

Title	代謝ネットワークにみられる遺伝子発現の環境応答と揺らぎの解析
Author(s)	山田, 忠司
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49285">https://hdl.handle.net/11094/49285</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	やま だ ただ し 山 田 忠 司
博士の専攻分野の名称	博 士 (情報科学)
学位記番号	第 2 2 1 6 8 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 情報科学研究科バイオ情報工学専攻
学位論文名	代謝ネットワークにみられる遺伝子発現の環境応答と揺らぎの解析
論文審査委員	(主査) 教授 清水 浩 (副査) 教授 松田 秀雄 教授 四方 哲也 教授 前田 太郎

#### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、生物を構成する遺伝子、タンパク質、代謝物質といった、個々の構成要素の生化学的性質が究明され、これらの要素からなる多階層のネットワーク構造が明らかとなりつつある。生物システムを構成しているネットワークは、ネットワークを構成する遺伝子をもつ固有の制御構造により、遺伝子の発現制御、タンパク質量の調節、代謝の流れの変化という一連の調節を経て、様々な環境に対する環境応答を実現しているとされている。*lac* オペロン (Jacob et al. 1961) に代表されるような遺伝子の発現制御構造は、生物の非常によく作り込まれた転写因子による環境応答の例としてよく取り上げられる。しかし、未知環境に対する環境応答や分子の少数性に起因した揺らぎの影響を考えると、全ての生物の環境応答がこのような個々の遺伝子をもつ転写因子による制御の集合によって成り立っていると説明するだけでは不十分である。本研究では、環境応答において生物システムの制御がどのようになされているのか、その全体像の理解に迫るために、未知環境に対する応答と揺らぎといった2つの観点から制御と応答の関係について研究した。

まず、未知環境に対する応答に着目し、転写因子による制御を受けない遺伝子の発現解析を行った。この研究では、細胞が生来的に備えている転写因子による制御(既知の環境変化に対する応答機構)を取り除いた遺伝子が、その遺伝子の発現に関連した環境変動に対してどのような応答を示すのかを、細胞を取り巻く環境を精密に制御できる連続培養系を用いて解析した。その結果、転写因子による制御が存在しなくても、その遺伝子の発現の要求性の変化に応じて遺伝子発現量が調節される現象が観察され、これにより、これまで着目されてきた転写因子による制御とは異なるグローバルな発現調節機構の存在が示唆された。

続いて、遺伝子発現量の揺らぎに着目し、代謝ネットワークを構成する遺伝子の発現解析を行った。この研究では、アミノ酸合成経路の代謝ネットワークを構成している遺伝子に関して、その遺伝子が生来的に備えている転写因子による制御構造がもたらす揺らぎと応答の性質について解析した。その結果、代謝ネットワークを構成する遺伝子の発現制御に多くみられる2つのフィードバック制御構造において、制御構造に由来した揺らぎと応答の性質を有することが明らかとなった。また、確率過程を表現する数値シミュレーションによっても、実験結果を支持する制御構造と揺らぎの関連性が見出され、制御構造が揺らぎの特性に影響を与えることが示唆された。

以上の結果から、生物システムにおける環境応答と揺らぎの関係について次のような結論を得た。生物は多くのケースにおいて、作り込まれた転写因子による制御により環境応答を実現しているが、転写因子による応答機構が働か

ない状況下においては、グローバルな発現調節機構により遺伝子発現の要求性の変化に応答することが可能であることが見出された。また、転写因子による応答機構が働く状況下においては、その制御構造に由来した揺らぎと応答の特性が見出された。これらの制御は生物システムにおいて、協同的に働きながら全体としての制御を実現しているものと考えられる。今後はこれらが互いにどのような割合で働き、全体としての制御を実現しているのかを解析することで、生物システムの制御の全体像の理解に繋がるものと考えられる。今回得られた結果は、今後、生物システムの制御の全体像を理解していく上で、基礎的なものとなることが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

本論文では、未知環境に対する生物の環境応答の機構や分子の少数性に起因した揺らぎの影響を定量的に解析し、環境応答における揺らぎの役割について明らかにすることを目的としている。従来、生物システムを構成しているネットワークは、それを構成する遺伝子をもつ固有の制御構造により、遺伝子の発現制御、タンパク質量の調節、代謝の流れの変化という一連の調節を経て、様々な環境に対する環境応答を実現しているとされている。しかし、全ての環境応答がこのような個々の遺伝子をもつ転写因子による制御の集合によって成り立っていると説明するだけでは十分でないことが認識されつつある。そこで、本論文では、環境応答において生物システムの制御がどのようになされているのか、その全体像の理解に迫るために、未知環境に対する応答と揺らぎといった2つの観点から制御と応答の関係について研究を行っている。

最初に、未知環境に対する応答に着目し、転写因子による制御を受けない遺伝子の発現解析を行っている。この研究では、細胞が生来的に備えている転写因子による制御（既知の環境変化に対する応答機構）を取り除いた遺伝子が、その遺伝子の発現に関連した環境変動に対してどのような応答を示すのかを、細胞を取り巻く環境を精密に制御できる連続培養系を用いて解析している。その結果、転写因子による制御が存在しなくても、その遺伝子の発現の要求性の変化に応じて遺伝子発現量が調節される現象が観察され、これにより、これまで着目されてきた転写因子による制御とは異なる細胞全体のグローバルな発現調節機構の存在を示唆している。

次に、遺伝子発現量の揺らぎに着目し、代謝ネットワークを構成する遺伝子の発現解析を行っている。アミノ酸合成経路の代謝ネットワークを構成している遺伝子に関して、その遺伝子が生来的に備えている転写因子による制御構造がもたらす揺らぎと応答の性質について解析している。その結果、代謝ネットワークを構成する遺伝子の発現制御に多くみられる2つのフィードバック制御構造において、制御構造に由来した揺らぎと応答の性質を有することを明らかにしている。また、確率過程を表現する数値シミュレーションによっても、実験結果を支持する制御構造と揺らぎの関連性が見出され、制御構造が揺らぎの特性に影響を与えることが示唆している。

以上より、本論文においては、生物システムにおける環境応答と揺らぎの関係について、基礎的な特性を明らかにしており、これらの成果は、今後、生物システムの制御の全体像を理解していく上で重要な貢献をもたらすものである。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値あるものとして認める。