



教授 岡田 眞里子 (Mariko OKADA) mokada@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 飯田 湊太 (Keita IIDA) kiida@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 市川 彩花 (Ayaka ICHIKAWA) a-ichikawa@protein.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index.html

生命は遺伝子の活性が時間とともに変化する時間発展型のシステムとして考えることができます。私たちは、生命の最小単位である細胞の遺伝子間相互作用ネットワークをシステムとして捉え、その動態の変化に着目した研究を行っています。シグナル伝達系、転写因子の活性、ヒストン修飾、クロマチン開閉、遺伝子発現など、種類と時間スケールが様々に異なる反応を連続反応として考え、細胞における入力(信号)と出力(細胞形質)の関係を明確に記述することを目指しています。細胞制御を定量的かつ網羅的に理解するために、バイオインフォマティクスや数理モデルを用いて、細胞内の遺伝子ネットワークとその制御機構を明らかにします。

細胞の増殖と静止の決断—シグナルによる細胞周期制御

ErbB受容体シグナル伝達系は、細胞増殖、分化、細胞死に関与する重要なシグナル伝達系の一つで、この受容体の過剰発現や変異は多様ながんを引き起こすことが知られています(図1)。がんは細胞の異常な増殖により引き起こされますが、一方で、ErbB受容体がどのように細胞周期を制御しているのか、その全体像は明らかになっていません。例えば、細胞周期の動態には、2つの大きな特徴(周期性と不可逆性)がありますが、受容体活性化の量の違いが、細胞周期動態のどの部分を変えているのかは不明です。当研究室では、細胞増殖の量的なメカニズムを明らかにするために、細胞周期の周期性を決めるサイクリンタンパク質の転写ネットワークを含めた数理モデル解析とイメージングを中心とした定量解析を進めています。異なる種類のがんの増殖メカニズムが、たった一つの数理モデルで説明できるようなモデル構築を進めています。

数理モデルを用いた疾患データ解析と薬剤感受性の予測

がんなどに代表される疾患は、環境因子と遺伝因子の複数の要素が時間をかけて複雑に絡み合った動的なネットワークとして捉えることができます。そのため、ある時間点で特定の疾患遺伝子マーカーの有無で分類を行っても、各患者によって予後が大きく異なるため、新たな分類指標や薬剤感受性の予測法が必要でした。そこで、当研究室では、細胞内の遺伝子ネットワークの数理モデルを各患者由来の臨床データ解析と組み合わせてシミュレーションを行い、その結果をもとに疾患を分類することができる新しい疾患分類手法(イン・シリコ患者固有モデル)の構築を行っています(図2)。この手法により、乳がんにおいて一般的に予後が悪いとされていた患者群の中に予後の良い患者群があることや特定の薬剤に対する感受性の高さが示唆されました。また、この研究では遺伝子ネットワークの最適なモデル構築のため、自然言語処理の手法構築や深層学習を利用したパターン分類など、様々な情報解析技術を疾患の分類に適用する試みも行っています。

オミクス解析とオミクス解析の要素技術の開発

細胞内の環境応答を網羅的に調べるため、次世代シーケンス解析も積極的に行っています。特に、遺伝子発現の調節機構であるエンハンサー制御に注目することによって、細胞の応答や遺伝子発現を定量的に予測できるようになりました。また、一細胞シーケンスデータの解析により細胞の不均一性に潜む原理なども明らかになりつつあり、情報数理学的な要素技術開発にも取り組んでいます。

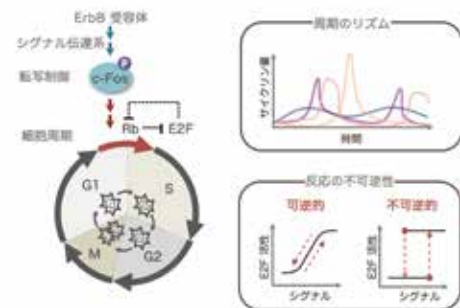


図1. ErbB受容体シグナル伝達系による細胞周期制御

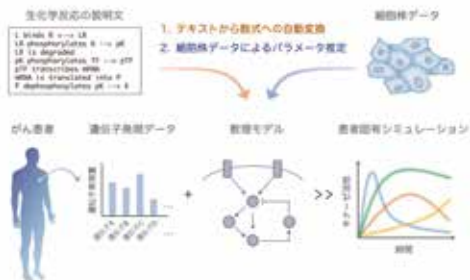


図2. 患者固有モデリングの概要

生化学反応の説明文から数式を介さずに数理モデルを構築し、パラメータを決定する、新たな数理モデルの手法を構築した。がん患者由来の遺伝子発現データを入力すると、患者固有の薬剤応答などのシミュレーションが可能となる。

私たちの研究室では、実験と計算・数理モデルを合わせた新しいかたちの生物学研究を進めています。基礎研究のみならず、疾患の発症メカニズムの理解のためにも、次世代シーケンスなどによって得られる遺伝子情報を解析する能力は今後、社会でますます必要になっていきます。実験研究のみならず、プログラミングや数学に興味のある受験生は当研究室に見学に来て下さい。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
 大阪大学蛋白質研究所
 TEL:06-6879-8617
 FAX:06-6879-8619

