

## 酵母における簡略的齡構成モデル

大津武士<sup>1</sup>、伊東啓<sup>1</sup>、上原隆司<sup>2</sup>、守田智<sup>1</sup>、吉村仁<sup>2</sup>、泰中啓一<sup>2</sup><sup>1</sup>静岡大学大学院工学研究科システム工学専攻<sup>2</sup>静岡大学創造科学技術大学院

## 1. はじめに

出芽酵母はイーストとも呼ばれる単細胞生物で、パンやお酒など作る際に用いられる微生物である。酵母は、高等生物と同じ真核微生物で、微生物の中でも最も多く研究されている。しかし、数理的・工学的研究は少ない。

## 少子化パラドックス : PDB

フラスコの中で酵母菌を増殖させると、はじめは勢い良く増殖する(指数増殖)。しかし、酵母密度が高くなると、**密度効果**によって増殖が抑制され、総個体数は一定(平衡)値となる。密度効果発現期において、少子化パラドックス(PDB; Paradox of decline birthrate)という現象が分かっている(泰中、吉村 2009)。すなわち、増殖率が低下し子供が生まれなくなると、子供の比率が増えてくるという逆理である。本研究では簡略的モンテカルロシミュレーションによってPDBを説明する。

## 2. 理論的準備

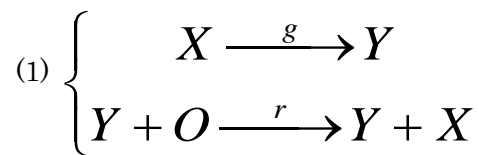
従来、PDBは複雑なモデルによって説明されてきた(Hamada et al. 1985; Tainaka et al. 2006; Hagiwara et al. 2011)。そのため、この現象の理解が容易ではなかった。本研究では簡略的齡構成モデルを適用する。通常の生態学では、齡構成モデルというと、レスリー行列などの差分方程式を連想する。

しかし、レスリー行列によって、密度効果を表現することは容易でない。

## 3. モデル

## 1) 成熟-未成熟モデル

2つのモデルを考える。第一は、伝統的な酵母増殖スキームは、Hartwell and Unger (1977) による成熟・未成熟モデルである(図1)。これは成体・幼体(親・子)モデルとも呼ばれ、通常の動物と同じものである。基本プロセスは、以下のようなものである。



ここでXとYは、それぞれ未成熟と成熟を表し、Oは空地である。また、パラメータgは成長率、rは増殖率である。娘でも成熟すると、母と同等と見なされる。

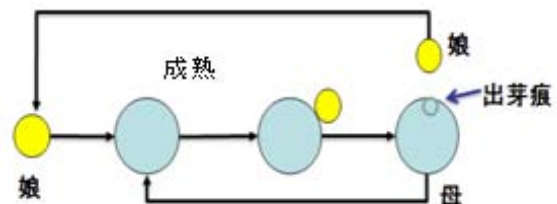
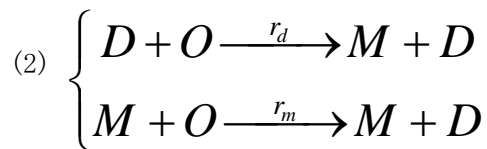


図1: 成熟-未成熟モデル。出産直後の酵母は未成熟で小さいため、出産までに長時間を要する。しかし、成熟すると短時間で出産できるサイクルに入る(Hartwell and Unger 1977)。

2) 母-娘モデル

出産経験が有るか無いかによって、母と娘を区別する。両者は顕微鏡ではっきりと区別できる (G. C. Johnston et al. 1977; L. H. Hartwell et al. 1977)。なぜなら、母の体表面には、**出芽痕**というクレーター状に盛り上がった痕跡が残るからである (Thorpe et al. 2008; Neumüller et al. 2009)。母を  $M$  (mother)、娘を  $D$  (daughter) として、増殖プロセスを以下のように表す：



ここで、 $r_d$  は娘細胞の増殖率と  $r_m$  は母細胞の増殖率である。娘は出産後に母となる。しかし、母は出産後も母のままである。

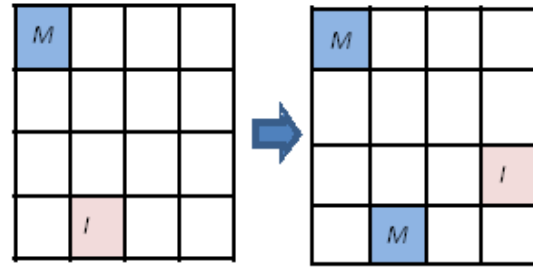
シミュレーション方法 (格子気体モデル)

200×200 マスの 2 次元格子空間を設定する。式 (1) の未成熟-成熟モデルの場合、格子上にランダムに初期密度  $X$ 、 $Y$  を分布させる。ランダムに 2 つの格子点を選択して、 $X$  と  $O$  ならば式 (1) のように反応して  $Y$  を出産する。またランダムに 1 つの格子点を選択して、 $X$  ならば成長率  $g$  で  $Y$  に成長する。

