

転移性癌細胞のアメーバ運動歩行モデル Amoebic foraging model of metastatic cancer cells

1w173005-0 安藤大起 指導教員 郡司 幸夫 教授
ANDOH Daiki Prof. GUNJI Yukio

概要:レヴィウォークは、弾道運動とランダムな運動を併せ持つ、生物の移動によく見られる移動・運動パターンであり、近年様々な動物やアメーバなどの単細胞生物にも認められている挙動である。ここでは探索と搾取のバランスをうまく取り持つレヴィウォークのアルゴリズムとしてベイズ・逆ベイズ推定を実装したアメーバの歩行モデルを提案し、一般的なランダムウォークなどと比較した結果、その有効性を確認した。また様々な環境条件を設定し、現実の転移性癌細胞の条件変化に対する歩行パターンの変化に対応するような実験結果を得た。
キーワード:レヴィウォーク,アメーバ運動,転移性癌細胞,ベイズ推定,逆ベイズ推定

Keyword: Lévy walk, Amoebic motion, Metastatic cancer cells, Bayesian inference, Inverse Bayesian inference

1. はじめに

生物の歩行パターンの多くはレヴィウォークと呼ばれる指数が $1 < \mu < 3$ のステップ長に関する冪分布によって特徴付けられる。このレヴィウォークは、一般的な Random walk と違い、弾道運動とランダムな運動を併せ持つため、探索と搾取の両者をうまく調停し、効率よく周辺環境を探索できることが知られており、近年では様々な動物のみならず、アメーバや転移性癌細胞など、単細胞の運動パターンにも確認されている。ここでは、このレヴィウォークの未知空間探索に関して、確率空間を縮小して仮説を絞り込むベイズ(Bayes)推定と仮説を経験によって更新し続け、確率空間を拡大する逆ベイズ(Inverse Bayes)推定の両者を実装した(BIB)アメーバ運動を行う歩行モデルを作成し、一般的な Random walk などと比較しながら、様々な環境条件に対してレヴィウォークがもたらされるかどうかを検証した。

2. モデル

歩行モデルでは Gunji ら(2008)にて提案されたモデルを採用した。本モデルは外部から取り入れた格子を自身の格子と入れ替えながら排出することによって歩行を実現する。

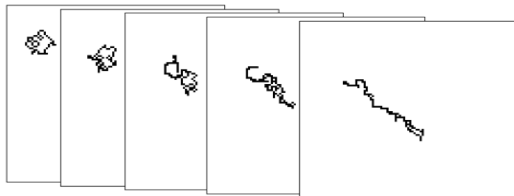


図 1. アメーバ歩行の様子

まずベイズ推定を説明する。条件付き確率の定義からベイズの公式が得られるが、これによってデータに依存した仮説の確率は、

$$P^t(h_i|d_j) = \frac{P^t(d_j|h_i)P^t(h_i)}{P^t(d_j)} \quad (1)$$

と表せる。ただし h_i : 仮説 d_j : 観測データ ($i, j = 0 \sim 3$) である。ベイズ推定は(1)によって得られた条件付き確率を

$$P^{t+1}(h_i) = P^t(h_i|d_j) \quad (2)$$

として事前確率の更新を行う。逆ベイズ推定では、尤度の更新のため下式が行われる。

$$P^{t+1}(d_i|h_s) = P^t(d_{i-t}) \quad (3)$$

ただし $s=0 \sim 3$ で τ はデータをどれだけ遡るかの時間間隔を意味している。データの各々は右上,左上,左下,右下を意味し、仮説は歩行戦略としてのデータ選択確率を意味している。BIB 推定やベイズ推定のみを用いる歩行エージェントは、最適仮説からデータを進路として選択し歩行する。ランダムウォークでは、進路を等確率で選択する。

