

望月 敦史

独立行政法人理化学研究所
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 (独立行政法人理化学研究所、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 (独立行政法人理化学研究所、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、遺伝子やタンパク質などの生体分子が相互作用するネットワークが明らかにされ、そのシステム全体のダイナミクスが生命機能を生み出すのだと考えられています。複雑なネットワークが次々と明らかにされる一方で、そのシステムが作り出すダイナミクスは、未だ十分に理解されていません。これに対し我々は、「ネットワーク構造だけから力学的性質を予測する新しい数理理論 Linkage logic」を駆使して、この問題の解決に迫ります。Linkage logic により、ネットワークの構造だけからシステム全体を代表する分子、つまり計測すべき分子を決定できます。さらに得られた分子動態に対して、第二の理論「ネットワークとダイナミクスとの整合性を判定する数理的基準」を適用することで、未知の相互作用が予測できます。システムを代表する分子の決定と計測、未知の相互作用の予測と検証。この繰り返しにより、未解明の複雑システムを合理的に解明していくことが可能です。本プロジェクトでは具体的に、遺伝子制御系、シグナル伝達系、中心代謝系の、3 つの生命システムに注目します。これらのエキスパートである実験グループと理論グループとの連携により、システムのダイナミクスを解明し、その動作原理に迫ります。

25 年度はこのプロジェクトの第一歩として、以下の 4 つの項目を実施しました。

A. ホヤの細胞分化を司る遺伝子ネットワークの解明

ホヤの細胞分化は 90 の遺伝子を含む遺伝子ネットワークにより、実現されます。既知のネットワークに対する Linkage logic の解析により、13 種類の細胞分化状態がごく少数の Informative 遺伝子の活性で捉えられることが示されました。この予測の検証を行うため、初年度は、実験的計測システムの構築を行いました。第二年度は、これを用いて実際の計測と解析を進めます。

B. シグナル伝達系の動態多様性の解明

ErbB シグナル伝達系に対する Linkage logic 理論を用いた予備的な解析では、113 種の分子種を含む複雑なネットワークの振る舞いが、たった 5 つの Informative nodes の動態に帰着されると予測されました。つまりネットワークが正しければ、細胞が示す様々な応答は全てこれら 5 つの分子の動態で捉えられるはずで、この予測を実験的に検証するため、初年度は計測システムの構築を行い、細胞染色により 5 つの分子活性を同時に計測する実験システムと、2 つ以上の分子の細胞内ダイナミクスを同時計測するシステムを構築しました。

C. 中心代謝系の力学的理解と解明

中心代謝系を複雑化学反応ネットワークと捉え、その全体のダイナミクスを、解析的理論と実験の組み合わせによって理解します。代謝系の各酵素に操作的攪乱を与えた時のシステムの応答を、絶対定量かつ網羅的データとして計測するためのシステムを構築しました。

D. 関数フリー理論の展開

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ます。初年度は、化学反応系に対する新しい関数フリー理論の開発に成功しました。これにより、化学反応ネットワークの構造だけから、ネットワーク中の各酵素に操作的攪乱を与えた時の、反応物質の濃度変化を予測できます。この理論を用いて、次年度以降実際の細胞における中心代謝系の摂動応答を予測します。

§ 3. 成果発表等

なし