



東京大学
大学院総合文化研究科・教養学部
Tel : 03-5454-6306 (広報担当)

細胞の集団的振る舞いが信号のゆらぎから出現する仕組みを解明 － アメーバ社会のオーケストラ －

東京大学 大学院総合文化研究科の澤井哲准教授らは、細胞性粘菌の集団的な振る舞いが、細胞間でやりとりされる信号のゆらぎから秩序化する仕組みを明らかにしました。

細胞性粘菌では、飢餓が引き金となって、数十万個のアメーバ細胞が誘因物質としてサイクリック AMP (cAMP) を周期的に放出し、形成される進行波に向かって集合し、子実体を構築します。サッカー試合の応援でみられる人間の波さながらの集団的な振る舞いが、細胞の集団でいかにして出現するのか。発生の共通原理に関わる問題として、その解明が長年望まれていました。

本研究グループは、蛍光タンパクを利用したプローブを粘菌で発現させ、粘菌集団内でやりとりされる信号を直接計測することに、世界で初めて成功しました。この手法を用いて1細胞の応答を定量化し、数理モデルによる解析を行った結果、信号のやりとりのごく微弱なノイズが増幅し合うことで、協同的に振動が出現していることが初めて明らかになりました。また、粘菌の cAMP 濃度の振動には、環境の細胞密度や栄養についての情報が、周波数上にコード化されている可能性が示唆されました。

今回明らかになった現象の仕組みは、粘菌の理解のみならず、再生医療や情報処理への工学的応用につながることで期待されます。

本研究は、戦略的創造研究推進事業 ERATO 型研究「金子複雑系生命プロジェクト」(研究総括：金子邦彦 東京大学 教授)において、澤井哲がトマス グレガー(学術振興会特別研究員；現職 プリンストン大学 助教授)、藤本仰一(JST 専任；現職 大阪大学 特任准教授)、正木紀隆(JST 研究員)らと共同で行ったものです。

本研究成果は、2010年4月22日(米国東部時間)に米国科学誌「Science」のオンライン速報版で公開されました。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業 ERATO型研究

研究プロジェクト：「金子複雑系生命プロジェクト」

研究総括：金子 邦彦(東京大学 大学院総合文化研究科 複雑系生命システム研究センター教授)

研究期間：平成16年10月～平成22年3月

上記研究課題では、理論と実験を密接に関連させながら、細胞レベル・多細胞レベル・共生系レベルといった各階層間の相互の関係を明らかにし、生命システムの普遍的性質の定量的理解を目指しています。http://www.jst.go.jp/erato/project/kcs_P/kcs_P-j.html

＜研究の背景と経緯＞

生命現象の特徴の一つに、一つ一つの細胞は比較的単純な振る舞いしか示さないのにも関わらず、集団になると高次機能をもつことがあげられる。心臓や脳といった人間の根幹に関わる器官をとってみても、それを分解して一つ一つバラバラの細胞にすると、もはやそこには器官レベルの機能性は失われています。自律分散的な要素を組み合わせて全体を作るときに、いかに集団の機能性が発現するか、また集団性をどのように制御できるかは、現代科学にとって未解決の問題です。iPS や ES 細胞集団の制御を要する再生医療の今後の発展にとって、そうした基本原理の解明が待たれているのはもちろんのこと、工学面でも、コンピュータ・ネットワークに生命を模した、より柔軟で頑強な情報処理能力を持たせることが、高度に複雑化する IT 社会において重要となっています。

細胞性粘菌では、数十万個の細胞が走化性誘因物質であるサイクリック AMP (cAMP) を数分間のリズムで放出し、それによって形成される進行波に向かって集合し、多細胞体制（子実体）を構築します（図 1）。cAMP の振動と波は細胞の運動方向を決めるため細胞集合にとって必須であるだけでなく、このリズム信号を受けることによって細胞は餌を食べることを停止します。アメーバは独立して餌を探し続けるか、もしくはお互いに協力し合って子実体を形成するか。生死をかけた選択の、集団的な意思決定とも言える現象です。

このアメーバ社会のオーケストラがいかに出現して、指揮されているか、これまで二通りの可能性が考えられました。最初の可能性は、ある固有な細胞が指揮者としての役割をもっていて、誘因物質の放出を繰り返し、周りの細胞がそれに応答するというものです。二つ目の可能性は、どの細胞も特性は同じで区別がなく、誘因物質を放出するかどうかは、細胞間で何らかの信号のやりとりがあって、それによる評決で全会一致により出現する協同的な振る舞いであるというものです。前者であれば、あらかじめ独裁者として振る舞うことが決まっているリーダーによって大衆が煽動されるような集団であるのに対して、後者だとすると、どちらかという民主的な決定に基づいていると言ってよいでしょう。

＜研究の内容＞

今回澤井らは、蛍光タンパクを利用した cAMP 測定用のプローブを粘菌で発現させ、細胞性粘菌の cAMP 振動を、生きた状態で可視化することに、世界で初めて成功しました（図 2）。この観察法を用いて、隔離した細胞の振る舞いを特徴づけました。外部からの cAMP 刺激が除かれている場合、細胞は非常に稀に確率的な発火を示すだけで、自律的には振動できないことを明らかにしました。こうした観察から、予めリーダー的な役割を担っている固有の細胞は存在しないことが確認されました。また、細胞を入れたチャンバー内に流す緩衝液の速度と細胞密度に依存して、集団的な発火の頻度がコントロールできることを実験と理論の両面から世界で初めて実証しました。澤井らは、さらにこれらを総合した理論モデルに基づき、振動が生じる際の詳細を計算したところ、個々の細胞のランダムな発火が連鎖的に蓄積されていった結果、集団の発火が生じることを明らかにしました（図 3）。粘菌の cAMP 振動は、1 細胞の閾値的な振る舞いに単純に還元されない協同的な現象で、細胞同士の相互作用の中から全会一致で cAMP リズムが出現する動的な構造が、指揮者として機能することが解明されました。また、発火頻度が細胞密度に依存して増加することから、cAMP 振動の周波数には環境情報がコードされ得ることが示されました。

<今後の展開>

土壌中の生物種間でどのような信号のやりとりがされているのか、その生態のほとんどが未開拓です。今回、粘菌が信号のゆらぎを用いた機構を利用していること、さらに環境の情報を振動の周波数上にコードできることが示唆されたことで、その他の微生物の細胞間コミュニケーションも、これまで考えられている以上に発達している可能性があります。澤井らは、引き続き細胞性粘菌で、今回明らかになった信号処理を実現する分子ネットワークの実体、さらには他種や亜種の認識、さらには有性生殖における他性の認識などにこうした信号がいかに関与しているか、その解明を目指します。これらは社会性や多細胞性といった複雑な系の進化と生態の理解にとって、必要不可欠な視点です。また、同様の振動現象は、様々な生物種のホルモン分泌などで知られており、それらの分子機構と機能の一般性が理解されることで、再生医療や情報処理などの応用面への発展が期待されます。

<参考図>

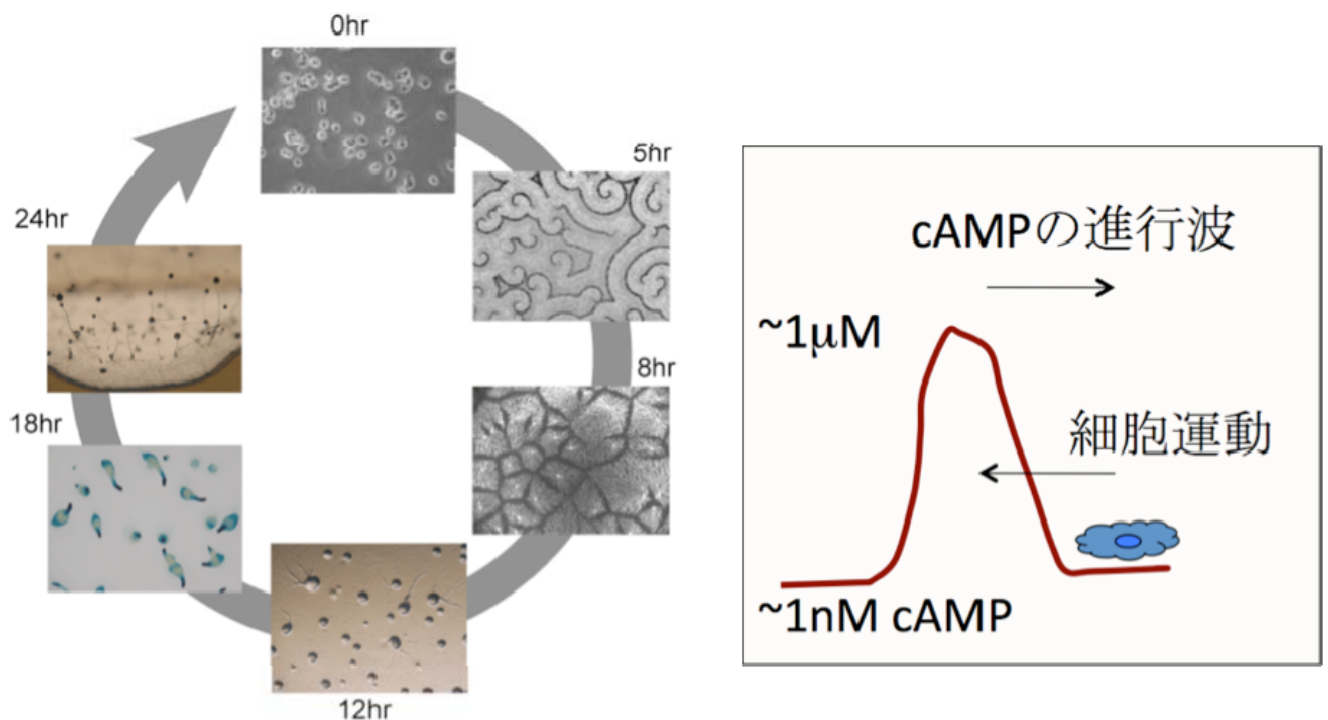


図1 (左) 細胞性粘菌の生活史。数十万個の細胞が集合して子実体を形成する。(右) 波に向かって細胞は移動することで、細胞が集合する。集合する際の映像は <http://genomebiology.com/2007/8/7/R144/suppl/S1> を参考のこと。

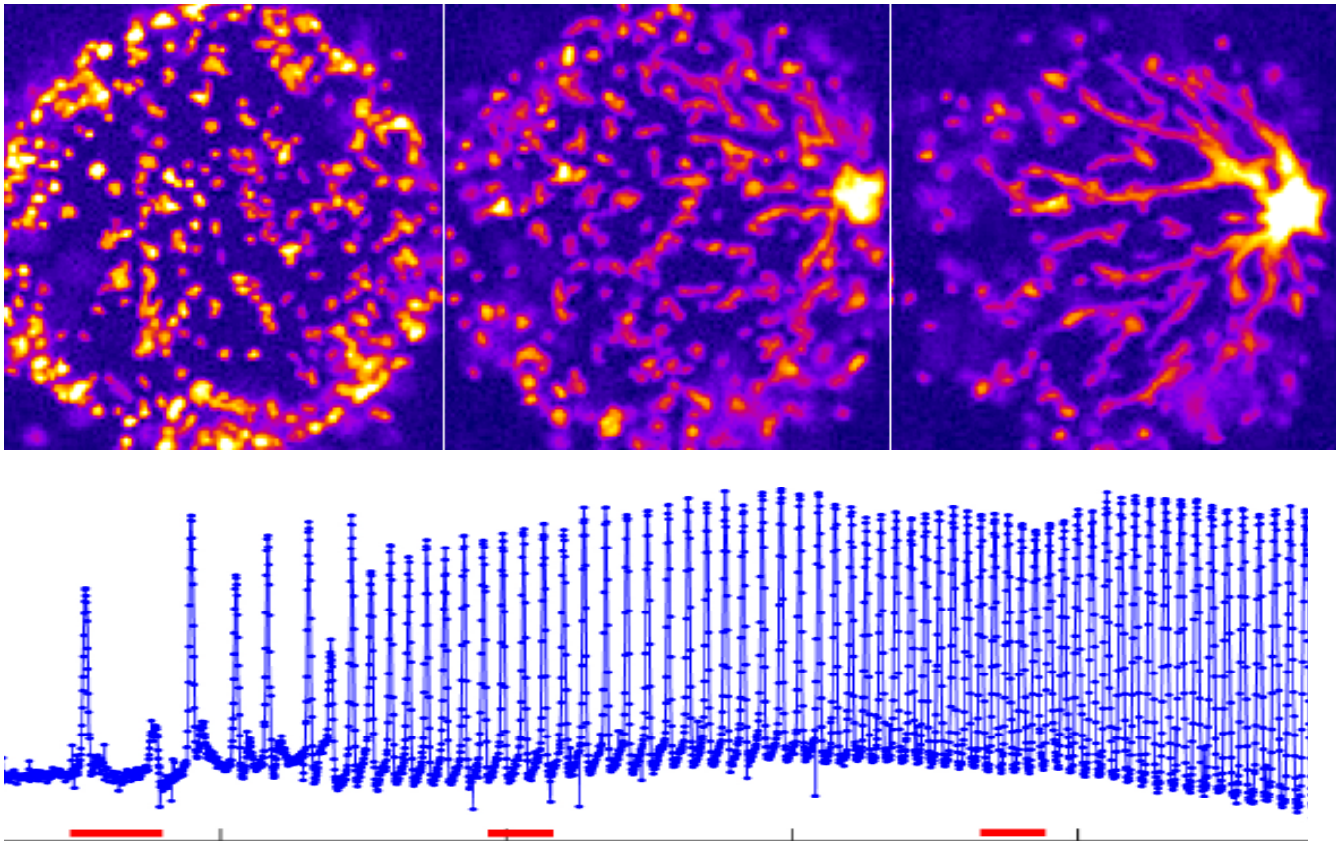


図2 約200個の粘菌アメーバが集合する際（上図）のcAMP振動の時系列（下図）。はじめ20～30分おきにランダムな場所から出現していた波は、次第に頻度を上げてゆき、最終的に6分周期で波が開始される場所が決定し、細胞は集合する。

