

# 細胞形状の運動への影響のモデルによる予言

松下勝義

大阪大学理学研究科生物科学専攻

## 概要

細胞の形状はその細胞の運動機構を反映する。細胞性粘菌などのアメーバ運動は、細胞骨格を再編成し形状変形で駆動され、運動方向の持続性を持つ運動である。この持続性により、形状は平均的に運動方向へ伸び、伸びと運動速度は相関する。本研究では細胞性粘菌の伸びと運動速度の関係を Cellular-Potts 模型で調べた。そして拡散速度が伸びとともに増大することを見出した。

## Model Prediction of Cell-Shape Dependence of Cell Motion

Katsuyoshi Matsushita

Department of Biological Science, Graduate School of Science, Osaka University

## Abstract

Cell shape reflects the mechanism of cell motion. The ameboid motion observed for *Dictyostelium discoideum* (dicty) is a persistent motion driven by the shape deformation due to the remodeling of cytoskeleton. This persistence motion results in the average shape elongation in the direction of motion and, therefore, relates the elongation to the velocity. In this work, we investigate the relation of the elongation of dicty cell with its velocity by the Cellular-Potts model. This model suggests that the diffusion velocity of cell increases with its elongation.

## 1 導入

細胞運動の研究は近年のライブイメージング技術の発展により大きく進展した [1, 2]。それと連動して細胞運動のモデリングも発展し、多くの数理モデルが多様な細胞系を表現するために導入された [3, 4, 5, 6, 7, 8]。これらのモデルは細胞運動の結果としての生体組織の形態をうまく説明する。今後はさらに、細胞運動が詳しく実験的に分析され、その運動の法則のモデルによる説明が求められるだろう。しかしながら既存のモデルにそのような法則の予言能力があるかは現状良く分っていない。

細胞の運動の法則の一つの可能性として運動と形状の相関が挙げられる。特に細胞性粘菌などのアメーバ細胞の中では、細胞の進行方向に細胞の伸長が見られる [9, 10, 11]。実際にこの相関はイメージングにより測ることができる。従って、先に述べた予言

を行う対象として、この運動と形状の相関はよい候補である。

我々は細胞性粘菌の運動と形状の相関を予言するためのモデルとして Cellular Potts 模型 [12, 13] を用いた。そして、このモデルがどのような予言をするかを検証した。その結果、細胞の運動方向への伸長が、細胞の拡散速度と正の相関を持つことを見出した。

## 2 模型

我々は細胞性粘菌の 1 細胞の形状と運動の関係を明らかにするために Cellular Potts 模型を利用する。またこの目的のために細胞間の相互作用 (走化性の影響など) は考えないものとする。このモデルは細胞の形状変形によるアメーバ運動を確率過程で表すことができ、本研究の目的に最適である。2 次元正方形格子を考え、そのサイトを二次元位置ベクトル  $r$  で表す。そして、その上の変数  $m(r)$  を考える。ただし  $m(r)=1$  は

細胞がその場所を占有している状態で  $m(\mathbf{r})=0$  は細胞がない空白を表す。このモデルでは細胞の形状に対する実現確率  $P(\{m(\mathbf{r})\})$  を  $\exp[-\beta\mathcal{H}(\{m(\mathbf{r})\})]$  で表現する。ここで  $\beta$  は細胞の形状揺らぎを表すパラメータ、 $\mathcal{H}$  は以下の変数  $m(\mathbf{r})$  の関数である、

$$\mathcal{H} = \sum_{\langle rr' \rangle} \gamma(\rho(\mathbf{r})) \Delta_{rr'} + \kappa \left( \sum_{\mathbf{r}} m(\mathbf{r}) - V \right)^2. \quad (1)$$

右辺第一項は細胞膜の張力を表し、細胞内の細胞骨格分子密度の微小な揺らぎ  $\rho(\mathbf{r})$  の関数である。  $\Delta_{rr'}$  は  $\delta_{m(\mathbf{r})1}\delta_{m(\mathbf{r}')0}$  である。第二項は体積弾性を表し、 $\kappa$  は細胞の体積弾性率、 $V$  はその参照体積である。  $\langle rr' \rangle$  は第一近接および第二近接サイトペアの集合である。

