

文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)

領域番号：4804

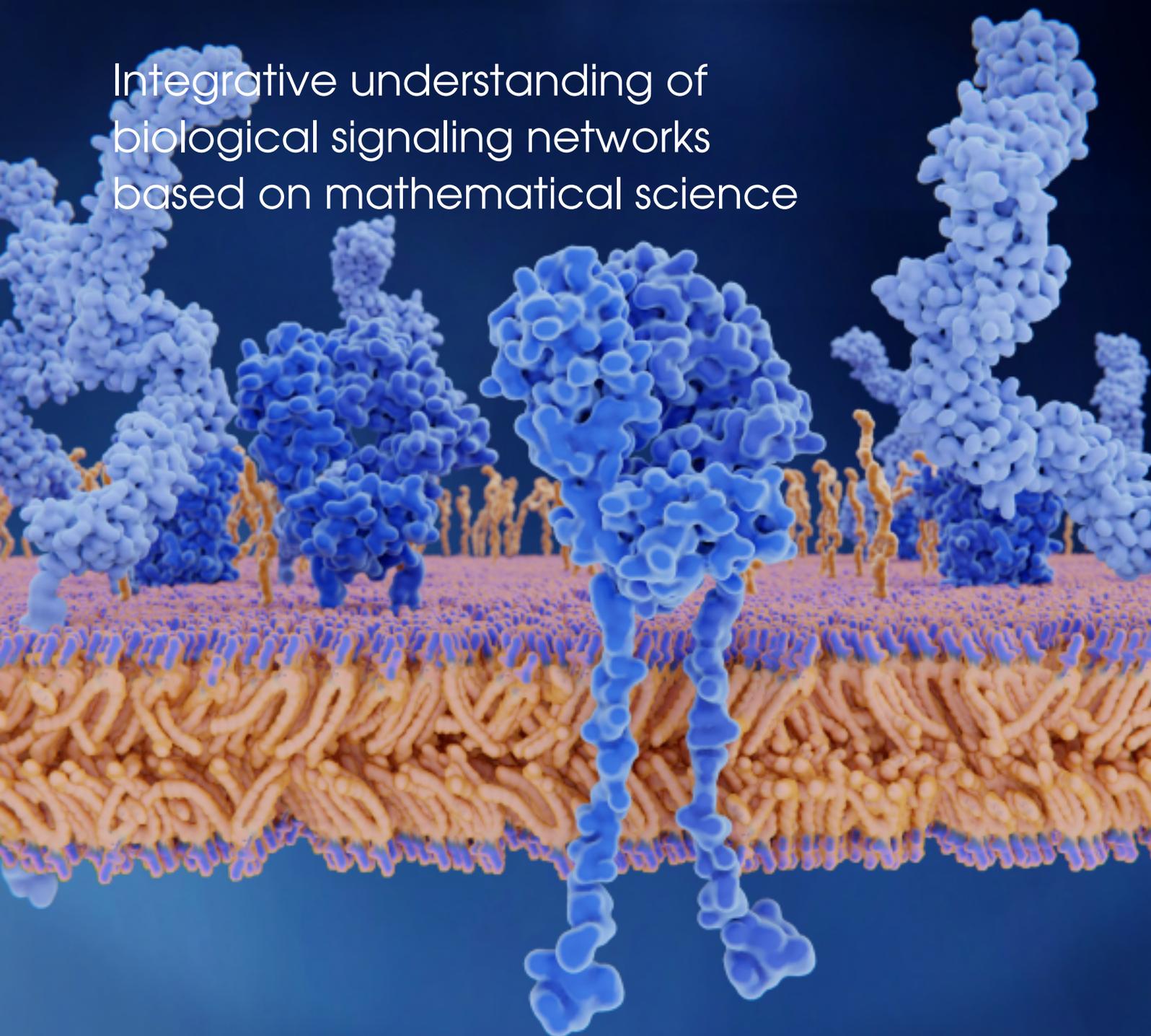
研究期間：平成 28 年度～令和 2 年度

領域略称：数理シグナル

## 数理解析に基づく 生体シグナル伝達システムの 統合的理解

領域代表者 武川 睦寛

Integrative understanding of  
biological signaling networks  
based on mathematical science



# Contents

## 1 領域代表挨拶

### A01 数理解析を目指した分子生物学的シグナル伝達研究

- 2 齋尾 智英 北海道大学 理学研究院 助教
- 2 幸福 裕 東京大学 大学院薬学系研究科(薬学部) 助教
- 3 富岡 征大 東京大学 大学院理学系研究科(理学部) 助教
- 3 道上 達男 東京大学 大学院総合文化研究科 教授
- 4 山梨 裕司 東京大学 医科学研究所 教授
- 4 嘉村 巧 名古屋大学 理学研究科 教授
- 5 神取 秀樹 名古屋工業大学 工学(系)研究科(研究院) 教授
- 5 大澤 匡範 慶應義塾大学 薬学部(芝共立) 教授
- 6 深田 正紀 生理学研究所 分子細胞生理研究領域 教授

### A02 数理モデル構築とシミュレーションによる生命機能制御機構の理解と予測

- 6 上田 卓見 東京大学 大学院薬学系研究科(薬学部) 准教授
- 7 小澤 岳昌 東京大学 大学院理学系研究科(理学部) 教授
- 7 瓜生 耕一郎 金沢大学 生命理工学系 助教
- 8 八杉 徹雄 金沢大学 新学術創成研究機構 助教
- 8 間木 重行 東邦大学 医学部 助教
- 9 富樫 英 神戸大学 医学研究科 助教
- 9 南 敬 熊本大学 生命資源研究・支援センター 教授

### A03 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発

- 10 磯村 彰宏 京都大学 高等研究院 特定助教
- 10 木内 泰 京都大学 医学研究科 准教授
- 11 小迫 英尊 徳島大学 先端酵素学研究所(オープンイノベ) 教授
- 11 前原 一満 九州大学 生体防御医学研究所 助教

## 若手研究者紹介

- 12 青木 佳南 九州大学 大学院システム生命科学府
- 12 高木 祐輔 東京大学 医科学研究所
- 13 藤田 圭太郎 名古屋大学 大学院理学研究科
- 13 立石 千瑳 九州大学 生体防御医学研究所

- 14 計画班員
- 15 公募班員
- 16 編集後記

# 数理解析に基づく 生体シグナル伝達システムの統合的理解

Integrative understanding of biological signaling networks based  
on mathematical science

## 領域代表挨拶



**武川睦寛**

数理シグナル 領域代表

## 新学術領域研究「数理シグナル」からの Newsletter 第4弾です

2016年度からスタートした、本新学術領域研究「数理解析に基づく生体シグナル伝達システムの統合的理解」（略称：数理シグナル）も今年度で4年目となり、残すところあと1年となりました。PI研究者が集まる領域推進会議はもちろん、本領域独自の取組である「数理解析ワーキンググループ研修会」や「若手ワークショップ」などの様々な施策を通して、本領域の目標である「生命医科学と数理科学の融合研究」が着実に進展しつつあると思います。計画班員・公募班員、およびご支援頂いた多くの皆様に領域代表としてここに改めて深く感謝いたします。一方で、残された研究期間においても気を緩めることなく、本領域のさらなる発展に向けて一層の努力が必要であるとも感じております。引き続きご支援とご協力の程、何卒よろしく願います。

さて、今号のNewsletterでは、今年度から新たに領域に参加していただいた公募班員の先生方に研究室のトピックスやユニークな話題などを自由な形式でご紹介して頂きました。また、本領域発足以来、若手研究者の育成を主目的に毎年開催している「若手ワークショップ」の参加者（新進気鋭の若手研究者・大学院生）にも会議の様子を含めて所感を述べて頂きました。今回も編集を担当して頂いた尾山大明先生のお陰で、読んで楽しいものにまとまったと自負しております。どうかご一読ください。



