

博士論文（要約）

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）

Masashi K. Kajita
(梶田 真司)

Supervisor: Professor Kazuyuki Aihara (合原一幸 教授)

論文の要旨

本論文では、細胞による情報処理の一種であるリガンド識別とそのメカニズム解明に向けた理論的研究を行った。細胞は、特定の分子の存在、またはその分子の濃度を介して環境に関する情報を感知しており、その情報を活用することで細胞の生存、または環境への適応が可能になっている。この環境感知は、環境中のリガンド分子と、リガンドに対して高い親和性を有する細胞表面上の受容体分子との間の相互作用によって実現される。

細胞は環境中に存在する様々な分子に囲まれているため、環境を正確に把握するには、各受容体はその標的のリガンドと標的でないリガンド(非標的リガンド)を識別する必要がある。しかしながら、標的リガンドと非標的リガンドが類似の分子構造を持ち、その受容体に対する親和性も非常に近い場合も考えられる。もし、非標的リガンドの間の相互作用を、受容体が標的リガンドと相互作用したかのように細胞が誤認した場合、細胞の情報処理の正確性が低下する。したがって、正確な情報処理には、細胞が類似する標的リガンドと非標的リガンドとを識別できるメカニズムが必要である。

本論文では、Chapter 2 においてまず、細胞によるリガンド識別と関連する機構に関する実験的および理論的研究をレビューする。特にリガンド識別機構が 4 つの特性、リガンドの受容体に対する親和性に応じて選択的に応答する「特異性」、少数の標的リガンドを検出する「感度」、標的リガンドに対する「迅速な応答」、さらに多数の非標的リガンドに対する「不感受性」、を有することを示す。これまでに特異性を説明するいくつかのメカニズムが提案されているが、4 つの特性の全てをバランスさせるメカニズムについてはほとんど知られていない。またさらに、近年のバイオイメージング技術によって、細胞がリガンドを識別するときには微視的構造である受容体のクラスターが形成されることが明らかになった。しかし、リガンドの識別に対する受容体クラスター形成の効果もまた、十分には解明されていない。

Chapter 2 を踏まえ、続く Chapter 3 と Chapter 4 ではリガンド識別メカニズム解明に向けて、決定論的モデルによるアプローチと、確率モデルによるアプローチの 2 つの方法によってリガンド識別システムの数理的な解析を行った。Chapter 3 では、決定論的モデリングによるアプローチとして、分子数が十分に多いノイズのないシステムとしてリガンド識別システムをモデル化する。我々は、特異性、感度、および迅速な応答の 3 つの特性の可能なメカニズムとして、反応の飽和性によってリガンドの親和性に対して非線形応答性が生

まれる zero-order specificity を提案する。我々はまた、zero-order specificity のモデルを改変することで、多数の非標的リガンドに対する不感受性を持つモデルが上記の 3 つの特性を大きく損なうことなく自然に得られることを示す。

Chapter 4 では、確率モデルに基づくアプローチによってリガンド識別メカニズムの解明に取り組む。近年のバイオイメージング技術によって発見された受容体クラスター形成を少数分子で構成される確率過程としてモデル化し、決定論的モデルでは解明できないノイズがある環境下での識別メカニズムの解明を目指す。受容体クラスター形成の確率モデルの解析から、分子数が多く決定論的システムとして記述できる状態では起こらない振る舞いが生じることを明らかにしている。数値シミュレーションにより、この確率モデルで生じる決定論モデルとは定性的に異なる振る舞いがリガンド識別の精度が向上させる可能性を示唆した。

本研究で得られた知見は、リガンド識別システムの理解に向けた重要な一步になると考えられる。また、本研究は細胞の意思決定や情報処理システムのさらなる理解に貢献すると考えている。

本論文の一部は以下の学術論文として公表されている。

[Chapter2] M. K. Kajita, R. Yokota, K. Aihara, and T. J. Kobayashi, *Biophysics (Nagoya-Shi)* **11**, 85 (2015).

[Chapter3] M. K. Kajita, K. Aihara, and T. J. Kobayashi, *arXiv q-bio.MN*, (2016).

また Chapter 4 の内容は 5 年以外に出版予定である。