

細胞性粘菌集合体の移動のモデル

神戸商船大学

梅田民樹

京都大学理学部植物学教室

井上 敬

§1 はじめに

細胞性粘菌のアメーバは、増殖期が終わり飢餓状態になると、集合して多細胞体制となり、全体として統一のとれた運動を行うようになる。本稿では、この時期の細胞集団の運動の機構を明らかにするために、数理モデルを用いた考察を行う。モデルの説明の前に、関係する生物学的知見について述べる。

細胞性粘菌の一種 *Dictyostelium discoideum* では、飢餓状態の細胞は環状アデノシン一リン酸 (cyclic AMP) を伝達物質とする信号伝達系によって集合する (例えば [1])。集合の中心になる細胞 (ペースメーカー細胞) は cyclic AMP をパルス状に出す。各細胞はこの信号を次の細胞に伝える (信号のリレー) と同時に、パルスのやってきた方向に移動する (走化性運動)。こうして、広い範囲にある多くの細胞が一ヶ所に集まることができる。このようにしてできた細胞集合体は上部に伸びるように変形し、その後横になって移動を開始する。このため、この時期の集合体は移動体と呼ばれ、またその形と運動の類似からナメクジ (slug) とも呼ばれる。移動体全体の駆動力は体積にほぼ比例する [2], [3]。さらに移動体前部と後部では前部の方が駆動力が 3 - 4 倍大きい [2]。これは移動体の前後で細胞が分化していることによる。移動体前部約 $1/4$ の細胞は予定柄細胞に分化しており、後部は主に予定胞子細胞からなる。

移動体の細胞がどのようにして統一された動きを示すかまだ十分には分かっていない。しかし、細胞が集合する過程との連続性から、集合期と同様に移動体においてもその先端にペースメーカー細胞が存在し、各細胞が信号を中継することによって細胞運動が組織化されている、と考えるのが自然であろう。ここでは、この考え方に基づいて移動体の形態形成運動をモデル化し、その解析的考察と数値計算の結果から、このような機構で移動体の形態形成過程とその運動の様子が説明できるかどうか検討する。

§2 数理モデル

移動体の形態形成運動をモデル化するために、個々の細胞の動きを追いかけるのではなく移動体を流体として扱う。また空間は 2 次元で考えるが、数値計算の部分以外は 3 次元でも同じである。

時刻 t において細胞の集合体が占める領域を $\Omega(t)$ とする. この内部で細胞密度は一定とする. Ω 内部の流体要素は単位体積あたり $\mathbf{f}(\mathbf{x}, t)$ の駆動力を持ち, また, 速度 $\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)$ に比例した抵抗 $a\mathbf{v}$ を受けて動いているとする. 但しここでは簡単のため抵抗係数 a は定数とする. 重力及び慣性力は無視でき, 次の式が成り立つ [4], [5]:

$$\mathbf{f} - a\mathbf{v} - \nabla p = 0 \quad \text{in } \Omega \quad (1)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{v} = 0 \quad \text{in } \Omega \quad (2)$$

式 (1) は各点における力の釣り合いの式で, $p(\mathbf{x}, t)$ は圧力である. 式 (2) は連続の方程式で, 流体の各部分が一定の細胞密度を持つことを示す式である.

境界 C においては, 速度 $\mathbf{v}$ の法線成分は境界自体が移動する法線速度に等しくなければならない. もうひとつの境界条件として圧力 p に関する境界条件が必要である. 厳密には表面張力や周りの sheath の粘弾性を考慮しなければならない. しかし, ここでは圧力 p は境界において一定として計算を行うことにする:

$$p = p_0 \quad \text{on } C \quad (3)$$

駆動力 $\mathbf{f}$ が具体的に与えられれば, 式 (1), (2) 及び境界条件 (3) により集合体の内部及び境界の運動を知ることができる.

駆動力が cyclic AMP の信号の方向に働くと仮定すると, $\mathbf{f}$ を決めるためには cyclic AMP の信号のリレーに関する式を連立させる必要がある. しかし, ここでは簡単のため次のように考えた. 時刻 t におけるペースメーカー細胞の位置を $\mathbf{x}_p$ とする. $\mathbf{x}_p$ から出た信号が移動体中を伝わり, 各細胞はその信号を受けて駆動力を出す. 従って, 信号の伝わる速度が移動体中の場所によらず一定ならば, 駆動力はペースメーカー細胞の方向を向いていることになる. そこで各点 $\mathbf{x}$ で駆動力 $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ はすべて $\mathbf{x}_p$ の方向を向いているとする. また, $\mathbf{f}$ の大きさはペースメーカー細胞からの距離にかかわらず一定値 f を持つとする. すなわち位置 $\mathbf{x}$ における駆動力は次の式によって与えられる:

$$\mathbf{f} = f \frac{\mathbf{x}_p - \mathbf{x}}{|\mathbf{x}_p - \mathbf{x}|} \quad (4)$$

点 $\mathbf{x}_p$ では $\mathbf{f}$ は定義されていない. 従って, 式 (1) は点 $\mathbf{x}_p$ で成立していない. しかし, 速度 $\mathbf{v}$ は $\mathbf{x}_p$ で連続的につながっている. ペースメーカー細胞は周りの細胞と一緒に動いている, つまりその速度は点 $\mathbf{x}_p$ での速度 $\mathbf{v}(\mathbf{x}_p)$ であるとする.

以下ではこの形の $\mathbf{f}$ について移動境界問題がどのような解を持つか考察し，さらに細胞集合体中に駆動力の大きさが違う 2 種類の細胞が存在する場合についても述べる．

§3 定常運動解

駆動力を与える式 (4) が

$$\mathbf{f} = -f \nabla |\mathbf{x}_p - \mathbf{x}|$$

と変形されることに注意し，変数 ϕ を

$$\phi = -\frac{f}{a} |\mathbf{x}_p - \mathbf{x}| - \frac{p}{a}$$

とおくと，式 (1), (2) 及び (3) は次のように変形される：

$$\mathbf{v} = \nabla \phi \quad \text{in } \Omega \quad (5)$$

$$\nabla^2 \phi = 0 \quad \text{in } \Omega \quad (6)$$

$$\phi = -\frac{f}{a} |\mathbf{x}_p - \mathbf{x}| - \frac{p_0}{a} \quad \text{on } C \quad (7)$$

従って，細胞集合体内部及び境界の速度 $\mathbf{v}$ はラプラス方程式を解くことによって求まる．そしてペースメーカー細胞の速度は次式によって決まる：

$$\dot{\mathbf{x}}_p = \mathbf{v}(\mathbf{x}_p, t) \quad (8)$$

まず細胞集合体が定常運動する解を求めよう．境界 C が形を変えず一定速度 $\mathbf{V}$ で動くとする．境界とともに動く座標系で見ると，境界の速度は $\mathbf{0}$ ，内部の速度は $\tilde{\mathbf{v}} = \mathbf{v} - \mathbf{V}$ となる．ここで

$$\tilde{\phi} = \phi - \mathbf{V} \cdot \mathbf{x}$$

とおくと式 (5) より

$$\tilde{\mathbf{v}} = \mathbf{v} - \mathbf{V} = \nabla(\phi - \mathbf{V} \cdot \mathbf{x}) = \nabla \tilde{\phi} = \tilde{\nabla} \tilde{\phi} \quad (9)$$

また式 (6) より

$$\tilde{\nabla}^2 \tilde{\phi} = \nabla^2 \tilde{\phi} = \nabla^2(\phi - \mathbf{V} \cdot \mathbf{x}) = \nabla^2 \phi = 0 \quad (10)$$

となる．ただし $\tilde{\nabla}$ は動いている座標系での空間微分を表す．境界の速度は $\mathbf{0}$ なので，速度の法線成分は境界の法線速度に等しいことから境界条件は

$$\tilde{v}_n = \frac{\partial \tilde{\phi}}{\partial n} = 0$$

であり，これを満たす式 (10) の解は

$$\tilde{\phi} = c \quad (c \text{ は定数})$$

である．よって式 (9) から内部の速度 $\tilde{\mathbf{v}}$ は各点で $\mathbf{0}$ である．もとの座標系では解は

$$\phi = \mathbf{V} \cdot \mathbf{x} + c \quad \text{in } \Omega \quad (11)$$

$$\mathbf{v} = \mathbf{V} \quad \text{in } \Omega \quad (12)$$

となる．すなわち，領域 Ω の各点が，ペースメーカー細胞も含めて，同じ速度 $\mathbf{V}$ で動くことになる．

この時の境界の形は，もうひとつの境界条件 (7) と式 (11) から求まる：

$$\mathbf{V} \cdot \mathbf{x} + c = -\frac{f}{a} |\mathbf{x}_p - \mathbf{x}| - \frac{p_0}{a} \quad (13)$$

領域 Ω の大きさが有限であることから式 (13) が表す形は楕円（3次元の場合は回転楕円体）であることが分かる．楕円の移動方向の軸の長さを d_1 ，もう一方の軸の長さを d_2 ，楕円の中心からペースメーカー細胞までの距離を x_p とすると，これらと速度 V の関係は簡単な計算により

$$\frac{aV}{f} = \frac{x_p}{d_1} = \sqrt{1 - \left(\frac{d_2}{d_1}\right)^2} \quad (14)$$

となる．

図 1 に式 (14) を満たすいくつかの楕円を示す．黒丸はペースメーカー細胞の位置である．式 (14) よりこの位置は楕円の焦点である．また矢印の長さは速度 V を表す．図からわかるようにペースメーカー細胞が領域の端に依っているほど楕円が細長くなり，速度が速くなる． x_p が d_1 に近づく時，楕円の長さは無限になり速度 V は f/a に近づく．すなわち駆動力と摩擦力が釣り合って動く．一方ペースメーカー細胞が円の中心にあれば駆動力は打ち消し合って集合体は動かない．

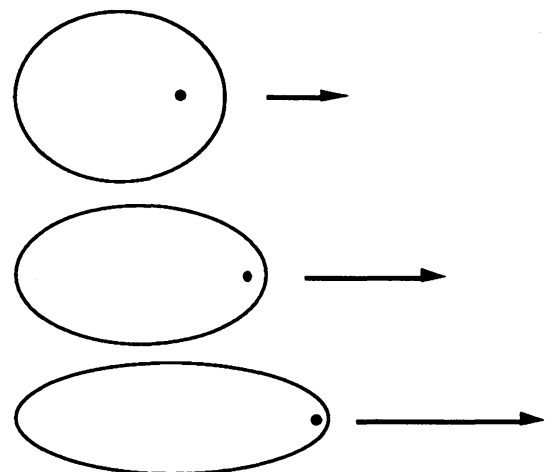


図 1

適当な初期状態から初めたときに、最終的にこの定常解になるかどうかはわかっていない。しかし、次節で示す数値計算によれば楕円形に近づくことがわかる。また x_p の位置は式 (14) からは決まらない。従ってどの定常状態が実際に実現されるかはわからない。数値計算の結果では初期条件によって x_p が決まるようである。

§4 数値計算

境界における速度の法線成分を v_n ，接線成分を v_s ， v_n と x 軸の交わる角度を θ とする (図 2)。式 (5)，(6) より， Ω 内の速度 v_x ， v_y は次式によって境界の速度で表すことができる ([7] 参照)。ただし $z = x + iy$ である：

$$v_x - i v_y = \frac{1}{2\pi} \int_C \frac{v_n(s') - i v_s(s')}{z(s') - z} ds' \quad (15)$$

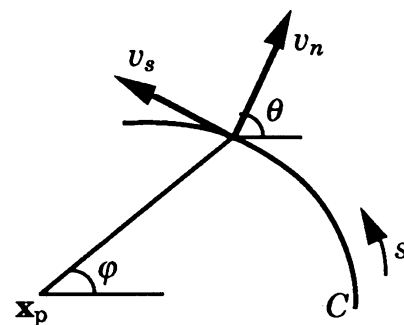


図 2

境界での接線速度 v_s は境界条件 (7) より

$$v_s(s) = \frac{\partial \phi}{\partial s} = \frac{f}{a} \sin(\theta - \varphi) \quad (16)$$

で与えられ，また法線速度 v_n は次の境界積分方程式から求めることができる。但し積分は主値積分である：

$$v_n(s) - \frac{e^{i\alpha(s)}}{\pi} \int_C \frac{v_n(s')}{z(s') - z(s)} ds' = i \left[v_s(s) - \frac{e^{i\alpha(s)}}{\pi} \int_C \frac{v_s(s')}{z(s') - z(s)} ds' \right] \quad (17)$$

