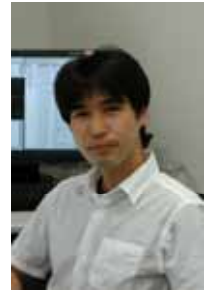


望月理論生物学研究室
Theoretical Biology Laboratory

主任研究員 望月 敦史 (理学博士)
MOCHIZUKI, Atsushi (Ph.D)



キーセンテンス：

1. 生命現象を数理的に解く
2. 予測検証型の生物学

キーワード：

理論生物学、数理生物学、計算生物学、複雑系、制御ネットワーク、形態形成、進化

研究概要

当研究室では、理論的手法を用いて、生命現象の解明に取り組んでいる。近年の生物学の急速な発展により、生命現象を作り出す分子機構が解明されつつあり、その情報量の増加はとどまることを知らない。高次な生命現象の多くが、分子や細胞などの要素が複雑に制御しあうネットワークに支配されており、そのシステム全体から機能が生まれることが明らかとなってきた。我々は数理的手法や計算機的手法を用いることで、増加し続ける情報を処理し、複雑なシステムに統合的な理解を与えることを目指している。理論的手法を用いることで、複雑に見えるシステムに対しても、それを支配する単純な法則を導くことができる。例えば我々の開発した制御ネットワークの力学理論により、100 を越える生体分子を含む複雑ネットワークから、数個の分子からなるネットワークへと、定常解の力学的性質を保持したまま単純化することができる。生体分子ネットワークの理論以外に、現在集中的に取り組んでいる研究テーマとして、線虫の温度走性機構の数理的解明、神経細胞の樹状突起の空間制御機構の解明などがある。我々は、実験生物学者との共同研究を積極的に進めており、その繰り返しにより予測検証型の新しい生物学を構築したいと考えている。

1. 生体分子ネットワークの構造とダイナミクス (望月、齋藤)

研究内容や最近の研究成果 (項目分け、図表・画像等の挿入記載可)

生命現象の様々な局面において、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、そのシステム全体のダイナミクスから、生理機能や形態形成などの高次機能が現れることが分かってきた。しかし、相互作用ネットワークの構造が、分子の活性ダイナミクスに対して、どのような影響を与えるのか、或いはどのような意味を持っているのか、といった理解、すなわち相互作用ネットワークの構造と、分子の活性ダイナミクスとを結びつける理解は、ほとんど進んでいない。我々は、実験的に得られた生体分子相互作用の情報から、活性ダイナミクスの全体像を捉える理論を考案した。基本アイデアは、しごく簡単である。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活性状態の関数である。この考えには二つの側面があり、生体分子活性状態の「不和合性 (incompatibility)」及び「独立性 (independency)」と名づけた。前者の「不和合性」の性質によって、活性状態の定常状態の可能性を絞り込み、可能な状態数の上限を決定できる。さらに活性状態を特徴付ける、少数の因子 (Informative nodes) を抽出することも可能である。一方で後者の「独立性」から、分子の活性状態の可能な組み合わせについての条件を導くことができる。ネットワークの構造から決まるこれら二つの制約 (活性状態の上限数および可能な組み合わせ) を用いることで、実験データから未知の分子間相互作用や活性状態を予測することが可能である。例えば、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、多数の遺伝子を含む制御ネットワークの中から、遺伝子発現多様性に重要なごく少数の Informative な遺伝子を抽出できた。また、シグナル伝達系における生体分子反応も、100 以上の分子を含む複数な制御ネットワークを構築しているが、これも非常に簡単なネットワークに単純化できた。現在複数の実験研究室と共同研究を進めており、これら Informative な分子の活性の計測を依頼している。これらの活性パターンの情報を取り入れることで、未発見の分子間制御を予測できる可能性がある。

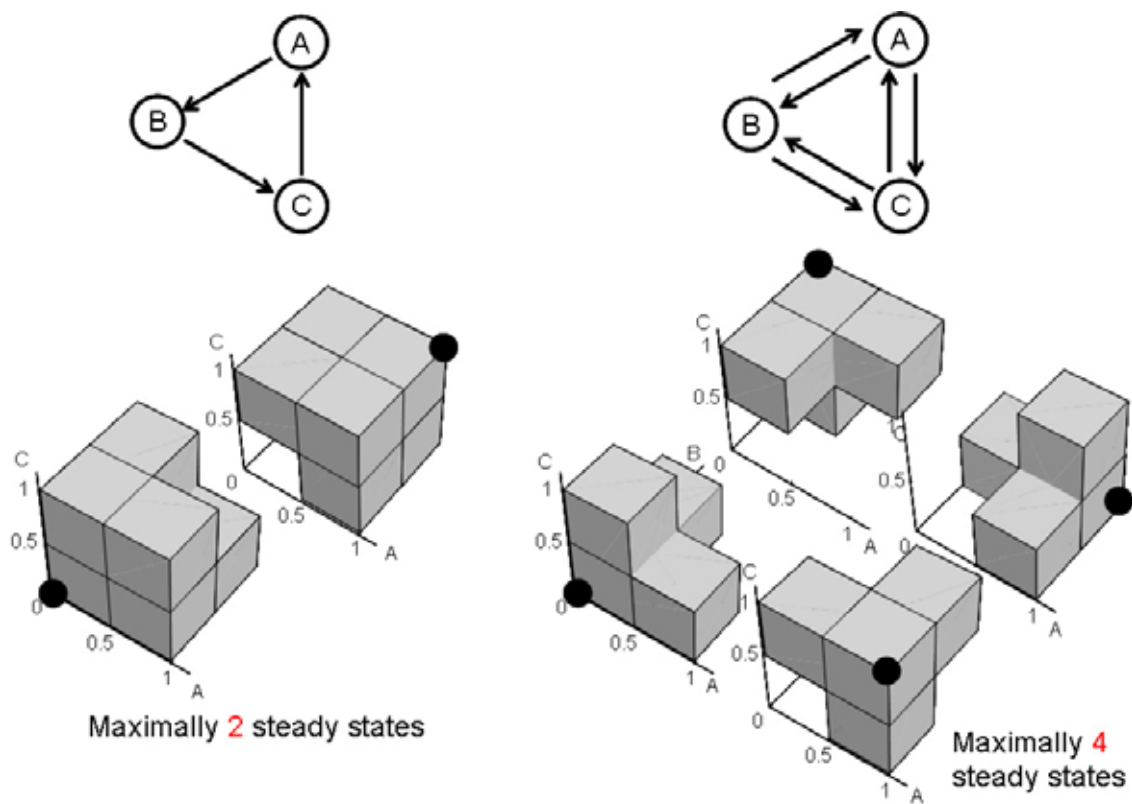


図 1 : ネットワークから不和合領域が定まり、不和合領域から定常状態多様性の最大値が決まる。

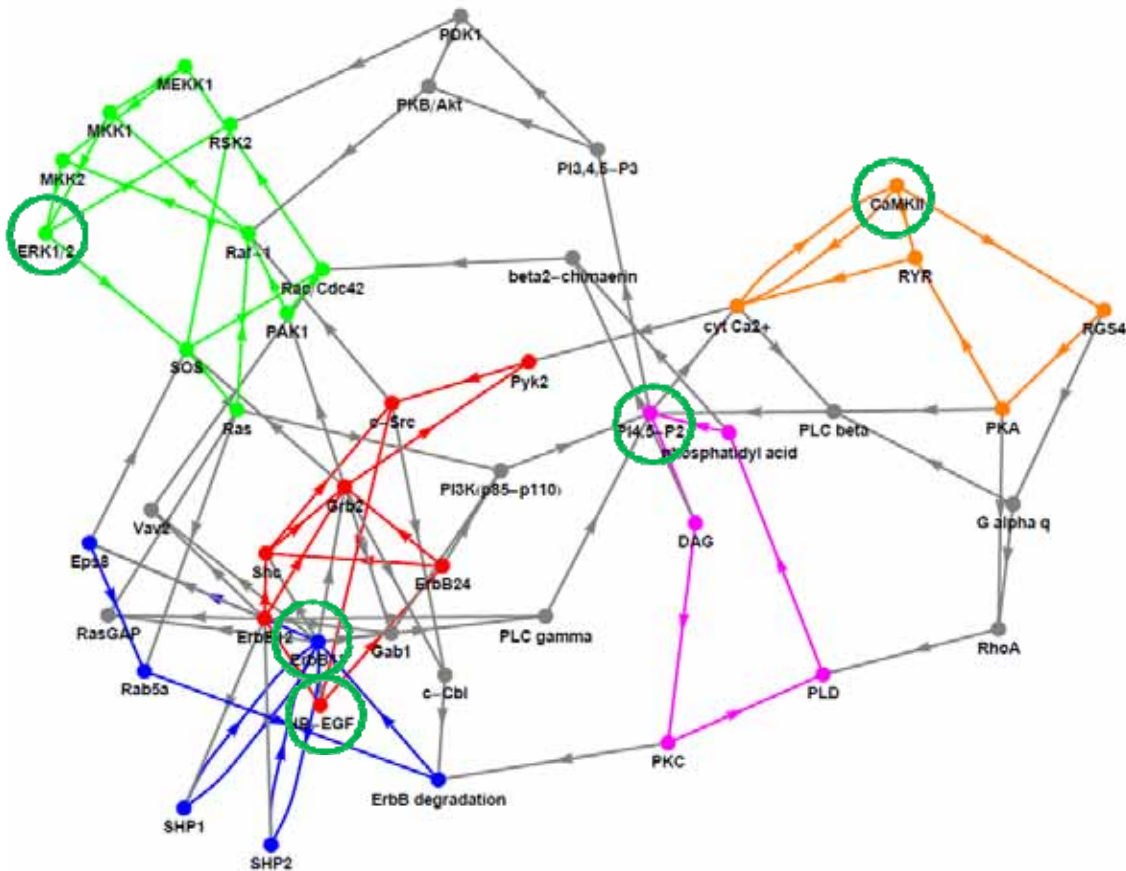


図2：EGF 受容体下流のシグナル伝達系の解析。Informative nodes つまり状態を記憶できる構造を5つだけ持つ。

2. 線虫 *C. elegans* の温度走性の数理的解明 (望月、中里)

生物の環境適応の例として温度走性が挙げられる。線虫は温度走性を示す単純な生物であり、その機構を研究するモデルと考えられ、個体レベルや集団レベルでの温度走性行動が実験的に調べられてきた。しかし、過去に行われた実験の中には、特に好温行動（低温から適温へと移動する行動）に関して矛盾する結果が得られており、現在議論的になっている。我々は biased random walk に基づくモデルを構築し、過去の実験データの検証を行った。その結果我々のモデルは、過去の実験結果を全て再現し、統合的に説明することができた。ただし、好温行動が観察されるためには、実験環境における温度勾配が充分緩やかであることが必要だと分かった。幾つかの過去の実験においては温度勾配が大きすぎるため、好温行動が現れなかったのだと理解できた。この研究は、名古屋大学の森教授との共同研究である

3. 神経細胞の樹状突起の空間制御機構の解明 (望月、堀江)

