

細胞集団運動における分散凝集遷移

松下勝義, 新垣大幸, 鎌本直也, 須藤麻希, 藤本仰一

阪大院理 生物

概要

我々は細胞の分散状態から凝集状態への遷移の集団運動への影響を調べた。その影響を調べるため細胞 Potts 模型で相互に運動を誘導する高濃度の細胞を考えた。そしてこの系の誘導方向の秩序変数を計算した。その結果として、分散から凝集への遷移で集団運動化が徐々に起きることを示した。これは平衡系でこの遷移が不連続に起きることと対照的である。この徐々に起きる秩序化は運動の誘導が有効的な表面張力として働いた効果だと考えられる。

Crossover of Collective Cell Movement from Suspended to Aggregated States

Katsuyoshi Matsushita, Taiko Arakaki, Naoya Kamamoto,
Maki Sudo, and Koichi Fujimoto

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

Abstract

We investigate the effect of the transition between the suspended and aggregated states on collective cell movement. To examine this effect, we consider high-density cells in the cellular Potts model with mutual guiding. We calculate the ordering of the guiding direction of cells in this system. As a result, we show the crossover to the order from disorder occurs steadily, which is in contrast to the abrupt transition in the equilibrium. This effect reflects the effect of the guiding force in the collective cell movement.

細胞の集団運動は真核生物の発生で欠かすことのできない現象である [1–3]。集団運動の中で細胞は生物の発生ステージや器官、生物種に応じて凝集状態を採ることがある。そして凝集状態で細胞は接触により互いに運動を誘導する。特に細胞に自発運動が無ければ、集団運動にこの凝集が必須となる [4]。この凝集を実現するには細胞密度が高く、かつ細胞を取り巻く培地との表面張力が小さい必要がある。そのため相互誘導による集団運動には細胞密度や表面張力に対する条件が存在する。その制約の解明は相互誘導を行う細胞集団を理解する助けとなる。

平衡状態における細胞の凝縮条件は表面張力に対

する条件として以下のように書ける [5]。

$$\gamma_E > \gamma_C/2, \quad (1)$$

ここで γ_E は細胞と周囲の培地の表面張力、 γ_C は細胞同士の界面の表面張力である。この条件は以下のように容易に理解できる。最初に接触している二つの細胞を考える。その細胞の界面には単位面積当たり γ_C の自由エネルギーコストがかかる。これら二つの細胞が離れる際、界面の間に培地の成分が侵入する。その侵入時には細胞と培地成分の間に二つの細胞/培地界面が形成される。従ってそれらができる自由エネルギーコストは元の界面の単位表面積あたりで $2\gamma_E$ となる。この条件下で細胞が接触を維持するためには前者の自由エネルギーコストの方が低い

必要がある。従って上の (1) が凝集条件となる。先にも述べたように集団運動には凝集が必須である。そのため、この凝集条件が細胞運動でも正しければ $\gamma_E = \gamma_C/2$ が集団運動の転移点となる。

この平衡状態の条件が正しければ細胞が培地成分を排除して系全体を埋め尽くしていない限り、 $\gamma_E = \gamma_C/2$ で集団運動は突然表出ないし消失するはずである。ところが細胞の集団運動のような非平衡状態において先の平衡状態の議論が正しいとは限らない。とくに細胞の相互誘導は細胞の接触を通じて有効的な表面張力として働きこの条件を大きく変えうる。また胚のように細胞が高密度に存在する環境では、細胞間の接触が強制されるため先の条件が集団運動の決定要因とはなりえないかもしれない。本研究ではこの状況下での集団運動の条件を明らかにするため、表面張力に由来する細胞の分散、凝縮の遷移に対する集団運動の秩序依存性を調べた。

この調査では、二次元 Cellular Potts Model[6] を相互誘導 [7] を行う細胞に拡張し利用した。そして γ_E の運動秩序 P 依存性を計算した。この結果は自然な細胞密度に依存して異なると想定される。細胞密度の定義を細胞の面積弾性の自然面積 A に細胞数 N をかけ、その系全体の面積 L^2 との面積分率 $\phi = AN/L^2$ で決めるのは自然である。我々は胚のように細胞が高密度に存在する環境を考えるため $\phi = 1$ 付近を選んだ。この条件下では細胞はその自然な面積で系全体を埋め尽くすため常に細胞同士が接触すると想定される。ところがそのような想定にもかかわらず γ_E が小さい場合は秩序がそれほど発達しなかった。しかし $\gamma_E = \gamma_C/2$ から十分に小さい γ_E よりその秩序は徐々に成長し、 $\gamma_E = \gamma_C/2$ より少し小さい値でほぼ $P = 1$ の秩序化状態を取ることが判った。この結果は二つの示唆を含んでいる。

第1の示唆的結果は最初に述べた平衡状態からの予想と異なり集団運動においては $\gamma_E < \gamma_C/2$ から運動秩序は発達しうることである。 $\phi = 1$ ならばそもそも接触しやすく γ_E が小さい場合であっても運動秩序はある程度存在できる。しかし、 γ_E が大きくなるにつれて徐々に発達する秩序はその高密度の細胞の効果だけでは説明できない。これは細胞同士の駆動の効果が細胞同士を有効的に接触させるため起きたものだと考えられる。

第2の示唆的結果は $\phi = 1$ であっても必ずしも集団運動が安定化するわけではないことである。本来は $\phi = 1$ ならば表面張力に依らず細胞は培地成分を

排除して系全体を覆いつくし、細胞が良く接触するため運動秩序が発達することが期待される。しかし結果はそれに反している。これは $\gamma_E > 0$ では表面張力の効果で細胞サイズが小さくなり、細胞間に培地の成分が入るウェットフォーム [8] のような状況を取るためである。つまり細胞は実際には系全体を覆いつくせず、接触がある程度抑制されているのである。

本研究で我々は細胞の分散状態から凝集状態への遷移の集団運動への影響を調べた。その結果、先にも述べたように誘導の非平衡効果により徐々に集団運動が形成された。実際の細胞では凝集を操作するのが難しいためこの検証は難しい、実験的には細胞接着等の大きさを制御し凝集を変えることができる細胞性粘菌 [9] を用いれば、この結果の検証も可能かもしれない。

References

- [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] K. Matsushita, *Phys. Rev. E* **97**, 042413 (2018).
 - [5] F. Graner, *J. Theor. Biol.* **164**, 455 (1993).
 - [6] 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).
 - [7] K. Matsushita, *Phys. Rev. E* **95**, 032415 (2017).
 - [8] D. Weaire and S. Hutzler, *The Physics Of Foams* (Oxford University Press, U.S.A, 2001).
 - [9] H. Beug, F. E. Katz, and G. Gerisch, *J. Cell Biol.* **56**, 647 (1973).
- E-mail: kmatsu@bio.sci.osaka-u.ac.jp