

場の変化を読みとる粘菌アメーバの巧みなコミユカ － 倍変化検出型の応答とその役割を発見

1. 発表者：

神野圭太（東京大学 大学院総合文化研究科広域科学専攻博士課程 3 年生（研究当時））

澤井哲（東京大学 大学院総合文化研究科広域科学専攻 准教授）

2. 発表のポイント：

- 粘菌細胞は集合するために、細胞外に誘引シグナル分子を分泌して連絡しあう。これが細胞密度に左右されずに行われるメカニズムは未解明であった。
- 粘菌細胞の単一細胞レベルの実験計測から、刺激濃度の「変化の比」に応答が依存すること（「倍変化検出」）、その結果、細胞間コミュニケーションが細胞密度に左右されずに確立することが明らかになった。
- 感染や免疫反応、発生など、細胞外空間に不確定性が伴う場合の細胞間コミュニケーションの頑健性の理解に寄与することが期待される。

3. 発表概要：

東京大学大学院総合文化研究科の澤井哲准教授らは、細胞性粘菌キイロタマホコリカビの集合過程で行われる細胞間コミュニケーションにおいて、個々の細胞が、誘引シグナル分子濃度の絶対値ではなく、濃度の「変化の比」に対して応答していること（「倍変化検出」）、これによって幅広い細胞密度において細胞間コミュニケーションが実現されることを明らかにしました。この発見は、感染や免疫反応、発生など、細胞外シグナル分子濃度が不確定になりやすい状況において、いかに再現性よく頑健に細胞間コミュニケーションが実現されるかの基礎的理解と、将来的にはその医学的応用に寄与することが期待されます。

細胞組織レベルの機能の背後には、細胞間コミュニケーションが重要な働きを担っています。細胞はシグナル分子を細胞外に分泌し、これを受け取った他の細胞が、さらにシグナル分子を放出、あるいは分解するなどして、細胞集団の協調的な運動や、分業などを行います。こうしたコミュニケーションが円滑に行われるためには、電話線のようにしっかりと通信媒体が理想的のように思われます。ところが細胞間コミュニケーションの多くでは、細胞外の液体中を自由に漂うシグナル分子が用いられるため、環境（細胞の密度等）の変化によってその濃度が大きく変わってしまいます。このような状況であっても、安定したコミュニケーションがいかにして達成できるのか、これまでよくわかっていませんでした。研究グループは蛍光顕微鏡による細胞応答の定量的測定から、「倍変化検出」型の応答特性を明らかにし、この性質があると、細胞密度が変わっても集団の振る舞いが変わらないことを理論的解析から導き出しました。「変化の比」に対する応答は、ヒトの五感においても重要であることから、今回の結果は、階層や種を問わない生物の普遍的な情報処理特性を示唆しています。

4. 発表内容：

細胞は細胞外環境の刺激を知覚し、その情報を細胞内外の化学分子に変換し、利用しています。近年、細胞「内」で行われるシグナリング（情報伝達・処理）は、分子機構のみならず、その情報処理特性が定量的・数理的なレベルで明らかになってきています。対照的に、細胞間コミュニケーションにおける情報処理特性の多くは未だ未解明です。バクテリアなどの単細胞生物から、動物組織内の細胞にいたるまで、細胞は分泌したシグナル分子を介して周辺の細胞とコミュニケーションを行なっています。こうした細胞間コミュニケーションにおいては、情報伝達を媒介するシグナル分子が細胞外空間を経由するために、その濃度が細胞密度や周囲の水の流れの有無などの環境要因に強く依存してしまふことがあります。こうした不確定性を克服する細胞間の情報のやり取りの仕組みはよく分かっていません。

単細胞生物の細胞性粘菌（注1）は、飢餓状態になると、環状の核酸サイクリック AMP（cAMP）を合成、分泌します。分泌された cAMP は近隣の細胞の細胞膜上の受容体（注2）によって検出され、この刺激が cAMP のさらなる合成・分泌を促し、cAMP による細胞間コミュニケーションが確立します。この細胞間コミュニケーションは、やがて巨視的な空間スケールで振動する cAMP 濃度場（cAMP 振動）を形成します。細胞集団は、この情報を利用して一箇所に集合し、最終的に飢餓を凌ぐための多細胞体を形成します。興味深いことに、この cAMP による細胞間コミュニケーションは、細胞密度 4 桁ほどに渡って観察されることが分かっています。粘菌の生息域となる土壌中では、餌となる細菌の豊富さや、細胞の動きやすさなどの環境要因によって、細胞密度が大きく異なることが予想されます。このため、細胞密度に依らず細胞間コミュニケーションを確立し多細胞体を形成することは、粘菌の生き残りにとって重要な性質です。この性質を支える具体的な仕組みはこれまで明らかにされていませんでした。

