

## 特集 体内リズム：複雑な遺伝子発現制御のネットワークをシステムとして理解する

## 序：動的で複雑な生命現象のシステム生物学

Systems Biology on Complex and Dynamic Biological Phenomena

上田泰己 近藤孝男

Hiroki Ueda, Takao Kondo

2003年のヒトゲノムプロジェクトの完全解読に象徴されるように、大腸菌、シアノバクテリア、出芽酵母、分裂酵母、線虫、ショウジョウバエ、シロイヌナズナ、イネ、マウス、ラットなどの数多くのモデル生物のゲノム配列が次々と決定され、生命科学分野全般で動的で複雑な生命現象を“システムとして理解する”試みが現実のものとなってきている。本特集では動的な生命現象の例として体内リズムを取り上げ、複雑な遺伝子ネットワークをシステムとして理解しようとする試みを紹介する。

**i** 上田泰己 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター、東京大学大学院医学系研究科、山之内製薬(株) E-mail: uedah-ky@umin.ac.jp  
2000年東京大学医学部卒業、東京大学大学院医学系研究科博士課程4年。2002年より山之内製薬(株)NEDOプロジェクトシステムバイオリジグループリーダー。2003年より理化学研究所システムバイオリジ研究チームリーダー。体内リズム・細胞周期・分化のシステムバイオリジを行うことがここ数年の目標。ハイスループット解析技術、インフォーマティクス、非線形物理学、分子生物学を駆使し総力で挑む。動的で複雑な生命現象の生化学的な *in vitro* 再構成研究に興味のある学生・研究員を募集中。uedah-ky@umin.ac.jp まで。

近藤孝男 名古屋大学大学院理学研究科生命理学専攻、CREST, JST E-mail: kondo@bio.nagoya-u.ac.jp

名古屋大学大学院理学研究科修了後、1978年から基礎生物学研究所助手、1995年から現職。ウキクサの光周期性花芽誘導の研究から概日時計の研究を始める。クラミドモナスの研究を経て、1991年ごろからシアノバクテリアの概日時計の解析を始め、現在に至る。

## はじめに

システム生物学は、生物をシステムとして理解することを目的とした生命科学分野である。“生命をシステムとして理解する”という方法論は、“生命の構成要素を分子レベルで解明する”という分子生物学のアプローチのアンチテーゼとして生物学の歴史の中で繰り返し指摘されてきた。しかし、1960年代の分子生物学の黎明期にあっては、分子レベルの知識が圧倒的に不足していたため、生命現象は1つのブラックボックスとして扱われ、解析も現象論的なものに留まらざるをえなかった。一方、過去半世紀に分子生物学は大きく発展し、膨大な生命の構成要素について様々な知見をもたらした。さらに、1990年代後半のゲノムプロジェクトの急速な進展によって、分子レベルでの知識を利用してシステムレベルでの解析が行えるようになってきた。このような背景の中、様々な科学技術分野の複合領域として成立しつつある生命科学分野がシステム生物学である。

それではシステム生物学とはいったいどのようなもので、分子生物学とはいったいどこが違うのであろうか？ 遺伝子やタンパク質といった分子の機能に着目して研究を進める分子生物学とは異なり、システム生物学ではこれら分子で構成されるシステムの構造とそのダイナミクスに着目する。システム自体は分子によって構成されているが、その本質はシステム全体の構造と振る舞いにある。システム全体の

構造とその振る舞いをシステムの構成要素を列挙しただけで理解するのは非常に難しい。またシステムをどうやって特定の状態に制御するのか、また特定の振る舞いを示すシステムをどうやって創り出すのかといった問題はさらに難しい。

## システム生物学の4分野

システム生物学では、システムの理解を段階的に次の4つの分野に分けて取り組む(図1)。

システム構造の理解を目指した“システム同定”。ここでは、構成因子とそのネットワーク構造を同定する方法の確立が重要である。

システムのダイナミクスの理解を目指した“システム解析”。ここでは、定量的な解析方法と、強力な予測能力を有するモデル・理論の確立が重要である。

システムの制御方法の理解を目指した“システム制御”。ここでは、システムを特定の状態に誘導する制御理論と制御方法の確立が重要である。

システムの設計方法の理解を目指した“システム設計”。ここでは、特定の挙動を再現するシステムを設計する方法と理論の確立が重要である。

これら同定・解析・制御・設計の課題は段階的であり、互いに密接に関係している。例えば、システム制御や設計を行うおうと思うと、システム同定・解析によるシステムの構造と

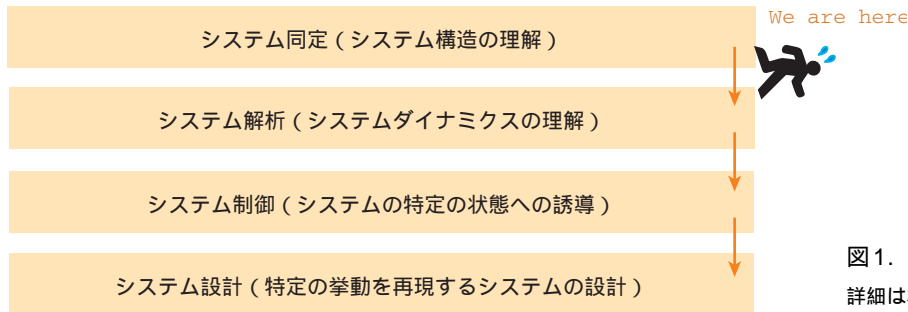


図1. システム生物学の4分野  
詳細は本文参照.

ダイナミクスの理解は必須である.

### . システム生物学の特徴

システム生物学におけるシステム同定・システム解析は分子生物学と比べて、それぞれ包括的な解析 (comprehensive analysis) と定量的な解析 (quantitative analysis) にその特徴がある.

