

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K14424

研究課題名（和文）任意形状の細胞集団の動態を記述可能な数理モデルの開発

研究課題名（英文）Development of a multicellular model that can describe the dynamics of arbitrary-shaped cells

研究代表者

館野 道雄 (Tateno, Michio)

東京大学・先端科学技術研究センター・特任助教

研究者番号：20868468

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、任意変形可能な既存の1細胞数理モデルを並列計算により高速化し、細胞内の化学場の時間発展から細胞集団の動態までを補足した、100細胞オーダーの多階層シミュレーションを実現した。並行して、このモデルで用いられている細胞極性形成の連続体モデルである保存量有の反応拡散系に注目し、大規模シミュレーションおよび理論的な解析を行った。その結果、パターン（タンパク質の濃度場）の成長速度がパターンの界面曲率によって制御されることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、細胞を球形、棒、多角形などの要素に近似した数理モデルによって、実験で確認されている力学波、ジャミング、トポロジー欠陥といった細胞集団の振る舞いが個別に再現されている。任意変形可能な多細胞モデルは、これらの知見を包括的に理解する上で重要な役割を果たすものと期待される。また、細胞極性形成の連続体モデルに関する研究結果は、エネルギー変分を前提としない反応拡散系であっても、質量保存則という条件の下で界面張力に似た量が非自明に現れる例を示しており、このことは化学反応により駆動される分子の自己組織化の理解に新たな視点を提供するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we accelerate an existing single-cell simulation model using parallel computing, achieving a multiscale simulation on the order of 100 cells that encompasses the temporal changes in the intracellular chemical field to the dynamics of cell populations. Additionally, we focus on the mass-conserved reaction-diffusion system, a continuum model for cell polarity formation used in the above multicellular model, and conduct large-scale simulations and theoretical analysis. As a result, we find that the growth rate of the pattern (protein concentration field) is controlled by the curvature of the pattern's interface.

研究分野：ソフトマター・生物物理

キーワード：多細胞シミュレーション 細胞極性形成 反応拡散系 パターン形成 相分離 Phase field 法 ブラウン動力学法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

細胞集団の空間構造の変化は、細胞間の力学的なつり合いを保つように進行する。このようなローカルな物理的な因子が、細胞内自由度とどのように結び付けられ、組織の変形や秩序化をもたらすのかを明らかにすることは、生体組織の成り立ちを理解する上で重要な課題となる。細胞組織の力学の理論モデルとして、これまでに、細胞を球形、棒、多角形などの要素に単純化した数理モデルが広く用いられてきた。これらのモデルは、力学波、ジャミング、トポロジー欠陥といった実験で確認されている細胞集団運動の物理的な側面を、各論的に再現するものの、個々のモデルが立脚する物理的な描像が互いに異なるため、それぞれのモデルで見出された知見がどのように互いに対応するのかが不透明であるという問題があった。

2. 研究の目的

本研究では、細胞のしなやかな変形を記述可能な数理モデルを開発し、細胞内の化学場の時空間パターン、一細胞の動態から組織レベルの協調運動までを一挙に捕捉した、多階層シミュレーションを実現することを目的とする。この手法を用いることで、細胞極性といった細胞内自由度が、組織の固化・流動化転移といった細胞集団の基幹プロセスに対して、どのような影響を与えるかについて、物理学的な理解を得られるものと期待される。

3. 研究の方法

実施者がコロイドの自己組織化に関する研究で培った、流体力学方程式の大規模シミュレーション技術[1] (図 1a) を応用し、共同研究者らが開発した既存の 1 細胞モデル[2] の多細胞化を実現する。この手法は、相転移・相分離動力学を記述するモデル (Phase Field 法) に基づいており、液滴粒子の衝突・合体のように、物質の形状の激しい変化を伴う運動を捕捉することができる (図 1b)。ここで、粒子の内部と外部はそれらを接続する滑らかな関数 (Phase Field) により接続されており、内部・外部の間に生じる境界条件をあらわに扱う必要がない。これにより、数値シミュレーションを、粒子形状の変化には非依存に、単純な正方格子上で行うことが可能となるため、計算コストの面で大きな利点がある。さらに、細胞内のタンパク質/シグナル伝達物質の濃度場や細胞骨格の配向場といった、細胞内の内部自由度を詳細に取り入れることも可能である。

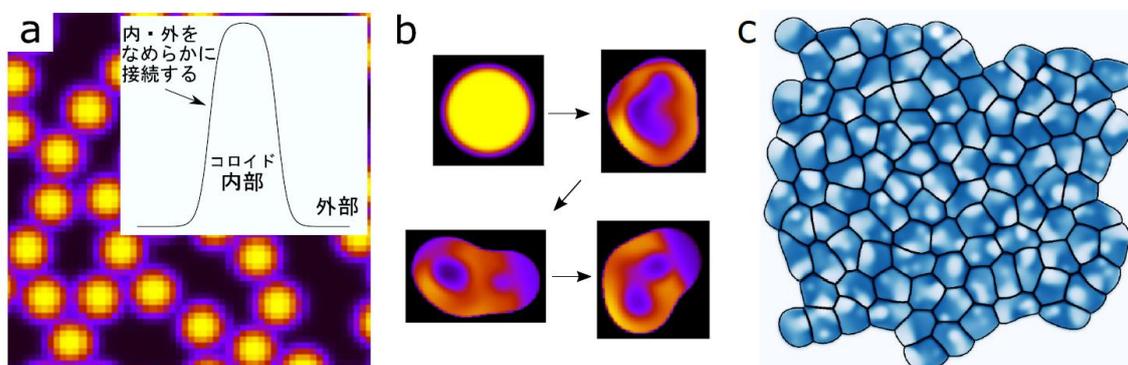


図 1. (a) コロイドの流体力学シミュレーション手法[1]の概念図。(b) 既存の 1 細胞シミュレーション[2]の再現例。黒い領域は連続体方程式の計算対象となる領域に相当する。(c) 多細胞(細胞数 100)シミュレーションへの拡張。黒線は細胞の輪郭、細胞内部の色は化学場(細胞極性を制御するタンパク質の濃度)を示す。

4. 研究成果

先述の既存の 1 細胞 Phase Field モデル[2]を C 言語を用いて計算プログラムとして実装し、GPU 並列により高速化した。これに、立体斥力や細胞接着と細胞間相互作用を導入し、シミュレーションの多細胞化を行った。さらに、個々の細胞の形状や細胞間の位置関係に合わせて計算領域を動的に更新させる (図 1b) など、アルゴリズムの改良を行った。その結果、細胞内の化学場のダイナミクス、細胞の構造変化の詳細から、組織の動態までを捕捉した、100 細胞のオーダーでの多細胞シミュレーションを数日程度で実行することが可能となった (図 1c)。このシミュレーションモデルでは、細胞極性形成 (図 1c の細胞内部の色を参照) を制御するタンパク質群の連続体モデル、質量保存型の反応拡散系 (MCRD[3]) が用いられており、上述の並列化によって MCRD の計算効率も大幅に改善され、大規模計算が可能となった。

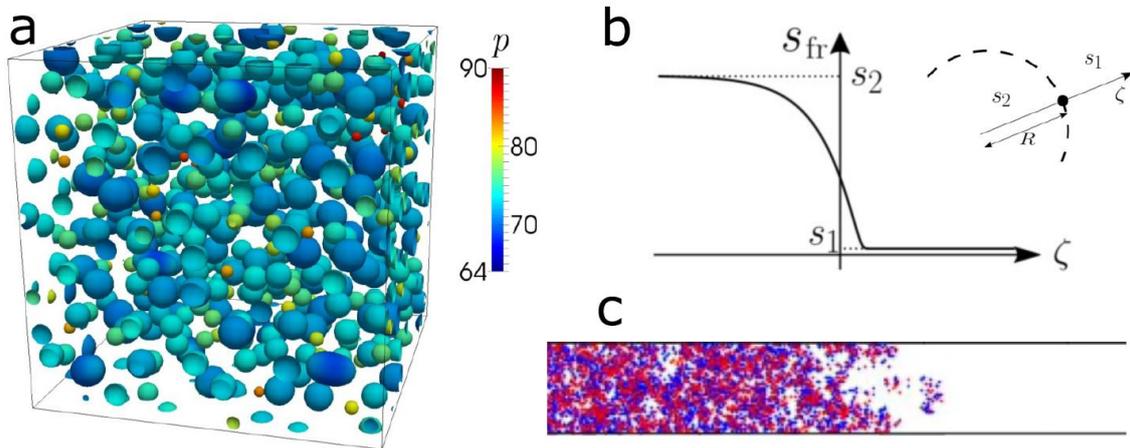


図 2. (a) 細胞極性形成の連続体モデル(MCRD)の 3 次元数値シミュレーション。粒子(タンパク質)密度が高い領域と低い領域の界面を表示している。(b) 双安定状態 s_1, s_2 を接続するフロント解(MCRD から抽出)。縦軸は活性粒子・非活性粒子の総和に、横軸は位置に相当する。(c) 粒子モデルにおいて観察された共存状態。赤・青は活性粒子・非活性粒子を示す。

MCRD においては、通常反応拡散系とは異なってパターン(タンパク質の濃度場)が時間と共に成長(粗大化)し、最終的に単一のドメインが形成され、このドメインの位置が細胞の向き(極性)を決定する[3](図 1c)。この振舞は相分離系の粗大化と類似している。しかしながら、相分離系とは異なり MCRD においては自由エネルギーに相当する変分形式が一般には存在しないこともあり、粗大化の物理的起源は未解明問題となっている。我々は、MCRD の既存研究のほとんどが 1 次元系に限られていたことを踏まえ、2・3 次元における大規模シミュレーション(図 2a)を行い、そのパターン形成ダイナミクスを詳細に研究した。その結果、まず、シミュレーションデータの解析により、本系における粗大化のスピードが、相分離における蒸発・凝縮機構と同様に、パターン界面の曲率に制御されていることが明らかとなった。次に、MCRD の支配方程式から 2 つの安定状態(タンパク質濃度の高い状態と低い状態)を接続する特殊な定常解(フロント解, 図 2b)を特定し、この解の張り合わせによって、パターンが上手く近似できることが分かった。さらに、このフロント解を用いて、相分離系の界面張力に似た量を抽出するとともに、蒸発・凝縮機構の平均場理論と同一の方程式を導出することに成功した。

この界面張力的な量の物理的な解釈にマイクロな視点からヒントを与えるために、MCRD のエッセンスを取り入れた、できる限り単純な粒子モデルとして、event-driven 法とブラウン動力学法をハイブリッドさせた、2 次反応以下・3 成分のモデルを考案した。この粒子モデルから連続体モデルへのマッピングを考え、一様状態が不安定化する制御変数の組み合わせを探索し、この知見を基に多数の数値シミュレーションを実行した。その結果、図 1c に示すように、タンパク質が非常に希薄な領域と、濃厚な領域とが共存した定常状態が実現することに成功した。さらに、これら 2 つ相の濃度やそれぞれの相の体積分率が、連続体モデルから推定可能であることが分かった。

総括と今後の課題として、任意変形可能な細胞集団のモデルに関しては、100 細胞オーダーのシミュレーションを実現することに成功した。しかしながら、実験との対応、統計力学的な有意性を考えると、1000 細胞オーダー以上の大規模な系にアクセスすることが望ましく、このためには、数値計算アルゴリズムのさらなる改良が求められる。また、細胞極性形成の連続体モデル(MCRD)に関する研究結果は、エネルギー変分を前提としない反応拡散系であっても、質量保存則という条件の下で界面張力に似た量が非自明に現れる例を示しており、このことは化学反応により駆動される分子の自己組織化の理解に新たな視点を提供するものと考えられる。この量の物理的な理解を深めるためには、粒子モデルにおいて観測された共存状態を隔てる界面を、連続体モデルで得られた解を通じて、より詳細に解析することが次のステップとなる。

