

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011 ～ 2012

課題番号：23700263

研究課題名（和文）階層的ゆらぎを考慮した確率過程に基づく遺伝子発現の統計解析

研究課題名（英文）Statistical Analysis of Gene Expression Mechanism with Hierarchical Stochastic Model

研究代表者

長谷川 禎彦（HASEGAWA YOSHIHIKO）

東京大学・大学院理学系研究科・特任助教

研究者番号：20512354

研究成果の概要（和文）：

本研究課題では、環境の時間的不均一さに由来するゆらぎの強度自体の時間変動（高次ゆらぎ）が遺伝子発現系へ及ぼす影響について、統計解析及び計算機シミュレーションを用いて明らかにした。高次ゆらぎのある系における解析手法を開発し、その手法を様々なモデルに適用した。また、遺伝的振動子における構造的な不均一さに注目し、周期の異なる振動子の結合により生じる現象を解析的に計算し、周期ミスマッチのメリットを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

In the present project, I investigated effects of temporally inhomogeneous noise on gene regulatory systems by using statistical methods and computational simulations. In order to perform the analysis, I developed an analytical approach and applied it to several biological models such as a bistable switch and a ratchet model. The developed method can calculate many statistical properties of systems driven by the temporally inhomogeneous noise. I also studied effects of structural inhomogeneity on the performance of genetic oscillators and showed that the existence of the period mismatch in a pair of coupled oscillators enhances entrainability, i.e. the ability to respond to external periodic stimuli.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード：生体生命情報学，遺伝子，生物物理

1. 研究開始当初の背景

タンパク質合成は生命現象においては中心的役割を担うため、その合成過程である遺伝子発現系の解明は非常に重要である。タンパク質合成は非常に小さい細胞内において行われるため、ゆらぎの影響を受けておりその振る舞いに大きく関わっている。細胞は変

動する環境にあるため、ゆらぎの強度自体も時間的に変動しているが、従来研究ではこのゆらぎ自体の変動はほとんど注目されていなかった。遺伝子発現系をはじめとした生体モデルのより詳細な理解のためには、このようなゆらぎ強度の時間的不均一さを考慮に入れる必要があった。このようなゆらぎ強度

の時間変動を筆者は高次ゆらぎと呼んでいる。生体内での遺伝子発現メカニズムを解明するためには、高次ゆらぎを考慮した新しいモデル化及び計算方法が必要であった。

2. 研究の目的

本研究では高次ゆらぎを考慮したモデルを用いることで、遺伝子発現系などの生体システムにおける高次ゆらぎの影響を解析することを目的としている。図1に、高次ゆらぎの例を示す。

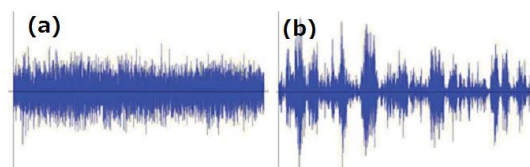


図1: (a)通常のゆらぎと(b)高次ゆらぎ

本研究課題が対象とするのは、図1(b)で表されるような、ゆらぎの強度自体が時間変動するゆらぎである。一方で、従来研究で主に用いられるゆらぎは図1(a)のような、時間的に変化しないものである。本研究課題では、高次ゆらぎが遺伝子発現系へ及ぼす影響について、統計解析及びモンテカルロシミュレーションを用いて明らかにすることを目的としている。高次ゆらぎのある系における解析手法を開発し、その手法を遺伝子発現系に適用する。高次ゆらぎが、タンパク質濃度の定常的振る舞い、入力刺激に対する応答、安定性にどのような影響を及ぼすか解明する。

3. 研究の方法

具体的な研究方法は、大きく分けて三つの段階に分けられる。以下にその方法を記す。

(1) 計算手法の確立

本研究課題では、高次ゆらぎを確率微分方程式によってモデル化している。確率微分方程式とは、通常の微分方程式にゆらぎの項が加わった統計モデルである。しかし、一般的に確率微分方程式を解析的に計算することは非常に難しく、その点は高次ゆらぎを考慮したモデルにおいても同様である。そのため、本研究課題では、まずはじめに計算手法の確立を行う。具体的には以下の二点についての研究を行う。

① ゆらぎ強度の時間変動スケールがどのような場合でも適用可能な解析法を数値的手法と組み合わせた方法で開発する。この方法を用いることで、多変数微分方程式が高次元一次連立方程式に変換される。高次元の一次連立方程式は一般的なライブラリによって解くことが可能である。

