

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2016～2020

課題番号：16H06576

研究課題名（和文）細胞内信号伝達経路の数理モデリング

研究課題名（英文）Mathematical Modeling for Signal Transmission Pathways inside the Cells

研究代表者

鈴木 貴（Suzuki, Takashi）

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）

研究者番号：40114516

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 74,900,000円

研究成果の概要（和文）：細胞は生命現象の基本的な単位である。細胞は外界からの刺激を感知し、その情報を細胞内蛋白質の状態変化に反映してシグナルにする。その機構の破綻は癌、自己免疫疾患、糖尿病、神経変性疾患など様々な疾患に直結する。本研究は生命科学と数理科学の協働の下に、実験を補強するための数理的方策を新たに開発し、数理モデリングとデータサイエンスを用いて複雑な細胞内シグナル伝達の機微を数式によって精密かつ簡潔に記述し、数値シミュレーションによって未知の経路を予測したものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

計測技術の進展により、既存の知見では説明できないような微細な生命動態が定量的に観測されるようになり、生物学におけるデータの分析、モデル化、予測のデジタル化が広く求められている。本研究は数理科学と生命科学が融合した新しい研究領域である「数理腫瘍学」を確立し、その期待に応えたもので、基礎医学に強力な斬新な方法を提供する一方、新しい応用分野を開拓して数学研究を活性化させた。本研究で予測したいくつかの反応経路は実験で確かめられ、その方法の有用性が実証されている。

研究成果の概要（英文）：Cells are the fundamental unit of living things. They detect the stimulation from outside and transfer it to the change of the state of cellular molecules, to create signals. Breakdown of this mechanism causes cancers, metabolism deceases, diabetes mellitus, neurodegenerative disease, and so forth. This project exploits mathematical methods to promote biological study under the collaboration of mathematics and biology, describing the details of complex signal transmissions inside the cells as precise and simple mathematical formulae by mathematical modeling and data science to predict unknown pathways by numerical simulations

研究分野：数学、数理科学、計算生物学

キーワード：数理腫瘍学 NF- B経路 リン酸化 力学系理論 薬剤耐性 ゲフィチニブ MET 次元解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生命科学研究において数理的手法を適用することが浸透し、データ科学やシミュレーション科学として、情報科学、統計科学、システム科学をそれぞれの場面で用い、生命現象解明の基本ツールとすることが広く行われている。

一方で細胞生物学は、複雑な現象を複雑なままに再現するのではなく、生命動態の本質を簡明な原理として確立することを目指している。仮説を立て、実験で理論的に検証する生命科学の営みは、数学者が数学の論理を用いて定理を証明する過程と類似する。実際、これまで、進化論、メンデルの法則、2重らせんのよう、生命現象の根幹に関わる理論科学の構築に際しては、数学と生命科学が融合した研究領域が発動してきた。

代表者は、数学と生命科学が融合した新しい研究領域「統合数理腫瘍学」の確立に努めている。数理腫瘍学において、数学者は数理モデリングと数値シミュレーション法の開発を担当する。従って、データ科学とシミュレーション科学の狭間に立ち、理論科学を展開することが数理腫瘍学における代表者の役割である。数学者として、数学を用いて生命科学の理論を検証し、生命動態を予測して臨床応用研究につなげることが設定されているのである。

数理腫瘍学において代表者は、公理的な手法や大胆な粗視化の方法を導入し、細胞分子の相互作用や生体階層のマルチスケール性に関する数理モデルを構築してきた。その数理モデルからは、実験では見えないミクロやマクロが可視化され、従来の生命科学とは異なる視点が導入されている。基盤となっているのは、ネットワーク上の力学系や走化性や生態系に関する多成分相互作用など、新しい数学研究の対象や解析法の開発である。

「細胞内信号伝達経路」研究は、これらの方法を有機的に結び付けることで、生命科学研究を進展させることができる課題であり、これまで培ってきた統合数理腫瘍学の方法をさらに飛躍させる試金石でもある。

