

# 代数的手法による複数細胞タイプ共存条件式の導出

吉田 寛\*

九州大学・大学院数理学研究院・高等研究機構

(RECEIVED 2006/12/04    REVISED 2007/02/06)

## 概 要

多細胞生物の発生は、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。本研究では、細胞数が増加し細胞タイプのある並びが保存するモデルを、確率的 Lindenmayer ( $L$ ) システムを元に構築した。このモデル上で、限量記号消去 (Quantifier elimination) を用いることにより、細胞タイプが多様になるための増殖率、遷移率の厳密な関係式を導出することに成功した。

## 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 [6]。この異なった細胞タイプは、細胞分化を通じて生成され、ここでは、初期の細胞タイプ (幹細胞) から、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。

細胞分化と形態形成の理論的研究は、Alan Turing によって開拓された。Turing は、ある反応拡散系が、不均一で安定したパターンを生じることを示したが [14]、このパターンは、初期条件に依存せず、揺らぎに頑強であった。このいわゆる Turing パターンは、形態形成のダイナミカルな基礎は与えるけれども、細胞増加を考慮できず、また、細胞内ダイナミクスも充分複雑ではなかった。

Turing 理論と細胞内ダイナミクス、細胞数増加を考慮した アイソロガス多様化理論が金子、四方によって提案された [7, 8]。このモデルでは、細胞分裂と細胞間の相互作用によって、自発的に細胞分化が起る。しかし、各細胞タイプの増殖率と遷移率にどのような厳密な関係があるのか定量的に調べることはできていない。

本研究の目的は、そのような厳密な関係を 確率的  $L$  システムをベースに導出することである。この導出には、限量記号消去 (QE) 法を用いた。その結果、細胞並びの保存則と細胞タイプの多様性の関係を陽に知ることが可能となった。

---

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

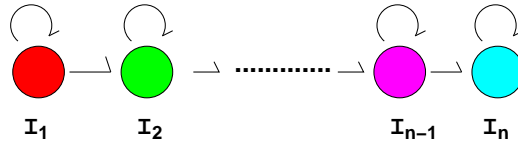


図 1: 細胞分化の概念図．細胞分化は， $I_1 \rightarrow I_2 \rightarrow \dots \rightarrow I_n$  として表される．

## 2 モデル

細胞系譜が直線的に表される多細胞系のモデルを図 1 に示す． $I_1$  が初期タイプ， $I_n$  が最終タイプであり，中間タイプは  $I_2, I_3, \dots, I_{n-1}$  である．細胞タイプ  $i$  の増殖率と遷移率は以下のように定義される．

$$\begin{aligned}
 I_i &\rightarrow \begin{cases} I_i I_i & p_{i,i} \\ I_{i+1} & p_{i,i+1} \\ I_i & 1 - p_{i,i} - p_{i,i+1} \end{cases} \quad (1 \leq i < n), \\
 I_n &\rightarrow \begin{cases} I_n I_n & p_{n,n} \\ I_n & 1 - p_{n,n} \end{cases}, \quad (1)
 \end{aligned}$$

ここで， $0 < p_{i,i} < 1$  ( $1 \leq i \leq n$ )， $0 < p_{i,i+1} < 1$  ( $1 \leq i < n$ )， $p_{i,i} + p_{i,i+1} < 1$  ( $1 \leq i < n$ )．この書き換え規則に加えて，細胞並びの保存を表す次の規則を採用した： $I_i I_j \rightarrow I_i I_{i+1} \cdots I_{j-1} I_j$ ， $I_j I_i \rightarrow I_j I_{j-1} \cdots I_{i+1} I_i$  ( $j > i + 1$ )．

