

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24654023

研究課題名(和文)反応パスウェイネットワーク数理解析ツールの開発

研究課題名(英文)Development of mathematical tools for reaction pathway network

研究代表者

鈴木 貴 (SUZUKI, TAKASHI)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：40114516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：がん細胞の浸潤突起内に発現する膜タンパクMT1-MMPによる、分泌型基底膜分解酵素MMP2の活性化に注目した。このメカニズムはTIMP2というもう一つの分子が介在した酵素反応である。結合則と反応速度による実験値によって数理モデルを公理的に構築すると、非線形、多変数であるにもかかわらず、質量作用の法則に基づく質量保存則、パスウェイを反応則によるグルーピングに基づく反応則が演繹的に導出された。さらに会を計算して反応則を代数的に修正すると、のモジュールに分解され、完全可積分系となった。同一種の重合(ホモダイマー)についての反応速度2倍則が鍵となり、数学的に一般化された。

研究成果の概要(英文)：We studied the pathway network of cell molecules. First, we approached the activation of the degradation enzyme for basement membrane. The malignant tumor is provided with clonal growth, motility, and metastasis. Invasion arises at the early stage of metastasis, where tumor cell forms invadopodia to begin ECM degradation. MT1-MMP is the membrane protein with over expression inside the invadopodia. One of its main role is the activation of MMP2, the secretor degradation enzyme of the basement membrane. This process is achieved under the presense of the third molecule, TIMP2. Based on this biological model, we constructed mathematical model using the law of mass action. In this modeling we applied the same reaction rates of the fundamental process to the polymerization. Mathematical analysis, however, revealed that the system is completely integrable by three fundamental equations. Generalization to the N-system and comparison to PySB is also done.

研究分野：非線形偏微分方程式

キーワード：細胞分子パスウェイ MT1-MMP 酵素反応 質量作用 質量保存 反応速度論 グラフ理論 可積分系

1. 研究開始当初の背景

多様な腫瘍成長過程を解明するため、多数の化学反応パスウェイネットワークの巨視的な挙動を明らかにすることは、腫瘍学の共通課題となっていた。細胞生物学において、結合解離を含む複雑な細胞分子動態の研究は、遺伝子解析、蛍光イメージングによって飛躍的に進展したが、今なお現象を統一的に説明する基盤となる生命動態原理を確立して、様々な予測を提出することは実現から遠く考えられていた。細胞生物学との協働により生命科学をロジック化する数理腫瘍学の役割が強く期待されていたものの、質量作用の法則を用いた細胞分子動態数理モデリングでも、その法則から必然的に従うであろう質量保存則や、化学反応の種類によるグルーピングが数学的に解明されていなかったため、系の時間的狀態遷移、平衡状態移行の速さ等の重要な要因の理論根拠が不確かであり、その解析はシミュレーションに頼っているのが実情であった。従って膨大なパスウェイから、注目する幾つかのパスに限定され、それら以外のパスの影響の検証はなされていないという課題が残っていた。

2. 研究の目的

腫瘍生物学研究と連携し、細胞分子反応パスウェイモデリングの理論的根拠を明確にすると同時に、数理構造を解明して、数学解析に有効な手立てを確立する。特に、化学プラント系で行われてきた包括的な反応パスウェイネットワークモデリングと、離散時間 Markov 連鎖による定式化を用いた多数ノード(タンパク質)をもつネットワーク分析法を検討し、これらの新しい視点を取り入れたモデリングとシミュレーションを実践する。多数の化学反応パスウェイネットワークのもとで繰り広げられる系の巨視的挙動を検出し、同時に離散・確率シミュレーションを効率化するシミュレータを開発して、キーパス探索・薬効予測ツール開発実用化を加速させる。

3. 研究の方法

最初に細胞内における分子生物学的系のシミュレーションに、化学プラント系のシミュレーション技術を適用する。次に多数のノード(タンパク質等)を持つ反応パスウェイネットワークに対し、Markov 連鎖を応用した状態遷移の定式化を行う。続いて固有値解析によるパスのグルーピングによって、平衡状態や平衡に至るまでの長時間挙動のシミュレーション解析を行う方法を開発する。最後にこれらの技術を、数理腫瘍学で展開される数理モデル研究と協働させ、さらに改良を進

