

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

2022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、分子メーキング、及び数理解析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、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調節機構の作動原理を、数理解析を活用してほぼ解明した。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するとともに、これらの知見をさらに発展させるべく、アナログ-デジタル変換機構が破綻した遺伝子改変マウスの樹立に成功した。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、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て解析を進め、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に関して、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。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Kubota Y, Fujioka Y, Patil A, Takagi Y, Matsubara D, Iijima M, Momose I, Naka R, Nakai K, Noda N, and Takekawa M. Qualitative differences in disease-associated MEK mutants reveal molecular signatures and aberrant signaling-crosstalk in cancer. *Nature Commun.* 13: 4063 doi: 10.1038/s41467-022-31690-w, 2022
- 2) Ohe S, Kubota Y, Yamaguchi K, Takagi Y, Nashimoto J, Kozuka-Hata H, Oyama M, Furukawa Y, and Takekawa M. ERK-mediated NELF-A phosphorylation promotes transcription elongation of immediate-early genes by releasing promoter-proximal pausing of RNA polymerase II. *Nature Commun.* 13:7476. doi: 10.1038/s41467-022-35230-4, 2022
- 3) Moriizumi H[†], Kubota Y[†], Tsuchiya T, Naka R, and Takekawa M. Caspase 3-specific cleavage of MEK1 suppresses ERK signaling and sensitizes cells to stress-induced apoptosis. *FEBS Open Bio* doi.org/10.1002/2211-5463.13574, 2023 ([†] equal contribution)
- 4) Noorehan Yaacob, Sharidan Shafie, Takashi Suzuki, and Mohd Ariff Admon, Signal transduction from ligand-receptor binding associated with the formation of invadopodia in an invasive cancer cell. *AIMS Bioengineering* 9, 252-265, 2022
- 5) Dhisa Minerva, Nuha Loling Othman, Takashi Nakazawa, Yukinobu Ito, Makoto Yoshida, Akiteru Goto, and Takashi Suzuki. A New Chemotactic Mechanism Governs Long-Range Angiogenesis Induced by Patching an Arterial Graft into a Vein. *International Journal of*

Molecular Sciences 23, 11208; <https://doi.org/10.3390/ijms231911208>, 2022

- 6) Kondo J, Sakata N, Morishita K, Hayashibara A, Sakon D, Takamatsu S, Asakura N, Suzuki T, and Miyoshi E. Transcription factor SP1 regulates haptoglobin fucosylation via induction of GDP-fucose transporter 1 in the hepatoma cell line HepG2. *Biochem Biophys Res* 32, <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101372>, 2022