨格の動態や形状を変えるのか？」という点は十分に理解されていませんでした。

京都大学大学院工学研究科 前多裕介教授、九州大学理学研究院 ネギアーチット博士課程学生、台湾・中央研究院 坂本遼太アシスタントリサーチフェロー、京都大学大学院工学研究科 家永竜博士課程学生、理化学研究所生命医科学研究センター 宮崎牧人チームディレクター（兼務：生命機能科学研究センター 上級研究員）らの研究グループは、細胞と同じスケールのさまざまな形状を持つ半閉鎖型マイクロウェルを作製し、その内部にアクトミオシン細胞骨格を再構成して動態を観察する手法を開発しました。マイクロウェル内では境界形状に応じたアクチン流れが生じ、その流れに乗ってアクチンが集積することで、複雑な空間パターンが転写された細胞骨格構造体（アクトミオシンクラスター）が形成されることを明らかにしました。

本成果は、アクトミオシン細胞骨格が境界の形を“読み取り”秩序だった構造を組み上げることを示すものであり、細胞骨格を利用した生体材料の設計や、分子モーターを活かした輸送デバイスの構築、人工生体組織の形態制御など多様な応用分野への発展が期待されます。本研究成果は、2025年12月10日（米国東部時間）に米国の国際学術誌「Nano Letters」にオンライン掲載されます。



境界形状を細胞骨格構造体に転写するアクチン流れのイメージ図

1. 背景

私たちの体の細胞は、生物種や組織によってさまざまな形を持っています。細胞が正しい形を維持できなくなると、細胞分裂の異常、がん化、発生異常など、生命活動に重大な影響が生じることが知られています。その細胞形態を根本的に支えているのが、アクチン（注1）とミオシン（注2）から構成されるアクトミオシン細胞骨格です。アクチンは細胞内部に張り巡らされた線維であり、ミオシンはアクチンを引っ張るタンパク質分子モーターとして働きます。これまで、アクトミオシン細胞骨格が細胞の形を変える仕組みについては多くの研究がなされてきました。しかし、細胞がとる複雑な形状のもとで、アクトミオシン細胞骨格がどのように細胞の形に応じて変化し、どのような形態を安定的に取りうるかを実験的に解析することは困難でした。その理由として、従来の生細胞を用いた研究では、細胞の形状やサイズを自在に制御することが難しく、さらに細胞内ではタンパク質が様々な反応制御を受けているため、アクトミオシン細胞骨格が細胞の境界形状をどのように読み取り、形状の複雑さに応じて秩序だった構造体を形成するかは明らかではありませんでした。

2. 研究手法・成果

この問題を解き明かす鍵となるのは、細胞サイズの人工的な小さな空間をつくり、その内部にアクチンやミオシン、核形成因子 Arp2/3 などを含む細胞抽出液を封入して、細胞骨格のふるまいをシンプルな条件で解明するという構成的アプローチです。本研究では、円形や半円形、四角形に加え、T・A・X といった複雑な文字形状まで、多様な境界形状をもつマイクロウェル（注3）を作製し、その内部に細胞抽出液を導入する方法を考案しました。重要な工夫は、マイクロウェルの上面を完全に封じず、わずかに開いた「半閉鎖型マイクロウェル」とした点です（図1(a)）。これは、完全に閉じた場合に生じる表面張力の影響を避けつつ、側面の形状によってアクトミオシン細胞骨格の自己組織化を制御するためのものです。このマイクロウェル構造により、細胞骨格が微小な空間内で構造を組み上げていく様を、詳細に観察することが可能になりました。

