

論文の内容の要旨

論文題目 Phenomenological Theory of Physiological States,
Energetics, and Growth of Cells

(細胞の生理学的状態、エネルギー論、成長の現象論的理論)

氏名：姫岡 優介

本論文では、少数の変数のみからなるシンプルな細胞の力学系モデルを構築し、その解析を通じて細胞のエネルギー論や細胞成長の理解を目指す。

生命現象にかかわる分子がいかに多様であるかは論を俟たない。もっとも単純なモデル生物である大腸菌(*E. Coli*)でさえ 4,300 ものタンパク質をコードする遺伝子をもっており、その他の小分子などを含めれば考えるべき分子の種類は膨大な数に上る。これほど膨大な変数をもつ系の挙動を予測するために、統計的な手法や機械学習的な手法などが提案されてきた。膨大なデータをもとに生化学パラメーターなどを推定するこれらの方法は、細胞の振る舞いを十分な精度で理解したい場合は有用な方法である。しかしその一方で、予測の過程がほぼブラックボックス化されるこの手法は、予測が外れた際の原因の究明が困難であり、また時間とともに数々のパラメーターが進化していくという生命の特性上、普遍的な方法とは考えにくい。

詳細なモデルと膨大なデータを用いたこれらの手法に対して、少数の変数を用いて細胞の状態を表現し、そこからシンプルな現象論を構築するという試みも行われている。これらの研究においては外部栄養濃度、栄養消費速度、細胞内

のリボソーム量、遺伝子発現の全体的な傾向などといった重要な指標と細胞の成長速度がどのような関係にあるかということが実験と理論の両面から調べられ、それぞれを繋ぐ関係式が得られた。関係式に表れるパラメーターの値は条件によって異なるものの、それらの関係式自体は種や株、培養条件について広く成立し、生命現象一般に成り立つ理論として期待されている。生命現象一般に成立する普遍的な理論の構築を目指して、本論文では上述したシンプルなモデルを用いたアプローチをとる。

まず第1章で研究動機と、細胞の現象論的な理解を可能にすると考えられる、生化学反応や細胞成長におけるいくつかの特徴について議論する。

第2章では、生化学反応を進めるために必要な「酵素タンパク質」を自ら合成しなければならないという、細胞の自律性に着目した細胞成長のエネルギー論を議論する。我々は栄養、酵素、成長因子からなる細胞モデルを構築し、化学反応速度論および線形非平衡熱力学に基づいて、細胞が分裂するまでのエントロピー生成量を解析的および数値的に計算した。その結果、細胞が分裂するまでのエントロピー生成量は、カルノーエンジンのような準静的過程ではなく、ある有限の速度で細胞が成長している時に最小となることを見出された。またこの違いは、細胞は酵素を多く作るほど反応を平衡状態近傍で進めることができるという、自律性に起因しているものであることが解析によって明らかになった。

第3章では、Yeast Metabolic Cycle(YMC)と呼ばれる、飢餓状況下で酵母が起こす、遺伝子発現の振動現象に着目した。YMCは非常に制御された振動現象であり、この振動によって異化反応と同化反応が時間的に分離されることが知られている。この時間分離が代謝反応においてエネルギー的に有益であるという仮説の下、異化反応と同化反応、両者を繋ぐエネルギー通貨分子、そしてそれぞれの反応を触媒する酵素を含むモデルを構築してその解析を行った。それぞれの触媒酵素の濃度を外部から振動させた場合、ある領域では一連化学反応の熱力学的効率が定常的な反応と比べて増大することが分かった。同化反応と異化反応は高分子の分解と合成という点でおおよそ逆方向の反応であり、一方が平衡近傍で反応を進めれば他方は平衡から遠く外れてしまう。しかし、酵素の濃度が時間的に振動することで両者の拮抗関係は解消され、いずれの反応も平衡近傍で進むことができるようになり、その結果として熱力学的効率の増大が起こることが分かった。また、この結果は自励的な酵素濃度の振動を示す系でも同様に見られることが確認された。

第4章では、Lag PhaseとStationary Phaseにおける細胞成長の現象論的法則について論じる。バッチ培養条件下で、微生物は典型的にLag Phase, Exponential Phase, Stationary Phase, Death Phaseという4つの成長相を示すことが知られている。Exponential Phaseでは細胞は活発に増殖し、その個体数を指数関数的に増大させる。この相における理論構築は精力的に行われているが、その一方で、栄養飢餓状態になると現れる、細胞の分裂も死滅もほとんど起きないStationary Phase、ならびにその飢餓状態から栄養が豊富な培地に移された際に観察される不応答期間であるLag Phaseに関してはその理解がほとんど進んでいない。第4章で我々が提唱するモデルは栄養、自己触媒するタンパク質群、タンパク質群と複合体を形成して触媒能を阻害する抑制因子の3種類の化学物質からなる細胞モデルである。この細胞モデルは供給される栄養量を変化させることによって、Exponential Phase, Lag PhaseとStationary Phase, そしてDeath Phaseに対応する3種類の成長モードを示す。

モデル細胞のLag time（富栄養状態に移されてから成長を再開するまでの時間）を計算することによって、Lag timeが貧栄養条件に曝された時間の長さの平方根に比例すること、Lag time最大成長速度に逆比例することが分かった。またLag timeの分布として、従来のモデルで予測されていた正規分布に比べて長い裾を持つ分布が得られた。これらの結果は近年高精度の実験で得られた結果と良く一致する。さらに、このモデル細胞のLag timeは栄養の減少する時間スケールに極めて強い依存性を持つことが分かった。

第5章では、栄養濃度の増大によって引き起こされる細胞死のモデルを構築し、その解析を行った。飢餓状態の細胞を水またはその細胞が使用できない炭素源培地に移植すると、細胞は成長再開をせずに飢餓応答を継続する。しかし、細胞を窒素源や無機塩といった他の栄養素を含まないグルコース培地に移植すると、細胞は急速に死滅することが実験的に知られている。この現象は Sugar Induced Cell Death(SICD)と呼ばれ、細胞の成長や生存に本来必須であるはずの栄養が、その加え方によってはむしろ細胞に害を及ぼすことから注目されている。

このような現象を理解するために、第4章で構築したモデルにATP およびADPのようなエネルギー通貨分子を加え、モデルを拡張した。モデル細胞は、外部環境から2種類の栄養素を取り込み、一方をタンパク質合成に、他方をADPから

ATP への変換反応に利用する。この ATP はタンパク質の合成に使用され、また 2 種類のタンパク質群の合成比率を決定する役割を担う。このモデル細胞のダイナミクスを数値的に調べることにより、SICD と同様にどの栄養の濃度が最初に増加したかに依存して、栄養飢餓状態から高成長状態に復帰する場合と細胞死が発生する場合があることがわかった。

以上の研究で見出された細胞のエネルギー論、成長の現象論は、第 6 章において議論するように生命現象の普遍的な理解を進めるために有用であると期待される。