

化学反応ネットワークの構造的情報に基づく分岐解析

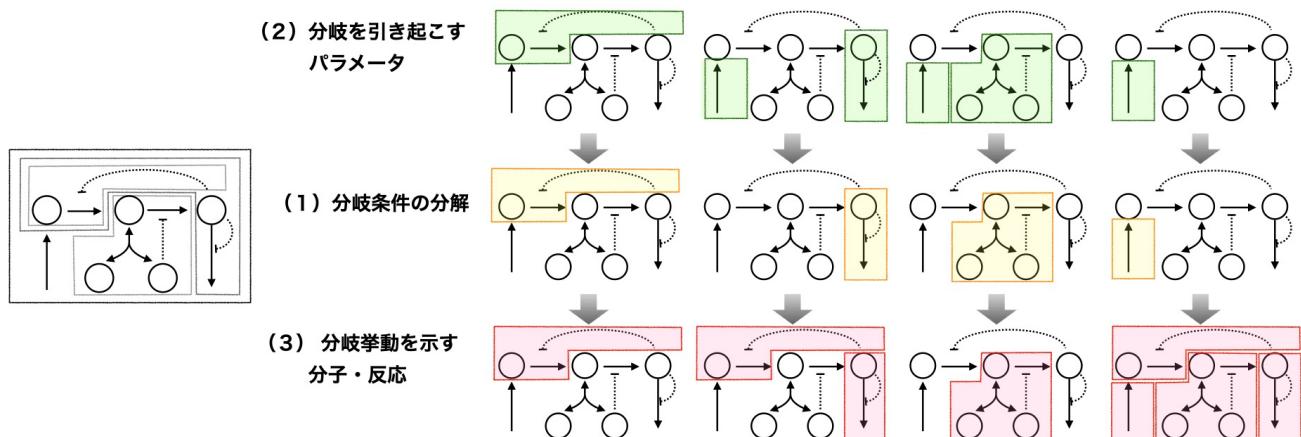
—生命のしくみを分子の“つながり”から読む—

概要

近年の生命科学の進展により、生体分子の相互作用や化学反応ネットワークの構造が詳細に明らかになりつつあります。こうしたネットワークは、細胞の状態制御や分化、多様性の形成に深く関わっており、特に外的な変化に応じた細胞状態の急激な切り替わりは、「分岐現象」として数理的に捉えることができます。しかし、生体内ネットワークは複雑かつ不確実性を多く含むため、従来の手法では分岐の要因や影響を体系的に解析するのは困難でした。

京都大学医生物学研究所 Yong-Jin Huang 博士課程学生、岡田崇 准教授、望月敦史 教授の研究グループは、化学反応ネットワークのネットワーク構造情報のみに基づいて分岐現象を解析する手法（構造分岐解析）を開発しました。特に、分岐を引き起こす因子や分岐挙動を示す分子をネットワーク構造の情報から決定できることを証明しました。この理論をマクロファージの M1/M2 型分化に応用することで、ネットワーク構造が分化パターンを強く制約していること、および特定の遺伝子の欠失により中間的な分化状態を実現できることを予測しました。今後、こうした構造理論に基づく予測を実験と組み合わせることで、生命システムの原理解明に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2025 年 7 月 29 日に米国の国際学術誌「*Scientific Reports*」にオンライン掲載されました。



構造分岐解析：化学反応システムのネットワーク構造から分岐現象のふるまいを決定する。

1. 背景

近年、生命科学の発展により、生体分子の相互作用やそれに関わる化学反応についての情報が急速に蓄積されてきました。その結果、細胞内では膨大な数の反応が連鎖的に結びつき、複雑なネットワークを構成していることが、より詳細に理解されるようになってきています。細胞の代謝機能や恒常性の維持といった高次の生命機能は、個々の分子や反応を積み重ねたものではなく、ネットワーク全体の動態（ダイナミクス）から生み出されていると考えられています。なかでも、細胞の状態が外環境や遺伝子発現のわずかな変化によって大きく切り替わる現象は、細胞の分化（注1）や多様な機能を理解するうえで重要であり、高い関心を集めています。

