

接着相互作用に駆動される細胞の運動素過程

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命現象で普遍的にみられる現象である。我々は最近、数値計算を基に接着極性が細胞集団の推進力を生み出すという仮説を提案した。しかし、この仮説の根幹である細胞レベルの微視的な素過程は不明である。本研究ではそのような素過程を明らかにするために接着傾向のある接着極性を持った2細胞 Cellular-Potts 模型で細胞がどのような状態をとっているかを調べた。そして細胞は先の論文で見られたような横列を形成することで安定化し、互いの推進力を生み出させていることが分かった。

Elementary movement step of adhesive-interaction driving cells

Katsuyoshi Matsushita

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

Abstract

Collective cell motion is widely observed in various biological phenomena. By numerical calculation of collective motion, we recently proposed the hypothesis that the polarized adhesion provide cells with the propulsion of their collective motion. The microscopic elementary step underlying the hypothesis at cellular levels in this collective motion is unclear. To approach this step, we investigate that the movement of two cells interacting by polarized adhesion based on the cellular Potts model. We find that the cells form lateral array and thereby mutually induce their propulsion.

1 導入

近年、細胞の集団運動は精力的に研究され、その運動機構について多くの仮説が提案された [1-3]。それらの仮説は数理モデルにより集団運動を説明することが示されてきた [4-9]。2000年代初頭に細胞性粘菌の集団運動で細胞間の接着の極性がその集団運動に重要な役割を果たしている可能性が指摘された [10]。しかしこの仮説に対してこれまで理論的な支持はなかった。

最近、我々はこの接着極性を持つ細胞の集団運動を調べ、細胞性粘菌で観測される横列形成がうまく説明できることを示した [11]。また集団運動の推進力にもなり、単体では拡散運動をする細胞が集合す

れば持続性を持った集団運動を示すことも明らかにした [12]。特に後者では接着極性の細胞の集団運動における新たな役割を示唆した。

現状でこの新たな推進機構は細胞集団のアンサンブル平均での秩序変数の測定から確かめられている。これは巨視的な情報のみであり、細胞レベルの微視的素過程については殆ど情報がない。この推進機構は細胞接着による表面張力勾配から説明可能である [13]。しかし、細胞が分散する条件で測定したため、細胞間の接触が密ではなく、結果的にそれを裏付けるような微視的観測結果を示せなかった。

本研究はこの細胞レベルの接触の素過程を調べ、接着極性が集団で推進力を生み出す微視的機構を明らかにする。この目的のためには、以前の研究の課題

であった細胞が分散していてその相互作用が判別できない状況を解消しなければならない。この解消のため、分散条件を凝集条件に変え、2つの細胞の配置と運動を調べることを試みた。そして2つの細胞は運動中に推進力を獲得するのに都合の良い横列を形成していることが分かった。

2 模型

本研究では2つの細胞がどのような接触と運動形態をとるかを調べる。そのために、以前の研究と同様に Cellular Potts 模型 [14, 15] を利用する。細胞間の相互作用については極性を持った接着を考える [11, 16, 17]。

この模型では細胞の配置を Potts 状態と与え、細胞運動をその状態の確率過程で表す。2次元正方格子を考え、そのサイトを \mathbf{r} で表す。そして、その上の Potts 変数 $m(\mathbf{r})$ を考える。ただし $m(\mathbf{r})=0$ には細胞のいない空き地、 $m(\mathbf{r})=1, 2$ はそれぞれ細胞 1, 細胞 2 が \mathbf{r} を占有していることを表す。与えられた Potts 状態の実現確率 $P(\{m(\mathbf{r})\})$ は $\exp[-\beta\mathcal{H}(\{m(\mathbf{r})\})]$ で与えられる。ただし β は細胞形状の揺らぎの強さを表し、 \mathcal{H} は以下の自由エネルギーである。

$$\mathcal{H} = \sum_{\langle \mathbf{r}\mathbf{r}' \rangle} [\gamma_S \Delta_{\mathbf{r}\mathbf{r}'}^S + \gamma_C(\mathbf{r}, \mathbf{r}') \Delta_{\mathbf{r}\mathbf{r}'}^C] + \kappa \sum_{m=1}^2 \left(\sum_{\mathbf{r}} \delta_{mm(\mathbf{r})} - V \right)^2. \quad (1)$$

右辺第一項は細胞膜の空地に対する張力(強さ γ_S)を表す。ここで $\langle \mathbf{r}\mathbf{r}' \rangle$ は第一近接および第二近接サイトペアの集合である。第二近接の接着は格子の異方性を緩和する効果がある。また、 $\Delta_{\mathbf{r}\mathbf{r}'}^S$ は $m(\mathbf{r})$ か $m(\mathbf{r}')$ のどちらか一方だけが0、つまり細胞と空地の境界で1となる。一方、それ以外は0となる。第二項は細胞間の接着力を与える。ここで $\Delta_{\mathbf{r}\mathbf{r}'}^C$ は $m(\mathbf{r})$ と $m(\mathbf{r}')$ がそれぞれ1, 2もしくは2, 1をとる場合、つまり細胞同士の境界で1となる。そして、それ以外で0となる。細胞間の接着の強さ γ_C は極性を表現するため、以前の研究 [11] の物を利用する。その表式は

$$\gamma_C(\mathbf{r}, \mathbf{r}') = \gamma_i + \gamma_p \omega_{\mathbf{r}} \omega_{\mathbf{r}'} \quad (2)$$

$$\omega_{\mathbf{r}} = (1 + \mathbf{p}_{m(\mathbf{r})} \cdot \mathbf{e}_m(\mathbf{r})) \quad (3)$$

である。式(3)の単位ベクトル \mathbf{p}_m は接着極性の向きを表し、単位ベクトル $\mathbf{e}_m(\mathbf{r})$ は \mathbf{r} を占有する細胞の

重心位置 $\mathbf{R}_{m(\mathbf{r})}$ から、位置 \mathbf{r} の向きを指し示す。第三項は体積弾性を表す。ここで、 κ は体積の弾性率、 V はその平均的な体積である。

極性 \mathbf{p}_m の運動では、接着極性は細胞運動を駆動する仮足の向きに形成されると仮定する。この仮定は以前実験的に観測された接着極性の性質である [18]。具体的な運動方程式は、 $|\mathbf{p}| = 1$ かつ、

$$\frac{d\mathbf{p}_m}{dt} = \eta \left[\frac{d\mathbf{R}_m}{dt} - \left(\frac{d\mathbf{R}_m}{dt} \cdot \mathbf{p}_m \right) \mathbf{p}_m \right], \quad (4)$$

である [19]。ここで η 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。

この模型の重要な点は細胞運動を扱う際に用いられる駆動項が無い事である。つまり、もしこの模型で細胞が拡散運動を逸脱する運動を行うならば、それは相互作用の効果である。実際にこの相互作用で集団運動をすることは先の研究で確かめられている。

細胞運動の確率過程は以下である。システムサイズを L とする。そして、モンテカルロステップを、 $16 \times L^2$ 回の状態コピーと慣習的にする。各コピーでは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コピーする状態候補を決定する。そして、その状態候補の実現確率 $P(m(\mathbf{r}))$ から定まるメトロポリス確率でコピーを採用する。ここで各モンテカルロステップでは \mathbf{p}_m と \mathbf{R}_m は固定し、それらは断熱不変量と仮定する。モンテカルロステップが終了すると \mathbf{p}_m の時間変化を式(4)を Euler 法で積分し求める。このモンテカルロステップを繰り返すことで細胞運動をシミュレートする。

最後に、シミュレーションで用いたパラメータを列挙する。システムサイズは2つの細胞が十分接触しやすいように、 $L = 24$ サイトと小さくとった。ただし境界条件として周期境界条件をかけたそのサイズ効果が見えないようにしている。細胞の体積に関しては $V = 64$ とした。このとき、細胞の直径は8サイト程度となる。初期状態は2つの細胞の位置、極性がバラバラな状態から始め 2×10^5 モンテカルロステップでの運動を観察した。これまでの経験ではこのステップ数で十分定常状態に達し、細胞の衝突からその後の定常状態への挙動を観察できる。

細胞の形状を安定化するため $\beta = 0.5$ とする。表面張力は凝集条件にするため $\gamma_S = 5.0$, $\gamma_i = 5.0$, $\gamma_p = 2.0$ とした。細胞体積は $\kappa = 1$ とした。観測上は細胞体積は殆ど変わらない。MSD の計算を行っているが64サンプルの平均を採っており、軌道や細胞

