

1C4

血管内皮細胞による流れ応答と細胞骨格

○藤原敬己, 増田道隆, 加藤一夫, 大澤正輝, 狩野由美子, 原田昇
(国立循環器病センター研・循環器形態)

血管内皮細胞は血液(in vivo)や培養液(in vitro)の流れの影響を受け、形態や運動パターンの変化、血管作動物質の放出、遺伝子発現パターンの変化など種々の応答を示す。このことは内皮細胞が流れ刺激の受容や情報伝達の機構を備えていることを示唆するが、現在のところそうした機構の実体はほとんど分かっていない。流れはベクトル量であることから、われわれは方向性を持つ応答に注目し、内皮細胞の流れ刺激受容・応答機構の研究を進めている。細胞の形態や運動性に変化を引き起こすためには、流れによる壁ズリ応力が数dyn/cm²以上であることが必要だが、われわれはこのレベルのズリ応力で特異的にチロシリン酸化レベルが亢進される膜タンパク質を見出した。さらに部分アミノ酸配列やそれに基に得られたcDNAの塩基配列から、それが細胞間接着分子の一つであるPlatelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1)であることを見つけた。PECAM-1は内皮細胞でよく発現されており、主に細胞間の接着部に集積している。この部分は細胞に変形を起こさせるような力が集中する場所と考えられ、さらにadherence junctionに付随した細胞骨格構造が発達している。PECAM-1のチロシリン酸化およびそこにある細胞骨格構造の、流れ刺激受容・情報伝達機構への関与が考えられる。一般に、細胞膜と細胞骨格の結合部位は、細胞に加わった力の集中が起り得る場所である。そうした観点からわれわれはストレスファイバーの細胞膜結合部位に着目しており、内皮細胞(in vivo, in vitro)の両方が細胞基質間接着部(focal adhesion)や細胞上部表層にあるストレスファイバーと膜の結合部位(adhesion plaque)を持つ細胞であることを示した。こうした構造が細胞表面からかけた機械刺激を細胞内部に伝える働きを担っていることが考えられる。

K. Fujiwara, M. Masuda, K. Katoh, M. Osawa, Y. Kano, N. Harada: Flow sensing by vascular endothelial cells and their cytoskeleton

1C5

アメーバ細胞の走化性——中心体に働く力による情報統合機構

上田昌宏, ○荻原哲
(阪大・院・理・生物科学)

アメーバの移動運動ではいくつかの分子過程が起こる。細胞の先端部ではアクチンの重合を主体とした仮足の伸長が、後端部ではミオシンIIによる尾部の収縮が起こる。分子過程は空間的に隔てられているが、細胞の中では協調して起こる。これまでに多くの細胞骨格蛋白質が同定されてきており、それらの分子が細胞の局所で移動に必要な構造を形成していることも分かってきた。しかし細胞の異なった領域で起こる反応がどのようにして協調されるのか、その機構は分かっていない。走化性応答ではこのような移動運動の協調に加え、誘引物質の濃度勾配情報の処理によって細胞は誘引物質にたどり着く。微細管は運動でなく走化性応答に必要である。濃度勾配情報の処理過程に微細管が働いていると考えられる。情報処理過程を明らかにする目的で核と中心体の運動を解析した。誘引物質の濃度の高い側に形成された仮足が将来先頭になるが、核と中心体はその仮足へ向かって移動した。反対側の仮足はやがて尾部として収縮するが、移動は尾部の収縮よりも20~30秒先だて始まった。核は周囲の微細管と中心体を介して結合しており、微細管は複数の仮足領域へ向かって放射状に伸びている。そこで微小レーザー光を中心体と仮足の間に照射して微細管を破壊した。中心体が近づいて行った方の仮足と中心体の間を照射した場合、中心体は直ちに移動方向を逆転した。反対に中心体が遠ざかって行く側の仮足と中心体の間を照射した場合はそういった逆転は起こらなかった。何れも場合も中心体が近づいた方の仮足が伸長を続け、中心体が遠ざかった方の仮足は尾部として収縮した。この結果は中心体が細胞表層から引っ張られており、走化性物質の濃度の高い側に形成した仮足からより強い力で牽引されていることを示す。その結果もたらされる細胞内質での微細管系の偏りが細胞表層の突出・収縮活性を制御しそのことで細胞の移動方向が決定される。誘引物質の濃度勾配情報は細胞表層から中心体を引っ張る力に変換される。表層の各所で生じた力が中心体を引っ張り合い、より大きな力を発生する表層(仮足)が綱引きに勝って微細管系の偏りをもたらすと考えられる。

