

細胞間 ERK 活性伝播のメカノ-ケミカルカップリングモデル

平島剛志

Tsuyoshi Hirashima

京都大学・医学研究科・病態生物医学

Dept. Pathology and Biology of Diseases, Grad. Sch. Medicine, Kyoto Univ

1. はじめに

細胞の多様な振る舞いに関わるキナーゼである ERK の活性の時空間動態は、たとえば生体内の細胞の運命決定に関与する(de la Cova et al., 2017)など、発生や恒常性維持など様々な生命機能に重要な現象である。多細胞系における ERK 活性の時空間動態は、これまで主に培養細胞を用いて調べられてきた。2017 年に青木らは、FRET (蛍光エネルギー共鳴移動) の原理を利用したバイオセンサー (ERK バイオセンサー) を用いることで、ERK 活性が細胞間を伝播し特徴的なパターンを生み出すことを明らかにした (Aoki et al., 2017)。彼らは、細胞集団に ERK 活性の時空間分布が与えられたときの細胞運動について調べた。しかし、肝心の ERK 活性の伝播機構について、成長因子の EGF が細胞間で授受されると仮定しており、多細胞系における ERK 活性の時空間動態を生み出すメカニズムは未だ解明されていない。

筆者らは、イメージングを主体とした実験解析により伝播機構の解明をすすめ、細胞が発揮する力が細胞間に伝えられることで、ERK 活性の特徴的な時空間動態が生み出されるという仮説 (メカノ仮説) を立てるに至った。この仮説のコアなアイディアは、ある細胞の収縮が発端となり、隣接細胞が伸展刺激を受け ERK が活性化し、ERK が活性化すると引き伸ばされた細胞は収縮し、再び隣接細胞に ERK 活性を伝えるというものである。これは、細胞のサイズと ERK 活性の間にネガティブフィードバック制御が存在することに他ならない (図 1)。

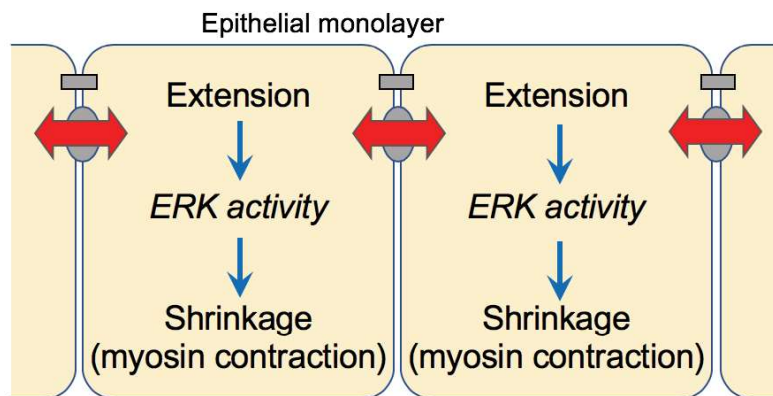


図 1 多細胞系のメカノケミカルモデル

本講究録では、はじめに、実験により得た事実関係を基にメカノ仮説を数理モデル化し、数理解析を行った結果を紹介する。次に、数値シミュレーションが解析結果と一致することを示す。最後に、先行論文で得られた実験観察と数理モデルの結果が一致する例を紹介する。

2. 数理モデル解析

実験結果をもとに、細胞の位置 r 、細胞の理想的なサイズ l 、ERK 活性 E の 3 変数の微分方程式系を構築した。重要なこととして、 E のダイナミクスを表す式には空間項は含まれず、ERK 活性が陽に空間的に伝播するモデルではない点が挙げられる。 r のダイナミクスを表す式に、細胞の弾性と隣接細胞同士が強く接着している上皮組織の性質を考慮した空間微分項が含まれており、力や ERK 活性が細胞間に伝わる仕組みはこれに依存する。

