

反発相互作用をする細胞の集団運動

松下勝義

大阪大学 理学研究科 生物科学専攻

概要

細胞の集団運動は生物の発生における形態形成で様々な役割を果たす。この集団運動の理解のための指導原理は、生物系の複雑さによる解析の難しさから現在も明快には与えられていない。その解析の困難さを避けるためには、単純化したモデルを用いた研究が有効だろう。最も単純な多細胞系は細胞が互いに反発相互作用を行う細胞からなるものである。近年の自己駆動粒子の研究で、反発相互作用する系でも運動秩序が現れることが示されており、同様にこの単純な系でも運動秩序、すなわち集団運動が現れることが予想される。しかし自己駆動粒子の運動とは異なり、形を変形させることで運動を行う細胞へ単純に自己駆動粒子の結果を適用できない。この系での集団運動を確認するため、我々は細胞変形による細胞運動を再現するモデルをシミュレートし、実際に集団運動を確認した。

Collective Migration of Repulsively Interacting Cells

Katsuyoshi Matsushita

Department of Biological Science Graduate School of Science Osaka University

Abstract

The collective cell migration plays essential roles in morphogenesis in organism developments. The guidance principle of the collective migration is not so clearly determined now because the complexity of biological systems make us difficult to analyze the migration. To avoid the difficulty, the simplified model of the systems is effective. The most simple system consists of cells interacting with each other simply by a repulsive interaction. Since the investigations of self-propelled particles in the recent years showed that even the repulsive interaction induces the velocity order of the particles, this most simple system is also speculated to exhibit the order, namely collective migration. However the result are not simply applicable to the cells because the motions of cells, which is induced by deformations of the cells, remarkably differs from those of the self-propelled particles in the mechanism of the individual motion. To examine this system for the collective migration, we investigate the collective cell migration in the numerical model which mimics the cell motion driven by its deformations. As a result, we show that the collective motion appears even in this simple system.

1 はじめに

細胞の集団運動は生命の発生に伴う様々な形態形成で見られる普遍的現象である [1, 2, 3]. 近年ライブイメージング技術の発展や新たな測定法の開発か

ら集団運動の精密な研究が可能となり、その運動がどのような指導原理に基づいて起きるかについて多くの研究がなされるようになった。しかし、生物系の複雑さを反映して多くの集団運動機構が推測されており、本質的な要因の特定にはいまだ至っていない。

その本質的要因を解き明かすには集団運動の物理学的側面の理解も重要である。物理学において細胞は自己駆動粒子として古くから研究されてきた。近年は先に述べた生物学的な機構の提案をもとに細胞の自己駆動力や細胞間接着、化学走性による複雑な形態形成の再現がこなわれた。しかし、自己駆動粒子とは異なり系統的な理論的研究は少なく、個別運動と集団運動の区別も曖昧であり、集団運動の定義も含め理論的に考えてく上での物理学的基礎はほとんど確立していない。今後のこの分野の研究の進展には、集団運動の定義を明確にし、より統一的な考え方のもとで分類、整理することが重要である。

本研究では、細胞の集団運動を細胞の自発運動速度の生命現象において意味のある空間スケールでの空間秩序と定義する。すなわち、自発的な細胞の変位 $\Delta \mathbf{R}$ の時間-空間平均値 $\langle v \rangle$ がある十分長いスケール L で有限の場合に集団運動と捉える。仮にこの定義を採用し、集団運動の形成の要因を問うことは細胞集団運動を理解する上での一つの出発点となるであろう。最終的にその問いに答えるためには、まずこの定義を満たす単純な集団運動形成のモデルを考え、そのモデルが生命現象を特徴づけるのに十分かを吟味する必要がある。

そこで実際にそのようなモデルを構成することを考えよう。まず最低限の要素として細胞の自己駆動性がある。細胞には自己駆動性を特徴づける細胞骨格などの細胞極性の向き μ が存在し、それが細胞運動の時間平均の向きを決定していると考えられている。そのためまずこの極性をモデルは含んでいなければならない。この極性を細胞間で制御することで細胞の集団運動が形成される。その細胞間の相互作用として細胞が接触しても互いに細胞接着により接着することがなく、接触を拒絶する反発相互作用をする細胞を考えれば最も単純なモデルとなる。

過去の自己駆動粒子の知見によれば、もし粒子間が単純な反発力によって相互作用する場合であっても、特定の場合には運動の秩序が形成されることが示唆されている [4, 5, 6]。細胞においても反発相互作用する場合に同じような運動の秩序形成が予想される。従って、このモデルは最も単純な細胞集団運動形成のモデルとなりうる。しかし、細胞は自身の形状を変形することで動くため、単純な粒子系の結果とは異なる可能性がある。実際にこのようなモデルが集団運動を示す細胞集団の最も単純なモデルとなるかは実際に確かめる必要がある。

本論文ではセルラーポッツ模型 [7] をもとに、そのような反発相互作用のみのモデルを構成し、細胞集団の運動秩序形成を調べる。このセルラーポッツ模型は細胞の形状変形による運動を表現できるため、我々の目的に適している。我々はこのモデルで細胞集団が高密度になると集団運動することを確認した。

2 モデル

本研究では二次元正方格子上のセルラーポッツ模型 [7] を用いる。セルラーポッツ模型では、格子点 i 上の $N_{\text{Cell}} + 1$ 状態 Potts 変数 m_i を考え、その全ての格子点の配位 $\{m_i\}_{i \in \mathbb{Z}^2}$ が細胞集団の微視的状態を指定する。 m_i は 0 から細胞数 N_{Cell} までの数字を取り、 $m_i = 0$ ならば細胞がない状態、 $m_i = m$ ($\neq 0$) ならば m 番目の細胞がその格子点を占有していることを表す。微視的状態 $\{m_i\}$ の出現確率 $P(\{m_i\})$ はボルツマン因子 $\exp[-\beta \mathcal{H}(\{m_i\})]$ に比例する形で定義されており、Hamiltonian \mathcal{H} は

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_{\text{adh}} + \mathcal{H}_{\text{vol}} + \mathcal{H}_{\text{act}} \quad (1)$$

で与えられる。 β は細胞が励起状態として仮足を形成する頻度を制御するパラメータである。

細胞運動は以下に説明する確率過程で表現される。まずある状態 $\{m_i\}$ から一つの格子点 i のスピンフリップより候補となる状態 $\{m'_i\}$ を作る。このとき格子点 i が一様乱択で選ばれ、候補の状態 m'_i は Voter 模型の規則で選ばれる。すなわち次近接までの格子点を一つ一様乱択で選びその状態を採用する。そしてその状態をメトロポリス確率 $P(\{m'_i\}|\{m_i\}) = \max[1, P(\{m'_i\})/P(\{m_i\})]$ で採択するかどうか決定する。慣習的にこのスピンフリップを格子点数 L^2 の 16 倍繰り返して 1 モンテカルロステップとする。このモンテカルロステップを繰り返すことで確率的に仮足形成による細胞運動を表現する。

式 (1) の右辺第一項

$$\begin{aligned} \mathcal{H}_{\text{adh}} = & J_{\text{CM}} \sum_{\langle ij \rangle} (1 - \delta_{m_i, m_j}) (\delta_{m_i, 0} + \delta_{m_j, 0}) \\ & + J_{\text{CC}} \sum_{\langle ij \rangle} (1 - \delta_{m_i, m_j}) (1 - \delta_{m_i, 0}) (1 - \delta_{m_j, 0}) \quad (2) \end{aligned}$$

と表され右辺第一項は細胞と細胞以外の界面の張力を表す。右辺第二項は細胞が接触した場合の界面張力で、細胞膜表面の分子による細胞間相互作用を表す。それぞれの張力の自由エネルギーは J_{CM} , J_{CC} で表される。 $\langle ij \rangle$ は次近接までの格子点のペアを表し、右辺の和は全てのそのペアに対する和である。

右辺第二項

$$\mathcal{H}_{\text{vol}} = K \sum_{m=1}^{N_{\text{Cell}}} \left(\sum_i \delta_{m_i,m} - V \right)^2 \quad (3)$$

は細胞の静水圧を表し、 V は細胞の平衡面積である。 K は細胞の体積弾性率を表す。

右辺第三項

$$\mathcal{H}_{\text{act}} = -E \sum_{m=1}^{N_{\text{Cell}}} \boldsymbol{\mu}_m \cdot \sum_i \mathbf{e}_{i,m} (1 - \delta_{m_i,m}) \quad (4)$$

は細胞の駆動力を表す。 E は駆動力の強さで、 $\mathbf{e}_{i,m}$ は細胞 m の重心点から格子点 i へ向かう単位ベクトルである。 $\boldsymbol{\mu}_m$ は無次元の単位ベクトルで、細胞極性の向きである。 $\boldsymbol{\mu}_m$ は次の運動方程式

$$\frac{\partial \boldsymbol{\mu}_m}{\partial t} = -\frac{1}{a\tau} \boldsymbol{\mu}_m \times (\boldsymbol{\mu}_m \times \Delta \mathbf{R}_m) \quad (5)$$

を満たす。ただし a は格子定数、 $\Delta \mathbf{R}_m$ は細胞重心の変位ベクトルである。 τ は細胞極性の維持時間を表す。細胞性粘菌などの細胞は維持時間 τ を持つ持続性ランダムウォークを行うことが知られており [8]、この式はそれを再現する。

3 シミュレーション

本研究では模型で多細胞の運動状態を数値シミュレートし、細胞密度による集団運動形成の有無を調べる。今回は以下のようなパラメータを選んだ。まず β はある程度の運動速度を維持する程度に低く、ただし高温での細胞の形状不安定状態の影響が見えないように $\beta = 0.5$ とした。細胞間相互作用については細胞同士が反発するように $J_{\text{CC}}/J_{\text{CM}} = 3.0$ とした。細胞の体積弾性率は十分変形し細胞が運動できるように $K/J_{\text{CM}} = 0.5$ とし、平衡体積 V は 64 格子点とした。細胞の駆動力 E/J_{CM} と τ はそれぞれ 1、及び 3.5 モンテカルロステップとした。システムサイズ L は 196 としシステム形状は正方形で周期的境界条件を課した。このサイズでは細胞 24 個程度にわたる空間秩序を確認でき、数百個規模の細胞の集団運動を議論できる。

初期条件で $\{\boldsymbol{\mu}_m\}_{m \in [1, N_{\text{Cell}}]}$ はランダムとし、細胞を接触しないように格子状に並べた。細胞数は 64 から 400 まで変化させその体積分率 $\phi = VN_{\text{Cell}}/L^2$ を制御パラメータとする。 ϕ を変化させ集団運動速度

$$\langle v \rangle = \frac{1}{T} \int_{T_R}^{T_R+T} dt \frac{1}{N_{\text{Cell}}} \sum_m \frac{\Delta R_m}{\Delta t} \quad (6)$$

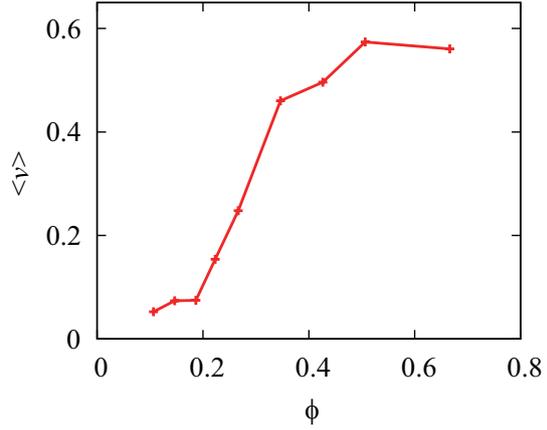


図 1: 集団速度 $\langle v \rangle$ の体積分率 ϕ 依存性。

を計算し、運動秩序の有無を調べた。ここで T_R はシミュレーションによる定常状態を得るための緩和にかけた時間で 3×10^5 モンテカルロステップとした。 T は定常状態での時間平均 $\langle \dots \rangle$ を取った時間で 5×10^4 モンテカルロステップとした。 Δt はここでは 1 モンテカルロステップに取った。

$\langle v \rangle$ の ϕ 依存性を図 1 に示した。 ϕ が小さいところでは $\langle v \rangle$ が小さく、 $\phi \simeq 0.2$ から急激な $\langle v \rangle$ の増大が観測された。これはもし集団運動速度が有限であることをもって集団運動を定義したとすれば、密度が増大することで反発相互作用でも細胞は集団運動を行うことを示唆している。

直接的にこれを確かめるため、定常状態での低密度 $\phi \simeq 0.19$ 及び高密度 $\phi \simeq 0.35$ でのスナップショットをそれぞれ図 2(a) と図 2(b) に示した。図中では個々の細胞が別の色のドメインとして表現され、それぞれの細胞極性の向きが白色の矢印で表されている。図 2(a) の矢印から ϕ が小さければ極性が空間全体で揃わず集団運動をしていないことがわかる。一方で、図 2(b) から ϕ が大きければ極性のある程度空間全体で揃えて集団運動をしていることが確認できる。

4 まとめ

本研究により仮足形成のような確率的形状変形により駆動される細胞であっても、反発相互作用での集団運動形成が再現された。このことから、これまで数値模型による研究で細胞集団運動形成への影響が指摘されている細胞間の接着 [9]、外界からの走化性 [10]、リーダー細胞の存在 [11] などは集団運動

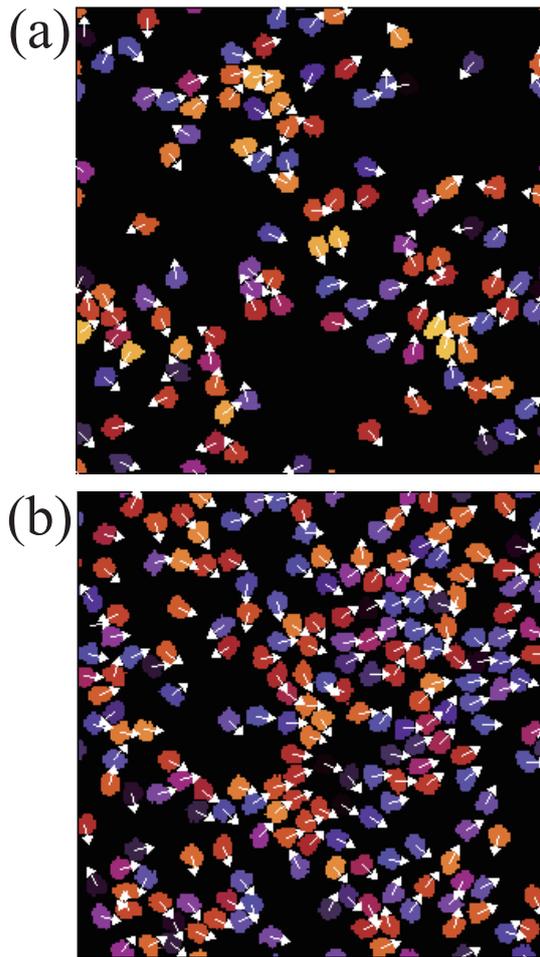


図 2: 定常状態のスナップショット. (a) $\phi \simeq 0.19$
(b) $\phi \simeq 0.35$.

形成には必須でないと考えられる。実際、細胞性粘菌で走化性によらない細胞の集団運動が知られており [12], ここで示された集団運動が実現されている可能性がある。

今後は細胞接着などの要素がどのように物理学的に集団運動に関与しているかを調べることで集団運動において本来どのような生物学的な意義があるのか明らかにできると期待される。例えば、秩序運動ではない細胞間接着や走化性による細胞の乱流形成 [10] がよく知られている。その乱流は T-cell の樹状細胞探索に寄与しているとの指摘がある。そのような相は本模型からは再現されておらず、何がそのような運動に寄与するかを調べることで、その生物学的意義にも新しい観点を与えることができるかもし

れない。

5 謝辞

本研究は科研費 (15K17740) の補助により行われた。また阪大藤本研と菊池研, 筑波大桑山研および理研 CDB の人々の助けを借りて行った。この場を借り厚く御礼申し上げたい。

参考文献

- [1] C. J. Weijer. *J. Cell Sci.* **122**, 3215, (2015).
- [2] P. Friedl and D. Gilmour. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **10** 445, (2009).
- [3] P. Rørth. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **25**, 407, (2009).
- [4] J. Deseigne, O. Dauchot, and H. Chaté. *Phys. Rev. Lett.* **105**, 098001, (2010).
- [5] C. A. Weber, T. Hanke, J. Deseigne, S. Leonard, O. Dauchot and E. Frey, and H. Chaté. *Phys. Rev. Lett.* **110**, 208001, (2013).
- [6] T. Hanke, C. A. Weber and E. Frey, *Phys. Rev. E* **88**, 052309 (2013).
- [7] F. Graner and J. A. Glazier. *Phys. Rev. Lett.* **69**, 2013, (1992).
- [8] H. Takagi, M. J. Sato, T. Yanagida, and M. Ueda. *Proc One* **8**, e2648, (2008).
- [9] W.-J. Rappel, A. Nicol, A. Sarkissian, H. Levine, and W. F. Loomis *Phys. Rev. Lett.* **83** 1247 (1999)
- [10] J. B. Beltman, A. F.M. Marée, J. N. Lynch, M. J. Miller, and R. J. de Boer. *J. Exp. Med.* **204**, 771, (2007).
- [11] A. J. Kabla. *J. R. Soc. Interface* **9**, 3268, (2012).
- [12] H. Kuwayama and S. Ishida. *Sci. Rep.* **3**, 2272, (2013).