

〈研究ノート〉

統計力学に基づく細胞ダイナミクスの 計算手法について

藤崎 弘 士¹

On some numerical methods to calculate cellular
dynamics based on statistical physics

Hiroshi FUJISAKI

1. はじめに

細胞は生命現象を考える上でもっとも基本的なものであり、生物学の教科書は1個の細胞の性質を調べることから始まる[1]。ただし、現在は生命現象も原子・分子を元にして考えることのできる時代であり、ワトソン・クリックのDNAの3次元構造の発見から分子生物学が生まれたことから分かるように、分子レベルで生命現象を解明することで、深く実用的な知識が得られる²。このような分子的なアプローチによってタンパク質やDNAのような「巨大」生体分子の性質はもっとも正確に理解できる。細胞と言ってもこのような生体分子の集まりなので、分子レベルのアプローチを外延して細胞を理解するという立場はもちろんありうる。しかし、1個の細胞に含まれる原子の数は膨大であり³、そのすべての原子の動きを調べることは現在や近い未来でもできないし、また大部分の生命現象を考える上でも本質的なことでないかもしれない。

ここで物理学において重要なアナロジーが存在する。例えば、気体の性質を調

¹ 日本医科大学・物理学教室 Department of Physics, Nippon Medical School

² 例えば、タンパク質と薬の相互作用を考えるときは分子的な相互作用が本質的であり、創薬を考える上でも欠かせない。

³ 人間の体重をだいたい60 kgとし、大部分が水できているとすると、水には10000モルの原子が含まれている。これを細胞の数60兆個 $=6 \times 10^{13}$ で割ると、1細胞当たりの原子数は 10^{14} 個と見つめられる。

べたい場合、分子レベルで考えると、それはアボガドロ数 ($\sim 10^{23}$ 個) ほどの原子・分子の集まりである。原理的に考えると、そのすべての原子の位置と速度の情報を知ることで気体の性質が分かる⁴。しかし、それを実行するのは現在の実験技術や計算機の能力を用いても難しい。ただし、気体の一部の性質（例えば圧力や体積、全体のエネルギー⁵ など）にしか興味がない場合は、統計力学 (statistical mechanics) と呼ばれる確率に基づく物理の手法を用いることで、その性質を理解することが可能となる [2, 3]。よって、細胞が原子の集まりだとしても、それを統計力学的に扱えないのか、という疑問が当然湧く。ただし、細胞は気体と同じで原子分子から構成されると言っても、気体は均一なのに対して細胞は非常に複雑なシステムであるので、そう簡単にはいかない。よって、細胞の統計力学的なモデルと言ったときは、原子レベルからすべてを統一的に理解するというよりは、統計力学のアイデアに基づく粗っぽいモデルということにならざるをえない。これまで様々なモデルが考えられているが、それらをサーベイするのはあまりに膨大な作業になるので、ここでは行わない（興味のある読者は [4, 5, 6] などを見よ）。その代わりに、本稿では Cellular Potts Model (CPM) [7, 8] と呼ばれる細胞のダイナミクスのモデルについて中心的に解説する。

まず次章で統計力学とは何であるかを簡単に述べ、それから CPM の基礎となる、イジング・モデルについて説明する。その後に、細胞のダイナミクスを簡潔に記述する CPM の説明に入る。それがどのように血管新生、創傷治癒、メカノバイオロジーなどの生体现象に使うのか、どのような発展性や限界があるかということについて述べる。最後にまとめる。

2. 統計力学とは何か

統計力学とは、ミクロ（たとえば原子）とマクロ（たとえば気体）をつなぐために必要となる物理学の考え方のことであり、時間が経ってもマクロな性質が変

⁴ 古典力学の中心となる方程式であるニュートン方程式は空間に関して2階の微分方程式であり、ある時点での位置と速度が分かれば、それ以降の位置と速度も原理的には分かる。よって、気体の情報もすべて得られることになる。

⁵ 力学的には運動エネルギーと位置エネルギーが定義されるが、個々の原子分子のエネルギーは揺らいでいる。ここで述べているので、その統計平均のことであり、内部エネルギーと呼ばれる。

わらない平衡状態の統計力学に関しては、19世紀にボルツマン⁶が本質的に完成させている。統計力学においては確率が本質的な役割を果たしており、それまでの物理学が決定論的な概念を中心的に用いてきているのと対照的である⁷。そのために、統計力学の基礎を理解するのは現在の物理学者にとっても難しく、様々な流儀がある。ただし、その中心となるのは、ボルツマン分布である⁸。

統計力学は熱力学との対応でもっとも自然に理解されるので、ここでも温度 T の熱浴に浸かっている系を考える（図1）。系の力学的なエネルギー⁹を E としたときに、そのエネルギーの状態が実現される確率は

$$P(E) \propto e^{-E/k_B T} \quad (2)$$

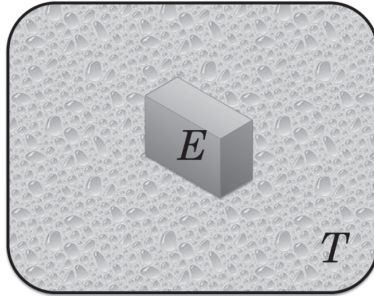


図1：統計力学を考える上での設定。エネルギー E をもつシステムが温度 T の熱浴に浸かっており、長時間後に平衡状態になる。そのときシステムのエネルギーは揺らいでおり、その分布はボルツマン分布となる。

で与えられる。これが有名なボルツマン分布である。（ k_B はボルツマン定数と呼ばれる。）ここで、右辺の分布はまだ規格化されていないので、厳密には確率で

⁶ Ludwig Eduard Boltzmann (1844～1906)はオーストリアの物理学者。マクスウェルなどの考えを引き継いで、平衡系の統計力学を完成させた。特にエントロピーの微視的な考え方を整備し、
$$S = k_B \log W \quad (1)$$
という関係式を提唱した。ここに出てくる k_B はボルツマン定数であり、 W は状態の場合の数である。

⁷ 先に述べたように、ニュートン力学では初期の位置と速度さえ決まれば、その後の状態はすべて一意に決まるという形式になっており（常微分方程式を初期値問題として解く）、これから決定論的な自然観が生まれた。ただし、20世紀に生まれた量子力学は根本的なところで確率の概念を使っており、確率の概念は自然を深く理解する際にはむしろ根源的なものであることがわかっている。

⁸ カノニカル分布（canonical distribution）と呼ばれることもある。

⁹ 力学的にはエネルギー E は運動エネルギー $\frac{1}{2}mv^2$ と位置エネルギー $V(x)$ の和で与えられる。

(32)

