

2023 年度年次報告書

多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出

2020 年度採択研究代表者

武川 睦寛

東京大学 医科学研究所
教授

1細胞内分子振動と多細胞間相互作用によるストレス応答機構の解明

主たる共同研究者:

鈴木 貴 (大阪大学 数理・データ科学教育研究センター 特任教授(常勤))

研究成果の概要

細胞は紫外線や温度・pH 変化など、その刺激強度が漸増する S/N 比の低い環境ストレス刺激(アナログ入力)を感知して、生か死かという2者択一の運命(デジタル出力)を導き出している。このような環境ストレスに対する生体応答は、外部環境の変化に適応して生体の恒常性を維持する上で必要不可欠であり、生命の根源的特性であると考えられるが、その仕組みは明らかにされていない。さらに、このような環境ストレスに対する1細胞レベルでの運命決定機構が、細胞が集合して組織、臓器、個体などを形成した際に生じる多細胞間の相互作用によって、どのような影響を受けるのかに関しても全く解明されていない。これらの問題を明らかにすべく、本年度は分子生物学および数理科学を駆使した総合的研究を推進した。まず、ストレス応答シグナルのアナログ-デジタル変換機構に関しては、シグナル伝達分子のストレス刺激依存的な時空間制御を介した調節機構の作動原理を明らかにし、さらに、細胞・個体レベルでの解析を推進して、このようなストレス応答シグナルのアナログ-デジタル変換が、細胞死、炎症、組織修復、個体発生などの制御に重要な役割を果たしていることを解明した。一方、多細胞環境下における生体ストレス応答特性の変化に関しては、プロテオミクス解析を実施して、多細胞間相互作用とストレス応答シグナルを繋ぐ分子機構について詳細に検討するとともに、細胞のストレス応答特性を破綻させた遺伝子改変マウスを樹立して、個体レベルでの研究も推進し、幾つかの興味深い知見を得た。さらに、これまでの実測データに基づいて、多細胞集団におけるストレス応答および細胞増殖・死の数理モデルを構築してシミュレーションを実施し、外部環境変化に伴って誘発される細胞集団の3次元挙動変化をコンピュータ上で再現することに成功した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Fujikawa D, Nakamura T, Yoshioka D, Li Z, Moriizumi H, Taguchi M, Tokai N, Hata H, Oyama M, and Takekawa M. Stress granule formation inhibits stress-induced apoptosis by selectively sequestering executioner caspases. *Current Biology*, 33, 1967-1981(2023)
- 2) Yoshioka D, Nakamura T, Kubota Y, and Takekawa M. Formation of the NLRP3 inflammasome inhibits stress granule assembly by multiple mechanisms. *Journal of Biochemistry*, mvae009, doi.org/10.1093/jb/mvae009 (2024)
- 3) Amada K, Hijiya N, Ikarimoto S, Yanagihara K, Hanada T, Hidano S, Kurogi S, Tsukamoto Y, Nakada C, Kinoshita K, Hirashita Y, Uchida T, Shin T, Yada K, Hirashita T, Kobayashi T, Murakami K, Inomata M, Shirao K, Aoki M, Takekawa M, and Moriyama M. Involvement of clusterin expression in the refractory response of pancreatic cancer cells to a MEK inhibitor. *Cancer Science*. doi.org/10.1111/cas.15735 (2023)
- 4) Kavallaris N, Latos E, and Suzuki T. Diffusion-driven blow-up for a non-local Fisher-KPP type model. *SIAM J. Math. Anal.* 55, 2411-2433 (2023)
- 5) Blow-up of solutions to the Keller-Segel model with tensorial flux in higher dimensions. Cuentas V, Espejo E, and Suzuki T. *Appl. Math. Letters*. 154 (2024) in press