

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

吉田 寛

HIROSHI YOSHIDA*

九州大学・大学院数理学研究院

FACULTY OF MATHEMATICS, KYUSHU UNIVERSITY

金子 昌信

MASANOBU KANEKO†

九州大学・大学院数理学研究院

FACULTY OF MATHEMATICS, KYUSHU UNIVERSITY

概要

多細胞の発生は、ダイナミカルなものであり、一つの細胞から様々な細胞タイプが生じる。本稿では、細胞数が増加しながら細胞タイプの並びが保存するモデルを、確率的かつ相互作用付きのリンデンマイヤ・システム (stochastic Lindenmayer system with interactions, sIL-system) を元に構築した。このモデル上で、細胞タイプの多様性と成分比条件の厳密な関係式を導出した。その一部には、楕円曲線が含まれていた。

1 導入

多細胞生物は、たった一つの卵細胞から様々な細胞タイプが生じる [3]。そこでは、初期の細胞タイプ (幹細胞) は様々な中間タイプへと分化し、最終的な分化した細胞へと至る。このような細胞分化の繋がりは細胞系譜によって図式化できる。

本稿の目的は、細胞系譜において、様々な細胞タイプの増殖率・遷移率の下で生成されるパターンを調べることにある。特に、そのパターンのうち多様性が最大になるものを計算した。多様性の指標とパターンの成分比の関係式を限量記号消去法 (Quantifier Elimination, QE) を用いて導出した。

2 モデル

細胞系譜図を図 1 に示す。最初の I_0 と記された細胞は幹細胞 (stem cell) に対応する。幹細胞は、下流にある細胞タイプならば任意のタイプに変化できる潜在能力 (pluripotency) があると考えられている。本稿では、細胞分化の基本的な例として 3 種類の細胞タイプ A, B, C で成り立つ細胞分化系列を取り扱った。更に、系譜として直線状: $A \Rightarrow B \Rightarrow C$ 及び、分岐状: $A \Rightarrow \{B, C\}$ の場合を取り扱った。

細胞タイプ A, B, C の増殖率と遷移率は以下のように定義した。

直線状のとき

$$A \rightarrow \begin{cases} AA & p_{1,1} \\ B & p_{1,2} \\ A & 1 - p_{1,1} - p_{1,2} \end{cases} \quad B \rightarrow \begin{cases} BB & p_{2,2} \\ C & p_{2,3} \\ B & 1 - p_{2,2} - p_{2,3} \end{cases} \quad C \rightarrow \begin{cases} CC & p_{3,3} \\ C & 1 - p_{3,3} \end{cases} \quad (1)$$

*phiroshi@math.kyushu-u.ac.jp

†mkaneko@math.kyushu-u.ac.jp

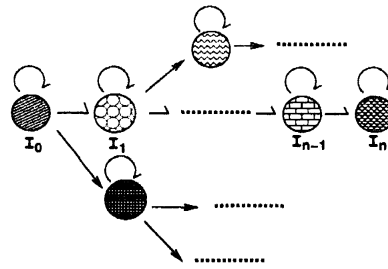


図 1: 一般的な細胞系譜図

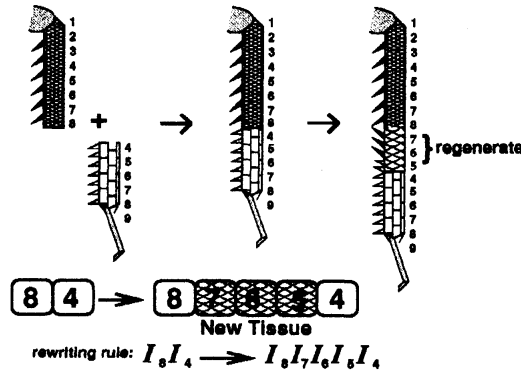


図 2: ゴキブリ (コオロギ) 脚の挿入再生規則 ([1] も参照)

分岐状のとき

$$A \rightarrow \begin{cases} AA & p_{1,1} \\ B & p_{1,2} \\ C & p_{1,3} \\ A & 1 - p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3} \end{cases} \quad B \rightarrow \begin{cases} BB & p_{2,2} \\ B & 1 - p_{2,2} \end{cases} \quad C \rightarrow \begin{cases} CC & p_{3,3} \\ C & 1 - p_{3,3} \end{cases} \quad (2)$$

上記では、各確率に対して、妥当な条件 $0 < p_{i,i} < 1 (1 \leq i \leq 3)$, $0 < p_{i,i+1} < 1 (1 \leq i \leq 2)$, $p_{i,i} + p_{i,i+1} + (p_{i,i+2}) < 1 (1 \leq i \leq 1, 2)$ を課している。この書き換え規則に加えて、並びの保存を表す次の規則を採用した。

$$AC \rightarrow ABC, CA \rightarrow CBA. \quad (3)$$

この規則は、ゴキブリ (コオロギ) 脚の挿入再生規則 (図 2) を模している。

3 手法

本稿では、計算機代数 [2] のテーマである QE を用いて最大値を計算した [7; 8]。

4 結果と議論

4.1 成長行列

連続した 2 つの細胞タイプ $AA, AB, BA, (AC, CA), BB, BC, CB, CC$ に対する成長行列 M を求めた。ここで、挿入再生ルール (式 (3)) がある場合には、 (AC, CA) という項は存在しない。成長行列を計算する事に

より、ルール (2) を m 回適用した後の細胞並びの数を見積もることができる。本稿では、細胞並び AA から始めた (即ち、Axiom が AA であった) ので、 m 回適用後の並びは、

$$(1, 0, 0, \dots)M^m \quad (4)$$

と計算できる。

分岐状: $A \Rightarrow \{B, C\}$ の分化系列であり、挿入再生ルールがある場合を以下で説明してゆく。この場合の成長行列の固有値は、

$$1, 1 - p_{1,2} - p_{1,3}, 1 + 2p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3}, (1 - p_{1,2} - p_{1,3})^2, 1 + 2p_{2,2}, 1 + 2p_{3,3} \quad (5)$$

である。それぞれの固有値に対応する固有ベクトルを調べることによって、ルール (2) を適用して、細胞列が充分長くなった際の並びを予測することができる。そのような極限において、並び: $AA, AB, BA, BB, BC, CB, CC$ が共存するの条件の一つは:

$$2p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3} > 0 \ \& \ 2p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3} > 2p_{2,2} \ \& \ 2p_{1,1} - p_{1,2} - p_{1,3} > 2p_{3,3} \quad (6)$$

であることが分かった。加えて以下のような拘束条件を加える:

$$gN(AA) = N(BB) = N(CC) \ \& \ gN(AB) = N(BC), \quad (7)$$

ここで、 $N(XY)$ は、 $m \rightarrow \infty$ の極限における細胞鎖中の XY の個数であり、この意味で g は細胞鎖中の初期細胞タイプと次タイプとの比を示す。

条件 (6) と拘束条件 (7) 及び、 $m \rightarrow \infty$ の極限下では、 $N(AB), p_{1,1}, p_{2,2}, p_{3,3}$ が陽に $p_{1,2}, p_{1,3}$ の関数として表現できる。例えば、 $N(AB), p_{1,1}$ は、

$$\begin{aligned} N(AB)/N(AA) &= \frac{(-1 + p_{1,3})p_{1,3} + g(p_{1,2} - p_{1,2}^2 + p_{1,3} - 2p_{1,2}p_{1,3} - p_{1,3}^2)}{p_{1,3} + g(p_{1,2} + p_{1,3})}, \\ p_{1,1} &= \frac{(p_{1,3} + g(p_{1,2} + p_{1,3}))(p_{1,2}^2 + (-1 + p_{1,3})p_{1,3} + p_{1,2}(-1 + 2p_{1,3}))}{2(-(-1 + p_{1,3})p_{1,3} + g(p_{1,2}^2 + (-1 + p_{1,3})p_{1,3} + p_{1,2}(-1 + 2p_{1,3})))} \end{aligned} \quad (8)$$

となる。

4.2 多様性を表現する関係式の QE による導出

多様性の関係式を QE によって導出した。条件 (6) と拘束条件 (7) の下では、細胞鎖の多様性は、 $f \equiv N(AB)/N(AA) (= N(BC)/N(BB))$ の最大値として表現できる。[8] の手法によって、拘束条件を表現するパラメータ g と多様性 f の関係式を導いた。生物学的に意味のある条件 $0 < f < 1, g > 0$ 下において、次の式を QE に入力した:

$$\begin{aligned} \exists p_{1,3} \exists p_{1,2} (\psi(p_{1,2}, p_{1,3}, g) \ \& \ f = N(AB) \ \& \ 0 < p_{1,2} \ \& \\ & 0 < p_{1,3} \ \& \ 0 < p_{1,1} \ \& \ 0 < p_{2,2} \ \& \ 0 < p_{3,3} \ \& \ p_{1,1} + p_{1,2} + p_{1,3} < 1), \end{aligned} \quad (9)$$

ここで、 $\psi(p_{1,2}, p_{1,3}, g)$ は、式 (6), (7), (8) に出てくる等式や不等式を $\&$ (論理積) で結合したものである。この QE 入力に対し Mathematica 6.01 は f と g の関係式として

$$2(g + 1)f^3 - (g - 2)f^2 - g \leq 0 \quad (10)$$

を出力した。同様に、分化系列が直線状及び分岐状、それぞれに対して挿入再生規則が有る場合と無い場合の、合計 4 つの場合に関する f, g の関係式を求めた。それを表 1 と図 3 に掲げる。

