

令和元年6月14日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00325

研究課題名(和文) 最適原理に基づく細胞の動的情報伝達機構の解明

研究課題名(英文) Unveiling cellular information transmission through optimality principle

研究代表者

長谷川 禎彦 (Hasegawa, Yoshihiko)

東京大学・大学院情報理工学系研究科・准教授

研究者番号：20512354

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、最適原理に基づく細胞の動的情報伝達機構の解明を行った。研究成果としては、細胞の動的信号のデコードメカニズムを、最適原理により導いた。そのような最適なデコード機構が分子メカニズム的に実装可能であることを示した。また、細胞の拡散による影響を理論的に調べ、どのような場合に拡散が無視できるかを理論的に明らかにした。これらの結果は、国際査読付きジャーナル論文誌に発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最適なデコード機構が分子メカニズム的に実装可能であることを示したが、これにより、将来細胞に人工的な信号を受け取る分子メカニズムを実装する際に、最適なデコードが実装可能であることが分かった。細胞の拡散による影響を理論的に調べた研究では、細胞の動態をモデル化する際に、適切なモデル化の指針が与えられることが分かった。これにより、細胞の薬剤に対する応答のモデル化が効率的かつ正確に行うことが可能となる。

研究成果の概要(英文)：We unveiled mechanisms of cellular information processing from optimal control theory. We obtained biomolecular mechanisms for optimally decoding dynamical signaling pattern using the principle of optimality. Moreover, we theoretically showed that such optimal decoding mechanisms can be implemented biochemically. We studied the effect of the diffusion in biomolecular processes. We mathematically proved conditions when we can ignore the effect of the diffusion. These achievements have been published by international peer reviewed journals.

研究分野：生物物理

キーワード：シグナル伝達 最適制御

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、観測技術の発展により定量的なデータが得られるにつれ、生命現象を司るメカニズムの理解が進んで来た。一方で、生物においては物理学における運動方程式のような普遍的な方程式はないと考えられている。しかし、現存する生物は例外なく「進化」という過程を経ているため、全ての生体システムは環境に高度に最適化されている。そのため、生体メカニズムの生理学的な役割や、なぜ現存するシステムになったか、等の答えは最適原理によって与えることが可能である。生物には多くの謎が存在するが、その問いに対する答えを最適化の観点から導き出すことを本研究課題では目標としている。

本申請では特に、細胞の情報伝達機構に注目する。細胞は環境情報(細胞がおかれた外界の分子濃度など)を細胞内で伝え、その環境に最適な応答を行う。この情報はシグナル伝達系や転写翻訳ネットワークによって伝えられる。従来はこれらの情報は静的な情報、例えばタンパク質濃度や、タンパク質の種類によって伝えられていると考えられてきたが、近年、細胞は分子の動的なパターンによっても情報を伝えることが明らかとなっている(図1)。下流の分子ネットワークはこの動的な信号をデコードし、その信号に合った目的のタンパク質合成を行う。細胞の動的な信号については、まだ明らかでないことが非常に多い。本研究課題では、情報科学における最適化手法や最適制御理論を用いることで、最適な動的な情報伝達を明らかにし、細胞の情報伝達の生理学的な役割を最適性の観点から解明し、その内容を明らかにすることを目標としている。

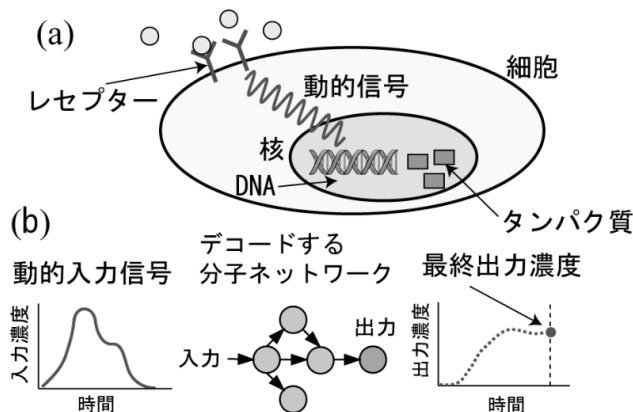


図1: (a)細胞は外界の濃度情報を、動的な信号を用いて伝え、適切なタンパク質を合成する。

(b)動的信号は分子ネットワークによってデコードされ、その結果は濃度情報として出力される。

2. 研究の目的

生物には物理学にあるような統一論がないと考えられている。しかし、現存する生体メカニズムは進化的に環境に適応したシステムとなっているため、「環境に対する最適性」がすべての生体メカニズムの根底に存在している。そのため、生体機能の理解には数理最適化による切り口が非常に有効である。細胞は外界の情報をシグナル伝達系や転写翻訳ネットワークによって細胞内に伝える。情報伝達は細胞の中心的な機能であり非常に重要であるため、少ないエネルギーで正確に伝えることが出来るように高度に最適化されており、情報伝達機構における多くの疑問は最適性の観点から答えることが可能である。本研究ではこの点に着目し、数理最適化や最適制御理論を用いて細胞の情報伝達機構の解明を行うことを目的としている。

