

審査の結果の要旨

氏名 金子 和正

近年、免疫系を構成する細胞群の多様性や、細胞内外のシグナル伝達を担う分子間の複雑な相互作用が明らかになってきた。しかし、高次の免疫機能やその恒常性がこれらの様々な細胞や分子によってどのように実現されているかについては未解明な部分が多い。その解明には生体の操作や定量計測を行う技術だけではなく、数理科学や情報科学を用いた新たなアプローチが求められている。本論文は、胸腺における免疫 T 細胞の産生プロセスの恒常性を対象として、数理モデリングや遺伝子配列解析を通して、その定量的な性質の解明に取り組んだものである。

—本論文は「**Quantitative analysis of homeostatic T cell development in the thymus**」(胸腺における T 細胞生成プロセスの恒常性に関する定量生物学的研究)と題し、5 章より成る。

—第 1 章「**Introduction**」(序論)では、胸腺における T 細胞の産生プロセスについて概観している。特に、胸腺 T 細胞の分化ステップ、T 細胞受容体 (TCR) の形成と選択、分化を制御するシグナル伝達分子について解説し、本研究の位置づけと全体構成を示している。

第 2 章「**Quantitative analysis reveals reciprocal regulations underlying recovery dynamics of thymocytes and thymic environment in mice**」(マウスの胸腺 T 細胞と胸腺環境の回復ダイナミクスにおける相互作用の定量的解析)では、胸腺が傷害から回復する際の胸腺 T 細胞と胸腺上皮細胞の細胞数動態を再現する数理モデルを構築し、細胞数の恒常性の機構を明らかにしている。胸腺 T 細胞の分化は胸腺上皮細胞との相互作用によって制御され、また胸腺の障害からの回復にも寄与することが知られているが、どのような相互作用が分化や回復に関係しているかは未解明であった。本研究では、障害を誘導した胸腺から計測された T 細胞と上皮細胞の細胞数の時系列データをもとに、それを再現する数理モデルを構築することで、細胞数回復に寄与している細胞間相互作用を推定した。構築した数理モデルで仮定した細胞間相互作用や、推定されたモデルパラメーターの値の多くは先行研究と整合した。この数理モデルによ

って、T 細胞数と上皮細胞数の間にネガティブフィードバックが働くことで安定した細胞数を維持していることなど、細胞間相互作用と細胞数の恒常性の関係が明らかになった。そして、モデルから予測された、分化中期の胸腺 T 細胞が、その細胞数が減少したときにのみ増殖することで速やかに細胞数を回復する機構は、実験的にも実証された。

—第 3 章「TCR repertoire analysis of thymic selection and its perturbation」

（胸腺選択とその摂動の TCR レパートリー解析）では、胸腺の傷害からの回復が、胸腺 T 細胞の TCR レパートリーの形成にどのように影響するかを遺伝子配列解析から明らかにしている。正常な TCR レパートリーは胸腺 T 細胞が胸腺選択と呼ばれる選択的分化プロセスを経ることで形成されるが、胸腺選択と胸腺恒常性維持機構との関係は明らかではない。本研究では、胸腺選択前後の細胞群がもつ TCR レパートリーの差異が、X 線照射によってどう変動するかを、遺伝子配列データの統計解析によって明らかにした。解析の結果、TCR の β 鎖を構成する V 遺伝子に依存して、胸腺選択や X 線照射の影響に差異があることが示唆された。また、特定の TCR の α 鎖をもつ T 細胞は、他の T 細胞とは異なる X 線照射による摂動からの回復のプロセスを経ることが示唆された。

—第 4 章「Mathematical modeling of intracellular signaling for thymocyte differentiation」

（胸腺 T 細胞の分化のための細胞内シグナル伝達の数理モデリング）では、胸腺 T 細胞の分化を担う細胞内シグナル伝達の数理モデルを構築することで、分化時間が一定になる仕組みを調べている。胸腺 T 細胞は CD4 陽性または CD8 陽性 T 細胞に分化する。この運命決定の仕組みを明らかにするために、多くのシグナル伝達分子が特定されてきたが、シグナル伝達分子がどう相互作用することで、運命決定を実現されているのかは未解明な点が多い。その一つが、TCR シグナル強度の違いに依存せずに一定時間で胸腺 T 細胞が分化する現象である。本研究では、CD8 陽性 T 細胞へ分化する過程の細胞内シグナル伝達を数理モデル化することで、TCR 非依存的に分化時間が一定になるために必要なシグナル伝達のネットワークモチーフを調べている。数理モデルから、2つのフィードフォワード型のモチーフとそれらフィードフォワード制御に対する入力シグナルからの抑制によって分化時間の恒常性が実現されうることを明らかにした。

第 5 章「Conclusion」（結論）では本論文の結論をまとめるとともに、今後の発展の可能性について議論している。

以上を要するに、本論文は免疫恒常性のメカニズムを定量的かつ数理情報学的方法論で明らかにしている。この成果は、数理科学工学および電気系工学上貢献するところが大きい。よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。