

博士論文

生命システムにおける形と集団運動:

アクティブフィラメント複合体と細胞組織

Shape and collective motion in biological systems:
active filament complexes and three-dimensional tissues

野口 裕信

概要

鳥や魚の群れから組織内細胞, バイオフィラメントに至る広い長さスケールにおいて観察される集団運動は, 個体が外部からエネルギーを得て変換し自己駆動する一方で, 他個体と相互作用をしながら全体の構造を形成している. このような個体をアクティブマターと呼び, 近年盛んに研究がなされてきた. これまでアクティブマターの集団現象はこれまで単純化された粒子の形状を中心に扱ってきたが, 生物はあらゆる階層で特徴的なかたちを有している. そのかたちが自身の運動に制限を与え, 結果としてより高次の階層へ独特な影響を及ぼすことがある. しかしそのメカニズムはまだ十分に理解されていない. その第一歩として, 本研究では複雑な形状をした構成粒子が集団として生み出す興味深い現象について個別の題材ごとに解析する. そして新しく現れた集団動態の詳細やこれまで知られていた現象との比較を行う. 具体的な題材として, 細胞内バイオフィラメントと組織を扱った.

細胞内バイオフィラメントに関しては, 細胞内でしばしば観察されている複雑な形状が集団動態としてどのような効果を生み出しうるのかを理解するために2本のバイオフィラメントが重なったV字型の構成物を導入しその集団動態を調査した. その結果, これまで観察されていた動態以外に *moving smectic* と名付けた特徴的な密度帯が観察された. そこで我々はなぜ今回導入した形状がその動態を生み出すのかを運動・配向の様子・重なり of 安定性といった多角的な視点から解析した.

組織を構成する細胞はその表現型ごとに細胞特有の最適形状が異なっている. その最適形状の違いによって組織内で細胞間配置換えが頻発する状態とそうでない状態に分かれる配置換え転移が存在することが知られていた. これまで2次元の平面様組織に関してのみその転移の特徴は解析されてきたが, 3次元的に配置された細胞から成る組織の配置換え転移に関しては不明であった. 本研究では3次元組織に関しても配置換え転移が起こるかどうかという問題に取り組み, 細胞組織の静的・動的振る舞いについて解析を行った. その結果, 2次元と同様3次元でも細胞組織で配置換え転移が生じることがわかった. さらに転移を引き起こす秩序変数が密度と形状パラメータで異なるものの, ガラス物質のジャミング転移と細胞組織の配置換え転移の間に多くの類似点を見出すことができた.

目次

概要	i
第1章 はじめに	1
1.1 概要	1
1.2 アクティブマターの多体系	1
1.3 生物システムにおける複雑な形状の構成物	3
1.4 目的	4
1.5 本論文の構成	4
第2章 アクティブフィラメント複合体の集団パターン形成	5
2.1 概要	5
2.2 イントロダクション	5
2.2.1 これまでの研究の概観とその問題点	5
2.2.2 本章で研究すること	7
2.3 集団動態の定式化	7
2.3.1 単一アクティブフィラメントのダイナミクス (先行研究)	7
2.3.2 AFC 集団動態の定式化	10
2.4 AFC の集団動態と相図	12
2.4.1 AFC 集団動態の分類	13
2.4.2 AFC の集団動態	15
2.4.3 相図	16
2.5 有限サイズスケーリング	19
2.6 個々の運動の解析	20

2.7	2体相互作用の分析	22
2.8	AFC とそのフィラメントの交差の様子	25
2.9	本章のまとめと今後の展望	27
2.9.1	本章のまとめ	27
2.9.2	今後の展望	28
付録 A Heavy Anchor Model		30
第3章 3次元細胞組織の集団動態		33
3.1	概要	33
3.2	イントロダクション	33
3.2.1	研究の背景	33
3.2.2	本章の目的	35
3.3	3次元細胞組織集団運動のモデリング	35
3.3.1	運動方程式	36
3.3.2	形状エネルギー汎関数	37
3.3.3	細胞形状の制約	37
3.3.4	立体の面積参照値とケルビン問題	37
3.3.5	パラメータの設定	39
3.4	3次元細胞組織の集団動態とその分類	39
3.4.1	集団動態の分類	40
3.5	subdiffusive な組織運動	42
3.6	組織運動と細胞形状の対応	45
3.7	まとめと今後の展望	46
3.7.1	本章のまとめ	46
3.7.2	今後の展望	47
第4章 3次元細胞組織の配置換え転移		49
4.1	概要	49

4.2	配置換えエネルギーの測定	49
4.2.1	手順1の具体的な方法	50
4.2.2	手順2-4の具体的な方法	50
4.3	配置換えエネルギーの分布	51
4.4	まとめと今後の展望	54
4.4.1	まとめ	54
4.4.2	今後の展望	54
4.4.3	類似の研究結果報告	55
第5章	おわりに	57
5.1	アクティブフィラメント複合体	57
5.2	3次元細胞組織の集団動態	57
5.3	複雑な形状を考えるとということ	58
	参考文献	59
	謝辞	66

第1章 はじめに

1.1 概要

これまでに弾性体, 液体, 金属, 半導体, 液晶などで観察されるさまざまな協同現象が物理学者によって詳細に研究されてきた [1, 2]. これらに加え, 生物学の分野で観察される多数の非線形・非平衡な協同現象が近年注目を集めている. その一つとして, 群れの集団運動が挙げられる. 群れは歩行者の流れ・渡り鳥の越境・小魚の威嚇行動といった我々人間にとって日常的な大きさの現象から細胞組織中で細胞の集団移動, 果てはバイオフィラメントの配向といった数 μm 程度の大きさのものまで多岐にわたる. それらを構成する粒子は何らかの方法で外部からエネルギーを得て自発的に運動し, さらに周辺の粒子とも相互作用を行う. 1995年に Vicsek が簡単なモデルを提唱しその集団運動のかなうメカニズムを明らかにして以来, さまざまな生物系で発展的な応用が試みられた [3, 4]. 結果, アクティブマターの集団現象という一分野を築きあげるほど学問的成功を収めてきた. 本章ではまずアクティブマターの集団現象に広く適用されているタイプ分けを概観し, そのあとで扱う生物系の違いによって構成粒子の持つ個性がいかにより多様であるかを構成粒子の形状という観点から説明する.

1.2 アクティブマターの多体系

Vicsek は生物系で観察される多種多様な群れの集団運動を統一的に説明できるモデルを提唱した. 彼は N 個の粒子からなる質点の集団が個々に自己駆動しつつ, 自分の進む方向を近傍の粒子の向きの平均と同一に合わせようとするという単純な項目からなる運動を扱った. 上記の運動の様子は全ての粒子 i , ($i = 1, \dots, N$) について

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_0 \Delta t \begin{pmatrix} \cos \theta_i \\ \sin \theta_i \end{pmatrix} \quad (1.1)$$

$$\theta_i(t + \Delta t) = \langle \theta_j \rangle_{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j| < a} + \eta_i(t) \quad (1.2)$$

という離散時間の運動方程式で記述される. \mathbf{r}_i , θ_i はそれぞれ時間 (t) における粒子 i の位置と向きを表し, \mathbf{v}_0 は粒子の自己駆動速度を表すパラメータである. このほか, $\eta_i(t)$ は粒子が周辺粒子と向きを揃える際に発生する向きのずれを表し, a は粒子が相互作用する範囲を表している.

彼は上記運動方程式系の数値シミュレーションを実施し、集団内で粒子の方向がどの程度揃うかという問題に粒子密度やノイズ項の寄与を考慮して研究を行った。その結果、密度の増加・相互作用半径 a の拡大・ノイズの大きさの減少などによって全体配向の無秩序/秩序相転移が引き起こされることが判明した。またこれまでの物理系と決定的に異なるのは、秩序状態において巨大な密度揺らぎが生じるということである。単にブラウン運動している粒子系の密度揺らぎは $\Delta N \sim N^{0.5}$ 程度だが、アクティブマターの集団現象では $\Delta N \sim N^\alpha$, ($0.5 < \alpha < 1.0$) となることが多い。

密度揺らぎの指数 α は、例えば粒子の自己駆動や相互作用の対称性の違いによって値が異なってくる。Viscek が提唱した運動方程式系では、粒子は頭部/尾部の区別が存在する。以後この区別を polar(極性的) または ferromagnetic(強磁性的) という。向きを揃える相互作用もこの区別を反映している [図. 1.1(a)]。このほか、メラノサイトなどは活性を得て頭部/尾部の区別のない運動能を示し、集団配向するが、配向の仕方も頭部/尾部の区別がない [5]。以後、頭部/尾部の区別のない2回対称な秩序を apolar(軸性的) または nematic(ネマチック液晶的) という [図. 1.1(a)]。微生物の群れといった、自己駆動の対称性が polar で、相互作用の対称性が apolar であるようなアクティブマターも存在する [図. 1.1(a)][6]。相互作用の対称性が polar な例としては鳥の群れやバイオフィラメントの分子モーターを介した配向などが挙げられ、apolar な例としては個体の排除体積効果がよく考慮される。

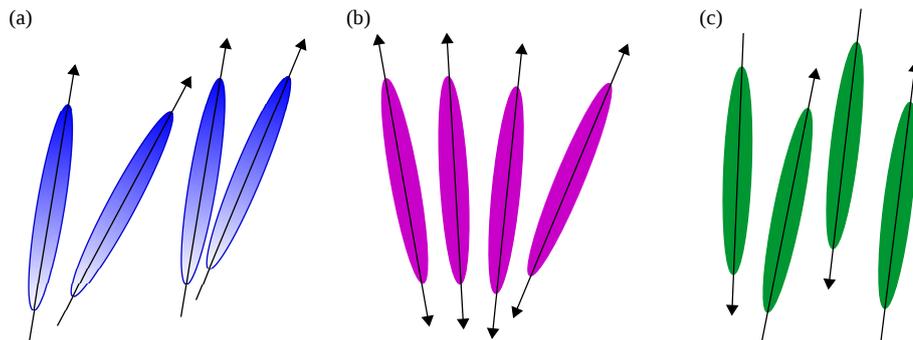


図 1.1: アクティブマターのタイプ. (a) 頭部/尾部の区別があり、相互作用が polar. (b) 頭部/尾部の区別がなく、相互作用が apolar. (c) 頭部/尾部の区別があり、相互作用が apolar.

アクティブマターはまた、それ自身だけではなく自身に置かれている環境によっても分類される。例えばモデル化の際に、単に粒子同士の相互作用だけでなく溶媒を介した流体相互作用が無視できないような状態か否かを知る必要がある [7]。ガラス表面に分子モーターを接触させアクチンを滑らせる *in vitro* 再構成実験では流体効果は無視できるが、密集したバクテリアの群れのダイナミクスには乱流が発生するので流体力学効果は無視できない。溶媒の粘性係数と摩擦係数をそれぞれ η と γ で表すと、考慮する長さスケールが $\sqrt{\eta/\gamma}$ 以上である場合は流体相互作用を無視し、そうでない場合は考慮するというのが一般的な評価方法である。流体を考慮すべき系を”wet”, そうでない系を”dry”と表現する。wet な系のモデル化では運動量が保存するが、dry な系では必ずしも保存してはいない。

1.3 生物システムにおける複雑な形状の構成物

アクティブマターの集団現象ではこれまでその構成粒子の形状を質点・球・棒状といった単純なもので描写することがほとんどであった。しかし実際の生物現象を担っている構成粒子の形状はより複雑に込み入っていることが多い。込み入った形状の代表例を生物の階層ごとに以下に挙げてゆく。

- 細胞内構成物

細胞内に存在するアクティブマターの代表例としてはアクチンや微小管といったバイオフィラメントが挙げられる。*in vitro* 再構成実験によって棒状として近似できる際の集団現象については多数研究されている [8]。

アクチンフィラメント

アクチンフィラメントには多数の架橋たんぱく質が存在する。アクティブマターの集団現象としては分子モーターを介した配向やフィラメント全体の収縮、現れるネットワーク構造などが調べられてきたが [9]、フィラメントに多数架橋タンパク質が結合している場合は単純に折れ曲りのない棒状分子として単純化するのには疑問が残る。

微小管

微小管は重合して紡錘体を形成し、細胞分裂の際に倍化した染色体が娘細胞に一つずつ分配されるよう機能する。細胞分裂の前期から終期にかけて紡錘体の形状は複雑に変化するが、関連する分子モーターが多くそのメカニズムは不明な点が多い。

- 細胞

細胞はそれ自体ユニークな形状をしているもの、そして隙間なく組織に敷き詰められた時に周囲との関係によって形状が決まるものが存在する。低密度の場合は流体を介した相互作用を考慮する必要がある。高密度の場合はそのような相互作用が無視できる一方で、個体を取りうる形状に制約が生じる¹。

生物対流を生む細胞群

テトラヒメナやクラミドモナスは遊走性の微生物で、重力に反応して運動する。水中を遊走するために触覚のような2本の鞭毛を保持し、それ自体ユニークかつ複雑な形状をしている。鞭毛による遊走が流れを生み、集団運動によって生物対流を引き起こす。個体が鞭毛の変形によって生み出す流れは研究されているが、集団として生み出す流れの分布の関係などは明らかになっていない [11]。

組織中の細胞

組織中の細胞は周囲との関係性により形状が決まる代表例である。各個体は周辺の細胞と凝集たんぱく質を介して密に結合している。その結果組織を平面画

¹高分子物理の分野では対象の粘弾性を理解するために2つの概念が用いられている。低密度の場合は粒子間の流体を介した相互作用としてOseenテンソルが導入されている。一方高密度領域では分子鎖の絡み合い(レピュテーション)という概念が広く用いられている [10]。生体の複雑な形状が及ぼす効果をこのような概念に落としこむことができればそれが本論文で取り上げる問題へのひとつの答えとなりうる。

像で観察すると各細胞が多角形で近似できる形状をしているように見える²。この細胞形状は組織によって異なる。気管の場合、気管の口側と肺側では細胞形状が異なっていて、組織としての形状の違いに現れている [12, 13]。

1.4 目的

これまでアクティブマターの集団現象はいくつかのタイプに分類されその特徴を明らかにしてきた。そのタイプ分けでは暗に、細胞形状の単純化が行われている。これにより自走方向や相互作用の対称性は実際の構成粒子よりも簡略化されている。しかし前節で挙げた例のような込み入った形状の構成粒子からなる集団系についても調べる必要がある。それは生物集団現象を明らかにするためだけでなく、単純な形状の仮定の妥当性を評価する上でも重要である。また複雑な形状を考慮することでこれまで報告されなかった特徴が新たに見出されるかもしれない。DNA origami[14], 光ピンセット [15], MEMS[16] といった近年の実験技術の発展により、生体システムの構成物を加工して *in vitro* 再構成実験を行える分野が急速に広がっている。したがって新たに見出された特徴の実験での検証や応用への道も十分視野に入ってきている。

1.5 本論文の構成

本論文ではこれまで述べてきた状況を踏まえて込み入った形状をした生体構成物の集団現象を扱う。形状の効果のみを顕在化させるため、流体力学効果を含んだ *wet* な系は考慮しない。2章ではバイオフィラメントがアンカー分子の結合により複雑な形状をした複合体を形成している状況を考える。この複合体は形状パラメータの値に様々に形状を変化させ、ほとんどの値で図 1.1 のどれにも分類されない。そのような複合体の集団現象として、これまでに報告されていない新しいパターンが生み出されるかどうかを調査する。3-4章では3次元細胞組織の集団動態を調査する。3章では *polar* な細胞の自己駆動を考慮するが、相互作用の元となる形状エネルギー汎関数は図 1.1 で表される対称性を保持していない。2次元で報告された細胞間配置換え転移が3次元系ではどのような振る舞いへと変化するのかを調査する。5章で本論文の結果をまとめ、今後の展望について考察する。

²接触している細胞間の力が弱いと辺がたわんで見える。その場合多角形近似は不適切である。

第2章 アクティブフィラメント複合体の 集団パターン形成

2.1 概要

生体分子, 特にアクチンや微小管といった細胞骨格から構成されるネットワークは様々な生物学的機能をサポートしており, 細胞の構造形成に必要不可欠である. 実際の細胞の構成要素の形状はしばしばより精巧で込み入っている. しかしながら, これまでの研究の大部分はバイオフィラメントの集団動態をフィラメントが棒状であると仮定したうえで評価してきた.

そこで本研究では, 棒状バイオフィラメントから複雑な形状のバイオフィラメントへの拡張として, 2つのアクティブフィラメントからなるアクティブ粒子 (以後これをアクティブフィラメント複合体 (AFC) と呼ぶ) を調査した. 具体的には AFC の 2 次元的な集団的挙動を数値的に評価し, 2つのフィラメントの密度および形状を特徴づける角度の変化に応じて, 4種類のダイナミクスが現れることを観察した. 観測された集団ダイナミクスの中でとくに, 動く密度帯について注目して解析した. この密度帯は我々が初めて見出し”moving smectic”相と名付けた. 本研究は, 個々の物体の軌道と物体間相互作用を分析することにより, 複雑な形状を有するアクティブバイオフィラメント間の相互作用が, 現れたダイナミクスをいかにして生み出すかを実証した.

2.2 イントロダクション

2.2.1 これまでの研究の概観とその問題点

微小管やアクチン繊維などの組織化されたバイオフィラメントで構成されるネットワークは, 細胞構造の形成, 維持, および変更に必要な役割を果たす [17]. 例えば, 植物細胞の皮質微小管は, 細胞を力学的に支持する ”bundle ”と呼ばれる整列した構造を示す [18, 19, 20, 21]. バイオフィラメントからなるこれらの細胞構造は通常, 加水分解で生じたエネルギーを利用することで駆動される活性化プロセスによって形成される. 重合および脱重合は, 微小管への長さの変化をもたらし, それらを互いに衝突させ, 最終的に微小管が全体的に整列するようになる. もう1つの能動的機構は, バイオフィラメントと分子モーターとの間の相互作用を含む. 分子モーターがフィラメントに結合してそれに沿って行進

するとき、能動的な力がフィラメントに作用し、時空間フィラメントパターンの形成を促進する [22, 23, 24, 25, 26]. 今日まで、多くの *in vitro* 実験により、この運動活性から生じる様々なタイプの構造が明らかにされている [27, 28, 29]. 例えば、フィラメントは存在する分子モーターのタイプおよび濃度に応じて、星状模様および渦などの局所的に規則化されたパターンを形成する [30, 31, 32, 33]. さらにバイオフィラメントの集団運動は、相互の積極的な相互作用を介して出現する。これはアクティブマターという興味深い研究分野の創出につながった [3, 34, 35, 4, 6, 7].

active matter のなかでも、とりわけ、active filament の自己組織化については、これまで多くの理論研究がなされてきた。Kuruse らは分子モーターによって駆動されるフィラメントの収縮力に基づいて、粗視化された連続方程式を定式化し、bundle [36, 37], vortex (渦相), aster (星状相) [38] といったフィラメントの不均一な凝集現象を説明した。同様の大域的パターンはネマチック (軸対称) な衝突を考慮した連続体モデルでも見出された [39, 40, 41, 42, 43].

Aranson と Tsimring はミクロな過程から vortex や aster のパターン形成を説明するために 2 本のフィラメントの単純な確率的非弾性衝突のルールを導入し、輸送係数がミクロな物理量と関連付けられた連続方程式を導出した [44, 45]. 彼らのグループは上述の理論を正当化するために単純なアラインメント過程に基づくモンテカルロ・シミュレーションを行って vortex や aster のパターン形成を再現してみせたが [46], 連続方程式との関連はよくわからないままになっている。

このほかにも分子モーターのフィラメント上での振る舞いを詳細にモデル化した MD シミュレーションの結果、stripe パターンが現れることを Head ら [47] が示しており、集団パターンでなくフィラメントネットワークの粘弾性的特徴について大いに議論されている [8]. このように様々な視点からフィラメントの集団動態は調べられている。

これまでの研究の大部分においてバイオフィラメントはその形状を棒状であると仮定されてきた。しかし実際のところフィラメントは他の関連分子と結合して生物学的機能単位をなしていることがある。例えば、紡錘体に付着している微小管は中心体から放射状に伸長し、母細胞から 2 つの娘細胞へと分離させる機能を担っている [48]. もう 1 つ例を挙げる。多繊毛細胞のアピカル面直下には基底小体と呼ばれる繊毛根部が存在する。その基底小体には basal foot と呼ばれる付着物が存在し、そこから微小管が複数生えていることが知られている。この微小管が他の basal foot から生えている微小管と相互作用することで繊毛の向きが 1 細胞単位で同一方向を向いていることが報告されている [49, 50]. 上述の 2 例ではバイオフィラメントが機能単位として複雑な形状をなし、複雑な動態を引き起こしている。だがその詳細なメカニズムについてはほとんど明らかになっていない。

加えて、昨今のナノ生体分子エンジニアリング技術の発展によって (例えば光による操作 [51]), 新しいバイオフィラメントの複合体を設計して新たな集団動態を発見できる可能性も生まれてきた。

以上のように、生物学的にも工学的にも単純化されたフィラメントの集団動態だけでなく、複雑な形状をしたバイオフィラメントのダイナミクスを研究する機運が高まっている。

2.2.2 本章で研究すること

そこで本論文では複雑な形状をもつフィラメントの集団動態を理解する第一歩として、まずその形状を2本の棒状フィラメントがV字型に重なったものを構成単位として考え、その集団動態を調査する。本論文ではこの形状をもつ構成粒子をアクティブフィラメント複合体 (active filament complexes: AFCs) と呼ぶことにする。集団動態を調査するにあたり、より簡単なモデル化のために、構成粒子全てが2次元に運動を制限された状況を考える。また粒子間相互作用として分子モーターを介した active なアラインメントのみを考慮し、フィラメントが持つネマチックな排除体積効果は無視できるものとする。

以上の設定のもとで数値実験を行った結果、AFCの形状効果により、これまで報告されていない新規なパターン形成が観察された。我々はこのパターンを”moving smectic”と名付け、その動態を詳細に解析することにした。また出現した全てのパターンについて、そのダイナミクスとともに調査する。その際、各粒子のトラジェクトリを可視化し、実際の形状による相互作用効果を理解するために統計的手法を用いた。

本章の残りの章は以下のように構成されている。2.3章では考慮するAFCの集団動態についての定式化を行った。2.4章では、観察されたパターンを定義した秩序変数に基づいて分類した。2.6章から2.8章にかけて、分類した各パターンごとに粒子の追跡を行い、配向の様子を特徴づけた。最後に2.9節において本章をまとめるとともに、先行研究との比較を行う。また今回の結果を踏まえて有益な結果を期待できる今後の実験への展望などについて議論を行う。

2.3 集団動態の定式化

2.3.1 単一アクティブフィラメントのダイナミクス (先行研究)

単一アクティブフィラメントの置かれる状況設定

2次元平面上の単一フィラメントのダイナミクスをモデル化するにあたり、Tanase [52]の博士論文研究を修正して定式化した。その手続きを、考慮する状況、一般的な支配方程式、本研究に用いる仮定という順に沿って以下で説明する。

まず前提としてバイオフィラメントは粘性流体内で拡散する単一棒状分子とみなす。各フィラメントはマイナス端からプラス端方向に伸長するという極性を持つ。 i 番目のフィラメントの配位を表現するには中心点の座標 $\mathbf{R}_i = (x_i, y_i)$ とプラス端の向く方向 $\psi_i \in [0, 2\pi]$ が必要で N 本のフィラメントに対して $3N$ 個の変数が必要になる [図. 2.1(a)]。

流体相互作用が無視できるほど粘性が大きい環境での棒状フィラメントのダイナミクスは $\dot{\mathbf{R}}_i = \hat{\zeta}^{-1} \mathbf{F}_i$ と $\dot{\theta}_i = \zeta_{rot}^{-1} (xF_{iy} - yF_{ix})$ で記述される。ここで $\mathbf{F}_i = (F_{ix}, F_{iy})$ はフィラメント i に働く外力、 $\mathbf{x} = (x, y)$ はフィラメントの中心点を起点にして作用点を指すベク

トルである. $\hat{\zeta}^{-1} = \zeta_{\parallel}^{-1} \mathbf{U}_i \mathbf{U}_i + \zeta_{\perp}^{-1} (\mathbf{I} - \mathbf{U}_i \mathbf{U}_i)$ が配向に依存する抵抗係数の逆行列を表し, $\mathbf{U}_i = (\cos \theta_i, \sin \theta_i)$ はフィラメントに沿った単位ベクトル (配向ベクトル) を表す. ζ_{\parallel} , ζ_{\perp} と ζ_{rot} はそれぞれフィラメントの平行方向, 垂直方向, 及び回転方向の抵抗係数である. 希薄流体とみなせるほど粒子濃度の低い系では $\zeta_{\parallel} = \zeta_{\perp}/2$ 及び $\zeta_{rot} = \frac{\ell^2}{c} \zeta_{\parallel}$ という関係が成り立つ. ここで ℓ はフィラメント長で, 定数 $c = 6$ はフィラメントのアスペクト比が大きい極限で ℓ に依存しなくなる [10, 53].

