

## 細胞の中の反応ゆらぎ：生成、増幅、そして伝播

柴田 達夫 先生（広島大学大学院理学研究科）

オーガナイザー 前多 裕介（東京大学大学院理学系研究科）

生命は化学反応によって情報を処理し、たゆまない活動と構造を維持しています。しかし、細胞レベルの微視的スケールでは、構成分子の濃度や空間分布は揺らぎを伴います。分子間相互作用による化学反応が情報を処理する以上、シグナル分子の揺らぎ、反応過程で生じる揺らぎは無視できない存在であるはずで、こうした化学反応系における揺らぎは、非常に重要な役割を果たしてきました。しかし...

「揺らぎって生き物と関係あるの？」

「揺らぎってノイズでしょ？邪魔じゃないの？」

「揺らぎを見て何がわかるの？」

そう思われた方、あなたにこそ知っていただきたい。揺らぎには重要な意義が隠されているのです。

「分子の濃度揺らぎとシグナル応答の間に、どのような関係が成り立つか？」

柴田先生はこのような視点に立ち、遺伝子発現からシグナル伝達系に至る広範な現象で“Gain-Fluctuation Relation”とよばれる関係が成り立つことを示されました。GFRは、揺らぎが大きいほど反応が鋭敏で大きな応答を示すこと、逆に応答性が大きい反応ほど揺らぎも大きいという関係をシンプルに表しています。これは非平衡統計力学で有名な揺動散逸定理の一例ともいえる、普遍的な関係式と考えられます。ミクロな分子ネットワークシステムとマクロな生命現象をつなぐ、一本の道筋が見えているといえましょう。

講演では、GFRを含めた「揺らぎ」研究の詳細とその有効性、物理的かつ生物的意義を解説していただきます。みなさんのご参加をお待ちしております。

# 細胞の中の反応ゆらぎ：生成、増幅、そして伝搬

柴田達夫 広島大学大学院理学研究科 shibata@hiroshima-u.ac.jp

細胞内では各成分の濃度はその本来の性質として時間的にゆらいでいる。ここでは個々の反応プロセスのゆらぎに関する次の2つの基本的な点:(1) 反応はどれだけのゆらぎを生成するか、(2) 反応はシグナルのゆらぎをどのように伝搬するか、について最近の実験と理論の観点から整理する。そして、ゆらぎから細胞のどのような性質が分かるかを理論と実験から検討していく。

はじめに 細胞は確率的に動く分子機械の生起する多様なプロセスで構成されている。蛋白質が極めて多くの自由度をもち、それが大きくゆらぐことでこそ機能を果たしていることは、多くの実験的理論的研究を通じて明らかにされてきた。細胞もまたゆらぐ世界に生きている。細胞を構成する一群の分子の濃度や空間の分布は時々刻々変化していて、微小なシステムである細胞では変化の確率性はきわめて顕著である。ゆらぐ世界でこそ描ける細胞の姿はあるのだろうか。

細胞の確率的な振る舞いについてよく調べられているもののひとつにバクテリアの走化性運動がある。バクテリアの運動は直進と方向転換を確率的に切り替えるランダムウォークである。こうした細胞の確率的振る舞いは何に起源するのだろうか。細胞はどこかでサイコロをふっているはずである。

近年、細胞を構成する成分が随分よく分かってきたこと、また、1細胞イメージングをはじめとする細胞を定量的に計測する実験技術が発達してきたことを背景として、細胞の確率的な振る舞いや細胞毎の性質のばらつきを細胞中のプロセスと関連付けて議論が出来るようになってきた。そこには、ゆらぎに満ちた細胞がシステムとして働くための基本的な問題が横たわる。ゆらぎという視点から細胞を見たときの面白さは、今までの生物学のみならず物理学や工学が扱ってこなかったゆらぐ世界のシステム論、情報論ともいえる新しい世界が開かれつつあることだ。

