



平成 30 年 2 月 6 日

情報科学研究科長 殿

審査委員会

主査 仲 隆

## 博士学位論文等審査報告書（甲）

論文提出者 末吉 智奈佐

論文題目 細胞内シグナル伝達系の制御構造と反応機構が  
多安定性に及ぼす影響の網羅的解析

審査委員会	主査	九州産業大学	教授	仲 隆
	副査	九州産業大学	教授	石田健
	副査	九州産業大学	教授	田中康一郎

## 論文審査結果の要旨

本論文は、細胞の制御機構である細胞内シグナル伝達系のシステムとしての特性、特にその多安定性に関する研究をまとめたものである。論文内容は、細胞内シグナル伝達系を単純化・抽象化した数理モデルである制御ネットワークによる定式化と制御構造とシステムのパラメータに関する網羅的解析手法の提案、その手法を用いた解析結果である制御構造と反応次数が多安定性に及ぼす影響および制御構造と反応飽和度が多安定性に及ぼす影響の三つに大きく分けられる。

第一の細胞内シグナル伝達系の制御ネットワークによる定式化では、生化学反応の非線形性に起因する理論的解析の難しさを克服する方法として、細胞内シグナル伝達系をその伝達経路を構成する酵素タンパク質をノードとし、その活性化・不活性化に関する互いの制御関係をアークとする制御ネットワークとして単純化・抽象化する方法を提案している。代表的なシグナル伝達系としてその特性がよく研究されているMAPKカスケードは4ノードの環状の制御ネットワークとして定式化される。制御ネットワークのノードは酵素タンパク質の活性化と不活性化に関するサイクル反応系であり、その内部の反応機構としてミカエリス・メンテン型反応機構を仮定している。また、そのさらなる単純化として、ミカエリス・メンテン型反応機構の近似である一次反応機構および二段階反応機構の近似である二次反応機構も用いている。

第二の制御構造と反応次数が多安定性に及ぼす影響では、制御ネットワークの各ノードであるサイクル反応系内の反応機構として、ミカエリス・メンテン型反応機構の近似である一次反応機

構と二次反応機構を仮定した場合について、その多安定性の出現への反応次数の影響を解析した。その結果、以下のことが新たな知見として得られた。制御数が多い制御ネットワークほど多安定性が出現しやすい。その影響は一次反応機構より二次反応機構のノードへの制御数が多い方が大きい。また、二段階反応機構から構成される制御ネットワークは、多安定性の出現に関しては一次反応機構のものより出現率が高く、二次反応機構のものより低く多安定性が出現する。各ノードが持つパラメータ値に関しては、制御が強められる領域において多安定性の出現率が高くなる。これらの結果は系の非線形性が高いほど多安定性が出現しやすくなることを示唆している。

第三の制御構造と反応飽和度が多安定性に及ぼす影響では、陽に反応飽和度として非線形性の高さに対応するミカエリス定数をパラメータとして持つミカエリス・メンテン型反応機構を仮定した制御ネットワークを対象として解析を行った。その結果、以下のことが新たな知見として得られた。環状の制御ネットワークでも小さなミカエリス定数、すなわち、高い非線形性を仮定すると多安定性が多く出現する。また、フィードバック経路が長くなると多安定性が出現し難くなる。環状のフィードバック構造の内部にフィードバックを追加した制御ネットワークでは環状の場合よりも多安定性の出現率が高くなる。環状の場合と同様に、小さなミカエリス定数、すなわち、非線形性が高いと多安定性の出現率が高くなる。また、振動現象が生じる制御構造とパラメータ領域についても解析し、多安定性の出現と同様に、その出現には高い非線形性が必要なことを示した。

以上のように、本論文では、提案した制御ネットワークによる細胞内シグナル伝達系の解析方法によりシステムの多安定性について様々な分析が可能であることを示した。さらに、具体的な知見として、2つから4つの酵素で構成されるシグナル伝達系の多安定性および振動現象について、その出現のしやすさに関する定量的なデータを得ている。これらの知見は、シグナル伝達系の伝達特性の解析の基礎データとして貴重なものである。よって、本論文は博士（情報科学）の学位論文に価するものと認める。

## 最終試験結果の要旨

本論文に対して審査委員から、提案された手法の有効性およびシステムの非線形性と多安定性と振動の出現の関係について質問がなされたが、いずれも論文提出者から明確な回答が得られた。また、公聴会においては、大学教職員、個人研究者、学部・大学院の学生等学内外の各方面から多数の出席者があり、多様な角度から活発な質問がなされたが、いずれも論文提出者の明確な説明により、質問者および出席者の理解が得られた。

以上の結果から、論文提出者は最終試験に合格したものと認める。