バイオフィラメントのポリマー化と脱ポリマー化によるフィラメント長の変化を無視して ℓ を固定し, さらに高々係数 2 の違いのみなので $\zeta = \zeta_{\parallel} \simeq \zeta_{\perp}$ と近似する [45].

以上の仮定により \mathbf{R}_i のダイナミクスは $\dot{\mathbf{R}}_i = \zeta^{-1} \mathbf{F}_i$ という単純な形式で表現されるようになる.

フィラメントに働く力

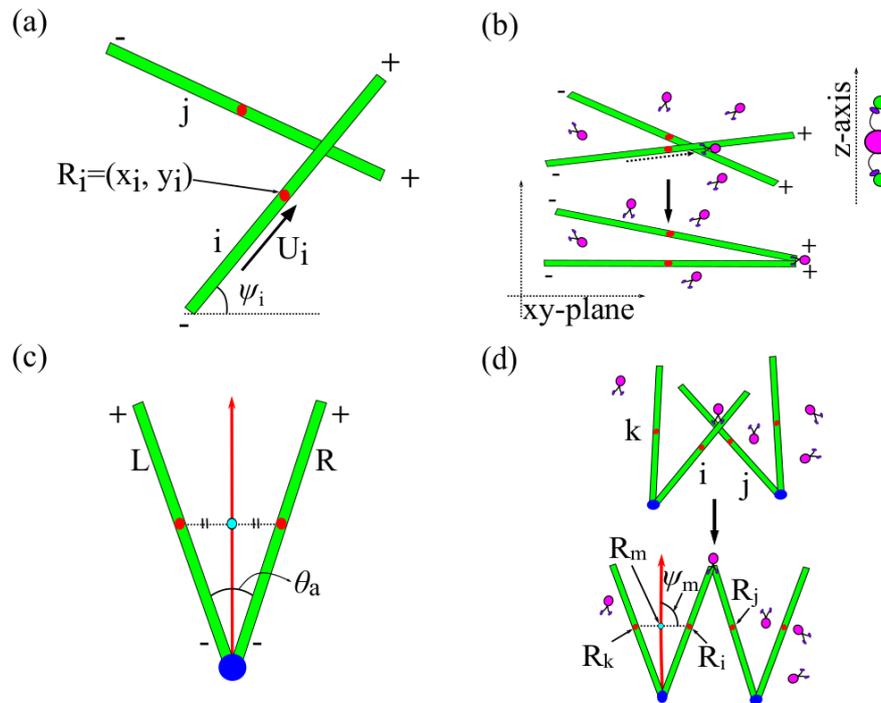


図 2.1: AFC が相互作用する様子. (a) 単一フィラメントの配位. 赤点はフィラメントの中心 (重心) を表す. (b) 交差したフィラメントの配向 ('zippering'). z 軸に沿った系の長さが十分短くフィラメントの運動は xy 平面に制限される. (c) フィラメント長を ℓ nm, 形状角を θ_a とする AFC. 左右に対応してそれぞれのフィラメントを L(R) フィラメントと呼ぶ. AFC の重心はフィラメントを二分する赤矢印上に位置する (実際の重心はシアン色の点上にある). (d) AFC の zippering. 各 AFC の片方のフィラメント同士の zippering により, AFC としても互いの向きが揃うようになる.

i 番目のフィラメントに働く力 F_i とトルク T_i は2つの部分に分けられる。一つ目は溶媒分子のランダム運動によって引き起こされる熱的ノイズで、二つ目は分子モーターが仲介するフィラメント間相互作用である。まずは後者について詳述する。細胞質内ではふつう、キネシンやダイニンといった多数の分子モーターがバイオフィラメントに結合している。キネシンは微小管に結合している間、アクティブな力を生み出し、マイナス端からプラス端へと方向性を持った運動をする。また、分子モーターが複数サイトでフィラメントに結合できるために、複数”足”をもつモーターが近傍に存在する2本の異なるフィラメントに別々の足を結合させることが可能である。その結果として2本のフィラメントに、モーターを介した交差点 R_c を作用点とする張力 T_m と、フィラメントの配向に寄与するトルク (zippering と呼ぶ) が生まれる [図. 2.1(b)] [54, 18].

ここで2点状況設定をする。上に述べた環境下では分子モーターはフィラメントのおよそ100倍高速に拡散する。それゆえ以後考慮する系において分子モーター濃度は一定で空間に対して均一であると仮定する [45]。また分子モーターの高濃度下では、モーターのフィラメントへの結合とフィラメント上の滑走は一定の比率で行われるとみなせると仮定する。以上の仮定のもとで、モーターを介してフィラメント間に働く張力 T_m は一定値を取るものとする。これは分子モーターの運動によって生じる濃度の不均一性を無視することを意味している。

最後に、zippering によって生み出される力の向きは、交差したフィラメントの向きの差にのみ依存すると仮定する [図. 2.1(a), (b)] [52].

以上をまとめると、交差によるフィラメント間の衝突を無視した2次元系での i 番目のバイオフィラメントが従う運動方程式は

$$\dot{\mathbf{R}}_i = \sum_{j \in C_i} \left[\frac{T_m}{\pi \zeta} (\mathbf{U}_j - \mathbf{U}_i) \right] + \eta_i, \quad (2.1)$$

$$\begin{aligned} \dot{\psi}_i &= \sum_{j \in C_i} \left[\frac{T_m}{\pi \zeta_{rot}} [(\mathbf{R}_c - \mathbf{R}_i)_x (\mathbf{U}_j)_y \right. \\ &\quad \left. - (\mathbf{R}_c - \mathbf{R}_i)_y (\mathbf{U}_j)_x] \right] + \eta_i^{rot} \\ &= \sum_{j \in C_i} \left[\frac{T_m}{\pi \zeta_{rot}} [(\mathbf{R}_j - \mathbf{R}_i)_x (\mathbf{U}_j)_y \right. \\ &\quad \left. - (\mathbf{R}_j - \mathbf{R}_i)_y (\mathbf{U}_j)_x] \right] + \eta_i^{rot}. \end{aligned} \quad (2.2)$$

と書くことができる。右辺第1項はフィラメント間の zippering を表し、第2項は熱的ノイズ項を表す。集合 C_i は i 番目のフィラメントと交差しているフィラメントの集合を表す (もし交差するフィラメントがなければ第1項の値は0である)。熱的ノイズ項は、熱浴による確率的な寄与を伴う有効揺らぎと zippering 過程で分子モーターが誘起する active な揺らぎの総和を表している。

フィラメントは縦横比が大きい非等方な形状をしており、非等方な空間揺らぎをもつ。ここでは3成分-フィラメントの平行方向、垂直方向、回転軸方向-に分解される状態依存

のノイズパラメータを導入する.

状態に依存するランダム力を $\eta_i(t)$ と記すと, この力は

$$\eta_i(t) = \eta_i^{\parallel}(t)\mathbf{U}_i + \eta_i^{\perp}(t)\mathbf{V}_i \quad (2.3)$$

と分解される. ここで $\mathbf{V}_i = (-\sin \theta_i, \cos \theta_i)$ は i 番目のフィラメントに垂直な単位方向ベクトルである. $\eta_i^{\parallel}, \eta_i^{\perp}$ および η_i^{rot} は次の統計に従う白色ガウスノイズを表している.

$$\begin{aligned} \langle \eta_i^{\parallel}(t) \rangle &= \langle \eta_i^{\perp}(t) \rangle = \langle \eta_i^{rot}(t) \rangle = 0, \\ \langle \eta_i^{\parallel}(t) \eta_i^{\parallel}(t') \rangle &= 2D_{\parallel} \delta(t - t'), \\ \langle \eta_i^{\perp}(t) \eta_i^{\perp}(t') \rangle &= 2D_{\perp} \delta(t - t'), \\ \langle \eta_i^{rot}(t) \eta_i^{rot}(t') \rangle &= 2D_{rot} \delta(t - t'). \end{aligned} \quad (2.4)$$

係数 D_{\parallel}, D_{\perp} および D_{rot} はそれぞれフィラメントの平行方向, 垂直方向, 回転方向に分解される実効的な拡散係数を表す. 有効温度 $k_B T$ を導入すると, アインシュタイン関係式によってそれぞれ $D = D_{\parallel} = D_{\perp} = k_B T \zeta^{-1}$, $D_{rot} = k_B T \zeta_{rot}^{-1}$ と関連付けられる. またこの方程式の特徴として, ノイズ項を無視すると運動量が保存していることを挙げておく.

式 (2.1), (2.2) を導出するにあたり, 単純化のためフィラメント同士の排除体積効果を無視した¹. そこで排除体積効果の無視を正当化できる状況を考える. そのためにここでは2つの仮定を設定する [図. 2.1(b)]. 1つ目の仮定は想定する系に関してで, 空間が擬2次元と見なせるほど3次元軸方向の厚さが小さい² というのものである. 2つ目はモーターのフィラメントとの結合範囲についてである. 分子モーター濃度が十分高いとき, 近接するフィラメント間にはいつも複数のモーターがあると考えられる. このときフィラメントは衝突より先に zippering による相互作用が起こる. その結果, 以後考慮する系では排除体積効果が無視できる³.

2.3.2 AFC 集団動態の定式化

形状を考慮したアクティブフィラメントの集団動態を研究するために, 前節で記述した単一フィラメントの運動方程式を次のように拡張する. 単純な AFC として, 2本のフィラメントがマイナス端同士で結合している状態の物体を考える. 本研究ではその2本のフィラメント間の開き角 θ_a が形状を表すパラメータとなる [図. 2.1(c) 青点]. フィラメントの長さは1AFC内の2本のフィラメントで同一で, その長さを ℓ とする. 同一 AFC に属するフィラメントを区別したいときは左側(右側)のフィラメントを L(R)-フィラメントと呼ぶことにする. さらにフィラメントの質量に比べてフィラメントを結合している物質(アンカー)の質量が無視できるほど小さいと仮定する⁴. よって i 番目と k 番目のフィラメント

¹排除体積効果はフィラメントの軸性配向に効果があることが知られている. [41, 43]

²およそ $0.1 - 1.0 \mu\text{m}$.

³このような設定を満たしている実例として脊椎動物気管組織の繊毛上皮細胞のアピカル面直下に観察される微小管ネットワークが挙げられる [49].

⁴反対にアンカーの質量が大きくフィラメントの質量が無視できる状況を付録. A 節で調査した.

から構成される AFC の重心は $\mathbf{R}_m = (\mathbf{R}_i + \mathbf{R}_k)/2$ となる。また AFC の運動はフィラメントに帰属する性質にのみ支配されると仮定する。

以上により AFC が別の AFC と交差したときの運動方程式は重心 $\dot{\mathbf{R}}_m$ と AFC の向き $\dot{\psi}_m \equiv \dot{\psi}_i = \dot{\psi}_k$ の発展方程式となり [図. 2.1(d)],

$$\dot{\mathbf{R}}_m = \frac{1}{2} \left[\sum_{j \in C_i} \left[\frac{T_m}{\pi \zeta} (\mathbf{U}_j - \mathbf{U}_i) \right] + \eta_i + (k \leftrightarrow i) \right], \quad (2.5)$$

$$\begin{aligned} \dot{\psi}_m &= \frac{1}{2} \left[\sum_{j \in C_i} \left[\frac{T_m}{\pi \zeta_{rot}} [(\mathbf{R}_c - \mathbf{R}_m)_x (\mathbf{U}_j - \mathbf{U}_i)_y - (\mathbf{R}_c - \mathbf{R}_m)_y (\mathbf{U}_j - \mathbf{U}_i)_x] \right] + \eta_i^{rot} + (k \leftrightarrow i) \right] \\ &= \frac{1}{2} \left[\sum_{j \in C_i} \left[\frac{T_m}{\pi \zeta_{rot}} [(\mathbf{R}_j - \mathbf{R}_i)_x (\mathbf{U}_j)_y - (\mathbf{R}_j - \mathbf{R}_i)_y (\mathbf{U}_j)_x + [(\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_k)_x (\mathbf{U}_j - \mathbf{U}_i)_y - (\mathbf{R}_i - \mathbf{R}_k)_y (\mathbf{U}_j - \mathbf{U}_i)_x]/2] \right] + \eta_i^{rot} + (k \leftrightarrow i) \right], \quad (2.6) \end{aligned}$$

と書き表される。ここで $(k \leftrightarrow i)$ はそれまでの項について i, k, C_i のインデックスをそれぞれ k, i, C_k に入れ替えたものを表している。 C_i は i 番目のフィラメントと交差するフィラメントの集合を表す (ただし同じ AFC をなすフィラメントは除く)。

これらの式を用いて AFC 集団動態の数値計算を行った。空間の制約は 2 次元周期境界とした。AFC の初期配置はその向きも含め一様分布を用いてランダムに設定した。系のサイズは固定しており、特記しない限り $L \times L = 20.0 \times 20.0 \mu\text{m}^2$ である。

本研究の目的は形状の効果を調査することである。この目的のもと、形状パラメータ θ_a を変化させたときの AFC の集団動態を観察する。密度は AFC の個数 N をもとに数える。密度 N とフィラメント長 $\ell = 2.0 \mu\text{m}$ を固定する。フィラメントの長さを固定したのでフィラメントの並進移動に関する抵抗係数も固定する ($\zeta = 0.4 \times 10^{-6} \text{ kg} \cdot \text{s}^{-1}$)。有効温度は $k_B T = 4.0 \times 10^{-21} \text{ kg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{s}^{-2}$ とし、分子モーターが交差しているフィラメントに及ぼす張力は一定で $T_m = 2.4 \times 10^{-12} \text{ kg} \cdot \text{m} \cdot \text{s}^{-2}$ の値をとると仮定する⁵。以上の固定パラメータの組を選択したことで、ノイズ項は他項と比べて小さくなっており、アクティブな力によって系の動態がほとんど支配されていると考えられる。

⁵これらのパラメータの値は生理的に妥当な範囲内にあり、先行研究 [52, 46] の値とも同程度である。

数値計算は実時間で $t = 1000$ s に相当する期間実施した。これは次節で導入する秩序変数の緩和時間 (< 100 s) に比べて十分大きい値である。

最後に極端な形状の特徴について付記しておく。 $\theta_a = 0^\circ$ のとき AFC は 2 本のフィラメントが完全に重なっており単一フィラメントと同じ極性 (polarity) を持つ。 $\theta_a = 180^\circ$ のとき構成するフィラメントが一直線に並び極性が端からプラス, マイナス, プラスと変化する。両端がプラスという意味でこの AFC は apolar な性質をもち、フィラメントの長さは AFC 全体で $2l$ μm となっている。

2.4 AFC の集団動態と相図

数値計算の結果、形状パラメータ θ_a と密度 $\rho = N/L^2$ μm^{-2} の変化に応じていくつかの典型的な集団動態が観察された [図. 2.2]。図. 2.2 中で各 AFC は配向 ψ_i ($i = 1, 2, \dots, N$) に沿って色付けされている。配向方向は図. 2.2(a) で定義されており、図. 2.2(b) 中のパレットに応じて配色が決まっている。

後述する 5 つの秩序変数によって分類した結果、AFC 集団動態は、次の 4 相に分類できることがわかった [図. 2.2(c)–(f)]。

- globally ferromagnetic 相.
- moving smectic 相.
- disorder 相.
- locally nematic 相.

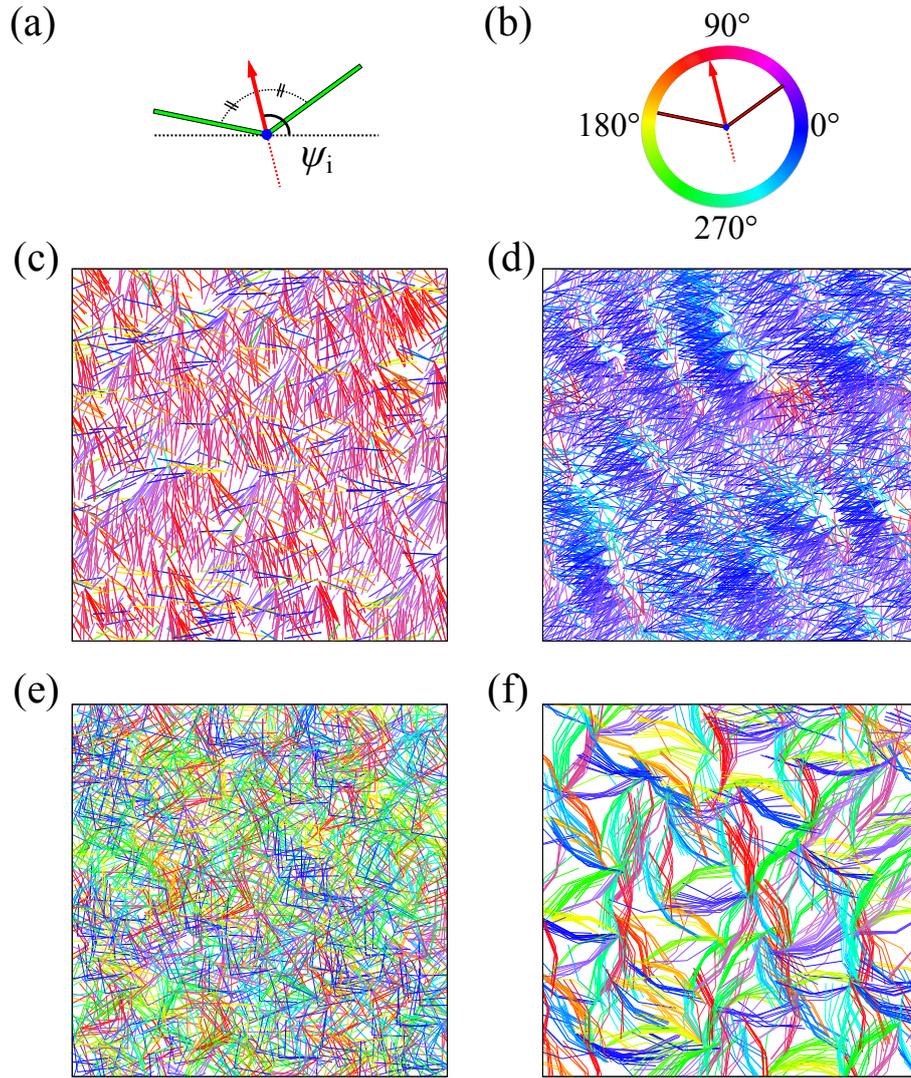


図 2.2: 数值計算結果のスナップショット. () 内にパラメータの組を表示. (a) AFC の向き ψ_i は AFC 内の 2 フィラメントを 2 等分する線分の角度で定義される. (b) AFC が指す方向のカラーコード. (c)–(f) 各相のスナップショット. (c) globally ferromagnetic 相 ($\theta_a = 0^\circ$, $\rho = 5 (\mu\text{m}^{-2})$). (d) moving smectic 相 ($\theta_a = 30^\circ$, $\rho = 5$). (e) disorder 相 ($\theta_a = 90^\circ$, $\rho = 5$). (f) locally nematic 相 ($\theta_a = 150^\circ$, $\rho = 5$).

2.4.1 AFC 集団動態の分類

AFC 集団動態を分類するのに最も重要な指標は配向の秩序変数である. 配向の秩序変数として強磁性 (極性) を定量化する秩序変数として $R_1 (\equiv \frac{1}{N} |\sum_{i=1}^N \exp(i\psi_i)|)$ があり, ネマチック性 (軸性) を定量化する秩序変数として $R_2 (\equiv \frac{1}{N} |\sum_{i=1}^N \exp(2i\psi_i)|)$ がある.

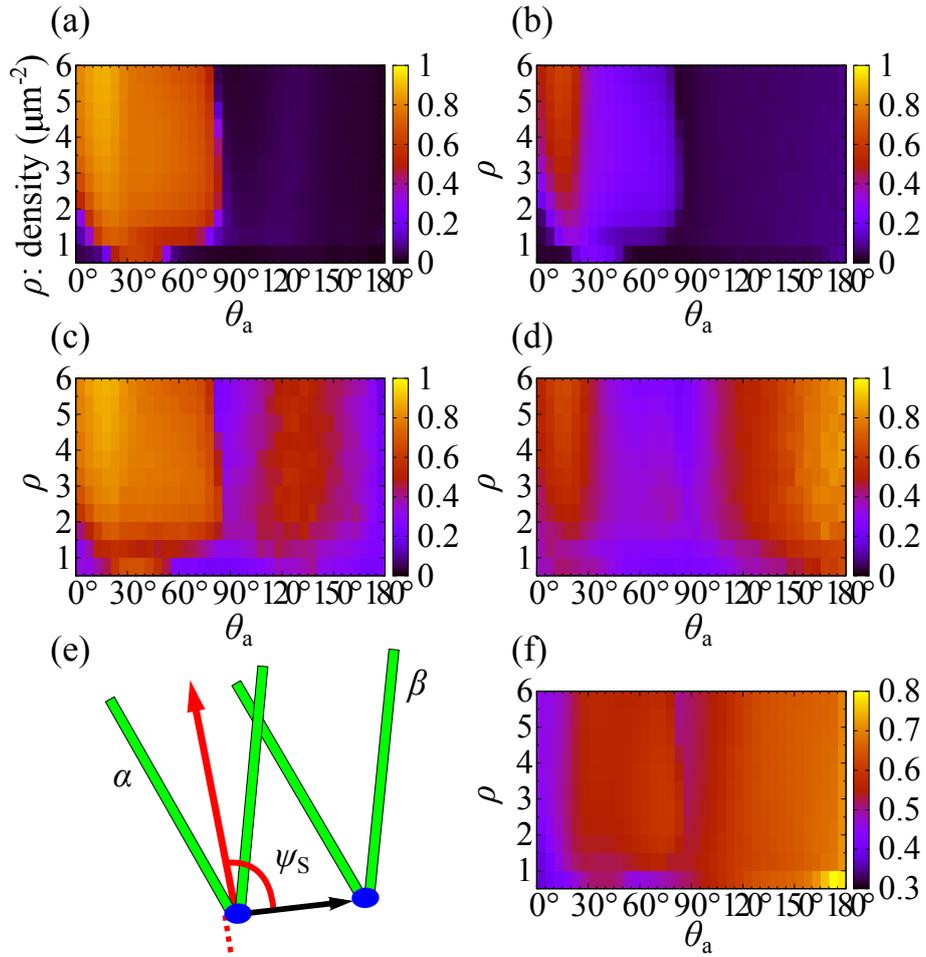


図 2.3: (a)–(d) θ_a と N を変化させたときの各秩序変数のカラーマップ. (a) R_1 . (b) R_2 . (c) R_1^{loc} . (d) R_2^{loc} . (e) 方向 ψ_s の定義. (f) $S = \langle \sin^2 \psi_s \rangle$. なお秩序変数はスナップショットごとに計測した値を時間 $900 \text{ s} < t < 1000 \text{ s}$ で平均したものを使用している. 秩序変数は全てのパラメータ領域で $t < 100 \text{ s}$ までに一定の値付近で推移している.

実施したパラメータ領域内では観察されたパターンが局所的にしか配向秩序を満たしていないものが存在した. そこで上記秩序変数に関して局所化したものを新たに定義し, それぞれ $R_1^{loc} (\equiv \frac{1}{100} \sum_{j=1}^{100} \frac{1}{N_j} |\sum_{i=1}^{N_j} \exp(i\psi_i)|)$, $R_2^{loc} (\equiv \frac{1}{100} \sum_{j=1}^{100} \frac{1}{N_j} |\sum_{i=1}^{N_j} \exp(2i\psi_i)|)$ と呼ぶことにする. ここでは空間を 10×10 の正方形格子に分割し⁶, その格子内配向秩序の全格子に対する平均を局所的な配向秩序変数と定義した⁷. 以上4つの秩序変数の各パラメータ領域での値は図. 2.3(a)–(d) 中にカラーマップで示してある.

また, 後述するように, AFC 集団動態として密度帯が生じ, その密度帯の中で配向秩序が存在するパラメータ領域がある [図. 2.2(c)]. 我々はこのパラメータ領域を moving smectic 相と名付け, その秩序変数を $S (\equiv \langle \sin^2 \psi_s \rangle)$ として定量化する. ここでの平均 $\langle \dots \rangle$ はス

⁶各正方形格子の1辺がフィラメント長と同じ ($\ell \times \ell$ [μm^2]) になるよう分割数を決定した. 各格子の1辺の長さをフィラメント長以上にとるとすべてのパラメータ領域で $R_2^{loc} \sim R_2$ となる.

⁷AFC がどの格子に属しているのかはアンカーの位置によって決めている.

ナップショットに対して交差するフィラメント対の集合についてとっている [図. 2.3(e)]⁸. 例えば2つの AFC が交差しつつ同方向を指している、さらにアンカー同士を結ぶ線分が自身の向きと直角をなす配置にあるとき、 $S = 1$ となる. この秩序変数の各パラメータ領域での値は図. 2.3(f) 中にカラーマップで示してある.

以上の解析は固定されたシステムサイズの下で行ったが、集団動態の様相はシステムサイズによらない. これを示すために、付録 2.5 章にて異なるシステムサイズでの解析結果を付記した.

