

修士学位論文要約（令和4年3月）

エージェントシミュレーションに基づく 細胞間コミュニケーションの解明に関する研究

最上 智稀

指導教員：張山 昌論

A Study on Elucidation of Cell-to-Cell Communication Based on Multi-Agent Simulation

Tomoki MOGAMI

Supervisor: Masanori HARIYAMA

In the body of an organism, cells communicate with each other by relaying physiological substances called cytokines. In addition, cells generate physiological substances called ECM (extracellular matrix) which influences the behavior of cytokines. In this study, we elucidate the unexplained mechanism of how cells handle surrounding physiological substances to communicate with each other efficiently by using multi-agent simulation (MAS) which can simulate the behavior of complex systems well.

1. はじめに

生物の体内では複数の細胞がシグナルをリレーすることでコミュニケーションが図られている。その細胞同士でのコミュニケーションは、サイトカインと呼ばれるシグナル物質を介して行われる。また、ECM（細胞外マトリックス）と呼ばれる生体物質もサイトカインの振る舞いに影響を与えることで、何らかの役割を果たしていると考えられているが、詳しくは解明されていない。細胞間コミュニケーションがどのように行われるのかは、がんや生活習慣病等にも密接に関係している。本研究では、複数のエージェントを用いたシミュレーションであるマルチエージェントシミュレーション（MAS）を用いて、細胞が周囲の生体物質をどのように扱うことでコミュニケーションを行うのかを分析する。まず、細胞や生体物質をMASのエージェントとして定義することでモデル化を行い、次にシミュレーションを通じて構築したモデルの評価を行う。

2. マルチエージェントシミュレーションモデル

細胞間コミュニケーションに関わる生体内物質としては、前述のサイトカイン及びECM（細胞外マトリックス）が挙げられ、個々の細胞はサイトカインに基づく制御とECM密度に基づく「場」の制御により、他の細胞とのコミュニケーションを図っているものと考えられる。ここでは、ECM、サイトカイン、細胞の各エージェントの行動・制御をモデル化し、他のエージェントと相互作用させることで、細胞間コミュニケーションの2次元モデルを構築する。

ECMとは、細胞の周囲を満たしている不溶性の

物質であり、細胞にとって物理的な足場の役割を果たす¹⁾細胞が移動する際には、ECMが硬いほど足場がしっかりしていることになり、細胞はより動きやすくなる。また、サイトカインはECMの繊維に密着することで、拡散しづらくなるとともに、安定性が増加し、自然分解されにくくなる。モデル化にあたっては、ECMが硬くなるほどこれらの傾向が強くなるように実装した。

サイトカインとは、細胞間でのシグナル伝達の役割を担う生理活性物質と呼ばれる低分子タンパク質の総称である。生体内ではブラウン運動をしながら拡散していくが、各サイトカイン粒子がランダムウォークをすることでモデル化を行った。また、サイトカインは生体内で自然分解されるが、各ステップの消滅確率として定義することで実装した。

本研究では、間質細胞と呼ばれる細胞について扱う。間質細胞は周囲のECMに結合したサイトカインの濃度勾配に従って遊走する。また、細胞は周囲のサイトカイン濃度やECMの硬さに応じて、自らもサイトカインの産生及びECMの産生・分解を行う。これらにより他の細胞へのシグナルのリレーを行っていると考えられる。今回のモデルでは、これらの機能を細胞エージェントの1ステップ毎の行動・制御として実装した。

細胞エージェントの各ステップでの行動モデルについて、フローチャートを図1に示す。細胞は測定したサイトカイン濃度勾配の大きさを閾値と比較し、閾値よりも大きかった場合はシグナルを受けたと判断し、そうでない場合はシグナルを受けなかったと

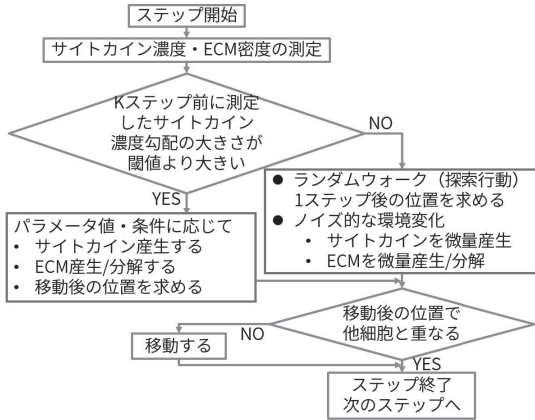


図 1. 細胞エージェントの行動モデル

判断する。前者では細胞は周囲の環境に応じた移動位置の算出やサイトカイン産生、ECM産生・分解を行う。一方、後者ではサイトカインのシグナルを探し求め、ランダムウォークを繰り返す探索行動に出る。このとき、ノイズ的な環境への変化として、定期的な微量のサイトカイン産生や微量のECM産生・分解を行う機能も実装した。

