

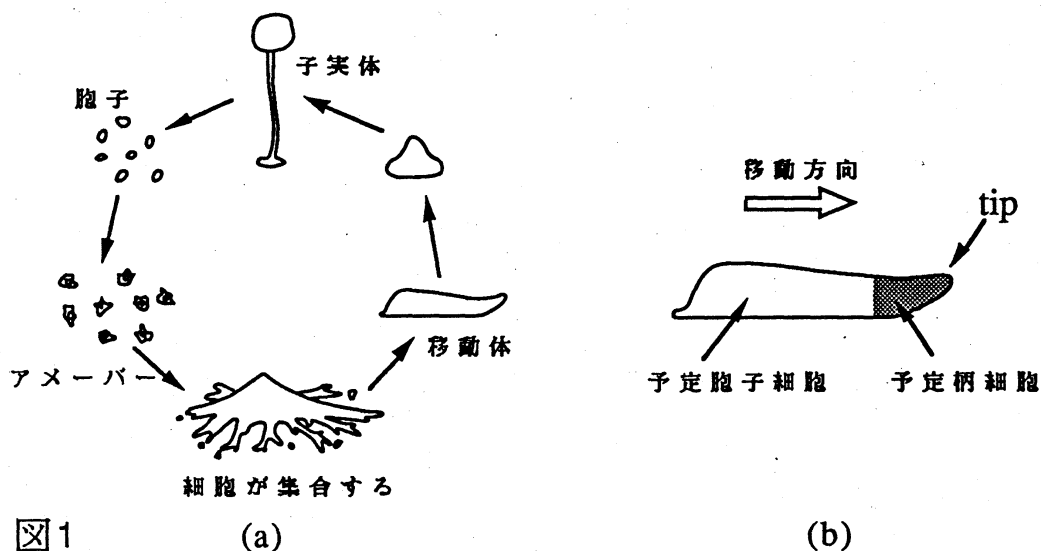
細胞性粘菌移動体の運動と形態形成

京都大学 理学部 梅田民樹 (Tamiki Umeda)

はじめに

細胞性粘菌は土の中で生活している土壌アメーバーの一種であるが、発生過程が比較的単純なため発生生物学の材料として使われる。その一種 *Dictyostelium discoideum* の生活環を図 1 (a) に示す。アメーバーは分裂し増殖するが、食物がなくなると分裂を停止し集合し始める。集合体は一体となって移動するので、この時期の集合体は移動体あるいは slug と呼ばれる。移動体は移動が終わると胞子と柄細胞からなる子実体になる。胞子は発芽してアメーバーになり、増殖を始める¹⁾。本稿では移動体に焦点を当て、いかにして運動をするか、またどのように大きさや形が決まっているかを数理モデルを使って説明したい。

移動体は細長い形をしており全体が粘液性の鞘によって覆われている(図 1 (b))。その先端部には tip と呼ばれる突起上の構造があり、移動体の移動方向を定めている。移動体の速度は移動体の長さによって違い、長いほうが速い。移動体中には 2 種類の細胞、



予定柄細胞と予定胞子細胞が存在しており、それぞれ柄細胞と胞子細胞に分化することが運命づけられている。両細胞は染色性の違いにより容易に区別ができ、移動体の前部約4分の1を予定柄細胞が後部約4分の3を予定胞子細胞が占めている。予定胞子細胞と予定柄細胞の比率は移動体の大きさ（細胞数約100個から1万個以上）によらず一定で、移動体を切断してもそれぞれの断片で細胞型転換が起こり同じ比率になる。移動体中にできるこのような分化パターンは、アメーバーから両予定細胞への分化がまず起こり、予定柄細胞は前部に、予定胞子細胞が後部に選別されることにより形成されることが知られている。化学物質 cAMP に対する走化性の違いにより、両細胞が選別されと考えられているが細胞の接着性の違いも指摘されている²⁾。井上と竹内³⁾は寒天の管の中の移動体の速度を、両端の圧力を変えて測定し、移動体の推進力 (motive force) を求めた。それによると motive force は移動体の体積に比例している。また切断した移動体では前部断片は後部断片に比べて motive force が大きいことがわかった。従って motive force は各細胞が持っており、予定柄細胞は予定胞子細胞に比べて大きい motive force を持つと考えられる。両予定細胞の選別はこの motive force の差（走化性の差）によって起こると考えられる。