一般的な解の形から分散関係の式を導出し、ラウス・フルビッツの安定判別法を用いることで、下記の条件下で ERK 活性のパターンが形成されることが示唆された。

$$\alpha\beta > \frac{(\tau_l + \tau_E)(\sqrt{\tau_l} + \sqrt{\tau_E})^2}{\tau_l \tau_E} \quad (1)$$

α と β は細胞のサイズと ERK 活性の間のネガティブフィードバック制御の強さを決める係数である。 τ はそれぞれの変数のダイナミクスを決めるタイムスケールパラメーターである。

形成される ERK 活性のパターンの波長 λ は下記のように表される。

$$\lambda \sim \frac{(\tau_l \tau_E)^{1/4}}{\tau_r^{1/2}} \quad (2)$$

式 (2) より、形成される波長は、ネガティブフィードバック制御の強さには依存性無いことがわかる。

3. 数値シミュレーション

前節で得られた解析結果を確認するため、空間 1 次元で数値シミュレーションを行った。基準とするタイムスケールパラメーターは測定と推定により決めた。図 2 に α と β に対する ERK 活性の依存性をカイモグラフで示している。カイモグラフの縦軸は時間、横軸は空間である。式 (2) の通り、パターン形成の有無は α と β に依存するが、形成される ERK 活性の波長は α と β に大きく依存しないことがわかった。

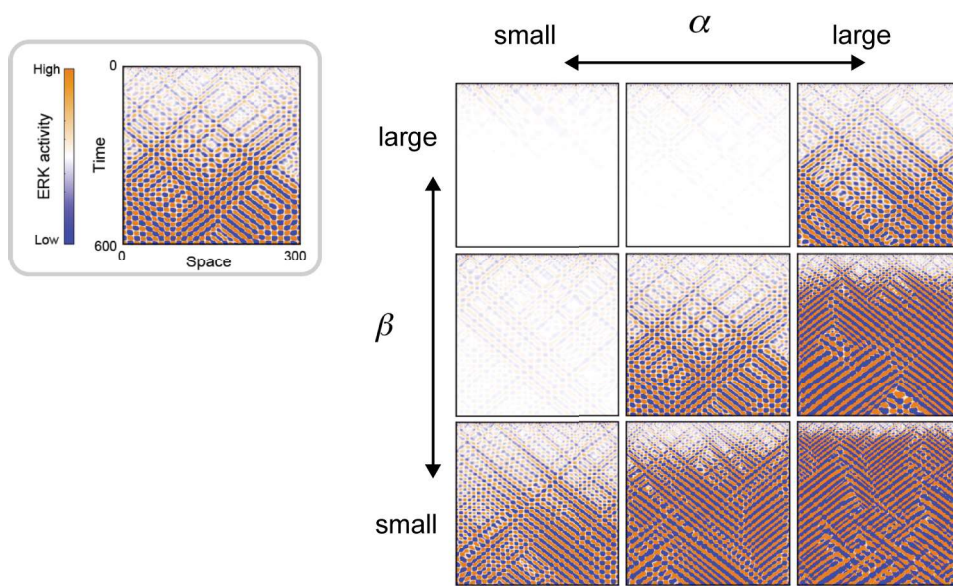


図2 α と β に対する ERK 活性の依存性。ERK 活性の時空間動態をカイモグラフで示す。パターン形成の有無は α と β に依存するが、波長は α と β には依存しない。

次に、 τ に対する ERK 活性の依存性を調べた (図3)。式(2)の通り、それぞれの τ の大小関係に従って、形成される ERK 活性の波長が変化することがわかった。すなわち、 r の時定数を決めるパラメーターを大きくすると波長 λ は短くなる。一方、 E や I の時定数を決めるパラメーターを大きくすると波長 λ は長くなる。

