

トポロジカルな点が導く、細胞の集団運動

Topological defects guide collective motion of cells

竹内一将¹

Kazumasa A. Takeuchi

要約

細胞は、高密度で集まると、運動や形状の向きが揃うことがある。いわば指紋のように、細胞集団が織りなす向きのパターンが生じるのだが、その結果として、やはり指紋のように、馬蹄形の模様や三角州状の枝分かれなどが発生する。このような構造は、物理学ではトポロジカル欠陥と呼ばれる重要な概念だが、細胞集団においても、集団運動を引き起こし、遺伝子発現や形態形成にも関与する例が見つかるなど、近年

急速に研究が進んでいる。そこで本稿では、細胞集団を例にトポロジカル欠陥とは何かを解説し、近年の進展をいくつか概観する。

キーワード：トポロジカル欠陥、細胞集団運動、アクティブマター

はじめに：細胞集団に潜むトポロジカル欠陥

指紋を眺めてみよう (図 1A)。おおよそ同じ方向に筋が走っているが、ところどころ渦巻や馬蹄形 (図 1B)、三角州状の枝分

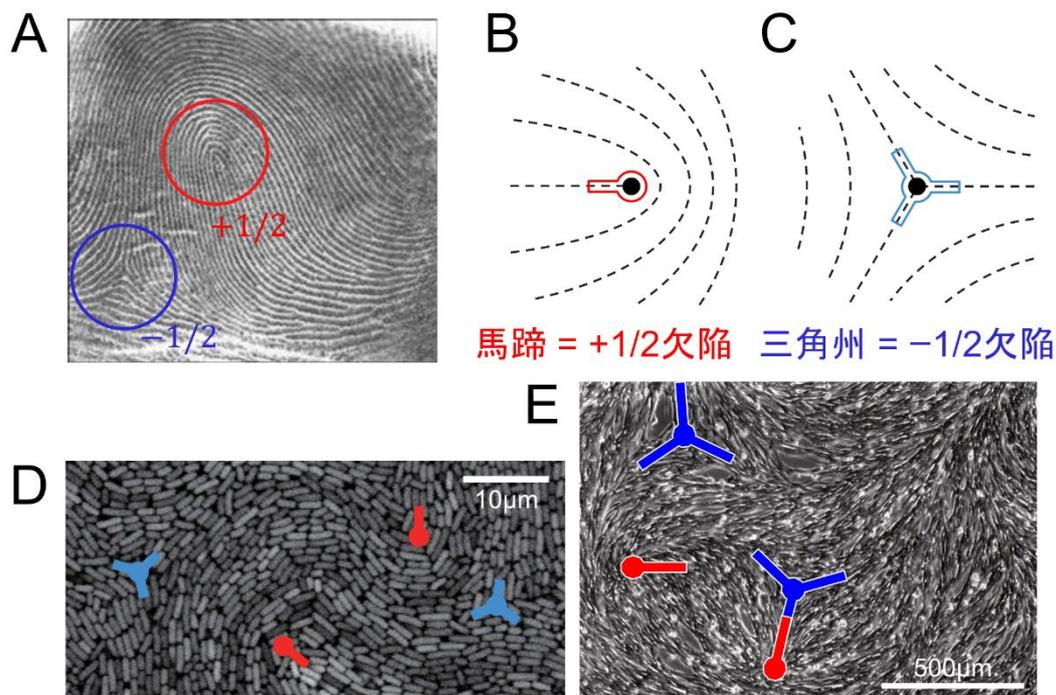


図 1：トポロジカル欠陥の例と分類。(A)指紋の例。(B,C) $+1/2$ 欠陥と $-1/2$ 欠陥。(D)大腸菌集団の例。(E)神経前駆細胞集団の例。(A)は Wikimedia Commons (パブリックドメイン)、(D)は文献(1)、(E)は文献(2)から編集のうえ転載 (OA 対象外)。E は Springer Nature の許諾取得。

¹ 東京大学大学院理学系研究科 kat@kaztake.org

かれ (図 1C) など、向きが揃わない場所がある。こうした点は、パターンから明確に位置を特定でき、指紋認証では重要な役割を果たす。では次に、細胞集団の写真を見てみよう。図 1D は大腸菌集団の写真⁽¹⁾、図 1E はマウス胎児由来の神経前駆細胞の集団の写真⁽²⁾だ。特に大腸菌では、桿菌特有の長細い細胞が向きを揃えて並びつつ、鍵穴記号で示した馬蹄形の構造や、三又記号で示した三角州形の構造も見られる。神経前駆細胞はもう少し目を凝らす必要があるが、画像解析をすれば同様に、馬蹄構造や三角州構造を検出できる。こうした構造は、物理学では「トポロジカル欠陥」と呼ばれる存在であるが、近年それが、細胞組織から細胞内骨格分子まで様々な対象で役割をもつことが報告され、注目されている⁽³⁾。そこで本稿では、細胞集団を主たる対象として、トポロジカル欠陥とは何か、それがどのような生命現象と関係するのかを手短かに紹介する。

