

## 確率モデルを用いたCell Sortingの研究

—パターンから接着力を読み取る—

望月敦史・巖佐庸・武田裕彦 (九大・理・生物)

生物の形態形成の仕組みの一つにCell Sortingがある。細胞間接着力というlocalな相互作用だけで、細胞が空間分布パターンを形成する過程である。例えば、鳥類の胚の異なる組織から取り出してきた細胞を培養皿上で混ぜ合わせておくと、自然に同じ種類の細胞からなるクラスターを形成することが知られている。この現象に関して、これまで様々なモデルが作られたが、主にシミュレーションによる解析が中心だった。

格子空間上に黒と白の2種類の細胞が透き間無く存在すると考える。細胞間には接着力が働くが、それは黒-黒細胞間( $\lambda_{BB}$ )、黒-白細胞間( $\lambda_{BW}$ )、白-白細胞間( $\lambda_{WW}$ )で異なる大きさだとする。細胞の配置が変わると黒-黒、黒-白、白-白の各細胞間接触数が変化するため、接着力の合計値が変化する。隣同士の細胞が入れ換えを起こすことによって細胞の配置が変わるが、接着力の和を増大させるような入れ換えがより起きやすいとする。

$$Pr(\pi \rightarrow \pi' \text{ in } \Delta t) = 2m\Delta t(1 + \exp[-\Delta E/m])$$

このように細胞の運動に確率性を導入した。ここで $m$ は細胞の動きやすさを表す係数で、統計力学の温度に対応する。また、接着力の変化は入れ換えを起こす前の黒細胞の周囲の黒細胞の数を $n_B(B)$ 、白細胞の周囲の黒細胞の数を $n_W(B)$ 、と置くことによって、

$$\Delta E = (\lambda_{BB} - 2\lambda_{BW} + \lambda_{WW})(n_W(B) - n_B(B)) = A(n_W(B) - n_B(B))$$

と書ける。 $A$ を差次接着性と呼ぶ。一樣な平衡状態が不安定となる条件、つまりSortingが起きるか起きないかの条件は、 $A/m$ によって表される。すなわち、 $A/m > (4\rho_B(1-\rho_B))^{-1}$ の時Sortingが起こり、 $A/m$ がこれより小さいときは起こらない。 $\rho_B$ は黒細胞の密度である。

このパラメータ $A/m$ (相対差次接着性)を様々に変化させ、コンピュータシミュレーションを十分に長い時間繰り返した後のパターンを見た。すると、 $A/m$ が大きくなるにつれて、細胞クラスターは局所的には、むしろ少しずつ大きくなっていくように見えた。そこで、このような局所的な細胞の集合状態を表す変数として、黒細胞の局所密度と単独黒細胞の数と2つを導入した。

[1] 黒細胞局所密度：ランダムに選ばれたある黒細胞の近傍のある格子に、黒細胞が存在する平均確率。

[2] 単独黒細胞数：全ての近傍格子を白細胞で占められた黒細胞格子の数。

これら2つのそれぞれによってSortingの度合いを連続的に表すことができ、それによって以前の方法では区別できなかった状態の変化を記述できた。また、これらの統計量は、ペア近似という空間相関について最近接相関だけ考える近似法によって、平衡状態での値を求めることができる。ペア近似とシミュレーションによって求めた、 $A/m$ に対する黒細胞局所密度の値を図に示す。ここでは $\rho_B=0.5$ に固定してある。

この関数的関係を使って、Sorting写真から接着力を読み取ることを試みた。ウズラとニワトリの肢芽細胞の混合実験で、用いる2種の細胞の発生段階の違いにより、Sortingが起こらなかつたり(同じ発生段階、写真1)起きたりする(異なる発生段階、写真2)。これらの写真について黒細胞局所密度を計測すると、写真1では値0.45、写真2では0.73が得られ、やはり写真2の方が大きかった。この値から、図の横軸の値、つまり相対差次接着性 $A/m$ をもとめるとそれぞれ約0、約2という値が得られた。同様に、単独黒細胞の数を用いても写真1、写真2に対してそれぞれ0、2という値が得られた。つまり全く異なる2つの統計量を使って同じ相対差次接着性の値が推測できた。

