

「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

H29 年度
実績報告書

望月 敦史

理化学研究所望月理論生物学研究室
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 (理化学研究所望月理論生物学研究室 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 (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) 松本グループ

- ① 主たる共同研究者: 松本 雅記 (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、7種類の細胞分化状態が作り出されることがわかっているため、細胞を実験的に操作して、それらの分化状態を作り出すことを目指した。昨年度までに、ネットワークの構造だけから理論的に決定した5つの重要な因子(feedback vertex set [FVS]因子)を操作して、6種類の分化状態を実際に作り出した。この結果をふまえて、第一に、作り出された細胞の状態がどの程度正確に分化した細胞の状態を再現しているのかを明らかにする目的で、脊索と間充織について、トランスクリプトームの比較をおこない、定性的にも定量的にも再現性が高いことが分かった。第二に、昨年度までの実験では筋肉細胞を作り出すことができなかったため、筋肉細胞の分化に関わる遺伝子ネットワークの構造の理解が不十分であると考え、ネットワーク構造の理解を進めた。筋肉細胞が生じなかった理由を説明するには至っていないが筋肉細胞の分化に関わる遺伝子経路を複数明らかにすることに成功した。

B. シグナル伝達系の動態多様性の解明

細胞外シグナルを元に細胞が応答を切り替える際に働く、113種の分子種を含む ErbB シグナル伝達系に対して、Linkage logic 理論と高解像定量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、(1) 時間解像度、同時観測性の異なる複数の測定系を確立した。(2) 特にリガンド刺激後の4つの ErbB 間のリン酸化動態について詳細に解析し、リン酸化動態が培養細胞系に依存して大きく異なることを示した。29年次は、(3) ErbB 発現量を実験的に操作し、4つの ErbB の発現量の違いがリン酸化応答の違いを作り出していることを明確にした。さらに(4) ErbB リン酸化の数理モデルを構築し、観測された振る舞いを説明すると同時に、4つの ErbB でのリン酸化、ダイマー形成、リガンド結合の定数の多様性を明らかにした。ErbB の発現量の違いがリン酸化応答の多様性を生むには、これら反応定数の違いが必要であることが分かった。(5) 一方で、ネットワークの構造解析により113の分子種を含むシステム全体の振る舞いが、4つのグループ7種の分子の動態に帰着されることを予測している。リン酸化プロテオームを用いて、この予測を検証する実験を進めている。

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。(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。29 年次は、これらを用いて実際の中心代謝系を解析した。その結果、培養条件などのわずかな違いで酵素摂動に対する応答が大きく異なることが分かった。30 年度は、理論と実験を組み合わせることで、条件のわずかな違いによって得られる代謝システムの応答の多様性を捉える。

D. 関数フリー理論の展開

ネットワーク構造と力学的振る舞いを結びつける構造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、(1) 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。(2) 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。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。29 年次はさらに、新しい構造理論を構築した。(3) ネットワークの構造情報だけから、化学反応システムの定常解の分岐解析が可能とする新理論 **Structural Bifurcation Analysis** である。環境に対して細胞挙動が質的に変わったり、複数の状態が安定となるような定性的な変化は、化学反応システムの解の分岐に由来すると考えられる。こういった振る舞いの定性的変化が、起こり得るか否か、その振る舞いを示す分子種の特かが、ネットワークの形だけから可能だと分かった。