

# 遺伝子-代謝ネットワークにおける 論理的振る舞いと可塑的応答

星野 英一郎 \*

東京大学大学院 総合文化研究科

## 目次

<b>1 動機, 背景</b>	553
1.1 大域的問題意識	553
1.2 論理的振る舞い	555
1.3 可塑的応答	557
1.4 目的, アプローチ	558
1.5 本論文の構成	559
<b>2 遺伝子 - 代謝成分 相互作用による状態選択</b>	559
2.1 基本設定, モデル	559
2.2 モデルの位置付け	565
2.3 成長アトラクタ選択	567
2.4 ネットワーク統計的議論	576
2.5 ストレス応答など	580
<b>3 ノイズによる状態生成</b>	581
3.1 基本設定, モデル	581
3.2 モデルの位置付け	582
3.3 結果	583
<b>4 まとめ, 展望</b>	588
4.1 まとめ	588
4.2 議論	589
4.3 展望, 課題	590

---

\*e-mail:eiichiro@complex.c.u-tokyo.ac.jp

# 1 動機, 背景

## 1.1 大域的問題意識

生物と機械の違いとはなんだろうか。

ここではその入出力関係に焦点を当てて考えてみたい。

機械は機能を実現するために入力の種類と範囲が明確に決められていて、その範囲内であれば決まった入力に対して決まった応答を示すことができる。しかし、その範囲外の入力に対しては何も応答できないか壊れてしまうかのいずれかであろう。例えば、自動車のハンドルを引っ張っても何の応答も示さないし、ガソリンの代わりに灯油を入れれば煙を吐いてエンストしてしまう。

それに対して生物はどうだろうか。まず、ある特定の入力に対してもさまざまな応答を示し得るという点で機械との相違を指摘することができる。それは、化学的エネルギーを力学的エネルギーに変換するという極めて機械的に実装可能であろうと思われるような過程においてもいえることであり、分子機械のルースカップリングという形で研究が進められている [2]。生物においても、機械と同様にある入力に関してはその振る舞いを変化させず、ある入力においては生存状態を維持できなくなってしまう。その意味で機能発現可能な入力の範囲（生存可能な環境条件および操作範囲）というものは存在する。しかし、生物には‘想定された入力’というものは陽には存在しない。

それではどのようにその機能発現可能な入力が決定的されるのだろうか<sup>1</sup>。当然それは種々の物理的制約に強く依拠していると考えられるが、その前提の下に進化の過程でたどってきた周囲の環境に強く依存して進化とともに変化してきたのであろう。

素朴に考えると、通常自分が住んでいる環境に対しては機能発現が可能でなくてはならない。しかし、その環境は常に一定であるということは無く変動しているだろう。その変動には季節の変化に伴う温度変化のようにほぼ規則的なものから、ごくまれにしか生じないような変動もありうる。頻繁に生じる環境変化に対しては適応的に振る舞うことができなければその生物は生存競争に勝ち残っていくことはできないだろう。通常、集団遺伝学ではこのような過程は環境によって決定される適応度地形を用いて表現される。つまり、ある生物が生存可能な環境条件はそれまでにその生物が進化的に経験してきた環境条件とその変動とによって、そこに適応するためのコストとのバランスで決定されていると。その結果として、適応度に大きな変化をもたらす、頻繁に変動してきたような環境要因に対しては広い範囲で適応的な振る舞いが可能な生物が選択されることになる。

ではごくまれに生じる環境変化、もしくはそれまでその生物が経験することの無かった環境変化に対してはどうだろう。集団遺伝学的に言えば、そのような環境変化に対して適応的応答が可能な生物が存在するためには、その環境に対する適応的応答を示すための機構を維持するのに必要なコストが非常に小さいことが求められる。このような考え方はすなわち中立説に端を発する。つまり、コストがかからず、現在の適応度に寄与しないような表現型方向には淘汰がかからないため拡散することが可能となり、その表現型方向が適応度に寄与するような環境に変化した場合、適応的な表現型をもった一部の個体が生存す

<sup>1</sup>この問題は、いかにして生物が受容した環境の情報を捨象するのかという問題とつながる。

ることによって集団としてその種が保存されうるというものである。

以上の議論を踏まえて個体レベルでの入力に対する応答を考えると、その個体がある入力に対して生存可能であるか否かはその種が進化的にその入力をどれだけ頻繁に経験してきたのかということで決定され、未経験な入力に対してはそれが中立なものであれば各個体では遺伝的に決定されているが、集団としては分布しているため個体レベルではランダムに応答するように観察される、ということになる。しかし、直感的には以上の説明では不十分であるように感じられる。例えば、ミトコンドリアが原始細胞と共生することによって真核生物が誕生した過程、脳の大部分を損傷しても生存できるような症例、なども上の説明で完結するようなものなのだろうか。以上のような、それまで進化的に経験したとは考えられないような条件下でもなお生存していけるような可塑的とも呼べる過程にこそ‘驚異的な生命力’、‘生物らしさ’を感じる。適応度地形を上っていく、というDarwin的なプロセス以外に個体レベルでこのような適応的応答を可能とするロジックを考えることができないものだろうか。

ある意味で Waddington の genetic assimilation[9] や Cairns の adaptive mutation[10] といった考えは上のような直感を定式化することを目指したものであるとも考えられる。しかし、ここでの問題意識との相違はそのような機構が個体レベルではなく、遺伝的なレベルに実装されうるものとして扱われている点である。

上記のような、‘生物らしさ’が、(少なくとも現在われわれがイメージする) 機械には備わっていないのはなぜだろうか。

人間が機械を設計する際には、期待された出力、想定された入力があり、その下に可能な限り最適なデザインを採用する。そのとき、入力から出力へのエネルギーなり情報なりの流れが明らかになるよう個々の構成部品の自由度は制限され、その間の相互作用は限定される。

生物ではこのように構成部品の自由度や相互作用は限定されているようには感じられない。また、上の議論では生物と機械とのアナロジーにおいて、生物が‘自己増殖すること’、‘生存すること’を機械が‘その機能を実現すること’と対比させたが、自己増殖、生存という機能自体がある特定の部品の挙動ではなく全体として規定されるものである。

金子らは全体として‘増殖する系’であることに注目することで発生の安定性などを抽象化することに成功した [1][5]。このような構成様式及び前提となる機能の基本的な違いが‘新奇な入力に対して開かれている’という生物特有の性質に関与しているものと思われる。

現在の分子生物学で採られているのは、生物が持つ機械との類似性を追求する研究方針だということができるのではないか。それは生物が通常直面しうる発生過程、生活環(それらは進化によって相当程度最適化された過程であると考えられる)の中でどのように各構成部品が機能を分担しているのかを追求するものである。そこでは基本的に上の機械の構成様式と同様ボトムアップで研究が進められる。そのため各部品に対して if-then 的な論理式が与えられ、結果として論理式の集まりとしての生物の描像が得られる。

このように、生物がどうやって機械的な振る舞いを実装しているのかを探求していくことは、確かに生物学的、医学的、工学的にも有用なものであろう。しかし、‘生物に対する理解’を得るためにはその一方で機械との相違点と考えられる、通常直面しないような

環境下での適応的振る舞いというものを対象とする必要があるのではないだろうか。

本論文では上記の問題意識の下、生物のその機械的な側面、論理式的な振る舞いと、機械との相違点と考えられるような側面、可塑的な応答とに注目し、生物がいかにしてそのような振る舞いを可能としているのかを考えたい。

## 1.2 論理式的振る舞い

ここからは、先の問題意識に基づいて、本研究でモデル化されることになる細胞系を対象を絞って議論を進める。まず、本節では前節で述べられた、論理式的な記述、解釈が現在の分子生物学において細胞系の振る舞いに対して成立するに至る経緯を概観する。

### 1.2.1 遺伝子の重要性

細胞は非常に多くの成分の化学物質から構成されており、各化学物質も多くの自由度をもっている。そのような細胞の状態を指定する際に、どの成分に注目すべきかは自明ではない。しかし、現在の分子生物学においては、特にその遺伝子発現状態に注目する。

それは、細胞がある状態をとるためにはある遺伝子セットの発現が必要である、という考えに基づいているといえる。遺伝子からタンパク質の一方向の情報の流れであるセントラルドグマによって、細胞状態の指定に、遺伝子発現状態を採用することの正当性が認められる。つまり、遺伝子が発現しなくてはタンパクを合成できないため、その状態をとることが不可能であるというものである。そしてノックアウト実験によって、どの遺伝子をノックアウトした場合にどの機能が失われるかを求めることで、その指定された細胞状態のどの機能をどの遺伝子が担っているかを調べるといった手法が用いられる。

### 1.2.2 遺伝子による閉じた細胞記述

それに対して環境の変化はどのように記述されるのであろうか。環境の変化もタンパク質などによって認識されるものの、シグナル伝達過程によって、結局はDNAに情報を伝えることで、細胞内の状態を変化させるとする<sup>2</sup>。

したがって、細胞の内部状態が遺伝子発現によって指定され、環境の情報も遺伝子に伝わることで認識されるという立場をとることで、状態とその変化に対して遺伝子発現のみの閉じた変数での記述が可能となる。

<sup>2</sup>環境の変化が、非常に大きな分子揺らぎの中でどのように安定に認識されるのかというのも大きな問題である。

### 1.2.3 遺伝子スイッチ

さらに、各遺伝子の発現は'スイッチ'と表現されるように、ON/OFFの離散的な2状態のみをとりうるとする。これは、 $\lambda$ ファージで最初に発見されたように、mRNAが合成されているか否かという2状態で'遺伝子発現状態'をあらわすことが可能であるということを確認することで正当化される。

以上の考えをすべて認めることで、細胞の内部状態と環境変化に対する応答とを含めて、ON/OFFのスイッチである遺伝子発現状態すなわち論理式の集まりとして記述することが可能となる。

例えば、発生過程が'プログラムの'に進行する過程であるとされることも、シグナル伝達過程が環境中の条件を2値的に識別する過程のように表現されるのも、煎じ詰めれば以上の考えに基づいているといえるだろう。

### 1.2.4 Boolean network model

上記のような考え方を押し進め抽象化した理論モデルとして、KauffmanのBoolean network model[3]がある。そのモデルでは細胞状態およびその変化が以下のように記述される。

細胞の状態を  $N$  個の遺伝子の発現状態で記述するものとする。各遺伝子は ON/OFF(= [0, 1]) の2状態のみを取りうるとする。各遺伝子は  $k$  個の他の遺伝子の現状態に依存しその状態を変化させる。その入力に対する応答は Boolean table によって記述され、状態は離散時間的に更新される。

このような設定で、各遺伝子に対する入力遺伝子とその Boolean table、初期条件を決定すればその時間発展規則にしたがって状態を更新していくことで最終的に細胞の状態はある一定の状態か周期状態に落ち着くこととなる。この終状態をアトラクタとして、ネットワーク(入力遺伝子と Boolean table)を固定しさまざまな初期条件に対して時間発展を繰り返すことでそのネットワークのアトラクタの数を求めることができる。Kauffmanはアトラクタ数を取りうる細胞タイプと考えて、その  $N$  依存性を求めた。 $k = 2$  の場合にアトラクタ数がおおよそ  $N^{1/2}$  に比例することを示し、それが当時知られていた遺伝子数と細胞タイプの数とよく一致することなどを議論した。

その後、このモデルは数学的にも取り扱い易いことや実際の生物の遺伝子調節ネットワークが明らかになってきたことなどを受けて、数学的興味から実際の生物の細胞周期の再現 [7] に至るまでさまざまな方面からそのクラスに属するモデルが初出から 30 年以上経った現在でも研究されている。

以上見てきたように、現在の生物学では往々にして細胞の振る舞いは論理式の集まりとして記述されている。この記述は細胞がどのようにその機能を発現しているのかを追求する上では有用な手法であり、今後の発展も期待されるべきものである。しかし、次節で紹介されるような現象に対する説明はこの枠組みの上では与えられない。

### 1.3 可塑的応答

本節では、前節で概観したような論理式的な描像では説明できないと考えられる現象の例を羅列し、それらに対してどのようなモデル化が有効であるかを考える。

#### 1.3.1 遺伝子に依らない適応的な状態選択

人為的に相互抑制型の遺伝子ネットワークを大腸菌に埋め込み、環境の変化に対する受容体を持たないような設定にする。一方の遺伝子はグルタミン合成酵素遺伝子であり、他方は mDHFR である。このネットワークには3つの安定状態が存在する。ひとつは両遺伝子が弱く抑制しあった状態であり、残りはどちらか一方が発現し、他方が抑制された状態である。このようなネットワークを持った大腸菌を以下の3つの条件下で培養する。1つ目はグルタミン合成酵素を要求する培地、2つ目は mDHFR の発現を要求する培地、3つ目が要求性のない培地である。このとき、遺伝子ネットワークには環境を認識する受容体が存在しないにもかかわらず、グルタミン合成酵素要求性培地ではグルタミン合成酵素遺伝子が、mDHFR 要求性培地では mDHFR がそれぞれ発現することが確認された。なお、要求性のない培地では両遺伝子は弱く発現した状態であった [12]。

この実験結果は、遺伝子ネットワークのみで考えると等価な状態であっても、その適応性によって状態を選択するような機構が存在していることを示している。この過程は、まさに遺伝子のみ閉じた記述では説明できない過程であるといえる。

この過程を説明するメカニズムとして、細胞の状態の'元気さ'を表現する'activity'とノイズとを組み合わせる機能する adaptive response by attractor selection が Kashiwagi らによって提案されている [12]。

#### 1.3.2 環境条件に応じた種間関係の変化

要求性のない培養条件で細胞性粘菌を培養し、その系に大腸菌を入れると、細胞性粘菌が大腸菌を捕食し、最終的には細胞性粘菌は大腸菌を食い尽くしてしまう。これに対し、ある貧栄養条件で細胞性粘菌と大腸菌を培養すると、細胞性粘菌は大腸菌を食い尽くすことなく、最終的には大腸菌を取り込んだコロニーを形成する。通常の被-捕食関係が環境条件によって変化し共生関係を結ぶに至ったといえる [11]。

この実験結果を遺伝子発現のみの閉じた記述で説明しようとするなら、細胞性粘菌、大腸菌の両者に結果として共生関係を結ぶような状態が遺伝子上にコードされていると言わなくてはならない。進化の過程でそのような状態が獲得されたのであろうか。そのような状態の存在を認めたとしても、どうやってその状態を選択することができるのであろうか。大腸菌を食い尽くしたら生存することができない、ということを遺伝子がどのように'知る'のであろうか。

### 1.3.3 発生過程の安定性

ウニの発生過程において細胞の半分を取り除くなど、発生初期の段階に大きな擾乱を加えても、通常の個体が発生することが知られている。この過程も、その応答が遺伝子にコードされていると考えるよりは、発生過程のパスが安定な状態遷移でありその安定性ゆえに摂動を加えても問題なく進行することができる、と捉えるべきではないだろうか。