2. 研究の目的

研究対象とする細胞内信号伝達経路は増殖因子・サイトカインや環境ストレス刺激に応答するシグナル伝達システム(MAPK経路やNF- κ B経路など)である。武川睦寛と井上純一郎は世界に先駆け、細胞死を誘導するMAPK経路であるp38/JNK経路と転写因子NF- κ B活性化経路の重要な制御機構を明らかにしている。本研究課題では、最初に統合数理腫瘍学の方法により従来から知られていた古典経路モデルを検証する。次いで武川と井上が発見した経路について、フィードバックや核内外への移行を取り込んだ分子間相互作用モデルを構築する。このモデルを基盤に実験グループとの共同研究を実施し、数値シミュレーションと実験データの照合を繰り返してその理論根拠を与える。細胞間相互作用を、数理モデリングによって解明する上記段階に対して、次の段階では細胞死誘導経路、転写因子活性化経路の役割を、細胞全体の機能の中で明らかにする。最初に分子間相互作用モデルを数学解析し、その本質をとらえた粗視化モデルを構築する。次いで、細胞生物学の知見に基づいて細胞レベルでの輸送とフィードバックループをマルチスケールでモデリングする。最後に連続、離散を並立させたシミュレーションを実施してこれらの経路の影響が、細胞レベルでマクロに現出する状況を視覚化する。

数理モデルは容易に変更ができる。変更したモデルを数値シミュレーションすれば、生命現象の本質を担うキープスを明らかにし、また生命動態がどのように変化するかを予測することができる。本研究の仕上げではこの特徴を生かして応用研究に進み、構築した数理モデルを用いて疾患が誘発される仕組みや制御する方法を開拓する。

3. 研究の方法

数学と生命科学の融合研究において出発点となるのは、ボトムアップモデリングである。数理腫瘍学によって膜分子の結合・解離モデリングが確立しているが、細胞内シグナル伝達経路では、リン酸化、転写、翻訳という3つの分化反応と、コンパートメント間移動を支配するキャリアが新たな課題となる。Angeli, Hoffmann 他による古典モデルを精査するとともに、武川、井上と研究討論を繰り返し、これらの公理化と、次元解析を用いたパラメータ設定に取り組む。研究組織は代表者を中心に、特任研究員、大学院生を連携研究者とし、一体となって研究を進める。はじめに数理腫瘍学の方法を確認し、MAPK, NF- κ B の古典経路を公理的な立場から検討する。同時に、数値シミュレーションの基盤となるコードを開発する。ここで確立したボトムアップモデリングは生命科学の知見を公理化し、演繹的に分子間相互作用をモデリングするものである。このボトムアップモデルを数学解析して、本質的な現象を失うことなくモデルを簡略する。次の段階で実施するトップダウンモデリングは、この簡略モデルを基盤とし、マルチスケール性を取り入れ、細胞分子と細胞内環境を少数変数の偏微分方程式系で記述したものである。数理腫瘍学の基本ツールであるハイブリッドシミュレーションでは、トップダウンモデルを時空で離散化して細胞分子の動きに揺らぎを入れて生命動態を視覚化する。

本研究では、ハイブリッドシミュレーションを用いて疾患が誘発される仕組みや制御する方法を開拓することを最終的に目指すが、ボトムアップモデリング、トップダウンモデリング、ハイブリッドシミュレーションのそれぞれの段階で、生命科学との融合と応用研究が可能である。具体的には、細胞内シグナル伝達経路シミュレーションのための基本コードを開発、改良、拡張する。特に、武川や井上による非古典経路をボトムアップモデリングし、力学系理論を始めとする数学解析でボトムアップモデルを簡略化する。次に、その簡略化に基づき細胞内輸送、フィードバックを取り入れたトップダウンモデリング、トップダウンモデルを用いた細胞内分子と細胞環境変数の間でのハイブリッドシミュレーションを重層的に実施する。

