
医学フォーラム

<論文紹介>

Essential Requirement of Complex Number for Oscillatory Phenomenon in Intracellular Trafficking Process

Computational and Structural Biotechnology Journal, 19: 2990-3005, 2021

<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.04.053><https://www.sciencedirect.com/journal/computational-and-structural-biotechnology-journal>丸中 良典¹, 八木 克巳²¹一般財団法人京都工場保健会 代表理事・診療所長・総合医学研究所長*

立命館大学 総合科学技術研究機構 チェアプロフェッサー

京都府立医科大学名誉教授

²一般財団法人京都工場保健会 総合医学研究所 数理解析研究センター 主任研究員

公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター 研究員

京都府立医科大学名誉教授

Yoshinori Marunaka¹ and Katsumi Yagi²¹*Representative Director, Kyoto Industrial Health Association**Director, Clinic, Kyoto Industrial Health Association**Director, Medical Research Institute, Kyoto Industrial Health Association**Professor, Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University**Professor Emeritus, Kyoto Prefectural University of Medicine*²*Senior Scientist, Medical Research Institute, Kyoto Industrial Health Association**Scientist, Luis Pasteur Center for Medical Research**Professor Emeritus, Kyoto Prefectural University of Medicine*

我々がフォーラムにて紹介させて頂くのは以下のよう
に Computational and Structural Biotechnology Journal
に掲載された論文である。

生命現象で重要な意味を持つ振動（オシレーション）
を表すにあたって虚数（ $i = \sqrt{-1}$ ）の存

在が重要な意味を持っていることを我々は本研究
において見出した。虚数はオイラーの公式（Euler's
formula）により、 $e^{i\theta} = \cos \theta + i \sin \theta$ （ θ はある実数）
と表される。このことは、虚数が三角関数として表
記されることを意味している。虚数が振動（オシレ
ーション）を含有

令和3年11月18日受付 令和3年12月6日受理

*連絡先 丸中良典 〒604-8472 京都市中京区西ノ京北壺井町67番地
marunaka@koto.kpu-m.ac.jp

しているということに対しては何ら疑問を持つことではない。一方で、本研究の開始当初においては、虚数を扱うことになるとは全く予想していなかった。少し大げさな表現とはなるが、本研究を通じて我々は「虚数で語る生命現象」を体感したので、皆様にその研究内容を概説させて頂く。

医学・生命科学分野における数理解析の重要性は従来から認識されていたが、近年その重要性は益々大きくなって来ている。今回我々はタンパク質の細胞内トラフィックに着目し、微分方程式を用いた数理的モデルを構築し解析を行った。その結果、細胞内タンパク質存在部

位におけるタンパク質存在量の時間的変化が単調変化か振動（オシレーション）的变化なのかを判定する判別式を我々は見出した。この判別式は細胞内タンパク質トラフィックの速度定数の相対的大小関係に依存し、その判別式の値が正の時には単調変化（正確には極値は多くても1つである）、負の時は振動的变化を示すことを明らかとした。この判別式を得た過程を以下に示す。

我々は図1に示すようなタンパク質の細胞内トラフィックモデルを構築した。

図1の各部位での細胞内タンパク質存在量変化は以下の微分方程式で表現し得る。

$$\frac{dIns(t)}{dt} = -k_I Ins(t) + k_R Rec(t) \quad (1)$$

$$\frac{dPlas(t)}{dt} = -k_E Plas(t) + k_I Ins(t) \quad (2)$$

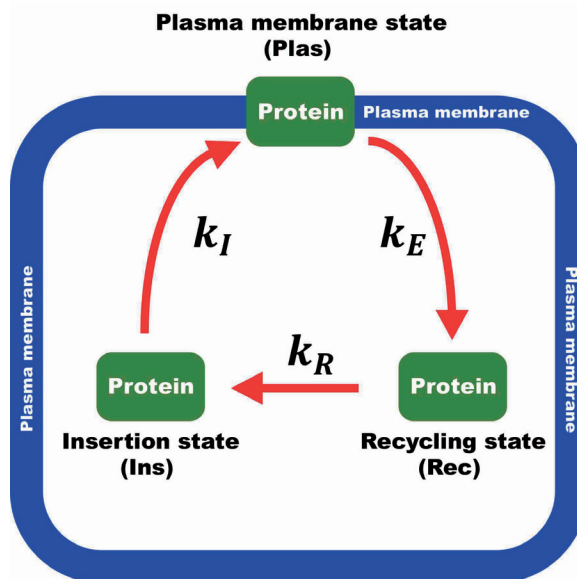


Figure 1 An intracellular protein trafficking model. 1) An insertion state (*Ins*): this state contains proteins that access the plasma membrane with an insertion rate into the apical membrane (k_I). 2) A plasma membrane state (*Plas*): this state contains proteins in the plasma membrane. 3) A recycling state (*Rec*): this state contains proteins retrieved from the plasma membrane with an endocytotic rate (k_E), and then the protein is trafficked back to the insertion state (*Ins*) with a recycling rate (k_R). Computational and Structural Biotechnology Journal, 19: 2990-3005, 2021 より引用

$$\frac{dRec(t)}{dt} = -k_R Rec(t) + k_E Plas(t) \tag{3}$$

$$Ins(t) + Plas(t) + Rec(t) = P \tag{4}$$

ここで、 t は時間、 $Ins(t)$ 、 $Plas(t)$ 、 $Rec(t)$ はそれぞれの部位に存在するタンパク量を示して

おり、 P は定数である。上記の微分方程式の解は以下のように表現し得る。

$$Ins(t) = C_1 \left(\frac{k_E + l}{k_I} \right) e^{lt} + C_2 \left(\frac{k_E + m}{k_I} \right) e^{mt} + C_3 \frac{k_E}{k_I} \tag{5}$$

$$Plas(t) = C_1 e^{lt} + C_2 e^{mt} + C_3 \tag{6}$$

$$Rec(t) = C_1 \frac{(k_I + l)(k_E + l)}{k_R k_I} e^{lt} + C_2 \frac{(k_I + m)(k_E + m)}{k_R k_I} e^{mt} + C_3 \frac{k_E}{k_R} \tag{7}$$

ここで C_1 、 C_2 、 C_3 は定数であり、それぞれ式(8)、(9)、(10)で表され、また l 、 m は式(11)で表される。

$$C_1 = \frac{k_I(k_I + k_E + m)Ins(0) - (k_E + m)k_E Plas(0) - k_R k_I Rec(0)}{-l(l - m)} \tag{8}$$

$$C_2 = \frac{k_I(k_I + k_E + l)Ins(0) - k_E(k_E + l)Plas(0) - k_R k_I Rec(0)}{m(l - m)} \tag{9}$$

$$C_3 = \frac{k_I(k_I + k_E + l + m)Ins(0) - (k_E + l)(k_E + m)Plas(0) - k_R k_I Rec(0)}{-lm} \tag{10}$$

$$\lambda^2 + (k_I + k_E + k_R)\lambda + (k_I k_E + k_E k_R + k_R k_I) = (\lambda - l)(\lambda - m) = 0 \tag{11}$$

重要なポイントとしては、2次方程式である式(11)の解(l 、 m)が実根であるか虚根であるかという点である。式(11)の解が実根であるか

虚根であるかは以下の判別式(12)の値 D が正であるか負であるかということにより決定される。

$$D = (k_I + k_E + k_R)^2 - 4(k_I k_E + k_E k_R + k_R k_I) = k_I^2 + k_E^2 + k_R^2 - 2(k_I k_E + k_E k_R + k_R k_I) \tag{12}$$

$D > 0$ の場合は図2のように、各部位に存在する細胞内タンパク質量の時間的変化は多くても1つの極値(極大値あるいは極小値)を示した後、単調減少的あるいは単調増加的にある値に

収束していくことが明らかとなった。

$D < 0$ の場合は、図3のように各部位に存在する細胞内タンパク質量の時間的変化はある規則正しい周期を持って振動を示しながらある値に

収束していくことが明らかとなった。

細胞内タンパク質トラフィックの速度定数である k_I , k_E , k_R のみで表される判別式 (12) ($D = (k_I + k_E + k_R)^2 - 4(k_I k_E + k_E k_R + k_R k_I) = k_I^2 + k_E^2 + k_R^2 - 2(k_I k_E + k_E k_R + k_R k_I)$) の値が正か負かによって、各部位に存在する細胞内タンパク質量の時間的変化が単調変化か振動的変化になるかが決定されるということを我々は明らかにした。さらに、 k_I , k_E , k_R がランダムにある値を取った時に、 D の値が正になる場合と負になる場合の確率を計算した。この条件下におい

て、 D の値が正になる確率はおおよそ 40% であり、一方 D の値が負になる確率はおおよそ 60% であるという結果を得た (図 4)。このことは、各存在部位における細胞内タンパク質存在量の時間的変化が振動的変化を示しながらある値に収束していくとこが決して珍しいことではなくどちらかという振動現象を示す場合の方が多く (約 60% の確率) を明確に示している。

結論として、各部位における細胞内タンパク質存在量が時間とともにある値に収束する様式が単調変化あるいは振動的変化を示すかは細胞

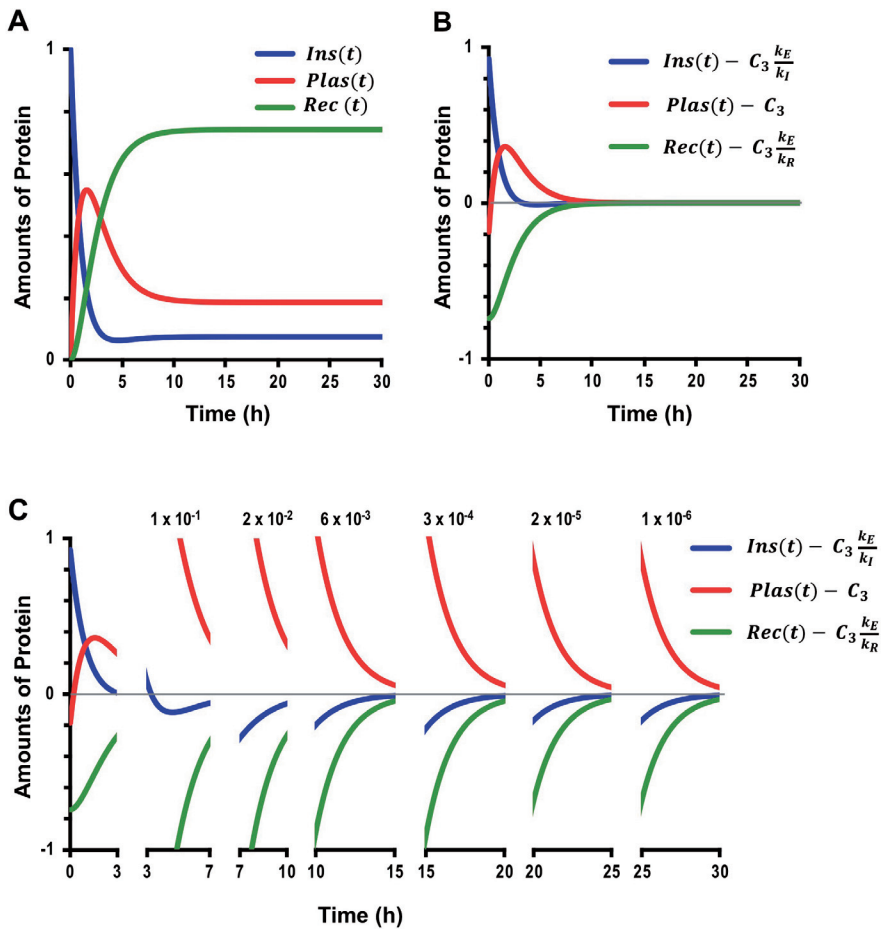


Figure 2 The time-dependent change of protein amounts staying at *Ins*, *Plas* and *Rec* under the condition with $k_I = 1.0 \text{ h}^{-1}$, $k_E = 0.4 \text{ h}^{-1}$, $k_R = 0.1 \text{ h}^{-1}$ ($D = 0.09$), $Ins(0) = 1$, $Plas(0) = 0$ and $Rec(0) = 0$. Computational and Structural Biotechnology Journal, 19: 2990-3005, 2021 より引用

内タンパク質トラフィッキングの速度定数により表される判別式 $D = (k_I + k_E + k_R)^2 - 4(k_I k_E + k_E k_R + k_R k_I) = k_I^2 + k_E^2 + k_R^2 - 2(k_I k_E + k_E k_R + k_R k_I)$ の値が正か負になるかによって決定されることを我々は見出した。生命現象を数式で表現することにより、その生命現象を単純・明確にかつ定量的に理解し得ることが可能となる非常に良い例として我々が発表した論文を紹介させて頂く次第である。

また、本研究に関連した研究内容の紹介は丸中良典研究室ホームページ (<https://marunakaya.com/>) を参照されたい。

謝 辞

本研究の一部は日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 (B) 18H03182 (丸中良典) および基盤研究 (B) 21H03368 (丸中良典) によってなされた。

