

細胞競合現象の包括的な理解に向けた  
数理モデルによる解析

Mathematical model analysis for comprehensive  
understanding of cell competition phenomena

2020年2月

西川 星也

Seiya NISHIKAWA

# 細胞競合現象の包括的な理解に向けた 数理モデルによる解析

Mathematical model analysis for comprehensive  
understanding of cell competition phenomena

2020年2月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科  
電気・情報生命専攻 生命システム研究

西川 星也

Seiya NISHIKAWA

# 目次

<b>第1章 序論</b>	<b>4</b>
1.1 研究背景	4
1.2 多様な系における細胞競合	6
1.3 変異細胞の認識と排除のメカニズム	8
1.4 細胞競合の生理学的意義	9
1.5 細胞競合を経た組織の運命	10
1.6 細胞競合の理解に向けた数理モデルによる取り組み	12
1.6.1 ポピュレーションモデル	12
1.6.2 バーテックスモデル	12
1.6.3 粒子モデル	13
1.6.4 細胞競合現象への数理モデルを用いたアプローチ	13
1.6.5 本研究の特色および概要	14
<b>第2章 Cell Competition モデル</b>	<b>16</b>
2.1 数理モデル	16
2.1.1 細胞増殖の停止の考え方	16
2.1.2 Logistic 方程式	17
2.1.3 Lotka–Volterra (LV) 競合モデル	17
2.1.4 Cell Competition モデル	18
2.2 結果	20
2.2.1 CC モデルの無次元化	20
2.2.2 CC モデルの性質	21
2.2.3 CC モデルと実際の実験系の結果の詳細な比較	25
2.3 考察	33
2.3.1 適応度を理論の立場から定義する	33

2.4	結論	34
<b>第3章</b>	<b>Cell death-induced proliferation モデル</b>	<b>37</b>
3.1	代償性増殖	37
3.2	数理モデル	38
3.2.1	代償性増殖の効果の導入に向けた CC モデルの変形	39
3.2.2	代償性増殖を考慮した細胞競合モデル (CDIP モデル)	39
3.2.3	CDIP モデルの縮約	41
3.3	結果	43
3.3.1	CDIP モデルと縮約型 CDIP モデルの無次元化	43
3.3.2	CDIP モデルと縮約型 CDIP モデルのダイナミクス	45
3.3.3	縮約型 CDIP モデルにおいて変異細胞に働く代償性増殖のみが組織の運命を左右する	48
3.3.4	CDIP モデルにおいても変異細胞に働く代償性増殖のみが組織の運命を左右する	50
3.3.5	細胞競合由来の代償性増殖は内在死由来のものに比べてより $\mathcal{R}$ を減少させる	51
3.4	正常細胞に働く代償性増殖の役割	54
3.5	結論	54
<b>第4章</b>	<b>ポピュレーションモデルの妥当性の粒子モデルを用いた検討</b>	<b>56</b>
4.1	数理モデル	56
4.1.1	細胞の運動方程式	56
4.1.2	細胞分裂と排除	58
4.1.3	ポピュレーションモデルと粒子モデルのパラメータを対応させる	59
4.1.4	代償性増殖と内在死	60
4.2	結果	60
4.2.1	CC モデルと粒子モデルの比較	60
4.2.2	CDIP モデルと粒子モデルの比較	62
4.3	考察	63
4.4	結論	63

展望	66
謝辞	69
<b>Appendix</b>	<b>77</b>
S1 細胞死による細胞増殖の停止 . . . . .	77
S2 LV モデルにおける内在性の細胞死の影響 . . . . .	77
S3 ショウジョウバエ上皮組織のロジスティック成長 . . . . .	79
S4 $X$ の数が少数の時の数理モデル：円充填問題 . . . . .	79
S5 CC モデルの安定性解析 . . . . .	81
S5.1 平衡点の有無 . . . . .	81
S5.2 線形安定性解析 . . . . .	82
S6 正常細胞と変異細胞の増殖率は細胞競合の結果を左右しない . . . . .	87
S6.1 <i>Minute</i> 系 . . . . .	87
S6.2 腫瘍抑制系 . . . . .	87
S7 変異細胞 $Y$ で構成された組織における細胞競合 . . . . .	88
S8 組織が単一の腫瘍原性細胞で構成されている場合の代償性増殖モデル . . . . .	92
S9 縮約型 CDIP モデルの安定性解析 . . . . .	95
S9.1 $S_0(0, 0)$ の安定性 . . . . .	95
S9.2 $S_1(1, 0)$ の安定性 . . . . .	96
S9.3 $S_2(1 - \tilde{y}_S, \tilde{y}_S)$ の安定性 . . . . .	96
S10 縮約型 CDIP' モデル . . . . .	97

# 第1章 序論

## 1.1 研究背景

私たち人間をはじめとした多細胞生物は組織化された細胞集団によって構成される。そのため、生体の正常な組織形成や組織の恒常性の維持には、細胞増殖と細胞死を最適なバランスに調節することが重要である。このバランス調整は細胞間の何らかの相互作用により実現されている。近年、非免疫性の腫瘍抑制機構として注目されている細胞競合と呼ばれる現象 (図 1) でも、細胞間相互作用は重要な役割を果たしている。

細胞競合は、2種類の細胞集団が同一の組織上に存在する時に発生する現象である [1]。この時、適応度と呼ばれる値の相対的な差に応じて、適応度が高い細胞 (多くの場合は正常細胞) によって、相対的に適応度が低い細胞 (多くの場合は変異細胞) は組織から排除される。その結果、細胞競合を経た組織は適応度が高い細胞によって占有される。この現象の特徴は、細胞の排除は組織を構成する細胞の種類が1種類の場合には発生せず (図 1D, E, G, H, K, L), 2種類の細胞集団が存在する場合にのみ発生するという状況依存性を持つ点にある (図 1F, I, M, N)。細胞競合において、変異細胞の排除は正常細胞との短距離の相互作用によって起こる。すなわち、変異細胞は隣接した正常細胞とのシグナル伝達物質や機械的な刺激を介した相互作用によって排除されるのである。排除の方法も動物種や変異の種類によって様々で、変異細胞に対する細胞死、細胞逸脱の誘導、正常細胞による貪食などが報告されている [1]。この細胞競合という現象は様々な組織や生物で広く進化的に保存されている (表 1)。以下では、それらについて詳細に述べる。

表 1: 様々なモデル生物で観察される細胞競合の例 [2-17]

生物	変異・要因
ショウジョウバエ (図 1L)	<i>Minute</i> (図 1A-C), <i>scrib</i> (図 1H-J), <i>lgl</i> , <i>mahjong</i> , <i>Ras</i> , <i>Src</i> , <i>dMyc</i> , <i>Rab5</i> (図 1H-K)
ゼブラフィッシュ (図 1L, N)	<i>Src</i> , <i>Wnt/β-catenin</i>
哺乳類培養細胞 (図 1M, N)	<i>RasV12</i> , <i>mahjong</i> , <i>Tead</i> , <i>Yap</i>
マウス (図 1L, N)	<i>Myc</i> , 老化度, <i>COL17A1</i>

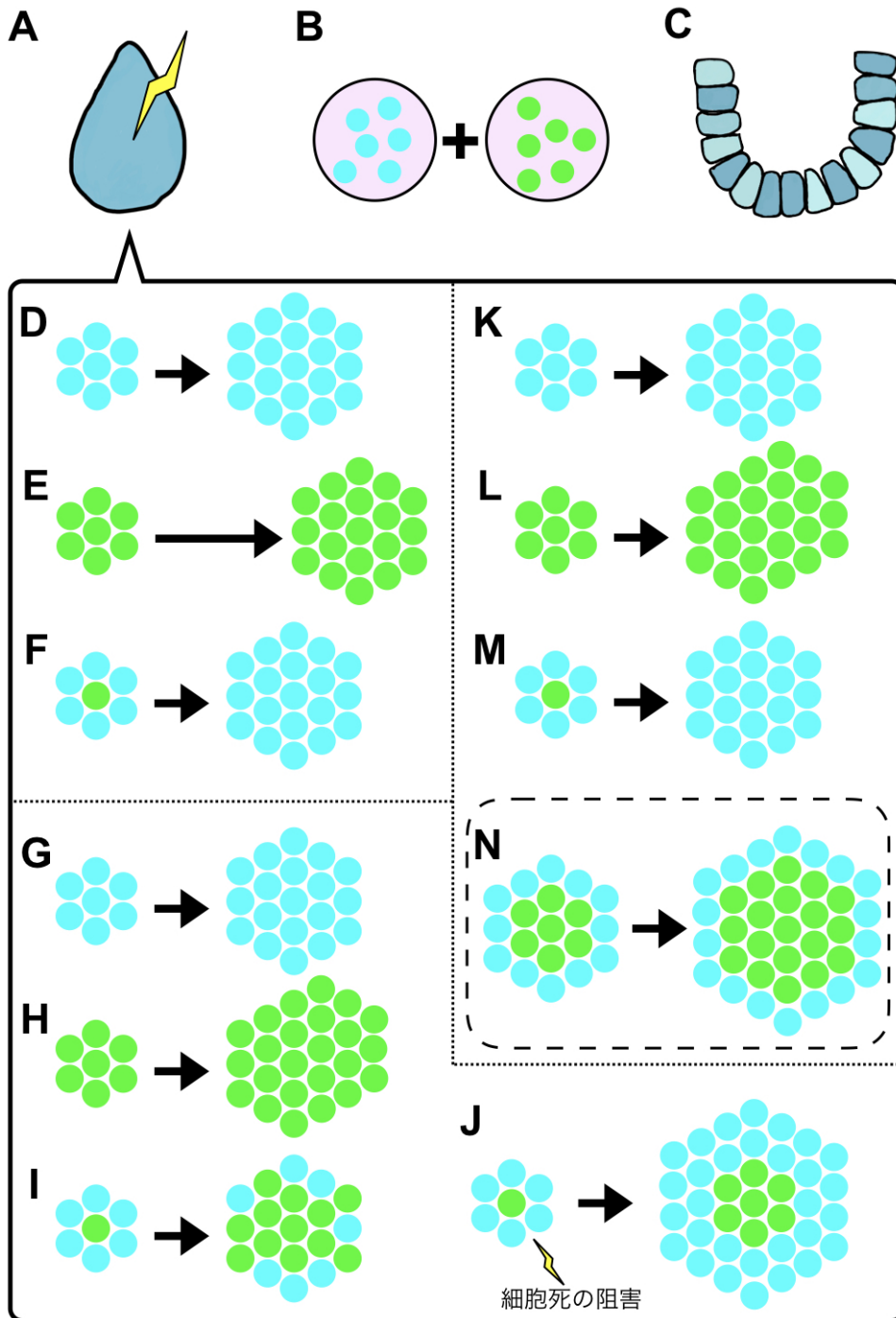


図 1: 細胞競合の概略図。図において水色の丸は正常細胞，緑色の丸は変異細胞を表す。A-C 細胞競合が観察される状況。細胞競合には，組織に変異を誘導する系 (A)，培養系において 2 種類の細胞を共培養する系 (B)，自然な生体内において観察される系 (C) が存在する。D-N 変異を人為的に誘導することで起こる細胞競合の系。矢印の長さは組織が完成するために必要な時間の長さを表す。D-F 増殖速度が速い正常細胞が増殖速度の遅い変異細胞を排除する系。変異細胞が単独で組織を構成する時，組織の完成には正常組織よりも時間が必要だが，最終的に正常なサイズの組織を形成する (E)。正常組織内に誘導された変異細胞は組織から駆逐される (F)。G-J 変異細胞が正常細胞を排除する系。変異細胞は単独で組織を構成する時，正常サイズを超える大きさの組織を形成する (H)。正常組織内に誘導された変異細胞は，正常細胞を排除しながら組織の占有率を上げていく (I)。この時，正常細胞の細胞死を阻害すると，正常細胞と変異細胞が混在した，通常より大きな組織が形成される (J)。K-N 腫瘍原性の変異細胞が正常細胞によって排除される系。変異細胞は単独で組織を構成する時，正常サイズを超える大きさの組織を形成する (L)。両細胞が組織内に存在する時，腫瘍原性の変異細胞であっても，細胞競合によって完成組織から駆逐される (M)。しかし，誘導した変異細胞の数が多い場合，排除を受けるにも関わらず変異細胞の数が増加を続け，組織の占有率を上昇させていく系も報告されている (N)。

## 1.2 多様な系における細胞競合

先述のように、今日では細胞競合は多くの系で報告されている。その概略については図1と表1にまとめた。ここでは、それぞれの詳細について述べる。

細胞競合は大きく分けると3種類の状況において観察される。すなわち、人為的に組織に変異を誘導した状況(図1A)、培養系において2種類の細胞を共培養した状況(図1B)、自然な生体内(図1C)の三つである。まずは、細胞競合が最初に発見された、人為的に組織に変異を誘導した状況(図1A)について述べる。

初め、細胞競合はショウジョウバエの系で Morata と Ripoll によって 1975 年に報告された [2]。彼らはショウジョウバエ (*Drosophila*) 成虫翅原基<sup>1</sup>において *Minute* 変異を誘導し、その後の発生過程を観察した(図1D-F, 図2)。 *Minute* 変異細胞はリボソームタンパク質をコードする遺伝子の機能を欠損した細胞である。 *Minute* 変異細胞単独で構成された翅原基は正常細胞に比べ組織の成長速度が遅いが、正常なサイズの組織を形成する(図1B)。この変異を組織の一部に誘導し経過を観察すると、正常細胞に囲まれた *Minute* 変異細胞は消失した(図2A および 2B 下図)。 Morata らは *Minute* 変異細胞と正常細胞が競合した結果、正常細胞によって *Minute* 変異細胞が排除されたと考え、この現象を細胞競合と呼んだ [2]。ここで、消失した細胞があるにも関わらず、完成したショウジョウバエの翅のサイズや形は正常であった。この理由は、正常細胞が増殖することで、 *Minute* 変異細胞が消失して空いた空間を埋めたからであると考えられた。こうした歴史的な背景と遺伝学的手法の発展から、細胞競合現象についての研究はショウジョウバエを用いた研究が最も活発に行われた。そこでショウジョウバエにおける細胞競合の事例についてさらに紹介していく。

通常、上皮組織には頂端-基底軸方向の極性 (apico-basal 極性) が存在するが、極性遺伝子である *scribble (scrib)* や *lethal giant larvae (lgl)* が欠損した変異細胞は極性を失う。これらの変異細胞は細胞競合によって正常細胞からの排除を受け、組織から駆逐されることが報告された(図1K-M) [3-5]。上述のような極性が崩壊した細胞は細胞競合によって排除されない場合、組織を逸脱して過増殖を続け、いずれは腫瘍を形成してしまう。単独で組織を形成する場合も、正常サイズを上回る巨大な組織を形成する(図1L)。このような性質から、これらの遺伝子は腫瘍抑制遺伝子として分類される。他にも腫瘍抑制遺伝子を欠損した細胞が細胞競合によって排除される例として、 *mahjong* 変異細胞の系が報告されている [6]。一方で、腫瘍原性の遺伝子である *Ras* や *Src* [7,8], *Myc* [9] の

<sup>1</sup>成虫翅原基とは、ショウジョウバエの幼虫の体内にある、将来翅となる組織である。図1Lにおける零型の組織がこれに当たる。

<sup>2</sup>Reprinted from *Developmental Biology*, 42/2, G.Morata and P. Ripoll, "Minutes: Mutants of *Drosophila* autonomously affecting cell division rate", 211-221, Copyright (1975), with permission from Elsevier.



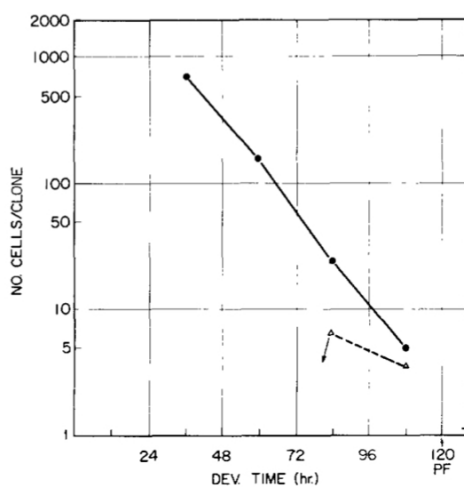
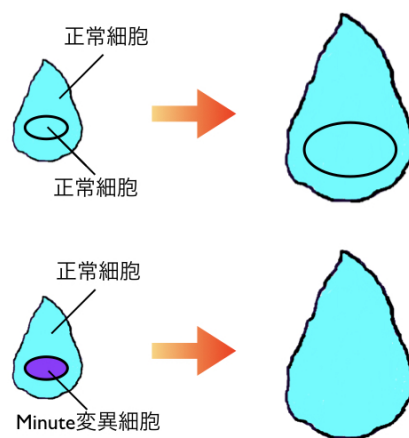
**A****B**

図 2: 正常細胞-*Minute* 系の実験結果 [2]. **A** *Minute* 変異細胞の導入時間と組織完成時の誘導クローンの細胞数の関係<sup>2</sup>. 横軸はそれぞれのクローンを導入した時間 (産卵からの経過時間), 縦軸は完成した組織における誘導クローン由来の細胞の細胞数である. 黒丸が正常細胞クローンを導入した結果. 白三角が変異細胞クローンを導入した結果. 図中の矢印は, これより早い時間に誘導したクローンは消滅したことを意味する. 文献 [2] より出版社の許可を得て転載. **B** 産卵から約 36 時間経過後と約 60 時間経過後のクローン誘導実験の結果の概略図. 実験においてクローンはショウジョウバエ成虫翅原基に誘導された. 産卵から約 36 時間経過後と約 60 時間経過後に導入した正常細胞クローンは, 組織完成までに時間があることから, 完成組織において細胞数が多い. 産卵から約 36 時間経過後と約 60 時間経過後に導入した変異細胞クローンは, 十分な時間があることで, 細胞競合により完全に消滅する.

変異細胞も正常細胞との間で競合を起こす。ここで、*Myc* 変異細胞と正常細胞の細胞競合においては、これまでに紹介したケースとは反対に *Myc* 変異細胞が正常細胞を排除することに注意が必要である (図 1G-J)。当初はショウジョウバエでのみ報告されていた変異を誘導するタイプの細胞競合も、次第に他のモデル生物において発見された。例えば、ゼブラフィッシュでは初期胚において正常細胞と *Src* 変異細胞の細胞競合が観察された [8]。マウスでも *Myc* タンパク質の産生を阻害した変異を初期胚の細胞に誘導することで、これらの細胞が排除されることが報告された [10]。

これまで述べた細胞競合は、組織に変異を誘導していた。これらは細胞競合が発見された古典的なシチュエーションであるが、その後、培養系において2種類の細胞を共培養する系でも細胞競合は発見された (図 1B)。培養系で最初に見つかった細胞競合は、イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来の細胞である MDCK 細胞の実験系を用いたものである。この系において、正常細胞と *RasV12* 変異細胞を共培養すると、変異細胞が周囲の正常細胞によって細胞集団から排除されたのである [7]。この発見を皮切りに、哺乳類の培養細胞系では *mahjong* 変異細胞 [6] や *Tead* 高発現細胞 [11]、*Yap* 高発現細胞 [12] などの変異細胞と正常細胞の細胞競合が発見された。

さらには、人為的な操作を加えていない自然な状態のゼブラフィッシュやマウスの生体内でも、細胞競合が働いていることが明らかにされた (図 1C)。例えば、ゼブラフィッシュでは初期胚において [13]、マウスでは初期胚 [10] や胸腺 [14]、心臓 [15] などの組織において、それぞれ細胞競合が働いていることが報告されている。その詳細については §1.4 で述べる。

以上のように多くのモデル生物で観察されることから、細胞競合は広く進化的に保存された現象であるとされている。

### 1.3 変異細胞の認識と排除のメカニズム

上述のように、細胞競合において正常細胞は変異細胞の存在を認識し、細胞死を誘導する。この分子メカニズムの解明については多くの研究者が取り組んでおり、いくつかの系において、変異細胞の認識から細胞死の誘導の流れが明らかになっている。ここでは、ショウジョウバエ眼原基における正常細胞と *scrib* 変異細胞の細胞競合において明らかになったメカニズムを例として紹介する (図 3) [18]。

この細胞競合では細胞の表面に存在するリガンド *Sas* とその受容体である *PTP10D* が重要な働きをする。*scrib* 変異細胞において、通常は細胞頂端に存在する *PTP10D* が細胞の側面にも存在している。この受容体と正常細胞の表面にある *Sas* が結合することで、*scrib* 変異細胞内部で *EGFR*

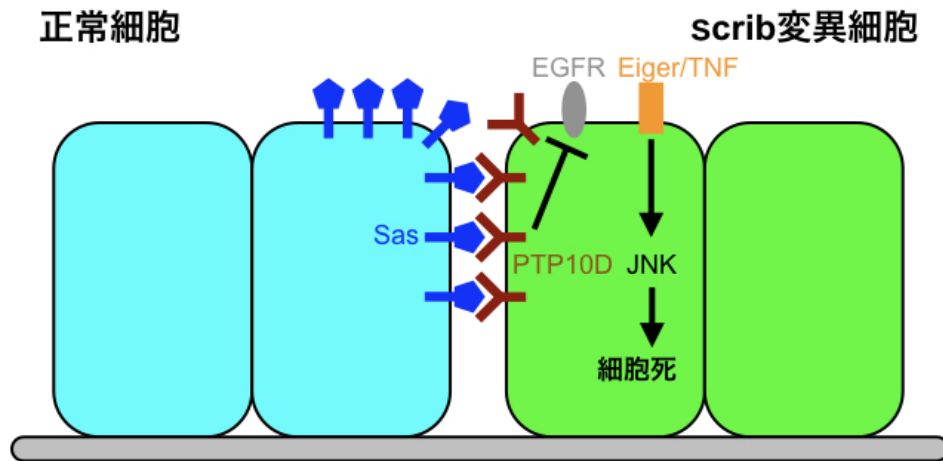


図 3: ショウジョウバエにおける正常細胞と *scrib* 変異細胞の細胞競合のメカニズムの模式図。

というシグナルの伝達がブロックされる。このシグナルが阻害されることで、Eiger/TNF-JNK のシグナル伝達経路が働き、*scrib* 変異細胞は細胞死を起こすのである。このように、細胞競合では隣接する細胞と直接的に相互作用することや数細胞分ほど届くシグナル伝達物質 [19] を介して、変異細胞を認識し、細胞死を誘導する [20]。

#### 1.4 細胞競合の生理学的意義

これまでに述べた様に細胞競合はさまざまな種類の生物や組織で観察される。それでは、その生理学的な意義とは何だろうか。その一つと考えられているのが、腫瘍抑制機構としての働きである。§1.2 でも述べたように、細胞競合では多くの腫瘍原性の変異細胞が組織から排除される。同様に腫瘍抑制遺伝子の欠損変異細胞も排除される。これらのことから、細胞競合は腫瘍抑制機構としての働きを期待されている [21, 22]。

細胞競合は適正な組織サイズの調節に関与しているという仮説もある。Johnston らはショウジョウバエ成虫翅原基の系で、細胞周期や細胞増殖、細胞死の制御に関与する遺伝子 *dMyc* (*Myc* のホモログ) 変異細胞 (勝者) と正常細胞 (敗者) の細胞競合の観察を行った。その結果、*dMyc* 変異細胞により正常細胞の排除が行われる場合、完成した翅のサイズは正常になった。この系における正常細胞の細胞死は、正常細胞におけるアポトーシス促進遺伝子 *hid* の活性化によるものである。したがって、*hid* の遺伝子産物を産生しない変異を導入することで、細胞競合による細胞死を阻害することができる。細胞死の阻害の結果、過増殖する *dMyc* 変異細胞のために正常なサイズより大きな翅が完成した [19]。そのため、細胞競合が発生時に正常なサイズの組織を作ることに関与して

いる可能性が示唆された。加えて、腫瘍原性の変異細胞の系においても、細胞競合による排除を抑制すると、変異細胞が過増殖を起こして腫瘍が形成されるという結果が報告されている。この結果は、腫瘍という形で組織が正常なものよりはるかに大きなものとなるという理解をすることができる。こういったことから、組織サイズの調整機構と腫瘍抑制機構としての働きは密接に関わっている可能性がある。

近年報告されている細胞競合の生理学的な意義として、組織内の細胞の品質の維持が挙げられる。例えば、マウスの初期胚では *Myc* がより高発現している細胞が低発現な細胞を排除する [10,23]。 *Myc* は幹細胞の分化が進むほど発現が低下することから、この細胞競合は通常よりも早期に分化してしまった細胞を排除し、組織の多能性を維持すると考えられる [24]。マウスでは胸腺でもこういった細胞競合が報告されている [14]。胸腺では T 細胞の前駆細胞が作られており、古い前駆細胞は骨髄由来の新しい前駆細胞と交換されている。この交換は古い細胞が新しい細胞によって排除されるという細胞競合によって行われていることが明らかにされたのである。この細胞競合が失われた時、マウスは人における T リンパ芽球性白血病/リンパ腫に似た状態になる。そのため、この細胞競合は細胞の品質を管理することで腫瘍抑制機構として働いていると考えられる。さらにごく最近にはマウスの表皮幹細胞においても細胞競合が発見された [16]。この系ではコラーゲン COL17A1 を高発現している幹細胞によって低発現の幹細胞が排除される。細胞競合を抑制すると皮膚の老化が促進することから、この系では細胞競合が皮膚の若さを維持していると考えられている。

## 1.5 細胞競合を経た組織の運命

当初、細胞競合は増殖率の相対的な差により、増殖率の高い細胞が低い細胞を排除する現象であると考えられていた [25]。しかし、腫瘍原性の細胞が細胞競合によって排除されることが報告されている。こうした変異細胞は正常細胞に比べて必ずしも増殖率が低いわけでない。むしろ、腫瘍原性の細胞は単独で組織を構成した時、正常組織よりも明らかに大きなサイズの組織を形成し、腫瘍化する。それにもかかわらず、こういった細胞が正常細胞と共に組織に存在する時、正常細胞によって組織から駆逐される。そして、正常な組織が形成されるのである。このことから、細胞競合においてどちらの細胞がどちらの細胞を排除するかということは、古典的な仮説の様に単純な一つの原因(制御パラメータ)で決まるのではなく、複合的な要素で決定されると考えられる。

ショウジョウバエ成虫翅原基の系では、細胞競合の結果の予測がより困難になる例が Morata ら

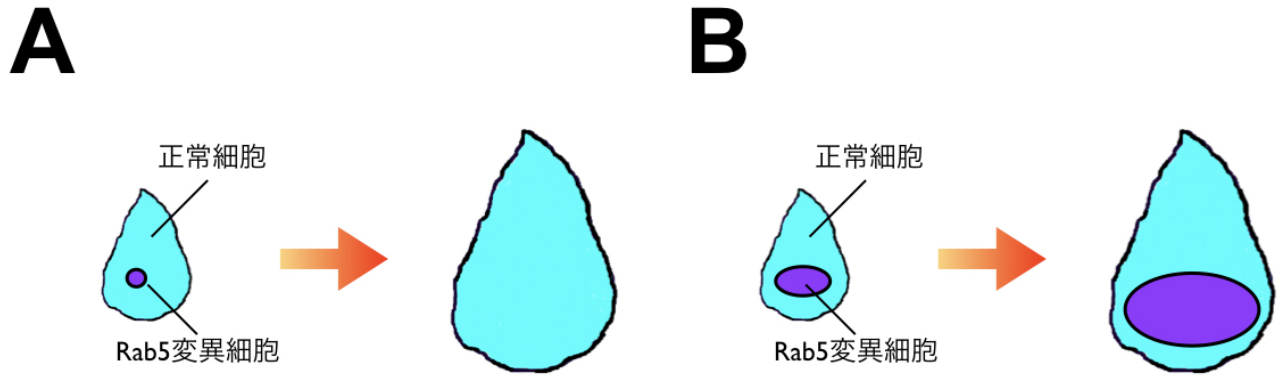


図 4: 正常細胞-Rab5 変異細胞系の実験結果の概念図 [17]. 実験においてクローンはショウジョウバエ成虫翅原基に誘導された. **A** 導入された変異細胞が少ない時, 組織の成長とともに変異細胞は駆逐される. **B** 導入された変異細胞が多い時, 変異細胞の数は増加していく.

によって報告された (図 4) [17]. 彼らはエンドサイトーシスを制御する遺伝子である *Rab5* 変異をモザイク状に正常組織に誘導する実験を行った. *Rab5* 変異細胞は *scrib* 変異細胞や *lgl* 変異細胞と同様に腫瘍原性の細胞であり, 単独で組織を構成した場合, 正常組織よりも巨大な組織を形成する. 実験の結果, 細胞競合が起こり *Rab5* 変異細胞は正常細胞によって排除された (図 4A). 加えて, この時に形成された組織のサイズは, 正常なものであった. しかし, 初期に組織に誘導する *Rab5* 変異細胞の割合を増やしたところ, 細胞競合が生じて部分的に変異細胞の排除が起こるにも関わらず, *Rab5* 変異細胞は完全には駆逐されず, むしろ組織内を占める割合が増加したのである (図 4B). すなわち, この正常細胞-Rab5 系では組織が正常細胞のみで形成されるのか, それとも正常細胞と変異細胞が組織に共存するのかという細胞競合を経た組織の運命が, 初期の細胞数によって左右されたのである<sup>3</sup>.

以上のことから, 細胞競合の性質を理解するためには, 正常細胞と変異細胞の増殖速度だけでなく他の因子も考慮しなければならないだろう. さらに, 細胞競合を経て正常細胞のみで正常な組織を構成できるのか, それとも変異細胞が生き延びてしまうのかという「組織の運命」を予測するためには, それぞれの細胞の初期細胞数までも考慮しなければならない. こうした複雑な状況の本質を理解するためには, 数理モデルを用いることが有効である. そこで本研究は, 細胞競合現象に対して数理モデルを用いたアプローチを行った.

<sup>3</sup>一般的に細胞競合において排除を行う細胞を勝者 (winner), 排除される細胞を敗者 (loser) と呼ぶ. しかし, この系においては排除される細胞も組織内で生き延び, あまつさえ初期の細胞数よりも増加する. この変異細胞を敗者と呼ぶのは違和感が残る. 一方, 組織完成時における二細胞の細胞数の比率と初期の比率を比べ, 比率が増加していた方の細胞を勝者とするという定義もある. しかしこの場合, *Rab5* 系では変異細胞を排除している正常細胞が敗者と成り得る. こうした複雑さから, 本論文では細胞競合の典型的なラベリングである勝者, 敗者という用語を極力排した.

## 1.6 細胞競合の理解に向けた数理モデルによる取り組み

細胞集団が関わる現象に対して数理モデルを適用する研究は数多くなされてきた [26–30]. 近年始まった細胞競合への数理モデルの適用の流れについてまとめる前に, まずは本論文で必要となる数理モデルについて簡単にまとめる.

### 1.6.1 ポピュレーションモデル

ポピュレーションモデルとは個体数を変数として, 個体群の成長を記述した方程式である. 例えば, 古典的なポピュレーションモデルである Logistic 方程式は以下の式で表される [28, 29]:

$$\frac{dx}{dt} = r\left(1 - \frac{x}{K}\right)x, \quad (1)$$

ここで  $x$  は集団の個体数を表す. Logistic 方程式において  $x$  が十分小さい時, 集団の増加速度  $\frac{dx}{dt}$  は初期増殖率  $r$  に比例する. しかし,  $x$  が環境収容力  $K$  に近づくと, 増殖率は個体数増加の影響を受けて補正がかかり  $r\left(1 - \frac{x}{K}\right)$  となる. したがって,  $r\left(1 - \frac{x}{K}\right)x$  で表される集団の増加速度は, 個体数が  $K$  に近づくほど減少することが分かる. 増加速度は最終的に  $x = K$  で 0 となるため,  $K$  は個体数の上限を表しているといえる. 式より分かるように, ポピュレーションモデルでは基本的に空間的な効果は考慮されていない. 一方で, 常微分方程式系で表せるため, 数学的に解を求めることや現象の本質の理解に特化している数理モデルといえる. ポピュレーションモデルの細胞数ダイナミクスへの適用の詳細については §2 で述べる.

### 1.6.2 バーテックスモデル

バーテックスモデル [26] は, 複数の質点とそれをつなぐ辺で細胞の輪郭を表し, 組織の様子を表現する (図 5). 各質点は, 細胞膜に働く張力, 細胞の周囲長や細胞面積一定の制約を考慮したポテンシャル関数を最小化する位置へと動く. したがって, バーテックスモデルは細胞や組織の変形を記述できるという利点を持っている. 一方, 細胞同士は基本的に隣接している必要があり, 個々の細胞の独立した運動を伴う系に適用することは難しい.

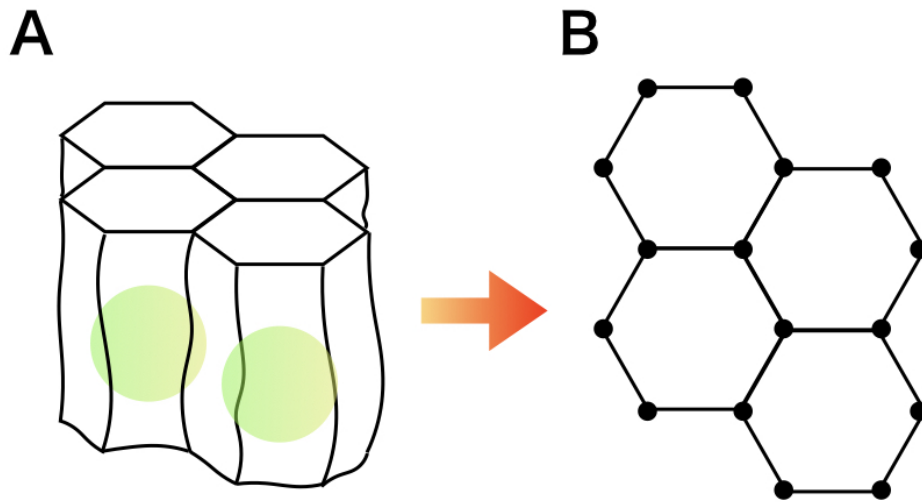


図 5: バーテックスモデルの概念図. バーテックスモデルでは上皮組織を形成する細胞集団 (A) を質点とそれを繋ぐ辺で表現する (B). B は二次元のバーテックスモデルである.

### 1.6.3 粒子モデル

粒子法は個体群や細胞集団を構成する一つ一つの個体や細胞を粒子で表現する手法である ([27,31]; 詳細は §4 で述べる). 一つ一つの細胞を記述するという面ではバーテックスモデルと同様であるが, この数理モデルは個々の細胞の質点の運動方程式を直接計算しているため, 細胞に動きがある系により適用しやすい. その反面, バーテックスモデルとは異なり, 細胞の変形を記述することはできない.

### 1.6.4 細胞競合現象への数理モデルを用いたアプローチ

細胞競合現象を数理モデルを用いて解析するアプローチは近年始まったばかりである. 細胞競合現象の理解のために数理モデルを用いた最初の報告は 2016 年で, 我々の研究グループによるものである [32]. この研究では, ポピュレーションモデルを用いており, 細胞数の変化を記述することに特化することで様々な系の細胞競合を経た組織の運命について一つの数理モデルで説明することができた. その後, 特定の系を対象を絞った研究が他のグループによってなされた. Lee らは 2017 年に密度に依存する圧力により細胞が機械的に排除される系について着目した. 彼らはこのバーテックスモデルを用いて数値シミュレーションを行い, 細胞競合における細胞の排除が組織全体の成長効率や細胞密度, 圧迫状態などの改善をもたらすことが示唆された [33]. Bove らも 2017 年に同じく細胞が機械的に排除される系に着目した [34]. 彼らは *in vitro* の実験系のイメージングと密度や細胞分裂数, 細胞死の発生数などを変数とした常微分方程式を組み合わせることで,

細胞の配置や密度と細胞分裂や細胞死の関係を解析した。その結果、細胞競合下にある組織において細胞死や細胞分裂は局所的な密度に依存しており、変異細胞に隣接した正常細胞では細胞分裂の頻度が上昇していることを明らかにした。Tsuboiらはバーテックスモデルとイメージングを組み合わせ、細胞が排除されたことにより空いたスペースは排除した細胞が選択的に拡大することで急速に埋められることをショウジョウバエ成虫翅原基における系において明らかにした [35]。したがって、この系では細胞競合による細胞の排除が発生数が多いほど、組織を占有する細胞集団が素早く成長することが示唆された。

### 1.6.5 本研究の特色および概要

§1.6.4 で述べた他の研究グループが用いた数理モデルは空間的な配置をそのまま再現した数理モデルになっている<sup>4</sup>。細胞競合では正常細胞と変異細胞が隣接した場所でのみ排除が発生するという空間的な条件があるため、これは自然なことである。しかし、こうした数理モデルでは局所的な作用や変化を捉えることには適している反面、細胞数の変化のみを解析・予測することに関しては情報量が過多であり、逆に現象の根底にある性質が見えづらくなってしまう。一方、本研究では、数の変化を記述することに特化したポピュレーションモデルへ近似的に空間配置の作用を導入することで細胞競合の数理モデルを構築した。これにより、構築した数理モデルは細胞競合を経た組織の運命の予測と結果を左右する要因について解析することに焦点を当てたものとなっている。加えて、変数やパラメータの数を少なく抑えられるため、パラメータが細胞競合に及ぼす影響について数学的に算出することができるという利点がある。

本研究で構築した数理モデルから得られた結果は、細胞競合を経た組織の運命は正常細胞と変異細胞の増殖速度の差によって決まるという古典的な仮説 [25,36] を否定するものであった。そうではなく、正常細胞と変異細胞が単独で組織を構成する際の完成組織サイズの比と、境界における変異細胞の排除率が組織の運命には重要であることが示された。本研究では集団適応度という、その系で正常細胞が変異細胞を完全に駆逐できる可能性の割合を指標として導入し、解析解とシミュレーションのによる結果を比較した。その結果、実験において様々な系で報告されている細胞競合の結果を包括的に説明することができた。

本論文の第4章では代償性増殖が細胞競合の結果に与える影響について解析した。細胞競合が

---

<sup>4</sup>厳密には Bove らが用いた数理モデル [34] は空間をそのまま再現していない。しかし、注目した細胞の周囲の状況(細胞の密度)を使用しており、空間の情報を数理モデルに直接取り込んでいる。彼らの数理モデルは局所的な細胞死や細胞分裂に注目しているため、組織の運命の解析には向かないと考えられる



発生する組織において、正常細胞には境界で排除した変異細胞の細胞死に由来する代償性増殖が働く。対して、変異細胞には境界で排除された変異細胞の細胞死に由来する代償性増殖と、変異細胞の内在性の細胞死に由来する代償性増殖の2種類が働く。数理モデルを構築し、解析した結果、正常細胞に働く代償性増殖は、細胞競合の結果に影響しないが、組織の完成を早める効果を持つことが明らかになった。一方、変異細胞に働く代償性増殖は細胞競合の結果に影響し、代償性増殖の増殖亢進率が高いほど変異細胞は生き延びて腫瘍を形成しやすくなる。さらに、数理モデルを解析的に解くことで、変異細胞に働く2種類の代償性増殖のどちらがより細胞競合の結果に影響するのかを定量化することができ、現実系においては細胞競合に由来するものの方がより影響する可能性があることを示した。

## 第2章 Cell Competition モデル

本章では §1.6.1 でも述べたポピュレーションモデルに基づき，細胞競合現象を包括的に記述可能な数理モデル (Cell Competition モデル = CC モデル) を構築した．以下ではまず，CC モデルの基となったポピュレーションモデルについて紹介する．その後，CC モデルの構築および解析結果について述べる [32].

