



Title	Mathematical modeling and analysis of signaling pathway inside cells
Author(s)	畠中, 尚也
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/77633">https://hdl.handle.net/11094/77633</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏名（畠中尚也）	
論文題名	Mathematical modeling and analysis of signaling pathway inside cells (細胞内シグナル伝達経路の数理モデルとその解析)
論文内容の要旨	
<p>人の細胞はタンパク質などのやり取りをすることで様々な生体機能を制御している。細胞外から刺激を受け取ると、タンパク質の活性化が次々に起こることによって細胞内に情報が伝えられる。最終的に核内で標的遺伝子の転写を誘導することで目的の機能が制御される。この一連の過程はシグナル伝達と呼ばれる。様々な疾患はシグナル伝達の異常によって引き起こされるため、シグナル伝達経路の分子メカニズムの解明が求められている。本論文では数理モデルを構築し解析することで、生体内の様々な機能を制御するシグナル伝達経路の機構の解明を目的とする。</p> <p>第2章では細胞質核間を適切な周期で振動することで機能する転写因子NF-κBの機構についての数理モデルを構築した。細胞質核間の振動はほぼすべての細胞で同様に観測される。力学系理論に基づき、ある変数を疑似的に平衡状態と考え解析した結果、平衡点の安定性が時間に依存して変化することが明らかになった。このように安定な周期軌道が遷移的に出現することによって再現性のあるNF-κBの振動現象が引き起こされる。</p> <p>第3章では古典的経路とは異なる機能を制御する、NF-κB非古典的経路の解析を行った。非古典的経路でもNF-κBの振動は観測されているが、細胞ごとにその挙動が異なるため詳細な機構は解明されていない。本解析では、実験に基づくシグナル伝達経路だけでは振動が得られないことが示され、それにより未知なる反応経路の存在が示唆された。その経路を仮定した場合、非古典的経路の振動構造は第2章の結果と同じく遷移的に出現する安定な周期軌道によって生じることが明らかになった。それに加えて、特定のタンパク質の発現量を変化させることによって振動以外の挙動が再現できることを示した。</p> <p>第4章では細胞に刺激が入力されてからNF-κBが活性化されるまでの反応の制御機構について数理モデルを構築した。ここでは遺伝的アルゴリズムによるパラメータフィッティングを利用することで、NF-κB活性化に関わる経路の役割を定量的な観点から示した。</p> <p>第5章では細胞内のシグナル伝達が細胞レベルの機能に与える影響を解析するために、がんの骨転移に関する数理モデルを構築した。モデルの平衡状態がどのように崩れるかを解析することによって、がんの転移によって生じる骨量の異常に対して治療の標的となりうる反応経路を定性的に示唆した。</p> <p>本研究によって細胞内シグナル伝達経路における未知なる反応経路が予測された。本研究がシグナル伝達機構のさらなる理解に貢献することを期待する。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 畠 中 尚 也 )		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 石渡通徳
	副 査	教授 小林孝行
	副 査	教授 関根順
	副 査	特任教授 鈴木貴(大阪大学 数理・データ科学教育研究センター)
	副 査	教授 井上純一郎(東京大学医科学研究所)

## 論文審査の結果の要旨

細胞は生命の基本単位である。細胞が外界の刺激を受容するとリン酸化によって膜たんぱくがシグナルを発信し、シグナルは伝達経路を介して遺伝子の転写翻訳を誘導して、細胞は刺激に対する応答反応を示す。一連の動態は細胞の分化を制御して組織レベルに達し、数理科学を用いたそのメカニズムの理解は生命現象の理解にとどまらず、悪性腫瘍の制御などの医学研究において重要である。本論文は東京大学と大阪市立大学の医学研究室と協働し、鍵分子の一つであるNF- $\kappa$ Bに着目した研究で、細胞内シグナル伝達経路を数理モデルで記述し、数値シミュレーションを行ってそのモデルの妥当性を検討し、修正モデルを提出することによって生命科学研究を深化させ、未知の生命動態を明らかにしたものであり、内容はストレス応答に関する3編とがんの骨転移に関する1編のトピックにわたる。ストレス応答に関しては最初にNF- $\kappa$ B活性化と遺伝子発現のフィードバックに関する古典経路において、核内移行と転写におけるリン酸化という要因を組み込むことで、遷移的な減衰振動の再現性という、先行モデルと異なる現象が現れることを力学系理論によって証明している。次に非古典経路において新たな数理モデルを構築し、分子Xの存在によって3つの振動パターンが生起されることを予見し、さらに刺激が入ってからNF- $\kappa$ Bが活性化するまでのLUBCを介した機序についての新規数理モデルの構築によって、活性化因子である3種の分子複合体についてそれぞれの発現量に時間差が生ずるという実験結果を説明している。また骨転移については細胞種と細胞分子のマルチスケールモデルを構築し、悪性化に係る制御機構を解明している。これらの研究はいずれも新規モデルを構築し、系統的なパラメータ同定と数値シミュレーションによってこれまで説明のつかなかった生命現象を数理的に説明するとともに、未知の経路や分子を予測したものであり、数理科学と生命科学双方にとって学術的な価値が高く、博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。