

粘菌の走化性と1分子反応

上田昌宏（科技振・さきがけ，阪大・医・情報生理）

1 はじめに

細胞は様々な分子機械から構築されたシステムである。分子機械には環境変化を捉えるセンサー、運動装置のモーター、モーターの活性を制御するスイッチ、センサーからの情報をスイッチの on/off へと変換する情報変換装置、自発的な運動を引き起こす自発情報発生装置

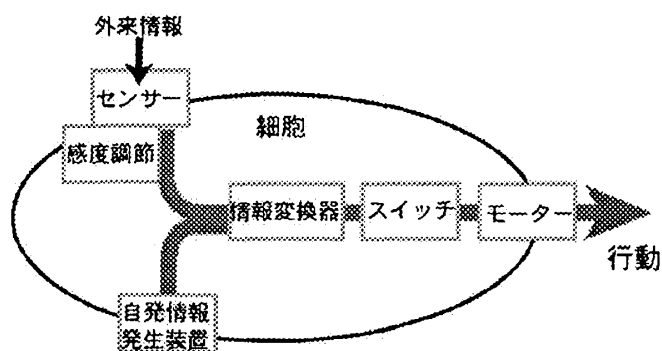


図1 分子機械システム 大沢スキーム[1, 2]より改変

などがある(図1)[1, 2]。

各々の分子機械は、大きさが数十ナノメートル程度で、熱ゆらぎによる無秩序な攪乱に常にさらされている。分子機械には数十から数百コピーで十分に機能するものもあり、分子数の少なさに起因するゆらぎもある。環境からの外来情報にもゆらぎが伴い、一定していない。細胞

はこうした様々なゆらぎの影響を受けながらも、安定した応答を行なうことができる。

かの物理学者シュレーディンガーはその著書『生命とは何か』のなかで、生命は「熱運動の無秩序から十分に保護されている」と述べているが、これは自明のことではない。我々はまだそのメカニズムを知らない。分子機械システムが持つゆらぎに対する強靱さのみなもとは、どのような構築原理があるのか？

京大基研研究会「非平衡系の新局面 — 運動、機能、構造 —」においては、単細胞生物の走性行動を制御する細胞内情報処理の仕組みについて述べた。特に、ゆらぎを利用する仕組みと、ゆらぎを排除する仕組みについて述べた。前者に関しては、バクテリアやゾウリムシを例にあげ、ゆらぎをうまく利用して細胞の行動を確率的にする仕組みについて論じた。この仕組みについては、大沢文夫さんの著書に詳しいので、参照していただきたい[1, 2, 3]。ここでは、粘菌細胞の走性行動に焦点をあて、ゆらぎを排除する細胞内情報処理の仕組みについて論じる。粘菌細胞が示すマクロの現象から説明を始め、分子レベルへと議論をすすめる。

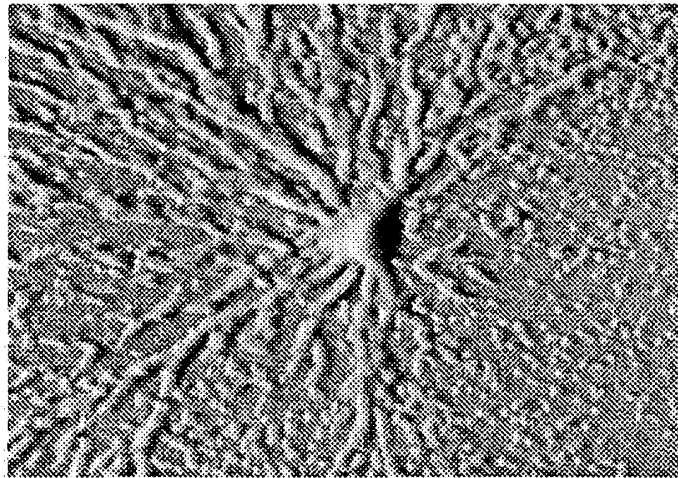


図2 細胞性粘菌の集合期の走化性。画面中央にみられる細胞の固まり（集合中心）に向かって細胞が集まってきている。

2 細胞性粘菌 *Dictyostelium* の走化性応答

細胞性粘菌は生活環のなかで二種類の走化性を示す[4]。一つは、細胞が活発に増殖している生長期の走化性で、餌のバクテリアが分泌する葉酸に対して応答する。生長期の走化性は、比較的快適な環境での走化性である。細胞がバクテリアを食べつくして飢餓状態になると、集合期と呼ばれる時期に移行し、細胞自らが分泌するサイクリック AMP (cAMP) に走化性を示す(図2)。集合期の走化性は、いわば生死がかかった走化性である。粘菌の生活環のなかで必須の過程であり、このとき集合できなかつた細胞は死に至る。

