変形可能な自己駆動粒子の数理的表現とその集団挙動

斉藤稔 [1]

[1] 筑波大学 生存ダイナミクス研究センター

概要

高密度の細胞の集団運動や、柔らかい粒子の集団などをシミュレーションで扱うためには、変形可能粒子を大規模で計算可能な数理モデルが必要となる。本稿では、近年我々が提案した細胞輪郭のフーリエ基底による展開を用いた変形細胞モデルを紹介する。この手法では従来手法よりも大幅に多くの粒子数を扱うことが可能となる。

Mathematical modeling of deformable self-propelled particles and their collective dynamics

Nen Saito[1]

[1] Life Science Center for Survival Dynamics, Tsukuba Advanced Research Alliance (TARA), University of Tsukuba

Abstract

To simulate collective motion of densely packed cells or assemblies of soft deformable particles, a large-scale and computationally efficient mathematical model of deformable particles is required. In this manuscript, we introduce our recently proposed deformable cell model based on a Fourier-mode expansion of the cell contour. This approach enables simulations with a significantly larger number of particles than conventional methods.

1 はじめに

排除体積を介し相互作用する自己駆動粒子集団は近年盛んに研究されており、巨大な密度揺らぎ [1]、運動性誘起相分離 [2]、アクティブジャミング [3] など、平衡系では現れない様々な現象が報告されてきた。このような集団現象において粒子の形状は重要な要素であり、形状に依存し集団秩序が変化しうる。円形粒子で観測された運動性誘起相分離 [2] は、わずかに非円形の粒子では消失し [4]、また自己駆動する棒状粒子などでは局所的な配向秩序が出現し [5]、より複雑な形状ではより複雑な集合パターンが現れることが知られている [6]。一方で、細胞のように個々の細胞形状が変形しうる場合ではどのような集団運動が出現するか、理解は十分ではない。

細胞集団運動の文脈において、高密度状態の変形可能細胞集団の挙動が数理的に様々に研究されてきた。特に最も広く用いられる手法はセルバーテックスモデル [7, 8] である。このモデルは隙間なく細胞が密集している状況における上皮細胞集団のモデルであり、個々の細胞は単純な凸多角形と近似される。セルバーテックスモデルから、細胞集団が体積分率に依存せずに剛性転移を起こすことなど、形状固定の粒子系では存在し得ない現象が報告されている [9, 10]。これらの現象は胚発生、創傷治癒、癌浸潤といった生物学的機能と密接に関連しているため近年注目を集めている。一方、間葉・アメーバ様細胞の集団や細胞間隙が存在する上皮細胞集団などは、バーテックスモデルの適用範囲であるためフェイズフィールド法を用いたモデリングなどが研究されている [12, 13] が、この手法は計算コストが大きく大

規模な計算が困難である。これらの問題点を克服し、計算量と表現力を併せ持つ新しい数理モデルが求められている。

2　提案モデル：フーリエ輪郭モデル

2.1　形状表現とハミルトニアン

我々は、個々の細胞の持つ二次元的な細胞輪郭をフーリエ基底で展開することで、多数の変形細胞の力学的相互作用を高速で計算できる数理モデルを開発した [11]。以下はこのモデル、フーリエ輪郭モデル（Fourier contour cell model）を説明する。

個々の細胞の細胞輪郭を、細胞の内部に存在する細胞中心（重心など）$\boldsymbol{r}_c$ を原点とした極座標により表現することを考える（図1 (a)）。$\boldsymbol{r}_c$ から角度 θ 方向[1]の輪郭までの距離を $R(\theta)^i$ とすると細胞輪郭は $\boldsymbol{e}_\theta = (\cos\theta, \sin\theta)$ を用いて $\boldsymbol{r}_c + R(\theta)^i \boldsymbol{e}_\theta$ のように表現できる。本モデルでは簡単のため、$R(\theta)^i$ を一価関数に限定する。これは輪郭を star domain に限定したことに対応する。$R(\theta)^i$ は周期関数であるため M 次までのフーリエ規定で展開すると

$$R^i(\theta) = R_0 \sum_{n=0}^{M} \left[a_n^i \cos n(\theta - \theta^i) + b_n^i \sin n(\theta - \theta^i) \right] ,$$

