

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月23日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21740077

研究課題名（和文） 楕円曲線＝代数方程式による多細胞起源の理解

研究課題名（英文） Understanding of multicellular systems' origin with the help of algebraic equations including elliptic curves

研究代表者

吉田 寛 (YOSHIDA HIROSHI)

九州大学・数理学研究院・准教授

研究者番号：60401262

研究成果の概要（和文）：

相互作用付リンデンマイヤ・システム上で多細胞の発展モデルを構築した。記号計算を用いて、細胞タイプの多様性とタイプ比の関係式を導出し、それが楕円曲線とフィボナッチ数に関係する曲線で表現されることが分かった。更に、より分子レベルに立脚した Dachsous:Fat ヘテロダイマーモデルを構築して、素イデアル分解を用いて、細胞鎖が再生する条件を導出した。これらの事から、多細胞の成立する条件：多様性と再生の条件が得られた。

研究成果の概要（英文）：

I constructed a stochastic model of a cell chain over a Lindenmayer system. Using symbolic computation, I derived explicit relations between cell-type diversity and cell-type ratio constraint. These relations were described as elliptic curve- and Fibonacci number-related equations. I further modeled a cell chain with Dachsous:Fat heterodimers and analyzed it. I parameterized redistribution of the heterodimers during cell division. Using prime ideal decomposition, I derived equations in parameters to regenerate the heterodimeric pattern even if part of the cell chain is excised. I thus obtained a regeneration and type-diversity condition necessary for multicells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：数学、数学一般（含確率論・統計数学）

キーワード：数理モデル・フィボナッチ数・楕円曲線

1. 研究開始当初の背景

多細胞モデルをリンデンマイヤ・システム (*L-System*) 上で構築した。この *L-System* は、相互作用項と確率を含んだモデルであった。このモデル上で、ある拘束条件を代表する変数 (g とする)、モデルに基づいて生成され

る文字列の多様度を測る変数 (f とする) 間の厳密な方程式を導出することに成功した (H. Yoshida, et al. "Inference of probabilities over a stochastic *IL*-system by quantifier elimination," special issue on "Modeling and Analysis of

Complex systems” in Mathematics in Computer Science, Vol. 1 (3), pp. 473–485, 2008)。この方程式は、代数方程式であり、その中には、楕円曲線が含まれていた。本研究は、これを拡張、精密化したものであった。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、楕円曲線を含む代数方程式系を活かした多細胞の自己増殖・形態、ひいては、その起源の理解であった。多細胞生物は、「個体としての自己増殖」と「形態の多様性」という二つの属性をもつ。本研究では、このようなお互い矛盾した属性ではあるが、多細胞の基本原則とも言うべき現象を理解するべく数理モデルを構築した。

(2) 更に、最近、再生の分子の実体として注目されている Dachsaus:Fat (ダックス・ファット) ヘテロダイマー系の振る舞いを数理モデル化し、実際のコオロギ脚の再生現象に当て嵌めてモデルの検証を行う。

3. 研究の方法

(1) 代数計算や数論によって解析すべき L-system の書き換え系として、細胞系譜の最も基本的な部分グラフである直線状

$$A \Rightarrow B \Rightarrow C \quad \text{と枝状} \quad A \Rightarrow \begin{cases} B \\ C \end{cases}, \quad \text{という二}$$

つの系列を取り扱った。A, B, C それぞれのタイプは、ある確率で分裂し、ある確率で次タイプに遷移する次のように仮定した。直線状のとき：

$$\begin{aligned} A \Rightarrow & \begin{cases} AA & p_{1,1} \\ B & p_{1,2} \\ A & 1 - p_{1,1} - p_{1,2} \end{cases}, \\ B \Rightarrow & \begin{cases} BB & p_{2,2} \\ C & p_{2,3} \\ B & 1 - p_{2,2} - p_{2,3} \end{cases}, \\ C \Rightarrow & \begin{cases} CC & p_{3,3} \\ C & 1 - p_{3,3} \end{cases}. \end{aligned}$$

分岐状のとき：

$$\begin{aligned} A \Rightarrow & \begin{cases} AA & p_{1,1} \\ B & p_{1,2} \\ C & p_{1,3} \\ A & 1 - p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3} \end{cases}, \\ B \Rightarrow & \begin{cases} BB & p_{2,2} \\ B & 1 - p_{2,2} \end{cases}, \\ C \Rightarrow & \begin{cases} CC & p_{3,3} \\ C & 1 - p_{3,3} \end{cases}. \end{aligned}$$

さらに、再生現象を解析するために、ゴキブリの脚の挿入再生を模した相互作用ルール： $AC \Rightarrow ABC, CA \Rightarrow CBA$ も取り入れた相互作用付き確率的リンデンマイヤ・システムモデルを構築した。

構築したモデルにおいては、次のような等式が成立し、それぞれを f と g とした。

$$\begin{aligned} g &= \frac{N(BB)}{N(AA)} = \frac{N(CC)}{N(AA)} = \frac{N(BC)}{N(AB)}, \\ f &= \frac{N(AB)}{N(AA)} = \frac{N(BA)}{N(AA)} = \frac{N(BC)}{N(BB)} = \frac{N(CB)}{N(BB)} = \\ & \quad \frac{N(BC)}{N(CC)} = \frac{N(CB)}{N(CC)} \end{aligned}$$

ここで、 $N(XY)$ は、二文字並び XY の細胞鎖における個数を表している。その上で、充分細胞鎖が十分長くなった際の f と g の関係と、生成されるパターンを調べた。

(2) (1) で構築した数理モデルを拡張して、分子実体に則したものにするために、Dachsaus:Fat (Ds:Ft) ヘテロダイマー系の振る舞いを数理モデル化した。現在までの研究によって、細胞分裂時（後）において、「ヘテロダイマーが隣接した細胞表面に再分配 (redistribution)」と考えられている。しかし、その再分配の様式は未だよく分かっていない。これは、再生実験において肢が切断された際に起こると考えられている位置個の再設定と関係していると推測され、また、再生現象の要であると考えられる。これら、よく分かっていない現象を図 1 のようにパラメータ化して解析を行った。

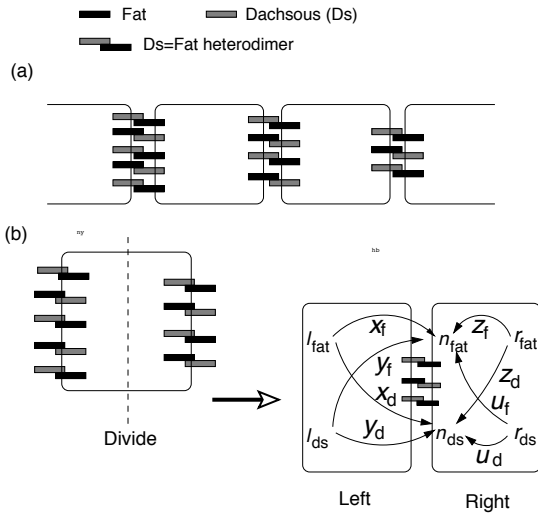


図1 数理モデル (a) 細胞鎖内部の Ds:Ft ヘテロダイマーの勾配 (b) 細胞分裂時の Ds:Ft の再分配 (雑誌論文 ①)

具体的には、個々の細胞の両側にヘテロダイマーが存在するとし、左側の Ft, Ds をそれぞれ、 l_{ft}, l_{ds} と表記し、右側の Ft, Ds をそれぞれ、 r_{ft}, r_{ds} と表記した。このモデル上で、細胞分裂時における Ft, Ds の再分配の様式を図1 (b) にしたがって、

$$\begin{cases} n_{ft} = x_f l_{ft} + y_f l_{ds} + z_f r_{ft} + u_f r_{ds}, \\ n_{ds} = x_d l_{ft} + y_d l_{ds} + z_d r_{ft} + u_d r_{ds}. \end{cases} \quad [1]$$

とパラメータ化した。ここで、 n_{ft} と n_{ds} は、それぞれ新たに作られた細胞壁上の Ft と Ds の量である。細胞鎖を以下の手順で発展させ、再生する条件を求めた (雑誌論文 ①)。

① 両側の Ft, Ds の量として

$$(l_{ft}, l_{ds}, r_{ft}, r_{ds}) = (a, b, c, d)$$

うな1細胞から始める。

② 再分配の様式[1]にしたがって、細胞を分裂させ、更に細胞鎖内部のヘテロダイマーを

$$\begin{cases} l_{i,ft} = x_f l_{i-1,ft} + y_f l_{i-1,ds} + z_f r_{i+1,ft} + u_f r_{i+1,ds}, \\ l_{i,ds} = x_d l_{i-1,ft} + y_d l_{i-1,ds} + z_d r_{i+1,ft} + u_d r_{i+1,ds}, \end{cases}$$

に、基づいて更新する。

③ 上記の方法で発展させた細胞鎖がある長さになったとき、その任意の一部を抽出する。その細胞鎖の両端においては、位置価の再設定 (Distalize) として、左端と右端をそれぞれの初期

$$\text{値で } (l_{ft}, l_{ds}) = (a, b), (r_{ft}, r_{ds}) = (c, d)$$

とリセットした。その後、②の手順にしたがって発展させる。そうして生成された細胞鎖の Ft, Ds のパターンを元の細胞鎖と比較してパターンが同じである (再生する) 条件を求めた。

4. 研究成果

(1) 研究の方法 (1) に関して、以下のよう
に f と g の関係が導出された。

① 相互作用ルール

$AC \Rightarrow ABC, CA \Rightarrow CBA$ が無く、直線状の遷移規則 $A \Rightarrow B \Rightarrow C$ の場合には、

$$\begin{cases} f^3 g^2 - 2f^2 g^2 - fg^2 + 2g^2 + \\ 2f^4 g + f^3 g - 5f^2 g + 2f^4 = 0^\dagger, \\ 6f^2 g + 3fg - 3g - 2f^2 - f = 0. \end{cases}$$

となり、枝状の遷移規則 $A \Rightarrow \begin{cases} B, \\ C. \end{cases}$ の場合

には、 $(g+2)f^2 + gf - g = 0$ となった。

② 相互作用ルールが有り、直線状の遷移規則の場合には、

$$\begin{cases} 2(1-g)f^3 + g(3+g)f^2 - gf - g^2 = 0^*, \\ 2gf^2 + (g-1)f - g = 0. \end{cases}$$

となり、枝状の遷移規則では

$$2(1+g)f^3 + (2-g)f^2 - g = 0 \text{ となった。}$$

曲線 \dagger は双有理変換：

$$\begin{cases} f = (3x + y - 1) / (x + y - 3), \\ g = \frac{(3x + y - 1)^2 (x^2 - 4x + 3 - 2y)}{2(x + y - 3)(x - y + 5)(2x + y - 2)} \\ x = \frac{f^2 (3f + 1) + 2(f + 1)(f - 2)g}{f^2 (f - 1)} \\ y = \frac{2(f + 1)(2f^2 - (f - 2)(f - 3)g)}{f^2 (f - 1)^2} \end{cases}$$

にて、Weirstraβ の標準形：

$y^2 + xy + y = x^3 - x^2 - 9x + 9$ となった。同様に、曲線*は、双有理変換：

$$\left\{ \begin{array}{l} f = \frac{x-2}{x+2}, \\ g = \frac{(2-x)(3+y)}{2x(x+2)} \end{array} \right\} \left\{ \begin{array}{l} x = \frac{2(f+1)}{1-f}, \\ y = \frac{-3f+3f^2-4g-4fg}{f(1-f)} \end{array} \right.$$

によって、標準形： $y^2 + xy = x^3 - 7x + 9$ と

なった。これから曲線†と*は、楕円曲線であり、有理数体上で、Mordell-Weil rank は 1 であり、ねじれ点はないことが分かった (雑誌論文 ②)。

f と細胞鎖上のパターンとの関係は、 f が二次無理数 \Rightarrow 自己相似的なパターン、 f が有理数 \Rightarrow 周期的なパターンとなる。これに基づいて、調べると以下のようなことが分かった。

- $g > 1, g \in \mathbb{N}$ の領域において、 f が有理数になるのは、枝状の細胞分化系列で g が $\{2, 18, 128, 882, 6050, \dots\}$ の時に限る。この g と f のペアは、フィボナッチ数 F_n を用いて $(2F_{2n}^2, F_{2n} / F_{2n+1})$ と表される。その他の g のときは、 f は二次無理数である。
- $g < 1, 1/g \in \mathbb{N}$ の領域において、 f が有理数になる場合のペアは、直線状で相互作用ルール無 (曲線 †) の $(1/7, 1/4)$ と直線でルール有 (曲線 *) の $(1/4, 1/3)$ ときに限る。これは、曲線 †, * を4次の楕円曲線に変換して、それ上の整点の問題に帰着させて得られた結果である。その他の場合は、無理数であった。

これらの結果から、領域 $g > 1, g \in \mathbb{N}$ は、成熟した段階に対応して自己相似なパターンが多く、周期的なパターンの場合は、フィボナッチ数に関係しているのが分かった。これは、人間の器官の観察と一致する。一方、領域 $g < 1, 1/g \in \mathbb{N}$ は、発生初期に対応して f が有理数になる点が少ない事は、初期胚が不定形になる事と関係するのかもしれない。即ち、多細胞としての初期発生は楕円曲線と関係しているという予想ができた (雑誌論文 ③)。

