

細胞集合における拡散の寄与

立命館大学大学院 生命科学研究所 田平裕之 清水裕樹 長野正道
Hiroyuki Tabira Yuki Shimizu Seido Nagano
Graduate School of Life Sciences
Ritsumeikan University

一般に細胞が特定の物質を受容体で感知し、その濃度勾配に従って移動する現象を走化性という。この走化性は生体系における重要な機能の1つであり、白血球の外敵追尾や、傷の治癒、脳形成などに関与していることが明らかにされている^[1]。その中で、物質と受容体の対応関係は鍵と鍵穴のように特定の物質を特定の受容体が感知するようなものとなる。しかし、周囲に様々な物質が混在する環境下(ノイズ環境下)で、どのように特定の物質の濃度勾配を適切に判断し走化性運動を行っているのか、その詳細な仕組みはまだ明らかにされていない。

本研究はこの走化性の数理モデルを構築し、その詳細な仕組みを明らかにすることを目的とした。走化性の仕組みを解明するにあたり、次の3点からモデル生物として細胞性粘菌を採用した。①走化性運動に関わる物質(cAMP)とその濃度勾配を感知する受容体(cAR1)が明らかにされている、^{[2][3]} ②整合性の高い分子ネットワークや数理モデルが提案されている、^{[4][5]} ③実験的知見が多い。^{[2][3][4][5][6]}

細胞性粘菌の走化性は生存戦略の1つである。通常は単細胞アメーバとして増殖しているが、飢餓状態になると多細胞体を構築し、よりよい生育環境へと移動する体制を整える^{[2][3]}。その際、細胞性粘菌自身が周囲に走化性物質 cAMP をパルス状に分泌することで集合する。この cAMP のパルス分泌は約7分の周期であることも明らかにされている^[6]。細胞性粘菌の cAMP パルスを再現する数理モデルの1つに、長野・櫻井らが提案した分子ネットワークモデル Sakurai-Nagano model^[4](図 1)があり、細胞性粘菌の生物実験結果と整合性が高いことが示されている^{[4][5]}。

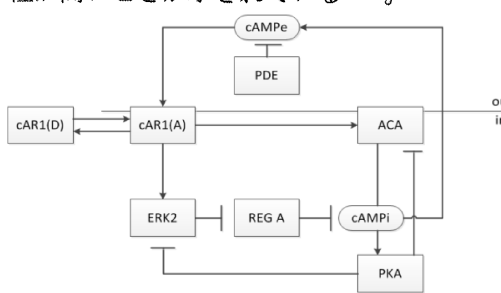


図 1: 長野・櫻井らが提案した細胞性粘菌の分子ネットワーク^[4]。

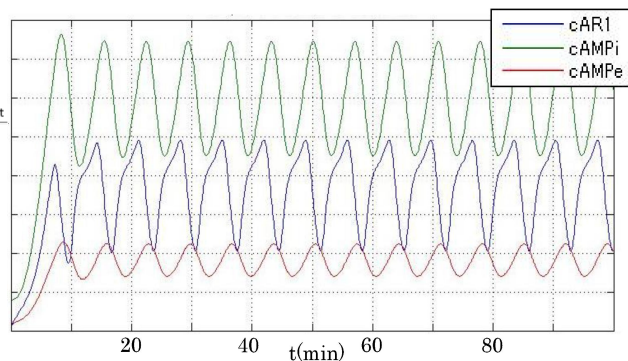


図 2: Sakurai-Nagano model^[4]の時間発展。
青-cAR1, 緑-cAMPi, 赤-cAMPe。

しかしながら、ノイズとシグナルの区別ができなかったため、ノイズとシグナルを認識できる数理モデルの考案が必須であった。そこで、まず、ノイズ処理の本質を明確化するために Sakurai-Nagano model を簡略化したモデル(図 3)を作成し、多数の受容体によるノイズ処理の機構(図 4)を考案した。

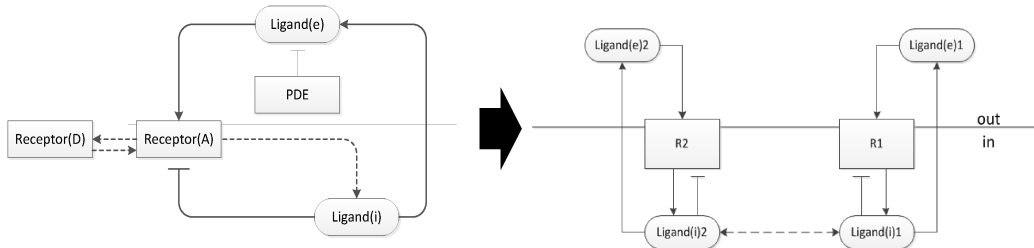


図 3 受容体の 3 変数簡略化モデル.

Ligand(i):細胞内物質、Ligand(e):細胞外物質、
Receptor(A):受容体が活性化した状態、
Receptor(D):受容体が不活性化した状態を示す。

図 4 2 個の受容体によるノイズ処理
のモデル。

細胞内物質の拡散を考慮している
ため内部拡散係数は $D < 1$ となる。

一般に生物は細胞内に複数個の同種の受容体をもっている。このことから、複数個の受容体の存在によりノイズ処理が可能になっていると仮定した。簡略化モデルでは、細胞内物質の拡散を考慮することで、受容体間をシンクロナイゼーションさせた。このシンクロナイゼーションにより、異なるタイミングで受け取るノイズの影響は最小限に抑えられ、同時に受け取る本来のシグナルは内部の信号が増幅される。このようにしてノイズとシグナルの認識が可能になるのではないかと想定した。

実際に、受容体が 1 つのモデルと受容体間に相互作用を持たせたモデルの数値計算の結果を比較すると、受容体を複数個配置しシンクロナイゼーションさせたモデルではノイズとシグナルが重複して与えられた場合でも、シグナルを認識することが可能であった。また、さらにシグナルよりノイズが約 10 倍大きい環境の中でもシグナルを正確に認識することが可能であることを確認した(図 5)。このことから、受容体を複数個配置することにより、数理モデル上でノイズとシグナルの認識が可能になることが実証された。

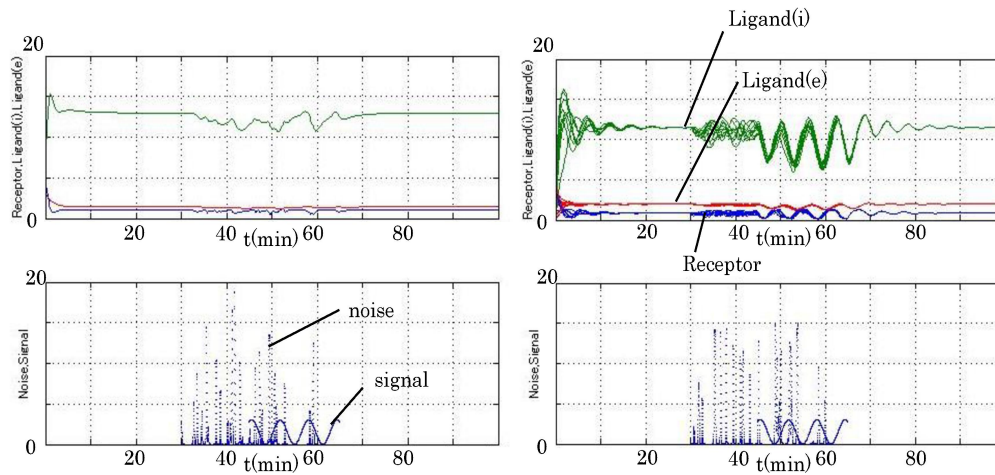


図 5: ノイズとシグナルの認識検証結果。左側は受容体 1 個、右側は受容体 10 個の場合。ノイズはガウス関数を用い、 $30 \leq t \leq 60$ でランダムに与えている。シグナルは $a(1 + \sin \omega t)$, $a=0.6, \omega=1.0$, を $45 \leq t \leq 65$ で与えている。

今後、簡略化モデルの結果を Sakurai-Nagano model にフィードバックし、詳細な検証を行う予定である。また、細胞性粘菌を用いた生物実験との比較検証についても行っていきたいと考えている。

参考文献

- [1] T. Shibata, et al. Modeling the self-organized phosphatidylinositol lipid signaling system in chemotactic cells using quantitative image analysis. *Journal of Cell Science*, **125**(21), 5138-5150
- [2] 漆原秀子(2006) 「細胞性粘菌のサバイバル-環境ストレスへの巧みな応答-」 サイエンス社
- [3] 前田靖男(2000) 「モデル生物:細胞性粘菌」 アイピーシー
- [4] S. Sakurai, S. Nagano. (2012). A molecular network underlying spontaneous cAMP oscillation and synchronization in *Dictyostelium*. *Journal of Theoretical Biology*, **307**, 37-41.
- [5] S. Nagano, S. Sakurai. (2013). Cell-to-cell coordination for the spontaneous cAMP oscillation in *Dictyostelium*. *Physical Review*, **E88**, 062710.
- [6] G. Gerisch, U. Wick. (1975). Intracellular Oscillations and Release of Cyclic AMP from *Dictyostelium* cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **65**, 346-370.