

# 機械的刺激に対する細胞骨格依存的な細胞の変形と移動に関する研究

早川 拓見

指導教員：作村 諭一

## 1 はじめに

複雑な神経回路の形成や免疫細胞の移動などの現象は、個々の細胞の移動や形態変化が積み重なって引き起こされているということが解明されている。そのため、個々の細胞の移動や形態変化を理解することが、様々な現象の理解につながると期待され、盛んに研究が行われている。世の中には数多くの種類の細胞が存在するが、運動を制御する機構が似た細胞が多い。その中でも本研究では、モデル生物として優れているため様々な研究で用いられている細胞性粘菌とケラトサイトに着目する。

細胞性粘菌とケラトサイトは基本的な構造は似ているが、培養基質が伸縮する状況では全く異なる運動応答を示す。細胞性粘菌は、基質の伸縮する方向に対して垂直な方向に移動する。一方でケラトサイトは、伸縮方向と平行な方向に移動する。

細胞の応答は一般的に細胞内の生化学反応による計算機構によって決定されると考えられている。しかし、細胞が利用するシグナルは生化学だけにとどまらず、力・電気・光などの物理量もシグナルになりうる。本研究では、細胞性粘菌、ケラトサイト間において決定的に異なる骨格上の違いが、異なる応答の原因であると仮定し、数理シミュレーションによりその可能性を探る。

## 2 生物学的知見

### 2.1 アクチンフィラメント

アクチンフィラメントとは、細胞の形を作るうえで重要な役割を果たしている。アクチンフィラメントは常に細胞の内側へ向かって流動している (Retrograde flow)。この現象は運動が行われる細胞すべてに共通する細胞機能である。この流動を生む力は、膜からの反発力と次に述べるモータータンパクである Myosin II による細胞内部方向への引き込み力の合力である。

### 2.2 Myosin II

Myosin II は細胞が変形・移動を行う際に機械的力を生む中心的なモータータンパクである。例えば哺乳類の筋肉細胞にも存在し、筋肉を変形させる力の根源でもある。Myosin II は複数の異なるアクチンフィラメントと架橋しており、他の上流シグナルにより活性化されると、これらのアクチンフィラメントが平行にスライドするように収縮力を発生する。一方で、アクチンフィラメントに外的力が加わった場合に Myosin II が付着しやすいことが実験によって明らかとなっている。そのため、細胞に機械的力が加えられると、その場所付近に局所的に Myosin II の濃度が高まる。

### 2.3 細胞性粘菌

細胞性粘菌とは土壌表層に広く分布し、アメーバのような状態や菌類のような状態を持つ微生物である。重要なモデル生物として盛んに研究が行われている種である。培養が容易で観測しやすいため、細胞運動の実験で多くの実験室で利用されている。

### 2.4 ケラトサイト

ケラトサイトには魚の表皮に存在する細胞で、表皮が傷付いた際に傷の部分に集まっていく性質を持っている。餃子のような形をしており、短辺方向に直線的に移動する。長辺方向にストレスファイバー (SF) と呼ばれる Myosin II とアクチンの太

い束が存在する。図 2 はケラトサイトの顕微鏡画像である。左図がアクチンを青色に着色して撮影された画像、右図が Myosin II を赤色に着色して撮影された画像である。

Retrograde flow は粘菌を含め基本的には細胞の中心方向に向かってアクチンが流れるが、ケラトサイトの進行方向前方の領域に関しては、SF に対して垂直方向にアクチンが流れる。

### 2.5 伸縮性基質

細胞を培養する基質の素材をシリコン製の柔軟なものにすることにより、培養する基質を、機械的力による刺激を付加することができる。これを用いて細胞の移動経路を観察する実験が行われた [2]。図 3 は複数の細胞性粘菌の移動経路を重ねあわせたものである。上図は細胞性粘菌、下図はケラトサイトの移動経路である。また、左図は通常の基質で培養したもの、右図は横方向に伸縮する基質で培養したものである。この結果から、細胞性粘菌は伸縮方向に対して垂直方向に移動しやすく、ケラトサイトは平行方向に移動しやすいということが分かる。

