

数学・数理科学と諸科学・産業との協働によるイノベーション創出のための研究促進プログラム(数学協働プログラム)

「生命ダイナミクスの数理とその応用：新規課題の探索と新しい方法論の探求」

2016年7月28日－7月30日 東京大学玉原国際セミナーハウス

「生命ダイナミクスの数理とその応用」
- 新規課題の探索と新しい方法論の探求 -

7月28日

- 15:00 挨拶:井原 茂男、栗原 裕基
グループ分け、自己紹介
- 16:00-16:30 休憩
- 16:30-17:00 石原 海（山口大学）
DNAの部位特異的組換えと絡み目のバンド手術
- 17:00-17:30 伊藤 昇（東京大学）
実験で見え難い紐の一部を“観る”2つのアプローチ —微分構造と線形代数—

話題提供とグループ討議

- 17:30-18:00 穂坂 秀昭（東京大学）
RNAの2次構造の数え上げ問題
- 20:00-21:30 小南 友里（東京大学）2件
農学生命科学における数理課題 I:魚類筋肉組織における動的タンパク質分解の実態を明らかにする
農学生命科学における数理課題 II:安定同位体 ^{15}N を用いたタンパク質ターンオーバーの定量解析

7月29日

- 9:00-10:00 望月 敦史（理科学研究所）
生命システムの振る舞いをネットワークの形だけから予測する
- 10:00-11:00 高村 正志（東京大学）
数理科学の諸問題と大規模計算
- 11:00-12:00 三石 史人（学習院大学）
アレクサンドルフ空間のはり合わせ
- 12:00-13:00 昼食
- 13:00-15:00 散策 およびグループ討議
- 15:00-16:00 中川 正基（広島大学）
触媒反応ネットワークにおける少数性効果の解析的枠組み
- 16:00-16:45 難波 利典（広島大学）
バクテリア走化性精度に関する定量的解析
- 16:45-17:00 休憩

17:00-17:30 寺口 俊介(大阪大学)
Estimation of Diffusion Constants Based on Probabilistic Model of Nearest Neighbors without Explicit Tracking

17:30-18:15 内村 直之
数学、数学者のなにが面白いのか？

20:00- グループ討議

7月30日

9:00-10:00 木村 宏(東京工業大学)
生細胞における転写活性化キネティクスの制御

10:00-10:30 休憩

10:30-12:00 参加者からの発表
比留間 英(東京大学)
遺伝的プログラミングによる時系列データ解析

浅尾 泰彦(東京大学)

DNA組み換え酵素の活性化方向について

浅尾 泰彦 林 達也 小南 友里(東京大学)

数理科学と生命科学の融合 I:線形重回帰モデルを用いたタンパク質分解動態の解析

数理科学と生命科学の融合 II:¹⁵N含有飼料を用いた魚類のタンパク質ターンオーバー解析

挨拶:栗原 裕基、坪井 俊、井原 茂男

12:00-13:00 昼食 解散

DNA の部位特異的組換えと絡み目のバンド手術

石原 海

山口大学・教育学部

DNAに作用する酵素のなかにはDNAの空間的構造を変えるものがあることが知られています。例えばタイプIIトポイソメラーゼは上下に交差している2本の2本鎖DNAを掴みその上下を反転させます。また、部位特異的組換え酵素はDNAの空間的構造を読み取り、特異なDNA配列を持つ2本の2本鎖DNAに作用し、その空間的構造を変えます。Ernst-Summersによって部位特異的組換えの様子を考察する方法として、タングルモデルが導入されました (Proc. Camb. Philos. Soc. 1990)。このモデルは酵素が掴んでいる部分をタングルと考え、酵素の作用の前後でタングルが入れ換わっているという考え方です。バンド手術はタングルの入れ換えの中で最も単純なものといえます。本講演では、タングルモデルを特にバンド手術として応用し、部位特異的組換え酵素の1つであるXerの働きについて、以下のように数学的特徴付けが与えられることを紹介しました。

細胞分裂の際、複製された環状DNAは絡み目 (catenane) になっており、通常は、タイプIIトポイソメラーゼの作用により絡み目解消が起こり、分裂することが知られています。ところが、タイプIIトポイソメラーゼがない場合にも、XerがFtsKの助けをかりながら絡み目解消を行うことが実験により示されています (EMBO J. 2007)。この実験結果において、1回のXerの作用をバンド手術でモデル化し、絡み目の交点数が毎回下がると仮定したときに、絡み目解消でとり得る経路が一意であることを紹介しました (PNAS 2013)。また、最近の研究で得られた結果として、この経路の各バンド手術が一意であることも紹介しました (J. Lond. Math. Soc. 2016)。

実験で見え難い紐の一部を“観る”2つのアプローチ -微分構造と線形代数-

伊藤 昇

東京大学・東京大学大学院数理科学研究科

ヒトの細胞の中で遺伝子情報を保持している DNA は大域的には絡み目 (link) で表され、DNA の遺伝子情報から RNA、そしてタンパク質が生成する、とされている。講演者は、自分で確かめてはいないが、この生物における説をすべて正しいとした上で、実験ではまだまだはっきりと捉えにくいとされる link の情報を一部から効率よく取り出す方法を、純粋数学の考え方からいくつか具体的に提案した。また、講演者の見方や、議論がなるべく偏らないように、DNA の情報が局所的にわからない場合と、大域的にわからない場合の2通りそれぞれに対して、微分構造を使う方法と使わない方法の2種類を提示し、それぞれの数理的アプローチを比較した。これにより、合計4通りのケースに対し、実験における困難さに対して link を特定していく方策を提示したことになる。

まず、本講演では link は文字列（正確には文字列の組み）によって完全に捉えることができ、それは 2005 年頃からの Turaev のナノワード理論 [Turaev1–3] を援用することで行うことができることを紹介した。ナノワード理論により、紐が特異点を持つ場合に、特異点解消する方法を紹介し、さらに、生物サイドのニーズにより、その方法をベターな方向に精密化できる柔軟性についても言及した。言い換えると link の局所情報の正規化について述べた（講演者は、局所的であれ、大域的であれ、DNA の link の正規化問題は重要課題だと考えており、近い将来、良いモデルを提案したいので、議論する相手を探している）。

次に、実験において交点の上下の情報（どちらの紐が局所的に上側、もしくは下側にあるかの情報）が欠落しているときに、平面曲線（もしくは球面曲線）からどのように link を起こすべきかの2つのアプローチを提示した。

<アプローチ1> 一つ目が微分構造を使う方法である。著名な数学者 Arnold による Legendrian 結び目は以前から知られていたが (1994, [Arnold])、DNA を取り扱うためには link の図示がより簡単な方法 (2015, [Hayano-Ito]) があることを、局所的大域的両方で提示した。

<アプローチ2> 二つ目は線形代数を使う方法である。結び目のコンツェビッチ不変量（結び目の量子不変量すべてを統括するような極めて強力な不変量）に idea を得て、結び目多項式不変量をテーラー展開することに相当する方策を取る。link の情報を文字列で書き上げたときに、その部分文字列のマッチングパターンによる関数（すなわち link に相当する文字列の線形空間の双対空間）を考え、その線形和によってトポロジカルな情報

を取り出す。具体的に部分文字列が2の空間、3の空間について計算した場合、(DNA から取り出されるであろう) link の大域的な情報を捕まえられることがわかることを提示した (2015, [Ito-Takimura 2])。言い換えると、これは局所情報 (部分文字列) から大域的な情報 (link が満たすべき条件・link の取りうるパターン) を回復し、局所情報 (想定される、与えられた実験情報の交点全体が満たす条件) を判明する方法となることが期待される。関連した方法で link を決定していく最新の方法も時間が許す限り紹介した (2013–2016, [Ito-Takimura 1–5, Ito-Takimura-Taniyama, Ito])。

