

ネットワーク構造が作る細胞周期の独立制御 —数学が予測した制御モジュールの定量的実証

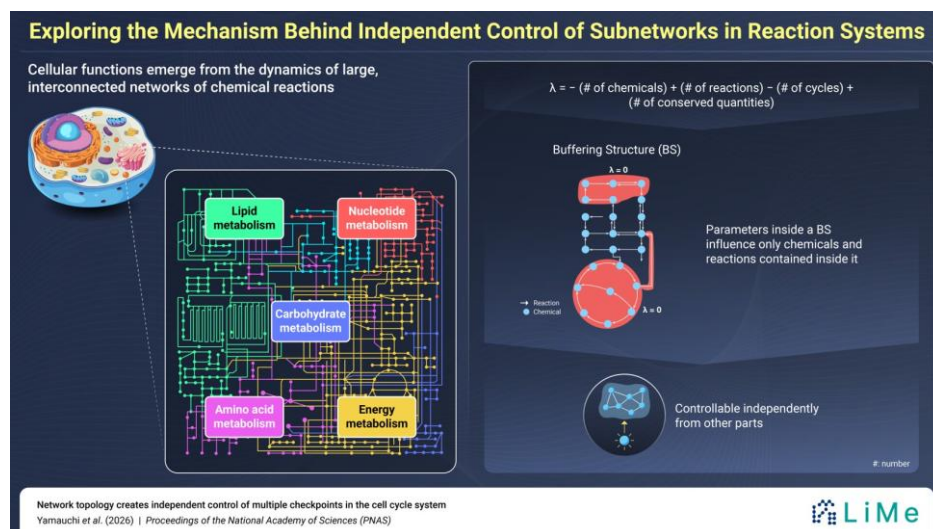
概要

細胞が生きるためには、細胞内で様々な機能を持った反応が働き、それぞれが適切に制御される必要があります。ある反応の生成物が別の反応の材料になることで、細胞内の全ての反応が連結したひとつのネットワークとなることが知られています。では、ひとつにつながった動的システムで、異なる機能を担う異なる物質を、それぞれ個別に制御することは果たして可能でしょうか？

京都大学医生物学研究所の山内悠平特定助教、望月敦史教授らはこれまでに、反応ネットワーク（注1）の一部がある数式を満たすと「緩衝構造（注2）」となり、他の部分から独立して制御される「モジュール性」を獲得することを、数学理論によって示してきました。今回、東京科学大学地球生命研究所の杉山博紀特任助教、京大大学生命科学研究科の後藤祐平准教授、青木一洋教授との共同研究により、細胞のライフステージを支配する「細胞周期システム（注3）」に、実際にこの緩衝構造が存在し、重要な役割を果たしていることを実証しました。細胞周期システムの解析から、細胞周期の切り替わりを管理する二種のタンパク質複合体が、異なる緩衝構造に含まれることで、互いに独立に制御されている可能性を示しました。最新の定量解析により、確かに一方のタンパク質複合体が他方に対して独立に振る舞うことを実証しました。さらに理論予測と実験検証の比較により、未知の反応を理論的に予測し、検証実験によりその実在を証明しました。

本研究により、数学的な予測であった緩衝構造が実際に重要な生物機能を果たしていることが示され、細胞周期システムの理解が更新されました。さらには理論と実験から、未知の情報を必要条件として得る、新しいシステム生物学の方法が提案されました。

本研究成果は、2026 年 9 月 21 日以降に国際学術誌「Proc. Natl. Acad. Sci. USA」にオンライン掲載予定です。



研究全体の概念図

1. 背景

細胞内で働く化学反応には膨大な種類がありますが、これらは単独で働くのではなく、基質や生成物を共有することで互いに連結し、全体としてひとつの巨大な反応ネットワークを形成することが知られています。細胞が備える生物としての様々な機能は、このようにつながったネットワークシステムのダイナミクスから生じています。個々の反応を触媒する酵素の量や活性が変化することで、生物学的機能を担う化学物質の量が変化し、細胞機能が調節されているものと考えられています。しかし、動的なシステムの一部の因子を制御すれば、その影響は特定の物質に限らず、連鎖的にシステム内の様々な物質にまで伝わってしまいそうです。ひとつにつながった化学反応システムにおいて、異なる生物学的機能を担う異なる化学物質を、それぞれ個別に制御することは果たして可能だろうか？これは本質的かつ困難な問いとして、長く生物学に存在してきました。

