

波形の歪みの数理と体内時計の謎

儀保伸吾

理化学研究所 数理創造プログラム(iTHEMS)

科学技術振興機構CREST

2018. 08. 20. Tue.

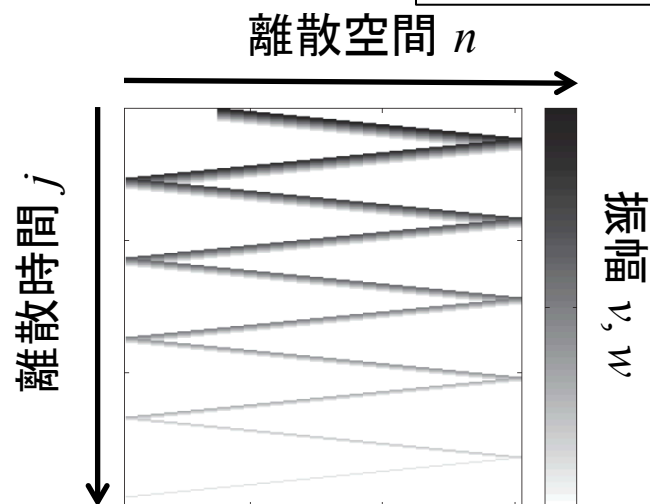
「数理が紡ぐ新しい科学研究」

@北海道大学 フロンティア応用科学研究棟

私のバックグラウンド=音響工学

残響時間の予測式の導出

(儀保, 日本音響学会誌 (2016))



$$\text{残響時間} = -\frac{6 \log 10}{c} \frac{l}{\log(1 - \alpha)}$$

c : 音速

l : 平均自由行路

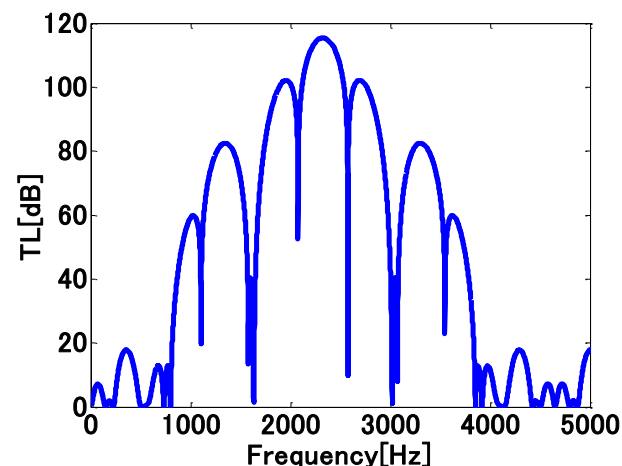
α : 吸音率

フラクタル構造体の遮音性能の予測

コントロール型導波管



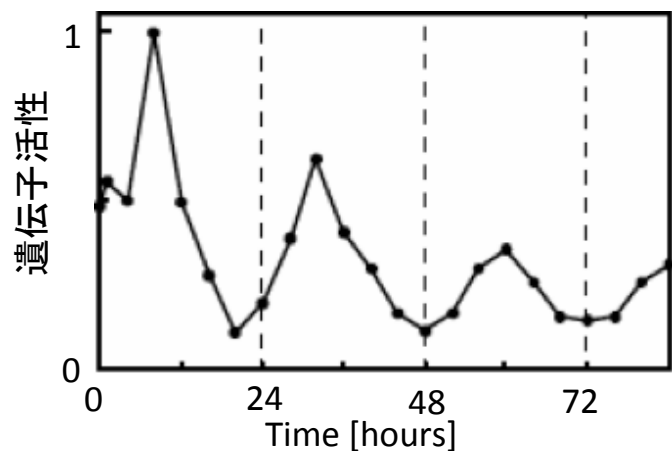
透過損失の周波数特性



多様な生物振動現象

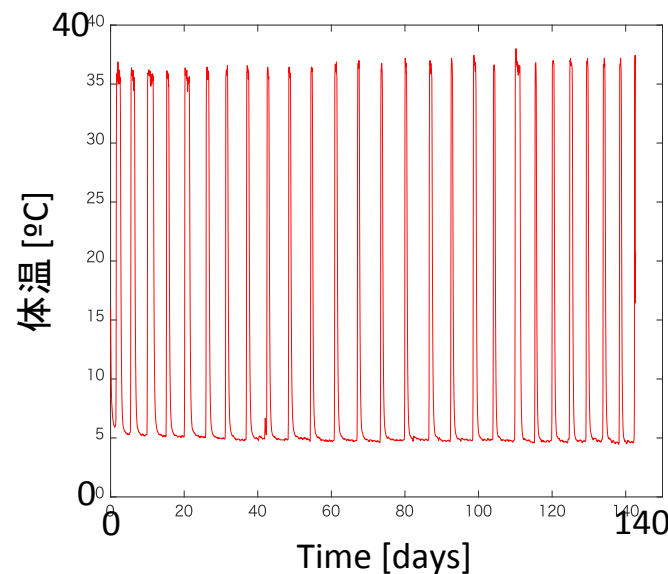
体内時計

(遺伝子活性の24時間リズム)



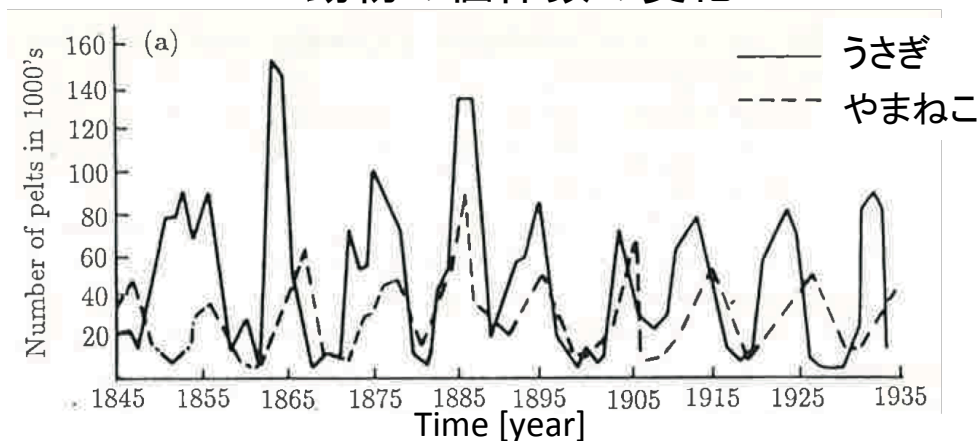
(Tsuchiya et al., 2003)

冬眠中の体温変動



(Chayama et al., 2016)

動物の個体数の変化



(Murray, 1993)

生物現象には様々な波形の振動現象が存在
時間波形の解析から生命現象の謎を解く

発表の内容

1. 波形の歪みと体内時計の周期の安定性
2. 冬眠中の体温パターンの時系列解析

発表の内容

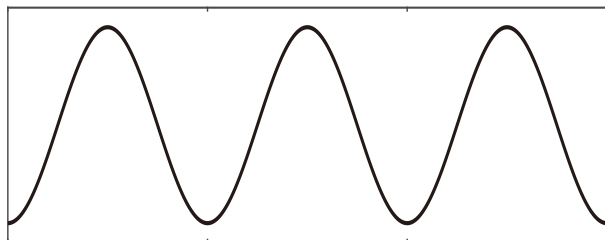
1. 波形の歪みと体内時計の周期の安定性

2. 冬眠中の体温パターンの時系列解析

波形の歪みの定量化 (NS)

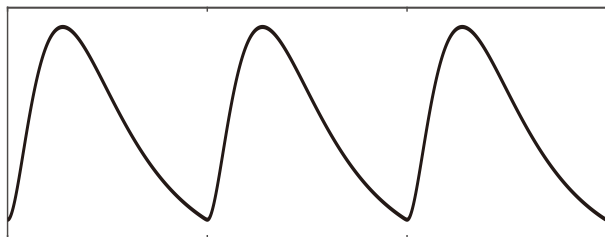
正弦波

時間波形 $x(t)$

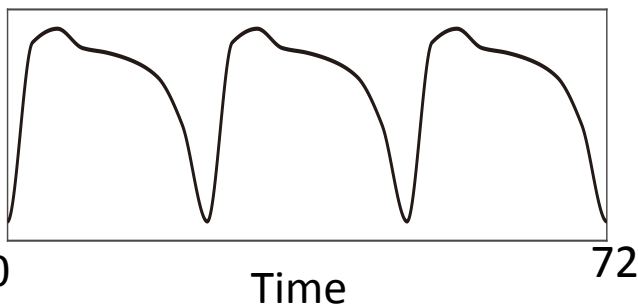


($m = 4, q = 2$ の場合)

$$NS = 1.0$$



$$NS = 2.0$$



$$NS = 3.5$$

波形の歪みの指標

$$NS = \left[\frac{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^m}{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^q} \right]^{\frac{1}{2}}$$

(ただし、 $m > q \geq 0$)

時間波形のフーリエ級数

$$x(t) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} a_j e^{i \frac{2\pi}{T} jt}$$

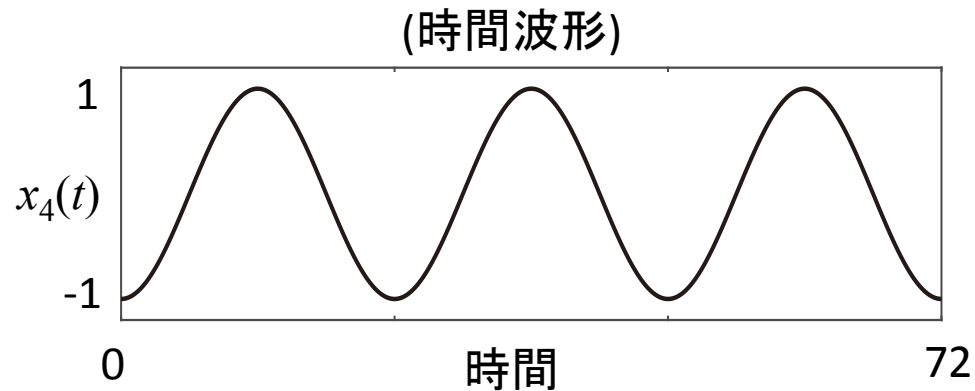
非正弦波

NS(波形の歪み)は正弦波からのズレを表す指標

正弦波のNS

$x(t)$ の波形が正弦波の場合

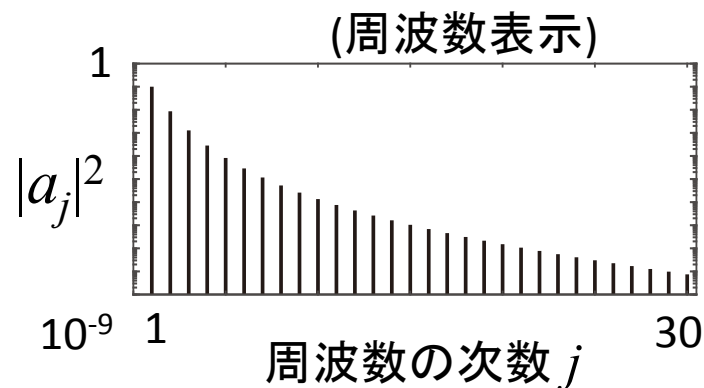
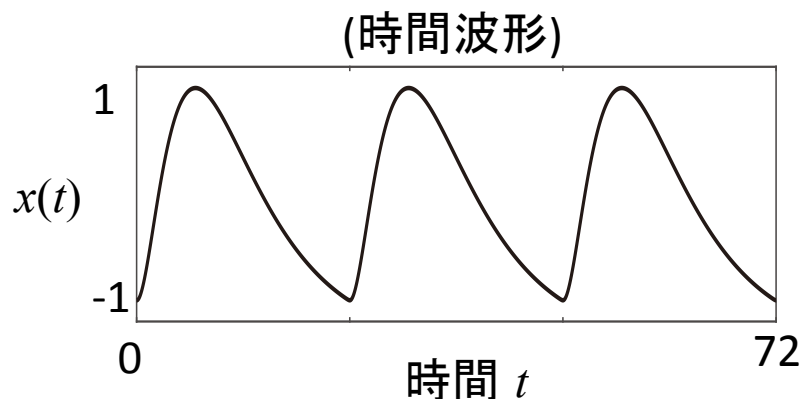
$$x(t) = -\cos\left(\frac{2\pi}{T}t\right) = -\frac{1}{2}e^{-i\frac{2\pi}{T}t} - \frac{1}{2}e^{i\frac{2\pi}{T}t} \quad \Rightarrow \quad a_1 = -\frac{1}{2}, \quad |a_1|^2 = \frac{1}{4}$$



$$NS = \left[\frac{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^4}{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^2} \right]^{\frac{1}{2}} = \left[\frac{|a_1|^2 \cdot 1^4}{|a_1|^2 \cdot 1^2} \right]^{\frac{1}{2}} = 1$$

