

# 研究報告書

## 「情報処理の最適性からとらえる分子・細胞・発生現象」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 21 年 10 月～平成 25 年 3 月

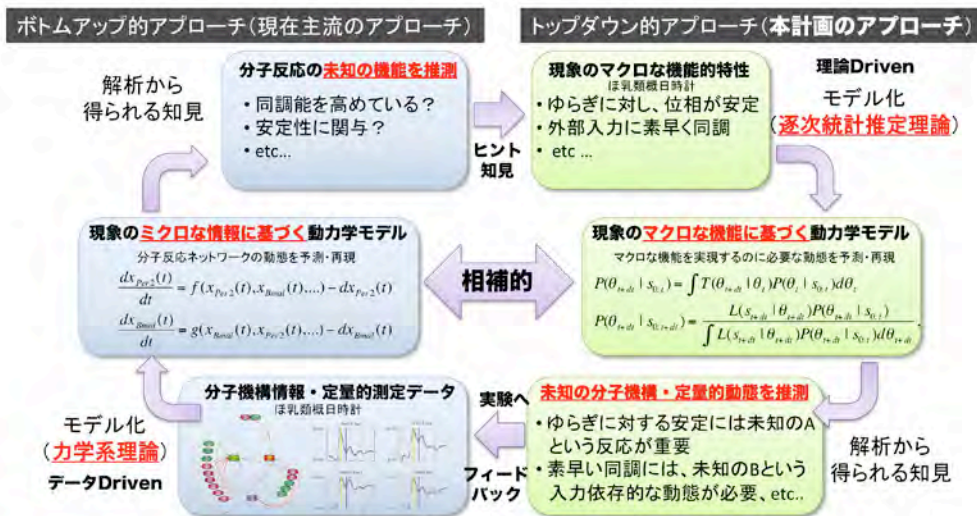
研究者: 小林 徹也

### 1. 研究のねらい

環境や細胞内の素過程にゆらぎや不確実性が存在するにも関わらず、細胞は環境からのシグナルを巧みに処理し、ゆらぐ環境変動に対して適応的・合目的に振舞う。分子応答反応・細胞走性・概日リズム・極性形成・細胞分化・形態形成など様々な現象に共通してみられるこの振る舞いは、様々な生命現象が情報処理という側面から統一かつ理論的に扱えること示唆する。

このような生命現象のもつ巧みさに共通して見られる数理的構造を捉えるためには、複雑な分子機構を元に複雑なモデルを作り上げ、そこから現象の機能を個別に推測する現在主流のボトムアップ的アプローチだけでなく、マクロに共通して見られる適応性・合目的性という機能を元に、それを実現するために必要な分子機構や動態を理論を駆使して導き、分子生物学的アプローチだけでは得られない視点や予測を導き出すトップダウン的アプローチが必要である。

本研究課題では統計推定・学習理論を元に、多様な生命現象に通底する共通の機構を情報処理の側面から扱う理論的な枠組みを構築する。これまで神経細胞による確率的情報処理という限定された対象に用いられてきたこの手法を、分子・細胞・発生現象に拡張・改良することによって、ミクロな生命現象の情報処理機能を統一的に扱う理論を構築する。さらに、細胞間の相互作用による自己組織的振る舞いや細胞の自律的応答性制御など、既存の統計推定・学習理論には収まらないが生命現象特有の特性を理論に取り込むことにより独自の理論的深化を目指す。そして、個別実験系に対して、情報処理の最適性の観点から未知の分子機構や細胞動態の予測を行って理論を検証・改良する。さらに知見を再び統合して、生物が多細胞化などの革新的な過程によって、情報処理的な巧妙さと分子機構の複雑さとのトレードオフをいかに解消してきたか？などの生物的問題や、生命の持つ情報処理機構を数理的に見た場合の新規性などより分野横断的な問題を探求する。



## 2. 研究成果

### (1) 概要

本研究課題では、不確定性の存在下で適応性を実現するためには、情報の適切な伝達と処理が不可欠である点に着眼し、情報処理の最適性という側面から、そのメカニズムの普遍的特性を扱う理論を構築することを行った。具体的には、不確定性と確率性の存在下における生体情報処理を、シャノン情報理論における情報伝達の問題として統一的に捉え、ベイズ推定による逐次的情報復号や動的な情報符号化の観点から、確率的シグナルを介しながらも恒常性と適応性が実現される動的なメカニズムを探求した。また、既存の情報理論の応用にとどまらず、実験的に知られている生体情報処理の分子機構や、細胞間の相互作用による自己組織的振る舞い、細胞の自律的応答性制御、そしてノイズを活用した情報処理など、既存の情報理論の枠組みには一見収まらないが生命現象特有の特性を取り込み「生体システムの情報理論」の創りあげること目指した。そして、生体システムの情報処理から学んだ理論を基に、新たな工学的なシステム構築の提案を行った。

### (2) 詳細

#### (研究成果1) 確率的シグナルから情報を復元する反応機構の解明

環境中における分子濃度変化をシグナル伝達系の確率的応答から同定し、濃度変動に適切に応答する細胞の運命決定は、不確定性と確率性の存在下における適応を反映する最も基本的な現象である。この現象における環境変動と確率的シグナル伝達をそれぞれ隠れマルコフ過程とポアソン点過程を用いて定式化した。情報理論の枠組みでは、環境変動が伝達すべき情報、確率的なシグナル伝達系がノイズなチャンネルに対応する。そこで逐次ベイズ推定の理論を用いることによって、環境変動の情報をノイズなシグナル伝達の下流で最適に復元(復号)するダイナミクスを確率微分方程式の形で理論的に導いた。その方程式の力学的構造を解析することにより、自己触媒的な構造を有する修飾反応サイクルによって、情報理論の意味で最適な復号が生化学的に実現できることを初めて示した。さらに自己の有する情報の不確定性に基づき外部情報への感受性を動的に制御することが、確率的なシグナルから情報を復号する上で本質的な原理であることを見出し、復号される情報の上限値が時系列の情報量で規定されることも示した(Phys. Rev. Lett. 2010 掲載)。この結果は最も基本的な仮定に基づくため、本課題において続く研究のスタート地点であると同時に、続く研究の本質的部分を最も簡潔に表したミニマルモデルとなっている。

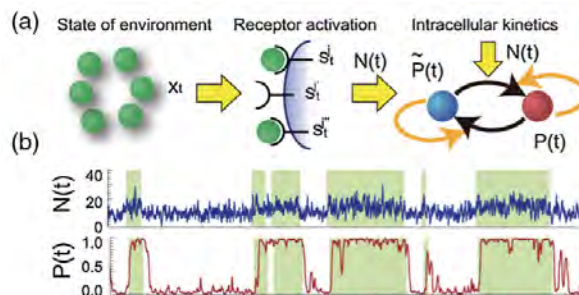


図1 ノイズなセンシング系で得られた情報  $N(t)$  から背後の環境変動情報(緑背景)を復号する自己触媒化学反応系(a)と、その振る舞い(b)

(研究成果2) 確率シグナルからの環境分子の勾配方向推定

環境中の分子濃度勾配を見分ける勾配感知は、分子濃度の変化を同定し応答する運命決定に次いで基本的であり、かつ発生・免疫・神経と多くの高次生命現象に現れる生体情報処理の基本プロセスである。また、非常にノージーなレセプターシグナルから細胞が勾配感知を実現していることも定量的な実験に基づき明らかにされており、理論と実験との間をつなぐ上でも重要な位置を占める。確率的なシグナルからの勾配感知の問題を扱うため、研究成果(1)における結果を拡張し、細胞膜上の異なる位置に分散したレセプターから情報を統合して勾配情報の復号を行う空間センシングの動態を導き出した。さらに極性形成に基づく多種レセプターシグナルの統合反応により、この最適な勾配情報復号が比較的単純なフィードバック構造で生化学的に実現できることを示した(Phys. Rev. Lett. 2011 掲載)。また、勾配認知には細胞自身の運動によるレセプター応答の時間変動を微分し、勾配の存在を演算する時間センシングも存在する。動的ベイズネットワーク理論や階層的推定理論を活用することにより、確率的シグナルからの時間センシングをも理論的に扱うことに成功した。そこから得られた最適な情報復号の構造と、大腸菌などで実際に観測されたシグナル伝達構造を比較することにより、生体システムはフィードバックを用いた情報の動的な符号化を積極的に活用していることが示唆された。また、センサーの空間的配置や動的符号化の帰結として復号過程の複雑性が大幅に簡略化されることが明らかになった(論文準備中)。確率的シグナルの時間微分的な情報処理は、大腸菌の勾配センシングだけではなく、高等生物の視覚系や触覚系を始めとした、様々な生体センシング機構に共通して見られる普遍的な情報処理戦略であり、その理論化に成功したことの波及効果は大きいと考えられる。