1. トポロジカル欠陥とは何か

本稿で論ずるトポロジカル欠陥をもう少し正確に定義しよう。図 1 で見た馬蹄構造や三角州構造の特徴は、注目する点の周りで縞や細胞の向きが回転していることにある。図 2 は、縞が揃っている場合 (A)、馬蹄構造の場合 (B)、三角州構造の場合 (C) のそれぞれにおいて、中央の点の周

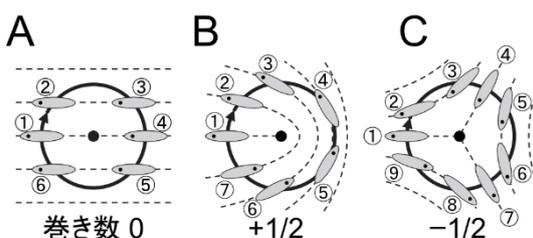


図 2: トポロジカル欠陥と巻き数。便宜上棒の一端に点を附したが、他端と区別される訳ではない。

りを①②③…の順に時計回りに一周したときに、縞の向きがどう変化するかを棒で表したものである。縞が揃っている場合 (A)、棒の向きは一定で、経路を一周しても棒の向きは変化しない。縞が乱れれば、経路上の棒の向きはふらつくだろう。それでも、始点と終点と同じ以上、一周したときの棒の向きは同じである。しかし、馬蹄構造と三角州構造は違う。馬蹄構造 (B) の周りを①②③…のように時計回りに移動すると、棒の向きも時計回りに回っていき、一周して①に戻った時点では棒の向きはぴったり半回転する (図 2 の棒に附した点の回転に注目しよう)。すなわち、回転数は $+1/2$ である。この回転数を「巻き数」という。三角州構造 (C) の場合も、時計回りに一周すると棒の向きは半回転するが、回転の向きは反時計回りで、先ほどと逆だ。これを巻き数 $-1/2$ と書く。以上のように、巻き数という量に注目すると、馬蹄構造や三角州構造は他の構造と明確に区別でき、検出できる。縞の向きが歪んでも、全体的に回転させても、巻き数の値は変わらない。このように、巻き数の値やそれによる分類は、縞の連続的变化に影響されないという特徴をもつ。これは数学分野でトポロジーと呼ばれ、ゆえに馬蹄構造 (B) や三角州構造 (C) はトポロジカル欠陥という。

以上の定義で明らかのように、トポロジカル欠陥を論ずる際は、図 2 に縞で表したような「向きの秩序」があることが重要だ。桿菌はともかく、哺乳類細胞の場合は丸みを帯びた形のものも多く、細胞に向きがあり互いに揃っていること自体が非自明だが、これらは構造テンソル法という画像解析手法により、顕微鏡画像から比較的容易に調べられる。その結果、上皮細胞、

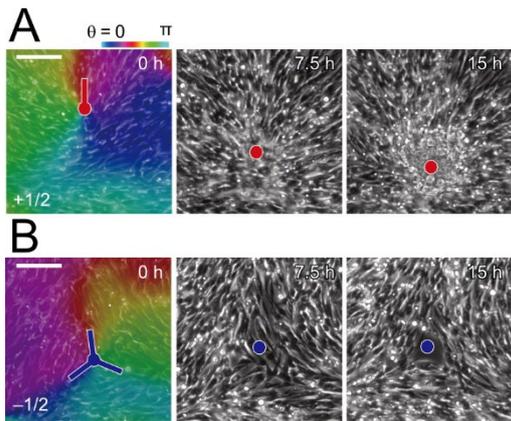


図 3: 神経前駆細胞集団における、+1/2欠陥(A)、-1/2欠陥(B)周辺の時間経過⁽²⁾。細胞は+1/2欠陥に集積し(A)、-1/2欠陥からは逃避する(B)。左の画像では、構造テンソル法により得られた細胞集団の向き θ がグラデーション表示されている。Springer Nature から許可を得て、文献(2)から編集のうえ転載 (OA 対象外)。

