

「音」に対する細胞応答の解明

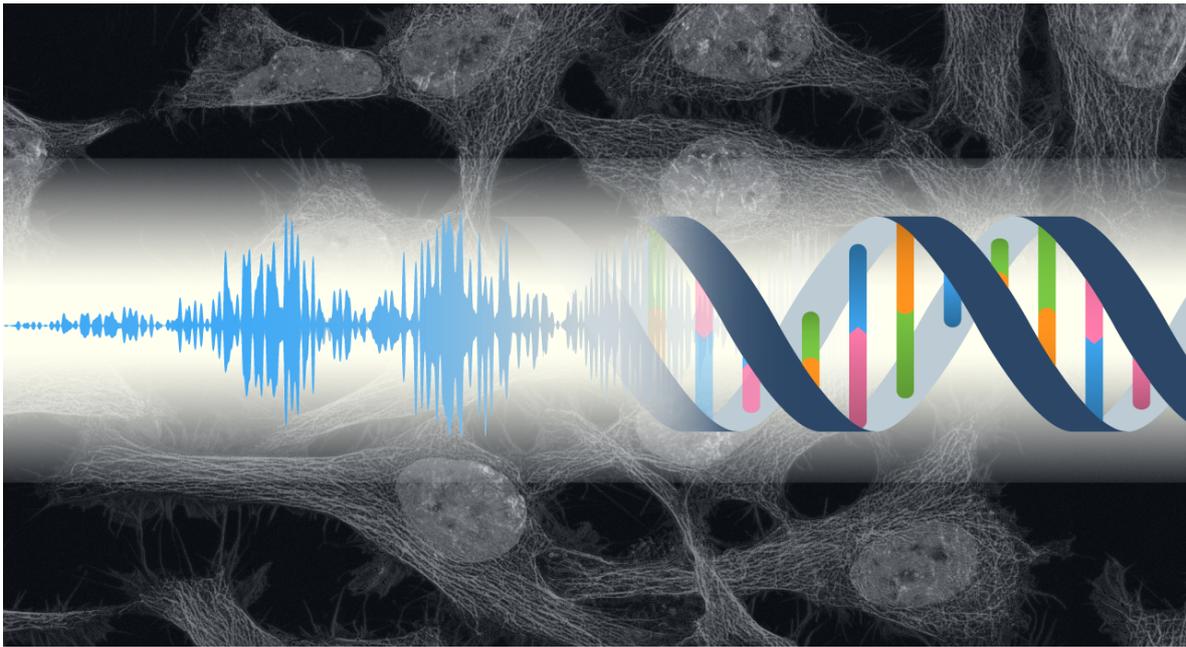
—生命と可聴域音波の関係性を問い直す成果—

概要

京都大学大学院生命科学研究科の桑田昌宏助教、吉村成弘准教授らの研究グループは、可聴域の音波刺激に対する細胞応答を解明しました。

音波は我々動物個体にとっては五感の一つとして重要な環境情報ですが、細胞に対する作用については、科学的追究が進んでいませんでした。そこで本研究グループは、培養細胞に直接音波刺激を伝達する実験系を構築し、様々な細胞種や音波パターンに対する応答を探索したところ、細胞接着部を起点としたシグナル伝達のはたらきで細胞接着が活性化するとともに約 190 の音波応答性遺伝子が応答することや、脂質代謝が活性化することを明らかにしました。また、特に顕著な音波応答性を示した脂肪細胞系に着目し、脂肪細胞の分化が音波刺激により効果的に抑制されることを示しました。これらの成果は、細胞が可聴域音波に応答することをそのメカニズムとともに証明したものであり、生命に対する可聴域音波の生理的意義を問い直すものであるとともに、音波を用いた細胞操作や組織制御という新たなバイオテクノロジーの可能性を拓くものです。

本研究成果は、2025年4月16日に国際学術誌「*Communications Biology*」にオンライン掲載されました。



可聴域音波と細胞の根源的関係性を示すイメージ図

1. 背景

生命は環境からさまざまな情報を得ることで適時適切にその活動を調整しています。そのために、我々動物個体はもちろんですが、細胞にもさまざまな環境情報を受容して応答する仕組みが備わっており、環境に応じて自律的にその運命を決定しています。環境に広く存在する物理エネルギーの一つに、音波があります。音波は粗密圧力振動が媒質中を伝わる物理現象で、動物個体にとっては五感の一角をなす重要な環境情報ですが、細胞がそれ自体で音波を受容し応答する仕組みを持っているかどうかは、一部の超音波などの知見を除き、科学的追究が進んでいませんでした。一方で、近年のメカノバイオロジー^(注1)や体導音^(注2)の知見から、生体内における音波圧力は細胞応答を引き起こすのに十分なレベルであることが予想されました。そこで本研究グループは、可聴域音波^(注3)が細胞レベルでもたらず作用に着目して研究を進めました。

