

氏名	Noorlin binti Mohd Ali (マレーシア)
学位の種類	博士 (情報工学)
学位記番号	情工博甲第313号
学位授与の日付	平成28年6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	Development of Genetic Modification Flux with Database for Estimating Metabolic Fluxes of Genetic Mutants (遺伝子変異株の代謝流束を推定するためのデータベース構築と Genetic Modification Flux ソフトウェアの開発)
論文審査委員	主査 教授 倉田 博之 " 山崎 敏正 准教授 末田 慎二 " 大橋 健

学位論文内容の要旨

代謝反応は主に生命の維持に必須な物質群である一次代謝と、生命維持に必須ではない二次代謝に分けられる。細胞は、環境の変動やストレスなどに対して代謝酵素活性やその発現量の時々刻々変化させる。ヒトの一次代謝に関わる反応系の変化は、さまざまな疾患に関係し、微生物では、バイオエタノールなどの有用物質の生産に大きな影響を与える。

細胞や組織のトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームデータを代謝ネットワークマップへ統合することによって、環境条件や遺伝的变化によって引き起こされる代謝流束分布の変化を定量的に予測することが可能になる。理論的には、ミカエリス・メンテン型の動力学モデルはオミックスデータを容易に統合することはできるが、動力的パラメータの値を細胞内で測定することは困難である。そのため、酵素反応の化学量論式に基づく流束収支解析やエレメンタリモードを用いるパスウェイ解析が実用的方法である。

私たちは、代謝酵素活性分布のデータを代謝システムのエレメンタリモードに統合して突然変異株の代謝流束分布を予測する方法として **Enzyme-Control flux (ECF)**、代謝ネットワークの構造から遺伝子発現分布を予測するアルゴリズムとして、**Modified algorithm of Control-Effective Flux (mCEF)**を提案し、さらにその2つを統合して代謝ネットワークマップから、遺伝子発現分布や代謝流束分布を推定する **Genetic Modification of Flux (GMF)**を開発した。これらのモデルは最適化問題であり、目的関数として **Maximum Entropy Principle (MEP)**を提案した。

一方、私たちが開発したアルゴリズムは、有料の **Matlab** 上のコマンドラインで動作するもので、一般の生物学者が利用するにはハードルが高い。まず、クリック操作で簡単にシ

シミュレーションできる Matlab ベースの GUI アプリケーションを開発した。次に、有料の Matlab を使わずに済むように、Matlab ベースの GUI アプリケーションを PHP ベースのウェブ GUI アプリケーションに移植した。コンパイラーを用いて Matlab の計算機能を援用するサーバーシステムを構築した。その結果、誰でも自由にアクセスできるウェブアプリケーションが開発できた。本アプリケーションでは、ボタン操作で簡単に、代謝ネットワークマップを選択、高速にシミュレーションを実行できる。同時に、微生物や細胞、それらの突然変異体の代謝反応ネットワークマップに、代謝酵素活性、遺伝子発現量、代謝物濃度データを付帯情報としてまとめる記述方法を提案し、本方法によって定式化した代謝ネットワークファイルを格納するデータベースを制作し、100 を越える代謝ネットワークファイルを格納した。最終的に、データベースとシミュレータを統合したウェブアプリケーションプログラムを開発し、<http://kurata22.bio.kyutech.ac.jp/gmf/pub/top.php?ver=1.2> に公開した。代謝工学において定量的シミュレーション技術の発展に貢献した。

学位論文審査の結果の要旨

本論文に関し、調査委員から、同じ実験条件で行った実験結果が2つの研究室で異なる理由について、アプリケーションプログラム開発の目的や必要性について、アプリケーションにユーザーからのフィードバックシステムが付帯しているかについて、エントロピー最大化アルゴリズムが線形の目的関数や2次の目的関数に較べて優れた予測結果を出した理由について、PhD 取得後本研究の成果を活かして、マレーシアの大学でどのような研究開発をするのかについて、開発したソフトウェアの著作権の移譲について、結論は1ページにまとめるべきこと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、公聴会には、十数名の出席者があり、いくつか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。