

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 理 学 )	氏名	Shankar Prabhat
学位授与の要件	学位規則第4条第1・②項該当		
論文題目			
Adaptation and Gene Regulatory Networks: Properties and Structural Inference (適応現象と遺伝子制御ネットワーク: 特徴と構造推定)			
論文審査担当者			
主 査	教授	西森 拓	
審査委員	客員教授	柴田 達夫 (附属理学融合教育研究センター)	
審査委員	教授	楯 真一	
審査委員	准教授	粟津 暁紀	
審査委員	特任准教授	富樫 祐一 (クロマチン動態数理研究拠点)	
〔論文審査の要旨〕			
<p>細胞の様々な振る舞いや機能を実現しているのは分子や遺伝子のネットワークである。本論文では、(1)細胞の応答に普遍的に利用されている適応反応ネットワークにおける応答と確率的なゆらぎの関係、(2)マウス胚性多能性幹細胞のネットワーク構造の推定、の二つのテーマを扱っている。</p> <p>感覚受容細胞や情報受容細胞は、刺激が変化すると何らかの一過的な応答を示し、やがて、刺激前の状態に戻る。時間の経過とともに刺激の変化に慣れる現象は適応と呼ばれ、適応によって刺激に対して感覚応答が飽和することを防ぎ、感覚細胞の広いダイナミックレンジを実現することができる。しかし、細胞のような小さいシステムは、大きな確率的なノイズが作られていることがよく知られていて、適応反応によって作られた応答反応も、反応自身が作り出したノイズによって何らかの制限を受けると考えられる。比較的簡単な反応においては、応答性とノイズ生成の両者が比例する揺動応答関係が知られている。しかし、適応反応における応答性と確率的なノイズ生成の関係については、これまで調べられてこなかった。シグナル伝達系が示す適応反応ネットワークはフィードバックループ(FBL)かフィードフォワードループ(FFL)によって実現されていることが知られている。FBLは出力を入力に戻して差をとることで適応を実現する。一方、FFLは逆応答が同時に働くことにより適応する。そこで、本博士論文では、FFLとFBLの構造を持つ2因子の生化学反応系を考え応答とノイズ生成の関係を調べている。まず、パラメータの値をランダムに生成し、適応を示すかどうかを調べた。FFLはFBLに比べて広いパラメータ範囲で適応を示した。一方、応答の強さを比較すると、FBLでは高い応答性が酵素濃度などのパラメータの広い範囲で実現しているのに対して、FFLでは狭いパラメータの範囲でのみ実現していることがわかった。次に、反応の確率的シミュレーションによって、応答の強さとノイズの大きさの関係を調べた。その結果、FFLとFBLの両方において、応答の強さに比べて確率的なノイズの大きさは常に大きいことがわかった。このような応答・適応反応における、ノイズの大きさと応答の強さの不等式の関係は、上記の揺動応答関係の拡張と考えることができる。本博士論文では、さらにこの不等式の関係性を解析的に</p>			

導出している。このような関係性は本研究においてはじめて示されたものであり、本博士論文の顕著な成果であると言える。

本論文の後半では、マウスの胚性幹細胞の多能性維持に関わる転写調節ネットワークの推定を扱っている。熊本大学の丹羽仁史教授と協力して、50以上の異なるノックアウトと異なる培養条件において、qPCRによる転写レベルの定量をおこない、それを完全に説明する **boolean network** を構築する方法を開発した。現在、候補となるネットワークが複数同定されている。さらなる結果の解析と実験による検証が必要である。

本博士論文では、感覚細胞において広く使われている応答適応反応において、その応答とノイズの大きさの関係を厳密した点において、細胞の確率的な情報処理の生物物理学に対する大きな貢献があった。また、転写調節ネットワークの推定法の開発は細胞分化における定量的な研究の基盤となる基本的技術で、今後の応用が期待される。

以上より、審査の結果、本論文の著者は博士(理学)の学位を授与される十分な資格があるものと認める。

公表論文

Shankar P, Nishikawa M, Shibata T(2015) Adaptive Responses Limited by Intrinsic Noise. PLoS ONE 10(8): e0136095. Doi: [10.1371/journal.pone.013609](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136095)