

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22117008

研究課題名（和文）翻訳後修飾によるシグナル伝達制御とその破綻に起因する疾患の数理モデル

研究課題名（英文）Mathematical model for cellular dysfunctions caused by failure in post-translational signal transduction

研究代表者

市川 一寿 (Ichikawa, Kazuhisa)

東京大学・医科学研究所・特任教授

研究者番号：20343626

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 41,500,000 円

研究成果の概要（和文）：細胞内シグナル伝達が異常を来すと様々な疾患やその悪性化の原因となる。これまでの研究はシグナル伝達のパスウェイにはほぼ100%の興味が集まっていたが、実際の細胞は空間的な広がりを持つ3次元の実体である。そこで空間によるシグナル伝達制御を調べた。

その結果、転写因子NF- κ Bは1)核/細胞質体積比、2)拡散定数、3)核膜輸送などの空間パラメータで振動が制御され、2)とmRNAに関する3)は振動持続性を、I κ Bたんぱく質に関する3)は周波数をそれぞれ独立に制御することを発見した。2)ストレス顆粒形成のダイナミクスは顆粒同士の融合が重要で、顆粒の大きさ分布が γ 分布であることを予言し、実験的に確かめた。

研究成果の概要（英文）：Dysfunction in intracellular signal transduction is a cause of many diseases. Majority of computational signal transduction research has been focused on pathways. Since a cell is 3D entity, we tested the effect of spatial parameters on the signal transduction. First we found that oscillation of transcription factor NF- κ B was regulated by diffusion coefficient, nuclear transport, and nuclear/cytoplasmic volume ratio, and in addition, while diffusion coefficient and export for mRNA from the nucleus regulated persistency of NF- κ B oscillation, I κ B import to the nucleus exclusively regulated oscillation frequency. Second, we found that the fusion of stress granules (SGs) was important for their dynamics, and simulation predicted gamma distribution of SG size, which was confirmed by experiments.

研究分野：シグナル伝達、シミュレーション

キーワード：NF-kappaB stress granule cancer computer simulation spatio-temporal dynamics

1. 研究開始当初の背景

外部環境に対する細胞の様々な応答の内、転写因子 NF- κ B とストレス顆粒 (SG) のダイナミクスに注目してシミュレーション研究を行った。これらはがんなどの疾患や細胞運命決定との関連において重要である。

(1) NF- κ B の数理モデルは 40 以上発表されていたが [], 細胞の 3D 空間を取り入れたモデルはなく、空間的パラメータである、実効的拡散定数の影響、核膜輸送の影響、核/細胞質体積比 (N/C 比) の影響などが未解明のままであった。

(2) 細胞全体を対象にした SG 形成のダイナミクスについての数理モデル研究がなく、細胞内の SG 形成位置、大きさ、大きさの時間変化を決定付ける因子が未解明のままであった。

2. 研究の目的

(1) NF- κ B ダイナミクスの時空間数理モデルを構築し、拡散定数、核膜輸送、N/C 比がどのように影響するのか、またそのメカニズムは何かを明らかにし、NF- κ B の活性制御の開発に結び付ける。

(2) 実験との共同研究を行って実験で観測される SG 形成のダイナミクスを再現し、かつ SG 形成を制御する因子を明らかにし、かつ数理モデルによる予言を実験的に検証する。これによって SG 形成ダイナミクスのメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 我々が開発し、領域全体に展開してきた細胞シミュレーションソフトウェア A-Cell は簡単に時空間シミュレーションができるという、他にはない大きな特徴を有する []。これを活用して NF- κ B の時空間モデルを構築し、シミュレーション、及び結果の解析を行うことによって空間パラメータによってどのように NF- κ B のダイナミクスが制御されるかを明らかにする。