非正弦波のNS

$x(t)$ の波形が正弦波でない場合 $x(t) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} a_j e^{i\frac{2\pi}{T}jt}$



$$NS = \left[\frac{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^4}{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^2} \right]^{\frac{1}{2}} = \left[\frac{|a_1|^2 \cdot 1 + |a_2|^2 \cdot 16 + |a_3|^2 \cdot 81 + \dots}{|a_1|^2 \cdot 1 + |a_2|^2 \cdot 4 + |a_3|^2 \cdot 9 + \dots} \right]^{\frac{1}{2}} = 2.0$$

波形の歪みの定量化 (NS)

生物振動の時間波形 $x(t) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} a_j e^{i \frac{2\pi}{T} j t}$

$$NS = \left[\frac{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^m}{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^q} \right]^{\frac{1}{2}}$$

($m = 4, q = 2$ の場合)

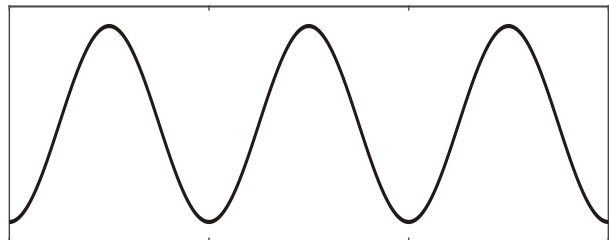
$$NS = 1.0$$

$$NS = 2.0$$

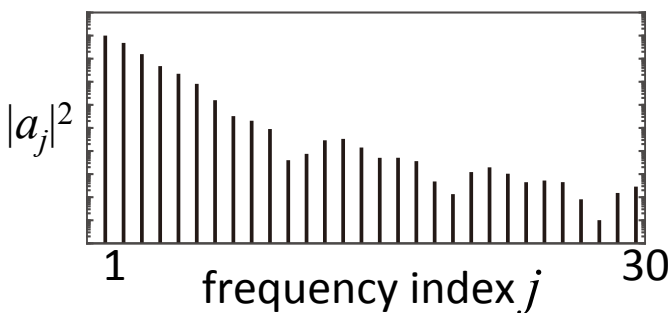
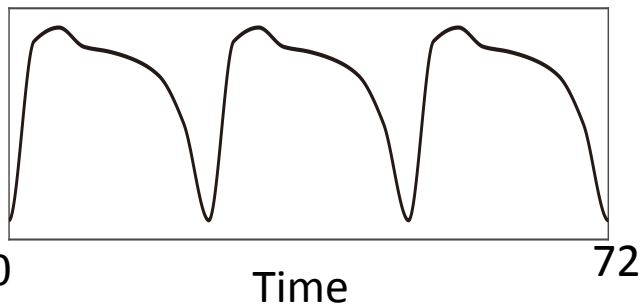
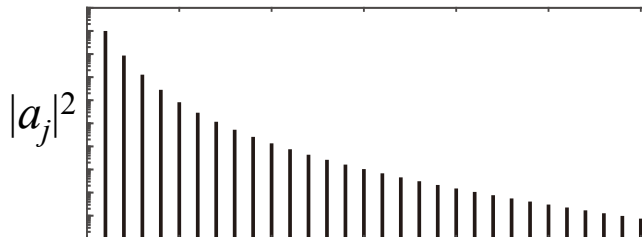
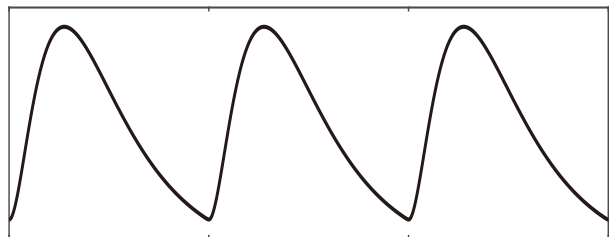
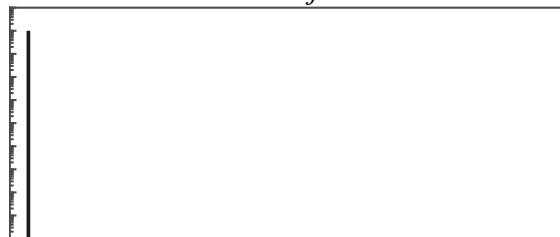
$$NS = 3.5$$

正弦波

時間波形 $x(t)$



周波数 ($|a_j|^2$ の分布)

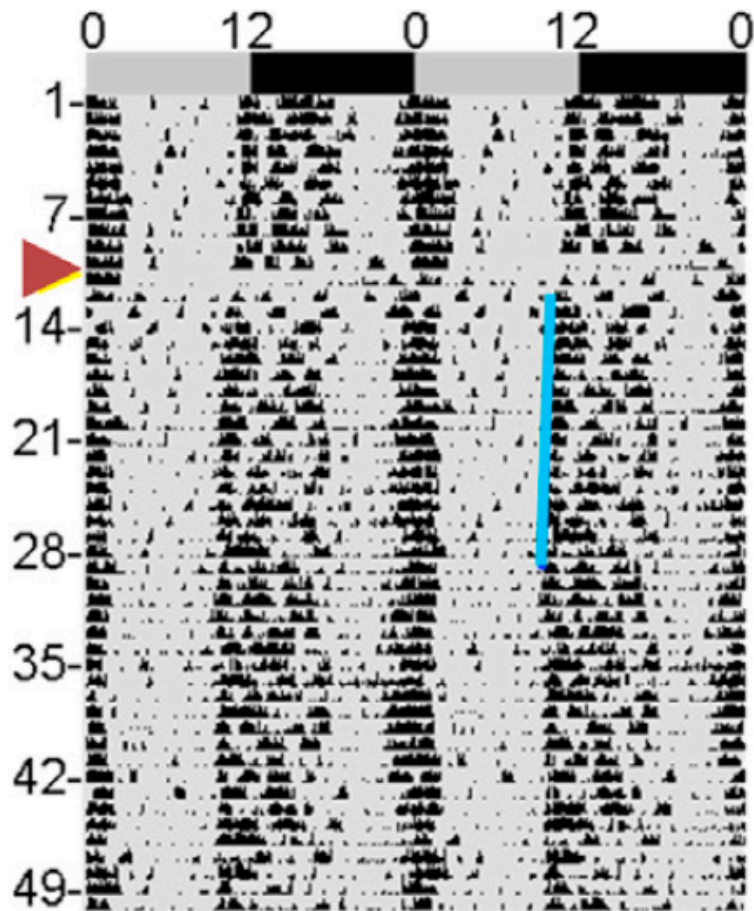


非正弦波

NS(波形の歪み)は正弦波からのズレを表す指標

多くの生物は24時間の体内時計を持っている

Ex1) mouse behavior rhythm



(Fustin et al., *Cell*, 2013)

Ex2) flowering rhythm



ht 25 h

33 h



49 h

56 h

(Dodd et al., *Trends in Plant Science*, 2005)

