

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：22303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00399

研究課題名(和文)汎ネットワークな生命系の秩序形成

研究課題名(英文)Induced orderliness in biological networks

研究代表者

坂田 克己 (Sakata, Katsumi)

前橋工科大学・工学部・教授

研究者番号：90545419

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：状態変数の時系列プロファイルから状態ゆらぎを定量化する方法を考案した。この方法をダイズの代謝系とヒト単球性細胞の転写系から得た実験データに適用し、環境ストレスに対してそれら生物系において状態ゆらぎの喪失が起きていることを発見した。更に環境ストレスにより誘導される生物系における情報喪失の仮説モデルを提案した。

捕食者-被食者生態系について、捕食者-被食者間の因果関係をベイズネットワークで記述した。捕食者と被食者のバイオマスの時系列の類似度に相当する相互情報量、被食者のバイオマスの時系列における無秩序さに相当するシャノンエントロピーの削減量と環境刺激レベルとの関係性を定式化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来は異なる分野(分子生物学、生態学、神経科学)において研究が進められてきた、生命系ネットワーク(転写ネットワーク、食物網、神経網)の生成機構に対し、情報学的モデルによる統一的理解を目指した。

ネットワークの統一モデルにより、分子生物学、生態学、神経科学、各分野の知見を相互に活用してネットワークを解析することが可能になり、同分野およびネットワーク科学の大いなる発展が期待できる。本研究による成果は、自然界の開放系システムにおける構成要素間の相互作用構造と振る舞いの法則性の記述に拡張できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Measurement of variation of system-state that the system could maintain from a state-space description of the temporal profiles of the system-states was developed. The method was applied to a soybean during the flooding response and a human myelomonocytic leukaemia cell transcriptional network in response to a phorbol-ester stimulus. A loss of variation of state in response to the environmental stress was observed in both systems.

An information-theoretic model for managing predator-prey ecosystems undergoing climate-related changes was developed. This model estimates the amount of information transferred between the number of predator and prey categories, and the uncertainty of the number of the prey categories in a predator-prey ecosystem as measured by Shannon entropy, which is achieved by predation events and decay in the ecosystem. We examined the model with a numerical experiment using a well-studied bass-crayfish predator-prey ecosystem in a closed lake.

研究分野：情報科学

キーワード：環境変動と生命秩序 生命系ネットワーク 生命現象の物理 状態空間モデル システムバイオロジー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

転写因子が構成する転写ネットワークについて発現パターンと細胞型との関係が研究されてきた (Kauffman, 1993)。食物網を構成する生物群集の非周期的な変化は生態遷移として知られる。近年、食物網のネットワークモデルが提案されている (Rooney et al. 2006)。また、神経網のネットワークモデルも提案されている (Machens et al. 2005)。ネットワーク生成モデルについては、“富む者はより富む”というエッジの優先的な関係性構築性向 (Barabási & Albert, 1999) など、エッジ分布と関連付けたモデルがあるが、システムの安定性あるいは秩序と関連付けたモデルは見当たらなかった。

2. 研究の目的

転写ネットワーク、食物網、神経網などの生命系ネットワークが有する普遍的な生成機構を探り解明していく。本研究では、構成する実体が異なる生命系ネットワークにおいて、共通の秩序だった構造様式と振る舞いが観察されることに着目し、ネットワーク生成機構を探っていく。第一に、細胞分化および脱分化過程の発現実験データから推定した転写網モデルを一般化し、食物網、神経網にも適用できる数学モデルを構築する。この数学モデル上で、相互作用エッジの生成・消失・特性変化と系の擾乱安定性および系の秩序との関係性を解析する。

3. 研究の方法

モデル構築、安定性と秩序の解析、シミュレーションの三段階で研究を行う。モデル構築では、ヒト単球性細胞がマクロファージ様へ分化する過程および iPS 細胞による脱分化過程の 2 種類の発現実験データから推定した転写網モデルを一般化し、食物網、神経網も含めて解析可能な数理モデルを構築する。安定性と秩序解析では、当モデル上で相互作用の生成・消失・特性変化 (促進あるいは抑制作用) に相当する数式の操作を加え、擾乱安定性およびシステムの状態分布で評価する系の秩序との関係性を解析する。

4. 研究成果

(1) ダイズについて 2 種類の代謝ネットワーク数理モデル (コントロールと冠水モデル) を構築した (図 1)。それらのモデルは代謝物量の時間変化プロファイルの実験値に基づいていた。2 種類のモデルを使い、冠水ストレス印加前後において摂動が与えられたときのダイズ代謝プロファイルをシミュレーションした。このシミュレーションで得られた代謝プロファイルの状態空間上記述から“状態ゆらぎ (Variation of state)”を計測した。その結果、ダイズの冠水応答に際して“状態ゆらぎ”の喪失が起きていることを発見した。“状態ゆらぎ”の喪失はヒト単球性細胞の転写ネットワークでも薬剤応答により起こっていた。さらにシミュレーション結果から、上記 2 種類の生物システムでは、“状態ゆらぎ”の喪失と共に頑健性の喪失も起こることが示唆された。これらの現象を考察し、外部刺激により誘導される生物システムにおける情報喪失の仮説モデルとして纏めた。これらの研究結果は英科学誌サイエンティフィック・リポートに論文として掲載された (Sakata et al. 2016)。なお、図 1 に示したモデルの発展型モデルは IJMS 誌に掲載された論文 (Wang et al. 2018) におけるダイズ冠水応答解析シミュレーションモデルに応用した。

(2) 捕食者-被食者生態系について、捕食者と被食者間の因果関係をベイズネットワークで記述した。そこでは、被食者のバイオマスが、捕食者を介して単位時間経過後の被食者のバイオマスを帰還制御するが、捕食者のバイオマスは環境ストレス変動の影響を受ける (図 2)。この捕食者のバイオマスは環境刺激レベルにより定められる容量の範囲内に限定される。この性質を用いて、被食者のバイオマスと捕食者のバイオマスとの時間変化波形の類似度に相当する相互情報量、被食者のバイオマスの時間変化波形における無秩序さに相当するシャノンエントロピーの削減量で測った系の制御性能、環境刺激レベル、間の関係性を定式化した。開発した上記の情報理論的モデルは生態系のダイナミクスに独立であり、気候変動に対する捕食者-被食者生態系の維持管理計画の立案に有効であることが数値実験で確かめられた。古典的なロトカボルテラ型の数理モデルとの比較では、開発したモデルの方が少ない仮定に基づいているのにも拘わらず、環境変動の影響の適切な予測値を与えていた。これらの成果について国際学会発表 (11th International Conference on Bioinformatics, Biocomputational Systems and Biotechnologies, 2019 口頭発表) を行ったところ、査読付き国際ジャーナルへの論文投稿の招待を受けた。更にディスカッションなどを拡充した論文は International Journal on Advances in Life Sciences 誌 (オープンアクセス) に受理された (2020 年 6 月末現在 in press)。

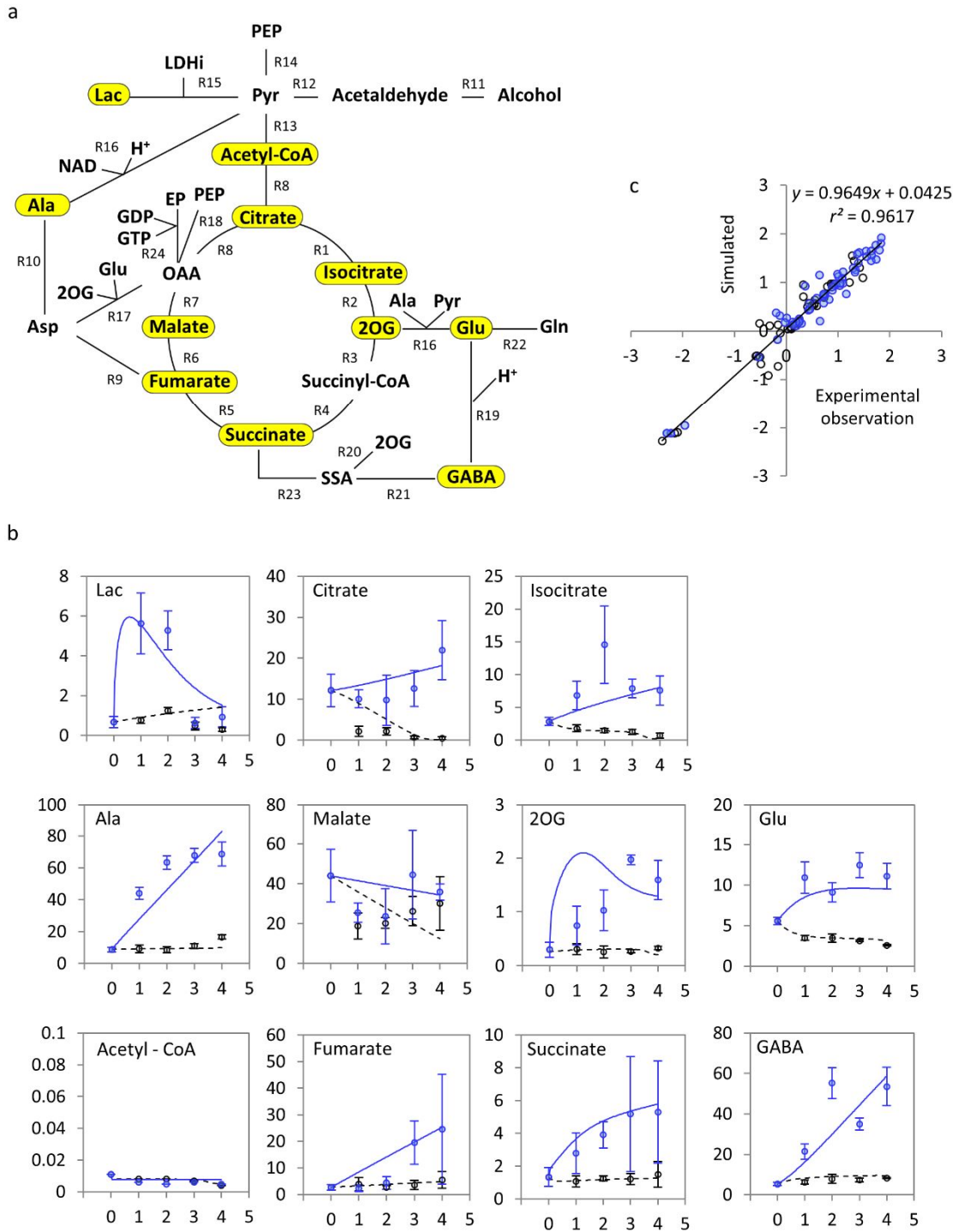


図1 ダイズ代謝モデル (a) 代謝システムの概略。‘Rx’は化学反応を示す。黄色はフィッティングターゲットとした代謝物。(b) 実験値とシミュレーション結果による代謝物の時系列プロファイル。黒丸(コントロール)と青丸(冠水)は実験値であり、標準誤差を示すエラーバーを付けた。黒色波線(コントロール)と青色実線(冠水)はシミュレーション結果による代謝物量を示す。横軸は冠水処理開始後の日数、縦軸はモル数 ($\mu\text{ mol/g}$ 乾燥重量)を示す。(c) 11種類のフィッティングターゲット代謝物についての実験値対シミュレーション結果の両対数プロット。黒丸はコントロール、青丸は冠水条件のデータを示す (Sakata et al. 2016)。

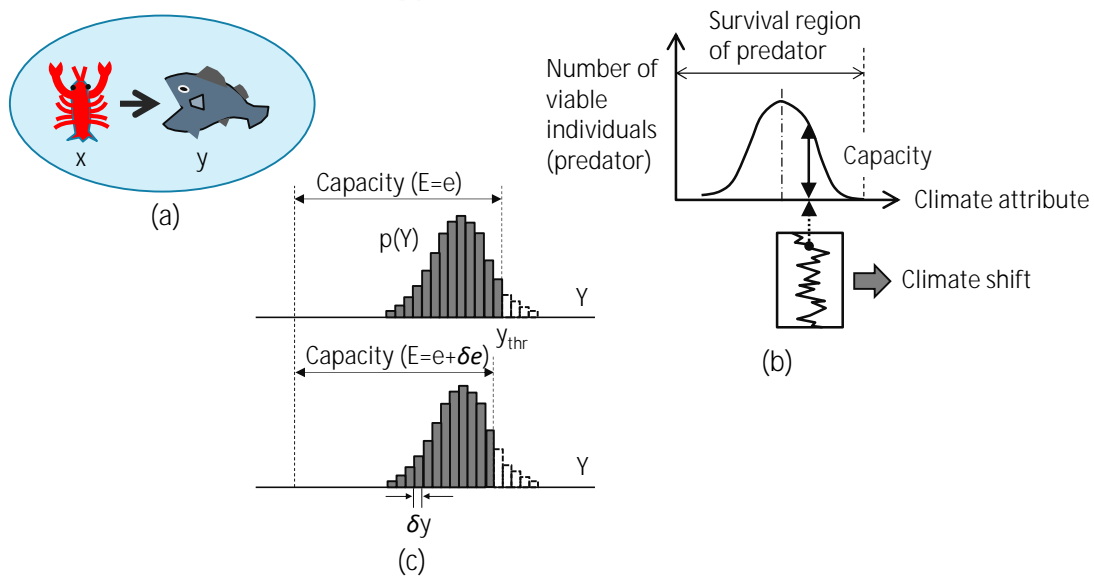


図2 生態系モデル (a) 閉鎖湖沼における捕食者-被食者生態系 (b) 気候変動と生存可能な捕食者個体数 (c) 気候変動レベルの増加 (e) による捕食者個体数の確率分布の変化 (上側パネルから下側パネルへと確率分布がシフトする) (Sakata et al. 2020)

< 引用文献 >

- Barabási, A.-L. & Albert, R.: Emergence of scaling in random networks. *Science* 286, 509-512 (1999).
- Kauffman, S.: *The origins of order: self-organization and selection in evolution* (Oxford University Press, New York, 1993).
- Machens et al.: Flexible control of mutual inhibition: a neural model of two-interval discrimination. *Science* 307, 1121-1124 (2005).
- Rooney, N. et al. Structural asymmetry and the stability of diverse food webs. *Nature* 442, 265-269 (2006).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Wang Xin, Sakata Katsumi, Komatsu Setsuko	4. 巻 19
2. 論文標題 An Integrated Approach of Proteomics and Computational Genetic Modification Effectiveness Analysis to Uncover the Mechanisms of Flood Tolerance in Soybeans	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1301
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms19051301	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 該当する

1. 著者名 坂田 他	4. 巻 6
2. 論文標題 Loss of variation of state detected in soybean metabolic and human myelomonocytic leukaemia cell transcriptional networks under external stimuli	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 35946
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/srep35946	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 該当する

1. 著者名 Katsumi Sakata, Ramesh Katam, Toshiyuki Saito, Hajime Ohyanagi, Setsuko Komatsu	4. 巻 12
2. 論文標題 An information-theoretic model for managing predator-prey ecosystems facing climate changes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal on Advances in Life Sciences	6. 最初と最後の頁 10-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Sakata K, Saito T, Ohyanagi H, Asahi S, Sato D, Morikawa Y, Komatsu S
2. 発表標題 Information flow analysis of genetic regulatory systems
3. 学会等名 2018 SIAM Annual Meeting（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂田 克己、大柳 一、齋藤 俊行、小松 節子
2. 発表標題 ヒト転写とダイズ代謝反応の外部刺激に対する応答 - デジタル物理学的モデルによる一般化
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂田 克己
2. 発表標題 気候変動下の捕食者-被食者生態系の数理モデル構築とシミュレーション
3. 学会等名 日本応用数理学会 2019年 研究部会連合発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂田 克己、新堀 航大、大柳 一、朝日 頌、佐藤 大輝、森川 雄太、齋藤 俊行
2. 発表標題 生物相互作用ネットワークの動特性解析
3. 学会等名 日本応用数理学会 2017年度 年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Sakata, H. Ohyanagi, T. Saito
2. 発表標題 Information Transfer-Model Interprets Loss of Control Capability in Biological Systems under External Stimuli
3. 学会等名 The IV International AMMCS Interdisciplinary Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂田 克己
2. 発表標題 A stability analysis of the biological networks, transcriptional network, neural circuit and ecosystem
3. 学会等名 SIAM Conferences on the Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Katsumi Sakata, Toshiyuki Saito, Hajime Ohyanagi, Setsuko Komatsu
2. 発表標題 A mathematical model for predator-prey ecosystems facing climate changes
3. 学会等名 11th International Conference on Bioinformatics, Biocomputational Systems and Biotechnologies (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Katsumi Sakata, Ramesh Katam
2. 発表標題 Mathematical formulation of environmental responses of life systems
3. 学会等名 International Conferences on STEM/STEAM and Education (abstract accepted) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
研究協力者	カタム ラメシュ (Katam Ramesh)	フロリダ農工大学・生物学科・准教授	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	大柳 一 (Ohyanagi Hajime)	キング・アブドゥラー科学技術大学・研究員	
連携研究者	齋藤 俊行 (Saito Toshiyuki) (90205667)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所・主任研究員 (82502)	
連携研究者	小松 節子 (Komatsu Setsuko) (90355751)	福井工業大学・環境情報学部 環境・食品科学科・教授 (33401)	