

令和 5 年 5 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03216

研究課題名(和文)細胞複製能の階層横断的理解

研究課題名(英文)Quantitative understanding of self-replication of cells

研究代表者

小林 徹也(KOBAYASHI, TETSUYA)

東京大学・生産技術研究所・教授

研究者番号：90513359

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は細胞の自己複製に関連する性質をデータ解析・実験システム・数理理論を用いて多角的に特徴づける研究を行った。データ解析として、実験計測された細胞分裂時系列や細胞系譜時系列の情報をもとに、細胞の生きの良さをその隠れ状態として推定する機械学習手法および、細胞サイズの恒常性を決めているサイズ制御法則を時系列データから推定する深層学習手法を構築した。そして実験系として細胞内リボソーム量を経時観測する系を構築した。自己複製に関わる数理理論として、既存の細胞成長のモデルを熱力学と整合する形で拡張した自己複製の熱力学モデルを構築し、熱力学から自己複製に要請される制約を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己複製は生物システムを非生物学的な化学・物理システムと峻別する特性である。にも関わらず、自己複製が可能である、ということに付随する普遍的性質は明らかになっていない。またそれら自己複製の性質を適切に計測し特徴づける実験・解析手法も十分に整備されていない。本研究は自己複製を特徴づけ熱力学理論を構築し、また同時に細胞の自己複製のコアとなるリボソームを経時計測するための系を構築した。さらに経時的に計測された細胞の分裂動態から、その性質を隠れ状態や制御則の形で推定する手法の開発にも成功した。これらの技術はより定量的で精密な自己複製過程の理解に貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：This research comprehensively characterized the properties related to cellular self-replication by developing data analysis, experimental systems, and mathematical theory. For data analysis, we developed machine learning techniques to estimate the viability of cells as a hidden state based on information from experimentally measured time-series of cell division and cell lineage, and deep learning techniques to estimate the size control rules determining the homeostasis of cell size from time-series data. For the experimental system, we constructed a system to monitor the amount of ribosomes in cells over time. Regarding the mathematical theory related to self-replication, we developed a thermodynamic model of self-replication, which extends the existing models of cell growth law to be consistent with thermodynamics, and clarified the constraints incurred for self-replicating systems by the laws of thermodynamics.

研究分野：定量生物学

キーワード：自己複製 細胞分裂 理論生物学 リボソーム

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自己複製能の個体ごとのゆらぎと個体間の生存競争は自然選択を介した進化の駆動力である。このような生存競争はマクロな個体レベルだけではなく、単細胞集団や我々の個体内の細胞集団でも普遍的に生じており(適応免疫・癌・細胞競合 etc)、すべての生命現象に通底する基本過程である。特に、複製能のゆらぎ(変異)と、親から娘細胞への複製能の継承に関わる統計的性質は、生存競争の結果を決定する主要因である。

しかし長い進化生物学の歴史にもかかわらず、自己複製を起点とした生存競争の過程を実際に追跡し、自己複製能のゆらぎや継承を定量し、その帰結をもとに進化の理論を検証することはほとんどできていない(課題 1)。他方で、自己複製を実現する分子実体(DNAP、リボソーム、etc)は分子生物学的に明らかにされてきたものの、それら分子機構が複製能やそのゆらぎをどのように決定し、同時に制約しているかの定量的理解も不完全である(課題 2)。

しかし近年、1 細胞定量生物学の発展がこれらの問題を解決する技術や知見を与え始めている。

課題 1 に関し、分担者若本は細胞集団の個々の細胞の複製過程を百世代以上に渡って計測する微小流路系を構築し、細胞の分裂時間や様々な性質を統計的に計測することを実現にした(PNAS, 113 (12) 3251-3256 2016)。代表小林は若本らと並行して、1 細胞複製の統計的性質と細胞集団の増殖や集団分布の関係を扱う理論を構築し、若本らが計測した系譜木から個々の細胞の複製能を決定している実効的な状態(粗視化した形質)を推定する系譜 EM アルゴリズムを構築した(arXiv:1806.00215)。これらの成果は、適応度、形質、選択圧、適応度地形などの進化的概念を定量データから決定する理論的・実験的基礎を与え、進化を定量的に検証するための基盤となる。

