

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870171

研究課題名(和文)非平衡定理に基づく非定常な遺伝子発現系の統計解析

研究課題名(英文)Statistical analysis of gene expression via nonequilibrium theory

研究代表者

長谷川 禎彦 (Hasegawa, Yoshihiko)

東京大学・情報理工学(系)研究科・准教授

研究者番号：20512354

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、非定常状態における遺伝子発現系を非平衡統計力学理論に基づいて統計解析することを目的としていた。非平衡理論に基づいた解析手法を開発することで、外部からの変動のある系、振動現象を生じる系、外在ゆらぎの影響を受ける系などの遺伝子発現系の解析を行った。振動現象の解析では、ゆらぎに対するロバスト性と外部信号に対する感度の両方を両立する条件を探り、現存の体内時計が満たしていることを明らかにした。また、非定常状態の確率密度関数を計算する方法を開発したことで、外部入力のある系の分布が高速に計算可能となった。

研究成果の概要(英文)：The objective of the present project was statistical analysis of stochastic gene expression systems through nonequilibrium statistical mechanics. Developing analysis methods based on nonequilibrium statistical mechanics, we analyzed several cases such as noisy, oscillatory systems, and those subject to external input signals. For the oscillatory systems, we studied an optimal oscillator with the variational method which can satisfy entrainability and regularity simultaneously, which are tradeoff factors. Through this analysis, we found that circadian clocks of terrestrial species optimally satisfy the two constraints. We also developed a solution technique for stochastic differential equations subject to external input signals. With a use of this method, we succeeded to calculate time-dependent probability density function subject to external input signals.

研究分野：生物物理

キーワード：遺伝子発現 確率過程 概日時計 システム生物学

### 1. 研究開始当初の背景

生命現象においてはタンパク質が中心的役割を担うため、それらを合成する過程である遺伝子発現の解明は、生命現象の理解のみならず疾患、創薬研究において非常に重要である。遺伝子発現は細胞内という微小系で行われる生化学反応であるため、熱をはじめとした「内在ゆらぎ」や、その他の変動に由来する「外在ゆらぎ」の影響を強く受ける。このため、遺伝子発現系の解明には決定論的な常微分方程式による解析では不十分であり、確率的な変動を考慮に入れた確率微分方程式による研究が行われている。ブラウン運動との類似性から、統計力学的手法を用いた遺伝子発現系の解析が数多く行われている。

遺伝子発現系における確率微分方程式の適用によって、振る舞いを解析することが可能である一方で、振動現象をはじめとした非定常的な振る舞いに関しては解析が難しい。例えば地球上の生物の多くは 24 時間周期の概日時計を持ち、この時計によって生物の活動が制御されている。このような振動現象は時間変動するため本質的に非定常的な現象である。また、生物の反応の多くは外部からの刺激を受ける(系への入力ととらえられる)。このような入力を受ける系も一般的には非定常な状態となる。確率微分方程式は等価なフォッカー・プランク方程式と呼ばれる場の偏微分方程式に変換することで解析されるが、非定常な解析は時間依存性のある偏微分方程式を解く必要があり非常に難しい。近年、実験技術の発展とともに、遺伝子発現量のデータが定量的に観測されている。この定量データを用い、各遺伝子間の相互作用や振る舞いを数理的に記述するシステム生物学が大きな成果を挙げている。システム生物学がさらに発展すれば、生体の定量的な予測が可能となり、医療などの応用が可能となる。しかし、そもそもどのような近似を行えばよいか自明ではない場合が多い。前述のように数式として記述できてもその式が計算量の問題から解くことができない場合も非常に多い。本研究課題では、近年大きく発展している非平衡統計に注目し、これらを用いて非定常な遺伝子発現系の解析を効率的に行うことを目的としていた。

### 2. 研究の目的

遺伝子発現は細胞においてタンパク質合成を担う過程であるため、生体メカニズムにおいて中心的役割を担う。遺伝子発現は細胞ゆらぎの影響を強く受け、その振る舞いに大きく関わっている。これらの確率的な振る舞いの統計解析には、統計力学手法が有効である。そこで、本研究では非定常状態における遺伝子発現系を非平衡統計力学に基づいて統計解析することを目的とした。非平衡理論に基づいた解析手法を開発することで、外部からの変動のある系、振動現象を生じる系、外在ゆらぎの影響を受ける系などの非定常

な遺伝子発現系を解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究課題では遺伝子発現系の振る舞いを決定論的な微分方程式ではなく、確率的な要素を考慮した確率微分方程式などの統計力学的手法によって解析した。具体的には、(1) 遺伝的振動子などの、ゆらぎの影響を受けるリミットサイクルにおける同期現象やゆらぎの影響を非平衡の統計力学を用いて解析した。また、(2) 外在ゆらぎの影響を受ける遺伝子発現系の解析、(3) 確率微分方程式の時間依存解の効率解法の開発を行った。遺伝子発現系を非平衡理論の側面から解明した。

