

研究報告書

「化学反応から細胞集団までをつなげる数理モデルの構築と応用」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 20 年 10 月～平成 24 年 9 月

研究者: 野々村 真規子

1. 研究のねらい

近年の計測・分析技術の進歩とともに、細胞内の一分子測定から細胞位置の統計量など様々な階層での実験データが蓄積され、それらを説明するための理論的研究も盛んに行われている。本研究では、階層の枠を超えて現象をとらえるための数理的手法の開発を目指して、細胞内外の化学反応から細胞集団までをつなげる細胞集団の数理モデルを構築する。さらに、このモデルを用いて数値計算を行うことで、細胞の集団的挙動を明らかにしていく。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、細胞集団を体系的に研究するための数理的手法の開発を目指して、細胞の変形と細胞内外の化学反応を同時に扱うことができる細胞集団のフェーズフィールドモデルを構築した。フェーズフィールドモデルのアイデアをもとにしたのは、化学反応を表す反応拡散方程式と相性もよく、個々の細胞の性質や細胞膜の位置も容易に表すことができると考えたためである。フェーズフィールドモデルは、元来、結晶成長のモデルとして考案され、合金やマルテンサイト変態や強磁性体などの研究に用いられてきたが、細胞等の柔らかい物質の記述に用いられることはあまりなく、細胞集団への応用というのは他に例をみない。考案した細胞集団の数理モデルでは、細胞接着、細胞分裂、細胞死、細胞成長、細胞分化、細胞運動等の形態形成で必要となる事象を表現することができている。細胞間相互作用を表す項の形式を工夫することで、計算メモリの増加という実装上の問題を解決し、多数の細胞での数値計算も可能としている。このモデルを用いて、細胞の変形や再配置、走化性、セルソーティングなどの空間2次元及び空間3次元の数値計算を行っている。

(2) 詳細

(1) 細胞集団を表す数理モデルの提案

「フェーズフィールドと呼ばれる変数の値により物質の内と外を表す」というフェーズフィールドモデルのアイデアに基づいて、多種類の細胞からなる細胞集団を表す数理モデルを考案した。つまり、フェーズフィールドを細胞数 M だけ用意し、それらの時間発展を表す偏微分方程式を連立させることにより細胞集団を表現することを考えた。

図1にフェーズフィールド u_i で表現された1個の細胞の形状を示す。 u_i がある値より大きい領域を細胞内、それ以外を細胞外とみなす。それらの領域の境界が有限の厚みをもつため、細胞の形と同時に、細胞膜の位置も表現することができるという特徴をもつ。

細胞一つ一つの時間発展を偏微分方程式でそれぞれ与えるということは、細胞膜の位置、細胞の変形、細胞の種類、細胞接着力、細胞時計などの細胞の個性を容易に表すことができるという利点と、計算メモリの制約から細胞数をあまり増やすことができないという欠点の両方を持つことを意味する。そこで、この欠点を解決するために、個々の細胞形状を表す変数(u_1, u_2, \dots, u_M)とは別に、同じ種類の細胞で占められる領域を示す変数($\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_L$)の導入を行った(図2)。この変数の導入により、他の細胞の情報を使わず細胞間相互作用の計算が可能となり、計算メモリの節約はもちろん、並列計算にも適したモデルとすることができた。

変数 ϕ ($l=1, \dots, L$)を導入して表現した細胞間相互作用は、細胞の排除体積効果と細胞間接着の二つである。細胞間接着と同様の方法で、細胞の基板への付着も表した。また、化学物質の濃度勾配に依存して動く細胞の走化性や、細胞のランダム運動なども表現するために、時間発展方程式に新しく項を加えることも試している。数理モデルと以下に示す数値計算結果はPLoS ONE[1]に掲載されている。

