

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

(2000字程度)

報告番号	乙 第	号	学位申請者	森谷 孟史	
論文審査員	氏 名		職 名	氏 名	職 名
	主査	山村 雅幸	教授	瀧ノ上 正浩	准教授
		小長谷 明彦	教授	木賀 大介	特定教授
		小野 功	准教授		
		青西 亨	准教授		

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。合成生物学では人工遺伝子回路本体の設計では数理モデル化とシミュレーションを駆使している。しかし、定量に用いられる下流レポーター遺伝子は独立ではなく、無視できない影響を上流の人工遺伝子回路の動作に及ぼすはずである。本論文は、「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」と題し、和文4章からなる。第1章「序章と現状分析」では、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。ために必要なレポーター遺伝子が、分子生物学・細胞生物学の発展にいかに関与しているかを述べている。レポーター遺伝子による定量は制御ネットワークの動態を観察するために重要となるが、レトロアクティビティと呼ばれる下流遺伝子が上流遺伝子の動態に影響を与える現象が起きることを述べている。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。その中でも人工遺伝子回路を用いた研究では、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、数理モデル化と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ことを主張している。

第2章「人工遺伝子回路に下流遺伝子を付加した場合の数理モデル化・シミュレーション」では、数理モデルと数値シミュレーション結果について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ている。上流遺伝子として振動子を用い、下流遺伝子としてGFPの有無による挙動の違いを比較することにより下流レポーター遺伝子が与える影響を評価している。細胞内における下流レポーター遺伝子のコピー数を増加させたときに上流遺伝子である振動子の安定固定点が広がることから、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が生じたことと分析している。また下流遺伝子としてGFPを加えたときに、振動子の振幅が小さくなり周期が長くなることを示している。タンパク質の合成量には変化がないことからタンパク質の分解量の影響が主要な要因であると述べている。これらの結果から、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という2種類の奪い合い効果が生じると主張している。また電気回路と遺伝子回路の関係性をインピーダンスの観点から論述している。

第3章「人工遺伝子回路に様々なプロモーターの下流遺伝子を付加した場合の数理モデル化・シミュレーション」では、数理モデル化、シミュレーションおよび顕微鏡観察の結果から下流レポーター遺伝子として様々なプロモーターを付加した場合を比較して、人工遺伝子回路設計において上流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ている。また、同数の制御タンパク質結合サイトを持つ配置の異なる別の人工遺伝子回路をモデル化している。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をそれぞれ無効化したときに振る舞いが変化することを述べている。その結果として、同一の制御タンパク質結合サイト数を持つにもかかわらず、上流の制御遺伝子の挙動が異なるという現象を見いだしたとしている。この現象は遺伝子発現がONとなるタイミングが異なることと起因する、配列特異的プロテアーゼの標的タグを持つレポータータンパク質濃度の差異によるものであると分析している。そして遺伝子回路における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は、電気電子回路におけるシグナル増幅回路のインピーダンス整合の効果のように振る舞っていることと解釈できることを述べている。さらに、人工遺伝子回路における標的タンパク質からタンパク質分解酵素への奪い合いは、直流電源における出力インピーダンスの効果のように振る舞っていることを述べている。

第4章「総合討論」では、各章の結果に関する総合討論に加え、今後の展望について論じている。既存の研究と本論文の差異をまとめ、本研究の貢献を述べている。また人工遺伝子回路ではタンパク質分解酵素のように回路全体にまんべんなく強い影響を及ぼす遺伝子がレトロアクティビティの効果を削減することができることと指摘することにより、本研究の工学的な利用価値について述べている。そして天然遺伝子回路ではマイナーコドンを使わないというような注意深い遺伝子の使用によりレトロアクティビティの効果を回避することができることと指摘することにより、本研究の理学的な利用価値について述べている。本論文は基礎研究と応用研究の両面から意義のあるものであると主張している。

以上を要するに、本論文は数理モデル化、シミュレーションおよび生物実験を組み合わせた合成生物学的手法により下流遺伝子が上流遺伝子に与える影響を評価し、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もので、理学的に貢献するところが大きい。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。