

反応ネットワークの構造変化による摂動応答変化を解析する

概要

細胞内で働く数千の化学反応はつながって複雑な化学反応ネットワークを形作っています。このネットワークから生じる物質の量の時間変化が、細胞の様々な機能を実現していると考えられます。異なる生物種の間で反応ネットワークが異なることや、がん化によりネットワークが変化することが知られている一方で、それらをもたらす反応システムの振る舞いの変化について、一般的な理解は存在していませんでした。

京都大学理学研究科の菱田温規大学院生と、医生物学研究所の望月敦史教授、岡田崇准教授らは、ネットワーク構造から振る舞いを決定する数理理論（構造感度解析）を用いて、ネットワークの変化がもたらす、反応システムの制御様式の変化を決定する手法を開発しました。この手法により、細胞内のエネルギー代謝を担うクエン酸回路が、正常な細胞では他から独立して制御されているのに対し、一部のがん細胞ではそうならない可能性を示しました。また細胞外シグナルを受け取って細胞増殖を引き起こす MAPK 経路において、タンパク質の分解が促進されると、シグナル伝達が阻害されることを発見しました。今回の成果により、ネットワーク構造と細胞の振る舞いとの関係について、理解が進むことが期待されます。

本研究成果は、2023年12月29日に国際学術誌「PNAS Nexus」にオンライン掲載されました。

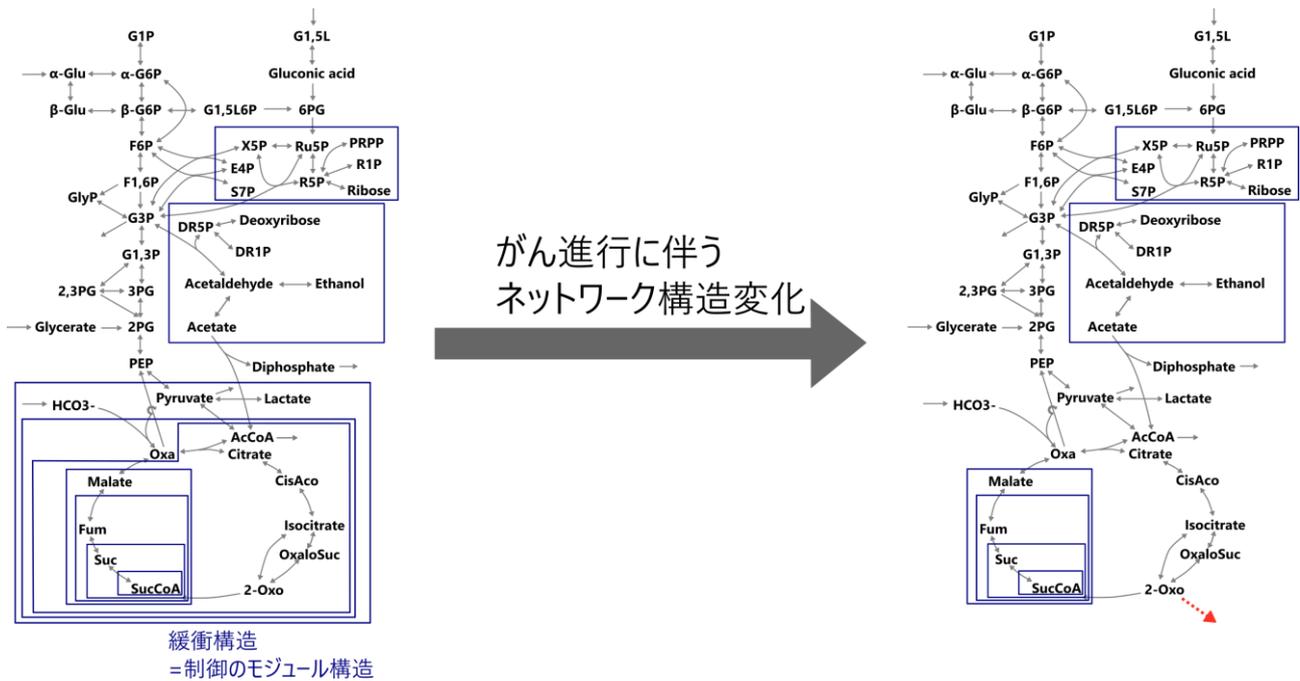


図 1. がん進行に伴うネットワーク構造変化が制御のモジュール構造を変化させる

1. 背景

生体内の何千もの化学反応は単独で働くのではなく、反応物や生成物を共有し連結することで複雑なネットワークを形成します。この化学反応システムの動態によって細胞機能が実現されると考えられています。例えば哺乳類の細胞ではクエン酸回路と呼ばれる部分経路がエネルギー合成の大部分を担っており、また MAPK シグナル伝達経路は細胞外からのシグナルを受け取り細胞核に伝えることで、複数の遺伝子の発現量を変化させます。生物科学の歴史のなかで、様々な生物種のネットワーク構造に関する情報がデータベースに蓄積され、一般公開されてきました。生物種間のネットワーク構造の違いは、種ごとに異なるそれぞれの環境において、生存に有利となる機能を可能にしていると考えられます。またがん細胞は正常細胞とは異なったネットワーク構造をもつことが知られており、正常細胞とは異なるがん細胞固有の振る舞いを作り出していると考えられています。しかし、このように豊富な構造情報があるにもかかわらず、ネットワークの構造の違いが、化学反応システムの振る舞いにどのような影響を与えているかは、十分理解されていませんでした。