ここからモデルに必要な表面張力  $\gamma(\rho)$  の表式を  $\rho$  の線形の範囲で導く。細胞骨格は細胞膜下で成長し等方的に法線応力を生じ、結果的に膜を押し広げる。この押し広げる力は細胞外部からの力が無いため、細胞膜内外に  $\Delta p(\rho)$  の法線応力差を生じる。この  $\Delta p(\rho)$  による膜の拡張は有効張力  $\gamma_c(\rho)$  によるものと再解釈できる。そのとき線形な関係

$$\gamma_c(\rho) = -R_{\text{cell}}\Delta p(\rho) \quad (2)$$

を仮定する。ただし、 $R_{\text{cell}} = \sqrt{V/\pi}$  は細胞の平均半径である。  $\Delta p$  を  $\rho$  で一次までとり、  $\Delta p \simeq \Delta p^{(1)}\rho$  と表し、表面張力は細胞骨格密度に依らない寄与  $\gamma^{(0)}$  と合わせて、

$$\gamma(\rho) = \gamma^{(0)} - R_{\text{cell}}\Delta p^{(1)}\rho \quad (3)$$

となる。これが求める  $\rho$  と  $\gamma(\rho)$  の関係である。

この簡単な表式からでもモデルをシミュレートするのは容易ではない。それは細胞骨格密度  $\rho(\mathbf{r})$  の空間依存性を数値流体力学的に扱う計算コストが高いためである [14]。そこで  $\rho(\mathbf{r})$  を粗視化する。  $\rho(\mathbf{r})$  の空間依存性は細胞の表面に限れば中心座標  $\mathbf{R}$  からの方位ベクトル  $\mathbf{e}(\mathbf{r})=(\mathbf{r}-\mathbf{R})/|\mathbf{r}-\mathbf{R}|$  のみの関数と仮定する。この近似で多重極展開の二次までとり、

$$\rho(\mathbf{r}) = \rho^{(0)} + \rho^{(1)}\mathbf{p} \cdot \mathbf{e}(\mathbf{r}) + \rho^{(2)}\hat{q} : \hat{\mathbf{e}}(\mathbf{r}) \quad (4)$$

を細胞表面で利用する。ただし  $\hat{\mathbf{e}}(\mathbf{r}) = \mathbf{e}(\mathbf{r}) \otimes \mathbf{e}(\mathbf{r})$  である。ベクトル  $\mathbf{p}$  と二階対称テンソル  $\hat{q}$  はともに細胞骨格密度の空間的偏りを表す力学変数である。

結果、 $\mathcal{H}$  は以下のように粗視化される、

$$\mathcal{H} = \Gamma \sum_{\langle rr' \rangle} \Delta_{rr'} - E \sum_{\mathbf{r} \in \Delta} \mathbf{p} \cdot \mathbf{e}(\mathbf{r}) - \varepsilon \sum_{\mathbf{r} \in \Delta} \hat{q} : \hat{\mathbf{e}}(\mathbf{r}) + \kappa \left( \sum_{\mathbf{r}} m(\mathbf{r}) - V \right)^2. \quad (5)$$

ただし、 $\Gamma=\gamma^{(0)}-R_{\text{cell}}\Delta p^{(1)}\rho^{(0)}$ 、 $E=R_{\text{cell}}\Delta p^{(1)}\rho^{(1)}$ 、 $\varepsilon=R_{\text{cell}}\Delta p^{(1)}\rho^{(2)}$  であり、 $\Delta$  は細胞の境界サイトの集合である。右辺第二項は  $\mathbf{p}$  の向きに細胞骨格が細胞膜を広げて生じる細胞の駆動力、右辺第三項は  $\hat{q}$  の向きに同様に生じる細胞の扁平化力であり、ともに細胞骨格密度により制御される。  $E$  は駆動力の強さで、 $\varepsilon$  は扁平化力の強さである。

