

論文要旨

[学位論文の題名]

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

[氏名]

末吉 智奈佐

[学位論文の要旨]

細胞内では、その生命の維持と増殖のために特定の機能をもったタンパク質などの分子がそれぞれの役割を担い化学反応している。これを生化学反応と呼ぶ。細胞内の生化学反応は、エネルギー代謝を担う代謝系とそれを制御する細胞内シグナル伝達系に分類される。細胞内シグナル伝達系は、タンパク質にリン酸基が結合するリン酸化反応、リン酸基が解離する脱リン酸化反応などの基本反応が複雑なネットワーク状に結合し、大規模な系を構成しており、細胞分化、細胞増殖、細胞死、恒常性など様々な役割を担っている。また、がんをはじめとする様々な疾病に関与していることが知られているため、多くの研究が進められている。細胞内シグナル伝達系の解析には、伝統的な生化学実験による方法に加え、数理モデルの構築とコンピュータを用いたシミュレーション解析が用いられている。数理モデルによる研究手法は、生化学実験では捉えることが困難であった現象を解析し、細胞内での情報伝達の伝達特性を調べることを可能にした。しかし、生化学反応は、非線形であるため、理論的解析手法の構築が困難であるため系統的網羅的な解析手法が確立されていない。解析対象の系毎にパラメータを固定し、コンピュータシミュレーションによる解析が行われているのが現状である。

本研究では、個別の系の解析ではなく、シグナル伝達系を伝達経路の酵素のサイクル反応系をノードとし、その制御関係をアークとする制御ネットワークとして定式化することにより、系を系統的網羅的に生成・解析する方法を提案した。解析対象としたのは系の多安定性である。多安定性とは、系の状態の安定な平衡点が複数あるという性質である。安定な平衡点は、ランダムノイズによる動的変化における緩和過程の収束状態であり、正常状態や機能不全などの異なる生化学的状态に対応していると考えられるため、系の多安定性を解析することは生物学的に重要である。解析対象としたのは、2~4種の酵素から構成される細胞内シグナル伝達系で、2~4ノードの制御ネットワークによりモデル化される。サイクル反応系内の反応機構として、反応速度が基質と酵素の積に比例する一次反応機構と、基質と酵素の2乗に比例する二次反応機構、一次反応機構が二つ連なった二段階反応機構、および、ミカエリス・メンテン型反応機構を仮定した。制御ネットワークの各ノードは、酵素の最大活性化速度と最大不活性化速度の比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の場合は、それに加えてミカエリス定数がパラメータとなる。解析は、制御構造とこれらのパラメータ値に関して網羅的に行った。

一次、二次、および、二段階反応機構から構成される制御ネットワークの解析の結果、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易い。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易くなることを示唆している。

陽に非線形性の強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の解析の結果、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。相互の正もしくは負の構造、正の自己フィードバックは、多安定性の出現を促進する。正と負の相互の構造、負の自己フィードバックは、多安定性の出現を抑制する。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、高い非線形性は多安定性の出現を促進することを示唆している。さらに、多安定性の出現率を高める部分ネットワークの存在は、多安定性の出現率を内部のフィードバック構造から予測できる可能性を示している。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。

本論文は6章からなる。第1章では、導入として、研究背景および本研究の目的・意義について述べる。第2章では、本研究の生物学的基礎として、細胞内シグナル伝達系、および、それらの系の数理モデルの構築方法について述べる。第3章では、解析方法として、細胞内シグナル伝達系を制御ネットワークとして定式化する方法、および、解析方法について説明する。第4章では、制御構造と反応次数が多安定性に及ぼす影響として、一次、二次、および、二段階反応機構から構成される制御ネットワーク解析結果を記述する。第5章では、制御構造と反応飽和度が多安定性に及ぼす影響として、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の解析結果を記述する。第6章は、以上の研究をまとめて総括としている。