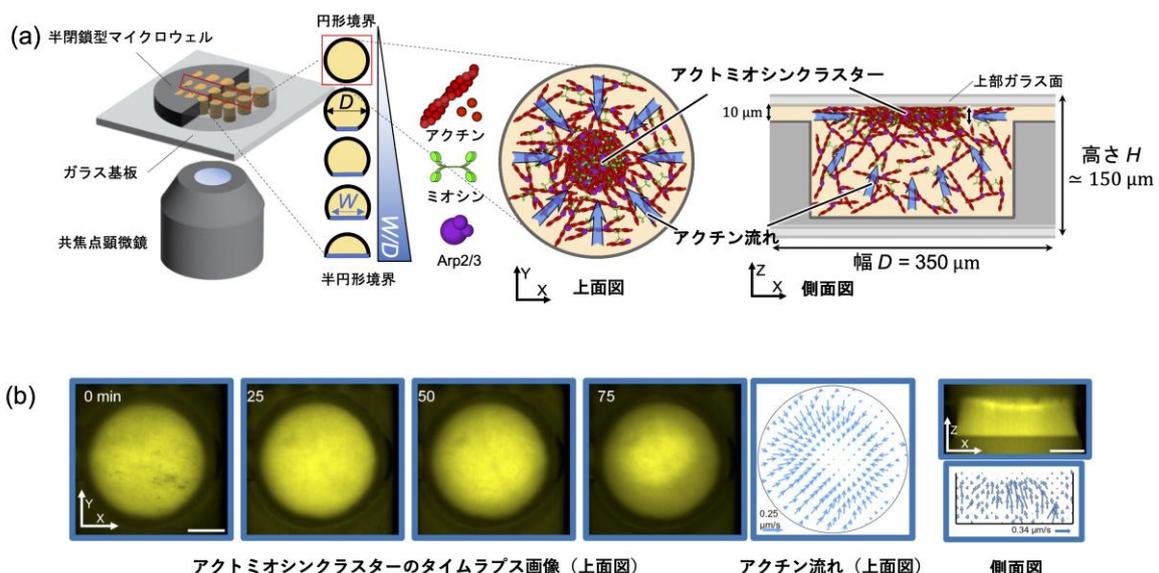


図1：(a) アクトミオシン細胞骨格を内包する半閉鎖型マイクロウェル。マイクロウェルの境界形状には直線領域を設計し、その長さを W とする。円の直径 D と線分 W の比率で表されるパラメータ W/D で境界形状の非対称性を評価した。(b) 顕微鏡で撮影したアクトミオシンクラスターの集積過程（黄色：顕微鏡画像）とアクチン流れ（青色：速度場）。スケールバー, 100 μm 。

まず、もっとも単純な円形のマイクロウェルを用いてアクチン細胞骨格の動きを観察したところ、ミオシンが発生する力によってアクチンが流れる様子が確認されました。この流れ（アクチン流れ）は横方向だけではなく、底面から上面へと向かう三次元的な収縮流れとなっており、その流れによって運ばれたアクチンが集まり、最終的にアクチンクラスターと呼ばれる細胞骨格構造体が形成されることが明らかになりました（図1(b)）。

次に、円形に加えて半円形など、非対称な境界形状をもつマイクロウェルを設計しました。境界の一部に直線部分（長さ W ）を取り入れ、その割合（ W/D ：直線部分の長さ W と円の直径 D の比）を形状の指標として用いました。これらの異なる形状のマイクロウェル内部でも周囲から中心部へ向かうアクチン流れが生じ、その流れに応じて形成されるアクチンクラスターの形態は境界の非対称性を忠実に反映することが分かりました（図2(a)）。これらの結果は、アクチンが“空間の形を読み取り”、その形に合った自己組織化を行うことを示すものです。

