

細胞集団運動の数値シミュレーション

日大生産工 ○関島 知紀 日大生産工 野々村 真規子

1 まえがき

私たちの体を構成する細胞は、もともと単細胞で自走する能力を持っており、その能力のことを細胞運動、あるいは細胞遊走と呼ぶ。例えば、免疫系の細胞は体内の異物や炎症反応を認識し、その源に移動する。このとき細胞は、空間中の誘引物質や忌避物質の濃度勾配を認識して進行方向を決定していることが判明している。一方、細胞集団の動きは、胎生期の組織や器官の形成過程だけでなく、創傷治癒やがん転移などでも広くみられる現象である。細胞集団運動に関する規則性を見出すことは、医療や生物学に大いに役立つと思われる。しかしながら、細胞集団の運動は細胞間の相互作用も関係しており、非常に複雑であることが知られている。そこで、本研究では細胞集団を表すセルラーポッツモデル¹⁾²⁾を用いて、細胞間相互作用の時間変化を取り入れることで、集団性がどのように変化するかについて数値的に研究を行った。

2 シミュレーション方法

文献[2]で用いられているモデルを元に数値計算を行った。ここでは文献[2]のモデルを紹介する。細胞集団のセルラーポッツモデルではシステムをセルと呼ばれるマス目に区切って、同じ数字 $\sigma(i, j)$ をもつマス目を一つの細胞とみなすことで細胞一つ一つの形を表現する。マス目 (i, j) の数字 $\sigma(i, j)$ は次の H_{sort} を用いて時間変化させる。

$$H_{sort} = \sum_{(i,j)(i',j') \text{ neighbors}} J[\tau(\sigma(i, j)), \tau(\sigma(i', j'))] [1 - \delta(\sigma(i, j), \sigma(i', j'))] \\ + \lambda \sum_{\substack{spin \\ types \ \sigma}} [a(\sigma) - A\tau(\sigma)]^2 \theta(A\tau(\sigma)) \\ - \sum_i \mu_i n_i \cdot r_i \quad (1)$$

右辺第1項は可能な限り同じ細胞でまとまること、右辺第2項は細胞の体積保存、右辺第3項は細胞の移動を表している。

右辺第1項は細胞間相互作用を表している。マス目 (i, j) を基準とした上下左右のマスに格納されている数を $\sigma(i', j')$ で表す。 $\tau(\sigma)$ は細胞の種類を表している。 $J[\tau, \tau']$ は細胞 τ と細胞 τ' 間の相互作用であり、細胞の種類によって強度が異なる。式(1)の J には、デルタ関数がかけている。デルタ関数 $\delta(\alpha, \beta)$ は、 $\alpha = \beta$ のとき1、 $\alpha \neq \beta$ のとき0となる。これにより、条件を満たす J の値のみを加算し、細胞間相互作用によるエネルギーの総和を得ることができる。

右辺第2項は、体積保存を表している。 $a(\sigma)$ は現在の細胞の体積を表しており、 $A\tau(\sigma)$ は細胞の目標体積を表している。目標体積の設定により、各細胞の大きさある程度均一化することが可能である。 $\theta(x)$ は、 x が0より小さいときには0で、 x が0より大きいときは1となる。 λ はラグランジュ乗数であり、値が1に設定されている。

右辺第3項は、細胞の移動性を表している。 n_i は、各セル i について時間に依存する空間勾配で、 μ_i はその強さを表す。勾配により細胞が一定の速度をもち、粘性の摩擦力をもたらし。 r_i は細胞の重心の位置を表している。

H_{sort} では、ランダムに抽出したマスに格納されている数を変更したとき、細胞間エネルギーの総和が小さくなる場合に数値の変更を適用する。ランダムに抽出したマスの値を変更するか否かは、確率 P で判断する。 P は数値を変更する前後の H_{sort} の差である ΔH を用いる。温度 $T > 0$ では、 $\Delta H > 0$ のとき $P = e^{\left(\frac{-\Delta H}{KT}\right)}$ 、 $\Delta H \leq 0$ のとき $P = 1$ である。また、 $T = 0$ では、 $\Delta H > 0$ のとき $P = 0$ 、 $\Delta H = 0$ のとき $P = 0.5$ 、 $\Delta H < 0$ のとき $P = 1$ である。

今回のシミュレーションでは、細胞を配置す

Numerical Simulation of Motility of Cell Populations

Tomoki SEKIJIMA and Makiko NONOMURA

る基盤の形状を円形に規格化した。細胞数 M に対する密度 ρ が一定になるように、式(2)をもとに半径 R を算出した。

$$\rho = \sqrt{\frac{M}{\pi R}} \quad (2)$$

基準とする密度 ρ は、最初にシミュレーションを行った際に任意で定めた $M=30$ 、 $R=32$ の値である $\rho=0.00933$ を用いた。基板に配置する細胞1つの初期サイズは縦横10の正方形に設定した。細胞移動の時間を表すframe数は10000で行った。

3 シミュレーション結果および検討

細胞数 M を様々な値に変えてシミュレーションを行ったが、ここでは $M=10$ での様子を詳細に示す。全マス目の数だけランダムにマス目を抽出したら1Frameとした。

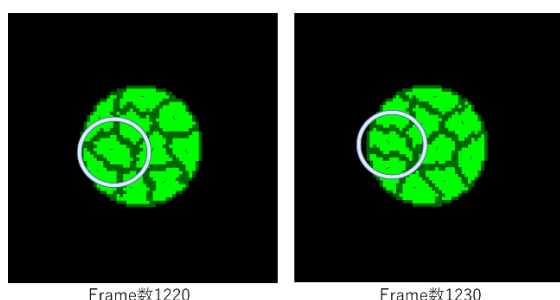


図1 細胞数 $M=10$ での運動の様子

細胞を基板に配置後、徐々に体積を拡大しながら細胞集団運動を始めた。図1に見られるように2層構造で区画内を動き、特に外側の層では一方向への回転運動が見られた。最外層の細胞の数が7個か8個に交互に代わり、その度に回転方向が変化していた。具体的には、最外層が7個であるframe数1220のときには左側回転をしていたが、最外層が8個であるframe数1230のときには右側回転となる様子が確認された。図1において円で囲った細胞が、frame数が10変化する間に内側の層から外側の層へ移動しているのが確認できる。このような入れ替わりは不定期でたびたび起こる様子が確認できた。内側の層では、細胞の動きはあるものの、最外層と入れ替わる細胞もあることから、明らかな継続的な回転運動は確認できなかった。

細胞数が10以外の場合にも複数回シミュレーションを行ったが、表1にある通り細胞数が16個まででは2層構造の外側の層で一方向への回転運動が確認できた。一方、細胞数が30個や50個などといった17個以上の場合では、最

外層において複数個の細胞が同一方向に進む運動が見られたものの、それに反発する方向に動く細胞も存在したため、一方向への回転は特に確認することができなかった。数が大きくなるほど層の数も増え、個々の細胞が無秩序に交錯を繰り返していた。

表1 全体的な細胞の様子

細胞数	細胞の様子
1~16	最外層において、一方向への回転が見られる
17~	各細胞に動きはみられるが、集団的な一貫性のある動きは見られない

4 まとめと今後の課題

今回の細胞集団運動のシミュレーションでは、密度が一定の状態で細胞数を変化させることで違いを検討した。細胞数が少ない場合には外側の層が回転運動をしている様子が確認できた。一方で、細胞数がある程度多くなると一貫した方向への回転運動が見られなかった。特に細胞数が17個付近を境に回転運動が芳しくない結果となった。考えられる原因としては、単純に細胞の数に比例して各細胞同士で及ぼしあう相互作用力の接触が増えたため、周囲の細胞と一貫した方向への運動が起こらなかったと考えられる。

今後は一方向への連続した動きや規則性を見出すため、細胞間の相互作用力に時間発展に伴い変化する斥力を盛り込み、相互に反発する度合いを変化させてシミュレーションを行いたいと考えている。

「参考文献」

- 1) Francois Graner and James A.Glazier, "Simulation of Biological Cell Sorting Using a Two-Dimensional Extended Potts Model" (1992)
- 2) Alexandre J.Kabla, "Collective cell migration: leadership invasion and segregation" (2012)