細胞分化モデル [5] では'増える細胞系'という一般的な設定のもとに安定な発生過程が抽象的に再現された。そのモデルでは、擾乱に対する受容体のような認識機構は陽には存在しない。

### 1.3.4 ゲノムレベルでのネットワークの切り替え

さまざまな環境下で細胞がとる状態において実効的に使用されている遺伝子調節ネットワークに対してゲノムレベルでの解析が行われている [8]。現段階では各状態とネットワークポロジの静的な情報しか得られていないのが現状であるが、その状態間の共通性、遷移過程を解析できれば進化過程に対する示唆はもちろんのこと上記の問題意識に対しても有効であろう。状態遷移をゲノムレベルで眺めても、遺伝子と機能の一対一対応、遺伝子による閉じた記述は有効なのであるだろうか。

### 1.3.5 細胞の'困った'状態

以上の例を見ていくと、どの例も、進化的には経験してこなかったと考えられる環境等の条件下に曝され、細胞が生きづらく、'困った'環境に追い込まれたとき適応的な状態へと変化する機構が、遺伝子の環境認識以外の機構として存在する可能性を示唆するものであるように感ぜられる。

このような機構が存在しうるのであれば、現在は遺伝子による環境認識を通して可能となっている代謝経路の切り替えや DNA damage に対する応答、ストレス応答などの過程も、それが進化によって遺伝子に固定化される以前の生物においては、その機構によって適応的な過程を実現していた可能性も考える必要があるのではないだろうか。

## 1.4 目的, アプローチ

以上では、第 1.2 節において、現在の分子生物学では細胞の振る舞いに対する説明の根拠を遺伝子発現に求めることの結果として細胞を論理式の集まりとして記述することになっていること、進化の過程によって最適化が進んでいるであろう'通常の'(もしくはその周縁の)振る舞いに対してはその記述がしばしば有効性を持つことを見た。第 1.3 節において、進化的には経験してこなかったであろう入力に対する振る舞いには、遺伝子により'プログラムされた'という閉じた記述では説明できない過程が存在すること、状態遷移一般を取り扱う場合にはそのような過程が無視できない可能性があること、それらの過程を、細胞が生きづらい環境下で適応的な状態に遷移するものとして考えられないかという気分を見た。

本研究では、通常遺伝子により'支配されている'細胞において、操作や環境変化に対する応答として細胞全体の適応性を反映した、遺伝子のみで記述されない状態遷移を示し得る機構を求めることを目的とする。

このような機構を実現するには、各状態が適応的であるか否かという細胞全体の情報を、遺伝子調節とは異なったかたちで'知る'ことができなくてはならない。そこで以降の本論では、遺伝子を変数とともに、遺伝子間の相互作用を仲介している細胞内化学成分を陽に含んだ細胞モデルを導入し、細胞の'適応度合い'を成長速度として表現する。

## 1.5 本論文の構成

本論文は以下のように構成される。

第2章では、遺伝子の調節ネットワークと代謝成分の化学反応ネットワークに対する抽象的な細胞モデルを導入し、あるネットワークに対象を絞る、各状態における遺伝子の支配性に注目する。そこで、遺伝子の支配性が成り立たない場合に適応的な状態遷移が生じることが報告される。続いて、その現象が遺伝子と代謝成分の時間スケールの干渉によって引き起こされること、代謝成分の時間スケールと細胞の成長速度が相関を持っていることが検証される。

以上より、遺伝子と代謝成分の時間スケールの干渉によって、遺伝子発現だけでは記述できないような適応的な状態遷移が起こり得る機構を提案する。そして、多くのネットワークに対して数値実験を行うことで、そのような機構が広いネットワーククラスにおいて成り立つものであることが明らかになる。

第3章においては、遺伝子と代謝成分を持ち、Boolean networkを極限として持つ細胞モデルが導入される、その系ではノイズに対する応答において、Boolean networkでは記述されない振る舞いが報告される。

最後に第4章で、以上の結果を踏まえて、成長アトラクタ選択仮説を提唱する。そして、これまで議論された、遺伝子による閉じた細胞記述に対する提言、今後の研究されるべき課題などを議論し本論文を閉じる。

## 2 遺伝子 - 代謝成分 相互作用による状態選択

### 2.1 基本設定, モデル

前章では、Boolean network modelのように遺伝子の発現状態のみを変数としたモデルでは説明できない過程が存在し、そのような過程のメカニズムを理解することが'生物らしさ'の理解へとつながる可能性を提示した。そこで本節では、遺伝子と代謝成分の2種類の成分を持つ細胞モデルを構築する。細胞内に遺伝子、代謝成分が各々 $N_g, N_x$ 種ずつ存在するとし、 $i$ 番目の遺伝子の発現状態を変数 $G_i$ 、 $i$ 番目の代謝成分の濃度を変数 $X_i$ で表すとする。

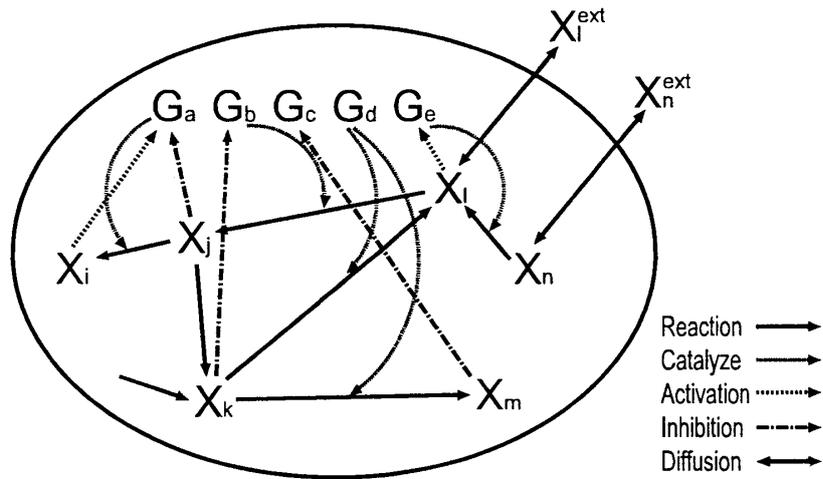


図 1: モデルの模式図……細胞の状態を遺伝子  $\{G\}$  と代謝成分  $\{X\}$  の 2 種類の変数で記述する。遺伝子はそのアクチベーターとインヒビターである代謝成分の濃度に応じてその発現状態を変化させる。代謝成分は代謝反応によって合成, 分解されることでその濃度を変化させ, その代謝反応は遺伝子によって触媒される。細胞は環境中の栄養成分 (代謝成分の一部) を拡散的に取り込むことで成長する。詳しくは本文参照のこと。

このモデルは次の 3 つの基本設定からなる。

- 遺伝子調節ネットワーク
- 代謝反応ネットワーク
- 環境からの栄養成分の取り込みによる細胞の成長

図 1 にモデルの模式図を示し, 以下に上の 3 つの設定について説明を加える。

### 2.1.1 遺伝子調節ネットワーク

実際の生物において遺伝子発現の過程は, mRNA の転写, RNA のスプライシング, RNA の輸送, 翻訳過程, mRNA の分解, タンパク質の活性状態の変化などの多くの段階からなっており, 一般には各段階においてさまざまな物質によって調節されることが知られている [14]。また mRNA の転写に限っても, それを活性化/抑制する調節タンパク自体シグナル伝達過程のターゲットでありシグナル伝達経路の種々の化学成分によってその濃度, 状態を変化させることが知られている。つまり, ひとつの遺伝子の発現状態をとっても, 一般には非常に多くの成分が関与している。

しかし, ここでの目的は遺伝子のみの変数では記述できない現象に対する理解であるので, そういったひとつひとつの事例を現実系に忠実にモデル化することはなされない。ここでは以下の仮定を認めることで遺伝子調節ネットワークをモデル化する。

- 各遺伝子発現状態は  $[0, 1]$  の実数で表現される。

- 各遺伝子はアクチベーター，インヒビターをひとつずつ持ち，それらは代謝成分である。
- 各遺伝子はアクチベーター，インヒビターの濃度に応じてその発現状態を変化させ，その依存性は sigmoid 型の関数で表される。

遺伝子発現はしばしばスイッチと表現されるように，結果として mRNA が合成されているか否かの 2 つの安定状態を持つ。ここではそれに対して，mRNA の合成量の，その飽和量に対する比をあらゆる連続変数をもって遺伝子発現状態とする。

また，遺伝子発現状態のみで記述されない現象を観察するため，遺伝子発現は Boolean network model のようにそれ同士の相互作用によって変化するのではなく，代謝成分の濃度変化によって変化するとした。これは上記の入り組んだ遺伝子発現機構を，遺伝子発現状態と 'それ以外' という 2 種の変数に縮約したものであると考えることができる。

3 番目の sigmoid 型の関数はさまざまな関数形が考えうるが，ここでは協同的な触媒反応でしばしば用いられる Hill の式を採用した。以上を式として表現したのが式 (1) である。

$$\frac{dG_i}{dt} = C_g \left\{ \frac{X_{A_i}^\alpha}{K_g^\alpha + X_{A_i}^\alpha + X_{I_i}^\alpha} - G_i \right\} \quad (1)$$

ここで  $i$  番目の遺伝子  $G_i$  に対するアクチベーター，インヒビターである代謝成分の index をそれぞれ  $A_i, I_i$  とした。つまり， $i$  番目の遺伝子  $G_i$  は  $A_i$  番目の代謝成分に活性化され， $I_i$  番目の代謝成分に抑制されることとなる。この式は  $C_g, K_g, \alpha$  の 3 つのパラメータを持つ。 $C_g$  は遺伝子の変化の時定数であり，次小節で説明する代謝成分の時間変化を考えたときに意味を持つものである。 $G_i$  の定常状態の  $X_{A_i}, X_{I_i}$  依存性を示したのが図 2 である。 $G_i$  の定常状態は  $X_{I_i} \gg K_g$  で  $X_{A_i}/X_{I_i}$  の関数， $X_{I_i} \ll K_g$  で  $X_{A_i}/K_g$  の関数となる。おおよそ  $X_{I_i} \gg K_g$  のとき  $X_{A_i}/X_{I_i} > 1$  で  $G_i \sim 1$ ， $X_{A_i}/X_{I_i} < 1$  で  $G_i \sim 0$  となり， $X_{I_i} \ll K_g$  のとき  $X_{A_i}/K_g > 1$  で 1， $X_{A_i}/K_g < 1$  で 0 となる閾値関数である。また， $\alpha$  が大きいほどその閾値性が強くなる。

このモデルにおいて，遺伝子調節ネットワークは  $\{A\}, \{I\}$  (それぞれ  $[0, N_x]$  の整数を要素として持つ  $N_g$  次元ベクトル) によって表現されている。そのネットワークの構成方法に関しては後述する。

### 2.1.2 代謝反応ネットワーク

代謝反応は本来，酵素の触媒によって栄養成分を分解することでエネルギーを得て，生体活動に必要な成分を合成する過程である。しかし本モデルでは簡単に，代謝成分同士が変換される反応であるとした。ここで採用される仮定は以下のものである。

- 各代謝成分の濃度は細胞内の代謝分量の総和に対する比として表現される。
- 各代謝反応はその基質，生成物を各一種ずつの代謝成分とし，一種の遺伝子発現を触媒とする。その反応前後で代謝成分の量は保存される。
- 各代謝成分は  $H$  本の代謝反応パスから生成される。

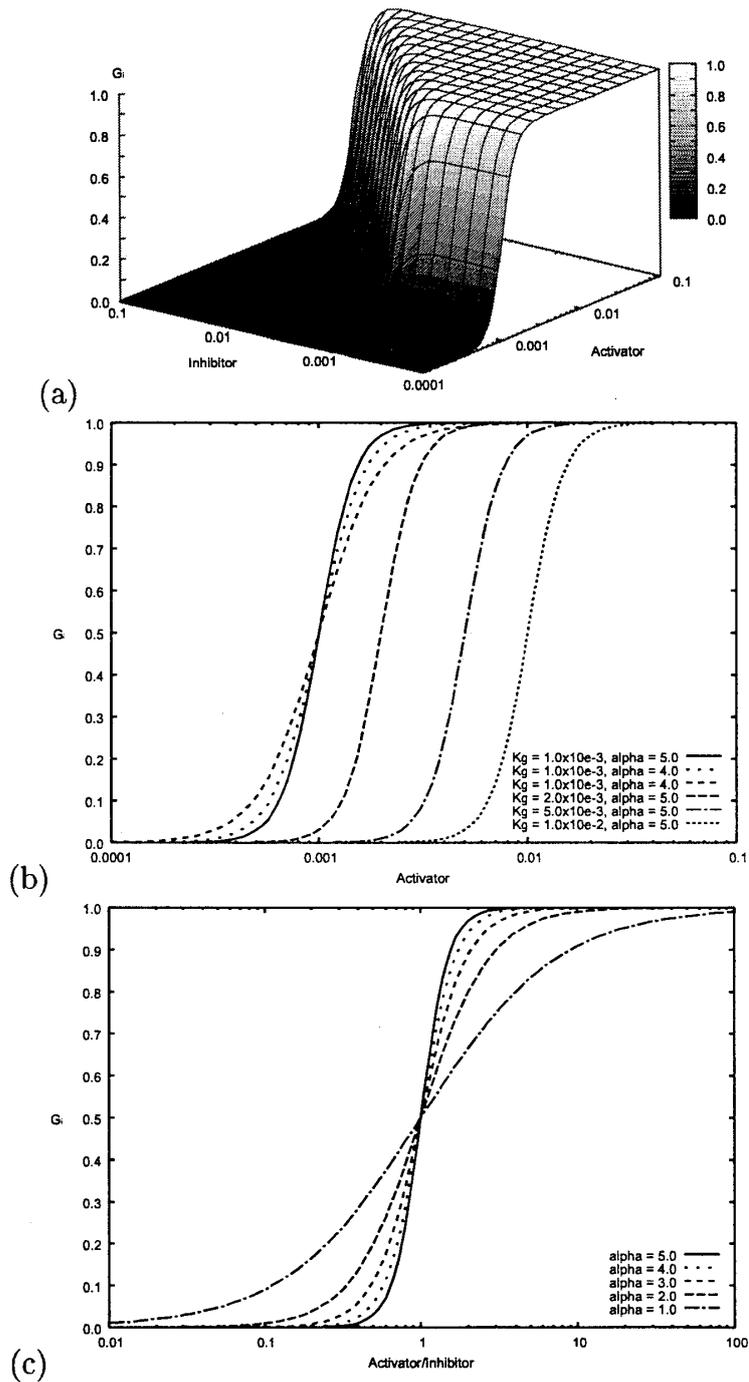


図 2:  $G_i$  の定常状態の  $X_{A_i}, X_{I_i}$  依存性……(a) では  $\alpha = 5.0, K_g = 1.0 \times 10^{-3}$  における  $G_i$  の定常状態の  $X_{A_i}, X_{I_i}$  依存性を,  $x$  軸を  $X_{A_i}, y$  軸を  $X_{I_i}, z$  軸を  $G_i$  として 3 次元 plot した.  $x, y$  軸は対数表示である. (b) は,  $X_{I_i} = 0$  のときの  $G_i$  の定常状態の  $X_{A_i}$  依存性を凡例にある parameter に対して plot した.  $X_{I_i} = 0$  のとき,  $G_i$  は  $X_{A_i} = K_g$  を閾値として  $[0,1]$  的に振る舞う.  $\alpha$  はこのときの閾値性の強さを表す.  $\alpha$  が大きいほどその閾値性が強くなる. (c) は,  $X_{I_i} \gg K_g$  のときの  $G_i$  の定常状態の入力依存性である. このとき,  $G_i$  は  $X_{A_i}/X_{I_i} = 1$  を閾値として  $[0,1]$  的に振る舞う.

はじめの仮定は、代謝成分のみが次小節で説明される細胞の体積、成長に寄与し、遺伝子発現は(直接は)寄与しないことを意味する。これは、(例外はあるが)mRNAが直接機能を担うのではなく、それによってコードされているタンパクが細胞を構成し、代謝成分の変換過程によってエネルギー収支などが決定する、すなわち'遺伝子以外の自由度'が細胞の成長速度という global な変数を決定しているということを反映させるための設定である。

2番目の仮定は、遺伝子発現状態に依存して実効的な代謝反応ネットワークが変化するということを反映させるための設定である。また、具体的な代謝反応の式としては細胞内の生体反応として一般的な Michaelis-Menten 式を採用した。

以上の代謝反応ネットワークは  $i$  番目の代謝成分の  $j$  番目の反応の、基質の index を  $S_{i,j}$ 、触媒の index を  $E_{i,j}$  として表現される ( $X_{S_{i,j}} \xrightarrow{G_{E_{i,j}}} X_i$ )。その構成方法に関しては後述する。

### 2.1.3 細胞の成長

上の2種のネットワークを持ったひとつの細胞がある環境中に置かれ、その環境中に  $N_x^{\text{ext}} (< N_x)$  種の (0番目から  $(N_x^{\text{ext}} - 1)$  番目までの) 代謝成分が存在する状況を考える。以後、環境中に存在する代謝成分を'栄養成分'と呼ぶことにする。環境中の  $i$  番目の栄養成分の濃度を  $X_i^{\text{ext}}$  と表す。ここでは以下の仮定が採用される。

- 環境は細胞に対して非常に大きいとし、細胞との物質のやり取りによって環境は影響を受けない。
- 栄養成分のみが細胞膜(細胞と環境の境界)を透過することが可能であり、栄養成分は細胞内外の濃度差に比例した速度で拡散的に流出入する。
- 環境から栄養成分が流出入することで細胞の体積が増減する。

はじめの仮定は、環境が物質浴として扱われることを意味する。2,3番目の仮定と前項の代謝反応ネットワークより、細胞は栄養成分を拡散によって取り込み、代謝反応によってそれを他の代謝成分に変換することで非平衡状態を維持し、体積を増加させる。ここでは、この過程による体積増加を細胞の成長であると考えられる。

仮に遺伝子発現が全て0である状況を考えると、触媒が存在しなくなり代謝反応はまったく進行しなくなるので、最終的に細胞内の栄養成分濃度は環境と等しくなり、体積は変化しなくなる。すなわち細胞の成長は止まってしまう。

以上の仮定を総じて代謝成分の時間変化を式で表現したのが式(2)である。

$$\frac{dX_i}{dt} = \sum_k \frac{G_{E_{i,k}} X_i}{K_x + X_i} - \sum_{j,k} \delta_{S_{j,k},i} \frac{G_{E_{j,k}} X_j}{K_x + X_j} + D\sigma_i(X_i^{\text{ext}} - X_i) - SX_i \quad (2)$$

$$(S \equiv \sum_{i=0}^{N_x} D\sigma_i(X_i^{\text{ext}} - X_i))$$

上式の右辺第1項は代謝反応による  $i$  番目の代謝成分の合成を、第2項は代謝反応による  $i$  番目の代謝成分から異なる成分への変換をそれぞれ示す。Michaelis constant  $K_x$  が代謝反

応のパラメータとなる。  $\delta_{i,j}$  は Kronecher の delta である。第3項にある  $\{\sigma\}$  は  $i < N_x^{\text{ext}}$  のときのみ  $\sigma_i = 1$  さもなくば  $\sigma_i = 0$  である  $N_x$  次元ベクトルである。この項は栄養成分のみを介して細胞が環境から影響を受けることを表しており、その強さを表すパラメータ (拡散係数) が  $D$  である。第4項は、環境から栄養を取り込むことで細胞が成長し、その体積変化による各代謝成分濃度の変化を表す。この項は、  $\sum_i X_i = 1 (= \text{const.})$  という条件を付加することに対応する。  $S$  が細胞の単位時間当たりの体積増加を表す。以後、この  $S$  を細胞の '成長速度' と呼ぶ。

### 2.1.4 ネットワークの構成方法, 特徴付け

ここでは、上で述べられた遺伝子調節ネットワーク, 代謝反応ネットワークの構成方法を説明する。

遺伝子調節ネットワークを表す  $A_i, I_i$  のそれぞれは、  $[N_x^{\text{ext}}, (N_x - 1)]$  から  $A_i \neq I_i$  の条件のもとにランダムに選択される。これは、栄養成分は遺伝子発現を制御しないこと、各遺伝子のアクチベーターとインヒビターは異なる成分であることを仮定することに相当する。

また、代謝反応ネットワークに関しては、  $\{E\}, \{S\}$  は  $i \in [N_x^{\text{ext}}, (N_x - 1)], j \in [0, (H - 1)]$  からなる  $(N_x - N_x^{\text{ext}})$  行  $H$  列の行列であるとし、  $E_{i,j}$  は  $[0, (N_g - 1)]$  から、  $S_{i,j}$  は  $[0, (N_x - 1)]$  からランダムに選択される。以上は、各代謝成分は  $H$  種の代謝反応の生成物であるが、栄養成分は代謝反応の基質にのみなり得、生成物とはならないことを意味する。したがって、栄養成分は環境から取り込まれると代謝反応によって別の成分へと変換されるが、他の成分から合成されることはない。つまり、細胞内で進行しうる代謝反応の総数は  $(N_x - N_x^{\text{ext}})H$  となる。

代謝反応の自己触媒の割合によって系の振る舞いは大きく変化する。そこで反応 ( $X_{S_{i,j}} \xrightarrow{G_{E_{i,j}}} X_i$ ) に対して、以下の条件のいずれを満たすかによってその自己触媒性を特徴付けることとする。

$$A_{E_{i,j}} = \begin{cases} i & \text{(a)} \\ S_{i,j} & \text{(b)} \\ \text{otherwise} & \end{cases}$$

$$I_{E_{i,j}} = \begin{cases} i & \text{(c)} \\ S_{i,j} & \text{(d)} \\ \text{otherwise} & \end{cases}$$

(a) (d) を満たす反応の、全反応に対する割合をそれぞれ  $p_A, s_A, p_I, s_I$  として、構成されたネットワークの自己触媒性の指標を定義する。

以下に、本モデルと、そこにおける遺伝子, 栄養成分, 代謝成分の果たす役割をまとめて

おく,

$$\begin{cases} \frac{dG_i}{dt} = C_g \left\{ \frac{X_{A_i}^\alpha}{K_g^\alpha + X_{A_i}^\alpha + X_{I_i}^\alpha} - G_i \right\} \\ \frac{dX_i}{dt} = \sum_k \frac{G_{E_{i,k}} X_i}{K_x + X_i} - \sum_{j,k} \delta_{S_{j,k,i}} \frac{G_{E_{j,k}} X_j}{K_x + X_j} + D\sigma_i (X_i^{\text{ext}} - X_i) - SX_i \\ (S \equiv \sum_{i=0}^{N_x} D\sigma_i (X_i^{\text{ext}} - X_i)) \end{cases}$$

	調節ネットワーク	代謝ネットワーク	環境からの影響	成長
遺伝子	発現状態の変化	酵素	なし	関与せず
栄養成分	関与せず	基質	拡散	細胞構成要素
代謝成分 <sup>3</sup>	活性化/抑制	基質/生成物	なし	細胞構成要素

この系における、自由度およびネットワークに関するパラメータをまとめると以下のようになる。

- $N_g$  : 細胞内の遺伝子種数
- $N_x$  : 細胞内の代謝成分種数
- $N_x^{\text{ext}}$  : 栄養成分である代謝成分種数
- $H$  : 各代謝成分<sup>4</sup>が生成物となる反応数

また、ネットワークを固定した上でのパラメータは以下のようになる。

- $\{X^{\text{ext}}\}$  : 環境中の栄養成分濃度
- $C_g$  : 遺伝子発現の状態変化の時定数
- $K_g$  : 遺伝子発現の閾値
- $\alpha$  : 遺伝子発現の閾値性の強さ
- $K_x$  : 代謝反応の Michaelis constant
- $D$  : 栄養成分の拡散係数<sup>5</sup>

## 2.2 モデルの位置付け

このモデルでは実際の細胞内の状態、その内部自由度間の相互作用について大幅な簡略化が行われており、それは生物学的に正確な記述とはなっていない。しかし、遺伝子のみで記述されない現象を観察するために構成されたものであるということを鑑みれば、2種の変数(遺伝子と、'それ以外の自由度'を意味する代謝成分)がネットワークを介して相互作用するという設定は的外れなものではないと考えられる。生物学的知見に忠実に、さらに変数の種類が多いモデル設定を行うことも考えうるが、まず2階層のモデルを対象とするのは妥当であろう。本節では先行研究において導入されたモデルと本章で扱うモデルとを比較することで、このモデルの位置付けを考えたい。

<sup>3</sup>栄養成分でない

<sup>4</sup>栄養成分でない

<sup>5</sup>環境との couple の強さ

### 2.2.1 Boolean network model の関係

1.2.4 で述べられたように、Boolean network model では、遺伝子のみを変数とし、遺伝子同士が直接相互作用するというモデル設定がとられている。また、その相互作用は活性化/抑制という単純なものではなく、Boolean table 一般を認める<sup>6</sup>。本論文のモデルでは、遺伝子制御に関しては1アクチベーター、1インヒビターのみを認める単純なものであるが、(代謝成分が何らかの方法で縮約できたとして)遺伝子間の相互作用と考えた場合に、代謝反応を通じてさまざまな依存性があり得る。その意味で本モデルでは、Boolean network model において black box として任意の遺伝子間相互作用が認められているところを、代謝反応によって陽にモデルに含めているということができであろう。また、Boolean network model では細胞の成長といったものは対象とされておらず、各遺伝子の0,1の両状態は対称であるが、本モデルにおいては遺伝子が発現している状態はその触媒によって代謝反応が進行しうることを意味するので、 $G_i = 0$ の状態と $G_i = 1$ の状態は対称ではない。

### 2.2.2 細胞分化モデルとの関係

本モデルの設定のうち、非線形反応からなる化学反応ネットワークを持つ細胞が環境と物質をやりとりし成長するという部分は、Kaneko and Yomoによる細胞分化モデル [5]と同一である。

そのモデルは、多種の化学成分を細胞内構成成分としているが、本モデルのように遺伝子と代謝成分といった複数の階層を持っておらず、1階層で構成されるため、細胞内化学反応の触媒、基質、生成物を全て同一階層の成分が担うとしている。

本モデルはこのモデルにおいて、触媒と、基質/生成物の役割を分離させたものであるといえる。この分離によって、本研究の主要な結果である'時間スケールの干渉による自由度の変化がもたらす成長アトラクタ選択'という機構がクリアに示される。

### 2.2.3 遺伝暗号系進化モデルとの関係

Takagi and Kanekoによる遺伝暗号系進化モデル [6]は、代謝反応物質、酵素、合成酵素という3種の細胞内成分から構成される。このモデルでは合成酵素に多義性を導入することで、細胞が増殖していく過程で異なる遺伝暗号を用いる細胞があらわれることが示された。

多階層の反応ネットワークにより構成されている点、遺伝型と表現型の対応関係などを問題としている点で、本研究と共通する点が多い。しかしこの遺伝暗号系進化モデルは、遺伝暗号の多重性を議論するために構成されたものであるため、実際の細胞系を比較的忠実にモデル化しており、本研究での目的に対しては込み入ったものである。

以上を併せ見ると、本モデルはsigmoid的に遺伝子発現の変化を導入している点で Boolean

<sup>6</sup>取りうる Boolean table を限定することによって、一般の Boolean net. との相違点を議論している研究も数多く存在する [4] が、Kauffman の original の論文では一般の Boolean table が認められている。

network model と類似性を持ち、非線形の細胞内化学反応ネットワーク、環境からの物質の取り込みによる細胞の成長を導入している点で細胞分化モデルと共通点を持っており、それらの中間的なモデルであるといえる。また、多階層のネットワークを取り扱っており、遺伝子系と代謝反応系の関係を考えている点で遺伝暗号系進化モデルと問題意識を共有しているといえる。

## 2.3 成長アトラクタ選択

本モデルにおいて、'遺伝子によって細胞状態がコントロールされている'という描像は成立するのであろうか。多くの変数からなる系において、どの変数が支配的であるか、重要であるかということと関係した代表的な手法として断熱近似を挙げることができる。断熱近似は、変数間の時間スケールが十分離れている場合には速い変数を消去し、遅い変数のみに注目すればよいことを保障する。そこで、本節では遺伝子発現状態の変化の時間スケールを表すパラメータである  $C_g$  を control parameter として、'遺伝子の支配性'について考える。

ここでは固定点を複数持つネットワークに注目する。まず、小節 2.3.1 ではある 1 つのネットワークに注目し、'遺伝子の支配性'と成長速度との関係を見る。そこから、遺伝子による支配が成立しないアトラクタは、成長速度が小さいアトラクタであることがわかる。そして、代謝成分に対するある操作によって、成長速度の小さいアトラクタから大きいアトラクタへの非対称な遷移が起こることが観察される。

続いて小節 2.4 で、ネットワークにわたる統計的データを見ることで、その現象がネットワーク特異的なものではなく広いネットワークにおいて成立することが確認される。その現象には遺伝子発現状態の変化の時間スケールと代謝成分の変化の時間スケールの干渉が必要であり、代謝成分の時間スケールが成長速度と正の相関を持っていることより、成長速度が小さい場合には代謝成分の時間スケールが小さくなるため、遺伝子-代謝間の時間スケールの干渉が可能となり、その結果として成長速度の小さい状態から大きい状態への非対称な遷移が生じることが確認される。

### 2.3.1 あるネットワークについて

本小節ではあるひとつのネットワークに焦点を当て、遺伝子の支配性を考える。このネットワークは、 $(s_A, p_A, s_I, p_I) = (1.25 \times 10^{-2}, 4.75 \times 10^{-1}, 0.0, 3.75 \times 10^{-1})$  であり、ランダムに生成したネットワークと比べて自己触媒の多い ( $p_A, p_I$  の大きい) ネットワークである。各パラメータは、 $K_g = 1.0 \times 10^{-3}, \alpha = 5.0, K_x = 1.0 \times 10^{-3}, D = 10.0$  とした。 $C_g$  は各数値実験によって異なる。

まず、このネットワークに対して  $C_g = 1.0$  としてランダムに初期条件 100 サンプルを与え、アトラクタを求めた。その結果、複数の固定点が得られた。図 3 に、各アトラクタに引き込まれた割合を示す。図 4 に、各アトラクタにおける成長速度を示す。アトラクタ毎に成長速度が異なっているのがわかる。以後、図 3 でつけた index を用いてアトラクタを指定し、 $i$  番目のアトラクタの状態を  $\{G\}, \{X\} = \{G^{\text{att. } i}\}, \{X^{\text{att. } i}\}$  とする。なお、

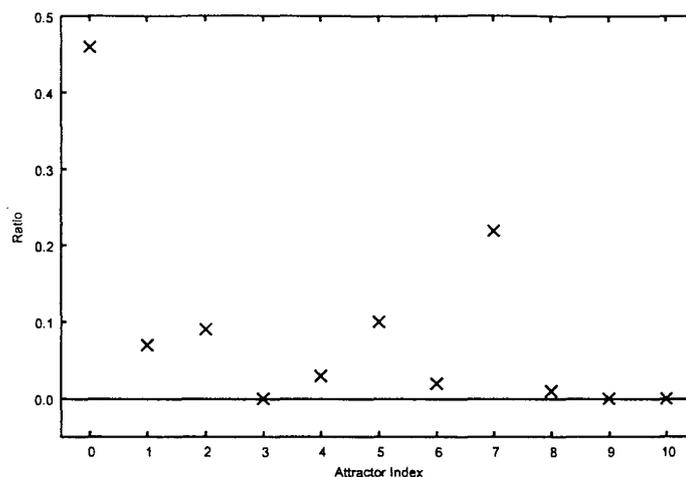


図 3:  $C_g = 1.0$ において, 100 サンプルのランダムな初期条件から得られたアトラクタ……縦軸が, 100 サンプルの初期条件のうちそのアトラクタに落ちた初期条件の割合 (おおよそその basin volume) であり, 横軸がアトラクタに対する index であり, 以後この index を用いて各アトラクタを表す (この index は便宜的につけたものにすぎない). このネットワークでは, 確認された限りでは 11 個の固定点が存在する. 割合が 0 となっているアトラクタがあるが, これらのアトラクタは以降の数値実験によって存在が確認されるもので, この初期条件の与え方ではそのアトラクタに引き込まれるサンプルは存在しなかったという意味である.

モデルの式 (1),(2) からわかるように, このモデルでは固定点において解は  $C_g$  に依存しない. したがって, 以下ではいくつかの  $C_g$  で数値実験を行ったが, 図 3 に示される固定点はその値に依存せず存在している.

これらのアトラクタに対して, '遺伝子の支配性' について以下の操作を用いて考察する.

**操作 a.** 代謝成分濃度をアトラクタの状態のままにし ( $\{X\} = \{X^{att.i}\}$ ), 遺伝子発現状態をランダムに初期化する.

**操作 b.** 遺伝子発現状態をアトラクタの状態のままにし ( $\{G\} = \{G^{att.i}\}$ ), 代謝成分濃度をランダムに初期化する.

各アトラクタに対して操作 a., 操作 b. で得られる状態を各 100 サンプルずつ用意し, これを初期条件として ( $C_g = 10.0, 1.0, 0.1$ ) の 3 つのパラメータに対して時間発展させた.

このとき, 操作 a. において, ランダム初期条件と同様に (図 3 で得られたように) 各アトラクタに遷移し, 操作 b. において元のアトラクタに再帰するようであれば, 遺伝子が支配的な役割を担っているといえることができるだろう.

その結果が図 5,6 である. ここでは各アトラクタの再帰確率 (100 サンプル中, 元のアトラクタに戻ってきたものの割合) を  $C_g$  に対して plot している. 操作 b. の結果である図 6 を見ると, どのアトラクタにおいても  $C_g = 10.0$  のときには再帰確率が 40% 以下である

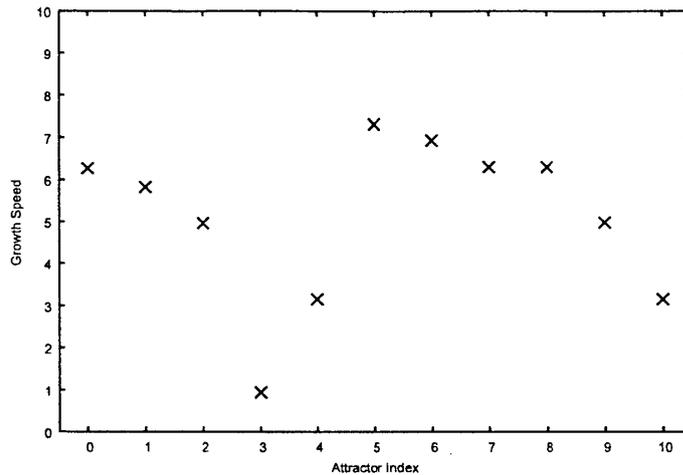


図 4: 各アトラクタの成長速度……横軸はアトラクタに対する index, 縦軸は各アトラクタの成長速度を表す。アトラクタ毎に成長速度が異なっていることがわかる。

一方で,  $C_g = 0.1$  のときには, 100 サンプル全てで再帰するアトラクタと, 再帰確率が 10% 以下のアトラクタとに分かれていることがわかる。この結果は, 代謝成分  $\{X\}$  を無視できる (断熱消去の成立する)  $C_g$  の値がアトラクタ毎に異なっていることを意味する<sup>7</sup>。

上の 2 つの操作によるアトラクタ遷移をより詳しく見るため, この結果を遷移先のアトラクタも含めて matrix 表示したものを図 7,8,9 に示す。この図は, 行が操作前のアトラクタの index, 列が遷移先のアトラクタの index を表し, 遷移確率をグレイスケールで表している (詳しい図の見方はキャプチャ参照)。 $C_g = 0.1$ , 操作 a. の結果を見ると, 遷移確率はどのアトラクタにおいてもランダム初期条件のものとはほぼ一致することから,  $\{G\}$  の初期化によって, 元のアトラクタの情報はほとんど失われていることがわかる。

また,  $C_g = 0.1$ , 操作 b. の結果では再帰確率の小さい ( $< 10\%$ ) アトラクタに関しても, その遷移確率はランダム初期条件のものとは一致しておらず, その遷移には方向性があることが窺える。たとえば, att.1 に対して操作 b. を行ったとき, ほぼ全てのサンプルで att.3 に遷移するのに対して, ランダム初期条件で最も大きい basin volume を持つのは att.0 である。

さらに, この方向性のある遷移過程をよく見るため,  $C_g = 0.1, C_g = 1.0$  の操作 b. におけるアトラクタ遷移を, ネットワーク的に表現したのが図 10,11 である。

att.2,4,9 のそれぞれからは 90% 以上の確率で att.0 へ遷移しており, att.1 からは全てのサンプルで att.3 へ遷移している。これらはランダム初期条件とは大幅に異なる振る舞いである。また, att.3. からは複数のアトラクタへ遷移しておりランダム初期条件では引き

<sup>7</sup>なお, このネットワークの全てのアトラクタに対して,  $C_g \rightarrow 0$  の極限において解がひとつであることが以下の方法で確認されている。各アトラクタに対して, 代謝成分濃度をランダムに初期化したものを 100 サンプル用意する。これに対して  $\dot{G}_i = 0$  として代謝成分  $\{X\}$  のみを時間発展させる。その結果全てのサンプルについて元のアトラクタに戻ることが確認された。よって, 数値計算上は確認されなかったが,  $C_g = 0.1$  において再帰確率が 10% 以下であるようなアトラクタに関しても,  $C_g$  をさらに小さくしていけば再帰確率は大きくなると考えられる。

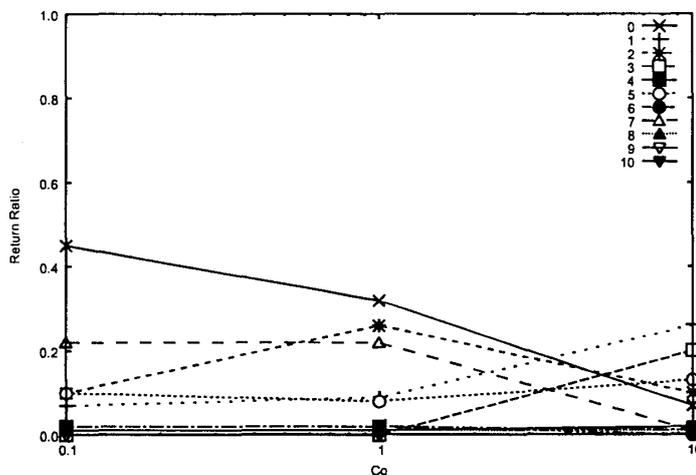


図 5: 操作 a. による再帰確率の  $C_g$  依存性……各アトラクタに対して操作 a. ( $\{G\}$  のみ初期化) によって得られた初期条件 100 サンプルを時間発展させた結果, 元のアトラクタに再帰したものの割合が縦軸,  $C_g$  が横軸 (対数表示) である. 各系列が表すアトラクタの index が凡例に示されている. 操作 a. では, 再帰確率のアトラクタ間の違いは操作 b. ほど明確には見受けられない.

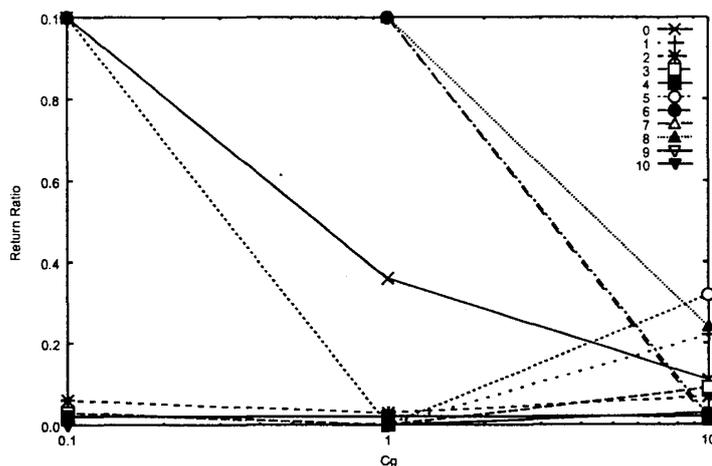


図 6: 操作 b. によるアトラクタ遷移……各アトラクタに対して操作 b. ( $\{X\}$  のみ初期化) によって得られた初期条件 100 サンプルを時間発展させた結果, 元のアトラクタに再帰したものの割合が縦軸,  $C_g$  が横軸 (対数表示) である. 各系列が表すアトラクタ  $r$  の index が凡例に示されている.

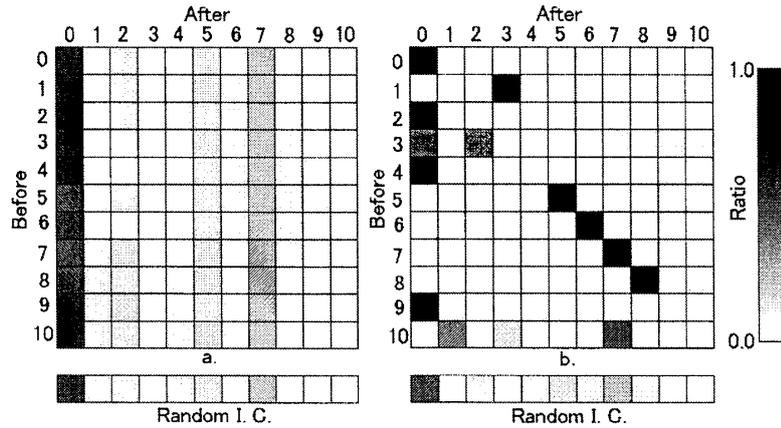


図 7:  $C_g = 0.1$ におけるアトラクタ遷移確率……操作に対するアトラクタ遷移確率(100 サンプルから見積もった値)の matrix 表示. 行が操作前の状態のアトラクタの index, 列が操作後の遷移先の状態のアトラクタの index を表す.  $(i,j)$  の要素は,  $i$  番目のアトラクタから  $j$  番目のアトラクタに遷移したものの割合をグレイスケールで示している. 左側が操作 a. に対するもので, 右側が操作 b. に対するもの. 各 matrix の下に示したのは, ランダム初期条件 100 サンプルにおいて各アトラクタに落ちたものの割合 (すなわちおよその basin volume) を上と同様のグレイスケールで表示したものである. 操作 a. の結果を見ると, ランダム初期条件とほぼ同じ確率で各アトラクタに遷移していることから, この操作によって履歴が失われることが分かる. 一方, 操作 b. の結果を見ると, このパラメータでは対角成分に集中して分布している, つまり再帰確率の高いアトラクタ (att.0,5,6,7,8) があり, これらは断熱近似が成立しているといえるが, 対角成分をほとんどもたない, 再帰確率の低いアトラクタも存在する. これらは断熱近似が成立しておらずランダム初期条件とも異なった遷移確率を持つ.

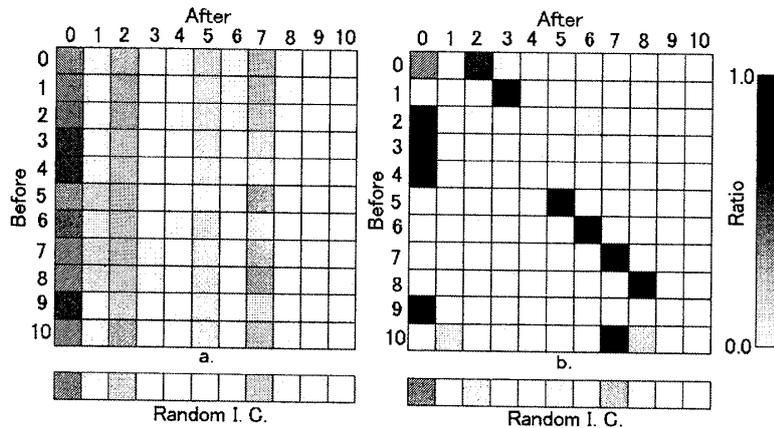


図 8:  $C_g = 1.0$ におけるアトラクタ遷移確率……表示方法は図 7 と同様である.  $C_g = 0.1$  の場合ほど顕著ではないが, '操作 a. による初期化', '操作 b. による履歴を持った状態遷移' が観察される.

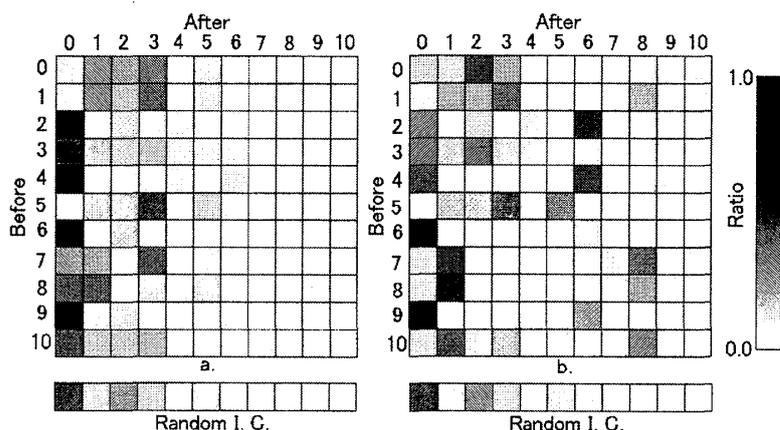


図 9:  $C_g = 10.0$ におけるアトラクタ遷移確率……表示方法は図7と同様である。 $C_g=1.0$ までとは異なり，操作 a., 操作 b. の間の差異があまり見られなくなる。

込まれることのなかった att.9 や att.10 へも遷移パスがのびている<sup>8</sup>。

では，これらの遷移過程と成長速度の関係はどのようになっているのであろうか。そこで， $C_g = 0.1$ ，操作 b. において生じた全遷移に関して，その前後の成長速度  $S$  の変化の頻度分布を図 12 に示す。図 12 を見ると，成長速度  $S$  が増加する方向への遷移が多く生じていることがわかる。

上より，本モデルにおいてネットワーク，パラメータが同一であっても，

- アトラクタ毎に代謝成分の無視できる  $C_g$  の値が異なること
- そのとき生じる状態遷移は元の状態の履歴を引きずったものであり，状態の完全な初期化ではないこと
- その遷移過程では成長速度のより大きい状態へ遷移しやすいこと

が見出された。

それでは，以上の現象はどのような機構で生じるのであろうか。

断熱近似において，速い時間スケールの変数を消去できるのは，各変数間の時間スケール差が十分に大きい場合であった。本モデルにおいては，遺伝子の時間スケールは control parameter としていたので，それに対して代謝成分の時間スケールが十分大きい場合には断熱近似の正当性が保障される。そこで，以下の量を以って各アトラクタの代謝成分の時間スケールを見積もる。まず，遺伝子発現状態をアトラクタの状態に固定し ( $\{G\} = \{G^{att. i}\}$ )，代謝成分濃度をランダムに初期化する (つまり操作 b. と同じ)。この初期条件を 100 サンプル用意し， $\{G\}$  を固定したまま  $\{X\}$  のみを時間発展させる<sup>9</sup>。そのときの緩和時間を測

<sup>8</sup>この過程は，ランダム初期条件ではほとんど到達しないアトラクタが存在し，そのようなアトラクタに高い確率で遷移させることが可能な操作が存在する現象であるということが出来る。このような現象は，前述の細胞分化モデルなどにおいても観察されるもので，細胞が階層的に分化する過程，その不可逆性などを考える際に重要であろうと考えられる。

<sup>9</sup>このときにアトラクタが single であることは上で確認されている。

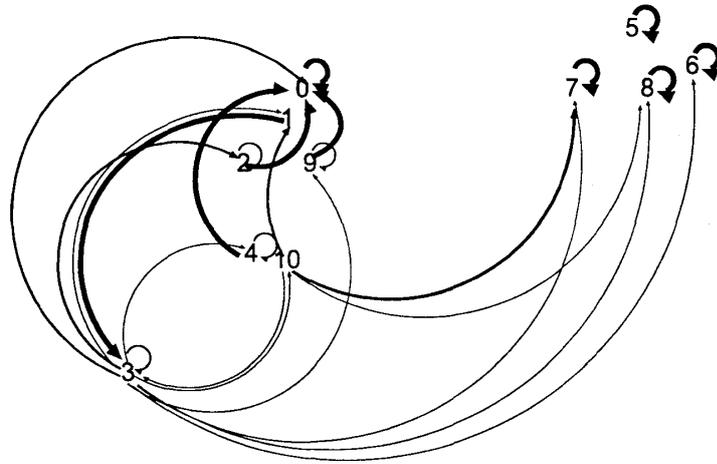


図 10:  $C_g = 0.1$ , 操作b.におけるアトラクタ遷移のネットワーク表現……nodeに表示された数字がアトラクタの index を表す. edge は, 操作によりそのアトラクタ間の遷移があったことを示し, edge の太さでおよそその遷移確率を表す. edge の太いものほど遷移確率が高いことを意味する. att.0,5,6,7,8 のように全てのサンプルで再帰しているアトラクタがある一方で, att.3,10 のように複数のアトラクタに遷移するアトラクタも存在する.

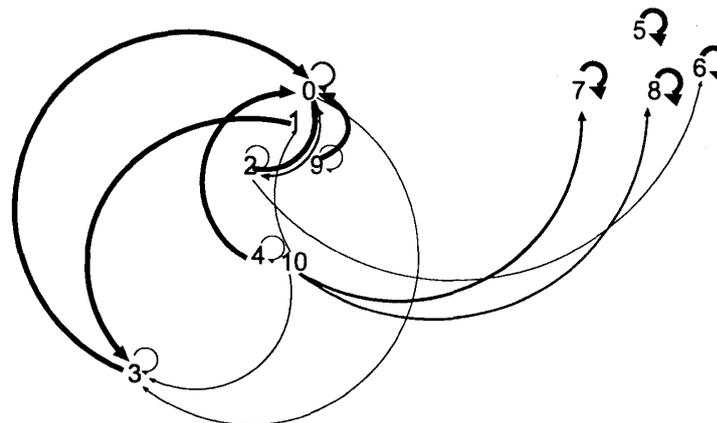


図 11:  $C_g = 1.0$ , 操作b.におけるアトラクタ遷移のネットワーク表現……表示方法は図 10 と同様である.  $C_g = 0.1$  の場合と比較して, att.3 からの遷移先の variety が減っており, att.0 にしか遷移しなくなっている.

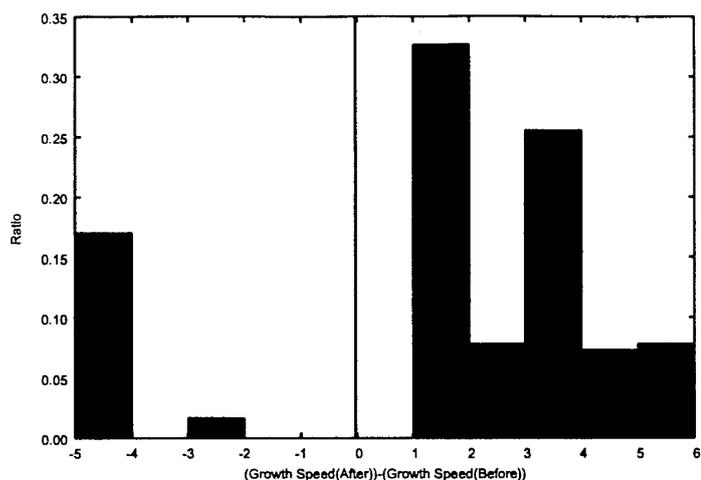


図 12:  $C_g = 0.1$ , 操作 b. において生じた遷移過程における成長速度変化のヒストグラム……横軸が遷移前後での成長速度の増分で，縦軸がその頻度，bin の幅を 1 として表示した。成長速度が大きくなったサンプルが多いことを示すため，補助的に増分が 0 のところに線がひかれている。およそ 8 割が成長速度の増加する方向へ遷移していることがわかる。

定し，100 サンプルにわたった平均緩和時間の逆数をそのアトラクタの代謝成分の時間スケールとする。

このようにして決定した代謝成分の時間スケールと， $C_g = 0.1$ , 操作 b. における再帰確率の関係を表したのが図 13 である。代謝成分の時間スケールが大きいものほど再帰確率が高い(ほぼ 100%である)ことがわかる。このことは，代謝成分の時間スケールが大きいアトラクタでは， $C_g = 0.1$  程度で，代謝成分の変数を断熱消去することが許される，といえる。

また，図 14 に代謝成分の時間スケールと成長速度の関係を示した。代謝成分の時間スケールが大きいアトラクタほど，成長速度も大きいということがわかるだろう。

以上より，このネットワークにおいて生じる成長速度の増加方向への非対称な遷移過程は，

- 成長速度が小さいアトラクタ
  - 代謝成分の時間スケールが小さい
  - 断熱近似が成立しない<sup>10</sup>(代謝成分の変化を無視することができない)
  - 代謝成分への操作によって成長速度の大きいアトラクタへ遷移

という機構で起きているといえる。

それでは，このような非対称な遷移過程はここで扱ったネットワークに特異的な現象なのであろうか。次節ではそれを検証する。

<sup>10</sup>成長速度の大きいアトラクタにおいて断熱近似の成立するパラメータにおいても，という意味

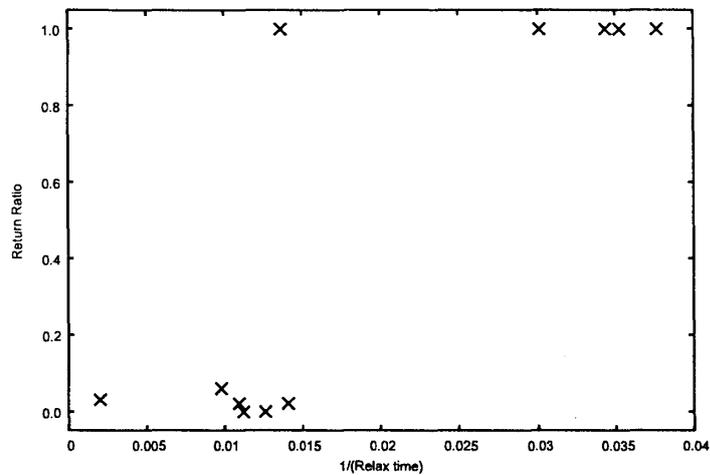


図 13: 代謝成分の時間スケールと再帰確率の関係…… $\{G\} = \text{fix}$  としたときの平均緩和時間の逆数 ( $\equiv$  アトラクタの代謝成分の時間スケール) が横軸であり,  $C_g = 0.1$ , 操作 b. において元のアトラクタに再帰したサンプルの割合が縦軸である。代謝成分の時間スケールの小さいものほど再帰確率が低い, すなわち遷移しやすいことがわかる。

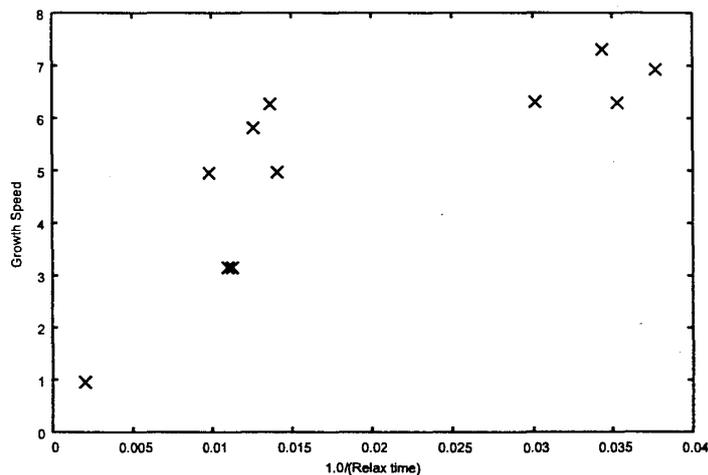


図 14: 代謝成分の時間スケールと成長速度の関係……図 13 で用いたものと同様のサンプルについて, 成長速度を縦軸, 代謝成分の時間スケールを横軸として plot した。代謝成分の時間スケールと成長速度は正の相関を持つ。

## 2.4 ネットワーク統計的議論

本節では、成長速度の小さいアトラクタから成長速度の大きいアトラクタへの非対称な遷移に対する、前節で見出された機構がネットワーク特異的でなく成立するかを検証する。本節でもパラメータは  $K_g = 1.0 \times 10^{-3}$ ,  $\alpha = 5.0$ ,  $K_x = 1.0 \times 10^{-3}$ ,  $D = 10.0$  に設定して数値実験を行った。前節同様、 $C_g$  を control parameter とした。

まず、前節で観察された、成長速度の小さいアトラクタから成長速度の大きいアトラクタへの非対称な遷移は、そのネットワークに特異な現象ではなく、広く認められる現象であることを確認する。

そこで、以下のような数値実験を行った。ネットワークをランダムに生成し、これに対しランダム初期条件をひとつ与え、 $C_g = 0.1$  としてアトラクタに落ちるまで時間発展させる。このときアトラクタが  $S > 0.0$  となる固定点であった場合に操作  $b(\{X\})$  のみを初期化) を加える。さらにアトラクタに落ちるまで時間発展させる。それが操作前と異なる固定点であったサンプルを対象とする<sup>11</sup>。

以上の条件を満たしたものを 100 サンプル用意し、その操作前後の成長速度を plot したのが図 15 である。また、このときの成長速度変化の頻度分布を図 16 に示す。図 15 を見ると、成長速度の増加するような遷移過程が多く生じているのがわかる。これが、'成長速度の小さい状態から大きい状態への遷移が生じやすい' のか、'成長速度の小さい状態の遷移確率が高く、大きい状態の遷移確率が低い' のどちらであるのかはこの図のみからはわからないが、少なくとも、'遷移が生じた場合には成長速度が増加するものが多い' という言明は正しいといえる。このことは図 16 から明らかであり、およそ 8 割程度のサンプル sample において成長速度が増加している。

以上より、前節で見られた成長速度の増加する遷移過程は、ネットワーク特異的なものではなく、統計的にもその非対称性が優位に見られることがわかった。

そこで、この現象は前節で掲げた機構によるものなのか否かを検証する。

まず、成長速度と代謝成分の時間スケールとの関係を見る。そのため、2000 サンプルのネットワーク<sup>12</sup>を用意し、各ネットワークに対してランダムに初期条件を 2 つ与え、アトラクタに落ちるまで時間発展させた。この結果、2 つの初期条件がそれぞれ異なるアトラクタに落ち、両方が平衡状態でない ( $S > 0.0$  である) 固定点であったものを対象とする。この条件を満たすネットワークが 574 サンプル得られた。これら全てのアトラクタに対して、代謝成分の時間スケールを数値計算によって見積もった<sup>13</sup>。図 17 にこのときの代謝成分の時間スケールと成長速度との関係を示す。

以上より、さまざまなネットワークにおける統計的データを見ても、成長速度が代謝成分の時間スケールと正の相関を持っていることが確認された。

続いて、代謝成分の時間スケールと遷移確率の関係を見る。上で得られた、multi at-

<sup>11</sup> このサンプルの取り方は、前節で見出された、ランダム初期条件からは到達しづらい (basin volume の小さい) アトラクタは対象とされにくい方法である。しかし、そのような basin 構造をもつことと、ここで取り扱う成長速度変化との関係は明らかでないので、ここでは簡単のためこの方法を採用した。

