

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18512

研究課題名(和文)概日時計における頑健性と可塑性の互惠関係の理論的解析

研究課題名(英文)Reciprocity between robustness and plasticity in the circadian clock

研究代表者

畠山 哲央(Hatakeyama, Tetsuhiro)

東京大学・大学院総合文化研究科・助教

研究者番号：50733036

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文): 概日時計は、温度や栄養濃度などの環境変化に対して、周期の頑健性と位相の可塑性を示すが、どのように頑健性と可塑性を両立しているのかはわかっていなかった。そこで、まず異なる複数の概日時計のモデルを理論的に解析することによって、周期が頑健になればなるほど、位相は可塑的になるといって、互惠関係が成立することを明らかにした。さらに、この互惠関係は、リミットサイクル上での適応現象によって引き起こされることを明らかにした。

また、頑健性と可塑性の互惠関係を、空間パターンや遺伝子発現ダイナミクスなどにおいても見いだすことができた。これは、互惠関係が様々な生命現象において普遍的であることを示唆する。

研究成果の概要(英文): Circadian clocks exhibit the robustness of period and plasticity of phase against environmental changes such as temperature and nutrient conditions. Thus far, however, it is unclear how both are simultaneously achieved. By investigating distinct models of circadian clocks, we demonstrate reciprocity between robustness and plasticity: higher robustness in the period implies higher plasticity in the phase. I demonstrated that the robustness of period is achieved by the adaptation on the limit cycle, which causes reciprocity.

I also found that reciprocity between robustness and plasticity is achieved in a variety of biological phenomena, i.e., spatial pattern formation and gene regulatory dynamics. It suggests that such reciprocity is universal in many biological activities.

研究分野：理論生物物理学

キーワード：理論生物物理学 頑健性 可塑性 力学系 非線形

1. 研究開始当初の背景

近年、生命現象のロバストネス(頑健性)が、主にシステム生物学の分野を中心として、大きな注目を浴びている。ロバストネスとは、生命現象のある性質を外部環境のある種の変化に対して一定に保とうとする性質であり、生物が大きく変動する世界に適応するために重要な特性であると考えられている。このようなロバストネスを示すシステムの例として概日時計が挙げられる。

概日時計とは、動物や植物、菌類、そしてバクテリアまで様々な生物に見られる、約 24 時間周期の内因性の振動子であり、生物の生理機能や行動などを日周に対して適応的に調整していると考えられている。概日時計は周期の温度・栄養補償性を示すことが知られている。一般に生化学反応は外部の温度や、栄養分子の濃度によって、その速度が変化する。それにも関わらず、外部の温度や栄養濃度のある範囲内での変化に対して、概日時計は約 24 時間の周期を保ち続ける事が知られている。この、外部環境変動に対する周期のロバストネスが、一般に温度・栄養補償性と呼ばれる性質である。この性質は、昼夜変動に伴う温度変化や、移動や食事に伴う栄養分子濃度の変化がある環境下で、生物が日々のサイクルに適応的にふるまうために重要であると考えられている。

しかし、このような周期のロバストネスだけで、生物の環境適応を理解することができるのだろうか。答えはノーである。1 日はぴったり 24 時間であるが、様々な生物種において概日時計の周期はぴったり 24 時間ではない事が知られている。これでは、たとえ周期が外部環境変動に対して頑健であっても、外部の環境振動に対する内部の概日時計の位相のズレはどんどん大きくなるだろう。また、長距離を移動する生物では、東西方向の移動によって環境振動と概日時計の間の齟齬が大きくなるだろう。時差ぼけはこの顕著な例である。これらの要因によって、概日時計は常に位相のズレの危険性に晒されている。もし、内部の概日時計の位相と、外部の環境周期の位相を合わせる事が出来なければ、日々のサイクルに適応する事はできない。つまり、生物が日々の環境変動に適応するためには、周期のロバストネスと、位相のプラスチック性(可塑性)を両立させなければならない。実際に、様々な生物種の概日時計で、周期の温度・栄養補償性が成り立つと共に、温度や栄養濃度の変化に対して位相が敏感に応答する事が知られている。

それでは、なぜ同一の環境変動に対して、周期のロバストネスと位相のプラスチック性を両立する事ができるのだろうか。ロバストネスとはいわば「変わりにくさ」であり、プラスチック性とは「変わりやすさ」である。この二つの両立には、何か特別なメカニズムが必要なのであるだろうか？また、概日時計

以外の生命現象においても、ロバストネスとプラスチック性の両立が重要であるという言明は盛んになされていたが、「変わりにくさ」と「変わりやすさ」がどのように両立するのかという問題に対して、研究開始当初は答えが出ていなかった。

2. 研究の目的

本研究では概日時計の例を通じて、生命現象においてロバストネスとプラスチック性が両立するための原理を理論的に探る事を目的とした。

本研究に先立つ先行研究において、概日時計の温度・栄養補償性のメカニズムを理論的に明らかになっていた。シアノバクテリアのバクテリアの概日時計システムである KaiC リン酸化振動子のモデルを用いた解析によって、KaiC 脱リン酸化速度の温度依存性がリン酸化の温度依存性に比べて小さい場合、周期の温度補償性が実現されることを見出

