

課題名 (タイトル) :

細胞運動の生体力学シミュレーション

利用者氏名 : 坪田 健一

理研での所属研究室名 : 和光研究所 基幹研究所 先端技術基盤部門 超精密加工技術開発チーム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

細胞の運動は、力学および生化学に関する多くの因子が複雑に関係したシステムとしての性質を持っている。このシステムの振る舞いを理解するために、多くの要素からなるシステムをモデリングし、その挙動を明らかにして、実際の現象と比較することは、有用な方法と考えられる。今年度は、重要な力学因子の1つである焦点接着を、細胞の力学的境界条件として着目し、細胞の変形をモデリングすることを試みた。

2. 具体的な利用内容、計算方法

基質に接着した細胞の弾性変形シミュレーションを以下の方法で試みた。

2. 1 弾性変形モデル

細胞全体の力学特性を細胞表面の弾性特性に集約して単純化して考えることとし、下記のように和田・小林の赤血球の弾性力学モデル[1,2]を用いて細胞の弾性変形をモデル化した。

細胞の表面について、弾性細胞膜を考え、この弾性変形を、面内のせん断変形および面外の曲げ変形によってあらわす。面内せん断変形の構成式は、

$$T_s = G |\lambda_1^2 - \lambda_2^2| / (2\lambda_1^2 \lambda_2^2). \quad (1)$$

ここで、 T_s [N/m]は単位長さ当たりの最大せん断応力、 λ_1 および λ_2 ($\lambda_1 \geq \lambda_2$)は主ストretch、および G [N/m]はせん断弾性係数である。面外曲げ変形の構成式は、

$$M = B(C_1 + C_2 - C_0). \quad (2)$$

ここで、 M [N]は単位長さ当たりの等方曲げモーメント、 C_1 および C_2 [1/m] ($C_1 \geq C_2$)は主曲率、 C_0 は自然状態における曲率、 B [N・m]は曲げ剛性である。細胞の全表面積 A と細胞体積 V をそれぞれ A_0 および V_0 に拘束する際には、ペナルティ法を用いた。このような膜面の変形を、離散的に計算するために、球形の細胞モデルに対して、図1のように微小な三角形要素を用いて離散化した。なお、(2)式の曲げ変形は、要素の間に配置した曲げばねを用いて表現した。規定された膜面積 A_0 と体積 V_0 の制約条件

の下で、 G 、 B を与えて、変位境界条件の下で陽的に細胞膜の弾性変形問題を解いて釣り合い形状を得た[1,2]。

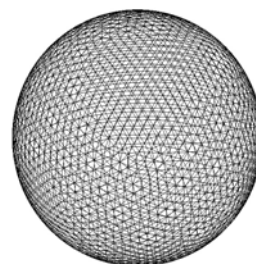


図1 球形細胞モデル

2. 2 境界条件とシミュレーション条件

蛍光アクチンと蛍光ビンキュリンを発現させたヒト線維肉腫細胞HT1080を顕微鏡下で撮影し、アクチンから細胞の形状を、ビンキュリンから細胞の接着斑を、それぞれ決定した。この中で、接着斑の位置を、細胞変形計算の固定境界条件として用いた。

細胞の初期形状は、接着性の細胞が浮遊時に球形となることを考慮して、図1に示すように、実測された細胞の体積 $V_0 = 1138 \mu\text{m}^3$ を持つ球形とした。この球形細胞モデルを、焦点接着斑を含む平面上に置き、焦点接着斑の位置に、そこから最も距離が近い膜要素上の節点を移動させた。弾性定数は、 $G = 6.0 \times 10^{-7}$ [N/m]、 $B = 1.8 \times 10^{-20}$ [N・m]、および $G = 5.0 \times 10^{-10}$ [N/m]、ペナルティ係数は、体積について $k_v = 2.0 \times 10^{-4}$ [N/m]とした。節点数は2304個、要素数は4604個とした。

なお、2つ以上の異なる焦点接着斑の間の距離が計算要素の分解能より小さい部分については、要素の過大な変形による計算の破綻を防ぐため、これらの接着斑は1つの接着斑に縮退してモデル化した。これらの縮約を行った結果、本シミュレーションにおける焦点接着斑の数は29個とした。

3. 結果

シミュレーションで得られた細胞の釣り合い形状は、

図2に示すように、実験計測で得られた形状に近い形状となった。たとえば、曲線Aで示す焦点接着斑を端部に持つ滑らかな弧状の輪郭が得られた。これは、弧状部分に両端の焦点接着斑に向かう張力が作用したためと考えられる。一方、Bで示すように、仮足部分では、実験計測と同じような三次元的な突起は形成されなかった。本シミュレーションでは、アクチン重合による仮足形成を考慮していないため、この仮足の形が表現できないと考えられる。細胞が接着斑を牽引する力に関して、図2に焦点接着斑に作用する力を矢印で示す。牽引力は、29 個中24 個の接着斑で細胞内部の方向を向いた。

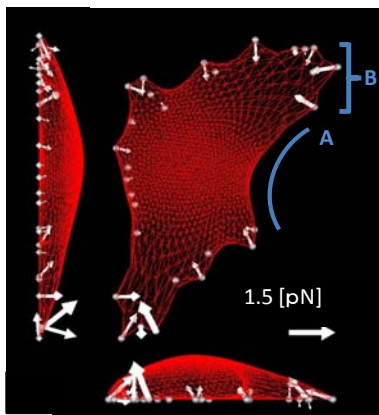


図3 シミュレーションで得られた釣合形状と牽引力

4. まとめ

ヒト線維肉腫細胞の焦点接着斑の位置情報をビンキュリン蛍光像から取得し、接着斑を境界条件として細胞変形の弾性力学シミュレーションを行った。シミュレーションによって得られた釣合状態における細胞の平面的な形状は、顕微鏡下で観察した細胞形状と良く一致した。また、焦点接着斑における力は、細胞の中心方向を向くことが示された。今後の課題として、計算モデルの空間分解能の向上や固定点の設定方法の工夫を行い、細胞内部構造の影響も考えた計算によって得られる節点力の定量的な評価を行う。さらに、細胞の力学状態と細胞の形状変化に応じた運動状態との関係を検討する予定である。

本研究において用いた mRFP-vinculin は、理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 米村重信博士にご供与いただいた。ここに感謝の意を表す。

5. 今後の計画・展望

細胞の変形を首尾よく表現するためには、本報告で

示したような計算を、大規模で行う必要性が明らかとなった。このため、大規模計算のコードの開発を行い、信頼できる力学計算を実行し、力の定量的な評価および細胞運動シミュレーションモデルの構築を目指す。

6. 項目5に示したように、大規模計算が必須であるが、今年度は、デスクトップ PC を用いて、項目2および3のモデリングと計算を実行した。RICCでは、大規模計算用のコードの開発を試みており、簡易利用資源の90%近くをバグ取りに用いることで、大規模計算用のコードがほぼ完成した。しかしながら、コードの完成が年度末近くとなり、RICCの混雑もあったため、本計算を実施するには至らなかった。

7. 利用研究成果が無かった場合の理由

本コードは、バグ取りに時間がかかり、利用成果を出すには至らなかった。しかしながら、次年度の早い段階で計算が実行可能となり、成果をまとめて講演会での発表およびフルペーパーの投稿が行える見込みである。

8. 参考文献

- (1) 和田成生・小林亮, 機論 A, Vol. 69 (2003), pp.14-21.
- (2) Tsubota, K. and Wada, S., Int. J. Mech. Sci., Vol. 52 (2010), pp. 356-464.