はないが、ほぼ確率と思ってよい。

量子力学系や離散的な状態をとる系（後で考えるイジング系など）を考えると、エネルギーも離散的な値をとるので、それを E_n ($n=1, 2, \dots$) とすると、ボルツマン分布は

$$P(E_n) = \frac{e^{-E_n/k_B T}}{Z} \quad (3)$$

となる。 Z はこの分布が確率になるための因子であり、 $\sum_n P(E_n) = 1$ となることから決まる。つまり、

$$Z = \sum_n e^{-E_n/k_B T} \quad (4)$$

となる。これを統計力学では分配関数と呼ぶ。つまり規格化されていないボルツマン分布について、すべての状態に関して和をとったものである。

統計力学ではこの確率を用いて様々な量（平均や分散）が計算でき、それは熱力学と整合的であることや、実験との対応も非常によいことが分かっている [2, 3]。よって、このボルツマン分布の有用性に関しては全く疑いがない¹⁰。

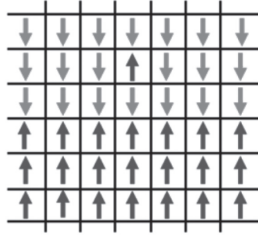
3. イジング・モデル (Ising model)

3.1. イジング・モデルのエネルギー

イジング・モデル (Ising model) とは 20 世紀初頭に考えられた磁石のモデルであり、統計力学の典型的なモデルの一つである。それは図 2 のようなものであり、マクロな磁石をミクロな磁石（スピン）の集まりとみなす。簡単のために、スピンは上と下しか向かないと考え¹¹、それを数値的には ± 1 で表す。 i 番目の位置（サイト）にあるスピンの変数を S_i と表すと、 $S_i = \pm 1$ の値しかとらない。ここで、スピン間の相互作用を考える。スピンの向きがエネルギーと関係しており、 i 番目と j 番目の間のスピンの相互作用に関しては、スピンの積 $S_i S_j$ と関連すると考えるのが自然なので、簡単には $J_{ij} S_i S_j$ となる。ここで J_{ij} は相互作用の強さ

¹⁰ ただし、これらはすべて温度 T の熱浴に浸かっている平衡系での話であり、非平衡の状態ではどのような分布が得られるかは定かでない。それは現在でもホットな研究課題である [9]。

¹¹ 連続的にミクロな磁石の向きが変化するモデルは、ハイゼンベルグ・モデルと呼ばれる。スピンの向きが 2 次元平面に固定されたものは XY モデルと呼ばれ、2016 年のノーベル物理学賞は XY モデルのトポロジカルな相転移（コストリッツ・サウレス転移）に与えられた。



© Hammel, Ben. "Monte Carlo Simulation of the Ising Model using Python".
TheBrokensdesk.com 06 January 2014. Visited 24 September 2016.

図2：イジング・モデルの一つの配置。

である。お互いのスピンの向きが揃っていたほうがエネルギーが低いとすると、 J_{ij} は負の値をもつことになる。これを強磁性 (ferromagnetism) のモデルという。分かりやすくするために、 J_{ij} を正の数にして、 $-J_{ij}S_iS_j$ と書こう。すると、全体のエネルギーは

$$E(\{S_i\}) = - \sum_{i,j} J_{ij} S_i S_j \quad (5)$$

となる。これがイジング・モデルのエネルギーである。

これは一般的な相互作用の形だが、実際はあるスピンと遠距離のスピンとの間の相互作用は弱いので、サイト i にとってサイト j が最近接 (nearest neighbor) のときだけ相互作用があるとする簡略化したモデルが使われることが多い。その相互作用の大きさを単に J とすると、上のエネルギーは以下ようになる。

$$E(\{S_i\}) = -J \sum_{\langle i,j \rangle} S_i S_j \quad (6)$$

ここで $\langle i,j \rangle$ は最近接のサイトでのみ和をとるということを意味する。

3.2. モンテカルロ法 (Monte Carlo method)

上で磁石のモデルとしてのイジング・モデルを紹介したが、この磁石が温度 T の熱浴に接しているとすると、あるエネルギーの状態が出現する確率は、先に述べたボルツマン分布 (2) で与えられる。分布が分かると、それから様々な物理量が計算できるが、例えば、スピンの平均の向きである磁化 (magnetization) M ¹² の場合

¹² これはスピンの集団が磁石になっているかどうかを表している量である。 $M = \pm 1$ がもっとも強い磁石になっている状態に対応し、 $M = 0$ は磁石としての性質がもっとも弱い状態である。

(34)

$$M = \sum_{\{S_i\}} \bar{S} P[E(\{S_i\})] \quad (7)$$

$$\bar{S} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N S_i \quad (8)$$

という量を計算することになる。これはスピンの全サイトでの平均 \bar{S} を分布 $P(E)$ で平均したものになっている。しかし、式 (7) をそのまま計算しようとすると大変なことになる。

この式はすべてのスピンの配置 $\{S_i\} = (S_1, S_2, \dots, S_N)$ に関して和をとるということになっているが、 $S_i = \pm 1$ であるので、 2^N 個の状態について和をとるということを意味する。例えば2次元のモデルで 30×30 のサイトがある（決して多い数ではない）としても、 $2^N = 2^{900} \sim 10^{270}$ となり、現在の高速の計算機を使っても、この和を「くまなく」とすることは不可能である。ではどうするのか？

このような場合に用いられる手法がモンテカルロ法 (Monte Carlo method) である [2]。これは今の場合のような大自由度に関する和（もしくは積分）を近似的に計算する手法であり、1950年代から現在に至るまで非常に広く使われている。モンテカルロ法を使う際に重要なことは、マルコフ連鎖 (Markov chain) の性質と、エネルギーなどの計算が局所的にできるということである。

後者から説明すると、例えば上の簡略化したイジング・モデルの場合は、あるサイト i に関係するエネルギーを計算する場合は、例えば2次元の場合であれば (図3)、最近接の数は4つになるが、その4つの寄与「だけ」を計算すればよい。つまり、計算しなければいけないのは

$$\begin{aligned} E_{\text{local}} &= -JS_i S_{i_1} - JS_i S_{i_2} - JS_i S_{i_3} - JS_i S_{i_4} \\ &= -JS_i (S_{i_1} + S_{i_2} + S_{i_3} + S_{i_4}) \end{aligned} \quad (9)$$