ある種の神経細胞は、樹状突起を2次元な曲面上で、むら無く一様に分布させることから、space filling type と呼ばれる。この神経細胞は、樹状突起の一様分布形成に加えて、曲面を樹状突起の分布領域で分割するタイリングや、突起が切断された後の一様分布の再生など、様々な空間秩序の性質を備えている。これらは突起間の抑制的相互作用に基づくと考えられ、(1)直接の接触による成長の抑制と、(2)拡散性の物質による抑制、という二つの仮説が提唱されてきた。しかし第二の仮説に対しては、抑制物質を分泌する突起が自らの成長を妨げてしまい、突起が伸長できないのではないか、という批判がなされていた。我々は、あえて抑制因子仮説に基づいた数理モデルを構築し、樹状突起パターンが形成できることを示した。また数理モデルの解析により、「抑制因子の非一様な分泌」を考慮することで、拡散性抑制因子仮説は上記の批判を克服できることを示した。この研究は、京都大学の上村教授、下野研究員および、理研脳科学研究センターの杉村研究員との共同研究である。

Key Sentence :

1. Solving biological phenomena by mathematical methods
2. theoretical prediction and the experimental verification

Key Word :

theoretical biology, mathematical biology, computational biology, complex systems, regulatory networks, pattern formation, evolution

Outline

We study biological phenomena using theoretical methods. The progress of modern biology causes rapid increase in the information of molecular level. We now understand that many biological phenomena are governed by complex regulatory systems including molecules, cells or organs, and that the biological functions are emerged from the whole of the systems. We adopt mathematical or computational methods to decipher huge amounts of experimental information, and to give integrative understanding for the complex biological systems. For example, we have recently developed a theory to understand the dynamics of activities of bio-molecules from the structure of regulatory networks. By the theory we can reduce complex networks including more than 100 molecules to smaller networks with a few molecules without any loss of the dynamical potential to produce steady states. In addition to the theory of networks, we study thermotaxis in *C. elegans*, pattern formation of neuronal dendrites and other biological phenomena using mathematical modeling. We have multiple projects of collaboration works with experimental biologists. Our final goal is to open a new bioscience which will progress by the repeats of the theoretical prediction and the experimental verification.

1. Structure of regulatory networks and dynamics of bio-molecules (Mochizuki, Saitou)

Regulations of biological molecules constitutes complex network systems which generate various developmental or physiological functions via dynamics of molecular activities. However, we do not understand the significance of the complex structure of regulatory networks for the dynamics. In other words, very little is known about the relationship between the structure of network and its dynamical nature. Recently we have developed theories to understand dynamical properties only from the structure of regulatory networks. The basic premise is the "functionality": the dynamics of an activity of molecule should be uniquely determined by the activities of controlling entities in the network. We formalize two aspects of functionality, "incompatibility" and "independency". The "incompatibility" determines the upper limit of number of steady states of molecular activities realized by a given network. The "independency" determines the possible combinations of states of the system. These constraints (upper limit and possible combinations) on the molecular activities are determined only from the topological structure of a network without any assumptions of dynamics. Thus, inconsistency with the experimental data leads to a prediction of unknown states or unknown regulations. This method was applied to some experimentally determined regulatory networks including the gene network for early development of ascidian, the network of signal transduction pathway, and so on. Some of those networks include more than one hundreds molecules. We found small number of molecules whose activity is responsible for the diverse steady states. We are collaborating with groups of experimental biology to ask to measure the diversity of activities of these informative molecules. The inconsistency with the observed expression pattern indicated the presence of unknown regulation.

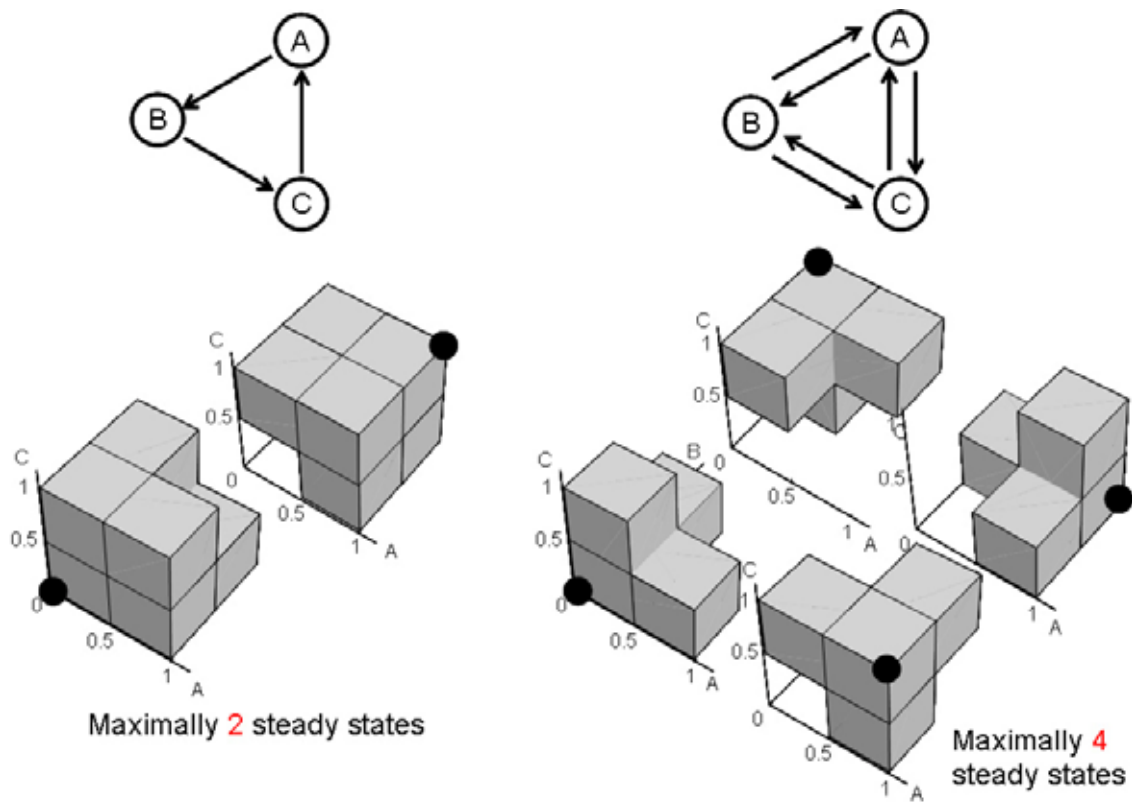


Fig.1: Structure of networks specifies the incompatible region. The incompatible region determines the maximum number of possible steady states.