### 2.1 数理モデル

#### 2.1.1 細胞増殖の停止の考え方

本論である細胞競合の問題に入る前に，細胞数で記述される組織形成の問題を考える．発生過程において，細胞数の増加は組織が正常なサイズまで達した時に停止する必要がある．それが起こるには2通りの場合があると考えられる．細胞増殖と細胞死の釣り合いにより細胞数が平衡状態になる場合と，増殖率自体が0になる場合である．

本研究では，後者の場合を仮定した (前者の場合については Appendix §S1 で議論した)．数理モデルにおいて主に注目しているショウジョウバエ成虫翅原基の系では，完成組織における細胞数は細胞死によってではなく，細胞分裂の抑制によって成されることが報告されているためである [37]. 加えて，数理モデルが簡単化でき，数学的な解析が可能になるという利点もある．

組織が正常な完成サイズになった時に細胞の増殖率を抑制するのは，接触抑制 (contact inhibition) と呼ばれる作用であると考えられる．すなわち，細胞は周囲の密度を自身が受ける力やシグナル伝達物質で感知しており，密度が高くなるにつれて増殖率が抑制されるのである [38,39]. こうした細胞数の動態は，ショウジョウバエ成虫翅原基における実験でも観察されている (Appendix §S3 図 24). 当然，細胞集団が伸展することができる空間が無限に広ければ，密度は上昇しない．そのため，本研究ではショウジョウバエ成虫翅原基のように，細胞集団の外側には細胞集団を閉じ込める「皮膜」のような構造があることを仮定した．以下では，組織が正常な完成サイズになった時に細胞の増殖率が0になるという性質を持った古典的なポピュレーションモデルについて述べ

ていく。

## 2.1.2 Logistic 方程式

本研究で構築した数理モデルについて記述する前に、二つの古典的なポピュレーションモデルを細胞集団の細胞数動態に適応することを考える。一つ目は、§1.6.1 で述べた 1 種類の個体群の成長を記述した Logistic 方程式 1 である。この式における 1 個体を 1 細胞に置き換えて考えると、 $x$  は細胞数を表し、細胞数が少数の時、細胞の増殖率は  $r$  となる。

§1.6.1 で議論したように、 $x = K$  の時に細胞の増殖率は 0 になることが分かる。したがって、この  $K$ こそが組織が正常な完成サイズになった時の細胞数を表す。ここで、各々の細胞の大きさが等しいと仮定すると、 $K$  は完成した組織のサイズともいえる。細胞数  $x$  の増加に応じた増殖率の低下の原因は前述の接触抑制であると思われる。細胞競合の変異細胞の多くは腫瘍原性の細胞であり、こうした細胞は接触抑制の機構が崩壊しているため過増殖を起こすことが観察されている [40]。つまり、腫瘍原性の細胞は密度を感知して増殖率を低下させる機構が破綻しており、前述の組織の「皮膜」すら破って増殖していくのである。したがって、腫瘍原性の細胞について考える必要がある時、環境収容力  $K$  は十分大きくするか、 $\infty$  とする必要がある<sup>1</sup>。

ここで、この数理モデルにおける  $r$  は完成組織サイズには影響せず、組織完成までの時間のみ影響することに注意が必要である。

## 2.1.3 Lotka–Volterra (LV) 競合モデル

二つ目のポピュレーションモデルは Lotka–Volterra (LV) 競合モデルである<sup>2</sup>。この数理モデルは 2 種類の生物の群れが餌や生活圏といった共通かつ有限の資源を奪い合いながら増減する様子を表している [28,29]。この数理モデルを用いることで、組織内に 2 種類の細胞 (正常細胞  $X$  と変異細胞  $Y$ ) が 1 層で存在する状況について考えることができる。それぞれの細胞の細胞数の動態は以下

---

<sup>1</sup>  $K$  を十分大きくすると、数理モデルは  $K = \infty$  と定性的に同じ挙動を示す。  $K = \infty$  を満たす時、logistic 方程式はマルサスモデルとなる

<sup>2</sup> ここでいう LV 競合モデルは Lotka–Volterra (LV) 捕食–被捕食モデルとは異なる。 Lotka–Volterra (LV) モデルにパラメータの関係により 3 種類あり、LV 捕食–被捕食モデルは Lotka–Volterra モデルの中で最も有名な狩られる生物と狩る生物の個体群動態の数理モデルである。有名なウサギとヤマネコの数の変化の数理モデルはこれにあたる。

LV 競合、LV 捕食–被捕食に続く最後の 1 種類は共生モデルである。この場合、2 種類の個体群は互いに利益をもたらす、相手の数が増えるほど自身も増加しやすくなる。

の式で表される:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= r_x \left(1 - \frac{x + a_x y}{K_x}\right) x, \\ \frac{dy}{dt} &= r_y \left(1 - \frac{y + a_y x}{K_y}\right) y.\end{aligned}\tag{2}$$

ここで  $x$  と  $y$  は細胞種  $X$  と  $Y$  の細胞数をそれぞれ表す. パラメータ  $r_x$  と  $r_y$  は §2.1.2 の  $r$  と同様に, それぞれの細胞の初期増殖率である. 式 (2) において, 共通の資源を細胞種  $X$  と  $Y$  が奪い合うため, 細胞数が増加してくると増殖率は  $r_x \left(1 - \frac{x + a_x y}{K_x}\right)$  および  $r_y \left(1 - \frac{y + a_y x}{K_y}\right)$  という形に変形する.

細胞種  $X$  と  $Y$  は単独の種類で組織を構成する時, それぞれ環境収容力  $K_x$  と  $K_y$  まで細胞数が増加する. したがって,  $K_x$  と  $K_y$  はそれぞれの細胞種単独で組織を構成する場合の組織の完成サイズと考えることができる.

ここでは, 細胞種  $X$  と  $Y$  が共に存在する状況を考えている. そのため, 相手の細胞に対する空間という共通の資源の 1 細胞あたりの占有率を  $a_x$  と  $a_y$  を用いて表す. 例えば  $a_x > 1$  の時, 細胞種  $Y$  は細胞種  $X$  に比べて大きく  $K_x$  内の空間を占有することになる. 言い換えると, 細胞種  $X$  が  $K_x$  の大きさの空間を 1 の割合で占有する時, 細胞種  $Y$  は  $a_x$  の割合で占有していく. 例えば細胞種  $X$  の 1 細胞の大きさが細胞種  $Y$  のものより大きい時, 細胞種  $X$  は  $Y$  より大きな空間を 1 細胞が占有する. このことを表すためには  $a_x < 1 \Leftrightarrow a_y = 1/a_x > 1$  とすれば良い. ここでは以下の関係式を用いている:

$$a_x a_y = 1.\tag{3}$$

式 (2) では, 通常  $-d_x x$  や  $-d_y y$  の形で書かれるような内在性の細胞死を陽に含んではいない. しかし, これらを考慮しても数理モデルの性質は変化しないため (Appendix §S2), 本稿では式 (2) を基に議論を進める.

## 2.1.4 Cell Competition モデル

これまでに紹介した二つの数理モデル (式 (1), (2)) は細胞種間の直接的な相互作用を取り扱っていない. LV 競合モデルは細胞間の相互作用を考慮していたが, これは組織内の資源 (空いた空間) を介した間接的なものである<sup>3</sup>. 一方, 細胞競合では正常細胞は隣接した変異細胞のみを排除する [5, 41]. これは細胞間の直接的な相互作用である. したがって, 細胞競合状態にある組織を数

<sup>3</sup>もし全ての細胞が等しい確率で接触できるほど自由に動き回っているのならば, 接触による直接的な相互作用を記述できる可能性はある. しかし, 細胞競合が発生するのは上皮組織であることがほとんどなので, 細胞の動きの自由度はかなり低いと考えられる.

理モデルで表すためには前述の間接的な相互作用だけではなく直接的な相互作用も考慮する必要がある。そこで、本研究では式 (2) に細胞種  $X$ - $Y$  間の直接的な相互作用を導入した。

直接的な相互作用を考慮するにあたり、簡単のため本研究では二次元平面上で変異細胞  $Y$  が正常細胞  $X$  に周囲を囲まれているという状況を考えた (図 6)。これは多くの実験系で観察される状況である<sup>4</sup>。この時、変異細胞の排除は両細胞集団の境界で起きるため、単位時間あたりに排除される変異細胞の数は境界の長さに比例すると考えられる。ここでもし、取り囲まれている変異細胞集団が半径  $R$  の真円状に分布しているのならば、境界の長さはおおよそ  $2\pi R$  となる。一方、取り囲まれている変異細胞の数  $y$  は真円の面積  $\pi R^2$  に比例すると考えられる。この二つを合わせて考えると、境界の長さは  $\sqrt{y}$  に比例することが分かる。したがって、変異細胞数  $y$  を用いることで、境界における変異細胞の排除による細胞数の減少は  $-b_y \sqrt{y}$  ( $y \geq 0$ ) と記述することができる。ここで、 $b_y$  は境界での細胞競合現象による排除率を表す係数である。

これまでは、境界の形が真円である場合を考えてきた。しかし、現実系においては境界の形がより複雑な可能性が高い。そこでフラクタル次元に相当するパラメータ  $D$  を導入することで、より複雑な境界も含めて記述可能な式へと改良した。すなわち、境界における変異細胞の排除効果は  $-b_y y^{D/2}$  と記述される。例えば境界の形が真円の場合、 $D = 1$  となり (図 6A)、細胞の移動等の影響で境界の形がより複雑な場合は  $1 < D < 2$  となる (図 6B)。一方、境界に正常細胞が十分存在しない状況も考え得る。その場合、変異細胞の排除は境界の一部でのみ起きるため  $0 < D < 1$  となる (図 6C)。以上より、本研究では  $0 < D < 2$  の領域のみを取り扱う。ここで  $D < 2$  となる理由は、二次元平面上の現象を対象としているためである。

系によっては、境界における排除は液性因子によって制御され、隣接する細胞から数細胞ほど隣の細胞でも発生するという報告がある [19]。こういった場合も、排除される細胞数は境界の長さに比例すると考えられるので、排除率を表すパラメータ  $b_y$  の大きさを調整することで表すことができる。

境界における変異細胞の排除を式 (2) に導入した数理モデルは以下のように表すことができる：

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= r_x \left(1 - \frac{x + a_x y}{K_x}\right) x, \\ \frac{dy}{dt} &= r_y \left(1 - \frac{y + a_y x}{K_y}\right) y - b_y y^{\frac{D}{2}}. \end{aligned} \quad (4)$$

ここで、細胞種  $X$  は細胞種  $Y$  を十分に囲むことができるほど多い必要がある (Appendix §S4)。し

<sup>4</sup>Simpson と Morata によって正常細胞集団  $X$  が変異細胞集団  $Y$  に囲まれている状況も調べられている [36]。この状況に適した形に変形した数理モデルとその解析結果は Appendix §S7 で述べた。

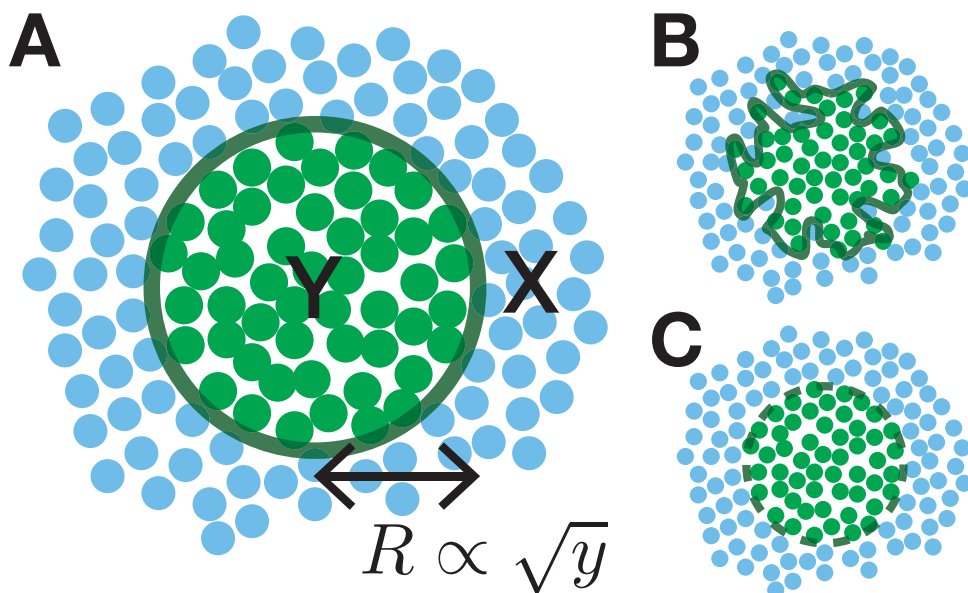


図 6: CC モデル (式 (4)) の概念図.  $X$  は正常細胞を表し,  $Y$  は変異細胞を表す.  $R$  は変異細胞  $Y$  が占める領域の半径である. **A** は  $D = 1$ , **B** は  $1 < D < 2$ , **C** は  $0 < D < 1$  の状況をそれぞれ表す. 文献 [32] より転載.

たがって, この数理モデルは  $x \gg 0$  の場合のみを対象としていることに注意が必要である.

式 (4) において, それぞれの式の第 1 項は  $x + a_x y > K_x$  または  $y + a_y x > K_y$  となった時, 負の値を取る. この時, 組織に許容できる量を超えた細胞数が存在し, それぞれの細胞は高密度状態となり, それが原因として細胞死するような場合を想定した<sup>5</sup>.

## 2.2 結果

### 2.2.1 CC モデルの無次元化

解析に先駆け, CC モデルの無次元化を行った. CC モデルは以下の変数とパラメータを用いることで無次元化することができる:

$$\begin{aligned} \tilde{x} &= \frac{x}{K_x}, \tilde{y} = \frac{y}{K_y}, \tau = r_x t \\ \rho &= \frac{r_y}{r_x}, \kappa = \frac{a_x K_y}{K_x}, \kappa_y = \frac{a_y K_x}{K_y} = 1/\kappa, \beta = \frac{b_y}{r_x} K_y^{D/2-1}. \end{aligned} \quad (5)$$

<sup>5</sup>式 (2) と同様に, この式でも内在性の細胞死を陽に表してはいない. 内在性の細胞死を考慮した場合も, 同様の形となり, 式の性質は変わらないため (Appendix §S2), 本研究では式 (4) を用いた.

ここで  $\tilde{x} > 0$ ,  $\tilde{y} > 0$  である. これらを用いると, 無次元化した CC モデルは以下のように書くことができる:

$$\begin{aligned}\frac{d\tilde{x}}{d\tau} &= (1 - \tilde{x} - \kappa\tilde{y})\tilde{x} \equiv f(\tilde{x}, \tilde{y}), \\ \frac{d\tilde{y}}{d\tau} &= \rho(1 - \tilde{y} - \frac{1}{\kappa}\tilde{x})\tilde{y} - \beta\tilde{y}^{D/2} \equiv g(\tilde{x}, \tilde{y}).\end{aligned}\tag{6}$$

ここで, それぞれのパラメータの意味は無次元化前と変化はなく,  $\kappa$  は正常細胞に対する変異細胞の相対的な環境収容力,  $\beta (\geq 0)$  は変異細胞の排除率を表す. ただし,  $\rho (> 0)$  は正常細胞の増殖率を 1 とした時の相対的な増殖率となっていることに注意が必要である.

## 2.2.2 CC モデルの性質

表 2: パラメータ条件と CC モデルの挙動.

パラメータ条件		例となる図	解の収束	系の分類	完成組織サイズ	$\mathcal{F}$	対応する実験系の例
$\kappa = 1$	$\beta > 0$	図 7A, 8	$S_1$	(a)	正常	1	<i>Minute</i> [2]
	$\beta = 0$	図 7B, 9(Appendix)	$L$	(c)	正常	0	
$\kappa < 1$	$\beta \geq 0$	図 7C	$S_1$	(a)	正常	1	<i>Myc</i> [19]
$\kappa > 1$	$0 < \beta < \beta_{yc}$	図 7D, 10	$S_1$ or $Q_2$	(d)	正常 or 過形成	式 (16)	<i>scrib</i> [4], <i>lgl</i> [42]
	$\beta \geq \beta_{yc}$	図 7E	$S_1$	(a)	正常	1	<i>Rab5</i> [17]
	$\beta = 0$	図 7F, 11	$Q_2$	(b)	過形成	0	<i>scrib+eiger</i> [4]

本研究ではまず, 構築した CC モデルの性質を把握することに取り組んだ. 式 (6) に含まれるパラメータの関係に依存して, その振る舞いは大きく異なる (表 2). その様子を説明するために, 図 7 に式 (6) の相平面図を示す<sup>6</sup>(詳細な解析については Appendix §5 に示した). 相平面図とは  $x$ - $y$  平面上で解の挙動を示したものである. 相平面図では, それぞれの変数のヌルクライン<sup>7</sup>とベクトルの向きより, 変数が任意の値となった時の解の挙動を知ることができる. 例えば, 図 7A では, ベクトル場の様子より全ての解が最終的に平衡点  $S_1$  に向かうことが分かる. CC モデルのヌルクラインは  $\tilde{x}$ -ヌルクライン  $f(\tilde{x}, \tilde{y}) = 0$  と  $\tilde{y}$ -ヌルクライン  $g(\tilde{x}, \tilde{y}) = 0$  が存在する. ここで  $\tilde{x}$ -ヌルクライン  $f(\tilde{x}, \tilde{y}) = 0$  は

$$\tilde{x} = 0,\tag{7}$$

$$\tilde{x} + \kappa\tilde{y} = 1,\tag{8}$$

<sup>6</sup>ただし, 定義通り  $0 < D < 2$  の範囲のみを考慮した. また, CC モデルは  $\tilde{x} > 0$  を仮定しているが,  $\tilde{x}$  が 0 に近い領域での挙動を把握するために解析では  $\tilde{x} = 0$  の平衡点の安定性についても調べた.

<sup>7</sup>ヌルクラインとはある変数による微分が 0 となる点の集合である. 例えば, 式 (4) における  $x$  についての方程式のヌルクラインは  $dx/dt = 0$  を満たす  $x$  と  $y$  の集合で表される.

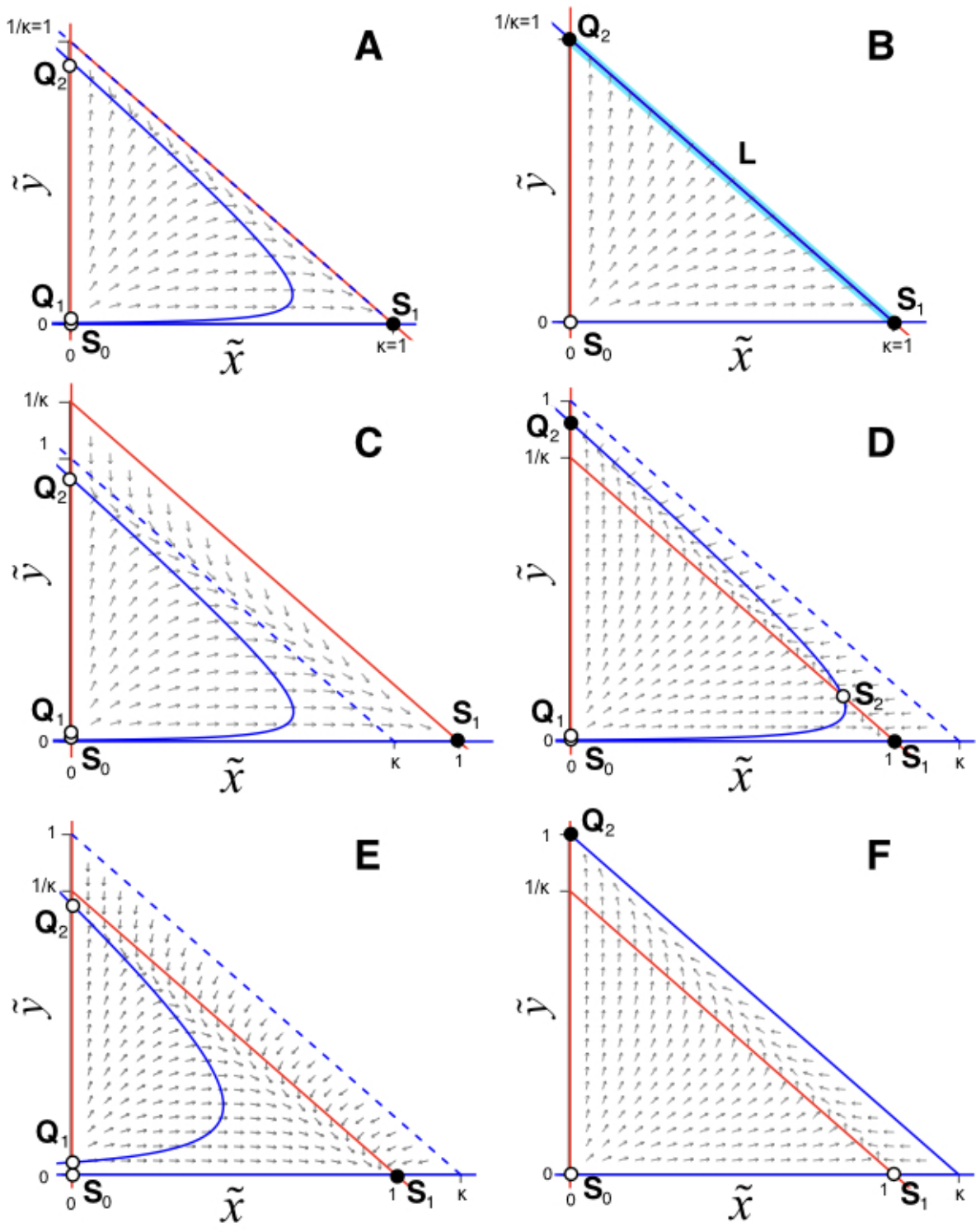


図7: CCモデルの相平面図。それぞれの相平面図が現れるパラメータ条件は表2にまとめた。x-ヌルクライン  $f(x,y)=0$  と y-ヌルクライン  $g(x,y)=0$  はそれぞれ赤と青の線で示した。青の点線は変異細胞が単独で組織を構成する場合の完成組織サイズ ( $\tilde{y} + 1/\kappa\tilde{x} = 1$ ) を表している。  $S_0(0,0)$ ,  $S_1(1,0)$ ,  $Q_1(0, \delta_1)$ ,  $Q_2(0, \delta_2)$ ,  $S_2(x_{S_2}, y_{S_2})$  は平衡点であり、黒丸が安定平衡点、白丸が不安定平衡点を表す。パラメータは  $\rho = 1, D = 1$  に設定した。排除率  $\beta$  については、A, Cでは  $\beta \approx 0.0670$ , BとFでは  $\beta = 0$ , Dでは  $\beta \approx 0.0612$ , Eでは  $\beta \approx 0.1837$  とした。環境収容力  $\alpha_x$  と  $\alpha_y$  については、AとBでは  $\kappa = 1$ , Cでは  $\kappa = 5/6 (< 1)$ , D-Fでは  $\kappa = 6/5 (> 1)$  とした。文献 [32] より改変して転載。



$\tilde{y}$ -ヌルクライン  $g(\tilde{x}, \tilde{y}) = 0$  は,

$$\tilde{y} = 0, \quad (9)$$

$$\rho(1 - \tilde{y} - \frac{1}{\kappa}\tilde{x})\tilde{y}^{1-D/2} - \beta = 0, \quad (10)$$

である。図7内の赤と青の線はそれぞれ  $\tilde{x}$ -ヌルクラインと  $\tilde{y}$ -ヌルクラインを表す。ここで、 $\tilde{x} + \kappa\tilde{y} = 1 \leftrightarrow x + a_{xy}y = K_x$  (図7内の赤い斜めの直線) は、正常な組織サイズに対応することに注意が必要である。平衡点は  $\tilde{x}$ -ヌルクラインと  $\tilde{y}$ -ヌルクラインの交点に位置する。相平面図を見ると、平衡点  $\mathbf{S}_0(0, 0)$ ,  $\mathbf{S}_1(1, 0)$ ,  $\mathbf{Q}_1(0, \delta_1)$ ,  $\mathbf{Q}_2(0, \delta_2)$  がどの場合でも共通に存在することが分かる。これらに加えて図7Dの場合には平衡点  $\mathbf{S}_2(\tilde{x}_{S_2}, \tilde{y}_{S_2})$  が、図7Bの場合には平衡点の集合である  $\mathbf{L}(\tilde{x}_L, \tilde{y}_L)$  が存在する。

図7より、CCモデルの挙動は大きく四つの場合に分類できることが分かる。すなわち、a) 初期値に関わらず解が安定平衡点  $\mathbf{S}_1$  に収束する場合 (図7A, C, E), b) 初期値に関わらず解が安定平衡点  $\mathbf{Q}_2$  に収束する場合 (図7F), c) 初期値に関わらず解が  $\mathbf{L}$  に収束する場合 (図7B), d) 初期値によって解が  $\mathbf{S}_1$  と  $\mathbf{Q}_2$  のどちらに収束するのか決まる場合 (図7D) の四つである (表2)。これらに分けるのは、 $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) と  $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10) の位置関係である。 $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10) が  $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) の完全に内側にある場合、系は (a) の場合となる。反対に  $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10) が  $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) の完全に外側にある場合、系は (b) の場合となる。二つのヌルクラインが交わる場合は (d) となり、完全に重なるならば (c) となるのである。

CCモデルの挙動を左右するヌルクラインの位置は、相対的な環境収容力  $\kappa$  と排除率  $\beta$  によって決まる (表2)。境界における変異細胞の排除が存在する時 ( $\beta \neq 0$ )、 $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) と  $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10) の位置関係は不安定平衡点  $\mathbf{S}_2(\tilde{x}_{S_2}, \tilde{y}_{S_2})$  が第一象限に存在するか否かで判別することができる。平衡点  $\mathbf{S}_2$  は  $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) と  $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10) の交点なので以下のように求めることができる:

$$\begin{aligned} \tilde{x}_{S_2} &= 1 - \kappa\tilde{y}_{S_2}, \\ \tilde{y}_{S_2} &= \left\{ \frac{\beta}{\rho(1 - 1/\kappa)} \right\}^{2/(2-D)}. \end{aligned} \quad (11)$$

ただし、 $\beta > 0$  かつ  $\kappa > 1$  である。もし、式 (11) において  $\tilde{x}_{S_2} > 0$  かつ  $\tilde{y}_{S_2} > 0$  が満たされるならば、平衡点  $\mathbf{S}_2$  は第一象限に存在する (図7D)。したがって、平衡点  $\mathbf{S}_2$  が第一象限に存在する条件は  $\tilde{x}_{S_2} > 0$  から計算することができる。式 (11) より、 $\tilde{x}_{S_2} > 0$  となるために  $\beta$  が満たすべき条件は

以下のように書くことができる:

$$\beta > \rho(1 - 1/\kappa)\kappa^{(2-D)/2}. \quad (12)$$

したがって、平衡点が存在するか否かが分かれる閾値  $\beta_{yc}$  は以下のように定義することができる:

$$\beta_{yc} \equiv \rho(1 - 1/\kappa)\kappa^{(2-D)/2}. \quad (13)$$

以上より、 $\beta$  が  $\beta_{yc}$  より小さい時、 $\mathbf{S}_2$  が第一象限に存在し、解は初期値によって  $\mathbf{S}_1$  と  $\mathbf{Q}_2$  のどちらかに収束する (7D). ここで重要なのが、式 (12) の両辺にそれぞれ  $\beta (= b_y/r_x K_y^{D/2-1})$  と  $\rho (= r_y/r_x)$  が存在することである. この時、 $r_x$  は両辺から消えるため、系の分類に影響をしない. 式 (11) より、 $\tilde{y}_{S_2}$  から同じく  $r_x$  は消えるため、平衡点  $\mathbf{S}_2$  の座標にも  $r_x$  は影響しないことが分かる.

反対に  $\beta$  が  $\beta_{yc}$  より大きい時、 $\mathbf{S}_2$  は第一象限に存在しない (7E). 幾何的な配置より、その時、 $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10) は  $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) の完全に内側にあることが分かる (図 7A, C, E). したがって、解は初期値に関わらず、 $\mathbf{S}_1$  に収束する.

境界における変異細胞の排除が存在しない時 ( $\beta = 0$ ) は、より単純に  $\kappa$  の大きさによってヌルクライン (8) と (10) の位置関係が決まる. つまり、 $\kappa < 1$  の時は  $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10) が  $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) の完全に内側に、 $\kappa > 1$  の時は  $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10) が  $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) の完全に外側に (図 7F),  $\kappa = 1$  の時は二つのヌルクラインが重なることになる (図 7D).

§2.1.2 で述べたように、環境収容力とは組織を単独の細胞が構成する時の完成組織サイズであると考えられる. 腫瘍原性の細胞は密度を感知して増殖率を低下させる機構が破綻しているため、正常細胞に比べて完成組織サイズが大きい. したがって、環境収容力を正常細胞に比べて大きく設定する必要がある.

ここで、これまでの議論を生物学的に理解することを試みる. 細胞競合ではまず、正常細胞と変異細胞の完成組織サイズの大小関係が重要である. 正常細胞と変異細胞の完成組織サイズが同程度か変異細胞の方が下回る系 ( $\kappa \leq 1$ ) では、必ず変異細胞が組織から駆逐される<sup>8</sup>(図 7A, C). 一方、腫瘍原性の変異細胞のような完成組織サイズが大きい細胞の系 ( $\kappa > 1$ ) の場合、排除率の大きさが重要となってくる. 系における排除率が閾値  $\beta_{yc}$  を上回る系 ( $\beta \geq \beta_{yc}$ ) では、必ず変異細胞が組織から駆逐される (図 7E). 反対に排除率が低い系 ( $\beta < \beta_{yc}$ ) では変異細胞が生き残り、反対に組

<sup>8</sup>正常細胞の方が変異細胞に比べて完成組織サイズが大きい系 ( $\kappa < 1$ ) における細胞競合は報告されていない. 特殊なケースとして、この条件は細胞種  $X$  が  $Myc$  変異細胞、細胞種  $Y$  が正常細胞である実験系に対応していると考えられる.  $Myc$  は細胞成長や増殖、細胞周期に関与している癌原遺伝子の一つである. この系の場合、細胞競合によって  $Myc$  変異細胞が正常細胞を排除することが知られている [19]. この特殊な系への CC モデルの適用の詳細は Appendix §S7 で述べる.

織を占有してしまう可能性がある (図 7D). この事態に陥ってしまうか、それとも正常細胞が変異細胞を駆逐できるかは初期の正常細胞と変異細胞の細胞数に依存することになる.

細胞競合による排除を阻害した場合 ( $\beta = 0$ ), 系の性質は正常細胞と変異細胞の完成組織サイズの大小関係のみに依存する. この時, 完成組織サイズが大きい細胞が組織を占有し, 低い細胞を駆逐する (図 7F). 完成組織サイズが同程度の場合は, 両細胞が組織に共存した状態で組織は完成することになる (図 7B).

ここで, 変異細胞が組織を占有する時に注目する (図 7D, F). これらの系は変異細胞の完成組織サイズが大きい, つまり腫瘍原性の変異細胞の系である. この時, 一部 (図 7D) または全て (図 7F) の解は  $Q_2$  に収束しているが,  $Q_2$  の位置は組織の正常サイズを表す  $\tilde{x} + \kappa\tilde{y} = 1 \leftrightarrow x + a_x y = K_x$  の外側にある. したがって, これらの系では正常より大きなサイズの組織が完成することを意味する. この結果は, 腫瘍原性の細胞が正常細胞に打ち勝つことで腫瘍が形成されることを示す. 一方, 変異細胞が組織を占有しない場合, 最終的に正常細胞が組織を占有する時 ((a)) のみならず, 正常細胞と変異細胞が共に組織に残る時 ((c)) も組織サイズは正常なものとなる.

ここで, 環境収容力の比や排除率が細胞競合を経た組織の運命に大きく影響をする一方, 正常細胞の増殖率 ( $r_x$ ) は結果に影響しないことに注意しておく. この結果は, 細胞競合は増殖率の相対的な差により, 増殖率の高い細胞が低い細胞を排除する現象であるという §1.5 で述べた古典的な仮説を否定するものである. ただし, この性質は CC モデル特異的なものではなく, LV 競合モデル (式 ((2))) がはじめから持っているものである [28, 29].

### 2.2.3 CC モデルと実際の実験系の結果の詳細な比較

本論文ではこれまで, CC モデルを解析的に解くことで理解できる性質について述べてきた. 加えて, CC モデルの解析結果と実験系の対応も議論したが, 細胞競合現象の包括的な理解を妨げないように具体的な系について言及することは避けてきた. しかし, CC モデルが具体的な実験系をどこまで再現し得るのかも重要な問題である. そこで, ここでは細胞競合の二つの具体的な系に対して, CC モデルの適用を試みた. 対象とした系は 1) 古典的な正常細胞-*Minute* 系に代表される正常細胞の増殖率が変異細胞より高い系と 2) 近年報告された腫瘍抑制系, すなわち, 変異細胞の完成組織サイズが正常細胞より大きい系である. なお, 結果の直感的な理解のために無次元化前の CC モデル (式 (4)) を用いた.

## 1) 増殖速度の遅い変異細胞は境界での排除によって必ず全滅する

CCモデルの適用を試みた一つ目の具体的な系は、細胞競合が発見された古典的な系でもある正常細胞-*Minute*系 [2] である (図 2). ここで、この研究における報告についてももう一度簡単にまとめる. この実験において Morata らは、産卵から一定時間が経過した異なる個体の正常組織に、2種類のクローンをほぼ同等の細胞数となるよう導入する実験を行った. すなわち、正常組織の中に正常細胞クローンを導入するコントロール実験と、正常組織の中に *Minute* 変異細胞クローンを導入する実験とを行ったのである. そして、完成した組織において、それぞれのクローン由来の細胞数を計測した. その結果、正常細胞クローン由来の細胞は導入時間が早いほど、完成した組織において細胞数が多くなった (図 2A 内の黒丸プロット). しかし、変異細胞クローン由来の細胞は導入時間が早いと完成組織から完全に消滅し (図 2A 内の白三角プロット, 図 2B), 導入時間が遅い場合でも正常細胞クローン由来に比べて細胞数が減少した (図 2A 内の白三角プロット). さらにこの時、変異細胞クローンが消滅した組織のサイズは正常なものであった. つまり、正常細胞-*Minute*系において、初期細胞数に関わらず変異細胞は組織から駆逐され、正常組織が形成されるといえる.

この系に CCモデルを適用するにあたりパラメータを決める必要がある. *Minute* 変異細胞の増殖率は正常細胞より低いことと、変異細胞単独で構成した場合には正常なサイズの組織を形成することが知られている. そのため、変異細胞は正常細胞に比べて増殖率を低く設定した ( $r_x > r_y \leftrightarrow \rho < 1$ ). また、環境収容力は等しく設定した ( $K_x = K_y \leftrightarrow \kappa < 1$ ). このパラメータ設定は正常細胞-*Minute*系のみならず、1) の正常細胞の増殖率が変異細胞より高い系全般に当てはまり、§2.2.2における (a) の系となる設定である.

図 8A に CCモデル (式 (4)) の相平面図を示す. 平衡点  $S_0$  と  $Q_1, Q_2$  は不安定平衡点, 平衡点  $S_1$  は安定平衡点である (Appendix §S5). したがって、図 8 内の **b** や **e** の軌道で示したように相平面内のどの初期値からスタートしても、解の最終状態は唯一の安定平衡点である  $S_1$  に収束する. 平衡点  $S_1$  の座標は  $(K_x, 0)$  である. すなわち、この系において変異細胞の初期細胞数がどのような値であっても、最終的には組織から駆逐され正常細胞のみで構成された正常なサイズの組織が完成する (図 8A, 8B). この結果は正常細胞-*Minute*系をはじめとした 1) の系の観察事実を説明していると考えられる.

