

細胞間コミュニケーションの創出メカニズム

○小川 健一朗（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 relevant communication between them depending on the situation. In this presentation we will propose a reaction-diffusion model with a “mechanochemical field” that creates 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.

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。

実験的知見が多く得られている多細胞システムについて考えてみる。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、化学物質の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は、シグナル分子に対する解釈が全ての細胞において同じであると考えられる状況において有効である。つまり、従来の反応拡散モデルは、同種細胞間のコミュニケーションを定式化する上で有効であった。

しかしながら、近年、異種細胞間はもちろんのこと、同種細胞間であっても、その内部状態に応じて、同一のシグナルに対して異なった反応を示すことが分子生物学的にわかってきた。つまり、シグナル分子に対する細胞の解釈は時空間的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立するのはどのようなメカニズムによるのであろうか？

本研究では、この問題に対して“なぜ細胞間で異なった解釈が必要とされるのか？”という観点から理論的な考察を試みる。

2. 細胞間コミュニケーションと細胞外構造体

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というものである。したがって、細胞によるシグナル分子の解釈のメカニズムは、素朴に考えれば、レセプターの機能に帰せられる。

近年、ある種のレセプターは、細胞外マトリックス(ECM)と呼ばれる細胞外構造体と一緒に機能していることがわかってきた。例えば、従来は、細胞増殖因子(CGF)と呼ばれるシグナル分子が細胞膜のレセプターに受容されると細胞分裂が始まるとされていた。しかしながら、近年、単にレセプターに細胞増殖因子が結合するだけでは細胞分裂は起こらず、それと同時に細胞膜貫通型レセプターの一つであるインテグリンを介したECMからのシグナルが必要であることがわかってきた³⁾。つまり、細胞増殖にはCGF-レセプター系とECM-インテグリン系の両方からのシグナルが同時に働くことが必要となるのである。

事実、ガン細胞においては、インテグリンの数が減少すると共に、周囲のECMの量が減少しているという現象が報告されている。このような知見に基づき、細胞集団とECMと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、ガン細胞の再分化と呼ばれる興味深い現象⁵⁾を説明するために、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ECMの役割に焦点を当てている。このモデルにおいては、ECMの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る。

一方で、ECMには、細胞外構造体として細胞の運動を制御するといった力学的な側面もあり、このことに焦点を当てた

現象論的なモデルも既に提唱されている⁶⁾。

3. モデル

しかしながら、この2つの側面、つまり、シグナル伝達の媒介としてのECMと力学的構造体としてのECM、は本来独立に存在するものではなく、細胞はECMとのメカノケミカルな相互作用を通してコミュニケーションをしているものと考えられる。

そこで、本研究においては、この2つの側面を統合したモデルを構成することによって、“なぜ細胞間で異なった解釈が必要とされるのか？”という問題を考察する。そのために、最も簡単な場合として、次のような2分子反応拡散モデル

$$\hat{\nabla}_0 N(x) = \hat{D} \hat{\nabla}^i \hat{\nabla}_i N(x) + \hat{F} N(x) \quad (1)$$

を構成する。ここで、

$$x \equiv (x^0, x^1, x^2, x^3)^T = (t, x, y, z)^T, \quad (2)$$

$$\hat{\nabla}_\mu \equiv \hat{\partial}_\mu + \hat{\Omega}_\mu(x) = \partial_\mu \hat{1} + \hat{\Omega}_\mu(x), \\ \text{for } \mu = 0, 1, 2, 3 \quad (3)$$

$$N(x) \equiv \begin{pmatrix} N^1(x) \\ N^2(x) \end{pmatrix}, \quad (4)$$

$$\hat{D} \equiv \begin{pmatrix} D_1 & 0 \\ 0 & D_2 \end{pmatrix}, \quad \hat{F} \equiv \begin{pmatrix} f_1 & 0 \\ 0 & f_2 \end{pmatrix} \quad (5)$$

であり、 $\hat{1}$ は単位行列、 $N^1(x)$ 、 $N^2(x)$ はそれぞれ活性因子、

抑制因子の濃度を表す。また、この段階では行列 $\hat{\Omega}_\mu(x)$ の各成分は未知である。

通常の反応拡散モデルにおいては、(4)で表される濃度座標系は全細胞において同一のものが暗に仮定されているが、本モデルでは、このような濃度座標系の同一性は仮定しない。その場合、(4)は、

$$N(x) = N^1(x) e_1(x) + N^2(x) e_2(x) \quad (6)$$

と書くことができる。ここで、 $e_1(x)$ 、 $e_2(x)$ はそれぞれ各細胞の濃度座標系の基底ベクトルを表す。

ここで、ECMに何らかの構造変化(細胞-ECM間の力学的相互作用)が起こった場合、行列 $\hat{\Omega}_\mu(x)$ を、

$$(\hat{\Omega}_\mu(x))_a^b = e^b(x) (\partial_\mu e_a(x)) \\ \text{for } a, b = 1, 2 \quad (7)$$

として特定することができる。ここで、 $e^b(x)$ は各細胞の濃度空間の双対空間における基底ベクトルを表す。

ここで、各細胞が活性因子 $N^1(x)$ と抑制因子 $N^2(x)$ を細胞内に取り込むメカニズムの最も簡単な場合として、

$$N(x) \rightarrow N(x)' = \hat{U}(x) N(x) \quad (8)$$

を想定する。ここで、 $\hat{U}(x)$ は各細胞のレセプターの機能(シグナル変換)を表す行列である。このとき、変換(8)を施したとしても(1)式で表されるシステムのメカニズムが全細胞に亘って大域的に整合性を満たすためには、

$$\hat{\nabla}_\mu N(x) \rightarrow (\hat{\nabla}_\mu N(x))' = \hat{U}(x) \hat{\nabla}_\mu N(x) \quad (9)$$

と変換されなければならない。この条件を満たすためには、

行列 $\hat{\Omega}_\mu(x)$ も、

$$\hat{\Omega}_\mu(x) \rightarrow \hat{\Omega}_\mu(x)' = \hat{U}(x) \hat{\Omega}_\mu(x) \hat{U}(x) \\ - \hat{\partial}_\mu \hat{U}(x) \cdot \hat{U}(x) \quad (10)$$

と変換されなければならない。この変換式はメカノケミカルな変換過程を表している。

このように、細胞毎に異なる濃度座標系を用いることによって、従来の反応拡散モデルに対して細胞外構造体からの力学的な作用を自然な形で導入することが可能となる。本発表では、上記の数理的な詳細を示すと共に、この理論的枠組みに基づき、“なぜ細胞間で異なった解釈が必要とされるのか？”という問題について物理的な議論をする予定である。

参考文献

- 1) B. Alberts, et al., “Molecular Biology of The Cell”, 3th ed., Garland Publishing, Inc., New York (1994).
- 2) A. Geirer and H. Meinhardt, “A Theory of Biological Pattern Formation”, Kybernetik, vol.12, pp.30-39 (1972).
- 3) R.K. Assoian and M.A. Scartz, “Coordinate Signaling by Integrins and Receptor Tyrosine Kinases in the Regulation of G1 Phase Cell-Cell Progression”, Curr. Opin. Genet. Dev., vol.11, pp.48-53 (2001).
- 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).
- 5) 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).
- 6) D.J. Murray, P.K. Miani, and R.T.A. Tranquillo, “Mechanochemical Models for Generating Biological Pattern and Form in Development”, Phys. Rep. vol.171, pp.59-84 (1988).