

連載講座

細胞の完全理解は可能か？—生物物理学的視点からの問い
(第4回)

細胞の偶然と必然

市川 一寿

Key words: 視細胞, リガンド-受容体, サーカディアンリズム, 遺伝子発現, 進化

台湾から日本へ渡りをするアサギマダラという蝶は、途中大分県沖の姫島という島に立ち寄り、フェロモンの材料が含まれるスナビキソウという花の蜜を吸うとのことである。このことを初めて知ったとき最初に脳裏に浮かんだのは、「何という偶然でアサギマダラの細胞はスナビキソウの花の蜜に出会ったのか」であった。

しかし、偶然は細胞にとって特別なことではない。なぜなら、いつどんな物質と出会うかを、細胞はほとんど予測できないからである。細胞の基本は偶然である。こんなことは今更言うまでもない。だが、偶然だけでは細胞として機能できない。偶然から逃れる最も強力な方法は、空間を限定することである。そうして細胞が生まれた。しかし、それは完全ではなく、偶然の度合いが減っただけである^{*1)}。フェロモンの材料とアサギマダラの細胞は、地球上の広大な空間にまばらに存在していたため、この2つの出会いは偶然となった。

フランスの分子生物学者 J. L. Monod (1965 年にノーベル生理学・医学賞受賞) は 1970 年に「偶然と必然」を出版し、世界的に大きな話題になった。日本語版は 1972 年に初版が発行され、遅れて筆者も読んだが難解であった¹⁾。その後改めて理解したところによれば、偶然としての遺伝子変異が必然としての表現型に固定されることが主議論であった。しかし 75 年にわたる分子細胞生物

学の発展により、遺伝子変異から表現型までの時間を経ずとも、細胞はあらゆる局面で偶然と必然のなかにあることが明らかになった。しかも細胞の偶然と必然は固定的ではなく、偶然と必然を調節することも明らかになった。本稿は、このような細胞の偶然と必然を考えようとするものである。

I 細胞における偶然と必然

1. 偶然を必然に変換する視細胞

網膜にある視細胞は、光(光量子)との相互作用を細胞膜電位の変化に変換する。日常的には全く考えないが、視細胞と光量子との相互作用は偶然以外の何者でもない。これを端的に示す実験が 1942 年に報告されている²⁾。彼らはヒトの網膜がどれほど弱い光を検出できるかを明らかにする目的で、知覚実験と理論的な知覚確率とを組み合わせた巧妙な実験を行った。その結果、網膜に 6 個程度の光量子が到来すれば被験者が「見えた」と応答することを見いだした。ところが、網膜には 10^8 個もの視細胞がある。したがって、1 個の視細胞は 1 個の光量子を捕捉すれば応答し得る、との結論に至る^{*2)}。すなわち視細胞は、1 個の光量子とそれを捕捉するタンパク質ロドプシン 1 分子との偶然の相互作用を、細胞応答という必然へと変換できるのである。

視細胞の分子メカニズムは信号伝達研究の最も初期に最も詳細に調べられ、1 個の視細胞に 10^7

“Le Hasard et la Nécessité” of a cell

Ichikawa Kazuhisa: 株式会社 True Cell Simulations (〒107-0062 東京都港区南青山 2-2-15 WIN 青山 531)

0370-9531/08/¥500/論文/JCOPY

表 1 6 種のリガンド濃度と受容体密度

リガンド	濃度 (mol/L)	受容体	密度 (molec./ μm^2)
NF- κB ¹²⁾	0.41×10^{-9}	NPC ¹³⁾	15
Ins ⁷⁾	0.78×10^{-9}	InsR ⁸⁾	80
EGF ¹⁰⁾	0.65×10^{-9}	EGFR ¹¹⁾	40
glu ¹⁴⁾	1.0×10^{-3}	AMPA ¹⁴⁾	560
ACh ¹⁵⁾	1.0×10^{-3}	nAChR ¹⁶⁾	10,000
Glc ⁷⁾	17×10^{-3}	GULT ⁹⁾	1,000

個以上も詰め込まれたロドプシン分子が光量子との相互作用で構造が変化し、それを複数段階のタンパク質活性化の連鎖で増幅し、最終的に視細胞膜の多数のイオンチャネルを閉じることが明らかにされた⁴⁻⁶⁾。これが、偶然の光量子との相互作用を視細胞の膜電位の変化という必然に変換するメカニズムである。しかしこのメカニズムは、熱的ゆらぎという偶然によるロドプシン 1 分子の構造変化も膜電位変化の必然を生じさせる。すなわち、視細胞の必然としての細胞応答には偶然（ノイズとも言える）が混入し得るのである。

2. リガンド-受容体間の偶然と必然

視細胞における光量子をリガンド、ロドプシンを受容体とみれば^{*3)}、これは細胞一般が有する細胞外信号処理初期段階の一般メカニズムであり、様々なリガンド-受容体の組について検討すれば、細胞の偶然と必然の議論が先に進むと期待できる。そこで、表 1 に示す 6 種類のリガンド-受容体の組の相対的な分子混雑度を比較してこれを検討する。リガンド濃度と受容体密度は参考文献の数値を直接使用、または文献中の血中濃度、シナプス間隙の体積、分子量から計算して使った。核膜孔 (nuclear pore complex ; NPC) は通常受容体としては捉えられないが、ここでは活性化すると細胞質から核移行する転写因子 NF- κB の

受容体として考える。

表 1 の値から計算したリガンドの分子間距離 (D_L) と受容体の分子間距離 (D_R) を表 2 に示す。

分子間距離は、 $D_L = 2^* (v^* 3/4/\pi)^{1/3}$ (v は表 1 から計算した 1 分子当たりの体積)、 $D_R = 2^* (S/\pi)^{1/2}$ (S は表 1 から計算した 1 分子当たりの面積) により求めた。直観的理解を助けるため、リガンド (赤色丸) と受容体 (緑色円筒) の混雑度の様子を図に模式的に示す。

細胞が様々な偶然と必然のなかに置かれていることが理解できる。しかし、どれが偶然でどれが必然か、はっきりしない。これは当然で、実はこの判断は簡単ではない。なぜなら、閉鎖空間中ではリガンドと受容体がそれぞれ 1 分子ずつであっても、いつかは結合するため、この意味では必然しか存在しないからである。しかし細胞にとって、リガンドが受容体に出会うまでの時間は重要であり、この長短は偶然と必然の度合の指標になる。一方、リガンドが膜に到達してもそこに受容体が存在するとは限らない。そこで、ランダムにブラウン運動をするリガンドが膜に到達する平均時間 τ_m と、到達した座標に受容体が存在する確率 P_{LR} で、リガンドと受容体の結合における偶然と必然の度合を考えることにする^{*4)}。

τ_m は、 $\tau_m = D_L^2/2D$ ($D = 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$) で計算した^{*5)}。小さい τ_m はリガンドが膜に到達する時間が短いことを示す。 P_{LR} は、受容体直径 λ ($= 5 \text{ nm}$) と受容体 1 分子の占有面積 S から $P_{LR} = \pi (\lambda/2)^2/S$ で計算した。大きい P_{LR} はリガンドが膜に到達したときに受容体と接触する確率が高いことを示す。小さな τ_m と大きな P_{LR} が必然性の高さの目安を与える。

表 2 に示すようにリガンド-受容体の組は P_{LR} と τ_m の大小によって 2 群に分かれ、神経系と栄養吸収系の P_{LR} はそれ以外と比べて 1-3 桁大き

* 1) いかにも曖昧な表現であるが、そもそも偶然と必然の境界は曖昧である (後述)。

* 2) なぜなら、6 個中 2 個の光量子が同じ視細胞に到来する確率は $(= 10^{-8} * 10^{-8}) 10^{-16}$ と見積もられるからである。2016 年には近代的方法による検証が追加され、ヒトは角膜上の 1 個の光量子を偶然レベル以上の確率で検出できることが報告された³⁾。

* 3) 実際、ロドプシンは G タンパク質共役受容体である。

* 4) 冒頭、偶然と必然の度合について「いかにも曖昧な表現」と述べたのは、この議論をしていなかったためである。

* 5) $D_L^2/2D$ は一次元拡散の場合であるが、異なる次元でもファクターの差なので議論には大きく影響しないであろう。

表 2 リガンドと受容体の出会いの偶然と必然の度合

リガンド	受容体	D_L (μm)	D_R (μm)	P_{LR}	τ_m (msec)
NF- κ B	NPC	2.0	0.29	0.00029	196
Ins	InsR	1.6	0.13	0.0016	127
EGF	EGFR	1.7	0.18	0.00079	144
glu	AMPA	0.015	0.048	0.011	0.011
ACh	nAChR	0.015	0.011	0.20	0.011
Glc	GULT	0.0057	0.036	0.020	0.0016