② 実際の系では、ゆらぎによって生じる現象の様々な特徴量（外部刺激に対する応答、情報伝達におけるスペクトル増幅率や安定性）を計算する必要がある。そのため、①で開発した手法を拡張することで、これらの特徴量の解析的計算手法を確立する。例えば、スイッチの状態の安定性は、変換された一次連立方程式の行列の固有値によって評価出来る。多次元行列の固有値計算に関しても、一般的なライブラリによって計算が可能である。

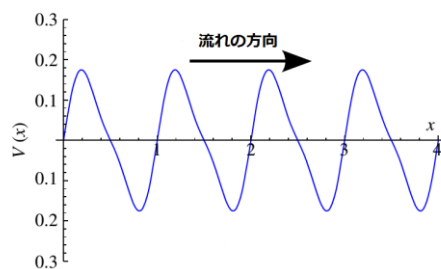
(2) 高次ゆらぎの及ぼす影響解明

(1)で開発した手法を遺伝子発現モデルに適用することで、高次ゆらぎの及ぼす影響を解析する。遺伝子発現制御ネットワークは、機能によって振動現象やスイッチ現象に大別される。遺伝子発現スイッチでは、タンパク質が生成されるONの状態と、生成されないOFFの状態がある。そこで、高次ゆらぎの影響を、この遺伝子スイッチを模した双安定モデルにおいて解析する。以下の点について明らかにする。

① (1)で開発した計算手法を双安定スイッチモデルに適用し、高次ゆらぎがスイッチモデルの定常分布に与える影響を解析する。

② 高次ゆらぎの影響を受けるスイッチ状態の安定性の計算を行う。安定性の評価には、Mean First Passage Time (平均第一通過時間)と呼ばれる統計量を用いる。この統計量は、前述のように行列の固有値によって評価することが可能である。

③ 遺伝子発現系では、ホルモンや転写因子濃度及び温度変化を入力刺激として、タンパク質濃度が変化する。双安定スイッチに外部入



力を入れた場合の応答についての計算を行う。

図2: 非対称な周期的ポテンシャル

④ 図1(b)のようなゆらぎ強度が変動する系では、詳細つり合いが成立しない。そのため、非対称の周期的な系において高次ゆらぎを与えると、一方方向に流れが生じる。図2で表すような周期的な系における流れの解析を、(1)で開発した計算手法を用いることで行う。

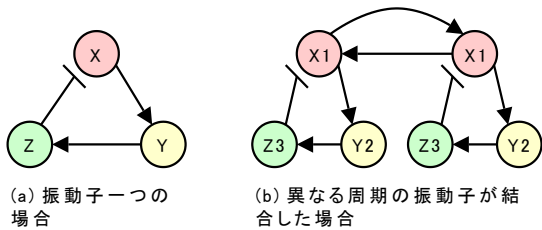


図 3 : (a) 単純な遺伝的振動子と (b) 周期の異なる二つの振動子が結合したもの

(3) 構造的なゆらぎに対する研究

高次ゆらぎは、ゆらぎの強度の時間変動であったが、遺伝的な振動子における構造的な変動についても解析を行う。遺伝的な振動子は通常複数のネガティブフィードバックループによって構成されている (図 3(b)). いくつかの実験事実により、これらの複数の構成要素は異なる周期をもつことが知られている。本研究課題では、この周期の違いが振動のメカニズムに及ぼす影響について数理的解析手法を用いて解析する。具体的には、遺伝的振動子の最小モデル (図 3 (a)) を用い、この最小モデルを二つ結合させることで異なる周期の効果を調べる (図 3 (b)).

4. 研究成果

本研究課題で明らかとなった点は以下の点にまとめられる。

(1) 高次ゆらぎの手法開発に関する成果

高次ゆらぎを受ける系における計算方法を開発したが、それによって高次ゆらぎの時間スケールが任意の場合における定常分布、スイッチの安定性、外部入力に対する応答を高い精度で計算できるようになった。例えば、定常分布に関しては、図 4 に開発した手法で計算した定常分布と (線)、モンテカルロシミュレーションで計算した分布 (記号) を示す。図 4 から、開発した手法が非常に正確に定常分布を計算していることが分かる。開発した手法を用い、実際に双安定スイッチにおける安定性の評価を行った。その結果高次ゆらぎの時間スケールが中程度の場合に最も安定性が下がることが明らかとなった (平均第一通過時間が最も小さくなる)。逆に言う

