

# 生命システム研究部門 数理生物学分野

教授 望月 敦史 Atsushi MOCHIZUKI

特定准教授 岡田 崇 Takashi OKADA

特定准教授 境 祐二 Yuji SAKAI

研究室 HP <https://mathbio.infront.kyoto-u.ac.jp/>

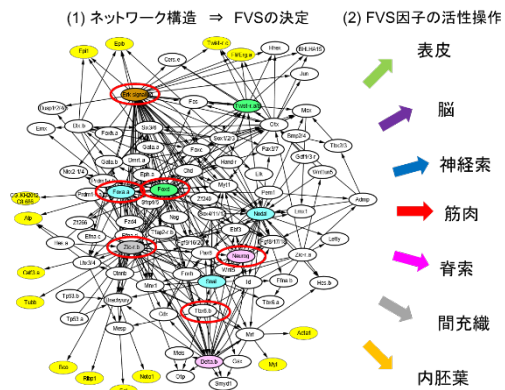
E-mail: [mochi@infront.kyoto-u.ac.jp](mailto:mochi@infront.kyoto-u.ac.jp)



我々は、数理科学や計算科学などの理論的手法を用いて、生命現象の解明に取り組んでいます。高次元生命現象の多くが、分子や細胞などの要素が複雑に相互作用しあうシステムに支配され、そのダイナミクスから生命機能が生まれることが明らかとなってきました。理論的手法を用いることで、複雑なシステムに統合的な理解を与え、システムを支配する本質的法則を導くことができます。

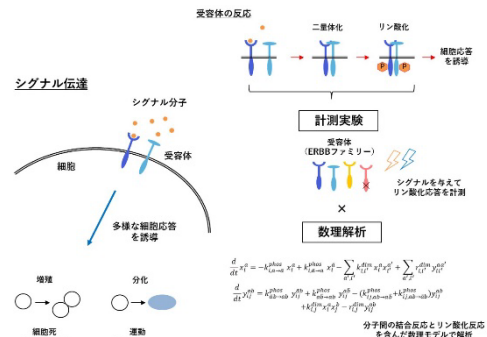
## 話題 1 : 遺伝子調節ネットワークの制御

様々な生命現象に多数種の遺伝子が関わっていること、それらが互いに複雑な調節を行っていることが明らかになってきました。我々は、調節ネットワークの情報だけから、力学的に重要な一部の分子を決定できる理論を世界で初めて構築しました。例えば、図はホヤの初期発生で細胞運命を支配する遺伝子ネットワークの解析結果ですが、92の分子のうち6つにより、ネットワーク全体のダイナミクスを捉えられ、操作できることが数学的に予測されました。実験グループとの共同研究により、これらの分子の活性を操作し細胞状態を人工的に再現することで、この予測を検証しました。またその過程でネットワーク情報に欠落があることが予測され、実際に未知の制御が発見され、ネットワークの情報の更新がなされました。



## 話題 2 : シグナル伝達による多様な細胞応答の起源

多細胞生物は、シグナル分子を互いにやり取りすることで、細胞間で協調した振る舞いを実現しています。シグナル分子を受け取る受容体のグループの1つに、ERBB1、ERBB2、ERBB3、ERBB4 からなる ERBB ファミリーがあります。ERBB にシグナル分子が結合すると、各種の二量体が形成され、二量体の中で互いをリン酸化する反応が起こり、これが細胞増殖や分化などの多様な応答を引き起こします。ヒトでは組織間で4種のERBBの組成が異なることが分かっており、組織ごとに異なる振る舞いを作り出していると考えられています。ところが、ERBBの結合反応やリン酸化反応の詳細を計測することは難しく、応答の多様性がどのように作り出されているのか、分かっていませんでした。これに対し我々は、計測実験と数理モデルを組み合わせることで、4種のERBBの反応特性と、シグナルによるそれらの変化を、初めて特定することに成功しました。その結果、4種のERBB分子の間でリン酸化反応速度が異なることが、応答の多様性に大きな効果をもたらしていると分かりました。



## 最近の業績

Kobayashi K., Maeda K., Tokuoka M., Mochizuki A. and Satou Y. (2021) Using linkage logic theory to control dynamics of a gene regulatory network of a chordate embryo. *Sci. Rep.* **11**, 4001.

Tokuoka M., Maeda K., Kobayashi K., Mochizuki A. and Satou Y. (2021) The gene regulatory system for specifying germ layers in an early chordate embryo. *Sci. Adv.* **7**, eabf8210.

Mii Y., Nakazato K., Pack C. G., Ikeda T., Sako Y., Mochizuki A., Taira M. and Takada S. (2021) Quantitative analyses reveal extracellular dynamics of Wnt ligands in *Xenopus* embryos. *eLife* **10**, e55108.

Okada T., Mochizuki A., Furuta M., Tsai J.-C.. (2021) Flux-augmented bifurcation analysis in chemical reaction network systems. *Phys. Rev. E* **103**, 062212.

Akaki K., Ogata K., Yamauchi Y., Iwai No., Tse K. M., Hia F., Mochizuki A., Ishihama Y., Mino T., Takeuchi O. (2021) IRAK1-dependent Regnase-1-14-3-3 complex formation controls Regnase-1-mediated mRNA decay. *eLife* **10**, e71966.

Okada T., Miyagi H., Sako Y., Hiroshima M.\* and Mochizuki A.\* (2022) Origin of diverse phosphorylation patterns in the ERBB system *Biophysical Journal* **121**, 470–480.

望月敦史 (2021) 理論生物学概論. 共立出版