2.4.2 AFC の集団動態

(a) *globally ferromagnetic* 相. 秩序変数 $R_1 (\equiv \frac{1}{N} \left| \sum_{i=1}^N \exp(i\psi_i) \right|)$ が非ゼロの値を取るパラメータ領域を *globally ferromagnetic* 相と名付ける. 形状パラメータの小さい領域 ($0^\circ \leq \theta_a \leq 80^\circ$) では秩序変数 R_1 が密度の増大につれ非ゼロの値をとるようになる. つまり密度の増大により *disorder* 相から *globally ferromagnetic* 相へ転移する様子が観察された [図. 2.2(c) および図. 2.3(a)]. 局所秩序変数 $R_1^{loc} (\equiv \frac{1}{100} \sum_{j=1}^{100} \frac{1}{N_j} \left| \sum_{i=1}^{N_j} \exp(i\psi_i) \right|)$ もまた同密度で非ゼロの値を取っており、それゆえこの大域的秩序は現れるや否や全体に広がる2次相転移であることがわかる [図. 2.3(c)]⁹. $\theta_a = 0^\circ$ は単一フィラメントと同じ形状をしており、その極性形状が極性配向の相転移を起こすことは先行研究でも報告されていて本論文の結果と整合的である [45, 55].

なお、このパラメータ領域では *vortex* や *aster* のような欠陥構造は見られなかった¹⁰.

(b) *moving smectic* 相. *globally ferromagnetic* 相を示すパラメータ領域内で、さらにラメラ状の構造を持ち AFC が互いに同じ方向を向きながら平行に並んでいる状態が観察された (図. 2.2(d)). このラメラ構造はシステム全体で同一方向に運動している [図. 2.4]. 我々はこのような集団動態を示すパラメータ領域を液晶の物理学におけるスメクチック液晶とのアナロジーで *moving smectic* 相と名付けた. *moving smectic* 相は秩序変数 $S (\equiv \langle \sin^2 \psi \rangle)$ が非ゼロの値を取るパラメータ領域で定義付ける [図. 2.3(f)]. 自己駆動系の先行研究でも密度波が帯をなし運動する振る舞いは観察されているが [3, 35, 6], 密度帯に属する個々の AFC の運動方向が帯に対してほとんど平行に見えるところが異なっている. この振る舞いについては 2.6 節で説明する.

⁸交差するフィラメント対の組み合わせは時々刻々と変化している. そのため時間平均は同じフィラメント対から S を求めているわけではない.

⁹秩序が大域的か否かの解析については 2.5 節で行う.

¹⁰設定したシステムサイズが小さいために局所的な量が十分正確に計測できていないことが原因かもしれない. 本研究はあくまで形状が集団動態に与える影響を調べることを目的としているため、単純な形状をした AFC の詳細な解析はここまでに留めておく.

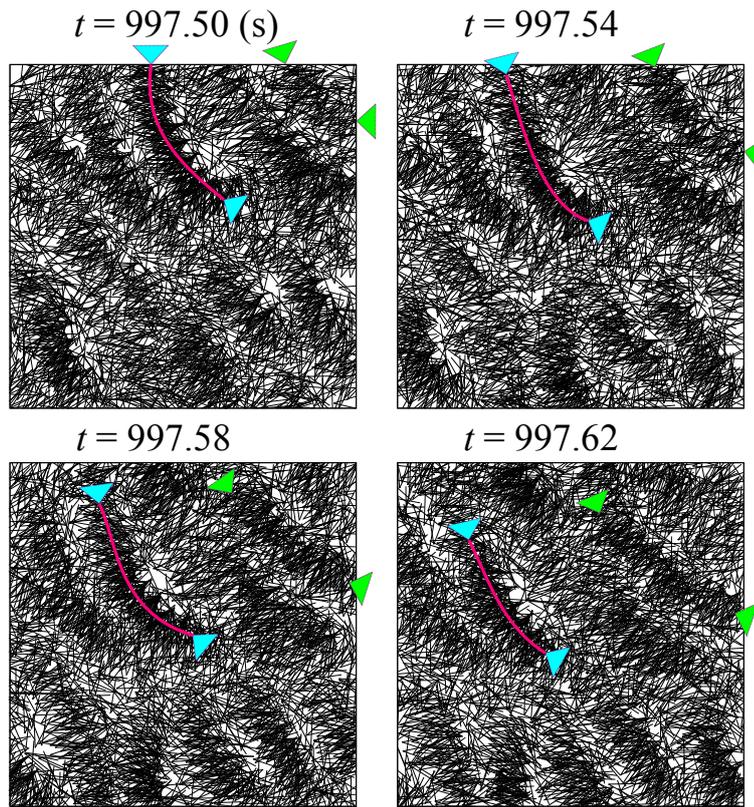


図 2.4: moving smectic 構造の時間発展の様子 ($\theta_a = 30^\circ$, $\rho = 5 \mu\text{m}^{-2}$). 2つのラメラ構造に対しその端部を緑, シアン色の三角で指し示した. そのうちひとつは構造を桃色の線で際立たせた.

(c) *disorder* 相. AFC 密度が小さいパラメータ領域では AFC 同士の相互作用がほとんど起きず拡散が支配的になってしまう. よって配向秩序も空間秩序も生じない. このようなパラメータ領域を *disorder* 相と呼ぶことにする. また, AFC 密度が大きいときでも形状パラメータが $80^\circ \leq \theta_a \leq 120^\circ$ の範囲にあるときも同様に秩序だった構造を示さない [図. 2.2(e), 図. 2.3(f)].

(d) *locally nematic* 相. 形状パラメータが大きな値を取るとき ($120^\circ \leq \theta_a \leq 180^\circ$), 他の秩序変数は 0 と見なせるほど小さい値ながら, $R_2^{loc} (\equiv \frac{1}{100} \sum_{j=1}^{100} \frac{1}{N_j} \left| \sum_{i=1}^{N_j} \exp(2i\psi_i) \right|)$ のみ非ゼロの値をとる [図. 2.3(b) と (d)]. このような秩序を示すパラメータ領域は AFC の密度によらない. 図. 2.2(f) のスナップショットを確認すると AFC は近傍の AFC 同士で重なり合った構造を示しているが, その構造が自身のフィラメント長程度で閉じている様子が見える.

2.4.3 相図

観察された集団動態の分類を図. 2.5 に相図としてまとめた. 各相の判定基準は各秩序変数の時間平均をもとに以下の条件に当てはまるかどうかで決定した.

- globally ferromagnetic 相: $R_1 > 0.5$ かつ $S < 0.55$.
- moving smectic 相: $R_1 > 0.5$ かつ $S > 0.55$.
- locally nematic 相: $R_1 < 0.5$ かつ $R_2^{loc} > 0.5$.
- disorder 相: どの条件も満たさない場合.

評価基準に用いた数値はスナップショットの見た目により恣意的に選択したが、各相の存在自体は系のサイズに依らないことをあとの 2.5 節で示す。図. 2.5 中に星印で示したパラメータの組は以後、統計解析のために各相の代表値として用いることにする¹¹。

形状パラメータ θ_a が小さいときは密度を大きくしてゆくと ($\rho > 3\mu\text{m}^{-2}$), disorder/ferromagnetic 相転移が観察される。さらに $30^\circ \leq \theta_a \leq 80^\circ$ のときはより高密度領域で moving smectic 相が出現する。だが形状パラメータが大きくなるにつれてこれら 2 パターンは消えて disorder 相しか現れなくなる。そこから再度形状パラメータを大きくして $120^\circ \leq \theta_a \leq 180^\circ$ の範囲にすると locally nematic 相となる。各相の動態の詳細な比較は表 2.1 に掲載している。

これ以後、AFC の密度は全ての相が現れる大きさに固定して ($\rho = 5\mu\text{m}^{-2}$), 形状パラメータ θ_a の変化に対してどのような差異があるのかを分析する。(各相の形状パラメータの代表値として, globally nematic 相, moving smectic 相, disorder 相, locally nematic 相の順にそれぞれ $\theta_a = 0^\circ, 30^\circ, 90^\circ$, そして 150° を選択した。選択したパラメータの組ごとに図. 2.5 に星印を示してある。)

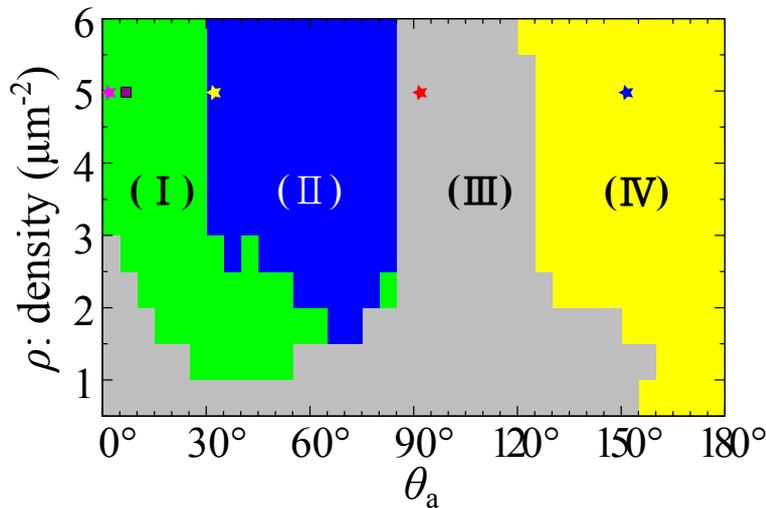


図 2.5: AFC 集団動態の相図. (I) globally ferromagnetic 相, (II) moving smectic 相, (III) disorder 相, (IV) locally nematic 相.

¹¹ただし四角印のパラメータの組は単一フィラメントと AFC の集団動態を比較するため図. 2.10 で実施される解析のみで使用する。

集団動態	globally ferromagnetic	moving smectic	disorder	locally nematic
θ_a	$0^\circ - 80^\circ$	$30^\circ - 80^\circ$	$80^\circ - 120^\circ$	$120^\circ - 180^\circ$
密度転移か否か	○	○	×	×
支配的な運動の特徴	自身と垂直方向に並進	自身と垂直方向に並進	自身と平行方向に並進	回転運動
交差 AFC 同士の配向の様相	やや傾きながら配向	平行になる	配向せず	強い 2 回対称性
配向の伝搬	等方的	配向方向に垂直	なし	なし

表 2.1: 集団動態の詳細. 各相ごとに出現する形状パラメータ領域, 密度変化による転移の有無, 支配的な運動の特徴, 交差 AFC 同士の配向の様子を表記した.

2.5 有限サイズスケーリング

パターンの系の大きさへの依存性を調べるため、異なる大きさの系に対しても同様の数値計算を行った。ここでは密度を $\rho = 5 \mu\text{m}^{-2}$ に固定したまま系の大きさを $L = 10, 20$, そして $40 \mu\text{m}$ と変化させた。秩序変数の値を記したのが図. 2.6 (a)–(c) である。

鋭角に見られる秩序変数 R_1 および R_2 は系の大きさに依存していない。このことから disorder 相から globally ferromagnetic 相への変化は純粋な相転移だということがわかった。この結果は Liverpool らの研究結果 (強磁性的相互作用をなす単一フィラメントの集団動態) と一致している [42]。

一方、鈍角に見られる秩序変数 R_1 および R_2 は系のサイズが大きくなるにつれ減少している。これより, nematic pattern は XY-model と同様に準長距離秩序であることが判った [35, 6]。また, 秩序変数 S は系のサイズに依存していないことも示された。

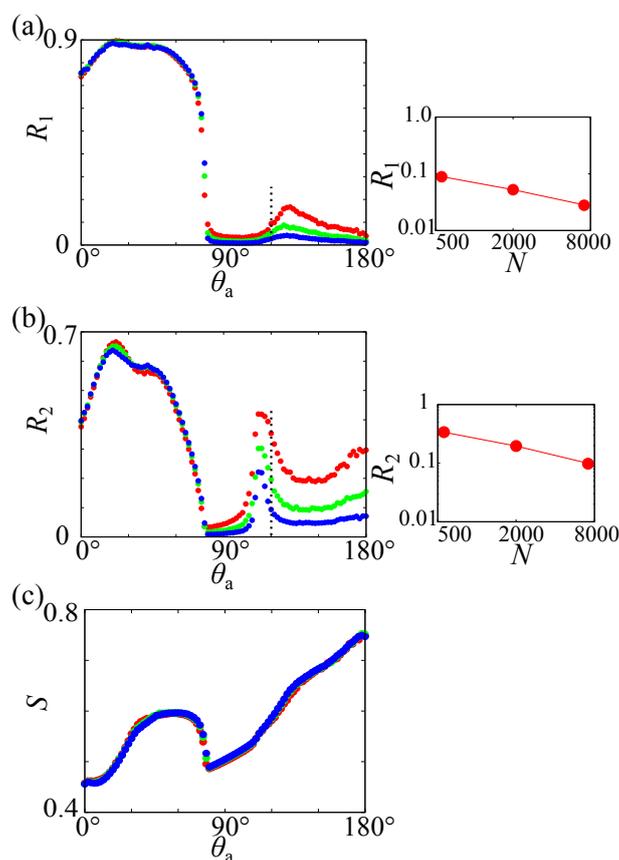


図 2.6: 観察された集団動態の系のサイズ依存性. N と L は密度を $\rho = 5.0 \mu\text{m}^{-2}$ と一定に保ったまま, $(N, L) = (500, 10 \mu\text{m})$ (赤), $(2000, 20)$ (緑), and $(8000, 40)$ (青) と変化させた. (a)–(c) R_1 , R_2 , および S の値を横軸 θ_a に対しプロットした. (a) および (b) の右側に添付された図には $\theta_a = 120^\circ$ における秩序変数 R_1 および R_2 の値 (元の図の破線部分) を記してある.

2.6 個々の運動の解析

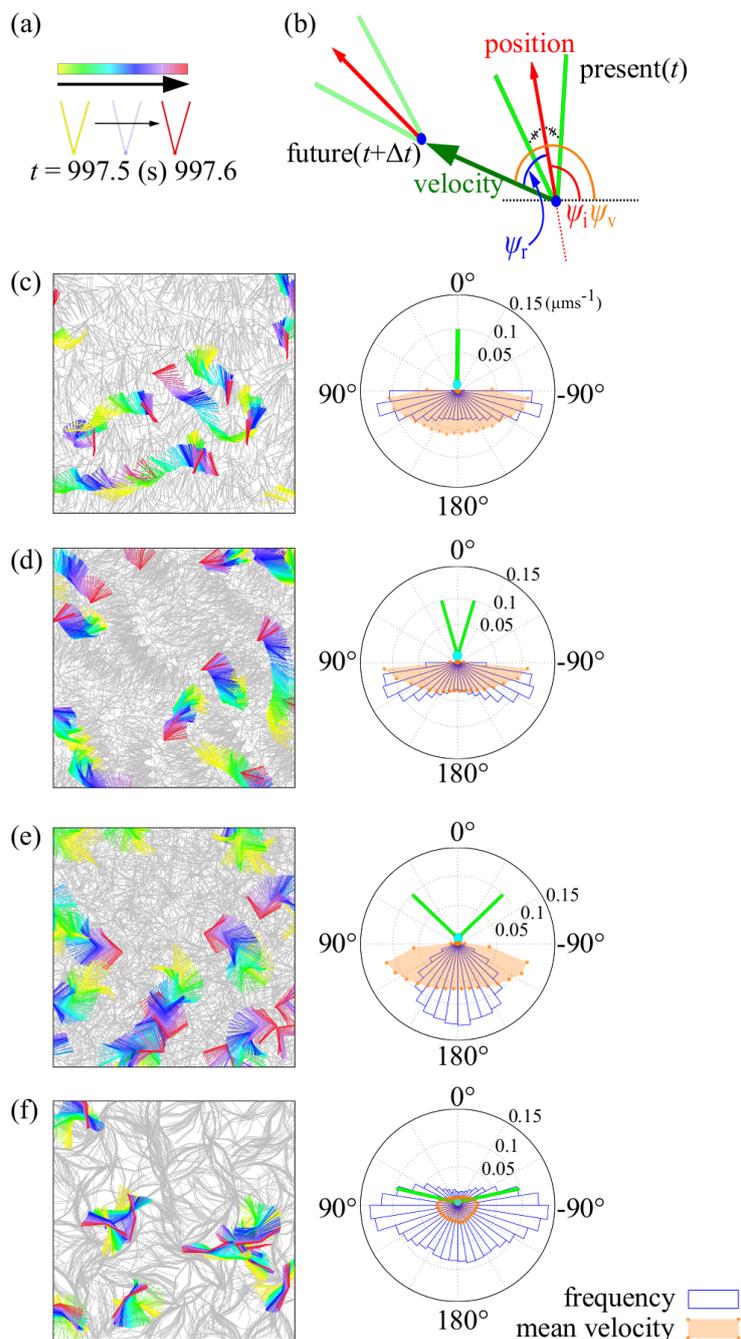


図 2.7: AFC 個々の集団運動内での運動の軌跡 (a) 軌跡のカラーコード. 選択した AFC は経時的に黄, 青, 赤と配色されている. 残りの AFC は $t = 997.6$ s での位置で灰色に配色されている. (b) ψ_i , ψ_v , ψ_r の定義. (c)–(f) (左) 各相における AFC 個々の軌跡. 10 個の AFC がカラーコード (a) に従い配色されている. (右) ψ_r (青) の頻度分布と ψ_r (オレンジ) の方向別速度の平均. (c) globally ferromagnetic 相 ($\theta_a = 0^\circ$, $\rho = 5$ (μm^{-2})). (d) moving smectic 相 ($\theta_a = 30^\circ$, $\rho = 5$). (e) disorder 相 ($\theta_a = 90^\circ$, $\rho = 5$). (f) locally nematic 相 ($\theta_a = 150^\circ$, $\rho = 5$).

前々節で登場した AFC 集団動態をより詳細に理解するため、AFC 個々の運動を追跡してその統計的性質を調べる。時間で変化するカラーコード (図. 2.7(a)) で配色した 10 個の AFC の軌跡を各相ごとに示した [図. 2.7(c)–(f) 左側]。この軌跡をもとに全ての AFC に対し 2 つの時点 t と $t + \Delta t$ における自身の配向の角度差を運動方向 ψ_v と定義して計測した。ただし、 Δt として 0.01 s を採用した。この時間幅では、例えば moving smectic 相で観察される密度帯はほとんど変化しておらず、接触している AFC の組もほとんど変化していない [図. 2.4]。ここで、上で定義した ψ_v は空間に基づく指標である。AFC 個々の形状を基準にした指標へと変換するために新たに相対的な運動方向 $\psi_r = \psi_v - \psi_i$ を定義する [図. 2.7(b)]。軌跡をもとに AFC 個々の相対的な運動方向 ψ_r の頻度分布とその運動方向への平均速度を図. 2.7(c)–(f) の右列に表記した。

(a) *globally ferromagnetic* 相. *globally ferromagnetic* 相では AFC の運動は並進的で回転運動をほとんど含まない [図. 2.7(c)]。軌跡の統計解析の結果、AFC は自分の配向方向にはほとんど進まず、ほぼ垂直な方向 ($\psi_r \simeq \pm 105^\circ$) に運動している。そしてこの向きの運動速度が最も大きい。わずかに自身の配向方向と逆方向 ($\psi_r \simeq 180^\circ$) に進む AFC が存在するが、その運動速度は小さい。

(b) *moving smectic* 相. *moving smectic* 相における AFC 個々の運動の様相は *globally ferromagnetic* 相のものと同様である [図. 2.7(d)]。ただ、この相では AFC の大部分がラメラ構造をなしてその層ごとで平行に配列している。構造の軌跡を追うと AFC はこの密度帯に沿って運動しており、密度帯全体としては AFC の配向方向と逆方向に進んでいる [図. 2.4]。ここで本研究で採用した運動方程式がノイズを無視すると運動量保存するものであることを想起すると、AFC 全体が一方向へ進むように見えるというのは矛盾する振る舞いである。そこで、空間に基づいた配向指標 ψ_i と AFC 個々の形状に基づいた配向指標 ψ_v の同時分布と平均速度の様子を解析することにする。図. 2.8(a) の同時分布を見ると、 $(\psi_i, \psi_v) \simeq (60^\circ, -45^\circ), (40^\circ, 145^\circ)$ に 2 つのピークが確認できる。これは図. 2.7(d) で $\psi_r = \psi_v - \psi_i$ が $\pm 105^\circ$ 前後に偏って分布している様子と整合性がとれる。対して、角度ごとの平均速度の大きさのピークは、 $(\psi_i, \psi_v) \simeq (110^\circ, 0^\circ), (-40^\circ, 70^\circ)$ と分布のピークと別の位置にある [図. 2.8(b)]。AFC の大多数が $\psi_v \simeq -45^\circ$ もしくは 145° に向かっているのに対し、少数の AFC はそれらより高速に $\psi_v \simeq 0^\circ$ or 70° に向かって進んでいる。これらピーク位置に差があるということは次のシナリオを示唆している。それは、「AFC の大部分は集団動態の主となる密度帯を構成することになるが、ごく少数の AFC は集団平均とは異なる速度・方向を持って運動して運動量保存を補償している」というものである。たしかにスナップショットを確認すると、平均的集団に対してより高速に運動し密度帯を離脱する AFC が観察される [図. 2.2(d)]。以上により遅い平均的集団を支える少数の高速な AFC が存在するという分担構造が *moving smectic* 相で存在すると考えられる。

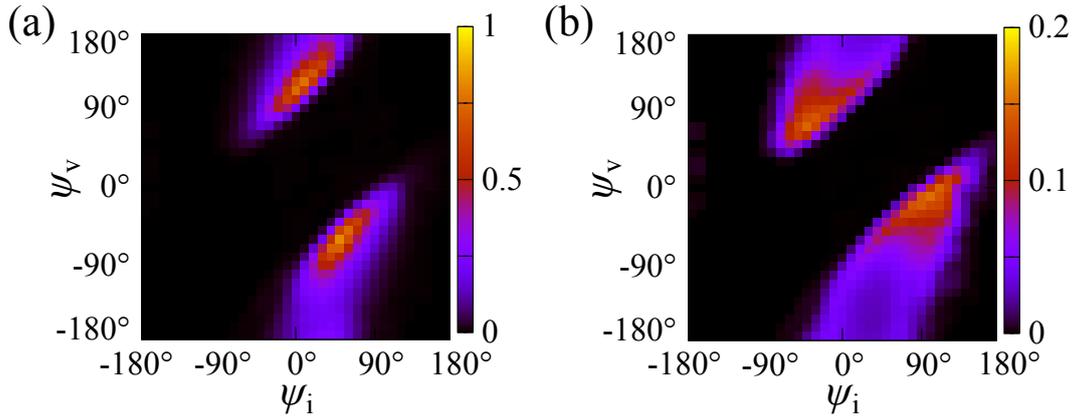


図 2.8: moving smectic 相のより詳細な解析. (a) ψ_i と ψ_v の同時頻度分布. ピーク位置が $(\psi_i, \psi_v) \simeq (60^\circ, -45^\circ), (40^\circ, 145^\circ)$ にある. (b) ψ_i, ψ_v ごとの平均速度 ($\mu_{\text{ms}^{-1}}$). ピーク位置が $(\psi_i, \psi_v) \simeq (110^\circ, 0^\circ), (-40^\circ, 70^\circ)$ にある.

(c) *disorder* 相. disorder 相では globally ferromagnetic 相や moving smectic 相と同様に AFC 個々の運動は並進的である一方, 自身の形状に対して垂直方向でなく平行な向き (配向と逆方向) に運動している傾向がある. [図. 2.7(e)].

(d) *locally nematic* 相. この相での運動は並進よりも回転が支配的である [図. 2.7(f)]. また他の相と比べて並進速度が小さい. 並進速度が小さいために, 相互作用の結果生まれた配向構造が伝搬しない. その結果局所構造はあるが大域構造がない状態に陥っていると考えられる [図. 2.2(f)].

2.7 2体相互作用の分析

AFC 同士の相互作用がパラメータ領域, 特に形状パラメータの違いによってどのように異なるかを知ることは, 集団動態を理解する上で重要である. そこで本節では完全に重なった2つの AFC が摂動を受けることによって最終的にどのような状態に落ち着くのかを調査した. 本論文で定義した AFC はフィラメントが重なるアンカー部分に特異点を含んでいるため線形安定性解析ができない. その代わりに, 完全に重なり合った2個の AFC に数値的に摂動を与えて最終的な2体の配置がどのようになるかを解析することにする. そのために2体間 AFC の距離として左フィラメントの midpoint 同士の距離 (d_L) と右フィラメントの midpoint 同士の距離 (d_R) を足した $d (\equiv d_L + d_R \text{ } \mu\text{m})$ を採用する [図. 2.9(a)]. この量は, 例えば AFC が完全に重なり合っているときは0となる. 2体のみからなる系において, 完全に重なった状態から $d < 0.01$ となるよう配置をずらして $t = 1000 \text{ s}$ の間時間発展させる¹². そうして生成した最終的な配置を先述の距離 d を使って表すということを各形状パラメータごとに 10,000 回繰り返すことで, 最終配置 d の頻度分布が作成できた [図. 2.9].

