

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23650152

研究課題名（和文） 数理モデルを用いた未分化細胞の分化・脱分化機構の解析

研究課題名（英文） Analysis of differentiation/dedifferentiation dynamics of undifferentiated cells using mathematical modeling

## 研究代表者

古澤 力 (FURUSAWA CHIKARA)

独立行政法人理化学研究所・多階層生命動態研究チーム・チームリーダー

研究者番号：00372631

## 研究成果の概要（和文）：

本研究は、数理モデルを用いた解析を用いて、幹細胞の分化機構の理解することを目的とした。細胞分化を引き起こす制御ネットワークの探索を行うことによって、出現し得る分化過程のダイナミクスを網羅的に解析し、その過程における不可逆性や安定性の解析を行った。結果として、分化能を持つ幹細胞は振動する発現ダイナミクスを持つことを示し、それを生み出す制御ネットワークの性質の理解に成功した。それらの知見を基に、マウス初期胚における分化ダイナミクスを説明する数理モデルの構築を行った。

## 研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study is to understand differentiation dynamics of stem cells using computational models. We screened gene regulatory networks which can generate stem cell differentiation dynamics to identify general features of the differentiation dynamics. As results, we found that stem cells generally have oscillatory expression dynamics, and also identified characteristics of regulatory networks generating such differentiation dynamics. Based on these understandings, we constructed a computational model to represent differentiation dynamics in mouse early development.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	1,900,000	570,000	2,470,000

## 研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：幹細胞、分化、数理モデル、計算機シミュレーション、安定性

## 1. 研究開始当初の背景

発生初期の細胞は、全ての細胞へ能力を持つが、それらの細胞が増殖・分化を繰り返す発生のプログラムを経ることにより、その多くは分化能を失っていく。この発生のプログラムには明確な「時間の矢」が存在し、細胞の分化能は常に減少し、その分化能が増加することは正常な発生過程においては起こらない。この発生プログラムにおける時間の矢の存在は、その時間軸にそって変化する細胞状態における何らかの量、つまりは「未分化さ」

の存在を示唆している。では、その量とは何であろうか？つまり、未分化で多能性を持つ細胞の状態と、分化能を失った末端細胞の状態があったとき、その起こる得る状態遷移の方向を特徴付ける量とは何であろうか？細胞の状態は、遺伝子やタンパク質といった様々な要素が複雑に相互作用するネットワークによって決定されており、その状態は時々刻々変化するものである。そうしたダイナミックな細胞状態において、その状態遷移が起こり得る方向を規定する量を抽出し、そ

のメカニズムを同定することが可能となれば、それは発生過程のプログラム/リプログラムを理解する重要な要素となる。加えて、この発生プログラムにおける時間の矢の本質を理解することは、そのシステムの安定性の理解に繋がっている。細胞内の発現ダイナミクスには確率的な揺らぎが存在するにも関わらず、発生のプログラムは整然と安定に進行し得る。こうした発生プログラムの安定性を説明するためには、多能性を持つ細胞における増殖・分化の制御が本質的であり、つまりは時間の矢に沿って何が生じているか、そこでどのようなメカニズムが機能しているかを理解することが必須となっている。

## 2. 研究の目的

本研究は、内部に発現制御ネットワークを持つ細胞が相互作用している多細胞系の数理モデルを用いた解析によって、未分化細胞の分化/脱分化機構の理解することを目的とする。幹細胞からの分化をもたらす制御ネットワークの探索を計算機上で行うことによって、出現し得る分化過程のダイナミクスを網羅的に解析し、その過程における不可逆性や安定性の出現機構の理解を目指す。この研究から、幹細胞からの分化過程を引き起こし得るネットワークの構造と、それがもたらすダイナミクスの理解が可能となると期待できる。さらに、既存の実験データから推測された ES 細胞などの未分化細胞における制御ネットワークにおいて、上記のネットワーク構造が存在するかを解析し、現実の幹細胞システムにおける不可逆な分化メカニズムの理解を行う。