課題 2 に関しては、M. Scott と T. Hwa らが指数増殖する大腸菌において、集団増殖速度 λ とプロテオーム内のリボソーム/非リボソームの比 ϕ_R 、そしてプロテオームの合成速度(翻訳速度)に成り立つ普遍法則(以下増殖の SH 則)を定量実験から発見して以降(M. Scott, et al., Science, vol. 330(19), 2010)、複製関連反応を中心とした定量法則の発見や再発見(総説 : S. Jun, et al., Rep. Prog. Phys., Vol.81(5))、そしてその理解が進んでいる。

特に自己複製ではすべての分子を分裂までに平均的に倍化することが制約になる。リボソームの分子複製リソースを、リボソーム自身、DNA 複製装置、そして膜を含む他の分子の複製へ振り分け、すべての分子の倍化が同時に終了するように複製を完了することと、定量法則が関わることが示唆されている。これらは 1 細胞の複製能を素過程の反応から定量的に理解・予測する足がかりとなる。

2. 研究の目的

本研究は「いかに細胞内反応レベルでの自己複製過程の物理化学的性質が、細胞集団レベルでの自然選択と進化に結びついているか」という問いに対し、課題 1 に関わる「集団から 1 細胞の複製の定量性質を理解する」アプローチと、課題 2 に関わる「細胞内反応から 1 細胞の複製の定量性質を理解する」アプローチを統合して集団・1 細胞・分子の階層をつなぐことで、自己複製能のゆらぎと継承の統計則および、その帰結である進化過程に成立する定量的法則と拘束を解明することを目指す。そしてその知見を、哺乳類などの他の細胞や現象へと拡張する可能性を探索する。

本研究は、進化学理論の物理的検証、進化過程の定量的理解、人工自己複製細胞の設計、細菌や癌細胞の潜在的増殖性や薬剤耐性の推定など広い基礎・応用の問題に貢献することが期待される。

3. 研究の方法

本研究では下記 3 つのアプローチを組みあわせて複製能の階層的的理解に取り組む：

計画 1: 細胞の潜在的複製能(隠れ状態)を細胞系譜から推定し、物理化学的状態との関連を探索する。

計画 2: 自己複製ネットワークのモデルから複製能のゆらぎや継承の統計法則を解明する。

計画 3: 計画 1, 2 の結果を統合し、隠れ状態の実体を解明し検証する。また手法を他の生物に展開する。

計画 1 は大腸菌の細胞系譜の計測から、「複製能」の持つ統計的性質を明らかにし、どんな細胞の物理化学的性質と関連しているかをデータドリブンで探索する。

計画 2 には自己複製ネットワークの解析から「複製能」が有する統計的性質と自己複製関連反応との関係をモデルドリブンで予測する。

計画 3 はその 2 つの比較から「複製能」に関わる物理化学的な制約を明らかにし、摂動実験で検証する。また他の生物との比較からその普遍性を探索する。

計画 1, 2 および計画 3 の他の生物への展開は並行して進めることが可能であるため、下記のようにそれぞれの計画を並行して進める。

【計画1：細胞の潜在的複製能(隠れ状態)の推定と関連する物理化学的状态との関連の探索】

若本らが異なる培養条件で計測した大腸菌の細胞系譜から、複製能に関わる隠れ状態を系譜 EM アルゴリズムを用いて推定する。同時計測された GFP 発現や細胞サイズの時系列と推定された隠れ状態の間の相関を解析することで、隠れ状態が持つ物理化学的意味を探索する。複雑な関係を捉えるために隠れ状態推定法の改良も随時行う。

並行して、Nikolay, R., et al., Nuc Acids Res, 2014 を参考に、細胞系譜と同時に細胞内のリボソーム量や機能的リボソーム量を計測可能なシステムを立ち上げる。RplS (大サブユニット関連タンパク) と RpsB (小サブユニット関連タンパク) をそれぞれ Venus もしくは mCherry で標識した株を作成する。蛍光によるリボソーム量の定量性を評価した後、細胞系譜との同時計測に利用する(2019~2020 年度)。リボソームの計測や解析がうまくゆかない場合には、環境条件などに依存して空間分布が変化することが知られている染色体の可視化も検討する。この核様態の構造を HupA-mCherry 発現株で観測することで複製能と染色体の折りたたみ状態との関係も検討する。

【計画2：自己複製ネットワークモデルからの複製能のゆらぎと継承の統計法則の解明】

現在までに、細胞の自己複製に関わる幾つかの非自明な定量法則が実験的に発見されている：

[Schaechter-Maaloe-Kjeldgaard 則] 細胞サイズ S は集団増殖率 λ に指数的に依存： $S \propto e^{\lambda t}$

[Koch-Schaechter 則] 細胞のサイズ S やマス M は指数的に増加： $S, M \propto e^{\lambda t}$

[Neidhardt-Magasanik-Harvey 則] リボソームタンパク割合 ϕ_R は λ に線形依存： $\phi_R = a + b \times \lambda$

[Scott-Hwa 則] ϕ_R はタンパク合成速度 κ_T に逆比例： $\phi_R = \phi_R^{\min} + \lambda/\kappa_T$

これらの定量法則は、現実的にかつ粗視化された自己複製反応モデルを作成する制約条件となる。最近の研究から、上記の法則群は「(自己複製制約)：細胞は分裂時にすべての分子を平均倍化する必要がある」と「(増殖最大化)：細胞は増殖を最大化するよう複製リソースを分配している」という2つの条件から演繹しうることが示唆されている(Sharma et al., Phys. Biol., 15, 046005, 2018)。

まずは Sharma らの簡略化された自己複製反応の決定論モデルをもとに、その確率的な性質を調べることで実際に計画1で観測されているような分裂の待ち時間のゆらぎや、推定された複製能のゆらぎ、世代間相関の性質が立ち現れるかを調べる。次に、極端に抽象化された Sharma らのモデルをより現実化させるため、Pugatch が提案した待ち行列ネットワークに基づく自己複製系にモデルを拡張する(PNAS, vol. 112 (8), 2611-2616, 2015)。Pugatch はこのモデルから得られる Log-Frechet 分布が分裂の待ち時間分布の実測をよくフィットすることを示している。分裂の待ち時間は隠れた複製能の一つの現れであるが、Sharma らのモデルと Pugatch らのモデルとを統合することで、各種の自己複製法則を満たす意味で現実的で、同時に複製能を規定する自己複製過程の根幹を捉えるのに十分粗視化されたモデルを構築することを目指す。

【計画3：統合と検証、展開】

計画1の結果と計画2の結果を複製能の統計性質をのりしるに統合することで、複製能のゆらぎや世代間継承を制約する法則とその物理化学的メカニズムを明らかにする。またそのような複製レベルでの制約が集団としての進化的な性質をどのように拘束するかを、小林らがこれまで構築した集団増殖の理論にこれらの知見を統合して明らかにする。そこから進化と物理制約の新たな関係を解明する。

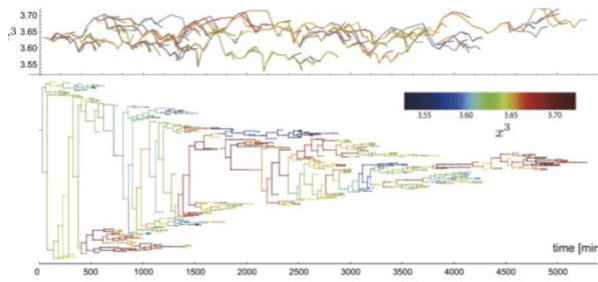
また、Scott-Hwa 則などは出芽酵母でもその存在が確認されており(Metzl-Raz, et al. eLife, 2017)、種を超えた自己複製過程の普遍則が示唆されている。主に計画1の解析を大腸菌以外の分裂酵母、免疫細胞、哺乳類着床前胚にも適用することで、細胞の複製能解析の方法を展開するとともに、複製能の統計的性質の種を超えた普遍性を探索する。これらの細胞系譜の一部はすでに計測済みのものが有ることから、計画1, 2と並行して解析を進める。

4. 研究成果

【計画1. 細胞の潜在的複製能の推定と関連する物理化学的状态との関連の探索】

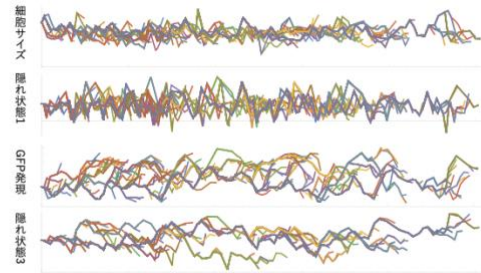
隠れ状態のデータからの推定手法に関してはまず、細胞系譜から細胞の隠れ状態を推定する系譜 EM アルゴリズムの性能を大腸菌の異なるサンプルなどを用いて詳細に検討を加え、その結果が Bioinformatics 誌に採択された(図1(a))。系譜 EM アルゴリズムを用いて推定された隠れ状態と GFP 発現量・細胞サイズの間の相関関係の解析を進めた。その結果、GFP 発現や細胞サイズなどの形質と必ずしも単純な関係が隠れ状態には見いだせないことがわかってきた(図1(b))。

図1 (a) 推定された隠れ状態のダイナミクス



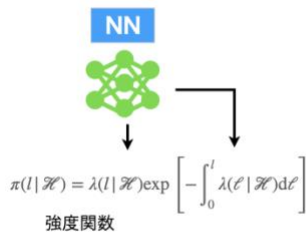
Lineage EM algorithm for inferring latent states from cellular lineage trees So Nakashima, Yuki Sughiyama, Tetsuya J Kobayashi *Bioinformatics*, Volume 36, Issue 9, 2020, Pages 2829–2838, より引用

(b) 隠れ状態とGFPの発現などの比較

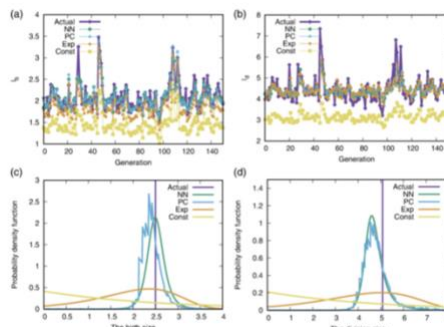


そこで隠れ状態推定だけでなく、他の機械学習手法を援用した細胞系譜の解析についてもその応用を検討した。検討の結果、細胞分裂の待ち時間や細胞サイズの世代ごとの変動を点過程として表し、その強度関数や履歴依存性を2つのニューラルネットワークを用いて推定する深層学習手法を構築した(図2(a, c))。この手法を若本グループの大腸菌および分裂酵母のデータなどで検証することで、細胞サイズの依存則をデータだけから推定できることを示した(図2(c))。一方で細胞分裂の待ち時間などではサイズほど明確な法則が依然としてデータからは見いだせず、またGFP発現などを考慮した結果でも顕著な違いは観察できなかった。つまりサイズはある程度履歴依存的に変化するものの、分裂待ち時間などのより大域的な潜在的複製能は細胞内遺伝子発現と複雑な依存性があり、少数の変数だけでは予測が難しいことが示唆された。

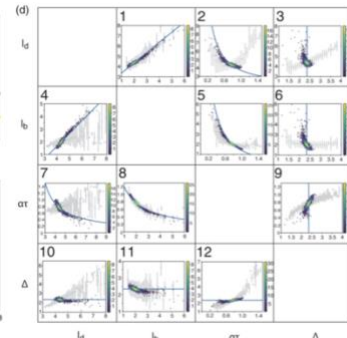
図2 (a) NNによる細胞分裂点過程の表現



(b) 推定された細胞サイズのダイナミクス



(c) 推定されたサイズ制御関係



Representation and inference of size control laws by neural-network-aided point processes Atsushi Kamimura and Tetsuya J. Kobayashi, *Phys. Rev. Research* 3, 033032 – Published 8 July 2021, より引用

一方、隠れ状態の物理的実体の実験検証にむけては、リボソーム量およびリボソームサブユニット間の発現バランスを1細胞レベルで定量するための大腸菌レポーター発現株を構築した。具体的には、Nikolay et al. (2014) *Nuc. Acid Res.* を参考に、大サブユニットを構成するタンパク質 RplS および小サブユニットを構成するタンパク質 RpsB を、蛍光タンパク質 RFP-mCherry もしくは YFP-Venus によって標識した。サブユニットとレポーターの組み合わせが異なる2株のうち、RplS-Venus, RpsB-mCherry を発現する株は、親株に比べ有意に成長率が低下することが判明し、もう一方の株を今後の解析では用いることとした。構築した大腸菌株に対し、抗生物質クロラムフェニコールによる摂動を与えると、相対的に大サブユニットの量が増加するが、抗生物質に適応し成長回復する細胞系列では、サブユニット比が元の値に回復する様子が観察された。

続いて、構築した大腸菌株に対し異なる炭素源をそれぞれ含む最小培地中での1細胞タイムラプス計測を実施した。その結果、これら2つのリボソームタンパク質の量は、成長率に対しほぼ線形で増加することを確認した。これにより翻訳に関わる因子の総量に対して成立する Scott-Hwa 則が、これらの各タンパク質種レベルでも成り立つことを確認した。

また、様々な環境条件で取得された絶対定量プロテオームデータ (Schmidt et al. *Nat Biotech*, 2016) を解析し、お互いに量比を保ちながらその量を成長率に対して線形に増加させる巨大なタンパク質群 (ホメオスタティック・コア) が存在することも明らかにした。このホメオスタティック・コアにはリボソームタンパク質だけでなく転写や代謝などにも関わる因子が多く含まれており、成長率に対する線形関係が幅広い細胞内プロセスに及ぶことを明らかにした。

【計画2. 自己複製ネットワークモデルからの複製能のゆらぎと継承の統計法則の解明】

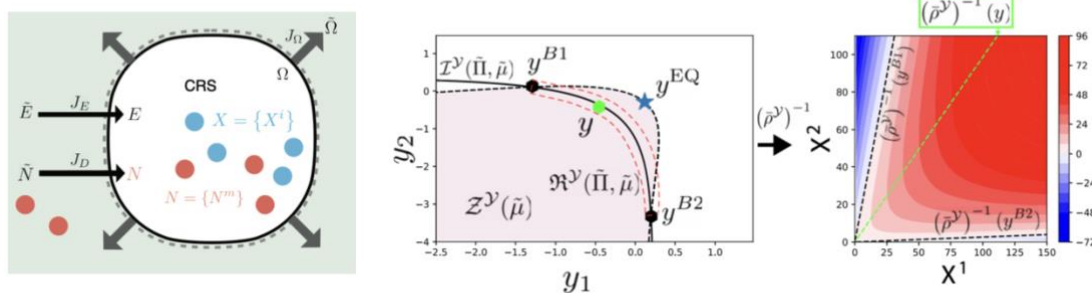
自己複製ネットワークの性質を捉える数理モデルの構築に向けて、Sharma et al., *Phys. Biol.*

を参考に、決定論的力学系に基づく自己複製反応系を代謝系の酵素律速反応などの影響を含めたより生物学的に妥当な形に拡張するモデル化を行った。その解析から、拡張モデルのみならずおよびオリジナルの Sharma のモデルにおいても、増殖則が破綻するパラメータ領域が存在することが確認された。

続いて Sharma のオリジナルモデルに加えて 2019 年度などに新たに発表された論文などを参考に、複数の自己複製サイクルがリンクし相互に干渉するモデルの構築を行った。このモデルにより複数の増殖則を一つのモデルで統一的に説明できることも確認した。しかし類似のモデルが別グループにより発表され、また増殖則や複製リソース配分に着目した実験・理論研究も多方面から公開されたことから、増殖則のみにこだわらず独自の理論を進展させる方向に研究の計画を転換した。

反応構造論の観点から自己複製に必要なモチーフを考えることで、物理化学法則を反映させ、かつ Sharma のモデルを更に抽象化した自己複製の一般理論の構築を開始した。平行して進めていた新学術領域「情報物理学」で行っていた化学熱力学の数理論の知見を、この自己複製モチーフモデルと統合することで(図 3 (a))、熱力学的な観点から自己複製過程を特徴づける極めて一般的な理論を構築することに成功した。この理論から特に定常自己複製状態では、熱力学的要請から細胞内分子の量比にある種の相互依存性が現れることもわかってきた(図 3 (b), (c))。

図3 (a) 自己複製反応の熱力学モデル **(b)** 定常成長状態を規定する2つの多様体 **(c)** エントロピーランドスケープ



Chemical thermodynamics for growing systems, Yuki Sugiyama, Atsushi Kamimura, Dimitri Loutchko, and Tetsuya J. Kobayashi, Phys. Rev. Research 4, 033191 – Published 9 September 2022, より引用

【計画 3. 統合と検証、展開】

【計画 1】で実施したデータ駆動的な解析から複製能は、細胞の多次元的な依存関係で決まることが強く示唆された。また【計画 1】の実験解析において様々な環境条件で取得された絶対定量プロテオームデータを解析することで、お互いに量比を保ちながらその量を成長率に対して線形に増加させるタンパク質群が存在することも明らかになった。このタンパク質群はリボソームだけでなく転写や代謝などにも関わる因子を多く含み、成長率に対する線形関係が幅広い細胞内プロセスに及ぶことを明らかにした。このような量比関係は、Scott-Hwe らの成長則をより分子ミクロレベルに拡張したものと捉えることができる。そして、【計画 2】で最終的に構築した自己複製の熱力学理論からも、定常的な成長状態にある細胞には熱力学的拘束として分子濃度がある部分空間に拘束されることがわかってきた。これは【計画 1】の実験でえられた量比関係と結びついていることが強く予想される。今後、これらの実験的・理論的結果の間の関係を明らかにし、細胞の複製能を計測データから予測する手法の改良へとフィードバックすることが今後の課題として明確になった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6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) 10.1093/bioinformatics/btaa040	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tokuoka Yuta, Yamada Takahiro G., Mashiko Daisuke, Ikeda Zenki, Hiroi Noriko F., Kobayashi Tetsuya J., Yamagata Kazuo, Funahashi Akira	4. 巻 6
2. 論文標題 3D convolutional neural networks-based segmentation to acquire quantitative criteria of the nucleus during mouse embryogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 npj Systems Biology and Applications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41540-020-00152-8	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 -
1. 著者名 Seita Akihisa, Nakaoka Hidenori, Okura Reiko, Wakamoto Yuichi	4. 巻 16
2. 論文標題 Intrinsic growth heterogeneity of mouse leukemia cells underlies differential susceptibility to a growth-inhibiting anticancer drug	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0236534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236534	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 -
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) 10.3390/e21101002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamimura Atsushi, Kobayashi Tetsuya J.	4. 巻 3
2. 論文標題 Representation and inference of size control laws by neural-network-aided point processes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Review Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevResearch.3.033032	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Sughiyama Yuki, Kamimura Atsushi, Loutchko Dimitri, Kobayashi Tetsuya J.	4. 巻 4
2. 論文標題 Chemical thermodynamics for growing systems	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physical Review Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1103/PhysRevResearch.4.033191	査読の有無 無
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21件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 若本 祐一
2. 発表標題 細胞ラマンスペクトルに基づくマルチオミクスと生理状態の推定
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuichi Wakamoto
2. 発表標題 Microfluidic single-cell time-lapse microscopy and Raman spectroscopic omics analysis applied to the study of cancer persistence
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ken-ichiro F Kamei, Koseki J Kobayashi-Kirschvink, Hidenori Nakaoka, and Yuichi Wakamoto
2. 発表標題 Estimating Bacterial Quantitative Proteomes from Cellular Raman Spectra
3. 学会等名 BPS2021 65th Biophysical Society Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuta Koganezawa, Miki Umetani, Moritoshi Sato, Yuichi Wakamoto
2. 発表標題 History-Dependent Adaptation to Lethal Genetic Modification under Antibiotic Exposure
3. 学会等名 Virtual Keystone Symposia "Single Cell Biology (EK26) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池森慧, 若本祐一
2. 発表標題 合成遺伝子回路における細胞間相互作用依存的な発現と分化多能性
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島蒼, 小林徹也
2. 発表標題 増殖系における個の学習がもつ役割の考察
3. 学会等名 2020年度 日本数理生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林 徹也
2. 発表標題 生物学における機械学習のアプローチの最先端
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 So Nakashima, Yuki Sughiyama, Tetsuya J. Kobayashi
2. 発表標題 Lineage EM Algorithm for Inferring Latent States from Cellular Lineage Trees
3. 学会等名 2020 Society of Mathematical Biology Virtual Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsuya J. Kobayashi
2. 発表標題 Deciphering latent growth mode of cells from cellular lineage trees
3. 学会等名 Establishing International Research Network of Mathematical Oncology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山友規
2. 発表標題 年齢構造付き個体群動態における応答関係式
3. 学会等名 2019年度 日本数理生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 徹也
2. 発表標題 細胞ダイバーシティへの数理的アプローチ
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉山 友規, 中島 蒼, 小林 徹也
2. 発表標題 Fitness response relation of a multitype age-structured population dynamics
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 蒼, 小林 徹也
2. 発表標題 増殖系と隠れマルコフモデルの対応に基づく学習の考察(A Study on Learning in Growing Population on the Basis of Hidden Markov Model)
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 徹也
2. 発表標題 情報から捉える生命現象
3. 学会等名 定量生物学の会 北海道キャラバン 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島 蒼
2. 発表標題 増殖系の個の学習と先祖の行動
3. 学会等名 定量生物学の会 北海道キャラバン 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 徹也
2. 発表標題 Deciphering latent growth mode of cells from cellular lineage trees
3. 学会等名 ワークショップ「数理腫瘍学の研究」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsuya J. Kobayashi
2. 発表標題 Information processing in cellular systems and the fitness value of information
3. 学会等名 Computational Principles in Active Perception and Reinforcement Learning in the Brain (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅谷実樹、橋本幹弘、大倉玲子、古澤力、若本祐一
2. 発表標題 Dynamic association between gene expression and fitness in adaptive resistance
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小金澤優太、佐藤守俊、若本祐一
2. 発表標題 History Dependent Phenotypic Buffering of Bacteria against Drug Resistant Gene Deletion
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koganezawa, Y., Sato, M., Wakamoto, Y.
2. 発表標題 History-dependent Maintenance of Drug Resistant Phenotypes against Resistant Gene Deletion
3. 学会等名 qBio 2019 Conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内竣平、若本祐一
2. 発表標題 大腸菌の進化過程における集団成長率の変化に対する1細胞レベルでの成長率のばらつきへの寄与の評価
3. 学会等名 2019年度（第29回）日本数理生物学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 小林 徹也、杉村 薫、舟橋 啓	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 240
3. 書名 機械学習を生命科学に使う！	

〔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
研究 分 担 者	若本 祐一 (Yuichi Wakamoto) (30517884)	東京大学・大学院総合文化研究科・教授 (12601)	

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