化学反応システムの振る舞いを知るためには、従来はネットワーク構造の情報に加えて、システムに含まれる各反応の速度関数を具体的に与える必要がある、と考えられてきました。複雑な化学反応システムに含まれる反応速度を、全て実験的に決定することは実質的に不可能です。そのため、これまでの多くの理論研究では、十分な根拠のないままに反応速度関数を仮定し、その中に含まれるパラメータの値を選び、ダイナミクスを解析してきました。この方法では、得られた解析結果が仮定やパラメータ値に依存する可能性があるため、一般的な結論を導き出すことができません。

2. 研究手法・成果

我々の研究室では、酵素の活性化や抑制によって生じる化学物質の濃度や反応速度の増減を、ネットワークの構造情報のみから決定する数学的手法、構造感度解析が開発されてきました。ネットワークに含まれるそれぞれの反応に対して、反応速度関数を仮定する従来の数理的方法とは異なり、構造感度解析では反応速度関数が未知であっても、ネットワークだけから帰結を得ることができます。さらに我々は、ネットワークの部分構造が、あるトポロジカルな条件を満たすだけで、振る舞いに関して特別な性質を備えた「緩衝構造」となることを過去に示しました。「緩衝構造」とは、ネットワーク中の部分構造で、その中に含まれる要素の数の指数 $\chi := (\text{分子の数}) - (\text{反応の数}) + (\text{サイクルの数})$ が、 $\chi = 0$ を満たすもののことを言います。ネットワーク中に緩衝構造が存在するとき、その内部に含まれる反応酵素の活性化または抑制は、構造内の物質濃度と反応速度にのみ影響を与える、言い換えるならば緩衝構造の外部は内部の摂動に対して無反応であることが証明できます。この特性により、ネットワーク中に存在する緩衝構造は、ネットワーク中の他の構成要素に影響を与えることなく、独立して制御することが可能な部分だということができます。

私たちは、新しい反応の追加によって引き起こされる緩衝構造の変化を調べることによって、構造改変がネットワークのダイナミクスに与える影響を評価することに焦点を当てました。具体的には、1つの物質の分解反応がネットワークに追加されたときの部分構造の指数変化を調べ、既存の緩衝構造が消失するか、あるいは新しい緩衝構造が出現するかを評価しました。その結果、新たな分解反応が加わった場合、部分構造の指数の変化量は、ネットワーク構造に関する3つの条件に基づいて決定できることが明らかになりました。指数の変化は +1, -1, もしくは変化なしという3通りに限定されます。

この分類をもとに、既知の細胞内化学反応ネットワークの様々な物質に新たな分解反応を追加した効果、すなわち緩衝構造の出現と消滅を予測しました。哺乳類細胞の中心代謝系では、クエン酸回路が緩衝構造となっており、ネットワークの他の部分から独立して制御可能ですが、ある種のがん細胞は中心代謝系の構造が正常

細胞とは異なり、クエン酸回路は緩衝構造となっていないことが分かりました。このことは、クエン酸回路によって駆動されるエネルギー代謝が、これらのがん細胞では独立して制御されていないことを示唆しています。

また、進化的に保存された経路であり、細胞外からの増殖シグナルへの応答に利用されている MAPK シグナル伝達経路も解析しました。その結果、一部のタンパク質の分解反応を新たに追加すると、ネットワーク内に緩衝構造が出現し、細胞外シグナルに対する応答が経路の一部に限定されてしまうため、細胞核へのシグナル伝達が不可能となることが分かりました。一部のがん細胞では MAPK ネットワークが異常に活性化されているため、この発見は新規がん治療に利用できる可能性があります。

3. 波及効果、今後の予定

本研究で開発された手法は、反応関数を仮定することなく、ネットワーク構造の変化がネットワークの動態に与える影響を評価することができます。データベース上に登録されているネットワーク構造情報を解析することで、生物が進化によって獲得した反応や、細胞のがん化に伴って生じたネットワーク構造の変化が細胞の機能に与える影響を解析することが可能になりました。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 CREST (JPMJCR1922)、科学研究費助成事業 (19H05670, 19H03196)、および京都大学医生物学研究所共同研究拠点他の支援を受けて実施されました。

<研究者のコメント>

細胞の持つ反応ネットワークの構造は昔から研究されており、高校の教科書にも一部記載されているものもありますが、それらのネットワークの振る舞いを数学的に記述する試みは未だ発展の余地があります。今回の結果を用いることで、既知のネットワーク構造が細胞にとってどのような面で有利であるかが理論的に明らかになっていくことを期待しています。(菱田温規)

<論文タイトルと著者>

タイトル：(タイトルの日本語訳も付けてください) Patterns of change in regulatory modules of chemical reaction systems induced by network modification (ネットワーク改変が引き起こす化学反応系の制御モジュールの変化パターン)

著者：Atsuki Hishida, Takashi Okada, and Atsushi Mochizuki

掲載誌：PNAS Nexus

DOI：https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgad441