

氏 名	A. B. M. Shamim Ul Hasan (バングラデシュ)
学位の種類	博 士 (情報工学)
学位記番号	情工博甲第330号
学位授与の日付	平成29年 9月22日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Simulation and theoretical analysis for stochastic dynamics of biochemical networks (生化学ネットワークの確率論的ダイナミクスのシミュレーションと理論解析)
論文審査委員	主 査 教 授 倉田 博之 " 松山 明彦 " 山崎 敏正 " 伊藤 博

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

細胞中における数が少なく、動力的性質が時間的にゆらぐタンパク質やDNAが相互作用する生体分子ネットワークの挙動は、ノイズの影響を強く受ける。固有ノイズは、個々の分子のランダムな生成と消滅によって、外来ノイズは、調節因子等の外部からのゆらぎから生じる。ノイズのために、細胞集団中には、遺伝子発現の高い細胞と低い細胞が分布する遺伝子発現の二峰性が生じることがある。細胞集団中の平均遺伝子発現量はほぼ定常であっても、さまざまな発現量を示す細胞の空間としての不均一性、または、遺伝子発現が時間とともに大きく変化する時間的不均一性がある。このような遺伝子発現分布が生じることが、生体分子ネットワーク固有の特徴であり、その分布を消失させることはできない。遺伝子発現の不均一性を与えるノイズのメカニズムを理解して、それを制御し、利用することが、細胞の遺伝子回路の設計に重要である。たとえば、遺伝子発現のオン・オフの持続性、すなわち、スイッチングのメモリー機能を制御する回路の設計法は有用である。

ノイズによる確率的挙動を考慮することなく、決定論的方程式を用いてシステムの実際の遺伝子発現のダイナミクスを正確に予測することは難しい。ノイズが引き起こす多様な確率的挙動を考慮した、生体分子ネットワークの数学的モデリングが不可欠である。本研究では、固有ノイズや外来ノイズが生み出す生体分子ネットワークの確率的挙動が、遺伝子発現の時間的変化に与える影響を解析した。具体的には、正のフィードバックループ構造をもつ2遺伝子から構成される、相互活性化ネットワークと相互抑制ネットワークが生み出す、遺伝子発現スイッチングのメモリー機能の決定論的・確率的挙動を解

析した。ノイズが生体分子ネットワークのダイナミクスに与える影響を Fokker-Planck 方程式に基づく理論と Gillespie の確率シミュレーションを用いて解析し、決定論的モデルからは見えてこないノイズに関する生物特有の設計原理を解明した。相互活性化ネットワークでは、ノイズ下であっても、比較的容易にメモリー機能を作ることができた。一方、相互抑制化ネットワークでは、ノイズ下でメモリーを維持することがたいへん困難であった。転写因子と DNA 間の強い結合と非線形的相互作用がメモリー機能を維持するために必要であった。相互活性化ネットワークは、2 つの遺伝子発現を同時にオン・オフし、対称的遺伝子発現挙動を示す比較的ロバストなメモリー作ることができた。一方、相互抑制化ネットワークは、2 つの遺伝子発現を異なる状態に設定し、非対称的遺伝子発現挙動を作ることができるが、メモリー機能は脆弱であった。本研究は、相互活性化ネットワークと相互抑制化ネットワークが生み出すメモリー機能の相違を生み出すメカニズムを検討した最初の研究例である。ノイズ下で、遺伝子発現のスイッチングの特性を明確にして、実用的な遺伝子回路の設計技術の開発に貢献する。たとえば、有用タンパク質や有用化合物の生産性を向上させるために微生物や動物細胞の遺伝子回路を合理的に設計することが可能となる。また、ノイズが遺伝子回路機能に与える影響を考慮しながら、創薬の標的となる脆弱なネットワークを探索することにも貢献できる。

## 学位論文審査の結果の要旨

本論文に関し、調査委員から 2 つの異なる生体分子ネットワークの機能を比較する場合の公平性の保障、メモリー機能を評価する MFPT の解の数学的意味と生物学的意味、その数値計算方法などについて質問がなされたが、いずれも著者から満足（明確）な回答が得られた。また、公聴会においても、多数の出席者があり、種々の質問がなされたが、いずれも著者の説明によって質問者の理解が得られた。

以上により、論文調査及び最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が、博士（情報工学）の学位に十分値するものであると判断した。