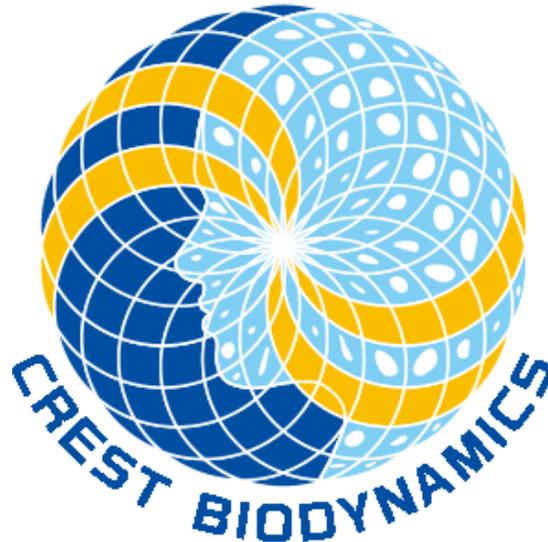


CREST

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」 H25年度 選考方針について



研究総括 山本 雅

沖縄科学技術大学院大学 細胞シグナルユニット 教授



生命現象の統合的理解や安全で有効性の高い治療の実現等に向けたin silico/in vitroでの細胞動態の再現化による細胞と細胞集団を自在に操る技術体系の創出

<達成目標>

- 生命機能(細胞機能及び細胞集団機能)を理解するための、細胞内で生じる多様な生命現象の可視化と計測による定量化基盤技術及び定量化されたデータを活用した細胞動態を再現・予測するモデルの開発
- in vitro(試験管内)でのタンパク合成・DNA合成・生体膜などの構造物の構築と再構成を可能にする基盤技術の開発
- in silico(計算機上)で得られたモデルやシミュレーションをもとに、細胞動態及び細胞集団動態を再現・操作するための基盤技術の開発
- 細胞内のタンパク質やDNA等の相互作用の動的変化に関する体系的な理解にもとづき、細胞動態を予測・操作する技術の開発

生命現象を数学で表現できるか？

数学は生命現象から何かを学べるか？

生命現象の数理科学による表現には、
定量性、精確さ、再現性、完璧度を備えたデータセットが必要。

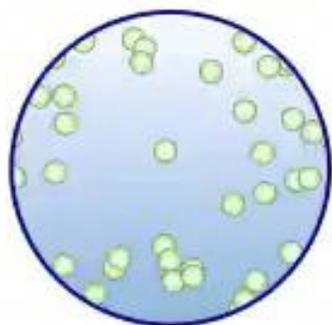
近年の

オーミクス研究、ハイスループット研究の進展により、膨大な信頼度の高い情報がえられる。

高速、高精度、高感度の解析機器の開発がすすんだ。

A Whole-Cell Model Predicts Phenotype from Genotype

Cell Growth

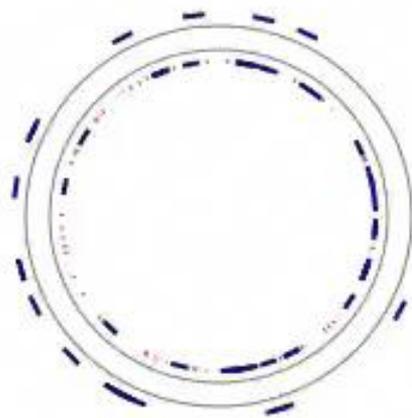


Ribosomes

FtsZ

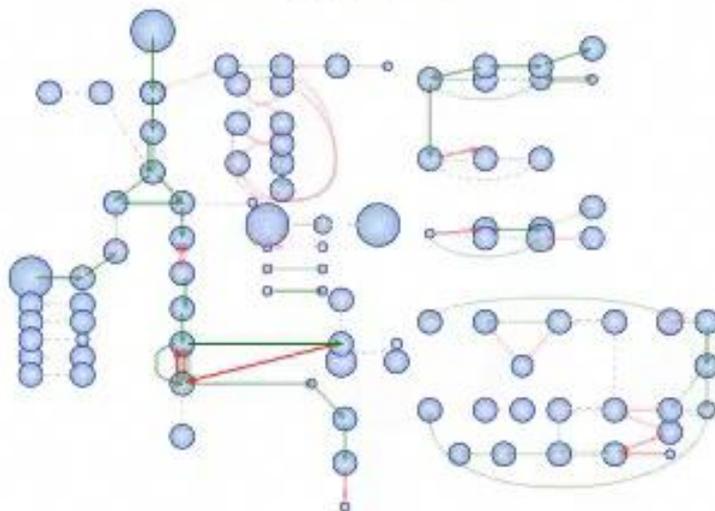
- Active
- Stalled
- Free 30S
- Free 50S
- Straight
- Bent

Chromosome

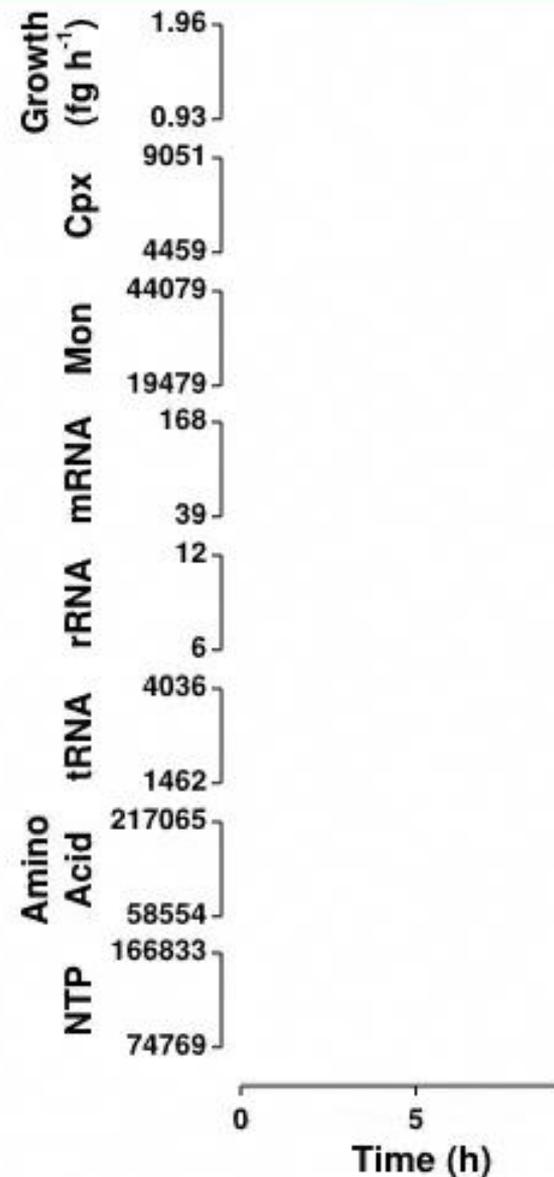
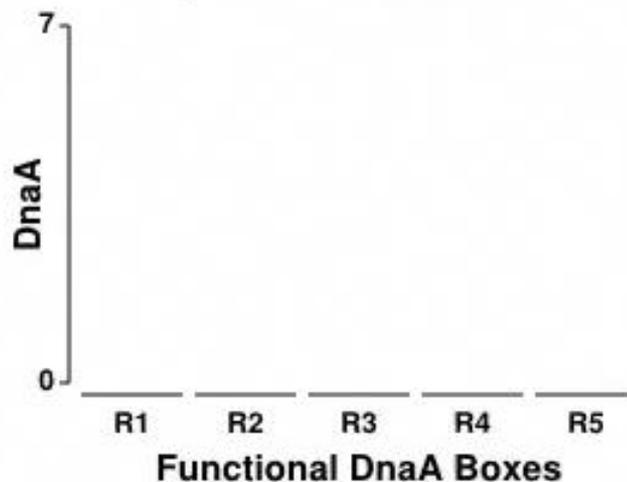


— DNA — Protein — RNA Pol

Metabolism



Replication Initiation



“計算科学と非線形力学は、ちょうど、弾丸が放物線弧を描いて落ちていく様子を見せるように、細胞周期が何故進んでいくのかを表現できる。”

-Cell, 2011、System Biology 特集より、

実際、常微分方程式、遅延微分方程式等を駆使した細胞周期のモデル化が多くなされてきた。

$$S_i(t+1) = \begin{cases} 1, & \sum_j a_{ij} S_j(t) > 0 \\ 0, & \sum_j a_{ij} S_j(t) < 0 \\ S_i(t), & \sum_j a_{ij} S_j(t) = 0 \end{cases}$$

蛋白質 j から i にいく矢印が Activation arrow の場合 : $a_{ij} = 1$
 蛋白質 j から i にいく矢印が Inhibition arrow の場合 : $a_{ij} = -1$

$$\frac{d}{dt} x(t) = f(t, x(t), x_t),$$

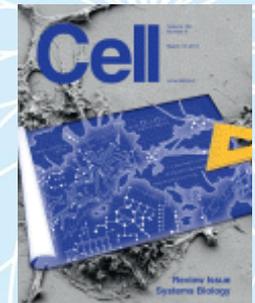
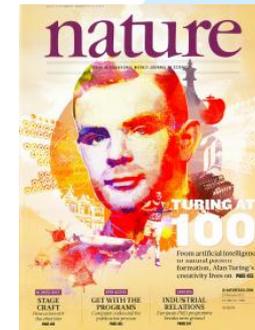
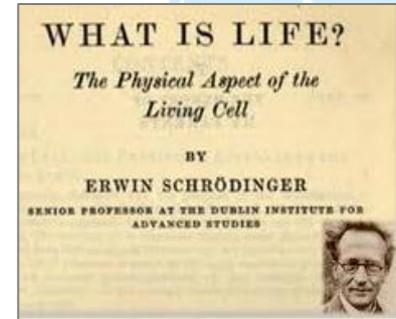
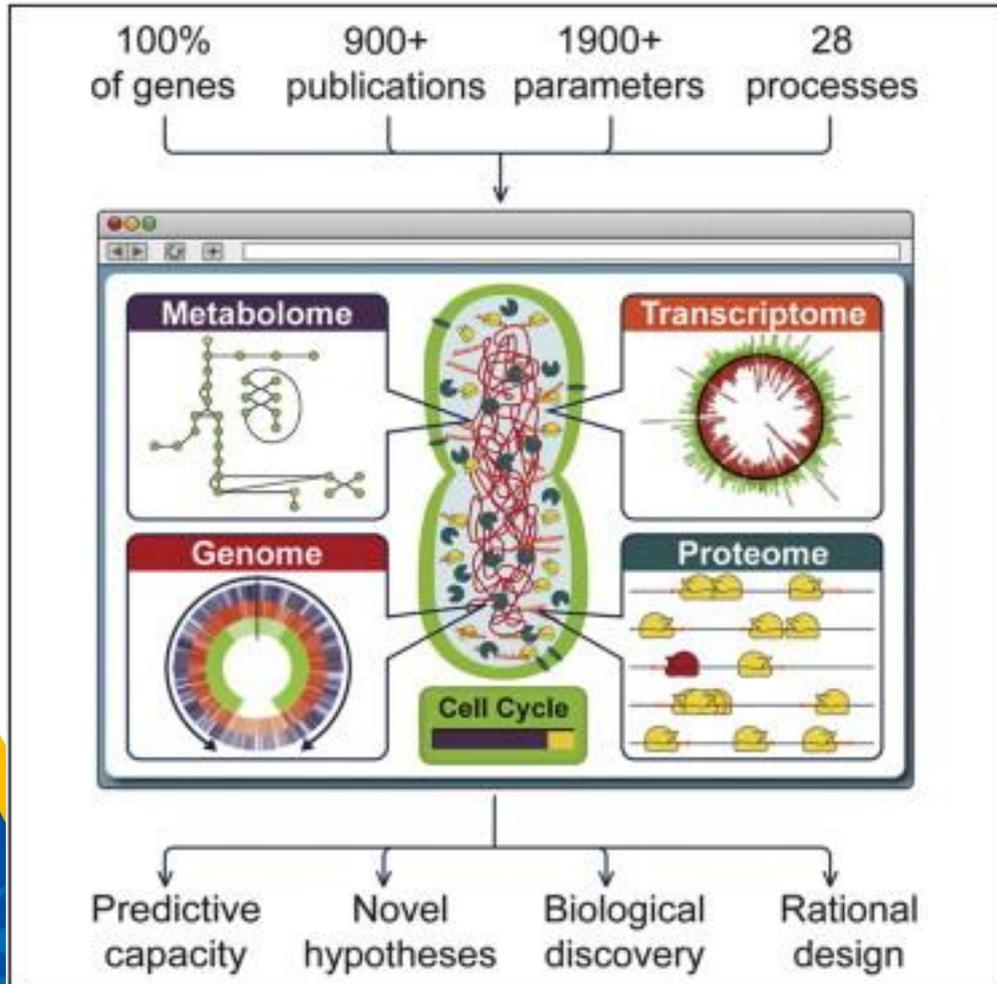
$$F(t, x(t), x'(t), \dots, x^{(n-1)}(t), x^{(n)}(t)) = 0$$

生命現象の近似

最近の試み

A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype

Cell.2012; 150(2) :389-401

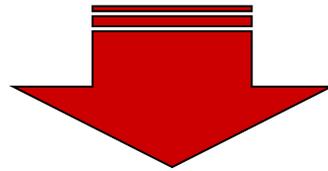


[生命現象のモデリング]

- ①生命原理を近似する数式を導き、表現する数理モデル (パターン, etc)
- ②ビッグデータを元に、網羅的に生命原理を再現するモデル (細胞シミュレータ、シグナル伝達, etc)

領域のねらい

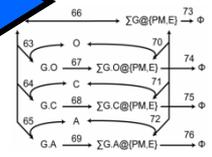
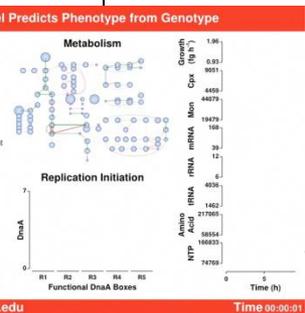
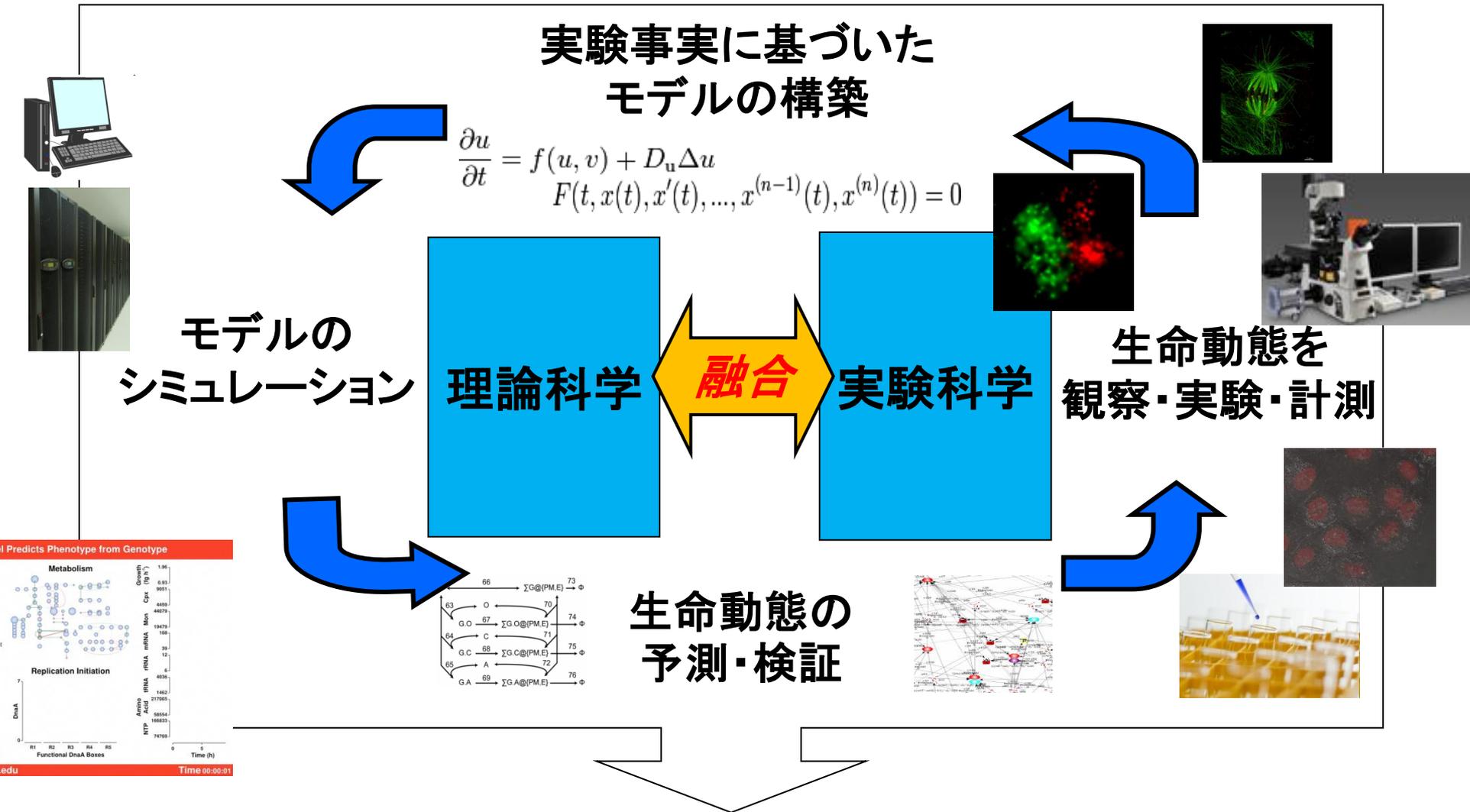
「生命動態研究」の推進 =
時空間にまたがる生命現象の作動原理を、実験と理論の
アプローチにより明らかにし、延いては生命現象を自在に
制御・設計することが可能になる研究



H25年度は、

**生命現象の非線形性や階層性を近似・表現する数学的
試みを含む研究提案を重視します**

※数理モデルが不十分であっても、生命動態研究に**大きなブレークスルー**を
成し遂げ、複雑で巧妙に制御された生命現象を理解し、自在に制御・設計する
ことが可能になるような**ユニークな研究提案も考慮**します。



動的かつ複雑な生命現象の作動原理とそれを制御するための「鍵」を構成論的アプローチであぶり出す

H25 課題提案のポイント

対象とする生命現象

基礎科学のブレークスルーや医療／創薬、環境分野に貢献することを成果の出口に据えるもの

チーム体制

実験科学(計測機器開発も含む)と理論研究との研究連携が真に結実するチーム体制を構築すること

アプローチ

実験科学からモデリング、予測を経て検証するサイクルの展望を描いていること

アウトカム

生命科学分野での新たな概念の構築、より高度で精緻な技術開発、あるいは理論の開拓／発展への貢献が期待できること

領域アドバイザーリスト (14名)

実験科学

秋山 徹

(東京大学)

竹縄 忠臣

(神戸大学)

西川 伸一

(理化学研究所 CDB)

深見 希代子

(東京薬科大学)

三品 昌美

(立命館大学)

中野 明彦

(東京大学／理化学研究所)

理論

浅井 潔

(東京大学／産業技術研究所CBRC)

加藤 毅

(京都大学)

鈴木 貴

(大阪大学)

豊柴 博義

(武田薬品工業株式会社)

巖佐 庸

(九州大学)

高田 彰二

(京都大学)

本多 久夫

(兵庫大学)

吉田 佳一

(株式会社島津製作所)

計測機器

H24年度新規採択課題(5件)

研究代表者名／研究課題名

飯野 雄一（東京大学大学院理学系研究科・教授）

神経系まるごとの観測データに基づく神経回路の動作特性の解明

影山 龍一郎（京都大学ウイルス研究所・教授）

細胞増殖と分化における遺伝子発現振動の動態解明と制御

黒田 真也（東京大学大学院理学系研究科・教授）

時間情報コードによる細胞制御システムの解明

洪 実（慶應義塾大学医学部・教授）

動的遺伝子ネットワークの多次元構造解析による高精度な細胞分化制御技術の開発

近藤 滋（大阪大学大学院生命機能研究科・教授）

動物の形態形成の分子メカニズムの探求と形を操る技術の創出

※応募総数：89件

神経系まるごとの観測データに基づく神経系の動作特性の解明

実験班

飯野

- ・トランスジェニック株作成
- ・イメージングデータ取得
- ・2次元勾配認識機構
- ・学習の機構

石原

- ・4Dイメージングデータ取得
- ・自発的神経活動
- ・行動決定機構

数理班

岩崎

- ・微分方程式モデリング
- ・パラメータ最適化

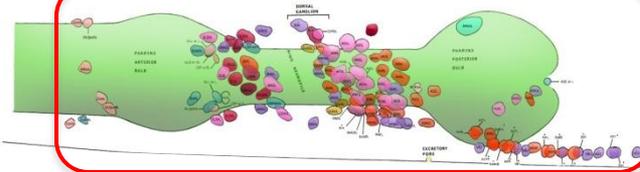
吉田

- ・統計モデル／グラフィカルモデリング

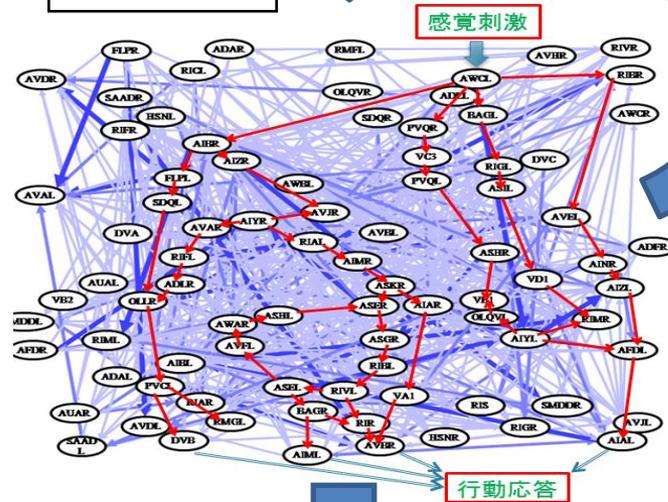
ヒトや他の動物の脳は無数の神経が網目状に結びついて情報を処理していますが、実際の神経回路がどのように演算し、情報処理しているのかはよくわかっていません。本研究では、神経の数が少なく各神経のつながり方がすべてわかっている線虫を、生きたまま独自に開発した共焦点顕微鏡システムで**立体的に並んだ多数の神経の活動を連続的に観測**すると共に、シミュレーションにより感覚系から行動制御系への情報伝達を担う神経回路の情報処理原理を明らかにします。

