

細胞間接着によるパターン形成の数理モデル

山下 璃紗 (指導教員: 郡 宏)

1 はじめに

私たち人間を始め、多細胞生物の組織や器官は多数の細胞で形成されていて、それらの細胞同士は細胞間が途切れることなく繋がったままである。これを細胞間接着と呼ぶ。細胞間接着とは、多細胞生物の発生に不可欠な重要なシステムである。この細胞間接着は細胞同士の相互作用が関係していて、それには接着因子であるカドヘリンの量や種類の違いが影響していることが明らかになっている。カドヘリンとは細胞膜に存在して、分子同士の相互作用により細胞を結合させるタンパク質のことである。細胞間接着によって細胞は配列されるが、このとき異なる種類の細胞集団が接着すると興味深いパターンが形成される。先行研究 [1] では、このパターンは differential adhesion hypothesis に基づいていると提案された。differential adhesion hypothesis では、同種類の細胞間に働く同種粘着と、異なる種類の細胞間に働くクロス粘着を基準に、図 1 が示すような 4 つの場合分けがなされる。図 1 は黒と白で表される 2 種類の細胞集団が作る典型的なパターンを分類している。1a は、同種粘着よりクロス粘着が強い場合で、2 種類の細胞が混合する。1b はクロス粘着が黒細胞の同種粘着よりは弱い、白細胞の同種粘着よりは強い場合で、白の細胞集団が黒の細胞集団を取り囲む。1c はクロス粘着が同種粘着よりも弱い場合で、より同種粘着の弱い白の細胞集団が、より同種粘着の強い黒の細胞集団を部分的に取り囲む。1d はクロス粘着がない場合であり、黒と白の 2 種類の細胞が完全に分離している。この先行研究ではこれらの細胞間接着によるパターン形成を偏微分方程式を用いて連続的に記述しているが、これは数学的解析ができる反面、個々の細胞の動きを見ることできない。そこで本研究では、細胞の 1 つずつの動きを記述する数理モデルを構築することにより、パターン形成の過程をより直感的に理解することを目指す。



(a) クロス粘着が大きい場合 (b) クロス粘着が中間の場合 (c) クロス粘着が小さい場合 (d) クロス粘着がない場合

図 1: differential adhesion hypothesis による細胞分類

2 1 次元空間におけるパターン形成

本研究ではまず、1 次元空間に細胞 A と細胞 B という 2 種類の細胞が 2 つずつ、計 4 個が存在する場合を考え、提案するモデルの挙動が、図 1 のパターンの分類と一致するかをエネルギー関数を用いた解析によって検証した。

2.1 モデル

本研究ではまず、次のモデルを考えた。

$$\frac{d}{dt} x_i^A = \sum_{j \in A, i \neq j} K_{AA} (\|x_j^A - x_i^A\| - l_{AA}) \frac{x_j^A - x_i^A}{\|x_j^A - x_i^A\|} + \sum_{j \in B} K_{AB} (\|x_j^B - x_i^A\| - l_{AB}) \frac{x_j^B - x_i^A}{\|x_j^B - x_i^A\|} \quad (1)$$

$$\frac{d}{dt} x_i^B = \sum_{j \in B, i \neq j} K_{BB} (\|x_j^B - x_i^B\| - l_{BB}) \frac{x_j^B - x_i^B}{\|x_j^B - x_i^B\|} + \sum_{j \in A} K_{BA} (\|x_j^A - x_i^B\| - l_{BA}) \frac{x_j^A - x_i^B}{\|x_j^A - x_i^B\|} \quad (2)$$

ここで、 x_i^X は X 細胞 i の位置、 l_{XY} は細胞間の自然長である (ただし $X, Y = A$ or B)。 K_{AA}, K_{BB} はそれぞれ A 細胞間と B 細胞間の同種粘着力を、 K_{AB}, K_{BA} はクロス粘着力を表わす。

このモデルは、細胞間相互作用をバネとして、つまり、フックの法則によって記述したもので、細胞間の距離が細胞間の自然長よりも長いほど引力が強くなり、逆に細胞間の自然長よりも短いほど、斥力が強くなる。各細胞は自分以外の全ての細胞と相互作用していると、簡単のため、各細胞間の自然長は全て等しく、クロス粘着力については $K_{AB} = K_{BA}$ とする。