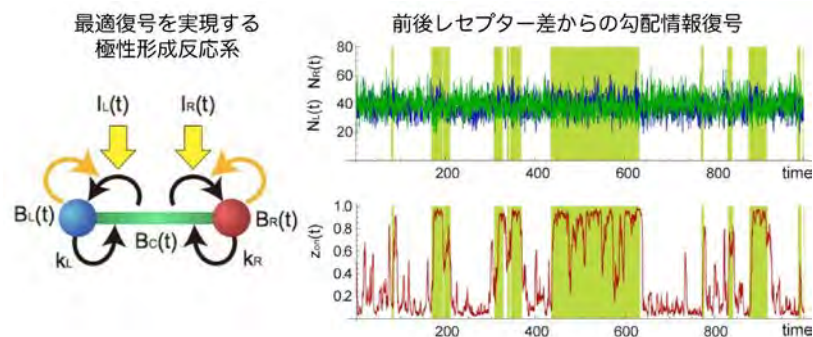


図2: 最適復号を実現できる細胞内極性形成反応系(左)と両端の膜からの確率的シグナルからの情報復号の振る舞い(右)

(研究成果3) ノイズ励起現象と最適情報復号動態との双対性

生体情報処理の中には、通常の情報理論の枠組みでは捉え切れない様々な特性がある。細胞集団による情報処理(Front. Syst. Physiol. 2011 掲載) は代表的なものであるが、確率性やノイズを積極的に活用したノイズ援用の情報処理は、いわゆるノイズや確率性を最大限抑制する工学的な情報処理と対極に位置する生体特有の戦略として認知されている。ノイズを援用した情報処理と本研究の関連を明らかにするため、研究成果(1)で得られた確率微分方程式の力学的構造を精査することにより、ノイズを抑制し情報を最適に復号するダイナミクスが、ノイズによって対称性の破れを生み出すノイズ励起転移(noise-induced transition)の構造を有する

ことを見出した(Phys. Rev. Lett 2011 掲載)。ノイズ励起転移はノイズによりマクロな対称性の破れが引き出されるため、その振る舞いはノイズによって情報が増幅されるととらえることもできる。この結果は、ノイズを最大限抑制する工学的な情報処理の戦略と、ノイズを活用して情報を増幅する(ように見える)生体システムの情報処理戦略とは、必ずしも背反するものではなく、同じ現象の別の側面に対応する双対的關係があることを初めて明らかにしている。成果(2)における動的な情報符号化と、このノイズ励起現象と最適復号との双対關係は、生体システム特有の動的情報理論の基礎となる重要な進展であると言える。

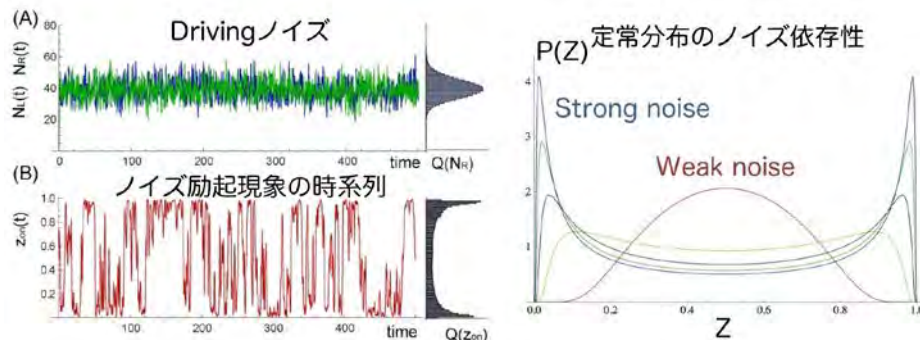


図3 最適復号ダイナミクスにみられるノイズ励起による対称性の破れの時系列(左)とノイズ強度依存的な定常分布の変化(右)

#### (研究成果4) 情報埋め込みによるロバストな確率的信息処理の実現とその工学応用

本研究では主にシャノンの情報理論の枠組みを生体システムの情報処理に対応させ、不確定性・確率性の存在下で適応性を実現する機構を探索してきた。そこから一見ノイズなシグナルからでも情報を複合することが可能であることが明らかにされた(成果(1))。そして、時系列情報理論の手法を用いて情報の流れを解析することにより、その原理は情報がシグナルの瞬間的な状態にではなく、時系列全体に埋め込まれ、したがってシグナルに一見情報が存在しないように見えていることが明らかになった。このメカニズムは、生体システムにおいて、確率的な素過程からシステム全体の安定性やロバスト性を作り出す原理の一つであると考えている。

