

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 複合領域



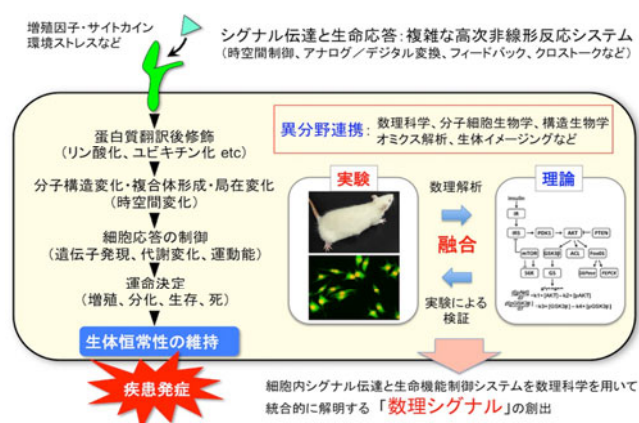
研究領域名 数理解析に基づく生体シグナル伝達システムの統合的理解

東京大学・医科学研究所・教授 たけかわ むつひろ
武川 睦寛

研究課題番号：16H06573 研究者番号：30322332

【本領域の目的】

生命活動の基盤となる生体内のシグナル伝達は、活性化・不活性化による単純な一次線形反応ではなく、多数の分子や要因が複雑に関与する高次非線形反応であり、この多様かつ動的な反応様式こそが生命機能制御の根源的メカニズムであることが明らかにされてきた。シグナル伝達ネットワークに関する膨大な情報を統合して細胞や人体をシステムとして理解するには、従来の分子生物学実験によるアプローチに加えて、数理解析手法を導入する必要がある。本領域では、生命科学研究者と数理科学研究者が有機的に連携し、細胞内シグナル伝達ネットワークと生命機能制御の基本原則、及びその破綻がもたらす疾患発症機構を統合的に解き明かす新たな学術分野を創出する。また、オミクス解析技術や数理科学分野の新たな方法論を積極的に導入して「実験」と「理論」を融合させる事により、細胞応答を高精度に予測し、生命機能制御や疾患治療の鍵となる重要分子を抽出する新たな生命動態解析技術・理論を確立する。



【本領域の内容】

本領域では生命をシステムとして捉え、シグナル伝達の時空間的な制御を明らかにすると共に、その破綻がもたらす疾患発症機構を分子レベルで統合的に解明する。この目的実現の為、分子生物学的解析による実験研究と数理的アプローチによる理論研究を相互に深化させて研究を推進する。具体的には、実験から得られた実測データに基づいて、シグナル伝達機構を数理モデル化すると共に、数理シミュレーションによって複雑な生命動態の原理を抽出し、

未知の現象を予測する。さらに、予測が実際の細胞応答と一致するか、実験による検証を行って確認する。この様な双方向性の研究をサイクルさせることで、シグナル伝達と生命機能制御の作動原理を解明し、創薬戦略などの応用研究へと発展させる。また、本領域では、生命現象を網羅的に捉えるオミクス解析、構造生物学による原子レベルでの分子間相互作用解析や、化合物を利用して情報伝達の時空間特性を自在に操るケミカルバイオロジーの手法などを積極的に導入し、数理解析精度の飛躍的な向上を目指す。さらに、試験管や培養細胞で得られた成果を基に、遺伝子改変マウスの樹立や臨床検体を用いた個体レベルでの解析を推進して、疾患との関連を解明し、新規治療法開発や創薬への応用・発展を図る。

【期待される成果と意義】

生命科学実験と数理科学的理論を融合することにより、細胞内シグナル伝達制御機構の基本原則とその異常がもたらす疾患を統合的に解き明かす新たな学術領域「数理シグナル」を創出する。また、異分野の研究成果や技術基盤を統合して再構築することで、シグナル伝達の時空間動態を捉え、人工的に制御する新たな基盤技術や、生体応答を高精度に予測し、生命機能制御や疾患治療の鍵となる重要分子・経路を抽出する新たな生命動態解析理論の開発など、生命科学研究における技術面でのイノベーションにも貢献する。さらに、細胞内シグナル伝達システム制御機構の理解は、その破綻がもたらす、癌、自己免疫疾患、感染症、糖尿病、神経変性疾患など、社会的要請の高い疾病の病因・病態解明と治療のための創薬シーズを提供すると考えられ、国民の福祉に大きく貢献することが期待される。

