

細胞はどのようにチカラを利用するのか

米村 重信

理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

細胞が何らかのチカラを使って動くということ、細胞の中に動くものがあるということは、私に細胞がいかにも生命を持っているということを感じさせ、強く興味を惹きつけてきました。今回、細胞への挑戦というのがテーマのようです。私の方では、ひとつの細胞や細胞集団がどのようなものなのか実感が持てない人になるべく実感を持ってもらうこと、細胞や細胞集団について、チカラが関係した興味深い、また重要な振る舞いのいくつかを紹介すること、それを細胞生物学的な手法を中心に理解していく具体的な取り組みの現状や方向性を私自身の研究の例からお示しするのをテーマとしたいと思います。生物物理的なバックグラウンドを持った多くの人の参入が望まれている分野です。

1. 細胞骨格とモータータンパク質

細胞の中には細胞骨格と呼ばれる、基本的に重合したタンパク質からなる繊維があり（アクチン繊維や微小管）、それと相互作用して化学エネルギーを力学エネルギーに変換するモータータンパク（ミオシンやダイニンなど）があります。細胞内の多くの物質の輸送、運動、配置換えにはこれらが関与しますし、細胞全体の動きにも中心的な役割を果たします。細胞骨格の構築、モータータンパク質の活性などがどのように局所的に制御されているのか、というのがそれらの現象を理解するためのポイントとなります。実際にはそれぞれの場合に技術的にクリアすべき課題が異なっていたりします。以下にいくつかの例を簡単に紹介します。

2. 細胞質分裂における分裂面決定のシグナル

細胞が増殖して二つの細胞になる場合、特に発生中においては細胞を二分する面の位置、角度は厳密に制御され、その後の細胞の運命を決定します。その制御の元となる構造は染色体を配分する分裂装置という微小管系の構造です。そして、その微小管系から実際に細胞膜をへこませる運動を行うアクチン系へどのようにシグナルが移るのかについては長い間の謎でした。いくつかのタンパクが必須であることはわかってくるのですが、それが空間的には繋がっていませんでした。ここでは、それぞれ重要な分子の正確な局在を捉えることがブレイクスルーとなりました。詳細についてはそれぞれまだ証明が必要ですが、分裂装置の微小管の先端へ運ばれるタンパクが細胞膜直下へ集積し、アクトミオシンの活性化に必要な Rho というタンパクを局所的に活性化させるということが見えてきています。

3. ミオシンの細胞内での挙動の制御

一般的な細胞内の代表的なミオシンはミオシン II というタイプのもので、リン酸化によって、重合して双極性の繊維を作り（双極性だから両端からアクチン繊維を中央部へ動かすという、「収縮運動」が行える）、さらにモーター活性が上昇するといわれてきました。このリン酸化による制御の証拠の多くは生化学実験や *in vitro* のアッセイによるもので、実際に細胞内でリン酸化がミオシン II の挙動に与えている影響はよくわかっていませんでした。これについては、リン酸化状態を固定化した変異体を含むミオシン II のライブイメージングを行うことによる解析を行いました。すると、リン酸化は重合のきっかけというよりは重合したものの安定化に寄与するという結果となりました。

4. 細胞集団における一つの細胞の「死」の認識と損傷修復運動

上皮細胞とよばれる細胞の集団は通常一層のシートであり、そのシートは体の中では袋となり、外界と生物的空間を区切る役割を果たします。シート中の細胞が傷害を受けた場合は速やかに死細胞は排除され、周囲の細胞がその穴を埋めるという修復がおこり、環境が維持されます。この修復には死細胞の周囲の複数の細胞が手をつないでその輪を縮めるように協調して修復を行う場合があります、その際は傷口に面してアクトミオシンが集積することが知られていました。ただし、通常の実験では手作業で細胞を傷つけていたため、隣接する細胞が死んだ直後、周囲の生きている細胞が何を感じているのかをライブイメージングで捉えるようなことはできませんでした。これについては単にレーザー照射によって顕微鏡下で特定の細胞を殺傷することで、死細胞に隣接する細胞の挙動がわかるようになりました。それにより、協調した修復に必要な因子がわかってきました。

5. 細胞間の力学的なつながりとその制御

上皮細胞には外界に面した側とその反対側という全く異なる環境に対応して、タンパクや細胞構造に偏りを持たせる、すなわち極性があることがわかっています。細胞間の力学的な伝達に関する細胞接着装置アドヘレンス・ジャンクション(AJ)も極性に従って特定の位置に形成されますが、その位置決め機構は全くわかっていませんでした。ミオシンの力を減らした時にAJから可逆的に消失してしまうタンパクとAJに残るその結合タンパクに着目して、力に依存したタンパク/タンパクの結合性の変化の分子機構が見えてきています。細胞たちが協調的に挙動するためには隣接する細胞から大きな力を受けた場合、AJ をより発達させ、多くのアクチン繊維を結合させ、引っ張り返すことによりバランスを取ると都合が良いように思われますが、そのようなことを可能にする仕組みかもしれません。