

2023 年度年次報告書

複雑な流動・輸送現象の解明・予測・制御に向けた新しい流体科学

2022 年度採択研究代表者

船本 健一

東北大学 流体科学研究所

准教授

間質環境の再現と制御による細胞動態の操作技術の創成

研究成果の概要

間質機能チップによる環境因子(酸素濃度・pH・間質流)の制御性能の検証実験を引き続き行い、実験系を確立した。前年度までに詳細な検討を行った酸素濃度の制御結果を踏まえ、pHの制御性能を細胞培養液に添加したウラニンの蛍光強度に基づいて評価した。ガス流路に供給する混合ガスとのガス交換により、細胞培養液中の二酸化炭素濃度を制御し、炭酸水素ナトリウムの化学平衡を移動させてpHを制御できることを実証した。間質流については、様々なハイドロゲルを用いたり、流路の出入口間に与える細胞培養液の水頭差を変えたりして実験を繰り返し、定常的な間質流を発生させる方法について検討を重ねた。細胞実験では、細胞性粘菌が示した、低酸素環境下の酸素濃度勾配に応じて酸素がより豊富な領域に遊走する走気性について、有力な仮説の一つであった「酸素環境に応じて生成される酸化ストレス勾配が細胞遊走を誘導する」という考えを立証する研究を実施した。酸素濃度勾配下の細胞性粘菌を追跡して遊走速度を計測する実験を、酸化ストレスを調節する試薬やミトコンドリアの機能を阻害する試薬を細胞培養液に添加した条件下や、自然界で見られる野生型の細胞性粘菌(標準株)の他に、酸化ストレス調節因子として知られるフラボヘモグロビン遺伝子を欠損した細胞株を対象にして行った。その結果、酸化ストレスは低酸素状態では細胞毒性として強く作用する一方、走気性の誘導には関与せず、走気性はミトコンドリアの働きにも非依存的であることがわかり、全く未知の酸素応答機構の存在が示唆された。さらに、細胞性粘菌の走気性について平均場の反応拡散モデルを構築した。細胞密度に関する式には細胞の増殖率を加味する項を付与し、酸素濃度に関する式には細胞による酸素消費量と走気性を表す項を付与し、各パラメータの値を実験データに基づいて決定した。本数理モデルは実験データを良好に再現することができた。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Tomita, M., Hirose, S., Funamoto, K., Analysis of the migration of neutrophil-like cells under a pH gradient using a microfluidic device, *Proceedings of 2023 IEEE 16th International Conference on Nano/Molecular Medicine & Engineering (NANOMED)*, 179-182, (2023).
- 2) Hirose, S., Hesnard, J., Ghazi, N., Roussel, D., Voituren, Y., Cochet-Escartin, O., Rieu, J.-P., Anjard, C., Funamoto, K., The aerotaxis of *Dictyostelium discoideum* is independent of mitochondria, nitric oxide and oxidative stress, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **11**, 1134011, (2023).
- 3) Sone, K., Sakamaki, Y., Hirose, S., Inagaki, M., Tachikawa, M., Yoshino, D., Funamoto, K., Hypoxia suppresses glucose-induced increases in collective cell migration in vascular endothelial cell monolayers, *Scientific Reports*, **14**, 5164, (2024).