

生物の相似性を保証する濃度勾配スケーリング

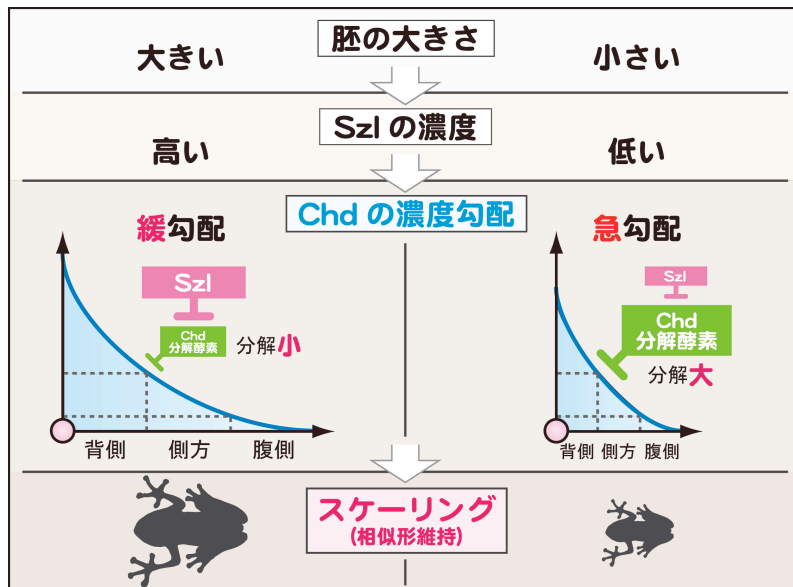
猪股秀彦

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター 体軸動態研究チーム
hideino@cdb.riken.jp

地球は多種多様な「形」の生命で満ちあふれている。このような形状の多様性は、個々の種を特徴づける最も基本的な要素の一つである。しかし、見かけ上は多様に見える「形」も、実は多くの共通する基本構造からできている。例えば、ほ乳類の大部分は頭部・手足・胴体からできている。形の多様性は、この基本構造の比率を改変することにより作り出している可能性がある。個々の種は「固有の比率」を維持することによって、他の生物とは異なる形状を保持しているのかもしれない。

生物固有の形は、主に受精卵から胚が発生する過程で形づくられる。この発生過程においても、「固有の比率」は頑なに維持されている。1975年にCookeは、アフリカツメガエルの初期胚を背側と腹側で外科的に半割にした。すると、背側の半割胚から相似形を維持した半分サイズの小さなオタマジャクシが発生することを発見した。このような、胚サイズの擾乱に対して相似形を維持する機構をスケーリングという。

しかし、発生システムがどのようにしてスケーリングを維持しているのかは長い間謎であった。生物の複雑な組織パターンは、モルフォゲン濃度勾配の位置情報に従い構築されることが知られている。今回の講演では、スケーリングが保証されるメカニズムを濃度勾配の観点から紹介したい。

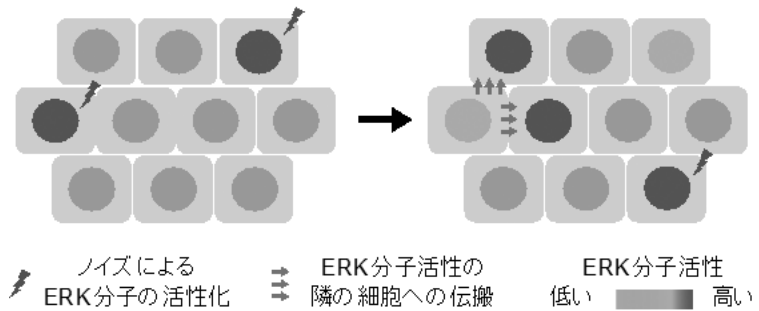


細胞増殖シグナルの伝搬様式

松田道行¹、平塚徹¹、藤田芳久^{1,2}、本田直樹²、青木一洋²
京都大学大学院医学研究科病態生物医学¹・時空間情報イメージング拠点²
matsuda.michiyuki.2c@kyoto-u.ac.jp

細胞増殖シグナルはどのように伝搬するのであろうか。これまでの研究は、増殖因子飢餓状態で細胞周期を G1 に同調した細胞を用いて、細胞増殖因子の影響を観察してきた。その結果、細胞増殖因子→細胞増殖因子受容体→Ras→ERK マップキナーゼという細胞内情報伝達系が解明され、詳細なモデルが作られるに至っている。しかし、生理的な環境においては、細胞増殖因子が一斉に放出される状況は発生せず、増殖を繰り返している培養細胞、さらには恒常的に細胞が入れ替わっている皮膚表皮細胞や腸管上皮細胞において細胞増殖因子がどのように細胞に作用しているかは不明である。

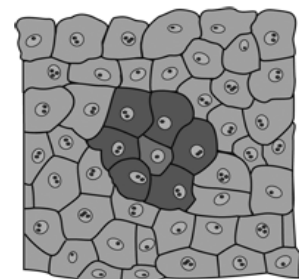
我々の研究グループでは ERK 活性を FRET バイオセンサーで蛍光顕微鏡イメージングにより定量する系を確立し、定常状態での細胞増殖刺激の伝搬過程について検討した。まず、血清存在下で増殖を続けている NRK 腎



上皮細胞において ERK 活性を観察したところ、ERK 活性がパルス状に活性化される現象を見出した。この約 20 分の幅をもつ ERK のパルス状活性化は確率的に発生し、細胞増殖速度に相関していた。さらに、単一の細胞における ERK のパルス状活性化は近隣の細胞の活性化を上皮細胞増殖因子 (EGF) 受容体依存性に誘導することが分かった。すなわち、ERK→EGF ファミリー増殖因子→(隣接する細胞の) EGF 増殖因子受容体という細胞間情報伝達が観察できた。