こうした細胞状態の質的変化は、数理的には「分岐現象」（注2）として捉えることができます。分岐とは、システムのパラメータを連続的に変化させた際に、安定だった状態が突然消失したり、新たな状態が出現することで、系のふるまいが質的に変化する現象です。この概念は応用数学の分野で古くから研究されてきましたが、生体内のように多数の要素が複雑に相互作用するシステムへの適用は容易ではありませんでした。さらに、生体内の多くの化学反応において、反応速度やパラメータの正確な情報が得られていないため、従来の数理的アプローチでは、特定の反応速度関数を仮定した数値シミュレーションに依存せざるを得ませんでした。その結果、細胞分化や状態の多様性の仕組みを体系的に理解することは困難でした。

2. 研究手法・成果

本研究では、化学反応ネットワーク（注3）における分岐現象に対して、ネットワーク構造のみに基づいて分岐解析を行う数理理論（構造分岐解析）を構築しました。

我々は先行研究において、パラメータの搅乱に対する定常状態（注4）の応答（搅乱応答）が、「緩衝構造」と呼ばれるネットワーク内の特殊な部分構造によって決定されていることを発見しました。緩衝構造は、次の二つの条件によって特徴づけられます。一つ目の条件は、その構造内の分子濃度に反応速度が依存するすべての反応を含んでいること、二つ目の条件は、「分子の数 - 反応の数 + サイクルの数 - 保存量の数 = 0」であることです。緩衝構造は、定常状態においては、構造内部のパラメータの変化は外部の分子濃度や反応速度に影響を一切及ぼさない性質を持ちます。

本研究では、この緩衝構造が搅乱応答だけでなく分岐現象の性質も決定していることを明らかにしました。具体的には、以下の三点を数学的に証明しました（概要の図参照）。

- (1) ネットワーク上の緩衝構造（より正確には、緩衝構造からその内側に存在する緩衝構造を除いて得られる部分構造）のいずれかが分岐現象の起因となる。
- (2) 分岐現象の起因となる部分構造に応じて、どの反応パラメータの変化がその分岐を引き起こすかを決定できる。
- (3) 分岐現象の起因となる部分構造に応じて、どの分子濃度・反応速度が分岐挙動を示すかを決定できる。これらの結果は、それ以下のような意義を持ちます。（1）は、ネットワークが複雑であっても、緩衝構造ごとに分解することで分岐現象の解析が効率的に行えることを意味します。具体的には、各部分構造に対応する特性式（注5）が定義され、その符号を調べることで、分岐現象の起因となりうる構造を決定することができます。（2）は、異なる細胞状態への遷移を引き起こす因子を理論的に予測できるこ

とを意味します。(3)は、細胞状態の多様性がネットワーク上のどの部分に現れるかを理論的に予測できることを意味します。

本研究は、我々の先行研究[Okada, T., Tsai, J. C., & Mochizuki, A., Phys. Rev. E, 98(1), 012417 (2018)]を保存量（注6）が存在するシステムへ一般化したものであり、これにより、任意の化学反応ネットワークに対して、ネットワークの構造的情報のみから分岐現象を解析することが可能になりました。

我々はこの理論手法を、マクロファージ（注7）のM1型/M2型への分化機構に応用しました。マクロファージは免疫細胞であり、炎症を引き起こすM1型と、炎症を抑えるM2型のいずれかに分化することが知られています。どちらの型に分化するかは、体内的環境や受ける刺激によって決まると考えられていますが、我々の解析により、実現しうる分化状態がネットワークの構造によって強く制約されていることが明らかになりました。また、遺伝子ノックアウトが分化状態に与える影響を解析し、たとえばSOCS3やKLF4という遺伝子をノックアウト（注8）した場合には、M1型ともM2型とも異なる中間的な性質を持つマクロファージが出現することを予測しました（図1）。

