

細胞間コミュニケーションの創出メカニズム

小川 健一郎 (東工大) 三宅 美博 (東工大)

Co-Creation Mechanism of Cell-to-Cell Communication

* K. OGAWA (Tokyo Institute of Technology) and Y. MIYAKE (Tokyo Institute of Technology)

Abstract: To create the global order of a system comprising autonomous elements requires appropriate communication between them depending on the situation. In this presentation we will show the inevitability of the existence of a “field” for creating communication between the elements, and mathematically investigate a condition that the field should satisfy, through the process of modeling signal transmission in a multicellular system.

Key Words: Cell-to-Cell Communication, Reaction-Diffusion Model, Field

1. はじめに

自律性を有する個体集団から成るシステムが全体として秩序を形成するためには、状況に応じた適切な個体間コミュニケーションが必要となる。このような個体間コミュニケーションのメカニズムを解明することは、共創システムの理論的基盤を構築する上で重要な課題となる。

このとき1つの指針となるのは、実験的な知見が豊富な多細胞システムにおける細胞間コミュニケーションであろう。細胞は、種々のシグナル分子を介して、他の細胞とコミュニケーションしながら自身の振る舞いを決定している¹⁾。細胞間コミュニケーションをシグナル伝達の側面から見た場合、(1)細胞間をシグナルがどのように伝達し、(2)各細胞が受容したシグナルをどのように解釈し、(3)その結果、各細胞はどのように反応するのか、ということが問題となる。従来、このような細胞間コミュニケーションは、反応拡散モデルによって定式化されてきた。典型的な反応拡散モデルにおいては、(1)はシグナル分子の拡散として、(2)は全細胞に共通の閾値として、(3)は細胞内部のダイナミクスとして表わされる²⁾。このような取り扱いには、例えば、同種の細胞集団から成るシステムをモデル化する際に有効である。

しかしながら、近年の分子生物学の知見によれば、異種細胞間はもちろんのこと、同種細胞間であっても同一のシグナルに対して異なった反応を示すことがわかってきた。このことは、シグナル分子に対する細胞の解釈は、一般には、それが置かれた時空間ごとに異なることを意味する。それにも係わらず、細胞間にコミュニケーションが成り立つのはどのようなメカニズムによるのであろうか？このことを理解するためには、コミュニケーションが確定した状

況を越えて、コミュニケーションが創出する局面を考察する必要がある。そこで、本研究においては、ガン細胞と細胞外環境との関係から得られる知見に基づき、細胞間コミュニケーションが創出する際に、場の存在が必然となることを数理的に示すと共に、システムに大域的な秩序が形成されるために場が満たすべき条件について考察する。

2. シグナル伝達の生物学的メカニズム

多細胞システムにおける細胞間コミュニケーションの生化学的なメカニズムは、細胞増殖因子に代表されるシグナル分子の細胞間シグナル伝達である。

細胞間シグナル伝達のメカニズムについては、現状において多くの分子生物学的な知見が得られている。それによると、その基本的なメカニズムは、細胞外を伝達してきたシグナル分子(1次メッセンジャー)が細胞に到達した際に、細胞膜に埋め込まれたレセプターに受容され、それをトリガーとして細胞核に向かう新たなシグナル分子(2次メッセンジャー)のカスケード反応が細胞内で起こり、最終的に細胞核内の遺伝子を活性化することによって各種タンパク質を発現させる、というものである。

したがって、細胞がシグナル分子を解釈するメカニズムは、素朴に考えれば、シグナル分子ごとに細胞膜上に多数存在するレセプターの機能に帰せられる。

3. 細胞間コミュニケーションと場の関係

3.1 ガン細胞と再分化現象

このことを裏付ける現象として、細胞のガン化がある。ガン細胞は、周囲の正常細胞とのコミュニケーションを絶って、勝手に増殖を続け、最終的には自らも含めてシステム全体を崩壊させる。このようなガン細胞では、(a)一部の細胞膜貫通型レセプター(インテグリン)の数が減少している、(b)周囲

に存在する細胞外マトリックス (ECM) の主構成要素 (フィブロネクチン) の量が減少している, ことがわかっている.

さらに近年, ガン細胞が子宮内環境において正常細胞に再分化するといった驚くべき現象が報告されている³⁾. この現象は, “ガン細胞の再分化現象” と呼ばれ, 細胞間コミュニケーションの創出メカニズムを研究する上で, 重要な考察対象である.

この現象は, 細胞間コミュニケーションに関して次の2つのことを示唆する.

. 細胞間コミュニケーションの成立にとって細胞外環境が重要な役割を果たすこと.

. 細胞外環境を介することによって, 異種細胞 (正常細胞とガン細胞) 間にコミュニケーションが回復したということ.