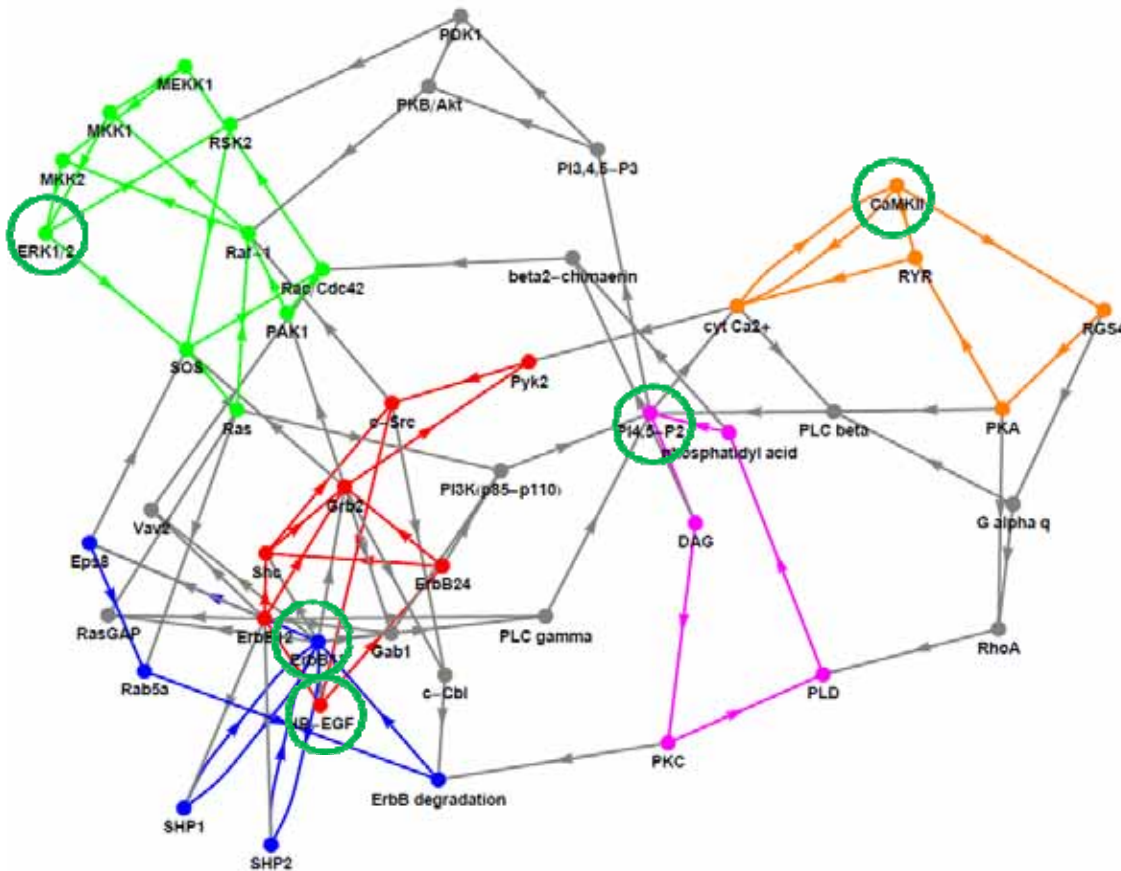


Fig.1: Analysis of signal transduction pathway of EGF receptor. There are only 5 informative nodes, which act as memory circuits.

2. Mathematical analysis of thermotaxis in *C. elegans* (Mochizuki, Nakazato)

One of adaptive behaviors of animals to their environment is thermotaxis, by which they migrate toward preferred temperature. *C. elegans* show thermotaxis and their migration behavior has been analyzed experimentally both in population and individual level. However, some experimental data are inconsistent especially on thermophilic movement, which has been expected to be observed in lower than favorable temperature. Here we develop a simple biased random walk model, which describes population behavior, but is based on results of individual assays. Our model can integrate all the previous experiments without any contradiction. We regenerate all the patterns of population reported in past experimental studies and give a consistent explanation for conflicting experimental results. Our results suggest that thermophilic movement would be observed even in individual movements when thermal gradient is sufficiently mild. On the contrary thermophilic movement would disappear when thermal gradient is too steep. The thermal gradient should be essential for comprehensive understanding for experimental studies of thermotaxis in *C. elegans*. This study is collaboration with Prof Mori in Nagoya University.

3. Pattern formation of neuronal dendrites (Mochizuki, Horie)

Morphogenesis of class-specific neuronal dendrite gives rise to functional nervous system. For instance, tiling of dendritic arbors (complete, but minimum-overlapping innervation of a field) realizes homogeneous reception of input stimuli. Inhibitory interactions between dendrites are considered to be essential for the spatial regulation. Two possible mechanisms were proposed, though both have drawbacks: (1) Contact-dependent retraction of dendrites, and (2) repulsion between dendrites via diffusive suppressors. In this study, we examine validity of the latter hypothesis by using mathematical models. From the analysis, we conclude that inhomogeneous secretion of the suppressor overcomes the criticism to the second hypothesis. This study is collaboration with Prof. Uemura and Dr. Shimono in

Kyoto University and Dr. Sugimura in RIKEN BSI.

Principal Investigator

望月 敦史 Atsushi Mochizuki

Research Staff

黒澤 元 Gen Kurosawa

齋藤 大助 Daisuke Saitou

中里 研一 Kenichi Nakazato

橋本 康 Koh Hashimoto

堀江 亮太 Ryota Horie

Assistant and Part-timer

奥村 知恵子 Chieko Okumura