

フェーズフィールド法による三次元細胞運動モデルと 集団回転運動の数値シミュレーション

A three-dimensional cell migration model by phase-field method
and numerical simulation of collective rotational migration

前田 楓太¹⁾

指導教員 須志田 隆道¹⁾

1) サレジオ工業高等専門学校 専攻科 数理科学研究室

キーワード：細胞性粘菌，細胞極性，細胞運動，数理モデル，数値計算

1. 研究背景

細胞性粘菌は土壌に生息するアメーバ状の生物で、飢餓した細胞が cyclic AMP と呼ばれる拡散性の誘引物質を放出し、周囲の細胞と共にマウンドと呼ばれる集合体を形成する。その後、移動体と呼ばれるナメクジ型の多細胞体に変形して移動する。移動後は細胞性の柄と孢子群より構成される子実体となり、形成された孢子細胞を散開させることで再度単細胞生物に戻るライフスタイルを繰り返すことで知られている。この生活環は単細胞生物から多細胞生物に至るまでの過程を理解する上で注目されている。そして、ショウジョウバエの卵は膜内に囲まれた細胞が集団的な回転運動を行うことで知られている。このように、細胞の集団的な回転運動はさまざまところで見られる。

近年、顕微鏡の高性能化に伴い、細胞は一つずつ観察できるようになった。しかし、特徴的な細胞運動において主な要因となる細胞機構を特定するためには複雑な実験を行う必要がある。一方で、数理モデルによる検証では、数値シミュレーションによって、主要な細胞機構を示唆することができる。

2. 研究目的

細胞性粘菌はマウンド形成時に予定柄細胞と孢子細胞の2種類の細胞が存在する。予定柄細胞は孢子細胞と比べて運動速度が遅く、マウンドの上

部に位置することが近年の実験観察により報告されている[1]。ショウジョウバエの卵は卵の成長過程において、集団的な回転運動と共に球体から楕円形に伸長する。細胞性粘菌でもマウンドから移動体に至る過程で組織伸長が見られる。

本研究では、細胞の形状を考慮して再現した数理モデルを構築して、細胞の集団的な回転運動時の形態形成過程において重要な要素となる細胞機構を探求していく。

3. 研究方法

個々の細胞はアクチンを重合することで仮足を形成して運動する。特に、細胞性粘菌は飢餓状態になると cyclic AMP の勾配の高い方向に移動する(走化性を獲得する)ことが知られている。図1は本数理モデルで再現する細胞の模式図である。本研究では、各細胞の形状を表現するためにフェーズフィールド法を採用し、界面を細胞膜と見做す。細胞膜内には、活性化因子(図中のピンク色部分)および抑制因子が存在しており、基底膜など細胞の足場上の細胞膜に活性化因子があれば仮足を形成して移動し、足場がなければ仮足を形成せず移動しない。

本研究では、フェーズフィールド法による単細胞運動モデル[2]および多細胞集団モデル[3]を組み合わせて、平面状の基底膜上および球体状の基

基底膜内を運動する三次元の細胞運動モデルを考える。平面状の基底膜上を運動する細胞は強制的に濃度勾配の高い方向に極性を獲得する効果を導入した。球体状の基底膜は、細胞が存在するが基底膜がない部分を膨張させて、細胞が存在せず基底膜がある部分を収縮させていく。

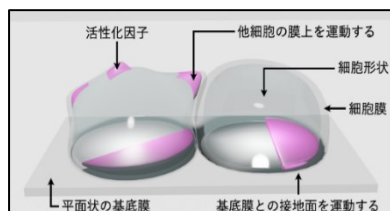


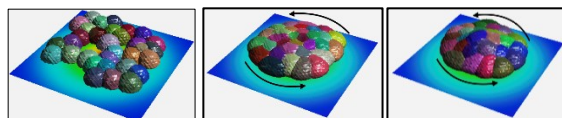
図1 3DCGとして作成した2細胞の模式図

さらに、図1に示した通りに、細胞は他細胞膜を足場に移動を行うことができ、形態形成過程において重要な要素であることがWeijerにより文献[4]にて指摘されている。しかし、モデルへの組み込みとシミュレーションによる検証は行われていない。本研究では、細胞が他細胞の膜上を運動する効果を細胞の集団的な回転運動時の形態形成過程における重要な要素と考え、提案する細胞運動モデルに導入した。

4. 研究結果

以下のフェーズフィールド法の数値計算では、平面状および球体状の基底膜内を運動する細胞の数値計算にそれぞれCPUのマルチスレッドやGPUを使用した並列計算を採用した。

図2に平面状の基底膜上を運動する細胞集団(細胞数32個)の数値シミュレーション結果の各時刻におけるスナップショットを示す。走化性に次いで、他細胞の膜上を運動する効果を導入することで図2(c)のようにマウンドの形成が見られる。

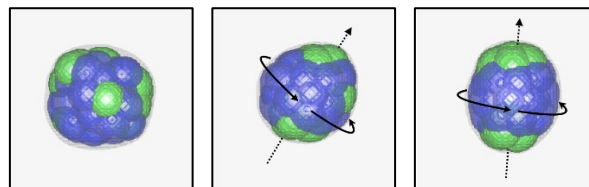


(a) $t = 1$ (b) $t = 100$ (c) $t = 300$

図2 平面状の基底膜上を運動する細胞集団

図3に球体状の基底膜内を運動する細胞集団の数値シミュレーション結果を示す。細胞数は48個

で青色の細胞(36個)は孢子細胞を、緑色の細胞(12個)は予定柄細胞を模していて青色の細胞の0.3倍の速度で運動する。数値計算の結果、緑色の細胞は時刻が進むごとに基底膜内の上部、下部に位置し、細胞を覆う基底膜は伸長していくことから、細胞選別と組織伸長を確認することができた。



(a) $t = 10$ (b) $t = 350$ (c) $t = 900$

図3 球体状の基底膜内を運動する細胞集団

5. 結論

本研究では、平面状および球体状の基底膜を運動する細胞集団の数値シミュレーション結果から、細胞が他細胞の膜上を運動する効果を導入したことで、マウンド形成・細胞選別・組織伸長を示すことができた。従って、Weijerが指摘している他細胞の膜上を運動する効果が、細胞の集団回転運動時の形態形成過程における重要な要素であったことを明らかにした。

参考文献

- [1] Fujimori, T., Nakajima, A., Shimada, N., & Sawai, S. Tissue self-organization based on collective cell migration by contact activation of locomotion and chemotaxis. (2019) Proc. Natl. Acad. Sci., 116(10), 4291-4296.
- [2] Cao, Y., Ghabache, E., Miao, Y., Niman, C., Hakozaiki, H., Reck-Peterson, S. L., & Rappel, W. J. A minimal computational model for three-dimensional cell migration. (2019) J R Soc Interface, 16(161), 20190619.
- [3] Nonomura, M. Study on multicellular systems using a phase field model. (2012) PloS one, 7(4), e33501.
- [4] Bretschneider, T., Othmer, H. G., & Weijer, C. J. Progress and perspectives in signal transduction, actin dynamics, and movement at the cell and tissue level: lessons from Dictyostelium. (2016) Interface Focus, 6(5), 20160047.