## 3 手法

本研究では，計算代数 [3] の一テーマである QE を用いる．QE とは述語論理の一階述語論理において表れ，扱う対象（入力）は，一階述語論理式（first-order formula）である．一階述語論理式とは，代数方程式，不等式，限量記号 ( $\exists, \forall$ ) 及び，ブール演算からなる式の事である．QE は，与えられた一階述語論理式に対し，その式と等価で限量記号を含まない式を導く算法である．たとえば， $\forall x(x^2 + bx + c > 0)$  なる入力に対して，QE は，それと（実数体  $\mathbf{R}$  上）等価な式  $b^2 - 4c < 0$  を出力する．このように，QE を用いることによって，入力の一階述語論理式が真となる自由変項間の関係式を導くことが出来る．また，変数  $\epsilon$  を追加することによって，ある拘束条件下での多項式の最大値を求めることも可能である．例えば， $\max y$  s.t.  $x^2 + y^2 \leq 1 \wedge y \leq x^2$  なる問題を，次のように変形する：

$$\exists x \exists y (x^2 + y^2 \leq 1 \wedge y \leq x^2 \wedge y \geq \epsilon).$$

この式を入力すると QE は， $\epsilon \leq (\sqrt{5} - 1)/2$  を出力するが，このことは， $y$  の最大値は  $(\sqrt{5} - 1)/2$  であることを示している．

上記のような手法を用いて，細胞内化学反応の運動モデルに対して，記号的-数値的最適化 [2, 12] を行ったり，多細胞モデルでは代数的計算による最適化 [16, 15] が行われた．

## 4 結果と議論

### 4.1 確率的 $L$ システムにおける成長行列を用いた解析

連続した2つの細胞タイプ  $I_i I_i (1 \leq i \leq n)$ ,  $I_i I_{i+1}$ ,  $I_{i+1} I_i (1 \leq i < n)$  の成長行列  $M$  を求める．これにより,  $m$  ステップ目における  $I_\ell I_k (k = \ell - 1, \ell, \ell + 1)$  の数を見積もることができる．ここで, 細胞並びの保存則より連続した細胞タイプ以外, 例えば,  $I_i I_{i+3}$  は, どのステップにおいても現れないことに留意する．2連続以上の細胞タイプに対する成長行列も, もちろん計算できるのだが, 本研究では, 2 で充分であった．

もし, 細胞並び  $I_1 I_1$  から始めると, ステップ  $m$  での並びの構成は,

$$(1, 0, 0, \dots) M^m \tag{2}$$

と計算できる．

本研究では,  $n = 3$  の場合, 即ち, 細胞タイプが3つの場合を調べた．簡単のため,  $I_1, I_2, I_3$  をそれぞれ,  $A, B, C$  で表す．このとき, 成長行列  $M$  は, 式(3)のように求まる．

$$\begin{pmatrix} 2p_{1,1} + (1 - p_{1,2})^2 & (1 - p_{1,2})p_{1,2} & (1 - p_{1,2})p_{1,2} & p_{1,2}^2 & 0 & 0 & 0 \\ p_{1,1} & 1 - p_{1,2} & 0 & p_{1,2} + p_{2,2} - p_{1,2}p_{2,3} & p_{2,3} & 0 & 0 \\ p_{1,1} & 0 & 1 - p_{1,2} & p_{1,2} + p_{2,2} - p_{1,2}p_{2,3} & 0 & p_{2,3} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2p_{2,2} + (1 - p_{2,3})^2 & (1 - p_{2,3})p_{2,3} & (1 - p_{2,3})p_{2,3} & p_{2,3}^2 \\ 0 & 0 & 0 & p_{2,2} & 1 - p_{2,3} & 0 & p_{2,3} + p_{3,3} \\ 0 & 0 & 0 & p_{2,2} & 0 & 1 - p_{2,3} & p_{2,3} + p_{3,3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 + 2p_{3,3} \end{pmatrix} \tag{3}$$

この行列の固有値は,

$$1 - p_{1,2}, 1 + 2p_{1,1} - p_{1,2}, (1 - p_{1,2})^2, 1 - p_{2,3}, 1 + 2p_{2,2} - p_{2,3}, (1 - p_{2,3})^2, 1 + 2p_{3,3} \tag{4}$$

である． $S$  を上記固有値をそのままの順番で並べた対角行列とする．成長行列  $M$  の性質は, 以下の通りである．

- 固有値(4)のなかで,  $1 + 2p_{1,1} - p_{1,2}, 1 + 2p_{2,2} - p_{2,3}, 1 + 2p_{3,3}$  だけが1以上になりうる．固有値が相異なるとき,  $P$  を正則行列として  $M = PS P^{-1}$  とできる．

- $(1, 0, 0, 0, 0, 0, 0)P$  は,

$$\left( 0, 2, -\frac{(1 - p_{1,2})p_{1,2}}{p_{1,1}}, 0, e_5, e_6, e_7 \right)$$

と計算できる．ここで,  $e_5, e_6, e_7$  は全て非ゼロな値である．

- 固有値  $1 + 2p_{2,2} - p_{2,3}, 1 + 2p_{3,3}$  に対応する  $P^{-1}$  の5, 7番目の行は, それぞれ,  $AA, AB, BA$  と  $AA, AB, BA, BB, BC, CB$  に対応する列がゼロである．

以上を踏まえると,  $m$  無限大の極限, 言い換えると, 細胞鎖が充分長くなったとき  $AA, AB, BA, BB, BC, CB, CC$  が混在する必要条件の一つは,

$$1 + 2p_{1,1} - p_{1,2} > 1 \text{ and } 1 + 2p_{1,1} - p_{1,2} > 1 + 2p_{2,2} - p_{2,3}, 1 + 2p_{3,3} \tag{5}$$

であることが分かる．これに以下のような拘束条件を加える:

$$\gamma N(AA) = N(BB) = N(CC), \gamma N(AB) = N(BC). \tag{6}$$

ここで,  $N(XY)$  は,  $m \rightarrow \infty$  の極限での細胞鎖中の  $XY$  の個数であり,  $\gamma$  は, 細胞鎖中の初期細胞タイプと次タイプとの比を示している.

条件 (5) と仮定の拘束条件 (6) の下,  $m \rightarrow \infty$  の極限で, 次のような式 (7) が導出できる:

$$\begin{aligned}
 N(AB) &= N(BA) = \frac{\gamma(p_{1,2} - p_{2,3})(1 - p_{1,2} - p_{2,3})}{\gamma(p_{1,2} - p_{2,3}) + p_{2,3}}, \\
 N(BC) &= N(CB) = \gamma N(AB), \\
 N(BB) &= N(CC) = \gamma, \\
 p_{1,1} &= p_{1,2}(1 - p_{1,2})(p_{2,3} + \gamma(p_{1,2} - p_{2,3})) / (2\gamma(p_{1,2} - p_{2,3})(1 - p_{1,2} - p_{2,3})), \\
 p_{2,2} &= (p_{1,2}p_{2,3}(-1 - p_{1,2})p_{1,2}^2 + p_{2,3} - p_{1,2}p_{2,3}^2) + (p_{1,2}^4(3 - 5p_{2,3}) - (2 - p_{2,3})(1 - p_{2,3})p_{2,3}^3 \\
 &\quad - p_{1,2}^5(1 - 2p_{2,3}) + p_{1,2}p_{2,3}^2(-1 + 2(2 - p_{2,3})(1 - p_{2,3})p_{2,3}) + \\
 &\quad p_{1,2}^2p_{2,3}(5 - 9p_{2,3} + 6p_{2,3}^2) - p_{1,2}^3(2 + p_{2,3} - 7p_{2,3}^2 + 4p_{2,3}^3)) \\
 &\quad \gamma + (p_{1,2} - p_{2,3})^2(1 - p_{2,3})p_{2,3}(2 - p_{1,2} - p_{2,3})\gamma^2) / \\
 &\quad (2(p_{1,2} - p_{2,3})(-1 + p_{1,2} + p_{2,3})\gamma \\
 &\quad ((-1 + p_{1,2})p_{1,2} - p_{2,3}^2 + (p_{1,2} - p_{2,3})(-2 + p_{1,2} + p_{2,3})\gamma)), \\
 p_{3,3} &= (p_{2,3}((1 - p_{1,2})p_{1,2}p_{2,3} - (p_{1,2} - p_{2,3})(p_{1,2}^2 + (1 - p_{2,3})p_{2,3}^2 - p_{1,2}(1 + p_{2,3} + p_{2,3}^2))\gamma - \\
 &\quad (p_{1,2} - p_{2,3})^2(2 - p_{1,2} - p_{2,3})(1 - 2p_{1,2} + p_{2,3})\gamma^2)) / \\
 &\quad (2(p_{1,2} - p_{2,3})(-1 + p_{1,2} + p_{2,3})\gamma((-2 + p_{1,2})p_{1,2}\gamma - p_{2,3}(1 - (2 - p_{2,3})\gamma))). \quad (7)
 \end{aligned}$$

