

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2007-2008

課題番号：19870020

研究課題名（和文） 自発運動を通じた細胞の情報処理メカニズムの解析

研究課題名（英文） Analysis of cellular information processing mechanism based on spontaneous cell movement

研究代表者 高木 拓明 (Takagi Hiroaki)
 奈良県立医科大学・医学部・講師
 研究者番号：10444514

研究成果の概要：

細胞の情報処理における自発的ダイナミクスや揺らぎの機能的意義を探る為、細胞性粘菌の自発運動（外部入力なしでの細胞運動）と走電性応答（電場入力下での細胞の方向性運動）に注目し、実験から得られる1細胞ごとの運動時系列データ群の統計力学的な解析並びに定量的なモデリングを行った。その結果、細胞の自発運動の重心ダイナミクスの同定に成功すると共に、走電性応答が自発運動を適宜バイアスすることにより実現されていることを定量的に明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	0	1,300,000
2008年度	1,150,000	345,000	1,495,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,450,000	345,000	2,795,000

研究分野：理論生物学，非線形・複雑系の科学

科研費の分科・細目：生物物理学

キーワード：細胞運動，細胞情報処理，自発性，走電性，細胞性粘菌，統計力学，
現象論モデル

1. 研究開始当初の背景

生物は、たとえ同一の遺伝型や環境下であっても、自発性や非遺伝的な個性を示し、行動に揺らぎを伴う。その生物特有の性質（内部状態の存在）が、環境変動に対する柔軟な応答や適応能・安定性といった、生物の情報処理における本来的な機能（“柔らかさ”）と不可分に結びついているのであろうか。そしてもし結びついているならば、そこにはど

の様な情報処理原理があるのだろうか。それを明らかにすることは生物物理学において本質的な課題である。しかし、細胞内で機能する情報伝達系の揺らぎの解析は未だ不十分であり、それを入力変化に対する細胞の応答（情報処理出力）へとつなぐ研究は未開拓であった。そこで筆者は、細胞の情報処理出力の一つであり、その時空間的な揺らぎに細胞情報伝達系のダイナミカルな情報が含ま

れている細胞運動に着目した。細胞は外部シグナルが存在しない条件下でも自発的な運動を示すと共に、外部シグナルが与えられると方向性のある運動を示す（走性応答）。そこで、運動の揺らぎの適切な制御を行いつつ、入力に対して安定に感度よく応答出来る細胞の情報処理機構を解明する為、細胞の自発的な運動と走性応答の関係を、実験データに基づくモデル研究を通じて探る、本研究提案を行った。

2. 研究の目的

1 細胞計測実験による細胞重心の時系列データを基に、統計力学的解析並びにモデリング・計算機シミュレーションを通じて、細胞の自発運動（外部入力のない状態での細胞運動）のダイナミクスを明らかにする。その上で、走電性応答（電場入力下での細胞の方向性運動）に対しても同様の解析を拡張し、両者の関係性を定量的に明らかにすることにより、細胞情報処理における自発的ダイナミクスや揺らぎの機能的意義を探ることを目的とする。さらに、変異体細胞の解析等も適宜合わせて行うことにより、細胞内分子システムと上記モデルとの関係を明らかにすることも目指す。

3. 研究の方法

モデル生物として細胞性粘菌を用い、筆者の共同研究者により取得された、野生型並びに各種変異体細胞の自発運動と走電性応答の1細胞計測時系列データを基に、統計力学的解析と定量的なモデリングを通じて以下の一連の研究を行う。

(1) 細胞の自発運動の定量的モデルを同定し、発生過程の進行に伴う自発運動の遷移、及び生理的条件の変化に適うその機能的意義を明らかにする。その上で、運動の機能や情報伝達に異常を持つ変異体細胞の実験時系列データを基に同様の解析を行い、モデルの一般性及び各項の分子的基盤についても検討する。

(2) 電場入力存在下において、電場強度に依存した細胞の応答解析を同様に行い、自発運動をバイアスすることによって走電性応答が実現されるのかを定量的モデルを通じて明らかにする。それと共にそのバイアス度合いから、細胞の情報処理効率の評価を行い、細胞の情報処理における自発揺らぎの重要性を検討する。

4. 研究成果

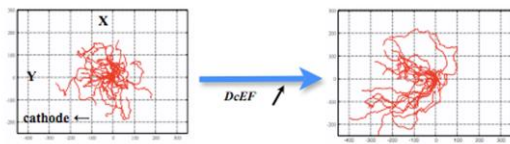
(1) 細胞性粘菌の発生過程の進行に伴う自発運動の変化を、1細胞計測による重心時系列データの統計力学的解析によって明らかにした。細胞は生長期では食餌行動に、飢餓状態では集合行動に、それぞれ機能的に適した運動パターンを示していた。その双方を定量的に説明できる一般化ランジュバンモデルを同定し、各項の細胞的由来を検討した上で、結果を論文で報告した(H. Takagi et al. 2008)。

(2) 細胞性粘菌の走電性応答実験の時系列データを基に、細胞の速度分布に対して非平衡統計力学の定理である Fluctuation Theorem の適用を試み、その成立度合から細胞状態を特徴づける状態量の妥当性を検討し、結果を論文として報告した(Hayashi & Takagi, 2007)。

(3) 細胞性粘菌の情報伝達経路や運動機能に異常のある複数の変異体での自発運動や走電性応答のデータ解析を行い、細胞由来の揺らぎの性質の変化や振動的なダイナミクスの顕在化、及び応答方向の変化について検討した（結果の一部は M. J. Sato et al. 2009 に含まれる）。