¹²最終配置には $t \sim 100 \text{ s}$ 程度で達している

この図によると、最終的な2体配置は6つの領域(i)–(vi)に分類される。各々の配置は図. 2.9(c)のようになっている。(i)と(ii)の配置はほとんど重なり合って向きも揃っている状態を表している。上で定義した距離 d が $d < 1 \mu\text{m}$ とフィラメント長 $\ell/2$ の半分の長さ以下となっている。形状パラメータが $\theta_a < 10^\circ$ のとき、(i)と(iii)に最終配置の可能性があるが、形状パラメータが大きくなるにつれて(iii)を取る確率が大きくなってゆく。 $30^\circ \leq \theta_a \leq 80^\circ$ のときは、距離 d が小さい値を取るような最終配置は存在せず、完全に重複した構造が不安定であることが示される。 $\theta_a < 120^\circ$ までは特に(iv)の最終配置が支配的である。 $\theta_a \geq 80^\circ$ のとき、ほとんど重複している最終配置(ii)が現れ、 θ_a が大きくなるにつれてその頻度が高くなる。一方で向きが揃わない最終配置の頻度は低くなってゆく。また $105^\circ \leq \theta_a \leq 150^\circ$ のときは、やや向きの揃った最終配置(vi)を取る可能性もある。

図. 2.9(d)は最終的な距離 d が $1 \mu\text{m}$ 以下になる、つまり最終配置が(i)か(ii)になる割合を表している。 θ_a が $\theta_a = 0^\circ$ から大きくなるにつれて最終配置は(iii)と(iv)が支配的になるため、 $\theta_a > 10^\circ$ 以降割合はほとんど0になるまで減少する。完全に重なりあった状態は、2つのAFCが互いに反対の向きに並進的に運動する globally ferromagnetic 相, moving smectic 相, disorder 相で不安定な配置となっている。ただ θ_a がより大きな値を取るにつれ再び $d > 1$ となる割合が非ゼロになる。 $\theta_a > 120^\circ$ では最終配置から(iv)が消失し、重なり合った状態が(ii)のように維持されるようになる。並進運動を生まず locally nematic 相が観察されるためには最終配置(ii)が決定的な役割をしていると考えられる。

以上の結果、形状の効果によって2体の相互作用が反発的なものになるか、それとも吸引的なものになるかが明らかになった。globally ferromagnetic 相, moving smectic 相および disorder 相が出現するパラメータ領域 $\theta_a < 120^\circ$ では反発的であり、locally nematic 相が出現するパラメータ領域 $\theta_a < 120^\circ$ では吸引的となる。

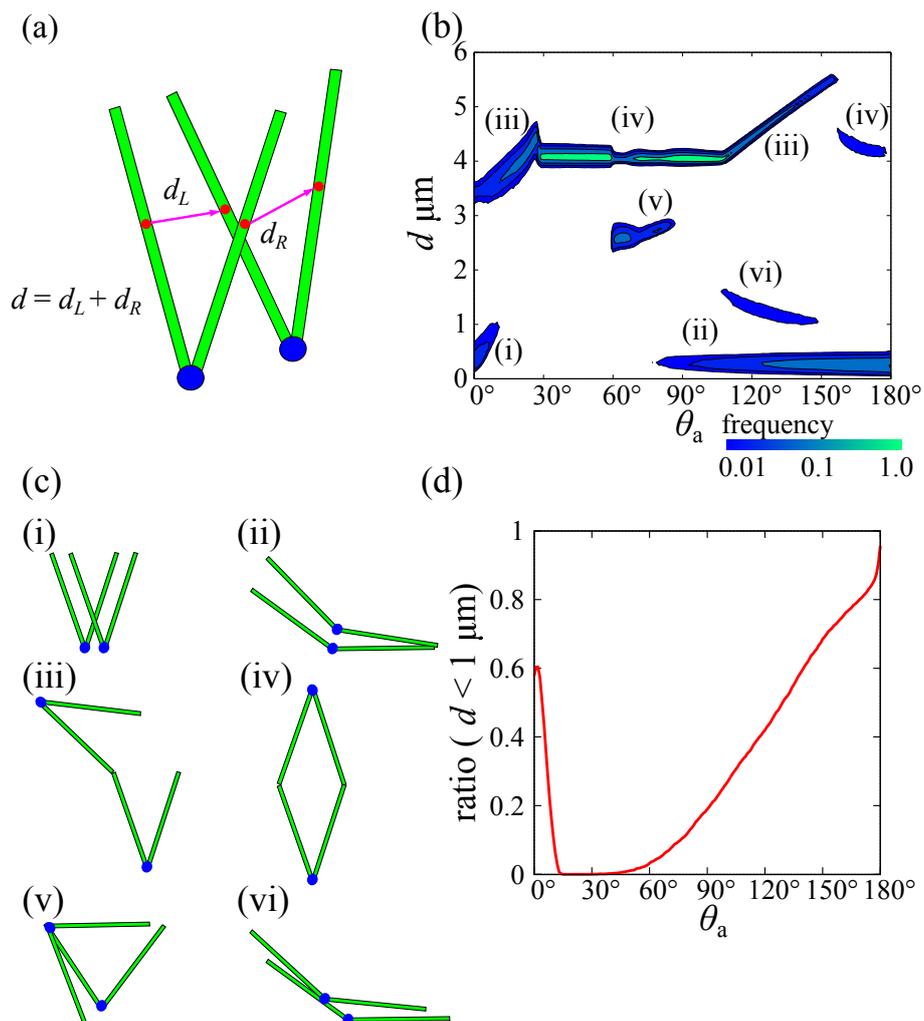


図 2.9: 2体相互作用の様子. (a) AFC2 体間距離を $d \equiv d_L + d_R$ で定義する. ただし $d_L(d_R)$ は左 (右) フィラメント中点同士の距離. (b) 数値計算後の d の頻度分布を形状パラメータ θ_a ごとに表示. (i)–(vi) は (c) で描かれた, それぞれの領域に特有の最終配置. (d) AFC2 体間距離 d が $1 \mu\text{m}$ 以下になる割合.

2.8 AFCとそのフィラメントの交差の様子

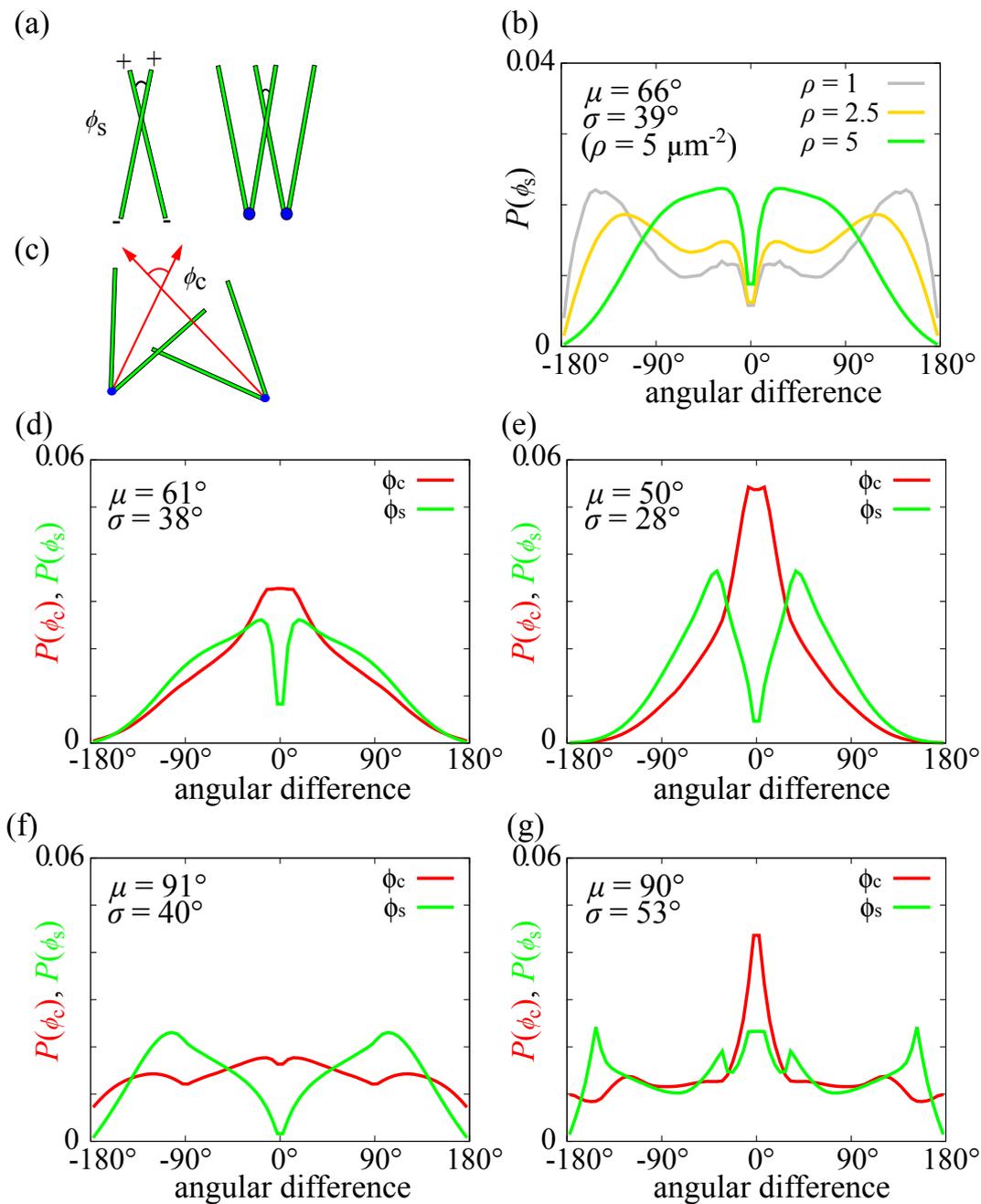


図 2.10: AFC・フィラメント間の交差の様子. スナップショット内の全ての交差フィラメント対に対し (a), (b) で定義する角度差を計測し, その頻度分布を時間 $900 < t < 1000$ s で平均する. (a) 2本のフィラメントが交差したときの角度差を ϕ_s と定義する. (b) 単一フィラメント ($\theta_a = 0^\circ$) の ϕ_s の頻度分布. 密度を変えて表示 ($\rho = 1, 2.5, 5 \mu\text{m}^{-2}$). $|\phi_s|$ の平均 (μ) と標準偏差 (σ) を付記. (c) 交差した AFC の角度差を ϕ_c と定義する. (d)–(g) ϕ_s と ϕ_c の頻度分布 (それぞれ緑色と赤色で表示). (d) globally ferromagnetic 相 ($\theta_a = 5^\circ$, $\rho = 5$). (e) moving smectic 相 ($\theta_a = 30^\circ$, $\rho = 5$). (f) disorder 相 ($\theta_a = 90^\circ$, $\rho = 5$). (g) locally nematic 相 ($\theta_a = 150^\circ$, $\rho = 5$).

前節では AFC2 体相互作用の様子を明らかにした。そこで本節では集団としての AFC が互いにどのように重なり合い配向しているかを、その形状パラメータ依存性を中心に調査する。特に (式 2.1) により AFC の位置変化は相互作用するフィラメントの角度差が決定することから、本節では相互作用する AFC の角度差の特徴について考察する。そのために以後 2 種類の角度差を考える。1 つ目はフィラメントを基準に定義した角度差 ϕ_s で、2 つ目は AFC を基準に定義した角度差 ϕ_c である [図. 2.10(a), (c)]. AFC は 2 本のフィラメントを保持しており、そのためいくつもの交差の仕方が存在する。交差した AFC の組のうち、交差する点の数は最大で 4 つまでありうる。交差する点の数の頻度を計測したところ、globally ferromagnetic 相を除く 3 相では 1 点での交差が支配的であることがわかった [図. 2.11(a)]. globally ferromagnetic 相でのみ 4 点での交差が多いのは、形状パラメータ θ_a が小さいという幾何学的な拘束条件による。それゆえ、これからは交差点数を 1 点であるとみなし、交差タイプを AFC 内のフィラメントの左右 (LR) で分類して RR, LR, RL, そして LL と分ける。これら交差タイプの頻度分布を図. 2.11(b) に表した。

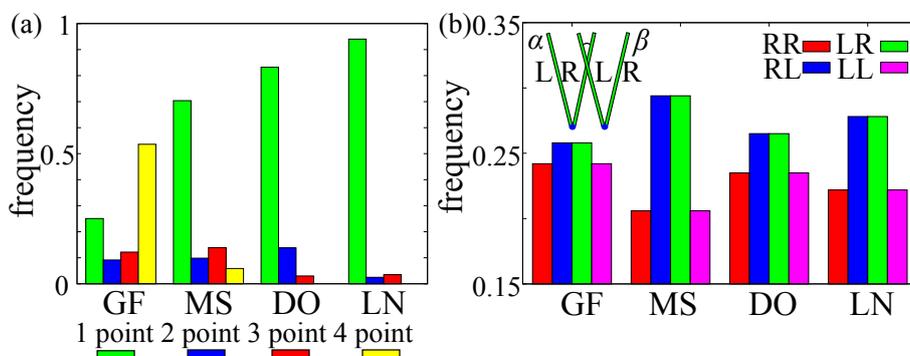


図 2.11: AFC の交差タイプの頻度分布. 図 2.10 と同様にスナップショット内の全ての交差フィラメント対に対し (a), (b) で定義する交差点数と交差タイプを計測し、その頻度分布を時間 $900 < t < 1000$ s で平均する. (a) AFC 同士が何点で交差しているのかを示す頻度分布. (b) 交差タイプの頻度分布. RL-交差している AFC の組を図中に併記した. GF: globally ferromagnetic 相 ($\theta_a = 5^\circ$, $\rho = 5 \mu\text{m}^{-2}$). MS: moving smectic 相 ($\theta_a = 30^\circ$, $\rho = 5$). DO: disorder 相 ($\theta_a = 90^\circ$, $\rho = 5$). LN: locally nematic 相 ($\theta_a = 150^\circ$, $\rho = 5$).

(a) 単一フィラメント系. AFC の前にまず単一フィラメント系 ($\theta_a = 0^\circ$ と同等) で角度差の頻度分布を調査する. 単一フィラメント系では $\phi_c = \phi_s$ となり、後の解析の出発点になりうる. 図. 2.10(b) によると、角度差の傾向には密度依存性が見られ、密度が大きくなるにつれて角度差の分布がより鋭くなってゆく. 密度 $\rho = 5 \mu\text{m}^{-2}$ では単一フィラメント系でも globally ferromagnetic 相に属する. 大域構造があるにもかかわらず、角度差のピーク位置は $\phi_s = 0^\circ$ にはない. よって単一フィラメント系では交差フィラメントが完全に平行ではなくやや傾きつつ向きを揃えている ($\phi_c \neq 0^\circ$) ということがわかった. 頻度分布の絶対値 $|\phi_s|$ の平均 μ と標準偏差 σ は、単一フィラメント系でそれぞれ $\mu = 66^\circ$, $\sigma = 39^\circ$ という値を示す.

(b) globally ferromagnetic 相. 単一フィラメント系と同様の動態を示すパラメータ領域に属するが、定義により $\phi_c \neq \phi_s$ である. よってそれぞれの頻度分布も異なる [図. 2.10(d)].

角度差の頻度分布 $P(\phi_c)$ は $\theta_c = 0^\circ$ でピークを取るようになる。このことは形状をもつ ($\theta_a \neq 0$) ことによって交差しながら互いに完全に向きを揃えることができていることを意味する。秩序変数 R_1 の値が θ_a の増大に伴い大きくなること [図. 2.6(a) (付録 2.5)] や転移密度が下がること [図. 2.5] も形状を持つことで引き起こされたと考えられる。

(c) *moving smectic* 相. この相では交差しているフィラメント間の角度差の分布は globally ferromagnetic 相と比較してもより尖った形状をしている ($\mu = 50^\circ$, $\sigma = 28^\circ$). 交差タイプは系全体として向きを揃えた AFC がラメラ構造を生成することからもわかるように LR(RL) タイプが他の相と比べて最も多い [図. 2.11(b)]. また, ϕ_c の分布は $\phi_c = 0^\circ$ でより大きなピーク値を取る。以上のことからこの相では AFC は交差しながら向きを揃えていることがわかる。運動方向が自身の向きに垂直な方向ということと併せると, この相で運動する密度帯がラメラ構造を維持し続けるのに zippering 相互作用が重要な役割を果たしていることが明らかになった。またこのような交差のメカニズムは 2 体相互作用の分析では現れなかったことに留意しておく [図. 2.9]. これは多体相互作用の結果として現れた性質なのである。

(d) *disorder* 相. この相では交差フィラメント同士はほぼ直交していることが ϕ_s の頻度分布からわかる ($\phi_s \sim 90^\circ$). 分布の形状は単一フィラメントが低密度で配向秩序を示さないときのものとほぼ同じである [図. 2.10(f)]. 2 点以上で交差している割合も小さい [図. 2.11(a)]. ϕ_c の分布と交差タイプの割合がほぼ一様であることも, 配向秩序がないことと整合性が取れる [図. 2.11(b)]. 交差しあうフィラメント間にも配向秩序がないことから, この相は local にも配向秩序をもたないことが理解できる。

(e) *locally nematic* 相. locally nematic 相では局所的に向きを揃えることで AFC 同士が重なり合い bundle 構造を生み出している。AFC としての角度差の分布が $\phi_c = 0^\circ$ でピーク値をもつことから, bundle 構造内では互いの向きがほぼ完全に揃っていると判断できる [図. 2.10(h)]. 一方でフィラメント単位での角度差の分布にはいくつかのピークが現れる [図. 2.10(h)]. 複数ピークが現れることは 2 体相互作用の分析で現れた最終配置から理解できるはずである [図 2.9(b), (c)]. なぜなら 2 点以上で交差している割合は無視できるほど小さいからだ [図. 2.11(c)]. まず $\phi_s = 0^\circ$ に現れるピークは交差タイプが LL/RR にあたるもので, 2 体相互作用の最終配置 (ii) と対応する。それとは別に形状パラメータと同じ値を示す ($\phi_s = \pm\theta_a$) 箇所にもピークが見られるが, これは交差タイプが LR/RL にあたるもので, 2 体相互作用の最終配置 (iii) と対応する。残り 2 つの $\phi_s = 0^\circ$ 近くに位置するピークは 2 体相互作用の最終配置 (vi) に対応している。

2.9 本章のまとめと今後の展望

2.9.1 本章のまとめ

これまでの研究の多くは対象物を質点や球, 棒, 楕円体などの単純な形状をもつと仮定して評価を行ってきた [4, 7]. しかし対象物の形状は複雑であることが多く, また複雑で

あることが生体システムとして重要な役割を果たすこともありうる。例えば、多繊毛細胞のアピカル膜直下で密集している微小管は basal body という繊毛の尾部を生成される。その集団相互作用の結果、向きが揃う多繊毛の足場となるネットワークを自己組織化する [49, 50]。本章では複雑な形状をしたバイオフィラメントの集団ダイナミクスを理解するために V 字型をした AFC なる構成単位を定義し、擬 2 次元系における数値計算を実施して出現するパターンを観察・解析した。形状の変化が与える影響を理解するため形状パラメータを導入し、網羅的にその動態を調べた。

その結果、AFC は集団動態として大域的・局所的秩序の両方を含む 4 タイプが観察された。なぜこのようなパターンが出現するのかについては個々の軌跡を解析し、相互作用の様相を明らかにすることで理解が深められた [節. 2.6 – 2.8]。節. 2.7 で実施した 2 体相互作用の解析によって θ_a が大きいとき ($\theta_a > 120^\circ$) に AFC の重なりあった状態が維持されることがわかり、それによって局所的に AFC が重なり配向する locally nematic 相が実現されることが明らかになった。一方で重なりあった状態が維持されず反発的に運動することで並進運動を引き起こし大域的配向 (globally ferromagnetic 相および moving smectic 相) が生まれることも明らかになった¹³。

観察された集団動態の中でもとりわけ moving smectic 相は興味深いものであった。先行研究でも移動する密度帯は報告されていたが [3, 35, 6]、我々が採用した運動方程式はノイズを除外すると全運動量が保存するため全体が 1 方向に進むようにはなりえないはずである。ノイズゼロの極限でも同様の振る舞いが見られたため、AFC 個々の運動の様子を統計的に明らかにする必要が生まれた。そうして軌跡の解析を行った結果、少数の AFC が密度帯の進む方向と異なる方向へ高速に移動するために残りの大多数がラメラ構造をもって一方向に運動することができていることがわかった。以上のように複雑な形状を考慮して初めて現れるパターンが存在することが明らかになった。

2.9.2 今後の展望

本章ではモデリングに際して非常に重要だと考えられているいくつかの要素を簡単のために無視した。例えばバイオフィラメントの長さを全系で一様だとみなして固定していることが挙げられる。バイオフィラメントは環境によっては劇的にその長さを変化させている。特に植物の細胞では重要で、微小管の長さ変化に応じて微小管の bundle 構造が生成・消滅している。また、軸性配向の効果を生じる排除体積も本章のモデリングでは無視している [39, 40, 41, 42, 43]。今回無視した上記 2 項とも実際のバイオフィラメントネットワークの自己組織化には重要な役割を果たしていると考えられている。また今後の研究の方向性として、より複雑な形状を考慮するということが挙げられる。この路線でも、本研究で用いた解析方法の知見が役に立つだろうと期待できる。また MD を実施するのではなく対称性の議論から現象論的に連続方程式を立てて複雑な形状の効果を明らかにする手法も考えられる [52, 57, 58, 59]。

¹³並進運動による素子の移動がないと短距離相互作用の 2 次元系では大域的秩序は生まれず準長距離秩序にとどまってしまう [56]。

最後に、本章で導入した AFC のように形状を制御して観察された集団動態すべてを再現する実験系というのはまだ報告されていない。しかし今後ナノバイオエンジニアリングのような技術 [51] の急速な発展より、実際にバイオフィラメントを加工して本研究の結果と比較可能な実験系を準備することも可能になるかもしれない。

付録A Heavy Anchor Model

2章では AFC に対し 2つのフィラメントを結合する物質の質量がフィラメントの質量に比べて無視できる状況を扱った. 本章では逆にフィラメントの質量が十分無視できるほど結合物質の質量が大きい状況を考える. 比較のため 2章における AFC のモデルを light anchor model, 本節でのモデルを heavy anchor model と呼ぶことにする. 状況設定の変化により AFC の運動方程式は,

$$\dot{\mathbf{R}}_m = \frac{1}{2} \left[\sum_{j \in C_i} \left[\frac{T_m}{\pi \zeta} (\mathbf{U}_j - \mathbf{U}_i) \right] + \eta_i + (k \leftrightarrow i) \right], \quad (\text{A.1})$$

$$\dot{\psi}_m = \left[\sum_{j \in C_i} \left[\frac{T_m}{\pi \zeta_{rot}} \left[(\mathbf{R}_c - \mathbf{R}_m)_x (\mathbf{U}_j)_y - (\mathbf{R}_c - \mathbf{R}_m)_y (\mathbf{U}_j)_x \right] \right] + \eta_i^{rot} + (k \leftrightarrow i) \right], \quad (\text{A.2})$$

となる. ここで \mathbf{R}_m は AFC の重心を表すが, 設定の変更のためにこのモデルでは同一 AFC に属するフィラメントの交差点を表す. 角度に関する発展方程式 (A.2) が式 (2.6) と異なるのは, この重心位置の変更のために起こる. light anchor model と同様の形状パラメータ θ_a を用いてさまざまなパラメータ領域で数値シミュレーションを実施したところ, 特に鋭角の θ_a において light anchor model とはまったく異なるパターンが観察された [図. A.1].

まず $\theta_a \approx 5^\circ$ という形状パラメータがかなり小さい値をとる角度領域では, フィラメント長程度で向きが揃い放射状の構造を生む aster 相が現れる [図. A.1(a)]. そこから θ_a を大きくして 15° 程度にすると, 全体が向きを揃える globally ferromagnetic 相が出現する [図. A.1(b)]. さらに θ_a を大きくして 30° 程度にすると, 今度は配向した AFC 集団でラメラ構造を持ちながらゆらゆらと揺れる winding smectic 相が現れるようになる [図. A.1(c)]. これらのパターンが light anchor model と決定的に異なるのは, light anchor model では出現した構造が動的に変化していたのに対し, heavy anchor model で現れるパターンは構造にほとんど動きがないところにある.