以下では各細胞の力学的釣り合いに基づいて細胞集団の運動をモデル化し、定常運動での移動体の速度、両予定細胞の分布について論じ、さらに移動体の形を表面の圧力と表面張力によって決まると考えて計算する⁵⁾。

細胞集団の運動の数理モデル

移動体中の細胞の集団を考えよう。細胞はすでに予定柄細胞か予定胞子細胞に分化しており細胞型の転換は起こらないとする。座標を (x_1, x_2, x_3) ととり、移動体の極性は x_1 軸に沿って与えられているとする。さて、各細胞の運動に関して次のような仮定をおく。

- 1) 予定柄細胞と予定胞子細胞はそれぞれ f_T 、 f_P の motive force をだして運動する。ただし、予定柄細胞の方が motive force が大きい ($f_T > f_P$)。
- 2) 各細胞は速度に比例した抵抗を受ける。

- 3) 各細胞はランダムな力を受ける。
 4) 予定柄細胞と予定胞子細胞を合わせた細胞密度は移動体の各部分で同じである。
 5) 各細胞の質量は十分小さく、重力および慣性力は無視できる。
 2) は細胞の内部で起こる抵抗で自分自身の速度に比例した抵抗を仮定する⁴⁾。以上の仮定のもとに、移動体中の i 番目の細胞についての力の釣り合いの式は次のようになる。

$$f_i - \mu v_i - \frac{1}{\rho} \nabla P + \xi_i = 0 \quad (1)$$

$$f_i = \begin{cases} f_T e_1 & (\text{予定柄細胞}) \\ f_P e_1 & (\text{予定胞子細胞}) \end{cases}$$

v_i は i 番目の細胞の速度、 $P(x, t)$ は圧力、 ρ は単位体積あたりの細胞数、 e_1 は x_1 方向の単位ベクトルである。第1項は motive force、第2項は速度に比例した抵抗、第3項は細胞が互いに押し合う力の平均を表す。 $\xi_i(t)$ は細胞に働くランダムな力で、 $\langle \xi_i(t) \rangle = 0$ 、 $\langle \xi_i(t) \xi_j(t') \rangle = \sigma^2 \delta(t - t') \delta_{ij}$ を満足するとする。次に、位置 x にある体積素片中に存在する細胞について式 (1) の平均を取ろう。この体積素片の中の細胞の速度の平均を $v(x, t)$ 、予定柄細胞の割合を $n(x, t)$ 、予定胞子細胞の割合を $1 - n(x, t)$ とすると、

$$f_T e_1 n + f_P e_1 (1 - n) - \mu v - \frac{1}{\rho} \nabla P = 0 \quad (2)$$

が成り立つ。これは各点に関して成り立つ釣り合いの式である。式 (1) と (2) より次の方程式が得られる。

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\nabla \cdot \left[\frac{f_T - f_P}{\mu} e_1 (1 - n) n + v n \right] + D \nabla^2 n \quad (3)$$

$$\nabla \cdot v = 0 \quad (4)$$

方程式 (3) は予定柄細胞の空間分布の変化を記述する拡散方程式で、(4) は細胞密度が一定であることを示す式である。方程式系 (2)、(3)、(4) が移動体中の細胞集団の速度、予定柄細胞の割合、圧力を記述する。

次に境界条件を考える。細胞集団とそれを取り囲む粘液鞘との間の境界を $\partial\Omega$ 、 $\partial\Omega$ が取り囲む領域を Ω とする (図 2)。一般に $\partial\Omega$ は時間の関数である。境界 $\partial\Omega$ においては細胞が漏れず、また細胞集団が動いた分だけ境界が動かなければならないので、次の境界条件が成り立たなければならない。ただし $\mathbf{v}$ は境界上の法線ベクトルである。

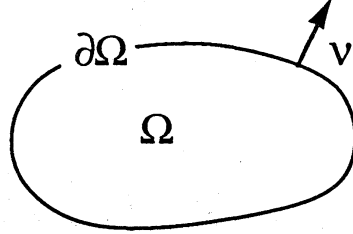


図 2

$$\left[\frac{f_T - f_P}{\mu} \mathbf{e}_1 (1 - n) n - D \nabla n \right] \cdot \mathbf{v} = 0 \quad (5)$$

$$\mathbf{v} \cdot \mathbf{v} = \partial\Omega \cdot \mathbf{v} \quad (6)$$

後で述べるように境界条件はもうひとつ圧力に関するものが必要である。

1 次元の定常解

1 次元においては移動体の運動は次の 3 つの式で表される。

$$f_T n + f_P (1 - n) - \mu v - \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} = 0 \quad (L_1(t) < x < L_2(t)) \quad (7)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = - \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{f_T - f_P}{\mu} (1 - n) n + v n \right] + D \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \quad (L_1(t) < x < L_2(t)) \quad (8)$$

$$\frac{\partial v}{\partial x} = 0 \quad (L_1(t) < x < L_2(t)) \quad (9)$$

$L_1(t)$ と $L_2(t)$ はそれぞれ移動体の後端と前端の境界である。(9)式より速度 v は時間だけの関数なので次のような座標変換をするとよい。

$$X = x - \int_0^t v(\tau) d\tau$$

すなわち移動体と共に動く座標軸に沿ってみると、(7)、(8)式は次のようになる。

$$f_T n + f_P (1 - n) - \mu v - \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial X} = 0 \quad (10)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} = - \frac{\partial}{\partial X} \left[\frac{f_T - f_P}{\mu} (1 - n) n \right] + D \frac{\partial^2 n}{\partial X^2} \quad (11)$$

(11)式と境界条件より予定柄細胞の割合 n の定常解は

$$n^* = \frac{1}{1 + C \exp(-(f_T - f_P)X / \mu D)} \quad (12)$$

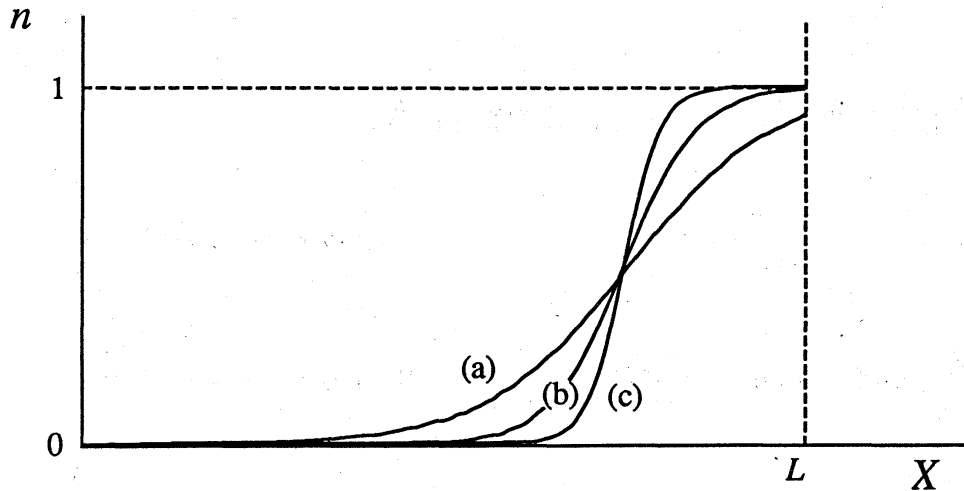


図3 $(f_T - f_P)/\mu D$ は(a) 10.0;(b) 20.0;(c) 40.0。予定柄細胞の割合は 0.25。

となる（図3）。 C は移動体全体中の予定柄細胞の割合によって定まる。予定柄細胞と予定胞子細胞との間に選別が起こり予定柄細胞が前部に集まっていることがわかる。 $(f_T - f_P)/\mu D$ が大きいほど両予定細胞の境界が明瞭になる。