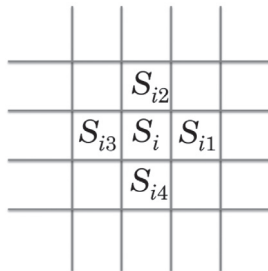


図3：1つのスピンをモンテカルロ法で動かすときに考えなければいけない隣接のスピン。

となる。ここで i_1, i_2, i_3, i_4 は i に最近接の 4 つのサイトである。後でわかるように、このエネルギーだけ計算できればモンテカルロ法は実行できるので、全エネルギーをいちいち計算する必要がないということがまず利点となる。

次にマルコフ連鎖についてだが、モンテカルロ法では「ある確率」を使って配置を遷移させていく。いまの場合はスピンの配置 $\{S_i\} = (S_1, S_2, \dots, S_N)$ を変えていくことになるが、例えば「ある確率」でスピンを選び、そして、それを反転（フリップ）¹³ させるかどうかを「ある確率」を使って決める。もちろん「ある確率」の決め方が重要だが、そのようにして多くの配置を生成したときに、それらがボルツマン分布に従っているようにするのである。すると、例えば磁化の計算もすべての配置で計算するのではなく、モンテカルロ法で生成される配置で平均として計算すればよい。つまり、以下のようになる。

$$M = \sum_{\{S_i\}} \bar{S} P[E(\{S_i\})] \simeq \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \bar{S}(t) \quad (10)$$

ここで配置が $(S_1(1), S_2(1), \dots, S_N(1)) \rightarrow (S_1(2), S_2(2), \dots, S_N(2)) \rightarrow \dots$ と変化することを考えており、変化の総ステップ数を T としている。上の式の第 2 式は 2^N 個の和であるが、第 3 式は T 個の和であり、 $T \ll 2^N$ となりうる。つまり、和をとる数を極端に減らすことができる。また、そもそも最右辺では $P[E(\{S_i\})]$ そのものも消えているのもポイントである。というのも $P[E(\{S_i\})]$ には分配関数 Z が含まれているので、これも避けたい計算だからである。

さて、その「ある確率」の決め方であるが、もっとも古典的なモンテカルロ法（専門的にはメトロポリス（Metropolis）法という）では以下のように決める。ある配置 α から β に変化させる確率は、それぞれの配置のエネルギー E_α, E_β を計算して、 $E_\alpha > E_\beta$ であれば確率 1 で遷移させる、 $E_\alpha < E_\beta$ であれば確率

$$P_{\alpha \rightarrow \beta} = e^{(E_\alpha - E_\beta)/k_B T} \quad (11)$$

で遷移させる。これだけのことで最終的にボルツマン分布が得られることが分かっている [2]。上の式では、2 つの配置のエネルギー差 $E_\alpha - E_\beta$ だけ計算できればよいので、非常に簡単である。

例えば簡略化された（最近接の相互作用しかない）イジング・モデルの場合、サイト i のスピンを + から - に反転させることを考えると、計算に関係ある部分は

¹³ スピンの変数は ± 1 の間を変わるだけなので、それを反転（フリップ）と表現する。

$$E_\alpha = -J(+1)(S_{i_1} + S_{i_2} + S_{i_3} + S_{i_4}) \quad (12)$$

$$E_\beta = -J(-1)(S_{i_1} + S_{i_2} + S_{i_3} + S_{i_4}) \quad (13)$$

となる。ここでエネルギーが局所的に定義されているので、これらの項だけを計算すればモンテカルロ法は実行できる。(一般的なイジング・モデルの場合はそうはいかない。) よって、計算が高速に実行できるわけである。

簡略化されたイジング・モデルに対して、計算機でこのアルゴリズムを実行する場合は以下のようにすればよい：まず1から全サイト数 N までの一様乱数を発生させて、どのサイトを反転させるか選ぶ。そして選んだサイトのスピンを反転させて、エネルギー差を計算し、 $E_\alpha > E_\beta$ であれば反転させる。そうでなければ $P_{\alpha \rightarrow \beta}$ を計算し、0から1の間の一様乱数 Q を発生させて $Q < P_{\alpha \rightarrow \beta}$ であれば反転させる。それ以外の場合、スピンはそのままにしておく。これを具体的にpythonで実装した例としては [10]などを参照。

4. 細胞の統計力学的なモデル化

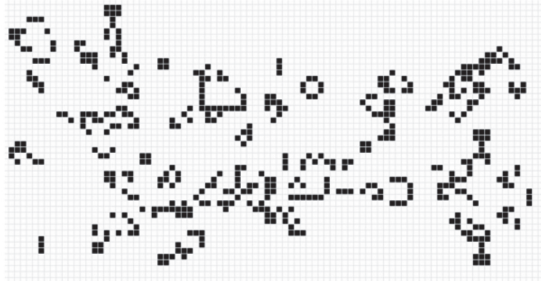
4.1. ライフ・ゲームとセル・オートマトン

数値計算の結果としてイジング・モデルの「時間発展¹⁴」を見ていると(例えば、[10]などを実行せよ!)、低温ではドメイン構造ができ、高温ではランダムな配置になるが、その中間の温度では細胞が分裂しているような複雑なダイナミクスが観測できる。そこで、細胞のダイナミクスをイジング・モデルで「模倣」できないかと考えるのは自然である。イジング・モデルのような離散的なモデルで生命現象を模倣しようとするものとして有名なものにライフ・ゲーム (Life Game)がある [12]。これは局所的なルールで離散的な状態を決定論的に時間発展させるシステムであり、セル・オートマトン (Cellular Automata)の一種になっている [13]。ライフ・ゲームは単細胞を模したようなシンプルなルールだけから、生命現象のような¹⁵複雑なダイナミクスを生み出すことができる (図

¹⁴ モンテカルロ法を使っている場合は、どこにも配置の変化に関わるレートのようなものを用いていないので、本当のダイナミクス(時間発展)ではない。ただし、状態間の遷移行列を定義できれば、それで kinetics は表現されていると考える手法もあり、kinetic Monte Carlo と呼ばれる [11]。

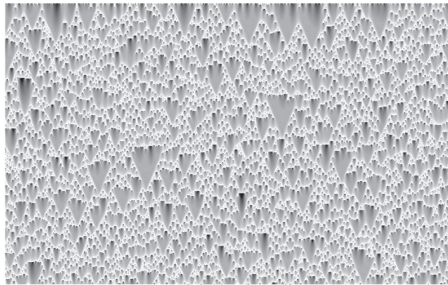
¹⁵ もちろんこのような人工的なものを「生命らしい」というときに、何をもって「生命らしい」とするかは非常に難しい問題である。