さて細胞運動をシミュレートするためには  $\rho$  の運動を考える必要がある。まず細胞の扁平の向き  $\hat{q}$  は細胞の骨格極性  $\mathbf{p}$  と相関があるものとし、以下の構成方程式を満たすものとする。

$$\hat{q} = \mathbf{p} \otimes \mathbf{p} - \frac{\hat{1}}{2} \quad (6)$$

これは  $E$  が正であれば  $\mathbf{p}$  の向きに細胞が伸びる状況に対応し、細胞性粘菌などでみられる、細胞の伸長と運動方向の相関を再現する。そして  $\mathbf{p}$  に関しては細胞骨格が細胞運動の履歴を記憶すると仮定し、 $|\mathbf{p}| = 1$  かつ、

$$\frac{d\mathbf{p}}{dt} = \eta \left[ \frac{d\mathbf{R}}{dt} - \left( \frac{d\mathbf{R}}{dt} \cdot \mathbf{p} \right) \mathbf{p} \right], \quad (7)$$

に従うものとする [15]。ここで  $\eta$  は細胞運動を  $\mathbf{p}$  に反映する時間スケールを単位タイムステップで割ったものである。

シミュレーションは以下の手続きで行う。システムの線形サイズを  $L$  としたとき、1モンテカルロステップをこれまでの研究に倣い、 $16 \times L^2$  スピンフリップで構成する。各スピンフリップではまずフリップするサイトをランダムに選び、その近接サイトの状態の中からランダムにフリップする状態を採用する。そしてその遷移する状態の候補を  $P(m(\mathbf{r}))$  から定まるメトロポリス遷移確率で受諾する。ただし各モンテカルロステップでは  $\mathbf{p}$  と  $\mathbf{R}$  は固定しておく。モンテカルロステップが終了すると  $\mathbf{p}$  は式 (7) に従い Euler 法で積分し、 $\mathbf{R}$  は  $\mathbf{R} = \sum_{\mathbf{r}} m(\mathbf{r})\mathbf{r} / \sum_{\mathbf{r}} m(\mathbf{r})$  と重心位置へ更新する。

この章の終わりに、今回のシミュレーションで用いたパラメータを説明する。細胞を安定に運動させるため  $E = 0.2$  程度とした。シミュレーションの規

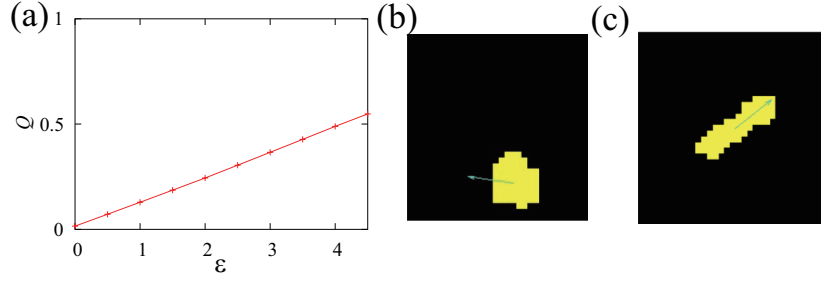


図 1: (a) 扁平さ  $Q$  を  $\varepsilon$  の関数としてプロットしたもの. (b)  $\varepsilon=0.0$  の場合の細胞形状のスナップショット. (c)  $\varepsilon=4.5$  の場合の細胞形状のスナップショット. 矢印は  $\hat{q}$  の向きを表す.

模を計算可能な範囲に抑えるため,  $L = 48, V = 64$  とし, 定常状態の二乗変位を見るため  $10^5$  モンテカルロステップ計算したのちに  $5 \times 10^4$  モンテカルロステップの細胞運動をシミュレートした. 秩序変数のデータはこの定常状態のシミュレートの中の平均値である. 細胞の安定性のため比較的低温  $\beta = 0.5$  で表面張力  $\Gamma = 5.0, \kappa = 1$  にととった.

