

哺乳類時計細胞集団の光応答ダイナミクス

理化学研究所 発生再生科学総合研究センター

システムバイオロジー研究チーム

日本学術振興会特別研究員 小林 徹也

前世紀後半における実験技術の加速的な発展によって細胞内現象の物質的側面が急速に明らかになるにつれ、分子生物学は、細胞現象を構成する素子を同定して現象を理解する物質中心のアプローチから、細胞現象が示す動的な振る舞いを解明することによって現象を理解するシステム中心のアプローチへと、大きく方向転換をしようとしている。国内外を通してこのような活動が活性化すると平行して、動的な振る舞いを理解するための方法論として物理、数理、そして制御などのいわゆる数理理論と分子生物学の融合研究が大きな期待を集めている。しかしこのような期待とは裏腹に、現実には分子生物学と数理理論との融合は十分になされていないとは未だ言いがたい。

本研究では、構成生物学的手法による光応答性概日リズム細胞の実装、概日リズムの定量測定、定量的光摂動実験を組み合わせることで、哺乳類時計細胞集団の光応答ダイナミクスを定量的に明らかにすると同時に、特定の摂動によって安定な概日リズムを刻む細胞時計集団のリズムが停止してしまう概日リズム Singularity 現象を同定した。そして、1細胞概日リズム測定実験を援用することにより、従来考えられていたような個々の細胞における振動が止まってしまうことにより Singularity 現象が生成するのではなく、個々の細胞の位相の小さなばらつきが、特定の摂動によって増幅されて大きくばらけてしまうことによって、集団としての概日リズム振動が停止してしまうことにより Singularity 現象が生成することを、直接的に証明した。さらに、細胞集団における個々の細胞の位相が光刺激によって変動する最小数理モデルを構築することにより、Singularity 現象だけではなく、観測された哺乳類時計細胞集団の光応答ダイナミクスが高い定量性を持って再現できることを示し、哺乳類時計細胞集団の光応答ダイナミクスの理解には、ばらつきを持った個々の時計集団を考えることが必須であることを示した。

本研究は、構成生物学的手法、定量的な測定実験、バイオイメージングによる1細胞測定、1細胞画像解析、定量データ解析、そして数理モデルといった要素技術をうまく組み合わせることによって、実験と理論を融合し、概日リズム光応答現象のシステム的特性を明らかにした1つの好例であると考えられる。

また同時に本研究は、1細胞におけるゆらぎの存在によって細胞集団と1細胞との振る舞いが大きく異なることを示しており、細胞の確率的な挙動を考慮することの重要性が、動的な細胞現象理解のためますます重要になってゆくことを例示している。

参考文献：H. Ukai, T. J. Kobayashi, M. Nagano, K. Masumoto, M. Sujino, T. Kondo, K. Yagita, Y. Shigeyoshi, and H. R. Ueda, “Melanopsin-dependent photo-perturbation reveals desynchronization underlying the singularity of mammalian circadian clocks”, *Nature Cell Biology* **9**, 1327 (2007).