

## 生物細胞パターン形成のシミュレーション

九州共立大、鐘紡ガン研、九大理 長井達三、本多久夫、川崎恭治

## 要旨

生物の上皮細胞組織形成を記述するモデルを提案する。各細胞は一定体積の角柱とし、2次元バーテックスモデルを使った。細胞境界の緊張を界面張力で、細胞間の接着を圧力で表現した。このモデルに対して計算機シミュレーションを行い次の結果を得た。このモデルは、生物細胞のパターン形成過程および細胞組織の損傷修復過程の特徴を記述することが出来る。

## § 1 緒言

生物の形態形成を上皮組織の変形を基礎にして考える試みが為されている[1]。上皮組織は細胞の層状シートである。図1に、単層上皮組織であるニワトリ角膜内皮の形成過程を観察した顕微鏡写真を示す[2]。セル構造の発生（孵卵9日）から5、6角形中心の構造（孵卵21日、孵化直後）へ変わる。孵化後14日で正6角形中心の成体に近い構造になる。この写真は抗アクチン間接蛍光抗体染色像である。これらと各段階の走査電子顕微鏡像を比較して、アクチンフィラメントが孵卵18日頃から細胞境界に太い束となって局在することが確かめられた。各段階の境界パターンを境界短縮法[3]により解析して、アクチンフィラメント束は境界長を短縮するように働き、このパターン形成で重要な役割をしていると結論された[2]。このようなセル境界短縮の性質はネコ角膜内皮損傷の修復過程でも見いだされた[4]。

一方、石鹸泡の集合体や結晶粒組織のパターン形成ではセル境界の表面張力が駆動力である。この過程は、界面エネルギーを摩擦熱として散逸させる過程として記述することが出来る。バーテックスモデルは、この観点に立って、バーテックス（セル境界とセル境界の交点）の運動に注目する[5]。このモデルはセル境界を直線で近似し（二次元）、セルパターンのトポロジーの変化は二つの素過程で記述する：(1)組替え(T1)；セル境界が微小( $\Delta$ )になると組替える、(2)消滅(T2)；三角形の一辺が微小( $\Delta$ )になると三角形は一個のバーテックスになる。このモデルは少ない自由度でセルパターンの運動を記述するので、多くのセルを含む系のシミュレーションを可能にした。シミュレーションの結果は、セルパターンの自己相似的成長を示し、多くの実験結果をほぼ説明する[6]。

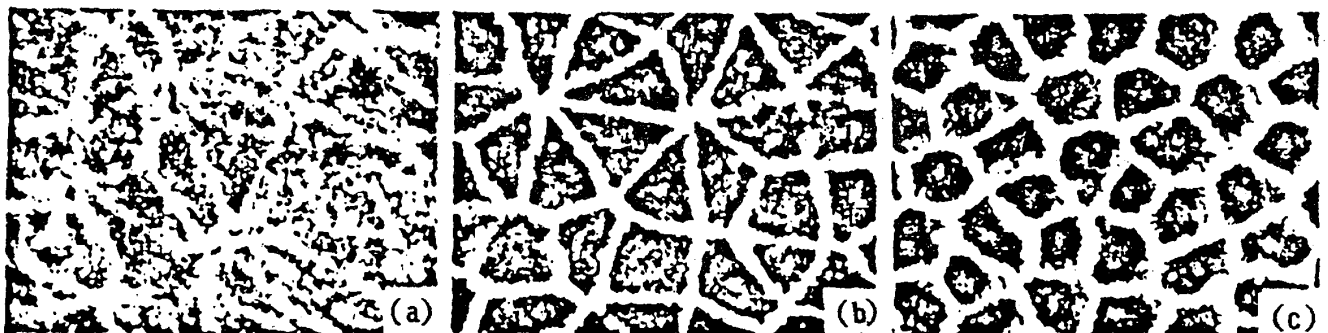


図1 ニワトリ角膜内皮の形成：孵卵9日(a)、18日(b)、21日（孵化直後）(c)

