

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：82110

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K13516

研究課題名（和文）増殖する細胞組織の連続体理論の構築とその器官形成への応用

研究課題名（英文）Continuum theory of growing cellular tissues and its application to organ formation

研究代表者

藪中 俊介（Yabunaka, Shunsuke）

国立研究開発法人日本原子力研究開発機構・原子力科学研究部門 原子力科学研究所 先端基礎研究センター・任期付研究員

研究者番号：60749852

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：細胞増殖の効果を取り込んだ連続体理論、およびその数値解析のための数値スキームを構築した。さらに2種細胞系の場合にも理論を拡張し、細胞選別、細胞競合の効果を実証する連続体理論を構築した。細胞選別の状況での数値解析を行い、二種類の細胞の動的な性質の非対称性（動きやすさの違い）に応じて、平衡系では生じないような非平衡系特有の相分離現象が生じることを発見した。またこのような理論の母体となるような平衡近傍の相転移理論の基礎的な研究もを行い、従来知られていなかった $O(N)$ モデルの繰り込み群の固定点の構造や臨界点近くの二成分系の温度勾配下での輸送特性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞組織のダイナミクスの理論的理解は、生体組織の形成を理解する上で重要であり、長期的な視野においては医療への応用が見込まれると考えられる。また細管中の二成分混合系における輸送特性の理解は、非平衡環境下での物質輸送特に、浄化、あるいは、濃縮などの技術への応用につながると考えられる。さらに繰り込み群による相転移現象の基礎付けは、物性物理の幅広い分野に加え、原子核、素粒子を記述するモデルである場の理論を深く理解する上で重要である。

研究成果の概要（英文）：We developed a continuum theory that incorporates the effects of cell proliferation and a numerical scheme for its numerical analysis. We further extended the theory to the case of a two-cell system and constructed a continuum theory describing the effects of cell sorting and cell competition. Numerical analysis of the cell sorting situation revealed that, depending on the asymmetry in the dynamic properties of the two types of cells (difference in their motility), nonequilibrium phase separation phenomena arise, which do not occur in equilibrium systems. We also conducted basic research on the theory of phase transition near equilibrium, which is the mother of such a theory, and clarified the structure of the fixed point of the renormalization group of the $O(N)$ model, which was previously unknown, and the transport properties under a temperature gradient of a binary mixture near the critical point.

研究分野：非平衡、ソフトマター物理学

キーワード：細胞競合 細胞選別 細胞組織 温度勾配 臨界現象 繰り込み群 2成分流体

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

細胞組織は、力学的性質に注目した時、単なるソフトな粘弾性体ではなく、以下の点で特徴的な違いがある：(a)細胞がエネルギーを消費しながらアクティブなストレス(収縮力)を発生させる、(b)細胞の運動、(c)細胞極性、細胞の変形などの異方性、(d)細胞増殖と細胞死。細胞組織の力学を理解することは、基礎科学的に重要である。しかし、このような要素を取り込んだ細胞組織の理論的な理解は十分進んでいなかった。また、このようなアクティブな系の理論モデルは、二成分混合系の相分離モデルや液晶の相転移モデルなどの平衡系の理論モデルを基礎に構築される。しかし、平衡系の理論モデルにおいても、相転移現象の基礎的なメカニズムや温度勾配をはじめとする比較的単純な非平衡度を加えた時の振る舞いに関し理解されていない部分も多い。例えば相転移現象を記述する $O(N)$ 模型に関しても、多重臨界現象を記述する繰り込み群の固定点まで含めると、一般に空間次元、成分数 N の関数として、固定点の構造は整合性を持って理解されていなかった。また温度勾配を臨界点付近の二成分系に生じる力の性質はよく理解されていなかった。

2. 研究の目的

ミクロからの積み上げだけで、マクロな細胞組織のダイナミクスを議論するのは難しい。そのため、上述の(a)-(d)のような描像に基づいた、より粗視化した物理的アプローチが必要となってきた。そのため、「(a)-(d)のような過程を含む細胞組織の粗視化されたダイナミクスはどのように連続体方程式によって理論的に記述されるのか？」という問いを明らかにすることを目指した。また、このような連続体モデルを構築する際の母体となる平衡系の理論モデルにおける、上の背景で述べられたような基礎的な問題も解決することも行う。

3. 研究の方法

平衡近傍の液晶や極性流体の相転移理論を元にして、細胞集団において重要な上記の(a)-(d)のような要素を取り込むことで、細胞組織の連続体理論を構築する。具体的には、線形非平衡熱力学の範囲で、細胞が化学反応によってエネルギーを得ることに対応した非平衡度を考慮した流体方程式が細胞の構成要素である微小管の集団に関し構築されていたので、同様な手法を用いて、細胞組織の連続体方程式を得ることを目指した。また極性場の取り扱いに関しては、取り扱う状況に応じてより微視的な Cellular Potts 模型も用いた。さらに温度勾配の取り扱いに関しては、一成分流体に関し、温度勾配の下での気液転移を記述する動的 van der Waals 理論が既に構築されていたので、この理論を臨界点近くの二成分系に拡張した。さらに繰り込み群の固定点の研究に関しては、汎関数繰り込み群という手法を用いた。

4. 研究成果

1 種の細胞系における細胞集団のダイナミクス

まず、研究代表者が Philippe Marcq 氏と構築した 1 次元での細胞変形の異方性を含まない、極性と細胞増殖、細胞死を考慮した方程式を 2 次元、3 次元で再定式化した。その後、東京大学の石原秀至氏らによりなされた細胞変形の理論的取り扱いと組み合わせることを目指して、石原氏らの理論を境界を含んだものに拡張するため、Phase field model として取り扱い連続体方程式を構築した。境界条件も含めた詳細な数値スキームの構築も行った。詳細な数値計算の解析はまだ完了していないものの、このような理論モデルの数値解から、研究計画で述べたショウジョウバエの発生過程で詳しく観測されている背側閉鎖(dorsal closure)のダイナミクスの理論的記述ができるのではないかと考えている。

また、大阪大学の松下勝義氏、藤本仰一氏と Cellular Potts model を用いた、極性の記憶効果による極性揺らぎの抑制効果に関する研究も行った。この研究では、細胞の形の揺らぎ、1 細胞内部での極性の揺らぎのダイナミクスの相関をより微視的な理論モデルを用い考察した。この結果は、K. Matsushita, S. Yabunaka and K. Fujimoto, J. Phys. Soc. Jpn., Vol.90, No.5, Article ID: 054801 (2021)として発行された。

2 種の細胞系における細胞選別

発生過程においては、異なる種類の細胞が適切に分離すること(細胞選別)が重要である。細胞選別の起こる連続体モデルに関して考察を進めた。極性場の効果が細胞種によって異なるモデルを構築し、連続体モデルの数値シミュレーションを行い、異種の細胞種の相分離が起こること

を示した。具体的には、高分子溶液等での相分離現象を記述する二成分流体の連続体方程式の構築法を参考にし、極性場による自己推進運動を導入した。このようなモデルでは、極性場の影響以外にも、二成分の持つさまざまな性質の非対称性が導入可能である。上記の相分離は平衡系のものとは異なり、アクティブな効果があって初めて生じるものである。連続体モデルの数値シミュレーションを行い、異種の細胞種の相分離が起こることを示していた。本年度は、相分離の冪則を調べ、基盤上の運動であることを反映し、通常の二成分流体の双連結構造における相分離の進行よりも小さな冪を持つことを示した。相分離の界面におけるアクティブな応力の効果に関して考察し、この効果が強い場合、平らな相分離界面が不安定化することを発見した。これにより相分離により成長したドメインは自発的に分裂し、動的なマイクロ相分離が実現されることを発見した。さらに、細胞死の効果を取り込むことで、細胞競合の記述を行うことや実験的に観測されている細胞変形の異方性を、ネマチック変数により取り込んだ連続体理論の構築に関しても現在取り組んでいる。

