

走化性細胞集団の集合分散転移

巖佐正智, 石渡龍輔

名古屋大学大学院 情報科学研究科 複雑系科学専攻

Abstract

細胞性粘菌の一種キイロタマホコリカビ (*Dictyostelium Discoideum*) の細胞集団は, 環境に応じてその形態を変化させる. すなわち, 餌が豊富であれば各細胞は単独で生活しているが, 飢餓状態では, 周期的に誘引物質を放出し, 集合する. 本稿では, 細胞の移動を記述するモデルを提示し, 細胞集団の集合分散転移の起こる機構を理解する. 結果として, 細胞の誘引物質の放出周期, および細胞が誘引物質による刺激を受けてから移動度および極性形成までに要する時間が, 誘引物質を介した細胞間の有効的な相互作用を定めていることが解る.

Transition between Aggregation and Dispersion of Chemotactic Cells

Masatomo Iwasa, Ryosuke Ishiwata

Department of Complex Systems Science, Graduate School of Information Science, Nagoya University

Abstract

Populations of social amoebae, *Dictyostelium Discoideum*, exhibits two kinds of states depending on the environment. In nutrient environment, vegetative cells are in dispersed state, which means they live as unicellular amoebae. On the other hand, when starved, cells start to emit the chemoattractant, communicate with each other, and, as a consequence, aggregate into a point. A simple model describing the migration of a single cell is presented in this article in order to find out the factor essential for the dispersed state and the start of the aggregation.

1 研究の背景および目的

粒子集団が粒子間相互作用により自発的に巨視的な秩序構造を形成する例は数多く知られている. それをもたらす相互作用は, 粒子に直接的に作用するものも多い一方で, 流体を介した相互作用, 電磁波を介した相互作用など, 場を介した間接的な相互作用に因るものも多い.

細胞性粘菌は場を介して相互作用し, 自己組織化する例として知られている. その一種であるキイロタマホコリカビ (*Dictyostelium Discoideum*) は, 走化性を示す真核生物細胞のモデル生物として, 細胞個体の運動, シグナル伝達経路や細胞内ダイナミクスが特に詳しく調べられている. キイロタマホコリ

カビの細胞の挙動については次のようなことが解っている. 1) 各細胞は走化性を有する. すなわち, 各細胞は誘引物質 (環状アデノシンリン酸 (cAMP)) の濃度の濃い方に仮足を伸ばし移動する. 2) 餌が豊富にある環境下では, 各細胞は単独で生活し成長する (増殖段階). 3) 増殖段階では, 各細胞は cAMP をランダムな時間間隔でパルス的に放出する. 4) 飢餓状態に置かれると, 各細胞は cAMP の周期的な放出を始める (発生段階). 5) 発生段階の数十万個程度の細胞の cAMP 放出は同期し, その領域において cAMP 濃度のらせん波または同心円波が形成される. 6) 各細胞はらせん波または同心円波の中心に向かって移動し, 結果として集合し多細胞で構成され

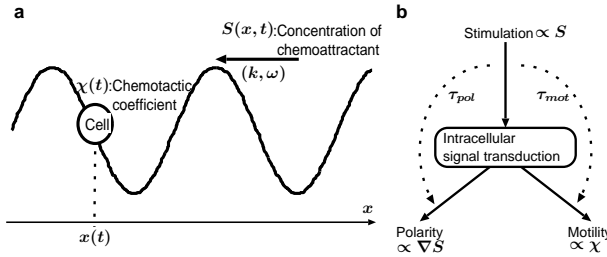


図 1: (a) モデルで記述する状況の模式図．(b) モデルで仮定された挙動の模式図．

る集合体を形成する．7) 集合体は茎や胞子らに分化し，胞子を撒いて次世代の細胞集団が生活を始める．このような生活サイクルによって，キイロタマホコリカビは生活している [1]．本稿では，特に増殖段階における細胞の分散形態と，発生段階で開始する集合過程に注目する．細胞の移動モデルを考え，解析し，これらの現象の発現に本質的な要因を見出すことを目的とする．

