

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06820

研究課題名（和文）エネルギーランドスケープを利用した生物群集大規模変動の前兆検知

研究課題名（英文）Development of energy landscape based methods to detect early warnings of large compositional shifts in ecological communities

研究代表者

鈴木 健大（Kenta, Suzuki）

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソース研究センター・開発研究員

研究者番号：00748999

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、モデルパラメータの推定手法、状態空間を要約して可視化する手法等の開発・拡張によって、エネルギー地形解析によって多種系群集の環境勾配に沿った安定性変化を解明するためのデータ駆動研究基盤を構築した。さらに、開発手法に基づく共同研究を通じ、それが実際の微生物・生物群集研究において新知見につながる有効なデータ解析・モデリング手法であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、生態系の安定性変化を俯瞰的に捉える手法を開発し、それが実際の微生物叢の大規模変動の予兆シグナルを与えることを確認した。この手法ではさらに、群集組成の変化の背後にある様々な安定状態とその結びつきを知ることができるため、腸内環境でみられるような、異なる機能を持つ微生物群集組成を結ぶ遷移経路や、そのような遷移を引き起こす微生物、あるいは微生物の組み合わせを特定できる可能性がある。こうした情報をもとに実証実験を行うことで、これまで系統的な技術の確立が困難と考えられてきた、生物間の複雑な相互作用から成り立つ生態系の制御のための新しい技術を実現できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：By developing and extending methods for estimating model parameters and summarizing and visualizing state space, this study established a data-driven research platform for elucidating stability changes along environmental gradients in multispecies communities through energy landscape analysis. Furthermore, through collaborative research based on the developed methodology, it was shown that the energy landscape analysis is an effective data analysis and modeling method that can lead to new findings in actual microbial and biological community studies.

研究分野：生態学、数理生物学

キーワード：生態学 微生物叢 エネルギー地形解析 エネルギーランドスケープ解析 多重安定性 最大エントロピー原理 予兆シグナル レジームシフト

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

生物群集はその機能を通じて環境(宿主)と関わっている。例えば、土壌細菌叢の群集組成の違いは植物の成長や健康に影響し (Busby et al. 2017)、ヒトの腸内細菌叢の異常は疾患の原因となる (Gilbert et al. 2018)。野外生態系においては、生息域に渡る群集組成の多様さ(ベータ多様性)が、より大きなスケールで生態系の存続に貢献すると考えられている (Mori et al. 2018)。したがって、群集組成がどのように決まるのか、そして、なぜ、どのように、それが移り変わるのか、という群集動態の理解は、基礎生態学にとって重要な課題であるだけでなく、生態系の復元や維持を目的とした保全生態学、農学を始めとする産業分野、疾患の早期検知・予防、治療を目的とした健康・医療分野への応用可能性を持っている (Fukami 2015)。

群集組成の決定や機能の維持・発現には多種の相互作用や環境からの影響が関わっており、群集の構成員を取り出して個別に調べる要素還元的な手法には限界がある (Toju et al. 2018)。実験や観測で得られる網羅的なデータを使った数理モデリングは、これに代わる有効なアプローチとなりうる (Bucci and Xavier 2014)。近年の次世代シーケンス技術の発達により、特に微生物群集では群集の構成員を網羅するデータが容易に得られるようになった。一方で、こうしたデータから群集動態の適切なモデルを構築することには依然として困難がある。特に、これまで生態学の理論モデルとして集中的に研究されてきた微分方程式や差分方程式は、多くの種を含むモデルではパラメータ推定に必要なデータ量が現実的に得られず、モデルの数式構造の決定が困難である。また、ヒト共生細菌叢では公共データベース上に膨大なデータが蓄積されつつある (HMP; <https://portal.hmpdacc.org/>) が、多くの研究が横断的に行われているため、時系列を必要とする微分方程式や差分方程式のモデリングへの活用は難しい。

## 2. 研究の目的

以上のように、様々な動植物と共生関係を結ぶ微生物群集の動態は宿主生物にきわめて重大な影響を及ぼす場合があるため、微生物群集組成の変動メカニズムの解明、予測が医学や農学をはじめとする産業分野にもたらすインパクトは大きい。しかし、微生物群集の動態を理解・予測できる技術は未発達である。そこで本研究では、**1) 微生物群集の組成データからその動態を予測するモデル構築・解析手法開発、2) 微生物群集の変動性を評価するための安定性指標の開発、3) 指標を使った群集の変動性の予測可能性の評価**を行い、エネルギー地形(ランドスケープ)解析が群集動態を理解するための強力なモデリング手法となることを示したい。

## 3. 研究の方法

本研究で検討するエネルギー地形解析は、最大エントロピーモデルを利用する。最大エントロピーモデルのもとで、群集組成の生起確率  $P$  は生物間相互作用などの生態学的なプロセスに基づいて決まる (図 1A)。モデルに含まれるパラメータを、観測データ (図 1B) に基づき決めることで、群集動態はエネルギー地形 (図 2C) 上の確率的な動態としてモデル化される。エネルギー地形は、エネルギーによって重みづけられたネットワークであり、ノードは可能なすべての群集組成、リンクは群集組成の最小単位の遷

移パス（1種の存在について異なる群集組成間をつなぐ）となる。エネルギーEは  $E = -\log P$  と定義される。エネルギー地形を体系的に解析する (Watanabe et al. 2014) ことで、安定性と関係する指標量を計算できる。

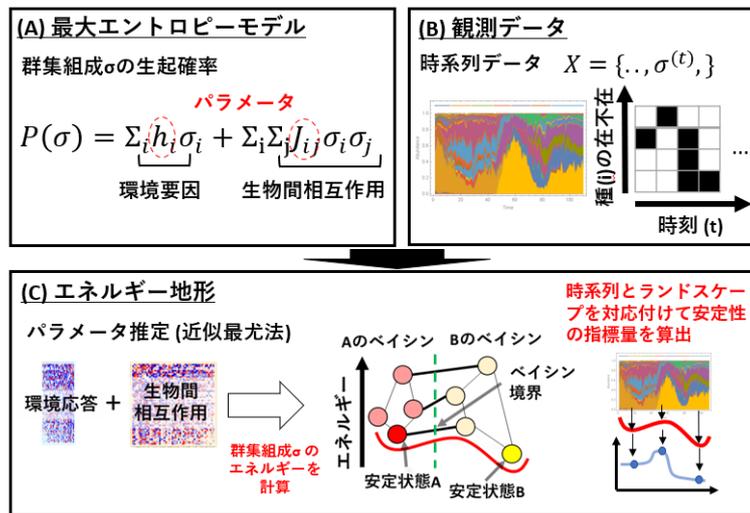


図 1. 手法の概要.

本研究では、微生物実験系で得られる群集組成データを利用することで、微生物叢の大規模変動や不安定化の事前検知が可能であるかを検証する (図 2)。図 2 では観測データの各時点の安定性が、データベース (データは時系列でなくてもよい) から構築したエネルギー地形に基づいて推定される。観測データには顕著な変化が無くても、群集組成の部分的な特徴に不安定化に先立つ何らかの傾向があれば、より早期に大規模変動を検知できるかもしれない。このようなシグナル検出が可能であれば、データから得られるエネルギー地形が群集動態の背後にある普遍的なメカニズム (遷移経路の非ランダム性) を捉えていると考えることができる。

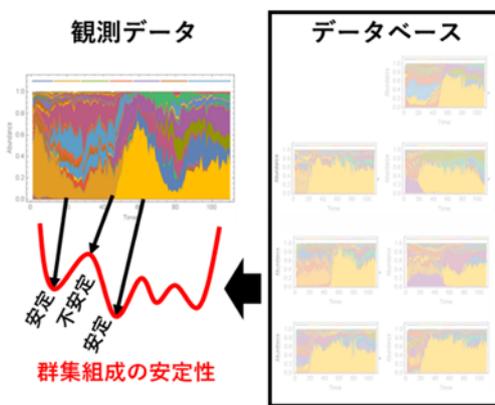


図 2. 本研究の基本的な枠組み.

#### 4. 研究成果

本研究の目的を達成するために、以下の研究開発を実施した。

##### (1) 微生物群集の組成データからその動態を予測するモデル構築・解析手法開発

群集集合の理論において環境フィルタリングが考慮されるように、群集組成は様々な環境因子と密接に関係している。しかし、従来のエネルギー地形解析は、環境因子の影響を考慮することができなかった。環境因子を含めた拡張モデルでは、従来モデルに使われた勾配降下法によるパラメータ推定ができない。そこで本研究ではボルツマンマシンのパラメータ推定のために提案されたパーシステント・コントラストティブ・ダイバージェンス(PCD)法によりこの問題を解決した(図 3; Suzuki et al. 2021)。さらに、環境勾配に沿ったエネルギー地形の変化を可視化するために安定状態ダイアグラム(Stable state diagram; Suzuki et al. 2021)や、実際のベシンサイズや深さを反映した 3 次元曲面表示などを実現した。従来手法で扱うことができなかった環境を含めた解析を可能にした点で、本研究で確立した手法は「拡張エネルギー地形解析」と呼ぶべきものである。

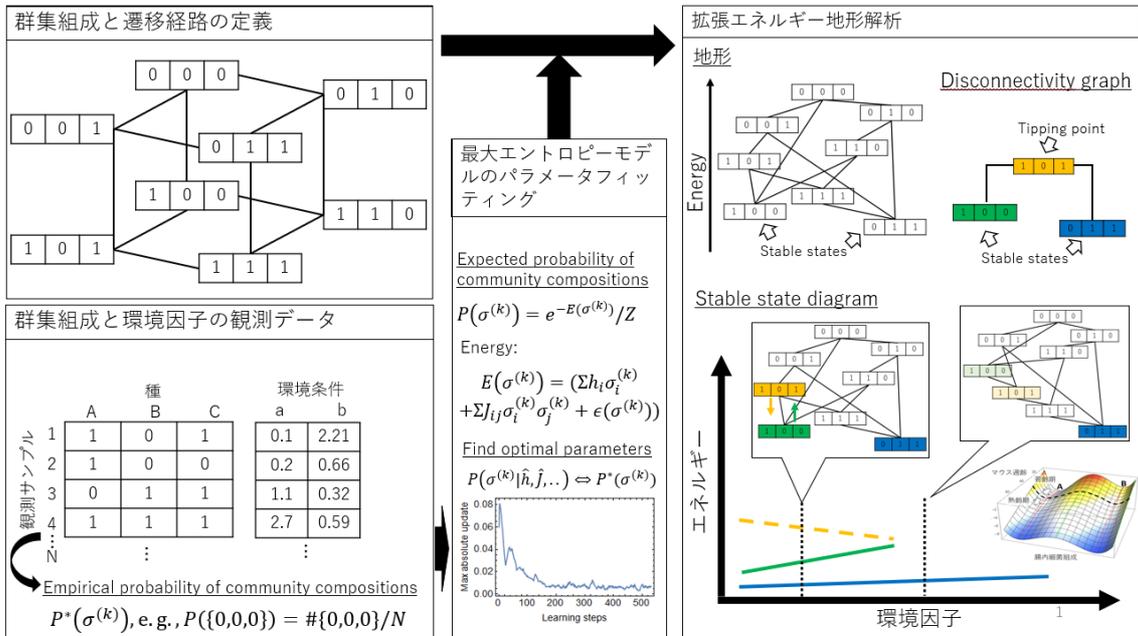


図 3. 本研究で実現した拡張エネルギー地形解析.

## (2) 微生物群集の変動性を評価するための安定性指標の開発

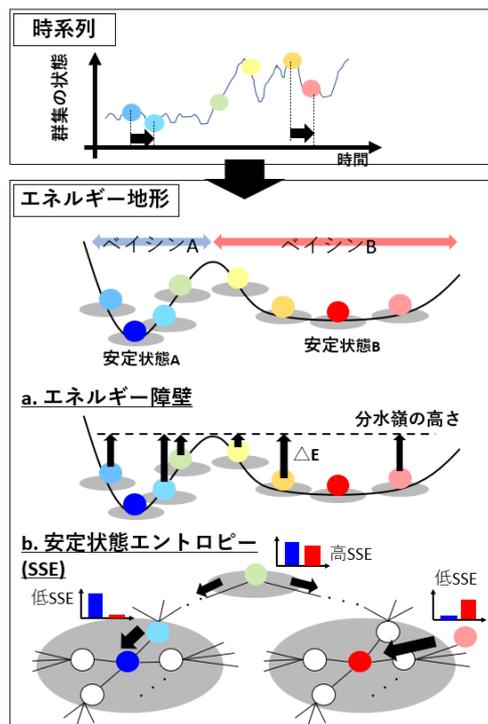


図 4. 本研究で検討した指標.

本研究では、エネルギー地形に基づく安定性指標として、「エネルギー障壁 (energy barrier)」、「安定状態エントロピー (stable state entropy)」など複数の指標を検討した。エネルギー障壁は、ある時点で群集が実現している状態とその状態を含む鉢 (ベイシン) の境界までの高さとして測られる (図 4A)。また、本研究で新規に開発した安定状態エントロピーは、任意の群集組成について、エネルギー地形上で変動をシミュレートしたとき到達する安定状態 (ベイシンの底となる群集組成) の多様性を測る指標である。次で述べるように、安定状態エントロピーは実際の微生物叢の時系列において群集組成の大規模変動の予兆検知に利用できることが示された (Fujita et al. 2022)。一方で、数理モデルなどの、背景にあるメカニズムを明らかにできるかたちでの検討は未着手のままであり、このような予兆検知が成り立つ条件に関する網羅的な検討もなされていないため、現象としての普遍性は明確になっていない。また、本研究では状態 A から B といった大規模遷移の予兆シグナルの指標量を検討したが、ベイシンの底の形状と (群集組成レベルでの) 安定性の関係の検討なども、これまでの生態学で扱われてきた安定性のコンセプトと異なる観点を提示する。いずれにしても、本知見の理論化 (既存のレジームシフト理論や予兆シグナルの理論との接続)・形式化・一般化は今後着手すべき課題として残されている。

### (3) 指標を使った群集の変動性の予測可能性の評価モデルの予測能力の評価

安定性指標の有効性の検討のため、群集動態の将来的な状態変化や不安定化の大きさに対する指標の検知能力を評価する手法を開発した(図5)。検討したシグナル指標のうち、安定状態エントロピーは、将来の群集組成変化の大きさと有意な相関を示した(すべての処理でFDR < 0.05)。例えば、群集組成の急激な変化の7日前予測では、安定状態エントロピーは、ROCAUCで0.726から0.957までの診断性能を示した(Fujita et al. 2022)。

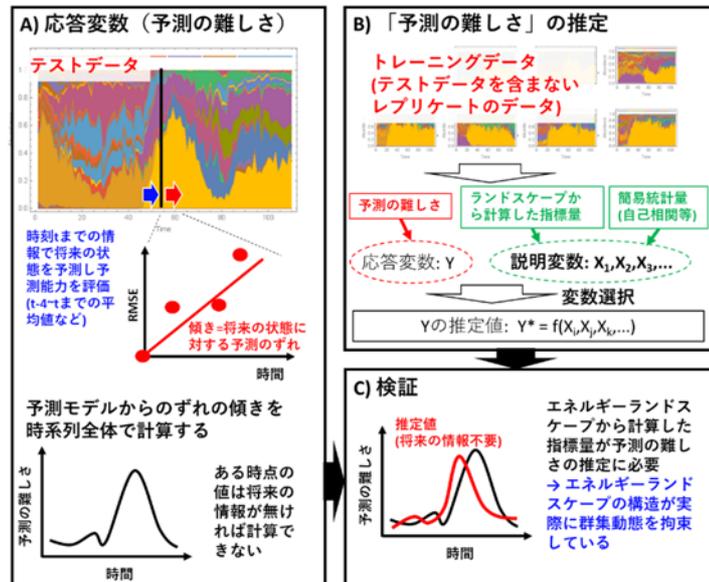


図 1. 予測パフォーマンス評価の枠組み。

### (4) 本研究で開発したパッケージ

Mathematica 版 (DOI: 10.5281/zenodo.5492161)

<https://github.com/kecosz/ela>

R 版 (DOI: 10.5281/zenodo.7979838)

<https://github.com/kecosz/rELA>

### <引用文献>

- ① Busby, P. E. et al. (2017). Research priorities for harnessing plant microbiomes in sustainable agriculture. PLoS biology, 15(3), e2001793.
- ② Gilbert, J. A. et al. (2018). Current understanding of the human microbiome. Nature medicine, 24(4), 392-400.
- ③ Mori, A. S. et al. (2018).  $\beta$ -diversity, community assembly, and ecosystem functioning. Trends in ecology & evolution, 33(7), 549-564.
- ④ Fukami, T. (2015). Historical contingency in community assembly: integrating niches, species pools, and priority effects. Annual review of ecology, evolution, and systematics, 46, 1-23.
- ⑤ Toju, H. et al. (2018). Core microbiomes for sustainable agroecosystems. Nature plants, 4(5), 247-257.
- ⑥ Bucci, V., & Xavier, J. B. (2014). Towards predictive models of the human gut microbiome. Journal of molecular biology, 426(23), 3907-3916.
- ⑦ Watanabe, T. et al. (2014). Energy landscape and dynamics of brain activity during human bistable perception. Nature communications, 5(1), 4765.
- ⑧ Suzuki, K. et al. (2021). Energy landscape analysis elucidates the multistability of ecological communities across environmental gradients. Ecological Monographs, 91(3), e01469.
- ⑨ Fujita, H. et al. (2023). Alternative stable states, nonlinear behavior, and predictability of microbiome dynamics. Microbiome, 11(1), 1-16.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Suzuki Kenta, Nakaoka Shinji, Fukuda Shinji, Masuya Hiroshi	4. 巻 91
2. 論文標題 Energy landscape analysis elucidates the multistability of ecological communities across environmental gradients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ecological Monographs	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ecm.1469	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ross Samuel R. P. J., Suzuki Yuka, Kondoh Michio, Suzuki Kenta, Villa Martin Paula, Dornelas Maria	4. 巻 -
2. 論文標題 Illuminating the intrinsic and extrinsic drivers of ecological stability across scales	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Ecological Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1440-1703.12214	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 鈴木健大、榎屋啓志	4. 巻 38
2. 論文標題 微生物叢の状態変化を捉えるための安定性ランドスケープ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 3066-3071
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Hiroaki, Ushio Masayuki, Suzuki Kenta, Abe Masato S., Yamamichi Masato, Iwayama Koji, Canarini Alberto, Hayashi Ibuki, Fukushima Keitaro, Fukuda Shinji, Kiers E. Toby, Toju Hirokazu	4. 巻 11
2. 論文標題 Alternative stable states, nonlinear behavior, and predictability of microbiome dynamics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiome	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40168-023-01474-5	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3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木健大
2. 発表標題 エネルギーランドスケープ解析による群集集合・レジームシフト理論の融合
3. 学会等名 日本生態学会第68回全国大会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 鈴木健大
2. 発表標題 群集生態学的観点から細菌叢の比較分析を行うための新手法
3. 学会等名 第24回腸内細菌学会学術集会
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

A brief tutorial on energy landscape analysis <a href="https://community.wolfram.com/groups/-/m/t/2358581">https://community.wolfram.com/groups/-/m/t/2358581</a> ela <a href="https://github.com/kecosz/ela">https://github.com/kecosz/ela</a> 微生物生態系の安定性を俯瞰できる新手法 <a href="https://www.riken.jp/press/2021/20210518_3/index.html">https://www.riken.jp/press/2021/20210518_3/index.html</a>
--

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
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------