3. シミュレーションと評価

構築したMASモデルを用いて、条件やパラメータを変化させながらシミュレーションを行った。2次元空間上に複数の細胞を配置した上で、目標領域からサイトカインを放出し、その目標領域に全細胞が到達できるかどうか、及び到達した時点でのステップ数や細胞のサイトカイン産生数で評価を行った。

シミュレーションにより、以下のような結果が得られた。

1. ECMの「細胞の足場」としての性質が細胞の移動速度に大きく影響している
2. 細胞自身がより多くのサイトカインを産生することでシグナル伝達が起こりやすくなる
3. 細胞がより能動的に探索を行うことで目標領域に到達しやすくなる
4. 細胞がシグナルに敏感であることが必ずしも目標領域への到達に寄与しない
5. 細胞がシグナルを受けている際にECMを産生し、シグナルを受けていない際にECMを分解する状況では、目標領域へ到達しやすく、要する時間の下限値や単位時間あたりのサイトカイン産生数の上限値が小さくなる

上記の結果5においてはどのような状況が起こっていたのか考察を行った。シミュレーションにおいて、細胞がシグナルを受ける可能性が最も高い場所は、サイトカイン放出地点であるシグナルソースの

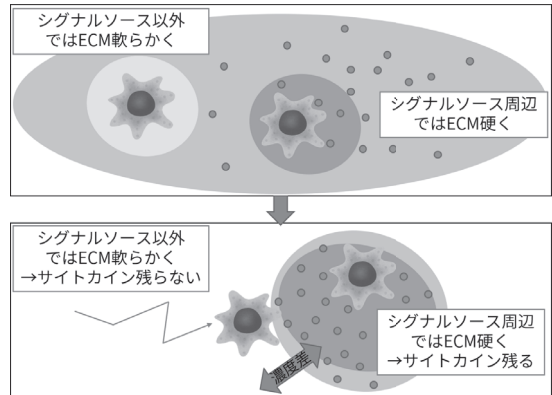


図 2. ECMによってサイトカインを保存することによる時間的なシグナル伝達

近傍であると考えられる。この地点でシグナルを受けて細胞自身もサイトカインを放出することで、シグナルソースからのシグナルをさらに増幅することとなる。この領域でECMを産生しやすい状況では、シグナルソース周辺のECMが硬くなりサイトカインが分解されずに残りやすくなる。一方で、シグナルを受けていないときにECMを分解するということは、シグナルソースから離れた場所のECMが軟らかくなりやすいことを意味する。よって、シグナルソース周辺以外の場所ではサイトカインが分解されやすく残りにくい状況となる。これらによって、シグナルソースの周縁部でサイトカインの濃度差が生じることとなる。今回用いたモデルでは、細胞がシグナルを受けるかどうかはサイトカインの濃度勾配によるので、細胞は自ら探索行動を行いこの濃度差が生じた領域に到達することで、シグナルを検知しトラップされるものと考えられる(図2)。

細胞間でのシグナル伝達としては、サイトカインが拡散することによる空間的なものが挙げられる。しかし、今回のシミュレーションのような細胞がある目標領域に集合する設定においては、空間的なものだけでなく、生み出されたシグナルをECMによって目標領域周辺でピンポイントに保存し、細胞が能動的に探索を行うことでシグナルを発掘する時間的なシグナル伝達も重要なのではないかと考えられる。

4. まとめ

本研究では、細胞間コミュニケーションのMASモデルを構築し、シミュレーションを通じてそのモデルの評価を行った。その上で、直感的な予想と一致する結果のみならず、発見的な結果も得ることができた。今後の課題として、より多様な条件設定でのシミュレーションや細胞エージェントのアルゴリズムの改良などが挙げられる。

文献

- 1) 後藤祐児 ほか, "タンパク質科学 — 構造・物性・機能", 株式会社東京化学同人, 2005.