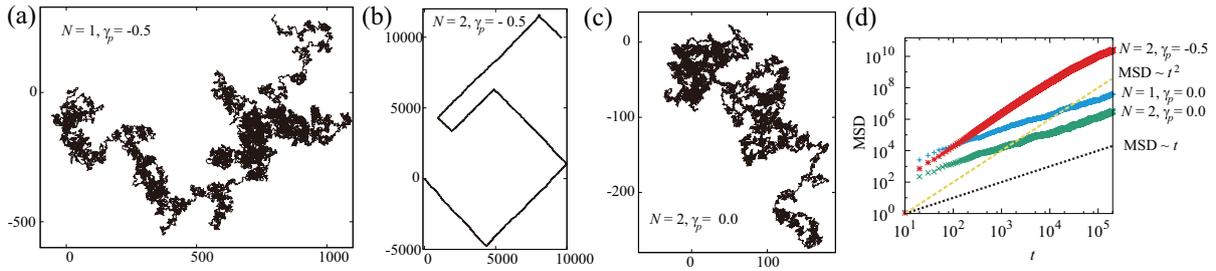


図 1: 細胞運動の比較: (a)1 細胞の細胞の軌道. (b)2 細胞系の接着極性 ($\gamma_p = -0.5$) がある場合のある一つの細胞運動の軌道. (c)2 細胞系の接着極性 ($\gamma_p = 0.0$) がない場合のある一つの細胞運動の軌道. (d) それらの軌道の MSD の 64 サンプル分平均.

配置についてもサンプルに定性的に寄らないことは確認している.

3 結果

まず, 接着極性 ($\gamma_p = -0.5$) がある場合と無い場合 ($\gamma_p = 0.0$) で推進力に違いがあるかをその軌道を調べることで確かめよう. 1 細胞の場合, 2 細胞で細胞極性がある場合と無い場合の細胞の軌道をそれぞれ図 1(a), 1(b), 1(c) に示した. 細胞極性がある場合は図 1(b) から直進性が非常に強い事が分かる. ここから, 細胞は推進力を獲得し, 推進力を持った運動をしていることが確認できる. 一方で, 細胞極性がない場合は 1(c) から図 1(a) の場合と同様にほぼ拡散していることが分かる. 従ってこの場合は推進力を獲得していないと結論できる.

念のために平均二乗変位 (MSD) の 64 サンプル平均についても調べた. その結果は図 1(d) である. 図から確認できるように細胞極性がある場合は $MSD \sim t^2$ と 10^4 ステップ程度振る舞い, その後拡散的な $MSD \sim t$ へクロスオーバーしてゆくことが分かる. 一方で, 1 細胞, 2 細胞で極性がない場合はともに短い時間から拡散的な $MSD \sim t$ と振る舞っている. この対比からも接着極性が細胞に推進力を獲得させていることが分かる.

最後に運動の素過程を明らかにするため, 細胞の配置を観察しよう. 図 2 に細胞配置と接着極性の向きを示した. 極性の無い場合でも細胞はくっ付いているが, このような極性の向きとの相関は当然ながら極性がないため存在しない. 細胞は互いの接着極性の向きを揃え, その上でその向きに対し横列を作っている. データからは細胞の運動方向は極性の向きと一致していることも分かっている. この細胞配置

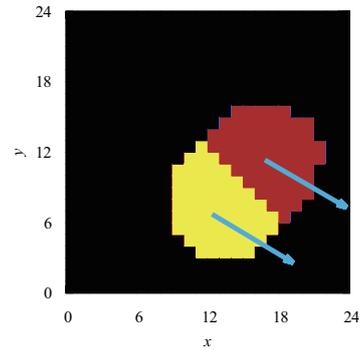


図 2: 接着極性が生み出す 2 細胞配置. 矢印は接着極性の向き. 赤と黄色の領域が 2 つの細胞. 黒の領域が空白領域を示す.

が考察で述べるように細胞の推進力を生んでいると考えられる.