(2) 研究方法(1)によって、細胞鎖を長さ 8 まで発展させ、その任意の部分列から元のパターンに再生する条件を求めた。条件として 8 4 多項式から成る約 7 MB の方程式が導出された。これを素イデアル分解すると以下のような 5 つの components が得られた。

$$(I) u_f + x_f + y_f + z_f - 1 = u_d + x_d + y_d + z_d - 1 = 0,$$

$$(II) x_f + y_d = u_f + z_f = u_d + z_d = y_f z_d - y_d z_f =$$

$$y_d z_d + x_d z_f = y_d^2 + x_d y_f = 0,$$

$$(III) x_f + y_d = u_f + z_d - 1 = z_d^2 + u_d z_f - z_d =$$

$$y_f z_d - y_d z_f = y_d z_d + x_d z_f = u_d y_f - x_d z_f$$

$$- y_d = y_d^2 + x_d y_f = u_d y_d - x_d z_d + x_d = 0,$$

$$(IV) x_f + y_f = x_d + y_d = u_f + z_f = u_d + z_d = 0,$$

$$(V) u_f + x_f + y_d + z_d - 1 = x_f z_d + y_d z_d + z_d^2 +$$

$$u_d z_f - z_d = x_f y_f + y_d y_f + y_f z_d + x_f z_f - y_f$$

$$= u_d y_f + y_d z_d + z_d^2 + u_d z_f - z_d = y_d^2 + x_d y_f$$

$$+ y_d z_d + x_d z_f - y_d = x_f y_d - x_d y_f = u_d y_d -$$

$$x_d z_d = 0.$$

このうち Component (III) だけが、000..., 111... というようなトリビアルなパターンを生成せず、さらに、長さ 16 の細胞鎖に対する再生条件も満たすことが分かった。この Component (III) は、 $y_f \neq 0$ & $z_f \neq 0$ という条件下で、

$$\mathbf{M}_{xy}^2 = \mathbf{M}_{uz}^2 - \mathbf{M}_{uz} = \mathbf{M}_{xy} \mathbf{M}_{uz} = \mathbf{0},$$

$$\mathbf{M}_{st} \equiv \begin{pmatrix} s_f & t_f \\ s_d & t_d \end{pmatrix} (s, t \in \{x, y, z, u\}),$$

$$\mathbf{0} \equiv \begin{pmatrix} 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

と変形できて、更に

$$\mathbf{M}_{xy}^n \mathbf{M}_{st} = \mathbf{0}, \mathbf{M}_{uz}^n \mathbf{M}_{st} = \mathbf{M}_{st} (n \geq 1, s \neq t) \text{ となる}$$

ことから、16よりも長い細胞鎖における再生条件にもなっていることが分かった(雑誌論文①)。

以上から、本研究では一次元ではあるが、細胞鎖における多様性の条件と再生の条件が、リンデンマイヤシステムモデル上と、より現実的なモデル上で導出することができた。

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3件)

- ① Hiroshi Yoshida “A condition for regeneration of a cell chain inspired by the Dachsous-Fat system,” *Journal of Math-for-Industry*, 査読有, Vol. 3, pp. 93-98, 2011.
- ② Hiroshi Yoshida, Yoshihiro Miwa and Masanobu Kaneko, “Elliptic curves and Fibonacci numbers arising from Lindenmayer system with Symbolic Computation,” *Applicable Algebra in Engineering, Communication and Computing*, 査読有, Vol. 22, No. 2, pp. 147-164, 2011.
- ③ 吉田寛, 金子昌信『リンデンマイヤシステム上の多細胞モデルにおける楕円曲線を含む曲線』, 第5回「生物数学の理論とその応用」, 数理解析研究所講究録, 査読無, 1663, pp. 14-19, 2009.

[学会発表] (計6件)

- ① Hiroshi Yoshida, Tetsuya Bando, and Sumihare Noji “A model of

cell-division stop for the limb regeneration,” BSCB/BSDB/JSDB Joint meeting, P181, Apr. 15 to 18, Univ. of Warwick, UK, 2012.

- ② Hiroshi Yoshida, Tetsuya Bando, and Sumihare Noji “A Model for Cell-division Stop and Regeneration based on Dachsous/Fat heterodimer system,” The 2nd international conference on the Cricket/RNAi Symposium, March 19, 2012, The University of Tokushima.
- ③ Hiroshi Yoshida, Tetsuya Bando, and Sumihare Noji “Models of Cell-division Stoppage based on Dachsous/Fat heterodimer system,” the 21st CDB Meeting “from Regeneration Biology to Regenerative Medicine” Nov. 24 to 26, 2011, RIKEN CDB, Kobe.
- ④ 吉田寛『Regenerative equations of Dachsous=Fat heterodimeric system』, 第49回生物物理学会, 2011年9月17日, 姫路.
- ⑤ Hiroshi Yoshida “A condition for regeneration of a cell chain based on Dachsous:Fat heterodimer system,” The European Conference on Mathematical and Theoretical Biology - ECMTB 2011 -, June 30, 2011, Krakow, Poland.
- ⑥ 吉田寛『Cleavage Automata for the egg cleavage and the cockroach leg regeneration』生物物理学会, 2010年9月, 仙台.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 寛 (YOSHIDA HIROSHI)
九州大学・数理学研究院・准教授
研究者番号：60401262