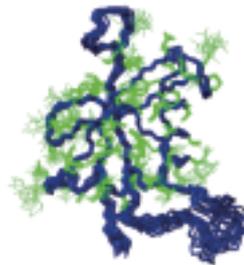
## テーラーメイドがおもしろい

齋尾 智英 北海道大学 理学研究院 助教

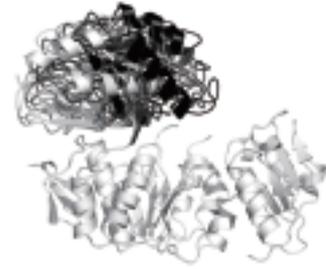
タンパク質は、生体内で柔軟かつ動的な分子機械として、そのカタチを常に変えながら機能している。しかし、そのようなタンパク質の本来の姿を観測し、機能メカニズムを本質的に理解することは容易ではない。著者の研究では、主に溶液核磁気共鳴 (NMR) 法を用い、溶液中でのタンパク質の立体構造、ダイナミクス、相互作用などを調べている。NMR信号には、タンパク質の立体構造やダイナミクスの情報が詰まっている。さらに、安定同位体標識法や測定法を適切に用いることにより、タンパク質中の特定の原子核 (水素、炭素、窒素、リンなど) からの信号を観測し、様々な情報を取得することが可能である。NMRの解析は、対象とするタンパク質や得たい情報に合わせた“テーラーメイド”な性質が強いが、NMR構造解析を専門とする研究者にとっては、いかに適切な研究戦略を仕立て上げるかが腕の見せどころであり、楽しみでもある。ややマニアックで、

専門外の研究者にとっては理解しにくい面もあるかと思うが、著者自身はNMRにしか得られない情報も多いと考

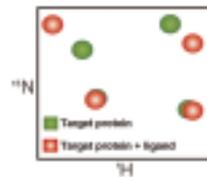
えている。今後も、このようなNMRの特性を活かした構造生物学を展開していきたい。



立体構造決定



ダイナミクス解析



相互作用解析



## GPCR—シグナル伝達分子複合体のNMR解析

幸福 裕 東京大学 大学院薬学系研究科(薬学部) 助教

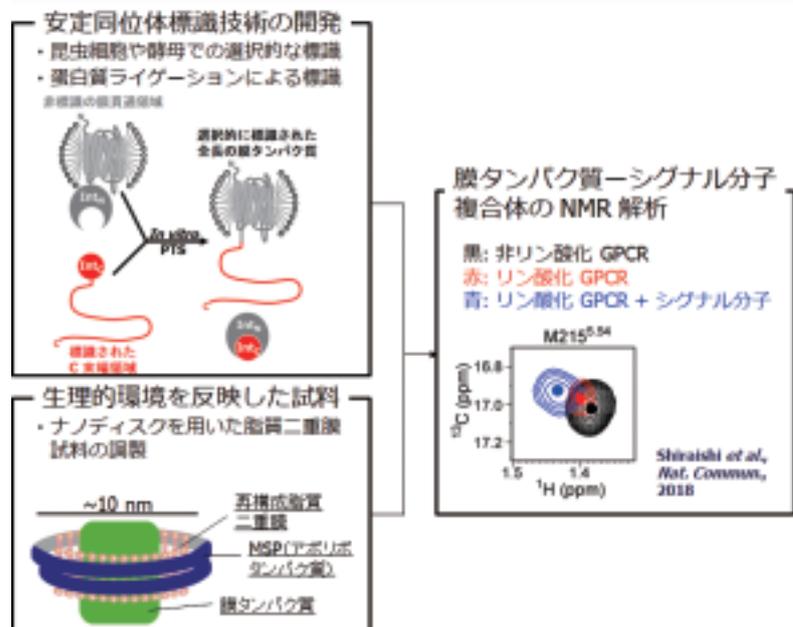
公募班の幸福と申します。私たちの研究では、膜タンパク質であるGタンパク質共役型受容体 (GPCR) と、その下流のシグナル伝達タンパク質について、核磁気共鳴 (NMR) 法を用いた構造生物学的な研究を展開しています。

NMR法は、生理的条件に近い溶液中での構造情報が得られる、複数の状態が存在する条件での解析が可能である、などの特徴を有しています。私たちは、これまでに、昆虫細胞・酵母発現系などを用いた安定同位体標識法を新規に開発した上で、ナノディスクの脂質二重膜を利用した試料調製法を採用することで、従来は困難であった、高分子量のGPCR—シグナル伝達分子複合体のNMR解析を可能にできました。

GPCRの下流では、多様なシグナル伝達分子が機能しています。この複雑なシグナル伝達系を再現する数理モデルの構築にあたっては、各分子の機能がどのように制御されているか、詳細な

分子機構を明らかにする必要があります。本研究では、上記のNMR研究をさらに推進することで、GPCRシグナルの理解を深めていきます。また、本研究

で培ってきた技術は、膜直下で起こる様々なシグナル伝達系の解析にも有用であると考えています。





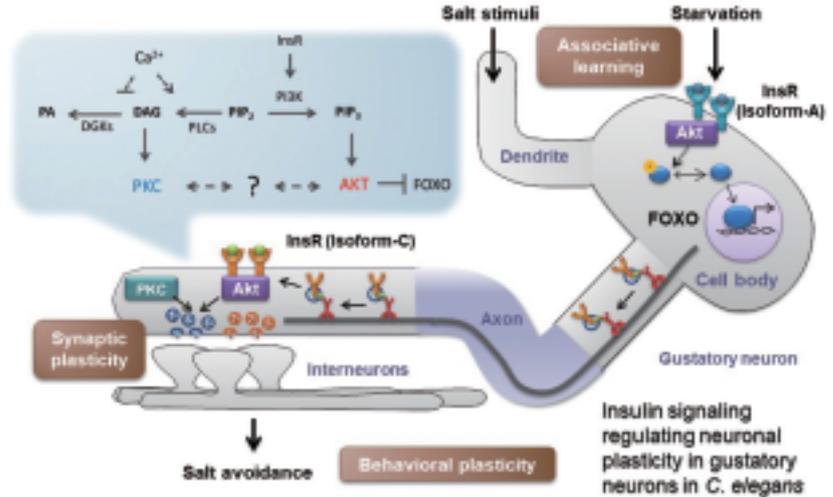
## 線虫の行動を観てシグナル伝達を理解する

富岡 征大 東京大学 大学院理学系研究科(理学部) 助教

多くの研究者が実験に用いている線虫 *C. elegans* の標準株は何世代にもわたり研究室で培養され飼ひ馴らされているが、餌や異性を得るための生存戦略は失われていない。例えば、餌や異性ととも感じた外部情報を記憶し、環境が変化してもその記憶を頼りに餌や異性を探索する。哺乳類や昆虫などと比べて単純な神経系の構造であるが、線虫はこのような少し複雑な現象に働く機能的な神経回路を有している。我々は、線虫の行動や神経活動を定量的に解析することで、神経回路上で働く情報伝達について新たな知見を得ようとしている。線虫は、一定時間飢餓を経験するとその環境に含まれる化学物質の濃度を記憶し、その環境から離れるように振る舞う。生存確率が上がることが期待されるこの学習行動には、感覚神経の細胞体と軸索で働くインスリンシグナル伝達が重要な役割を担う(図)。本研究では、様々な変異

体や遺伝子導入を用いた行動遺伝学的解析に加え、蛍光ライブイメージングやオミクス解析を組み合わせることで、生体内で神経可塑性を制御するイ

ンスリン経路とそれと相互作用するイノシトールリン脂質代謝経路を詳しく調べ、学習を制御する分子経路の基本原則を確立したい。



## カエル胚で発生と力との関係を研究する

道上 達男 東京大学 大学院総合文化研究科 教授

研究室を立ち上げてから4月で12年になり、現在17名のメンバーと一緒に研究しています。振り返ってみると暗中模索の日々だったようにも思いますが、現在はいくつかのトピックに焦点を絞って研究を進めています。初期胚においてどこが神経になりどこが表皮になるかといった外胚葉パターン規定機構の解明もその一つで、モルフォゲンの関与に加え、物理的な力などの関与が細胞内シグナルの強度やパターン規定とどのように関係するかが目下の興味です。胚や細胞への加圧・伸展刺激の実験系構築は、自身で工夫する必要が生じる局面も多く、それが大変でもあり面白い点でもあります。今後は、力の変化がシグナルやそれに起因する細胞分化の変化につながる直接的な証拠を示したいと考えています。また、細胞張力と細胞形状は密接な関係があるので、胚のパターン規定を力・シグナル・形といった多角的な観点で

捉えた上で、その妥当性を数理モデルで検証できればと考えています。あと、現在私たちはツメガエル胚を用いて研究を行っています。常に良質な実験材料を得るためにはカエル個体の飼育も重要なポイントで、研究の遂行には全体の目配せが必要不可欠であることを日々実感しています。





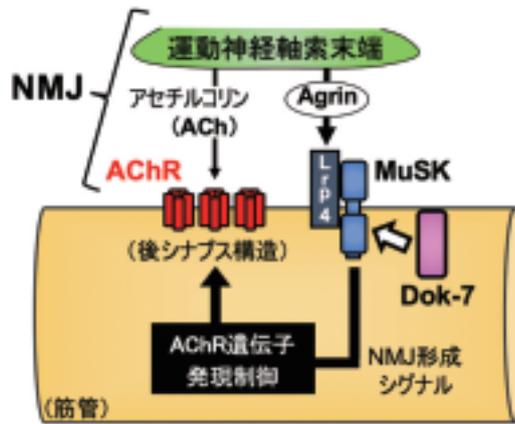
## チロシンリン酸化シグナルとともに

山梨 裕司 東京大学 医科学研究所 教授

月日の経つのは早いもので、今年でチロシンリン酸化シグナルの研究を始めてから36年目となりました。始まりは、恩師である豊島久真先生と山本雅先生の御指導の下、癌遺伝子srcの類縁遺伝子の探索でした。なぜ、srcが癌遺伝子として機能できるのかを理解するために、Srcファミリー分子を同定し、それらの機能解析を進めるという方針でしたが、Lynを単離し、B細胞抗原受容体のシグナル伝達因子であることを突き止めてからは、基質を探索し、多様なチロシンキナーゼシグナルを理解することを目標としてきました。ところが、多様なチロシンキナーゼの共通基質として見出したDok-1の7番目の類縁分子(Dok-7)が、予想に反してMuSKという受容体型チロシンキナーゼの細胞内活性化因子として、神経筋接合部(NMJ)の形成と維持に必須の役割を担っていることを見出し、再び、チロシンキナーゼそのものに舞い戻ってしまいました。その後、DOK7遺

伝子の異常によるNMJ疾患(DOK7型筋無力症)を発見し、その治療技術開発を進め、昨年、発明者として関わった特許をDOK7遺伝子治療の実現を目指す企業に導出するところまで漕ぎ着けました。しかしながら、基礎研究者として解明すべきチロシンキナーゼ(MuSK)下流のシグナル経路について

は、その多くが未解明のままです。そこで、本新学術領域の数理解析とオミックス解析の力をお借りして、図に示したアセチルコリン受容体(AChR)遺伝子の発現制御シグナルの理解を深めて参る所存です。数理解析は文字通りの素人ですが、どうか、ご指導の程、宜しくお願い申し上げます。



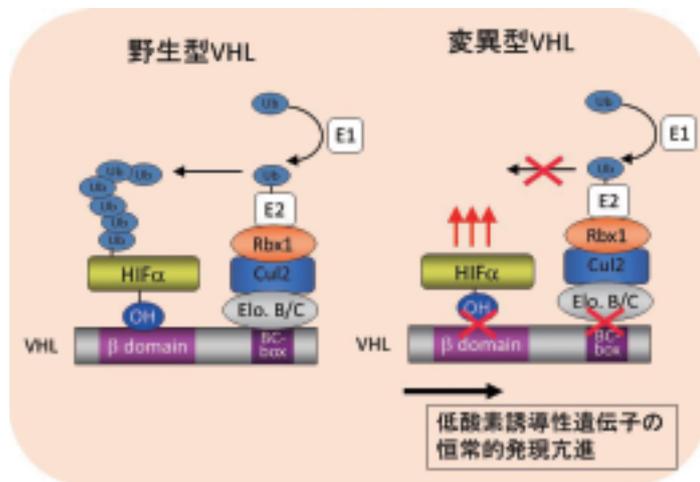
## 遺伝性腫瘍症候群von Hippel-Lindau (VHL) 病の研究からユビキチンの世界へ

嘉村 巧 名古屋大学 理学研究科 教授

昨年のノーベル医学生理学賞は、細胞が低酸素の状態に適応する「低酸素応答」のメカニズムを解明した3人の研究者 Kaelin博士、Ratcliffe博士そしてSemenza博士に贈られましたが、私の留学中の研究内容がまさにこの分野の研究の初期段階に当たっていますので簡単に紹介いたします。私は米国オクラホマ医学研究所Conaway夫妻の研究室に1996年から4年間留学し、Kaelin博士との共同研究で von Hippel-Lindau (VHL) 病(遺伝性腫瘍症候群)発症機序解明の研究を進めました。その結果、VHL病の原因因子として同定されていた機能未知のVHLタンパク質が実はユビキチン化酵素として機能し、低酸素誘導性転写因子の発現を制御していることを明らかにしました。ノーベル委員会発表の科学的背景を説明する資料として、私の関係した2本の論文が取り

上げられていることにかかなりうれしく思いました。一方でConaway夫妻がVHL病の研究を続けていたら、もしかしたらConaway夫妻がノーベル賞をと

れたかもしれないと思うとかなり残念な思いもあります。私は帰国後もユビキチン研究のとりこになり現在に至っています。





## それが何の役に立つのですか？

神取 秀樹

名古屋工業大学 工学(系)研究科(研究院) 教授

私が学生、助手・講師として所属した京大理学部において、標題のような問いを考えたこともなかったし、考える必要もなかった。ところが2001年に名工大でPIとなると、研究室配属の折などやたら標題の問いを受けるようになった。なるほどこれが工学部かと思心したが、私が急に役に立つ研究をできるわけもないので、右のスライドにあるような本質的な疑問を提示して、「光といのち」を看板に掲げて研究を進めてきた。ところが興味深いことに、名工大に移った翌年、チャンネルロドプシンが発見され、その3年後にオプトジェネティクスが始まった。その結果、何も変わらない我々の研究は、オプトジェネティクスのツール開発として役に立つ研究と周りから認識されるようになった。スライドにも「最先端バイオテクノロジー」が加わり、名工大はオプトバイオテクノロジー研究センターを創設するに至った。不思議なものである。

オプトジェネティクスの追い風感はあるありがたいが、私は今後も工学部の学

生さんに「何かおもしろいか？」ということだけを問い続けていきたい。



## がんリン酸化シグナルの定量的理解から創薬へ

大澤 匡範

慶應義塾大学 薬学部(芝共立) 教授

慶應義塾大学薬学部（芝共立キャンパス）は東京都港区役所の北側に接し、芝公園や増上寺が目の前にあり、夜にはライトアップされた東京タワーがとてもきれいに見えます。一方で、敷地が狭いのが大きな悩みで、いつかのびのび研究できるような環境を整えていきたいと考えています。

私達の講座は、生命現象をタンパク質の立体構造やダイナミクスの観点から解明しようとする構造生物学的研究と、*in silico*でのヒット化合物探索法の開発やHTS用の化合物ライブラリーのデザイン法の開発を行う創薬科学研究を2本の柱としています。本新学術領域で提案しているリン酸化シグナルの結合親和性や結合・解離の速度定数等の定量的解析と複合体の高分解能な立体構造解析を統合し、PPIを数理モデルで定量的に理解することができれば、いずれタンパク質-化合物の相互作用も予測モデルを構築できるのではないかと

考えています。近い将来、高活性な新規化合物をAIが予測・提案する技術を開発して、この小さなキャンパスから世界で使われる薬が生まれるかもしれ

ません。そうなればキャンパス拡大資金も入り、もっとのびのび研究ができるようになるのではないかと空想だけはのびのびしている毎日です。



2019年度講座メンバー（この日は学部6年生5名は国家試験勉強のため不在でした。）



## 生体シグナル伝達におけるパルミトイル化修飾

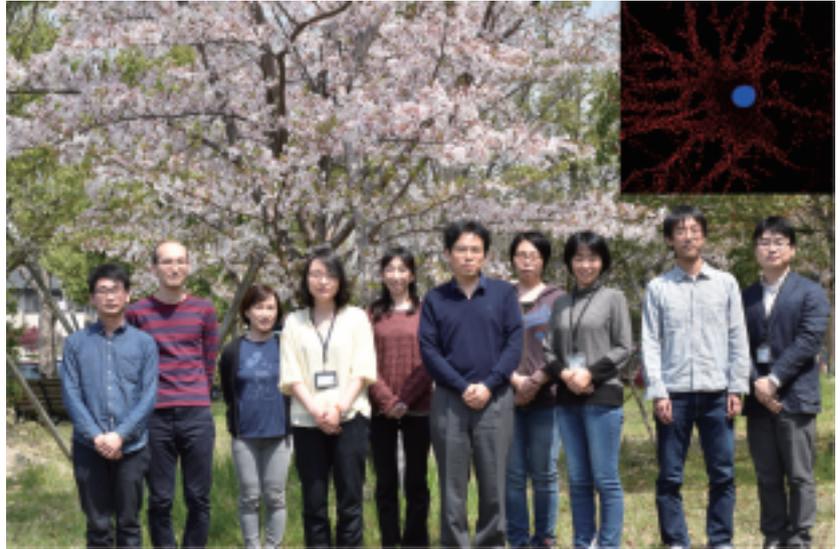
深田 正紀

生理学研究所 分子細胞生理研究領域 教授

私が所属している生理学研究所（愛知県岡崎市）では、共同研究のハブ機関として、様々な生理学研究が行われています。私は2007年に着任して以来、脳のシナプスに関する研究を行っています。シナプスの情報伝達は、イオンチャンネルとその調節タンパク質によって精密に制御されており、「可塑性と恒常性」という一見相反する性質を併せ持ちます。興味深いことに、シナプスに集積するタンパク質の多くは、共通してパルミトイル化修飾を受けていることが近年のプロテオミクス解析により明らかになってきました。パルミトイル化修飾は1970年代に報告された脂質修飾で、3量体Gタンパク質αサブユニットや低分子重量タンパク質H/NRas等の細胞膜局在を決定する重要な反応系と考えられてきました。また、パルミトイル化修飾は可逆性を有する唯一の脂質修飾であり、シグナル伝達における役割が示唆されてきまし

た。この10年余りで、責任酵素が明らかになり、検出技術が開発され、当該分野は大きく進展しております。しかし、パルミトイル化修飾の数理解析は、ほぼ手付かずの状態です。私は、

計画班員や公募班員の皆様との共同研究を通じて、シナプス伝達や他の生体シグナル伝達におけるパルミトイル化修飾の生理的役割を明らかにしていきたいと思っております。



## NMRを利用した、生命現象を説明する数理モデルの構築

上田 卓見

東京大学 大学院薬学系研究科(薬学部) 准教授

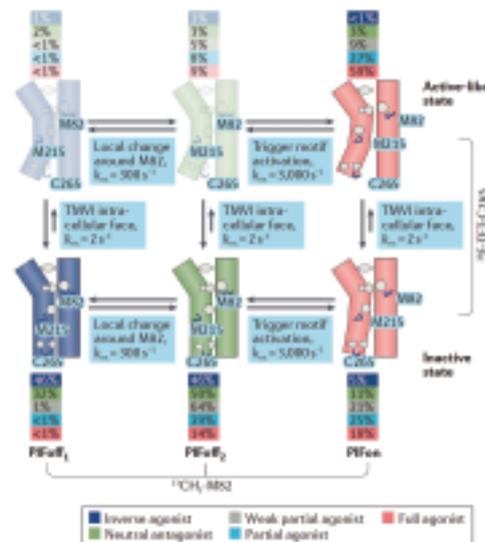
私達の研究室では、NMR法を使って、タンパク質の機能を解明する研究を進めています。

蛋白質の精緻な立体構造は、機能メカニズムの解明や薬剤の開発に大きく貢献しています。一方、生理的な環境下において、蛋白質が複数の立体構造の動的構造平衡状態にあることが明らかになってきています。NMRは、溶液中における蛋白質がどのような構造の間をどのような速度および量比で交換しているか、といった動的構造の情報を原子レベルで取得できる強力な手法です。我々は、NMRを使って、GPCR等の創薬標的タンパク質の構造平衡における存在割合や交換速度が、活性を規定することを明らかにしてきました。

このような存在割合や交換速度の情報は、シグナル伝達の常微分方程式モデルをはじめとする数理モデルに直接組み込むことが可能です。本領域で我々は、NMRにより得られたGPCRの活性を規定する構造平衡の情報を組み

込むことで、生命現象をより良く説明できるようなシグナル伝達の数理モデルを構築する研究を行っています。この研究は、見方を変え、NMRで得られる情報を利用して、原子

レベルの立体構造に基づく、細胞レベルの数理モデルを構築していると言えます。このような数理モデルの構築を通して、生命現象の理解を深めていきたいと考えています。



β<sub>2</sub>アドレナリン受容体の、シグナル伝達活性を規定する構造平衡 (Shimada et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2018) 18, 59-82)



## 数理モデルを活用した定量的な分子活性操作法の開発

小澤 岳昌 東京大学 大学院理学系研究科(理学部) 教授

私たちの研究室は「分析化学」を専門にしており、生細胞を対象とした様々な光測定・操作技術を開発していることが特徴です。測定技術には、蛍光タンパク質や発光タンパク質を遺伝子工学的に改変した分子プローブの開発、ラマン分光や一分子蛍光観察に特化した顕微鏡システム構築などがあります。この多様性が研究室の大きな強みです。近年では光制御技術を用いて、シグナル伝達における特定分子の役割の解明を試みています。光制御技術の大きな特徴は、優れた分解能で時空間的に精密な制御が可能なことです。シグナル伝達では、シグナルの持続性や周期性などの時間特性によって情報の伝わり方が変化しますが、このような時間特性を光制御技術によって解明したいと考えています。

光制御技術には活性時間、活性量に対する精密な操作性を実現することが重要な課題として残されています。そこで数理モデルによるシミュレーション

などを光制御技術と組み合わせ、特定分子の緻密な操作を達成することが大きな目標です。数理モデルの検証にはそれに見合った定量的な測定をする

必要がありますが、そこは私たちの強みである測定技術を活かすことで実現したいとメンバー一同が研究に邁進しています。



2019年度新入生歓迎会



## 哺乳類概日時計の数理解析

瓜生 耕一郎 金沢大学 生命理工学系 助教

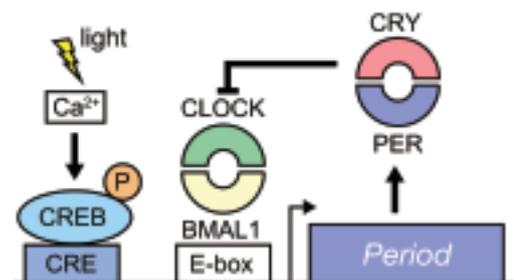
私たちの研究室がある金沢大学角間キャンパスは、金沢市街地から離れた山の中にあります。クマがキャンパス内にでることもあり、昨年は研究棟のガラスドアを突き破り、建物内にも入ってきました。幸い私はまだ遭遇していませんが、生物コースの学生の何人かはクマと遭遇したことがあるみたいです。

