

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K17763

研究課題名（和文）集団増殖系に内在する定常状態熱力学構造とその応用

研究課題名（英文）Steady state thermodynamic structure for population dynamics and its application

研究代表者

杉山 友規 (Sugiyama, Yuki)

東京大学・生産技術研究所・特任助教

研究者番号：90756389

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、細胞などの集団増殖系に非平衡統計物理学で培われた定常状態熱力学の構造を導入し、環境変動により生じる余剰増殖をClausius不等式により評価できることを明らかにした。より具体的には、余剰増殖がlineage fitnessと言う実験的に観測可能な量でバウンドされることを示した。研究後半では、大腸菌の実験への応用を探るため、age構造付き増殖過程の経路積分的解析手法を考案した。また、この手法を用いて、大腸菌の増殖系譜木上のタイプ推定をするアルゴリズムを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は細胞増殖と言う生命科学分野の問題に、非平衡統計物理学と言う数理物理の技法を用いて挑戦したものである。そのため、全ての研究結果は両分野の研究者が共に理解できるような形で論文にまとめている。従って、生命科学と物理学の間にある分野横断的な本研究は、双方の研究者が協力し新たな学問領域を構築するための指針となる大きな発展性を持つ。また、研究後半で得られた細胞のタイプ推定アルゴリズムは、感染症ウイルスのタイプ変異の推定にも応用でき、疫学や人口学分野への貢献も期待できる。

研究成果の概要（英文）：In this work, by introducing the structure of steady-state thermodynamics cultivated in the nonequilibrium statistical physics into cell-growing systems, I revealed that the excess growth generated by environmental changes can be evaluated by Clausius inequality. To be more precise, it was found that the excess growth was bound by lineage fitness which can be observed in an experiment. In the second half of the research, in order to explore the application to an experiment of *E. coli*, I devised a path integral approach for age-structured population dynamics. Moreover, by employing this approach, I constructed an algorithm for type inference on the lineage tree of *E. coli*.

研究分野：数理生物学

キーワード：非平衡統計物理学 進化生物学 確率過程論 大偏差原理 機械学習

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、病原性細菌や癌細胞の増殖を、薬剤耐性細胞の出現を抑えることにより、効果的に抑制することが、医療現場での課題となっている。抑制方法として、複数薬剤の組み合わせや、投薬の時間的スケジュールリングの制御などが有効であることが示唆され、細胞の集団増殖率を減少させる効果的な外部摂動を予測する理論が求められている。また癌細胞の例では集団増殖の抑制が重要であるが、一方で組織の再生や免疫系などでは集団増殖の促進が必要な場合もある。このような細胞集団は、多数のヘテロなタイプを持った個体により構成され、その集団増殖率を評価する理論の構築は、**population dynamics** の手法を用いて、研究されている。

Hermisson らは、定常増殖率の環境変化(投薬切り替え)に対する応答を、個体の血統(**lineage**)を **backward** にトレースすることによって得られる **ancestral** 分布を用いて評価する方法を考案している[J. Hermisson, et al., *Theor. Pop. Biol.* 62, 9 (2002)]。近年我々は、この研究をさらに発展させ、個体のタイプ遷移ダイナミクスが持つ大きな揺らぎ(大偏差関数)に関する変分原理を用いて、**ancestral** 分布を与える理論を構築した[Y.S., T. J. Kobayashi, et al., *Phys. Rev. E* 91, 032120 (2015)]。即ち、定常増殖率の応答をタイプ遷移の揺らぎから評価することに成功したと言える。(集団増殖系において、統計力学における揺らぎ応答関係の導出に成功した。)

一方で、時間発展とともに環境が変化する状況における集団増殖率の評価は、上記の様な定常環境下での増殖率を評価する問題よりも複雑になる。環境変動下の集団増殖では、変動中の各環境における定常増殖率の和に加えて、環境の切り替わりによる余剰増殖を評価する必要が生じるためである。この余剰増殖については、Kussell らによって研究され[E. Kussell and S. Leibler, *Science* 309, 2075 (2005)]、Nicola らによって、環境が非常にゆっくり変化した場合(準静的)においても生じることが指摘されている[S. Tanase-Nicola and I. Nemenman, *J. R. Interface* 9, 1354 (2012)]。さらに、Nicola らは、この準静的環境変化における余剰増殖が **Berry** 位相(**geometric phase**)に対応することを発見している。