式 (2) の母-娘モデルの場合、格子上にランダムに初期密度  $D$ 、 $M$  を分布させる。ランダムに 2 つの格子点を選択して、 $D$  または  $M$  と  $O$  ならば、式 (2) に従ってそれぞれ増殖する。

図 3 (右図) : 成熟-未成熟モデルのシミュレーション結果。上図 : 3 種類の密度の時間変化。下図 : 未成熟細胞の比率の時間変化。

(a) 未成熟-成熟モデル



(b) 母-娘モデル

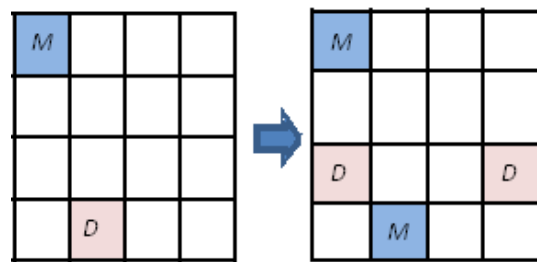
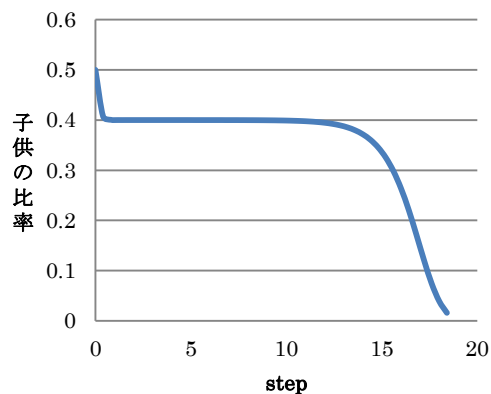
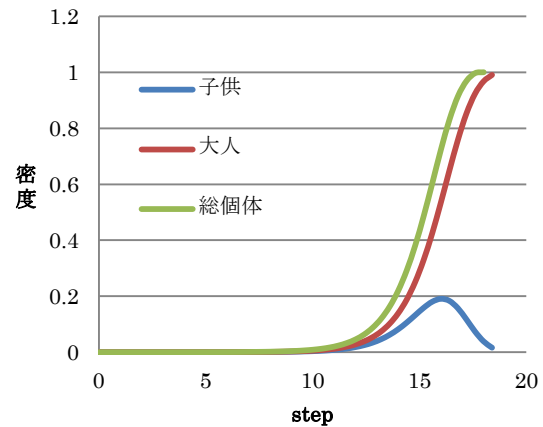


図 2 : シミュレーションの模式図。



#### 4. シミュレーション結果

##### 成熟-未成熟モデル (通常の少子化)

成熟-未成熟モデルの結果を図3に示す。密度効果が起こってくる15時間あたりで、この頃、全体の増殖率が下がり始める。しかし、その時期の未成熟細胞の比率をみると一気に下がっている。これでは酵母での少子化パラドックスを説明することができない。ただし、このモデルの結果は通常の少子化の説明をすることができる。出生率が低下することにより子供の比率が下がる。これは現在の日本(人間)に起こっている少子化という現象そのものである。

##### 母-娘モデル (酵母の少子化)

通常の母-娘モデルのシミュレーション結果は図4である。実験結果はプロットで表されている。シミュレーションは、次の2種類で行った。

###### i) 増殖阻害なし

全てのパラメータが一定値をとる場合。

###### ii) 娘の増殖阻害あり

密度効果の発現期に、娘細胞の増殖阻害効果を付加する。すなわち15時間後から $r_m$ を突然ゼロにする。

実験値と2種類のシミュレーション結果を比較しよう。全個体密度について、実験値と両者のシミュレーション結果がうまく一致する。

娘細胞の比率について、通常のシミュレーション(増殖阻害なしの場合)では密度効果後一致させることができない。そこで、娘の増殖阻害を付加する。増殖阻害がある場合、娘細胞の比率も一致させることができた。もちろん、娘細胞が出産しなくなることによって、全体の平均的増殖率低下に

つながる。娘細胞の出産は止まるが、母細胞の出産は止まらない。したがって、式(2)において、娘細胞だけ増え続け、娘細胞の比率が上がるのである。

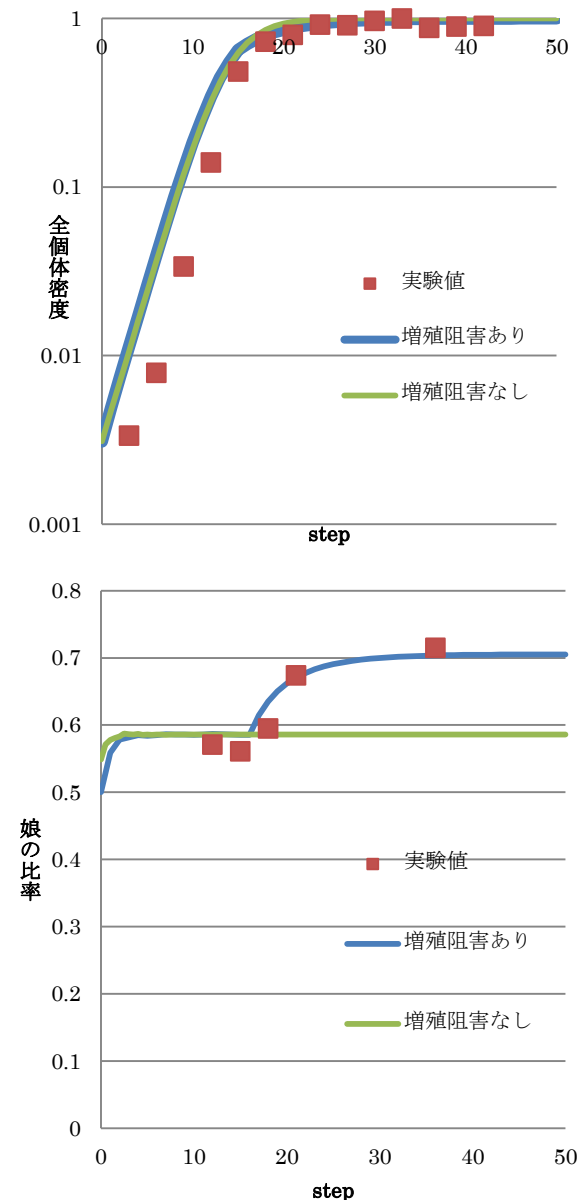


図4: 母-娘モデルのシミュレーション結果。上図: 全個体密度の時間変化。下図: 娘細胞の比率の時間変化。娘細胞の増殖阻害ありのとき、実験結果をうまく説明する。

## 5. 考察

従来の動物を対象とした、未成熟-成熟モデルは、密度効果を考慮した場合、少子化パラドックスをうまく説明できない。図3(上)では密度効果が発現期(15時間あたり)で増殖率が下がるが、図3(下)ではその時間に子供の比率が急に下がる。この現象は通常の生物の少子化である。未成熟-成熟モデルにおいて、密度効果時(空地がなくなる)に増殖が止まる。しかし、生まれた子供達は時間と共に成長するため、結果的に全体が大人になり、少子化となる。

母-娘モデルにおいては密度効果時に娘細胞の増殖を止める効果を付加する。これにより母-娘モデルを用いて少子化パラドックスを説明することができる。密度効果期では娘細胞の増殖率が止まるため全体の増殖率が低下する。しかし母-娘モデルの反応式(2)を見てわかるように、母が出産すると娘の数が増え、娘が出産すると母が増える。酵母で現実に行っていることは、娘細胞の増殖が止まることである。これにより、母の個体数が増えない。しかし、娘の個体数は増えるため、少子化パラドックスが起こるのである。

イースト(酵母)菌は、環境の悪化(増殖率の低下)と共に、いつも子供(娘)の比率が増えるようである。たとえば、イースト菌は指数増殖期(密度効果期が起こる前)にも栄養条件の悪化により娘の成長が阻害され(Carter & Jagadish 1978; Wheals & Lord 1980; Adams et al. 1981)少子化パラドックスが起こることがわかっている(Tainaka, et al. 2006)。

本論文は、「なぜこのような少子化パラドックスがイースト菌に起きるのか？」また

「なぜ、人間など高等生物には起こらないのか？」を解明した。これまで述べてきたことから、この理由は単純である。イースト菌の場合、子供が子供を産むからである。少子化パラドックスは、環境の悪化によって、子供の出生だけが妨害されたときに起きる。親の出生スピードがあまり低下せず、子供の出生スピードだけが低下したときに出現する。イースト菌には、多様な種類が存在する。密度効果の実験結果がイースト菌の種類によってどのように変化するのに興味がある。高等生物では、もともと子供の出生がないのでパラドックスは起きないのである。

## 引用文献

- Adams, J. et al. 1981 *Math. Biosci.* 53: 249-263.
- Carter, B. L. A. & Jagadish M. N. 1978 *Exp. Cell Res.* 112: 15-24.
- 浜田哲夫 1984 イーストの人口論. 地人書館.
- Hamada, T. et al. 1985 *J. Theor. Biol.* 113: 737-742.
- Hartwell, L.H. & Unger, M.W. 1977 *J. Cell Biol.* 75: 422-435.
- G. C. Johnston et al. 1977 *Exp Cell Res* 105:79-98
- Neumüller et al. 2009 *Acta Horticulturae (ISHS)* 814, 721-726.
- Tainaka, K. et al. 2006 *J. Theor. Biol.* 242: 736-742.
- 泰中啓一・吉村仁 2009 *生物科学* 第61巻 40-49
- Thorpe et al. 2008 *Ecol. Appl.* 18, 1652-1663.
- Wheals, A. E. & Lord, P. G. 1980 *J. Bacteriol.* 142: 808-818.
- Hagiwara T, Ushimaru T, Tainaka K, Kurachi H, Yoshimura J. Apoptosis at inflection point in liquid culture of budding yeasts. *PLoS One.* April 2011.