定常状態における圧力と速度は (10) 式を X で積分することによって得られる。

$$P^*(X) = \rho(1-r)(f_T - f_P)X + \frac{P^*(L) - P^*(0)}{L}X + \rho\mu D \log \frac{1 + C \exp(-(f_T - f_P)X/\mu D)}{1 + C} + P^*(0) \quad (13)$$

$$v^* = \frac{f_P}{\mu} + \frac{(f_T - f_P)r}{\mu} - \frac{1}{\mu\rho L} (P^*(L) - P^*(0)) \quad (14)$$

$$\left(r = \frac{1}{L} \int_0^L n^* dX \right)$$

両境界の圧力 $P^*(0)$ と $P^*(L)$ を境界条件として与えれば圧力分布と速度が決められる。

3次元の定常解と移動体の形

次に3次元の定常解を考える。移動体の各部分がすべて同じ速度 $v^* \mathbf{e}_1$ を持ち境界の形が変化しないような定常運動を考える。 $(X_1, X_2, X_3) = (x_1 - vt, x_2, x_3)$ で座標変換し、 $\mathbf{v} = v^* \mathbf{e}_1$ 、 $\partial n / \partial t = 0$ を (2)、(3) 式に代入し境界条件を考慮すると1次元の場合と同様の定常解が得られる。

$$n^* = \frac{1}{1 + C \exp(-(f_T - f_P)X_1/\mu D)} \quad (15)$$

$$P^* = \rho(1-r)(f_T - f_P)X_1 + \frac{X_1}{V} \int_{\partial\Omega} P v_1 d\sigma + \rho\mu D \log \frac{1 + C \exp(-(f_T - f_P)X_1/\mu D)}{1 + C} + P^*(0) \quad (16)$$

$$v^* = \frac{f_T}{\mu} + \frac{(f_T - f_P)r}{\mu} - \frac{1}{\mu\rho V} \int_{\partial\Omega} P v_1 d\sigma \quad (17)$$

V は移動体の体積、 r は全細胞中の予定柄細胞の割合である。圧力 P^* 、速度 v^* 、及び定数 C を定めるためには境界の形と境界の圧力を決めなければならない。

ここで移動体の形と境界での圧力に関して次のような仮定をおく。移動体内部の細胞集団と表面の粘液鞘との間の境界を自由境界だと考え、移動体表面における圧力と移動体の形の関係は次の自由エネルギーが最小になるように決まっているとする。

$$\Phi = \int_{\Omega} (P^* - P_s) dV + \alpha \int_{\partial\Omega} d\sigma \quad (18)$$

P_s は鞘の圧力、 α は表面張力係数である。(18)を変分することによって次の式が得られる。

$$P^* - P_s = \alpha \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (19)$$

(19)はラプラスの式と呼ばれ境界での圧力を与える。 R_1 、 R_2 は主曲率半径である。

次に、鞘の部分の圧力 (P_s) であるが、移動体の相対的位置によって大きさが違うと考えられる。ここでは簡単のため P_s を X_1 の関数とし、

$$P_s = \frac{P_1 - P_0}{L} X_1 + P_0 \quad (20)$$

とする。ただし、 L は移動体の長さ、 P_1 、 P_0 はそれぞれ移動体の先端及び最後部での鞘の圧力である。さらに、移動体の形は X_1 方向に関して回転対称であると仮定する(図4)。(19)式に(16)式と(20)式を代入することによっ

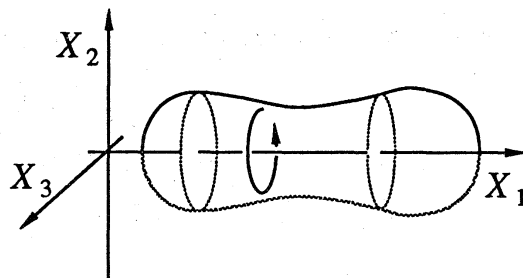


図4

て移動体の形に関する微分方程式が得られる。この方程式を数値的に解くことにより移動体の形が求まる。図5(a)は、 $\alpha = 2.0$ 、 $(f_T - f_P)/\mu D = 20.0$ 、 $\rho\mu D = 2.5$ 、 $r = 0.25$ 、 $V = 0.0547$ の時の解を示す。この曲線を X_1 軸に関して回転させたものが移動体の形になる。この場合は卵型であり、前部の方がやや細い。(b)は予定柄細胞の割合 n を表す。これは1次元の場合と同じである。圧力 P は両予定細胞の境界部分で低くなっている(c)。このことから細胞が周りの細胞から受ける力は、移動体の前部では後ろ向きに、後部では前向きに働いている、すなわち移動体の前部と後部で引っ張り合いをしていることがわかる。

移動体の体積は最初の細胞の集合の大きさによって決まるが、その体積が変わったときの定常解を示したのが図6で他のパラメーターは固定している($\alpha = 2.0$ 、 $(f_T - f_P)/\mu D = 20.0$ 、 $\rho\mu D = 2.5$ 、 $r = 0.25$)。横軸は移動体の体積、縦軸は自由エネルギーで、図中の絵は移動体の形、濃淡は予定柄細胞の割合を表している。図では一つの体積にたいして2つの解が存在するが、自由エネルギーの低い解を取らなければいけないので下側の■で示した解が求める解である。移動体の形は体積が大きくなると相対的に細くなる。さて、解は図の④と⑤の間の位置で折れ曲がっている。このことは体積に上限があ

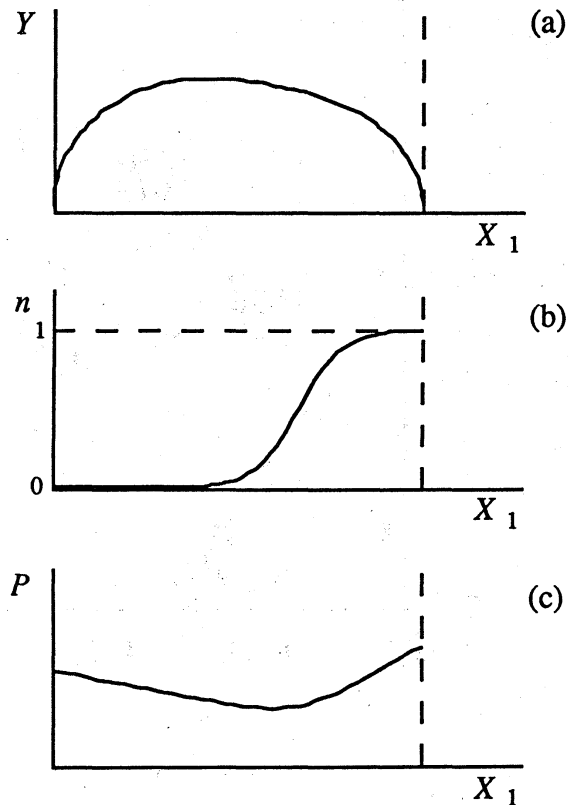


図5

り、それより大きい体積に対しては解が存在しないことを示している。実際の粘菌でも体積の上限が存在し、実験的に大きい細胞の集合を作ってもある大きさ以上の移動体はできず、分裂していくつかの移動体ができる(6,7)。

移動体の速度は次のようになる。

$$v^* = \frac{f_P}{\mu} + \frac{(f_T - f_P)r}{\mu} - \frac{P_1 - P_0}{\mu \rho L} \quad (21)$$

r は移動体全体の中の予定柄細胞の割合であるが、これは移動体の体積によらず一定である。従って(21)の右辺の第1項と第2項は体積に依存しないと考えてよい。移動体は長さが長いほど早く移動するので、 $P_1 - P_0$ は L に依存しないとすると正でなければならない。すなわち鞘の圧力は前端の方が後端より高いと考えられる。

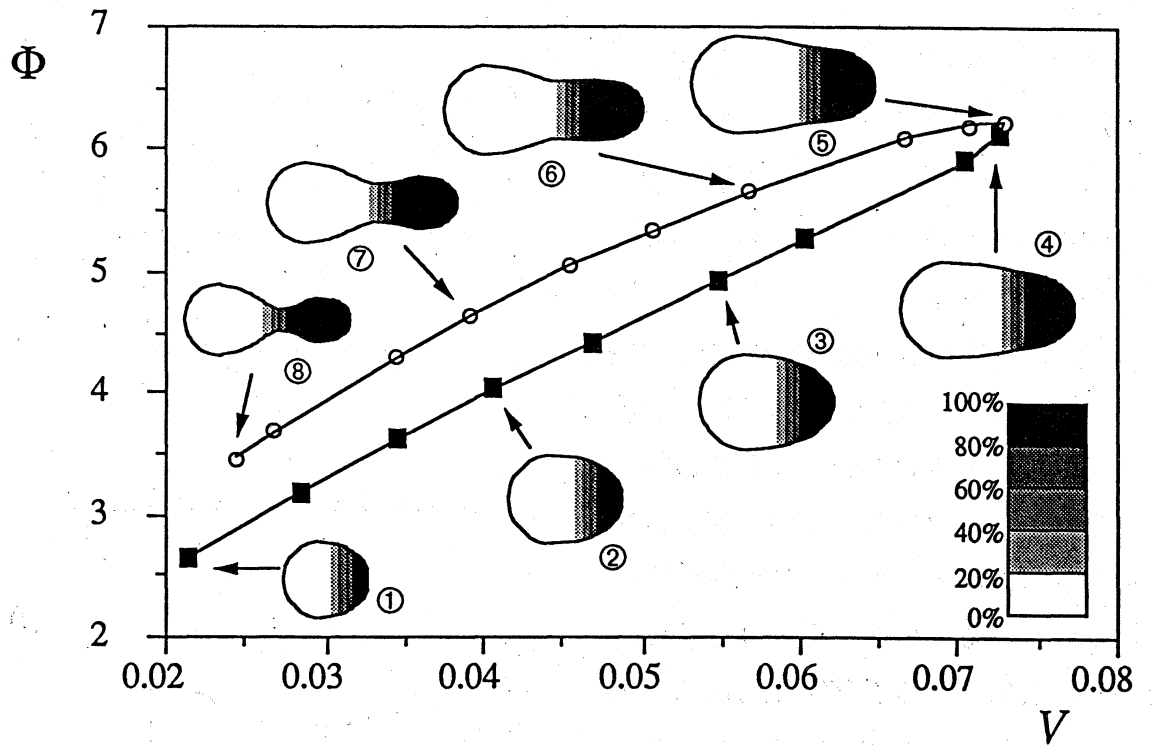


図6

おわりに

ここまで細胞性粘菌移動体の運動を簡単な力学モデルを用いて説明してきた。各細胞の出す motive force によって移動体の運動が起こり、両予定細胞の motive force の違いの結果細胞の選別が起こる。また、定常運動における移動体の形、速度、体積の上限の存在がこのモデルによって定性的にはよく説明できることがわかった。実際の移動体の形と両予定細胞の選別パターンはもっと複雑であり、cAMPの勾配の形成、細胞の接着性の差、粘液鞘の性質などこのモデルで考察されていない種々の要因が影響していると考えられる。

文献

- 1 前田みね子 前田靖男. 1978, 粘菌の生物学 UP Biology 東京大学出版会.
- 2 角谷徹仁. 1984, 生物物理 24, 302-309.
- 3 K. Inouye and I. Takeuchi. 1980, *J. Cell Sci.* 41, 53-64.
- 4 K. Inouye and I. Takeuchi. 1979, *Protoplasma* 99, 289-304.
- 5 T. Umeda. 1988, (投稿中).
- 6 W. Kopachik. 1985, *J. Embryol. exp. Morph.* 68, 23-35.
- 7 H. R. Houli and K. B. Raper. 1964, *Develop. Biol.* 9, 137-153.