総説

細胞のばらつきはノイズではなく情報である

和田卓巳^{1,2}, 廣中謙一², 黒田真也^{2,3}

¹京都大学IPS細胞研究所

²東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻

³東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命科学専攻

Organisms can adapt to the environment robustly despite large heterogeneity of cellular response. Heterogeneity of cellular responses has been regarded as noise, which reduces accurate information transmission. The heterogeneity consists of intracellular variation caused by stochasticity of biochemical reactions, and intercellular variation caused by differences in amounts of molecules (cell-to-cell variability). We found that intercellular variation increases gradualness of the multi-cellular dose-response (response diversity effect), resulting in increase of accuracy of information transmission. This “response diversity effect” is a novel mechanism that enables multi-cellular organisms to utilize cell-to-cell variability as information not noise.

cell-to-cell variability / single-cell analysis / information theory / signaling pathway

1. 細胞応答のばらつきと情報理論

生物は環境の変化に対して正確に応答することで環境に適応し、恒常性を維持している。しかしながら、生物のシステムを細かく見ていけば、人工的なシステムに比べばらつきが大きいことがわかってきた。例えば、1細胞計測が行われるようになることで、細胞ごとに応答がばらつくことが明らかとなってきた。このように個々の細胞に着目すると大きなばらつきが存在する中で、生物全体として環境に対してどのように正確に応答しているのかは、未だ不明なことが多い。

シグナル伝達にノイズが加わると、刺激強度に応じた正確な応答ができない。それでは、ノイズが存在する中でシグナル伝達経路はどの程度正確に応答ができると言えるのであろうか。情報理論はノイズが存在する中で情報伝達量についての解析的枠組みを提供しており^{1),2)}、シグナル伝達経路に対しても適用することが可能である。これまで応答のばらつきをノイズと見なしてシグナル伝達経路の情報理論解析がなされてきた。応答のばらつきの原因には、同じ細胞の中の確率的な応答のゆらぎ（細胞内変動）と細胞ごとの分子の発現量の違いなど個性の違い（細胞間変動）の2つが考えられる。細胞間変動と細胞内変動はそれぞれ外

部ノイズ、内部ノイズとも呼ばれ、どちらも情報理論解析においてノイズとして扱われてきた。しかし、細胞間変動と細胞内変動は応答のばらつきとして同列に扱うべきではなく、異なる性質を持つものとして区別することの重要性が、1細胞レベルの研究から明らかにされてきた³⁾⁻⁵⁾。そこで筆者らは細胞間変動と細胞内変動を区別した情報理論解析を行い、細胞間変動はノイズではなく情報伝達量を増やすのに寄与していることを示した⁶⁾。本総説ではシグナル伝達経路に対する情報理論解析を概説した後、細胞間変動が情報量を増やすメカニズムを示した筆者らの研究を解説する。

2. シグナル伝達経路の情報理論解析

細胞に刺激を加える際、刺激強度などの刺激条件を変えていくと応答もそれに伴い変化する。しかし、応答にノイズが加わる場合、応答がばらついてしまい刺激条件の違いが応答の違いに反映しづらい。それでは細胞はどれだけ細かく刺激の違いを区別して応答を変化させているのか。それは情報理論における相互情報量という値を用いて求めることができる。 X と Y の相互情報量はこの式で定義される。

Cell-to-cell Variability Serves as Information not Noise

Takumi WADA^{1,2}, Ken-ichi HIRONAKA² and Shinya KURODA^{2,3}

¹Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University

²Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, The University of Tokyo

³Department of Computational Biology and Medical Sciences, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo

$$I(X;Y)=\int dx p(x) \int dy p(y|x) \log \left(\frac{p(y|x)}{p(y)} \right)$$

ここで例えば X を細胞外の刺激物質の濃度、 Y をシグナル伝達因子の活性とする。すると $p(Y|X)$ は刺激を加えたときの応答の分布を表し (図 1A), $p(Y)$ は刺激濃度分布を表す。相互情報量 $I(X;Y)$ は刺激物質の濃度情報がシグナル因子の活性にどの程度伝わったかを意味する。相互情報量を推定するためには $p(X)$ と $p(Y|X)$ の 2 つの確率分布が必要となる ($p(Y)$ はこれら 2 つの確率分布から自動的に定まる)。

相互情報量をシグナル伝達系の言葉に変換して説明すると、それは上流の分子濃度の変化によって下流の分子濃度が何段階に変化するかを示している。上流の値の変化によって下流の期待値は変化していたとしても、下流のばらつきが大きいと上流が異なるにもかかわらず下流は同じ応答をするということが起こりうる。その結果として細胞が区別できる上流の状態数は少なくなる (図 1B)。一方で、下流のばらつきが小さいと上流の状態が異なる際に下流の応答が同じになることが起こりづらく、結果として細胞が区別可能な上流の状態数は多くなる (図 1C)。相互情報量の値は bit 単位で表され、 n bit であるなら上流の値を 2^n 通り区別して下流の値が変化することを表す。例えば、1 bit の情報が伝わるということは上流の変化を 2 段階に区別して下流の値が変わっており、上流の活性に応じてオン・オフというスイッチ的な応答をしていることを示している。一方、2 bit の情報なら上流の変化を 4 段階に区別でき、例えば上流を活性なし、弱、中、強活性と区別して下流の値が決まっていると言える。

相互情報量を求めるためには、 $p(Y|X)$ と $p(X)$ を決める必要がある。 $p(Y|X)$ を推定するにあたって、多くの細胞の応答を取得して推定する方法と、同じ細胞から繰り返し応答を計測して推定する方法が考えられる。どのように応答分布を推定したかによって、推定された通信路は (i) cell-population channel, (ii) single-

図 1 応答のばらつきと相互情報。 (A) 上流因子 x がある値 x_i をとるときの下流因子 y の分布 $p(y|x_i)$ 。 (B) ばらつきが大きいとき。 (C) ばらつきが小さいとき。

図 2

Channel の種類と細胞間変動の扱い。 (A) Cell-population channel, (B) Single-cell channel, (C) Multiple-cell channel.

cell channel, (iii) multiple-cell channel の 3 種類に分けられる⁶⁾。 (i) cell-population channel は 1 回の刺激に対する応答を多くの細胞について計測して、それらの応答を混ぜて推定したものである (図 2A)。つまり、細胞集団全体を一つの通信路と見なした場合に相当する。そして、(ii) single-cell channel は同じ細胞に反復刺激を行い、1 細胞の応答を繰り返し計測して推定したものである (図 2B)。つまり、一つの細胞を一つの通信路と見なした場合に相当する。最後に (iii) multiple-cell channel は同じ細胞に反復して刺激を行い、1 細胞ごとに応答を繰り返し計測することを多数の細胞に対して行った後、複数細胞の応答を足し合わせてその合計値の分布を推定したものである (図 2C)。つまり、細胞集団を複数細胞の通信路の足し合わせとして見なした場合に相当する。多細胞組織の応答はこれに該当すると考えられる。一方で、 $p(X)$ は可能であれば生体内の濃度分布を用いて推定するが、生体内の濃度分布が不明な場合は、最大の相互情報量 (通信路容量と言われる) を与えるよう数理的に最適濃度分布を推定して解析する^{7),8)}。

これらの通信路では細胞間変動の扱い方が異なっている。cell-population channel は細胞ごとの応答の違いを区別せずばらつきを推定しているために、細胞間変動も細胞内変動と同じくノイズとして扱っている。一方 single-cell channel は細胞ごとに応答のばらつきを推定しているために細胞間変動を含まない。そして multiple-cell channel では複数細胞を確定した後に、応答を足し合わせて推定するため、細胞間変動の存在によって情報伝達量が増加する可能性がある。したがって、細胞間変動がノイズ、情報のいずれとして寄与するかは (iii) による解析で初めて明らかとなる。

これから cell-population channel, single-cell channel に

ついでの研究を紹介後、筆者らの multiple-cell channel についての研究成果について紹介する。

3. cell-population channel

cell-population channel では1細胞レベルの応答を、多くの細胞について計測して推定する (図 2A)。このために必要な実験系は免疫染色やフローサイトメトリ、ライブイメージングなど1細胞単位で応答計測できるものであればよく、さまざまな対象、生理現象に対して適用しやすい。Tkačik *et al.*⁹⁾ はショウジョウバエの発生過程においてモルフォゲンが下流因子への情報伝達量を最適化するように勾配していることを示した。哺乳類の細胞内情報伝達においては、Cheong *et al.*¹⁰⁾ は情報伝達のボトルネックになる上流因子をネットワーク上に予測し、Uda *et al.*¹¹⁾ は経路ごとの情報伝達における寄与や刺激による経路の使い分けを明らかにした。Selmikhanov *et al.*¹²⁾ は応答時間パターン全体を使った情報伝達は細胞間変動によるノイズに対して比較的頑強になることを示した。しかし、これらの研究においてその相互情報量の値はそれぞれ1 bit 程度しかなかった。これは、細胞はオン・オフの2値応答しかできないということを示している。しかし、実際の生体応答は2値応答ばかりでなく、刺激の強度に応じて連続的に細かく制御できると考えられる。cell-population channel では細胞集団全体を一つの通信路として見なしているために細胞間変動をノイズとして扱う。そのために相互情報量を過少評価している可能性がある。

4. single-cell channel

各細胞の応答は、細胞集団を一つの通信路と見なすのではなく、それぞれの細胞を独立な通信路と見なす single-cell channel としてとらえるべきである (図 2B)。そのためには同じ細胞に反復して刺激を加えて応答を計測する必要があるが、この実験的、生物学的な制約により、single-cell channel の解析可能な実験系は限られている。Keshelava *et al.*¹³⁾ は、アセチルコリンで反復刺激を行い1細胞ごとのカルシウム応答から1細胞の情報伝達量を計測し、single-cell channel は2 bit 程度を伝達しており、cell-population channel より情報伝達が正確であることを示した。つまり、cell-population channel では細胞間変動をノイズとして扱ったことで、実際の各細胞内での情報伝達量より過少推定されていた。

しかし、細胞間変動が存在することは情報伝達においてどのような意義があるのか明らかでなかった。複数の細胞の応答を足し合わせた multiple-cell channel を用いて組織としての応答を考えることで、細胞間変動の意義について検討することが可能となる。

5. multiple-cell channel

組織の応答を考えるためには、1細胞ごとの通信路を足し合わせた、複数細胞からなる multiple-cell channel を解析する必要がある。そこで筆者らは、細胞間変動の意義を明らかにするために、組織の応答を複数細胞の応答を合計したものとして定義して、組織全体を通信路と見なした解析を行った (図 2C)⁶⁾。

骨格筋細胞に電圧を変えつつ反復して電気刺激を加え細胞ごとにカルシウム応答を計測した。そこから、複数の細胞を抽出した後に、細胞ごとの応答を足し合わせて multiple-cell channel を作成した。multiple-cell channel の相互情報量を推定したところ single-cell channel の相互情報量よりも大きいことがわかった。

multiple-cell channel の相互情報量増加の原因には、細胞数が増えることと細胞間変動が存在することの2つがありうる。この2つの効果を分けて議論するために我々は大量効果 (large number effect) と応答多様性効果 (response diversity effect) という概念を導入した (図 3)。細胞間変動の有無にかかわらず、細胞数増加は、大量の法則により平均応答のばらつきを減少させる (大量効果)。一方、細胞間変動が存在する場合の

図 3 Multiple-cell channel における細胞間変動の情報量に対する寄与。細胞間変動がある場合のみ応答多様性効果により応答の段階が細かくなり、応答のエントロピー $H(Y)$ が上昇して情報量が増加する。

み、平均応答の段階が細くなり、刺激を細かく区別できるようになりうる（応答多様性効果）。そこで異なる細胞を抽出する代わりに同じ細胞の応答から複数応答抽出することで、擬似的に細胞間変動を含まない multiple-cell channel を作成した。細胞間変動の寄与を示すために、細胞間変動を含む multiple-cell channel と細胞間変動を含まない multiple-cell channel を比較した。その結果、細胞間変動を含む multiple-cell channel のほうが細胞間変動を含まない multiple-cell channel より相互情報量が大きかった。つまり multiple-cell channel において細胞間変動は、ノイズとして情報量を下げのではなく、情報量の増加させていた。つぎに細胞間変動による情報量の増加は応答多様性によることを説明する。

相互情報量は以下の式によっても表現できる。

$$I(X;Y) = H(Y) - H(Y|X)$$

ここで、 $H(Y)$ は応答全体のエントロピーを表し、 $H(Y|X)$ は刺激を与えた際の応答のばらつき、すなわちノイズのエントロピーを表す。つまり第1項 $H(Y)$ が応答多様性効果、第2項 $-H(Y|X)$ が大数効果に対応する。細胞間変動が存在しており応答多様性効果が生じた場合のみ $H(Y)$ が増加する。一方、大数効果でばらつきが小さくなると $H(Y|X)$ が減少する。相互情報量は $H(Y)$ と $H(Y|X)$ によって決まるので、multiple-cell channel における相互情報量変化は応答多様性効果と大数効果のみによって決まる。そして細胞間変動を含む multiple-cell channel においてのみ $H(Y)$ が増加し、応答多様性効果が生じたことが示された。

この研究は、従来ノイズの一部として考えてきた細胞間変動が、組織の応答を考えた際に応答の段階を細かくすることによって精細な応答制御を可能にしていることを示した。細胞間変動が存在するということは集団の中に低刺激強度の区別が得意な細胞もいれば高刺激強度の区別が得意な細胞もいて、それによって組織として正確な応答制御が可能になっている。これらの結果は組織としての応答を精密にするために積極的に細胞ごとの応答をばらつかせて細胞間変動を生み出しているという可能性を示唆している。しかし現在のところ、細胞間変動を積極的に生み出しているのか、不可抗力的に生じる細胞間変動をうまく活かせるようにシステムとして進化してきたのかは不明である。

応答多様性効果と同様にばらつきを活かした情報伝達メカニズムとして確率共鳴¹⁴⁾が知られており、シグナル伝達経路に対する情報理論解析でこの効果を解

表 1
細胞内変動と細胞間変動の効果

効果	変動の種類
確率共鳴	細胞内変動
応答多様性効果	細胞間変動

析した研究も存在している^{15),16)}。確率共鳴は確率過程による時変な細胞内変動を活かして情報伝達量を増加させるメカニズムであるが、応答多様性効果は細胞ごとの分子の発現量の違いによる時不変な細胞間変動を活かして情報伝達量を増加させる新規メカニズムである（表1）。確率共鳴は閾値応答のような、1細胞の情報を大きく損失させる非線形性が経路に存在する際に、細胞内変動によって組織全体としての情報損失を防ぐ。一方で応答多様性効果は閾値応答の有無などの制約はなく、細胞間変動の存在とその定量的条件によってどの経路でも見られうる普遍的な現象である。

文 献

- Shannon, C. E. (1948) Bell Syst. Tech. J. **27**, 379-423. DOI: 10.1002/j.1538-7305.1948.tb01338.x.
- Shannon, C. E. (1948) Bell Syst. Tech. J. **27**, 623-656. DOI: 10.1002/j.1538-7305.1948.tb00917.x.
- Elowitz, M. B. *et al.* (2002) Science **297**, 1183-1186. DOI: 10.1126/science.1070919.
- Swain, P. S. *et al.* (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **99**, 12795-12800. DOI: 10.1073/pnas.162041399.
- Filippi, S. *et al.* (2016) Cell Rep. **15**, 2524-2535. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.05.024.
- Wada, T. *et al.* (2020) Cell Rep. **32**, 108051. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108051.
- Arimoto, S. (1972) IEEE Trans. Inf. Theory **18**, 14-20. DOI: 10.1109/TIT.1972.1054753.
- Blahut, R. (1972) IEEE Trans. Inf. Theory **18**, 460-473. DOI: 10.1109/TIT.1972.1054855.
- Tkačik, G. *et al.* (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **105**, 12265-12270. DOI: 10.1073/pnas.0806077105.
- Cheong, R. *et al.* (2011) Science **334**, 354-358. DOI: 10.1126/science.1204553.
- Uda, S. *et al.* (2013) Science **341**, 558-561. DOI: 10.1126/science.1234511.
- Selimkhanov, J. *et al.* (2014) Science **346**, 1370-1373. DOI: 10.1126/science.1254933.
- Keshelava, A. *et al.* (2018) Nat. Commun. **9**, 876. DOI: 10.1038/s41467-018-02868-y.
- Gammaitoni, L. *et al.* (1998) Rev. Mod. Phys. **70**, 223-287. DOI: 10.1103/RevModPhys.70.223.
- Suderman, R. *et al.* (2017) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **114**, 5755-5760. DOI: 10.1073/pnas.1615660114.
- Tottori, T. *et al.* (2019) Phys. Rev. E. **100**, 042403. DOI: 10.1103/PhysRevE.100.042403.

和田卓巳（わだ たくみ）

京都大学 iPS 細胞研究所特定研究員
2020 年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了，博士（理学）
研究内容：システム生物学，情報理論
連絡先：〒 606-8507 京都市左京区聖護院河原町 53

和田卓巳

E-mail: t.wada@cira.kyoto-u.ac.jp

廣中謙一（ひろなか けんいち）

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻特任助教
2014 年九州大学大学院システム生命科学府一貫制博士課程修了，博士（理学）
研究内容：理論生物学，数理生物学
連絡先：〒 113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

廣中謙一

E-mail: khironaka@bs.s.u-tokyo.ac.jp

黒田真也（くろだ しんや）

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻教授
1995 年大阪大学大学院医学研究科博士課程修了，博士（医学）
研究内容：システム生物学，トランスオミクス
連絡先：同上

黒田真也

E-mail: skuroda@bs.s.u-tokyo.ac.jp

URL: <http://kurodalab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/ja/top/>