と同時に、生体システムの情報処理は、通常のシャノン情報理論の情報伝送の枠組みだけに収まらない側面もある。その一つは、細胞内システムでは工学システムとは異なり情報の伝送と演算は明確に分離されておらず、この両者が確率性を有する細胞内反応で同時に実現されているという事実である。この差異と時系列の情報埋め込みに着想を得て、これまでの研究成果を応用し、ノイズな環境下で論理演算を実現する物理機構を提案した(論文投稿中)。比較的単純な構造でシステムに内在する確率性にロバストな演算が実現でき、かつこれまでの確率共振などに基づいたノイズ援用型の演算システムよりも、シグナルノイズへのロバスト性だけでなく、パラメータ不定性へのロバスト性など応用面で大きな優位性を持ちうることを明らかにした。実際の物理実装の問題などを解決する必要があるものの、生体システムの情報処理を野横断的に応用する一つの方向性を示す結果であると考えられる。

### 3. 今後の展開

本研究で構築された理論は既存の実験データや分子生物学的知見と整合することが示されたが、直接的な実験検証にまでは至っていない。細胞走性などの定量解析が可能な系を対象とし

た検証が次の課題である。また更に踏み込んで、情報の埋め込みによって生体システムが確率的環境下においてロバスト性実現している、という仮説の実証を目指したい。

本研究では理論の基礎を作るため、細胞の運命決定や走化性など基礎生物学的現象を具体的対象として理論を作り上げた。しかし、このアプローチは他の系にも適応できる。免疫系やエピジェネティクス、神経系などは応用性もありかつ、生命現象として情報処理という側面が強く影響することから、今後これらの複雑生体现象への本理論の発展も期待できる。

数理的側面から見ると、今回はおもに確率環境下における情報の伝達を中心に理論を発展させた。しかし、実際の生体现象はその情報を用いて自己の状態を制御する恒常性の問題もある。制御と情報の循環関係から数理的扱いは格段に難しいものの、今後、生体システムにおける情報の流れと制御の関係も取り組む必要がある。このような制御と情報の関係の重要性は近年非平衡力学の分野において、確率熱力学、情報熱力学として別の側面から理論が進んできている。本研究の理論とこれら非平衡理論との融合により、情報処理や制御に加え、情報処理や制御に必要とされる(自由)エネルギー的な物理量との関係や物理限界も明らかになるとと思われる。生体システムは人工システムと比較しエネルギーを効率的に利用しているとしばしば言われるが、その機構について厳密な理論はない。本研究の理論などを土台に生体システムの動的情報処理の理解が進展すれば、その知見を工学的に応用する方向性も開かれると期待できる。

#### 4. 自己評価

本研究課題は、適応性・合目的性という生体システムに共通して見られる機能性、特に情報処理の最適性に注目することにより、分子生物学的アプローチだけでは得られない視点や予測を理論的に導き出す試みである。したがって、研究は「生体システムは最適もしくは最適に近い状態で情報処理を行なっている」という仮定に立脚しており、推定理論などを活用して本研究で理論的に得られた結果が、実際の生命現象に対応する保証は研究開始時点では全くの未知数であった。しかしながら、成果 1~3 で明らかになったように、本理論で導かれる結果は、当初の予想以上によく既存の分子生物学的知見と対応し、また物理パラメータなどの定量的な情報との整合性も高いことがわかった。この結果は、全てではないにしろ、生体システムの情報処理機構は進化の過程で最適化されており、情報処理の最適性という側面から理論的に豊富な知見が得られることを例証することができたと考えている。

また、研究後半の課題としていた生体システム特有の情報処理機構を理論に取り込むステップにおいても、想定していた以上に既存の情報理論と生体情報処理が融和し、双方に発展的な知見が得られた(成果 3,4) ことは期待以上であった。特に、ノイズ励起現象と情報理論に基づく最適情報処理との関連は全く想定外の結果である。そして、これら研究の一つの帰結として、なぜ生体システムは不確定性と確率性の中で巧みに振る舞うことができるのか? という茫漠とした問いを、時系列などの高次元空間に情報を埋め込むことを活用している、という具体的な作業仮説に落としこむことができたことは、今後この問題を理論的・実験的に解決・検証してゆく上で、決定的なステップであったと思っている。