と表現できる。ここで $\{a_n^i\}, \{b_n^i\}$ はフーリエ係数であり R_0 は細胞の大きさを表現する定数パラメータである。また θ^i は細胞 i の細胞極性であり自己駆動方向を規定する。$\{a_n^i\}, \{b_n^i\}$ には、細胞の面積 A^i を一定にする拘束条件[2]や細胞中心 $\boldsymbol{r}_c$ の一意性を保証する条件[3]などを課す。

本モデルではさらに、場の関数 $\phi^i(\boldsymbol{r})$ を $R^i(\theta)$ から構成し、細胞内で $\phi^i(\boldsymbol{r}) = 1$、細胞外で $\phi^i(\boldsymbol{r}) = 0$ を取るように設計する（図1 (b)）。具体的には $\phi^i(\boldsymbol{r})$ は以下のように与えられる。

$$\phi^i(\boldsymbol{r}) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \tanh\left(\frac{R^i\left(\arg(\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_c^i)\right) - |\boldsymbol{r} - \boldsymbol{r}_c^i|}{\epsilon} \right)$$

ただし ϵ を十分小さいパラメータであり、後に $\epsilon \to 0$ の極限を取る。このように定義した $\phi^i(\boldsymbol{r})$ を用いると、二細胞間でオーバーラップした部分の面積を $\int d\boldsymbol{r} \phi^i \phi^j$ のようにシンプルに表現することができる。今、細胞間の排除体積効果から生じるエネルギー罰則はこのオーバーラップ面積に比例すると考えるとハミルトニアンは以下で与えられる。

$$\mathcal{H} = \lambda \sum_{i<j} \int d\boldsymbol{r} \phi^i \phi^j + \sum_i \eta \int_{-\pi}^{\pi} \sqrt{(R^i)^2 + (R^{i\prime})^2} d\theta$$

ただし $\sum_{i<j}$ は全ての i, j ペアに関する和であり、また $R^{i\prime} = \partial R^i / \partial\theta$ とした。第二項目は細胞周長に対する罰則であり張力を与える項となる。λ と η はそれぞれ、排除体積と張力の大きさを与える定数パラメータである。

2.2　時間発展方程式

モデルの変数の時間発展方程式はハミルトニアンを対応する変数で微分することで得ることができる。$\boldsymbol{r}_c^i$ に関しては、ハミルトニアンの第一項目のみが寄与し、

$$\begin{aligned} \dot{\boldsymbol{r}}_c^i &= \boldsymbol{v}^i - \mu_r \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \boldsymbol{r}_c^i} = \boldsymbol{v}^i + \mu_r \int d\boldsymbol{r} \frac{\delta \mathcal{H}}{\delta \phi^i} \nabla \phi^i \\ &= \boldsymbol{v}^i + \mu_r \lambda \sum_{j \neq i} \int d\boldsymbol{r} \phi^j |\nabla \phi^i| \frac{\nabla \phi^i}{|\nabla \phi^i|}, \end{aligned}$$

と計算できる。ただし $\boldsymbol{v}^i = (v_0 \cos\theta^i, v_0 \sin\theta^i)$ は細胞遊走を表す自己駆動項、μ_r は $\boldsymbol{r}_c^i$ の mobility parameter である。

ここで $\epsilon \to 0$ の極限を取ると $|\nabla\phi^i|$ が輪郭上のみで値を持つ surface delta 関数 $\delta_s(\boldsymbol{r} - R^i)$ となるため空間積分が細胞輪郭に沿った線積分 $\sum_{j\neq i} \oint ds \phi^j \boldsymbol{n}^i$ に置き換わる。ただし $\boldsymbol{n}^i$ は輪郭に対する法線ベクトルである。ここから $\boldsymbol{r}_c^i$ の発展方程式は

$$\dot{\boldsymbol{r}}_c^i = \boldsymbol{v}^i + \mu_r \lambda \sum_{j \neq i} \int_0^{2\pi} d\theta \phi^j \left[R^{i\prime}(\theta) \boldsymbol{e}_\perp - R^i(\theta) \boldsymbol{e}_\theta \right] .$$

と変形できる。ここで $\boldsymbol{e}_\perp = (-\sin\theta, \cos\theta)$ であり、また ϕ^j は $\boldsymbol{r}_c^i + R^i \boldsymbol{e}_\theta$ が細胞 j 内部に存在する場合は $\phi^j = 1$、そうでなければ 0 を取るような関数である。

自己駆動方向 θ^i の発展方程式も同様に

$$\begin{aligned} \dot{\theta}^i &= -\mu_\theta \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial \theta^i} + \sqrt{2D_r}\xi^i \\ &= \mu_\theta \lambda \sum_{j \neq i} \int_0^{2\pi} d\theta \phi^j R^{i\prime}(\theta) R^i(\theta) + \sqrt{2D_r}\xi^i \end{aligned}$$

と導出できる。ここで ξ^i は $\langle \xi^i(t) \rangle = 0$, $\langle \xi^i(t) \xi^j(t') \rangle = \delta_{i,j}\delta(t - t')$ となる白色ガウスノイズである。本稿では自己駆動方向 θ^i にのみノイズが存在する場合を考えたが他の変数にノイズを導入す

[1] θ は x 軸からの角度とする。

[2] 例えば $a_0^i = \sqrt{1 - \sum_{n=1}^{M} [(a_n^i)^2 + (b_n^i)^2]/2}$

[3] $a_1^i = b_1^i = 0$

ることも可能である。同様に $\{a_n^i\}, \{b_n^i\}$ の発展方程式も

$$\dot{a_n^i} = \mu_{ab}\lambda \sum_{j\neq i} \int_0^{2\pi} d\theta \phi^j R^i(\theta) \frac{\partial R^i(\theta)}{\partial a_n^i}$$

$$\dot{b_n^i} = \mu_{ab}\lambda \sum_{j\neq i} \int_0^{2\pi} d\theta \phi^j R^i(\theta) \frac{\partial R^i(\theta)}{\partial b_n^i}$$

のように導出できる。

数値計算としてはオイラー丸山法などで時間方向の数値積分を行い、各時間ステップで各細胞ごとに $0 \leq \theta \leq 2\pi$ の区間での θ の数値積分を行う。フェイズフィールド法などと異なり毎ステップに面積積分を行う必要がないため高効率の計算を行うことができ、1CPU で 10^4 細胞のシミュレーションなどが可能となる (図１ (c))。

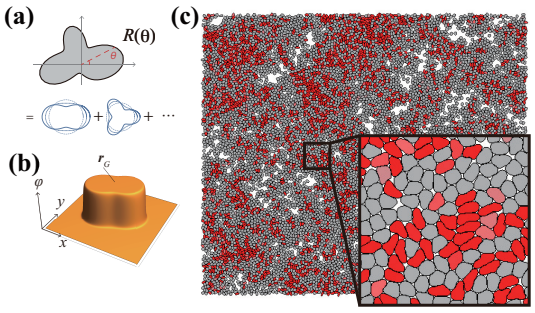

図 1: (a) 細胞輪郭の極座標表示とそのフーリエ基底による展開。(b) 場の関数 $\phi^i(\boldsymbol{r})$。(c)10^4 細胞のシミュレーション。赤色は細胞の変形度合いを表す。

3　結果と考察

このモデルを用いて、排除体積効果で相互作用する自己駆動変形粒子集団のシミュレーションを行ない、体積分率 0.95 の高密度条件における細胞集団挙動を調べた [11]。自己駆動力の大きさ v_0 と張力 η を変えることで固体相、流体相、およびもう一つの流動化状態（「ソフト流体相」）という三つの相が出現することが分かった。固体相では粒子は三角格子状に並んだ配置を取り粒子間の配置換えは起こらない (図２ (a))。流体相では個々の細胞は円形を保ちつつ細胞の遊走性に駆動されて組織全体が流動化する (図２ (b))。ソフト流体相では、個々の細胞は大きく変形し、変形と遊走性により組織が流動化を起こす（図２ (c))。またシミュレーションの結果、流体相とソフト流体相との間の転移はトポロジカル欠陥のパーコレーション転移として理解できることが示された。

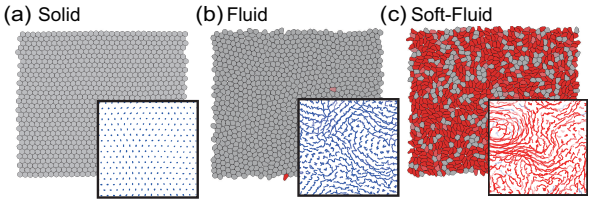

図 2: 各相におけるスナップショットとその粒子軌道（インセット)。赤色は細胞の変形度合いを表す。

4　まとめ

変形可能な自己駆動粒子の集団を高効率で計算することのできる数理モデルを提案した。同様に粒子形状をパラメトライズしたモデルはこれまで多数提案されてきた [14, 15, 16] が排除体積効果やトルクの効果を正確に計算することに困難があるという問題点があった。我々の研究では場の関数 ϕ^i を導入することでこれらの問題点を解決し、高密度にパッキングされた粒子集団のジャミングや剛性転移などの問題にアプローチができる。また界面幅パラメータ ϵ の 0 極限を取ることで相互作用に寄与する空間上の領域を輪郭のみに限定することができ、フェイズフィールド法に比べ計算時間を短縮することができる。

提案モデルは、接着効果や分裂・細胞死、走化性などの効果も導入することが可能である。またフェイズフィールド法とも深い関係があり、フェイズフィールド法の縮約方程式として類似の方程式を導出できることも可能である。その他、三次元化、並列計算、あるいは star domain の制約を緩和する手法などの展開も今後の重要な課題である。

参考文献

[1] Fily and Marchetti, *Phys. Rev. Lett.*, 108(23):235702, 2012.

[2] Cates and Tailleur, *Annu. Rev. Condens. Matter Phys.*, 6(1):219–244, 2015.

[3] Henkes et al., *Phys. Rev. E*, 84(4):040301, 2011.

[4] Großmann et al., *Nat. Commun.*, 11(1):1–12, 2020.

[5] Bär et al., *Annu. Rev. Condens. Matter Phys.*, 11:441–466, 2020.

[6] Denk et al., *Phys. Rev. Lett.*, 116(17):178301, 2016.

[7] Nagai and Honda, *Philos. Mag. B*, 81(7):699–719, 2001.

[8] Staple et al., *Eur. Phys. J. E*, 33:117–127, 2010.

[9] Bi et al., *Nat. Phys.*, 11(12):1074–1079, 2015.

[10] Bi et al., *Phys. Rev. X*, 6(2):021011, 2016.

[11] Saito and Ishihara, *Sci. Adv.*, 10(19):eadi8433, 2024.

[12] Nonomura, *PLoS One*, 7(4):e33501, 2012.

[13] Loewe et al., *Phys. Rev. Lett.*, 125(3):038003, 2020.

[14] Itino et al., *J. Phys. Soc. Jpn.*, 80(3):033001, 2011.

[15] Ohta, *J. Phys. Soc. Jpn.*, 86(7):072001, 2017.

[16] Menzel and Ohta, *EPL*, 99(5):58001, 2012.