

シン・ロジスティックモデル ~ バクテリア 対 基質 ~

吉村藤子 (指導教員：森川雅博)

1 はじめに：バクテリア増殖曲線

バクテリア個体数の時間変化を取り扱う。簡単のため、単一種のバクテリアが閉じた空間に存在するものとし、バクテリアの死滅は考えない。

バクテリアの個体数の増殖には普遍性があり、図1に示すように、最初に増加しない誘導期があり、指数関数的に増殖する対数増殖期、増殖が頭打ちになる定常期を経て、減少していく死滅期を迎える。今回は誘導期から定常期にかけてのS字カーブの部分に注目し、このS字曲線を表す数理モデルを構築する。

生物の細胞分裂の過程には様々な生体内反応があり、随所で抑制、促進、阻害といった制御機構が働いており、解明されていないことが多々ある [1]。この複雑な反応を数理モデル化するには単純化と近似が必要である。本研究では、バクテリアと基質の関係に注目し、物理学の得意とする手法を用いてシンプルにバクテリアの増殖をモデル化することを試みる。

2 バクテリアの動きの離散確率モデル

バクテリアの増殖を表す数理モデルとしてロジスティック方程式や修正ゴンペルツ関数などが一般に用いられているが、これらは経験則で得られたモデルであり現象論の何物でもない。そこで、まずロジスティックモデルの背後に存在する素過程を微視的な描像で明らかにする。

通常、バクテリアの増殖の仕方として、動きまわるバクテリアが基質を吸収してやがて分裂する。そこで、バクテリアの基質との出会いに注目し、バクテリアが空間上を動き回り、基質と出会うと基質を吸収し直ちに分裂する、というルールを定める。先行研究 [2] を参考にし、空間と時間を離散化して平均場近似の手法を用いることで、以下に示すようにロジスティックモデルが得られることが明らかになった。

$n \times n$ のセルに分割された空間上をバクテリアが上下左右にランダムウォークし、基質のあるセルに行くと基質を吸収し次のステップで分裂する、とする。バクテリアの大きさ η 、基質の大きさ 1 、 i th ステップでのバクテリア数を B_i 、基質数を S_i とする。1つのバ

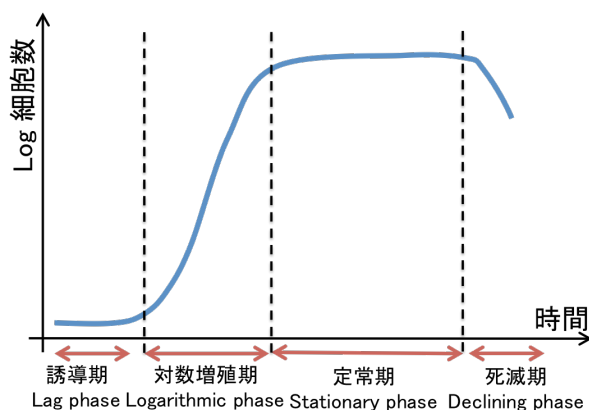


図 1: バクテリア増殖曲線

クテリアが基質に出会う確率は $\eta \frac{S_i}{n^2}$ 、1 個の基質がバクテリアに会う確率は $\eta \frac{B_i}{n^2}$ であることから、1 個の基質を得たバクテリア数、つまり次のステップで分裂するバクテリア数は $\eta \frac{S_i}{n^2} B_i$ である。このことから、バクテリア数と基質数についての漸化式がそれぞれ次のように立つ。

$$B_{i+1} = (1 - \eta \frac{S_i}{n^2}) B_i + 2\eta \frac{S_i}{n^2} B_i = B_i + \eta \frac{S_i}{n^2} B_i$$

$$S_{i+1} = S_i - \eta \frac{S_i}{n^2} B_i$$

この離散的な漸化式から連続的な微分方程式を求める。微小時間 Δt について $B(t) = B(i\Delta t) \equiv B_i$ と定義し、さらに微分は、

$$\dot{B}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{B_{i+1} - B_i}{\Delta t}, \quad \dot{S}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{S_{i+1} - S_i}{\Delta t}$$

であるので、上の漸化式において、 $\frac{1}{n^2 \Delta t} = a$ と固定しながら $\Delta t \rightarrow 0$ 、 $n \rightarrow \infty$ とすると、次のように書き直される。

$$\dot{B}(t) = a\eta S(t)B(t), \quad \dot{S}(t) = -a\eta S(t)B(t)$$

B と S の微分の和が 0 であることから、 B と S の和は一定である。 $B(t) + S(t) = B(0) + S(0) = N$ とおくと、次の微分方程式が得られる。

$$\dot{B}(t) = a\eta(N - B(t))B(t)$$

これはロジスティック方程式に他ならない。

3 シン・ロジスティックモデル

以上のようにしてロジスティック方程式が求められたが、バクテリアの増殖に関しては前提としたルールに以下のような大きな欠陥がある。

図1の縦軸は細胞数の対数を取ったものであり、細胞がS字カーブを描くのは片対数グラフのときである。一方でロジスティック方程式は、線形グラフではS字カーブを描くが、片対数グラフでS字カーブにはならない。つまり、ロジスティック方程式を素過程に分解した前節のルールでは誘導期についての説明がつかない。

そこで次のようなルールに改良する。

シン・ロジスティックルール

1. 閾値以上の基質を吸収して初めて初期分裂が起きる
2. 初期分裂以降は1つの基質を食べるごとに分裂する

本ルールの1つ目は環境に順応するまで分裂を起さないという誘導期を意味し、2つ目は一度環境に慣れるとロジスティックと同様に増殖していくことを意味している。

閾値を m として、前節と同様に漸化式で記述すると次のようになる。

$$\begin{aligned} B_{i+1}^0 &= B_i^0 - \eta \frac{S_i}{n^2} B_i^0 \\ B_{i+1}^1 &= B_i^1 - \eta \frac{S_i}{n^2} B_i^1 + \eta \frac{S_i}{n^2} B_i^0 \\ &\vdots \\ B_{i+1}^{m-1} &= B_i^{m-1} - \eta \frac{S_i}{n^2} B_i^{m-1} + \eta \frac{S_i}{n^2} B_i^{m-2} + 2\eta \frac{S_i}{n^2} B_i^{m-1} \\ S_{i+1} &= S_i - \eta \frac{S_i}{n^2} \sum_{l=0}^{m-1} B_i^l \end{aligned}$$

ここで、先と同様の空間と時間の連続化を行うと次のような $m+1$ 本の連立微分方程式ができる。これをシン・ロジスティックモデルと呼ぶことにする。

$$\begin{aligned} \dot{B}^0(t) &= -\eta a S(t) B^0(t) \\ \dot{B}^1(t) &= -\eta a S(t) B^1(t) + \eta a S(t) B^0(t) \\ &\vdots \\ \dot{B}^{m-1}(t) &= \eta a S(t) B^{m-1}(t) + \eta a S(t) B^{m-2}(t) \\ \dot{S}(t) &= -\eta a \sum_{l=0}^{m-1} B^l(t) S(t) \end{aligned}$$

なお、 $m=1$ のときはロジスティック方程式と一致することから、ロジスティックモデルを包含している。

4 モデルの比較

それでは、シン・ロジスティックモデルを用いて、実際のデータをフィッティングして評価していこう。

現在フィッティングでよく使用されているモデルとしては以下のものがある。

$$B_L = \frac{a}{1+e^{b-ct}} \quad (\text{ロジスティック関数})$$

$$B_{MG} = \exp(d + a \exp(-e^{(b-ct)})) \quad (\text{修正ゴンペルツ関数})$$

ロジスティック関数はパラメータが3つであるのに対して、修正ゴンペルツ関数とシン・ロジスティックモデルはパラメータが4つある。そこで、単に RSS (残差平方和) を比較するだけでなく、パラメータの個数も考慮に入れた AIC (赤池情報量基準) によっても評価する。

ロジスティック関数、修正ゴンペルツ関数、シン・ロジスティックモデルでフィッティングした結果の例を2つあげる。

リステリア菌の増殖のデータを [3] から引用し、フィッティングした結果が図 2(a)、それとは異なる環境でのリステリア菌のデータを [4] から引用してフィッティングした結果が図 2(b) である。また、そのときの RSS と AIC を表 1 に示す。

図 2(a)、(b) の初期の部分から、ロジスティックモデルは誘導期がないことがないことが見てわかる。修正ゴンペルツ関数は誘導期を出すためにロジスティック関数を改良したものであるためよくフィットしている。しかし、表 1 にあるように、それ以上にシン・ロジスティックモデルは RSS と AIC の値が良い。特に図 2(b) にいたってはシン・ロジスティックの RSS が修正ゴンペルツ関数のおよそ 10 分の 1 に減少している。

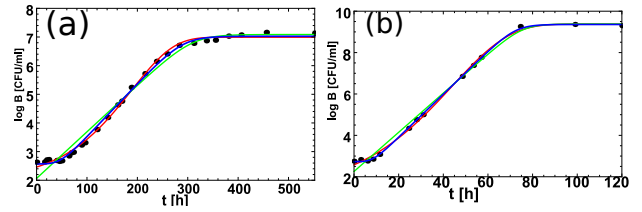


図 2: Listeria monocytogenes/innocua in TSB[3][4] のフィッティング結果 (a) 6.5°C, Aw 0.999, pH 6、(b) 20°C, Aw 0.997, pH 6

緑線: ロジスティック、赤線: 修正ゴンペルツ、青線: シン・ロジスティック

		Logistic	Modified Gompertz	シン・ロジスティック
(a)	RSS	1.32194	0.275633	0.217699
	AIC	3.97363	-37.9244	-44.5312
(b)	RSS	0.634012	0.205195	0.031065
	AIC	6.40385	-7.38967	-33.82

表 1: 図 2 のそれぞれにおける各モデルの RSS と AIC

5 考察

フィッティングの結果から、シン・ロジスティックモデルは誘導期も含めたバクテリアの増殖についての曲線を非常に良くフィッティングできることがわかった。一般に、誘導期はバクテリアが環境に順応するために必要な期間であるとされている。シン・ロジスティックモデルのルールに則ると、誘導期はバクテリアがある一定量の基質を吸収するのにかかる時間であると解釈できる。

6 まとめ

ロジスティックモデルを素過程に分解し、背後にある微視的なルールを解明した。そのルールを元に、片対数グラフでは誘導期を示すことができないロジスティックモデルを改良して、シン・ロジスティックモデルを構築した。さらに、誘導期を基質との関係で新たに解釈し直した。

今後の課題として、同じバクテリアの様々な環境のデータをフィッティングし、パラメータと周囲環境の関係を明確にすることを考えている。

参考文献

- [1] 岸本通雄: 醗酵系におけるモデリングの傾向. 微生物の生態 15. 児本微生物生態学会編, p.87-100, 学会出版センター (1987).
- [2] Tohru Tashiro et al.: Physica A. 430:57-64.(2015)
- [3] Augustin et al.: Appl. Environ. Microbiol. 2000 Apr;66(4):1706-10. (2000).
- [4] Food Standards Agency funded data generated at Institute of Food Research