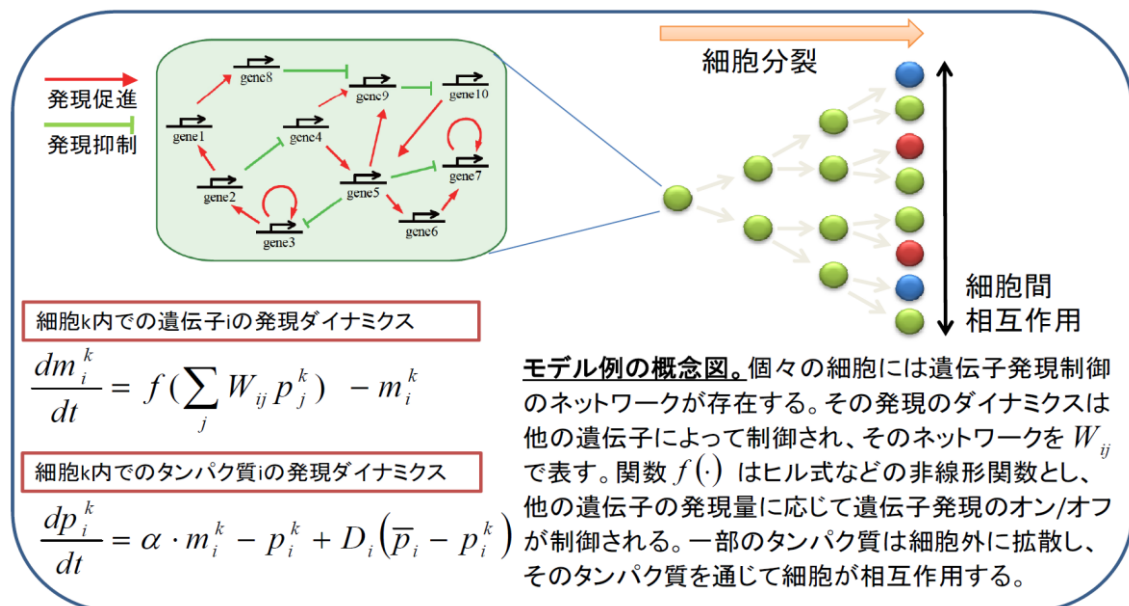
## 3. 研究の方法

遺伝子/タンパク質の数が 5~7 の全ての可能な制御ネットワークを考える。例えば、遺伝子間の相互作用は（発現促進）/（発現抑

制）/（相互作用無し）の 3 通りが考えられるとすると、遺伝子/タンパク質数が 5 の場合の可能な全ての制御ネットワークのトポロジは単純計算で  $3^{25} \sim 8.4 \times 10^{11}$  通りとなる。ただし、ネットワークの対称性などを用いることによって、実際に調べるべきネットワーク数はさらに小さい数となる。こうした制御ネットワークを持つ細胞が相互作用しつつ、細胞数を分裂によって増加させていく数理モデルを構築し、全ての可能な制御ネットワークについて計算機シミュレーションを行う（下図）。その結果から、どのような制御ネットワークが、相互作用による分化、つまりは発生のプログラムを出現させるかを探索する。また、より多くの遺伝子を含む制御ネットワークについては、全探索を行うことが計算量の大きさのために不可能なため、遺伝的アルゴリズム (GA) を用いて分化を可能とするネットワークの探索を行う。

## 4. 研究成果

遺伝子数が 5 となる可能なすべての制御ネットワークについて、細胞数が 32 となるまでの発生過程をすべてシミュレートし、細胞間の相互作用によって細胞状態が多様化するケースをすべて抽出した。そこから、細胞の状態が遷移した後に、一部の細胞が元の状態にと留まるという幹細胞的な振る舞いをするケースを抽出したところ、そのすべてにおいて、分化能を持つ細胞は振動する遺伝子発現ダイナミクスを持つことが示された。また、そのように振動する発現ダイナミクスを持つ細胞からの分化過程は、一部の細胞を取り除くといった外部からの摂動に対して安定であることを示した。加えて、そうした幹細胞的なダイナミクスをもたらす発現制御ネットワークが持つ性質を調べたところ、特定のフィードバックループが有意に多く存在することが確認された。これらの性質は、



幹細胞的なダイナミクスを持つ細胞に共通の性質であると期待できる(論文①)。

また、遺伝子数が 20 程度のより大きい制御ネットワークを用い、細胞状態の多様性を適応度とした遺伝的アルゴリズムを用いて、細胞間相互作用によって細胞状態の多様化をもたらすことが可能な遺伝子制御ネットワークの探索を行った。そこから、細胞の状態が遷移した後に、一部の細胞が元の状態にと留まるといった幹細胞的な振る舞いをするケースを抽出したところ、そのすべてにおいて、分化能を持つ細胞は振動する遺伝子発現ダイナミクスを持つことが示された(下図)。また、そのように振動する発現ダイナミクスを持つ細胞からの分化過程は、一部の細胞を取り除くといった外部からの摂動に対して安定であることを示した。加えて、そうした幹細胞的なダイナミクスをもたらす発現制御ネットワークが持つ性質を調べたところ、特定のフィードバックループが有意に多く存在することが確認された。こうした結果に基づき、マウス初期胚におけるエピブラストと栄養外胚葉の分化ダイナミクスを説明できる数理モデルの構築を行った(論文準備中)。

さらに、多細胞生物において多様な細胞タイプが安定に存在できるメカニズムの理解を目指して、遺伝子制御ネットワークにエピジェネティックなフィードバック機構が結合した場合の発現ダイナミクスについて解析を行った。結果として、エピジェネティックによるフィードバック機構により、多様な安定状態(アトラクタ)が出現すること、またそうした安定状態の存在が、細胞の環境適応や進化のダイナミクスに大きな影響を与えることが示された(論文④)。こうした結果は、本研究課題の多細胞生物の分化過程を考える上での基盤になると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

