

大域結合素子集団の分化と比率制御

京大理 水口 毅
東北大通研 佐野 雅己

細胞性粘菌は物理学的に見ても、極めて興味深い研究対象である。セルサイクルの中で、飢餓状態におかれたアメーバが集合体を形成し、移動体を経て子実体を形成するまでに、各細胞は集合し、分化し、パターンを作り、移動するという一連の極めて興味深い振舞を示すことが知られている。我々は、その中で分化現象、特に分化した細胞間の比率の選択に関する問題に着目した。実際の細胞分化プロセスで観測される性質としては、

- 予定柄細胞 (pst) と予定胞子細胞 (psp) の2種類に分化すること
- 比率が制御されている—すなわち、細胞集合体の大きさにかかわらず pst と psp の数の比率がほぼ一定 ($\sim 1:3$) であること
- 分化過程初期において、psp は集合体の中でランダムに分布している—すなわち、位置情報を用いていないこと
- 細胞の分化過程において個々の細胞は動き回っていること
- 分化過程が進むにつれて2種類の細胞は空間的に分離し、pst 領域を先頭とする移動体を形成すること

などが知られている。これらの性質は通常のセルサイクルの分化過程で見られるが、その外に、人為的な操作によっておかれた特殊な状態からの分化に対して、次のような実験結果が知られている。

- 移動体において一部分を切り離すと、分化転換が起って比率の回復が起ること

我々はこれらの中で「位置情報によらない分化と比率制御」という現象を取り上げ、そのメカニズムを明らかにするために数理的な観点からアプローチを行なった。我々は細胞をなるべく単純な要素として捉えるため、細胞とその間の相互作用に対して極めて単純なモデル化を行なった。このモデルは細胞に対応する要素「ユニット」とその間の相互作用で決まる。具体的には N 個のユニットの内部状態 (u_j, v_j) $j = 1, \dots, N$ に対する次のような微分方程式系で与えられる。

$$\begin{aligned} \dot{u}_j &= au_j - bv_j - u_j^3 + K_1(\bar{u} - u_j), \\ \dot{v}_j &= cu_j - dv_j + K_2(\bar{v} - v_j), \\ \bar{u} &\equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N u_i \quad \text{and} \quad \bar{v} \equiv \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i. \end{aligned} \quad (1)$$

ただし、 a, b, c, d, K_1, K_2 は全て非負のパラメータとする。ここで、 u_j は分化促進要因—例えば化学物質—の j 番目の細胞内での濃度であり、各細胞の状態は、 $u \sim 0$ で未分化、 $u > 0$ で pst、 $u < 0$ で psp であると考ええる。これに対して v_j は、分化抑制要因に対応する化学物質の各細胞内濃度、また、 $\bar{u}, \bar{v}$ は細胞間にある各化学物質の平均濃度に対応すると考える。各細胞はその平均濃度を感じ、各細胞内の化学物質濃度を平均濃度に近づけようという傾向をもっている¹。ここで重要なのは、本来動き回っている細胞の運動の効果を平均場という形で取入れたこ

¹ 本来、感受率 K_1, K_2 は各細胞によって異なっていると考えるのが自然かもしれないが、このモデルは細胞による個体差を考えない。たとえ各細胞にその様な差異がなくても「位置情報を用いない分化と比率制御」が起りうることを示す。この結果はそのような差異があっても変わらない。

とである。すなわち、ユニットは他の各々のユニットと直接相互作用すると考えるかわりに、分化要因（例えば化学物質）の平均量を感じるとするのである。平均量のみを通じて他のユニットと相互作用することから各ユニットは位置情報に依存しない。この近似は、例えば分化要因が拡散する化学物質だとすると、その拡散長が集合体のサイズに比べて十分大きい、各ユニットの単位時間あたりの平均行程が拡散長に比べて充分大きい場合に成り立つものと思われる。

まず最初に、結合が無く各ユニットが独立である場合の性質を述べておく。 $K_1 = K_2 = 0$ として、定常解 (u_0, v_0) を求めると、原点 $(u, v) = (0, 0)$ は常に固定点であるが、 $s \equiv ad - bc \geq 0$ では固定点对 $(u, v) = (\pm\sqrt{s/d}, \pm c/d\sqrt{s/d})$ も存在することがわかる。次にこれらの固定点の線形安定性であるが、固有値方程式が

$$0 = \lambda^2 - (a - d - 3u_0^2)\lambda - s + 3du_0^2$$

となることから、固定点 (u_0, v_0) が安定であるためには、 $a - d - 3u_0^2 < 0$ かつ $-s + 3du_0^2 > 0$ が必要十分である。以下では $a - d < 0, s < 0$ を仮定する。

次に1クラスタ状態を考える。1クラスタ状態とは、すべてのユニットが同じ内部状態を取り、あたかも1種類のユニットしかない様な状態を意味する。この1クラスタ状態を考える場合、 $\bar{u} = u, \bar{v} = v$ なので、解は各ユニットが独立な場合と一致する。しかし、結合の効果はその安定性に現れるのである。1クラスタ解の安定性を調べるために、ここでは以下のような方法を用いる。まず、全てのユニットが同一の解 u_0 を持ち、1クラスタ状態が実現されていると仮定する。その1クラスタ状態中に付加的なユニット（テストユニット） (u, v) を加え、1クラスタ状態にあるユニット集団からの寄与を単なる外力項と考えた場合のテストユニットの運動を考えるのである。このテストユニットの安定性を調べることによって元のクラスタ解の安定性を論じる。この安定性解析方法を以下テストユニット解析と呼ぶ。テストユニットの従う方程式は、

$$\begin{aligned}\dot{u} &= au - bv - u^3 + K_1(u_0 - u) \\ \dot{v} &= cu - dv + K_2(v_0 - v)\end{aligned}$$

となる。テストユニットは (u_0, v_0) に引き込まれているという定常解を必ずもつことに注意し、そのまわりでの線形安定性を調べる。固有値方程式は

$$0 = \lambda^2 - (a - d - K_1 - K_2 - 3u_0^2)\lambda - (a - K_1 - 3u_0^2)(d + K_2) + bc$$

となる。したがって、

$$K_2 > K_{2c} \equiv -\frac{s - dK_1}{a - K_1}$$

で不安定となる。

以上は、1クラスタ状態中にあるテストユニットの安定性解析であるが、テストユニットが不安定な場合、元々の1クラスタ状態が不安定になるのは明らかである。結局、1クラスタ状態は、 $K_2 < K_{2c}$ の時、線形安定である（図1参照）が、 $K_2 > K_{2c}$ では不安定化するのである。我々はこの1クラスタ状態を、実際の分化過程における「すべての細胞が未分化である」ことに対応していると考え。しかし、 $K_2 > K_{2c}$ となると、この1クラスタ状態は線形不安定になる。これは、分化過程において「どんなに注意深く同じ状態の未分化細胞を集めたとしても、分化しはじめる」ことを意味する。

その後、人口比の分配を起こした結果、2クラスタ状態を実現する。（図2参照）2クラスタ状態とは、それぞれのユニットがその内部状態によって2つの小集団 C_1, C_2 に分離し、あたかも2種類のユニットしかないような状態をいう。この時、クラスタ間のユニット数比を示す量 p が

定義される。すなわち、 C_1 に含まれるユニット数を N_1 とし、 $p \equiv N_1/N$ と定義すると、 C_2 に含まれるユニット数は $(1-p)N$ となるので、クラスタ間のユニット数の比率は $p:1-p$ で与えられる。以下、簡単のため $K_1 = 0$ と仮定し、比率が $p:1-p$ の2クラスタ解 $(u_1, v_1), (u_2, v_2)$ を調べる。非線形変換 $u_2 = \phi u_1$ によって新しい変数 ϕ を導入し、 u_1, u_2, v_1, v_2 を消去すると、 ϕ は次の式を満たす。

$$(\phi - 1)(bcK_2(1-p)\phi^3 - s(d + K_2)\phi^2 - s(d + K_2)\phi + bcK_2p) = 0.$$

この解が意味を持つためには、その ϕ から得られる u_1^2 が正でなければならない。これから、2クラスタ解が存在するための条件

$$K_2 > K_{2c} \quad (2)$$

を得る。

さて、条件 (2) が満たされている場合に存在する2クラスタ解の安定性を調べるため、再びテストユニット解析を行なう。(2) が満たされ、2クラスタ状態が実現されていると仮定し、この2クラスタ状態中のテストユニット (u, v) の運動を考える。テストユニットの従う方程式は、

$$\begin{aligned} \dot{u} &= au - bv - u^3 \\ \dot{v} &= cu - dv + K_2(pv_1 + (1-p)v_2 - v) \end{aligned}$$

となる。テストユニットの (u_1, v_1) にひきこまれた定常解に対する固有値方程式は

$$0 = \lambda^2 - (a - d - K_2 - 3u_1^2)\lambda - (a - 3u_1^2)(d + K_2) + bc \quad (3)$$

となる。(3) の定数項が0の時、transcritical 分岐が起こり、安定性がかわる。そのための条件は

$$p_c = \frac{2}{9bc} \left(\frac{ds}{K_2} + ad + 3bc \right) \quad (4)$$

となり、これが求める分岐ラインである。例えば $(a = 0.4, b = 1, c = 0.5, d = 1, K_1 = 0)$ では $p_c = 7.6/9 - 0.2/4.5K_2$ となる。図3は、典型的な相図である。(比率 $1-p$ をもつクラスタ C_2 に対しても同様の議論が成立することに注意。) この領域Bでは線形安定な2クラスタ解が存在するが、(4) で与えられた p_c を越えると人口比の再配分が起こり、次に述べる数値実験によるとその時の擾乱に依存する新しい2クラスタ状態に至る。また、(2) の条件を越えると唯一安定な原点1クラスタ解に落ち着く。

以上の結果から $K_2 > K_{2c}$ の場合には、有限の幅の人口比を持つ2クラスタ状態のいずれかが実現されることがわかったが、実際にはどの解が選ばれるのであろうか。このことを明らかにするため数値実験を行なった。計算方法は単純 Euler 法、 $N = 100, a = 0.4, b = 1.0, c = 0.5, d = 1.0, p = 0.5$ にピークを持つ分布が実現されている (図4)。

以上のことをまとめると、セルサイクルに見られる分化過程を次のように再現することが出来る。『分化抑制因子 (v) の感受率 (K_2) がある値 (K_{2c}) 以下では各細胞は未分化状態 $((u, v) \sim (0, 0))$ にあるが、それを越えると、各細胞は $\text{pst}(C_1)$ と $\text{psp}(C_2)$ とに、適切な比率 ($p_{\min} < p < p_{\max}$) を持って分化する。』したがって、セルサイクルに伴って K_2 が単調増加すれば分化と比率制御が起こるのである。

また、図5は図2で得られた最終状態において、一方だけ取り除いたものを初期条件とした場合の系の発展を示している。全てのユニットが一旦 $(0, 0)$ 付近に集まったあとに再び適切な比率 ($p:1-p = 23:28$) の2クラスタ状態が達成されている。これは、『 pst だけを切り離すと、全ての細胞が一旦未分化状態に戻ったあと適切な比率に再び分化する』となる。

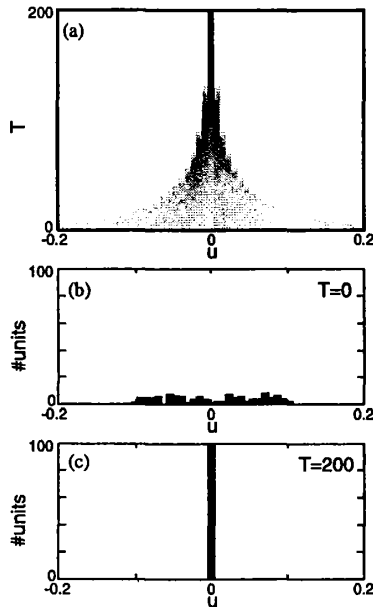


図 1: (a) $K_2 = 0.2 < 0.25$ の場合の u に対するユニットの分布の時間発展。グレイスケールはユニットの個数を示す。(白→黒で $0 \rightarrow N$) ランダムな分布のユニットが原点に集合し、1 クラスタ状態が形成されている。(b) 初期分布。各ユニットは u, v それぞれに関して、 -0.1 から 0.1 までの一様に振られた乱数の値を持つ。(c) $T = 200$ における分布。