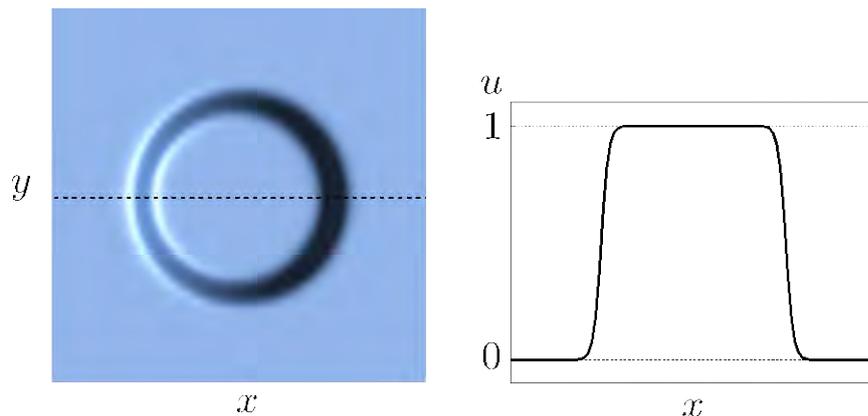


図1 フェーズフィールドモデルによる1個細胞の計算結果。左のパネルは真上から見たフェーズフィールド u_i の鳥瞰図、右のパネルは左のパネルの点線でのフェーズフィールド u_i のプロファイル。

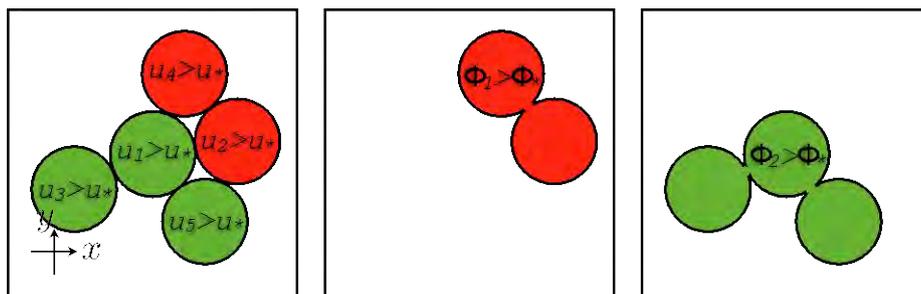


図2 フェーズフィールド $u_m(m=1, \dots, 5)$ と変数 $\phi(l=1, 2)$ のイメージ図。
ただし、 u_* と ϕ_* は0から1の間の定数。赤と緑は細胞の種類を示す。

(2)細胞間接着や細胞の基板への付着に関する数値計算

細胞間接着と基板への細胞付着の効果に関して数値計算を行った結果を、図3と図4に示す。

図3は、同種の2個細胞の数値計算結果である。一番左のパネルは接着なし、右のパネルほど接着を強くした結果を示す。図3の上段は $u_m(m=1, 2)$ の等高線(細胞内はオレンジで塗りつぶした)、図3の下段は上段の図の点線における $u_m(m=1, 2)$ のプロファイルを表す。

図4は、2種類の細胞からなる8個の細胞の集団を考え、付着している壁の移動に伴って再配置する数値計算結果である。細胞集団が付着している壁の占める領域を灰色で示す。各細胞の形を変数 $u_m(m=1, \dots, 8)$ の等高線で表し、細胞種類によってその内部を赤と緑に塗り分けた。図4の上段は同種間の接着が異種間の接着より弱く、図4の下段は同種間の接着が異種間の接着より強いとして計算した結果である。細胞の初期配置が同じでも、時間がたつにつれて、接着力の違いによる配置の違いが顕著になっていくことがわかる。

