

力学で挑む気管軟骨の“形”作りメカニズムの解明

古川可奈*

Elucidating the Mechanism of Tracheal Cartilage Formation by Mechanics

Kana FURUKAWA*

When we breathe, the inhaled air passes through a long, thick tube called the trachea. Since the trachea is the only passageway that carries air to the lungs, the luminal structure of the trachea is directly related to the maintenance of breathing and is essential for life. The shape of the trachea is determined during development. Therefore, it is important to elucidate the mechanism of tracheal development. In this study, I focus on the collective movement of cells during tracheal formation. Using simulations that treat cell populations as a continuum field, I aim to elucidate the mechanism of tracheal cartilage tissue formation, which maintains the luminal structure of the trachea.

1. 背景と目的

我々は、呼吸をして生きている。どんな動きをしても呼吸を維持し続けることができるのは、気管が特殊な組織構造を持つためである。気管は主に軟骨・靭帯・平滑筋・上皮細胞で構成されており、軟骨と靭帯で構成された特異的なパターン構造を持つ。特に、軟骨が馬蹄型を取ることが、気管の管構造維持に必須である。しかし、この軟骨の特殊なパターンと形状を生み出すメカニズムは不明である。申請者はこれまでに、発生期における気管形成メカニズムの一端を明らかにし、更に気管間充織細胞の自己組織化誘導法を確立した。本研究では、間充織細胞が細胞集団を形成するタイミングに着目し、発生期のマウス気管組織の気管軟骨細胞の配向性データを基に“力学”に着目した解析を行い、気管軟骨の“パターン”と“形”が作られるメカニズムの解明に挑んだ。

2. 方法・結果

マウス胎児気管を用いた申請者の予備実験により Sox9 発現細胞の核の形を観察したところ、核の形が発生ステージによって異なっていた。E12.5 では上皮細胞側に局在する細胞の核は気管の長軸方向に沿った楕円形であるのに対し、E14.5 では気管軟骨エリアの中心部に局在する細胞の核は円形で外周に局在する細胞は全て楕円形の核を持つことがわかった (図1)。このことから、間充織細胞の配向性の制御が気管軟骨の“形”を作ると仮説を立てた。

近年、組織形成メカニズムの解明に力学シミュレーションが多く用いられている。組織形成研究において最も有名な数値モデルは、三次元バーテックスモデルである。しかし、バーテックスモデルで扱える細胞は、十分な体積があり、隣接細胞と細胞間接着を必ず形成しているという条件を満たした細胞であり、これに当てはまるのは上皮細胞（上皮様細胞も含む）だけである。本研究で扱う間充織細胞は非常に扁平な形状で、細胞間接着が上皮細胞と比較的弱いため、バーテックスモデルでは解析できない。そこで、ここ数年の間に注目され始めた新たな手法であるアクティブマター物理学のアクティブネマティックの考えを用いた解析を行った。次元平面の任意の点に棒状の分子が存在するものだと考え平面上の棒状分子を観察すると、図2のような形状を観察することができる。図2bの黒点の部分は、棒状分子の「向き」を定義することができない点であり、特異点、すなわちトポロジカル欠陥となっている。何らかの影響により配向性の乱れが生じると、トポロジカル欠陥が生じる。間充織細胞を棒分子と見立て配向場を考えた時、E12.5の間充織細胞は図2aに非常に似ており、E14.5の間充織

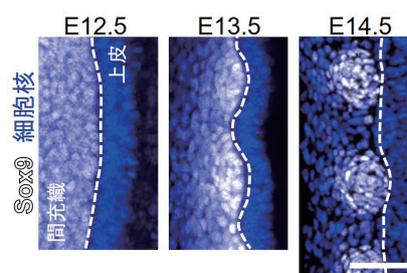


図1 E12.5からE14.5までのマウス胚気管組織の形態変化。

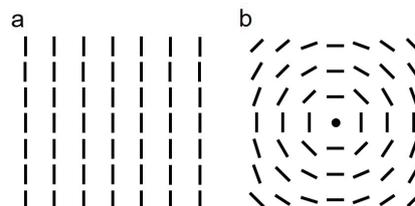


図2 変異場とトポロジカル欠陥。

2025年3月29日 受理

* 豊田理研スカラー

大阪大学エマージングサイエンスデザインR³センター

細胞は図2bに非常に似ている(図1, 図2)。これらのことから以下の仮説を立てた。①E13.5で上皮細胞層の凹凸による圧力が間充織細胞にかかる。②上皮細胞層からの圧力がきっかけで間充織細胞の配向性に変化が起きる。③トポロジカル欠陥を生じさせる細胞の動きが起きた結果、気管軟骨が形成する。気管組織から得られたデータを基に、シミュレーションにて仮説を検証した。先行研究において、間葉系幹細胞(MSC)が軟骨細胞へ分化する際に図2bに近い配向場を取ることが報告されており、申請者の仮説を裏付けていた(図3, (1))。シミュレーションに用いる気管組織情報は申請者が実験にて取得し、シミュレーションはコペンハーゲン大学Doostmohammadi研究室との共同研究で行った。

E13.5の気管組織と類似する波形をもつ領域で配向場を計算した結果、気管内の間充織細胞層において観察された配向場と同様の配向場を力学シミュレーションによって再現できた(図4b)。しかし、この配向場におけるトポロジカル欠陥は時間とともに移動・消滅してしまうことがわかった。この結果から、間充織細胞が互いに力を与え合い配向性制御がなされることで、トポロジカル欠陥を有する細胞凝集が生じること、すなわち気管軟骨組織の形が細胞の配向性制御機構で規定される可能性が示唆された。今後は、定常的な配向場の形成に必要な条件を実験にて見出し、シミュレーションに入れることで解析を進めていく。

3. 受賞歴

2024年度 バイオフロンティア若手講演優秀賞

REFERENCE

- 1) E. Makhija, *et al.*, Topological defects govern mesenchymal condensations, offering a morphology-based tool to predict cartilage differentiation. *bioRxiv*, 2022.

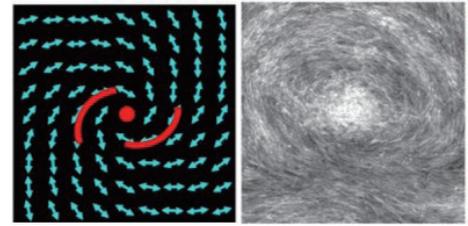


図3 MSCが軟骨細胞へ分化する時の配向の様子。

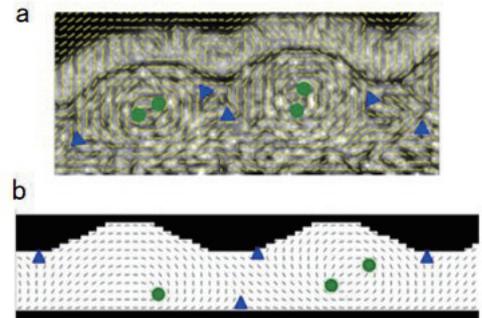


図4 力学シミュレーションによる配向場解析。