情報理論の分野から見ると、情報の高次元空間への埋め込み自体は必ずしも新しい概念ではない。しかし、時間因果性やリアルタイム性、動的なセンシング、確率シグナルを用いた情報演算など、情報理論では掘り下げられていない生命情報処理特有の特性が加わることにより、新たな発展の可能性が見出された。そして、それをもとにしてノイズにロバストな論理演算系を提案

できたことは、生体情報理論が生物現象の理解や制御だけではなく、他の分野にも貢献しうる可能性を示せたと考えている。

集団情報処理など既存の情報理論との乖離が大きい問題について、本研究課題期間中に具体的な成果に至らなかったことは残念に思っている点である。しなしながら、解決すべきポイントは研究期間中に見出すことができているため、今後の課題としたい。理論の実験検証についても研究期間中には具体的に手が付けられなかった。しかしむしろ、理論面に集中したおかげで、独自のアプローチとして確立する程度に深い部分まで研究を進展させることができたと思っている。実験検証もこれからの課題と位置づけたいと思っている。

## 5. 研究総括の見解

本研究では、環境や細胞内の素過程にはゆらぎや不確実性が存在するにも関わらず、細胞は環境からのシグナルを巧みに処理しゆらぐ環境変動に対して適応的・合目的に振る舞っていることに注目し、統計推定と学習理論を元に情報処理の観点からトップダウン的に捉える理論的枠組みを構築することを目的とした。まず、ノイズを含むシグナルから細胞外の環境情報を復元する基本的な反応機構に狙いを定め、逐次ベイズ推定理論を用いてシグナルを最適に処理する力学系を導出した。この力学系は自己触媒的な化学反応式の形をしており、最適なりガンド情報の復元が生化学的に実現できることを示唆した。さらに、他の様々な情報伝達系を対象として理論を発展させ、処理機構が進化の過程で最適化されているという仮説を例証した。これら一連の研究は世界的にも先例のない独創的な試みであり高く評価できる。また、「定量生物学の会」を創り若手研究者の間で積極的な情報発信や相互研鑽を行っており、この分野のリーダ的存在として活躍していることも特記される。

## 6. 主な研究成果リスト

### (1) 論文(原著論文)発表

- |  |
|--|
| 1. T.J. Kobayashi, " Implementation of Dynamic Bayesian Decision Making by Intracellular Kinetics " <i>Physical Review Letters</i> (2010), 104, 0228104  |
| 2. T.J. Kobayashi, " Connection between noise-induced symmetry breaking and an information-decoding function for intracellular networks " <i>Physical Review Letters</i> , (2011) 105, 0228101 |
| 3. T.J. Kobayashi & A. Kamimura " Dynamics of Intracellular Information Decoding " <i>Physical Biology</i> , (2011) 8, 55007   |
| 4. T.J. Kobayashi & A. Kamimura " Theoretical aspect of cellular decision-making and information processing " <i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i> , (2011) 736, 275-291,      |
| 5. 小林 徹也、上村 淳, 「確率的細胞システムにおけるベイズ情報処理」 生物物理 印刷中   |

### (2) 特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

- Tetsuya J. Kobayashi, “Implementation of Bayesian Decision-Making by Intracellular Kinetics”, International Conference of Systems Biology 2010, 2010, Edinburgh, UK , 10/11-14
- Tetsuya J. Kobayashi, “Bayesian information decoding by a cell”, International Conference of Noise and Fluctuation 2011(ICNF2011), 2010, Ryerson University, Toronto, Canada 6/12-6/16
- Tetsuya J. Kobayashi, “Noise-Induced Symmetry-Breaking Underlies Reliable and Flexible Cellular Decision-Making”, European Conference on Mathematical and Theoretical Biology(ECMTB2011), 2011, Jagiellonian University, Kraków, Poland, 6/28-7/2
- Tetsuya J. Kobayashi, “Bayesian Approach for Cellular Information Processing”, Dynamic Days Asia Pacific 7, 2012, Taipei, Taiwan, 8/5-9
- 小林徹也, ポスター賞, 独)科学技術振興機構 CREST「生命システムの動作原理と基盤技術」, 2010, 6/1.