体内時計の転写フィードバックメカニズム

11

2017年ノーベル生理学医学賞



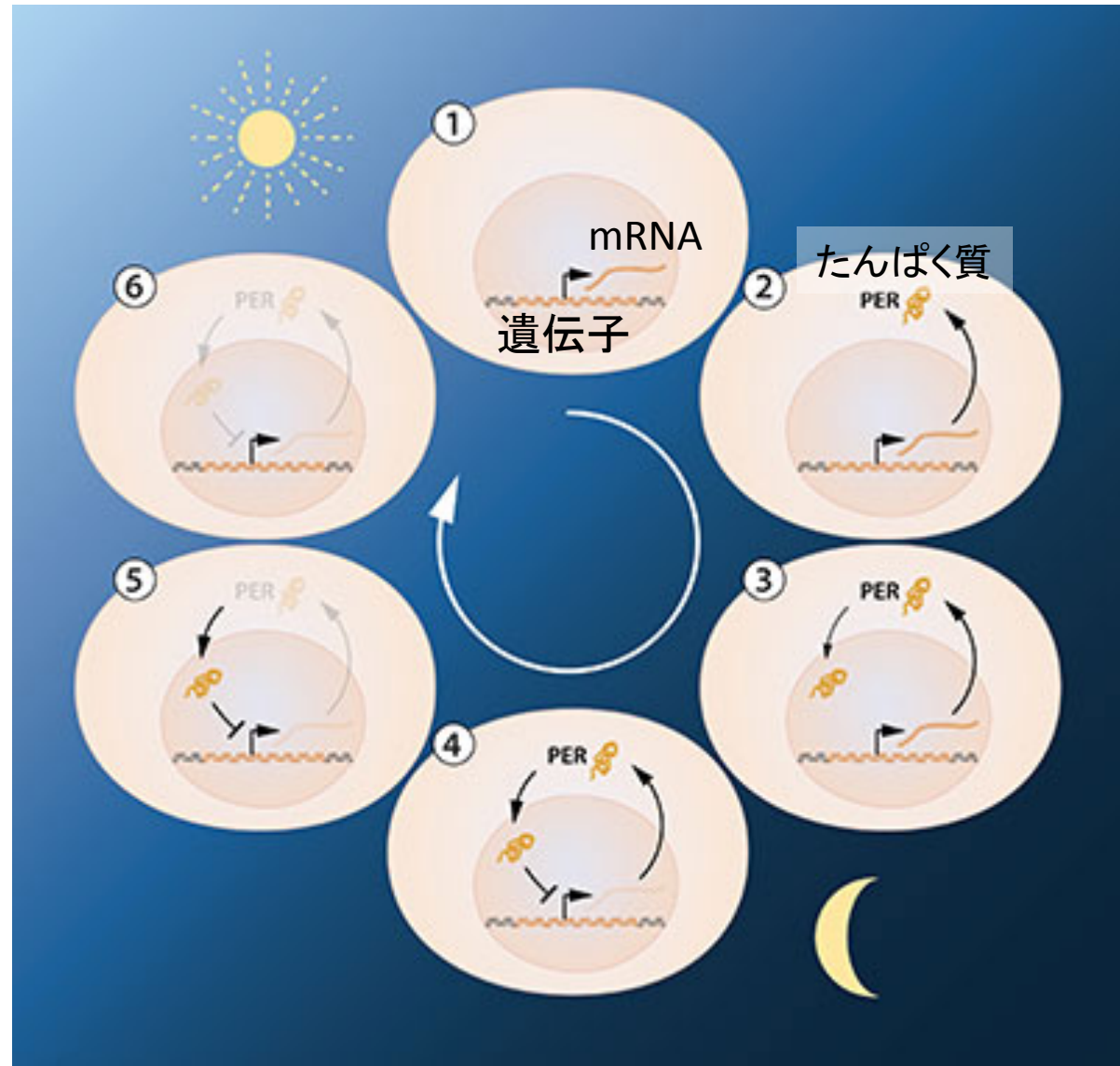
Jeffery C. Hall



Michael Rosbash

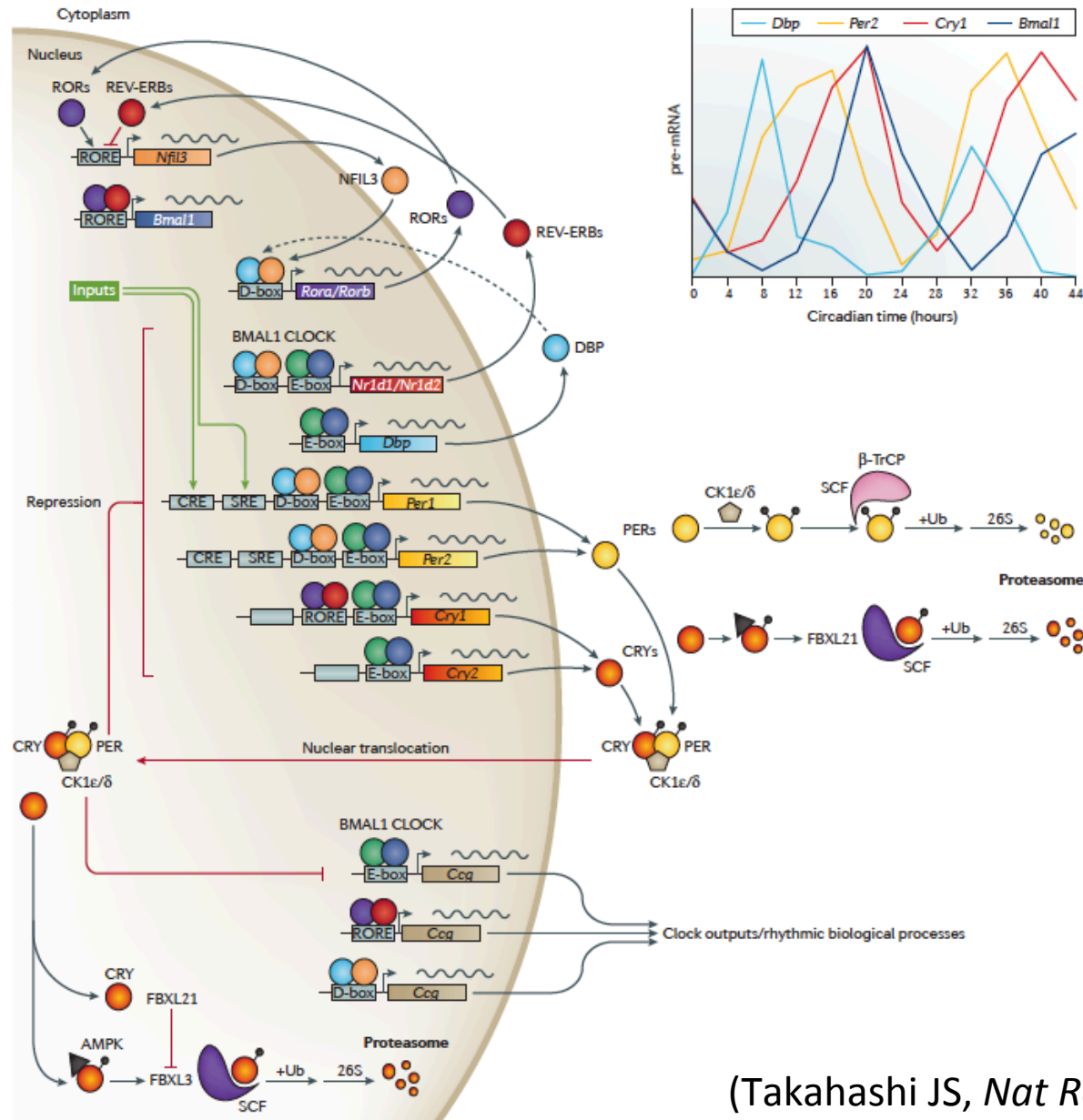


Michael W. Young



(The 2017 Nobel Prize in Physiology and Medicine – Press Releaseより引用)

体内時計は遺伝子発現と化学反応のネットワークで構成される¹²



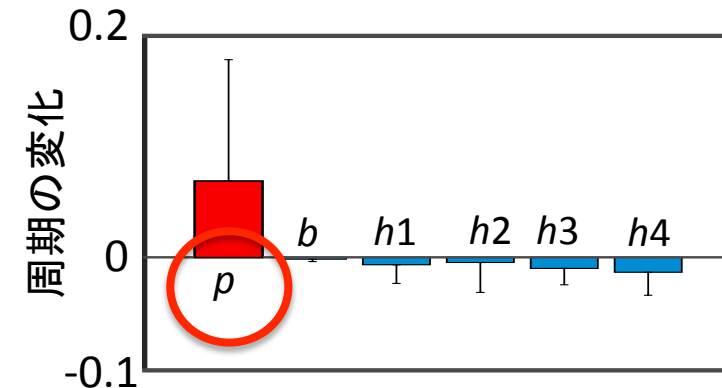
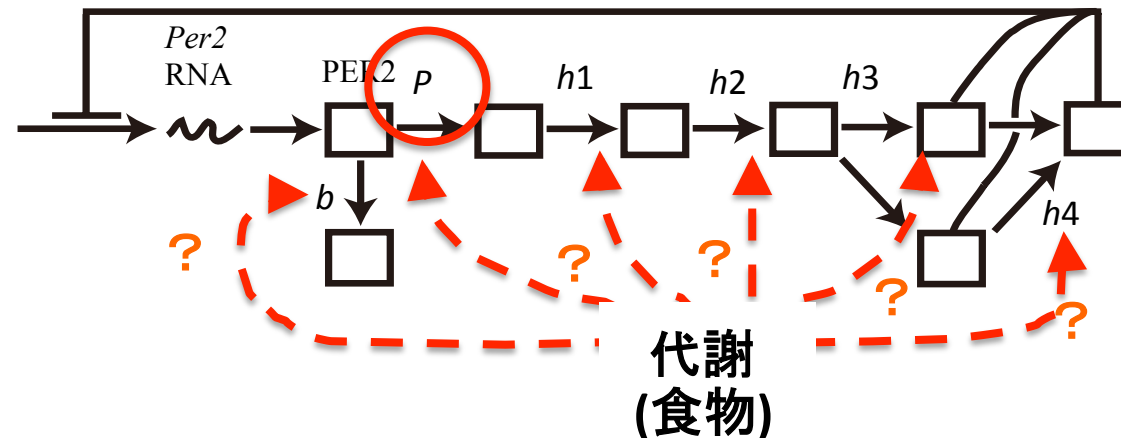
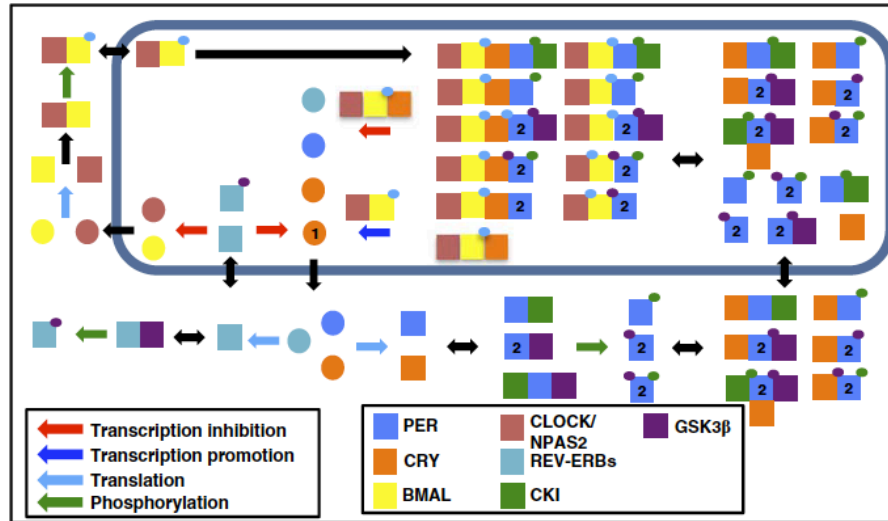
(Takahashi JS, *Nat Rev Genet*, 2017)

数理モデルを使った予測

体内時計の
詳細な数理モデル
(190変数)

(Zhou M et al.,
Mol. Cell., 2015)

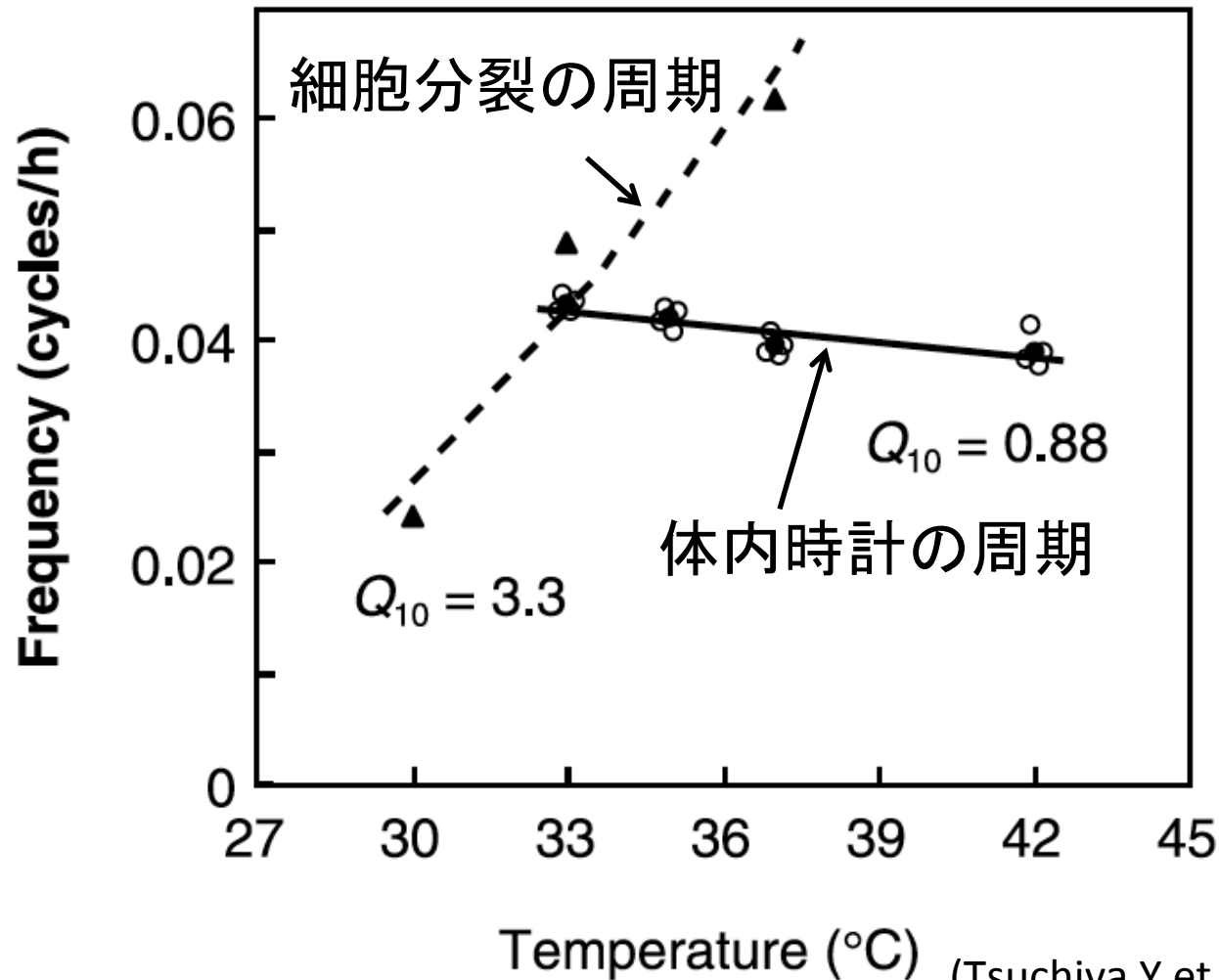
(Fustin M,..., Gibo S et al.,
PNAS, 2018)



体内時計の制御に重要な反応を予測

(Fustin M,..., Gibo S et al., *PNAS*, 2018)

