

# Phenomenological Theory of Physiological States, Energetics, and Growth of Cells

その他のタイトル	細胞の生理学的状態、エネルギー論、成長の現象論的理論
学位授与年月日	2018-03-22
URL	<a href="http://doi.org/10.15083/00077872">http://doi.org/10.15083/00077872</a>

姫岡優介氏の博士論文 Phenomenological Theory of Physiological States, Energetics, and Growth of Cells (細胞の生理学的状態、エネルギー論、成長の現象論的理論) は細胞の現象論的モデルを構築し、その解析を通じて細胞のエネルギー論、細胞成長とその状態の転移の理解を目指したものである。

もっとも単純な細胞においてもその内部には膨大な種類の化学成分が存在している。そこで、こうした細胞に対して多くの成分からなるモデルを膨大なデータから構築する試みが行われている。しかし、それから細胞状態の予測を行う精度にはまだ遠く、またそのような巨大なモデルから生命の理解に至るのは至難である。他方ではこうした詳細モデルに対して、少数の変数を用いて細胞の状態を表現する現象論を構築するという試みも行われている。これらの研究においては外部栄養濃度、栄養消費速度、細胞内のリボソーム量、遺伝子発現の全体的な傾向といった重要な指標と細胞の成長速度がどのような関係にあるかということが実験と理論の両面から調べられ、それぞれを繋ぐ関係式も提唱されている。とはいえ、細胞複製の熱力学的効率や細胞内の状態変化を理解するにはまだ遠い。本博士論文では細胞の簡単な現象論モデルにより、この方向の研究を推進したものである。

本博士論文は 6 章、103 ページからなる。まず、第 1 章では上記の研究動機とそして細胞の現象論的理解の重要性を述べた上で、それを考える上で基本となる生化学反応や細胞成長の特徴が紹介される。

ついで第 2 章では、細胞内では酵素 (タンパク質) による触媒反応が必須であるが、その酵素はそれらの反応で自ら合成しなければならないという、細胞の自律的性質に着目して、細胞成長のエネルギー論が議論される。具体的には栄養、酵素、成長因子 (膜の前駆体) からなる細胞モデルが提唱され、化学反応速度論および線形非平衡熱力学を用いて、細胞が成長分裂する間のエントロピー生成量が解析的および数値的に計算される。この結果で興味深いのは、細胞が分裂する間のエントロピー生成量は (カルノーエンジンのような) 準静的過程でなく、栄養流入速度および細胞成長が有限の時に最小となる点である。この特徴は、細胞は酵素を多く作るほど平衡状態に近づけるという自律性に由来することが示される。

第 3 章では、飢餓状況下で酵母が起こす遺伝子発現の振動現象に着目し、その意義が論じられる。この振動により、異化反応と同化反応が時間的に分離されることに着目し、それらの反応と両者を繋ぐエネルギー通貨分子、そしてそれぞれの反応を触媒する酵素からなる細胞モデルを構築し、異化と同化の反応それぞれの触媒酵素の濃度が逆位相で時間的に振動すると、熱力学的効率を増大させられることが示される。これは高分子分解 (異化)、合成 (同化) という逆方向の反応を時間的に分離することで、両者をともに平衡近傍で進

めさせられるためである。

本博士論文の中核をなす第4章では成長状態から休眠状態への転移という、微生物一般にみられる現象のモデルが構築され、その休眠時間に関する定量的な法則が示される。微生物は指数関数的成長と死以外に、栄養が不足すると静止期 (Stationary Phase) という休眠状態に至る。また、この休眠状態の細胞に栄養を与えた時に細胞が成長を回復するには一般にラグタイムといわれる時間がかかる。これまでに指数関数的に成長する状態の理論は精力的に行われているが、静止期とラグ状態についての理論は進んでいない。姫岡氏は、栄養と自己触媒するタンパク質群に加えて、そのタンパク質群と複合体を形成して触媒能を阻害する成分からなる細胞モデルを導入し、供給される栄養が減ると指数関数的成長から静止期 (そしてさらに減ると死) に至ることを示している。

ここで興味深い点は、静止期ではゆっくりと (時間の  $1/2$  乗で) 阻害成分が増している点である。その帰結として、飢餓条件に置かれている時間が長いほど、成長再開のためのラグタイムが長くなる。今のモデルではラグタイムは飢餓時間の平方根に比例すること、それが最大成長速度に逆比例することが示される。さらに分子数の揺らぎを考慮した確率的モデルを調べることにより、ラグタイムの細胞ごとの分布が正規分布に比べて長い裾を持つことが示される。これらの結果は近年の実験で得られた結果と良く一致し、さらにはラグタイムが飢餓させるための栄養減少の時間スケールに依存するという予言も与えられる。

第5章では、飢餓状態の細胞に本来必須である栄養を与える時にその加え方によっては細胞が死ぬという現象の理解が行われる。そのために第4章で構築したモデルに ATP および ADP のようなエネルギー通貨分子、そして対応して複数の栄養成分を導入し、この場合どの栄養の濃度が最初に増加したかに依存して、成長を回復できずに細胞死が発生する場合があることが示されている。

最後に、第6章では、論文のまとめが行われ、今後の展望が議論されている。

以上、姫岡優介氏の論文は、細胞の現象論的モデルを導入して、細胞複製の効率そして休眠状態への転移を明らかにし、近年の実験とも合致する結果を得たものである。もちろん細胞の普遍的状態論を構築するという大目標は一朝一夕で実現できるわけではない。しかし、本博士論文はそこへ向けての重要な一歩となる成果を与えている。

なお、本論文のうち第2章の内容は既に Phys. Rev. E 誌に出版され、第3章の内容は PhysicalBiology 誌に掲載され、第4章の内容は Phys. Rev. X 誌に掲載されている。これら本論文のうち第2-5章は、金子邦彦との共同研究であるが、論文の提出者が主体となってモデル化、シミュレーション、理論解析を行ったものである。どの章も論文提出者の寄与が大であると判断する。

よって本論文は博士 (学術) の学位請求論文として合格と認められる。