

## 論文の内容の要旨

### 論文題目 Dynamics of Adaptive Response in Biological Systems

(生物システムにおける適応応答のダイナミクス)

氏名 井上 雅世

本論文では多くの生物現象に共通してみられる「適応」応答について議論する。適応応答は、シグナル伝達系、代謝反応系、遺伝子発現制御系等、多くの反応系で観察される応答である。ここでは「適応」を以下の条件を満たす応答として定義する。

- 1 個体、またはその内部反応系が環境変化に対して示す応答であり、個体の寿命より十分短い時間スケールでの現象である。
- 環境変化に対し、ある変数が短時間スケールで変化（興奮）を示す。さらに、環境は変化したまま、その変数は長時間スケールで応答前の値（状態）に戻る（緩和）。

この適応応答により、環境変化に合わせて自身の内部状態を変化させることで、生物は様々な環境下での生存が可能となっている。

ここでは、大腸菌などの微生物を念頭におき、細胞内反応としての、環境変化に対する適応応答を考える。生物現象を考えると、特定の化学物質濃度や遺伝子発現率などに代表されるただ 1 つの変数だけが環境変化に応答するということはまず考えられない。反応系内では、多くの変数が相互作用をしながら反応している。一方、相互作用が加わることで反応間に干渉が生じ、本来の適応性が失われることもある。そこで、本論文では主に、適応応答を示す自由度間の相互作用や、大自由度力学系の中で実現される適応性に注目し、大自由度系の中で適応応答が機能することの意味や利点などについて考察をおこなった。

各章の内容を簡単に紹介する。

第 3 章では適応モデルを結合させた大自由度系の振舞について調べた。第 4 章では、大自由度系の中で適応応答が実現されるための条件や系の性質を調べた。第 5, 6 章では、生物現象における適応応答の応用例の 1 つとして、走化性行動およびその集団運動について調べた。

## 1. 適応素子結合系の振舞とネットワーク構造 (第3章)

適応応答を示すモデル素子を複数個用意し、外界からの入力が入力素子間を伝搬するようなモデルを設計した。相互作用には、生体内の反応で頻繁に表れるシグモイド型の関数を用い、活性化と抑制化の2種類の作用を考えた。

まず、少数個の反応素子を組み合わせさせた場合について、ネットワーク構造と振舞の関係調べた。振舞としては、全ての素子が完全に適応した状態、元の適応反応と同じ時間スケールでの振動の他に、元の適応反応とは異なる時間スケールをもつ振舞として、興奮だけを繰り返す速い振動、緩和の時間スケールよりも1桁以上長い時間スケールでの遅い周期運動がある (Fig.1)。これらの振舞は、相互作用ネットワーク構造内に存在するフラストレーションにより分類された。また、異常な時間スケールをもつ2つの運動は同一ネットワーク上に共存しており、興奮と緩和の時間スケール比が無限大となる極限において断熱近似をみだす場合 (遅い周期運動)、破れる場合 (速い振動) の違いをもつことを示した。

さらに、多数個の反応素子結合系についても調べ、そこでは新たに非周期振動が表れること、また、少数個の場合と同様にフラストレーション構造が振舞を規定していることを示した。

第3章では、大自由度の適応モデル結合系においてモデル固有の時間スケールとは異なる時間スケールでの運動が生じ、その振舞は相互作用内のフラストレーションに規定されていることが示された。

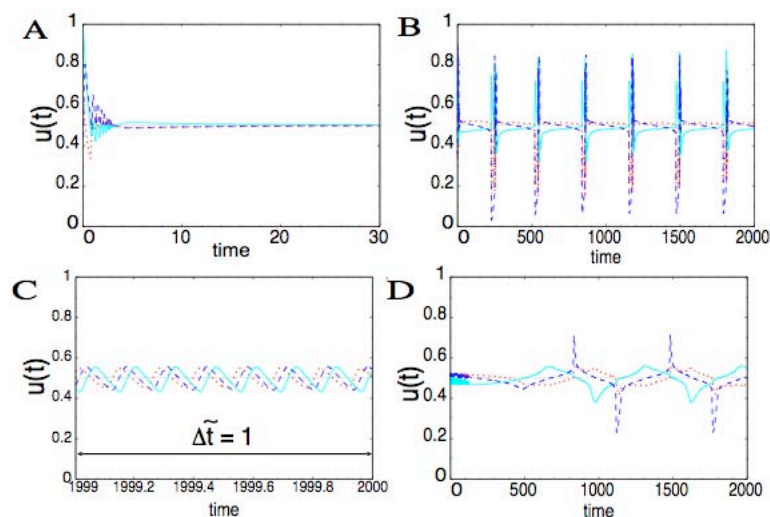


Fig.1 適応素子結合系の振舞. (A)全素子適応状態, (B)振動, (C)速い振動, (D)遅い周期運動.

## 2. 大自由度遺伝子発現制御モデルを用いた適応応答の進化と協同性の進化 (第4章)

大自由度をもつ遺伝子発現制御モデルの中で、ターゲット遺伝子の適応応答が進化を通して獲得される過程について考察した。遺伝子間には、活性化、抑制化の2種類の相互作用を考え、各遺伝子の発現率 ( $x_i$ ) は、他遺伝子からの相互作用入力に対し閾値関数で制御した (eq.1)。このモデルでは、一部の遺伝子に加えられた環境変化 (入力) が、相互作用を介してターゲット遺伝子の応答を制御する。ターゲット遺伝子が適応応答を示すように評価関数を与え、遺伝的アルゴリズムを用いて進化させた。ここでは、適応応答が獲得される際の相互作用関係に注目するため、ネットワーク構造のみを進化させた。

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{1}{1 + \exp[-\beta(y_i - y_T)]} - \gamma x_i + \eta_i(t) + \varepsilon \quad (\text{eq.1})$$

(ただし、 $y_i$ は他からの入力、 $\beta, \gamma, \varepsilon$ はパラメータ、 $\eta_i(t)$ は Gaussian white noise.)

1つのターゲット遺伝子の応答にのみ適応性を要求して進化させたにもかかわらず、他の遺伝子も同様に適応性を獲得していくことが観察された(Fig.2)。このような非ターゲット遺伝子の適応応答は、ターゲット遺伝子の適応応答を実現する上で必ずしも必要ではない。

特に、非ターゲット遺伝子の適応性は、各遺伝子の発現制御がゆらぎやすいほど、また、与えられる入力小さいほど大きくなった。逆に、非ターゲット遺伝子の適応性が高いネットワークほど、ターゲット遺伝子は微小入力に対しても応答できた。このことから、協同的な適応性は、ターゲット遺伝子応答の精度を高めるために進化してくることが考えられる。

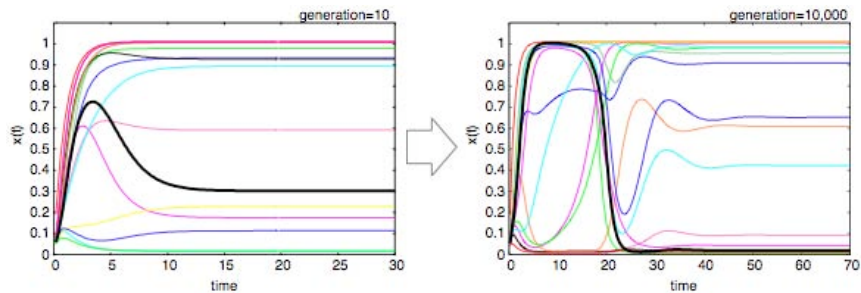


Fig.2 進化にともなう、適応ネットワークの振舞いの変化。黒太線はターゲットの応答を表す。

### 3. 走化性行動を制御する時間スケールの条件と、集団運動 (第 5,6 章)

走化性行動においては、バクテリアは、ランダムな方向変換を繰り返しながら、栄養物質濃度が高い(忌避物質濃度が低い)方向へ移動していく。その際、少し前の時間にいた環境と現在の環境を比較し、方向変換頻度を制御して移動する。実験事実として、方向変換確率は栄養が多い(少ない)方向へ進んでいる時に低下(上昇)することが分かっている。しかし、拡散の大きさを考えると、方向変換確率が高いほどその環境での滞在時間が長くなり、これでは栄養が少ない環境に留まることにつながってしまう。そこで、以上の制御方法で走化性行動が可能となる条件について考察をおこなった。

走化性を示すモデルとして、内部に環境変化に対して適応応答を示し環境変化を検出する化学反応と、その情報に基づいて方向変換確率を制御する系をもつ粒子を考えた。最適な走化性行動を与える条件として実験的に知られていた以下の条件が、走化性行動を規定する一般条件であることを明らかにした。「検出系における興奮を示す時間( $\tau_s$ )、緩和の時間( $\tau_a$ )、および、行動制御における方向変換間隔の平均時間( $\tau^*$ )の3つの時間スケールがlogスケールで等間隔に並ぶ( $\tau_s < \tau^* < \tau_a$ )」

さらにこの走化性粒子モデルを発展させ、粒子間相互作用による自己集合化現象について考察した。各バクテリアが放出した誘因性化学物質に対し他のバクテリアが走化性を示すことで、自発的に集合化する現象が知られている。我々は安定な集合状態 (Fig.3 左) だけでなく、集合と離散を繰り返す振舞 (Fig.3 右) を得た。これは従来の連続方程式モデルによる研究ではみられなかった振舞である。また、安定集合の条件として「環境変化を検知して方向を変換するまでに進む距離 (個体レベルの性質) が、シグナル拡散の特徴長 (集団レベルの性質) より小さいこと」を示した。これは従来の連続方程式モデルでは記述できなかった新しい条件である。

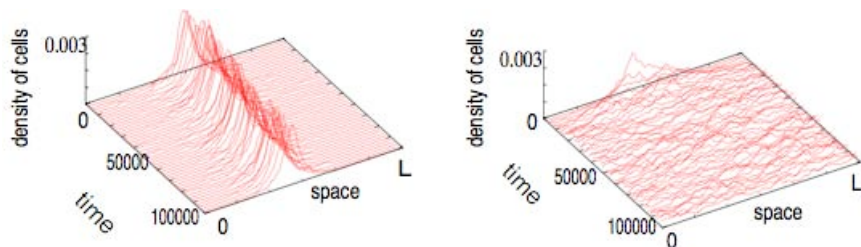


Fig.3 自己集合化現象。(左) 安定、(右) 不安定な集合。