

細胞制御メカニズム理解のための数理モデル構築とツール開発

大阪大学蛋白質研究所 岡田真里子・井元宏明

Mariko Okada, Hiroaki Imoto

Institute for Protein Research, Osaka University

1. はじめに

生物学は観察を原点とし、見かけの違うものを分類する学問として始まった。遺伝子が生物の違いを説明できるとわかってからは、様々な生物種の遺伝子全てを明らかにする試みが開始された。その結果、ヒトでは、約2万の遺伝子が同定され、現在はこれらの遺伝子の機能を調べる研究が進んでいる。この中で、数学あるいは数式に関わる研究には、2種類あり、総称して、システム生物学とよばれている。そのひとつは、細胞や組織の発現遺伝子を比較し、疾患の原因などを探ろうとする網羅的遺伝子研究^{1,2}（オミクス研究とも呼ばれる）である（図1・左）。統計手法を主として用い、形質と遺伝子発現の量などの相関を議論する。もうひとつは、遺伝子間の相互作用（ネットワーク）³とそれにより生じる遺伝子の活性化ダイナミクス⁴に注目し、ネットワーク構造やパラメータの違いから生物の動的特性を説明する細胞モデリング研究^{5,6}である（図1・右）。数理モデルを用い、生物を動的なものとして理解し、その背後に存在するメカニズムや規則性を理解することを目的とする。生物は、生きている限り、時間軸に沿ったダイナミクス変化が伴う。本稿では、筆者らが行っている微分方程式をベースとした細胞モデリング研究について、紹介する。

2. 生物の現象を微分方程式で説明すること

筆者らは、質量作用則や酵素反応則から構成される微分方程式を用いた遺伝子ネットワークの細胞モデルの構築を通して、細胞制御の理解を試みている。微分方程式によるアプローチは古くから行われてきたが、細胞内には、多くの遺伝子を含み、これらのネットワークが生み出す様々な生命動態を方法としては、今もなお最良の選択肢であると考えられる。このような細胞モデリング研究は、本格的なはじまりから約20年が経過し、方法論も成熟し、ネットワークの規則性やそこから生まれる細胞機能に関する知識が出揃った。現在は、これらの知見をもとにして、より複雑な生命現象や動態データを対象とする研究や、これらのネットワーク特性を活かして、細胞を自在に作り変えるという合成生物学研究が進んでいる。

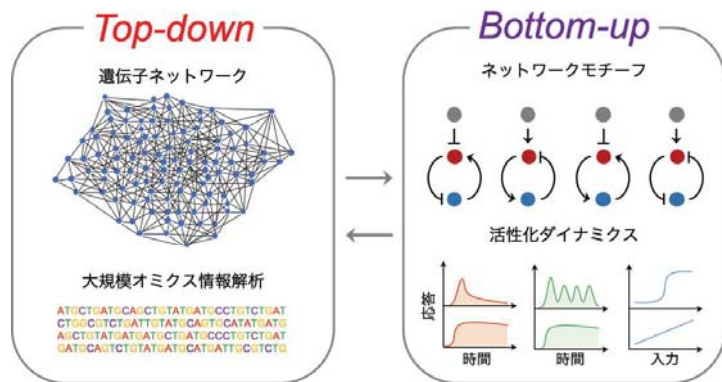


図1 システム生物学研究における代表的な2種類のアプローチ

このような数理モデリング研究が最も有効に働くのは、対象とする生命現象が、極めて非線形的な入出力関係を伴う場合である。ここでいう非線形性とは、一定入力に対する振動や単調増加の入力に対する閾値応答といった分岐現象^{7,8}である（図2）。このような二値的な変化は、花粉症の発症のように、人生のような長い時間で起きるだけでなく、概日リズムや細胞周期のような日単位、あるいは数分から数時間までの細胞時間の中でも実験的に観察することができる。このような分岐は、細胞の増殖、分化、細胞死などの運命決定において重要であることが、実験的および理論的に広く示されている。

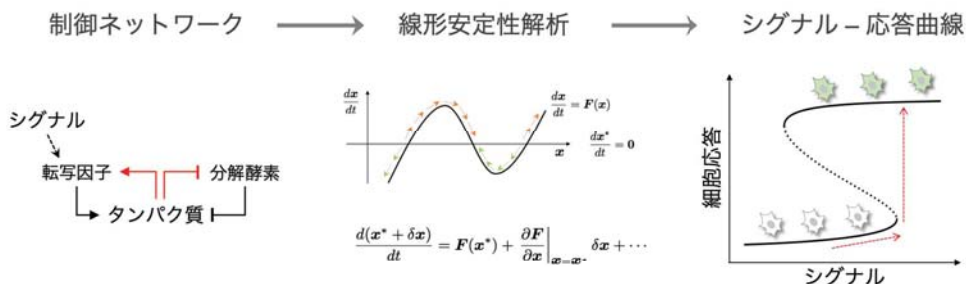


図2 細胞応答における分岐現象

筆者らはこれまで、シグナル伝達系という細胞外の環境と細胞内の遺伝子発現や代謝系を繋ぐネットワークの研究を進めてきた。ヒトのがんの発症の要因の多くは、シグナル伝達系の異常である。細胞の増殖では、10以上のシグナル伝達系が複雑に影響しあい正常な細胞制御を行っているが、がんではこれらのシグナル伝達系の一箇所あるいは複数箇所で、反応パラメータの異常が起こり、細胞増殖の亢進が起こる⁹（図3）。

筆者らは、多様ながんの発症と関連の深い ErbB 受容体シグナル伝達系¹⁰のネットワークの

研究を進めている。これまで、細胞膜受容体から核内転写反応までのモデル構築を行い、現在、細胞の増殖を司る細胞周期の記述を進めている。これらの約10以上のシグナル伝達系を統合し、様々ながんをひとつのネットワークモデルで説明することを目標としている。

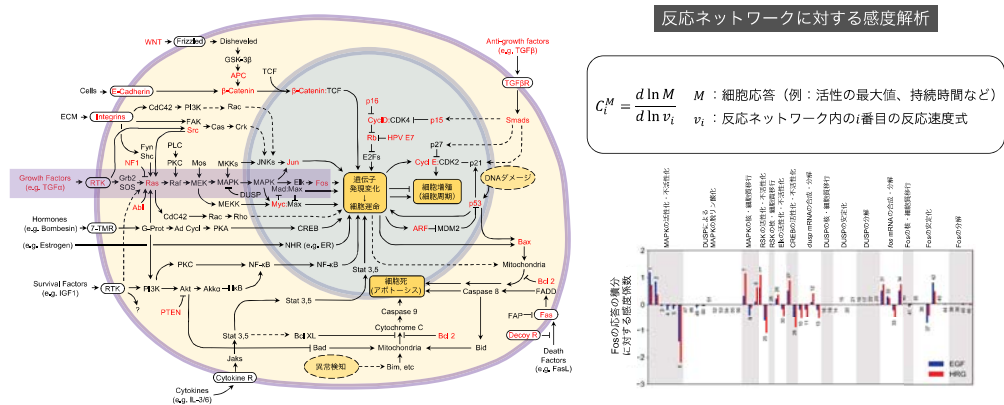


図3 がんの主要なシグナル伝達経路と感度解析

3. 細胞モデリング基盤 BioMASS (Modeling and Analysis of Signaling Systems) について

シグナル伝達系の数理モデルは、筆者らを含む複数の研究グループにより、異なる時代に異なるソフトウェアを用いて構築されてきた。2020年5月19日現在、公共データベース BioModels(<https://www.ebi.ac.uk/biomodels/>)には、253のシグナル伝達系に関する数理モデル(このうち、微分方程式モデル114)が登録されている。実験的に検証されているモデルも多く、そのようなモデル構築には3-5年を要することを考えると、大変貴重なリソースである。よって、現在のモデリング研究はより大局的な制御システムの理解のため、これらのモデルを如何に統合していくかが課題となる。ここでの問題は大きくわけて2つあり、モデルの記述法の統一、もう一つはモデル統合後のパラメータ探索である。モデルは Matlab や Mathematica などの市販のソフトウェアだけでなく、独自に開発されたシミュレータにより構築されたものもあり、記述法も多彩極まる。筆者らは、シグナル伝達系と細胞周期だけに絞り、これらのモデルを Python で統一することとした。Python は科学技術計算向けの豊富なライブラリを備えた拡張性の高いプログラミング言語で、この目的の遂行に適している。また、統合前の個々の数理モデルも、100以上の式やパラメータ(要素の初期値および反応速度定数)を含むものが少なくない。また、それぞれのモデルはそれひとつで完結していることから、パラメータ範囲はモデルごとに異なり、統合の際のギャップとなる。よって、モデル構築後は改めて、パラメータ推定を行わねばならない。しかしながら、この膨大な数のパラメータを最適化して実験データを再現するのは困難な作業であり、加えてその妥当性についても考慮する必要がある。こうした課題を踏まえ、BioMASSでは、まずパラメ