本研究の主要な柱は、生命科学の題材として MAPK, NF- κ B の2系列の解明、数理科学の手法としてシグナル伝達に関する数理モデリング、数値シミュレーション、数学解析の開拓である。

4. 研究成果

(1) NF- κ B 古典経路. NF- κ B 経路は、生体の恒常性を維持するために必要な、基本的なストレス応答反応である。この経路の破綻は様々な疾患の原因となり、その機序を知ることは医学的に重要な課題となっている。その機序は、細胞外からのシグナルがレセプターを介して細胞内に伝達されると、細胞質のプロテアソーム分解が変動し、活性化した転写因子が核内移行して、遺伝子発現誘導することである。NF- κ B を鍵分子とするストレス応答反応については、古典経路と非古典経路が知られている。本研究は、古典経路によるストレス応答の減衰振動について数値シミュレーションと力学系理論を用いて数学解析を行ったものである。最初に古典的な Hoffmann モデルを数学的に分析し、このモデルでは定常状態からのホップ分岐によって周期軌道が誘導されるものの軌道不安定であり、数値シミュレーションによる再現性が得られないことを証明した。そこで井上との共同研究によって、リン酸化による核内移行、転写の強化を取り込んだ新規モデルを構築する一方、その数学解析において緩慢な減衰因子を定数として変化させ、大域的力学系の変動をカタストロフィとしてとらえる画期的な視点を導入することで、そのモデルにおいて遷移的な安定周期軌道の生成という新しい力学系概念が成り立っていることを明らかにした。この成果は、数理科学を用いて、細胞内たんぱく質のリン酸化が減衰振動の再現性を誘導するという新しい生命原理を確立したものである。

(2) プロテオソーム分解. ストレス刺激に応答して NF- κ B 経路を活性化する機構がプロテアソ

ーム分解である。HOIP, H1OL-1, Sharpin をサブユニットする, ユビキチンリガーゼ複合体 LUBAC によって, CARMA1(C), BCL10(B), MALT1(M)が呼び寄せられ, ユビキチン化して, NF- B 古典経路活性化の足場を作る。この機序は井上の共同研究者である徳永文稔によって詳細なデータが蓄積され, CBM のユビキチン化に時間遅れが観察されてきた。そこでこの現象を細胞たんぱく質の結合解離モデルによって記述し 3 種の発現時系列パターンを再現することに成功した。

(3) NF- B 非古典経路。古典経路と異なり, 非古典経路によるストレス応答は細胞によって異なるパターンを描出する。井上は振動, 1 ピーク, 飽和の 3 パターンの遺伝子発現パターンを観測していたが, その理由は解明されてこなかった。また, 井上は p100 ノックダウンシステムで, 持続的な振動パターンが現れるという予期しないデータも得ていた。そこで, 最初にノックダウンシステムについて数理モデルの構築を試みた。非古典経路では知られていないパスがあることも予想されていたが, 果たして既知の経路だけでは持続的なストレス応答振動が再現できないことが確認された。そこで解決法として未知の経路または未知のたんぱく質という二つの仮定を導入し, シミュレーションによって実験データとフィットするモデルを得た。生命科学の知見から, いったん未知たんぱく質を仮定して, ノックダウンしないフルシステムモデルを構築した。このモデルはたんぱく質の結合解離を素過程で記述したものであり, 二つの保存則を持つものである。そこでこの保存量によってモデルを縮約し, これらを分岐パラメータとして, 定常解からのホップ分岐を数値的に検証したところ, 上記 3 種類の時系列パターンが発生することを突き止めた。本研究は細胞内に保存されるたんぱく質の総量の相違が, 細胞によって異なるシグナル応答を発生させる要因のひとつであることを, 数理的に明らかにしたものである。

(4) JNK 経路。武川はストレス顆粒と関連付けて, MAPK 経路を詳細に研究してきた。MAPK 経路は, 細胞が持つシグナル伝達機構のうちで, 特に細胞の運命決定(増殖, 細胞死, 炎症)を担うシステムである。MAPK 経路は, MAP3K-MAPKK-MAPK という 3 種のリン酸化酵素によって構成され, 刺激に応じて活性化した MAP3K は MAPKK をリン酸化して活性化し, 活性化した MAPKK が MAPK をリン酸化して活性化することで, シグナルが下流へと伝達する。活性化した MAPK は核内に移行して, 転写因子を含む様々な基質をリン酸化し, 遺伝子発現を抑制して細胞運命を決定する。複数の MAPK 経路のうちで, ERK 経路は細胞増殖に作用し, JNK 経路は細胞死を誘導する。MAP3K が細胞質に局在するので下流の MAPKK は主に細胞質でリン酸化され活性化する。このことから ERK 経路の MAPKK である MEK は細胞質に局在し, ストレス応答を効率化している。しかし JNK 経路の MAPKK である MKK4 は核に局在し, その生理的意義は不明なままであった。一方武川は MKK4 の動態について, 核・細胞質間のシャトリングとストレス刺激下でのシャトリング速度の亢進を見出し, その分子メカニズムとしてストレス刺激下での JNK(下流)の MKK4(上流)のリン酸化(フィードバックリン酸化)による MKK4 の核から細胞質へのくみ出し, ストレス環境下で積極的に核移行する JNK と, MKK4 との結合を解明していた。そこで MKK4 についてシャトリングとフィードバックリン酸化を組み込んだ数理モデルを構築し, 数値シミュレーションによって, ストレス環境下でのシャトリング速度の亢進と MKK4 の核内局在の役割を観察した。その結果, MKK4 の核内局在は弱いストレス刺激に対して JNK 活性を抑制する作用があり, 核・細胞質のシャトリング速度亢進は, 刺激に対して効率よく JNK 活性を誘導することを明らかにした。本研究は, MKK4 が核内局在と核・細胞質のシャトリングの二つの役割を果たすことによって, JNK 経路ではストレスに対するスイッチ応答が実現され, 生体の恒常性維持に役立っていることを解明したものである。

(5) EGF 経路と EphA2 経路のクロストーク。EGF 経路は下流の Ras, Akt を介して腫瘍を悪性化

する代表的な経路である。一方、EphA2は細胞膜状に局在する受容体型チロシンキナーゼで、肝臓がんやすい臓がんで過剰発現し、発がんに関わる2つの相反するシグナルを伝達している。すなわちリガンドであるEphrinと結合している間は、RasやAktを阻害し悪性を抑止するシグナルを伝達しているのに対し、膜たんぱくであるMT1-MMPによってEphrinが切断されると、このシグナルが途絶え、一方で悪性を促進するシグナルを伝達する。本研究ではこのクロストークの第1段階に着目し、システム生物学データベースを用いて下流経路の数理モデルを構築した。次に神奈川県がんセンターで取得した細胞内たんぱく質の発現時系列であるRPPAデータを分析し、数理モデルを構築して、細胞株によるシグナルの強弱と悪性度の関係を詳細に分析した。まずヒト由来の細胞株18種を、腫瘍マーカーの発現状態によって高転移・低増殖、低転移・高増殖、中間の3種にクラスタリングした。次に細胞株ごとのRPPAデータを用いて特異的に発現する細胞分子を特定した。データサイエンスによるこれらの分析結果から、細胞のクラスによるパスの強弱を推定し、数理モデルパラメータに反映した。細胞の層別化というこの操作の理論的根拠は、NF- κ B非古典経路研究により、反応係数の強弱は細胞内分子保存量によって変動しうることを数理的に明らかにしたところにある。本研究は数理腫瘍学において、生物統計学とシステム生物学の方法を取り入れて、大規模データと複雑系に対処する方策を確立し、その最適治療戦略、創薬、層別医療を見据えた臨床応用の道筋を開拓したものである。