この二つの走化性では、細胞の応答性が全く異なっている。集合期の生死がかかった走化性では、細胞はほとんど迷うことなく濃度の高い方へと直線的に移動し、濃度勾配の高低を行ったり来たりすることがない。どの細胞も同じように挙動して個体差が少ない。自発的な方向転換の頻度も低い。つまり、細胞の行動が cAMP の濃度勾配によって決まっていて、外来情報に対して反射的に応答しているように見える。一方、生長期の比較的快適な環境での走化性では、細胞は濃度の高い方へ行ったり低い方へ行ったり、常にあちこちと広いめに探索しながら集まる。細胞の行動にある程度の自由があり応答の個体差も大きい。細胞はもとも頻繁に自発的な方向転換を繰り返す。細胞の行動は誘引物質の濃度勾配だけでは決まっていないように見える。バクテリアやゾウリムシに見られる探索型の走性行動に似ている。

こうした応答性の違いのため、集合期の反射型走性では、約 10 万の細胞の 99.9%以上が、ある一点へ密に集まるといった極めて効率のよい応答になるのに対して、生長期の探索型走性では、細胞集団の全てが一点に集まることはなく、最適の場所付近にある程度の広がりを持って集まるような応答になる。

こうした応答性の違いは、走化性の情報処理を行なう分子機械システムの構造とはたらき方の違いを反映しているだろう。また、生死に関わる情報と快・不快に関わる情報といった情報の質の違いを細胞がどのようにして捉えるかといった観点からも興味深い。一般に、生物は生死情報に対しては反射的に応答して、その応答に個体差は少ないが、快・不快情報に対しては細胞によって応答が変わり個体差が顕著になると考えられる[1, 2]。粘菌の二つの走性行動は、こうした考え方によくあっているようだ。

3 ノイズの多い環境から微弱なシグナルを検出するセンサー

集合期の反射型走性では、細胞の行動が環境からの外来情報によって決定されてしまうように見える。もし外来情報を読み取る装置がゆらぎに翻弄されるようなものでは、正確な情報が得られないので、こうした反射的な応答は難しくなるであろう。実際、以下に述べるように、粘菌細胞は外来情報のゆらぎに対して強靱な情報処理システムを持つと考えられている。

粘菌細胞は cAMP の濃度勾配を高感度で正確に認識することができる。走化性に必要な濃度勾配は、細胞の前後で 2 % の差で十分である。このときの誘引物質の平均濃度は数 nM 程度である。この差を細胞へ結合した cAMP の数に換算すると、たかだか数十分子程度の差にすぎない[5]。細胞全体では平均して数百分子が結合している。cAMP とその受容体との結合は確率的に起こるために、cAMP の結合数はゆらぐはずである。その大きさもまた数十分子程度と考えられる。従って、細胞上での cAMP の結合パターンが、環境の cAMP の濃度勾配の方向に対して逆転することもある。このように濃度勾配情報はゆらぎのために

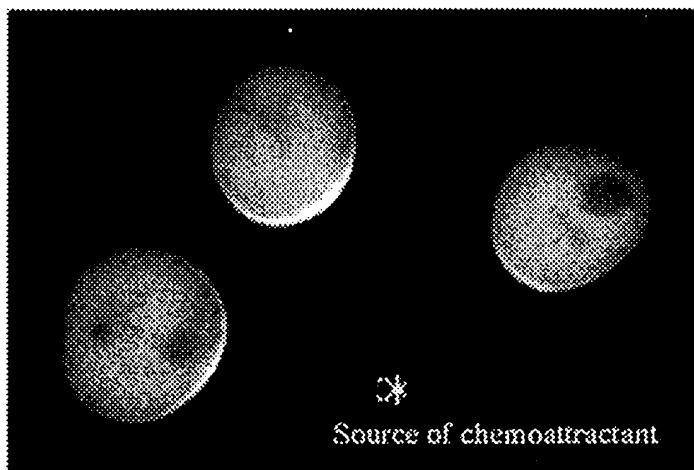


図3 CRAC 蛋白質の細胞内局在。白色に光っているのが CRAC 蛋白質である。3つの細胞のいずれにおいても、CRAC 蛋白質が誘引物質の源(*)の方に片寄っている [6]。

曖昧にならざるをえない。しかしながら、こうした環境下でも、細胞は濃度勾配を的確に認識し、濃度の高い方向へと安定して移動することができる。

このように走化性の情報処理システムは、ゆらぎを伴う曖昧な外来情報から微弱なシグナルを検出する仕組みを持っている。こうしたゆらぎにたいする強靭さを与える仕組みこそが、濃度勾配の読み取り機構そのものと言えるだろう。

では、こうした情報処理にはどのような分子が関わっているのだろうか？図3は CRAC と呼ばれる蛋白質の細胞内局在を示している[6]。この蛋白質は、誘引物質がない時には、細胞質中を拡散している。そこに誘引物質 cAMP が与えられると、細胞膜に結合するようになる。cAMP の濃度勾配があると、濃度の高い側の細胞膜へ結合し、図3のような局在パターンを示す。細胞の片側に片寄っているのがわかる。このように、細胞外の cAMP の濃度勾配は、細胞内の蛋白質（CRAC 以外にも多数ある）の勾配へと変換される。

外来情報の入力、細胞前後で 100 : 90 であろうが、100:10 であろうが、CRAC の局在は 1 : 0 になる。平均濃度を変えても、濃度の前後差があれば、同じような局在パターンを示す。また、外来情報の入力を 100 : 90 に固定した場合にも、cAMP と受容体の結合が確率的なために、細胞が実際に受け取る入力はゆらぐはずだが、出力は 1 : 0 で安定している。つまり、外来情報の入力に変化しても、出力は常に一定している。

このように、曖昧さを伴う外来情報が CRAC 蛋白質にまで伝達されたときには、1 : 0 の情報に変換されている（図4）。CRAC 蛋白質以降の情報処理はいつでも 1 : 0 の情報に従うことになるので、最終的に起こる細胞の行動は、外来情報のゆらぎに翻弄され

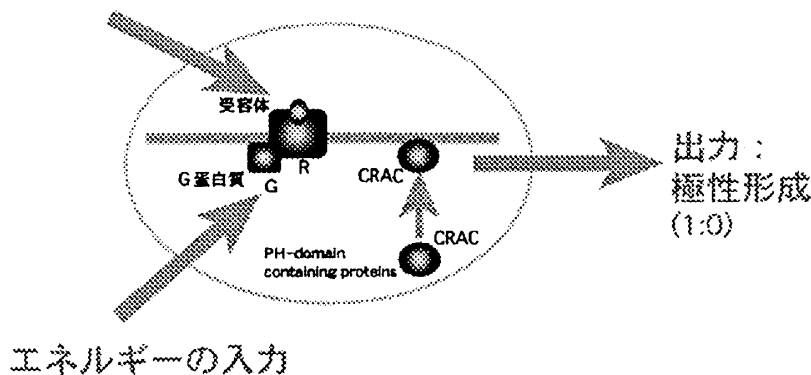


図4 走化性情報処理センサーの特徴

ることになるので、最終的に起こる細胞の行動は、外来情報のゆらぎに翻弄されることなく一定になるであろう。受容体の活性化から CRAC の活性化までのどこかの段階で、ゆらぎが除去されるような情報処理が行なわれると考えられる（図4）。

4 走化性情報処理初期過程の1分子解析

ゆらぐ外来情報からの的確にシグナルを読み取る仕組みを解明していくために、我々はまずは、細胞が外来情報を受け取る現場をイメージングすることから始めた。

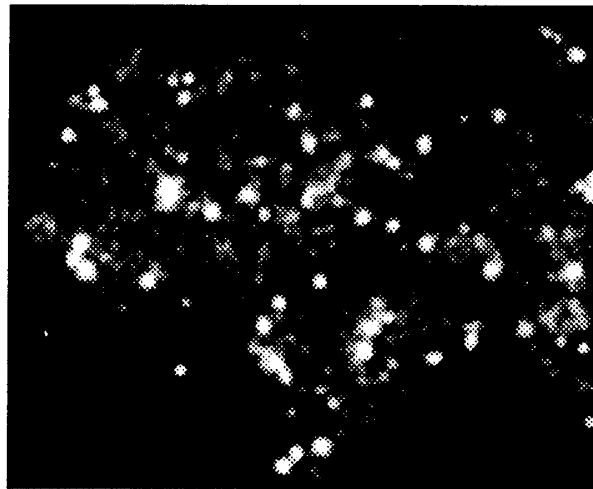


図5 粘菌細胞に結合した誘引物質 cAMP の1分子イメージング。白く光る1点1点が cAMP 1分子である。cAMP には蛍光色素が付けてある。

先にも述べたように、粘菌細胞の走化性誘引物質は cAMP である。その受容体は三量体 G 蛋白質共役型受容体である (図4)。我々は cAMP の蛍光性アナログを合成し、cAMP と受容体の結合・解離過程 (受容体の活性化過程) を生きた細胞上で1分子イメージングする実験系を開発した (図5)[7, 8]。