近年本研究グループは、酵素の量や活性などの変化に対する反応システムの応答を、ネットワーク情報のみから決定する構造感度解析（注 4）という数学的枠組みを構築しました。構造感度解析は、ネットワーク情報以外に仮定を必要としないモデルフリー理論（注 5）です。これに基づき、システムの一部が他から独立して制御される性質「モジュール性」が、ネットワークの「トポロジー（注 6）」のみから作り出されることを、数学理論によって示しました。反応ネットワークの任意の部分について、その中に含まれる要素の個数が条件式

$$\lambda := -(\text{分子の数}) + (\text{反応の数}) - (\text{サイクルの数}) + (\text{保存量の数}) = 0$$
を満たすとき、その部分構造を「緩衝

構造」と呼びます。緩衝構造内部の反応の酵素量や活性（パラメータ）が変化したとき、その影響は緩衝構造内部の分子濃度や反応速度のみに限定され、外の分子濃度や反応速度には及びません。また、このような「他から独立した制御」が実現されるのは、緩衝構造が存在するときのみです。この理論は、上述の問いの解決につながりそうですが、あくまで理論的な概念であり、実際の生命システムで本当にこの原理が働いているのかは不明でした。

2. 研究手法・成果

今回本研究グループは、酵母の細胞周期システムに注目しました。細胞が分裂によって生まれてから次に分裂するまでに、G₁ 期、S 期、G₂ 期、M 期という 4 つの位相を、この順に適切なタイミングでめぐる必要があります。これらのうち G₁ 期から S 期および G₂ 期から M 期への移行はチェックポイントと呼ばれ、厳密に管理されており、それぞれ異なるタンパク質複合体（ここでは G₁-S 複合体と G₂-M 複合体と呼びます）の活性化が必要です。G₁-S 複合体と G₂-M 複合体は、細胞周期の別の位相で活性化すべき異なる複合体ですが、同種のタンパク質を共有しているため、複数の反応を経由して細胞周期システム中でつながっています。つまり、細胞周期システムは、2 つの異なる機能を持つ物質（G₁-S 複合体と G₂-M 複合体）をその中に含む、つながったシステムの典型的モデルだと言えます。

既知の細胞周期システムのネットワーク構造を解析したところ、これら 2 種の複合体が互いに異なる緩衝構造に属していることが分かりました（図 1）。つまり、2 種のタンパク質複合体は、異なる緩衝構造に含まれることにより、互いに独立に制御可能となっていることが予想されました。本研究グループは、実際の酵母を用いて、野生型および変異体における二種のタンパク質複合体の量を最新の手法である FCS（蛍光相関分光法）、FCCS（蛍光相互相関分光法）（注 7）を用いることで正確に定量計測し、この予測を検証しました。すると、より重要な G₂-M 複合体の量が、G₁-S 複合体の量に影響することなく、独立に制御されることが明らかとなりました。つまり G₂-M を含む緩衝構造は、確かに存在することが確かめられました。

一方で G₁-S 複合体の量を制御すると、G₂-M 複合体にも影響を与えてしまうことが分かりました。これは一見、都合の悪い結果のように思えますが、そうではありません。モデルフリー理論である構造感度解析の予

測は、ネットワーク情報が正しければ、必ず実現するはずの振る舞いです。つまり、予測された振る舞いが検証実験で観測されなかったということは、元となった反応ネットワークの情報に欠落があることを意味しています。本研究グループは、既知のネットワーク情報に対するあらゆる修正を網羅的に探索し、観測された振る舞いを実現するような反応の追加が、ただひとつしかありえないことを示しました。これは未知の反応の存在を必要なものとして予測したことになります。本研究グループは、さらなる検証実験を行い、予測された反応が確かに実在することを確認しました。

本研究グループの研究により、数学的に予測された独立制御あるいはモジュール性の原理である緩衝構造が、確かに実際の生物システムに存在し、細胞にとっての重要な機能を担っていることが示されました。また、酵母の細胞周期システムにおいて、これまでに知られていなかった反応を理論予測と実験検証により明らかにし、分子生物学において長く研究されてきたシステムの情報を更新することができました。これらに加えて、モデルフリー理論と実験検証の組み合わせによる新しいシステム生物学の方法を提案したことに意義があります。つまり、モデルフリー理論による予測と定量実験による検証結果に矛盾が生じたとき、ネットワーク情報の不足を疑い、実験結果を説明するための必要条件として、未知の反応や制御を予測することができます。このような強力な予測検証的解明は、モデルフリー理論を用いたからこそ可能になったものです。

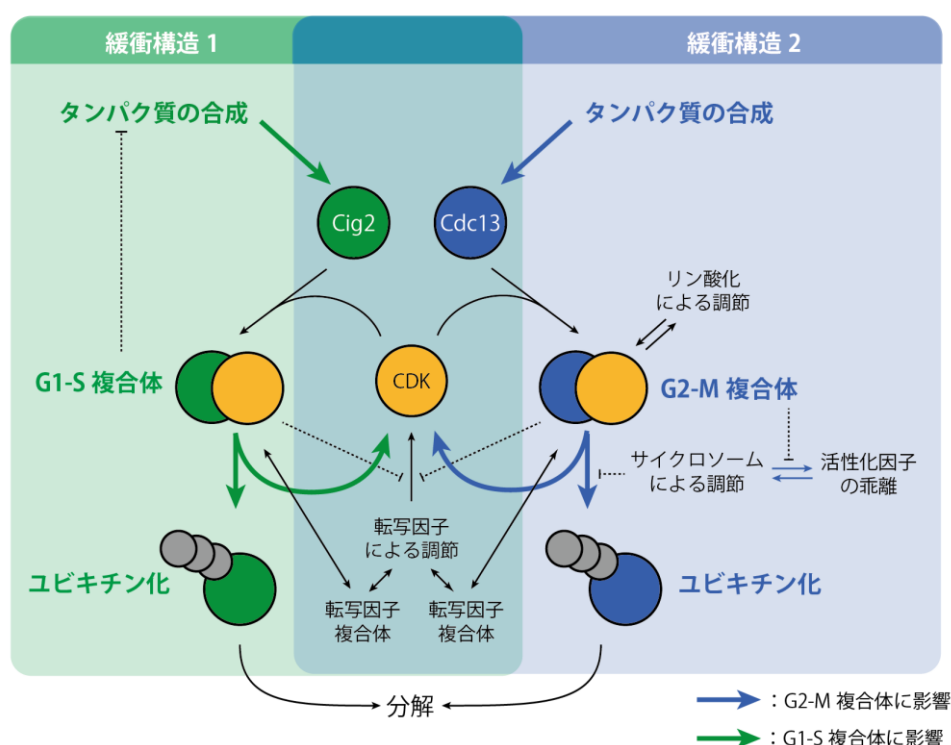


図 1. 細胞周期システムのネットワーク構造の解析。

ネットワークはひとつにつながっているが、G₁-S 複合体と G₂-M 複合体は、独立に制御可能となっている。

3. 波及効果、今後の予定

細胞は他にも様々な機能を備えており、それらがどのように個別に制御されているのかは、まだ十分分かっていません。本研究グループは、細胞がもつ巨大な反応ネットワークには、他にも多くの緩衝構造が存在し、それらが異なる生物機能の独立制御を実現しているのだと考えています。細胞の巨大反応ネットワーク中から緩衝構造を発見し、その機能的意義を明らかにすることは、本研究グループの今後の目標のひとつです。細胞

の制御の仕組みが分かることで、有用な物質を高生産する細胞を合理的に選ぶことが可能となり、品種改良や創薬を効果的に進めることが可能となります。

また、緩衝構造には進化的な重要性があると考えています。つまり、反応システム中の部分構造が、緩衝構造となるための条件式を（仮に偶然であったとしても）満たしさえすれば、その部分構造は制御モジュールとしての機能を獲得します。その中に含まれる物質が他とは独立に制御されることが適応的であれば、緩衝構造は進化の中で維持されるでしょう。こういったことが、進化の過程で繰り返し起こり、反応ネットワークの複雑さにつながった、と本研究グループは考えています。

