

## 細胞性粘菌移動体の運動と形態形成

神戸商船大学

梅田民樹

## §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。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解析を行った。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 (図 1)。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<sup>[2], [3]</sup>。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<sup>[2]</sup>。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、マウンド形成期では、集合期と同様に信号のリレーと走化性運動が起こっていることを示す証拠が得られており<sup>[4]</sup>、移動体期においても同様の仕組みが働い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。

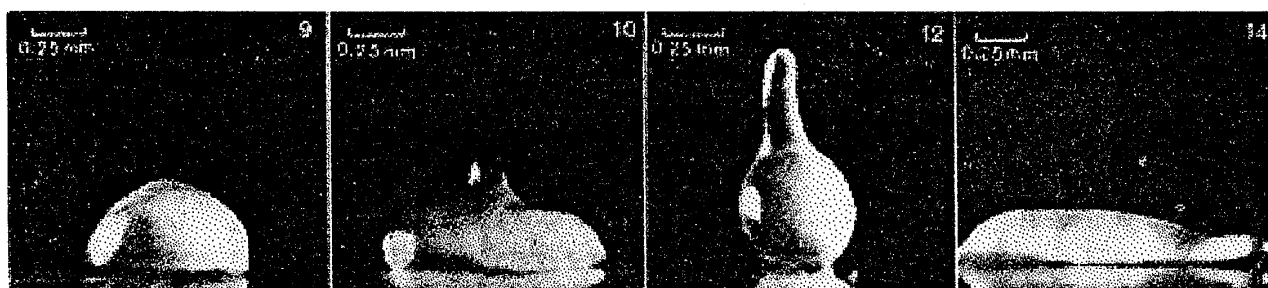


図 1 *Dictyostelium discoideum*における細胞集団の形態形成運動 (Loomis, 1975より)

## §2 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細胞集団を流体として扱う。以下では簡単のため空間は2次元とするが、結果は3次元でもほぼ同じであろう。

時刻  $t$  において細胞の集合体が占める領域を  $\Omega(t)$  とし、この内部で細胞密度  $\rho$  は一定とする。 $\Omega$  中の各細胞は内部で駆動力  $f_i$  を発生し、速度  $v_i$  に比例した抵抗  $av_i$  を受けて動いているとする。ただし抵抗は細胞内部で原形質が流動することなどにより生じており、係数  $a$  は簡単のため定数とする。このとき、重力及び慣性力を無視すると各細胞の力の釣り合いは

$$f_i - av_i + T_i = 0 \quad (1)$$

となる。ここで  $T_i$  は細胞同士が押し合うことにより生じる力である。各点  $x$  で式(1)の平均をとることにより、次の式が得られる<sup>[5], [6]</sup>：

$$f - av - \frac{1}{\rho} \nabla p = 0 \quad \text{in } \Omega \quad (2)$$

ただし、 $f(x, t)$ 、 $v(x, t)$  はそれぞれ平均の駆動力及び速度であり、 $p(x, t)$  は圧力である。また、細胞密度が一定であることから速度場は

$$\nabla \cdot v = 0 \quad \text{in } \Omega \quad (3)$$

を満たす。

$\Omega$  の境界  $\Gamma$  においては、速度  $v$  の法線成分は境界  $\Omega$  自体が運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は圧力  $p$  に関する境界条件が必要である。このためには、厳密には表面張力や細胞集合体を取り囲む粘液鞘の粘弾性を考慮する必要がある。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：

$$p = p_0 \quad \text{on } \Gamma \quad (4)$$

次に、各点における駆動力  $f(x, t)$  がどのように決まるかを考えよう。駆動力が cyclic AMP 信号によりコントロールされているとすると、 $f$  を決めるためには cyclic AMP の信号のリレーに関する式をたてる必要がある。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  $x_p(t)$  とする。 $x_p$  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十分速くかつ移動体中の場所によらず一定ならば、信号は同心円状に伝わり、駆動力は常に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  $x$  で駆動力  $f(x)$  は  $x_p$  の方向を向いているとする。また、 $f$  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。すなわち駆動力は