### 4. 研究成果

平成 25 年度の研究では、概日時計におけるゆらぎの影響を解析し、概日時計がゆらぎのある環境下でどのようなメカニズムによって、正確に時間を刻むことが出来るかを明らかにした。前述のように概日時計は 24 時間周期の体内時計であり、人をはじめとした殆どの地球上の生物が有する時計である。一説には、遺伝子の半数近くが概日時計に関連しているといわれるほど、生物の振る舞いに大きく関係している。概日時計は時計であるため、外部の時間、この場合地球上の太陽の明暗サイクル、に同期する必要がある。一方で、概日時計の振動は、細胞内の化学反応によって生じていることが知られている。試験管レベルでの化学反応の場合、非常に多くの分子が反応に関係するため、その振る舞いは決定論的に起こる。しかし、細胞は非常に小さいため(人の場合、約  $10000 \mu\text{m}^3$ )、化学反応は確率的に起こる。また、小ささゆえに多くの外乱の影響を受けてしまう。概日時計は、一日当たり 10 分もずれないことが知られており、ランダムな影響を受ける化学反応の影響を考えると、非常に正確であると考えられてきた。このように、概日時計は正確に時間を刻む必要があると同時に、外界の光信号(周期的な太陽光)に同期する必要がある。一見するとこの両方の要請は相互に関係しているようには見えない。しかし、高い時間的正確さのためには外界の刺激に応答してはならないが、そのような概日時計は周期刺激に同期することが出来ない。逆に、外界の光周期に効率よく同期するためには、振動子の感度を上げる必要があるが、このように高い感度を有する時計は同時にノイズの影響も受けてしまう。正確さと同期能力はトレードオフな関係なため、それらを同時に満たすことは容易ではない。筆者は、非平衡の確率過程と力学系的手法を組み合わせることで最適な概日時計の設計原理を明らかとし、概日時計の dead zone とよばれる光刺激に応答しない時間領域が正確さと同期能力の最適性に必要であることを初めて明らかとした。

概日時計は光を受けると時間が進んだり遅れたりする．この時間の進退は光を受けた時間に依存する．この進退の光依存性をグラフにしたものが、位相応答曲線である．図 1 (a) に、提案手法によって求めた、正確に時を刻むとともに、外界の明暗サイクルに最適に同期できる位相応答曲線を示す．この図には平らな領域があるが、これが dead zone と呼ばれる領域である．実際の生物の位相応答曲線を図 1b に示す（これはショウジョウバエのものである）．図 1b から明らかなように、実際の生物の位相応答曲線にも dead zone が存在する．位相応答曲線に dead zone が含まれることは長い間知られたが、なぜ含まれるかは知られていなかった．本研究によって世界で初めて dead zone の存在理由を明らかとした．この成果を査読付き論文誌 (Journal of the Royal Society Interface) に発表した．

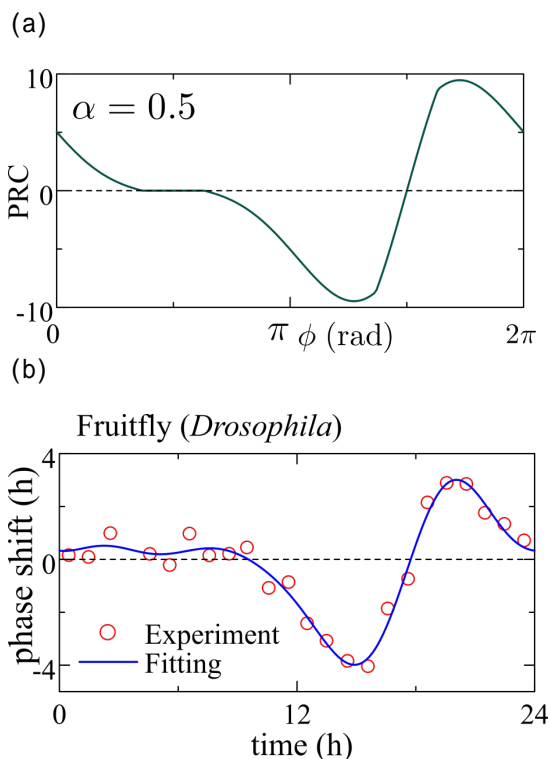


図 1 (a) 理論的に求められた最適な位相応答曲線．(b) ショウジョウバエの実際の位相応答曲線．

平成 25 年度の研究では、最適な位相応答曲線を求めた．平成 26 年度の研究ではこの研究をさらに発展させ、概日時計の分子メカニズムの最適性に焦点を当てた．具体的には光入力経路に関する最適性を考え、どのように光入力を行えば 前述の二つの条件を最適に満たすことが出来るかを最適化手法によって明らかにした．すべての概日時計は多入力の光入力経路を有するが、現存する概日時計は最適性の条件を満たしていることを示した．また、今まで生物実験によって知られている多くの結果が、同期と正確さという条件に対する最適化によって再現できることを