ここでは、バーテックスモデルを修正して、生物細胞のパターン形成を記述するモデルを提出し予備的なシミュレーションの結果を報告する。

## § 2 モデル

生物の細胞組織のパターン形成においては次の3点が基本的である：(1) 前節で述べたアクチンフィラメント束による細胞境界の緊張、(2) 細胞間の強い接着、(3) 各細胞の体積保存(細胞分裂は考えない)。(1)を界面エネルギー $U_s$ から導かれる界面張力で、(2)を体積エネルギー $U_v$ から導かれる圧力で表現する：

$$U_s = \sum_{\langle ij \rangle} \sigma_{\alpha\beta} |r_i - r_j| \quad (1)$$

$$U_v = \sum_{\alpha} \rho_{\alpha} |V_{\alpha} - h_{\alpha}^0 S_{\alpha}| \quad (2)$$

(1)式で $r_i$ はバーテックス $i$ の位置ベクトル、 $\sigma_{\alpha\beta}$ はセル境界 $\langle ij \rangle$ を挟む二つのセル $\alpha\beta$ で決まる界面エネルギー密度である。(2)式で $\rho_{\alpha}$ は隣接セル間の圧力差の大きさ、 $V_{\alpha}$ 、 $h_{\alpha}^0$ 、 $S_{\alpha}$ はそれぞれセル $\alpha$ の体積、基準の高さ、面積である。各セルの体積は保存する： $V_{\alpha} = h_{\alpha}^0 S_{\alpha}^0 = h_{\alpha} S_{\alpha}$ 。(2)式は $S_{\alpha}$ を $S_{\alpha}^0$ (基準の面積)に合わせる効果を持つ。バーテックスモデルの考えに従って、系の時間発展は全エネルギーを散逸させる過程と考えると、バーテックスの運動方程式を次のように書くことができる。

$$\eta \frac{dr_i}{dt} = - \nabla_i (U_s + U_v) \quad (3)$$

(3)式の左辺は摩擦力を表す。摩擦係数 $\eta$ はバーテックス $i$ から出る三本のセル境界の長さや配置に依存する。しかし、ここでは最も簡単なモデル I [5]を採用する。即ち、 $\eta$ はセル境界の平均長に比例する。この時間依存性は時間変数を適当に変換すると消去することができるので、ここでは $\eta=1$ とする。各量の時間依存性を見るときには、逆変換により元の時間変数に戻ればよい。

## § 3 シミュレーション

一種類の細胞から成る単層組織のパターン形成を念頭に置いて計算機シミュレーションを行った。目的は、§1で述べたニワトリ角膜内皮のパターン形成の特徴である、ランダムパターンからほぼ同じサイズのセルから成る六角形中心のパターンの形成を前述のモデルが記述できるかどうかを調べることである。基準状態は $h_{\alpha}^0=1$ 、 $S_{\alpha}^0=1$ とする。界面エネルギー密度 $\sigma_{\alpha\beta}$ は $\alpha\beta$ に依らないとして

よいので、(3)式を適当に無次元化するとパラメタは $\rho_{\alpha}=\rho$ だけになる。 $\rho$ は界

面張力に対する圧力の効果を表すものである。シミュレーションは $\rho=0\sim5$ の範囲で行った。

初期状態として200個のポロノイセルからなるパターンを採り、シミュレーションを行った。図2に $\rho=1$ の場合のスナップショットを示す。初期のランダムパターンが、ほぼ等しいサイズの六角形中心のセルパターンへ変化して行く様子がわかる。この結果は図1の特徴をよく再現している。 $t=20$ 以後はほとんど変化しない。図に見られる二三の大きいセルは、まだゆっくりと成長しているのだが、何時か組替え過程が起こって、 $Uv$ が減少するようにこれらのセルは平均的セルに成るまで小さくなるものと考えられる。 $\rho$ を大きくしてこの傾向は確かめられた。

