

研 究 報 告 書

「生体分子相互作用のネットワーク構造の力学的説明」

研究期間：平成 19 年 10 月～平成 23 年 3 月

研究者：望月 敦史

1. 研究のねらい

分子生物学の発展により、多数の生体分子が相互作用の複雑なネットワークを作り、そのシステム全体から機能が生まれることが、様々な生命現象で解明されてきた。つまり制御ネットワークに基づき、遺伝子や蛋白質などの活性のダイナミクスが走り、それらが生み出す時間変動や空間パターンが、生物らしい現象の起源なのだと考えられている。しかし、生体分子制御から、生命機能までの間には、ダイナミクスの理解が立ちだかっている。制御関係が情報として与えられたときに、分子活性がどのようなダイナミクスを示すか、ということに関して、我々はこれまで殆ど理解を持っていなかった。

本研究では、「生体分子の制御ネットワークの構造と、そこから生じるダイナミクスとの関係」を明らかにする理論の確立を目的とする。制御構造から決まる動態に対する制約を、数学的に定式化することにより、構造とダイナミクスを結び付ける一般的な理論の構築を目指す。これをもとに様々な生命システムの複雑ネットワークを実際に解析し、その動態を解明する。理論の構築とその一般化、および生命現象への適用による有用性の実証、という二つの方向で研究を進める。本研究を通じて、生命の複雑システムを理解する新しい方法を確立したいと考えた。

2. 研究成果

(1) 制御ネットワークの構造と活性ダイナミクスに関する一般理論

構造と動態とを結びつける理論、Linkage Logic を開発することに成功した。この理論の成り立ちはごく素直であり、「制御ネットワークが分子活性のダイナミクスの依存関係の情報を与える」こと、すなわち「各生体分子の活性ダイナミクスは、それを制御する因子の関数である」、という自明の論理だけに基づく。制御構造から定まる力学への制約として二つの側面があり、生体分子活性状態の「不和合性 (compatibility)」、及び「独立性 (dependency)」と名づけた。以下で両者を直感的に説明する。

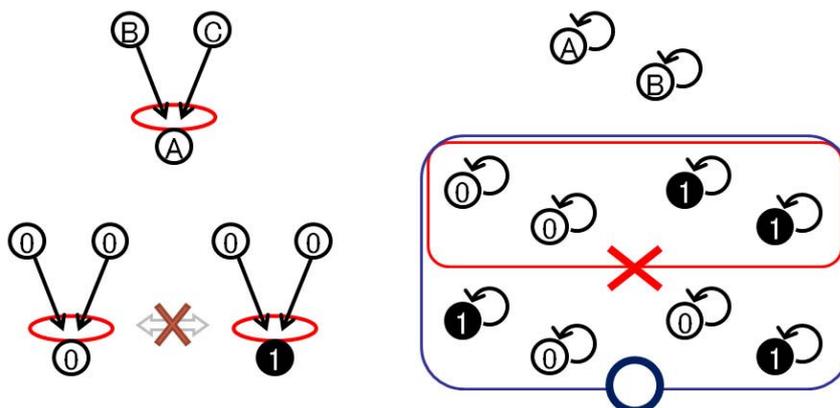


図1 不和合性(左)と独立性(右)の直感的説明

図1の左上の制御の情報を与えられたとき、下に示した二つの活性状態は、定常状態として両立しえない。なぜなら、分子 A は同一の入力に対し、異なる複数の出力を返すことはないからである。逆にもし図左下の二つの状態が、異なる細胞で観察されたならば、分子 A に対する未知の制御を考えなければ説明できない。一方で図の右は、ネットワークの構造が定常状態の「集合」に対して制約を与えていることを示す。独立な二つのフィードバックループと

いう制御構造を信じるならば、赤線で囲まれた二つの活性状態が定常状態として観測された際に、それだけで十分であるはずが無い。青線で囲まれた中にある、片方活性でもう一方が不活性であるような二つの状態も観測されるはずである。

実際にはこれらの論理を、生体分子活性の動態を一般的に記述する微分方程式系を用いて、数学的に定式化した。その結果、方程式の全ての漸近解が、システムに含まれる変数のうちの一部、Informative nodes だけによって代表されること、またそれらの Informative nodes はネットワークの構造だけから決められることが分かった(不和合性)。また、制御構造から決まる定常状態の集合が満たすべき条件を、両者の整合性を判別する式の形で導いた(独立性)。Linkage Logicに必要な条件は、制御関数の一意性のみであり、極めて一般性が高い。制御関数の形やパラメータの値などに依存せず、ネットワークの情報だけから、これらの帰結が得られることが分かった(文献 1, 5)。

(2) 実際のネットワークへのLinkage Logicの適用

Linkage Logic を用いることで、複雑なネットワークに対しても手続き的な操作で、次の情報が得られる。(1)複雑なネットワークから全体の力学的挙動を代表する一部の分子 Informative nodes を抜き出し、(2)力学的な性質を失わずにネットワークの単純化を行える。さらに定常状態が実験的に観測されていた場合、(3)定常状態の集合とネットワーク構造との整合性を判別でき、(4)データによっては未知の制御を予測できる。これらの結果を幾つかのシステムに対して適用した。

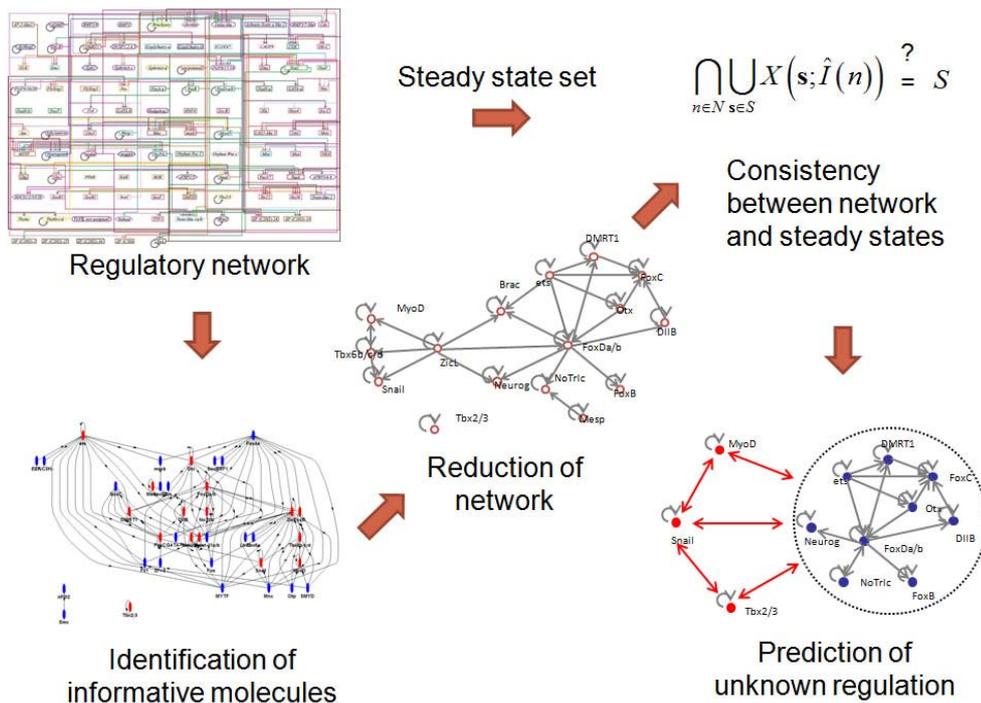


図2 ホヤの遺伝子ネットワークの解析のまとめ

ホヤの初期発生にかかわる遺伝子ネットワークを解析したところ、76 の遺伝子を含む制御ネットワークの中から、発現多様性を網羅する 16 の遺伝子を抽出できた。これを用いて遺伝子発現ダイナミクスの性質を失わないままに、ネットワークを単純化した。さらに観測された遺伝子発現パターンを取り入れることで、ネットワーク構造と発現パターンとの間の不整合性を示した。ここから未発見の遺伝子発現パターン、もしくは制御が存在することを予測し、その候補を示すことができた(文献1)。

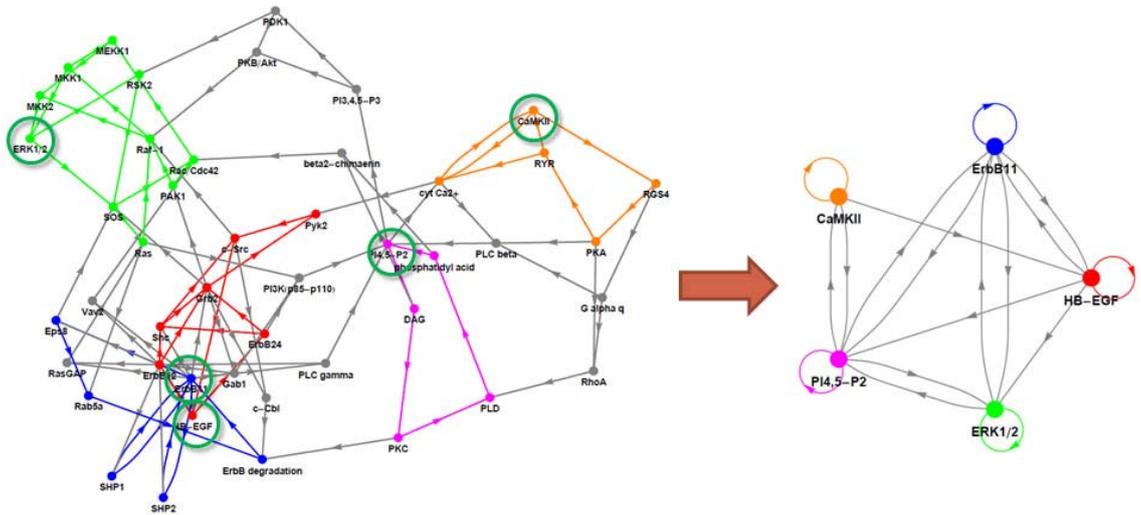


図3 シグナル伝達系ネットワークの解析

EGF レセプター下流のシグナル伝達系の生体分子間制御は、細胞外から受け取ったシグナルを元に細胞が行動を切り替える、いわば行動決定を行う重要な系である。100 種以上の分子が相互作用する複雑なネットワークを構築している。数多くの研究者が注目している系であるが、その振る舞いの全体像はほとんど解明されていない。Linkage Logic を適用することで、このネットワークの振る舞いが、たった 5 つの分子の動態に帰着され、合理的に単純化できることが分かった。現在、これら 5 つの分子の活性を様々な細胞状態で観測する実験を、共同研究者と進めている。この研究は理化学研究所の、佐甲靖志博士、岡田真里子博士との共同研究である。

(3) その他のネットワークシステムの解析

Linkage logic を用いた解析に加え、様々な生命ネットワークに対して、数理モデルを用いてその動態を解明する研究もおこなった。脊椎動物の体節形成において働く遺伝子の時空間ダイナミクスに対して、実験と理論を組み合わせた研究を行った。新たに発見された体節形成遺伝子の制御について、二つの仮説に対応するモデルを構築し、生成される時空間ダイナミクスを解析した。従来信じられていた仮説に従うモデルでは、変異体の発現パターンを説明できないことが分かった。ここから新たな制御の経路が予測され、この制御経路の存在は実験的に確認された。この研究は基礎生物学研究所の、高田慎治博士、高橋潤博士との共同研究である(文献 2)。また、線虫の温度走性行動を対象に、多数の個体の移動を記録した画像データから各個体の追跡を行う画像解析技術と、そこから行動の特徴を抽出する技術を開発した。この研究は名古屋大学の森郁恵博士、久原篤博士らとの共同研究である(文献 4)。

3. 今後の展開

今後も生命の複雑なネットワークシステムを対象に、理論的研究を展開していく。特に Linkage Logic は、既存のデータだけから分子生物学的に検証可能な予測を与えうる、強力な理論である。今回のさきがけ研究を通じて、理論の基礎を打ち立てることができた。今後は以下の三つの方向で展開を進めたい。

第一に、実際の様々な生物ネットワークへの適用を進める。生物学的に重要な複雑システムに対し、ネットワークの単純化を示すことで理解を進め、理論の有効性を示す。可能な場合には、未知の制御を理論からの予測として導き、実験生物学者への検証を依頼する。この繰り返しにより、理論の有効性の実証を進め、同時に実用性を高める。現在、細胞周期のネットワークなどについて、解析を始めている。

第二に、理論の利便性を高める。理論の中身を知らなくとも、データの解析を簡易に行えるアプリケーションを開発したい。既存の実験データに対し、あるいは新規の実験事実が得られた際に随時、作業仮説の導出に利用できるツールとして使えるものを目指す。

第三に、数学的な展開を進めたい。これまで、Linkage Logic は微分方程式系の定常状態に対する理論だと考えてきた。しかし最近、微分方程式のクラスをある程度具体化することで、定常状態以外の周期振動や準周期的振る舞いに対しても適用可能であることを明らかにした。つまり広いクラスの微分方程式系の全ての漸近解に対して、この理論は適用可能である。さらなる数学的展開を、Berlin Freie University の Bernold Fiedler 博士との共同研究として進める。(論文準備中)

以上のように様々な方向に、この理論を発展させる。理論予測と実験的検証によって進展するこれからの生物学において、一つの方法としてこの理論を確立させたい。

4. 自己評価

「制御ネットワークの情報だけからダイナミクスを決める一般的理論の構築」という当初の目標を達成することができた。当初は制約が多かった基本アイデアを、ほとんど仮定を必要としない、極めて一般性が高く、応用範囲の広い理論に育てることができた。また、数理モデルの仮定なしに、実験データだけから、未知の制御や未知の発現状態の存在を予測できる方法を示せたことは、予想外の成果であった。一方でシグナル伝達系ネットワークに関して、理論からの予測を実験的に検証するところまでは、3年間のうちに完了できなかった。ただし、このプロジェクトは現在も実験生物学者と共同研究を続けている。今回のさきがけ研究で理論構築は一段落したと考えており、今後は様々なシステムに適用して実用性を示すことを中心に、展開を行っていきたいと考えている。

5. 研究総括の見解

生体分子相互作用の制御ネットワークの構造だけから分子活性のダイナミクスを予測する一般理論を構築するという、極めて意欲的かつ先進的な研究課題に取り組んだ。制御構造から定まる生体分子の活性状態は、「不和合性」と「独立性」という二つの制約を受けていることに着目して、制御構造と生体分子動態とを結びつける一般性の高い Linkage Logic と呼ばれる理論を構築した。これにより、複雑なネットワークから全体の力学的挙動を代表する一部の分子“Informative nodes”を抽出できること、また、分子活性の定常状態から未知の制御を予測できることなどが示された。さらに、この理論を展開する今後の道筋も明確に示しており、本研究は理論生物学分野における一つのブレークスルーと位置づけられよう。

6. 主要な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1.	<u>Mochizuki A.</u> and Saito D. (2010) Analyzing steady states of dynamics of bio-molecules from the structure of regulatory networks <i>J. Theor. Biol.</i> 266 , 323–335.
2.	Takahashi, J., Ohbayashi, A., Oginuma, M., Saito, D., <u>Mochizuki, A.</u> , Saga, Y. and Takada, S. (2010) Analysis of Ripply1/2-deficient mouse embryos reveals a mechanism underlying the rostrocaudal patterning within a somite. <i>Dev. Biol.</i> 342 , 134–145.
3.	Shimono, K., Sugimura, K., Kengaku, M., Uemura, T. and <u>Mochizuki, A.</u> (2010) Computational modeling of dendritic tiling by diffusible extracellular suppressor. <i>Genes Cells</i> 15 , 137–149.
4.	Nakazato, K. and <u>Mochizuki A.</u> (2009) Steepness of thermal gradient is essential to obtain a unified view of thermotaxis in <i>C. elegans</i> . <i>J. Theor. Biol.</i> 260 , 56–65.
5.	<u>Mochizuki A.</u> (2008) Structure of regulatory networks and diversity of gene expression patterns. <i>J. Theor. Biol.</i> 250 , 307–321.

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件



(3) その他(主要な学会発表、受賞、著作物等)

編集・著作

	1. 望月敦史 (2011) 「はじめに 一本書の読み方」. <i>生命科学の新しい潮流 理論生物学</i> (望月敦史 編) 第 1-1 節 pp. 3-7. 2011 年 1 月刊行 共立出版
	2. 望月敦史 (2011) 「生体分子制御ネットワークの構造の力学的解明」. <i>生命科学の新しい潮流 理論生物学</i> (望月敦史 編) 第 2-3 節 pp. 74-93. 2011 年 1 月刊行 共立出版
	3. 「発生と形づくりの数理」 <i>数理科学事典 第二版</i> (広中平祐 代表編集) II. 生命の数理 第 4 章 4-1~4-4. 2009 年刊行 丸善出版