

(続紙 1)

京都大学	博 士 (理 学)	氏名	黄 雍晋 Huang, Yong-Jin
論文題目	Topology-Based Prediction of Bifurcation Behaviors and Phenotype-Indicative Molecules in Biochemical Networks (生化学ネットワークのトポロジーに基づく分岐挙動と表現型指標分子の予測)		
(論文内容の要旨)			
Cellular phenotypes emerge from the collective dynamics of biochemical networks, yet understanding how such networks give rise to diverse and stable behaviors remains a fundamental problem in systems biology. A major obstacle is that many existing approaches rely on detailed kinetic information, which is often unavailable or unreliable. Consequently, this dissertation examines how the structure of biochemical networks alone encodes dynamical bifurcation behaviors and phenotypic representations. Rather than focusing on model-specific simulations or parameter estimation, the dissertation adopts a structural perspective and develops theoretical frameworks that extract dynamical and phenotypic information directly from network topology. The dissertation is organized into two main parts in Chapters 3 and 4. The thesis consists of five chapters: Chapter 1 outlines the research background and objectives in biology and mathematical science, while Chapter 2 summarizes conventional structural theory. In Chapter 3, I established a topology-based framework for analyzing qualitative dynamical transitions in biochemical networks. This part extends the theory of Structural Bifurcation Analysis (SBA) to systems with conserved quantities, thereby broadening its applicability to realistic intracellular networks. The theory provides a principled method for identifying which parameters can induce bifurcations, which chemical species exhibit bifurcation behaviors, and under what topological conditions such bifurcations can occur—remarkably, all determined solely from network architecture. The extended theory establishes an exact correspondence between a structurally determined matrix and a Jacobian matrix freed from conservation constraints, thereby extending SBA and connecting it to classical bifurcation theory. A protocol derived from this framework is applied to the M1/M2 macrophage polarization network, where the topology-based analysis explains the enhanced M2 features observed in SOCS3 mutants and predicts that KLF4 deletion can produce an intermediate polarization state. In Chapter 4, I addressed the representation of phenotypic diversity at steady state. This chapter develops a structural theory for identifying indicator species—chemical species whose concentrations are sufficient to distinguish all steady-state phenotypes permitted by a network. By positioning this theory as a form of mechanistically grounded dimension reduction, the chapter clarifies how high-dimensional biochemical data can be reduced without loss of phenotypic information. The relevance of this framework is discussed in the context of single-cell metabolomics, where experimental and analytical limitations motivate the need for such structurally informed reduction. Taken together, the dissertation positions network topology as a unifying determinant of both dynamical transitions and phenotypic representation in biochemical systems. By explicitly delineating what can be inferred from structure alone, the dissertation pro			

vides a coherent conceptual framework for the analysis of large biochemical networks and offers guidance for both theoretical investigation and experimental design.

(論文審査の結果の要旨)

細胞内で働く様々な化学反応は、基質と生成物を共有することで繋がり、巨大な化学反応ネットワークを形成する。細胞の機能は、この複雑なネットワークシステムのダイナミクスから生じると考えられている。細胞が備える重要な特徴の一つとして、マクロファージのM1/M2分極化のように、複数の表現型状態が存在し、それらの間で遷移を示すことが挙げられる。このような振る舞いは、生命システムの分岐挙動として理解できる。力学系理論において、システムパラメータの連続的な変化が、平衡点の質的転換を引き起こすことを分岐と呼ぶ。分岐は多重安定性を誘発し、同一条件下で異なる定常状態が共存可能となる。化学反応システムが示す分岐によって、表現型の多様性や細胞状態のスイッチング、状態の可塑性が実現すると考えられている。

生物学的重要性にもかかわらず、細胞内動態の不確実性と反応ネットワークの規模や複雑性により、化学反応ネットワークの動的挙動予測は依然として困難である。従来のシステム生物学や計算生物学の方法では、それぞれの反応に対して関数を詳細に仮定することが必要であり、実際の生命システムへの適用性と予測の一般性に限界があった。また分岐挙動を捉え理解するためには、通常は試行錯誤的に多量の計算を行い、発見的に行う必要があった。これらの制約を克服するため、本論文はネットワークのトポロジーに基づく数理的アプローチを採用し、第3章及び第4章で記載された2つの研究を実施した。本論文は5章から構成され、第1章では、生物学および数理科学における研究背景と目的が記載されており、第2章では従来の構造理論についてまとめている。

第3章では、従来の構造理論を数学的に一般化することで、反応ネットワークの構造のみから分岐の基本的性質を決定する理論を構築している。先行研究である構造分岐解析(SBA)は、ネットワークトポロジーから直接分岐条件と挙動を推定し、反応速度関数を特定せずに分岐誘発パラメータ、分岐種、分岐関連サブネットワークの同定を可能にした。しかし、従来のSBAの定式は、システムが保存量を持たない場合のみに適用が限定されており、また古典的なヤコビ行列に基づく分岐理論との厳密な関連性を欠いていた。本研究では、保存則を持つネットワークへもSBAを適用可能とする一般化と、保存則を排除した修正ヤコビ行列との間の厳密な数学的対応関係を確立した。これにより、従来の課題や制限を克服した。一般化された定理により、標準的なヤコビ行列を用いた解析では不可能であった、保存量を持つネットワークに対しても、SBAの適用可能性が保証される。また、具体的な適用例として、マクロファージM1/M2分化を制御するネットワークの解析を行った。一般化SBAが、ネットワークトポロジーのみに基づき分岐挙動に関する豊富な予測を可能とすることが実証された。注目すべきは、トポロジーに基づく予測が、マクロファージ分極におけるSOCS3変異体の実験的観察と一致した点である。さらに解析により、追加的なKLF4欠損が、M1状態とM2状態が混在したハイブリッド分極状態を誘導し得ると予測された。これらの結果は、構成的生物学や細胞再プログラム研究における、SBAの有効性を示している。

第4章では、この理論を用いて、細胞表現型を特徴づけるのに十分な分子種をネットワーク情報から決定する手法を提案した。細胞システムの表現型多様性は、化学反応ネットワークの多重安定性と頻繁に関連するが、システムに含まれる分子種数が大きいため、分子測定から表現型状態を特定することは依然として困難である。本研究ではネットワークの構造的解析により、表現型の差異を十分に特徴付ける化学種サブセット(指標サブセット)を特定する方法を開発した。この方法は、化学反応ネットワークを、構造的に定義されたサブネットワークに分解し、位相的

次数理論を適用することで、ネットワークトポロジーのみに基づいて指標分子種を同定する。この枠組みは計算アルゴリズムとして実装され、生物学的に重要な大規模ネットワークに適用された。得られた分子種により、表現型の区別が可能であることを示した。これらにより、代謝表現型解析とバイオマーカー発見への原理的なアプローチを提供した。

以上の研究において、筆者は高度な数理理論展開（第3章）と解析手法の開発（第4章）を行い、それらを実際の生命システムに適用することで実用性を示した（第3章及び第4章）。得られた成果は、生命システムに対する数理的な解析を大きく進展させる重要な成果と認められる。よって、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、令和8年1月16日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降