【キーワード】

オミクス：遺伝子、タンパク質、代謝物などの生体分子を網羅的に研究する学問

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度－32 年度
1,022,900 千円

Interdisciplinary Area



Title of Project : Integrative understanding of biological signaling networks based on mathematical science

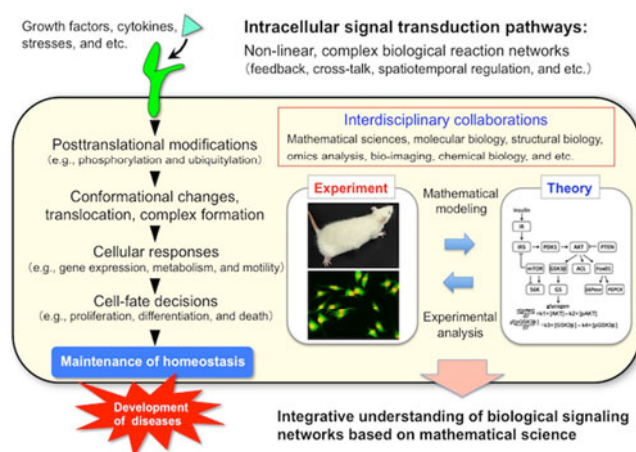
Mutsuhiro Takekawa

(The University of Tokyo, The Institute of Medical Science, Professor)

Research Project Number : 16H06573 Researcher Number : 30322332

[Purpose of the Research Project]

Recent studies have revealed that the regulation of intracellular signaling, a fundamental biological process in living organisms, is not as simple as previously assumed, but is rather intricately modulated by various biological factors and mechanisms (e.g., feedback, cross-talk, and etc.). It is now widely appreciated that such complex and dynamic nature of intracellular signaling in itself serves as the driving force to generate the diversity of biological outcomes. In order to integrate numerous findings regarding signal transduction networks and to understand complex biological systems such as cells, tissues, or even the human body as a whole, introduction of cutting-edge technologies in the field of mathematical science into biomedical research is essential. In this project, we will elucidate the basic principles underlying the regulation of intracellular signaling and the resulting biological outcomes, and their failure in human diseases, through interdisciplinary collaborations between mathematical scientists and biomedical researchers. Our group also aims to develop novel mathematical theories to accurately predict biological responses, critical biomarkers, and therapeutic targets for human diseases.



[Content of the Research Project]

The main goal of this research project is to comprehensively understand the spatiotemporal regulation of signal transduction networks and its failure in human diseases at the molecular level by considering living organisms as dynamic systems composed of diverse biomolecules. To this end, researchers will promote this project by

combining experimental approaches using molecular and “omics” techniques with theoretical approaches base on mathematical science. In particular, mathematical scientists will build mathematical models of signal transduction pathways from the actual measurement data obtained by molecular biologists, extract the principles of complex biological dynamics, and predict unexplored biological phenomena by means of computational simulation. Furthermore, the accuracy of the theoretical predictions will then be evaluated with wet-bench experiments. By repeating the cycle of such experimental and theoretical studies, we will elucidate the key principles of the regulation of signaling networks and biological functions, and eventually apply these basic findings to the development of novel therapeutic interventions for currently intractable diseases.

[Expected Research Achievements and Scientific Significance]

This interdisciplinary collaboration between mathematical scientists and biomedical researchers will gain a comprehensive understanding of the operating principles of complex biological signaling networks and phenomena, and provide useful findings for the development of diagnostic and therapeutic tools for human diseases such as cancer, diabetes, autoimmune, and neurodegenerative diseases. Furthermore, the integration of research outcomes and methodologies from various fields of science will create novel fundamental technologies and theories that can accurately predict biological responses and key therapeutic targets for human disorders, thereby leading to an innovation in the field of biomedical science.

[Key Words]

Omics: A field of research aiming at the characterization and quantification of the entire set of biological molecules (e.g., RNAs, proteins, or metabolites) in a cell, organ or organism.

[Term of Project] FY2016-2020

[Budget Allocation] 1,022,900 Thousand Yen