M. Ueda, S. Ogihara: A new hypothesis for amoeba chemotaxis: integration of chemoattractant information by force exerted on the centrosome

1C6

アメーバ細胞の形状変化と非線形ダイナミクス

○上田哲男
(名大)

なぜ、アメーバ細胞は絶えず形を変えて一定の形に止まることはないのだろうか?細胞(粘菌)の全体的な形状変化を、時間範囲は数秒から数十時間、空間サイズ的には数十ミクロンから数cmという広い範囲にわたって調べた。得られたいくつかの新しい現象を紹介し、細胞骨格系の新しい機能を探る。

A. 何が細胞の大きさを決定するか?粘菌変形体は核分裂はするが細胞分裂はしないし、また2つの変形体は融合して1つの変形体となる。こうして1mを超す巨大なアメーバ細胞が生まれる。ところが、変形体を低温におくと約5時間後に、15-16度を境にしてall-or-nothing的に、約8個の核を持つ多数のフラグメントに分かれる。その後数時間をへて再融合する。同様の現象は、青色光照射によっても誘導される。粘菌の中には、大きくならない種類もある。ミクロプラスモディウムでのspherulationは、今の現象に似ている。

B. 多核化、巨大化によって、どのように秩序化が進むのか?変形体のフラグメントを再融合させると、任意の大きさの変形体を調製できる。細胞サイズの増大によって、どのように収縮リズムの統合がもたらされるのだろうか?周期が数秒から10時間にわたる7個のリズムがある。大きいほど遅いリズムがでる。パワースペクトルは $1/f$ 依存性を示す。

C. 粘菌はどれほど複雑なダイナミクスを内蔵しているのだろうか?粘菌変形体は、周期が一定で、位相も同調した収縮リズムを示すとされている。ところが、叩く、紫外線を照射する、低温にさらすなど粘菌をゲル化させるような処理によって収縮リズムを一旦停止させると、回復してくるリズムには、倍周期や半周期の振動、間欠的振動、不規則振動などが現われる。また空間的にも、従来には見られなかった帯状の伝播波動など複雑な位相パターンが現われる。さらには、均一な網目構造などの新奇な形状変化が見られる。

T. Ueda: Complex Dynamics of Rhythmic Contraction in Cell Behavior by the *Physarum Plasmodium*

1C7

拘束条件の自己創出プロセスとしての細胞形態発展

○三宅美博
(東工大・院・総合理工・知能システム科学)

生命的自律性の本質は、拘束条件の自己創出性にあると考えられる。それは、システム自身にとっての視点からシステムを自己設計するということである。通常の意味での工学的設計とは、システムを外側から規定する行為であることを考えると、いま問題にしようとしていることは内側からの設計であり、自己言及性に基づく内的設計原理を明らかにすることである。

具体的には、真正粘菌の走性における細胞形態の発展の形成に注目して、拘束条件の自己創出プロセスの解析を進めてきた。従来から、周期2~3分の細胞内化学リズムとその自己組織ダイナミクスとしての相互引き込みが情報統合に重要であることが指摘されてきたが、われわれはそれに加えて、そのような自己組織自体の発展的ダイナミクスを調べた。その結果、相互引き込みによってリズムの位相的コヒーレンシーが増加するステージとそれが自己崩壊しコヒーレンシーが減少するステージが、数十分周期で交互に出現することを明らかにした。さらに、それと細胞形態発展の関係を解析することによって、コヒーレンシー生成に対応して走性が発現し形態が変化し、コヒーレンシー崩壊に伴って形態が固定し、その固定された形態が次のコヒーレンシー生成の拘束条件として働くことを示した。このとき拘束条件は自己組織の仕方を規定するルールに対応している。

つまり、粘菌における自己設計はコヒーレンスの生成崩壊サイクルを通して自己言及的になされているのである。そして、状況に応じて拘束条件がリアルタイム生成するという意味でこのプロセスは開放的であり、自己言及サイクルを通して拘束条件生成の間でのコンディションが成立するという意味では閉鎖的である。このような矛盾した条件を両立させる開かれた自己言及サイクルを通して内的設計が可能になり、システムにおける歴史的多様性生成に基づく機能獲得が可能になる。

本シンポジウムでは、以上のような立場から、実験的知見にもとづいて、拘束条件生成としての細胞形態発展とそれを可能ならしめる装置としての細胞骨格の情報の意義を考察する予定である。

Y. Miyake: Cell pattern development as constraints generation