

低い感受性下での細胞間接触が誘発する細胞集団運動

松下勝義, 新垣大幸, 藤本仰一

広島大学 数理生命科学プログラム

概要

細胞の集団運動では他の細胞を認識して運動することでその運動を秩序化する。その中に細胞が他の細胞と接触した際に応答して運動する様式があり、接触誘発と本稿では呼ぶ。この様式では別の様式である相互誘導において起きる運動秩序化を抑制する短距離秩序が現れる。本研究ではこの短距離秩序の理解ため、比較的小さいシステムサイズでその細胞認識の感受性や運動維持性への依存性を調べた。その結果、運動の秩序が空間的に生まれるものの時間的に向きが揺らぎ続ける状態が現れることが判った。

Collective cell motion with contact trigger for low sensitivity

Katsuyoshi Matsushita, Taiko Arakaki, Koichi Fujimoto

Program of Mathematical and Life Sciences, Hiroshima University

Abstract

Cells utilize cellular sensing to order their motion in their collective movement. Typical sensing is that the simple mechanical cell contact triggers the motion of the cell. We call this sensing contact trigger. This sensing for low sensitivity induces short-range order, which destabilizes the collective movement observed in the case of mutual guiding. We simulate the collective movement for the dependence on the sensitivity and persistence of cell motion for small system sizes to get insights into short-range order in the contact trigger. The simulation shows the emergence of a motion ordering state which highly fluctuates in the direction of motion.

細胞の集団運動は生物の構造物形成で細胞を適所に供給する現象である。この集団運動で細胞は互いに接触しながら運動の秩序を作る。この細胞間の接触は細胞表面の受容体とリガンドの結合を通して行われる [1]。この受容体とリガンドの細胞表面の空間分布が集団運動における秩序形成にかかわる可能性がある。実際、この分布は細胞の相互作用の対称性、極性、を変える。アクティブマター物理学の知見を踏まえれば対称性の違いは運動秩序形成に重要な役割を果たす [2]。従ってこのようなリガンド分布と運動秩序の間にある強い相関が自然と予想できる。

受容体分布は基本的には細胞のある方向の表面に局在し、細胞の運動を決める [3, 4]。一方でリガンドの分布は様々な可能性がある。たとえば同種接着分

子を受容体とリガンドに利用した場合は同種分子なので受容体と同じ分布になる [5]。一方でリガンドが受容体と同じではない場合は、一様分布を取る場合が想定される。前者を秩序化の相互作用として使う機構を相互誘導、後者を使う場合は接触誘発と呼ぶ。前者はリガンド局在の向きで、自身の受容体局在の向きを接触してきた細胞へ伝える。その情報をもとに相互に細胞運動の向きを揃えることが前者の呼び方の由来である [6]。後者の呼び方は向きの情報が無くただ接触に運動が機械的に誘発されるのみであることに由来する [7]。これら二つの相互作用の違いが先に述べた秩序形成にどのような影響を与えるか良くわかっていなかった。

我々は最近これら二つの場合をモデル化しその比較

を行った [8]. そして比較的接触誘発での秩序化が難しく、運動秩序形成のための感受性強度の閾値が高くなることを見出した. 接触誘発の場合には短距離秩序状態が低感受性の場合に観測される. この単距離秩序状態がおそらく運動の全体の秩序化を抑制しているものと考えられる. このような短距離秩序の性質がこの運動秩序化抑制を理解するカギとなる.

我々は Cellular Potts 模型 [9] によるシミュレーションでこの弱い受容体感受性での細胞運動の状態を調べた. これまで行ったシミュレーションでの大きなシステムサイズでは、この弱い感受性における明確な秩序ないし規則的運動を捉えるは強すぎる揺らぎのため困難であった. そこで比較的小さなシステムサイズで安定化した短距離秩序を調べた. その際、この受容体感受性の運動の秩序変数への影響を調べた. その結果、感受性の値に対して秩序変数が不規則に変動した. これは短距離で秩序化していたとしても不安定であるかたぐさんの準安定状態が存在することを意味する. そこでこの不規則性の原因をはっきりさせるため秩序変数の時間依存性を調べた. そして秩序変数の方向は大きく揺らいでいることが分かった. 従ってかたぐさんの準安定状態の寄与が秩序においてキャンセルしているのではなく、短距離秩序状態の内在的な不安定性が不規則な秩序変動の原因と推測できる.

このような短距離秩序の揺らぎはすでに自己駆動のある細胞の境界条件由来の固液転移で知られている [10]. その場合は、この短距離秩序の不安定性がシステムの (周期) 境界条件と運動の維持時間で決まる運動の維持距離 [11–13] との非整合性が不安定性の由来と考えられる. そこでその可能性を調べるため運動の維持時間依存性も調べた. しかし、運動の維持時間を変えても感受性依存性と大差ない結果が得られ、運動の維持時間に系統的に依存しなかった. 従って、この揺らぎは境界条件との非整合性では説明できない. つまりシステムサイズが大きく境界条件がきかない場合でもこの揺らぎは現れていると考えられる.

これらの結果から接触誘発での集団運動の不安定な短距離秩序状態は境界条件などではなく内在的な集団としての秩序の不安定性が背景にあると考えられる. これは自己駆動系や相互誘導では見られない現象で [6, 13–15], そこには相手にリガンドを通じて向きを伝えられないという性質が大きくかかわっている. 現状ではこのリガンドの性質が生み出す状

態や生み出す揺らぎの機構が何であるかはよくわかっていない. しかしよく分かっている相互誘導の秩序状態を踏まえればそれらを説明する予想を立てうる [6]. そこでこれらの結果と整合的になる予想をこれらの結果の紹介とともに本講演で議論する.

References

- [1] U. S. Schwarz and S. A. Safran, *Rev. Mod. Phys.* **85**, 1327 (2013).
- [2] M. C. Marchetti, J. F. Joanny, S. Ramaswamy, T. B. Liverpool, J. Prost, M. Rao, and R. A. Simha, *Rev. Mod. Phys.* **85**, 1143 (2013).
- [3] J. C. Coates and A. J. Harwood, *J. Cell Sci.* **114**, 4349 (2001).
- [4] C.-H. Siu, T. J. C. Harris, and E. W. Jun Wang, *Semin. Cell. Dev. Biol.* **15**, 633 (2004).
- [5] M. Takeichi, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **15**, 397 (2014).
- [6] K. Matsushita, *Phys. Rev. E* **97**, 042413 (2018).
- [7] K. Matsushita, T. Arakaki, N. Kamamoto, M. Sudo, and K. Fujimoto, *Sympo. Traffic Flow Self-driven Particles* **28**, 5 (2023).
- [8] K. Matsushita, T. Arakaki, M. Sudo, N. Kamamoto, and K. Fujimoto, in *Ann. Meeting of JPS* (2023) pp. 22pPSM–28.
- [9] F. Graner and J. A. Glazier, *Phys. Rev. Lett.* **69**, 2031 (1992).
- [10] K. Matsushita, S. Yabunaka, and K. Fujimoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **90**, 054801 (2021).
- [11] B. Szabó, G. J. Szollosi, B. Gonci, Z. Juranyi, D. Selmeczi, and T. Vicsek, *Phys. Rev. E* **74**, 061908 (2006).
- [12] A. J. Kabla, *J. R. Soc. Interface* **9**, 3268 (2012).
- [13] K. Matsushita, K. Horibe, N. Kamamoto, and K. Fujimoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* **88**, 103801 (2019).
- [14] K. Matsushita, *Phys. Rev. E* **101**, 052410 (2020).
- [15] K. Matsushita, H. Hashimura, H. Kuwayama, and K. Fujimoto, *J. Phys. Soc. Jpn* **91**, 054802 (2022).