これまでの解析は正常細胞-*Minute*系に合わせて正常細胞と変異細胞の増殖率の関係を  $r_x > r_y$  に固定していた. ここで、正常細胞と変異細胞の間の増殖速度の差が排除される細胞集団の運命

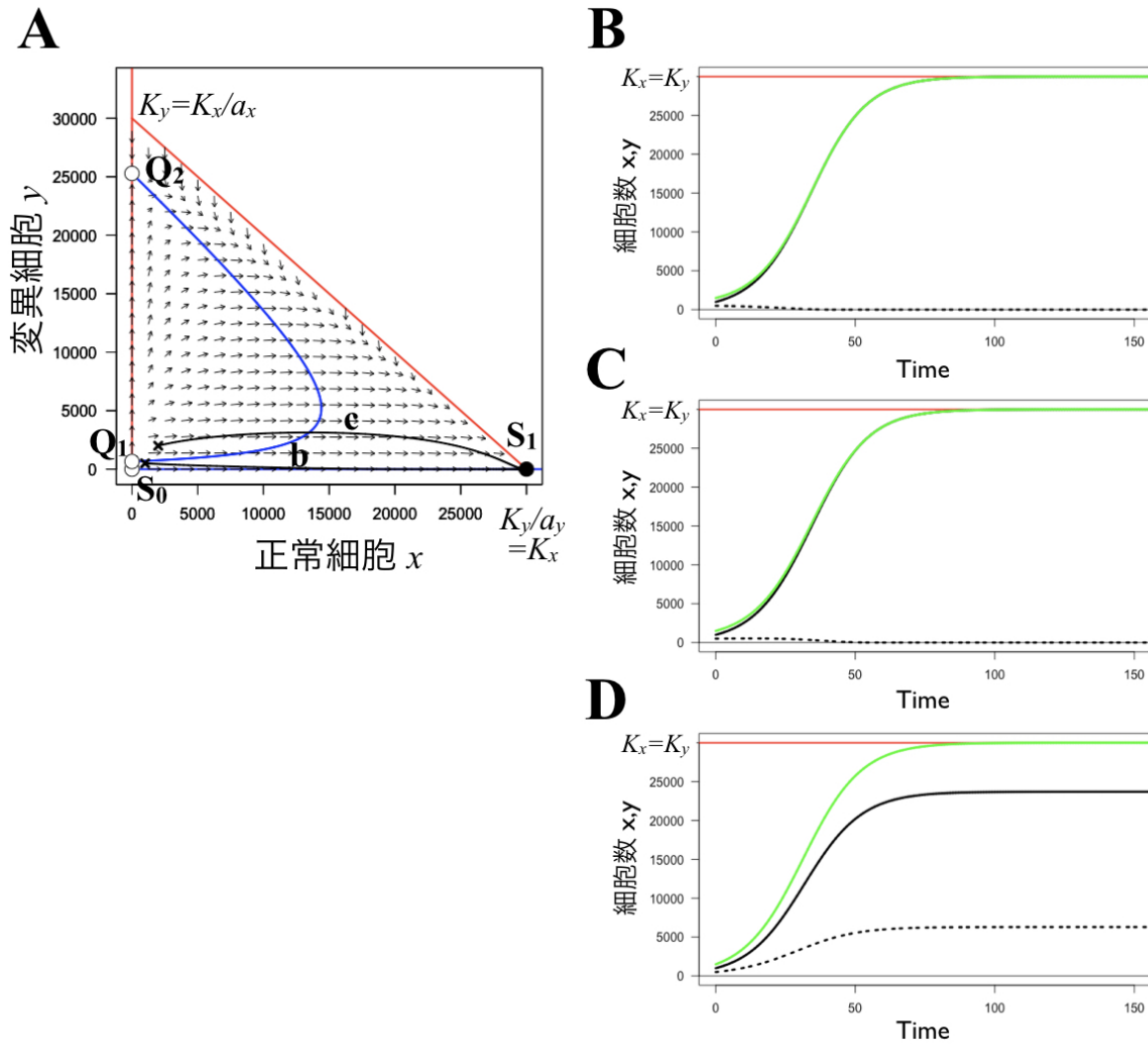


図 8: CC モデルを用いた増殖率が低い変異細胞の排除のシミュレーション. **A** 相平面図. 軌道 **(b)** と **(e)** は初期値 (クロスで示した) をそれぞれ  $(x_0, y_0) = (1000, 500)$  と  $(2000, 2000)$  とした時の解軌道を表している. 白丸は不安定平衡点, 黒丸は安定平衡点である. **B-D** それぞれのパラメータにおける初期値を  $(x_0, y_0) = (1000, 500)$  とした時の解の時間発展. 黒の線と破線はそれぞれ正常細胞数  $x$  と変異細胞数  $y$  を表し, 緑の線は組織サイズ  $x + a_x y$  を表している. 赤の直線は正常組織サイズ  $K_x$  である. ここで **B** と **C** では黒と緑の線の大部分が被ってしまっていることに注意が必要である. パラメータは **(A-C)**  $r_y = 0.08, b_y = 2.0$ ; **(D)**  $r_y = 0.1, b_y = 2.0$  である. 他のパラメータは  $r_x = 0.1, a_x = a_y = 1, K_x = K_y = 30000, D = 1$  に固定した. シミュレーションは, 全て 4 次の Runge-Kutta 法 (刻み幅 0.05) で行った.

を決定するという細胞競合の古典的仮説 (§1.5) を思い出すと、増殖率の差が組織の運命に与える影響に興味を持たれる。そこで、増殖率に差がない場合 ( $r_x = r_y \leftrightarrow \rho = 1$ ) についても解析を行った。この結果を図 8C と Appendix §S6.1 の図 27 に示す。これらの図より、この場合でも変異細胞が完全に排除されており、正常なサイズの組織が完成することが分かる。唯一の違いは組織が完成するまでに必要な時間だけである。以上より、正常細胞と変異細胞の間の増殖速度の差が組織の運命に影響を与えないことが示された。この結果は一見すると直感とは反するかもしれない(特に実験系の研究者にとっては)。しかし、§2.2.2 の解析からも、理論的に増殖速度の差は系の分類に影響しないことが明らかであり、すなわち組織の運命を左右することはない(表 2)。

ここで、増殖速度が定性的な結果には影響しないという性質は、CC モデルの基となった LV モデル(式 ((2)) に由来するということに注意が必要である [28,29]。CC モデルは排除率を 0 にすることで LV モデルへと変形することができる。この変形をしても、増殖率の差は定性的な結果には影響しないのである。この事実は、細胞競合固有の現象である境界での排除を数式に導入したことが、増殖速度が定性的な結果には影響しないという性質を作り出したわけではないことを意味している。

細胞競合の特徴である境界での排除が組織の運命に与える影響も重要な問題である。そこで、境界における変異細胞の排除がない場合 ( $b_y = 0$ ) について解析を行った(図 9)。すると、もはや変異細胞は全滅せず、正常細胞と共に組織内に共存するようになる(図 9B)。ただし、この場合でも組織のサイズは正常なものとなる。以上より、この系における変異細胞を全滅させることができるかどうかという組織の運命は、両細胞集団の増殖率の差ではなく境界における変異細胞の排除によって左右されることが CC モデルのシミュレーションからも確認できる。

## 2) 正常細胞を上回る完成組織サイズの変異細胞も境界での排除によって駆逐可能になる

CC モデルの適用を試みた一つ目の具体的な系は、変異細胞の完成組織サイズが正常細胞を上回るにも関わらず組織から変異細胞が駆逐される腫瘍抑制系である。より具体的には §1.5 で述べた正常細胞-*Rab5* 系を想定している [17]。この系において、腫瘍原性の変異細胞である *Rab5* 変異細胞を初期に少数だけ正常組織に誘導すると、正常細胞との細胞競合により組織からほぼ完全に排除される(図 4A)。この時、組織のサイズは正常なものとなる。一方、初期に誘導する変異細胞の細胞数を大きくすると、正常細胞からの排除を受けながらも変異細胞は組織から駆逐されることなく、むしろ時間経過とともに組織内の占有率を上昇させる(図 4B)。最終的に組織の多くの部分

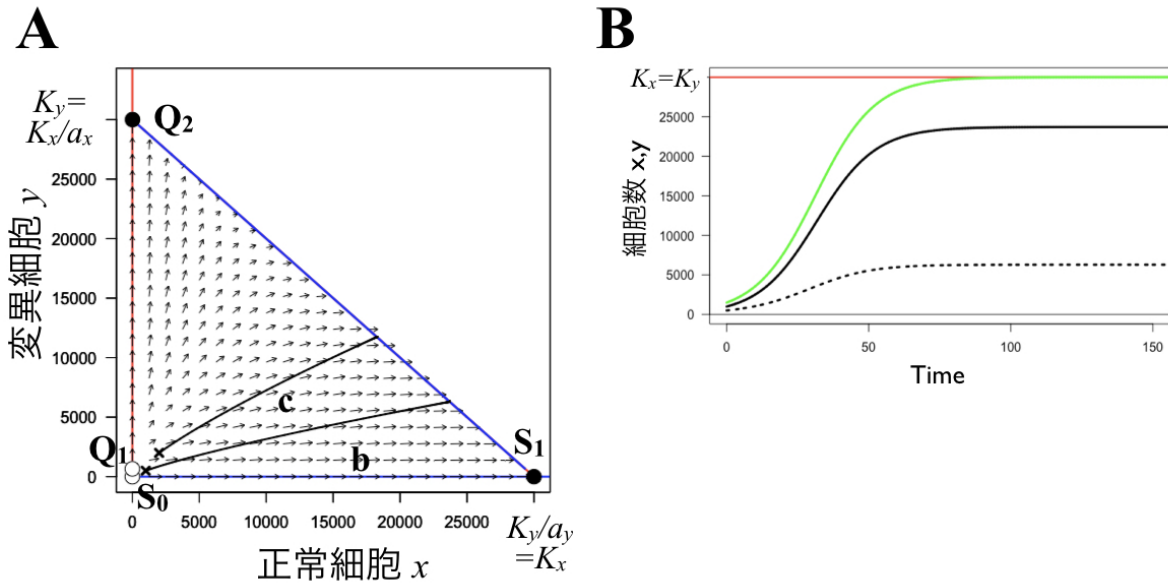


図 9: 境界における排除の抑制 ( $b_y = 0$ ). 全てのパラメータは図 8E に設定した. **A** 相平面図. 軌道 (**b**) と (**c**) は初期値をそれぞれ  $(x_0, y_0) = (1000, 500)$ ,  $(2000, 2000)$  とした時の解軌道を表している. **B** 初期値を  $(x_0, y_0) = (1000, 500)$  とした時の解の時間発展.

を変異細胞が占めながら, 正常細胞と変異細胞が組織内で共存する状態が観察される.

この系に CC モデルを適用するにあたり, 正常細胞と変異細胞の増殖率に差はないとした ( $r_x = r_y (\leftrightarrow \rho = 1)$ ). これは実験において腫瘍原性の変異細胞である腫瘍抑制機構を欠損した細胞と正常細胞の増殖率には顕著な差が見られないからである. 特に *Rab5* 変異細胞は正常細胞と等しい増殖率を持つことが報告されている [17]. 一方, こうした腫瘍原性の変異細胞が支配的な組織は正常な組織サイズを逸脱して過形成を起こし, やがては腫瘍を形成する. したがって,  $K_x < K_y (\leftrightarrow \kappa > 1)$  と設定した. 上記のパラメータ設定は §2.2.2 における (d) の系となるものである.

CC モデルの解析結果を図 10 に示す. 細胞競合を経た組織の運命は変異細胞数  $y$  の初期値に依存する. 変異細胞数  $y$  の初期値が十分小さい時, 解は安定平衡点  $S_1(K_x, 0)$  へと収束する (図 10A 内の軌道 **b**). これは変異細胞は組織から完全に駆逐され, 正常細胞  $X$  のみで構成される正常なサイズの組織が完成することを意味する. こうした結果は細胞競合の実験系においても報告されている (*scrib* [4,5], *lgl* [42], *Rab5* [17]).

一方, 前述の通り正常細胞-*Rab5* 系では, 導入した変異細胞数が閾値 (三齢幼虫期に約 400 細胞) を超えると, 正常細胞に囲まれて, 細胞競合が起きているにもかかわらず変異細胞は組織から駆逐さ

れることはなくなる。その結果、組織は過剰に成長し、腫瘍を形成してしまう [17]。CC モデルにおいても同様の結果が得られた (図 10A 内の軌道 **c**, 図 10C)。すなわち、 $y$  の初期値が閾値より大きい時、 $y$  は減少することなく増加を続ける。反対に  $x$  はある時から減少を始め、最終的に解は安定平衡点  $\mathbf{Q}_2$  へと収束する。安定平衡点  $\mathbf{Q}_2$  では  $y = K_y > K_x$  となるため、組織サイズは正常なものより大きくなる。すなわち、境界での排除機構が存在するにも関わらず、細胞種  $Y$  が過剰に増殖し、異常に大きな組織を形成してしまうのである。興味深いことに、組織サイズ  $(x + a_{xy})$  の時間発展を見ると、発生開始から約 80 時間のところで成長が一旦停滞している (図 10C の緑の線上に描いた丸)。ここではまだ、正常細胞が組織の中で多くを占めていることが分かる。その後、発生開始から約 500 時間という長時間が経過したところで最終状態に収束し、組織は完成する。この時、組織は変異細胞のみで構成されている。一つ目の停滞 (以降、擬似最終状態と呼ぶことにする) において、組織は正常なサイズ付近で成長速度が 0 に近くなる。そのため、現実系においてはこの段階で組織が完成した状態であると生体システムが認識し、組織の発生が停止すると考えられる<sup>9</sup>。擬似最終状態ではまだ正常細胞、変異細胞が共に組織に存在しているため、前述のように実験系においても両細胞集団が共存している状態が観察された可能性がある [17]。

この系 ( $K_x < K_y$ ) においても、境界での排除が組織の運命に及ぼす影響について調べるために、排除が存在しない条件 ( $b_y = 0 \leftrightarrow \beta = 0$ ) について解析を行った。その結果、1) の系とは異なり、 $x$  と  $y$  の初期値に関わらず、解は安定平衡点  $\mathbf{Q}_2$  に収束することが分かった (図 11)。これは発生初期の細胞数とは無関係に、変異細胞のみで構成された過剰に大きな組織が形成されるということを表している。実際、似た結果が正常細胞-*scrib* 系において、報告されている。この実験系において腫瘍細胞の細胞死を誘導する因子を阻害し、細胞競合による細胞死を抑制すると変異細胞集団は過増殖して腫瘍を形成する [4]。さらに CC モデルのシミュレーションにより、この系では擬似最終状態でさえ組織サイズ  $(x + a_{xy})$  は正常なサイズを上回り、過剰に成長した組織が形成されてしまうことも示された (図 11B, C)。

<sup>9</sup>仮に 擬似最終状態で発生が停止せずとも、最終状態に至るまでは現実的ではない時間が必要なため両細胞が共存している間に発生が終了するか、発生に失敗して個体が死に至ると考えられる。



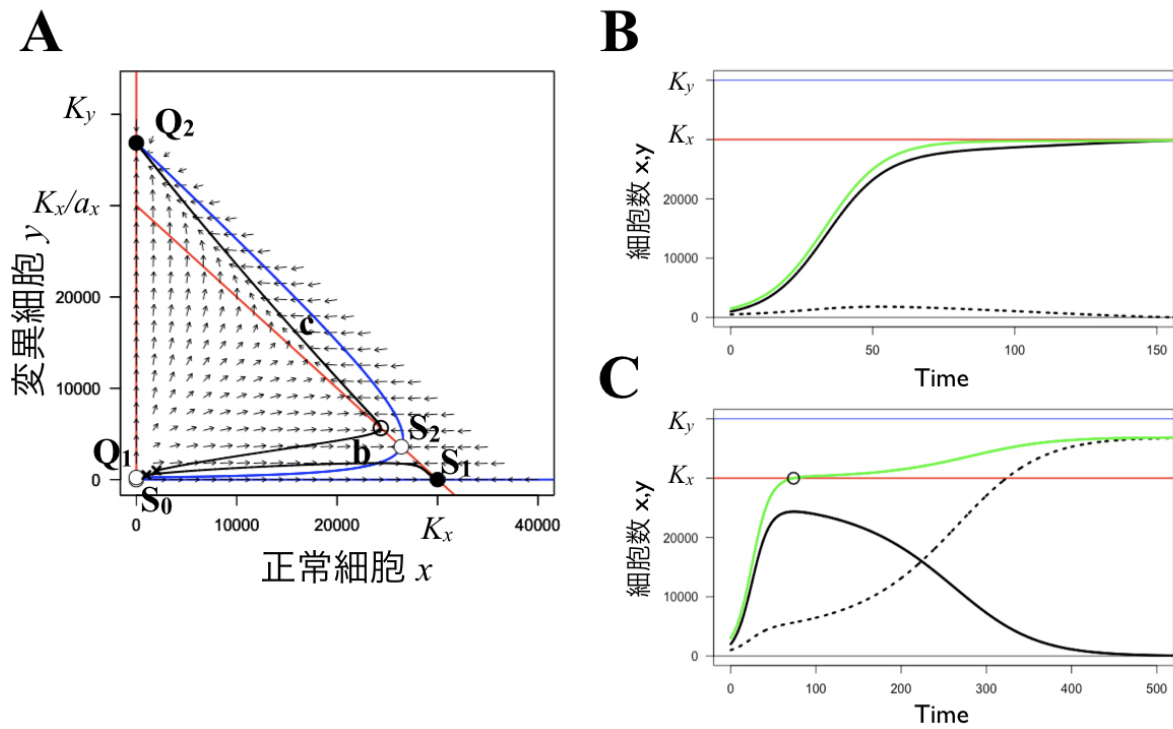


図 10: 変異細胞の完成組織サイズが大きい系における組織の運命の初期状態依存性. **A** 相平面図. 軌道 **(b)**, **(c)** は初期値をそれぞれ  $(x_0, y_0) = (1000, 500)$  と  $(2000, 1000)$  とした時の解軌道を表している. 白丸は不安定平衡点, 黒丸は安定平衡点である. **B**, **C** 軌道 **(b)** と **(c)** におけるそれぞれの細胞数の時間変化. 赤の直線は正常組織サイズ  $K_x$ , 青の直線は変異細胞  $y$  に関する環境収容力  $K_y$  である. **A** 内の解軌道 **(b)** 上と **C** にプロットした丸は  $d(x + a_x y)/dt < \epsilon K_x$  となるタイミングを表している ( $\epsilon = 10^{-5}$ ). パラメータは  $r_x = r_y = 0.1$ ,  $a_x = a_y = 1$ ,  $K_x = 30000$ ,  $K_y = 40000$ ,  $b_y = 1.5$ ,  $D = 1$  とし, 他のパラメータは図 8 と同じ値を用いている. 平衡点の安定性解析については Appendix §S5 を参照のこと.

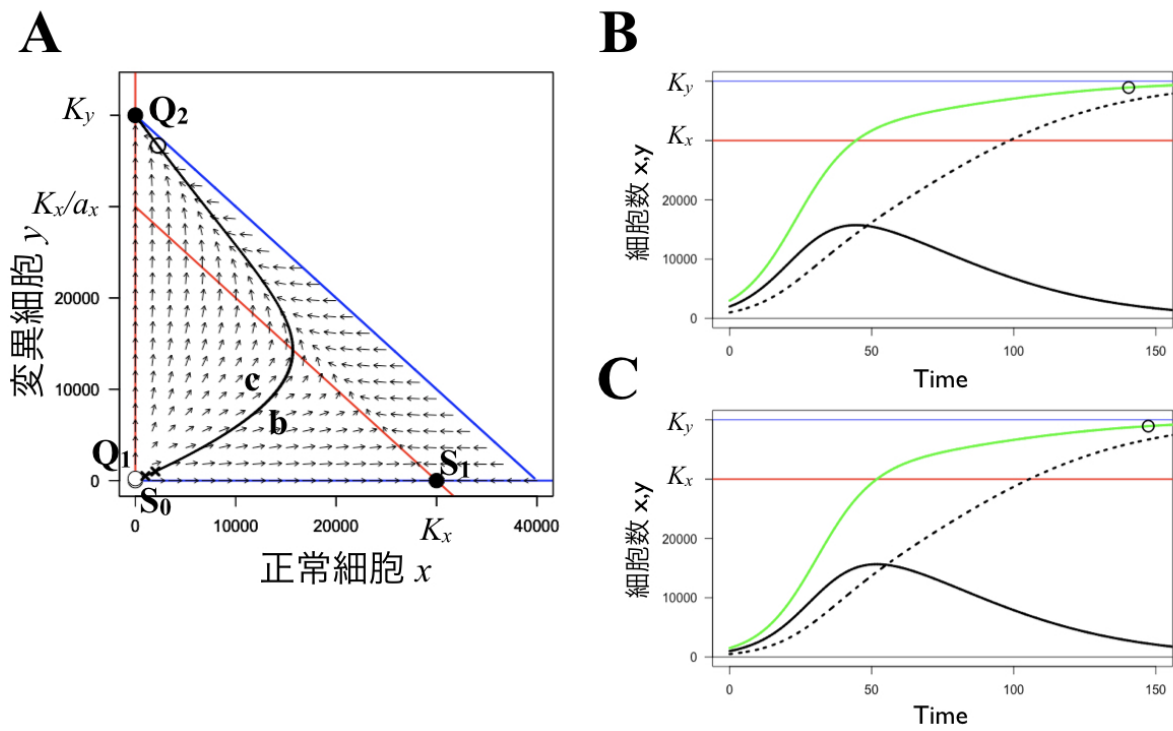


図 11: 変異細胞の完成組織サイズが大きい系において細胞競合による排除が存在しない場合. **A** 相平面図. 軌道 **(b)**, **(c)** は初期値をそれぞれ  $(x_0, y_0) = (1000, 500)$  と  $(2000, 1000)$  とした時の解軌道を表している. 白丸は不安定平衡点, 黒丸は安定平衡点である. ただし, 二つの軌道はほとんど重なってしまっていることに注意が必要である. **B, C** 軌道 **(b)** と **(c)** におけるそれぞれの細胞数の時間変化. パラメータは  $r_x = r_y = 0.1$ ,  $a_x = a_y = 1$ ,  $K_x = 30000$ ,  $K_y = 40000$ ,  $b_y = 0$ ,  $D = 1$  とし, 他のパラメータは図 8, 10 と等しく設定した.

## 2.3 考察

### 2.3.1 適応度を理論の立場から定義する

細胞競合の実験系の専門家にとって「適応度」とは1つ1つの細胞のクオリティを表す言葉であり、2種類の細胞間でその値を比較する事で排除するものとされるものが決定される [43]. この値は細胞適応度 (cellular fitness) とも呼ばれる. しかしながら, 本研究でこれまで述べたように, 細胞競合の結果排除される細胞は細胞種の性質のみではなく, 正常細胞-Rab5系 ([17]) でも観察されたように, それぞれの細胞集団の初期細胞数にも依存する. 後者は細胞種の性質の違いだけでは決定できない. そこで, 本研究では細胞集団の適応度 (group fitness) を理論の立場から再定義することを試みた. 細胞種  $X$  を相手の細胞を排除する細胞 (winner cell) と仮定し, その集団適応度  $\mathcal{F}$  を, 以下の式で定量的に定義する:

$$\mathcal{F} = N_{\text{win}}/N_{\text{tot}}. \quad (14)$$

ここで  $N_{\text{tot}}$  は取り得る全ての初期細胞数の組み合わせ数であり, 次に定義する領域  $\mathbf{A}_0$  の大きさに比例する. 領域  $\mathbf{A}_0$  とはすなわち, 発生過程において自然に取り得る細胞数の組み合わせの範囲である. 細胞数は0より大きく, 正常な組織サイズより小さいと考えるのが妥当なため, 以下の条件を満たす範囲が  $\mathbf{A}_0$  となる:

$$\tilde{x} + \kappa\tilde{y} < 1, \tilde{x} > 0, \text{ かつ } \tilde{y} > 0. \quad (15)$$

変数  $N_{\text{win}}$  は初期細胞数の組み合わせの内, 細胞種  $X$  が単独で組織を作る, つまりは変異細胞を完全に駆逐できる初期細胞数の組み合わせの数である.

§2.2.2 で述べたように, CC モデルにおいて, 組織の運命は二つのヌルクライン (式 (8) と (10)) の位置関係によって決定される. 図 7A, 7C, 7E のように  $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10) が完全に  $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) の内側にある時, どんな初期細胞数から発生が始まっても, 細胞種  $X$  は単独で組織を形成する (表 2(a)). したがって, 式 (14) の定義では正常細胞の適応度  $\mathcal{F} = 1$  となる. 一方, 図 7B, 7F のように  $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10) が  $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) と完全に重なるか,  $\tilde{x}$ -ヌルクライン (8) の外側にある時, どんな初期細胞数から発生が始まっても細胞種  $X$  は細胞種  $Y$  を絶滅させることができないため, 単独で組織を形成することもできない (表 2(b), (d)). したがって, 式 (14) の定義では正常細胞の適応度  $\mathcal{F} = 0$  となる. 図 7D, 10A のように  $\tilde{x}$ -ヌルクライン (式 (8) と  $\tilde{y}$ -ヌルクライン (10)) の交点である不安定平衡点  $\mathbf{S}_2(x_{s_2}, y_{s_2})$  が第一象限に存在する時 (表 2(c)), 他の場合と異

なり細胞種  $X$  の適応度  $\mathcal{F}$  は一意に決まらない。そこで  $\mathcal{F}$  を近似的に求めることを考える。なお、ここで平衡点  $\mathbf{S}_2$  が第一象限にあることから、条件式 (12) が満たされている。

§2.2.2 で述べたように、平衡点  $\mathbf{S}_2$  が第一象限にある時 ( $\beta > \beta_{yc}$ )、組織の運命は  $x$  と  $y$  の初期値に依存する。任意の初期値から細胞競合が始まると、解はそれぞれ安定平衡点  $\mathbf{S}_1$  か  $\mathbf{Q}_2$  に収束する。それぞれの安定平衡点に収束する領域は各安定平衡点の「吸引域」と呼ばれる。図 12A に二つの吸引領域を示す。茶色の丸プロットで埋められた領域は安定平衡点  $\mathbf{S}_1$  の吸引域  $\mathbf{B}_{S_1}$  であり、緑の三角プロットで埋められた領域は安定平衡点  $\mathbf{Q}_2$  の吸引域  $\mathbf{B}_{Q_2}$  である。図 12A より、適応度  $\mathcal{F}$  は  $\mathbf{A}_0$  に対する  $\mathbf{B}_{S_1}$  の割合で計算できることが分かる。二つの吸引域を分けている曲線は「セパトリクス」(separatrix) と呼ばれる。この曲線を解析的に定義する事は難しい。しかし、細胞種  $X$  と  $Y$  の増殖率が等しい時 ( $\rho = 1$ )、この曲線は平衡点  $\mathbf{S}_0$  と  $\mathbf{S}_2$  を結ぶ直線で近似することができる。一方、増殖率に差がある時 ( $\rho \neq 1$ )、セパトリクスは直線  $\mathbf{S}_0\mathbf{S}_2$  から僅かにずれる (図 28B)。

以上より、条件式 (12) が満たされる時 (表 2 の分類 (d))、適応度  $\mathcal{F}$  は以下の式で定義される：

$$\begin{aligned}
 \mathcal{F} &= (\mathbf{B}_{S_1} \text{の面積}) / (\mathbf{A}_0 \text{の面積}), \\
 &= \mathbf{S}_1\mathbf{S}_2 / \mathbf{S}_1\mathbf{R}_2, \\
 &= \mathbf{R}_1\mathbf{S}_1 / \mathbf{S}_0\mathbf{S}_1, \\
 &= (1 - x_{s2}) / 1, \\
 &= \kappa \left\{ \frac{\beta}{\rho(1 - 1/\kappa)} \right\}^{2/(2-D)}.
 \end{aligned} \tag{16}$$

ここで  $\mathbf{R}_1(x_{s2}, 0)$  と  $\mathbf{R}_2(0, 1/\kappa)$  をそれぞれ定義した。

図 12B に  $\mathcal{F}$  の  $\beta$  への依存性を示す。細胞種  $X$  と  $Y$  の増殖率に差がない時 ( $\rho = 1$ )、式 (16) によって算出した近似曲線はシミュレーションによって得た結果 (黒の丸プロット) に近い。一方、両細胞の増殖率に差がある場合 ( $\rho \neq 1$ )、変異細胞の排除率が閾値  $\beta_{yc}$  より小さい領域での ( $\beta < \beta_{yc}$ ) のシミュレーション結果は近似曲線から少しずつ離れる。

## 2.4 結論

本章ではポピュレーションモデルを基に構築した数理モデルによって細胞競合現象を包括的に説明し、主要な実験結果について再現した。この数理モデルの解析によって得られた結果は、細胞競合において競合する 2 種類の細胞の増殖率の差が排除される細胞を決定するという古典的な

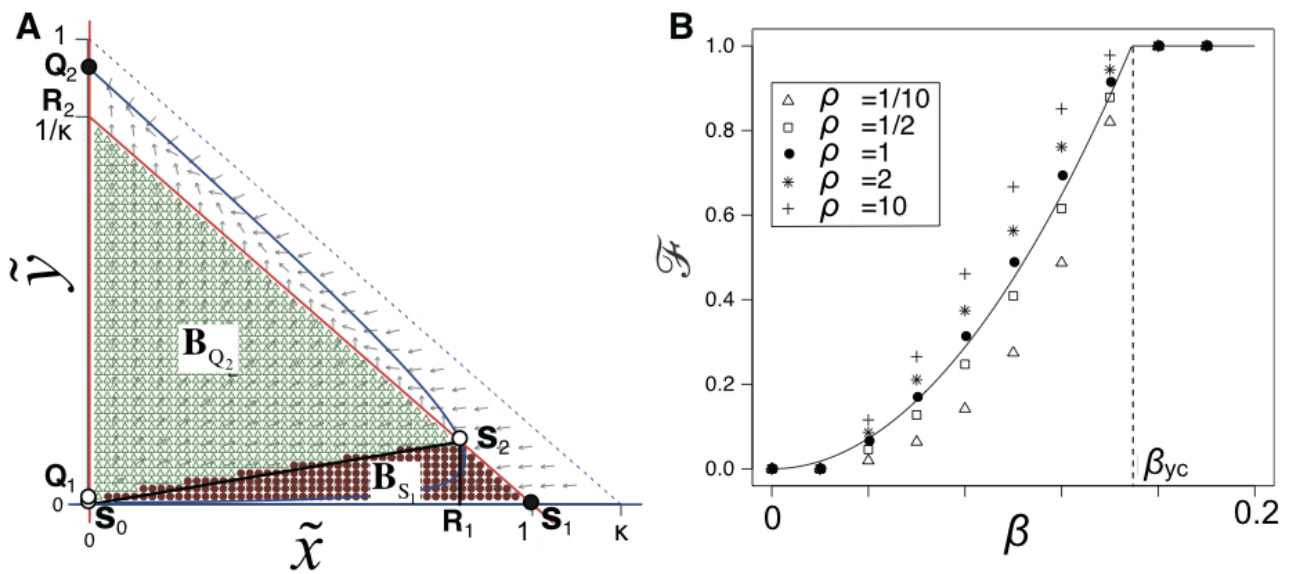


図 12: **A** 初期値に依存した解の収束をまとめた相平面図. 茶色の丸と緑の三角はそれぞれシミュレーションの結果  $\mathbf{S}_1(K_x, 0)$  と  $\mathbf{Q}_2$  に収束した解の初期値  $(x_0, y_0)$ . パラメータは  $\rho = 1, \kappa = 6/5, \beta \approx 0.0612, D = 1$  とした.  $\mathbf{R}_1(x_{s2}, 0)$  と  $\mathbf{R}_2(0, K_x/a_x)$  は  $\mathcal{F}$  の計算のために定義した. **B**  $\mathcal{F}$  の  $b_y$  への依存性. 黒線は式 (16) で定義される  $\mathcal{F}$  を表す. ただし  $\beta_y > \beta_{yc}$  の時,  $\mathcal{F} = 1$  とした. それぞれのプロットは  $\rho$  の値を変更した際のシミュレーション結果を表す. 破線は初期状態に関わらず正常細胞のみが単独で組織を形成する ( $\mathcal{F} = 1$ ) のか, それとも変異細胞が過増殖する初期状態もあるのか ( $\mathcal{F} =$  式 (16)) の閾値である. この閾値は平衡点  $\mathbf{S}_2$  が第一象限に存在するか否かの  $\beta$  の閾値なので  $\beta_{yc}$  となる. 閾値  $\beta_{yc}$  は **A** のパラメータ設定の時, 式 (13) より  $\beta_{yc} = 0.152146$  と計算される. 文献 [32] より改変して転載.

仮説 [25,36] を否定するものであった。一方、細胞競合を経て正常な組織が完成するのか、変異細胞が過増殖して腫瘍を形成するのかという組織の運命は、両細胞集団が単独で組織を形成する時の組織サイズ比と変異細胞の排除率が閾値を超えているかどうかで決定することが示された。細胞競合において、正常細胞と変異細胞はそれぞれの細胞固有の適応度の差によって競合するとされている。一方、本研究では数理モデルの解析結果より、適応度を異なる角度から定量的に定義する事に取り組んだ。本論文では集団適応度を、正常細胞が変異細胞を完全に組織から駆逐できる両細胞の初期細胞数の組み合わせの数として定義した。算出した集団適応度より、組織の運命は両細胞集団が単独で組織を形成する時の組織サイズ比と変異細胞の増殖と排除の速度比の二つによって左右されることが示された。

表2にまとめたように、構築した数理モデルは、パラメータが推測できる代表的な細胞競合の系についておおよそ説明するものであった。一方、細胞競合を経た組織の運命は明らかにされているが、変異細胞の性質が詳細に判明していない系も存在する。こういった系では、実験で得られる組織の運命のデータと表2の分類を組み合わせることで、変異した遺伝子の性質について推定できる可能性がある。

また、表2には存在する正常細胞の方が変異細胞に比べて完成組織サイズが大きい系に関しては報告がなされていない<sup>10</sup>(表2における  $\kappa < 1, \beta > 0$  の場合)。完成組織サイズが正常細胞より小さい変異細胞とは生体にとって欠陥のある細胞のように思える。もし欠陥のある細胞であった場合、こういった変異細胞を排除する細胞競合の系が存在しないことは不自然であると考えられる。構築した数理モデルが示したこの系の性質は、変異細胞が必ず組織から駆逐され、正常なサイズの組織を形成するというものである。この性質は明らかな異常を検知しづらいと思われるため、完成組織サイズが小さい変異細胞を排除する細胞競合系が発見されていない可能性がある。

---

<sup>10</sup>表2では例として *Myc* の系を挙げているが、前述のように、この系では正常細胞が変異細胞に排除されることに注意が必要である。したがって、純粋な意味でこのパラメータ設定に従う系は報告されていない。

## 第3章 Cell death-induced proliferation モデル

本章では、第2章で述べたCCモデルを改変する事で、組織の運命に対する代償性増殖と呼ばれている現象の影響について解析を行った。CCモデルでは、2種類の細胞集団は変異細胞の排除によって空いたスペースがどのように埋められるかは陽に記述されていない。これはCCモデルが両細胞集団の細胞数の動態のみを記述しているからである。一方、現実系では両集団の境界において変異細胞が排除された時、周囲の細胞が増殖する事でそのスペースは埋められる。この時、重要な役割を果たすとされるのが代償性増殖と呼ばれる現象である。本章では、第2章で述べたCCモデルを改変する事で、細胞競合において重要な役割を果たすとされる代償性増殖と呼ばれる現象について解析を行った。以下ではまず、代償性増殖について簡単にまとめる。その後、CCモデルの改変についてと、その解析結果について述べる [44].

### 3.1 代償性増殖

生体において細胞死は正常な組織形成や組織の恒常性維持に必要な不可欠な要素である。その主要な役割は組織内における不要な細胞の排除をはじめとした、細胞数を減少させる効果にある。しかし、その効果とは正反対に細胞死が周囲の細胞の増殖を促進する現象が近年報告された。これが代償性増殖である [45,46].

