

九州工業大学学術機関リポジトリ



| | |
|------------|---|
| Title | Development of complementary elementary mode analysis for integration of heterogeneous biological data into a complex metabolic network |
| Author(s) | Badsha, Md. Bahadur |
| Issue Date | 2015-03-25 |
| URL | http://hdl.handle.net/10228/5366 |
| Rights | |

| | | | |
|---------|--|-----|---------|
| 氏名 | Md. Bahadur Badsha (バングラデシュ) | | |
| 学位の種類 | 博士 (情報工学) | | |
| 学位記番号 | 情工博甲第299号 | | |
| 学位授与の日付 | 平成27年3月25日 | | |
| 学位授与の条件 | 学位規則第4条第1項該当 | | |
| 学位論文題目 | Development of complementary elementary mode analysis for integration of heterogeneous biological data into a complex metabolic network (多様な生物学的データを複雑な代謝ネットワークに統合するための補完的エレメンタリーモード解析法の開発) | | |
| 論文審査委員 | 主査 | 教授 | 倉田 博之 |
| | | | 〃 矢田 哲士 |
| | | 准教授 | 青木 俊介 |
| | | | 〃 永山 勝也 |

学位論文内容の要旨

がんは、きわめて多様な表現型をもち、その遺伝的変異、染色体レベルでの変化の複雑さのために決定的治療法が存在しない疾患である。実験と理論の両面から、がん細胞と正常細胞の分子や遺伝子レベルでのメカニズムの相違を同定し、がん特異的な制御方法を模索する必要がある。がんは、細胞増殖という機能に関してロバストネスを獲得する一方で、別の部分で脆弱性を新たに引き起こすので、その脆弱性を示す部分を制御する治療技術を開発することが大切である。興味深いことに、がん遺伝子やp53のようながん抑制遺伝子が、積極的に代謝系を調節していることが最新の研究で明らかになった。たとえば、増殖因子刺激で活性化するAkt/PI3Kシグナリングが解糖系を亢進させることや、チロシンキナーゼシグナルが解糖系を抑制して、ペントースリン酸経路によるNADPH生成を促進すること、p53がペントースリン酸経路を抑制して、がん細胞の代謝性要求をシャットダウンすることが指摘されている。

がん細胞は、正常な組織にはみられない低酸素やグルコース飢餓状態などのストレスに曝されており、エネルギー代謝が劇的に変化している。がん細胞と正常細胞の代謝反応レベルでの相違を同定することによって、がん細胞に特異的な代謝性要求を叩く分子標的治療が可能となった。トランスクリプトーム、プロテオームのヘテロなデータを代謝ネットワークマップへ統合することによって、環境条件や遺伝的条件の変化が代謝変化を引き起こすメカニズムの理解が深まる。理論的には、ミカエリス・メンテン型の動力学モデルは、オミックスデータを容易に統合することはできるが、動力的パラメータの値をヒト細胞で測定することは困難である。そのため、酵素反応の化学量論式に基づく代謝流束モデル、エレメンタリーモード(Elementary Mode)を用いるパスウェイ解析が実用的方法である。これまでの我々の研究により、Elementary Mode解析法が、オミックスデータ統合に有効であることが示されたが、一般に、Elementary Mode数はネットワークサイズに対して指数関数的に増大するので、

実用的時間内でゲノムスケールのヒト代謝系のElementary Modeを探索することは難しい。この問題を解決するために、代謝流束分布に寄与するElementary Modeを数百程度の数に絞って、寄与率の高いElementary Modeから逐次見つけていくアルゴリズム、complementary Elementary Mode Analysisを開発した。各Elementary Modeの寄与率である係数は、シャノンの情報エントロピー原理に基づいて確率的にもっとも起こりうる値を推定した。本手法の実用性を証明するために、大規模微生物モデルとヒト細胞モデルを用いて、予測値と実験値を比較した結果、良好な一致をみた。ゲノムスケールの代謝モデルにトランスクリプトームやプロテオームを統合して、代謝流束分布を正確に推定する技術を開発した。このアルゴリズムによって、がん細胞の代謝系が正常細胞とどのように異なるのかを定量的に考察することが可能となり、がん細胞の標的分子の探索が促進される。

学位論文審査の結果の要旨

本論文に関し、調査委員から 本研究開発が情報工学のどの分野でどのような貢献したのか、代謝流束の時間応答の推定が可能なのか、計算に必要なメモリー量、ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオームデータの生物学的背景、complementary Elementary Mode の推定誤差が十分小さく、実用的なレベルであることの検証方法、有用性をさらに検証するために必要な実験データ、推定精度の統計的評価、complementary Elementary Mode が応用できる研究分野などについて質問がなされたが、いずれも著者から満足（明確）な回答が得られた。

また、公聴会においても、多数の出席者があり、種々の質問がなされたが、いずれも著者の説明によって質問者の理解が得られた。

以上により、論文調査及び最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が、博士（情報工学）の学位に十分値するものであると判断した。