

論文審査の結果の要旨

氏名 石原秀至

本論文は生命システムにおける情報処理とパターン形成を一方向力学系と反応拡散系に基づいてシミュレーション、生物のデータの解析、そして理論的解析を通して一般的に論じたものである。

本論文は6章137ページからなる。第1章は導入説明、以下2-3章では一方向結合を持ったフィードフォワードネットワークの重要性が理論、データ解析から議論される。特に、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が論じられ、後述するネットワークモチーフ構造の意義が理論的に指摘され、データベースを用いてその妥当性が吟味される。ここまでは一方向ネットワークによる形態形成のコントロールの指摘である。一方、第4章ではその制御が複雑なパターンについて可能かという問題意識のもと、自由度が大きくなると一方向ネットワーク系が、普遍的な不安定性を持つことが示される。そこで第5章においては一方向系では不十分な部分を補うべく、反応拡散系が空間スケールの制御という観点から調べられ、特に比率制御のしくみが提案される。第6章はまとめと展望にあてられている。以下、2-5章を詳細に説明する。

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発生過程の理解の上できわめて重要な問題である。第2、3章では、モデル生物として良く調べられているショウジョウバエ *Drosophila* の発生過程と遺伝子ネットワークの構造の関係が論じられている。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部分構造が統計的に有意に多く含まれることがアロンらによって指摘された。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の手がかりになると考えられている。本論文では遺伝子制御ネットワークで見られる典型的なモチーフとしての Feed-Forward Loop (FFL) に注目して議論を進めている。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。第2章では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が多くの FFL を含み、大腸菌や酵母と比べて、それらが複雑に絡み合っていることが示される。第2、3章では、このようなネットワーク構造の機能が理論的に提示される。

特に、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、incoherent FFL (iFFL) に焦点が置かれる。第2章で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 の応答が一山型になることが示され、そのための条件が求められる。この基礎的性質をふまえて、iFFL を連結した時にできるネットワークの性質が調べられる。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り、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とが示される。この結果、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、濃度検知機能が構成される。

以上で得られた知見を踏まえ、第3章では *Drosophila* の発生過程に見られる遺伝子発現の空間パターンが議論される。*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。その際、母親由来の因子、特にビコイド (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うとされている。ここで位置情報をつくり体節構造を形成するためには、細胞中の位置に応じた遺伝子発現が行われねばならない。そこで第2章の議論をふまえて、以下のような機構でのパターン形成が提案されている。まず 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 Bcd へ応答する。Bcd の濃度勾配に応じて、濃度検知機能を持つ iFFL ネットワークの相互作用を考えれば、下流の遺伝子の発現量が1山、2山型の空間プロファイルをとる。結果、縞状の発現が現われ、体節化がされる。以上の考えに基づき、さらに *Drosophila* の実験データをもとにして、eve 遺伝子の発現パターンが再現され、また突然変異実験の結果も説明される。以上の分節化過程以外にも FFL の役割がデータをふまえて論じられている。

では、FFL のような一方向ネットワークの制御機構は常にうまく働くのであろうか。この疑問に答えるべく、第4章では基礎的な並行情報処理系として、典型的な Layered Neural Network (LNN) が調べられる。その結果、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付近を境に変化し、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、オンオフの情報処理が働かなくなることが示される。そこで生じるカオスの特徴付けが Lyapunov 指数を用いて行われる。更に、このような性質がモデルによらず普遍的であることが、それが表すプール関数の組合せ的爆発、また相空間における伸ばし-折れ畳みの発生の観点から議論され、一般に階乗と巾乗のクロスオーバー点として境界の数7が説明される。

第4章で示された不安定性を考慮すると、発生の問題には一方向ネットワーク系以外の論理も必要である。例えば *Drosophila* の発生過程での遺伝子の発現領域は細胞の大きさに応じてその範囲が調整され、比率を保つよう制御されている。この説明には、一方向ネットワーク系だけでは不十分である。そこで、第5章では反応拡散系を用いて空間スケールの制御の基礎についての考察がなされる。具体的には反応拡散系の Turing Pattern 形成において、簡単なメカニズムで比率制御が可能であることが示されている。

このように、石原氏は本論文において、一方向ネットワークの情報処理、特にその形態形成への意義を論じている。2-3章で提案された FFL の機構は一般的であり、一方、例とした体節構造は動物の形態形成において本質的であるので、この結果は発生過程の制御への重要な新しい視点を与えている。その新しい機構を論じたのみならず、一方向ネットワークによる情報処理過程への普遍的限界をも与えているのは、今後の形態形成の論理を明らかにして行く上で重要な寄与である。もちろん、今後、2、3章の一方向ネットワークの論理と5章の Turing パタンの論理の組み合わせ、それぞれの進化的安定性など発展させるべき問題も残っている。ただしそうした研究は、本論文の成果の上にならなくてはならないと考えられる。以上、本論文は発生過程の論理を解明する上で重要な寄与を与えている。

なお、本論文の第2章、第3章は現在投稿中、第4章は Phys.Rev.Lett に掲載されており、さらに第5章の結果も投稿準備中である。2、3章は柴田達夫、藤本仰一、4、5章は金子邦彦との共同研究であるが、いずれも論文の提出者が主体となつて行なつたもので、提出者の寄与がほとんどである。

よって本論文は博士(学術)の学位請求論文として合格と認められる。