私たちの研究室では実験と理論の両方のアプローチから、哺乳類の概日時計の制御機構の研究に取り組んでいます。概日時計には多くの側面があります。私は特に、光シグナルに対する概日時計の位相応答と、神経細胞間でのリズム同期に興味を持って研究を行なっています。その他にも、季節との関係性、睡眠や代謝、細胞周期などの生体内リズムの制御、温度補償性といっ

た細胞、組織、そして個体レベルにまたがる面白い現象があります。リズム現象は数式ととても相性が良く、昔から数理モデルを用いて研究されてきました。そのため、いままでに多くの概日時計の数理解析モデルが提案されています。私の目標の一つは、概日時計に関して何か統一的な理論を作ることです。難しいかもしれませんが、これを目指して研究に励んでいます。



金沢大学角間キャンパス



哺乳類概日時計の遺伝子制御



## 一方向的に進行する神経分化現象を数理する

八杉 徹雄 金沢大学 新学術創成研究機構 助教

私が所属する金沢大学・新学術創成研究機構・数理神経科学ユニットでは、モデル生物としてショウジョウバエを用いて、その神経発生機構に着目して研究を行っています。その中で、従来の生物学的な解析だけでなく、数理モデルを用いた現象の理解や画像解析技術を用いた定量解析に力を入れています。

私は、発生段階のショウジョウバエに観察される一方向的に生じる神経分化現象に着目し、その分子機構の解明を進めてきました。数理科学を専門とする先生方との共同研究により、時空間的な分化パターンを制御する複数のシグナル経路の働きを数理モデル化し、シミュレーションによる予測と生体内での検証実験を繰り返すことで、複数シグナルの相互作用の理解を進めています。私たちが扱うシグナル経路はショウジョウバエだけでなく他の生物種においても保存されているので、将来

的に多くの生命現象の機構解明において私たちの研究手法、成果が応用できるのではないかと考えています。

今回、「実験と理論の融合」を標榜する「数理シグナル」の公募班員として

領域研究に加わることができたのを嬉しく思っています。領域の先生方との融合を推し進め、領域研究の推進に貢献したいと思います。



## 数理シグナルが共通性と多様性に迫るサイエンスを可能にする

間木 重行 東邦大学 医学部 助教

同じリガンドに対するがん細胞の運動制御機構が細胞種ごとに異なるのは何故か？同じ分子経路が活性化されても細胞運命が異なるのは何故か？-生命システムの「共通性と多様性」に興味を持って研究して参りました。学部生時代から使い古したこのワードですが、学会発表デビュー年はほろ苦い記憶と共にあります。初対面の先生から「普遍的な真理・法則の追究をするのがサイエンスであり、博物学的に多様性を論じるあなたの研究はサイエンスではない！」というお叱りを受け、ディフェンスもままならずボコボコにされたのです。今となっては個別化医療や一細胞解析等のワードが持てはやされる時代となりましたが、上記例の医学系研究を「サイエンス」へ昇華させる方法の一つが『数理シグナル』手法ではないかと考えるようになりました。10年前の教訓を胸に、細胞実験と数理モデルを組み合わせた手法によって多様性の背景に存在する分子機構・

法則の解明を目指しています。

現所属の東邦大学医学部生理学講座細胞生理学分野は、今年度4月から内藤篤彦先生を教授とする新体制の教室です。当教室では内藤教授の専門である循環器系の研究を中心としつつ、様々な生命現象のシステムの理解を目的とする研究を行う予定です（大学院生募集中！）。現職では公募課題である抗

がん薬耐性研究と並行して、抗がん薬の心血管細胞に対する副作用発現を対象とした新規研究テーマにも取り組んでいます。特に、心筋細胞の拍動能力を定量可能な実験系（写真）と『数理シグナル』手法により、副作用発現の背景にあるがん心筋の細胞応答の「共通性と多様性」を明らかにしたいと考えています。

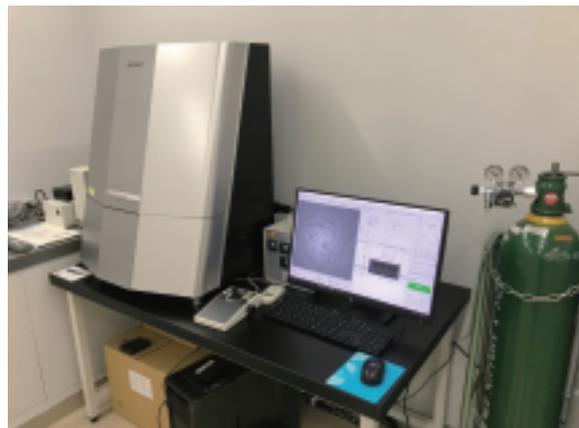


写真 位相差像を元に細胞の動きを定量化する実験装置（SONY SI8000）



## 細胞選別の研究を豊かにしてくれた出会い

**富樫 英** 神戸大学 医学研究科 助教

組織の細胞を生きたままバラバラにして培養すると、元の組織と同じような構造を自ら作り出すことができる。この現象は細胞選別と呼ばれ、いまだそのメカニズムがわかっていない。私は大学院生時代に、竹市雅俊先生のもとでこの現象について学んだが、本格的に取り組むのは大学院卒業後、神戸大学の高井義美先生のもとに移ってからである。ここで行った接着分子ネクチンに着目したモザイク様細胞選別の研究がきっかけで、多くの研究者と出会うことになった。私の研究に「数理モデル」を取り入れる事になったのは、竹市先生から本多久夫先生を紹介していただいたことに始まる。本多先

生には生協食堂で毎日のようにお昼を共にしながら数理生物学について教えていただいた。そして、この共同研究がきっかけとなり、多くの数理科学者とも知り合うことが出来、現在の研究につながっている。一方「シグナル研究」で著名な竹縄忠臣先生は、ひよんなことから同じ研究室で過ごすことになった。竹縄先生とは研究以外の話ばかりをしていたが、自身の研究歴について教えてくれた先生の言葉がどれだけ励みになったことか。お二人の先生との出会いが私の研究を深めてくれたように、本領域での出会いが新たな研究につながることを期待している。



右から竹縄先生、本多先生、富樫



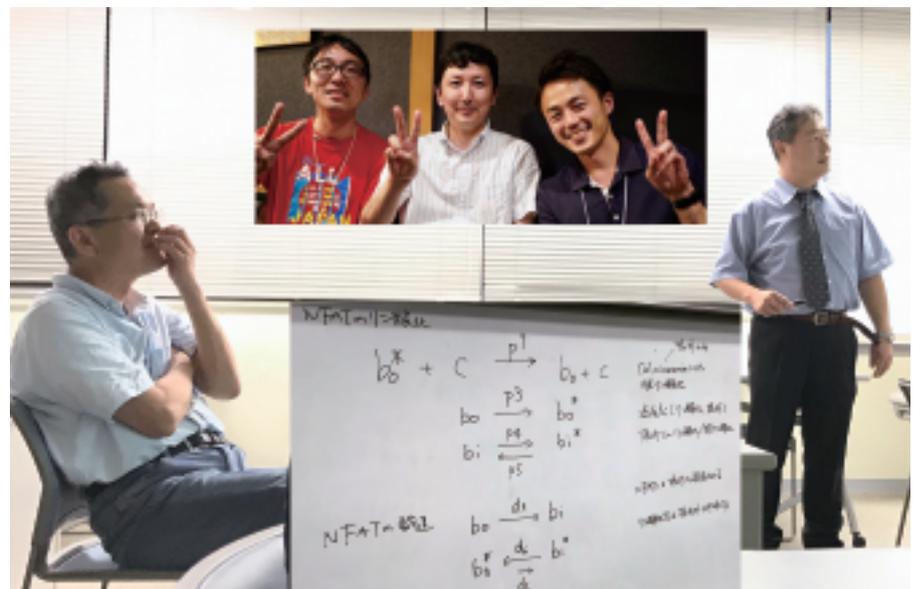
## —数理血管生物学の深化に向けて—

**南 敬** 熊本大学 生命資源研究・支援センター 教授

この度は新学術領域研究に混せて頂きありがとうございます。早速大阪大学の鈴木先生から数理研究の基本を最初からご教授頂きました。私の出身母校ですが、豊中地区にはここ20年何う機会がなかったので、懐かしいというか大分雰囲気かわって驚きでした。さて、炎症やがんに関わる転写因子の2大横綱が NF- $\kappa$ B と NFAT です。そこで今まで先行していた NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B シグナルの数理データに次いで NFAT/ダウン症因子(DSCR)-1 のフィードバックシグナルから見えてくる分子の挙動を数理の観点から予測できるようになればと当研究室助教の村松や大学院生と共に考えております。また血管新生の始まりを規定する NFAT 核内/核外移行とその振動パターンが各々の NFAT ファミリー (NFAT1~4) によって異なる事実を新たに見出したので、ここから新たな数理パラメーターが設定できないかと思

