

細胞はどうやって「眠る」のか？
～微生物の休眠状態の謎と一般法則を理論的に解明～

1. 発表者：

姫岡優介（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）
金子邦彦（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 教授・
生物普遍性研究機構長・複雑系生命システム研究センター長）

2. 発表のポイント：

- ◆微生物の休眠状態を理論生物学的に理解することに初めて成功した。
- ◆休眠状態にある微生物において一般的に成り立つ、「休眠時間」と「増殖再開時間」の間の関係を理論的に明らかにした。
- ◆条件が悪化した際、いかに成長状態から休眠状態へと転移し、それを保って生存し続けるかの理解は、ゼロ成長システムの安定性の理解に寄与すると期待される。

3. 発表概要：

細胞はどのように増殖するのか。この素朴な問いは生物学の中心的なテーマとして研究者の関心を惹き続けてきた。

細胞はその成長速度がプラスであれば個体数に比例して増殖し、もし自発的な分子の分解速度が合成速度を上回り成長速度がマイナスになれば、個体数に比例して死滅していく。その結果として細胞数の変化は通常、指数関数的な増加か減少となる。しかし近年、細胞は栄養飢餓などのストレス環境下においては成長速度がほぼゼロになり、増殖も死滅もしない

「休眠状態」に移行することが明らかになってきた。この休眠状態は増殖しない代わりに様々なストレスに強い耐性を持つといった興味深い特徴も知られているが、細胞がどのようにして休眠状態に入るのか、また休眠状態から回復するための待ち時間がどのように決まるか、そこに一般法則が成り立つのかは理論的に解明されていなかった。今回、東京大学大学院総合文化研究科の姫岡優介博士課程学生と金子邦彦教授は、計算機シミュレーションと理論生物物理学を用いて細胞が休眠状態に入るメカニズムを解明し、また休眠状態において成立する一般的な法則を発見した。

本研究成果は増殖・死滅に続く細胞成長の”第3の相”の数理メカニズムを提供する研究として、今後の発展が強く期待される。

4. 発表内容：

微生物を一定の栄養とともに試験管に入れて培養を行うと、その個体数は「成長曲線」と呼ばれる特徴的な曲線をたどることが古くから知られている。微生物の個体数は試験管に封入した後、ある一定の待ち時間（ラグタイム）を経たのち指数関数的に増大し、栄養が枯渇し始めると成長も死滅もしない、休眠状態へと至る。そしてさらに時間が経過すると微生物の個体数は指数関数的に減少していく。

近年まで、休眠状態では微生物集団の中で増殖と死滅がバランスして差し引きゼロになることで、あたかも個体数が変化していないように見えているだけだと考えられてきた。しかしイスラエルの研究グループの1細胞計測実験（注1）により、増殖と死滅のバランス説は否定され、それぞれの細胞が実際に増殖を止めていることが明らかになった。

大腸菌のような微生物においても、その内部では数百万以上にものぼる化学物質が化学反応を繰り返しており、その結果として細胞は成長を実現している。それほど複雑な化学反応のシステムである細胞にとって、成長速度をプラスでもマイナスでもなくゼロに調節すると

いうことは容易なことではない。どのようなメカニズムで細胞はゼロ成長を実現し、休眠状態に入っているのだろうか。

本研究グループは細胞内で、活性を失ったタンパクが生成され、このような「異常タンパク質」（注2）が栄養枯渇やストレス環境下で蓄積されやすいことに着目し、モデル構築とシミュレーションを行った。モデルは自己複製に必要な正常タンパク質、異常タンパク質、両者の複合体タンパク質から構成されている。一部の異常タンパク質は正常タンパク質と複合体を形成することが知られているからである。

このモデルは外部の栄養濃度を変えていくことで3種類の“相”を示すことが理論的な計算によって明らかになった。まず、この細胞モデルは栄養が潤沢にある環境においては成長により異常タンパク質が希釈され、正常タンパク質が機能を阻害されずに活発に増殖する。しかし栄養が枯渇してくると異常タンパク質の蓄積を防ぎきることができず、徐々に正常タンパク質が異常タンパク質と複合体を形成してしまう。異常タンパク質による阻害がより進むとすべての反応が急激に遅くなり、成長速度は急落する（図1）。そしてさらに長時間栄養を枯渇させていくと、ついにはタンパク質が自然に分解される速度がタンパク質の合成速度を上回り、細胞は死に始める。実際、この細胞モデルを試験管を模した環境に栄養とともに閉じ込めてシミュレーションを行うと、増殖とともに栄養が減っていくので、モデルは前述した「成長曲線」と合致する時間発展をしていく。これらの結果から、微生物の成長に関する3つの相とその間の転移が説明された。

次に、研究グループは、休眠状態の細胞に栄養を再び与えたときの、成長を再開するまでの待ち時間ラグタイムが何に依存して決まるかを調べた。ラグタイムの長さはストレス環境におかれた時間などによって変化することが実験的に知られており、細胞が休眠状態から起き上がる時間として重要な指標である。本モデルのシミュレーションと理論的な解析により、ラグタイムの長さは飢餓状態に置かれた時間の平方根に比例して長くなっていくこと、また栄養が豊富な環境下での最大成長速度に反比例することが示された。さらに、細胞ごとのラグタイムのばらつき方（ラグタイム分布）も求められた。これらの理論的な研究結果は近年の実験事実と良く合致している（図2）。

本研究で構築した細胞モデルは、多くの生物種が共通して持っている特徴を抽出したものであるため、今回得られた結果は生物種に依らずに成立する。この結果は将来的には様々なストレスに対する生物の耐性の解明や薬剤開発などへの貢献も期待される。また一方で成長するシステムがいかに休止していくかについての一般的な示唆も与える。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Physical Review X 誌」（6月27日オンライン版掲載予定）

論文タイトル：Theory for transitions between exponential and stationary phases: universal laws for lag time

著者：Yusuke Himeoka, Kunihiro Kaneko*

アブストラクト URL：

<https://journals.aps.org/prx/accepted/35071K91Lc31d00b31946d8050cd532958f1058bb>

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 生命環境科学系

教授 金子 邦彦

電話番号：03-5454-6732

E-mail：kaneko@complex.c.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) 1細胞計測実験

微生物（大腸菌など）は1細胞あたり長さが数マイクロメートル(1mの100万分の1)であるため、従来は細胞集団を観察していた。それに対して1細胞計測実験とは、細胞集団を対象とせず、高精度の顕微鏡などを用いて1つ1つの細胞を観察、計測する実験である。

(注2) 異常タンパク質

本来のタンパク質の一部が欠損していたり、また何らかの理由で正常な形態を取れなかったタンパク質のことを指す。

8. 添付資料

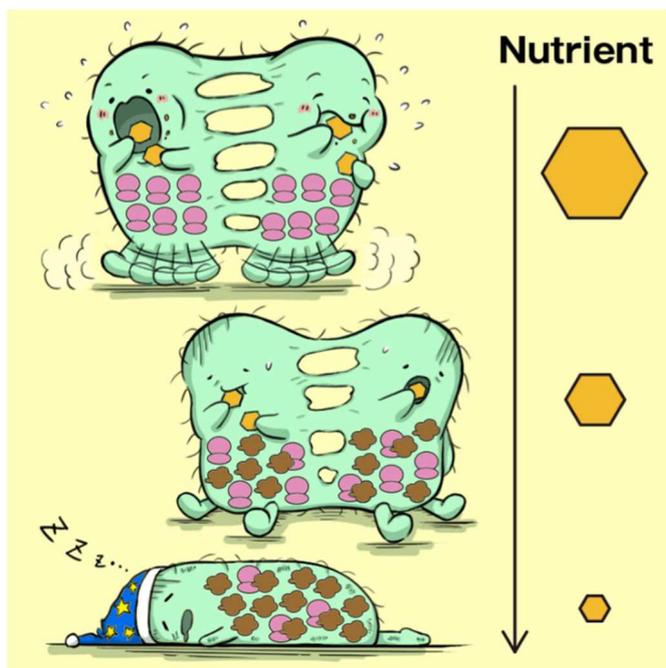


図1：細胞が「眠る」メカニズムのイメージ

栄養が減っていくと徐々に細胞内部に異常タンパク質(ゴミ)が蓄積し、化学反応をストップさせ、休眠状態に至る。

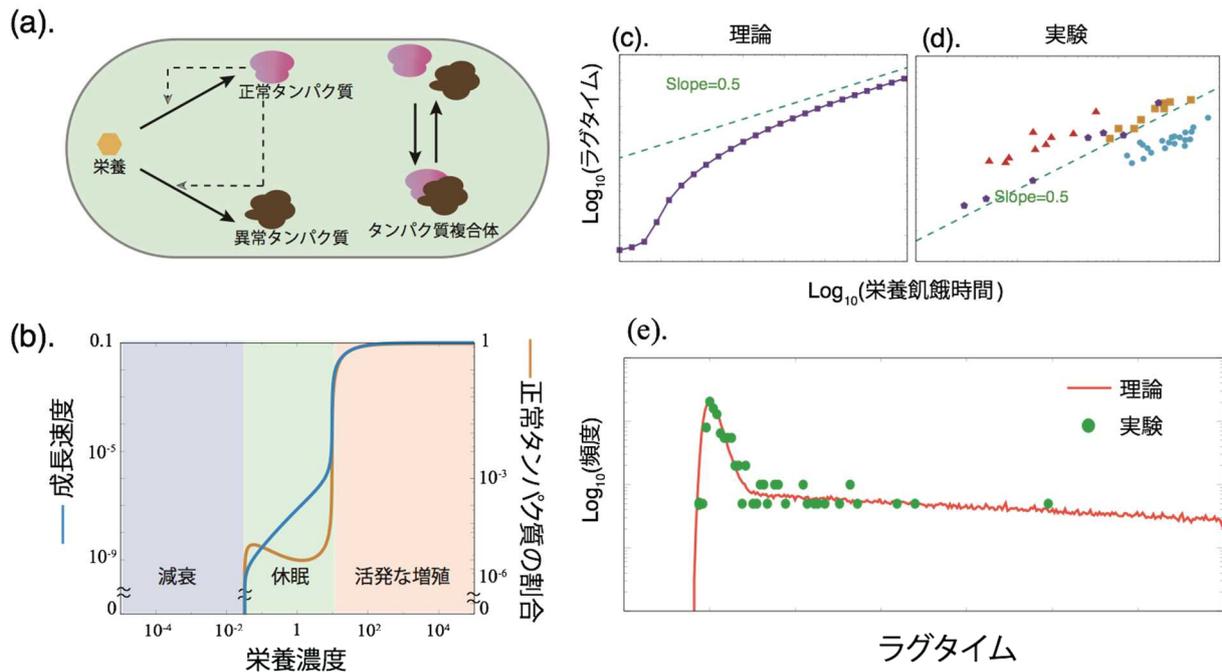


図 2：本研究の主要結果

- (a) モデルの概略図。栄養、正常タンパク質、異常タンパク質、両者の複合体から構成される。
- (b) 栄養濃度（横軸）を変化させていくことで3つの“相”が出現する。
- (c, d) 栄養飢餓状態におかれた時間とラグタイムの関係。理論、実験ともに飢餓時間の平方根でラグタイムが伸びている。
- (e) ラグタイムの分布。長時間側の特徴的な裾の予言にも成功した。