

令和元年6月3日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K16062

研究課題名(和文) 振動子ネットワーク：生命現象の理解と予測を目指したモデリングと理論枠組みの構築

研究課題名(英文) Oscillator networks: modeling of biological systems and analysis

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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：主要な成果は以下の通りである。体内時計ネットワークのモデリングと解析によって、時差ボケの原因を理解し、その回避方法を提案することを明らかにした。相互作用の強度によってリエントラント的に同期状態が不安定化することを見出した。細胞極性の秩序化を振動子ネットワークの枠組みで捉える理論を構築した。空間に広がる振動子ネットワークの境界条件がパターンに与える影響を調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

体内時計ネットワークのモデリングと解析によって、時差ボケの原因を理解し、その回避方法を提案することができた。さらに、マウスを使った実験で提案手法が有効であることを示すことができた。時差ボケは我々の健康上重要な問題である。また、シフトワーカーの健康被害とも関係する社会的に注目されている問題である。そのようなものに理論的にアプローチできたことは学術的にも社会的にも意義があることだと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Our main results are as follows. By modeling and analyzing the biological clock system, we clarified the mechanism underlying jet lag symptoms and proposed a method to circumvent it. We found that the synchronized state may be destabilized when coupling is too strong. We established the phase description of cell polarities and analyzed their ordering process. We investigated the dependence of wave patterns on boundary conditions in spatially extend oscillator networks.

研究分野：非線形動力学

キーワード：同期現象 体内時計 複雑ネットワーク

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。生命に見られる振動現象は、細胞や分子レベルで構成される小さな振動子の集団が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]。

これまで申請者は振動子ネットワークの研究に精力的に携わってきた。例えば、振動子ネットワークの特殊なダイナミクスの機構の解明 [Kori, Kuramoto, PRE 2001]、外力への同期現象 [Kori, Mikhailov, PRL, 2004]、同期ダイナミクスの制御理論と化学反応系での実験検証 [Kiss et al. Science 2007; Kori et al. Chaos 2008]、ネットワーク系の粗視的記述理論 [Kori et al., PRE 2010] などで、振動子集団の秩序形成・応答・制御を理解するための基礎理論の確立とその実証を目指してきた。近年は、体内時計や細胞分化といった、遺伝子発現の振動・同期が生命機能に決定的な役割を果たす課題について実験研究者と共同研究を進めた [Imayoshi et al., Science 2013; Yamaguchi et al., Science 2013]。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、生命科学分野の発展に不可欠であると考えられる振動子ネットワークの理論研究を推進することによって、生物リズムの複雑なダイナミクスや機能の理解に貢献し、同時に、脳科学を含む生命科学分野のさらなる発展につながる一般的な理論枠組みを構築することである。いくつかの具体的課題に取り組んだが、本報告書ではすでに論文が出版できている課題について詳しく成果を報告する [Kori, Yamaguchi, Okamura, Sci. Rep. 2016]。この課題では、体内時計ネットワークのモデリングと解析によって、時差ボケの原因を理解し、その回避方法を提案することを明らかにすることが目的である。

3. 研究の方法

本研究課題は、海外旅行時に経験する時差ボケの特異な性質にモチベーションがある。体内時計は視交叉上核 (SCN) と呼ばれる神経細胞ネットワークが作り出す。個々の細胞は約 24 時間周期で遺伝子発現を繰り返す、振動子とみなせる。この系は、視神経からの入力によって環境の明暗サイクルの影響(周期外力)を受ける。時差は明暗サイクルの位相を瞬間的に大きく変化させることに対応し、その摂動からの緩和過程が時差ボケの原因を作る。前進させる時差(東向きの長距離移動に対応)では、緩和時間が非常に長く、また、数日間にわたって細胞集団の位相がバラバラ(脱同期状態)になることがマウスやラットの実験観察から知られている。本研究者は論文 [Yamaguchi et al. Science 2013] において数理モデルを提案し、実験結果の部分的な説明に成功したが、脱同期のメカニズム、そしてネットワークの効果についてはまだ十分な理解が得られていなかった。視交叉上核の階層的構造を出来る限りシンプルに取り入れたモデルを構築することによって現象の理解を目指し、そして、新規実験を提案することが目標であった。

4. 研究成果

視交叉上核は網膜から伸びる神経繊維を介して光の情報を受け取り、これによって体内時計は昼夜リズムに同調している。また、視交叉上核は振動子集団によって構成されている。我々は、視交叉上核