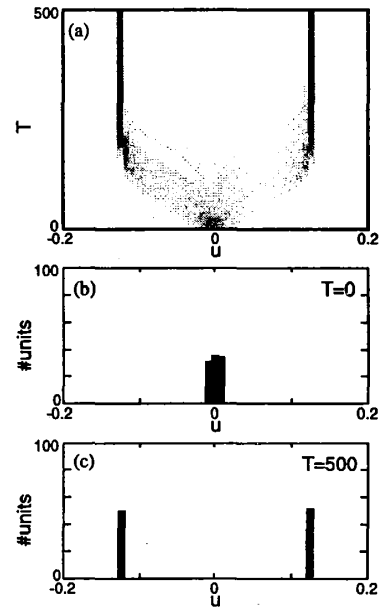


図 2: (a) $K_2 = 0.3 > 0.25$ の場合の u に対するユニットの分布の時間発展。原点にあった 1 クラスタ状態が崩壊し、2 クラスタ状態が形成されている。(b) 初期分布。各ユニットは u, v それぞれに関して、 -0.01 から 0.01 までの一様に振られた乱数の値を持つ。(c) $T = 500$ における分布。

なお、このモデルでは比率分布の中心が $p = 0.5$ であったが、モデルを少し補正することによって分布の中心をずらすことも可能である。例えば、

$$\begin{aligned}\dot{u}_j &= au_j - bv_j - u_j^3 + K_1(\bar{u} - u_j), \\ \dot{v}_j &= cu_j - dv_j + K_2(\bar{v} - v_j) + \epsilon.\end{aligned}$$

とすると、 $a = 0.6, b = 1, c = 2, d = 1, K_1 = 0, K_2 = 3, \epsilon = 0.2$ に対して $p_{\min} \sim 0.1, p_{\max} \sim 0.4$ 、分布の中心が $p \sim 0.25$ となる。つまり、『pst と psp の数比がほぼ 1 : 3』というかたよった比率も再現できるのである。

参考文献

M.Oyama, K.Okamoto, and I.Takeuchi, J.Embryol.Exp.Morph.**75**,293(1983).

荒木 剛, 雨貝愛子, 前田靖男, 遺伝別冊 6 号,8(1994).

T.Mizuguchi and M.Sano, Phys.Rev.Lett.**75**,966(1995).

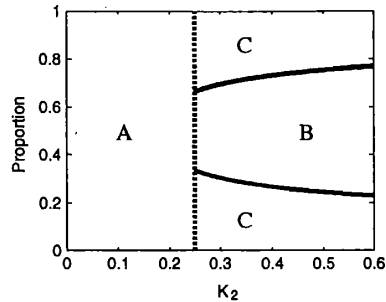


図 3: 1 クラスタ状態および 2 クラスタ状態に対する典型的な相図。領域 A の 2 クラスタ状態は存在しない。領域 C の 2 クラスタ状態は不安定であり、実現しない。領域 B の 2 クラスタ状態は安定であり、この中のいずれかが選択される。

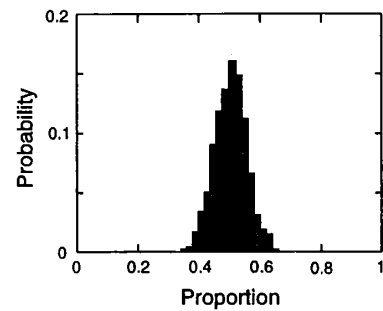


図 4: $K_2 = 0.5 > 0.25$ の場合の 500 回のランダムな初期条件から選択される比率の分布。

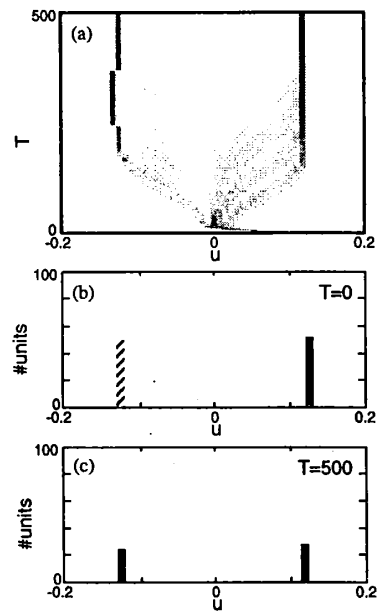


図 5: (a) 図 2 の終状態の一方のクラスタを取り除いたものを初期条件とした時間発展。 $K_2 = 0.3$ 。 51 個のユニットは急速に原点に集合したあと、再び適切な比率の 2 クラスタ状態を形成している。(b) 初期分布。斜線で示されるクラスタに属する 49 個のユニットは取り除かれた。(c) $T = 500$ における分布。