案中です。この新学術研究から医科研の井上先生を始め、多くの先生方とお

話出来る機会を得ました。引き続きご支援よろしくお願い致します。





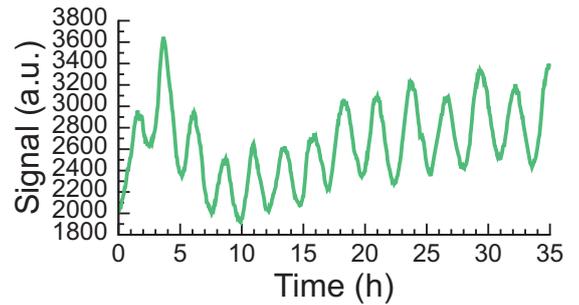
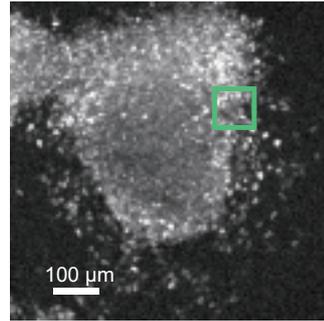
## 細胞内の時計に光を当てる

磯村 彰宏 京都大学 高等研究院 特定助教

私の元々の専門は非線形物理学と呼ばれる分野です。非線形物理学は線形ではない領域で現れる時間的リズムや空間的パターンを伴った不思議な自然現象を調べる学問領域です。高校で習うバネや振り子に付いた重りの往復リズムの運動は“線形な”方程式で記述されます。往復している途中で重りを押ししたり引っ張ったりすると、振幅は外乱に応じて変化したまま元に戻らず一定に保たれません。しかし、エネルギーの注入や摩擦による散逸といった“非線形な”要素がシステムに加わると、外からの刺激が生じても元の振幅に戻って振動するような、生物時計に見られる外乱に強い安定なリズムが生じます。細胞はこの非線形な仕組みを、ヒルの式で表される協同性や多段階のシグナルカスケードを使った生体分子の組み合わせ(ネットワーク)によって実現

していると考えられています。私の研究では、生物時計の歯車となる生体分子を光で操作しながら、時計の応答を蛍光・発光イメージング技術を使って計測することで、細胞がどのように正確な時計を実現・利用しているのかを

バネや振り子との違い(非線形性)を想像しながら調べています。最近私が使っている分節時計と呼ばれる生物時計は非常に安定で、外から光操作するのが難しいくらいで、そのリズムの頑健性は驚きに満ちています。



分節時計の細胞集団におけるHes7遺伝子の安定なリズム



## 細胞の内部構造の美しさに魅せられて

木内 泰 京都大学 医学研究科 准教授

私は、物理学出身で、ポスドクから本格的に生命科学の分野に移りました。これまで主に顕微鏡イメージングを駆使して、細胞生物学的な研究を進めてきました。学生時代は、膜流動性の顕微鏡イメージング、ポスドク時代は、光活性化できる蛍光タンパク質Dronpaを用いて細胞内G-actin量の変化を可視化する顕微鏡イメージング(s-FDAP法)の開発、King's College London(英国)でポスドクをしていた時は、蛍光寿命イメージング(FRET-FLIM)を用いてErbBファミリーのシグナル伝達を解析していました。そして日本に帰ってきて、2012年からは本格的に超解像イメージングに手を出して、多重染色超解像顕微鏡法IRISを開発し、現在に至ります。今でも超解像イメージングで可視化される細胞の内部構造の美しさには、モニターの前でつい見とれています(図1)。このような複雑で美しい構造が多種のタンパク質

によって自律的に形成されるシステムに興味を持っています。プローブの数だけ多重染色ができるIRIS超解像イメー

ジングならば、多種のタンパク質の織り成す世界が垣間見えることを期待し、研究を進めています。

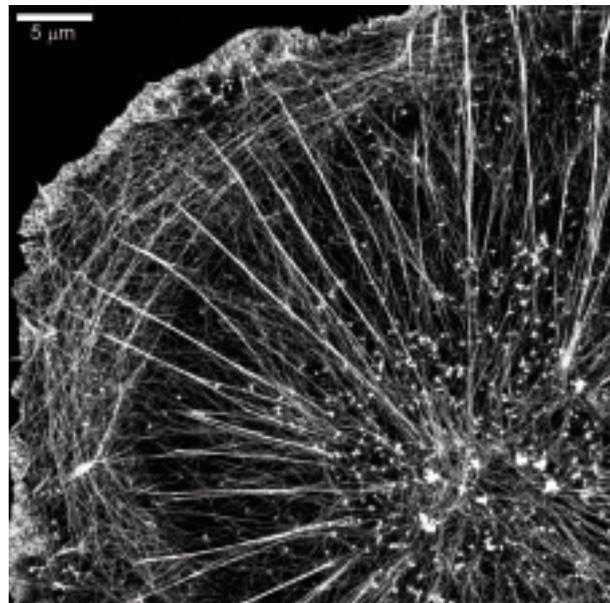


図1 アクチンのIRIS超解像イメージング  
(出典: Nature Methods, 12: 743-746, 2015)



## 最先端プロテオミクス技術によるSTINGシグナル系の解明を目指して

小迫 英尊 徳島大学 先端酵素学研究所(オープンイノベ) 教授

「自然免疫分子STINGを介したシグナル伝達経路の重層的プロテオーム解析」という課題で参加させて頂いております。私はもともとMAPキナーゼなどのシグナル伝達の研究を長年行っておりましたが、その下流基質をアンバイアスに大規模同定するためにプロテオーム解析法を導入しました。プロテオーム解析はサンプル調製、質量分析測定、データ解析のステップから構成されますが、それぞれ年々著しく進歩しており、フォローするのが大変な状況です。私たちの研究室では複数の先端的なプロテオーム解析技術を開発・導入することによって、STINGシグナル経路の全体像と制御機構を明らかにすることを中心的なテーマにしております。

本研究所属の藤井節郎記念医科学センターはオープンラボ方式であり、学内外の様々な研究室・企業が多数の共通機器を利用しています。本センタ

ー内には4台のOrbitrap型高性能質量分析計が設置されており、「徳島大学プロテオミクス・メタボロミクスファシリティ」として効率的な運用を行っています。現在はSTINGに限らず、質量分

析計を活用して数多くの共同研究を推進しています。本領域内の様々なシグナル伝達研究にも貢献できればと考えておりますので、気軽にお声がけください。



## カウントデータのlogをとっても大丈夫か

前原 一満 九州大学 生体防御医学研究所 助教

0, 1, 2といったカウントデータを使った回帰分析、主成分分析やクラスタリング等のデータ解析の場面では、計測値の対数(log)をとることが巷でよく行われます。手っ取り早くて、なんだかいい感じに正規分布っぽくなってこれは便利と、あまり深く考えず常用しがちです。しかし、そんなことをして本当に大丈夫か、いやそこそ大丈夫っぽいという話題をご紹介したいと思います。

まずもって確実に言える数学的・悲観的事実として、Jensenの不等式より、 $\mathbb{E}[\log(X)] \leq \log(\mathbb{E}[X])$  が成立します ( $\mathbb{E}$  は期待値)。データ  $X$  の対数変換後の平均値は、たとえ後から変換前のスケールに戻しても、もはやズレている(小さく見積もられる)ようです。とはいえ、カウントの対数変換は実用的にそこそこうまくいく正当性があります。