一方、FRET バイオセンサーを発現する表皮細胞において ERK 活性を二光子顕微鏡を用いて観察したところ、少数の細胞で活性化されたのちに減衰しながら周囲の細胞に伝搬するという、打ち上げ花火様の現象を見出し、Spatial propagation of radial ERK activity distribution (SPREAD) と命名した。SPREAD の頻度もまた細胞増殖速度との相関が観察できた。

本シンポジウムでは蛍光イメージングで見出した新しい現象の発見とその数理モデルについて発表する。



SPREAD: 数個の細胞から花火状に周囲へ ERK 活性化が減衰しつつ伝搬する。

多階層イメージングと数理解析で探る 細胞内物質輸送の制御機構

岡田康志

理研・生命システム研究センター

y.okada@riken.jp

細胞内物質輸送は、さまざまな細胞機能の兵站として重要な役割を果たしている。近年、細胞内物質輸送を担う分子モーターの構造と運動機構については急速に理解が深まったが、細胞内での制御については未解明な点が多い。特に、兵站として効率的に機能するための、必要な物を必要な場所に送り届ける仕組みについては、ほとんど判っていない。私たちは、そのモデル系として、細胞極性に従った細胞内物質輸送の制御機構を研究している。たとえば、神経細胞の軸索輸送では、選択的に軸索へと輸送が行われる。最近私たちは、分子モーターのキネシンが軸索の微小管に特異的な構造多型を認識することで軸索への選択的輸送を行っていることを見出した。

では、なぜ軸索の微小管に特異的な構造多型が生じるのであろうか？ 私たちは、X線を利用した分子構造のイメージングから細胞内・外での一分子計測、超解像ライブイメージング、神経細胞の形態形成過程の長期間ライブイメージングなど多階層のイメージング技術を組み合わせ、さらにその結果を数理モデルに基づく解析から理解しようと試みている。

本講演では、「軸索が1本だけ形成されるのは何故か？」という問いに対して、細胞内物質輸送の制御機構という観点からアプローチする最新の結果について議論したい。

実験事実に基づいた Turing モデルの一般化

近藤 滋

大阪大学・生命機能研究科

shigerukondo@gmail.com

Turing モデルは、動物の自律的形態形成を説明する理論としては、はじめて数学的に定式化されたものである。一般的に、「反応拡散理論」と呼ばれるように、2種類の化学物質の反応、拡散のパラメータを操作するだけで、様々な空間パターンを作ることができ、その考え方は、Turing による論文の発表後50年を経て、漸く、生命科学者の間に浸透してきた。それと同時に、現実の生物系に於いては、オリジナルの Turing モデルの想定とは異なる素過程が機能していることも解ってきている。

近藤は、動物の模様形成が、Turing の原理に従って起きる、という作業仮説を建て、約20年間研究を行ってきた結果、ゼブラフィッシュの模様形成原理を細胞の相互作用のレベルでほぼ理解することに成功した。その結果、驚いたことに、オリジナルの Turing のモデルとは異なり、物質の拡散が模様形成に関与していないことが解った。遠距離のシグナル伝達は、モデルで想定されていたリガンドの拡散ではなく、細胞から伸びる突起を介して起きる。それを数式化すると、確かに Turing Pattern の形成条件(近距離の活性化+長距離の抑制)を満たしていたため、Turing モデルの変形、と解釈することは可能であるが、拡散を使った定式化がそのままでは当てはまらない。

現在、多くの実験研究者が、反応拡散モデルを作業仮説に研究を進めているが、皮膚模様の場合と同様、細胞が拡散以外のシグナル伝達法を採用することで、オリジナルの Turing モデル当てはまらない状況が多数あるはずである。反応拡散にこだわると、存在しない「拡散リガンド」を探し続けることになる可能性もあり、モデルの方の手直しが求められている。

講演では、実験サイドからの要請を入れて、より一般化した Turing モデルを提案し、会場の皆さんと一緒に議論したい。モデルから実験系への一方通行でなく、実験事実に基づいたモデルの進化が起こることが、生命科学と数学の融合につながると考えている。

有糸分裂紡錘体の自己組織化メカニズム

島本 勇太

国立遺伝学研究所・新分野創造センター、JST さきがけ
yuta.shimamoto@nig.ac.jp

有糸分裂紡錘体は、真核生物の増殖に必須の染色体分配装置であり、分裂期の細胞内に自己組織的に形成される。微小管を基礎として μm スケールで展開するその構造形成プロセスは複雑かつ動的であり、古くからバイオロジーの中心問題の一つとなっている。近年のゲノミクス・プロテオミクス解析の急速な進歩によって紡錘体形成に関連する因子の同定がほぼ完了し、またいくつかの主要な因子については分子レベルの構造・機能的特徴も次々と明らかにされている。この複雑な細胞システムの動作原理を理解するためには、要素レベルまで分解された‘パーツ’の特性をどのように集積させることによって全体の機能が構築されているかを把握することが必要不可欠である。しかしながら、ナノメートルサイズの分子がどのような物理化学法則に従って集合し、ミクロンサイズの紡錘体の構造と機能を生み出しているかは明らかになっていない。われわれは、この分子とシステムの間には存在する知識のギャップを埋めるため、それらの中間の長さスケールに位置するメソスコピックな紡錘体の構造‘モジュール’を *in vitro* 再構築し、微小管とその結合分子の相互作用が生み出す多様な運動メカニクスを顕微鏡下で定量的に解析している。本シンポジウムでは、分裂期特異的に機能する分子モーターが、微小管の相互作用角度や重なり距離に応じてその力発生機能をどのように制御するかについて、最新の知見を紹介する予定である。

DNA 結合タンパク質の動きと機能: 計算からの試み

富樫 祐一

広島大学 クロマチン動態数理研究拠点・理学研究科

togashi@hiroshima-u.ac.jp

細胞核内には、DNA と相互作用しつつ働く様々なタンパク質が存在している。その中には、複製・転写など DNA 上の情報の処理に直接関わる分子機械として働くものがある。分子機械では、分子の構造変化（動き）と機能（反応など）とが密接に関係しており、その力学的な特徴を知ることがメカニズムの解明に重要であると考えられる。一方で、ヒストンに代表されるように、DNA とともにクロマチン構造を形成し核内に収納する役割を担うものもある。クロマチンは、単に DNA を折り畳んだ静的な構造でなく、時にダイナミックに動き、それが機能と関係を持つことが知られてきている。それゆえ、これら構造形成に関わるタンパクの力学特性や動きもまた、無視することができない。

我々は、これらタンパクや DNA-タンパク複合体の力学的な特徴、またそれと核内での機能との関係を、分子動力学計算を用いて明らかにしようとしている。

例として、Transcription activator-like effector (TALE) を取り上げる。TALE は繰り返し配列からなり、繰り返し毎に 1 つの塩基を認識する部位 (RVD) を持つ (すなわちタンパク構造が塩基と 1 対 1 対応する) 特異なタンパクである。らせん状の構造で、2 本鎖 DNA に巻き付くように結合するが、その際に非常に強く圧縮されていること、それゆえに縮みやすい構造が結合に有利であることが示唆された。いくつかの変異体についての計算の結果、実験と一致した傾向が得られている。粗視化モデルによる力学特性の考察[1]とあわせ、分子が塩基配列をスキャンし (非常に大きな構造歪みが生ずるにも関わらず) 認識・結合する機構との関係を考える。

クロマチン構造動態を考える上では、その基本単位であるヌクレオソームの振舞いは興味のあるところである。構造変化と機能との関係を考える観点から、特に、DNA 損傷などの物理的な摂動に対してどのような応答 (構造変化・動き) が生ずるかに注目した。摂動 (分子鎖切断や外力) を加えた分子動力学シミュレーションによる最近の成果について、あわせて紹介する。

[1] H. Flechsig, PLOS ONE 9, e109919 (2014).

Epigenetic code を決めるロジック

- メダカゲノムの解析より

武田 洋幸

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻

htakeda@bs.s.u-tokyo.ac.jp

脊椎動物の未分化細胞はその後の分化に備えて特殊なクロマチン構造をもっていることが知られている。即ち初期胚の未分化細胞や幹細胞のゲノムでは、発生や分化誘導を制御する重要遺伝子群は特徴的なエピジェネティック修飾により強力な抑制状態にある。実際、脊椎動物ゲノムのほとんどの領域では DNA メチル化が起きているが、活性のあるプロモーターやエンハンサーは低メチル化状態である。発生を制御する遺伝子の特徴的なことは、未分化細胞においてすでに低メチル化状態であり、代わりに転写に対して抑制的なヒストン修飾である H3K27me3 によって転写が強く抑えられている (図; Nakamura et al., 2014)。これは、未分化状態維持には強力な分化誘導能を有するために強く抑制されることが必要であるが、一方その後の発生過程において分化誘導シグナルに応答した迅速な発現開始を保証するための機構と考えられている。

どのようにこれら特定の遺伝子群が発現する前に選ばれ、特徴的なエピジェネティック修飾を受けるのかは、多分化能の維持、発生の **grand state** の理解にとって本質的な問題である。最近我々はメダカゲノムを用いた解析により、これらの **epigenetic code** を決める DNA の配列群を推定することに成功している。今回は DNA 配列を解釈する新たなロジックについて議論したい。

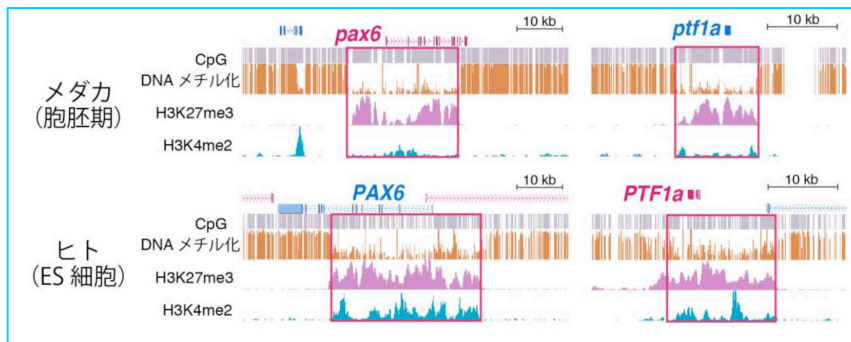


図 発生重要遺伝子に特徴的な epigenetic 修飾 (低 DNA メチル、H3K27me3, 低 H3K4me2)

文献 : Nakamura, R. et al. Large hypomethylated domains serve as strong repressive machinery for key developmental genes in vertebrates. *Development* 141, 2568-2580 (2014).

細胞内分子ダイナミクスの1分子粒度シミュレーション

高橋恒一

理化学研究所 生命システム研究センター

ktakahashi@riken.jp

社会システム理論を提唱したニコラス・ルーマンは、「社会システムの構成要素は人々そのものでない、人々間の関係性である」と述べた。これと同様に、生命動態システムとしての細胞を構成するのは分子そのものではない。システム理論的な見方によれば、生命の動態は細胞という特異な場において立ち現れる個性を持った分子間の関係性を構成要素とする。我々は、細胞内生化学反応ネットワークの動的な挙動を1分子粒度でシミュレーションする計算技術 E-Cell 4 を核に、計算＝実験＝理論の三者の融合により生命の動的アーキテクチャー（設計原理）を明らかにする事を長期の目標として研究を進めている。

本発表では、我々が現在取り組むいくつかのプロジェクトのうち、（1）細胞質中での情報処理装置である上皮成長因子応答経路（EGF 経路）のスパコン「京」を用いたモデリング、および（2）核内のヌクレオソームクラスターの1分子粒度モデルを用いて導いた、遺伝子転写制御の新たなシナリオについて主に議論する。

（1）ERK は増殖や分化などの細胞運命を制御することが知られている最も有名な MAPK の1つである。共焦点顕微鏡を用いて EGFP で蛍光標識された ERK 分子の核移行を観察すると、遺伝的に同一な細胞群に全く同一の条件で増殖因子刺激を与えても、因子の濃度によっては細胞間で応答のばらつき（応答不均一性）が生じる場合がある。我々は、ERK の活性化を引き起こす信号伝達経路のうち、EGF 経路を選び、これを「京」を用いて分子混雑などの細胞環境を考慮した1分子粒度シミュレーションを実行し、ERK の応答不均一性を再現する事に成功した。また、その発生機序が特定のタンパク分子の外因的ノイズと関連する事を示唆する結果を得た。

（2）我々はこれまで、国立遺伝学研究所の前島研究室と共同で、細胞核内のヌクレオソームのダイナミックな揺らぎが細胞の核や染色体中でのタンパク質の動きを促進し、遺伝情報の検索を助けている事を明らかにした。我々はさらに、最近存在が明らかになった細胞核内の多数のクロマチンドメイン（ヌクレオソーム線維の凝集）において、遺伝子特異的な比較的小さな転写因子群が先行してクロマチンドメイン内の標的配列を探索しドメイン表面に露出し、これを目印として比較的大きな転写因子複合体が結合、安定した転写を可能にするという転写制御の新たなシナリオを1分子粒度シミュレーションにより提唱した。

温度勾配下の輸送：生命の起源から細胞操作へ

前多 裕介^{1, 2, 3}

¹京都大学白眉センター、²京都大学理学研究科、³科学技術振興機構
ymaeda@scphys.kyoto-u.ac.jp

我々の住む地球には km あるいはそれ以上の大きさにわたる温度の勾配がある。大陸移動や気象現象は温度勾配に駆動されると考えられ、産業革命においては温度差のある2つの熱浴の間で作動する熱機関の原理から後に熱力学第2法則が導かれる。では、より小さな分子や細胞のスケールに近い微小な系における温度勾配はどのような現象を見せるであろうか。本講演では微小系の温度勾配下で分子が濃縮・分離される輸送現象と生命現象との関連について述べる。

1480 nm 赤外線レーザーを集光し、最大温度差 5 °C、典型的な温度勾配 $\nabla T = 2.5$ K/mm を形成し、DNA や RNA の濃度分布を蛍光顕微鏡で計測した。定常的な温度勾配の下で DNA は低温側に輸送されることが知られている。興味深いことに、ここに他の高分子 Polyethylene glycol (PEG) を 1~5% 加えると、DNA は温度勾配のみならず PEG 濃度勾配に起因する拡散泳動という効果を受けるため、2つの作用が拮抗して DNA は高温側へ濃縮または大きさに応じて分離されることを見出した。さらに、DNA を高温側に輸送するためには二本鎖構造が必要であり、分子構造が輸送に対して顕著に影響を及ぼすことがわかった。温度勾配は海底の熱水噴出口など自然界に広く存在する。原始生命の誕生には DNA などの濃縮、選択、増幅が不可欠とする「生命の起源の濃度問題」に対し、温度勾配による濃縮と分離が手がかりをもたらすかもしれない。

温度勾配・濃度勾配共存下での輸送現象は DNA などの分子だけに留まらない。ある種の細胞は細胞外にある分子の濃度勾配を検出し、勾配に沿って運動する走性（走化性など）を示す。一方で、本研究のように濃度勾配が直接的に細胞を突き動かす外力になる場合、細胞の運動はどのように定式化されるかは明らかではない。上記の手法を微小流体デバイスと組み合わせ、自発的に動く細胞性粘菌の外力下での運動を解析した結果、persistent random walk の一種に従うことがわかった。分子輸送を利用した細胞の運動や凝集形成の制御と理解を通じ、新たな原理で動作する分子・細胞操作技術の確立をめざしている。

1. YT Maeda, A Buguin, A Libchaber. *Phys. Rev. Lett.* **107**: 038301 (2011)
2. YT Maeda, T Tlusty, A Libchaber. *PNAS* **109**: 17972 (2012)

転写機構解明のための時空間数理モデル

大田佳宏

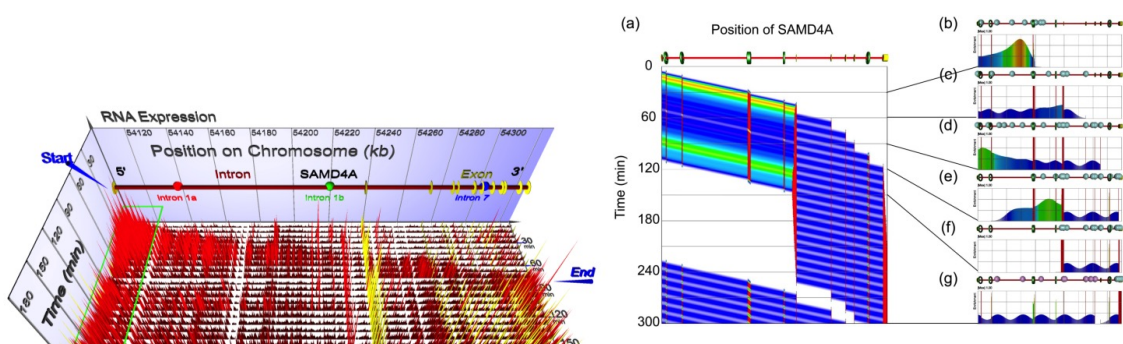
東京大学大学院数理科学研究科附属数理科学連携基盤センター

生命動態システム科学推進拠点 iBMath

ohta@ms.u-tokyo.ac.jp

遺伝子の転写とは、DNA 配列を鋳型に RNA polymerase II (RNAPII) によって遺伝子が読まれ pre-mRNA が合成される現象を指す。これは生命の基本原理ともよばれ、そのメカニズムの解明が非常に重要視されている。一方で、転写の生成物である pre-mRNA は時間変異性が高く微小不均一性を持つため、細胞実験において高時間分解能の現象観察を行うことは難しいのが現状である。そこで、観察不可能な領域における高分解能の検証を可能とし構築したモデルの再現性を保証するため、数理科学的手法が必須となっている。

本研究では、転写過程における高時間分解能の細胞実験において、大規模配列解析実験から産出される RNAPII のダイナミクス、エピゲノム修飾、クロマチンループ構造などの時空間ビッグデータからの数理解析を行っている。さらに、セルオートマトンなど超離散系モデリングを用いて転写モデルを構築し、大型計算機シミュレーションを行い、細胞実験結果とあわせて検証しており、これらのサイクルを有機的に推進することで遺伝子の転写機構を明らかにしたいと考えている。本発表では、代数的トポロジーを用いたタンパク質立体構造解析についてもあわせて紹介したい。



- 1) Wada Y, Ohta Y, et al: Proc Natl Acad Sci USA, 106 (43): 18357–61, 2009.
- 2) Ohta Y, Kodama T, Ihara S: Physical Review E84, 041922, 2011.
- 3) Ohta Y, Nishiyama A, Wada Y, et al: Physical Review E86, 021918, 2012.

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

望月 敦史

理化学研究所・望月理論生物学研究室／CREST, JST

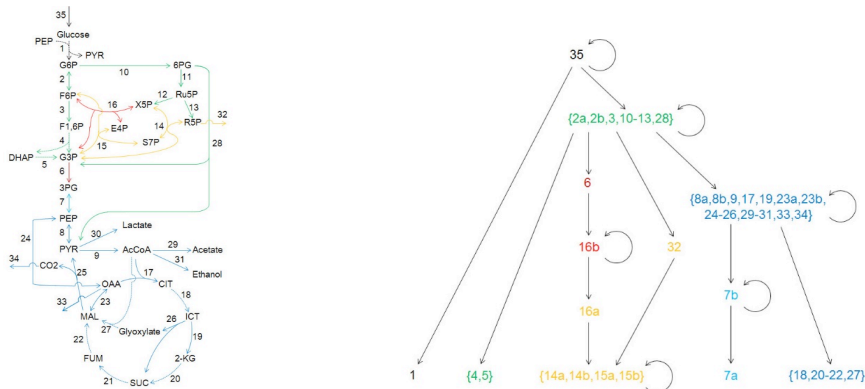
mochi@riken.jp

生命現象の多くは様々な生体分子が関わる複雑なシステムから成り、そのシステム全体のダイナミクスから生命機能が生まれるのだと分かってきた。しかし、生体分子ネットワークは分子間の相互作用関係だけを示しており、その情報だけではダイナミクスを決定できない。これに対して私は、ネットワーク構造とダイナミクスとを直接結びつける数理理論を複数開発し、これを用いて実際の生命現象の解明に挑んでいる。今回は、最近開発した化学反応系に対する関数フリー理論とその適用研究を中心に紹介する。

生体内の化学反応は連鎖的につながり、ネットワークを形成することが知られている。このシステムのダイナミクスを理解する目的で、反応を司る酵素に操作的攪乱を与え、化学物質の濃度変化を測定する実験がなされ始めている。しかしそうした摂動実験の結果は、直感的理解が困難だと考えられてきた。これに対して我々は、化学反応ネットワークの構造だけから、摂動に対するシステムの応答を定性的に予測する数理理論を構築した。様々な仮想的ネットワークに対して解析を行った結果、化学反応系の応答はネットワークの形と摂動を与える箇所に依存して大きく変化し、特徴的な振る舞いを示すと分かった。さらに解析を進め、ネットワークの形と摂動応答パターンを結びつける「一般則」を発見した。現在、この理論を中心代謝系ネットワークに適用する共同研究を進めている。中心代謝系のネットワークには、未知の反応や制御が存在する可能性が高い。実験と我々の理論を比較することで、未知の制御の予測と検証を行い、実際の化学反応系を解明できると期待している。

Mochizuki, A., Fiedler, B. et al. *J. Theor. Biol.* (2013) **335**, 130-146

Mochizuki A. & Fiedler B. *J. Theor. Biol.* (2015) **367**, 189-202.



生物と数学とロボットと

小林 亮

広島大学大学

ryo@math.sci.hiroshima-u.ac.jp

現在のロボティクスにおいては、あらかじめ十分に規定された閉じた環境下における制御手法は高度な域に達している。しかしながら、現実の世界はオープンであり、常に不確定性や曖昧性を内包している。このような状況下では、既存の制御手法はほとんど有効に機能しない。遙か彼方の天体に探査機を送り込むことができる一方で、われわれを取り巻く日常的でありふれた環境を自在に動き回ることができるロボットを実現することは困難なのである。

それに対し生物は、複雑な環境の中を柔軟かつしなやかに動き回ることができる。これは生物が自身の体の持つ膨大な自由度を巧みに制御することができるからである。このような大自由度系の制御を、集中制御によって行うことは本質的に困難であり、生物が自律分散的な制御を行っていることは間違いない。しかし現段階では、生物が行う自律分散制御の詳細は明らかにはなっていない。