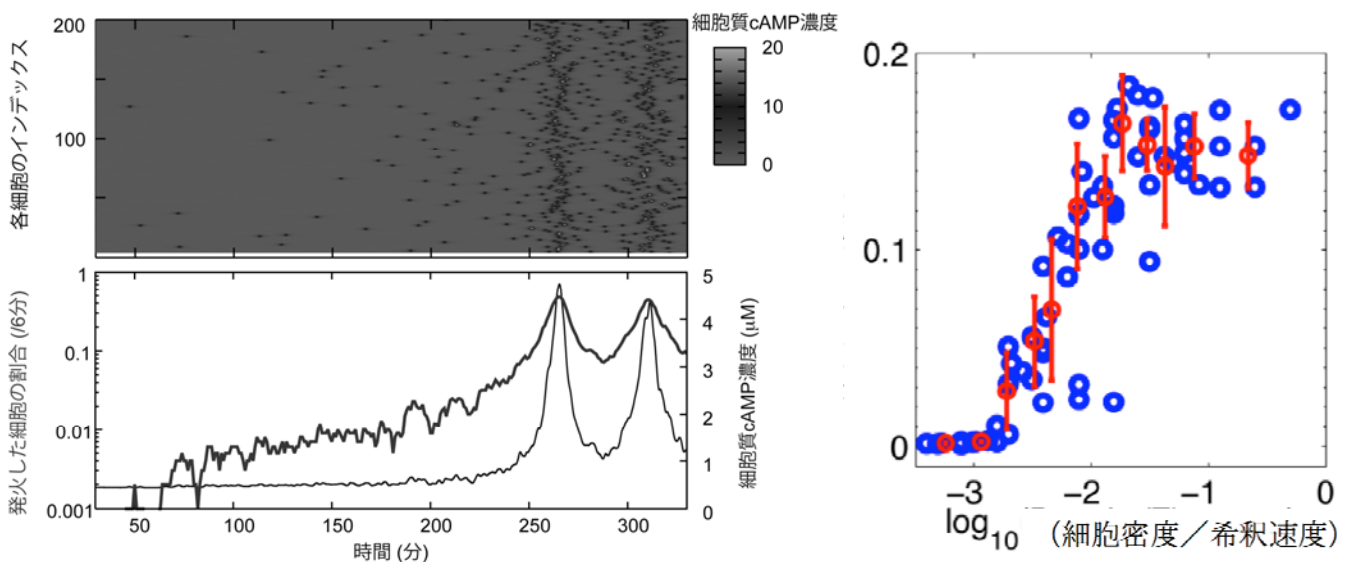


図3 （左）確率的なcAMPの放出が蓄積し、集団でそろった発火が生じることを示す計算シミュレーション結果。（右）細胞の密度が高まるなど細胞外のcAMP濃度を増加するような環境下で、集団の発火頻度は上がる。最終的に6分周期の振動を許すような状況になった地点が、信号の中心となることがわかる。

<用語解説>

注1) 細胞性粘菌

細胞性粘菌は、世界中の土壤中に広く認められる生物で、動物界、植物界、菌界とは独立したアメーバ界と呼ばれる系統に属する真核細胞。南方熊楠でおなじみの真性粘菌が多核の巨大なアメーバ1個体を形成するのに対し、本研究で対象とした粘菌は単核の細胞が数十万個集まった集団であることから「細胞性」と呼ばれ、高校の生物学の教科書や大学入試でおなじみのモデル生物。培養、計測、遺伝子改変などの容易さと、細胞運動や細胞シグナルなど動物細胞の特徴を多くもっているため、分子生物学、細胞生物学、発生生物学などにおいて有用な生物種である。ゲノム解析の結果、菌類とは別系統であることが実証されたため、最近ではより正確に「社会性アメーバ」と呼ばれることも多い。詳しくは <http://dictybase.org/tutorial/> を参考のこと。

注2) サイクリック AMP (振動)

細胞内シグナル伝達において広く使われている分子。細胞膜上の受容体タンパクにホルモン等の分子が結合すると、細胞質中の ATP を環状化する酵素が活性化され、大量のサイクリック AMP (cAMP) が (多くの場合一過的に) 生成される。細胞性粘菌では、新たにつくられた cAMP が細胞外に分泌され、細胞集合のための誘因分子としても利用される。細胞外 cAMP が細胞膜上の受容体で検出されると、さらにサイクリック AMP が細胞質中に生成される、このタイミングが揃うことで cAMP が波となってリレーされていく。細胞内 cAMP は、粘菌以外の多くの生物種でも、その濃度が周期的に振動することが知られているが、その機能はよく分かっていない。最近では、インシュリンを分泌するベータ細胞や概日リズムにおいても cAMP 振動が観察され、注目されている。

<論文名>

“英語タイトル The onset of collective behavior in social amoebae”
(日本語タイトル 社会性アメーバにおける協同的振る舞いの開始)

<お問い合わせ先>

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 相関基礎科学系
准教授 澤井 哲 (サワイ サトシ)
〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1
E-mail : cswawai@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp
URL : <http://sawailab.c.u-tokyo.ac.jp/>