

細胞性粘菌の多細胞期における2種の細胞の振り分けシミュレーション

公立はこだて未来大学 ○垣田幸子、 函館税関 高橋陽子、 函館工業高等専門学校 石若裕子

要旨

細胞性粘菌の多細胞期では、均質な細胞が2種の細胞型に分化して多様な形態を自己組織化する。マウンド期から乳頭突起を有する集合塊までにおいては、2種類の細胞がばらばらに混ざり合い、それらが細胞塊の上下にそれぞれ位置する。本研究では、この細胞の振り分けについて、GlazierとGranerによるlarge-Q Pottsモデルの拡張モデルにcAMPへの走化性を加えたモデルを用いてシミュレーションを行う。

1. はじめに

細胞性粘菌は、単細胞生物と多細胞生物両方の特徴を備えた生物である。飢餓状態に陥ると、互いに無関係に活動していた粘菌アメーバは、cAMPへの走化性により集合して多細胞体となる。そして、予定柄細胞と予定胞子細胞という異なる機能を持った2種の細胞型に分化し、多様で一定な形態を形成する。前者は子実体において柄や台になる細胞であり、後者は子実体先端で胞子となる細胞である[1]。本研究では、細胞間の差次粘着力により細胞の再配置を行う、large-Q Potts modelのGlazierとGranerによる拡張[2]にcAMPへの走化性を導入し、細胞性粘菌のマウンドから乳頭突起を有する集合塊における形態形成の過程における細胞振り分けのシミュレーションを行う。

2. 細胞性粘菌

2.1 生活環

細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* は、単細胞期には単細胞生物として活動するが、飢餓状態になると走化性物質 cAMP への走化性を発現し、多細胞期に入る。集合期から、丘状の形態である”マウンド”、マウンドの頂点に突起ができる”乳頭突起を有する集合塊”と形態が変化し、”移動体”では走光性を示し、はいまわって移動する。”子実体”では細胞が細胞壁状の構造に変化し、高さ2~3mmの植物のような形態になる。子実体上部のボール状の部分は胞子の塊であり、次世代の胞子となる。

2.2 細胞の分化と位置の振り分け

多細胞期において、細胞は予定柄細胞と予定胞子細胞という2種類の細胞に分化する。分化とは、細胞が異なる機能や性質をもつ細胞型に変化することである。細胞型とは細胞の種類であり、細胞の機能や性質は細胞型ごとに異なる。集合期から乳頭突起を有する集合塊までの両細胞の位置関係を図1に示す。集合期においては予定胞子細胞が細胞塊の中心部に位置するが、マウンドでは一旦予定胞子細胞と予定柄細胞が交じり合い、乳頭突起を有する集合塊においては上下に分離する。

2.3 走化性

走化性とは、ある物質の濃度が高い方に向かう、という性質である。走化性を引き起こす物質を走化性物質という。集合初期におけるcAMP走化性の概念図^[1]を図2に示す。マウンドより前においては、予定胞子細胞は強

いcAMPへの走化性を示す。逆にマウンド以降は予定柄細胞のほうが強い走化性を示す。

3. 手法

3.1 GlazierとGranerによるモデル

細胞の振り分けをシミュレーションするためには、細胞塊中での細胞の変形、移動などを扱うことのできるモデルが必要である。GlazierとGranerによるモデル^[2]は、確率的セルオートマトンを用いて、細胞塊中での細胞の再配列を扱うモデルである。

図3にlattice siteと細胞の概念を示す。このモデルでは、Cellular Automataにおけるセルをlattice siteと呼ぶ。同じspinと細胞型を共有するlattice siteの集合を細胞と呼び、その性質は細胞型 τ ($\sigma(i, j)$)により決まる。また、spin $\sigma(i, j)$ は細胞の数だけ存在する。

細胞膜の表面(異なる細胞との境界)には、surface energyが働く。単位面積あたりのsurface energyは、細胞型依存な定数として細胞型の全ての組み合わせについて与える。