細胞死に起因する代償性増殖現象もまた、細胞競合同じく、ショウジョウバエの成虫翅原基において最初に報告された [47]. この実験では、発生途中の翅原基の細胞に外部刺激によって細胞死を誘発させても、最終的な組織サイズは変わらないことが発見された。つまり、減少した細胞数を補う何らかのシステムがあるということである。ここで、このシステムにおいて細胞数を補うべく細胞増殖の活性化を誘導しているのは細胞死自体なのか、それとも空いた空間なのかということに疑問が持たれる。そこで、いくつかの研究グループがアンデッド細胞と呼ばれる細胞を組織内に作り出す実験を行った [48–50]. アンデッド細胞とは、細胞死に起因するシグナルを発生しながらも細胞死自体は妨害されている細胞である。この実験の結果、アンデッド細胞の周囲の細胞の細胞増殖が有意に活性化していることが確認され、それを誘発しているのはアンデッド細

胞から放出されるシグナル分子 (Dpp や Wg) であることも明らかになった。したがって、代償性増殖は細胞死に起因することが判明したのである。この現象の生体内における生理学的な意義は、創傷治癒や恒常性維持に際して失われた細胞を補償するように、新たに細胞を増加させることである。近年、この機能は最初に発見されたショウジョウバエのみならず、ヒドラやプラナリア、アフリカツメガエルでも報告されている [51–53]。

代償性増殖は腫瘍原性の細胞においても報告されている [52, 54]。例えば、マウスの肝臓では死んだ細胞の周囲に存在する正常細胞のみならず腫瘍原性の細胞の細胞分裂も促進されてしまうことが明らかにされた [55, 56]。さらには、放射線治療によって排除された腫瘍原性の細胞の周囲の腫瘍原性細胞において増殖率が向上していることも判明した [57]。同様の現象はショウジョウバエの系でも確認されている。この系では、腫瘍原性の細胞の内在性の細胞死 (すなわち自然発生的なアポトーシス) が、彼ら自身の組織の成長を促していることが示唆された [17]。こうした複数の実験結果から、代償性増殖は腫瘍原性の細胞においても起こることが分かった。

ここで、本研究の主題である細胞競合と代償性増殖の関係について述べる。通常、細胞競合において変異細胞の死によって空いたスペースは増殖した周囲の正常細胞によって補填される [23, 36]。この補填のため、死細胞からのシグナルは周囲の正常細胞の増殖率を向上する [41, 58]。すなわち、変異細胞を組織から排除して、正常細胞が素早く組織を占有していく事に代償性増殖は貢献しているのである。一方、上述のように、組織から駆逐される腫瘍原性の変異細胞にもまた代償性増殖が働く [17]。以上より、細胞競合が起こる環境下に存在する変異細胞は細胞死により、1) 細胞数を減らす効果と、2) 代償性増殖により細胞数を増やす効果の二つの効果を受けている可能性がある。さらに、細胞死の種類も内在性の細胞死と細胞競合に起因する細胞集団境界における細胞死の2種類が起こりうる [17]。こうした複雑な状況における代償性増殖が果たす役割を調べることは、数理モデルが得意とするところである。そこで本章では代償性増殖を陽に記述した細胞競合の数理モデルを構築することで、代償性増殖が組織の運命に与える影響について解析を行った。

## 3.2 数理モデル

代償性増殖について解析を行うためには、第2章で構築した CC モデルに細胞死と代償性増殖の影響をそれぞれ陽に取り入れなくてはならない。従って数理モデルはより複雑になることが予想しうるが、解析を行うためにはこれは望ましくない。そこで、CC モデルに上記の二つの効果を導入する前に CC モデルの簡易化を行った。



### 3.2.1 代償性増殖の効果の導入に向けた CC モデルの変形

簡易化に当たり、二つの仮定を導入した。一つ目は、正常細胞と変異細胞に大きなサイズ差はないという仮定である ( $a_x = a_y = 1$ )。したがって、どちらの種類細胞も 1 細胞が占めるスペースは等しいことになる。二つ目は、腫瘍原性細胞が単独で組織を形成した場合、その組織は無制限に成長を続けるという仮定である (環境収容力  $K_y \rightarrow \infty$ )<sup>1</sup>。以上の二つの仮定を入れることで、CC モデルは以下のように単純化して変形することができる:

$$\frac{dx}{dt} = \begin{cases} r_x(1 - \frac{x+y}{K_x})x, & x+y < K_x, \\ 0, & x+y \geq K_x, \end{cases} \quad (17)$$

$$\frac{dy}{dt} = r_y y - b_y y^{\frac{D}{2}},$$

ここで、 $K_y \rightarrow \infty$  としたことにより、 $y$  の式が変化したことに注意が必要である。加えて、CC モデルではなかった条件式を  $x$  の式に導入した。CC モデルでは、組織サイズ  $x+y$  が正常な完成組織サイズ  $K_x$  を超えた時、項  $r_x(1 - \frac{x+y}{K_x})x$  が負となることで、細胞種  $Y$  の過増殖による圧力等に起因する細胞種  $X$  の細胞死による減少も考慮していた。しかし、組織の発生過程において正常細胞の細胞死は変異細胞に比べてはるかに少ない [17]。そこで本章では細胞種  $X$  は細胞死を起こさないとした。すなわち、組織が成長中の時 ( $x+y < K_x$ )、CC モデルと細胞種  $X$  は同様の増殖をし ( $dx/dt = r_x(1 - \frac{x+y}{K_x})x$ )、組織サイズが正常サイズを超えた時 ( $x+y \geq K_x$ )、細胞種  $X$  の増殖は止まるとした ( $dx/dt = 0$ )。

### 3.2.2 代償性増殖を考慮した細胞競合モデル (CDIP モデル)

式 (17) に代償性増殖と細胞死の効果をも陽に導入することで、代償性増殖 (Cell Death-Induced Proliferation = CDIP) を考慮した細胞競合モデル (CDIP モデル) を構築した (図 13)。ここで考えるべき細胞死は二つある。一つは正常細胞が変異細胞に誘導する細胞死であり、これは両細胞集団の境界で発生する (図 13B)。ただし、この細胞死に関する効果は CC モデル (式 (17)) の段階で既に  $b_y y^{\frac{D}{2}}$  として導入されている。一方、もう一つの内在性の細胞死は細胞種  $Y$  集団の内部で発生する (図 13C)。これらの現象によって死んだ細胞は、周囲の細胞種  $X$  または細胞種  $Y$  の増殖率の向上を促す。本研究では図 13B, C のように、不活性化状態にある細胞種  $X$  や  $Y$  の周囲で細胞死が

<sup>1</sup>  $K_y$  を十分に大きくしても定性的には同じ結果が得られる。しかし、数学的な解析の簡単のため、ここでは  $K_y \rightarrow \infty$  とした。

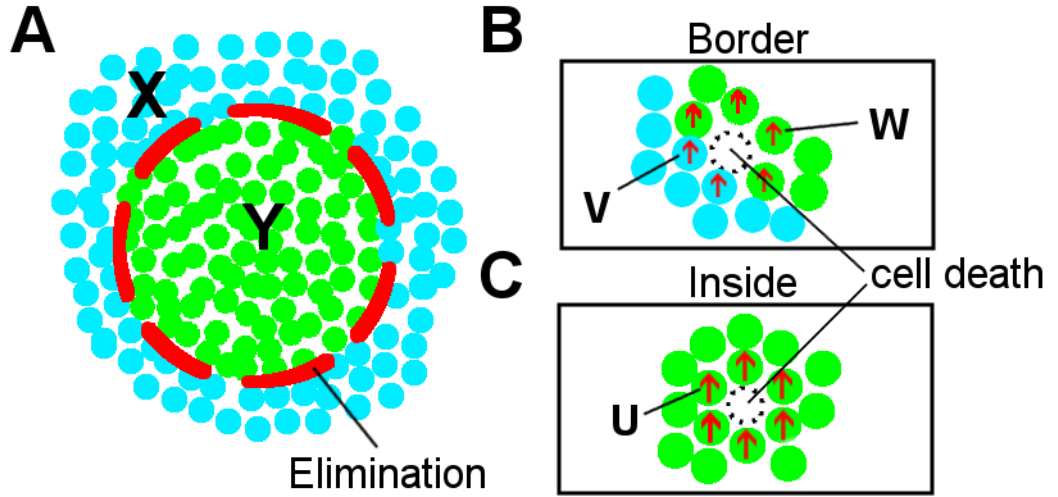


図 13: CDIP モデルの概念図. **A** CC モデルと同様に細胞種  $Y$  は細胞種  $X$  に周囲を囲まれている. 細胞競合による排除は, 両細胞集団の境界で発生する. **B** 細胞競合に由来する細胞種  $Y$  の細胞死は周囲の細胞種  $X$  と  $Y$  の増殖率を亢進する. **C** 細胞種  $Y$  の内在性の細胞死は周囲の  $Y$  の増殖率を亢進する. 文献 [44] より転載.

起きた時, それらの細胞種は活性化細胞  $V$ ,  $W$ ,  $U$  に変化するとした. すなわち, 変異細胞  $Y$  が内在性の細胞死で活性化したものが活性化細胞  $U$ , 正常細胞  $X$  が境界で起きた細胞死によって活性化したものが活性化細胞  $V$ ,  $Y$  が境界の細胞死によって活性化したものが活性化細胞  $W$  である. 結果として, 細胞種  $Y$  の細胞数は細胞死によって減少と増加の正反対の二つの効果を受けることになる.

上記に示した設定を式 (17) に導入することで, それぞれの細胞数のダイナミクスは以下のように書くことができる:

$$\frac{dx}{dt} = \begin{cases} r_x(1 - \frac{x+y}{K_x})(x-v) + r_{xv}(1 - \frac{x+y}{K_x})v, & x+y < K_x, \\ 0, & x+y \geq K_x, \end{cases} \quad (18)$$

$$\frac{dy}{dt} = r_y(y-u-w) + r_{yu}u + r_{yw}w - d_y y - b_y y^{\frac{D}{2}}, \quad (19)$$

$$\frac{du}{dt} = a_u d_y y - d_u u, \quad (20)$$

$$\frac{dv}{dt} = a_v b_y y^{\frac{D}{2}} - d_v v, \quad (21)$$

$$\frac{dw}{dt} = a_w b_y y^{\frac{D}{2}} - d_w w, \quad (22)$$

ここで  $u$  ( $0 \leq u \leq y$ ),  $v$  ( $0 \leq v \leq x$ ),  $w$  ( $0 \leq w \leq y$ ) はそれぞれ細胞種  $U, V, W$  の細胞数を表すが、これらは  $x$  または  $y$  に含まれる細胞数であることに注意が必要である。つまり、細胞種  $X$  と  $Y$  で不活性化されている細胞の数はそれぞれ  $x - v$ ,  $y - u - w$  で表される。式 (18) の右辺第 1 項は不活性化状態にある細胞種  $X$  の増殖を意味している。対して、式 (18) の右辺第 2 項は活性化状態にある正常細胞  $V$  の増殖を表している。細胞種  $V$  が単独で組織を形成する時、その完成組織サイズは細胞種  $X$  と同じ  $K_x$  と考えるのが妥当だろう。しかし、その増殖率  $r_{xv}$  は細胞種  $X$  よりも高い ( $r_{xv} > r_x$ )。以上より、細胞種  $V$  の増殖を  $r_{xv}(1 - \frac{x+y}{K_x})v$  で表した。

同様に、式 (19) の右辺第 1 項は不活性化状態にある細胞種  $Y$  の増殖を表している。続く第 2 項と第 3 項はそれぞれ活性化細胞  $U$  と  $W$  の増殖を表している。ここで  $r_{yu} (> r_y)$  と  $r_{yw} (> r_y)$  はそれぞれ細胞種  $U$  と  $W$  の増殖率である。式 (19) の右辺第 4 項  $d_y y$  は細胞種  $Y$  の内在性の細胞死を表している。細胞数が増加するためには内在性の細胞死は細胞増殖より低頻度で発生する必要がある。そのため、細胞死  $d_y$  は  $d_y < r_y$  の条件を満たす。

式 (20-22) の右辺第 1 項は、それぞれの活性化細胞の細胞数の増加速度である。ただし、ここで考えている増加は細胞分裂によるものではなく、不活性化状態にある細胞が活性化することによって生じることに注意が必要である。活性化細胞  $U, V, W$  の細胞数は単位時間当たりの細胞死する細胞数 ( $d_y y$  または  $b_y y^{D/2}$ ) に比例して、増殖率  $a_u (\geq 0)$ ,  $a_v (\geq 0)$ ,  $a_w (\geq 0)$  でそれぞれ増加する。式 (20-22) の右辺第 2 項は活性化細胞の不活性化による細胞数減少を表している。ここで活性化細胞  $U, V, W$  の不活性化率はそれぞれ  $d_u (\geq 0)$ ,  $d_v (\geq 0)$ ,  $d_w (\geq 0)$  と定義した<sup>2</sup>。

### 3.2.3 CDIP モデルの縮約

§3.2.2 では、CC モデルを改変することで、細胞死と代償性増殖の効果を陽に表す CDIP モデルを構築した。しかし、このモデルは変数の数 (=方程式の数) が 5 変数と多く、解析的に取り扱うことは難しい。そこで変数の数を減らし、解析的に解くことが可能な形へと落とし込む縮約を試みた。

簡単のため、変数  $u, v, w$  は変数  $x, y$  に比べ、十分に早く定常状態になることを仮定した。すな

<sup>2</sup>厳密には、パラメータ  $d_u, d_v, d_w$  の意味は活性化細胞の分裂ルールによって変化する。すなわち、活性化細胞が細胞分裂した時、娘細胞が 1) 双方とも活性化細胞になるのか、2) 双方とも不活性化細胞になるのか、3) 活性化細胞と不活性化細胞に分裂するのかわによって、式 (20-22) の第二項が表している動態が変化するのである。しかし、どの場合でも式 (20-22) の形で表現することができる。詳細は Appendix §S8 で述べた。

わち以下の条件式が満たされるとした:

$$\begin{aligned}
 1 &\gg 1/a_u, \\
 1/r_x &\gg 1/a_v, \\
 1 &\gg 1/a_w.
 \end{aligned}
 \tag{23}$$

すると以下の関係式を得ることができる:

$$u = \frac{a_u d_y}{d_u} y, \tag{24}$$

$$v = \frac{a_v b_y}{d_v} y^{\frac{D}{2}}, \tag{25}$$

$$w = \frac{a_w b_y}{d_w} y^{\frac{D}{2}}. \tag{26}$$

これらの関係式は、活性化細胞  $U$ ,  $V$ ,  $W$  の細胞数が細胞種  $Y$  の細胞数に対して常に一定の割合となることを意味している。したがって、変数  $u, v, w$  は  $y$  を用いることで表すことができるため、CDIP モデルからこれらの変数を消去することができる。以上より、CDIP モデルを2変数の数理モデル(縮約型 CDIP モデル)へと変形する:

$$\frac{dx}{dt} = \begin{cases} \left[ r_x x + (r_{xv} - r_x) \frac{a_v b_y}{d_v} y^{\frac{D}{2}} \right] \left( 1 - \frac{x+y}{K_x} \right) & x+y < K_x, \\ 0 & x+y \geq K_x, \end{cases} \tag{27}$$

$$\frac{dy}{dt} = \left[ r_y - d_y + (r_{yu} - r_y) \frac{a_u d_y}{d_u} \right] y - \left[ 1 - (r_{yw} - r_y) \frac{a_w}{d_w} \right] b_y y^{\frac{D}{2}}. \tag{28}$$

ここで関係式  $r_y > d_y$ ,  $r_{yu} > r_y$  を思い出すと、式(28)の右辺第1項は正の値を取ることが分かる。右辺第1項が正になることから、第2項が常に正となるならば、変異細胞数  $y$  は増加し続け、減少することがなくなってしまう。したがって、変異細胞の増加を抑えて組織から排除する、すなわち  $y$  を減少させるためには右辺第2項は負の数を取る必要がある。このことから、変異細胞の過

増殖の抑制が可能な必要条件は,

$$\begin{aligned}
 - \left[ 1 - (r_{yw} - r_y) \frac{a_w}{d_w} \right] b_y y^{\frac{D}{2}} &< 0, \\
 1 - (r_{yw} - r_y) \frac{a_w}{d_w} &> 0,
 \end{aligned} \tag{29}$$

と書くことできる. 式 (28) の右辺の第 1 項と第 2 項はそれぞれ細胞種  $Y$  全体の細胞数の増減と, 境界における細胞種  $Y$  の上限を意味している. 式 (27) および式 (28) の形は結果として本質的には CC モデルに近いものになっているが, 細胞死と代償性増殖を考慮した形である.

### 3.3 結果

#### 3.3.1 CDIP モデルと縮約型 CDIP モデルの無次元化

解析に先駆け, 各数理モデルの無次元化を行った. 無次元化した CDIP モデルは以下のように書くことができる:

$$\begin{aligned}
 \frac{1}{\rho_x} \frac{d\tilde{x}}{d\tau} &= \begin{cases} (\tilde{x} + \rho_v \tilde{v})(1 - \tilde{x} - \tilde{y}), & \tilde{x} + \tilde{y} < 1, \\ 0, & \tilde{x} + \tilde{y} \geq 1, \end{cases} \\
 \frac{d\tilde{y}}{d\tau} &= (1 - \alpha)\tilde{y} + \rho_u \tilde{u} + \rho_w \tilde{w} - \delta \tilde{y}^{\frac{D}{2}}, \\
 \zeta_u \frac{d\tilde{u}}{d\tau} &= \alpha \tilde{y} - \beta_u \tilde{u}, \\
 \zeta_v \frac{d\tilde{v}}{d\tau} &= \delta \tilde{y}^{\frac{D}{2}} - \beta_v \tilde{v}, \\
 \zeta_w \frac{d\tilde{w}}{d\tau} &= \delta \tilde{y}^{\frac{D}{2}} - \beta_w \tilde{w}.
 \end{aligned} \tag{30}$$

この数理モデルの変数とパラメータの数は非常に多いため, 表 3 にまとめた. パラメータや変数の定義域は基本的に無次元化の前のものに対応しており, その他のパラメータについても無次元化前の定義域から決定する事ができる. 注意が必要なパラメータの一つが細胞死率  $\alpha (= d_y/r_y)$  である. 内在性の細胞死率が増殖率を上回るの自然ではないという無次元化前の条件式  $0 < d_y \leq r_y$  から, このパラメータの定義域は  $0 < \alpha \leq 1$  となる. また, 活性化細胞の増殖率は不活性化細胞に比べて高いと考えられる ( $r_{yu} > r_y$ ). したがって,  $r_{yu}/r_y > 1$  となるため, 例えばパラメータ  $\rho_u = (r_{yu}/r_y) - 1 > 0$  となる.  $\rho_v, \rho_w$  の定義域についても同様に定義される.

表 3: 無次元化した CDIP モデルの変数とパラメータ

変数・パラメータ	定義域	意味
$\tilde{x} = x/K_x$	$\geq 0$	$X$ の細胞数
$\tilde{y} = y/K_x$	$\geq 0$	$Y$ の細胞数
$\tilde{u} = u/K_x$	$0 \leq \tilde{u} \leq \tilde{y}$	$U$ の細胞数
$\tilde{v} = v/K_x$	$0 \leq \tilde{v} \leq \tilde{x}$	$V$ の細胞数
$\tilde{w} = w/K_x$	$0 \leq \tilde{w} \leq \tilde{y}$	$W$ の細胞数
$\tau = r_y t$	$> 0$	単位時間
$\alpha = d_y/r_y$	$0 < \alpha \leq 1$	内在性の細胞死率
$\beta_u = d_u/(a_u r_y)$	$> 0$	細胞種 $U$ への活性化, および不活性化の比
$\beta_v = d_v/(a_v r_y)$	$> 0$	細胞種 $V$ への活性化, および不活性化の比
$\beta_w = d_w/(a_w r_y)$	$> 0$	細胞種 $W$ への活性化, および不活性化の比
$\delta = b_y/r_y K_x^{D/2-1}$	$> 0$	細胞競合による排除率
$\rho_x = r_x/r_y$	$> 0$	細胞種 $X$ と $Y$ の増殖率の比
$\rho_u = r_{yu}/r_y - 1$	$> 0$	細胞競合に由来する代償性増殖による $Y$ の増殖亢進率
$\rho_v = r_{xv}/r_x - 1$	$> 0$	細胞死による $X$ の増殖亢進率
$\rho_w = r_{yw}/r_y - 1$	$> 0$	内在死に由来する代償性増殖による $Y$ の増殖亢進率
$\zeta_u = 1/a_u$	$> 0$	$u$ の動態の緩和時間
$\zeta_v = 1/a_v$	$> 0$	$v$ の動態の緩和時間
$\zeta_w = 1/a_w$	$> 0$	$w$ の動態の緩和時間

縮約型 CDIP モデルについても同様に無次元化した:

$$\frac{1}{\rho_x} \frac{d\tilde{x}}{d\tau} = \begin{cases} (\tilde{x} + \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \tilde{y}^{\frac{D}{2}})(1 - \tilde{x} - \tilde{y}), & \tilde{x} + \tilde{y} < 1, \\ 0, & \tilde{x} + \tilde{y} \geq 1, \end{cases} \quad (31)$$

$$\frac{d\tilde{y}}{d\tau} = \left[ 1 - \alpha \left( 1 - \frac{\rho_u}{\beta_u} \right) \right] \tilde{y} - \delta \left( 1 - \frac{\rho_w}{\beta_w} \right) \tilde{y}^{\frac{D}{2}}.$$

ここで, 変異細胞  $Y$  の過増殖の抑制が可能な条件式 (29) は以下のように書くことができる:

$$\beta_w > \rho_w. \quad (32)$$

### 3.3.2 CDIP モデルと縮約型 CDIP モデルのダイナミクス

解析にあたり, 構築した数理モデルの性質を把握することに取り組んだ. 特に縮約型 CDIP モデルは CDIP モデルとは異なり解析的に調べることが可能なため, 縮約型 CDIP モデルを中心に記述する. 図 14 は縮約型 CDIP モデル (式 (31)) の相平面図である (詳細な解析は Appendix §S9 に記した).

$\tilde{x}$  と  $\tilde{y}$  のヌルクラインを以下に示す:

$$\tilde{y} = 1 - \tilde{x}, \text{ or } \tilde{y} = \left( \frac{\beta_v}{\delta \rho_v} \tilde{x} \right)^{\frac{2}{D}} \quad (\tilde{x} \leq 0), \quad (33)$$

$$\tilde{y} = \left\{ \frac{\delta \left( 1 - \frac{\rho_w}{\beta_w} \right)}{1 - \alpha \left( 1 - \frac{\rho_u}{\beta_u} \right)} \right\}^{\frac{2}{2-D}} \equiv \tilde{y}_S, \text{ or } \tilde{y} = 0, \quad (34)$$

ここで,  $\tilde{x}$ -ヌルクラインである  $\tilde{x} + \tilde{y} = 1 \leftrightarrow x + y = K_x$  (図 14 内の赤の直線) は, 正常な組織サイズに対応する. 式 33 の二つ目の  $\tilde{x}$ -ヌルクラインは  $\tilde{x} \leq 0$  の領域に存在し, 生物学的な意味は持たないが, 解の挙動を概観するために示した.

この相平面図には常に平衡点  $\mathbf{S}_0(0, 0)$  と  $\mathbf{S}_1(1, 0)$  が存在する. さらに, 条件式 (32) が満たされる時, つまり, 変異細胞  $Y$  の過増殖が抑制し得る時, 平衡点  $\mathbf{S}_2(1 - \tilde{y}_S, \tilde{y}_S)$  と  $\mathbf{S}_3(\delta \rho_v / \beta_v \tilde{y}_S^{D/2}, \tilde{y}_S)$  が新たに追加される. この平衡点  $\mathbf{S}_2$  が第一象限に存在する条件と条件式 (32) を合わせることで, 以下

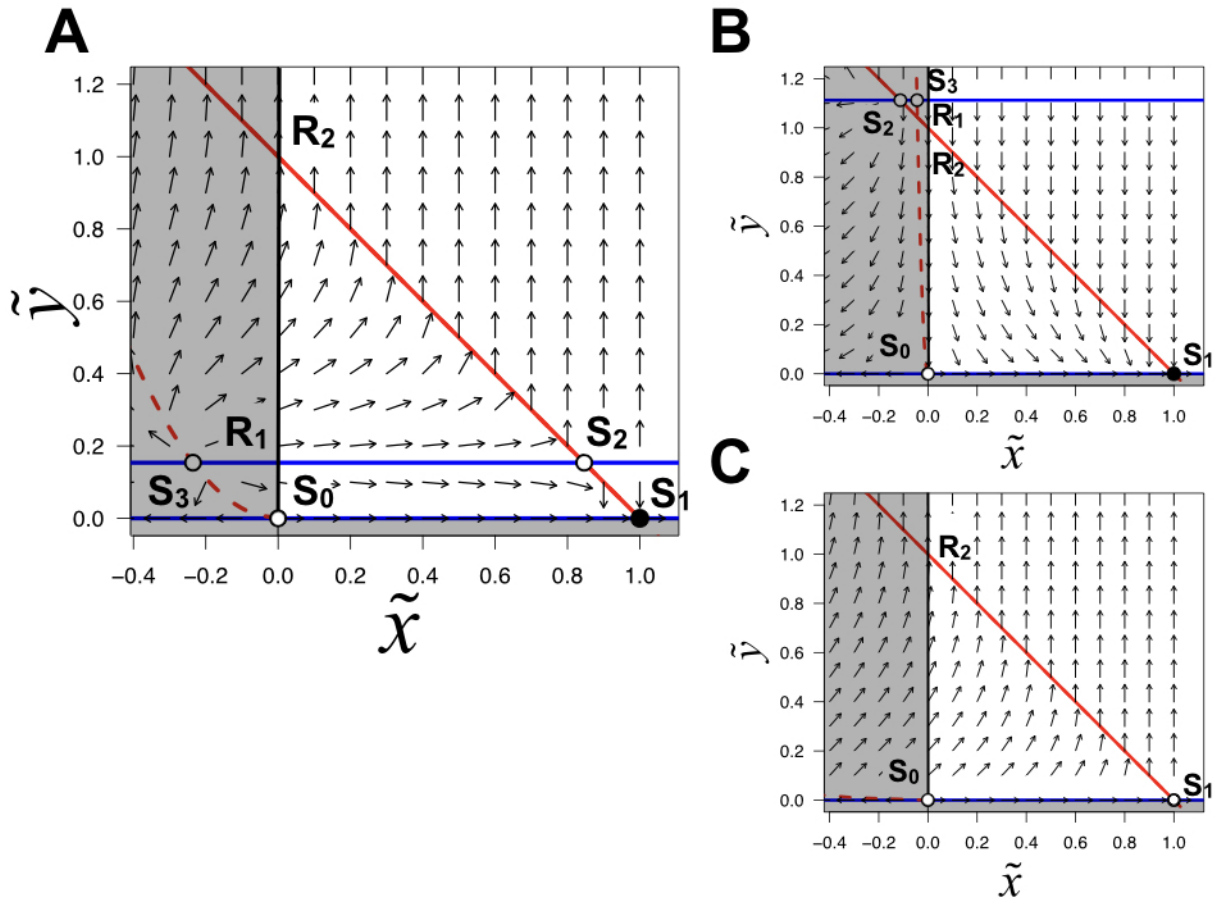


図 14: 縮約型 CDIP モデルの代表的な相平面図. 白丸は不安定平衡点, 黒丸は安定平衡点である.  $d\tilde{x}/d\tau = 0$  と  $d\tilde{y}/d\tau = 0$  ノルクリンは赤と青の直線でそれぞれ示した (ただし, 第二象限にある  $d\tilde{x}/d\tau = 0$  ノルクリンは破線とした). 灰色で示した領域は第二象限および第四象限であり, ここでは  $\tilde{x}$ ,  $\tilde{y}$  が負値となるために生物学的には意味を持たない. **A** は条件式 (35) における (a) の場合を表している ( $\beta_w > \rho_w$  かつ  $\tilde{y}_S < 1$ ). **B** は条件式 (35) における (b) の場合を表している ( $\beta_w > \rho_w$  かつ  $\tilde{y}_S \geq 1$ ). **C** は条件式 (35) における (c) の場合を表している ( $\beta_w \leq \rho_w$ ). パラメータはそれぞれ, (A)  $\rho_u = \rho_v = \rho_w = 1$ ; (B)  $\rho_u = \rho_v = \rho_w = 5$ ; (C)  $\rho_u = \rho_v = \rho_w = 0.07$  とした. その他のパラメータは  $\alpha = 0.1$ ,  $\delta = 1.0$ ,  $\beta_u = \beta_v/2 = \beta_w/2 = 5/6$ ,  $\rho_x = 1$ ,  $\zeta_u = \zeta_v/2 = \zeta_w/2 = 1/6$ ,  $D = 1$  に固定した. 文献 [44] より転載.



のように縮約型 CDIP モデルの動態は 3 種類に分類することができる:

$$\begin{aligned}
 & \text{(a)} \beta_w > \rho_w \wedge \tilde{y}_S < 1 \text{ (図 14A),} \\
 & \text{(b)} \beta_w > \rho_w \wedge \tilde{y}_S \geq 1 \text{ (図 14B),} \\
 & \text{(c)} \beta_w \leq \rho_w \text{ (図 14C).}
 \end{aligned}
 \tag{35}$$

(a) の場合が意味する状況は、境界における変異細胞の排除は境界における代償性増殖による変異細胞の増加を上回っているが ( $\beta_w > \rho_w$ ), 変異細胞全体の増殖を下回っている ( $\tilde{y}_S < 1$ ) という状況である。この場合、平衡点  $\mathbf{S}_2$  は第一象限に存在する (図 14A)。ここで、 $\mathbf{S}_0, \mathbf{S}_2, \mathbf{S}_3$  は不安定平衡点、 $\mathbf{S}_1$  は安定平衡点である (Appendix §S9)。図 14A を見ると分かるように、(a) の場合はセパトトリクス  $\mathbf{R}_1\mathbf{S}_2$  が存在する。このセパトトリクスは  $\tilde{y} = \tilde{y}_S$  であるため、 $\tilde{y}$  の初期値が  $\tilde{y}_S$  を下回る時、解は  $\mathbf{S}_1$  に収束する。すなわち、組織に生じた変異細胞の細胞数が臨界細胞数  $\tilde{y}_S$  より小さい時、変異細胞に代償性増殖が働いているにも関わらずそれらは全て駆逐され、正常な組織が形成される。この時、組織サイズは正常サイズを上回ることはない ( $\tilde{x} + \tilde{y} \leq 1$ ) ため、組織の過成長は防がれる。一方、組織に生まれた変異細胞の細胞数が  $\tilde{y}_S$  を上回る時、変異細胞は無限に増殖を続けて腫瘍を形成してしまう ( $\tilde{y} \rightarrow \infty$ )。当然この時、組織サイズは正常サイズを上回る ( $\tilde{x} + \tilde{y} > 1$ )。変異細胞の初期細胞数に組織の運命が依存するというこの結果は、CDIP モデルを用いた数値シミュレーションでも得ることができた (図 15)。そのため、CDIP モデルと縮約型 CDIP モデルの双方に共通する性質と言える。ただし、組織の運命の初期値への依存という性質は、元々 CC モデルの系 (d)(§2.2.2, 図 7D) に由来する性質であり、代償性増殖に由来するものではないことに注意が必要である。

(b) の場合が意味する状況は、境界における変異細胞の排除が境界における代償性増殖による変異細胞の増加と変異細胞全体の増殖を共に上回っている ( $\beta_w > \rho_w \wedge \tilde{y}_S \geq 1$ ) という状況である。これは境界における変異細胞の排除作用が非常に強いことを意味している。したがって、どんな初期細胞数の変異細胞  $Y$  の集団も最終的に完全排除され、腫瘍の形成は防がれることを意味している。数学的には不安定平衡点  $\mathbf{S}_2$  は第 2 象限に存在する (図 14B)。したがって、第 1 象限における解は初期値に関係なく常に安定平衡点  $\mathbf{S}_1$  に収束する。CC モデルでは図 7E のような場合が対応する。すなわち、変異細胞の完成組織サイズの方が正常細胞のもの (正常組織) よりも大きいものの、排除率  $\beta$  が大きいため、平衡点  $\mathbf{S}_2$  が第一象限に存在しない系である ( $\kappa > 1$  かつ  $\beta > \beta_{yc}$ , 図 7E)。

(c) の場合が意味する状況は、境界における変異細胞の排除が境界における代償性増殖による変異細胞の増加を下回っている ( $\beta_w > \rho_w$ ) という状況である。このパラメータ設定では排除作用が弱すぎるため、もはや境界においても変異細胞は増え続けるということを意味している。したがって、どんな初期細胞数の変異細胞  $Y$  の集団も過増殖し、腫瘍を形成してしまう。数学的には平衡点  $\mathbf{S}_0$  と  $\mathbf{S}_1$  が共に不安定となる (図 14C)。この時、(b) の場合と反対に解は初期値に関係なく無限に発散する。CC モデルでは図 7F のような場合が対応する。すなわち、変異細胞の完成組織サイズの方が正常細胞のもの (正常組織) よりも大きく、排除率  $\beta$  が存在しない系である ( $\kappa_x > \kappa_y$  かつ  $\beta = 0$ , 図 7F)。ただし、CC モデルでは変異細胞の増殖を有限としているため、変異細胞は過増殖するものの無限に増殖はしない。

興味深いことに、(a-c) の分類は正常細胞の代償性増殖による増殖亢進率  $\rho_v$  に影響を受けないことが分かる。これは一般に信じられている正常細胞での代償性増殖による効果と一見矛盾しているように見えるが、このことについては後述する (§3.4)。一方、変異細胞の代償性増殖による増殖亢進率に関する二つのパラメータ  $\rho_u$  ( $\tilde{y}_s$  に含まれる) と  $\rho_w$  はこの分類に影響を及ぼす。したがって、細胞競合の結果、正常細胞のみが組織を形成するか、それとも変異細胞が生き延びて腫瘍を形成するかという組織の運命に影響する代償性増殖は、変異細胞に働くもののみであることが分かる。

### 3.3.3 縮約型 CDIP モデルにおいて変異細胞に働く代償性増殖のみが組織の運命を左右する

組織の運命に代償性増殖が与える影響について定量化するために、第 2 章において式 (14) で定義した集団適応度の指標である  $\mathcal{F}$  を用いた。縮約型 CDIP モデルでは  $\mathcal{F}$  は三角形  $\mathbf{S}_0\mathbf{S}_1\mathbf{R}_2$  と台形  $\mathbf{R}_1\mathbf{S}_0\mathbf{S}_1\mathbf{S}_2$  の面積比によって計算することができる (図 14A)。したがって、(a-c) の場合における  $\mathcal{F}$  は以下のように定義することができる:

$$\mathcal{F} = \begin{cases} \tilde{y}_s(2 - \tilde{y}_s), & \text{(a),} \\ 1, & \text{(b),} \\ 0, & \text{(c).} \end{cases} \quad (36)$$

(a-c) の分類と同様の理由で、この結果は適応度  $\mathcal{F}$  もまた変異細胞に働く代償性増殖の強さのみ依存しており、正常細胞に働く代償性増殖からは影響を受けないことを示している。加えて、 $\mathcal{F}$  がパラメータの影響によって変化するのは (a) の場合のみであることが分かる。(b) と

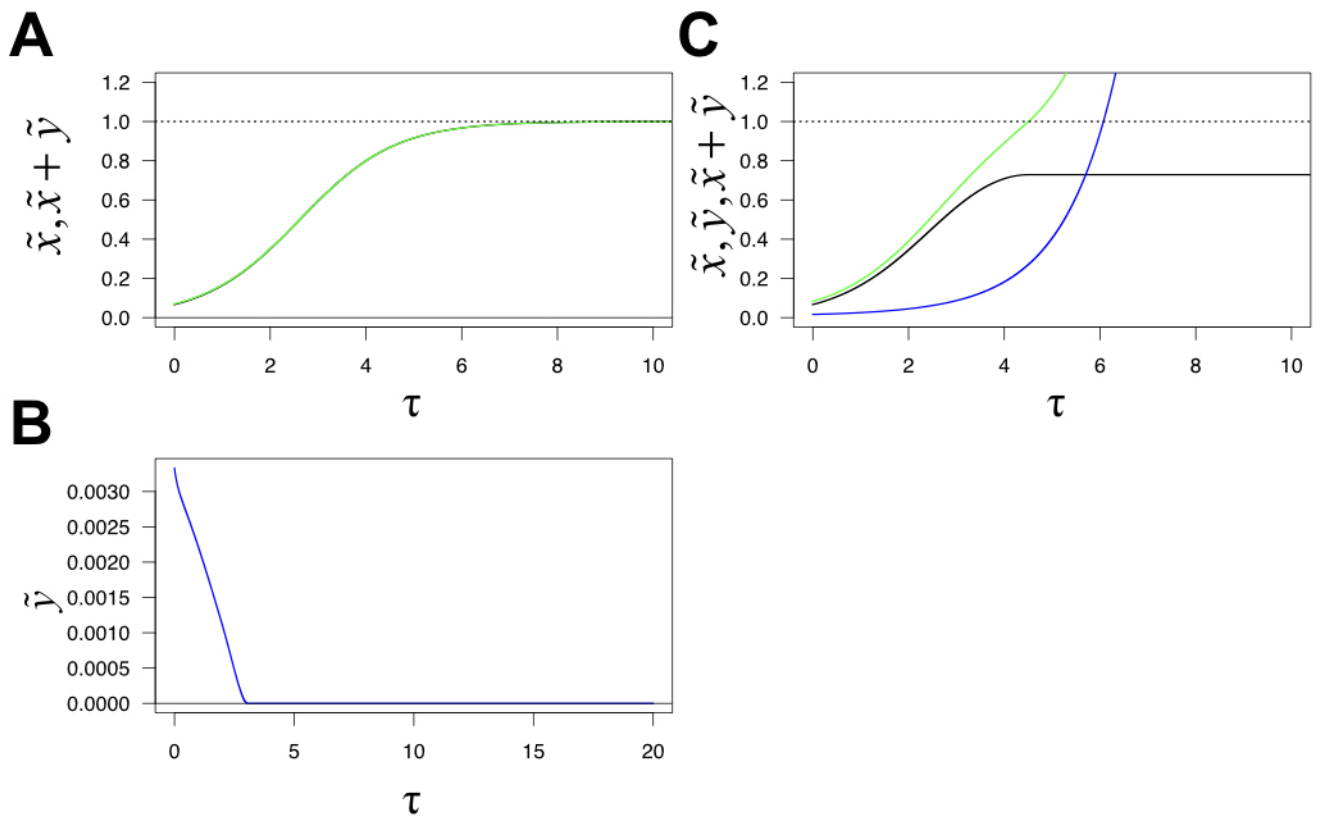


図 15: CDIP モデルにおける細胞数  $\tilde{x}$  と  $\tilde{y}$  の時間発展. 式 (30) を用いて, 初期細胞数  $(\tilde{x}_0, \tilde{y}_0) = (1/15, 1/300)$  (A, B) と  $(\tilde{x}_0, \tilde{y}_0) = (1/15, 1/60)$  (C) から始めたシミュレーションにおける細胞数の時間変化を示した. 黒線が正常細胞数 ( $\tilde{x}$ ), 青線が変異細胞数 ( $\tilde{y}$ ), 緑線が組織サイズ ( $\tilde{x} + \tilde{y}$ ) をそれぞれ表している. 点線は正常な完成組織サイズである. パラメータは  $\alpha = 0.1, \delta = 0.1, \beta_u = \beta_v/2 = \beta_w/2 = 5/6, \rho_x = 1, \rho_u = \rho_v = \rho_w = 1, \zeta_u = \zeta_v/2 = \zeta_w/2 = 1/6, D = 1$  に固定した. A では, 緑と黒の線の大半が被ってしまっていることに注意が必要である. 文献 [44] より転載.

