

令和元年度 未来研究ラボシステム 研究成果報告書

研究種目： 新領域開拓 研究期間：平成 28 年 10 月～令和元年 9 月

研究課題名：一分子計測データに対する高頻度データ解析

ラボ長

所属：基礎工学研究科社会システム数理領域

氏名：深澤正彰

研究成果

本研究プロジェクトは、医学・生物物理分野で近年急速に進歩している、一分子の軌跡計測技術と、確率解析・数理統計学分野で、主にファイナンス時系列への適用を念頭に理論が発展した高頻度データ解析を融合し、生体分子システムの動態解明のための、モデリング・システムデザイン・データ解析を双方向に組み合わせた新しい研究領域を開拓するものである。本研究期間においては心筋におけるミオシン・アクチン相互作用に着目し、金粒子でラベルされたミオシン一分子計測の時系列データから、ミオシンを拘束するポテンシャルの形状、さらにアクチンと結合する機構の解明を目的とする共同研究を行った。

平成 28 年度の成果 予備的な実験と、そのデータ解析を行い、対象とする時系列データが、線形バネで拘束されるブラウン運動を記述する 1 階の確率微分方程式に観測ノイズを加えたものにある程度近いことがわかった。当初はランジュバン型の 2 階確率微分方程式によるモデル化が適していると予想していたが、分子のボラティリティに比した時間分解能と観測ノイズにより、軌跡データにはむしろ 1 階確率微分方程式、あるいはより単純な離散時間自己回帰過程を基本としたモデリングが相応しいと結論した。特徴として相関の周期性および長期記憶性が見られ、これらは興味の対象の性質というより、実験デザインに起因するノイズの性質と考えられた。例えばノイズの周期性は冷却ファンの振動数と整合し、ノイズ軽減措置の必要性が明らかになった。

平成 29 年度の成果 実験デザインの改良と周期性、長期記憶性を考慮した高頻度データ解析の理論構築の両面に取り組んだ。成果は以下の通りである。

29-1) 前年度のデータ解析結果を踏まえた実験デザインの改良により、ノイズを抑え、アクチンと結合するミオシンの一分子計測に成功した(図 1 参照)。

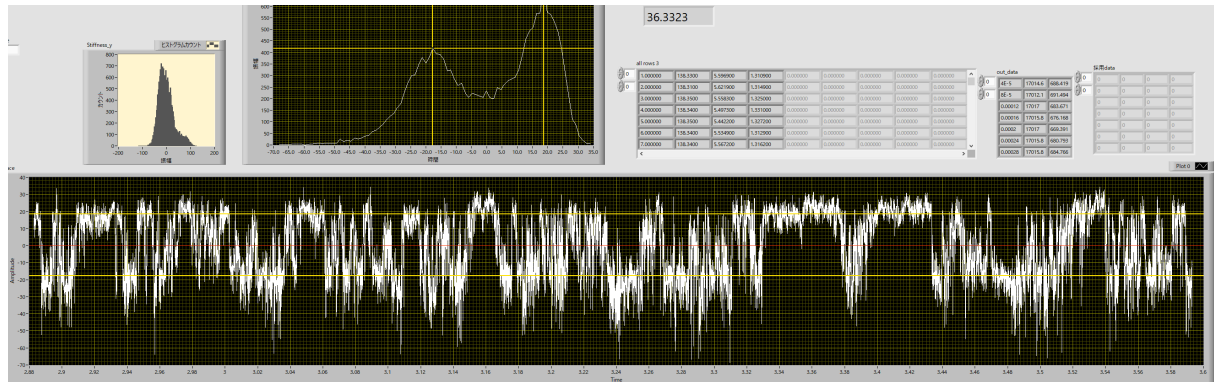


図 1: ブラウン運動するミオシン分子がアクチンと結合・分離を繰り返す様子が伺える。

- 29-2) 連続時間線形ガウス過程モデルのフィルタリング（カルマン・ビュシーフィルタ）及び最尤推定理論を拡張し，周期ノイズと外力の元でのフィルタリング公式を陽に導出した．この成果はただし連続観測データに対する理論的なもので，離散観測データである一分子計測データに当てはめるには観測ノイズのサイズ等を予め別の方法で推定しなければならず，また図 1 のように結合と分離を繰り返す状態遷移に対応できておらず，データ解析の実装にまで至らなかった．
- 29-3) 長期記憶ノイズの高頻度データ解析理論として，高頻度観測される非整数ブラウン運動の統計モデルとしての良い性質（局所漸近正規性）を証明し，推定量の漸近分散下限を導出，さらに最尤推定量の漸近有効性を証明した．このモデルの局所漸近正規性は，自己相似性に起因する特異性によって絶望視されていたため，この成果は非常にインパクトがあるので，数理統計学のトップジャーナルに掲載された[4]．
- 29-4) 長期記憶ノイズを含む自己相似性を持つ連続ガウス過程からの高頻度観測時系列に対して，Whittle 推定のアイデアによって一貫性，漸近正規性，漸近有効性を持つ推定量を構成した．また数値実験によっても提案した推定量の有限標本での推定精度を検証した．とくに長期記憶の場合には，最尤推定量，Whittle 型推定量を含む漸近有効推定量が有限標本で望ましくない性質を持つことを見出し，その理論的説明も与えた[3]．

