

# 細胞基質間接着の受容体密度極性による細胞運動

松下勝義, 堀部和也, 鎌本直也, 藤本仰一

大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

## 概要

細胞と基質の間の細胞基質間接着は血管新生や免疫反応において細胞運動の誘発に重要な役割を果たす。我々は細胞基質間接着に関与する受容体が細胞表面上で密度勾配 (極性) を持つ状態を考え、その細胞運動への影響を理論的に調べた。その結果、勾配 (極性) が基質上の細胞運動、つまりそれらの間の相対運動を生み出す事を発見した。

## Cell Migration driven by Receptor Density Polarity of Cell-Matrix Adhesion

Katsuyoshi Matsushita, Kazuya Horibe, Naoya Kamamoto, Koichi Fujimoto

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

## Abstract

Cell-matrix adhesion between cell and tissue plays a significant role to drive cell motion in vasculogenesis and immune response. In this paper, we consider the density gradient (polarity) of cell-matrix adhesion receptor on cell surface and investigate its effects on cell motion. As a result, we find that the gradient (polarity) induces the cell motion, namely, relative motion between the cell and matrix.

## 1 はじめに

細胞運動は生物の形態形成や傷の修復, 免疫反応などの生命活動で見られる [1]. その運動を制御している細胞の物性の一つとして細胞接着が挙げられる. 細胞接着とは接着性の分子の細胞表面への分泌によって周囲の物質との表面張力を調節する性質のことである. 細胞はこの細胞接着を利用し, 自身や周りの細胞の配置を制御している. 最近, 細胞間に働く接着分子が密度極性を持つとき, 大域的な集団運動の駆動力を生むという仮説が出された [2-4]. ここでの分子の密度極性とは, 接着性の分子の密度勾配が図 1(a) のように細胞の表面にできていることを指す. さらにこの仮説を広げ, 細胞間以外の細胞接着に, 極性による駆動力が発生しうるかは物理学的に興味ある問いである.

その問いに答えるために細胞基質間接着を取り上

げよう. 先に述べた細胞間の接着とは異なり, この細胞基質間接着は細胞と細胞外基質の間で働く. ここで細胞外基質とは繊維からなる組織の構成物である. この細胞基質間接着は血管新生や免疫反応などで細胞運動を誘発すると考えられている. 例えば血管新生では細胞の持つリガンド受容体インテグリンが基質上のリガンドと接着し, それが血管細胞の運動を誘導する [5]. この状況を単純化した模型を考え, 細胞基質間接着の極性による駆動力を調べることは先の問いに対する良い思考実験となる.

この細胞基質間接着の役割はこれまでも単純な模型で議論されてきた [6]. その中で細胞基質間接着のリガンドは, その受容体を分泌しているリガンド受容細胞と基質の間の摩擦力を生み出すと想定されてきた. 一方で, 受容細胞内部に接着分子である受容体の密度極性がある場合は, 接着に由来する駆動力が

期待できる。例えば、細胞基質間接着のリガンドを分泌している基質を考え、リガンド受容体の分子密度極性を持つ受容細胞がいる状況を仮定しよう。この状況では受容体の密度極性は受容細胞と基質の相対運動を駆動すると推測される。

本論文ではこれまで考えられてきた細胞基質間接着の役割、つまり摩擦力の形成、とは別のシナリオとして、受容体の密度極性が細胞と基質間の相対運動を駆動するという仮説を新たに提案する。そして単純なモデルでそれが起きることを理論的に示す。

## 2 模型

本研究では細胞基質間接着のリガンド受容細胞と、それを取り囲むリガンドを分泌する基質をモデル化して考える。ここでは取り扱いの単純化のため、この基質の塊を粗視化した仮想的な細胞を考え、その細胞を基質細胞と呼ぶことにする。そしてこれらのすべての細胞を二次元 Cellular Potts 模型で表現する [7]。この模型では Potts 状態  $\{m(\mathbf{r})|\mathbf{r} \in \mathbb{R}^2\}$  に対して、Hamiltonian が

$$\mathcal{H} = \mathcal{H}_{CE} + \mathcal{H}_{EE} + \mathcal{H}_V, \quad (1)$$

のように三つの項の和として与えられる。 $m(\mathbf{r})$  は  $\mathbf{r}$  を占有する細胞の番号を表す。 $m(\mathbf{r})$  は 1 から  $N$  までの整数をとり、 $m(\mathbf{r}) = 1$  を受容細胞、それ以外の場合にはすべて基質細胞とする。細胞は  $N$  個存在し、この数は保存されると考える。

