

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－英国研究交流）

1. 研究課題名：「生命のネットワークのダイナミクスとロバストネス」
2. 研究期間：平成22年4月～平成25年3月
3. 支援額： 総額 14,500,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	守屋央朗	岡山大学異分野融合先端研究コア	准教授
研究者	小嶋誠司	名古屋大学大学院理学研究科 生命理学専攻	講師
研究者	南野徹	大阪大学大学院生命機能研究科	准教授
研究者	茅野文子	岡山大学大学院自然科学研究科	博士後期課程
研究者	原 典孝	大阪大学大学院生命機能研究科	博士課程
研究者	竹川宜宏	名古屋大学大学院理学研究科	博士前期課程
参加研究者 のべ 13 名			

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Judith Armitage	University of Oxford, Department of Biochemistry and OCISB	Professor
研究者	Bela Novak	University of Oxford, Department of Biochemistry and OCISB	Professor
研究者	George Wadhams	University of Oxford, Department of Biochemistry and OCISB	Dr
研究者	Mark Leake	University of Oxford, Department of Physics and of Biochemistry and OCISB	Dr
参加研究者 のべ 4 名			

5. 研究・交流の目的

本研究交流は、複雑性をもつ様々な生命システムをモデル系として、実験データの取得と数理モデリングを統合したアプローチを開発する事で、生命システムのダイナミクスやロバストネスを実現するモデリングに向けた新しいアプローチを築くことを目標としている。本研究に参加するグループは、それぞれ遺伝学、生化学、構造生物学、生物物理学的な実験技術と、数理モデリングの技術を持っている。これらをうまく組み合わせることで、細胞システムがどのような仕組みで蛋白質のコピー数の変化に対応したり、信号伝達経路で働く多彩な蛋白質を正しく識別しているのかといった問題への理解が大きく進展するだろう。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

本研究交流事業（以下本事業）の特徴は、日本側の複数の研究グループが英国のそれぞれのカウンタパートと交流しつつ、研究グループ同士の研究交流も行う点にある。具体的に

は、(1) 酵母の細胞周期の研究を中心に行なっている岡山大学の守屋（日本側研究代表）グループとオックスフォード大学の Novak 教授グループ、(2) 細菌のべん毛モーターの研究を中心に行なっている大阪大学の南野グループ・名古屋大学の小嶋グループとオックスフォード大学 Armitage グループ（英国側研究代表）、という2つの2国間研究交流を進めながら、酵母の細胞周期と細菌のべん毛モーターという2つの異なる細胞のシステムに見られるダイナミクスとロバストネス（頑健性）の共通性・相違性について理解していくことを目指した。

上記(1)の研究交流の成果として、当初の目的であった、守屋グループが独自に開発した遺伝子の過剰発現に対するロバストネスを測定する「遺伝子つなひき法」によって得られた酵母の細胞周期制御因子の過剰発現の限界データを用いて、Novak 教授グループらが開発した酵母細胞周期の統合的数理モデルの評価と改良を行うことにより、細胞周期のもつロバストネスをほぼ再現するような数理モデルを開発することに成功した。これは、システム生物学の科学誌としてはトップジャーナルである *Molecular Systems Biology* 誌に2011年12月に掲載された (Moriya *et al.*, 2011)。この成果についてはプレスリリースを行い山陽新聞やNHK 岡山のニュースで取り上げられた。

Novak 教授のグループは細胞周期の数理モデルを用いた研究で世界を牽引しているが、残念ながら日本にはこのようなレベルで細胞周期の数理モデルを扱えるグループは存在しない。一方守屋のグループは「遺伝子つなひき法」というロバストネスを体系的に評価できる世界で唯一の実験系によるデータを生み出すことができる。今回この事業により両者が綿密な共同研究をする機会を得てはじめて生み出された成果である。理論と実験を深いレベルで組み合わせた生物学（システム生物学）は始まったばかりであり、特に日本では理論と実験の統合が強く推奨されているもののなかなか進んでいない。この研究はそのさきがけ的な成功例であると考えている。

この研究交流については、守屋グループが新たな実験データを取得しており (Nakanae *et al.*, 2013, Yamanishi *et al.*, *in press*)、Novak グループとの共同で更に数理モデルの評価改良を進め、細胞の数理モデルのロバストネスをすべて再現するようなモデルを構築する方向に進んでいく予定である。

上記(2)の研究交流の当初からの目的は、上記(1)のように実際のデータのやり取りをして共著の論文を発表することではない。日本と英国のグループはそれぞれの細菌のべん毛研究で世界でもトップレベルの研究を推進しており、世界のべん毛研究を牽引している。細菌のべん毛モーターは高度に発達したシステムで、分子機構の詳細が明らかになってきており、その動きがどのように制御されているか（ダイナミクス）、それがどのように安定して行われているか（ロバストネス）というシステムレベルの振る舞いにその興味対象が移りつつある。日英の両グループはべん毛研究に対する共通の興味とそれぞれに独自の高度な技術を有していることから、両者の深い情報交換が行われることで研究が加速度的に推進されることが期待できた。