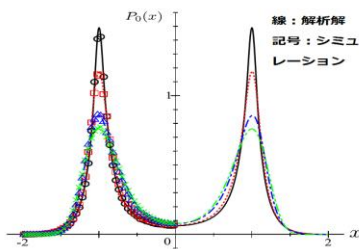


図 4 : 開発した手法 (線) とモンテカルロシミュレーションによる解 (記号)

と、この中程度の時間スケールの場合には、ON から OFF (またはその逆) のスイッチングが起きやすいことが分かった。また、外部入力に対する応答の強さを計算したところ、高次ゆらぎの時間スケールが長いほど情報が伝達されにくいことが明らかとなった。これらの成果を査読付き論文誌 Physics Letters A において発表した [雑誌論文①参]。

(2) 輸送現象に関する成果

高次ゆらぎが影響を及ぼす例として、非対称な系における輸送現象についての解析を行った。高次ゆらぎを受けた系は詳細釣り合いが成り立たず輸送現象が起こることを明らかとし、非対称なラチェット系においてその流れの計算を解析的手法及び計算機シミュレーションにより行った。解析的な手法に関しては論文①で開発した手法を適用した。これらの成果を査読付き論文誌 Journal of the Royal Society Interface において発表した [雑誌論文②参照]。

(3) 構造的なゆらぎに関する成果

生命現象におけるゆらぎは、時間的なゆらぎの他に構造的なゆらぎも存在する。そこで遺伝的振動子における構造的なゆらぎに注目し、周期の異なる振動子の結合によりおこる現象を解析的に計算した。その結果、二つの結合している振動子間の周期ミスマッチがあることで振動子の外界信号への同期性能が向上することを明らかにした (図 5)。これらの成果を査読付き論文誌 Journal of the Royal Society Interface において発表した [雑誌論文③参照]。

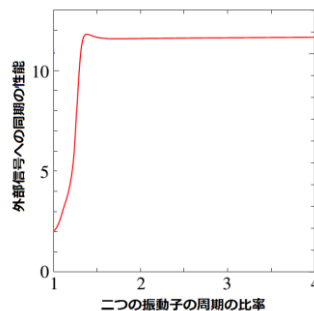


図 5: 周期ミスマッチと外部信号への同期性能の関係

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 Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Enhanced Entrainability of Genetic Oscillators by Period Mismatch, Journal of the Royal Society Interface, 査読有, vol. 10, 20121020, 2013
- ② Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita.

Fluctuating Noise Drives Brownian Transport, Journal of the Royal Society Interface, 査読有, vol.9, pp.3554-3563, 2012

- ③ Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Escape Process and Stochastic Resonance Under Noise Intensity Fluctuation, Physics Letters A, 査読有, vol.375, pp.3450-3458, 2011

[学会発表] (計7件)

- ① Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Enhanced trainability of genetic oscillators by period mismatch, First annual winter q-bio meeting, March 18-21, 2013, Honolulu, Hawaii, United States
- ② Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Period Mismatch Enhances Entrainability in Genetic Oscillator, Joint Conference on Informatics in Biology, Medicine and Pharmacology, October 14-17, 2012, Tokyo, Japan
- ③ Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Langevin Modeling for Extrinsic Fluctuations: Approximation Method and Statistical Properties, International Conference on Stochastic Processes in Systems Biology, Genetics & Evolution (ICSP 2012), August 21-25, 2012, Houston, Texas, United States
- ④ Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Hierarchical Noise-Intensity Fluctuations in Langevin Modeling, YSM-SPIP, March 21-23, 2012, Kyoto, Japan
- ⑤ Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Noise-Intensity Fluctuations in Langevin Modeling, International Workshop on Anomalous Statistics, Generalized Entropies, and Information Geometry, March 6-10, 2012, Nara, Japan
- ⑥ Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Modeling extrinsic noise with stochastic intensity noise: Approximation and its statistical properties, Bioinformatics week in Odaiba 2011 (BiW02011), January 24-27, 2012, Tokyo, Japan
- ⑦ Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Effects of multiple negative feedback loops in Genetic Oscillators, The 2011 Joint Conference of CBI & JSBi, November 8-10, 2011, Kobe, Japan

[図書] (計1件)

- ① Yoshihiko Hasegawa. Programming with Annotated Grammar Estimation, in Chapter 3 of "Genetic Programming- New Approaches and Successful Applications", ISBN 978-953-51-0809-2, InTech, 2012

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷川 禎彦 (HASEGAWA YOSHIHIKO)
東京大学・理学系研究科・特任助教
研究者番号: 20512354