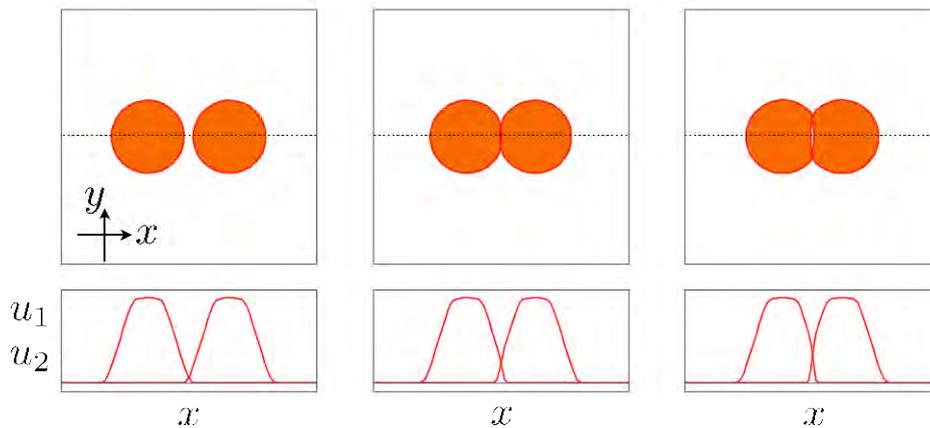


図3 細胞接着の空間2次元の数値計算。

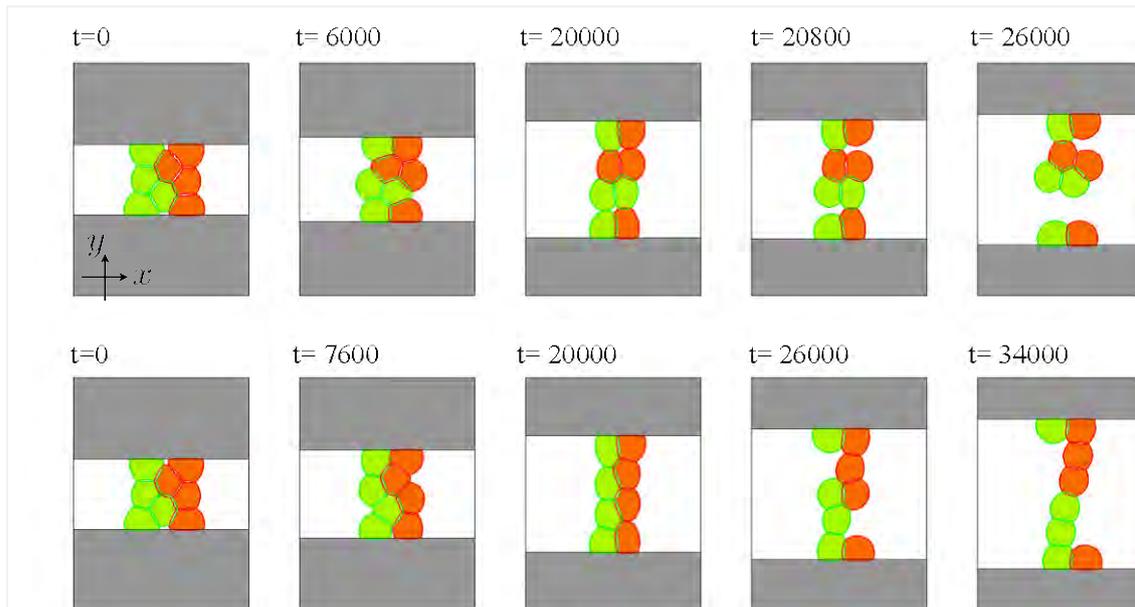


図4 細胞接着と壁への付着を考慮した空間2次元の数値計算。

(3)細胞運動に関する数値計算

細胞運動として、濃度場という外部の情報を使って細胞が動く走化性と、個々の細胞がランダムに動く運動の二つを考えた。それらの運動を表現する項をそれぞれモデルに組み込んで、数値計算を行った結果を、図5と図6を示す。

図5は細胞の走化性を取り入れたモデルの数値計算結果である。化学物質の濃度が左から右に向かって高くなるように勾配をつけている。空間2次元に配置された2種類の細胞のうち、黒で示されている細胞のみがこの化学物質に対する走化性を持っている場合、黒い細胞が灰色の細胞を押しながら、化学物質の濃度が高い右へと向かって動いていく。

図6は、個々の細胞がランダムに動き回る効果を入れた結果である。同種間の細胞のみが接着するとした。細胞が動き回りながら、時間とともに同じ種類の細胞が集まってくるという結果が得られた。

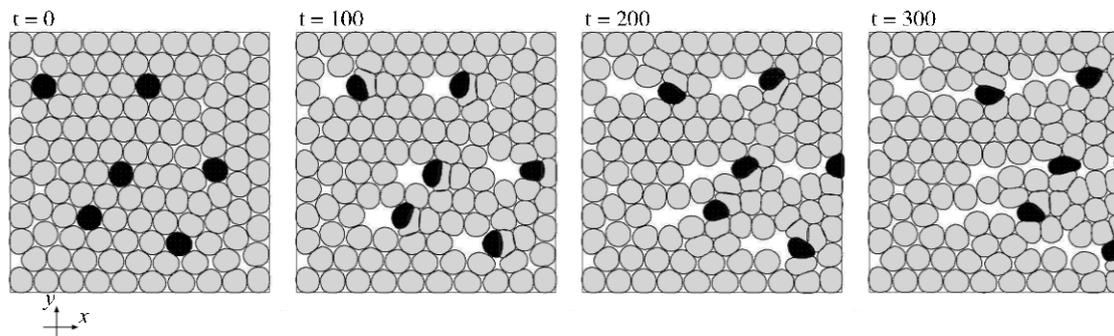


図5 走化性の数値計算結果。走化性を持つ細胞を黒で、それ以外を灰色で示す。

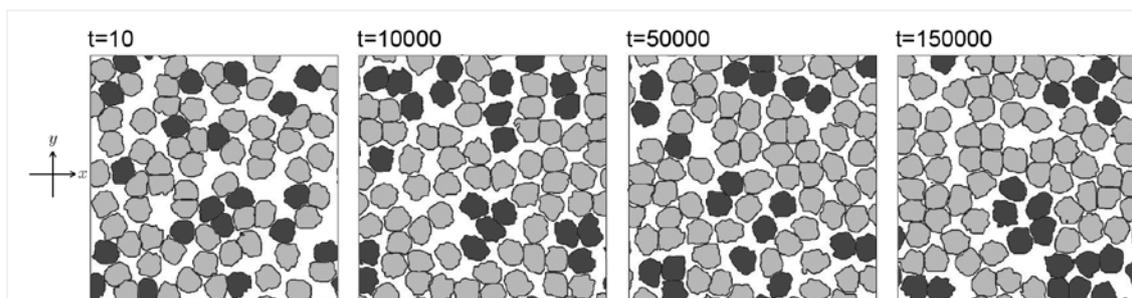


図6 セルソーティングの数値計算結果。細胞がランダムに動き回る効果をいれた。灰色と黒色で示した2種類の細胞を考えた。

3. 今後の展開

現在、北海道大学の秋山氏、九州大学の手老氏、広島大学の小林氏と共同で、細胞分裂面の決定法について、モデルの改良を試みている。また、千葉大学の菅原氏の協力の下、実際の細胞の集団的振る舞いについての実験も行っている。これらの研究を通して、基板や流体という外場の影響、細胞分裂、細胞移動等を組み込む手法をさらに確固たるものとし、細胞の集団的挙動を数理的に明らかにしていきたいと考えている。

4. 自己評価

本研究での主たる成果は、細胞接着、細胞分裂、細胞死、細胞成長、細胞分化、細胞運動など、細胞集団を扱う上で必要な事象を表現できる数理モデルを構築したことである。これは、本研究のねらいの前半部分にあたる。今後は、実験も力をいれて行い、モデルに含まれる係数の意味付け、実験との比較、実際の系への応用へと研究を発展させていきたいと考えている。

5. 研究総括の見解

本研究では、細胞集団において、細胞間相互作用による細胞の再配置、形態変化、セルソーティング、細胞接着、細胞分裂、走化性などを同時に組み込んで体系的に扱うことができる新規な数理モデルをフェーズフィールドモデルを基盤にして構築することを目指した。モデルの骨子として、まず、各細胞の形と位置を表す偏微分方程式を連立させて多細胞系を表現する。各細胞は、基本的に体積を一定に保ちつつ表面積を減らす方向で変化し、また、細胞間では、系のフリーエネルギーが減少する方向に排除体積効果や細胞間接着、走化性運動などが進行するよう反応項の設定が行われている。これにより、形態形成の基本となる様々な細胞配置パターンの自発的再現に成功したことは高く評価される。また、シミュレーション時間を大幅に節約できるアルゴリズムを提案したことも優れている。今後は、モデルに含まれるパラメータを実際の系と対応させながら、さらにモデルの汎用性・普遍性に磨きをかけてほしい。

6. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. 1. Makiko Nonomura, " Study on Multicellular Systems Using a Phase Field Model ", PLoS

ONE, 7, e33501, (2012)

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

“フェーズフィールドによる細胞接着のモデリング

Phase field modelling of cell adhesion”

野々村真規子

日本数理生物学会 東京2009年9月10日

“フェーズフィールドによる多細胞モデル

Phase field approach to multicellular systems”

野々村真規子

第21回計算力学講演会 沖縄2008年11月3日