本事業の成果として、南野グループは、サルモネラ菌のべん毛モーターがステップ運動をしていることを高速カメラで検出することに成功したり (Nakamura *et al.*, 2010)、べん毛モーターを構成成分の1つの変異型タンパク質の X 線結晶構造を解析しべん毛の回転方向の転換の構造的基盤を明らかにしたり (Minamino *et al.*, 2011)、蛍光イメージングによりモーターの固定子や回転子が正しく配置される機構について明らかにした (Morimoto *et al.*, 2010, Morimoto *et al.*, 2013)。これらの成果を得る際には、例えばステップ運動の解析においては英国側が開発したステップ運動解析のアルゴリズムを利用したり、蛍光イメージングにおいては英国側でもほぼ同じ技術を使った成果を得ていたことからその内容について発表前に深い議論をすることができた。これは本事業があったからこそ成し得たことであるといえる。

一方、小嶋グループはビブリオ菌のべん毛モーターに着目し、特にモーターの固定子と

回転子の相互作用の構造的基盤に注目した解析を進めた。まず「固定子が、モーター周辺に常に固定されている静的分子複合体ではなく、回転子に集合・解離を繰り返す動的な性質を持っている」というオックスフォード大学の Armitage グループの研究に端を発し、固定子が回転子に集まる際に回転子側のタンパク質のどの部位が重要であるかを変異導入などにより調査した (Kojima *et al.*, 2011、Takekawa *et al.*, 2012)。この結果を論文としてまとめる際には Armitage グループとの密な議論が大いに役立った。上記南野グループとも常に議論を行い基本的に小嶋グループと同じ研究成果を発表している (Morimoto *et al.*, 2010)。べん毛モーターの回転駆動力はイオンの透過により行われていると考えられている。固定子にはイオン透過性を制御する領域 (プラグ) があることが分かっているが、それが失われると細胞の生育にどのような影響をあたえるのか (Li *et al.*, 2011)、それがどのような原因によるものかを明らかにした (Takekawa *et al.*, 2013)。この時に細胞内の pH を測定したが、南野グループが開発した測定法 (Morimoto *et al.*, 2011) が役に立った。さらにプラグ領域のどのような構造がイオン透過性を制御しているのかも明らかにした (Zhu *et al.*, 2012、Terauchi *et al.*, 2011)。

以上のように、研究の成果は当初目的とした酵母の細胞周期とべん毛モーターについて多くの知見が得られ、かつ日英の研究交流が大いに役立った。

6-2 人的交流の成果

本事業の日本側の参加研究者は、研究代表を始めとするグループリーダーが本事業開始時点で 40 歳前後と若く、これらが大学院生と共に一年ごとに日本と英国で英国側と共同で開かれるシンポジウム・ワークショップに積極的に参加し議論することで「国際交流の経験を積む」ことに大きな主眼があった。

隔年で日・英の研究者がホストとなりシンポジウムやワークショップを企画し、カウンターパートがそれに参加することを計画・実施した。まず、2010 年にオックスフォード側がワークショップ「Dynamics and Robustness in Biological Networks Meeting」を企画、これに日本側研究者 7 名が参加した。次に、2011 年に日本側が日本生物物理学会においてシンポジウム「Dynamics and Robustness of Biological Networks」を企画し、英国側から 4 名 (それ以外の国から 3 名) が参加した。さらに、2012 年にはオックスフォード側がシンポジウム「Building Networks and Bridging Scales」を企画し、日本側から 4 名が参加 (2 名が発表) した。

日本側メンバーの英国訪問に付随して International Conference on Systems Biology 2010 (エジンバラで開催) や Gordon Conference (デンバーで開催) に参加し成果発表を行った。英国側のメンバーの日本訪問に付随して、名古屋大学を訪れ学生の研究発表の指導を行ったり、大阪大学でセミナーを行った。

上記の研究交流の過程で、日英の若い研究者どうしで毎晩夜遅くまで議論することも度々あり、特に日本のメンバーにとって「国際交流」の非常に貴重な機会となった。特に、日本側のグループには、2 名の博士研究員が参加し、さらに最終的に 3 名の博士の学位取得者が生まれた。これらの日本の将来のサイエンスを担う若い研究者にとって、本事業で生まれた人的ネットワークは今後も長く続く貴重な財産になると期待している。

7. 主な論文発表・特許等 (5 件以内)

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Kojima S, Nonoyama N, Takekawa N, Fukuoka H, Homma M. Mutations	

	targeting the C-terminal domain of FliG can disrupt motor assembly in the Na ⁺ -driven flagella of <i>Vibrio alginolyticus</i> . <i>J. Mol. Biol.</i> 414:62-74. 2011	
論文	Moriya H, Chino A, Kapuy O, Csikász-Nagy A, Novák B. Overexpression limits of fission yeast cell-cycle regulators <i>in vivo</i> and <i>in silico</i> . <i>Mol Syst Biol.</i> 7:556. 2011	相手側の共著
論文	Minamino, T., Imada, K., Kinoshita, M., Nakamura, S., Morimoto, Y.V., and Namba, K. Structural insight into the rotational switching mechanism of the bacterial flagellar motor. <i>PLoS Biol.</i> 9: e1000616 2011	
論文	Takekawa N, Terauchi T, Morimoto YV, Minamino T, Lo CJ, Kojima S, Homma M. Na ⁺ conductivity of the Na ⁺ -driven flagellar motor complex composed of unplugged wild-type or mutant PomB with PomA. <i>J Biochem.</i> 153(5):441-351. 2013	日本側研究者の共著
論文	Makanae K, Kintaka R, Makino T, Kitano H, Moriya H., Identification of dosage-sensitive genes in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> using the genetic tug-of-war method., <i>Genome Res.</i> 23(2):300-311. 2013	