ータ推定の作業を自動化している。加えて、単一のパラメータセットにおけるパフォーマンスはそれほど重要視せず、試行数を増やし、試行ごとのばらつきそのものも評価対象にすることにより、既報と同様の推定結果を得ることに成功した。また、BioMASS では、ネットワーク中における重要反応を同定するための感度解析¹¹（図3）も搭載している。この感度解析を一試行ごとのパラメータ推定結果と組み合わせると、感度とパラメータの推定値を合わせて評価することが可能となるため、より信頼度の高いパラメータ推定が可能になる。

これまでの細胞モデリング研究にはなかった新しい試みとして、臨床の遺伝子発現データベース（例: <https://portal.gdc.cancer.gov>）より得た遺伝子発現量の値を入力として、分子の活性動態を予想するといったことも行っている。細胞の広範な反応過程を包括する数理モデルは上記のように数百ものパラメータを含み、異なる細胞種から取得された実験データに対して、そのパラメータ全てを推定するのは極めて困難である。しかしながら実際には、結合・解離やリン酸化反応速度定数などのパラメータは関わるタンパク質の化学的性質に依存し、細胞株間で大きく異なることはないと考えられる。一方で要素の初期値や転写反応に関わるパラメータは、各細胞株の遺伝的背景に依存すると考えられ、これらは公共のオミクスデータベース¹²からの情報と統合が可能である。こうしたオミクスと数理モデルの統合は、現在の生物学研究の課題の一つである細胞タイプごとの応答不均一性の問題により定量的にアプローチすることを可能にする。さらに、これまで特定の遺伝子発現量のような静的な情報に基づいて予測されてきた細胞運命を、シグナルの活性動態という動的な情報に基づいて再分類する基盤技術となることが期待される。

4. おわりに

この講究録では、生物学研究における数理モデルの役割について説明した。これまでの細胞モデリングでは、時間的・空間的に発展するダイナミックなデータからその背後にある制御メカニズムを理解することに焦点が当てられてきた。しかしながら近年では、オミクスデータの測定技術の向上に伴い、欧米を中心として大規模な数理モデルを用いて遺伝型の情報から細胞の表現型を予測するという用途でも用いられ始めている。こうした新しい数理モデルは、薬剤を組み合わせた際の応答を予測する手法として注目されている¹³。このように、細胞の数理モデルは、複雑な細胞システムを理解するだけでなく、その応答を「予測」する上で非常に強力なツールとなり得る。今後、我が国においても数理モデリングやシミュレーションが1つの実験手法として認識され、生物学研究を加速するツールとして広く使用されることが望まれる。

謝辞

本稿の執筆の機会を与えてくださった九州大学数理生物学研究室的岩見真吾氏に感謝いたします。また、本研究は、JST 未来社会創造事業 (JPMJMI19G7, 代表：岡田)、科研費 (17H06302, 18H04031, 代表：岡田)、(20J20192, 代表：井元) により支援されています。

引用文献

1. Joyce, A. R. & Palsson, B. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **7**, 198–210 (2006).
2. Hoadley, K. A. *et al. Cell* **173**, 291–304.e6 (2018).
3. Alon, U. *Nat. Rev. Genet.* **8**, 450–461 (2007).
4. Kholodenko, B. N. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **7**, 165–176 (2006).
5. Heinrich, R., Neel, B. G. & Rapoport, T. A. *Mol. Cell* **9**, 957–970 (2002).
6. Smolen, P., Baxter, D. A. & Byrne, J. H. *Neuron* **26**, 567–580 (2000).
7. Tyson, J. J., Chen, K. C. & Novak, B. *Curr. Opin. Cell Biol.* **15**, 221–231 (2003).
8. Tyson, J. J. & Novak, B. A *Trends Cell Biol.* 1–12 (2020). doi:10.1016/j.tcb.2020.04.002
9. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. *Cell* **100**, 57–70 (2000).
10. Yarden, Y. & Sliwkowski, M. X. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2**, 127–137 (2001).
11. Kholodenko, B. N., Hoek, J. B., Westerhoff, H. V. & Brown, G. C. *FEBS Lett.* **414**, 430–434 (1997).
12. Barretina, J. *et al. Nature* **483**, 603–607 (2012).
13. Fröhlich, F. *et al. Cell Syst.* **7**, 567–579.e6 (2018).