

論文の内容の要旨

論文題目 Information Processing and Pattern Formation
 in Biological systems
 : Open-flow and Reaction-Diffusion dynamics

(生命システムにおける情報処理とパターン形成
 : 一方向系と反応拡散系のダイナミクスに基づいて)

氏名 石原 秀至

本論文では生物が用いている情報処理機構、その機能の現れとしてのパターン形成について、幾つかの視点から研究した結果を述べる。特に一方向系ネットワークに基づいた生物における情報処理機構について調べた (2-4章)。2,3章は一続きの章で、特に *Drosophila* の発生過程における遺伝子ネットワークがいかに形態形成において機能するのかを、ネットワークモチーフをもとに議論した。データベースを用いてどれくらい仮説が妥当なのかを吟味した。4章では一般的な一方向ネットワークについて調べ、そのような系がもつ普遍的な不安定性について議論する。5章においては一方向系では不十分な部分を議論するため、反応拡散によるパターン形成を空間スケールの制御という観点から調べた。特に生物がプロポーションをどのように保つかについて述べた。各章のより詳細な内容は以下のとおりである。

2章 Constructing complex responses of gene regulatory networks

3章 Network basis of morphogenesis

生物内での遺伝子成分の様々な相互作用がどのように機能につながるかを理解することは大きな問題である。ショウジョウバエ *Drosophila* の発生過程におけるパターン形成と遺伝子ネットワークの構造の関係を調べた。

近年、細胞中の遺伝子の相互作用ネットワークの性質が調べられ、その中ではネットワークモチーフと呼ばれる特定の小さな部分構造が統計的に有意に多く含まれることが分かってきた [R.Milo, et. al. Science (2002)]。ネットワークモチーフは最小の機能単位として働き、ネットワーク全体の働きを理解するために大きな手がかりになると考えられる。遺伝子制御ネットワークで見られる最も典型的なモチーフとして Feed-Forward Loop (FFL) がある。これは3つの遺伝子 X, Y, Z からなり、X が Y, Z を、Y が Z を制御するモチーフである (図. 1 左)。我々は

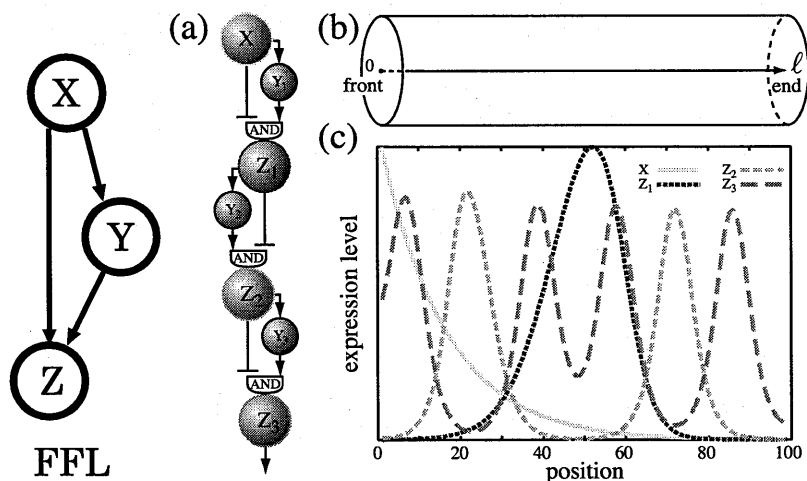


図 1: (左)Feed-forward Loop (FFL) (右) 直列 FFL により作られる空間ストライプ。

データベースの解析を行い *Drosophila* の発生過程における遺伝子制御も多くの FFL を含むことを見出した。しかしながら大腸菌や酵母と比べて直列・並列に相互作用し複雑に絡み合ったものであった。このようなネットワーク構造がどのように発生過程で働くのであろうか？