ここで、本研究で考える 1 次元空間におけるパターンの分類と、先行研究で考えられているパターンの分類を対応付けておく。まず、図 1a は細胞を密度として捉えているのでこのようなパターンになるが、これを個々の細胞として解釈すると図 2a のようになる。同様にして、図 1b は図 2c となり (図 1b の白と黒を反転させたは図 2b に対応)、図 1c と図 1d は図 2d に対応している。

また、細胞分類の安定性を定量化するために次式で定義されるようなポテンシャル関数 H を用いる。

$$\frac{\partial H}{\partial x_i} = -\frac{dx_i}{dt} \quad (3)$$

ポテンシャル関数の値は小さいほど安定な状態だとみなせる。まず、全てのパターン (図 2 参照) についてポテンシャル H の値を、それぞれ求めた。簡単のため、細胞間の距離は全て自然長であるとして考えた。次に、 K_{AB}, K_{AA}, K_{BB} の大小関係で場合分けをした時、ポテンシャル H が最も低い値になるパターン、つまり最も安定状態である細胞の並び方はどれかを調べた。すると結果は図 3a のようになり、水色で囲われた部分以外は先行研究によるパターン形成と一致したが、水色で囲われた部分に注目すると、クロス粘着 K_{AB} が最大の場合にも関わらず、先行研究によるパターン形成と一致していないことがわかった。

2.2 モデルの改善

式 (1)、式 (2) を用いたモデルによって先行研究と同様の結果が得られなかった理由として、このモデルでは細胞間の距離の値に関係なく細胞間の粘着力 K_{XY} が等しいため、細胞間の距離が大きい細胞の組み合わせ

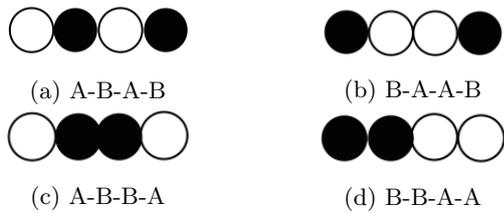


図 2: 1次元系であり得るパターン
(いずれも白が A 細胞, 黒が B 細胞)

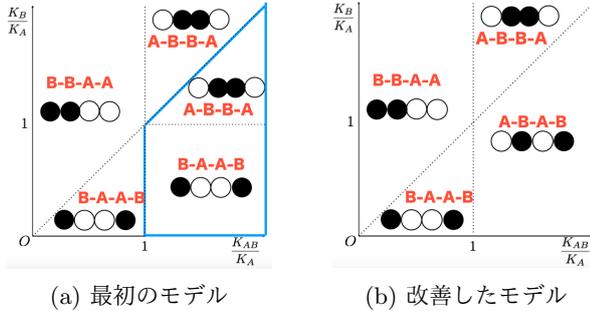


図 3: 一次元系での最適配置
いずれも白: 細胞 A, 黒: 細胞 B

せほど, 相互作用に大きく影響してしまうことが挙げられる. 本来, 大きく離れている細胞同士の相互作用はさほど大きくないはずである. そこで, 細胞が遠く離れているときに, 相互作用を弱めてみた結果, 図 3b のように一次元系での最適配置の結果が得られ, これは 1 のパターンの分類と一致する結果となった.

3 2次元空間におけるパターン形成

次に, 2次元空間において, 細胞 A と細胞 B という 2種類の細胞が 50 個ずつ, 計 100 個存在する場合を考え, 本研究で提案するモデルの挙動が, 図 1 のパターンの分類と一致するかを検証した.