リガンドと受容体それぞれの分子間距離 D_L , D_R , リガンドが膜に到達したときに受容体と出会う確率 P_{LR} , およびリガンドが膜に到達するまでの平均時間 τ_m

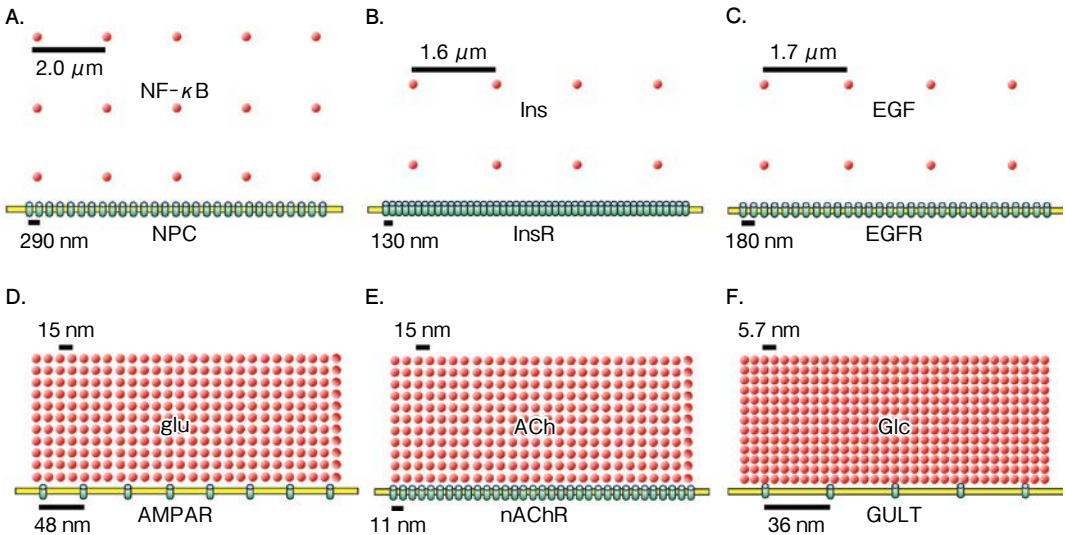


図 リガンドと受容体の平均距離とそれらの混雑度

リガンド (赤色球) は三次元空間, 受容体 (緑色円筒) は二次元空間に存在するが, それぞれの分子間距離を保って次元圧縮して示していることに注意。各リガンド-受容体対の相対的距离を示すことが目的である。
A. NF- κ B とその受容体とみなす核膜孔, B. インスリンとインスリン受容体, C. EGF と EGF 受容体, D. 中枢神経系の伝達物質グルタミン酸と AMPA 型受容体, E. 神経筋接合におけるアセチルコリンとニコチン性アセチルコリン受容体, F. 小腸上皮細胞でのグルコースとグルコース輸送体

い。逆に、神経系と栄養吸収系の τ_m は 4-5 桁も小さい。これは、神経系と栄養吸収系では信号伝達が確実かつ素早く行われることを意味する。
ここで取り上げたのはわずかに 6 種類であるが、外部からの分子信号に対して必然性が高い場合と、逆に偶然性が高い場合が存在することがはっきりする。そしてこれは、リガンド濃度が高ければ受容体密度も高いというメカニズムによっていることがわかる。確率的粒子シミュレーションを行えば、リガンドが受容体に接触する平均時間だけで偶然的か必然的かを評価でき、スッキリ

した議論になるであろう。実験的には、リガンドと受容体の FRET によって推定できる可能性がある。
3. サーカディアンリズムの必然と細胞の必然
24 時間周期の明暗サイクルは生物にとって強い必然で、明暗サイクルのない環境でも 24 時間のリズムを保つ¹⁷⁾。このリズムはすべての体細胞に備わっており、しかも非常に安定で、不死化したラット線維芽細胞を 25 年以上培養した後でも高い精度でリズムを刻むことが報告されている¹⁸⁾。サーカディアンリズムの分子メカニズムは