第一項は細胞基質間接着を表し、

$$\mathcal{H}_{CE} = \sum_{\langle \mathbf{r}, \mathbf{r}' \rangle} \delta_{m(\mathbf{r})1} \eta_{m(\mathbf{r})m(\mathbf{r}')} [\gamma_M - \gamma_P \mathbf{p} \cdot \mathbf{e}(\mathbf{r})], \quad (2)$$

である。右辺の和は次近接サイトまでのすべてのサイトのペアに対する和を表す。 $\delta_{mm'}$  は Kronecker の  $\delta$  で、 $\eta_{mm'} = 1 - \delta_{mm'}$  である。 $\gamma_M$  は等方的な細胞の表面張力、 $\gamma_P$  は極性を持った細胞基質間接着が生み出す表面張力の減少を表す。 $\mathbf{p}$  は受容体の密度極性を表し、図 1(a) のように  $\mathbf{p}$  の向きに受容体密度が高い状況を表す。単位ベクトル  $\mathbf{e}(\mathbf{r})$  は受容細胞の重心位置  $\mathbf{R}_1$  から、位置  $\mathbf{r}$  の向きを指す。

第二項は基質細胞間の接着を表し、

$$\mathcal{H}_{EE} = \sum_{\langle \mathbf{r}, \mathbf{r}' \rangle} \eta_{m(\mathbf{r})1} \eta_{m(\mathbf{r}')1} \eta_{m(\mathbf{r})m(\mathbf{r}')} \frac{\gamma_E}{2}, \quad (3)$$

である。 $\gamma_E$  は基質細胞間の接着の表面張力である。

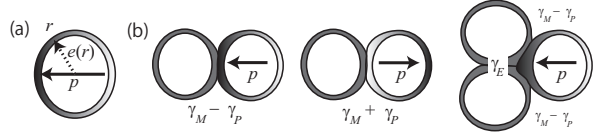


図 1: (a) 細胞表面での受容体の密度分布。色の濃い場所が受容体密度が高く、薄い場所が低い。(b) 受容細胞と基質細胞の細胞基質間の接着と基質間接着のそれぞれの表面張力の強さ、 $\gamma_M$ 、 $\gamma_P$  及び  $\gamma_E$  の説明。

これらの接着の役割は図 1(b) を用いて次のように理解できる。図中左のように  $\mathbf{p}$  の向きに基質細胞と接着する場合は、 $\gamma_M - \gamma_P$  の弱い表面張力になり、その間の境界が広がる。図中央での  $\mathbf{p}$  と逆向きに基質細胞と接着する場合は、 $\gamma_M + \gamma_P$  の強い表面張力になり、その間の境界が狭まる。図中右で基質細胞間の張力は  $\gamma_E$  である。この値が  $\gamma_M - \gamma_P$  より大きければ受容細胞は基質細胞間との境界を広げ、基質細胞間に割り込むことができる。そのため細胞はそれを利用して運動できると予想される。一方で  $\gamma_E$  が  $\gamma_M - \gamma_P$  より小さければ、受容細胞は基質細胞間へ割り込めず、運動が阻害されると期待される。

第三項は細胞の占める面積弾性を表し、

$$\mathcal{H}_V = \kappa \sum_{\mathbf{r}} \left(1 - \frac{\sum_n \delta_{nm(\mathbf{r})}}{V}\right)^2, \quad (4)$$

である。この弾性で細胞の占める面積が  $V$  に制御される。このとき  $\kappa$  は面積弾性率である。

この Hamiltonian  $\mathcal{H}$  を基に Voter 模型を採択候補状態の選択に用いた Metropolis-Hastings 確率を Potts 状態の遷移確率とする [7]。そしてその遷移確率をもとに Kinetic モンテカルロ法により細胞運動がシミュレートされる。逆温度を  $\beta$  とし 1 モンテカルロステップはシステムサイズ  $L$  に対して  $16L^2$  フリップで定義する。一方細胞の極性は

$$\frac{d\mathbf{p}}{dt} = \frac{1}{\tau} \left[ \frac{d\mathbf{R}_1}{dt} - \left( \frac{d\mathbf{R}_1}{dt} \cdot \mathbf{p} \right) \mathbf{p} \right], \quad (5)$$

に従い運動すると考える [4]。この方程式は重心運動を極性が追従することを示し、 $\tau$  は運動と極性の応答時間の比である。この重心運動への追従は、運動を駆動する F アクチンなどの骨格分子が伸びている細胞運動端、すなわち、運動方向に受容体が通常は集中することをモデル化している。

