

## 細胞社会のコミュニケーション（全12回）

### 第2回 コミュニケーションの起源は？

浦野明央（北海道大学名誉教授）

前回、有性生殖をする限り、どの生物も生存期間のいずれかの時点で他個体となんらかの社会関係をもつ、という表現を生物教育用語集（1998）から引用し、その実例として、単細胞の原生生物であるゾウリムシやクラミドモナスの接合を紹介した。接合は、ゾウリムシではE接合型とO接合型、クラモドモナスでは（+）株と（-）株というように、相補的な型の間で特異的に起きているのだが、その過程では、パターンが異なる2つの細胞間コミュニケーションが見られる。その一つは、接合の始めに見られるもので、空間的に離れた位置にある相手を認識するために化学物質を用いる化学的なコミュニケーションであり、もう一つは、相補的な個体同士が近づき、双方が物理的に接触するようになってから見られる直接的なコミュニケーションであるが、いずれの方法も生物界に広く見られる。そこで、今回はそれらの起源を考えてみよう。

#### 細胞社会のコミュニケーションの起源を考える

どのようにして細胞が誕生したかについては、色々な仮説がある。多くの仮説は、真正細菌、古細菌および真核生物の共通祖先である起源細胞が、リン脂質の2層膜、すなわち細胞膜によって囲まれてはいるが、核をもたない単細胞生物（原核生物）として35億年ほど前に出現したとしている。起源細胞は細胞分裂によって数を増やしていったはずであるが、1つの細胞が分裂し2つに分かれるまでの間は互いに接触しているので、直接的なコミュニケーションの機会をもっていたと考えられる。

**直接的なコミュニケーション：**緑藻類（原生生物・緑色植物門）のボルボックスは、クラミドモナスによく似た形の細胞が、細胞分裂を重ねても分散せず球形の群体を作っている種であるが、無性生殖によって増殖している発生中の胚細胞のすべてが、細胞同士の間形成された無数の細胞質のつながり（細胞質架橋）によって連絡し合っているという（Green and Kirk, 1981）。発生途上の多細胞生物の胚でも、姉妹細胞同士の間には機能的な細胞質架橋があること、

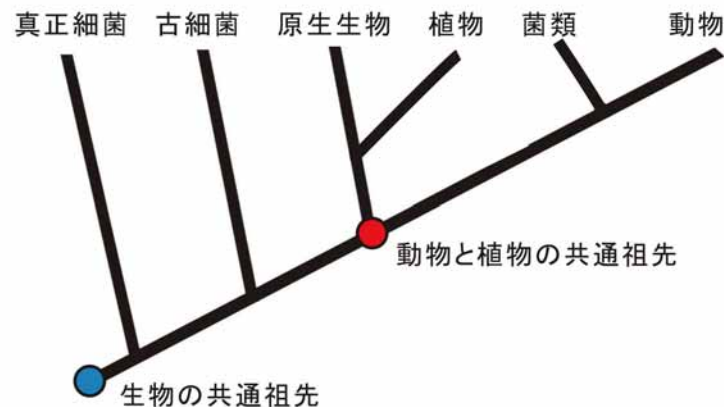


図1 生物界を構成する6つの界の進化的類縁関係.

それに加えて隣接する細胞間にギャップ結合<sup>1)</sup>もあることが、アフリカツメガエルで報告されている (Su et al., 1990). 接合中のゾウリムシが細胞質架橋を用いて小核を交換していることも併せて考えると、少なくとも動物と植物に共通の祖先である細胞 (図1) が、細胞質架橋を通して様々な化学物質を交換し、共有していたと言えるだろう. なお、増殖・分化中の動物細胞には、細胞同士が接触することによって増殖が抑制される接触阻害 (後述) という機構があるが、その系統発生的な起源は不明である.

