

上皮シートの形態形成-少数細胞による管腔の形成

○本多久夫（兵庫大）*・長井達三（九州共立大・総合研究所）

*兵庫県加古川市平岡町新在家2301 兵庫大学健康科学部 hihonda@hyogo-dai.ac.jp

Epithelial tube morphogenesis – Formation of a fine tube of single cell-size circumference

Hisao Honda* (Hyogo Univ.) and Tatsuzo Nagai (Kyushu-Kyoritsu Univ., RC)

Abstract: Tracheal branches of *Drosophila* are simple tubes consisting of an epithelial monolayer wrapped around a lumen. A process of tube formation is observed from a large, multi-cellular tube to a fine tube consisting of single cell-size circumference by experimentalists. Here, we have investigated, from mechanical and dynamical aspects, the formation of fine tubes by computer simulation. The tube formed with cell rearrangement through cell intercalation.

Keywords: epithelium, tube formation, trachea, cell model, computer simulation

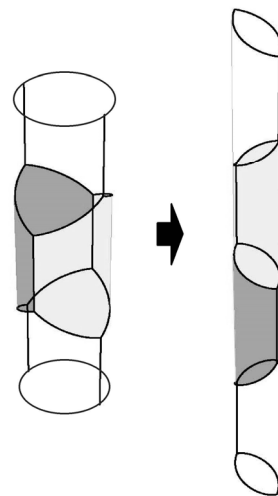
「生物の形づくり」を研究したいのに、「パターン形成」を研究対象にしてお茶を濁してきた。3次元空間で行われる立体的な形態形成がおもしろいのに、パターン形成はより広い概念だからと言訳しながら、実際は2次元のパターン形成を対象に研究してきた。最近、計算機シミュレーションにより、いくつかの形づくりをまともに扱えるようになり、このフラストレーションが少し解消できた^[1,2]。ここでは、管腔形成の形づくりについて述べる。

細い管腔形成の観察

血管や気管は多数の細胞が集まってできた管腔である。ハエの気管では、発生過程に管がだんだん細くなり、ついには細胞一個が一周に巻いた細い管が形成される^[3]。これは気管が軸方向に伸長を受ける環境で、気管を構成する細胞たちが自分たちで並び変えをおこなう形態形成（自己構築）である。

細い管腔形成の機構

細胞を厚み一定の多角形と近似する。多角形は管表面の曲面に沿って自由に曲がることのできるものとする。細胞の体積を一定と仮定し、細胞の境界は **adherence junction (AJ)** 構造をもっているから境界は常に収縮していると考えられる。この条件下では、正六角形で管腔面が埋めつくされていれば安定な管腔である。この管腔が軸方向に強制的に引き伸ばされれば、管の周囲長は短くなる。構成している細胞は細長い六角形になり管腔は不安定になる。ここで細胞の形に適切な攪乱を仮定すると、細胞は正六角形にもどる。以上をまとめると、正六角形細胞で埋めつくされた管腔が、正六角形細胞で埋めつくされた一周り細い管腔になる。



Vertex dynamics cell model^[4]

2次元空間を隙間も重なりもなく埋めつくした多角形パターンをあつかう。このパターンを記述するには、すべての頂点(vertex)の座標と頂点同士の結合関係がわかればよい。頂点*i*の位置ベクトル \mathbf{r}_i は、次の運動方程式で記述することができる。(ここで ∇_i は頂点*i*の位置座標についての偏微分を表す。)

$$\eta \, d\mathbf{r}_i / dt = - \nabla_i U \quad (i = 1, 2, \dots, n_v) \quad (1)$$

η は粘性係数($\eta > 0$)で、頂点は粘性のある流体中を動くと考えている。 U はポテンシャルである。 U の時間変化は式(1)を使って、

$$dU / dt = \sum_i \nabla_i U \cdot d\mathbf{r}_i / dt = -\eta \sum_i (d\mathbf{r}_i / dt)^2 \leq 0 \quad (2)$$

となる。すなわち、このシステムで U は決して増加しない。頂点は多くの場合 U が減少するように動くことになる。 U に多角形の面積についての弾性項や多角形の境界長を入れることで、多角形の面積が一定で、境界長が極小の多角形パターンが得られる。ただし、この間、接近した2つの頂点については頂点間のつなぎ変えを行っている^[4]。

細い管腔形成のシミュレーション

シミュレーションの境界条件を矩形にし、矩形の左右の境界に周期的境界条件を適用すると、この矩形は円柱と同じものと見なせる。こうして、2次元多角形パターンをあつかいながら、管腔のシミュレーションができる。一周り2個の細胞からなる管腔が、一周り1個の細胞からなる管腔に変換するシミュレーションを、2次元vertex dynamicsを使って以下のように行った。

始めに一周りが2個の細胞からなる管腔を考える(図、左)。安定な管腔を仮定しているから2つの細胞は正六角形である。この管腔をゆっくりと軸方向に伸長させる。この速度は十分に遅く、この間に行われる頂点の移動やつなぎ変えは伸長を止めた管腔で行われるものとほとんど差がないようにする。管腔表面の六角形は細長い不安定な六角形に歪んでいく。この間、細胞の形は自発的な攪乱を起こしているとすると、六角形の歪みがある限度以上になるところで、細胞は隣の細胞間に割り込み、並びえが起る。その結果、細胞はもとの正六角形に近い形を取りもどす(図、右)。すなわち、正六角形細胞で埋めつくされた管腔が、正六角形細胞で埋めつくされた一周り細い管腔になったのである。

一周が一個の細胞でできた管腔の形成は、ハエ胚の気管形成で詳しく観察されている^[3]。我々の行ったシミュレーションはこれに酷似している。一周が一個の細胞でできた管腔の形成は、管腔を構成している細胞の境界に沿って存在しているAJによって、境界が収縮しているなかで、細胞が自発的に伸長したり収縮したり攪乱によって起こると考えてよい。

参考文献

1. Honda et al., *Development* **135**:1407-1414, 2008.
2. Honda, Nagai & Tanemura, *Devel. Dyn.* **237**: 1826-1836, 2008.
3. Ribeiro et al., *Curr. Biol* **14**: 2197-2207, 2004.
4. Nagai & Honda, *Philosophical Magazine* **B81**: 699-719, 2001.