確率変数  $X$  について、平均  $\mathbb{E}[X] = \mu$  および、平均に依存する分散  $V[X] = h(\mu)$

を既知とし、分散  $V[g(X)]$  が平均に依存せず一定の値をとるような(つまりデータを正規分布風味にしよう)、ちょうどいい変換  $g$  (VST; variance-stabilizing transformation\*)がないか探してみます。まず、 $g$  の  $\mu$  まわりの一次近似  $g(X) \approx g(\mu) + g'(\mu)(X - \mu)$  から、 $g(X)$  の近似分散  $V[g(X)] \approx g'(\mu)^2 \mathbb{E}[(X - \mu)^2] = g'(\mu)^2 h(\mu)$  を得ます。この分散を一定の値  $\sigma^2$  にキープする変換として、微分方程式  $g'(\mu)^2 h(\mu) = \sigma^2$  を満たす関数  $g$  が以下の形に決まります。

$$g(x) = \sigma \int^x \frac{d\mu}{\sqrt{h(\mu)}}$$

試しに、期待値と分散の等しいポアソン分布に従う確率変数  $X$  を分散  $\sigma^2 = 1$  にしてみます。 $h(\mu) = \mu$  より、平方根変換  $g(X) = 2\sqrt{X}$  が上式から導出されます(図1)。逆に、 $h(\mu) = \mu^2$  とのとき、まさしく  $g(x) = \log x$  (ただし  $x > 0$ ) に一致します。つまり、カウントデータ解析の場面で何かとよく登場

する負の二項分布の分散  $h(\mu) = \mu + \phi\mu^2$  の第二項目が支配的なとき(平均大のとき)、対数変換は実質的VSTとしてそこそ機能すると主張できそうです。

\* 統計学の古典的の話題で、Bartlett の論文 (Biometrics, 1947) の付録には、様々な分布の変数変換法の一覧があります。

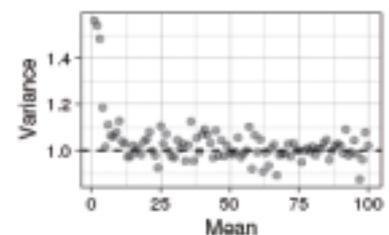


図1

平均1-100のポアソン分布に従う乱数を平方根変換したときの分散

# 若手研究者紹介

## 最優秀発表賞

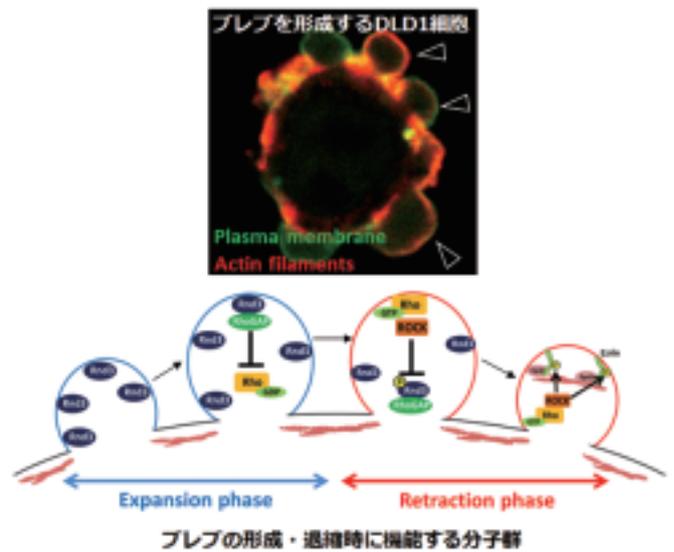


### 若手ワークショップに参加して

**青木 佳南** 九州大学 大学院システム生命科学府

この度は、数値シグナル若手ワークショップにおいて最優秀発表賞を頂き大変光栄に存じます。本ワークショップへの参加は2回目になるのですが、学会よりも参加者同士の距離が近く、発表する側としても聞く側としても大変勉強になりました。学生の立場からすると、気軽に会話をしやすく自分の知らない分野についても詳しく話を聞ける貴重な場であると感じます。現在の研究に囚われず、共同研究や数値モデルを用いた解析の応用について考える良いきっかけとなりました。

私の研究対象である形質膜ブレブは、1~2分程度で活発に拡大と退縮を繰り返す球状突起であり、非常にダイナミックな膜構造です。現在は主に機能分子や膜脂質の観点から解析を進めていますが、物理学的な解析やブレブを用いた細胞運動、数値モデルによるブレブ形態のシミュレーションなど、様々な観点から解析可能な興味深い現象であると考えています。そのため、今回様々な分野の先生方からご意見やご質問を頂くことができ、普段とは異なる視点からブレブについて再考する良い機会となりました。今後も、本ワークショップで得られた知見を基に、さらに研究を発展させていきたいと考えております。



## 優秀発表賞



### 若手ワークショップの感想

**高木 祐輔** 東京大学 医科学研究所

2019年9月1日~3日に道後温泉で開催された第3回数値シグナル若手ワークショップに参加しました。3日間を通して行われた口頭発表は興味深い内容ばかりで、質疑応答が活発に行われていたことがとても印象に残りました。三浦岳先生の招待講演では、血管のパターン形成の数値モデリングに関する研究成果や共同研究の進め方を解説していただき、数理と実験をどのように連携させて研究を発展させているか、その実際を勉強することができました。また、私は澤崎研究室との共同研究の成果を発表したのですが、光栄にも発表賞を頂き、このことを励みに一層身を引き締めることができました。さらには、発表に対して多くの先生方からアドバイスや激励の言葉を頂くことができたり、発表した内容を基に新たな共同研究を立ち上げることができたりと、自身の研究を発展させる上で非常に有意義な合宿となりました。

写真はレクリエーションのボウリングで井上先生とペアを組ませていただいたときに撮ったものです。恐れ多すぎて肩を組むことを躊躇してしまいました。



## 最優秀討論賞



### 参加の敷居が低く、議論を尽くせる貴重なワークショップ

**藤田 圭太郎** 名古屋大学 大学院理学研究科

シグナル伝達を研究されている方であれば、参加をおすすめできるワークショップでした。自分の研究に数理を用いているかどうかは関係ありません。実際、発表ではわかりやすい表現が用いられており、数理モデルの知識が十分でなくとも議論を行うことができます。私は研究室の他の仲間とは離れた分野の研究を行っているため、数理モデルとは少々縁遠い状態です。しかし、その私が討論賞をいただけたことが、数理に不慣れでも支障はなく、参加の敷居が低いことの証左だと思います。

また、2泊3日という期間も、若手同士腰を落ち着けて、発表の内容について理解を深め、かつ中弛みしない適度な長さでした。学会は、大抵、情報量や会期では若手の会を凌駕します。しかし、実際には1つ1つの発表に対して割ける時間は短く、議論を尽くしきれないことに歯がゆさを感じることがありました。その点、1つの発表により時間をとって理解を深めることができ、参加の敷居も低い若手ワークショップは貴重だと思います。今後は、こうした会に多く参加し、研究に対するツールを増やすことを抱負にしようと思います。

最後になりましたが、このような場に拙稿を掲載していただける機会をくださった領域の先生方に厚くお礼申し上げます。



2019年12月、第42回日本分子生物学会にて

## 優秀討論賞



### 若手ワークショップを通して

**立石 千瑛** 九州大学 生体防御医学研究所

この度は新学術領域研究「数理シグナル」第三回若手ワークショップにて、優秀討論賞を頂き大変嬉しく存じます。拝聴した先生方のご研究はどれも大変興味深く、その後の交流会でも多くの方々とお話しすることができ、とても有意義で楽しい時間を過ごすことができました。領域会議を運営していただいた先生方には心より感謝申し上げます。