この横列が接着極性の効果で安定であるとする, 2 細胞が向きを変えるとき, その横列を保ったまま向きを変えるには大きな自由エネルギー障壁を越えなければならない. 従って図 1(b) にあるように, 細胞は図 1(d) に見られる典型的なステップ数 10^4 の間は向きを変えず直進していると考えられる. ただし, 正方格子では細胞間の界面は 45 度及び 135 度方向を好むため, 自由エネルギー障壁は格子効果を含み過剰評価されている.

4 議論

今回の研究では細胞は横列を形成することが分かった. この横列形成は細胞性粘菌でも知られ [20, 21], 運動中での細胞前部での接着を利用できる配置であると考えられている [11]. この配置で何故推進力を獲得できるのかをこれから議論しよう.

まず推進力の起源から議論を始める。以前の研究で細胞接着の極性が細胞の推進力を生み出す機構が議論されている [12]。まず細胞に対して前部を接着極性の向き、後部を接着極性と逆向きに定義する。このとき接着力は細胞の前部で細胞膜を押し広げ、後部では細胞膜を引き縮める。この結果、前部では細胞膜が有効的に押され、後部では引かれる。結果的に計算のような推進力を生み出す。1細胞で推進力を獲得できない理由は、この細胞接着は細胞間の接着であり、相手細胞の接着部との相互作用で初めて効果を出すからである。

この推進力の機構に基づき横列形成での推進力を議論しよう。この横列は細胞の前及び後部で細胞間の接触が起きる。そのため、前部での細胞膜の拡張と後部での収縮を起こすことができる。従ってこの横列は推進力の獲得にちょうど良い状況となっている。一方で前部や後部同士での接着は、前部の伸長または後部の収縮のみを起こすため、それだけでは結果として定常的な細胞の運動には寄与しない。もちろんこの場合でも細胞体積の保存の効果があるので複合的には推進力を与える可能性が残っているが現状それを示すものはない。

これらの議論から、接着極性は細胞の推進力を生み出すのに非常に都合の良い細胞形質であることが分かる。この接着極性は細胞性粘菌などでみられる形質でもある。すでに指摘されている通り [12]、この極性が細胞の集団推進力として働いている可能性が想像される。

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、菊池誠氏の助言を得た。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] 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] B. Szabó, *et al.*, *Phys. Rev. E* **74**, 061908 (2006).
- [5] S. I. Nishimura, M. Ueda, and M. Sasai, *PLoS Comput Biol* **5**, e1000310 (2009).
- [6] T. Ohta and T. Ohkuma, *Phys. Rev. Lett.* **102**, 154101 (2009).
- [7] P. Lee and C. W. Wolgemuth, *PloS Comput. Biol.* **7**, e1002007 (2011).
- [8] A. J. Kabla, *J. R. Soc. Interface* **9**, 3268 (2012).
- [9] R. J. d. B. I. Niculescu, J. Textor, *PLoS Comput Biol* **11**, e1004280 (2015).
- [10] J. C. Coates and A. J. Harwood, *J. Cell Sci.* **114**, 4349 (2001).
- [11] K. Matsushita, *Phys. Rev. E.* **95**, 032415 (2017).
- [12] K. Matsushita, arXiv:1708.09593 (2017).
- [13] M. D. Levan, *J. Coll. Int. Sci.* **83**, 11 (1981).
- [14] F. Graner and J. A. Glazier, *Phys. Rev. Lett.* **69**, 2013 (1992).
- [15] A. R. A. Anderson, M. A. J. Chaplain, and K. A. Rejniak, *Single-Cell-Based Models in Biology and Medicine* (Birkhauser Verlag AG, Basel, 2007).
- [16] M. Zajac, G. L. Jonesa, and J. A. Glazier, *J. Theor. Biol.* **222**, 247 (2002).
- [17] R. M. A. Vroomans, *et al.*, *PLoS Comput. Biol.* **11**, e1004092 (2015).
- [18] C.-H. Siu, T. J. C. Harris, and E. W. Jun Wang, *Semin. Cell. Dev. Biol.* **15**, 633 (2004).
- [19] A. Szabó *et al.*, *Phys. Biol.* **7**, 046007 (2010).
- [20] H. Beug, F. E. Katz, and G. Gerisch, *J. Cell Biol.* **56**, 647 (1973).
- [21] K. Müller and G. Gerisch, *Nature (London)* **274**, 445 (1978).