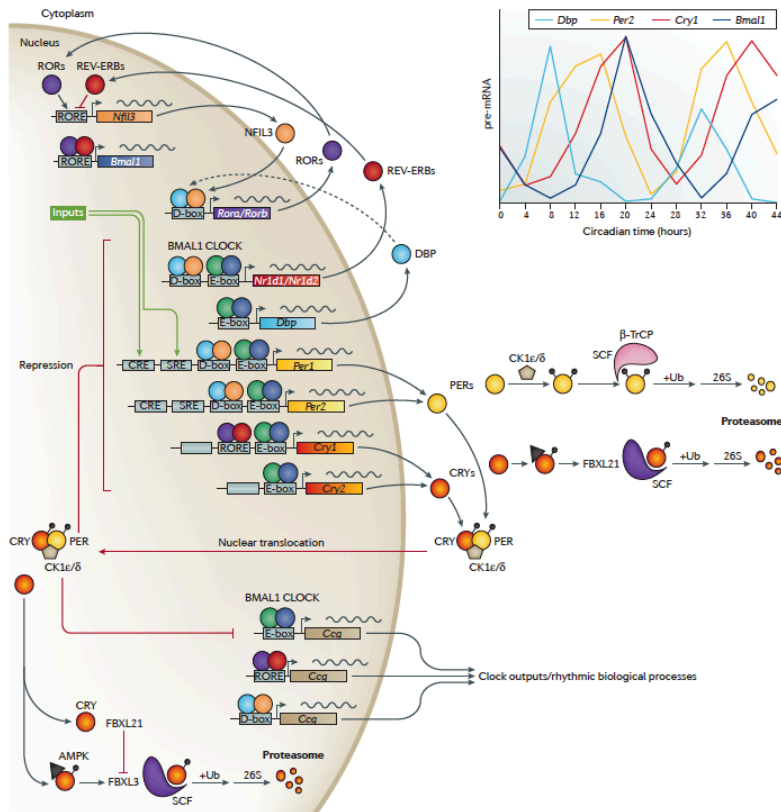
体内時計の周期の温度補償性



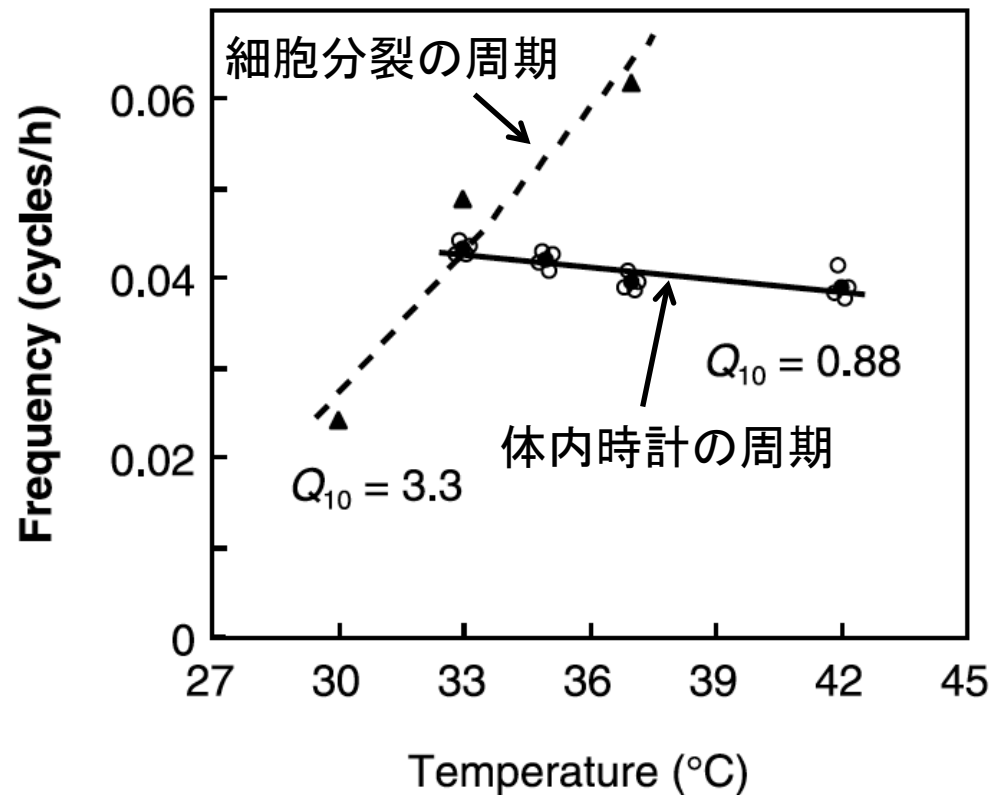
(Tsuchiya Y et al., *Genes to Cells*, 2003)

温度が高くなると化学反応は速くなる
しかし、体内時計の周期は(ほとんど)変わらない

研究の目的



(Takahashi JS, *Nat Rev Genet*, 2017)



(Tsuchiya Y et al., *Genes to Cells*, 2003)

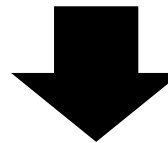
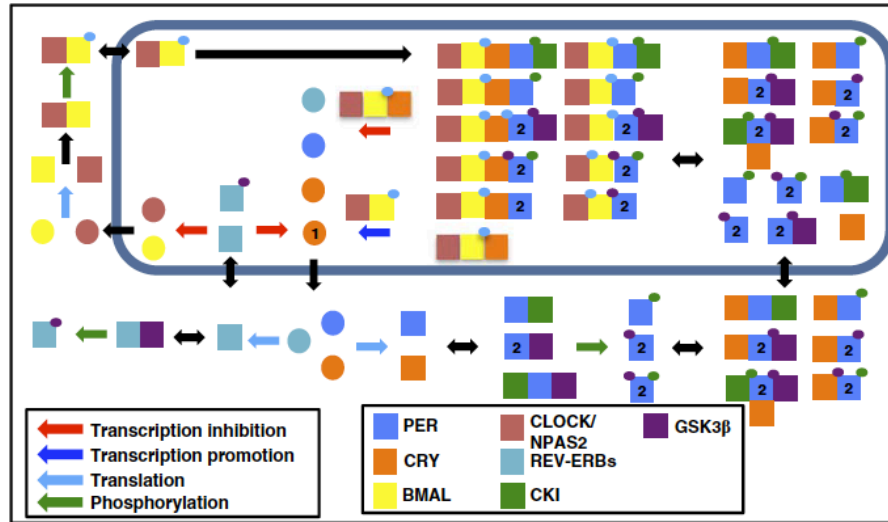
体内時計の温度補償性の条件を
数理モデルを使って明らかにする

体内時計の数理モデル

体内時計の
詳細な数理モデル
(190変数)

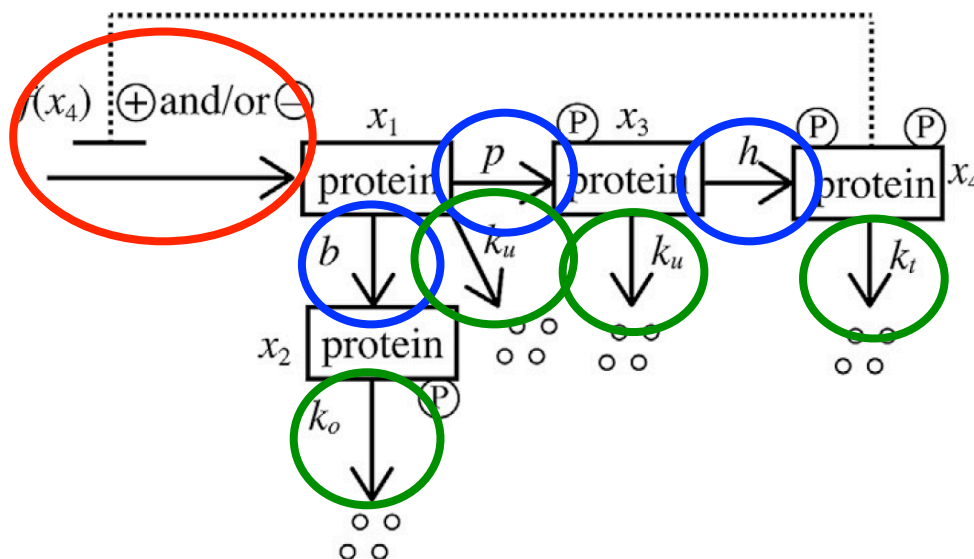
(Zhou M et al.,
Mol. Cell., 2015)

(Fustin M,..., Gibo S et al.,
PNAS, 2018)



単純化

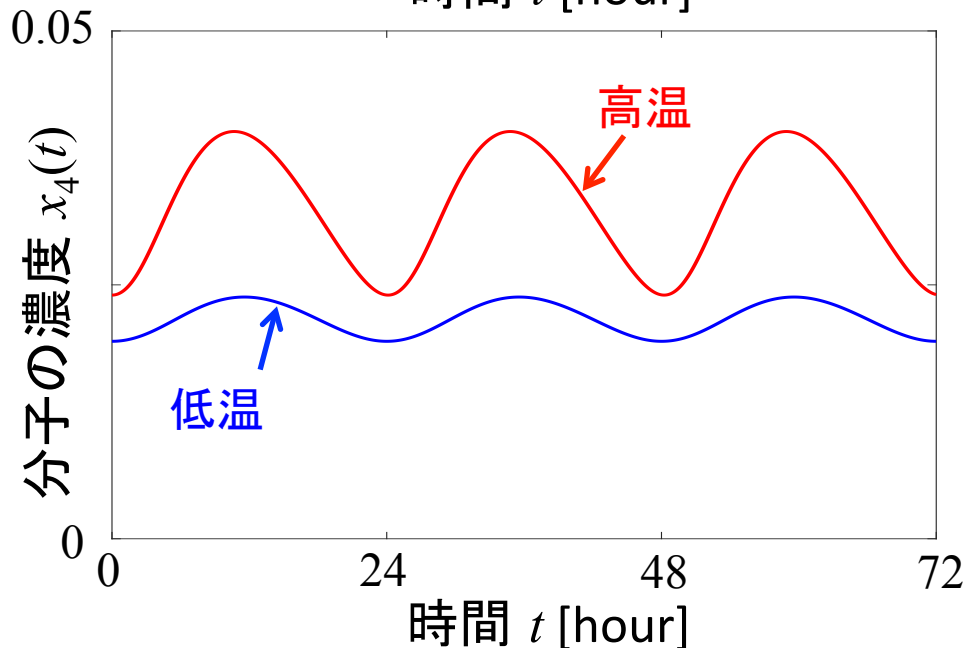
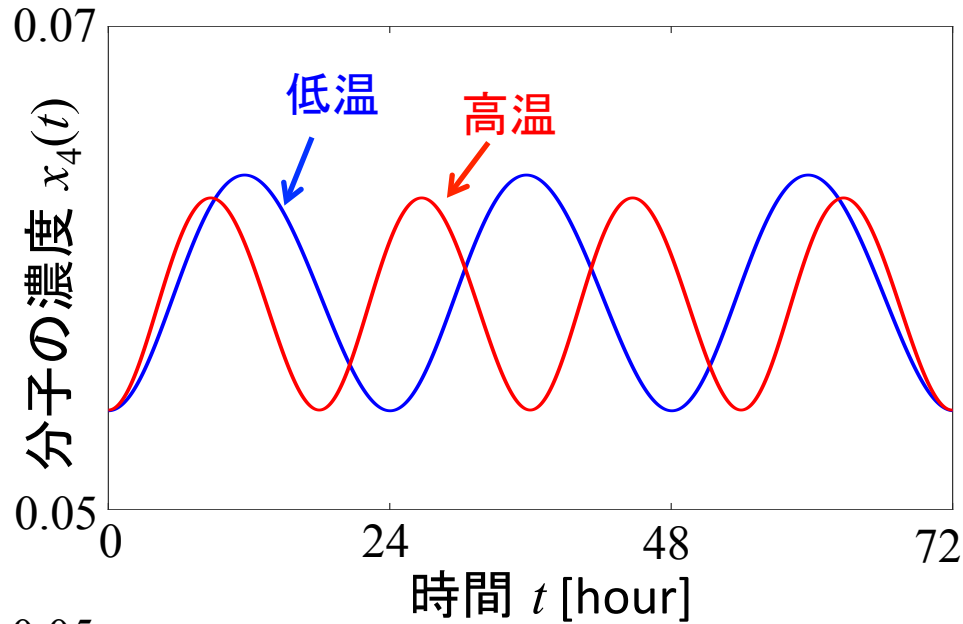
体内時計の4変数モデル



$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= \text{合成}(x_4) - bx_1 - px_1 - k_u x_1 \\
 \frac{dx_2}{dt} &= bx_1 - k_o x_2 \\
 \frac{dx_3}{dt} &= px_1 - hx_3 - k_u x_3 \\
 \frac{dx_4}{dt} &= hx_3 - k_t x_4
 \end{aligned}$$

合成 リン酸化 分解

体内時計の数理モデル



$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = f(x_4) - bx_1 - px_1 - k_u x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = bx_1 - k_o x_2 \\ \frac{dx_3}{dt} = px_1 - hx_3 - k_u x_3 \\ \frac{dx_4}{dt} = hx_3 - k_t x_4 \end{cases}$$

温度が高くなることは、
全てのパラメータ($b, p, \dots$)が
大きくなることに対応

高温で周期が変わらないための
条件は何か？

体内時計の4変数モデルの解析

体内時計の4変数モデルの周期を数学的に導出する

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = f(x_4) - bx_1 - px_1 - k_u x_1 \quad (1) \\ \frac{dx_2}{dt} = bx_1 - k_o x_2 \quad (2) \\ \frac{dx_3}{dt} = px_1 - hx_3 - k_u x_3 \quad (3) \\ \frac{dx_4}{dt} = hx_3 - k_t x_4 \quad (4) \end{array} \right.$$

式(1)-(4)から x_1, x_2, x_3 を消去

$$\begin{aligned} \frac{d^3 x_4}{dt^3} + (b + p + h + 2k_u + k_t) \frac{d^2 x_4}{dt^2} + \{(b + p + k_u)(h + k_u) + (h + k_u)k_t + k_t(b + p + k_u)\} \frac{dx_4}{dt} \\ + (b + p + k_u)(h + k_u)k_t x_4 = \underline{hpf(x_4)} \end{aligned} \quad (5)$$

非線形項

$$\begin{aligned} \frac{d^3 x_4}{dt^3} + (b + p + h + 2k_u + k_t) \frac{d^2 x_4}{dt^2} \\ + \{(b + p + k_u)(h + k_u) + (h + k_u)k_t + k_t(b + p + k_u)\} \frac{dx_4}{dt} \\ + (b + p + k_u)(h + k_u)k_t x_4 = \underline{hpf(x_4)} \end{aligned} \quad (5)$$

式(5)に $\frac{dx_4}{dt}$ をかけて、積分 $\int_t^{t+T} dt$ を計算する 非線形項

$$\begin{aligned} \int_t^{t+T} \frac{d^3 x_4}{dt^3} \frac{dx_4}{dt} dt \\ + \{(b + p + k_u)(h + k_u) + (h + k_u)k_t + k_t(b + p + k_u)\} \int_t^{t+T} \left(\frac{dx_4}{dt} \right)^2 dt = 0 \end{aligned} \quad (6)$$

ただし、 T は周期

(公式)

$$\int_t^{t+T} f(x_4) \frac{dx_4}{dt} dt = \int_{x_4(t)}^{x_4(t+T)} f(x_4) dx_4 = F(x_4(t+T)) - F(x_4(t)) = 0 \quad (7)$$

$$\int_t^{t+T} \frac{d^3 x_4}{dt^3} \frac{dx_4}{dt} dt + \left\{ (b + p + k_u)(h + k_u) + (h + k_u)k_t + k_t(b + p + k_u) \right\} \int_t^{t+T} \left(\frac{dx_4}{dt} \right)^2 dt = 0 \quad (6)$$

$x_4(t)$ をフーリエ展開

$$x_4(t) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} a_j e^{i \frac{2\pi}{T} j t} \quad (8)$$

式(8)を使って式(6)の積分を計算 (パーセバルの等式)

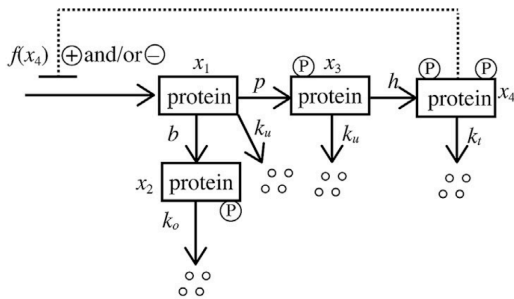
$$\int_t^{t+T} \frac{d^3 x_4}{dt^3} \frac{dx_4}{dt} dt = -4\pi \left(\frac{2\pi}{T} \right)^3 \sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^4 \quad (9)$$

$$\int_t^{t+T} \left(\frac{dx_4}{dt} \right)^2 dt = 4\pi \left(\frac{2\pi}{T} \right) \sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^2 \quad (10)$$

式(9), (10)を式(6)に代入して、周期 T を代数的に解く。

体内時計の4変数モデルの解析

転写因子の波形 21



$$\frac{dx_1}{dt} = f(x_4) - bx_1 - px_1 - k_u x_1$$

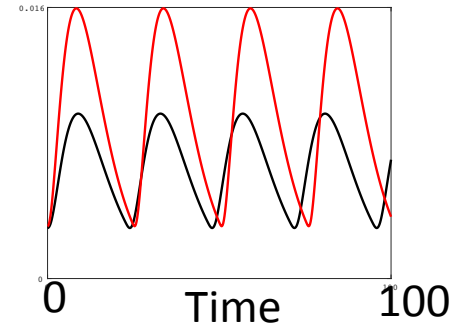
$$\frac{dx_2}{dt} = bx_1 - k_o x_2$$

$$\frac{dx_3}{dt} = px_1 - hx_3 - k_u x_3$$

$$\frac{dx_4}{dt} = hx_3 - k_t x_4$$

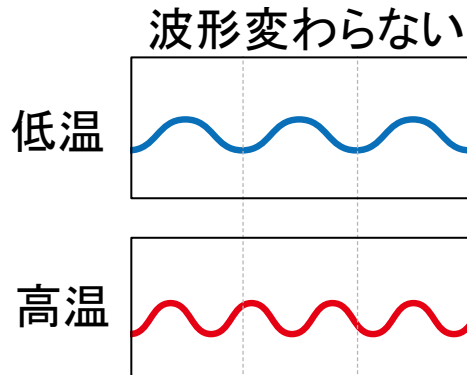
$$x_4(t) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} a_j e^{i \frac{2\pi}{T} j t}$$

$$\text{周期} = \left[\frac{4\pi^2}{(b+p+k_u)(h+k_u) + (h+k_u)k_t + k_t(b+p+k_u)} \frac{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^4}{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^2} \right]^{\frac{1}{2}}$$

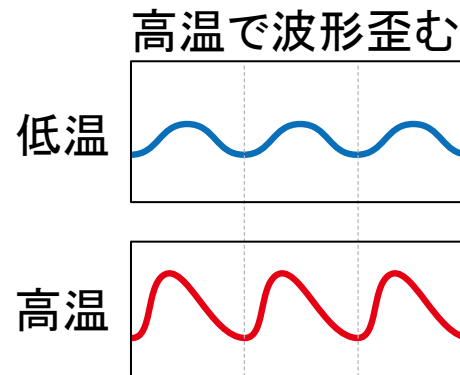


NS (波形の歪み)