私の研究室にはいくつかルールがあるのですが、『必ず1回以上は質問をする。』はその一つです。セミナーや学会ではこのルールに後押しされ積極的に質問の場に立つことができ、また質問をしよう意識することで発表内容により集中することができています。今回、このように討論賞を受賞することができたのはこのルールと日々の鍛錬の成果ではないかと考えております。

また自分の研究に関しましては、研究を始めて3年になるのですが、1つの成功は多くの失敗の上に成り立つということに身に染みて感じています。そのため研究がうまくいかない時は気持ちが落ち込み、自分が研究職に向いているのか自信が無くなることも多々あるのですが、それでも実験データ

等について研究者の方々と討論することが楽しいと感じられているからこそ毎日研究を続けることができているのだと考えております。

これからもより一層精進して参りますので、今後ともご指導ご鞭撻のほど何卒宜しく願い申し上げます。





A01 数理解析を目指した分子生物学的シグナル伝達研究			
数理解析に基づくMAPKシグナルと生命機能制御機構の解明	領域代表者	<b>武川 陸寛</b>	東京大学 医科学研究所 教授
	研究分担者	<b>石谷 隆一郎</b>	東京大学 大学院理学系研究科(理学部) 特任教授
	研究分担者	<b>上野 匡</b>	東京大学 大学院薬学系研究科(薬学部) 助教
ユビキチン化による炎症・免疫シグナルの時空間制御とその数理シミュレーション	研究代表者	<b>井上 純一郎</b>	東京大学 医科学研究所 教授
	研究分担者	<b>徳永 文穂</b>	大阪市立大学 大学院医学研究科 教授
A02 数理モデル構築とシミュレーションによる生命機能制御機構の理解と予測			
細胞内信号伝達経路の数理モデリング	研究代表者	<b>鈴木 貴</b>	大阪大学 数理・データ科学教育研究センター 特任教授(常勤)
多階層に跨る生体シグナル伝達システムの数理解析	研究代表者	<b>久保田 浩行</b>	九州大学 生体防御医学研究所 教授
A03 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発			
分子間相互作用に基づくシグナル伝達網解析のための無細胞プロテオーム技術の開発	研究代表者	<b>澤崎 達也</b>	愛媛大学 プロテオサイエンスセンター 教授
	研究分担者	<b>高橋 宏隆</b>	愛媛大学 プロテオサイエンスセンター 講師
高精度プロテオミクスによるシグナル伝達制御機構の数理システム解析	研究代表者	<b>尾山 大明</b>	東京大学 医科学研究所 准教授
	研究分担者	<b>秦 裕子</b>	東京大学 医科学研究所 技術専門員

# 公募班員



A01 数理解析を目指した分子生物学的シグナル伝達研究		
相分離を介したシグナル伝達制御の構造基盤	齋尾 智英	北海道大学 理学研究院 助教
GPCR細胞内シグナル伝達の立体構造に基づく定量的解析	幸福 裕	東京大学 大学院薬学系研究科(薬学部) 助教
インスリン経路と脂質代謝経路の相互作用に基づく神経回路スイッチ機構の解明	富岡 征大	東京大学 大学院理学系研究科(理学部) 助教
初期胚の神経領域規定におけるBMPシグナリングのメカノレギュレーション	道上 達男	東京大学 大学院総合文化研究科 教授
神経筋伝達を担うアセチルコリン受容体の発現制御シグナルの解明	山梨 裕司	東京大学 医科学研究所 教授
一回膜貫通型受容体のシグナル伝達の構造基盤	大戸 梅治	東京大学 大学院薬学系研究科(薬学部) 准教授
神経細胞の恒常性を維持するMKK7-JNK経路の解析	本間 謙吾	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 講師
出芽酵母リン酸化酵素TDA1の糖シグナル伝達における役割の解明	嘉村 巧	名古屋大学 理学研究科 教授
メンブレントラフィックによるEGFRシグナルの時空間制御	花房 洋	名古屋大学 理学研究科 准教授
ヘリオロドブシンは何を伝えているのか?	神取 秀樹	名古屋工業大学 工学(系)研究科(研究院) 教授
mTORC1シグナル制御の分子基盤とその破綻による病態解明	岡田 雅人	大阪大学 微生物病研究所 教授
数理解析による細胞膜プレブの形成退縮機構の理解	池ノ内 順一	九州大学 理学研究院 教授
14-3-3タンパク質によるリン酸化シグナル経路の熱力学的・構造生物学的基盤	大澤 匡範	慶應義塾大学 薬学部(芝共立) 教授
数理解析を目指したパルミトイル化シグナル伝達研究	深田 正紀	生理学研究所 分子細胞生理研究領域 教授
A02 数理解析による生命機能制御機構の理解と予測		
動的構造平衡情報に基づく数理解析によるGPCRのシグナル制御機構の解明	上田 卓見	東京大学 大学院薬学系研究科(薬学部) 准教授
Aktの光操作を利用したインスリンシグナルのトランスオミックス解析	小澤 岳昌	東京大学 大学院理学系研究科(理学部) 教授
皮膚再生・再生不全を制御するシグナル伝達の時間軸変換の数理的解明	難波 大輔	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 准教授
シグナルに対する概日時計の位相応答理論とその実験検証	瓜生 耕一郎	金沢大学 生命理工学系 助教
「働き方」の異なる複数シグナルの相互作用の数理モデル解析と実証	八杉 徹雄	金沢大学 新学術創成研究機構 助教
オートファジーが関与する抗がん剤耐性獲得過程の数理モデル解析	間木 重行	東邦大学 医学部 助教
感覚組織形成に働く接着力と表面張力を制御する細胞間シグナルの解明	富樫 英	神戸大学 医学研究科 助教
内皮炎症をもたらす非線形的NFAT/ダウン症因子シグナル経路の数理解明と病態予測	南 敬	熊本大学 生命資源研究・支援センター 教授
A03 生体内シグナル伝達解析・定量化技術の開発		
光制御と光計測によるシグナル伝達経路間の動的相互作用の解明	磯村 彰宏	京都大学 高等研究院 特定助教
多重染色超解像顕微鏡法による細胞内シグナル伝達の空間マップの作成	木内 泰	京都大学 医学研究科 准教授
自然免疫分子STINGを介したシグナル伝達経路の重層的プロテオーム解析	小迫 英尊	徳島大学 先端酵素学研究所(オープンイノベ) 教授
高出力絶対定量法の開発によるシグナル伝達経路定量マップの構築	松本 雅記	新潟大学 大学院医歯学総合研究科 教授
擬似的な一細胞ダイナミクスの再構成による時空間的な遺伝子発現制御機構の解明	前原 一満	九州大学 生体防御医学研究所 助教

## 編集後記

本研究領域も4年目に入り、領域代表の武川先生を中心に班員が一丸となって推進してまいりました生命医科学と数理科学の融合が充実の時を迎えつつあります。今回のニュースレター第4号では、新たに本領域に加わられた20名の公募班員の先生方に自己紹介を兼ねてご寄稿をお願い致しました。また、昨年9月に開催されました第3回若手ワークショップにおいて発表賞・討論賞を受賞された4名の若手の先生方にも、ワークショップ参加の感想や今後の研究に関する抱負など、ざっくばらんに執筆して頂きましたので是非ご覧下さい。来年度はいよいよ5年目、結実の年とするべく領域活動もラストスパートに入りますので、引き続き変わらぬご支援の程、何卒宜しくお願い致します。

(尾山 大明)

## 新学術領域研究「数理シグナル」ニュースレター

---

発行日 令和2年3月  
発行 文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型)  
数理解析に基づく生体シグナル伝達システムの統合的理解  
領域代表者 武川睦寛  
東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野  
〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1  
TEL:03-6409-2156 FAX:03-6409-2157  
E-mail: <info@math-signal.com>  
<http://math-signal.umin.jp/>  
編集 尾山 大明

---

A decorative horizontal band at the bottom of the page features a blue grid pattern that recedes into the distance, creating a perspective effect. The grid lines are thin and light blue, set against a darker blue background.

<http://math-signal.umin.jp/>