詳細に研究された¹⁹⁾。その骨格は、核内転写因子の CLOCK・BMAL1 複合体が *Per* と *Cry* 遺伝子を発現して細胞質に PER と CRY タンパク質が蓄積し、それが核移行して CLOCK と BMAL1 を抑制することである。温度変化のような外乱にも耐えることが知られる²⁰⁾。

当然であると同時に注目すべきことは、細胞がサーカディアンリズムの必然の影響下にあることである。それを示す現象の一つが、細胞周期とサーカディアンリズムの同期である。数千個の NIH3T3 線維芽細胞を計測した結果、サーカディアンリズムと細胞周期が同期しており、分裂がサーカディアンリズムの分子標識 Rev-Erba レポーター発現の 5 時間前に生じることが報告されている²¹⁾。そのうえ、ミトコンドリアの fusion と fission、更に ATP 産生がサーカディアンリズムの影響を受けることが分子メカニズムと共に報告されている²²⁾。このように細胞は、サーカディアンリズムを生む必然的メカニズムに加え、それと同期した細胞の必然的現象を生むメカニズムを有する。すなわち、細胞は偶然に対処するだけでなく、必然を利用するメカニズムを有している。

4. 遺伝子発現における偶然

遺伝子発現に関わる偶然でよく知られるのは、大腸菌である。大腸菌の培地にラクトースだけを加えた場合、あるいはグルコースが低濃度の場合にはラクトース分解酵素の β -ガラクトシダーゼを産生する菌としない菌が混在し、集団の中の各大腸菌が全か無かの偶然的現象を示すことが知られていた²³⁾。のちにこれは、グルコースの有無による β -ガラクトシダーゼの遺伝子発現が偶然に調節されるためであることが見いだされた²⁴⁾。

もう 1 つの例は、多細胞システム中の個々の細胞に生じる偶然で、ショウジョウバエ複眼の偶然的な遺伝子発現である。ショウジョウバエ複眼では異なる波長の光を異なる個眼が担当するが、この原因は単一転写因子の確率的発現である²⁵⁾。このような個眼の波長選択の偶然性は、適切な色識別を可能にする複眼全体の構築に利用されていると考えられている。しかし、遺伝子発現のすべてが偶然でないことは当然であり、これは「**Ⅲ 空間の限定による偶然性の低減**」で考える。

Ⅱ 偶然性と必然性の制御

1. 偶然から必然へ、必然から偶然へ：

シナプス可塑性

細胞の偶然と必然は固定されたものではない。あまり認識されていないが、置かれた状況に応じて、細胞は偶然と必然の度合を調節する。この典型例が、中枢神経系におけるシナプス可塑性である。形態的なシナプスが存在しても、必ず信号伝達が行われるとは限らず、神経終末からの伝達物質の放出に対するシナプス後側の応答がごく弱い場合がある。しかし、ここに高頻度のシナプス前刺激を与えると、シナプス後応答が長期間増強して大きくなり (long-term potentiation ; LTP)、低頻度の刺激を与えると長期間減弱して再び応答が弱くなる (long-term depression ; LTD)。これがシナプス可塑性であり、学習と記憶の基礎メカニズムとして、海馬や一次視覚野において精力的に研究されてきた^{26,27)}。この現象は、LTP でシナプス伝達の偶然を必然に変換し、逆に LTD で必然を偶然に戻すと捉えることができる。これは細胞の偶然と必然が相互に変換できることを示す例である。

シナプス可塑性の分子メカニズムは、後シナプス側の分子メカニズムを中心に詳細に調べられ、スパインのシナプス後膜直下にあるリン酸化酵素と脱リン酸化酵素の活性化が重要であり、結果としてイオンチャネルである受容体の効率的活性化や受容体数の増加、更にはスパインの形態変化など、複数の要因によって信号伝達強度が変化することが明らかにされてきた²⁸⁻³¹⁾。変化が生じてそれが固定化されるためには、変化前の状態と変化後の状態の間に何らかのエネルギー障壁が必要である。そうでなければ、この 2 状態は安定に存在できない。これはシナプス伝達の状態を安定化する (シナプス伝達の必然性を安定化する) メカニズムである。この理論では、リン酸化酵素複合体中での単体酵素相互のリン酸化によるポジティブフィードバックと外部の脱リン酸化酵素によって 2 安定状態がつくり出され、シナプス伝達の偶然性と必然性の相互変換と安定化を実現する³²⁾。

