

氏名(本籍)	にしむら たつ のり 西村建徳(徳島県)			
学位の種類	博 士 (理 学)			
学位記番号	博 甲 第 5891 号			
学位授与年月日	平成 23 年 7 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審査研究科	数理物質科学研究科			
学位論文題目	Steady state responses of biochemical reaction networks (定常状態における細胞応答)			
主	査	筑波大学教授	工学博士	初 貝 安 弘
副	査	筑波大学教授	理学博士	白 石 賢 二
副	査	筑波大学教授	理学博士	青 木 慎 也
副	査	筑波大学教授	博士(理学)	守 友 浩
副	査	筑波大学教授	農学博士	馬 場 忠

論 文 の 内 容 の 要 旨

生物が個体保持、種族維持をするためには、その構成体である細胞が外界からの情報としての刺激に対して適切な応答(増殖、分化、移動、細胞死など)を行わなければならない。細胞が刺激を受容すると、細胞内では連続した化学反応(この化学反応の総体を本研究では生化学反応ネットワークと呼ぶ)が起き、細胞内の様々な分子が活性化される。活性化した分子の濃度は経時的に変化し、最終的には定常状態になる。刺激強度が一定の場合、活性化した分子の定常状態時の濃度は刺激強度に依存する(stimulus-response curve)。

これまでの研究から数多くの細胞応答(λ フェージの溶原・溶菌状態転移、細胞周期の転移など)が活性化した分子の定常状態時の濃度によって決定されることが示されてきた。そして、その制御機構、つまり、stimulus-response curveの様相を決める機構の解明について、多くの研究がなされてきた。しかしながら、未解明な点はまだ多い。

生化学反応ネットワークはいくつかのサブネットワークの集合と考えることができ、よく見られるサブネットワークのひとつにポジティブフィードバックループ(PFL)がある。これまで、単安定な系にPFLを付加すると、(十分条件ではないが)多安定の系になることが数多く報告されてきた。しかし、逆にPFLの付加により、多安定な系が単安定な系になることがあるのかどうかについては不明であった。そこで、本研究ではこの問いに答えることでPFLの刺激応答への役割を包括的に理解することを試みた。

方法としては生化学反応ネットワークの数学モデルを構築し、PFL内のパラメータの値を変化させ(摂動)、その結果生じたstimulus-response curveの様相の変化を解析した。摂動に対するstimulus-response curveの様相の変化は、同じ刺激強度に対する安定平衡点の最大数(stability)とstimulus-response curveの変曲点での傾き(steeptness)という二つの物理量の変化で評価した。生化学反応ネットワークは二つ用いた。一つ目は、二つの修飾部位をもつ基質とその修飾触媒分子、その脱修飾触媒分子の三分子種からなる小さなネットワークであり、二つ目はアフリカツメガエルの卵成熟時に働くMAPK signaling cascadeである。まず、一つ目の小さなネットワークで上記の問いを理論的観点からに詳細に検討し、手法の正当性を示し、有効な数値的手

法も確立した。次にその結果が実存するより大きなネットワークでも当てはまるかどうかを現実の生体内で重要と考えられる系において適用し、大規模な数値計算を行うことで具体的に検討した。

小さなネットワークを用いた解析では、まず、PFLがない場合において、システムティックなパラメータ変化が stability と steepness をどのように変化させるかを解析した。特に steepness に関しては、その重要性が頻繁に議論されてきたものの、単安定と双安定の両方の場合におけるシステムティックなパラメータ変化に対する変化が検討されてこなかった。この解析の結果、パラメータによってはパラメータの変化に対して、stability と steepness が直観に反した変化を示すことがあること確認した。次にこの小さなネットワークに PFL を付加し、PFL に含まれる二つのパラメータの値を変化させた。その結果、PFL 内の基質分子と触媒分子の結合力を強い場合、双安定な系が単安定になった。この結果は、PFL の付加により、双安定な系が単安定になる、双安定-単安定転移を初めて示した結果となった。加えて、PFL の付加により双安定から単安定になった系も PFL 内の触媒反応の速度定数を強めると、基質分子と触媒分子の結合力が結果的に弱まり、再び双安定な系になることも示した。本研究において、PFL 内の二つのパラメータをシステムティックに変化させることで、初めて PFL の刺激応答に対する役割を包括的に理解することができた。

実存するより大きな生化学反応ネットワークとしては、アフリカツメガエルの卵成熟時に働く MAPK signaling cascade を用いた。上記ネットワークの数学モデルはこれまでもいくつか構築されてきたが、本研究ではその複数のモデルを基礎にして、より現実のネットワークに近いモデルを構築した。そして、パラメータの値はモデルが過去の三つの実験データを再現するように設定した。モデル化した MAPK signaling cascade には二つの PFL があったが、そのうちの一つにおいて、基質分子と触媒分子の結合力を徐々に強くしていくと、ネットワークの安定性は不可逆的な双安定から可逆的な双安定、そして単安定へと変化した。この結果により、アフリカツメガエルの卵成熟時に働く MAPK signaling cascade において双安定-単安定転移が起きるかどうかに関して理論的に確定的な形では言及することは困難であるが、本研究は、生体内において、細胞の刺激応答メカニズムとして双安定-単安定転移が使われている可能性ならびに双安定-単安定転移の制御が異常になることによる（ガンなどの）発病の可能性を示唆するものである。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は生態活動、特に生化学反応ネットワークを化学平衡の観点から系を規定するパラメータとその応答としての定常状態の個数、安定性の形に抽象化し、基本的な模型を物理的観点から構築し、ポジティブフィードバックループを含む系における意義を物理的、計算物理学的観点から研究したものである。まず、第一に、この研究の理論的、物理的正当性は小規模な生化学反応ネットワーク系において詳細に検討され、その意義が明らかとされると共に、数値的有効性ととも確認された。なお、この部分の研究に関しては既に日本物理学会欧文誌に査読付き論文として掲載されている。

次にこの手法をより大きな、そして生体反応としての意義の大きな系に適用すべくアフリカツメガエルの卵成熟時に働く MAPK signaling cascade に対して適用し、有意義な結果を得た。

本研究はその発想を定常状態の安定性という基礎物理学的観点に置くものである。一方で本研究は、この基礎物理学的手法を実際の生命機構において重要と考えられている生体内ネットワークに適用するという極めて野心的な試みの研究でもある。さらには、その野心的な試みにおいて、本研究において得られた結果に関して一定の生物学的意義を見いだすことができるものであり、物理学的観点および生物学的観点から積極的に評価される。

平成 23 年 6 月 16 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、上記審査の要旨にあるように、

研究の意義が積極的に評価され、審査委員全員によって、合格と判定された。

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。