(4) 細胞性粘菌の走電性応答実験の時系列データを基に、外部入力下での細胞の走電性応答が、自発運動のバイアスにより実現される可能性を検討した。その結果、自発運動を記述する一般化ランジュバンモデルの速度記憶項に加法的な電場依存性を持たせることにより、走電性実験の結果を定量的に再現することに成功した（図1参照）。この運動速度の記憶項は、細胞の運動が揺らぐ度合を特徴づける指標となっているが、野生型細胞の記憶強度は、細胞が環境変動に対して最も効率よく応答できるように最適化されていることを明らかにした(H. Takagi et al. in preparation)。

以上の筆者の研究は、細胞情報伝達系の出力である細胞運動と揺らぎの解析を一細胞レベルで精密に行い、そのモデル化を通じて、外部入力変化に対する細胞の応答（情報処理）の解析をもつなぐ一連の研究となっており、国内外においても先駆的なものである。そして実際に、細胞の自発運動や揺らぎが細胞情報処理において機能的意義を果たしていることを示すと共に、そのダイナミクスの分子基盤に関する理解の増進につながるものである。



$$\frac{dv(t)}{dt} = -\beta(v)\overline{v(t)} + \alpha\overline{V(t)} + \overline{\sigma(v)\eta(t)} + \frac{\alpha^2 \overline{B}}{\gamma}$$

減衰項
記憶項
ノイズ項
バイアス項

$$\overline{V(t)} = \alpha \int_{-\infty}^t \exp(-\gamma(t-t')) \overline{v(t')} dt'$$

細胞の自発運動モデル

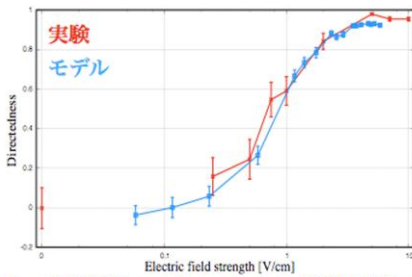


図1：自発運動のバイアスによる走電性応答の実現

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① M. J. Sato, H. Kuwayama, W. N. Egmond, A. L. K. Takayama, H. Takagi, P. J. M. van Haastert, T. Yanagida, and M. Ueda (2009) “Switching direction in electric signal-induced cell migration by cGMP and phosphatidylinositol signaling”, *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(16), 6667-6672, 査読有り。
- ② H. Takagi, M. J. Sato, T. Yanagida, and M. Ueda (2008) “Functional Analysis of Spontaneous Cell Movement under Different Physiological Conditions”, *PLoS ONE*, 3(7), e2648, 査読有り。
- ③ K. Hayashi and H. Takagi (2007) “The Fluctuation Theorem Applied to *Dictyostelium discoideum* System”, *Journal of Physical Society of Japan*, 76(10), 105001, 査読有り。

- ④ M. J. Sato, M. Ueda, H. Takagi, T. M. Watanabe, T. Yanagida, and M. Ueda (2007) “Input-output Relationship in Galvanotactic Response of *Dictyostelium* Cells”, *BioSystems*, 88, 261-272, 査読有り。

[学会発表] (計 9 件)

- ① Hiroaki Takagi, “Cellular spontaneous movement and electrotactic response described by a stochastic differential equation”, Conference on Mathematical Biology: Modeling and Differential Equations, 2009年2月12日, Spain, Universitat Autònoma de Barcelona.
- ② 高木拓明, “細胞性粘菌は自発運動を変調して走電性情報処理を実現する”, 生体運動研究合同班会議, 2009年1月11日, 東京大学。
- ③ 高木拓明, “Spontaneous cell movement and galvanotactic response in *Dictyostelium* cells”, 第46回日本生物物理学会年会, 2008年12月3日, 福岡国際会議場。
- ④ 高木拓明, “細胞性粘菌にみる自発運動と走電性応答との関係”, 日本物理学会秋期大会, 2008年9月21日, 岩手大学。
- ⑤ 高木拓明, “自発運動から探る細胞の走性情報処理 —細胞性粘菌の走電性応答解析—”, 第18回日本数理生物学会年会, 2008年9月17日, 同志社大学寒梅館。
- ⑥ Hiroaki Takagi, “Functional relationship between cellular spontaneous movement and tactic response -in the case of *Dictyostelium discoideum*-”, The 5th International Conference on Nonlinear Science, 2008年9月11日, Nara Prefectural New Public Hall.
- ⑦ Hiroaki Takagi, “Analysis of

electrotaxis based on spontaneous motility in Dictyostelium cells”, 3rd International Nonlinear Sciences Conference, 2008年3月14日, 中央大学駿河台ホール。

- ⑧ Hiroaki Takagi, “Spontaneous cell movement and galvanotactic response in Dictyostelium cells”, Joint Meeting of the Biophysical Society 52nd Annual Meeting & 16th International Biophysical Congress, 2008年2月6日, Long Beach convention centre.
- ⑨ 高木拓明, “細胞性粘菌における走電性運動の解析”, 第45回日本生物物理学会年次大会, 2007年12月22日, パシフィコ横浜。

〔図書〕(計1件)

上田昌宏, 高木拓明, 新井由之
シエムシー出版, 細胞における確率的情報処理の解明に向けて(「バイオナノプロセス」第34章), (2008), 339-349.

〔その他〕

ホームページ

<http://www.naramed-u.ac.jp/~physc/index-ht.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高木 拓明(Takagi Hiroaki)
奈良県立医科大学・医学部・講師
研究者番号: 10444514