

ミニシンポジウム「生命科学と数理」（生物学コース理学談話会）のお知らせ

今年度の生物学コース理学談話会では、九州大学理学研究院の巖佐庸先生、本学新学術創成機構の佐藤純先生、本学理工研究域の中村健一先生をお招きし、併せて生物学コース瓜生耕一郎を加えた 4 人の講演者による、数理生物学に関するミニシンポジウムを開催します。

本シンポジウムでは 1 細胞レベルから組織レベル、そして個体・集団レベルのそれぞれの生物階層において数理モデルがいかに使われ、現象の理解を助けるかに着目します。

皆様のご参加をお待ちしております。

日時: 2016 年 12 月 14 日 (水) 14:00 - 16:45

場所: 金沢大学角間キャンパス自然研本館大講義棟 大講義室 B ブロック

14:00 - 14:05 「開会の辞」

瓜生 耕一郎 (金沢大学 理工研究域 自然システム学系)

14:05 - 14:30 「哺乳類概日時計遺伝子 *Bmal1* のリズム形成メカニズム」

瓜生 耕一郎 (金沢大学 理工研究域 自然システム学系)

14:30 - 15:00 「「分化の波」とタイリングの数理生物学」

佐藤 純 (金沢大学 新学術創成研究機構)

15:00 - 15:30 「不均質環境への生物種の侵入速度--拡散タイプの影響を考察する--」

中村 健一 (金沢大学 理工研究域 数物科学系)

15:30 - 15:45 休憩

15:45 - 16:45 「生物学・生命科学の推進に数理モデルにもとづく理論的研究はどう貢献できるか？」

巖佐 庸 (九州大学理学研究院)

世話人: 瓜生耕一郎 (uriu@staff.kanazawa-u.ac.jp; 076-264-6246)

哺乳類概日時計遺伝子 *Bmal1* のリズム形成メカニズム

金沢大学 理工研究域 自然システム学系 瓜生耕一郎

地球上の多くの生物は約 24 時間周期の概日時計をもち、この時計により行動・生理活性リズムを 1 日の明暗サイクルに同調させる。この概日時計は細胞内の約 24 時間周期の遺伝子発現リズム(mRNA とタンパク質濃度の振動)によりもたらされる。本発表では哺乳類概日時計に着目し、そのリズム形成メカニズムについて議論する。

哺乳類の *Bmal1* 遺伝子は E-box 配列をもつ多くの時計遺伝子の発現を誘導し、その変異体マウスでは行動リズムが完全に消失する。したがって *Bmal1* は最も重要な哺乳類時計遺伝子の一つである。*Bmal1* の発現は転写活性化因子である *Ror* 遺伝子と、抑制因子である *Rev-erb* (*Rev*) 遺伝子によって制御される。ROR と REV タンパク質は *Bmal1* プロモーター領域に競合的に結合し、*Bmal1* の転写を制御する。*Ror* と *Rev-erb* はプロモーター上に E-box 配列を持ち、共に BMAL1 タンパク質によって発現が誘導される。そのため *Bmal1* の発現リズムは、*Ror* を介した正のフィードバックと *Rev* を介した負のフィードバックの二つにより生み出されると考えられている。しかし、細胞内で *Ror* と *Rev-erb* の発現タイミングはほぼ同じであることが観察されているため、転写誘導と抑制の相反するシグナルが同じタイミングで *Bmal1* に対して入力されることになる。そのため、この正負 2 つのフィードバックループのみでロバストな *Bmal1* 発現リズムを形成できるのかどうか不明である。そこで *Bmal1* リズム形成機構を明らかにするため、我々は BMAL1, REV, ROR タンパク質の時間変化を微分方程式モデルで記述し、BMAL1 の振幅が正負 2 つのリンクしたフィードバックループで増幅される条件を調べた。その結果、(1) *Bmal1* プロモーターに対する ROR と REV の解離定数の間に最適な比が存在すること、(2) この最適な解離定数の比が存在するためには REV タンパク質の振幅が ROR に比べて大きい必要があることを見出した。我々の数理解析によれば、*Ror* と *Rev* を介したフィードバックによって *Bmal1* 発現リズムの振幅が大きくなるパラメーター範囲は限定されている。そのため、ロバストな *Bmal1* リズムを生み出すのをサポートする、他の分子メカニズムの存在が予測される。

「分化の波」とタイリングの数理生物学

金沢大学 新学術創成研究機構 佐藤 純

細胞間情報伝達において長距離情報伝達は拡散性のタンパク質によって、短距離情報伝達は細胞膜上のタンパク質によって伝達される。EGFは長距離性の、Notchは短距離性の情報伝達を担う中心的な因子である。Notchの短距離作用は側方抑制と呼ばれ、分化しつつある細胞が隣接する細胞に対して抑制性のシグナルを送り、それによって分化細胞の隣りには必ず未分化細胞が存在するゴマシオパターンが形成される。

本研究ではNotchとEGFの協調作用の働きを研究するためにショウジョウバエの脳において見られるProneural Waveという現象に着目した。形成過程のハエの脳において未分化な神経上皮細胞が1列ずつ順番に神経幹細胞に変化する。このようなProneural Waveの進行はEGFによって促進され、Notchによって抑制される。Notchによる側方抑制は進化的に保存された現象であり、Proneural WaveにおいてもNotchが側方抑制を引き起こす条件は揃っているが、Proneural Waveにおいてゴマシオパターンは見られない。Notchによる側方抑制は生じているのだろうか？だとすれば、なぜNotchはゴマシオパターンを形成せずに波の進行を制御できるのだろうか？

本研究では数理モデルと生命科学実験を組み合わせ、NotchとEGFによる遺伝子ネットワークの働きを明らかにした。まずProneural WaveがNotchによる側方抑制を含んでいると仮定し、EGFの拡散とNotchによる側方抑制を組み合わせた数理モデルを構築した。興味深いことに、この数理モデルは生体内で見られるProneural Waveと非常に近い挙動を示し、様々な変異体の表現型を的確に再現した。さらに、EGFの産生量を減少させるとゴマシオパターンが現れることが数理モデルにより予測されたが、実際にそのようなことが起きることを実験的に示した。これらの結果からNotchによる側方抑制が確かに生体内のProneural Waveに含まれていることが示された。Notchによる側方抑制にEGFの拡散が加わることにより、Notchが波の進行速度を制御するという新たな機能が実現したと言える。

さらに、ハエの網膜を構成する個眼の形態が、特定の遺伝子の働きではなく組織全体の力学的な性質によって決まっていることを示す最新の研究成果についても紹介する。

<参考文献>

Sato, M., Yasugi, T., Minami, Y., Miura, T. and Nagayama, M. Notch-mediated lateral inhibition regulates proneural wave propagation when combined with EGF-mediated reaction diffusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, E5153-E5162 (2016).

不均質環境への生物種の侵入速度 -拡散タイプの影響を考察する-

金沢大学 理工研究域 数物科学系 中村 健一

生物にとって好適な環境と不適な環境が入り混じった不均質環境への生物種の侵入に関するShigesada-Kawasaki-Teramotoの先駆的な研究(1979)を振り返りつつ、生物種の侵入速度が拡散のタイプ(neutral, repulsive, attractive)によってどのように影響を受けるのかを考察する。

生物学・生命科学の推進に数理モデルにもとづく理論的研究はどう貢献できるか？

九州大学大学院理学研究院生物科学部門、数理生物学 巖佐 庸

分子生物学の急速な進歩により、発生・免疫など30年前には神秘的と思えた生命現象が多数の化学反応のネットワークにより遂行されていることが明確になった。個々の担い手に関する知識が爆発的に増大している。現在、それらの知識を組み合わせたときに本当に生命現象を遂行できるのか、が研究の焦点になっており、数理モデリングや統計解析、コンピュータシミュレーションを含む数理的な手法の活躍に期待が高まっている。

本講演では、とくに基本的な論理構造を比較的単純な数理モデルとしてとりまとめ、その解析によって理解を進める研究、つまり生物学の理論的研究に焦点を当て、生命科学の推進においてどのような役割を果たせるかについて話す。具体的には、以下の3つの例を挙げたい：まず[1]遺伝子や蛋白質のネットワークの解析では、予測したい側面が何かをよく考えると、実はシステムの一部に注目するだけでよいことがあるという話。次に[2]発癌プロセスの確率過程は、観察データから必要なパラメータ推定をすれば、強い予測力をもつモデルができ、膵臓癌の治療方針にも影響を与えたこと。最後に、[3]植物の季節環境での開花制御は、室内実験で決めた遺伝子発現の力学モデルが野外での植物の開花挙動や環境変化に対する応答を正確に予測できたこと。いずれも非常に簡単な数理モデルであるが、実験や観察の結果を上手く予測でき、対象システムに深い洞察を与えることができる。

時間がゆるせば、生物学の様々な分野の間での数理モデリングの定着度合いの大きな違いのこと、実験、統計的解析、詳細なシミュレータの作成、より単純な本質的法則性の抽出、その数理的な解析といったさまざまな数学研究が、すべて重要であること、物理学の数理的な法則と生物学（生命科学）の数理的な法則との対比、などについても簡単に触れたい。