この実験系では、cAMP の結合数の時間変化と空間分布の変化、および cAMP 1つ1つの結合時間を計測することが可能である。細胞が受け取る実際の入力信号がわかる。また、細胞というシステムの中ではたらいっている受容体1つ1つの振る舞いがわかる。

こうした計測を行なった結果、受容体の活性が細胞内の場所によって異なっていることが明らかになった。cAMP 濃度の高い側にある受容体は、cAMP との結合・解離のサイクルが低い側のものよりも約3倍早い。例えば、cAMP 濃度の高い側で約300分子の cAMP が結合・解離している間に、濃度の低い側では約100分子の cAMP が結合・解離する。

こうした受容体の活性の違いは、G 蛋白質との相互作用の違いを反映している。cAMP 濃度の高い側 (CARC 蛋白質が集まってくる側) では、受容体は G 蛋白質と効率良く相互作用しているが、cAMP 濃度の低い反対側では、両者の相互作用の効率が低い。走化性の情報は、受容体と G 蛋白質との相互作用によって細胞内に伝達されるので、以上の結果は、cAMP 濃度の高い側でより効率良く情報が伝えられていることを示している。

cAMP が細胞前後で平均して 100 : 90 の割合いで受容体に結合しても、その情報が G 蛋白質に伝えられるときには 3 : 1 程度になっている。つまり、走化性情報処理のもっとも初期の段階で、その入力差が増幅されている (この段階で 1 : 0 にまで増幅されているかどうかは不明である)。このことは、細胞はバイアスをかけながら濃度勾配を認識している可

能性を示唆している。こうしたバイアスがあれば、たとえ誘引物質の結合パターンの勾配が環境の濃度勾配の方向に対して瞬間的に逆転することがあっても、細胞はそうしたゆらぎに翻弄されることなく安定して応答することができるだろう。外来情報に伴われるゆらぎは、受容体と G 蛋白質の相互作用という走化性情報処理システムのもっとも初期の段階で（少なくとも部分的には）排除されるようだ。

以上、粘菌の走性行動について特に集合期の走化性に焦点を当てて述べてきた。生長期の走化性についてはほとんど分かっていない。生長期の細胞の行動パターンから考えると、様々なゆらぎをうまく利用して、細胞の行動を確率的にしているかも知れない。分子機械システムがゆらぎを利用したり排除したりする仕組みを理解する上で、二つの走化性のメカニズムを比較することは興味深いだろう。しかしながら、比較的よくわかっている集合期の走化性でさえ、メカニズムの解明には程遠く、まだまだこれからの課題である。

分子機械の理解から分子機械システムの理解へ、さらには細胞からなるシステムとしての多細胞体の理解へと、生物の階層構造を飛躍することなく、また断絶を生むことなく理解したいものである。

参考文献

- [1] 大沢文夫 (1998). 『講座：生物物理』 (丸善).
- [2] 大沢文夫 (2001). 「自主、自発と個体差」 (『複雑系のバイオフィジックス』金子邦彦編, 共立出版).
- [3] Oosawa, F. (2001). *Bull Math Biol* 63:643.
- [4] 『モデル生物：細胞性粘菌』 (前田靖男編, アイピーシー).
- [5] Van Haastert, P.J.M. (1997) In "Dictyostelium" (Y. Maeda et al., ed.), p173. Universal Academy Press, Inc.
- [6] Parent, C. A. and Devreotes, P. N. (1999). *Science* 284, 765.
- [7] Ishijima, A. and Yanagida, T. (2001). *Trends in Biochem. Sci.* 26, 438.
- [8] Ueda, M. et al. (2001). submitted.

(うえだまさひろ)

大阪大学・医学系研究科・情報生理学教室

e-mail: ueda@phys1.med.osaka-u.ac.jp

<http://www.phys1.med.osaka-u.ac.jp/>