最後に、講演の質疑応答では、実際にはDNAの実験では文字列から link を指定したいというモチベーションがあることを確認し、講演における考察が、将来的により重要な結果を生む可能性があることを確認した (質疑応答における井原茂男氏からの指摘による)。

参考文献 (上記の引用順)

- [Turaev 1] V. Turaev, Knots and words, *Int. Math. Res. Not.* 2006, Art. ID 84098, 23pp.
- [Turaev 2] V. Turaev, Topology of words, *Proc. Lond. Math. Soc.* (3) **95** (2007), 360–412.
- [Turaev 3] V. Turaev, Lectures on topology of words, *Jpn. J. Math.* **2** (2007), 1–39.
- [Arnold] V. I. Arnol’ d, Topological invariants of plane curves and caustics, University Lecture Series, 5. *American Mathematical Society, Providence, RI*, 1994, viii+60pp.
- [Hayano-Ito] K. Hayano and N. Ito, A new aspect of the Arnold invariant J^+ from a global viewpoint. *Indiana Univ. Math. J.* **64** (2015), 1343–1357.
- [Ito-Takimura 1] N. Ito and Y. Takimura, (1, 2) and weak (1, 3) homotopies on knot projections, *J. Knot Theory Ramifications* **22** (2013), 1350085, 14pp.
- [Ito-Takimura-Taniyama] N. Ito, Y. Takimura, and K. Taniyama, Strong and weak (1, 3) homotopies on knot projections, *Osaka J. Math.* **52** (2015), 617–646.
- [Ito-Takimura 2] N. Ito and Y. Takimura, Sub-chord diagrams of knot projections, *Houston J. Math.* **41** (2015), 701–725.
- [Ito-Takimura 3] N. Ito and Y. Takimura, Strong and weak (1, 2, 3) homotopies on knot projections, *Internat. J. Math.* **26** (2015), 1550069.
- [Ito-Takimura 4] N. Ito and Y. Takimura, Triple chords and strong (1, 2) homotopy, *J. Math. Soc. Japan* **68** (2016), 637–651.
- [Ito-Takimura 5] N. Ito and Y. Takimura, Strong and weak (1, 2) homotopies on knot projections, *Kobe J. Math.* **33** (2016), in press.
- [Ito] N. Ito, Knot projections, CRC Press, 224 pages, 2016 (in press).

RNA の 2 次構造の数え上げ問題

穂坂 秀昭

学校法人麻布学園 数学科 講師

本講演では、サマースクールで議論するにふさわしい 1 つの話題の例として、表題の「RNA の 2 次構造の数え上げ」という問題を提起した。この問題は、東京大学の「生物医学と数学の融合拠点 (iBMath)」におけるセミナーにおいて、サマースクール以前より輪講がなされていたものである。

RNA が生体内で重要な役割を果たすことは、余りにも有名な事実である。そして RNA は、化学構造式のレベルではアデニン (A)、ウラシル (U)、シトシン (C)、グアニン (G) という 4 種類の塩基の配列で表されるが、実際には配列上の塩基同士の間で水素結合によるペアリングが起き、3 次元空間内で複雑な形をしている。この「配列上の塩基がどのようにペアを作っているか」が、RNA の 2 次構造と呼ばれるものである。

RNA の 2 次構造の問題は複雑であり、いきなり「RNA のすべて」を知ろうとするのは無謀である。しかし数学的な立場から、RNA の構造を単純化したモデルを作り、そのモデルにおいて「何種類の 2 次構造が存在し得るか？」という問題に取り組むことはできる。iBMath セミナーにて輪読されていた Christian Reidys, “Combinatorial Computational Biology of RNA” (Springer, 2011) という本では、まさにこのアイデアに基づいて問題に取り組んでいる。しかし扱っている対象が「RNA の簡単なモデル」である以上、現実の RNA の構造を全てよく反映しているとは言い難く、またこの本の議論の進め方には見通しの悪い点も少なからずある。そこで今回、そうした点をクリアした新しいモデルの数え上げをする、あるいは既存の議論を改良するという問題を提起するに至った。

なお、この問題は単純に「数学者が生物学者の手助けをして問題を解く」という描像で捉えるべきものではないことを付言しておく。RNA の 2 次構造の数え上げには “k-noncrossing perfect matching” と呼ばれるタイプの図形を数え上げる必要があるのだが、これを解く際には Robinson-Schensted 対応と呼ばれる、組合せ論・表現論といった分野で非常に由緒のあるアルゴリズムが登場する。このような点で、本問題は「数学者と生物学者がお互いの知識を融合させることによって、初めて取り組める課題である」といえよう。問題提起の際には、このような数学的背景があることについても注意深く述べた。

農学生命科学における数理課題 I: 魚類筋肉組織における動的タンパク質分解の実態を明らかにする

小南 友里

東京大学・大学院農学生命科学研究科

島国である日本に暮らす我々にとって、水産物は重要な動物性タンパク質源である。ウシやブタなどの家畜類は人間の管理下で飼養されるのに対し、魚類などの水生動物の多くは天然資源に依存するため、効率的な漁法が模索されてきた。その結果、現代では巻き網漁や定置網漁などの大規模漁が主流となっている。しかし大規模漁では、水揚げ時に魚体が長時間大気に曝され、苦悶状態を強いられる。苦悶した魚の肉は、色や味、歯応えが悪く、食品としての品質が著しく劣る。多くの研究報告から品質劣化の主因として、苦悶時の筋肉組織内タンパク質の変性が挙げられるが、一部の研究ではオートファジーなどのタンパク質分解機構の活性化の関与も指摘されている。また、我々がこれまでに得た結果からも、大気暴露によって誘導されるタンパク質分解と魚肉の品質劣化の関連が示唆されている。

これまでの知見では、タンパク質分解機構の誘導に関するシグナル伝達や遺伝子発現およびそれらに関わるプロテアーゼの活性などが調べられている。しかし、「どのタンパク質がどのくらい分解されるのか」、「どのプロテアーゼによって分解されるのか」などを検討する方法が確立されていないことから、タンパク質分解の実行の詳細については全く検討されていなかった。そこで、我々はタンパク質の分解産物であるペプチドに着目し、組織中のペプチドのアミノ酸配列を網羅的に解析することによって、分解対象となるタンパク質を同定するとともに、ペプチドの末端配列特性を基に分解に関わったプロテアーゼの推定を試みた。

定量的ペプチドーム解析では、ペプチド毎にアミノ酸配列及び存在量を把握できる。従来のプロテオーム解析と同様に、既存のタンパク質データベースや、トランスクリプトーム解析から演繹的に得たタンパク質の配列データベースを用いて、各ペプチドをタンパク質に帰属させることが出来る。したがって、「どのタンパク質がどのくらい分解されるのか」を示すことは容易である。そこで、「どのプロテアーゼによって分解されるのか」を示すために、ペプチドの末端配列傾向とプロテアーゼの切断配列特性の照合による関連プロテアーゼの推定を着想した。今後、定量的プロテオーム/リン酸化プロテオーム解析から得られるタンパク質残存量、酵素活性や分子間相互作用とそのネットワークなどに関する情報を有機的に結合させた解析の実施が望まれる。すなわち、大気暴露時の魚類筋肉組織における、タンパク質分解を取り巻く様々なストレス応答系の非線形的な動態の記述を可能とする数理的アプローチが求められる。

農学生命科学における数理課題 II: 安定同位体 ^{15}N を用いたタンパク質ターンオーバーの定量解析

小南 友里

東京大学・東京大学院農学生命科学研究科

世界的に食料需要量が増加するなかで、養殖業は最も成長が早い食料生産セクターの一つと言われており、重要な動物性タンパク質供給源の一つとなっている。しかし、家畜に比べて極端に飼料効率が悪い魚類の養殖では、高脂質・高タンパク質飼料の大量投与による海洋汚染が深刻な問題になっている。環境負荷軽減策の一つとして、飼料の改善による養成期間の短縮や飼料量低減が挙げられる。日本で盛んに養殖されているマダイやブリ、マグロなどの肉食魚はインスリン抵抗性が高く、ヒトの 2 型糖尿病と同様な状態にある。すなわち、糖類の吸収率が低く、エネルギー産生のために体タンパク質を代謝するため、成長速度が制限される。そこで我々は、タンパク質合成を促進する成分に着目した飼料設計を行い、飼料によるタンパク質ターンオーバーの制御に取り組んでいる。つまり、我々の系ではタンパク質ターンオーバーの定量的な解析を中心軸として、飼料効率の評価を行う。タンパク質ターンオーバーとは、生体内におけるアミノ酸からタンパク質への合成と、タンパク質からアミノ酸への分解のサイクルを意味する。

従来、タンパク質合成の変動観測は ^3H , ^{14}C , ^{35}S などの放射性同位体元素を用いたトレーサ法が用いられてきた。最近ではプロテオーム解析の普及によって、 ^{15}N などの安定同位体を用いた個体レベルの網羅的なタンパク質ターンオーバーの定量解析が行なわれている。多くの文献では、タンパク質の構成窒素原子が ^{14}N から ^{15}N に置換される速度が便宜的にターンオーバー速度として用いられている。しかし、実際には各タンパク質の合成速度と分解速度をそれぞれ算出する必要がある。また、アミノ酸毎 ^{15}N 置換速度が異なるうえ、タンパク質毎に構成アミノ酸が異なるため、各タンパク質のターンオーバーの比較にはそれらを補正しなければならない。より厳密なタンパク質ターンオーバーの定量には、各タンパク質の ^{15}N 置換速度だけではなく関連窒素代謝物質のターンオーバー速度も引数とするモデル関数の構築が求められる。

一般的に、タンパク質ターンオーバーの速度定数は、微分方程式を基に算出される。ただし、最近ではガウス過程を応用した例もあり、機械学習を取り入れた新たなモデル構築が行なわれている。一方で、単純な安定同位体置換率を基にした粗放なタンパク質ターンオーバー速度の推算が矛盾した結果を招く原因になる場合もある。養殖を想定した実践的なタンパク質ターンオーバーの定量においては、*in vitro* 実験の場合よりも考慮すべき因子が多く、数理科学分野の介入が必須となる。農学生命科学と数理科学の融合が持続可能な養殖業の発展に大きく寄与するものと期待される。

生命システムの振る舞いをネットワークの形だけから予測する

望月 敦史

理化学研究所・望月理論生物学研究室／CREST, JST

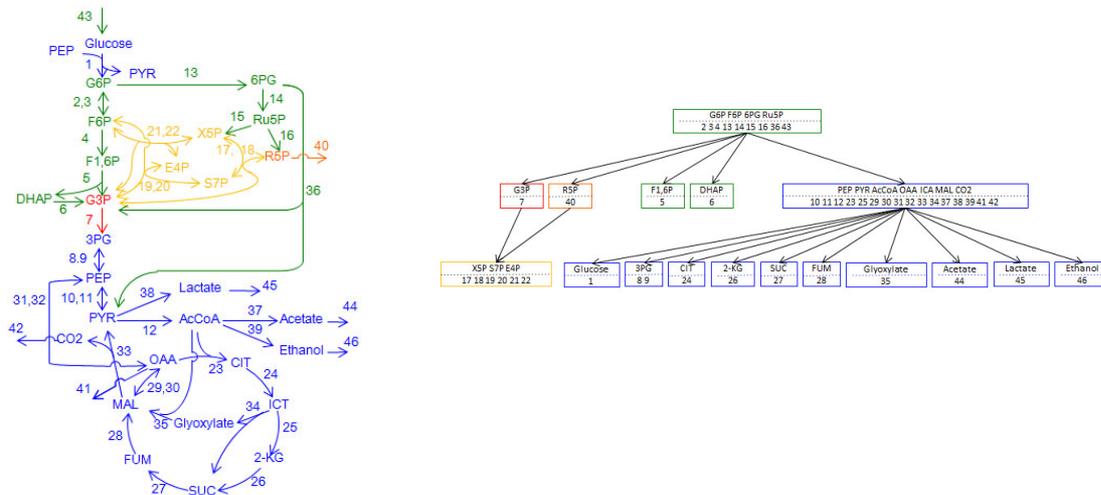
生体内で働く無数の化学反応は連鎖的につながり、ネットワークを形成することが知られている。このシステム全体のダイナミクスから細胞の生理機能が生まれ、さらに反応を司る酵素の量や活性が変化することで生理機能の調節が行われるのだ、と考えられている。化学反応系のダイナミクスや調節機能を理解する目的で、各酵素に操作的攪乱を与え、化学物質の濃度変化を測定する実験がなされている。しかし、ネットワークに基づく化学反応系の合理的理解は、これまでほとんどなされてこなかった。

これに対して我々は、化学反応ネットワークの構造だけから、酵素の量や活性が変化したときのシステムの応答を予測する数理理論（Structural sensitivity analysis）を構築した。その結果、(1)酵素の変化に対する化学反応系の定性的応答（増加 or 減少 or 変化なし）が、ネットワークの形だけから決められること、また(2-1)酵素の変動に対する応答の範囲は、ネットワーク上の限られた部分にとどまること、(2-2)化学反応系の様々な場所に摂動を与えた時、応答の範囲は階層的な入れ子パターンを示すことを発見した。そして、(3)これらの特徴的パターンを全て説明する、一般的な原理「限局則」を証明した。ネットワークの任意の部分構造に含まれる、分子種の数、反応の数、ループ構造の数が、ある簡単な算術条件を満たしているとき、その部分は「緩衝構造」となる。つまり、構造内の反応に与えられた変動の影響は、内部のみにとどまり、外部の濃度や反応には全く影響を与えない。

ネットワークの部分構造だけで化学反応系の振る舞いを決定できる「限局則」は、生命システムを解明する上で強力な手段になりうる。酵素の摂動をその内側で吸収して外に伝えない「緩衝構造」は、生命システムに恒常性や頑健性を与える構造として、進化してきたのかもしれない。また、データベース上のネットワーク情報と摂動応答実験の結果を比べて、不整合を発見し、未知の反応の存在を予測することも可能である。中心代謝系などの複数の生命ネットワークに適用した例を紹介する。

Mochizuki A. & Fiedler B. J. *Theor. Biol.* (2015) **367**, 189–202.

Okada T. & Mochizuki A. (2016) *Phys. Rev. Lett.* **117**, 048101.



図左 バクテリア（大腸菌）の中心代謝系の反応ネットワーク

図右 解析の結果得られたバクテリアの中心代謝系の摂動応答ネットワーク

各ボックス下部の数字は変動を与えた反応酵素を示す。それぞれのボックスおよび下方に伸びる矢印の先にある全てのボックス内の化学物質名が、与えられた変動に応答する物質を示す。

数理解科学の諸問題と大規模計算

高村 正志

東京大学・大学院数理解科学研究科 数理解科学連携基盤センター
生物医学と数学の融合拠点 (iBMath)

図形上の縞模様である葉層構造の特性類について考える。ボット・ヘフリガー理論から、形式的ベクトル場のなす無限次元リー代数のコホモロジーが特性類を与えることが知られている。ここで、横断的に幾何構造をもつ葉層構造の特性類について考える。接触構造を保つ形式的ベクトル場のなす無限次元リー代数のコホモロジーは、1983年にフェイギンによって求められた。シンプレクティック構造を保つ形式的ベクトル場である形式的ハミルトン・ベクトル場のなす無限次元リー代数のコホモロジーは、1970年代から、ゲルファント、カリーニ、フックスによって研究がされたが、いまだに求められていない。平面上の場合でさえ、ペルチックにより112次元以上であることが示されたが、わずかな結果しかない。2000年に目時により、30年ぶりに新しいコホモロジーが発見された。

本公演では、形式的ハミルトン・ベクトル場のなす無限次元リー代数を中心拡大したものに对应する形式的非圧縮接触ベクトル場のなす無限次元リー代数のコホモロジーについての研究結果を述べる。研究方法として、コチェイン複体上のラプラス作用素を定式化し、ホッジの定理の類似を得る。よって、コチェイン複体の基底を一つ固定し、ラプラス作用素の行列表示を行い、その行列式を求めれば、コホモロジー類の存在する所を特定できる。実際の計算は、整数係数の500万回以上の行列の行列式が0かどうかを求める必要がある。この大規模計算を東京大学情報基盤センターにあるスーパーコンピュータで行った。計算結果から次のコホモロジー類が存在する場所をほぼ特定できた。

これらの大規模計算の手法を活用して、今後の生命科学の数理解析に応用していく。

アレクサンドロフ空間のはり合わせ

三石 史人

学習院大学・理学部数学科

幾何学の分野では多様体という空間概念を扱う。多様体は曲線や曲面を自然に高次元化した概念である。例えば多変数のパラメータを持つデータがそれぞれのパラメータが独立に動いておらず相関関係を持っていれば（そしてそれを図形だと思えば）多様体と見なせるだろう。多様体のトポロジーを研究する上で、その曲率という概念が非常に重要である。特に筆者は曲率の下からの制限が空間のトポロジーにどのような制限を与えるかに興味がある。グロモフは、曲率が下から一様に抑えられた多様体の適切なクラスは、彼の定義した距離空間全体の空間の位相に関してプレコンパクトである事を証明した。その後、曲率が一様に下から抑えられた多様体の無限列とその極限を研究する崩壊理論が広く研究され始めた。このような状況で極限空間はもはや多様体とはならず、「曲率が下に有界」という性質だけが残った距離空間となる。ここで、曲率が下に有界な距離空間をアレクサンドロフ空間と呼ぶ。

上述の通り、アレクサンドロフ空間は多様体の崩壊理論の文脈で自然に現れる。その構造解明が重要な課題である。今回は良く知られたアレクサンドロフ空間から幾何学的に良い方法で別のアレクサンドロフ空間を構成する方法を紹介する。

触媒反応ネットワークにおける少数性効果の解析的枠組み

中川 正基

広島大学・クロマチン動態数理研究拠点

細胞内には酵素などによる触媒反応が存在し、反応ネットワークの制御において重要な役割りを果たしている。しばしば触媒反応ネットワークの解析は、各成分の“濃度”に関する微分方程式（速度方程式）が使われる。しかし、速度方程式で使われる濃度概念は、本来は離散量であるはずの分子の数を連続量と捉えているため、分子の数が極端に少ない成分が出てくると、その予言は破綻してしまう。このような少数分子成分が存在する状況では、系の状態確率に関する微分方程式（化学マスター方程式）を用いる必要がある。一般に、化学マスター方程式は解析的に解くことは難しく、近似手法やシミュレーション手法に多くの研究が集中している。

本研究では、抽象的な2体触媒反応から成る（自己触媒を含まない）触媒反応ネットワークを考え、化学マスター方程式の定常解（定常分布）の導出を試みた。講演では、確率母関数の方法を用いて、ある仮定（「全体エルゴード性」と呼んでいる）の下で、定常分布が解析的に導出できる場合を紹介した。但し、ここで用いた導出方法が、どのような場合に有効なのかは、まだはっきりとはわかっていない。講演中や講演後にも指摘されたように、3成分系では全体エルゴード性を満たしていれば導出された定常分布のようになるが、4成分系においては全体エルゴード性を満たしていても導出された定常分布のようにはならない例が簡単に見つかってしまった。今後の課題としては、この導出方法が有効である範囲を明確にし、有効でない範囲をカバーする方法論を考えていきたい。

バクテリア走化性精度に関する定量的解析

難波 利典

広島大学・クロマチン動態数理研究拠点（RcMcD）

生命現象の多くは、複雑な化学反応ネットワークや力学的制御の組み合わせで表現される。観察できるマクロな現象の結果から観察できないミクロの現象を推測することは、重要な生物学的課題の一つである。本発表では、バクテリアの走化性シグナル伝達系を対象とした。バクテリアは原始的な生物で、他の生物に比べて比較的簡単な仕組みをしているが、長い歴史の中で進化淘汰を繰り返しているため非常に洗練された生物である。走化性運動は生存に適した環境に生物を誘う重要な能力の一つである。精錬された構造をしているため、実験的にも理論的にもバクテリアの走化性シグナル伝達系はもっとも研究の進んでいる系の一つである。

バクテリアの運動は、直進と方向転換を繰り返す単純なランダムウォークである。化学刺激を与えると直進の割合を変化させるが（応答）、次第に元の状態に戻ってくる（適応）。刺激に対して運動状態を確率的に変化させるだけなので、細菌個体の運動は一見ランダムな運動に見えるが、集団としては栄養源に集まるように見える。このシステムを解明するために、細菌走化性の精度を測定したキャピラリーアッセイ実験に注目し、数理モデルを用いて検証を行った。モデルは細菌単体スケールで構築し、実験を模倣する環境を設定することで集団での特徴量を数値計算から導出した。細菌のモデルは、よく知られている走化性シグナル伝達系での重要なメカニズムを取り入れた。リガンド結合に対する制御因子の協同的活性変化、適応のための受容体のメチル化、制御因子に対する運動制御である。数値計算によって、実験報告を再現する結果を報告した。

次に、統計力学的な考えに基づき、構築した数理モデルから走化性精度曲線に関する解析解を導出する方法を提示した。解析の結果、応答できる精度の良さとダイナミックレンジを表す2つのパラメータで走化性精度曲線を特徴づけられることを示した。これらのパラメータは細菌個体のパラメータで構成されており、細胞内シグナル伝達系のミクロな性質と集団のマクロな特徴をつなげるという目標を達成することができた。この解析解を用いて、多くの実験結果を特徴づけることに成功した。

今回報告した結果は特定のモデルに対して行われたが、実験結果を捉えた他の応答適応を示すモデルなら、この解析方法は対応可能であり、細菌走化性以外のシステムでも、同様に時間センシングするシステムには、広く適応可能な方法論であると考えられる。生物学の研究では、異なる階層での研究は非常に多く報告されているが、それらの階層をつなぐような研究は未だに少ないように思われる。現象の統一的な理解のためにもこのような階層間の関係を明らかにしていくことは今後も重要な課題である。

Estimation of Diffusion Constants Based on Probabilistic Model of Nearest Neighbors without Explicit Tracking

寺口 俊介

大阪大学・免疫学フロンティア研究センター

細胞表面のタイムラプス 1 分子イメージングからは、拡散係数のような分子のダイナミクスに関する詳細な情報を得ることができます。画像データからこれらの定量的な情報を抽出するためには、通常、一粒子追跡（Single Particle Tracking, SPT）が行われます。しかし、拡散速度が速かったり、粒子密度が高い場合、SPT によって得られる分子の軌跡にはどうしても連結エラーが起きてしまい、その結果、推定された拡散係数にも大きなバイアスが生じてしまいます。私たちは、この問題を回避するために、確率モデルを利用して SPT を行わずに粒子の位置から直接拡散係数を推定するアルゴリズムを開発しました。

