学　位　審　査　報　告　書

（ふりがな） 氏　　名	ながはら　ひろき 長原　寛樹
学位（専攻分野）	博　　士　（　理　学　）
学　位　記　番　号	論　理　博　　第　　号
学位授与の日付	平成　　年　　月　　日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
（学位論文題目） On the Emergence of Spatio-temporal Structures Arising from Genetic Expression （遺伝子発現によって生じる時空間構造について）	
論文調査委員	（主査）　吉川研一　教授 太田隆夫　教授 小貫明　教授

理　学　研　究　科

（ 続紙 1 ）

京都大学	博士（　　理学　　）	氏名	長原　寛樹
論文題目	On the Emergence of Spatio-temporal Structures Arising from Genetic Expression （遺伝子発現によって生じる時空間構造について）		

（論文内容の要旨）

生命は非平衡開放系であり、時間・空間に秩序構造を形成しつつ生きている。また、生命が備える幾重もの階層構造は生命現象の物理としての理解を面白くも、難しくもする。

本論文では遺伝子発現の動的な挙動を数理物理的観点から論じている。遺伝子制御に関わる細胞内生体分子間のミクロなダイナミクスから、脊椎動物の形態形成にみられる遺伝子発現波という細胞間のマクロな共同現象までの各階層において、非平衡・非線形物理に基づき仮説・モデル化が行われている。それらの物理的な意味、階層間のつながり、さらには各種の実験結果との整合性が議論されている。

1 章では本研究の背景と動機、ならびに本論文の概要について述べている。第 2 章では、本研究で必要となる非線形・非平衡物理の基本的な理論背景について述べている。

3 章では、DNA 高分子の折りたたみ転移の物性と細胞内環境の相互作用に基づく、遺伝子制御の新奇な枠組が仮説として提唱されている。その仮説を取り入れたミクロな階層のマスター方程式に基づいた数理モデルによる数値検証結果が示されている。

4 章では、3 章で提案された枠組みに対して、化学種数を用いた新たなシステムサイズの概念を導入することで、多数のミクロな変数を粗視化し、より高次のメソスコピックな階層を記述する確率微分方程式が導出できることが理論的に示されている。さらに、この粗視化された描像に基づくことで、近年の生物学での重要なテーマである遺伝子制御の堅牢性と揺らぎの関係について、系統的な探求が可能であることが議論されている。

5 章では、最近になってマウスの体節形成時に実験的に観察された、遺伝子発現の振動と揺らぎに関する興味深い現象について、数理モデルが提案されている。この数理モデルは、4 章で提示されたものと同様に、確率微分方程式による描像に基づいている。単一細胞では遺伝子発現の振動が不安定に揺らぐが、細胞同士の相互作用が存在することで振動が安定化されることが数値的に見出され、実験結果と一致することが確認されている。

6 章では、脊椎動物の体節形成時に観測される、遺伝子発現の進行波についての数理モデルが構築される。伝統的な Turing パターンのモデルとは異なり、簡素で、かつより現実的な反応拡散系によるモデル化と数値検証が行われ、観測結果を再現することが示されている。さらに、提案されたモデルが内包する相互作用の長さなど、物理的なスケールを実験的に観測可能な量として見積もる方法が提唱され、実際に妥当な値が算出されることが報告されている。

7 章では、本論文の総括と今後の展望が述べられる。

補遺では、本論に関連する話題として、反応拡散系を用いた新しい情報処理の方法について紹介されている。

（続紙　２　）

（論文審査の結果の要旨）

本論文では、遺伝子発現が織り成す時空間構造について、細胞内のミクロダイナミクスからパターン形成というマクロスケールまで、各階層において数理モデルの構築が行われている。これらの研究はいずれも以下に述べる点で、独創性が高く、今後新しい研究分野を拓く可能性を持った学問的に意義のあるものであると評価することができる。

本論文の 3、4 章では、DNA 高分子の折りたたみ転移という物性と細胞内環境の相互作用に基づき、遺伝子制御の新奇な枠組が仮説として提唱され、数値的検証、粗視化された描像の理論的な導出、およびこの仮説を検証するための実験についての議論が為されている。生体細胞内における遺伝子制御のメカニズムについては、近年活発な研究がおこなわれ、遺伝子活性と DNA 高分子の物性との相互関係について、実験的にも明らかにされつつある。本章にまとめられた研究成果は、遺伝子制御の新たな枠組みを提唱し、それに続くさまざまの新しい研究を拓く可能性を秘めており、学問的価値が高い。

生命現象は複雑であるがゆえに、数理モデルの構築においては、ともすれば観測不可能な多数のパラメータを含む複雑なモデルが提唱され、現象の本質を見失うことがしばしば起こりうる。それに対し、申請者が理論的に導出した粗視化のアプローチは、観察される現象を少数自由度の系に落とし込むことで、現象の本質的な理解とそれに基づく検証実験を可能にすることを目指しており、その点も高く評価できる。

5 章では、申請者の共同研究者により発見された、遺伝子発現の振動現象、揺らぎおよび細胞間相互作用の関係について、数理モデルの構築がおこなわれている。提案されたモデルは、確率共鳴に基づく単純なモデルでありながら、細胞単体では不安定な振動が、細胞間の相互作用により安定化するという複雑な観測結果を数値的に再現できることが見出された。

近年の観測技術の発達に伴い、細胞ごとの遺伝子発現の挙動が時系列に沿って観測可能となり、遺伝子制御における揺らぎや細胞間の相互作用の影響がますます興味あるものとして認識されてきている。そのような学問的な流れにおいて、本研究の果たす役割は大きい。

6 章では、脊椎動物の体節形成時にみられる、遺伝子発現の進行波が創り出す時空間パターンについて、離散的な 1 次元の簡素な反応拡散系に基づく数理モデルが提唱される。提唱されたモデルに基づき周期的な構造が生成されることが数値的に示され、さらに実験的な観測結果に基づき、モデルパラメータの正当性についての検証がおこなわれている。提唱された形態形成の数理モデルの構成要素は、もっとも基本的な構成要素のみに絞られており、その為にモデルの内包する物理的な過程やパラメータを観測可能な実験量から抽出することにも、申請者は成功している。この点は、これまでに提唱されてきた他の体節形成の数理モデルが、複雑なあまりに現象の本質を見えなくしがちであるのとは対照的であり、学問的に高く評価できる。

伝統的な Turing タイプの形態形成モデルの非現実性は近年になって、実験結果に基づいた視点で再び議論され、特に抑制因子の長距離拡散などが、果たして形態形成のメカニズムとして適切なのかという疑問が呈せられている。本研究の数理モデルは、系の離散性を考慮することにより、Turing モデルが抱える問題を解決している。本来、生物の形態形成を論ずる際は、系を有限な大きさの細胞の集合体として捉え、空間の離散性を考慮すべきである。本研究はこれまであまり重要視されなかった系の離散性を考慮することで、形態形成の新たな一般論・枠組みを拓く可能性を秘めており、学問的価値が高い。

補遺においては、反応拡散系を用いて、方位・距離といった空間情報および環境の時間変化の検出が可能であることが紹介されている。生物の情報処理器官である神経系は反応拡散系として捉えられることが知られており、反応拡散系を用いた情報処理を考えることは、生

物の情報処理機構を理解することにつながることが期待され、学問的興味が高い。

以上に述べた点から総合的に判断し、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 22 年 7 月 23 日論文内容とそれに関連した口答試問を行った。その結果合格と認めた。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日以降

学識確認のための試問の結果

氏　　名

（試問の科目・方法・判定）

（科　　目）	（方　　法）	（判　　定）	（備　　考）
専 攻 学 術			
物理学	口頭試問	合格	

（試問の結果の要旨）

上記のとおり、専攻学術に関する試問の結果、本学大学院博士後期課程を修了した者と同等以上の学力を有することを確認した。

試問担当者氏名

氏　名　　吉川研一　教授　　氏　名　　太田隆夫　教授

氏　名　　小貫　明　教授　　氏　名　　山本　潤　教授

氏　名　　市川正敏　講師