

令和 5 年 10 月 30 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K06674

研究課題名(和文)「分化の波」の進行を制御する複数シグナルの相互作用の理解

研究課題名(英文) Understanding interactions of signaling pathways regulating the progression of the proneural wave

研究代表者

八杉 徹雄 (Yasugi, Tetsuo)

金沢大学・新学術創成研究機構・准教授

研究者番号：90508110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：様々な生命現象は多様なシグナル経路の複雑な相互作用により制御される。本研究では、数理生物学的手法と実験生物学的手法を融合することによる複数シグナルの相互作用の包括的な理解を目指した。具体的には、ショウジョウバエ視覚中枢にみられる「分化の波」の進行現象に着目し、進行を制御するシグナル経路の相互作用の解明を目指した。

「分化の波」の進行を制御するEGF、Notch、JAK/STATといった既知のシグナル経路に加え、インスリン、TOR、Wntシグナルに着目し、シグナル間相互作用の解明に取り組んだ。また、細胞の大きさや格子の形状の情報を保存したまま空間離散モデルを連続化する新規の数理手法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、数理生物学的手法と実験生物学的手法を組み合わせることにより、発生現象を制御するシグナル経路の相互作用の包括的な理解を目指した。ショウジョウバエ視覚中枢における「分化の波」の進行現象は発生現象が時空間的に制御された中で進行することから、数理生物学と実験生物学の融合研究の優れたモデルであると考えられる。また、本研究で扱ったEGF、Notch、JAK/STAT、Wnt、インスリン、TOR、シグナルなどのシグナル経路の機能は保存されており、「反応拡散」や「側方抑制」などの作用機構は今後他の生命現象を説明する数理モデルの構築にも応用できる可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：Various biological phenomena are regulated by the complex interactions of diverse signaling pathways. In this study, we aimed to understand the interaction of multiple signaling pathways by integrating mathematical and experimental biological methods. We specifically focused on the progression of the proneural wave in the visual center of fruit flies to elucidate the interactions of signaling pathways that control the progression.

In addition to the known signaling pathways such as EGF, Notch, and JAK/STAT that regulate the progression of the proneural wave, we examined the functions of insulin, TOR, and Wnt signaling. We also established a novel continuation method from spatially discrete to spatially continuous models.

研究分野：神経発生学

キーワード：ショウジョウバエ 視覚中枢 分化の波 数理モデル

### 1. 研究開始当初の背景

様々な生命現象は多様なシグナル経路の複雑な相互フィードバックにより制御される。これまで、生物学的な手法を用いた個々のシグナル経路の動作機構の理解が進んできたが、多細胞系において複雑なシグナル間相互作用を正確に、定量的に記述することは困難であった。そこで、個々のシグナル経路の働きを数理モデル化して、定性的かつ定量的な理解を目指す数理生物学的手法が必要不可欠となる。

本研究では、複数シグナル経路の相互作用を包括的に理解するモデルとしてショウジョウバエ視覚中枢の発生に着目した。視覚中枢の発生では、初期に未分化

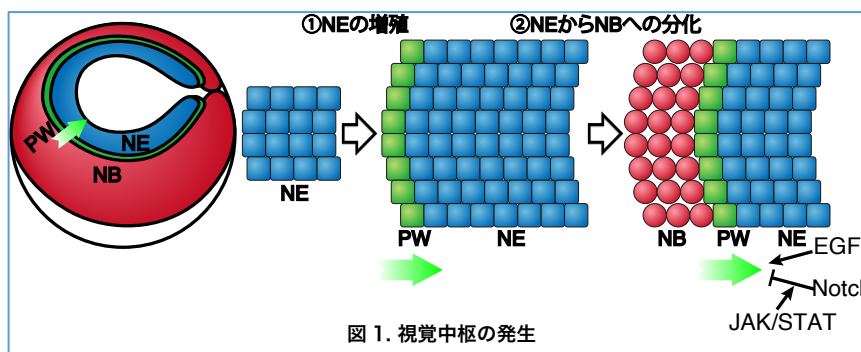
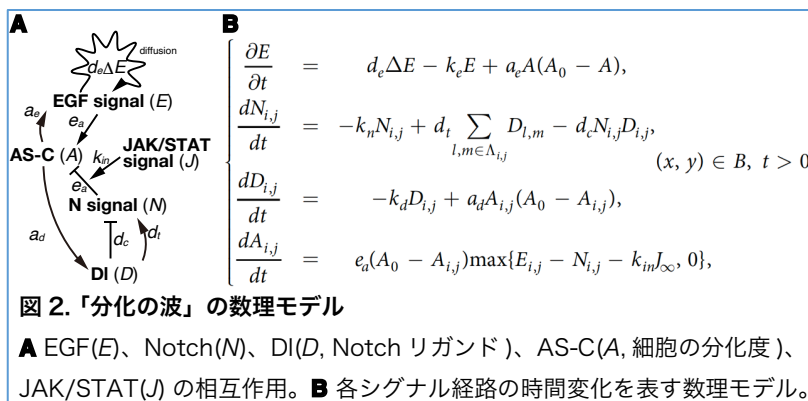


図 1. 視覚中枢の発生

な神経上皮細胞(NE)が増殖し、後期に、NEは神経幹細胞(NB)へと分化する。申請者は、NEからNBへの分化が時空間的に制御された中で一定の方向性をもって進行する「分化の波」(Proneural Wave)現象を発見した(図1)。さらに、EGFシグナルが「分化の波」の進行を正に、Notch及びJAK/STATシグナルが負に制御することを発見した。次に、生物学的実験で解明されたシグナル間相互作用を基に、数理モデルを構築した。傍分泌型で作用するEGFシグナルとJAK/STATシグナルを反応拡散、接触型で作用するNotchシグナルを側方抑制で示す式で定式化した(図2)。この数理モデルのシミュレーションは、*in vivo*の分化パターンを*in silico*で再現した。



### 2. 研究の目的

本研究では、数理モデリングによる予測と実験生物学的手法による実証を融合することにより、「分化の波」の進行を制御する複数シグナルの相互作用の包括的な理解を目指した。

特に、内分泌シグナルとして作用するインスリンシグナルと、インスリンシグナルと細胞内で相互作用するTORシグナルに着目し、これらシグナル経路と既知のEGF、Notch、JAK/STATシグナルとの相互作用の解明に取り組んだ。

### 3. 研究の方法

#### (1)インスリンおよびTORシグナルの機能解析

視覚中枢特異的なインスリンまたはTORシグナルの機能阻害および機構亢進実験を行い、視覚中枢の発生に与える影響を調べた。また、両シグナル経路と、EGF、Notch、JAK/STATシグナル

との相互作用の解析を行った。

#### (2) 視覚中枢の発生におけるアミノ酸トランスポーターの機能解析

インスリンシグナルや TOR シグナルは栄養依存性に活性化されるシグナル経路であるため、ショウジョウバエのアミノ酸トランスポーターに着目して機能欠失実験を行った。

#### (3) Wnt シグナルと EGF シグナルの相互作用の解析

視覚中枢において Wnt シグナルは後方においてのみ活性化され、前後方向のアイデンティティを決定する。視覚中枢における Wnt シグナルの機能について生体内の実験と数理モデルを組み合わせた解析を行った。

#### (4) 空間離散モデルの連続化手法の開発

既存の「分化の波」の進行を表す数理モデルは空間離散的なモデルを用いていたため、細胞分裂などの取り扱いが困難であった。この問題を解決するために、汎用的な「空間離散モデルの連続化」の手法の開発を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) インスリンおよび TOR シグナルの機能解析

視覚中枢特異的なインスリンまたは TOR シグナルの機能阻害により、視覚中枢のサイズの減少が観察された。一方で、視覚中枢におけるインスリンシグナルの恒常的活性化はサイズの増大の表現型を示すのに対し、TOR シグナルの向上的活性化は分化異常の表現型を示した。以上の結果は、両シグナル経路は視覚中枢の細胞の増殖を制御するが、その作用には異なる点もあることを示唆する。

#### (2) 視覚中枢の発生におけるアミノ酸トランスポーターの機能解析

ショウジョウバエのアミノ酸トランスポーターの機能を視覚中枢において特異的に阻害したところ、これまで TOR シグナルの上流で作用すると考えられていたアミノ酸トランスポーターは表現型を示さなかったのに対し、別のアミノ酸の輸送を担うと考えられるトランスポーターの阻害は増殖異常の表現型を示した。この結果は、視覚中枢の発生では異なるアミノ酸要求性がある可能性を示唆する。

#### (3) Wnt シグナルと EGF シグナルの相互作用の解析

視覚中枢の前側において Wnt シグナルを異所的に活性化したところ、Wnt シグナル活性化領域では「分化の波」の進行が阻害された。さらに、Wnt シグナルが EGF シグナルや Notch シグナルの活性を制御することがわかった。これらの実験結果をもとにシミュレーションを行ったところ、Wnt シグナルが EGF リガンドの局在を制御することによって「分化の波」の進行を制御する可能性が示唆された。この数理モデルの予測を生体内で検証する実験を行い、シミュレーション結果を再現する結果を得た。現在 Wnt シグナルが EGF リガンドの局在を制御するメカニズムの解明を進めている。