通常の一粒子のブラウン運動に対する確率モデルと異なり、私たちの確率モデルでは周りに区別できない他の粒子が存在する可能性が考慮されています。私たちは、検出された各粒子における次のタイムフレームでの最近傍点までの距離の分布を、各粒子がブラウン運動によりその位置まで拡散する確率と、近くにある別の粒子がたまたまその位置に存在する確率の両方を考慮して導きました。この方法を用いると、粒子密度が高い（あるいは拡散速度が速い）場合でもバイアスなく拡散係数を推定することができます。さらに、局所密度を推定する k-nearest neighbor 法や、潜在変数がある場合での最尤推定を容易にする EM アルゴリズムを組み合わせることで、粒子の密度が非一様な場合や、複数の拡散状態がある場合にも対応することができます。

本講演では、拡散係数を求める既存の手法のレビューから始め、私たちのアルゴリズムの導出、及び、そのより現実的な状況への一般化について紹介しました。また、その過程で、統計的パラメータ推定においてしばしば有用な一般的な手法である、最尤法、k-nearest neighbor 法、EM アルゴリズムのレビューも行いました。

数学、数学者のなにが面白いのか？

内村 直之

科学ジャーナリスト

数学について数学者について、いろいろな記事を書いてきた。そこには、数学の門外漢がどのように数学・数理解科学、あるいは数学者について興味をもつのか、どのように普通の人に数学、数学者という「特別な世界」を紹介するのか、人それぞれに多様な反応があるので、それに応じてどのような紹介の仕方があるか、という面白い疑問がある。

たとえば、京都大数理解析研究所 50 年の歴史を描いた拙著『古都がはぐくむ現代数学』（日本評論社、2014 年）では、人と人との絡み合いから数学が育っていく姿を描いた。リーマン予想、あるいは乱数発生メルセンヌ・ツイスターの記事のようにハードな数学内容から書くやり方もある。数学の応用を主題とした大学への数学誌連載『ふしぎの国のスウガク使い』（2012～2014）では、数学以外の分野で使われている・発展している数学をその作り手とともに紹介した。

数学者についてのインタビューシリーズ『輝数遇数 数学教室訪問』（現代数学、2015 年から連載中）では、数学、人そのもの、数学と数学者に伴うエピソード、数学と数学者の育ち方、発見のきっかけなどが中心となっている。特に、「研究のいとぐち・きっかけ 新しい発見のきっかけ 研究における「人のネットワーク」＝一人ではできない」ということが強調されるだろう。新しい科学が生まれてくる道筋というテーマは、専門家ならず普通の人にも魅了する切り口・ストーリーであると思っている。

生細胞における転写活性化キネティクスの制御

木村 宏

東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究ユニット

転写は極めて動的な過程である。転写開始の制御には様々な因子が働いており、その中でも転写因子の DNA への結合とヒストンの翻訳後修飾が特に重要であることがわかってきた。生細胞の転写制御機構を理解するために、我々はリン酸化を指標として活性化した RNA ポリメラーゼ II と転写因子、ヒストン修飾を同時に計測することで、転写活性化キネティクスを明らかにしようとしている。

まず、グルココルチコイドによる遺伝子の活性化に伴うヒストンと RNA ポリメラーゼ II の動態の解析を行った。その結果、グルココルチコイド受容体が標的 DNA に集積した後、数分で RNA ポリメラーゼ II による転写伸長が観察された。この転写活性化過程において、ヒストン H3 の K27 アセチル化が二つの異なるステップ（転写因子の結合、及び、転写の開始から伸長への移行）を促進することが明らかになった。また、他の転写活性化系においても、H3K27 アセチル化と転写との相関がみられている。従って、H3K27 アセチル化は、転写活性化に重要な役割を果たすと考えられた。

遺伝的プログラミングによる時系列データ解析

比留間 英

東京大学・医学部医学科

機械学習を用いたデータ解析手法は金融分野にも応用されている。本研究では、株価の時系列データを用いた学習によって売買ルールを生成し、その評価を行った。

遺伝的プログラミングは生物の進化を模倣した学習手法で、組み合わせ最適化問題に適した手法である。生成したルールに従った売買を行った場合の利益率を評価関数として設定し、遺伝的プログラミングによるテクニカル指標の組み合わせ最適化を行った。

株価は時々刻々と変化する市況や投資家の心理を反映して決定されるため、短期間でトレンドが変化する。周期性の異なる複数の銘柄に対応できるアルゴリズムを作ることによって、様々な時系列データに対応できると期待できる。

DNA組み換え酵素の活性化方向について

浅尾 泰彦

東京大学・大学院数理科学研究科修士2年

要約

位相幾何学で考察の対象となるタングルとタングルに対する手術を、DNA とその部位特異的組み換え作用と関連付けることで生物学的現象を数学的に考察した。DNA の持つ極性が DNA 自身の位相的な向きを定めていることに注目することで既存の観測結果を明快に説明できることに気づき、またそれに基づいた DNA 組み換え酵素の活性化に関する単純かつ有力と思われる仮説を立てた。

環状 DNA のねじれ数

DNA の極性に注目する事で環状 DNA は必ず偶数回ねじれていることが次のようにしてわかる。

DNA の 2 本鎖を 1 本の紐と思うとその紐には向き（極性）がついている。さらに DNA は正確には 2 本鎖からなっているが、そのうち一本の鎖は全体と同じ向きを、もう一本はそれと逆の向きを持っている。もし環状 DNA が奇数回ねじってあれば、必ず DNA のどの部分でも 2 本の鎖の組は同じ向きを持っていることになりこの事実と反する。偶数回であればこの事実にも適合してあり、従って環状 DNA は必ず偶数回ねじってあることがわかる。

DNA 組み換え酵素の活性化方向に対する仮説

DNA は複製を行う際、2 本鎖の中心線から分離して新たな 2 つの 2 本鎖が生じる。環状 DNA は一般に結び目となっているため複製を行った際に 2 つの DNA が絡み目をなす。この絡み目を解消し分裂するために部位特異的組み換え酵素の一つである Xer が FtsK の助けをかりながら絡み目解消を行うことが実験により示されている。これらの現象を数学的に考察するために酵素の作用する DNA の一部をタングルとみなして作用をタングルに対する手術と考えることが有効である (Ernst-Summers, Proc. Camb. Philos. Soc. 1990)。複製を行った後の DNA がなす絡み目はトーラス絡み目 $T(2, 2n)$ とみなせ、酵素の作用は絡み目に対する手術とみなせる。複製した DNA が完全に分裂するためには $T(2, 2n)$ に何回か手術を施すことによって自明な絡み目 $T(2, 0)$ にする必要があるが、酵素 Xer の作用は必ずしも絡み目の交点数を下げるとは限らない。つまり「絡み目を解消する方向」と逆に「更に絡み目を複雑化する方向」の両方に対称に働く。したがって解消する方向に別の酵素 Ftsk の力を借りて活性化させる必要があるが、Ftsk がなぜ絡み目の解消する方向を

感知できるのかは未だ解明されていない。また「酵素が DNA の全体を察知して絡み目の解消する方向を見つける」ことは考えにくいことが分かっている。

そこで筆者は「活性化酵素は DNA の極性を知っている」という仮説を立てた。すべての DNA は同じ向きの極性を持つためこの仮説は十分正しい可能性がある。また複製によって生じる絡み目の絡み方は元の DNA のねじれの向きから決定されるため、極性の向きを酵素が知っていれば局所的にそれと逆の方向に活性化させれば絡み目は解消されてゆく。