## 3 数理モデル

### 3.1 モデル概要

本研究で用いるモデルは、細胞を 2 次元平面上の 8 角形に近似し、細胞の状態を各頂点の座標、中心点の座標、各頂点付近

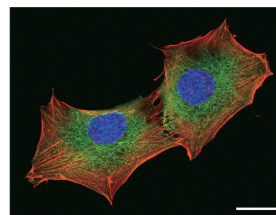


図 1 アクチンフィラメント。赤で染色されている。

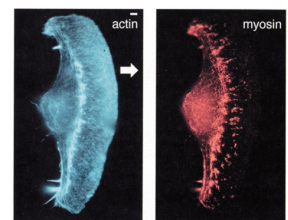


図 2 ケラトサイトの顕微鏡画像

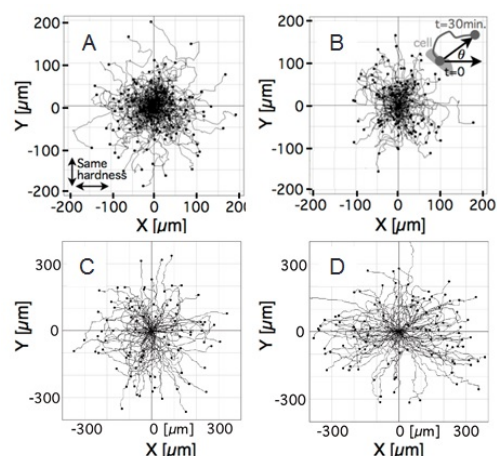


図 3 伸縮実験結果。図 A,B は細胞性粘菌、図 C,D はケラトサイトの移動経路の重ねあわせ。図 A,C は通常の基質で培養した細胞、図 B,D は横方向に伸縮する基質で培養した細胞の移動経路の重ねあわせである。

の Myosin II 濃度で表現する。各頂点に (1) 面積・形状保存力 (2) Myosin II 収縮による引き込み力 (3) アクチン Retrograde flow と基質との摩擦力の反作用力 (4) 力に依存した Myosin II 濃度のダイナミクスを導入する。

### 3.2 面積・形状保存力

細胞には面積や形状を保存しようとする力がはたらいている。この力は具体的に以下の3つの力が考えられる。(1) 各頂点と中心との距離が等しくなるようにする力 (2) 隣り合う2つの頂点と中心点とでなす角度を等しくしようとする力 (3) 細胞全体の面積を維持しようとする力の3つである。それぞれ基準となる値があり、基準より大きければ小さくなるよう、基準より小さければ大きくなるようにはたらく力とする。

### 3.3 Myosin II と力

Myosin II によってアクチンを内部に引き込む力が生じている。この力は Myosin II の濃度が高い程強い力となる。このことから Myosin II によって生じる力  $F_i^{myo}$  を Myosin II の濃度  $M_i$  に比例する内側に働く力と定義する。

また Myosin II は、外的な力に依存して濃縮度に変化する。加えられる力が大きくなるほど、Myosin II の濃度も高くなるが、細胞内に存在する Myosin II の量が限られていること、Myosin II 集積は分子移動を要する遅延が考えられること、これらを包括したミオシン濃縮ダイナミクスを定義する。

### 3.4 Retrograde flow と粘性抵抗・摩擦力の関係

これまでに挙げた力の合力がアクチンフィラメントの Retrograde flow (速度  $\mathbf{u}_i$ ) を生み出す。細胞内は非常に粘性が高く、慣性を実質的に無視できるとすると、 $m \frac{d\mathbf{u}_i}{dt}$  を 0 として  $\mathbf{u}_i$  が求まる。細胞内の粘性による抵抗力は  $\mathbf{u}_i$  に比例する力である。摩擦力は Retrograde flow の速度、接着面積、基質の固さに依存する力である。また、伸縮する基質を想定したモデルでは基質の固さが周期的に変化するものとする。