#### (4) 空間離散モデルの連続化手法の開発

本研究では、平行移動作用素と合成積作用素を用いて細胞や格子の大きさと形状を保存する

離散モデルの連続化方法を提案した。提案方法は系統的な手続きで、非線形の離散モデルを空間離散的な情報を残したまま連続モデルに変換することができる。平行移動作用素による連続化法を適用された連続モデルは、初期値が同じであれば、各点的に元の離散モデルに同値となる。さらに、この連続化手法を「分化の波」に適用することで、細胞増殖による領域の拡大や、三次元空間におけるシミュレーションを容易に行えるようになった。また、同様の手法を平面内細胞極性の数理モデルにも適用し、本連続化法の汎用性を示した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yasugi Tetsuo, Sato Makoto	4. 巻 16
2. 論文標題 Mathematical modeling of Notch dynamics in Drosophila neural development	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Fly	6. 最初と最後の頁 24 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19336934.2021.1953363	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 Wang Miaoxing, Han Xujun, Liu Chuyan, Takayama Rie, Yasugi Tetsuo, Ei Shin-Ichiro, Nagayama Masaharu, Tanaka Yoshitaro, Sato Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Intracellular trafficking of Notch orchestrates temporal dynamics of Notch activity in the fly brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22442-3	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 Wang Miaoxing, Han Xujun, Liu Chuyan, Takayama Rie, Yasugi Tetsuo, Ei Shin-Ichiro, Nagayama Masaharu, Tanaka Yoshitaro, Sato Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Intracellular trafficking of Notch orchestrates temporal dynamics of Notch activity in the fly brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-22442-3	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 Ei Shin-Ichiro, Ishii Hiroshi, Sato Makoto, Tanaka Yoshitaro, Wang Miaoxing, Yasugi Tetsuo	4. 巻 81
2. 論文標題 A continuation method for spatially discretized models with nonlocal interactions conserving size and shape of cells and lattices	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Mathematical Biology	6. 最初と最後の頁 981 ~ 1028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00285-020-01534-6	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 Zhang Min, Nagaosa Kaz, Nakai Yuji, Yasugi Tetsuo, Kushihihi Masako, Rahmatika Dini, Sato Makoto, Shiratsuchi Akiko, Nakanishi Yoshinobu	4. 巻 25
2. 論文標題 Role for phagocytosis in the prevention of neoplastic transformation in Drosophila	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 675 ~ 684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12804	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 Liu Chuyan, Trush Olena, Han Xujun, Wang Miaoxing, Takayama Rie, Yasugi Tetsuo, Hayashi Takashi, Sato Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Dscam1 establishes the columnar units through lineage-dependent repulsion between sister neurons in the fly brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-17931-w	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 Sato Makoto, Yasugi Tetsuo	4. 巻 1218
2. 論文標題 Regulation of Proneural Wave Propagation Through a Combination of Notch-Mediated Lateral Inhibition and EGF-Mediated Reaction Diffusion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advances in Experimental Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 77 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-34436-8_5	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 八杉徹雄
2. 発表標題 シヨウジョウバエをモデルとした神経幹細胞分化の数理モデル解析と実証
3. 学会等名 文部科学省 科学研究補助金 新学術領域研究 (研究領域提案型) 細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御 第6回公開シンポジウム「多階層1細胞解析と個体モデルで実証する細胞社会ダイバーシティー」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八杉徹雄
2. 発表標題 神経幹細胞分化の時空間的制御機構
3. 学会等名 大阪大学 数理・データ科学教育研究センター (MMDS) 講演会「医学研究における数理的方法」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuo Yasugi, Miaoxing Wang, Xujun Han, Chuyan Liu, Rie Takayama, Makoto Sato
2. 発表標題 Notch dynamics regulate temporal patterning of neurogenesis in the developing fly brain
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsuo Yasugi
2. 発表標題 Mathematical Modeling and Experimental Verification of the "Proneural Wave"
3. 学会等名 JSPS Core-to-Core Program 「Establishing International Research Network of Mathematical Oncology -Fusion of Mathematics and Biology-」(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 八杉徹雄
2. 発表標題 「分化の波」の空間離散モデルの連続化と生体内での検証II
3. 学会等名 反応拡散系と実験の融合3(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsuo Yasugi, Yoshitaro Tanaka, Hiroshi Ishii, Shin-Ichiro Ei, Makoto Sato
2. 発表標題 Understanding the Interactions of Multiple Signaling Pathways that Control the Proneural Wave Propagation
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八杉徹雄
2. 発表標題 ショウジョウバエ視覚系における「分化の波」の数値モデル解析と実証
3. 学会等名 第二回はこだて現象数理研究集会 (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	田中 吉太郎 (TANAKA YOSHITARO) (80783977)	公立はこだて未来大学・システム情報科学部・准教授  (20103)	
研究協力者	栄 伸一郎 (Ei Shin-Ichiro) (30201362)	北海道大学・理学研究院・特任教授  (10101)	

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0件



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
---------	---------