

論文内容の要旨

博士論文題目

Quantitative Analyses for the Systems of Rho-family Small GTPases and Regulation of Cellular Morphodynamics

(Rho ファミリー低分子量 GTP 結合タンパク質と細胞形態制御に関する定量的な研究)

氏 名 塚田 祐基

動的でありながら恒常性を保つ機能は、生物の本質的な性質の一つである。本論文では細胞形態の変化と、それを制御するRhoファミリー低分子量Gタンパク質シグナルに注目し、発生初期における細胞外の劇的な変化に対して、システムを柔軟に対応させ恒常性を保つ細胞機能について数理的側面からの可能性を探究した。同時に、そのような動的な生命現象を調べるために必要な方法論を検討し、ライブセルイメージングデータの新しい定量化手法を提案した。また、この手法を実際のデータに適用することでその実用性と有効性を確認した。ここで議論される手法は、ライブセルイメージング技術の発展と、計算機性能の向上により初めて実現されたものであり、生命科学研究の方法論として新しい指向を持つものと言える。別な観点から言えば、定量的な解析から定性的な知見を得ることを目的とした方法論である。

第一章では発生初期の神経細胞に代表されるような細胞形態の制御が、生物個体にとってどの様に重要であるかを概観し、これまでの研究で明らかになったことと、これまでの研究手法で調べるのが難しかった動的な生命現象について記述した。さらに、そのような動的な現象を扱うための方法論と、関連する研究分野について触れた。第二章では、細胞形態の制御に深く関わっていることが知られているRhoファミリー低分子量Gタンパク質シグナルと、その動的な性質を調べるための数理モデル構築、計算機シミュレーション、およびその結果について解説した。また、シミュレーションにより得られた結果から、Gタンパク質間の相互作用によって示される細胞内部状態の変化とその機能的意義について可能性を提示した。第三章では、計算機を用いたライブセルイメージングデータの新しい定量解析を提案した。ここでは形態変化の時系列解析をする際に直面する問題を概観し、それを解決するために開発した手法である Edge Evolution Tracking (EET) のアルゴリズムを解説し、形態変化中の培養細胞におけるRhoファミリー低分子量Gタンパク質の時空間活性分布を記録した蛍光共鳴エネルギー移動

(FRET)画像にEETアルゴリズムを適用した結果を示した。また、その結果から導かれた定性的な性質と、それに基づく細胞機構についての仮説を提唱した。第四章では、二章で構築した数理モデルを空間的に拡張し、実験で得られた結果と数理モデルの結果を統一して解釈することで、細胞形態制御の全体像を示した。また、ここで得られた結果を基に、タンパク質シグナルの相互作用と細胞形態の変化が内部状態の変化を保ちつつ、環境の大きな変化に対応し、全体として恒常性を保つ機能が説明できることを示した。第五章では、本研究で得られた結果を総括し、細胞形態変化の制御という極めて動的な現象についての考察を述べるとともに、このような生命現象を調べるための方法として有力であると考えられる数理的手法と定量的な実験方法の今後の展開について述べた。

(論文審査結果の要旨)

分子シグナルによる細胞機能の動的な制御は、生命の本質に関わる重要な仕組みである。多くの構成要素を含む生命システムは相互作用をしながら全体として協調した動作をし、環境に対して柔軟な細胞機能を実現しているが、非常に動的な現象であるためにその動作原理は未解明な部分が多い。本論文では Rho ファミリー低分子量 GTP 結合タンパク質シグナルの細胞形態制御における機能に注目し、数理モデルによる解析とライブセルイメージングデータの定量解析を行い、新しい方法論の提案とともに、この動的な細胞機構についての議論を行っている。本論文の主な成果は以下の様に要約される。

1. 数理モデルを構築することにより、相互作用による Rho ファミリー低分子量 G タンパク質活性状態の動的な振る舞いを解析し、その機能的意義について議論を行った。
2. 細胞形態変化を時系列画像から定量する手法、Edge Evolution Tracking (EET) の開発を行い、EET を蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)ライブセルイメージングデータに適用することで、細胞形態変化と Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の動的な関係を明らかにした。またこれに基づき G タンパク質による細胞形態制御の仕組みについての可能性を提示した。
3. Rho ファミリー低分子量 G タンパク質相互作用と細胞形態変化についての空間的な数理モデルを構築し、その特徴的な挙動を示した。これにより G タンパク質シグナルと細胞形態変化の制御についての統合的な動作原理を提案した。

数理モデルによる生命システムについての研究は、特に動的な現象を解明するための強力な方法論として発展しているが、本研究はさらに定量データ解析と組み合わせることで、詳細な観測データに基づいた議論を展開している。この融合的なアプローチは方法論としても新しく、生命科学を対象とした実験を主体とする研究分野に対しても、理論解析を主体とする研究分野に対してもインパクトが大きい。さらに、Rho ファミリー低分子量 G タンパク質と細胞形態変化の動的な関係を明らかにしたことで、分子シグナルと細胞形態制御の關係に新たな仮説を提案し、理学的な価値も高い。以上の様に意義深い成果が得られており、博士（理学）の学位論文として価値のあるものと認める。