

統計量による細胞状態の記述とそれを用いた細胞状態遷移理論の構築

●古澤 力¹⁾²⁾

1) 大阪大学情報科学研究科 2) 科学技術振興機構 ERATO複雑系生命プロジェクト

〈研究の目的と進め方〉

実験技術の発展は、細胞内の化学反応ダイナミクスについての大量のデータを我々にもたらしている。しかし一方で、それら膨大なデータからいかにして生物システムの本質を切り出すかという問題が未解決であり、そのための理論体系が必要とされている。そこで、細胞の状態を単に少数の遺伝子発現の組み合わせというマイクロレベルの量で記述するのではなく、それらを粗視化したマクロレベルの統計量によって記述する方法論を確立し、そこから細胞状態の普遍的性質を理解することを試みる。

これまでの研究として、細胞が最も効率的に自己複製している臨界状態において、細胞内の全成分量の分布が傾き -1 のベキ分布に従い、また各成分の細胞集団でのゆらぎは対数正規分布に従うことが、実験と細胞モデルを用いたシミュレーションの両面から導かれている。この定常状態の普遍則を基盤としながら、細胞内ダイナミクスの進化と状態間の遷移について、どのような性質が見出せるか、計算機シミュレーションを用いて検証した。

〈研究開始時の研究計画〉

研究開始時に計画した研究テーマは以下の2つとなっている。

1) 細胞シミュレーションを用いた細胞状態遷移理論の構築

細胞の増殖速度を最大にする臨界状態においては、上述の2つの普遍則が成り立つことが示されている。このとき、環境条件などの外部パラメータを変化させると、内部状態は別の臨界状態へ遷移すると考えられる。この細胞状態の遷移過程において、どのようなダイナミクスの普遍的性質が見出されるか、理解を試みる。

2) ネットワーク進化理論の提案

近年の研究により、細胞内の反応ネットワークにはscale-freeやsmall-worldと呼ばれる構造が普遍的に存在することが示されている。そこで、上記の反応ダイナミクスが示す普遍的性質との関係を考慮に入れつつ、反応ネットワークの進化過程を計算機上に構成し、どのような構造が出現し得るかを検証する。

〈研究期間の成果〉

1) 細胞状態の遷移理論の構築

近年の実験研究により、細胞内の化学反応ダイナミクスは大きな揺らぎを持つことが示されている。そこで、そのような揺らぎによって細胞状態が遷移する過程を考え、どのような状態遷移が可能かを計算機実験によって検証した。細胞内の化学反応のダイナミクスを、決定論的部分(反応による生成・消費の項)と確率論的部分(分子の少数性に起因する揺らぎの項)に分けて考え、その両者の大きさの比が細胞状態に応じて変化することを考慮に入れた細胞状態の遷移モデルを構築した。その結果、この両者のバランスにより、細胞状態は遷移が容易な方向とそうでない方向が生まれ、結果として細胞増殖が最大になる状態に自発的に落ち着くことが見出され

た。この結果は、環境変化に対する適切な応答が、単に十分な数の安定な細胞状態と揺らぎによるその間の遷移があれば出現することを意味しており、細胞状態の制御メカニズムについて新たな視点を提供すると考えられる。

2) 反応ネットワークの進化におけるパス数のベキ則の出現

細胞内の反応ネットワークに変異を加え、増殖速度の速いものを選択するという仮想的な進化過程を計算機上に構築し、細胞内のダイナミクスと反応ネットワークのトポロジーの双方について、どのような統計的性質が出現するかを検証した。その進化の結果、細胞内の化学物質量の分布が傾き -1 のベキ則に従う細胞が選択されてくることが確認された。また、同時に反応ネットワークのパス数の分布を調べると、それが傾き -2 から -3 のベキ則に従うことが見出された。これは化学物質量のベキ則が反応ネットワークのパス数の分布に「埋め込まれた」ためであると考えられる。実際の細胞がこうした統計的性質を持つことは確認されており、これらの知見は反応ネットワークの進化の理解へ向けた基盤になると考えられる。

〈国内外での成果の位置づけ〉

2回の国際会議発表を行い、十分な注目を集めたと考えている。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

上記の研究結果を、実験的に検証するための系の構築を試みたが、実験精度などの理由によって達成できなかった。

〈今後の課題〉

上記の研究結果を検証し、また新たな理論構築の切り口を見出すために、細胞内ダイナミクスの統計量を高精度で測定できる系をマイクロアレイやフローサイトメータなどを用いて構築する。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1 0602071529

Furusawa, C., and Kaneko, K., Evolutionary origin of power-laws in a biochemical reaction network: Embedding abundance distribution into topology, *Physical Review E*, 73, 011912 (2006).

2 Furusawa, C., and Kaneko, K., Morphogenesis, Plasticity, and Irreversibility, *Int. Jour. Dev. Biol.*, in press.

3 Kaneko, K., and Furusawa, C., An evolutionary relationship between genetic variation and phenotypic fluctuation, *Jour. Theor. Biol.*, in press.

4 0602081117

Kaneko, K., and Furusawa, C., Universal Statistics of Cells with Recursive Production, *Lecture notes in complex systems vol.3: Networks of Interacting Machines*, World Scientific (2005).

5 0602071622

Furusawa, C., et al., Ubiquity of Log-normal Distribution in Intra-cellular Reaction Dynamics, BIOPHYSICS, 1, 25 (2005).

6 0602081221

Yoshida, H., Furusawa, C., and Kaneko, K., Selection of Initial Conditions for Recursive Production of Multicellular organisms, Jour. Theor, Biol, 233(4), 501 (2004).