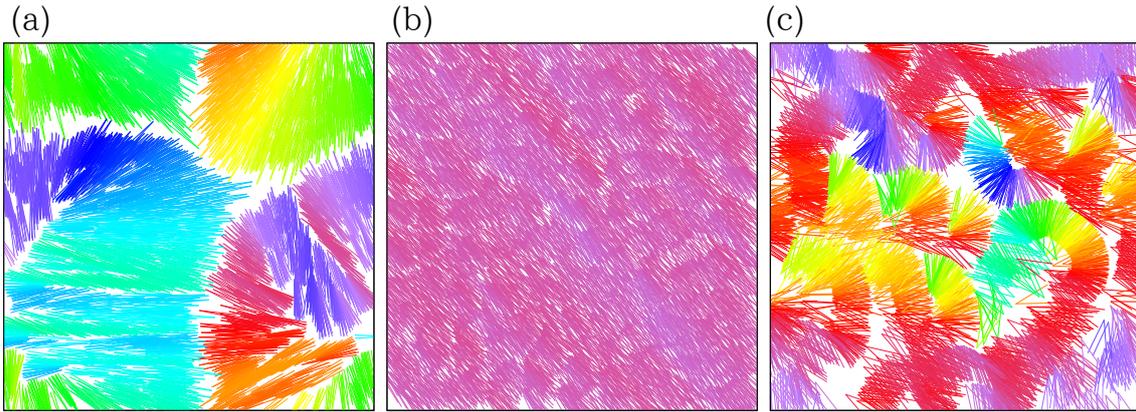


図 A.1: heavy anchor model のスナップショット. (a) aster 相 ($\theta_a = 5^\circ$, $\rho = 7.5$). (b) globally ferromagnetic 相 ($\theta_a = 15^\circ$, $\rho = 7.5$). (c) winding smectic 相 ($\theta_a = 30^\circ$, $\rho = 7.5$).

light anchor model と全く異なるパターンが生まれるのには2つ理由がある. 1つめは配向の強さである. 単一フィラメントの配向の密度依存性を図 A.2 に記した. この図によると, light anchor model では完全配向が達成されず $\phi_s \neq 0^\circ$ の角度差を残して配向していた [図. 2.10(b)] のに対し, heavy anchor model では低密度ですら完全配向を達成し, さらに密度の増加とともにその傾向を強めていることがわかる. よって AFC2 体が完全に重なった状態からわずかに摂動を受けたあとの配置は, light anchor model と比較してより2体が近接しており, さらに AFC としての配向の度合いもより強まっている [図. A.3].

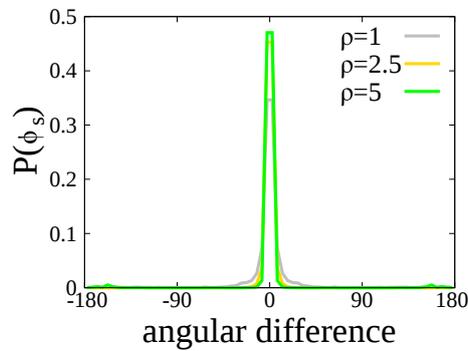


図 A.2: heavy anchor model における単一フィラメントの配向.

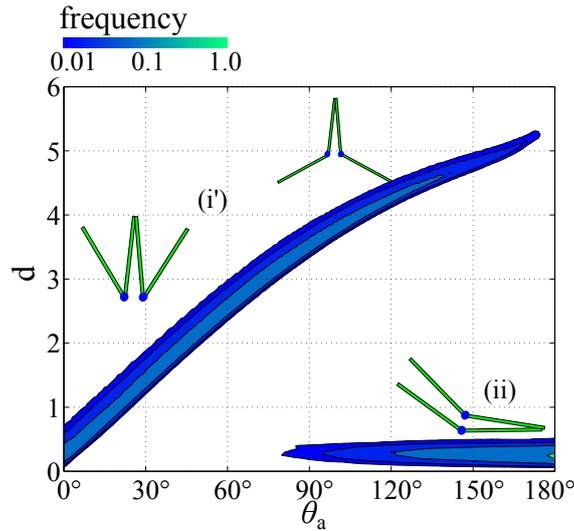


図 A.3: heavy anchor model における 2 体の相互作用に絞った解析 θ_a ごとの d の頻度分布 [図. 2.9(b) と対応]. 2 つの”島”に対応する配置を近傍に図示した [(i), (ii)].

2 つめの理由は AFC の速度にある. d が小さいことからわかるように, light anchor model と比べて相互作用による反発作用は著しく小さい.

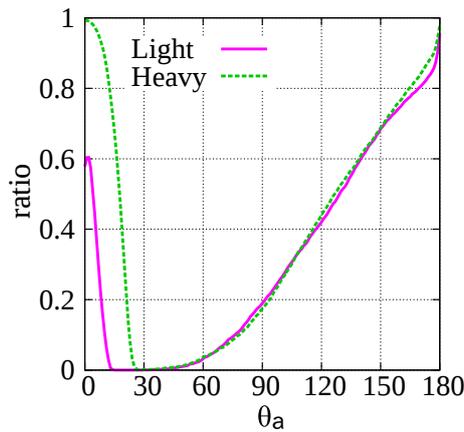


図 A.4: AFC2 体間距離 d が $1 \mu\text{m}$ 以下になる割合. 緑破線が heavy anchor model の結果を表し, 桃色実線が light anchor model の結果を表している.

よって AFC は配向したままその場に止まり, 配向秩序が伝搬してゆかない. その結果, light anchor model よりも局所的な構造が現れるようになる.

第3章 3次元細胞組織の集団動態

3.1 概要

細胞の個別の運動と集団としての組織運動の関連性については未だ不明な点が多数存在する。最近, Manning らが2次元細胞組織で細胞配置換え転移が生じるメカニズムを理論的に明らかにした [60, 61]. それは細胞の遺伝子発現状態で決まる最適形状が組織全体の運動を決定するというものであった。そこで本章ではこの方法を3次元に転用し, 細胞個別の最適形状と細胞組織運動との関係を明らかにしようと試みた。その結果, 2次元と同様に形状エネルギーが規定配置を取れる形状とは異なる細胞配置で配置換え転移が生じ, 組織運動として *diffusive/subdiffusive* 転移を引き起こすことが明らかになった。

3.2 イントロダクション

3.2.1 研究の背景

細胞が隙間なく存在する組織内で, 細胞の配置が変化する様子は組織全体の発生過程や創傷治癒過程・がん転移などで頻繁に観察されている。これらの生物現象は上皮間葉転移(または間葉上皮転移)という枠組みで語られることが多い [62]. 遺伝子の発現状態によって, 組織の状態が上皮/間葉へと経時的に変化する。上皮組織は細胞配置が固定的で規則正しく配列していることが多いのに対し, 間葉系組織は細胞間配置が流動的であるため, 物理学的にはそれぞれ固体的(ガラス的), 液体的という印象を与える。しかしソフトマターやアクティブマターで言うところの固体, 液体転移という分類とは異なる点も存在する。粉体やコロイド粒子系で観察されるジャミング転移はある *packing rate* で発生するが, 組織の場合は *packing rate* の変化なし(ほぼ1)に状態変化している。Vicsek model で記述できるアクティブマターではさらに自己駆動速度の変化によって配向秩序の転移が引き起こされるが, 組織の場合は遺伝子の発現状態が状態変化を切り替えているようである。

上皮間葉転移に関する研究は2次元系では盛んに行われている。発生過程に関しては, 例えば *Drosophila* の翅の細胞の画像を解析して細胞形状を多角形で近似し, その形状から各辺にかかる力を推定する試みが行われている [63]. 翅上皮の細胞形状は六角形のものが最頻であるが, 異方的な応力場が組織に働いているとより六角形化が促進されることがわかっている [64]. 創傷治癒過程に関しては組織の一部をレーザーで焼ききったあとの周

辺細胞による再構築の様子が詳細に調べられている [65]. がん転移の研究ではがん細胞が一方向に長時間運動する様子が観察されており [66], その異常な運動は正常な細胞とがん細胞の弾性係数の差異により促進されるということが提唱されている [67]. ガラス的な振る舞いをする組織に関して細胞個別の運動と組織運動との関連性も PIV (Particle Image Velocimetry) 解析に似た手法で粒子の運動データを得て行われている. 彼らはそのデータを使って動的構造因子を計測し, 実際に 2 次元細胞組織で caging や dynamic heterogeneity が起きていることを明らかにした [68].

2 次元細胞組織の配置換え転移

最近, 2 次元組織で一様な物性を示す細胞で構成された組織が物性を変化させる転移について詳細に研究された [60, 61]. Manning らは組織に密に存在する細胞の形状がエネルギー汎関数によって決まるという考えに則って細胞の配置換え転移について理論解析を行った. その方法と結果を簡潔に報告する.

まず研究手法の前提として Cellular Vertex Model(CVM) の説明を行う. CVM では細胞の形状を多角形であると近似し, 形状エネルギー汎関数の増減に従って細胞頂点を運動させる. その形状エネルギー汎関数は細胞 i に関して,

$$E_i = \beta_i(A_i - A_{i0})^2 + \xi_i P_i^2 + \gamma_i P_i \quad (3.1)$$

と書き表わされる. 右辺の項は順にそれぞれ細胞の弾性エネルギー, バイオフィラメントによる収縮力 (細胞周長を短くする力), 細胞の表面張力¹ を表している. A_i は細胞 i が持つ面積の値で, P_i はその周長の値を表している. β_i, ξ_i, γ_i は細胞の物性を表し, ふう細胞の遺伝子発現状態を反映して時間的に変化する. ここでは注目する時間スケールが十分小さいとしてそれらを定数として扱っている. 形状エネルギー汎関数を細胞周長に関して 2 次形式に書き直すと, 等方性の仮定のもとでは細胞に最適な形状が物性パラメータの組の値 $(-\gamma_i/2\xi_i)$ によって表現される. この値が正六角形の値 ~ 3.72 以下であるとき正六角形が細胞の最適形状となるということが以前より報告されていた. 以後この値を形状パラメータ値と呼ぶ.

彼女らはこのモデルを使って均一な物性の細胞からなる 2 次元細胞組織の細胞配置換えに必要なエネルギーを評価した. その結果, 細胞の最適形状が正五角形となる形状パラメータ値 ~ 3.72 で必要なエネルギーが 0 となることが明らかになった. そしてこの点より大きな形状パラメータ値を取る系で歪みをかけると系全体のエネルギーの増分なく組織が流動することも示された.

次に自己駆動する細胞からなる組織の運動と形状の関係を明らかにするため, 彼女らは理論モデルを CVM から Self-Propelled Voronoi model(SPVM) へ変更し解析を行った. SPVM では細胞頂点ではなく細胞そのものの運動を考える. そのためにまずブラウン運動する粒子系を考察し, 各粒子には現在の配置に対応するボロノイ図形が細胞自身の形状に

¹細胞皮質の張力と細胞間の接着相互作用の競合で決まるため, γ_i の符号は正負どちらでも取りうる.

なっているという仮定を置いている [図. 3.2.1]. ここで, ボロノイ図とは複数個の点 (母点) に対し, 空間を最も近接²な点ごとに領域分けした図のことをいう. またボロノイ図の性質により, 以後議論する細胞の形状は常に凸多角形であるという制約を課していることも述べておく. 自己駆動のほか, このボロノイ図により決まる形状に先ほどと同じ形状エネルギー汎関数が各細胞に課されているという状況である. SPVMの集団運動の数値シミュレーションを行った結果, CVMと同様に自己駆動速度が小さい極限で形状パラメータ値が正五角形を取る値前後で固体的/流動的という相転移が起こっている. さらにこちらのモデルでは caging や dynamics heterogeneity といったガラスのもつ性質でなおかつ実際の組織でも観察されている現象が再現された.

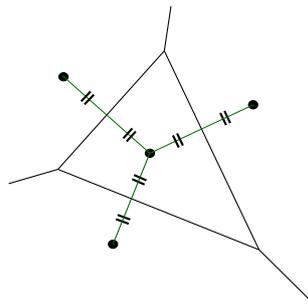


図 3.1: ボロノイ図 (2次元). 4つの点が細胞位置 $\{x_i\}$, ($i = 1, \dots, n$) を表す. 各点の近接点との間に等距離の線分を引くことでボロノイ図が完成する. 3次元の場合は線分が面に変わる.

3.2.2 本章の目的

これまで説明してきたように, 2次元の細胞組織では集団運動と個別の細胞運動との関係性が細胞の形状を通じて理論的に明らかになった. しかし, 細胞組織が3次元であるときの両者の関係は未だ不明である. また, その困難さから3次元組織の集団運動に関しては (とりわけ配置換え転移に関しては) 実験的にもあまり調べられていない. そこで本章では Manning らの手法を3次元細胞組織に用いてこの問題を明らかにしようと試みる.

3.3 3次元細胞組織集団運動のモデリング

Manning らが2次元周期境界空間のもとで間隙なく密集した細胞組織の集団運動をモデル化したのと同様に, 本章では細胞集団の記述に SPVM を採用する [61]. そこでまず細胞を質点系の集団とみなして運動方程式を形式的に立て, その後ボロノイ図で規定される形状エネルギー汎関数を導入する.

²本研究の範疇では距離はユークリッド距離を採用している.

3.3.1 運動方程式

まずは3次元周期境界空間内に細胞 ($n = 216$) が隙間なく充填されている状態を考え、それを細胞組織とみなすことにする。次に他のアクティブマター集団運動のモデリング過程と同様に [必要参考文献], 細胞個体 ($i = 1, 2, \dots, n$ でインデックスする) を空間上に一定速度 v_{i0} で自己駆動している粒子とみなし、その集団運動を定式化する。細胞 i の位置を \mathbf{x}_i , 細胞がもつ向きを \mathbf{p}_i , 速度を \mathbf{v}_i , 角速度ベクトル $\boldsymbol{\omega}_i$ と定義して,

$$\frac{d\mathbf{x}_i}{dt} = \mathbf{v}_i, \quad (3.2)$$

$$\frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = -(\gamma/m)(\mathbf{v}_i - v_{i0}\mathbf{p}_i) + v_{i0}\boldsymbol{\omega}_i \times \mathbf{p}_i - \nabla E_{shapes} + \xi_i(t), \quad (3.3)$$

$$\frac{d\boldsymbol{\omega}_i}{dt} = -(\gamma_r/I)\boldsymbol{\omega}_i + \eta_i(t), \quad (3.4)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \boldsymbol{\omega}_i \times \mathbf{p}_i \quad (3.5)$$

と形式的に書き下す³。式 (3.3) は並進運動の方程式で、その右辺第1項は自身の向きを定常状態だとする減衰を表し、第2項は遠心加速度、第3項は後で定義する形状エネルギー汎関数 E_{shapes} の勾配で決まる力、第4項は細胞に加わる並進的なランダム力を表している。式 (3.4) は回転運動の方程式で、減衰項と細胞に加わるランダムなモーメントを表す項で書き表されている。細胞の置かれた環境下では慣性項が無視できるほど小さいので $\frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = 0$, $\frac{d\boldsymbol{\omega}_i}{dt} = 0$ であると近似する。さらに式 (3.3) 中の遠心加速度・ランダム力も十分小さく無視できるものであると仮定すると、式 (3.2), (3.3) と式 (3.4), (3.5) の連立により、細胞の位置と向きを決定する運動方程式がそれぞれ、

$$\frac{d\mathbf{x}_i}{dt} = v_{i0}\mathbf{p}_i - \mu\nabla E_{shapes}, \quad (3.6)$$

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = \nu\eta_i(t) \times \mathbf{p}_i \quad (3.7)$$

と簡略化される。ここで μ と ν は既出のパラメータを新たに置き換えたものである⁴。細胞に加わるランダムなモーメント $\eta_i(t)$ は白色雑音であると仮定する。つまり、

$$\langle \eta_{ik}(t)\eta_{jk'}(t') \rangle = 2D\delta_{ij}\delta_{kk'}\delta(t-t') \quad (3.8)$$

という関係が成立する。ただし D は細胞における回転の拡散係数を表す。 δ_{ij} の i および j は細胞のインデックスを表し、 $\delta_{kk'}$ の k および k' は $\eta_{i(j)}$ の成分 x, y, z を指す。両者ともデルタはクロネッカーのデルタ関数である。 $\delta(t)$ の t は時間を表しており、デルタはディラックのデルタ関数である。形状エネルギー汎関数を無視すると、細胞は一定速度 v_{i0} で運動するが、ランダムなモーメントを受けて向きを垂直方向に変化させる。

³パラメータは順に、 γ :並進の抵抗係数、 m :細胞の質量、 γ_r :回転の抵抗係数、 I :細胞の慣性モーメントを表している。 γ, γ_r および I は普通細胞の形状に依存するが本章ではその依存性が小さいとみなせると仮定して無視した。

⁴ $\mu = m/\gamma, \nu = I/\gamma_r$

3.3.2 形状エネルギー汎関数

細胞は多数の遺伝子の発現状態を切り替えることで自身を構成するタンパク質の量を動的に調節している。しかし本研究では細胞固体として力学的な特性に影響を及ぼさない程度でしかタンパク質の量の変動しないような短い時間スケールを考慮する。細胞 i の形状エネルギー汎関数 E_i を

$$E_i = K_{V_i}(V_i - V_{i0})^2 + K_{A_i}(A_i - A_{i0})^2 \quad (3.9)$$

の形式で導入する。 V_i と A_i はそれぞれ細胞 i が取る体積と表面積の値を表し、パラメータ K_{V_i} と K_{A_i} はそれぞれ細胞 i の体積及び面積弾性率を意味する。ここから、

$$E_i = K_{V_i}V_{i0}^2(\tilde{V}_i - 1)^2 + K_{A_i}V_{i0}^{4/3}(\tilde{A}_i - \tilde{A}_{i0})^2 \quad (3.10)$$

と書き直し、Manning たちが無次元の周長パラメータを導入したのと同様に無次元の面積パラメータ $\tilde{A}_{i0} \equiv A_{i0}/V_{i0}^{2/3}$ を導入する。これに伴い汎関数内の体積と面積はそれぞれ $\tilde{V}_i \equiv V_i/V_{i0}$, $\tilde{A}_i \equiv A_i/V_{i0}^{2/3}$ と規格化された。形状エネルギーに関するパラメータは系で全て同一の状態にのみ焦点をあてることにする ($\tilde{V}_{i0} = \tilde{V}_0$, $\tilde{A}_{i0} = \tilde{A}_0$, $K_{V_i} = K_V$, $K_{A_i} = K_A$)。さらに系の長さの単位を $V_0^{1/3} \equiv 1$ と取る。式 (3.6) 中の E_{shapes} は自身が形状を変化させるとその近接細胞の形状エネルギーも変化してしまうことを考慮しなければならない。そこで細胞 i とその近接細胞の集合を $[i]_{nb}$ で表し $E_{shapes} \equiv \sum_{j \in [i]_{nb}} E_j$ と定義する。これを式 (3.6) に代入して整理すると、

$$\frac{d\mathbf{x}_i}{dt} = v_{i0}\mathbf{p}_i - \nabla \sum_{j \in [i]_{nb}} \mu' \left((\tilde{V}_i - 1)^2 + (\tilde{A}_i - \tilde{A}_0)^2/r \right) \quad (3.11)$$

となる。ただし $\mu' \equiv \mu K_V$ および $r = K_A/\mu K_V$ と置いた。

3.3.3 細胞形状の制約

SPVM を採用したことにより細胞の形状に制約が生じる。それは2次元系では凸多角形であるというものであったが、3次元系では凸多面体へと変更される。また、オイラーの多面体公式により、各細胞の面の数 $\#f$ 、辺の数 $\#e$ 、頂点の数 $\#v$ には $\#f - \#e + \#v = 2$ という関係が成立している。ポロノイ図形では縮退を無視すると1頂点に3辺が対応している。すべての頂点に対してその辺を数え上げるとすべての辺が2回重複することになるので、 $\#e = \frac{3}{2}\#v$ という関係が成り立っている。これをオイラーの多面体公式に代入すると $\#f - \frac{1}{3}\#e = 2$ となり、面の数が決まると(何面体であるかがわかると) 辺の数と頂点の数は一意に決まってしまう。

3.3.4 立体の面積参照値とケルビン問題

Manning らが2次元組織の形状パラメータとして周長参照値 (= 1細胞の単位面積当たりの周長の値) を導入したのと同様に、3次元組織の形状パラメータとして本研究では面

立体	面積参照値
球	4.836
正 20 面体	5.148
正 12 面体	5.312
ケルビン 14 面体	5.315
正八面体	5.719
立方体	6

表 3.1: 等方的な立体とその参照面積値

積参照値 (= 1 細胞の単位体積あたりの表面積の値) を導入した. この参照値は細胞が球のとき 4.836 という値をとり, 正 20 面体, 正 12 面体, 正 8 面体, 立方体と対称性が下がるにつれて増加する [表. 3.1]. 2 次元の細胞組織では形状エネルギー汎関数の値を最小にする基底配置として六角形格子の存在が知られていた. これに対応して 3 次元の細胞組織の基底状態にはケルビン問題が深く関係してくると考えられる. ケルビン問題とは「等体積のシャボン玉を詰めて空間分割するとき, どんな並べ方をすればシャボン玉の表面積が最小値をとるか」という幾何学的問題で, その解は長らく正 8 面体の角を全ての辺の長さが等しくなるように切り落とした 14 面体 (ケルビン多面体, ケルビン 14 面体, 切頂 8 面体などとも呼ばれる) [図 3.2] であると信じられてきた⁵. 本研究では次小節で述べるように一様な細胞物性系を取り扱うので, 系の基底状態を 1 種類の多面体の配置からなると考えると, すべてケルビン 14 面体からなる配置がそのもっともらしい候補であると推察される.

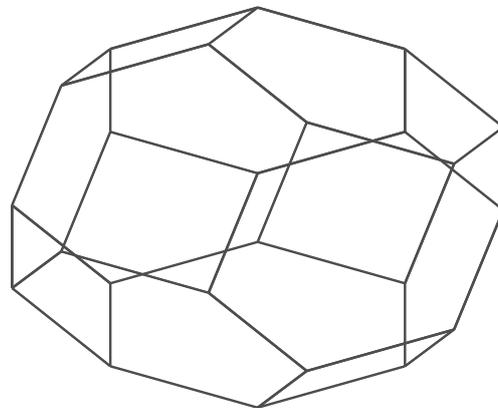


図 3.2: ケルビン 14 面体. 1 辺の長さが全て等しい準正多面体の一つ. 正方形 6 枚, 正六角形 8 枚からなり, 体積を 1 としたとき, それぞれ 0.1984, 0.5155 という面積値を取る.

⁵1994 年に Weair らが特殊な構造をもつ 12 面体と 14 面体の組み合わせがより小さな表面積値を取りうることを見出した [69].

3.3.5 パラメータの設定

まず空間の1辺の長さを $L = 6$ と固定する. これにより系の体積 V_s が $V_s \equiv L^3 = nV_0$ となり形状エネルギーの体積寄与部分が基底状態で値 0 を取ることができるようになる. 本研究では運動方程式内に残存するパラメータのうち, μ', r を $\mu' = r = 1$ と固定し, さらに回転の拡散係数 D も $D = 0.1$ と固定する. v_{i0} も細胞によらず $v_{i0} = v_0$ だと設定する. このように設定した組織環境下で, 次節以降細胞全体として現れる集団運動がどのようなものであるかを調べる. そのためにこれまでに述べてきたランジュバン方程式系の数値シミュレーションを実施し⁶, 細胞の集団動態の様子を面積参照値 \tilde{A}_0 と自己推進速度 v_0 を変化させて ($v_0 = 0.002-0.008$) 観察した.

3.4 3次元細胞組織の集団動態とその分類

前節で設定した条件のもとで数値シミュレーションを実施した. その結果, \tilde{A}_0, v_0 が小さいパラメータ領域ではほとんど配置が変わらない. 一方でそれらが大きいパラメータ領域では個々の細胞がブラウン運動し, 細胞間配置も頻繁に変化している様子が観察された [図 3.3]. 各細胞の運動の様子を可視化するために細胞ごとに軌跡を記述した [図 3.4].

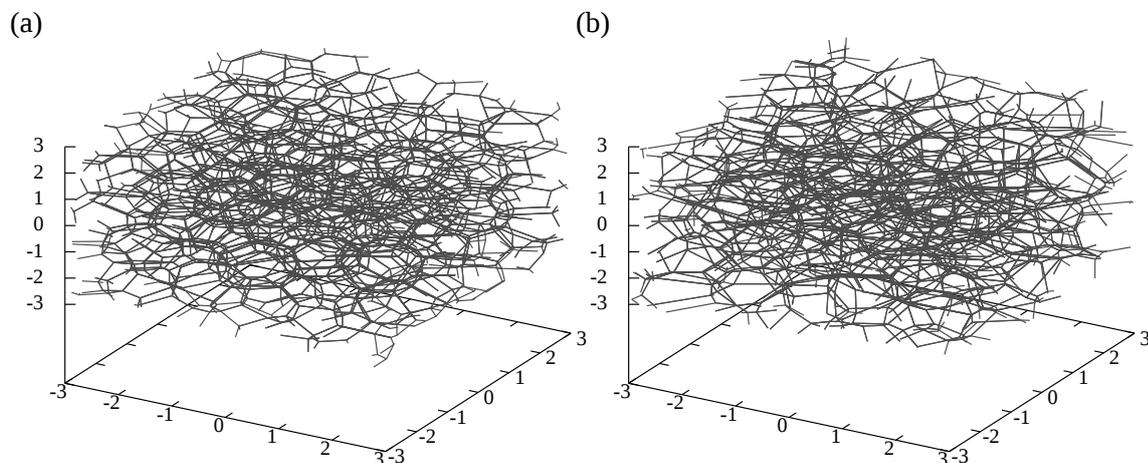


図 3.3: 3次元細胞組織動態のスナップショット. 細胞位置 $\{x_i\}$ に対するポロノイ図で表した ($t = 22000$). (a) $\tilde{A}_0 = 5.1, v_0 = 0.002$. (b) $\tilde{A}_0 = 5.6, v_0 = 0.008$.

