

論文審査の結果の要旨

氏名 土屋貴穂

本論文の内容は、数分から数十分スケールで起こる細胞内シグナル伝達分子の活性化の変動時間パターンから、下流で数時間スケールにかけて起こる遺伝子発現の変動時間パターンをデータドリブンに数理モデル化する手法を開発し、その数理モデル化手法により遺伝子発現による情報処理機構の解明について述べたものである。イントロダクションでは、数理モデル化の対象とした PC12 細胞のシグナル伝達系から Immediate Early Genes (IEGs) の発現、および表現型である神経突起伸長のデコーダー遺伝子である Latent Process (LP) genes を介した表現型までの研究知見及び現在の問題点について触れている。さらに、異なる時間スケールでの変動が原因でスパースになった時系列データにデータドリブンモデルを用いる際の問題点と研究目標、その意義について十分な説明がなされている。また、続く手法の説明については、数理モデル化手法に組み込んだ圧縮センシングの信号修復技術、および本論文で行った実験手法、解析が詳細に説明されている。

結果の記述ではまず、圧縮センシングの信号修復技術を組み込んで、本論文で構築した数理モデル化アルゴリズムについて記されている。続いて、本手法を用いるため、実験により大量の定量的時系列データを取得したことについて記されている。つぎに、取得したデータに対して構築した数理モデル化アルゴリズムを適用し、ブラックボックスであった、シグナル伝達分子から IEGs、LP genes にかけての入出力関係および応答特性を明らかにした。構築した数理モデルは、上流の分子の阻害剤を用いて新たに計測した摂動実験結果から、実測値とモデルシミュレーション結果を比較し、妥当性を検証することができている。

結果をもとにした議論においては、数理モデルから明らかになった入出力関係から、LP genes が主に IEGs のうち FosB と JunB から制御されており、さらには、応答特性に着目すると LP genes は FosB と JunB に対して応答が早いため、LP genes が遅れて応答する特性は FosB と JunB よりも上流の早い段階で決まっているという系のシステム特性について述べられている。さらに、細胞外刺激ごとに異なる経路を使い分けて LP genes が制御されているというデコード機構が議論されており、研究全般の意義について記述されている。生物学的考察および構築した本数理モデル化手法の適用範囲の広さと、将来的な改善点の考察も十分になされており、数理モデルと実験を組み合わせた研究を行う上で十分な素養を身に付けていると言える。これらの新規の研究結果とその議論は、数理モデルと適切な実験デザイン及び実験結果に基づいて論理的に展開されており、科学論文としてふさわしい。

なお、本論文の主たる部分は、藤井雅史氏、松田直樹氏、国田勝行氏、宇田新介氏、久保田浩行氏、小西克巳氏、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実験・解析を行ったもので、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。