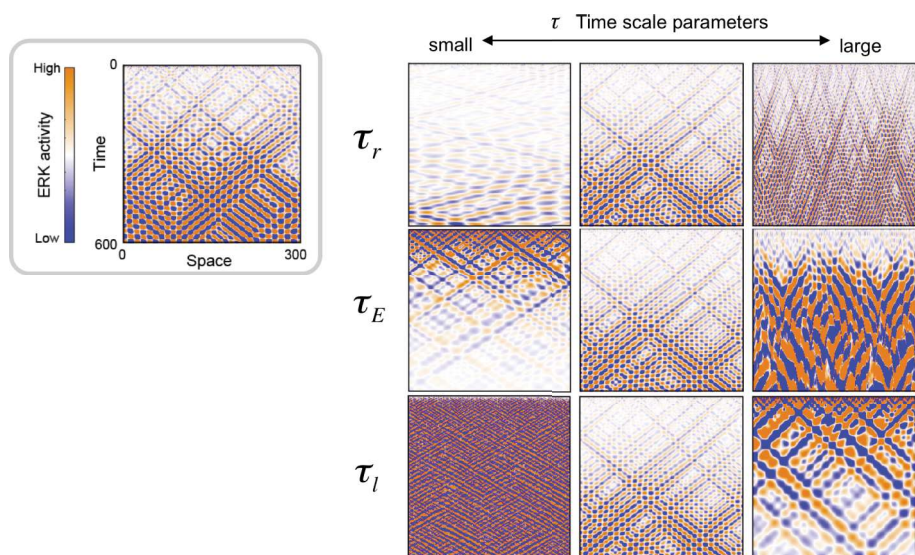


図3 τ に対する ERK 活性の依存性。ERK 活性の時空間動態をカイモグラフで示す。式(2)と同様の傾向を示す。

4. 実験との対応

数理モデルの妥当性を検証するため、ERK 活性変化の応答としての細胞挙動が実験結果と数理モデル間で一致するか調べた。講演では多数の例を紹介したが、ここでは先行研究で示された実験結果と本モデルとの対応について 1 例のみ紹介する。

青木らは、青色光を細胞に照射することで ERK 活性を誘導する技術を用いて、ERK 活性の細胞間伝播を人為的に作り出した。この技術を用いて、帯状に配置した細胞に青色光を照射し、細胞の帯に沿って一定の速度で光照射領域を移動させることで、ERK 活性の伝播に対する細胞応答を調べた (図 4A : (Aoki et al., 2017)より転載)。

図 4A 上のグラフで、水色で囲まれた内側の領域が、青色光照射によって ERK 活性が誘導された領域である。向かって左から右に ERK 活性誘導領域を移動させると、細胞が右から左に運動することが示されている。図 4A 下は、さまざまな光照射速度に対する細胞運動の速度を示す結果である。速い細胞運動が起こるための最適な光照射速度が存在することがわかる。

本モデルで上記実験条件を模倣するシミュレーションを行ったところ、実験結果と一致するシミュレーション結果を得た (図 4B)。図 4B 上のグラフの速度 (青-白-赤で示されたグラフ) で符号が負というのは、細胞が右から左に向かって運動していることを示す。図 4B 下は、光照射速度を変えた時の細胞運動速度を示す結果である。図 4A 下と同様、最適な光照射速度が存在することがわかる。

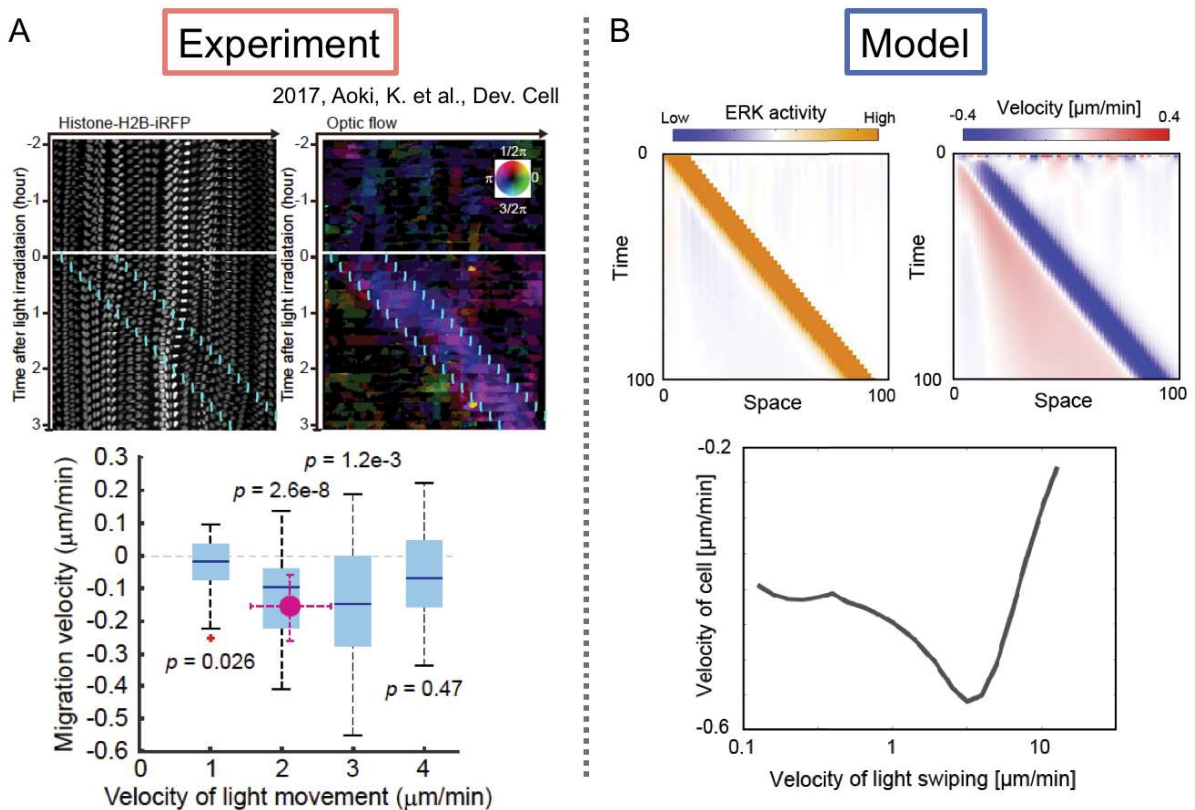


図 4 A) 光遺伝学的手法を用いて ERK 活性を誘導した実験結果。(Aoki et al., 2017)より転載。B) 数理モデルの結果。

光照射の移動速度が遅くなると、それに応じて細胞運動速度が遅くなることは容易に理解できる。光照射速度を速くした場合の細胞運動に関しては、ERK 活性から細胞運動までの時間スケールに依存する。この時間スケールよりも速い光照射速度に対しては、細胞が十分に ERK 活性に応答できないことが考えられる。

5. おわりに

本稿では、実験により得た事実関係を基にメカノ応答仮説を数理モデル化し、数理解析を行った結果を紹介した。また本講演録では扱わないが、講演では1細胞レベルで多細胞動態を表現するモデルについても紹介した。詳細は、(平島 et al., 2018)にて報告済みである。今後は、数理モデルの妥当性とメカノ仮説のさらなる検証に向けて、時間スケールを精度よく測定し、現象と数理モデルを定量的に対応づけることが課題として挙げられる。

6. 参考文献

- Aoki, K., Kondo, Y., Naoki, H., Hiratsuka, T., Itoh, R.E., Matsuda, M., 2017. Propagating Wave of ERK Activation Orients Collective Cell Migration. *Dev. Cell* 43, 305–317.e5. doi:10.1016/j.devcel.2017.10.016
- de la Cova, C., Townley, R., Regot, S., Greenwald, I., 2017. A Real-Time Biosensor for ERK Activity Reveals Signaling Dynamics during *C. elegans* Cell Fate Specification. *Dev. Cell*. doi:10.1016/j.devcel.2017.07.014
- 平島剛志, 日野直也, 松田道行, 2018. Cellular Potts Modeling for Mechanical Wave Propagation in Multicellular Migration, in: 数理解析研究所 講究録. pp. 16–23.