(c) の場合では解の初期値に関わらず細胞競合を経た組織の運命は常に一定であることから、これは当然である。したがって、パラメータの変化による  $\mathcal{F}$  への影響を解析するためには (a) の場合が最適である。そのため、以降、代償性増殖が適応度  $\mathcal{F}$  に与える影響について (a) の場合を中心に解析を行った。

### 3.3.4 CDIP モデルにおいても変異細胞に働く代償性増殖のみが組織の運命を左右する

縮約型 CDIP モデルの場合と異なり、変数が5つある CDIP モデルにおける  $\mathcal{F}$  を解析的に求めることは困難である。そのため、式 (30) を用いたシミュレーションにより CDIP モデルにおける  $\mathcal{F}$  を求めた。具体的には  $0 < \bar{x} + \bar{y} < 1$  を満たす初期値とするシミュレーションによる解の挙動を網羅的に計算し、安定平衡点  $\mathbf{S}_1$  に収束する割合を調べた。解析結果を図 16 にまとめる。パラメータ  $\rho_u, \rho_v, \rho_w$  は代償性増殖による細胞種  $U, V, W$  の増殖率の亢進率を表している。図 16A, C は、変異細胞に対する代償性増殖のパラメータ  $\rho_u$  や  $\rho_w$  が大きくなるにつれて、 $\mathcal{F}$  が減少することを示している。したがって、変異細胞に対する代償性増殖の効果 ( $\rho_u, \rho_w$ ) が大きいほど、より少数の組織内に発生した変異細胞でも生き延びてしまうことが示された。一方、正常細胞における代償性増殖のパラメータ  $\rho_v$  が変化しても、 $\mathcal{F}$  は変化しない (図 16B)。この結果は正常細胞における代償性増殖の効果が大きくても、変異細胞の排除に関して有利に働かないことを示している。これらの結果は、縮約型 CDIP モデルから得られた結果と一致する。以下では、CDIP モデルと縮約型 CDIP モデルから得られた結果の比較について詳細に述べる。

CDIP モデルを用いたシミュレーションによって求めた  $\rho_u$  と  $\mathcal{F}$  の関係 (図 16A 内のプロット) と縮約型 CDIP モデルから解析的に求めた  $\rho_u$  と  $\mathcal{F}$  の関係 (図 16A 内の曲線) の比較を考える。すると、CDIP モデルの結果は縮約型 CDIP モデルを用いて良く近似できていることが分かる。同様に、 $\rho_v$  と  $\mathcal{F}$  の関係についても、CDIP モデルの結果は縮約型 CDIP モデルを用いて良く近似することができた (図 16B 内のプロットと黒の直線)。一方、 $\rho_w$  と  $\mathcal{F}$  の関係については上手く近似できていない領域があることが分かる (図 16C 内のプロットと黒の  $\rho_w > 3$  の領域)。境界において変異細胞に働く代償性増殖の増殖亢進率が十分小さい時 ( $\rho_w \ll \beta_w$ )、縮約型 CDIP モデルは CDIP モデルを良く近似する。しかし、パラメータ  $\rho_w$  が大きい時、この近似の誤差が大きくなる。パラメータ  $\rho_w$  が大きいということは、 $r_{yw} \gg r_y$  ということである。この時、変異細胞  $Y$  の式 (19) は項  $r_{yw}$  が支配的になる。したがって、本来は不活性化状態の細胞種  $Y$  の細胞数と  $v, w$  の合計であるはずの  $y$  は、 $y \approx w$  の状態になってしまう。すなわち、境界における代償性増殖で活性化した細胞

種  $W$  が細胞種  $Y$  集団の大半を占めるのである。この極端な状況を取り扱うために、縮約型 CDIP' モデルを構築した。縮約型 CDIP' モデルは縮約型 CDIP モデルと同じく CDIP モデルから変数を減らした数理モデルであるが、その際に細胞種  $W$  が細胞種  $Y$  の大半を占めるという条件を用いているため、縮約型 CDIP モデルとは異なる形で表される (詳細は Appendix §S10 を参照)。この縮約型 CDIP' モデルから解析的に算出した  $\mathcal{F}$  は、 $\rho_w$  が大きい領域における CDIP モデルの結果をよく近似する (図 16C 内のプロットとオレンジの曲線)。さらに縮約型 CDIP モデルと縮約型 CDIP' モデルのそれぞれから求めた  $\rho_w$  の関数として  $\mathcal{F}$  を求めることで、二つの関数の交点として閾値  $\rho_w = \beta_w - 1$  を算出した。この閾値より  $\rho_w$  が大きい時は、細胞種  $W$  が細胞種  $Y$  集団の大半を占めるといふ極端な状態に陥る。

以上より、単純化した縮約型 CDIP または縮約型 CDIP' による解析解は 5 変数系の CDIP モデルをよく近似することが確かめられた。

### 3.3.5 細胞競合由来の代償性増殖は内在死由来のものに比べてより $\mathcal{F}$ を減少させる

これまでに示したように、代償性増殖による変異細胞の増殖亢進率に関する二つのパラメータ  $\rho_u$  と  $\rho_w$  が大きくなるほど、 $\mathcal{F}$  は減少する。ここで、二つのパラメータは、細胞競合と内在死に由来する代償性増殖をそれぞれ表している。すなわち、現実系の異なる現象を表しているため、発生機序や組織における発生場所も異なる。この時、それぞれの代償性増殖に関するパラメータ  $\rho_u$  と  $\rho_w$  のどちらがより  $\mathcal{F}$  に影響を与えるのかは興味深い問題である。そこで縮約型 CDIP モデルを用いてこの問題に解析的に取り組んだ。

式 (36) より、 $\mathcal{F}$  は  $\tilde{y}_S$  が大きくなるにつれて増加する (図 17)。ここで、式 (34) における  $\tilde{y}_S$  の定義より、 $\tilde{y}_S$  はパラメータ  $\rho_u$  と  $\rho_w$  を含んでいる。したがって、 $\rho_u$  と  $\rho_w$  が  $\mathcal{F}$  に与える影響は、それら二つのパラメータが  $\tilde{y}_S$  に与える影響を調べることで明らかにすることができる。まず、式 (34) の形より、解析のために次の変数を定義した:

$$\tilde{y}'_S = \tilde{y}_S^{\frac{2-D}{2}}.$$

ここで  $\tilde{y}'_S$  は  $\tilde{y}_S$  の単調増加関数になっている (ただし  $1 \leq D < 2$ )。したがって、 $\tilde{y}_S$  の挙動を調べる

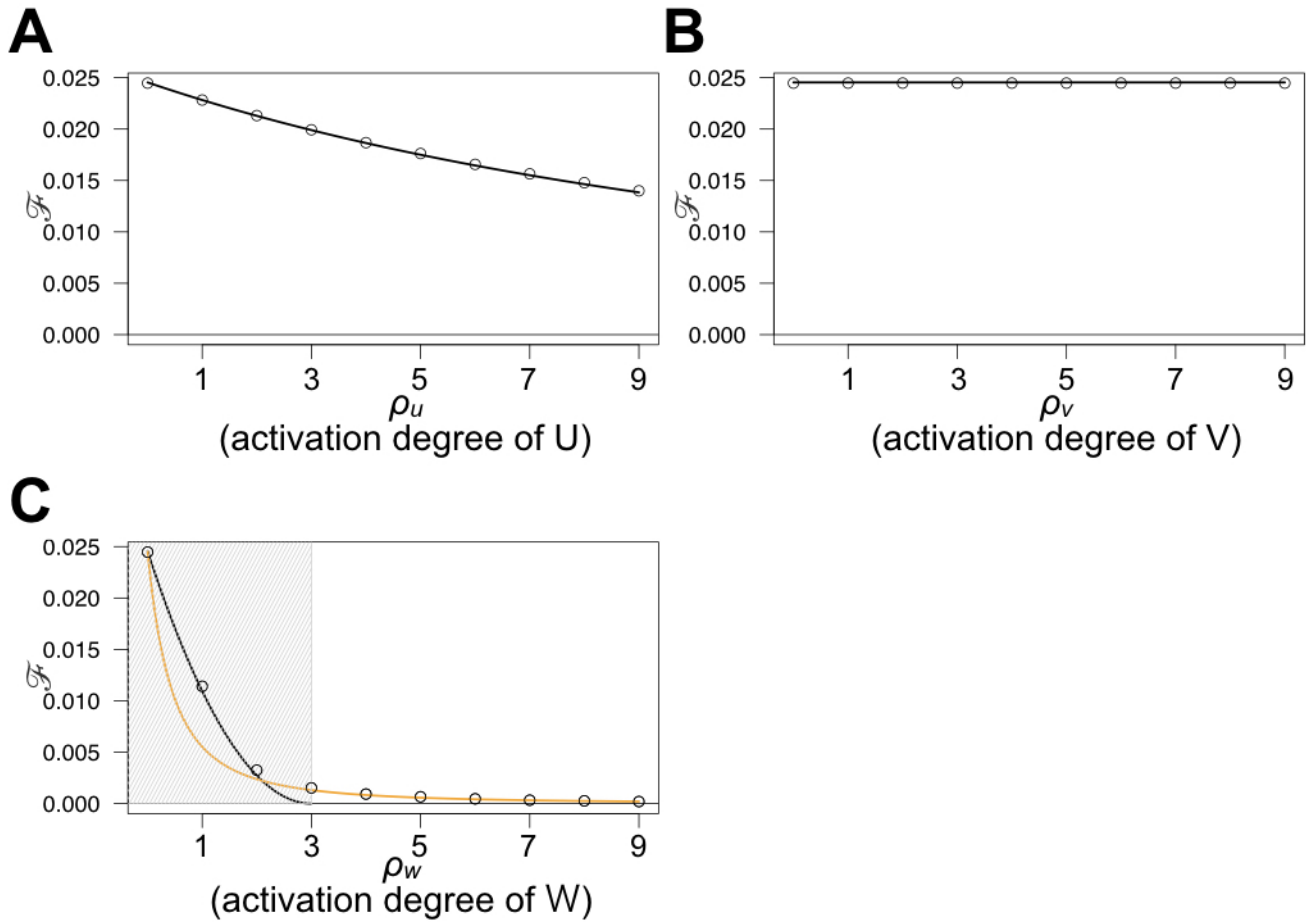


図 16:  $\mathcal{R}$  の代償性増殖による増殖亢進率への依存性. 黒とオレンジの線はそれぞれ縮約型 CDIP モデル (式 (31)) と縮約型 CDIP' モデル (式 (67)) より解析的に求めた  $\mathcal{R}$  である. 白丸は CDIP モデルを用いたシミュレーションにより算出した  $\mathcal{R}$  である. **C** において斜線で示した領域は分類 (35) における (a) の場合のパラメータ領域を表す. 代償性増殖による増殖亢進率を表すパラメータはそれぞれ, (A)  $\rho_v = \rho_w = 0$ ; (B)  $\rho_u = \rho_w = 0$ ; (C)  $\rho_u = \rho_v = 0$  とした. その他のパラメータは  $\alpha = 0.1, \delta = 0.1, \beta_u = \beta_v = \beta_w = 3, \rho_x = 1, \zeta_u = \zeta_v/2 = \zeta_w/2 = 1/6, D = 1$  に固定した. 文献 [44] より転載.

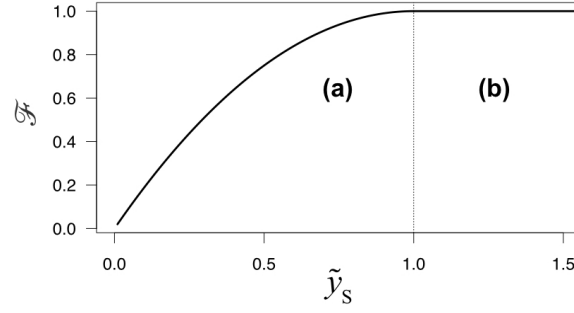


図 17:  $\tilde{y}_S$  の関数として表した  $\mathcal{F}$ . 文献 [44] より改変して転載.

ためには,  $\tilde{y}'_S$  の挙動を調べれば良い. 式 (34) より,  $\tilde{y}'_S$  は以下のように表される:

$$\tilde{y}'_S = \frac{\delta(1 - \frac{\rho_w}{\beta_w})}{1 - \alpha(1 - \frac{\rho_u}{\beta_u})}.$$

変数  $\tilde{y}'_S$  に対して  $\rho_u$  と  $\rho_w$  が与える影響は, それぞれの偏微分  $\partial\tilde{y}'_S/\partial\rho_u$  と  $\partial\tilde{y}'_S/\partial\rho_w$  から調べることができる. それぞれの値は以下のように表される:

$$\frac{\partial\tilde{y}'_S}{\partial\rho_u} = -\frac{\alpha\delta(1 - \frac{\rho_w}{\beta_w})}{\beta_u\{1 - \alpha(1 - \frac{\rho_u}{\beta_u})\}^2} \equiv \tilde{y}'_{S\tilde{u}},$$

$$\frac{\partial\tilde{y}'_S}{\partial\rho_w} = -\frac{\delta}{\beta_w\{1 - \alpha(1 - \frac{\rho_u}{\beta_u})\}} \equiv \tilde{y}'_{S\tilde{w}}.$$

ここで  $\tilde{y}'_{S\tilde{u}}$  と  $\tilde{y}'_{S\tilde{w}}$  の大小関係を調べるために, 以下のように両者の比を計算する:

$$\begin{aligned} \frac{\tilde{y}'_{S\tilde{u}}}{\tilde{y}'_{S\tilde{w}}} &= \frac{\alpha(1 - \frac{\rho_w}{\beta_w}) \beta_w}{1 - \alpha(1 - \frac{\rho_u}{\beta_u})\beta_u} \\ &= \frac{\alpha\beta_w}{\delta\beta_u}\tilde{y}'_S. \end{aligned} \tag{37}$$

式 (37) より,  $\tilde{y}'_{S\tilde{u}}/\tilde{y}'_{S\tilde{w}} > 1$  が満たされる時,  $\rho_u$  はより  $\tilde{y}'_S$  を減少させる効果があることが分かる. 反対に  $\tilde{y}'_{S\tilde{u}}/\tilde{y}'_{S\tilde{w}} < 1$  が満たされる時,  $\rho_w$  はより  $\tilde{y}'_S$  を減少させる効果がある. 本数理モデルで仮定している条件  $1 \leq D < 2$  が満たされる時,  $\tilde{y}_S$  は  $\tilde{y}'_S$  の単調増加関数である. したがって, 式 (37) より, 内在性の細胞死と細胞競合による細胞死のどちらに由来する代償性増殖がより組織の運命 ( $\mathcal{F}$ ) に影響するかは, 境界と内在性の細胞死率の比 ( $\alpha/\delta$ ) と活性化細胞の不活性化率の比 ( $\beta_w/\beta_u$ ) によって決定されることが示された.

実は, 現実系において細胞競合による境界での細胞死は内在性の細胞死より顕著に観察される

という結果が報告されている [17]. この観察結果は  $\delta \gg \alpha$  を意味している. それぞれの細胞死に由来する活性化細胞の不活性化率に差がないとするならば ( $\beta_u \approx \beta_w$ ), 上記の条件より  $\bar{y}'_{S\bar{u}}/\bar{y}'_{S\bar{w}}$  は  $\bar{y}'_S (< 1)$  より十分小さくなる. したがって, 現実系における変異細胞に働く細胞競合由来の代償性増殖は内在性の細胞死に起因するものに比べ, 組織の運命により大きな影響を与える可能性がある.

### 3.4 正常細胞に働く代償性増殖の役割

これまでの解析により, 正常細胞に働く代償性増殖の増殖亢進率 ( $\rho_v$ ) は組織の運命に影響しないことが示された. しかし, 正常細胞と変異細胞の境界で働く代償性増殖は, 正常細胞に有利に働くという実験系の報告が複数なされており, 本論文の理論の解析結果と矛盾するように思える [23,36]. 例えば, 境界において細胞死によりスペースが空いた時, 適応度の高い細胞が適応度の低い細胞に比べて素早くを埋めているという研究結果がある [35]. この再配置は適応度の高い細胞集団の拡大を促進するものである. 実は, こうした先行研究の結果と本研究の結果は視点が異なるだけで矛盾していない. すなわち, 本研究では組織が完成した最終状態に注目しているのに対して, 先行研究では組織の形成速度に注目しているのである. そこで, 正常細胞に対する代償性増殖が組織の形成速度に与える影響について, CDIP モデルを用いた解析を試みた. 解析では組織の完成に必要な時間  $\tau_{dev}$  の正常細胞に働く代償性増殖の増殖亢進率 ( $\rho_v$ ) への依存性をシミュレーションによって調べた. その結果, 初期の細胞数に関わらず,  $\tau_{dev}$  は  $\rho_v$  が大きくなるにつれて減少した (図 18). この結果は正常細胞に働く代償性増殖の強さが大きいほど, 組織が完成するために必要な時間が短くなることを示している. したがって, 本研究で構築した CDIP モデルは先行研究と矛盾しない [23,35,36].

### 3.5 結論

本章では, 2章で構築した CC モデルを基にして, 細胞死とそれによる代償性増殖を陽に表す数理モデルである CDIP モデルを構築した. 数理モデルの解析の結果, 正常細胞に働く代償性増殖は組織の運命を左右しないが, 組織の形成に要する時間を短縮することが示された. 一方, 変異細胞に働く代償性増殖は, 内在死に由来するものも細胞競合に由来するものも, 組織の運命に影響を及ぼし, 変異細胞の生存を促進することが明らかになった. 活性化細胞の細胞数が平衡状態であることを仮定した近似モデルである縮約型 CDIP モデルや, 変異細胞の大半が細胞競合由来



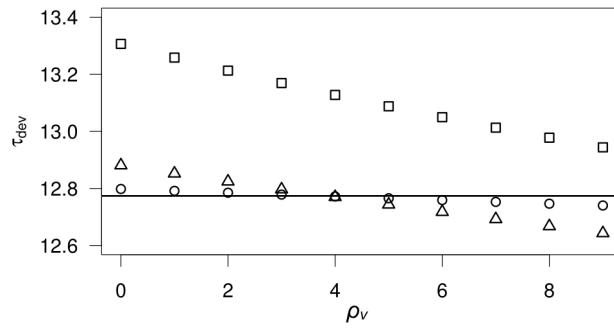


図 18: 組織完成に必要な時間  $\tau_{dev}$  の正常細胞に働く代償性増殖のパラメータ  $\rho_v$  への依存性. CDIP モデルにおいて,  $\tau_{dev}$  は組織サイズ  $\tilde{x} + \tilde{y}$  が 0 から 0.95 (= 組織サイズの 95%) に到達するのに要した時間とした. 丸, 三角, 四角のプロットはそれぞれ初期値  $(\tilde{x}_0, \tilde{y}_0) = (2300/30000, 50/30000)$ ,  $(\tilde{x}_0, \tilde{y}_0) = (2150/30000, 200/30000)$ ,  $(\tilde{x}_0, \tilde{y}_0) = (2000/30000, 350/30000)$  から始めた場合のシミュレーション結果を表している. 黒の直線は変異細胞が存在しない場合 ( $(\tilde{x}_0, \tilde{y}_0) = (2350/30000, 0)$ ) のシミュレーション結果である. 初期値を見ると分かるように, シミュレーションにおいて初期の組織サイズ  $\tilde{x} + \tilde{y}$  は等しく設定した. パラメータは  $\alpha = 0.1, \delta = 0.1, \beta_u = \beta_v/2 = \beta_w/2 = 5/6, \rho_x = \rho_u = \rho_w = 1, \zeta_u = \zeta_v/2 = \zeta_w/2 = 1/6, D = 1$  とした. 文献 [44] より転載.

の代償性増殖により活性化しているという極端な状況における近似モデルである縮約型 CDIP' モデルを適用することで, 上記の結果は解析解からも証明することができた.

## 第4章 ポピュレーションモデルの妥当性の粒子モデルを用いた検討

第2, 3章ではポピュレーションモデルを基にした数理モデルを用いて細胞競合を経た組織の運命について解析を行った。これらの数理モデルにおいて、正常細胞集団と変異細胞集団の境界の形状の複雑性はパラメータ  $D$  によって考慮されている。しかし、これは空間的な影響を単純化したものであるため、細胞の排除や増殖に伴う移動の結果として形成される複雑な境界を近似できているのかは定かではない。そこで、本章では、二次元空間に細胞を粒子として配置した数理モデルを構築し、シミュレーションによって正常細胞と変異細胞の細胞数のダイナミクスを調べることで、第2章や第3章の結果との比較を行い、ポピュレーションモデルに基づいた数理モデルの妥当性を議論する [32,44].

### 4.1 数理モデル

本章では二次元空間に配置した一つ一つの細胞を記述するために、粒子法と呼ばれる手法を用いた(粒子モデル)。この手法において、細胞は二次元平面上の半径  $R_p$  の粒子として表される(図19A) [31]。粒子はランダムに運動し、確率的に細胞分裂を起こすものとする。さらに、正常細胞に隣接した変異細胞は確率的に排除される。以下に、これらの設定の詳細について述べる。

#### 4.1.1 細胞の運動方程式

細胞分裂や細胞死に伴う粒子の再配置は、粒子の運動によって行われる。現実系の発生過程において、組織を構成する各細胞は完全に停止しているわけではない。それらは細胞分裂や細胞死の影響を受け、絶えず位置を変化させ続けている。これの再配置を実現するには、各細胞がゆらぎを持つ必要がある。そこで、粒子  $i$  はホワイトガウシアンノイズで表したゆらぎ  $\Xi_i(t)$  を駆動力として持っているとした。加えて、粒子  $i$  は周囲の粒子  $j$  から分子間力に似た力学的な相互作用  $H_{ij}$

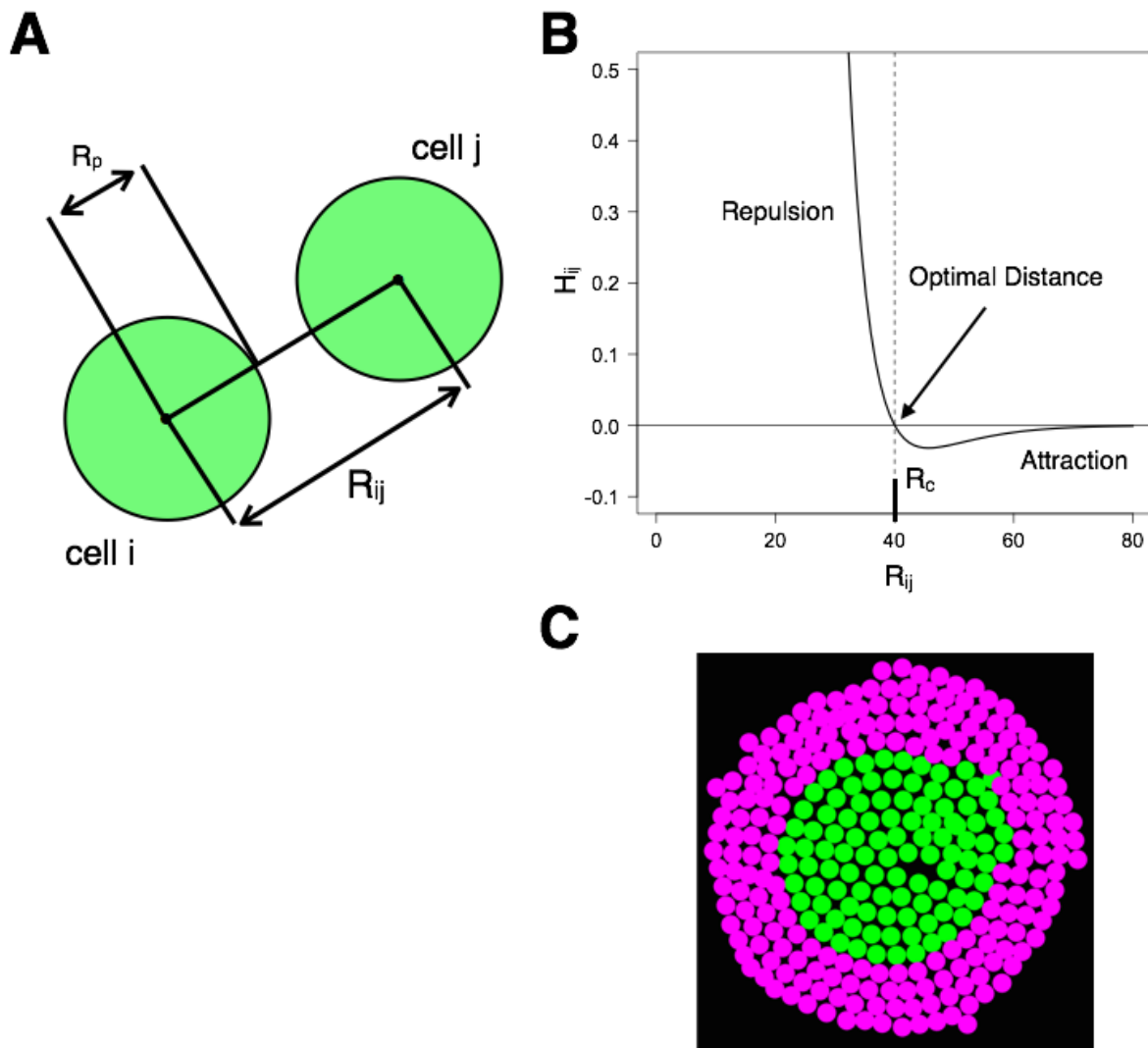


図 19: 粒子モデルの概念図. **A** 細胞は粒子で表される. **A** 力学的相互作用関数  $H_{ij}$ . **C** 正常細胞 (緑) と変異細胞 (マゼンダ) の初期配置. シミュレーションにおいて, ゆらぎ  $\Xi_i$  の強さ, すなわちガウス分布の分散は 40 に設定した. その他のパラメータは  $R_p = 20, \eta = 1, c_p = 100000, R_c = 2R_p = 40, k = 10, E_c = 2.5$  とした. 文献 [32] より転載.

を受ける。以上より、質量  $M_i$  の粒子  $i$  の運動方程式は以下のように表すことができる [59,60]:

$$M_i \frac{d\mathbf{V}_i}{dt} = \mathbf{\Xi}_i(t) + \sum_{j \neq i} \mathbf{H}_{ij} - \eta \mathbf{V}_i. \quad (38)$$

ここで  $\mathbf{V}_i$  は速度、 $\eta$  は粒子  $i$  の抵抗係数を表している。本研究では粘性支配の領域を仮定することで、式 (38) の左辺を 0 とした。

粒子  $i$  と  $j$  の相互作用関数  $\mathbf{H}_{ij}$  は以下のように定義される:

$$\mathbf{H}_{ij}(R_{ij}) = c_p \left( \frac{R_c^2}{R_{ij}^3} - \frac{R_c}{R_{ij}^2} \right) \exp\left(\frac{R_{ij}}{R_c}\right) \frac{\mathbf{X}_j - \mathbf{X}_i}{R_{ij}}.$$

ここで  $c_p$  は相互作用係数である。位置ベクトル  $\mathbf{X}_i$  は粒子  $i$  の位置を表しており、粒子  $i$  と  $j$  の距離は  $R_{ij} = |\mathbf{X}_j - \mathbf{X}_i|$  で表される (図 19A)。この相互作用は粒子間の距離  $R_{ij}$  と閾値  $R_c (= 2R_p)$  の大小関係によって真逆に働く (図 19B)。  $R_{ij} < R_c$  の時、粒子には互いを引き離す方向の力が働く。これは細胞同士が近づきすぎると、お互いに物理的に押しつけ合う排除体積効果を表している。一方、  $R_{ij} > R_c$  の時、粒子にはお互いを引き寄せ合う力が働く。これは隣接した細胞同士の伸ばした仮足が接着することで、細胞同士を引き寄せ合う作用を表している。したがって、この作用は遠距離まで届くものではなく、おおよそ粒子の半径程度の距離で減衰する関数となっている (図 19B)<sup>1</sup>。シミュレーションは正常細胞を表す粒子が変異細胞を表す粒子を取り囲んでいる状態から開始し (図 19C)、刻み幅  $\Delta\tau = 0.01$  のオイラー法で行った。

#### 4.1.2 細胞分裂と排除

細胞分裂は  $k$  段階のポアソン過程を経て発生すると仮定した。この時、一つ一つのポアソン過程は期待値が  $\lambda_d$  であり、細胞分裂に関わる生化学反応の発生を表している。この  $k$  段階のポアソン過程の一段階は、単位ステップあたり  $P_d = \lambda_d \Delta\tau$  の確率で進行する。ただし、初期に何段階目まで段階が進んでいるかは、各細胞ごとにランダムに決定した。シミュレーションにおいて細胞分裂は、娘細胞を母細胞の周囲にランダムに生み出すことで表現した。一方、変異細胞の排除は一段階のポアソン過程で表した。そのため、正常細胞に隣接した変異細胞は単位時間あたり  $P_e = \lambda_e \Delta\tau$  の確率で消滅する。

<sup>1</sup>この関数でも厳密には微小な相互作用が無遠慮にまで働いてしまう。そこで、  $2R_{ij}$  (細胞二つ分) 以上の距離に働く  $\mathbf{H}_{ij}$  の大きさを 0 とした。

### 4.1.3 ポピュレーションモデルと粒子モデルのパラメータを対応させる

ポピュレーションモデル(式(1))における細胞が少数の時の増殖率  $r$  は以下のように計算することができる:

$$T_d = \frac{\log_e 2}{r},$$

ここで  $T_d$  は、細胞数が指数増加している際の細胞数が2倍になる周期である。ゆらぎがないとするならば、この  $T_d$  は細胞の分裂周期と等しい。一方、細胞数の成長に上限がある(細胞数 =  $K$  で増殖が停止する)時、周期  $T_o$  は以下のように書くことができる:

$$T_o = \frac{\log_e 2}{r(1 - \frac{x}{K})}. \quad (39)$$

§4.1.2 で述べた細胞分裂では、周期  $T$  はアーラン分布に従う<sup>2</sup>。したがって、 $T$  の平均は  $k/\lambda_d$  となり、分散は  $k/\lambda_d^2$  となる。全ての細胞の細胞周期が等しく  $T_o$  の時(すなわち、 $T$  が従う分布の分散が0)、 $T_o = k/\lambda_d$  となる。ここで  $T_o = k/\lambda_d$  の関係式を用いると分散は  $k/\lambda_d^2 = T_o^2/k$  と表せるため、 $k \rightarrow \infty$  とすることで、細胞集団の細胞周期の分散は0となる。したがって、 $k$  が十分に大きい時、細胞周期は式(39)で表すことができる。以上より、本研究では  $k$  が十分に大きいと仮定し、 $T_o = k/\lambda_d$  と式(39)を用いることで<sup>3</sup>、正常細胞と変異細胞の増殖率パラメータ  $\lambda_x$  と  $\lambda_y$  は以下のように近似した:

$$\begin{aligned} \lambda_x &\approx \frac{r_x k}{\log_e 2} \left(1 - \frac{x + a_x y}{K_x}\right), \\ \lambda_y &\approx \frac{r_y k}{\log_e 2} \left(1 - \frac{y + a_y x}{K_y}\right). \end{aligned} \quad (40)$$

この式は細胞分裂のために定義した式であるが、ここで  $\lambda_x, \lambda_y < 0$  の時、内在性の細胞死を表すこともできる。

粒子モデルにおいて正常細胞集団と変異細胞集団の境界にいる変異細胞の数  $N_e$  は、比例係数  $\alpha_c$  を用いておおよそ  $N_e \sim \alpha_c y^{D/2}$  で計算できる(Appendix §S4)。したがって、単位時間当たりに境界で排除される細胞の数は比例定数  $\lambda_e$  を用いることで  $\lambda_e N_e$  と表すことができる。ただし、図19Cから読み取れるように、いくつかの正常細胞が一つの変異細胞と隣接している場合がある。この場合、排除効果は2~3倍となる(シミュレーションではおおよその値として  $E_e = 2.5$  とした)。以

<sup>2</sup>他段階ポアソン過程の待ち時間は段階数  $k$  と段階の進行確率  $\lambda_d$  をパラメータとするガンマ分布に従う。ガンマ分布のパラメータ  $k$  が整数の時、ガンマ分布はアーラン分布と一致する。

<sup>3</sup> $\lambda_d = k/T_o = rk/\log_e 2 \cdot (1 - x/K)$

上より、ポピュレーションモデルにおける変異細胞の排除項  $b_{yy}^{D/2}$  と粒子モデルの排除確率  $\lambda_e$  は以下の関係式で結ばれる:

$$\lambda_e = \frac{b_y}{\alpha E_e}.$$

#### 4.1.4 代償性増殖と内在死

CDIP モデルとの比較を行う際には内在性の細胞死と代償性増殖を常に考えなければならない。そこで、内在性の細胞死は各粒子に対し、単位時間当たり  $\alpha$  の確率で起こるとした。ここで CDIP モデルとの比較の際には条件を合わせるために、式 (40) の計算結果が 0 未満になった時に、 $\lambda_x$  や  $\lambda_y$  を 0 としていることに注意が必要である。内在性もしくは細胞競合による細胞死を起こした細胞は周囲の細胞の増殖率を向上させる。この時、周囲の細胞の増殖率はその細胞の種類や細胞死の由来に合わせて  $\rho_u$  や  $\rho_v$ ,  $\rho_w$  に修正される (パラメータの詳細については §3.3.1 を参照のこと)。これらの活性化した細胞は単位時間当たり  $\beta_u$ ,  $\beta_v$ ,  $\beta_w$  の確率でそれぞれ元の状態へと戻る。

## 4.2 結果

本章では構築した粒子モデルについて、CC モデルならびに CDIP モデルの代表的な結果との比較を行った。具体的にはシミュレーションにより、正常細胞と変異細胞の細胞数を時系列データとして記録した、CC モデルや CDIP モデルと同様の結果が得られているかを確かめた。まず、CC モデルとの比較について述べ、次に CDIP モデルとの比較について述べる。

### 4.2.1 CC モデルと粒子モデルの比較

はじめに 1) 正常細胞の増殖率が変異細胞より高い系について解析を行った。図 20 に CC モデルと粒子モデルのパラメータの値を合わせたシミュレーションの結果を示す。図より、初期の細胞数がいかなる値でも、解は僅かにゆらぎながら安定平衡点  $\mathbf{S}_1$  に収束することが分かる (図 20A)。この結果は、空間配置や確率的なゆらぎの影響を受けながらも、細胞数の変化について粒子モデルは CC モデルの結果 (図 8) と定性的に同様な結果を示すことを示している (図 20B)。

次に 2) 正常細胞の完成組織サイズが変異細胞より小さい系について解析を行った。図 21 に CC モデルと粒子モデルのパラメータの値を合わせたシミュレーションの結果を示す。初期の変異細胞数が少数の場合は解が安定平衡点  $\mathbf{S}_1$  に収束しており、多数の場合は安定平衡点  $\mathbf{Q}_2$  の付近に収

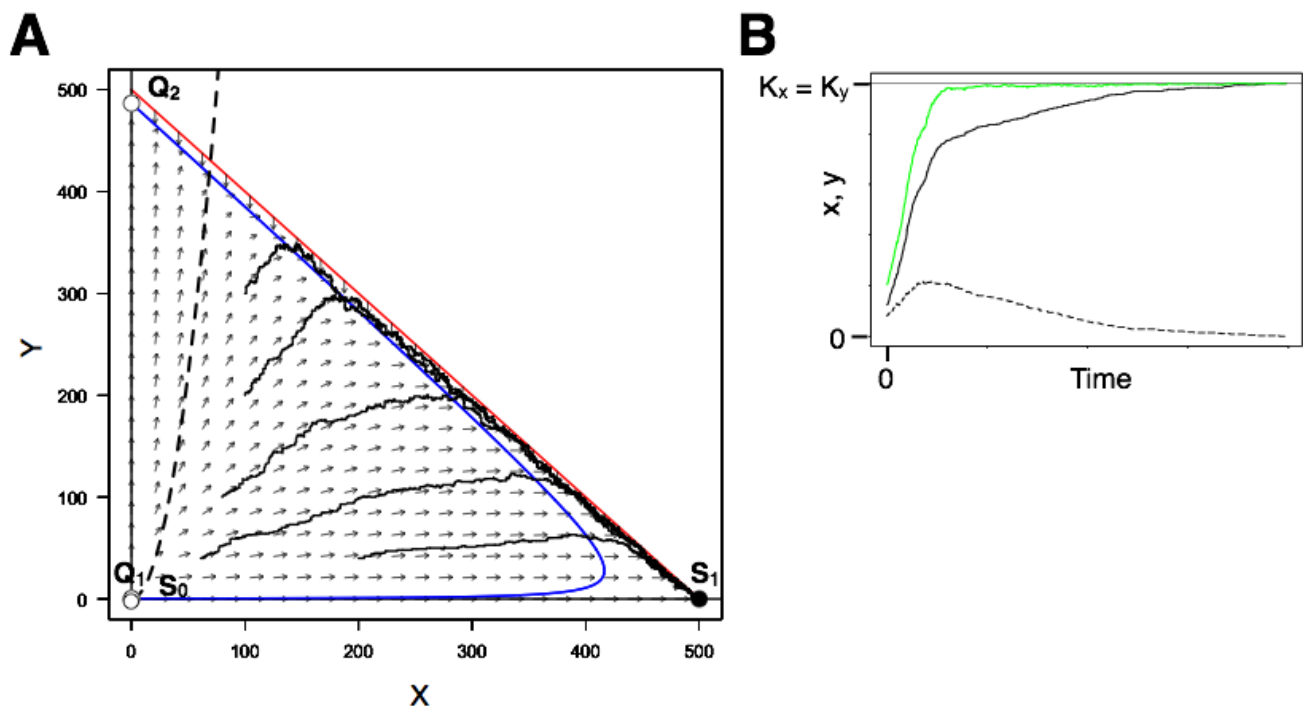


図 20: 粒子モデルを用いた増殖率が低い変異細胞の排除のシミュレーション. 粒子法シミュレーションを行うことで, 正常細胞数  $x$  と変異細胞数  $y$  の時間発展を手に入れた. **A** では, これらのデータを  $x$ - $y$  相平面図にプロットし, **B** では時間の関数としてプロットした. パラメータは  $r_x = 0.1, r_y = 0.085, a_x = a_y = 1, K_x = K_y = 500, b_y = 0.05$  とした. **A** シミュレーションはそれぞれ初期値  $(x_0, y_0) = (100, 300), (100, 200), (80, 100), (60, 40), (200, 40)$  から始め, CC モデルによって描画した相平面図に軌道を重ね書きした. 破線は境界にいる変異細胞数  $N = x$  となる曲線である. したがって, この曲線より  $y$  軸寄りの領域では境界の変異細胞数  $N = \alpha_c y^{D/2}$  を正常細胞数  $x$  が下回っているため, 正常細胞集団が変異細胞集団を完全に囲むことができない (Appendix §S4). **B** 初期値  $(x_0, y_0) = (60, 40)$  から始めたシミュレーションにおける細胞数の時間発展. その他の表記は図 8 と同様である. 文献 [32] より転載.

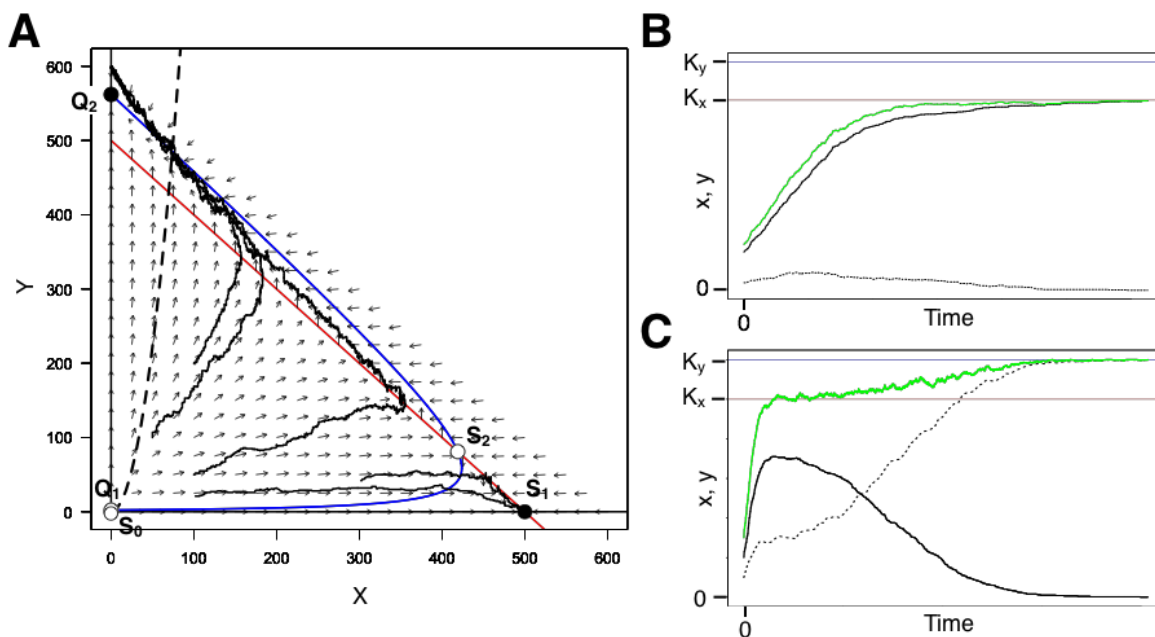


図 21: 変異細胞の完成組織サイズが大きい系における組織の運命の初期状態依存性の粒子モデルを用いたシミュレーション. **A** シミュレーションはそれぞれ初期値  $(x_0, y_0) = (50, 100), (100, 50), (100, 200), (300, 40), (100, 20)$  から始め, CC モデルによって描画した相平面図に軌道を重ね書きした.  $(x_0, y_0) = (300, 40)$  と  $(100, 20)$  は安定平衡点  $S_1$  に収束し, その他に関してはもう一つの安定平衡点である  $Q_2$  付近に収束している. 実際には,  $y$  は  $Q_2$  よりやや上に収束している. **B**, **C** 初期値  $(x_0, y_0) = (100, 20)$  と  $(100, 50)$  から始めたシミュレーションにおける細胞数の時間発展. 文献 [32] より転載.

束していることが分かる (図 21A). この事は, 変異細胞が少数の場合は組織から排除できるが (図 21B), 多数の場合は過増殖し, 腫瘍を形成する事を意味している (図 21C). したがって, 1) の系と同様に 2) の系についても CC モデル (図 10) と粒子モデルは定性的に同様の結果を示すことが示唆された.

#### 4.2.2 CDIP モデルと粒子モデルの比較

CDIP モデルと粒子モデル (図 22A) の比較に関してはまず, 細胞競合を経た組織の運命について CDIP モデルの結果 (図 14, 15) と同様の結果が得られるのかを調査した (図 22B-D). 図 22B に CDIP モデルと粒子モデルのパラメータの値を合わせたシミュレーションの結果をまとめたものを示す. 図より, 解の挙動が初期値依存性の挙動を示していることが分かる. すなわち, 初期の変異細胞数が少ない場合にはそれらは完全に排除され (図 22B 内の軌道 **c**, 図 22C), 初期の変異細胞数が多い場合にはそれらは過増殖を起こす (図 22B 内の軌道 **d**, 図 22D).

次に, 代償性増殖による増殖亢進率を変化させた時の影響について解析を行った. 図 22E に変



異細胞に働く代償性増殖による増殖亢進率を変化させた際の変異細胞数の時間変化を示した。図より、代償性増殖による増殖亢進率を高くするほど変異細胞を完全に排除するのに必要な時間が長くなり ( $y = 0$  となる時の  $\tau$  の値が大きくなっている)、最終的には排除が不可能となることが分かる (黄緑のデータが代償性増殖の増殖亢進率が最も低く、紫が最も高い)。以上のことから、CDIP モデルと粒子モデルは定性的に同様の結果を示すといえる。

### 4.3 考察

§4.2 より、ポピュレーションモデルから得られた結果と粒子モデルから得られた結果は定性的に同じといえることが分かった。したがって、ポピュレーションモデルは空間的な作用をよく近似していることが示された。その中で唯一、ポピュレーションモデルと粒子モデルで明確な差があるのが、CC モデルにおいて変異細胞が駆逐されずに過増殖する場合である。この時、CC モデルでは解は安定平衡点  $Q_2$  に収束するが、粒子モデルは  $Q_2$  から僅かに離れた点  $(0, K_y)$  へ向かう (図 21A)。組織サイズが正常のものを超え、変異細胞が組織の大半を占めるという定性的な結果は変わらないものの、二つの数理モデルの挙動はわずかに異なっていると言えるだろう。実はこの挙動の差は、正常細胞が変異細胞を常に取り囲んでいるという CC モデルの仮定に起因する。すなわち、変異細胞の細胞数が十分に増えると、正常細胞は変異細胞を囲むことができなくなるのである (Appendix §S4, 図 21A 内の点線)。図 21A において、解軌道が点線と交わった辺りから相平面図と異なる挙動を示しているのはこのためである<sup>4</sup>。ここで注意が必要なのは、この正常細胞が変異細胞を取り囲めない領域の考慮の有無が、変異細胞が単独で異常に大きなサイズの組織を形成するという結果には影響を与えないという点である。加えて、この領域は正常細胞や変異細胞の数が増えるにつれ、全体  $(x + y \leq K_x)$  に対して割合としてはごく僅かな範囲となる。したがって、粒子モデルで想定した状況の近似モデルとして、CC モデルと CDIP モデルは十分な妥当であると考えられる。

### 4.4 結論

本章では第 2, 3 章で構築したポピュレーションモデルに基づいた数理モデルの空間的な影響の近似の妥当性を検証するため、二次元平面状に細胞を配置した数理モデルを新たに構築した。シ

<sup>4</sup> $y$  ヌルクライン上では変数  $y$  の変化は 0 となり、ヌルクラインを境に  $y$  の変化は正負が逆転する。したがって、ポピュレーションモデルにおいては  $y$  の値が上昇しながら  $y$  ヌルクラインを超え、さらに上昇し続けるという事はある得ない。

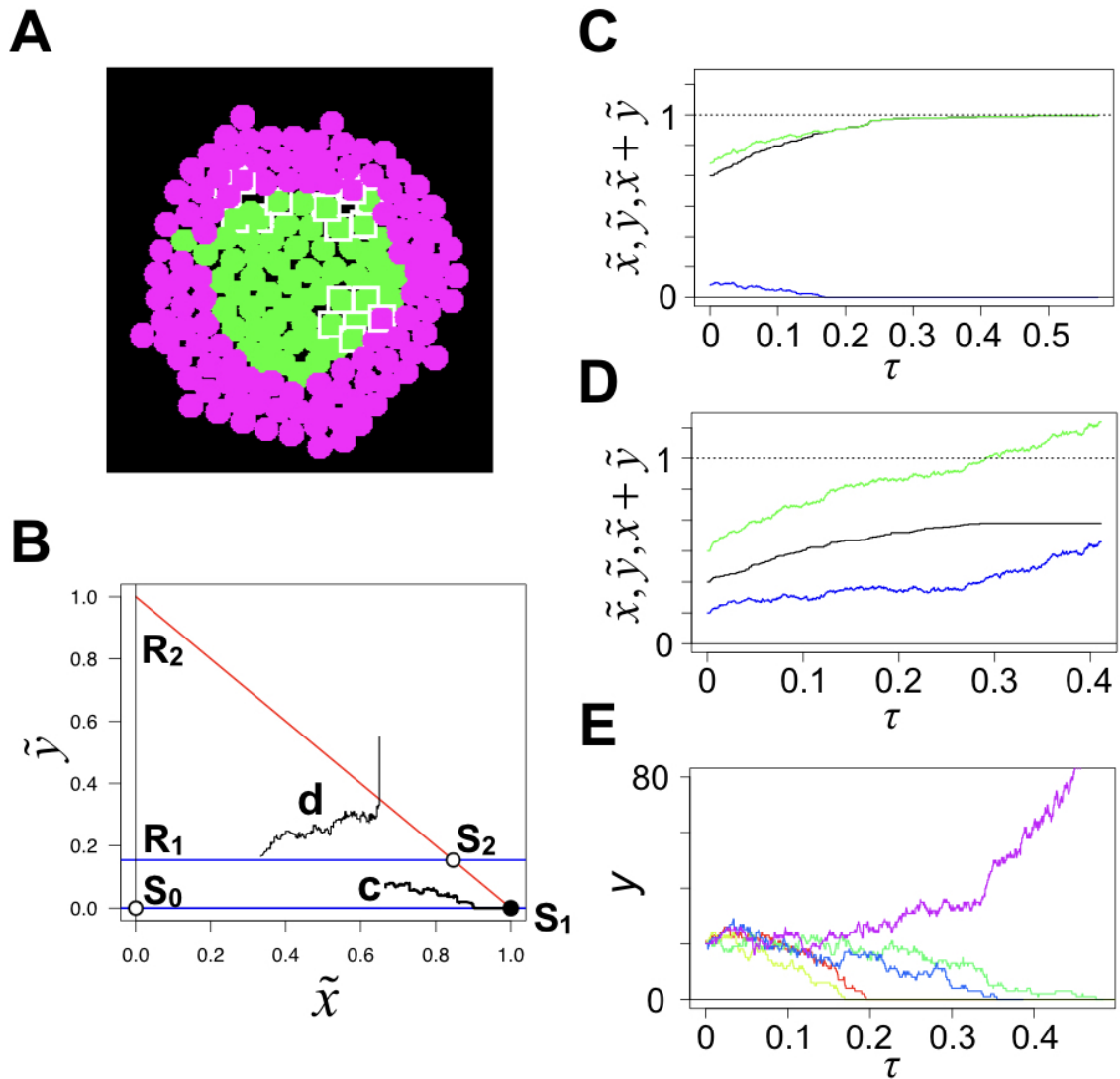


図 22: 代償性増殖が細胞競合に与える影響についての粒子モデルを用いたシミュレーション **A** シミュレーションのスナップショット. 白の枠で囲まれた細胞は代償性増殖によって増殖率が亢進している. **B** シミュレーションはそれぞれ初期値  $(x_0, y_0) = (100, 50), (200, 20)$  から始め, CDIP-2 モデルによって描画した相平面図に軌道を重ね書きした. **C, D** 初期値  $(x_0, y_0) = (100, 50)$  (c) と  $(200, 20)$  (d) から始めたシミュレーションにおける細胞数の時間発展. **E** 変異細胞に働く代償性増殖のパラメータ  $\rho_w$  の細胞数の動態への影響. 各軌道は各  $\rho_w$  における変異細胞数の時間発展の様子を示している. 初期値は  $(x_0, y_0) = (200, 20)$  に固定し,  $\rho_w$  を 1 (黄緑), 1.5 (赤), 2 (青), 2.5 (緑), 3 (紫) に設定してシミュレーションを行った. その他のパラメータは  $\alpha = 0.1, \delta = 1.0, \rho_x = 1, \rho_u = \rho_v = 1$  に固定した. 文献 [44] より転載. **C, D** のシミュレーションについては, シミュレーションの動画を <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2019.108241> よりダウンロードすることができる.

シミュレーションの結果, これまでの CC モデルや CDIP モデルから得られていた結果と, 本章で構築した数理モデルから得られていた結果は定性的に一致していた. そのため, 本論文第 2 章および第 3 章で提案したモデルは空間的な影響を良く近似しているといえる.

粒子法の利点は, 対象となる系の空間的な配置をそのまま記述することができることである. そ

の反面，細胞数の時系列データを記録するという目的に対して計算負荷が重すぎるという欠点がある．一方，ポピュレーションモデルの利点はその簡易さである．すなわち，ポピュレーションモデルは解析的に解くことが可能な場合も多く，それが不可能でも数値計算における計算量は少なくて済む．したがって，様々な細胞競合の系を考慮するために広範囲なパラメータ条件を検証すべき本研究では，特にポピュレーションモデルが有効であると考えられる．

## 展望

本研究ではポピュレーションモデルを用いて細胞競合現象を包括的に理解する数理モデルを構築した。CCモデルは細胞競合現象を扱った世界で初めての数理モデルである。この数理モデルは細胞競合現象の包括的な理解を目的として構築され、これまで実験系で報告された現象の多くの結果と矛盾しない。したがって、その目的はおおよそ達成されたと考えられる。一方、一部の細胞競合に関しては取り扱う範囲から除外した。それは正常細胞が変異細胞を組織から物理的に押し出すことで排除するタイプの細胞競合である [61]。このタイプの細胞競合では正常細胞と変異細胞の力学的な相互作用を考えることが非常に重要である。こうした問題に取り組むのはポピュレーションモデルでは難しい。このような問題に対して、一見するとバーテックスモデルが最も適しているように感じるかもしれないが、バーテックスモデルは隣接した二つの細胞の細胞膜を共有の辺で表しているため (図 5)、押し出しを考慮することが難しい<sup>1</sup>。そこで現在、本論文の第 4 章で取り扱った粒子モデルを 3 次元に拡張してこの問題に取り組んでいる。この 3 次元拡張モデルは細胞骨格の強さや基質と細胞の接着の強さをパラメータとして含んでいるため、これらの要因がどのようなバランスになることで変異細胞が組織から押し出されるのかを明らかにできる可能性がある。

本論文で取り扱わなかったものとして、数理モデルで得られた予測を活かした実験研究が挙げられる。CCモデルを用いると例えば、初期の正常細胞数と変異細胞数の組み合わせによって組織の運命が変わる系の存在や、その系において変異細胞の排除に失敗すると組織サイズは正常なものに比べて肥大化してしまうということが予測できる (図 10)。現在、これらの予測を元に定量的な実験を共同研究者と進めているところであり、細胞競合についての実験的な理解がより進むことが期待できる。

最後に、本研究の成果の細胞競合以外の研究への応用可能性について議論する。本研究の成果の一つに、空間内に 2 種類の集団が存在し、それらが境界において相互作用する系について、空間

---

<sup>1</sup>3次元バーテックスモデル ([62,63]) ならば押し出しを考慮することができる可能性がある。しかし、その場合も 1 細胞が組織から抜け出すためには、最初は隣接した細胞との境界面を共有していたところから、それぞれの面を独立させる工程が必要となる。これは既存のモデルの設定には存在せず、押し出しを再現するための特殊な設定を導入しなければならないと思われる。結果として、数理モデルは複雑になってしまう。

をそのまま表現した数理モデルを使用することなく記述することができたというものがある。ここでいう相互作用は、一方の集団がもう一方の集団を排除するというのである。こうした系があれば、細胞競合以外の現象も本数理モデルを応用することで、解析的に取り扱うことができる可能性がある。そこで以下にいくつかの例を挙げてみる。

細胞競合と同じく細胞集団への適応としては、例えば腸管上皮幹細胞の系が考えられる [64]。腸管上皮の陰窩において、腸管上皮幹細胞である Crypt Columnar Cell(=CBC) 細胞は、近接するパネート細胞から幹細胞であることを維持するために必要な因子(ニッチ因子)を受け取ることで、幹細胞としての性質を保っている。陰窩で細胞分裂するのは、主に幹細胞である CBC 細胞であるため、細胞分裂によりパネート細胞からの距離が物理的に遠ざかった CBC 細胞は分化する。一方、何らかの理由で CBC 細胞が失われると陰窩底部から 4 番目の細胞(+4 細胞)が上述のニッチ因子を受け取ることで脱分化し、幹細胞となる。以上より、陰窩では細胞集団がニッチ因子を巡って競合しており、パネート細胞に近いという空間的な配置に依存して増殖率が急上昇していることが分かる(反対に、パネート細胞から離れると増殖率は 0 に近くなる)。こうした状況は幹細胞を活性化細胞に対応させることで、CDIP モデルで考慮できる可能性がある。すなわち、パネート細胞や+4 細胞を細胞種  $X$  や  $Y$  とし、幹細胞(CBC 細胞)を活性化細胞とみなすことで、この系の数学的な解析が可能となることが期待される。

細胞集団の系以外にも、本研究で構築した数理モデルの応用が考え得る。細胞集団の系以外の一つ目の例としては、バクテリアで観察される現象が挙げられる。ある種のバクテリア集団は他のバクテリア集団と共培養すると、増殖率の優位性から集団の境界において他方のバクテリア集団の領域を徐々に侵食していく [65]。すなわち、バクテリア A とバクテリア B の集団の境界では、時々刻々と B が A に置き換えられていくのである<sup>2</sup>。

細胞集団の系以外の二つ目の例として、植物の病原菌に対する自己防衛機構である全身獲得抵抗性(Systemic Acquired Resistance = SAR) [66]の系が考えられる。植物は病原体からの攻撃を受けると、感染部位周辺の細胞を細胞死させることで、その増殖を抑える(この時、植物の葉はモザイク状に退緑症状となる)。こうした様子は、細胞競合で観察される様相と似通っているように思われる。

細胞集団の系以外の三つ目の例としては、文化の拡散等の人々が集団を形成する系が考えられる。これまでの二つの系は細胞競合と比較的近いスケールの現象を考えていたが、本数理モデルは注

---

<sup>2</sup>文献 [65] では、これらのバクテリアと、バクテリア B には置き換えられるがバクテリア A を殺すことができる第 3 のバクテリアを含めた 3 種類のバクテリアを共培養し、実験と理論の両面から議論している。

意深くパラメータを合わせれば、異なるスケールの問題にも適応しうられる。例えば、アリア人は自らの神話に土着の神々を取り入れることで、インドにおいて徐々にヒンドゥー教の版図を広げていったが、このような例は世界各地の歴史で見られる<sup>3</sup>。こうした自分たちの文化と隣接した文化を取り込んでいく様子にも、本数理モデルを適用できる可能性がある。

上記に挙げた細胞集団の系以外の例の共通点は、二つの集団の間にはっきりと境界ができるという点と、その境界においての相互作用が主に系を支配しているという点である。従来、こうした系を解析する場合、セルオートマトンなどの空間を簡易的に表現した数理モデルが用いられてきた。実際、一つ目のバクテリアの例では、セルオートマトンを用いて実験結果の説明が試みられている [65]。しかし、本稿で折に触れて述べたように、空間を考慮した数理モデルは計算負荷が大きく、解析的に解くことも困難である。そこで、CCモデルやCDIPモデルをこれらの系に適用することで、系の性質を捉えることや網羅的にパラメータの影響を解析することが可能になると期待される。

---

<sup>3</sup>この例は、空間に後発的に現れたマイノリティ集団が、マジョリティ集団を駆逐し、拡大していくという構図になっている。そのため、厳密には本研究で主に取り扱った系と駆逐する者、される者の関係が反対である。しかし、§1.1で述べた *Myc* 変異細胞の系 (図 1G-J) では、文化の拡散の例と同様にマジョリティ集団の中に現れたマイノリティ集団がマジョリティ集団を駆逐し、拡大していく。したがって、*Myc* 変異細胞の系のために変形した CC モデル (式 (54)) を用いることで、文化の拡散の例は解析し得ると思われる (式 (54) の詳細については Appendix §S7 において述べた)。

# 謝辞

本論文の執筆にあたりご指導，ご鞭撻を賜りました早稲田大学の高松敦子教授に心より感謝申し上げます。指導教員である高松教授に公私ともに気にかけていただきました。また，なかなか論文が出ずにご心配もおかけいたしました。厚く御礼を申し上げます。

早稲田大学の岩崎先生，内田先生，木賀先生にはご多用の中，博士学位論文の副査を担当していただきました。先生方には多くの有難いご助言をいただきました。ここに御礼を申し上げます。

京都大学の井垣達吏教授，名古屋大学の大澤志津江教授にも大変お世話になりました。お二方は細胞競合の実験の専門家であり，実験に関しては素人である私のお粗末な質問や相談にも快くお答えくださいました。加えて，実験系の視点からのご指摘もいただきました。この論文がまとめられたのはお二人のおかげです。心より感謝いたします。

研究室生活では高松研究室の先輩，同期，そして後輩に支えていただきました。この場を借りて感謝申し上げます。

最後に，日頃から応援してくださり，常に帰る故郷を用意してくださった両親に感謝いたします。

## 参考文献

- [1] Nicholas E Baker. Cell competition. *Current Biology*, 21(1):R11–R15, 2011.
- [2] Ginés Morata and Pedro Ripoll. Minutes: mutants of drosophila autonomously affecting cell division rate. *Developmental biology*, 42(2):211–221, 1975.
- [3] Anthony M Brumby and Helena E Richardson. scribble mutants cooperate with oncogenic ras or notch to cause neoplastic overgrowth in drosophila. *The EMBO journal*, 22(21):5769–5779, 2003.
- [4] Tatsushi Igaki, Jose Carlos Pastor-Pareja, Hiroka Aonuma, Masayuki Miura, and Tian Xu. Intrinsic tumor suppression and epithelial maintenance by endocytic activation of eiger/tnf signaling in drosophila. *Developmental cell*, 16(3):458–465, 2009.
- [5] Shizue Ohsawa, Kaoru Sugimura, Kyoko Takino, Tian Xu, Atsushi Miyawaki, and Tatsushi Igaki. Elimination of oncogenic neighbors by jnk-mediated engulfment in drosophila. *Developmental cell*, 20(3):315–328, 2011.
- [6] Yoichiro Tamori, Carl Uli Bialucha, Ai Guo Tian, Mihoko Kajita, Yi Chun Huang, Mark Norman, Nicholas Harrison, John Poulton, Kenzo Ivanovitch, Lena Disch, Tao Liu, Wu Min Deng, and Yasuyuki Fujita. Involvement of Lgl and mahjong/VprBP in cell competition. *PLoS Biology*, 8(7), 2010.
- [7] Catherine Hogan, Sophie Dupré-Crochet, Mark Norman, Mihoko Kajita, Carola Zimmermann, Andrew E Pelling, Eugenia Piddini, Luis Alberto Baena-López, Jean-Paul Vincent, Yoshifumi Itoh, et al. Characterization of the interface between normal and transformed epithelial cells. *Nature cell biology*, 11(4):460–467, 2009.
- [8] Mihoko Kajita, Catherine Hogan, Andrew R. Harris, Sophie Dupre-Crochet, Nobue Itasaki, Koichi Kawakami, Guillaume Charras, Masazumi Tada, and Yasuyuki Fujita. Interaction with surround-



- ing normal epithelial cells influences signalling pathways and behaviour of Src-transformed cells. *Journal of Cell Science*, 123(2):171–180, 2010.
- [9] Eduardo Moreno and Konrad Basler. *myc* transforms cells into super-competitors. *Cell*, 117(1):117 – 129, 2004.
- [10] Cristina Clavería, Giovanna Giovinzano, Rocío Sierra, and Miguel Torres. Myc-driven endogenous cell competition in the early mammalian embryo. *Nature*, 500(7460):39–44, 2013.
- [11] Hiroshi Mamada, Takashi Sato, Mitsunori Ota, and Hiroshi Sasaki. Cell competition in mouse nih3t3 embryonic fibroblasts is controlled by the activity of tead family proteins and *myc*. *Journal of Cell Science*, 128(4):790–803, 2015.
- [12] Takanori Chiba, Erika Ishihara, Norio Miyamura, Rika Narumi, Mihoko Kajita, Yasuyuki Fujita, Akira Suzuki, Yoshihiro Ogawa, and Hiroshi Nishina. MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status. *Scientific Reports*, 6(June):1–10, 2016.
- [13] Yuki Akieda, Shohei Ogamino, Hironobu Furuie, Shizuka Ishitani, Ryutaro Akiyoshi, Jumpei Nogami, Takamasa Masuda, Nobuyuki Shimizu, Yasuyuki Ohkawa, and Tohru Ishitani. Cell competition corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning in the zebrafish embryo. *Nature Communications*, 10(1):4710, dec 2019.
- [14] Vera C Martins, Katrin Busch, Dilafuz Juraeva, Carmen Blum, Carolin Ludwig, Volker Rasche, Felix Lasitschka, Sergey E Mastitsky, Benedikt Brors, Thomas Hielscher, Hans Fehling, and Hans-Reimer Rodewald. Cell competition is a tumour suppressor mechanism in the thymus. *Nature*, 509(7501):465–470, 2014.
- [15] Cristina Villa Villa del Campo, Cristina Clavería, Rocío Sierra, and Miguel Torres. Cell competition promotes phenotypically silent cardiomyocyte replacement in the mammalian heart. *Cell reports*, 8(6):1741–1751, 2014.
- [16] Nan Liu, Hiroyuki Matsumura, Tomoki Kato, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Takeshi Namiki, Kyosuke Asakawa, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Adèle De Arcangelis, Elisabeth Geroges-

- Labouesse, Daisuke Nanba, and Emi K. Nishimura. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature*, 568(7752):344–350, 2019.
- [17] Ginès Morata Luna Ballesteros-Arias, Vernica Saavedra. Cell competition may function either as tumour-suppressing or as tumour-stimulating factor in drosophila. *Oncogene*, 33(35):4377–4384, 2014.
- [18] Masatoshi Yamamoto, Shizue Ohsawa, Kei Kunimasa, and Tatsushi Igaki. The ligand sas and its receptor PTP10D drive tumour-suppressive cell competition. *Nature*, 2017.
- [19] Claire de la Cova, Mauricio Abril, Paola Bellosta, Peter Gallant, and Laura A Johnston. Drosophila myc regulates organ size by inducing cell competition. *Cell*, 117(1):107–116, 2004.
- [20] Rina Nagata and Tatsushi Igaki. Cell competition: Emerging mechanisms to eliminate neighbors. *Development, Growth & Differentiation*, 60(9):522–530, 2018.
- [21] Christopher J Pelham, Masaki Nagane, and Esha Madan. Cell competition in tumor evolution and heterogeneity: Merging past and present. *Seminars in Cancer Biology*, (July):0–1, 2019.
- [22] Ginés Morata and Manuel Calleja. Cell competition and tumorigenesis in the imaginal discs of Drosophila. *Seminars in Cancer Biology*, (May):1–8, 2019.
- [23] Margarida Sancho, Aida Di-Gregorio, Nancy George, Sara Pozzi, Juan Miguel Sánchez, Barbara Pernaute, and Tristan A Rodríguez. Competitive interactions eliminate unfit embryonic stem cells at the onset of differentiation. *Developmental cell*, 26(1):19–30, 2013.
- [24] Covadonga Díaz-Díaz, Laura Fernandez de Manuel, Daniel Jimenez-Carretero, María Concepción Montoya, Cristina Clavería, and Miguel Torres. Pluripotency Surveillance by Myc-Driven Competitive Elimination of Differentiating Cells. *Developmental Cell*, 42(6):585–599.e4, 2017.
- [25] Pat Simpson. Parameters of cell competition in the compartments of the wing disc of drosophila. *Developmental biology*, 69(1):182–193, 1979.
- [26] Hisao Honda. Geometrical models for cells in tissues. *International Review of Cytology*, 81:191–248, 1983.

- [27] Dirk Drasdo, R Kree, and McCaskill, JS. Monte carlo approach to tissue-cell populations. *Physical Review E*, 52(6):6635, 1995.
- [28] James D Murray. *Mathematical Biology I: An Introduction*, vol. 17 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. Springer, 2002.
- [29] Gerda De Vries, Thomas Hillen, Mark Lewis, Johannes Müller, and Birgitt Schönfisch. *A course in mathematical biology: quantitative modeling with mathematical and computational methods*, volume 12. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2006.
- [30] Van P Liedekerke, MM Palm, and N Jagiella. Simulating tissue mechanics with agent-based models: concepts, perspectives and some novel results. *Computational Particle Mechanics*, 2015.
- [31] Seiya Nishikawa and Atsuko Takamatsu. Perspectives of cell competition using mathematical models –an agent-based model for cell competition–. *Seitai No Kagaku (in Japanese)*, 67(2):155–158, 2016.
- [32] Seiya Nishikawa, Atsuko Takamatsu, Shizue Ohsawa, and Tatsushi Igaki. Mathematical model for cell competition: Predator-prey interactions at the interface between two groups of cells in monolayer tissue. *Journal of Theoretical Biology*, 404:40–50, 2016.
- [33] Sang-Woo Lee and Yoshihiro Morishita. Possible roles of mechanical cell elimination intrinsic to growing tissue from the perspective of tissue growth efficiency and homeostasis. *PLOS Computational Biology*, 13(7):1–32, 07 2017.
- [34] Anna Bove, Daniel Gradeci, Yasuyuki Fujita, Shiladitya Banerjee, Guillaume Charras, and Alan R Lowe. Local cellular neighborhood controls proliferation in cell competition. 28(23):3215–3228, 2017.
- [35] Alice Tsuboi, Shizue Ohsawa, Daiki Umetsu, Yukari Sando, Erina Kuranaga, Tatsushi Igaki, and Koichi Fujimoto. Competition for space is controlled by Apoptosis-Induced change of local epithelial topology. *Current Biology*, 28(13):2115–2128.e5, 2018.
- [36] Pat Simpson and Ginès Morata. Differential mitotic rates and patterns of growth in compartments in the drosophila wing. *Developmental biology*, 85(2):299–308, 1981.

- [37] Francisco A. Martín and Ginés Morata. Compartments and the control of growth in the drosophila wing imaginal disc. *Development*, 133(22):4421–4426, 2006.
- [38] Michael Abercrombie. Contact inhibition and malignancy. *Nature*, 281(5729):57 – 70, 1979.
- [39] Lars Hufnagel, Aurelio A Teleman, Hervé Rouault, Stephen M Cohen, and Boris I Shraiman. On the mechanism of wing size determination in fly development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(10):3835–3840, March 2007.
- [40] Douglas Hanahan and Robert A Weinberg. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1):57 – 70, 2000.
- [41] Wei Li and Nicholas E Baker. Engulfment is required for cell competition. *Cell*, 129(6):1215–1225, 2007.
- [42] Javier Menéndez, Ainhoa Pérez-Garijo, Manuel Calleja, and Ginés Morata. A tumor-suppressing mechanism in drosophila involving cell competition and the hippo pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(33):14651–14656, 2010.
- [43] Marc Amoyel and Erika A Bach. Cell competition: how to eliminate your neighbours. *Development*, 141(5):988–1000, 2014.
- [44] Seiya Nishikawa and Atsuko Takamatsu. Effects of cell death-induced proliferation on a cell competition system. *Mathematical Biosciences*, 316:108241, oct 2019.
- [45] Yun Fan and Andreas Bergmann. Apoptosis-induced compensatory proliferation. the cell is dead. long live the cell! *Trends in Cell Biology*, 2008.
- [46] Bertrand Mollereau, Perez-Garijo, Ainhoa, Andreas Bergmann, Masayuki Miura, Offer Gerlitz, Hyung Ryoo, and Hermann Steller. Compensatory proliferation and apoptosis-induced proliferation: a need for clarification. *Cell Death & Differentiation*, 2013.
- [47] Peter J. Bryant John L. Haynie. The effects of x-rays on the proliferation dynamics of cells in the imaginal wing disc of drosophila melanogaster. *Wilhelm Roux's Arch Dev Biology*, 1977.
- [48] Jun R Huh, Ming Guo, and Bruce A Hay. Compensatory proliferation induced by cell death in the drosophila wing disc requires activity of the apical cell death caspase dronc in a nonapoptotic role. *Current Biology*, 14(14):1262–6, 2004.

- [49] Hyung D Ryoo, Travis Gorenc, and Hermann Steller. Apoptotic cells can induce compensatory cell proliferation through the JNK and the wingless signaling pathways. *Development Cell*, 7(4):491–501, 2004.
- [50] Pérez-Garijo, Ainhoa, Francisco A Martín, and Ginés Morata. Caspase inhibition during apoptosis causes abnormal signalling and developmental aberrations in drosophila. *Development*, 131(22):5591–8, 2004.
- [51] Hyung Ryoo and Andreas Bergmann. The role of Apoptosis-Induced proliferation for regeneration and cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(8):a008797, 2012.
- [52] Pérez-Garijo, Ainhoa and Hermann Steller. Spreading the word: non-autonomous effects of apoptosis during development, regeneration and disease. *Development*, 142(19):3253–3262, 2015.
- [53] Caitlin E Fogarty and Andreas Bergmann. Killers creating new life: caspases drive apoptosis-induced proliferation in tissue repair and disease. *Cell Death & Differentiation*, 2017.
- [54] Mary A Zimmerman, Qian Huang, Fang Li, Xinjiang Liu, and Chuan-Yuan Li. Cell Death-Stimulated cell proliferation: A tissue regeneration mechanism usurped by tumors during radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 23(4):288–295, 2013.
- [55] Hideaki Maeda, Shin Kamata, Jun Li Luo, Hyam Leffert, and Michael Karin. IKK  $\beta$  couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell*, 2005.
- [56] Toshiharu Sakurai, Guobin He, Atsushi Matsuzawa, Guann Yi Yu, Shin Maeda, Gary Hardiman, and Michael Karin. Hepatocyte necrosis induced by oxidative stress and IL-1  $\alpha$  release mediate carcinogen-induced compensatory proliferation and liver tumorigenesis. *Cancer cell*, 2008.
- [57] Fang Huang, Qian Li, Xinjian Liu, Wenrong Li, Wei Shi, Fei Fei Liu, Brian O’Sullivan, Zhimin He, Yuanlin Peng, Aik Choon Tan, Ling Zhou, Jingping Shen, Gangwen Han, Xiao Jing Wang, Jackie Thorburn, Andrew Thorburn, , Antonio Jimeno, David Raben, Joel S. Bedford, and Chuan Yuan Li. Caspase 3-mediated stimulation of tumor cell repopulation during cancer radiotherapy. *Nature Medicine*, 2011.

- [58] Romain Levayer and Eduardo Moreno. Mechanisms of cell competition: themes and variations. *Journal of Cell Biology*, 2013.
- [59] Naohiko Shimoyama, Ken Sugawara, Tsuyoshi Mizuguchi, Yoshinori Hayakawa, and Masaki Sano. Collective motion in a system of motile elements. *Physical Review Letters*, 76(20):3870, 1996.
- [60] Guillaume Grégoire, Hugues Chaté, and Yuhai Tu. Moving and staying together without a leader. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 181(3):157–170, 2003.
- [61] Shizue Ohsawa, John Vaughen, and Tatsushi Igaki. Cell Extrusion: A Stress-Responsive Force for Good or Evil in Epithelial Homeostasis. *Developmental Cell*, 44(3):284–296, 2018.
- [62] Hisao Honda, Masaharu Tanemura, and Tatsuzo Nagai. A three-dimensional vertex dynamics cell model of space-filling polyhedra simulating cell behavior in a cell aggregate. *Journal of Theoretical Biology*, 226(4):439–453, 2004.
- [63] Satoru Okuda, Yasuhiro Inoue, Mototsugu Eiraku, Yoshiki Sasai, and Taiji Adachi. Reversible network reconnection model for simulating large deformation in dynamic tissue morphogenesis. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 12(4):627–644, 2013.
- [64] Toshiro Sato, Johan H. van Es, Hugo J. Snippert, Daniel E. Stange, Robert G. Vries, Maaïke van den Born, Nick Barker, Noah F. Shroyer, Marc van de Wetering, and Hans Clevers. Paneth cells constitute the niche for *lgr5* stem cells in intestinal crypts. *Nature*, 469(7330):415–418, 2011.
- [65] Benjamin Kerr, Margaret A Riley, Marcus W Feldman, and Brendan J M Bohannan. Local dispersal promotes biodiversity in a real-life game of rockpaperscissors. *Nature*, 418(6894):171–174, jul 2002.
- [66] John Ryals, Scott Uknes, and Eric Ward. Systemic acquired resistance. *Plant Physiology*, 104(4):1109–1112, 1994.

# Appendix

## S1 細胞死による細胞増殖の停止

ここでは、ポピュレーションモデルにおいて、細胞増殖と細胞死の釣り合いにより細胞数が平衡状態になる場合について考えてみる。細胞数の変化はポピュレーションモデルを用いた最も単純な表現として、以下のように書くことができる:

$$\frac{dx}{dt} = rx - D_{\text{fun}}, \quad (41)$$

ここで、 $x$  は細胞の数、 $r$  は増殖率、 $D_{\text{fun}}$  は細胞死による  $x$  の減少を表す関数である。細胞死関数  $D_{\text{fun}}$  について、単純な形としては  $D_{\text{fun}} = d_n$  や  $D_{\text{fun}} = d_r x$  ( $d_r < r$ ) とすることが考えられる。 $D_{\text{fun}} = d_n$  の時、単位時間あたり一定数  $d_n$  の数の細胞が細胞死を起こす。一方、 $D_{\text{fun}} = d_r x$  の時、細胞は単位時間あたり  $d_r$  の割合で細胞死を起こす。しかし、これらの場合、式 (41) は安定な平衡点を持たない図 1。すなわち、細胞数  $x$  は増加し続けるか、減少し続け 0 になるのである。したがって、組織が正常なサイズになった時に細胞数  $x$  の増加を停止させるためには、 $x$  に関して非線形な関数や時間変化する関数を導入する必要がある。こうしたより複雑な関数の場合、実験で観察されている結果からその形を決めるのは難しく、解析的に解くことも困難になる。

## S2 LV モデルにおける内在性の細胞死の影響

§2.1.3 で述べた LV 競合モデルでは、内在性の細胞死を考慮していなかった。すなわち、式 (2) にはそれぞれの細胞数  $x$  と  $y$  に比例した減少を表す  $-d_x x$  と  $-d_y y$  が含まれていなかった。ここでは、これらの項の影響について議論する。細胞死率  $d_x$  と  $d_y$  を用いて内在性の細胞死を LV 競合モデルに導入すると、以下の形で表すことができる:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= r_x \left(1 - \frac{x + a_x y}{K_x}\right) x - d_x x, \\ \frac{dy}{dt} &= r_y \left(1 - \frac{y + a_y x}{K_y}\right) y - d_y y. \end{aligned} \quad (42)$$

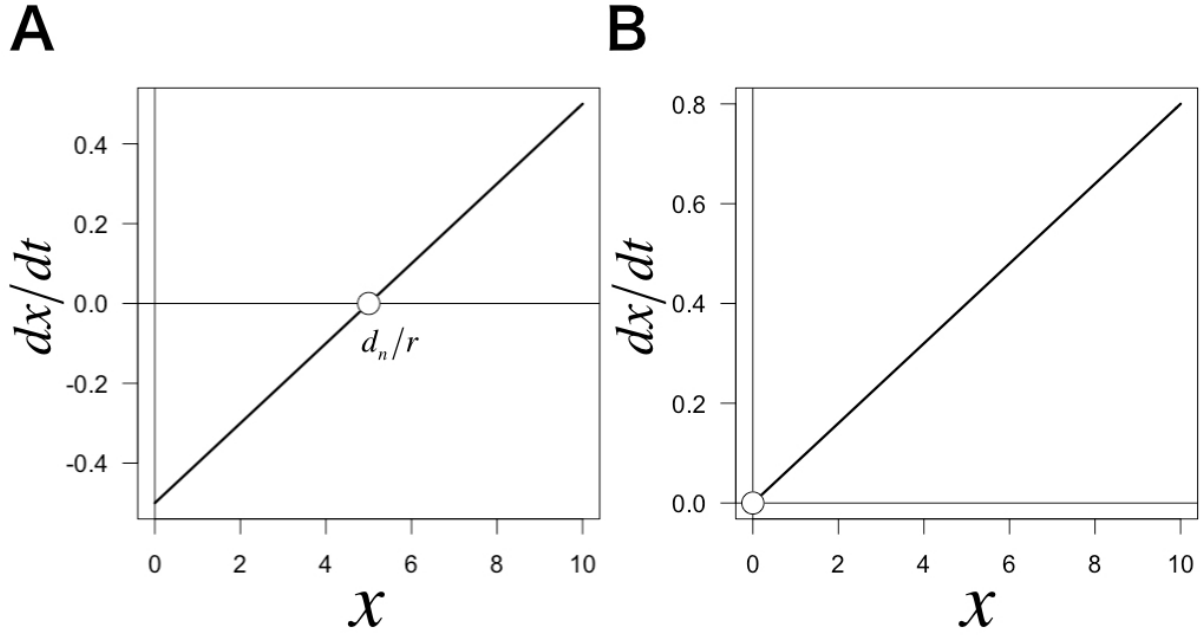


図 23: 式 (41) の相平面図. 白丸は不安定平衡を表す. **A**  $D_{\text{fun}} = d_n$  の相平面図. **B**  $D_{\text{fun}} = d_r x$  の相平面図. パラメータは  $r = 0.1$ ,  $d_n = 0.5$ ,  $d_r = 0.02$  とした.

この式は以下のように変形することができる:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= (r_x - d_x) \left(1 - \frac{x + a_x y}{K_x(1 - d_x/r_x)}\right) x = r'_x \left(1 - \frac{x + a_x y}{K'_x}\right) x, \\ \frac{dy}{dt} &= (r_y - d_y) \left(1 - \frac{y + a_y x}{K_y(1 - d_y/r_y)}\right) y = r'_y \left(1 - \frac{y + a_y x}{K'_y}\right) y. \end{aligned} \quad (43)$$

ここで  $r'_x = r_x - d_x$ ,  $r'_y = r_y - d_y$ ,  $K'_x = K_x(1 - d_x/r_x)$ ,  $K'_y = K_y(1 - d_y/r_y)$  である. 変数  $r'_x$  と  $r'_y$  は細胞死率によって補正された増殖率を,  $K'_x$  と  $K'_y$  は細胞死率によって補正された環境収容力をそれぞれ表す. 式 (43) を見ると, 元々の LV 競合モデル (式 (2)) と同じ形になっていることがわかる. したがって, 内在性の細胞死を考慮しても, LV 競合モデルの本質は変化しない.

同様に, CC モデル (式 (4)) は内在性の細胞死を考慮することで以下のように変形される:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= r'_x \left(1 - \frac{x + a_x y}{K'_x}\right) x, \\ \frac{dy}{dt} &= r'_y \left(1 - \frac{y + a_y x}{K'_y}\right) y - b_y y^{D/2}. \end{aligned} \quad (44)$$

式 (44) は元々の CC モデル (式 (4)) と同じ形をしていることがわかる. したがって, 細胞競合の結果は  $K'_x$  と  $K'_y$  の比と  $b_y$  によって決定される. ここで  $K'_x$  および  $K'_y$  には増殖率  $r_x$  と  $r_y$  が含まれていることを思い出すと, 一見, 細胞競合の結果に細胞間の増殖速度の差が影響しているようにみえる. しかし, 本研究において  $K'_x$  と  $K'_y$  は完成組織サイズ (組織完成時の細胞数) より決定される.



そのため、その  $K'_x$  と  $K'_y$  の比は  $r_x$  と  $r_y$  によって左右されない<sup>1</sup>。

### S3 ショウジョウバエ上皮組織のロジスティック成長

発生過程における組織は細胞の増殖によって成長するため、発生初期における組織サイズの増加は指数関数に従う。一方、組織が完成に近づくと、組織の成長速度は減少し、最終的には停止する。先行研究 [1] において、ショウジョウバエの成虫翅原基を用いた上皮組織の成長の定量データが報告されている。図 24 に、先行研究において報告された組織の成長過程を示す。図より、ロジスティック方程式 (式 (1)) を用いることで、データの大半を説明することができることが分かる。

より定量的な解析のためには、以下に示すような非線形の成長関数を考える必要がある可能性がある [2]:

$$\frac{dx}{dt} = r\left\{1 - \left(\frac{x}{K}\right)^\theta\right\}x, \quad (45)$$

ここで  $\theta$  は成長関数の非線形性を表すパラメータであり、 $\theta = 1$  の時には式 (1) と一致する。この方程式を用いることで、よりデータを説明出来る可能性はある。しかし、パラメータ数の増加と非線形性により数理モデルを解析的に取り扱うことが困難となる。本論文の目的である細胞競合の包括的な理解のためには、数理モデルを用いて細胞競合の性質を捉えることが必要である。そのためには解析的に取り扱うことが可能であることが望ましい。よって、本研究では式 (45) ではなく式 (1) を用いた。

### S4 X の数が少数の時の数理モデル：円充填問題

細胞 X の細胞数が少数過ぎる時、細胞 X 集団は Y 集団を完全に囲むことができない (図 25)。この時、X 細胞は全て Y 細胞に隣接するようになることが想像できる。そのため、変異細胞の排除数は X 細胞の数に比例するようになる ( $-b_y x$ ) と考えられる。以上より、y についての方程式は以下のように修正される:

$$\frac{dy}{dt} = r_y\left(1 - \frac{y + a_y x}{K_y}\right)y - b_y x. \quad (46)$$

<sup>1</sup>当然、他のパラメータを固定して  $r_x$  や  $r_y$  の値のみを変化させれば  $K'_x$  と  $K'_y$  の値は変化する。しかし、その場合は完成組織サイズの実験事実との整合性が崩れてしまう。そのため、他のパラメータも同時に変更する必要がある。結果、 $K'_x$  と  $K'_y$  はそれぞれの細胞の完成組織サイズにのみ影響を受けて大小関係が変化し、増殖率  $r_x$  や  $r_y$  によって大小関係は変化しない。

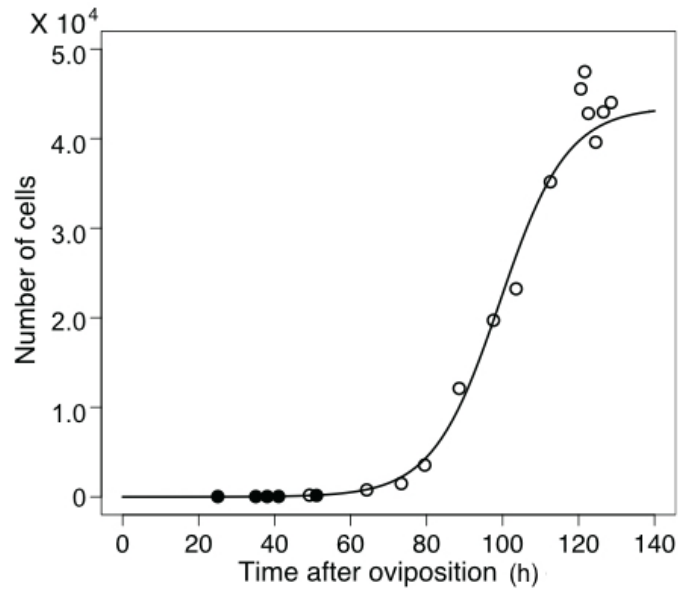


図 24: ショウジョウバエ成虫翅原基における細胞数の増加. 黒丸のデータは [3] のものを, 白丸のデータは [4] のものをそれぞれ用いた. 曲線は非線形回帰を用いてデータからパラメータを推定した Logistic 方程式である. パラメータは  $x(t=0) = 0.585$ ,  $r = 0.113$ ,  $K = 4.35 \times 10^4$  である. 文献 [32] より改変して転載.

細胞  $X$  と  $Y$  の大きさが全て等しいならば, 式 (46) を使用すべき条件は

$$x < \alpha_c y^{\frac{D}{2}}, \quad (47)$$

と表すことができる. ここで  $\alpha_c y^{\frac{D}{2}}$  は細胞  $X$  と細胞  $Y$  の境界にいる変異細胞の数を表している. したがって, 条件式 (47) は境界に存在する変異細胞の数を正常細胞数が下回ったことを意味している. パラメータ  $D$  と  $\alpha_c$  は円充填という問題を考えることで決定することができる. 円充填とは円を互いに重なり合わないよう空間の中に入れていくことができるかという最適化問題である. 例えば, 境界の形が真円の時 ( $D = 1$ ), おおよそ  $\alpha = 3.31$  となる [5].

第 2 章において, 環境収容力  $K_x$  と  $K_y$  は 30000–40000 の範囲で設定した. この時, 条件式 (47) を満たす範囲は非常に狭く,  $y = K_y$  を考えても  $x \lesssim 700$  となる. これは  $K_x$  に比べ十分小さい値である. そのため, 本研究はこの条件を陽に考慮することはせず,  $x \gg 0$  とだけ仮定した.

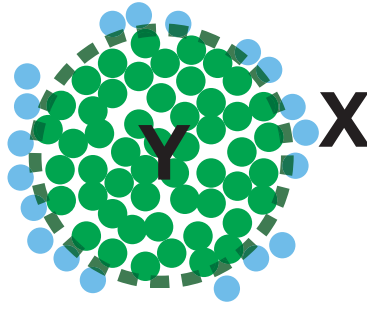


図 25: 細胞  $X$  の数が少数の時. 文献 [32] より転載.

## S5 CC モデルの安定性解析

### S5.1 平衡点の有無

各平衡点について安定性解析を行う前に、まず  $\mathbf{Q}_1$  と  $\mathbf{Q}_2$  の  $\tilde{y}$  の値  $\delta_1$  と  $\delta_2$  についておおよその座標を算出した。そこで式 (10) に  $\tilde{x} = 0$  を代入することで、

$$0 = \rho(1 - \tilde{y})\tilde{y}^{1-D/2} - \beta \equiv h(\tilde{y}), \quad (48)$$

を手に入れた。平衡点  $\mathbf{Q}_1$  と  $\mathbf{Q}_2$  が存在するためには、式 (48) の解が二つなくてはならない (図 26)。この条件を算出するために式 (48) の  $\tilde{y}$  による微分  $h'(\tilde{y})$  を以下のように計算した:

$$h'(\tilde{y}) = \rho\tilde{y}^{-D/2} \left( 1 - \frac{D}{2} - \frac{4-D}{2}\tilde{y} \right).$$

上式より、 $h(\tilde{y})$  の最大値  $\tilde{y}_m$  は  $y = (2 - D)/(4 - D) \equiv \tilde{y}_m$  と分かる。したがって、 $h(\tilde{y}_m) > 0$  の時に  $\mathbf{Q}_1$  と  $\mathbf{Q}_2$  が存在する。ここで  $h(\tilde{y}_m) > 0$  となる条件は以下のように書くことができる:

$$0 < \beta < \frac{2\rho}{4 - D}\tilde{y}_m^{1-D/2}. \quad (49)$$

以上のことから、 $\delta_1$  と  $\delta_2$  の値はそれぞれ以下の条件を満たす (図 26):

$$0 < \delta_1 < \tilde{y}_m, \quad (50)$$

$$\tilde{y}_m < \delta_2 < 1. \quad (51)$$

その他の平衡点に関して、ヌルクライン (式 (8)) とヌルクライン (式 (10)) の交点  $\mathbf{S}_2$  は本文の式 (11) で定義される。 $\mathbf{L}$  に関しては後に詳細に述べる。

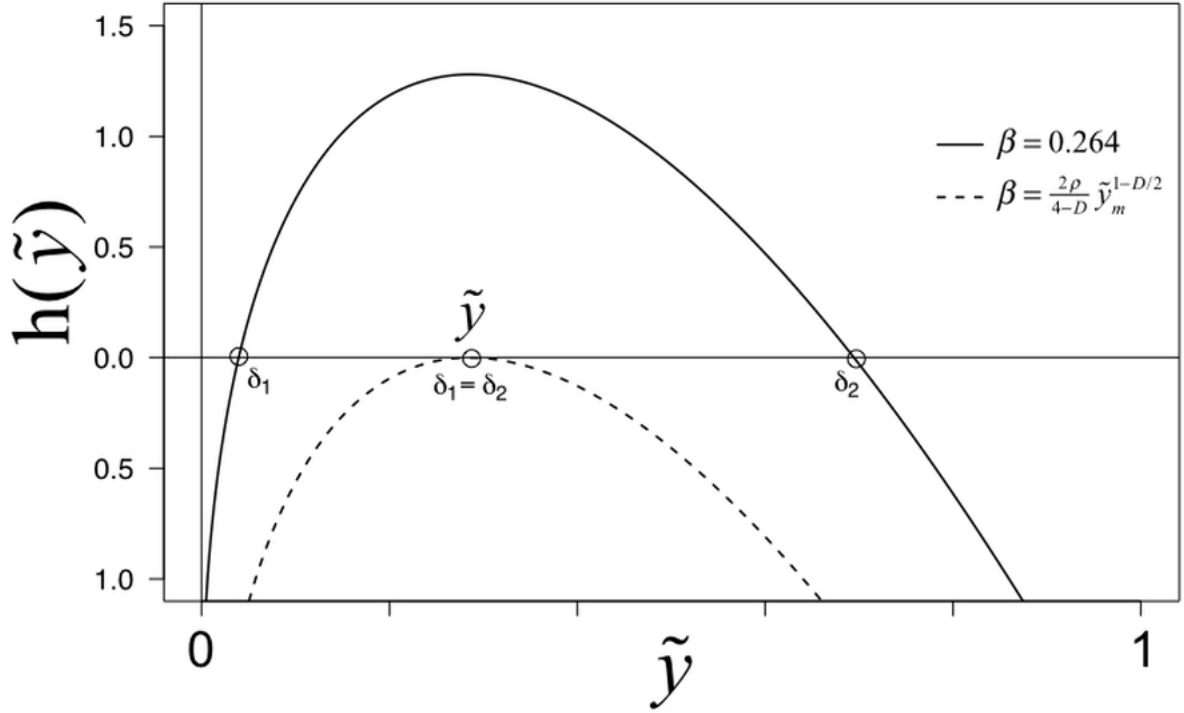


図 26: 関数  $h(\tilde{y})$ . パラメータは  $D = 1.2, \rho = 1, \kappa = 1$  としている. 文献 [32] より改変して転載.

## S5.2 線形安定性解析

CC モデルのヤコビ行列は以下のように計算できる:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} f_{\tilde{x}} & f_{\tilde{y}} \\ g_{\tilde{x}} & g_{\tilde{y}} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 - 2\tilde{x} - \kappa\tilde{y} & -\kappa\tilde{x} \\ -\rho/\kappa\tilde{y} & \rho(1 - 2\tilde{y} - 1/\kappa\tilde{x}) - \frac{\beta D}{2}\tilde{y}^{D/2-1} \end{pmatrix}. \quad (52)$$

ここで  $f_{\tilde{x}} = \frac{\partial f}{\partial \tilde{x}}$  であり, その他も同様である.

### $\mathbf{S}_0(0, 0)$ の安定性

式 (52) より,  $\beta = 0$  の時の  $\mathbf{S}_0$  におけるヤコビ行列は以下のように計算できる:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{S}_0} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \rho \end{pmatrix}.$$

$\mathbf{J}_{\mathbf{S}_0}$  の固有値  $\lambda_{1,2}$  は  $\lambda_{1,2} = 1, \rho > 0$  となるため,  $\mathbf{S}_0$  は不安定平衡点となる (図 7B, 7F).

$\beta > 0$  の時, 式 (52) の  $g_{\tilde{y}}$  は定義することができない. これは  $D/2 - 1 < 0$  であるために, 項  $\tilde{y}^{D/2-1}$  が定義することができないことが原因である. そこで, 平衡点  $\mathbf{S}_0$  の近傍にある点  $\mathbf{S}'_0(0, \epsilon)$  を定義することで  $\mathbf{S}_0$  付近の挙動を解析した ( $\epsilon \approx +0$ ). 式 (52) より,  $\beta > 0$  の時の  $\mathbf{S}'_0$  におけるヤコビ行列は以下のように計算できる:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{S}'_0} = \begin{pmatrix} 1 - \kappa\epsilon & 0 \\ \rho/\kappa\epsilon & \rho(1 - 2\epsilon) - \frac{\beta D}{2}\epsilon^{D/2-1} \end{pmatrix}.$$

よって  $\mathbf{J}_{\mathbf{S}'_0}$  の固有値は以下ようになる:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= 1 - \kappa, \\ \lambda_2 &= \rho(1 - 2\epsilon) - \frac{\beta D}{2}\epsilon^{D/2-1}. \end{aligned}$$

$\epsilon \rightarrow 0$  の時,  $\lambda_1 \rightarrow r_x > 0$  かつ  $\lambda_2 \rightarrow -\infty < 0$  となる. したがって,  $\mathbf{S}_0$  はサドルとなる (図 7A, 7C-7E).

### $\mathbf{S}_1(1, 0)$ の安定性

式 (52) より,  $\beta = 0$  の時の  $\mathbf{S}_1$  におけるヤコビ行列は以下のように計算できる:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{S}_1} = \begin{pmatrix} -1 & -\kappa \\ 0 & \rho(1 - 1/\kappa) \end{pmatrix}.$$

よって  $\mathbf{J}_{\mathbf{S}_1}$  の固有値は以下ようになる:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -1 < 0, \\ \lambda_2 &= \rho(1 - 1/\kappa). \end{aligned}$$

$\kappa > 1$  の時,  $\lambda_2 > 0$  となるため,  $\mathbf{S}_1$  はサドルとなる (図 7F). 一方,  $\kappa < 1$  の時,  $\lambda_2 < 0$  となるため,  $\mathbf{S}_1$  は安定平衡点となる.  $\kappa = 1$  の時,  $\lambda_2 = 0$  となる. この時,  $\mathbf{S}_1$  は  $\mathbf{L}$  に連結した安定平衡点とな

る (図 7B).

$\beta > 0$  の時,  $\mathbf{S}_0$  と同様の理由で  $\mathbf{S}_1$  近傍の点  $\mathbf{S}'_1 (K_x, \epsilon)$  を考える ( $\epsilon \approx +0$ ). 式 (52) より,  $\beta > 0$  の時の  $\mathbf{S}'_1$  におけるヤコビ行列は以下のように計算できる:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{S}'_1} = \begin{pmatrix} -1 - \kappa\epsilon & -\kappa \\ -\rho/\kappa\epsilon & \rho(1 - 2\epsilon - 1/\kappa) - \frac{\beta D}{2}\epsilon^{D/2-1} \end{pmatrix}.$$

ここで  $\mathbf{J}_{\mathbf{S}'_1}$  の行列式とトレースはそれぞれ以下のように書くことができる:

$$\begin{aligned} \det \mathbf{J}_{\mathbf{S}'_1} &= -(1 + \kappa)\rho(1 - 2\epsilon - 1/\kappa) \\ &\quad + (1 + \kappa)\frac{\beta D}{2}\epsilon^{D/2-1} \\ &\quad - \rho\epsilon, \\ \text{tr} \mathbf{J}_{\mathbf{S}'_1} &= -(1 + \kappa) + \rho(1 - 2\epsilon - 1/\kappa) - \frac{\beta D}{2}\epsilon^{D/2-1}. \end{aligned}$$

$\epsilon \rightarrow 0$  の時, 第 2 項が無限に発散するために  $\det \mathbf{J}_{\mathbf{S}'_1} \rightarrow \infty > 0$  となる. 同様に第 3 項が負の無限大に発散するために  $\text{tr} \mathbf{J}_{\mathbf{S}'_1} \rightarrow -\infty < 0$  となる. したがって,  $\mathbf{S}_1$  はサドルとなる (図 7A, 7C-7E).

### $\mathbf{Q}_1(0, \delta_1)$ の安定性解析

$\beta = 0$  の時,  $\mathbf{Q}_1$  は  $\mathbf{S}_0$  と同一の平衡点となる. そのため,  $\mathbf{Q}_1$  は不安定平衡点である. 式 (52) より,  $\beta > 0$  の時の  $\mathbf{Q}_1$  におけるヤコビ行列は以下のように計算できる:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{Q}_1} = \begin{pmatrix} 1 - \kappa\delta_1 & 0 \\ -\rho/\kappa\delta_1 & \rho(1 - 2\delta_1) - \frac{\beta D}{2}\delta_1^{D/2-1} \end{pmatrix}.$$

ここで  $\mathbf{J}_{\mathbf{Q}_1}$  の固有値は以下ようになる:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= 1 - \kappa\delta_1, \\ \lambda_2 &= \rho(1 - 2\delta_1) - \frac{\beta D}{2}\delta_1^{D/2-1}. \end{aligned}$$

したがって、 $\delta_1 > 1/\kappa$  の時は  $\lambda_1 < 0$ 、 $\delta_1 = 1/\kappa$  の時は  $\lambda_1 = 0$ 、 $\delta_1 < 1/\kappa$  の時は  $\lambda_1 > 0$  となる一方、式 (48) を用いて  $b_3\delta_1^{D/2-1}$  を消去することで  $\lambda_2$  は以下のように表すことができる:

$$\lambda_2 = \frac{\rho}{2}\{(2-D) - \delta_1(4-D)\}.$$

よって、式 (50) より  $\lambda_2 > 0$  となる。以上より、 $\mathbf{Q}_1$  は不安定平衡点となる (図 7A, 7C-7E)。

### $\mathbf{Q}_2(0, \delta_2)$ の安定性

式 (52) より、 $\beta = 0$  の時の  $\mathbf{Q}_2$  におけるヤコビ行列は以下のように計算できる (ここで  $\delta_2 = 1$  である):

$$\mathbf{J}_{\mathbf{Q}_2} = \begin{pmatrix} 1 - \kappa & 0 \\ -\rho/\kappa & -\rho \end{pmatrix}.$$

ヤコビ行列より  $\lambda_1 = 1 - \kappa$  かつ  $\lambda_2 = -\rho < 0$  であることが分かる。したがって、 $1/\kappa < 1$  の時は  $\lambda_1 < 0$ 、 $1/\kappa = 1$  の時は  $\lambda_1 = 0$ 、 $1/\kappa > 1$  の時は  $\lambda_1 > 0$  となる。以上より、 $1/\kappa \leq 1$  の時、 $\mathbf{Q}_2$  は安定平衡点となる (図 7B, 7F)。ただし、 $1/\kappa = 1$  の時は  $\mathbf{Q}_2$  は  $\mathbf{L}$  に連結している (図 7B)。一方、 $1/\kappa > 1$  の時、 $\mathbf{Q}_2$  はサドルとなる。

$\beta > 0$  の時、 $\mathbf{Q}_2$  のヤコビ行列は以下のように計算することができる:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{Q}_2} = \begin{pmatrix} 1 - \kappa\delta_2 & 0 \\ -\rho/\kappa\delta_2 & \rho(1 - 2\delta_2) - \frac{\beta D}{2}\delta_2^{D/2-1} \end{pmatrix}.$$

この時、 $\mathbf{J}_{\mathbf{Q}_2}$  の固有値は以下のようになる:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= 1 - \kappa\delta_2, \\ \lambda_2 &= \rho(1 - 2\delta_2) - \frac{\beta D}{2}\delta_2^{D/2-1} = \frac{\rho}{2}\{(2-D) - \delta_2(4-D)\} < 0. \end{aligned}$$

ここで、 $\mathbf{Q}_1$  の場合と同様に式 (48) と (51) を用いる。すると、 $\delta_2 < 1/\kappa$  の時は  $\lambda_1 > 0$  になるため、 $\mathbf{Q}_2$  はサドルである (図 7A, 7C, 7E)。反対に  $\delta_2 \geq 1/\kappa$  の時は  $\lambda_1 \leq 0$  となるため、 $\mathbf{Q}_2$  は安定平衡点である (図 7D)。

## $\mathbf{S}_2(\tilde{x}_{S_2}, \tilde{y}_{S_2})$ の安定性

CC モデルにおいて式 (12) が満される時, 平衡点  $\mathbf{S}_2$  が存在する. 式 (52) より,  $\mathbf{S}_2$  におけるヤコビ行列は以下のように計算できる:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{S}_2} = \begin{pmatrix} -\tilde{x}_{S_2} & -\kappa\tilde{x}_{S_2} \\ -\rho/\kappa\tilde{y}_{S_2} & \rho(1 - 2\tilde{y}_{S_2} - 1/\kappa\tilde{x}_{S_2}) - \frac{\beta D}{2}\tilde{y}_{S_2}^{D/2-1} \end{pmatrix}.$$

ヤコビ行列  $\mathbf{J}_{\mathbf{S}_2}$  の行列式は以下のように計算することができる:

$$\begin{aligned} \det \mathbf{J}_{\mathbf{S}_2} &= -\tilde{x}_{S_2} \left\{ \rho(1 - 2\tilde{y}_{S_2} - 1/\kappa\tilde{x}_{S_2}) - \frac{\beta D}{2}\tilde{y}_{S_2}^{D/2-1} \right\} - \rho\tilde{x}_{S_2}\tilde{y}_{S_2}, \\ &= -\rho\tilde{x}_{S_2} \left\{ (1 - 2\tilde{y}_{S_2} - 1/\kappa\tilde{x}_{S_2}) - \frac{D}{2}(1 - \tilde{y}_{S_2} - 1/\kappa\tilde{x}_{S_2}) \right\} - \rho\tilde{x}_{S_2}\tilde{y}_{S_2}, \\ &= -\rho\tilde{x}_{S_2} \left\{ -\tilde{y}_{S_2} - \frac{2-D}{2}(1 - \tilde{y}_{S_2} - 1/\kappa\tilde{x}_{S_2}) \right\} - \rho\tilde{x}_{S_2}\tilde{y}_{S_2}, \\ &= -\frac{2-D}{2}\rho(1 - 1/\kappa)\tilde{x}_{S_2}. \end{aligned}$$

ここで変形には式 (10) を用いた. この時, 平衡点  $\mathbf{S}_2$  が存在するため  $\kappa > 1$  であり, CC モデルの仮定により  $D < 2$  であるため,  $\det \mathbf{J}_{\mathbf{S}_2} < 0$  であることが分かる. 以上より,  $\mathbf{J}_{\mathbf{S}_2}$  はサドルである.

## $\mathbf{L}(x_L, y_L)$ の安定性

$\kappa = 1$  かつ  $\beta = 0$  の時 (表 2(c), 図 7B)), 平衡点の集合である  $\mathbf{L}$  が存在する.  $\mathbf{L}$  は以下の式で表される:

$$\tilde{x}_L + \tilde{y}_L = 1. \quad (53)$$

この関係式を用いることで, 式 (52) より  $\mathbf{L}$  のヤコビ行列を以下のように算出することができる:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{L}} = \begin{pmatrix} -\tilde{x}_L & -\tilde{x}_L \\ -\rho\tilde{y}_L & -\rho\tilde{y}_L \end{pmatrix}.$$



この時、 $\mathbf{J}_L$  の固有値は以下ようになる:

$$\lambda_1 = 0,$$

$$\lambda_2 = -(\tilde{x}_L + \rho\tilde{y}_L).$$

ここで  $x_L > 0$  かつ  $y_L > 0$  より、 $\lambda_2 < 0$  である。したがって、 $\mathbf{L}$  は安定平衡点の集合した直線である。

## S6 正常細胞と変異細胞の増殖率は細胞競合の結果を左右しない

### S6.1 Minute 系

第2章の図8では変異細胞の増殖率が正常細胞のものに比べて小さい場合 ( $r_y = 0.085 < r_x = 0.1$ ) の結果を、本章の図27では正常細胞と変異細胞の増殖率が等しい場合 ( $r_x = r_y = 0.1$ ) の結果をそれぞれ示した。この系においては、変異細胞の増殖率が正常細胞のものより大きい場合でさえ、細胞競合の $\mathcal{D}$ には影響しない。この系に関しては、変異細胞の排除率  $b_y$  も同様に  $\mathcal{D}$  に対して影響しない。ただし、それぞれの細胞に関する環境収容力に差のないこれらの系において排除を抑制すると ( $b_y = 0$ )、変異細胞はもはや組織から排除されなくなり、正常細胞と共に組織を構成する (図9)。

### S6.2 腫瘍抑制系

前述のように  $r_x$  は常に変異細胞が完全に駆逐されるかそれとも変異細胞が生き残る場合があるのかを決める閾値  $b_{yc}$  に影響をしない。しかし、 $\mathcal{D}$  は  $r_x$  から僅かに影響を受ける。図28に数値計算によって算出した  $r_x$  の  $\mathbf{B}_{S_1}$  と  $\mathbf{B}_{Q_2}$  に対する影響を示す。 $r_x = r_y = 0.1$  の時 (図28A) に比べ、 $r_x = 0.2 > (r_y = 0.1)$  の時 (図28B) は  $\mathbf{B}_{S_1}$  に対する  $\mathbf{B}_{Q_2}$  の領域 (=  $\mathcal{D}$ ) が増加していることが分かる。これは正常細胞の増殖率が大きくなるほど、変異細胞を完全に駆逐することができる初期値が増加していることを意味している。この効果は図28Bにおいて  $r_x/r_y = 2$  (アスタリスク) に比べ  $r_x/r_y = 10$  (十字) の  $\mathcal{D}$  が常に大きいことから確認することができる。

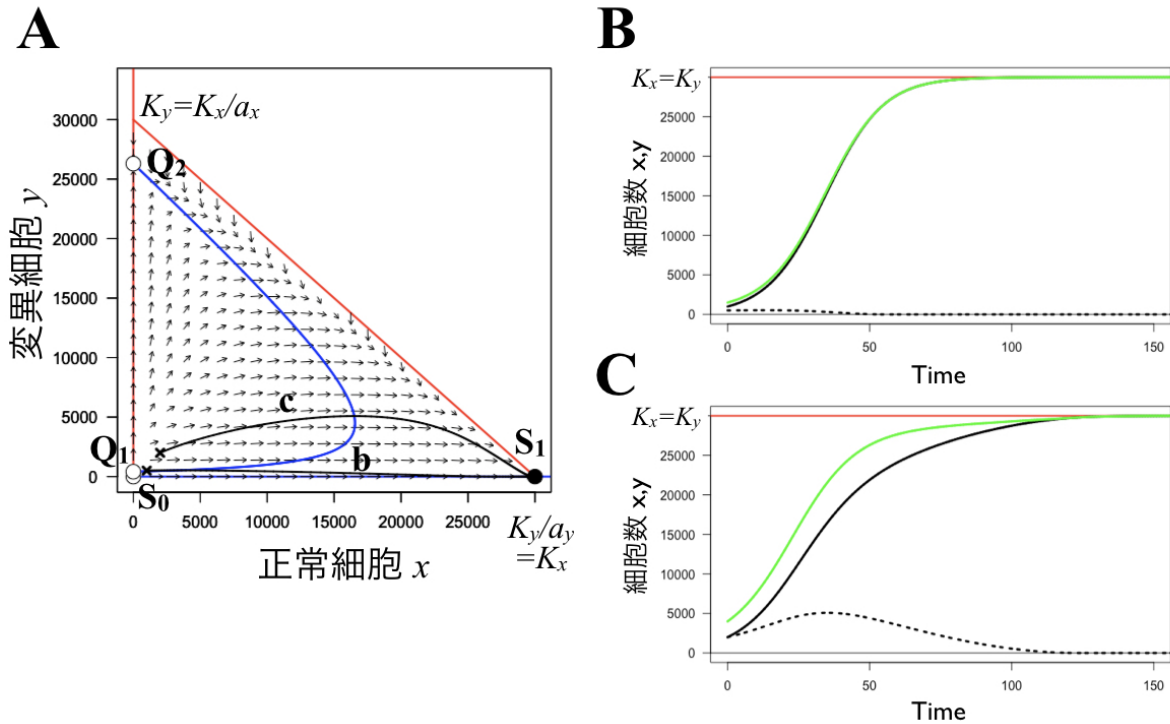


図 27: 正常細胞と変異細胞の増殖率が等しい系. CC モデルにおいて  $r_x = r_y = 0.1$  とした. その他のパラメータに関しては図 8A–C と等しく設定した. **A** 相平面図. 線 **b** と **c** は初期値をそれぞれ  $(x_0, y_0) = (1000, 500), (2000, 2000)$  とした時の解軌道を表している. **B, C** 軌道 (**b**) と (**c**) におけるそれぞれの細胞数の時間変化.

## S7 変異細胞 $Y$ で構成された組織における細胞競合

本論文では基本的に, 正常細胞  $X$  で構成された組織に変異細胞  $Y$  が出現する (導入される) 系についての数理モデルを構築し, 解析を行ってきた. 本章では反対に, 変異細胞で構成された組織に正常細胞を導入した状況について議論する (図 29A). この状況の数理モデルはおおよそが CC モデルと同様である. 唯一の違いは正常細胞が変異細胞に囲まれているため, 細胞競合によって排除される細胞数が境界に位置する正常細胞の数に比例するということである. そのため, 排除項は  $-b_y y^{D/2}$  から  $-b_y x^{D/2}$  へと置き換えた. したがって, 変異細胞で構成された組織における細胞競合の数理モデルは以下のように表される:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= r_x \left(1 - \frac{x + a_x y}{K_x}\right) x, \\ \frac{dy}{dt} &= r_y \left(1 - \frac{y + a_y x}{K_y}\right) y - b_y x^{D/2}. \end{aligned} \quad (54)$$

この数理モデルの相図 (図 29B) より, CC モデルと同じく最終的には必ず変異細胞が排除されることが分かる. しかし, 変異細胞の完全な駆逐のためには発生必要な時間 ( $\sim 120$  h) に比べて, 膨大

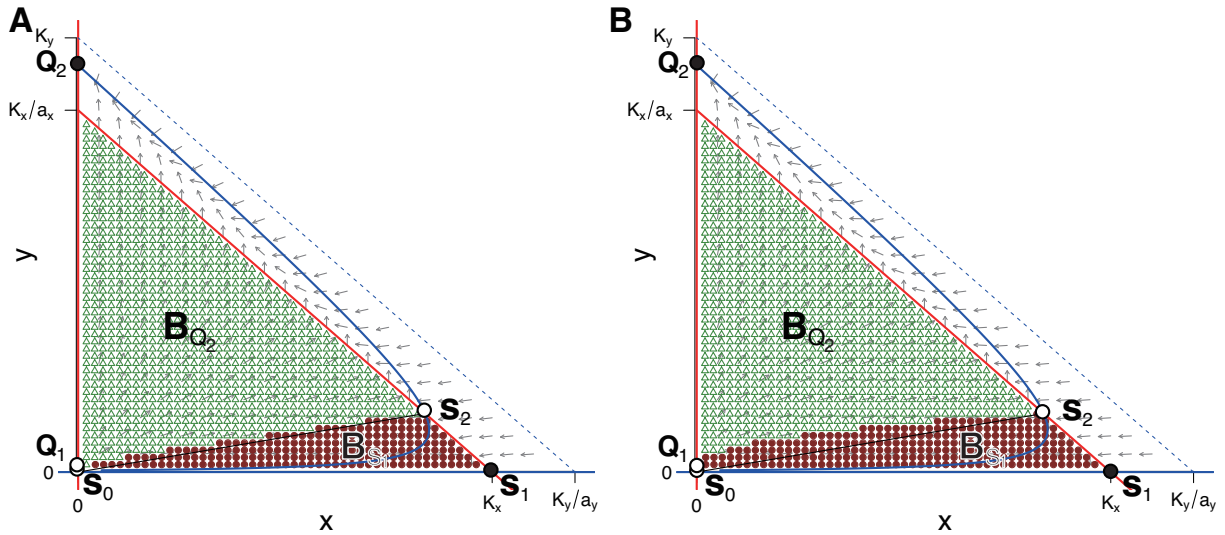


図 28: 正常細胞  $r_x$  の増殖率が領域  $B_{S_1}$  と  $B_{Q_2}$  の形状に与える影響. 各初期値を出発した解が最終的にどちらの安定平衡点に収束するのかを相平面図に示した. 茶色の丸は  $S_1(K_x, 0)$  に解が収束する, すなわち正常細胞が変異細胞を駆逐する初期値を, 緑色の丸は解が  $Q_2$  に収束する, すなわち変異細胞が正常細胞を駆逐してしまう初期値をそれぞれ示している. 正常細胞の増殖率は **A** では  $r_x = 0.1$ , **B** では  $r_x = 0.2$  とし, 他のパラメータは  $r_y = 0.1$ ,  $a_x = a_y = 1$ ,  $K_x = 50,000$ ,  $K_y = 60,000$ ,  $b_y = 1.5$ ,  $D = 1$  に設定した. 文献 [32] より転載

な時間 (~ 1200 h) が必要であることに注意が必要である. 図 29C を注意深く見ると, 組織サイズ ( $= x + y$ ; 緑の線) には 2 段階の停滞があるのが分かる. 一つ目は 120h 付近であり, 二つ目は 1200h 付近である. ショウジョウバエの実験系において, 組織が正常なサイズに到達した時, 理論的な最終状態に到達することなく蛹化によって組織の発生は止まることが観察されている [6].<sup>2</sup>したがって, 実験系では発生システムが最初の停滞において停止することで細胞 X と Y の共存が観察されると予想できる.

第 2 章でも述べたように, Simpson と Morata は変異細胞で構成された組織に正常細胞を導入する実験を行っている [6]. この実験により, 彼らは正常細胞と変異細胞が共存することを観察した. この結果は先の予測と一致するものであるが, さらに詳細に調べるために以下の 4 つの状況について数理モデルによる解析を行った (図 30):

- (a) 正常細胞 (X) をより増殖の遅い変異細胞 (Y) で構成された組織に導入する
- (b) 変異細胞 (Y') を変異細胞 (Y) で構成された組織に導入する (当然, 変異細胞の排除は発生しない)

<sup>2</sup> どのようなメカニズムで正しいサイズで組織の発生が止まるのかは, 厳密には明らかになっていない. 何らかのシグナルが出ることによって止まるという説や機械的な作用によって止まるという説があるが, 本研究では議論の対象としない.

(c) 正常細胞 ( $X$ ) をより増殖の遅い変異細胞 ( $Y$ ) で構成された組織に導入し, 排除を抑制する

(d) 正常細胞 ( $X'$ ) を正常細胞 ( $X$ ) で構成された組織に導入する

理論的に決定した組織完成のタイミングにおいて, 導入した細胞集団の細胞数が最も多かったのは正常細胞 ( $X$ ) を変異細胞 ( $Y$ ) で構成された組織に導入した場合 (a) であった (図 30A). この結果は Simpson らの先行研究の結果 [6] と一致するものである.

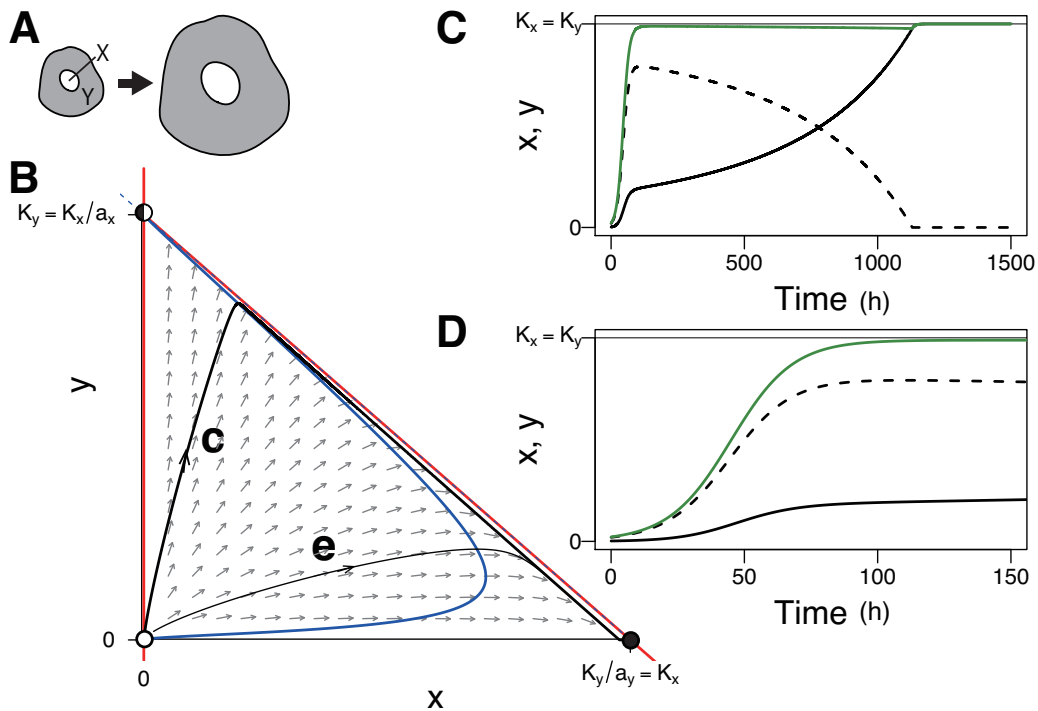


図 29: 変異細胞  $Y$  で構成された組織における細胞競合 (式 (54)). **B** 相平面図. 細い線と太い線は初期値をそれぞれ  $(x_0, y_0) = (100, 1000)$ ,  $(100, 100)$  とした時の解軌道を表している. **C, D** 初期値を  $(x_0, y_0) = (100, 1000)$  とした時の解の時間発展. **C** 通常のグラフ, **D** は片対数グラフである. パラメータは  $r_x = 0.1$ ,  $r_y = 0.085$ ,  $a_x = a_y = 1$ ,  $K_x = K_y = 50,000$ ,  $b_y = 0.5$ ,  $D = 1$  に設定した. 文献 [32] より転載.

第 2 章における Table1 では  $Myc$  低発現細胞  $Y$  が  $Myc$  高発現細胞  $X$  に囲まれている状況を (c) に分類した. しかし,  $Myc$  系の代表的な実験系では  $X$  が  $Y$  に囲まれているため, 厳密には式 (54) を用いるべきである. 詳細な解析に関しては本論文の議論の対象外とした.

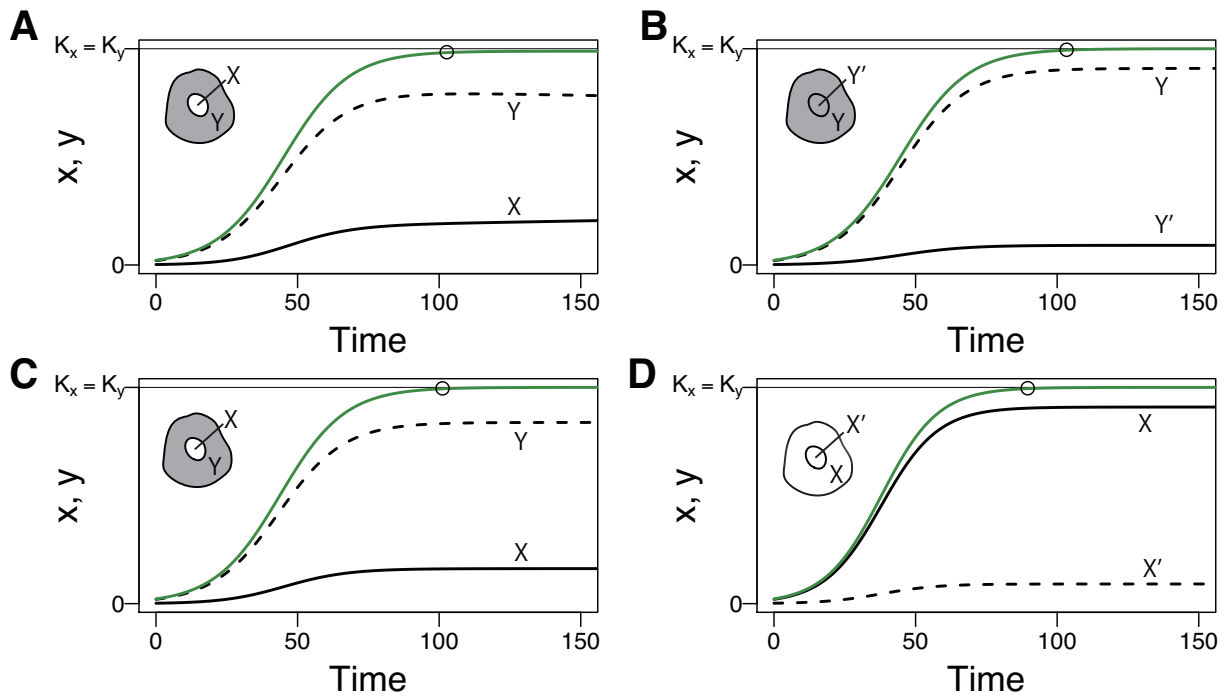


図 30: 組織サイズの成長が停滞した時の導入した細胞集団の細胞数. **A** 正常細胞 ( $X$ ) をより増殖の遅い変異細胞 ( $Y$ ) で構成された組織に導入する ( $b_y = 0.5$ ). **B** 変異細胞 ( $Y'$ ) を変異細胞 ( $Y$ ) で構成された組織に導入する (当然, 変異細胞の排除は発生しない ( $b_y = 0$ )). **C** 正常細胞 ( $X$ ) をより増殖の遅い変異細胞 ( $Y$ ) で構成された組織に導入し, 排除を抑制する ( $b_y = 0$ ). **D** 正常細胞 ( $X'$ ) を正常細胞 ( $X$ ) で構成された組織に導入する ( $b_y = 0$ ). 初期細胞数は (内側 (導入細胞), 外側) = (100, 1000) とした. パラメータは  $X$  と  $X'$  については  $r_x = 0.1$ ,  $Y$  と  $Y'$  については  $r_y = 0.085$  とした. 他のパラメータは  $a_x = a_y = 1$ ,  $K_x = K_y = 50,000$ ,  $D = 1$  に設定した. 組織サイズはそれぞれ (**A**, **C**)  $x + a_x y$ , (**B**)  $y' + a_x y$ , (**D**)  $x + a_x x$  で算出した. 組織サイズの成長が停滞したタイミングは細胞の増加率が 1 分あたり 0.5 を下回った時と定義し, 白丸で示した. 組織サイズの成長が停滞したタイミングでの導入した細胞集団の細胞数はそれぞれ 9571, 4518, 8036, 4518 であった. 文献 [32] より転載.

## S8 組織が単一の腫瘍原性細胞で構成されている場合の代償性増殖モデル

代償性増殖の影響を数理モデルに導入するために、まずは組織が単一の腫瘍原性細胞  $Y$  で構成されている場合について考えてみる。ここで、第3章と同様に細胞  $Y$  の腫瘍原性を表すために、 $Y$  の細胞数はマルサス成長すると仮定した。代償性増殖を考慮するため、細胞  $Y$  の集団は不活性化状態の細胞  $Z$  と活性化状態の細胞  $U$  で構成されているとする。ここで、内在性の細胞死が発生すると細胞  $Z$  は細胞  $U$  へと変化し、これらの細胞は増殖率が亢進する (図 31A)。したがって、細胞  $Z$  と  $U$  の細胞数動態は以下の式に従う (図 31B):

$$\frac{dz}{dt} = r_z z - d_y z - a_u d_y (z + u) + d_{uz} u + T_d, \quad (55)$$

$$\frac{du}{dt} = a_u d_y (z + u) - d_y u - d_{uz} u + T_d, \quad (56)$$

ここで  $z (\geq 0)$  と  $u$  はそれぞれ細胞  $Z$  と  $U$  の細胞数である。式 (55) の第1項  $r_z z$  は腫瘍原性の変異細胞の際限ない増殖を表している。式 (55) の第2項は自身の細胞数に比例した内在性の細胞死を表している。ここで  $d_y$  は細胞死率を意味する比例定数である。細胞  $Z$  と同様に細胞  $U$  でも内在性の細胞死は起きる。この細胞死は式 (56) の第2項で表されている。内在性の細胞死は周囲の細胞を活性化させる。したがって、単位時間あたりの死細胞の数  $d_y z + d_y u$  に比例定数  $a_u$  で比例した数の不活性化細胞  $Z$  が活性化細胞  $U$  に変化する。この活性化は式 (55) の第3項と式 (56) の第1項でそれぞれ記述している。活性化した細胞は、細胞数  $u$  に比例して、単位時間あたり  $d_{uz}$  の割合で不活性化細胞に戻る。この不活性化については式 (55) の第4項と式 (56) の第3項で表した。

上述のように不活性化細胞の増殖率は  $r_z$  である。活性化細胞は不活性化細胞に比べて増殖率が高い。式 (55) と式 (56) の最後の項である  $T_d$  は、細胞分裂による細胞  $Z$  と  $U$  の増減を表すが、項の形は細胞分裂の際の活性化の引き継ぎ法則によって変化する (図 32A-C)。この法則は三つに分類することができる。すなわち、a) 活性化細胞が二つの不活性化細胞へと分裂する (図 32A), b) 活性化細胞が二つの活性化細胞へと分裂する (図 32B), c) 活性化細胞が活性化細胞と不活性化細胞へと分裂する (図 32C) の三つである。それぞれの分類における項  $T_d$  を以下に述べる。

活性化細胞が二つの不活性化細胞に分裂する時 ((a); 図 32A),  $z$  と  $u$  の動態は以下のように書くことができる:

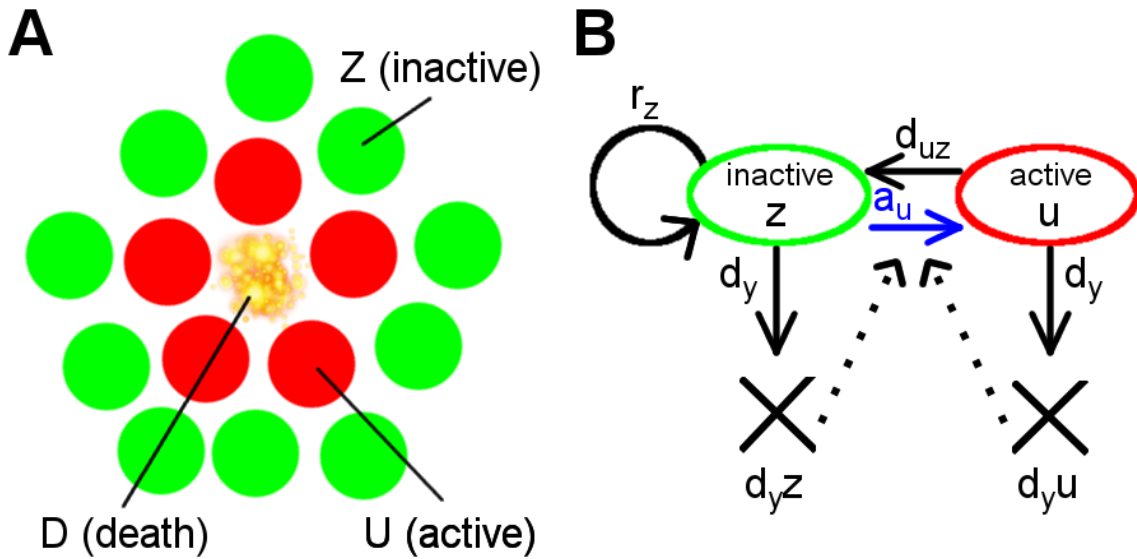


図 31: 腫瘍原性細胞で構成された組織における代償性増殖. **A** 細胞死は周囲の不活性化細胞  $Z$  を活性化細胞  $U$  へと変化させる. **B**  $T_d$  を除いた状態遷移図. バツは細胞死を表す. 文献 [44] より転載.

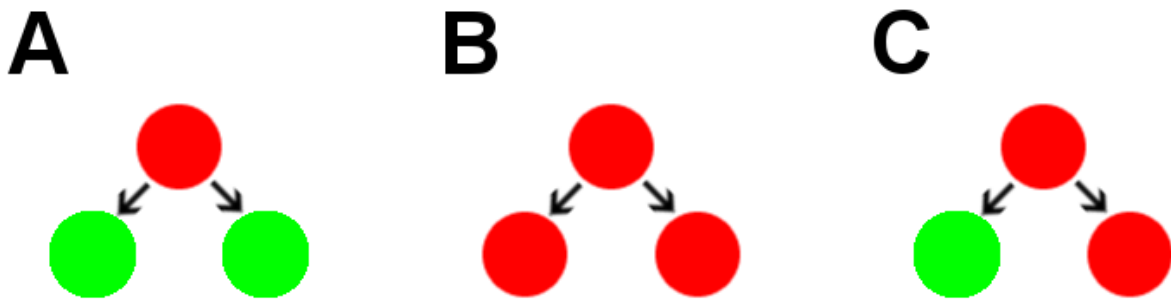


図 32: 活性化細胞の分裂ルール **A-C** は細胞分裂の際の活性化の引き継ぎ法則 (a-c) をそれぞれ表す. 赤丸は活性化細胞, 緑丸は不活性化細胞を表す. 文献 [44] より転載.

$$\frac{dz}{dt} = r_z z - d_y z - a_u d_y (z + u) + d_{uz} u + 2r_u u, \quad (57)$$

$$\frac{du}{dt} = a_u d_y (z + u) - d_y u - d_{uz} u - r_u u, \quad (58)$$

ここで  $r_u (> r_z = r_y)$  は細胞  $U$  の増殖率を表す. ただし, 分裂した細胞  $U$  の二つの娘細胞は  $Z$  へと変わってしまうため,  $U$  の細胞数は減少することになり, 反対に  $Z$  の細胞数は倍の速度で増加している.

活性化細胞が二つの活性化細胞へと分裂する時 ((b); 図 32**B**),  $z$  と  $u$  の動態は以下のように書く

ことができる:

$$\frac{dz}{dt} = r_z z - d_y z - a_u d_y (z + u) + d_{uz} u, \quad (59)$$

$$\frac{du}{dt} = a_u d (z + u) - d_y u - d_{uz} u + r_u u, \quad (60)$$

ここで、 $u$  は  $r_u$  に比例して増加している。(b) の場合、式 (59) に  $T_d$  の項は存在しない。これは  $Z$  の動態が活性化細胞の細胞分裂と独立であるためである。

活性化細胞が活性化細胞と不活性化細胞へと分裂する時 ((c); 図 32C),  $z$  と  $u$  の動態は以下のよう  
に書くことができる:

$$\frac{dz}{dt} = r_z z - d_y z - a_u d_y (z + u) + d_{uz} u + r_u u, \quad (61)$$

$$\frac{du}{dt} = a_u d (z + u) - d_y u - d_{uz} u. \quad (62)$$

ここで、活性化細胞  $U$  は活性化細胞と不活性化細胞に分裂するため、 $U$  は細胞分裂によって自身の細胞数を増加させることはない。一方、 $U$  の細胞分裂によって新たに不活性化細胞  $Z$  が産生されるため、 $Z$  は  $r_u u$  に比例して増加する。

(a-c) について  $y = z + u$  の関係を用いて変形をすることで、 $y$  と  $u$  についての式として以下のよう  
にまとめることができる:

$$\frac{dy}{dt} = r_z (y - u) - d_y y + r_u u, \quad (63)$$

$$\frac{du}{dt} = a_u d_y y - d_u u, \quad (64)$$

ここで  $y (\geq u)$  は変異細胞の総細胞数である。式 (63) は同一の形で異なる (a-c) の場合について表  
すことができる。一方、式 (64) も同様に三つの形を表すことができるが、この時パラメータ  $d_u$  の  
意味が異なることに注意が必要である (表 4)。この時、 $d_u$  と  $d_{uz}$  の関係は  $d_u$  についての式と関係  
式  $d_y < r_y = r_u$  よりそれぞれ決まる。



表 4: (a-c) の場合における  $d_u$

No.	$d_u$	$d_u$ と $d_{uz}$ の関係式
(a)	$d_u = d_{uz} + d_y + r_u$	$d_u > d_{uz}$
(b)	$d_u = d_{uz} + d_y - r_u$	$d_u < d_{uz}$
(c)	$d_u = d_{uz} + d_y$	$d_u > d_{uz}$

## S9 縮約型 CDIP モデルの安定性解析

縮約型 CDIP モデルには第一象限に  $\mathbf{S}_0$ ,  $\mathbf{S}_1$ ,  $\mathbf{S}_2$  という三つの平衡点が存在する (図 14).  $\tilde{x} + \tilde{y} \leq 1$  の時, 縮約型 CDIP モデルのヤコビ行列は以下のように書くことができる:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 - 2\tilde{x} - \tilde{y} - \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \tilde{y}^{\frac{D}{2}} & -(\tilde{x} + \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \tilde{y}^{\frac{D}{2}}) + \rho_v \frac{\delta D}{2\beta_v} \tilde{y}^{\frac{D}{2}-1} (1 - \tilde{x} - \tilde{y}) \\ 0 & 1 - \alpha + \rho_u \frac{\alpha}{\beta_u} - \frac{D}{2} \delta (1 - \rho_w \frac{1}{\beta_w}) \tilde{y}^{\frac{D}{2}-1} \end{pmatrix}. \quad (65)$$

ここで,  $f_x = \frac{\partial f}{\partial \tilde{x}}$  であり, その他も同様である.

### S9.1 $\mathbf{S}_0(0, 0)$ の安定性

CC モデルのものと同様に, ヤコビ行列  $\mathbf{J}$  も  $\tilde{y}^{D/2-1}$  の項を含むために,  $\tilde{y} = 0$  の時に定義することができない. そこで, 平衡点  $\mathbf{S}_0(0, 0)$  の近傍にある点  $\mathbf{S}'_0(0, \epsilon)$  を定義することで  $\mathbf{S}_0$  付近の挙動を解析した ( $\epsilon \approx +0$ ). 式 (65) より,  $\mathbf{S}'_0$  におけるヤコビ行列は以下のように定義される:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{S}'_0} = \begin{pmatrix} 1 - \epsilon - \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \epsilon^{\frac{D}{2}} & -\rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \epsilon^{\frac{D}{2}} + \rho_v \frac{\delta D}{2\beta_v} \epsilon^{\frac{D}{2}-1} (1 - \epsilon) \\ 0 & 1 - \alpha + \rho_u \frac{\alpha}{\beta_u} - \frac{D}{2} \delta (1 - \rho_w \frac{1}{\beta_w}) \epsilon^{\frac{D}{2}-1} \end{pmatrix}.$$

よって  $\mathbf{J}_{\mathbf{S}'_0}$  の固有値は以下ようになる:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= 1 - \epsilon - \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \epsilon^{\frac{D}{2}}, \\ \lambda_2 &= 1 - \alpha + \rho_u \frac{\alpha}{\beta_u} - \frac{D}{2} \delta (1 - \rho_w \frac{1}{\beta_w}) \epsilon^{\frac{D}{2}-1}. \end{aligned}$$

$\epsilon \rightarrow 0$  の時,  $\lambda_1 \rightarrow 1 > 0$  となる.  $\lambda_2$  の正負を求めるためには,  $\beta_w$  と  $\rho_w$  の関係を考える必要がある.  $\epsilon \rightarrow 0$  かつ  $\beta_w \leq \rho_w$  の時,  $\lambda_2 > 0$  となる. したがって,  $\mathbf{S}_0$  は不安定平衡点である. 一方,  $\epsilon \rightarrow 0$  かつ  $\beta_w > \rho_w$  の時,  $\lambda_2 \rightarrow -\infty < 0$  となる. したがって,  $\mathbf{S}_0$  はサドルとなる.

### S9.2 $\mathbf{S}_1(1, 0)$ の安定性

平衡点  $\mathbf{S}_0$  と同様の理由で,  $\mathbf{S}_1(1, 0)$  についても近傍の点  $\mathbf{S}'_1(1, \epsilon)$  を考える ( $\epsilon \approx +0$ ). 式 (65) より,  $\mathbf{S}'_1$  におけるヤコビ行列は以下のように定義される:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{S}'_0} = \begin{pmatrix} -1 - \epsilon - \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \epsilon^{\frac{D}{2}} & -(1 + \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \epsilon^{\frac{D}{2}}) - \rho_v \frac{\delta D}{2\beta_v} \epsilon^{\frac{D}{2}} \\ 0 & 1 - \alpha + \rho_u \frac{\alpha}{\beta_u} - \frac{D}{2} \delta (1 - \rho_w \frac{1}{\beta_w}) \epsilon^{\frac{D}{2}-1} \end{pmatrix}.$$

よって  $\mathbf{J}_{\mathbf{S}'_1}$  の固有値は以下ようになる:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -1 - \epsilon - \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \epsilon^{\frac{D}{2}}, \\ \lambda_2 &= 1 - \alpha + \rho_u \frac{\alpha}{\beta_u} - \frac{D}{2} \delta (1 - \rho_w \frac{1}{\beta_w}) \epsilon^{\frac{D}{2}-1}. \end{aligned}$$

$\epsilon \rightarrow 0$  の時,  $\lambda_1 \rightarrow -1 < 0$  となる.  $\lambda_2$  の正負を求めるためには,  $\beta_w$  と  $\rho_w$  の関係を考える必要がある.  $\epsilon \rightarrow 0$  かつ  $\beta_w \leq \rho_w$  の時,  $\lambda_2 > 0$  となる. したがって,  $\mathbf{S}_1$  はサドルである. 一方,  $\epsilon \rightarrow 0$  かつ  $\beta_w > \rho_w$  の時,  $\lambda_2 \rightarrow -\infty < 0$  となる. したがって,  $\mathbf{S}_0$  は安定平衡点となる.

### S9.3 $\mathbf{S}_2(1 - \tilde{y}_s, \tilde{y}_s)$ の安定性

$0 < \tilde{y}_s < 1$  の時, 平衡点  $\mathbf{S}_2$  が第一象限に存在する. 式 (65) より,  $\mathbf{S}_2$  におけるヤコビ行列は以下のように定義される:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{S}_2} = \begin{pmatrix} 1 - 2(1 - \tilde{y}_s) - \tilde{y}_s - \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \tilde{y}_s^{\frac{D}{2}} & -((1 - \tilde{y}_s) + \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \tilde{y}_s^{\frac{D}{2}}) \\ 0 & 1 - \alpha + \rho_u \frac{\alpha}{\beta_u} - \frac{D}{2} \delta (1 - \rho_w \frac{1}{\beta_w}) \tilde{y}_s^{\frac{D}{2}-1} \end{pmatrix}.$$

よって  $\mathbf{J}_{\mathbf{S}_2}$  の固有値は以下ようになる:

$$\begin{aligned}
 \lambda_1 &= 1 - 2(1 - \tilde{y}_S) - \tilde{y}_S - \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \tilde{y}_S^{\frac{D}{2}}, \\
 &= -(1 - \tilde{y}_S) - \rho_v \frac{\delta}{\beta_v} \tilde{y}_S^{\frac{D}{2}} < 0, \\
 \lambda_2 &= 1 - \alpha + \rho_u \frac{\alpha}{\beta_u} - \frac{D}{2} \delta (1 - \rho_w \frac{1}{\beta_w}) \tilde{y}_S^{\frac{D}{2}-1}, \\
 &= 1 - \alpha + \rho_u \frac{\alpha}{\beta_u} - \frac{D}{2} (1 - \alpha + \rho_u \frac{\alpha}{\beta_u}), \\
 &= \frac{2-D}{2} (1 - \alpha + \rho_u \frac{\alpha}{\beta_u}) > 0,
 \end{aligned}$$

ここで  $\lambda_2$  は式 (67) より計算した。以上より,  $\mathbf{S}_2$  はサドルである。

## S10 縮約型 CDIP' モデル

境界における代償性増殖によって活性化した細胞  $W$  が変異細胞  $Y$  の大半を占めているという状況を考える。したがって,

$$w \simeq y. \quad (66)$$

という近似が成立する。自然とこの状況では細胞  $U$  はごく少数となるため,  $w \ll u \simeq 0$  という関係も仮定した。この関係式と式 (66) を CDIP モデル (式 (19)) に代入することで,  $y$  についての式を以下のように手に入れることができる:

$$\begin{aligned}
 \frac{dy}{dt} &= (r_y - d_y)y + (r_{yw} - r_y)y - b_y y^{\frac{D}{2}}, \\
 &= (r_{yw} - d_y)y - b_y y^{\frac{D}{2}}.
 \end{aligned}$$

これが縮約型 CDIP' モデルである。この式を無次元化すると以下のように書くことができる:

$$\frac{d\tilde{y}}{d\tau} = (1 - \alpha + \rho_w)\tilde{y} - \delta\tilde{y}^{\frac{D}{2}}.$$

§3.3.4 では、この式を用いた。  $\tilde{y}_S$  の定義を除き、縮約型 CDIP' モデルの挙動は縮約型 CDIP モデルのものと定性的には殆ど変わらない。縮約型 CDIP' モデルにおける  $\tilde{y}_S$  は以下のように定義される：

$$\tilde{y}_S \equiv \left\{ \frac{\delta}{1 - \alpha + \rho_w} \right\}^{\frac{2}{2-D}} . \quad (67)$$

この  $\tilde{y}_S$  を用いて、§3.3.4 では縮約型 CDIP' モデルの  $\mathcal{F}$  を算出した。

## Appendix の参考文献

- [1] Peter J Bryant, Pat Simpson. Intrinsic and Extrinsic Control of Growth in Developing Organs. *The Quarterly Review of Biology*, **59**, 387–415, 1984.
- [2] Michael E Gilpin, Francisco J Ayala. Global Models of Growth and Competition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **70**, 3590–3593, 1973.
- [3] Peter J. Bryant and Patrice Levinson. Intrinsic growth control in the imaginal primordia of *Drosophila*, and the autonomous action of a lethal mutation causing overgrowth. *Developmental Biology*, **107**, 355–363, 1985.
- [4] Mekkara Mandaravally Madhavan Howard A Schneiderman. Histological analysis of the dynamics of growth of imaginal discs and histoblast nests during the larval development of *Drosophila melanogaster*. *Wilhelm Roux's Archives of Developmental Biology*, **183**, 269–305, 1977.
- [5] Eckard Specht. *The best known packings of equal circles in a circle*. Available at: <http://www.packomania.com>. (Accessed 30th September 2014).
- [6] Pat Simpson, Ginés Morata. Differential mitotic rates and patterns of growth in compartments in the *Drosophila* wing. *Developmental Biology*, **85(2)**, 299–308, 1981.

## 早稲田大学 博士 (理学) 学位申請 研究業績書

氏名 西川 星也 印

(2020 年 2 月 5 日現在)

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者 (申請者含む)
論文	<p>○ <u>Seiya Nishikawa</u>, Atsuko Takamatsu, “Effects of cell death-induced proliferation on a cell competition system”, <i>Math. Biosci.</i> 2019.8, <b>316</b>, 10824.</p> <p>○ <u>Seiya Nishikawa</u>, Atsuko Takamatsu, Ohsawa Shizue, Tatsushi Igaki, “Mathematical model for cell competition: predator-prey interactions at the interface between two groups of cells in monolayer tissue”, <i>J. Theor. Biol.</i> 2016.9, <b>404</b>, 40-50.</p>
総説	<p><u>西川 星也</u>, 高松 敦子, “数理の立場から細胞競合を眺める-自己駆動粒子を用いた細胞競合モデルとシミュレーション-”, <i>生体の科学</i>, 2016. 4, <b>67</b>(2), 155-158.</p>
講演	<p>※ 発表者に★を付す (国際・口頭発表)</p> <p>★<u>Seiya Nishikawa</u>, Atsuko Takamatsu, “A mathematical model for “cell competition”, Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, Osaka, 2014.7.</p> <p>(国際・ポスター発表)</p> <p>★<u>Seiya Nishikawa</u>, Erika Ishihara, Hiroshi Nishina, Atsuko Takamatsu, “Simulation of apical extrusion during cell competition using individual cell-based model”, 3rd International Symposium on Cell Competition Cell Competition in Development and Cancer, Hokkaido, 2017.8.</p> <p>★<u>Seiya Nishikawa</u>, Shoko Baba, Ohsawa Shizue, Tatsushi Igaki, Atsuko Takamatsu, “Mathematical and experimental analysis of fate after “cell competition”, 10th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology and SMB Annual Meeting, Nottingham, UK 2016.7</p> <p>★<u>Seiya Nishikawa</u>, Atsuko Takamatsu, “Mathematical analysis of fate after cell competition”, 1st International Symposium on Cell Competition Cell Competition in Development and Cancer, Kyoto, 2015.9.</p> <p>★<u>Seiya Nishikawa</u>, Atsuko Takamatsu, “A mathematical model for “cell competition” considering a delayed interaction effect”, 2015 Joint Meeting of JSMB and CJK Colloquium on Mathematical Biology, Kyoto, 2015.8.</p> <p>★<u>Seiya Nishikawa</u>, Atsuko Takamatsu, “A mathematical model for cell-cell interaction at interface”, <i>New Challenges in Complex Systems Science</i>, Tokyo, 2014.10. 155-156. (論文集有り)</p>

## 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
	<p>(国内・口頭発表)</p> <p>★<u>西川 星也</u>, 高松 敦子, “細胞逸脱の発生要因の数理解析”, 第8回細胞競合コロキウム, 北海道, 2019.3.</p> <p>★<u>西川 星也</u>, 高松 敦子, “上皮組織における異常細胞排出現象の数理解析”, 第31回自律分散システム・シンポジウム, 大阪, 2019.1.(論文集有り)</p> <p>★<u>西川 星也</u>, 石原 えりか, 仁科 博史, 高松 敦子, “2種類の相互作用が細胞逸脱で果たす役割の粒子モデルによる解析”, 第7回細胞競合コロキウム, 北海道, 2018.3.</p> <p>★<u>西川 星也</u>, 高松 敦子, “細胞死と代償性増殖を考慮した細胞増殖の数理解析”, 第6回細胞競合コロキウム, 北海道, 2017.3.</p> <p>★<u>西川 星也</u>, 馬場 翔子, 大澤 志津江, 井垣 達吏, 高松 敦子, “数理解析による細胞競合現象の運命予測”, 第5回細胞競合コロキウム, 北海道, 2016.3.</p> <p>★馬場 翔子, <u>西川 星也</u>, 高松 敦子, 大澤 志津江, 井垣 達吏, “遺伝学と理論的アプローチによる細胞競合機構の解析”, 第5回細胞競合コロキウム, 北海道, 2016.3.</p> <p>★<u>西川 星也</u>, 高松 敦子, “Agent-based model を用いた細胞競合現象のシミュレーション”, 第28回自律分散システム・シンポジウム, 広島, 2016.1.(論文集有り)</p> <p><u>西川 星也</u>, ★高松 敦子, “細胞競合の数理解析: 上皮細胞群境界における捕食者-被捕食者相互作用”, 第67回日本細胞生物学会, 東京, 2015.6.</p> <p>★<u>西川 星也</u>, 高松 敦子, “細胞競合現象の理解に向けた数理解析による取り組み”, 第4回細胞競合コロキウム, 北海道, 2015.3.</p> <p>(国内・ポスター発表)</p> <p>★<u>西川 星也</u>, 高松 敦子, “Individual cell-based model for cell population considering cell-cell and cell-matrix adhesion”, 第55回日本生物物理学会年会, 熊本, 2017.9.</p> <p>★片山 宰, <u>西川 星也</u>, 高松 敦子, 大澤 志津江, 井垣 達吏, “細胞競合の勝敗を規定する組織環境・初期条件の遺伝学および数理解析”, 第6回細胞競合コロキウム, 北海道, 2017.3.</p> <p>★<u>西川 星也</u>, 馬場 翔子, 大澤 志津江, 井垣 達吏, 高松 敦子, “Fate after ‘cell competition’ depending on initial states in tumor-suppressor system”, The 2016 (26th) annual meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology, Fukuoka.2016.9.</p> <p>★Shoko Baba, Shizue Ohsawa, <u>Seiya Nishikawa</u>, Atsuko Takamatsu, Tatsushi Igaki, “Genetic and theoretical approaches for understanding cellular fitness in cell competition”, BMB2015, 東京, 2015.12.</p>

## 早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
その他	<p>★<u>西川 星也</u>, 高松 敦子, 大澤 志津江, 井垣 達吏, “Lotka-Volterra competition model に基づく細胞競合モデル”, 第23回日本数理生物学会, 2013.9.</p> <p>(国際論文・査読あり)</p> <p>Keiji Okumura, <u>Seiya Nishikawa</u>, Toshihiro Omori, Takuji Ishikawa, Atusko Takamatsu, “Asymmetry in cilia configuration induces hydrodynamic phase locking”, <i>Phys. Rev. E</i>, 2018.3, <b>97</b>, 032411.</p> <p>(国際・ポスター発表)</p> <p>★Shota Mise, Shimon Shibagaki, <u>Seiya Nishikawa</u>, Hiroko Nakamura, Hiroshi Kimura, Atsuko Takamatsu, “Self-organized diverse forms and migration modes in isolated epithelial cells”, SWARM2019, Okinawa, 2019.11. (査読あり)</p> <p>★Keiji Okumura, <u>Seiya Nishikawa</u>, Toshihiro Omori, Takuji Ishikawa, Atsuko Takamatsu, “Asymmetry of arrangement induces phase synchronization in mouse node cilia”, STATPHYS26, Lyon, France, 2016.7.</p> <p>(国内・口頭発表)</p> <p>★柴垣志文, 中村寛子, <u>西川星也</u>, 木村啓志, 高松敦子, “孤立した上皮細胞における形態および運動の多様性”, 第57回日本生物物理学会, 宮崎, 2019.9.</p> <p>★<u>西川星也</u>, 高松敦子, “上皮細胞の組織形成に寄与する力学的作用解明のための数理モデル”, 定量生物学の会 第9回年会, 大阪, 2019.1.</p> <p>★柴垣志文, 中村寛子, <u>西川星也</u>, 木村啓志, 高松敦子, “孤立した上皮細胞の運動と形態の解析”, 定量生物学の会 第9回年会, 大阪, 2019.1.</p> <p>★三瀬翔太, <u>西川星也</u>, 高松敦子, “接着斑とストレスファイバーを考慮した細胞運動のシミュレーション”, 定量生物学の会 第9回年会, 大阪, 2019.1.</p> <p>★奥村圭司, <u>西川星也</u>, 大森俊宏, 石川拓司, 高松敦子, “非対称配置による同質な3繊毛モデルでの位相同期”, 日本物理学会 2016年秋季大会, 石川, 2016.9.</p> <p>★奥村圭司, <u>西川星也</u>, 大森俊宏, 石川拓司, 高松敦子, “2繊毛モデルにおける同期のパラメータ依存性”, 日本物理学会 2015年秋季大会, 大阪, 2015.9.</p>