細胞の面積は一般的にはほぼ一定であるため、面積の制約として目標体積(target volume)と細胞の面積との差をハミルトニアンに導入する。目標体積とは、細胞の標準的な大きさであり、細胞型ごとに定数として与える。

細胞表面に発生するsurface energyと面積制約より細胞変形の前後のハミルトニアンを計算し、その差が十分小さければ変形を許す。

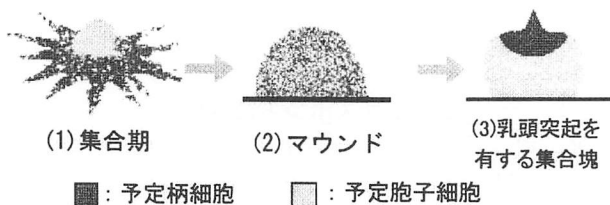


図1 多細胞期初期における細胞の分布

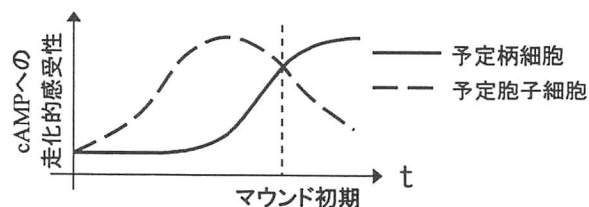


図2 集合初期のcAMPへの走化性(概念図)

3.2 cAMP 濃度による拡張

Glazier と Graner によるモデルに cAMP への走化性を導入する。^[3] 粘菌は cAMP への走化性を持つため、人工的な cAMP の濃度勾配を形成すると、濃度勾配の中心に細胞が集まってくることが期待される。実験空間の中心が最も cAMP の濃度が高くなるように、実験空間の cAMP の濃度勾配を次式のように設定する。

$$C(i, j) = \exp(-r(i, j)/r_{\max}), \dots (1)$$

ただし、 $r = \sqrt{(i-X)^2 + (j-Y)^2}$

(X, Y) は中心点、 r_{\max} は中心点からの最大距離である。細胞の cAMP への走化性を導入するために、次式をハミルトニアンに加える。

$$\text{Chemo}(\sigma) = \mu(\tau) \sum_{\text{cellarea}} C(i, j), \dots (2)$$

$\mu(\tau)$ は cAMP への感受性であり、細胞ごとに異なる。予定柄細胞のほうが予定胞子細胞よりも高い感受性となる。spin σ の細胞の lattice site の濃度勾配の総和に $\mu(\tau)$ をかけたものとなる。

4. 実験

cAMP 走化性の細胞集合に関する有効性を確認するために、Glazier と Graner によるモデルと、それに cAMP への走化性を導入したモデルについて細胞塊の形態形成シミュレーションを行った。細胞の分化は開始時にすでに起こっており、不変であるとする。細胞型は予定柄細胞 (pst)、予定胞子細胞 (psp)、Medium (M) の3種類とする。surface energy は、 $J_{\text{pst, pst}} = J_{\text{pst, psp}} = 7$, $J_{\text{pst, M}} = J_{\text{psp, M}} = 8$, $J_{\text{psp, psp}} = 2$, cAMP 感受性: $\mu(\text{pst}) = 200$, $\mu(\text{psp}) = 40$, フィールド: 80×80 , $T=7$, $\lambda=1$, 目標体積: $A_{\text{pst}} = A_{\text{psp}} = 40$, 細胞数: $N_{\text{pst}} = 47$, $N_{\text{psp}} = 49$, 細胞色: pst = 暗灰色、psp = 明灰色とする。

5. 実験結果

Glazier と Graner によるモデルのシミュレーション結果を図4に、cAMP 走化性による拡張の結果を図5に示す。step=40000 ではどちらでも局所的な細胞集合が見られる。step=80000 では、走化性を導入したモデルにおいて、細胞塊の中心に予定柄細胞の集合が起こっている。