システム同定においては、生命が数千から数万の要素 (遺伝子) から構成されていることから、ゲノムスケールの情報・リソース・技術を戦略的に用いた包括的な解析 (comprehensive analysis) が必要不可欠である.

システム解析でシステムの挙動を数理をも利用して正確に予測し、生命現象と比較検証していく. このためには、システム同定で明らかになった遺伝子ネットワークの構造情報に加えて濃度・速度といった量の高精度な定量的な解析 (quantitative analysis) が重要である. このため電子回路の状態をオシロスコープで観察するように、細胞内のパラメーターを非破壊的に観測する技法も重要になってくるであろう.

システム制御・システム設計は、これまでの分子生物学のようにシステムの一部を“壊して”わかるとうとするのではなく、“操って”さらに“創って”わかるとうとする. システム制御・システム設計では、このように生命現象を制御し・設計することによって生命現象を理解しようとする特徴としている.

### . 体内リズムのシステム生物学

本特集では、動的な生命現象の例として体内リズムを取り上げ、複雑な遺伝子ネットワークをシステムとして理解しようとする試みを紹介する.

同じ機能を持つシステムでもその内部の遺伝子ネットワークは、多様である. 体内リズムの1つである概日リズムはその例である. このリズムを支配する概日時計は昼夜交代する地球環境にうまく生活するために生命の開発したシステムであるが、これまでの分子生物学的解析により、シア

ノバクテリア、ショウジョウバエ、マウス、ヒトといった生物種で、多様な時計遺伝子とそのネットワークが明らかになっている. ここでは、遺伝子それ自体が保存されているのではなく、遺伝子を超えたシステムの設計原理 (例えば、遅れを持った負のフィードバック) が保存されていることに注意されたい. 本特集ではシアノバクテリア、ショウジョウバエ、マウス、ヒトを始めとする様々な生物における概日時計の遺伝子ネットワークについて、4人の研究者に解説していただいた.

名古屋大学の岩崎秀雄氏には“シアノバクテリアの概日リズム制御機構研究の新展開”という題で、原核生物シアノバクテリアにおける概日時計研究の現状と課題を概説していただいた. シアノバクテリアにおいて、多重に制御ループが絡み合う複雑なネットワーク構造の解析の現状を概説されている. とりわけ、概日時計機構とグローバルな転写制御装置との関わりが注目される.

ヒューストン大学のPaul E. Hardin氏には“ショウジョウバエにおける中枢および末梢振動体のメカニズム”という題で無脊椎動物ショウジョウバエにおける概日時計システムの中核時計・末梢時計の階層構造および各時計組織の分子機構について概説していただいた.

ミュンヘン大学のTill Roenneberg氏には、“時間のネットワーク：概日時計を分子レベルで理解する”という題で概日時計を構成する分子ネットワークについて哺乳類の概日時計を中心に解説していただいた. 哺乳類においても、他の生物種と同じように多重に制御ループが絡み合う複雑なネットワーク構造が急速に明らかになりつつあり、その設計原理はどのようなものなのかが今問われている. 概日時計は、中心となる負のフィードバックループに修飾的な役割を持つ制御ループが付加された階層構造を持っているのか、それとも無数の制御ループが互いに結合し合って分散構造を持っているのか. シミュレーションと実験とを組み合わせたRoenneberg氏のオリジナルな考えに注目されたい.

北海道大学の本間研一氏には“ヒト概日時計のシステム

生物学”という題でヒトの概日時計システムの複雑さを提示していただき、研究課題を概説していただいた。ヒトにおいても、睡眠・覚醒のリズム・体温のリズムなど、我々の生活に直接関係する様々な生理現象が概日時計によって支配されている。睡眠・覚醒リズムと体温のリズムの内的脱同調など、未解明の興味深い現象に注目されたい。

#### ・システム生物学の研究手法

動的で複雑な生命現象のシステム生物学のシステム同定・システム解析研究では、定量的な解析、包括的な解析手法が必須である。本特集では、それぞれ独自の手法を用いて動的で複雑な生命現象を解析している3人の研究者に定量的な解析手法・包括的な解析手法を用いた研究事例を解説していただいた。

定量的な解析の例として、理化学研究所の近藤滋氏に“振動現象による空間的な周期性(繰り返し構造)の形成”という題でシミュレーションを用いた研究例を概説していただいた。近藤 滋氏の研究はまたリズム(振動)が関わる生命現象の多様性をも示している。ここではフィードバックにより構成されるシステムの振る舞いを時間・空間的に解析することで初めて理解できる生命現象が示されている。

包括的な解析の例として慶應義塾大学の曾我朋義氏には、

“ダイナミックな生命現象のメタボローム解析技術”という題で、これまでに体系的な解析が難しかった代謝物質の測定を、包括的に行う新規の方法(メタボローム解析技術)について概説していただいた。

最後に理化学研究所の上田が、既存のゲノムスケールの情報・リソース・技術を用いて包括的にシステム同定を行っていく戦略について、哺乳類の概日時計を例に取りながら解説を試みた。

#### おわりに

体内リズムを始めとする動的で複雑な生命現象のシステム生物学は始まったばかりであり、これからどのように発展していくかが非常に楽しみな分野である。分子生物学・生化学・遺伝学といったこれまでの生命科学の言葉と物理学・数学・工学・情報科学といった異なる分野の言葉とを操ることができるバイリンガル・マルチリンガルの若い研究者が育ち、黎明期にあるこの新しい生命科学のアプローチをさらに発展させ、新たな生命像を描くことを期待したい。

謝辞 Paul E. Hardin氏およびTill Roenneberg氏の翻訳をしていただいた九州大学の松本 顕氏および岩崎秀雄氏に深く感謝いたします。