

## 論文審査の結果の要旨

氏名 大田 佳宏

本論文の主題は遺伝子の転写における新しい数理モデルの提案と数値シミュレーションによる解析である。転写は、RNA ポリメラーゼ II (RNAPII) が遺伝子上を移動しつつ、その DNA 配列を読み、RNA を生成する過程である。生成された RNA の配列から蛋白質が作られる。一連の過程は分子生物学における基本原理と考えられている。近年の網羅的に DNA 配列を計測する高速シーケンシング技術の進歩によって、全 DNA 上の蛋白質の結合部位の同定、生成された全 RNA を決定することは可能になったが、DNA から RNA が生成される過程を、時間と空間において十分高い精度で計測することは困難であった。従って、得られた実験データをもとに、数理モデルを構築し、そのモデルから任意の遺伝子における転写の過程を予測することは極めて重要である。しかし、従来は、原核生物においていくつかの試みはあるものの、様々な協調作用が働いていると考えられている真核生物特にヒトの細胞で、定量的に転写の過程を予測可能な数理モデルは構築されていなかった。

これに対して、本論文では、ヒトの細胞に対して、定量的に転写の過程を予測することが可能な数理モデルを提案している。真核生物の遺伝子構造を反映して RNAPII が速度変化するモデル化を行い、相関を入射の時間間隔で取り扱うために全過程を時間ドメインで定式化したセルオートマトン(CA)モデルを定式化した。遺伝子を  $N$  個のセルに分割し、順に  $1 \sim N$  の整数値の番号をつけ、 $n$  番目の RNAPII の時刻  $t$  での位置を  $x_n^t$  とする。CA では、これらの独立変数、従属変数はすべて整数値をとる。運動方程式は TASEP (Totally Asymmetric Exclusion Process) に空間依存性を導入したもので、境界以外では

$x_n^t = \max[x_{n+1}^t - 1, x_n^t + v(x_n^t)]$  と表すことができる。ここで  $v(x_n^t)$  は位置に依存する最

高速度で、イントロン部、エクソン部、さらに RNAPII の移動の障壁となる蛋白質 (Blockade) の存在するセルで異なった値をとるものとする。境界条件については、SAMD4A 遺伝子での実験結果を考慮して、周期境界条件とし、初期条件 (RNAPII の入射時間) は実験データより最適化した値を用いた。また、生物実験では多数の細胞を扱っているために細胞の刺激に対する応答の遅れ分布を Poisson 分布と仮定した。モデルに導入されたパラメータは SAMD4A 遺伝子の実験データから求めたものであるが、このモデルを、Blockade の少ない Knock Down セルや他の遺伝子に適用し数値シミュレーションを行った結果、実測された RNAPII の密度分布、生成される RNA の強度など、転写の素過程が定量的によく再現することを示した。その意味で本モデルは様々な遺伝子に適用可能な一般性のある

モデルと言える。

本論文の第 1 章は転写過程における RNAPII の動力学に関する従来のモデルとその特徴の説明にあてられ、第 2 章では申請者がデータ解析を担当した薬剤刺激を与えたときに細胞が応答するときの遺伝子の転写の過程を時間的空間的に調べた結果について述べられている。第 3 章では、セルオートマトンの従来研究を一般的に概観している。第 4 章がセルオートマトンの転写過程における定式化とその応用の主結果である。RNAPII が遺伝子の領域で速度を変化させた場合の通常の遺伝子上で起きていると考えられる自由流れのみの状態の場合について、実験結果と詳細な比較により、その相関を入射時間パラメータで記述し、従来認識されていた RNAPII の衝突・停留などの局所的な相関に加え、RNAPII に長距離かつ長時間にわたる相関が存在することを見出している。一方、自由流れから渋滞の状態（あるいは渋滞から自由流れの状態）に遷移するときの RNAPII の臨界密度、臨界流れを予測している。第 5 章は前章で得られた RNAPII の DNA 上の密度分布から、これもまた別の実験結果として得られる RNA の密度分布を求めている。第 6 章は実験データとシミュレーションからの解析結果とを比較し、考察を述べている。第 7 章では総括と今後の展望が述べられている。

以上のように本論文は、セルオートマトンモデルを遺伝子上の転写過程に拡張し、新しい数理モデルを提案し解析し実験結果とも比較し良好な結果を得たものである。相互作用する多体問題、力学系、非線形科学などを数理的に解析する上で貴重な結果である。得られた結果は応用面からも興味深い。論文全体を通して、複雑な計算を実行して明快な結果を得る計算力や、大規模解析のための効率的なプログラム作りにおいていくつか独創的なアイデアが見て取られる。

よって本論文提出者大田佳宏は博士(数理科学)の学位を授与されるに十分な資格があるものと認める。