我々は **CREST** プロジェクト「生物ロコモーションに学ぶ大自由度システム制御の新展開」(小林・中垣・石黒 2008-2014) において、生物の運動と制御を数理の目を通して学び直すことによって、新しいタイプのロボットを創ることを試みた。そのためにまず、究極の自律分散系ともいべき真正粘菌の運動のモデルから「齟齬関数」という概念を抽出し、それを用いた自律分散制御方を提案した。この方策は、アメーバ型・ヘビ型・4脚型など様々な身体性を持つロボットに実装され、その有効性が示された。本講演ではそれらの事例のいくつかを紹介する。



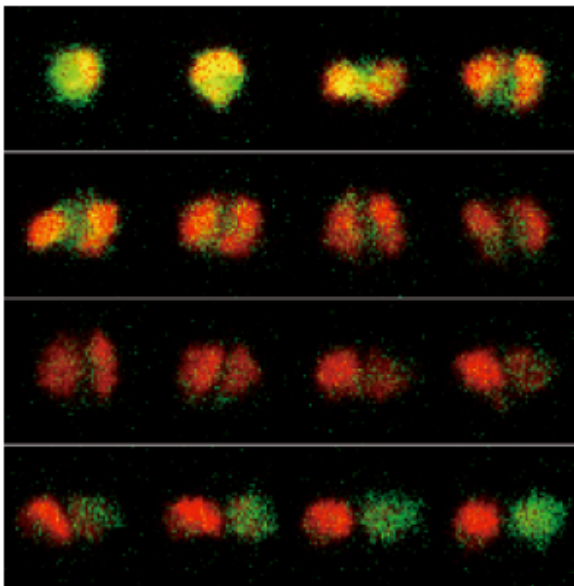
細胞間コミュニケーションによる自己組織化の再構成

戎家美紀（えびすやみき）

理化学研究所 生命システム研究センター 再構成生物学研究ユニット
miki.ebisuya@riken.jp

私たちは、多細胞生物の発生現象を培養細胞上に再構成している。実際に作ってみることで、現在の理解がどれほど正しいか検証し、さらには予想外の発見をしたい、という動機である。特に、細胞間がコミュニケーションすることで自己組織化するしくみの再構成に取り組んでいる。

最近、細胞間に違い（非対称性）を生み出すしくみの再構成に成功した（Matsuda et al., Nat. Commun., in press）。発生過程では、元は同じ種類の細胞が異なる細胞種へ自発的に分化する。この細胞間の非対称化を担うしくみの一つが、Delta-Notch シグナルによる側方抑制機構である。そこで私たちは、側方抑制機構のエッセンスを持つ人工遺伝子回路を、哺乳類培養細胞上に作製した。人工側方抑制遺伝子回路では、隣接する細胞同士が Delta の転写を抑制し合う（側方抑制）ことによって、偶然の小さな差がフィードバックで増幅され、隣接細胞間に安定な遺伝子発現量差が生じる。実際に、人工側方抑制遺伝子回路を導入した細胞から、Delta 高発現細胞（図中の赤細胞）と Delta 低発現細胞（図中の緑細胞）が自発的に生じた。この再構成を通じてわかった知見を議論したい。時間があれば、最近取り組んでいる反応拡散パターンの再構成についても議論したい。



細胞の自発性の分子論的理解を目指した

1 分子レベルからの多階層動態解析

上田昌宏

理化学研究所・生命システム研究センター

大阪大学大学院・理学研究科

ueda@bio.sci.osaka-u.ac.jp

細胞内の分子反応ネットワークの時空間ダイナミクスから、細胞の様々な機能が自発的に生成する仕組み（**細胞の自発性**）の解明は、生物学における重要な課題の一つである。例えば、細胞は環境からの外来シグナルの入力が無くても、複雑な形態変化を繰り返しながら環境をランダムに探索したり、遺伝子発現の周期的振動を自発的に発振したりする。このとき細胞の内部では、運動装置や遺伝子発現を制御するシグナルが自発的に生成されている。こうした **default mode**（或はアイドリング状態）で生成される **自発シグナル**が、環境からの外来シグナルによって変調されることにより、細胞の方向性のある走化性運動や細胞集団における遺伝子発現の同期化などの応答が起こる。細胞は一定の外来シグナルの入力に対して、必ずしも一定の応答を示さない。幅のある応答が生じる理由の一つは、細胞が外来シグナルだけでなく、自らの状態についての自発シグナルにも依存して応答するからである。従って、細胞の環境応答、環境適応、或は、細胞個性の理解を深めるためには、**細胞の自発性の分子論的理解**が欠かせない。細胞の自発性を生み出す分子反応ネットワークを特定し、その時空間ダイナミクスを生成する自己組織化メカニズムを明らかにし、環境からの外来シグナルによる変調の仕組みを解明する必要がある。

我々はこれまで細胞の走化性運動を制御するシグナル伝達系を対象として、1分子レベルから細胞レベルに至る各種ライブイメージング解析法を開発し、各階層が示す時空間動態の定量的な解析結果に基づく理論・数理モデルを構築してきた。こうした解析をすすめる過程で、走化性のシグナル伝達に中心的に働くイノシトールリン脂質代謝系（**PtdIns**系）が自発的な細胞運動を制御する自発シグナルを生成していることがわかった。**PtdIns**系が自己組織化する振動子は、細胞運動を制御するコンパスのように働くため、細胞の自発運動と走性運動の要として機能する。本講演では、**PtdIns**系における自発シグナル生成を対象とした1分子レベルからの多階層ダイナミクス解析と数理モデルについて紹介し、細胞の自発性を生み出す分子反応ネットワークの階層構造とその機能について議論する。

血管新生の数理モデル

時弘 哲治

東京大学・大学院数理科学研究科

数理科学連携基盤センター, iBMath (生物医学と数学の融合拠点)

toki@ms.u-tokyo.ac.jp

最近行われた, 内皮細胞の核を蛍光染色し, 微速度映像撮影によって, そのダイナミクスを詳細に観察した実験^{1,2}に基づいた, 血管新生 (既存の血管から新たに血管が生じ血管網が形成されてゆく現象) に対するセルオートマトンモデルについて説明する³. このモデルでは, 観測された細胞の協同運動は, 内皮細胞間の2体相互作用に起因するものと考えており, 決定論的なダイナミクスを示すモデルになっている. 細胞間のミキシング, 血管の伸長, 分岐を定性的にはよく再現する. また, その連続極限となる微分方程式モデルでは, 分岐時間, 分岐回数, 血管の長さなどの物理量を解析的に求めることができる. 本講演では, 最近の実験結果とこれらの数理モデルについて解説する.

1. S. Arima, K. Nishiyama, T. Ko, Y. Arima, Y. Hakozaki, K. Sugihara, H. Koseki, Y. Uchijima, Y. Kurihara, and H. Kurihara, “Angiogenesis driven by dynamic and heterogeneous collective endothelial cell movement”, *Development* 138, 4763 (2011).
2. K. Nishiyama, private communication
3. Keisuke Matsuya, Hiroki Kurihara and Tetsuji Tokihiro, “Mathematical Modelings for Angiogenesis: A Cellular Automaton Model and its Continuous Model”, preprint, arXiv:1501.05406

インスリン作用のシステム生物学

黒田 真也

東京大学大学院・理学系研究科・生物科学専攻

skuroda@bs.s.u-tokyo.ac.jp

シグナル伝達ネットワークの本質のひとつは、多彩な入力的情報を限られた種類の分子にコードすることにある。私たちは分子活性の時間パターンに入力情報がコードされることにより多彩な生理機能を制御する「時間情報コード」を提唱しており、この概念に基づいてインスリンシグナリングによる生体のホメオスタシスの解析を行っている。

血中インスリン濃度は、食後の一過性の分泌や、空腹時の低濃度の持続性分泌など複数の異なる時間波形があり、それぞれの時間パターンに応じて異なる代謝作用を示すことが知られている。私たちは、インスリンの波形に埋め込まれた複数の情報が、インスリン作用において中心的な役割を担っている AKT の時間パターンにコードされ、下流のシグナル分子がそれらの情報をネットワーク構造や kinetics の違いによりデコードすることで、インスリン波形が下流のシグナル分子や代謝を個別に制御していることを見出した（ボトムアップアプローチ）(1,2)。これらの細胞レベルの解析に加え、神戸大学小川博士らとの共同研究によりヒトでの血糖値とインスリン分泌の時間パターンの関係性の解析も行っている。さらに、インスリン作用のリン酸化プロテオミクスとメタボロミクスのトランスオミクス計測を行い、インスリンによるリン酸化を介した代謝制御のグローバルネットワークの再構築に成功している（トップダウンアプローチ）(3)。

本セミナーでは、二つの異なるアプローチを用いたインスリン作用のシステム生物学の解析を題材に、時間パターンによる生体のホメオスタシスの原理に迫る。

1. Kubota, H. et al, (2012) Temporal Coding of Insulin Action through Multiplexing of the AKT Pathway, *Molecular Cell*, 46 (6): 820-832

2. Noguchi, R. et al, (2013) The Selective Control of Glycolysis, Gluconeogenesis and Glycogenesis by Temporal Insulin Patterns. *Mol. Sys. Biol.*, 9; Article number 664;

3. Yugi., K. et al, (2014) Reconstruction of trans-omic signal flow of insulin action from phosphoproteome and metabolome data. *Cell Reports*, 8; 1171-1183

嗅覚神経地図形成の分子基盤

竹内春樹

福井大学医学部

haruki@u-fukui.ac.jp

高等動物の脳において、多数の神経細胞は複雑かつ精巧に組織された神経回路を形成している。この神経回路によって入力する感覚情報の価値付けが行われ、適切な行動が出力される。五感を介して入力される感覚情報は、まず脳内において“神経地図”と呼ばれる二次元の位置情報へと変換され、高次中枢へとその情報が伝達される。感覚情報処理の中核を担う神経地図の形成メカニズムは、神経科学における明らかにすべき重要な課題の一つであり、我々はマウスの嗅覚系をモデルに研究を行っている。

外界に存在する匂い分子は、鼻腔奥の嗅上皮に存在する嗅覚受容体によって受容される。マウスの嗅覚系では、嗅上皮には約一千万個の嗅神経細胞（嗅神経）が存在し、それぞれはゲノム中に存在する約 1000 種類の嗅覚受容体の中からたった一種類を選択的に発現する。また同種の嗅覚受容体を発現した嗅神経の軸索は、発生の過程で大脳前方に位置する嗅球の特定の箇所へと投射し、糸球体構造を形成する。従って嗅球上には、嗅覚受容体の種類に対応した約 1000 個の糸球体からなる神経地図が形成され、香水のような数多くの匂い分子を含む複雑な匂いは、この 1000 個の糸球体を素子とする神経地図によって、糸球体の発火パターンという二次元画像へと変換される。

この嗅覚神経地図は、まず嗅神経の軸索を嗅球の大まかな位置へと投射させ、その後同種の嗅覚受容体を発現する軸索を収斂させることによって形成される。これまでの研究から、軸索の位置決めは遺伝的プログラムに、そして軸索の収斂は神経活動によって制御されることが明らかとなってきた。神経地図形成の二段階制御のモデルは、視覚系においても同様に見られる現象であるということ考えると非常に興味深い。本講演では、異なる感覚モダリティを処理する神経地図の形成過程の共通点、相違点を比較することから見えてくる神経地図形成における普遍的なメカニズム、及び今後の研究の方向性について議論したい。