3. 研究の方法

全ての生物は進化と淘汰を経ており、現存する生命メカニズムは環境に対して高度に最適化されている。そのため、生物が有するメカニズムにおける多くの疑問は数理最適化によって答えることが可能である。近年、細胞は動的な信号を用いることで情報伝達をすることが明らかとなって来た。本研究課題ではこの動的な情報伝達メカニズムに注目し、数理最適化手法と最適制御理論を用いることで、情報伝達機構の全容解明を行った。具体的には(1)最適制御を用いた動的信号の解明、(2)制御理論を用いたデコード分子ネットワーク推定、(3)最適な情報の多重送信メカニズムの解明を行う。確率過程や数理最適化、最適制御理論を用いて動的な情報伝達機構を最適性の側面から解明した。

【最適制御理論を用いた動的信号の推定】

動的信号は分子ネットワークによってデコードされ、デコードした結果に基づいて対応するタンパク質合成を行う。動的な信号のパターンは様々な細胞によって観測されているが、そのパターンの必然性についてはあまり知られていない。静的な濃度情報のみを用いる場合より、伝達可能な情報量が多いことなどが明らかとなっているが、動的信号間の優劣についてはほとんど知られていない。平成28年度研究では、デコードする分子ネットワークを被制御系、動的シグナルを制御変数として捉えることで、Pontryaginの最小化原理をはじめとした最適制御理論を用いて最適な動的シグナルを求めた。最適な動的信号と現存する細胞の信号とを比較することで、なぜ現存する動的パターンが現在の形となっているかを理解することが可能となる。信号の最適性を考えるに当たり、生命現象においては「エネルギー消費」と「正確さ」の二つの指標が重要である。生体メカニズムと工学的なシステムの大きな差はそのエネルギー消費量にある。生体メカニズムのエネルギー消費は非常に少ないことが知られている。また、タンパク質合成をはじめとした生体メカニズムは細胞内で行われるが、細胞は非常に小さく化学反応に関わる分子数が非常に少ないため、ノイズの影響を強く受ける。このノイズによって伝達さ

れる情報が失われる．このように，細胞の動的な信号伝達に対して，エネルギー消費と正確さを指標とした最適制御によって解析が可能である．このネットワークでは，入力動的信号が分子を活性化させ，活性化された分子が出力分子の生成を促す．平成 28 年の研究で用いる分子ネットワークではこのデコードネットワークにおける最適動的シグナルを考えた．

【信号の多重化とそのデコード機構の解明】

近年の研究で，細胞の動的信号は多重化 (multiplexing) を用いて情報を伝達していることが示唆されている．これはラジオの多重放送と同様に一つのチャンネルで複数の信号を伝送する方法である．しかし，細胞がどのようなメカニズムで信号を多重化しているのか，またどのようにその情報をデコードしているのかについてはまだ明らかでないことが多い．最適制御の理論と組合せ最適化，情報理論を用いることで，多重化された動的信号から最適にデコードする分子ネットワークの同定を行った．

4．研究成果

平成 28 年度の研究計画では，シグナル伝達系を最適制御理論と確率過程の手法を用いて解析し，シグナル伝達系の理解を深めることが目的であった．この研究計画に従い，平成 28 年度の研究では，シグナル伝達系における動的シグナル分子のパターンに着目し，正確に情報を伝える能力と少ないエネルギー消費に注目し，最適な動的パターンを数理的に解析した．平成 28 年度の研究成果によって，シグナル伝達系がどのような進化的淘汰圧の下で獲得されたかが，非常にシンプルな物理モデルによって説明することが可能となった．特に，今までは，動的なパターンで頻出している Overshoot パターンが，情報伝達の精度とエネルギー消費量を最適化するために必要であることを初めて明らかにした．また，他のよく見られるパターンについても説明することに成功している．この手法をさらに発展させることで，他の生体メカニズムの機能の説明が可能になると考えている．

シグナル伝達は細胞の中心的な機能であり非常に重要であるため，少ないエネルギーで正確に伝えることが出来るように高度に最適化されていると考えられる．近年，細胞は濃度や分子種の観測のみならず，動的なシグナル分子のパターンも認識できることが明らかになっている．平成 29 年度の研究では，特に複数の動的シグナルが重なり合った信号 (多重化信号) が存在した場合の最適デコード機構について明らかにした．現代制御理論を適用することで，任意の多重化信号のデコードを，生化学反応によって実現できることを初めて示した．特に，シグナル伝達系で頻出の生化学ネットワーク構造によってデコードできることを示した．この成果を査読付き論文誌 (Physical Review E) に発表した．