以上の式では,  $N(AA) = 1$  となるように正規化されている. このように,  $N(XY)$ , ( $X, Y \in \{A, B, C\}$ ),  $p_{1,1}$ ,  $p_{2,2}$ ,  $p_{3,3}$  は,  $p_{1,2}$  と  $p_{2,3}$  の関数として陽に表されている.

#### 4.2 増殖率と遷移率の関係の QE による解析

細胞タイプの増殖率と遷移率の関係を調べる. 最初に, 以下のような問題を解くことにより,  $N(AB)$  の最大値を決定した.

$$\exists p_{1,2} \exists p_{2,3} (\psi(p_{1,2}, p_{2,3}, \gamma) \wedge N(AB) \geq \epsilon > 0). \quad (8)$$

ここで  $\psi(p_{1,2}, p_{2,3}, \gamma)$  は, 式 (5), (6), (7) に出てくる等式や不等式を  $\wedge$  で結合したものである. 決まった  $\gamma$  の値に対しては, QE (8) は, 次のような出力をする:  $0 < \epsilon < (\sqrt{17} + 1)/8 \sim 0.64039$  ( $\gamma = 1$ ),  $(\sqrt{881} - 9)/40 \sim 0.517041$  ( $\gamma = 10$ ),  $(\sqrt{89801} - 99)/400 \sim 0.50167$  ( $\gamma = 100$ ). このように, §3 に示した方法で最大値を決めることができる. まとめると, 決まった  $\gamma$  に対して, 仮定 (6) の下, 最も多様性が大きいのは, 次のようにまとめられる.

$$(AA, AB, BA, BB, BC, CB, CC) = (1, f(\gamma), f(\gamma), \gamma, \gamma f(\gamma), \gamma f(\gamma), \gamma), \quad (9)$$

$f(1) = (\sqrt{17} + 1)/8$ ,  $f(10) = (\sqrt{881} - 9)/40$ ,  $f(100) = (\sqrt{89801} - 99)/400$ . 現在,  $\gamma \geq 10$  一般に関して  $f(\gamma) = (1 - \gamma + \sqrt{1 - 2\gamma + 9\gamma^2})/4\gamma$  であることが示されつつある [13]. このように, QE を用いて効率的に, 正確な最大値を求めることができた. 従来の方法では, 式 (5), (6), (7) を拘

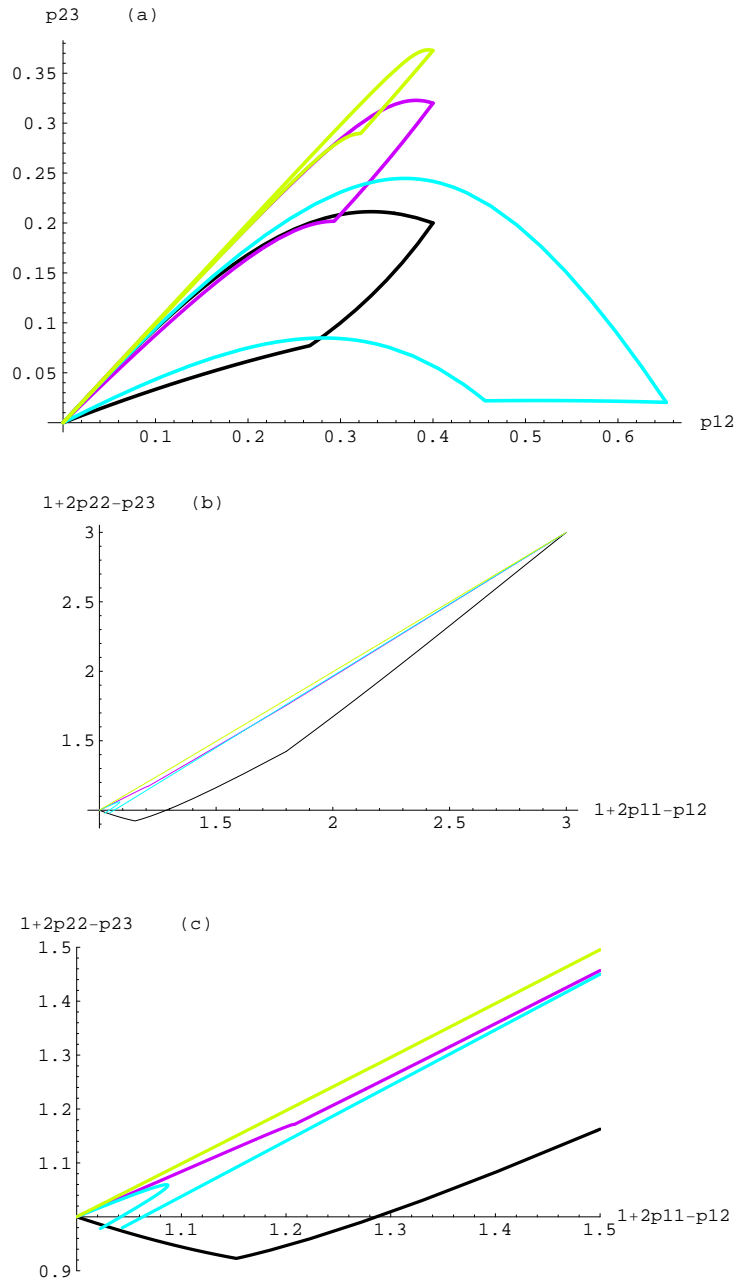


図2: 最大値を与える増殖率  $p_{i,i}$  と遷移率  $p_{i,i+1}$  の関係. 黒, マゼンダ, 緑の曲線は, それぞれ,  $\gamma$  が 1, 10, 100 で, 細胞並びの保存則があるとき. 水色の曲線は,  $\gamma = 10$  で, 保存則が無いときを示す. (a)  $p_{1,2}$  と  $p_{2,3}$  の関係 (b)  $1+2p_{1,1}-p_{1,2}$  と  $1+2p_{2,2}-p_{2,3}$  の関係 (c) は (b) の点 (1, 1) 回りでの拡大図. (b) と (c) では, 直線:  $1+2p_{1,1}-p_{1,2} = 1+2p_{2,2}-p_{2,3}$  が緑の曲線とほぼ同じである.

束条件下で, ある変数の可能領域を直接計算するのは難しいこととは対照的である. さらに, QE 法により, 上記の最大値を与える増殖率と遷移率の厳密な関係を知ることができた.  $\gamma = 1, 10$  と 100 の場合の結果を図 2 に示す. 例として,  $\gamma = 10$  のときを明示的に示すと:

- Mode I:

$$p_{2,3} = \text{the minimum real root of the equation in } x, \\ 190p_{1,2}^2 - 490p_{1,2}^3 + 200p_{1,2}^4 + (-391p_{1,2} + 681p_{1,2}^2 - 100p_{1,2}^3)x \\ +(200 + 120p_{1,2} - 310p_{1,2}^2)x^2 + (-310 + 100p_{1,2})x^3 + 110x^4 = 0 \\ (0 < p_{1,2} < p_0),$$

ここで,  $p_0$  は以下の  $x$  についての方程式の実根のうち最小のもので,

$$399 - 3274x + 9188x^2 - 10232x^3 + 3920x^4 = 0,$$

近似的に 0.293122 である.

- Mode II:

$$p_{2,3} = \left(1 + 18p_{1,2} - \sqrt{1 + 36p_{1,2} - 76p_{1,2}^2}\right)/20 \quad (p_0 \leq p_{1,2} < 2/5).$$

- Mode III:

$$p_{2,3} = \left(20 - 9p_{1,2} - \sqrt{400 - 1960p_{1,2} + 2481p_{1,2}^2}\right)/40 \quad (0 < p_{1,2} \leq 2/5).$$

Modes I, II, III は, 細胞タイプが多様になる条件に 3 段階あることを示している. このことは,  $\gamma = 1, 100$  の場合にも成り立つ.

以下では, 以前の数値実験 [17] にならって,  $\gamma = 10$  の場合に焦点を絞る. 細胞並びの保存則が, どれほど細胞タイプの多様性に影響するのか調べるために, 保存則が無い場合の,  $N(AB)$  最大を与える増殖率と遷移率の関係を計算した. 保存則がある場合は, 図 2 (b), (c) で示されるように  $(1 + 2p_{1,1} - p_{1,2}, 1 + 2p_{2,2} - p_{2,3})$  曲線 (マゼンダ 及び 緑) が, 直線  $1 + 2p_{1,1} - p_{1,2} = 1 + 2p_{2,2} - p_{2,3}$  に極めて近い. 対照的に, 保存則が無い場合 (青) は, 直線:  $1 + 2p_{1,1} - p_{1,2} = 1 + 2p_{2,2} - p_{2,3}$  から隔たっていた.

#### 4.3 細胞タイプの多様性と細胞並び保存則の関係

さらに, 細胞並びの保存則が, 細胞タイプ多様性の頑強性にどれほど効いているのか評価するために, 多様性の最大値から 0.01 と 0.05 だけ低い値を与える変数間の関係を求めた. この結果は, 図 3 (a), (b) に示され, 保存則が無い場合 (灰色の点) は, ある場合 (黒の点) より, 元の最大値を満たす関係から隔たっているのが分かる.

このことは, 細胞並び保存則が無い場合, 増殖率と遷移率の関係が, 揺らぎに対して頑強性が低くなることを示している. §4.2 と合わせて考えると, 細胞並び保存則は, 細胞タイプの多様性に重要な役割を果たしていることが分かる.

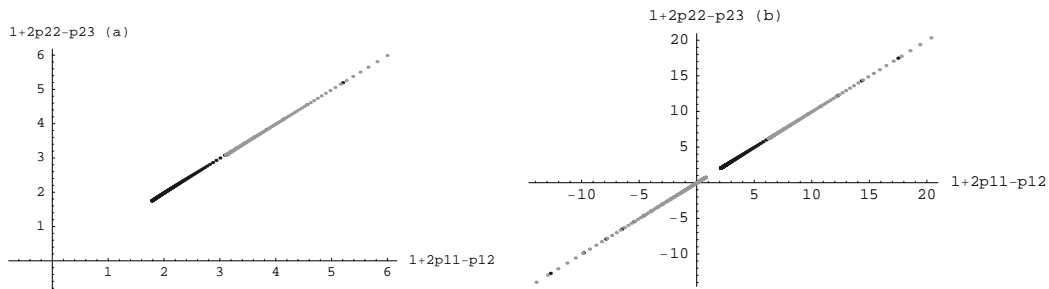


図 3: 細胞タイプ多様性の最大値から (a) 0.01 , 及び (b) 0.05 低い  $1+2p_{1,1}-p_{1,2}$  と  $1+2p_{2,2}-p_{2,3}$  の関係