線虫の神経全体

↓
4D(3D タイムラプス)
カルシウムイメージング



ネットワーク
数理モデリング



振動実験

神経系の情報処理原理の解明
自在な操作のための基礎知見

細胞増殖と分化における遺伝子発現振動の動態解明と制御

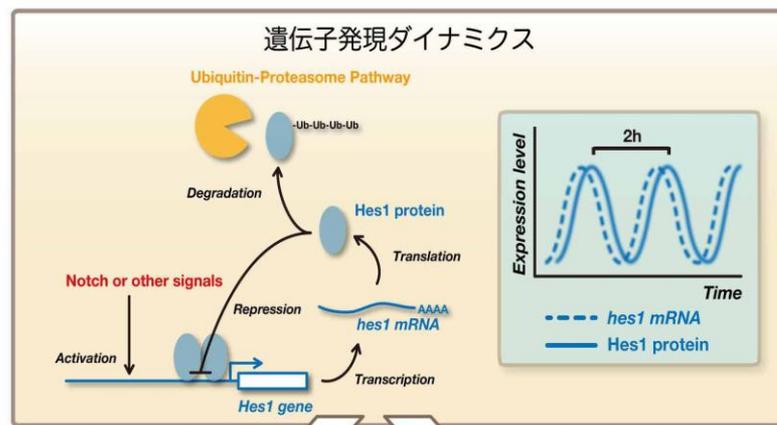
影山グループ

遺伝子発現振動の意義
振動の意義と周期の重要性
細胞間位相差を操作

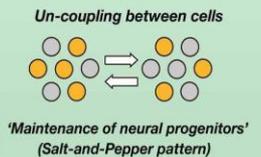
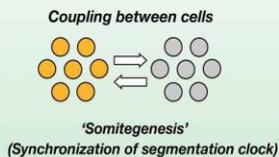
郡グループ

多細胞からなる組織構築の
原理解明

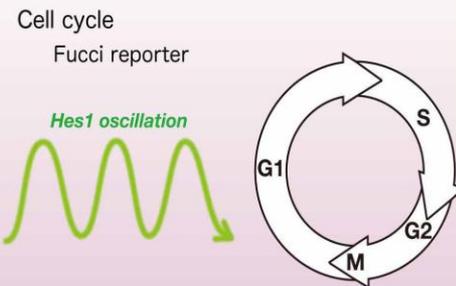
細胞増殖や分化過程では、**多くの遺伝子発現が振動しています**。この発現振動を阻害すると細胞増殖や分化が抑制されますが、その分子機序はよくわかっていません。また、細胞間で発現振動が同位相化すると均一な、位相がずれると多様な細胞集団になると考えられますが、この位相制御機構もわかっていません。本研究では、数理モデルをもとに予測と検証実験を行い、**発現振動と位相制御の意義・原理を解明し**、その操作と制御を目指します。



