

# 明治大学先端数理科学インスティテュート現象数理学 研究拠点共同研究集会

## 細胞の代謝振動とネットワーク解析 2018年11月16日（金）～17日（土）

11月16日（金）

15:00～17:30

予備討論会（フリーディスカッション）

11月17日（土）

10:00～10:30

山口智彦（明治大学）：Overview

10:30～11:30

雨宮隆（横浜国立大学）：ヒト子宮頸がん HeLa 細胞における解糖系振動

11:30～12:30

望月敦史（京都大学・理化学研究所）：化学反応システムの応答と分岐をネットワークの形  
だけから予測する

昼休み

13:45～14:45

中尾裕也（東京工業大学）：ネットワーク結合力学系の集団リズムの位相-振幅記述と同期現象

14:45～15:45

山本哲也（都立産技高専）：磁気共鳴機能画像法（fMRI）を用いた脳機能の確率共鳴現象

16:00～17:00

中村和幸（明治大学）：データ同化によるシステム理解とライフサイエンス分野への応用

17:00～17:30

雨宮隆（横浜国立大学）：General Discussion

17:30

閉会

## Overview

山口智彦

明治大学 先端数理科学インスティテュート (MIMS)

生命とはなにか？この問いを「生きている状態とはどういうことか」という問いとして立て直し、後に Prigogine (1967)の散逸構造論につながる「開放系におけるエントロピー流」の重要性を指摘したのが E. Schrödinger (1943)である。Schrödinger はさらに考察を進め、しばしばエラーを伴う生物の自己複製には soft crystal ともいふべき「情報を担う物質」が関与しているに違いないと推論した。この物質が DNA であることを示したのが Watson & Crick (1953)で、彼らの1頁の Nature 論文が現在盛隆を極める分子生物学の扉を開いたのであった。

物理学者である Schrödinger は、生命も物質も物理学の言葉で語れると考えていただろう。これに対し、数学者である A. Turing (1952)は、物質的な実体には拘泥せずに生物を抽象的に捉え、生物らしさが数学的に記述できればそれで十分であると考えた。Schrödinger も Turing も、そして Watson & Crick も Prigogine も、鋭利な知性をツールとして生命の深層に迫ろうとしたのである。さて、わたしたちは、Schrödinger の末裔なのか？あるいは Turing か？あるいは Watson & Crick か Prigogine か？それとも新しい描像を目指すのか？

「そもそも、時というものがなかったら、生きるということはどういうことか、説明できない」—これは日本が生んだ数学者の最高峰と言われる岡潔の味わい深い言葉である。本共同研究集会を企画した雨宮隆氏（横国大）は、「生物はなぜ振動するか？」という生命の根源に迫る問題を広く深く考えてきた研究者である。振動“できる”ということが物質系を生命たらしめているという視点に立ち、生命の必要条件である「振動」の生物学的「機能」や振動を可能にする「仕組み」を解き明かしてゆくことが、ひいては生命の本質的な理解（物質と時間と生命との関わり）につながると考えている（に違いない）。本共同研究集会の pre-discussion ではこのような long-term objectives が自由闊達に論じられる。

続く講演の部では、数理科学的な研究手法の数々が紹介される。初めに雨宮隆氏が集会タイトルにもある細胞の代謝振動に関する研究紹介と問題提起を行う。同氏が扱う代謝反応は、糖代謝を行うすべての細胞に強く保存されている解糖系である。望月敦史氏（京大・理研）は、自らが開発した反応ネットワークの解析手法 (structural sensitivity analysis and structural bifurcation analysis) を紹介し、ネットワークの「形」が多くの情報を与えていることを示す。中尾裕也氏（東工大）は、ネットワーク結合力学系の集団ダイナミクスの研究最前線を紹介し、理論の適用範囲が大きく広がりつつあることを示す。山本哲也氏（都立産業高専）は、ノイズ光刺激による脳活動の賦活化を磁気共鳴機能画像法(fMRI)で観測するという興味深い脳研究の事例を紹介する。最後に中村和幸氏（明大）が、計算機シミュレーションと計測データを融合するデータ同化の手法を紹介する。データ同化は、数理モデルに含まれる変数を推定する際にも大きな力を発揮する。

# ヒト子宮頸がん HeLa 細胞における解糖系振動

○雨宮 隆<sup>1</sup>, 柴田賢一<sup>1</sup>, 杜 ユウジン<sup>1</sup>, 山口智彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>横浜国立大学大学院 環境情報研究院

<sup>2</sup>明治大学 先端数理科学インスティテュート

振動と同期現象は生命活動に不可欠であり重要な役割を果たしているがそのメカニズムや機能には不明な部分も多い。全ての生物にとって最も原始的なエネルギー獲得プロセスといわれる解糖反応においても、代謝産物濃度の細胞内振動や細胞間同期が観察されている (Dano *et al.*, *Nature*, 1999; Weber *et al.*, *PLoS One*, 2012; Amemiya *et al.*, *Chaos*, 2015)。解糖系振動反応の研究は、真核生物のモデルとして酵母細胞を用いて約 50 年前から行われてきた (Hess & Boiteux, *Z. Physiol. Chem.*, 1968)。酵母は好気的環境でも酸素を利用せずに嫌気呼吸 (エタノール発酵) を亢進する (Crabtree 効果; Crabtree, *Biochem. J.*, 1929)。また、酵母細胞はミトコンドリア呼吸が制御される実験条件下において、より明瞭に解糖系振動反応を示すことから、Crabtree 効果が解糖系振動反応にとって重要な生理学的要因と考えられる。

一方、がん細胞も Crabtree 効果に加え、突然変異的に嫌気呼吸 (乳酸発酵) を亢進させて ATP (アデノシン三リン酸) や生体高分子を得ていることは良く知られている (Warburg 効果; Warburg, *Science*, 1956)。そこで講演者らは、がん細胞と酵母細胞のこのような代謝的類似性に着目して研究を進めたところ、ヒト子宮頸がん由来の HeLa 細胞を用いた実験において 1 細胞レベルで解糖系振動反応を観察することができた (Amemiya *et al.*, *Chaos*, 2017)。

HeLa 細胞間で解糖系振動反応の同期を蔵本の秩序パラメータ (Shinomoto & Kuramoto, *Prog. Theor. Phys.*, 1986) を用いて調べたところ、細胞密度が高くてもほとんど同期は見られなかった。これは、細胞密度が高ければ同期する酵母細胞とは異なる性質で (Weber *et al.*, *PLoS One*, 2012)、がん細胞に特有である可能性がある。また、HeLa 細胞の細胞内の様子を調べたところ、解糖系振動反応が細胞核の周囲から始まり、時間とともに細胞内全体に広がる様子が観察された。

本講演では、HeLa 細胞の解糖系振動反応を再現する新たに構成した数理モデルについても紹介し、そのメカニズムについても議論したい。

## 参考文献

- Amemiya T, Shibata K, Itoh Y, Watanabe M, Yamaguchi T. Primordial oscillations in life: Direct observation of glycolytic oscillations in individual HeLa cervical cancer cells. *Chaos*, 27, 104602(1)-(8), 2017
- Amemiya T, Obase K, Hiramatsu N, Itoh K, Shibata K, Takinoue M, Yamamoto T, Yamaguchi T. Collective and individual glycolytic oscillations in yeast cells encapsulated in alginate microparticles, *Chaos*, 25, 064606(1)-(7), 2015.
- Crabtree H G. Observations on the carbohydrate metabolism of tumors. *Biochem. J.*, 23, 536-545, 1929.
- Danø S, Sørensen P, Hynne F. Sustained oscillations in living cells. *Nature*, 402, 320-322, 1999.
- Hess B & Boiteux A. Mechanism of glycolytic oscillation in yeast, I. *Z. Physiol. Chem.*, 349, 1567-1574, 1968.
- Shinomoto S & Kuramoto Y. Phase transition in active rotator systems. *Prog. Theor. Phys.*, 75, 1105-1110, 1986.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 123, 309-314, 1956.
- Weber A, Prokaczov Y, Zuschratter W, Hauser M J B. Desynchronisation of glycolytic oscillations in yeast cell populations. *PLoS One*, 7, e43276, 2012.

# 化学反応システムの応答と分岐をネットワークの形だけから予測する

○望月 敦史<sup>1,2</sup>, 岡田 崇<sup>2</sup>, 蔡 志強<sup>3</sup>

<sup>1</sup>京都大学 ウィルス・再生医科学研究所

<sup>2</sup>理化学研究所 数理創造プログラム

<sup>3</sup>國立清華大學 數學系

生体内で働く無数の化学反応は連鎖的につながり、ネットワークを形成することが知られている。このシステム全体のダイナミクスから細胞の生理機能が生まれ、さらに反応を司る酵素の量や活性が変化することで生理機能の調節が行われるのだ、と考えられている。化学反応系のダイナミクスや調節機能を理解する目的で、各酵素に操作的攪乱を与え、化学物質の濃度変化を測定する実験がなされている。しかし、ネットワークに基づく化学反応系の合理的理解は、これまでほとんどなされてこなかった。

これまで我々は、化学反応ネットワークの構造だけから、酵素の量や活性が変化したときのシステムの応答を予測する数理理論 (Structural sensitivity analysis) を構築した(Mochizuki & Fiedler, 2015; Okada & Mochizuki, 2016, 2017)。その結果、(1-1)酵素の変化に対する化学反応系の定性的応答 (増加 or 減少 or 変化なし) が、ネットワークの形だけから決められること、また(1-2)酵素の変動に対する応答の範囲は、ネットワーク上の限られた部分にとどまることを発見した。そして、(1-3)これらの特徴的パターンを説明する、一般的な原理「限局則」を証明した。ネットワークの任意の部分構造に含まれる、分子種の数、反応の数、ループ構造の数が、ある簡単な算術条件を満たしているとき、その部分は「緩衝構造」となる。つまり、構造内の反応に与えられた変動の影響は、内部のみにとどまり、外部の濃度や反応には全く影響を与えない。

さらに今回我々は、ネットワークの構造情報だけから、化学反応システムの定常解の分岐解析が可能であることを明らかにした (Structural bifurcation analysis) (Okada, Tsai & Mochizuki, 2018)。これは我々が発見した、酵素変化に対する応答の限局則 (緩衝構造) と、深くかかわりを持っている。具体的には、(2-1)反応ネットワーク全体が分岐を生じる条件は、緩衝構造に基づく部分構造に分解した、それぞれの構造の分岐条件に分けて考えることができる、(2-2)それぞれの部分構造に対し、分岐を誘発しうるパラメータを含む反応を、ネットワーク上で決定できる、(2-3)それぞれの部分構造が分岐条件を満たしたとき、分岐挙動を示す物質をネットワーク上で決定できる。

これらの理論は、ネットワークの部分構造だけで化学反応系の振る舞いを決定できるため、複雑な生命システムを解明する上で強力な手段になりうる。この理論を用いて、データベース上のネットワーク情報と摂動応答実験の結果を比べて不整合を発見し、未知の反応の存在を予測することも可能である。中心代謝系などの複数の生命ネットワークに適用した例を紹介する。

## 参考文献

- Mochizuki A., and Fiedler B. (2015) Sensitivity of chemical reaction networks: a structural approach. 1. Examples and the carbon metabolic network. *J. Theor. Biol.* **367**, 189-202.
- Okada T. and Mochizuki A. (2016) Law of Localization in Chemical Reaction Networks. *Phys. Rev. Lett.* **117**, 048101.
- Okada T. and Mochizuki A. (2017) Sensitivity and Network Topology in Chemical Reaction Systems. *Phys. Rev. E* **96**, 022322.
- Okada T., Tsai J.-C. and Mochizuki A. (2018) Structural bifurcation analysis in chemical reaction networks. *Phys. Rev. E* **98**, 012417.

# ネットワーク結合力学系の集団リズムの位相-振幅記述と同期現象

中尾 裕也  
東京工業大学 工学院

自律的なリズム現象は実世界に幅広く見られる。そのような自律リズムは、ネットワークを介して相互作用する非線形力学系の集団的なダイナミクスとして生じることが多い。特に、生体における自律的な振動は、概日リズムや心臓の拍動、膵臓のインスリン分泌等、重要な機能的な役割を果たすことがある。心臓の拍動等の多数の相互作用する細胞の集団的な活動によって作り出されるマクロなリズムはその典型であり、また、微視的には、単一の細胞のリズミックな挙動を作り出す複雑な生化学反応を、反応に含まれる各要素のなすネットワーク結合力学系の集団ダイナミクスと捉えることもできるだろう。

自律的なリズム間には同期現象が典型的に生じるが、同期現象を理論的に解析するための古典的な手法のひとつが、リミットサイクルを持つ非線形力学系に対する位相縮約法である。これは、一般に多次元の非線形力学系として記述される振動子に対して、リミットサイクルの軌道に沿って導入した位相変数のみに着目して、弱い摂動を受けた振動子の位相の従う簡潔な方程式を近似的に導く理論的な枠組みである。これにより導出される位相方程式は、振動子の自然振動数と位相の周期関数である位相感受関数のみで特徴づけられ、弱く相互作用する結合振動子系の同期現象の解析に重要な役割を果たしてきた。

近年の研究で、この古典的な位相縮約法の拡張や一般化が進んでおり、空間的に広がりを持つ反応拡散系や時間遅れを持つ系、不連続性を含むハイブリッド力学系、ネットワークを介して相互作用する系など、従来は対象に含まれていなかった系のリズム現象に対する位相縮約法の拡張や、振動子の状態のリミットサイクル軌道からの外れ方を表す振幅のダイナミクスも考慮した、より一般的な位相-振幅縮約法などが提案されつつある。

本講演では、ネットワーク結合力学系の集団振動現象に対する位相、あるいは位相-振幅縮約理論の定式化の概略を述べ、近年発展しつつある Koopman 作用素を用いた非線形力学系の線形化手法との関係を述べる。可能であれば解糖系振動などの生化学反応の数理モデルを例にとり、これをネットワーク結合力学系と考えて、各構成要素への摂動に対する集団振動の位相や振幅の感受特性を調べ、複数の集団振動間に生じる同期現象を議論したい。

## 参考文献

- Winfree A. T, *The Geometry of Biological Time* (Springer, New York, 2001).
- Kuramoto Y. *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence* (Dover, New York, 2003).
- Pikovsky A, Rosenblum M, and Kurths J. *Synchronization: A Universal Concept in Nonlinear Sciences* (Cambridge University Press, Cambridge, 2001).
- Keener J, Sneyd J, *Mathematical Physiology*, (Springer, New York, 2009).
- Nakao H, Phase reduction approach to synchronization of nonlinear oscillators, *Contemp. Phys.* 57, 188 (2016).
- Mauroy A, Mezic I, and Moehlis J, Isostables, isochrons, and Koopman spectrum for the action-angle representation of stable fixed point dynamics, *Physica D* 261 (2013), pp. 19–30.
- Kori H, Kawamura Y, Nakao H, Arai K, and Kuramoto Y. Collective dynamical response of coupled oscillators with general network structure, *Phys. Rev. E* 80, 036207 (2009).
- Shirasaka S, Kurebayashi W, Nakao H, Phase-amplitude reduction of transient dynamics far from attractors for limit-cycling systems, *Chaos* 27, 023119 (2017).
- Nakao H, Yasui S, Ota M, Arai K, Kawamura Y. Phase reduction and synchronization of a network of coupled dynamical elements exhibiting collective oscillations, *Chaos* 28, 045103 (2018).

# 磁気共鳴機能画像法(fMRI)を用いた脳機能の確率共鳴現象

○山本哲也<sup>1</sup>, 雨宮きよみ<sup>2</sup>, 渡邊克成<sup>3</sup>, 雨宮隆<sup>4</sup>

<sup>1</sup>都立産技高専 創造工学専攻, <sup>2</sup>都立松沢病院 診療放射線科,  
<sup>3</sup>都立松沢病院 脳神経外科, <sup>4</sup>横浜国立大学大学院 環境情報研究院

確率共鳴現象(SR : Stochastic Resonance)とは、非線形システムにおいて閾値以下の微弱な入力信号に対して適切なノイズを加える事で検出される現象である。確率共鳴現象は、物理系・化学反応系・回路系・生物系など様々な非線形システムにおいて確認されている。動物では、ザリガニの忌避行動・ヘラチョウザメの捕食率が、適切なレベルのノイズにより向上する事が報告されている<sup>1),2)</sup>。また人間においても視覚・聴覚・感覚知覚が確率共鳴現象により向上することが報告されている<sup>3),4),5),6)</sup>。

そこで我々は、認知症などによる認知機能低下の改善や緩和などの臨床応用を目的とし、脳機能における確率共鳴現象の可能性について検討を行った。甲斐らは、右目に微弱なパルス光刺激、左目にノイズ光刺激を与え脳波を観測した実験により、入力パルス光の倍周波数領域のパワーがノイズ強度に依存して釣鐘型の特性を示すこと(確率共鳴現象)を報告している<sup>7)</sup>。そこで我々は、同様の実験系においてノイズ光刺激による脳活動の賦活化を磁気共鳴機能画像法(fMRI : functional Magnetic Resonance Imaging)を用いて調べた。強いパルス光刺激に対しては脳表で賦活が見られ、弱いパルス光刺激に対しては脳の内側にある鳥距溝周辺において賦活が見られた。また、賦活が低い微弱なパルス光刺激(右目)に対して微弱なノイズ光刺激(左目)を加えることにより賦活が促進されることを確認した。

本公演では、安静時でのfMRIから得られる機能的結合ネットワークについても紹介し、実験で得られた賦活部位について機能的結合ネットワークの結果からも議論したい。

## 参考文献

1. J.K. Douglass, L. Wilkens, E. Pantazelou and F. Moss, *Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance*, Nature, 365, 337–340, 1993.
2. D. F. Russell, L. A. Wilkens and F. Moss, *Use of behavioral stochastic resonance by paddle fish for feeding*, Nature, 402, 291-294, 1999.
3. E. Simonotto, M. Riani, C. Seife, M. Roberts, J. Twitty, and F. Moss, *Visual Perception of Stochastic Resonance*, Phys. Rev. Lett., 78(6), 1186-1189, 1997.
4. E. Simonotto, F. Spano, M. Riani, A. Ferrari, F. Levvero, A. Pilot, P. Renzetti, R.C. Parodi, F. Sardanelli, P. Vitali, J. Twitty, F. Chiou-Tan and F. Moss, *fMRI studies of visual cortical activity during noise stimulation*, Neurocomputing, 26-27, 511-516, 1999.
5. F. Zeng, Q. Fu and R. Morse, *Human hearing enhanced by noise*, Brain Research, 869(1–2), 251-255, 2000.
6. J.J. Collins, T.T. Imhoff and P. Grigg, *Noise-enhanced tactile sensation*, Nature, 383(6603), 770, 1996.
7. T. Mori and S. Kai, *Noise-Induced Entrainment and Stochastic Resonance in Human Brain Waves*, Phys. Rev. Lett., 88, 21, 218101, 2002

# データ同化によるシステム理解とライフサイエンス分野への応用

○中村和幸<sup>1,2</sup>, 高橋慶<sup>3</sup>, 石曾根毅<sup>1</sup>, 下村真生<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 明治大学 総合数理学部

<sup>2</sup> JST さきがけ

<sup>3</sup> 明治大学大学院 先端数理科学研究科

データ同化とは、計算機シミュレーションと計測データを融合し、各々単独では得られない情報を得ることを目指したものである(中村他, 2005). もともと気象学・海洋学において発展してきた手法であるが、近年では、生命科学(Nakamura *et al.* 2009), 地盤工学 (Shuku *et al.*, 2012), 材料科学(Ito *et al.*, 2017)など、他の分野にも広がりつつある手法である.

気象予報においては、ナビエ-ストークス方程式などの支配方程式やモデル式に基づき、大気状態の時間発展を与えるための計算機シミュレーションがなされる. 精度の高い予報結果を得るためには、現在の状態に近い初期値を構成する必要がある. しかし、シミュレーションに必要な物理量を稠密に得ることは不可能である. また、計測値を単純にモデルに含めると、本来存在しないような物理的な不連続性を生み出すことにつながり、不適切な現象を引き起こすことがある. そこで、モデルから決まる制約と、実際に得られた過去の計測データとのバランスを取りながら、モデルに含まれる変数を適切に推定する手法の必要性が出てくる. これを実現するのがデータ同化である. また、データ同化は、直接観測できない時変状態やパラメータを推定できるようになるため、知識発見の手法として用いることもできる.

データ同化は、数理的には、統計的時系列解析や制御理論の分野で用いられる状態空間モデルによる状態推定の問題とみることができる. このような観点では、状態推定の困難さは、システムの非線形性、モデル化誤差、シミュレーションスキームの計算速度による制約に由来する誤差、計測誤差など様々な要因によることになる. また、それにもなって、用いるべき推定アルゴリズムや推定精度が変わることになる. この点に関する統一的なアプローチは不足しており、この問題を解決することで、これまで以上の適用分野の拡大や新たな知識発見につながると見込まれる.

本講演では、データ同化とその基礎となっている統計的解析手法についてレビューしたうえで、現在進めている時間局所的なシステムの変動度を表す Local Translation Error (Sviridova and Nakamura, 2016)によるシステム理解とデータ同化について紹介する. さらに、現在進めているライフサイエンス分野におけるデータ同化や統計的解析手法の応用について紹介し、今後の発展の方向性について議論する.

参考文献

Ito, S., H. Nagao, T. Kasuya, and J. Inoue "Grain growth prediction based on data assimilation by implementing 4DVar on multi-phase-field model," *Science and Technology of Advanced Materials*, 18(1), 857-869, doi:10.1080/14686996.2017.1378921, 2017.

中村和幸, 上野玄太, 樋口知之, 「データ同化: その概念と計算アルゴリズム」 *統計数理*, 53(2), 211-229, 2005.

K. Nakamura, R. Yoshida, M. Nagasaki, S. Miyano, and T. Higuchi, "Parameter estimation of in silico biological pathways with particle filtering towards a petascale computing," *The Proceedings of 14th Pacific Symposium on Biocomputing*, 227-238, 2009.

T. Shuku, A. Murakami, S. Nishimura, K. Fujisawa, and K. Nakamura, "Parameter identification for Cam-clay model in partially loading tests using the particle filter," *Soils and Foundations*, 52(2), 279-298, 2012.

N. Sviridova and K. Nakamura, "Local noise sensitivity: Insight into the noise effect on chaotic dynamics," *Chaos*, 26, 123102, DOI: 10.1063/1.4970322, 2016.