2. 偶然性の低減：細胞突起

細胞はフィロポディア、浸潤突起 (invadopodia)、軸索、樹状突起、微絨毛、絨毛、鞭毛などの突起を伸ばすことはよく知られる。ここでは細胞の偶然と必然に関係が深く、形成・消滅を繰り返す突起を考える。このような突起として最も知られるのがフィロポディアや浸潤突起であり、それらが細胞外の化学的、機械的な状態を調べることが知られる。例えば、フィロポディアは先端へ受容体が運搬されて周囲の探索を行い、胚発生、スパイン形成、効果的な免疫応答の発現などに関与する³³⁾。一方、悪性化したがん細胞の表面から成長する浸潤突起は、細胞外マトリックス (extracellular matrix : ECM) の密度をセンシングして、ECM の分解を行う³⁴⁾。

このように、細胞突起は細胞が外部の状況を知る手段であり、細胞の偶然性を低減させる手段として機能する。しかし、細胞が必然に置かれているなら突起で探索する必要はない。すなわち、探索突起の存在そのものが、細胞の基本が偶然であることの証左と言える。

III 空間の限定による偶然性の低減

1. 細胞膜による空間の限定は細胞の必然性を上げる構造か？

「細胞が偶然から逃れる最も強力な方法は、空間を限定することである」、と冒頭に述べた。細胞は、分子間の反応によって新たな機能を有する分子を生む。この新たに生まれた分子を必然性高く利用するためには、広大な空間に散逸させてはいけな。細胞膜に限定された空間を持つ細胞だからこそ、新たな分子を散逸させずに利用できる。すなわち、限定された細胞空間は、生化学反応で生成された新規分子の必然的利用において、根本的に重要である。

2. 核は遺伝子発現の必然性を上げる構造か？

それでは核はどうであろうか？ 細胞が核を有する意味は何であろうか？ 通常の遺伝子 (単一コピー遺伝子) は、父親由来と母親由来それぞれの長い DNA 鎖の 1 か所にしか存在しない。すなわち、遺伝子は細胞に 1 分子しかないに等しく、遺伝子発現の偶然性は高い。これでは外部状況に

十分に対処できず、細胞の生存はおぼつかないし、われわれが知る細胞とも異なる。必要な遺伝子発現を必然的に行うメカニズムがあるはずである。

遺伝子発現については改めて議論する予定であるが、本稿で考えたいのは核の存在である。既に「I 細胞における偶然と必然」の 2 で述べたが、リガンドと受容体の相互作用の必然性を上げるためには、それぞれの混雑度を上げる必要がある。しかし、遺伝子の混雑度は上げられない。ここで注目するのが核である。遺伝子は細胞質に比べれば狭い空間である核に閉じ込められている。核膜孔は単なる拡散分子の通り道ではなく、核内濃度を上昇させることが可能である。核内で転写因子の濃度が上昇すれば高い必然性でプロモーター領域などに結合でき、偶然的な遺伝子発現を必然的なものと近づけられる。すなわち、核は遺伝子発現において必然性を上昇させる装置として機能している可能性がある。

空間という言葉に違和感を抱く生物学者は多い。しかし、細胞の機能発現の根本が、本質的に偶然の集合である生化学反応ならば、多種多様な生化学反応を区別し、散逸させることなく、それを必然性高く行うための細胞における空間の意義は重要である。

おわりに

細胞はごく局所的な存在であるだけでなく、接触相互作用 (化学反応) を基本とするメカニズムで機能する。しかも、接触する前に何がいつやって来るかを知る方法を持たない。これが偶然を生む理由であり、当然の帰結として偶然に対処せざるを得ない。しかし同時に、原初細胞は 24 時間周期の遠隔・非接触伝達である光と熱の必然的影響下に置かれていた。細胞がサーカディアンリズムの必然性を有するのは、この影響を受け続けた結果であることはまちがいない。

細胞は偶然と必然が混ざり合う環境のなかでそれらを許容し、対処し、利用してきた。細胞進化は、「偶然と必然に対処することで安定性を増加させた歴史である」、と考えたくなる。仮にそうだとしたら、細胞の偶然と必然への対処の変化に

はメタな存在, すなわち“進化の方向”が存在することになる。J. L. Monod は何と云うであろうか?