また、構造感度解析は、細胞内の反応系に限らず、状態遷移が作り出すダイナミクスに対し、一般的に適用可能な方法です。生物、非生物を問わず様々な動的システムの振る舞いを、モデルに依存せず解明できる方法として、広く普及させたいと思っています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 CREST (JPMJCR1922, JPMJCR24Q4)、JST ACT-X (JPMJAX22B8)、JSPS 科学研究費助成事業 (JP24H00566, JP25K24467, JP19K16050, JP22K15110, JP22K15115, JP22H02625, JP23K14156, JP21J01354)、武田科学振興財団、Dr. Yoshifumi Jigami Memorial Fund、自然科学研究機構・生命創成探究センター (ExCELLS) 共同研究、および京都大学医生物学研究所共同研究拠点他の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

注 1 **反応ネットワーク**：細胞内で働く多数種の反応が生成物と基質を共有することで連結し構築する、分子種と反応種からなる構造のこと。細胞内で働く反応の種数は数千―数万に上ると考えられており、これらの全てがつながり全体としてひとつのネットワークを構築すると考えられている。

注 2 **緩衝構造**：構造感度解析（注 4）に基づき、反応システムのパラメータ変化による応答が限局することを数学的に証明した理論「限局則」によって示された、応答の範囲を定める部分構造。岡田と望月によって 2016 年に発見された概念である。緩衝構造は基本的に反応ネットワークの局所的な情報から定まる。

注 3 **細胞周期システム**：分裂から次の分裂までの細胞の位相の変化、特にチェックポイントと呼ばれる重要な移行を支配するタンパク質やタンパク質複合体の反応ダイナミクスを定める反応ネットワークのこと。

注 4 **構造感度解析**：反応システムのダイナミクスの定常状態について、各パラメータ（各酵素の量や活性など）が変化したときの各分子の濃度と各反応速度の変化を、ネットワーク構造のみから決定する数理的解析手法。望月らにより 2015 年に開発された。ネットワーク情報のみを用い、反応速度関数を仮定する必要のないモデルフリー理論（注 5）である。

注 5 **モデルフリー理論**：未知の情報を仮定しない理論のこと。ここでは、既知である反応ネットワークのみを用い、関数やパラメータを仮定しない構造感度解析のこと。

注 6 **トポロジー**：構成要素のつながり方のみに注目して形を研究する方法、または構成要素のつながり方のこと。ここでは、反応ネットワークにおける点（化学物質）と矢印（反応）のつながり方のこと。

注 7 **FCS（蛍光相関分光法）、FCCS（蛍光相互相関分光法）**：FCS は、蛍光で標識した分子が、観察領域に出入りすること（ブラウン運動）に伴う蛍光強度の変動を解析することで、生きた細胞内における分子の濃度などを測定する手法。FCCS は FCS の一種で、異なる色の蛍光で標識した 2 種類の分子がどの程度一緒に動くかを解析することで、2 つの分子が形成する複合体の濃度を定量できる。

<研究者のコメント>

生命現象は複雑で、個々の分子をひとつずつ調べるだけでは全体の仕組みを理解することは困難です。そのため、生命システム全体を理論的に捉えることが重要ですが、それは容易ではありません。本研究では、ネットワークの構造だけから生命現象を理解する理論を用いて、細胞周期の制御原理を明らかにしました。また、その理論を検証するための新しい計測技術の開発にも携わりました。理論と実験の両面からひとつの課題に取り組み、成果につながったことを大変うれしく思います。(山内)

これまでに複雑なシステムのダイナミクスをネットワーク情報から理解する研究に長期的に取り組んできました。私たちが構造理論と呼んでいるモデルフリー理論を作ることに加えて、それらを用いて実際の生命現象を解明し、生物学に貢献することを目標としてきました。今回の研究により、目標を理想的な形でかなえることができました。(望月)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Network topology creates independent control of multiple checkpoints in the cell cycle system
(ネットワークトポロジーが細胞周期システムにおける複数のチェックポイントの独立した制御を生み出す)

著 者：Yuhei Yamauchi, Hironori Sugiyama, Yuhei Goto, Kazuhiro Aoki and Atsushi Mochizuki

掲 載 誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

<報道に関するお問い合わせ先>

京都大学 広報室 国際広報班

TEL：075-753-5727

E-mail：comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL：03-5214-8404

E-mail：jstkoho@jst.go.jp

<JST 事業に関するお問い合わせ先>

櫻間 宣行（さくらま のりゆき）

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ICT グループ

TEL：03-3512-3526

E-mail：crest@jst.go.jp