### 3 結果

まず今回導入した扁平力の向きへの細胞の伸びを測るため次の秩序変数を導入する.

$$Q = \frac{2}{\sum_{\mathbf{r}} m(\mathbf{r})} \sum_{\mathbf{r}} m(\mathbf{r}) [\hat{q} : \hat{e}(\mathbf{r})] \quad (8)$$

この量は細胞が  $\hat{q}$  の方向に伸びていれば 1, 形が完全に等方的ならば 0 である.  $Q$  の時間平均値の張力の異方性の強さ  $\varepsilon$  への依存性を図 1(a) に示した.

$\varepsilon$  が大きくなるほど形状が  $\hat{q}$  の向きに扁平になっていく事が見て取れる. 実際  $\varepsilon = 0$  と  $\varepsilon = 4.5$  で細胞のスナップショットを示したのが図 1(b) および図 1(c) である. この図では  $\hat{q}$  の向き (正確には  $p$  の向き) を矢印で示している.  $\varepsilon = 0$  ではほぼ円形であるが,  $\varepsilon = 4.5$  では確かに  $\hat{q}$  の向きに形状が伸びている.

次に形状と運動の関係を知るため軌道を図 2(a) に示した. 異方性がある場合の軌道はない場合に比べ大きく広がり, 速く拡散していることが分かる. 平均二乗変位 (MSD) を 64 細胞平均で計算したものを図 2(b) へ示したが, 実際に切片は扁平度  $Q$  が大きくなるほど大きくなり早く拡散していることが分かる.

### 4 議論

本論文では細胞骨格による扁平力を考慮した Cellular Potts 模型を導入し, 細胞の形状を運動方向へ

伸ばし, その細胞運動への影響を調べた. 細胞の形状が等方的な場合に比べ, 形状を伸ばすと拡散速度が増大した. 直観的には式 (5) の  $\varepsilon$  に比例する扁平力項は反転対称な項のため運動速度に寄与しないように思えるので, 一見奇妙である.

この原因は細胞が仮足を形成して運動していることと関係している. 仮足の形成では表面張力は形成に対する自由エネルギーバリアとなる. 一方, 先の扁平力項は細胞の  $p$  の前後方向へのバリアを  $\varepsilon$  程度下げる役割をする. このことが仮足の形成を促し, 細胞の拡散速度を増大させたと考えられる.

実際の細胞における相関はどうであろうか? 実際の細胞性粘菌では細胞の状態により運動性 (拡散速度) が大きく変わる. 栄養が豊富な場合は拡散速度は小さく, 仮足を頻りに形成しないため形状は対称的になる. 一方, 飢餓状態では拡散速度が高く [16], 細胞は進行方向に良く伸びる. このことから, 形状と拡散速度が正の相関を持つことになる. この模型の予言はこの正の相関を定性的に再現する.

ただし, 以下のような課題も残る. 細胞性粘菌では実験で平均二乗変位が計測されており [16], 栄養豊富な場合に  $\text{MSD} \simeq t^{1.4}$  程度で, 飢餓状態の場合には  $\text{MSD} \simeq t^{1.6}$  程度である. シミュレーションでは単純に  $t^2$  から  $t$  へクロスオーバーしており, このモデルでは再現できていない. ただし, 単に実験は非ユニバーサルな  $t^2$  から  $t$  へのクロスオーバー領域を見ているのかもしれない.

最後に細胞の伸びを考慮した Cellular Potts 模型がすでにあることを注釈しておく. 血管形成や組織の伸長を説明するために弾性ポテンシャルを導入して扁平な細胞を構成した模型が存在する [17]. 対象が異なるためこの模型は定式化が本模型と異なる. その上, 運動はよく調べられておらず, 定式化の違い

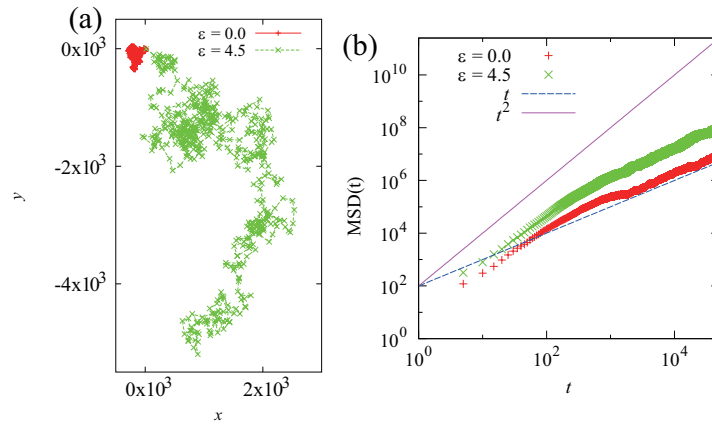


図 2: (a) 細胞の軌道の  $\varepsilon$  依存性と (b) 細胞の平均二乗変位.

が運動に与える影響は今後の検討課題である.

## 5 謝辞

本研究は科研費若手 (B) 15K17740 の補助を受けている. そして, 本研究について廣中謙一, 高木拓明両氏の助言を得た. 菊池誠氏には本研究に関して重大な指摘をいただいた. 研究実施に必要なサポートを吉野元氏, 藤本仰一氏から受けた. この場を借り厚く御礼申し上げる.

## 参考文献

- [1] D. Wedlich, ed., *Cell Migration in Development and Disease* (Wiley-Blackwell, 2005).
- [2] F. Entschladen and K. S. Zanker, eds., *Cell Migration: Signalling and Mechanisms* (S Karger Pub, 2009).
- [3] B. Szabó, G. J. Szollosi, B. Gonci, Z. Juranyi, D. Selmecki, and T. Vicsek, *Phys. Rev. E* **74**, 061908 (2006).
- [4] S. I. Nishimura, M. Ueda, and M. Sasai, *PLoS Comput Biol* **5**, e1000310 (2009).
- [5] T. Ohta and T. Ohkuma, *Phys. Rev. Lett.* **102**, 154101 (2009).
- [6] P. Lee and C. W. Wolgemuth, *PloS Comp. Biol.* **7**, e1002007 (2011).
- [7] A. J. Kabla, *J. R. Soc. Interface* **9**, 3268 (2012).
- [8] R. J. d. B. I. Niculescu, J. Textor, *PLoS Comput Biol* **11**, e1004280 (2015).
- [9] G. Gerisch, D. Hulser, D. Malchow, and U. Wick, *Phil. Trans. Royal Soc. B* **272**, 181 (1975).
- [10] I. Weber, *Eur. J. Cell Biol.* **85**, 915 (2006).
- [11] Y. T. Maeda, J. Inose, M. Y. Matsuo, S. Iwaya, and M. Sano, *PLoS ONE* **3**, e3734 (2008).
- [12] F. Graner and J. A. Glazier, *Phys. Rev. Lett.* **69**, 2013 (1992).
- [13] A. R. A. Anderson, P. M. A. J. Chaplain, and D. K. A. Rejniak, *Single-Cell-Based Models in Biology and Medicine* (Birkhauser Verlag AG, Basel - Boston - Berlin, 2007).
- [14] B. Rubinstein, M. F. Fournier, K. Jacobson, A. B. Verkhovsky, and A. Mogilner, *Biophys. J.* **97**, 1853 (2009).
- [15] A. Szabó, R. Ünneper, E. Méhes, W. O. Twaal, W. S. Argraves, and Y. Cao, *Phys. Biol.* **7**, 046007 (2010).
- [16] H. Takagi, M. J. Sato, T. Yanagida, and M. Ueda, *Pros One* **8**, e2648 (2008).
- [17] R. M. Merks, S. V. Brodsky, M. S. Goligorsky, S. A. Newman, and J. A. Glazier, *Develop. Biol.* **289**, 44 (2006).