## 研究会報告

$$f = f \frac{x_p - x}{|x_p - x|} \quad (5)$$

によって与えられるとする。

式(5)では点  $x_p$  で  $f$  は定義されていない。このため、式(2)は点  $x_p$  では意味を持たない。しかし、速度  $v$  は点  $x_p$  において連続的につながっているとし、点  $x_p$  に存在しているペースメーカー細胞は速度  $v(x_p)$  で運動していると仮定しよう。

以下ではこの形の  $f$  について細胞集合体の運動を表わす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議論する。

## §3 細胞集合体の運動

変数  $\phi$  を

$$\phi = -\frac{f}{a}|x_p - x| - \frac{p}{a\rho}$$

とおくと、式(2)、(3)及び(4)は次のように変形される：

$$v = \nabla \phi \quad \text{in } \Omega \quad (6)$$

$$\nabla^2 \phi = 0 \quad \text{in } \Omega \quad (7)$$

$$\phi = -\frac{f}{a}|x_p - x| - \frac{p_0}{a\rho} \quad \text{on } \Gamma \quad (8)$$

これらの式とペースメーカー細胞の速度を表わす

$$\frac{dx_p}{dt} = v(x_p, t) \quad (9)$$

を連立させることにより、細胞集合体全体の運動を知ることができる。

まず細胞集合体が定常運動する解を求めよう。式(6)–(9)より、細胞集合体の境界の形が

$$\frac{f}{a}|x_p - x| + V \cdot x + c = 0 \quad (c \text{ は定数}) \quad (10)$$

で与えられるとき、細胞集合体は形を保ったまま一定速度  $V$  で運動することがわかる。式(10)は離心率

$$\eta = \frac{aV}{f} \quad (11)$$

の円錐曲線で、この場合、移動体の大きさが有限であることから楕円を表わす。図2にいくつかの定常な形と対応する移動体の速度を示す。ペースメーカー細胞が移動体の中央から離れているほど移動体は細長くなり、速度は速くなることがわかる。実際の粘菌移動体においても様々な縦横比の物が存在し、細長い物ほど速度が速いことが知られている<sup>[4]</sup>。

次に、適当な初期状態から初めたときに移動体がどのように運動するかを調べるため、式(6)–(9)の数値計算を行った。図3にその結果を示す。図からわかるように移動体は変形しながら運動し、最終的に楕円形となって一定速度で動くようになる。楕円の縦横比はペースメーカー細胞の初期位置によって決まり、最初にペースメーカー細胞が移動体の端にあるほど移動体は細長くなり速く動くようになる。

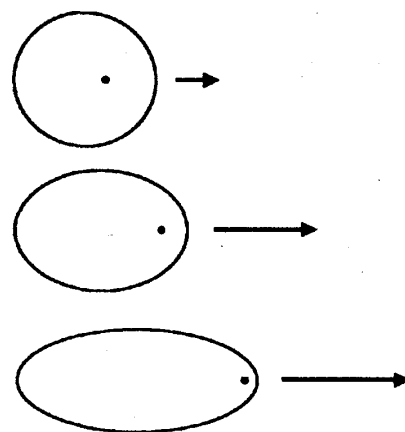


図2 定常運動解

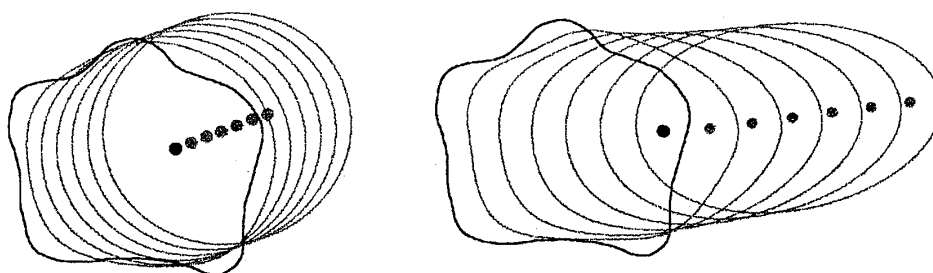


図3 移動体の運動。濃い色の線は初期値を表わす。

#### §4 細胞選別と移動体の運動

§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、移動体の前部を予定柄細胞、後部を予定胞子細胞が占めているが、この空間パターンは分化した細胞が前部と後部に選別されることにより生じていることが知られている。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察する。