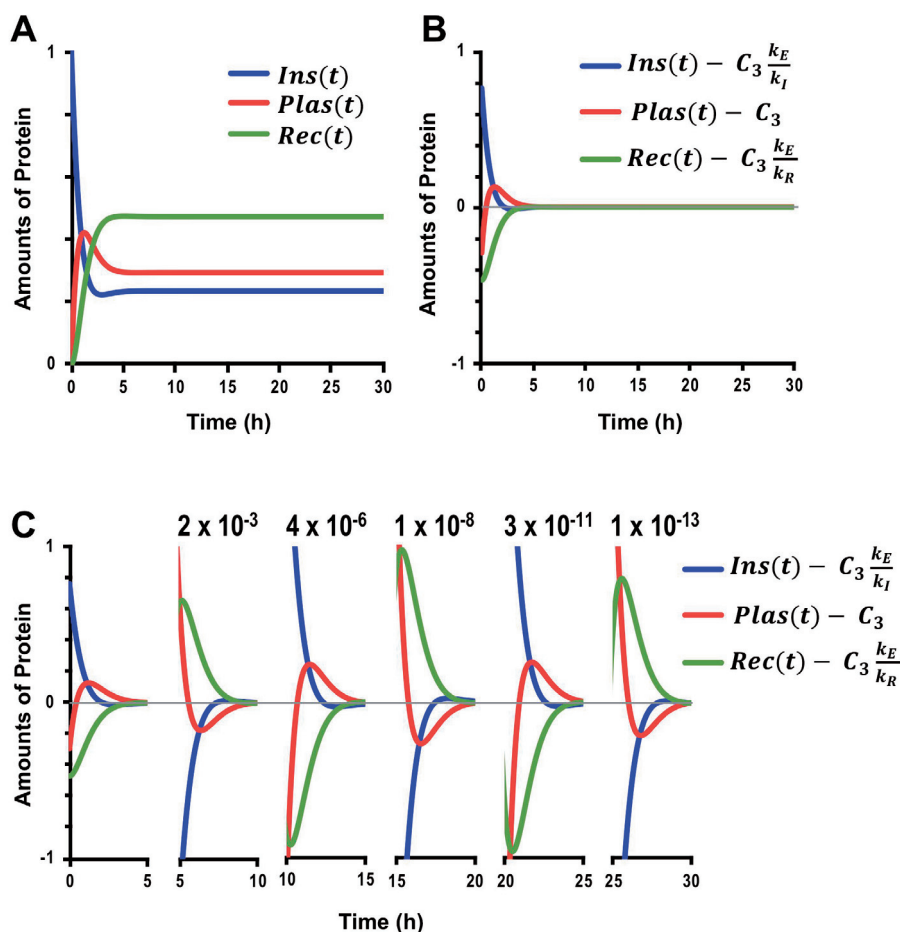


Figure 3 The time-dependent changes of protein amounts under the condition with $k_I = 1.0, k_E = 0.8, k_R = 0.5 (D = -1.51), Ins(0) = 1, Plas(0) = 0$ and $Rec(0) = 0$. Computational Structural Biotechnology Journal, 19: 2990-3005, 2021 より引用

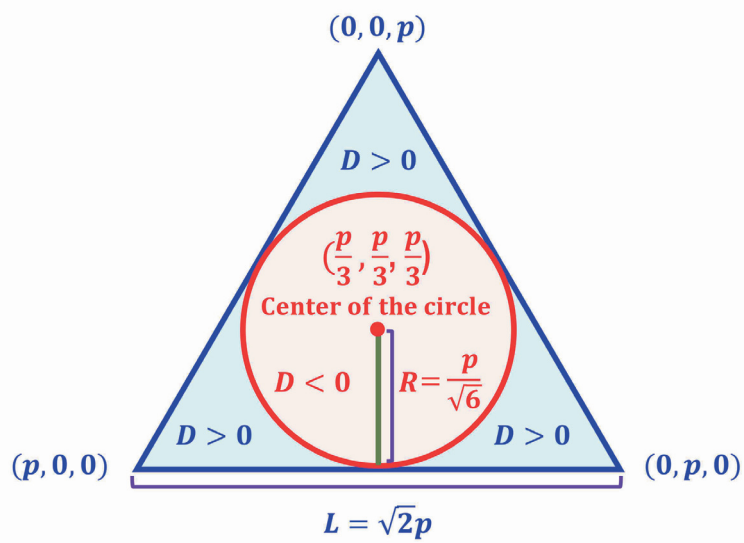


Figure 4 The relationship between the plane, P , an equilateral triangle described by blue lines and the circle described by a red line inscribing the equilateral triangle of the plane, P . Three axes X , Y and Z with areas $X \geq 0$, $Y \geq 0$ and $Z \geq 0$. We define that three trafficking rates, k_I , k_E and k_R , respectively indicate the position on the axes, X , Y and Z . Here, in the space consisting of axes X , Y and Z with areas $X \geq 0$, $Y \geq 0$ and $Z \geq 0$, we consider a plane, P , containing three points, $(p, 0, 0)$, $(0, p, 0)$ and $(0, 0, p)$: p is a real number ($p > 0$). The plane, P , is determined by three points $(p, 0, 0)$, $(0, p, 0)$ and $(0, 0, p)$ ($p =$ a real number ($p > 0$) with each side $= \sqrt{2} p$ and the center of the equilateral triangle (the plane P) is a point, $(p/3, p/3, p/3)$. Since the plane, P , is an equilateral triangle of each side $= \sqrt{2} p$, the radius, R , of the circle inscribing the equilateral triangle of the plane P is $p/\sqrt{6}$, and the center of the circle is $(p/3, p/3, p/3)$, which is same as that of the equilateral triangle of the plane P . Computational and Structural Biotechnology Journal, 19: 2990-3005, 2021 より引用