

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26610041

研究課題名(和文)多細胞の多変数多項式モデルの構築で迫る動的恒常維持機構の原理と限界

研究課題名(英文)A model for analyzing phenomena in multicellular organisms with multivariable polynomials -- Polynomial life --

研究代表者

吉田 寛 (YOSHIDA, Hiroshi)

九州大学・数理学研究院・准教授

研究者番号：60401262

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：細胞集団の多変数多項式モデルを構築した。多項式表現と単項簡約の設計を行った。ここでは、細胞塊の削除ルールには単項式を当て嵌めた。さらに動的恒常維持という現象の原理・限界の探究のために一つの単項式から出発して、単項簡約を繰り返すことによって単純化した網膜細胞のパターンを再現し、従来の数値シミュレーションでは迫ることができない動的恒常維持の限界に代数的な計算による解析で迫った。

また、再生現象への新たな視点の提案をした。従来は焦点が当てられることのなかった「崩壊」が意外にも再生機構の重要な一部なのではないかと提案した。

研究成果の概要(英文)： I proposed polynomial-life model towards analysis of some phenomena in multicellular organisms. Polynomial-life is multicells that are expressed as multivariable-polynomials, in which a cell is expressed as a term of polynomial. Starting with a single term and following reductions by set of polynomials, I simulate development from a cell to a multicell. In this framework I present various patterns through the polynomial-life model and discuss patterns maintained through turnover. Cell elimination seems to play an important role in turnover, which may shed some light on cancer or regenerative medicine.

研究分野：理論生物

キーワード：多変数多項式 動的恒常維持 崩壊 Polynomial life

## 1. 研究開始当初の背景

1974年、リチャード・キャンベルは、論文(*Ameri. Zool.* Vol. 14)の冒頭で、「ヒドラの細胞と組織は、流れの中にある」と記した。これは、ヒドラは末端から死んだ細胞を外部に排出し、その一方で細胞増殖を行うための体幹に沿って自発的な細胞の流れがあるという意味である。この細胞の流れによって常に細胞全体が更新され個体としての構造や機能は動的に維持されているのであるが、その基本原理(及び、限界)は解明されていない。

現在までも、セル・オートマトンモデルに代表されるように、2次元上に並べた cell と、cell 状態の更新ルールという観点から、生成されるパターンを調べたモデルは存在する。例えば、フォン・ノイマンは、2次元 cellular space 上に、自己増殖するパターンを構築した。しかし、実際の組織では、個々の細胞は分裂し、一部分では崩壊(細胞死)が起こっている。別の問題点として、2次元状に敷き詰められた cell 集団がある場合に、個々の cell の分裂が起こるとき、分裂した cell が次にどの場所に配置されるのか、また全体の cell 集団は、どう再配置されるのかということは、自由度が大きすぎる難点があった。

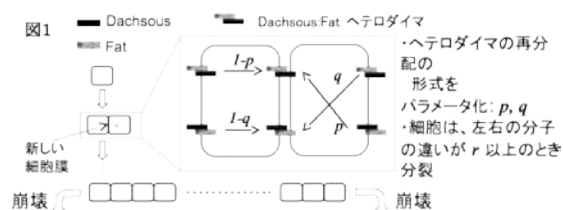
## 2. 研究の目的

多細胞生物においては代謝活動によって排泄や皮膚の剥離を行っており、いわば、一部が常に崩壊していると同時に常に新しい細胞が補われており組織の構造は再生・維持されている(動的恒常維持)。しかし、その原理や限界は厳密には理解されていない。そこで本研究では、多細胞集団を多変数多項式で表現して細胞の状態更新・増殖・崩壊を単項簡約等の多項式に対する操作で表現することによって、動的恒常維持機構の原理と限界に迫った。多項式系でモデルを構築するこ

とにより、素イデアル分解等の代数的な手法を用いることが可能となった。これらのことから再生の数理を確立することを目的とした。

## 3. 研究の方法

概要：細胞集団の多変数多項式モデルを構築した。細胞集団を多項式で表現して細胞の状態更新・増殖・崩壊・再配置の過程を単項簡約などの多項式に対する操作に対応させた。構築された多変数多項式モデル上で、動的恒常維持機構を実現できる発展規則を導出し、この機構の原理と限界を探究した。この際、図1に示されるような細胞間接着分子である *Dachsous:Fat* ヘテロダイマの分配規則の動態を基礎とした。



### ●多変数多項式モデルの構築

一部分が崩壊しながらも全体として構造を再生・維持できる(動的恒常維持)機構を探究するために、二次元状上に並べた細胞集団を下記の手順でモデル化した。

個々の細胞状態と位置を単項式で表現して、細胞集団を一つの多項式として表現した。

### ●多項式への操作(単項簡約)の設計

過去に行った1次元鎖状の細胞鎖モデル(H. Yoshida et al. *AAECC* 2011)を拡張しながら、表1のような多項式と単項簡約の設計を行った。その後、構造が動的に維持される条件を導出した。ここでは、あるステップ毎に同じパターンが現れることを「維持される」と定義した。

表 1	対応する多項式の操作
モデル	単項式
一細胞	多項式
多細胞(細胞集団)	多項式による単項簡約
細胞状態の更新ルール	項順序による並び替え
細胞の増殖による再配置	単項式の集合による単項簡約

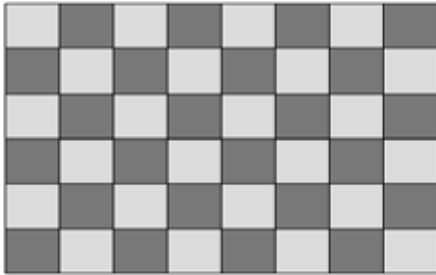
#### 4. 研究成果

##### (1) 多項式多項式モデルの確立:

表 1 に基いて多細胞一個体を一つの多項式で表現した。例えば、多項式:

$$(1+x^2+x^4+x^6)(1+y^2+y^4)(c_1+c_2y+x(c_2+c_1y))$$

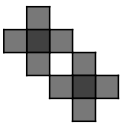
に対しては、



というチェッカーボードパターンの細胞群が対応した。

##### (2) 網膜パターンの再現 (雑誌論文①):

網膜を単純化したパターン



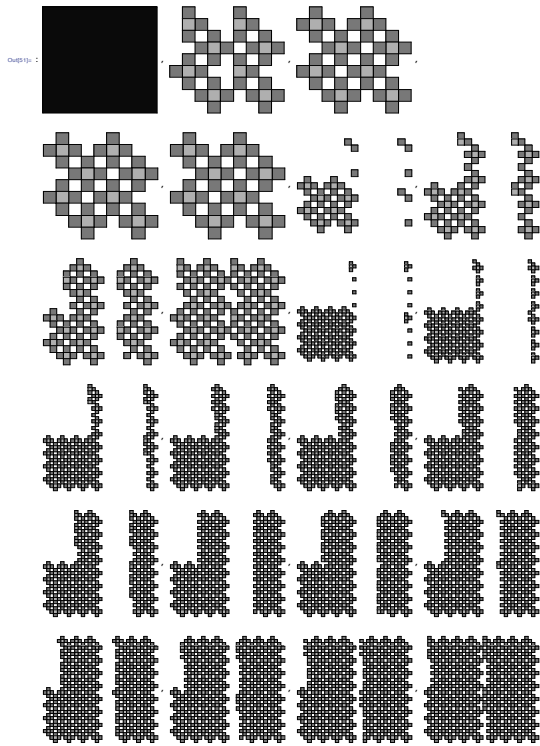
を多項式:

$$(x^2 + y^2)(x + y + xy + x^2y + xy^2)$$

により表した。これを繰り返し単位とし用いながら、集合 G:

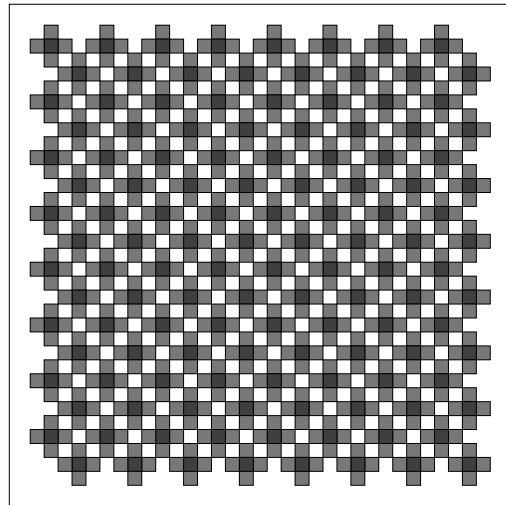
$$G = \{c_0 - c_1c_2, c_1 - c_3c_4, c_2 - (x^2 + y^2)(x + y + xy + x^2y + xy^2), c_3 - (1 + x^4)(1 + y^4), c_4 - c_5c_6, c_5 - (1 + x^8)(1 + y^8), c_6 - (1 + x^{16})(1 + y^{16})\}$$