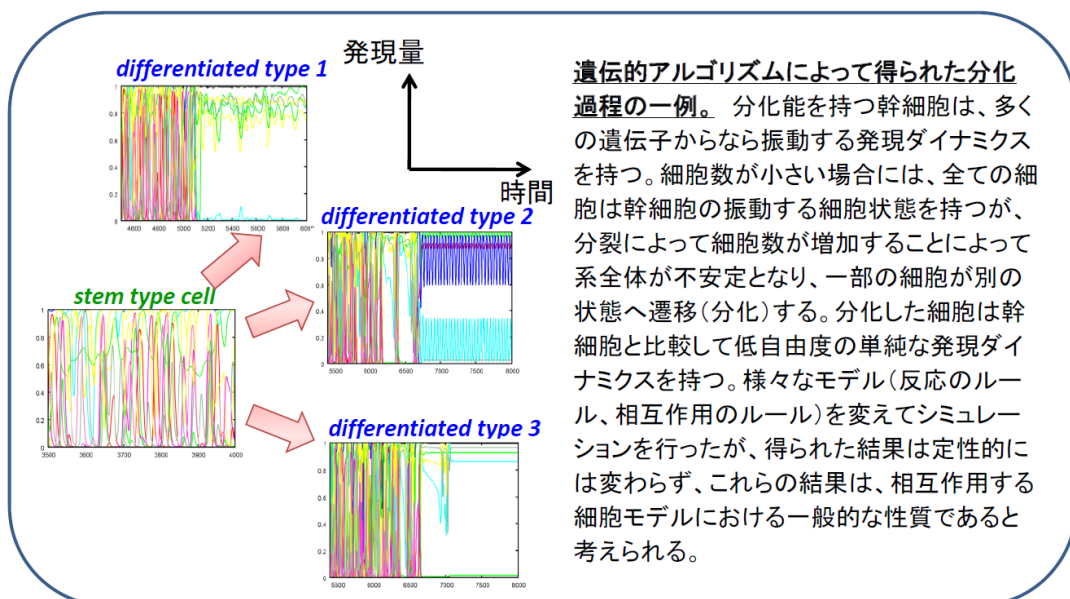
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Chikara Furusawa, Kunihiro Kaneko. (2013) Epigenetic feedback regulation accelerates adaptation and evolution, PLoS One, 査読有, 8(5):e61251, DOI: 10.1371/journal.pone.0061251
- ② Chikara Furusawa, Kunihiro Kaneko. (2012) A dynamical-systems view of stem cell biology, Science, 査読有, 338(6104):215-217, DOI: 10.1126/science.1224311
- ③ Chikara Furusawa, Kunihiro Kaneko. (2012) Adaptation to optimal cell growth through self-organized criticality, Phys. Rev. Lett., 査読有, 108: 208103, DOI: 10.1103/PhysRevLett.108.208103
- ④ Narito Suzuki, Chikara Furusawa, Kunihiro Kaneko. (2011) Oscillatory protein expression dynamics endows stem cells with robust differentiation potential, PLoS One, 査読有, 6(11): e27232, DOI: 10.1371/journal.pone.0027232

[学会発表] (計 7 件)

- ① 古澤力, 生物システムの多階層性を(理論/実験)から理解する, 生物物理若手の会関西支部セミナー, 2013. 3. 16, 大阪
- ② 古澤力, 生命システムの可塑性と安定性の理解へ向けて, 第 1 回 NINS Colloquium「自然科学の将来像」, 2013. 2. 5, 箱根
- ③ 古澤力, 細胞間コミュニケーションによる細胞社会の自己組織化ダイナミクス,



- 第4回 NetSci 研究会, 2012.12.4, 大阪
- ④ 古澤力, 幹細胞のシステムバイオロジー: 細胞分化の動的モデル, 横浜市立大学医学研究科大学院医学セミナー, 2012.10.4, 横浜
  - ⑤ 古澤力, 金子邦彦, A dynamical system modeling of cell differentiation for understanding of robust development and cell reprogramming, 日本生物物理学会第50回年会, 2012.9.22, 名古屋
  - ⑥ Chikara Furusawa, Oscillatory protein expression dynamics generates robust and irreversible differentiation dynamics of stem cells, 4th International Congress on Stem Cells and Tissue Formation, 2012.7.19, Dresden, Germany
  - ⑦ Chikara Furusawa, Temporal oscillation in protein expressions generates robust differentiation dynamics of stem cells, 11th Annual Meeting of International Society for Stem Cell Research, 2012.6.12, Yokohama, Japan

[その他]

受賞(計2件)

- ① 古澤力, 西宮湯川記念賞, 2011年11月
- ② 古澤力, 文部科学大臣表彰 若手科学者賞, 2011年4月

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

古澤 力 (FURUSAWA CHIKARA)

独立行政法人理化学研究所・多階層生命動態  
研究チーム・チームリーダー

研究者番号: 00372631

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし