

論文内容の要旨

申請者氏名 村山 毅

細胞は液性因子やストレスなどの外部刺激を入力として受け取る。これにより、細胞内でのタンパク質修飾や遺伝子発現が駆動される。その結果、細胞の運命決定、移動、概日リズムなどの細胞機能が出力として制御される。外部入力 of 動的な時間情報は、分子ネットワーク上で多様な分子応答を生み出し、これが細胞機能の選択的制御に寄与している。実際の微生物や哺乳類細胞に対して、光遺伝学や遺伝子編集技術を用いた分子応答への摂動によって分子ネットワークの制御が行われ、有用物資や医薬品の生産収率の向上化が実現されている。ゆえに、対象とする細胞内システムが入力の変動によって制御可能かどうかを事前に知ることができれば、変異体を用いなくても効率的な細胞制御が行える。しかし、細胞外の動的入力による分子ネットワークの制御可能性（可制御性）に関する研究は、分子ネットワークの非線形応答性や細胞個性のばらつきの問題から、十分に検討されてこなかった。

本研究では、細胞内分子ネットワークの可制御性を解析し、その要因パラメーターを同定するための解析アルゴリズムを開発した。開発アルゴリズムは非線形最適制御方法のモデル予測制御と機械学習の特徴選択を組み合わせ、以下 2 つのステップで構成されている。初めに、(1) 様々な細胞応答を模した網羅的なモデルパラメーターセットに対してモデル予測制御を実施し、可制御システムのモデルパラメーター範囲を特定する。次に、(2) 可制御と不可制御の 2 値ラベルを付加したモデル集合に対して特徴選択を適用し、可制御性を特徴付けるモデルパラメーターを推定する。

開発モデルの有効性を検証するために、細胞運命決定に関わる EGF-Ras 経路の数理モデルに対して、動的入力による Ras の一過的応答から持続的応答への最適制御を検証した。3878 個の解析対象モデルのうち 1294 個が可制御モデル、1954 個が不可制御モデルとして判定された。特徴選択の結果、RasGEF の応答速度を決定するパラメーターが可制御性を決定する要因パラメーターとして同定された。

続いて、開発されたアルゴリズムの細胞実験での有用性を検証する目的で、実際の細胞実験を模倣した細胞制御シミュレーションを行った。このプロセスには、異なるパターンの EGF 入力に対する Ras 応答データの計測、計測データに基づく EGF-Ras 経路の予測モデルの構築（システム同定）、及び予測モデルを用いた可制御性の判定と操作が含まれる。これらのステップは同一の細胞モデルに対してオンラインで実施された。不可制御と判定された細胞モデルに対しては、摂動実験を模倣した要因パラメーターの操作により、不可制御状態から可制御状態への変換が可能であることをシミュレーション実験で実証した。

やむを得ない事由[図書出版, 学術雑誌等への掲載, 特許・実用新案出願, 個人情報等の保護, その他 ()]により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】

論文審査結果の要旨

申請者氏名 村山 毅

細胞は外部環境からエネルギーや物質を取り入れ、それらを細胞内の分子ネットワークを通して信号・情報に変換し、様々な機能維持を実現している。効率的な外部環境や物質の取り込みは、エネルギー代謝や情報伝達の効率性を高め、異なる環境変化における生命機能の維持向上につながる最適戦略の1つと言える。システムが特定の状態を維持するための最適な入力情報を提供する最適制御理論は、この最適戦略を実現するための有用なアプローチである。しかし、細胞内の分子プロセス応答は強い非線形性を持つ。これは複数の分子間の相互作用による複雑なネットワークの形成から生じる。そのため、既存の線形理論に基づく最適制御理論の適用には多くの課題がある。

本研究の最大の新規性は、非線形を有する細胞内分子ネットワークモデルの可制御性を判定する解析アルゴリズムを構築したことである。類似の解析手法をあるパラメータ値によるモデル細胞に適用した研究は報告されているが、細胞個性のばらつきを模した様々なパラメータ値を持つモデル細胞の集合に適用し可制御性を解析した研究はまだ報告されていない。本開発手法を EGF-Ras 経路の数理モデルに適用して、入力である EGF の時間変化に応じて Ras 活性を制御できるモデル細胞と制御できないモデル細胞に分類し、制御できる/できないモデル細胞を決定する要因として、RasGEF の分解係数を同定した。さらに、実際の細胞実験を想定したシミュレーション実験を通じて、開発手法の実験への応用可能性を示唆した。さらなる詳細な検討が必要であるものの、概念実証として未整備である問題解決の糸口を提示したことは一定の価値があると言える。一方で、実際の細胞実験において本開発手法を適用する際には、様々な課題が予想される。実験条件の正確な再現性や制御下での細胞の挙動の測定は予測モデルの精度に影響すると考えられる。細胞内での分子動態の直接的な測定や制御には高度な計測技術が必要不可欠であり、最先端の計測技術を持つ研究者と協力して、本手法の実用性を検証することが望まれる。将来的に、本研究手法が発展され、予測モデルに基づく効率的なバイオ生産プロセスの開発が実現されることを期待する。

以上のように、本論文は細胞内分子ネットワークモデルの制御技術に貢献するもので、学術上および応用上で貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（理学）の学位論文として価値あるものと認めた。

やむを得ない事由[図書出版, 学術雑誌等への掲載, 特許・実用新案出願, 個人情報等の保護, その他 ()]により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】