のダイナミクスを次のように記述した。

$$\frac{d\phi_0}{dt} = \omega_0 + K_0 \sin(\Omega(t + \Delta t) - \phi_0), \quad (1a)$$

$$\frac{d\phi_1}{dt} = \omega + K_1 \sin(\phi_0 - \phi_1) + K_2 \sin(\phi_2 + \alpha - \phi_1), \quad (1b)$$

$$\frac{d\phi_2}{dt} = \omega + K_1 \sin(\phi_0 - \phi_2) + K_2 \sin(\phi_1 - (\phi_2 + \alpha)), \quad (1c)$$

ここで t [d] は時間, $\phi_i(t)$ ($0 \leq \phi < 2\pi$) は振動子 i の位相 ($i = 0, 1, 2$), $\Omega = 2\pi$ は日周期の振動数, ω_0 は振動子 0 の振動数, ω は振動子 1 と 2 の振動数である。時差、つまり日周期への位相シフトは次のように与える: $\Delta t = 0$ ($t < t_{\text{jetlag}}$), $\Delta t = \delta$ ($t > t_{\text{jetlag}}$)。ここで、 δ は時差で t_{jetlag} は時差が起こる時間である。

式 (1a) の第二項は日周期が振動子 0 に与える影響を記述している。この影響をここで K_0 は影響の大きさを記述するパラメータである。単純にするため、 K_0 がとても大きく、振動子 0 は瞬間的に日周期に引き込まれると仮定する。このとき振動子 0 の状態は

$$\phi_0 = \Omega(t + \Delta t). \quad (2)$$

によって与えられる。それゆえ、式 (2) を式 (1a) の代わりに用いる。この仮定のもとでは、 ω_0 の値は任意となる。

振動子 1 と 2 は振動子 0 から影響を受けるが、これは式 (1b) と (1c) の第二項によって記述される。ここで K_1 は影響の大きさを表す。さらに、振動子 1 と 2 が相互作用していると仮定し、これを第 3 項によって記述する。ここで K_2 は相互作用の強さである。この相互作用は 2 つの振動子を、ある位相ラグを保った同期状態にする効果がある。パラメータ ω と α は、この系の性質に大きな影響を持つ。

このモデルは、次の、マウスで見られる体内時計の重要な性質を再現する。(i) 位相の広がり、(ii) 時差セパトリックス、(iii) 前進の時差に対する脱同調と遅い緩和。(i) は、 $\alpha \neq 0$ とすることで表現することができる。(ii) は、時差を与えたときに、体内時計が通常より時計を早く進めることによって時差に順応するか、あるいはその逆になるかを隔てる時差の大きさのことである。マウスではこれが 8 時間の前進の時差と 12 時間の時差の間にあることが同定された。我々のモデルでは主に、 ω と K_1 の値によって、このセパトリックスの値を操作することができる。このような設定をすると、時差セパトリックスに近い時差を与えると、振動子 1 と 2 が必然的に脱同調する。つまり、時差を与えた直後の振動子 1 と 2 の順応方向が逆になるため、一過的に脱同調がおきる。さらに、脱同調がおきると振動子 0 からの入力効果が弱まり、時差への順調が遅くなる。すなわち (iii) を再現する。このモデルのシミュレーションにより 8 時間の前進の時差に対する順応過程は、8 時間の時差を 2 日間にわけて 4 時間ずつ与える 2 ステップ時差のほうが早いことが予言された (図 1)。マウスで実証実験を行うと、予言どおり 2 ステップ時差のほうが順応が有為に早かった。

構築した数理モデルは、体内時計のダイナミクスに対する予言能力があり、また時差ボケの回避方法の提案に有効であった。

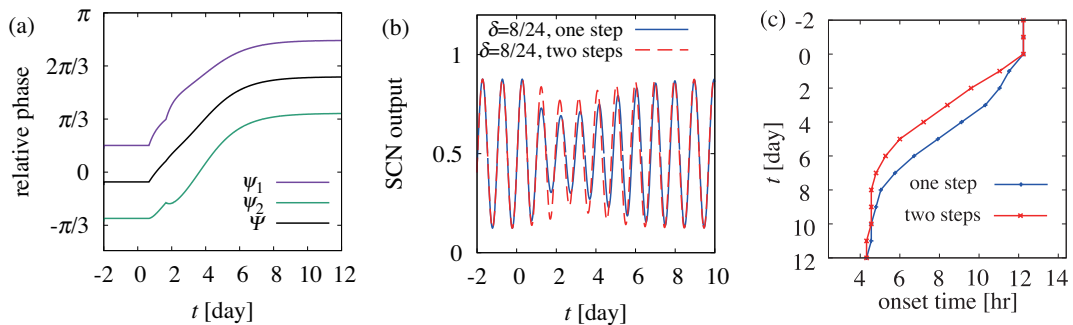


図 1: 数理モデルのシミュレーション結果。8 時間の前進の時差に対する順応過程は、8 時間の時差を 2 日間にわけて 4 時間ずつ与える 2 ステップ時差のほうが早いことが予言された。

