縮約と遡行による階層的生体リズム機構のモデル化

非会員 中尾 光之* 非会員 岡山 大*
 非会員 片山 統裕* 非会員 辛島 彰洋*

Reduction and Retrospection Approach to Modeling of Hierarchical Biological Rhythms

Mitsuyuki Nakao*, Non-member, Hiroshi Okayama*, Non-member, Norihiro Katayama*, Non-member,
 Akihiro Karashima*, Non-member

Physiome inherently investigates hierarchical layers of biological system. In the post genome era, the number of layers should increase because possible mechanisms at molecular level are always referred to. However, biological modeling in the post genome era has to face unavoidable uncertainties in biological measurements and explosion of degree of freedom. An exhaustive modeling seems to be necessary to understand possible mechanisms underlying biological phenomena at every hierarchical level. However, simultaneously it looks like an impossible or reckless trial. In order to get rid of them, we propose a novel modeling strategy that integrates the top-down retrospection and bottom-up reduction modeling. Here, our strategy is applied to modeling of biological rhythms which is an appropriate system to study because of the penetration of rhythmic dynamics through all of the hierarchical layers.

キーワード : フィジオーム, 視交叉上核, 分子時計機構, SCN 振動体, 非 SCN 振動体

Keywords : physiome, suprachiasmatic nucleus (SCN), molecular clock mechanism, SCN oscillator, nonSCN oscillator

1. はじめに

生体システムの特質からフィジオームの対象はいくつかの階層にわたることになる。これらの階層は多くの場合「繰り込まれる」こともなく、階層毎に個別の扱いが必要となる。ポストゲノム時代においては、扱う生体システムのレベルによらず、常に分子レベルのメカニズムを参照することが求められることから問題はさらに困難さを増している。これらを解決するツールとして数理的なモデリングの役割が期待されている。システム生物学の流行もこのような流れの中に位置づけられよう。しかしながら、分子レベルの計測技術の発展により分子レベルのモデリングに必要な情報は蓄積されてきているものの未だ十分ではないし、精度的にも必ずしも高いとはいえない場合が多い。同時に、このような状況は分子レベルに限定されるものではなく、生体システムを構成する各階層において共有される特質でもある。従って、多くの階層を射程に入れたモデリングをナイーブに行ってしまうと、単に不確定性を積み重ねただけで、必要な信頼性を得られないことにもなりかねない。また、自由度が高すぎて見通しのよいメカニズムの理解が

実現されないことも予想される。研究者の中には、このような問題意識から、分子レベルまで遡って何かを読み解きたいという欲望を自らに禁じるものもある。著者はそのような倫理的振舞いからは遠くに在るが、何らかの戦略が必要だとは感じている。

生物の階層性を問題にするとき生体リズム機構は都合の良い研究対象である。なぜなら、日周期のリズムが分子から行動まですべての階層を貫いて存在しているからである。生体リズムは行動学的研究が従来から盛んに行われてきており、それらによってもたらされた知見を基に、我々はヒトの生体リズム機構をモデル化してきた^{(1)~(3)}。一方で、生体リズムの分子生物学的な研究により、時計遺伝子群およびそれらの間の相互作用が明らかにされてきており⁽⁴⁾、分子時計機構のモデルも数多く生み出されている⁽⁵⁾。我々は階層的リズム機構をモデル化する戦略として「縮約と遡行」からなる枠組みを提案している(図1)⁽⁶⁾。これは、行動学的なモデルから出発した我々の出自と大いに関係している。基本的には下位の階層のモデルが持つ不確定性を、上位の階層のダイナミクスを「遡行的に」読み解くことによって補おうとするものである。この過程には「遡行」を助けるために下位のモデルのダイナミクスを「縮約」する必要がある。このような「縮約と遡行」を、階層を行き来しながら適用することによってモデル化を実現しようとする

* 東北大学大学院情報科学研究科
 〒980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3-09
 GSIS, Tohoku University
 6-3-09, Aobayama, Aoba-ku, Sendai 980-8579

図 1 縮約と遡行による階層的生体リズム機構のモデリング

Fig. 1. Reduction and retrospection approach to modeling of hierarchical biological rhythm

ものである。この戦略に基づくモデル化は未だ道半ばであるが、階層的生体システムのモデル化の一つの試みとして紹介する。問題意識を共有する研究に何か資するものがあれば幸いである。