2. 研究の目的

以上のような背景の下、本研究では、定常状態熱力学(**SST**)の構造を用いて、環境変動下の集団増殖率を熱力学の枠組みの中で評価する理論を構築する。簡単になぜ **SST** を用いるのかということについてコメントしよう。

通常の熱力学は平衡状態間の遷移に関する理論であるが、これに対して **SST** は非平衡定常状態間の遷移に関する理論である。その核は Oono らによって提唱されたもので、遷移間の吸熱量を、定常状態を維持するために生じる(定常状態であるがために生じる)放熱部分(**housekeeping heat**)とそれ以外の部分(**excess heat**)に分離することである。そして、彼らは後者に対して **Clausius** 不等式が成立することを主張した[Y. Oono and M. Paniconi, *Prog. Theor. Phys. Suppl.* 130, 29 (1998)]。より具体的に説明すれば、前者の定常熱は環境が一定であっても、系が非平衡であるために生じる熱で、後者の余剰熱は環境の切り替えによって生じる熱であると解釈できる。またこの研究の数理側面の整備は、量子力学と確率過程のアナロジーに注目し **Berry** 位相を用いた Sagawa らの研究[T. Sagawa and H. Hayakawa, *Phys. Rev. E* 84, 051110 (2011)] が挙げられる。

さて、以上の様な **SST** の構造は、Kussell や Nicola らによって研究されている、環境変動下の集団増殖率の評価に非常に役立つことは簡単に想像できるだろう。本研究では、定常増殖を定常熱と解釈し、余剰増殖を余剰熱と対応付けることで、集団増殖系に **SST** 構造を持ち込む。そして、結果として余剰熱のバウンドを **Clausius** 不等式で与えることを目標とする。さらに、このようにして構築された、集団増殖系における **Clausius** 不等式の実験検証についても考察する。

3. 研究の方法

本研究では、個体はそのタイプ(表現型・遺伝型)を変化させながら、時間発展の中で自身の状態と環境に依存して増殖する非常に一般的な系を扱った。このような系は、遷移行列と増殖項を持つ常微分方程式で表される。これを解析する手法としては、微分方程式をそのまま解く数理人口学で良く知られた手法(時間発展作用素の固有値問題を解く手法)ではなく、個体のタイプの変化を系譜木上でトラックするという経路積分的手法を用いた。この手法を用いると、定常集団増殖率は、タイプ遷移が作る Markov 過程上の大偏差関数の Legendre 変換により変分原理で与えられる。また、変動環境下の集団増殖率を **SST** 構造を用いて2つの寄与に分離し **Clausius** 不等式を構成する際は、Sagawa らの研究を参考に、量子力学とのアナロジーに注目し **Berry** 位相を用いてアプローチした。

さらに研究を進める中で、実験との対応を探るためには理論に **age** 構造を取り込む必要が不可欠であることが明らかになった。この問題を解決するため、**age** 構造付きの **population dynamics** を偏微分方程式でモデル化した。この偏微分方程式を経路積分的に考察する際は、Semi-Markov 過程上の大偏差関数が重要な役割を果たした。

4. 研究成果

本研究によって明らかになった成果は主に3つある。(サブワークとして、その他の結果も学術論文としてまとめているが、それらの内容については割愛する。詳細は以下に列挙する発表論文を参照していただければ幸いである。)以下で、3つに分けて、それらの成果について述べる。