⁶実施期間は $t = 0-22000$ で 1MD 時間ごとの計算時間幅を 0.1 としている. 統計値にはパラメータごとに細胞の初期配置 $\{x_i\}$ が異なる 5 サンプルの平均を取っている.

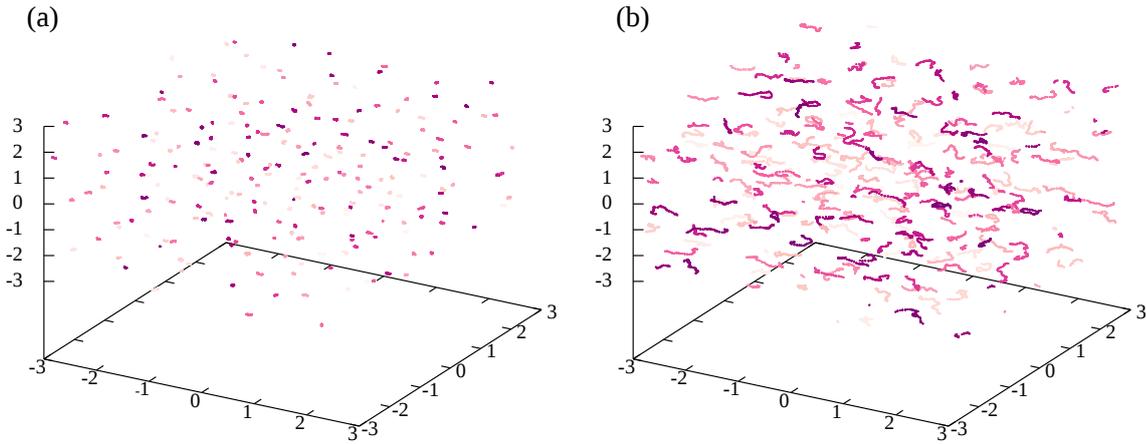


図 3.4: 各細胞の運動の軌跡. 細胞位置 $\{\mathbf{x}_i\}$ を $t = 21850\text{--}22000$ の期間続けて描画したもの. 各細胞ごとに異なる色で描画している. (a) $\tilde{A}_0 = 5.1$, $v_0 = 0.002$. (b) $\tilde{A}_0 = 5.6$, $v_0 = 0.008$.

3.4.1 集団動態の分類

観察された運動の様子を定量化するために、各パラメータごとに細胞の位置に関する平均自乗変位 (MSD) を計算した. $MSD(t-t') (\equiv \sum_{i=1}^n |\mathbf{x}_i(t) - \mathbf{x}_i(t')|^2/n, t' = 2000, t = 2001\text{--}22000)$ をさらにパラメータごとにサンプル平均したものを図 3.5 に記した. 細胞の配置換えが起こるためにはまず細胞の移動が細胞サイズの $1/10$ 程度起こる必要がある. よって $MSD(t) < 0.01$ の範囲では細胞の配置換えがない範囲での細胞の運動の様子を表していると考えられる. このときすべてのパラメータ領域で $MSD(t) \propto t^2$ という関係が現れている. 図 3.5(a) は固定された面積参照値 $\tilde{A}_0 (= 5.2)$ に対しさまざまな自己推進速度 v_0 での MSD を表記したものであるが、 $MSD(t) < 0.01$ の範囲でグラフ切片が v_0 の大きさ順に並んでいることからこの領域では形状エネルギーの影響よりも自己推進の影響の方が支配的であることがわかる. 他方 $MSD(t) > 0.01$ の範囲ではパラメータごとに MSD の振る舞いは異なっている. 図 3.5(a) によると自己推進速度が $v_0 = 0.008$ のときは $MSD(t) \propto t$ のように集団として拡散的な運動をしていると判断できるが、それより小さい v_0 の値のときは $MSD(t) \propto t^\alpha$, ($\alpha < 1$) という subdiffusive な振る舞いをしているように見てとれる. 図 3.5(b) には固定された自己推進速度 ($v_0 = 0.004$) に対してさまざまな \tilde{A}_0 での MSD を表記したものである. さきほどと同様に $MSD(t) < 0.01$ の範囲では $MSD(t) \propto t^2$ という関係が見られる. よってこの時間領域での細胞組織運動はパラメータの値に依らずつねに自己推進項が支配的であると考えられる. 各パラメータごとの細胞組織運動の分類は $MSD(t) > 0.01$ となる時間領域の情報によって実施する.

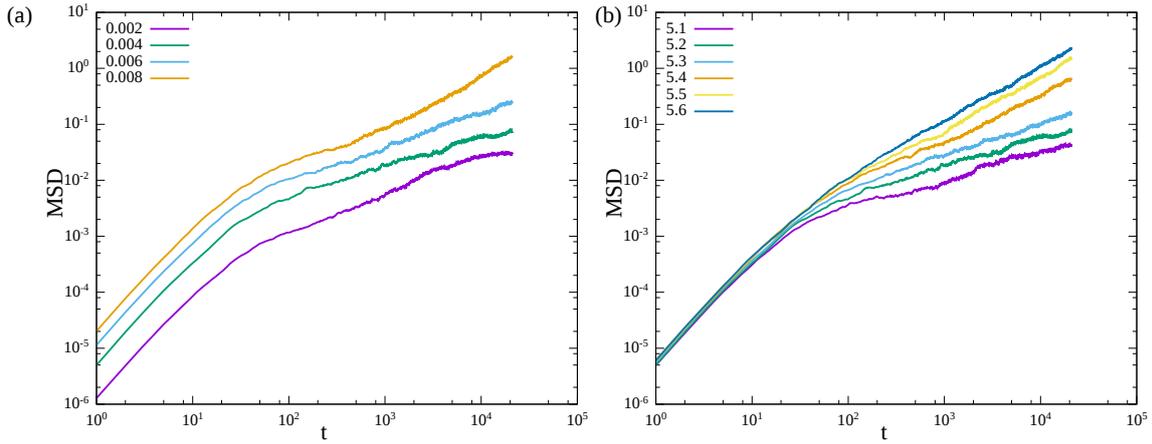


図 3.5: 細胞位置 $\{\mathbf{x}_i\}$ の平均自乗変位 (MSD). $t = 2000$ のときの細胞位置を基準として $t = 2001-22000$ の期間計測した. Log-Log 表示. (a) $\tilde{A}_0 = 5.1$ を固定して v_0 を変化させたもの. (b) $v_0 = 0.004$ を固定して \tilde{A}_0 を変化させたもの.

各細胞の自己拡散の単位を $D_0 \equiv v_0^2/3D_r^2$ で定義する. これは孤立系 ($n = 1$) における拡散定数を意味する. 図. 3.5 で表示されている MSD から求める実際の拡散定数は $D_s \equiv \lim_{t \rightarrow \infty} MSD(t)/6t$ であるが, 実際に無限大時間の計測を行うことはできないので, $D_s \equiv \langle MSD(t) \rangle / 6t$, (ただし $\langle MSD(t) \rangle$ は $MSD(t) > 0.01$ となる時間での平均を表す) を用いた. 集団系における拡散定数の大きさを孤立系での拡散定数の値と比較をする ($D_{eff} \equiv D_s/D_0$). このとき D_{eff} が大きければ細胞組織集団で diffusive な振る舞いをしていとみなす. ここではその閾値を $D_{eff} > 0.05$ と設定した [図 3.6]. 図. 3.7 はそれぞれのパラメータの組に対し上述の基準で分類を行ったもので, 薄灰色の領域は組織運動が diffusive であることを表し, 濃紺色の領域は組織運動が diffusive でない (subdiffusive である) 領域を表している. 自己推進速度が十分に遅いとき, $\tilde{A}_0 \sim 5.4$ 程度で diffusive/subdiffusive の領域分けがなされる. これはケルビン 14 面体が示す値 $\tilde{A}_0 \sim 5.315$ より大きく, 基底配置とは異なる点で相転移が起こっていることを示唆している. また転移点は自己推進速度が大きくなるにつれてこの境界がより \tilde{A}_0 が小さい位置へと移動している.

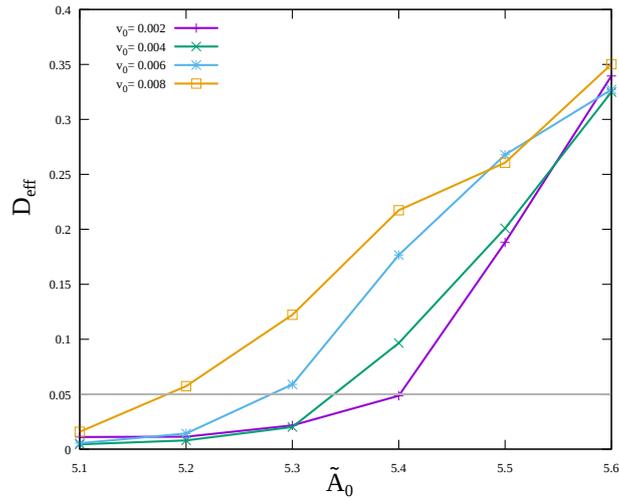


図 3.6: さまざまなパラメータに対する D_{eff} の値. 数値計算精度の下限値がおよそ 0.01 程度となっており, $D_{eff} < 0.05$ のとき $D_{eff} \sim 0$ と見なした. $D_{eff} \sim 0$ のとき集団動態は subdiffusive であると判定する.

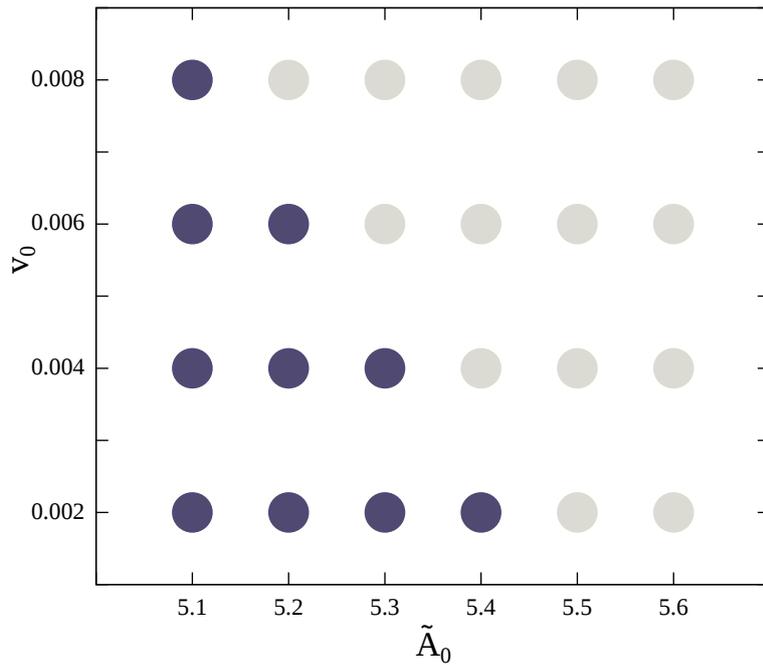


図 3.7: 横軸を \tilde{A}_0 , 縦軸を v_0 としたときの細胞運動の相図. 濃紺色領域は subdiffusive, 薄灰色領域は diffusive.

3.5 subdiffusive な組織運動

前節によって細胞組織の組織運動が diffusive/subdiffusive という観点で分類できることがわかった. 本節ではその一方の subdiffusive な領域で, 組織運動がどのようなものである

かを調査する. このパラメータ領域では細胞の配置換えがほとんど発生しないので, 直観的には固体に類似する性質をもつものであると考えられる. そこでまず subdiffusive 相が何らかの結晶構造をもつかどうかを調べる. 問題設定のところでは x 軸, y 軸, および z 軸に関しては何の制約も課していない. よって 2 次元フーリエ変換をすれば, その空間対称性により系全体が示す構造を理解できる. subdiffusive 相および diffusive 相における細胞の位置に関する 2 次元フーリエ変換の結果を図. 3.8 に表示した. その結果, 両者スペクトル強度のピーク値は原点にのみ存在し, 等方的に減衰している. したがって subdiffusive 相は diffusive 相と同様, 空間結晶構造を持たないことが判明した.

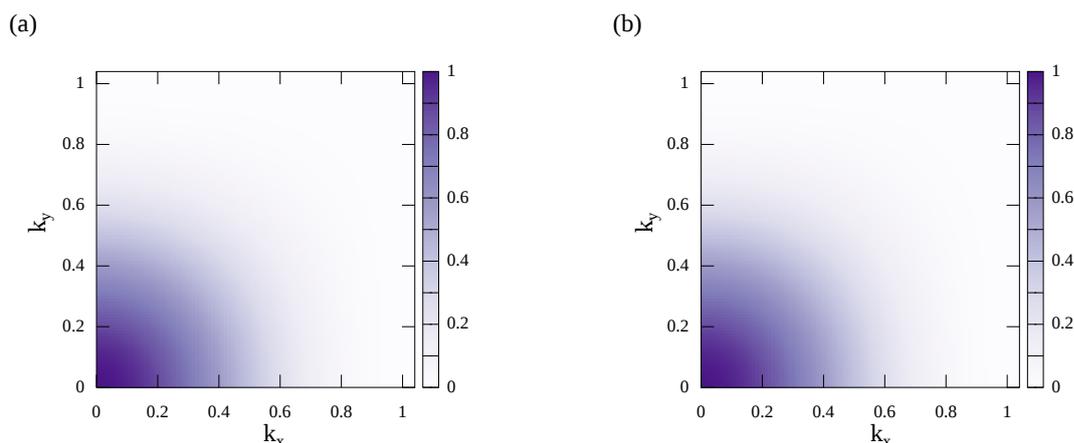


図 3.8: 2 次元フーリエ変換. 数値シミュレーション終了時点 ($t = 22000$) で実施した細胞位置 $\{x_i\}$ の x - y 平面に射影したフーリエ変換. (a) subdiffusive 相 ($\tilde{A}_0 = 5.1, v_0 = 0.002$). (b) diffusive 相 ($\tilde{A}_0 = 5.6, v_0 = 0.008$).

次に配置換えが起こらないという性質について着目し, subdiffusive 相とガラスの類似性について調べる. ガラスには caging や dynamic heterogeneity という特徴がある. caging とは 1 粒子が周辺粒子に囲われて動けない様子を指し, dynamic heterogeneity とは系の中で頻繁に運動する領域とそうでない領域が不均一に現れる状態を指す. 実際の細胞運動でも, 少なくとも 2 次元では同様の特徴が報告されている [68]. 実際に subdiffusive 相で caging が起こっているのかを定量化するために, self-intermediate scattering function を導入する. self-intermediate scattering function は intermediate scattering function のうちの自己寄与部分を指し, 構造の変化を定量化するのに用いられている. その定義は $F_s(k, t) \equiv \langle e^{i\mathbf{k} \cdot \Delta \mathbf{r}(t)} \rangle$ で, $\Delta \mathbf{r}(t)$ は基準時間からの粒子位置の差を表し ($\Delta \mathbf{r}(t) \equiv \mathbf{x}_i(t) - \mathbf{x}_i(t_0)$, (t_0 は基準時間)), 括弧は \mathbf{k} の全方向に対する平均を意味する. まず平均近接間細胞距離 r_0 を求め, $|\mathbf{k}| = \pi/r_0$ と大きさを固定することで時間のみに依存する関数で表した [図. 3.9]. caging が起こっているときは構造の変化はなく $F_s(k, t)$ は長時間にわたり一定の値を保つ. 図. 3.9 では転移点より大きい面積参照値では $t = 10^2$ 程度より $F_s(k, t)$ の値が減少しはじめており, 構造が変化していると考えられる. 他方で小さい面積参照値のとき, 長時間にわたり $F_s(k, t)$ の大きさがほぼ変わらない, つまり構造変化がない様子が定量的に明らかになった.

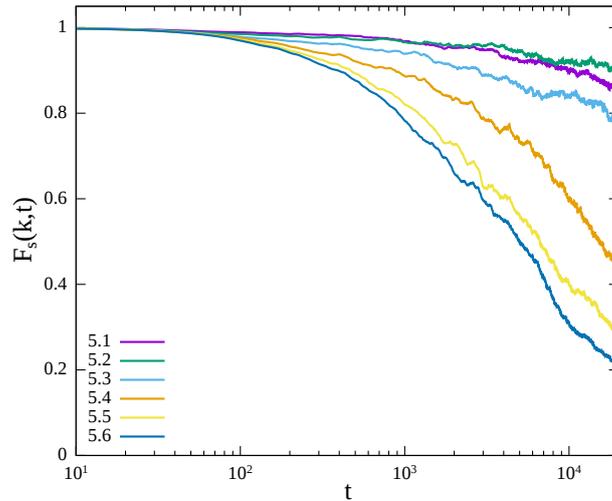


図 3.9: self-intermediate scattering function ($F_s(k, t)$, $k = \pi/r_0$). $t = 2000$ のときの細胞位置を基準として $t = 2001$ – 22000 の期間計測した ($t_0 = 2000$). 自己推進速度を $v_0 = 0.004$ と固定してさまざまな面積参照値 \tilde{A}_0 に対して表示.

ちょうど $F_s(k, t) \sim 1/2$ 程度になるときの $t = 21000$ – 22000 間の細胞の移動の程度を観察すると, dynamic heterogeneity が生じている様子がうかがえる [図. 3.10]. caging および dynamic heterogeneity という 2 つの性質から, 今回 diffusive/subdiffusive と分類した相の転移はガラス転移と類似した転移であることが示唆される.

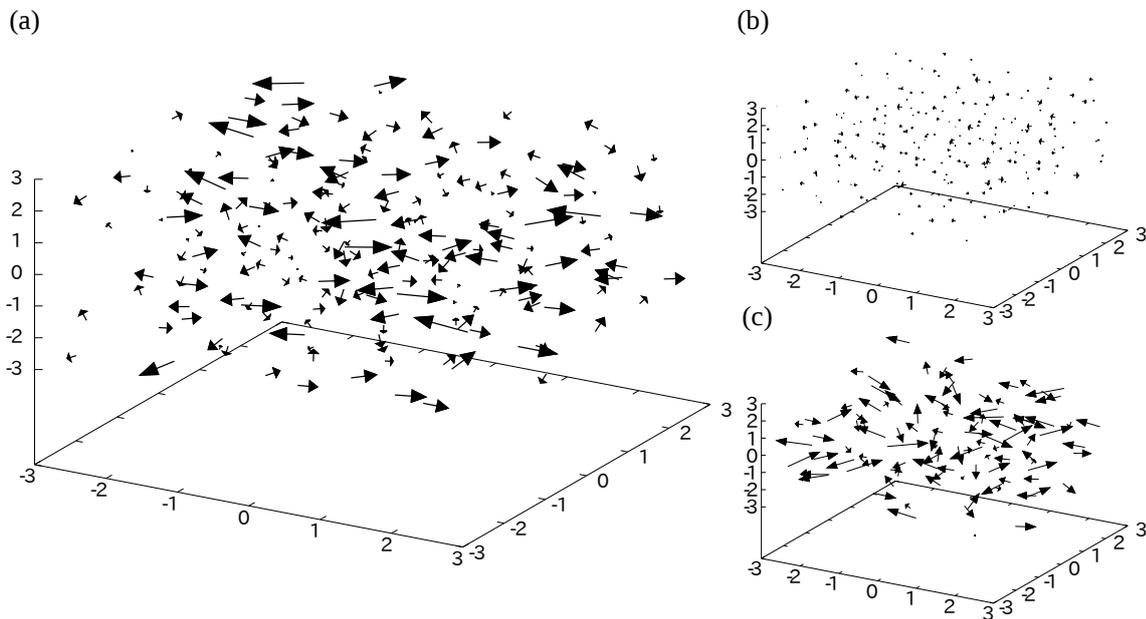


図 3.10: 組織の dynamic heterogeneity. $t = 21000$ – 22000 間の細胞移動を細胞配置からの矢印で表した (a) 転移点近傍の diffusive 相側の細胞流動の様子 ($\tilde{A}_0 = 5.4$, $v_0 = 0.004$). (b) 相境界から離れた subdiffusive 相 ($\tilde{A}_0 = 5.1$, $v_0 = 0.002$). (c) 相境界から離れた diffusive 相 ($\tilde{A}_0 = 5.6$, $v_0 = 0.008$).

3.6 組織運動と細胞形状の対応

ここまで細胞組織の集団運動とその特徴について議論してきたが、生じた diffusive/subdiffusive 転移の鍵となるパラメータは面積参照値という細胞の形状を決めるものであった。特に自己推進速度 v_0 が小さいときの転移点が $\tilde{A}_{0*} \sim 5.4$ とケルビン 14 面体の値より少し大きな値をとることは大変興味深い。そこで各パラメータ領域で、集団運動中の細胞の形状がどのように異なるかを調査した。図 3.11 は細胞が組織の中でいくつの面をもつか (n 面体であるか) の頻度分布を表す。自己推進速度を固定して \tilde{A}_0 を徐々に大きな値に変更してゆくと、 \tilde{A}_0 が小さいときは面の数が 14 のところにピーク値を持ち、分散も小さい状態であることが確認できる。これは小節 3.3.4 で議論したエネルギー基底状態で全ての細胞がケルビン 14 面体の形状をとるだろうという推論を支持する。しかし $\tilde{A}_0 = 5.315$ を超えて diffusive/subdiffusive 相の転移点 $\tilde{A}_{0*} \sim 5.4$ のときもまだ 14 面体が系で多くを占めている理由は判然としない。それからまた \tilde{A}_0 が大きなパラメータ領域での面の数をみてゆくと、 $\tilde{A}_0 = 5.4\text{--}5.5$ になると面の数が 15 のところにピーク位置が変化し、さらに分散も大きくなりより多様な形状をしていることが明らかになった。ピーク位置がより大きい面の数に位置し分散も大きくなる傾向は \tilde{A}_0 が増加するにつれ強まっている。

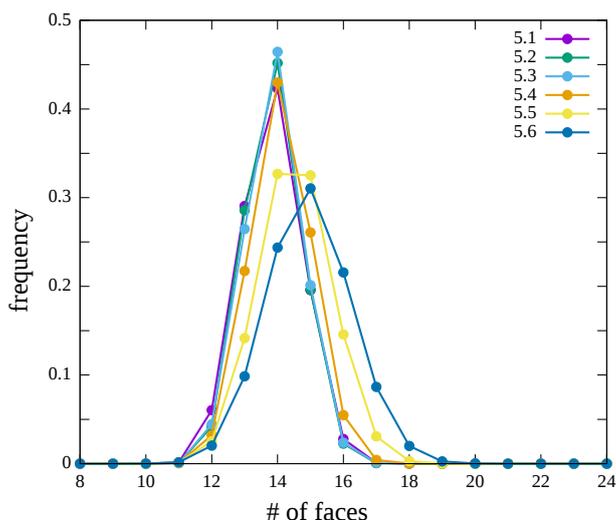


図 3.11: 多面体の頻度分布. 自己推進速度を $v_0 = 0.004$ と固定してさまざまな面積参照値 \tilde{A}_0 に対して表示. $t = 21000\text{--}22000$ 間で時間平均をとっている。

面積参照値が $\tilde{A}_0 < 5.5$ 以下の領域で本当に細胞がケルビン 14 面体と同一の、あるいは類似した形状を保持しているのかもまだ疑問のままである。また、面の数がわかっててもその多面体の等方の程度もまだ判然としていない。そこで今度は系に存在する面を対象に、その面が何面体に属しているか、そして面積の値がどれほどかについての同時頻度分布を計測した [図 3.12]。例えばケルビン 14 面体は面積 0.1984 の正方形 6 枚、面積 0.5155 の正六角形 8 枚の 2 種類からなる [図 3.2]。ケルビン 14 面体に近い形状をしているのであれば、14 面体に属する面はこれら 2 つの値近傍の面積値を取るはずである。

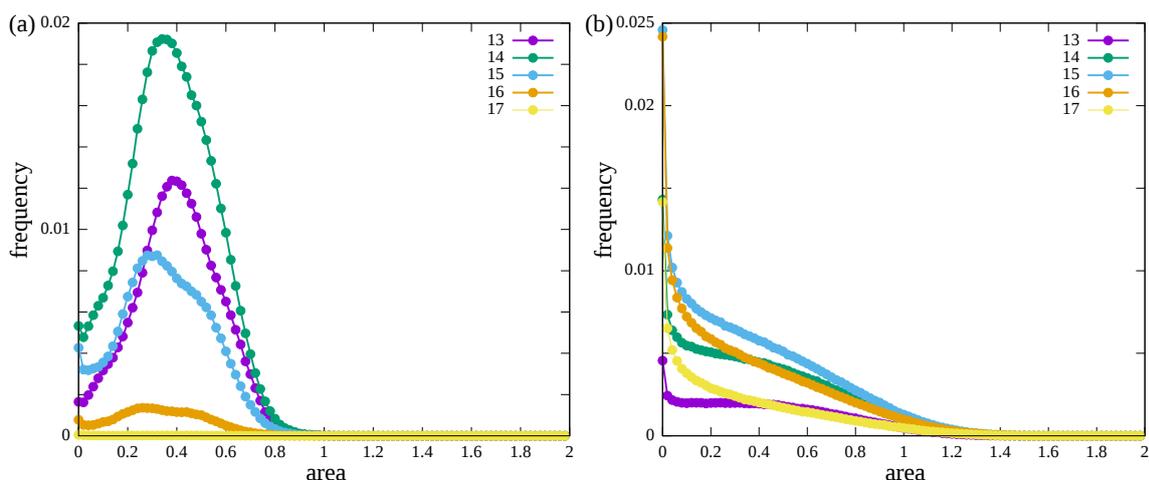


図 3.12: 系に存在する全ての面に対する所属する n 面体/面積値の同時頻度分布. (a) subdiffusive 相 ($\tilde{A}_0 = 5.1, v_0 = 0.004$). (b) diffusive 相 ($\tilde{A}_0 = 5.6, v_0 = 0.008$).