4)。しかし、そのルールをどのように決めるかという点において自由度がありすぎて、特定の現象が与えられたときにそれを模倣するのが難しい（図5）。細胞をモデル化するためにイジング・モデルのようなモデルを使う利点は、エネルギーという物理的な量を決めれば、その分布が一意に定まるということと、そのエネルギーには物理的な考えから様々な項を加えることができるので、いろんな要因による変化も系統的に追えるという利点がある。



<https://www.wired.com/2010/07/conways-game-of-life-in-html5/>

図4：ライフ・ゲームのある時刻における1つの配置（2次元）。黒は生きている状態、白は死んでいる状態である。



<http://renga.com/anzi/lab/ca/>

図5：あるルールのもとで生成されるセル・オートマトンの1次元のパターン。横軸が離散化された空間、縦軸は離散化された時間を表す。

4.2. セルラー・ポッツ・モデル

例えば、Glazier と Graner はイジング・モデルを多状態に拡張したポッツ・モデル (Potts model) で細胞のダイナミクスが扱えないかと考えた [14]。このときのエネルギーは一般的には

$$E_{\text{boundary}} = \sum_{\langle i, j \rangle} J[\tau(\sigma(i)), \tau(\sigma(j))][1 - \delta(\sigma(i), \sigma(j))] \quad (14)$$

となる。最近接の相互作用だけ考えるところ ($\langle i, j \rangle$ で表されている) は前の簡略化されたイジング・モデルと似ている。しかし、やや記号が込み入っているので、図6を用いて2次元の場合の記号の意味を説明しよう。

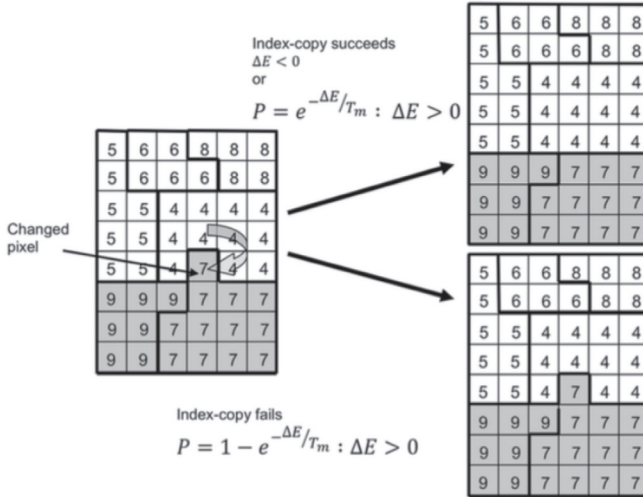


図6：CPMにおけるモンテカルロ・ムーブを説明するための図。[16]より転載。

まず、 i はサイトを表す整数の組みであり、例えば2次元であれば(1,3)のようなものである。これは細胞の「一部分の」位置を離散的に表している。実際の距離にするには、これらに $\Delta x, \Delta y$ のような量をかける必要がある。この文章では各サイトに貼り付いている細胞の一部分を素細胞(細胞単位)と呼ぶことにしよう。これが細胞を表す上での単位となるものであり、ポッツ・モデルではこれ以上の細かい情報は捨棄されていると考える。そして、そのサイトにある素細胞のラベルを $\sigma(i)$ とする。ちょっと紛らわしいのは、素細胞の種類(すぐ後に出てくるように、これは τ で区別される)が同じであっても、異なるラベルを使うことがあるということである。これは後で出る compucell3dの図などでは「しきり」に囲まれている部分として表現されている¹⁶。ここが実際、ポッツ・モデルを使

¹⁶ すぐ後に出てくるが、同じラベルに属する素細胞(エレメント)に対して拘束条件をかけることがあるので、このような区別をしている。

うときの混乱の元なので、この文章では同じラベルに属する素細胞を同じエレメント (element) の素細胞と呼ぶことにしよう。最後にサイトにある素細胞の種類を τ という整数値で表す。後で出てくる例では condensing, noncondensing, medium などの区別があるが、素細胞の種類に応じて増える。例えば図 6 ではエレメント 4,5,6,8 は同じ種類の素細胞、エレメント 7,9 は別の種類の素細胞ということになる。

さて、このエネルギー関数には $[1 - \delta(\sigma(\mathbf{i}), \sigma(\mathbf{j}))]$ という因子が入っており、これはサイト \mathbf{i} , \mathbf{j} の素細胞のエレメントが異なる場合のみ 0 とならない。つまり、異なるエレメントをもつ素細胞「間」の相互作用を表すということであり、その相互作用の大きさを $J[\tau(\sigma(\mathbf{i})), \tau(\sigma(\mathbf{j}))]$ で表す。 J は素細胞の種類によって異なる。例えば、3 種類の素細胞がある場合は $\tau = 0, 1, 2$ とすることができるので、その結果として、相互作用も複数生じる。つまり、相互作用の大きさには $J_{00}, J_{01}, J_{02}, J_{11}, J_{12}, J_{22}$ という可能性があるということである。0 の状態を素細胞が何も無い状態、1, 2 はそれぞれ 2 種類の素細胞とすると、上のエネルギーは素細胞間の「くっつきやすさ (stickiness)」を表していると考えることができる。ボルツマン分布を考えるとエネルギーが低い状態のほうが実現されやすい。よって、 $J_{11} < J_{12}$ であれば、1 の素細胞は 2 の素細胞とくっつくよりは 1 同士でくっつく方を好む。つまり、 J が小さいほど、その引数の組の素細胞はくっつきあう。

それでは、培地に素細胞 1, 2 を適当にばらまいて、その後のダイナミクスをモデル化しよう。Glazier と Graner はまず単純に、イジング・モデルのときと同様にモンテカルロ法を時間発展のアルゴリズムと考えることにした[14]。イジング・モデルの場合はスピンの反転を考えたが、ここでは素細胞が数種類ある状況を考えているので、素細胞の置き換えを考えよう。つまり、図 6 にあるように、サイト \mathbf{i} の素細胞とサイト \mathbf{j} の素細胞を入れ替えるモンテカルロ・ムーブを考えるわけである。これは素細胞の「移動」をシンプルにモデル化していると考えることができる。また素細胞 0 と入れ替えると、これは素細胞が「死滅」することになる。その確率もやはりモンテカルロ法を使って決める。つまり、式 (14) を使って素細胞の置き換えを行うときのエネルギー差を計算すればよい。このエネルギーもイジング・モデルと同様に局所的に定義されているので、計算に時間はかからない。ただし、これを単純に行うとどんどん素細胞が死滅していつてなくなってしまふ。しかし、細胞はある程度はロバストに存在するはずであり、簡単になくなってしまつては困る。よって、実際にはエネルギーに以下の付加項をつける。