2. 研究手法・成果

培養細胞に効果的に音波を伝播するため、培地に振動板を浸けて直接音波を発生する実験系を構築しました。これを用いて、マウス由来筋芽細胞 C2C12 に対し、440Hz・14kHz・ホワイトノイズ^(注4)の三種類の音波を100Paの強度で照射し、2時間と24時間後の遺伝子応答をRNAシーケンシングにより解析したところ、2時間で42種類、24時間で145種類の遺伝子が有意にその活性を変化させたことが分かりました。この中には細胞運動や細胞接着に関与する遺伝子が多く含まれていたことから、細胞接着に注目して研究を進めたところ、実際に音波刺激は細胞接着を活性化し、細胞接着キナーゼのシグナル伝達系を通して初期遺伝子応答を起こすことが分かりました。初期応答遺伝子の中にはプロスタグランジン合成酵素 *Ptgs2* が含まれ、この活性化によりプロスタグランジン E2 の合成が活性化し、EP4 受容体を介して更なる遺伝子応答へとつながる機構が明らかになりました。いろいろな細胞種を比較すると、脂肪細胞・筋芽細胞・骨芽細胞などが特に顕著な音波応答性を示し、中でも脂肪細胞の分化は継続的・断続的な音波刺激により有意に抑制されました。

これらのことから、可聴域音波が細胞レベルにおいて遺伝子・代謝・形態制御・細胞分化に与える影響が明らかになりました。

3. 波及効果、今後の予定

これらの成果は、細胞が可聴域音波に応答することをそのメカニズムとともに証明したものであり、生命に対する可聴域音波の生理的意義を問い直し、生命と音の根源的関係を解き明かすことにつながるものと考えられます。また、音波を刺激源として用いた細胞操作や組織制御という新たなバイオテクノロジーの可能性を拓くものであり、将来の研究展開が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は以下の支援により実施されました。

- ・京都大学 融合チーム研究プログラム「SPIRITS」 「音による細胞内遺伝子制御機構の解明」
- ・京都大学 創立 125 年記念ファンド「くすのき・125」 「音」を利用した次世代バイオテクノロジーへの挑戦
- ・京都大学 世界視力を備えた次世代トップ研究者育成プログラム「L-INSIGHT」
- ・JST さきがけ「音波で実現する革新的な細胞操作への挑戦 (JPMJPR2406)」
- ・JSPS 科学研究費補助金「挑戦的研究 (萌芽)」 (代表者：桑田) 「音波振動を用いた遺伝子操作技術「ソノジェネティクス」の創出 (JP17K19394)」、 「ソノジェネティクスの実用化に向けた生命科学・音響科学融合アプ

ローチ (JP20K21389)」

・公益財団法人 村田学術振興・教育財団「細胞レベル音波応答を可視化する音波照射顕微鏡 AIM の開発 (H31-028)」

・公益財団法人 三菱財団「音波照射顕微鏡 AIM の構築と細胞レベル音波応答機構の解明 (201911006)」

<用語解説>

注¹メカノバイオロジー：接触刺激や圧力や基質弾性力などの物理刺激に対する細胞応答の研究分野

注²体導音：体内の音環境、外部由来の音や接触振動に加えて心音や声音などさまざまな音波が伝播し形成される

注³可聴域音波：ヒトが聴覚系で受容できる約 20~20,000 ヘルツの周波数帯の音波

注⁴ホワイトノイズ：一様の周波数構成をもつ白色雑音

<研究者のコメント>

「我々の周りは常に多彩な音で溢れています。音のバリエーションは無限で、非接触でありながら多くの情報を一瞬で伝達することもできます。細胞が音を受容し応答することが明らかになった今、『細胞はなぜ音を受容するのか』『音は我々の身体の細胞の状態とどう関係しているか』『音で細胞や組織の活動を制御できるか』といった新たな疑問の解決と目標の実現に向け、楽しみながら研究を進めていきたいと考えています。」(桑田昌宏)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Acoustic modulation of mechanosensitive genes and adipocyte differentiation

(可聴域音波を用いた機械刺激応答遺伝子の制御と脂肪細胞分化の調節)

著者：桑田昌宏、大谷真、豊田政弘、吉村成弘

掲載誌：*Communications Biology* DOI：10.1038/s42003-025-07969-1