

遺伝子発現ネットワークモデルと細胞分化

○日大生産工 中村 卓史

1 はじめに

DNA の発見以来、セントラルドグマが生物学の中心原理と見なされて分子生物学が急速に発展してきた。セントラルドグマとは遺伝子の情報 (DNA の塩基配列) がメッセンジャー RNA に転写されてその情報をもとにアミノ酸からタンパク質が作られて行く過程をいう。(注: 厳密には, 遺伝子とは DNA の領域でタンパク質を作るためのアミノ酸配列情報が書き込まれている部分。ヒトゲノム解析によって約 2 万 2 千個あることが最近わかった。これは当初の予想である 10 万個を大きく下回る数値である。)

セントラルドグマは各々のタンパク質がどのように生成されるかを明らかにしたが, 一つの細胞の中にある何万という遺伝子がどのように相互作用してその細胞の形態や機能が決まるのか (つまり, 細胞分化のしくみ) という問題には答えを出してくれない。それを考えるためには遺伝子のネットワーク全体としての振る舞いを見ていかななくてはならない。

現在までの分子生物学の研究より, 生物の遺伝子ネットワークはオペロンと呼ばれる要素からできていることがわかっている。オペロンとは, DNA の領域で, タンパク質を作る情報の書き込まれた部分とその遺伝子を発現させたり抑制したりするスイッチの役目を担う部分がセットになったものである。本講演では遺伝子ネットワークの数理モデルであるブーリアンネットワークを中心に細胞分化の数理モデルについて考察する。

2 ブーリアンネットワーク

ブーリアンネットワーク、より正確にはランダムブーリアンネットワーク (Random Boolean Network) は Kauffman によって生物の遺伝子ネットワークの数理モデルとして提唱された。このモデルは多

数のオペロンがランダムにつながっており, それぞれのオペロン [図 1] は複数のブール値 (1 か 0) を入力としてランダムなブール演算 [表 1] を行った結果を出力し, それがまた他のオペロンの入力となって複雑なネットワークを形成する [図 2]。オペロンの出力が 1 であるとき, この遺伝子は発現して mRNA およびタンパク質が生成され, 0 のときは遺伝子の発現が抑制されることに対応する。

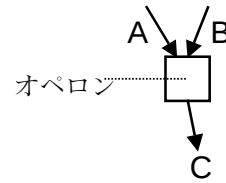


図 1 2つの入力を持ったオペロン。

表 1 ブーリアン関数の例。

入力 A	入力 B	出力 C
0	0	0
0	1	0
1	0	0
1	1	0

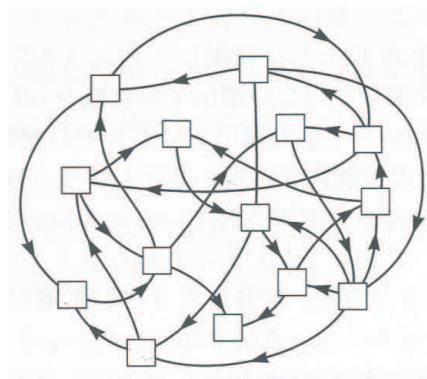


図 2 ブーリアンネットワークの例 [Kauffman より抜粋]

3 細胞分化

ブーリアンネットワークを次々にアップデートして行くとオペロンの1, 0が決まったパターンに落ち着いてくる [図3]。このパターンのことをアトラクターと呼ぶ。

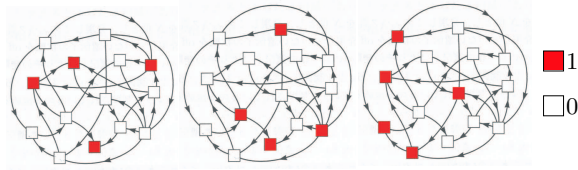


図3 ブーリアンネットワークの様々なアトラクターの例。

オペロンが N 個あるとするとネットワーク全体としての状態の数は 2^N ある訳だが、アトラクターの数は状態数と比べてはるかに小さいものになることが知られている。

ブーリアンネットワークのこの性質は生物の遺伝子ネットワークに非常に似ている。細胞はその種類によってそれぞれ独自のタンパク質を生産し、それによって独自の形態をとったり、独自の機能を実現したりしている。これは、細胞の種類ごとに発現している遺伝子が異なっていることにほかならない。即ち、ブーリアンネットワークモデルにおけるアトラクターが細胞の種類に対応していると考えられる。Kauffman らはコンピュータシミュレーションによってブーリアンネットワークにおけるオペロン (遺伝子) とアトラクターの数の関係が、実際の生物の遺伝子数と細胞の種類の数がおおよそ一致することを見いだした [図4]。

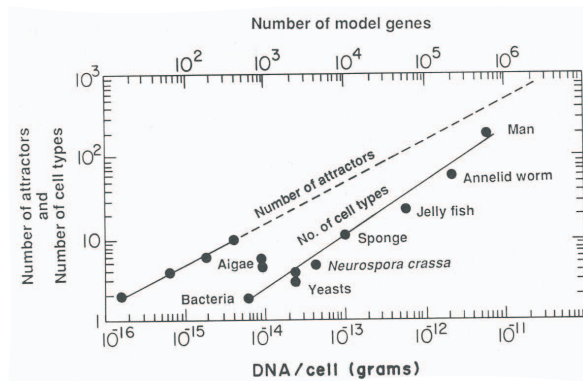


図4 遺伝子 (オペロン) の数と細胞の種類 (アトラクターの数) の関係。 [Kauffman より抜粋]

4 モルフォゲン濃度による細胞分化

カエルの胚細胞をアクチビンとよばれる卵巣分泌ホルモンが入った培養液で培養すると、アクチビン濃度に応じて表皮細胞から心筋細胞まで様々な種類の細胞に分化することが知られている [図5]。

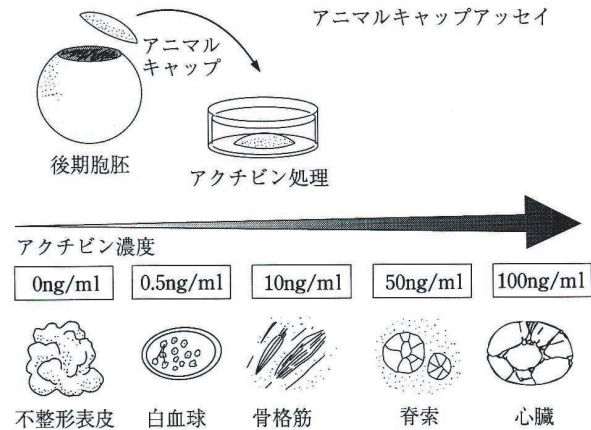


図5 アクチビンの分化活性。 [丸山より抜粋]

このアクチビンのように生物の形の生成にかかわる物質をモルフォゲン (morphogen) と呼び、他にも様々なモルフォゲンがあり、脊椎動物の発生過程で重要な役割を担っていると考えられている。

5 連続入力値に対して確率的に反応するブーリアンネットワーク

モルフォゲン濃度は連続値をとるので、ブーリアンネットワークではモルフォゲンによる細胞分化を再現することはできない。そこでブーリアンネットワークを拡張して各オペロンの入力値が連続であるモデルを考える。つまり各遺伝子の発現状態を連続値で表現し、その値に応じた確率でブーリアン関数への入力を定義するというモデルを検討する。既存のブーリアンネットワークとの比較を行い、本モデルとの定性的な振る舞いの違いについて議論する。

「参考文献」

- 1) Kauffman, S.A., "Origin of Order," Oxford University Press, 1993.
- 2) 丸山 工作, 「新 分子生物学入門」, 講談社, 2002.