

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

2021 年度 年次報告書
------------------

武川 睦寛

東京大学 医科学研究所  
教授

1細胞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

## § 1. 研究成果の概要

細胞は紫外線や温度・pH 変化など、段階的で 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、生か死かという二者択一の運命(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、どの様な影響を受けるのかについ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、分子イメージング、及び数理科学を駆使した研究を推進した。特に、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、ストレス刺激依存的なシグナル伝達分子の時空間制御を介した、未知の調節機構を見出すとともに、数理解析を活用してその作動原理をほぼ解明した。また、細胞レベル、個体レベルでの解析を推進し、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、個体発生などの調節に極めて重要であることを明らかにした。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、ストレス応答シグナルを可視化し、定量的にモニターする実験系を構築した。また、多細胞間相互作用とストレス応答シグナルを繋ぐ分子メカニズムの解析を推進し、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、多細胞集団の数理解析モデルを構築してシミュレーションを実施し、外部環境の変動に伴って誘発される細胞集団の挙動変化を再現することに成功した。

## § 2. 研究実施体制

### (1) 武川グループ

- ① 研究代表者: 武川 睦寛 (東京大学 医科学研究所 教授)
- ② 研究項目
  - ストレス依存的なシグナル分子の振動速度亢進機構、及びストレス応答シグナルのアナログ-デジタル変換機構の解明
  - ストレス応答シグナル・アナログ-デジタル変換の生理的/病理的意義の解明
  - 多細胞環境下における、細胞密度依存的なシグナル分子細胞内局在制御機構の解明
  - ストレス感受性調節機構の破綻による疾患の病態解明

### (2) 鈴木グループ

- ① 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)
- ② 研究項目
  - ストレス依存的なシグナル分子の振動速度亢進機構、及びストレス応答シグナルのアナログ-デジタル変換機構の解明
  - 多細胞環境下における、細胞密度依存的なシグナル分子細胞内局在制御機構の解明
  - ストレス感受性調節機構の破綻による疾患の病態解明

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Multicellular model of angiogenesis. Takashi Nakazawa, Sohei Tasaki, Kiyohiko Nakai, and Takashi Suzuki. American Institute of Mathematical Sciences 9, 44-60, 2022
- 2) Quasilinear reaction diffusion systems with mass dissipation. Evangelos Latos and Takashi Suzuki. Mathematics in Engineering 4, doi: <http://dx.doi.org/10.3934/mine.2022042>, 2022
- 3) Expression of Cancer Stem Cell Markers EpCAM and CD90 Is Correlated with Anti- and Pro-Oncogenic EphA2 Signaling in Hepatocellular Carcinoma. Nobuhiko Asakura, Naotoshi Nakamura, Atsushi Muroi, Yosui Nojima, Taro Yamashita, Shuichi Kaneko, Kazuki Ikeda, Naohiko Koshikawa, and Takashi Suzuki. International Journal of Molecular Sciences 22 8653, 2021