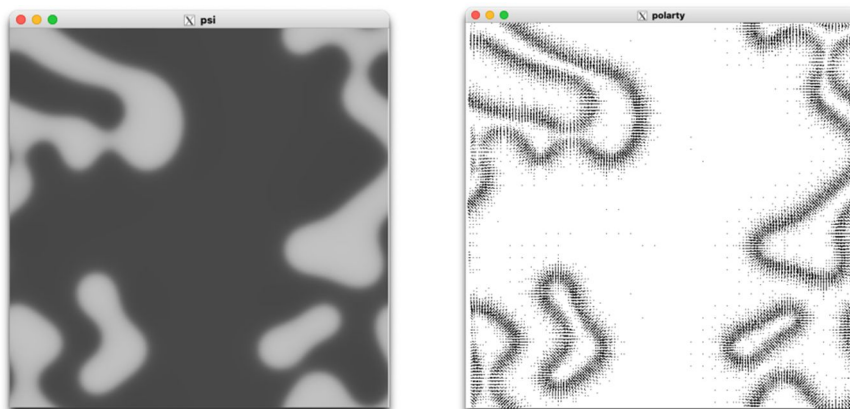


図 1: (左)細胞の組成を濃淡で示したプロット (右)極性場のプロット
相分離の界面で極性場が界面に垂直な方向に誘導されている

臨界点付近の二成分混合系のダイナミクス

また、相分離現象の基礎的現象として、温度勾配下での相分離を動的 van der Waals 理論により研究を行い、九州大学大学院生とともに、界面張力勾配、重力の効果の相関により複雑な相分離過程が起こることを示し現在投稿論文を準備中である。さらに、温度勾配下での細管中の熱浸透効果の研究をおこなった。温度勾配下での輸送現象は、非平衡物理の基礎的な問題として長年考察されているものの、定性的に輸送方向の理解をすることすら困難な場合も多い。今回は、二成分流体の連続体方程式を、温度不均一の場合での一成分の気液転移を記述する動的 van der Waals 理論に倣って構築した。その方程式を解析することで、細管において熱流により誘起される力の表式を導出し、臨界点近くの二成分流体が上部(下部)臨界温度をもつ場合、物質の詳細のよらず、全質量流が輸送の方向が温度勾配と同じ(異なる)方向に生じることを明らかにした。この結果は、Phys. Rev. E 誌に受理され近日中に刊行予定である。

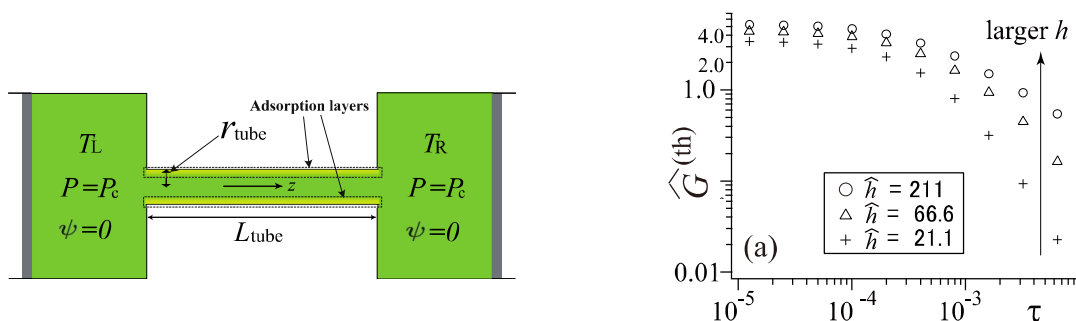


図 2: (左)熱浸透現象の概念図 左右の粒子溜の間を細管でつなく。左右の圧力、組成は相分離の臨界点のものとし、左右の温度は臨界点近傍で僅かに変化させる。
(右)換算温度の関数としての輸送係数。臨界点近くでは温度に敏感に依存する。h は細管表面での選択的吸着効果のパラメータ

関連する問題として、慶應大学の藤谷洋平氏と臨界流体中でコロイド粒子の吸着層の変形によりストークス則の補正効果に関して論文(S. Yabunaka and Y. Fujitani, Journal of Fluid Mechanics 2020)をまとめ出版をすることができた。また、コロイド粒子が臨界流体中に複数ある場合で、相関長がコロイド粒子の半径と同じ程度の場合には、これまで数値計算が困難であったが、京都大学の小貫明氏とこのような場合に適用可能な連続体理論を構築しコロイド粒子の会合のシミュレーションも行った。

