

修士論文

**細胞の運命決定における  
細胞内ダイナミクスの比較解析**  
Comparative analysis of potential- and  
noise-induced intracellular dynamics  
for cellular decision-making

37-106508 山田智之

指導教員 小林徹也 准教授

2012年2月

東京大学大学院工学系研究科電気系工学専攻



## 概要

近年の実験的技術の革新により、細胞が生息する環境や細胞を構成する細胞内反応には不可避的にノイズや確率性が存在することが明らかになってきた。しかしながら細胞は、確率性を持つ分子を活用しながらも、様々な機能を揺れ動く環境の中で安定に実現することができる。どのようにして細胞が確率性の高い素過程から安定な機能を実現しているか、その原理は未だ明らかにされていない。

細胞がノイズに対処するための方策として、大きく2つの方法がこれまでに知られている。一方は一細胞レベルでのメカニズム、もう一方は集団レベルでのメカニズムである。一細胞レベルでのメカニズムとは、例えば細胞が双安定なポテンシャルを持つことでノイズに対する頑健さを実現し、ノイズ下でも問題なく振る舞う機構である。集団レベルでのメカニズムは、細胞同士が信号伝達物質を交換することで細胞間情報伝達 (cell-cell communication) を実現し、集団でノイズ対策を行うというものである。この2つは必ずしも背反するものではなく、細胞内では状況に応じて協同的に活用されていると考えられる。これまで1細胞内情報処理は主に力学系の知見を元にして考えられ、細胞が双安定なポテンシャルを持つ場合 (deterministic potential-induced bistability ダイナミクスと呼ぶ) のみが考えられてきた。これに対し最近、最適な細胞の情報復号化プロセスが noise-induced bistability の特性を持つことが新たに示された。しかしながら、情報処理能力の観点からの potential-induced ダイナミクスと noise-induced ダイナミクスの違いは、これまで生物学的にも、またさらにより純粋な理論的視点からもほとんど解析されていない。その本質的な差を解明することは、生命システムのノイズへの安定性の原理を明らかにするために必要なだけでなく、生命システムから得られた知見を工学的に応用することにも資すると考えられる。

本研究において、我々はこの問題に数理的アプローチで取り組み、potential-induced bistability と noise-induced bistability の性質の違いを比較解析によって明らかにした。まず最初に上記2つの bistability を統合するような細胞内ネットワークのモデルを新規に提案し、それらの相対的な強さを変更して両者の違いを解析した。次に我々は noise-induced bistability と potential-induced bistability の効果をより明白に比較するため、noise-induced bistability と確率的分岐構造を共有する新たな potential-induced bistable モデルを構築した。このモデルを解析したことにより potential-induced bistability には応答速度と安定性のトレードオフ関係が存在し、noise-induced bistability と比べるとどちらか一方の利点しか発揮することができないことが明らかになった。その後、作成したモデルに細胞間コミュニケーションをさらに導入し、2つの1細胞内ダイナミクスへの相互作用の影響を解析した。これにより両方の bistability において細胞間コミュニケーションは状態遷移のゆらぎを小さくすることがわかった。potential-induced bistability は noise-induced bistability と比較するとゆらぎの対処に偏りがある。また、potential-induced bistability では相互作用が強くなると平衡点での安定性が高まる分、状態遷移時間が遅くなるというトレードオフ関係が観察された。相互作用を強くすると noise-induced bistability は単調に応答時間が短くなり、ノイズに対し

て適切に振る舞うことができたが、potential-induced bistability では集団平均値は直線的に状態遷移し応答時間に遅れが目立つようになることが明らかになった。

このように noise-induced bistability と potential-induced bistability の比較解析を行った結果、noise-induced bistability の方がノイズのある環境下において柔軟に応答できることがわかった。

# 目次

<b>第 1 章</b>	<b>背景</b>	<b>1</b>
1.1	システムバイオロジー	1
1.2	細胞に焦点を当てる理由	2
1.3	ノイズと細胞の運命決定	2
1.4	ノイズに対抗する生化学的メカニズム	3
1.5	情報処理の観点から見た細胞の運命決定	8
<b>第 2 章</b>	<b>Noise-induced bistability と potential-induced bistability の比較</b>	<b>14</b>
2.1	potential- and noise-induced bistability の統合モデル	14
2.2	数式の導出	15
2.3	式 (2.1) の決定論的性質	16
2.4	式 (2.1) の確率的性質	17
2.5	固定入力状態における振る舞いの数値的解析	19
2.6	ステップ入力に対する振る舞いの数値的解析	21
2.7	考察	22
<b>第 3 章</b>	<b>Double-well potential model (DWP モデル)</b>	<b>23</b>
3.1	式の導出	23
3.2	DWP モデルの $\beta$ の影響	25
3.3	SWP モデル、DWP モデルの定常分布比較	27
3.4	SWP モデル、DWP モデルのステップ応答比較	28
3.5	考察	32
<b>第 4 章</b>	<b>Cell-cell communication</b>	<b>33</b>
4.1	多様性を保ったままのノイズ調節	33
4.2	potential- and noise-induced bistability 統合モデルへの細胞間コミュニケーションの導入	38
4.3	DWP モデルへの細胞間コミュニケーションの導入	40
4.4	考察	47

iv 目次

第 5 章 Discussion	48
謝辞	50
参考文献	51

# 第 1 章

## 背景

### 1.1 システムバイオロジー

システムバイオロジーは個々の生命現象をシステムとして捉え、その動作原理を解明しようとする分野横断的な学問であり、近年大きな注目を集めている。従来の生物学では新たな遺伝子の発見や因子間の関連性の発見といった定性的な側面に重点が置かれていた。しかし 20 世紀終盤になるとゲノム計画などの巨大プロジェクトが進み、バイオインフォマティクスにおいては理論的解析が重要視されるようになった。また分子生物学においても、実験環境の進歩によって因子の特定や反応経路ネットワークが徐々に明らかになってくると、複雑なネットワーク構造を持つそれら因子がどのように関連し、生物的機能を実現しているのかという点も問題となった。

理論的解析を生物現象に持ち込むことで現象理解が進むことがある。例えば後述する脳の視交叉上核にある SCN ニューロンは同期振動することで集団として協調した振る舞いを示すが、これはホタルの発光現象が同期する事例と類似している。両者の背景にある数理的構造が似ているからである。この場合、振動子の同期現象がその背後にあるメカニズムであり、数理的な解析が行われてきた。このように生物系では因子は異なれどもある種の共通の数理的構造があるために、様々な物理的・時間的スケールで同様の現象が観察されることがある。

生命現象の動作原理を理論的に解き明かそうとすれば、究極的には生命とは何か？という問いに行き着く。理論研究の中にも分子生物学データを対象にするケースが増えてきているが、そのような状況とは裏腹に、これを解けば生命が理解できるといえる現象や理解の基準は、理論分野ならず実験分野においても未だ明らかではない [1]。

最近の分子生物学データに関する理論研究の動向は、生体内分子の反応ネットワークの時間発展を方程式を用いて記述し、数値計算によって解析するものが多い。具体的には、タンパク質濃度などを変数とみなし、その挙動を微分方程式で表現しシミュレーションを行う。そして、定量的な実験結果と微分方程式モデルのシミュレーション結果とを突き合わせることで、知識の整理や実験結果の確認のみならず、作業仮説の構築までも目指している [1]。

## 1.2 細胞に焦点を当てる理由

システムバイオロジーは様々なスケールで研究が行われているが、本研究では最もシンプルな生命である細胞に注目する。利点としては、大型生物と比較して実験環境を整えやすいため実験データを集めやすい点、多細胞生物と比較して要素が少ないために解析が行いやすい点が挙げられる。とはいえ、単細胞生物の中には何千、何万といった遺伝子が存在し、それらからタンパク質が作られ、その後の反応ネットワークまで考慮すると恐ろしく複雑な内部構造を持っている。そこで研究においては個々の細胞が持つ特徴的な機能に焦点をあて、関係する遺伝子や生体内分子の挙動を概説する。頻繁に研究されている細胞例としては、バクテリアの一種である大腸菌 (*Escherichia coli*) や細胞性粘菌の一種であるキイロタマホコリカビ (*Dictyostelium discoideum*)、神経細胞 (Neuron) がある。

## 1.3 ノイズと細胞の運命決定

近年の実験的技術の革新により、細胞が生息する環境や細胞を構成する細胞内反応には不可避免的にノイズや確率性が存在することが明らかになってきた。特に、このノイズは細胞内反応に起因する内的ノイズと、細胞外環境に由来する外的ノイズに分けられる。そして近年の定量的な測定により細胞レベルのノイズ強度は細胞内反応ネットワークを乱し、ある種の機能を妨げるほどに大きいことがわかってきた [2, 3, 4]。例えばバクテリアは遺伝的にほとんど同一の細胞でも、環境の微小な差や細胞内信号伝達ネットワークでのゆらぎによって、異なる形質や振る舞いを発現することが実験的に観測されている。図 1.1 は同一遺伝子を持ちながらも、細

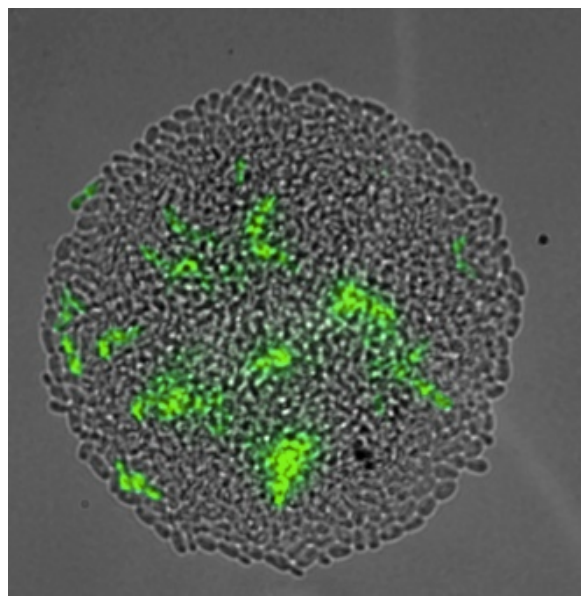


図 1.1. 同一遺伝子にも関わらずばらつく大腸菌の蛍光 [5]



胞内外のノイズによって蛍光強度（タンパク質濃度を反映）がばらつく酵母の図である。酵母に蛍光蛋白である GFP (green fluorescence protein) の遺伝子を組み込み、遺伝子発現によってタンパク質が作られるとその量が蛍光を介して観察できるようにしている。

しかしながら細胞は、この酵母のように揺れ動く環境の中でも様々な機能を実現しなければならないし、実際に実現している。その例としてここでは、細胞が機能的に重要で永続的な運命（分化・細胞分裂・細胞死など）を選択する細胞の運命決定（cellular decision-making）の問題を取り上げる。様々な細胞内現象はある意味個々の細胞の運命決定の連続的なカスケードによって構成されており、ミクロな生命現象を理解する上で不可欠な概念である。しかし、細胞環境中には無視できないほどのノイズが存在するため、遺伝子や環境の違いではなく細胞外のノイズによって機能的に重要で永続的な運命を選択してしまうこともありうる。

実際のところ細胞はその環境中に存在するノイズに翻弄されるというよりも、むしろノイズを有効活用することで生存可能性を高めているようである。例えば、ノイズが細胞内反応に影響を与え運命決定が確率的プロセスとなると、細胞集団は遺伝的には同一でも遺伝子の発現量においては多様性が生じる。細胞はこの多様性により、ゆらぐ環境の中でリソースの利用を最適化する [6]。ある例では、細胞は環境が稀に予測不可能な変化を起こした場合にでも対応できるよう自己の中から生じるノイズを使って運命決定にある種のランダムさを導入し、手段として絶滅しないよう保険をかけている場合もある [7, 8, 9, 10]。しかしランダムに振る舞うことが必ずしも生存に有利になるわけではないため、別の例では、細胞はノイズのある環境においても何らかの手段、例えば環境シグナルなどを通して、環境状態の手がかりや情報を手に入れて運命決定をしている [11]。変化する環境とノイズの中で適切にふるまうためには、細胞は環境シグナルから適切に必要な情報を取り出さねばならない。このような情報依存的な細胞の行動は、ノイズを含む入力に依存的な細胞の運命決定プロセスとしておおまかに定式化することができる [12]。

## 1.4 ノイズに対抗する生化学的メカニズム

細胞がノイズに対処するための方策として、大きく 2 つの方法が知られている。一方は一細胞レベルでのメカニズム、もう一方は集団レベルでのメカニズムである。

### 1.4.1 一細胞レベルのノイズ対処

一細胞レベルでのメカニズムとは、細胞がノイズ下でも問題なくふるまうための特定の細胞内反応ネットワークを持つというものである。代表的な例として生化学的なスイッチが挙げられる。生化学的スイッチとは、一細胞が双安定なポテンシャルを持つことでノイズに対する頑健さを実現する生化学的メカニズムである。ポテンシャルが十分に強ければ、ノイズに乱されずその状態を保つことができるからである。

遺伝子スイッチ

生化学的スイッチの1例は、2つの異なる遺伝子が互いに抑制しあう遺伝子スイッチである。この相互抑制機構により、細胞は2つの状態を記憶し、場合によってはスイッチのように切り替えることができる。Gardnerらは、大腸菌を用いて人工的に双安定な遺伝子ネットワーク、つまり遺伝子スイッチを作成した [13]。彼らは遺伝子ネットワークが双安定となるための必要条件を単純な理論を用いて明らかにし、また化学的、熱的な入力刺激を用いて2つの状態間を遷移させ、スイッチング現象を観測した。

図 1.2 は遺伝子スイッチの反応ネットワークの模式図である。一つの遺伝子上に Repressor 2、Promoter 1、Promoter 2、Repressor 1 が図のように一列に並んでおり、Repressor 1, 2 はそれぞれ Promoter 1, 2 を抑制する。この Promotor の抑制経路は Inducer 1, 2 により抑制されうる。

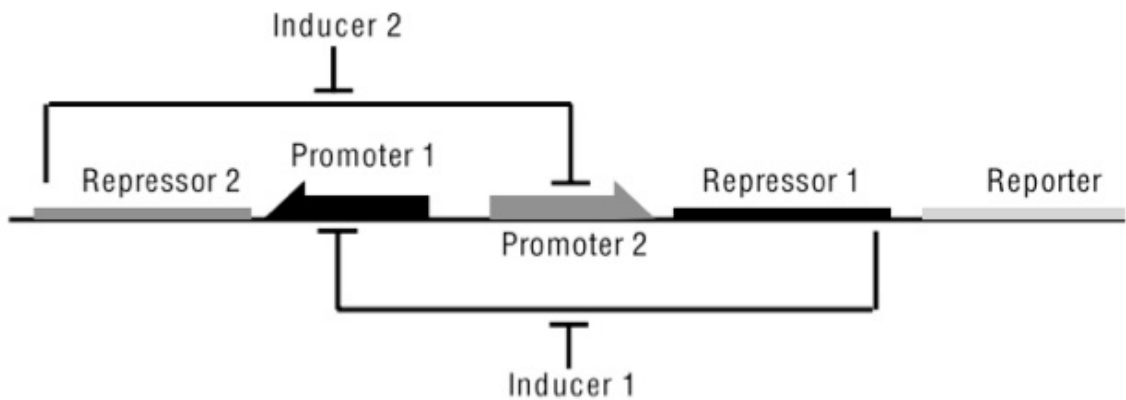


図 1.2. 人工的な遺伝子スイッチの遺伝子ネットワーク ([13] より転載)

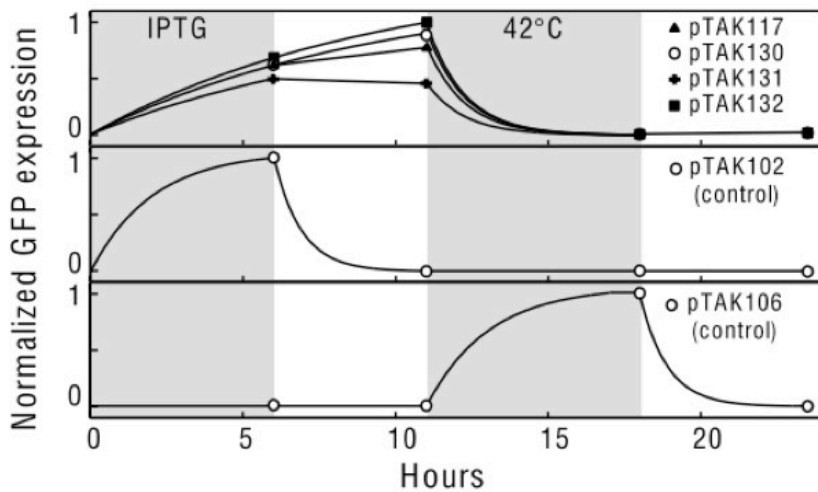


図 1.3. 人工的な遺伝子スイッチにおける GFP 発現 ([13] より転載)

今、Repressor 1 が発現したとしよう。Inducer 1 が存在しない環境であれば、Promotor 1 は抑制されて発現せず、その下流にある Repressor 2 もまた発現しない。Repressor 2 が発現した場合も同様の抑制が働くため、Repressor 1, 2 のどちらか一方が発現すると他方は発現することができない仕組みになっている。

さて Repressor 1 が発現しているときに Inducer 1 が入力されたとする。Promotor 1 を抑制する経路が抑制されるため、Promotor 1 は発現可能となる。こうして Inducer 1 の入力により発現遺伝子が Repressor 1 から Repressor 2 に切り替えることができる。つまり Inducer はこの遺伝子スイッチの切り替え役として機能する。

このような遺伝的スイッチングは細胞分化に代表される多くの運命決定の基本となっている。入力信号がある閾値を超えたとき細胞は自分の状態を変化することができるが、その入力信号は何に由来するものだろうか。このようなプロセスを駆動する源が環境からの入力刺激であれば、細胞はこの単純なモデルの予想どおりにふるまうことができることを意味する。だが、スイッチングの原因が細胞環境中で不可避免的に影響を与えるノイズであれば、2 状態間のスイッチングは自律的に起こることになる。

近年の理論的な研究により、生化学的スイッチに十分なノイズが加わると、2 状態間の遷移が頻繁に起こることがわかってきた。Samoilov らは、細胞現象の至るところで見られる酵素の無益回路 (2 つの代謝経路が同時に逆方向に動き、全体的に見てエネルギーの消費の他に変化がない回路) において、外的ノイズにより生化学的スイッチが動的にスイッチングし続ける振る舞いを引き起こすことを理論的に示した [14]。図 1.4 は生化学的スイッチを構成するタンパク質の 2 つの状態の振る舞いを示している。各状態は高い状態 (ON 状態) と低い状態 (OFF 状態) で安定であるが、ノイズがあることにより ON 状態と OFF 状態を断続的に切り替わる。一方の遺伝子が ON 状態から OFF 状態に遷移すると、他方はその逆方向に遷移しているのが見て取れる。このようにノイズによって駆動される生化学的スイッチは、細胞現象の新しい制御メカニズム発見の手がかりになるのではと注目されている。

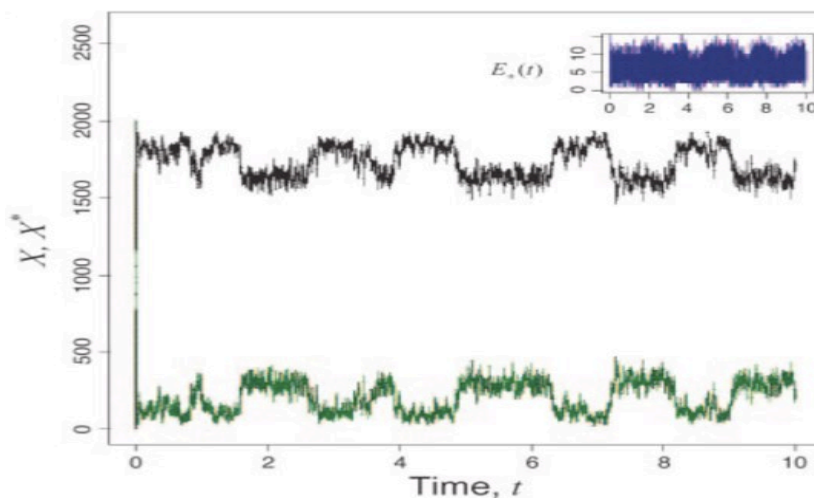


図 1.4. 遺伝子スイッチのシミュレーション ([14] より転載)

### 1.4.2 細胞集団レベルでのノイズ対処

集団レベルでのメカニズムは、細胞同士が信号伝達物質を交換することで情報伝達し、集団でノイズ対策を行うというものである。このような細胞間の情報伝達プロセスを細胞間コミュニケーション (cell-cell communication) と呼ぶ。一細胞レベルの振る舞いはノイズに乱されていたとしても、互いの状況を感じし適切に対処することによってノイズを抑制し、集団が協調的振る舞いを実現する [15, 16, 17]。このような現象の典型例としてサーカディアンリズムと quorum sensing を紹介する。

#### サーカディアンリズム

細胞が集団同期することでノイズに対して頑健になる例としてサーカディアンリズムがある。サーカディアンリズムとは概日リズムとも呼ばれ、生体内の時計中枢と呼ばれる細胞集団が約 24 時間周期で生理状態を制御する現象である。動物、植物、菌類、藻類などほとんどの生物に存在しており、人を含む動物においてサーカディアンリズムは睡眠や摂食のパターンを決定するので重要である。脳波、ホルモン分泌、細胞の再生、その他の多くの生命活動には明確な概日リズムが存在している。この概日リズムは 24 時間周期で変動し続けるが、外部刺激によって少々乱れたとしても集団としては影響がないか、もしくはしばらくすると元の周期に戻ったりすることができる。

哺乳類においてサーカディアンリズムを作り出しているのは脳の視床下部の視交叉上核 (SCN) に存在する SCN ニューロンの集団である。哺乳類の網膜において光を感じる細胞はメラノプシンと呼ばれる感光色素を含んでおり、哺乳類の目が光の情報を受け取ると、入力信号が網膜視床下部路を通して視交叉上核に送られる。視交叉上核は網膜から送られた日照時間の長さの情報を受け取り、他の情報と統合し、松果体へ送信する。松果体ではこの情報に反応してホルモンであるメラトニンを分泌する。その結果メラトニン分泌は夜間に高く昼間に低い。

概日振動は分子の調節ネットワークにより、個々の SCN ニューロンから生まれる。個々の細胞は 20~28 時間の範囲の周期でばらばらに振動するが、細胞集団レベルでの SCN ニューロンは驚くほどの同調性を示すことを Gonze らが示した [18]。この同調性は SCN ニューロンが相互に神経伝達物質をやりとりすることで振動が集団同期しているからだと考えられている。

#### 同期の問題点と多様性

サーカディアンリズムでは、集団全体にわたって発振が同期することでノイズに対処しているため、細胞の振る舞いは均一になる。集団内の細胞がすべて同期して同じ状態をとることでノイズから受ける影響を相対的に小さくしている。

一方、同期によりノイズを低減するという手法はどの細胞に置いても有用というわけではない。大きく 2 つの問題点がある。一つめは、細胞集団が生き残るためのリスク回避ができない

という点がある。細胞がサーカディアンリズムのように集団全体で同じ状態を保っているときには、その状態にとって不都合な外的変化が起これば、その集団は全滅してしまうことがありうる。そのような事態を防ぐためには、1 集団の中にさまざまな状態の細胞が共存していることが望ましい。

もうひとつの問題点は細胞の機能を限定できないという点である。例えば ES 細胞のような未分化の細胞は特定の機能に特化した細胞に分化していくが、細胞集団が完全に同期しているような状況ではこの分化をすることができない。ある時点で状態のスイッチが切り替わった状態に移行する必要がある。

そのため、完全には同じ状態ではなく、不均一さが温存されて多様性が保たれているが、それでも意思決定プロセスは信頼できるようなメカニズムが必須である。多様性を保ちながら細胞が意思決定をするためには、ある細胞は自分の状態だけでなく、他の細胞とコミュニケーションを行い周囲の細胞状態をも知る必要がある。このメカニズムとして知られているのが quorum sensing というメカニズムである。

#### Quorum sensing

quorum sensing とは、細胞集団を構成する細胞の数が一定数を超えると、集団全体の振る舞いに変化するようなプロセスのことである。このプロセスによって、バクテリアは自身の周囲に別のバクテリアがいるか検知し、現在の集団内の細胞数および種類を知り、自身の振る舞いを変更することが出来る。quorum sensing が用いられる場面はバイオフィルムの形成、毒性物質の分泌、生体発光、抗生物質の産生、胞子形成など幅広い。

細胞が quorum sensing を行う際には、細胞外に信号伝達物質を排出する。これらの分子はオートインデューサーと呼ばれ、細胞膜を通過して自由に拡散していき、集団内のすべての細胞で共有される。バクテリアは自身の周囲の空間をオートインデューサー分子のプールとして用いることで周囲の集団の密度を観測する。

quorum sensing を行うバクテリアは例えば *Vibrio fischeri*（蛍光する共生細菌の一種で、特定の種類の魚や海洋生物の発光器官にコロニーを作る）が挙げられる。図 1.5 に *V.fischeri* の quorum sensing 回路を示す [19]。このタイプの quorum sensing は LuxIR タイプと呼ばれ、LuxI, LuxR という 2 つのタンパク質が関係している。細胞内の LuxI タンパク質が用いるオートインデューサーは AHL (acyl homoserine lactone autoinducer) と呼ばれ、化学式では  $30C6HL$  と表現される。このオートインデューサーは細胞外では拡散するが、近隣に細胞が多くいる場合には他の細胞の細胞膜を通り抜けて細胞内に侵入し、LuxR タンパク質と結合する。オートインデューサーと LuxR タンパク質が結合すると特定の遺伝子のプロモーターを活性化させ、ターゲットとなる遺伝子を発現させる。つまり、細胞の空間的密度が十分に密なとき、オートインデューサー濃度が高まると LuxR とオートインデューサーの結合が進み、それによって遺伝子発現が引き起こされるという仕組みである。

quorum sensing プロセスの特徴は、オートインデューサーを使い分けることによって異なる相手とのコミュニケーション出来る点にある。自身と同じ種類の細胞とのみコミュニケーションしたり、同じ種類のバクテリア種全体とコミュニケーションしたりすることが可能であ

る。細胞種全体とコミュニケーションする quorum sensing 回路は、種別内と種別間のそれぞれに合わせた quorum sensing メカニズムを持っている [16]。多くの quorum sensing プロセスは特定の種類に特化しているが、おそらく多種類の細胞が混ざり合った環境でも混乱を防ぐためだと考えられる。

quorum sensing はノイズのある環境下において、細胞がロバストな遺伝子発現をするために役立つ。Tanouchi らは、最小の quorum sensing モチーフを想定し確率モデルを用いて解析したところ、quorum sensing メカニズムはノイズの低周波成分を減衰させるということを明らかにした [20]。具体的には、Gram-negative タイプの細菌が最小の quorum sensing メカニズムを持つ場合を想定し、確率モデルを用いることで数理的な解析を行った。その結果、転写レギュレータの素早い分解と、オートインデューサーの拡散がノイズの低周波成分を減衰させるのに有効であると結論づけた。

## 1.5 情報処理の観点から見た細胞の運命決定

### 1.5.1 細胞の運命決定におけるノイズの活用

ここまで、細胞がノイズに乱される環境下でもうまく振る舞えるようにするメカニズム (生化学的スイッチ、サーカディアンリズム、quorum sensing) を紹介した。しかし近年、実験により細胞がノイズを邪魔なものとして排除するのではなく、ノイズがあることを所与として自らの運命決定プロセスに組み込んでいる事例が発見されている [21]。

例えば細菌が運命決定を確率的な選択とすることで、不確実な環境においても有利な選択をしようとする両賭戦略 (bet-hedging) が挙げられる。その代表例は多くの細菌で観察される persister 細胞という状態である [22, 23]。大腸菌の集団は成長に適した環境中においても、そのうちの少数は全く成長しない細胞であったり、成長の遅い細胞であったりす

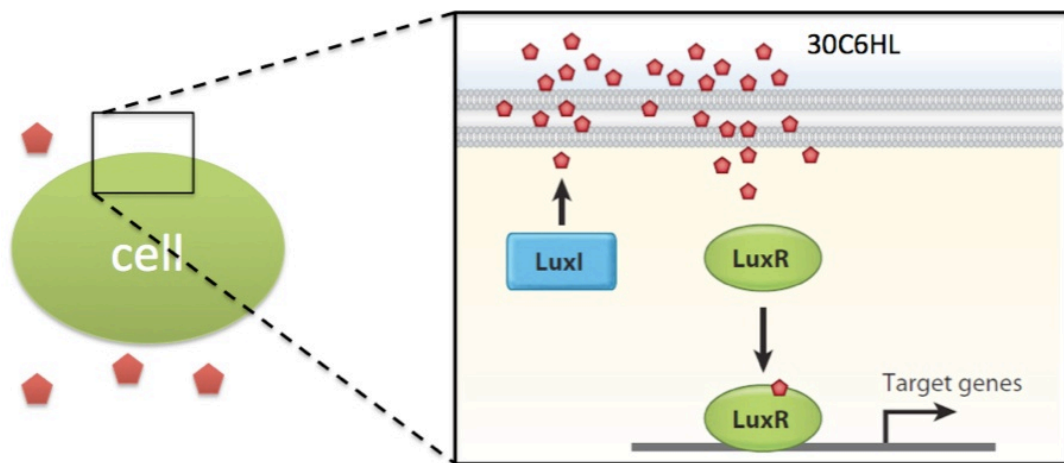


図 1.5. LuxIR タイプの quorum sensing の遺伝子 ([19] より改変)

る。このようにあえて環境に適さない振る舞いをする細胞集団の一部を persister 細胞と呼ぶ。もし大腸菌の細胞集団に抗生物質であるアンピシリンを作用させると、そのときに非活性である persister 細胞のみが生き残るが、抗生物質の作用が終わってしばらくすると、persister 細胞の多くは成長を開始する。このように、大腸菌は抗生物質の作用などによって全滅してしまうリスクをヘッジするために persister 細胞が存在していると考えられる。

また別の例として、哺乳類の嗅覚受容体の事例が挙げられる [24]。嗅覚は他の感覚器と比較して多くの受容体が存在しており、匂い分子は約 1000 種類の嗅覚受容体によって検出される。同様に関連するゲノムも多く、マウスのゲノムの 4 パーセントが嗅覚受容体のタンパク質発現に関わっている。個々の嗅覚受容器ニューロンは一つの嗅覚受容体遺伝子のみを発現する。そして同種の嗅覚受容体を発現する嗅神経細胞の軸索は、嗅球の特定の位置へと接続されている。このように複雑な構造でも感覚信号が被らないようにするため、個々のニューロンは確率的に 1 つの嗅覚受容体遺伝子を選び、同じ細胞で他の嗅覚受容体遺伝子が発現してしまうのを防いでいる。したがって、1000 種の嗅覚受容体遺伝子 (実際はそれぞれが対立遺伝子を持つので 2000 種の遺伝子) のどれを発現するかはランダムに決まる。嗅覚受容体遺伝子が確率的な性質を持つ理由は経済性であると考えられる。2000 もの遺伝子を制御する制御回路は途方もなく複雑になってしまうからである。

ここまでをまとめると、細胞は種類によってノイズへの対処が異なっている。ノイズの影響を受けたくない場合には遺伝子スイッチを用いた運命決定を行うが、視交叉上核のように強い同調性が必要なときには集団全体が同期し、バクテリアのように多様性が必要なときにはノイズを利用して集団の多様性を保つ、というように非常に柔軟な仕組みを持っている。このように細胞はノイズを自らの運命決定プロセスに活用し、確率的な要素を取り込むことでより適切に振る舞うことが可能となっている。

### 1.5.2 ノイズを含む細胞の運命決定への理論的アプローチ

前項では細胞がノイズをその運命決定に活用していることに触れたが、ノイズを含んだ細胞の運命決定プロセスを定量的に評価するための理論的枠組みは未だ確立されていない。ここでは細胞の運命決定を細胞の情報処理として捉える枠組みについて概説する。

細胞の運命決定プロセスは信号伝達物質の反応という、生物学的なメカニズムである。だが違う視点から眺めれば、細胞が外界から何かしらの情報を得て、それを細胞内に取り込み、細胞の振る舞いに反映させる過程とも捉えることができる。このように考えると、生物学的な細胞内反応に理論的枠組みを適用することができる。それでも、理論的コンセプトを細胞現象理解に活かすには、細胞の運命決定のそれぞれのステップを分子レベルの実装におとさねばならない。細胞環境におけるノイズの乗った信号の情報処理が大事だとしても、細胞内ネットワークや分子レベルでの実装と細胞の情報処理との関係性はこれまでほとんどわかっていなかった。

小林 [25, 26] は統計理論を援用し、細胞の運命決定プロセスを、「環境からの情報の符号化」、「ノイズのある反応による伝送」、「細胞内反応による復号化」として定式化することを考えた。

## 10 第1章 背景

特に、復号化の過程はノイズを含んだ環境情報から元の情報を可能な限り復元する過程であり、実際に細胞で情報復号が行われるとすれば、それがどのように実装されているのかを解析している。彼は自己リン酸化反応と自己脱リン酸化反応のサイクル (aPadP cycle) は、細胞がノイズの乗った信号から環境信状態を復号するのに最適なダイナミクスとほとんど等価だと提案した [25]。以下、その導出過程を紹介する。

1 つめの「環境からの情報の符号化」ステップは細胞が外界の信号伝達物質を検知するプロセスに相当する。このとき外界信号は毒性分子や栄養分し存在といった環境由来の信号であったり、成長因子のように他の細胞由来であったりする。細胞は信号の変化を先見的に知ることはできないため、信号伝達物質による情報符号化は細胞にとって確率過程となる。最も単純な運命決定プロセスとして、細胞が外部環境がある状態であるかそうでないかの2値で検知して運命を選択する場合を考える。時刻  $t$  において環境がオンであるかオフであるかという2状態を次のように表す：

$$x_t \in \chi \equiv \{\text{off}, \text{on}\}.$$

環境は定常ではないので、時間とともに変動する。図 1.6.(b)(最上図) の緑と白はそれぞれ環境信号の ON, OFF を表している。この2状態の間のランダムな変化を連続マルコフ過程とし、 $x_t = \text{off}$  から  $x_t = \text{on}$  への遷移確率を  $r_{\text{on}}$ 、 $x_t = \text{on}$  から  $x_t = \text{off}$  への遷移確率を  $r_{\text{off}}$  とした [27, 28]。

2 つめの「ノイズのある反応による伝送」ステップは細胞外の信号が細胞内へと送られるプロセスである。細胞が環境状態  $x_t$  から情報を得るために、典型的には細胞膜におけるレセプター活性とそれに続く細胞内反応が情報伝送の役割を果たす。個々のレセプターの状態もまた典型的に活性か不活性かの2値をとるので、レセプター反応は2値のベクトル  $s_t$  として表現することができる。今、 $s_t$  の  $i$  番目の要素は時刻  $t$  における  $i$  番目のレセプターの状態を表す：

$$s_t^i \in S \equiv \{0, 1\}.$$

ここで、0, 1 はそれぞれレセプターの非活性状態、活性状態を表し、ベクトルの長さ  $N_0$  はレセプターの総数を表す。外部環境が変化すると、レセプターの活性・非活性のパターンもそれに合わせて変化し、さらに不可避的に内因的ノイズがのってしまう。

3 つめの「細胞内反応による復号化」ステップは細胞内ネットワークによって送られてきた信号からノイズを取り除き、元の環境情報を再構築するプロセスである。このプロセスは細胞内シグナル伝達経路によってなされると考えられている。反応分子の数を増やすことでノイズの影響を小さくすることが出来るが、逆に信号伝達物質の数が少ない場合にはレセプター活性、細胞内反応が確率過程になってしまい、物理的な制約によって情報伝送効率は制限されてしまう。レセプター活性だけでなく細胞内反応にも内因的ノイズが存在するため、復号化に際しては統計的に考えなければならない。

$j$  番目のレセプターの誤りのある活性化反応をポアソン点過程としてモデル化する。ここで、そのパラメータ  $\lambda_t^j = \lambda^j(x_t) \geq 0$  は環境状態の関数である [29]。加えて、 $j$  番目のレセプターの活性化時間の列を

$$\{t_k^j : \in \mathbb{N}\}$$



と定義する。また、

$$a_t^j := \sum_{k=1}^{\infty} \delta(t - t_k^j)$$

$$\mathbf{a}_t = (a_t^1, \dots, a_t^{N_0})^T$$

を定義する。ここでそれぞれのレセプターについて有限の非活性化時間  $\tau$  を定義し、デルタ関数  $\delta(t - t_k^j)$  を

$$\delta(t - t_k^j) \approx \frac{1}{\tau} \delta_R(t - t_k^j)$$

と推定すると、 $a_t^j$  と  $s_t^j$  の関係を次のように得ることができる：

$$a_t^j := \sum_k \delta(t - t_k^j) \approx \frac{1}{\tau} \delta_R(t - t_k^j) = \frac{1}{\tau} s_t^j$$

ここで矩形関数  $\delta_R(t)$  は  $t \in [0, \tau)$  の時に 1、それ以外の時は 0 である。可読性のため、以降  $\lambda^j(x = \text{on})$  と  $\lambda^j(x = \text{off})$  をそれぞれ  $\lambda_{\text{on}}^j$  と  $\lambda_{\text{off}}^j$  と表記する。変動するレセプター応答  $S(t)$  は図 1.6.(b) 中段のように変動している。

次に細胞がレセプター活性  $s_{0:t}$  の配列から環境が  $x_t$  である事後確率  $\mathbb{P}(x_t | s_{0:t})$  を連続的に推定することを想定し、そのために統計的に最適なキネティクスを導く。 $s_{0:t'}$  はレセプターの状態時刻  $t = 0$  から  $t = t'$  までの  $s_t$  の状態を表している。ここで、逐次バイズ推定 [30] の理論により次の式を得る：

$$\mathbb{P}(x_{t'} | s_{0:t'}) = \mathbb{P}(s_{t'} | x_{t'}) \times \frac{\sum_{x_t \in \mathcal{X}} \mathbb{P}(x_{t'} | x_t) \mathbb{P}(x_t | s_{0:t})}{\mathbb{P}(s_{t'} | s_{0:t})}.$$

ここで、 $t' = t + \Delta t$  である。レセプターが活性化する時間や環境状態が変化する時間に対し  $\Delta t$  が十分に小さければ、以下の近似を得ることができる [31]：

$$\mathbb{P}(s_{t'} | x_{t'} = x) \approx \prod_j \left[ \frac{\lambda_x^j \Delta t}{1 - \lambda_x^j \Delta t} \right]^{s^j} (1 - \lambda_x^j \Delta t)$$

$$\mathbb{P}(x_{t'} = \tilde{x} | x_t = x) \approx r_{\tilde{x}} \Delta t$$

$$\mathbb{P}(x_{t'} = x | x_t = x) \approx 1 - r_{\tilde{x}} \Delta t.$$

ここで、 $\tilde{x} = \chi/x$  である。簡単のため、一般性を失わずにすべての  $j$  において  $\lambda_x^j = \lambda_x$ 、 $\lambda_{\text{on}}^j > \lambda_{\text{off}}^j$  と仮定する。活性化レセプターが非活性化するまでの時間  $\tau$  は次のレセプター活性までの平均待ち時間より十分小さいので、 $\tau \ll 1/\lambda_{\text{on}}$  と仮定できる。ここで、 $\Delta t \rightarrow 0$  の極限を取ることにより、これらの近似と仮定のもとで次式を得る：

$$\frac{dP(t)}{dt} = P(t) \tilde{P}(t) [\lambda_r N_0 S(t) - N_0 \lambda_d] + r_{\text{on}} \tilde{P}(t) - r_{\text{off}} P(t). \quad (1.1)$$

ここで、 $P(t)$  は  $\mathbb{P}(x_t = \text{on} | s_{0:t})$  の省略形であり、 $\tilde{P}(t) = 1 - P(t)$ 、 $\lambda_r = \log \frac{\lambda_{\text{on}}}{\lambda_{\text{off}}}$ 、 $\lambda_d = \lambda_{\text{on}} - \lambda_{\text{off}}$  である。 $N(t)$  は時刻  $t$  における活性化レセプターの総数であり、 $S(t) := N(t)/N_0 \tau$  はレセプターあたりの有効入力である。

外部環境を ON と判断している状態を  $Z(t)$ 、OFF と判断している状態を  $\tilde{Z}(t)$  を表記すると、図 1.6.(a) の模式図のように表現することが出来る。細胞がこのような逐次ベイズ推定を行う内部メカニズムを持っているとして、変動する入力を与えてシミュレーションを行った結果が図 1.6.(b) 下段である。変動する入力に対し、 $Z(t)$  は十分に推定ができている。このとき、細胞内状態の  $\mathbb{P}_{st}$  の定常確率分布を描くと図 1.6.(c) のようになる。

一方、入力を変動させず、 $\lambda_{on}$  と  $\lambda_{off}$  の中間値に固定する場合には図 1.6.(d) のような時間発展をし、上段がレセプター活性、下段が細胞内状態を示している。このとき、このとき、細胞内状態の  $\mathbb{P}_{st}^c$  の確率分布を描くと図 1.6.(e) のようになる。

この式に対してガウス近似を行い、適切に変形を行うことで、次のような確率微分方程式を得る [26]。

$$dZ = \left[ \mu(t)Z\tilde{Z} + \gamma_{on}\tilde{Z} - \gamma_{off}Z \right] dt + \sigma Z\tilde{Z} \circ dW \quad (1.2)$$

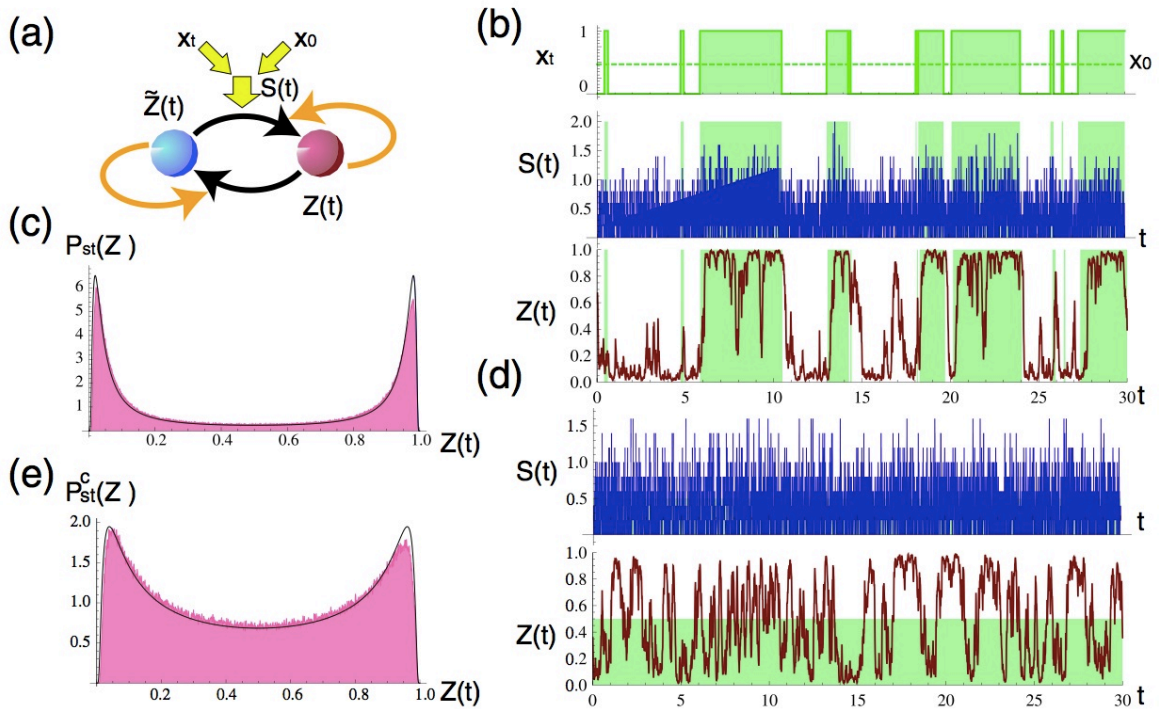


図 1.6. 式 (1.2) の挙動の概略図 ([26] より転載)

ここで、

$$\begin{aligned}\sigma &= \sqrt{\frac{2\nu}{r_{\text{on}} + r_{\text{off}}}} \\ \mu(t) &:= \left( \alpha(t) - \frac{1}{2} \right) \sigma^2 \\ \gamma_{\text{on}} &:= \frac{r_{\text{on}}}{r_{\text{on}} + r_{\text{off}}} \\ \gamma_{\text{off}} &:= \frac{r_{\text{off}}}{r_{\text{on}} + r_{\text{off}}}\end{aligned}$$

である。ただし、 $\nu$  は  $\lambda_{\text{on}} = (1 + \beta)\lambda_{\text{off}}$  とした上で、

$$\nu := \lambda_{\text{off}} N_0 [(1 + \beta)\log(1 + \beta) - \beta] \approx \frac{1}{2} \frac{\lambda_d^2 N_0}{\lambda_{\text{off}}}$$

である。この式の定常分布を導くと

$$\begin{aligned}\mathbb{P}_{st}(Z) &= \frac{C}{(Z\tilde{Z})^2} \exp\left(\frac{2}{\sigma^2} \int^z \frac{\gamma_{\text{off}}z - \gamma_{\text{on}}(1-z)}{(z(1-z))^2} dz\right) \\ &= \frac{C}{(Z\tilde{Z})^2} \exp\left(-\frac{2}{\sigma^2} \left[ \frac{\gamma_{\text{off}}\tilde{Z} + \gamma_{\text{on}}Z}{Z\tilde{Z}} + \gamma_d \log \frac{Z}{\tilde{Z}} \right]\right)\end{aligned}$$

となる。ここで、 $C$  は規格化定数である。 $\gamma_{\text{on}} = \gamma_{\text{off}} = 1/2$  としたとき、 $\mathbb{P}_{st}(Z)$  は

$$\mathbb{P}_{st}(Z) = \frac{C \exp\left[-\frac{1}{\sigma^2} \frac{1}{Z\tilde{Z}}\right]}{(Z\tilde{Z})^2} \quad (1.3)$$

となる。こうして小林は式 (1.2) が noise-induced bistability を作りだすことを示し、このダイナミクスは deterministic potential-induced bistability ダイナミクスと同様に、効率的にノイズに対処することが可能と提案した。また、このダイナミクスはノイズ低減と外部刺激への感受性のバランスを最適にすることを示した。

## 第 2 章

# Noise-induced bistability と potential-induced bistability の比較

### 2.1 potential- and noise-induced bistability の統合モデル

前述したように、小林 [25, 26] は最適な細胞の情報復号化プロセスが noise-induced bistability を持つことを示した。一方、これまで細胞内情報処理系は主に力学的からの知見を元にして考えられ、細胞が双安定なポテンシャルを持つ場合のみが考えられてきた。細胞が双安定なポテンシャルを持つ場合、一度どちらかの安定なポテンシャルに細胞の状態が誘導されれば、ある程度の細胞内外からのノイズに対抗して、その状態を安定に保つことができる。もし、細胞の運命を決定すべき入力がある程度双安定なポテンシャルの安定性を変化させるほど強ければ、入力依存的に細胞の状態は変化することになる。こちらを potential-induced bistability と呼ぶこととする。しかしながら、情報処理能力の観点からの potential-induced ダイナミクスと noise-induced ダイナミクスの違いはこれまで生物学的にも、より純粋な理論的視点からも全く解析されてきてはいない。

本章において、我々はこの問題に数理的アプローチで挑み、potential-induced bistability と noise-induced bistability の性質の違いを比較解析によって明らかにする。一般に 2 つの機構を比較する場合、何らかの公平な基準や制約が必要になる。そしてそのような基準は必ずしも一意には定まらず、色々可能性がある。この章ではまず、上記の 2 つの bistability を統合するような細胞内ネットワークのモデルを提案し、それらの相対的な強さを変更して両者の違いを解析することを試みる。

具体的にはまず、このモデルについてヌルクライン (nullcline) と分岐図 (bifurcation diagram) を計算することで決定論的および確率的性質を解析する。次に、数値シミュレーションを用いて、このモデルに定常な外部刺激を印加した際、potential-induced bistability および noise-induced bistability の両方で、双安定なヒストグラムを示すことを確認する。そして最後に、このモデルのステップ状の外部刺激に対する応答を調べる。

## 2.2 数式の導出

小林 [25] により、細胞内ネットワークとしての以下のようなリン酸化・脱リン酸化のサイクル反応は、ノイズののったレセプター信号から環境状態を察するための最適なダイナミクスとおおよそ等価であることが示されている。その後、そのサイクルの有する noise-induced bistability をさらに明らかにするため、そのガウス近似が導出された [26]。ここではこのモデルを拡張することにより、オリジナルのモデルが有する noise-induced bistability だけでなく、potential-induced bistability も合わせ持つモデルを提案する。

そのモデルは以下のように記述される：

$$\frac{dZ_i}{dt} = Z_i \tilde{Z}_i I(t) + r_{\text{on}} H(\tilde{Z}_i) \tilde{Z}_i - r_{\text{off}} H(Z_i) Z_i, \quad (2.1)$$

ここで、 $Z_i \in [0, 1]$  と  $\tilde{Z}_i := 1 - Z_i$  は  $i$  番目の細胞の系の状態であり、例えば一細胞内におけるリン酸化、脱リン酸化した分子の割合として考えることができる。この解釈の下で、 $r_{\text{on}} H(\tilde{Z}_i)$  と  $r_{\text{off}} H(Z_i)$  はそれぞれ入力とは独立に生じるリン酸化、脱リン酸化反応の割合である。ここでは  $H(Z)$  として Hill 型の関数を採用し、

$$H(Z) := p + 2 \frac{1-p}{K_0^n + Z^n}$$

とする。 $p = 1$  の場合、式 (2.1) は小林 [26] が導出したモデルと等価になる。 $p = 0$  の場合、 $r_{\text{on}} H(\tilde{Z}_i) \tilde{Z}_i - r_{\text{off}} H(Z_i) Z_i$  は、Hill の式の形で  $Z_i$  と  $\tilde{Z}_i$  の間の状態遷移が抑制されることにより、適当なパラメータ領域において双安定なポテンシャルを形成する。したがって、 $p \in [0, 1]$  はオリジナルのモデルの上に bistable potential を上乗せする程度を制御する。外部入力  $I(t)$  はレセプターの確率的応答などに起因する外因的ノイズと共に、以下のように記述される。

$$I(t) = \alpha(\mu_0 U dt + \sigma \circ dW_t), \quad (2.2)$$

ここで  $\circ$  はストラトノヴィチ型表現 [27] であることを示している。 $\mu_0 U$  は細胞が検知しなければならない信号、 $\sigma dW_t$  は細胞が受け取るノイズである。 $\mu_0$  はノイズに対して信号の強さを制御するために導入してある。信号対ノイズ比 (Signal Noise Ratio: SNR)  $\mu_0/\sigma$  が信号の曖昧さを決定し、ここでは細胞はこれらを直接制御できないと考える。一方、 $\alpha$  は信号とノイズ両方の増幅定数であり、細胞が制御できると考える。表記を単純にするため、以下のような関数を定義する：

$$\begin{aligned} F(Z, U) &= \alpha \mu_0 U Z \tilde{Z} + r_{\text{on}} \tilde{Z} H(\tilde{Z}) - r_{\text{off}} Z H(Z), \\ G(Z) &= \alpha \sigma Z \tilde{Z}. \end{aligned}$$

### 2.3 式 (2.1) の決定論的性質

まず提案したモデルの決定論的性質を明らかにする。式 (2.1) の平衡状態は  $F(Z, U) = 0$  を満たす。この方程式を  $U$  について解くことにより、以下の式を得る

$$U_{null}^{det}(Z) = \frac{1}{\alpha\mu_0} \left[ -\frac{r_{on}}{Z} H(\tilde{Z}) + \frac{r_{off}}{\tilde{Z}} H(Z) \right].$$

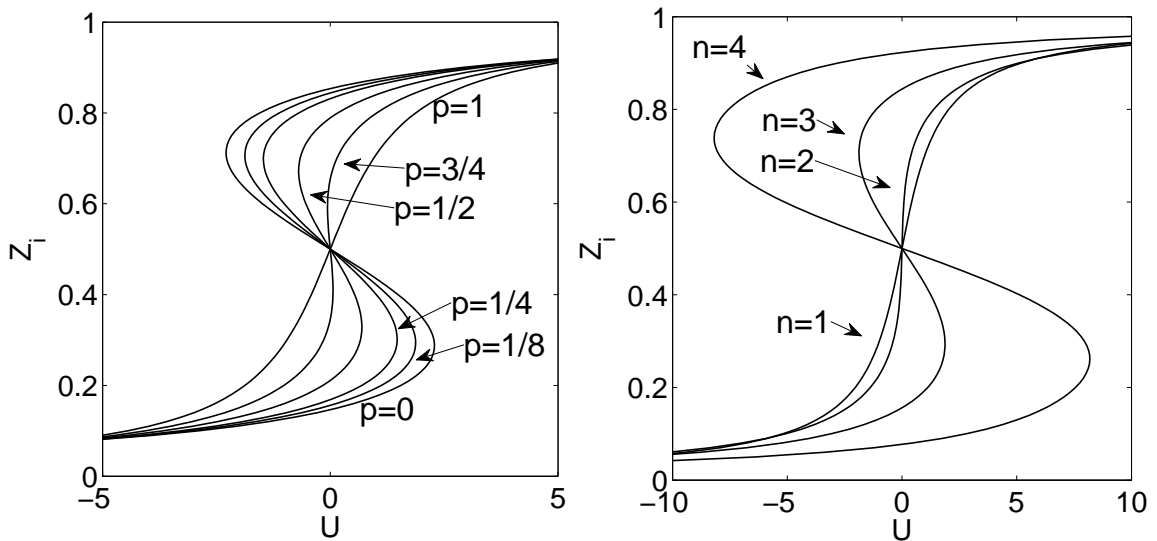
これは式 (2.1) のヌルラインの解析的表現である。

図 2.1.(a)、(b) はそれぞれパラメータ  $n$ 、 $p$  について、この系のヌルラインを示している。図 2.1 で示されるように与えられた  $U$  に対し、パラメータに依存するが  $Z$  の平衡状態は一つ以上の状態を取りうる。言い換えれば、この系は決定的に multi-stable な状態を持ちうる系であることが数値的に確認できる。multi-stable な状態が生じるためのパラメータ条件は、一般に解析的には陽に表現できない。しかし、 $K_0 = 1/2$ 、 $r_{on} = r_{off} = r_0$  というシンメトリックな状態の下では以下のように条件を導くことができる。この条件のもと、式 (2.1) は  $Z$  と  $\tilde{Z}$  の交換について対称になる。したがって、 $U = 0$ 、 $Z = 1/2$  は常に平衡状態となる。そのため、 $U_{null}^{det}(Z)$  の  $Z = 1/2$  における  $Z$  に関する微分は、monostable から bistable な状態へ遷移するための条件として扱われる。より詳細に言うと、

$$\left. \frac{dU_{null}^{det}(Z)}{dZ} \right|_{Z=1/2} = 0$$

は平衡状態の数が増えるための条件である。この式を変形することにより、我々は次式を得る

$$p = \frac{2^n(n-2)}{2 - 2^{1+n} + 2^n n} \quad (n \neq 1).$$



(a)  $n = 3$  として  $p$  を変化させた場合

(b)  $p = 1/8$  として  $n$  を変化させた場合

図 2.1. 式 (2.1) のヌルライン

この式は図 (2.2) に実線で示されている。

## 2.4 式 (2.1) の確率的性質

次にノイズが印加されたときの式 (2.1) の性質を明らかにする。 $U$  と  $\sigma$  が定数で、 $dW_t$  が白色ガウス過程である状態を考える。このとき、式 (2.1) は確率微分方程式を用いて次のように記述される：

$$dZ = F(Z, U)dt + G(Z) \circ dW_t. \quad (2.3)$$

ここでは、元の研究 [26] に倣いストラトノヴィチ型の確率積分を用いている。

式 (2.3) の確率分布  $\mathbb{P}(t, Z)$  は、この式と対応する次のような Fokker-Planck 方程式 [27] を満たす：

$$\frac{\partial \mathbb{P}(t, Z)}{\partial t} = -\frac{\partial [F_{Ito}(Z, U)\mathbb{P}(t, Z)]}{\partial Z} + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 [G(Z)^2 \mathbb{P}(t, Z)]}{\partial Z^2}.$$

ここで、

$$F_{Ito}(Z, U) := F(Z, U) + \alpha\sigma G(Z)\left(\frac{1}{2} - Z\right)$$

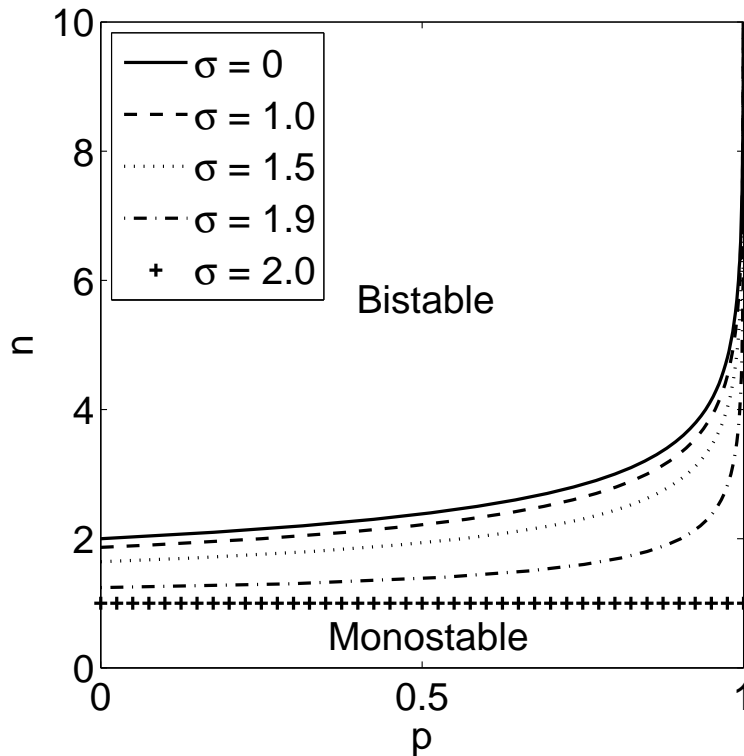


図 2.2. 分岐図。それぞれの境界線の上側は bistable (ノイズのある場合は bimodal)、下側は monostable (ノイズのある場合は unimodal) に対応している。

## 18 第2章 Noise-induced bistability と potential-induced bistability の比較

である。

式 (2.3) の定常状態は、1次元 Fokker-Planck 方程式の一般解から以下のように表現される [27] :

$$\mathbb{P}_{st}(Z) = \frac{N}{G(Z)^2} \exp \left[ 2 \int^Z \frac{F_{Itô}(Z', U)}{G(Z')^2} dZ' \right].$$

この方程式は  $p = 1$  のとき解析的に解くことができ、

$$\mathbb{P}_{st}(Z) \propto \frac{1}{Z\bar{Z}} \left( \frac{Z}{\bar{Z}} \right)^{\bar{U}} \exp \left[ -\frac{2}{(\alpha\sigma)^2 \left( \frac{r_{\text{on}}}{Z} + \frac{r_{\text{off}}}{\bar{Z}} \right)} \right]$$

となる。ここで、

$$\bar{U} = \frac{2(\alpha\mu_0 U + r_{\text{on}} - r_{\text{off}})}{(\alpha\sigma)^2}$$

である。

$p < 1$  のとき、この方程式は解析的には解くことができない。しかしながら、いくつかの性質、特に確率的分岐の条件は解析的に導く事ができる。式 (2.3) の定常分布のピークの位置を、前節で考えた決定論的平衡点に対応するものだと考えよう。極大値を取るピークは安定平衡点に、極小値を取るピークは不安定平衡点に対応付けることができる。すると、ピークの数の変化は確率系における分岐とみなすことができ、このことは現象論的分岐 (Phenomenological bifurcation) として知られている [32]。  $\mathbb{P}_{st}(Z)$  のピークの位置は次式を満たす :

$$\frac{\partial \mathbb{P}_{st}(Z)}{\partial Z} = 0.$$

この方程式は  $U$  について解くことができ、

$$U_{null}^{st}(Z) = U_{null}^{det}(Z) + \frac{(\alpha\sigma)^2}{\alpha\mu_0} (1/2 - Z)$$

となる。決定論の場合と同様に、  $U_{null}^{st}(z)$  は  $r_{\text{on}} = r_{\text{off}} = r_0$  のとき、  $Z = 1/2$  の周りで対称となる。加えて、この対称条件の下では  $Z = 1/2$  と  $U = 0$  は常に定常状態となる。したがって、unimodal 分布から bimodal 分布への分岐点は次式を満たす :

$$\left. \frac{dU_{null}^{st}(Z)}{dZ} \right|_{Z=1/2} = \left. \frac{dU_{null}^{det}(Z)}{dZ} \right|_{Z=1/2} - \frac{(\alpha\sigma)^2}{\alpha\mu_0} = 0.$$

この式は、

$$\left. \frac{d^2 U_{null}^{st}(Z)}{dZ^2} \right|_{Z=1/2} \neq 0$$

を満たすときに、ピークの数が増えるための条件にもなっている。よって我々は次式を得る

$$\begin{cases} p = \frac{2^n(n-2)}{2-2^{1+n}+2^n} + \frac{(\alpha\sigma)^2/(4r_0)}{2-2^{1+n}+2^n} & (n \neq 1) \\ \sigma = 2 & (n = 1). \end{cases}$$

この式から得られる分岐図は図 2.2 に示されている。



## 2.5 固定入力状態における振る舞いの数値的解析

外部からの入力刺激  $\mu = 0$  のとき、ポテンシャルが monostable の場合と bistable の場合を比較した。monostable potential の場合として  $p = 1$  を選び、bistable potential の場合として  $p = 1/8$  を選んだ。 $p = 1/8$  のときに bistable potential を持つようにヒル関数のパラメータを  $n = 3$  に設定し、 $p = 1$  のときに noise-induced bistability を実現できるようにノイズ強度  $\sigma = 7$  とした。時間刻み  $\Delta t = 0.001$ 、細胞数  $N = 2000$  として、ミルシュタインスキーム [27] を用いて式 (2.1) のシミュレーションを行った。