示した．またこの過程で、人の位相応答曲線の推定手法を開発した．人の位相応答曲線の観測実験では、倫理的な問題から正確なデータ取得という観点からは最適ではない方法で実験が行われていた．そのため、人の位相応答曲線には dead zone がないと考えられていたが、本研究では観測されたデータから、真の位相応答曲線を推定するアルゴリズムを開発し、人の位相応答曲線をはじめ明らかにした．その結果、人の位相応答曲線にも dead zone が存在することをはじめ示した．これらの成果を査読付き論文誌 (Physical Review Letters) に発表した．

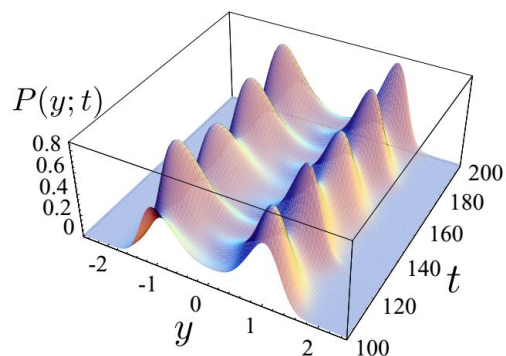


図 2 本研究で開発した手法によって求めた確率密度関数の時間変化．カオス的な入力を受動的な系に加えた場合の結果である．

さらに平成 27 年度の研究では確率微分方程式の新たな数値解法を開発した．生物の確率的な振る舞いを記述するには確率過程によるモデル化が行われる．特に確率微分方程式はモデル化に頻繁に用いられるが、その解は簡単な場合を除いて求めることが非常に難しい．平成 27 年度の研究では数値的に効率的に計算する方法を考案した．具体的には、確率密度関数をガウス分布の重ね合わせで記述する方法を用いた．各ガウス分布のパラメータは変分法によって求め、得られた微分方程式を数値的に解くことで高速に確率密度関数の時間発展を計算する．これによっていままでは乱数を用いた数値シミュレーションによって計算されていた、カオス入力のある系において、正確かつ高速に分布を計算することに成功した (図 2)．この成果を査読付き論文誌 (Physical Review E) に発表した．

## 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 5 件)

Yoshihiko Hasegawa, Variational Superposed Gaussian Approximation for Time-dependent Solutions of Langevin

Equations, Physical Review E, vol.91, 042912, 2015  
DOI:10.1103/PhysRevE.91.042912  
Hiroyuki Sato, Yoshihiko Hasegawa, Danushka Bollegala and Hitoshi Iba, Improved Sampling Using Loopy Belief Propagation for Probabilistic Model Building Genetic Programming, Swarm and Evolutionary Computation, vol.23, pp.1-10, 2015  
DOI:10.1016/j.swevo.2015.02.002  
Peng Yuanyuan, Yoshihiko Hasegawa, Nasimul Noman and Hitoshi Iba, Temperature Compensation via Cooperative Stability in Protein Degradation, Physica A, vol.431, pp.109-123, 2015  
DOI:10.1016/j.physa.2015.03.002  
Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita, Optimal Implementations for Reliable Circadian Clocks, Physical Review Letters, vol.113, 108101, 2014  
DOI:10.1103/PhysRevLett.113.108101  
Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita, Circadian Clocks Optimally Adapt to Sunlight for Reliable Synchronization, Journal of the Royal Society Interface, vol.11, 20131018, 2014  
DOI:10.1098/rsif.2013.1018

[学会発表](計6件)

Yoshihiko Hasegawa. Optimal Dynamical Pattern for Efficient Cellular Communication, Informatics in Biology, Medicine and Pharmacology 2015 (The 2015 Annual Conference of the Japanese Society for Bioinformatics (JSBi 2015)), October 29-31, 2015, 京都大学(京都府, 宇治市)  
Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Optimal Implementations for Reliable Circadian Clocks, GIW / ISCB-Asia 2014, December 15-17, 2014, 東京国際交流館プラザ平成(東京都, 江東区)  
Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Design principles of optimal circadian clocks, RIKEN Genomic Sciences Research Complex (GSC) Tanabata Meeting 2014, July 11, 2014, 理化学研究所(神奈川県, 鶴見区)  
Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Circadian Clocks are Optimal for Synchronization to Daylight Cycles, Joint Conference on Informatics in Biology, Medicine and Pharmacology (生命医薬情報学連合大会), October 28-31, 2013, タワーホール船堀(東京都, 江戸川区)  
長谷川禎彦 有田正規. 最適な概日時計の設計原理(企画シンポジウム招待講

演), 第23回日本数理生物学会大会, 静岡大学(静岡県, 静岡市), 9月11-13日, 2013

Yoshihiko Hasegawa and Masanori Arita. Circadian Clocks are Optimal for Synchronization to Daylight Cycles, International Workshop of Mass Spectrometry Informatics in Natural Product Research, September 5-6, 2013, 立山高原ホテル(富山県, 富山市)

[図書](計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷川禎彦(HASEGAWA, Yoshihiko)  
東京大学大学院・情報理工学系研究科・電子情報学専攻・准教授  
研究者番号: 20512354