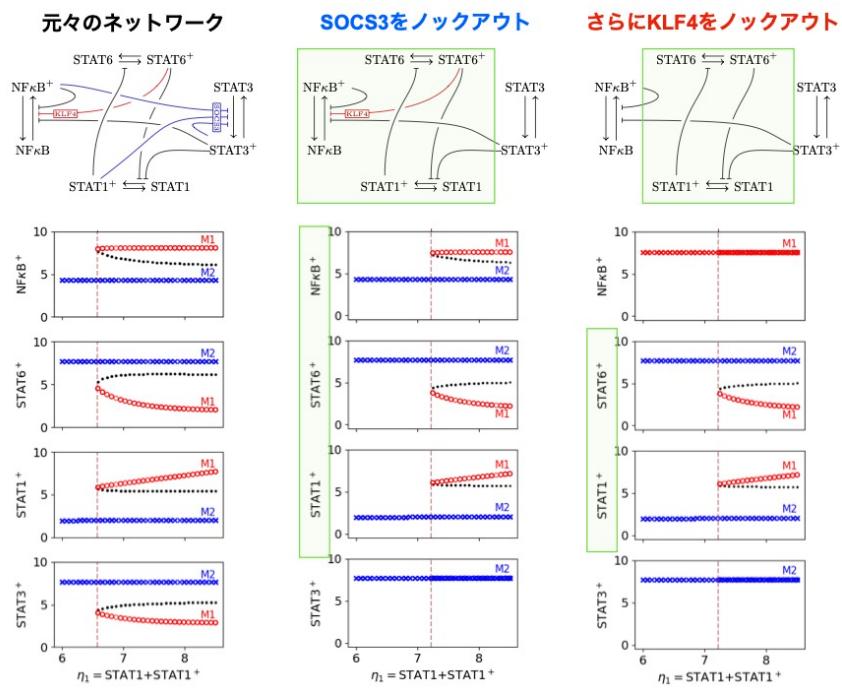


図1 構造分岐解析のマクロファージの分化機構への応用。STAT1の発現量が閾値を超えると、元々のネットワークでは、全ての分子がM1、M2に対応する2状態への分岐を示す。SOCS3、KLF4遺伝子ノックアウトをすると、一部の分子のみ（緑の枠で囲まれた緩衝構造）が分岐を示す。

3. 波及効果、今後の予定

本研究で提案した理論手法により、化学反応ネットワークの構造的情報のみから、分岐現象の定性的な性質を予測することができました。この手法では、反応速度関数の詳細を仮定しないため、導かれる予測は一般性が高く、幅広い生体ネットワークに適用できる強みがあります。このような一般性の高い理論手法を実験と組み合わせることで、生命現象の本質的理理解に貢献することが期待されます。また、今回のマクロファ-

ジに関する予測は、実験的に検証可能であり、今後の実験研究との連携によって、マクロファージの分化機構の解明につながると期待できます。

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 (PMJCR1922, JPMJCR24Q4)、科学研究費助成事業 (19H05670、JP22K03453, JP22K06347, JP25K09723, JP25K07168)、理化学研究所数理創造研究センター、京都大学医生物学研究所共同研究拠点の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

注1：分化) もともと同じ状態にある細胞が、筋肉になる細胞や神経になる細胞のように、違う性質を持った細胞に変わっていくことを指します。

注2：分岐現象) 力学系（微分方程式など時間とともに状態が変わるシステム）において、パラメーター（条件や環境）が少し変わっただけで、システムのふるまいが大きく変わる現象のことです。

注3: 化学反応ネットワーク) 複数の化学反応が連鎖的につながったネットワーク構造のことで、ある分子が反応して生成された物質が次の反応に関与する、といった関係を表します。分子濃度の時間変化は、ネットワーク構造と反応速度に基づく微分方程式によって記述されます。

注4：定常状態) 時間がたっても変わらなくなった安定した状態のことです。

注5：特性式) 力学系の安定性を特徴づける式で、反応速度関数の微係数からなる多項式です。

注6：保存量) 化学反応ネットワークによっては、分子濃度の線型結合（適切な重みで分子濃度の和をとったもの）が時間的に保存することがあり、それを保存量と呼びます。

注7：マクロファージ) マクロファージは免疫系の重要な細胞です。M1型は細菌やウイルスに対して強く働き、炎症を引き起こします。一方、M2型は炎症を抑えたり、傷ついた組織を修復します。実際には、M1とM2の中間的なマクロファージも存在します。

注8：ノックアウト) ある遺伝子が働かないようにする技術やその状態のことを指します。

<研究者のコメント>

反応ネットワークの構造という数学的情報だけから、細胞のふるまいに関して非常に多くのことが決定できることが明らかになってきました。このアプローチによって、今後、細胞の制御や疾患のメカニズムの理解へと発展していくことが期待されます (Yong-Jin Huang)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Uncovering bifurcation behaviors of biochemical reaction systems from network topology (ネットワークトポロジーから解明する生化学反応システムの分岐挙動)

著　　者：Yong-Jin Huang, Takashi Okada, Atsushi Mochizuki

掲載誌：*Scientific Reports* DOI：<https://doi.org/10.1038/s41598-025-10688-6>