

# 論文審査の結果の要旨

氏名 桂 嘉宏

本論文は、生細胞内ではたらくタンパク質リン酸化酵素 Akt の酵素活性を外  
部光により定量的に操作するための技術開発に関する研究結果をまとめたもの  
である。

本論文は全5章からなる。第1章では、Akt に関する序論として、Akt の構造  
的特徴、生理機能、および既存の分析法について述べている。細胞内の Akt 活  
性を検出する手法には、生化学的な手法や蛍光タンパク質を応用したバイオセ  
ンサーを用いた手法が存在する。これらの手法により、細胞内で時空間的に変  
動する Akt 活性が観察されているものの、その生物学的意義を検証する分析法が  
存在しない。また Akt は糖代謝異常や細胞のガン化などさまざまな疾患に関与  
することが知られる分子であり、その活性を自在に人為操作できる技術が要望  
されている。これらの背景を説明した上で、本研究の目的が細胞内における Akt  
活性の自在な光操作技術の開発であることを述べ、その開発意義を説明してい  
る。

第2章は、本研究で用いた実験手法と数理モデル開発の詳細な手続きについ  
て記述している。

第3章は、光活性型 Akt の開発とその応用に関して記述している。この技術  
では、植物由来の光受容タンパク質と Akt の酵素活性部位を融合した人工タン  
パク質を利用している。光照射に伴い Akt は細胞質から細胞膜に局在変化し、  
可逆的に活性化する原理となっている。この融合タンパク質を発現した細胞で  
は、光照射により Akt 活性が可逆的に上昇し、さらに細胞遊走や遺伝子発現と  
いった Akt により制御される生理機能の光操作が可能であることを実証した。  
これらの結果は、細胞内での Akt 活性とその機能を時間的・空間的に光操作し  
た初めての報告例であり、その意義は大きい。

第4章では、開発した光活性型 Akt の活性の時間的変動パターンを、予測に  
もとづき定量的に操作可能とする技術に関して記述している。まず光入力と Akt  
活性出力の時間パターンの関係性を記述する数理モデルを作成している。作成  
した数理モデルにもとづくシミュレーションは、光活性型 Akt の活性化の時間  
的変動パターンの実験データを忠実に再現することを実証し、Akt 活性の定量的  
な光操作を可能とした。さらに開発した一連のシステムを利用して、異なる強  
度と頻度を有する Akt 活性の時間的パターンを細胞に与え、細胞からの出力を  
計測した。結果は、細胞に与える Akt 活性の総量が同じであってもその時間的

な変動パターンによって、細胞からの出力強度が異なることを実証している。本結果は、Akt 活性の時間的変動パターンにも、細胞機能の制御メカニズムが内包されることを示す結果であり学術的意義が大きい。

最終章である第 5 章では、本研究で開発された光活性型 Akt の学術的意義、既存の分析法に対する利点、今後応用可能な研究対象、および将来的な研究展望について記述されており、研究全体を総括している。

なお、本論文は、久保田浩行氏、国田勝行氏、菅野憲氏、黒田真也氏との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験および数理モデルの構築を行ったものであり、論文提出者の寄与が十分であると判断した。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。