(2) SG は細胞内に数十個しか形成されないため、濃度として扱うことは不適切であり、一個一個を個別の実態として扱わなければならない。これをシミュレーションするためには確率的シミュレーション (SS) 法が必要である。そこで我々が理論構築とアルゴリズム構築を行った SS 法 [] を SG 形成ダイナミクスに応用し、メカニズムを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 転写因子 NF- κ B は継続的なサイトカイン刺激によって細胞質-核間で局在を周期的に変化させ、振動することが知られている。NF- κ B の振動パターンの違いは遺伝子発現プロファイルの違いを生むと考えられており、その制御因子の同定が重要である。我々は細胞内の空間的パラメータ、すなわち核/細胞質体積比 (N/C 比)、たんぱく質と mRNA の拡散定数、核膜輸送、NF- κ B によって転写制御され NF- κ B の活性を抑制する I κ B たんぱく質の翻訳場所、および核の形に注目し、これら 5 つの空間パラメータが核内 NF- κ B の振動

パターンにどのように影響するかを 4D 時空間シミュレーションによって調べた。その結果、1) 核の形以外の 4 つの空間パラメータは振動パターンの制御因子であること [], 2) 振動の継続には核内 NF- κ B のリセットが必要なこと [], 3) 核から離れた細胞質空間が「溜池」として働き、NF- κ B によって発現制御された I κ B の一時的貯留量が拡散定数で制御されること [], 4) 拡散定数は振動継続性を [], 5) mRNA_{I κ B} の核膜輸送、I κ B の転写と翻訳は

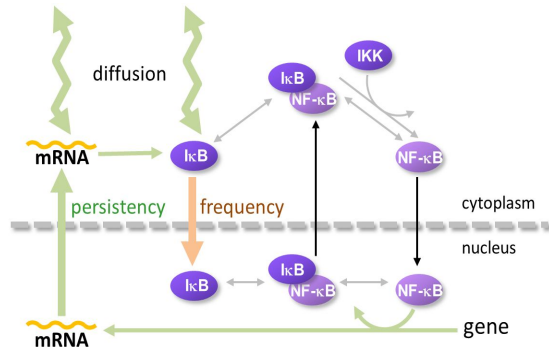


図 1 NF- κ B 振動の制御因子。緑色矢印は振動継続性の制御因子、橙色矢印は周波数の制御因子。

振動継続性を [], 6) I κ B の核内移行は振動周波数を制御すること [], 7) mRNA_{I κ B} の核内貯留量が mRNA_{I κ B} の核膜輸送によって制御されること [], を明らかにした (図 1)。

(2) 同じ領域の武川班の実験データから得られたパラメータを使ってモデル構築とシミュレーションを行った。その結果を図 2 に示す。

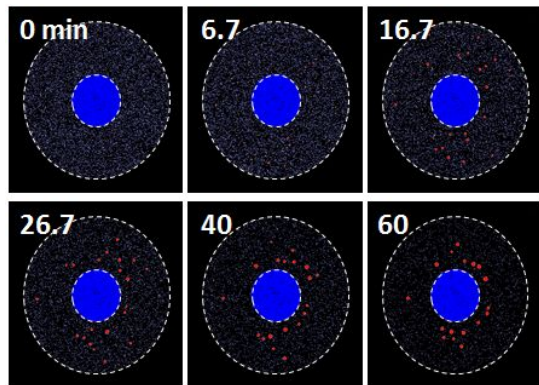


図 2 SG 形成の確率的シミュレーション

シミュレーション結果解析を行い、1) 形成される SG 個数の時間経過、SG サイズの時間経過、SG の空間分布についてシミュレーションが実験を良く再現し、2) SG 個数が 30 分近辺をピークとして減少するのは SG の融合によるものであることを明らかにし、3) SG の空間分布を決定つけるのは微小管上の SG 輸送であることを明らかにし、4) SG サイズが γ 分布であることをシミュレーションが予言してそれを実験的に証明し、5) γ 分布のメカニズムが SG の融合であることを発見した [] (図 3)。

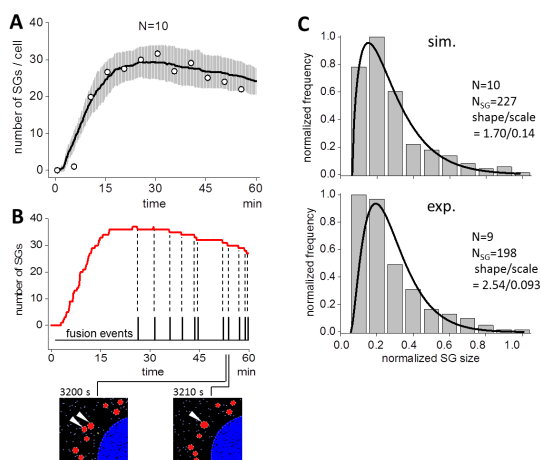


図3 SG形成ダイナミクスの解析。(A)シミュレーション(実線、N=10)と実験(白丸)の形成SG個数の時間変化。灰色領域はSD。(B)SG個数減少はSGの融合による。(C)SGサイズ分布のシミュレーションによる予言(上)と実験による検証(下)。

このように、本研究ではシミュレーションソフトウェア A-Cell の領域内展開と講習会(若手ワークショップにおいて2回)及びシミュレーション相談会(1回)を行うことによって領域の重要なコンセプトである異分野連携を積極的に推進した。それに加え、同じ領域の計画研究班と共同研究を推進し、実験-細胞シミュレーションの異分野連携によって初めてSG形成のダイナミクスとそのメカニズムを明らかにした。

<引用文献>

Ichikawa, K., et al., IET Sys.Biol., 9(2014).

Ichikawa, K., Bioinf., 17(2001).

Ihikawa, K., Neuroinf., 3(2005).

Ichikawa, K., et al., Phys.Biol., 7(2010).

Ohshima, D., et al., PLoS ONE, 7(2012).

Ohshima, D., et al., PLoS ONE, 9(2014).

Ohshima, D., et al., PLoS ONE, (2015), in press.

Ohshima, D., et al., PLoS Comp.Biol., (2015), in press.

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24件)

- 1) Ohshima, D. and Ichikawa, K., “Regulation of nuclear NF- κ B oscillation by nuclear transport: mechanisms determining persistency and frequency”, PLoS ONE, 査読有、2015、in press
- 2) Ohshima, D., Arimoto-Matsuzaki, K., Tomida, T., Takekawa, M., and Ichikawa, K., “Spatio-temporal dynamics and mechanisms of stress granule assembly”, PLoS Comp.Biol., 査読有 2015, in press

- 3) Ohshima, D. and Ichikawa, K., “Regulation of nuclear NF- κ B oscillation by a diffusion coefficient and its biological implications”, PLoS ONE, 9, 査読有、2014、e109895
- 4) Ichikawa, K., Ohshima, D., and Sagara, H., “Regulation of signal transduction by spatial parameters: a case in NF- κ B oscillation”, IET Systems Biology, 査読有、Vol.9, 2014、41-51
- 5) Pham, T.D., Jiang, X., and Ichikawa, K., “Current Challenging Medical Image Analysis”, *BioMedical Engineering OnLine*, 13(Suppl) :I1, 2014, oi:10.1186/1475-925X-13-S1-I1
- 6) Pham, T.D., Ichikawa, K., Oyama-Higa, M., and Jiang, X., “Biomedical Informatics and Technology”, Communications in Computer and Information Science 404, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014, ISBN 978-3-642-54120-9, e-ISBN 978-3-642-54121-6, DOI 10.1007/978-3-642-54121-6
- 7) 大島大輔、市川一寿、「シグナル伝達の数理モデル」、分子消化器病、先端医学社、11巻、2014、270-276
- 8) Schwende, I., Pham, T.D., and Ichikawa, K., “Nuclear Boundary and Pore Detection in SEM Images”, in “Biomedical Informatics and Technology”, Eds. Tuan D. Pham, Kazuhisa Ichikawa, Mayumi Oyama-Higa, and Xiaoyi Jiang, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014, 235-247
- 9) Watanabe, A., Hoshino D., Koshikawa, N., Seiki, M., Suzuki, T., and Ichikawa, K., “Critical role of transient activity of MT1-MMP for ECM degradation in invadopodia”, PLoS Comp.Biol., 査読有、Vol.9, 2013、e1003086
- 10) Pham, T.D., and Ichikawa, K., “Spatial chaos and complexity in the intracellular space of cancer and normal cells”, Theoretical Modeling and Medical Biology, 査読有、Vol.10, 2013、62
- 11) 大島大輔、市川一寿、「転写因子 NF- κ B の振動パターンに大きな影響を与える3次元細胞内空間構造」、生化学、査読有、85巻、2013、430-437
- 12) 市川一寿、「シミュレーションによるがん浸潤初期過程の動的的理解」、実験医学、31巻、2013、2932-2938
- 13) Pham, T.D. and Ichikawa, K., “Characterization of cancer and normal intracellular images by the power law of a fuzzy partition functional”, Int. Conf. Image Analysis and Recognition, 2013、597-604
- 14) Nguyen-Thanh, N., Pham, T.D., and Ichikawa, K., “Segmentation of mitochondria in intracellular space”, 2013 IEEE Symposium Series on Computational

- Intelligence, 2013, 218-221
- 15) Ohshima, D., Inoue, J., *Ichikawa, K., “Roles of Spatial Parameters on the Oscillation of Nuclear NF- κ B: Computer Simulations of a 3D Spherical Cell”, PLoS ONE, 査読有、Vol.7, 2012、e46911
 - 16) Hoshino, D., Koshikawa, N., Suzuki, T., Quaranta, V., Weaver, A.M., *Seiki, M., Ichikawa, K. Establishment and validation of computational model for MT1-MMP dependent ECM degradation and intervention strategies. PLoS Comp.Biol., 査読有、Vol.8, 2012、e1002479
 - 17) Saitou, T., Itano, K., Hoshino, D., Koshikawa, N., Seiki, M., Ichikawa, K., *Suzuki, T., “Control and Inhibition Analysis of Complex Formation Processes”, Theoretical Biology and Medical Modeling, 査読有、Vol.9, 2012、33
 - 18) Saitou, T., Rouzimaimaiti M., Koshikawa, N., Seiki, M., Ichikawa, K., *Suzuki, T. Mathematical modeling of invadopodia formation. J.Theor.Biol. 査読有、Vol.298, 2012、138-146
 - 19) Ichikawa, K., Rouzimaimaiti, M., *Suzuki, T. Reaction diffusion equation with non-local term arises as a mean field limit of the master equation. Discrete and Continuous Dynamical Systems Series S, 査読有、Vol.5, 2012、105-126
 - 20) 大島大輔, *市川一寿: 核内 NF- κ B の振動とその制御の数値モデル 実験医学 30 巻, 2012、709-715
 - 21) Pham, T.D., Vo, D., Nguyen-Thanh, N., Thang, T.C., Ichikawa, K., “Chaotic behavior in intracellular space: an implication for simulation and modeling of cancer”, Computer Modeling and Simulation (EMS), Sixth UKSim/AMSS European Symposium, 2012、143-147
 - 22) *Pham, T.D., Vo, D., Nguyen-Thanh, N., Thang, T.C., Ichikawa, K., “How complex is the cancer intracellular signaling space in FIB-SEM images?”, Computer Modeling and Simulation (EMS), Sixth UKSim/AMSS European Symposium, 2012、139-142
 - 23) Ichikawa, K. Localized activation of proteins in a free intracellular space: dependence of cellular morphologies and reaction schemes. BioSys., 査読有、Vol.105, 2011、173-180
 - 24) Ichikawa, K., Suzuki, T., and Murata, T. Stochastic simulation of biological reactions, and its applications for studying actin polymerization. Physical Biol., 査読有、Vol.7, 2010、046010
- [学会発表](計 3 1 件)
- 1) K. Ichikawa, “How is the oscillation of nuclear NF- κ B regulated?”, 2nd International Symposium on Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling, Jan. 23-24, 2015, Tokyo, Japan (invited).
 - 2) K. Ichikawa, “Oscillation Pattern of Transcription Factor NF- κ B Regulated by Spatial Parameters”, 数学協働プログラム、科学技術振興機構/統計数理研究所、大阪、2014年11月1日、(招待講演)。
 - 3) K. Ichikawa, “Synergistic effect of blocking cancer cell invasion revealed by computer simulations”, 2014 NIMS Hot Topics Workshops, “Application of ecological and mathematical theory to cancer: new challenges”, Daejeon, Korea, May 12th-15th, 2014 (invited).
 - 4) D. Ohshima and K. Ichikawa, “Analysis of regulatory mechanisms of transcription factor NF- κ B in 3D spherical computational cell model”, 第36回日本分子生物学会年会、神戸、2013年12月3日。
 - 5) K. Ichikawa, H. Sagara and D. Ohshima, “Regulation of NF- κ B Oscillation by Spatial Parameters in True Intracellular Space (TIS)”, CMLS-13, Sidney, Australia, Nov. 27th, 2013 (invited).
 - 6) T.D. Pham, K. Ichikawa, “Characterization of cancer and normal intracellular images by the power law of a fuzzy partition functional”, Int. Conf. Image Analysis and Recognition (ICIAR 2013), June 26-28, 2013, Póvoa de Varzim, Portuga, LNCS 7950, pp. 597-604, 2013.
 - 7) K. Ichikawa, “Predictive dynamic regulation of MT1-MMP at invadopodia by mathematical modeling and computer simulation”, Tsukuba Global Science Week 2013, Oct. 4, 2013, Tsukuba, Japan (invited).
 - 8) 市川一寿, 「がんの浸潤最初期ダイナミクスの理解によって転移抑制を目指す」, 応用数理学会 2013 年度年会オーガナイズドセッション、福岡、2013 年 9 月 10 日 (招待講演)。
 - 9) 市川一寿, 「細胞内 3 次元空間が NF- κ B の振動に与える影響」, 第 86 回日本生化学会大会、福岡、2013 年 9 月 12 日 (招待講演)。
 - 10) D. Ohshima, H. Sagara, T.D. Pham, K. Ichikawa, “Signal Transduction in Real Intracellular Space”, 35th IEEE EMBC Full-day Workshop on Current Challenging Image Analysis and Information Processing in Life Sciences, Jul. 3, 2013, Osaka, Japan (invited).
 - 11) N. Nguyen-Thanh, T.D. Pham, H. Sagara, K. Ichikawa, “Segmentation of Endoplasmic Reticulum in Intracellular Space”, 35th IEEE EMBC Full-day Workshop on Current

- Challenging Image Analysis and Information Processing in Life Sciences, Jul. 3, 2013, Osaka, Japan (invited).
- 12) N. Nguyen-Thanh, T.D. Pham, K. Ichikawa, "Segmentation of mitochondria in intracellular space, 2013 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence" (IEEE-CIS 2013, 15-19 April 2013, Singapore) pp. 218-221, 2013.
 - 13) K. Ichikawa, "Computational simulation revealed critical spatial parameters that change oscillation pattern of nuclear NF- κ B", 1st International Symposium on Protein Modifications in Pathogenic Dysregulation of Signaling, Feb. 1-2, 2013, Tokyo, Japan (invited).
 - 14) 大島大輔、井上純一郎、市川一寿、「転写因子NF- κ Bの時空間ダイナミクス」、「がん研究分野の特性等を踏まえた支援活動」公開シンポジウム、東京、2013年1月30日。
 - 15) 大島大輔、井上純一郎、市川一寿、「細胞内空間パラメータは転写因子NF- κ Bの核内振動を制御する：3Dシミュレーションによる解析」、第35回日本分子生物学会年会、福岡、2012年12月13日。
 - 16) 渡部綾子、市川一寿、「浸潤突起へのMT1-MMP輸送によるECM分解促進のシミュレーションモデルとその解析」、第35回日本分子生物学会年会、福岡、2012年12月13日。
 - 17) 大島大輔、井上純一郎、市川一寿、「転写因子NF- κ B振動の数理モデル」、応用数理学会2012年度年会オーガナイズドセッション、稚内、2012年8月29日（招待講演）。
 - 18) 市川一寿、「ストレス顆粒の形成・維持・消滅の力学」、応用数理学会2012年度年会、稚内、2012年8月30日。
 - 19) Oshima, D. and Ichikawa K., "In Silico Spatio-temporal simulation of NF- κ B oscillation", 文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究「修飾シグナル病」、第二回公開シンポジウム「修飾シグナル病」学術領域の創出、東京、2012年1月28日。
 - 20) Oshima, D. and Ichikawa K., "In Silico Spatio-temporal simulation of NF- κ B oscillation", 第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011年12月16日。
 - 21) Watanabe, A. and Ichikawa K., "A computer simulation of ECM degradation by Vesicle-trafficked MT1-MMP in invadopodia", 第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011年12月14日(ポスター)、15日(口頭)。
 - 22) Ichikawa K., "Oscillation of transcription factor NF- κ B Causal function or inevitable consequence?: An implication from computer simulations", Workshop on "Dynamics and molecular basis of post-translational modifications and cell signaling networks : Interdisciplinary approaches to understanding biological systems", The molecular Biology Society of Japan, December 16, 2011, Yokohama, Japan (invited).
 - 23) Oshima, D. and Ichikawa K., "A computational simulation of nuclear transport of NF- κ B in three-dimensional model including Rel-A phosphorylation", Metabolism and Cancer, AACR Special Conference, October 17, 2011, Baltimore, USA.
 - 24) Watanabe, A. and Ichikawa K., "The role of vesicle-trafficked MT1-MMP in ECM degradation: A computer simulation", Metabolism and Cancer, AACR Special Conference, October 17, 2011, Baltimore, USA.
 - 25) Ichikawa K., "Modeling and Simulation of the Initial Step in Cancer Invasion", 2011 International Symposium on Computational Models for Life Sciences. October 11, 2011, Toyama, Japan (invited, keynote speaker).
 - 26) Ichikawa K., "Significance of rapid turnover of MT1-MMP for the degradation of ECM: an approach by computer simulation", The Third CREST-SBM International Conference, Mathematical Methods in Cancer Cell Biology, June 8, 2011, Hiroshima, Japan (invited).
 - 27) Ichikawa K. and Murata, N., "A new method of stochastic simulation and its application to the reorganization of actin filaments in invadopodia", AACR-NCI Conference on Systems Biology, Mar. 28, 2011, San Diego, USA.
 - 28) 市川一寿、「タンパク複合体シミュレーションの基礎とTRAF6複合体におけるNF- κ B活性化」、文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究「修飾シグナル病」、第一回公開シンポジウム「修飾シグナル病」学術領域の創出、東京、2011年1月29日。
 - 29) Ichikawa K., "Bottom up modeling of protein dynamics in invadopodia", International Workshop on Mathematics for Biology, Pohang University of Science and Technology, Pohang, Republic of Korea, Jul. 12, 2010, (invited).
 - 30) Ichikawa K., "Modeling the protein dynamics of invadopodia: a bottom up