## 5 結論

本研究の特徴は、QE を用いて、相互作用付き  $L$  システムにおいて変数間の関係を厳密に求めたことにある。これにより、細胞並びの保存則は、細胞タイプの多様性に関して重要な役割を果たしていることが言えた。本研究で使用したモデルは、3つの細胞タイプの場合であるが、このような離散モデル ( $L$  システム) と代数計算を組み合わせた方法は、多細胞系の研究における新たな手法となりうる。

## 謝辞

堀本 勝久先生と穴井 宏和氏との有意義な議論を感謝する。本研究は、科学技術振興調整費「若手研究者の自律的研究環境整備促進」(The Kyushu University Research Superstar Program) の援助を受けている。

## 参考文献

- [1] Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P.: *Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, 4th edition, 2002.
- [2] Anai, H. and Horimoto, K.: Symbolic-numeric estimation of parameters in biochemical models by quantifier elimination, *J. Bioinfo. Comput. Biol.*, **4**, 2006, 1097–1107.
- [3] Caviness, B. F. and Johnson, J. R.: *Quantifier Elimination and Cylindrical Algebraic Decomposition*, Springer-Verlag, Vienna, 1998.
- [4] Eichhorst, P. and Ruskey, F.: On unary stochastic Lindenmayer systems, *Inf. Control*, **48**, 1981, 1–10.
- [5] Eichhorst, P. and Savitch, W. J.: Growth functions of stochastic Lindenmayer systems, *Inf. Control*, **45**, 1980, 217–228.
- [6] Gilbert, S. F.: *Developmental Biology*, Sinauer Associates, 7th edition, 2003.
- [7] Kaneko, K. and Yomo, T.: Isologous diversification: A theory of cell differentiation, *Bull. Math. Biol.*, **59**, 1997, 139–196.

- [8] Kaneko, K. and Yomo, T.: Isologous diversification for robust development of cell society, *J. Theor. Biol.*, **199**, 1999, 243–256.
- [9] Kauffman, S. A.: *The Origins of Order: Self Organization and Selection in Evolution*, Oxford University Press, 1993.
- [10] Lindenmayer, A.: Mathematical models for cellular interactions in development. I. Filaments with one-sided inputs, *J. Theor. Biol.*, **18**, 1968, 280–299.
- [11] Lindenmayer, A.: Mathematical models for cellular interactions in development. II. Simple and branching filaments with two-sided inputs, *J. Theor. Biol.*, **18**, 1968, 300–315.
- [12] Orii, S., Anai, H. and Horimoto, K.: A new approach for symbolic–numeric optimization in biological kinetic models, *Algebraic Biology*, **1**, 2005, 85–95.
- [13] private communications with Christopher W. Brown \* Computer Science Department \* U.S. Naval Academy.
- [14] Turing, A. M.: The chemical basis of morphogenesis, *Phil. Trans. Roy. Soc. B*, **237**, 1952, 37–72.
- [15] Yoshida, H., Anai, H. and Horimoto, K.: Derivation of rigorous conditions for high cell-type diversity by algebraic approach, *Biosystems*, 2007, doi:10.1016/j.biosystems.2006.11.008 (in press).
- [16] Yoshida, H., Anai, H., Orii, S. and Horimoto, K.: Inquiry into conditions for cell-type diversity of multicellular organisms by quantifier elimination, *Algebraic Biology*, **1**, 2005, 105–113.
- [17] Yoshida, H., Furusawa, C. and Kaneko, K.: Selection of initial conditions for recursive production of multicellular organisms, *J. Theor. Biol.*, **233**, 2005, 501–514.
- [18] Yoshida, H., Yokomori, T. and Suyama, A.: A simple classification of the volvocine algae by formal languages, *Bull. Math. Biol.*, **67**, 2005, 1339–1354.