

成長に必要な物質の排出でかえって細胞の成長は促進されうる  
～細胞の「断捨離」メカニズムの発見～

1. 発表者：

山岸 純平（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 修士課程1年）  
斉藤 稔（東京大学大学院理学系研究科 助教）  
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／  
生物普遍性連携研究機構長／複雑系生命システム研究センター長）

2. 発表のポイント：

- ◆ 細胞成長を抽象化した数理モデルにおいて、成長に不可欠な代謝物を漏出することでその細胞自身の成長がかえって促進されうることを初めて示し、その仕組みを理論的に解明した。また、このような成長促進は、複雑な代謝反応ネットワークにおいて一般的に見られることを計算機シミュレーションにより確認した。
- ◆ 微生物はさまざまな代謝物を環境中に漏出しており、その中には成長に不可欠なものすらも多く含まれることはよく知られていた。しかし、進化を経た細胞が、自身の成長にとって一見不利な「もったいない」とも思える振る舞いを示す理由は未知であった。
- ◆ 漏出された必須代謝物は他の細胞種にとっても有用であるため、多くの細胞種の間での漏出代謝物のやりとり、微生物生態系における多様性や共生の起源の解明にも今後貢献すると期待される。また、本研究で明らかになった代謝物の漏出による成長促進の仕組みは、細胞などの成長するシステムにおける一般的な性質に起因しており、生命系や社会系に広く適用できると期待される。

3. 発表概要：

微生物は栄養成分を取り込んで成長する一方で、たくさんの代謝物を環境中へ漏らしている。単なる毒や細胞成長に不要なゴミだけでなく、細胞成長にとって不可欠な代謝物すらも漏出しているのだが、これは細胞にとって一見不利益でしかなく、細胞が必須代謝物を漏らさぬように進化してこなかった理由は未知であった。また、漏れ出た必須代謝物は他の細胞種にとっても有用であり、漏出代謝物のやりとりが多様な種からなる生態系を形作るため、このような漏出の進化的起源の理解は、微生物生態系の理解や制御のためにも重要である。

今回、東京大学大学院総合文化研究科の山岸純平大学院生と金子邦彦教授、同大学院理学系研究科の斉藤稔助教は、細胞成長を粗視化した単純な数理モデルを、計算機シミュレーションを用いて解析することで、成長に不可欠な代謝物の漏出によってその細胞の成長率が上昇しうることを示した。これは、定常的に成長する細胞において非線形な化学反応群と体積成長に伴う濃度希釈の間のバランスが要請されることの帰結であり、多くの化学成分からなる複雑な代謝反応ネットワークにおいてはありふれた振る舞いとなることも分かった。

本研究成果は、細胞のように成長するシステムにおける一般的な要請の帰結として必須成分の漏出が成長を促進できることを示し、環境中に多様な代謝物を漏らす微生物の代謝系とそのやりとりの仕組み、そして生態系における微生物多様性の起源について新たな視点を提供したもので、今後の発展が強く期待される。なお、本研究は科学研究費基盤（S）（15H05746）および新学術領域研究「進化の制約と方向性」（17H06386）のもとで行われた。

4. 発表内容：

微生物は栄養成分を取り込み、化学反応によってバイオマス成分に変換することで成長する。この変換過程全体を代謝系と呼び、代謝系における中間生成物は代謝物と呼ばれる。

比較的小さな分子である代謝物は細胞膜上の輸送タンパク質などを介して外部環境に放出でき、実際にたくさんの代謝物が環境中へ漏出されている。不思議なことに、微生物は一般

に、単なる毒や細胞成長に不要なゴミだけでなく、成長に不可欠な代謝物すらも多く漏出することが知られている。多様な微生物からなる生態系においては、異なる細胞種の間で漏出代謝物をやりとりして共生する可能性も考えられるが、一種類の微生物のみが単離された状態においてすら、エネルギーを生み出す解糖系の中間生成物など、成長に不可欠な代謝物が数多く環境中に漏れ出ている。微生物の成長にとって不利益にもみえるこのような漏出の理由はこれまで未解明であった。

この事実に対するもっとも安直な説明は「アミノ酸などの代謝物は小さすぎるため、細胞成長にとって損であっても細胞膜を不可避免的にすり抜けてしまう」というものである。しかし、解糖系の中間生成物などは決して小さな分子とは言えないし、小さな分子であってもその漏出が細胞成長にとっての損失であるならば、進化の過程でそのような漏出を妨げる機構が生じてきても不思議ではない。

本研究グループは細胞の状態を内部に含まれる化学成分群の濃度として表し、その状態が化学反応・化学成分の漏出・体積成長に伴う濃度希釈によって時間変化するような力学系モデルを定式化した。そして、化学成分の漏出が定常状態にある細胞の成長率に与える影響を計算機によってシミュレーションした。

