

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」
平成 25 年度採択研究代表者

H28 年度 実績報告書

望月 敦史

特定国立研究開発法人理化学研究所
主任研究員

ネットワーク構造とダイナミクスを結ぶ理論に基づく生命システムの解明

§ 1. 研究実施体制

(1) 望月グループ

- ① 研究代表者: 望月 敦史 (国立研究開発法人理化学研究所、主任研究員)
- ② 研究項目
 - ・関数フリー理論の展開と実用化

(2) 佐藤グループ

- ① 主たる共同研究者: 佐藤 ゆたか (京都大学大学院理学研究科、准教授)
- ② 研究項目
 - ・ホヤの細胞分化を司る遺伝子ネットワークの解明

(3) 廣島グループ

- ① 主たる共同研究者: 廣島 通夫 (国立研究開発法人理化学研究所、研究員)
- ② 研究項目
 - ・シグナル伝達系の動態多様性の解明

(4) 白根グループ

- ① 主たる共同研究者: 白根 道子 (九州大学生体防御医学研究所、准教授)
- ② 研究項目
 - ・中心代謝系の動態の解明

§ 2. 研究実施の概要

生命科学の発展により、生体分子が他の分子との相互作用により複雑なネットワークを構成していること、そのシステム全体のダイナミクスから生命機能が生まれることが分かってきた。生命科学の今後の発展のためには、複雑なシステムから作り出されるダイナミクスを、ネットワーク情報を元に理解することが必要となる。これに対し本研究では、ネットワーク構造だけから力学的性質を決定する新しい数理理論と、これを実際の生命システムへ適用する方法の開発により、この問題を解決する。具体的には三つの生物学的課題と一つの理論的課題に取り組む。

A. ホヤの細胞分化を司る遺伝子ネットワークの解明

ホヤの初期発生で細胞分化をつかさどるシステムとして、90以上の遺伝子と数百の制御を含む遺伝子制御ネットワークが決定されている。ネットワークに基づく遺伝子活性のダイナミクスにより、少なくとも7種類の細胞分化状態が作り出されると考えられているが、ダイナミクスの詳細は分かっていなかった。これに対し我々は、ネットワークの構造だけから理論的に、5つの重要な遺伝子を決定した。ネットワークが正しければ、これらの遺伝子进行操作するだけで、細胞運命を自由に制御できるはずである。これを受けて5つの遺伝子について過剰発現とノックダウンの網羅的操作実験を行い、細胞分化マーカーの発現を計測した。その結果、多くの操作から一意的な細胞状態が作り出され、操作全体として筋肉を除いた6つの基本的組織分化状態を再現できた。合理的基準に基づく細胞運命操作を実現した、初めての研究であると同時に、遺伝子ネットワークを操作する一般的方法を示した。

B. シグナル伝達系の動態多様性の解明

ErbBシグナル伝達系は、細胞外シグナルを元に細胞が応答を切り替える、いわば行動決定を行うシステムである。これに対して、理論と高解像度計測の組み合わせにより、動態の解明を行った。これまでの解析により、多くの知見が得られた。(1)シグナル伝達系ネットワークを数理解析し、113の分子種を含むシステムの振る舞いが、4つのグループ7種の分子の動態に帰着されることを理論的に予測した。(2)シグナル伝達系の活性を捉えるため、時間解像度、同時観測性の異なる3つの測定系を確立し、(3)リガンド刺激後のErbB分子間のリン酸化相互作用ネットワークを決定した。これを受けて28年次は、(4)ErbBリン酸化の熱平衡数理モデルによって、観測された振る舞いを説明し、ErbB発現量の違いが培養細胞間(A431, HeLa, MCF-7)でのリン酸化応答の違いを作り出していること、ErbB発現量の変化に対するロバストネスを実現していることを明らかにした。同時にErbB発現量の操作によって、培養細胞に依存した応答を、人為的に切り替え可能だと予測した。

C. 中心代謝系の力学的理解と解明

酵素と代謝物との相互作用が作り出す階層的な複雑なネットワークシステムである中心代謝系を、ネットワークの形に基づき、数理理論と実験の組み合わせによって解明する。これまでに、中心代謝系の挙動を計測するために、プロテオミクス解析とメタボロミクス解析高精度で実現する新しい方法を開発した。(1)従来の100万倍以上の圧倒的な効率と正確性をもったタンパク質の網羅的絶対定量技術(iMPAQT)法を開発し、ヒトの中心代謝系の精密定量マップを世界で初めて完成させた(Matsumoto M, *et al.*: A large-scale targeted proteomics assay resource based on an

vitro human proteome. *Nature Methods* 14(3):251-258 (2017.). (2) 従来の代表的な2つの代謝物測定法の欠点を克服した、IC-MS法を新規開発した。(3) 高効率の酵素ノックダウンを可能とする新規方法を導入した。

D. 関数フリー理論の展開

二つの構造理論(関数フリー理論)を数理的に展開し、より強力な予測を導ける理論へと発展させる。これまでの顕著な成果として、化学反応系において、酵素の活性や濃度が変化したときの化学物質の濃度の応答を、ネットワークの形だけから決定する理論 **Structural sensitivity** を構築した。さらに特徴的な摂動応答のパターンを説明する、化学反応系の新しい数理法則「**限局則**」を明らかにした(Okada T. and Mochizuki A. (2016) **Law of Localization in Chemical Reaction Networks**. *Phys. Rev. Lett.* 117, 048101.). ネットワークの任意の部分構造があるトポロジカルな条件を満たしているとき、その構造内の反応に与えられた変動の影響は、内部のみにとどまり、外部の濃度や反応には全く影響を与えない。様々な化学反応系の順応性や頑健性が、限局則によって解明されると期待される。