

氏 名 伊藤 冬馬

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2669 号

学位授与の日付 2026 年 3 月 24 日

学位授与の要件 生命科学研究科 基礎生物学専攻  
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Design Principle of Information-Integration Structures in  
Biological Signaling Systems

論文審査委員 主 査 重信 秀治  
基礎生物学コース 教授  
中山 潤一  
基礎生物学コース 教授  
渡辺 英治  
基礎生物学コース 准教授  
小林 徹也  
東京大学 生産技術研究所 教授

# 博士論文の要旨

氏 名：伊藤 冬馬

論文題目：Design Principle of Information-Integration Structures in Biological Signaling Systems (生命のシグナル伝達システムにおける情報統合構造の設計原理)

Living organisms integrate multiple signals to generate appropriate responses, enabling them to perceive their surroundings and act accordingly. Even at the single-cell level, cells integrate multiple extracellular inputs through signaling systems. For example, in many signaling systems, diverse extracellular inputs are funneled into a small set of hub molecules in the intermediate layer and are subsequently expanded into diverse downstream responses. Such "diverse input–few middle-layer (hub)–diverse output" structures are widely observed and commonly referred to as bow-tie architectures. Representative examples include the ERK, p53, and NF- $\kappa$ B signaling pathways. In the ERK pathway, for instance, distinct stimuli such as the differentiation factor NGF and the growth factor EGF are funneled into the phosphorylation of ERK, followed by the activation of diverse downstream targets.

Despite their ubiquity, bow-tie architectures inherently pose a risk of information loss due to the bottleneck that compresses diverse inputs into the hub molecules. Nevertheless, the ERK, p53, and NF- $\kappa$ B pathways can preserve input specificity by encoding information in the complex temporal dynamics of hub-molecule activity, a strategy known as temporal encoding. For example, ERK exhibits sustained activation in response to NGF, whereas it often shows a transient pulse in response to EGF. Through these stimulus-

dependent temporal patterns, the ERK pathway can transmit input information even under the bottleneck constraints.

This structural-functional combination poses a seemingly paradoxical design: information compression (bow-tie integration) coupled with input-specific transmission via rich temporal dynamics (temporal encoding). This dissertation investigates mechanisms that give rise to this paradoxical design by combining evolutionary simulations, dynamical-systems analysis, and information-theoretic analysis.

In Chapter 2, I address the evolutionary mechanisms underlying bow-tie architecture. Previous studies have suggested that bow-tie architectures could be the result of selection for functional advantages (e.g., robustness, controllability, evolvability) or specific evolutionary goals (e.g., low-dimensional input–output mappings). In contrast, using evolutionary simulations and dynamical analysis of a hierarchical linear network model, I demonstrate that bow-tie architectures can emerge spontaneously as a byproduct of evolution, without being selected as an adaptive trait. When evolutionary adaptation starts from weak interactions, the multiplicative nature of mutations in molecular affinities amplifies small stochastic differences among interaction strengths, leading to pronounced heterogeneity in the intermediate layer and driving the formation of a narrow bottleneck. These results suggest that the bottleneck structures (bow-tie architectures) in extant signaling systems, including the ERK pathway, may have arisen spontaneously during early evolutionary phases rather than as deliberately optimized outcomes.

In Chapter 3, I investigate the conditions under which temporal encoding with complex temporal patterns emerges under the bottleneck constraints. Under such constraints, encoding information into hub molecule activity is a

natural strategy for preserving multiple inputs. Intuitively, encoding information solely in activation amplitude might suffice. Nevertheless, real cellular encoding waveforms often exhibit complex dynamics, including pulsatile or transient responses, as exemplified by the ERK pathway. To identify when such complex temporal patterns are inherently required for information transmission, I develop an encoder–decoder framework that combines continuous-time state-space models with information theory. In this chapter, I first provide an operational definition of temporal encoding as the fraction of transmitted information carried by transient dynamics, giving a quantitative interpretation to temporal encoding that has been discussed qualitatively. Combining evolutionary simulations, dynamical-systems analysis, and information theory, I show that temporal encoding with complex temporal patterns is necessary when a system must simultaneously encode signal identity (categorization) and signal intensity (regression). By analyzing the geometry of the encoding space, which describes how external inputs are mapped onto output trajectories, I clarify that multiplexing identity and intensity requires a higher-dimensional encoding space, leading to rich transient dynamics (i.e., temporal encoding). Beyond linear models, this theoretical prediction is also observed in nonlinear stochastic models and is further validated by analysis of experimental single-cell ERK activity trajectories, confirming that ERK trajectories indeed carry multiplexed information about ligand identity and dose.

Together, these results support a coherent evolutionary scenario for information-integration structures in signaling systems. Bow-tie architectures can spontaneously arise due to the physical nature of molecular interactions, and the functional demand to transmit multiplexed information (identity and intensity) through a bottleneck drives temporal encoding with complex

temporal patterns. This mechanism provides a plausible design principle for the extant signaling pathways that compress diverse inputs while preserving input-specificity via rich temporal dynamics. Overall, this dissertation provides a perspective on the design principles of biological information integration and builds a foundation for understanding how primitive environmental perception emerges.

Results of the Doctoral Thesis Defense

## 博士論文審査結果

Name in Full

氏 名 伊藤 冬馬

T i t l e

論文題目 Design Principle of Information-Integration Structures in Biological Signaling Systems

細胞はシグナル伝達系を介して細胞外環境のシグナルを認識し、増殖、分化、細胞死などの適切な応答を行う。真核生物のシグナル伝達系では、多様な受容体からの入力信号がごく少数のハブ分子の活性に集約され、そこからさらに下流の多様な遺伝子制御へと伝達されるという構造を持つ。このような「多数入力・少数の中間層・多数の出力」、というボトルネック構造は bow-tie ネットワーク構造と呼ばれ、ERK、p53、NF- $\kappa$ B などのシグナル伝達経路で共通して観測される。さらに、bow-tie 構造を有するシグナル経路では、ハブ分子の活性動態が入力特異的に複雑な時系列（振動や一過的応答など）を示すことが知られている。この入力情報がハブ分子の時系列応答にエンコードされる現象は、時系列コーディングと呼ばれており、ハブ分子の平均活性が入力依存的に変化するだけの単純なエンコード方法とは区別されている。例えば ERK 経路においては NGF 刺激に対しては ERK 活性の上昇が維持される一方、EGF 刺激に対しては一過的なパルスの応答のみが観察される。このような時系列コーディングは、bow-tie 構造に特有の情報集約に伴う情報欠落を防ぐ仕組みとして理解されてきた。しかし、細胞がなぜ進化の過程でシグナル伝達系を bow-tie 構造化しやすいのか、またそれを維持しつつ時系列コーディングを採用しているのかという点については十分に理解されていなかった。以上の背景から出願者は、線形ネットワークモデルを用いた bow-tie ネットワーク構造出現の進化シミュレーションと、bow-tie 構造下における時系列コーディング出現メカニズムの解析という 2 つの研究を行った。

最初の研究では、線形の活性化関数を有するネットワーク行列モデルを用いて、どのような選択圧のもとで bow-tie ネットワーク構造が出現するのかを解析した。シグナル伝達系としてフィードフォワード型の階層ネットワークをモデル化し、各層から次の層へのシグナル伝達を行列で表現した。ネットワーク全体の入出力関係はこの行列の積として記述され、この入出力関係が目標となる関係を満たすような選択圧のもとで進化シミュレーションを行った。その結果、bow-tie 構造の出現は進化の初期条件の分子相互作用の弱さにより決まり、広いクラスの選択圧のもとでほぼ必然的に生じることが示された。ただし、この構造の出現は一過的であり、出現した構造が維持されるかどうかは環境揺らぎや選択圧の種類に依存することが明らかになった。また、初期の分子相互作用が強い場合には、入出力関係に関するどのような選択圧を課しても bow-tie 構造は出現しないことが分かった。加えて、非線形な活性化関数をもつネットワークにおいても同様の結果が得られることが確認された。先行研究では、bow-tie 構造は特定の選択圧（目標となる入出力関係が低ランク行列で表されるようなタスクへの適応）のもとでのみ出現するとされていたが、本研究では、より一般的な bow-tie 構造出現原理をシミュレーションから示すとともに、その数理的メカニズムを解明することができた。

2 つめの研究では bow-tie 構造下における時系列コーディング出現メカニズムを明らかにするた

めに、エンコーダー・デコーダーモデルを提案した。エンコーダーは線形常微分方程式により記述され、入力素子を介してシステムに入力されたシグナルをハブ分子の活性動態へと変換する過程をモデル化し、一方、デコーダーではハブ分子の活性動態のみの情報から入力の種類などを推定する過程をモデル化した。実際のシグナル伝達経路では、デコーダーは遺伝子制御ネットワーク等で構成されていると考えられるが、本研究ではエンコーダー特性と時系列コーディング出現機構の理解に焦点を当てるため、デコーダーとして K-means クラスタリングを用いるという抽象化・簡略化を行った。このエンコーダー・デコーダーモデルを用いて、入出力の相互情報量を最大化する進化シミュレーションを行い、どのような条件で時系列コーディングが出現するのかを網羅的に解析した。その過程で、時系列コーディングの定量的指標を新規に導入し、従来研究では定性的にしか評価できなかった時系列コーディングの程度を明確に定義した。解析の結果、時系列コーディングは入力の種類と強度の両方の情報を下流に伝える必要がある場合に出現することが明らかになった。またこのメカニズムは符号空間の幾何学的解析からも理解することができ、広いクラスのモデルにおいて普遍的に成り立つことが期待される。また非線形のエンコーダーモデルや実際の ERK 経路を模した数理モデル上でも同様の結果が支持された。数理モデル解析から導かれたこの予測を検証するために ERK 分子活性の実験データを解析したところ、確かに ERK 分子の時系列応答のデータから入力の種類と強度の情報を復号できることが確認された。

本論文は、シグナル伝達系の bow-tie 構造と時系列コーディングという構造的・機能的側面を統合的に解析することで、生命システムの情報集約・統合機構に内在する普遍的原理に迫った、意欲的かつ画期的な研究である。特に時系列コーディングの研究では、シミュレーションと情報理論解析、さらには実験データ解析に基づく仮説検証を有機的に統合した研究を展開しており、学際的アプローチの完成度を高く評価できる。bow-tie 構造や時系列コーディングはシグナル伝達経路にとどまらず、神経系や嗅覚系など様々な生命システムにおいても観測されるため、本研究で得られた知見を他の生命システムへと展開するなどの発展も期待される。以上の理由により、審査委員会は、本論文が学位の授与に値すると判断した。