めて実用化への道筋を確立する。

4. 研究成果

細胞分子パスウェイネットワークを対象とし、生命科学と数学研究の融合を目指して実施したものである。分子細胞生物学実験から推察されたシナリオを数式で表して数理モデリングする方法を確立した。これによって、生命科学と数理科学の融合が進展する一方、数理モデルに数学構造が与えられ、数学解析を通して、その正当性が明らかになった。基礎となった問題は、がん細胞が悪性化して浸潤能を獲得する過程で最初に現れる、基底膜分解酵素活性化についての MT1, TIMP2, MMP2 の 3 分子の結合・解離ネットワークである。がん細胞は無限増殖能、運動能、転移能を獲得して悪性度を増大させる。浸潤は転移の初期段階で現出する現象で、がん細胞がその表面に浸潤突起を形成し、細胞外マトリクス(ECM)を分解して侵入することを指している。MT1-MMP は浸潤突起内に多数発現する膜タンパクであり、その 1 つの役割が、細胞外にある分泌型基底膜分解酵素 MMP2 を活性化することである。このメカニズムは TIMP2 というもう 1 つの分子が介在した酵素反応で、すでに生物学実験の知見を正確に再現する数理モデルが知られていたが、そのグラフ上の力学系構築にはなお数学的に不明確な点が残されていた。本研究では反応速度論を再吟味して、反応速度を 2 倍にしなければならないすべての場合を明らかにした。これによって従来のモデルに修正を加えた。その上で、構築した 12 連立方程式から 3 つの質量保存則、3 つの質量作用則が抽出されることを示した。さらに、その 6 つの関係式によって、システムはロジスティック型の定数係数 2 次非線形項の単独 1 階方程式、非斉次係数単独線形 1 階方程式、線形連立方程式にグルーピングされ、それぞれを階層的に解くことによって、解がすべて陽に表示されることが分かった。この表示により、各複合体濃度がすべて定常状態に収束すること、その速さが指数的なものと代数的なものに明確に分類されることを突き止めた。このことは数値シミュレーション評価について本質的なツールを与えるものである。一方で、このような完全可積分ネットワークの数学理論を構築することを試み、その一般系についての研究を進めた。そのうちで N-system というものが同じ性質を持つことがわかり、今後の数学研究の指針を得た。またパスネットワークモデリングとシミュレーションの標準規格となることが期待される PySB の動作原理を分析し多結果、2 倍則について本研究と等価な規則が組み込まれていることを確認し、今後の数学研究に適用できることが分かった。

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 12 件)

T. Suzuki, Mathematical models of tumor growth systems, *Mathematica Bohemica*, 137 (2012) 201-218

D. Hoshino, N. Koshikawa, V. Quaranta, A. Weaver, M. Seiki, T. Suzuki, and K. Ichikawa, Establishment and validation of computational model for MT1-MMP dependent ECM degradation and intervention strategies, *PLoS Computational Biology* 8-4 (2012) e1002479

K. Ichikawa, M. Rouzaimaiti, and T. Suzuki, Reaction diffusion equation with non-local term arises as a mean field limit of the master equation, *Discrete and Continuous Dynamical Systems S5-1* (2012) 115-126

T. Saitou, K. Itano, D. Hoshino, N. Koshikawa, M. Seiki, K. Ichikawa, and T. Suzuki, Control and inhibition analysis of complex formation processes), *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 9:33 (August 3, 2012)

D. Hoshino, M. Nagano, N. Koshikawa, T. Suzuki, and M. Seiki, The phosphoinositide – binding protein Zf21 regulates ECM degradation by invadopodia, *Plos One* 8 (1) e50825 (2013)

A. Watanabe, D. Hoshino, K. Koshikawa, M. Seiki, T. Suzuki, and K. Ichikawa, Critical role of transient activity of MT1-MMP for ECM degradation in invadopodia, *PLoS Computational Biology* 9-5 (2-13) 2013, e1003086

N. Kavallaris and T. Suzuki, Non-local reaction-diffusion system involved by reaction radius I, *IMA J. Appl. Math.* 78 (2013) 614-632.