細胞移動における濃度勾配検出と整流作用

澤井 哲

東京大学 大学院総合文化研究科

cssawai@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

細胞の一方方向運動は、多くの場合、細胞外からのシグナルを読み取ることによって決定される。細胞外の誘引因子の濃度場に含まれる時間と空間情報をいかに統合して利用しているか、細胞性粘菌を題材に解析を進めている。最近、我々は単離した細胞に、時間空間的に変動する誘引物質 cAMP の勾配を与え、走化性運動および、方向検出応答のマーカーである Ras の活性化動態をライブセルイメージングにより定量的に解析した。勾配検出応答は、濃度が時間的に減少する勾配に対しては抑制され、このような整流作用は受容体下のシグナル経路にあるフォスファチジルイノシトール 3 リン酸キナーゼ (PI3K) の活性や、運動装置であるアクチン重合を阻害した場合にも観察された。これらのことから、絶対濃度による脱感作や細胞の運動に伴った運動方向に関する記憶の保持がない状況下でも、進行波に対する整流的応答を生み出すメカニズムが存在すると考えられる。一連の実験結果をもとにした数理モデルの解析から、整流作用をもった走化性応答は、濃度変化に対する応答の反応機構に超感度性が内在することで実現できることがわかった。濃度が時間増加する勾配と減少する勾配に対する方向検出が、異なる時定数をもったローパスフィルターとしての性質をもち、その 2 つの時定数の間において整流的方向移動が実現されることが理解できる。理論的また実験的に見出された最も効率のよい時定数は 6 分程度で、これは細胞集団が集合する時期に典型的にみられる cAMP の集団振動の時定数とよく一致している。

一方、集合が進み細胞同士が密に接するようになると、細胞は強い極性を示し、前後方向に連なった運動が顕著になってくる。このような集団的な運動様式のメカニズムと機能的役割を明らかにするため、微小流路内に密な細胞集合期の環境を模した狭い空間の中で、細胞の集団的な走化性運動を調べた。その結果、細胞後端にもう片方の細胞が接触・接着すると、後方の細胞において顕著な伸長とそれに伴った側方仮足形成頻度の減少が観察された。また、この現象は接着因子のヘテロフィリックな相互作用に依存していることが示唆された。現在、このような協同的な運動様式の詳細な解析を進めている。

遺伝子発現振動の分子機構と意義

影山 龍一郎

京都大学ウイルス研究所；物質-細胞統合システム拠点

rkageyam@virus.kyoto-u.ac.jp

椎骨、肋骨、骨格筋のもとである体節は、マウスでは約2時間毎に形成される。この周期性は、転写抑制因子 Hes7 がネガティブ・フィードバックによって約2時間周期で発現振動することによって制御されており、Hes7 の発現が振動しなくなると体節は癒合する。Hes7 の発現振動が持続するには、数理モデルから、ある程度ゆっくりとネガティブ・フィードバックが起こることが必須であると予測された。Hes7 遺伝子のイントロンを削減することによってネガティブ・フィードバックが速く起こり、その結果、数理モデルの予測通り、Hes7 の発現が振動しなくなって体節が癒合したり、Hes7 の発現振動が加速化して体節や脊椎骨の数が増加した。したがって、イントロンの存在が Hes7 の発現振動と体節形成に重要であることが示された。

一方、多分化能を持つ神経幹細胞では Hes1 の発現が振動していること、Hes1 の発現振動によってプロニューラル因子 Mash1/Ascl1 の発現も振動していること、さらに Mash1 は分化途中のニューロンでは持続発現することが分かった。Mash1 の発現動態と機能との関係をしらべるために、光遺伝学的方法によって Mash1 の発現を光制御できる新たな手法を開発した。この手法によって Mash1 の発現を振動させると神経幹細胞の増殖が活性化され、持続させるとニューロン分化が起こった。したがって、Mash1 は発現動態の違いで神経幹細胞の増殖とニューロン分化という異なる活性を示すことが明らかになった。また、神経幹細胞では Mash1 以外にもオリゴデンドロサイトの分化決定因子 Olig2 の発現も振動していたことから、多分化能とは多種類の分化決定因子が発現振動する状態であることが示唆された。

以上から、発生のいろいろな局面において数時間という短周期の遺伝子発現振動が重要であることが明らかになった。

個体レベルのシステム生物学の実現に向けて

上田泰己

東京大学医学系研究科/理化学研究所

uedah-tky@umin.ac.jp

私達の体内には自然が創った時計がある。この**概日時計**は、約24時間の周期でリズムをうち、光や温度の変化でリセットされ、体内の様々なイベントのタイミングを調節する。朝に目が覚め、夜に眠たくなるのも各臓器に時計細胞が存在するからである。体中に散在する時計細胞は、全体として統一的な時間を刻んでいる。講演では、概日時計の解明の現状について紹介するとともに、細胞から少量多品種で個体を創り出す技術や、器官のまるごとイメージングを可能にする透明化技術を紹介し、これらを用いた個体レベルのシステム生物学の実現に向けた試みを議論したい。

参考文献 Nature **418**: 534-9 (2002), PNAS : **101**:11227-32 (2004), Nature Genetics **37**:187-92 (2005), Nature Genetics, **38**:312-9 (2006), Nat Cell Biol. **9**:1327-34 (2007), PNAS **05**, 14946-51 (2008), Nat Cell Biol. **10**, 1154-63(2008), PNAS **106**, 9890-5 (2009), PNAS **106**, 15744-9 (2009), Curr Biol. **20**(24):2199-206.(2010), Cell **144**(2):268-81 (2011), Nature Rev. Genet. **12**(6):407-16 (2011). Cell Reports **2**(4):938-50 (2012). Genome Biol. **14**(4):R31 (2013). Cell, **157**(3): 726-39, (2014). Cell, **159**(6):911-24(2014).