(40)

$$E_{\text{vol}} = \sum_{\sigma} \lambda_{\text{vol}}(\sigma)[v(\sigma) - V_t(\sigma)]^2. \quad (15)$$

ここで $v(\sigma)$ はエレメント σ に属する素細胞の集団の体積であり、エレメント σ が占めるべき体積（ターゲット体積）を $V_t(\sigma)$ としている。 $\lambda_{\text{vol}}(\sigma)$ はエレメントがターゲット体積になる「速さ」を決める因子であり、これが大きいほど、ターゲット体積になりやすい。これらの因子を使って細胞内の圧力を

$$P = -2\lambda_{\text{vol}}(\sigma)[v(\sigma) - V_t(\sigma)] \quad (16)$$

と定義することができる¹⁷。 $v < V_t$ であれば $P > 0$ なので、これはエレメント σ に属する素細胞の集団が大きくなろうとする、 $v > V_t$ であれば $P < 0$ なので、これはエレメント σ に属する素細胞の集団が小さくなろうとするわけである。最終的には各エレメントに対するエネルギーの和をとって全体のエネルギーとする。

また、式 (15) で体積（2次元の場合は面積）は拘束できるが、体積が同じでも表面が非常に入り組んだものを考えることもできる。つまり、界面がフィラメント状になってしまうわけである。これを避けたいときは、表面積（2次元の場合は境界線）の拘束を考えることもできる。それは以下のエネルギーで表現される。

$$E_{\text{surf}} = \sum_{\sigma} \lambda_{\text{surf}}(\sigma)[s(\sigma) - S_t(\sigma)]^2 \quad (17)$$

ここで $s(\sigma)$ はエレメントが σ である素細胞の集団の表面積であり、エレメント σ が占めるべき表面積（ターゲット表面積）を $S_t(\sigma)$ としている。 $\lambda_{\text{surf}}(\sigma)$ は各エレメントがターゲット表面積になる「速さ」を決める因子であり、これが大きいほど、ターゲット表面積になりやすい。

式 (14) と (15)、また必要に応じて (17) を足したもの： $E_{\text{CPM}} = E_{\text{boundary}} + E_{\text{vol}} + E_{\text{surf}}$ を **Cellular Potts Model (CPM)** の（有効）エネルギーと言う。上で述べたモンテカルロ法によって、素細胞のダイナミクスは決まるが、その際に使うエネルギーは E_{CPM} になる。ただし、これがエネルギーの最終的な形というわけではなく、以下で述べるように様々な拡張が可能である。特に他の化学物質の濃度場との結合をエネルギーとして表現することで、化学的な走化性をモデル化できる。このような柔軟性がCPMのフォーマリズムの利点である。基本的には以上がCPMのすべてであり、CPMエネルギーと初期配置を決めたら、後はモ

¹⁷ やや高度になるが、これは熱力学的な関係式 $P = -\partial F / \partial V$ から出てくると考えることができる [2]。ここで F は（ヘルムホルツの）自由エネルギーである。

ンテカルロ法で動かしてパターンを生成するということになる。非常に簡便な方法であるのが分かるが、もちろん様々な問題点があるので、それを先にまとめておこう。

4.3. セルラー・ポッツ・モデルの問題点

まずは J や λ といったパラメータをどのように決めるのかという問題がある。特に、サイト i は（解像度などにより）適当に選ばれており、隣接するサイトのエネルギーを考えるとということが物理的にあまり明瞭でない¹⁸。また、モンテカルロ法で動かすときに、 T とこれらのパラメータの比が指数の肩に入ってくるので、それらのパラメータの絶対値は重要ではない（ T でスケールされることになる）。

CPM の動きはモンテカルロ法によって決めるとしたわけだが、これも物理的にはあまり根拠はない。強いて言えば、エネルギー E_{CPM} の平衡分布が長時間の計算で実現されるということになるが、少なくとも 2 つの問題がある。一つ目は、モンテカルロ・ムーブはそもそもダイナミクスを模倣したものではないということである。その証拠に時定数のような量はどこにも入ってこない。例えば、実際のダイナミクスで、エネルギーのバリアを乗り越えるようなことがあれば、そのバリアのエネルギーが入ってくるべきである¹⁹。ただし、もし詳細釣り合いが成り立っているとすると、ある状態 A から別の状態 B への遷移のレートの比は、メトロポリスの式 (11) と同じになる [15]。よって、少なくともレートの比だけ考えたら間違っているわけではないとも言える（だからといって完全な正当化になるわけではない）。また、CPM ではそもそも平衡分布にあまり興味があるわけではなく、過渡状態 (transient state) に興味があるので、平衡状態をサンプルする手法を使う必要があるのか、という問題もある。この問題と同根なものは、時間の単位を決められないということである。とりあえずはパターンを形成させて、それと実験データとの整合性からモンテカルロの 1 ステップを何秒と決めることが多い。

またモンテカルロ法では温度 T が出てくるが、これがイジング・モデルの場合

¹⁸ ミクロなエネルギーから出発して、繰り込み的な観点から有効なサイト間エネルギーを定義できるかもしれない。ただし、細胞は非常に不均一な系なので簡単にはいかないだろう。

¹⁹ 例えば、有名なアレニウス型の遷移では、遷移のレート k は $\simeq Ae^{-\Delta E/k_B T}$ と書ける。ここで ΔE は始状態から見たエネルギーバリアの値である [2]。

と違って、熱浴の温度と同じとは限らない。つまり、この細胞の周辺の温度と対応しているかどうかはよく分からないということである。CPM コミュニティーでは、これを細胞の柔らかさを表すパラメータと考えることが多い。細胞によっては柔らかさが違うので、異なる種類の細胞に異なる T を対応させるということも行われる [7]。ただし、これを単純に行うと非平衡な状況を考えることになってしまうので、注意が必要である。

また、やや技術的だが、どのような格子を使ってサイトを定義するかということも問題になる。簡単な状況としては正方格子を考えることが多いが、空間の連続的な回転対称性を破ってしまうという問題がある。また、どこまでを同じエレメント σ として扱うかも厳密な処方箋があるわけではない。

これ以外にもいろいろと問題はあがるが、どんなモデルでも問題はあがるので CPM の有用性を減じるものにはならない。CPM はそのシンプルさ、計算の容易さ、拡張の容易さなどから広く使われている [7, 8]。ただし、上のような問題点は常に銘記しておかねばならない。もちろん、CPM をより精密化していく研究も今後行われるだろう。例えば、分子レベルから考えることでモデルを精緻化する、もしくは実験データと統計学を使うことでパラメータ推定を行うといったことが考えられる。

4.4. セル・ソーティング (cell sorting)