移動境界問題を解くために次のような方法により数値計算を行った。初期の境界の形とペースメーカー細胞の位置が与えられたとき，式 (15)，(16)，(17) により境界とペースメーカー細胞の速度を数値的に求める。次に $\mathbf{x}' = \mathbf{x} + \Delta t \mathbf{v}$ により境界とペースメーカー細胞を動かし，これを繰り返す。

図 3 に数値計算の結果を示す。(a) は初期の境界の形が円の時である。境界が卵型を経て楕円に変形しながら移動して行くことがわかる。(b) は境界の形の異なる初期値から始めた場合あるが，やはり楕円形に変形する。境界が円で初期のペースメーカー細胞の位置が円の中心に近いとき境界とペースメーカー細胞はほとんど動かない。

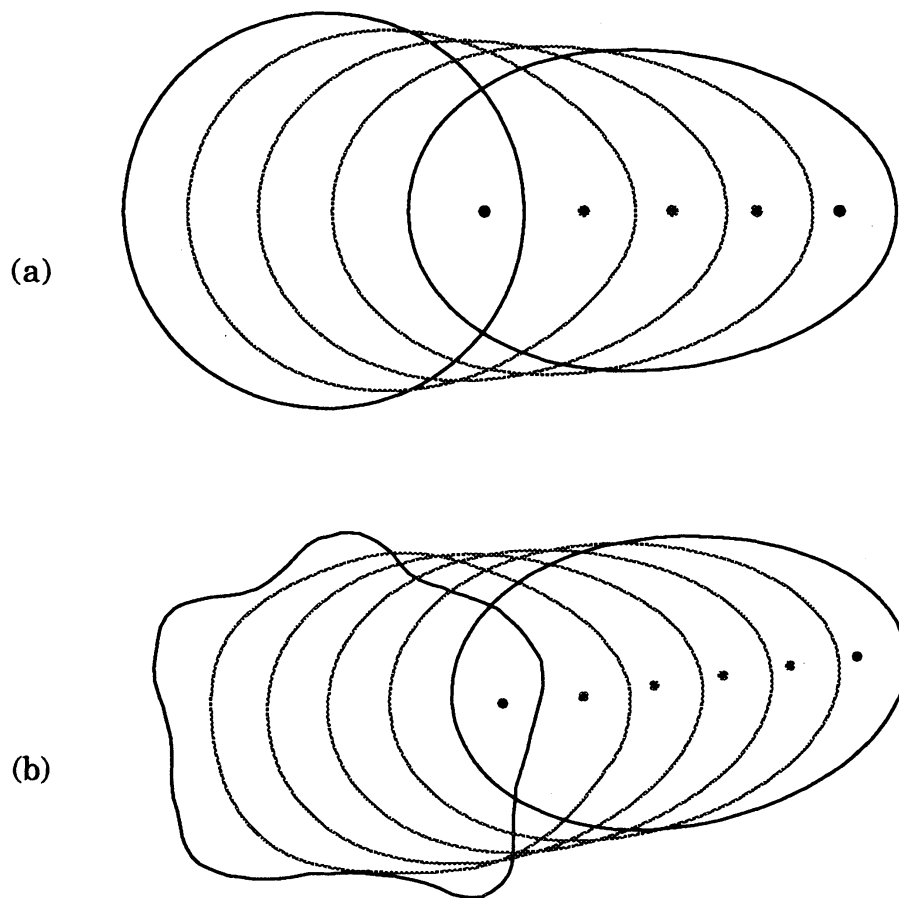


図 3

§5 細胞が2種類ある場合

§1で述べたように集合期から移動期に至る過程でアメーバから両予定細胞への分化が起き、移動体は主に2種類の細胞、予定柄細胞と予定胞子細胞からなっている。両予定細胞は空間的に分離して存在しており、移動体の前部が予定柄細胞域、後部が予定胞子細胞域である。そして予定柄細胞の方が駆動力が大きいことがわかっている。ここでは分化した2種類の細胞が細胞集合体中に存在するとして形態形成運動にどのような影響があるかについて考える。

予定柄細胞の単位体積当りの駆動力の大きさを f_1 、予定胞子細胞の単位体積当りの駆動力の大きさを f_2 とし、駆動力の方向は両予定細胞ともペースメーカー細胞の方向を向いているとする。ただし、予定柄細胞の方が駆動力が大きいので $f_1 > f_2$ である。この時、駆動力の大きい予定柄細胞がペースメーカー細胞の近くに、小さい予定胞子細胞が遠くに移動するであろう。その結果細胞集団は予定柄細胞からなる領域と予定胞子細胞からなる

領域とに選別されるであろう (*) .

そこで両予定細胞が2つの領域に選別されているとして以下の議論をすすめることにする. 領域 Ω_1 , Ω_2 とを考えそれぞれの内部で駆動力の大きさを f_1, f_2 とする. 領域 Ω_1 が領域 Ω_2 の内側にあるとし, 2つの領域の境界を C_2 , 領域 Ω_2 と外部との境界を C とする. ペースメーカー細胞は領域 Ω_1 にある (図4). このとき,

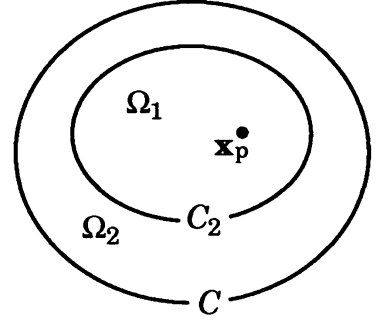


図4

$$\phi_j = -\frac{f_j}{a} |\mathbf{x}_p - \mathbf{x}| - \frac{p}{a} \quad \text{in } \Omega_j \quad (j = 1, 2)$$

とおくと, 各領域でラプラス方程式 $\nabla^2 \phi_j = 0$ が成り立つ. 境界条件は境界 C では式 (7) と同じである. 一方境界 C_2 では圧力 p と速度の法線成分 v_n がそれぞれ両領域で等しくなければならない.

境界 C_2 において速度の接線成分の差を計算すると

$$\gamma(s) = v_s^{(1)}(s) - v_s^{(2)}(s) = \frac{\partial}{\partial s} (\phi_1 - \phi_2) = \frac{f_1 - f_2}{a} \sin(\theta - \varphi) \quad (18)$$

となる. すなわち接線速度は境界 C_2 で $\gamma(s)$ だけの不連続がある. 大きさ $\gamma(s)$ の渦が境界 C_2 に沿って分布していると考えてもよい. この $\gamma(s)$ を使うと $\Omega_1 \cup \Omega_2$ 内の速度 v_x, v_y は

$$v_x - i v_y = \frac{1}{2\pi} \int_C \frac{v_n(s') - i v_s(s')}{z(s') - z} ds' - \frac{i}{2\pi} \int_{C_2} \frac{\gamma(s')}{z(s') - z} ds' \quad (19)$$

(*) 移動体中の位置 $\mathbf{x}$ における予定柄細胞の割合を n とし, 式 (1) の代わりに

$$\mathbf{f}_1 n + \mathbf{f}_2 (1 - n) - a \mathbf{v} - \nabla p = \mathbf{0} \quad \text{in } \Omega$$

及び式 (2) を連立させ, さらに n に関する次の拡散方程式

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \mathbf{v} \cdot \nabla n = \nabla \cdot \left[-\frac{\mathbf{f}_1 - \mathbf{f}_2}{a} (1 - n)n + D \nabla n \right] \quad \text{in } \Omega,$$

を加えることにより細胞選別と移動体の運動を同時に扱うことができる [5]. また細胞選別現象については [6] でも扱われている.

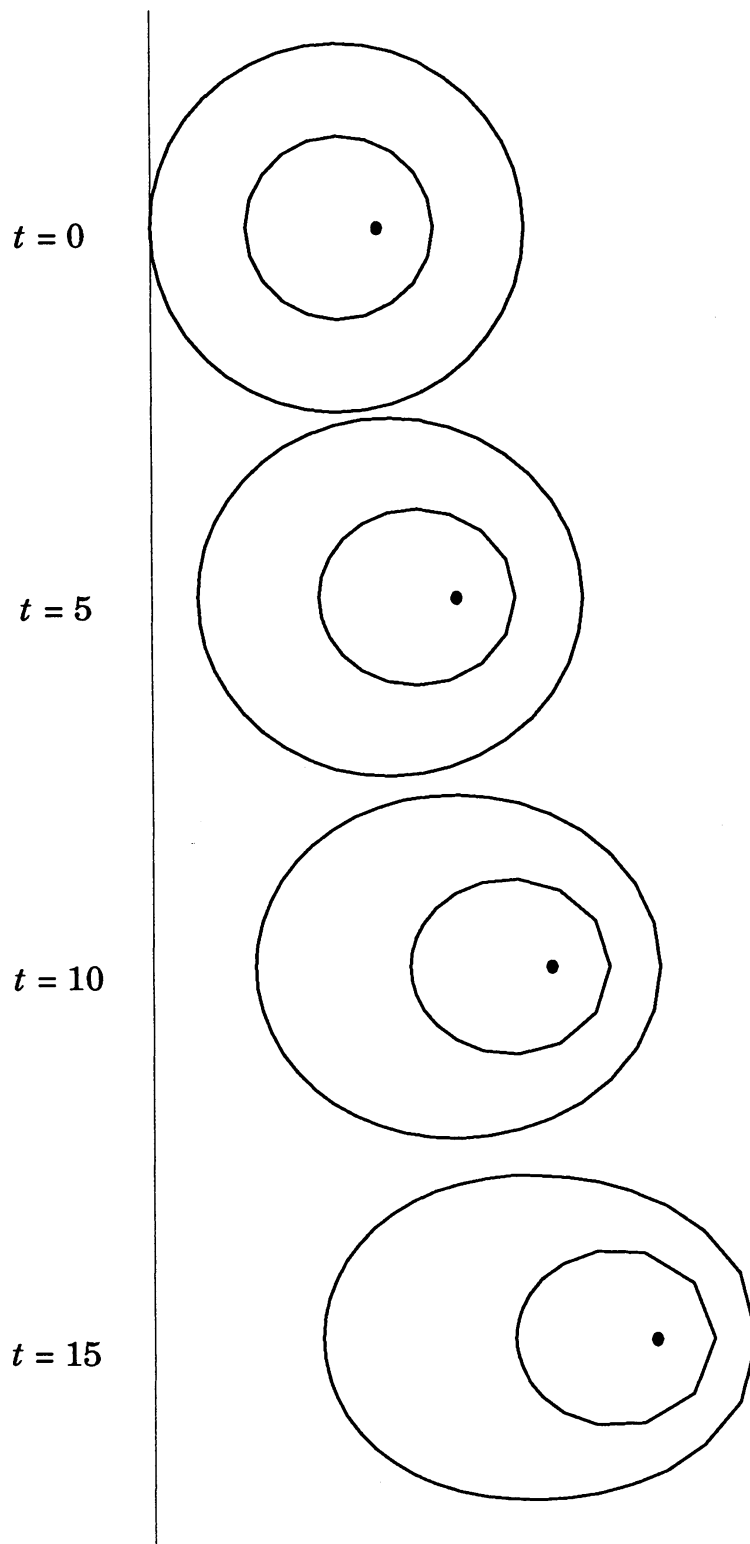


図5 2つの領域がある場合の数値計算. パラメーターは $f_1/a = 1.5$, $f_2/a = 0.5$.

と表され [7], §4 と同様の方法によって数値計算を行うことができる.

図 5 に数値計算の結果を示す. §5 の結果と同様に領域は形を変えながら移動していく. 領域 Ω_1 は駆動力が大きいので, 領域 Ω_2 よりも速く進む. そのため全領域の中で見ると中心近くにあったペースメーカー細胞が前部に移動している. §4 の結果と比べるとこの効果のため集合体の全体が長細くなり, 速度が速くなる.

この場合の定常運動解として図 6 の様な形が存在する. すなわち領域 Ω_1 の境界の一部が領域 Ω_2 の外に出る. Ω_1 , Ω_2 と外部との境界はそれぞれ $\mathbf{x}_p$ を焦点とする楕円, Ω_1 と Ω_2 との境界は $\mathbf{x}_p$ を中心とする円である. 図 5 を時間をさらに追ったときこの形になると考えられるが, この形になるまでの数値計算は行っていない.

