

論文審査の結果の要旨

氏名 小林 徹也

細胞内化学反応のダイナミクスは、分子の少数性などに起因する大きなゆらぎを内在しているにもかかわらず、細胞内化学反応ネットワークによって制御される細胞内現象はある種の決定的な振る舞いを示していることが明らかになっている。細胞内ネットワークにおいてゆらぎがどのように制御されどのような機能を持っているか、という問題を数理的に明らかにすることは、細胞内ネットワークの設計原理の解明に不可欠であるだけでなく、ゆらぎを内在する要素による制御の理論構築にもつながり、工学や社会学といった他分野への応用も期待される。

本論文では細胞内化学反応ネットワークにおけるゆらぎの機能を理解するための数理的手法の開発を目的としている。特に、細胞内化学反応ネットワークにおけるゆらぎがどのように制御されているかを明らかにする手法と細胞内化学反応ネットワークにおけるゆらぎがどのような機能・意味を用いるかを明らかにする手法の開発を2つの大きな主眼としている。

本論文は、" A Mathematical Study on Intracellular Chemical Reaction Networks " (和文題目：細胞内化学反応ネットワークに関する数理的研究) と題し、全 7 章より成る。

第 1 章では、問題の背景となる細胞内ネットワークの数理的研究と細胞内

確率現象についての研究の流れを概観し、本研究と過去の研究との関連を明確にしている。

第 2 章では、本論文の主要問題の 1 つである細胞内化学反応ネットワークのゆらぎがどのように制御されているか？という問題に対し、細胞内ネットワークのゆらぎを解析する数理手法である確率ネットワーク解析の提案・導出を行っている。また、確率ネットワーク解析を応用した細胞内ネットワークのゆらぎや情報伝達の評価についての問題や Genome-Scale の実際のデータを用いたゆらぎの推定の問題などを議論している。

第 3 章では、第 2 章で提案した確率ネットワーク解析の手法を、いくつかの細胞内ネットワークに適用し、本手法の有効性を明らかにしている。特に、転写・翻訳効率比によるゆらぎの制御を一般のネットワークに拡張し、さらに潜在的なゆらぎの抑制を確率ネットワーク解析を用いてはじめて明らかにしている。また、数値解析と確率ネットワーク解析を組み合わせることにより、各反応が生成するゆらぎの相対的な寄与やネットワークの構造の影響が明らかになり、高い応用可能性があることを示している。

第 4 章では、細胞内化学反応ネットワークのゆらぎをどのように評価すべきか？という問題に対し、化学マスター方程式に細胞の増殖の影響を組みこんだ非線形マスター方程式を構築し、その有効性を評価している。特に外来遺伝子の発現に対してゆらぎが及ぼす影響を評価し、外来遺伝子が細胞に対し有用な機能を持つ場合、ゆらぎの影響にある種の Trade off があることを示した。さらにこの結果から、ゆらぎを制御する細胞内システムについての

議論を行っている。

第 5 章では、第 4 章で提案した非線形マスター方程式をより具体的なプラスミド不安定性の問題に適用し、プラスミドの分子的な機構が細胞内におけるプラスミドの安定性というマクロな特性にどのように影響を与えうるかを明らかにしている。具体的には、2 つの特徴的なプラスミドコピー数が存在し、それらの優位性などに対して、プラスミドのコピー数を制御する異なる分子機構が異なる影響を及ぼしうることを明らかにした。そして、その解析に基づき、プラスミドコピー数の決定について、新しい提案を行っている。

第 6 章では、2 章から 5 章までの研究結果と、過去の研究を包含したうえで、細胞内ネットワークにおけるゆらぎの制御や利用、そしてその評価に関する包括した議論を行い、今後この研究の発展のために必要となる方向性を提案している。

第 7 章では、本博士論文の結果をまとめた要約を行っている。

以上のように、本論文において論文提出者は細胞内ネットワークにおけるゆらぎの解析手法の開発とその応用研究において十分な成果を挙げ、複雑理工学および今後の分子生物学へ貢献するところが大きい。なお、本論文第 2 章から 5 章は合原一幸との共同研究、2 章は富岡亮太、木村英紀との共同研究、そして 3 章は森下喜弘との共同研究であるが、論文提出者が主体となり問題を提起し、その解析手法の開発を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（科学）の学位を授与できると認める。