

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成27年度採択分
平成30年3月8日現在

細胞の可塑性とロバストネスの状態論

Macroscopic Theory for Robustness and Plasticity in Cells

課題番号：15H05746

金子 邦彦 (KANEKO KUNIHICO)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授



研究の概要: 適応と進化の実験と理論により、生命システムが普遍的に持つ可塑性と頑強性（ロバストネス）を表現する状態論を構築する。適応・進化の過程において、細胞の内部状態（遺伝子発現量・ゲノム配列など）の動態と揺らぎを定量し、細胞の可塑性とロバストネスを表現するマクロ量を抽出する。細胞のシミュレーションにより、増殖する細胞システムにおける普遍的性質を抽出し系の詳細に依らないマクロ状態論を構築する

研究分野：数物系科学

キーワード：生命現象の物理、進化、マクロ状態論、1細胞計測、ゆらぎ

1. 研究開始当初の背景

膨大な要素からなる生命システムの複雑な動的ネットワークからいかにして安定して柔軟な生命システムが形成されるかは大きな謎である。これまでこれらの議論は定性的レベルに留まり定量的理論は未だない。揺らぎを含む細胞内の多成分ダイナミクスから適切な統計量を抽出し可塑性や頑健性を記述するマクロ状態論の構築が待たれる。

2. 研究の目的

適応・進化の過程において、細胞の内部状態（遺伝子発現量・ゲノム配列など）の動態と揺らぎを定量し、細胞の可塑性と頑健性を表現するマクロ量を抽出する。細胞の力学系・確率過程シミュレーションにより増殖する細胞の普遍的性質を抽出する。実験データと理論解析を統合して、適応と進化といった様々な時間スケールでの細胞状態変化において可塑性とロバストネスを記述する、系の詳細に依らないマクロ状態論を構築する。

3. 研究の方法

① 1細胞計測系を用いて増殖速度と遺伝子発現量の揺らぎを定量する②様々なストレス環境下での大腸菌進化実験で表現型と遺伝子型の変化を網羅的に定量する③以上の実験とシミュレーションにより少数の状態量を抽出し、マクロ量による細胞状態の遷移理論を完成させる。また、細胞状態の転移、頑健性と可塑性の関係を理論化する。

4. これまでの成果

(1) 1細胞計測を用いた表現型ゆらぎと集団増殖率の関係：開発した長期1細胞計測デバイスを用いて、様々な栄養条件、温度条件で

の大腸菌の定常増殖過程を1細胞レベルで計測し、細胞の成長揺らぎにより、集団の増殖率が増加することを明らかにした。細胞レベルの世代時間の分布と、集団の増殖率、年齢分布、最適系列の世代時間分布とをつなぐ関係を理論的に明らかにし、この妥当性を実験で証明した。また、分裂酵母の1細胞計測により、成長率の高い好環境では、むしろ1細胞レベルでは寿命が短くなることを実験的に示し、成長と死のトレードオフの存在を明らかにした。

(2) 薬剤ストレスに対する表現型レベルでの順応：大腸菌に対し致死濃度の抗生物質を投与する1細胞計測により、クローン細胞集団内のごく一部の細胞が長期間生き残り続け、さらに時間とともに成長能力を回復し、やがて安定な増殖状態に戻る、一種の順応応答が起きることを、そしてそれが遺伝型変化に拠らないことを明らかにした。(3) ラボオートメーションを用いた進化実験システムを用い、複数環境・複数系列での大腸菌進化実験を行った。様々な抗生物質や酸・アルカリ・重金属など95種類のストレス環境下で植え継ぎ培養による進化実験を完了した。それら進化実験によって得られたストレス耐性株について、マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析と、超並列シーケンサを用いたゲノム変異解析を行った。また一つのストレス環境への耐性獲得が、他のストレス環境への耐性をどのように変化させるかを定量した。

こうして得られた表現型・遺伝子型のデータを統合し、適応進化のダイナミクスを

記述するマクロ状態量の抽出を試みた。例えば、適切な線形モデルを用い、遺伝子発現プロファイルに基づいて、様々なストレス環境に対する耐性の予測を行った。結果として、9 程度の因子（自由度）に射影された遺伝子発現量によってストレス耐性が定量的に予測出来ることを見出した。また、それら少数の因子について、どのような細胞内の機能カテゴリと関係しているかを解析したところ、ストレス応答や細胞増殖といった機能と関係していることが示された。この結果は、様々なストレス環境に対する表現型進化が、少数のマクロ状態量によって記述され得ることを強く示唆している。

(4) 多成分からなる高次元の反応ダイナミクスを持つ細胞モデルの進化シミュレーションの結果、表現型の変化が、進化過程を経ることにより低次元の状態空間に拘束されることを見出した。この結果を摂動に対する頑健性と進化的可塑性の理論で定式化し、それにより実験とシミュレーションで見出された大域的線形適応関係を説明した。この理論を進化的変化にもあてはめ、環境による表現型変化と進化による変化が全成分に対して大域的な比例関係を示し、後者は前者を打ち消す方向に起こるという実験、シミュレーション結果を説明した。更にノイズによる表現型揺らぎと遺伝的変異による揺らぎの比例関係を定式化し、表現型進化の方向性への示唆を与えた。一方で可塑性と頑健性という一見相反する性質の間の互恵関係も定式化した。

(5) 微生物で見られる指数関数的成長相から静止期への転移の理論モデルを提示し、成長回復のためのラグタイムが飢餓時間の平方根に比例すること、その細胞ごとの分布が長いテイルをひくことなど、実験結果と一致する一般法則を明らかにした。

5. 今後の計画

- (1) 長期的順応を実現するグローバルな遺伝子発現状態の変化のルールを、1 細胞計測、ラマン計測などを通して明らかにする。
- (2) 大腸菌進化実験の定量解析から、表現型の低次元への拘束と、それに対応する遺伝子型の変化がどのように対応するかを明らかにし、マクロ状態論の実験的検証を行う。
- (3) 表現型低次元拘束の理論の条件を求め、一般性を議論するとともにマクロポテンシャル理論を定式化し、階層進化系へ拡張する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- [1] Kaneko K. and Furusawa C., Macroscopic Theory for Evolving Biological Systems Akin to Thermodynamics, *Ann. Rev. Biophys.*, in press
- [2] Himeoka Y. and Kaneko K., Theory for transitions between log and stationary phases: universal laws for lag time, *Phys. Rev. X* 7, 021049(2017)
- [3] Furusawa C. and Kaneko K., Global Relationships in Fluctuation and Response in Adaptive Evolution, *J. of the Royal Society Interface*, 12 (2015) 20150482
- [4] Horinouchi T., Furusawa C., Prediction of Cross-resistance and Collateral Sensitivity by Gene Expression profiles and Genomic Mutations, *Sci. Rep.*, 7(1), 14009 (2017)
- [5] Nakaoka, H., Wakamoto, Y. Aging, mortality, and the fast growth trade-off of *Schizosaccharomyces pombe*. *PLoS Biology* 15(6): e2001109, 2017
- [6] Hashimoto, M.,..., Kaneko, K., Kussell, E., Wakamoto, Y. Noise-driven Growth rate gain in clonal cellular populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 3251-3256, 2016

ホームページ等

生物普遍性研究機構

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/UBI/>

金子研

http://chaos.c.u-tokyo.ac.jp/index_j.html

古澤研

<http://www.qbic.riken.jp/mbd/furusawa/>

若本研

<http://webpark1706.sakura.ne.jp>