(6) 計算生物学の確立。生命科学と数理科学の新しい融合研究領域である数理腫瘍学は近年著しく進展し、医学・数学双方で深く認知されるようになってきている。本研究は特に細胞内シグナル伝達について、基礎医学研究者との共同研究を通してその基盤を数学的に確立し、結果として新しい学問を創成したもので、そのインパクトの大きさは計り知れない。単に数理腫瘍学を学術的に統合しただけでなく、次の諸点で数理的に新規性を持ち、数理的な予測の多くが細胞生物学実験によって実証されている。(a)質量作用則の見直し。特に重合規則を場合の数から導出し、その帰結としていくつかのモデルで解の厳密表示を与えた。(b)未知パラメータの導出法として次元解析を開拓し、それによってモデルや仮説を検証する方法を確立した。肺癌に対する薬剤耐性の研究はその一例である。(c)シグナル伝達数理モデルの定性的性質を力学系として解明する方法を確立した。遷移的定常状態の導入によるNF- κ B古典経路における減衰振動の再現性の検証以外では、動的平衡と近動的平衡域を定義して骨代謝の制御因子の破綻が骨粗鬆症をもたらすことを示したことがある。(d)ストレス応答や悪性化シグナル制御などの生理機構において、細胞の層別化が確かに起こることを、ミカエリス・メンテン機構の分析によって理論づけた。細胞ごとの異質性が、細胞内たんぱく質の保存量の大小により反応速度が変化することに由来することを示し、計算生物学の応用範囲を拡張した。(e)細胞シグナルクロストークの研究において、生物統計学と生命情報学にもとづくデータサイエンスと数理モデリングを融合する方策を確立した。このことによって数理科学と生命科学を循環する道筋が、より太いものとなった。

(7) 計算生物学の普及。共同研究と教育プログラムを結び付けたスタディグループの運営と、数理・データサイエンス教材開発、カリキュラム運営によって、基礎医学研究室において、実験と数理モデルの構築、数値シミュレーション、データ分析を融合する新しいタイプの研究者を育成した。また個別研究を通して、質量作用則の厳密化、力学系とカタストロフ理論における新しい視点の導入など、生命現象解明のために数理モデリング、数学解析に有効な手法を開拓した。また逆に数理科学を適用することで、特異な挙動をする細胞分子の役割など、生命現象全般に見られる普遍的な原理をいくつか確立した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 9件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Takashi Nakazawa, Sohei Tasaki, Kiyohiko Nakai & Takashi Suzuki	4. 巻 9
2. 論文標題 Multicellular model of angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 AIMS Bioengineering	6. 最初と最後の頁 44 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/bioeng.2022004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yaacob Noorehan, Shafie Sharidan, Suzuki Takashi, Admon Mohd Ariff	4. 巻 1988
2. 論文標題 Level set method for free boundary of invasive cancer cell using different functions of matrix metalloproteinases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Conference Series	6. 最初と最後の頁 012020 ~ 012020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1742-6596/1988/1/012020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Muramatsu Masashi, Ito Takeshi, Shimoji Hokuto, Komiya Miko, Miyamura Yuri, Nishiyama Koichi, Suzuki Takashi, Minami Takashi	4. 巻 571
2. 論文標題 NFAT indicates nucleocytoplasmic damped oscillation via its feedback modulator	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 201 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.07.072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Asakura Nobuhiko, Nakamura Naotoshi, Muroi Atsushi, Nojima Yosui, Yamashita Taro, Kaneko Shuichi, Ikeda Kazuki, Koshikawa Naohiko, Suzuki Takashi	4. 巻 22
2. 論文標題 Expression of Cancer Stem Cell Markers EpCAM and CD90 Is Correlated with Anti- and Pro-Oncogenic EphA2 Signaling in Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8652 ~ 8652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22168652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oikawa Daisuke, Hatanaka Naoya, Suzuki Takashi, Tokunaga Fuminori	4. 巻 11
2. 論文標題 Cellular and Mathematical Analyses of LUBAC Involvement in T Cell Receptor-Mediated NF- B Activation Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.601926	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木 貴、朝倉暢彦、越川直彦、室井敦	4. 巻 3
2. 論文標題 肝細胞癌のシグナル伝達と生物統計による層別化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1224 ~ 1230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 N. Hatanaka, T. Seki, J. Inoue, A. Tero, T. Suzuki	4. 巻 462
2. 論文標題 Critical roles of I B and RelA phosphorylation in transitional oscillation in NF - B signaling module	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Theor. Biol	6. 最初と最後の頁 479 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtbi.2018.11.0203	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 N.A.N. Azuan, N. Yaacob, T. Suzuki, C. Poignard, S. Shafie, M.A.B. Admon	4. 巻 13(2)
2. 論文標題 Two-dimensional signal transduction during the formation of invadopodia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Malaysian J. Math. Sci	6. 最初と最後の頁 155 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 鈴木 貴	4. 巻 51(7)
2. 論文標題 細胞内シグナル伝達経路の数理モデリング	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 細胞 ニューサイエンス社	6. 最初と最後の頁 360~364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Ito, Y. Kumagai, K. Itano, T. Maruyama, K. Tamura, S. Kawasaki, T. Suzuki, Y. Murakami	4. 巻 511(3)
2. 論文標題 Mathematical analysis of gefitinib resistance of lung adenocarcinoma caused by MET amplification	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun	6. 最初と最後の頁 544-550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.086	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naoya Hatanaka , Takao Seki , Jun-Ichiro Inoue , Atsushi Tero , Takashi Suzuki	4. 巻 462
2. 論文標題 Critical Roles of I B and RelA Phosphorylation in Transitional Oscillation in NF- B Signaling Module	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Theor. Biol	6. 最初と最後の頁 479-489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtbi.2018.11.023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 O. Gallinato, M. Ohta, C. Poignard), T. Suzuki	4. 巻 75
2. 論文標題 Free boundary problem for cell protrusion formations: theoretical and numerical aspects	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Math. Biol.	6. 最初と最後の頁 263~307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00285-016-1018-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 E. Espejo, T. Suzuki	4. 巻 35
2. 論文標題 Reaction enhancement by chemotaxis in a model describing fertilization of corals	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nonlinear Analysis: Real World Applications	6. 最初と最後の頁 102 ~ 131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Naito Yuki, Suzuki Takashi, Toyota Yohei	4. 巻 151
2. 論文標題 A priori bounds for superlinear elliptic equations with semidefinite nonlinearity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications	6. 最初と最後の頁 18 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.na.2016.11.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Pierre Michel, Suzuki Takashi, Umakoshi Haruki	4. 巻 159
2. 論文標題 Global-in-time behavior of weak solutions to reaction diffusion systems with inhomogeneous Dirichlet boundary condition	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nonlinear Analysis	6. 最初と最後の頁 393 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.na.2017.01.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kawasaki Shuji, Minerva Dhisa, Itano Keiko, Suzuki Takashi	4. 巻 2017
2. 論文標題 Finding Solvable Units of Variables in Nonlinear ODEs of ECM Degradation Pathway Network	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Computational and Mathematical Methods in Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/5924270	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Pierre Michel, Suzuki Takashi, Zou Rong	4. 巻 450