3.1 モデル

1次元空間で得られた考察を元に, 次のモデルを考えた.

$$\frac{d}{dt}(x_i^A, y_i^A) = \frac{1}{N_A} \sum_{j \in A, i \neq j} a_{ij} K_{AA} (d_{ij}^{AA} - l_{AA}) \frac{(x_j^A - x_i^A, y_j^A - y_i^A)}{d_{ij}^{AA}} + \frac{1}{N_B} \sum_{j \in B} a_{ij} K_{AB} (d_{ij}^{AB} - l_{AB}) \frac{(x_j^B - x_i^A, y_j^B - y_i^A)}{d_{ij}^{AB}} \quad (4)$$

$$\frac{d}{dt}(x_i^B, y_i^B) = \frac{1}{N_B} \sum_{j \in B, i \neq j} a_{ij} K_{BB} (d_{ij}^{BB} - l_{BB}) \frac{(x_j^B - x_i^B, y_j^B - y_i^B)}{d_{ij}^{BB}} + \frac{1}{N_A} \sum_{j \in A} a_{ij} K_{BA} (d_{ij}^{BA} - l_{BA}) \frac{(x_j^A - x_i^B, y_j^A - y_i^B)}{d_{ij}^{BA}} \quad (5)$$

ここで d_{ij}^{XY} は X 細胞 i と Y 細胞 j との距離を示していて, $d_{ij}^{XY} = \sqrt{(x_j^Y - x_i^X)^2 + (y_j^Y - y_i^X)^2}$ である. N_A, N_B はそれぞれ相互作用している A, B の細胞数であり, 規格化のために用いている. a_{ij} は, 細胞間の距離によって相互作用の強弱を決めるパラメータで, 細胞間の距離が短いほど相互作用が強く, 細胞間の距離がある一定以上になると相互作用が 0 になるように設定し, 具体的には次のように考えた.

$$a_{ij} = \begin{cases} 20 & (d_{ij}^{XY} < l_{XY}) \\ 1 & (l_{XY} \leq d_{ij}^{XY} < 1.5l_{XY}) \\ 0.2 & (1.5l_{XY} \leq d_{ij}^{XY} < 2.5l_{XY}) \\ 0 & (2.5l_{XY} \leq d_{ij}^{XY}) \end{cases}$$

また, 簡単のため各細胞同士の自然長は等しく, $K_{AB} = K_{BA}, K_{BB} \geq K_{AA}$ とする.

3.2 シミュレーション結果

式 (4), 式 (5) を用いて得られたシミュレーション結果が図 4 である. 図 4 は, それぞれ図 1 とほぼ類似しているように見える. したがって, 式 (4), 式 (5) によるモデルの挙動は, 図 1 のパターンの分類と一致していると考察できる.

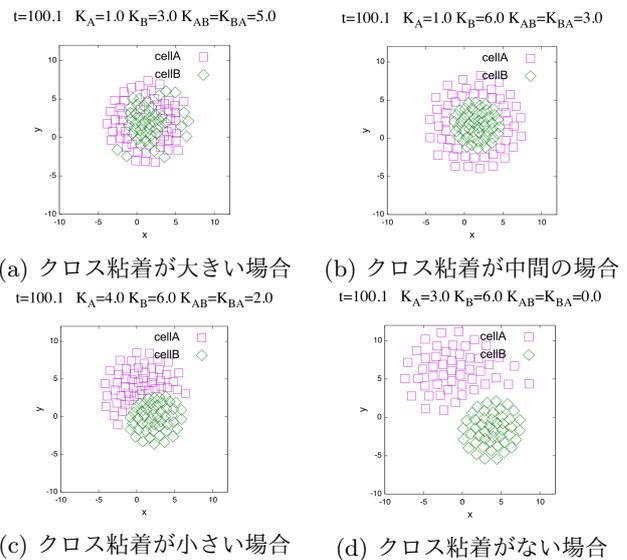


図 4: 2次元系のシミュレーション結果

いずれも紫: 細胞 A, 緑: 細胞 B

4 まとめと今後の課題

細胞間相互作用をフックの法則によって記述したモデルを提案し, このモデルにより細胞がどのように振る舞うのかを調べた. 細胞間の距離によって場合分けを行い, その範囲によって相互作用の大きさを変化させることにより, 本研究で提案したモデルの挙動を先行研究によるパターンの分類とほぼ一致させることができた. しかし, 細胞間の距離によって相互作用の大きさを区分ごとに变化させた結果, モデルが不連続になってしまったので, 今後はこのモデルを連続にすることを検討していきたい.

参考文献

[1] HideruTogashi HidekiMurakawa. Continuous models for cell-cell adhesion. *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 374, pp. 1-12, 2015.