

研究室紹介

仮想細胞の夢

仲 隆
Takashi NAKA

九州産業大学 情報科学部 知能情報学科
Department of Information Science, Kyushu Sangyo University
naka@is.kyusan-u.ac.jp, <http://www.is.kyusan-u.ac.jp/~naka/>

1. はじめに

生体の基本構成要素は細胞である。単細胞生物は一つの細胞からなり、光合成や他の生物を捕食するなどのエネルギー代謝や外界との相互作用を行いながら、分裂・増殖する。我々ヒトを含む多細胞生物の体は多数の細胞から組織的に構成され、単細胞生物と同様、それぞれの細胞はエネルギー代謝を行うとともに、外界との相互作用、特に他の細胞との相互作用・情報通信を通して全体としての形態・機能を保持している。各細胞が行う外界との相互作用・情報通信の実態はタンパク質の相互作用から構成される化学反応ネットワークであり、シグナル伝達系と呼ばれている。

シグナル伝達系により細胞がどのように他の細胞を含む外界と通信・協調しているかを研究する方法として、この化学反応ネットワークを反応速度論のレベルで微分方程式として記述・数理モデル化し、そのダイナミクスをコンピュータシミュレーションにより解析することが行われてきた。これは実験的研究が難しい複雑な反応ネットワークの研究には特に有効である。

本稿では、理化学研究所ゲノム科学総合研究センター (GSC) と共同で行っている細胞成長因子に関するシグナル伝達系の研究を紹介する [Hatakeyama 03]。

2. 細胞成長因子のシグナル伝達系

生体は多数の細胞から構成されており、その位置に応じて必要な個数の細胞が協調して組織的に並んでいる。皮膚の細胞は、新陳代謝を行っており、古いものは死に垢となり新しい細胞で置き換わっていく。死滅と生成がバランスすることにより、皮膚としての形態・機能が維持されている。バランスが崩れ生成が調節されなくなり必要以上に生成される場合、その蓄積された細胞群が腫瘍であり、他の細胞の正常な機能を損ない他の場所へ転移していく細胞群が悪性腫瘍、つまり、癌である。細胞の癌化の原因はその細胞の設計図である遺伝子が損傷を受け、その死滅と生成のバランスを司る反応ネットワークが正常に動作しなくなる結果であると考えられる。

Control GF1 GF2

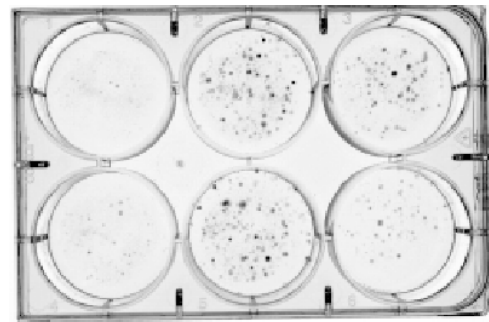


図 1 細胞癌化の実験

図 1 は、GSC で行っている細胞株を用いた細胞の癌化に関する実験の結果である。細胞株とは、生体から分離され人工的に培養可能な細胞であり、実験生物学の材料として広く利用されている。有名なものに、1952 年にヒーラさんから摘出したガン細胞である「ヒーラ細胞」がある。ヒーラ細胞は今も生き続けていて、世界中の研究室で培養されている。シャーレ (ガラスの容器) に栄養培地を敷詰め細胞株を培養する。異なった条件下で、その細胞分裂による増殖の違いを観察した。細胞成長因子と呼ばれるタンパク質 (GF1, GF2) に曝した条件の細胞が、通常の条件 (Control) に比較して、よく増殖していることがわかる。

様々な条件を設定し、その増殖の様子を比較検討し、さらに、その化学成分を実験的に分析することにより、細胞の癌化に影響する因子・化学物質を特定することができる。しかし、その因子の作用の仕方は単純ではなく、細胞の内部状態を含む様々な他の条件に影響されることが分かってきている。細胞外から与えられた細胞成長因子などのシグナル伝達物質は、細胞膜にある受容体と結合し、連鎖的に引起される化学反応により、その信号が細胞質を抜け細胞核まで伝えられる。その過程において他の信号と影響しあい情報の統合・処理が行われ、全体として細胞の増殖・分化に関する高度な適応制御系を構成していると考えられている。

3. 数理モデルとコンピュータシミュレーション

実験的に見つけれられた様々な条件が細胞の増殖・分化に及ぼす影響を理解するには、シグナル伝達系を構成する化学反応ネットワークを反応速度論のレベルで微分方程式系として数理モデル化し、そのダイナミクスをコンピュータシミュレーションにより解析する方法が有効である [Hayashi 86] .

細胞内の化学反応ネットワークの構成要素である個々の相互作用は、主にタンパク質間の結合・乖離やタンパク質が触媒として働く酵素反応である。微分方程式によるモデル化の簡単な例として、ミカエリス・メンテン型の酵素反応を紹介する。図2左は、基質Sが酵素Eにより触媒され酵素基質複合体Xを経由して生成物Pへ変化する過程を示したものであり、反応スキームと呼ばれる。右の図はそれを簡略化記法で描いたものである。こ

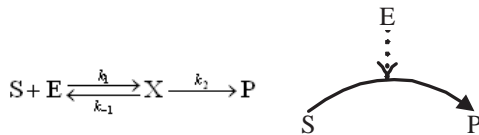


図2 ミカエリス・メンテン型反応の反応スキーム

この反応スキームに反応速度論を適用すると次のような各化学種の濃度変化に関する微分方程式系が得られる。

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -k_1SE + k_{-1}X \\ \frac{dE}{dt} &= -k_1SE + (k_{-1} + k_2)X \\ \frac{dX}{dt} &= k_1SE - (k_{-1} + k_2)X \\ \frac{dP}{dt} &= k_2X \end{aligned}$$

この微分方程式系は非線形であるため、一般には解析的に(記号的に)解くことはできない。そこで、コンピュータにより数値的に積分することにより解を得る。様々な条件下で数値的にそれぞれの化学種の時間変化を計算することにより、反応系の特性を解析することができる。

実際に研究対象としている細胞成長因子のシグナル伝達系の反応スキームの一部を図3に示す。それぞれの反応の記述には、図2右で紹介した簡略化記法を用いている。細胞外部から与えられる細胞成長因子(L)は細胞膜(Cell Membrane)に存在する受容体分子(R)に結合し、LRとなる。2つのLRが結合し2量体となった受容体分子は自らを酵素反応により活性化しRPとなる。引き続き細胞膜(Cytosol)で連鎖的に起こる反応により、その信号はそれぞれの化学種の濃度変化として細胞核(Nucleus)に伝えられ、遺伝子(DNA)の転写を制御する。

この反応スキームに反応速度論を適用し数理モデルを作成する。そのコンピュータシミュレーションから得ら

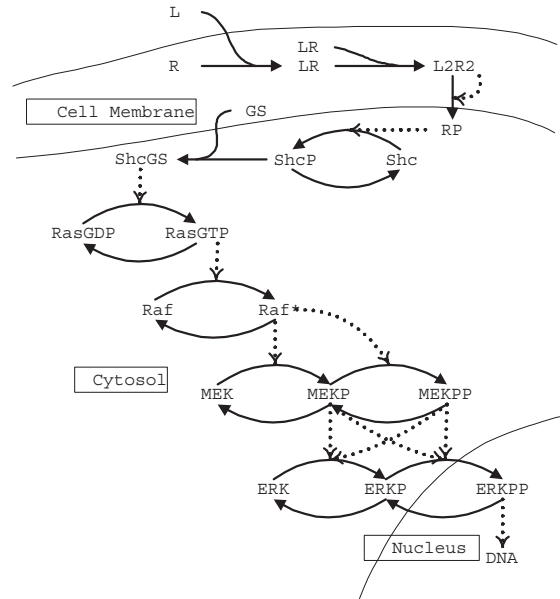


図3 細胞成長因子のシグナル伝達系

れる各化学種の時間変化を実験結果と比較することにより、この反応ネットワークの特性を理解することを行っている。このような数理モデルの構築とそれを用いたコンピュータシミュレーションは、適応制御系として機能している細胞内の反応ネットワークの理解を進めていく上で有効な方法であり、それにより多くの知見が集積されつつある [Ferrell 98, Kholodenko 99] .

4. おわりに

成長因子に関するシグナル伝達系のコンピュータシミュレーションについて述べてきた。実験的研究とコンピュータによるシミュレーションがお互いに補い合うことにより複雑な反応ネットワークの理解が進みつつある。

このような研究の最終的な目標の一つは、数理モデルを拡大・精緻化していき、コンピュータの内部に仮想的な細胞を生み出すことである。このような仮想細胞があれば、実際に実験を行う代わりにコンピュータで同等の実験を行うことが可能になる。実際、そのような目的のプロジェクトも進められており、最小限の反応から構成される仮想細胞が作られている [Takahashi 03] . しかし、この仮想細胞は大腸菌などの細菌細胞をさらに簡略化したものであり、実際の細胞のモデルとして機能できるようなものではない。本稿で紹介したようなシグナル伝達系と細胞の活動に必要なエネルギー代謝系を含み、さらに、遺伝子の転写・翻訳調節まで含むダイナミックな、つまり、反応ネットワークそれ自身や、その入れ物としての細胞空間が変化するような仮想細胞、それは我々の一つの夢である。

謝 辞

紹介した研究は、筆者が客員研究員として所属する理化学研究所ゲノム科学総合研究センター・ゲノム情報科学研究グループ・情報モデル化研究チームの小長谷明彦プロジェクトディレクターおよび畠山真里子研究員らのグループと共に行っているものです。グループのメンバーに感謝します。

◇ 参 考 文 献 ◇

- [Ferrell 98] Ferrell, J. E. and Machleder, E. M.: The biochemical basis of an all-or-none cell fate switch in *Xenopus* oocytes, *Science*, Vol. 280, pp. 895–898 (1998).
- [Hatakeyama 03] Hatakeyama, M., Kimura, S., Naka, T., Kawasaki, T., Yumoto, N., Ichikawa, M., Kim, J., Saito, K., Saeki, M., Shirouzu, M., Yokoyama, S., and Konagaya, A.: A computational model on the modulation of MAPK and Akt pathways in heregulin induced ErbB signaling, *Biochem J.* (2003), In press.
- [Hayashi 86] Hayashi, K. and Sakamoto, N.: *Dynamic Analysis of Enzyme Systems*, Springer-Verlag/JSSP (1986).
- [Kholodenko 99] Kholodenko, B. N., Demin, O. V., Meehren, G., and Hoek, J. B.: Quantification of short term signaling by the epidermal growth factor receptor, *J. Biol. Chem.*, Vol. 274, pp. 30169–30181 (1999).
- [Takahashi 03] Takahashi, K.: E-Cell Project, <http://ecell.sourceforge.net/> (2003).