今回のシミュレーションのパラメータを以下のようにする。システムサイズ  $L = 64$  サイトとし細胞

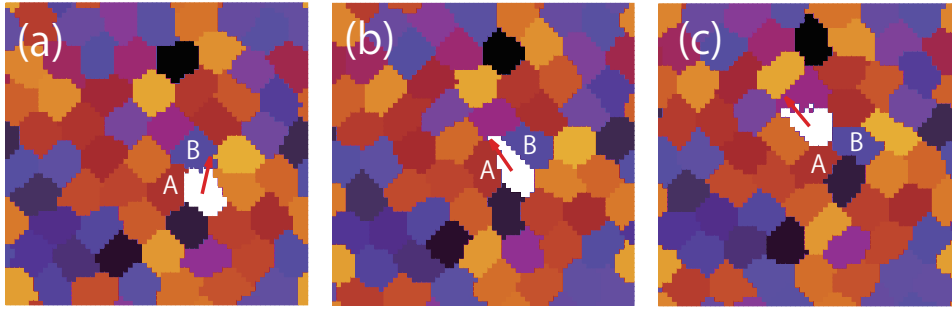


図 2: 受容体の密度極性を持つ細胞の運動の素過程. 三つのパネルはそれぞれ (a) 0mcs, (b) 10mcs (c) 20mcs 間の細胞配置のスナップショットで細胞運動の時間経過を示している. 白色で表されている領域が受容体の密度極性を持つ細胞, 他の色で表されている領域が基質細胞を表す. 赤い矢印は受容体の密度極性の向き  $p$  を表している.

面積は  $V = 64$ , 細胞数は  $N = 64$  とすることで密に細胞が存在する組織を作る. この面積は単純のために受容細胞と基質細胞で共通とした. 系を一様とするため境界条件を周期境界条件とした. 初期状態は受容細胞, 基質細胞の双方の位置をランダムにし, さらに受容細胞の極性もランダムな状態とした. そしてそこから  $10^5$  モンテカルロステップの間シミュレーションを行った. 運動方程式 (5) はオイラー法で積分する. この積分は各モンテカルロステップの最後に実行し,  $\tau$  は 300 と大きくとり, 1 モンテカルロステップに対応する時間分だけ積分する.

基質細胞が大きく移動すると, 受容細胞の運動が自発的か受動的かを判別できない. これを避けるためには基質細胞の配置を安定させ, 流動性をなくす必要がある. これは  $\beta = 0.8$  とし, 基質細胞間接着の表面張力を  $\gamma_E = 2.0$  とすることで実現した. 本研究の目的から受容細胞を十分に運動できるようにしたい. そのため  $\gamma_E < \gamma_M - \gamma_P$  を満たすように  $\gamma_M = 2.0$ ,  $\gamma_P = 1.0$  とした. また極性の効果を調べるため比較対象に  $\gamma_P = 0.0$  としたのも同時に計算した. 細胞面積は細胞運動に必要な弾性変形を許すため  $\kappa = 0.005$  と小さめにとった.

### 3 結果

まず極性を持った場合 ( $\gamma_P = 1.0$ ) の受容細胞の運動の素過程を捉えるため, 図 2(a)-2(c) に受容細胞の運動の様子を示した. 図 2(a) のように矢印で表された極性の方向が近接する基質細胞に向いている場合, 受容細胞の形は他の基質細胞と変わらない. 一方, 時間経過で極性の向きが変わり, 図 2(b) のように基質 A 細胞と B 細胞の境界へ向いた場合, 受容細胞はそ

の間に割り込んで伸びる. そして受容細胞は図 1(c) に見えるように, 基質 A 細胞と B 細胞の間をすり抜け移動する. 受容細胞はこの割り込み伸長を利用して三つの基質細胞の境界点間を移動し, それを素過程として運動する.

このような細胞の割り込み伸長は極性を持たない場合 ( $\gamma_P = 0$ ) では見られず, 受容体の密度極性の効果によるものである. この伸長による割り込みは細胞基質間接着が細胞の極性方向で基質細胞間の接着より強いため起きている. そしてこの割り込み伸張には受容細胞による基質細胞間のすり抜け運動を助ける効果がある. この効果は細胞の組織内での拡散能を高めると考えられる. 一方で極性がない場合は隣接するすべての細胞間へ細胞が等方的に伸びてしまい, 特定方向への駆動力とはなりえない. 結果的に拡散能への寄与は小さい.

実際にこの極性の拡散能への効果を確かめるため, 図 3(a) と図 3(b) に受容細胞と基質細胞の軌道を与えた. 図 3(a) は受容体に密度極性がある場合であるが, 明らかに受容細胞と基質細胞の振る舞いが異なり, それらの間の相対運動が起きていることを示している. これが先に述べた極性による割り込み伸長の効果であると考えられる.

一方で図 3(b) に受容体の密度極性が無い場合を示している. この場合は密度極性を持つ場合と異なり, 受容細胞が基質細胞の軌道とほとんど平行に運動している. これは軌道が平行移動によって重なることから推測できる. つまり運動のほとんどが組織全体の平行運動になっており, 相対運動は非常に小さい. このことも受容体の密度極性が細胞の相対運動を生み出すことを示唆する.

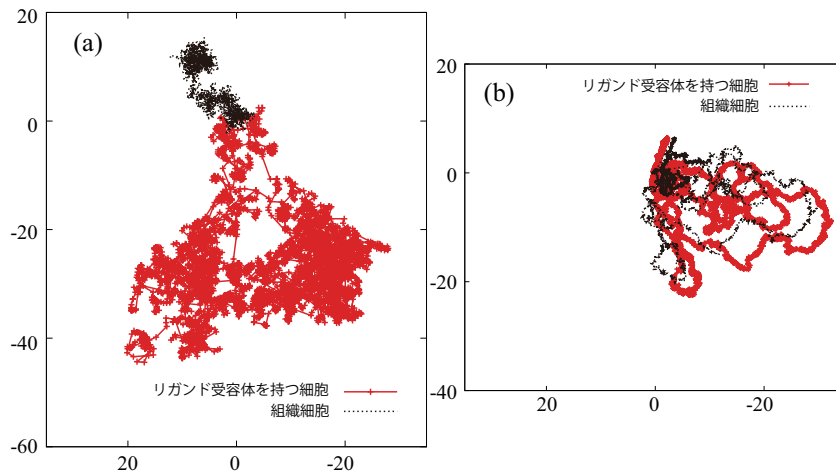


図 3: 受容体の密度極性を持つ細胞と基質細胞の軌道. 二つのパネルはそれぞれ (a) 密度極性がある場合 ( $\gamma_P = 1.0$ ), (b) 密度極性がない場合 ( $\gamma_P = 0$ ) の結果である. 赤の実線は受容細胞の軌道, 黒の点線が基質細胞の一つの軌道を表す.

## 4 まとめと議論

本研究で受容体の密度極性が組織内での細胞の拡散能を高め, 基質との相対運動を引き起こすことが示された. この現象は, たとえば血管新生を考えるとインテグリンがリガンド受容体として働き受容細胞の基質に対する相対運動を誘導していることに対応する. もし現実でインテグリン密度に極性があれば, この効果は血管新生での細胞の運動を助けている可能性がある.

現状ではそのような密度極性の観察はない. 今後, 実験的観測手段が発展することでそのような極性が発見される可能性は大いにある. 実際, 比較的観察の容易な細胞性粘菌では細胞間接着の極性が知られており [8], その極性が発生過程で見られる様々な細胞運動を制御していることが知られている [9]. このような極性による運動シナリオは現実的にありうるものである.

## 5 謝辞

本研究にあたり熊本大学の西山功一氏から情報提供を頂いた. また計算リソースに関しては大阪大学サイバーメディアセンターの菊池誠氏, 吉野元氏にご助力を頂いた. 細胞接着に関する議論は筑波大学桑山秀一氏, 大阪大学橋村秀典氏に貴重な意見を頂いた. ここでこれらの諸氏に厚く御礼申し上げる.

## 参考文献

- [1] P. Friedl and D. Gilmour, Nature Rev. Mol. Cell Bio. 10, 445 (2009)
- [2] K. Matsushita, Phys. Rev. E 95, 032415 (2017).
- [3] K. Matsushita, Proc. Sympo. Simul. Traffic Flow 23, 37 (2017).
- [4] K. Matsushita, Phys. Rev. E 97, 042413 (2018).
- [5] 福原茂朋, 望月直樹 生化学 82, 290 (2010).
- [6] M. Scianna, C. G. Bell, L. and Preziosi, J. Theor. Biol. 333, 174 (2013).
- [7] F. Graner and J. A. Glazier, Phys. Rev. Lett 69, 2013 (1992).
- [8] H. Sesaki and C.-H. Siu, Develop. Biol. 177, 504 (1996).
- [9] J. C. Coates and A. J. Harwood, J. Cell Sci 114, 4349 (2001)

E-mail: kmatsu@bio.sci.osaka-u.ac.jp