

細胞性粘菌移動体の運動とパターン形成

京都大・理・生物物理 梅田民樹

§1 はじめに

細胞性粘菌 (*D. discoideum*) のアメーバーは食物がなくなると分裂を停止し、cAMP を分泌して集合する。集合したアメーバーは一体となって運動するので移動体と呼ばれる。その後、孢子と柄細胞からなる子実体が形成され、孢子が発芽して再びアメーバーとなり増殖を始める (図 1 A)。移動体中には主に 2 種類の細胞、予定柄細胞と予定孢子細胞が存在し、将来それぞれ柄細胞と孢子細胞に分化する (図 1 B)。予定柄細胞は移動体の前部約 $1/4$ 、予定孢子細胞は後部約 $3/4$ を占めるが、この分布パターンは分化した細胞の選別によって起こることが知られている。細胞選別は両予定細胞の cAMP に対する走化性の差 (予定柄細胞が強い走化性を持つ) 及び細胞間の接着性の差によって起こると考えられている。また、予定孢子細胞域に存在する anterior-like-cell の研究によれば、細胞は移動体中をランダムに運動している^{1), 2)}。

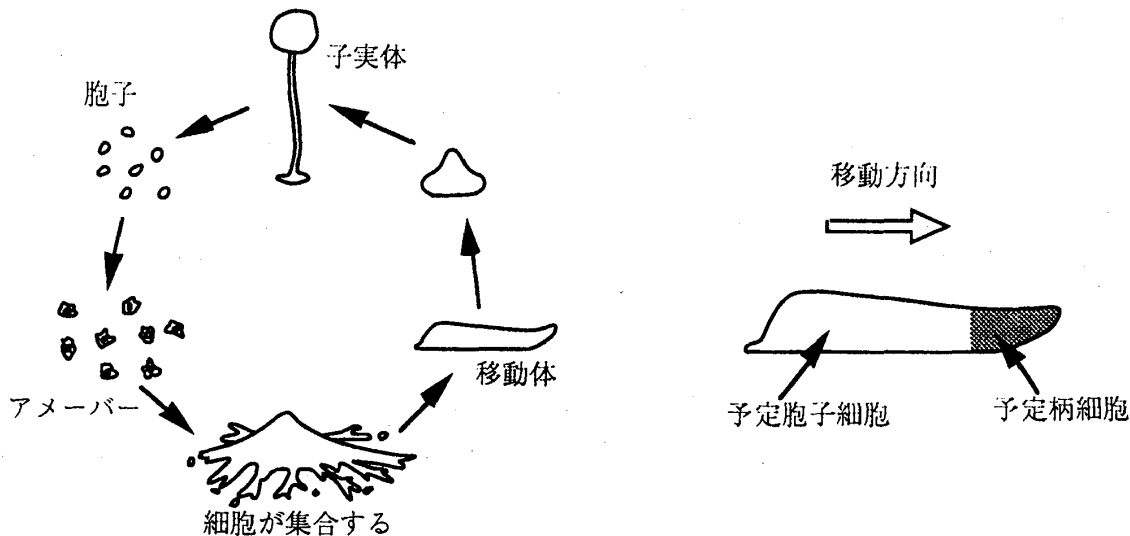


図 1 A 細胞性粘菌の生活環

B 移動体

ここでは細胞の接着性、走化性と細胞のランダムな運動によって、どのように細胞の分布パターンが形成されるか、また移動体がどのように運動するかという問題を理論的モデルにより考察する。そのため、移動体を 2 種類の細胞の混合流体と見なして運動の方程式、連続の方程式及び予定柄細胞の割合に関する方程式を導いた。これらを cAMP に関する拡散反応方程式と連立させて、シミュレーションを行なった。

§2 基本方程式

予定柄細胞、予定孢子細胞の 2 種類からなる細胞の集団を考える。細胞密度 ρ は移動体中で一定であるとする。ここで細胞の運動に関して次の仮定をおく。まず、両予定細

胞がそれぞれ出している駆動力は、cAMPの勾配に比例する（cAMP濃度を c とすると、それぞれ $w_T \nabla c$, $w_P \nabla c$ 、ただし、予定柄細胞の方が駆動力が大きい³⁾ので $w_T > w_P$ ）。また、細胞は速度 \mathbf{v} に比例した抵抗 $-\alpha \mathbf{v}$ を受けるとする。次に、予定柄細胞間の接着エネルギー λ_{TT} 、予定胞子細胞間の接着エネルギー λ_{PP} 、両予定細胞間の接着エネルギー λ_{TP} には差があるとする。さらに、細胞にはランダムな力が働いているとする。以上の仮定のもとで、細胞集団の運動に関して次の式が導かれる。細胞にかかる重力、慣性力は無視した^{4), 5)}。