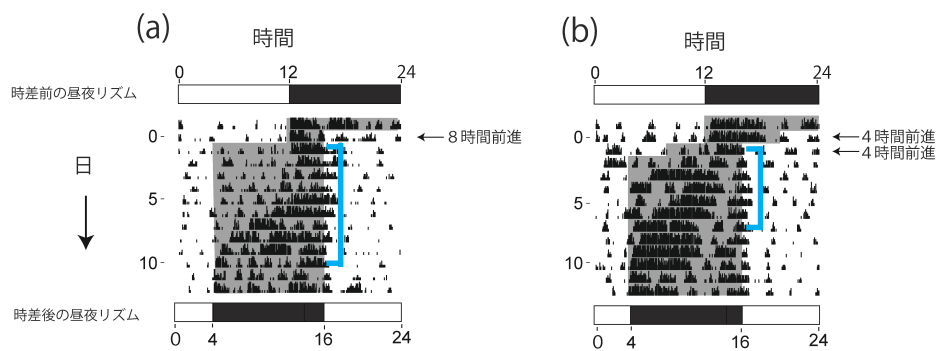


図2：時差を与えたときのネズミの行動。黒いバーはネズミの動きの頻度を表す。グレーで網掛けされた場所はケージを暗くしそれ以外のところは明るくしている。ネズミは夜行性なので時差を与える前は夜に活動しているが、時差を与えるとしばらく夜の間の活動が弱くなる。

(a) は8時間の前進の時差を一度に与えており、このとき、10日程度、新しい昼夜リズムに適応するのに時間がかかる。

(b) は4時間の時差を二日間にわけて与えており、7日程度で新しい昼夜リズムに適応できる。(a)(b) は、同じネズミからとったデータ。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件、全て査読あり)

1. H. Kori, I.Z. Kiss, S. Jain, J.L. Hudson: "Partial synchronization of relaxation oscillators with repulsive coupling in autocatalytic integrate-and-fire model and electrochemical experiments", *Chaos* 28, 045111 (2018)
2. Kaori Sugimura, H. Kori: "A reduced cell-based phase model for tissue polarity alignment through global anisotropic cues", *Scientific Reports* 7, 17466 (2017)
3. S. Koinuma, H. Kori, I.T. Tokuda, K. Yagita, Y. Shigeyoshi: "Transition of phase response properties and singularity in the circadian limit cycle of cultured cells", *PLOS one* 12(7), e0181223 (2017)
4. Y. Murayama, H. Kori, C. Oshima, T. Kondo, H. Iwasaki, H. Ito: "Low temperature nullifies the circadian clock in cyanobacteria through Hopf bifurcation", *PNAS* 114, pp. 5641-5646 (2017)
5. H. Kori, Y. Yamaguchi, H. Okamura: "Accelerating recovery from jet lag: prediction from a multi-oscillator model and its experimental confirmation in model animals", *Scientific Reports* 7, 46702 (2017)
6. M. Iima, H. Kori, T. Nakagaki: "Studies of the phase gradient at the boundary of the phase diffusion equation, motivated by peculiar wave patterns of rhythmic contraction in the amoeboid movement of *Physarum polycephalum*", *Physics D* 50, 154004 (2017)
7. Y. Izumida, H. Kori, U. Seifert: "Energetics of synchronization in coupled oscillators rotating on circular trajectories", *Phys. Rev. E* 94, 052221 (2016)
8. Y. Kobayashi, H. Kori: "Synchronization failure caused by interplay between noise and network heterogeneity", *Chaos* 26, 094805 (2016)

[学会発表] (計 2 件)

1. H. Kori, Gordon Research Conference: Oscillations and Dynamic Instabilities in Chemical Systems, Les Diablerets Conference Center Les Diablerets, Switzerland, July 8-13 (2018), "Circadian Rhythm Stops via Hopf Bifurcation: In Vitro Experiments and Molecular-Level Theoretical Interpretation" (招待講演)
2. H. Kori, APS March Meeting 2016, Baltimore Convention Center, Baltimore, USA, Mar. 14-18 (2016), "Collective Dynamics of Oscillator Networks: Why do we suffer from heavy jet lag?", (招待講演)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権] ○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ : <http://www.hk.k.u-tokyo.ac.jp/kori/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

該当なし

(2) 研究協力者

該当なし