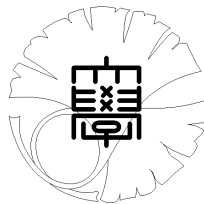


数理科学実践研究レター 2018-15 August 27, 2018

細胞培養における力学系的方法

by

三上溪太



UNIVERSITY OF TOKYO
GRADUATE SCHOOL OF MATHEMATICAL SCIENCES
KOMABA, TOKYO, JAPAN

細胞培養における力学系的方法

三上 溪太¹ (東京大学数理科学研究科)

Keita Mikami (Graduate School of Mathematical Sciences, the University of Tokyo)

概要

化学反応の数学的モデルを与える方法の一つに Waddington 解釈と呼ばれる力学系を用いた方法がある [3]. すでに Abdlah, Quian, Vecchio らにより iPS 細胞の培養に対応するこの Waddington 解釈を用いたモデルが与えられている [1]. 本稿ではこのモデルについて安定性を解析した.

1 はじめに

本稿では iPS 細胞の培養に対応する力学系モデルの解析について説明する.

Waddington 解釈とは Waddington により [3] で提唱された化学反応を力学系を用いて解釈する手法である. このとき化学反応とは力学系の定常安定点から別の定常安定点への移動と理解される. この手法ではまず考えたい化学反応に関連のある因子をあげる. そして各因子の間の相互作用から力学系 (常微分方程式系) を定めるのである. 複雑な反応機構ではなく, あくまで相互作用のみから化学反応を数学的に解析できるのがこの手法の特色である.

iPS 細胞の培養においては Abdlah, Quian, Vecchio らにより実験結果を元にして以下のようなモデルが提唱されている.

$$\frac{dO}{dt} = -k_1 O + \frac{a_1 O^2 + b_1 N^2 + c_1 O^2 N^2 + \eta_1}{1 + O^2 + N^2 + \gamma O^2 N^2}, \quad (1.1)$$

$$\frac{dN}{dt} = -k_2 N + \frac{a_2 O^2 + b_2 N^2 + c_2 O^2 N^2 + \eta_2}{1 + O^2 + N^2 + \gamma O^2 N^2 + dO^4} \quad (1.2)$$

ただし, O, N はそれぞれ iPS 細胞の培養に関わる因子の濃度である.

彼らはさらに [1] で以下のような解析を行った.

- 数値計算により (1.1) および (1.2) に iPS 細胞に対応する定常安定点が存在することを確認.
- (1.1) および (1.2) に摂動を加えた

$$\frac{dO}{dt} = -k_1 O + \frac{a_1 O^2 + b_1 N^2 + c_1 O^2 N^2 + \eta_1}{1 + O^2 + N^2 + \gamma O^2 N^2} + e_1, \quad (1.3)$$

$$\frac{dN}{dt} = -k_2 N + \frac{a_2 O^2 + b_2 N^2 + c_2 O^2 N^2 + \eta_2}{1 + O^2 + N^2 + \gamma O^2 N^2 + dO^4} + e_2 \quad (1.4)$$

について数値計算を行い e_1, e_2 に特定の正の値を代入した場合に iPS 細胞に対応する定常安定点が消失することを確認.

彼らは上の数値計算の結果から, iPS 細胞の培養は成功率が低いことが知られているが, それは iPS 細胞の培養に対応する微分方程式が摂動について不安定であるためだという解釈を与えた. しかし, この結果はあくまで数値計算によるものであり十分な数学的考察がなされたとは言えない.

そこで本稿では分岐理論を用いて (1.1) および (1.2) の微分方程式に一般の摂動を加えた場合の安定性を 2 節で説明する分岐理論を用いて解析する.

2 iPS 細胞のモデルと主結果

2.1 モデル

本稿では先行結果を元に, $z = (x, y) \in \mathbb{R}^2$ に対して以下の微分方程式を考える.

$$\frac{dz}{dt} = F(z) + r \quad (2.1)$$

¹kmikami@ms.u-tokyo.ac.jp

ただし

$$\begin{aligned} r &= (r_1, r_2) \in \mathbb{R}^2, \\ F(z) &= (F_1(z), F_2(z)), \\ F_1(z) &= -k_1x + \frac{a_1x^2 + b_1y^2 + c_1x^2y^2 + \eta_1}{1 + x^2 + y^2 + \gamma x^2y^2}, \\ F_2(z) &= -k_2y + \frac{a_2x^2 + b_2y^2 + c_2x^2y^2 + \eta_2}{1 + x^2 + y^2 + \gamma x^2y^2 + dx^4} \end{aligned}$$

である.

2.2 分岐

本稿では分岐理論については分岐の定義に触れるのみにとどめる. 分岐理論に関する詳しい解説は [2][4]などを参考にされたい.

以下の形の常微分方程式を考える.

$$\frac{dx}{dt} = F_\alpha(x) \tag{2.2}$$

ただし $x \in \mathbb{R}^n, \alpha \in \mathbb{R}^m$ であり $F_\alpha : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ である.

定義 1. 微分方程式 (2.1) が $(x_0, \alpha_0) \in \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m$ で分岐するとは $D_x F_{\alpha_0}(x_0)$ の固有値に実部が 0 であるものが存在しないことである.

2.3 主結果

分岐理論を考えているモデル (2.1) に適用することにより以下の定理を得る.

定理 1. $F(z_0) = 0$ を満たす $z_0 = (x_0, y_0)$ について $D_z F(z_0)$ の固有値に実部が 0 であるものが存在せず, $|r|$ が十分に小さければ (3.1) の定常安定点で分岐は発生しない.

注意 2. この結果は十分にエラーが小さければ定常安定点は消失しないことを示すものである. つまり適切な意味で iPS 細胞の培養にも安定性があることを示すものである. ただし, ここでは $|r|$ について定性的な評価を得ることはできないので先行結果である計算結果と矛盾するものではない.

3 主結果の証明

$D_F(z)$ の固有多項式 $P(\lambda)$ は以下の形で与えられる.

$$P(\lambda) = \lambda^2 - (D_x F_1(z) + D_y F_2(z))\lambda + D_x F_1(z)D_y F_2(z) - D_y F_1(z)D_x F_2(z)$$

もしも $D_F(z)$ が実部が 0 の固有値を持つ場合, 各成分が実数であることから固有多項式の係数について以下のどちらかが成り立つ

1. $D_x F_1(z) + D_y F_2(z) = 0$ かつ $D_x F_1(z)D_y F_2(z) - D_y F_1(z)D_x F_2(z) \geq 0$
2. $D_x F_1(z)D_y F_2(z) - D_y F_1(z)D_x F_2(z) = 0$.

$F(z)$ は z について C^∞ 級であることと $F(z_0) = 0$ を満たす $z_0 = (x_0, y_0)$ について $D_z F(z_0)$ の固有値に実部が 0 であるものが存在しないことから, $|e|$ が十分に小さければ $F(z) + e = 0$ となる z において以下の 2 つが成立する.

1. $D_x F_1(z) + D_y F_2(z) \neq 0$ または $D_x F_1(z)D_y F_2(z) - D_y F_1(z)D_x F_2(z) < 0$
2. $D_x F_1(z)D_y F_2(z) - D_y F_1(z)D_x F_2(z) \neq 0$.

この時すでに挙げた $D_F(z)$ が実部が 0 の固有値を持つ時に満たされる性質はどちらも満たされないので $|r|$ が十分に小さければ $F(z) + r = 0$ となる z について分岐は起きないことが示された.

4 謝辞

まず本研究において細胞培養の制御問題という課題をご提供いただきました(株)ニコン様に心より感謝を申し上げます。さらに本研究に取り組むにあたり文献等についてこと細かにご指導いただきました東京大学数理科学研究科山本昌宏先生、北海道大学電子研究所上坂正晃先生、東京大学数理科学研究科土岡俊介先生にも感謝申し上げます。本研究は数物フロンティアリーディング大学院のコースワークである社会数理先端講究の一環として行われました。最後になりますが当該研究プログラムの厚い補助に感謝申し上げます。

参考文献

- [1] H. Abdallah, Y. Quian and D. del Vecchio, A dynamical model for the low efficiency of induced pluripotent stem cell reprogramming, American Control Conference, (2016).
- [2] C. Ronbinson, Dynamical Systems: Stability, Symbolic Dynamics, and Chaos, CRC Press, (1998).
- [3] C. H. Waddington, The strategy of the genes; a discussion of some aspects of theoretical biology, London: Allen & Unwin, (1957).
- [4] S Wiggins, Introduction to Applied Nonlinear Dynamical Systems and Chaos 2nd ed., Springer-Verlag, Berlin, (2003).