細胞はゆらぎに満ちている 細胞中のある成分の濃度を  $X$  とすると、実験・観測過程のノイズや  $X$  を攪乱するその他の要因を除いたとしても、 $X$

は時間的に確率的な変動を示す。一方、 $X$  は細胞毎に異なる値をもち、 $X$  を多くの細胞について測定すれば分布関数が得られる。 $X$  を長時間平均したり、集団分布で平均をすれば平均値  $\langle X \rangle$  が得られる。 $X$  のゆらぎは平均値  $\langle X \rangle$  の周りの時間的変位あるいは集団中の各サンプルの変位で、その大きさは標準偏差  $\sigma = \sqrt{\langle (X - \langle X \rangle)^2 \rangle}$  で定量される。ここで  $\langle \cdot \rangle$  は長時間平均や集団平均を表わす。実際の実験においても、濃度のゆらぎの測定には、濃度の時間変動と集団変動に注目した2種類の方法が考えられる。

Ozbudak らは flow cytometer を用いて GFP の蛍光強度を測定し、細胞毎の発現量の集団分布を測定した [1]。そして、遺伝子発現量の分散  $\sigma^2$  が発現量の平均値  $\langle X \rangle$  に比例することを実験的に示した。さらに、転写された mRNA の1コピーあたりの翻訳量の平均値を  $b$  とすると、分散がほぼそれに比例し、 $\sigma^2 = (1 + b)\langle X \rangle$  となることを理論と実験の両面から明らかにした。ここで濃度  $X$  は発現蛋白質の(体積で割らない)個数である。個数で測ればポアソン分布の場合  $\sigma^2 = \langle X \rangle$  となるから、遺伝子発現にともなうゆらぎはポアソン分布よりも大きいことになる。(実際の実験では蛍光強度を測定していて個数は測定していない。) 分散  $\sigma^2$  が平均値  $\langle X \rangle$  に比例すること自体は中心極限定理などの確率の議論から容易に予想できることである。しかし、細胞集団のばらつきが微視的な反応過程と結びついて議論できる内在的なものであることを明らかにした点は意義がある。

こうして発現した蛋白質は酵素や他の遺伝子発現の調節因子として働くから、発現量のゆらぎは酵素反応や調節に何らかの影響が及ぶ可能性がある。最も直接的には調節を受けた下流の反応のゆらぎが上流のゆらぎによってより大きくなることが考えられる。すなわち、上流のノイズが下流に伝搬する。Elowitz らはそのことを巧みなやり方で実験的に示した [2]。彼らはバクテリアのゲノム本体に2色の蛍光蛋白質を組み込み、それらあるリプレッサーが同等に調節するように細工した。2色の蛍光強度が示すゆらぎはリプレッサーの濃度ゆらぎに由来する成分と

それぞれの蛍光蛋白質の発現が本来持つゆらぎの成分の2種類に分けられるであろう。後者を内因ノイズ、前者を外因ノイズと呼ぶ。Elowitzらはリプレッサーのさまざまな濃度に対して実験を行って、蛍光顕微画像を処理することで細胞毎に蛍光蛋白質の発現量を求め集団分布を求めた。そして、内因ノイズが $\sigma^2 \sim \langle X \rangle$ となること、ほとんどの濃度で外因ノイズが発現のゆらぎの主成分になっていることを示した。

Rosenfeldらは蛍光顕微画像を継時的に処理して単細胞の発現量の時間変化を求めた [3]。時間変動と集団変動のそれぞれから求めた統計量が1細胞レベルで等しいかどうかは明らかではない。蛋白質の分解の速度 $v$ から決まる時間 $1/v$ に比べて細胞分裂の周期がずっと小さい場合、時間統計量と集団統計量が一致するにしても、時間平均を細胞分裂周期よりも十分に長く取る必要がある。