0(N)模型の繰り込み群の固定点

繰り込み群においては、与えられた模型の固定点を求めその周りの流れを理解することで揺らぎを考慮して相転移の臨界点近傍の挙動を記述することができる。N成分の秩序変数を持つ0(N)模型は平衡系における相転移を記述する模型として最も基礎的なものであり、様々な手法で研究されておりその性質は完全に理解されているものとされていた。しかしわれわれは、成分数が大きな極限の結果と、摂動的な手法を詳しく比較することでそれらの結果が不整合であることを発見した。本研究においては4重臨界現象を記述する固定点が、Nが無限大の極限でWilson Fisher 固定点に有効ポテンシャルの各点で収束するものの有効ポテンシャルの微分がWilson Fisher 固定点のものとは異なりうることを示した。このような精妙な構造が4重臨界点のNが大きな極限での存在と、3方向に不安定であるということを保証することも示した。(S. Yabunaka and B. Delamotte, Phys. Rev. Lett 2023)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shunsuke Yabunaka and Youhei Fujitani	4. 巻 -
2. 論文標題 Isothermal transport of a near-critical binary fluid mixture through a capillary tube with the preferential adsorption	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physics of Fluids	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） 10.1063/5.0090218	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 Katsuyoshi Matsushita, Shunsuke Yabunaka and Koichi Fujimoto	4. 巻 90
2. 論文標題 Polarity Fluctuation Inhibition by Memory in Collective Cell Motion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Physical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 54801
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7566/JPSJ.90.054801	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 Yabunaka Shunsuke, Fujitani Youhei	4. 巻 886
2. 論文標題 Drag coefficient of a rigid spherical particle in a near-critical binary fluid mixture, beyond the regime of the Gaussian model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Fluid Mechanics	6. 最初と最後の頁 1-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/jfm.2019.1020	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 Katsuyoshi Matsushita, Kazuya Horibe, Naoya Kamamoto, Shunsuke Yabunaka, Koichi Fujimoto	4. 巻 25
2. 論文標題 Crowding-Boosting Polarity and Motion Order of Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the Symposium on Simulation of Traffic Flow	6. 最初と最後の頁 21-24
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 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 Yabunaka Shunsuke, Delamotte Bertrand	4. 巻 121
2. 論文標題 Why Might the Standard Large N Analysis Fail in the $O(N)$ Model: The Role of Cusps in Fixed Point Potentials	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physical Review Letters	6. 最初と最後の頁 231601-1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevLett.121.231601	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 該当する

1. 著者名 Yoshinaga N., Yabunaka S.	4. 巻 1
2. 論文標題 Chapter 14. Theory of Active Particles and Drops Driven by Chemical Reactions: The Role of Hydrodynamics on Self-propulsion and Collective Behaviours	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Self-organized Motion: Physicochemical Design based on Nonlinear Dynamics	6. 最初と最後の頁 339 ~ 365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/9781788013499-00339	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 Yabunaka Shunsuke, Delamotte Bertrand	4. 巻 130
2. 論文標題 One Fixed Point Can Hide Another One: Nonperturbative Behavior of the Tetracritical Fixed Point of $O(N)$ Models at Large N	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physical Review Letters	6. 最初と最後の頁 261602-1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevLett.130.261602	査読の有無 無
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6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 數中俊介
2. 発表標題 選択的吸着効果の下での2元混合系の毛管中質量流の臨界点近くのスケーリング則
3. 学会等名 日本物理学会 2022年秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木下智貴, 藪中俊介
2. 発表標題 温度勾配下での相分離系の液滴のダイナミクス
3. 学会等名 物理学会2021年秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藪中俊介
2. 発表標題 選択的吸着効果のもとでの毛細管中の臨界点近くの二元混合系の浸透現象
3. 学会等名 日本物理学会2020年秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藪中俊介
2. 発表標題 臨界点近くの2成分混合系中のコロイドの抵抗係数
3. 学会等名 ソフトマター研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藪中俊介
2. 発表標題 球および円柱の周りの臨界吸着プロファイルのLocal renormalized functional theoryによる解析
3. 学会等名 日本物理学会秋季学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藪中俊介
2. 発表標題 0(N)模型、0(N)*0(2)模型の新しいLarge-N極限：非摂動的固定点の役割
3. 学会等名 日本物理学会秋季学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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