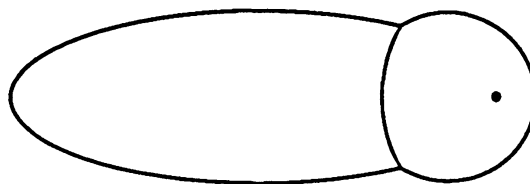


図 6

§6 おわりに

このモデルの前提となる仮定のうちとくに重要なものをまとめる. (1) 移動体の運動は基本的には個々の細胞の運動の集積の結果と考え, 細胞間の接着, 細胞の変形の影響を直接には考慮していないこと, (2) 細胞の駆動力はそれが移動体の境界にあるか内部にあるかにはよらないとしていること, (3) 集合体および移動体内にはペースメーカー細胞 (または十分に局在したペースメーカー領域) が一つ存在し, そこから伝播される信号によって各細胞の運動が組織化されているとすること, (4) 細胞の駆動力の方向は, 信号の来た方向を向くとする, (5) ペースメーカーからの信号の伝播速度は移動体内の場所によらず一定で, 移動体の移動速度に比べて十分に速いとしていること, (6) 移動体の境界は特別の影響を持たないとしていること, などである. さらに, 計算は 2 次元で行っているが, 定性的には状況は大きく変わらないと考える.

これらのうち (2), (3) はいずれもそれを支持する実験的根拠があるが (§1 参照, (3) については [8], [9]), まだ十分には実証されていない点で仮定である. 特に (2) については異なった見解が出されている [10]. (4), (5) は集合期では成り立つことが知られており (§1), 移動体期においてもこれから大きくはずれることはないと考えられるので, これは近似と言える. ただし粘菌の細胞には, 前の細胞についていくという性質 (contact following) があるので, 信号の来る方向と細胞の運動方向が一致しないという状況が生じた場合はこれらの近似がどの程度成り立つかは不明である. (1) の接着・

変形の影響は、このモデルでは細胞の抵抗 (αv) として含まれていると考えることができる。(6)の境界の影響については後で触れる。

このような仮定の上に成り立ったモデルを用いた数値計算の結果は、いくつかの点で実際の移動体の運動と定性的によく一致している。(A) 移動方向に長い形態、(B) 様々な縦横比のものが存在すること、(C) 同じ体積の移動体では長いものほど移動速度が大きいこと、(D) 予定柄細胞が移動体の前方に選別すること、などである。また、図5のシミュレーションが、集合体から移動体を形成する過程を簡略化したものだとして解釈すると、集合中心にあったペースメーカーが、移動体の形が作られるにしたがい集合体の先端に近い部分に移動してくる様子を表しているといえることができるだろう。

一方、実際とあわないところは、(a) 移動体の長さが異なってもその縦横比が同じであれば同じ速さになること(実際は長いほうが速い)、(b) 予定柄細胞・予定胞子細胞への分化を考慮した場合、前部の予定柄領域が膨らんだ形になること(図6、実際は予定柄領域の方が細い)、である。これらの不一致の原因は上記仮定(6)に起因すると思われる。移動体表面の抵抗(表面張力、および粘弾性を持つ *sheath* を押し拡げることによる抵抗)を考慮に入れることで実際に近い結果が得られるであろう。(表面の効果については[5]で議論されている。このモデルでどうなるかについては検討中)。

今までに発表されている移動体の形成に関する数学モデル([11],[12])は、いずれも移動体中に *cyclic AMP* の濃度勾配が生じて各細胞がそれに反応して動くとしている。しかし、移動体中に密に詰まった細胞の隙間にこのような *cyclic AMP* の濃度勾配があるとは考えにくい。*cyclic AMP* 信号のリレーをモデル化してそれによって集合から移動体、さらには子実体形成までを統一的に説明できるとしたものもあるが([13])、力学的側面は考慮されておらず、従って移動体の形の変化がどうして起こるかはそれだけでは理解できない。また駆動力と表面張力の釣り合いによって移動体の運動を計算した[5]では、駆動力を移動体中の場所によらず一定方向としており、方向を決める要因がはっきりしない。今回の我々のモデルは、移動体中の *cyclic AMP* のリレーによる信号という、より現実的な仮定によって移動体の形態形成過程と移動運動の数値計算をおこなった最初のものである。いくつかの近似により定性的という限定はあるが、観察結果とのかなりよい一致は、*cyclic AMP* 信号の伝播による細胞運動の組織化の結果移動体の形が作られるという考え方を支持するものである。

