

A Mathematical Study on Ligand Discrimination by Chemical Reaction Networks

その他のタイトル	化学反応ネットワークによるリガンド識別に関する 数理的研究
学位授与年月日	2017-03-23
URL	http://hdl.handle.net/2261/00076186

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 梶田 真司

細胞や分子レベルで生命現象の理解を目指す生命科学は、分子生物学やゲノム解析によって細胞を構成する多様な因子(例えば、遺伝子やタンパク質など)やそれらの相互作用を特定してきた。その結果、細胞の構成因子の大部分が解明され、生命科学における次の課題は、多様な因子の相互作用が生み出すダイナミクスやそのダイナミクスが生み出す情報処理などの細胞機能を定量的、数理的に理解することである。本論文では、細胞による情報処理の例として、リガンド識別、すなわち細胞が類似分子を識別する情報処理に着目し、その背後にあるメカニズム解明を目指した数理的アプローチによる研究を行っている。

本論文は「A Mathematical Study on Ligand Discrimination by Chemical Reaction Networks」(化学反応ネットワークによるリガンド識別に関する数理的研究)と題し、5章からなる。

第1章「General Introduction」(序論)では、細胞による情報処理、特に本論文の対象である細胞によるリガンド識別の情報処理的な側面について概説している。外部環境に応じて、細胞分化や移動、遺伝子発現などの応答を適切に実行するために、細胞は外部環境の状態を特定の分子(リガンド)の濃度や存在によって感知する。この時、環境中には標的リガンドと類似する様々な非標的リガンドが混在しており、細胞は環境情報を正しく認識するためにそれらのリガンドを識別している。このリガンド識別のメカニズムを理解する上で、定量的で数理的なアプローチを用いることの有効性について述べている。

第2章「Review of experimental and theoretical research on ligand discrimination」(リガンド識別における実験と理論研究のレビュー)では、リガンド識別システムに関する実験および理論研究を概説している。ここでは、最も研究が進んでいるリガンド識別システムとして、免疫細胞の一種であるT細胞によるリガンド識別に主に焦点を当てている。T細胞のリガンド識別の実験および理論研究のレビューを通して、リガンド識別の重要な特徴として、類似するリガンドの中から標的リガンドのみに選択的に応答する「特異性」、少量の標的リガンドへの「感度」と「迅速な応答」、および多数の非標的リガンドに対する「非感受性」の4の特徴があることを示している。加えて、4つの特性のすべてを生み出すメカニズムの解明は十分に進んでいないことを報告している。さらに近年のバイオイメージング技術により、細胞が受容体によってリガンドを認識した直後に受容体クラスターが形成されることが明らかになったが、受容体クラスター形成のリガンド識別における意義は十分に解明されていないことを述べている。

第3章「Zero-order specificity for ligand discrimination」(リガンド識別のためのゼロ次特異性)では、リガンド識別のメカニズムとして、反応の飽和性によってリガンドの親和性と濃度の両方に非線形性が実現される「ゼロ次特異性」メカニズムを、決定論モデルに基づき提案した。このメカニズムは、特異性、感度、および迅速な応答の3つの特徴を説明することができるが、多数の非標的リガンドに対

する不感受性を説明することはできない。そこで、さらにゼロ次特異性モデルの自然な拡張により、リガンド濃度に対する補償性を有する決定論モデルを構築し、このリガンド濃度保証性メカニズムが4つの全ての特性をバランスよく再現できることを示した。

第4章「Receptor clustering for ligand discrimination」(リガンド識別のためのレセプターのクラスタリング)では、リガンド認識によって受容体クラスター形成が誘導される確率モデルを構築し、標的リガンドの識別と分子の少数性に起因するノイズとの関係を解析している。従来のモデル、そして前章のリガンド識別モデルでは、受容体のリン酸化などを識別の出力として仮定していたが、近年のバイオイメージング研究は、リガンド識別の出力は受容体のリン酸化にさきがけて起こる受容体クラスター形成であることを示唆している。さらに、受容体クラスタリングは少数分子で構成される反応プロセスであり、少数性に起因する確率性やノイズの影響を考慮する必要がある。本研究は、リガンド認識によって誘導される受容体クラスタリングを確率モデルで表現し、ノイズ励起現象と呼ばれる決定論モデルでは現れない振る舞いによって、標的リガンドが受容体クラスター形成を誘発しうることを示した。さらに、細胞表面にある複数のリガンドの中に標的リガンドが含まれるかどうかを判別する精度を評価し、標的リガンドと非標的リガンドの類似性が高い場合、ノイズ励起現象は識別精度の改善に役立つことを示した。これにより、受容体クラスター形成のプロセスでリガンド識別が行われている可能性が示唆された。

最後に第5章「Conclusion」(結論)では、本論文の成果を簡潔に纏めると共に、今後の研究課題を提示している。

以上を要するに、本論文はこれまでの実験と理論研究が明らかにしてきた細胞の情報処理システムとしてのリガンド識別システムが満たす特性を再現する理論モデルを構築し、そのモデルの数理的解析を通じて新たなリガンド識別メカニズムの提案を行った。これは数理情報学分野の研究に貢献し、そして数理情報学分野の生命科学、特に理論生物学、定量生物学、免疫学への展開に大きく寄与した。

よって本論文は博士(情報理工学)の学位請求論文として合格と認められる。