**化学的なコミュニケーション:** ゾウリムシの接合型を決める化学物質は、まだ同定されていないようである (千葉と芳賀, 2010) が、菌類の酵母では、フェロモンとも呼ばれているペプチド性の接合因子とその受容体について、作用機構も含めて、研究がたいへん進んでいる (Bardwell, 2005). また、情報分子として用いられているアミノ酸が代謝経路と密接に関わっていること (図2), 神経伝達物質として知られているアセチルコリンやカテコールアミンといった情報分子が、原核生物や原生生物, さらに植物に存在すること (日本比較内分泌学会, 2007), あるいは原核生物や原生生物の細胞膜に、特定の化学物質と結合する受容体が埋め込まれていることが確認されている (Martin and Gordon, 2001). このように、現生物のすべてのドメインにおいて、化学物質を情報分子として用いる細胞間のコミュニケーションが見られるということは、化学的なコミュニケーションが、現生物の共通祖先 (図1) が作っていた太古の細胞社会に始まることを示しているのではないだろうか.

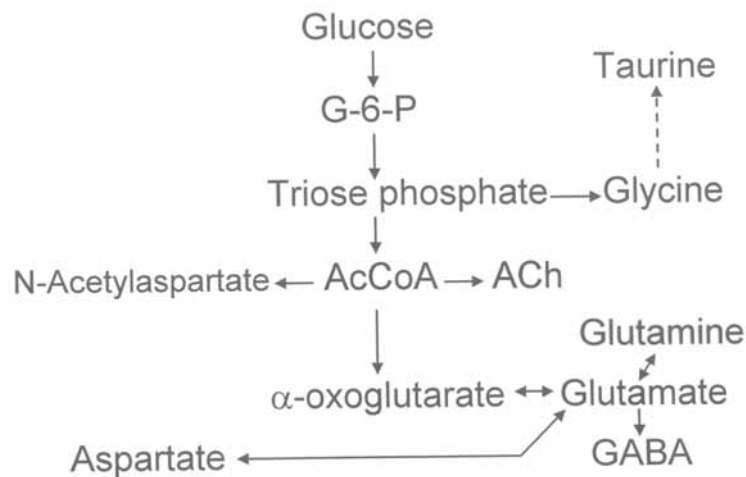


図2 ブドウ糖に始まる代謝系と情報分子の関係。多くのアミノ酸伝達物質およびアセチルコリン (ACh) が代謝系と密接に関わっていることに注意して欲しい。AcCoA, アセチルコエンザイム A; Aspartate, アスパラギン酸; Glutamate, グルタミン酸; GABA, ガンマアミノ酪酸。

### 単細胞から多細胞へ—細胞外マトリックスと接着因子

単細胞生物であれ、多細胞生物であれ、細胞はむき出しで外界や他の細胞に接しているわけではなく、細胞膜のすぐ外側に細胞外マトリックスと呼ばれる構造をもっている。多くの原生生物、菌類および植物の細胞がもつ細胞外マトリックスは細胞壁で、それにより細胞を保護し、形態を維持しているが、動物細胞は細胞壁をもたない。その代わりに糖タンパク質<sup>2)</sup>を細胞外に分泌し、細胞外マトリックスを形成して細胞を保護している。それとともに、細胞外マトリックスは細胞の分化や移動といった重要な面で、細胞間のコミュニケーションに携わっている。したがって、多細胞生物、とくに動物、の出現には、細胞外マトリックスが重要な役割を果たしていたと考えられる。

単細胞生物から多細胞生物への進化を探る上で、複数の細胞からなる群体を形成する原生生物は良い研究材料となる。それらの中では、襟鞭毛虫類のモノシガ (*Monosiga brevicollis*) および緑藻類のボルボックス (*Volvox carteri*) のゲノムが解読され、単細胞生物から多細胞の動物あるいは植物への進化を探るための研究が進められた (King et al., 2003; Abedin and King, 2008; Prochnik et al., 2010)。ここでは、細胞外マトリックスについて、以下に紹介するような興味深い結果が得られている。

襟鞭毛虫モノシガの接着性タンパク質：すべての動物の共通祖先と考えられている襟鞭毛虫（図3）でとくに注目されたのは、細胞同士の接着に携わっている接着性タンパク質のカドヘリンであった。複数種あるカドヘリンの多くは1回膜貫通型<sup>3)</sup>の糖タンパク質で、膜の内側（細胞質側）の短いC末端は細胞骨格に結合している。一方、膜の外側に突き出ているN末端側には、細胞特異的な繰り返し配列があって、それにより隣の細胞の膜から突き出ているカドヘリンと同種親和性の結合をすることで、2つの細胞を結びつけている（図4）。