平成 30 年度の成果 実験デザインの改良とモデリング、データ解析に取り組んだ。

- 30-1) ミオシン分子がアクチンフィラメントとの結合・分離を繰り返す様子を捉えた，一分子計測データを複数系列得ることに成功した(図 2-3 参照)．

図 2: x 方向の変位(上) y 方向の変位 (下)

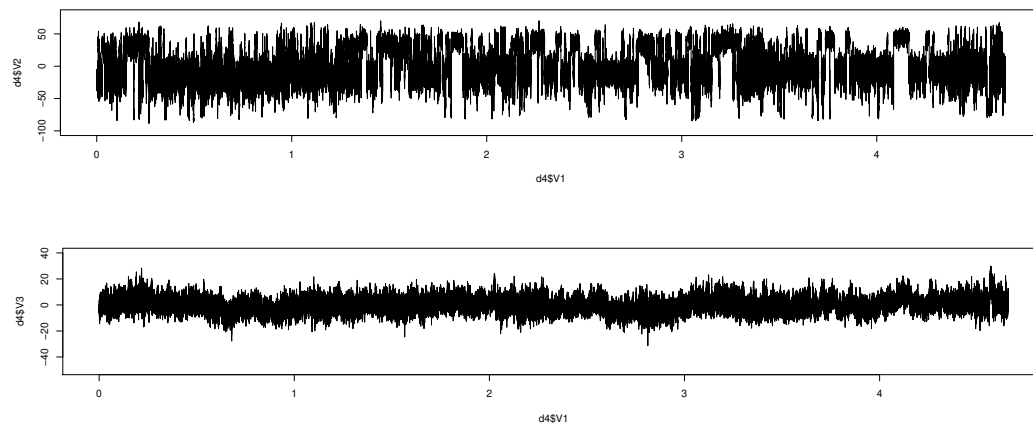
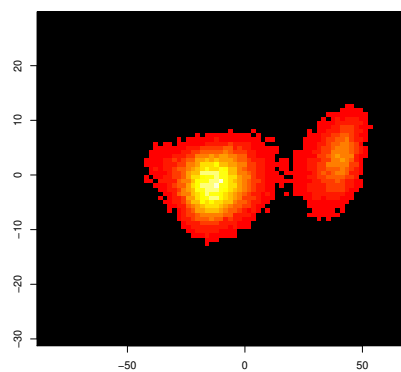


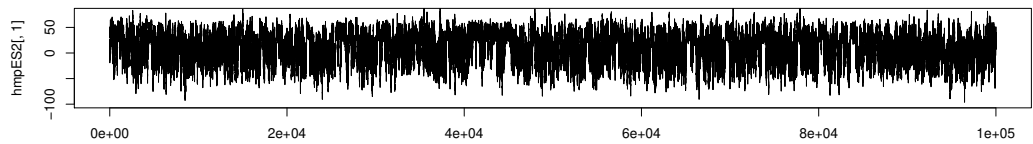
図 3: 2 次元分布



- 30-2) ミオシン分子の運動を記述する確率モデルとして、アクチンとの結合時・分離時に異なる平均回帰係数を持つレジームスイッチ型の隠れマルコフモデルを構成した。アクチンとの結合は、アクチンの結合部位でのみ起こるため、レジームスイッチの遷移確率が分子の位置に依存するよう、通常の隠れマルコフモデルを一般化した。これは確率ハイブリッドモデルという枠組みに入る、離散状態遷移と連続的時間発展の両方を持つ連続時間マルコフ過程である。数値シミュレーションによって、このモデルの下での定性的な振る舞いがデータと整合的であることを確認した。
- 30-3) 隠れマルコフモデルに対する古典的な推定方法である Hamilton (1989): A new approach to the economic analysis of nonstationary time series and the business cycle, *Econometrica*, 57, 357-384 のフィルタリングを用いた最尤推定が、我々の確率ハイブリッドモデルを時間離散化したモデルでも有効であることを理論的に示し、実際にパラメータ推定及びスムージングによる状態推定を行った。しかしこの推定結果は残念ながら以下の点で不満足なものであった。

- A) 推定されたパラメータは確かに尤度を最大化しているものの、そのパラメータを用いて生成されたシミュレーションデータは実データの様子とかなり異なっていた(図 4 参照).

図 4: 推定されたモデルにおける x 方向の変位



- B) 1 回の推定に時間がかかるため、シミュレーションによって推定手法の精度を検証することが実質的に不可能であった.

平成 31 年度 (令和元年度) の成果 実験デザインを改良してより信頼性の高いデータを取得すると共に、30-2) の離散化モデルに対する 30-3) の方法では、計算負荷が高過ぎて実用的でないことから、連続時間モデルの確率解析を用いて、より効率的なアルゴリズムを開発すべく、連続時間モデルに対する理論的な研究を行なった.

- 31-1) 連続時間確率ハイブリッドモデルに対する EM アルゴリズムを導出した. これは隠れマルコフモデルに対する方法を確率ハイブリッドモデルに拡張したもので、その理論的成果をまとめた論文は現在投稿中である. この方法をデータ解析に適用するには分子の抵抗係数や温度によって定まる拡散係数を予め特定する必要があるため、目下その手法を検討中である.
- 31-2) 2 階確率微分方程式モデルの高頻度データに対する局所漸近混合性の証明に成功した. これは EM アルゴリズム等が計算する最尤推定量の漸近有効性に関する重要な成果であり、現在投稿準備中である.

キーワード:

高頻度データ解析; 一分子計測データ

研究経費 (R1 年度) の内訳

備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
0 円	280,000 円	0 円	0 円	0 円	280,000 円

共同研究者等

(1) 共同研究者（氏名・所属）

岩城 光宏 ・ 理化学研究所 生命システム研究センター

Alexandre Brouste ・ Université du Maine, Département de Mathématiques

藤田 恵介 理化学研究所 生命システム研究センター

(2) 研究協力者（氏名・所属・学年（学生の場合））

高島哲也 システム創成専攻・社会システム数理領域 博士課程(平成 31 年 3 月修了)

発表論文等（令和 2 年 3 月 31 日現在）

研究代表者および主な共同研究者の研究業績のうち、本研究課題に関連するもののみを、現在から順に発表年次を過去に遡って記入してください。

〔雑誌論文〕

[1] M. Iwaki and Y. Hara, Overview of the frontiers in multi-scale mechanobiology of muscle and vascular system, *Biophysical Reviews*, (2020).

[2] K. Fujita, M. Ohmachi, K. Ikezaki, T. Yanagida, M. Iwaki, Direct visualization of human myosin II force generation using DNA origami-based thick filaments, *Communications Biology*, 2, 437 (2019).

[3] M. Fukasawa and T. Takabatake, Asymptotically efficient estimators for self-similar stationary Gaussian noises under high frequency observations, *Bernoulli* 25 (2019), 1870-1900.

[4] A. Brouste and M. Fukasawa, Local asymptotic normality property for fractional Gaussian noise under high-frequency observations, *Ann. Statist.* 46 (2018), 2045-2061.

[5] 深澤正彰: 高頻度データに対する Whittle 推定, 統計数理 (2017) 第 65 巻 第 1 号 71-85.

[6] M. Iwaki, S.F. Wickham, K. Ikezaki, T. Yanagida, W.M. Shih, A programmable DNA origami nanospring that reveals force-induced adjacent binding of myosin VI heads, *Nature Communications*, 7, 13715 (2016),

〔著書〕

1. Single molecule analysis of actomyosin in the presence of osmolyte”

M. Iwaki, K. Itoh, K. Fujita

The role of water in ATP hydrolysis energy transduction by protein machinery, ELSEVIER, 245-256 (2018)

〔学会発表〕

- [1] “DNA ナノデバイスと高解像光イメージングを活用した心臓の拍動・病態メカニズムの解析”

岩城光宏

第 58 回日本生体医工学会大会, 光計測・診断の新展開
(沖縄コンベンションセンター、2019 年 6 月 6 日)

- [2] “DNA ナノデバイスと高解像分子イメージング技術を活用した心臓のメカノバイオロジー”

岩城光宏

日本循環器学会学術集会-会長特別企画-循環器におけるメカノバイオロジー研究の最前線
(パシフィコ横浜、2019 年 3 月 30 日)

- [3] “DNA ナノテクノロジーと 1 分子計測技術の融合が拓く分子動態・力の高解像イメージング”

岩城光宏

第 56 回日本生物物理学会年会シンポジウム
(岡山、2018 年 9 月 15 日)

- [4] 深澤正彰, 高島哲也(発表者): 非整数 Brown 運動に関連したモデルの高頻度観測データに基づく Whittle 推定, 2017 年統計関連学会連合大会, 南山大学.

〔その他〕 特許

1. ナノデバイス、フォースセンサ、力の測定方法および試薬キット (特願 2019-098897)

岩城光宏

2. ポリヌクレオチドを用いたコイル及びその製造方法 (特許第 6041306 号)

岩城光宏

外部資金獲得状況・申請状況

参考となるHP等

<http://www.sigmath.es.osaka-u.ac.jp/~fukasawa/>

<http://www.qbic.riken.jp/cdo/iwaki-subg/index.html>