

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 大辻幹哉

本研究は、走化性という基本的な生命現象に関するものであり、遊走細胞における細胞内シグナル伝達系の構造と細胞内分子の空間的挙動の関係を理解することを目的とし、数学的モデルの解析および白血球系細胞の観察から下記の結果を得ている。

1. 反応拡散系を基に、細胞運動における中心的分子群であるRho GTPasesの分子スイッチとしての特徴、すなわち、活性型、非活性型の2つの状態をもち、前者は細胞膜上、後者は細胞質内に分布するという知見を考慮し、ひとつの仮説的システムとしてmass conserved reaction-diffusion (MCRD) systemを構築した。

2. MCRD system は、細胞遊走について文献的に知られている以下の特性を、数値計算上再現した。(1) 刺激が小さい(basal level)場合には、一様な状態(homogenous state)を呈する。(2) 空間勾配をもつ刺激を与えると、刺激の高い位置にひとつのピークをもつ状態(one-peak state)を呈する。(3) 刺激を basal levelに戻すと、homogenous stateに戻る。(4) 一度形成されたピークが、新たな空間勾配に反応して移動する。(5) 一様な刺激に対しても one-peak stateを形成する。(6) 複数のピークをもつ状態は不安定で、最終的に one-peak stateに移行する。

3. 数学的解析により、複数因子からなる MCRD system が3つの不安定性をもつことが示された(Instability-1, -2, -3)。そのうち、Instability-1は複数のピークがある場合にその数を減らし、また、Instability-2はピークを分割する。

4. 2つの因子からなる MCRD system について、Instability-1により安定した1つのピークをもつ状態(SSA: stable single-axis)が生じる場合と、Instability-2により1つのピークが2つのピークに割かれ、Instability-1によりそのうちの一方が消滅し1つのピークが残る、という過程の繰り返し(S&C: split & choice)が生じる場合があった。これらは、protrusion / retraction profileとして示された。

5. 遊走する白血球系細胞についても、安定した前後軸をもつ細胞(SSA)、および、前端部がいったん2つに割かれた後にどちらかを選択するという過程を繰り返す細胞(S&C)が存在した。これらも protrusion / retraction profileとして示された。SSAおよびS&Cは、protrusion / retraction profileの自己相関係数によって判別することが可能であった。

6. SSAおよびS&Cが同一環境におかれた同種細胞に見られること、SSAを呈していた細胞がしばしば一過性にS&Cを呈すること、S&Cを呈する細胞の割合が走化因子濃度に依存すること、などの結果も確認され、SSAおよびS&Cなどの振舞いがひとつのシステムか

ら生じることが示唆された。

以上、遊走細胞のシグナル伝達系についての仮説的システムを構築し、そのシステムにより細胞内分子の空間的挙動が説明されることを示し、細胞の観察を通して検証している。これまでに、細胞の運動にかかわる多くの分子や分子間作用が報告されており、また、細胞遊走のパターンについても多くの報告があるが、これらのリンク、すなわち、分子間作用がいかにして空間的なパターンを生み出すかについてはほとんど未知であった。本研究の結果は、細胞遊走のメカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。