

論文審査の結果の要旨

氏名 和田卓巳

本論文は、シグナル伝達経路における情報伝達における、細胞間の応答性のばらつきである細胞間変動の意義を、細胞集団である組織としての応答という観点から相互情報量を用いた情報理論解析を通して明らかにしたものである。

第1章はイントロダクションであり、細胞応答におけるばらつきを細胞内変動と細胞間変動に区別して議論した後、先行研究の多くにおいて細胞間変動が応答のノイズとして扱われてきたと述べている。そして、1細胞ごとの情報伝達に着目した先行研究について触れ、そこでは細胞外変動は影響を及ぼさないことを説明した。そのうえで、組織としての応答を、細胞ごとの応答の合計であると考えた場合について、従来の手法の問題点について触れ、組織としての応答に細胞間変動が情報として寄与する可能性を示唆した。そして、C2C12 筋管細胞およびマウス単離筋繊維を用いた、組織としての応答を扱う情報理論解析の手法が提案されたうえで、その研究目標とその意義について、詳細な説明がなされている。さらに、実際の生体組織における応答制御について解説を行った上で、上記の手法の限界を述べ、それを解決するための数理モデルを用いた解析について説明を行っている。

第2章では、方法について述べられており、情報理論解析についての一般的な方法および、本研究で導入した組織としての応答の情報理論解析手法、そのために行った実験手法や、数理モデル解析についての詳細な説明がなされている。

第3章は、結果についてであり、まず情報理論解析を行う上で必要となるデータをとるための実験条件の検討について述べられている。そして、決定した条件のもとで取得したデータを示し、そこから細胞内変動と細胞間変動を求め、細胞間変動が大きな割合を占めていることを示し、改めて、細胞間変動をノイズとして扱うことの問題と、組織としての応答を解析することの意義を述べている。そのうえで組織として応答の情報理論解析を行い、細胞間変動が存在している方が組織として正確な応答が可能であることを明らかにしている。また、細胞間変動が存在することによる情報伝達量増加が、細胞ごとの応答性の違いによって組織として細やかに応答できるようになることであることをエントロピー解析によって示している。さらに *in vivo* の系として、ヒト顔面神経に対する電気刺激による表情筋の筋電図の情報理論解析の結果を示し、実際の生体における結果とこれまでの結果について比較を行っている。そのうえで生体内の制御を模した数理モデルを構築し、実際の生体においても細胞間変動が組織としての応答制御において寄与している可能性を示唆している。

第4章では、結果及び先行研究を踏まえた議論がなされている。まず本研究でなされた、組織の応答は全細胞の応答の合計であるという仮定の適用について述べられている。その後、細胞の変動が大きいことが多細胞での応答が細くなるという系における先行研究や、多細胞の系で情報伝達量が増加することを示唆した先行研究と本研究を比較して論じている。本研究では初めて細胞間変動と細胞内変動を区別した解析が行われており、細胞間変動の組織として応答に対する意義を、情報理論解析を用いて初めて解明したという点で科学論文として非常に意義深い。また、研究の目的にあったデータを得られる適切な実験デザインを構築し、得られたデータを用いて情報理論解析を行うのみならず、結果の解釈や主張の補強をおこなうために数理解析や数理モデル構築が適切かつ効果的に行われており、情報理論解析や数理モデルなどの数理的手法と実験を組み合わせる研究を行う上で十分な素養を身につけていると言える。

なお、本論文の主要な部分は、廣中謙一氏、綿谷光高氏、藤井雅史氏、衛藤樹氏、宇田新介氏、星野太佑氏、国田勝行氏、井上晴幾氏、久保田浩行氏、滝澤嗣人氏、唐沢康暉氏、中富浩文氏、斉藤延人氏、濱口裕貴氏、古市泰郎氏、眞鍋康子氏、藤井宣晴氏、及び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分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。