

遺伝子発現過程のOIMによるシミュレーション

●萩原正敏

東京医科歯科大学難治疾患研究所 注：現所属 東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究所

〈研究の目的と進め方〉

遺伝子発現過程は転写、mRNAプロセッシング、mRNA輸送、翻訳など多段階反応を伴う複雑な反応過程で、これらの概念を表現し解析しうるシミュレーションモデルは未だ作られていない。これは、遺伝子発現の動的過程を測定するような実験系が存在しないため、基礎データが決定的に不足している上、細胞内位置情報や時間軸を考慮し、実測データと参照可能な生物シミュレーターモデルが存在しないためであると思われる。本研究は、遺伝子発現の動的過程を細胞内モニターしたうえで、動的遺伝子発現調節とダイナミックな細胞運命選択モデルをリンクしたシミュレーションモデルを樹立することを旨とした。

〈研究開始時の研究計画〉

本研究で用いたobject interference model (OIM)は細胞内のシグナル伝達や遺伝子発現過程を表現するために我々が考案した新しいシミュレーターで、独自のstochasticモデルに一部deterministicな処理を加味している。OIMを用いることにより、細胞内の蛋白やmRNAの輸送や分解などといった現象を考慮したモデルを樹立することが可能となるように設計した。

〈研究期間の成果〉

Bio-Object (当初はobject interference model (OIM)と呼んでいた)を用いることにより、細胞内の蛋白やmRNAの輸送や分解などといった現象を考慮したモデルを樹立することが可能となり、in silicoでの思考実験ができるようになった。時計遺伝子の発現制御系において、細胞内の蛋白やmRNAの輸送や分解速度、核内転写部位などを様々に変化させて、Bio-Objectによる計算データと実測値との相関を調べ、時計遺伝子の発現が24時間周期を維持するメカニズムを提示し得た1)。

〈国内外での成果の位置づけ〉

コンピューターを用いて生命現象をシミュレーションするin silico解析として、Mt. Sinai Medical SchoolのJohn Reinitzらが行った、ショウジョウバエの初期発生時における遺伝子発現パターン解析などがよく知られている。国内でも北野らによるショウジョウバエの発生パターン形成モデルや富田らのE-cellなどが発表されている。このようなシミュレーションを行う場合、目的の生命現象を微分方程式や確率関数で表現して解を求めるが、非線形方程式の解は解析的には求まらないため、いろいろな試みがなされている。我々は独自のパラメーター設定と反応場の理論、及び分子移動確率や反応確率モデルを導入したシミュレーションモデル”Bio-Object”を作成し、ショウジョウバエ細胞内のサーカディアンリズムが何故24時間周期を維持しているのかという疑問を解いた。確率モデルを導入した遺伝子発現シミュレーションモデルは、ローレンス・パークレイ研究所のArkinらのフェージ/大腸菌の転写制御モデルがある程度で、真核細胞の

遺伝子発現制御モデルとしては、恐らく世界で最初であろう。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

stochasticモデルのシミュレーション計算に時間を要し、コンピューターの計算性能の制約により、モデルを簡略化せざるを得なかった。

〈今後の課題〉

Bio-Objectでは簡略化のため、二次元の細胞空間を設定した。今後はコンピューターの計算性能向上に伴い、3次元空間に細胞空間を設定した新しいモデルに改変が必要であろう。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

- 1) 論文
 1. Ohki, N. and Hagiwara, M. (2005) Bio-Object, a stochastic simulator for post-transcriptional regulation. *Bioinformatics* 21, 2478-2487.
 - 2) ソフトウェア
 1. Bio-Object (Source code is available for download from <http://www.tmd.ac.jp/mri/mri-end/bio-object/download/>)