引用文献

- [1] D. Taniguchi, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2013.
- [2] H. Tanaka and T. Araki, Phys. Rev. Lett., 2000.
- [3] M. Otsuji, et al., PLOS Comput. Biol., 2007.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tateno Michio, Shuji Ishihara	4. 巻 3
2. 論文標題 Interfacial-curvature-driven coarsening in mass-conserved reaction-diffusion systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Review Research	6. 最初と最後の頁 1, 18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevResearch.3.023198	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tateno Michio, Tanaka Hajime	4. 巻 12
2. 論文標題 Power-law coarsening in network-forming phase separation governed by mechanical relaxation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1,12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-20734-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tateno Michio, Ishihara Shuji	4. 巻 2010.039
2. 論文標題 Surface-tension-driven coarsening in mass-conserved reaction-diffusion systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 arXiv	6. 最初と最後の頁 1,15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yuan Jiaxing, Tateno Michio, Tanaka Hajime	4. 巻 17
2. 論文標題 Mechanical Slowing Down of Network-Forming Phase Separation of Polymer Solutions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Nano	6. 最初と最後の頁 18025 ~ 18036
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsnano.3c04657	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tateno Michio, Wang Yinqiao, Tanaka Hajime	4. 巻 14
2. 論文標題 Mechanical Self-Organization of Particle Networks during Uniaxial Compression Yielding	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Physical Review X	6. 最初と最後の頁 11035 ~ 11054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevX.14.011035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wang Yinqiao, Tateno Michio, Tanaka Hajime	4. 巻 -
2. 論文標題 Distinct elastic properties and their origins in glasses and gels	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Physics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41567-024-02456-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計7件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 館野道雄, Yinqiao Wang, 田中肇
2. 発表標題 コロイドゲルの形成過程と力学特性の関係
3. 学会等名 日本物理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 館野道雄
2. 発表標題 短距離引力で相互作用するコロイドの凝集過程について
3. 学会等名 ベントナイトのフロンティア研究ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 運動量保存則とブラウン粒子からなる液滴の熱運動
2. 発表標題 舘野道雄、石原秀至、田中肇
3. 学会等名 日本物理学会第76回年次大会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 質量保存を満たす反応拡散系にみられる相分離的な挙動
2. 発表標題 舘野道雄、石原秀至
3. 学会等名 日本生物物理学会第58回年会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Tateno Michio、Wang Yinqiao、Tanaka Hajime
2. 発表標題 Mechanical self-organization of particle networks under uniaxial compression yielding
3. 学会等名 The 9th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tateno Michio、Wang Yinqiao、Tanaka Hajime
2. 発表標題 Microstructure of colloidal gels undergoing gravitational collapse
3. 学会等名 The 7th International Soft Matter Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tateno Michio、Wang Yinqiao、Tanaka Hajime
2. 発表標題 Impact of void morphology on compressive yield stress of sticky spheres
3. 学会等名 ソフトマター研究会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>最新の研究 ネットワーク状の相分離構造の新たな成長則を発見 https://www.iis.u-tokyo.ac.jp/ja/research/archive/3486/ 高分子溶液系の相分離の謎を解明 https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/20230908.html 圧縮変形下での粒子ネットワークの普遍的物質状態を発見 https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/20240307.html 非晶質固体の力学的挙動の謎に迫る：ガラスとゲルの違いは何か？ https://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/news/release/20240412.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	石原 秀至 (Ishihara Shuji)		
研究協力者	田中 肇 (Tanaka Hajime)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------