さて、上記の CPM のエネルギーから、セル・ソーティングと呼ばれる現象をシミュレートできる。これは現象としては、ある培地に 2 種類の細胞を適当に (ランダムに) ばらまいて、その後それぞれの細胞が集まり、分離するという現象である。これは物理的には相分離 (phase separation) という現象であり、高分子や合金で起こる現象としてよく知られている。それと同じことが細胞でも起こるということである。

図 7 左では condensing (C), noncondensing (N), medium (M) という 3 種類の細胞を考えているが、これが数値では $\tau = 2.1, 0$ に対応し、M もしくは 0 は細胞がない状態を表している。図にある計算では $J_{CC} = 2, J_{CN} = 11, J_{NN} = J_{CM} = J_{NM} = 16$ としており、これはまず $J_{CC} < J_{CN}$ であるから、C は N とくつつくよりは C とくつつき易いということを意味する (上の説明を見よ)。また、 $J_{CN} = J_{CM} = 16$ は大きいので、これは細胞 C, N は M とは交換しづらい、つまり、M のほうに伸びていかないことを意味する。また、この計算では $V_i(\sigma) = 25, \lambda_{\text{vol}}(\sigma)$

=2としており、これで細胞 C, N のエレメントはともに 25 という大きさをもつようになる。このようにパラメータを決め、あとはモンテカルロ法で細胞のダイナミクスを追った結果が図 7 左である。全体としては円状であり（これは表面張力からそうなる）、C の細胞が中心部分に集まり、それ以外の N から分離される。（ただし、これは長時間のダイナミクスでないので、まだ完全に相分離は起こっていない。）

また J_{CM} を小さくすると ($J_{CM}=2$)、今度は細胞 N のほうが内側に入るようになる（図 7 右）。 J_{CN} を J_{CC}, J_{NN} より小さくすると ($J_{CN}=1$)、相分離は起こらず、細胞 C と N がばらばらのまま、ただし C と N はくっつきあったまま存在するようになる（図 8 左）。また J_{CM} や J_{NM} を非常に小さくすると ($J_{CM}=J_{NM}=2$)、細胞 C や N は培地によりくっつくようになるので、C と N の間にも隙間ができてしまう（図 8 右）。このように、くっつきやすさのパラメータ J を変えるだけで様々な現象がシミュレートできる。

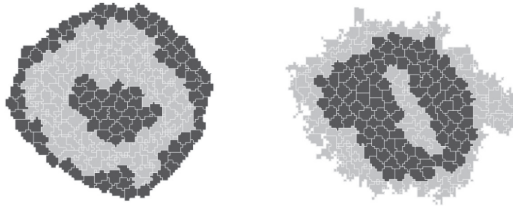


図 7：5000 モンテカルロ・ステップ過ぎた後の配置。左： $J_{CC}=2, J_{CN}=11, J_{NN}=J_{CM}=J_{NM}=16$ 、右： $J_{CC}=2, J_{CN}=11, J_{NN}=J_{NM}=16, J_{CM}=2$ 。C は薄い色、N は濃い色で表されている。これは `compuCell3d` [16] を使って計算した。

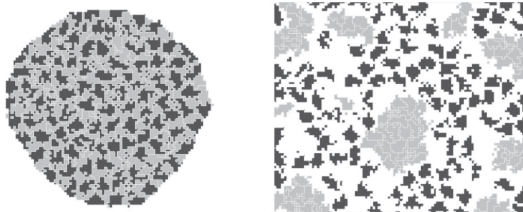


図 8：5000 モンテカルロ・ステップ過ぎた後の配置。左： $J_{CC}=2, J_{CN}=1, J_{NN}=J_{CM}=J_{NM}=16$ 、右： $J_{CC}=2, J_{CN}=11, J_{NN}=16, J_{NM}=J_{CM}=2$ 。C は薄い色、N は濃い色で表されている。これは `compuCell3d` [16] を使って計算した。

4.5. 化学走化性 (chemotaxis)

ただし、これまでのエネルギー項だけだと、例えば細胞が一定方向に動いたり、細胞が増えたり、その結果として細胞が管を伸ばしていく（これは後の血管新生の話につながる）、といった現象を模倣するのは難しい。そこで、Hogeweg らは以下の項を CPM エネルギーに付け加えることを提案した²⁰。

$$\Delta E_{\text{chem}} = -\lambda_{\text{chem}}[C(\mathbf{i}) - C(\mathbf{j})] \quad (18)$$

このエネルギー項はモンテカルロで移動させるところの、サイト \mathbf{j} と \mathbf{i} （いま $\mathbf{j} \rightarrow \mathbf{i}$ という遷移を考えている）における、ある化学物質の濃度差を表すものであり、 $\lambda_{\text{chem}} > 0$ であれば、 $C(\mathbf{i}) > C(\mathbf{j})$ となるとエネルギーが小さくなる。つまり、これは $\mathbf{j} \rightarrow \mathbf{i}$ というムーブに対して、化学物質の濃度が高くなるほうが好まれるということである。簡単に言うと、濃度が高いほうに細胞が動きやすいということであり、これは生物学の化学走化性 (chemotaxis) を表したものと言える。また、これを細胞がある方向に動くための「力」²¹ を与えるものとも考えることもできる。

例えば、図 9 では、細胞に左右から押し付けるような、もしくは引っ張るような力を化学走化性によって加えたときのことを調べている。この結果として、ポワソン比やヤング率（これらは物体の弾性と関係している量である）といった物理量を調べて実験と比較することができる。さらに、細胞が引き裂かれるときの力の強さなども調べることもできる（図 9）。これはメカノバイオロジー (mechanobiology) や機械的シグナル伝達 (mechanotransduction) の見地からも興味深い [17, 18]。例えば創傷治癒過程においても、組織を有効に引っ張ると傷の治りが早くなるということが知られており（図 10）、それとの関連を細胞レベルで調べることは今後の重要な課題である。

4.6. CPM モデルのその他の応用例

さて、化学走化性まで取り入れることで CPM モデルの表現の幅は広がり、様々な現象がモデル化できるようになった。ここではその数例を紹介しよう。

まずは血管新生 (angiogenesis) である。これは新しく血管ができることを意味しているが、その結果としていろんな場所に栄養が供給されるようになる

²⁰ 化学走化性のエネルギー項までを取り入れたモデルを Glazier-Graner-Hogeweg (GGH) モデルと呼ぶことも多い。

²¹ ただし、これはいわゆる力学的な力とは違うことに注意。

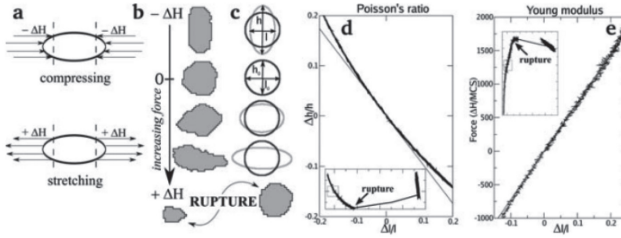


図9：化学走化性の項によって、細胞全体を左右から圧縮したり、引き延ばしたりするシミュレーション。[22] より転載。



図10：ケロイド治療のときに行われる治療法。あえてケロイドの方向にまたがるようにジグザグに切って縫合することで、傷の治りが早くなり、ケロイドも消失している。図は <http://www.nms-prs.com/original26.html> より転載。