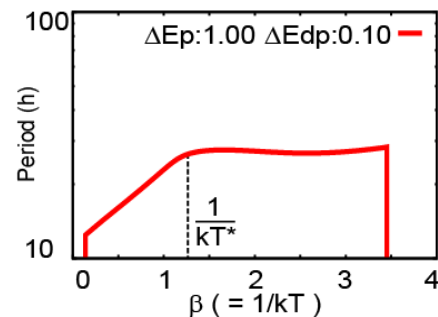


図1 Kai モデルの温度補償性

した。

さらに、このモデルにおいて温度の変化に対する周期の変化量 T と位相の変化量がどのように関係しているかを調べた。すると、特別なメカニズムが無いにも関わらず、周期が頑健であれば頑健であるほど、位相が変化しやすい、つまり位相が可塑性であるという、周期の頑健性と位相の可塑性の互恵関係がある事が明らかになった。しかし、いかにしてこの互恵関係が成り立つのかはわかっていなかった。

そこで、本研究では次の3点の問題点の解決を目指した。

- (1) 互恵関係が成り立つ振動子の特徴は何か。
- (2) 互恵関係が生じる理由は何か。
- (3) 位相の可塑性があれば周期の頑健性が成り立つという逆の関係も成り立つか。

3. 研究の方法

上記の問題を解決するために、研究開始当初の計画では、以下の3点のアプローチを提案した。

- (1) 互恵関係の普遍性の確認

- (2) 互恵関係を示すミニマルモデルの探求
- (3) 計算機内進化による位相の可塑性の進化

実際には、これらの研究計画に加えて、遺伝子発現ネットワークの計算機内進化によるアプローチや、反応拡散システムにおける頑健性可塑性関係の確認なども行った。

4. 研究成果

研究の主な成果として、それぞれのアプローチに関して以下の結果を得た。

(1) 互恵関係の普遍性

シアノバクテリア型の蛋白質間相互作用によって形成される概日時計で得られた互恵性関係が、多くの動物が用いている転写翻訳フィードバック型の概日時計でも成立することを発見した。さらに、周期の頑健性を組み込んだ van der Pol 振動子のような多くの非線形振動子でも、同様の互恵関係が見いだせることがわかった。これは、互恵関係が広いクラスの振動子で普遍的であることを意味する。また、多くのモデルで、周期の頑健性と位相の可塑性は線形の関係を示した。

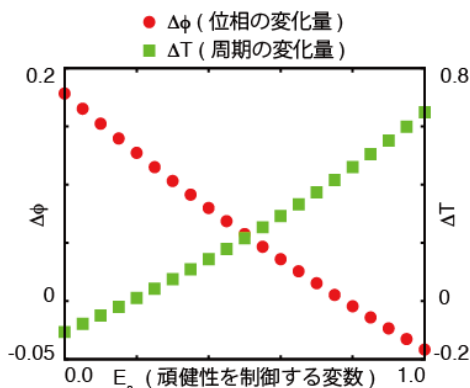


図2 頑健性と可塑性の互恵関係

(2) 互恵関係を示すミニマルモデル

上記の様々なモデルから、リミットサイクル軌道上での適応現象が温度・栄養補償性の本質であると考え、振幅と位相の2自由度だけからなる Stuart-Landau モデルに適応を組み込んだモデルを作成した。その結果、頑健性と可塑性の線形互恵関係を解析的に導出することができた。これにより、周期の頑健性を示す振動子は位相の可塑性を持つのが、普遍的な性質であることを示すことができた。この結果は、上記の結果と合わせて Physical Review Letters 誌に掲載された。

(3) 互恵関係の進化

複数の生化学振動子のモデルを計算機内で位相が頑健になるように進化させると、特定の条件においては、周期の頑健性が自発的に進化することを発見した。この結果に関しては、現在論文の投稿準備中である。

また、研究当初予期していなかった結果として、以下の2点が挙げられる。

(4) 空間パターンでの互恵関係の発見

振動子の研究により、適応現象が頑健性と可塑性の互恵関係において、本質的な役割を果たすことが明らかになった。そこで、反応拡散システムに適応メカニズムを組み込んだところ、空間パターンにおいても波長の頑健性と空間的位相の可塑性の間で、互恵関係が成立することがわかった。この結果は、Physical Review E 誌に Rapid Communications として発表された。

(5) 大自由度系での互恵関係の発見

振動子や反応拡散システムは、基本的には少数の自由度が関係するシステムであるが、大自由度系で頑健性可塑性の互恵関係が成立するのかを調べるために、計算機内で多くの遺伝子からなる遺伝子反応ネットワークを、中の部分系が外部環境に対して頑健になるように進化させた。その結果、部分系が進化し頑健になると同時に、その他の部分は自発的に過疎的に進化することがわかった。さらに、この頑健性と可塑性の間には線形関係が成立した。この結果は、上記の結果と合わせ、頑健性と可塑性の互恵関係は、概日時計に留まるものではなく、幅広いクラスの生命現象において成立する関係であることを示唆する。この結果は、現在論文投稿準備中である。