T. Saitou, K. Kajiwara, C. Oneyama, T. Suzuki, and M. Okada, Roles of raft-anchored adaptor Cbp/PAG1 in special regulation of c-Src kinase, *PLoS One* (in press) 2014

N. Kavallaris and T. Suzuki, Non-local reaction-diffusion system involving reaction radius II, rate of convergence, *IMA J. Appl. Math.* 79 (2014) 1-21

T. Saitou, K. Kajiwara, C. Oneyama, T. Suzuki, M. Okada, Roles of raft-anchored adaptor Cbp/PAG1 in special regulation of c-Src kinase, *PLoS One* 9-3, e93470, 2014

M. Sakurai-Yagata, T. Maruyama, T. Suzuki, K. Ichikawa, M. Murakami, Dynamic regulation of a cell adhesion protein complex including CADM1 by combinatorial analysis of FRAP with exponential curve-fitting, *PLoS One*, 2015

E.E. Espejo and T. Suzuki, Reaction terms avoiding aggregation in slow fluids, *Nonlinear Analysis (B) RWA* 21 (2015) 181-216

[学会発表](計 12 件)

鈴木貴, 実用化に近づく「数理医療」～ホモロジー画像診断と磁場源解析, 産学交流会, 大阪大学基礎工学研究科, 2012. 6. 13

鈴木貴, 細胞生物学における数理的方法, Seminar Supported by Electron Microscope, 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター, 2012. 11. 12

T. Suzuki, Mathematical methods in cancer research - bottom up and top down modeling, CREST Seminar, Towards Deeper Understanding of Biodynamic Principles, OIST, 2012. 12. 3

鈴木貴. 数理細胞生物学の方法, 応用トポロジーとシステムバイオロジー: 数理医学の新たな挑戦, 大阪大学豊中キャンパス, 2013. 2.22

鈴木貴, がん研究の新しい数学ツール: ホモロジー検査と数理細胞生物学, 日本がん転移学会, 教育講演, 松本市, 2013. 7. 12

鈴木貴, 数理細胞生物学の展開~基底膜分解酵素活性化モデル, ハイブリッド・フォーラム, 大阪大学情報科学研究科, 2013. 8. 19

鈴木貴, 細胞分子動態と有限生成ネットワークの完全可積分性-ECM分解活性化メカニズム, FIRST会原プロジェクト-CREST 数学研究領域合同シンポジウム, JST 東京本部別館, 2014. 1. 11

鈴木貴, がん浸潤の細胞生物学と数理モデル, 岩手大学基礎自然系講演会, 2014. 1. 16

T. Suzuki. MT1-MMP pathway analysis using mathematical model, *International*

Symposium on Tumor Biology in Kanazawa and Symposium on Drug Discovery in Academics, Kanazawa Association of Tumor Biologists, Cancer Research Institute, Kanazawa, 2014. 1.24

D. Minerva, Pathway network analysis and an application to the ODE model of MMP2 activation in the early stage of cancer cell invasion, SYMO-MATH, Brawijaya University, Indonesia, 2014. 6. 20

川崎秀二, MMP2 活性化機構における MT1-MMP 高濃度挿入の必然性について, 日本応用数理学会年会 2014 年度会, 2014.9.3, 政策研究大学院大学

T. Suzuki, Space-time patterns in biological model: thermodynamics of multi-component models, Interface of Pattern Formation: Applications to Biology and Material Sciences, HeKKSaGOn Summer School @ Gottingen, 2014. 9. 17

板野景子, MT1-MMP タイプのパスウェイネットワークの N 分子への拡張と解析, 日本応用数理学会研究部会連合発表会, 2015.3.7, 明治大学中野キャンパス

〔図書〕(計 2 件)

鈴木貴, 数理医学の諸問題, 応用数理ハンドブック, 浅倉書店, 2013, pp. 148-151

鈴木貴, 数理医学入門, 共立出版, 2015. 243 ページ

〔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.sigmath.es.osaka-u.ac.jp/Suzuki/title.html>

6 . 研究組織
(1)研究代表者
鈴木 貴 (Suzuki Takashi)
大阪大学・基礎工学研究科・教授
研究者番号 : 40114516

(2)研究分担者
()

研究者番号 :

(3)連携研究者
川崎秀二 (Kawasaki Shuji)
岩手大学・人文社会科学部・准教授
研究者番号 : 10282922