approach”, Institute of Biomathematics and Biometry, Helmholtz Zentrum Munchen, Munchen Germany, Feb. 17, 2010 (invited).

- 31) Ichikawa, K., “Modeling the protein dynamics of invadopodia: a bottom up approach”, Institute of Biomathematics and Biometry, Pohang University of Science and Technology, Pohang Republic of Korea, Feb. 23, 2010, (invited).

〔図書〕(計 5 件)

- 1) 大島大輔、市川一寿、「シグナル伝達の数理モデル」、分子消化器病、先端医学社、11 巻、3 号、270-276、2014/9。
- 2) Isabel Schwende, Tuan D. Pham, and Kazuhisa Ichikawa, “Nuclear Boundary and Pore Detection in SEM Images”, in “Biomedical Informatics and Technology”, Eds. Tuan D. Pham, Kazuhisa Ichikawa, Mayumi Oyama-Higa, and Xiaoyi Jiang, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014, pp.235-247, ISBN 978-3-642-54120-9, e-ISBN 978-3-642-54121-6, DOI 10.1007/978-3-642-54121-6.
- 3) 市川一寿、「シミュレーションによるがん浸潤初期過程の動的的理解」、実験医学、31 巻、2932-2938、2013/11、ISBN978-4-7581-0121-9。
- 4) 大島大輔、市川一寿、「転写因子 NF- κ B の振動パターンに大きな影響を与える 3 次元細胞内空間構造」、生化学、85 巻、430-437、2013/6。
- 5) 大島大輔、市川一寿、「核内 NF- κ B の振動とその制御の数理モデル」、「実験医学増刊 シグナル伝達研究最前線 2012」(井上純一郎、武川睦寛、徳永文稔、今井浩三編)、羊土社、30 巻、2012/3/25、ISBN978-4-7581-0321-3。

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/mathcancer/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

市川 一寿 (ICHIKAWA, Kazuhisa)
東京大学・医科学研究所・特任教授
研究者番号：20343626

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：