<sup>12</sup>  $p_A, s_A, p_I, s_I$  は前節で扱ったネットワークと同程度

<sup>13</sup> 時間スケールの求め方は前節と同じ。代謝成分のみを初期化して、 $\{G\}$  を固定したときの緩和時間の sample 平均の逆数。これら全てのアトラクタに関しても、前節同様  $\{G\}$  を固定したときのアトラクタはひとつしかないことが (100 サンプルずつの  $\{X\}$  を以って) 確認されている。

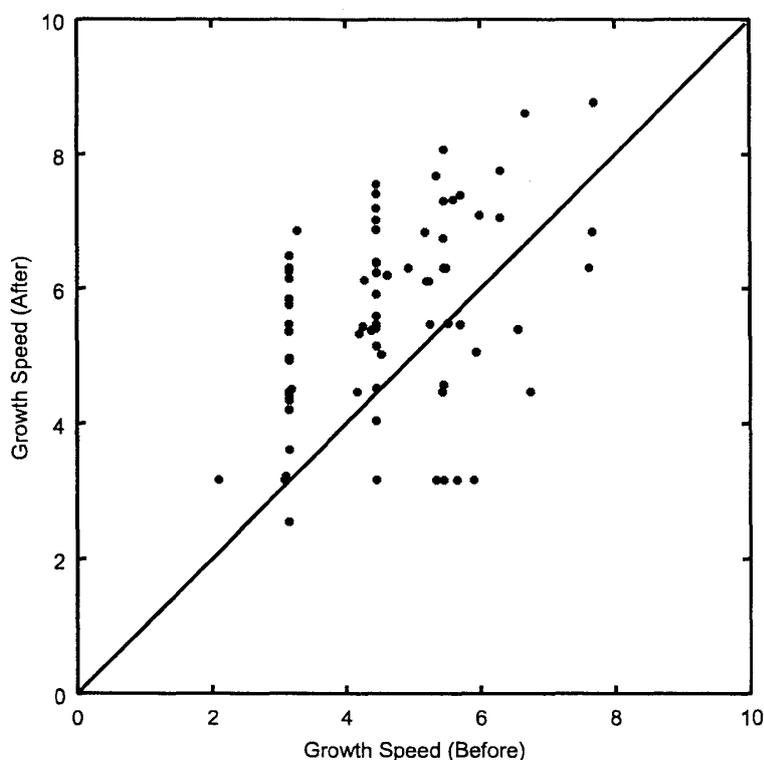


図 15:  $C_g = 0.1$ , 操作 b. によって状態遷移したアトラクタの操作前後の成長速度の関係……横軸が操作前のアトラクタの成長速度, 縦軸が操作後のアトラクタの成長速度である. 補助的に  $y = x$  のラインがひかれている. 成長速度が増加しているものが多いことがわかる. 操作前の成長速度  $S \approx 3.2, 4.4$  に分布が集中していること (縦に走る 2 本のライン) がわかる. これは, 各アトラクタにおいて, 栄養成分からいくつかの反応が進行しているかによって成長速度が決定することに起因している. 細胞内には栄養成分が  $X_0, X_1 = 0.1 \sim 0.4$  程度存在しているが, 現在対象としているパラメータ  $K_x = 1.0 \times 10^{-3}$  ではその栄養成分を基質とした Michaelis-Menten 式は saturate し,  $(X_{S_{i,j}} / (K_x + X_{S_{i,j}})) \approx 1$  となる. また, 本モデルでは  $G_i$  はおおよそ 0 か 1 の値をとるので, 栄養成分の時間微分の反応項の値は, そこから出る反応パスの数によってほぼ離散的に決定される. これによって成長速度の分布にもある離散的な値に偏りが生じることとなり, その値が  $S \approx 3.2, 4.4$  である. このことは, 代謝反応に Michaelis-Menten 式を採用していること, 各反応のパラメータ (Michaelis constant) を一様に行っていることなどが原因であるので, このアトラクタ遷移の現象に対しては本質的なものではないと考えられる.

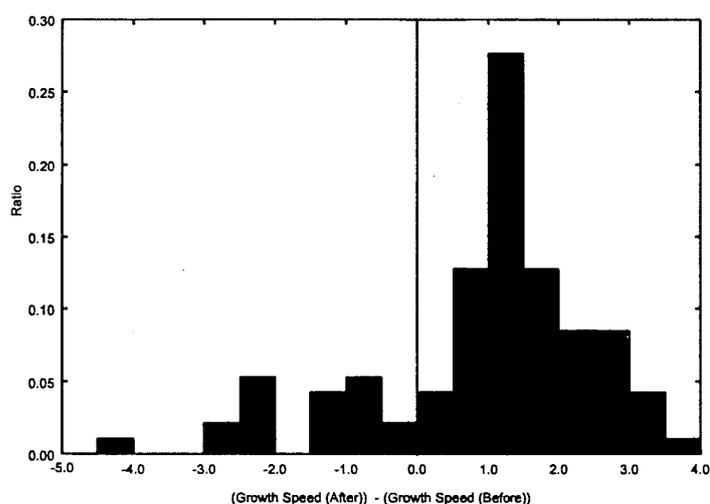


図 16:  $C_g = 0.1$ , 操作 b.による状態遷移前後の成長速度変化の頻度分布……横軸が遷移前後の成長速度変化, 縦軸がその頻度を表す. bin は 0.5 刻みでとっている. ここでも成長速度が増加しているものが多いことがわかる.

tractor を持つ 574 サンプルのネットワーク (各ネットワークに対して 2 つのアトラクタ) の中から無作為に抽出した 338 サンプルのアトラクタの再帰確率を求めた. 再帰確率の求め方はこれまで同様, 各アトラクタに対して操作 b. を加えたものを 100 サンプルずつ用意しその時間発展の結果, 元のアトラクタに再帰したもののサンプル数で見積もった. 但し, ここでは今までの結果と異なり  $C_g = 1.0$  で計算された<sup>14</sup>. このときの, 代謝成分の時間スケールと再帰確率の関係を図 18 に示す.

図 18 を見ると, 再帰確率の低い (= 遷移確率の高い) アトラクタは時間スケールの小さいものであることがわかる.

以上, 本節で見てきたことをまとめると,

- ‘成長速度が増加する方向への非対称な遷移’ という現象はネットワーク特異的なものではない.
- 成長速度と代謝成分の時間スケールが正の相関を持つ.
- 代謝成分の時間スケールが小さいアトラクタのみが状態遷移し得る.

となる. このことより, 前節で述べられた非対称な遷移の機構が一般的に成立することがサポートされたといえる.

つまり, ‘成長速度が小さい状態は遺伝子の時間スケールと代謝成分の時間スケールが分離できなくなっている. その結果として, 操作に対して, 成長速度が小さい状態から大きい状態への遷移が生じやすい.’ と言える.

<sup>14</sup>その理由は計算時間削減のためであり, 極めて実務的理由で本質的でない. 本来は他の結果と同様  $C_g = 0.1$  として実験すべきであろう. しかし, 代謝成分の時間スケールと再帰確率に正の相関があるか否かを議論するだけであれば,  $C_g = 1.0$  としているのは不適當ではない. 重要なのは遺伝子の時間スケールと代謝の時間スケール間の相対的な関係であると考えられるからである.

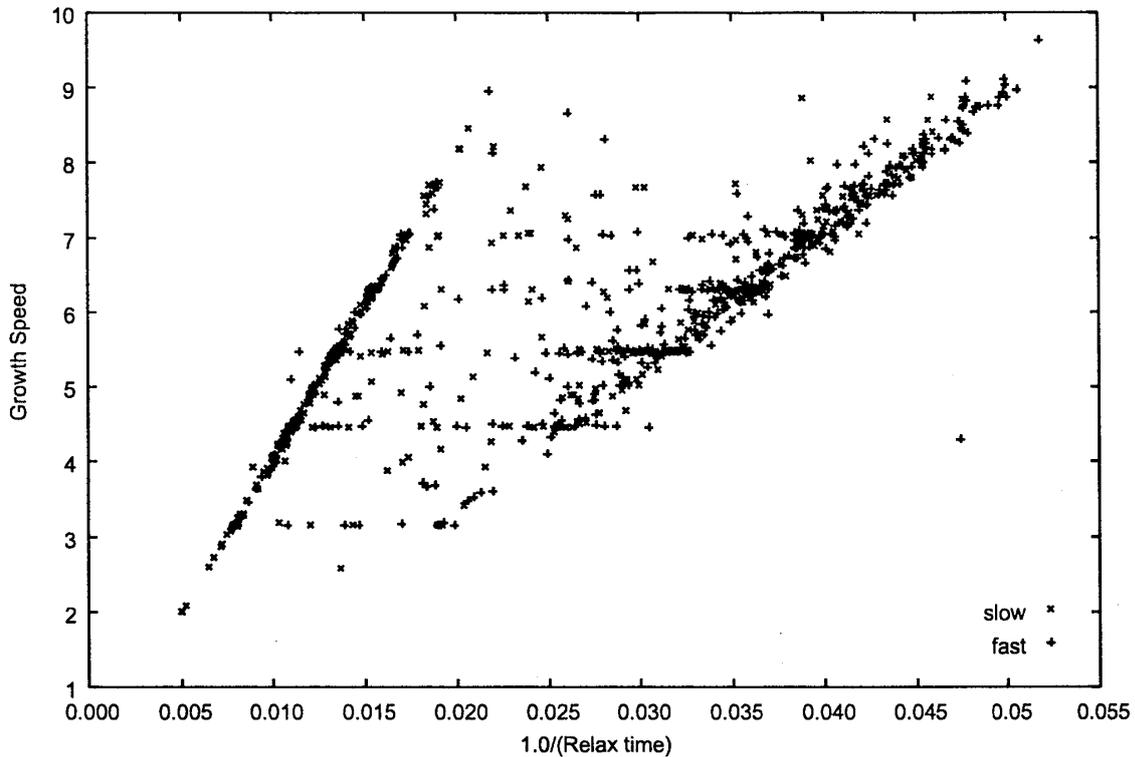


図 17: 代謝成分の時間スケールと成長速度の関係……横軸は緩和時間の sample 平均の逆数であり、縦軸は成長速度を表す。対象としたのは、multi attractor を持つネットワークの各アトラクタである (そのサンプルの選び方は本文参照)。x で記したのは、各ネットワークで対象とした 2 つのアトラクタのうち、時間スケールの小さい方のアトラクタ、+ で記したのは時間スケールの大きい方のアトラクタである。確かに時間スケールと成長速度に正の相関があることが確認される。  $S \simeq 3.2, 4.4, 5.5$  に集中して分布しているの (横に走る 3 本のライン) は図 15 のキャプションで示したのと同様の理由による。ここで問題としている現象には本質でない。また、グラフは傾きの異なる 2 本の線形のラインがあり、そのラインを両端として point が分布しているように見受けられるが、その原因は明らかになっていない。おそらく、各アトラクタにおける遺伝子発現 set によって決まる潜在的反応パス (基質が  $X_{S_{i,j}} = 0$  となっているものもある) が、実際に進行しているパスとは限らない) が、loop をなしているか、percolate しているかなどによって決まるものであると予想される (もしくは成長速度による decay の項が律速となるものと、反応が進行することで decay が促進されるものである可能性も考えられる) が、要調査事項である。また、ここで multi attractor を持つネットワークを探す際に、2 つの初期条件が異なるアトラクタに落ちたもの、という判定基準に基づいたため、前項で見られたような、ランダムな初期条件では到達しづらい (basin volume の小さい) アトラクタはここでは対象となっていない可能性が高い。しかし、そのような basin 構造の違いが、ここで得られた成長速度-代謝成分の時間スケール間に関係に影響することは考えづらいのでこのサンプル方法を採用した。

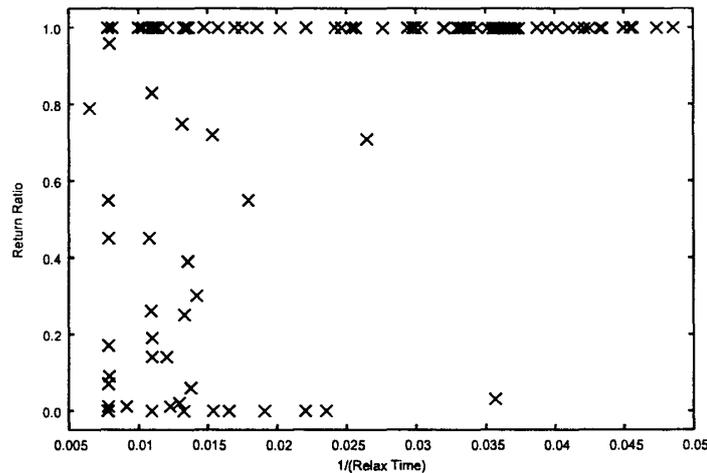


図 18: 代謝成分の時間スケールと再帰確率の関係……横軸が代謝成分の時間スケール，縦軸が ( $C_g = 1.0$ , 操作 b. によって得られた)100 サンプルのうち，元の attractor に再帰したサンプルの割合図 17 で対象としたアトラクタのうちランダムに抽出した 338 サンプルのアトラクタを対象とした．代謝成分の時間スケールの大きいアトラクタは概して再帰確率が高い ( $\sim 100\%$ ) ことがわかる．再帰確率の低いアトラクタは時間スケールの小さいものに限られている．

## 2.5 ストレス応答など

以上で見た成長速度の小さい状態から大きい状態への遷移機構は，環境変化によって細胞が増えられなくなり，'困った'状態から，遺伝子の認識機構なしに遷移する過程に対して示唆を与えることができるだろう．この章でみた，'成長速度と代謝成分の時間スケールの相関'という機構は，ここで扱ったモデルのみならず，実際の細胞系においても備え得るものであるので，遺伝子の認識機構無しに状態遷移が生じる際にここで述べた機構が働く可能性は十分ありうると考えられるからである．

以上では，操作 b. すなわち代謝成分の初期化に対する応答としての状態遷移を考えてきた．代謝成分は細胞膜などを通じて比較的容易に外界からの影響を受けると考えられる一方で，遺伝子発現は核内でその調節機構が働くため，外界から直接操作することが困難であることを考えれば，操作としては自然なものであるといえるだろう．

その一方で，本モデルで環境条件  $\{X^{ext}\}$  を変える，という操作も考えられる．環境を変化させることは，結局は代謝成分に影響が伝わるため，同様の機構が働く余地があり，上で見たような非対称な遷移が生じることが期待される<sup>15</sup>．