今回、東京大学大学院総合文化研究科の澤井哲准教授らの研究グループは、個々の細胞の刺激（細胞外 cAMP）への応答（細胞内で合成される cAMP）を、蛍光タンパク質間の蛍光共鳴エネルギー移動（FRET; Förster resonance energy transfer）（注3）を利用した一分子 cAMP センサーによって定量化しました。その結果、(i) 個々の細胞が、細胞外 cAMP の濃度そのものではなく、その「変化の比」に対して応答する性質、「倍変化検出」(fold-change detection) という特徴を持つことが明らかになりました。これは、刺激レベル 1 から 2 への変化と 2 から 4 への変化（ともに 2 倍変化、ただし「変化の差」は異なる）が同一の応答を引き起こすということです（図 1）。また、理論的解析の結果、(ii) 多数の細胞がコミュニケーションを行なった結果生じる cAMP 振動が、細胞密度に依存しないことが示されました。これは、単一細胞の「倍変化検出」応答特性が、細胞集団全体を支配する方程式に対称性（スケール変換に対する不変性）を与えるためです。

細胞外空間に不確定性が伴う状況は、感染や免疫反応、発生など、多くの場合で想定されます。今回の結果は、こうした現象の背後にある細胞間コミュニケーションの頑健性の理解に寄与することが期待されます。また、「変化の比」に対する知覚現象として、ヒトの五感で成立するヴェーバー-フェヒナーの法則（注4）が知られています。今回一細胞レベルで類似の性質が明らかになったことで、種や階層によらない生物に普遍的な情報処理特性の一つが示唆されました。

本成果は、日本学術振興会・科学研究費補助金（若手研究、新学術領域研究、特別研究員制度）、日本医療研究開発機構・生命動態拠点研究費、日本科学技術振興機構・さきがけ研究、東京大学・若手雇用安定化支援の助成のもと、神野圭太（研究当時東京大学 博士課程 3 年生・（現オランダ AMOLF 博士研究員））、近藤洋平（研究当時東京大学 博士課程 3 年生・（現・岡崎統

合バイオサイエンスセンター助教)、中島昭彦(東京大学 特任助教)、北原麻衣(旧姓・本多)(研究当時東京大学 技術支援員(現国立がん研究センター研究所 特任研究補助員))、金子邦彦(東京大学 教授)、澤井哲(東京大学 准教授、兼科学技術振興機構さきがけ研究者)によって得られました。

5. 発表雑誌:

雑誌名: 「Proceedings of the National Academy of Sciences USA」

論文タイトル: Fold-change detection and scale-invariance of cell-cell signaling in social amoeba

著者: 神野圭太 近藤洋平 中島昭彦 北原麻衣(旧姓・本多) 金子邦彦 澤井哲

DOI 番号: 10.1073/pnas.1702181114

アブストラクト URL: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1702181114>

6. 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

澤井 哲 (さわい さとし)

E-mail: cssawai@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

AMOLF 博士研究員

神野 圭太 (かみの けいた)

E-mail: k.kamino@amolf.nl

7. 用語解説:

(注1) 細胞性粘菌

微生物の一種で、単細胞として過ごす時期と、細胞が集合して子実体と呼ばれる多細胞構造を形成する時期とを繰り返す。代表的な種であるキロタマホコリカビ(学名 *Dictyostelium discoideum*) は、ゲノムが解読され、酵母にも匹敵する分子遺伝学的操作の自由度と、1細胞と多細胞レベルの可視化と操作性に優れた、細胞移動のモデル生物種。数万個のアメーバ細胞は飢餓を感知すると走化性誘因物質としてサイクリックAMP(cAMP)を自己分泌的に放出し、個々の細胞応答が揃うことでcAMPの進行波が自己組織的に形成される。個々の細胞は空間を伝搬するcAMP波とは逆向きに動き、これによって集合し、多細胞組織を構築する。同じ粘菌でも、多核の巨大アメーバを形成する真性粘菌とは別の系統群に属する。

参考 URL <http://sawailab.c.u-tokyo.ac.jp/research.html#nenkin2>

(注2) 受容体

細胞膜上に位置し、細胞外の化学物質に結合することでそれを検出する機能を持つタンパク質。粘菌が細胞外cAMPの検出に用いる受容体はGタンパク質共役受容体と呼ばれ、ヒトの細胞においても同種のタンパク質が発現し、ホルモン感知などの機能を持つ。