(1) 集団増殖系における SST 構造

本研究成果はこの度の研究課題の中核をなすもので、まさに余剰増殖が如何にして評価されるかということについての成果である。研究背景で述べたように、変動環境下における集団増殖率は、定常環境下におけるそれ（定常増殖率）よりも、環境の切り替わり時に余剰な増殖（余剰増殖率）が生じるため、難しい問題となる。本研究では、非平衡統計物理学の分野で培われた SST の手法を用いて、この余剰増殖率を評価するための“理論”を構築した。結果としては、見事に SST 構造を集団増殖系に展開することが出来、余剰増殖が Clausius 不等式を通して熱力学における“エントロピー”に対応する量でバンドされることが明らかになった。また、この集団増殖系における“エントロピー”は「lineage fitness」と呼ばれる観測可能量で評価できることも示された。（lineage fitness は各タイプの未来における繁栄度を表す指標であり、population dynamics では essential な観測量である。）このため、余剰増殖の上限を環境変動の始点と終端における lineage fitness を観測することにより計算できるようになる。さらに、準静的環境変動においてこの上限が達成されるため、この場合に対しては上記の手法を用いて余剰増殖を正確に評価できることが示される。

一方で、この理論を実際の実験で得られる大腸菌の増殖系譜に適応しようと試みると、理論の中に age 構造が入っていないため、そのまま応用することは難しいことも明らかになった。そのため、以下に続く 2 つの主要成果は、この age 構造をどの様にして理論に取り込むかという部分に焦点が当てられる。

(2) age 構造付き増殖過程における応答理論

上記 (1) の研究では増殖過程に age 構造を含まない形で定式化していたが、本研究では age 構造を取り入れて解析する。結果としては、自身の先行研究[Y.S., T. J. Kobayashi, et al., Phys. Rev. E 91, 032120 (2015)]と同様、集団増殖率が細胞のタイプスイッチの大きな揺らぎを表す大偏差関数の Legendre 変換で与えられることが明らかになった。またこの構造により、環境変動に対する集団増殖率の応答は、時間遡及的に lineage tree を辿ったときに得られる確率過程

(retrospective 過程) 上の統計量から計算できることが導かれた。このように述べると、先行研究のちょっとした拡張のように思えてしまうが、この拡張は生物学的にも数学的にも大きな意味を持つ。生物学的側面から述べると、この拡張により実験データとの比較検証が可能になった。通常、細胞は分裂からの経過時間（年齢）に依存して、次の分裂のタイミングが決定される（セルサイクル）。したがって、実験データを用いて理論を検証する上では、age 構造を理論に含めることは必要不可欠と言える。実際、本研究で提案される理論は大腸菌を用いた実験に適応可能な形で書かれている。一方、数学的側面を述べると、理論を構成する基となる確率過程がより複雑なものへと発展している。具体的には、age 構造を含まない場合、Markov 過程 + 増殖効果という形で理論を構成することが出来るが、age 構造を含む場合、Semi-Markov 過程 + 増殖効果という形になる。そのため、age 構造を含まない場合は、よく知られた Markov 過程上の大偏差関数を用いれば理論を構成できたのに対し、ここでは、Semi-Markov 過程上の大偏差関数を必要とする。この大偏差関数に関する詳細は、自身の発表論文[J. Phys. A: Math. Theor. 51, 125001]を参照していただくと幸いである。

(3) 系譜木上の細胞のタイプ推定

上記 (2) の研究成果を用いて、系譜木 (lineage tree) の年齢情報から細胞のタイプを推定する問題にチャレンジした。近年、細胞分裂の大規模な lineage tree を実験的に観測できるようになってきている。しかし、その lineage tree に存在するすべての細胞のタイプ（遺伝型や表現型）を正確に測定することは非常に難しい。なぜならば、過去に存在した細胞（母細胞や先祖の細胞）のタイプを正確に観測するためには、その細胞を破碎し細胞内部の遺伝子発現量を測定する必要があるためである。すなわち、lineage tree の葉の部分に当たる（娘）細胞のタイプは測定できるが、lineage tree の根や本体に当たる（母）細胞のタイプは原理的に測定不可能である。（もちろん、蛍光タンパク質などを用いて破碎なしに観測する技術もあるが、詳細な情報は破碎することによってのみ得られるのが現状である。）そこで本研究では、観測されている lineage tree とその葉に当たる（娘）細胞のタイプから、lineage tree 全体にわたる先祖の細胞のタイプを推定することを試みた。実際の推定では EM アルゴリズムを用いるが、ここでの大きな問題は、増殖によりサンプルにバイアスがかかるため、このバイアスを上手く取り除いた後に推定を行う必要がある点である。そこで、上記 (2) の研究成果を用いて、時間遡及的に lineage tree を辿ったときに得られる確率過程 (retrospective 過程) を構成し、それを基に推定を行った。（retrospective 過程はその構成の仕方から、バイアス（淘汰）を含んだ lineage tree 全体の情報を持っている。）結果としては、トイモデルに対して先祖のタイプを上手く推定することに成功した。また、実際の大腸菌のデータに対する適応も行った。こちらに関しては、タイプは 3 次元空間で表され、その内の 1 次元は世代経過で非常にゆっくりと変化するものであることが明らかになった。

(4) まとめ

本研究は集団増殖系に SST 構造を展開するという当初の目標としてスタートし、研究の進行過程で、実験との対応を探るうえで age 構造が重要であることが明らかになった。そのため研究後半では age 構造付き増殖過程に関する研究が主題となり、そちらのテーマで 2 つの主要結果を得られた。（実験への応用も議論出来たことには満足している。）最終的に SST 構造に戻ってくる時間が足りなかったことは悔やまれるが、SST に age 構造を導入するための理論整備は

十分に出来たと自身では分析している。今後、機会があればこのトピックをさらに進化させたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakashima So, Sughiyama Yuki, Kobayashi Tetsuya J	4. 巻 36
2. 論文標題 Lineage EM algorithm for inferring latent states from cellular lineage trees	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 2829 ~ 2838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Tetsuya J., Sughiyama Yuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Fitness Gain of Individually Sensed Information by Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Entropy	6. 最初と最後の頁 1002 ~ 1002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.3390/e21101002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sughiyama Yuki, Nakashima So, Kobayashi Tetsuya J.	4. 巻 99
2. 論文標題 Fitness response relation of a multitype age-structured population dynamics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 12413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1103/PhysRevE.99.012413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Sughiyama, Tetsuya J. Kobayashi	4. 巻 51
2. 論文標題 The explicit form of the rate function for semi-Markov processes and its contractions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical	6. 最初と最後の頁 125001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1088/1751-8121/aaab6d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tetsuya J. Kobayashi, Yuki Sughiyama	4. 巻 96
2. 論文標題 Stochastic and information-thermodynamic structures of population dynamics in a fluctuating environment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 12402
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1103/PhysRevE.96.012402	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Sughiyama and Tetsuya J. Kobayashi	4. 巻 95
2. 論文標題 Steady-state thermodynamics for population growth in fluctuating environments	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PHYSICAL REVIEW E	6. 最初と最後の頁 12131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1103/PhysRevE.95.012131	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Yuki Sughiyama, So Nakashima and Tetsuya J. Kobayashi
2. 発表標題 Pathwise analysis for a structured population dynamics and its application to inference of cell states
3. 学会等名 The XXVII International Conference on Statistical Physics (Statphys27) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Sughiyama
2. 発表標題 Pathwise analysis for a multi-type age-structured population dynamics
3. 学会等名 Eurasian Health and Medicine 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Sughiyama
2. 発表標題 Retrospective Approach for Age Structured Population Dynamics
3. 学会等名 The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山友規
2. 発表標題 時間遡及的見方による集団増殖率の解析
3. 学会等名 第70回日本人口学会研究大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Sughiyama
2. 発表標題 A retrospective analysis of the multi-state age-structured population dynamics
3. 学会等名 Ancestral lines in populations under selection (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuki Sughiyama
2. 発表標題 Path-wise analysis for the age-structured population dynamics
3. 学会等名 Large Deviation Theory in Statistical Physics: Recent Advances and Future Challenges (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yuki Sughiyama
2. 発表標題 Steady State Thermodynamic Structure in Population Dynamics
3. 学会等名 Physical approaches for growing & evolving populations (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----