温度が上昇(反応レートが増加)しても周期が変わらない場合、
高温でNSが大きくなることが必要

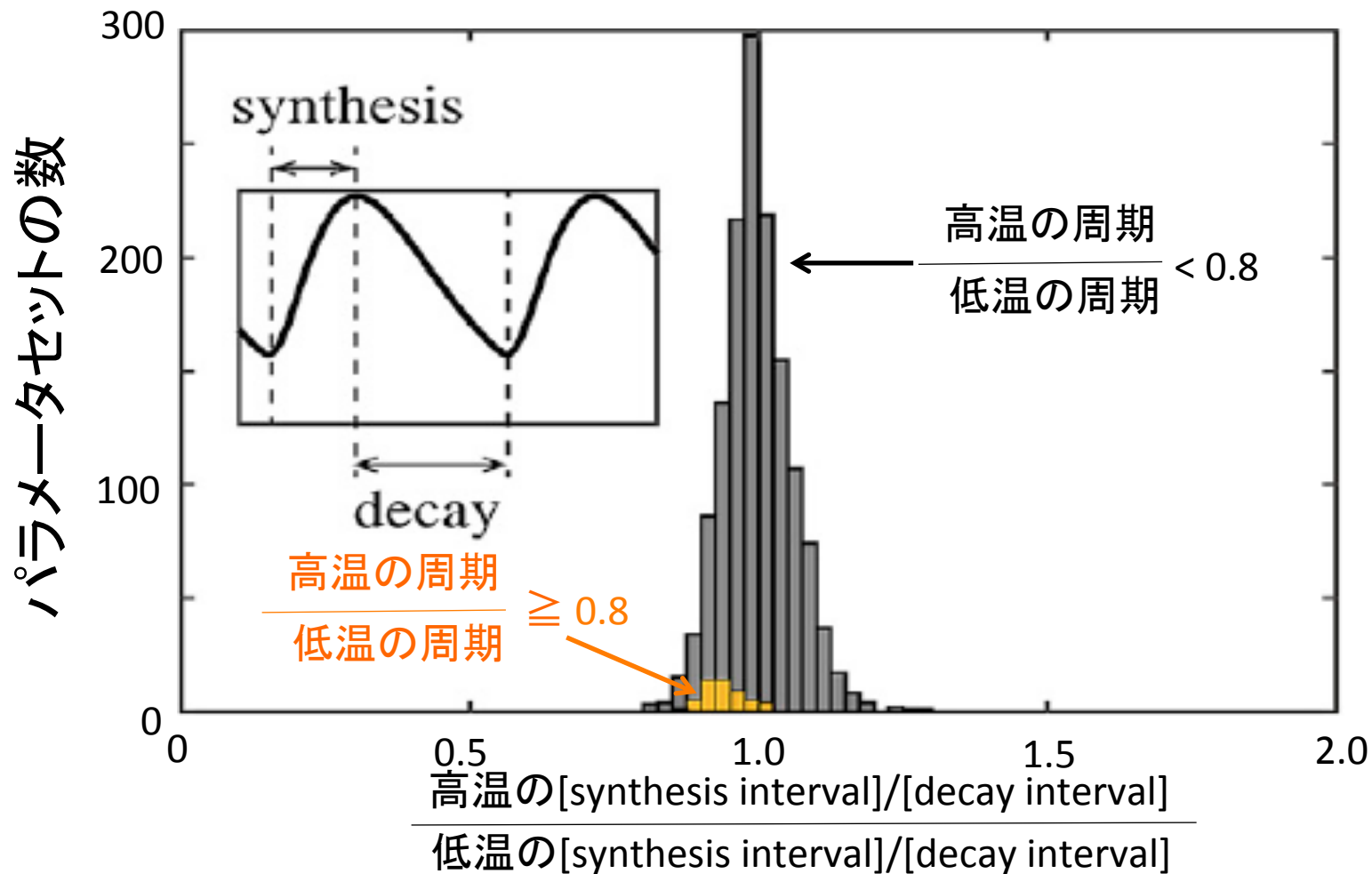


必ず短くなる



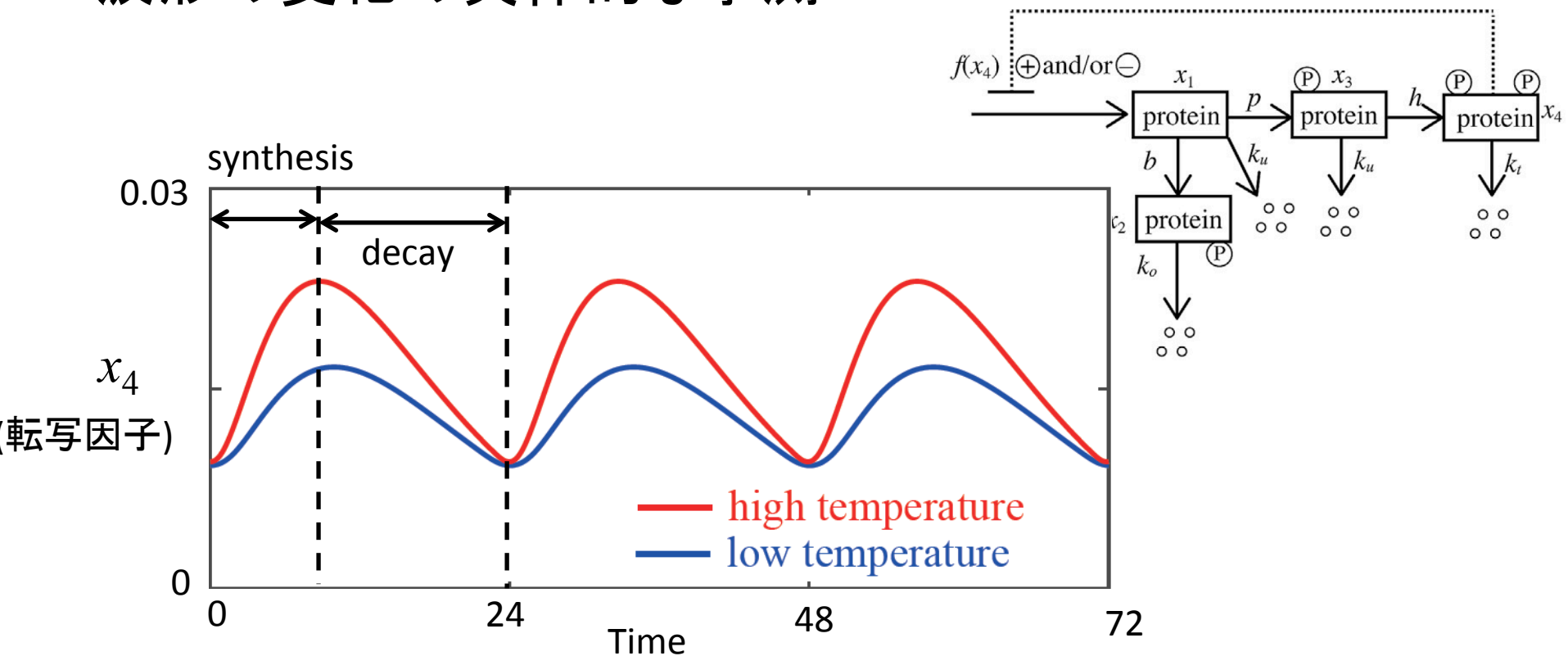
周期を安定化できる

波形の変化の具体的な予測



高温で周期が安定なとき、
[synthesis interval]が短くなり、[decay interval]は長くなる

波形の変化の具体的な予測



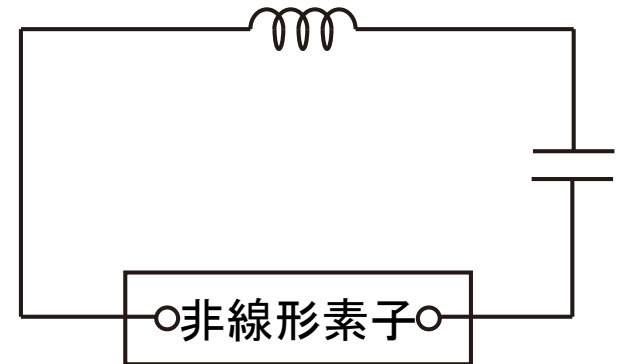
[結果の解釈]

高温で波形が非対称化(波形の歪み)

→ x_4 (x_1 の合成を制御する分子) が減るのに時間がかかる

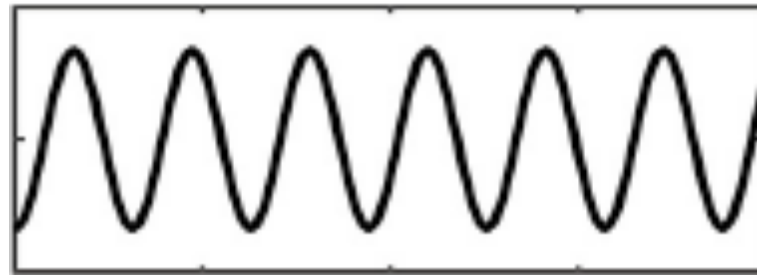
→ x_1 の合成を抑制する時間が増える

$$\frac{d^2x}{dt^2} + f(x)\frac{dx}{dt} + \omega_0^2x = 0$$

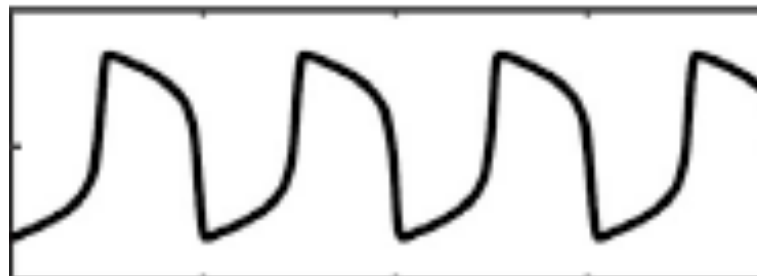


短周期

$\mu=0$



$\mu=4$



長周期

Time

非線形性の強さで周期や波形が変化する

非線形電気回路の自律振動モデル(van der Polモデル)

$$\frac{d^2 x}{dt^2} + f(x) \frac{dx}{dt} + \omega_0^2 x = 0 \quad (11)$$

式(11)の両辺に x をかけて、積分 $\int_t^{t+T} dt$ を計算する

$$\int_t^{t+T} x \frac{d^2 x}{dt^2} dt + \omega_0^2 \int_t^{t+T} x^2 dt = 0 \quad (12)$$

$x(t)$ をフーリエ展開 $x(t) = \sum_{j=-\infty}^{\infty} a_j e^{i \frac{2\pi}{T} j t}$

式(12)の積分を計算 (パーセバルの等式)

$$\int_t^{t+T} x \frac{d^2 x}{dt^2} dt = -\frac{8\pi^2}{T} \sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^2 \quad (13)$$

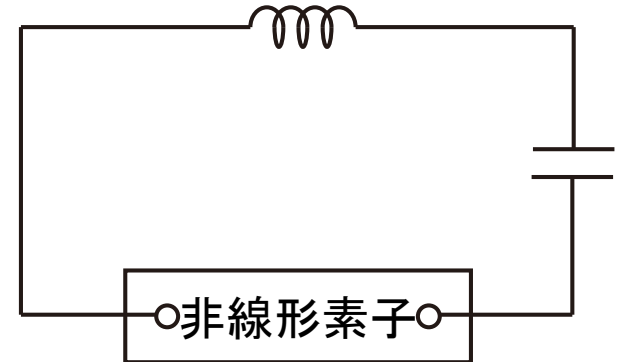
$$\int_t^{t+T} x^2 dt = 2T \sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 \quad (14)$$

式(13), (14)を式(12)に代入して、周期 T を代数的に解く。

電気回路の自律振動も波形が歪むと周期が長くなる

非線形性の電気回路モデル(van der Polモデル)

$$\frac{d^2x}{dt^2} + f(x)\frac{dx}{dt} + \omega_0^2 x = 0$$



$$\text{周期} = \frac{2\pi}{\omega_0} \left[\frac{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^2}{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2} \right]^{\frac{1}{2}}$$

$f(x)=0$ のときの周期 NS(波形の歪み)

sinusoidal

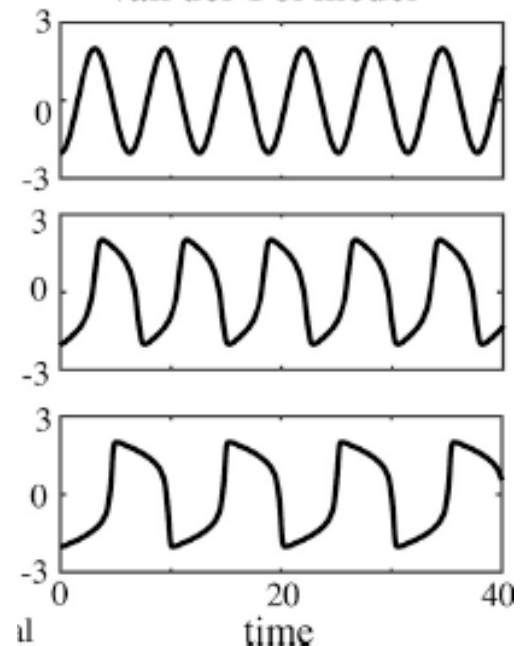
$$\left[\frac{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^2}{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2} \right]^{\frac{1}{2}} = 1.00$$

$$\left[\frac{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^2}{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2} \right]^{\frac{1}{2}} = 1.21$$

$$\left[\frac{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^2}{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2} \right]^{\frac{1}{2}} = 1.62$$

non-sinusoidal

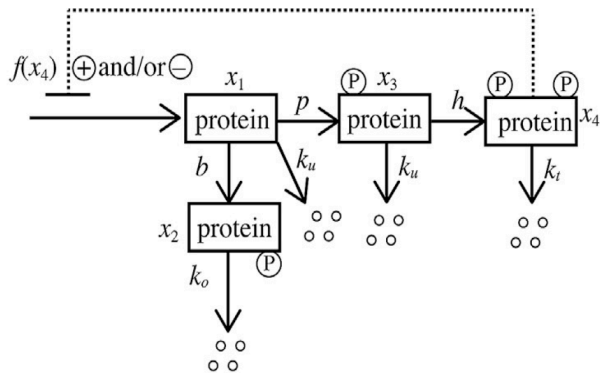
van der Pol model



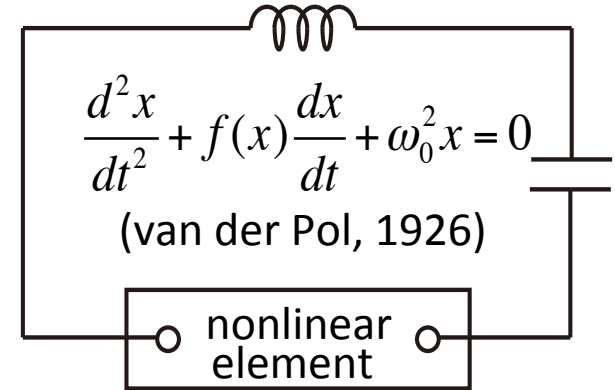
電気回路の自律振動の周期も波形が歪むと長くなる

波形の歪みと周期との関係

体内時計の遺伝子ネットワーク



電気回路の振動モデル

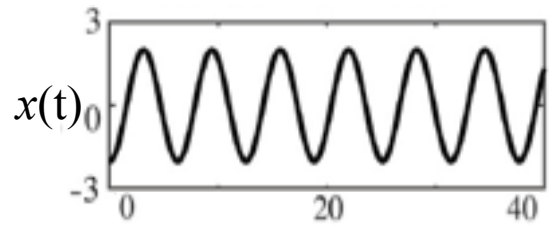


状態変数 $x(t)$ を $\sum_{j=-\infty}^{\infty} a_j e^{i\frac{2\pi}{T}jt}$ とおいて, 周期を導出

$$\text{周期} \propto \left[\frac{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^m}{\sum_{j=1}^{\infty} |a_j|^2 j^q} \right]^{\frac{1}{2}}$$

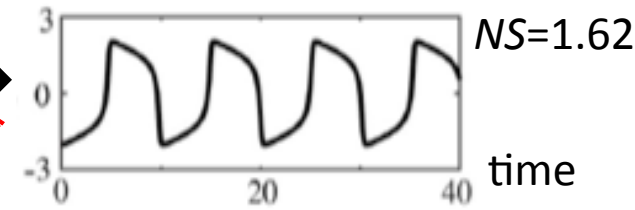
ひずみの
大きさ(NS)

(ただし $q > m \geq 0, j$ は周波数モード)



$NS=1.00$

“波形がひずむほど
周期は長くなる”



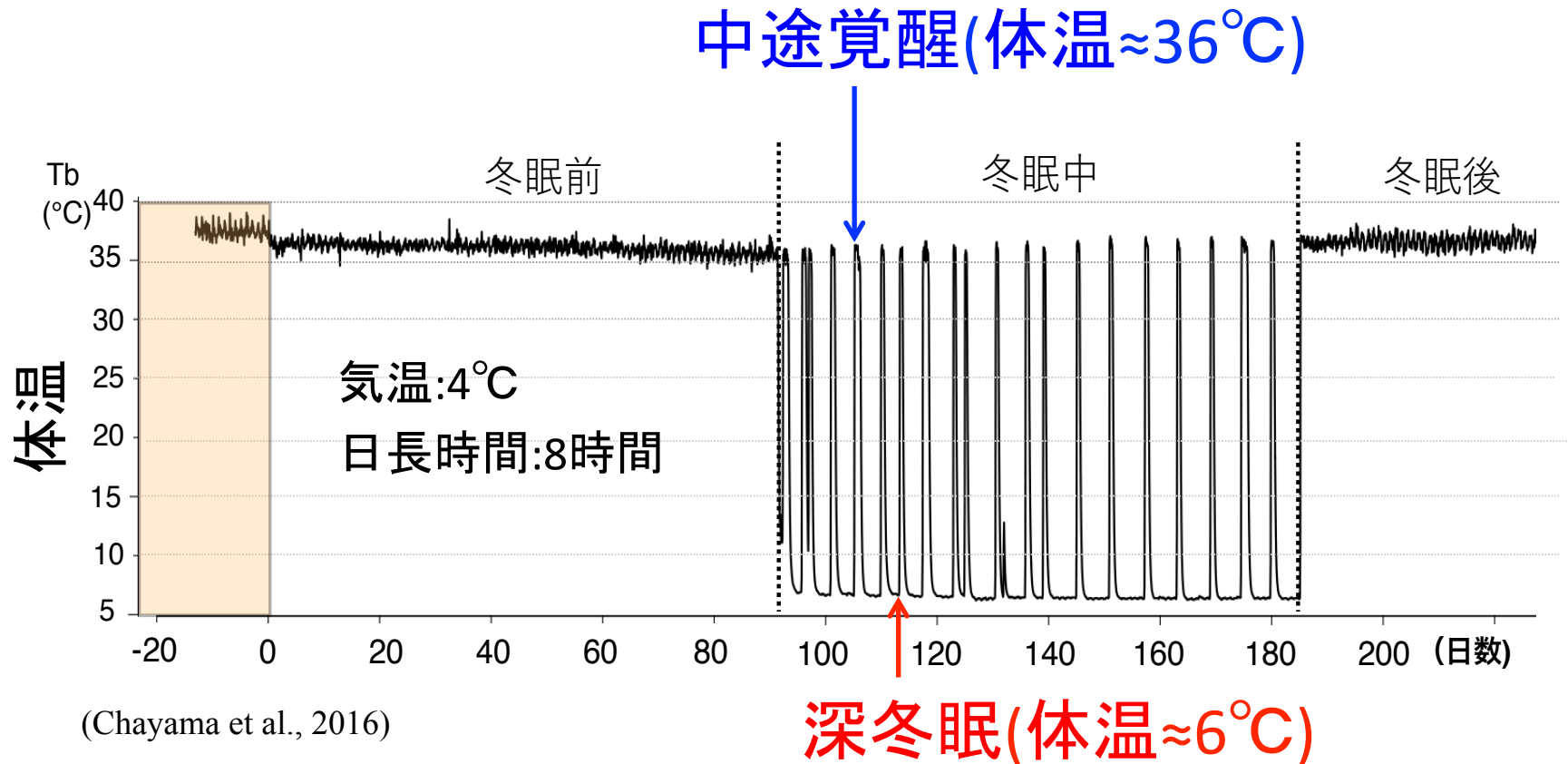
発表の内容

1. 波形の歪みと体内時計の周期の安定性

2. 冬眠中の体温パターンの時系列解析

(北海道大学山口良文研究室との共同研究)

シリアンハムスターの冬眠リズム



深冬眠/中途覚醒のサイクルに規則はあるのか？

体温データの時系列解析

一般化調和解析

誤差関数

$$E = \int_0^L \left[\underbrace{x(t)}_{\text{元の時系列}} - \underbrace{\sum_{j=1}^{j_{\max}} \{A_j \cos(2\pi f_j t) + B_j \sin(2\pi f_j t)\}}_{\text{三角関数の和による近似}} \right]^2 dt$$

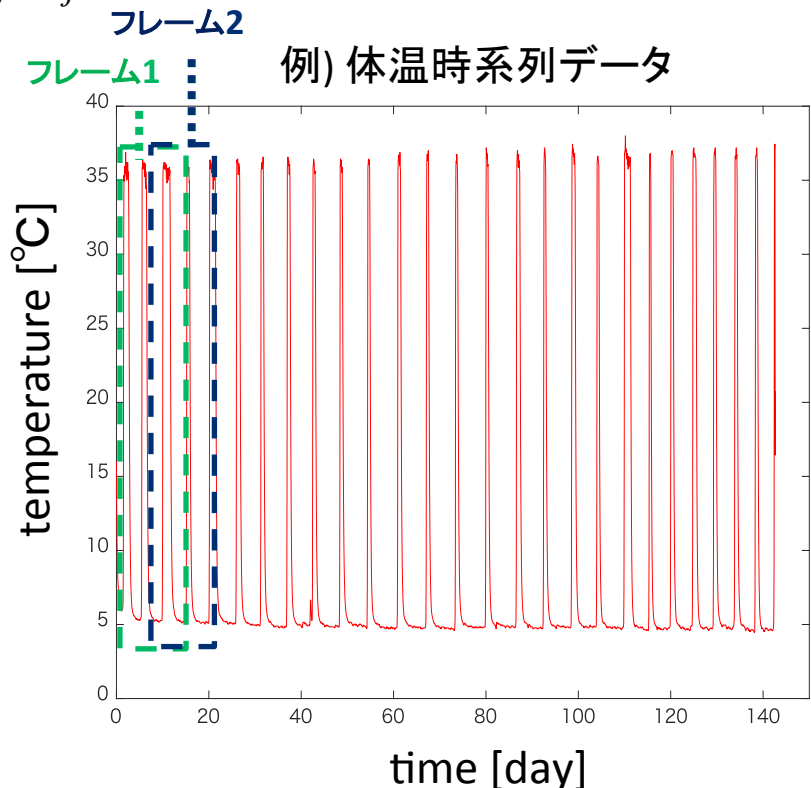
元の時系列

三角関数の和による近似

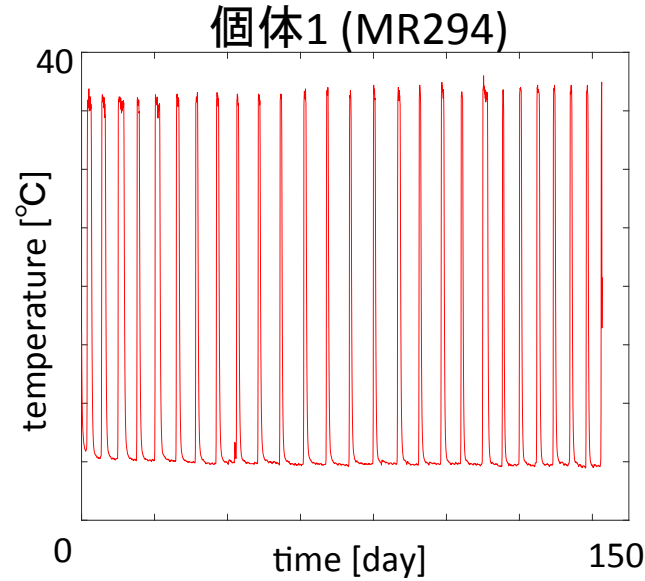
E を最小にするように、周波数 f_j と振幅 A_j, B_j を決める

長時間スケール(数10~200日)で
体温サイクルの変化を見るため..

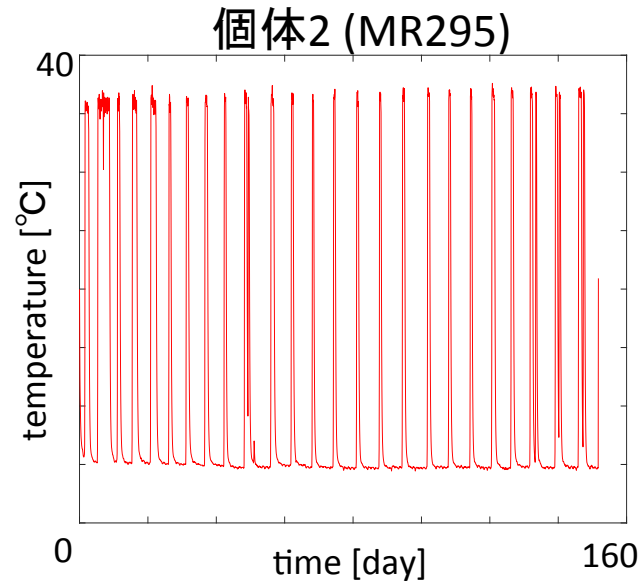
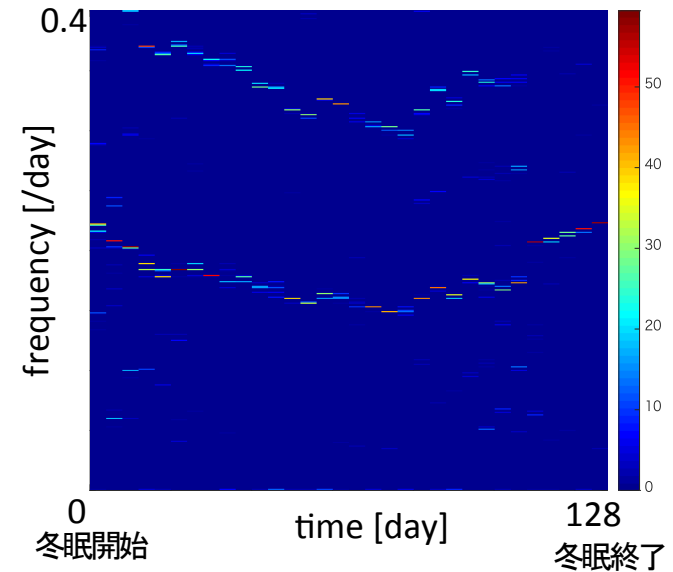
- ・16日を1フレームとし,
4日ずつずらした。
- ・フレームごとにGHAを行って,
時系列に含まれる周波数を調べた。



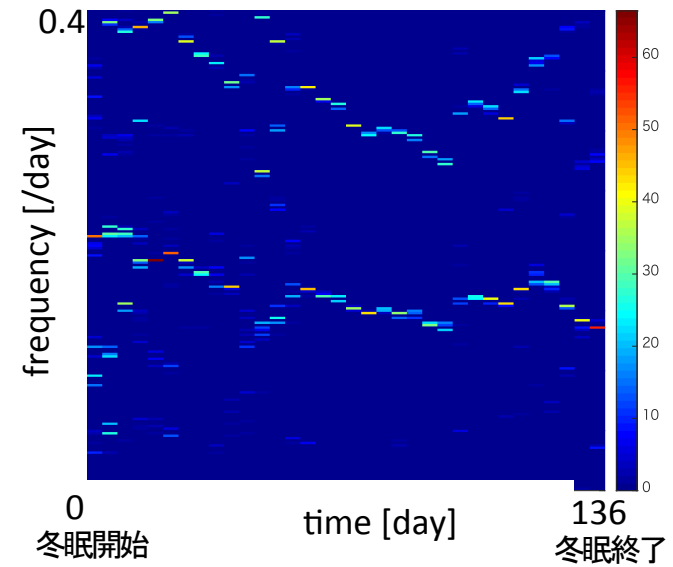
冬眠中の体温データに対する一般化調和解析³¹



GHA
➡

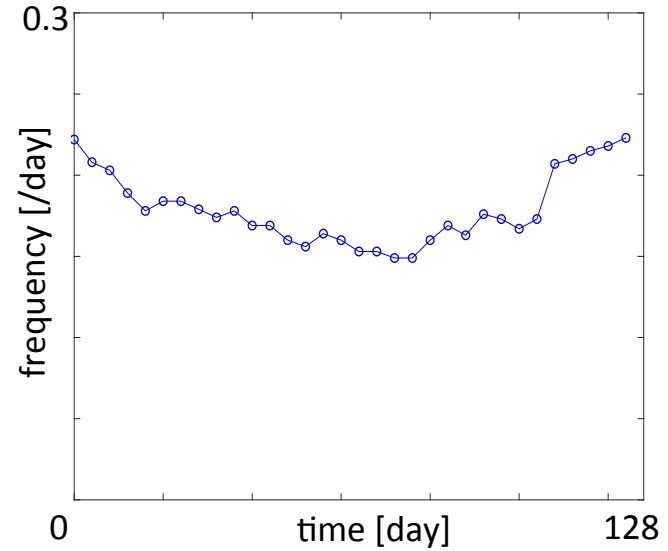
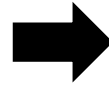
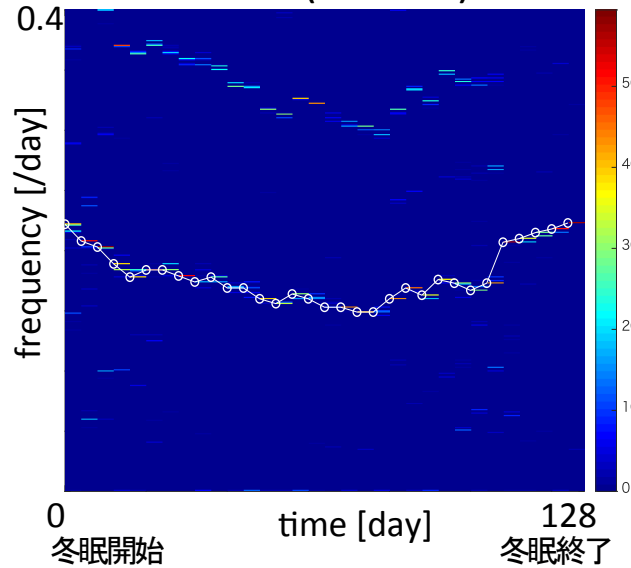


GHA
➡

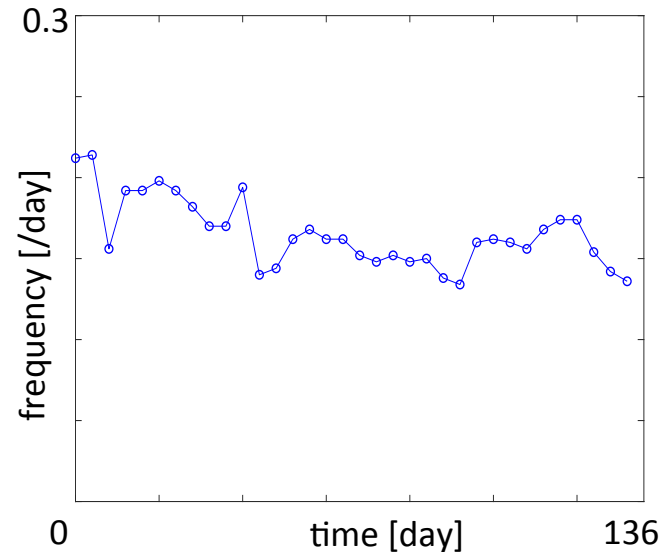
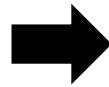
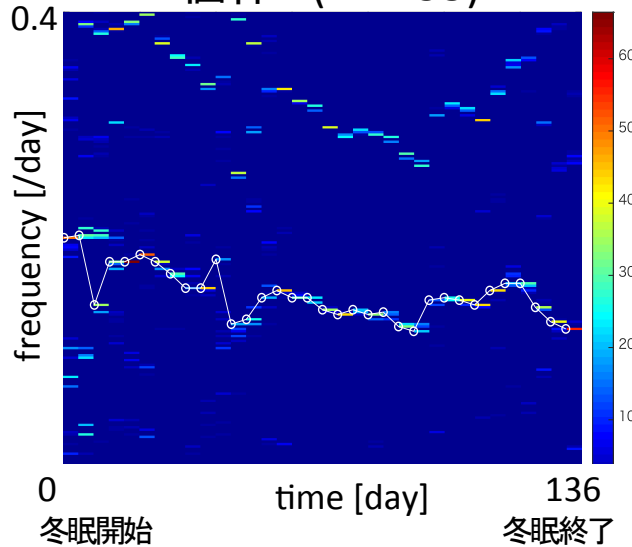


冬眠中の体温データに対する一般化調和解析³²

個体1 (MR294)

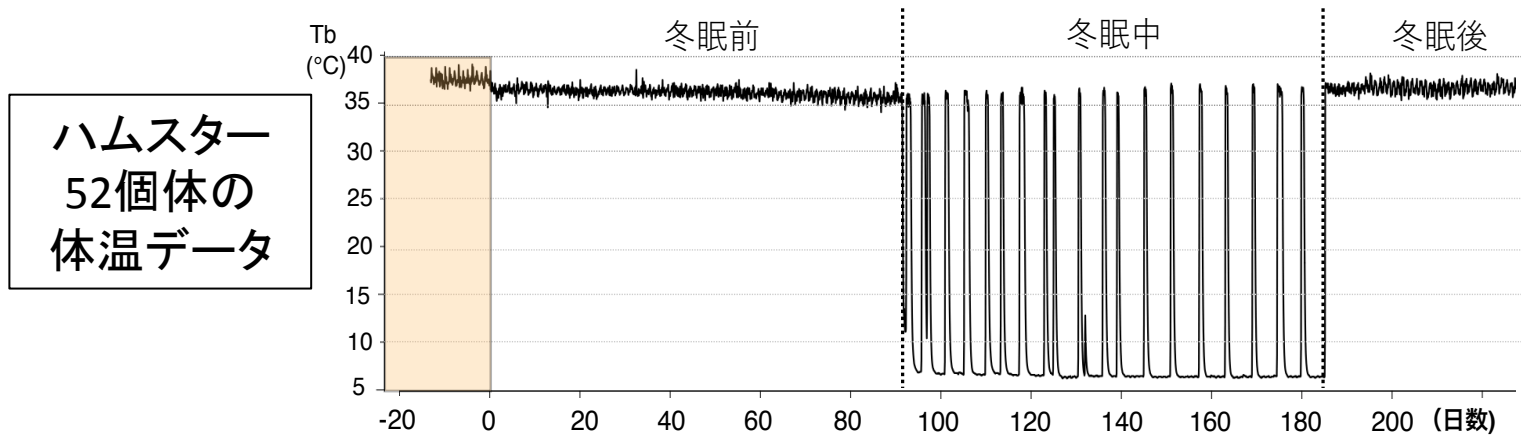


個体2 (MR295)

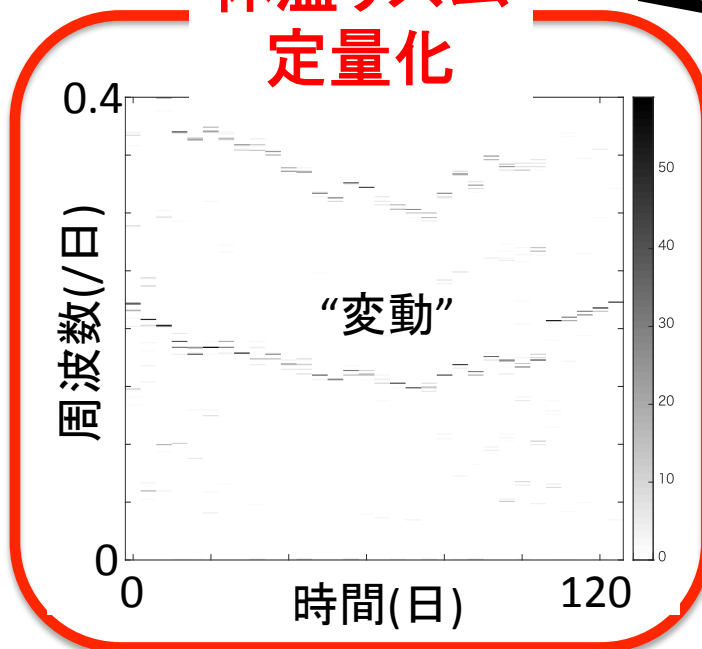


「短周期→長周期→短周期(ex. 約5日→6日→5日)」の個体がある

データ解析の方法



体温リズム
定量化



一般化調
和解析

Fitting

モデル推定

- 脱同調(うなり)モデル:

$$\cos(\omega_1 t) + \cos(\omega_2 t)$$
- 周波数変調(FM)モデル:

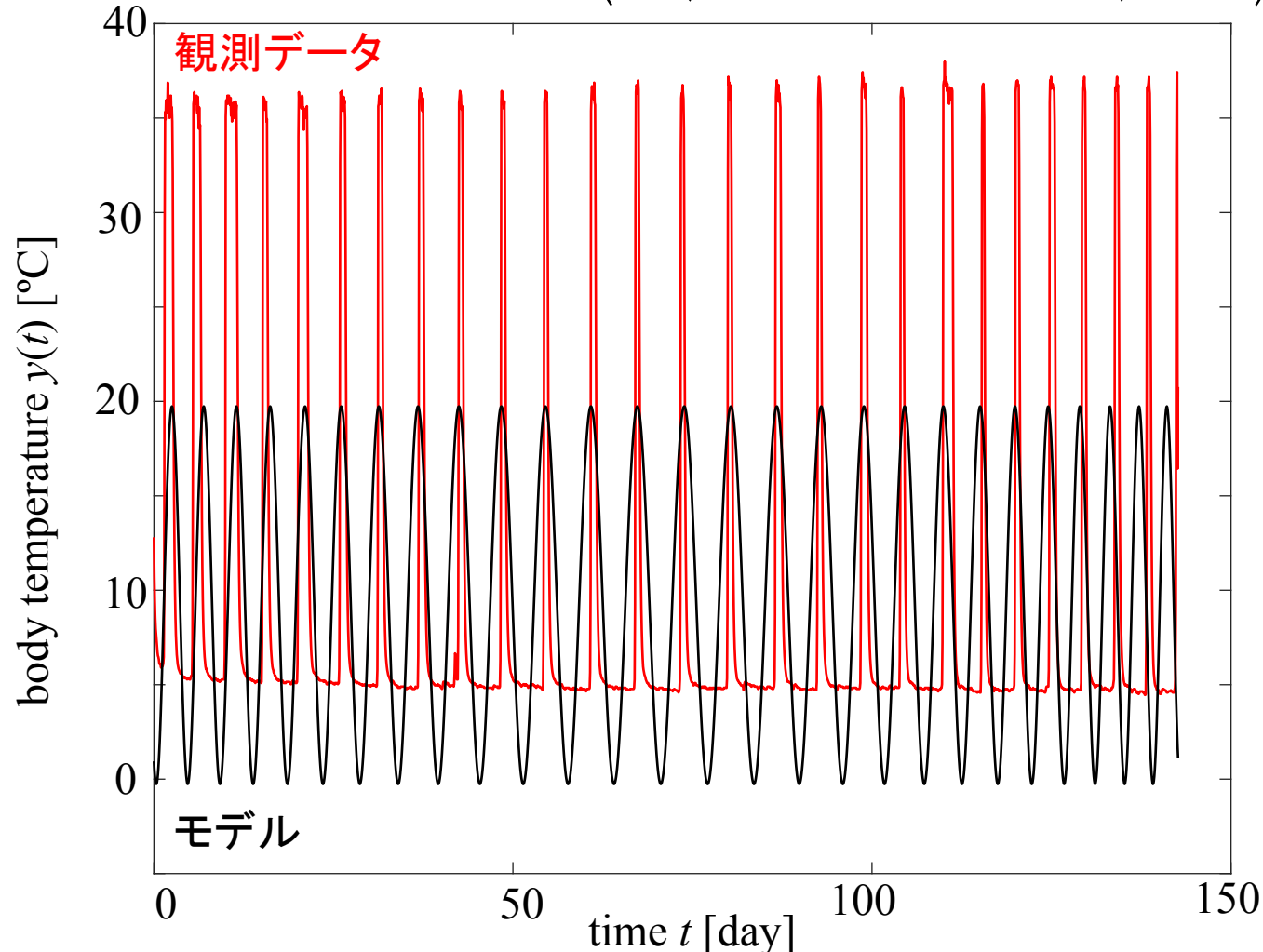
$$\cos(\omega_1 (1 + \cos(\omega_2 t)) t)$$
- ..

Fitting

冬眠の長さや、冬眠終了を決める手がかりにせまる

周波数変調モデル (最尤推定)

$$\tilde{y}(t) = A_1 \cos\left(\omega_1 \left(1 + A_2 \cos(\omega_2 t + \phi_2)\right)t + \phi_1\right) + \alpha$$



$$A_1 = 10$$

$$\omega_1 = 1.3366$$

(4.70日周期)

$$\phi_1 = 2.6456$$

$$A_2 = 0.1647$$

$$\omega_2 = 0.0209$$

(300日周期)

$$\phi_2 = 0.9921$$

$$\alpha = 9.7368$$

周波数変調モデルで中途覚醒のタイミングを捉えられる
周波数を変える因子は何か？ (体重？代謝？)

まとめ

1. 体内時計の周期が温度に対して安定であるためには、
高温で波形が歪む必要がることを予測
2. 波形の歪みは様々な振動モデルで周期を長くする
3. 冬眠時の体温変動を時系列解析し、
深冬眠/中途覚醒サイクルに
周波数変調のようなパターンを捉えつつある

共同研究者

[理化学研究所iTHEMS]

黒澤元 専任研究員

[京都大学大学院薬学研究科]

Jean-Michel Fustin 准教授

岡村均 教授

[北海道大学低温科学研究所]

山口良文 教授