●文 献

- 1) J. L. モノー: 渡辺 格, 村上光彦共訳: 偶然と必然, みすず書房, 東京, 1972
- 2) Hecht S, Schlaer S, Pirenne MH: *J Gen Physiol.* **25**: 819-840, 1942
- 3) Tinsley JN, Molodtsov MI, Prevedel R et al: *Nat Commun.* **7**: 12172, 2016
- 4) Yau KW, Nakatani K: *Nature.* **313**: 579-582, 1985
- 5) Pugh EN Jr, Lamb TD: *Vision Res.* **30**: 1923-1948, 1990
- 6) Ichikawa K: *Neurosci Res.* **19**: 201-212, 1994
- 7) Sunagawa M, Shimada S, Zhang Z et al: *J Health Sci.* **50**: 674-678, 2004
- 8) Norman AW, Henry HL: *Hormones* 3rd Edition, Acad Press, Amsterdam, 2015
- 9) Simpson IA, Carruthers A, Vannucci SJ: *J Cereb Blood Flow Metab.* **27**: 1766-1791, 2007
- 10) Joh T, Itoh M, Katsumi K et al: *Clin Chim Acta.* **158**: 81-90, 1986
- 11) Sawano A, Takayama S, Matsuda M, Miyawaki A: *Dev Cell.* **3**: 245-257, 2002
- 12) Ohshima D, Inoue J, Ichikawa K: *PLoS One.* **7**: e46911, 2012
- 13) Maul GG, Deaven L: *J Cell Biol.* **73**: 748-760, 1977
- 14) Ichikawa K, Hoshino A, Kato K: *Neurocomp.* **70**: 2055-2059, 2007
- 15) Kuffler SW, Yoshikami D: *J Physiol.* **251**: 465-482, 1975
- 16) Fertuck HC, Salpeter MM: *J Cell Biol.* **69**: 144-158, 1976
- 17) Aschoff J: *Science.* **148**: 1427-1432, 1965
- 18) Balsalobre A, Damiola F, Schibler U: *Cell.* **93**: 929-937, 1998
- 19) 吉種 光: *生化学.* **91**: 753-762, 2019
- 20) Zhou M, Kim JK, Eng GW et al: *Mol Cell.* **60**: 77-88, 2015
- 21) Bieler J, Cannavo R, Gustafson K et al: *Mol Syst Biol.* **10**: 739, 2014
- 22) Schmitt K, Grimm A, Dallmann R et al: *Cell Metab.* **27**: 657-666, 2018
- 23) Novick A, Weiner M: *Proc Natl Acad Sci U S A.* **43**: 553-566, 1957
- 24) Jacob F, Monod J: *J Mol Biol.* **3**: 318-356, 1961
- 25) Wernet MF, Mazzoni EO, Çelik A et al: *Nature.* **440**: 174-180, 2006
- 26) Bliss TV, Lomo T: *J Physiol.* **232**: 331-356, 1973
- 27) Tsumoto T: *Jpn J Physiol.* **40**: 573-593, 1990
- 28) Colbran RJ, Soderling TR: *Curr Top Cell Regul.* **31**: 181-221, 1990
- 29) Sabatini BL, Oertner TG, Svoboda K: *Neuron.* **33**: 439-452, 2002
- 30) Malenka RC, Kauer JA, Perkel DJ et al: *Nature.* **340**: 554-557, 1989
- 31) Isaac JT, Nicoll RA, Malenka RC: *Neuron.* **15**: 427-434, 1995
- 32) Okamoto H, Ichikawa K: *Biol Cybern.* **82**: 35-47, 2000
- 33) Jacquemet G, Hamidi H, Ivaska J: *Curr Opin Cell Biol.* **36**: 23-31, 2015
- 34) Enderling H, Alexander NR, Clark ES et al: *Biophys J.* **95**: 2203-2218, 2008