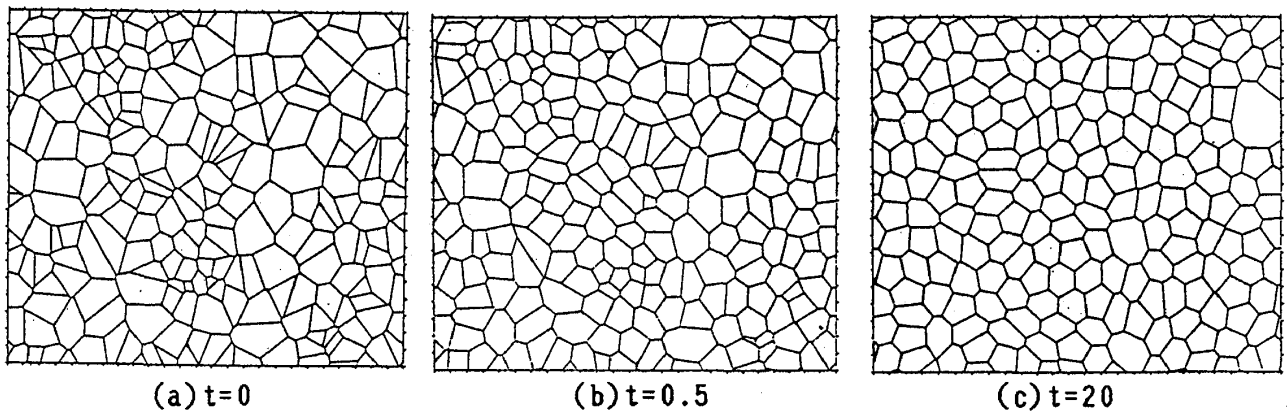


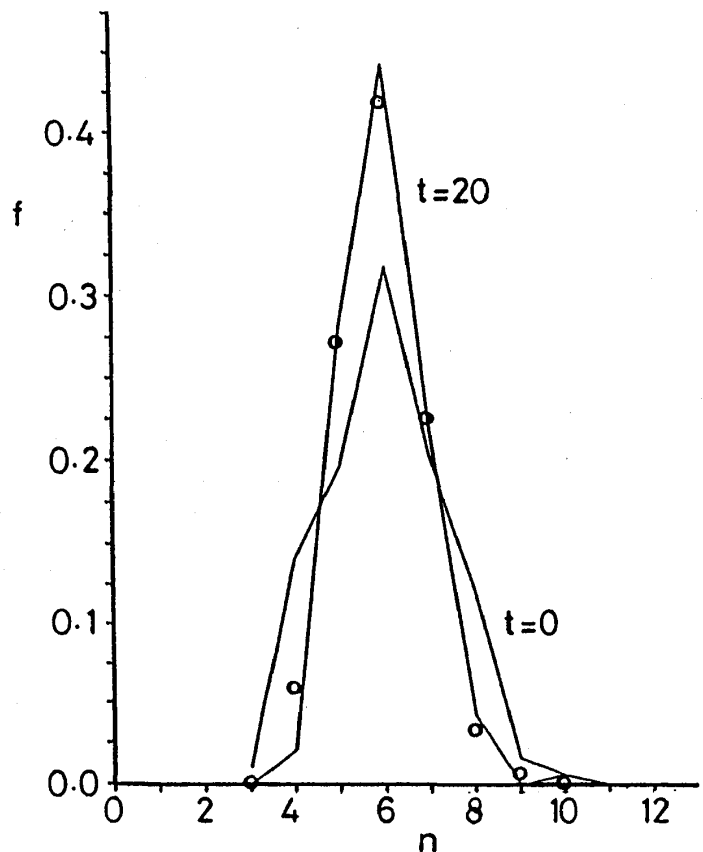
図2 シミュレーション  $\rho=1$

図3に $t=0$ と $t=20$ における角数分布を実線で示す。 $t=20$ では5角形(28%)、6角形(44%)、7角形(21%)で全体がほぼ占められ他の角数は数%に過ぎない。図

中の白丸は孵化直後のニワトリ角膜内皮の顕微鏡写真(図1(c))から得られた角数分布である。解析した写真は153個のセルを含む。

図1(c)はその一部である。シミュレーションの結果と観測結果の一致はよい。しかしながら、両者は共に定常状態に充分達していないこと及び統計的誤差を無視できないことを考え合わせると、定性的な比較にとどめるべきであろう。実際、この形は石鹸泡や結晶粒成長におけるスケーリングパターンと大幅に異なる。後者の分布はよりブロードで非対称であった[6]。

図3 角数分布  
 $\rho=1$



次に細胞組織の損傷修復をバーテックスモデルはどう記述するかについて述べる。この過程はネコ角膜内皮について観測された[4]。細胞組織の一部が損傷のため剥ぎ取られた場合、周囲の細胞はその空隙をうめるように流れ出し、パターンの変形は全体に及ぶ。充分時間が経つと、組織は空隙を埋め尽くした後、再び元のようなパターンになる。このとき細胞の平均サイズは大きくなっている。

われわれのモデルでは、損傷部を  $\rho_D=0$ 、 $\sigma_D>\sigma=1$  の擬似セルとして扱えばよい。

図3に  $\sigma_D=2$  としてシミュレーションを行った結果を示す。初期状態は、 $\rho=2$  として図2と同様に発展させて得られた定常パターン ( $t=20$ ) を使った。損傷部 (黒いセル) が小さいので変形は局所的だが、実験で見いだされた修復過程の特徴を再現している。

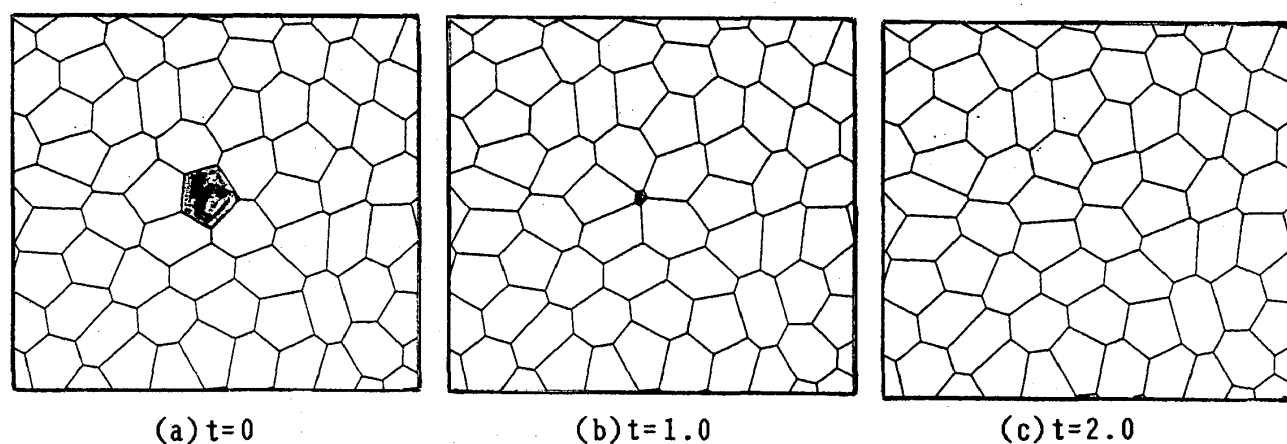


図4 損傷の修復  $\rho=2$   $\sigma_D=2$

#### §4 結論

従来のバーテックスモデルに圧力項を加えることによって、生物の上皮細胞組織形成のモデル化を試みた。シミュレーションを行った結果、次のことがわかった：このモデルは上皮細胞組織形成の特徴である、ランダムパターンから六角形中心の均一パターンへ至る過程及び細胞組織の損傷修復過程を記述することができる。

今後の問題として、セル数を大きくして統計的に精度を高めることが必要である。また、異種細胞の競合がある場合の多彩なパターン形成及び細胞分裂を含む組織形成を扱えるようにモデルを拡張して行く予定である。

#### 文献

1. 本多久夫, 「かたちの科学」(朝倉書店 1987) pp.15-44.
2. 児玉隆治, 本多久夫, 江口吾郎, 日本発生生物学会 (京都 1981).
3. H.Honda and G.Eguchi, J.Theor.Biol.84(1980)575.
4. H.Honda, Y.Ogita, S.Higuchi and K.Kani, J.Morph.174(1982)25.
5. K.Kawasaki, T.Nagai and K.Nakashima, Phil.Mag.B60(1984)399.
6. T.Nagai, S.Ohta and K.Kawasaki, Int. Conf. on Grain Growth in Polycrystalline Materials (Centro Sviluppo Materiali, Rome, 1991).