内皮細胞、線維芽細胞など、多種多様な細胞種で向きの秩序が認められ、トポロジカル欠陥が生じることが報告されている⁽³⁾。

2. 欠陥と細胞集積・逃避

細胞集団にトポロジカル欠陥が生じるとは、図 1D,E の例で見たとおりである。では、欠陥が生じると何が起こるだろうか。川口ら⁽²⁾は、マウス胎児由来の神経前駆細胞を高密度でディッシュ上に培養したところ、特定の箇所に細胞が集まってくることを発見した。そこで、画像解析によりトポロジカル欠陥を検出してみると、細胞が集まる点には、巻き数+1/2の欠陥がいた(図 3A)。欠陥は細胞が集まる前から生じていたので、細胞は+1/2欠陥に集まってきたことになる。また、巻き数-1/2の欠陥からは、細胞が逃避することも発見された(図 3B)。トポロジカル欠陥という数学的概念が、細胞の集団挙動を操っている

という事実は、大変興味深い。

以上の事実はどのように理解できるだろう。観察事実として、神経前駆細胞は長細い形状をしており、高密度で向きを揃えた状態では、その向きに沿って前後運動する⁽²⁾。これが図 1B のような+1/2欠陥の周囲で起こると、図 1B の左側では細胞は左右に運動するが、右側の細胞は上下に運動するため、左から来た細胞は+1/2欠陥の位置で右側の細胞にせき止められてしまう。+1/2欠陥への細胞集積は、以上のように直感的に理解できる。

実は、向きの秩序を有する粒子の集団は、物理学では液晶の理論で記述できる。ただし、細胞はただの粒子ではなく、伸長方向に力を出し運動する、いわば「アクティブな粒子」である。このような対象に液晶の物理学を拡張した「アクティブ液晶理論」は、細胞集団や細胞内骨格分子の集団の理解に非常に有効であることが近年相次いで報告され、急速に発展している^(3,4)。+1/2欠陥への細胞集積、-1/2欠陥からの細胞逃避も、伸長方向に運動しようとする力と、伸長方向に滑りやすい摩擦力を考慮することで、理論的に説明された⁽²⁾。この理論は、細胞固有の性質をほぼ全く使わないので、多種多様な細胞で同様の現象が起こる可能性がある。現に、粘液細菌の *Myxococcus xanthus* でも報告され、細菌コロニーの多層構造の形成過程との関連が議論されている⁽⁵⁾。

3. 運動しない細胞の場合

細胞には運動性のもも非運動性のももある。細菌の場合、水中では遊泳していても、表面に付着すると細胞状態を変え、運動せず成長してバイオフィーム形成に

至ることもある。アクティブ液晶理論では、通常は運動性の粒子が念頭に置かれる。では、非運動性の細胞集団の場合、トポロジカル欠陥は何らかの影響をもたらすのだろうか。

嶋屋と竹内⁽¹⁾は、非運動性の大腸菌をガラス基板上で培養してコロニー形成過程を観察し、コロニーの立体形状とトポロジカル欠陥の関係を調査した。その結果、コロニー最下層(図 1D)で欠陥が生じている箇所では、僅かではあるが、コロニーが局所的に隆起していることを発見した(図 4A に簡略化したイラストを示す)。そこで、最下層において、欠陥周囲の細胞の流れを観察したところ、はじめは+1/2欠陥に細胞が近寄り、-1/2欠陥からは遠ざかるという標準的な挙動が見られたが、ある程度時間が経過すると、-1/2欠陥にも細胞が近付き始めた。これは従来知見と異なる興味深い結果であるが、我々はこれが、以下で述べる「極性秩序」の効果であることを見出した。

液晶の物理学では通常、粒子は非極性な棒であって、頭と尻尾を区別しない。粒子自体に(矢印↑のように)頭と尻尾があっ

ても、↑の粒子と↓の粒子が十分混在していれば、↑と↓の区別には意味がなく、非極性の液晶理論が有効である。細胞集団を記述するアクティブ液晶理論も、この前提のもとに定式化されている。しかし、基板上で増殖する細胞集団は、密集した結果二次元平面から押し出され、基板に対して向きが傾いてしまう(図 4B)。すると、棒の傾き方によって頭と尻尾を区別できるようになり(例えば上側の端点を頭と呼べば良い)、極性のある向きの揃え方をようになる。すると、従来の液晶理論では生じなかった力「極性駆動力」が発生する。我々は、この極性秩序が大腸菌集団に実際に生じていることを確認した。その向きから極性駆動力を評価すると、-1/2欠陥の周りには内向きの力が発生し、細胞を近づける効果があることがわかった(図 4C,D)。これをアクティブ液晶理論に取り入れ、欠陥周囲の細胞の流れを説明することに成功した。