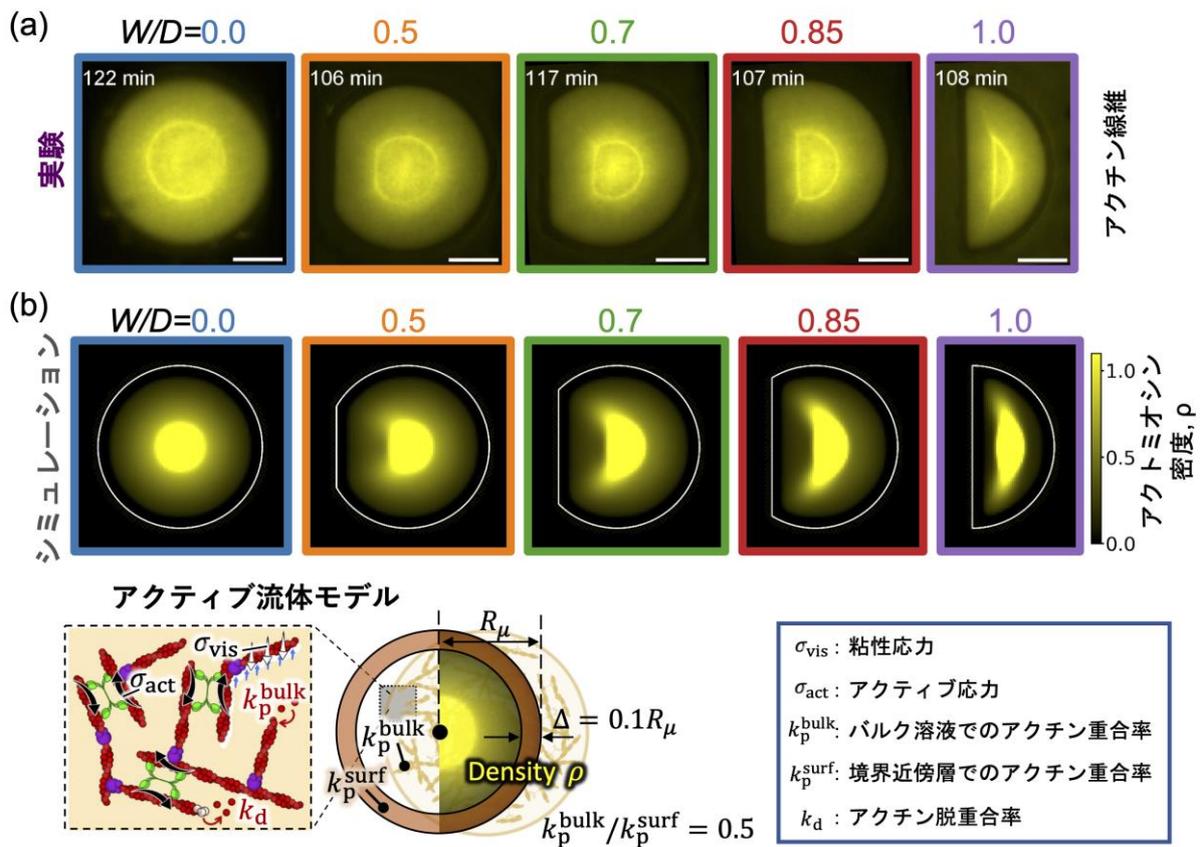


図2：(a) 非対称なマイクロウェルで形成されるアクチンクラスター。スケールバーは $100 \mu\text{m}$ 。(b) アクティブ流体モデルによるアクチンクラスターの理論解析。(上段) 非対称な境界形状におけるアクチンクラスター形成のシミュレーション。(下段) アクティブ流体モデルの概要。アクチン細胞骨格の自発的収縮を表すアクティブ応力を考慮し、アクチン流れやクラスター形成の数値計算を行う。

非対称なマイクロウェルで観察されたアクチンのふるまいを踏まえると、ここで一つの疑問が生まれます。アクチン細胞骨格は、ミオシンが生み出す収縮力によって丸い形にまとまろうとする性質があります。つまり、本来であれば、境界の形状に関係なく丸いアクチンクラスターができるはずだ、と予想されます。ところが実際の実験では、アクチンクラスターは丸くならず、与えられた境界形状に合わせ

て自らの形を変えていました。これは、単純な収縮力だけでは説明できない予想外のふるまいであり、アクトミオシンが境界形状の情報を読み取っていることを示唆しています。

では、アクトミオシンはどのようにして境界の形を“読み取り”、自らの構造に反映しているのでしょうか？この疑問を明らかにするため、私たちは力学モデルに基づくシミュレーション解析へと進むことにしました。境界形状を反映したアクトミオシンクラスターの形成メカニズムを理解するために、ミオシンが生み出す力とアクチン線維の重合・脱重合といった動的変化を組み込んだアクティブ流体モデル（注4）を用いて理論解析を行いました。数値シミュレーションの結果、実験と同様に境界形状のパターンがアクトミオシンクラスターへと転写される現象が再現されました（図2(b)）。

さらに、実験データとモデル解析を統合的に比較した結果、アクトミオシンクラスターの最終的な形が決まる仕組みとして、主に二つの要因が明らかになりました。ひとつは、ミオシンが生み出す収縮力はアクチン流れを境界から発生させることで、クラスターの形態よりむしろ「サイズ」を決定する要因であることがわかりました。もうひとつは、アクチン重合の速さがクラスターの「形の非対称性」を主に左右する要因であることです。つまり、アクチン流れによってクラスターがどのような形に集約され、どれほどのサイズになるかは、ミオシンとアクチンという細胞骨格系の力学的要素の組み合わせによって決まっていることが示されました。

