

# A Computational Model of Cell Migration of Fish Keratocytes

生体情報システム研究 徳永 優

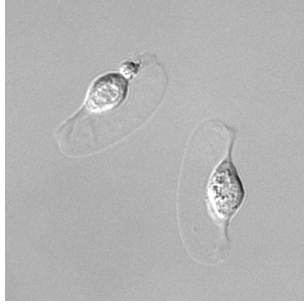


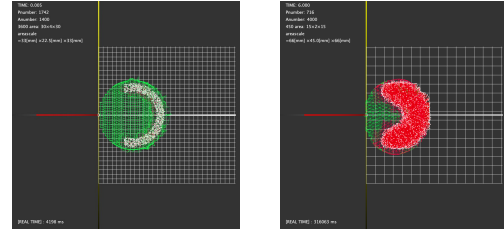
図 1: 細胞遊走中のケラトサイト。(撮影：中田多可子氏 (岩橋研究室))

## 1 はじめに

魚類表皮細胞ケラトサイトは通常時には円形状であるが、細胞遊走時には半月状の形態に変形し (図 1)、その形態を維持した状態で移動する。この現象は、細胞の変形がケラトサイトの細胞遊走を実現するために重要な特徴であることを示唆している。しかし、半月状形態がどのようなメカニズムにより形成され、維持されるのかは明らかになっていない。本研究の目的は、ケラトサイトが半月状形態を形成、維持する細胞内メカニズムを物理シミュレーション実験により解明することである。

## 2 ケラトサイトの細胞遊走

ケラトサイトが細胞遊走を行う際、細胞骨格であるアクチン分子が重合して Filamentous actin (F-actin) を形成することによって細胞膜の方向へ伸長することが報告されており、これが細胞膜の変形および細胞の推進のための原動力になることが示唆されてきた [2]。アクチン分子の重合には極性があり、F-actin の一定の端でしか起こらない。アクチン分子は、細胞の前方に多く存在し、また、アクチン分子濃度が高い場所であるほど重合の効率が良い [1]。重合が起



(a)

(b)

図 2: シミュレーション結果。緑は細胞膜、白は重合前のアクチン分子、赤は重合後の F-actin を示す。(a) 初期配置。膜分子は円柱の表面上、アクチン分子は U 字型領域に配置されている。(b)  $t = 6.0$  [s] でのシミュレーション結果。アクチン分子が半月状に近い形態に凝集している。

こらない端では逆に、F-actin からアクチン分子が解離していく脱重合が起こっている。細胞後部には左右に広がるストレスファイバー (SF) が細胞遊走時に形成され、細胞内のアクチン分子を引き戻すアクチンレトログレードフロー (ARF) も報告されている [3]。ARF に関して、SF の方向へアクチン分子を引き戻すとともに、アクチン分子の重合方向を調整する配向効果も報告されている [4]。

## 3 シミュレーション手法

本研究のシミュレーションでは、細胞膜は互いに相互作用する単純な粒子のネットワークによってモデル化し、初期条件として円柱形の表面に配置した。細胞膜を構成する各粒子は以下の運動方程式に従って運動すると仮定した。

$$m \frac{d^2 \mathbf{x}_i}{dt^2} = \mathbf{F}_i^m + \mathbf{F}_i^a - \eta \frac{d\mathbf{x}_i}{dt} \quad (1)$$

ここで、 $m$  は粒子の質量、 $\mathbf{x}_i$  の粒子の位置、 $\mathbf{F}_i^m$  と  $\mathbf{F}_i^a$  はそれぞれ近傍の膜分子から受ける弾性力と F-

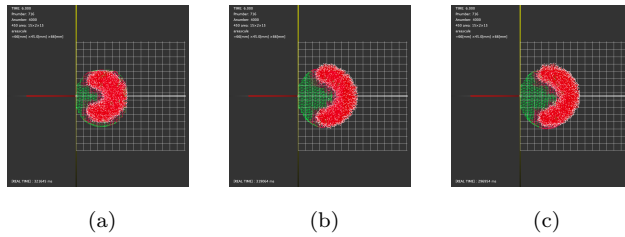


図 3: ARF の諸条件を変更した場合のシミュレーション結果。(a) アクチン分子が引っ張られる方向を SF の両端二点ではなく細胞膜最後端の点にした場合。(b) ARF によるアクチン分子の位置変位が、SF-アクチン分子間の距離に依存して増加する場合。(c) 重合方向の回転効果を無効化した場合。

actin から受ける反発力、 $\eta$  は粘性抵抗抵抗係数であり、各変数の添え字  $i$  は第  $i$  粒子に対する値であることを示す。

アクチン分子は直線上の棒により表現し、重合および脱重合はその一端の確率的伸長および他端の収縮によってそれぞれ表現した。初期状態においては、アクチン分子は長さがなく、重合方向はランダムに決定されているとし、細胞後部を除く U 字型の領域に一樣に配置した。細胞後部より 1/5 の位置に左右に拡がる SF が存在し、アクチン分子からその SF 両端の二点に向かうベクトルの和の方向に、アクチン分子を確率的に移動させることで ARF を表現した。ARF の効果として、アクチン分子の方向を ARF の向きに近づけるような効果も仮定した。

アクチン分子の重合方向は全てランダムなので真上や真下に伸長して細胞膜に過度な負荷を与える場合がある。その対策として、アクチン分子は、アクチン分子密度の低い領域では消滅し細胞膜近くに新たに発生するという条件を設定した。密度を計算するために、シミュレーション空間のケラトサイトが接着している平面を格子状に分割してエリア分けを行った。

## 4 結果と考察

シミュレーション実験の結果、アクチン分子は半月状に凝集することが確認できた (図 2)。しかし、ARF をシミュレーションで表現するには、ARF がアクチン分子を引き戻す距離やそのときの重合方向の

回転の有無、どの方向に引き戻すのかなど諸条件の設定が必要である。図 3 に ARF の各条件を変更した場合のシミュレーション結果を示す。

ARF の向きを SF の両端から細胞の最後端の点に変更した場合のシミュレーション結果が図 3(a) である。SF の方向に引き戻した場合よりも一点に向かって凝集しようとしている。SF よりもさらに後部の点に向かってアクチン分子が引き戻されるためアクチン分子が図 2 (b) の場合よりも細胞全体に広く分布する形となる。ARF によるアクチン分子の位置変位量が SF-アクチン分子間距離に依存する場合のシミュレーション結果が図 3(b) である。図 2 (b) の場合と一見変わらないが、SF に近いほどアクチン分子が強く引き戻されるため、この状態に到達する時刻が図 2 (b) の場合よりも早い。アクチン分子の位置変化が早すぎると細胞膜の変形は対応しきれない。ARF の配向効果を無効化した場合のシミュレーション結果が図 3(c) である。重合方向の修正が為されない場合、アクチン分子はランダムに決定された方向に伸展するので放射状に一樣に拡散する。アクチン分子はその重合を続けるといずれ先述した消滅条件に該当し、新たな位置から新たな重合方向で再発生するが、重合方向の修正機構がないためこの繰り返しとなる。上記の通り ARF が持つ効果の、向き、大きさ、回転をそれぞれ変えるだけでも形態に影響が生じた。ARF がなければアクチン分子はただ同じ方向へ重合を続けて細胞膜を突き抜けてしまう。ARF がアクチン分子重合の配向だけでなく、引き戻し量の調整も行えることから実際の細胞でそのようなトラブルが起きないのは、ARF がアクチン重合に対して精密な制御を行っているためであると考えられる。

## 参考文献

- [1] S. Yumura, et al. "Spatiotemporal dynamics of actin concentration during cytokinesis and locomotion in Dictyostelium" *J. Cell Biol.* **111**(15), 2097-2108, 1998.
- [2] T. M. Svitkina, et al. "Analysis of the actin-myosin system in fish epidermal keratocytes: mechanism of cell body translocation" *J. Cell Biol.* **139**(2), 397-415, 1997.

- [3] H. Nakashima, et al. “The molecular dynamics of crawling migration in microtubule-disrupted keratocytes” *Biophys. and Physicobiol.* **12**, 21-29, 2015.
- [4] V. Swaminathan, et al. “Actin retrograde flow actively aligns and orients ligand-engaged integrins in focal adhesions” *Proc. Nat. Acad. Sci.* **114**(40), 10648-10653, 2017.