襟鞭毛虫は、多細胞動物の起源に近い海綿動物とは異なり、生活史の中で単細胞期をもつだけでなく、明瞭な細胞接着が見られないので、ゲノム中にカドヘリン遺伝子がそれほどあるとは予想されていなかった。ところがモノシガの全ゲノム中には、ショウジョウバエのそれよりよりも多い23個のカドヘリン遺伝子があり、予想されるカドヘリンの構造も、多くの多細胞動物と遜色のないものだったのである（Abedin and King, 2008）。この結果を、モノシガについてすでに報告されているレクチン（細胞外にある特定の糖鎖を認識）および細胞内の情報伝達系の存在（King et al., 2003）とあわせて考えると、多細胞動物型の細胞社会におけるコミュニケーションは、すでに原生生物の襟鞭毛虫類と多細胞動物の共通祖先（図3）で機能していたと言えるだろう。

ボルボックスのゲノム解析：ボルボックスは原生生物ではあるが、近縁で単細胞性のクラミドモナスとは異なり、群体を形成する。両者のゲノムを比較したところ、その大きさや含まれる遺伝子の数とコードしているタンパク質にほと

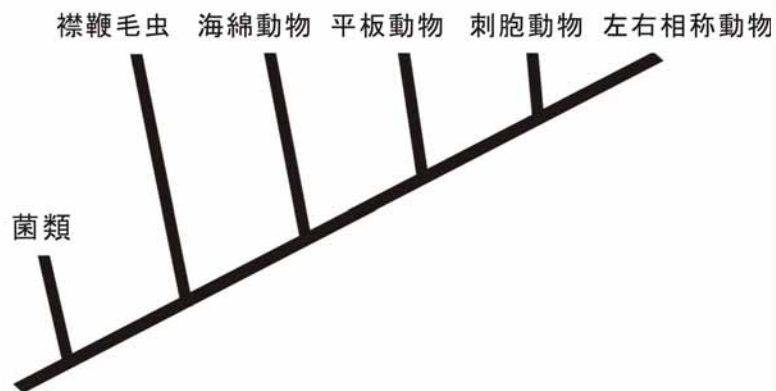


図3 襟鞭毛虫類と多細胞動物の類縁関係。おそらく両者の共通祖先には、多細胞動物に見られる細胞間のコミュニケーションの基本型がすでに出来上がっていたと考えられる。

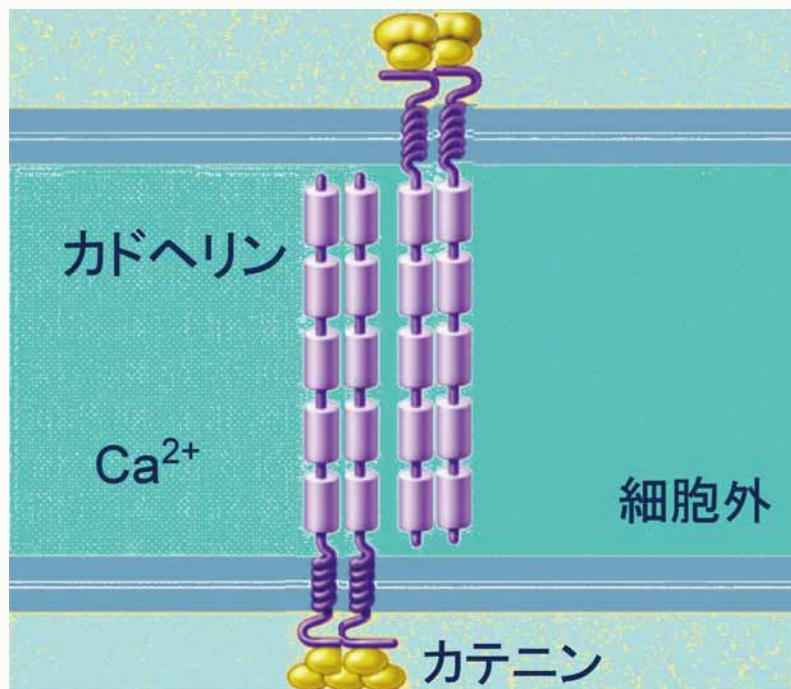


図4 接着性タンパク質カドヘリン。細胞外に伸びているカドヘリンのN末端側はホモ二量体を形成しているが、カルシウムイオンの存在下に隣接細胞のカドヘリン二量体とホモ親和的に結合する。膜内のC末端側は、カテニンなどからなるタンパク質の複合体を介して、細胞骨格と結合している。