以上の機構は、現状、非運動性の大腸菌集団で観察されたのみであり、哺乳類細胞を含めた他の細胞種の場合は未知数だ。し

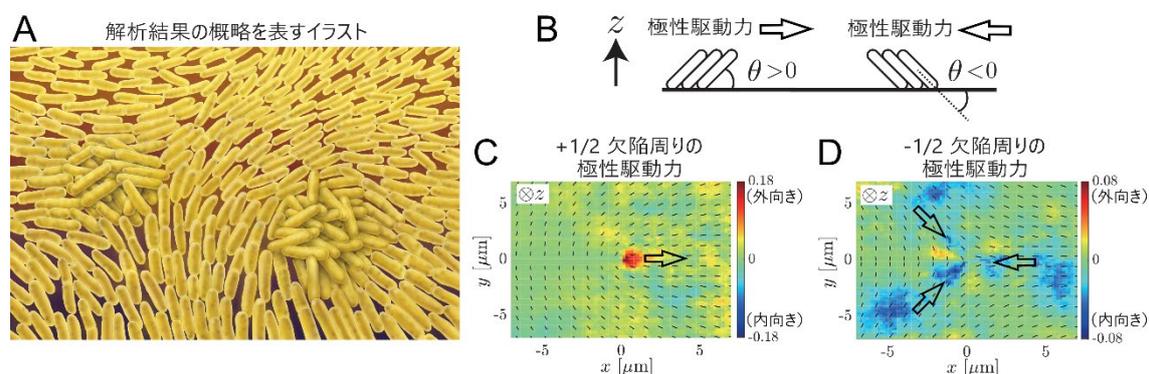


図 4: 非運動性大腸菌集団におけるコロニー立体形状とトポロジカル欠陥の関係⁽¹⁾。(A)解析結果の概略を表すイラスト(奈良島知行氏による)。実際に隆起を観察したのは多層コロニーだが、本イラストでは簡略化されている。(B)基板上的細胞の傾きに起因する極性秩序と極性駆動力。(C,D) $\pm 1/2$ 欠陥の周りに発生する極性駆動力。文献(1)から編集のうえ転載。

かしこのように、運動せずとも成長する「成長型アクティブ粒子」は、従来の運動型アクティブ粒子と同様に細胞集団の理解に貢献しうる概念として関心呼び始めたところであり、今後研究が進むだろう。

4. 欠陥と生命機能

前二節で紹介したように、トポロジカル欠陥は基板上の細胞を引き寄せたり逃避させたりする効果をもつ。細胞が集まれば、それが引き金となって遺伝子発現の状態が変わり、より高次の生命機能へと繋がっていくこともあるかもしれない。しかし、もっと直接的に、トポロジカル欠陥が細胞状態や生命機能を左右することはあるだろうか。

トポロジカル欠陥が細胞集積・逃避を引き起こしたのは、欠陥周りで細胞の伸長軸が回転すること(図2)によって、応力の特徴的な空間分布が発生したからである(1,2,5)。一般に、応力などの力学的刺激は細胞の遺伝子発現状態を変えることもあり、メカノトランスダクションと呼ばれる(6)。では、欠陥が直接メカノトランスダクションを引き起こすことはあるだろうか。Sawら(7)は、上皮細胞(MDCK, MCF10A, HaCaT)組織において、組織からの細胞の押し出しやそれに伴う細胞死が、+1/2欠陥のあるところで頻繁に発生することを発見した。そして、メカノトランスダクションの主要分子の1つであるYAP(Yes-Associated Protein)(6)が欠陥由来の応力で不活化され、それが細胞死や押し出しを引き起こすことを示した。

欠陥と生命機能の関係が *in vivo* で観察された例もある。刺胞動物のヒドラは再生能力があり、切除された組織片は変形して

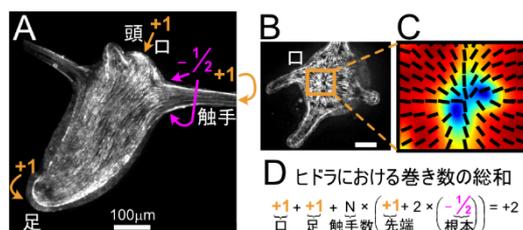


図5: ヒドラ形態形成とトポロジカル欠陥(8)。(A) ヒドラ外胚葉のアクチン繊維。(B,C)口周囲の顕微鏡画像(B)とアクチン繊維の配向(C)。(D)巻き数の総和を表す式。Springer Nature から許可を得て、文献(8)から編集のうえ転載(OA対象外)。