		挿入再生規則 無
直線状 ($A \Rightarrow B \Rightarrow C$)	$\begin{cases} g = \text{root}_{-1} 2(g+1)f^4 + g(g+1)f^3 - g(2g+5)f^2 - g^2f + 2g^2, & (0 \leq g < g_1) \\ 2(3g-1)f^2 + (3g-1)f - 3g = 0 & (g \geq g_1) \end{cases}$	
分岐状 ($A \Rightarrow \{B, C\}$)		$(g+2)f^2 + gf - g = 0$
		挿入再生規則 有
直線状 ($A \Rightarrow B \Rightarrow C$)	$\begin{cases} 2(g-1)f^3 - g(g+3)f^2 + gf + g^2 = 0, & (0 \leq g < g_0) \\ 2gf^2 + (g-1)f - g = 0 & (g \geq g_0) \end{cases}$	
分岐状 ($A \Rightarrow \{B, C\}$)		$2(g+1)f^3 - (g-2)f^2 - g = 0$

表 1: 多様性 f と拘束条件のパラメータ g との関係式。 root_{-1} は、実数根のうち最大のものを示す。 $g_0 \sim 1.14254, g_1 \sim 1.29661, g_2 \sim 3.28773, g_3 \sim 3.83118$.

表 1 の曲線 $\ddagger 2(g-1)f^3 - g(g+3)f^2 + gf + g^2 = 0$ は、双有理変換:

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

によって、Weierstraß の標準形:

$$y^2 + xy = x^3 - 7x + 9 \quad (11)$$

へ変換できる。また、表 1 の曲線 \dagger も双有理変換:

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

によって、Weierstraß の標準形:

$$y^2 + xy + y = x^3 - x^2 - 9x + 9 \quad (12)$$

に変換できる。したがって、式 (11), (12) は楕円曲線であることが分かる。

f と細胞鎖上のパタンとの関係は以下である [4; 5]。

$$\begin{cases} f \text{ が二次無理数} & \Rightarrow \text{自己相似的なパタン,} \\ f \text{ が有理数} & \Rightarrow \text{周期的なパタン.} \end{cases}$$

表 1 に掲げているように、 f と g の厳密な関係式が求まっているので、どの g に対して、 f が有理数や二次無理数になるのかの調べることができる。

現在までに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、分岐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。

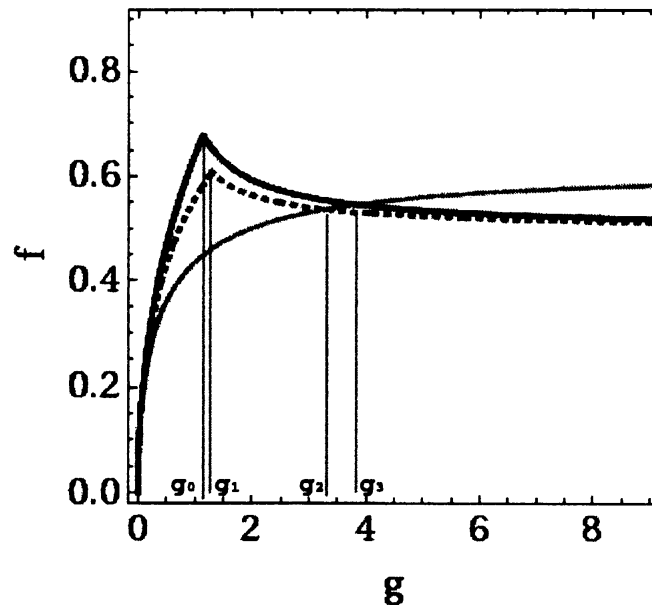


図3: f と g の関係

- $g < 1, 1/g \in \mathbb{N}$ の領域において、 f が有理数になる場合のペアは、直線状でルール無 (曲線 \dagger) の $(1/7, 1/4)$ と直線状でルール有 (曲線 \ddagger) の $(1/4, 1/3)$ とに限定される。これは、曲線 \dagger, \ddagger を4次の楕円曲線に変換して、それ上の整点の問題 [6] に帰着させて得られたものである。

その他の場合は、無理数である。

また、2つの場合のパターンを図4のように例示した。領域 $g > 1, g \in \mathbb{N}$ は、成熟した段階に対応している。そこでは、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いる。そこでは、 f が有理数になる点が少ないと分かった事は、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、初期発生は楕円曲線と関係しているという予想がたつ。

5 結論

本稿の特徴は、代数的算法を用いて、確率的相互作用 L システム (sIL -system) を解析したことである。これにより、多様性と細胞鎖の成分比を表現するパラメータ間の厳密な関係式を求めた。その関係式を用いて、曲線上の有理数の点、二次無理数の点を探索した。二次無理数の点は、自己相似なパターンを与える点であり、今後の課題である自己増殖するパターンの探求の足掛かりとしたい。

