

細胞シミュレーション

助教授 松岡 浩

本グループは「細胞シミュレーショングループ」と称します。細胞のホメオスタシスは、多くの酵素、基質、代謝産物などを要素として、動的に形成されている複雑系の現象です。遺伝子組み換えなどによる細胞の改変、培養環境の変化など人為的な操作による細胞系への影響を正確に予測するには、変異の無い状態でのホメオスタシス機構についての把握が必要となります。細胞系においては、多くのパラメータが複雑に絡み合っていますので、ホメオスタシス評価のためには、部分としてではなく全体としてのパラメーター評価が必要となります。「細胞シミュレーショングループ」では、この総体的把握のためのコンピュータシミュレーション技術の開発を行うことを最終的な目標とします。そのためには、ホメオスタシスに関わる代謝系を、センシングすることから始まり、モニタリング技術の開発、さらにその結果に応じたモデリング、最終的には実際の系へのアプリケーション技術、妥当なモデルに到達するまでのフィードバック機構、までの一連の作業が必要となってきます。本グループでは、4個のテーマが設定されています。

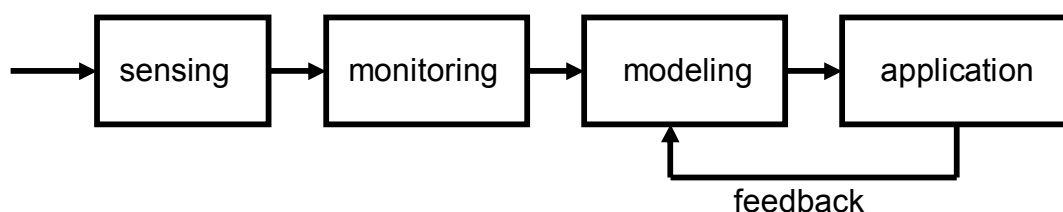


図 シミュレーションの手順

1. 動物細胞のエネルギー代謝シミュレーション

動物の培養細胞を用いた抗体や代謝産物の生産プロセスが検討されていますが、これら細胞においては、基質であるグルコースやアミノ酸類、最終代謝産物であるアンモニアや乳酸の動的な変化については十分な検討が行われているが、それに伴う細胞内代謝産物の動的なバランス機構については十分には把握されていません。そのために培養操作による物質生産活性への影響の予測が困難となっています。本検討では、培養細胞による物質生産系を対象として、細胞内代謝ネットワークの動的な変化をコンピュータシミュレーション技術を用いて解析し、培養系の制御へ適用します。現在は、連続培養系を用いて、CHO細胞における代謝工学的検討を

行っています。

2. 植物細胞における分化シミュレーション

植物細胞はショ糖などの糖のみを炭素源として、エネルギー代謝を行うとともに、アミノ酸、タンパク質、多糖類や二次代謝産物などの合成を行います。そして、生産された物質の多くは、細胞内に蓄積されます。それぞれの代謝反応速度とそれに連動した細胞内での組成は、培養環境に応じて変化します。この研究では、培養環境による代謝速度のバランスの変化を解析します。その結果をもとに植物細胞の分化に伴う代謝構造の遷移について、シミュレーションを行うことを目標としています。現在は、解析の基礎となる組成変化について分析を進めています。

3. セロトニン類の細胞内動態シミュレーション

血管循環ホメオスタシスにかかわる生理活性物質テトラヒドロビオプテリンは動物の細胞内で補酵素として働いています。テトラヒドロビオプテリンは、それぞれの細胞内で必要量化学合成され、過不足のない状態を保っています。何らかの事情で必要量の合成ができなくなった場合、どのようにして不足が補われるのかはよくわかっていません。他の臓器の細胞で作られたものが、体内循環を通過して再配分されるとすれば、「サプリメント」として、経口的に補充することも可能と考えられます。一方、細胞のセロトニン放出に伴う、セロトニン量の急激な減少とその後の回復過程では産生系が急激に誘導されます。このセロトニン産生系の誘導にかかわる細胞内シグナル伝達の解明を目指します。テトラヒドロビオプテリンはセロトニンと一酸化窒素の合成を調節することで、血液循環を支配します。まずは、テトラヒドロビオプテリンの動態をモニタリングすることが必要です。最終的には、テトラヒドロビオプテリンの動態シミュレーションを通して「サプリメント」の可能性について検討していきたいと思っています。

4. テトラヒドロビオプテリンと一酸化窒素センシングシステムの開発

血管循環機構のホメオスタシスは臨床医学上大きな問題となってきました。その中核的な役割を果たすテトラヒドロビオプテリンや一酸化窒素などの「細胞間情報」を検知するシステムの開発をめざします。細胞間情報の検出システムとしては、今後のマイクロ化を念頭において電気化学検出装置を用いることにします。現在、培養細胞系に利用可能な「電気化学的テトラヒドロビオプテリン分子検出システム」の試作を行っています。