

# 時間遅延ネットワークによる癌の先祖返りモデル

## Cancer Atavism Model with Time Delay Network

1W173057-0 小林 竜也 指導教員 郡司 幸夫 教授  
KOBAYASHI Tatsuya Prof. GUNJI Yukio

概要：癌発現に関して、細胞の先祖返り説を提唱されている。癌の先祖返り説とは、細胞の癌化を、多細胞生物の細胞が単細胞的細胞へ変化するという、進化を逆に辿る過程として説明する仮説である。本研究では、局所安定な振動を行う単細胞由来の遺伝子制御ネットワークに、時間遅延のリンクを付与することで情報が散逸しながらも局所的に伝播する臨界的な振る舞いを行う。これを多細胞由来の遺伝子制御ネットワークモデルとして提案した。この時間遅延のリンクを切断した時の遺伝子の振る舞いを、情報長分布とエントロピーの平均や分散を用いて分析した。結果として遅延リンクを切断することで局所安定な振る舞いが再現され、癌の先祖返りを実現できた。

キーワード：癌、先祖返り、遺伝子制御ネットワーク

Keywords: cancer, atavistic, Gene Regulatory Network

### 1. はじめに

宇宙物理学者の Davies & Lineweaver は、癌発現に関して、細胞の先祖返り説を提唱した[1]。癌の先祖返り説とは、細胞の癌化を、多細胞生物の細胞が単細胞的細胞へ変化するという、進化を逆に辿る過程として説明する仮説である。単細胞由来の遺伝子制御ネットワーク (Unicellular Gene Regulatory Network) は、多細胞形成への進化の過程でリンクが付加され、UGRN を取り囲む多細胞由来ネットワーク (Multicellular Gene Regulatory Network) によって制御・調節される。それによって生体分子反応経路が規制され、細胞間の情報伝播や多様な細胞間コミュニケーションが実現される。そこで UGRN と MGRN のリンクを、時間遅延のランダムな関与で実現し、時間遅延ネットワークによって、多細胞間の分化やコミュニケーションを説明するモデルを提案する。その上で、リンクが切断することで、UGRN の同期的相互作用が再現されることこそ、癌化であるとするモデルを構築する。

### 2. モデル

各細胞は同じ遷移条件の遺伝子を持ち、時間の変化とともに隣の細胞の隣の遺伝子に情報が伝播されるとする。各細胞の表現型は、ある一つの遺伝子によって表現されると仮定している。モデルの実装にあたって、細胞間における遺伝子制御ネットワークは、遺伝子を並べて時間推移とともに隣の遺伝子に空間的に情報を伝播させることと

同じである。単細胞型の遺伝子ネットワークに、相互作用を遅延されるノードを加えたものを多細胞型の遺伝子ネットワークとする。

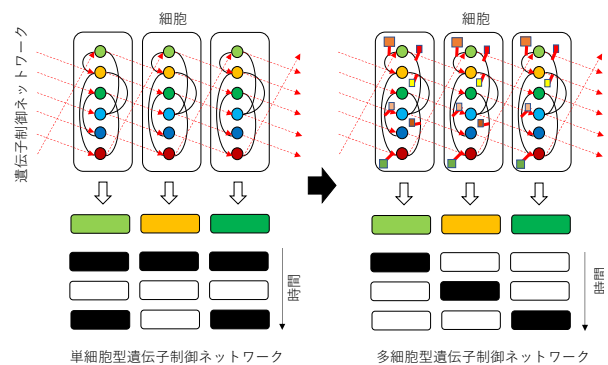


図1 遺伝子制御ネットワークモデル

遺伝子の状態において活性を1(黒)、不活性を0(白)で表す。確率 Thres は同期率、 $(1-\text{Thres})$  は非同期率である。また、U-M リンクの本数を UML とする。

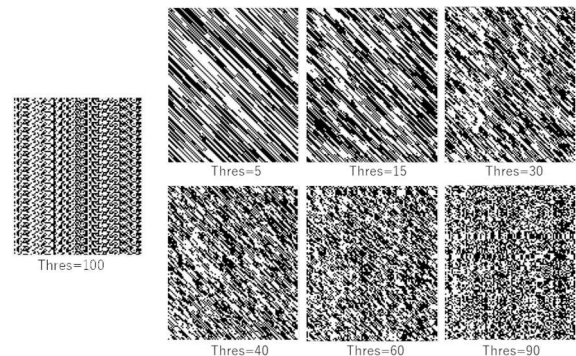


図2 確率 Thres を変化させたときの振る舞い

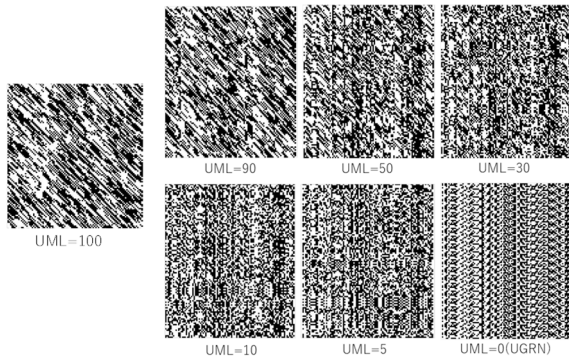


図3 UMLを変化させたときの振る舞い

### 3. 情報長分布

遺伝子の活性が隣の遺伝子に伝播する長さを、ここでは情報長と呼ぶ。分布がカットオフ付き冪分布か指数分布のどちらに近似されるか AIC を用いて、 $w_{p1}$  から判断する。 $w_{p1}$  は冪分布、 $(1-w_{p1})$  は指数分布の尤度であるため 0.5 を基準に Thres と UML 値による分布を見た。図4から、冪的分布になる UGRN また MGRN の Thres と UML の領域がわかる。

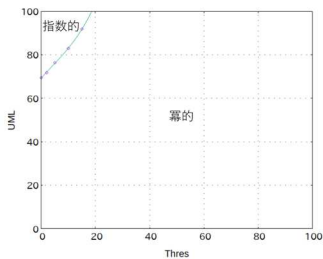


図4 Thres と UML による情報長分布

### 4. エントロピー

活性は 01 の二進数で表現されるので、図2や3における、遺伝子(横)・時間(縦)・斜め方向でエントロピーの平均や分散を算出し、Thres や UML 値による変化を見た。

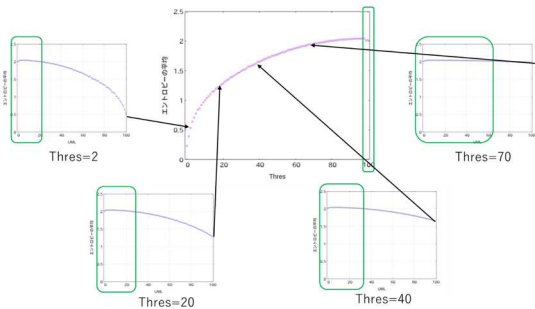


図5 斜め方向エントロピーの平均  
中央：Thres 変化 周り：UML 変化

図5の枠は、局所安定な振動での斜めエントロピー平均値である。この平均値を超えた時の、各 Thres で UML 値をプロットした結果が図6である。

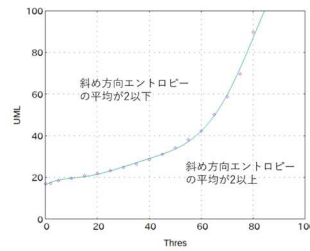


図6 Thres と UML での斜めエントロピー平均

### 5. 考察および結論

周期振動を行う単細胞型遺伝子ネットワークに、ランダムな時間遅延が関与させることで、臨界的な情報伝播の振る舞いを持つ多細胞型遺伝子ネットワークを実現できた。ここで非同期時間を閾値 Thres によって実装すると、臨界的ではあるものの、異なる情報伝播の様子を分化に対応させることが可能な振る舞いが認められた。また、時間遅延ノードである U-M リンクを切断することで、単細胞型遺伝子ネットワークの同期的相互作用を再現できた。これは癌の先祖返りを再現したものと考えられる(図7)。

エントロピーを用いた、振る舞いの判断は情報長と同じように斜めのエントロピーで考えるのが一番良いと考える。遺伝子と時間方向は、変化の位置は同じものの解釈や変化がわかりづらく振る舞いの判断に適さなかった。

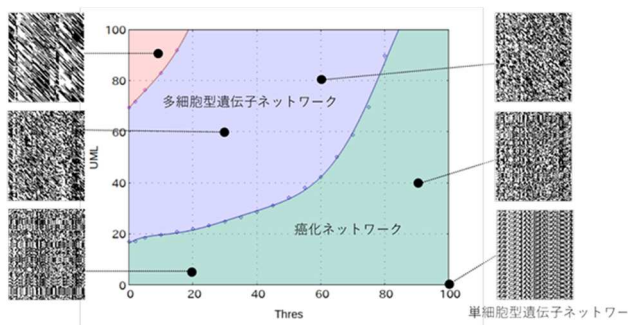


図7 Thres と UML でのネットワーク領域

### 参考文献

[1] Davies P.C.W, Lineweaver C.H. (2011) Cancer tumors as Metazoa 1.0: Tapping genes of ancient ancestors. Phys Biol 8: 015001.