結果として、細胞内部の化学反応ネットワークに触媒反応などの多体反応が含まれていれば、ある代謝物が細胞成長に不可欠であっても、その漏出が成長率を上昇させることが初めて示された（図1）。また、「多体反応のフラックス制御」および「成長-希釈間のバランス制御」という二つの仕組みが明らかになった（図2）。いずれも、細胞の定常状態が、化学反応・化学成分の漏出・体積成長に伴う濃度希釈の間のバランスから定まることに起因する。

前者の仕組みにおいては、非線形な化学反応群の間のバランスにおいて、ある多体反応の速度が速すぎる場合、その反応のある反応物の漏出によってそれ以外の化学反応の速度が相対的に上昇するため、成長率の上昇をもたらされる。一方、後者では、化学反応とバイオマス生成に伴う濃度希釈の間のバランスが重要であり、バイオマス生成反応の反応物（アミノ酸など）の漏出ですら、この原理によって成長率の上昇をもたらすことができる。

次に研究グループは、細胞内部の化学反応ネットワークをランダムに生成し、各化学成分の漏出により定常成長率が上昇するかを調べた。その結果、反応ネットワークを構成する成分の数が増えて複雑になる程、漏出が成長率上昇をもたらす代謝物の数が増えていくことが分かった。

本研究で明らかになった必須代謝物の漏出による成長促進の仕組みは、細胞などの成長するシステムにおける一般的な性質に起因しており、広い適用範囲があると考えられる。また、漏出された必須代謝物は他の細胞種にとっても有用なのでこれを利用して成長でき、一方で他種による消費によってもとの細胞による漏出が持続されやすくなるため、多くの細胞種の間での共生が可能になる。そこで、本研究はさまざまな環境下にある微生物において観察される多様な代謝物の漏出と微生物代謝系の理解に新しい視点を与えるのみならず、微生物生態系における多様性や共生の起源の解明にも今後貢献すると期待される。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：*Physical Review Letters* 誌（オンライン版：1月28日）

論文タイトル：Advantage of leakage of essential metabolites for cells

著者：Jumpei F. Yamagishi, Nen Saito\*, Kunihiko Kaneko\*

DOI 番号：10.1103/PhysRevLett.124.048101

アブストラクト URL：

<https://journals.aps.org/prl/abstract/10.1103/PhysRevLett.124.048101>

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  
教授 金子 邦彦 (かねこ くにひこ)

7. 添付資料：

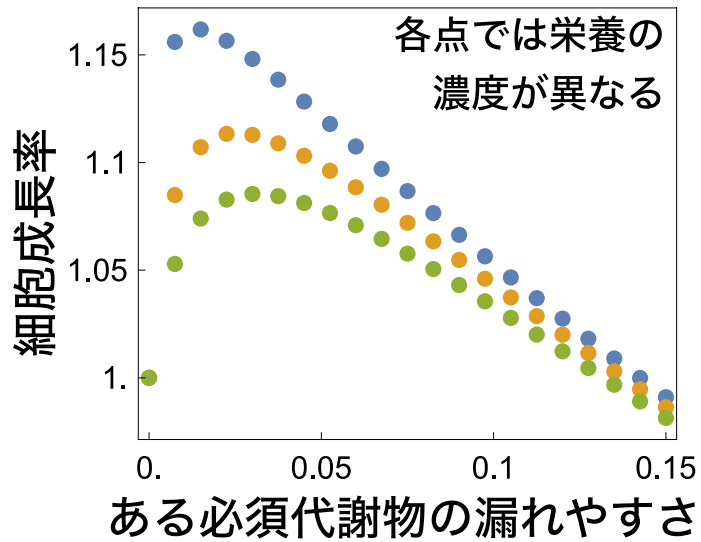
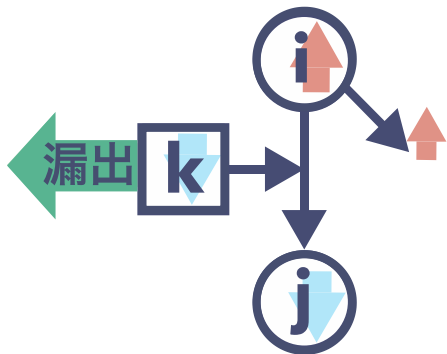


図1 必須代謝物の漏出に対する成長率の依存性

多体反応のフラックス制御



成長-希釈間のバランス制御

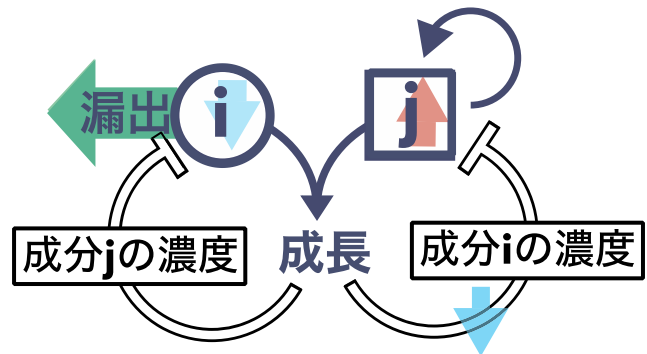


図2 必須代謝物の漏出による成長促進の二つの原理