予定柄細胞の駆動力の大きさを  $f_1$ 、予定胞子細胞の駆動力の大きさを  $f_2$  とする。ただし、両予定細胞の駆動力は大きさだけが異なり、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仮定しよう。予定柄細胞の方が駆動力が大きいので  $f_1 > f_2$  である。このとき、時刻  $t$ 、位置  $x$  における予定柄細胞の割合を  $n(x, t)$  とすると、

## 研究会報告

$$f_1 n + f_2(1-n) - av - \frac{1}{\rho} \nabla p = 0 \quad (12)$$

$$\nabla \cdot v = 0 \quad (13)$$

$$\frac{\partial n}{\partial t} + v \cdot \nabla n = \nabla \cdot \left[ -\frac{f_1 - f_2}{a} (1-n)n + D \nabla n \right] \quad (14)$$

が成り立つ<sup>8)</sup>。これらの式を式(9)と連立させれば両予定細胞の運動と移動体全体の運動が同時に求まることになる。しかし、境界が移動するときの(14)の解を求めるのは少し複雑である。そこで先ず、境界が静止しているとして移動体内部でどのように細胞の分布が変化するかを調べよう。図4は境界が大きさ1の正方形としたときの式(12)-(14)、及び(9)の数値計算結果である。駆動力の大きな予定柄細胞がペースメーカー細胞の周りに集合（細胞選別）してくることがわかる。その後、予定柄細胞領域とペースメーカー細胞はゆっくりと細胞集合体の周辺部へ移動する。この現象は、細胞選別により予定柄細胞領域が生じたとき、初期状態の影響でペースメーカー細胞の位置が予定柄細胞領域の中心からずれているためであると考えられる。

次に、移動体の中で細胞が選別されているとして、この状態で移動体全体がどのように運動するかを考えよう。式(14)の右辺の括弧の中を0とおき、定常状態における移動体内部の細胞分布を求めると、

$$n = \frac{1}{1 + \exp \left[ \frac{f_1 - f_2}{aD} (|x_p - x| - r_0) \right]} \quad (15)$$

が得られる。ただし、 $r_0$ は、予定柄細胞の割合が0.5になる距離を表わす定数である。この式を(12)

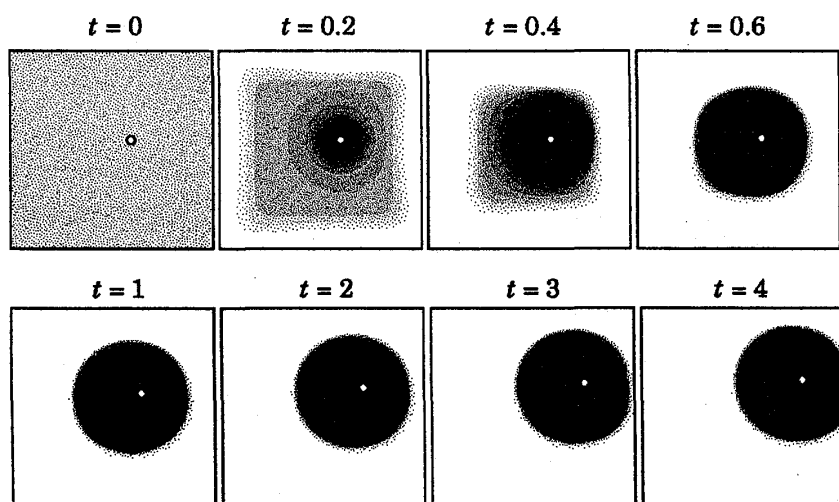


図4 移動体内部での細胞選別。

に代入して、§3と同じ方法で移動体の運動を求めたものが、図5である。図からわかるように、移動体は最初予定柄細胞領域が突出するように変形し、その後、全体が細長くなりながら予定柄細胞領域を先頭にして移動していく。最終的な移動体の形と速度は §3 と同様、初期状態でのペースメーカー細胞の位置に依存する。

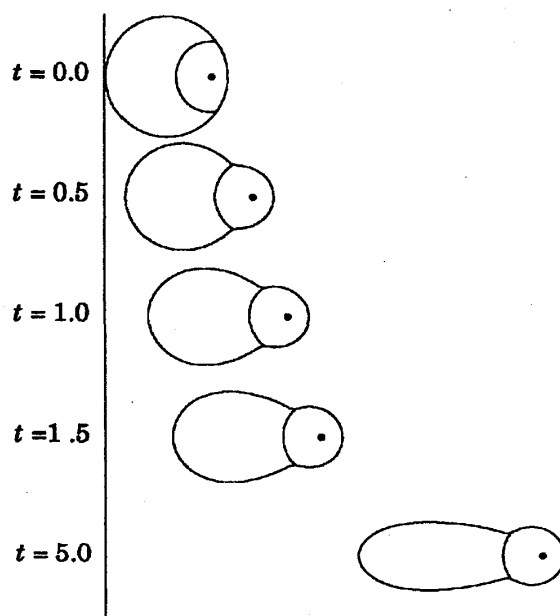


図5 2種類の細胞が存在するときの移動体の運動。

## §5 おわりに

細胞性粘菌の移動体の運動と形態形成の機構を知るため、ペースメーカー細胞からの信号の伝播に基づいた数理モデルの解析を行ってきた。モデルの数値計算の結果は、2次元と3次元という違いはあるものの、いくつかの点で実際の移動体の運動と定性的に良く一致している。(1) 予定柄細胞と予定胞子細胞の間で細胞選別が起ること、(2) ペースメーカー細胞と予定柄細胞領域が細胞集合体の周辺部に移動し、これが移動体の前部になること、(3) 移動方向に長く伸びること、(4) 様々な縦横比の移動体が存在し、長いものほど速く移動すること、などである。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) 2種類の細胞を考えた場合、前部の予定柄細胞領域が膨らんだ形になること（実際は予定柄細胞領域が細くなる）、である。これらの不一致の原因は移動体を取り囲む粘液鞘の影響を考慮していないところに起因すると思われる。移動体表面においては細胞は粘弾性を持つ鞘を押し拡げながら進まなければならない。このとき生じる抵抗をモデルに組み込むことでより実際に近い結果が得られるであろう。

これまでに提出されてきた移動体の形態形成に関するモデル<sup>[7][8]</sup>は、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

## 研究会報告

間にこのような cyclic AMP の濃度勾配があるとは考えにくい。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基づいて数値計算を行っている。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 の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。またこのモデルでは2種類の細胞の存在を考慮に入れたが、数値計算結果は細胞分化により駆動力に差ができることがその後の形態形成運動を引き起こしていることを示している。

移動体運動に関しては、さらに回転運動や光、温度、化学物質などの外部刺激に対する反応（走性）などが知られている。これらの現象の解明にも今回のような力学モデルが役立つであろう。

本研究は京大・理・植物の井上敬さんと共同で行われたものです。ここに感謝の意を表します。

## 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] F. Siegert and C. J. Weijer (1995). "Spiral and concentric waves organize multicellular *Dictyostelium* mounds." *Current Biology* **5**, 937-943.
- [5] K. Inouye and I. Takeuchi (1979). "Analytical studies on migrating movement of the pseudoplasmodium of *Dictyostelium discoideum*." *Protoplasma* **99**, 289-304.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] G. M. Odell and J. T. Bonner (1986). "How the *Dictyostelium discoideum* grex crawls." *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* **B312**, 487-525.