ゆらぎの生成と伝搬 これらの実験結果からわかることは、第一に反応は確かにゆらぎを生成しておりそれが細胞間のぼらつきとして観察されること、そして、第二にそのゆらぎは反応連鎖を伝わっていくことである。このことは上で紹介した遺伝子発現に限らずシグナル伝達系など他の種類の反応系についても当てはまるだろう。それぞれの反応の生成するゆらぎはどの程度の大きさを持つだろうか。また、生成されたゆらぎは反応系をどう伝わっていくだろうか。講演では、遺伝子発現に限らず、細胞中で典型的に見られるいくつかの反応を取り上げて、それらの問題を理論的に整理してみたい [4, 5]。

濃度 $X$ に注目すると内因ノイズの分散 $\sigma_{\text{int}}^2$ と平均値 $\langle X \rangle$ の間には比例関係があり、多くの反応で次の関係が成り立つ： $\sigma_{\text{int}}^2 = g \langle X \rangle / \Theta$ 。ここで、 $g$ は後で説明するゲインとよばれる測定の単位に依存しない無次元量である。 $\Theta$ は体積の次元を持ち反応の種類に依存した定数で、 $X$ の単位に依存する。ゲイン $g$ は遺伝子発現やシグナル伝達系に典型的に現れる反応において、調節やシグナルの強度変化に対する濃度 $X$ の変化量、つまり応答の強さを反映した量で次のように定義される。反応に対するシグナル強度を $S$ とすると、シグナル強度 $S$ の微小変化 $\delta S$ に対

して濃度 $X$ が $\delta S$ だけ変化したとすると、ゲイン $g$ はシグナル強度 $S$ の相対的な変化と濃度 $X$ の相対的な変化の比で与えられる： $g = \frac{\delta X / \langle X \rangle}{\delta S / \langle S \rangle}$ 。ゲイン $g$ が大きいほど $S$ の微小な変化に対して $X$ は大きく変化する。先ほどの内因ノイズの関係式の示すところは、感受性の高い状態にある反応ほど生成する内因ノイズは大きいし、また、内因ノイズが大きければ感受性が高い可能性がある、ということである。感受性とノイズの大きさは独立には決められない、ということである。

生成された内因ノイズはさらに下流の反応に影響を及ぼす。遺伝子発現やシグナル伝達系で、調節やシグナルの強度 $S$ が時間的にゆらぐとき、反応の生成するゆらぎはどのように変化するか。これを典型的な反応について調べる。 $S$ の示すゆらぎの分散が $\sigma_S^2$ で時定数が $\tau_S$ で与えられる時、このゆらぎは反応により加工されて外因ノイズ $\sigma_{\text{ext}}^2$ として出力される。シグナルに含まれるノイズの相対的大きさ $\sigma_S / \langle S \rangle$ と外因ノイズの相対的大きさ $\sigma_{\text{ext}} / \langle X \rangle$ の比はノイズの増幅率と考えることが出来て次の式で与えられる： $\frac{\sigma_{\text{ext}} / \langle X \rangle}{\sigma_S / \langle S \rangle} = g \sqrt{\frac{\tau_S}{\tau + \tau_S}}$ 。ここで、 $\tau$ は反応の時定数である。この式は反応がシグナル中のノイズを平均化する様子を表している。

反応が示すゆらぎには内因ノイズと外因ノイズの両方からの寄与がある。外因ノイズの存在は、生成されたノイズが反応系を伝搬していくことを示唆している。細胞の示すゆらぎは、内因ノイズと外因ノイズのどちらが主成分とされるだろうか。また、伝搬するゆらぎは細胞の性質にどのような影響を及ぼすだろうか。ゆらぎのあることで働く細胞の機能はあるだろうか。ゆらぎから私たちにとって有用な情報を引き出すことはできないだろうか。講演ではこれらについて述べていきたい。

#### 参考文献

- [1] Ozbudak, et al. (2002) *Nat. Genet.* **31**, 69-73.
- [2] Elowitz, et al. (2002) *Science* **297**, 1183-6.
- [3] Rosenfeld, et al. (2005) *Science* **307**, 1962-5.
- [4] Shibata, & Fujimoto, (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 331-6.
- [5] Paulsson, J. (2004) *Nature* **427**, 415-8.