

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 (理化学研究所佐甲細胞情報研究室、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てきた。複雑な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る。生命の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ない。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、二つの新しい数理理論」を駆使して、この問題の解決を目指す。第一の Linkage logic により、制御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／操作すべき分子を決定できる。第二の Structural sensitivity analysis によって、反応ネットワークの構造だけから操作的攪乱に対するシステムの応答を予測できる。理論予測と実際の実験結果との間に矛盾があれば、そこから未知の相互作用の存在を予測できる。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。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、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、その動作原理に迫る。

### A. ホヤの細胞分化を司る遺伝子ネットワークの解明

ホヤの細胞分化の多様性は90の遺伝子を含む遺伝子ネットワークにより、実現される。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た。遺伝子発現解析や遺伝子操作実験により、この予測の検証を行う。第二年次には、サイトカラシン B による一細胞多核系を用いて、これら Informative 遺伝子の操作実験を中心に行った。その結果、4つの遺伝子のノックアウトや過剰発現の組み合わせにより、多様な種類の細胞の分化が誘導できることが分かった。

### B. シグナル伝達系の動態多様性の解明

ErbB シグナル伝達系に対する Linkage logic 理論を用いた予備的な解析では、113の分子種を含む複雑なネットワークの振る舞いが、(1)細胞膜受容体 ErbB、(2)Erk、(3)イノシトールリン脂質、(4)カルシウムイオンの4つのグループ7種の分子の動態に帰着されると予測された。ErbB1~4のうち、今回用いる EGF と HRG の受容体である ErbB1 と ErbB4 のみを用い、5つの分子の動態でシステムのダイナミクスが捉えられるか検証する。二年次は計測システムの構築を進め、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により、データが安定に取得できるようになった。

### 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を目指す。二年次は、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た。これにより課題 D により発見された、限局則の検証を目指す。

### D. 関数フリー理論の展開

初年度に開発した、化学反応ネットワークの構造だけから、システムの摂動応答を予測する理論(業績 D-1)をさらに展開した。ネットワークの部分構造のトポロジーと摂動応答のパターンとの間に明確な関係があることを発見し、その関係を記述する一般法則「限局則」を導いた。この法則を用

いて摂動応答実験の結果と比較することで、未知の反応や制御を多く含むと考えられる実際の生命システムを予測検証的に決定できると考えている。

代表的な論文

Mochizuki A., and Fiedler B. "Sensitivity of chemical reaction networks: a structural approach. 1. Examples and the carbon metabolic network." J. Theor. Biol. 367, pp.189-202, 2015 (doi:10.1016/j.jtbi.2014.10.025)

Fiedler B., and Mochizuki A. (In Press) Sensitivity of chemical reaction networks: a structural approach. 2. Regular monomolecular systems. Math. Meth. Appl. Sci.