ところが実際は subdiffusive 相にあたる系の面が 14 面体に属するときは 0.4 付近にただ一つの最頻面積値をとるだけであり, 統計的には個々の細胞がケルビン 14 面体と類似した形状をしているわけではないことが判明した. 13–16 面体に渡って面積値は一山の分布を示しており, 面の数が増えるにしたがってそのピーク値は下がっている. これは形状エネルギー汎関数がケルビン 14 面体といった決まった形状を取ることよりも, 表面積を小さくするために全ての面の面積をなるべく等しくしようとする等方性を細胞に課していると解釈するほうが適しているのではないかと示唆している.

diffusive 相では全ての多面体で面積値が 0 付近になるところにピーク値を持つ. 配置換えが生じるということは細胞同士が接触している面が消失することを意味している. 0 付近のピークはこのパラメータ領域では配置換えが頻繁に生じていることを表している.

3.7 まとめと今後の展望

3.7.1 本章のまとめ

ここまで, 3次元細胞組織の集団運動をその細胞形状と関連付けて理解しようと試みてきた. その手法として, 自己駆動粒子の定式化の枠組みに形状エネルギー汎関数を導入し, 多細胞系のランジュバン方程式の数値シミュレーションを実施した. その結果, 面積参照値の大小によって系全体の集団運動が diffusive/subdiffusive に分類されること, その転移がガラス転移に類似していることがわかった. 自己推進速度が小さい領域で, 転移点は形状エネルギー汎関数のみに依存して決定すると考えられるが, このとき予想に反してケルビン 14 面体のとる値より大きい転移点 $\tilde{A}_{0*} \sim 5.4$ が得られた. 両者の間にあたるパラメータ領域での最頻多面体は 14 面体であるが, 具体的な形状はケルビン 14 面体と対応してい

るわけではなくむしろより等方的であるために同じ面積値を全ての面に課するような形状をしていることが判明した.

3.7.2 今後の展望

本章の解析では具体的な転移点の値 \tilde{A}_{0*} を精度よく求めることができなかった. これを求めるためにはまず, 運動方程式を調べる前に形状エネルギー汎関数についてより詳細に調べる必要がある. 次章では形状エネルギー汎関数に焦点を当て, より詳しく転移点及びその近傍での系の振る舞いについて研究する.

また, 今回は単に自己駆動のみを行う細胞組織系を考慮したが, 組織の中には近傍細胞間で情報のやりとりをして自分の進む方向を変化させる系も観察されている. ほかに発生過程で観察される細胞の集団的移動での leader/follower 関係も細胞形状との関係はまだ詳しく調べられていない [70]. このような新しい項目を加えることで, より多様な組織運動の様相を明らかにすることが可能になるだろう.

第4章 3次元細胞組織の配置換え転移

4.1 概要

前章では3次元細胞組織の集団運動が細胞の最適形状の差異により diffusive/subdiffusive な運動へと変化する様子が示されたが、形状エネルギー汎関数の効果が顕著に現れると考えられる自己推進速度が0の極限での転移点近傍の様子はまだ明らかになっていない。そこで本章では形状エネルギー汎関数にのみ着目し、局所エネルギー最小状態にある組織の細胞配置換えに必要なエネルギー評価を行い、転移点近傍での系の振る舞いを明らかにする。

4.2 配置換えエネルギーの測定

Manningらは2次元細胞組織における細胞の配置換えエネルギーの評価にCVMを用いた[60]。その手順は、

手順1 勾配法を用いて組織全体のエネルギーを局所最小状態にする。

手順2 互いに接している細胞の辺を選択し、その長さを準静的であると見なせる程度の長さだけ短くする。

手順3 その辺に属さない全ての頂点を勾配法により動かす。

手順4 選択した辺の長さが0になるまで(選択した2細胞が近接しなくなるまで)2-3の操作を繰り返す。

手順5 この間に生じた全エネルギー増加分をサンプルする。

手順6 別の辺を選択し、2-5を繰り返す。

というものであった[図4.1(a)]。3次元細胞組織では計算時間が問題となってくる。そこで本章ではCVMの代わりにSPVMを用いて細胞の配置換えエネルギー評価を行う¹。これに伴い、配置がエネルギーの評価方法も変更する。CVMでは頂点を制御できたため、その頂点を移動させることで近接細胞間の辺の長さを操作できた。しかしSPVMでは細胞の位置を表すポロノイ点しか制御できないため、辺の長さのように決まった尺度を操作でき

¹系に存在する細胞頂点に比べて細胞数のほうが圧倒的に少ない。

ない。この代替策として、本章では近接する細胞同士を違いが遠ざかる方向に準静的であると見なせる程度小さな距離を移動させるという方法を採用した [図 4.1(b)]。

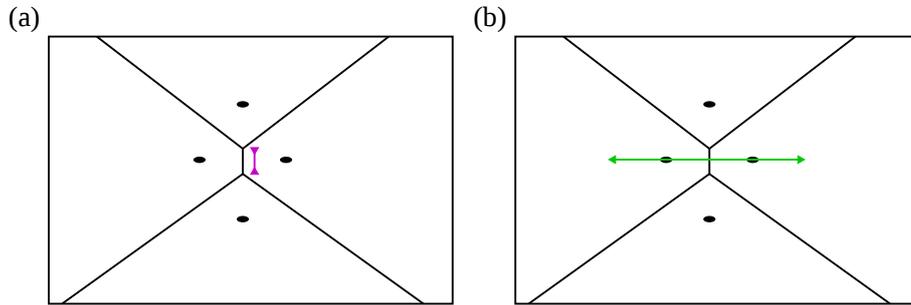


図 4.1: 細胞の配置換えエネルギーの測定方法. 始め左右の細胞が接しているが, 配置換えが生じて上下の細胞が接するようになる. (a) CVM. 配置換えで消失する辺を選び徐々に長さを短くする. (b) SPVM. ポロノイ点を遠ざけることで配置換えを起こさせる.

この方法では近接している辺自体は操作できないが, 十分遠ざければいつかは 2 細胞は接しなくなることが期待できる. また, 2 次元系では近接細胞は共通の辺を介して接しているが, 3 次元系では辺が面にとって代わる. よって選択する図形は互いに接している細胞の面に変更され, ”辺の長さを 0 にする” という手順も ”面の面積を 0 にする” へと変わる.

4.2.1 手順 1 の具体的な方法

3 次元細胞組織の全エネルギーは各細胞の形状エネルギー汎関数の話で表されるものだとする.

$$E = \sum_i \left((\tilde{V}_i - 1)^2 + (\tilde{A}_i - \tilde{A}_0)^2 / r \right) \quad (4.1)$$

細胞をランダムな初期配置から勾配法によって全エネルギーが局所極小状態になるように動かす. 前のステップからのエネルギー減少率が 10^{-7} より小さくなるか, もしくは勾配法の実施回数が $2 \cdot 10^4$ 回になるところで組織がエネルギー局所極小状態にあるとみなす.

4.2.2 手順 2 – 4 の具体的な方法

ある面を系の中から選択する. そして近接する細胞 (ポロノイ点) 間距離を計算する. この距離を ℓ としておく. それから,

- 細胞間距離を 0.1ℓ ずつ増加させる.
- 細胞間距離の変更による全エネルギーの変化が正であれば, 2 細胞以外の点を勾配法によって移動させ系の全エネルギーを減少させる. 勾配法の実施回数はエネルギー変化が正である限り上限を 1 回の細胞間距離の増加あたり 1,000 回とした.

という操作を, 2 細胞が接さなくなるまで繰り返す.

その他の状況設定は前章のものと同じである。前章では形状エネルギー汎関数内のパラメータを定数とみなしていたが、本章では面積参照値 \tilde{A}_0 だけでなく体積寄与項と表面積寄与項の比率を表す r の値を変えて形状エネルギーによる転移の性質を調査する。

4.3 配置換えエネルギーの分布

まずは面積参照値とエネルギー比率 r を様々な範囲で変化させたときの、隣接面ごとの配置換えエネルギー ΔE の分布を計測した。その結果、面積参照値が $\tilde{A}_0 < 5.4$ という範囲で、系の平均配置換えエネルギー $\overline{\Delta E}$ で規格化した配置換えエネルギーの分布が同様の形状をしているという結果が得られた [図. 4.2]。得られた分布を k -ガンマ分布 $p(x) = k^k x^{k-1} \exp -kx / (k-1)!$ で最小自乗法によるフィッティングを実施したところ、 $k = 1.38 (\pm 0.01)$ という結果になった。 k -ガンマ分布に従う現象は無秩序系で多数観察されている [71, 72]。制約 (たとえば固定パラメータ) のもとでエントロピーを最大化する結果、この分布に従うようになる。配置換えエネルギーは少数の細胞接触面において平均値よりも大きい値を取ることが示されている。

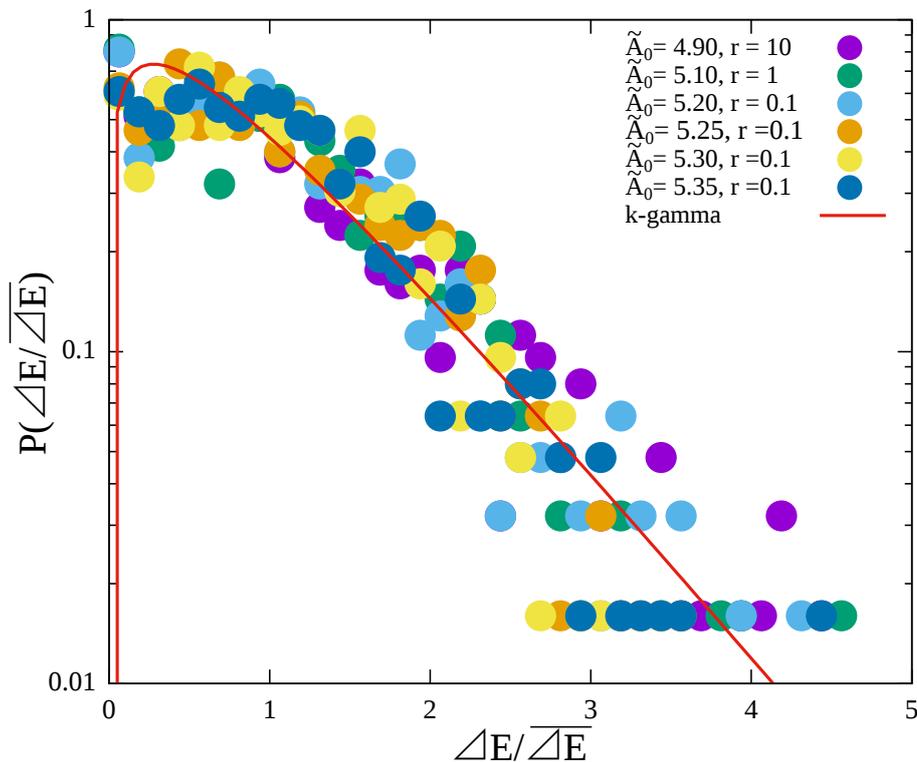


図 4.2: 配置換えエネルギーの頻度分布。広範なパラメータ領域での k -ガンマ分布によるフィッティングの結果は $k = 1.38 (\pm 0.01)$ となった (最小自乗法)。

次に系の平均配置換えエネルギー $\overline{\Delta E}$ が各パラメータごとにどう変化するかを計測し

た [図 4.3(a)]. \tilde{A}_0 の小さいところでは有限の値を取っている. \tilde{A}_0 が大きくなるにつれ徐々に $\overline{\Delta E}$ は減少してゆき, $\tilde{A}_{0*} \sim 5.4$ 程度でほぼ 0 とみなせる値を取るようになる. エネルギー比率 r は小さいほどより形状エネルギー汎関数のうち表面積寄与が支配的になっており, 配置換えエネルギーが非ゼロからゼロとなる転移の様子が顕著に観察される. 一方で r が大きくなるほど表面積寄与項の効果は小さくなり, $\tilde{A}_0 < 5.4$ であっても配置換えエネルギーは十分小さい. したがって配置換えにエネルギーを要するか否かの転移は $r \rightarrow \infty$ の極限で消失し, 面積参照値によらず細胞の配置換えにエネルギーを必要としなくなると考えられる.

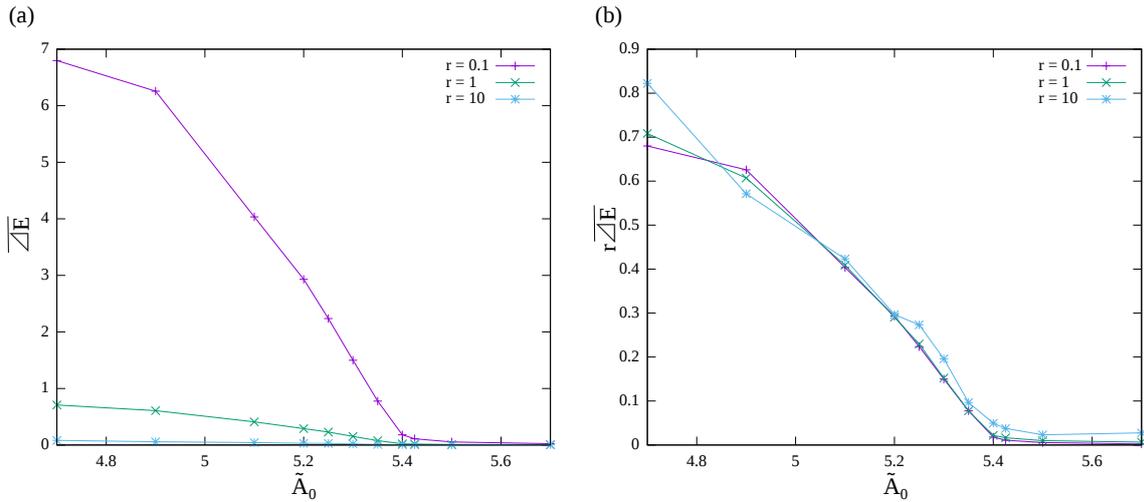


図 4.3: 配置換えエネルギー $\overline{\Delta E}$ のパラメータ依存性. (a) 配置換えエネルギー $\overline{\Delta E}$. (b) r でリスケールした配置換えエネルギー $r\overline{\Delta E}$.

配置換えエネルギーを比率 r を掛けてリスケールすると, r の値によらず同じ曲線上に乗っているように見える [図 4.3(a)]. したがって配置換えエネルギーはそのほとんどがエネルギー汎関数の面積寄与項から発生していると考えられる. このことから, パラメータ $(r\overline{\Delta E}, r, \tilde{A}_0 - \tilde{A}_{0*})$ の組をイジング模型における $(m, h, T - T_c)$ の組と対応させれば, 後者と同様の関係が成り立つのではないかと考えられる. 実際 2 次元組織では上手く同一曲線上に乗り, 形状パラメータの転移点 $p_{0*} \sim 3.81$ が求められている [60]. そこで, これらのパラメータの組が

$$r\overline{\Delta E} = |\tilde{A}_0 - \tilde{A}_{0*}|^\beta f_\pm \left(\frac{r}{|\tilde{A}_0 - \tilde{A}_{0*}|^\Delta} \right) \quad (4.2)$$

という形式の曲線でフィッティングする. ここで $z \equiv r/|\tilde{A}_0 - \tilde{A}_{0*}|^\Delta$ はクロスオーバー・スケーリング変数で Δ はスケーリング臨界指数, f_-, f_+ はそれぞれ転移点以下 (上) でのスケーリング関数を表している. \tilde{A}_{0*} の値を 4.950 から 5.500 まで 0.005 ずつ変化させ, (β, Δ) に自然数の組を当てはめたところ, $(\tilde{A}_{0*}, \beta, \Delta) \sim (5.410, 1, 4)$ としたとき比率 r の異なる 3 つの曲線データが最もうまく同一曲線上に乗った [図. 4.4].

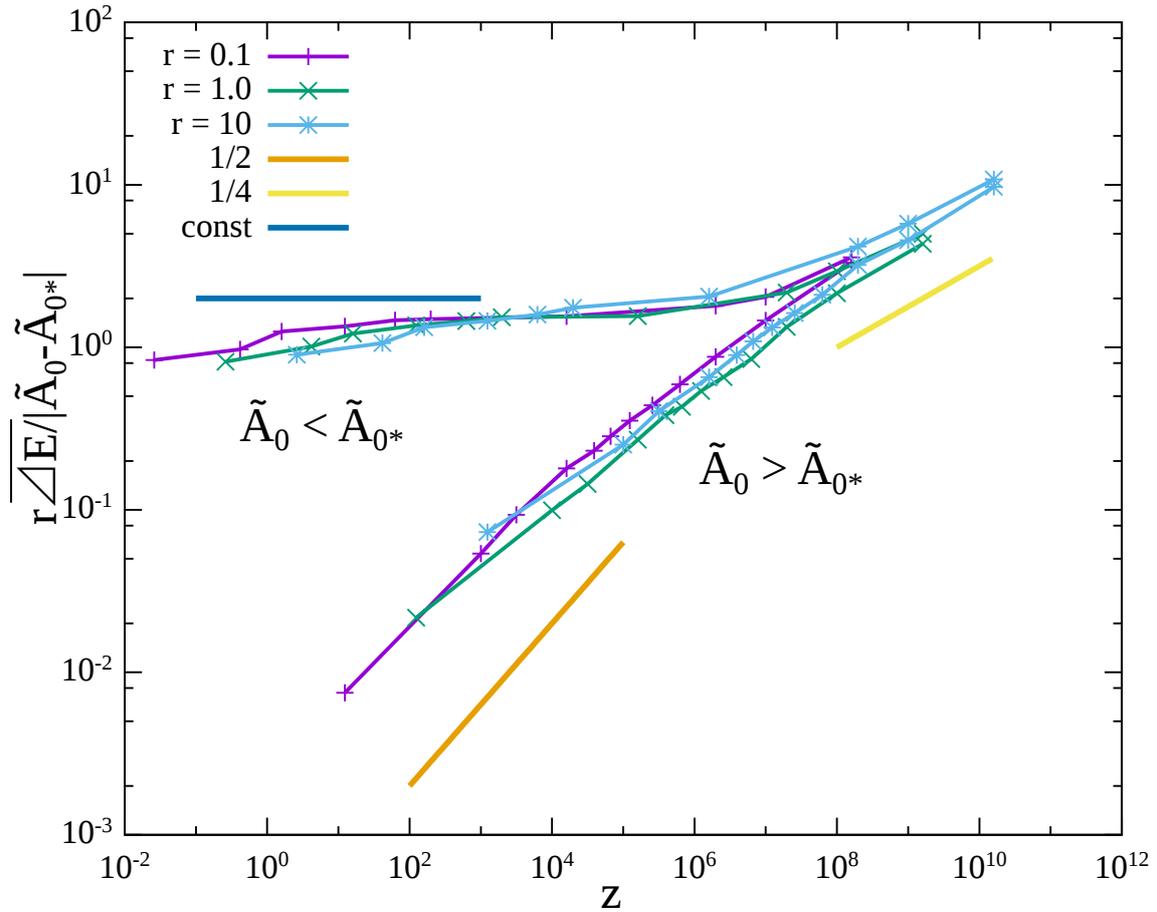


図 4.4: リスケールした配置換えエネルギーの従うスケーリング. Log-Log 表示. 横軸はクロスオーバー・スケーリング変数 $z \equiv r/|\tilde{A}_0 - \tilde{A}_{0*}|^4$, 縦軸は $r\sqrt{\Delta E}/|\tilde{A}_0 - \tilde{A}_{0*}|$ として比率 r の値別にプロットした. 図中では $((\tilde{A}_{0*}, \beta, \Delta) = (5.410, 1, 4))$ としている. 数字と const という名前の凡例はそれぞれ数字がそのべき, const が定数を表す線分を指している.

具体的な臨界面積参照値 \tilde{A}_{0*} の値を求めるためには有限サイズスケーリングを実施してより系のサイズが大きい状況で求めなければならないが, 計算機の能力の制約で $n = 216$ 以上の n に設定することができない. そこで図. 4.4 において目測で最もうまく曲線データが同一曲線上に乗った \tilde{A}_{0*} の値とその近傍の値を使って $\{\tilde{A}_{0*}\} = \{5.405, 5.410, 5.415\}$ を使って (β, Δ) の値を推定することにする. β は $\{\tilde{A}\} \times \{r\} = \{4.000, 4.100, \dots, 5.400\} \times \{0.1, 1.0, 10.0\}$ のパラメータの組み合わせを使って $r\sqrt{\Delta E} \sim |\tilde{A}_0 - \tilde{A}_{0*}|^\beta$ の指数を最小自乗法によってフィッティングすることにより推定する. Δ は $\{\tilde{A}\} \times \{r\} = \{5.405, 5.410, 5.415\} \times \{0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0\}$ のパラメータの組み合わせを使って $\sqrt{\Delta E} \sim r^{\beta/\Delta-1}$ の指数 $\beta/\Delta-1$ を最小自乗法によってフィッティングすることにより推定する. ただし各パラメータの組に対し 3 つの異なる初期条件を用意し, $\sqrt{\Delta E}$ の平均値を用いた.

得られた結果を表 4.1 に記す. どの臨界参照値を用いても推定された臨界指数はそれぞれ $(\beta, \Delta) \sim (1, 4)$ に近い値を取っていることがわかる. よって図. 4.4 でスケールした組み合わせ $(\tilde{A}_{0*}, \beta, \Delta) \sim (5.410, 1, 4)$ は概ね正しいと考えられる.

仮定した \tilde{A}_{0*} の値	推定した β の値	推定した $\beta/\Delta - 1$
5.405	1.108(± 0.217)	-0.751(± 0.049)
5.410	1.109(± 0.219)	-0.769(± 0.053)
5.415	1.105(± 0.221)	-0.795(± 0.053)

表 4.1: 臨界面積参照値の値を仮定したときの臨界指数の推定値. 括弧内は標準誤差の値を表す.

転移点近傍 $z \rightarrow 0$ で $r\overline{\Delta E} \propto r^{\beta/\Delta}$ となるから, $r \rightarrow 0$ の極限で転移点での配置換えエネルギーは 0 となる. 本研究の結果と同様のスケーリング関係はジャミング転移でも観察される [73, 74]. また (Δ, β) が 2 次元細胞組織とほぼ同一の指数であった. よって細胞組織の上部臨界次元は 2 であると予想される. ジャミング転移の上部臨界次元も 2 であると信じられている [74]. この点においても細胞組織の配置換え転移とガラス物質の示すジャミング転移との類似性が指摘できる.

4.4 まとめと今後の展望

4.4.1 まとめ

前章では面積参照値 \tilde{A}_0 の大小によって diffusive/subdiffusive 転移が起こることが判明したが, 転移点近傍の振る舞いについては十分に調べられなかった. 本章では 2 次元細胞において Manning らが用いた方法を SPVM に応用して 3 次元細胞組織の配置換えエネルギーの分布を CVM より計算時間を節約して求めた. その結果, 組織の配置換え転移は $\tilde{A}_{0*} \sim 5.41$ で起こること, 転移点近傍のスケーリング関係が 2 次元細胞組織と同様に成り立ち, さらにスケーリング指数がほぼ同一の値を示すことがわかった. 転移点近傍の振る舞いや上部臨界次元などはジャミング転移と共通する点が見出され, 前章と同様にガラスとの類似性を指摘することができた.

4.4.2 今後の展望

細胞数を固定したままの議論に終始したため, 転移点に有限サイズ効果が影響している可能性は捨てきれない. より効率的な転移点の求め方を見出し, より正確な転移点の位置を今後調べる必要がある.

Manning らの結果と合わせて, 2 次元, 3 次元の細胞配置換え転移についてその性質が明らかになってきたが, 実際の細胞組織は気管など細胞数個の厚みからなるチューブ状であるものが多数存在する. これらはどちらかといえば擬 2 次元の範疇にある. 本章では細胞組織の上部臨界次元が 2 ではないかと仮説を立てたが, これが正しければ擬 2 次元の細胞

組織の集団運動も本研究と同様に同じ臨海指数値をもつ diffusive/subdiffusive 転移を引き起こすと考えられる.

4.4.3 類似の研究結果報告

本論文出直前に本章と同様のモデルを用いて 3 次元細胞組織の剛性を調査した論文が preprint として公表された [75]. 今回の結果は彼らと独立に見出されたものである. 例えば配置換え転移点の詳細な値は彼らの方が我々が求めた転移点の値よりも一桁正確に求めており, ケルビン 14 面体より大きな面積参照値で転移が起きることは本研究の結果と同様である. しかし, 彼らが組織に対して歪みをかけ, その応答としての応力の値を持って組織の剛性転移を議論しているのに対し, 我々は個別に近接細胞を分離して配置換え転移を議論している. そのため系内の個別のエネルギー分布を求めている分我々の方がよりミクロな視点に立って細胞組織の力学的性質を調査していることになる. さらに本研究では転移点近傍のスケーリング関係についてまで議論しており, 細胞組織がジャミング転移と同様の性質をもつことまで触れているが, 彼らはそこまで立ち入っていない.

第5章 おわりに

本論文ではこれまで考慮されてこなかった複雑な形状の効果を、バイオフィラメントおよび細胞組織という異なる階層の生体アクティブマターに対して調査した。まずはそれぞれについてまとめと課題、今後の展望について述べる。

5.1 アクティブフィラメント複合体

バイオフィラメントに対しては2本のフィラメントをアンカー分子が結合しているという状況設定を行った。比較的簡単な相互作用、流体力学相互作用の無視といった近似のもと形状の効果にのみ焦点を当てて moving smectic 相という、新しい集団動態の可能性とその発生メカニズムについて、他の出現パターンと同様に議論した。紡錘体形成や繊毛上皮細胞のアピカル面直下に存在する微小管のネットワークと比べれば未だ非常に単純化された形状を導入したにすぎないが、それでも細胞内での分子の動態の解明に近づけることができたと考えている。

今後の方向性としては、分子モーターの効果をより詳細に扱うという案が挙げられる。というのは、バイオフィラメントは相互作用が polar, apolar という対称性の視点では同じであっても、キネシンとダイニンのように分子モーターのタイプが異なれば集団現象として異なるパターンを示すことがある¹。また分子モーターの密度によって相互作用を変更する場合もある [77]。これらを考慮することでまた新しい集団動態が見出されるかもしれない。ほかに、より複雑な形状に拡張された複合体の集団動態を調査するという方向性もある。あまり特殊な形状へと拡張すればそれだけ応用の可能性が減ってしまうというトレードオフがこれまで存在したが、実験技術の発展によって作成できるものが飛躍的に増加しており、検証可能性や応用を憂慮する心配はなくなっている。

5.2 3次元細胞組織の集団動態

細胞組織の流動性変化が多数の生物現象で観察され、2次元細胞組織に関しては配置換え転移の詳細な性質が調べられてきた。同様の現象が3次元系でも観察されるかは非自明であったが、本論文で我々は2次元組織と同様に3次元系でも配置換え転移が生じること

¹例えばタイプが異なれば配向の向きは同じでもモーターの滑る方向が異なることがある [76]。

を明らかにすることができた。具体的には、秩序変数こそ密度と形状パラメータの違いはあるものの、ガラス物質のジャミング転移との共通点 (caging・dynamic heterogeneity・スケーリング関係・上部臨界次元) を多数見出すことができた。理想気体の研究成果が実世界での気体の振る舞いを理解するのに大いに役だったのと同様に、細胞の力学特性が全て同一という、理想的な細胞組織の振る舞いを明らかにしたことは実際の細胞組織で行われている生体仮定を理解するうえでも重要な意味をもつ。擬2次元という、実際の細胞組織が置かれている特殊な環境についても Manning らの研究と本研究での結果を鑑みて同様の diffusive/subdiffusive 転移が起こることが期待される。細胞の表面積という実際に計測可能なパラメータによって集団現象を議論できたことにも価値があると考えている。今後面積参照値が集団動態から推定されることで、画像データから細胞の表面積値を得て、その表面積値から細胞内の物性を知ることができるようになるかもしれない。

今後の発展的研究の方向性としては、例えば細胞に備わる異方性の効果や細胞種の混雑系においてこういった振る舞いが予言できるかを調べることが挙げられる。ほかにも本研究では組織を構成する細胞の状態は一定としたが、実際の細胞では分化も起こるし細胞数も変化する。そのような項目群が組織全体にどのような影響を与えうるかというのは興味深い問題である。最近、組織のこうした性質をマクロに取り入れた連続体方程式系がいくつか提案されているが、細胞形状は楕円体で近似されている [78, 79]。細胞の形状という情報をもう少し詳細に取り入れたまま連続化できるような方法を今後模索していきたい。

5.3 複雑な形状を考えるとということ

本論文では複雑な形状の効果を個別のテーマで独立に調査した。アクティブフィラメント複合体という形状を導入したことはより‘複雑’な生体過程の理解に向けた一歩となったのに対し、細胞組織の集団動態で導入した形状エネルギー汎関数は均質な細胞からなるという‘理想的’な組織の状況に対する見識の深まりとなった。しかし本研究では1章で代表例に挙げながら扱っていないものも存在する。時間的制約の中で個々の事情に沿って形状を取り扱うことの限界も感じている。かたちが生み出す効果がいかに生物現象に影響を及ぼしているかを包括的に理解するにはより統一的な方法論を採用する必要がある。そのためには1章で紹介した対称性の分類をより一般化することが有用なのではないかと考えている。1章での対称性の議論は1変数のベクトルやテンソルによって分類をおこなっていた。これではアクティブフィラメントや組織中の細胞の形状を表現することができないが、複数成分のテンソルを用いて対称性を議論すれば複雑な形状に関わる他の問題にも対処できるのではないか。その影響が集団現象にまで及ぶことがあれば非常に興味をそそられる。このような発展的課題にも本研究の基礎的な結果が生かされることを期待して、結びの言葉とさせていただく。

参考文献

- [1] T. C. Chaikin, P. M. and Lubensky, *Principles of Condensed Matter Physics*, Cambridge University Press, 2000.
- [2] Charles Kittel, *Introduction to Solid State Physics*, John Wiley & Sons, Inc., 6th edition, 1986.
- [3] Tamas Vicsek, “Novel Type of Phase Transition in a System of Self-Driven Particles”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 75, no. 6, pp. 4–7, 1995.
- [4] Sriram Ramaswamy, “The Mechanics and Statistics of Active Matter”, *Annu. Rev. Condens. Matter Phys.*, vol. 1, no. 1, pp. 323–345, aug 2010.
- [5] H Gruler, U Dewald, and M Eberhardt, “Nematic liquid crystals formed by living amoeboid cells”, *Eur. Phys. J. B*, vol. 11, no. 1, pp. 187–192, sep 1999.
- [6] Fernando Peruani, Francesco Ginelli, Markus Bär, and Hugues Chaté, “Polar vs. apolar alignment in systems of polar self-propelled particles”, *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 297, pp. 012014, may 2011.
- [7] M. C. Marchetti, J. F. Joanny, S. Ramaswamy, T. B. Liverpool, J. Prost, Madan Rao, and R. Aditi Simha, “Hydrodynamics of soft active matter”, *Rev. Mod. Phys.*, vol. 85, no. 3, pp. 1143–1189, jul 2013.
- [8] C.P. Broedersz and F.C. MacKintosh, “Modeling semiflexible polymer networks”, *Rev. Mod. Phys.*, vol. 86, no. 3, pp. 995–1036, jul 2014.
- [9] José Alvarado, Michael Sheinman, Abhinav Sharma, Fred C. MacKintosh, and Gjsje H Koenderink, “Molecular motors robustly drive active gels to a critically connected state”, *Nat. Phys.*, vol. 9, no. 9, pp. 591–597, 2013.
- [10] M Doi and S F Edwards, *The Theory of Polymer Dynamics*, Oxford University Press, 1986.
- [11] Azusa Kage, Eriko Asato, Yoko Chiba, Yuuko Wada, Yumiko Katsu-Kimura, Ayami Kubota, Satoe Sawai, Maki Niihori, Shoji a Baba, and Yoshihiro Mogami, “Gravity-dependent changes in bioconvection of *Tetrahymena* and *Chlamydomonas* during parabolic flight: increases in wave number induced by pre- and post-parabola hypergravity.”, *Zoolog. Sci.*, vol. 28, no. 3, pp. 206–214, 2011.

- [12] Emma L Rawlins and Brigid L M Hogan, “Epithelial stem cells of the lung: privileged few or opportunities for many?”, *Development*, vol. 133, pp. 2455–65, 2006.
- [13] A Eramo, T L Haas, and R De Maria, “Lung cancer stem cells: tools and targets to fight lung cancer.”, *Oncogene*, vol. 29, no. 33, pp. 4625–4635, 2010.
- [14] Fan Hong, Fei Zhang, Yan Liu, and Hao Yan, “DNA Origami: Scaffolds for Creating Higher Order Structures”, *Chem. Rev.*, p. acs.chemrev.6b00825, 2017.
- [15] Lukas Novotny, Randy Bian, and X. Xie, “Theory of Nanometric Optical Tweezers”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 79, no. 4, pp. 645–648, 1997.
- [16] Philip S. Waggoner and Harold G. Craighead, “Micro- and nanomechanical sensors for environmental, chemical, and biological detection”, *Lab Chip*, vol. 7, no. 10, pp. 1238–1255, 2007.
- [17] Jonathon Howard, *Mechanics of motor proteins and the cytoskeleton*, Sinauer Associates Sunderland, MA, 2001.
- [18] Ram Dixit and Richard Cyr, “Encounters between dynamic cortical microtubules promote ordering of the cortical array through angle-dependent modifications of microtubule behavior.”, *Plant Cell*, vol. 16, no. 12, pp. 3274–84, dec 2004.
- [19] VA Baulin, CM Marques, and Fabrice Thalmann, “Collision induced spatial organization of microtubules”, *Biophys. Chem.*, vol. 128, no. 2-3, pp. 231–44, jul 2007.
- [20] Rhoda J. Hawkins, Simon H. Tindemans, and Bela M. Mulder, “Model for the orientational ordering of the plant microtubule cortical array”, *Phys. Rev. E*, vol. 82, no. 1, pp. 011911, jul 2010.
- [21] Taviare Hawkins, Matthew Mirigian, M Selcuk Yasar, and Jennifer L Ross, “Mechanics of microtubules.”, *J. Biomech.*, vol. 43, no. 1, pp. 23–30, jan 2010.
- [22] F.B. Straub and G. Feuer, “Adenosinetriphosphate the functional group of actin”, *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 4, pp. 455–470, jan 1950.
- [23] I R Gibbons, “Studies on the protein components of cilia from tetrahymena pyriformis”, *PNAS*, vol. 50, no. 5, pp. 1002–1010, jan 1963.
- [24] P A Janmey, S Hvidt, G F Oster, J Lamb, T P Stossel, and J H Hartwig, “Effect of ATP on actin filament stiffness.”, *Nature*, vol. 347, no. 6288, pp. 95–9, sep 1990.
- [25] Nicole C Grieder, Margaret De Cuevas, and Allan C Spradling, “The fusome organizes the microtubule network during oocyte differentiation in *Drosophila*”, *Development*, vol. 127, pp. 4253–4264, 2000.

- [26] Timothy Sanchez, David Welch, Daniela Nicastro, and Zvonimir Dogic, “Cilia-like beating of active microtubule bundles.”, *Science*, vol. 333, no. 6041, pp. 456–9, jul 2011.
- [27] Eric Karsenti, François Nédélec, and Thomas Surrey, “Modelling microtubule patterns.”, *Nat. Cell Biol.*, vol. 8, no. 11, pp. 1204–11, nov 2006.
- [28] Michael John Moore, Tatsuya Suda, and Kazuhiro Oiwa, “Molecular communication: modeling noise effects on information rate.”, *IEEE Trans. Nanobioscience*, vol. 8, no. 2, pp. 169–80, jun 2009.
- [29] Volker Schaller, Christoph Weber, Christine Semmrich, Erwin Frey, and Andreas R Bausch, “Polar patterns of driven filaments.”, *Nature*, vol. 467, no. 7311, pp. 73–7, sep 2010.
- [30] F J Nédélec, T Surrey, A C Maggs, and S Leibler, “Self-organization of microtubules and motors.”, *Nature*, vol. 389, no. 6648, pp. 305–8, sep 1997.
- [31] T Surrey, F Nédélec, S Leibler, and E Karsenti, “Physical properties determining self-organization of motors and microtubules”, *Science (80-.)*, vol. 292, no. 5519, pp. 1167–1171, may 2001.
- [32] Lynn Liu, Erkan Tüzel, and Jennifer L Ross, “Loop formation of microtubules during gliding at high density.”, *J. Phys. Condens. Matter*, vol. 23, no. 37, pp. 374104, sep 2011.
- [33] Yutaka Sumino, Ken H Nagai, Yuji Shitaka, Dan Tanaka, Kenichi Yoshikawa, Hugues Chaté, and Kazuhiro Oiwa, “Large-scale vortex lattice emerging from collectively moving microtubules.”, *Nature*, vol. 483, no. 7390, pp. 448–52, mar 2012.
- [34] Guillaume Grégoire and Hugues Chaté, “Onset of collective and cohesive motion”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 92, no. 2, pp. 025702, jan 2004.
- [35] Hugues Chaté, Francesco Ginelli, and Raúl Montagne, “Simple Model for Active Nematics: Quasi-Long-Range Order and Giant Fluctuations”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 96, no. 18, pp. 180602, may 2006.
- [36] K. Kruse and F. Jülicher, “Actively Contracting Bundles of Polar Filaments”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 85, no. 8, pp. 1778–1781, aug 2000.
- [37] Karsten Kruse and Frank Jülicher, “Self-organization and mechanical properties of active filament bundles”, *Phys. Rev. E*, vol. 67, no. 5, pp. 051913, may 2003.
- [38] K Kruse, JF Joanny, and F Jülicher, “Generic theory of active polar gels: a paradigm for cytoskeletal dynamics”, *Eur. Phys. . . .*, vol. 16, no. 1, pp. 5–16, jan 2005.

- [39] Tanniemola Liverpool and M. Marchetti, “Instabilities of Isotropic Solutions of Active Polar Filaments”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 90, no. 13, pp. 138102, apr 2003.
- [40] TB Liverpool and MC Marchetti, “Bridging the microscopic and the hydrodynamic in active filament solutions”, *EPL (Europhysics Lett.)*, vol. 69, no. 5, pp. 846–852, mar 2005.
- [41] A. Ahmadi, T. Liverpool, and M. Marchetti, “Nematic and polar order in active filament solutions”, *Phys. Rev. E*, vol. 72, no. 6, pp. 60901, dec 2005.
- [42] T. Liverpool and M. Marchetti, “Rheology of Active Filament Solutions”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 97, no. 26, pp. 268101, dec 2006.
- [43] Aphrodite Ahmadi, M. Marchetti, and T. Liverpool, “Hydrodynamics of isotropic and liquid crystalline active polymer solutions”, *Phys. Rev. E*, vol. 74, no. 6, pp. 061913, dec 2006.
- [44] Igor Aranson and Lev Tsimring, “Pattern formation of microtubules and motors: Inelastic interaction of polar rods”, *Phys. Rev. E*, vol. 71, no. 5, pp. 050901, may 2005.
- [45] Igor Aranson and Lev Tsimring, “Theory of self-assembly of microtubules and motors”, *Phys. Rev. E*, vol. 74, no. 3, pp. 031915, sep 2006.
- [46] Zhiyuan Jia, Dmitry Karpeev, Igor S. Aranson, and Peter W. Bates, “Simulation studies of self-organization of microtubules and molecular motors”, *Phys. Rev. E*, vol. 77, no. 5, pp. 051905, may 2008.
- [47] D A Head, W J Briels, and Gerhard Gompper, “Nonequilibrium structure and dynamics in a microscopic model of thin-film active gels”, *Phys. Rev. E*, vol. 89, no. 3, pp. 032705, mar 2014.
- [48] O. Campàs, J. Casademunt, and I. Pagonabarraga, “Dynamic stability of spindles controlled by molecular motor kinetics”, *EPL (Europhysics Lett.)*, vol. 81, no. 4, pp. 48003, feb 2008.
- [49] Koshi Kunimoto, Yuji Yamazaki, and Tomoki Nishida, “Coordinated Ciliary Beating Requires Odf2-Mediated Polarization of Basal Bodies via Basal Feet”, *Cell*, vol. 148, no. 1-2, pp. 189–200, jan 2012.
- [50] Michael E Werner, Peter Hwang, Fawn Huisman, Peter Taborek, Clare C Yu, and Brian J Mitchell, “Actin and microtubules drive differential aspects of planar cell polarity in multiciliated cells.”, *J. Cell Biol.*, vol. 195, no. 1, pp. 19–26, oct 2011.

- [51] Cerasela Zoica Dinu, Tania Chakrabarty, Elaine Lunsford, Christopher Mauer, Joseph Plewa, Jonathan S. Dordick, and Douglas B. Chrisey, “Optical manipulation of microtubules for directed biomolecule assembly”, *Soft Matter*, vol. 5, no. 20, pp. 3818, 2009.
- [52] Catalin C Tanase, *Physical Modeling of Microtubule Force Generation and Self-Organization*, PhD thesis, FOM-Institute for Atomic and Molecular Physics, 2004.
- [53] Yu-Guo Tao, W K den Otter, J T Padding, J K G Dhont, and W J Briels, “Brownian dynamics simulations of the self- and collective rotational diffusion coefficients of rigid long thin rods.”, *J. Chem. Phys.*, vol. 122, no. 24, pp. 244903, 2005.
- [54] R. D. Vale, “The Way Things Move: Looking Under the Hood of Molecular Motor Proteins”, *Science (80-.)*, vol. 288, no. 5463, pp. 88–95, apr 2000.
- [55] E. Ben-Naim and P. Krapivsky, “Alignment of rods and partition of integers”, *Phys. Rev. E*, vol. 73, no. 3, pp. 031109, mar 2006.
- [56] N. D. Mermin and H. Wagner, “Absence of ferromagnetism or antiferromagnetism in one- or two-dimensional isotropic Heisenberg models”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 17, no. 22, pp. 1133–1136, 1966.
- [57] Tapan Chandra Adhyapak, Sriram Ramaswamy, and John Toner, “Live Soap: Stability, Order, and Fluctuations in Apolar Active Smectics”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 110, no. 11, pp. 118102, mar 2013.
- [58] Leiming Chen and John Toner, “Universality for moving stripes: A hydrodynamic theory of polar active smectics”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 111, no. August, pp. 6, jan 2013.
- [59] Andreas M. Menzel, Takao Ohta, and Hartmut Löwen, “Active crystals and their stability”, *Phys. Rev. E*, vol. 89, no. 2, pp. 022301, feb 2014.
- [60] Dapeng Bi, J. H. Lopez, J. M. Schwarz, and M. Lisa Manning, “A density-independent rigidity transition in biological tissues”, *Nat. Phys.*, vol. 11, no. 12, pp. 1074–1079, sep 2015.
- [61] Dapeng Bi, J H Lopez, J M Schwarz, and M Lisa Manning, “Biological Tissues”, , no. September, pp. 1–10, 2015.
- [62] Kyra Campbell and Jordi Casanova, “A common framework for EMT and collective cell migration”, *Development*, vol. 143, no. 23, pp. 4291–4300, 2016.
- [63] Shuji Ishihara and Kaoru Sugimura, “Bayesian inference of force dynamics during morphogenesis”, *J. Theor. Biol.*, vol. 313, pp. 201–211, 2012.

- [64] Kaoru Sugimura and Shuji Ishihara, “The mechanical anisotropy in a tissue promotes ordering in hexagonal cell packing”, *Development*, vol. 140, no. 19, pp. 4091–4101, oct 2013.
- [65] Olivier Cochet-Escartin, Jonas Ranft, Pascal Silberzan, and Philippe Marcq, “Border forces and friction control epithelial closure dynamics”, *Biophys. J.*, vol. 106, no. 1, pp. 65–73, 2014.
- [66] Meng Horng Lee, Pei Hsun Wu, Jack Rory Staunton, Robert Ros, Gregory D. Longmore, and Denis Wirtz, “Mismatch in mechanical and adhesive properties induces pulsating cancer cell migration in epithelial monolayer”, *Biophys. J.*, vol. 102, no. 12, pp. 2731–2741, 2012.
- [67] Benoit Palmieri, Yony Bresler, Denis Wirtz, and Martin Grant, “Multiple scale model for cell migration in monolayers: Elastic mismatch between cells enhances motility”, *Sci. Rep.*, vol. 5, no. November 2014, pp. 11745, 2015.
- [68] E.-M. Schotz, Marcos Lanio, Jared a Talbot, and M Lisa Manning, “Glassy dynamics in three-dimensional embryonic tissues”, *J. R. Soc. Interface*, vol. 10, no. 89, sep 2013.
- [69] D. Weaire and R. Phelan, “A counter-example to Kelvin’s conjecture on minimal surfaces”, *Philos. Mag. Lett.*, vol. 69, no. 2, pp. 107–110, feb 1994.
- [70] Linus J Schumacher, Paul M Kulesa, Rebecca McLennan, Ruth E Baker, and Philip K Maini, “Multidisciplinary approaches to understanding collective cell migration in developmental biology”, *Open Biol.*, vol. 6, no. 6, pp. 160056, jun 2016.
- [71] Tomaso Aste and T. Di Matteo, “Emergence of Gamma distributions in granular materials and packing models”, *Phys. Rev. E*, vol. 77, no. 2, pp. 021309, 2008.
- [72] Katherine A Newhall, Ivane Jorjadze, Eric Vanden-Eijnden, and Jasna Brujic, “A statistical mechanics framework captures the packing of monodisperse particles”, *Soft Matter*, vol. 7, no. 24, pp. 11518–11525, 2011.
- [73] Thomas K. Haxton, Michael Schmiedeberg, and Andrea J. Liu, “Universal jamming phase diagram in the hard-sphere limit”, *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.*, vol. 83, no. 3, pp. 1–8, 2011.
- [74] Andrea J. Liu and Sidney R. Nagel, “The Jamming Transition and the Marginally Jammed Solid”, *Annu. Rev. Condens. Matter Phys.*, vol. 1, no. 1, pp. 347–369, 2010.
- [75] Matthias Merkel and Lisa Manning, “A geometrically controlled rigidity transition in a model for confluent 3D tissues”, *arXiv*, 2017.

- [76] T Surrey, F Nédélec, S Leibler, and E Karsenti, “Physical properties determining self-organization of motors and microtubules”, *Science (80-.)*, vol. 292, no. 5519, pp. 1167–1171, may 2001.
- [77] Nen Saito and Kunihiko Kaneko, “Embedding dual function into molecular motors through collective motion”, *Sci. Rep.*, vol. 7, no. March, pp. 44288, 2017.
- [78] Sham Tlili, Cyprien Gay, François Graner, Philippe Marcq, François Molino, and Pierre Saramito, “Mechanical formalisms for tissue dynamics”, *Eur. Phys. J. E*, vol. 38, pp. 33, 2015.
- [79] Shuji Ishihara, Philippe Marcq, and Kaoru Sugimura, “From cells to tissue: A continuum model for epithelial mechanics”, *arXiv*, p. 23, 2016.

謝辞

研究において根気強くご指導を賜りました金子邦彦教授ならびに石原秀至准教授に深く感謝致します。また、多くの御助言をくださった先輩方、とりわけ斎藤稔氏、上村淳氏、竹内信人氏、畠山哲央氏に厚く御礼申し上げます。

JST(科学技術振興機構)の戦略的創造研究推進事業、CREST『生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出』の活動のなかで、月田早智子大阪大学大学院生命機能研究科教授と国立研究開発法人情報通信研究機構未来ICT研究所主管研究員の大岩和弘氏からは大変有意義な御助言をいくつも頂きました。謹んで御礼申し上げます。

他愛ない話や闊達な議論をしながら、お互いに切磋琢磨しあった研究室の皆様にも感謝致します。特に同年齢の香曾我部貴裕君には研究室の運営や人付き合いの点で何度も手を差し伸べていただきました。今後のご活躍を影ながら応援させていただきます。

在学中、竹中育英会および日本学生支援機構より多額の経済的支援を賜りました。特に竹中育英会の皆様には住居の提供や生活面のご指導など格別なご配慮をいただきました。この場を借りて関係者の皆様に深く感謝致します。

ご多忙のなか博士審査をしてくださった総合文化研究科の池田昌司准教授、澤井哲准教授、福島孝治教授、道上達男教授に厚く御礼申し上げます。本研究の不備をご指摘いただき論文内容の質の向上にご協力いただきました。また本人が気づかずにいた論文の生物学的な意義をご教授いただき、励ましのお言葉をかけていただき大変感激いたしました。

最後に、本当に本当に長い間私に教育の機会を与えてくれた両親と家族に心より感謝いたします。

ここで謝意を表しつくせないほどたくさんの方々を支えられてこれまで研究を行うことができました。今後はサイエンスから離れることになりましたが、微力ながら何らかの形で皆様のこれまでのご厚意にこたえられるようなことをしてゆきたいと考えております。