

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2014

課題番号：23654147

研究課題名(和文)ES細胞における動的遷移と統計物理

研究課題名(英文)Statistical physics of dynamical transitions in ES cells

研究代表者

笹井 理生 (SASAI, Masaki)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30178628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：マウスES細胞を培養すると、同じゲノムを持ち同じ環境にある細胞でも、細胞ごとに遺伝子発現パターンの大きな違いを示すことが知られており、そうした遺伝子揺らぎの機構とその生物学的な意味について大きな興味を持たれている。本研究では、マウスES細胞のコア遺伝子と分化のマーカーとなる遺伝子を合わせた6つの遺伝子の間の制御関係を表すネットワークモデルを構築し、その動的振る舞いを確率シミュレーションにより分析した。遺伝子の転写活性のスイッチングが遅いクロマチン構造揺らぎにより制御されていると考え、観測されている揺らぎが合理的に説明できることを示した。

研究成果の概要(英文)：Much interest has been focused on the mechanism and biological meaning of large fluctuation of gene expression pattern observed in mouse embryonic stem cells (mESC). In this study, six genes including core genes to maintain pluripotency in mESC were selected and a theoretical model of the regulatory network among those six genes was constructed. Dynamical behavior of the network was analyzed by performing stochastic simulations, which led to the hypothesis that the slow conformational fluctuation of chromatin around gene loci explains the observed large fluctuation of gene expression pattern in mESC.

研究分野：理論生物物理学

キーワード：遺伝子ネットワーク ES細胞 揺らぎ 国際情報交換アメリカ

1. 研究開始当初の背景

(1) 遺伝子の制御機構が大規模なスケールで明らかにされ、システムとしての細胞の働きを議論できるようになってきた。一方で、遺伝子発現に伴う mRNA および蛋白質の生成と分解を細胞中の 1 分子レベルで測定することができるようになり、遺伝子発現における反応の大きい揺らぎの効果が顕著であることが明らかになっており、こうした揺らぐシステムのダイナミクスを記述するため、理論的な概念と方法の刷新が強く求められていた。この新しい問題に取り組むため、国際的に見れば数多くの統計物理学者が遺伝子ネットワークの研究を開始していた。

(2) 多能性を維持する胚正幹細胞 (ES 細胞) における遺伝子の活動は強い揺らぎを示すことが実験的に報告され、その揺らぎが多能性の維持、および分化過程で生じる遺伝子発現パターンの転移ダイナミクスにいかに関わるかが問題となっていた。ES 細胞の多能性維持にとってコアとなる遺伝子群のつくネットワークを抽出し、モデル化することによってこの問題を解くことが求められていた。

2. 研究の目的

本研究では、ES 細胞が多能性を維持するために必要なコアとなる遺伝子の制御ネットワークをモデル化し、確率シミュレーションを実行して、多能性の維持、喪失、分化方向性の選択など、重要な遷移過程の動的機構を分析し、遺伝子発現における揺らぎが果たす役割を解明することを目的としていた。また、研究代表者が開発してきた遺伝子スイッチの統計力学的理論を拡張し、コア遺伝子ネットワークの数値解析と比較することにより、細胞の異なる状態間の遷移の物理法則を明らかにすることを目指していた。統計物理学の観点から、細胞の状態遷移の原理を解明して、学際的な新しい方向への研究を展開することが目標であった。

3. 研究の方法

(1) 23 年度にはまず、従来の文献で提案されてきたモデルを批判的に検討する作業から出発して、最新の実験データを合理的に説明する ES 細胞のコア遺伝子ネットワークのモデルを構築した。

(2) 23 年度に構築したモデルをもとに、23 年度から 25 年度にかけて Gillespie アルゴリズムによる確率シミュレーションを実行し、細胞内のタンパク質濃度を変数とする高次元空間のサドル構造を分析し、多能性細胞状態から分化過程への遷移、分化方向の選択の機構と、揺らぎの果たす役割を検討した。

(3) 23 年度から 24 年度にかけて、経路積分に基づく統計力学的モデルを拡張、適用

して、確率シミュレーションの結果と比較することにより、遷移の物理法則を明らかにするための理論的方法論を整備した。

(4) 25 年度から 26 年度には、遺伝子ネットワークにおける転写活性制御に染色体の構造と運動が重要な影響を及ぼすことに注目して、染色体の動的揺らぎを計算する方法論を開発した。

(5) 26 年度には、いったん分化過程に入った細胞が再び万能性を獲得する遷移をシミュレートし、その機構と条件を解明する。高次元空間で入り組んだサドルから揺らぎによって経路が選択され、細胞の運命が決まるという仮説を提唱し、実験で検証可能な予測を行った。

4. 研究成果

(1) 本研究では、マウス ES 細胞のコア遺伝子と考えられている Sox2、Oct4、Nanog に加えて、Primitive Endoderm (PrE) 細胞、Trophectoderm (TE) 細胞へ分化する過程で重要な遺伝子である Cdx2、Gata6、Gcnf を併せて、合計 6 つの遺伝子からなる遺伝子制御ネットワークのモデルを構築した。

(2) ES 細胞の示す Nanog 発現の大きな揺らぎは、Nanog 遺伝子を含むクロマチンのドメインがつくる転写可能な複合体構造の形成崩壊の際に生じる、時間スケールの遅い揺らぎによって説明可能であるという仮説を提唱した (図 1)。

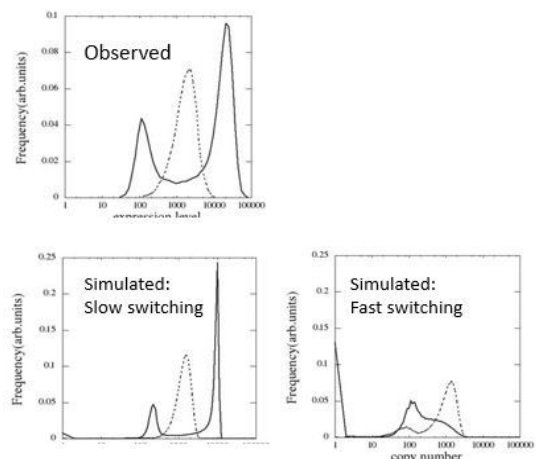


図 1. ES 細胞における Nanog (実線) および Oct4 (点線) の発現量分布。横軸は発現量、縦軸は頻度。上: 実験データ (Kalmar et al. (2009) PLoS Biol 7: e1000149)、右下: 遺伝子スイッチングが速い場合の計算結果、左下: 遺伝子スイッチングが遅い場合の計算結果

(3) この理論モデルから導かれるエピソードティックランドスケープを定量的に計算し、Nanog の大きい揺らぎが ES 細胞で存在

するとき、ランドスケープは実験で観測されているように PrE 細胞、TE 細胞へのそれぞれの分化経路を持つ地形となるのに対し、Nanog 遺伝子を含むクロマチンのドメインの構造揺らぎが速く Nanog 発現の揺らぎが小さいとき、分化経路が平均されて明確な経路の分岐が生じないことを示し、ES 細胞の大きな揺らぎが分化経路の混乱を防ぐために必要であるという仮説を提唱した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

S. S. Ashwin, Masaki Sasai, Epigenetic Dynamics of Cell Reprogramming, arXiv:1410.2337 [q-bio.MN], 査読無, 2014, <http://arxiv.org/abs/1410.2337>

Takashi Inanami, Tomoki P. Terada, and Masaki Sasai, Folding pathway of a multidomain protein depends on its topology of domain connectivity, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 査読有, Vol. 111, No. 45, 2014, pp. 15969–15974, DOI: 10.1073/pnas.1406244111

Kun Zhang, Masaki Sasai, Jin Wang, Eddy current and coupled landscapes for nonadiabatic and nonequilibrium complex system dynamics, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 査読有, Vol. 110, No.37, 2013, pp. 14930-14935, DOI: 10.1073/pnas.1305604110

Masaki Sasai, Yudai Kawabata, Koh Makishi, Kazuhito Itoh, Tomoki P. Terada, Time scales in epigenetic dynamics and phenotypic heterogeneity of embryonic stem cells, PLoS Computational Biology, 査読有, Vol. 9, No.12, 2013, e100338_1-17, DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003380

Shin-I Nishimura, Masahiro Ueda, Masaki Sasai, Non-Brownian dynamics and strategy of amoeboid cell locomotion, Phys. Rev. E, 査読有, Vol. 85, 2012, 041909_1-8, DOI: 10.1103/PhysRevE.85.041909

Naoko Tokuda, Tomoki P. Terada, Masaki Sasai, Dynamical modeling of 3D genome organization in interphase budding yeast, Biophys. J., 査読有, Vol. 102, 2012, No.2, pp. 296-304, DOI: 10.1016/j.bpj.2011.12.005; Correction 102, 2012, No.3, pp.719-719, DOI: 10.1016/j.bpj.2012.01.018

〔学会発表〕(計 24 件)

Masaki Sasai, Epigenetic dynamics of gene regulation, Architecture, dynamics, and functionality of molecular biosystems, 岡崎, 2015 年 3 月

笹井 理生, 遺伝子制御ダイナミクスの理解へ向けて, 第 20 回交通流のシミュレーションシンポジウム, 名古屋, 2014 年 12 月

Masaki Sasai, Toward a theory of gene regulation dynamics, 京大生命動態システム科学推進拠点事業大学院生セミナー, 京都, 2014 年 10 月

Ashwin S.S., Masaki Sasai, Epigenetic Dynamics of Cell Reprogramming, 第 52 回日本生物物理学会年会, 札幌, 2014 年 9 月

Masaki Sasai, Naoko Tokuda, Shin Fujishiro, Fluctuating genome structure and gene regulation, 8th IUPAP International Conference on Biological Physics, Beijing, 2014 年 6 月

Masaki Sasai, Koh Makishi, Tomoki P. Terada, Naoko Tokuda, Time and spatial scales of epigenetic dynamics, Seminar at Research Center for Mathematics on Chromatin Live Dynamics, 広島大学, 2013 年 12 月

Masaki Sasai, Time and spatial scales of eukaryotic gene regulation, Workshop on Modeling Biomolecular Systems in Cellular Environment, 京都, 2013 年 10 月

笹井 理生, 真核生物の遺伝子スイッチの時空間ダイナミクスの理解に向けて, 生命情報工学研究センターワークショップ, 東京, 2013 年 9 月

Masaki Sasai, Time scales in epigenetic dynamics and landscapes, Physical Principles and Underlying Mechanisms of Biomolecules and Materials, 北京, 2013 年 8 月

Masaki Sasai, Non-adiabatic gene switching and fluctuations in ES cells, Computational Methods for Bio and Complex Systems, ソウル, 2013 年 7 月

Masaki Sasai, Epigenetic dynamics of eukaryotic cells, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering of Medicine and Biology Society, 大阪, 2013 年 7 月

S. S. Ashwin, Masaki Sasai, Dynamical effects of the transcriptional apparatus formation in eukaryotic gene expression, STATPHYS25, ソウル, 2013 年 7 月

Naoko Tokuda, Masaki Sasai, Effects of fluctuation of chromosome conformation and spatial arrangement of genes on the pattern of gene expression, Biophysical Society 57th Annual Meeting, 米国ペンシルベニア州, 2013 年 2 月

寺田 智樹, ES 細胞の細胞運命決定における非平衡性の役割, 大学院物理学専攻・学部物理学系オープン・セミナー, 明星大学, 2012 年 12 月

Masaki Sasai, Fluctuations in epigenetic switches and landscapes, iCeMS seminar, 京都大学, 2012 年 9 月

越井 貴也, 寺田 智樹, 笹井 理生, Mean field theory of epigenetic dynamics of cell differentiation, 第 50 回生物物理学会年会, 名古屋大学, 2012 年 9 月

Masaki Sasai, Slow dynamics of chromatin and non-adiabatic gene switches, Characterizing Landscapes: From Biomolecules to Cellular Networks, 米国コロラド州, 2012 年 6 月

Tomoki P. Terada, The role of non-adiabaticity in cell-fate decision of ES cells, The 3rd International Workshop on "Multiscale Characterizations of Biological Systems: From Molecules to Networks", Nanjing, 2012 年 6 月

Masaki Sasai, Epigenetic switches and network transitions, 2012 March Meeting of the American Physical Society, Boston USA, 2012 年 3 月

Masaki Sasai, Heterogeneous dynamics and fluctuations in biomolecular networks, RIKEN Quantitative Biology Center Inaugural Symposium "Towards Whole-Cell Modeling", 神戸, 2012 年 1 月

- ⑳ Naoko Tokuda, Tomoki P. Terada, Masaki Sasai, Dynamics of all chromosomes in budding yeast, The 17th IUPAB International Biophysics Congress, Beijing, China, 2011 年 10 月

- ㉑ Takaya Koshii, Tomoki P. Terada, Masaki Sasai, Stochastic epigenetic dynamics of cell differentiation, 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫県立大学, 2011 年 9 月

- ㉒ Masaki Sasai, Biological networks: multiple scales and heterogeneities in switching dynamics, 第 49 回日本生物物理学会, 兵庫県立大学, 2011 年 9 月

- ㉓ Masaki Sasai, Biological networks: oscillations and transitions, International Workshop on Multiscale Characterizations of Biological Systems, Nanjing, China, 2011 年 6 月

[図書] (計 4 件)

Naoko Tokuda, Masaki Sasai, Modeling of genomes, Chapter 21, Coarse-Grained Modeling of Biomolecules, ed. by Garegin A. Papoian, Taylor & Francis Books, 発行予定

笹井 理生, 寺田 智樹, 生体分子のつくるシステム、ゲノム系計算科学、美宅成樹編 (計算科学講座第 7 巻) (共立出版 2013) 1 月, ISBN 978-4-320-12272-7, pp. 173-219

笹井 理生, 論文にみる最重要概念と革新実験データその 3、CSJ カレントレビュー「巨大分子系の計算化学」(日本化学会編) 38-41 ページ (化学同人 2012)

笹井 理生, 伊藤 一仁, 千見寺 浄慈, 寺田 智樹 訳, 細胞の物理生物学 Rob Phillips, Jane Kondev, Julie Theriot 著 (共立出版, 2011) pp.1-957, ISBN-13: 978-4320057166

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

笹井 理生 (SASAI, Masaki)
名古屋大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号 : 30178628

(2) 連携研究者

寺田 智樹 (TERADA, Tomoki)
名古屋大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号 : 20420367

千見寺 浄慈 (CHIKENJI, George)
名古屋大学・大学院工学研究科・助教
研究者番号 : 10420366

(3) 研究協力者

Jin Wang (WANG, Jin)
New York 州立大学 Stony Brook 校・准教授