3. 分析手法

本実験では $t=10$ ごとの一座標に対して得られたベクトルのなす角が 40° より大きい時に 1 step として計算される。

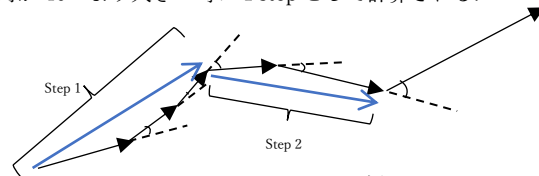


図 2. step 長の例

得られたステップ長の分布が冪分布 $f(x) = \frac{\mu-1}{x_{min}^{1-\mu} - x_{max}^{1-\mu} x^{-\mu}}$ か指数分布 $f(x) = \lambda e^{-\lambda(x-x_{min})}$ のどちらに従っているかを AIC(赤池情報量基準)によって算出する。

3. 実験結果

以下に実験で得られたステップ長の頻度分布と冪分布,指数分布を近似した結果を示す。図中、青の曲線が指数関数,緑の曲線が冪関数を示している。また、グラフは両対数軸である。

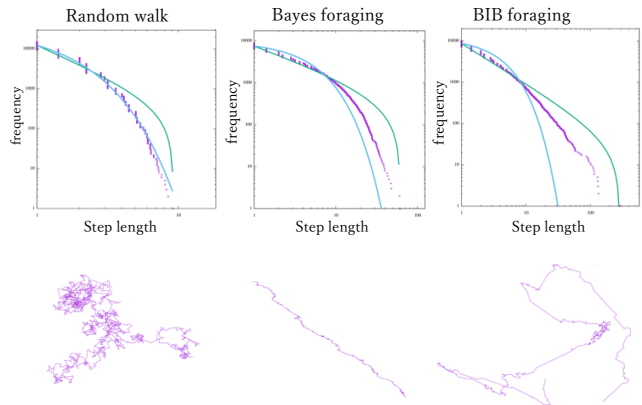


図 3. ステップ長分布と歩行パターン例

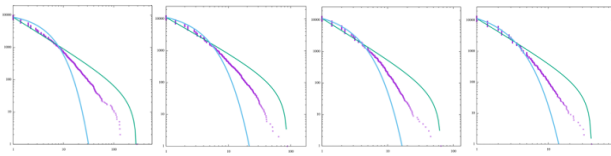


図4. BIB foraging(左から $\tau=50,75,100,200$)のステップ長分布と歩行パターン例

Huda ら(2018)は、転移性癌細胞の歩行に関わるアクチン重合を阻害することで、歩行パターンがレヴィウォークからランダムウォークに変わると報告している。本研究のモデルで、BIB 推定の結果が阻害される確率 ν を導入したところ、その連続的な変化によって、Huda らの結果に整合的な、冪分布($wpl=1$)から指数分布($wpl=0$)への劇的な変化を得ることができた。(図5)。

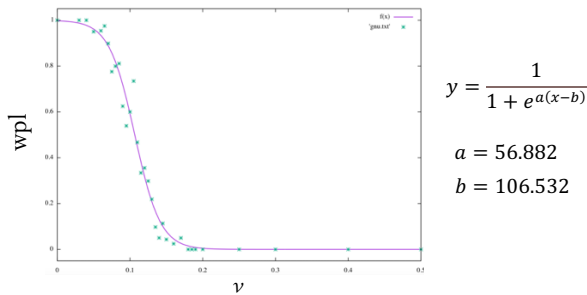


図5. ν と wpl の関係(BIB foraging $\tau=100$)

表1. 各グラフの検定			
	μ	λ	wpl
Random M6	2.644600	1.038069	0.00000
Bayes M6	2.287500	0.708772	1.00000
BIB M6 $\tau=50$	1.968700	0.297233	1.00000
BIB M6 $\tau=75$	2.114100	0.451981	1.00000
BIB M6 $\tau=100$	2.205200	0.529439	1.00000
BIB M6 $\tau=200$	2.407700	0.719001	1.00000

4. 考察

・ Random, Bayes, BIB foraging のステップ長分布について

図3-左上を見ると、Random walk におけるステップ長の分布は指数関数の近似曲線に乗っており、指数分布になっていることがわかる。また、図9-Dの歩行パターン例を見ても、Random walk では短いステップ長の移動と多くの方向転換から構成され、Levy walk の特徴である長いステップ長は現れず、広範囲を探索できていないことがわかる。表1のAICも $wpl=0.00000$ となっておりランダムウォークになっていることがわかる。