平成 30 年度の研究では確率熱力学の知見を用いることで，細胞振動子ネットワークがどのように精度を担保しているかを明らかにした．具体的には，振動子は Information Flow と呼ばれる情報の流れを用いることで，精度の分散を向上していることが明らかになった．平成 30 年度の研究では，時系列データ解析のための，位相データ解析の手法を提案した．また，細胞におけるモデル化では，分子の拡散を無視したモデル化を行うが，どのような条件でこのような近似が可能かを理論的に示した．これらの成果を査読付き論文誌 (Physical Review E, Chaos) に発表した．

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

1. Quoc Hoan Tran and Yoshihiko Hasegawa, Topological Time-series Analysis with Delay-variant Embedding, Physical Review E, vol.99, 032209, 2019
2. Tan Van Vu and Yoshihiko Hasegawa, An Algebraic Method to Calculate Parameter Regions for Constrained Steady-state Distribution in Stochastic Reaction Networks, Chaos, vol.29, 023123, 2019
3. Tan Van Vu and Yoshihiko Hasegawa, Diffusion-Dynamics Laws in Stochastic Reaction Networks, Physical Review E, vol.99, 012416, 2019
4. Yoshihiko Hasegawa, Thermodynamics of Collective Enhancement of Precision, Physical Review E, vol.98, 032405, 2018
5. Yoshihiko Hasegawa, Multidimensional Biochemical Information Processing of Dynamical Patterns, Physical Review E, vol.97, 022401, 2018
6. Yoshihiko Hasegawa, Optimal Temporal Patterns for Dynamical Cellular Signaling, New Journal of Physics, vol.18, 113031, 2016

〔学会発表〕(計 11 件)

1. 土井彬史, 長谷川禎彦, ゆらぎの定理による確率過程のパラメータ推定手法, 電子情報通信学会総合大会 (口頭発表), 早稲田大学 (西早稲田キャンパス), 3 月 19 日~22 日, 2019
2. Xingyan Chu, Yoshihiko Hasegawa, Augmented Variational Superposed Gaussian Approximation for Langevin Equations with Rational Polynomial Functions, 電子情報通信学会総合大会 (口頭発表), 早稲田大学 (西早稲田キャンパス), 3 月 19 日~22

日, 2019

3. 瀬戸山 亘, 長谷川禎彦, Ott-Antonsen Ansatz を用いた大域結合系の最適制御, 電子情報通信学会総合大会(口頭発表), 早稲田大学(西早稲田キャンパス), 3月19日~22日, 2019
4. 計良宥志, 長谷川禎彦. Approximate Vanishing Ideal via Data Knotting, 第17回情報科学技術フォーラム(FIT2018), 福岡工業大学, 9月19日~21日, 2018
5. Tran Quoc Hoan, Vu Van Tan, 長谷川 禎彦. パーシステントホモロジーを用いた確率的な化学反応ネットワークの分岐点の推定, 情報処理学会第51回バイオ情報学(BIO)研究会(口頭発表), 北海道大学(札幌キャンパス), 9月26日, 2017 (<http://www.ipsj.or.jp/kenkyukai/event/bio51.html>)
6. Hiroshi Kera and Yoshihiko Hasegawa. Approximate Vanishing Ideal via Data Knotting, Thirty-Second AAAI Conference on Artificial Intelligence, New Orleans, Louisiana, Feb. 2-7, 2018
7. Tan Vu Van, Yoshihiko Hasegawa. Spatial Effects in Signaling Cascade Network, NIG International Symposium 2017 (Life, Environment, and Evolution Revealed by Genomes) (Poster presentation), Mishima Citizens Cultural Hall, Mishima, Shizuoka, May 27-29, 2017 (<http://www.ddbj.nig.ac.jp/ddbj30th/>)
8. 東野孟史, 長谷川禎彦. 実環境画像を用いたノイズ同期現象, 電子情報通信学会ソサエティ大会(口頭発表), 北海道大学(札幌キャンパス), 9月20日-23日, 2016
9. 田島新, 長谷川禎彦. 遅延要素を含む振動子の目的の位相応答曲線の獲得, 電子情報通信学会ソサエティ大会(口頭発表), 北海道大学(札幌キャンパス), 9月20日-23日, 2016
10. 井村憲吾, 長谷川禎彦. 非整数ブラウン運動における時間依存解の近似計算手法, 電子情報通信学会ソサエティ大会(口頭発表), 北海道大学(札幌キャンパス), 9月20日-23日, 2016
11. 宮田圭介, 長谷川禎彦. Distributed delay を含むリミットサイクルの位相応答曲線, 電子情報通信学会ソサエティ大会(口頭発表), 北海道大学(札幌キャンパス), 9月20日-23日, 2016

6. 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。