

2024 年度年次報告書

予測・制御のための数理科学的基盤の創出

2024 年度採択研究代表者

望月 敦史

京都大学 医生物学研究所
教授

制御ネットワークを基軸とした生命システムの操作と変動予測

主たる共同研究者:

上野 英樹 (京都大学 大学院医学研究科 教授)

遊佐 宏介 (京都大学 医生物学研究所 教授)

研究成果の概要

生命現象は、多数の遺伝子が相互作用する高次元ダイナミクスから生まれる、と考えられている。本プロジェクトでは、遺伝子の因果関係を正確に捉える実験・情報科学の融合的手法 **RENCE** と、因果関係の情報だけから鍵因子を決定する数学理論 **Linkage Logic** を用いることで、生命機能を生み出すダイナミクスを操り、同時にそのメカニズムの解明を行う。任意の状態への細胞運命の人工的操作や、老化した免疫細胞の機能改善を実現し、人の健康医療にも貢献も目指す。具体的な生命システムとして、**(A)ヒト初期発生**の三胚葉分化系、および**(B)ヒト免疫細胞系**を対象とする。細胞分化初期過程の設計図である遺伝子制御ネットワークを解明し、初期細胞運命を操ることで、発生生物学の基本的理解を刷新する。また、これまで不可避な自然現象と捉えられてきた免疫細胞の機能低下に対して、その背後にある制御ネットワークを解明し、鍵因子 FVS の操作による免疫細胞の「若年化」を目指す。さらにこれをがん免疫治療法にも応用する。

初年度は、遺伝子制御ネットワーク決定に必要な scRNA-seq の時系列データを得るための、CRISPR-Cas9 システムによる 1 細胞 1 遺伝子摂動系の確立を目指して議論を進めた。三胚葉分化系および免疫細胞系それぞれに対し、CRISPR システムのガイド RNA 導入するための適切な培養系について検討を進めた。また、注目する現象を支配する遺伝子ネットワークを適切に捉えるため、摂動遺伝子の選定を進めた。三胚葉分化では胚性内胚葉分化に特に着目し、これまでにを行った CRISPR スクリーニングから同定した分化阻害因子の分子機構解明と分化操作を進め、制御ネットワークの一部となる基礎データを得た。一方で理論グループは、この方法の適用をさらに拡張するため、化学反応ネットワークの解析を進めた。免疫グループは老化に限らずヒト免疫細胞の分化を制御する機構を網羅的に理解するためのシステムを構築するための準備を開始した。現在は未知の領域が多いヒト肝臓由来 $\gamma \delta$ T 細胞を用いた研究を進めている。