

# 論文審査の要旨及び担当者

No.1

報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	林 謙太郎
論文審査担当者	主 査	政策・メディア研究科委員 兼環境情報学部教授	富田 勝
	副 査	政策・メディア研究科特任准教授	Kumar Selvarajoo
		政策・メディア研究科委員 兼環境情報学部教授	板谷 光泰
		政策・メディア研究科委員 兼環境情報学部准教授	内藤 泰宏
学力確認担当者：			
(論文審査の要旨)			
<p>林 謙太郎君の学位請求論文は“Systems biology strategy to regulate the proinflammatory response and enhance the cancer cell death”と題され、全4章で構成されている。邦題は「炎症応答の制御とがんの細胞死促進のためのシステム生物学を用いた戦略」である。</p> <p>本研究の主たる貢献は、システム生物学の技術を用いた細胞シミュレーションと実験を融合する事によって、炎症応答の原因となる遺伝子発現を制御するための鍵となる細胞内分子の発見と、さらにがん細胞において細胞死を増進させるターゲット分子を発見し、詳細なメカニズムを明らかにした事にある。これらの内容に関しては、論文中の第2, 第3章にて記されている。第1章では、現在までのシステム生物学の流れを説明し、システム生物学の中でも核になるアプローチを紹介している。さらに、免疫システムについて触れ、そのシステムを理解する上でのシステム生物学的アプローチの重要性について議論している。第4章では、第2, 第3章の内容を総括し、本研究で記した細胞集団をベースとした研究に加えて、1細胞の研究の具体例を挙げながら、細胞不均一性の理解の重要性について議論している。</p> <p>第2章では、関節リウマチを始めとした自己免疫疾患における創薬のターゲットとして着目されている、腫瘍壊死因子 Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>) のシグナル伝達に着目し、摂動応答理論を応用したシミュレーションモデルを構築した。シミュレーションの結果は、7つの異なる条件から得られたシグナル伝達の挙動を示す実験データとよく一致しており、頑強性を獲得したモデルの構築に成功した。次に、マイクロアレイを用いた遺伝子発現データを元に、シミュレーションを行い、遺伝子発現データとも合致するようなモデルの構築に成功した。次に TNF-<math>\alpha</math> の応答によって発現する、炎症反応に大きく関わる遺伝子の発現制御を目的とした、ターゲット分子の探索を行った。その結果、シグナル伝達分子の1つである RIP1 をターゲットにする事で、最も炎症応答を抑制する可能性がある事を示唆した。さらに、これらの予測結果を元に検証実験を行い、RIP1 の活性を抑制する事で、炎症応答に関わる 10 個の遺伝子発現の抑制に成功した。</p>			

第3章では、TNFのファミリータンパクであるTRAILのシグナル伝達に着目し、TRAILに対して抵抗性を持つがん細胞に対して、細胞死を促進させるため、そのターゲット分子としてPKCに着目し、詳細な実験を行った。PKCは、著者らのグループが、2011年に発表したシミュレーションモデルによって予測されたターゲット分子であり、本章は、その検証実験に相当する。対象のがん細胞として、TRAILに対して抵抗性を持つヒト線維芽肉腫細胞 (HT1080)とヒト大腸がん細胞 (HT29)を使用した。その結果、TRAILとPKCの阻害剤であるBIM-Iを用いる事で、最大で99.5%の細胞死を誘導する事に成功した。さらに正常細胞を用いて実験した結果、細胞死がほとんど誘導されなかった事から、正常細胞に影響を及ぼす事なく、がん細胞特異的に細胞死を誘導するターゲット分子としてPKCを実験的に証明した。

第2-3章で記されている本研究の成果は、システム生物学のアプローチを用いる事で、創薬のターゲットとなる分子の発見に成功した。これまでの創薬のターゲット探索では、実験的な経験則に従って試行錯誤が繰り返されてきたが、本研究では細胞内のシステムをまず理解し、システムの中でターゲットを探索するという方法によって、最適なターゲット探索に向けた革新的なアプローチを切り開いた。第2章で論じた成果は論文誌に” Highly accessed ” の認定を受け、第3章で論じた成果は新聞メディアに掲載されるなど、社会からも注目された。以上により、請求者は今後独立した研究者として新規研究を立案・遂行する能力があると言える。よって本学位請求論文は、博士(学術)の学位授与の要求水準を満たすものと認められる。