

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	松田 充弘
論文題目	細胞間フィードバック回路を用いたシグナル伝播パターンの作製		
(論文内容の要旨)			
多細胞生物は細胞間コミュニケーションによって、模様や配置といった様々な細胞パターンを形成する。それらのパターンがどのような形の遺伝子回路や条件によって実現されているのかを理解するために、申請者は細胞内に遺伝子回路を作製することでパターンを再構成しようと考えた。本研究で、申請者は Delta-Notch シグナル伝達経路を利用して、接着依存的な細胞間ポジティブフィードバック回路を細胞内に組み立てることで、細胞集団における空間的なシグナル伝播パターンを作製した。これは、隣接した細胞の Delta によって活性化された Notch の下流で、Delta の発現が誘導され、その Delta が隣の細胞の Notch を活性化することで、Delta の発現というシグナルが伝播していくものである。シグナルが伝播するには、細胞間ポジティブフィードバック回路が高い Hill 係数と S/N 比を備え、十分に強い必要があるとの予測から、数理モデルとシミュレーションを参考にして、転写カスケードを 2 段階にし、Notch の正の制御因子である Lunatic fringe を用いたところ、この遺伝子回路が組み込まれた細胞でシグナル伝播パターンが見られた。またさらなる解析から、細胞間ポジティブフィードバック回路は細胞集団における双安定性を実現しうるものであり、その時の条件とシグナル伝播パターンができるための条件はほとんど同じであることがわかった。以上の結果から、細胞間ポジティブフィードバック回路が、細胞集団における双安定性とシグナル伝播パターンの実現に十分であることが示された。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、多細胞生物にみられる様々な細胞のパターンがどのようにして形成されているのか、といった問題に、細胞内に遺伝子回路を作製しパターンを再現するという構成的なアプローチで取り組み成果をあげた。本研究において申請者は、**Delta-Notch** シグナル伝達経路を利用して、接着依存的な細胞間ポジティブフィードバック回路を細胞内に組み立てることで、細胞集団における空間的なシグナル伝播パターンを再構成した。これは隣接した細胞の **Delta** によって活性化された **Notch** の下で **Delta** の発現が誘導され、その **Delta** が隣の細胞にシグナルを伝えることで **Delta** の発現が伝播していくものである。シグナルの伝播には、そのシグナル伝達の十分な増幅と高い誘導効率が必要であると考えられた。そこで、数理モデルとシミュレーションを参考にして、**Delta-Notch** シグナルを増幅するために転写カスケードを 2 段階にした。それに加えて、**Notch** の正の制御因子である **Lunatic fringe** を用いることで誘導効率を高めた。その結果、この遺伝子回路が組み込まれた細胞でシグナル伝播パターンが見られた。さらに直線状のシグナル伝播の作製にも成功した。また、さらなる解析から、シグナルが伝播するためには、導入された遺伝子回路が細胞集団における双安定性を示す必要があることがわかった。すなわち、シグナル伝播パターンが形成されるためには、シグナルのないときには **Delta** の発現の低い状態に安定して留まり、適切なシグナルを受けた時だけ **Delta** の発現の高い状態に入ることが必要であることが示された。これらの結果から、シグナル伝播パターンを形成するためには、細胞集団において双安定性を示す細胞間ポジティブフィードバック回路だけで十分であることが示された。以上のことから、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。また、平成 25 年 1 月 28 日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、申請者を合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日