んど違いがなかった。しかし、種特異的な細胞外マトリックスのタンパク質についてだけは、ボルボックスにおける遺伝子の重複を反映するかのようになり、多くの遺伝子が確認されたという (Prochnik et al., 2010)。ボルボックスで得られたこの結果は、多細胞化において、細胞外マトリックスが、細胞社会を形成するのに、重要な役割を果たしていたことを示すものかもしれない。上に述べた襟鞭毛虫の場合は、すでに多細胞化への道を歩み始めた生物群なので、多様なカドヘリンをもっていたのではないだろうか。

### 接触阻害

上に述べた襟鞭毛虫やボルボックス、あるいは多細胞動物のそれぞれの組織を形成している細胞は、やたらに分裂・増殖して数を増やさない。もし細胞が止めどもなく増えたりすると、個体として調和のとれた生命活動が営めなくなり、生存すら危ぶまれることになるだろう。その実例が癌である。

ここからしばらく Stoker and Rubin (1967) の孫引きになることを許して欲しいのだが、限られた広さの空間では、健全な細胞は、増殖してその空間を

満たし、互いに接触するようになると、それ以上は増えないのに、癌細胞ではそのような抑制が見られないという。接触している健全な細胞間に見られるこのような増殖の抑制現象（細胞の移動も抑制されている）が、この現象を最初に発見した Abererombie and Heaysman (1954) によって接触阻害（contact inhibition）と名付けられた。

細胞同士が物理的に接触して起きているかに見えるこの増殖の抑制は、細胞外に免疫グロブリンに似た3つのループ状構造をもつ4種類のネクチンおよび5種類のネクチン様分子によって制御されている（Takai et al., 2008）。ネクチンは接着性の1回膜貫通型タンパク質で、膜上では二量体を形成しているが、隣の細胞が接近してくると、二量体同士が結合して2つの細胞を接着させる。ネクチンによって2つの細胞が接着すると、接着部にカドヘリンが動員され、隣接した細胞の接着を強固なものにする（図5）ため、細胞の動きや増殖が抑制されることになる。この時、ネクチン様分子の1つで、細胞の動きと増殖を促進する働きをもつ NECL-5 の発現は抑えられているという。

このようにして、多細胞動物では、接着性タンパク質と細胞外マトリックスが、隣接する細胞同士の生命活動を制御し、細胞社会を作り維持することに関与しているのである。

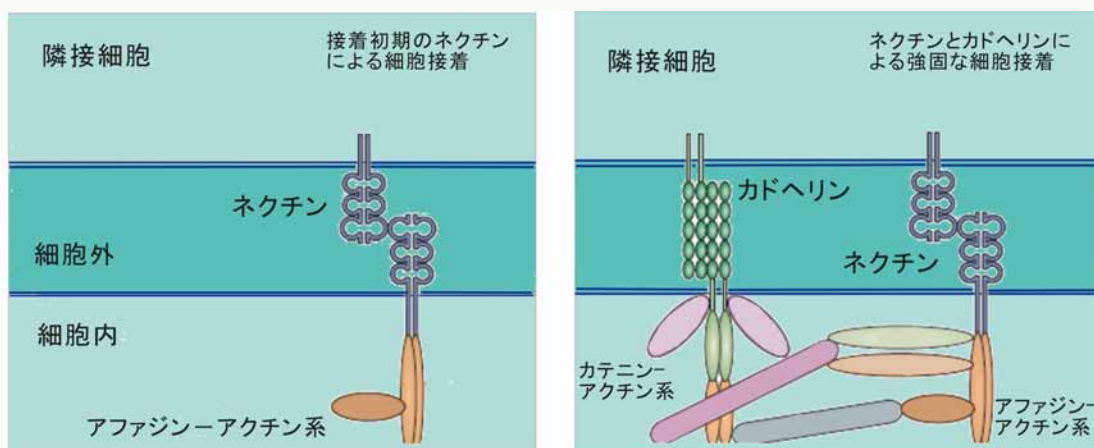


図4 接着性タンパク質カドヘリン。細胞外に伸びているカドヘリンのN末端側はホモ二量体を形成しているが、カルシウムイオンの存在下に隣接細胞のカドヘリン二量体とホモ親和的に結合する。膜内のC末端側は、カテニンなどからなるタンパク質の複合体を介して、細胞骨格と結合している。

## 註

- 1) ギャップ結合：細胞膜を突き抜けたタンパク質が円筒状に並んだコネクソンと呼ばれる中空の構造が、隣接する細胞のコネクソンと直線上で頭を突き合わせるように配置された細胞間の通路で、分子量 1000 以下の無機イオン、単純な糖、アミノ酸などが通過できる。
- 2) 糖タンパク質：短い糖鎖がついたタンパク質。細胞外マトリックスを形成するのに重要なものとして、複雑な編目状の構造を作るプロテオグリカンがある。
- 3) 膜貫通型タンパク質：細胞膜に埋まっているタンパク質の中には、リン脂質の二層膜である細胞膜を突き抜けているものがあるが、中には、同一のタンパク質分子でありながら、何回かにわたって膜を通り抜けているものもある。そのため、1 回膜貫通型というように、膜を何回貫通しているかを含めて、膜タンパク質を表記することがある。

## 参考文献

千葉祐太, 芳賀信幸：ゾウリムシにおける接合型物質の研究：接合活性を持つ繊毛膜分画の調整。原生動物学雑誌 43: 36-37 (2010)

日本動物学会／日本植物学会 [編]：生物教育用語集。東京大学出版会 (1998)

日本比較内分泌学会 [編]：ホルモンハンドブック 新訂 eBook 版。南江堂 (2007)

レーヴン他著 R/J Biology 翻訳委員会監訳：レーヴン／ジョンソン生物学 [上・下] 培風館 (2006, 2007)

Abedin M., King N.: The premetazoan ancestry of cadherins. *Science* 319: 946-948 (2008)

Bardwell L.: A walk-through of the yeast mating pheromone response pathway. *Peptide* 26: 339-350 (2005)

Green K.J., Kirk D.L.: Cleavage patterns, cell lineages, and development of a cytoplasmic bridge system in *Volvox embryos*. *J Cell Biol* 91: 743-755 (1981)

King N., Hittinger, C.T., Carroll S.B.: Evolution of key cell signaling and adhesion protein families predates animal origins. *Science* 301: 361-360 (2003)

Martin C.C., Gordon, R.: The evolution of perception. *Cybernet Sys* 32: 393-409 (2001)

Prochnik S.E., Umen J., Nedeku A.M. et al.: Genomic analysis of organismal complexity in the multicellular green alga *Volvox carteni*. *Science* 329: 223-226 (2010)

Stoker M.G.P., Rubin, H.: Density dependent inhibition of cell growth in culture. *Nature* 215: 171-172 (1967)

Su J.W., Tertoolen L.G.J., de Laat S.W., Hage W.J., Durston A.J.: Intercellular communication is cell cycle modulated during early *Xenopus laevis* development. *J Cell Biol* 110: 115-121 (1990)

Takai Y., Miyoshi J., Ikeda W., Ogita, H.: Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nature Rev* 9: 603-615 (2008)

本稿へのコメント・質問は [aurano@sci.hokudai.ac.jp](mailto:aurano@sci.hokudai.ac.jp) でお待ちしています。