2. 階層的生体リズム機構のモデル化

生体リズム機構は図 1 に示すように分子レベル、細胞レベル、ペースメーカー細胞の集積する視交叉上核 (SCN) や末梢器官レベル、行動レベルと多くの階層からなっている。以下では、分子レベルから行動レベルを目指したボトムアップ的モデリング (縮約) と行動レベルからのトップダウン的モデリング (遡行) について説明する。

〈2・1〉 分子時計機構のモデル化とその縮約 現在相当数の遺伝子が分子時計の生成に関わっていることが知られている⁽⁷⁾。中でも主要な遺伝子からなるネットワークを図 1 (最下段) に示す。これは 10 数種類の変数からなる微分

方程式で記述される⁽⁹⁾。これでも多くの遺伝子の寄与が省略されており 70 変数程度のモデルも提案されている⁽⁸⁾。モデルの妥当性は遺伝子発現レベルや対応したタンパク質濃度の振動と位相関係から確かめた。さらに光刺激の効果を模擬して位相反応曲線を求め実験データと比較した。これらはいずれもモデルが生成した振動ダイナミクスが実際の分子時計の振舞いを再現していることを示唆するものであった⁽⁹⁾。これを分子レベルのモデルと考え、本質的なダイナミクスを保存しながら変数を 4 にまで縮約したものが図 1 (下から 2 段目) に掲げたモデルである⁽⁹⁾。分子時計機構モデルの 15 変数のうち、ほぼ同位相で振動している時計遺伝子群 Per, Cry, Dec を一つの変数 **PER** で代表させ、時計遺伝子 Bmal1 を変数 **BMAL1** で代表させた。併せて、mRNA と対応するタンパク質を区別しないで表現した。さらに転写制御と、タンパク-タンパク相互作用を表現するために 2 変数 **PER-CRY** と **CLOCK-BMAL1** を加えた。縮約した表現を以下に示す。

$$\begin{aligned}
 \frac{dPER}{dt} &= S_1 \frac{CB}{K_1 + CB} - D_1 \frac{PER}{L_1 + PER} - D_0 PER \\
 \frac{dPC}{dt} &= S_2 \frac{PER}{K_2 + PER} - D_2 \frac{PC}{L_1 + PC} - D_0 PC \\
 \frac{dBMAL1}{dt} &= S_3 \frac{K_3}{K_3 + CB} - D_3 \frac{BMAL1}{L_3 + BMAL1} - D_0 BMAL1 \\
 \frac{dCB}{dt} &= S_4 \frac{BMAL1}{K_4 + BMAL1} - V_1 PC \cdot CB - D_4 \frac{CB}{L_4 + CB} - D_0 CB
 \end{aligned} \quad (1)$$

縮約によって元のダイナミクスが保存されていることは図 3 に示すような振動位相関係と位相反応曲線によって確認している。位相反応は 1 時間だけ PER の産生率を上昇させて求めた。ここに、 $S_1=0.97$, $S_2=1.1$, $S_3=2.6$, $S_4=0.54$, $S_5=0.70$, $D_0=0.0099$, $D_1=0.70$, $D_2=0.38$, $D_3=1.9$, $D_4=0.19$, $L_1=0.30$, $L_2=0.010$, $L_3=0.30$, $L_4=0.050$, $K_1=0.75$, $K_2=2.1$, $K_3=0.85$, $K_4=0.030$ である。

以上の縮約プロセスは分子レベルのモデルのダイナミクスの主要な性質を保存しながら自由度を低減しており、最終的に SCN モデルにおける自由度の増大を防いでいる。力学的には縮約は多様体理論に基づき行われなくてはならないが、その適用範囲は限られている。ここで行ったような発見的な方法やよく性質の知られた少自由度の力学系を利用することも実際的な方法としての意味があると考えられる。

時計遺伝子を含む転写-翻訳ループはさらに細胞内シグナル伝達系、シナプス結合やギャップ結合などの細胞間の相互作用へと開かれている。これらのメカニズムを縮約モデルへと組み入れ細胞レベルのモデルが完成する。ペースメーカー細胞モデルを結合すれば SCN モデルを構成することができる。実際の SCN では、ギャップ結合、シナプス結合、ペプチドの拡散などにより細胞同士が結合されていると考えられる。細胞内シグナル伝達系や細胞間の相互作用のモデル化の詳細についてはさらに広範な検討が必要である。図 3 に PER と BMAL1 を単に拡散させて得られた 10,000

(a) 縮約モデルの振動波形

(b) 縮約モデルの位相反応曲線⁽⁹⁾

刺激強度：実線 0.1, 破線 0.3, 点線 0.5

図 2 縮約モデルの振動と位相反応曲線 (PRC)

Fig. 2. Oscillations and phase response curve (PRC) of reduced model

図 3 SCN モデルの格子点に配置された細胞振動の位相差分布のスナップショット⁽⁹⁾

Fig. 3. Snap-shot of spatial distribution of phase difference between cellular oscillations

個の細胞振動間の位相差 (適当な 1 つの細胞の振動を基準として計算した) の空間分布を示す (拡散定数: $D_{PER}=1$, $D_{BMAL1}=20$)⁽⁹⁾. いくつかの同期的な集団が形成されている

図 4 生体リズムの位相振動子モデル⁽²⁾

Fig. 4. Coupled phase oscillator model of biological rhythm

様子が分かる。ここでは、この単純な結果を示すことで分子レベルのモデルからボトムアップ的に SCN のモデルが構成されるプロセスを示すに留める。これが行動レベルでの SCN 振動子に対応することに注意してほしい。

〈2・2〉 行動レベルのモデルとその遡行的解釈

ここでは行動レベルの生体リズム機構のモデルについて述べる。これらは分子レベルでの時計機構とは無関係に構築されたものである。また、分子レベルの時計機構が集積されたシステムが最大限縮約された姿であるとも言えよう。未だ議論はあるが、行動レベルでは 2 つの日周振動子が生体リズムを支配しているとする考えに立って我々はモデル化を行ってきた。モデルは SCN に支配された振動子 (Osc I) と非 SCN の時計機構を総合した振動子 (Osc II), および実際の睡眠-覚醒パターンを表現する振動子 (Osc SW) の 3 つの位相振動子からなっている (図 4)⁽¹⁾⁽³⁾。

$$\zeta = 1$$

$$\dot{\theta}_1 = \omega_1 + C_{21}h_{21}(\theta_2 - \theta_1) + C_{31}h_{31}(\theta_3 - \theta_1) + 1^L(\zeta)\delta(\theta_3 - 1/3)f(\theta_1) + 1^W(\theta_3)\delta(\zeta - \zeta^L)f(\theta_1)$$

$$\dot{\theta}_2 = \omega_2 + C_{12}h_{12}(\theta_1 - \theta_2) + C_{32}\sin 2\pi(\theta_3 - \theta_2)$$

$$\dot{\theta}_3 = \omega_3 + C_{13}h_{13}(\theta_1 - \theta_3) + C_{23}\sin 2\pi(\theta_2 - \theta_3)$$

under free-run situation

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{\theta}_3 = \omega_0 + \phi_s \\ \text{under rest-activity schedule} \end{array} \right.$$

..... (2)

ここに、 $\omega_1 (=0.97)$, $\omega_2 (=0.81)$, $\omega_3 (=0.81)$, $\omega_0 (=1)$ は Osc I, II, SW の角速度, および休息-活動スケジュールの角速度, をそれぞれ表す。 θ_1 , θ_2 , $\theta_3 \in [0, 1]$ はそれぞれ Osc I, II, SW の位相を表す。 ζ , ζ^L は明暗サイクルの位相および明期の開始位相を示す。 1^L , 1^W は明期および活動期間に 1 となり, その他は 0 となる関数である。 f は Osc I の PRC である。更なる詳細については文献 (1) を参照してほしい。このモデルの特徴は光のみならず Osc SW から Osc I および II への同調メカニズム (非光同調) を有している点である。

これは Hashimoto らの実験結果に基づいて構成された⁽¹⁰⁾。モデルにおいては、彼らの結果を再現するために、相互作用として図 5(a)に示すように不連続性を有する(位相差に関する)周期関数を導入した。これは睡眠-覚醒リズム(非 SCN 振動子)とメラトニンリズム(SCN 振動子)の位相差と位相変化の関係を再現する上で本質的であった。モデルによるシミュレーション結果を図 5(b)に示す。位相差 0.5(半周期)で位相変化方向が反転しており、実験結果とも一致している。位相振動子は非線形振動子としての実体からは離れているが、位相縮約の過程で不連続な相互作用が導出されることは考えにくい。しかしながら、全く異なる立場から提案された睡眠-覚醒リズムのモデルにおいても、サークルマップの意味で同様な性質が見出されたことから、不連続な相互作用は生物学的なダイナミクスの本質を写し取っている可能性がある⁽¹¹⁾。

位相振動子間の相互作用は結合される振動子の力学的性質と相互作用の形態によって決まると考えられる。もしそうなら、上述の睡眠-覚醒リズムの位相変化の不連続な性

(b) 睡眠-覚醒リズム位相変化のメラトニンリズムと睡眠-覚醒リズムの位相差依存性

図 5 位相振動子モデルの相互作用関数と睡眠-覚醒リズムの位相変化のシミュレーション⁽¹⁾

Fig. 5. An interaction function of phase oscillator model and simulated time evolution of sleep-wake phase dependent on phase difference between sleep-wake rhythm and melatonin rhythm

質は行動レベルでの SCN および非 SCN 振動子の力学的性質を表出させていると言えるのではないだろうか。そこで、Van del Pol 振動子を速度で結合した生物リズムモデルの古典である Kronauer のモデル⁽¹²⁾を考える。

$$\begin{aligned} k^2 \frac{d^2 x}{dt^2} + k \mu_x (-1 + x^2) \frac{dx}{dt} + \omega_x^2 x + F_{yx} k \frac{dy}{dt} &= 0 \\ k^2 \frac{d^2 y}{dt^2} + k \mu_y (-1 + y^2) \frac{dy}{dt} + \omega_y^2 y + F_{xy} k \frac{dx}{dt} &= 0 \end{aligned} \quad \dots\dots\dots (3)$$

ここに、 $k=24/2\pi$, $\omega_x=0.99$, $\omega_y=0.92$, $\mu_x=\mu_y=0.1$, $F_{yx}=-0.04$, $F_{xy}=-0.16$ である。X 振動子が SCN 振動子に、Y が非 SCN にそれぞれ対応している。この振動子系の引き込みの様子とそこへの再同調のダイナミクスを厳密に求めることは困難であるが、近似的には摂動法を使って議論することができる。それによれば、パラメータの値によらず同位相および逆位相近傍での引き込み解が存在し、同位相引き込みが安定であり、逆位相は不安定であることが分かっている⁽¹³⁾。この場合の両者の位相差はその正弦関数に従って推移する。この関係は、睡眠-覚醒リズムの位相変化(図 5(b))と同一視できることから、不安定な逆位相同期解近傍では睡眠-覚醒リズム位相の変化は連続であることが示唆される。これらの性質は結合形態を速度から拡散に変えても同様であった。異なる構造を持つ振動子ではそうとは限らない。実際、BVP (Bonhoeffer-Van del-Pole) 振動子では逆位相同期解が安定になるパラメータ領域があることが示されている⁽¹³⁾。先に述べたように、Hashimoto らは睡眠-覚醒リズムとメラトニンリズムが逆位相関係にある時、前者の位相変化の方向が反転することを示し、我々は位相振動子モデルにおいてこれが SCN 振動子から非 SCN 振動子への不連続な相互作用によるものではないかと予想した。力学的実体を有する振動子系の解析から SCN 振動子や非 SCN 振動子の構造や相互作用の形態を推定することができるかもしれない。さらに、それぞれは細胞レベルの振動機構の集合体であることから、細胞振動子の力学的性質や細胞レベルの結合形態をメタレベルから制約しているだろう。これをボトムアップ的に構築された縮約モデルを参照しながら分子レベルに向かって行るのが「遡行的アプローチ」である。

図 6 生体リズムの結合振動子モデル⁽¹²⁾

Fig. 6. Coupled oscillator model of biological rhythm

3. む す び

本稿では、生体リズム機構を対象として階層的な生体システムをモデル化する試みについて述べた。「縮約と遡行」という戦略は生体システムが階層構造であることを前提としている。しかしながら、生体システムでは、分子レベルから一方向的に階層が積み重なっているわけではない。上位から下位へ向けての再帰的な影響も考慮する必要があるだろう。さらなる一般化と精密化については今後の課題としたい。

網羅的なシミュレーションの流行は計算機能力の向上に支えられている。これが生物理解への近道であるとする考えからは、少自由度系の見通しのよさに頼るアプローチは旧弊な態度に映るだろう。しかしながら我々の理解能力が少自由度に限られるならそれに適合した簡略化が必要なのではないだろうか。その過程にこそ本質的な数理的、生物学的洞察を費やす価値があるのではないか。この意味からは、ポストゲノム時代といっても何か新しい問題が生まれているわけではなく、より本質的な視座が要求されるようになったかもしれない。

謝 辞

この研究の一部は東北福祉大学感性福祉研究所における文部科学省の学術フロンティア推進事業による助成に拠っている。

(平成 19 年 7 月 20 日受付)

文 献

- (1) M. Nakao, K. Yamamoto, K. Honma, S. Hashimoto, S. Honma, N. Katayama, and M. Yamamoto : “A phase dynamics model of human circadian system”, *J. Biol. Rhythms*, Vol.17, pp.476-489 (2002)
- (2) M. Nakao, K. Yamamoto, K. Honma, S. Hashimoto, S. Honma, N. Katayama, and M. Yamamoto : “Modeling interactions between photic and nonphotic entrainment mechanisms in transmeridian flights”, *Biol. Cybern.*, Vol.91, pp.138-147 (2004)
- (3) M. Nakao, K. Yamamoto, K. Honma, S. Hashimoto, S. Honma, N. Katayama, and M. Yamamoto : “Modeling photic and nonphotic entrainment mechanisms in human circadian system”, In: *Trends in Chronobiology Research*, F. Columbus, ed, pp.157-212, Nova Science Publishers, Inc., New York (2005)
- (4) S. Reppert and D. Weaver : “Coordination of circadian timing in mammals”, *Nature*, Vol.418, pp.935-941 (2002)
- (5) J. C. Leloup and A. Goldbeter : “Toward a detailed computational model for the mammalian circadian clock”, *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol.100, pp.7051-7056 (2003)
- (6) M. Nakao : “Toward hierarchical modeling of biological clock mechanisms”, *Proc SICE Ann Conf 2005*, pp.3531-3536 (2005)
- (7) H. R. Ueda, W. Chen, A. Adachi, H. Wakamatsu, S. Hayashi, T. Takasugi, M. Nagano, K. Nakahama, Y. Suzuki, S. Sugano, M. Iino, Y. Shigeyoshi, and S. Hashimoto : “A transcription factor response element for gene expression during circadian night”, *Nature*, Vol.418, pp.534-539 (2002)
- (8) D. B. Forger and C. S. Peskin : “A detailed predictive model of the mammalian circadian clock”, *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol.100, pp.14806-14811 (2003)
- (9) M. Nakao, Y. Nishimura, K. Aoki, and N. Katayama : “Modeling of the suprachiasmatic nucleus based on reduced molecular clock mechanisms”, *Proc. 26th Ann. Conf. IEEE EMBS*, pp.2897-2900 (2004)
- (10) S. Hashimoto, K. Nakamura, S. Honma, and K. Honma : “Non-photic entrainment of human rest-activity cycle independently of the circadian pacemaker”, *Sleep and Biol. Rhythms*, Vol.2, pp.2897-2900 (2004)
- (11) M. Nakao, K. Yamamoto, N. Katayama, and M. Yamamoto : “Formal similarity between the two process model and a coupled oscillator model”, *Abstracts of 17th APSS Meeting*, 0243E (2003)
- (12) R. E. Kronauer, C. A. Czeisler, S. F. Pilato, M. C. Moore-Ede, and E. D. Weitzman : “Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators”, *Am J Physiol*, Vol.242, R3-R17 (1982)
- (13) 岡山 大・辛島彰洋・片山統裕・中尾光之 : 「結合振動子モデルの再同調過程の解析」, *時間生物学*, **12**, p.69 (2006)

中 尾 光 之

(非会員) 1956 年 7 月 12 日生。1984 年 3 月東北大学工学研究科博士後期 3 年の課程修了。工学博士。東京都老人総合研究所助手，東北大学工学部助手，助教授，同学大学院情報科学研究科助教授を経て，2004 年 4 月より同教授。現在生体システムのモデリング研究に従事。

岡 山 大

(非会員) 1983 年 1 月 31 日生。2006 年 3 月東北大学工学部情報工学科卒業。同年 4 月同大学大学院情報科学研究科博士前期 2 年の課程入学，現在に至る。生体リズム機構のモデリング研究に従事。

片 山 統 裕

(非会員) 1967 年 8 月 7 日生。1996 年 3 月東北大学大学院情報科学研究科博士後期 3 年の課程修了。博士 (情報科学)。1993-1995 学術振興会特別研究員。東北大学大学院情報科学研究科助手を経て，2003 年 4 月同研究科助教授。2007 年 4 月より准教授。神経生理学，生物物理学，生体信号処理の研究に従事。

辛 島 彰 洋

(非会員) 1976 年 10 月 7 日生。2004 年 3 月東北大学大学院情報科学研究科博士後期 3 年の課程修了。博士 (情報科学)。2004 年 4 月より東北大学大学院情報科学研究科助手，2007 年 4 月より同研究科助教。神経生理学および生体信号処理の研究に従事。