

2024 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、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ついても全く知見がない。本年度はこれらの問題を解明すべく、分子生物学および数理・情報科学を駆使した総合的研究を推進した。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、個々の細胞が各種ストレス刺激に対する感受性(閾値)をどの様にして規定しているのかについて解析を推進し、その分子メカニズムの基本原則を解明することに成功した。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、プロテオームやトランスクリプトームを含むマルチ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基盤について新たな知見を得た。さらに、ストレス応答特性変化を破綻させた遺伝子改変マウスを用いて、個体レベルの研究も推進し、多細胞環境下で起こるストレス応答特性の変化が、組織損傷修復や慢性炎症性疾患の病態などに有意な影響を与え得ることを見出した。加えて、これまでに得られた wet 実験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、多細胞環境の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ー上で再現することに成功するとともに、その破綻と発癌との関連について新たな知見を得た。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Kawataki S, Kubota Y, Katayama K, Imoto S, Takekawa M. GADD45 β -MTK1 signaling axis mediates oncogenic stress-induced activation of the p38 and JNK pathways. *Cancer Science* doi:10.1111/cas.16389 (2024)
- 2) Umegaki T, Moriizumi H, Ogushi F, Takekawa M, Suzuki T. Molecular dynamics simulations of a multicellular model with cell-cell interactions and Hippo signaling pathway. *PLOS Comput. Biol.* 20(11) e1012536-e1012536. doi:10.1371/journal.pcbi.1012536 (2024)
- 3) Nojima Y, Yao R, Suzuki T. Single-cell RNA sequencing and machine learning provide candidate drugs against drug-tolerant persister cells in colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1871:167693. doi: 10.1016/j.bbadis.2025.167693 (2025)
- 4) Tanaka K, Kajihara I, Shimokawa K, Nakamura N, Kusaba N, Sakamoto R, Maeda-Ohtsuki S, Yamada-Kanazawa S, Sawamura S, Kanemaru H, Makino K, Aoi J, Masuguchi S, Suzuki T, Fukushima S. Genetic intratumour heterogeneity and clonal evolution in extramammary Paget's disease. *European J. Dermatology* 34:182-192. doi: 10.1684/ejd.2024.4609.
- 5) Umegaki T, Hatanaka N, Suzuki T. Mathematical Structure of RelB Dynamics in the NF- κ B Non-Canonical Pathway. *Math. Comput. Appl.* 29, 62 <https://doi.org/10.3390/mca29040062> (2024)