

細胞分化の Dynamical Model

東大院総合 古澤 力
金子 邦彦

1. 導入

多細胞生物は、どれもが同一の遺伝子を持ちながらさまざまに専門化した細胞の、統制のとれたクローンの集合体である。これらの集合体はその複雑な構造を正確に形づくるだけでなく、再生などに見られるように、外乱に対する高い安定性を維持している。このような、個々のレベルでの多様性と集団レベルでの安定性を維持する機構は、生命現象を理解する上での本質的な問題である。

多細胞生物の各細胞は、ほかの細胞の出す化学シグナルにさらされ、同時に自らも化学シグナルを放出している。このような細胞間の化学シグナルのネットワークが分化やアポトーシスを誘導し、細胞社会の統制を維持していると考えられる。しかし、現在までの細胞分化の研究においては、勾配説に代表されるように、一部のシグナルを取り出してそれを議論することに重点が置かれていた。実際にモルフォゲンが同定された例もあるように、この手法はさまざまな細胞分化を説明することに成功したが、化学シグナルのネットワークとしての性質を考慮していないために、細胞社会全体としての性質を議論するに至っていないと考えられる。

そこで、より動的な細胞間相互作用を導入したモデルを計算機上で組み立て、細胞分化の問題の新たな理解を試みる。このモデルの背景にあるのは、近年研究が進んでいるカオス結合系の計算機実験である。これらの系においては、全く同一のカオス素子が相互作用によって自発的に複数のクラスターに分化するという現象が見られる。この理論を基にして、均一的な細胞集団が自発的に分化をするというシナリオを構築する。

2. モデル

このモデルは、仮想的な多細胞系を計算機上で構成したものである。現実の生命系との直接の対応は現段階では考慮されていない。

最初に細胞内の化学反応のルールを設定する。今回のモデルでは16種の化学物質を考え、 16×16 の行列で全ての化学反応を規定する。例えば、その行列のA行B列にCと書いてあれば、AがBに触媒されてCになるものとする。シミュレーションの最初にこの行列をランダムに生成し、以降この行列を基に微分方程式によって化学物質の時間変化を追う。

細胞内外の物質の移動は、単純に浸透圧のルールに従うとする。つまり、細胞内外の濃度差に応じて物質の移動が生じる。また、今回のモデルでは空間の概念は入っていないので、全ての細胞は同一の環境を通じて相互作用をすると考えられる。つまり、細胞間の相互作用は局所的ではなく、全結合であるとする。さらに、系全体の非平衡状態を維持するため、環境自体もその外部と化学物質のやりとりをしているものとする。

また、細胞内の化学物質の総量を体積に相当するものとして、その値が一定値を越えたら細胞が分裂するというルールを導入する。その時、内容物を完全に等分するのではなく、2つの娘細胞の間に微小な差異を入れる。初期条件として、内部の物質の量をランダムに決定した一つの細胞を系に導入する。時間の経過とともに、 $2 \rightarrow 4 \rightarrow 8 \dots$ と細胞数は増加していく。

3. 結果

今回のシミュレーションでは、全ての初期条件で、最初の細胞の内部物質は図1に示されるような振動を示した。このアトラクターは安定なアトラクターであり、細胞数を1に固定するとこの振動状態を保つ。しかし、細胞数が $2 \rightarrow 4 \dots$ と増加するにつれ、一部の細胞が別のアトラクターに遷移する(図2)以降、このアトラクターの遷移のことを分化と表現する。

今回のモデルでは最終的に6種類の細胞が出現する。こうした分化の現象は、細胞の分裂時に導入される差異によって引き起こされるのではなく、系全体の不安定性に起因する。また、これらの分化の現象は特定のルールに従って生じる。たとえばAからはBとCが分化できるが、Cは自己増殖しかできないといった形のルールである。

こうした分化が生じる頻度はランダムでも一定でもなく、細胞集団の各種細胞の構成比の関数となっている。つまり、分化の頻度を制御する細胞集団レベルのダイナミクスが出現する。そうした上位のダイナミクスによる制御によって、細胞集団レベルの安定性が維持される。例えば、A、B、Cの種類細胞が共存している集団からBを取り除くと、それを補う方向への分化の頻度が上昇する。さらに、分化のダイナミクスそのものにも複数の安定な状態が存在する。つまり、一つの細胞が増殖して形成された細胞集団において、複数の安定な細胞種の構成比があるということである。このことは、初期条件の制御によって、多様な細胞集団、つまり組織が生じるということを示している。

4. 展望

今回のシミュレーションでは細胞分化の機構について考察した。今後の方針としては、まずこうした分化の機構の力学系としての構造を理解することが挙げられる。そのためには、より単純なミニマルモデルの構築が有効であろう。一方、抽象的なモデルを脱却し、実験による検証を目的としたある程度精密なモデルを構築することも、今後の展開として必要であろう。また、こうした理論を基礎として、起源・進化の問題を捉える新たな枠組を構築していきたい。

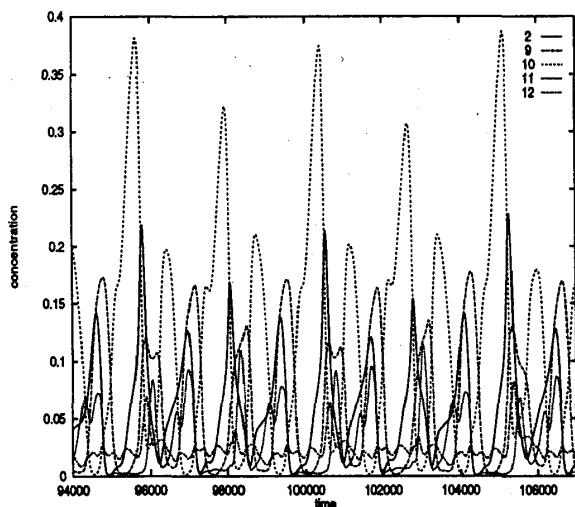


図 1:

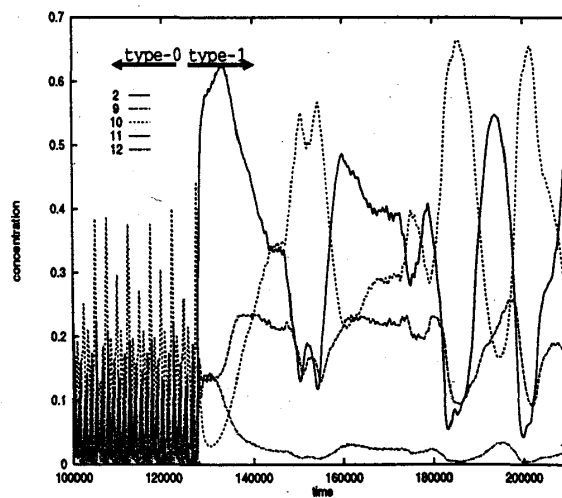


図 2: