

「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

H27 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 (国立研究開発理化学研究所、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) 広島グループ

- ① 主たる共同研究者: 広島 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、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 (Linkage logic と Structural sensitivity)」を駆使して、この問題の解決を目指す。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。理論予測と実験検証の繰り返しにより、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(4-1-①-2)。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、これらの遺伝子を操作するだけで、細胞運命を自由に制御できるはずである。27年度は、この予測の実験的検証を行った。ホヤの一細胞多核系胚を用いて、予測された5つの遺伝子の活性を人工的に制御するだけで、期待されたほぼすべての細胞分化状態を再構築することができた。

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(4-1-①-4)。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、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。この予測を検証するための計測システムの構築、データの蓄積、及び得られたデータの解析を進めてきた。またErbB Receptor分子群の活性について、時間解像度の高い動態計測データが得られ、そこから培養細胞系間の振る舞いの多様性が明らかとなった。そこで、ErbB分子間の相互作用と動態に対して、実験計測と理論を組み合わせた解析を進めた。

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。27年度は、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

これまでの成果として、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強力な理論を構築することができた(4-1-①-1)。この理論を用いて、複数の生命システムの解析を行い、未観測の反応の存在を予測した。特に、植物発生生物学者との共同研究により、植物代謝経路の解析を行い、既知のネットワークの不完全性を示し、未知の反応の存在を予測した。