

課題名 (タイトル) :

## システムズバイオロジー (細胞システムのモデル化)

利用者氏名 : 成尾 佳美

所属 : 和光研究所 基幹研究所 先端計算科学研究領域 システム計算生物学研究グループ  
細胞システムモデル化研究チーム

## 1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

ヒトゲノム解読計画完了以降、ポストゲノム時代を迎え、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームといった網羅的生命情報、いわゆるオミックス情報が急速に蓄積し、生命に関する分子レベルの理解が進み、生命現象の機序が分子生物学的にも解明されつつある。こうしたオミックス情報は生命のシステムとしての理解、さらには細胞下から臓器、個体レベルにいたるまでシステムとしての生命現象の理解を可能にすると考えられる。特に、細胞の運命を決定するシグナル伝達系の分子の振る舞いは非常に複雑であるため、システムレベルでの理解が重要である。その理解には、今までの実験的解析に加えてコンピュータを用いたモデリング及びシミュレーション手法の応用の有効性が期待される。シグナル伝達系においては、同じ分子が相違する細胞フェノタイプを導くという現象が多くみられるが、その詳細な過程については十分に明らかになっていないのが現状である。したがって、まず、網羅的な遺伝子発現情報と細胞フェノタイプとの関連性をデータから検出し、その関連性に基づいて、シグナル伝達系の特異性を生み出す分子間の動的な発現依存関係をモデル化することが生命のシステムの理解の基礎として必要である。

そこで本研究では、ErbB 受容体ファミリーの一つであり、癌治療薬のターゲットとしてよく研究されている上皮成長因子受容体 (EGFR) に着目した。上皮成長因子 (EGF) によりその受容体 (EGFR) が誘導するシグナル伝達系のシステムとしての振る舞いを理解することを目的として、数理モデルにより細胞挙動を *in silico* で構築、シミュレーションによる感度解析を行う。EGFR は多くの肺癌細胞において過剰発現しており、肺癌の予後と関連があることが知られている。また、EGFR は肺癌治療薬のターゲットともなっており

EGFR 阻害剤が開発されているが、EGFR のたった一つのアミノ酸に変異が起ることによってその肺癌治療薬に感受性が高くなることも知られている。したがって EGFR は癌にとって大変重要な分子であり、EGFR が関わるシグナル伝達系を研究することは非常に意義深い。EGFR は細胞表面に発現し、細胞外部からのシグナルをインプットとしてそのシグナルを細胞内タンパク質に伝達する役割を担っている。細胞内ではタンパク質の連鎖的な活性化がカスケードとなって標的タンパク質の一つである **Extracellular-regulated kinase (ERK)** を活性化する。活性化された ERK は核内移行し、転写因子の活性化、転写制御を行う。EGF 刺激から ERK 活性化までには様々なパスウェイがあることが知られているので、本研究では考えられるパスウェイを組み込み、一連のシグナル伝達系を数理モデルによって記述して解析を進める。数理モデルは活性タンパク質の濃度を状態変数とした多次元常微分方程式によって記述する。また、EGFR は EGF 刺激を受け取った後に EGFR 同士でダイマーを形成し、下流にシグナルを伝える。EGFR シグナル伝達ネットワークの詳細な理解のために、数種類の分子に関して、分子間の相互作用を記述する数理モデルの構築を行う。数理モデル候補構築後は、パラメータを変動させて定量的な実験データへのフィッティングを繰り返し、実際の生命現象により近付けられるようモデルの精度を上げることを試みる。また、分子濃度や結合・解離定数といった様々なパラメータが系に与える影響を調べる (感度解析)。シミュレーションにより新しい制御関係や経路を予測し、EGFR 変異細胞株での肺癌治療薬の効果を高めるメカニズムを解明することを目的とした。

## 2. 具体的な利用内容、計算方法

本研究で扱う EGFR シグナル伝達系は細胞内で生じるタンパク質間相互作用とそれによって引き起こされ

るタンパク質活性化の連鎖反応から構成される。このシグナル伝達系の振る舞いをコンピュータ内で再現するには約百種類のタンパク質とその活性動態を導入する必要がある、それを記述する数理モデルは大規模となる。シミュレーションの際に必要なタンパク質間の結合・解離定数、最大反応速度、ミカエリス定数、初期濃度などの未知パラメータの多くは計算機を用いて推定する必要がある、本研究において最も計算量が要求される。パラメータ推定問題は非線形関数最適化問題に帰着され、進化的アルゴリズムを用いて最適解を求めている。この計算に必要な処理時間は求めるパラメータ数の5乗のオーダーで増加するため現実的な時間内で解を求めるために、本研究ではPCクラスタ上で並列計算を行っている。

### 3. 結果

すでに構築していたモデルの挙動を確認した。また、今回用いた肺癌細胞において肺癌治療薬の効果を高めるメカニズムを解明することができ、その知見についての論文を投稿した。今回、投稿論文のリバイズでパラメータ推定を再度行う可能性を考えて簡易利用申請を行っていたが、2月末日の時点でその要請はまだきていない。したがって今回は利用させていただく機会がなかった。

## 平成 21 年度 RICC 利用研究成果リスト

### 【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

①

著者：Yoshimi Naruo, Takeshi Nagashima, Ryoko Ushikoshi-Nakayama, Yuko Saeki, Takashi Nakakuki, Takashi Naka, Hiroshi Tanaka, Shih-Feng Tsai and Mariko Okada-Hatakeyama

題名：A kinetic model explains increased gefitinib sensitivity associated with Mig6 expression (投稿中)

### 【国際会議などの予稿集、proceeding】

①

著者：Yoshimi Naruo, Takeshi Nagashima, Ryoko Ushikoshi-Nakayama, Yuko Saeki<sup>1</sup>, Takashi Nakakuki, Takashi Naka, Hiroshi Tanaka, Shih-Feng Tsai and Mariko Hatakeyama

題名：Cell-specific control of EGFR signaling activity associated with lung cancer (ポスター発表)

学会名：CBI-KSBSB JOINT CONFERENCE

日時：2009 年 11 月 4 日(水)～6 日(金)

会場：韓国 釜山 (Haeundae Grand Hotel)