ので、正常細胞やがん細胞の成長を考える上でも基本的なプロセスである。これを *in vitro* (試験管内) のシステムとして調べる際は、Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) という細胞がよく使われる。そこでこの細胞 (以下 EC と略す) のモデル化を行おう。基本は CPM の 1 成分モデルだが、それだけでは血管が分岐しながら伸びていく様子をシミュレートするのは難しいので、ここでは Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) という化学物質の存在を取り入れて考える。これは細胞内で作られ、拡散していく分子である。この運動は以下の反応拡散方程式 (reaction diffusion equation) で記述される。

$$\frac{\partial C(\mathbf{r})}{\partial t} = D\nabla^2 C(\mathbf{r}) - \gamma C(\mathbf{r})\delta_{\tau(\mathbf{r}),M} + S\delta_{\tau(\mathbf{r}),EC} \quad (19)$$

ここで $C(\mathbf{r})$ は VEGF の濃度を表し、 D はその拡散定数を表す [2]。よって、右辺の第一項だけを考えればこれは通常の拡散方程式である。 γ は VEGF が媒

質 M にいるときに消失していく割合であり、 S は細胞 (EC) 内で VEGF が分泌される割合である。また、 $\delta_{\tau(r),M}, \delta_{\tau(r),EC}$ はデルタ関数であり、前者であれば、 $\tau=M$ のときだけ 1 となり、それ以外は 0 となる関数である。

化学走化性のエネルギーによって、この VEGF と EC の間には結合が生じることになる。つまり、VEGF の濃度が大きいほうに EC は動くことになる。VEGF は細胞 (EC) 内で生産されており、培地 (medium) ではすぐになくなってしまふので、細胞内に VEGF が溜まっていると思ってよい。よって、EC は自分の中に入り込む運動をし、その結果、血管新生のようなダイナミクスが生じる (図 11)。ただし、実際の実験と比較するためには、これら以外の項や様々な効果を取り入れねばならず、シンプルなモデル化はできないようである。また、そもそも血管の中に血流が流れるということも再現されてないので、これを血管新生のモデルというのはやや羊頭狗肉かもしれない。

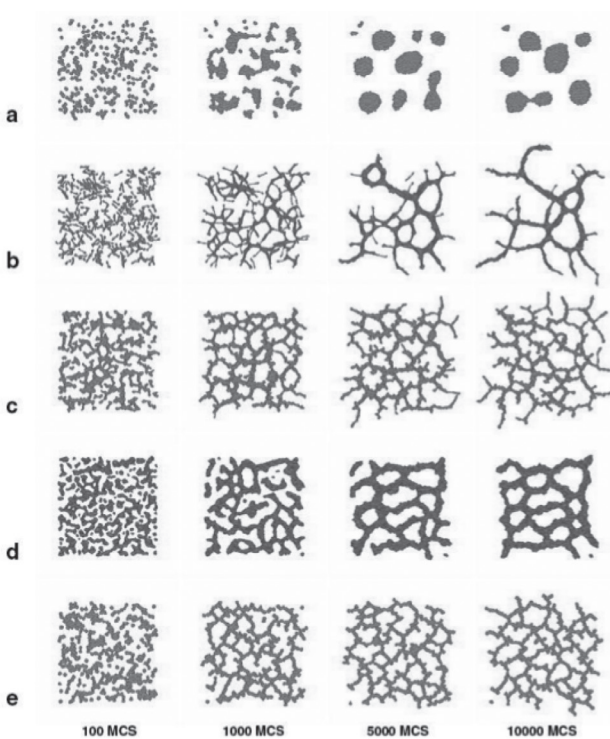


図 11：血管新生の CPM によるモデル化。[19] より転載。

また腫瘍増殖 (tumor growth) のダイナミクスもモデル化されている (図 12)。このとき、細胞は分裂して増えることを想定するが、それを以下のようにモデル化する。細胞の形がある程度以上「異方的」になったときに、それが有糸分裂 (mitosis) を起こして2つに分かれるとする。その結果が図 12 であるが、色の薄いものほど有糸分裂を頻繁に起こす細胞であり、これは細胞の「周辺」から有糸分裂が起こりやすいということを示している。細胞の中心と比べて周辺の方が動くスペースがあるので、変形しやすく、その結果分裂しやすいと解釈することもできるだろう。また、細胞数 N の増加が Gompertz 則

$$\frac{dN}{dt} = \beta N \log \left(\frac{A}{N} \right) \quad (20)$$

に従うということも示されている。

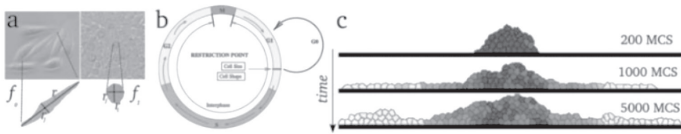


図 12: 腫瘍増殖の CPM によるモデル化。[22] より転載。

最後に細胞性粘菌のことに触れよう [20]。細胞性粘菌のモデル化は何十年も前から様々な研究者によって行われているが、Savil と Hogeweg は CPM を使ったモデル化を試みた [21, 22]。この系は、周りにバクテリアなどの餌があるときは、アメーバ細胞の集団であるが、餌がなくなってくると、一部の細胞が cAMP (環状アデノシンリン酸) という化学物質を放出して、それをシグナルとして一箇所に集まる。それから、集まった細胞は 1 個のナメクジのように運動し、適当なところで止まる。最終的にはそのナメクジ状の集団は植物が発芽するように形態を変化させ、頭にある小さな細胞を培地に撒き散らす (図 13)。これは非常に複雑なプロセスであり、分子レベルから理解するのは現在でも難しいが、CPM である程度模倣することは可能である。例えば、cAMP によって 1 箇所に集まるのは、これは化学走化性そのものなので、上のエネルギー項を使ってシミュレートできる。しかし、実際は cAMP の濃度が小さいことからくる揺らぎの問題、ナメクジ状になっているときの cAMP の螺旋波状のダイナミクスの効果、細胞内のシグナル伝達の影響の効果など、考えなければならない要因は山のようにあり、CPM による完全なモデル化はまだ先のことになるだろう。

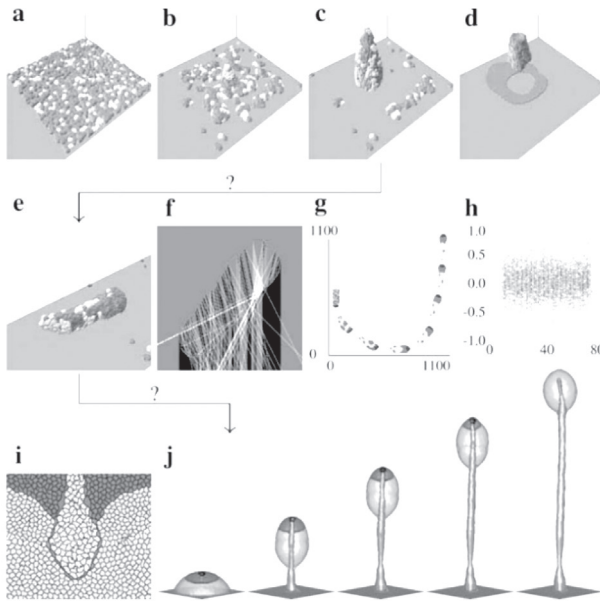


図 13：細胞性粘菌の CPM によるモデル化。[22] より転載。

5. まとめと展望

本稿では、統計力学の基礎の議論まで遡って、細胞のダイナミクスを統計学的にモデル化する Cellular Potts Model (CPM) の説明とその応用計算例について述べた。CPM は今から 20 年ほど前に Glazier と Graner によって考えられ、Hogeweg が化学走化性の項を入れることでモデルとしての表現力が上がった、細胞ダイナミクスの離散的なモデルである。CPM を使ったシミュレーションは、基本的には統計力学におけるイジング・モデルのモンテカルロ法を使ったシミュレーションと同じであるが、それに化学物質の拡散ダイナミクスを取り入れることで、細胞の動きによりリアリティを与えることができる。その結果、セル・ソーティング、血管新生、腫瘍増殖、細胞性粘菌の動きなどを CPM で効率的にシミュレートできた。その他の応用例に関しては、[7, 8]などを参照。また、メカノバイオロジーとの関連についても軽く触れた。ただし、細胞のすべてを考慮している訳ではなく、あくまでも計算の都合で簡略化されたモデルであるので、様々な限界があり、そのことに関しても議論を行った。特に今後は CPM をより精緻化

していくことと、実験データとの比較やそれを使った統計的なパラメータ推定などを行う必要があるだろう [23, 24]。

謝辞 小田切健太氏（専修大学）には原稿を読んでいただき、有用なコメントを頂いた。ここで感謝いたします。

参考文献

- [1] Bruce Alberts, Dennis Bray, Karen Hopkin, Alexander D Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter, *Essential Cell Biology (4th edition)*, Garland Science (2013) ; 翻訳は、Essential細胞生物学（原著第4版），中村桂子・松原謙一監訳，南江堂（2016）.
- [2] Daniel M. Zuckerman, *Statistical Physics of Biomolecules: An Introduction*, CRC Press (2010) ; 翻訳は、藤崎弘士・藤崎百合訳、生体分子の統計力学入門、共立出版（2014）.
- [3] 田崎晴明, 統計力学 I, II, 培風館（2008）.
- [4] Arnaud Chauvire, Luigi Preziosi, Claude Verdier (editors), *Cell Mechanics: From Single Scale-Based Models to Multiscale Modeling*, Chapman and Hall/CRC（2010）.
- [5] Thomas S. Deisboeck, Georgios S. Stamatakos (editors), *Multiscale Cancer Modeling*, CRC Press（2010）.
- [6] Christopher P. Fall, Eric S. Marland, John M. Wagner, John J. Tyson (editors), *Computational Cell Biology*, Springer（2005）.
- [7] Marco Scianna and Luigi Preziosi, *Cellular Potts Models: Multiscale Extensions and Biological Applications*, CRC Press（2013）.
- [8] Alexander Anderson and Katarzyna Rejniak (editors), *Single-Cell-Based Models in Biology and Medicine*, Birkhaeuser（2007）.
- [9] T. S. Komatsu, N. Nakagawa, S.-i. Sasa, and H. Tasaki, *J. Stat. Phys.* **158**, 1221-1270（2015）.
- [10] <http://theochem.chem.okayama-u.ac.jp/wiki/wiki.cgi/exp11> のイジングモデルのページを参照。
- [11] P. Kratzer, Monte Carlo and kinetic Monte Carlo methods – a tutorial, arXiv:0904.2556.
- [12] <https://ja.wikipedia.org/wiki/ライフゲーム> を見よ。
- [13] <https://ja.wikipedia.org/wiki/セル・オートマトン> を見よ。
- [14] J. A. Glazier and F. Graner, *Phys. Rev. E* **47**, 2128-2154（1993）.
- [15] R. D. Astumian, *Am. J. Phys.* **74**, 683-688（2006）.
- [16] Maciej H. Swat, Susan D. Hester, Randy W. Heiland, Benjamin L. Zaitlen, James A. Glazier, Abbas Shirinifard, *CompuCell3D Manual and Tutorial Version 3.6.0*, <http://www.compuCell3d.org/Manuals>.

- [17] 曾我部正博 (編集), メカノバイオロジー, 化学同人 (2015).
- [18] Chris R. Jacobs, Hayden Huang, and Ronald Y. Kwon, *Introduction to Cell Mechanics and Mechanobiology*, Garland Science (2012).
- [19] R. M. H. Merks and J. A. Glazier, *Nonlinearity* **19**, C1-C10 (2006).
- [20] 前田靖男 (編著者), モデル生物: 細胞性粘菌, アイシーピー (2000).
- [21] N. J. Savil and P. Hogeweg, *J. Theor. Biol.* **184**, 229-235 (1997).
- [22] A. F. M. Marée, V. A. Grieneisen, and P. Hogeweg, in [8].
- [23] N. B. Ouchi, J. A. Glazier, J. P. Rieu, A. Upadhyaya, and Y. Sawada, *Physica A* **329**, 451-458 (2003).
- [24] M. Alber, N. Chen, T. Glimm, and P. M. Lushnikov, *Phys. Rev. E* **73**, 051901 (2006).

(受付日 平成 28 年 9 月 30 日)

(受理日 平成 28 年 11 月 30 日)