<sup>15</sup>予備的な数値実験では，環境変化に対する状態遷移では成長速度の増加方向，減少方向に有意な差が認められなかった．これは，環境条件  $\{X^{ext}\}$  を変化させると現在のモデルでは，往々にして環境変化前のアトラクタが消えてしまうため，そのことによる状態遷移のサンプルが多く，本章で取り扱った時間スケールの干渉による遷移が見えなくなっていると考えられる．モデルのパラメータを変えるなどして，環境変化による解の消失を防ぐことができれば，環境変化に対しても非対称な遷移過程が見られる可能性は十分あると考えられる．

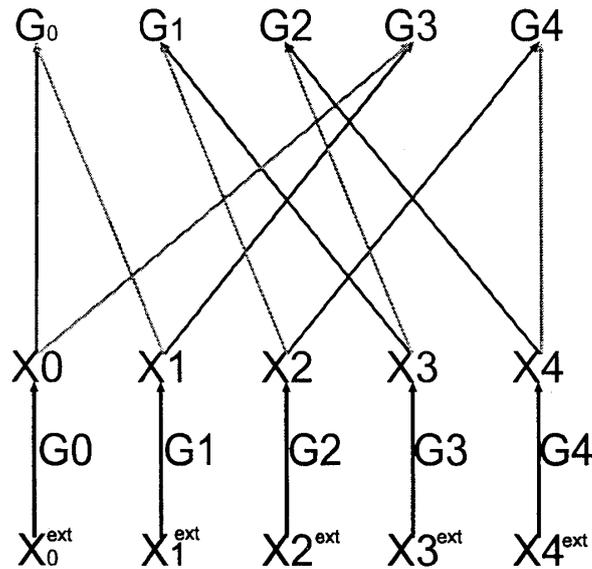


図 19: モデルの模式図……このモデルでは、各遺伝子はアクチベーター、インヒビターの濃度に応じて閾值的に発現状態を変化させる。各代謝成分は環境からの入力である栄養成分から合成され、この反応は遺伝子発現によって触媒されるとする。また、各代謝成分は一定の分解速度で分解するとする。

### 3 ノイズによる状態生成

#### 3.1 基本設定, モデル

本章では、前章のモデルに比べ、代謝反応ネットワークをより単純化したモデルを考える。この単純化によって、モデルと Boolean network model との対応付けを考えることが可能になる。このモデルにおいて、遺伝子発現のみでは記述されない現象として、代謝反応にノイズを加えた時に、ノイズの大きさに対して分岐が生じ新たな解が生じる過程を見る。

本章でも前章と同様、遺伝子と代謝成分がそれぞれ  $N_g, N_x$  種ずつ存在するような系を対象とし、 $i$  番目の遺伝子発現の状態を変数  $G_i$ 、 $i$  番目の代謝成分濃度を変数  $X_i$  で表すとする。このような系が環境から  $N_x$  種の栄養成分  $\{X^{\text{ext}}\}$  の入力を受けている状況を考える。

このモデルは次の2つの基本設定を持つ。

- 遺伝子調節ネットワーク
- 代謝反応

図 19 にモデルの模式図を示し、上の各設定について説明を加える。

### 3.1.1 遺伝子調節ネットワーク

ここでも前章のモデルと同様、遺伝子調節ネットワークに対して、以下の仮定が採用される。

- 各遺伝子発現量は  $[0, 1]$  の実数で表現される。
- 各遺伝子はアクチベーター、インヒビターをそれぞれ1種ずつ持ち、それらは代謝成分である。
- 各遺伝子はアクチベーター、インヒビターの濃度に応じてその発現状態を変化させ、その依存性は sigmoid 型の関数で表される。

上の2つの仮定については前章のモデルと全く同一のものが採用される。すなわち、1つの遺伝子の発現状態を mRNA の合成量の、飽和量に対する比として1つの実数で表現し、‘遺伝子発現以外の自由度’である代謝成分を通じて発現状態は制御される、というものであり、ここでも、 $i$  番目の遺伝子  $G_i$  のアクチベーター、インヒビターの index をそれぞれ  $A_i, I_i$  と表す。しかし、3番目の仮定に対して、実際に用いられる時間発展の方程式が異なる。ここでは Goldbeter and Koshland [13] による閾値型反応式を用いる (式 (3))。

### 3.1.2 代謝反応

代謝成分  $X_i$  はひとつの代謝反応によって栄養成分  $X_i^{\text{ext}}$  から合成され、その反応は遺伝子発現  $G_i$  によって触媒されるとする。また、代謝成分はその濃度に比例して一定の割合で分解されるとする。環境からの入力である栄養成分  $X_i^{\text{ext}}$  は常に供給されていると考え、代謝反応によってその濃度が変化することはないとする。

以上の設定によって構成されたモデルを示す。

$$\frac{dG_i}{dt} = \frac{X_{A_i}(1 - G_i)}{K_g + (1 - G_i)} - \frac{X_{I_i}G_i}{K_g + G_i} \quad (3)$$

$$\frac{dX_i}{dt} = C_x \frac{G_i X_i^{\text{ext}}}{K_x + X_i^{\text{ext}}} - C_\gamma X_i \quad (4)$$

各記号の意味は以下のようにになっている。

- $C_x$  : 代謝反応の反応速度定数
- $C_\gamma$  : 代謝成分の分解速度定数
- $K_g$  : 遺伝子発現の閾値性の強さ
- $K_x$  : 代謝反応の Michaelis constant

(5)

## 3.2 モデルの位置付け

本章で導入したモデルの位置付けを考える。

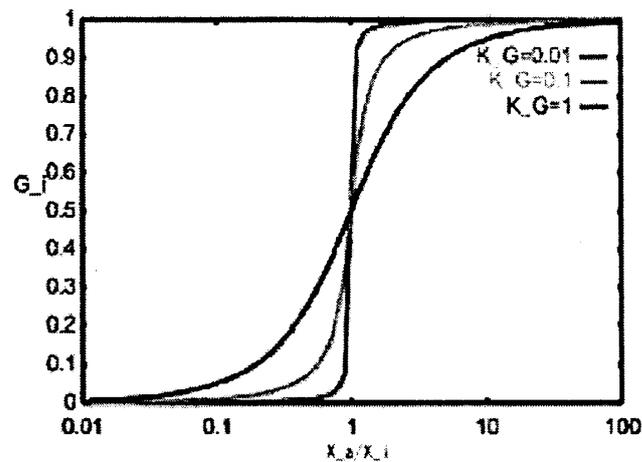


図 20: 入力に対する  $G_i$  の null-cline……横軸はアクチベーターとインヒビターの比 ( $X_{A_i}/X_{I_i}$ ) (の対数表示) であり, 縦軸は  $G_i$  の定常状態を表す. この式は  $X_{A_i}/X_{I_i} = 1$  を閾値として [0,1] 的に振る舞い,  $K_g$  が小さいほど閾値性が大きくなる.

### 3.2.1 第二章のモデルとの関係

このモデルは, 前章のモデルと数多くの共通点がある一方で, 決定的に異なる部分もある. その違いは以下の点である.

- 代謝反応がネットワークをなしておらず, 栄養成分から合成されるのみである. ここで栄養成分はパラメータとしているので, 代謝成分は反応の酵素である遺伝子のみ依存し変化することとなる.
- ここでは細胞の体積, 成長といった過程を持たないので, global な相互作用は存在しない.
- 遺伝子の時間発展方程式が異なり Goldbeter-Koshland model である. この式の null-cline は図 20 のようになっており,  $K_g \rightarrow 0$  の極限で論理式 (if ( $X_{A_i} > X_{I_i}$ ) then  $G_i = 1$ , otherwise  $G_i = 0$ ,) と一致させることができる.

以上のような設定にすることで, 本モデルは Boolean network model と対応付けることができる.

## 3.3 結果

ここでは環境の揺らぎに対する振る舞いを中心に見ていく, 以下では, 各パラメータは,  $N_g = 20, N_x = 20, C_p = 1.0, C_\gamma = 1.0, K_g = 0.1, K_p = 0.5$  とし, 各環境成分  $X_i^{\text{ext}}$  は [0,1] の範囲から一様乱数で与えた.

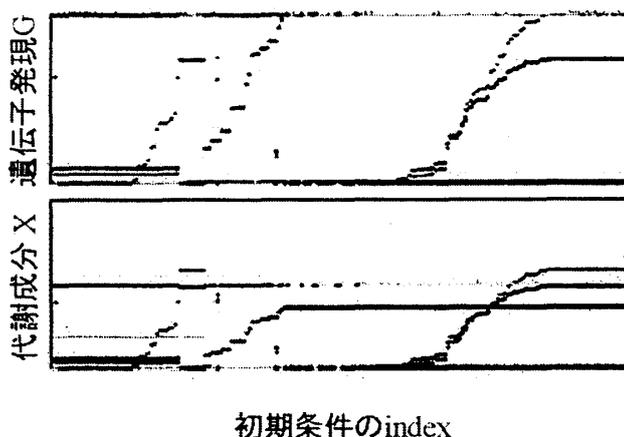


図 21: 中立安定なアトラクタの例……あるネットワークに対して環境条件  $X_i^{\text{ext}}$  を固定し、初期条件をランダムに 200 サンプル与え時間発展させた。図は十分時間が経った後の状態を示している。横軸は初期条件の index であり、各状態間の関係が見やすいように並び変えてあるが本質的意味はない。図の上側が遺伝子発現状態  $G_i$  を、下側が代謝成分濃度  $X_i$  を表し、それぞれ色の違いは index の違いを表す。図中 3 箇所連続的に分布している状態ができ、中立安定な attractor が存在していることがわかる。

### 3.3.1 ノイズのない場合の振る舞い

まず、このモデルの典型的な振る舞いを概観する。このモデルでも、前章のモデル同様、しばしば multi attractor をもつが、この系の特徴的振る舞いは、中立安定なアトラクタを持つことである、

その例を図 21 に示す。あるネットワークに対して環境条件を固定し、初期条件をランダムに 200 サンプル用意し、時間発展させた。十分時間が経過し、定常状態に落ち着いたあとの状態がそこに示されている。終状態において、離散的な異なる状態がある一方、連続的に分布している状態が存在するのが認められる。モデルの式 (3) において、 $X_{A_i} = X_{I_i} = 0$  であれば、 $\frac{dG_i}{dt} = 0$  となるため任意の値が許されるので、このような中立安定な領域が存在することとなる。

また、このような構造をもつことから、固定点への漸近のし方も特徴的である場合がある。図 22 はそのような固定点へ漸近する複数の軌道がある相平面に射影した図である。この例では、アトラクタは固定点一つのみであるが、200 サンプル全ての初期条件から図中の点 T の近傍を通過し、アトラクタである点 A へと至った。初期条件をランダムに取り、T 点の近傍に到達するまでの平均時間を  $\tau_T$  とし、それから固定点の近傍まで到達する平均時間を  $\tau_A$  とすると、 $\tau_A/\tau_T \sim 10^2$  となり、T → A の線上での運動が非常に遅くなっていることが分かる。

これも中立安定面ができるのと同様の議論で理解され、式において  $X_A \sim 0, X_I \sim 0$  となることで、遅いモードが生じているといえる。

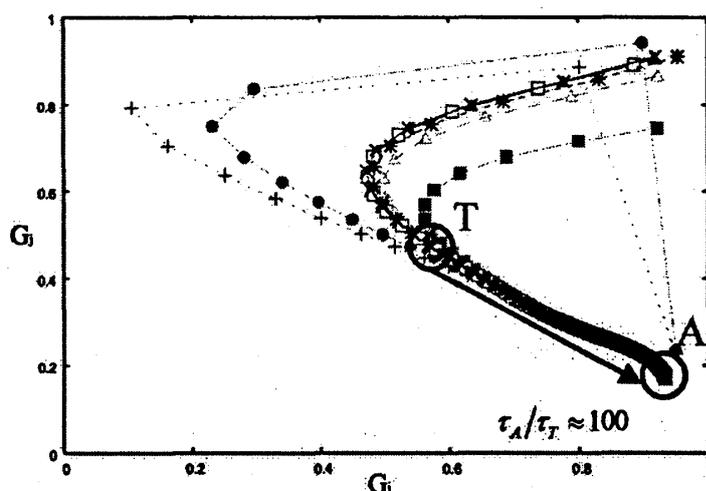


図 22: 遅い方向を持つアトラクタの例……あるネットワークにおいて、同一の固定点に引き込まれる軌道を相平面上に重ね書きした。全てのサンプルにおいて図中の点 T の近傍を通過し固定点 (図中 A) へと至る。

### 3.3.2 ノイズを加えた場合

このような特徴を持った系に対してノイズを印加したときに見られる現象を示す。このとき、環境中の栄養成分のみが揺らいでいるような状況を想定し、以下の形で Gaussian white のノイズ  $\eta$  を加えることとし、ノイズの大きさを  $|\eta|$  とする。

$$\dot{X}_i = C_x \frac{G_i(X_i^{\text{ext}} + \eta_i(t))}{K_x + (X_i^{\text{ext}} + \eta_i(t))} - C_\gamma X_i \quad (6)$$

まずノイズのないときに、一つの固定点のみを持つネットワークについて、十分時間が経ったあとの状態を相平面に射影したものを、異なるノイズの大きさについて重ね書きしたのが図 23 である。ノイズの大きさを変えていくと、アトラクタの位置がずれていき、あるノイズの大きさになると subcritical な分岐が起き新たに固定点が生じ、さらにノイズを大きくしていくと、さらに limit cycle が生じるのがわかる。

ノイズの大きさに対して、ある遺伝子発現状態  $G_i$  について示した分岐図が図 24 である。

このような現象は、遺伝子発現の式を以下のように変更してすると起こらなくなることから、この現象には、中立安定な領域の存在が本質であることが分かる。

$$\dot{G}_i = \frac{(X_{A_i} + \epsilon)(1 - G_i)}{K_g + (1 - G_i)} - \frac{(X_{I_i} + \epsilon)G_i}{K_g + G_i} \quad (7)$$

