

氏名	松岡 結		
学位の種類	博士(情報工学)		
学位記番号	情工博甲第227号		
学位授与の日付	平成21年9月30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	Theoretical ^{13}C -metabolic flux analysis and computer simulation of cell metabolism (理論的な ^{13}C -代謝フラックス解析と細胞の代謝のコンピュータシミュレーション)		
論文審査委員	主査	教授	清水 和幸
		〃	倉田 博之
		〃	皿井 明倫
		〃	安永 卓生
		〃	吉田 隆一

学位論文内容の要旨

この論文の第1章では、研究の背景について、論文調査を行い、理論的アプローチの重要性を指摘している。

第2章では、グルコース、酢酸、ピルビン酸のそれぞれを炭素源とした場合について、解糖系、ペントースリン酸経路、TCA回路、エントナードードロフ経路を考慮した代謝ネットワークを考え、標識された炭素同位体が、異なる代謝経路を経て、どのように変化するかを、行列を利用した解析的アプローチとコンピュータシミュレーションによって明らかにしている。この場合、同位体分布がフラックス値に関して非線形に変化することや、感度解析を利用して、精度よくフラックスを求めるにはどのような同位体分布を持った炭素源を用いなければならないかを明らかにしている。

第3章では、同位体分布の動的変化について解析し、とりわけ、TCA回路の回転数に伴って同位体分布がどのように変化するかを数理的に解析し、シミュレーションによって、その結果を検証している。特に、定常状態の同位体分布と遷移状態での同位体分布が著しく異なる場合があることを示しており、実際の同位体実験計画や測定に注意が必要であることを示している。

第4章では、酵素反応速度を用いた主要代謝経路のコンピュータシミュレーションに関する検討を行っており、代謝フラックスや代謝物濃度の時間変化、とりわけ、グルコースの取り込みに関する遺伝子レベルのモデル化とシミュレーションに関する検討を行っている。

学位論文審査の結果の要旨

細胞内の情報は階層的であり、遺伝子発現(トランスクリプトミックス)、タンパク質発現(プロテオミックス)、代謝物濃度(メタボロミックス)、代謝フラックス(フラクソミックス)の各レベルについての研究が分子レベルで行われている。とりわけ、代謝フラックスはこれらの情報の最上位に位置し、物質変換がどのように行われているかを定量的に把握する上でも最も重要な情報である。すなわち、細胞の遺伝子操作を行い、培養環境を変化させた場合に、どのような代謝ネットワークで、物質変換がどのように行われたかを定量的に把握することができれば、細胞の代謝調節制御機構の解明や統合的代謝解析が可能になり、細胞のコンピュータシミュレーションや細胞の設計に道が開けると考えられる。

細胞内の代謝フラックス分布を求める方法には、培養実験データをもとに、測定できる比速度と代謝量論式から、物質収支式を利用する方法と、炭素同位体 ^{13}C を利用した培養実験を行い、物質収支式以外に同位体収支式を利用する方法がある。前者のアプローチは簡単ではあるが、(1)可逆反応経路、

(2)回路を含む代謝経路、(3)分岐してまた合流する反応経路などについては、代謝量論係数行列が特異になって、本質的にフラックスの計算できない。このため、最近では炭素同位体を利用した後者のアプローチが注目されており、コンピュータを利用した様々な計算アルゴリズムが開発されている。しかし、後者の場合も、フラックス分布と同位体との関係がブラックボックスになっており、得られた結果に確信が持てないのが現状である。そこで、著者はこの点を明らかにするために同位体分布に関する理論的アプローチを行い、シミュレーションによって全体像を明らかにしようと試みている。

本研究では、細胞内中間代謝物の同位体分布と代謝ネットワークのフラックスとの関係を理論的に明らかにしており、最近の測定機器の開発とも相まって、精度良い代謝フラックスの解析に大きく貢献し、同位体実験計画についても指針が得られており、工学的に有用な知見が得られている。

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。