今後はこの仮説を実験的に検証し考察を深めるため生物系の研究者らとの共同研究を進めていきたいと考えている。

数理科学と生命科学の融合 I： 線形重回帰モデルによるタンパク質分解動態の解析

小南 友里¹，下野 祐輝²，林 達也³

¹東京大学・東京大学院農学生命科学研究科

²東京大学・医学部医学科

³東京大学・東京大学院数理科学研究科

タンパク質分解は、生命維持に必須な細胞機能であると同時に、食品科学的にも重要な現象である。健全な細胞では、ストレスに応じてオートファジーやユビキチンプロテアソーム系などのタンパク質分解機構が秩序立って実行されており、タンパク質分解が適正に制御されている。また、アポトーシスのように、細胞自らの排除を目的とした過程で行われる制御的なタンパク質分解機構も存在する。一方、極度のストレス環境に曝された細胞では、無秩序にタンパク質分解機構が暴走し、それらが細胞のロバストネスを超えた場合には細胞死に至ると考えられる。しかし、このようなストレス強度に応じたタンパク質分解の動的制御状態の遷移を明確に示した例は無い。そこで、タンパク質分解物のペプチドに着目し、ストレスによるタンパク質分解動態の遷移についての記述を試みた。タンパク質分解の動的制御状態の特徴量として各プロテアーゼの寄与率の集合を求め、プロテアーゼの競合関係の推定を行った(図 1)。タンパク質分解は、プロテアーゼと被分解タンパク質の酵素反応である。各プロテアーゼは固有の基質特異性を有しており、その特異性は分解されて生じるペプチドの末端配列に反映される。逆説的にペプチドの末端配列傾向を基に、プロテアーゼの反応頻度が求められると着想し、以下のようなモデルを考え

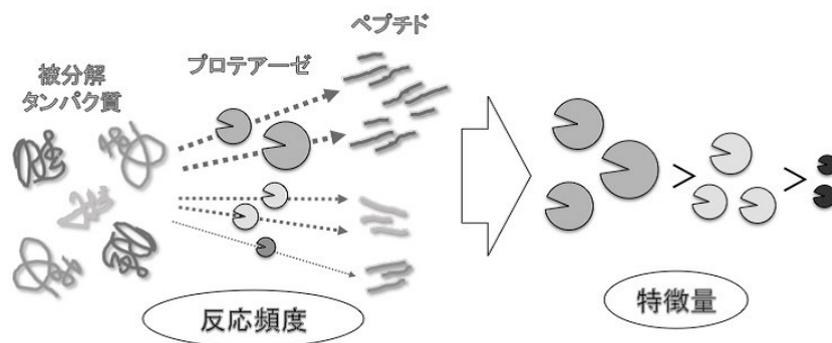


図 1 タンパク質分解の動的制御状態の特徴量

まず、プロテアーゼ k の基質特異性を、次のような行列 X_k で表す。

$$X_k = \begin{pmatrix} x_1^{(k)} & y_1^{(k)} & z_1^{(k)} & w_1^{(k)} \\ x_2^{(k)} & y_2^{(k)} & z_2^{(k)} & w_2^{(k)} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ x_{20}^{(k)} & y_{20}^{(k)} & z_{20}^{(k)} & w_{20}^{(k)} \end{pmatrix} \quad (1)$$

$x_i^{(k)}, y_i^{(k)}, z_i^{(k)}, w_i^{(k)} (1 \leq i \leq 20)$ は、アミノ酸 20 種のうち i 番目のアミノ酸が P2, P1, P1', P2' に出現する頻度を表す。P1, P2 はペプチドの N 末端 1 番目, 2 番目の残基を示し, P1', P2' は同様に C 末端 1 番目, 2 番目の残基を示す。すなわち、プロテアーゼ k の基質特異性 X_k は、P2 P1/ P1' P2' (/が切断位置) におけるアミノ酸の出現頻度によって示される。続いて、ペプチドの末端配列頻度も同様に行列 X_p で表す。

$$X_p = \begin{pmatrix} \alpha_1 & \beta_1 & \gamma_1 & \delta_1 \\ \alpha_2 & \beta_2 & \gamma_2 & \delta_2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \alpha_{20} & \beta_{20} & \gamma_{20} & \delta_{20} \end{pmatrix} \quad (2)$$

$\alpha_i, \beta_i, \gamma_i, \delta_i (1 \leq i \leq 20)$ は、それぞれ P1, P2, P1', P2' に i 番目のアミノ酸が出現する頻度を示す。あるストレス環境下において活性化するタンパク質分解機構があり、それらに帰属する N 種のプロテアーゼ $k_n (1 \leq n \leq N)$ があると仮定し、ペプチドの末端配列頻度 X_p を式(3)のように基質特異性 X_{k_n} の線形和で表す。

$$\begin{pmatrix} \alpha_1 & \beta_1 & \gamma_1 & \delta_1 \\ \alpha_2 & \beta_2 & \gamma_2 & \delta_2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \alpha_{20} & \beta_{20} & \gamma_{20} & \delta_{20} \end{pmatrix} = \sum_{n=1}^N f_{k_n} \begin{pmatrix} x_1^{(k_n)} & y_1^{(k_n)} & z_1^{(k_n)} & w_1^{(k_n)} \\ x_2^{(k_n)} & y_2^{(k_n)} & z_2^{(k_n)} & w_2^{(k_n)} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ x_{20}^{(k_n)} & y_{20}^{(k_n)} & z_{20}^{(k_n)} & w_{20}^{(k_n)} \end{pmatrix} \quad (3)$$

ただし、 $f_{k_n} (1 \leq n \leq N)$ は各プロテアーゼ寄与度を表すパラメータで、制約条件

$$\sum_{n=1}^N f_{k_n} = 1 \text{ かつ } f_{k_n} \geq 0 (1 \leq n \leq N) \quad (4)$$

を満たす。式(3)がこれらの制約条件(4)の下で最適となるような $(f_{k_1}, f_{k_2}, \dots, f_{k_N})$ の組を決める。そこで、次のような評価関数 Z を定義する。

$$Z := \sum_{i=1}^{20} \left(\sum_{n=1}^N x_i^{(k_n)} f_{k_n} - \alpha_i \right)^2 + \sum_{i=1}^{20} \left(\sum_{n=1}^N y_i^{(k_n)} f_{k_n} - \beta_i \right)^2 + \sum_{i=1}^{20} \left(\sum_{n=1}^N z_i^{(k_n)} f_{k_n} - \gamma_i \right)^2 + \sum_{i=1}^{20} \left(\sum_{n=1}^N w_i^{(k_n)} f_{k_n} - \delta_i \right)^2 \quad (5)$$

式(5)は式(3)の左辺と右辺の各成分の差の 2 乗和を全ての成分について足したもので、評価関数 Z が制約条件(4)の下で最小となるような $(f_{k_1}, f_{k_2}, \dots, f_{k_N})$ の組を求める。

実験で得られたマアジ *Trachurus japonicus* の背側筋肉についてのペプチドーム解析結果から, 上記のモデルを用いてタンパク質分解の動的制御状態の特徴量を算出し, ストレスによる変化を示した. 大気暴露された個体をストレス群として, 大気暴露によって活性化される可能性のあるプロテアーゼ 27 種を選択し, $N = 27$ で解析を行った. プロテアーゼ 27 種の一覧を表 1 に示した. 各プロテアーゼの基質特異性は, MEROPS the peptidase database(Wellcome Trust Sanger Institute)から得た. 表 2 に解析結果を示した.