2 モデル

一つの細胞が一次元空間において次のような誘引物質濃度の進行波の下に置かれているとする．

$$S(x, t) = S_{ave} + S_{osc} \sin(kx + \omega t), \quad (1)$$

S_{ave} , S_{osc} は $S_{osc} \leq S_{ave}$ を満たす定数とし， k , ω はそれぞれ進行波の波数，角振動数である (図 1)．細胞集団において実際に観測される波形は，ピークがより鋭い波形であることが知られているが [2]，後に見るように，周期的かつ単峰である限りは定性的には同様の結論が導かれる．

本稿で提示するモデルは以下のものである．細胞の運動は以下の微分方程式で記述されるとする：

$$\frac{d}{dt}x(t) = \chi(t)\nabla S(x(t - \tau_{pol}), t - \tau_{pol}), \quad (2)$$

$$\chi(t) := \chi_{ave} + \chi_{osc} \sin[kx(t - \tau_{mot}) + \omega(t - \tau_{mot})] \quad (3)$$

$x(t)$ は時刻 t における細胞の位置を表す． χ_{ave} , χ_{osc} , τ_{mot} , τ_{pol} は $\chi_{osc} \leq \chi_{ave}$ を満たす定数とする．

このモデルは次のように構成される．まず，これまでに提案されてきた走化性細胞のモデルに習い [3]，移動速度は誘引物質の濃度勾配に比例するとする．比例定数 χ は走化性係数と呼ばれる．誘引物質の刺激に対して，細胞は極性形成と移動度の変化の

2 種類の応答を示すことが知られている．極性形成 (polarization) とは，濃度勾配に応じて細胞膜上で特定のタンパク質の局在が生じ，結果として濃度勾配の高い方に仮足が伸びるという応答である [4]．このことから極性形成の応答はモデルにおいて ∇S が担うと仮定する．移動度 (motility) とは，細胞の動きやすさのことであり，その程度は (たとえ濃度勾配が無くとも) 誘引物質の濃度の増減に伴い，同様の増減を示すことが判っている [5]．よって，移動度の変化はモデルにおいて χ の変化が担うと仮定し， χ も進行波と同じ振動数の周期的な変化をすると仮定する．さらに，刺激を受けてから応答に至るまでには，細胞内でシグナル伝達経路における一連の化学反応過程を経ており，一般に刺激と応答の間には時間差が生じるであろう．その時間遅れを，極性形成の応答に対しては τ_{pol} ，移動度の変化の応答に対しては τ_{mot} として導入した．その結果構成されるモデル方程式が式 (2) と式 (3) となる． χ を正確に記述する周期関数は未知であるが，主要な結論はその関数形の詳細には非依存であることが後の議論で解る．

3 結果

モデル方程式から，細胞が晒される外場は周期的ながら，進行波に対してある特定の方向に正味の移動量が生じることが解る．式 (1) および式 (3) を式 (2) に代入して各時刻での細胞の移動速度を得る．その際，細胞の移動速度 (約 $10\mu\text{m}/\text{min}$) に比べ進行波の速度 (約 $300\mu\text{m}/\text{min}$) はかなり大きいことに注意し， $x(t) = x(t - \tau_{pol}) = x(t - \tau_{mot})$ と近似すると，

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}x(t) &= k\chi_{ave}S_{osc} \cos[kx(t) + \omega(t - \tau_{pol})] \\ &\quad + (k\chi_{osc}S_{osc}/2) \sin[2kx(t) + \omega(2t - \tau_{mot} - \tau_{pol})] \\ &\quad - (k\chi_{osc}S_{osc}/2) \sin[\omega(\tau_{mot} - \tau_{pol})] \end{aligned} \quad (4)$$