楕円体になった後に、足や頭、触手などを生やして、成体のヒドラへ形態形成する。Maroudas-Sacksら(8)は、この器官形成の位置決めを担うのがトポロジカル欠陥であることを報告した(図5)。外胚葉のアクチン繊維を可視化すると、ヒドラが楕円体の時点で既にトポロジカル欠陥が形成されている。はじめは+1/2欠陥が多いが、それらは合体して+1欠陥となったり、-1/2欠陥と対消滅したりして、最終的に2つの+1欠陥が残される。驚くべきことに、一方の+1からは口を伴う頭が、もう一方の+1からは足が、後から形成される。また、触手が生える際は、先端に+1欠陥が、根元には2つの-1/2欠陥が形成される。ところで、数学的事実として、球面上に生じるトポロジカル欠陥の巻き数の総和は+2でなければならないことが知られている。ヒドラの形態形成と巻き数の関係はまさにこれを満たしている(図5D)。逆に言えば、頭や足が過剰に生えるような事態は数学的に禁止されているということだ。トポロジカル欠陥に関する数学が、生物の器官数の制御に役立てられているとした

ら、非常に興味深いことである。

むすびに

本稿では、細胞集団に生じるトポロジカル欠陥が、細胞の集団運動や生命機能に関与するという最近の展開を紹介した。トポロジカル欠陥は、物理学では液晶をはじめ、諸分野で現れる重要な概念である。それが生命現象でも担う役割があるということは、液晶や欠陥に関して培われてきた物理学の知見が生命現象の理解に有用ということであり、それを活用した細胞制御も始まっている(例えば⁹⁾)。デバイス開発や、生命の設計原理の理解に貢献する未来は来るだろうか。今まさに進んでいる、トポロジカルな点が導く生命科学と物理学の融合に、多くの方々が接し、参入する、その契機に本稿がなれば望外の喜びである。

文献

- (1) T. Shimaya and K. A. Takeuchi, Tilt-induced polar order and topological defects in growing bacterial populations. *PNAS Nexus*, **1**, pgac269 (2022). DOI: 10.1093/pnasnexus/pgac269
- (2) K. Kawaguchi, R. Kageyama, and M. Sano, Topological defects control collective dynamics in neural progenitor cell cultures. *Nature*, **545**, 327–331 (2017). DOI: 10.1038/nature22321
- (3) A. Doostmohammadi and B. Ladoux, Physics of liquid crystals in cell biology. *Trends Cell Biol.*, **32**, 140–150 (2022). DOI: 10.1016/j.tcb.2021.09.012
- (4) A. Doostmohammadi, J. Ignés-Mullol, J. M. Yeomans, and F. Sagués, Active nematics. *Nat. Commun.*, **9**, 3246 (2018).

DOI: 10.1038/s41467-018-05666-8

- (5) K. Copenhagen, R. Alert, N. S. Wingreen, and J. W. Shaevitz, Topological defects promote layer formation in myxococcus xanthus colonies. *Nat. Phys.*, **17**, 211–215 (2021).

DOI: 10.1038/s41567-020-01056-4

- (6) F. Martino, A. R. Perestrelo, V. Vinarský, S. Pagliari, and G. Forte, Cellular mechanotransduction: From tension to function. *Front. Physiol.*, **9**, 824 (2018).

DOI: 10.3389/fphys.2018.00824

- (7) T. B. Saw *et al.*, Topological defects in epithelia govern cell death and extrusion. *Nature*, **544**, 212–216 (2017).

DOI: 10.1038/nature21718

- (8) Y. Maroudas-Sacks *et al.*, Topological defects in the nematic order of actin fibres as organization centres of hydra morphogenesis. *Nat. Phys.*, **17**, 251–259 (2021).

DOI: 10.1038/s41567-020-01083-1

- (9) T. Turiv *et al.*, Topology control of human fibroblast cells monolayer by liquid crystal elastomer. *Sci. Adv.*, **6**, eaaz6485 (2020).

DOI: 10.1126/sciadv.aaz6485

謝辞

本稿で紹介した研究⁽¹⁾は、新学術領域研究「情報物理学でひもとく生命の秩序と設計原理」(19H05800)、JST さきがけ「トポロジカル材料科学と革新的機能創出」領域(JPMJPR18L6)等の支援を受け実現しました。本研究の共同研究者である嶋屋拓朗博士、本研究誕生の契機を作って下さった岡田康志教授、本稿に協力下さった川口喬吾博士、竹内潤子博士に感謝申し上げます。