

(論文内容の要旨)

本論文は生命システムにおけるゆらぎの効果とその解析について述べられており、7章から構成されている。

第1章では本論文の背景となる知見を紹介し、研究の動機と意義について述べている。

第2章では本論文の中心的な話題である分子モーターの基本構造や、エネルギー論の基本事項を紹介し、分子モーターを理論的に扱うためのFokker-Planck方程式について解説している。さらに、本論文のもう一つの話題である細胞の運命決定の概要として、アポトーシスの説明や化学反応論、力学系理論などの基本事項を紹介している。

本論文は大きく2つの部分から構成されており、前半の3・4章では有限粒子数の分子モーターモデルの解析手法の導出と、その解析結果を示している。後半の5・6章ではDNA損傷の検出モデルと、ストレス刺激後の細胞運命決定機構におけるシグナル伝達の活性化機構のモデルを提案し、その解析結果を示している。

第3章では分子モーターのモデルとして有力視されているFlashing Ratchet modelに基づいて、分子数をパラメータとして持つ有限粒子数の分子モーターモデルを確率的な現象を扱うLangevin方程式、および、Fokker-Planck方程式を用いて構成する手法を導出している。さらに後者のモデルでは粒子数の増加に伴い困難となる、速度や効率の計算を簡潔に行なう手法についても数学的に導出している。

第4章では前章で導出した方程式を用いて、具体的に分子モーターの運動が粒子数の増加に伴いどのように変化するかを解析している。速度に関しては主としてLangevin方程式を用いて解析した結果、粒子数の増加で速度が増加する傾向にあることを明らかにし、粒子同士が協調して働くことが速度の向上を生んでいることを示唆している。効率に関してはFokker-Planck方程式を用いて解析した結果、粒子数の増加により速度と同様に上昇することを明らかにしている。これらの結果と既存の実験結果との対応関係を検討することにより、モデルの妥当性ととも、協調性の生じる原理を示している。

第5章ではDNA損傷刺激後の細胞応答の初期過程のモデル化を行い、既存研究で得られている、DNA 2本鎖切断(DSB)が細胞内に20個程度生成しただけでATMタンパク質の50%がリン酸化されるという現象に対する数理的説明を与えている。モデルの解析の結果、2量体のATMが自己リン酸化されることで、定常状態のリン酸化濃度の非線形性を生み、双安定性が生じることで、少数のDSBによるリン酸化ATMの急激な増幅を起こすことを示している。また、双安定性はゆらぎを抑えることが知られているため、この結果は安定な損傷検出における2量体ATMの意義を示唆するものとなっている。

第6章ではDNA損傷刺激後のp53とERKタンパク質のリン酸化によるアポトーシスと生存の確率的な運命決定の選択に関する数理モデルを構築し、既存の実験結果がうまく説明できるかを検討している。既存実験では、p53とERKのリン酸化が排他的・確率的に起こり、それぞれのリン酸化がアポトーシスと生存を導くことが示唆されていたが、本研究における数理モデルの解析の結果として、p53とERKの間に相互抑制による正のフィードバックが働くことで、リン酸化が排他的となり、また、第5章で考察したDSBの生成が確率的であることも加わり、運命決定の確率性に影響しているという仮説を得ている。

第7章は結論であり、本研究のまとめと今後の課題について述べている。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、生命システムにおける熱ゆらぎや化学反応ノイズなどのゆらぎの成分のシステム応答への影響についての数理モデル、解析手法、および、解析結果について述べたもので、得られた成果は以下のとおりである。

(1) 分子モーターの研究において、エネルギーを間接的な相互作用ポテンシャルの変化に利用し熱ゆらぎの中で運動しているという、既存の工学的な手法が適用できない原理が示唆されている。そこで、本論文では分子モーターの協調性が生命システムにいかに関与するかを明らかにするため、粒子数に依存した速度とエネルギー効率の算出方法を開発した。また、粒子数に依存して速度が上昇することを示し、このことは粒子同士が互いに協調し合って運動するためであることを、簡潔な数式で示した。さらに、速度と同様に効率が上昇する傾向にあることを示し、実験ではまだ知られていない結果を理論により予測する成果を得た。

(2) 細胞の損傷後応答に関して、ATMタンパク質のリン酸化で細胞内のたった20箇所程度のDNA二本鎖切断(DSB)を検出していることが実験的に示唆されているが、そのメカニズムは不明であった。本論文では数理モデルを用いた解析により、ATMが2量体で存在していることでリン酸化応答の非線形性が強まり、ATMの双安定性が生じることを示した。この機構により、少数のDSBの検出が行なわれることを実験生物学に先んじて予測している。さらにDNA損傷刺激後、p53とERKの排他的で確率的なリン酸化が起こるという実験結果に対して、p53とERKの間に正のフィードバックが働き、リン酸化を排他的にしているという可能性をモデルにより示唆した。そして、損傷生成が確率的であるとき運命決定も確率的となることを示し、これらのモデルによる結果が定量的にも実験と一致していることによりモデルの妥当性を示した。

以上、本論文はバイオインフォマティクスおよびシステム生物学の両者において重要な研究テーマである一分子レベルから細胞レベルまでの生命システムのゆらぎの効果の解析に関して、新規な数理モデルを提案するとともに、新たな解析手法を開発している。そして、これらのモデルと解析手法を適用することにより、既存の実験結果の背後にある本質的なメカニズムの解明につながる結果を得るとともに、実験に対する予測も示唆している。モデルおよび解析手法のいずれもが独創性および拡張性の高いものであり、当該分野の発展のために十分な寄与をしている。よって、本論文は博士(情報学)の学位論文として価値あるものと認める。

また、平成21年2月23日実施した論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた。