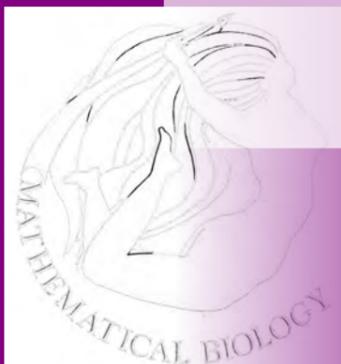


TABLE OF CONTENTS

Newsletter of the Japanese Society for Mathematical Biology No. 97 May 2022

【第7回数理解生物学交流発表報告記】（佐藤一憲）	1
【特集】2021年度 卒業論文・修士論文・博士論文	4
【Michael A. Savageau 氏 大久保賞受賞特別寄稿】	6
【科学史対談～外から見た数理生物学～】 第2回 研究対象の拡がりカルチャーショック学会事務局からのお知らせ	14
【数理モデルのロストテクノロジー】 第2回酵素反応のダイナミクスII～酵素反応とリミット・サイクル～(大泉嶺)	24
事務局からの連絡	29
編集後記	30

日本数理生物学会 ニュースレター



【第7回数理学交流発表会報告記】**第7回数理学交流発表会**

2022年3月10日(木)～11日(金) オンライン (zoom)

https://wpp.shizuoka.ac.jp/kazunorisato/wp-content/uploads/sites/266/2022/03/7th_programme20220310.pdf

佐藤一憲*

今回は、岡山大学と静岡大学の関係者の間で開催方法や日程をを検討する中で、オンサイトとオンラインのハイブリッドでおこなうという案も出ていたのですが、学部入試の前日には教室を借りられないという事情もあり、やむなく昨年度と同様にオンラインで開催することとなりました。

下の文章にもありますように、今年度は学生さんからの質問が多く、例年以上に活気に満ちた会だったと思います。オンラインだと時間の制約もあってなかなか十分な議論ができません。来年度は皆さんにぜひ浜松に来ていただきたいと願っています。

9名の参加者から参加記を寄せていただきました。お名前の50音順に掲載させていただきます。(学年や所属は発表会当時のものです)

■ 青谷 智文 (東京理科大学大学院 理学研究科 応用数学専攻 石渡研究室 修士2年)

昨年度の第6回に引き続き、今年度も参加させていただきました。今回、私はワクチン接種の有無による潜伏期間の違いを異なる2つの時間遅れで表したSVIRS感染症モデルについて講演させていただきました。私の講演に関して、感染潜伏期にある個体群を、時間遅れを用いずに1つの集団として表現した場合にどうなるか?や、提案したモデルの解の正值性についてのご質問をいただき、これまで見えていなかった新たな課題を発見できました。

私は2019年度に学部4年生として本交流発表会に参加する予定でしたが、新型コロナウイルス感染症の感染拡大に伴い、交流会が直前に中止となりました。交流会に参加はできず残念でしたが、講演要旨を読むことはできたので、他の発表予定の方々の研究内容を読んで、数理学という分野の幅広さに驚いたのを覚えています。昨年度は初めてのオンライン形式での開催で、今年度の研究の基盤になる内容で発表させていただきました。今年度の本交流会は学生からの質問が非常に多く、活発に議論が行われていた印象があります。私は東京海洋大学の八嶋泰生さんの「クサフグの毒化に関する数理的研究」に関し、フグの無毒化につ

いて質問させていただきました。フグの気性と毒が関連していると初めて聞き、大変興味深かったです。

最後に、ご質問やご指摘くださった皆様、並びに本交流会を企画及び運営してくださった皆様に、厚く御礼申し上げます。数理学交流発表会の今後の益々の発展を、心よりお祈り申し上げます。

■ 秋山 拓海 (関西学院大学大学院 理工学研究科 数理学専攻 修士2年)

この度は数理学交流発表会に参加させていただきました。ありがとうございます。おかげさまで、充実した2日間を過ごすことができました。私は今回、ミツバチの巣の異方的成長に関する数理モデルの改良と解析という内容で発表させていただきました。他の同年代の方々の興味深い研究発表を聴くことができ、自分自身の視野を広げる良いきっかけとなりました。

今回の発表会では、どの箇所が聞き手に伝わりづらいかなどを認識することができ、自分の研究を客観的に見ることができました。また、発表後の質疑応答では多方面から非常に有益なコメントをいただき、大変勉強になりました。今回はオンライン開催のため、参加者の方々と直接お話しすることはできませんでしたが、リモートでありながらも、発表者の研究に対する熱意が伝わるような発表を聞くことができ、参加して良かったと実感しております。発表会で学んだことをこれからの研究に活かしていきたいと思えます。

最後に、コロナ渦により人と関わるのが激減した中、オンライン形式で他大学の方々と交流する場を設けてくださった佐藤一憲先生をはじめ、企画および運営に携われた方々や参加者の皆様に心より感謝申し上げます。

■ 井上 巨人 (神戸大学 惑星学科 山崎研究室 4年)

私が初めて交流会に参加させていただいたのは、研究室配属が決定したばかりのときでした。配属当初は研究テーマを決めかねていましたが、この交流会をきっかけに生物現象を数式で扱う数理学に惹かれ、それ以降、捕食-被食者の相互作用や在来種の混獲といったテーマに注目して研究を続けています。私のまわり

*静岡大学工学部

では数理生物を専門としている方になかなか出会えないため、同年代の研究者と交流できるこの会をととても楽しみにしていました。今回の会では、私自身の研究発表や他の学生との議論を通して、同年代の研究者と連絡を取り合うきっかけを得ることができました。

また、通常の学会とは異なり、この会の発表には、研究を進める中で迷った点や改善した点などを共有してくださるものが多く、自分にはない発想にインスピレーションを得ることができるのはもちろん、今後そのような研究がどのように発展するのかを考えながらワクワクすることができるため、研究意欲がとて向上します!

このような交流会を企画、運営して下さった佐藤一憲様や、参加していただいた皆様にこの場をお借りして感謝申し上げます。来年は対面で開催できることを祈っております。

■ 金澤 拓海 (東京海洋大学 海洋生命科学部 海洋生物資源学科 資源解析学研究室 4年)

昨年、傍聴者として参加し、今年は発表者として数理生物学交流会に参加致しました。発表された題目は生物に関するものや自動運転に関するものなど多岐にわたり、馴染みのないものもありましたが、どれも興味深いものばかりでした。昨年とは異なり発表者として参加すると、参加者の方々の発表のレベルの高さを改めて感じ、スライド作りや話し方など研究以外の点でも勉強になる点が多々ありました。また、こうした外部での発表はゼミや研究室での発表と異なり前提知識が共有されていないため、その中でいかに伝えるかを考える貴重な機会になりました。各学生の発表後の質疑応答の時間では、異なる研究分野の学生が積極的に質問をしているのを見て大きな刺激を受けました。自身の研究に対する指摘・助言を得るだけでなく、他大学の学生の発表を見ることで、研究における多様な視点を得られ、自身の発表のレベルを高めることができるのも交流会の魅力だと感じました。

今年もオンラインでの開催となり、私としては直接顔を合わせて他大学の先生方や学生の方々と交流できなかったのは残念ではありましたが、参加しやすさというオンライン開催のメリットも感じた会でもありました。最後に、数理生物学交流会を開催・運営していただいた方々や、参加いただいた方々に深く感謝申し上げます。

■ 柴田 智史 (筑波大学 制御システム研究室 修士1年)

今回初めて数理生物学交流会に参加させていただきました。学外へ発表することが初めてであったため、とてもいい経験になりました。また他大学の研究

発表から、自分の研究分野に関するヒントを得ることもできたので、今後の研究の発展にも繋がると考えています。

今回私は”電子連結車両への応用に向けたアラナミキントロの群れ行動モデルの改良”という題目で研究発表をさせていただきました。交流発表会で特に意義深いのは質疑応答の時間だと思いますが、そこでは私が研究で行ったシミュレーションに関する質問やコメントをしていただけたため、今後の研究課題を見直すいい機会になりました。ここで得られた課題の解決を目指し研究を進めていこうと思います。また今回の交流発表会では、私と類似性の高い研究発表も数多くあったため、研究をより発展させるための考え方に触れることができたと思います。貴重な体験をさせていただきありがとうございました。最後にこのような交流会を企画および運営して下さった佐藤一憲先生をはじめとする多くの先生方に、感謝を申し上げたいと思います。この度は誠にありがとうございました。

■ 下出 理央 (静岡大学 工学部 数理システム工学科 4年)

数理生物学交流発表会に参加させていただきありがとうございました。他大学の同世代の方々がどのような研究をしているのかを知る事ができ、新鮮で刺激的な素晴らしい経験をさせていただきました。私は、人狼ゲームにおける戦略の進化について研究を行ってききましたが、他大学の方々の発表を聞かせていただき、生態系や感染症の数理モデルの他、ゲーム理論などのさまざまな分野の知識やモデル化の手法等、多くのことを学ぶことができ、視野が広がりました。また、内容だけでなく、スライドの作り方や発表の進行方法なども、とても参考になりました。今回学んだことを、今後の研究活動に活かしていきたいと思います。

今回はオンラインという形での参加となってしまいましたが、それでも多くの方の発表を聴くことができ、とても良い経験になりました。本交流会は2年連続のオンライン開催とのことで、次回こそは対面での交流会に参加できることを楽しみにしております。最後に、数理生物学交流発表会を開催していただいた佐藤一憲先生に心より感謝申し上げます。

■ 田口 優真 (名古屋大学 大学院情報学研究所 複雑系科学専攻 修士2年)

私はこの数理生物学交流発表会に2年連続で参加させていただきました。2年連続のオンライン開催となり、以前までであれば皆様と顔を合わせて議論できていたことを思うとやはり残念に思うところもありますが、オンライン開催のメリットとして場所や費用を気にすることなく多くの方と(画面越しではありますが)

交流できるという点はやはり大きいと実感しました。オンサイトでの開催が待ち望まれる中ですが、今後もオンラインでの参加という選択肢は残っていくと、より盛り上がっていくのかなと感じています。

私は「大規模進化ゲーム力学系に対する統計力学的解析」という題で発表をさせていただきました。これまでに何度か研究発表をしてきた経験がありますが、その中でもこの数理生物学交流発表会は学生が主体の発表会ということで、学生にとって発表のハードルは低く、それでいて積極的な議論が飛び交う、とても素晴らしい場所だと感じています。研究の対象も、生態学、疫学、ゲーム理論、交通流など広く、また手法も様々であり、そういった発表を聴講させていただくのも大変勉強になることばかりでした。この文章を読んでくださっていて、参加を躊躇っている方がいらっしやったらぜひ参加してみてくださいと思います。

最後になりましたが、このような難しい状況の中で数理生物学交流発表会を企画・運営してくださった先生方や、参加された皆様に心より感謝を申し上げます。

■ 長谷川 聖昌 (静岡大学 総合科学技術研究科 工学専攻 修士1年)

数理生物学交流発表会に参加させていただき、ありがとうございました。新型コロナウイルスの影響で学内ですら他の研究室の発表を聞くのが困難な状況で、このような多くの研究内容を聞くことができる機会を与えてくださったこと、心より感謝申し上げます。私は、「人が運転する車と混合交通流における解析」について発表させていただきました。私の研究内容は数理生物学とは少し離れた研究ではありますが、少しでも皆様の研究の参考になれば幸いです。発表会では、感染症モデルやゲーム理論など興味深い研究が多くあり、同年代の方々の研究内容を聞くのはとても良い刺激になりました。また、発表会を通して、私自身の研究内容の理解を深めることもできました。発表準備の段階では、第三者の方に分かりやすく説明する

ために考え、発表後には、質疑応答の時間を用意していただき、ずっと研究しているがゆえに見落としてしまっている点などに気づかせていただけました。このような機会はなかなか多くあるものではないので、自分にとって価値がある経験となりました。このような交流会を企画及び運営してくださった佐藤一憲先生をはじめとする多くの先生方に、深く感謝申し上げます。末筆ながら数理生物学交流発表会の今後の益々の発展を心からお祈り申し上げます。

■ 林 玲奈 (九州大学理学部生物学科4年 数理生物学研究室)

私は今回初めて数理生物学交流会に参加させていただきました。共通の分野で研究を進めている同世代と交流でき、先生方に自分の研究を知って頂くことができる貴重な機会でした。また学外の方に研究発表させて頂くことが初めてだったため、緊張しつつも良い経験になりました。

私は先日出版された論文より「宿主内での突然変異ウイルスの確率的絶滅：薬剤耐性出現の時間変動パターン」というタイトルで発表させていただきました。質疑応答の時間ではモデルについてご指摘頂きました。その場で自分と異なる視点で研究に対して反応を頂けることは、自分の研究への理解が深まるとともに大変刺激になりました。他の方の研究発表でも同じモデルを出発点として発展のさせ方、アプローチが異なり、モデルの柔軟性を知ることができました。この会を通じて自分自身、より知識を深めたいと感じました。

対面で交流できなかったことが残念でしたが、発表内容だけでなく、スライド作りを含めた伝え方など多くのことを学ばせて頂きました。この経験を活かし、今後の研究活動をより良いものにできるよう精進します。そしてまた参加させていただきたいです。最後になりましたが、交流発表会を企画及び運営してくださった先生方や参加して頂いた皆様に心より感謝申し上げます。

【特集】

2021年度 卒業論文・修士論文・博士論文

卒業論文

岩政 公平

九州大学 理学部生物学科 数理生物学研究室

Network feature-based phenotyping of leaf vein networks of dicotyledons

Leaf veins are essential for both transpiration and translocation in plants. In particular, the angiosperms veins have species-specific hierarchical network structures. This complex network is considered to increase photosynthetic efficiency through resource transportation and improve robustness against leaf damages. A method to quantitatively evaluate the leaf vein structures is required for understanding their evolution, development, and physiology. However, most previous studies have focused on simple measurements (e.g., the length and angle of veins). In this study, I propose a simple method for the quantitative representation of vein networks. The method involves three major processes: (1) extracts the vein image from a raw leaf image; (2) converts the vein image into a graph; (3) extracts the network features from the graph. The network features captured the species-specific vein network structures enough for classifying the five plant species with 78.7

大塚 諒介

東京海洋大学海洋生命科学部海洋生物資源学科

密度依存効果が空間構造を考慮した MSY を用いた資源管理に与える影響の解析と考察

資源の密度依存効果の強さを変数として持つ Pella-Tomlinson モデルを用いて、最大持続生産量 (MSY) を指標とした漁業資源の管理を行うにあたって、従来では考慮されることが多かった空間構造による影響を石川県のその他フグ類の漁獲量データを用いて解析した。空間構造を考慮しない Pella-Tomlinson モデルの MSY である nsMSY と、2つのパッチ間で個体数に比例した移動が存在し、Pella-Tomlinson モデルと同じ成長があるモデルの MSY である sMSY を、密度依存効果の強さやパッチ間の移動率を変化させながら比較した。また、各パッチの漁獲率の変化に対する全体の漁獲量の変化を計算した。その結果、空間構造を考慮しないモデルでは、

特にパッチ間の移動率の差が大きい場合に乱獲のリスクが大きくなることが示された。また、パッチの移出率が高くなるほど、そのパッチの漁獲率が全体の漁獲量に大きく影響することが観察された。

金澤 拓海

東京海洋大学海洋生命科学部海洋生物資源学科

高知県・愛媛県の高知県の海産魚類養殖を対象とした生産計画の検討

養殖業の経営の安定化に寄与するために高知県・愛媛県のマダイ、ブリ、カンパチの3魚種の養殖業を対象として解析を行った。ポートフォリオ最適化による生産比率の最適化と最大60年間の経営モンテカルロシミュレーションを解析手法として用いた。シミュレーションでは、生産比率の違いや予算制限の有無、あらかじめ設定した収入の突発的な減少の大きさの違いによる結果（平均経営年数と平均累積所持資金）の違いを比較した。生産比率の最適化のメリットは一部の場合で示唆されたが、予算制限の有無で平均経営年数や平均累積所持資金に有意差が生じることが多かった。また、収入の突発的な減少の大きさの違いによって結果が異なる場合があった。

小島 諒也

東京海洋大学海洋生命科学部海洋生物資源学科

獲得毒量を最大化する捕食戦略をとる捕食者に関する研究

クサフグは海洋微生物からの食物連鎖のほかに、毒を多量に含む高次栄養段階生物の捕食によって毒を獲得する。これら3種のギルド内捕食に注目したクサフグの毒量解析が行われている。本研究ではより定量的な毒量の解析のために、獲得毒量を最大にする捕食戦略をギルド内捕食に組み込んだ数理モデルの解析を行った。餌生物の毒量が増加するほど捕食圧が増加すると仮定した。その結果、それぞれの餌生物への捕食圧が増加するほど獲得毒量が多くなった。また、捕食戦略をとるモデルでは毒量が減少した。以上の結果は仮定や先行研究と反するため、モデル式や代入値の再検討が必要であると考えられる。

修士論文

IKPE ThankGod Ifreke Sylvanus

東北大学 大学院情報科学研究科 情報基礎科学専攻

An epidemic dynamics model in a community with vaccinated visitors during a season

For a mathematical population dynamics model, we investigated the effects of acceptance of visitors on the epidemic dynamics of a community with ongoing vaccination during a season. From our analysis on the model, we found that the effect of visitors on the epidemic dynamics depends on the disease situation of the community before the acceptance of visitors. When the epidemic is suppressed without visitors, the acceptance of a sufficiently large number of visitors could lead to an epidemic outbreak, if the proportion of vaccinated visitors is not sufficiently large. When the epidemic outbreaks in the community without visitors, the acceptance of large number of visitors with sufficiently high proportion of vaccinated visitors may suppress the outbreak. Our result demonstrated that depending on the epidemic situation in the community without visitors, the acceptance of visitors may either lead to an outbreak or suppress the outbreak, if the number of visitors and proportion of vaccinated individuals are within a certain critical region.

酒井 一馬

東京大学大学院数理学研究科

A mathematical model for the dynamics of endothelial cells in angiogenesis(血管新生における血管内皮細胞動態の数理モデル)

血管新生とは、既存の血管から新しい血管網が構築される生命現象である。近年、可視化技術の向上によって細胞集団の動態が捉えられるようになってきており、発芽後の血管内皮細胞集団は伸長方向に対して順向、逆向、U-turn, 追いつきやすれ違いといった複雑な運動 (cell-mixing) をすることが明らかになった。本研究の目的は、内皮細胞集団が発芽し、管腔形成するまでの一連の血管新生メカニズムを数理的に理解し、数値実験にも応用可能な数理モデルを構築することである。修士論文では、血管新生における内皮細胞動態について、主に2つの新しい数理モデルを提案した。1つ目のモデルは、3次元の血管新生モデルである。管腔構造の形成までを再現するには3次元でのパターン形成を扱う必要がある。そこで、管腔形成を視野に入れたモデルへの第一歩と

して血管新生初期における発芽・伸長を再現する3次元離散力学系を構築した。本モデルでは、各細胞を回転楕円体として捉えている。共同研究を行っている栗原研究室(東京大学大学院医学系研究科)における実験結果に基づき、2体間相互作用や自己駆動力、細胞接触による回転の効果などを取り入れた。数値シミュレーションによって、扁平率が0.6 - 0.8付近で血管に類似した樹状パターンの形成を確認し、Box-Counting次元が1に近づいてゆくことがわかった。さらにOrder Parameterを用いた解析によりパターンの違いが配向性によるものだと示唆された。2つ目のモデルは、細胞外基質の効果を取り入れた2次元の離散力学系である。最近の実験によって、細胞が細胞外基質を自ら分解し自分自身だけでなく周囲の細胞にとっても進みやすい道を作っていることが明らかとなった。これらの実験結果に基づき、細胞の運動によって細胞外基質が徐々に侵食されていく様子をモデル化した。数値シミュレーションによって細胞外基質がパターンに与える影響を調べると、細胞外基質の存在により伸長した枝の先端部分から分岐が生じていることが確認された。ここでも標準的な血管内皮細胞の扁平率を用いると、発芽や伸長のみならず、cell-mixingといった実験結果をある程度再現可能であることを確認した。

北口 裕太

東京大学大学院数理学研究科

概日時計による細胞分裂制御の数理解析 シアノバクテ

リアの細胞分裂は細胞サイズと概日時計による分裂抑制 (gating) の二つにより制御される。概日時計を欠失した細胞では分裂直後のサイズに関わらず一定長だけ伸長した後分裂する (adder 制御)。この adder 制御は細胞サイズの恒常性を維持することが知られている。一方、概日時計による一過的な分裂抑制が恒常性にどのように影響するかは分かっていない。そこで本研究ではシアノバクテリアの細胞分裂の数理解析を行った。数理モデルは先行研究で観察された倍加時間の二峰性の分布を再現した。概日時計による分裂抑制を受けた細胞は倍加時間の延長によりサイズが大きくなり、その娘細胞のサイズも大きくなる。娘細胞の伸長速度はサイズに比例するためより短い時間で伸長し、概日時計による抑制を受けずに分裂する。さらに、細胞サイズに加わった摂動の減少率は gating による分裂遅延時間と平均倍加時間の比で決まることが分かった。実験データからこの二つを見積もったところ、シアノバクテリアの平均倍加時間は分裂遅延時間より十分長く、それにより細胞サイズが安定に維持されることが明らかになった。

~~~~~

【Michael A. Savageau 氏 大久保賞受賞特別寄稿】  
**Revealing System Design Principles in Biochemical and Ecological Models: A Conversation with Professor Marc Mangel**

Michael A. Savageau\*

~~~~~

Background

I have been asked by Professor Shigehide Iwata of the Japanese Society for Mathematical Biology to write a short paper on the Okubo Prize or my research interests. I agreed, and this paper is the result of a conversation with Professor Marc Mangel. This conversation begins with Prof. Mangel briefly noting the importance of reaction-diffusion systems in the study of both cellular biology and ecology. The conversation then proceeds with an introduction of new methods from our recent research in the context provided by analogous systems from biochemistry and ecology. I show how we would analyze these systems, highlighting similarities and differences among the results obtained, and Prof. Mangel raises questions for clarification and notes opportunities for further cross-fertilization. Together we identify areas requiring further development of the methods, in the hopes of stimulating the next generation to take up the challenge.

Conversation

MAS(Michael A. Savageau): Before we begin, I would like to thank the Society for Mathematical Biology for finding my work worthy of the Okubo Prize. I was honored to be the 2021 recipient for my work on biochemical systems theory and mathematical tools for computer-assisted analysis. Since there are similarities between the types of equations used to represent biochemical and ecological systems, and since you are a mathematical ecologist who knew Professor Okubo and have contributed to the study on ocean environments, I would like to explore the potential utility of our methods in ecology.

MM(Marc Mangel): Congratulations on receiving the great honor of the Okubo prize. Before we begin, I want to make two points. First, that you are in

a biological sciences rather than mathematical sciences department attests to the maturity of mathematical biology as a distinguishable field. Second, I am thrilled that you are at UC Davis where I worked (1980-1996) to develop mathematical biology across the campus but regret that we never overlapped. To the questions: Akira Okubo made many contributions in mathematical biology including study of reaction-diffusion systems that are key to many models in ecology. The recent review by Krause et.al. (2020) establishes their historical context based on the classical papers by Turing, reviews the current status of the field, and identifies areas ripe for further development. How do you see your work fitting into this picture?

MAS: I share the same general framework, but have a particular focus on current bottlenecks to applications involving large systems with mechanistically realistic nonlinearities, in particular applications to biochemical systems.

MM: What do you consider to be the most significant bottlenecks?

MAS: In my view, there are two issues that are especially troublesome at the beginning of a study when there are many unknowns. (1) Mathematical analyses are largely restricted to linear and near-nonlinear behavior about fixed points. The parameters in the results are not directly related to the underlying mechanistic parameters and, for many practical applications, one needs at least rough parameter values to properly locate the local analysis. (2) To deal with the nonlinearities in a more global fashion, one must resort to computer simulation. There is an immediate need to obtain numerical values for numerous parameters with unknown value. This typically involves some combination of experimental measurements, parameter estimation from data, dense sampling of parameter space, statistical analysis, and educated guessing. Once a particular parameterization is in hand, numerous simulations are still needed to explore a large

*Department of Microbiology and Molecular Genetic, The University of California, Davis, CA 95616 USA

parameter space to reveal the phenotypic repertoire of the model. Both these limitations ultimately arise from the lack of a global perspective on a model's phenotypic landscape.

MM: Wow. This is a very important topic in ecology, so tell me more about how do your methods provide such a perspective and overcome the parameterization bottleneck?

MAS: That is a common reaction, especially in light of the long history of work on reaction-diffusion systems in which this parameter values bottleneck arises. However, it is already a major limitation even in the homogeneous case without diffusion, which is where we have focused our efforts to date. Perhaps we could postpone our discussion of the case with diffusion until I can make the issues more concrete. Let us consider two simple analogous models one from each of the two fields. First, a simple model of a biosynthetic pathway in a bacterium growing exponentially is shown in Fig. 1A. Substrate S is supplied at a constant rate from S_0 , which has a fixed external substrate concentration. Substrate S is lost by enzymatic conversion to the intermediate A , which in turn is converted enzymatically to the stable non-metabolizable product B . The conversion of S to A is inhibited by the product B . The concentration of substrate S , intermediate A and product B are all reduced by dilution due to exponential growth. The enzyme concentrations are constant.

MM: From my knowledge of metabolism, this seems strange. I would expect the product B to be further metabolized in the cell.

MAS: You are correct, this is contrived to force the analogy with the ecological example. However, you could consider B to be of commercial value, the cells to be growing exponentially in a steady-state chemostat, and the cell has been engineered by deleting the enzymes that would otherwise metabolize B in order to concentrate it in the cell for harvesting. In any case, this model will be useful in the later comparisons. The analogous model of a predator-prey system, taken from the literature (Uszko et al, 2015), is shown in Fig. 1B. Mineral N is supplied at a constant rate from N_{in} , which has a fixed external concentration. Mineral N is consumed by exponential growth of the prey R , which are consumed by exponential growth of the predator G , which in turn decompose and are recycled back to N . The mineral N , prey R and predator G are all lost by out-flow from the system. The differential equations for the biochemical

model and the predator-prey model are shown in Fig. 1C and Fig. 1D, respectively. Note that I have expressed the kinetic parameters in this way here

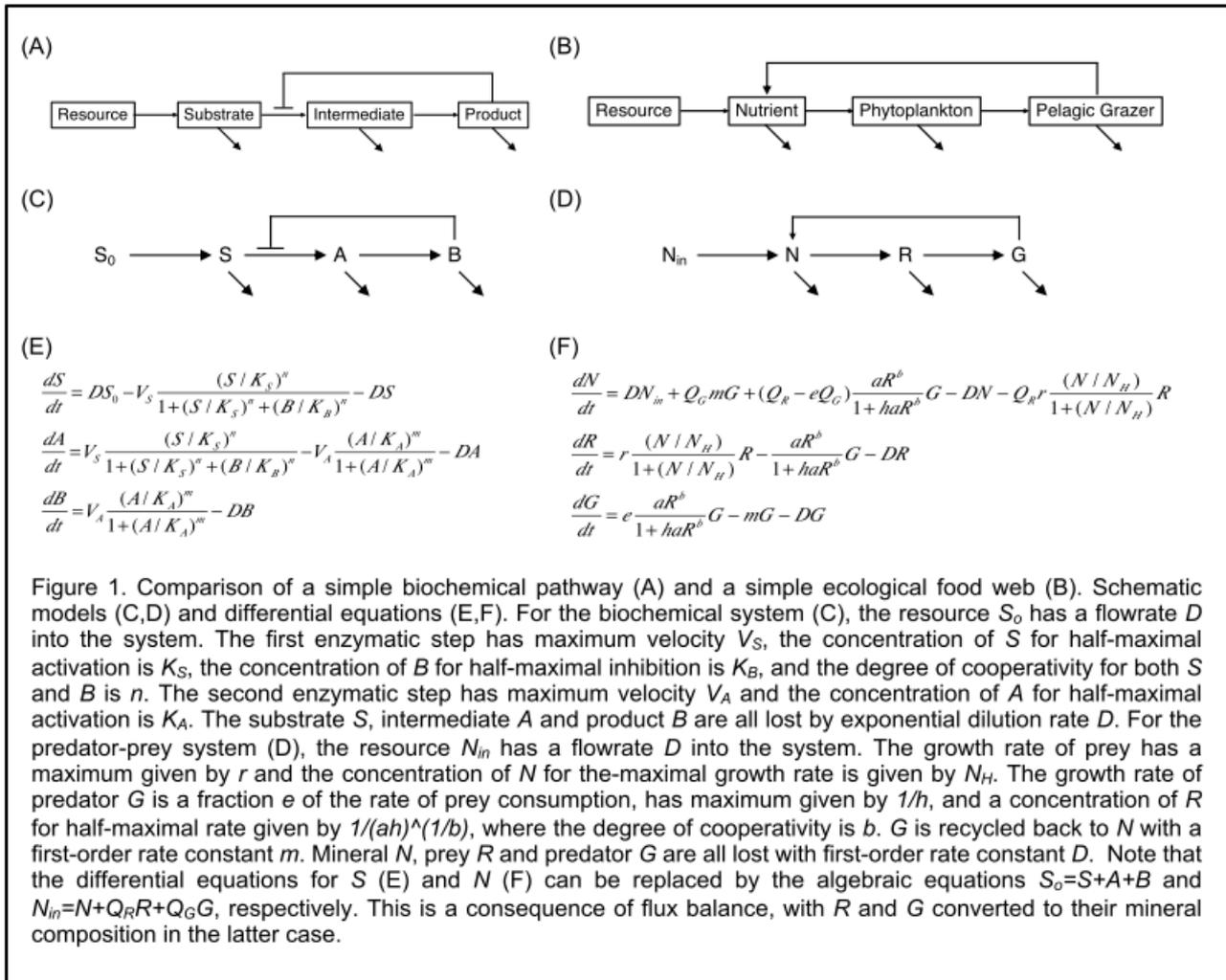
only to show the relatedness to the biochemical equivalents; however, for the analysis, I will use the original equations expressed in terms of a and h .

MM: I have experience with predator-prey models, methods for estimating their parameter values, and analytical and computational methods for their analysis. It seems to me that Uszko et al have done nicely with an analytical treatment of this example; will your analysis give us some new information here?

MAS: I selected this example to facilitate comparisons between the different approaches to the same simple system. This example also reveals another analogy between the models in Fig. 1. In the biochemical model, there is multiplicative feedback reducing the consumption of S ; whereas in the predator-prey model there is an additive feedback augmenting the supply of N . The net effect in each case is to create a negative feedback mechanism, which acts to regulate effectively concentrations within the system. I will have more to say about this shortly.

MM: This is an interesting analogy, but we got diverted from your treatment of the concrete examples. However, before the details, can you give me a general overview?

MAS: We have proposed the first, to the best of my knowledge, rigorous mathematical definition of a 'biochemical phenotype' based on model architecture and a novel decomposition of the complex nonlinear functions based on the underlying chemical and biochemical kinetic mechanisms. The architectural features are the players, connections, and stoichiometry. They embody one's current working hypothesis, but lack values for the numerous kinetic parameters. The decomposition uses only linear algebra in a logarithmic space to identify phenotypes characterized by parameter values that lie within rigorously-defined polytopes in the space of the model parameters. Moreover, a linear program predicts a representative set of parameter values for any phenotype of interest. This approach links experimentally observable biological phenotypes with specific regions in the space of underlying biochemical parameters to produce a finite, chunked and highly structured System Design Space. This method of design space analysis enables a novel "phenotype-centric" modeling strategy that allows enumeration of a model's phenotypic repertoire without sampling, simulation or prior



knowledge of parameter values. For any phenotype of interest, it also enables prediction of parameter values, along with various systemic properties they determine (Valderrama-Gómez et al., 2018). This strategy is particularly useful at the early stages of an investigation when little is known. Analysis using this strategy has been automated in a freely available Design Space Toolbox (Valderrama-Gómez et al., 2020) capable of performing many operations, most beyond the scope of this conversation; but, I can give a few examples that hint at what can be done.

MM: Please tell me more about the Design Space Toolbox.

MAS: The Design Space Toolbox has a number of 'clickable' commands. The first one typically used is to enumerate automatically the phenotypic repertoire. In the case of the biochemical model, the System Design Space is a 7-dimensional space of parameters with 10 phenotypes; In the case of the predator-prey model, it is a 10-dimensional space of parameters with 16 phenotypes.

MM: Those are high-dimensional parameter spaces that I imagine would make it difficult to explore and analyze, yet alone visualize the results.

MAS: Yes, the System Design Space is a high-dimensional object. However, the Toolbox allows us to find a slice that maximizes the number of phenotypes that can be visualized in one view. The maximum for the biochemical system is 10, whereas for the predator-prey system it is 8. The Design Spaces for the biochemical system with $n=2$ (Fig. 2A) and $n=1$ (Fig. 3A) and for the predator-prey system with $b=2$ (Fig. 2B) and $b=1$ (Fig. 3B) are shown using a slice that exhibits the maximum number of phenotypes. The slice parameters are the environmental parameters D and S_0 for the biochemical model and D and N_{in} for the predator-prey model. All the other parameters are genetically-determined and have values that correspond to organisms with a particular genotype. The Design Space shows the phenotypes that organisms with these genotypes are capable of exhibiting for any combination of the environmental parameters. We

also could examine pairs of genetically-determined parameters or mixed pairs of genetically- and environmentally-determined parameters to study mutation and evolution.

MM: What is the meaning of the white areas in the predator-prey case?

MAS: For this model there is a steady-state solution (phenotype) with $N = N_{in}$, $R = 0$ and $G = 0$ throughout the entire System Design Space that is hidden by the phenotypes with non-zero solutions, and it is revealed in the white regions where there are no phenotypes with non-zero steady state solutions. Once this zero state is reached, there is no possibility of resurrecting the organisms from extinction. This is very rarely the case in biochemical systems; thus, our Design Space Toolbox has not had to deal with this situation and so it will have to be extended to treat these cases automatically in the future. The command to enumerate the repertoire also provides for each phenotype the number of eigenvalues with positive real part and the existence of complex conjugate pairs. There also is a plot command that shows the number of eigenvalues with positive real part as a heat map. For the biochemical model with $n=2$ or $n=1$, phenotype 23 has a stable focus and all other phenotypes have a stable node (Fig. 2C and Fig. 3C). In the case of the predator-prey model with $b=2$, phenotypes 1, 7 and 55 have a stable focus and phenotypes 13, 19, 49, 145 and 151 have a stable node (Fig. 2D);

however, with $b=1$, all phenotypes have a marginally unstable (Fig. 3D). These results are obtained without sampling the full parameter space or solving the differential equations.

MM: What is the meaning of all the green lines in Fig. 3D?

MAS: The solid block of blue with value 1, indicative of exponentially diverging instability, implies the only stable steady state is then the zero state. The areas of mixed green and blue are the result of marginal stability and noise due to machine precision; if b is made an epsilon less than 1 these areas become solid with a value of 2, indicative of growing oscillatory instability, whereas if b is made an epsilon greater than 1 these areas become solid with a value of 0, indicative of damped oscillatory stability.

MM: These stability results are a special case of the well-known result that Holling Type III nonlinearity tends to promote the stability of ecological models.

MAS: Yes, I learned this from the paper by Uszko, et al. (2015). As I mentioned earlier, both the bio-

chemical and predator-prey models involve negative feedback with the potential to regulate intermediate species. This is seen in Fig. 2E for the biochemical model, where the value of B is nearly constant for phenotypes 5, 11, 15, 17, 21 and 23, and in Fig. 2F for the predator-prey model, where the value of R is nearly constant for phenotypes 1, 7, 49, 55, 145 and 151.

MM: How tight is this control? In other words, how likely is it that a perturbed system might go extinct?

MAS: This is a more complex issue that is largely determined by stochastics, stability of the non-zero steady states, and initial conditions. Stochastics are beyond the scope of this discussion and would require extending the tools by a Langevin approximation or by a fully stochastic simulation approach. The instability is manifested in some cases as an exponential approach to the zero state. In others, the instability is an oscillation with an exponentially growing amplitude, and once the concentration of R reaches zero, the concentration of G follows exponentially to zero as well. Initial conditions can also play a role even when the phenotype solution is stable, because initial transients may lead to the loss of prey. In more realistic cases, we would also have to deal with spatial considerations.

MM: How accurate are these predictions?

MAS: That is an excellent question that gets to the heart of our methods. Because the definition of phenotype involves dominance among terms in the original equations, the accuracy is greatest near the centroid of the phenotype's polytope and least at the boundaries between phenotype polytopes where there is no dominance by definition. Thus, they should be considered as guides for the design of experimental tests and as starting points for refinement using traditional optimization methods. One way to evaluate the accuracy of the Design Space analysis is to compare results of its "titration" command with results of traditional bifurcation analysis of the original system. First, let me expand on some landmarks in the System Design Space for the predator-prey system with $b=2$. The colored regions in Fig. 4A indicate phenotypes for which all system variables N , R and G have non-zero values. The white region between the vertical Blue and Red lines, to the right of phenotypes 13 and 19, indicates phenotypes for which the variables N and R are non-zero and G is zero; the left boundary of this region is given by $D=e/h$, the maximum growth rate of the predator, and the right boundary

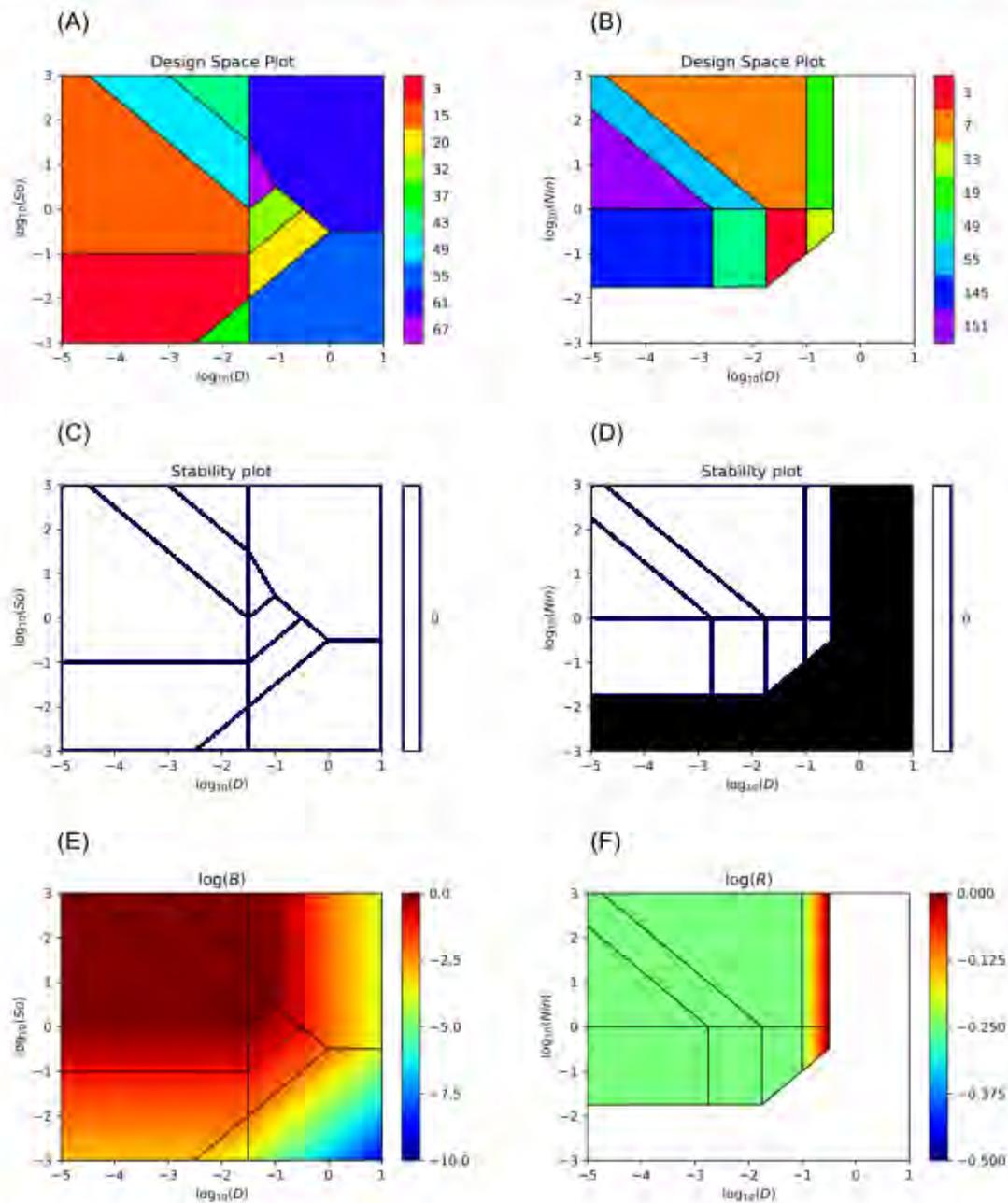
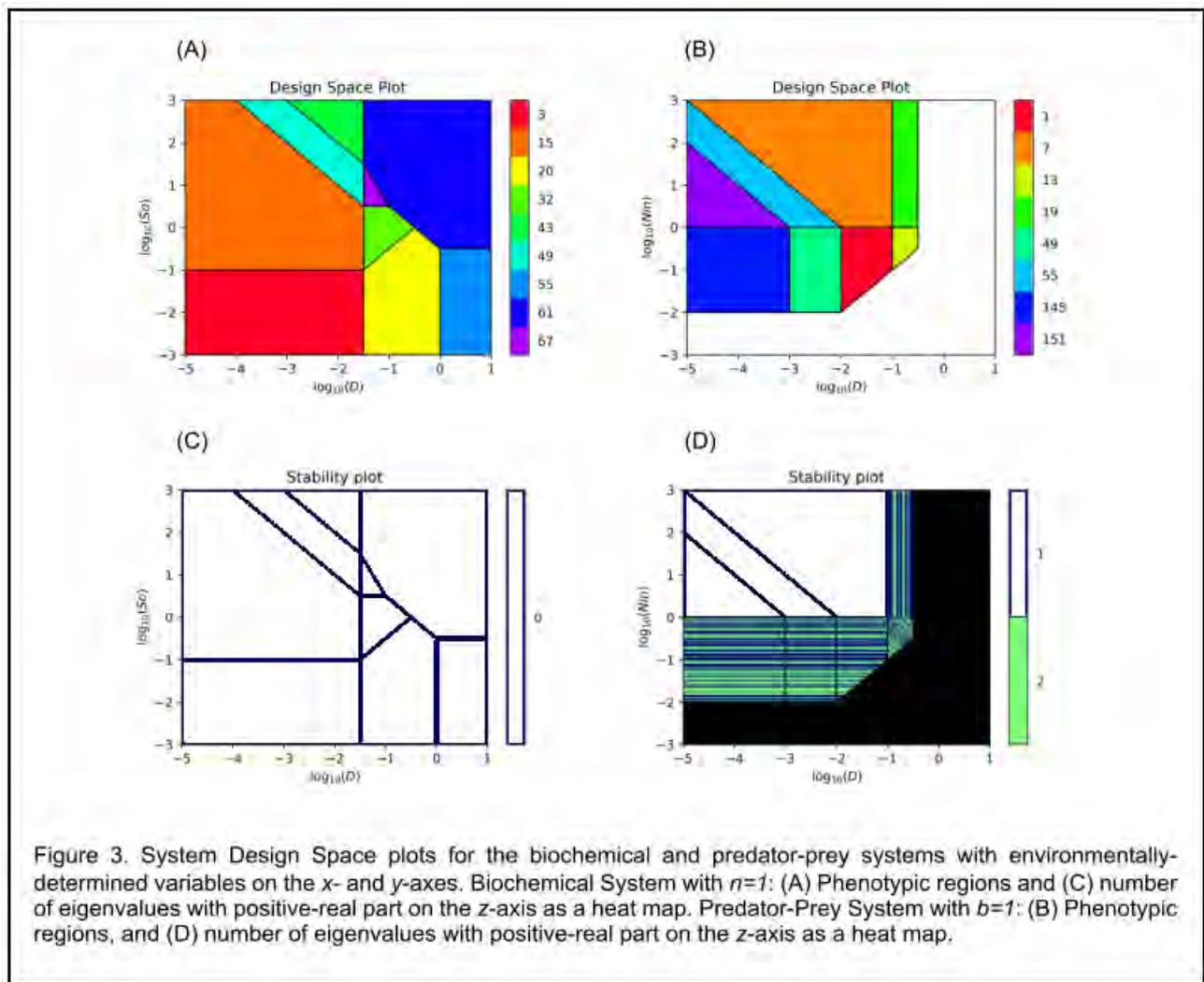


Figure 2. System Design Space plots for the biochemical and predator-prey systems with environmentally-determined variables on the x - and y -axes. Biochemical System with $n=2$: (A) Phenotypic regions, and (C) number of eigenvalues with positive-real part and (E) concentration of metabolite B on the z -axis as a heat map. Predator-Prey System with $b=2$: (B) Phenotypic regions, and (D) number of eigenvalues with positive-real part and (F) concentration of prey R on the z -axis as a heat map.



is given by $D=r$, the maximum growth rate of the prey. The inclined portion of the Red line represents the limit imposed on prey growth by available input mineral N_{in} as well as D . Thus, the white regions above and to the left of the Red lines can only support the growth of prey R . The area to the right and below the Red lines indicates phenotypes for which both predator G and prey R are zero and $N=N_{in}$. In Fig. 4B the values of mineral N (Black), predator G (Red) and prey R (Blue) in the original system are shown as a function of the bifurcation parameter D with $N_{in}=10$. The values are nearly constant for phenotypes 151, 55 and 7; limit cycle oscillations occur with phenotype 19; predator levels go to zero as the boundary $D=e/h$ is reached; finally, the prey levels go to zero as the boundary $D=r$ is reached. The values of SDS- N (Orange), SDS- G (Green) and SDS- R (Purple) are the corresponding values predicted by titration with the Design Space Toolbox. The results closely agree (Blue vs. Purple, Red vs. Green, Black

vs. Orange) up to the point where the predator levels go to zero. (Once one of the variables goes to zero, none of the variables can be determined in the current version of the Design Space Toolbox. As mentioned earlier, this capability needs to be added to the Toolbox to be fully applicable to these ecological models.) Similar results are shown in Fig. 4C when $N_{in}=0.1$. The values are nearly constant for phenotypes 145, 49 and 1, prey levels go to zero at the boundary $D=m$ between phenotypes 1 and 13 (and at the inclined Red line predicted by phenotype boundaries in the Design Space analysis), and predator levels go to zero somewhat earlier. Note that discrepancies are greatest at the far-right boundary. In Fig. 4D there are no corresponding results from the Design Space analysis, again for the reasons mentioned earlier; however, the value of D at which the prey levels go to zero match closely to the value at the inclined Red line, as predicted from Design Space analysis. The System Design Space for the predator-prey system with

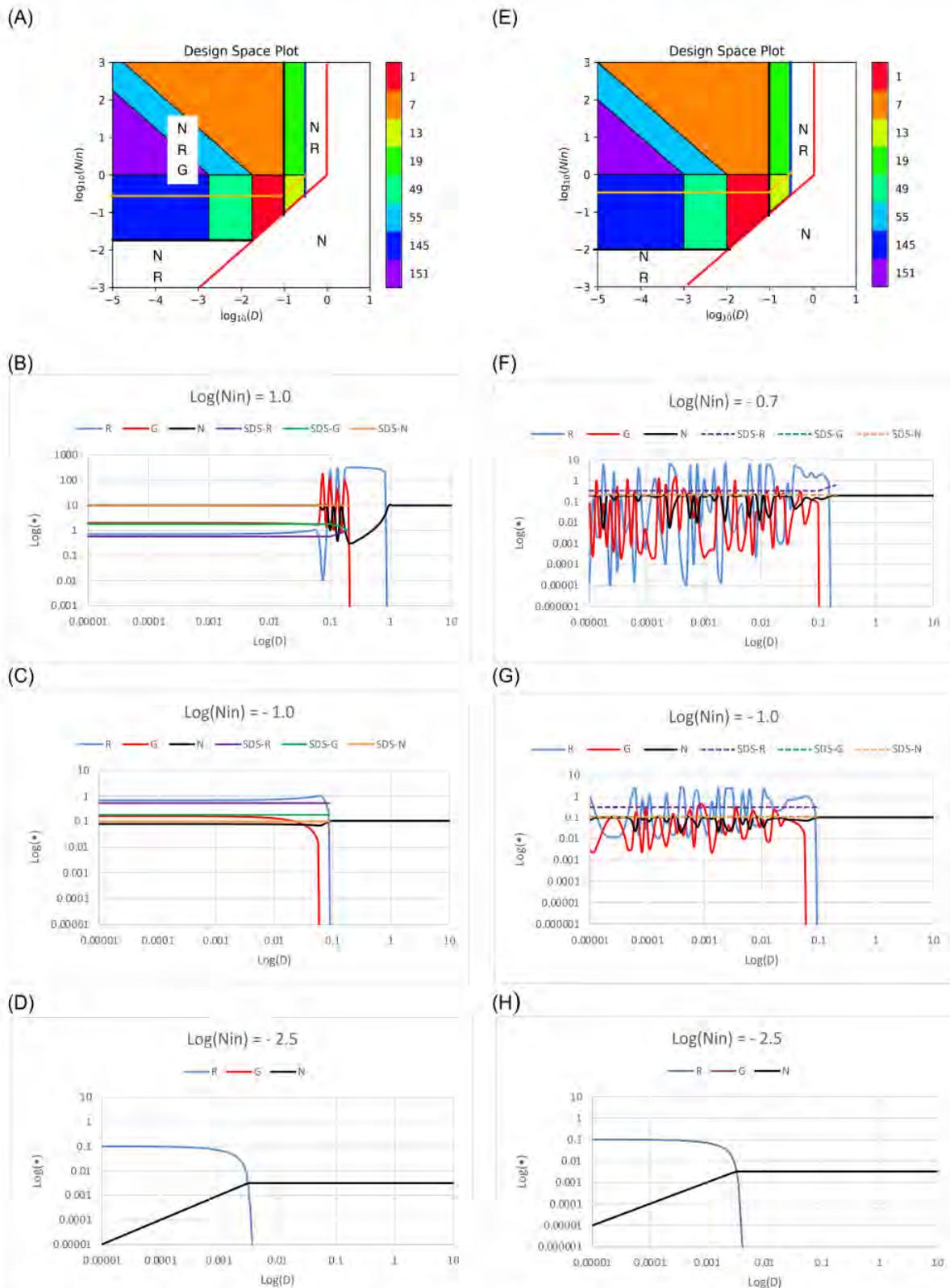


Figure 4. Comparing predictions from Design Space analysis and bifurcation analysis of the original system for the predator-prey system with exponent $b=2$ (A-D) and $b=1$ (E-H). System Design Space (SDS) Plots of phenotypic regions (A,E). Vertical lines: $\log D = -1.0$ ($\log D = \log m$, Black); $\log D = -0.5$ ($\log D = \log[e/h]$, Blue); $\log D = 0$ ($\log D = \log r$, Red). Inclined lines: $\log N/n = \log[N_H/(er)] + \log D$, Orange); $\log N/n = \log[N_H/r] + \log D$, Red). (A) Horizontal lines: $\log N/n = -0.5$ ($\log N/n = \log[mN_H/(er)]$, Orange); $\log N/n = -1.75$ ($\log = \log[Q_R(m/(ea))^0.5]$, Black). (E) Horizontal lines: $\log N/n = -0.5$ ($\log N/n = \log[mN_H/(er)]$, Orange); $\log N/n = -2.0$ ($\log N/n = \log[Q_{RM}/(ea)]$, Black). Plots with D as the bifurcation parameter at three different levels of mineral Nim (B-D) and (F-H). SDS predicted fixed points are stable (solid lines in B-D) and unstable (dashed lines in F-H). A more frequently reported output in the bifurcation analysis would have produced a smoother envelope for the limit cycles. Note that instability of the fixed points in the case with $b=1$ leads to the zero solution ($N = N/n, R = G = 0$) for values of $\text{Log}(N/n) > -0.7$.

$b=1$ shown in Fig. 4E is qualitatively similar to that with $b=2$ shown in Fig. 4A. However, because the system is much less stable the bifurcation analysis is more difficult. For values of N_{in} greater than approximately 0.21 the only solution is that with $N=N_{in}$ and $G=R=0$. The solutions are limit cycles for phenotypes 145, 49 and 1 in Fig. 4F and Fig. 4G, and the values of SDS-G and SDS-N overlap. Note that the amplitude of the oscillations increases with the value of N_{in} . The results in Fig. 4H are identical to those in Fig. 4D.

MM: The accuracy is qualitatively good and could be made more quantitative. I grasp intuitively where some of the boundaries come from; for others I would like to have more details. I can see how this might “jump-start” the study of a largely unknown system, but can you tell me more about how do your methods complement or extend current approaches?

MAS: One needs parameter values for a local analysis of fixed points, for the propensity functions in a stochastic simulation, and for sampling a large space of model structures and parameters during ensemble modeling. This is the ‘parameter values bottleneck’ at the early stage of any analysis. Design Space analysis, which can be done without prior knowledge of values, first identifies a model’s phenotypic repertoire and then predicts parameter values for the realization of each phenotype. The ‘chunking’ of parameter space, structured into space-filling polytopes with qualitatively distinct behavior, can provide a good starting point for most analyses. In the case of ensemble modeling, it can improve sampling by avoiding over-sampling of large polytopes that yield the same phenotypic behavior and missing other phenotypic behaviors by under-sampling small polytopes.

MM: An obvious issue that arises in all modeling approaches is how it scales with problem size. How do your methods scale?

MAS: The methods scale with the number of combinations of monomials in the original system, and this can be a large number. However, the analysis of each phenotype is a separate linear problem, which makes it what computer scientists call an ‘embarrassingly parallelizable’ problem. Without resorting to parallel computing, we have used a laptop to analyze systems generating millions of phenotypes. The limiting task is typically not the analysis but the interpretation of the results. Automatic filtering of the repertoire for phenotypes of interest using several established filters

(Valderrama-Gómez et al., 2018) has proved fruitful, and others will undoubtedly find useful filters of their own.

MM: The natural starting point for these kinds of problems is the spatially homogeneous system. How might your methods be extended to deal with the full reaction-diffusion models of ecological interest?

MAS: The simplest approach is to discretize space and augment the reaction terms within a region by diffusion terms between neighboring regions. The diffusion/transport terms could be rational functions and our methods would apply in principle. Scaling would become more of an issue and depend on the grid size. We have only looked at very small grids with first-order diffusion constants, but we have observed spots and stripes. I would love to pursue this topic further, but since the efficient implementation of parallel algorithms for solving PDEs is beyond my expertise, a more serious exploration of the full reaction-diffusion models would require an interested collaborator.

MM: I think that Akira Okubo would also be delighted to know that you received the prize named after him. Do you see future collaborations with mathematical ecologists or biological oceanographers? Have you thought about ways to get colleagues to explore using the Design Space Toolbox?

MAS: I would be delighted to engage in such collaborations, and anyone interested in the use of the Design Space Toolbox can contact me (masavageau@ucdavis.edu) for a Zoom meeting to provide a step-by-step tutorial.

References

- Krause, A.L., Gaffney, E.A., Maini, P.K., Klika, V. (2020). Modern perspectives on near-equilibrium analysis of Turing systems. *Phil. Trans. R. Soc. A329: 20200268*. <https://doi.org/10.1098/rsta.2020.0268>.
- Uzsko, W, Diehl, S., Pitsch, N., Lengfellner, K., Müller, T. (2015) When is a type III functional response stabilizing? Theory and practice of predicting plankton dynamics under enrichment. *Ecology* 96, 3243-3256.
- Valderrama-Gómez, M.Á., Parales, R.E., and Savageau, M.A. (2018). Phenotype-centric modeling for elucidation of biological design principles. *J. Theor. Biol.* 455, 281–292.
- Valderrama-Gómez, M.Á., Lomnitz, J.G., Fasani, R.A., and Savageau, M.A. (2020). Mechanistic modeling of biochemical systems without a priori parameter values using the Design Space Toolbox v.3.0. *iScience* 23, 101200.

~~~~~

【Michael A. Savageau 氏 大久保賞受賞特別寄稿】  
**Revealing System Design Principles in Biochemical and Ecological Models: A Conversation with Professor Marc Mangel**

Michael A. Savageau\*

~~~~~

Background

I have been asked by Professor Shigehide Iwata of the Japanese Society for Mathematical Biology to write a short paper on the Okubo Prize or my research interests. I agreed, and this paper is the result of a conversation with Professor Marc Mangel. This conversation begins with Prof. Mangel briefly noting the importance of reaction-diffusion systems in the study of both cellular biology and ecology. The conversation then proceeds with an introduction of new methods from our recent research in the context provided by analogous systems from biochemistry and ecology. I show how we would analyze these systems, highlighting similarities and differences among the results obtained, and Prof. Mangel raises questions for clarification and notes opportunities for further cross-fertilization. Together we identify areas requiring further development of the methods, in the hopes of stimulating the next generation to take up the challenge.

Conversation

MAS(Michael A. Savageau): Before we begin, I would like to thank the Society for Mathematical Biology for finding my work worthy of the Okubo Prize. I was honored to be the 2021 recipient for my work on biochemical systems theory and mathematical tools for computer-assisted analysis. Since there are similarities between the types of equations used to represent biochemical and ecological systems, and since you are a mathematical ecologist who knew Professor Okubo and have contributed to the study on ocean environments, I would like to explore the potential utility of our methods in ecology.

MM(Marc Mangel): Congratulations on receiving the great honor of the Okubo prize. Before we begin, I want to make two points. First, that you are in

a biological sciences rather than mathematical sciences department attests to the maturity of mathematical biology as a distinguishable field. Second, I am thrilled that you are at UC Davis where I worked (1980-1996) to develop mathematical biology across the campus but regret that we never overlapped. To the questions: Akira Okubo made many contributions in mathematical biology including study of reaction-diffusion systems that are key to many models in ecology. The recent review by Krause et.al. (2020) establishes their historical context based on the classical papers by Turing, reviews the current status of the field, and identifies areas ripe for further development. How do you see your work fitting into this picture?

MAS: I share the same general framework, but have a particular focus on current bottlenecks to applications involving large systems with mechanistically realistic nonlinearities, in particular applications to biochemical systems.

MM: What do you consider to be the most significant bottlenecks?

MAS: In my view, there are two issues that are especially troublesome at the beginning of a study when there are many unknowns. (1) Mathematical analyses are largely restricted to linear and near-nonlinear behavior about fixed points. The parameters in the results are not directly related to the underlying mechanistic parameters and, for many practical applications, one needs at least rough parameter values to properly locate the local analysis. (2) To deal with the nonlinearities in a more global fashion, one must resort to computer simulation. There is an immediate need to obtain numerical values for numerous parameters with unknown value. This typically involves some combination of experimental measurements, parameter estimation from data, dense sampling of parameter space, statistical analysis, and educated guessing. Once a particular parameterization is in hand, numerous simulations are still needed to explore a large

*Department of Microbiology and Molecular Genetic, The University of California, Davis, CA 95616 USA

parameter space to reveal the phenotypic repertoire of the model. Both these limitations ultimately arise from the lack of a global perspective on a model's phenotypic landscape.

MM: Wow. This is a very important topic in ecology, so tell me more about how do your methods provide such a perspective and overcome the parameterization bottleneck?

MAS: That is a common reaction, especially in light of the long history of work on reaction-diffusion systems in which this parameter values bottleneck arises. However, it is already a major limitation even in the homogeneous case without diffusion, which is where we have focused our efforts to date. Perhaps we could postpone our discussion of the case with diffusion until I can make the issues more concrete. Let us consider two simple analogous models one from each of the two fields. First, a simple model of a biosynthetic pathway in a bacterium growing exponentially is shown in Fig. 1A. Substrate S is supplied at a constant rate from S_0 , which has a fixed external substrate concentration. Substrate S is lost by enzymatic conversion to the intermediate A , which in turn is converted enzymatically to the stable non-metabolizable product B . The conversion of S to A is inhibited by the product B . The concentration of substrate S , intermediate A and product B are all reduced by dilution due to exponential growth. The enzyme concentrations are constant.

MM: From my knowledge of metabolism, this seems strange. I would expect the product B to be further metabolized in the cell.

MAS: You are correct, this is contrived to force the analogy with the ecological example. However, you could consider B to be of commercial value, the cells to be growing exponentially in a steady-state chemostat, and the cell has been engineered by deleting the enzymes that would otherwise metabolize B in order to concentrate it in the cell for harvesting. In any case, this model will be useful in the later comparisons. The analogous model of a predator-prey system, taken from the literature (Uszko et al, 2015), is shown in Fig. 1B. Mineral N is supplied at a constant rate from N_{in} , which has a fixed external concentration. Mineral N is consumed by exponential growth of the prey R , which are consumed by exponential growth of the predator G , which in turn decompose and are recycled back to N . The mineral N , prey R and predator G are all lost by out-flow from the system. The differential equations for the biochemical

model and the predator-prey model are shown in Fig. 1C and Fig. 1D, respectively. Note that I have expressed the kinetic parameters in this way here

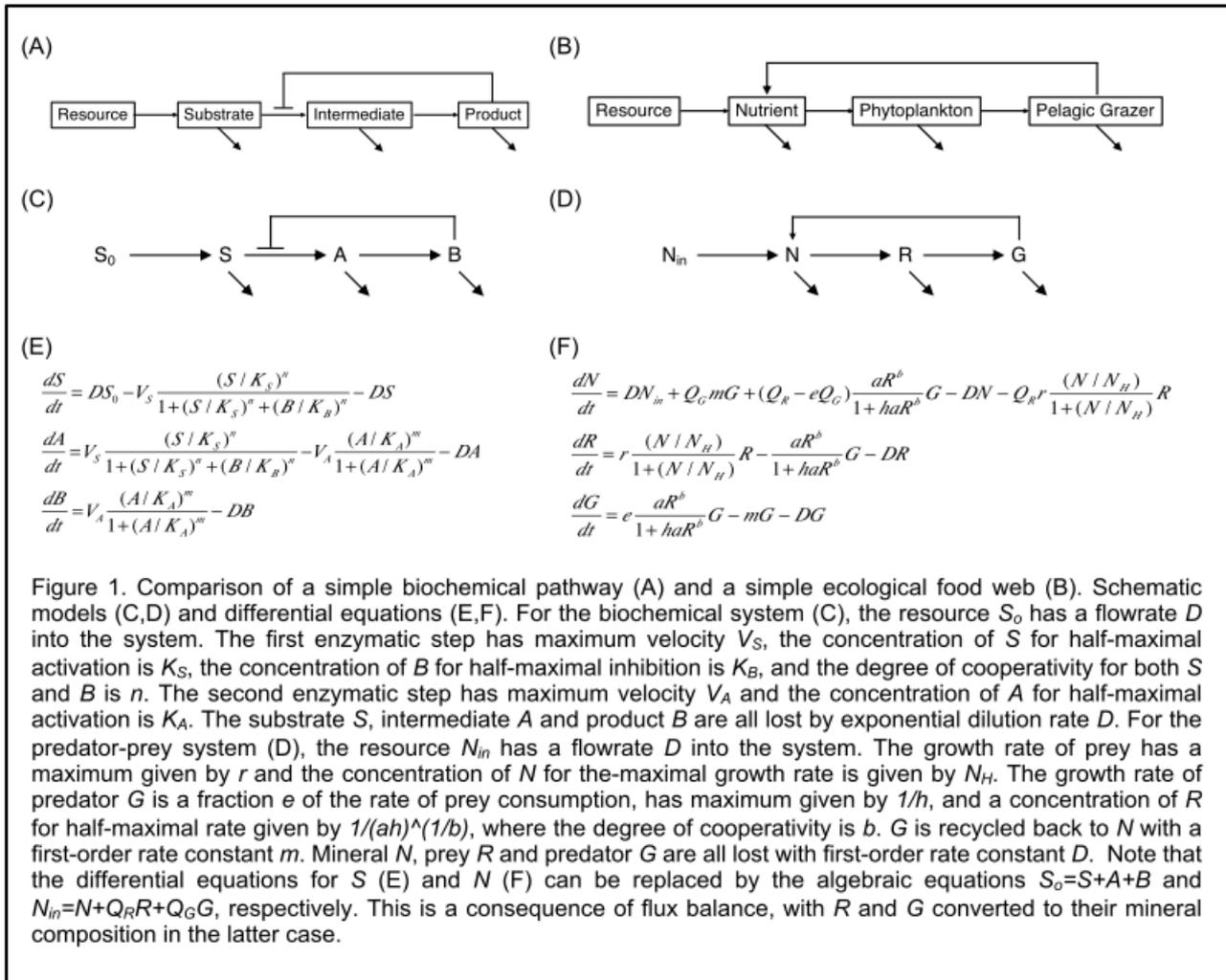
only to show the relatedness to the biochemical equivalents; however, for the analysis, I will use the original equations expressed in terms of a and h .

MM: I have experience with predator-prey models, methods for estimating their parameter values, and analytical and computational methods for their analysis. It seems to me that Uszko et al have done nicely with an analytical treatment of this example; will your analysis give us some new information here?

MAS: I selected this example to facilitate comparisons between the different approaches to the same simple system. This example also reveals another analogy between the models in Fig. 1. In the biochemical model, there is multiplicative feedback reducing the consumption of S ; whereas in the predator-prey model there is an additive feedback augmenting the supply of N . The net effect in each case is to create a negative feedback mechanism, which acts to regulate effectively concentrations within the system. I will have more to say about this shortly.

MM: This is an interesting analogy, but we got diverted from your treatment of the concrete examples. However, before the details, can you give me a general overview?

MAS: We have proposed the first, to the best of my knowledge, rigorous mathematical definition of a 'biochemical phenotype' based on model architecture and a novel decomposition of the complex nonlinear functions based on the underlying chemical and biochemical kinetic mechanisms. The architectural features are the players, connections, and stoichiometry. They embody one's current working hypothesis, but lack values for the numerous kinetic parameters. The decomposition uses only linear algebra in a logarithmic space to identify phenotypes characterized by parameter values that lie within rigorously-defined polytopes in the space of the model parameters. Moreover, a linear program predicts a representative set of parameter values for any phenotype of interest. This approach links experimentally observable biological phenotypes with specific regions in the space of underlying biochemical parameters to produce a finite, chunked and highly structured System Design Space. This method of design space analysis enables a novel "phenotype-centric" modeling strategy that allows enumeration of a model's phenotypic repertoire without sampling, simulation or prior



knowledge of parameter values. For any phenotype of interest, it also enables prediction of parameter values, along with various systemic properties they determine (Valderrama-Gómez et al., 2018). This strategy is particularly useful at the early stages of an investigation when little is known. Analysis using this strategy has been automated in a freely available Design Space Toolbox (Valderrama-Gómez et al., 2020) capable of performing many operations, most beyond the scope of this conversation; but, I can give a few examples that hint at what can be done.

MM: Please tell me more about the Design Space Toolbox.

MAS: The Design Space Toolbox has a number of 'clickable' commands. The first one typically used is to enumerate automatically the phenotypic repertoire. In the case of the biochemical model, the System Design Space is a 7-dimensional space of parameters with 10 phenotypes; In the case of the predator-prey model, it is a 10-dimensional space of parameters with 16 phenotypes.

MM: Those are high-dimensional parameter spaces that I imagine would make it difficult to explore and analyze, yet alone visualize the results.

MAS: Yes, the System Design Space is a high-dimensional object. However, the Toolbox allows us to find a slice that maximizes the number of phenotypes that can be visualized in one view. The maximum for the biochemical system is 10, whereas for the predator-prey system it is 8. The Design Spaces for the biochemical system with $n=2$ (Fig. 2A) and $n=1$ (Fig. 3A) and for the predator-prey system with $b=2$ (Fig. 2B) and $b=1$ (Fig. 3B) are shown using a slice that exhibits the maximum number of phenotypes. The slice parameters are the environmental parameters D and S_0 for the biochemical model and D and N_{in} for the predator-prey model. All the other parameters are genetically-determined and have values that correspond to organisms with a particular genotype. The Design Space shows the phenotypes that organisms with these genotypes are capable of exhibiting for any combination of the environmental parameters. We

also could examine pairs of genetically-determined parameters or mixed pairs of genetically- and environmentally-determined parameters to study mutation and evolution.

MM: What is the meaning of the white areas in the predator-prey case?

MAS: For this model there is a steady-state solution (phenotype) with $N = N_{in}$, $R = 0$ and $G = 0$ throughout the entire System Design Space that is hidden by the phenotypes with non-zero solutions, and it is revealed in the white regions where there are no phenotypes with non-zero steady state solutions. Once this zero state is reached, there is no possibility of resurrecting the organisms from extinction. This is very rarely the case in biochemical systems; thus, our Design Space Toolbox has not had to deal with this situation and so it will have to be extended to treat these cases automatically in the future. The command to enumerate the repertoire also provides for each phenotype the number of eigenvalues with positive real part and the existence of complex conjugate pairs. There also is a plot command that shows the number of eigenvalues with positive real part as a heat map. For the biochemical model with $n=2$ or $n=1$, phenotype 23 has a stable focus and all other phenotypes have a stable node (Fig. 2C and Fig. 3C). In the case of the predator-prey model with $b=2$, phenotypes 1, 7 and 55 have a stable focus and phenotypes 13, 19, 49, 145 and 151 have a stable node (Fig. 2D);

however, with $b=1$, all phenotypes have a marginally unstable (Fig. 3D). These results are obtained without sampling the full parameter space or solving the differential equations.

MM: What is the meaning of all the green lines in Fig. 3D?

MAS: The solid block of blue with value 1, indicative of exponentially diverging instability, implies the only stable steady state is then the zero state. The areas of mixed green and blue are the result of marginal stability and noise due to machine precision; if b is made an epsilon less than 1 these areas become solid with a value of 2, indicative of growing oscillatory instability, whereas if b is made an epsilon greater than 1 these areas become solid with a value of 0, indicative of damped oscillatory stability.

MM: These stability results are a special case of the well-known result that Holling Type III nonlinearity tends to promote the stability of ecological models.

MAS: Yes, I learned this from the paper by Uszko, et al. (2015). As I mentioned earlier, both the bio-

chemical and predator-prey models involve negative feedback with the potential to regulate intermediate species. This is seen in Fig. 2E for the biochemical model, where the value of B is nearly constant for phenotypes 5, 11, 15, 17, 21 and 23, and in Fig. 2F for the predator-prey model, where the value of R is nearly constant for phenotypes 1, 7, 49, 55, 145 and 151.

MM: How tight is this control? In other words, how likely is it that a perturbed system might go extinct?

MAS: This is a more complex issue that is largely determined by stochastics, stability of the non-zero steady states, and initial conditions. Stochastics are beyond the scope of this discussion and would require extending the tools by a Langevin approximation or by a fully stochastic simulation approach. The instability is manifested in some cases as an exponential approach to the zero state. In others, the instability is an oscillation with an exponentially growing amplitude, and once the concentration of R reaches zero, the concentration of G follows exponentially to zero as well. Initial conditions can also play a role even when the phenotype solution is stable, because initial transients may lead to the loss of prey. In more realistic cases, we would also have to deal with spatial considerations.

MM: How accurate are these predictions?

MAS: That is an excellent question that gets to the heart of our methods. Because the definition of phenotype involves dominance among terms in the original equations, the accuracy is greatest near the centroid of the phenotype's polytope and least at the boundaries between phenotype polytopes where there is no dominance by definition. Thus, they should be considered as guides for the design of experimental tests and as starting points for refinement using traditional optimization methods. One way to evaluate the accuracy of the Design Space analysis is to compare results of its "titration" command with results of traditional bifurcation analysis of the original system. First, let me expand on some landmarks in the System Design Space for the predator-prey system with $b=2$. The colored regions in Fig. 4A indicate phenotypes for which all system variables N , R and G have non-zero values. The white region between the vertical Blue and Red lines, to the right of phenotypes 13 and 19, indicates phenotypes for which the variables N and R are non-zero and G is zero; the left boundary of this region is given by $D=e/h$, the maximum growth rate of the predator, and the right boundary

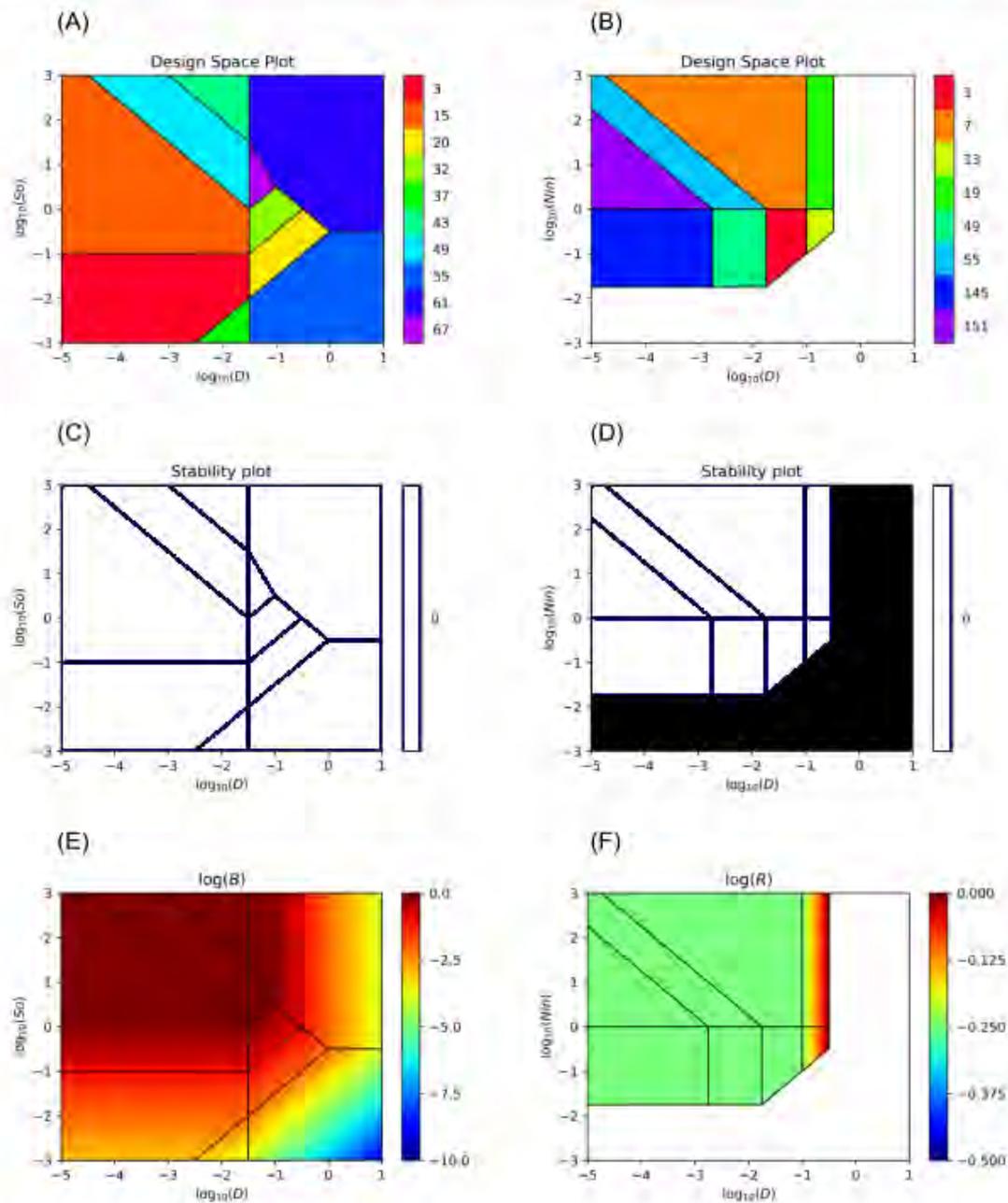
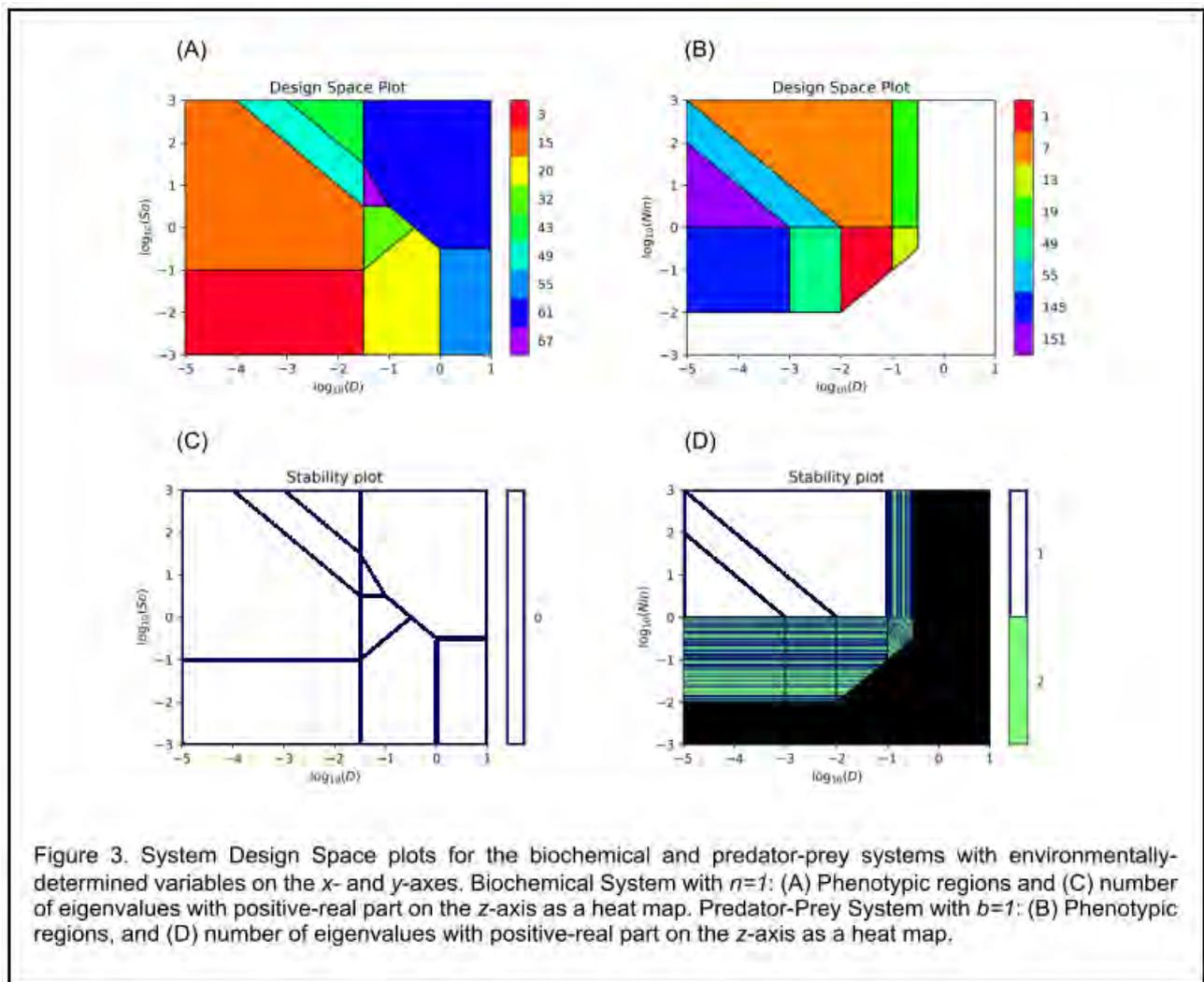


Figure 2. System Design Space plots for the biochemical and predator-prey systems with environmentally-determined variables on the x - and y -axes. Biochemical System with $n=2$: (A) Phenotypic regions, and (C) number of eigenvalues with positive-real part and (E) concentration of metabolite B on the z -axis as a heat map. Predator-Prey System with $b=2$: (B) Phenotypic regions, and (D) number of eigenvalues with positive-real part and (F) concentration of prey R on the z -axis as a heat map.



is given by $D=r$, the maximum growth rate of the prey. The inclined portion of the Red line represents the limit imposed on prey growth by available input mineral N_{in} as well as D . Thus, the white regions above and to the left of the Red lines can only support the growth of prey R . The area to the right and below the Red lines indicates phenotypes for which both predator G and prey R are zero and $N=N_{in}$. In Fig. 4B the values of mineral N (Black), predator G (Red) and prey R (Blue) in the original system are shown as a function of the bifurcation parameter D with $N_{in}=10$. The values are nearly constant for phenotypes 151, 55 and 7; limit cycle oscillations occur with phenotype 19; predator levels go to zero as the boundary $D=e/h$ is reached; finally, the prey levels go to zero as the boundary $D=r$ is reached. The values of SDS- N (Orange), SDS- G (Green) and SDS- R (Purple) are the corresponding values predicted by titration with the Design Space Toolbox. The results closely agree (Blue vs. Purple, Red vs. Green, Black

vs. Orange) up to the point where the predator levels go to zero. (Once one of the variables goes to zero, none of the variables can be determined in the current version of the Design Space Toolbox. As mentioned earlier, this capability needs to be added to the Toolbox to be fully applicable to these ecological models.) Similar results are shown in Fig. 4C when $N_{in}=0.1$. The values are nearly constant for phenotypes 145, 49 and 1, prey levels go to zero at the boundary $D=m$ between phenotypes 1 and 13 (and at the inclined Red line predicted by phenotype boundaries in the Design Space analysis), and predator levels go to zero somewhat earlier. Note that discrepancies are greatest at the far-right boundary. In Fig. 4D there are no corresponding results from the Design Space analysis, again for the reasons mentioned earlier; however, the value of D at which the prey levels go to zero match closely to the value at the inclined Red line, as predicted from Design Space analysis. The System Design Space for the predator-prey system with

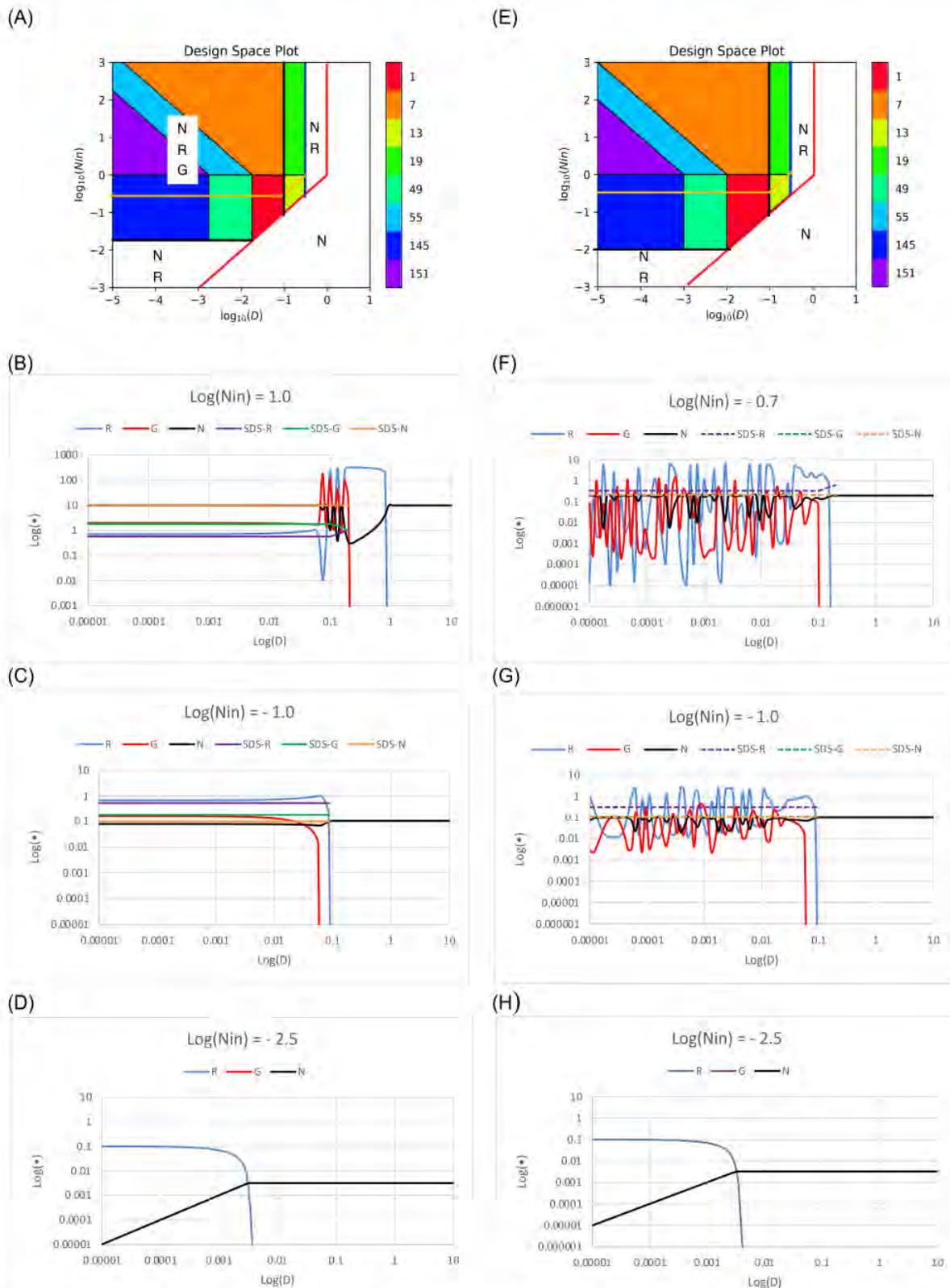


Figure 4. Comparing predictions from Design Space analysis and bifurcation analysis of the original system for the predator-prey system with exponent $b=2$ (A-D) and $b=1$ (E-H). System Design Space (SDS) Plots of phenotypic regions (A,E). Vertical lines: $\log D = -1.0$ ($\log D = \log m$, Black); $\log D = -0.5$ ($\log D = \log[e/h]$, Blue); $\log D = 0$ ($\log D = \log r$, Red). Inclined lines: $\log Nin = \log[N_H/(er)] + \log D$, Orange); $\log Nin = \log[N_H/r] + \log D$, Red). (A) Horizontal lines: $\log Nin = -0.5$ ($\log Nin = \log[mN_H/(er)]$, Orange); $\log Nin = -1.75$ ($\log = \log[Q_R(m/(ea))^0.5]$, Black). (E) Horizontal lines: $\log Nin = -0.5$ ($\log Nin = \log[mN_H/(er)]$, Orange); $\log Nin = -2.0$ ($\log Nin = \log[Q_{RM}/(ea)]$, Black). Plots with D as the bifurcation parameter at three different levels of mineral Nin (B-D) and (F-H). SDS predicted fixed points are stable (solid lines in B-D) and unstable (dashed lines in F-H). A more frequently reported output in the bifurcation analysis would have produced a smoother envelope for the limit cycles. Note that instability of the fixed points in the case with $b=1$ leads to the zero solution ($N = Nin$, $R = G = 0$) for values of $\log(Nin) > -0.7$.

$b=1$ shown in Fig. 4E is qualitatively similar to that with $b=2$ shown in Fig. 4A. However, because the system is much less stable the bifurcation analysis is more difficult. For values of N_{in} greater than approximately 0.21 the only solution is that with $N=N_{in}$ and $G=R=0$. The solutions are limit cycles for phenotypes 145, 49 and 1 in Fig. 4F and Fig. 4G, and the values of SDS-G and SDS-N overlap. Note that the amplitude of the oscillations increases with the value of N_{in} . The results in Fig. 4H are identical to those in Fig. 4D.

MM: The accuracy is qualitatively good and could be made more quantitative. I grasp intuitively where some of the boundaries come from; for others I would like to have more details. I can see how this might “jump-start” the study of a largely unknown system, but can you tell me more about how do your methods complement or extend current approaches?

MAS: One needs parameter values for a local analysis of fixed points, for the propensity functions in a stochastic simulation, and for sampling a large space of model structures and parameters during ensemble modeling. This is the ‘parameter values bottleneck’ at the early stage of any analysis. Design Space analysis, which can be done without prior knowledge of values, first identifies a model’s phenotypic repertoire and then predicts parameter values for the realization of each phenotype. The ‘chunking’ of parameter space, structured into space-filling polytopes with qualitatively distinct behavior, can provide a good starting point for most analyses. In the case of ensemble modeling, it can improve sampling by avoiding over-sampling of large polytopes that yield the same phenotypic behavior and missing other phenotypic behaviors by under-sampling small polytopes.

MM: An obvious issue that arises in all modeling approaches is how it scales with problem size. How do your methods scale?

MAS: The methods scale with the number of combinations of monomials in the original system, and this can be a large number. However, the analysis of each phenotype is a separate linear problem, which makes it what computer scientists call an ‘embarrassingly parallelizable’ problem. Without resorting to parallel computing, we have used a laptop to analyze systems generating millions of phenotypes. The limiting task is typically not the analysis but the interpretation of the results. Automatic filtering of the repertoire for phenotypes of interest using several established filters

(Valderrama-Gómez et.al., 2018) has proved fruitful, and others will undoubtedly find useful filters of their own.

MM: The natural starting point for these kinds of problems is the spatially homogeneous system. How might your methods be extended to deal with the full reaction-diffusion models of ecological interest?

MAS: The simplest approach is to discretize space and augment the reaction terms within a region by diffusion terms between neighboring regions. The diffusion/transport terms could be rational functions and our methods would apply in principle. Scaling would become more of an issue and depend on the grid size. We have only looked at very small grids with first-order diffusion constants, but we have observed spots and stripes. I would love to pursue this topic further, but since the efficient implementation of parallel algorithms for solving PDEs is beyond my expertise, a more serious exploration of the full reaction-diffusion models would require an interested collaborator.

MM: I think that Akira Okubo would also be delighted to know that you received the prize named after him. Do you see future collaborations with mathematical ecologists or biological oceanographers? Have you thought about ways to get colleagues to explore using the Design Space Toolbox?

MAS: I would be delighted to engage in such collaborations, and anyone interested in the use of the Design Space Toolbox can contact me (masavageau@ucdavis.edu) for a Zoom meeting to provide a step-by-step tutorial.

References

- Krause, A.L., Gaffney, E.A., Maini, P.K., Klika, V. (2020). Modern perspectives on near-equilibrium analysis of Turing systems. *Phil. Trans. R. Soc. A329: 20200268*. <https://doi.org/10.1098/rsta.2020.0268>.
- Uzsko, W, Diehl, S., Pitsch, N., Lengfellner, K., Müller, T. (2015) When is a type III functional response stabilizing? Theory and practice of predicting plankton dynamics under enrichment. *Ecology* 96, 3243-3256.
- Valderrama-Gómez, M.Á., Parales, R.E., and Savageau, M.A. (2018). Phenotype-centric modeling for elucidation of biological design principles. *J. Theor. Biol.* 455, 281–292.
- Valderrama-Gómez, M.Á., Lomnitz, J.G., Fasani, R.A., and Savageau, M.A. (2020). Mechanistic modeling of biochemical systems without a priori parameter values using the Design Space Toolbox v.3.0. *iScience* 23, 101200.

【科学史対談～外から見た数理生物学～】

第2回 研究対象の拡がりカルチャーショック

語り手：若野友一郎^{*}, 聞き手：有賀 暢迪[†]

企画趣旨

数理生物学ニュースレターの企画として対談企画を2022年2月号から始めております。これまでも対談企画はありましたが、今回の対談ではインタビュー対象となる先生方の経験を残しておきたい、“数理生物学とは何か”について改めて考えるきっかけにしたいという2つの意図を持って企画しました。そのため、本企画では学会員ではなく、科学史を専門とする一橋大学言語社会研究科の有賀暢迪先生に聞き手をお願いしました。有賀先生を聞き手として迎えることにより、この対談が数理生物学を客観的な視点から捉えるきっかけになることを期待しています。研究成果を社会的に還元するという命題の比重が増えて、定性的な結果だけでなく定量的な結果を求められることも増えてきました。特に、数理生物学会の中でもmodel drivenな研究報告のみならずdata drivenな研究報告も多くなってきていると感じます。その流れの中で、対談をする先生方の経験や考え方を伺うことが学会員の皆様の今後の研究活動の糧になるのではないかと企画いたしました。対談企画の第二弾は、数理生物学をベースとして人類学分野と進化モデルに関する多様な研究分野でのご活躍されている明治大学の若野友一郎先生にお話を伺いました(2022年1月31日にオンラインで実施)。

対談

数理生物学に興味を持ったきっかけ

有賀：本日は若野友一郎先生にお話を伺いたと思います。まず、数理生物学という分野に出会ったきっかけから伺いたと思います。

若野：はい、私が卒業した京都大学の理学部は4年生で研究室配属があるのですが、そこで生態学の研究室に行きました。もともと理学部は学科があまり分かれてないので、各自好きなこと、好きな講義をとる感じでした。私は、高校生の頃から物理学に憧れていて、基本的な物理の勉強をしていました。特に相対性理論に感銘を受け、ランダウの解析力学の教科書を読んで、先人がニュートン力学を数学的に昇華したことにあこ



図1 写真：若野友一郎先生

がれていました。当時、数理生物学は今ほど盛んではありませんでしたが、学部の授業で動物行動学という授業があり、生物の進化や行動の数学的数理モデルを用いた研究を徐々に勉強している中でロマンを感じました。物理学は美しい過去の経歴がありますが、生物の行動や進化には、理論的に未完成な部分が沢山あると感じました。学部生時代に所属していた生態学の研究室には数理モデルを研究されている先生もみえましたが、私はアリの分業に関する研究をやっていました。自分で実施した実験は現時点では最初で最後の実験として、アリの箱で飼って、アリの背中にマークをつけて行動観察する実験をやりました。この実験はすごく楽しかったのですが、やっぱり理論的な研究をしたいという気持ちがありました。そんなとき大学院に進学する時にちょうど生態学研究センターに数理モデルの研究をされていた東正彦先生と山村則男先生の二人の先生が着任されて、数理生物学を学べる研究室ができました。新しい研究室ができたことが新しい世界との出会いです。

有賀：生態学研究センターの中でも数理生物学は結構新しい分野だったのですか。

若野：はい、京大の生態学研究センターはもともと琵琶湖に研究所を持っていて、基本的には淡水生態学を昔からやっていたね。そんな中で、昔ながらの生物学に加えて数理モデルっていうのが必要だという経緯があったと思います。

有賀：若野先生の同期や少し上くらいの年代には大学

^{*}明治大学

[†]一橋大学



図2 写真：有賀暢迪先生

院生が多く在籍されていたのですか。

若野：先輩は多くはいなかったですね。先生たちが新しかったというのがありますので、そうですね。谷内茂雄さんが一番上にいて2、3人いたという感じです。生態学研究センターは生態学での歴史が長いので、生態学をやっている先生や先輩達の中には少しモデルも扱うみたいな方はいましたけれども、数理生物が専門っていう人は数人でしたね。

有賀：指導教員の山村先生とは大学院の時にも共著で論文をお書きになられていると思いますが、結構一緒に研究されていたのですか。それとも放っておかれたタイプですか。

若野：京大の雰囲気の手取り足取り教える感じでは決してなかったですね。勉強会とか論文の輪読会とかありましたが、研究テーマ自体は自分で決めました。ちょうど私の代では生態系センターに同期に近藤倫生さんや吉山浩平さんあとちょっと下には小林豊さん、もう少し下に三木健くんとか、今の数理生物学会でも活躍されている人がたくさんいてですね、研究に関する議論とか学生間の交流があり、すごい勉強になったし刺激にもなったことを覚えていますね。

有賀：最初に国際ジャーナルに論文を出されているのは修士課程の時で、この分野で初めて論文を書かれて投稿されたと思うのですけれども、割と素直にアクセプトされたのでしょうか。

若野：そうですね。研究テーマ的にもそこまで新しいわけではなくて、過去の先行研究もあり、山村先生には論文の添削はすごく丁寧にやっていただいたので、それほど苦労はしませんでした。

人類の進化に関する研究テーマへの変化

有賀：少し話が飛びますが、最近人類の進化の問題を研究されていますが、人類をテーマに研究するのは、いつぐらいからになるのでしょうか。

若野：私の研究テーマは社会性昆虫や協力の進化などある程度人にも当てはまる分野だと思っています。ただ、私が生物学の世界にいまして、生物学ではデータがあり実験がありその実験結果があり、その実験結果

に対して数理モデルを作ることが出来るのですが、人間ではそうはいきません。ですので、人間を対象にするのは面白そうだけど難しいです。私は学位を取った後に一回東大の工学部の技官になりまして、その後ポスドクで東大の人類学研究室にいました。この経験が人間をテーマにした理由にもなっていると思います。人類学教室の青木先生は完全に数理の先生でしたが、同時に人類学出身の人でもありました。そこで人類の研究をメインにやっている人たちと出会いました。そこで結構カルチャーショックがありました。生物学者は、例えば社会性昆虫やっている人は別にアリやハチが好きだから研究しているというよりかは、生物の進化の仕組みを解き明かしたくて、そのモデル生物としてアリとかハチを使っているだけなのですよ。人類学の人たちのテーマは人間なのですよ。なんかもうそこは結構カルチャーショックでした。私からすると人間を知りたいとか生物の全般を知りたいのだけどな、という感じでした。

有賀：学部・大学院の頃から研究の関心として、生物の一般的な仕組みに興味があり、そのような研究をしたいという気持ちが強かったということですか。

若野：そうですね。特に私のバックランドは物理学なので。やっぱり物理学は、広範な現象を一つの法則で説明しますよね、例えば電磁気学のマクスウェル方程式みたいな。そういうなんかカッコいいのが作りたいという夢みたいなのがあったので。

有賀：物理学と数理生物学だと、そのところは結構違うと思うんですね。つまり一般的な原理とか、法則みたいなものが有る無しってところが結構違うのかなと思ったのですけれども。実際に数理生物学という分野をされていてどの辺が物理学と違うと思われませんか。

若野：僕の印象では昔の生物学は対象の分類に対して細かく分けて考えるような感じがしています。例えば生態研センターの教育カリキュラム上、植物学教室と動物学教室というように対象を分けていました。でも、やっぱり理論系の生物学者は統一理論みたいなのが欲しいと思っています。物理学だって苦労したと思います。ガリレオとかコペルニクスの時代は各論的だったし化学と物理学が昔は全然違うものだったわけだし。でも先人たちの努力によって、綺麗にまとめられた大先輩みたいなイメージを持っていますね。生物学はその点、多様で複雑で分からないこともいっぱいあるから、まだ分からないことだらけのぐちゃぐちゃな状態ではあります。でも、理論の研究者の意識としてはその特定の対象としている生き物だけを理解したいのではなく、すべての生き物に使える統一理論が欲しいと考えていると思いますね。

有賀：東大の人類学教室に行かれた時にカルチャーショックを受けた気持ちはわかる気がします。人の理

解を目指しているわけで、生物というよりは人を理解したいという目的がかなり強いということですよ。

若野 :はい、そうですね。

有賀 :東大のそのポストクで行かれたのが、人類学の研究室ということですが、社会学習の進化などの研究というのもそこでされたのですか。

若野 :そうですね。その前から私はずっと生物の進化の研究をしていて、生物の進化は遺伝子の進化なので、遺伝子のコピーが作られる仕組みはかなり分かっています。一方で、文化の進化というテーマは青木先生がメインで研究をされていました。ですが、ミーム¹⁾

がどうやって広がっていくのかも明らかではない、あと、新しい文化が発生するときも、遺伝子の場合は突然変異とか原因が分かっていますが文化の場合はよくわかりません。人間の場合、個体学習をすることで試行錯誤したりして新しいのを作ることできますし、社会学習と個体学習の使い分けを人類はしています。学習の違いの起源を数理モデルで解き明かすみたいな所から入っていきました。

有賀 :そういう分野はその時点で手がけている方がいらしたのですか。

若野 :比較的新しかったですよ。その分野の先駆的な研究者 Cavalli-Sforza とか70年代ぐらいですね、集団遺伝学の研究をしている人たちは、人の文化の遺伝学のようなものをやろうとして、先駆的な研究者がいました。数理生物学に比べれば新しく、2004年ころには先行研究は数えるほどしかないような状況でしたが今はそういう研究は結構多くなっています。

有賀 :新領域のプロジェクト研究²⁾ のネアンデルタールとサピエンスの研究も、完全に人類学とか社会学習とかの延長線上にあるのかなと思ったのですが、こういうプロジェクトに参加されるのも東大の人類学教室の関係から広がった人脈を通じてということですか。

若野 :人間関係的にはそうですね。ただ、このプロジェクトの話になると幅広く人類学の分野が含まれていました。例えば、ネアンデルタール・サピエンスのプロジェクトで実証研究として何をするのかと言った時には、『掘る』わけです。掘って石器を探して骨が出てきて、出てきた骨がネアンデルタールの骨かサピエンスの骨かとか、人類学の中でも形態人類学と呼ばれる世界があって、それは進化の話とはだいぶ乖離しています。特にアウストラロピテクスの時代に関しては、新

しい骨が出るたびに人類の進化に関する新しい仮説がポンポン出てくる感じです。一方、ネアンデルタールの時代になると石器がいっぱい出てきます。その石器を見て、「この人たちがどのような生活をしていたのか」、やネアンデルタールが後退し最終的に絶滅して、今はサピエンスが世界中にいたるわけですけど、「それはなぜか。」という問いかけをするわけです。このプロジェクトの場合、ネアンデルタールとサピエンスの能力の違いによって、サピエンスが広まってネアンデルタールが絶滅したと予想して、これまでやってきた学習の理論と組み合わせて、学習のやり方が違うという作業仮説を立てています。そのプロジェクトの人たちは主に考古学の人たちで、他に文化人類学の先生たちもいて、そこもカルチャーショックでした。これは全然レベルの違うカルチャーショックでした。人類学は対象を人に限定するという意味でカルチャーショックでしたが、まだ科学的に人を理解しようとしています。でも文学部だろうが哲学だろうがたいの文系の学問は人を対象にすることが前提になっています。一方で、文化人類学の先生と話すともともと人を生物学的に考える理由がまったく分からない、という話になります。そこはカルチャーショックが大きかったですね。科学では分からないことに本当の価値がある、という主張でした。最終的に、いっぱい話して色々お互い分かり合いましたが、最初は何を言っているのか本当に分かんなかったですね。

有賀 :なるほど。そのプロジェクトでは学際研究の異分野融合みたいなことを目指して、実際にそういう方が集まっていたということですね。

若野 :はい、ネアンデル・サピエンスも現在進めている研究も、かなり学際的にやっています。理系の新領域って学際的といっても細分化されているので、近い領域の中で専門の違う人が集まっていることが多いように感じます。なので、それぞれの分野における哲学とかそういったレベルで異分野の人が集まる学際というのは多くないのではないかと僕は考えていますね。一方で、私が参加してきたプロジェクトは文化人類と数理モデルととても学際的で、そんな中で崩壊もせずに結構うまくやれていると思っています。

カルチャーショック～文化人類学系の研究と数理モデル研究～

有賀 :生物全般に対する共通の方程式や、それに伴う一つの体系を目指すという発想からすると、文化人類学者の方たちの考え方とは、水と油で絶対混ざらないものなのか、それとも文化人類学者たちはいまだ未発達の状態だというふうにか、若野先生はどちらだという認識でしょうか。

若野 :一つ言えるのは、彼らはネアンデルタールから

¹⁾ 1976年にリチャード・ドーキンスが、遺伝子によらずに人から人へと伝達、増殖していく社会的、文化的情報を指したもので、gene(遺伝子)とギリシャ語のmimeme(模倣)を組み合わせた造語である。

²⁾ 科学研究費補助金新学術領域「ネアンデルタールとサピエンス交替劇の真相：学習能力の進化に基づく実証的研究」(2010-2014)

サピエンスに人類が交代した理由を探るといふ科研費の目的があるわけです。ですので、科研費という観点では文化人類学者も科学的な視点で何かを言って欲しいわけです。文化人類学の先生達は現在の狩猟採集民の研究をされています。狩猟採集は当時のネアンデルタール人の時代の主要な生業ですから、例えばどういふ社会構造を作っていたのか、狩りには一人で行ったのか、十人ぐらいのグループでいったのか、外に出て食べ物取ってくる人と家で料理する人は分業したかどうかとかいふ説明が欲しいわけです。我々モデル班も狩猟採集民は現在どうしているのか、とか、こういうのを調べてください、みたいな要望は出しましたが、最初は全然受け入れられませんでした。このプロジェクトの目的は、サイエンティフィックに解明することだから、それはあなた達も理解してもらいたい、と思いました。一方、私はそのプロジェクトでカメルーンのパカ・ピグミーの調査に連れて行ってもらいました。最近では、狩猟採集民にも文明がどんどん入ってきて、当時の狩猟採取生活が徐々に消えています。その調査の間に、彼らがどんな研究をしてきたかを夜な夜な酒とか飲みながら話をすると、プロジェクトはおいておくとして、人間を理解するとはどういうことだろう、ということにおいて、彼らが言わんとしていることが伝わってきました。完璧に分かったとは言えないですけど、例えば、科学的にやるなら狩猟採集民のデータを取って、とりあえず全員の個体識別をして、理想的には身長とか体重とか年齢とかを解析して、日々何をしているかを記録してみたいな、アリの観察と同じような観察を人間に対してするわけですね。でも、それだけでは彼らのことを何もわからないという主張は、確かに理解できましたね。

有賀：その中で、若野先生ご自身が担当されたことを理解してもらえないことや評価してもらえないこともあったかと思いますが、思い出深い事があれば伺えますか。

若野：文化人類学者も担当が分かれており、フィールドに行くと本当に現場でやる人と、文献調査をして取りまとめる人達がいます。フィールドに行く人たちは分かってもらえないというレベルじゃないですよ。科学的な方法論で人を理解しようとすることに意味があるかどうか、というレベルでの話し合いでした。

有賀：実際にフィールドに行き感じたことをまとめるという方法論が科学的な意味をもたないということですか。

若野：科学の定義にもよりますが、私が思うに彼らの方法論はいわゆる科学的ではありません。だからといって、それが偉いかとかそういう問題ではありません。日本の文化人類学者の特徴らしいですが、日本の文化人類学者はとにかくまず言語を覚えて話をすることによって彼らの事が初めて分かるのだと、それ

はそのような気がします。相手は人間ですからね。実際言葉を覚えて彼らと会話をしています。会話によって得られる情報は結局、会話を全部記録すれば科学的になるかもしれないですけど、やっぱり所詮は個人の発言に過ぎないわけじゃないですか、客観的ではないです。でも、一方でその会話することで初めてわかることがあるだろうっていうのは人間だから当然だと思いませんか。少なくとも相手を人間として理解したければ身長とか体重を測るのではなくて言葉で会話しろよって思うわけでそれが大事だと言うわけです、彼らはね。そりゃそうです。本当にそう思います。だから文化人類学者が科学的ではないのは、そもそも知りたいことが、人間の心とかで、不可能だと言わないけど難しそうじゃないですか。知りたいことが科学的に知るべきことかどうかということだと思います。

有賀：それは文化人類学が発展途上と捉えているのではなくて、我々が思う科学とは違うものの見方だっていう風に思っているという理解でよいですかね。

若野：科学的に捉えられないようなものを捉えようとしているのではないかと思いますね。

有賀：生物学者のなかでは分かり合えないみたいなことは何かありますか。

若野：生物学者というか、考古学の人とは結構ありましたね。結局、科学的な方法論じゃない方法論を主張する人は、直に人間とコミュニケーションされていますね。現地の狩猟採集民の人とコミュニケーションすると人間は多くの情報を受け取れます。そうすると相手が持っている情報がなにか伝わってきますが、きっとそれをうまく言葉にできていないと思います。でも、考古学者はそうじゃなくて石しか残ってないじゃないですか。その物証からすべてを作る必要があって、考古学の人たちは文学部にいますけど、そういう意味では科学的なマインドを持ってみえますね。その物証で何かを言う必要があるんで統計も使いますしね。でも、数理モデルなんて勿論知らないですから最初は確かに全然わかってくれませんでした。でも、あのプロジェクト全体を通じてリーダーをされた赤澤先生、シリアのデデリエ洞窟等を発掘されたすごく有名な考古学者、や今進めているプロジェクトでも一緒にいる西秋先生と門脇先生は最終的には分かってくれましたよ。以前、プロジェクトの事後評価面接がありましたが、そこでは考古学の先生が私の作った二重波モデルという数理モデルの拡散方程式バリバリのモデルは素晴らしい研究だと事後評価で評価してくれたらしいです。ですので、時間はかかりましたが最終的には分かってくれました。

有賀：全体を通じて若野先生自身も生物じゃなくて人固有の問題に興味を持つようなことはありましたか。

若野：ありましたよ。結局、人は現在の地球を見回す

と特殊な生物ですね、その意味でも人を理解したいと思っています。巨大な哺乳類が地球上のいたるところに多くいて、人が地球の環境を変える度合いはなかなかぶち抜けています。その地球の生物進化を考える上で、やっぱり人を理解せずして地球の生物進化は理解できないだろう、とも感じています。その中で、人は今後どのように進化するのか、ということは前から考えていました。本当はもっと昔の、猿からヒトに進化した何百万年も昔のことも知りたいですが、なかなかそういうデータも無いですし、一番最近の旧人が絶滅して新人が出現した経緯は生物の進化において、大きなイベントであるので、注目しています。生物の古生代とか新生代とかカンブリア爆発がありますよね。人の出現は地球環境を大きく変えたという意味で、間違いなく地球史に残るイベントだと捉えていますね。一瞬でヒトが絶滅しちゃうと一瞬のイベントになりますが、一瞬のイベントでも結構大きなイベントだったと記録されると思います。

現在の研究テーマとカルチャーショック

有賀 :現在されている研究は、人に関わる数理モデリングをメインで研究されているのでしょうか。

若野 :人に関わる数理は一つの柱としてやっていますが、もう一つの柱として生物進化の数理を研究しています。そちらは数理的な話ですが、超一流の研究者たちがある生物の進化を表す数理モデルの数学的な解き方に実在性を見出す動きがありました。例えば、物理で言う『エネルギー』は運動方程式から出発すると積分したら出てくる保存量に過ぎないわけです。『エネルギー』は実在しているのか、と尋ねられても信念みたいなものですね。このように、ある生物の進化のモデルの解き方や特定の解き方は、その考え方は血縁選択とか言われたりしますが、汎用的に使えるので、やや宗教的にそれに傾倒している人たちがいました。しかもそれでしか解けない問題がありました。それに対する別の解き方が開発されていくなかで、その二つを巡ってネイチャー上でお互いのグループを批判し合うという論争が10年ぐらい前にありました。当時は、両方の解き方の関係性がまだ良く分からないところがありましたので、純粋に数理的な興味からこちらについても研究を進めています。まあ、この二つのテーマの二本立てで最近10年ぐらいは研究しています。

有賀 :今言われた、生物進化の二大理論の統一は純粋に理論的というか数学的にとらえられているのですか。

若野 :そうですね。数学的ですね。

有賀 :ちなみに、若野先生は学部では数学の勉強はされたのですか。

若野 :いいえ。私は物理専攻でしたので、物理で数学

やるという意味では勉強しましたが、数学というバックグラウンドは全くありません。最近になって生物進化のプロジェクトがらみで何人かの数学者の先生とは仕事させていただいています。今は応用数学の拠点にいますが、私のバックグラウンド自体は決して数学とは呼べないですし、論文も数学プロパーなジャーナルには投稿していません。

有賀 :先ほどはカルチャーショックの話もありましたが、数学にはあまりカルチャーショックはないですか。

若野 :ありますよ。数学の論文は明快で、いきなり1行目から数式突っ込んできたりします。その書き方は、少しカルチャーショックでした。

また、私がポストドクの頃、ジャーナルに論文を書いていた際に感じたのは著者順でした。就職する際は、インパクトファクターがどうだ、このトップジャーナルがどうだ、あと論文を何本書くかとか、そのようなことで決まる部分もありました。そこを目指す文化がどの分野でも大なり小なりあると思います。数学生物系だと第一著者が一番寄与した人で、実験系だと責任著者、最終著者も偉くて真ん中に並んでいる人はそのままの寄与度です。第一著者と最終著者の間に真ん中の人がいるみたいなイメージだから著者順は重要だし、私も著者順で少し揉め、著者順の合意が得られないこともありましたが、でも、純粋数学の人はね、著者順をアルファベット順にしていました。ああ、そうですかみたいな感じで、著者順なんて一ミリも気にしていないことが衝撃的でした。私はグローバルCOEの申請にも関わりましたが、明治大学でグローバルCOEの申請をするときに、メンバーの中から優れた論文を取り出して提示しますよね。生物系だったら、nature論文があればnature論文を選択するし、引用回数が多ければその論文を選んでおこうという感じがあると思いますが、数学系はそのような傾向はありませんでした。数学系にも良いジャーナルがあるらしいですが、生物系に比べると掲載雑誌や引用回数による論文の選択ではなく、論文は中身で評価される、という感じでしたね。

有賀 :余談ですが、著者がアルファベット順という話ですけど、私の知っている分野で、国際プロジェクトで関係者が何百人とかいる物理の実験は、著者名がアルファベット順で並びますね。また、まとめ役の研究者がノーベル賞の受賞対象になることが多いですが代表かどうかは論文を見てすぐにはわかりませんね。

若野 :物理の実験では著者数が平気で100人は超えますもんね。もはや順番付けは不可能ですし順番に意味はなくなりますね。

有賀 :論文のインパクトファクターとかジャーナルのランクで論文の価値が決まるという価値観と、数学のように著者みんなが頑張ってるから論文の価値は同じであるという価値観のどちらがいいと思いますか。

アルファベット順で寄与度は同じでいいという価値観はどっちがいいと思いますか。

若野：当然、論文の内容で評価されるべきだと思います。著者順はどうあれ、中身で評価されるべきだろうと思いますが、結局、学問が学問として発展していくためには評価システムが必要になると思います。みんなが納得するシステムがないとどう評価をしたらいいかわかんないですよ。

有賀：数学という学問の中で、皆さんが（この評価システムに）納得しているわけですよ。

若野：私が数学で生物と比べてすごく思ったのは人間が重要であることです。数学の分野でも少し離れた分野の論文は結局分かりません。そこでどうするかというと、その分野で有名な先生に聞くわけですよ。その中でも一番偉い先生に聞いて評価を下します。そういう意味で、人のそのものが重要だということです。良くない例ですけど医学部の白い巨塔みたいな話もありますよね。数字で評価できないとすると、そうするしかないですよ。

有賀：そのカルチャーはどちらかというと、文系のカルチャーに近いですね。人文学だと、何が良い論文とか本であるかと言われても、客観的に評価することが難しいところがあります。研究評価で文系の人が反発されるのもこのあたりが理由でしょう。

モデリング手法の相違点と共通点

有賀：若野先生の専門は数理生物学とありますが、この数理生物学が生物学や数学とどういう関係にあるのかという点に興味があります。若野先生はどのように考えておられますか。これまでの話から少なくとも数理生物学は数学とはだいぶ違うであろうと感じたことと、もうひとつ、数理生物学は生物学の一角を占めていると感じたのですけど、その辺の感覚はどうですか。

若野：数理生物学会に一家言ある人が多そうですね。まず、成り立ちからお話しさせていただくと、成り立ちは生物だったと思います。名前も数理生物学会ですから、多くの創設メンバーは当時数学科にいた先生というよりは、生物系の生態学とかマクロ生物が多かったと思います。そのような先生たちの中で数理モデルも必要だという認識の先生方が集まっていたと思います。昔の数理生物学会がまだ学会ではない頃、数理生物懇談会の頃の発表会のテーマはすごく限定的で、ほとんどが生態学の話とか分布拡大のパターン形成の話や、マクロ生物学のある分野の研究でした。それはそのような先生たちの集まりだったからだと思います。そこから発展して、今の数理生物学会の発表は多様になりましたし、発生のモデルもあるし、分子生物のモデルやバイオメカニクスもあり、人によってどれくらい生物学として重要かを意識するのかは、人による気

がします。進化とかは明らかに生物の話題なので、生物だと思いますが、例えば鳥の群れのパターンに興味のある人は、鳥の事が知りたいというよりは自己組織化みたいなことを知りたいわけで、鳥の自己組織化も材料科学の自己組織化も同じ原理なんじゃないかという意識でやられていると思います。数学でも、生物数学という言葉を使う人が結構いますが、それは生物学に出てくるテーマにインスパイアされた数学的な研究みたいな観点があると思いますので、そういう人が本当にやりたいのは数学であり、数理モデルのテーマとしての材料を提供してもらおうのが生物からだ、という意識がある気もします。そこは人によって良いのではないかなと思っています。

有賀：若野先生の場合は、生物という対象に対して数学を使って研究をするという意識が強いということでしょうか。

若野：そうですね。人の事を生物とよんでよいのかわからないですけど。

有賀：これまでの経歴が反映された様々な研究テーマされていると思います。テーマは色々あると思いますが、方法論としては結構共通しているところご自身で考えていらっしゃるのかそうでもないのかその辺はいかがですか。

若野：方法論はそうですね、新しい手法を開拓しないといけないのかもしれないです。対象が石器になったとしても、自分が得意というかできる分野に持ち込んでいかないと難しいというのはありますね。

有賀：そのあたりで、具体的に自分としてはこのやり方は強みだと思っていることがあれば教えていただけますか。

若野：色々なことをやって、ありとあらゆる人と話してモデリングしてきたので、たいていの人と話せばモデルを作れます。考古学の人と話しても後期旧石器の石器はどんな石器なんですかと聞いても「見ればわかる」と言われました。写真や論文をみても分からないですし、同じに見えるんですけど、といっても「見ればわかる」と言われました。「見ればわかる」は説明にはなっていないと思いつつ、実際に博物館に行って現物を見ると確かに見れば、その通りだなと思いましたね。相手が求めていることを再現することがモデリングじゃないですか。現実には複雑でも、モデリングすると単純なものになります。この人は何に興味があり、この分野では何が重要で、どこを解明するモデルを作ると受け入れてもらえるか、貢献することになるのか、についてはひたすら話をきいて理解することがすべてである気がしています。そんなに最新鋭の数学なんか求められていません。そのパターンにおいて、むしろエッセンスを取り出して、できればシンプルだけどロジックをすっきりさせてくれるモデルが求められていると思います。

有賀:そういう意味では、多分、モデリングとはどういうことなのか関わっていると思います。今の話の例だと、他の分野の方が漠然と抱いているイメージみたいなものがあって、それをなるべくシンプルに抜き出してくれているものがモデルであるというイメージですか。

若野:そうですね。考古学の人と話して特に感じたことがあります。多くの考古学者の人生は、最初下積み時代があり、偉い先生に連れられて発掘に行き、そのうち偉くなってきたら論文とか書いて、人生の後半にその人なりのストーリーを組み上げた、従来の仮説とはどこか異なる、壮大な本を書くのですよ。その本の内容は人生の発言なのです、つまり、重いのです。それに対して反論することは、その先生に喧嘩を売ることになります。そんな考古学の世界で、今回私が作った二重波モデルでもこんなのかな、みたいな感じで作りました。すると、(モデルを提案したときに考古学の世界と)同じように捉えられたりするのですよね。こちらとしては、新しい証拠がでてきて改良するならもうバンバン変えます、というぐらいこだわりはありません。こだわりというよりも、現実と照らし合わせて、より良いものにどんどん変えていきたいわけです。けれど、考古学はやはり弱い証拠しかないから、ネアンデルタールがホモサピエンスにどのように置き換わり全世界にいるのかということについて、がちりとした証拠はないわけです。でも、なんの証拠もなしに議論は展開できませんという話がありますが、大々的に主張するのははばかれるところが多分あったのだらうと思います。少なくとも数理モデルはロジック部分の補強をしてくれるので、そのようなロジックを提供すると喜ばれるのだなということは分かりましたね。

有賀:今話を具体的にさせてください。例えば、考古学者の先生や人類学の先生が大体こういうものだとイメージして話したことを数式に直す時には要因となるものをきっちりと決めないと定量化できないわけですね。このような、「ふわっとしたもの」を数式に直すことは一番数学が苦手のところだと思います。例えば、a石器とb石器が違うのだと言った時に、面積がある一定以上になったらb石器に変わるモデルを最初に提示した時、こちらが作った数理モデルを考古学者や調査に携わっている人が納得してもらうために必要なことや考えていることをまとめていただいてもよろしいでしょうか。

若野:考古学では定量的な予測は難しいですから、私がやるタイプのモデリングでは結果としてストーリーを出します。2万年前を境に石器がaからbに変わるみたいな定量的な予測は無理だしそんなデータありません。ネアンデルタールが絶滅したのはなぜかについての説明が求められていて、向こうも定量的な予測なんかできると思ってないけど彼らが納得できるロ

ジックが欲しいのですよね。生物の、特に古典的な進化の話になってくると、分子生物学は特にそうですけど、多くのデータがとれますね。そうするとモデルといってもその定量的な検証が可能で、定量的なチェックも可能になります。それはそれで大事なサイエンスの一部だと思います。そうすると、作っているストーリーほど何も変わらなくても、定量的により精度が上がれば、まあ良いモデルだと思います。ですが、それは私としては楽しくないわけです。定量的な予測も大事だけど、何も無いところからストーリーをつくるほうが楽しいと感じるわけです。特に、この考古学の話はそういう意味では可能性が無限大で色んな事を色んな人が言っていますが、証拠もないから証明はできませんが、このような自由感、ロマンの中に考古学者たちは生きています。一方で、数理生物や数学もそうですね。数学は何を証明したってかまいません。だからめっちゃくちゃ自由の中から自分が綺麗だと思うものにとってくるわけですね。ある意味近いと思います。

有賀:こういう研究で、モデルを作るって言っても、定量的に予測することはそもそも目指していないのかなと思います。

若野:はい、全く目指していません。

有賀:その、何かモデルを作って理解できるということは、何をどのようにするとうまく理解したことになるのかお尋ねしたいと思います。

若野:それはストーリーを作ることだと思います。今までも、考古学者が人生の後半ぐらいにストーリーを作って、60歳ぐらいでなんか200ページぐらいの本を書きます。そこには壮大なストーリーがあって、例えばその人はアフリカの専門だけど、その人がヨーロッパの事を調べると、アフリカでのロジックは実はヨーロッパでも適用できるかもしれないと書いてあるわけです。でも、その人のロジックは文字で書いてあるから、どんなロジックか正確に記述されて無いわけですね。そこが数理モデルになっているとロジックが明確になります。提示したモデルがアフリカに当てはまるかどうかは別として、そういうロジックを提供するってことだと思います。逆に言うと、言葉で書くロジックそのものに欠陥があることも多い、あるいは曖昧だから、アフリカに適用する時はこういう風に解釈するけど、ヨーロッパに適用するときは都合の良い解釈することができてしまいます。ですが、数理モデルだと、同じ式であれば言っていることは同じになりますので、そこを助ける感じなのかなと思っています。

有賀:今言われたみたいにそもそも作業仮説、前提で発想していることが合っていないことも往々にしてあり得ると思います。そうすると、モデルを作ってみたけど、それを分析してみると実際にあまり現実の証

拠とは合わないことがあると思いますがいかがでしょうか。

若野：ええ、もちろんあります。もし、数理モデルが「ばしっ」と合うのであれば、我々はニュートン方程式を見つけた感じになります。そうなれば完璧ですけども、簡単には見つからないわけです。現場作業をされている方や考古学者の方たちは基本的には掘るのが好きだから掘っています。ですが、やみくもに掘ったってしょうがないわけで、目標を持って調べています。だから、作業仮説を作って、新たに調査してみたらこの作業仮説が間違っていたと分かれば、研究は進んでいます。ですが、その仮説では説明できない箇所がわかるから、それを基に云々と悩み始めて、このストーリーはどうだろうかみたいを考えるわけです。彼らは色々な世界の色々な石器を知っていますから、その情報を私に伝えてもらえると、それではこういうことかみたいな感じで数理モデルとして実装する感じで進めていけたらと思います。

有賀：実際に数理モデルを作ってみてうまくいかなかったこと、もしくは、若野先生の研究成果として発表できないことはありましたか。

若野：考古学の証拠は山のようにありますけど、モデルができた時点で全ての証拠を説明するモデルはそもそもありません。証拠といっても、モデルの結果からは遠いですからね。私が作る定性的なモデルはあくまで概念的なモデルです。実際のデータはもっと細かくて、そこは解釈論になります。うまく説明できない現象はたくさんある中で、真ん中をついている統合的なロジックを提唱しました。考古学は仮説を提示して検証しての繰り返しなので、仮説提示の部分はどんどん作り、合わないものはどんどん捨てていけばよいと考えています。その中で学問が進んでいます。

有賀：例えば、若野先生が大学院の頃に研究されていた社会性昆虫の話がありましたが、そういうのはモデリングといってもだいぶその雰囲気が違いますよね。

若野：そうですね。確かに社会性昆虫はそれを目的とした観察ができます。アリの話は実際に観察可能ですし、モデルスペシフィックなデータが取れたりしますので、そういうモデルとは違うのかなと思います。生物学は直接実験ができるし、最適化の話は実験できますからね。考古学という意味では、過去を研究する学問は過去が実験できない点にはどうしようもない壁があると思います。生物の進化に関する傍証はたくさんありますが実際にどうやって進化したかはタイムマシンがないと分からないことなので、そういう意味では進化は過去を観察する学問だと考えれば、似ていると言えば似ているかもしれないです。

有賀：全く別の話ですが、(研究におけるもう一つの柱の)進化理論に関する研究については、ある程度モデルがありそれ自体を解析するという話ですか。



図3 写真：対談中の若野先生と有賀先生とスタッフ

若野：進化理論に関する研究をやりたかった一つのきっかけは数学的な興味です。血縁選択の解き方に関して、ネイチャー等の雑誌において議論になりましたが、その基本となる血縁選択の理論の数学があります。有名な Taylor や Frank の論文がいくつもあります。書き方が全く数学的ではありません。教科書もありますが、生物学者のために書こうとしたためなのか、とにかく数学的ではありません¹⁾。数学的に高度なことをやっているのに数学という用語を使わずに書いたため、訳が分からない物になっている。それがあまりに訳がわからないので、物理の分野から来た人たちから攻撃されたわけです。その人たちは同じモデルに対して別の解き方をしました。生物の側の解き方が結果を正しいことを示すわけですが、最終的には正しいのですが、途中経過は「証明」という言葉がわかっているのかな、という感じになっています。彼らの方法は数学を共通言語として数学的に正規化すればお互いにコミュニケーションできるようになります。そういう研究をしたいと考えており、その辺が出発点です。でも、そう思う人は私だけじゃなくて、世界中の数学寄りの数理生物の人、最近ではガチ数学の数学プロパーの人とかも入ってきてどんどん進んでいます。良い意味で発展的に解消されてはきていると思います。その中で、お互いの方法の良いところを上手にとり、合わせられないかとかというモチベーションですね。

有賀：今の話を伺うと、先ほどの話と結構共通しているのかなと感じました。というのは、どちらも、わりと曖昧なところをもう少しきちんと数学的に言語化する事がモチベーションなのかなと感じました。

若野：そうかもしれないです。数学のレベルは全然違うけど言語化するという意味でそうですね。

有賀：なるほど。私自身、今も昔も自然現象を数学で理解することに興味があり、楽しいと感じています。若野先生はずっと研究をされてきて、生物進化の問題のようなことを数学でやられていると思います。やはり、数学を使うことで、進化の本質みたいなものに迫られているという感覚はお持ちですか。

若野：そうですね。2番目の話では、モデル作って直感的にこのモデルこうなるだろうなという時、その

¹⁾ Frank, S.A. (1998) Foundations of Social Evolution. (Princeton University Press, Princeton).

通りにならないことがあります。例えば、絶対こうならないとおかしいという時にシミュレーションをします。その時、バグがあるのかなと調べてみても正しいわけです。理由を考えたとき、数学的に少しずつ考えていくと確かに正しいとなります。結局、シミュレーションは正しいけれど、原因が分からないとわかりません。そういう時に数学の力を感じますね。進化のシミュレーションなので進化的に正しいことが当たり前に起きるだけですが、一見逆説的なことが起きたりすることがあります。そういう時は数学的な思考が無いとこれらの現象は理解できないだろうなって思いますね。

有賀 : さきほどモデルを立てるという話がありましたが、モデルを立てた後の解析として、数理解析をする方法と数値計算をする方法の二つアプローチがあると思いますが、若野先生の中でのウェイトのかけ方はありますか。

若野 : 研究のウェイトのかけ方はあります。人類学や考古学との共同研究では、モデルとしては比較的当たり前のことが起きていたとしても、それぞれの対応関係でその人の作業仮説にかっちりハマってくれるのであれば採用します。私の指導教員の山村先生は、超簡単な数理モデルを沢山作った人です。数学としてみると(簡単すぎて)「えっ」みたいな話を結構たくさん作りました。でもそれらは現場の人の要望に対応していると思います。当時は余り数理生物学が広く普及していませんでしたから、生物学や生態学に表れる色々な諸問題に関するシンプルなモデルが主体でした。それらのモデルを基本モデルとして修正したモデルが今でもたくさん使われていますね。山村先生はそういう先生でした。そのスピリットは受け継ぎたいと思っています。二本柱の二つめの話、数学的な進化理論の統一理論では、やはり数学的に面白い何か起きないと、研究として成り立ちませんし、それを数学的に解明しないと研究が成り立ちません。それ以前にやっていた面白くはありません。

有賀 : 大学院生だった頃と今を比べたときに、数理生物学という分野は結構変わったと感じますか。

若野 : かなり変わりましたよ。まだ、学会ではなく、数理生物懇談会と言って学会という集まりではありませんでした。メインの活動の場所を持っている先生達が20人ほど有志として集まって、その先生方の院生を合わせてもせいぜい40人ほどで活動しており、年会と言ってもほとんど合同修士発表会みたいなクローズドな軽い感じの集まりでした。先生同士もみんな仲良く、人数も少ないから学生同士も比較的気楽にコミュニケーションができていました。そういう意味では無茶苦茶変わったと思いますね。

有賀 : 今変わったと言われたのは一つコミュニティが広がったということもあると思いますし、扱われてい

るテーマも様々なものが出てきたというのがあります。それ以上に他にも変わったと感ずることはありますか。若野 : 学会になるときかなり議論がありました。昔の雰囲気が好きだという先生もたくさんいて、学会化するとやはり固い感じになりますし、入会も普通に出来ます。当時は入会という概念もなかったのですが、逆に言うと、仲間グループの紹介がないと入れないみたいな雰囲気でした。そこもだいぶ変わりましたね。学会として自然な発展だと思いますし、現在でも他の学会に比べればこじんまりした学会だとは思っています。

有賀 : 私が全然わかっていないのですが、海外でも数理生物学分野の学会はできているのですか。

若野 : ありますよ。アメリカには SMB (Society for Mathematical Biology), ヨーロッパには ESMTB (European Society for Mathematical Biology), 韓国には KSMB (Korean Society for Mathematical Biology), 中国には CSMB (Chinese Society for Mathematical Biology) があります。それぞれの学会によって、得意な分野があります。中国の CSMB は数学寄りであるとか、特色があります。大きな違いは、私が学部生・大学院生だった頃は、数理生物学会がメインの人はありえませんでした。必ずどこかに所属して、趣味でというか、その他プラス1で数理生物懇談会に参加していました。ですが、今は私自身も一番メインの学会は数理生物学会ですし、いまは数理生物学会がメインの人は多くいるのではないのでしょうか。

有賀 : 科学史的に一般化して言うと、一つの学問分野みたいなものができてくる過程について、いろんな指標があります。例えば、学会ができるとか、ジャーナルができるとか、あとは大学に専門のコースができる、とかいくつかあります。そういう意味で、まさに数理生物学という分野がこの間にできてきたのかなと感じました。

若野 : そう思います。なるほど、そういう授業ができるというのが、一つの学問分野ができる指標なわけですね。巖佐庸先生という大御所の先生がいらっしゃいます。私が明治大学で採用される時、教員担当の主要担当科目がありますよね。それで、巖佐庸先生から「君の主要担当科目はなんや」って聞かれてですね、「数理生物学って授業を作りました。」と言ったら「お前がかした。」とかすごく褒められた記憶があります。そういうことも意識されていたのですね。

将来の目標

有賀 : なるほど、ありがとうございます。最後に若野先生のこの先の目標や将来目指したいことがあればお聞かせいただけますか。

若野 : 今回の考古のプロジェクトを通じて、貴重な経験と、人的なネットワークも作らせていただきました。

昔から文理融合と言われていますが、私もこの10年で初めて文理融合という立場にいて、どれだけ文理融合が大変なことかわかりました。そちらの方面で私の力が求められていることがあるのかなと思います。そういう機会があれば積極的に参加したいですね。あの人たちと会話をして痛感しましたがこれはある程度経験ある人じゃないと無理です。文系といってもだいぶ広いですが、私は文系の半分ぐらいの人とは話せる気がしています。それらの人々と数学って、遠いですから橋渡しになればと思います。

有賀：インタビュー中に出てきた生物学進化の二大理論の統一も若野先生の将来目標なのかなと感じたのですが、これについてもご自身はどのように貢献するようなことを将来的にやっていきたいかについてお聞かせいただけますか。

若野：議論は時々再燃していますけど、今はそんなに揉めていません。一時期、アメリカのMartin NowakさんとイギリスのStuart Westさんが筆頭になって大喧嘩していました。ですが、新しい世代の人たちは、そんなしょうもないことで喧嘩してもしようがないとそれぞれの方法論を理解しています。包括適応度理論に関する論文を私も書きましたが、数学的に説明しようという試みも進んでいます。今ならまっさらな心で両方勉強できますし、まっさらな心で両方勉強してきた人にとってはそんな議論は不毛だと思います。そういう意味で発展的に解消していますから、喧嘩を止めるというフェイズではありません。どちらの方法も結構違う道を通るので、進化のモデルはモデルが特殊でかなり特殊なオーダーメイドの解き方があるのは自然ですが、何故この二つの手法があるのか、どういう関係なのかを精緻にしていくことに貢献していきたいですね。この分野はフランスの研究者の解析がすごく強

いのですけれどもフランスの知り合いの関係だと、何か面白いな問題があったら飛びついてくる感じです。今は、これまで物理学で流体力学や確率論をやっていた人やこれまで数学をやってきた人が別の題材を取り扱いたいというときにこの進化の問題が選ばれつつあります。彼らは私より数学ができます、だから、私はそういう数学者や数学を使う人と実際にこういう理論を使って現象に適用している人のインタープリターの役割かなと思っています。

有賀：数理系の研究者にお話を伺う機会が久しぶりでしたので楽しかったです。ありがとうございます。

若野：学問分野がどのように生まれてくるかは個人的にも興味があるので別の機会に伺えたらと思います。今日はありがとうございました。

【若野友一郎先生略歴】

- 1996年 京都大学理学部卒業
- 1998年 京都大学院理学研究科生物科学専攻
修士課程卒業
- 2001年 京都大学院理学研究科生物科学専攻
博士課程卒業（理学博士）
- 2001年 東京大学 工学部化学システム工学専攻 技術官
- 2003年 東京大学 理学系研究科生物科学専攻
研究拠点形成特任研究員（21世紀COE）
- 2006年 日本学術振興会 特別研究員PD（東京大学）
- 2007年 明治大学 先端数理科学インスティテュート
特任准教授
- 2009年 科学技術振興機構 さきがけ研究員（兼任）
- 2011年 明治大学 先端数理科学インスティテュート
特任准教授
- 2013年 明治大学総合数理学部准教授
- 2018年 明治大学総合数理学部教授
現在に至る

【数理モデルのロストテクノロジー】
**第2回 酵素反応のダイナミクス II
～酵素反応とリミット・サイクル～**

大泉 嶺*

1. はじめに

ロストテクノロジーとは、現在その知識や技術を継承する人物や文献等の欠如によりかつて存在した製造物を再現する事が出来なくなってしまった事を言う。wikipedia を調べればダマスカス鋼という古代インドで開発された鉄の鍛え方¹⁾や、戦艦大和の巨大な砲身を製造する技術などが例として挙げられている。こうした技術が喪失される理由は様々なものがあるが、戦艦大和の主砲の場合は大艦巨砲主義が現代戦時において優位ではなくなった為製造されなくなった。これは戦時の戦略の変化（空母やミサイルなどの出現）によって別の技術が重視された結果である。

科学の世界でもこうした忘れ去られた知識や概念がある。筆者はこうしたかつて流行し、現在見なくなった数理モデルのテクニックを発掘するのが趣味の一つである。数理モデルにおけるロストテクノロジーは、例えその分野で関心が薄れたとしても異分野の数理モデルの解析や構築において役立つ場合があるかもしれないと期待しているからだ。また、かつてはみんなが知っていた知識がその分野をもう一度輝かせる可能性もある。そういう訳で勉強したけど、まだ自分の研究で使っていない絶版本に載っている興味深い数理モデルの方法論をこの場を借りて紹介したい。

第2回の今回も「酵素反応のダイナミクス」林勝哉・坂本直人 編著 学会出版センター(1981)[1]より40年前に既に知られていた話を紹介しよう。今回のテーマは“酵素反応とリミット・サイクル”である。先に断っておくが今回の話は全てがロスト・テクノロジーではない。既に振動系を扱う生態学、進化学、疫学、神経科学などの数理生物学のモデルに共通する数学構造についての話である。この本は酵素反応理論に関する本であるが、振動系に関する数学的構造にも造詣が深い。その中には疫学では常識的なものであったり、数理生物学全体で文字通りロスト・テクノロジーとなっている物もある。


2. リミット・サイクルを起こす三つの構造

第一回で示したようにリミット・サイクルは初期値の値にかかわらず単一の軌道に解が収束しようとする現象である。概日リズムのように、時差の異なる地域への滞在や移住をしても、しばらくすればその地域の日照時間に体内時計が同調する。こうした適応は体内の生化学的な反応の連鎖の中にリミット・サイクルを生み出すメカニズムがあると考えられて来た。数学的には、連続力学系において2変数（あるいは2次元）以上の相互作用がその発生に必要である事が知られている²⁾。力学系を軸とした化学反応理論もこれに従うものである。第一回で紹介したGLモデルのように、準定常近似によって2変数に落とし込んだモデルがリミット・サイクルを持つのもこうした数学的な性質によるものである。では化学的観点からはこの現象をどのように捉えるべきであろうか。この本に書かれている例では、反応生成物による、正のフィードバック、負のフィードバック、そして時間の遅れの三つである。これらについて具体的に見ていこう。

3. 正のフィードバックモデルとは。

連続力学系では、リミット・サイクルが起こる最小の次元は2次元である事が Poincaré-Bendixson の定理によって示されている。そこで2次元のシステムを

*国立社会保障・人口問題研究所

¹⁾シリアのダマスカスで製造された刀剣がこの鉄鋼を用いていたのが名前の由来である。

²⁾Poincaré-Bendixson の定理という。

用いてリミット・サイクルの発生条件を考えよう。物質 X と物質 Y の化学反応速度を $f(x,y)$ および、 $g(x,y)$ とする。すなわち

$$\dot{x} = f(x,y) = v_x, \quad x(0) = x_0 \quad (1)$$

$$\dot{y} = g(x,y) = v_y, \quad y(0) = y_0. \quad (2)$$

簡単のため、非自明な平衡点は (\bar{x}, \bar{y}) のみとする。また、原点 $(0,0)$ 近傍は反発的（不安定）とする。非自明な平衡点近傍における Jacobi 行列 \mathbf{J} は次のようになる。

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial v_x}{\partial x} & \frac{\partial v_x}{\partial y} \\ \frac{\partial v_y}{\partial x} & \frac{\partial v_y}{\partial y} \end{bmatrix}_{x=\bar{x}, y=\bar{y}}. \quad (3)$$

当時はこうした v を用いた表記を Higgins 表記と呼ぶようである¹⁾。偏微分の性質より、以下のように解釈される。

- $\frac{\partial v_x}{\partial x} > 0$ 自己活性化.
- $\frac{\partial v_x}{\partial x} = 0$ 影響なし.
- $\frac{\partial v_x}{\partial x} < 0$ 自己抑制化.

v の添え字と偏微分の変数が同じ成分（例： $\frac{\partial v_x}{\partial x}$ ）をセルフカップリング、異なる成分（例： $\frac{\partial v_x}{\partial y}$ ）をクロスカップリングと呼ぶ。ここで、リミット・サイクルが存在する条件は、Jacobi 行列 \mathbf{J} の固有値が正の実部を持つ複素数でなければならない²⁾。

- セルフカップリングが相互に逆符号.
- クロスカップリングが相互に逆符号.
- クロスカップリングの積の絶対値がセルフカップリングの積の絶対値よりも大きい.

この条件から、2次元モデルでは生成物による正のフィードバック以外周期解を生み出す条件が無い事がわかる。前回紹介した GL モデル [3] のように、アロステリック酵素から導き出される2次元の化学反応の振動現象は全て正のフィードバックが非自明の平衡点近傍で作用することによって生み出される事を意味する。

4. 負のフィードバック

一方、*in vivo* における生化学反応には下流の生成物が反応の上流を抑制する調整機構は良くある現象である。遺伝子発現の調節や酵素反応の調節としてよく知られているがこのメカニズムが振動現象を起こす条件を考えてみる。基質が直後の生成物の阻害作用によって振動現象を起こすことが無い事は既に正のフィードバックの節で示した。負のフィードバックによる振動現象は少なくとも3次元以上の方程式を必要とする。そこで、本書では最もシンプルな例として基質流入を

¹⁾私の知り限りではこの用語・表記を現在用いている文献は見つからない。

²⁾システム：式 (1) と (2) がコンパクトな解の極限集合を持たなければならぬ。例えば十分大きな x と y に対して $f, g < 0$ となること。

阻害するアロステリック酵素のマクロモデルとして以下のモデルを挙げている

$$\dot{s}_1 = \frac{k_0}{1+c(s_n)^p} - k_1 s_1 \quad c > 0, p > 0 \quad (4)$$

⋮

$$\dot{s}_i = k_{i-1} s_{i-1} - k_i s_i \quad (5)$$

⋮

$$\dot{s}_n = k_{n-1} s_{n-1} - k_n s_n. \quad (6)$$

このモデルは s_n の増加によって s_1 の流入が阻害され、連鎖反応が抑制される仕組みになっている。非線形の効果は1行目の方程式にしかなく、他は線形の方程式である。このモデルが振動を起こす条件には p と n の値の関係が存在する。本書で紹介された文献 [4] によれば、振動に必要な次数は次の経験則を持つ：

$$p > \frac{1}{\left(\cos \frac{\pi}{n}\right)^n} \quad (7)$$

n が2では右边が無限大となってしまう、適切な次数が存在しない。 $n=3$ では、右边が8となるので p は9以上（自然数に限定すれば）の値でなければならない。 $n=6$ であれば、 $p > \frac{64}{27} \approx 2.4$ なので（自然数に限定すれば） p は3以上の値で振動が起こるようになる。反応の段階 n が下流（大きい）になるほど p の値は1に近い値で振動が起こる。本書において [4] では、“シミュレーションによって不等式 (7) が確認された。”と記述されているが、当該論文にはこの不等式の記述は無く出自は不明である。つまり、この連載の中で本当の意味でロストテクノロジーといえよう³⁾。つまり、反応阻害を基軸とした振動現象は多段階の反応ステップを要する。

5. 時間遅れの効果

最後に紹介する振動現象は時間遅れに起因するモデルである。時間遅れを持つ微分方程式（遅延微分方程式）もまたリミット・サイクルの発生を生み出す数学的構造を持つ。常微分方程式を基本とした力学系では Poincaré-Bendixson の定理による制約で、2次元以上のシステムが必要であった。しかし、遅延微分方程式ではこの定理の要請を必要としない。最も簡単な例として以下の方程式を例に取ってみよう。

$$\dot{x}(t) = -x(t-\tau), \quad x(t) = \varphi(t) \quad t < \tau.$$

ここで、 τ が遅れを表している。また、遅れが入ることによって初期条件が $(-\tau, 0)$ までを指定する関数として与える必要が出てくる。また、例えば $\tau = \frac{\pi}{2}$ と選ぶと

³⁾シミュレーションでは確かにこの関係はあるようである。

$$x(t) = \cos t.$$

と、振動解が1次元でも持つ事が出来る。過去の酵素の状態が、現在の反応速度を決定するような反応に対して、遅延微分方程式を用いたモデルも提案されている。

本書で紹介されているモデルは次の様なものである：

$$\begin{cases} \dot{s}_1 = k_0 - \left[\frac{k_1}{1 + k_5 s_4 (t - \tau)^p} \right] s_1 \\ \dot{s}_2 = \left[\frac{k_1}{1 + k_5 s_4 (t - \tau)^p} \right] s_1 - k_2 s_2 \\ \dot{s}_3 = k_2 s_2 - k_3 s_3 \\ \dot{s}_4 = k_3 s_3 - k_4 s_4 \end{cases} \quad (8)$$

一見、負のフィードバックモデルと構造が似ているが、最終生産物が2段階目の反応を抑制している点と、その抑制効果に時間の遅れが含まれるところが違いとなっている。本書によればこのモデルのリミット・サイクルは $2 \leq p$ で発生する。これは経験式(7)に沿わない。時間遅れの効果は負のフィードバックモデルが必要とした高い構造定数 p か、またはより多く反応段階 n とのトレードオフの関係必要としない。また、遅れの値に関してもある値¹⁾以上の τ であれば、反応段階のどの点を抑制したとしてもリミット・サイクルが発生する²⁾。このように時間遅れの効果が入ることで、負のフィードバックの効果が反応の段階が少なくても、またサブユニット構造が少なくても振動を生み出す事ができる。本書によれば、こうした時間遅れの効果は基質の拡散現象によって酵素との結合が遅れる事でもたらされると説明している。

6. 酵素反応のダイナミクスと数理生物学

今回紹介したこれら三つの数学的要素は振動現象を扱う数理生物学の分野すべてで健在である。正のフィードバックは数理生態学の取り分け捕食系モデルで良く現れる。負のフィードバックは細胞内のシグナル伝達系のモデルによく用いられる。時間遅れの効果は疫学の数理モデルで現在も研究されている。つまり、これら三つの振動を生み出す機構はロストテクノロジーでは無い。しかし、酵素反応理論として40年前に常識であったこれらの知識が現在の生化学の数理分野において、書籍として残っていないところがロストテクノロジーとして筆者が思うところである。

ここで、この企画で取り上げている「酵素反応のダイナミクス」の研究が当時どのような雰囲気で行われていたのか目次を使って解説していきたい。まずは1章から。

1 酵素反応速度式の近似解法

1章では、Michaelis-Menten 方程式など前回紹介した準定常近似の基礎的な方法および線形安定性解析の方法論が述べられている³⁾。

2 酵素反応速度式の数値解法

2章では、微分方程式の数値解法でお馴染みの Euler 法や Runge-Kutta 法が紹介されている。時代を感じさせる項目として、「酵素反応系への適応における問題点」と題してこれらの方法によるシミュレーションに係る計算時間を問題提起している。今となってはコンピュータのスペックと便利な数値計算ソフトによって高々次元の力学系モデルの解析に長時間を必要とする場合は少ない⁴⁾。

3 酵素反応系の動的挙動 (I) 巨視的取り扱い

3章のテーマは酵素反応のダイナミクスそのものである。特に巨視的な振る舞いを扱っている。今回紹介した三つ振動モデルもこの章に収録されている。ここで「巨視的」とは反応方程式そのものが振動解を持つ系を指しており、タンパク質の構造はそれ自体は直接議論されていない。この章の興味深い点は振動現象における数理的な構造だけでなく、最適なフィードバックシステムを探索する上で制御理論を導入している点である。後述するが、数理生物学でお馴染みのポントリヤーギンの最大値原理も登場する。実際、その数学的な解説は6章でなされる。

4 酵素反応系の動的挙動 (II) 微視的取り扱い

4章は第1回で紹介した MWC モデルとその発展が紹介されている。名前は出てこないが GL モデルとほぼ同様なモデルも紹介されており、アロステリック酵素の構造と反応速度のシミュレーション結果が照会されている。この本全般に言える事だが数理的解析よりも寧ろパラメータを入れたときのシミュレーション結果が重視されている。そのため、今回紹介した振動現象の解説を見越した上で、第1回は散逸構造[5]などいくつか解説の補強に使った。またこの章では反応拡散系に拡張された酵素反応理論が展開されている。1980年代前半であることもあり、反応拡散のシミュレーションは目の粗い格子点上の差分近似で行われる。

5 反応形式と反応定数の決定法

この章はモデルの原型となる反応スキームから実験結果による反応速度定数などのパラメータまでを検証し、モデルを確定していく手順を解説している。この章はとて興味深い章である、実験と数理モデルの間を逐次改善のアルゴリズムとして扱っているからである。如何にして化学反応の過程が推定され、最も

¹⁾原文では遅れ以外のパラメータの値を固定して τ に関して数値的に示している。

²⁾原文では s_3 への抑制に変更した場合をシミュレーションしている。

³⁾数理生物学における基礎のようなもの。

⁴⁾もちろん、反応拡散方程式や超高次元の力学系モデルに関しては今でも計算時間が掛かるが、ここで問題となっているのはせいぜい4次元の力学系モデルである。

可能性が高い(適切な)モデルを決めていくかは、現在の理論と実験のコラボ研究と相通じる物がある。

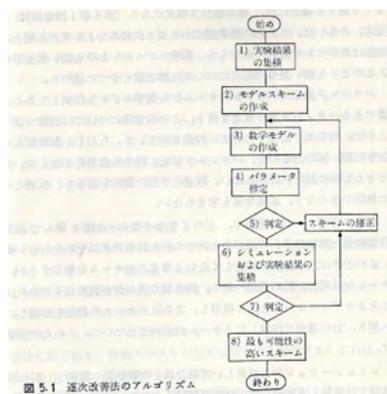


図 1 実際、本書で紹介されているアルゴリズムの一つ。

この過程は現在における生化学反応の理論研究にとっても何一つ古くさは無い。この章ではこのアルゴリズムに従い、スパイク振動¹⁾する酵素反応に関する適切な反応スキームを例に挙げている。

6 動特性解析の周辺

動特性という言い回しは、筆者が知り限り最近聞かない。この6章では主に統計力学的な数理理論の解説、および理論の歴史について語られている。マスター方程式から始まり1粒子の生成・消滅や2粒子への拡張をFokker-Planck方程式の導出とその解法を解説する項から始まる。これは、化学反応による粒子の出生・死亡過程と考える事が出来るだろう。しかし、次項の「酵素反応への応用」へ行くとモデルの解説では無く、応用の歴史が文章で語られている。複雑な酵素反応への応用には2粒子の問題ではなく「待ち行列」理論が用いられると記述されている。残念ながらその詳細は本書では語られていない。その次の項へいくと「酵素反応系の制御問題」が題材になっているが、アロステリック酵素やフィードバックによる制御だけでなく、生体内における制御システムや人為的な制御システムの様々な系を紹介した後、数理生物学でもお馴染みのポントリャーギンの最大値原理の解説へ行き着く。その後、大規模系の階層モデルとよばれるシステムバイオロジーの基礎的な概念の解説を挟み、「生命の熱力学」という当時注目を浴びていた散逸構造の概略を説明している。

非線形科学と時代精神

これらの目次とその内容から、本書はサイバネティクス²⁾から脈々と受け継がれた70年代当時の複雑系と

¹⁾リミット・サイクルの1形態で、振幅の山が鋭い形をしている。

²⁾Nobert Wienerによって1948年に提唱された、生理学から人間社会、あるいは人が生み出す工業技術までの全てを、通信科学と制御理論の観点から見直さんとする学問的試みあるいは哲学を指す。

非平衡統計力学の雰囲気の色濃く残している。この酵素反応のダイナミクスという当時の数理生化学と呼ぶべきマイクロレベルの生物学分野が数理生物学というより広範な生命現象を扱う分野と基礎的数理科学の背景を殆ど共有している点である。一方で筆者には本書が現代の数理生物学との基礎を共有する歴史的連続性よりも、時代精神の違いにこそ興味が引かれる³⁾。20世紀初頭に誕生した相対性理論と量子論はマクロ世界の決定論とミクロ世界の確率論の自然界の解釈論争を産んだ。20世紀半(1960年代)ばにローレンツ・アトラクター(カオスの実例)が発見されると、決定論に不確定要素が有ることが知れ渡る。マクロの相対性理論、ミクロの量子論に続き、我々の生きていくスケールであるメゾスコピックな世界では複雑系という認識が生まれる。この時代、複雑系は理論研究の対象であり、今のような実験結果を説明する応用問題ではない。自然は決定論か確率論かといった問題に新たな答えを見出そうとした当時の研究者たちの息遣いが聞こえてくる。これがこの本が持つ時代精神の表れである。

ちなみに、なぜこれ程まで酵素反応理論が数理生態学などの分野と数学的な背景が似ているかという点、本書にある「本書全体を通しての参考書」の欄を見るとそこには見慣れたラインナップがある。以下はそれを列挙したものである。

- “Lecture Notes in Biomathematics”, Springer-Verlag (1974~).
- “Lectures on Mathematics in Life Science, Some Mathematical Questions in Biology”, American Mathematical Society.
- *Bulletin of Mathematical Biology*, Pergamon Press.
- *Journal of Mathematical Biology*, Springer-Verlag.
- *Journal of Theoretical Biology*, Academic press(今は Elsevier).
- *Mathematical Biosciences*, American Elsevier.

これを見れば、むしろ酵素反応理論は当時から数理生物学の1分野と呼んで差し支えないだろう。

7. 本書が描いた将来の展望

ここで、40年前にかかれた本書が描いた、将来の展望を紹介する。以下重要部分だけ抜粋。将来の研究展望『まず、酵素反応系の動的挙動に関する実験データとシミュレーションデータを蓄積する努力を続けなければならない。(中略) 酵素反応の動的分子過程の確

³⁾時代精神(ツァイト・ガイスト(独))はその時代の道徳、倫理、社会通念や常識などその時代の芸術や哲学を通して表される支配的な雰囲気、20世紀初頭のM.Weberの著書なんかによく登場する。

率過程論的解析, 酵素反応系の決定論的反應速度式の微視的解析, 生化学反応ネットワークの大規模系としての解析, この三者には現在非常に大きなギャップが存在している. これらをどのように接続して構造と機能の關係の解明に導いてゆくかは, 酵素反応ダイナミクスにとって今後の非常に重要な研究課題である. それには, シミュレーションによる解析の高度化を図ると同時に, 第6章で述べるような動特性解析の周辺も着実に発展させ, システム論的解析を可能にする道も拓くべきであろう. (中略) 応用に活用しうるような成果も今後の酵素反応ダイナミクス研究から生み出されよう.]

いかかだろうか, 筆者はシステムバイオロジーの発展が「酵素反応系の決定論的反應速度式の微視的解析, 生化学反応ネットワークの大規模系としての解析」の二つのギャップを埋めてきていると感じている. 一方で, 筆者には大規模計算が可能になった現代においてMWCモデルのようなマクロモデルとしての近似解析手法がロストテクノロジー化していった理由の一つがここから垣間見える. 酵素反応の動的分子過程の確率過程論的解析に関しては, 実は著者自身この分野における最近の動向をフォローしていないのでコメントは差し控えたい.

8. 本書と筆者の思い出とこのシリーズのこれから

著者が本書を手にしたのは2007年の5月頃, まだ著者が修士2年の学生の時である. 当時私は東海大学開発工学研究科生物工学専攻という今や学部も校舎も無くなってしまった研究科に所属していて, 当時注目を浴びていたシアノバクテリアのサーカディアンリズムを調整する3つのタンパク質の酵素反応について研究していた時である. 当時この三つのたんぱく質を vitro でATPを加え続けるだけで, リミット・サイクルが生まれる実験結果が Science に載った事が話題となっていた. 当然, こんなモデル屋を喜ばせる現象に飛びつかない研究者はいない. 私の当時の指導教員もこの数理モデルを作る事を私の修士のテーマにした. 数学と

物理は好きで他学科の授業を取り, いろいろと趣味で勉強はしていたが, 実際にアカデミアの世界で通用する数理モデルを自分で作る自信は全くなかった. 来る日も来る日も, 自分の理想は高いがまともなモデルは思いつかない. そうしている間に, 次々とこの現象の数理モデルが発表され, いつしか「数理モデルの研究者と自分の思考回路は全く違うのかもしれない」と思い始めていた. なんの成果も無いまま修士2年になっていた. そんなおり, 池袋のジュンク堂書店で書庫処分だったか何かでたまたま見つけたのがこの本だった. この本を手にした時, 私の思考回路はモデル屋になった. 今回紹介した三つの振動を起こす酵素反応のモデルだ. 先行した数理モデルはどれもこの三つのモデルを多少変えただけにしか見えなかった. 「なるほど, モデルは0から考えるものではないのか」と悟ったわけである. これと, 前回も紹介した「散逸構造」[5]をほぼ同時期に出会えた事で無事修士も取ることができ, 現在に至る (全く違うことを研究しているが...). 「酵素反応のダイナミクス」はこの2回で終わりにする予定である. 次回は「集団遺伝学」かあるいは「制御理論」におけるロストテクノロジーを考えているがまだ決めていない. もし, このシリーズが面白いと思っていただけたなら, もう少しお付き合いいただけると著者の励みになる.

参考文献

- [1] 林勝哉, 坂本直人: 酵素反応のダイナミクス. 学会出版センター, (1981)
- [2] Monod J, Wyman J, Changeux JP. : On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J mol biol.* **12**,Page 88-118,(1965)
- [3] Goldbeter Albert, Lefever René, :Dissipative structures for an allosteric model: application to glycolytic oscillations *Biophysical Journal*, Volume 12, **10**, Page 1302-1315 (1972)
- [4] M. Morales, D. McKay, Biochemical oscillations in "controlled" systems., *Biophysical Journal* 7 (5) (1967) 621.
- [5] ニコリス G, プリゴジヌ I. : 散逸構造. 岩波書店, (1980)

学会事務局からのお知らせ

1. 日本数理生物学会年次総会のお知らせ

今年度の日本数理生物学会年会（2022年9月5日（月）～7日（水）・明治大学）はオンラインで開催される予定です。合わせて、オンラインでの総会開催を行う予定です。詳しい日時と会場 URL は未定ですので、追って Biomath メーリングリストや Web ページなどでお知らせします。

■議題（予定）

- (1) 2022年度、2023年度の役員について
- (2) 2021年度決算、2022年度予算および2022年予算の執行状況
- (3) その他

■報告事項（予定）

- (1) その他

2. 会費納入のお願い

クレジットカード決済と銀行振込（バンクチェック）による会費納入が可能となっていますので、是非ご利用ください。会員管理システムの操作方法が不明な場合は、学会 HP やニューズレター（第93号）をご確認ください。

3. Biomath メーリングリスト登録のお願い

日本数理生物学会では、会員と会員でない数理生物学に関心をお持ちの方々との交流や情報交換を目的とする、Biomath メーリングリストを運営しています。Biomath メーリングリストには、学会や会員からの重要な情報（大会情報、国内外の公募情報、研究会や定例セミナーの情報、学会賞の情報など）が投稿されますので、日本数理生物学会に新規に入会されるときには、合わせて Biomath メーリングリストへの登録をお願いします。また、現在会員の方で Biomath メーリングリストに未登録の方にもぜひ登録いただきますようお願いいたします。

未登録の方は、本文も件名も空白の電子メールを biomathml-subscribe@brno.ics.nara-wu.ac.jp にお送りください。確認メールが返送されますので、それ

に返信していただくと Biomath メーリングリストに入会することが出来ます。

登録された皆様の電子メールアドレスは厳重に管理します。登録者以外からは投稿できないシステムになっておりますので迷惑メールの心配もありません。配送頻度も週に1通程度となっております。その他、Biomath メーリングリストに関しましては <http://jsmb.jp/biomath/biomath.html> に記載しております。合わせてご覧ください。

4. 事務関係のお問い合わせ

入会、退会の申し込み、会員情報（所属、住所、ニューズレター送付先など）の変更や会費の納入状況の確認などは会員管理システムより可能となっております。それ以外の事項につきましては、幹事長の中田行彦までお問い合わせください。

5. 事務局連絡先

事務局幹事長：中田 行彦
会計：國谷 紀良
事務局幹事：岩本 真裕子、大森 亮介
〒252-5258 神奈川県相模原市中央区淵野辺5丁目10-1
青山学院大学理工学部 中田行彦
E-mail: secretary@jsmb.jp

また、業務の一部委託先は次の通りです。

土倉事務所内 日本数理生物学会
〒603-8148 京都市北区小山西花池町 1-8

編集後記

はじめに、発行時期を大幅に遅らせてしまい大変申し訳ございません。biomathでオンタイムの情報が流れておりますのでオンタイムの情報に関してはそちらを確認していただくと幸いです。本来ニューズレターでお知らせすべき事務局からの情報等が後から伝わることになってしまいます。私の想定が甘く少人

数でニュースレター編集作業が可能だと考えておりましたが目論見が外れていました。改めまして謝罪させていただきます。

このような状況ではございますが、前号から始まりましたインタビューは着々と取り進めております。それぞれの方が直面している問題もあるかと思いますが、他の研究者が直面した困難やオープンにはなっていない情報も伺えており貴重な機会をいただいたと感じるとともにこのような情報は定期的に記録をとっておいた方がよいのではないかと考えております。

日本数理生物学会ニュースレター No97

2022 年 5 月発行

編集委員会委員 岩田繁英*, 大泉嶺, 酒井佑慎
(*が委員長)

siwata0@kaiyodai.ac.jp

国立大学法人 東京海洋大学

〒108-8477 東京都港区港南 4-5-7

発行者 日本数理生物学会

The Japanese Society for Mathematical Biology

<http://www.jsmb.jp/>

印刷・製本 (株) ニシキプリント PDF 版