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla n = -\nabla \cdot \left[\frac{2z\lambda(1-n)n}{a} \nabla n + \frac{(w_T - w_P)(1-n)n}{a} \nabla c - D \nabla n \right] \quad (1)$$

$$\left(\lambda = \frac{\lambda_{TT} + \lambda_{PP}}{2} - \lambda_{TP} \right)$$

$$w_T \nabla c n + w_P \nabla c (1-n) - \alpha \mathbf{v} - \frac{1}{\rho} \nabla P = 0 \quad (2)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0 \quad (3)$$

ここで、 n は予定柄細胞の割合、 P は圧力を表す。(1)式は予定柄細胞の割合に関する拡散方程式で、右辺第1項は細胞接着性による細胞選別の項、第2項は走化性による細胞選別の項、第3項は拡散項である。(2)式は各点における力の釣り合いの式、(3)式は連続の式である。移動体中に存在するcAMPの勾配に応じて(1)から(3)式によって両予定細胞が選別され、移動体の運動が起こる。

次にcAMPは細胞により分泌され移動体中で拡散、分解するが、予定柄細胞の方でたくさん合成されると考える。このとき、cAMP濃度の変化は次式で与えられる。

$$\frac{\partial c}{\partial t} = k_T n + k_P (1-n) - k_0 c + d \nabla^2 c \quad (4)$$

ここで k_T , k_P , k_0 , d は定数であり、 $k_T > k_P$ である。このため、予定柄細胞の多い場所でcAMPがたくさん合成されることになる。

§3 シミュレーション

移動体の中でパターン形成がどのように起こるかを調べるため、(1)から(4)式を使ってシミュレーションを行なった。計算を容易にするため、1辺の長さ1の正方形領域を考え、その中で(1)から(4)式が成り立つとし、境界では細胞、cAMPがともに漏れないとした。結果を図2に示す。(左から予定柄細胞の割合 n 、cAMP濃度 c 、細胞の流速 \mathbf{v} 。パラメーターは $(w_T - w_P)/a = 0.5$, $z\lambda/a = 0.015$, $D = 0.03$, $k_T = 1.0$, $k_P = 0.3$, $k_0 = 0.5$,

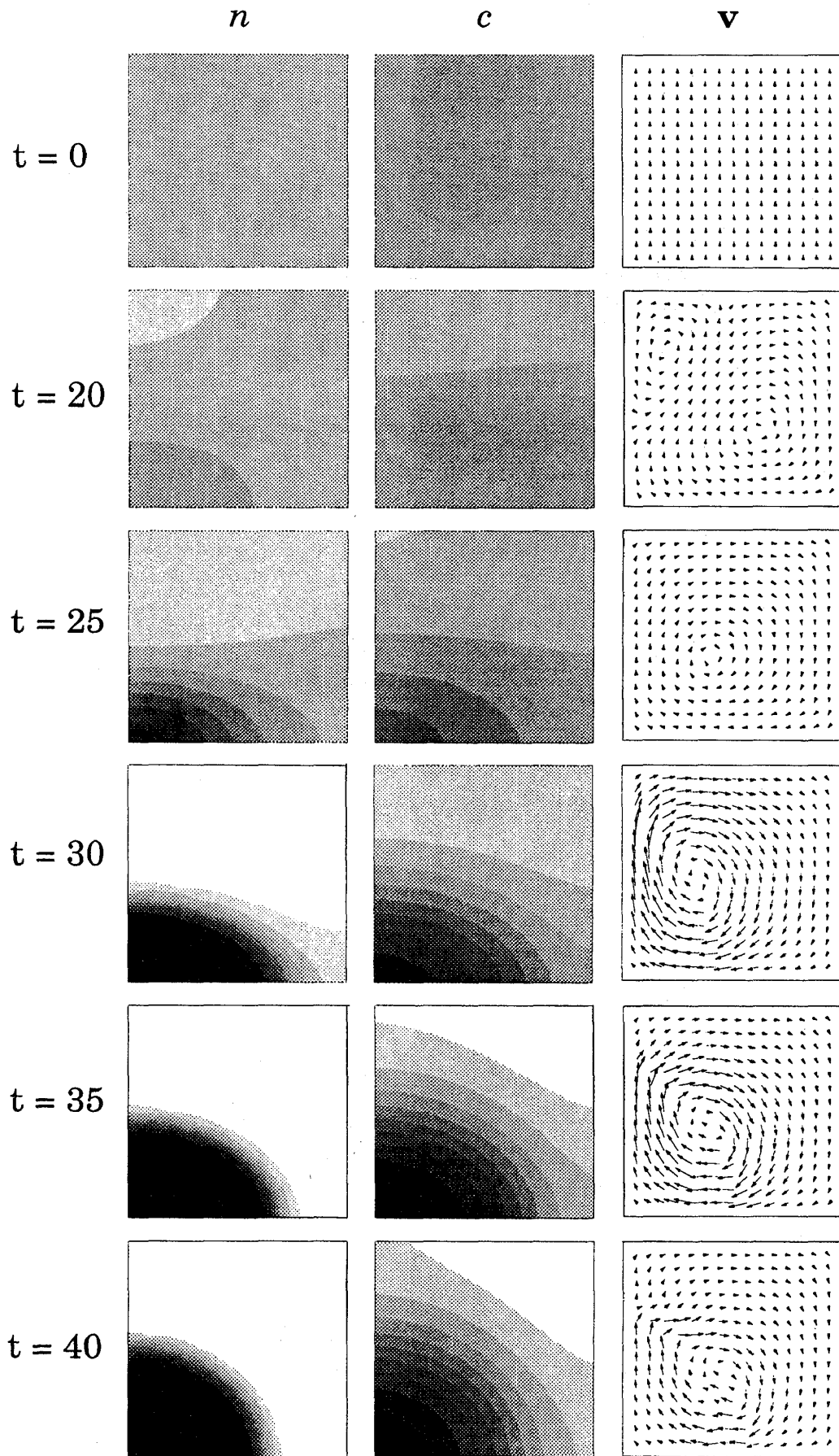


図 2

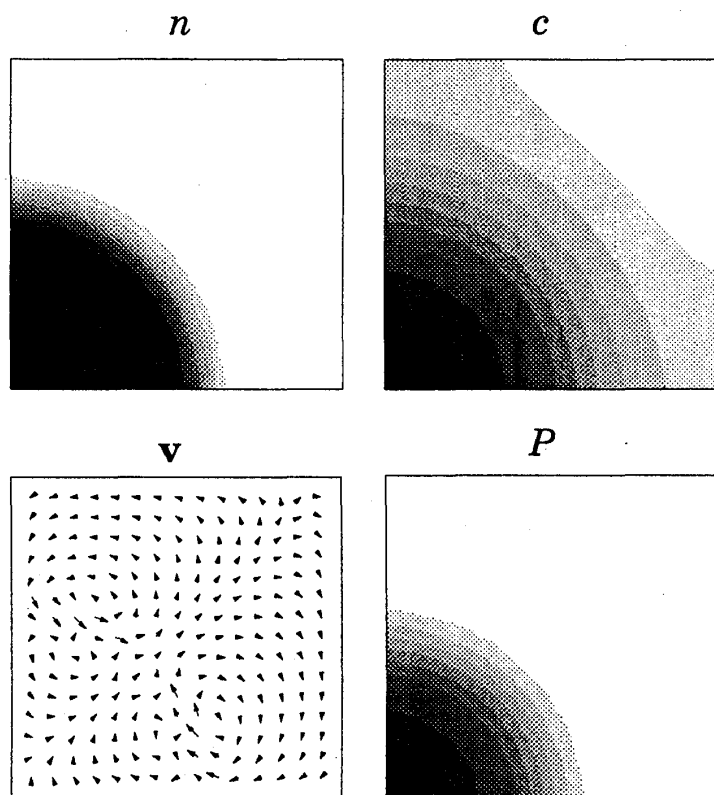


図3 $t=70$ における予定柄細胞の割合, cAMP濃度, 細胞の流速, 及び圧力の分布

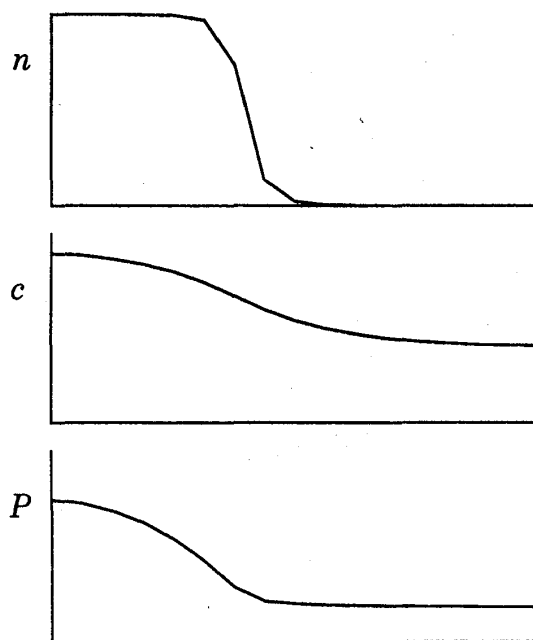


図4 予定柄細胞の割合, cAMP濃度, 圧力の横断図

$d = 0.06$. 初期条件は n を 0.25 を中心にわずかに変化させた). 両予定細胞のほぼ一様な分布から細胞選別が起こり, 両予定細胞と cAMP の空間分布パターンが形成される ($t = \sim 30$). その後, 細胞集団中で細胞が対流運動を起こしながら細胞選別が進む ($t = 30 \sim 40$). 図 3 は最終的にできる ($t = 70$) n , c , v , 及び圧力 P の分布である. 予定柄細胞が領域の端に集まり, 同時に cAMP の空間分布パターンが形成され, 流速は 0 になる. このとき領域内に圧力勾配が生じることが分かる. これは cAMP の勾配の形成に伴い, それに比例した細胞の駆動力が発生することにより生じている. 図 4 は n , c , P の横断図である (左下から右上に斜に切った). この圧力勾配により, 圧力の高いところが伸びて移動体が細長い形になり, 全体として移動を始める. ここでの計算では移動体を正方形領域に固定して考えたが, 実際には変形, 移動をしながらパターン形成が起こるので, そのことを考慮にいれば細胞と cAMP の空間分布パターンは少し変化をするだろう.

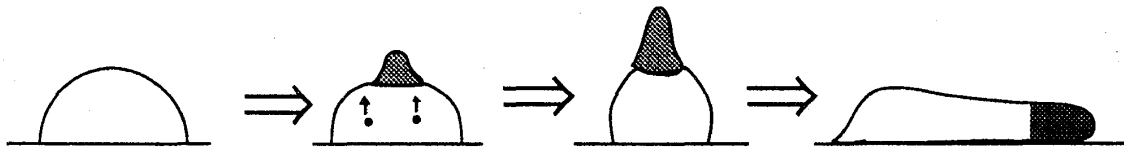


図 5 寒天培地上での移動体の形態形成

§4 パターン形成の起こる条件

(1) から(4) 式において, 一様解 $n = n_0$, $c = (k_T n_0 + k_P (1 - n_0)) / k_0$ が不安定なとき上のパターン形成が起こる. このための条件は

$$aD < \left[2z\lambda + \frac{(w_T - w_P)(k_T - k_P)}{d\omega^2 + k_0} \right] (1 - n_0)n_0 \quad \omega = \frac{\pi v}{L}, \quad v = 1, 2, \dots \quad (5)$$

である. すなわち, 細胞のランダム運動の大きさに比べて, 接着性の差, 走化性の差が大きい時, また細胞種の比の片寄りが小さいときに一様解が不安定になって, パターン形成が起こる. このことから移動体の発生の初期には一様解が安定であると考えられる. なぜなら, 細胞が集合した時期にはまだ細胞分化が十分に進んでいないため, (5) 式の右辺が小さいからである. 実際, 未分化の細胞を液体中で回転培養した場合, 細胞塊の中で両予定細胞が分化するが, その分布は最初ランダムで, その後細胞選別が起こる²⁾. これは, 分化した細胞の数が増えてくると一様解が安定から不安定に変わるためである. これに対して寒天培地上での発生を観察した場合, 両予定細胞のランダムな分布は見られず, 分化した予定柄細胞はすぐに上部に選別される. その結果, 細胞塊は上部に伸びて移動体が形成され, 横に倒れて移動する (図 5). 寒天培地の上では細胞によって作られた cAMP が下辺から漏れることにより cAMP 勾配が形成されるので, 分化した予定

柄細胞はすぐに上部に選別されると考えれば、回転培養との違いが説明できる。

文献

- 1) 前田みね子, 前田靖男. 「粘菌の生物学」 UP BIOLOGY 東京大学出版会. 1978.
- 2) 竹内郁夫, 田坂昌生. 「粘菌細胞による分化パターン形成」細胞社会とその形成, 江口, 鈴木, 名取編 東京大学出版会. pp.87-99. 1989.
- 3) K. Inouye & I. Takeuchi. "Motive force of the migrating pseudoplasmodium of the cellular slime moulds *Dictyostelium discoideum*." *J. Cell Sci.* **41**, 53-64. 1980.
- 4) T. Umeda. "A mathematical model for cell sorting, migration and shape in the slug stage of *Dictyostelium discoideum*." *Bull. Math. Biol.* **51**, 485-500. 1989.
- 5) T. Umeda. "A thermodynamical model of cell distributions in the slug of cellular slime mold." (in submission).