別 紙 2

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

論文提出者氏名　近藤洋平

近藤洋平氏の博士論文 Reconstruction of cell signaling dynamics by statistical time series analysis（一細胞時系列解析によるシグナル伝達機構の抽出と再構成）は力学系モデルを時系列データから再構成し、その解析によって細胞内情報伝達系のダイナミクスを理解することを目指したものである。

生細胞イメージングによって一細胞レベルでの化学成分の動態が明らかにされつつあり、その力学系としてのモデル化が望まれている。しかし、実験から得られるデータにはしばしば大きな雑音や確率性が内在し、また測定できる成分は部分的にならざるをえないこともあって、データからのモデル抽出は容易なことではない。近藤氏は提出された博士論文において、統計学的手法による機械学習を用いて、分岐など力学系との基本的特徴を再現する低次元モデルの抽出の方法を提示し、それを粘菌細胞の実験データに適用して cAMP のダイナミクスのモデルを抽出し、得られたモデルの解析を行っている。

博士論文は６章１２１ページからなる。第 1 章の序の後、第 2 章では統計的機械学習による簡単なモデルの抽出、第３章ではベイズ統計を踏まえたモデルの単純化と適応的ダイナミクスへの応用が示される。ここまでは、モデル系から生成された人工データを用いた解析である。第４章ではこの手法が粘菌細胞のシグナル時系列データに適用され、第 5 章ではそれを踏まえた多細胞ダイナミクスの解析が述べられる。第６章はまとめと展望にあてられている。

まず、第２章では力学系の挙動が定性的に変化する「分岐」に着目し、それを再現できるモデル抽出が議論される。Expectation-Maximization (EM)アルゴリズムと粒子フィルタという統計学的方法を時系列データに適用して力学系を最尤推定する手法が実装される。この手法を、複雑なモデルが生成するデータへ適用して、核心部分の抽出を試みている。具体的には細胞周期制御系の２つの標準的モデルが生成するデータである。複数のパラメータからのデータを用いることで、２自由度の３次多項式の範囲で元の系の分岐タイプを保持するモデルが抽出された。その結果、元のモデルからの自由度削減が実行されたことになる。データは雑音を含んでいるが、ノイズ項を含んだランジュバン方程式が、少数のパラメータ値から推定され、結果の安定性の議論されている。

第３章では、もとのモデルよりも多数の項を含むモデルを用いて、必要な部分モデルが抽出されるかを、ベイズ統計の手法と余剰なパラメータへの罰則の導入により調べられる。まずカオスをうむ標準モデルの Rössler 方程式のデータを用い、ノイズ入りのカオス力学系が倍周期分岐を含めて推定できることが示される。第２の応用として適応力学系の推定がされる。この際はアトラクターだけでなく遷移的ダイナミクスの推定が要求される。こ

の章の方法により、応答と適応が段階をふんで学習され、余剰なパラメータは０と推定されることが示される。

第４章では、以上の手法を粘菌（社会性アメーバ *Dictyostelium discoideum*）のシグナル伝達系ダイナミクスに適用してモデル抽出が行われる。具体的には、澤井研究室の神野らにより、FRET（Fluorescence resonance energy transfer）を用いた実験への適用である。実験で求められた１細胞内 cAMP の時系列データを再現するモデルの抽出が試みられている。まず観測時系列をよく再現する力学系モデルが得られ、ついで第３章のスパース推定法を用いて、それを生む基本的構造が抜き出される。特に、cAMP の応答が入力レベル変化前後の比にのみ依存するという Fold-Change Detection (FCD)と呼ばれる性質が抽出された。FCD を示すシグナル伝達系は最近、理論的研究が行われているが、求められた構造は、この先行研究と整合的である。ただし、唯一のモデル選択を確証するにはまだ不十分な点も残っている。

このような FCD を示すダイナミクスを持つ細胞の集団を考えると、理論的解析から、多細胞レベルでの cAMP 振動ダイナミクスが細胞密度によらないことが示唆される。それをふまえて、第５章では、FCD を示す素子の結合系としての多細胞ダイナミクスの解析が行われる。その結果、粘菌の協同ダイナミクスが定性的に再現される。ただし、実験での cAMP 時空間パタンのダイナミクスとの定量的なレベルでの合致は今後の問題として残されている。

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、近藤氏の論文は、統計的モデル学習と力学系理論を組み合わせて細胞内動態を探る方法論を提示し、細胞性粘菌の cAMP 応答への適用を試みたものである。まず、手法をモデルから生成された人工的データに対して適用し、その有効性、さらにはその限界も議論されている。もちろん、様々な統計手法との比較、その上でのここでの手法の拡張など今後なすべきことも多い。また、後半の実験データからの cAMP モデル推定については、決定版のモデル抽出にはまだ試みるべきことも残っている。とはいえ、機械学習と力学系解析を駆使し、細胞生物学に適用しうる方法論を提示した点で、今後の細胞動態の理論研究のための重要な貢献をしたと認められる。

本論文のうち第2,3章は，石原秀至、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。第4,5章は澤井哲研究室で得られた実験データにもとづく神野圭太との共同研究の結果であるが、第４章は，論文提出者が共同研究者の実験データの解析を行ったもの、そして第５章についても論文提出者が主体的に計画、解析をおこなったものであり、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。