

畠山哲央氏の博士論文 Homeostasis, Plasticity, and Memory : A Consequence of Enzyme-Limited Competition (恒常性、可塑性、記憶：酵素競合律速から生まれる生命の普遍性) は酵素競合律速 (enzyme-limited competition) という新しい普遍的なメカニズムを提唱し、これによって生物時計の恒常性および細胞内の長期的な記憶の原理を提唱したものである。このメカニズムではまず、生体内の化学反応が非常に高い活性化エネルギーを必要とする場合が多く、一般に反応の進行に酵素を必要とすることに着目する。ついで、反応に必要な酵素を、多数の基質が取り合って不足する状況を考える。するとその結果、反応の進行が遅くなる。つまり、基質が酵素をとりあうことで遊離した酵素量が増加し、それにより生体内の時間スケールが自律的に調整されるのである。本論文では、特に、異なる修飾状態を持った同一の基質が同一の酵素により触媒されるような場合に注目して、この仕組みによって生体リズムの恒常性と可塑性が両立すること、そして遅い時間スケールを持った記憶が生化学反応として実現されることが示される。

本博士論文は7章、157ページからなる。まず、第1章で生命システムの理解への一般的な序が述べられたあとで、第2章では、酵素反応の持つ上記の特性とその生物学的意義が議論される。

第3章では概日時計の周期が温度に対して変わらないという謎の解明が酵素競合律速によって与えられる。まず、多くの生物は体内に約24時間周期の時計を持つ。ここで、その基盤をなす化学反応のレートは温度とともに  $\exp(-E/kT)$  で増加するはずなのに、概日周期は温度を変えてもほぼ変わらないことが知られている。特に、最近、3種の Kai タンパク質を入れただけの試験管実験で、温度に影響されない概日リズムが再現されることがわかり、謎の解明が待たれていた。本論文では KaiC タンパクの活性の振動に対して、これらのタンパクの反応特性を考慮したモデルのシミュレーションを行い、実験で見られる温度補償性が再現されている。これは KaiC タンパクが6量体であり、活性、不活性状態を持ち、その間でリン酸化が進むこと、そしてそのリン酸化のための酵素が用いられる、というモデルである。畠山氏は、このモデルを例にとり、温度が上がると反応の間での酵素の競合が激しくなり、その結果、遊離した酵素量が不足し、その減少が反応レートの増加をキャンセルするという、独自のアイデアで温度補償性を説明している。

この仕組みは、概日リズムの温度補償に限らず、外環境の変化のもとで生体機能が維持される際に、その一連の化学反応の各ステップで同じ酵素を用いるのであれば、適用可能である。その例として、第4章では、外部の栄養濃度に対して周期が変わらないという栄養補償性が温度補償性と同一のメカニズムで実現されることが示される。

ここで、温度（ないし栄養）補償性を実現するためには遊離酵素量が増加する。そこで、外部温度（栄養が）時間的に変化すると、日周リズムの振動の位相は大きく変化する。つまり、周期の恒常性と引き換えに、位相の方は可塑的になる。この周期の恒常性と位相の可塑性の reciprocity（互恵性）は定量的にも表現される。第4章ではこの reciprocity 関係が概日時計の他のモデルでも成り立つことを確認し、それをふまえて、概日時計一般に普遍的な性質であると提案される。

5、6章は細胞のエピジェネティックな記憶が扱われる。第5章では、多数の修飾部位を持つ分子の段階的修飾反応において、酵素競合律速により非常に遅い化学反応が実現され、これが細胞の記憶に関わることが提唱される。化学反応による各成分の緩和は通常指数的に起こるが、酵素の量が基質の量よりも少ない時には、酵素競合律速により、緩和時間が急に伸び、そこでは対数型の遅い緩和をすることが明らかにされる。それにより、磷酸化などの励起状態が長く維持されるので、この現象が細胞レベルでの（動的）記憶の基礎づけとなりうる。この場合、酵素の量が基質の量よりも少しでも多くなると、修飾反応は通常の指数的な緩和を示す。つまり、酵素量を少し変化させるだけで、記憶の保持と消去を簡単にコントロールできる可能性が示唆される。第5章ではこの仕組みの詳細が述べられ、さらにそれを神経系のシナプス可塑性を担うカルモジュリンキナーゼ II (CaMKII) に適用される。結果、この分子の磷酸化状態がヒステリシスを持たずに維持され、これは実験結果とも合致している。第6章ではこの CaMKII の動的記憶が Ca などのシナプス可塑性に関わる既知のシグナル系でコントロールできることが示されている。

第7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、畠山氏の論文は、酵素競合律速という新しい概念を提唱し、それを KaiC や CaMKII の具体的なタンパク質系にあてはめ、それにより概日リズムの温度や栄養への補償性、そして長期緩和による細胞記憶、といった生物学的に本質的な問題への一般的理論を与えたものである。これらの結果はこれまでの実験とも整合的であるが、モデルの細部の妥当性には更なる理論的研究、そしてこのメカニズムの完全な検証にはさらなる実験も必要である。ただ、いずれにせよ、本論文における、生物リズムの可塑性と恒常性への新しい理論、具体的モデルでの検証、更には細胞記憶という未踏な課題に対する理論の提案とその応用、このいずれをとっても生命システム動態の理解へ重要な貢献をしたと認められる。

本論文のうち第3-6章は、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。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。