6. おわりに

細胞性粘菌の細胞位置振り分けをシミュレーションするために、Glazier と Graner によるモデルを cAMP の走化性で拡張し、シミュレーションを行った。その結果、走化性が強い細胞の濃度勾配が高い場所への集合が見られた。今後は、面積が一定でないこと、細胞がくしゃ

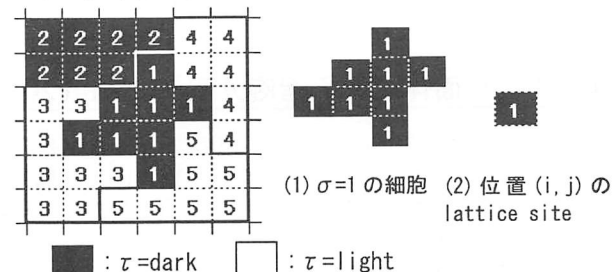


図3 lattice site による細胞の表現

くしゃになること、等の課題を解決し、自然な cAMP 濃度勾配の形成、分化などを導入していきたい。

7. 謝辞

細胞性粘菌全般についてご教示をいただいた産業技術総合研究所の水野 敬文様、粘菌の培養についてご指導頂いた函館工業高等専門学校物質工学科の小原 寿幸先生、生物実験に関してご指導・ご協力いただいた公立はこだて未来大学の櫻沢 繁様に、感謝と敬意を表します。

[参考文献]

- [1] 前田靖男著: "モデル生物: 細胞性粘菌", アイピーシー, 2000
- [2] J. A. Glazier, F. Graner: "Simulation of the differential adhesion driven rearrangement of biological cells", Psys Rev, vol. 47, pp2128~2154, 1993
- [3] 垣田、高橋、石若: 細胞性粘菌の形態形成における自己組織化に関する研究, 日本機械学会 ロボティクス・メカトロニクス講演会 講演論文集, 2004

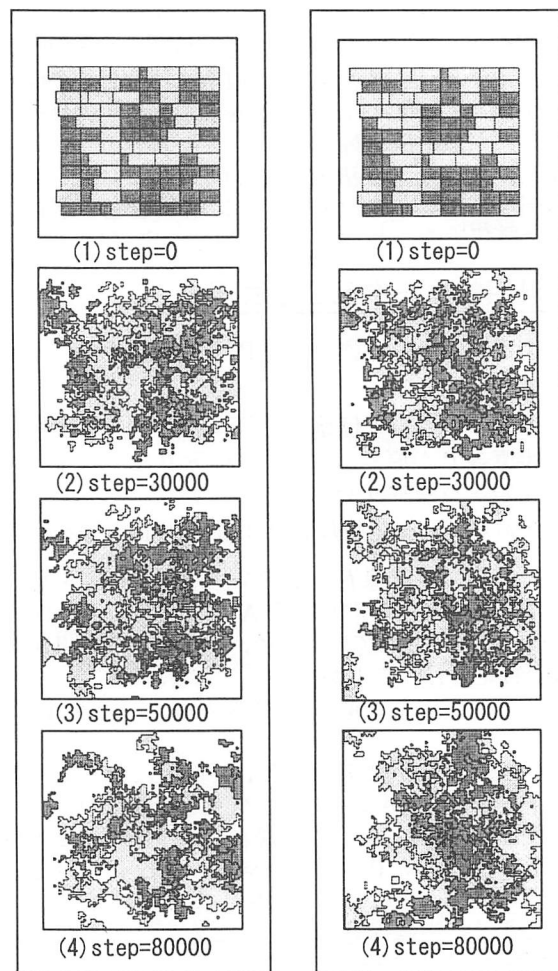


図4 Glazier と Graner によるモデルの結果
 (暗灰色: 予定柄細胞 (pst))
 (明灰色: 予定胞子細胞 (psp))

図5 cAMP 走化性を導入したモデルの結果
 (暗灰色: 予定柄細胞 (pst))
 (明灰色: 予定胞子細胞 (psp))