

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	遺伝子ネットワーク下流の遺伝子が全体に与える影響についての研究
Title(English)	
著者(和文)	森谷孟史
Author(English)	Takefumi Moriya
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11220号, 授与年月日:2019年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:山村 雅幸,小長谷 明彦,小野 功,青西 亨,瀧ノ上 正浩,木賀 大介
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11220号, Conferred date:2019/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

(論文博士)

論 文 要 旨 (和文2000字程度)

報告番号	乙 第 号	氏 名	森谷 孟史
<p>(要 旨)</p> <p>分子生物学・細胞生物学の発展において、細胞内の制御ネットワークにおける遺伝子発現の機能を測定するためにレポーター遺伝子は必須のものとなっている。上流制御遺伝子に結合した下流レポーター遺伝子は、上流の標的遺伝子の活性を定量することができる。レポーター遺伝子は二つの部位に分けられる。一つ目の部位は上流制御遺伝子タンパク質と結合・認識するプロモーター部位である。二つ目の部位は上流制御遺伝子を定量するコーディング部位である。レポーター遺伝子は制御遺伝子活性の測定しやすさや細胞毒性が少ないことが要求される。コーディング部位として有用な遺伝子の探求は進められており、近年になり上流遺伝子へのプロモーター部位が与える影響について検証され始められている。</p> <p>そうしたレポーター遺伝子の測定を通して、合成生物学の研究では人工遺伝子回路の性能確認を行っている。合成生物学では、以下の3つのプロセスを繰り返すことにより所望の機能の実装が行われている。1) 実装したい遺伝子回路を設計し、数理モデルを構築する。2) 構築した数理モデルを基に、計算機による数値シミュレーションを行う。3) 数値シミュレーションにより実装可能な値であれば、実際の生物への実装を行う。もし所望の挙動を示さないようであれば、1) の工程からやり直す。そうした過程を経て、これまでの合成生物学では、様々な機能の実装が行われている。その中でも人工遺伝子回路は外来の機能既知の遺伝子から成るネットワークを設計するため、数理モデル・シミュレーションによる機能予測がしやすいという利点がある。</p> <p>本研究では、一連の合成生物学的手法により下流レポーター遺伝子が上流遺伝子に与える影響を評価した。その結果、細胞内の様々な分子競合が上流遺伝子の挙動に影響を与えていることを示した。その主原因としてはタンパク質結合サイトの奪い合いとタンパク質分解酵素の奪い合いの2種類があることをつきとめた。タンパク質結合サイトの奪い合いは、上流遺伝子タンパク質が上流遺伝子と下流遺伝子のプロモーター内のタンパク質結合サイトに結合・分配されてしまうために、上流遺伝子の挙動の変化を生じさせる。レポーター遺伝子を付加することにより、1細胞内における制御タンパク質結合サイトの数が増加する。そのような増加は制御タンパク質が1つあたりのタンパク質結合サイトに結合する確率を減少させる。その減少した結合確率は上流遺伝子が制御するネットワークを摂動させる。そしてレポーター遺伝子も摂動した上流遺伝子の影響を受けて摂動する。タンパク質合成過程におけるタンパク質結合サイトの奪い合いと同様に、タンパク質除去過程におけるタンパク質分解酵素の奪い合いもまた上流制御遺伝子の動態に影響を与える。特に配列認識型プロテアーゼはタグ付きタンパク質を認識・分解する。そのためプロテアーゼは、タンパク質タグ付き制御遺伝子タンパク質とタグ付きレポータータンパク質を、限られた数で分解する。タンパク質除去過程では希釈と同様に、プロテアーゼによる分解が細胞の動態や生育に影響を与えている。本研究は下流レポーター遺伝子だけでなく、様々な遺伝子を細胞へと導入したときの影響を考える上でも重要な研究となる。そのため本研究は合成生物学だけでなく、広く分子生物学・細胞生物学に影響する研究となる。</p> <p>本論文は四章で構成され、第一章では、序章として、分子生物学・細胞生物学の発展におけるレポーター遺伝子の貢献と合成生物学におけるレポーター遺伝子の貢献をそれぞれ述べた。</p> <p>第二章では、数理モデルとシミュレーション結果から下流レポーター遺伝子の有無を比較することにより、人工遺伝子回路設計における制御遺伝子へと下流レポーター遺伝子が与える影響を示した。そして制御タンパク質結合サイトから制御タンパク質への分子の奪い合い、およびペプチドタグ配列特異的プロテアーゼから標的タンパク質への分子の奪い合いという2種類の奪い合い効果が生じることを示した。</p> <p>第三章では、数理モデル・シミュレーション・顕微鏡観察の結果から下流レポーター遺伝子に様々なプロモーターを付加した場合における、人工遺伝子回路設計での制御遺伝子へと下流レポーター遺伝子が与える影響を示した。更に、同数の制御タンパク質結合サイト数を持つが配置の異なる別の人工遺伝子回路をモデル化した。その結果、同一の制御タンパク質結合サイト数を持つのにかわらず、上流の制御遺伝子の挙動が異なる「連続的レトロアクティビティ」という現象を見いだした。本章の結果は、遺伝子回路の設計において最適なプロモーター領域の選択が重要であることを示す結果となる。</p> <p>第四章ではまとめとして、上記の結果から総合討論に加え、今後の展望について論ずる。</p>			

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(論文博士)

論 文 要 旨 (英 文)

(300語程度)

(Summary)

報告番号	乙 第	号	氏 名	森谷 孟史
<p>(要 旨)</p> <p>Reporter genes have played a vital role in the advancement of molecular biology and are essential for the measurement of gene expression. Downstream reporter genes are used to quantify the activity of upstream regulatory genes. Reporter proteins also allow researchers to construct synthetic genetic circuits, including the upstream regulatory genes. In synthetic biology, the dynamics of living cells with the synthetic circuits that are mathematically designed has been confirmed by the quantification of reporter proteins. However, Protein-binding sites in promoters of both upstream regulatory and downstream genes compete for regulatory proteins. Similar to the competition from downstream protein-binding sites to upstream regulatory proteins, the competition for proteases also alters the dynamics of the upstream regulatory genes.</p> <p>In my thesis, I evaluated the effect of downstream genes on synthetic genetic circuits by synthetic biology approach. I constructed synthetic genetic circuits with simple structures containing well-established protein-binding sites using a combination of <i>in silico</i> and <i>in vivo</i> experiments. My results showed downstream reporter genes altered the dynamics of upstream regulatory gene networks through the combined competitions for regulatory proteins and tag-specific proteases. Furthermore, my modeling indicated different positions of protein-binding sites altered the dynamics of upstream genes despite the same copy number of binding sites for each upstream regulatory protein.</p> <p>My study suggests that the choice of the protein-binding site in the reporter promoter is an important consideration in the analysis of biological processes. My work contributes to the understanding of the optimal design for improved bioproduction and that of natural gene networks.</p>				

備考：論文要旨は、和文2000字と英文300語を1部ずつ提出するか、もしくは英文800語を1部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).