同様に Bayes foraging についても検討する。図9-Bを見ると、Random Walk のグラフよりは指数関数にはのっていないが、それでもべき分布というまでには程遠いようである。一方、表2のAICでは $wpl=1.00000$ となっており冪分布であることを示している。しかし図3中央の歩行パターンを見ると、時折ランダムに方向を変えながらも一方向へのみの運動になっていることが確認できる。

Bayes inference では四つの方向にあらかじめ設定された初期尤度があり、経験に依存して尤度が更新されることがないため、実験開始後、比較的すぐに仮説($h_0 \sim h_3$)の確率がいずれかに偏り、一方向に直進するような振る舞いとなる。これは動物の行動戦略としては広範囲の探索と適度な搾取ができていないため、効率的な歩行パターンとはいえず、スケールフリー性も有しているとも思われない。ここでは Bayes foraging はレヴィウォークの条件を満た

していないと判断した。

BIB foraging では図3右のように、ステップ長の分布は冪分布に近く、表1のどの τ についても $wpl=1.00000$ で冪分布であり、歩行パターンも弾道運動とランダムな運動を併せ持っている。いずれのモデルも $\mu=2$ 前後を示しており、この歩行モデルはレヴィウォークを再現しているといえる。

・ τ の値について

BIB foraging では τ のいずれのモデルにおいてもレヴィウォークをしているが、 τ の増加につれ、分布の直線性が増し、最大ステップ長は減少傾向にある($\tau=50$ で 300, $\tau=200$ で 40 付近)。また $\tau=200$ にあつては、 $\mu=2.4$ と $\mu=2$ とはやや解離している。

τ の大きさは、過去の自分の進路選択をどこまで記憶しているかの尺度である。 τ の回数は大きいほどランダムに侵入させた割合の均等さが反映され、更新される尤度は四方向が均等に分配されたものとなり、逆に τ の値が小さいものは四方向の偏りが大きいものに更新されることがある。

よって τ の値が小さいものは、小さな偏りの影響を大きく受け、四つの仮説の確率を大幅に更新しながら、突発的に非常に長いステップを出現させるため、より広範囲を探索できる。一方、 τ の値が大きいものは安定した尤度更新を行い「節度よく」周囲を探索ため、最大ステップ長は小さく、より広範囲の探索を行うことができない。

常に想定外のことが起こりうる現実の環境では、過去の全てのデータを全て遡ったもののいずれにも該当しないことなど日常茶飯事であり、それを受け入れるには過去のデータに固執し過ぎないことが重要なのではないか。 τ の値の大小は、それに対応していると考えられる。

・ アクチン重合阻害剤の再現モデルについて

阻害剤の影響について

$\nu=0.05$ で wpl の値が小さくなり始め、 $\nu=0.2$ にもなり $wpl=0$ となり、急激に減少しているのがわかる。アメーバは BIB Inference の推定結果が 20%阻害されることによって、歩行パターンがレヴィウォークからランダムウォークになってしまうことがわかった。これは転移性細胞の生存戦略が阻害され、有効な探索行動ができなくなってしまうという Huda らの実験結果にも呼応するものである。

5. 結論

アメーバモデルの BIB foraging によってレヴィウォークを再現することができた。この検証によって BIB Inference が人間をはじめとした大きな動物のみではなく、ミクロな世界の細胞レベルの未知環境探索において有効な手段であることを示すことができたのではないか。BIB inference の生物分野、認知科学のフィールドにおけるさらなる応用が期待される。

参考文献

- [1] Sabil Huda et al(2018). Lévy-like movement patterns of metastatic cancer cells revealed in microfabricated systems and implicated in vivo. Nature Communication 9:4539.
- [2] Gunji, Y.-P. et al (2008) Minimal model of a cell connecting amoebic motion and adaptive transport networks. J.Theor.Biol.253,659-667.
- [3] Liang Li et al(2008). Persistent Cell motion in the Absence of External Signals: A search Strategy for Eukaryotic Cells. PloS ONE 3(5): e2093. journal. pone.0002093