より複雑な文字形状（T・A・X）を模したマイクロウェルにおいても、アクトミオシンクラスターは空間の境界形状を忠実に反映した構造を形成することが確認されました（図3）。これらの成果は、細胞骨格が境界形状を読み込み、その集合体の形態へと移し取られるのかを説明する新たな物理的基盤を与えるものです。

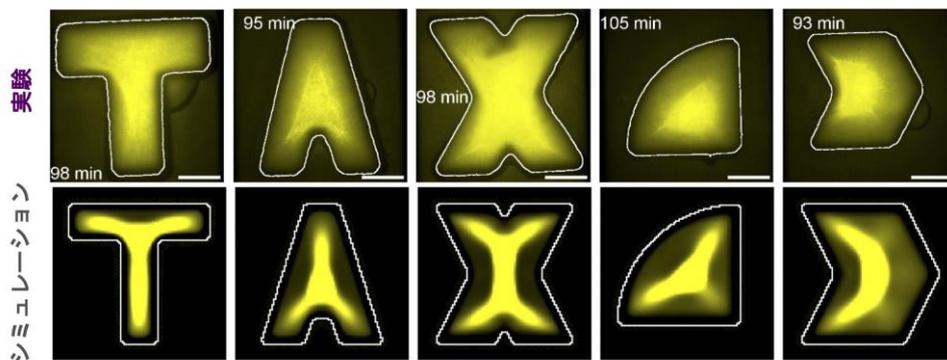


図3： T・A・Xの文字形状や扇形などの境界形状に形成されたアクトミオシンクラスター（上：実験，下：アクティブ流体モデルのシミュレーション）。

3. 波及効果、今後の予定

本研究の成果は、細胞内構造体の形状を制御する力学原理を基点として、生物物理学・化学工学・バイオエンジニアリング・ソフトロボティクスなど多様な分野に波及する可能性を持ちます。アクトミオシン細胞骨格をより単純な要素で再構成することで、“境界形状を読み取る”細胞骨格の高度な自己組織化に関する理解が得られました。空間の形状を設計するだけで、アクトミオシン細胞骨格がその空間に対して適した形態へと自律的に組織化するという性質は、分子モーターを利用した流動制御デバイス、生体材料や人工生体組織の形態制御などの応用に結びつくと期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業（23H04711, 23H01144, 24KJ1770, 24K21534, JSCCA20230002）：

代表者 前多裕介)、科学技術振興機構 創発的研究支援事業 FOREST (JPMJFR2239:代表者 前多裕介)の支援を受けて実施しました。

<用語解説>

●注1:アクチン細胞骨格

細胞骨格を構成する線維状タンパク質。重合と脱重合によって長さが変わる二重螺旋構造を持つフィラメントを形成する。

●注2:1:ミオシンモーター

アクチン細胞骨格に結合しATP(アデノシン三リン酸)を消費して収縮力を発生するタンパク質分子モーター。アクチン細胞骨格との複合体はアクトミオシンと呼ばれ、種々の架橋タンパク質や重合/脱重合タンパク質が関わることで、細胞の形態制御や細胞運動、細胞分裂などの多様な力学的変化を制御している。

●注3:マイクロウェル

光リソグラフィなどの微細加工技術を用いて作成した微小な容器。細胞と同程度のサイズを持ち、その内部にタンパク質などを封入することで、細胞サイズ空間で起こる生体分子の動態や構造形成を再構成することが可能である。本研究では紫外線硬化性樹脂NOA-81を用いて作成した。

●注4:アクティブ流体モデル

タンパク質分子モーターなど力を自発的に生成する因子を含む流体を物理的モデルで記述した理論。本研究では、粘性流体の運動方程式にミオシン分子モーターとアクチン細胞骨格の複合体による力生成の効果を取り入れたアクティブ流体モデルを構築した。

<論文タイトルと著者>

タイトル: Myosin-driven advection and actin reorganization control the geometry of confined actomyosin gel (ミオシン駆動流れとアクチン再編成がアクトミオシンの形態を制御する)

著者: Archit Negi, Ryota Sakamoto, Ryo Ienaga, Makito Miyazaki, Yusuke T. Maeda (ネギ アーチット, 坂本 遼太, 家永 竜, 宮崎 牧人, 前多 裕介)

掲載誌: Nano Letters

DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5c02558>