

論文審査の結果の要旨

氏名 森下 喜弘

細胞内化学反応のダイナミクスは、各シグナル分子の個数の少数性に起因し、大きな揺らぎを内在している。このような揺らぎは細胞内化学反応システムの挙動に大きく影響を及ぼすため、その揺らぎが細胞内において果たす役割を明らかにすることの重要性が近年高まっている。本論文では分子の少数性に起因した細胞内化学反応の揺らぎがどのように抑制もしくは利用されているか、という点に注目し、揺らぎを抑制または利用していると考えられる細胞内ネットワークのモチーフを数理解析に基づいて提案し、またそれらの機能的な限界などを明らかにすることを目的としている。この問題は細胞内化学反応ネットワークにおける揺らぎの役割を明らかにするだけでなく、安定に機能する人工遺伝子ネットワークの設計方法など、生物工学や医療などの分野への応用も期待されるものである。

本論文は、" Fluctuations Induced by Population Smallness of Signaling Molecules " (和文題目シグナル分子の少数性による揺らぎ) と題し、全 4 章より成る。

第 1 章では、問題の背景となる細胞内シグナル伝達系と分子の少数性に起因した揺らぎについて、その研究背景や基本的な問題設定を示すことにより、本研究の位置付けを明確にしている。

第 2 章では遺伝子発現過程における揺らぎに注目し、揺らぎの大きさを評価する指標として転写・翻訳効率比を提案し、この指標と揺らぎとの関係を解析的に示している。また、生成タンパク質と細胞内背景分子との相互作用という細胞内において顕著に起こっていると考えられる化学反応が、遺伝子発現量の揺らぎを抑制する機能があることを示している。さらに、従来の実験研究において揺らぎを抑制すると考えられていた負のフィードバックループが、必ずしも揺らぎを抑制しないことを示し、そのパラメータ依存性を明らかにした。また、揺らぎを抑えるための以上のメカニズムに対して、抑制機能の限界を解析的に明らかにしている。そして、それらのメカニズムを複数組み合わせることで、逆にゆらぎが増加しうることを示すことにより、安定に機能する人工遺伝子ネットワークの設計に、揺らぎの詳細な数理解析が不可欠であることを例示している。また一方で、本解析から Macro Molecular Crowding が揺らぎを抑制する機能を持つという新しい仮説を提案し、背景分子と同様の機能を持つ人工的な分子を設計することにより、人工遺伝子スイッチの安定性が飛躍的に高まり、安定なスイッチを構築できることを示唆している。

第 3 章では、細胞内シグナル伝達系において揺らぎが情報処理に与える積極的な役割を提案している。前半では、フィードフォワードループを取り上げ、決定論的な解析からフィードフォワードループが特定の範囲の入力に対して、選択的に応答をしようことを明らかにすると同時に、揺らぎによってその選択性が向上することを明らかにしている。

後半においては、細胞内シグナル伝達系に顕著に見られる化学反応のカスケードを取り上げ、カスケードを構成する各シグナル分子の集団サイズとカスケードによる情報伝達の性能の関係を評価している。特に、カスケードを通じたシグナル増幅性能や S/N 比が、カスケードを構成する分子集団のサイズによって変化し、それらが最も向上する最適な分子集団サイズが存在することを示している。この結果から、細胞内シグナル伝達系において、システムを構成する各シグナル分子の個数によってシステムダイナミクスの特徴が大きく変わりうることを明らかにしている。

第 4 章では、本論文での結果をまとめ、結果の生物学的な視点からの妥当性を主張している。

以上のように、本論文は細胞内化学反応の揺らぎに関し、新規性の高い発見を行い、複雑理工学上貢献するところが大きい。なお、本論文第 2 章、3 章は合原一幸との共同研究であり、また本論文第 2 章後半は小林徹也との共同研究であるが、論文提出者が主体となって問題を提起し、数理解析を行ったもので、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。