### 3.5 アクチン重合によるエッジ伸長

細胞はエッジ部において常にアクチンの重合が起こっている。アクチン重合により細胞エッジが拡張されるため、数値モデルでは各頂点で外向きの速度が発生するとし、これを  $\mathbf{v}_i$  とする。細胞の運動は非常に確率的であるため、この外向きの速度も確率的であると考えられる。そのため、 $\mathbf{v}_i$  は確率的に変化する速度と定義する。

### 3.6 ケラトサイトモデル

前節までの要素は細胞性粘菌とケラトサイトに共通する要素である。ここから、ケラトサイト特有の性質を元に、以下2点の変更を行うことでケラトサイトモデルとする。(1) 1組の隣り合う頂点2点とその2点をつなぐ辺をストレスファイバーと想定し、他と異なるパラメータを与える。(2) ストレスファイバーの反対側にあたる頂点の Retrograde flow の方向をストレスファイバーに対して垂直方向とする。図4は以上2点の変更点を模式的に表した図である。

## 4 シミュレーション結果

図5はケラトサイトモデルを用いたシミュレーション結果である。上図は300個のケラトサイトの中心点の経路を重ねあわせたものである。下図は300個のケラトサイトについて最終的に移動した方向の角度について、横軸右方向を0°としたヒストグラムである。左図は通常の基質、右図は横方向に伸縮す

る基質を想定して行われたシミュレーション結果である。実際のケラトサイトのように、横方向に伸縮する基質の上では0°付近や180°付近に移動する傾向があることを再現できていることが分かる。

この結果より、ストレスファイバーの有無および Retrograde flow の方向の違いが、機械的力を受けた際の応答の違いを生む大きな要因の一つであることが示唆された。

## 5 考察

細胞性粘菌は横方向の力を受けた時に、横方向の Myosin II の濃度が高まることで横方向への移動が抑えられる。それに対してケラトサイトは、ストレスファイバーが存在することで、Myosin II の濃度上昇が抑えられ、横方向への移動が抑えられる現象が生じにくくなること、Retrograde flow がストレスファイバーへ向かっていることで、細胞の形がゆがんだ際の元に戻ろうとする力によって横方向へ移動しやすくなる。

このような理由からストレスファイバーの有無が、機械的力を加えられた際の挙動の違いを生んでいると考えられる。

## 参考文献

- [1] Chika Okimura and Yuichi Sakumura (2014) "Polarity Generation for Cell Migration by Their Own Traction/Reaction Forces"
- [2] Yoshiaki Iwadate and Chika Okimura et al. (2013) "Myosin-II-Mediated Directional Migration of Dictyostelium Cells in Response to Cyclic Stretching of Substratum" *Biophysical Journal*, 104(4): 748-758.

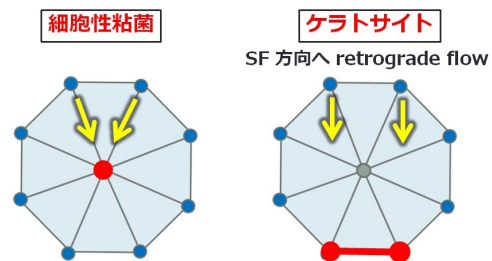


図4 モデル変更点のイメージ図

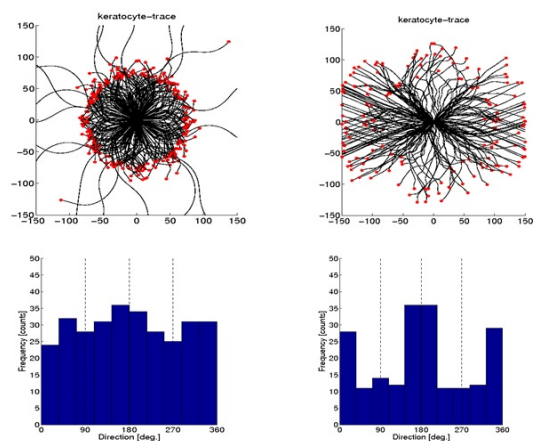


図5 ケラトサイトモデルシミュレーション結果