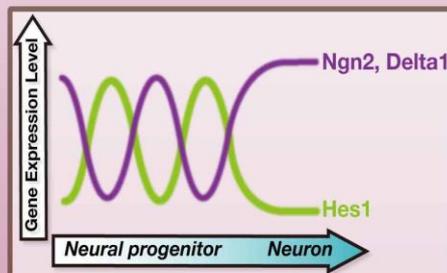
細胞間相互作用
遺伝子発現振動の細胞間位相差制御

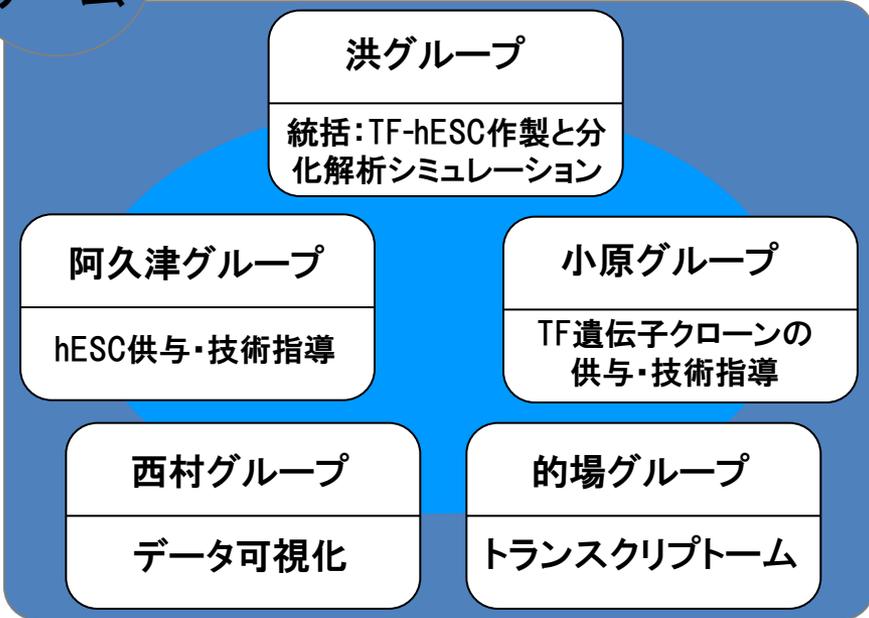


細胞生物学的イベントとの関連

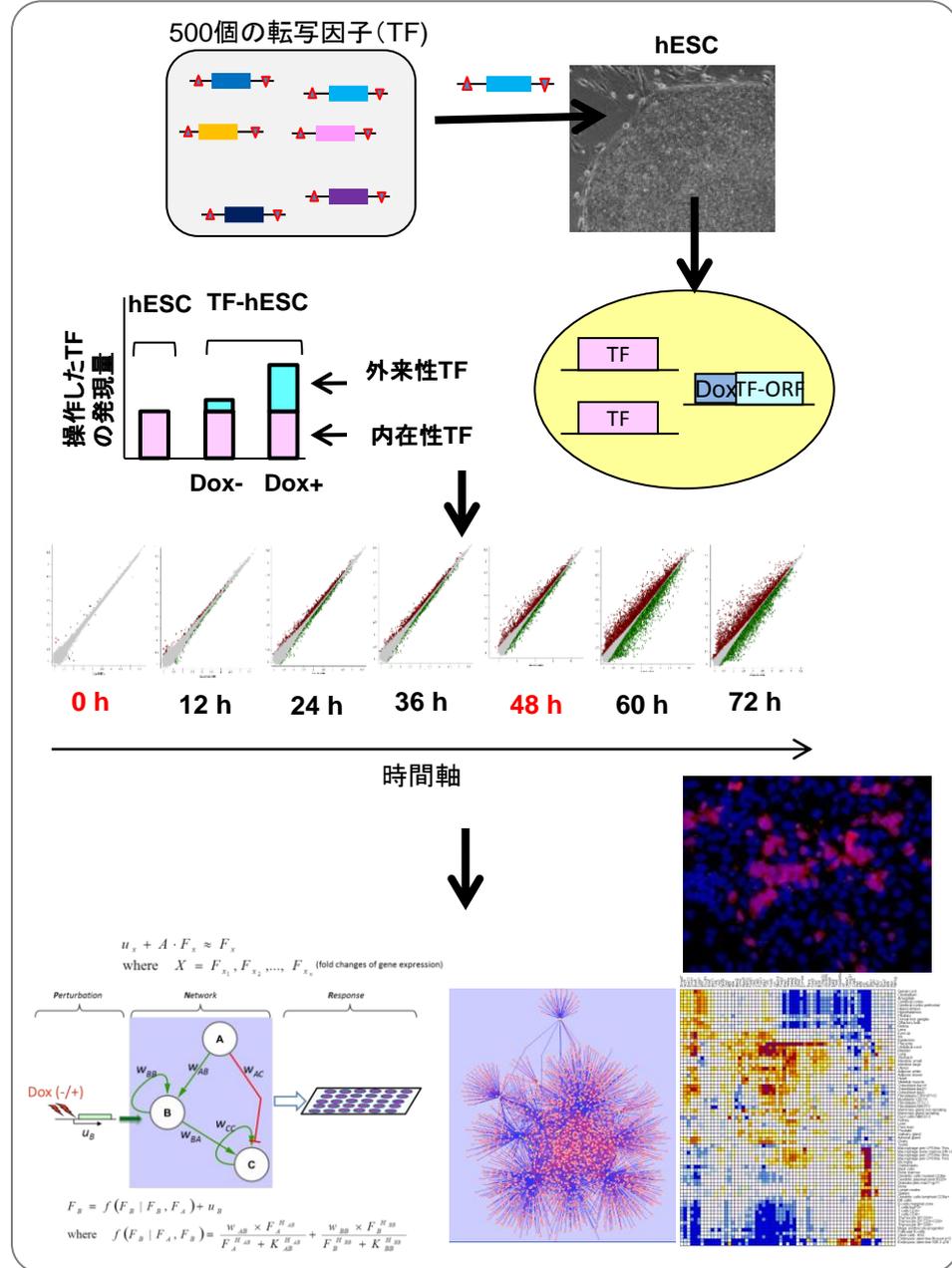


Cell differentiation



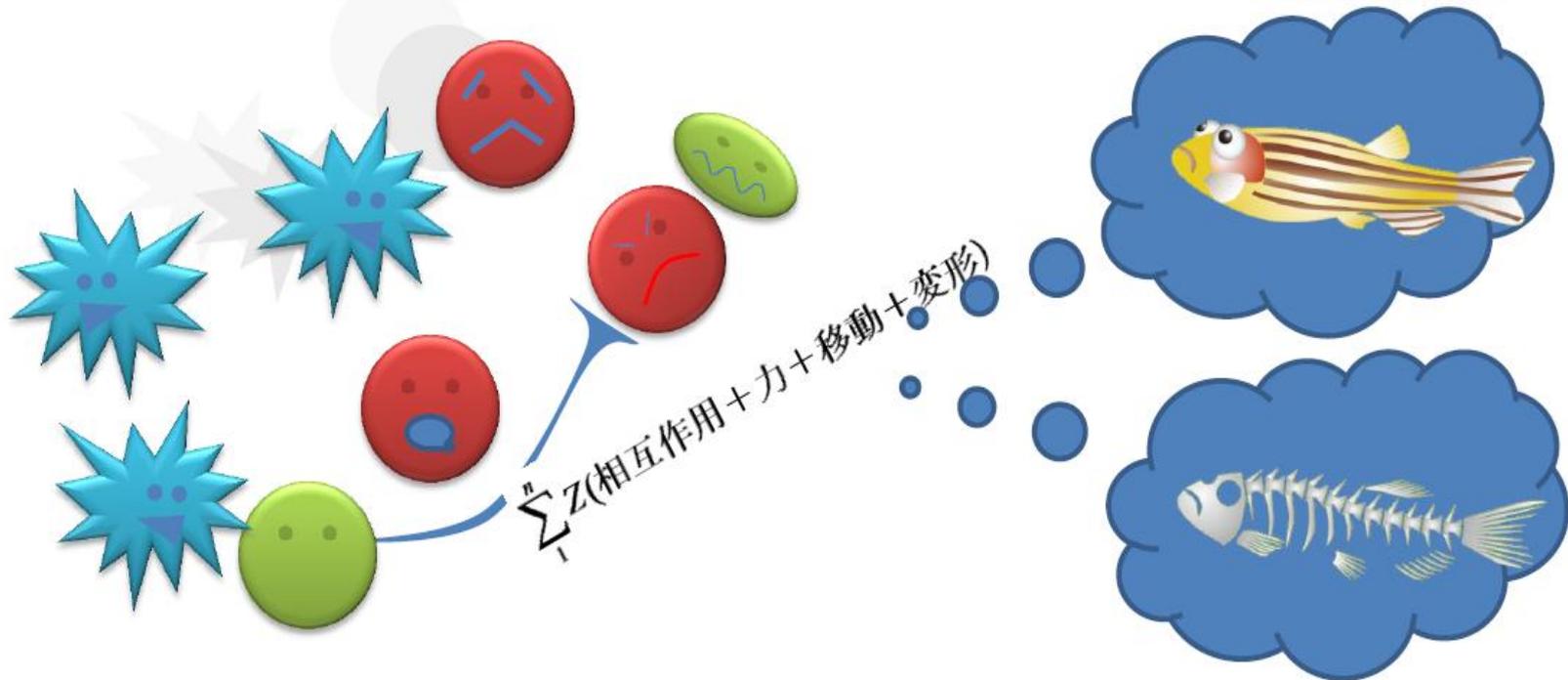


本研究では、ヒト幹細胞の形態と機能を調節する転写因子全てを、ひとつずつ操作することによって、全遺伝子の発現パターンが時間とともに、どのように変化していくかを詳細に調べます。この前例のない大規模かつ高精度のデータを最新のコンピュータで解析することによって、今まで不可能とされてきた、多様で複雑な転写因子ネットワークの構造とその動態解明に挑みます。ネットワークを人為的に精密制御できる方法を開発することで、生命の数理的理解をめざすのみならず、再生医療、医療工学で必要とされる様々な細胞種を自由に創り出す基盤技術も創出します。



研究課題名:

動物の形態形成の分子メカニズムの探求と形を操る技術の創出



近藤滋
チーム

=

近藤グループ
細胞間相互作用による
パターン形成の原理

+

小椋グループ
物理的な過程による
パターン形成の原理

研究概要: 研究代表者は、ゼブラフィッシュの皮膚模様形成原理の解析を進め、皮膚模様を自在に改変する事にも成功しました。本研究においては、これまでに皮膚模様形成で得られた知見が他の形態形成現象にも応用できるという想定の下に、**脊椎動物の骨を含む様々な臓器・器官の形成において、数理モデル構築および実験的な証明**を行います。その際、従来の発生学で重要視されていた、リガンドの拡散によるシグナル伝達だけでなく、力学的な刺激や細胞の突起による直接刺激等も考慮することで、より普遍的な原理の発見と共に、将来的に臓器・器官の形態を制御する技術の創出につなげることを目指します。

第1回領域会議風景 (於: OIST)



Dorfan学長とキャンパスにて
領域会議には上田総括や10名のアドバイザーが参加



西川アドバイザーによるナイトレクチャー