図 2.3.(a) と (b) は monostable potential の場合の結果を表し、図 2.3.(c) と (d) は bistable potential の場合の結果を表している。(a)、(c) はそれぞれの場合の細胞状態の時間発展を描いたものである。実線は  $Z_i$  の軌跡、破線は  $Z_i$  の平均の軌跡をそれぞれ表す。見やすさのため、ここでは 10 細胞のみを描画した。どちらの場合もノイズによってゆらぎながら時間発展しているのが見て取れる。この時間発展のヒストグラムを取ったのが図 2.3.(b)、(d) である。monostable potential の軌道 (a) と bistable potential の軌道 (c) を比較すると、どちらも  $Z_i = 0.05, 0.95$  付近でのゆらぎは小さく、 $Z_i = 0.5$  付近でのゆらぎは大きい点が類似している。これは  $Z_i = 0.05, 0.95$  付近が安定点、 $Z_i = 0.5$  付近が不安定となっていることに対応する。一方、1 細胞が  $Z_i = 0.05$  から  $Z_i = 0.95$  へと遷移するまでの時間に着目すると、(c) は (a) よりも長い時間がかかっていることがわかる。これは背後にあるポテンシャルの形が違うためであり、(a) は monostable potential を持つために状態遷移はスムーズであるが、(c) は bistable potential を持つために状態遷移するにはポテンシャルの山を越えなければならないという理由からである。両モデルの確率分布 (b)、(d) を比較すると、どちらも 2 つのピークを持つ分布となっており、bistability を実現していることが読み取れる。ポテンシャルの違いによる遷移時間の差は確率分布からは読み取ることができない。

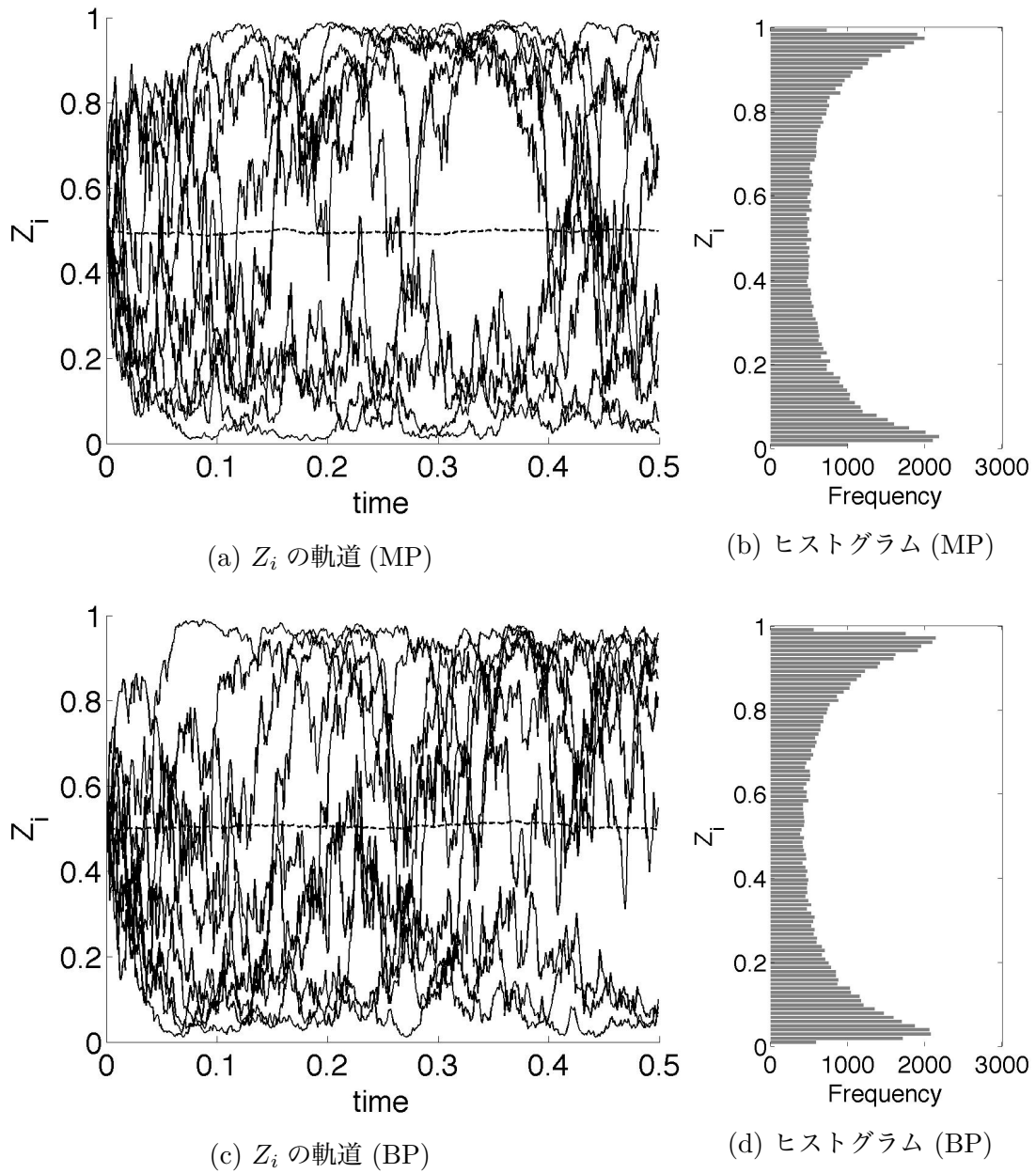


図 2.3. Monostable potential モデル、bistable potential モデルの定常入力に対する応答。(a) と (c) は  $Z_i$  の時間発展を示しており、黒実線は  $Z_i$  の軌道、破線は  $Z_i$  の集団平均の軌道を示している (10 細胞のみ描画)。(b) と (d) は両モデルのヒストグラムを示している。

## 2.6 ステップ入力に対する振る舞いの数値的解析

次に、 $\mu_0 U$  を  $-\mu$  から  $+\mu$  とステップ状に変化させ、monostable potential、bistable potential を持つ細胞の外部ステップ刺激に対する応答をシミュレートした。monostable potential の場合として  $p = 1$  を選び、bistable potential の場合として  $p = 1/8$  を選んだ。 $p = 1/8$  のときに bistable potential を持つようにヒル関数のパラメータを  $n = 3$  に設定し、 $p = 1$  のときに noise-induced bistability を実現できるようにノイズ強度  $\sigma = 7$  とした。時間刻み  $\Delta t = 0.001$ 、細胞数  $N = 2000$  として、ミルシュタインスキーム [27] を用いて式 (2.1) のシミュレーションを行った。ここでステップ入力とするため  $\mu_0 = 21$ 、 $U$  は  $-1$  から  $+1$  へと変化させた。ステップ刺激の入力時刻は  $t = 0.1$  とした。

図 2.4.(a) と (b) は入力に対する集団応答を示している。 $Z_i$  の軌道を黒実線、 $Z_i$  の平均の軌道を白線、入力信号  $I$  を黒点線で示してある。(a) と (b) の集団平均の軌道を比較すると時間遅れ、on 状態の  $Z_i$  の値ともに同様の結果となった。また  $Z_i$  の細胞の散らばりを見てもほぼ同程度にばらついているように見える。

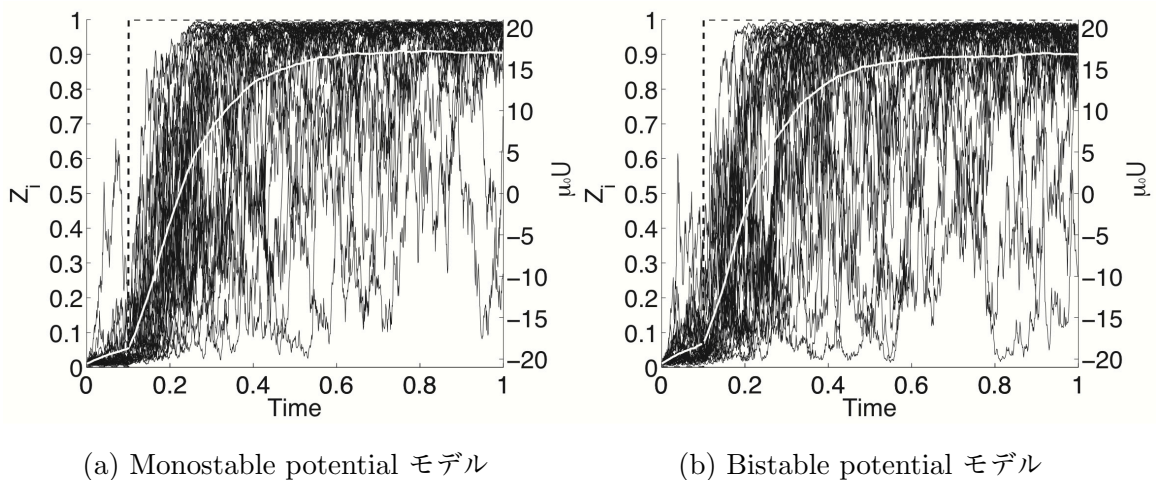


図 2.4. monostable potential モデル、bistable potential モデルに対する  $Z_i$  のステップ応答。黒実線は  $Z_i$  の軌道 (左軸、10 細胞のみ描画)、白線は  $Z_i$  の集団平均の軌道 (左軸) 黒破線は外部入力  $\mu U$  (右軸) を表している。

## 2.7 考察

本章では、我々は potential-induced bistability と noise-induced bistability の違いを解析するため、この2つの特徴を併せ持つモデルを構築した。2つの特徴の強さを変化させて比較解析を行ったが、両者の違いは明確には観察されなかった。両モデルの差が小さかった理由は、我々のモデルの特徴に起因すると考えられるかもしれない。つまり、noise-induced bistability の上に bistable potential が重ねられているため、2つのメカニズムは明確に分離されていなかった。そのため本シミュレーションでは noise-induced bistability に起因する特徴が強く出てしまい、potential-induced bistability と noise-induced bistability の違いが観察されなかったと考えられる。強固な結論へ到達するためには、我々はさらなる実験やモデルの改良が必要であると考えられる。

## 第3章

# Double-well potential model (DWP モデル)

### 3.1 式の導出

前項にて入力を  $I(t) = \alpha(\mu_0 U + \sigma dW_t)$  としてシミュレーションした結果、良い比較とはならないとわかった。つまりポテンシャルを決定論的に作り、その上にノイズによるゆらぎを重ねる方法は適していなかった。noise-induced bistability と potential-induced bistability の効果を比較するためには、我々は比較に用いることのできる potential-induced bistable モデルを構築しなければならない。これを double-well potential model (DWP モデル) と呼ぶこととする。

しかしながら、式 (2.1) の定常分布を加法的ノイズを持つ DWP モデルで複製しようとする、入力  $I(t)$  の中の  $U$  と  $dW_t$  を分離して扱わなければならないことが小林によって明らかにされている [26]。  $U$  と  $dW_t$  が分離されることはシステムが応答すべき入力  $U$  とノイズ  $dW_t$  を分離して受け取ることを意味し、問題が適切に定式化され得ない。

そこで、potential-induced モデルで noise-induced モデルの定常分布を完全に複製する代わりに、分布のピークの位置のみを合わせたモデルを考える。つまり確率的な分岐構造を一致させて比較することを考える。次のように定義された系を用いて、この系のヌルクラインを複製することとする。

$$dZ = \beta(\mu_0 U(t)dt + \sigma dW_t) + H(z)dt \quad (3.1)$$

ここで、 $F_d(Z, U)$  と  $G_d(Z)$  を以下のように定義する。

$$\begin{aligned} F_d(Z, U) &= \beta\mu_0 U + H(Z) \\ G_d(Z) &= \beta\sigma \end{aligned}$$

このように定義すると、既に得た  $F(Z, U)$  と  $G(Z)$  の結果を用いることができる。 $\mathbb{P}_{st}^d(Z)$  の定常分布は

$$\mathbb{P}_{st}^d(Z) = \frac{N}{G_d(Z)^2} \exp \left[ 2 \int^Z \frac{F_d(Z', U)}{G_d(Z')^2} dZ' \right]$$

24 第3章 Double-well potential model (DWP モデル)

となる。すると、ヌルクラインが満たす条件は

$$\begin{aligned}\frac{\partial \mathbb{P}_{st}^d(Z)}{\partial Z} &= \frac{2F_d(Z, U)}{G_d(Z)^2} - \frac{1}{G_d(Z)^2} \frac{\partial G_d(Z)^2}{\partial Z} \\ &= \frac{2F_d(Z, U)}{G_d(Z)^2} \\ &= 0\end{aligned}$$

と記述される。これは次の式と等価である。

$$\begin{aligned}F_d(Z, U) &= \beta\mu_0 U + H(Z) \\ &= 0\end{aligned}$$

この式より

$$U_{null}^{Pot}(Z) = -\frac{1}{\beta\mu_0} H(Z)$$

となる。ここで、noise-induced bistability の定常分布と potential-induced bistability の定常分布を比較するため、 $U_{null}^{Pot}(Z) = U_{null}^{st}(Z)$  とすると、

$$\begin{aligned}\frac{1}{\alpha\mu_0} \left\{ -\frac{r_{on}}{Z} \left[ p + (1-p) \frac{1}{K_0^n + \tilde{Z}^n} \right] + \frac{r_{off}}{\tilde{Z}} \left[ p + (1-p) \frac{1}{K_0^n + Z^n} \right] \right\} + \frac{(\alpha\sigma)^2}{\alpha\mu_0} \left( \frac{1}{2} - Z \right) \\ = -\frac{1}{\beta\mu_0} H(Z)\end{aligned}$$

となる。従って、

$$H(Z) = \frac{\beta}{\alpha} \left\{ \frac{r_{on}}{Z} \left[ p + (1-p) \frac{1}{K_0^n + \tilde{Z}^n} \right] - \frac{r_{off}}{\tilde{Z}} \left[ p + (1-p) \frac{1}{K_0^n + Z^n} \right] - (\alpha\sigma)^2 \left( \frac{1}{2} - Z \right) \right\}$$

を得る。

ここで、 $p=1$  のような最も単純なケースを考えてみよう。このとき  $H(Z)$  は

$$H(Z) = \frac{\beta}{\alpha} \left\{ \frac{r_{on}}{Z} - \frac{r_{off}}{\tilde{Z}} - (\alpha\sigma)^2 \left( \frac{1}{2} - Z \right) \right\} \quad (3.2)$$

となる。この式中で調整が必要なフリーパラメータは  $\beta$  のみである。この  $H(Z)$  が与えられたとき、 $p=1$  については定常分布を次のように解析的に求めることができる。まず、

$$F_d(Z, U) = \beta\mu_0 U + \frac{\beta}{\alpha} \left\{ \frac{r_{on}}{Z} - \frac{r_{off}}{\tilde{Z}} - (\alpha\sigma)^2 \left( \frac{1}{2} - Z \right) \right\}$$

である。従って

$$\frac{F_d(Z, U)}{G_d(Z)^2} = \frac{1}{\beta\sigma^2} \left\{ \mu_0 U + \frac{1}{\alpha} \left[ \frac{r_{on}}{Z} - \frac{r_{off}}{\tilde{Z}} \right] \right\} - \frac{\alpha}{\beta} \left( \frac{1}{2} - Z \right),$$

従って

$$2 \int \frac{F_d(Z, U)}{G_d(Z)^2} dZ = \frac{2}{\beta\sigma^2} \left\{ \mu_0 U Z + \frac{1}{\alpha} \left[ r_{on} \log(Z) + r_{off} \log(\tilde{Z}) \right] \right\} - \frac{\alpha}{\beta} Z \tilde{Z}.$$

よって、

$$\mathbb{P}_{st}^d(Z) \propto Z^{\frac{2r_{on}}{\alpha\beta\sigma^2}} \tilde{Z}^{\frac{2r_{off}}{\alpha\beta\sigma^2}} \exp \left[ \frac{2}{\beta\sigma^2} \mu_0 U Z - \frac{\alpha}{\beta} Z \tilde{Z} \right]$$

となる。

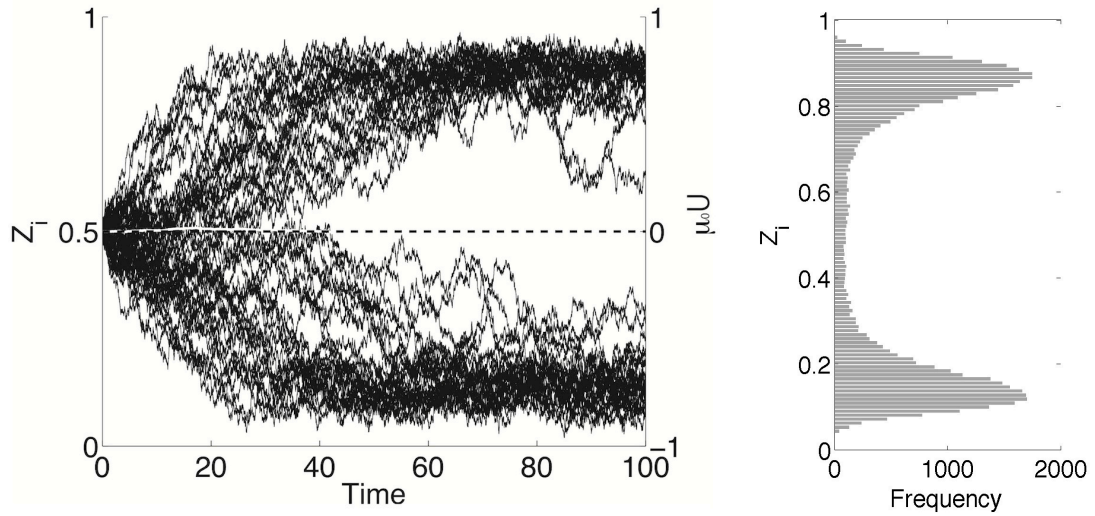
## 3.2 DWP モデルの $\beta$ の影響

前項で導いた式 (3.1)、式 (3.2) のシミュレーションを行う。外部からの入力刺激  $\mu = 0$  のとき、外部刺激に対する応答を観察する。monostable potential を想定しているため  $p = 1$  とし、 $\alpha = 1$ 、 $r_{\text{on}} = r_{\text{off}} = 1/2$  とする。時間刻み  $\Delta t = 0.01$ 、細胞数  $N = 2000$  として、オイラー・丸山スキームを用いる。ここで、ノイズ強度は  $\sigma = 3$  とする。

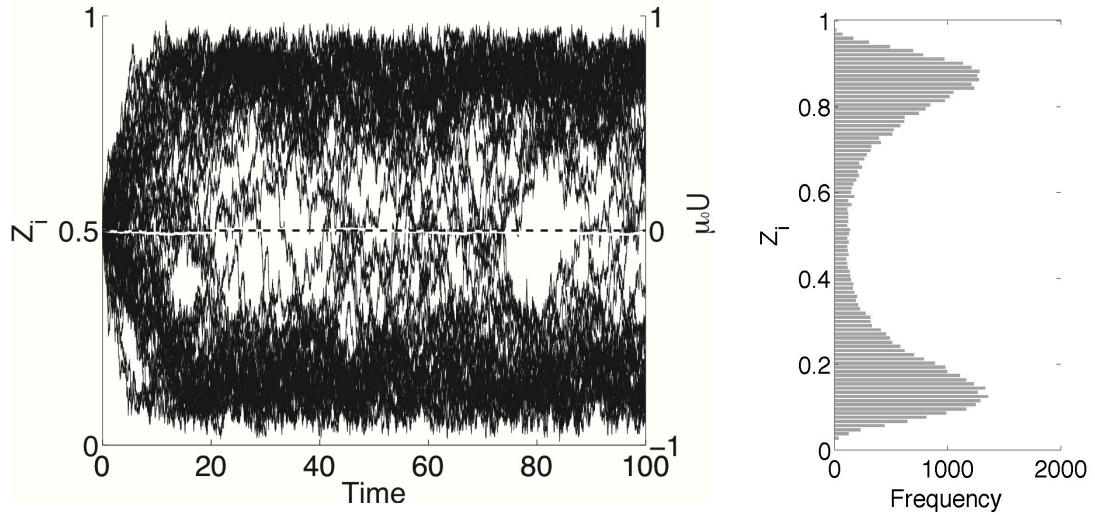
図 3.1 は DWP モデルへ一定入力を印加した際の応答を示している。図 3.1.(a)、(b)、(c) はそれぞれ  $\beta = 0.01$ 、 $\beta = 0.02$ 、 $\beta = 0.03$  の場合の結果を示している。それぞれについて  $Z_i$  の時間発展とヒストグラムを描いている。時間発展の図において、実線は各細胞の軌跡であり、50 細胞のみを描画してある。破線は入力信号、白線は細胞集団の平均値を表している。

図 3.1.(a) より、 $\beta = 1$  の時は細胞は時間と共に 2 つの状態に分化していったのが見てとれる。ヒストグラムで見ても、大きな 2 つの山が観察される。図 3.1.(b) において、時間発展の図を見ると  $Z_i = 0.5$  を横切る細胞が目立つ。これは (a) と比較してノイズによって状態遷移する細胞が増えたことを意味する。ヒストグラムにおいても、ピークの高さは (a) と比較して低くなったものの、 $Z_i = 0.5$  付近の状態分布が増えているのがわかる。図 3.1.(c) においてはノイズにより (a)、(b) より激しく状態遷移が起きようになっている。ヒストグラムで見ても山がならされ、谷が浅くなっている。ここで、(a)、(b)、(c) においてヒストグラムのピークの  $Z_i$  の値は変化していない。

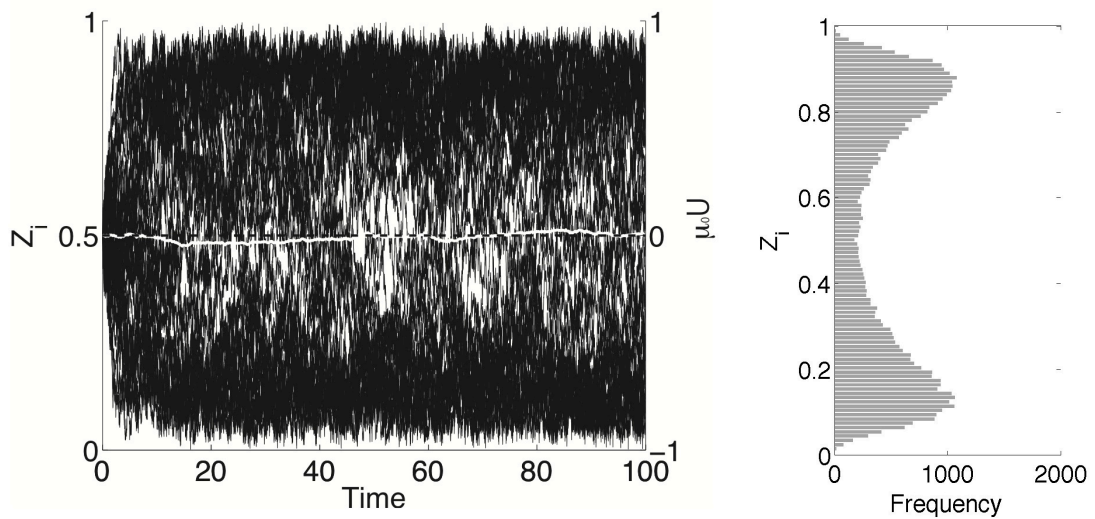
式 (3.1) からわかるように、 $\beta$  は細胞が信号とノイズの合わさった外部入力にどの程度影響を受けるかというパラメータである。図 3.1 を見ると確かに、 $\beta$  が細胞の状態遷移の頻度、および細胞が定常状態に落ち着くまでの時間に関連したパラメータであると確認できる。 $\beta$  はフリーパラメータであるため、我々が恣意的に定めることのできるパラメータではあるものの、小さすぎるとポテンシャルの山を超えられず 2 状態間の遷移が少なくなってしまう、逆に大きすぎるとノイズによって軽々とポテンシャルの山を超えて状態遷移が起きすぎてしまう。そのため、我々の目的に沿った値に合わせて設定する必要がある。



(a)  $Z_i$  の軌道 (左図) とヒストグラム (右図) ( $\beta = 0.01$ )



(a)  $Z_i$  の軌道 (左図) とヒストグラム (右図) ( $\beta = 0.02$ )



(a)  $Z_i$  の軌道 (左図) とヒストグラム (右図) ( $\beta = 0.03$ )

図 3.1. 定常入力に対する DWP モデルの応答。(a)、(b)、(c) は  $\beta = 0.01$ 、 $\beta = 0.02$ 、 $\beta = 0.03$  の場合を示しており、それぞれについて  $Z_i$  の軌跡とヒストグラムを描いた。(50 細胞の軌跡のみを描画した。)



### 3.3 SWP モデル、DWP モデルの定常分布比較

次に、SWP モデル DWP モデルの比較を行う。定常入力のため  $\mu = 0$  とし、 $\beta = 0.01$  とする。monostable potential を想定しているため  $p = 1$  とし、 $\alpha = 1$ 、 $r_{\text{on}} = r_{\text{off}} = 1/2$  とする。時間刻み  $\Delta t = 0.01$ 、細胞数  $N = 2000$  として、DWP モデルではオイラー・丸山スキーム、SWP モデルではミルシュタイン・スキームを用いる。

図 3.2 は SWP モデルと DWP モデルの定常入力に対する応答のヒストグラムを重ねて描画したものである。青が SWP モデル、赤が DWP モデルである。図 3.2.(a)、(b) はそれぞれ  $\sigma = 3$ 、 $\sigma = 5$  の場合である。(a)、(b) のどちらにおいても、ピークの位置は DWP モデルと SWP モデルで一致していることがわかる。 $\sigma$  が大きくなるとピークの位置は端の方に寄っていく。また、 $\sigma = 3$  では SWP モデルは微かに bimodal とわかる程度だったが、 $\sigma = 5$  でははっきりと bimodal となっている。 $\sigma = 5$  の時、DWP モデルに比べ SWP モデルは  $Z_i = 0.5$  付近の分布が大きく、逆に DWP モデルはピーク位置に集中しているというのが特徴である。

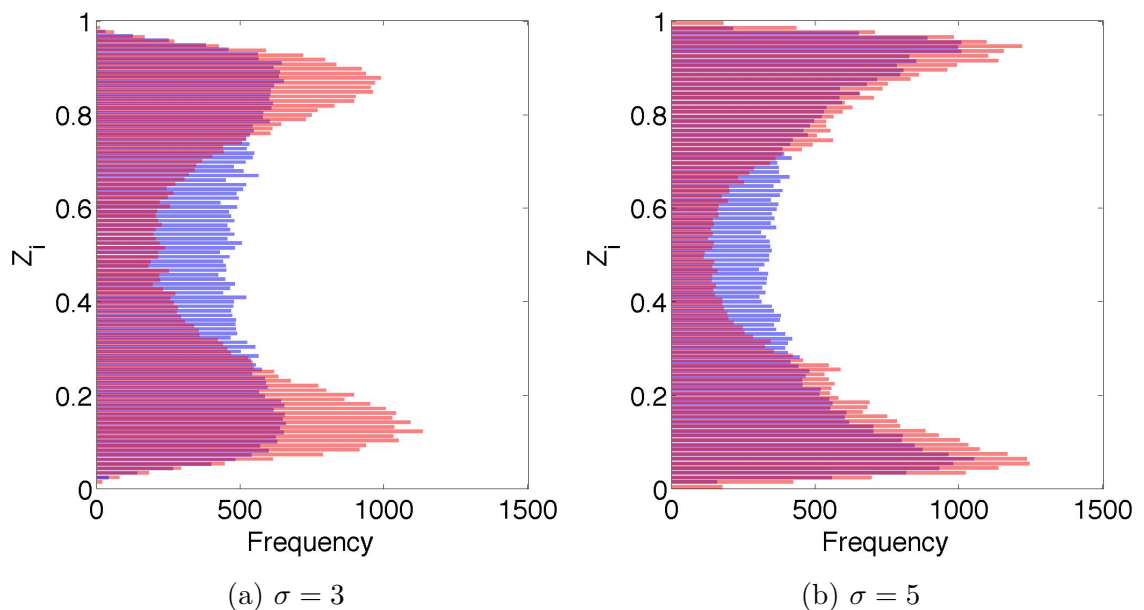


図 3.2. SWP モデル (青) と DWP モデル (赤) のヒストグラム。 $\mu = 0$ 、 $\beta = 0.01$ 。

### 3.4 SWP モデル、DWP モデルのステップ応答比較

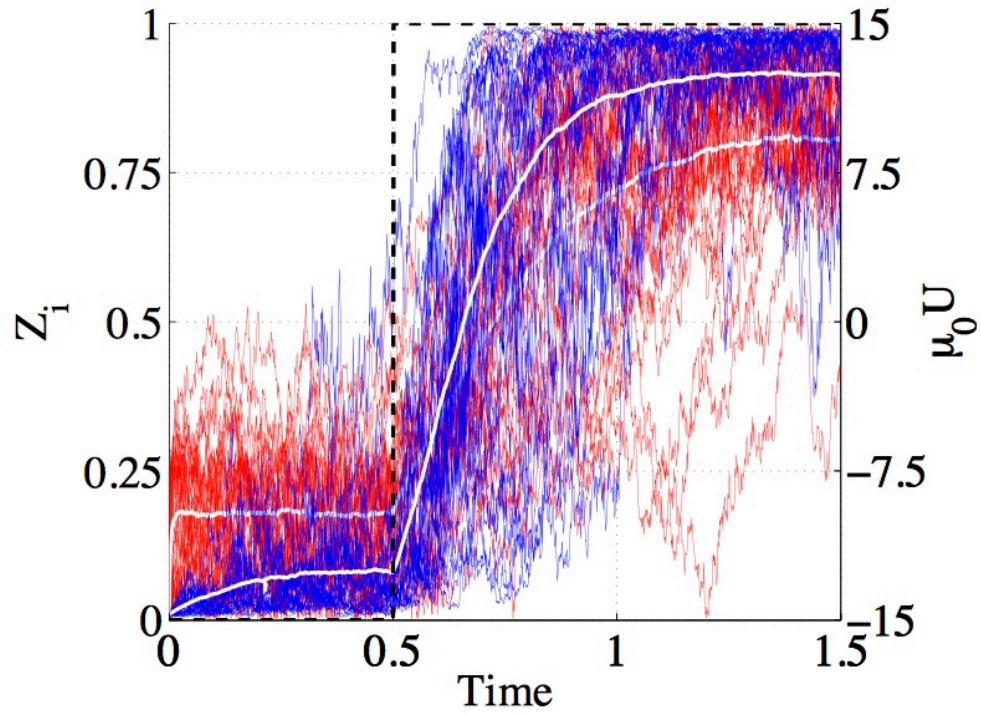
SWP モデル、DWP モデルの両モデルにステップ状の入力信号を印加し、その応答を観察する。ここではノイズ強度  $\sigma = 5$ 、ステップ入力  $\mu = 15$ 、ステップ入力の立ち上がり時間を  $t = 0.7$  とする。 $\alpha = 1$ 、 $r_{\text{on}} = r_{\text{off}} = 1/2$  とし、SWP モデルでは monostable potential を想定しているため  $p = 1$  とする。時間刻み  $\Delta t = 0.001$ 、細胞数  $N = 1000$  として、DWP モデルではオイラー・丸山スキーム、SWP モデルではミルシュタイン・スキームを用いる。

$\beta = 0.10, 0.20$  の場合の結果を示したものが図 3.3 である。個々の細胞について  $Z_i$  の時間発展を描画しており、SWP モデルの軌道を青線、DWP モデルの軌道を赤線で示している（左軸）。白線は細胞集団の平均値の推移を示しており（左軸）、黒破線は入力信号を示している（右軸）。

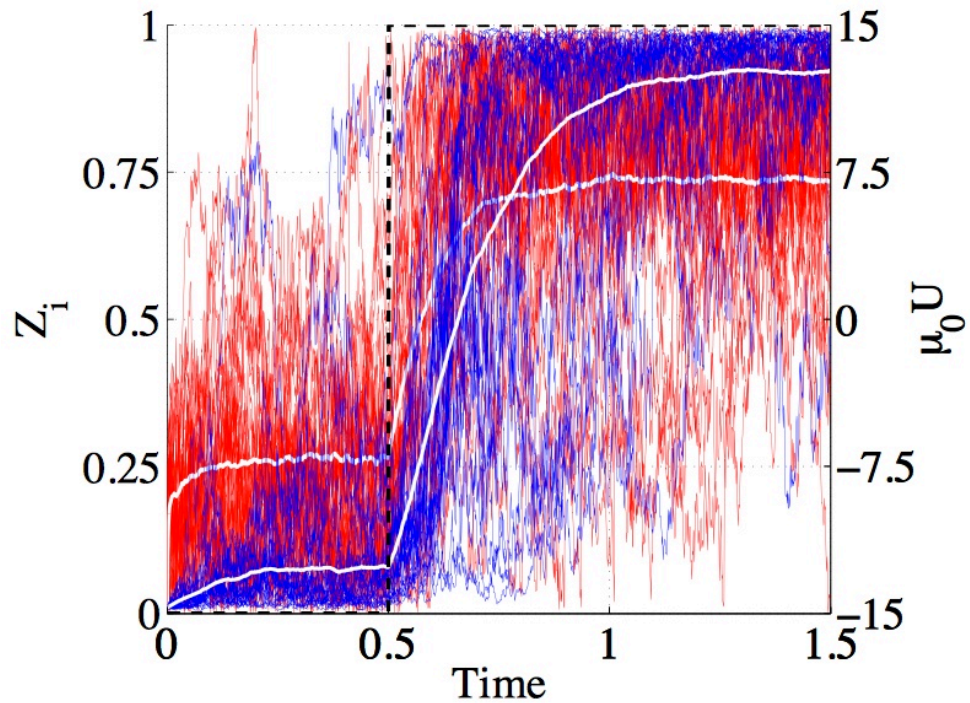
図 3.3.(a) は  $\beta = 0.10$  の場合の軌道を示している。細胞集団は  $t = 0$  からしばらく経つと平衡状態に落ち着き、ある時刻  $t = 0.7$  で入力信号を  $-15$  から  $15$  へ変化させると、ゆらぎながらも一方の状態に遷移のがわかる。SWP モデルと DWP モデルを比較すると、SWP モデルよりも DWP モデルの方が時間遅れが大きい。また、DWP モデルの方が平衡状態での平均値の値が  $Z = 0.5$  に近いが、これは平衡状態の安定性が低いことを示している。

図 3.3.(b) は  $\beta = 0.20$  の場合の軌道を示している。定常状態に至るまでの時間は SWP モデルよりも DWP モデルの方が早く、SWP モデルよりも DWP モデルの方が時間遅れが小さいことがわかる。また、平衡状態での平均値の値は DWP モデルの方が  $Z = 0.5$  に近く、これは平衡状態の安定性が低いことを示している。

図 3.3.(a)、(b) を比較すると DWP モデルの振る舞いの違いは 3 点挙げられる。1 点目は平衡状態におけるゆらぎが大きくなっている点であり、これは図 3.1 において見たように  $\beta$  が大きいほど状態遷移が多くなるという結果と一致している。2 点目は平衡状態での平均値が (a) は 0.2 程度、(b) は 0.25 程度と大きくなっている点である。これはゆらぎが大きくなったことにより集団平均が  $Z_i = 0.5$  に近づく方向に引っ張られたものと考えられる。3 点目は入力に対する時間遅れは (a) よりも (b) の方が小さいという点である。 $\beta$  が大きいほどゆらぎが大きくなるため入力信号に対して敏感に反応するようになり、結果として集団のほうとうが早くなったものと考えられる。ただし、2 点目の平衡状態での平均値自体が大きくなっていることも応答時間に影響を与えている。



(a)  $Z_i$  の軌道 ( $\beta = 0.10$ )



(a)  $Z_i$  の軌道 ( $\beta = 0.20$ )

図 3.3. SWP モデルと DWP モデルの軌道比較。青線が SWP モデルの  $Z_i$  の軌道 (左軸)、赤線が DWP モデルの  $Z_i$  の軌道 (左軸)。白線は集団平均の軌道 (左軸)、破線は外部入力 (右軸)。30 細胞のみを描画。 $\mu = 15$ 、 $\sigma = 5$ 。

### 30 第3章 Double-well potential model (DWP モデル)

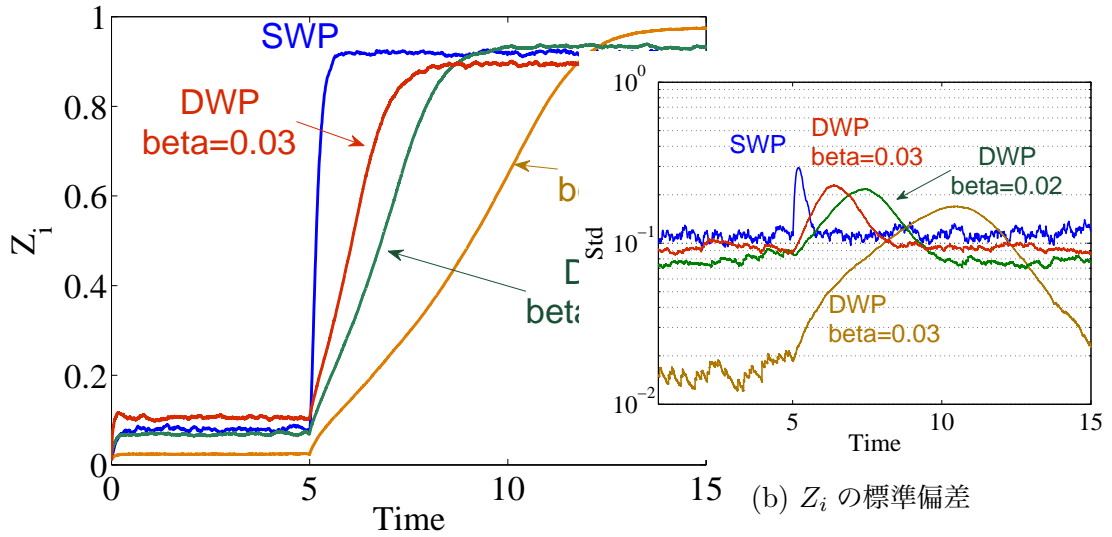
次に  $\beta$  の影響を観察するため、 $\beta$  をパラメータとして変化させた場合の SWP モデル、DWP モデルのステップ応答を調べる。

図 3.4 は  $\beta = 0.01, 0.02, 0.03$  の場合の結果を示しており、図 3.4.(a) は両モデルの集団平均の軌道を、図 3.4.(b) は集団の標準偏差を描いたものである。SWP モデルの軌道は青線で示し、DWP モデルは赤線で示している。どの曲線がどの  $\beta$  の値に対応するかは図中に示してある。図 3.4.(a) より、DWP モデルの応答速度は  $\beta$  が大きくなるにつれて早くなっているのがわかる。また、DWP モデルの定常状態は  $\beta$  が大きくなるにつれて  $Z = 0, 1$  から離れて  $Z = 0.5$  に近づいていることが読み取れる。図 3.4.(b) は細胞集団の標準偏差であり、集団がどの程度ばらついているかを表している。 $\beta = 0.01$  のときは細胞のばらつきは非常に小さいが、集団が状態遷移している間はばらつきが大きくなり、またその時間も最も長い。 $\beta = 0.02, 0.03$  と大きくなるにつれ、平衡点にいる際の細胞のばらつきが徐々に大きくなるが、状態遷移する時間が短くなっていることがわかる。これら DWP モデルと SWP モデルを比較すると、SWP モデルは平衡点にいる際のばらつきは最も大きいものの、状態遷移は一時的に集団のばらつきを大きくして非常に素早く状態遷移できていることが読み取れる。

図 3.5 は  $\beta = 0.05, 0.10, 0.20, 0.50$  の場合の結果を示している。図 3.4.(a) は両モデルの集団平均の軌道を、図 3.4.(b) は集団の標準偏差を描いてある。SWP モデルの軌道は青線で示し、DWP モデルは赤線で示している。どの曲線がどの  $\beta$  の値に対応するかは図中に示してある。図 3.5.(a) を見ると図 3.4.(a) と同様、DWP モデルの応答速度が  $\beta$  が大きくなるにつれ早くなっているのがわかる。だがこちらでは、 $\beta$  が大きくなるほど平衡点にいる際の集団平均が  $Z = 0.5$  にかなり近づいているのが特徴的である。これは図 3.5.(b) を見るとわかるように、 $\beta$  が大きくなるほど細胞集団のばらつきが大きくなりすぎていることが原因と考えられる。 $\beta = 0.5$  では  $Z_i = 0$  と  $Z_i = 1$  の間を遷移し続けているために平均が  $Z = 0.5$  に近づいてしまっており、もはや安定な 2 状態を作ることが出来なくなっている。

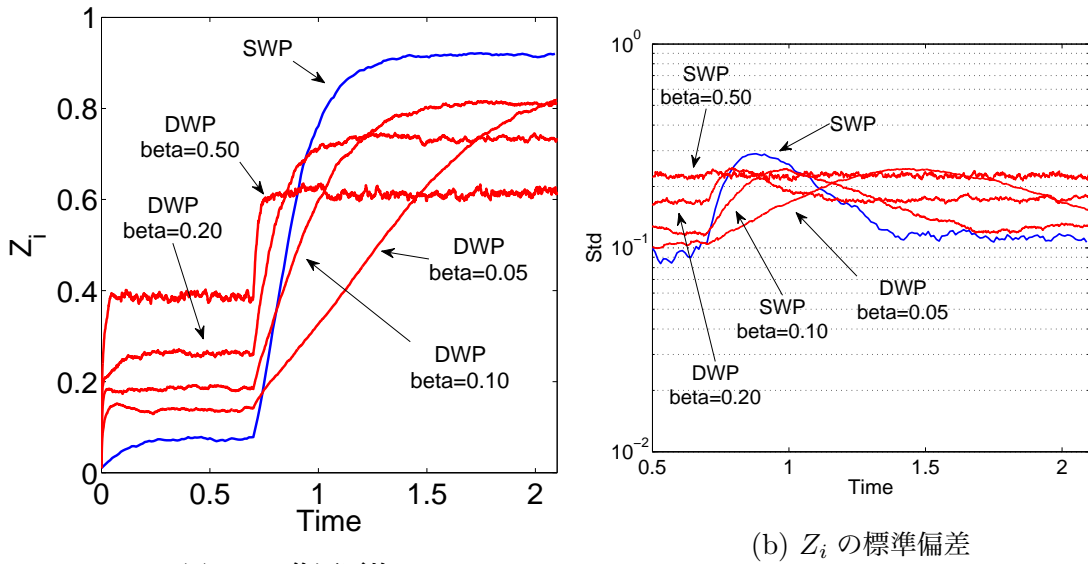
図 3.4 と図 3.5 を比較することにより、DWP モデルにおいては  $\beta$  が小さすぎると応答速度が遅くなりすぎ、大きすぎると安定状態を作れなくなる。つまり、DWP モデルには応答速度と平衡状態の安定性の間にトレードオフ関係があることがわかる。 $\beta$  の値はその中間的な値が適切であり、およそ  $\beta = 0.10$  程度であると考えられる。

SWP モデルと  $\beta = 0.10$  の DWP モデルを比較すると、2つの相同点と、2つの相違点があることに気づく。どちらも同様に集団平均の軌道が上に凸の弧を描き、応答時間がほぼ同じ程度であることは似ている。しかしながら、平衡点での安定性が SWP モデルの方が良い点、状態遷移する間の集団のばらつきが DWP モデルでは SWP モデルほど大きくならない点が異なる。これは、SWP モデルでは DWP モデルに比べ、安定性と柔軟性の両面で優れていることを意味している。



(a)  $Z_i$  の集団平均

図 3.4. SWP モデル (青) と DWP モデル (赤) のステップ応答比較。  $\mu = 15, \sigma = 5, \beta = 0.01, 0.02, 0.03$  である。



(a)  $Z_i$  の集団平均

図 3.5. single-well potential model と double-well potential model のステップ応答比較。  $\mu = 15, \sigma = 5, \beta = 0.05, 0.10, 0.20, 0.50$  である。

### 3.5 考察

本章では noise-induced bistability と potential-induced bistability の効果を明確に比較するため、SWP モデルと分布のピークの位置のみを合わせ、確率的な分岐構造を一致させた DWP モデルを考えた。

解析の結果、DWP モデルには応答速度と平衡点での安定性の間にトレードオフ関係があることがわかった。 $\beta$  が小さい時には平衡点での  $Z_i$  の平均値は 0、1 に近く安定性が高いが、 $\beta$  が大きくなるにつれノイズに敏感に反応するようになり状態遷移が増え、平衡点での安定性が小さくなる代わりに応答速度は早くなった。このトレードオフ関係の中で DWP モデルがバランス良く振る舞うことのできるのは、 $\beta = 0.10$  程度の場合であった。

SWP モデルと  $\beta = 0.10$  の DWP モデルを比べると、どちらも同様に集団平均の軌道が上に凸の弧を描き、応答時間が同程度であった。しかしながら、平衡点での安定性は SWP モデルの方が高かった。これは、SWP モデルでは DWP モデルに比べ、安定性と応答性の両面で優れていることを意味している。

## 第 4 章

# Cell-cell communication

2 章、3 章では、potential-induced bistability と noise-induced bistability の違いを明らかにしようと試みた。コミュニケーションに焦点を当ててみると、potential-induced ダイナミクスの相互作用は集中的に研究されてきた一方 [16, 20, 33]、noise-induced ダイナミクスの相互作用の影響はほとんど何も知られていない。

本章では、個々の細胞が他の細胞の状態を検知し、他の細胞に合わせてふるまうことが出来るように細胞間コミュニケーションを導入する。コミュニケーションの強さの影響を明らかにするため、コミュニケーション強度を様々に変化させ、外部刺激への応答を調べる。

### 4.1 多様性を保ったままのノイズ調節

ここまで見てきたように、細胞はノイズの影響を強く受け、それによって発言する遺伝子が増え、細胞の振る舞いが増える。集団でノイズを調節するためのメカニズムとしては、細胞間コミュニケーションが挙げられ、その代表的なものが quorum sensing である。以下では、quorum sensing を用いて集団でノイズを調節するような細胞の振る舞いとはどのようなものになるか、シミュレーション結果を Koseska らの研究 [34] より紹介する。

真核細胞、特に複数細胞の組織の一部となるようなものは複数のコミュニケーション手段を持っているため解析は複雑になる。この論文においては単純化のために、原核細胞のみを考え、図 4.1 のようなネットワークモチーフを考える。ネットワークモチーフとは、細胞内で実際に観測されている複雑な遺伝子ネットワークのうち頻繁に現れる部分構造を取り出して単純化したものである。

図 4.1 は *V.fischeri* の LuxIR タイプの quorum sensing に相当するモチーフである。このモチーフでは、遺伝子  $u$  からタンパク質  $U$  が発現し、そのタンパク質  $U$  はプロモーター  $P1$  の転写を抑制する。同様に遺伝子  $v$  からタンパク質  $V$  が発現し、タンパク質  $V$  はプロモーター  $P2$  の転写を抑制する。遺伝子  $u$  と  $v$  がお互いに抑制しあう構造になっており、これはスイッチとして知られる。またプロモーター  $P2$  の下流には遺伝子  $w$  が存在し、遺伝子  $w$  からオートインデューサー  $W$  が合成される。オートインデューサー  $W$  は細胞膜を通り抜けて細胞外に排出され、別の細胞にてプロモーター  $P3$  の転写を促進する。

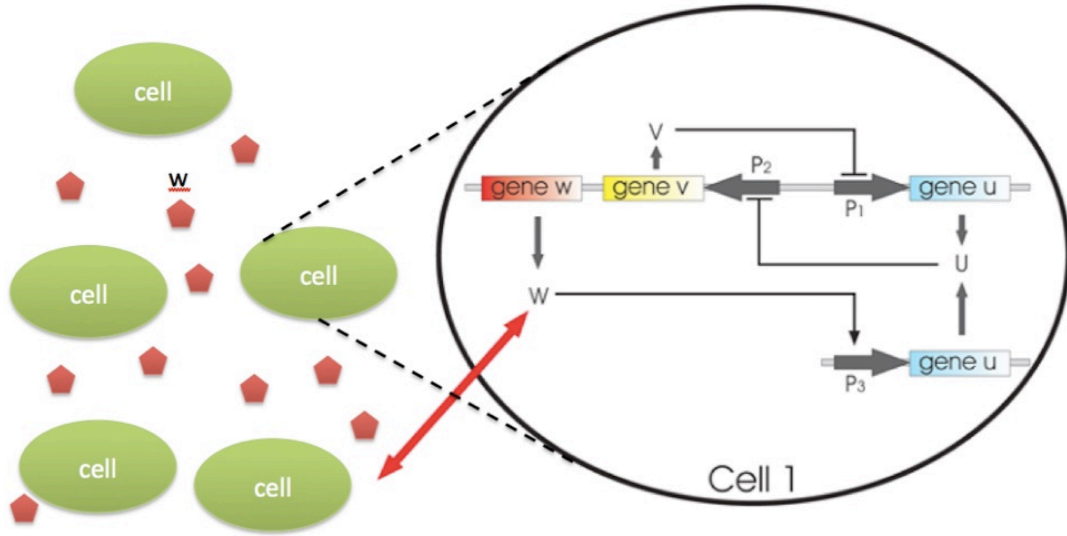


図 4.1. quorum sensing を持つ遺伝子ネットワークのモチーフ ([34] より改変)

この図 4.1 のモチーフを定式化したものが以下の式である。

$$\begin{aligned} \frac{du_i}{dt} &= \alpha_1 f(v_i) - u_i + \alpha_3 h(w_i) \\ \frac{dv_i}{dt} &= \alpha_2 g(u_i) - v_i \\ \frac{dw_i}{dt} &= \epsilon(\alpha_4 g(u_i) - w_i) + 2d(w_e - w_i) + \xi_i(t) \\ \frac{dw_e}{dt} &= \frac{d_e}{N} \sum_{i=1}^N (w_i - w_e) \\ f(v) &= \frac{1}{1+v^\beta}, \quad g(u) = \frac{1}{1+u^\gamma}, \quad h(w) = \frac{w^\eta}{1+w^\eta} \end{aligned}$$

ここで、 $i$  は細胞の番号、 $N$  は全細胞数、プロモーター活性  $P_1, P_2, P_3$  はヒル関数  $f(v), g(u), h(w)$  で定義している。パラメータ  $\alpha_1, \alpha_2$  はスイッチとなる遺伝子の発現の強さ、 $\alpha_3$  はプロモーター  $P_3$  による  $u$  の活性を表している。パラメータ  $\alpha_4$  は遺伝子  $w$  の発現の強さを意味している。タイムスケールは  $u, v$  (両者はほとんど同じ) に合わせてある。パラメータ  $\epsilon$  はスイッチ遺伝子の存続時間とオートインデューサーの存続時間の比であり、かなり小さいと想定される。オートインデューサーのダイナミクスはスイッチに付加的な正のフィードバックを与え、振動するような振る舞いを見せる。結合定数  $d$  と  $d_e$  は細胞膜を通してのオートインデューサーの拡散に依存している。 $\xi_i(t)$  は外部からオートインデューサーに付加したノイズであり、ガウシアンホワイトノイズである。

図 4.2 は全細胞数を  $N=2, 10, 30, 50, 500, 1000$  と変えてシミュレーションした結果である。個々の細胞はそれぞれ違う色で出力されている。横軸は時間  $T$ 、縦軸にタンパク質  $U$  の濃度をプロットしてある。 $N$  を大きくするにつれて、遺伝子スイッチの発現の状態が一方から他方へジャンプする回数が少なくなっているのが読み取れる。 $N$  が小さい時にはノイズの



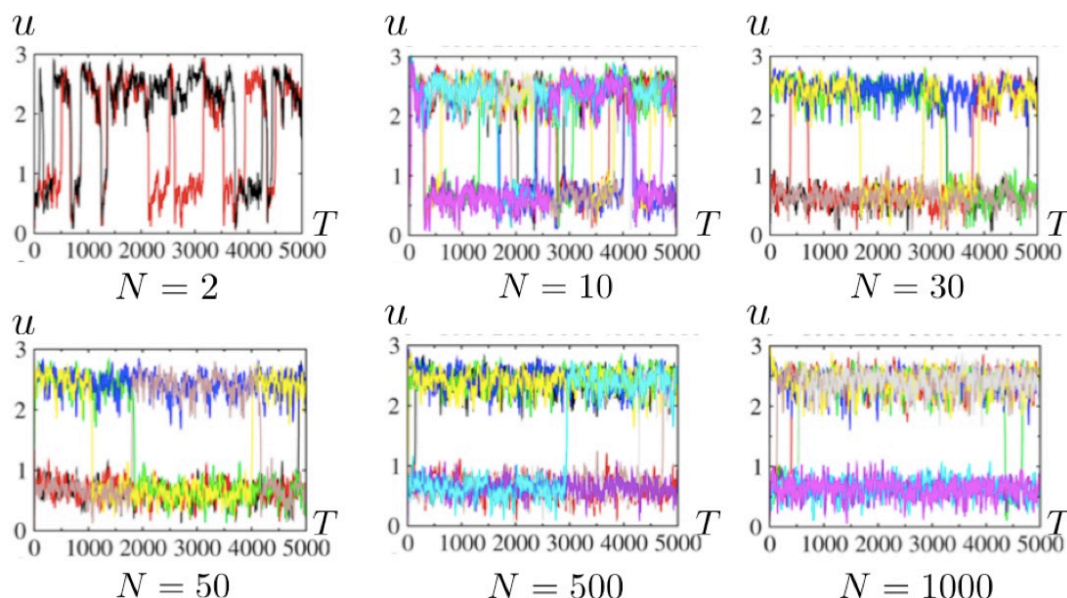


図 4.2. ノイズ強度を固定した状態における様々な細胞数での時間発展

影響を強く受けて  $U$  の濃度がゆらぎ、あるしきい値を超えると別の状態にジャンプする、という現象が頻繁に起こっているのに対し、 $N$  が大きくなると片方の状態でのゆらぎはあるものの、もう一方の状態へのジャンプの回数は少なくなっている。ここから、全細胞数  $N$  が増えることで、ノイズの影響を低減できているということがわかる。

この系において、増殖過程での多様性をシミュレーションするため、著者らは細胞集団の成長を単純な方法で入れ込んだ。ある時間  $T$  が経つと、細胞は 2 倍に増えるようにした。その際、新しく生まれた娘細胞はタンパク質濃度等の状態は親細胞のものをそのまま受け継ぐ。このモデルのシミュレーション結果が図 4.3 である。初期状態  $t=0$  から 1000 までは細胞数  $N$  が 2 であり、その後  $t=1000$  ごとに増殖して倍になり、 $N=128$  まで成長させる。各時間にて  $u_i$  の濃度は色分けして表現しており、赤が濃度の高い状態、青が濃度の低い状態である。細胞が増えるとノイズの影響が減り、状態間のジャンプは頻繁には起こらなくなっているのがわかる。細胞数が増えると結果として、2つのほとんど固定化した細胞のクラスターが現れている。

この意思決定ダイナミクスが集団の成長とともにどう変化するかを定量化するため、以下のように  $J$  を定義する：

$$J = \frac{\sum_i N_i}{N}.$$

ここで、 $J$  は正規化した 2 つの状態間のジャンプ回数、 $N_i$  は  $i$  番目の細胞がある閾値（ここでは 1.5 とする）を超えたジャンプの回数である。これをプロットしたものが図 4.4 である。小さい  $N$  が大きくなるにつれて小さくなっているのが読み取れる。この結果から、細胞集団の成長は双安定状態の固定化をもたらすことがわかる。

また、ある時間  $T$  の間に 2 つの状態間をジャンプする細胞の割合を図示したものが図 4.5 である。細胞が大きくなるにつれて、ジャンプする細胞の割合は小さくなっていくことがわか

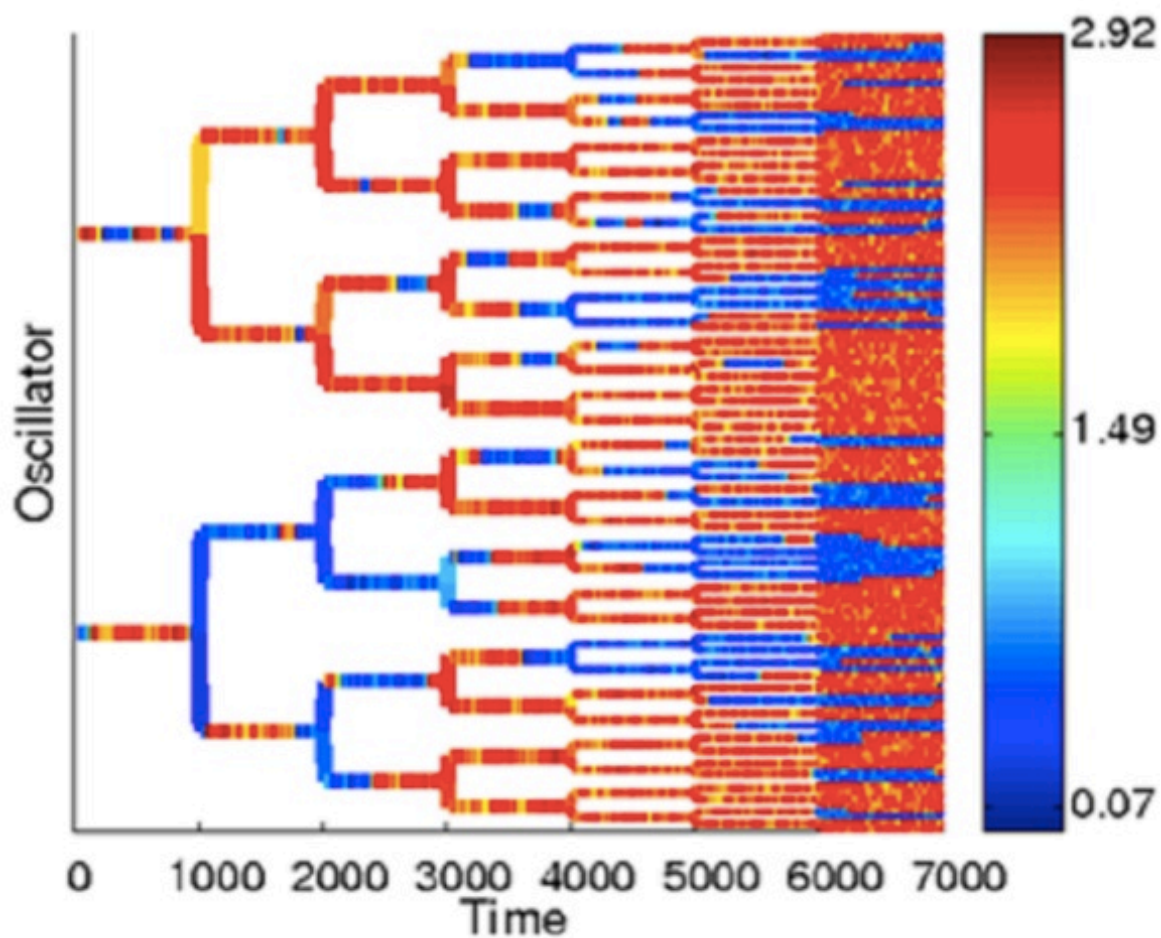


図 4.3. 細胞集団の成長とクラスタリング ([34] より転載)

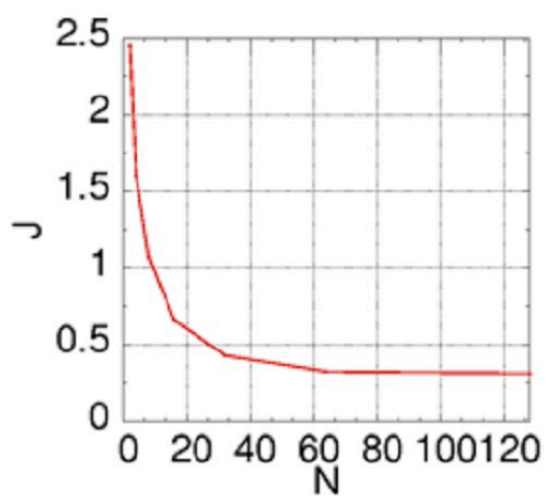


図 4.4. 集団サイズに対する 1 細胞あたりの平均ジャンプ回数 ([34] より転載)

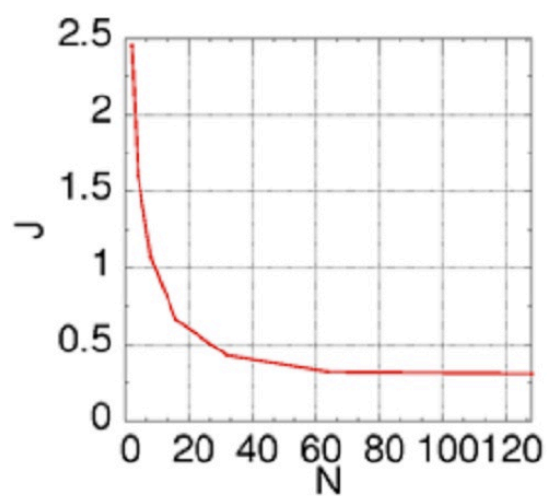


図 4.5. 集団サイズに対するジャンプする細胞の割合 ([34] より転載)

る。つまり、 $N$ が大きくなるほど細胞はより一つのクラスターに捕らわれるようになるということの意味している。

この論文から読み取れることは、細胞の成長を考慮したとき、細胞数が少ないときには個々の細胞がノイズの影響を強く受けて状態をめまぐるしく変化することで多様性が形成されているが、細胞数が大きくなるほどノイズの影響を受けにくくなり、個々の細胞は状態をあまり変化させないが、集団全体としては状態の違う細胞に分かれることで多様性が形成されるということである。

## 4.2 potential- and noise-induced bistability 統合モデルへの細胞間コミュニケーションの導入

式 (2.3) に拡散項を加えることによって、細胞間コミュニケーションを持つよう改変する。数式は以下のように記述される：

$$dZ_i = F(Z_i, U)dt + G(Z_i) \circ dW_{i,t} - \frac{D}{N-1} \sum_{j \neq i} (Z_i - Z_j)dt. \quad (4.1)$$

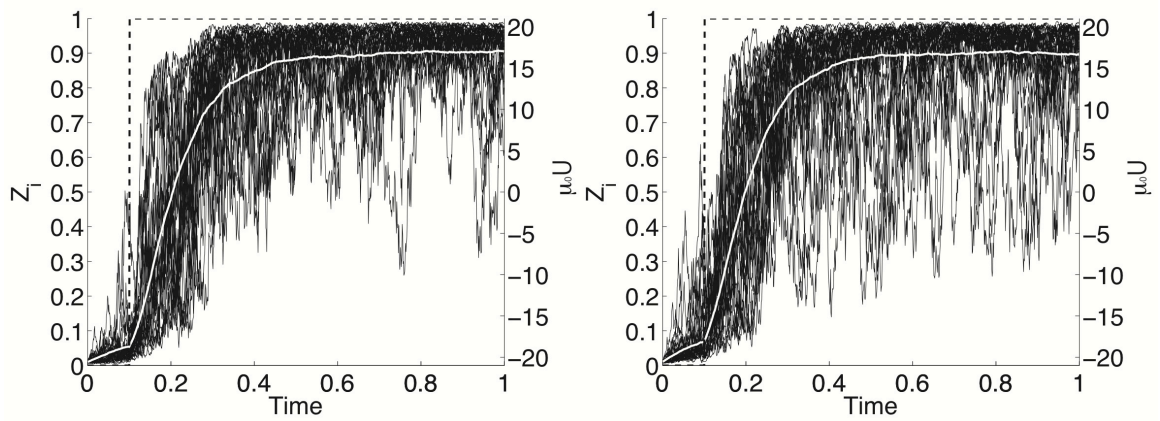
ここで、 $D$  はコミュニケーションの強さを制御する拡散定数であり、 $N$  は全細胞数である。

本モデルの細胞間コミュニケーション項の影響を調べるため、 $\mu_0 U$  を  $-\mu$  から  $+\mu$  とステップ状に変化させ、monostable potential、bistable potential を持つ細胞集団のステップ応答をシミュレートする。monostable potential の場合として  $p = 1$  を選び、bistable potential の場合として  $p = 1/8$  を選ぶ。 $p = 1/8$  のときに bistable potential を持つようにヒル関数のパラメータを  $n = 3$  に設定し、 $p = 1$  のときに noise-induced bistability を実現できるようノイズ強度  $\sigma = 7$  とする。時間刻み  $\Delta t = 0.001$ 、細胞数  $N = 2000$  として、ミルシュタインスキーム [27] を用いて式 (2.1) のシミュレーションを行う。ステップ入力とするため  $\mu_0 = 21$ 、 $U$  は  $-1$  から  $+1$  へと変化させる。ステップ刺激の入力時刻は  $t = 0.1$  とする。

図 4.6 が細胞間コミュニケーションを持つ細胞集団のステップ応答をシミュレーションした結果である。(a) は monostable potential、(b) は bistable potential の結果を示している。(a)、(b) を比較すると、細胞集団の平均の軌道に大きな差は見られず、またばらつきについても大きな違いは確認できなかった。細胞間コミュニケーションがない場合図 2.4 とある場合図 4.6 を比較すると、細胞間コミュニケーションの存在によって細胞集団のばらつきが小さくなっていることがわかる。ノイズによる  $Z_i$  のゆらぎは細胞間コミュニケーションによって抑えられている。これは、細胞間コミュニケーションにより、細胞集団の状態遷移がより適切になったことを意味する。

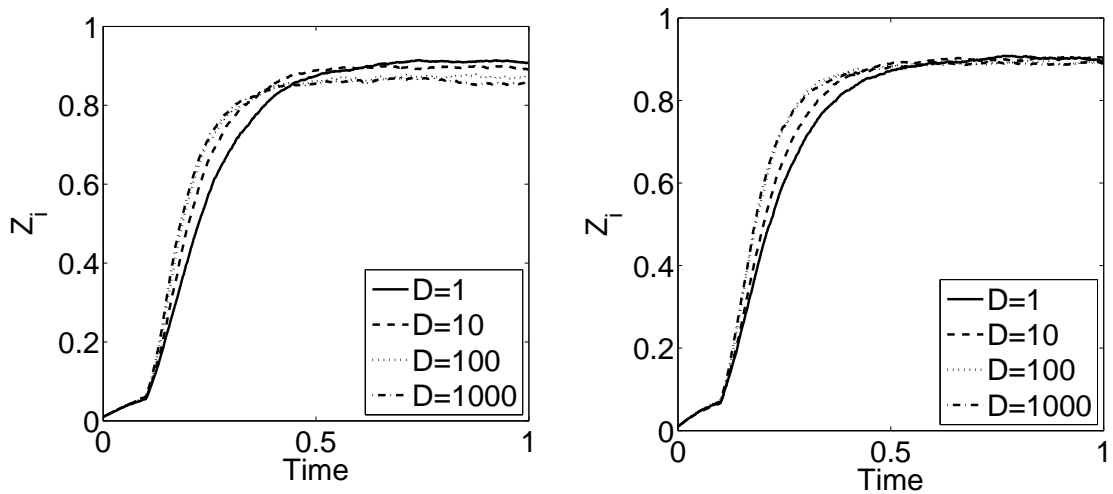
次に拡散定数  $D$  の影響を確かめるため、我々は様々な  $D$  の場合のステップ応答を調べる。前回と同様に monostable potential の場合として  $p = 1$  を選び、bistable potential の場合として  $p = 1/8$  を選ぶ。 $p = 1/8$  のときに bistable potential を持つようにヒル関数のパラメータを  $n = 3$  に設定し、 $p = 1$  のときに noise-induced bistability を実現できるようノイズ強度  $\sigma = 7$  とする。時間刻み  $\Delta t = 0.001$ 、細胞数  $N = 2000$  として、ミルシュタインスキーム [27] を用いて式 (2.1) のシミュレーションを行う。ステップ入力とするため  $\mu_0 = 21$ 、 $U$  は  $-1$  から  $+1$  へと変化させる。ステップ刺激の入力時刻は  $t = 0.1$  とする。

図 4.7. (a)、(b) はそれぞれ monostable potential ケースと bistable potential ケースについて、 $D$  をパラメータとして変化させた時の  $Z_i$  の平均の軌跡をプロットしたものである。この図から、monostable potential ケースと bistable potential ケースの両方において、 $D$  が大きくなるほど細胞集団の反応が早くなっていることがわかる。細胞間コミュニケーションを持つことで細胞集団の応答が素早くなるということは自明ではないため、細胞間コミュニケー



(a) Monostable potential モデル (b) Bistable potential モデル

図 4.6. 細胞間コミュニケーションのある場合のステップ入力に対する  $Z_i$  の軌道。黒実線は  $Z_i$  の軌道 (左軸、10 細胞のみ描画)、白線は  $Z_i$  の集団平均の軌道 (左軸) 黒破線は外部入力  $\mu U$  (右軸) を表している。



(a) Monostable potential モデル (b) Bistable potential モデル

図 4.7. 様々なコミュニケーション強度  $D$  での  $Z_i$  の集団平均の軌道

ションを持つ利点の一つ示されたことになる。しかし両モデルともに、 $D = 1$  から  $D$  を増やしていくと、 $D = 100$  あたりで応答の早さは飽和してしまっているように見える。細胞間コミュニケーションは強いほど集団の振る舞いが適切になるというわけではなく、一定以上は効果がなくなってしまうことを意味している。

### 4.3 DWP モデルへの細胞間コミュニケーションの導入

次に式 (3.1)、式 (3.2) で導いた DWP モデルへ細胞間コミュニケーションを導入する。細胞間コミュニケーションは式 (4.1) と同様のものを導入すると、次式のように表現される：

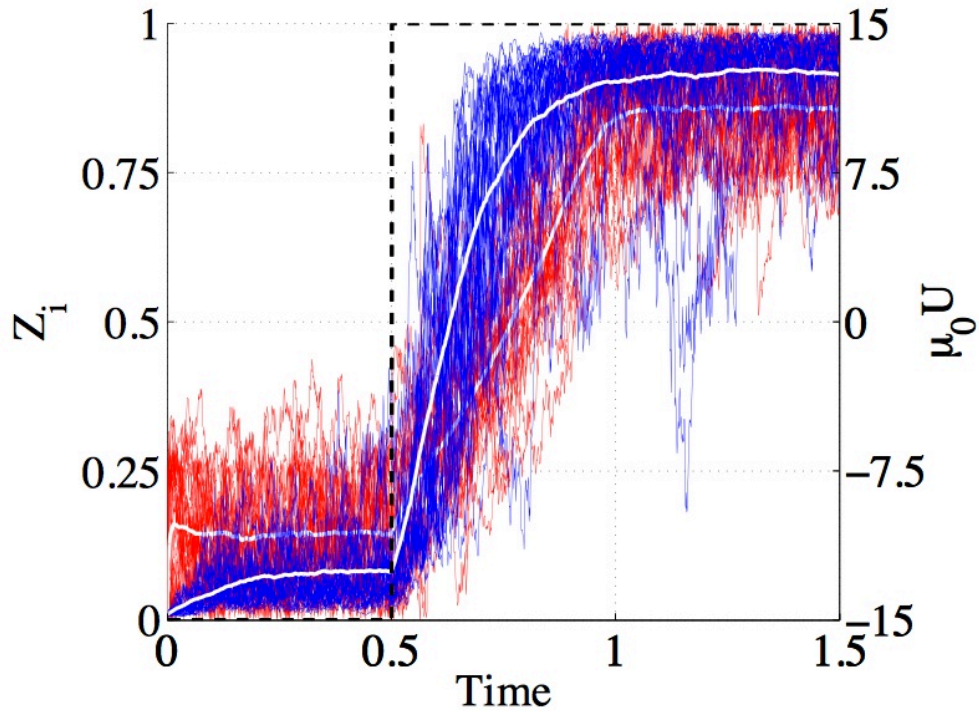
$$dZ_i = \beta(\mu_0 U dt + \sigma dW_{i,t}) + H(Z_i) dt - \frac{D}{N-1} \sum_{j \neq i} (Z_i - Z_j) dt. \quad (4.2)$$

式 (4.2) を、様々なコミュニケーション強度  $D$  についてシミュレーションする。ここではステップ入力  $\mu = 15$ 、ノイズ強度  $\sigma = 5$  とし、ステップ入力時刻は  $t = 0.5$  とする。 $\alpha = 1$ 、 $r_{\text{on}} = r_{\text{off}} = 1/2$ 、 $p = 1$  とする。時間刻み  $\Delta t = 0.001$ 、細胞数  $N = 1000$  とし、オイラー・丸山スキームを用いる。

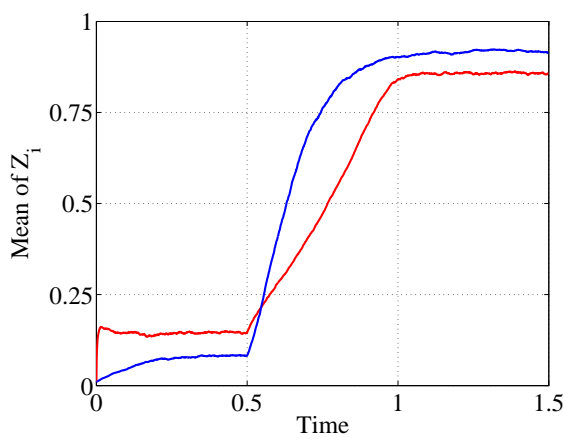
#### 4.3.1 細胞間コミュニケーションを持つ場合の DWP モデル、SWP モデルのステップ応答の比較

細胞間コミュニケーションを導入した SWP モデル、DWP モデルの両モデルにステップ状の入力信号を印加し、その応答を観察する。ここではステップ入力  $\mu = 15$ 、ノイズ強度  $\sigma = 5$  とする。 $\alpha = 1$ 、 $r_{\text{on}} = r_{\text{off}} = 1/2$  とし、SWP モデルでは monostable potential を想定しているため  $p = 1$  とする。時間刻み  $\Delta t = 0.001$ 、細胞数  $N = 1000$  として、DWP モデルではオイラー・丸山スキーム、SWP モデルではミルシュタイン・スキームを用いる。ステップ入力時刻は  $t = 1$  とする。

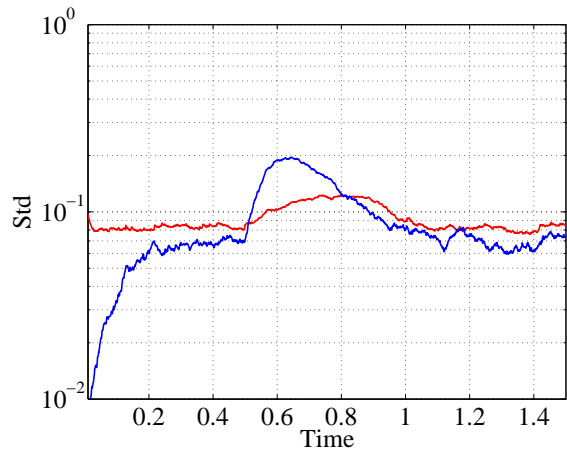
図 4.9 は細胞間コミュニケーションの強度  $D = 10$  として両モデルを比較したものである。SWP モデルを青線、DWP モデルを赤線で描いてある。図 4.9.(a) は 1000 細胞のうち 50 細胞の軌道を描いたものである。白線はそれぞれのモデルの細胞集団の平均値の軌道を表す。まず、SWP モデルは DWP モデルと比較して平衡状態に至るまでの時間が長い。DWP モデルは  $t = 0.1$  で既に平衡状態に至っているが、SWP モデルは  $t = 0.4$  程度かかっている。次に、両モデルの平衡状態のときの  $Z_i$  の平均値を見ると DWP モデルの方が大きな値となっている。ステップ入力を与えられたとき ( $t = 1$ ) の両モデルの反応を見ると、SWP モデルの方が DWP モデルよりも感度が良い。DWP モデルは直線状に変化している。図 4.9.(b) は (a) から細胞集団の平均値のみを抜き出したものである。図 4.9.(c) は細胞集団の標準偏差を表している。SWP モデルは OFF 時の平衡状態に至るまでに DWP モデルよりも時間がかかっていることがわかる。時刻  $t = 1$  のときから SWP モデルは急激に標準偏差が大きくなり、約  $t = 0.6$  程度の時間をかけて元の標準偏差に戻っている。SWP モデルと DWP モデルの状態遷移にかかる時間はほぼ同様であることが読み取れるが、SWP モデルは標準偏差の変化が大きく、DWP モデルは標準偏差があまり変化しないことが特徴である。



(a)  $Z_i$  の軌道

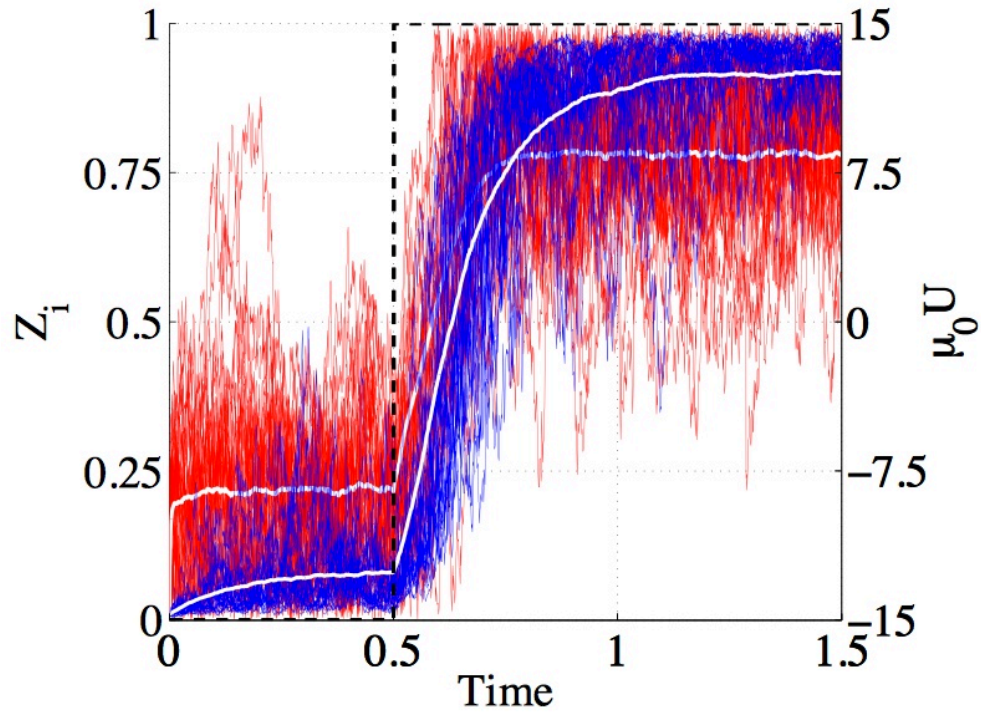


(b)  $Z_i$  の集団平均の軌道

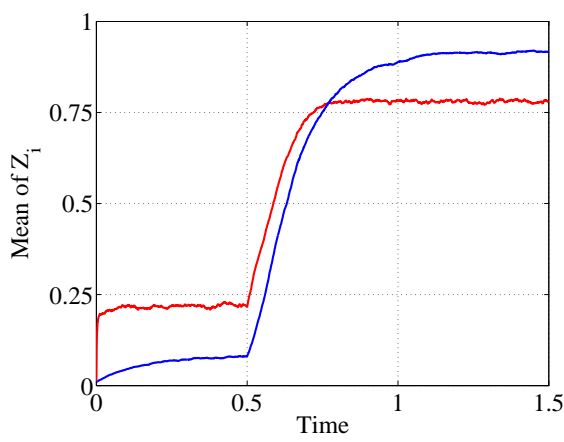


(c)  $Z_i$  の標準偏差

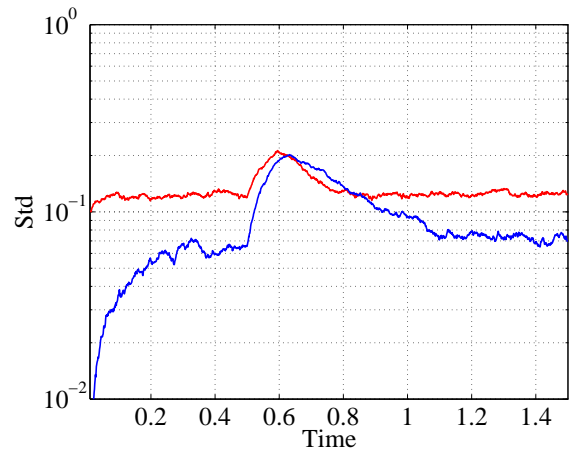
図 4.8. 細胞間コミュニケーションのある場合の SWP モデル (青) と DWP モデル (赤) のステップ応答。  $\beta = 0.10$ 、 $D = 10$ 。



(a)  $Z_i$  の軌道



(b)  $Z_i$  の集団平均の軌道



(c)  $Z_i$  の標準偏差

図 4.9. 細胞間コミュニケーションのある場合の SWP モデル (青) と DWP モデル (赤) のステップ応答。  $\beta = 0.20$ 、 $D = 10$ 。

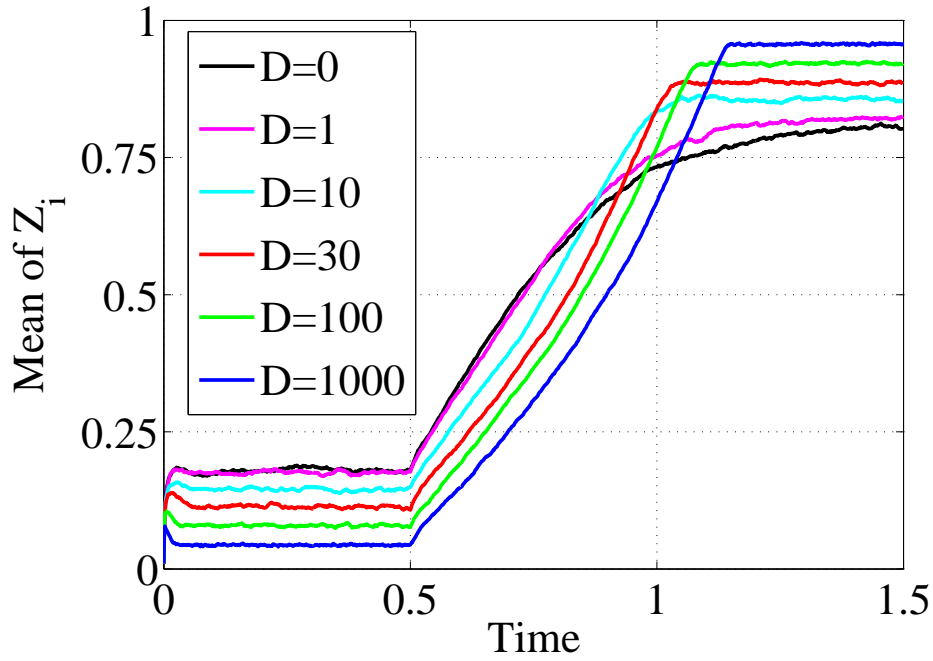


### 4.3.2 コミュニケーション強度 $D$ の DWP モデルへの影響

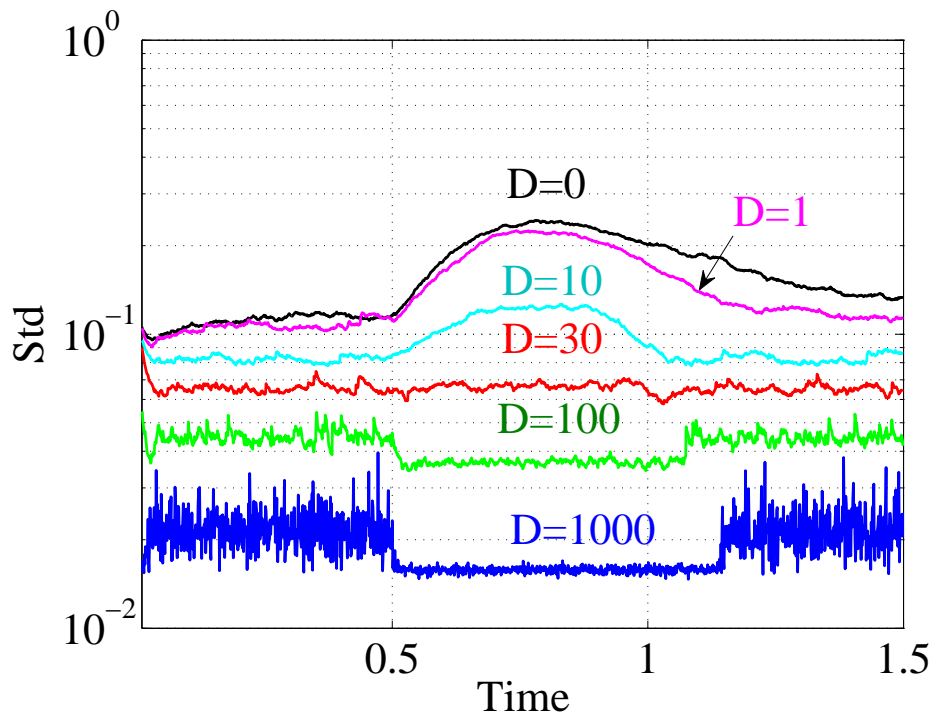
DWP モデルへの細胞間コミュニケーションの影響を観察するため、シミュレーション強度  $D$  を様々に変えてシミュレートする。ここではステップ入力  $\mu = 15$ 、ノイズ強度  $\sigma = 5$ 、 $\alpha = 1$ 、 $r_{\text{on}} = r_{\text{off}} = 1/2$  とする。時間刻み  $\Delta t = 0.001$ 、細胞数  $N = 1000$  として、DWP モデルではオイラー・丸山スキームを用いる。ステップ入力時刻は  $t = 0.5$  とする。

その結果が図 4.10 である。図 4.10.(a) は細胞の集団平均の軌道を示している。 $D = 1$  のようにコミュニケーションが極端に弱い場合は曲線状の軌道を描いているのに対し、コミュニケーション強度が強くなると状態遷移は直線的になっているのがわかる。 $D = 0$  のときに比べ、 $D = 10$  のときは集団の状態遷移が早くなったのが見て取れる。だが、それ以上に  $D$  を大きくしていくと集団の状態遷移に遅れが観察されるようになる。これは平衡点での安定性と関係していると考えられる。コミュニケーションが弱い場合には平衡点は  $Z_i = 0.2$  程度と大きいですが、コミュニケーションが強くなると平衡点での値は小さくなっていく。平衡点での平均値が小さくなくても状態遷移の速度はそれほど変化しないため、状態遷移にかかる時間が長くなっている。

図 4.10.(b) は標準偏差を示したものである。コミュニケーションが弱い場合  $D = 0, 1, 10$  の場合には状態遷移をする際に標準偏差が大きくなっている。これは遷移時には集団のばらつきが大きくなっていることを示している。 $D = 30$  では平衡点にいる時も遷移状態も標準偏差が変化していない。 $D = 100, 1000$  の場合には、平衡点にいるときには標準偏差のゆらぎが大きく、状態遷移する際には標準偏差が小さくなっている。これは遷移している間は極端に細胞のゆらぎが制限されていることを示している。



(a)  $Z_i$  の集団平均値の軌道



(b)  $Z_i$  の標準偏差

図 4.10. 様々な細胞間コミュニケーション強度  $D$  についての DWP モデルのステップ応答

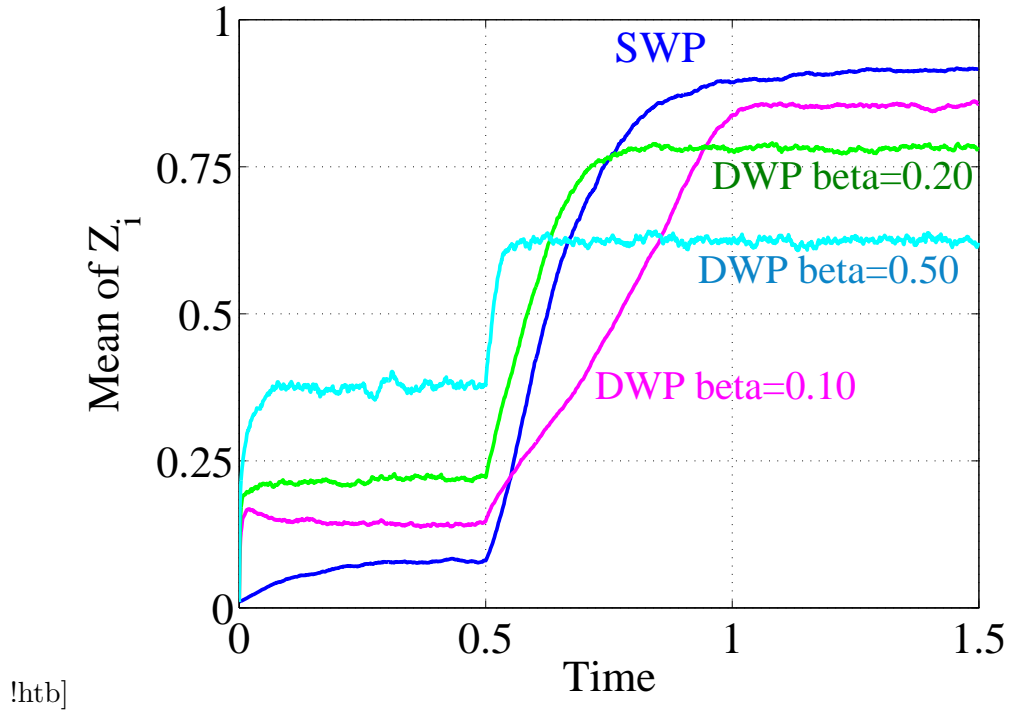
### 4.3.3 細胞間コミュニケーションを持つ DWP モデル、SWP モデルへ $\beta$ の影響

細胞間コミュニケーションを導入した SWP モデル、DWP モデルの両モデルで  $\beta$  を変化させてステップ応答を観察する。ここではステップ入力  $\mu = 15$ 、ノイズ強度  $\sigma = 5$  とする。 $\alpha = 1$ 、 $r_{\text{on}} = r_{\text{off}} = 1/2$  とし、SWP モデルでは monostable potential を想定しているため  $p = 1$  とする。時間刻み  $\Delta t = 0.001$ 、細胞数  $N = 1000$  として、DWP モデルではオイラー・丸山スキーム、SWP モデルではミルシュタイン・スキームを用いる。ステップ入力時刻は  $t = 0.5$  とする。細胞間コミュニケーション強度は  $D = 10$  とした。

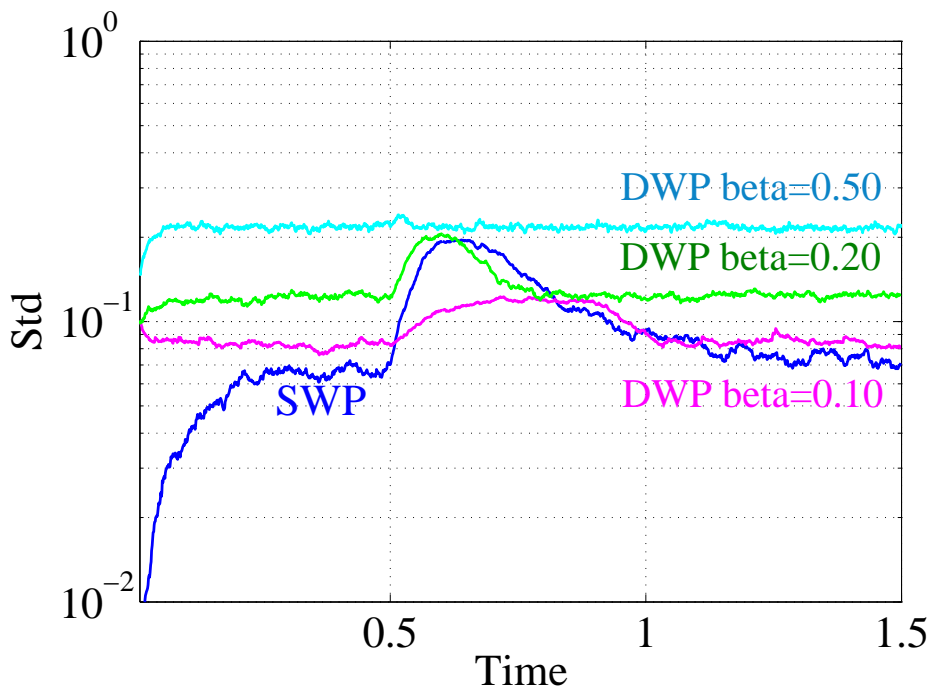
図 4.11 は  $\beta = 0.10, 0.20, 0.50$  としたときのシミュレーション結果である。図 4.11.(a) は細胞集団の平均値の軌道を表し、図 4.11.(b) は細胞集団の標準偏差を表している。

細胞間コミュニケーションが無い場合の SWP モデル、DWP モデルを比較した図 3.5 と比べると、SWP モデルは少しだけ応答時間が早くなったのみであるが、DWP モデルは変化が見られる。1 点目は平衡点での細胞集団の平均値が  $Z = 0, 1$  に近づいたことである。 $\beta = 0.10$  のとき、コミュニケーション無しの場合には  $Z_i = 0.20$  だったものが  $Z_i = 0.15$  まで小さくなっている。 $\beta = 0.20, 0.50$  でも同様の現象が起きている。2 点目は状態遷移時の軌道が直線的になった点である。 $\beta = 0.10$  のとき、コミュニケーション無しの場合には上に凸の弓なりの軌道を描いて状態遷移していたのに対し、コミュニケーション有りの場合には直線的な状態遷移となっている。 $\beta = 0.20, 0.50$  についてはこの現象ははっきりとは観察されていない。3 点目の違いは、 $\beta = 0.10$  のとき標準偏差に着目すると、状態遷移をする間標準偏差が大きくなる時間が短くなっている点である。コミュニケーション無しの場合には  $t = 1.0$  程度かかっていたのが、コミュニケーションの有る場合は  $t = 0.5$  程度と短くなっている。つまり、細胞集団内のばらつきを小さくすることで状態遷移をスムーズにしたことを意味する。一方、 $\beta = 0.20, 0.50$  ではこの現象ははっきりとは見られない。

この 3 点を解釈すると、DWP モデルにおける細胞間コミュニケーションは、 $\beta = 0.10$  のときは平衡点での安定性、応答性ともに改善したように見えるが、 $\beta = 0.20, 0.50$  のときはその差ははっきりとは見られない。この理由は数式の特徴から推測できる。式 (4.2) は  $\beta$  かける入力の項と、相互作用項の和になっている。 $\beta = 0.10$  のときは  $D = 0$  から  $D = 10$  になったことで相互作用項のウェイトが大きくなり、細胞集団の振る舞いの変化が観察されたのに対し、 $\beta = 0.20, 0.50$  のときは  $\beta$  が大きく相互作用項の影響があまり見られなかったためであると考えられる。



(a)  $Z_i$  の集団平均の軌道



(b)  $Z_i$  の標準偏差

図 4.11. 細胞間コミュニケーションのある場合、様々な  $\beta$  における SWP モデルと DWP モデルのステップ応答比較

## 4.4 考察

本章ではまず、細胞間コミュニケーションの例として拡散型の細胞間コミュニケーションを持つ quorum sensing の事例を紹介した。その後、potential-induced bistability と noise-induced bistability に拡散型の細胞間コミュニケーションを導入し、その影響を調べた。

potential-induced bistability と noise-induced bistability の統合モデルの場合は細胞間コミュニケーションを導入したことで集団の応答性が改善した。コミュニケーション強度  $D$  が大きくなるほど細胞集団の反応が早くなった。細胞間コミュニケーションを持つことで細胞集団の応答が素早くなるということは自明ではないため、細胞間コミュニケーションの利点の一つ示されたことになる。しかし両モデルともに、細胞間コミュニケーションは強いほど集団の振る舞いが適切になるというわけではなく、一定以上は応答の早さが飽和してしまった。

次に DWP モデル、SWP モデルに細胞間コミュニケーションを導入し、ステップ応答の比較を行った。コミュニケーションが無い場合は細胞集団は曲線状の軌道を描いて状態遷移したが、コミュニケーションが有ると状態遷移は直線的になった。また、コミュニケーション強度を大きくしていくと集団の状態遷移に遅れが観察されるようになった。これはおそらく平衡点での安定性と関係している。コミュニケーションが強くなると平衡点での安定性が高まり集団の平均値が小さくなっていくのに対し、状態遷移の速度はそれほど変化しないため、状態遷移にかかる時間が長くなったと考えられる。どのような DWP モデルにおいても細胞間コミュニケーションを導入すれば応答性が改善するわけではなく、 $\beta$  と  $D$  のバランスによることがわかった。DWP モデルにおいて安定性、応答性を改善するには  $D$  の大きさが適切であることが必要であり、またそれは  $\beta$  の大きさとも関連があることがわかった。

## 第 5 章

# Discussion

本研究では細胞内反応ネットワークの potential-induced ダイナミクスと noise-induced ダイナミクスの違いに着目し、両者を数理的に比較解析することでその違いを明らかにしてきた。

まず最初に上記 2 つの bistability を統合するような細胞内ネットワークのモデルを提案し、それらの相対的な強さを変更して両者の違いを解析した。しかし、この手法では両者の違いが明確には観察されなかった。両モデルの差が小さかった理由はモデルの特徴に起因すると考えられる。つまり、noise-induced bistability の上に bistable potential が重ねられているため、2 つのメカニズムは明確に分離されていなかった。そのため本シミュレーションでは noise-induced bistability に起因する特徴が強く出てしまい、potential-induced bistability と noise-induced bistability の違いが観察されなかったと考えられる。

次に我々は noise-induced bistability と potential-induced bistability の効果をより明白に比較するため、先に構築した noise-induced bistability を SWP モデルと呼び、新たな potential-induced bistable モデルを構築した (double-well potential model:DWP モデル)。DWP モデルと SWP モデルを比較解析することで、両者の特性の差がわかった。DWP モデルには応答速度と安定性のトレードオフ関係が存在することがわかった。

その後、作成したモデルに細胞間コミュニケーションを導入し、相互作用を持つ細胞集団における最適なダイナミクスを探った。DWP モデルはコミュニケーションを持つことで状態遷移のゆらぎを小さくすることがわかった。SWP モデルと比較するとゆらぎの対処に偏りがある。また、相互作用を強くすると SWP モデルは単調に応答時間が短くなり、ノイズに対して適切に振る舞うことができたが、DWP モデルでは集団平均値は直線的に状態遷移し応答時間に遅れが目立つようになった。これは DWP モデルでは相互作用が強くなると平衡点での安定性が高まる分、状態遷移時間が遅くなるというトレードオフ関係があることを示している。

このように SWP モデルと DWP モデルの比較解析を行った結果、SWP モデルの方がノイズのある環境下において柔軟に対処できることがわかった。しかしながら、実際の細胞の運命決定過程を考えると、外界からの入力に依存して運命を変えられるステージと、運命決定後、決定した運命を保持して外界の入力に対して応答しなくなるステージがあることは知られている。後者の場合には、double-well potential の有するメモリー機構が重要な役割を果

たすことから、もしかすると生体内では single-well potential から double-well potential への連続的な存在する可能性が我々の理論解析から示唆される [6]。本研究では noise-induced bistability と potential-induced bistability の比較のために両者を分離できるようなモデルを構築したが、2章で行ったような統合モデルの方が、今後細胞内運命決定を考える上では有用かもしれない。

## 謝辞

本研究に際して、終始熱心なご指導を頂きました小林徹也先生に深謝致します。実験の実施及び分析にあたり、上村淳博士にひとかたならぬお世話になりました。また、日常の議論を通じて多くの知識や示唆を頂いた Md. Khayrul Bashar 博士、横田亮さん、板垣智之さんに心より感謝いたします。



## 参考文献

- [1] 小林 徹也, 有田 正規, 森下 喜弘, 合原 一幸 (2006) 細胞内現象のシステムの理解 : 今理論に何が求められているのか?. システム/制御/情報:システム制御情報学会誌 50(8): 290-296.
- [2] Elowitz MB, Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*. 2000;403(6767):335-8.
- [3] Shibata T, Ueda M. Noise generation, amplification and propagation in chemotactic signaling systems of living cells. *Bio Systems*. 2008;93(1-2):126-32.
- [4] Muzzey D, van Oudenaarden A. Quantitative time-lapse fluorescence microscopy in single cells. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2009;25:301.
- [5] Tozaki H, Kobayashi TJ. Unpublished data.
- [6] Balazsi G, van Oudenaarden A, Collins JJ. Cellular decision making and biological noise: from microbes to mammals. *Cell*. 2011;144(6):910-25.
- [7] Beaumont HJE, Gallie J, Kost C, Ferguson GC, Rainey PB. Experimental evolution of bet hedging. *Nature*. 2009;462(7269):90-3.
- [8] Veening J-W, Smits WK, Kuipers OP. Bistability, epigenetics, and bet-hedging in bacteria. *Annual Review of Microbiology*. 2008;62:193-210.
- [9] Veening J-W, Stewart EJ, Berngruber TW, et al. Bet-hedging and epigenetic inheritance in bacterial cell development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(11):4393-8.
- [10] Fraser D, Kaern M. A chance at survival: gene expression noise and phenotypic diversification strategies. *Molecular Microbiology*. 2009;71(6):1333-40.
- [11] Arias AM, Hayward P. Filtering transcriptional noise during development: concepts and mechanisms. *Nature Reviews. Genetics*. 2006;7(1):34-44.
- [12] Perkins TJ, Swain PS. Strategies for cellular decision-making. *Molecular Systems Biology*. 2009;5(326):326.
- [13] Gardner TS, Cantor CR, Collins JJ. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*. 2000;403(6767):339-42.
- [14] Samoilo M, Plyasunov S, Arkin AP. Stochastic amplification and signaling in enzymatic futile cycles through noise-induced bistability with oscillations. *Proceedings of*

- the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(7):2310-5.
- [15] Perbal B. Cell Communication and Signaling Communication is the key. *Cell Communication and Signaling*. 2003;4:1-4.
- [16] Taga ME, Bassler BL. Chemical communication among bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100 Suppl :14549-54.
- [17] De Monte S, d'Ovidio F, Dano S, Sorensen PG. Dynamical quorum sensing: Population density encoded in cellular dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(47):18377-81.
- [18] Gonze D, Bernard S, Waltermann C, Kramer A, Herzl H. Spontaneous synchronization of coupled circadian oscillators. *Biophysical Journal*. 2005;89(1):120-9.
- [19] Ng W-L, Bassler BL. Bacterial quorum-sensing network architectures. *Annual Review of Genetics*. 2009;43:197-222.
- [20] Tanouchi Y, Tu D, Kim J, You L. Noise reduction by diffusional dissipation in a minimal quorum sensing motif. *PLoS Computational Biology*. 2008;4(8):e1000167.
- [21] Losick R, Desplan C. Stochasticity and cell fate. *Science (New York, N.Y.)*. 2008;320(5872):65-8.
- [22] Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nature Reviews. Microbiology*. 2007;5(1):48-56.
- [23] Balaban NQ, Merrin J, Chait R, Kowalik L, Leibler S. Bacterial persistence as a phenotypic switch. *Science (New York, N.Y.)*. 2004;305(5690):1622-5.
- [24] Mombaerts P. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2004;5(4):263-78.
- [25] Kobayashi TJ. Implementation of dynamic bayesian decision making by intracellular kinetics. *Physical Review Letters*. 2010;104(22):1-4.
- [26] Kobayashi TJ. Connection between noise-induced symmetry breaking and an information-decoding function for intracellular networks. *Physical Review Letters*. 2011;106(22):1-4.
- [27] Gardiner C. *Handbook of Stochastic Methods: For Physics, Chemistry and the Natural Sciences* 3rd edition. (Berlin: Springer) 2004.
- [28] van Kampen. *Stochastic processes in physics and chemistry (North-Holland Personal Library)* 3rd edition. (Amsterdam: North-Holland). 2007.
- [29] Cox D, Isham V. *Point Processes (Chapman and Hall/CRC Monographs on Statistics and Applied Probability)*. (London: Chapman and Hall/CRC). 1980.
- [30] Berger J O *Statistical Decision Theory and Bayesian Analysis (Springer Series in Statistics)*. (Berlin: Springer). 1993.
- [31] Deneve S. Bayesian spiking neurons I: inference. *Neural Computation*. 2008;20(1):91-

117.

- [32] Horsthemke W, Lefever R. Noise-induced transitions: theory and applications in physics, chemistry, and biology 2nd edition. (Verlag, Springer). 2006.
- [33] Lindner B, Garcia-Ojalvo J, A. Neiman, Schimansky-Geier L. Effects of noise in excitable systems. *Physics Reports*. 2004;392(6):321-424.
- [34] Koseska A, Zaikin A, Kurths J, Garcia-Ojalvo J. Timing cellular decision making under noise via cell-cell communication. *PloS One*. 2009;4(3):e4872.