移動体運動に関しては、さらに光、温度、化学物質などの外部刺激に対する反応(走性)や、子実対形成の機構などの未解決の問題が多く、その解明には今回のモデルのような力学モデルを用いた数値計算による検討が必要となるであろう。

参考文献

- [1] K. J. Tomchik and P. N. Devreotes (1981). "Adenosine 3', 5'-monophosphate waves in *Dictyostelium discoideum*: A demonstration by isotope dilution-fluorography." *Science* **212**, 443-446.
- [2] K. Inouye and I. Takeuchi (1980). "Motive force of the migrating pseudoplasmodium of the cellular slime mould *Dictyostelium discoideum*." *J. Cell Sci.* **41**, 53-64.
- [3] K. Inouye (1984). "Measurement of the motive force of the migrating slug of *Dictyostelium discoideum* by a centrifuge method." *Protoplasma* **121**, 171-177.
- [4] K. Inouye and I. Takeuchi (1979). "Analytical studies on migrating movement of the pseudoplasmodium of *Dictyostelium discoideum*." *Protoplasma* **99**, 289-304.
- [5] T. Umeda (1989). "A mathematical model for cell sorting, migration and shape in the slug stage of *Dictyostelium discoideum*." *Bull. Math. Biol.* **51**, 485-500.
- [6] T. Umeda (1993). "A thermodynamical model of the cell distributions in the slug of cellular slime mold." *Bull. Math. Biol.* **55**, in press.
- [7] 日本機械学会編 (1988). 「流れの数値シミュレーション」 コロナ社.
- [8] F. Siegert and C. J. Weijer (1991). "Analysis of optical density wave propagation and movement in the cellular slime mould *Dictyostelium discoideum*." *Physica D* **49**, 224-232.
- [9] F. Siegert and C. J. Weijer (1992). "Three-dimensional scroll waves organize *Dictyostelium* slugs." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**, 6433-6437.
- [10] G. M. Odell and J. T. Bonner (1986). "How the *Dictyostelium discoideum* grex crawls." *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **B312**, 487-525.
- [11] B. N. Belintsev (1984). "The spatial form self-organization in the development of *Dictyostelium discoideum*." *J. theor. Biol.* **108**, 123-129.
- [12] S. I. Rubinow, L. A. Segel and W. Ebel (1981). "A mathematical framework for the study of morphogenetic development in the slime mold." *J. theor. Biol.* **91**, 99-113.
- [13] P. S. Hagan and M. S. Cohen (1981). "Diffusion-induced morphogenesis in the development of *Dictyostelium*." *J. theor. Biol.* **93**, 881-908.

ABSTRACT

Mathematical Model for Movement of Cell Aggregates in Slime MoldTamiki Umeda and Kei Inouye[†]*Kobe University of Mercantile Marine, Fukae-Minami-Machi, Kobe 658, Japan*[†]*Department of Botany, Faculty of Science, Kyoto University, Kyoto 606, Japan*

The morphogenetic movement of cell aggregates in the cellular slime mold *Dictyostelium discoideum* is studied using a mathematical model. In the model the cell aggregate is regarded as a "fluid" capable of actively moving against resistance with its own motive force. We assume that there is a pacemaker cell in the aggregate and that the motive force at each position is directional to the pacemaker cell. This can be regarded as an approximation that the speed of signal propagation from pacemaker cell is constant and sufficiently fast to be considered instantaneous compared to the speed of cell movement. The moving boundary problem derived from the force balance equation has stationary solutions in which the aggregate is an ellipse, with the pacemaker at one of its foci, moving at a constant speed. Numerical calculations show that the cell aggregate, as it moves, changes its shape, which appears to approach an ellipse. If the cell aggregate consists of two cell types differing in motive force, the cells with a larger motive force sort out to the front and the whole aggregate elongates. The results agree well with some aspects of the morphogenetic movements in this organism, and will provide a useful tool in elucidating its mechanism.