で単項簡約をしていった。これは多細胞の成長パターンに対応する。それは下図のようになった。



また、最終的な網膜パターンとしては図 2 が得られた。

図 2



##### (3) フラクタルパターンの再現

生体組織には肺胞分布などフラクタル構造をもつ組織が多数存在する。そこで代表的なフラクタル図形の再現を試みた。

一例として下の変換を用いて

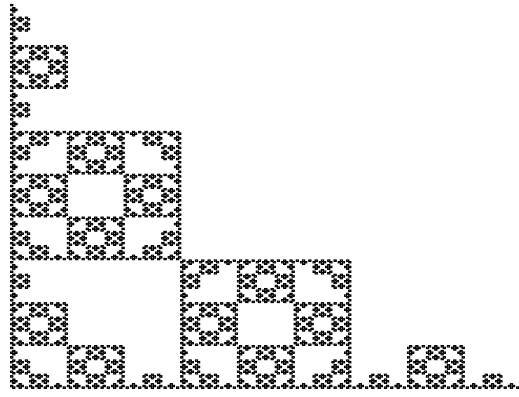
$$p = x(1 + x^3 + x^6 + x^2y + x^4y + x^3y^2)$$

r... x-y replacement

a(m) ... line-symmetry reflection w.r.t. x = m

h(m)... 1+r+a(m)r+r a(m)r

$$p_2 = (1 + x^3h(4) + x^{2 \cdot 3^2})p$$

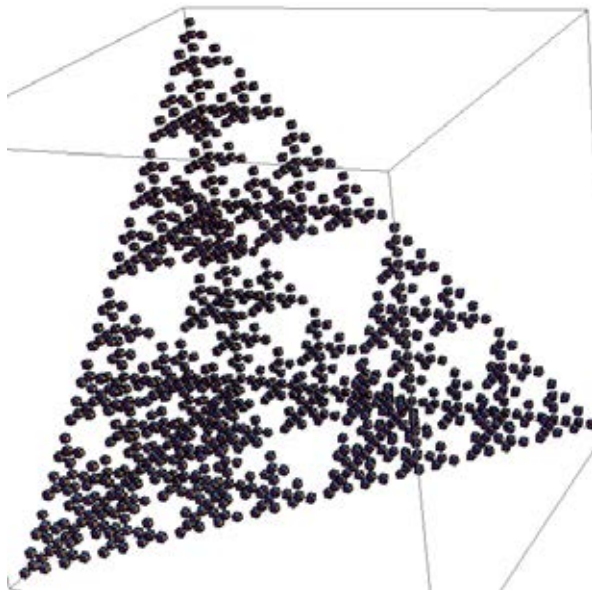


を再現した。

また、3次元的な図形としては多項式：

$$\prod_{i=1}^5 (1 + x^{2^i} + y^{2^i} + z^{2^i})$$

を用いて下図のようなパターンを得ることができた。



(4) 再生現象への新たな視点の提案：

生物の組織は代謝速度にバラツキがあるものの最終的には周囲から崩壊している。その一方で内部の細胞の増殖によって補われ、そのバランスによって組織の構造が維持されている。以上の結果を通して従来は焦点が当てられることのなかった「崩壊」が意外にも再生機構の重要な一部なのではないかという新たな視点を提案した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① Hiroshi Yoshida “A model towards multicell-turnover patterns using multivariable polynomials—Polynomial Life—” 21st International Symposium on Artificial Life and Robotics, Vol. 21, pp. 759-762, 2016.

[学会発表] (計7件)

- ① Hiroshi Yoshida “Analysis of multicell-turnover patterns with multivariable polynomial modeling,” International Conference on Systems Biology 2014, Sep. 16<sup>th</sup>メルボルン.
- ② 吉田 寛 『Toward analysis of multicell-turnover patterns by using multivariable polynomials』第52回生物物理学会, 2014年9月27日, 札幌.
- ③ 吉田 寛 『A model of multicellular organisms using multivariable polynomials—Polynomial Life—』数理生物学会, 2015年8月27日, 同志社大学.
- ④ Hiroshi Yoshida “A model towards multicell-turnover patterns using multivariable polynomials—Polynomial Life—” Hybrid Systems Biology 2015, Sep. 4<sup>th</sup>, マドリッド.
- ⑤ 吉田 寛 『Polynomial-life model towards analysis of turnover and regeneration』第53回生物物理学会 2015年9月14日, 金沢大学.
- ⑥ Hiroshi Yoshida “A model for analyzing phenomena in multicellular organisms with multivariable polynomials,” EMBO Conference: From Functional Genomics to Systems Biology, 2016年11月13日, ハイデルベルク.
- ⑦ 吉田 寛 『A model for analyzing phenomena in multicellular organisms with multivariable polynomials』第54回生物物理学会 2016年11月26日, 筑波.

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 寛 (YOSHIDA HIROSHI)

九州大学・数理学研究院・准教授

研究者番号：60401262