を得る．ここで，一周期通過中の細胞の移動を無視する範囲で，第一項と第二項は周期 $2\pi/\omega$ の周期関数である．一方，第三項は定数であり，第三項は細胞の正味の移動に最も大きく寄与する．第一項と第二項を無視する近似の下，細胞の平均移動速度 \bar{v} を

$$\bar{v} = -(k\chi_{osc}S_{osc}/2) \sin[\omega(\tau_{mot} - \tau_{pol})] \quad (5)$$

と得る．結果として，パラメータ ω , τ_{mot} , τ_{pol} が $\sin[\omega(\tau_{mot} - \tau_{pol})] > 0$ を満たす場合， $\bar{v} < 0$ となり，細胞は平均して波源から遠ざかる向きに移動し，

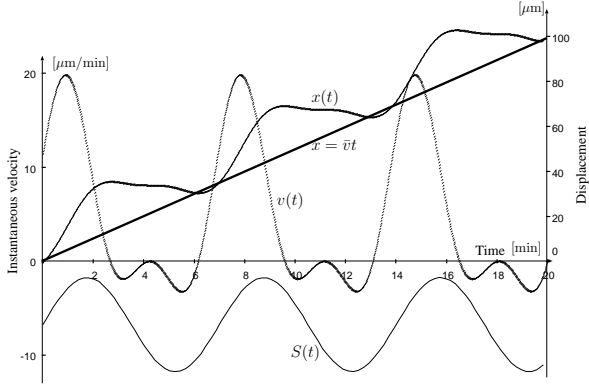


図 2: モデル方程式を数値的に計算した結果．各時刻での細胞の速度 $v(t)$ ，細胞の位置 $x(t)$ ，導出された平均速度から計算された $\bar{v}t$ が示されている．下の $S(t)$ は細胞の位置における S の変化を示しており，各物理量の振動の位相と比較するために示してある．

$\sin[\omega(\tau_{mot} - \tau_{pol})] < 0$ を満たす場合，細胞は平均して波源に近づく向きに移動する．つまり，波の振動数 ω ，極性形成および移動度への応答の時間遅れの差 $\tau_{mot} - \tau_{pol}$ が細胞の移動方向を定める．モデル方程式の数値解を図 2 に示す．各種パラメータの値はキイロタマホコリカビの集合過程で観察された典型的な値を用いた．上で得られた平均移動速度は移動の様子を良く記述していることが判る．

進行波がより鋭いピークをもつ波に対しても結果は同様である．誘引物質の進行波が $S(x, t) = S_0 \exp[S_1 \sin(kx + \omega t)]$ ($S_0, S_1 > 0$ は定数) で表される場合でも，同様に振動の非周期成分を取り出すことで，細胞の平均移動速度を得る：

$$\bar{v} = -(\chi_{osc} S_0 S_1 k I / \pi) \sin[\omega(\tau_{mot} - \tau_{pol})]. \quad (6)$$

ここで $I := \int_{-1}^1 dt \sqrt{1-t^2} \exp(S_1 t) > 0$ である．再び，進行波の振動数や極性形成および移動度への応答の時間遅れの差が細胞の移動方向を定めている．

進行波の波形が周期的かつ単峰である限り，これらのパラメータが重要であることを，図 3 を参照しつつ示す．進行波 $S(x, t)$ が単峰で周期的であれば， ∇S は周期的であり，かつその時間平均は 0 となる．ゆえに，応答の時間遅れ τ_{pol}, τ_{mot} の関係が， $\nabla S(t - \tau_{pol})$ が正である時間帯と走化性係数 $\chi(t)$ の大きい時間帯とが重なるようなものであれば， $v(t)$ は平均して正となり，正味で細胞は波源に近づく (図 3a)．逆に，それらの時間遅れが， $\nabla S(t - \tau_{pol})$ が負である時間帯と走化性係数 $\chi(t)$ の大きい時間帯とが

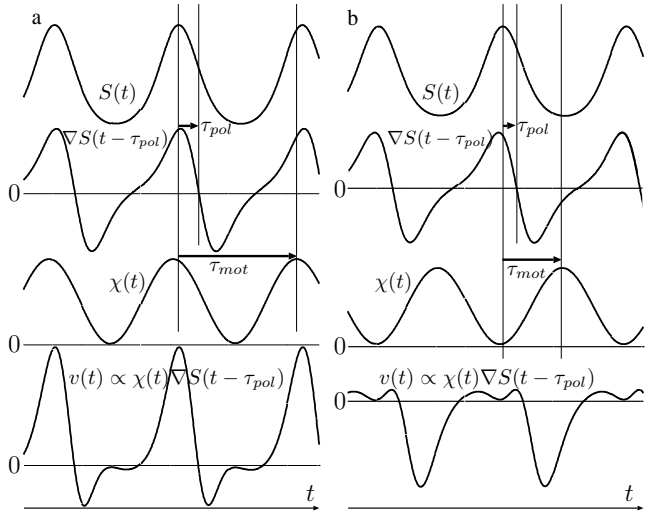


図 3: (a) 細胞が波源に近づく場合の，誘引物質の進行波 $S(t)$ ，細胞が感知する勾配 $S(t - \tau_{pol})$ 走化性係数 $\chi(t)$ とそれらの積で書かれる細胞の移動速度 $v(t)$ の関係．(b) 細胞が波源から遠ざかる場合の，誘引物質の進行波 $S(t)$ ，細胞が感知する勾配 $S(t - \tau_{pol})$ 走化性係数 $\chi(t)$ とそれらの積で書かれる細胞の移動速度 $v(t)$ の関係．(a) は (b) に対し，進行波の振動数が高い場合に相当することに注意．また，(a) は細胞間に有効的引力が生じる場合に相当し，(b) は細胞間に有効的斥力が生じる場合に相当する．詳細は本文を参照のこと．

重なるような関係にあれば， $v(t)$ は平均して負となり，正味で細胞は波源から遠ざかる (図 3b)．ゆえに，本稿で注目してきた 2 種類の応答に対する時間遅れの差は，細胞の移動の向きを定めていることが推測される．また， τ_{pol} と τ_{mot} の値を固定する下では，図 3a は，進行波の振動数が高い場合に相当し，図 3b は，進行波の振動数が低い場合に相当する．ゆえに，進行波の振動数も細胞の移動方向を定めていることが推測される．

4 議論

上の結果を実際に観察されている事実と比較する．集合過程において，典型的には $2\pi/\omega \sim 7 \text{ min}$ である．進行波の下で直接的に τ_{mot} や τ_{pol} が測定された例は無いが， τ_{mot} については，空間一様で時間周期的な濃度変化に晒された細胞の運動の測定から $\tau_{mot} \sim 6 \text{ min}$ が得られており [5]， τ_{pol} については，細胞内のタンパク質の局在の直接的な観察に基づき， $\tau_{pol} \sim 1 \text{ min}$ と見積もられている [6]．これらの値を

式 (5) または式 (6) に代入すると、 $\bar{v} > 0$ が得られる。すなわち、集合過程において各細胞が誘引物質のらせん波または同心円波の波源に向かって移動する事実と整合している。

微視的には (局所的には)、各細胞にとって、進行波はすぐ近くの細胞が放出した誘引物質に因るものであることに注意しよう。つまり、図 1a に示した状況下で、波源には近くの別の細胞があると考えべきである。すると、上記の結果を換言し、細胞が波源に近づく状況とは細胞間に有効的に引力が作用している状況であり、逆に、細胞が波源から遠ざかる状況とは細胞間に有効的に斥力が作用している状況であると言える。そして、集合過程で実現するパラメータでは、細胞間に有効的な引力が作用していることになり、この細胞間相互作用が細胞の集合をもたらす微視的な要因であると理解できる。

細胞集団が集合する過程において、誘引物質を放出する周期は時間とともに短くなることが観察されている [7]。具体的には、集合開始時にはおよそ 10 分周期の放出であったものが、集合完了時にはおよそ 5 分程度に減少する。他方、上記の τ_{mot} や τ_{pol} の値を固定した下で、 ω を小さくすると、 \bar{v} の符号が正から負に変化する ω_c が存在することが判る。このように定めた ω_c は $\omega_c(\tau_{mot} - \tau_{pol}) = \pi$ を満たす。 τ_{mot}, τ_{pol} のそれぞれの値を代入し、 $2\pi/\omega_c \sim 10min$ を得る。つまり、誘引物質の放出周期がおよそ 10 分以上であると、細胞間には斥力が作用し、およそ 10 分以下であると細胞間には引力が作用すると解することができる。この結果は、細胞の集合過程の開始時に誘引物質の放出周期がおよそ 10 分であると整合する。すなわち、誘引物質の放出周期が長い間は細胞間には斥力が作用するため、細胞は単独で生活するが、放出周期が短くなるにつれ、ある周期において細胞間相互作用が引力に切り替わるために、細胞が集合を開始するものと理解できる。

上記は発生段階の細胞の集合過程前後の現象について述べたものであるが、増殖段階では、誘引物質の放出は周期的ではなく、ランダムであることが判っている。しかし、その放出の時間間隔は集合過程のそれに比べ格段に長く、15-30 分である [1]。図 3 を用いた議論により、進行波は周期的でなくとも、パルスの時間間隔が十分に長ければ、やはり細胞間に斥力が作用することに注意しよう (ただ一つのパルスに対してさえ、細胞は波源から遠ざかる向きに移動する)。ゆえに、増殖段階において細胞が単独で生

活可能な理由も、本稿で提示された機構によって理解できる。増殖段階の細胞の挙動については報告が少ないが、数十年前に、成長段階の細胞間に斥力的な相互作用の観察されたことが報告されている [8]。ただ、増殖段階と発生段階では、細胞内のシグナル伝達経路や遺伝子の発現が異なることも知られており、ここでの機構は一つの候補に留まる。今後、増殖段階のキイロタマホコリカビの細胞の cAMP に対する応答の実験的解明が望まれる。

この走化性細胞の移動の機構は、物理学の観点から以下のように捉え直すことができる。この細胞が置かれた環境は、対称な環境である。つまり、誘引物質の濃度勾配は周期的に変化し、ランダムな運動の大きさが周期的に変化する状況下での挙動であり、状況設定の段階で異方性はない。しかし、応答への時間遅れを有する振動を組み合わせることで、対称性を破る挙動が生み出されている。一般に、対称性の破れた挙動や方向性のある変化は、生命現象において多くの事例がある。本稿で取り上げた現象は、微視的には対称性のある機構でも、巨視的にはその破れた挙動が現れ得ることを示す事例となっていると言える。機構は単純であり、同様の機構が他の生命現象で活かされている可能性も大きく、その探究は今後の課題の一つである。

参考文献

- [1] T. Gregor et al., *Science* **328** 1021 (2010).
- [2] K. J. Tomchik and P. N. Devreotes, *Science* **212** 443 (1981).
- [3] E. F. Keller and L. A. Segel, *J. Theor. Biol.* **26** 399 (1970).
- [4] L. Song et al., *Euro. J. Cell Biol.* **85** 981 (2006).
- [5] D. R. Soll et al., *J. Muscle Res. Cell Motil.* **23** 659 (2002).
- [6] W-J. Rappel and W. F. Loomis, *WIREs Syst. Biol. Med.* **1** 141 (2009).
- [7] E. Alcantara and M. Monk, *J. Gen. Microbiol.* **85** 321 (1974).
- [8] M. E. Keating and J. T. Bonner, *J. Bacteriology* **130** 144 (1977).