謝辞

限量記号消去法に関する具体的な計算及び示唆に対して、Christopher W. Brown 先生に感謝する。また、多細胞のモデル構築と生物学的な現象における示唆的な意見に対して、金子 邦彦先生と三輪佳宏先生に感謝する。本稿は、科研費 (21740077) の助成、及び、文部科学省 科学技術振興調整費「若手研究者の自立

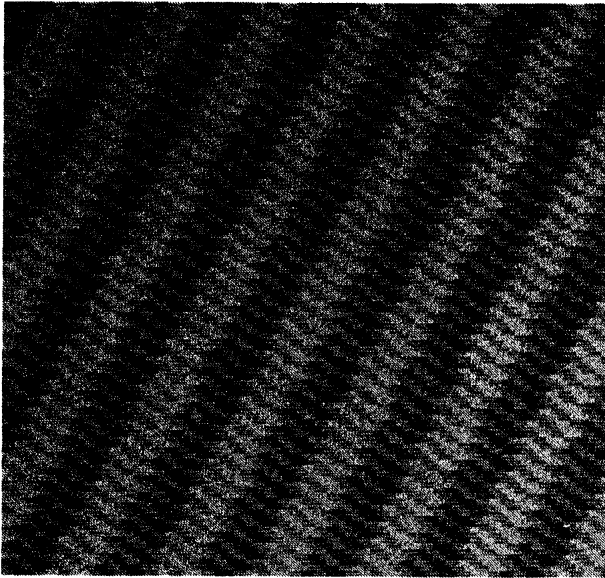
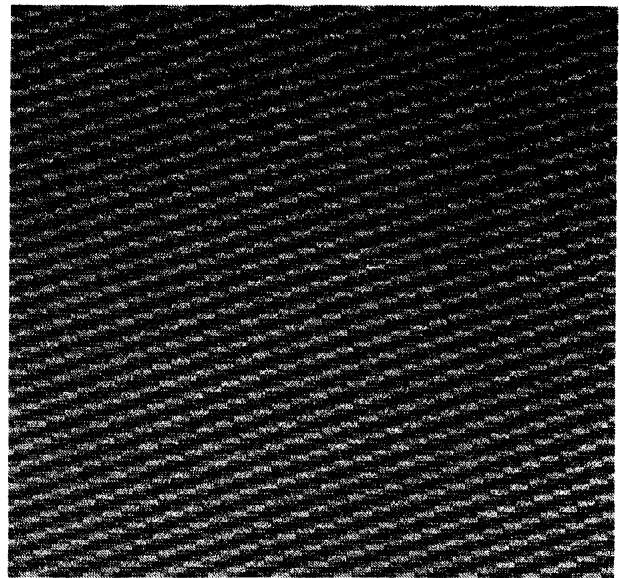
(a) $g=1$ (Linear with rule)(b) $g=2$, (Branching without rule)

図 4: 自己相似的パターンと周期的パタンの例示 (一次元のパターンを 97 毎に折り返して表示) (a) $g = 1, f = (1 + \sqrt{17})/8$: 自己相似パターン (直線状系譜, ルール有)。一見、周期的に見えるがそうではない。少しずつズレがある。(b) $g = 2, f = 1/2$: 周期的パターン (分岐状系譜, ルール無)。

的研究環境整備促進」事業の助成を受けている。

参考文献

- [1] Alberts B et al. (2008) *Molecular Biology of the Cell* (Garland Science, New York), 5th edition.
- [2] Caviness BF, Johnson JR (1998) *Quantifier Elimination and Cylindrical Algebraic Decomposition* (Springer-Verlag, Wien).
- [3] Gilbert SF (2006) *Developmental biology* (Sinauer Associates, Sunderland, Mass.), 8th edition.
- [4] Kaneko M, Odagaki T (1993) Selfsimilarity in a class of quadratic-quasiperiodic chains. *J. Phys. Soc. Jpn.* 62:1147–1152.
- [5] Odagaki T, Kaneko M (1994) Self-similarity of binary quasiperiodic sequences. *J. Phys. A: Math. Gen.* 27:1683–1690.
- [6] Tzanakis N (1996) Solving elliptic diophantine equations by estimating linear forms in elliptic logarithms. The case of quartic equations. *Acta Arith.* 75:165–190.
- [7] Yoshida H, Anai H, Horimoto K (2007) Derivation of rigorous conditions for high cell-type diversity by algebraic approach. *Biosystems* 90:486–495.
- [8] 吉田 寛, 金子 昌信 (2008) IL-system-多細胞系における代数方程式-記号計算を用いた多様性パタンの解析. 第 4 回「生物数学の理論とその応用」 数理解析研究所講究録, 1597, pp. 204–208.