この知見に基づき, 細胞外環境として特に ECM の性質に注目し, 細胞集団と ECM を一つの系として記述するモデルが提唱されている⁴⁾. このモデルでは, ECM が細胞間シグナル伝達のダイナミクスを支配する情報伝達場としての役割を果たし, 特に, ECM を介した長距離シグナル伝達機構によってガン細胞の異常増殖が抑制される様相が Turing パターンの形成過程として示されている.

3.2 モデル

そこで, 本研究においては, 新たに の側面に焦点を当てるために, 細胞のシグナル分子に対する解釈について以下の仮定を導入する.

(ア) 各細胞は, シグナル分子に対する独自の内部座標系を有する.

(イ) 各細胞は, それぞれの内部座標系に基づいて, シグナル分子の濃度を感知する.

この仮定の下, 従来の反応拡散モデルとの相違点を明らかにするために, 活性因子と抑制因子の2分子モデルを考える. 各細胞におけるこれらの濃度をそれぞれ $N_1(\vec{x}, t)$, $N_2(\vec{x}, t)$ とし, 各因子は各細胞内で最も簡単な次の反応拡散方程式に従うものとする.

$$\frac{\partial}{\partial t} \vec{N}(\vec{x}, t) = D \frac{\partial^2}{\partial \vec{x}^2} \vec{N}(\vec{x}, t) + F \vec{N}(\vec{x}, t) \dots (1)$$

ここで,

$$\vec{N}(\vec{x}, t) \equiv \begin{pmatrix} N_1(\vec{x}, t) \\ N_2(\vec{x}, t) \end{pmatrix}, D \equiv \begin{pmatrix} D_1 & 0 \\ 0 & D_2 \end{pmatrix}, F \equiv \begin{pmatrix} f_1 & 0 \\ 0 & f_2 \end{pmatrix} \dots (2)$$

この前提の下, 各細胞はそれぞれの内部座標系において独自にシグナル分子の濃度を解釈する自由度を有するものとする. このことは, 各細胞において,

勝手な座標変換, 例えば,

$$\vec{N}(\vec{x}, t) \mapsto \vec{N}'(\vec{x}, t) = U(\vec{x}, t) \vec{N}(\vec{x}, t) \dots (3)$$

を施すことに対応する. ここで, $U(\vec{x}, t)$ は 2×2

行列であり, 例えば, $SO(2)$ の要素である.

このとき, 式(1)に変換(3)を施したとしても, システムのダイナミクスが大域的に整合性を保つためには, 次の変換則

$$M_\mu(\vec{x}, t) \mapsto M'_\mu(\vec{x}, t) = U(\vec{x}, t) M_\mu(\vec{x}, t) U^T(\vec{x}, t) - \frac{i}{g} \partial_\mu U(\vec{x}, t) \cdot U^T(\vec{x}, t) \dots (4)$$

を満たす補償場 $M_\mu(\vec{x}, t)$ (for $\mu = t, x, y, z$)” を導

入しなければならないことが数学的に示される. このとき, 式(1)中の微分作用素を,

$$\partial_\mu \mapsto \nabla_\mu \equiv \partial_\mu - ig M_\mu(\vec{x}, t) \dots (5)$$

と変更することによって, 変換(3), (4)に対して不変な反応拡散モデルが次のように構成される.

$$\nabla_\mu \vec{N}(\vec{x}, t) = D \nabla^i \nabla_i \vec{N}(\vec{x}, t) + F \vec{N}(\vec{x}, t) \dots (6)$$

4. 考察

従来の反応拡散モデルにおいては全細胞がシグナル分子に対する同一の座標系を有しているため, 場の存在は陽にはならなかった. しかし, 本モデル(6)のように, 各細胞がシグナル分子に対する異なる座標系を有するものとして, システムのダイナミクスに大域的な整合性を保たせるためには, 細胞外環境である場の介在が必須となることがわかる.

このような考え方は, 細胞間コミュニケーションのメカニズムを局所的及び大域的な観点から考察する上で有用な手法であると考えられる. 本発表においては, 上記の数理的な詳細を示すと共に, 物理的な意味についても議論する予定である.

参考文献

- 1) B. Alberts, D. Bary, J. Lewis, M. Raff, ke Roberts, and J. D. Watson: Moleculer Biology of The Cell, 3th ed., Garland Publishing, Inc., New York (1994).
- 2) A. Geirer and H. Meinherdt, “A Theory of Biological Pattern Formation,” *Kybernetik*, vol. 12, pp. 30-39 (1972).
- 3) B. Mintz, and K. Illmensee, “Normal Genetically Mice Produced from Malignant Teratocarcinoma Cells,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 72, pp. 3585-3589 (1975).
- 4) 小川, 三宅, “非局所相互作用を導入した自律分散モデル-細胞の秩序形成における細胞外マトリックスの役割-”, *電子情報通信学会誌*, Vol. J86-A, No. 1, pp. 19-28 (2003).