


細胞外情報を統御するマルチモーダルECM（マルチモダルECM）

	領域代表者	理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー 藤原 裕展（ふじわら ひろのぶ）	研究者番号:20615744
	研究領域情報	領域番号：23A302 キーワード：細胞外マトリックス、多細胞システム、マルチモーダル情報伝達、高分子ゲル	研究期間：2023年度～2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

多細胞生物の複雑で秩序ある構造や機能は、細胞と細胞外マトリックス(Extracellular matrix: ECM)との相互作用によって形成される(図1)。ECMは、コラーゲンを代表とする様々なECMタンパク質から構成され、細胞外にゲル状の超分子複合体を形成する。しかしながら、これまでの生命科学は主に細胞の解析に焦点を当てており、ECMは単なる「静的な足場」と捉えられ、その重要性が軽視されてきた。ところが近年、ECMの計測・操作技術が進歩したことにより、ECMは従来考えられていたよりも遥かに動的(ダイナミック)な構造物で、さらに多様な生化学的(構成分子、接着シグナル、液性因子など)、物理的(接着、粘弾性、ジオメトリなど)な情報「マルチモーダルな時空間情報」を細胞に与えることで、多細胞システムの自己組織化や器官の形づくりといった複雑で動的な生命現象を支えていることが少しずつ明らかになってきた。ただし、ECMの「ダイナミクス」と「マルチモーダル情報伝達」の実態やメカニズム、そして生理的意義の大部分ははまだ解明されていない。

そこで本領域では、これまで別の分野として発展してきた実験生物学、ゲルを扱う高分子材料工学、数理・データ科学の研究者を集結し、学際的かつ包括的なアプローチにより、ECMの「ダイナミクス」と「マルチモーダル情報伝達」の実態を理解し、操作する。そして、多細胞システムという「細胞とECMとが一体となって機能するシステム」におけるECMの動的な作用原理を解明することで、ECMを十分考慮せず細胞中心で構築されてきた生物学の体系を大きく変革する。

「ECMによる細胞外情報の統御機構」の解明

自己組織化、形態形成、病気の発症など



ECM: 単なる静的な足場

- ECM三重苦
- 見えない
- 作れない
- 摸れない

図1 本研究領域で目指す「ECMによる細胞外情報の統御機構」の解明

●研究戦略

これまでECMの「ダイナミクス」と「マルチモーダル情報」に十分アプローチできなかった主な理由は、ECMダイナミクスの可視化と、ECMに内包される様々な生化学的・物理的パラメータを切り分けた解析が困難であったことである。

そのため、本研究領域では、「ECM-多細胞ダイナミックユニットの作動原理(研究項目A01)」の研究と、「デザイナーマトリックスによる細胞外情報の操作(研究項目A02)」の研究を強力に推進する。さらに、ECMと多細胞集団との相互作用の基本原則を抽出するため、「ECM-多細胞の数理・データサイエンス(研究項目A03)」による解析を行う。これら3つの研究項目を横断する異分野融合研究を展開することで、ECMによる多細胞システム制御原理の解明を目指す(図2)。

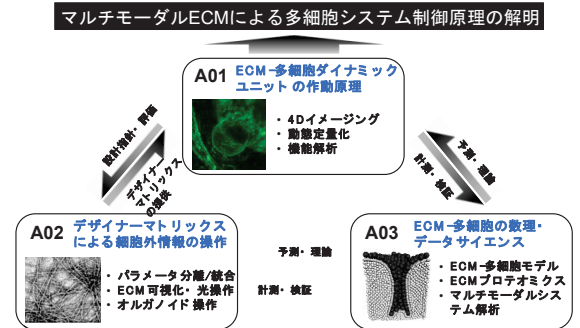


図2 研究戦略と研究項目間の有機的連携の概念図

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

1) ECMと多細胞からなるダイナミックユニットの作動原理の解明

ECMと多細胞からなる「ダイナミックユニット」の作動原理と、それが自律的な器官発生、自己組織化、組織リモデリング、がんなどを制御するメカニズムを解明する。具体的には、組織や細胞集団内のECMと細胞の動態をライブイメージングなどで可視化し、器官発生や組織リモデリングにおけるECMと細胞の動態の時空間変化とその因果関係を明らかにする。

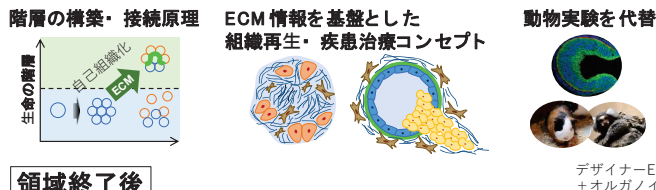
2) デザイナーマトリックスによる細胞外情報の操作

ECMの各生化学的・物理的パラメータの可視化や制御が可能なデザイナーマトリックス(再構成ECM、人工ECM、合成高分子ハイドロゲルなど)を作製し、オルガノイドなどの多細胞システムを時空間的に制御する新たな方法論を確立する。さらに、ECMと細胞との力学的カップリングにより生じる組織の非線形粘弾性変化や、自己組織化細胞挙動を生み出すECMの構造特性を明らかにする。

3) ECM-多細胞の数理・データサイエンスの創出

ECM-多細胞の力学-生化学相互作用の統合的な解析が可能な3D数理モデルを開発する。開発した技術を経済的な生命現象に適用し、各種パラメータの多細胞動態への寄与を明らかにすることで、ECMのマルチモーダル情報が細胞集団を制御する機構を解明する。データ・数理サイエンスの細胞外への拡張により、細胞内情報と細胞外情報との接続が可能になり、真の多細胞システムモデリングやデータサイエンスに道をひらく。

長期展望



領域終了後

- ECMが統御する自己組織化メカニズムの解明
- デザイナーマトリックスによるオルガノイドの制御された培養と操作
- ECM方程式を搭載したECM-多細胞シミュレーター など

図3 期待される成果と展望