

近年の定量的な生物学実験の進展と分子的知見の蓄積により、細胞や細胞集団のシステムとしての研究が進展しつつあり、それに伴い、数理的な研究も盛んになっている。本論文では、多細胞生物の個体形成の上で最重要事象である発生過程を数理・物理的に解析し、特にそのロバストネス(頑強さ)に関する新しい、重要な知見を得ている。

発生過程にはまず細胞レベルで遺伝子発現のダイナミクスがあり、これは遺伝子発現を制御するネットワークで支配されている。ついで、細胞間のシグナルのやりとりによる相互作用のもとで細胞はその遺伝子発現状態を分化させ、異なるタイプの細胞が形成される。そして多種類の細胞がその間の接着などの力学的相互作用により安定した配置をとって形態形成が進行する。そこで、本論文ではネットワーク解析、力学系、統計力学の3つの方法論を駆使し、また細胞生物学の最新の実験結果も活用して、発生の理論を展開する。

論文は5章からなり、第1章では論文全体の簡潔な紹介にあてられ、第2-4章で中島氏の研究が詳細に述べられ、第5章は全体のまとめにあてられる。

第2章ではショウジョウバエの神経発生を例にとり、遺伝子制御ネットワークからいかにしてロバストな時間的発現変化が生じるかが扱われる。ショウジョウバエの神経発生では、ニューロblastと呼ばれる神経幹細胞が一定の時間順序に従って転写因子を発現し、それが多様な神経細胞の運命づけの基盤となっている。では、遺伝子制御ネットワークは、いかにして、この遺伝子発現パタンの時間順序を与えるのであろうか。中島氏はまず、これまで知られている遺伝子制御で可能なネットワークすべてでの発現シミュレーションを遂行し、それだけでは、実験の発現パターンを再現できないことを示した。ついで未知の一因子を導入した、約1000万個の可能なネットワークの発現の時間変化をすべて調べ上げ、その中の約400のネットワークが実験事実を再現することを見出した。この制御ネットワークを用いて、発現パタンのパラメータ変化と発現ノイズに対する安定性を解析し、実際のショウジョウバエ転写ネットワークが非常にロバストな発現パターンを実現することを見だし、安定した経時的発現を作り出すためのネットワークモジュールを明らかにした。近年、生命システムのノイズと変異に対するロバストネス、そして遺伝子ネットワークの構造は大きな関心を集めているが、本論文では、現実の例を用いて、これらの特性とその間の関係を明らかにし、それを数理的に解析したものであり、注目に値する。ショウジョウバエの発生は典型的モデルと考えられており、ここで調べられたような発現の経時変化は発生の基本としてみられるものであるので、発生生物学全般に大きな意義を持つものであろう。一方、ここで導入が要請された未知の因子の実験的検証は今後の課題である。

第3章では細胞間相互作用による協調的な細胞分化が扱われる。最も簡単な正のフィードバックの遺伝子制御ネットワークを用い、それに細胞間の抑制的シグナルが働く場合の力学系を解

析し、細胞が発現の異なる2タイプへ分化すること、それが細胞密度に応じて起こり、また2種の細胞の比率が集団サイズに対してロバストに制御されることが示されている。このモデルの数理解析から、比率制御を持つ安定した細胞分化が起こり、それが分岐パラメータの相互作用によるセルフコンシステントな決定で実現されることが明らかにされている。更にこの機構が働いていると考えられる発生過程の具体的例を議論している。比率の安定した細胞分化に関して現実的な理論となっており生物学者からも評価されている。

第4章では力学的相互作用による細胞選別(セルソーティング)が扱われる。多細胞組織の区画化などに重要な細胞選別は、異種細胞を混合して培養すると、細胞種ごとに分離した細胞塊が形成される現象である。この現象の理解のために同種細胞が並ぶとエネルギーが低くなるとした、統計力学的モデル、細胞ポッツモデル(Cellular Potts Model; CPM)がしばしば用いられている。しかしニワトリ初期胚由来細胞での実験ではドメインサイズ $R(t)$ が時間 t に比例して増加するのに対し、CPM では $R(t) \propto \log(t)$ と報告されている。まず、中島氏は、長時間のモンテカルロ計算により、成長は時間のべきで進むことを確認、細胞比率が1:1の場合には、べき指数は1/3程度、一方で比率がずれると1/4程度で進むことを見出し、CPM研究での従来の結果を改めた。更に細胞の極性と自発運動を含むようモデルを拡張し、指数が2次元で2/3程度になり、さらに3次元では実験結果に近づくと予想している。本章では統計力学的手法に依拠して、細胞集団の協調的運動が細胞選別過程のすばやい進展に重要であることを推定している。

以上のように、中島昭彦氏の学位論文は、発生という複雑な過程に対して、細胞生物学の最新の実験結果を参照しつつ、ネットワーク解析、力学系、統計物理を駆使して、新しい知見をえたものである。近年、細胞生物学への理論物理、数理的研究が進む中、発生という、より巨視的現象にまで理論研究の道を広げたもので、その物理的理解を進める上での基盤となるものである。物理学としても発生生物学としても水準の高い、独創的なものである。本論文の2章は、石原秀至氏、一色孝子氏、金子邦彦との共同研究、3章は金子邦彦と、そして4章は石原秀至氏との共同研究に基づいているが、いずれも論文の提出者が主体となってモデル化、シミュレーション、理論解析を行ったもので、論文提出者の寄与が大であると判断する。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。