表 1 解析に使用したプロテアーゼ群

略記	酵素名
3.4.14.1	dipeptidyl-peptidase I
3.4.14.9	tripeptidyl-peptidase I
3.4.16.5	carboxypeptidase C
3.4.21.5	thrombin
3.4.21.20	cathepsin G
3.4.22.1	cathepsin B
3.4.22.15	cathepsin L
3.4.22.16	cathepsin H
3.4.22.27	cathepsin S
3.4.22.34	legumain
3.4.22.38	cathepsin K
3.4.22.43	cathepsin V
3.4.22.52	calpain-1
3.4.22.53	calpain-2
3.4.22.56	calpain-3
3.4.22.59	calpain-6
3.4.22.60	calpain-7
3.4.22.61	calpain-8
3.4.22.62	calpain-9
3.4.22.63	calpain-10
3.4.23.5	cathepsin D
3.4.23.34	cathepsin E
3.4.24.24	gelatinase A
3.4.24.80	membrane-type matrix metalloproteinase-1
3.6.3.14	H(+)-transporting two-sector ATPase
C01.038	cathepsin P
C054.003	autophagin-1

ストレス群では, gelatinase A の寄与度 f が約 3 倍に増加していたことから, gelatinase A の活性化が推察される. gelatinase A は matrix metalloproteinase 2

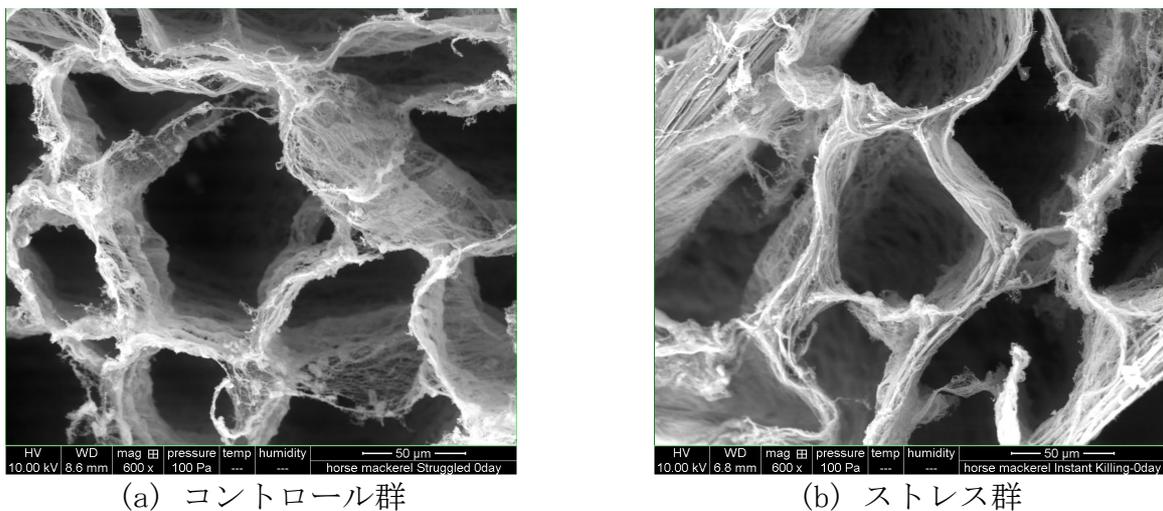
(MMP2)とも呼ばれ、非繊維性コラーゲンタイプ IV, V, VII, X を分解するプロテアーゼである。MMP2 は非繊維性コラーゲンから構成される基底膜の分解に特化したプロテアーゼとして考えられていたが、近年の研究では繊維性コラーゲンタイプ I の分解にも関与することが示されている。図 2 には、コントロール群とストレス群の結合組織の観察像を示した。ストレス群ではコントロール群と比較して、結合組織の網状構造が粗くなっており、ストレスによる結合組織の分解が示唆される（図 2(b)）。結合組

表 2 線形重回帰モデルによる解析結果

酵素(略記)	ストレス群	コントロール群
	f_{k_n}	f_{k_n}
3. 4. 14. 1	0. 000	0. 000
3. 4. 14. 9	0. 546	0. 480
3. 4. 16. 5	0. 000	0. 0159
3. 4. 21. 5	0. 000	0. 00756
3. 4. 21. 20	0. 000	0. 00433
3. 4. 22. 1	0. 147	0. 120
3. 4. 22. 15	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 16	0. 128	0. 189
3. 4. 22. 27	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 34	0. 000	0. 0127
3. 4. 22. 38	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 43	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 52	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 53	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 56	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 59	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 60	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 61	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 62	0. 000	0. 000
3. 4. 22. 63	0. 000	0. 000
3. 4. 23. 5	0. 0371	0. 125
3. 4. 23. 34	0. 000	0. 000
3. 4. 24. 24	0. 133	0. 0405
3. 4. 24. 80	0. 000	0. 000
3. 6. 3. 14	0. 000	0. 000
C01. 038	0. 000	0. 0405
C054. 003	0. 00867	0. 000

織は主に繊維性コラーゲンタイプ I と III から構成されており、ストレス群における結合組織の分解に MMP2 が関与している可能性が考えられる。また、心筋では組織中の活性

酸素種 (reactive oxygenspecies; ROS) の増加に伴って MMP2 が活性化し, ROS によって損傷したタンパク質を分解するスカベンジャーとして機能することが知られている. 大気暴露時の骨格筋においても ROS の増加は予想され, MMP2 の活性化をもたらす得る. したがって, 大気暴露を受けたストレス群のマアジ骨格筋では, 何らかのシグナル伝達を介して MMP2 が急激に活性化され, 結合組織の分解が進行するとともに, 通常は MMP2 の分解対象になり得にくいタンパク質も分解を受ける可能性が考えられる. さらに, ストレス群では Autophagin-1 の寄与度も高かった(表 2). autophagin-1 は, autophagy-related 4B (Atg4b) と呼ばれ, オートファゴソーム形成に関わるプロテアーゼである. 既に, クロマグロ *Thunnus orientalis* 骨格筋では大気暴露によってオートファジーが誘導される可能性が報告されており, マアジ骨格筋においても大気暴露によるオートファジー誘導の可能性を示唆する結果が得られている. すなわち, 大気暴露時のマアジ骨格筋ではオートファジーの誘導に伴い, autophagin-1 が活性化する可能性も考えられる. 以上のように, 線形重回帰モデルによるペプチド末端配列頻度解析によって, タンパク質分解の動的制御状態の特徴量が得られた. さらに, ストレスによる特徴量の変化も観測された. 今後, プロテオーム解析およびトランスクリプトーム解析で同定されたプロテアーゼ群を k_n に投入することによって, 計算がより適正なものになることが期待される. また, 種々のストレスやストレス強度が異なる場合などについても同様な計算を行うことによって, ストレス強度に応じたタンパク質分解の動的制御状態の遷移を記述可能になる. 既往のペプチドの末端配列頻度解析に関する研究では, モチーフ解析によるドミナントプロテアーゼの推定が行われ, その他大勢のプロテアーゼの寄与は見逃されていた. 一方, 今回行った線形重回帰モデルによるペプチド末端配列頻度解析では, サブドミナントプロテアーゼの寄与度の変化も検出された. 本解析法は, これまでの解析法とは一線を画するものであり, タンパク質分解に関する研究全体における新たなパラダイムとなり得るだろう.