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 5 件)

1) 皇山 哲央, 金子 邦彦, “生体リズムの頑健性と可塑性”, 生物物理, 査読有, 57, 186~190 (2017), 10.2142/biophys.57.186

2) Hatakeyama S Tetsuhiro, Furusawa Chikara, “Metabolic dynamics restricted by conserved carriers: Jamming and feedback”, PLOS Computational Biology, 査読有, 13, e1005847 (2017), 10.1371/journal.pcbi.1005847

3) Jonathan T. Young, Tetsuhiro S. Hatakeyama, Kunihiko Kaneko, “Dynamics robustness of cascading systems”, PLoS Computational Biology, 査読有, 13, e1005434 (2017), 10.1371/journal.pcbi.1005434

4) Tetsuhiro S. Hatakeyama and Kunihiko Kaneko, “Robustness of spatial patterns in buffered reaction-diffusion systems and its

reciprocity with phase plasticity”, Physical Review E Rapid Communications, 査読有, 95, 30201 (2017), 10.1103/PhysRevE.95.030201

5) Tetsuhiro S. Hatakeyama and Kunihiro Kaneko, “Reciprocity Between Robustness of Period and Plasticity of Phase in Biological Clocks”, Physical Review Letters, 査読有, 21, 218101 (2015), 10.1103/PhysRevLett.115.218101

〔学会発表〕(計 19 件)

1) Tetsuhiro S. Hatakeyama, “Reciprocity between robustness and plasticity in temporal and spatial pattern formation systems”, Information transmission in biological systems (2018)

2) Tetsuhiro S. Hatakeyama, “A quantitative law of homeostasis in the gene regulatory network through the evolutionary process”, Evolution of Diversity (2018)

3) Tetsuhiro S. Hatakeyama, “Reciprocity between Robustness and Plasticity as a Universal Quantitative Principle in Biology”, EMBO Conference Quantitative Principles in Biology (2017)

4) 畠山 哲央, “遺伝子発現ネットワークにおける頑健性と可塑性の進化”, 日本物理学会 秋季大会 (2017)

5) Tetsuhiro S. Hatakeyama, “Kinetically constrained model in the allosteric biomolecule”, International Workshop on Glasses and Related Nonequilibrium Systems (2017)

6) 畠山 哲央, “アロステリック型生体分子における遅い緩和と Kinetically constrained model との関わり”, 日本物理学会第 72 回年次大会 (2017)

7) Tetsuhiro S. Hatakeyama, Kunihiro Kaneko, “Robustness of spatial pattern in buffered reaction-diffusion systems and Its Reciprocity with the Phase Plasticity”, 2017 Winter Q-Bio (2017)

8) Tetsuhiro S. Hatakeyama, Kunihiro Kaneko, “Reciprocity between Robustness and Plasticity in the Biological clock and in the Reaction-diffusion System”, 1st Biology for Physics Conference (2017)

9) 畠山 哲央, “Dynamic protein

phosphorylation as a time “scale” machine”, 日本生物物理学会第 54 回年会 (2016)

10) 畠山 哲央, 金子 邦彦, “Reciprocity between robustness and plasticity in biological oscillators”, 日本生物物理学会第 54 回年会 (2016)

11) 畠山 哲央, 金子 邦彦, “空間パターン形成における頑健性と可塑性の関係”, 日本物理学会秋季大会 (2016)

12) Tetsuhiro S. Hatakeyama, Kunihiro Kaneko, “Reciprocity between Robustness of Period and Plasticity of Phase in Biological Oscillators”, STATPHYS26 (2016)

13) Tetsuhiro S. Hatakeyama, “Reciprocity between robustness and plasticity as a universal quantitative law in biology”, Lake Como School of Advanced Studies: Quantitative Laws II (2016)

14) 畠山 哲央, “生物時計における周期の頑健性と位相の可塑性の互恵的關係”, 生命動態の分子メカニズムと数理 (2016)

15) 畠山 哲央, “生命システムにおける頑健性と可塑性の互恵的關係 ~体内時計を例として~”, 統計物理学懇談会 (2016)

16) Tetsuhiro S. Hatakeyama and Chikara Furusawa, “A Simple Motif of Metabolic Reactions Shows Robustness against Internal and External Fluctuations”, Annual wInter Q-bio meeting (2016)

17) 畠山 哲央, “酵素量変化による生命システムの時間スケール制御”, BMB2015 (2015)

18) Tetsuhiro S. Hatakeyama and Kunihiro Kaneko, “Reciprocity between robustness of the period and plasticity of the phase”, 日本生物物理学会 (2015)

19) Tetsuhiro S. Hatakeyama, “Reciprocity relationship between robustness of the period and plasticity of the phase”, Models of Life (2015)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

畠山 哲央 (Hatakeyama, Tetsuhiro)
東京大学・大学院総合文化研究科・助教
研究者番号：50733036

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()