また、このネットワークにおいて、ノイズを加えないときには前項で見たような遅い漸近方向が存在し、その漸近する際の軌道と、ノイズの印加に伴うアトラクタの移動を相平

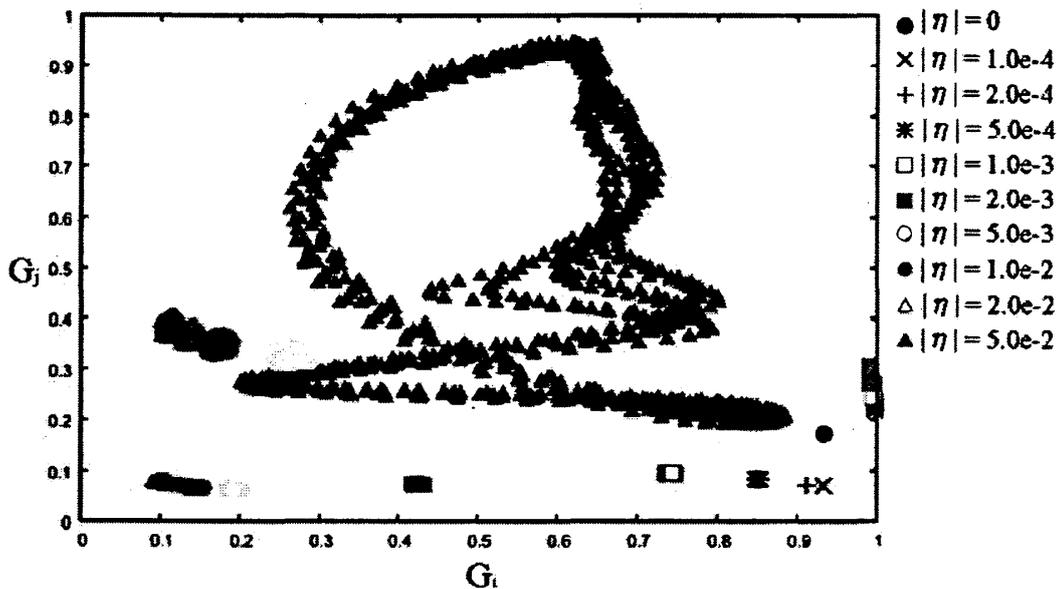


図 23: 相平面上の分岐図……同一のネットワークにおいて、各ノイズの強さにおける長時間後の状態を相平面上に重ね書きしたもの色の違いがノイズの大きさの違いを表す。ノイズを印加しない場合のアトラクタは固定点がひとつで、図中に黒丸で示されている。ノイズの強さを大きくしていくと、アトラクタが移動し、 $|\eta| = 5.0 \times 10^{-4}$ 程度で subcritical な分岐が生じ、アトラクタが2つになっており、さらにノイズを強くしていくと  $|\eta| = 5.0 \times 10^{-2}$ 程度で limit cycle が現れるのが分かる。

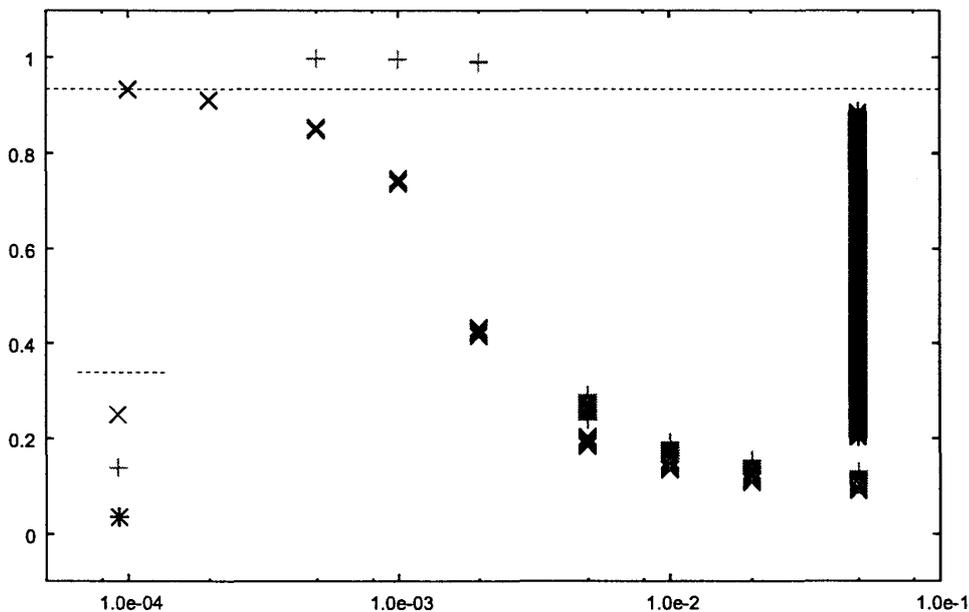


図 24: 分岐図……ノイズの大きさを強くしていったときの分岐図を表す。横軸がノイズの大きさの対数表示、縦軸がある遺伝子発現量  $G_i$  である。

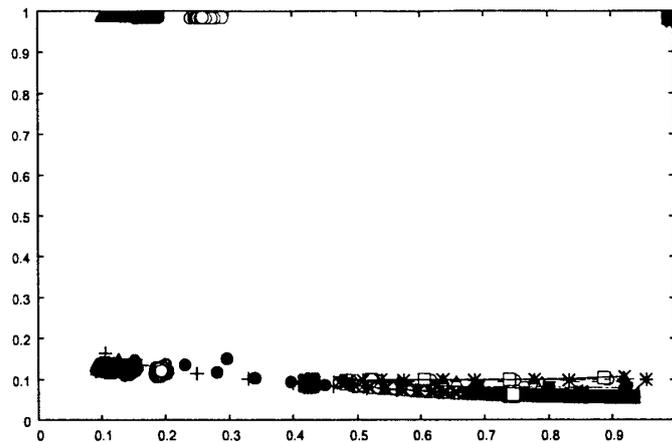


図 25: 遅い方向とアトラクタの移動方向……ある相平面上に、ノイズのない場合の漸近方向を黒で (図中黒のラインを左から右へ漸近していく, アトラクタは黒の点列の最右端), ノイズを加えていった時のアトラクタの移動方向を白抜きで (ノイズを強くしていくとアトラクタは右から左へ移動していく) 記した. ノイズのないときの遅い方向と, アトラクタの移動方向が一致しているのがわかる.

面上に重ね書きしたのが図 25 である. これにより, ノイズを大きくしていくと漸近方向を逆行していくことがわかる.

### 3.3.3 ネットワークの変化

このようにノイズによって生じる新たなアトラクタの分岐機構は未だ明らかになっていないが, 新たに生じた固定点の状態の,  $G_i = 0$  である変数に注目することで, ある程度の理解をすることができる. まず, 図 26 の左側にある遺伝子調節ネットワーク全体から, この状態において  $G_i = 0$  となっているものを消去し, そのノードから出ている regulation のパスを消去する. すると, この状態において実際に機能しているパスが残り, これが図 26 の右側のネットワークになる. そのネットワークにおいて, どの遺伝子からも regulate されていないもの (図中の丸で囲まれた成分) があり, この変数が regulate されないことで, 中立面が生じている. また,  $G_i = 0$  である成分に関しては, それら同士が activation の tree で結ばれており (図 26 の中央), その最上位にある成分 (図中の丸で囲まれた成分) が  $= 0$  になってしまえば, その tree の全ての成分が  $= 0$  となることになり, 図のようにネットワークを分離することが可能となる. これによって, 分岐で新たな解が生じるときに実効的なネットワークが大きく変化していることがわかる.

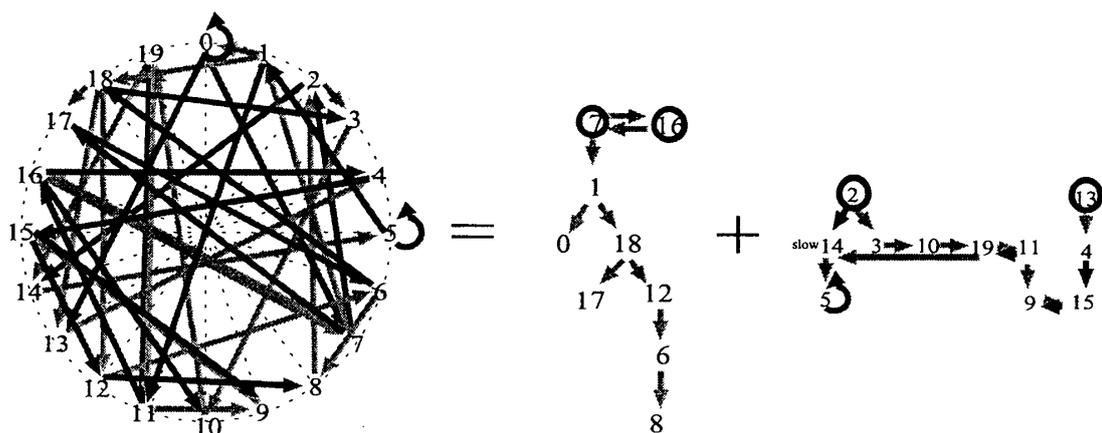


図 26: 分岐によって生じるアトラクタのネットワークの分解……分岐によって生じる解の実効的なネットワークを表す。左側が元もと存在しているネットワークである。これに対し、分岐で生じたアトラクタが使用している反応パスが右側に、使用していないネットワークが真中に表示されている。真中の tree の最上部にある、(丸のついている)2つの変数が0になることでこのようにネットワークが分離される。

## 4 まとめ, 展望

### 4.1 まとめ

本研究では、遺伝子と代謝成分という2つの階層を有する細胞モデルを対象として、細胞の成長速度という global な相互作用のある場合(第2章)、分解酵素が特異的である場合(第3章)のそれぞれについて、代謝成分に対して摂動を加えたときの応答(第2章)、入力にノイズを加えたときの応答(第3章)を中心に調査した。

その結果、第2章では、

現象:「成長速度の遅い状態から速い状態への非対称な遷移」

が観察され、その機構を明らかにした。この現象は冒頭の問題意識で挙げた、'困った状態に追い込まれたときに適応的な状態に遷移する機構'のひとつの候補となり得るものであり重要と思われるので、これを'成長アトラクタ選択仮説'としてもう一度まとめておく。

#### 成長アトラクタ選択仮説

1. 成長速度は代謝成分の時間スケールと正の相関を持つ
2. 遺伝子と代謝成分の時間スケールが干渉する場合に状態遷移が可能
  - 成長速度の遅い状態は状態変化しやすい
  - 成長速度の速い状態は状態変化しにくい

→ 成長速度の遅い状態から速い状態への遷移が生じやすい

以上の機構が、第2章のモデルにおいて一般に成立することが明らかになった。

また、第3章では中立モードが存在するネットワークにおいて、ノイズによって新たな状態が生成され得ることを見た。

## 4.2 議論

では、第2章のモデルを離れて、'成長アトラクタ選択仮説'はどこまで一般に成立するのであろうか。

上記の1.成長速度と代謝成分の時間スケールの正の相関は、本モデルにおいて成長速度が、 $(-SX_i)$ という形で各成分の decay の項にかかっていたため生じたものであると考えられる<sup>16</sup>。この項は、 $\sum X_i = const.$ という条件によるものであった。一般になにがしかの化学反応ネットワークがあり、環境から物質を取り込むことで成長するようなモデルでは、細胞内の成分が濃度で記述されていれば、反応の式の形などに依存せずに、'細胞が成長すると化学成分の濃度は薄まる'という項が存在することになり、その意味で成長速度と代謝成分の時間スケールは相関を持つこととなる。また、実際の生物においても細胞が'元気'な状態であれば反応が滞りなく進行し、'困った'状態とはすなわち細胞内の反応 pathway のどこかが進行しなくなった状態であると考えるのは自然であろう。このように考えれば、上記の1.は、モデル系においても実際の生物系においても広く成立することが期待できるのではないだろうか。それに加えて、遺伝子発現が代謝成分に比べて'変化しにくく'、遅い変数であることが認められればこの仮説が成り立つ可能性が拓けることとなる。

また、この結果によって得られた、

成長	自由度	状態変化
速い	遺伝子(小数自由度)	しにくい
遅い	遺伝子+代謝成分(大自由度)	しやすい

という関係は、冒頭で半ば感覚的に述べられた'論理的振る舞い'と'可塑的な振る舞い'という生物が示す2つの振る舞いのひとつの表現と考えることができないだろうか。

これら2つの側面は、適応の過程では、遺伝子にコードされた入力であれば論理的に振る舞うことで素早く適応し、遺伝子にコードされていない入力であっても、成長速度が小さくなることで大自由度性を獲得し、広い状態空間を探索することが可能となる、という形で機能していると考えられる可能性がある。

また発生の過程を考えても、ES Cellのような未分化な細胞は状態変化の可能性を持つ一方で成長が遅く、一般に分化後の細胞は状態変化能は持たないが、成長は速い、ということとの対応も付けられるだろう。このようなことは金子らによって'可塑性減少則 [1]'として提唱されているものと同じ立場であるといえるが、本研究のモデルでは遺伝子-代謝成分という2階層を考えることで、'遺伝子の支配性'という切口でこれら'可塑性'につ

<sup>16</sup>当然このことも今後きちんと検証する必要があるが。

いて言及できるという点で意味があると考えられる。また, adaptive mutation などについても, 遺伝子の変異の方向がランダムであっても変異した先に存在する複数の状態の内その環境に適応的な状態を選択可能である, と考えることもできるのではないだろうか。

### 4.3 展望, 課題

最後に, 今後の展望と課題を述べておく。

第2章のモデルでは, 時間スケール差以外にも遺伝子-代謝成分間に以下のような非対称性が存在していた。

遺伝子	代謝成分
activate/inhibit	物質の変換
sigmoid 型	非線形反応
global 項なし	global 項有り

時間スケール差ばかりではなく, これらの非対称性も上で議論された遺伝子の支配性に寄与していることと考えられる。今後, これらの非対称性と変数の支配性の関係も議論していく必要があるだろう。

そこでは特に, threshold dynamics と変数の支配性の関係, 物質の変換を伴う代謝反応と活性/抑制型の遺伝子発現調節との違いが争点となるであろう。

また, 本論文で実現することのできなかつた, 環境変化に対する応答としての適応的な状態選択の再現や, 本論文では解明するに至らなかつた, 第3章で見られたノイズによる状態生成について, その機構を解明しなくてはならない。

さらに, 今後の発展として, 進化や発生の過程で以上の遺伝子のみでは記述されない過程がどのように寄与するのかなども考えるべき問題である。

## 参考文献

- [1] 金子邦彦 『生命とは何か [複雑系生命論序説]』 東京大学出版会 (2003)
- [2] 大沢文夫 『講座：生物物理』 丸善 (1998)
- [3] S.A.Kauffman, J.Theor.Biol. **22** (1969) 437,
- [4] S.A.Kauffman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. **101** (2004) 17102,
- [5] K.Kaneko, T.Yomo, 'Isologous Diversification: A Theory of Cell Differentiation' Bull. Math. Biol., **59** (1997) 139,
- [6] H.Takagi, K.Kaneko, 'Evolution of genetic code through isologous diversification of cellular states' Artificial Life **6** (2000) 283,
- [7] F.Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **101** (2004) 4781,

- [8] N.M.Luscombe et al., *Nature* **431** (2004) 308
- [9] C.H. Waddington, *Nature* **150** (1942) 563,
- [10] J.Cairns, J.Overbaugh, S.Miller, ‘The origin of mutants’ *Nature* **335** (1998) 142
- [11] M.Todoriki, et al., *J. Biol. Phys.* **28** (2002) 793,
- [12] A.Kashiwagi, I.Urabe, K.Kaneko, and T.Yomo, (2004)
- [13] A.Goldbeter, D.E.Koshland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78** (1981) 6840
- [14] B.Alberts, D.Bray, J.Lewis, M.Raff, K.Roberts, and J.D.Watson, *The Molecular Biology of the Cell* (1983,1989,1994),