

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K11464

研究課題名（和文）生物リズムにおける振動と同期のメカニズムの解明と実験研究の提案

研究課題名（英文）Theoretical study on the oscillation and synchronization mechanisms in biological rhythms and the proposal of experimental studies

研究代表者

郡 宏 (Kori, Hiroshi)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：80435974

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本報告書にあるとおり、主に5つの研究成果を上げることができた：
(1)振動子ネットワークのノイズに対する安定性と最適ネットワーク構造の解明、(2)線維芽細胞の集団ダイナミクスとパターン形成、(3)カオス振動子の位相記述理論、(4)体内時計の実験研究への貢献、(5)振動子の流体相相互作用が与える輸送効率への影響。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複数の自由度を持つ非線形現象のメカニズムの理解に、数理的アプローチは必須である。本研究では、生命システムにおける振動と同期のメカニズムと役割を理解するための数理的理論枠組みをいくつか構築することができた。また、細胞集団の動きやカオス振動と行った、振動・同期現象と密接な関係がある現象についても理論研究を進めることができた。これらの研究成果は非線形・散逸系の物理学や応用数学の発展に貢献するだけでなく、工学分野や生命科学分野においても活用されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：As described in this report, we were able to achieve five main research results:

(1) stability of oscillator networks against noise and optimal network structure, (2) population dynamics and pattern formation of fibroblasts, (3) phase description theory of chaotic oscillators, (4) contribution to experimental studies of biological clocks, and (5) effect of fluid interaction of oscillators on transport efficiency.

研究分野：非線形動力学

キーワード：同期 ネットワーク

1. 研究開始当初の背景

非線形・散逸系には安定な周期と振幅を持つ振動現象、いわゆるリミットサイクル振動が現れる。このような振動現象は特に生物に重要な例が多い。たとえば、心臓の拍動と約 24 時間の体内時計がその代表例であるが、体の節構造の形成や、気管の繊毛運動による異物の排出など、生命機能に不可欠なものが多数ある。生命に見られる振動現象は、繊毛の機械的振動や遺伝子制御ネットワークによるタンパク質の周期的生産といった小さな振動を示す「振動子」の集団が作り出す。そして、振動子は何らかの相互作用によって、集団で振動タイミングを揃えることによって、生命機能を構成する大きな振動が作られる（振動子ネットワークの同期現象）[Pikovsky et al., Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences, 2001]。同期現象の研究成果は非線形・散逸系の物理学や応用数学の発展に貢献し、そして工学分野や生命科学分野において活用されてきた [Glass, Synchronization and rhythmic processes in physiology, Nature, 2001]。

2. 研究の目的

振動と同期に関する研究は世界的に活発に行われているが、未解決問題は山積しており、また、特に生命科学分野からは、日々加速度的に進化する実験技術の向上に伴って新たな課題が次々と出現している。このような状況下において貢献が求められていることは、生命システムにおける振動と同期のメカニズムと役割を解明することである。複数の自由度を持つ非線形現象のメカニズムの理解に、数理的アプローチは必須であり、多くの研究者がこの課題に取り組んでいる。本研究では主に実験研究から発見された題材に対して、出来る限り簡単でときに抽象的なモデルを立て、メカニズムの一般的かつ包括的な理解を得ることにある。そして、モデルの理論研究にとどまらず、検証実験を企画し、理論の実用性を実証することにある。

3. 研究の方法

問題に応じた適切なモデリングと解析を行う。またこれに基づいて実験研究者と議論を行い、結果の解釈に貢献し、また、新しい実験を提案する。

4. 研究成果

主な研究成果は以下の通りである。

1. 振動子ネットワークのノイズに対する安定性と最適ネットワーク構造の解明 [1]
2. 線維芽細胞の集団ダイナミクスとパターン形成 [2]
3. カオス振動子の位相記述理論 [3]
4. 体内時計の実験研究への貢献 [4]
5. 振動子の流体相互作用が与える輸送効率への影響 [5]

本報告書では (1),(2),(3),(5) についてその概略をまとめる。

(1) 弱いノイズを持つ振動子のネットワークにおいて、同期レベルを定量的に評価する理論枠組みを構築した。同期状態の周りで線形化することにより、システムは Ornstein-Uhlenbeck 過程で記述される。この線形化システムに対して計算を行うと、蔵本秩序変数の期待値 $\langle r \rangle$ が、安定性行列（同相同期の場合はこれはネットワークラプラシアンと一致する）の固有値と固有ベクトルによって記述されるこ

とがわかる。

$$\langle r \rangle = 1 - \frac{Q}{2}, \quad (1)$$

$$Q = \sum_{i=1}^N \alpha_i \eta_i, \quad (2a)$$

$$\alpha_i = \sum_{m,n=2}^N \frac{\overline{u^{(m)}u^{(n)}} - \overline{u^{(m)}} \overline{u^{(n)}}}{\lambda_m + \lambda_n} v_i^{(m)} v_i^{(n)}. \quad (2b)$$

ここで α_i はノード i がどのくらい強く同期を低下させるかを表す指標となる。この理論によって同期を達成する最適なネットワークを議論することができ、いくつかの具体例を上げた。

(2) 生命現象における振動・同期現象と、微生物集団の集団運動の間には、数学的に密接な関係がある。培養皿で増殖したヒト皮膚線維芽細胞は巨視的なパターンを形成する。この研究ではヒト皮膚線維芽細胞を培養する際に培養皿の表面をコラーゲンでコーティングするとマクロな渦巻きパターンに影響を与えることを発見した。旋回パターンのコヒーレンスを測定したところ、コラーゲンコーティングによって減少することが示された。また、コラーゲンを塗布した培養皿で培養した細胞は、塗布していない培養皿で培養した細胞に比べて、形が丸くなり、周囲が短くなることがわかった。逆に、細胞の運動性や密度については、コーティングしたディッシュとコーティングしていないディッシュで培養した細胞の間に有意な差は認められなかった。このことから、丸みを帯びた細胞は、細胞の整列を促進する細胞間相互作用が弱く、その結果、細胞集団のコヒーレンス長が短くなるのではないかという仮説を立てた。この仮説を検証するために、振動子ネットワークの解析で用いられるモデルを応用し、移動する細胞の数値モデルを構築し、細胞間相互作用の強さに応じてコヒーレンス長が短くなることを確認した。これらのことから、細胞の形状が細胞の整列に重要な役割を果たすことが示唆された。

(3) 生命現象における振動・同期現象では、この振動子が周期的な振動ではなく、いわゆるカオス振動を起こす場合があることが知られているが、その同期の理論枠組みはまだ発展の余地を残している。この研究では双曲線的な流れに対する線形位相と周波数応答理論を構築した。これは、自律的なリミットサイクル振動子に対する位相応答理論を双曲的なカオスダイナミクスに一般化したものである。位相感度関数は共役線型方程式の解であり、これによって、時間に依存する、あるいは、時間に依存しない小さな摂動に対する位相速度の平均変化を推定することができる。これらの振動数の変化は実験的に定量可能であり、カオス振動子の位相応答曲線を定義し、測定するための便利な手段を提供している。

(5) ほとんどの細菌の動きは繊毛または鞭毛の周期的運動によって駆動されている。これらのフィラメントの振動パターンは、特に低レイノルズ数の流体において、流体力学的な相互作用による同期特性を示すことが知られている。この研究では、繊毛や鞭毛の動きを簡略化した1次元の運動を行う振動子集団を考えた。振動子同士は流体を介して相互作用するのだが、その相互作用が流れの形成や輸送効率に与える影響を、摂動論と数値シミュレーションによって明らかにした。その結果、振動子数の増加により、流体力学的相互作用が大きくなり、より強い流れと効率を生み出すことが明らかになった。

[1] Yuriko Katoh and Hiroshi Kori. Noise stability of synchronization and optimal network structures. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, Vol. 30, No. 1, p. 013148, 2020.

- [2] Kei Hashimoto, Kimiko Yamashita, Kanako Enoyoshi, Xavier Dahan, Tatsu Takeuchi, Hiroshi Kori, and Mari Gotoh. The effects of coating culture dishes with collagen on fibroblast cell shape and swirling pattern formation. *Journal of biological physics*, Vol. 46, pp. 351–369, 2020.
- [3] Ralf Tönjes and Hiroshi Kori. Phase and frequency linear response theory for hyperbolic chaotic oscillators. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, Vol. 32, No. 4, p. 043124, 2022.
- [4] Masahiro Matsuo, Kazuyuki Seo, Akiyuki Taruno, Yasutaka Mizoro, Yoshiaki Yamaguchi, Masao Doi, Rhyuta Nakao, Hiroshi Kori, Takaya Abe, Harunori Ohmori, et al. A light-induced small g-protein gem limits the circadian clock phase-shift magnitude by inhibiting voltage-dependent calcium channels. *Cell Reports*, Vol. 39, No. 8, p. 110844, 2022.
- [5] Weiwei Su, Yuki Izumida, and Hiroshi Kori. Transportation efficiency of hydrodynamically coupled spherical oscillators in low reynolds number fluids. *arXiv preprint arXiv:2304.10082*, 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hashimoto Kei, Yamashita Kimiko, Enoyoshi Kanako, Dahan Xavier, Takeuchi Tatsu, Kori Hiroshi, Gotoh Mari	4. 巻 46
2. 論文標題 The effects of coating culture dishes with collagen on fibroblast cell shape and swirling pattern formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Physics	6. 最初と最後の頁 351 ~ 369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10867-020-09556-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Katoh Yuriko, Kori Hiroshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Noise stability of synchronization and optimal network structures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science	6. 最初と最後の頁 013148 ~ 013148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5121341	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 Tonjes Ralf, Kori Hiroshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Phase and frequency linear response theory for hyperbolic chaotic oscillators	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science	6. 最初と最後の頁 043124 ~ 043124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0064519	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 該当する

1. 著者名 Matsuo Masahiro, Seo Kazuyuki, Taruno Akiyuki, Mizoro Yasutaka, Yamaguchi Yoshiaki, Doi Masao, Nakao Rhyuta, Kori Hiroshi, Abe Takaya, Ohmori Harunori, Tominaga Keiko, Okamura Hitoshi	4. 巻 39
2. 論文標題 A light-induced small G-protein gem limits the circadian clock phase-shift magnitude by inhibiting voltage-dependent calcium channels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110844 ~ 110844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110844	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 栗偉巍, 郡宏
2. 発表標題 Dynamics and efficiency of one-dimensional coupled-oscillator model in low Reynolds number flows
3. 学会等名 日本物理学会 第77回年次大会 (2022年)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi KORI
2. 発表標題 Tackling complex dynamics in biology and chemistry with phase oscillator models
3. 学会等名 MECO 45 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroshi Kori
2. 発表標題 Tackling and playing with biological phenomena using phase oscillator models: jet lag, locomotion, etc.
3. 学会等名 ICMMA 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Kori
2. 発表標題 Mathematical and Experimental Study on Jet Lag: Practical Method to Accelerate Recovery
3. 学会等名 The 20th RIES-HOKUDAI International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 郡宏, I.Z. Kiss
2. 発表標題 同期の新しいシナリオ：不安定状態への接近による遍歴的秩序化
3. 学会等名 2018年秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郡宏
2. 発表標題 電力網モデルのノイズ安定性とバイスン安定性
3. 学会等名 第74回年次大会(2019年),
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 郡宏、Antonio Gamez
2. 発表標題 ストークス流れ中のスイマー集団の振動と遊泳方向の秩序化
3. 学会等名 2018年度 RIMS研究集会『生物流体力学の展望』
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

郡宏 (KORI, Hiroshi) http://www.hk.k.u-tokyo.ac.jp/kori/index-jp.html

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------