2. 論文標題 Asymptotic behavior of solutions to chemical reaction diffusion systems	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical Analysis and Applications	6. 最初と最後の頁 152 ~ 168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jmaa.2017.01.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 N.I. Kavallaris, T. Suzuki	4. 巻 30
2. 論文標題 On the dynamics of a non-local parabolic equation associated with Gierer-Meinhardt system	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nonlinearity	6. 最初と最後の頁 1734 ~ 1761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Suzuki, M.Pierre, Y. Yamada	4. 巻 -
2. 論文標題 Dissipative reaction diffusion systems with quadratic growth	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Indiana University Mathematics Journal, Indiana University Mathematics Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki Takashi, Sasaki Toru	4. 巻 22
2. 論文標題 Asymptotic behaviour of the solutions to a virus dynamics model with diffusion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Institute of Mathematical Sciences	6. 最初と最後の頁 13 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/dcdsb.2017206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawasaki Shuji, Minerva Dhisa, Itano Keiko, Suzuki Takashi	4. 巻 2017
2. 論文標題 Finding Solvable Units of Variables in Nonlinear ODEs of ECM Degradation Pathway Network	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Computational and Mathematical Methods in Medicine	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2017/5924270	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki Takashi, Minerva Dhisa, Nishiyama Koichi, Koshikawa Naohiko, Chaplain Mark Andrew Joseph	4. 巻 109
2. 論文標題 Study on the tumor-induced angiogenesis using mathematical models	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 15~23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13395	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 中村 直俊、室井 敦、朝倉 暢彦、鈴木 貴、越川 直彦
2. 発表標題 EphA2 および EGFR を介した肝細胞がん進展の数値モデリング
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 朝倉 暢彦、室井 敦、中村 直俊、野島 陽水、越川 直彦、鈴木 貴
2. 発表標題 がん幹細胞マーカーによる肝細胞がんの分類と EphA2 シグナル伝達
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 貴紀、渡海 紀子、中澤 崇、森 竜樹、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 数理解析手法を駆使した「中心体複製開始機構とその破綻によって惹起される発癌機構」の解明
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森泉 寿士、中村 貴紀、曹 永旻、河西 通、武田 洋幸、鈴木 貴、武川 睦寛
2. 発表標題 細胞の生き死にを決定するアナログ・デジタル変換システムの解明
3. 学会等名 日本細胞生物学会 第73回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 貴
2. 発表標題 数理腫瘍学の方法
3. 学会等名 第35回ファジィシステムシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 貴
2. 発表標題 数理モデルと逆相蛋白質アレイデータによる肝細胞がん悪性化シグナル経路の解析
3. 学会等名 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畑中尚也
2. 発表標題 T細胞におけるLUBACを介したNF- B活性化機構の数理的解析
3. 学会等名 応用数理学会 2019年度 年会 (東京大学)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畑中尚也
2. 発表標題 細胞内タンパク質NF- Bに関する遷移的な振動現象の数理的解析
3. 学会等名 第41回発展方程式若手セミナー (群馬県)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 畑中尚也
2. 発表標題 T細胞におけるLUBACを介したNF- B活性化機構の数理的解析
3. 学会等名 新学術領域研究「数理シグナル」第3回 若手ワークショップ (愛媛県松山市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木貴
2. 発表標題 数理腫瘍学の方法
3. 学会等名 第 35 回ファジィシステムシンポジウム (大阪大学)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木貴
2. 発表標題 数理モデルと逆相蛋白質アレイデータによる肝細胞がん悪性化シグナル 経路の解析
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会（神奈川県）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木貴
2. 発表標題 臨床データと数理モデルを用いた悪性化シグナル経路の解明
3. 学会等名 日本がん 転移学会学術集会・総会（神奈川県）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木貴
2. 発表標題 Resolution of chemotactic paradox
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Annual Meeting (Univ. Bordeaux) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木貴
2. 発表標題 NF- κ B シグナル減衰振動における再現性と非再現性の由来
3. 学会等名 第 91 回 日本生化学会大会（京都府）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Suzuki
2. 発表標題 2D Smoluchowski-Poisson equation and defect measures, Key Note
3. 学会等名 International Workshop on Nonlinear PDEs of Chemotaxis and Related Topics, Chung-Ang University, Seoul (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Thomas Michel
2. 発表標題 Epithelial-Mesenchymal Transition modeling
3. 学会等名 MMDS, Institute of Medical Science, Graduate School of Frontier Sciences Graduate School of Engineering Workshop (Part 1)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Thomas Michel
2. 発表標題 Epithelial-Mesenchymal Transition modeling
3. 学会等名 Cell Diversity Workshop
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Thomas Michel
2. 発表標題 Epithelial-Mesenchymal Transition modeling
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Annual Meeting in St Andrews (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 T. Suzuki
2. 発表標題 Reaction diffusion systems with quadratic growth
3. 学会等名 PDE seminar, Manheim University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木貴
2. 発表標題 数理科学を用いた腫瘍学研究の現況
3. 学会等名 昭和大学分子腫瘍学研セミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Thomas Michel
2. 発表標題 Numerical simulation in Oncology
3. 学会等名 MMDS study group on mathematical methods in health and medical care
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Dhisa Minerva
2. 発表標題 Study on Angiogenesis using Mathematical Method
3. 学会等名 Career in Mathematics Class, mathematics Department, Institute of Technology Bandung
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Dhisa Minerva
2. 発表標題 Study of Angiogenesis: Formation and Maturation of New Blood Vessels, using Mathematical Hybrid Modeling and Simulation
3. 学会等名 数理シグナル第1回 若手ワークショップ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Dhisa Minerva
2. 発表標題 The Study of Tip Cell and Stalk Cell Migration in Response to VEGF Gradient in Angiogenesis
3. 学会等名 日本応用数理学会2017年度 年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Dhisa Minerva
2. 発表標題 The Study of Interaction of Tip Cell, Stalk Cell, and VEGF in Angiogenesis
3. 学会等名 第76回 日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Dhisa Minerva
2. 発表標題 Chemotaxis Paradox in Arterial Patch Grafting
3. 学会等名 Mathematical Oncology Annual meeting (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 Takashi Suzuki	4. 発行年 2022年
2. 出版社 World Scientific	5. 総ページ数 688
3. 書名 Applied Analysis - Mathematics for Science, Technology, Engineering, third edition	

1. 著者名 Takashi Suzuki (編集), Clair Poinard (編集), Mark Chaplain (編集), Vito Quaranta (編集)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 320
3. 書名 Methods of Mathematical Oncology, Fusion of Mathematics and Biology, Osaka, Japan, October 26-28, 2020	

1. 著者名 鈴木 貴	4. 発行年 2020年
2. 出版社 培風館	5. 総ページ数 119
3. 書名 数理腫瘍学の方法 = 計算生物学入門	

1. 著者名 Nikos Kavallaris ,Takashi Suzuki	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer International Publishing	5. 総ページ数 XIX, 300
3. 書名 Non-Local Partial Differential Equations for Engineering and Biology	

1. 著者名 Takashi Suzuki	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 144
3. 書名 Mathematical methods for cancer evolution	

1. 著者名 鈴木 貴	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 239
3. 書名 生命科学で使える はじめての数理モデルとシミュレーション	

1. 著者名 Takashi Suzuki	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer Singapore	5. 総ページ数 VII, 144
3. 書名 Mathematical Methods for Cancer Evolution	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学大学院 基礎工学研究科システム創成専攻 数理科学領域 鈴木貴研究室
<http://www-mmds.sigmath.es.osaka-u.ac.jp/faculty/personal/suzuki/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 JSPS Core-to-Core Annual Meeting (Univ. Bordeaux)	開催年 2018年～2018年
---	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
フランス	レンヌ高等師範学校			
フランス	Institut de Recherche Mathmatique	Institut de Mathmatiques de Bordeaux		
英国	Univerisity of Chester			
マレーシア	マレーシア工科大学			
オーストリア	グラーツ工科大学			