一つの FFL で X から Z への直接・間接の二つの制御経路が逆符号の制御を行う場合を incoherent FFL (iFFL) とする。我々は遺伝子制御のモデルにおいて iFFL の入出力関係、即ち X の発現量に対しての Z の応答が一山型であることを見出し、それらが観測される条件を調べた。これらの基礎的な所を押えた上で、モチーフを連結した時にできるネットワークの性質を調べた。iFFL を直列につなげた場合、適当なパラメータの範囲でその応答は二山になる。これは中間で一山をつくり出し、それをもう一度なぞることで出来る。一方並列でつないだ場合も、そのつなぎ方に応じて数山の応答を示す。これらにより、ある X 成分の濃度が特定の領域でのみ Z が発現するという、“concentration detector” が構成される (3 章)。

以上で得られた知見を踏まえ、*Drosophila* の発生過程に見られる遺伝子発現の空間パターンが以下のような機構で出来ることを提案した。*Drosophila* はその発生過程で幾つかの遺伝子 (eve 等) が等間隔に発現することで体節化を行う。そのパターン発現の機構は問題であったが、分子生物学の知見により、母親由来の因子、特に Bicoid (Bcd) が胚内で頭部から尾部への勾配を形成し位置情報を担っていることがわかった。その位置情報はどのようにして各遺伝子に伝えられているのであろうか？ それらは体節構造形成のため細胞中の位置に応じた遺伝子発現を行わなければならない。Bcd の発現量を入力とすると、各遺伝子の発現量はその遺伝子制御ネットワークを通しての Bcd への応答と捉えられる。Bcd は空間的にその発現量を変えるから、FFLs の相互作用によって各遺伝子の発現量は 1 山型、2 山型の空間プロファイルを取り、その空間パターンを説明することが出来る (図 1 右)。遺伝子ネットワークの中で FFL が実際多く、また相互作用していることからこの機構が働いていると考えられる。我々は実験データをもとに eve 遺伝子の発現パターンを再現することができた。また、この機構によれば pair-rule 遺伝子群の mutation 実験も説明することができる。また、分節化過程以外にも例えばホメオティック遺伝子で FFL が使われていることをデータからしらべた。この機構がいかに動物の形態を多様化させるか、その進化的役割を議論した。(4 章)

体節構造は動物の形態形成において何よりも重要であり、それはここで見るように FFL をメインとした一方

ネットワークによる情報処理過程によって達成されるのであろう。これらの結果から、ネットワークモチーフが発生過程においてどのように働いているのか、なぜ多いかが理解できる。

4章 Magic number 7 ± 2 in networks of threshold dynamics

もっとも基礎的な並行情報処理系として典型的な Layered Neural Network(LNN) について調べ、その情報処理ダイナミクスの定性的な振る舞いが、並列経路の数が7付近を境に変化することを見出した。情報処理を層に沿ってのダイナミクスであると捉えた時、その情報処理経路が7を越えると経路間の自由度の干渉が強くなり、カオス的になってしまう。その特徴付けを Lyapunov 指数を用いて行った。このような性質がモデルによらず普遍的であることを、それが表す Bool 関数の組合せ爆発、また相空間におけるフォールディングプロセスの発生から議論した。最後に一般のニューラルネットワークについても少し触れた。

5章 Turing pattern with preservation of proportion

Houchmandzadeh et. al. (2002) の実験によると *Drosophila* 発生過程での遺伝子 Hb の発現領域はその上流遺伝子への揺らぎによらず制御されている。しかもそれは細胞の大きさに応じて発現領域の範囲を調整し、プロポーションを保つような制御である。一方向ネットワーク系だけでは *Drosophila* の発生過程におけるプロポーションの維持は説明できない。

この章では、上のモデルに対しての直接のモデリングは行わない。その代わり空間スケールの制御の基礎についてより広く考察を行った。反応拡散系の Turing Pattern に基づいたパターン形成において簡単なメカニズムでプロポーション制御が可能であることを示す。ここで簡単とは、進化的にも容易に実現できたであろうことを意味する。このことからそのような size regulation を行う因子 (morphogen) が存在する可能性を指摘した。また、ここで行った考察をもとに Hb の発現に関する制御機構について議論した。