(注3) 蛍光共鳴エネルギー移動(FRET; Förster resonance energy transfer)

光を吸収する分子(またはその部分)間で生じる、量子力学的なエネルギーの転移メカニズム。本研究で用いた cAMP センサーは、二つの蛍光タンパク質と cAMP 結合部位からなり、cAMP の結合の有無が蛍光共鳴エネルギー移動の有無に反映され、特定の波長の蛍光強度変化として cAMP 濃度変化が測定される。

(注4) ヴェーバー-フェヒナーの法則

物理的な刺激の変化とヒトの主観的な知覚の間になり立つ関係。より具体的には「知覚可能な刺激の変化は変化前の刺激の強度に比例する」という法則を指し、ヒトの五感すべてで観察される。

8. 添付資料:

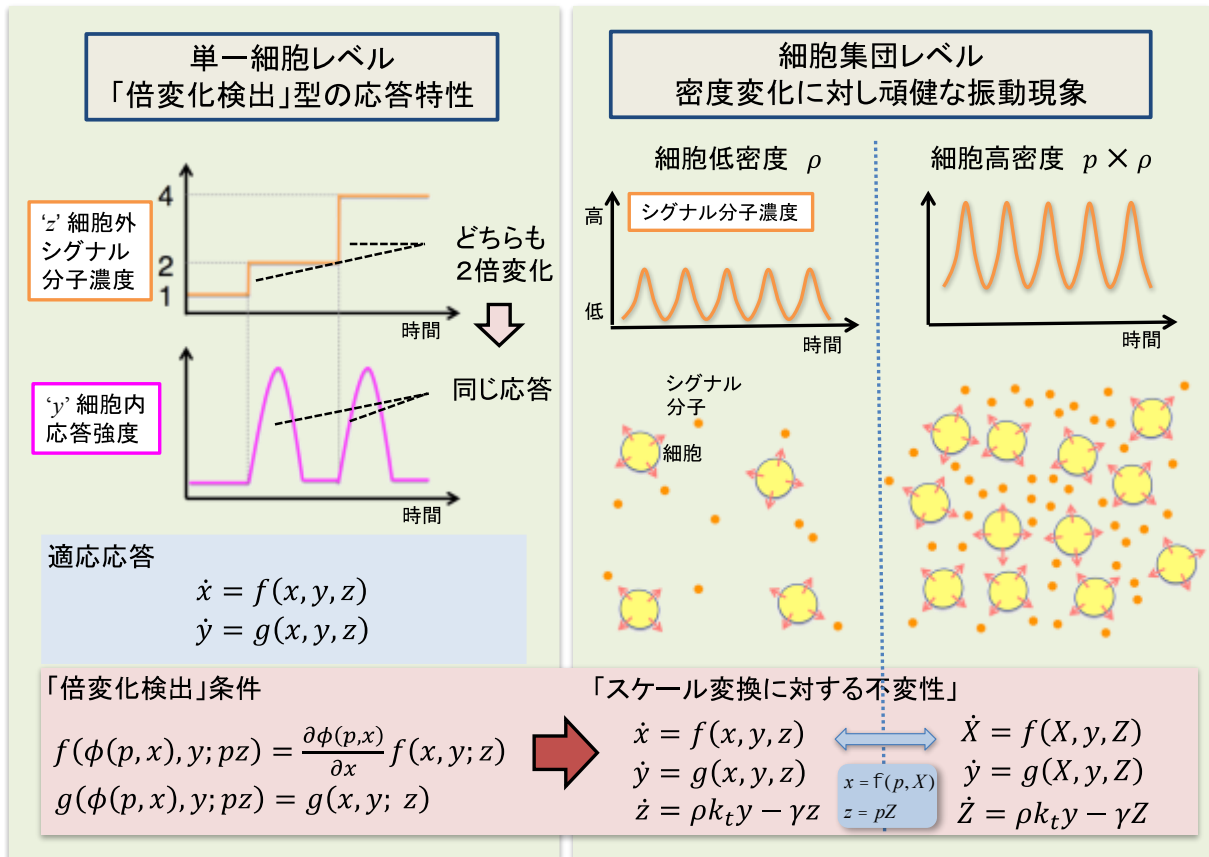


図1: 細胞は細胞外にシグナル分子を分泌し、細胞間コミュニケーションを行うが、情報伝達を媒介するシグナル分子の濃度は細胞密度などの環境要因に強く依存してしまう。粘菌細胞は刺激強度の変化の比に対して応答する。この特性によって細胞密度に依存せずに細胞間コミュニケーションが確立する。