(a) コントロール群

(b) ストレス群

図 2 マアジ背側筋肉の結合組織の観察像

数理科学と生命科学の融合 II： 15N 含有飼料を用いた魚類タンパク質ターンオーバーの定量解析

小南 友里¹, 浅尾 泰彦²

¹東京大学・東京大学院農学生命科学研究科

²東京大学・東京大学院数理科学研究科

農学的な観点において、タンパク質ターンオーバー解析は重要な意味を有する。例えば、魚類養殖の高効率化や、エネルギー産生を目的とした藻類による脂肪酸合成の促進などにおいて、タンパク質ターンオーバー解析が行なわれる。現在は、タンパク質ターンオーバーの定量的観測に際して、¹⁵N などの安定同位体元素が広く用いられている。しかし、アミノ酸として吸収した窒素の多くをエネルギー代謝に利用する魚類においては、組織タンパク質の ¹⁵N 置換率が十分な値に達するまでに長期間を要する。さらに、¹⁵N は高額なため、全窒素を ¹⁵N に置換した飼料を投与する実験系では、大規模試験や長期間投与を行うことが困難な場合が多い。そこで、¹⁴N と ¹⁵N を一定比率で含む飼料を用いた場合における、タンパク質ターンオーバーの定量解析法が必要とされる。実際の魚類におけるタンパク質ターンオーバーは、飼料中のアミノ酸組成によって各アミノ酸の吸収率が異なることや、アミノ酸代謝によって非必須アミノ酸が合成されることなど、考慮すべき因子が多く煩雑な系である。そこでまず基礎的な理論整理を目的として、超理想系を仮定した魚類におけるタンパク質ターンオーバー解析についてまとめた。

100% ¹⁵N 培地を用いたブラシノ藻 *Ostreococcus tauri* におけるタンパク質ターンオーバー解析の報告では (Martinet al., 2012), 以下のような理論式が用いられている。タンパク質分解速度を k_{deg} , タンパク質合成速度を k_{syn} とした時, タンパク質量 P の変化は式 (1) で表される。

$$\frac{dP}{dt} = k_{syn} - k_{deg}P \quad (1)$$

タンパク質中の ¹⁴N 量 L と, ¹⁵N 量 H の変化は次式によって表される。

$$\frac{dL}{dt} = k_{deg}L \quad (2)$$

$$\frac{dH}{dt} = k_{syn} - k_{deg}H \quad (3)$$

$$k_{deg} = -\frac{L_{m+1}-L_m}{t_{m+1}-t_m} \frac{1}{L_m} \quad (4)$$

$$k_{syn} = -\frac{H_{m+1}-H_m}{t_{m+1}-t_m} + k_{deg}H \quad (5)$$

これらの式を参考に、各アミノ酸が全て $^{14}\text{N}:^{15}\text{N} = x:1-x(0 < x < 1)$ となるように配合した飼料を用いた場合の魚類のタンパク質ターンオーバー解析について、理論式を導出した。ここでは、以下のような理想条件を仮定した(図 1)。

- 1) 窒素は全てアミノ酸として投与し、飼料以外からの窒素化合物の吸収は無い
- 2) アミノ酸プールの組成および量は常に一定である
- 3) アミノ酸代謝によるアミノ酸合成は無視できるものとする
- 4) タンパク質合成および分解の速度は一定である

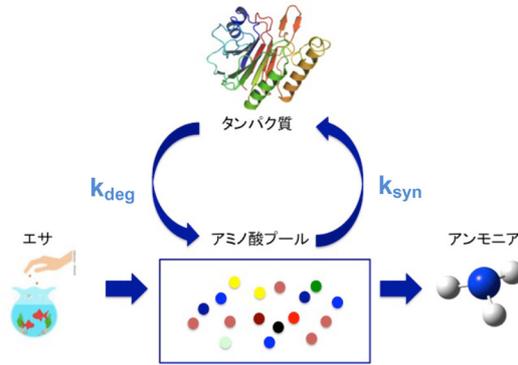


図 1 魚類におけるタンパク質ターンオーバーの簡易的概念図

まず、タンパク質中の ^{14}N 量 L_p の時間変化は、式(5)のように表される。

$$\frac{dL_p}{dt} = -k_{deg}L_p + k_{syn}^L \quad (6)$$

k_{syn}^L は ^{14}N がタンパク質合成に使用される速度である。また、同様にタンパク質中の ^{15}N 量 H_p の時間変化は(6)で表される。

$$\frac{dH_p}{dt} = -k_{deg}H_p + k_{syn}^H \quad (7)$$

k_{syn}^H は ^{15}N がタンパク質合成に使用される速度である。 k_{syn}^L と k_{syn}^H は、アミノ酸プール中の ^{14}N 量 L_A と ^{15}N 量 H_A を用いて次式で表される。

$$k_{syn}^L = \frac{L_A}{H_A} k_{syn}^H \quad (8)$$

$$k_{syn}^L : k_{syn}^H = -L_A : H_A \quad (9)$$

時間 t_m から t_{m+1} におけるタンパク質中の ^{14}N 量 L_p と ^{15}N 量 H_p の変化量は次式で表される。

$$\frac{L_{p_{m+1}} - L_{p_m}}{t_{m+1} - t_m} = -k_{deg}L_{p_m} + k_{syn}^L \quad (10)$$

$$\frac{H_{p_{m+1}} - H_{p_m}}{t_{m+1} - t_m} = k_{syn}^H - k_{deg}H_{p_m} \quad (11)$$

したがって, 時間 t_m および t_{m+1} におけるタンパク質中の ^{14}N 量 L_p と ^{15}N 量 H_p を計測することによって, タンパク質合成速度 k_{syn} およびタンパク質分解速度 k_{deg} が求められる.

今回, 超理想系として 4 条件を仮定したが, 実際の系ではこれらの条件を満たすことは無く, むしろ考慮すべき重要因子であるといえる. とくに, 魚類の体内ではアミノ酸代謝による非必須アミノ酸の合成が盛んに行なわれており, 飼育水中および腸内に存在する微生物由来の窒素化合物の吸収もあるため, アミノ酸プール中の ^{14}N と ^{15}N 含量比は飼料中の ^{14}N と ^{15}N 含量比とは異なる挙動を示す. また, 実際の魚類体内におけるタンパク質合成速度および分解速度は, 一定ではなく不規則に変動するものと考えられる. 今後, 各アミノ酸のターンオーバー速度やアミノ酸プールの組成および量的変化などを考慮したより高次のモデル理論の構築が求められる.



文部科学省 委託事業「数学・数理科学と諸科学・産業との協働による
イノベーション創出のための研究促進プログラム」（数学協働プログラム）

生命ダイナミクス の数理とその応用

新規課題の探索と新しい方法論の探求

2016年 玉原サマースクール

期間：7月28日～7月30日

東京大学玉原国際セミナーハウス

群馬県沼田市上発知町玉原高原

詳細・申込み <http://coop-math.ism.ac.jp/event/2016W03>

申込締切：7月20日(水) 正午



- 日本医療研究開発機構「創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業」
生命動態システム科学推進拠点事業：「転写の機構解明のための動態システム生物学数理解析拠点」東京大学
- 科学技術振興機構「戦略的創造研究推進事業 CREST」
「細胞動態の多様性・不均一性に基づく組織構築原理の解明」東京大学
- 「文部科学省委託事業 数学協働プログラム」統計数理研究所



プログラム委員

井原 茂男 (東京大学) 栗原 裕基 (東京大学) 時弘 哲治 (東京大学) 和田 洋一郎 (東京大学)

お問い合わせ先

数学協働プログラム「生命ダイナミクスの数理とその応用」事務局

世話人(代表) 井原 茂男 (東京大学) ☒ coop.math.office@ibmath.jp



主催

文部科学省委託事業

「数学・数理科学と諸科学・産業との協働によるイノベーション創出のための研究促進プログラム」（数学協働プログラム）統計数理研究所

プログラム委員

井原 茂男	（代表）	東京大学
栗原 裕基	（副代表）	東京大学
時弘 哲治	（副代表）	東京大学
和田 洋一郎		東京大学