

論文審査の結果の要旨

氏名 齊藤健

本論文は、細胞の運命決定機構におけるシグナル伝達機構の初期応答遺伝子の制御機構をシステム同定の解析手法の一つである ARX(Auto Regressive and eXogenous)モデルで解析した結果を述べたものである。イントロダクションでは、解析の対象として用いた PC12 細胞のシグナル伝達系から初期応答遺伝子の発現・表現型までの研究知見及び現在の問題点について触れている。さらに、非線形 ARX モデルを用いて、シグナル伝達経路のシステム特性を理解するという研究目標とその意義について十分な説明がなされている。また、続く手法の説明については、行った実験手法、モデルによる解析が詳細に説明されている。

結果の記述ではまず、非線形 ARX モデルを構築するにあたり、実験により大量の定量的データを取得したことについて記されている。つぎに、取得したデータから非線形 ARX モデルを構築し、シグナル伝達分子の時間パターンが初期応答遺伝子の発現にどのように変換されるかを解析した。非線形 ARX モデルより得られた入出力関係はこれまでの生物学的研究から得られた研究知見に合致していることを示している。また、構築した非線形 ARX モデルから、初期応答遺伝子の一つである EGR1 に関して、MAPKinase の一つである ERK の一過性の応答に強く応答し NGF のパルス状刺激に強く応答することを予測し、検証実験を行った。実測値と非線形 ARX 回帰モデルから得られる予測値は一致し、構築した非線形 ARX モデルが高い予測精度を持っていることを示すと同時に、EGR1 の制御機構に関して新たな特性を見出すことに成功している。本論文ではさらに、初期応答遺伝子 JUNB に関して、PACAP と NGF の同時刺激により協調的な増加を示すメカニズムに関してモデルからの示唆を与えることに成功している。

結果を元にした議論においては、非線形 ARX モデルから最終的に得られたシステム特性から実際の細胞においてどのようなことが示唆されるのかを議論されており、数理モデルと実験を組み合わせた研究を行う上で十分な素養を身に付けていると言える。また、今回の示した非線形 ARX モデルの解析手法における問題点や、データに基づく妥当な推測を元に今後の研究の展開に関して述べられている。これらの新規の研究結果とその議論は、仮定が明確な数理モデルを下に論理的に展開されており、科学論文としてふさわしい。

なお、本論文の主たる部分は、宇田新介氏、尾崎裕一氏、土屋貴穂氏、及び黒田真也氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験・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（理学）の学位を授与できると認める。