細胞内代謝のミクロ経済学

統計物理学懇談会（第13回）@ 03/13/2026

理化学研究所 生命機能科学研究センター
山岸純平 (Jumpei F. Yamagishi)

自己紹介

多階層的な<u>**生命系**（複雑系）**における**</u>
種や分子の詳細に依存しない<u>**普遍性**と</u>
<u>**個別性**を切り分けて**理解**</u>したい

研究テーマ

トップダウン
“代謝経済学”

進化・適応の“近似”としての
最適化(という仮定)が
代謝挙動に課す制約

対象：代謝系, 微生物生態系
理論：ミクロ経済学, 非平衡物理, 最適化

成長則: Yamagishi, Hatakeyama. *PNAS* 2025

線形応答関係式:
Yamagishi, Hatakeyama. *Phys Rev Lett* 2023

ワールブルク効果・オーバーフロー代謝:
Yamagishi, Hatakeyama. *Bull Math Biol* 2021

貨幣分子: Yamagishi, Hatakeyama. *arXiv* 2026

ボトムアップ
細胞と細胞集団の“統計物理学”

細胞の生化学反応をモデル化した
大自由度非線形力学系における
諸現象/性質の“創発”

対象：微生物生態系, 代謝系, 免疫系
理論：力学系理論, 非平衡統計物理学

休眠: Yamagishi, Kaneko. *Phys Rev Lett* 2024

代謝漏出: Yamagishi, Saito, Kaneko. *Phys Rev Lett* 2020

多種共生: Yamagishi, Saito, Kaneko. *PLoS Comp Biol* 2021

細胞分化・分業: Yamagishi, Saito, Kaneko. *PLoS Comp Biol* 2016

大自由度カオス: Yamagishi, Kaneko. Phys Rev Res 2020

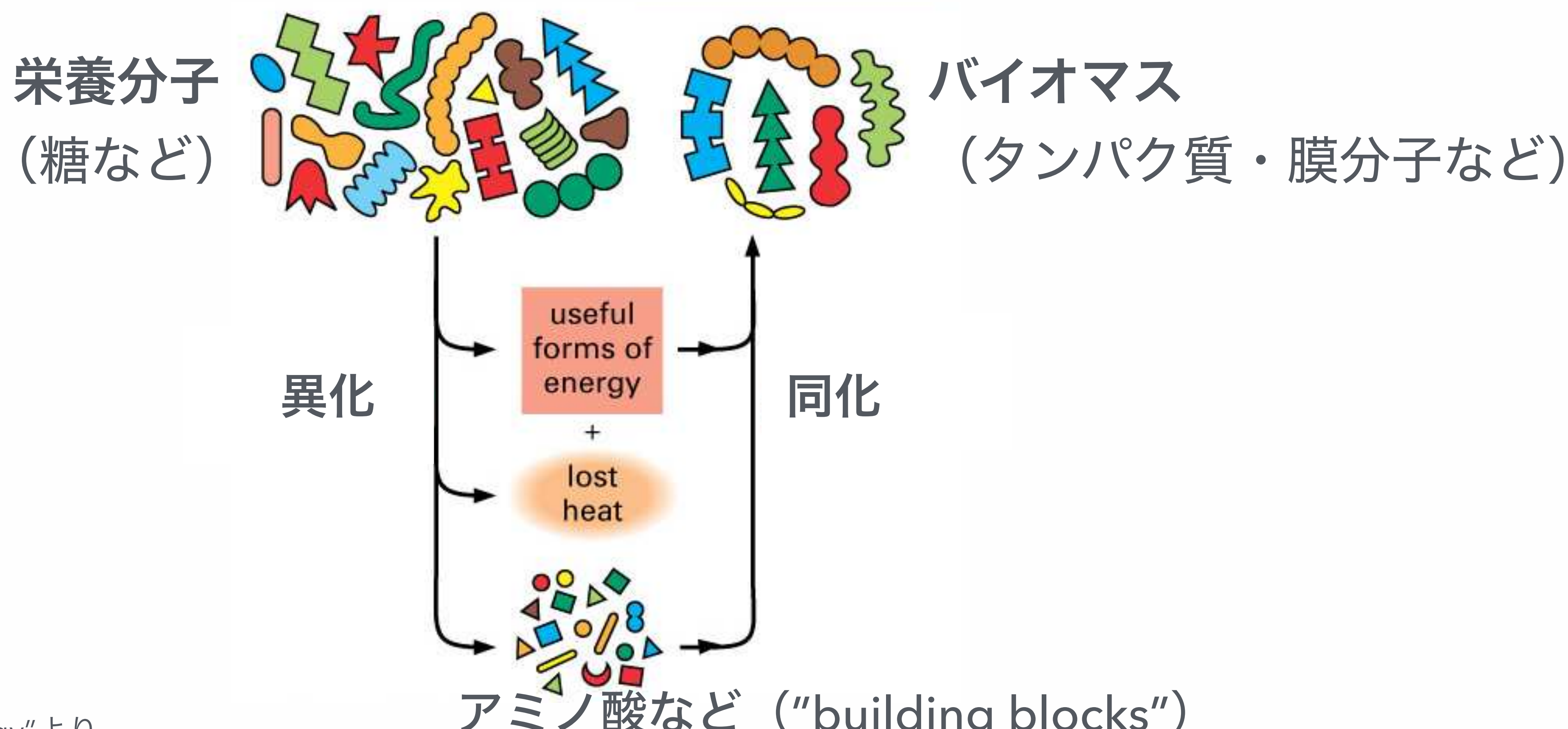
情報幾何学: Hoshino, et al. Phys Rev Res 2023

代謝 (Metabolism) とは

- ✓ 栄養をエネルギーやタンパク質に変換する生化学反応過程の総体
- ✓ 生命現象の<u>**物理化学的基盤**</u>

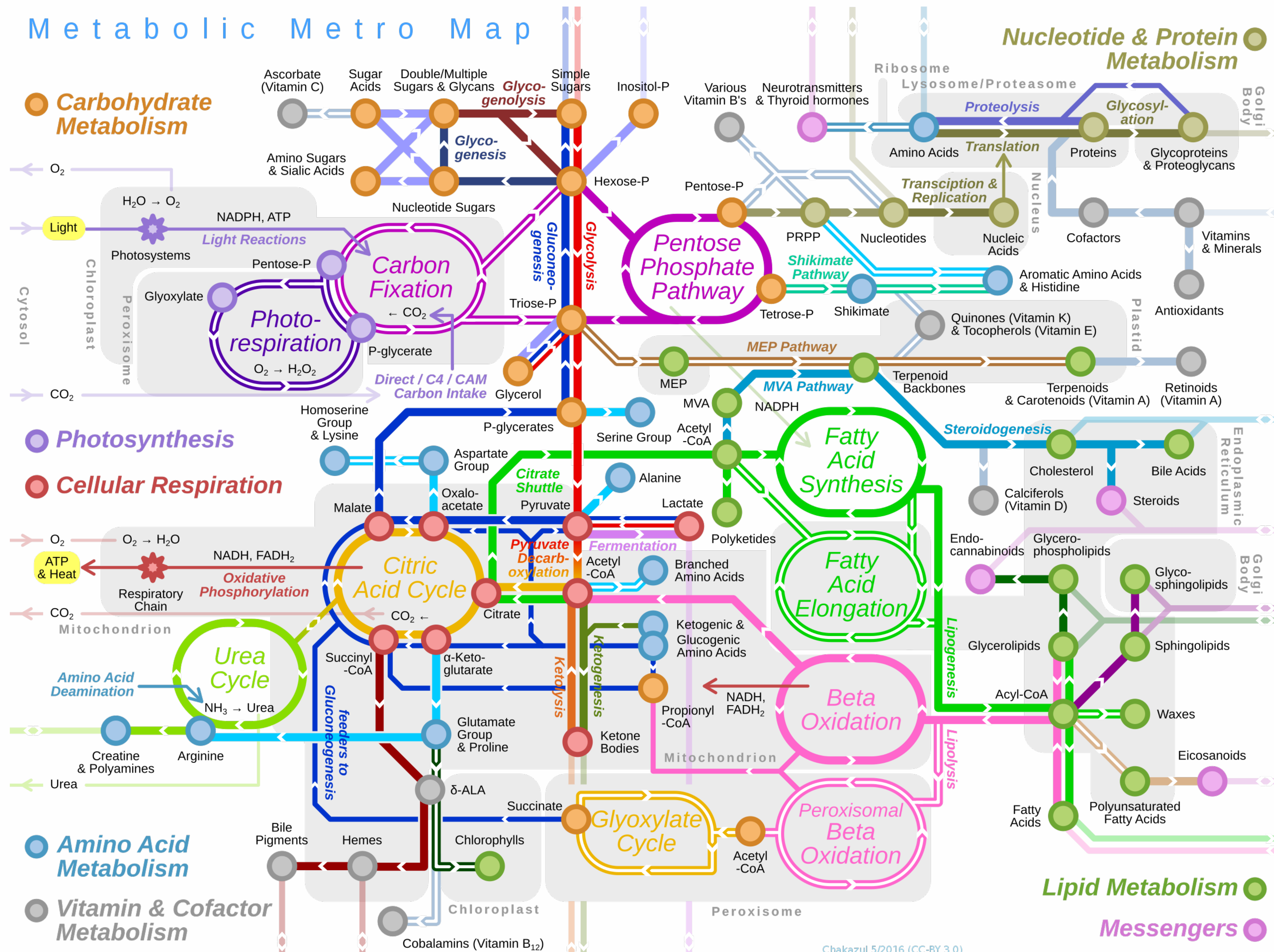
  （遺伝子をソフトウェアとするなら代謝はハードウェア）

  ➡ 質量保存則 などの強い物理化学的制約/拘束条件



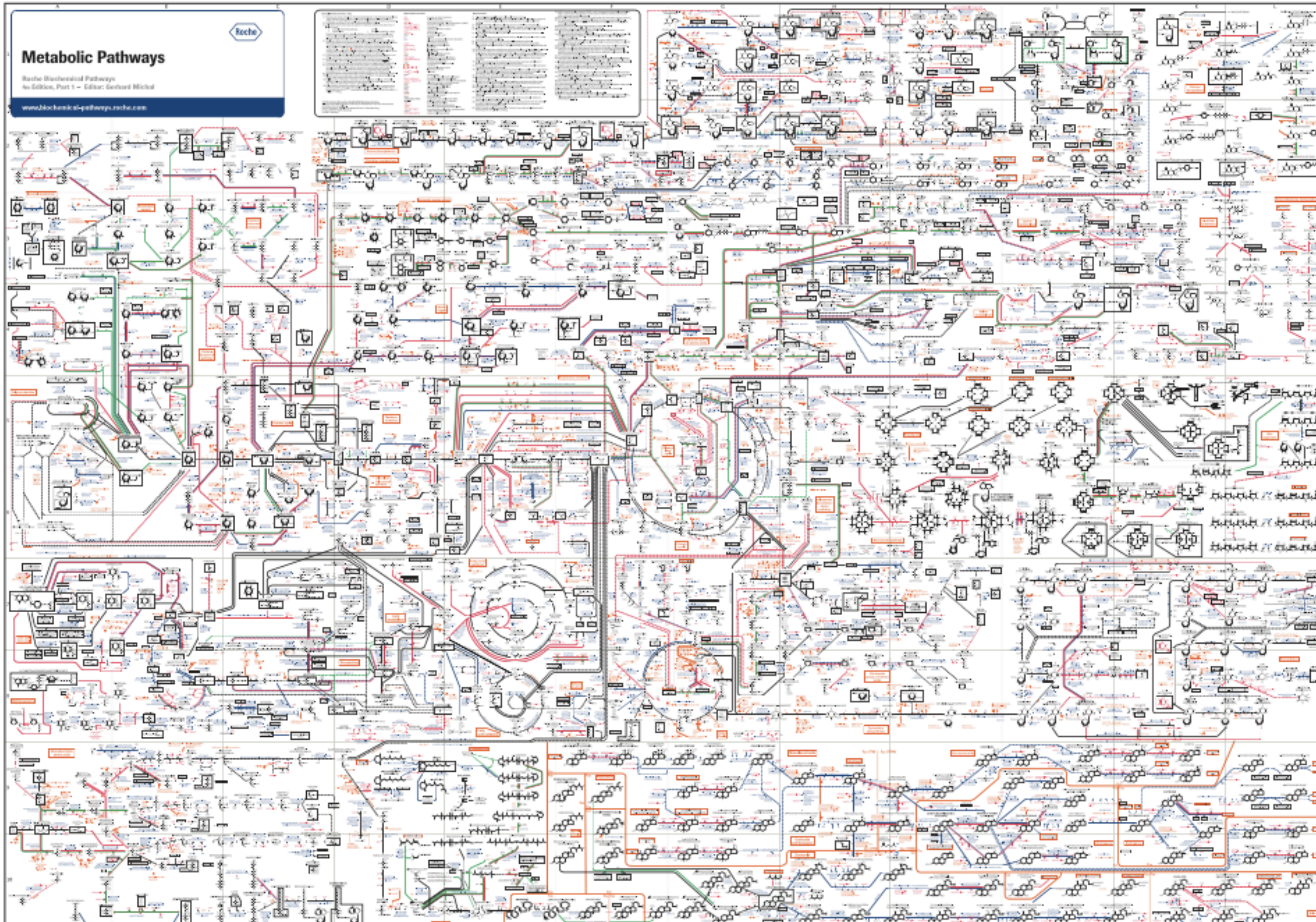
"Essential Cell Biology"より

代謝ネットワークの概略



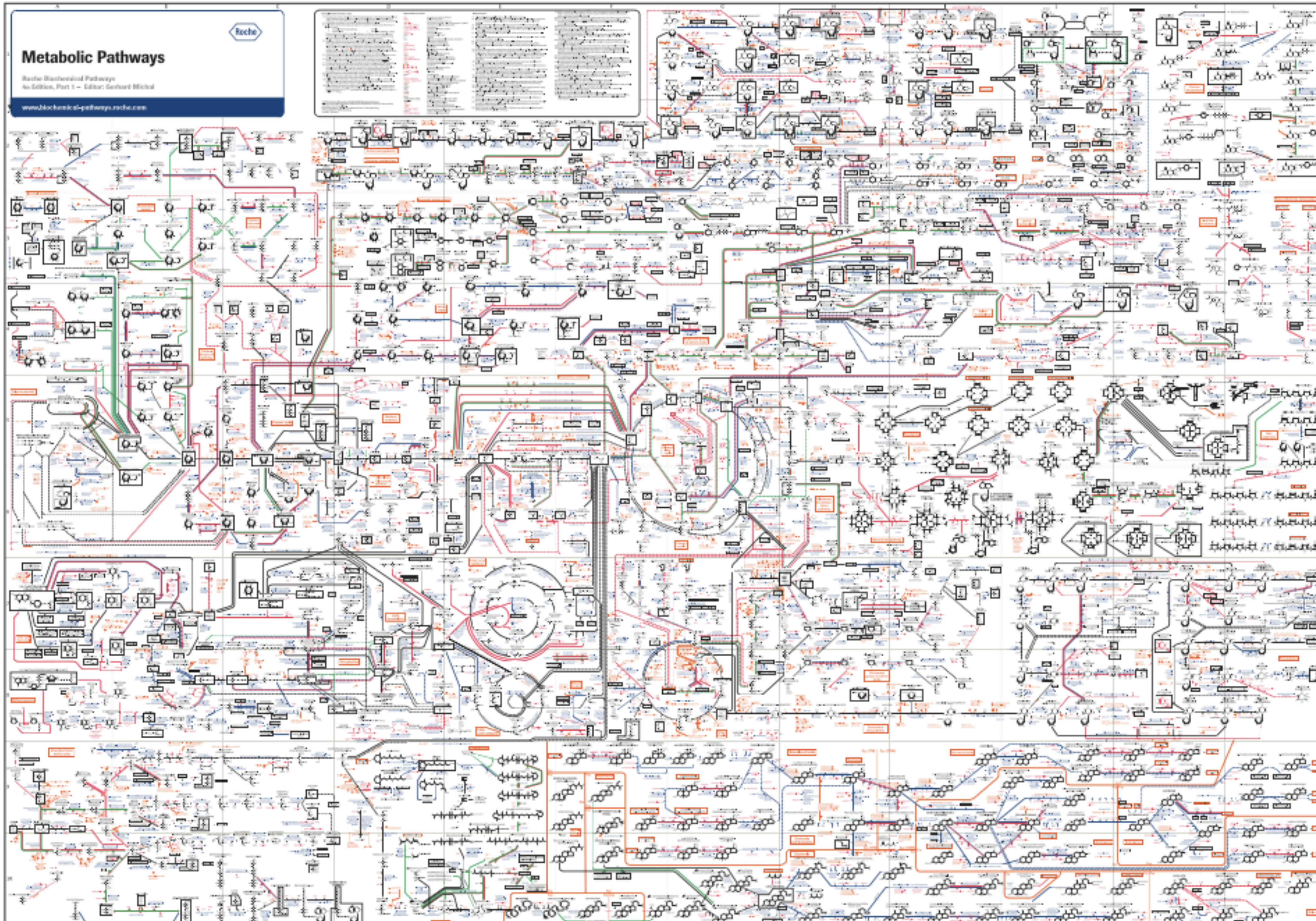
https://en.wikipedia.org/wiki/Metabolic_network

微生物の代謝反応ネットワーク（の一部）



Roche
Biochemical
Pathways

微生物の代謝反応ネットワーク（の一部）

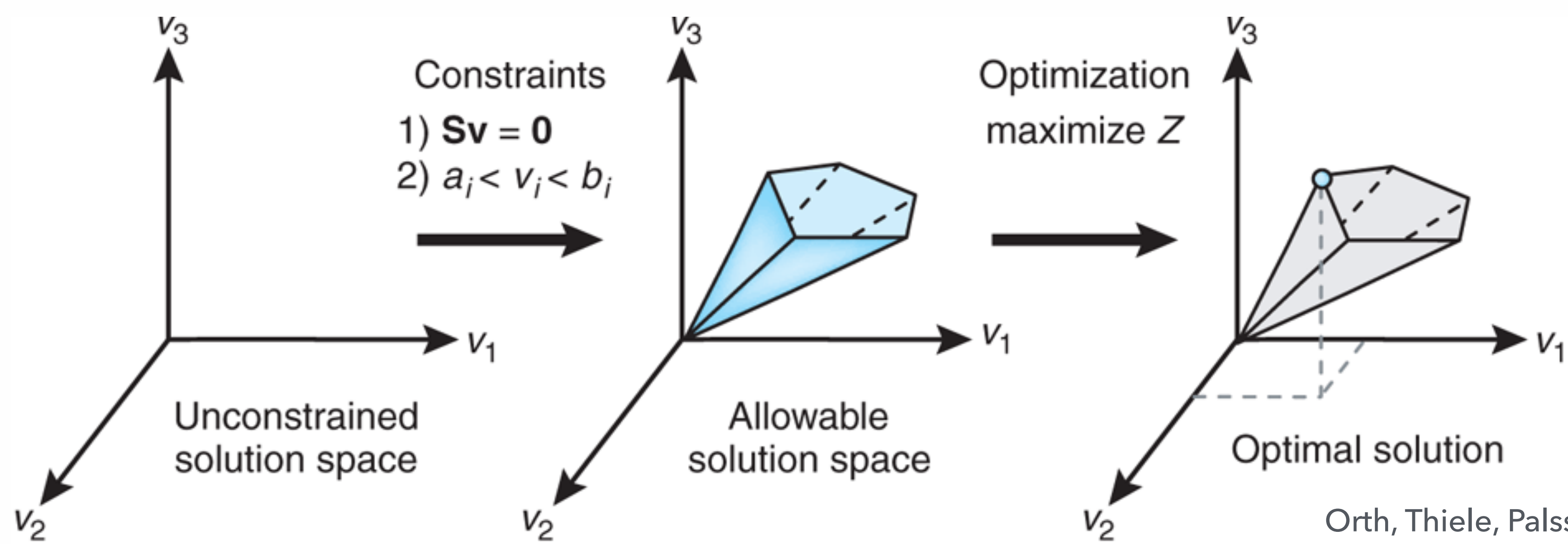


Roche Biochemical Pathways

Constraint-based modeling (CBM) in metabolic engineering

「定常条件」を満たすフラックス空間の中での成長率 λ の最大化

$$\max\ \lambda \equiv v_{BM} \quad \text{s.t.} \sum_{j=1}^{N} (A_{\mu j} - B_{\mu j}) v_j = 0\ ,\ \ v_j \geq 0$$

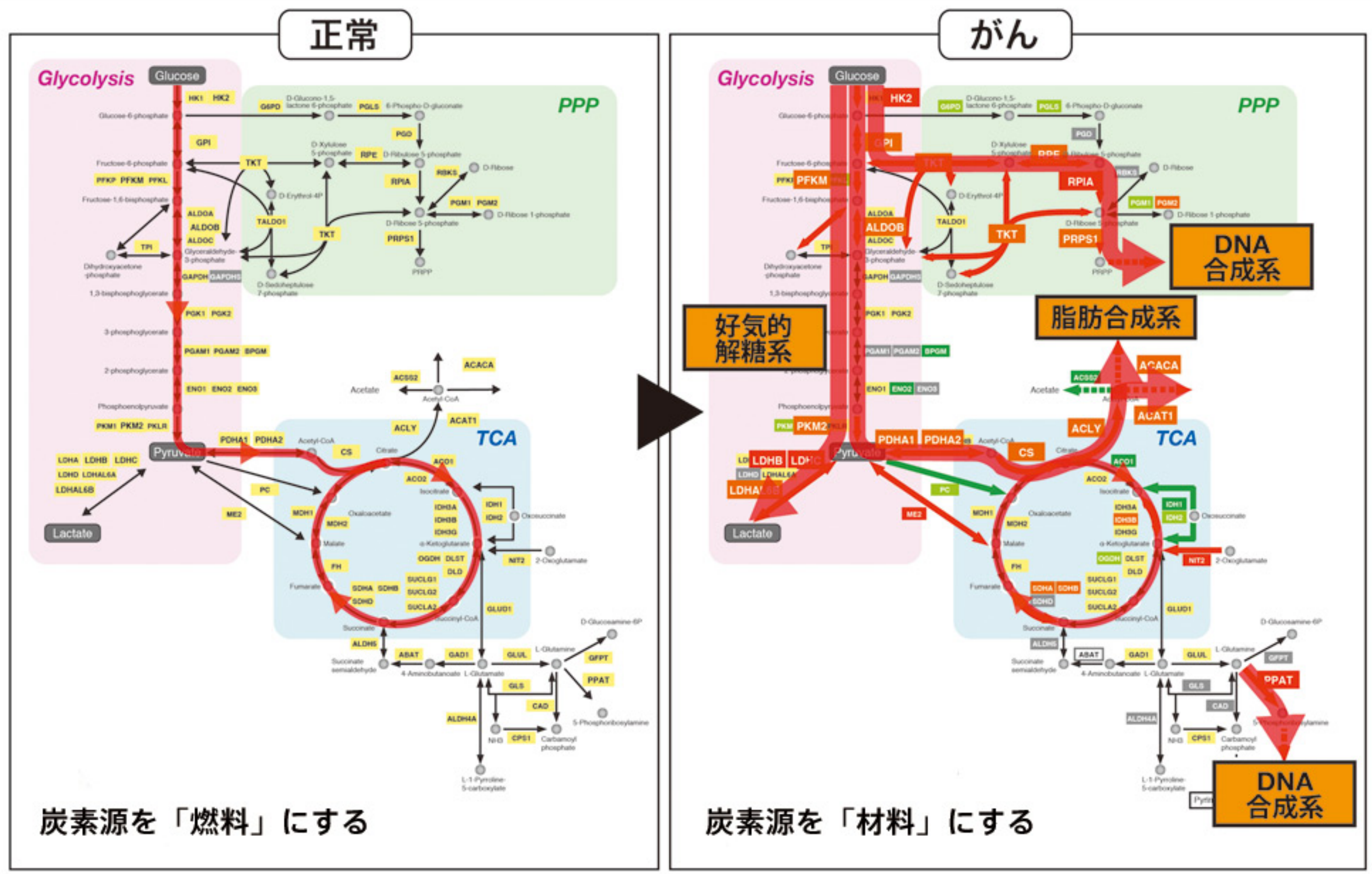


Orth, Thiele, Palsson. *Nat Biotech* 2010

- 実験結果とよく合うとされる（Palsson “Systems Biology” など）
- ただし、数値的な予測結果は 系の詳細（代謝反応ネットワーク、目的関数）に強く依存

代謝のマクロ現象論へ向けて

- ✓ **経験的な普遍性：e.g.,「ガンの原因遺伝子は個人や臓器により様々である一方、ガンの代謝挙動はほぼ共通」**
  - ➡ 遺伝子ではなく **代謝に注目することで"普遍的理論"** の可能性
- ✓ 代謝系は **<u>有限の資源をやりくりする経済系</u> ➡ 経済学の理論**が有用



中山 2014

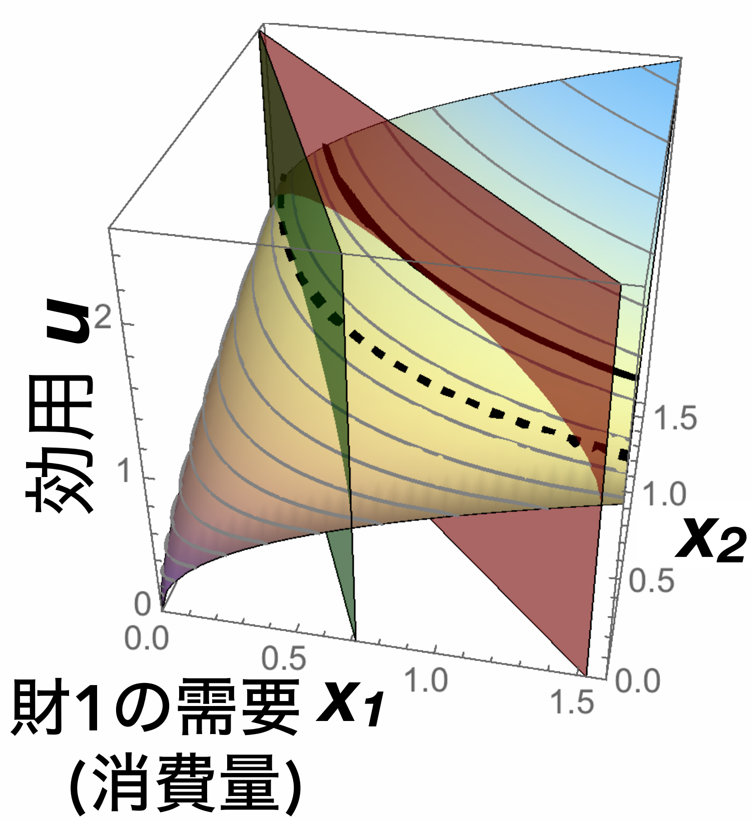
ミクロ経済学（消費者行動の理論）

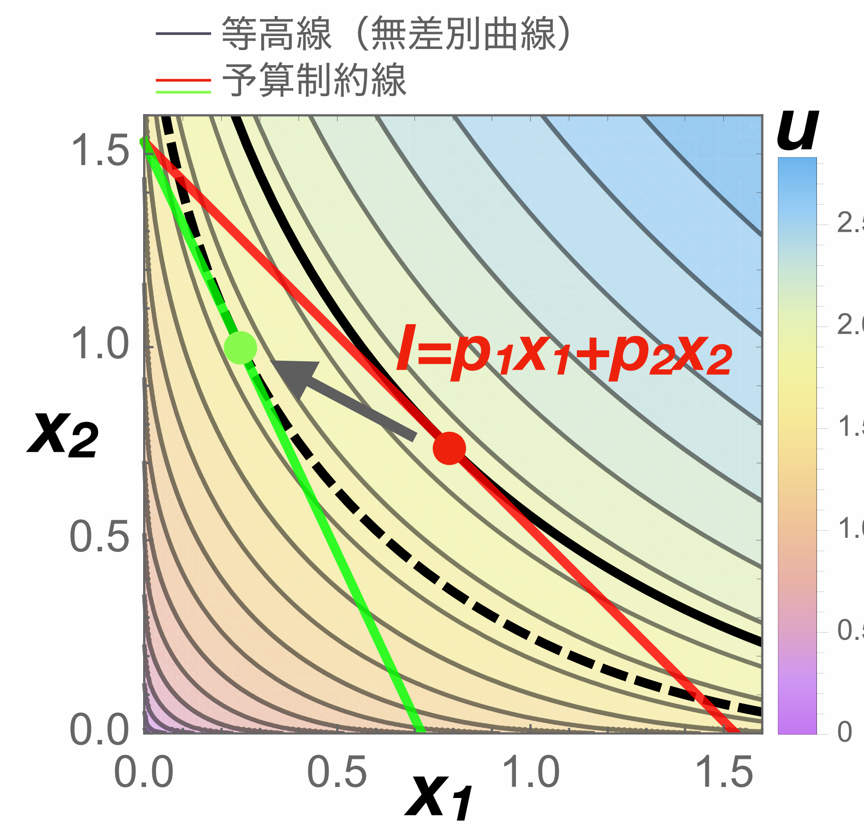
✓ **「有限の資源の分配」についての理論**

✓ 「消費者は"最適"な行動をとる」と仮定

➡ **最適化問題としての体系的な枠組：**

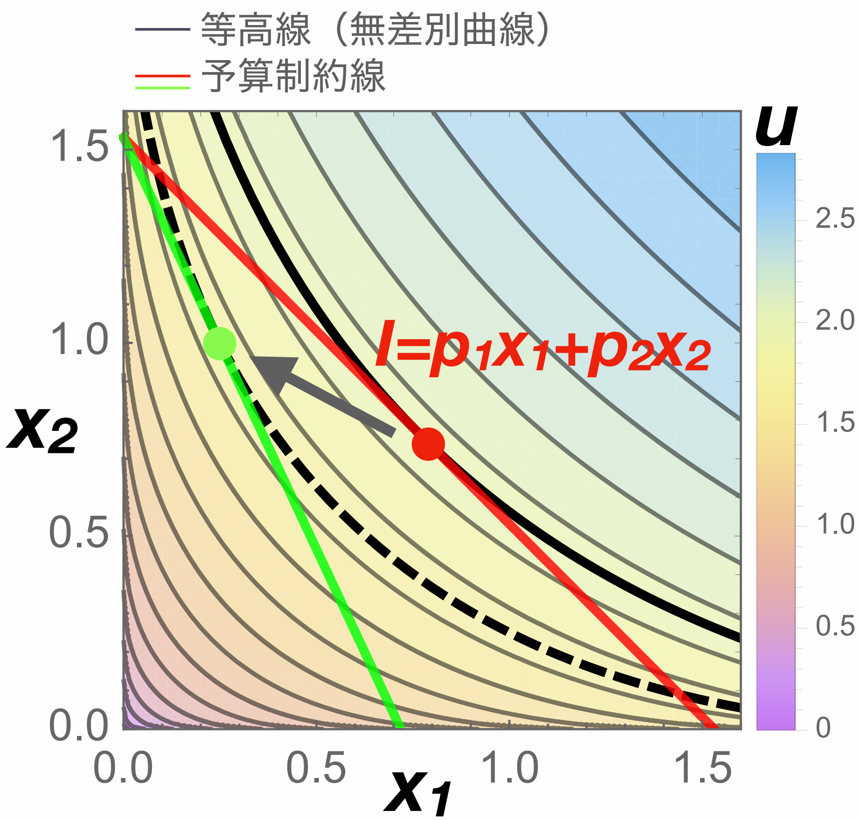
効用 $u(x_1, x_2, \cdots, x_n)$ **を** 予算制約 $\sum_i p_i x_i \leq I$ **のもと最大化**





ミクロ経済学（消費者行動の理論）

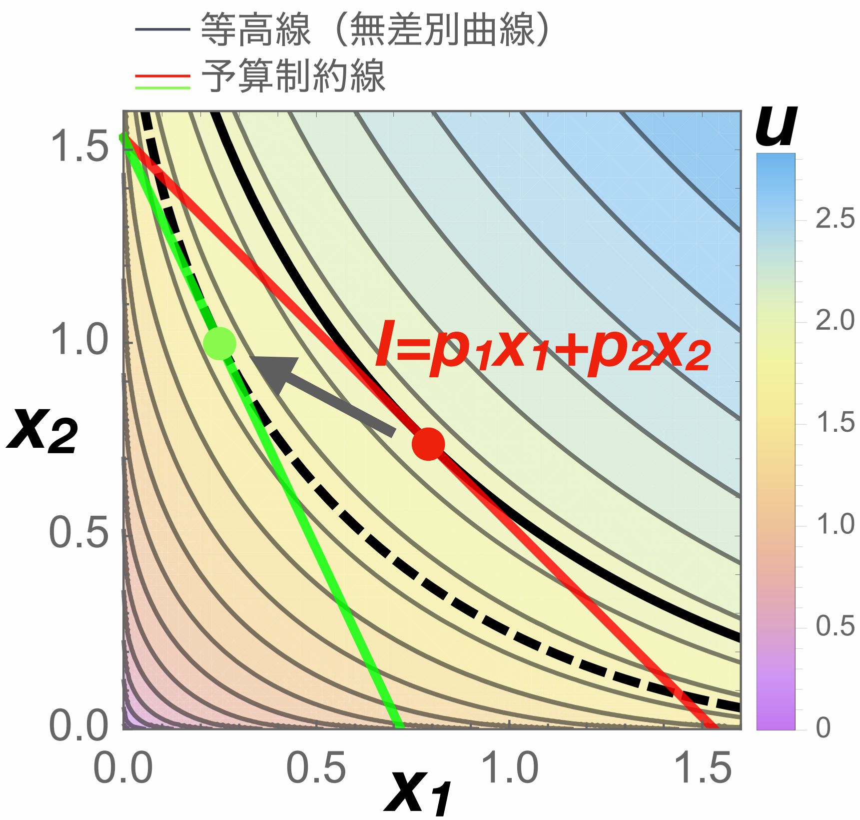
- ✓ 「有限の資源の分配」についての理論
  - ✓ 「消費者は"最適"な行動をとる」と仮定
  - ✓ 最適化問題としての体系的な枠組：効用を 予算制約 のもと最大化
- ✓ "摂動応答理論"：消費行動の 価格や所得の変動への応答を説明/予測
  - ✓ *e.g.*, 需要x_iの 所得I,価格p_iへの応答で財iを分類



	価格p_i↑	所得I↑	例
通常財	需要x_i↓	x_i↑	コーヒー
下級財	x_i↓	x_i↓	即席コーヒー
Veblen財	x_i↑	x_i↑	ブランド品
Giffen財	x_i↑	x_i↓	?

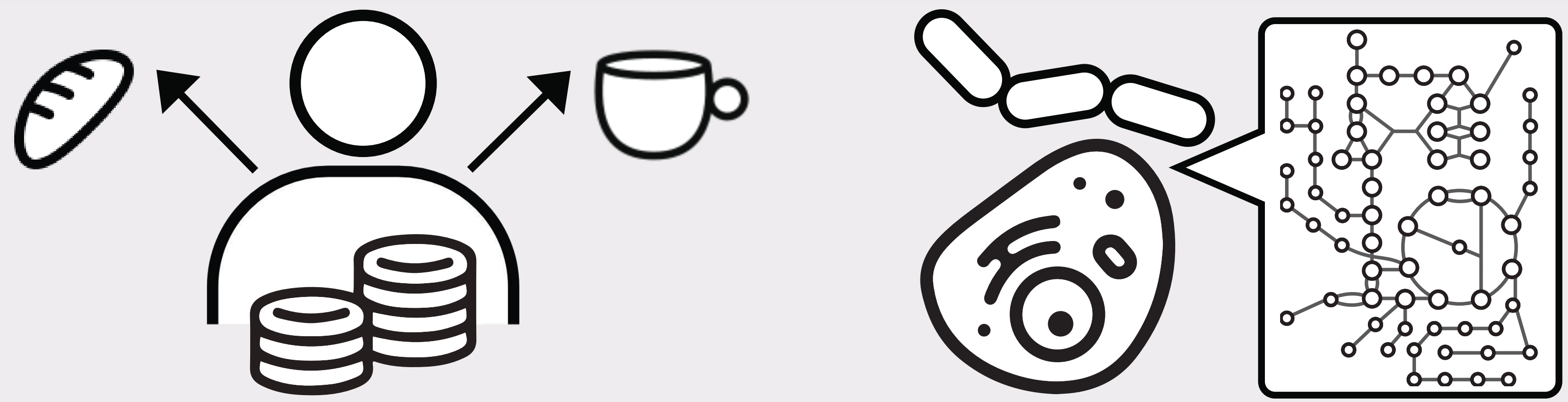
ミクロ経済学（消費者行動の理論）

- ✓ **「有限の資源の分配」についての理論**
  - ✓ 「消費者は"最適"な行動をとる」と仮定
  - ✓ **最適化問題としての体系的な枠組：効用を** 予算制約 **のもと最大化**
- ✓ "摂動応答理論"
- ✓ 現実の **不合理なヒト** の消費行動とは食い違いも（→ 行動経済学）



	価格 p_i↑	所得 I↑	例
通常財	需要 x_i↓	x_i↑	コーヒー
下級財	x_i↓	x_i↓	即席コーヒー
Veblen財	x_i↑	x_i↑	ブランド品
Giffen財	x_i↑	x_i↓	?

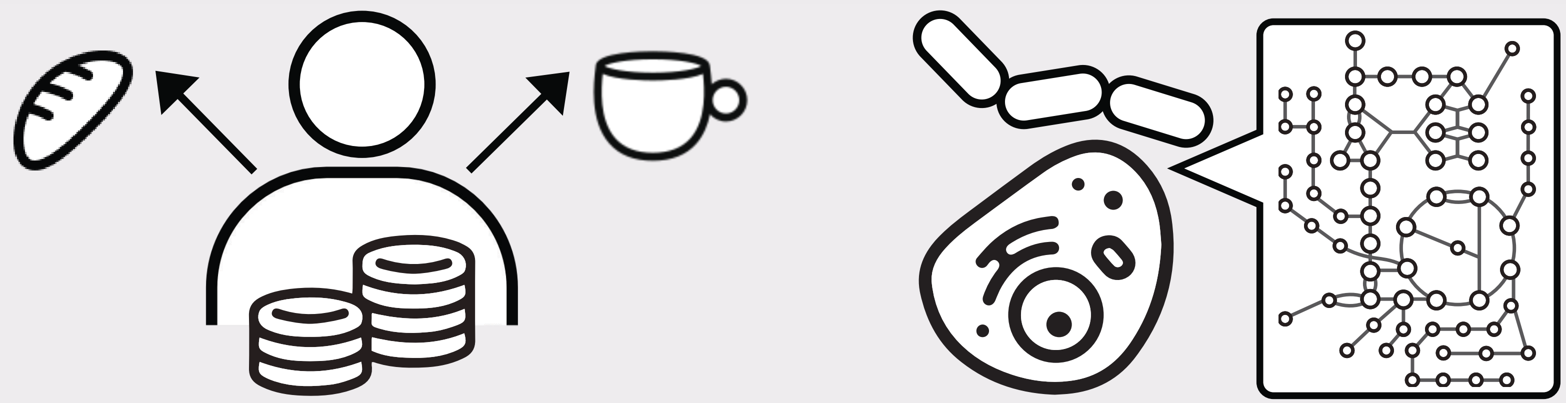
代謝経済学 Microeconomics of Metabolism



ミクロ経済学	代謝系
効用（利得）	増殖速度
所得（収入）	栄養取り込み
財（商品）	代謝経路
需要（購入量）	代謝フラックス
価格	薬剤の投与量
補完性	質量保存則

✓ 栄養環境変動や薬剤投与に対する応答の普遍的理論・定量的予言

代謝経済学 = 栄養環境変動や薬剤投与に対する応答理論



ミクロ経済学	代謝系
効用（利得）	増殖速度
所得（収入）	栄養取り込み
財（商品）	代謝経路
需要（購入量）	代謝フラックス
価格	薬剤の投与量
補完性	質量保存則

経済学における**価格** = **貨幣**から**商品**への変換の非効率性

代謝系における**価格** = **栄養**から**最終代謝物**への変換の非効率性

⇒「薬剤投与による代謝経路の非効率性 (e.g.,中間代謝物の漏出) ⇔ 価格>1」

1. 代謝経済学の具体例: Warburg効果とGiffen財

Yamagishi & Hatakeyama. *Bull Math Biol* 2021

2. 代謝における「線形応答関係式」

Yamagishi & Hatakeyama. *Phys Rev Lett* 2023

3. 細胞成長における収穫逓減則

Yamagishi & Hatakeyama. *PNAS* 2025

4. まとめと展望

Yamagishi & Hatakeyama. *arXiv* 2026

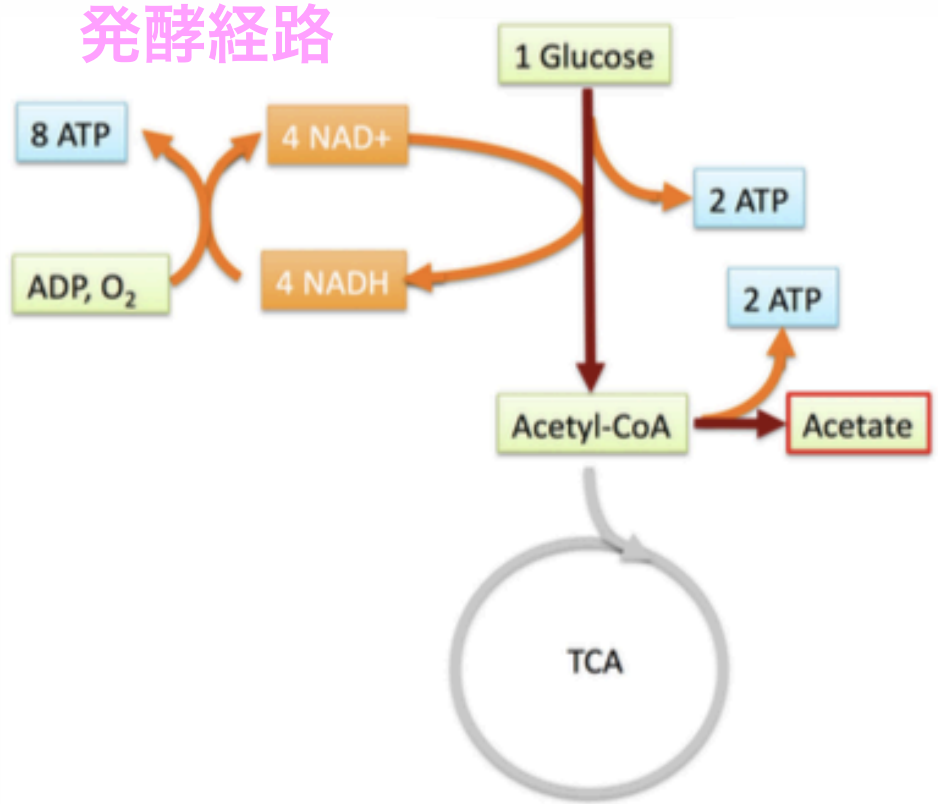
代謝現象の具体例：Warburg効果

栄養(炭素源)⤴ ⇒ 発酵 ⤴ & 呼吸 ⤵

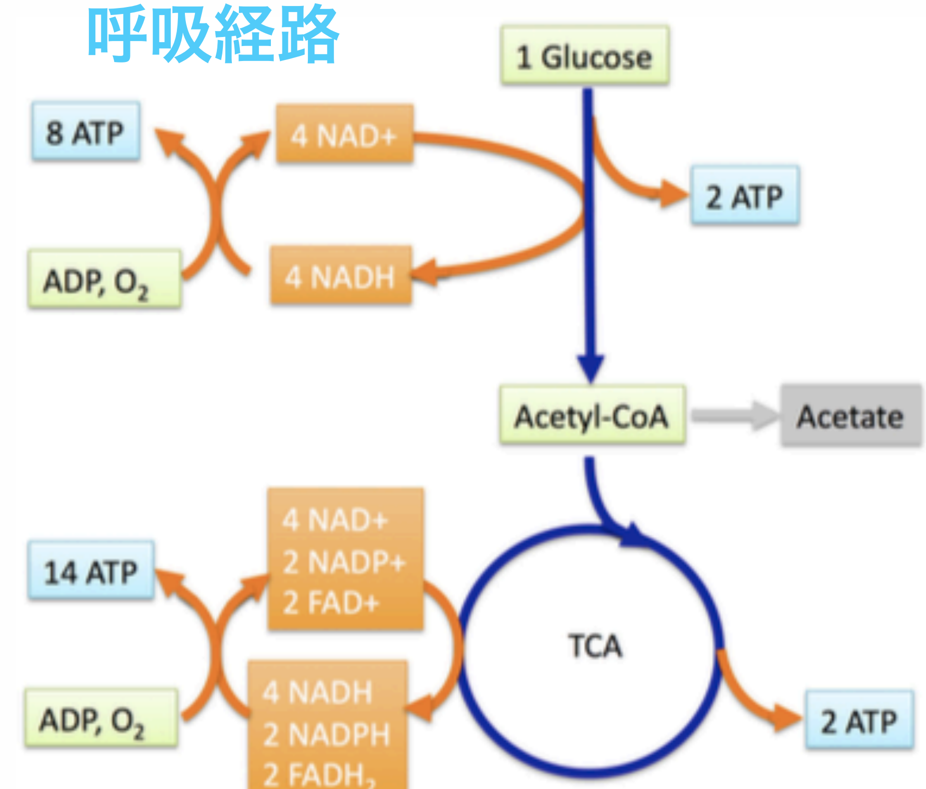
- 呼吸の方がエネルギー生成効率が高い：一見不合理
- 様々な細胞種で普遍的に見られる：

ガン細胞, 幹細胞, 免疫細胞; **酵母**(Crabtree効果), **大腸菌**(オーバーフロー代謝)

発酵経路



呼吸経路



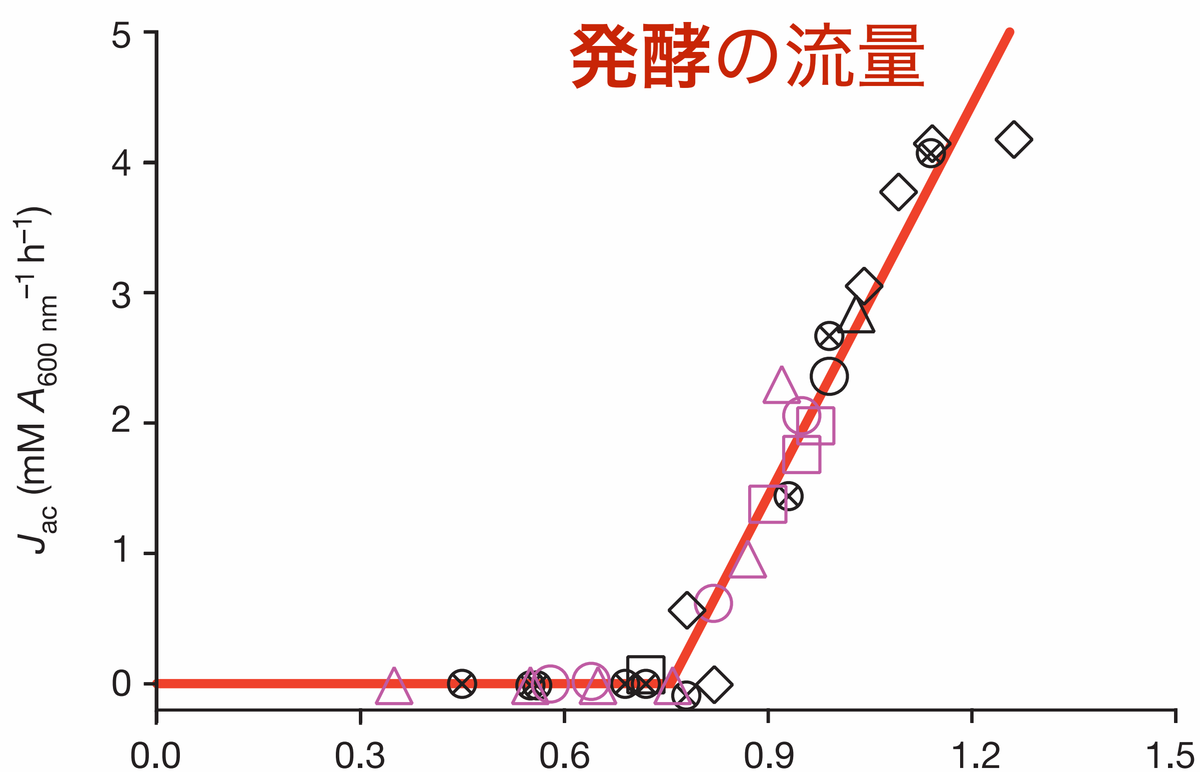
Basan *et al.* 2015

代謝現象の具体例：Warburg効果

栄養(炭素源) ⤴ ⇒ 発酵 ⤴ & 呼吸 ⤵

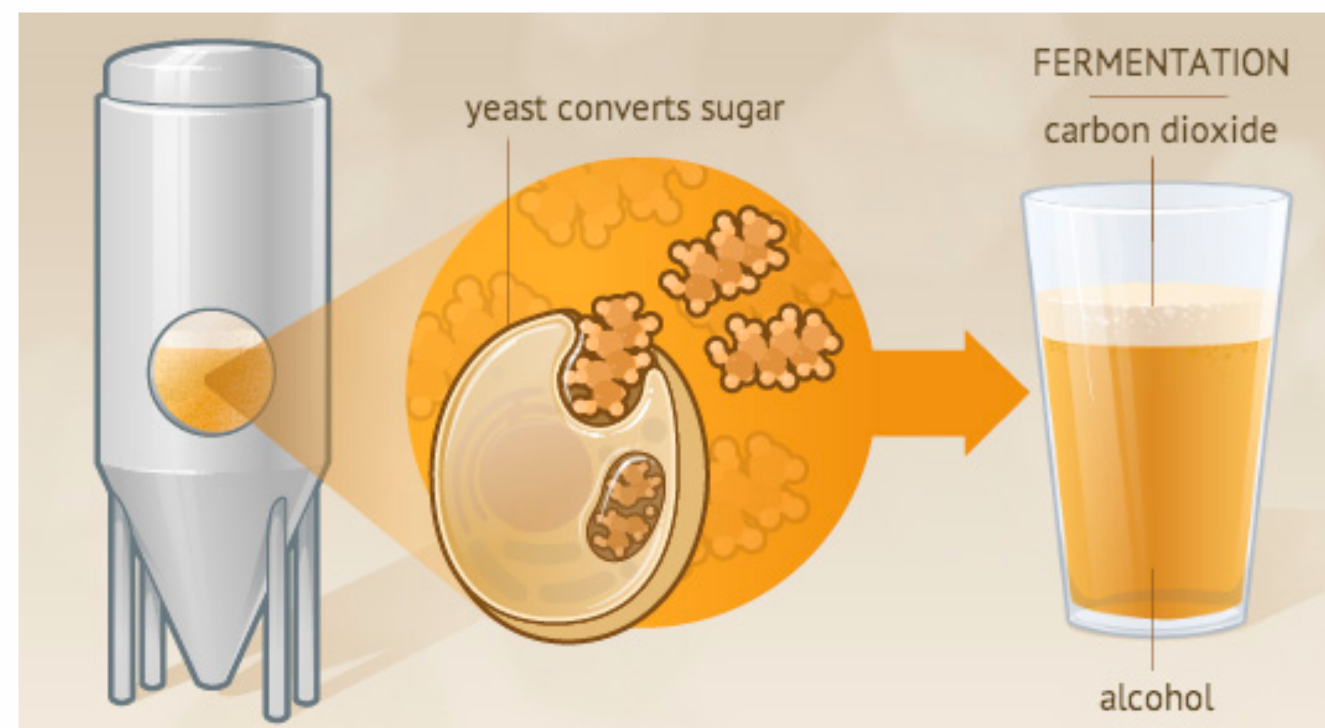
- 呼吸の方がエネルギー生成効率が高い：一見不合理
- 様々な細胞種で普遍的に見られる：

ガン細胞, 幹細胞, 免疫細胞; **酵母**(Crabtree効果), **大腸菌**(オーバーフロー代謝)



Basan *et al.* 2015: E.coli

成長率 [/h]



https://www.nlm.nih.gov/exhibition/fromdnatobeer

Warburg効果の原理：トレードオフ

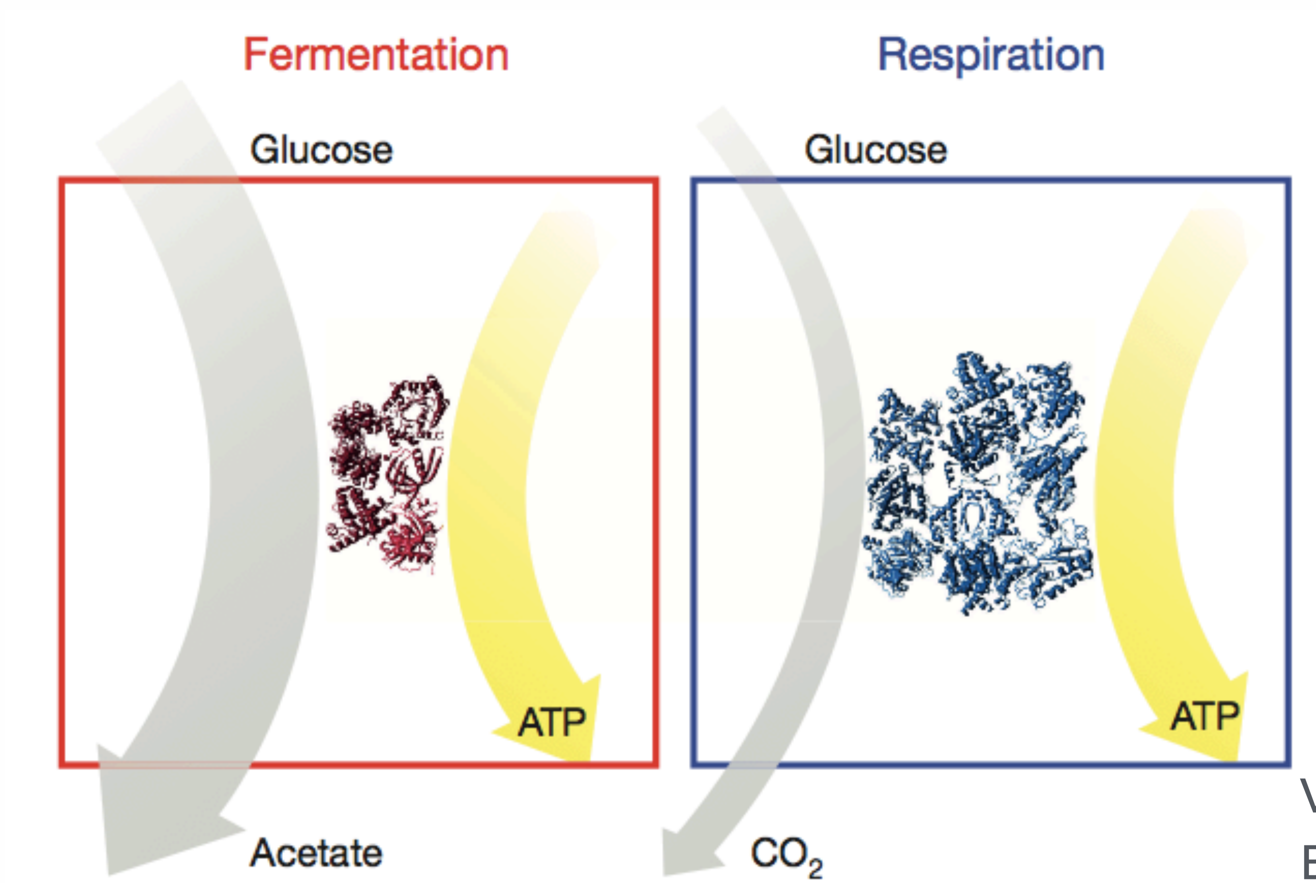
呼吸経路の方が発酵経路よりもATP生成効率が高い。しかし…

- Solvent capacity hypothesis
  呼吸経路の酵素の方が大きい（細胞内の体積をより多く要する）
- Proteome allocation hypothesis
  呼吸経路の酵素の方が大きい（アミノ酸をより多く要する）
- Membrane real estate hypothesis
  呼吸経路の酵素は 膜の表面積を要する
- Redox-Energy balance hypothesis
  呼吸経路はNAD+を消費（→ redox状態を変える）
- Trade-off in production of different metabolites hypothesis
  発酵経路の方がNADPHの生産効率は高い

Warburg効果の原理：トレードオフ

呼吸経路の方が発酵経路よりもATP生成効率が高い。しかし…

- **Solvent capacity hypothesis**
  呼吸経路の酵素の方が大きい（細胞内の体積をより多く要する）
- **Proteome allocation hypothesis**
  呼吸経路の酵素の方が大きい（アミノ酸をより多く要する）



lox状態を変える）

tes hypothesis

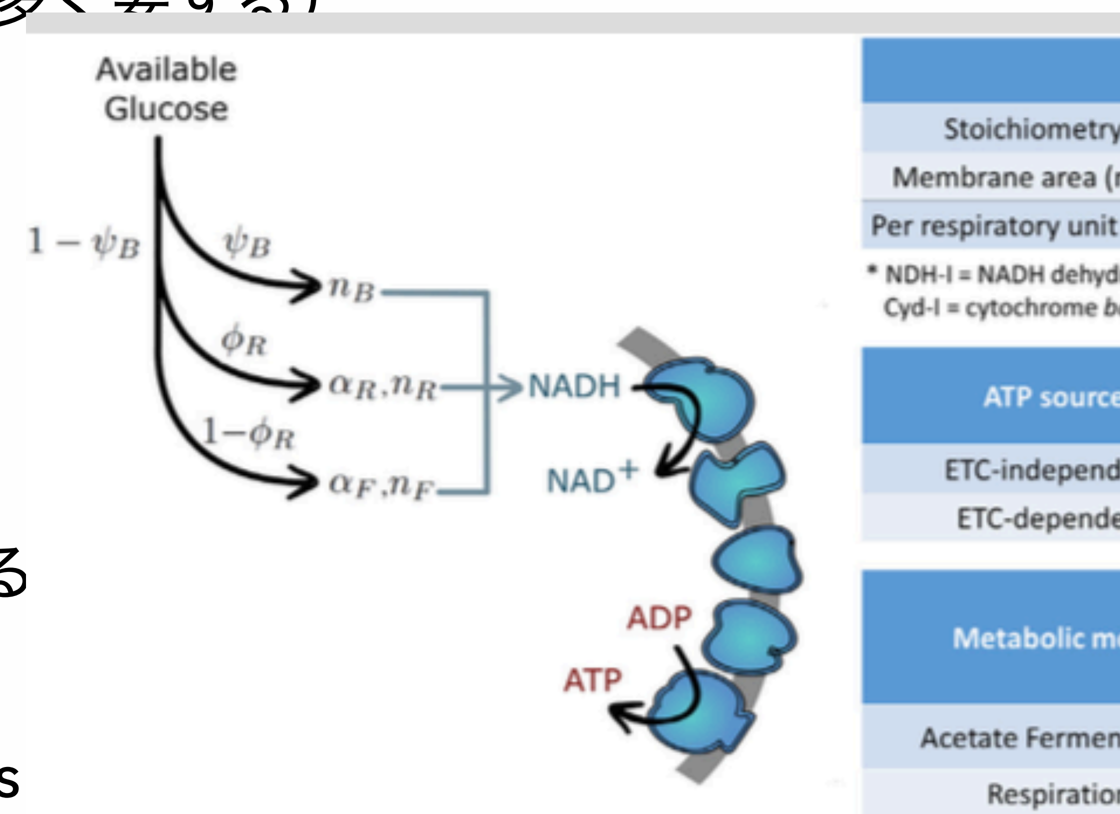
Vazquez et al. 2010
Basan *et al.* 2015

Warburg効果の原理：トレードオフ

呼吸経路の方が発酵経路よりもATP生成効率が高い。しかし…

- Solvent capacity hypothesis
  呼吸経路の酵素の方が大きい（細胞内の体積をより多く要する）
- Proteome allocation hypothesis
  呼吸経路の酵素の方が大きい（アミノ酸をより多く要する）
- **Membrane real estate hypothesis**
  呼吸経路の酵素は 膜の表面積を要する
- Redox-Energy balance hypothesis
  呼吸経路はNAD+を消費（→ redox状態を変える
- Trade-off in production of different metabolites
  発酵経路の方がNADPHの生産効率は高い

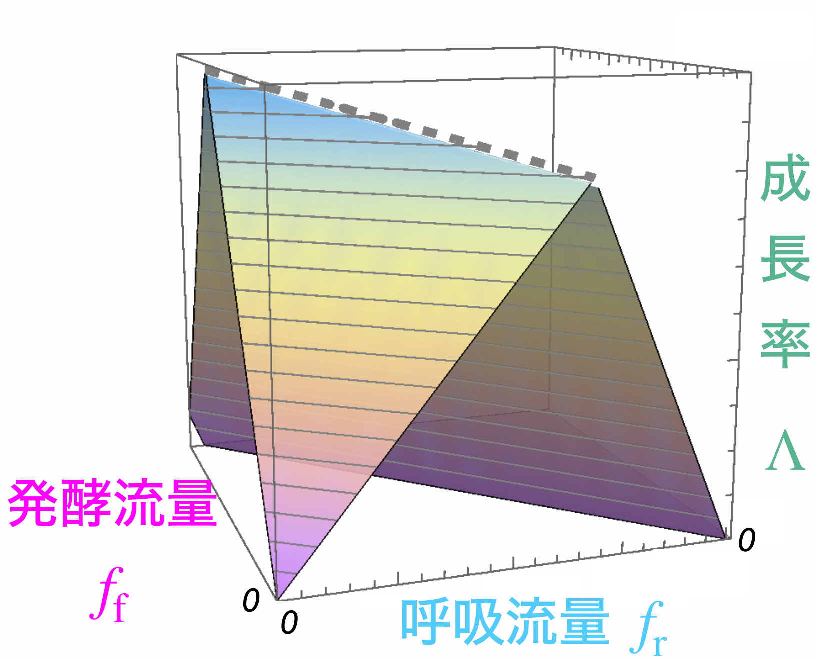
Dill *et al.* 2017

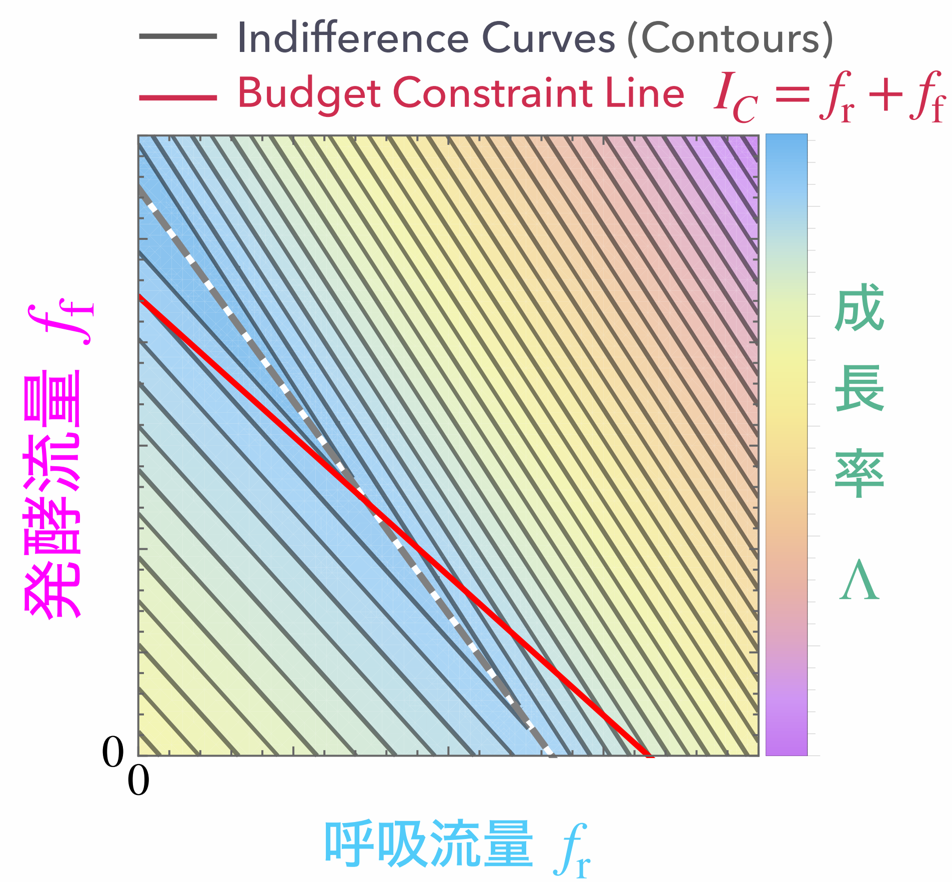


1. Acetate Fermentation Is More Surface-Efficient than Respira

「2財2目的」のトイモデル

- 成長率 $\Lambda(f_\mathrm{r}, f_\mathrm{f})$ を 炭素源の配分についての制約 $\sum_i p_i f_i \leq I_C$ のもと最大化
- トレードオフ & 質量保存則





「2財2目的」のトイモデル

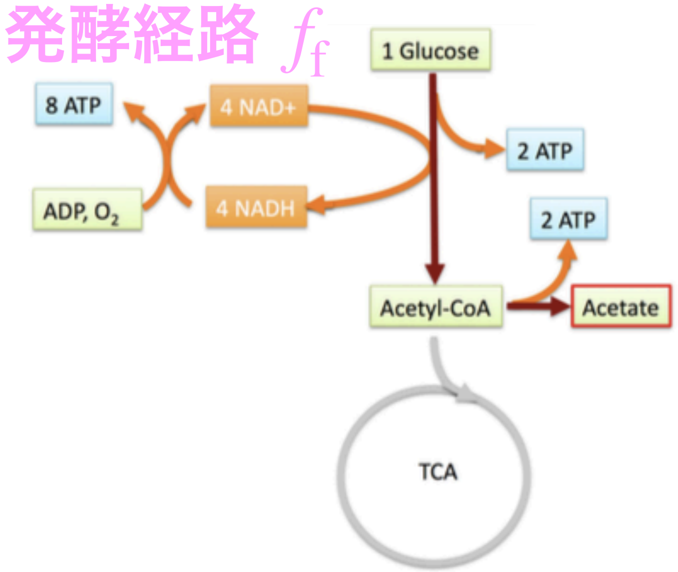
収入

炭素源流入 I_C

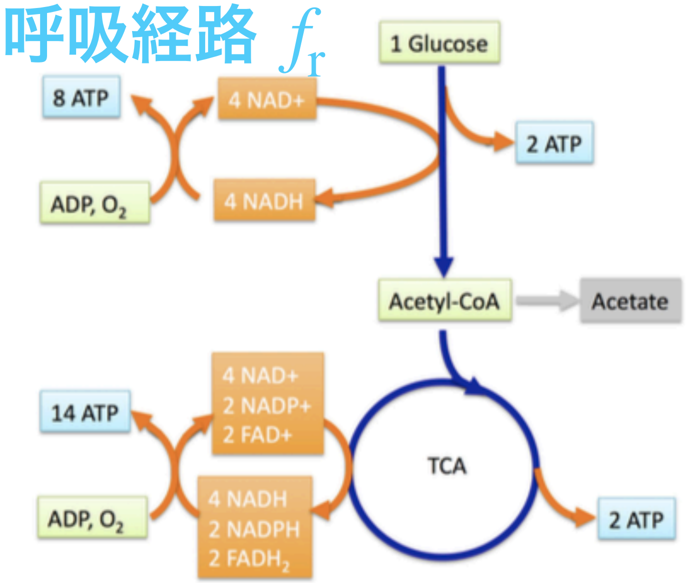
炭素源の配分についての
“予算制約” $\sum_i p_i f_i \leq I_C$

財

発酵経路 f_f



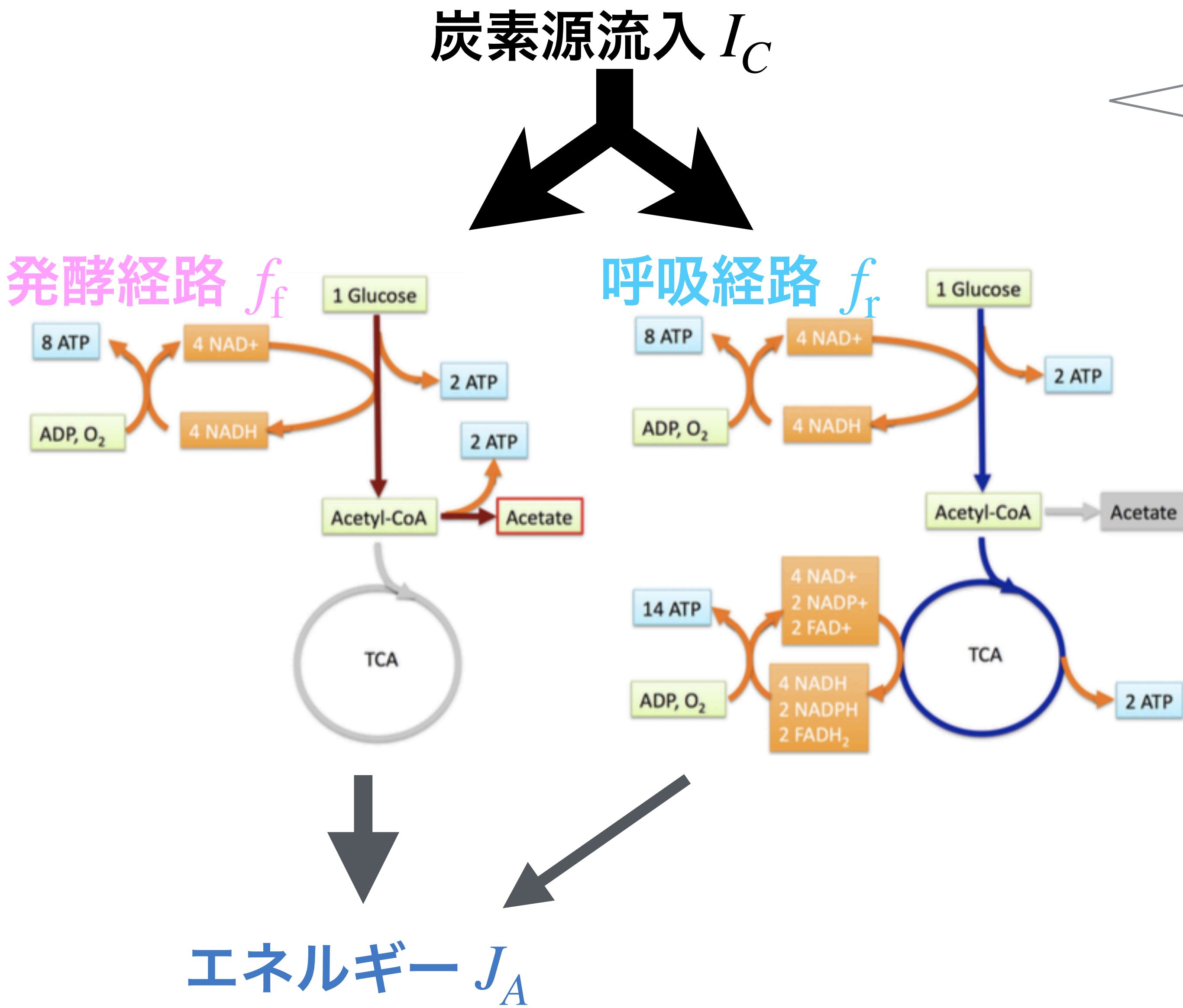
呼吸経路 f_r



「2財2目的」のトイモデル

収入

財



炭素源の配分についての
"予算制約" $\sum_i p_i f_i \leq I_C$

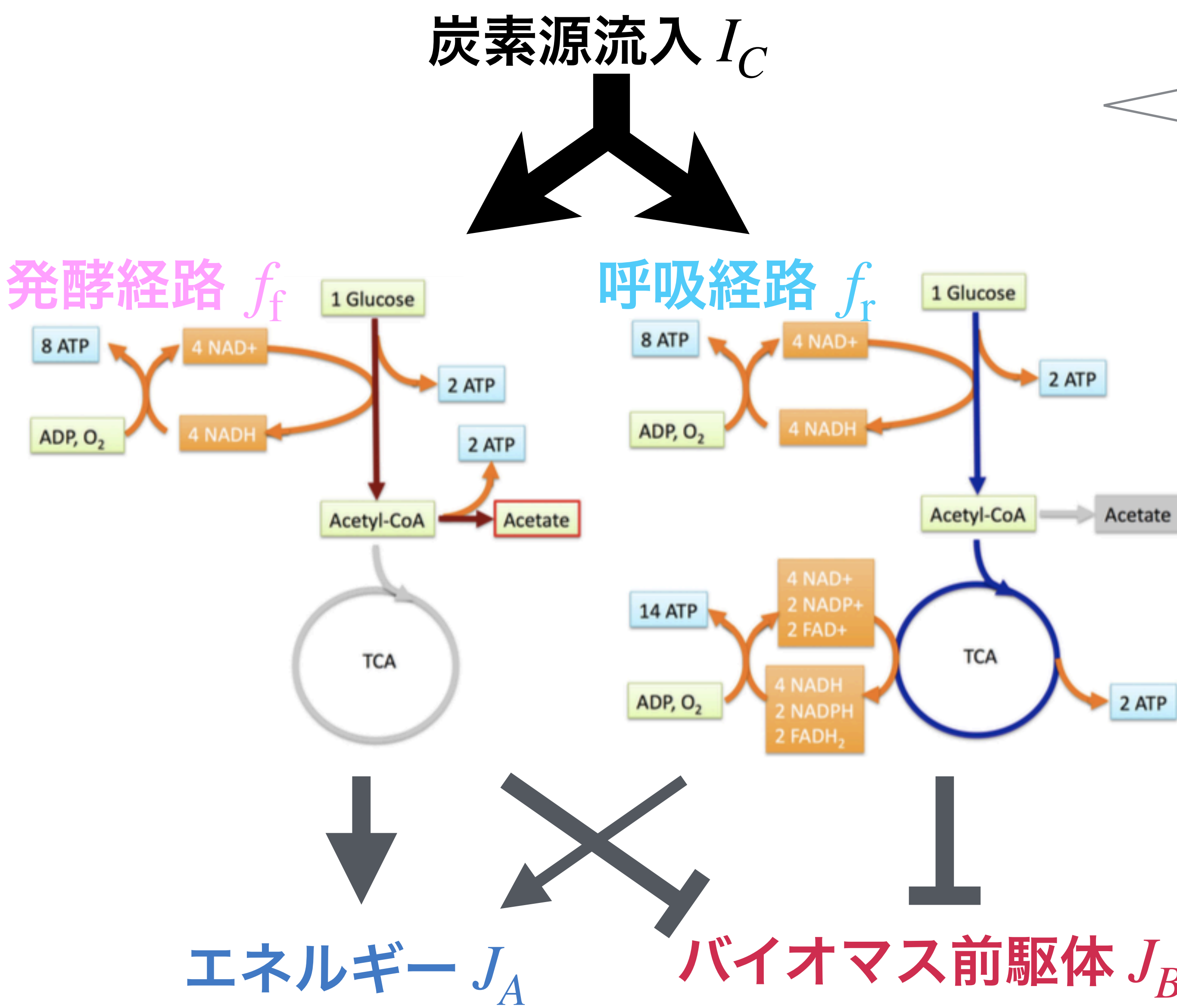
ATP 生成速度： $J_A = a_{\mathrm{r}} f_{\mathrm{r}} + a_{\mathrm{f}} f_{\mathrm{f}}$

呼吸経路は発酵経路よりもATP生成効率が高い：<u>係数 $a_{\mathrm{r}} > a_{\mathrm{f}}$</u>

「2財2目的」のトイモデル

収入

財



炭素源の配分についての
"予算制約" $\sum_i p_i f_i \leq I_C$

ATP 生成速度： $J_A = a_\mathrm{r} f_\mathrm{r} + a_\mathrm{f} f_\mathrm{f}$

係数 $a_\mathrm{r} > a_\mathrm{f}$

バイオマス前駆体生成速度：

$$J_\mathrm{B} = J_{B,\mathrm{tot}} - b_\mathrm{r} a_\mathrm{r} f_\mathrm{r} - b_\mathrm{f} a_\mathrm{f} f_\mathrm{f}$$

呼吸は発酵よりも「炭素源以外の資源」を多く要する：

係数 $b_\mathrm{r} > b_\mathrm{f}$

e.g., biomembrane, NADH, intracellular space, protein

「2財2目的」のトイモデル

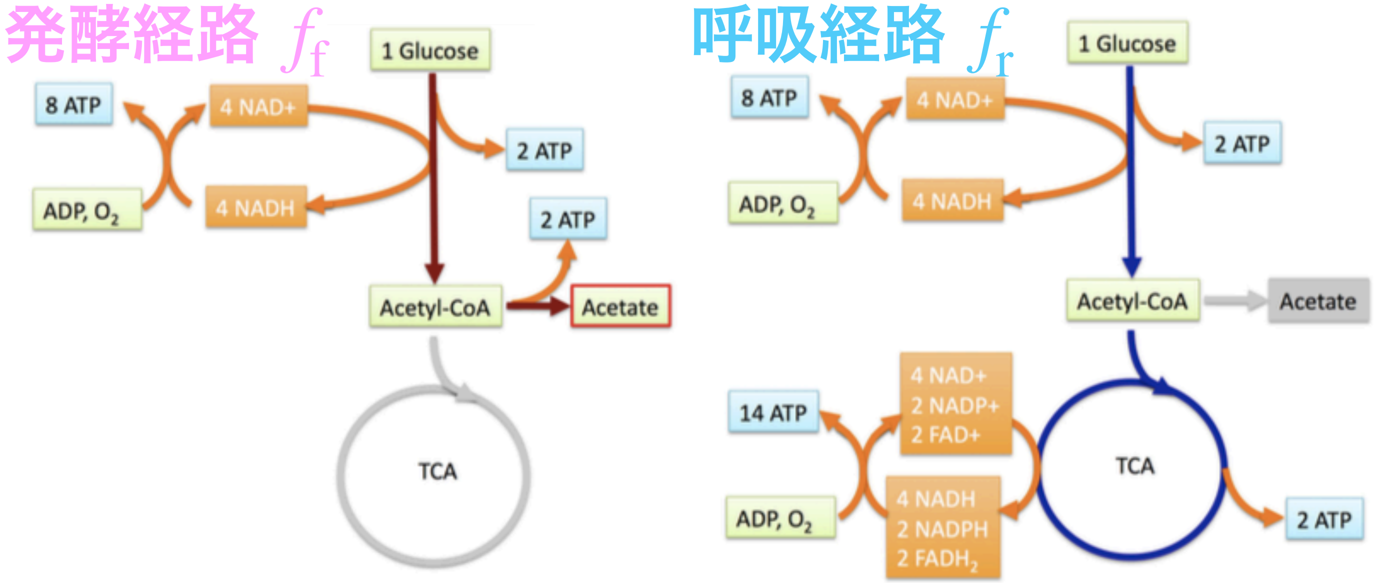
収入

炭素源流入 I_C

炭素源の配分についての
"予算制約" $\sum_i p_i f_i \leq I_C$

財

発酵経路 f_f　　呼吸経路 f_r



ATP 生成速度：$J_A = a_\mathrm{r} f_\mathrm{r} + a_\mathrm{f} f_\mathrm{f}$

係数 $a_\mathrm{r} > a_\mathrm{f}$

バイオマス前駆体生成速度：

$$J_\mathrm{B} = J_{B,\mathrm{tot}} - b_\mathrm{r} a_\mathrm{r} f_\mathrm{r} - b_\mathrm{f} a_\mathrm{f} f_\mathrm{f}$$

係数 $b_\mathrm{r} > b_\mathrm{f}$

エネルギー J_A　　バイオマス前駆体 J_B

補完性

質量保存則 **min**

成長率 Λ

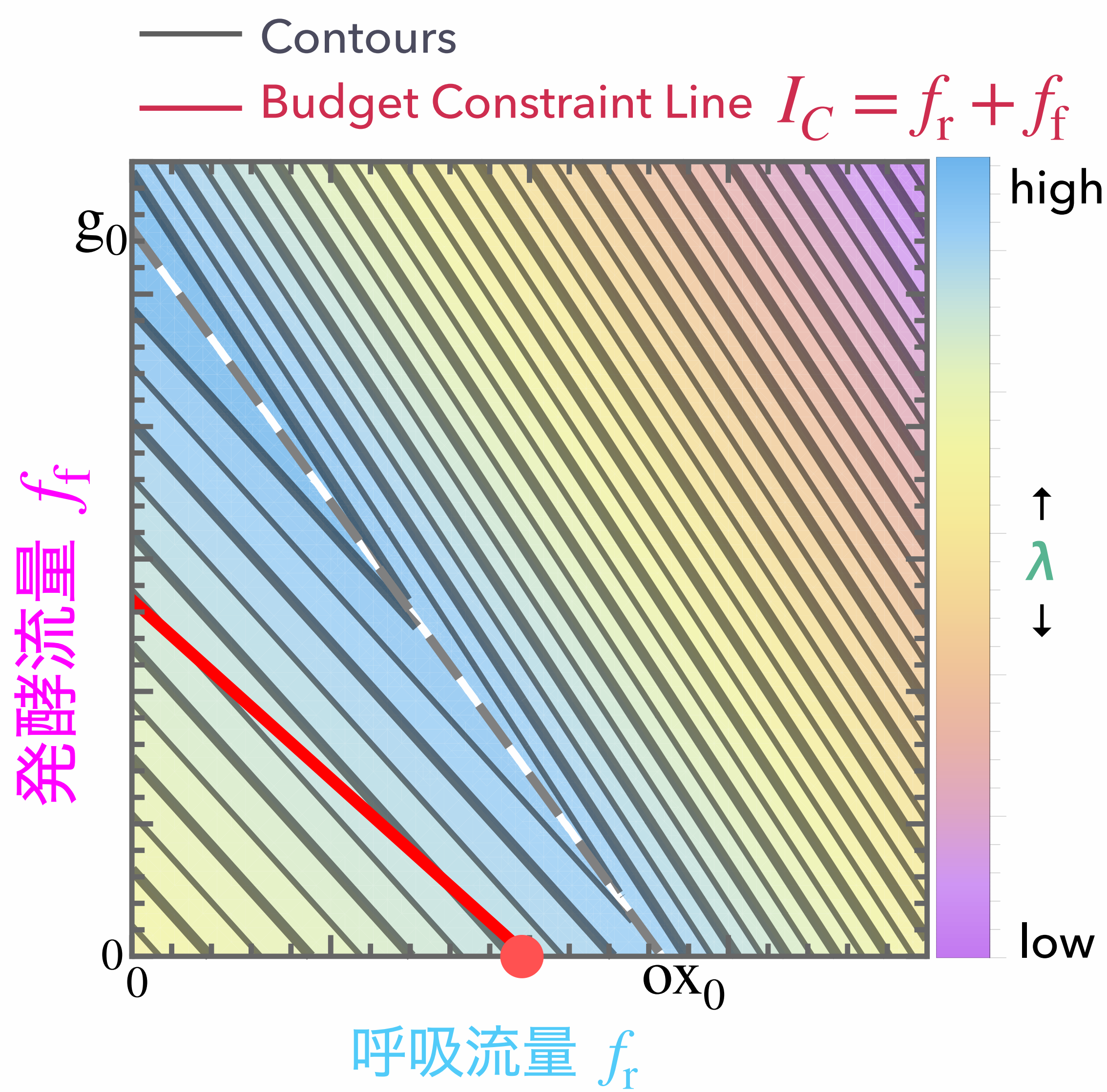
代謝系における質量保存則

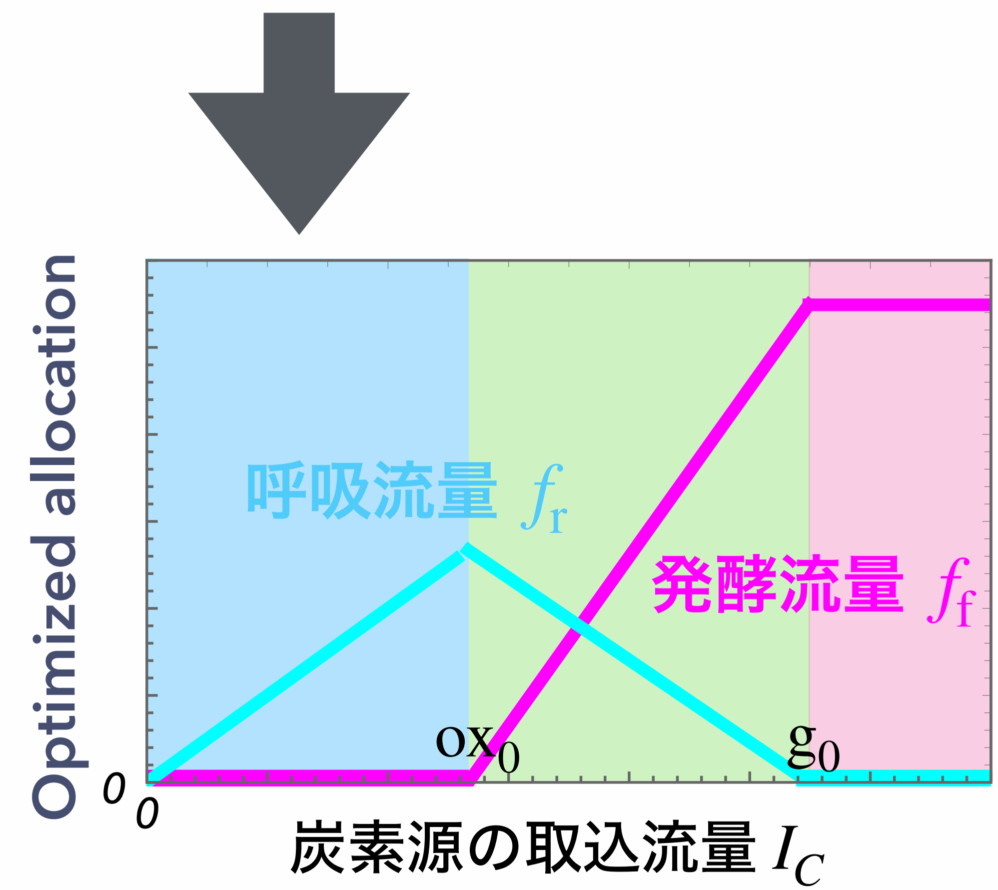
⇒ バイオマス生成**反応の速度**は**最も少ない**
反応物のフラックスによって律速

炭素源流入の変化に対する応答

☑ 最適化の帰結としてWarburg効果を説明

☑ 普遍的な現象の背後に普遍的な原理

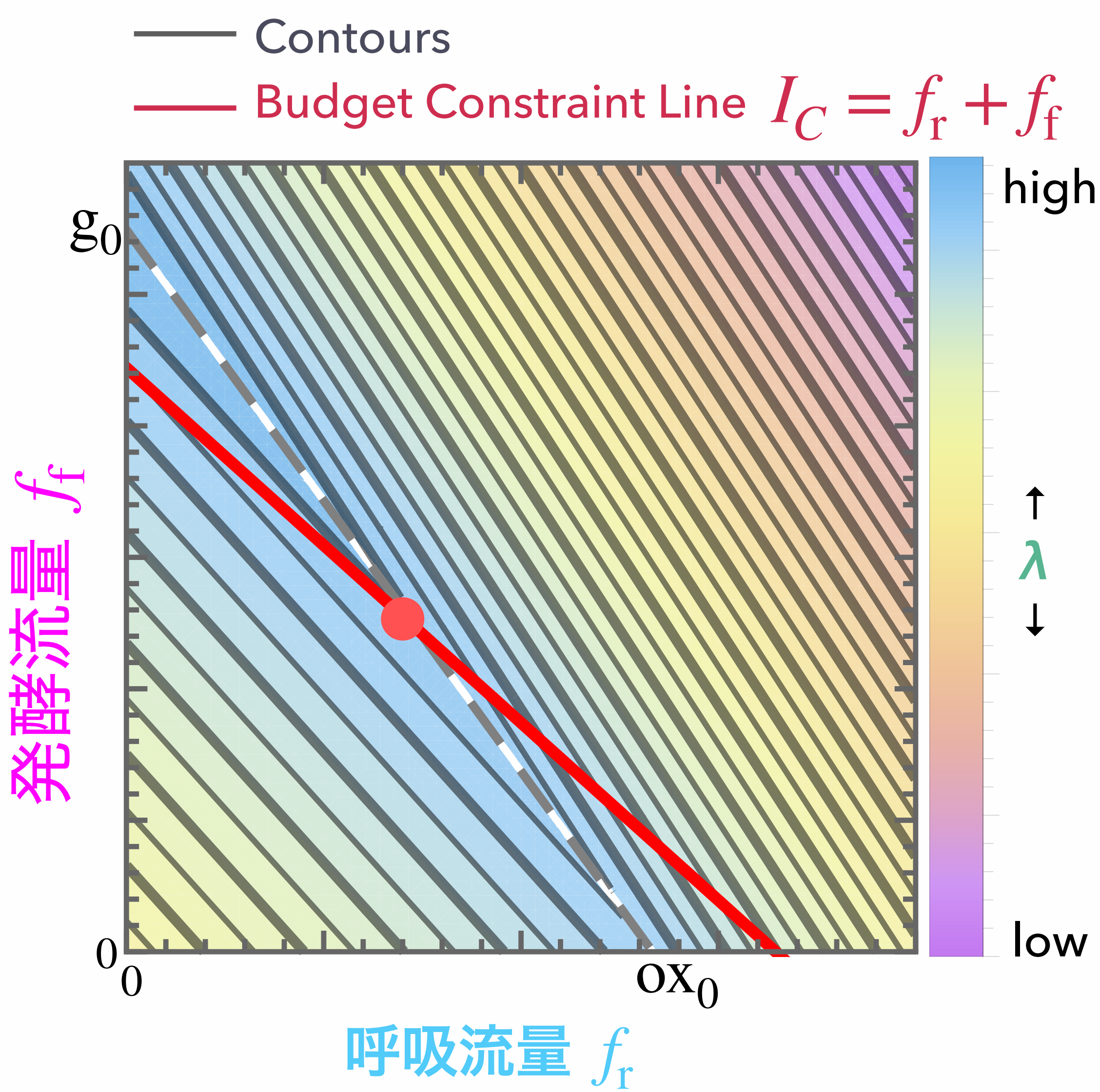


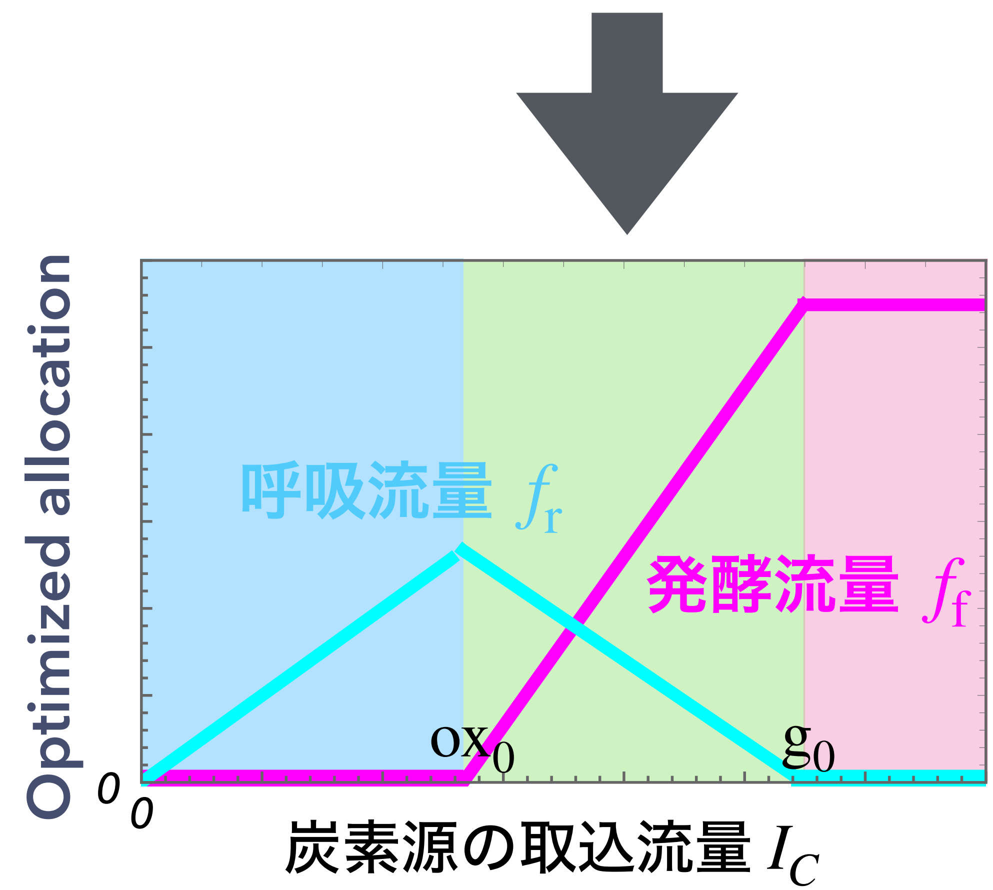


炭素源流入の変化に対する応答

☑ 最適化の帰結としてWarburg効果を説明

☑ 普遍的な現象の背後に普遍的な原理

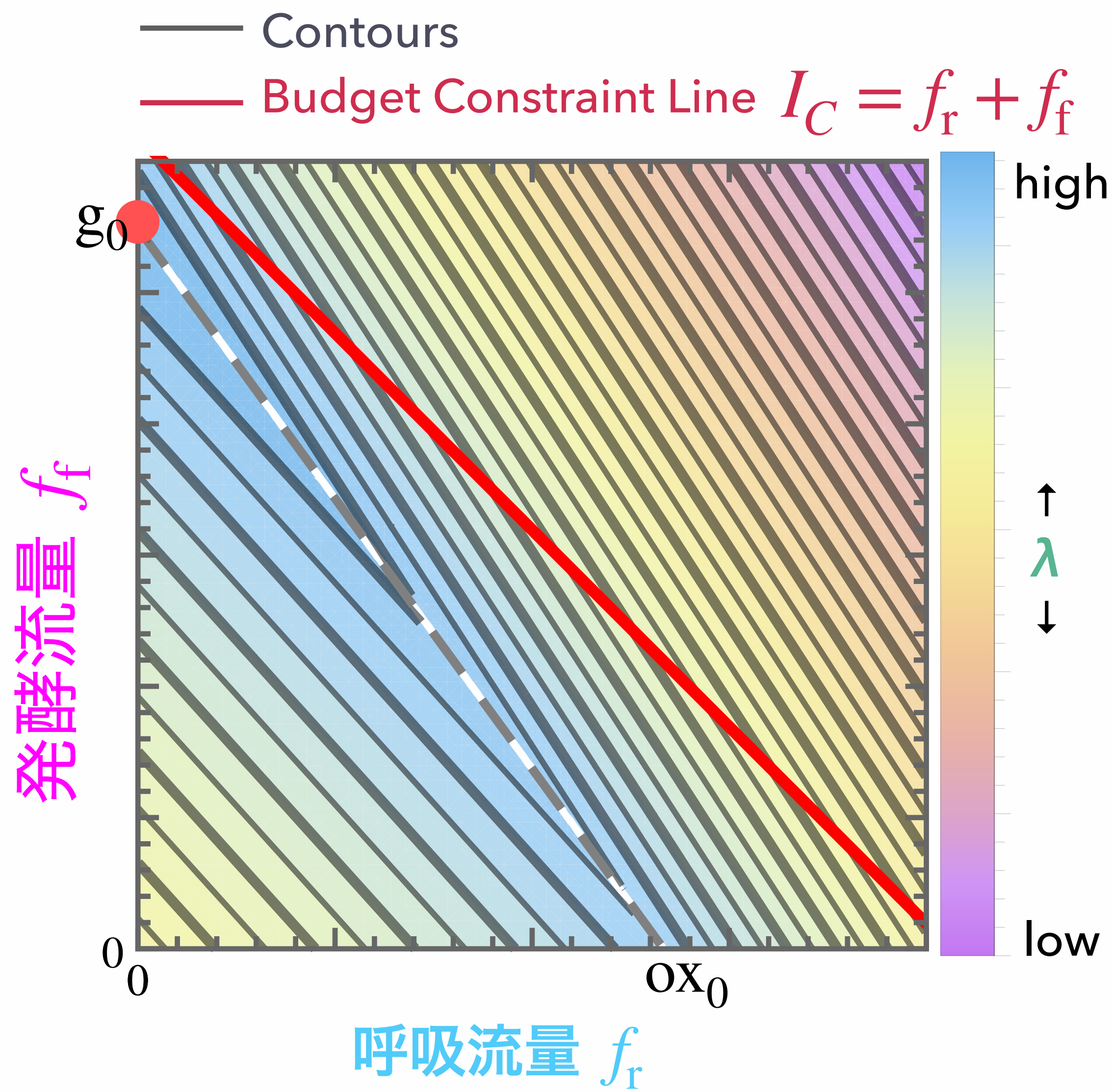


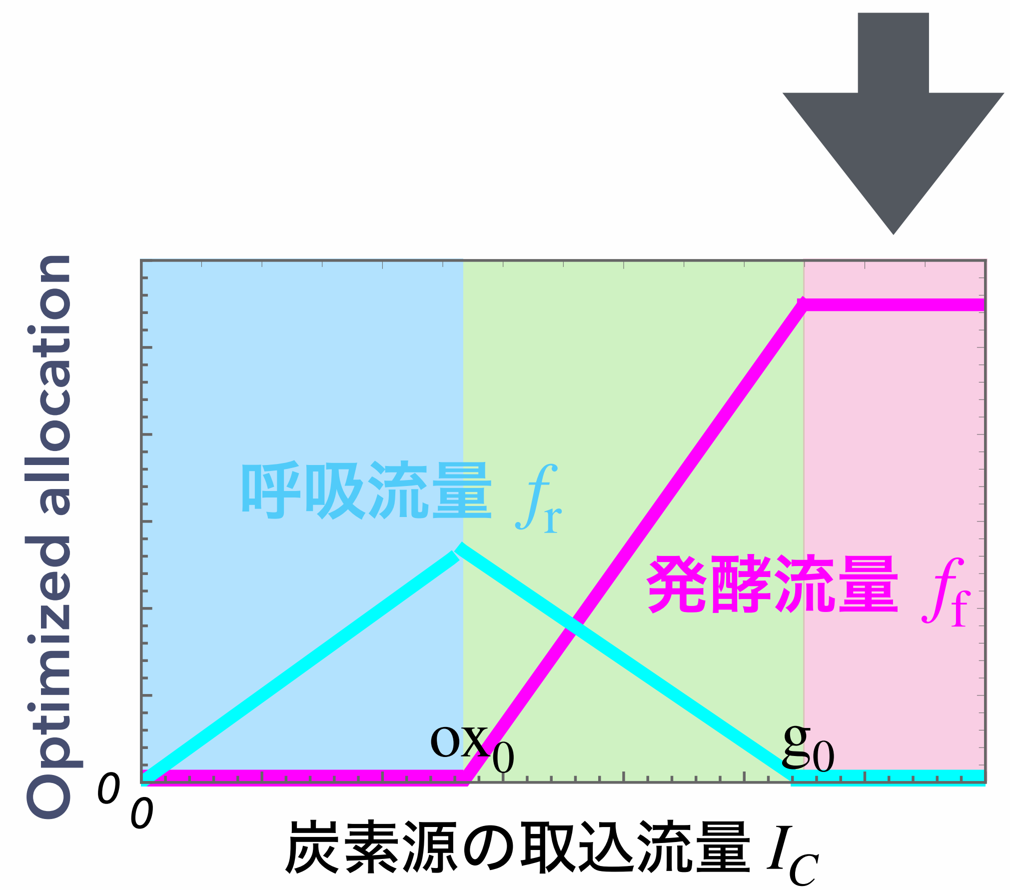


炭素源流入の変化に対する応答

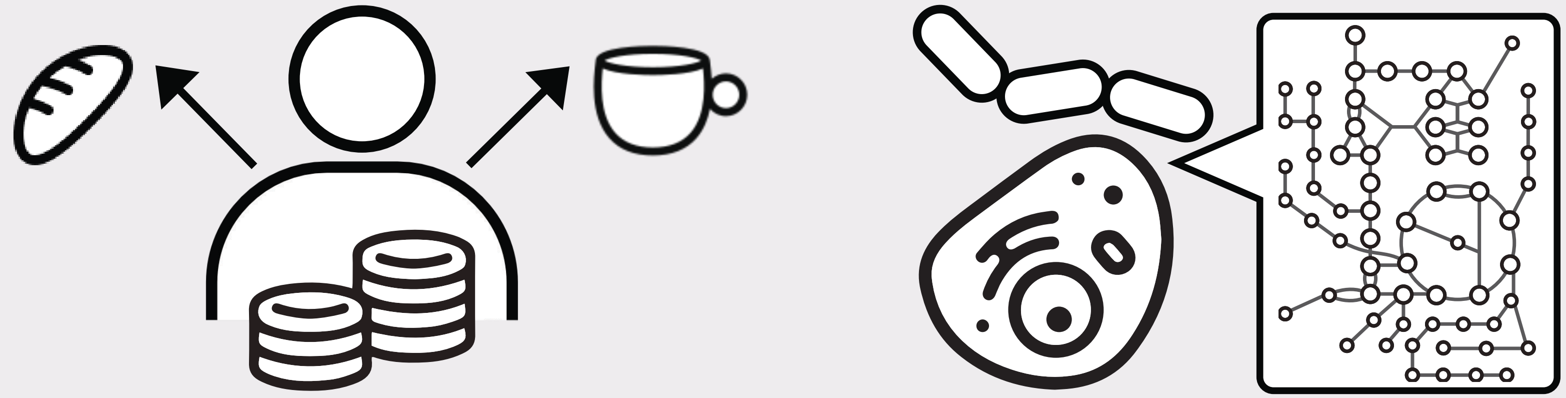
☑ 最適化の帰結としてWarburg効果を説明

☑ 普遍的な現象の背後に普遍的な原理





代謝経済学 = 栄養環境変動や薬剤投与に対する応答理論



ミクロ経済学	代謝系
効用（利得）	増殖速度
所得（収入）	栄養取り込み
財（商品）	代謝経路
需要（購入量）	代謝フラックス
価格	薬剤の投与量
補完性	質量保存則

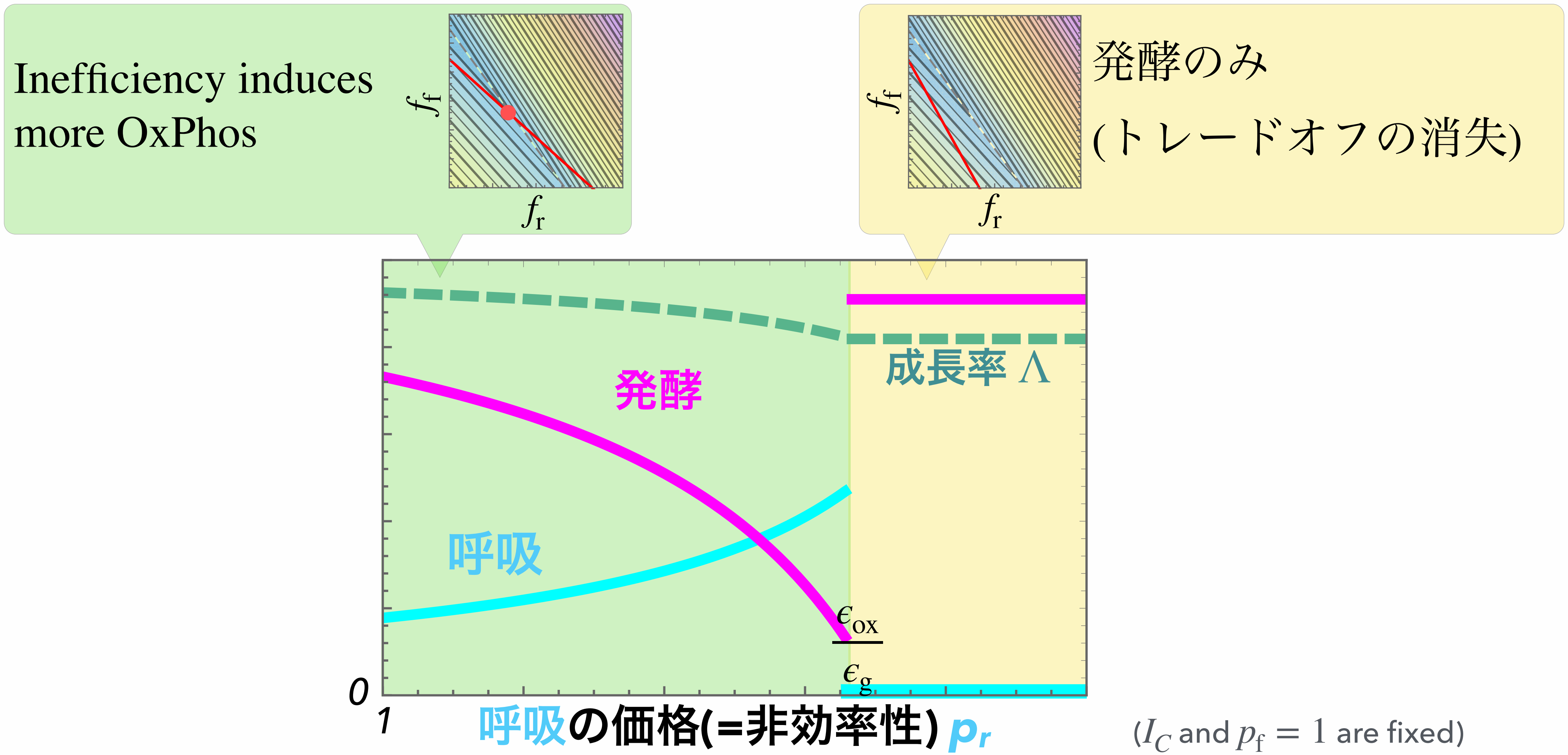
$$p_{\mathrm{r}} f_{\mathrm{r}} + p_{\mathrm{f}} f_{\mathrm{f}} \leq I_C$$

経済学における**価格 = 貨幣**から**商品**への変換の非効率性

代謝系における**価格 = 栄養**から**最終代謝物**への変換の非効率性

⇒「薬剤投与による代謝経路の非効率性 (e.g.,中間代謝物の漏出) ⇔ 価格>1」

価格 p_r の変動への代謝応答



① 価格 p_r ↗ ⇒ 呼吸流量 f_r ↗ : 呼吸経路 は非効率的になるほど活性化

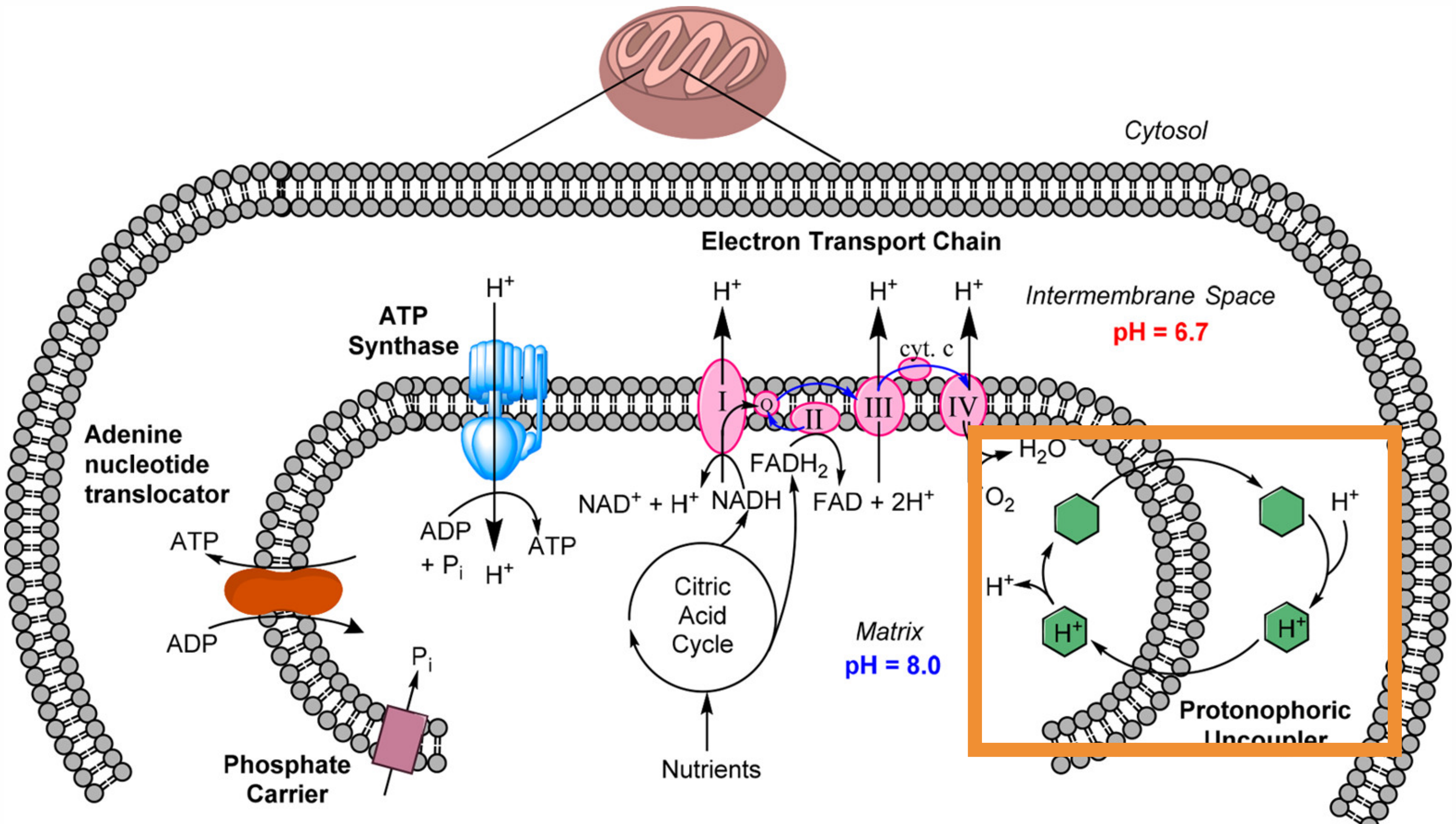
② 反応速度 f_r,f_f は ある p_r で不連続的に変化

脱共役剤 = 呼吸の代謝価格 の上昇

脱共役剤 (**uncouplers of Respiration**)

・ATPを生成するためのプロトン勾配の散逸

・抗がん剤としても使われる



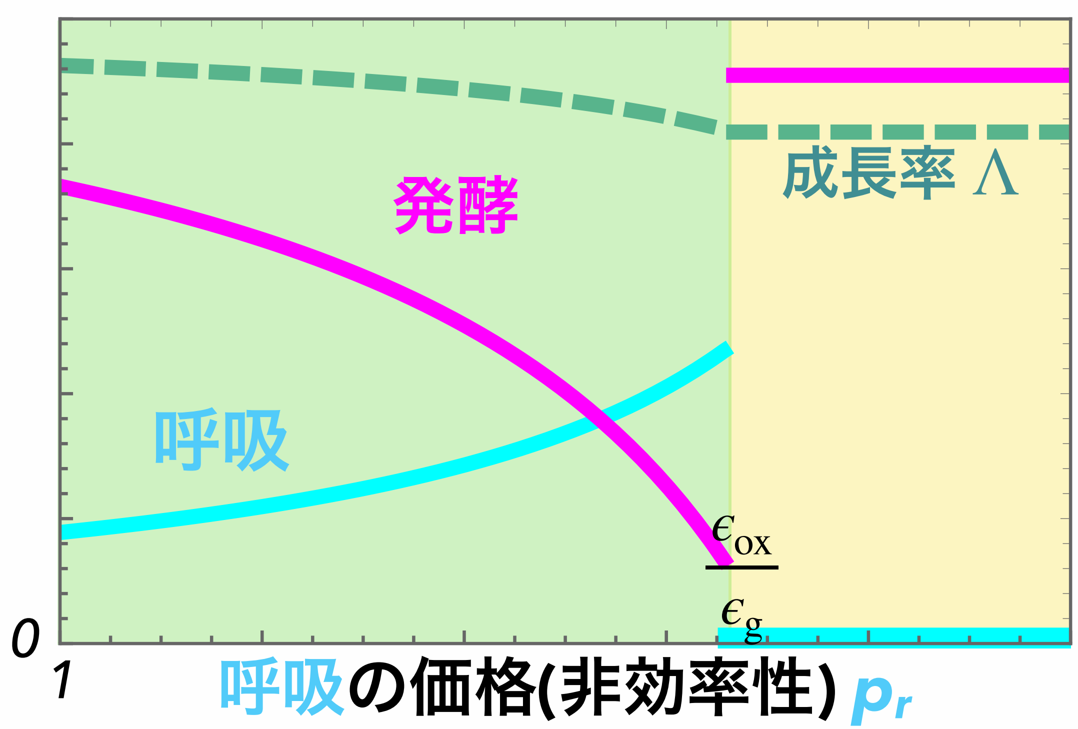
Childress, *et al.* 2018

Drug-induced reverse Warburg effect

脱共役財の投与 はエネルギー生産のためのプロトン勾配を散逸

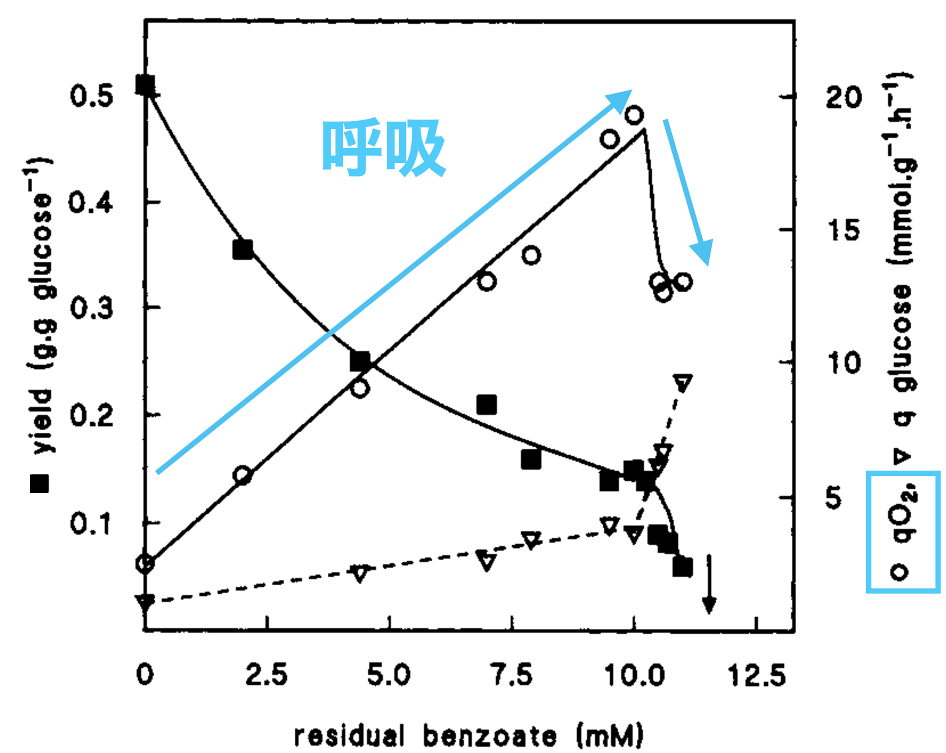
⇒ **呼吸 はかえって促進され その後不連続的に抑制**

理論



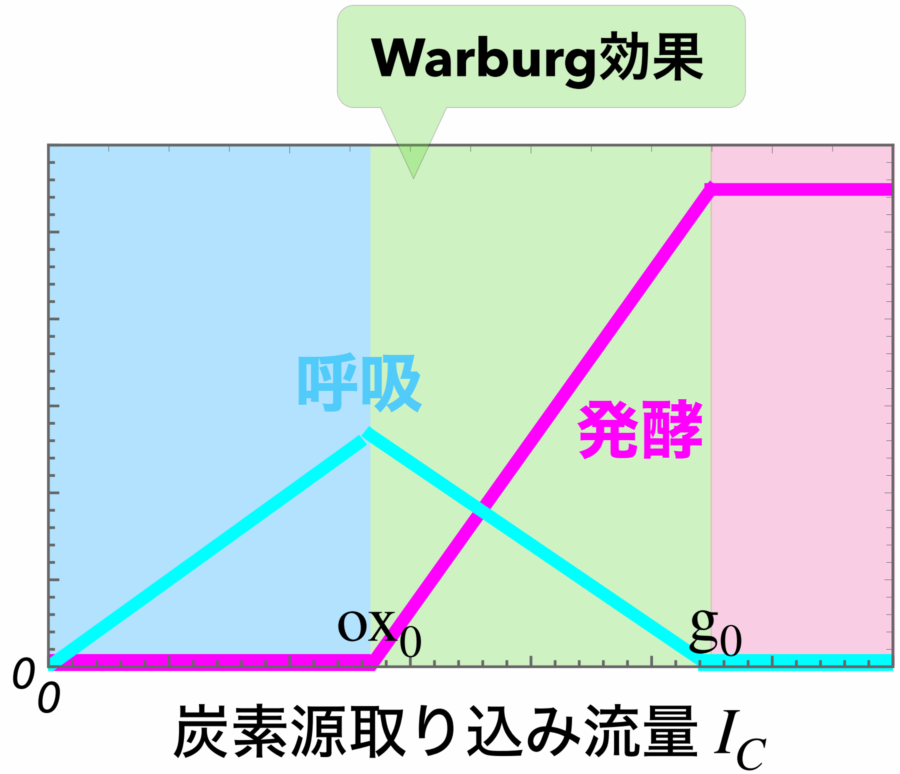
実験

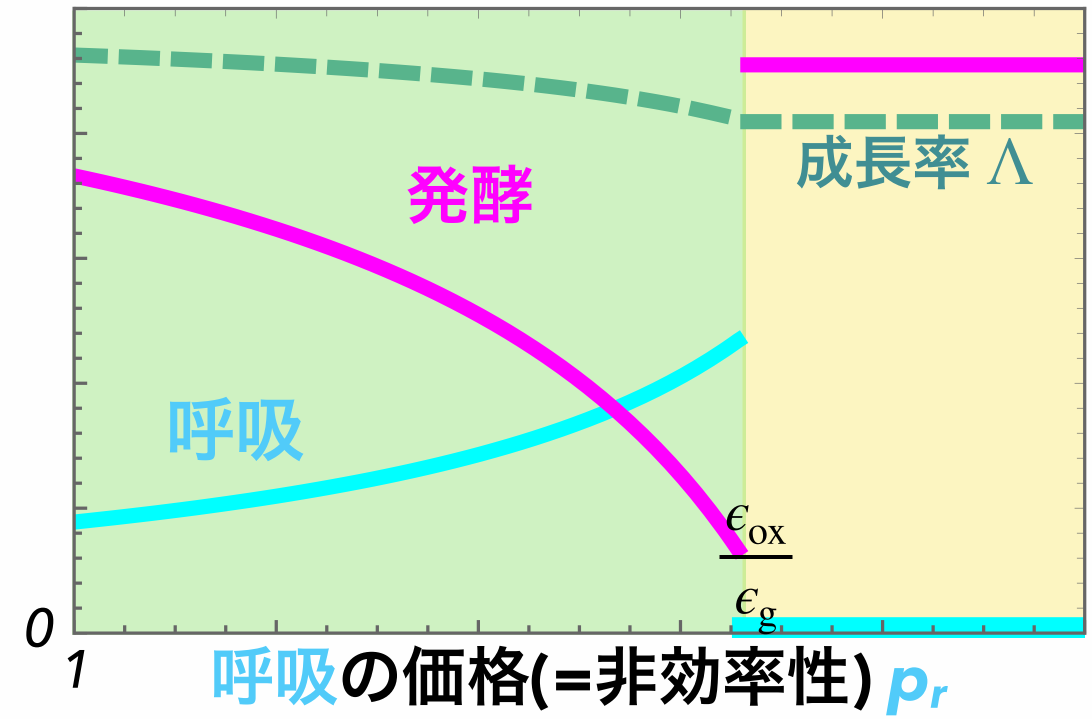
Verduyn *et al.* 1992: yeast



脱共役剤の投与量

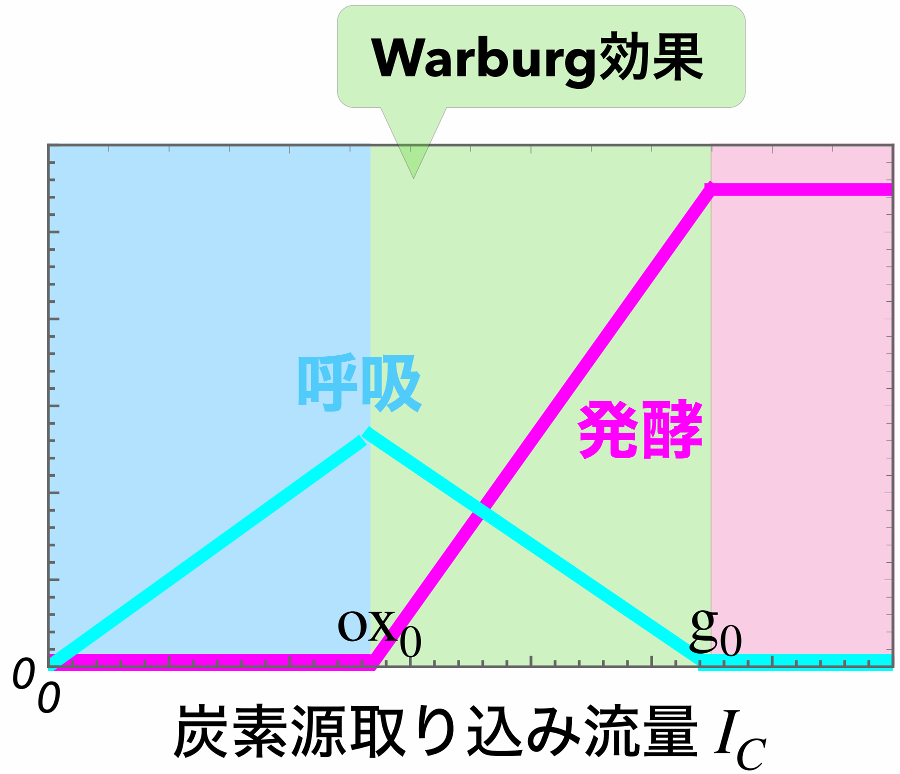
Giffen財としての呼吸経路

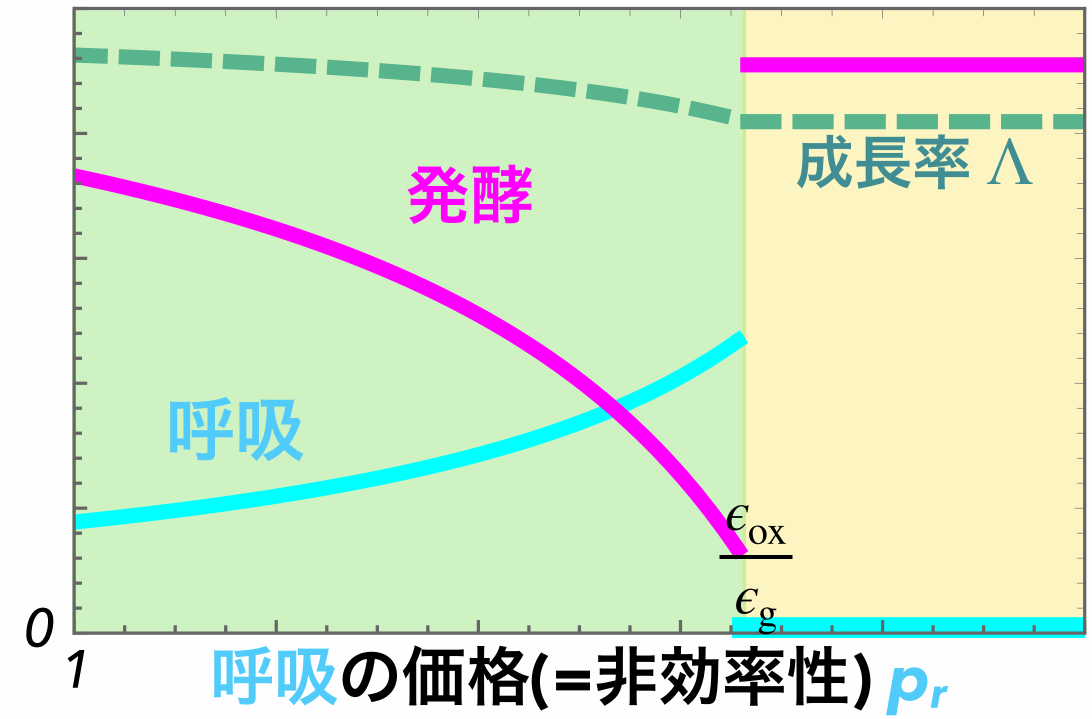




	価格p_i↑	収入I↑	例（経済）	例（代謝）
通常財	需要x_i↓	x_i↑	コーヒー	
下級財	x_i↓	x_i↓	即席コーヒー	
Veblen財	x_i↑	x_i↑	ブランド品	
Giffen財	x_i↑	x_i↓	?	

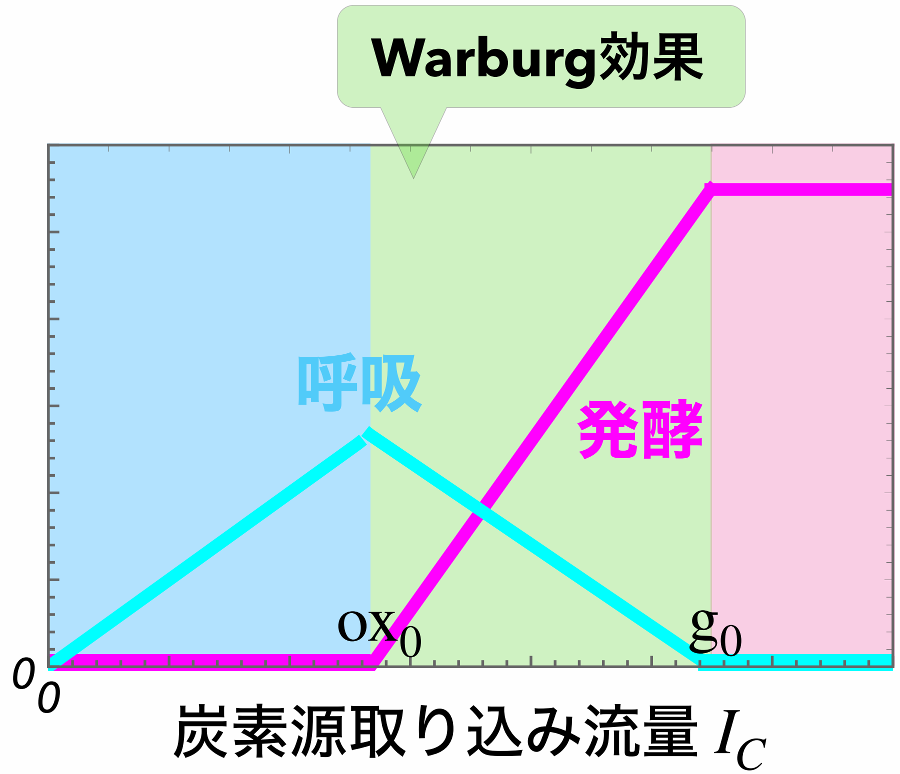
Giffen財としての呼吸経路

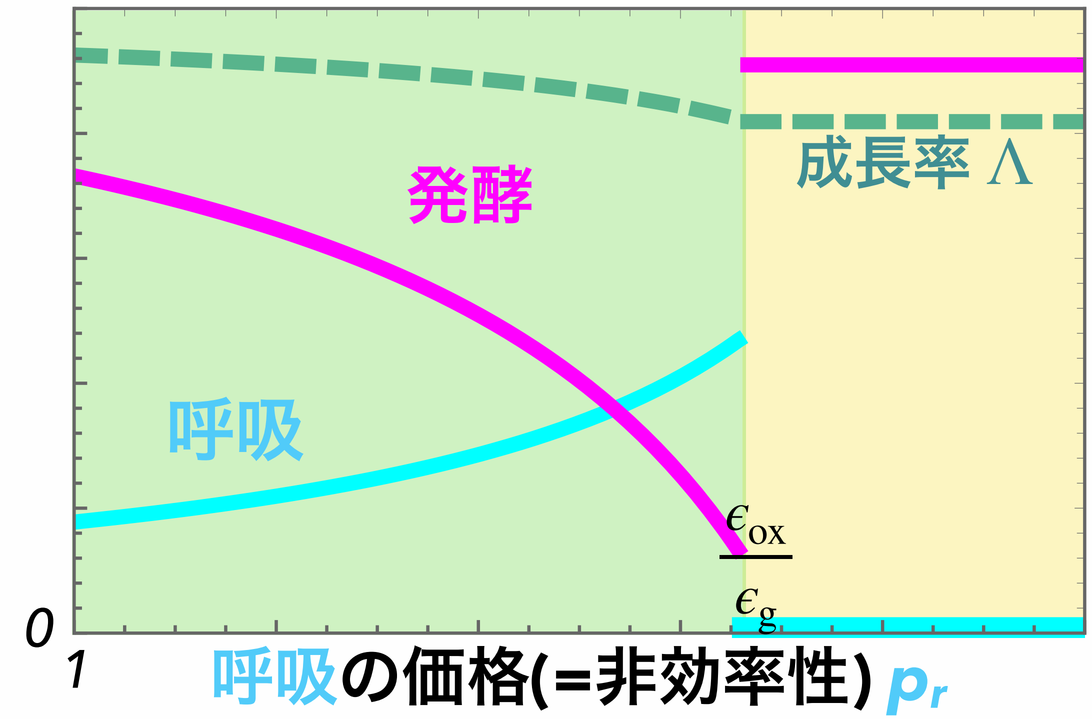




	価格p_i↑	収入I↑	例（経済）	例（代謝）
通常財	需要x_i↓	x_i↑	コーヒー	
下級財	x_i↓	x_i↓	即席コーヒー	
Veblen財	x_i↑	x_i↑	ブランド品	
Giffen財	x_i↑	x_i↓	?	呼吸経路

Giffen財としての呼吸経路

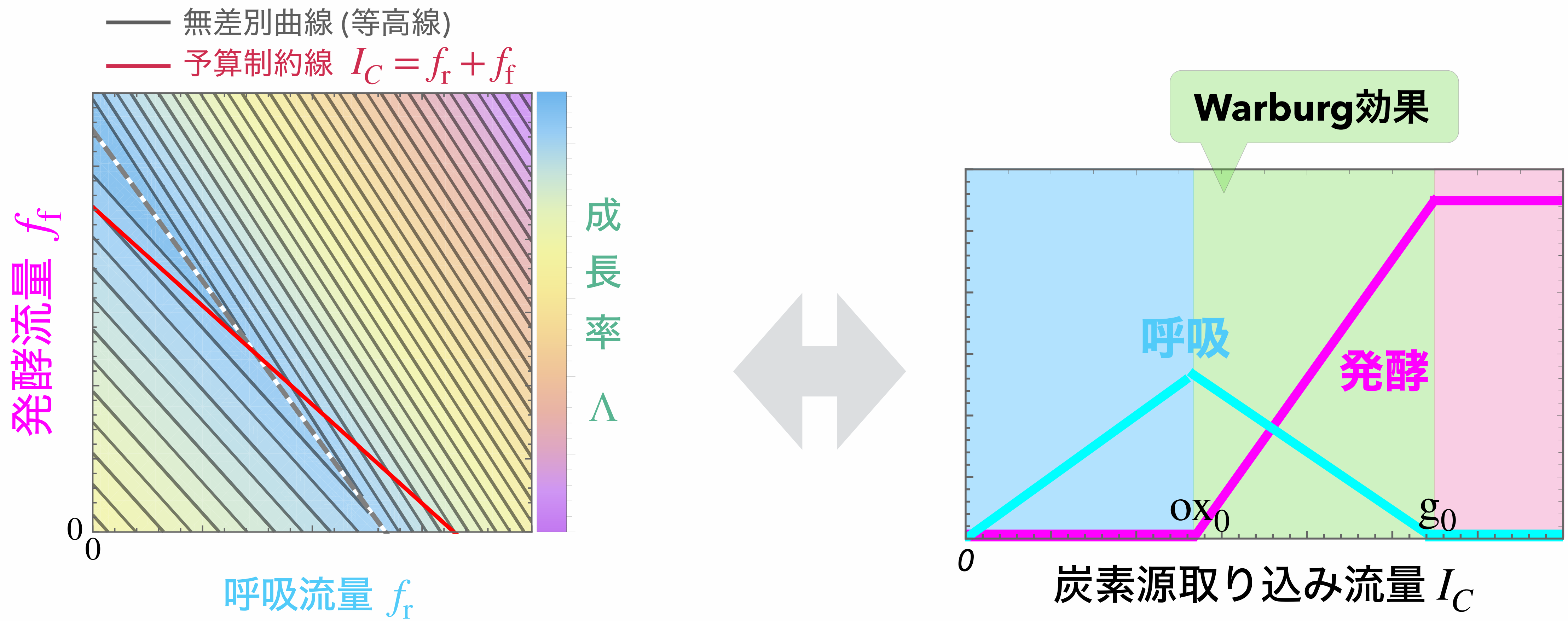




	価格p_i↑	収入I↑	例（経済）	例（代謝）
通常財	需要x_i↓	x_i↑	コーヒー	発酵経路
下級財	x_i↓	x_i↓	即席コーヒー	×
Veblen財	x_i↑	x_i↑	ブランド品	×
Giffen財	x_i↑	x_i↓	?	呼吸経路

中まとめ：Warburg効果の”代謝経済学”

トレードオフ(比較優位) & 質量保存則



- **Warburg効果 とその逆転 を統合する ミニマルモデル**
  - トレードオフと質量保存則の帰結
- 脱共役剤への応答の予言：Giffen財 & 不連続的な代謝応答

1. 代謝経済学の具体例: Warburg効果とGiffen財

2. 代謝における「線形応答関係式」

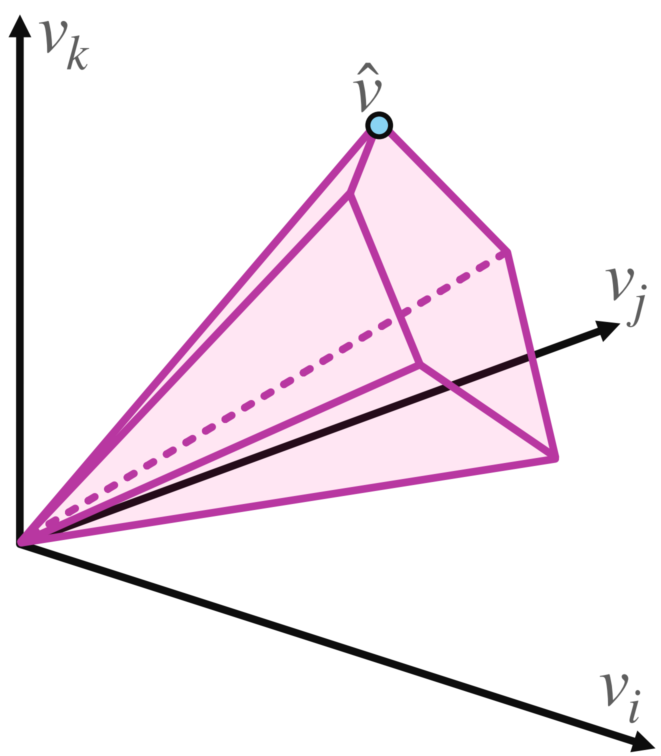
Yamagishi & Hatakeyama. *Phys Rev Lett* 2023

3. 細胞成長における収穫逓減則

4. まとめと展望

一般論へ向けて：CBMとミクロ経済学の等価性

Constraint-Based Modeling formulation in reaction flux space

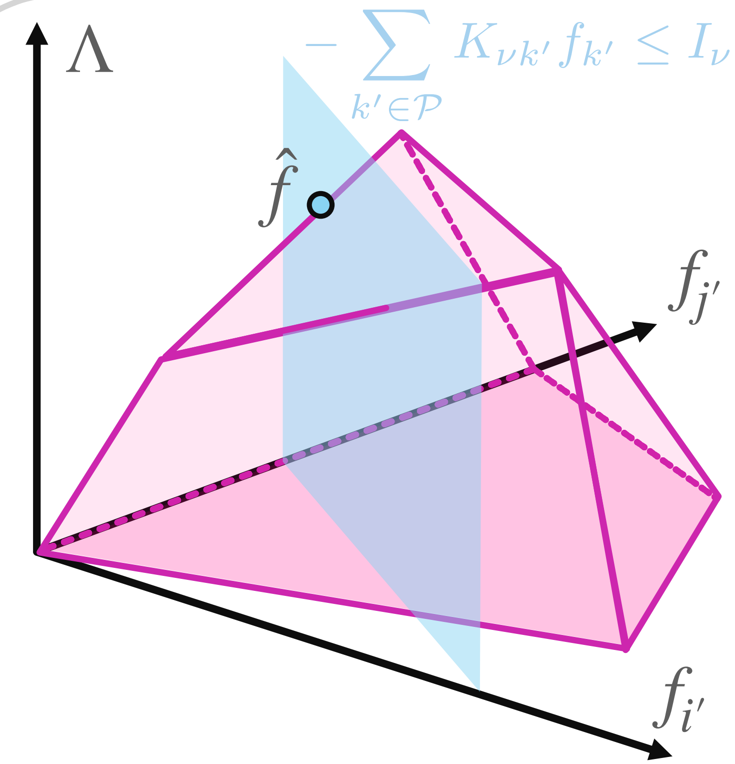


$$\max_{\mathbf{v}\geq\mathbf{0}} \; v_o \quad \text{s.t.} \; \sum_{j\in\mathcal{R}} S_{\mu j} v_j = 0 \quad (\mu \in \mathcal{M}\backslash\mathcal{E})$$

$$\sum_{j\in\mathcal{R}} S_{\mu j} v_j + I_\mu \geq 0 \quad (\mu \in \mathcal{E}\cup\mathcal{C})$$

$$\boldsymbol{v} = P\boldsymbol{f} \Longrightarrow$$

Microeconomic formulation in pathway flux space



$$\max_{\mathbf{f}\geq\mathbf{0}} \; \Lambda(\mathbf{f}) := \min_{\alpha\in\mathcal{O}} \left[\frac{1}{|S_{\alpha o}|} \sum_{j'\in\mathcal{P}} K_{\alpha j'} f_{j'} \right]$$

$$\text{s.t.} \quad -\sum_{j'\in\mathcal{P}} K_{\alpha j'} f_{j'} \leq I_\alpha \quad (\alpha \in \mathcal{E}\cup\mathcal{C})$$

代謝反応のフラックス **v** を変数とした線形計画問題

⇔ 代謝経路 (代謝反応の連なり) のフラックス **f** を変数とした線形計画問題

代謝工学・システム生物学におけるCBM

$$\max_{\boldsymbol{v}\geq\mathbf{0}} \ v_o \ \text{s.t.}$$

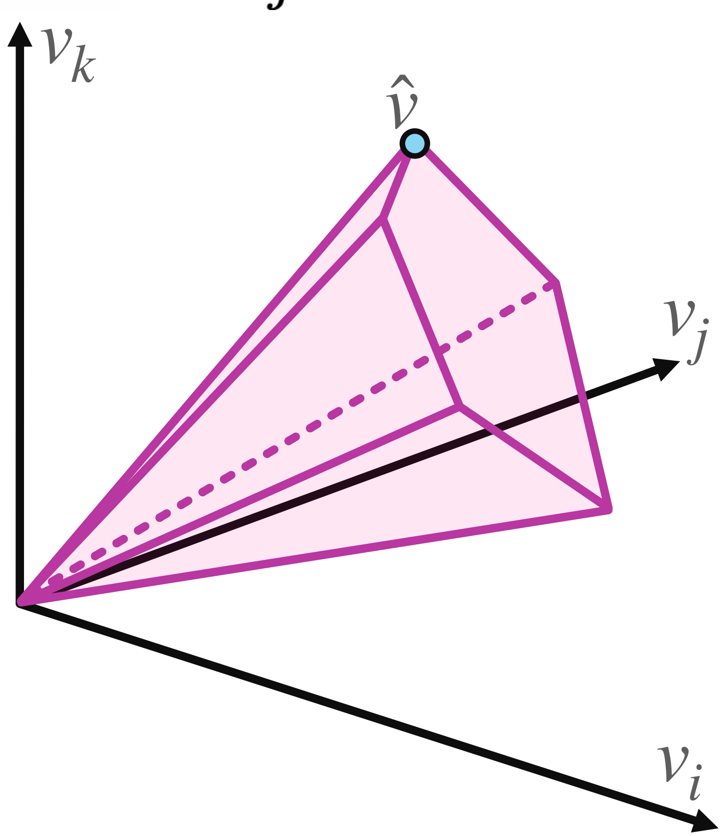
"目的反応"（バイオマス生成、ATP生成 など）の流量最大化

$$\sum_j S_{\mu j} v_j = 0$$

"内部代謝物"の生産と消費の釣り合い

$$\sum_j S_{\alpha j} v_j + I_\alpha \geq 0$$

"栄養となる代謝物" α の [消費−生産] は取り込み流量 I_α 以下



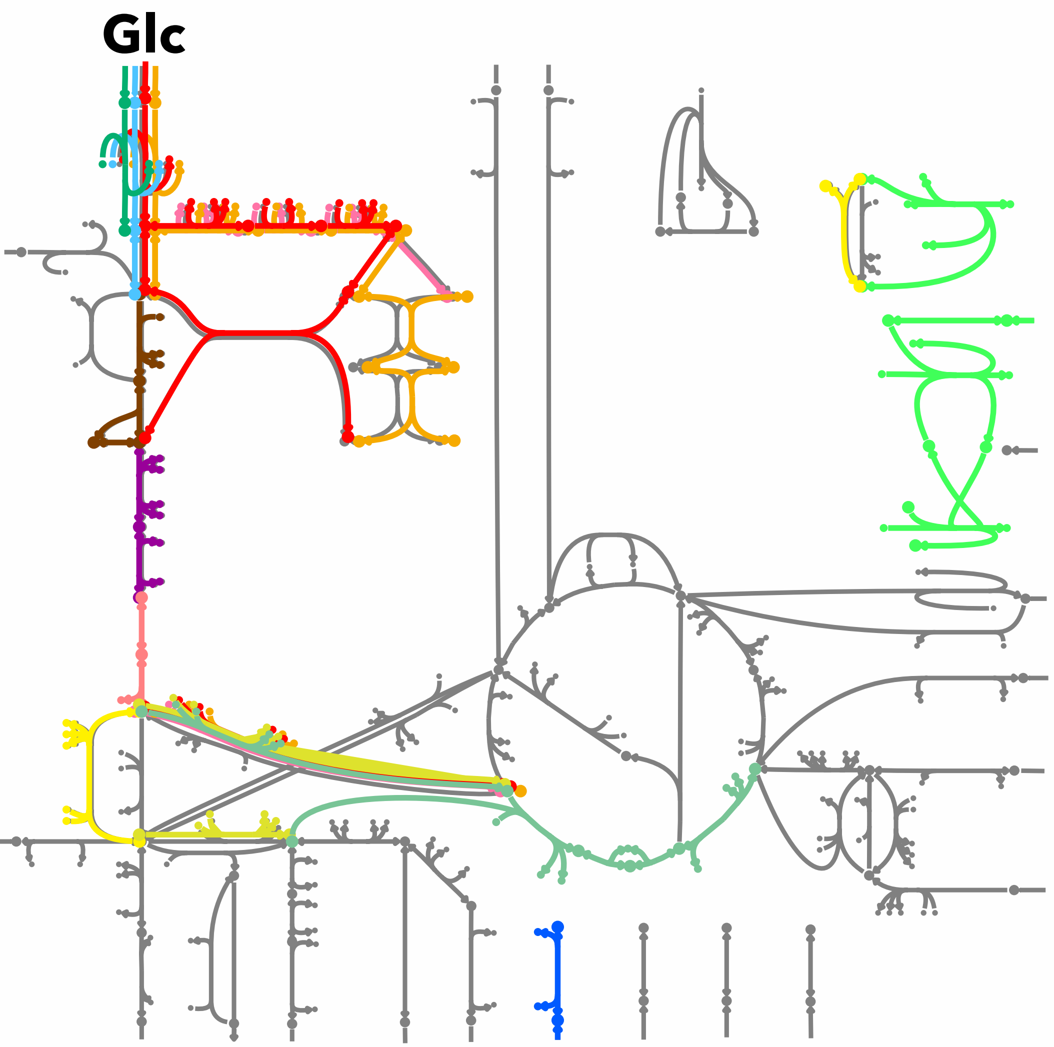
v_i : 反応 i の流量 (非負変数)

$\hat{v}_i$: 最適解におけるv_i の値

$S_{\alpha j}$: 反応 j の化学量論係数

(>0 → α 生産; <0 → α 消費)

「代謝経路」の定義



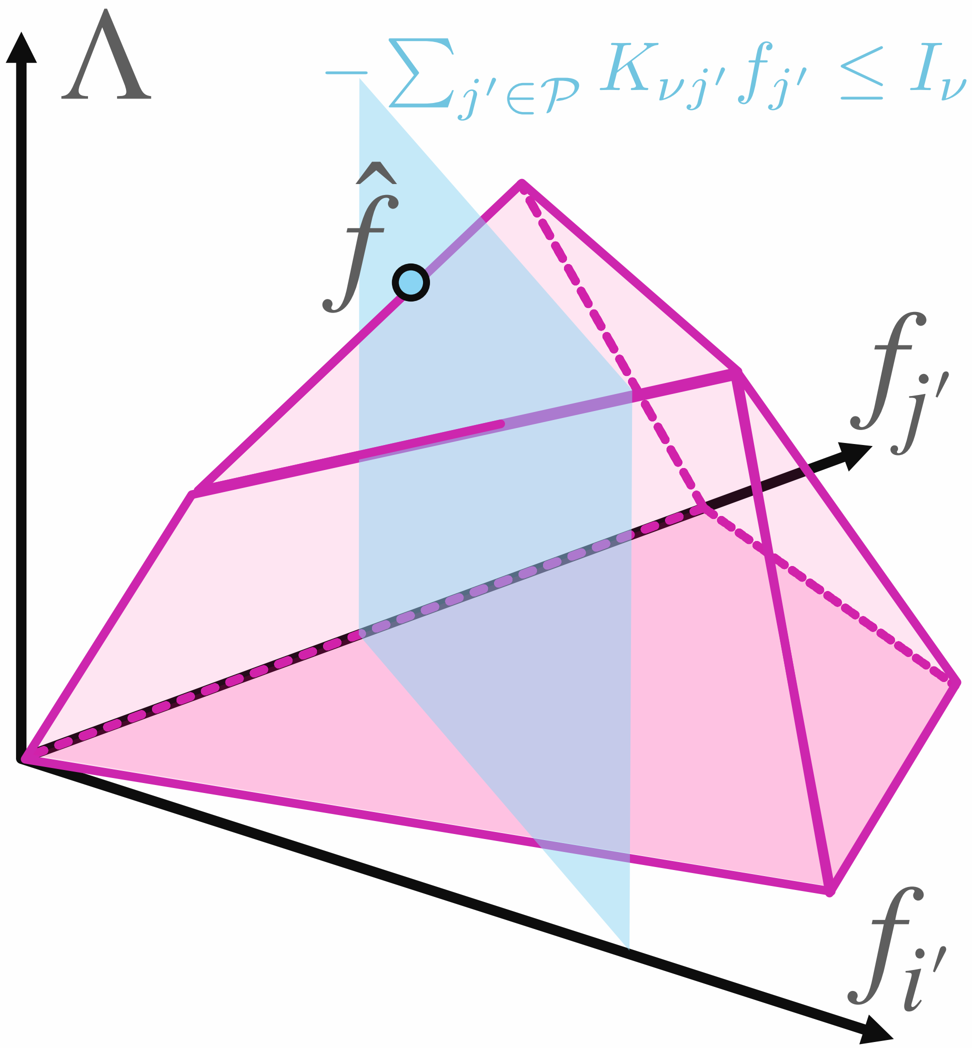
代謝経路 := Elementary flux modes (i.e., flux cone のエッジ) **の流量 f を変数とする最適化問題と等価:**

$$\max_{\Lambda, \mathbf{f} \geq \mathbf{0}} \Lambda \quad \text{s.t.} \quad I_\alpha + \sum_{j' \in \mathcal{P}} K_{\alpha j'} f_{j'} \geq -S_{\alpha o} \Lambda \quad (\alpha \in \mathcal{E} \cup \mathcal{C})$$

$f_{i'}$: ("栄養分子"から目的反応の前駆体までの) 代謝経路 i' の流量

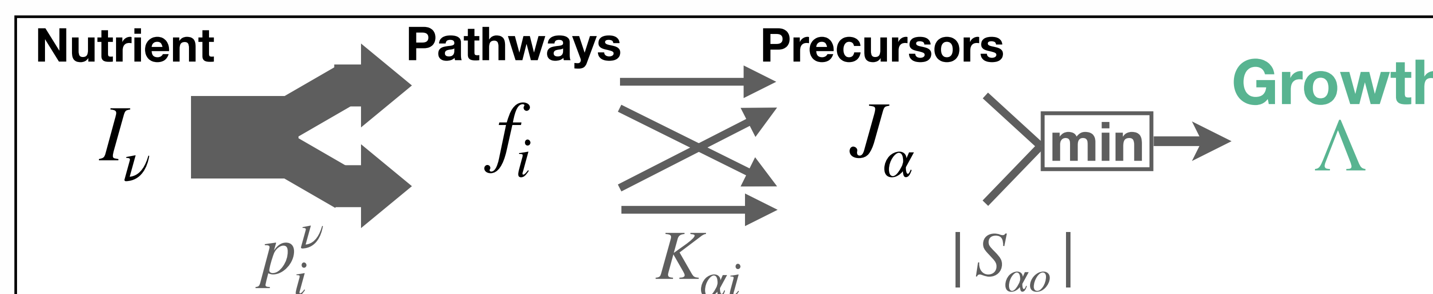
$K := SP$: 代謝経路についての化学量論行列 (代謝経路 i' は $P_{ii'}$ 単位の反応 i からなる)

ミクロ経済学的定式化：成長率Λの最大化



$$\underset{\mathbf{f}\geq\mathbf{0}}{\text{maximize}}\ \Lambda(\mathbf{f}) \quad \text{s.t.} \quad -\sum_{i'} K_{\nu i'} f_{i'} \leq I_\nu$$

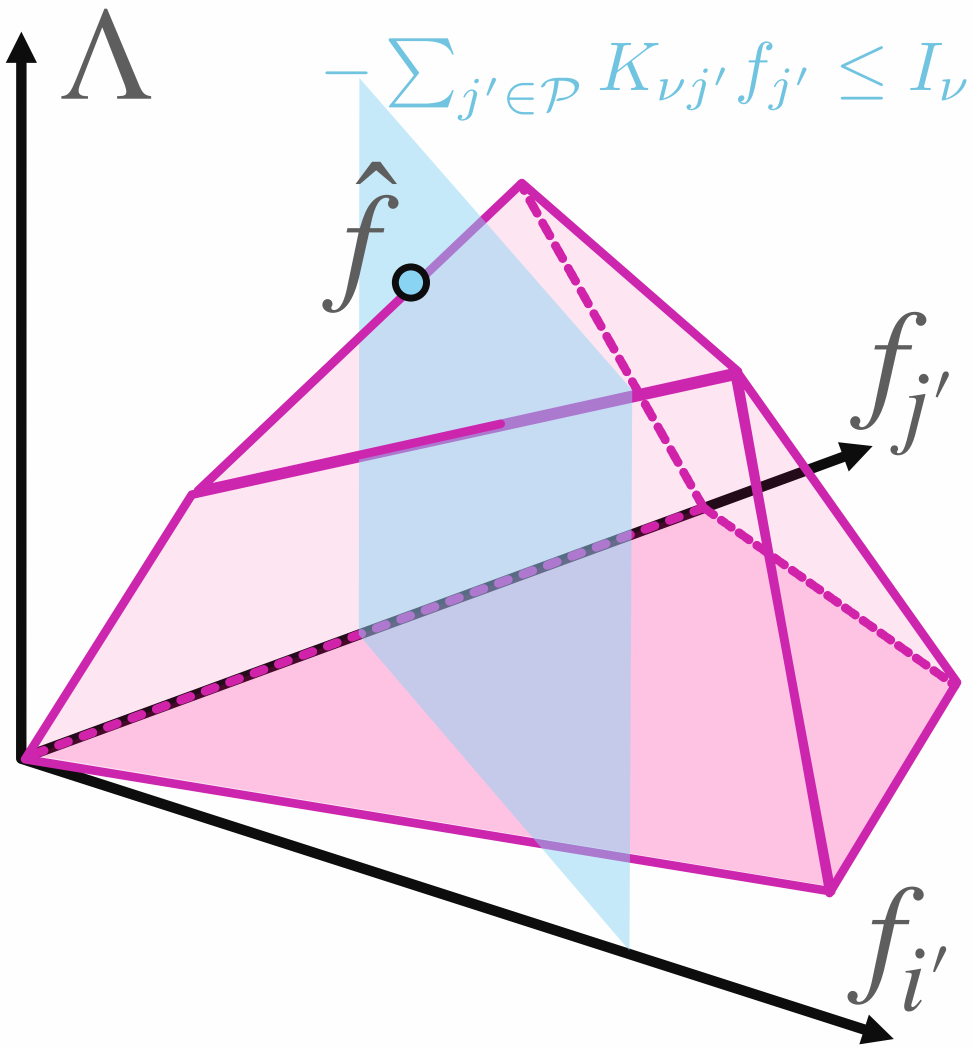
$$\Lambda(\mathbf{f}) := \min_{\alpha\in\mathcal{O}} \left[\frac{1}{|S_{\alpha o}|} \left(\sum_{i'} K_{\alpha i'} f_{i'} + I_\nu \right) \right]$$



$f_{i'}$: ("栄養分子"から目的反応の前駆体までの) 代謝経路 i' の流量

$K := SP$: 代謝経路についての化学量論行列 (代謝経路 i' は $P_{ii'}$ 単位の反応 i からなる)

ミクロ経済学的定式化：質量保存則

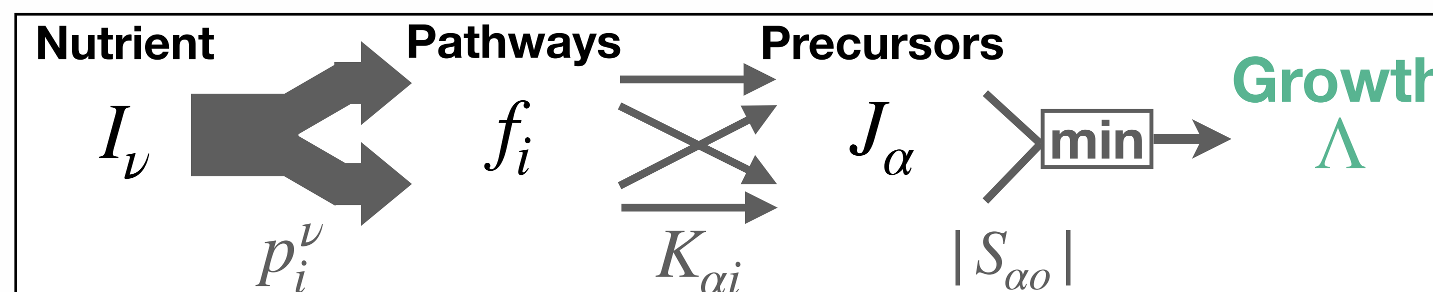


$$\underset{\mathbf{f}\geq\mathbf{0}}{\text{maximize}}\ \Lambda(\mathbf{f}) \quad \text{s.t.} \quad -\sum_{i'} K_{\nu i'} f_{i'} \leq I_\nu$$

$$\Lambda(\mathbf{f}) := \min_{\alpha\in\mathcal{O}} \left[\frac{1}{|S_{\alpha o}|} \left(\sum_{i'} K_{\alpha i'} f_{i'} + I_\nu \right) \right]$$

前駆体 α の生産流量

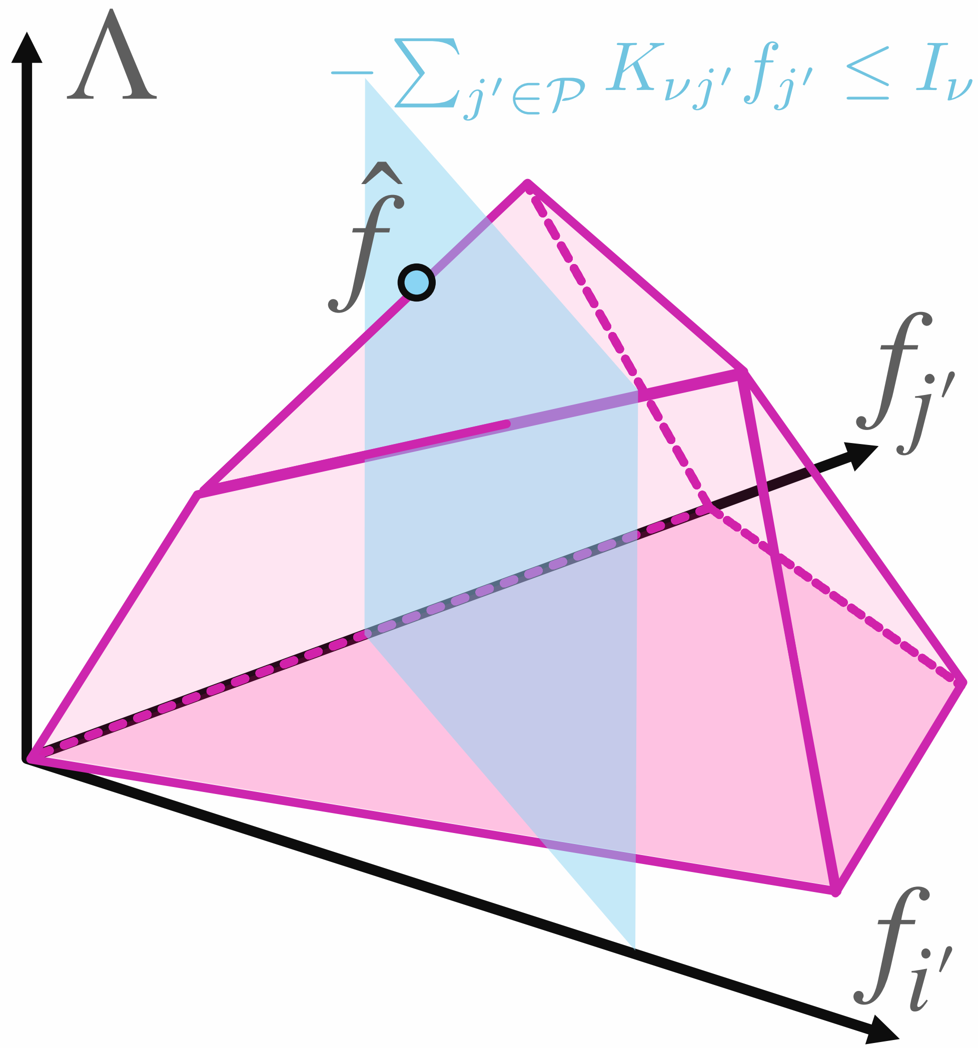
目的反応の流量 Λ は 前駆体群 $\mathcal{O}$ の生産流量の Min値により律速：質量保存則の帰結



$f_{i'}$: (“栄養分子”から目的反応の前駆体までの) 代謝経路 i' の流量

$K := SP$: 代謝経路についての化学量論行列 (代謝経路 i' は $P_{ii'}$ 単位の反応 i からなる)

ミクロ経済学的定式化：栄養流入についての”予算制約”



$$\underset{\mathbf{f}\geq\mathbf{0}}{\text{maximize}}\ \Lambda(\mathbf{f}) \quad \text{s.t.} \quad \boxed{-\sum_{i'} K_{\nu i'} f_{i'} \leq I_\nu}$$

$$\Lambda(\mathbf{f}) := \min_{\alpha\in\mathcal{O}} \left[\frac{1}{|S_{\alpha o}|} \left(\sum_{i'} K_{\alpha i'} f_{i'} + I_\nu \right) \right]$$

栄養代謝物 ν (例: グルコース) についての”予算制約”

⇒ 代謝経路 i' の”価格” $p^{\nu}_{i'} := -K_{\nu i'}$

(i.e., 経路 i' に要する栄養 ν の実効的な量)

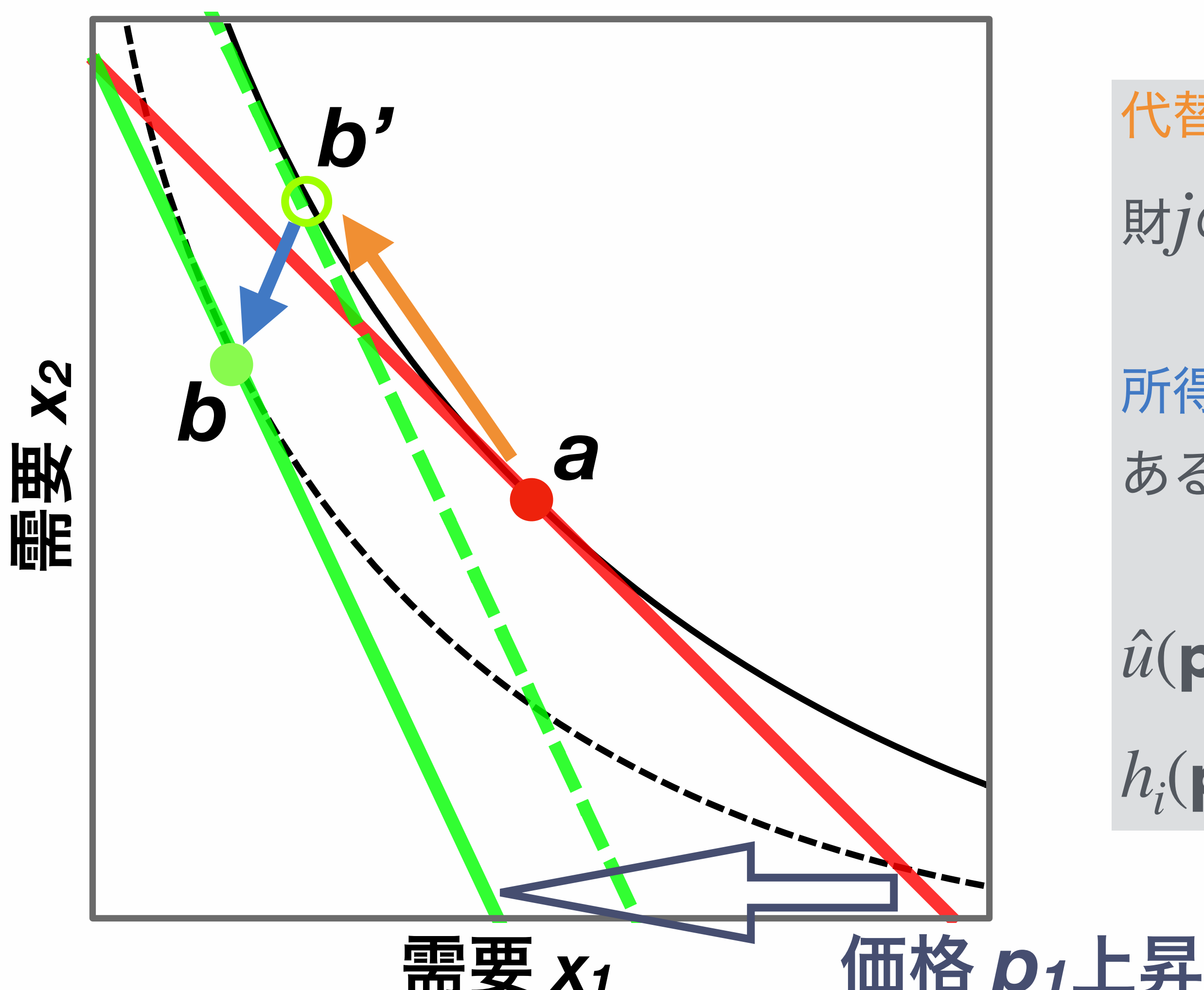
$f_{i'}$: (”栄養分子”から目的反応の前駆体までの) 代謝経路 i' の流量

$K := SP$: 代謝経路についての化学量論行列 (代謝経路 i' は $P_{ii'}$ 単位の反応 i からなる)

ミクロ経済学における Slutsky方程式

財iの需要の 財jの価格への依存性 と 所得への依存性 の関係

$$\frac{\partial \hat{x}_i(\mathbf{p}, I)}{\partial p_j} = \underbrace{\frac{\partial h_i(\mathbf{p}, \hat{u}(\mathbf{p}, I))}{\partial p_j}}_{\text{代替効果}} - \underbrace{\hat{x}_j(\mathbf{p}, I)\frac{\partial \hat{x}_i(\mathbf{p}, I)}{\partial I}}_{\text{所得効果}}$$



代替効果：

財jの価格上昇 → 相対的に安くなった財iで代替

所得効果：

ある財の価格上昇 → 所得の実効的減少

$\hat{u}(\mathbf{p}, I)$: 価格p,所得Iのもとでの最大効用値

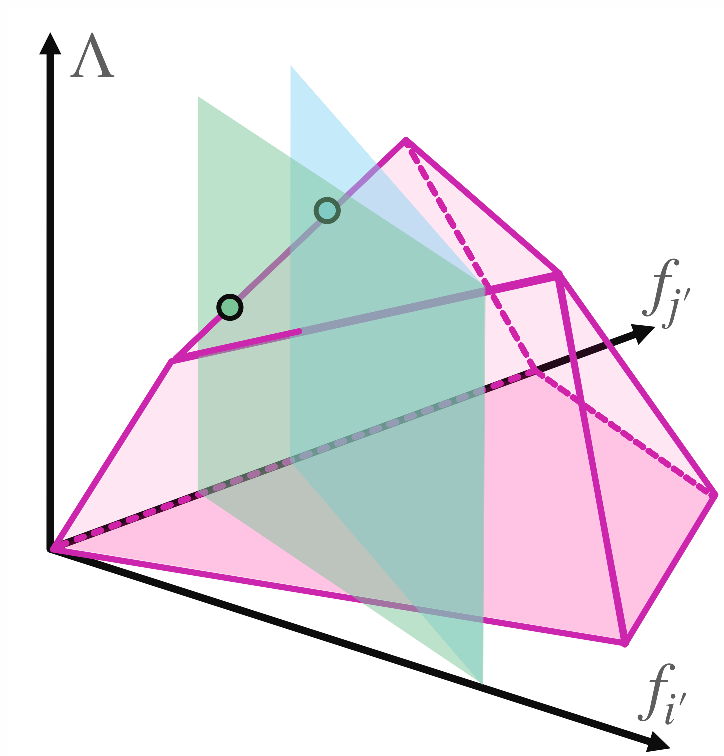
$h_i(\mathbf{p}, u)$: 価格pのもとで効用値uを実現する最小所得

代謝系における Slutsky方程式

財iの需要の 財jの価格への依存性 と 所得への依存性 の関係

$$\frac{\partial \hat{x}_i(\mathbf{p}, I)}{\partial p_j} = \underbrace{\cancel{\frac{\partial h_i(\mathbf{p}, \hat{u}(\mathbf{p}, I))}{\partial p_j}}}_{\text{代替効果}} - \underbrace{\hat{x}_j(\mathbf{p}, I)\frac{\partial \hat{x}_i(\mathbf{p}, I)}{\partial I}}_{\text{所得効果}}$$

代謝系では質量保存則より
完全補完性 ⇒ 代替効果=0



代替効果：

財jの価格上昇 → 相対的に安くなった財iで代替

所得効果：

ある財の価格上昇 → 所得の実効的減少

$\hat{u}(\mathbf{p}, I)$: 価格p,所得Iのもとでの最大効用値

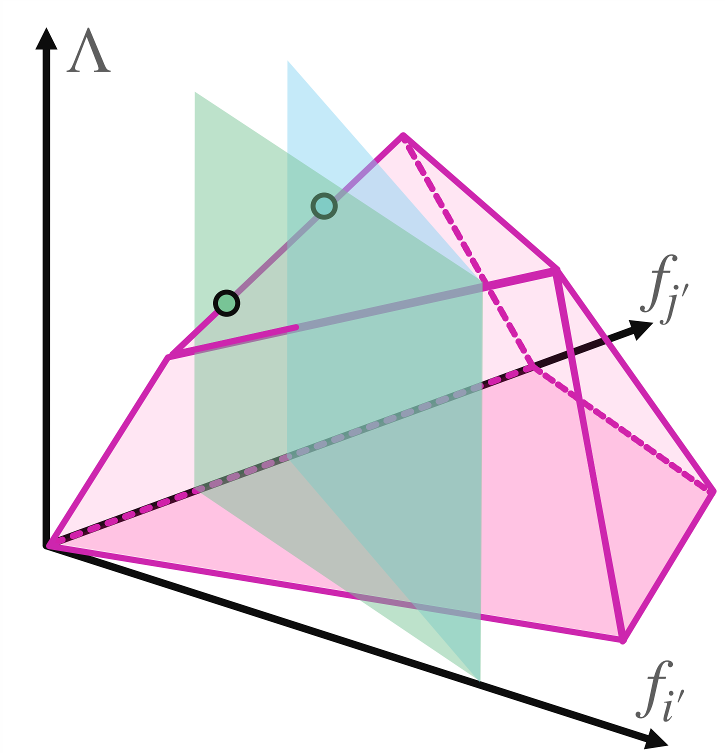
$h_i(\mathbf{p}, u)$: 価格pのもとで効用値uを実現する最小所得

一般論：代謝系における「線形応答関係式」の導出

薬剤投与 (代謝阻害) への代謝応答

$$\frac{\partial \hat{f}_i}{\partial p_i^\nu} = -\hat{f}_i \frac{\partial \hat{f}_i}{\partial I_\nu}$$

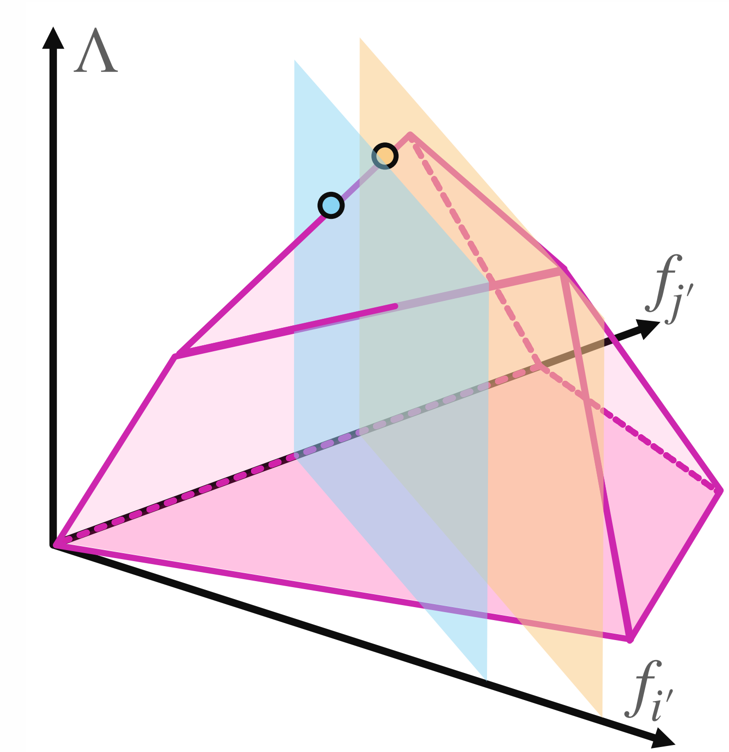
栄養環境変動への代謝応答



$\hat{f}_i$: 代謝経路 i の流量

p_i^ν : 代謝経路の"価格"（=非効率性）

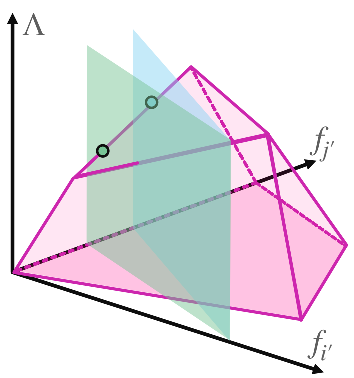
I_ν : 栄養 ν の取り込み流量



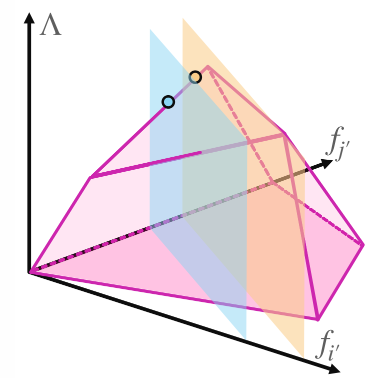
代謝系における「線形応答関係式」：数値実験

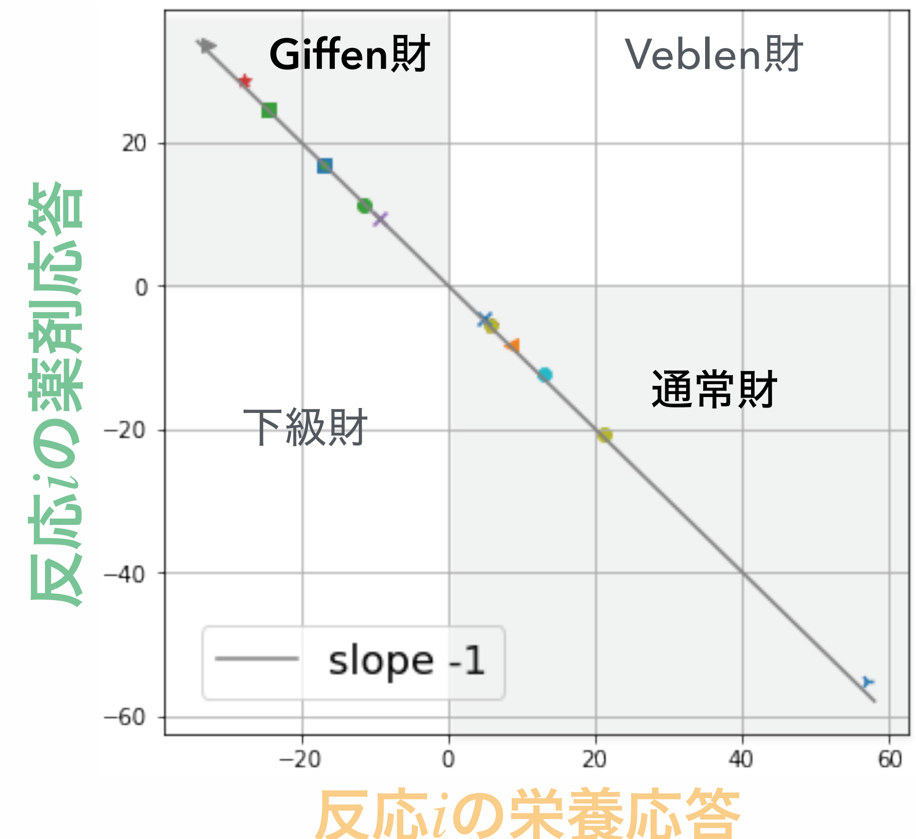
大規模代謝ネットワークを用いた数値実験

阻害剤投与への反応iの応答　　栄養条件への反応iの応答



$$\frac{\partial \hat{f}_i}{\partial p_i^\nu} = -\hat{f}_i \frac{\partial \hat{f}_i}{\partial I_\nu}$$





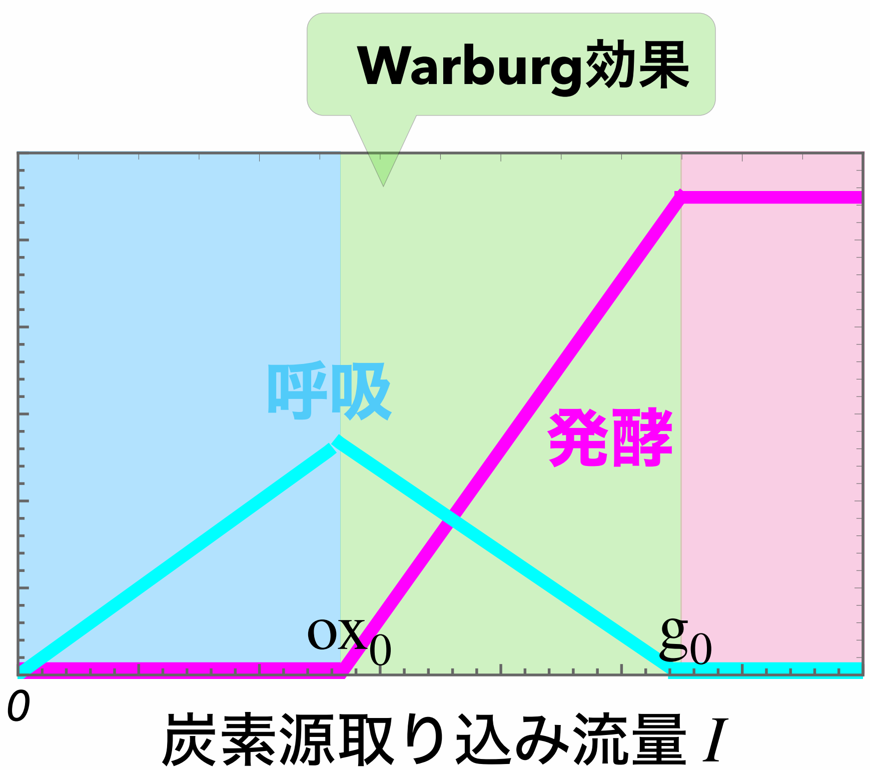
- 任意の代謝系の応答における普遍的なマクロ関係式
  - 質量保存則の帰結 ➡ 代謝系のミクロな分子生物学的詳細（反応ネットワークや目的関数）に依存せず成立
- 任意の細胞の代謝状態（表現型）を予測・制御するための指針に
- この関係式からの逸脱は 実験系における非最適性を示唆

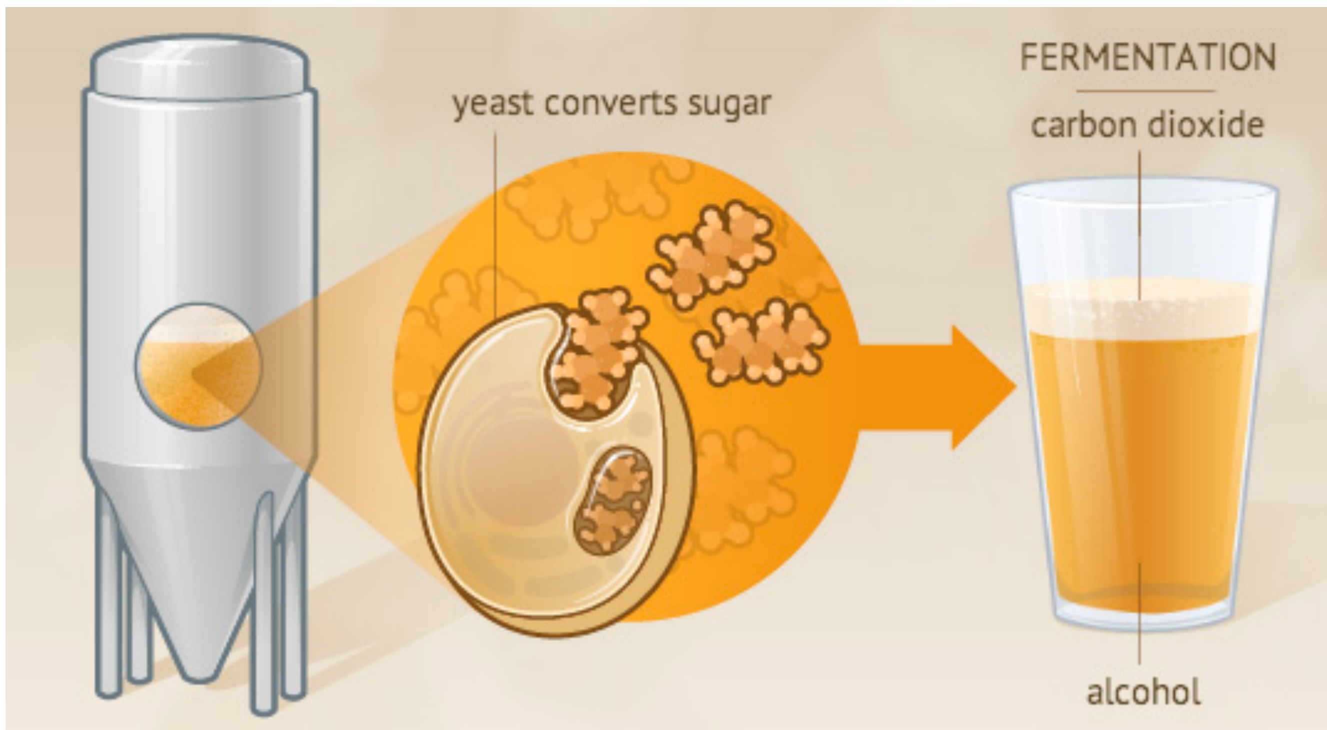
普遍的な代謝現象の具体例：Warburg効果

栄養(炭素源)⤴ ⇒ 発酵 ⤴ & 呼吸 ⤵

- 呼吸の方がエネルギー生成効率が高い：一見不合理
- 様々な細胞種で見られる：

ガン細胞, 幹細胞, 免疫細胞; **酵母**(Crabtree効果), **大腸菌**(オーバーフロー代謝)





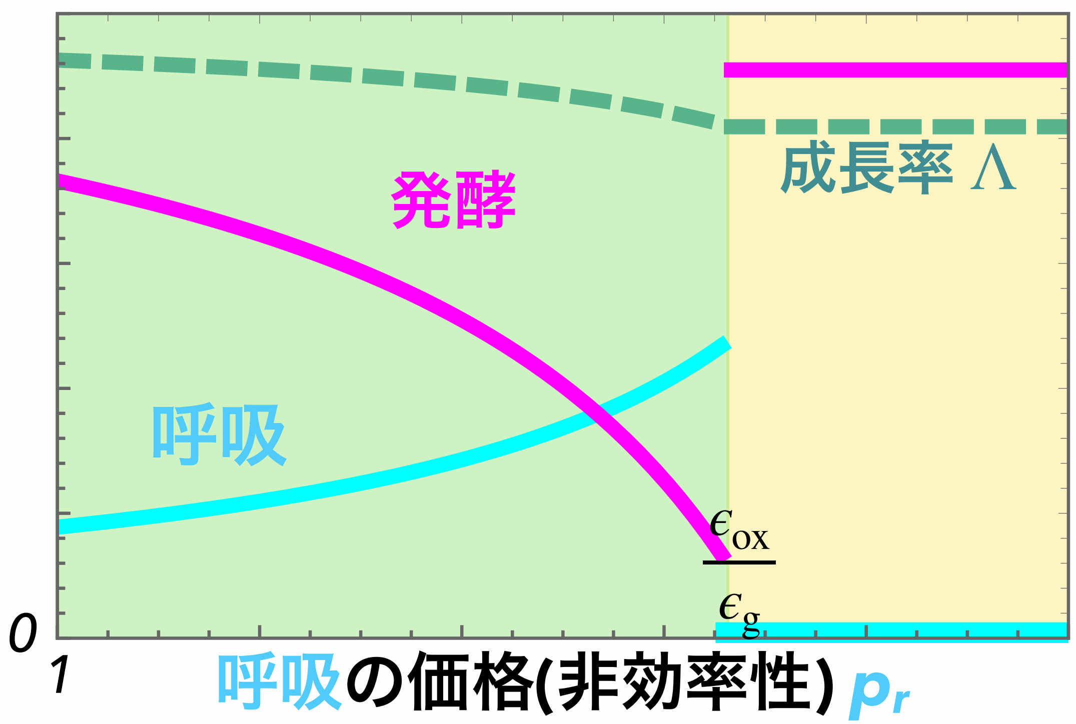
https://www.nlm.nih.gov/exhibition/fromdnatobeer

Drug-induced reverse Warburg effect

脱共役財の投与 はエネルギー生産のためのプロトン勾配を散逸

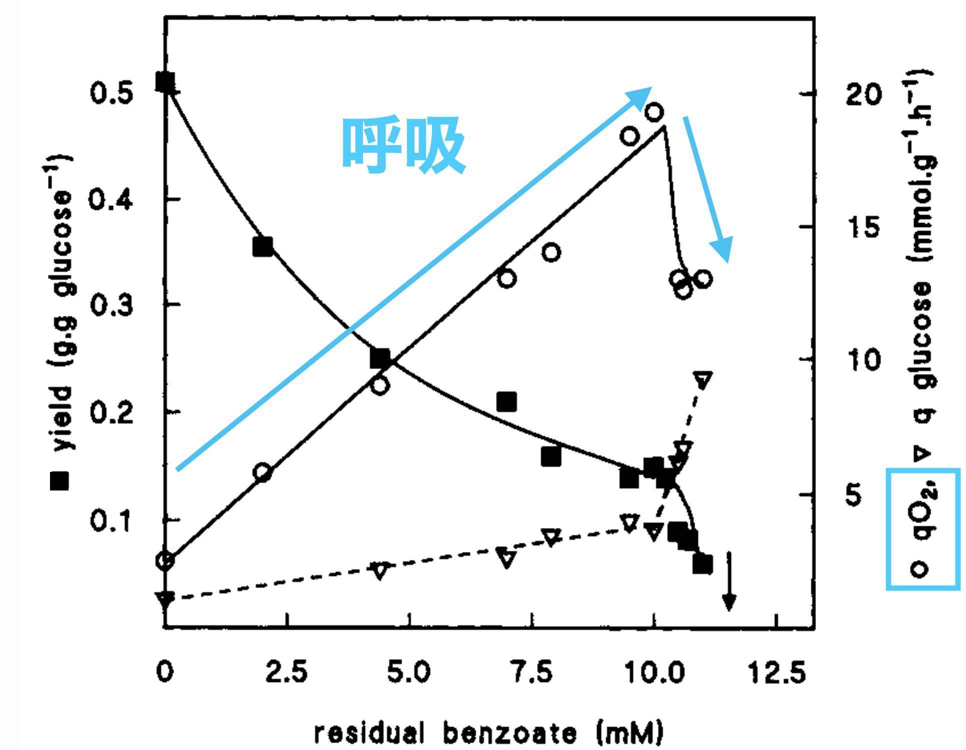
⇒ **呼吸 はかえって促進され その後不連続的に抑制**

理論



実験

Verduyn *et al.* 1992: yeast



脱共役剤の投与量

$$\frac{\partial \hat{f}_{\mathrm{OxPhos}}}{\partial I_{\mathrm{Carbon}}} < 0 \rightleftarrows \frac{\partial \hat{f}_{\mathrm{OxPhos}}}{\partial p^{\mathrm{Carbon}}_{\mathrm{OxPhos}}} > 0$$

阻害剤投与がフラックスを促進

「阻害剤投与による促進」の予言

- **任意の代謝系の応答における普遍的なマクロ関係式**
- 任意の細胞の代謝状態（表現型）を予測・制御するための指針に

  ⇒ **富栄養環境でフラックスが減る代謝経路は 常に Giffen財**

負の所得効果の具体例

- 呼吸経路
- Anaplerosis 反応 (ピルビン酸→オキサロ酢酸)
- ペントースリン酸経路の非酸化的段階

トレードオフの具体例

- 呼吸経路と発酵経路
- 解糖系における EMP 経路と ED 経路
- 混合酸 (mixed acid) 醗酵経路と乳酸 (lactic acid) 発酵経路
- グルコース代謝とグルタミン代謝

1. 代謝経済学の具体例: Warburg効果とGiffen財

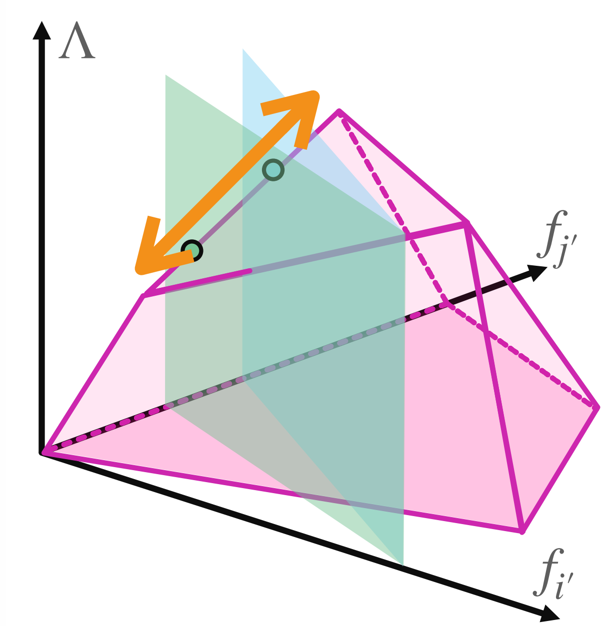
2. 代謝における「線形応答関係式」

3. 細胞成長における収穫逓減則

Yamagishi & Hatakeyama. *PNAS* 2025

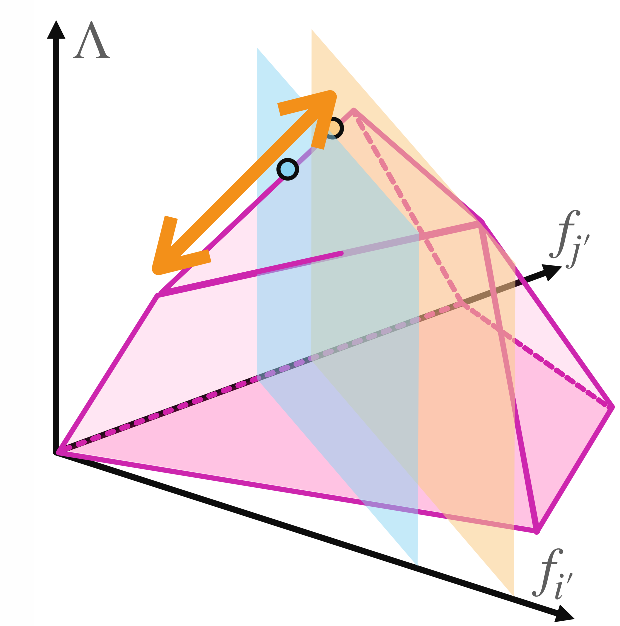
4. まとめと展望

「局所的な応答」から「大域的な栄養応答」へ

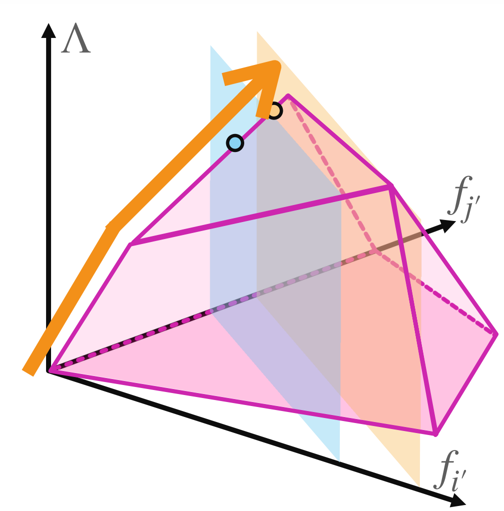


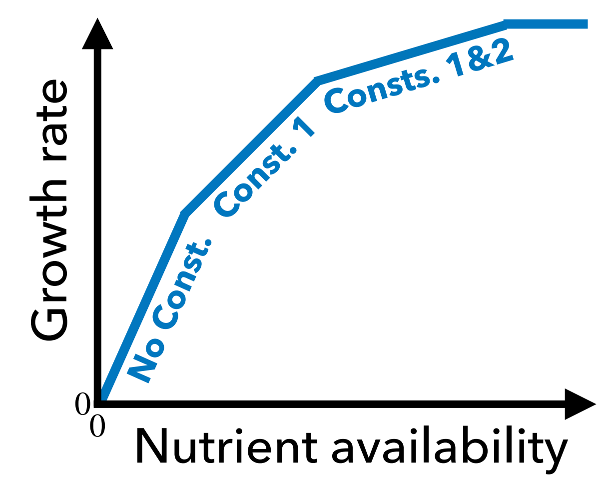
阻害剤応答　　　栄養応答

$$\frac{\partial \hat{f}_i}{\partial p_i^{\nu}} = -\hat{f}_i \frac{\partial \hat{f}_i}{\partial I_{\nu}}$$



Yamagishi & Hatakeyama, *Phys Rev Lett* 2023



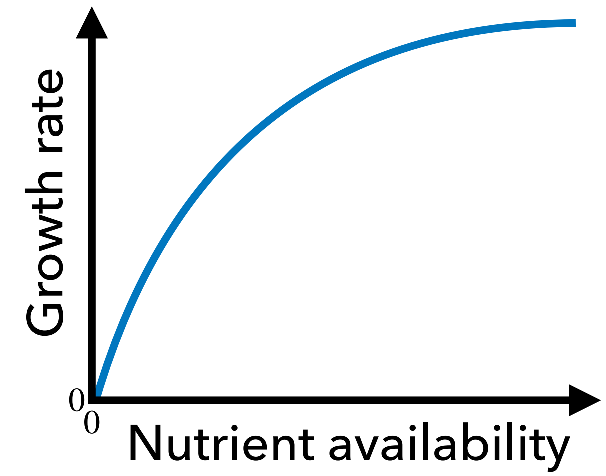


Yamagishi & Hatakeyama, *PNAS* 2025

細胞増殖における経験則：Monodの式

Monod equation for bacterial growth (1940s)

$$\mu = \mu_{\max} \frac{[S]}{K_S + [S]}$$



Jacques Monod (1910-1976)

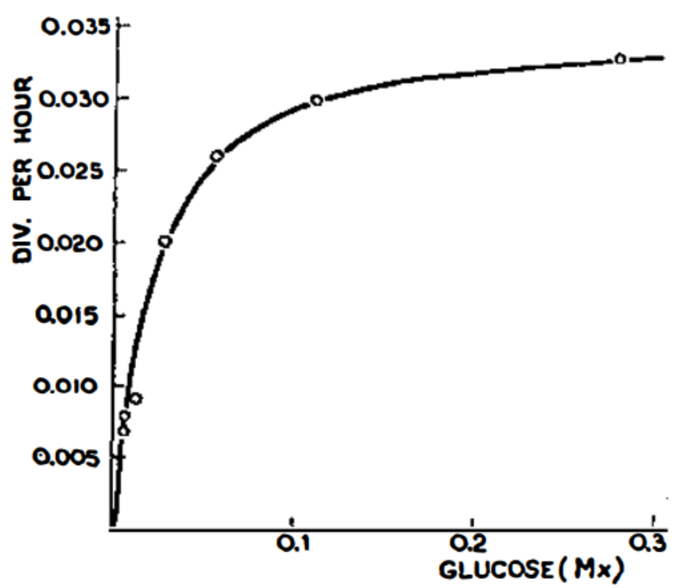


FIG. 5.—Growth rate of *M. tuberculosis* in Dubos' medium, as a function of glucose concentration. Solid line drawn to equation (2) with R_K=0.037 and C_1=M/45 (20).

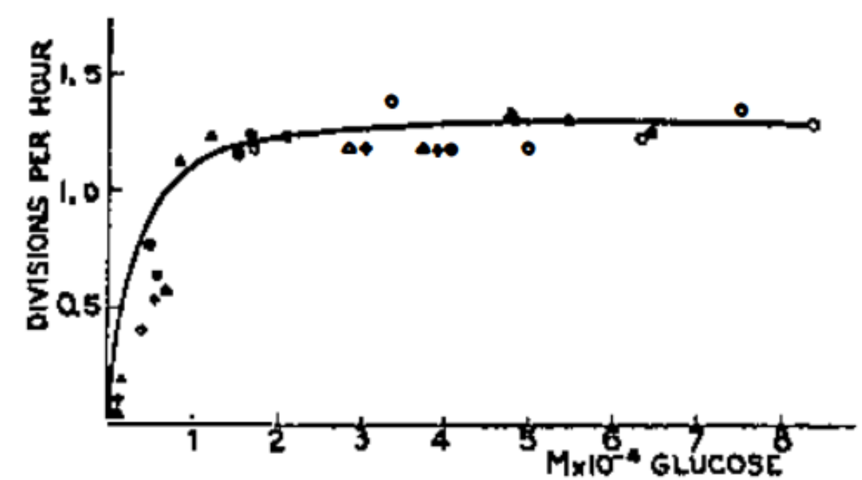


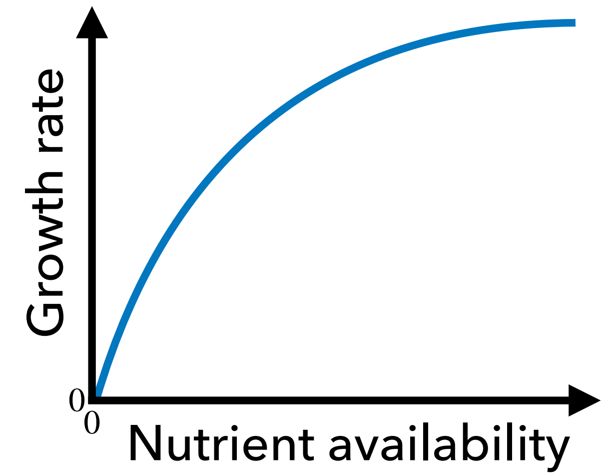
FIG. 4.—Growth rate of *E. coli* in synthetic medium as a function of glucose concentration. Solid line is drawn to equation (2) with R_K=1.35 divisions per hour, and C_1=0.22 M×10^{-4} (11). Temperature 37° C.

Monod, 1949

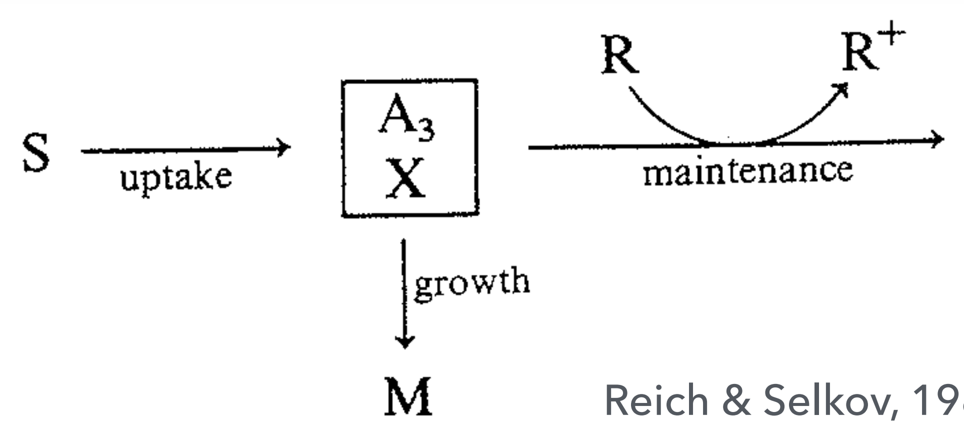
細胞増殖における“収穫逓減則”の原理：single blackbox

Monod equation for bacterial growth (1940s)

$$\mu = \mu_{\max} \frac{[S]}{K_S + [S]}$$



Jacques Monod (1910-1976)



Reich & Selkov, 1981

- Michaelis–Menten kinetics と同じ関数形から、

  ある1つの(粗視的)反応過程が律速段階となっているとして 暗に説明/理解される

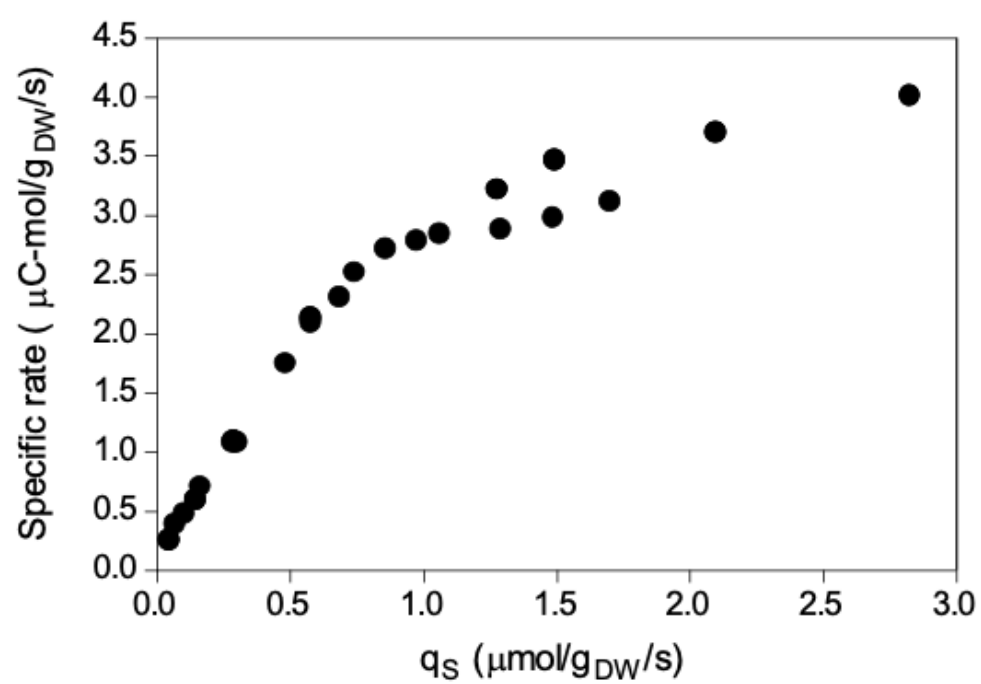
細胞増殖における“収穫逓減則”の原理：single blackbox

Michaelis–Menten kinetics と同じ関数形から、

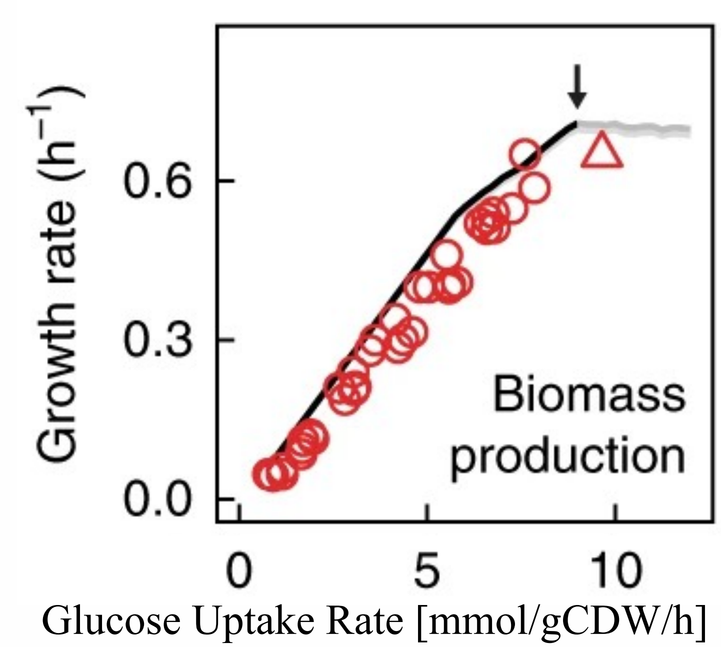
ある1つの反応過程が律速段階となっているとして 暗に説明/理解されるが、

- **成長率** $\propto$ **Nutrient uptake rate ではない** ため
- 酵素反応による取り込みが 栄養濃度$[S]$に対してプラトーに達する

という描像だけではMonodの式を説明できない

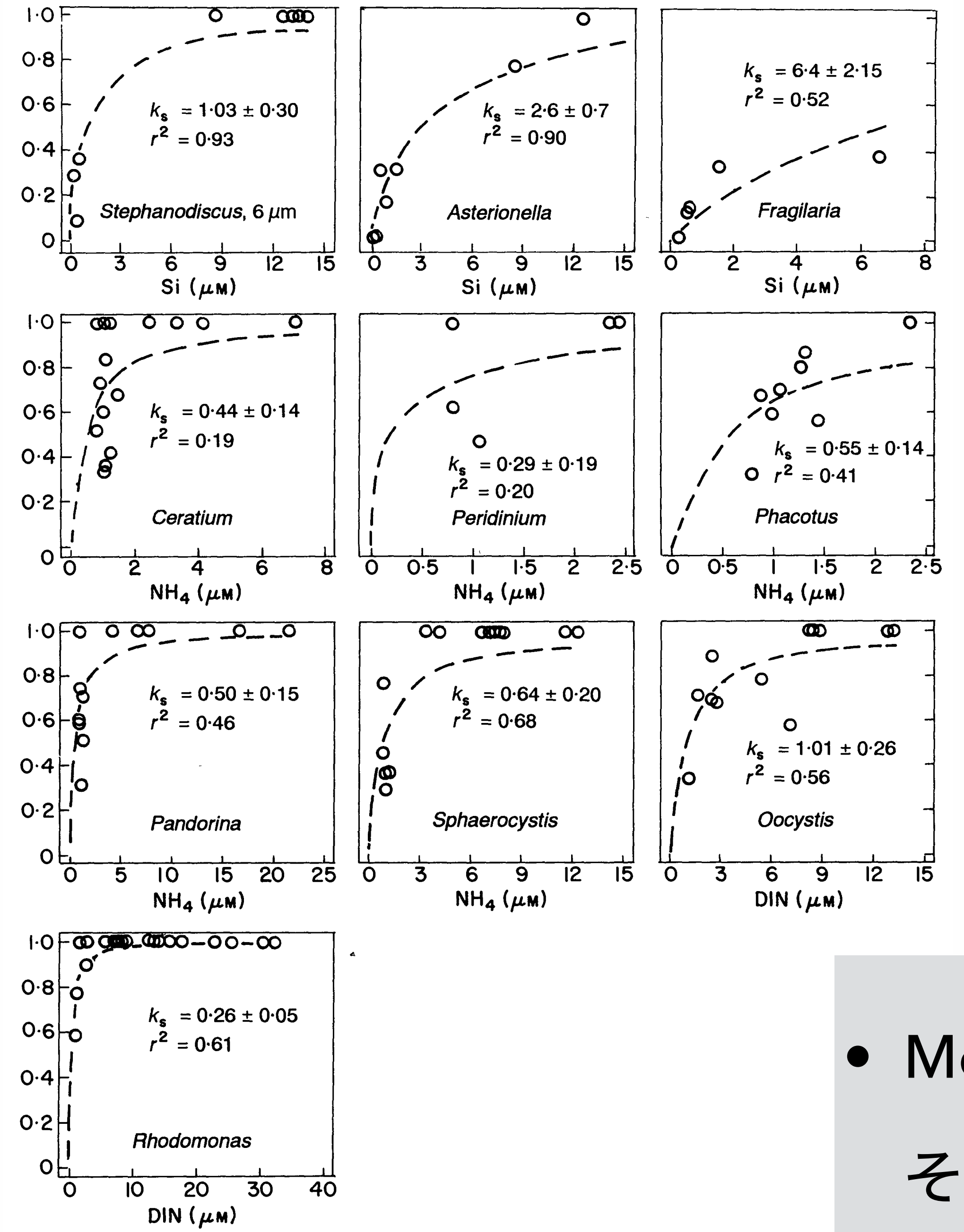


S. cerevisiae: Canelas et al., 2011



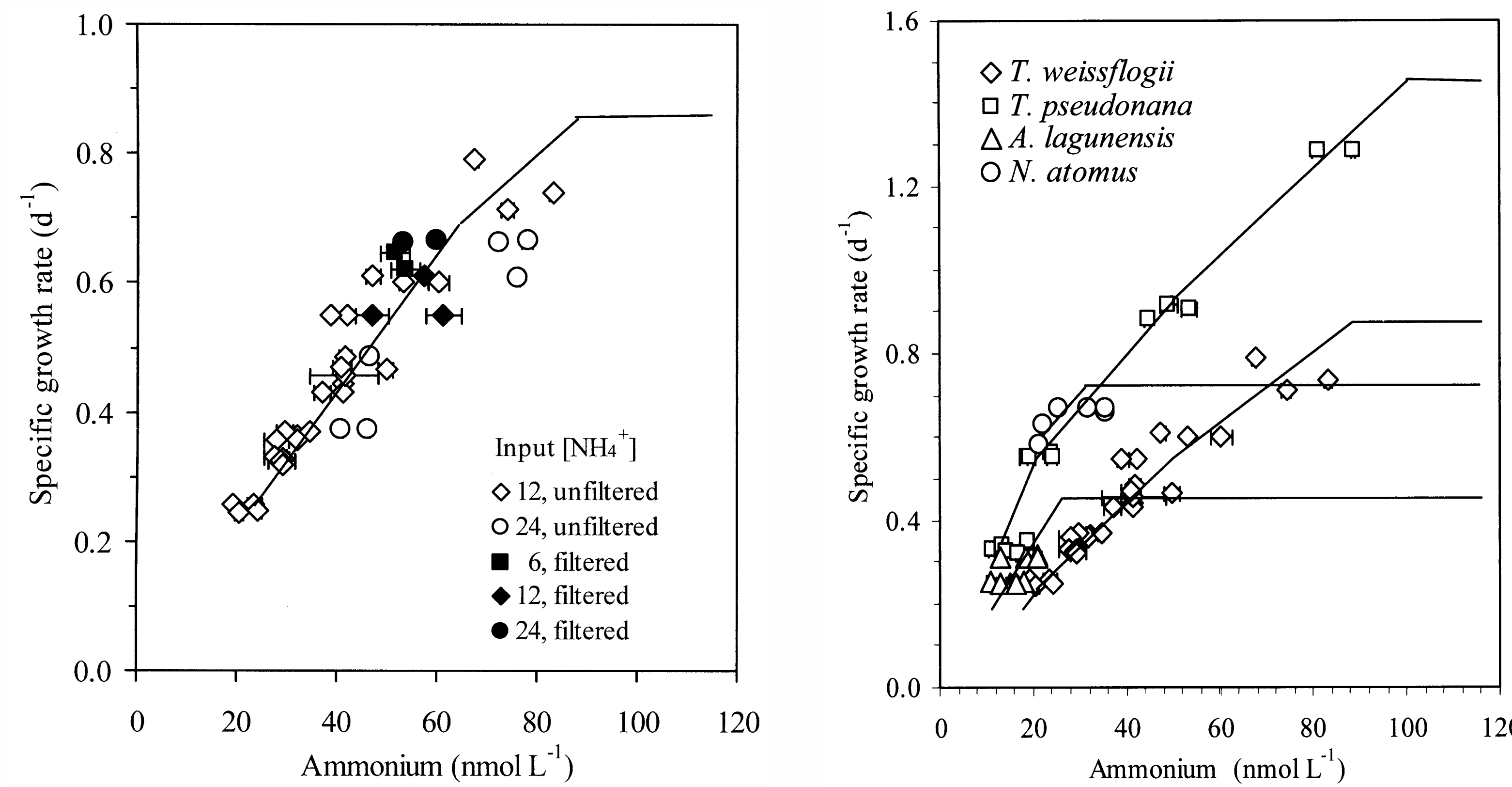
E. coli: Niebel et al., 2019

細胞増殖における経験則：Monodの式のVariants



he normalized Monod model to the relative reproductive rates of phytoplankto
utrient in the epilimnion of Plußsee.

Sommer, 1991

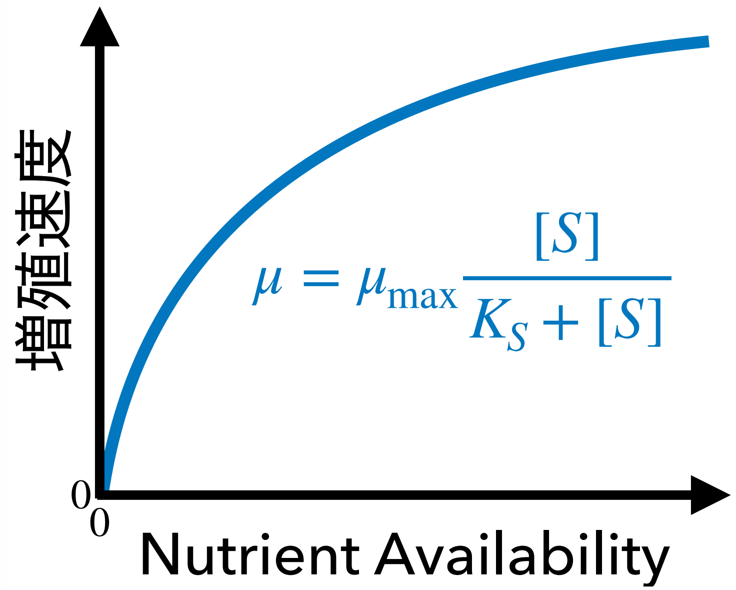


Sunda *et al.*, 1991

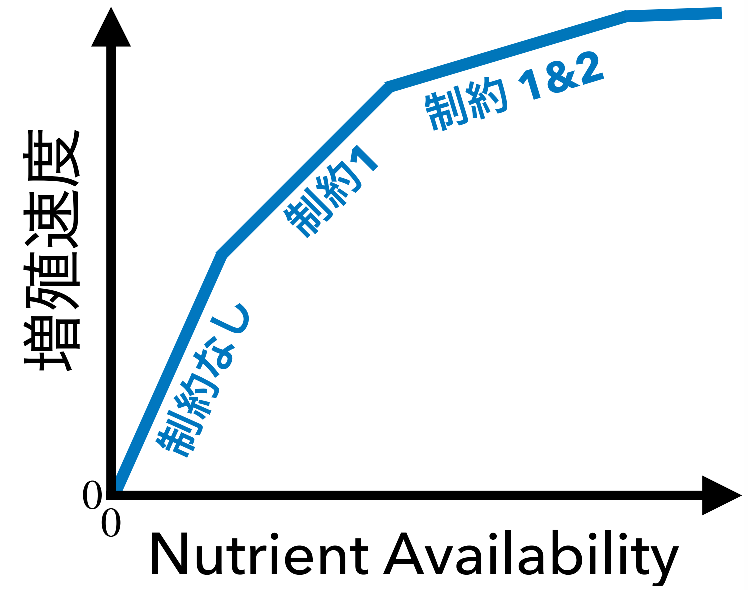
- Monodの式の例外も（当然だが）多く、
  その説明のためのvariantsも複数提案
- それでも **(i)単調増加性 (ii)上凸性 は普遍的な傾向**に見える

細胞増殖における“収穫逓減則”の原理

従来の
「モノーの式」



我々の提案する
「大域的制約原理」



- なぜ、どこまで普遍的な関係式が成り立つ（と期待される）かを再検討

  → **単調増加性と上凸性（収穫逓減）**
- **そもそも 細胞増殖は代謝全体で決まるはず**

  → “Global constraint principle”（“Single blackbox model“との対比）
- 複数の栄養源で成長が律速されるケースにも示唆を与える考え方・枠組み

代謝工学におけるConstraint-Based Modeling

$$\underset{\mathbf{v}\geq\mathbf{0}}{\text{maximize}} \quad v_{\text{gr}} \quad \text{s.t.}$$

成長率の最大化

$$\sum_{i\in\mathcal{R}} \mathsf{S}_{mi} v_i = 0 \quad (m \in \mathcal{M}\backslash\mathcal{E}), \qquad [2]$$

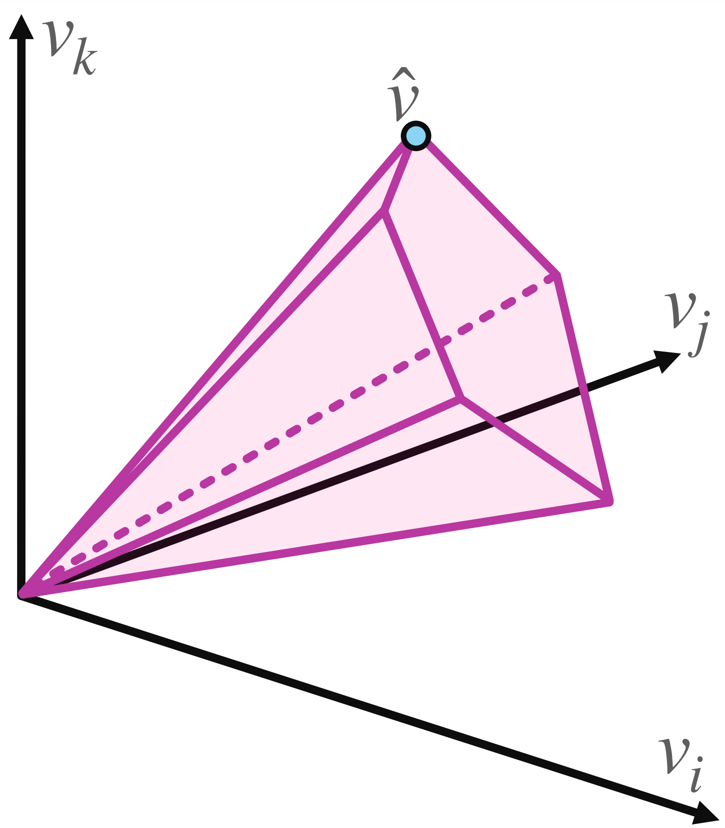
内部代謝物の消費と生産の釣り合い

$$\sum_{i\in\mathcal{R}} \mathsf{S}_{mi} v_i + I_m \geq 0 \quad (m \in \mathcal{E}), \qquad [3]$$

栄養流入の分配

$$\sum_{i\in\mathcal{R}} \mathsf{C}_{ai} v_i \leq I_a \quad (a \in \mathcal{C}), \qquad [4]$$

栄養以外の"資源"の分配



✓ Finite resourcesの分配を定式化

✓ 増殖速度 $\mu := \hat{v}_{\text{gr}}$

v_i : Flux of reaction i (non-negative variable)

$\hat{v}_i$: Optimized flux of reaction i

I_α : Maximal influx of metabolite α (from environment)

$S_{\alpha j}$: Stoichiometric coefficient for reaction j

※ >0 → α is produced; <0 → α is consumed

線形計画問題における双対性

双対問題：

$$\underset{\mathbf{y}\in\mathbb{R}^{\mathcal{M}\cup\mathcal{C}}}{\text{minimize}} \sum_{a\in\mathcal{E}\cup\mathcal{C}} I_a y_a \quad \text{s.t.} \quad \begin{pmatrix} -\mathsf{S}^\top & \mathsf{C}^\top \end{pmatrix} \mathbf{y} \geq \mathbf{1}_{\text{gr}},$$

$$y_a \geq 0 \quad (a \in \mathcal{E} \cup \mathcal{C}).$$

- ✓ y_a 代謝物に対応する変数
- ✓ I が目的関数の係数に → I の変化がplausible spaceを変えない
- ✓ 双対定理より $\hat{v}_{\text{gr}} = \sum_a I_a \hat{y}_a \to \hat{y}_a = \partial\mu/\partial I_a$

線形計画問題における双対性を用いた収穫逓減性の証明

双対問題：

$$\underset{\mathbf{y}\in\mathbb{R}^{\mathcal{M}\cup\mathcal{C}}}{\text{minimize}} \sum_{a\in\mathcal{E}\cup\mathcal{C}} I_a y_a \quad \text{s.t.} \quad \begin{pmatrix} -\mathsf{S}^\top & \mathsf{C}^\top \end{pmatrix} \mathbf{y} \geq \mathbf{1}_{\text{gr}},$$

$$y_a \geq 0 \quad (a \in \mathcal{E} \cup \mathcal{C}).$$

- ✓ y_a 代謝物に対応する変数
- ✓ I が目的関数の係数に → I の変化がplausible spaceを変えない
- ✓ 双対定理より $\hat{v}_{\text{gr}} = \sum_a I_a \hat{y}_a \rightarrow \hat{y}_a = \partial\mu/\partial I_a$

双対問題の定義より $\mathbf{I}\cdot\hat{\mathbf{y}}(\mathbf{I}') \geq \mathbf{I}\cdot\hat{\mathbf{y}}(\mathbf{I}), \mathbf{I}'\cdot\hat{\mathbf{y}}(\mathbf{I}) \geq \mathbf{I}'\cdot\hat{\mathbf{y}}(\mathbf{I}')$

$$\Rightarrow (\mathbf{I}'-\mathbf{I})\cdot(\hat{\mathbf{y}}(\mathbf{I}')-\hat{\mathbf{y}}(\mathbf{I})) \leq \mathbf{0}$$

$$\Rightarrow \Delta I_S(\hat{y}_S(\mathbf{I}')-\hat{y}_S(\mathbf{I})) \leq \mathbf{0}$$

$$\Rightarrow \frac{(\hat{y}_S(\mathbf{I}')-\hat{y}_S(\mathbf{I}))}{\Delta I_S} \leq \mathbf{0}$$

✓ 双対性を用いて $\hat{\mathbf{y}}(\mathbf{I})$ の上凸性も示せる

凸最適化問題における双対性を用いた収穫逓減性の証明

主問題：

$$\underset{\mathbf{v},\mathbf{x}\geq\mathbf{0}}{\text{maximize}}\ \ v_{\mathrm{gr}} \quad \text{s.t.} \quad \begin{aligned} &\mathsf{N}^{\mathrm{int}}\mathbf{v}=\mathbf{0},\\ &\mathsf{N}^{\mathrm{ex}}\mathbf{v}\leq\mathbf{I},\\ &g_\alpha(\mathbf{v},\mathbf{x},\mathbf{I})\leq 0\ (\alpha=1,\cdots,M), \end{aligned}$$

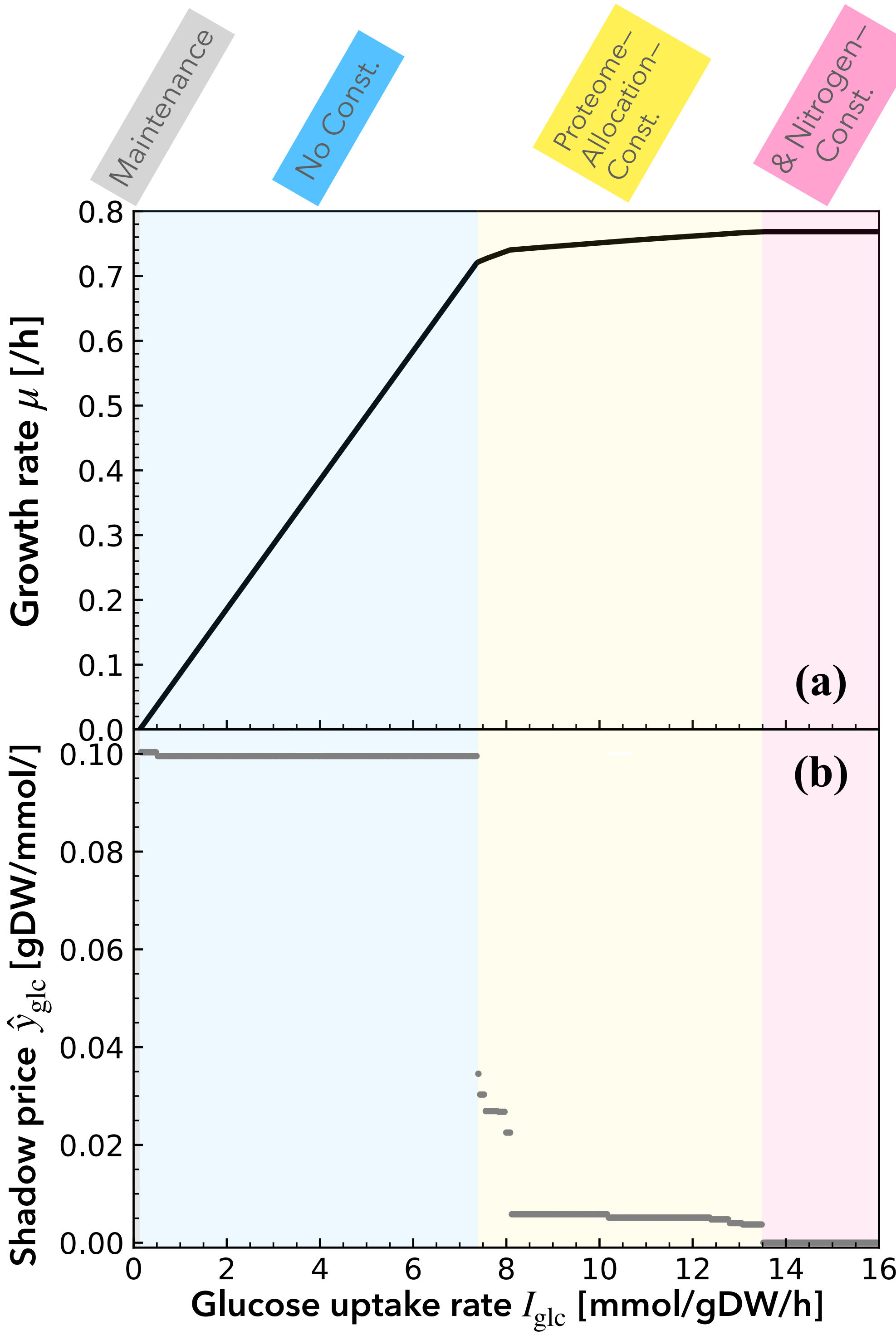
双対問題：

$$\underset{\mathbf{y}}{\text{minimize}}\ \ \sum_{a\in\mathcal{E}\cup\mathcal{C}} I_a y_a + \max_{\mathbf{v},\mathbf{x}\geq\mathbf{0}}\sum_\alpha g_\alpha(\mathbf{v},\mathbf{x},\mathbf{I})\,y_\alpha$$

$$\text{s.t.}\ \begin{pmatrix} \mathsf{N}^{\mathrm{int}\top} & \mathsf{N}^{\mathrm{ex}\top} \\ \mathbf{0} & \mathsf{I} \end{pmatrix}\mathbf{y}\geq\mathbf{1}_{\mathrm{gr}},\ \ y_\alpha\geq 0\ \ (\alpha=1,\cdots,M).$$

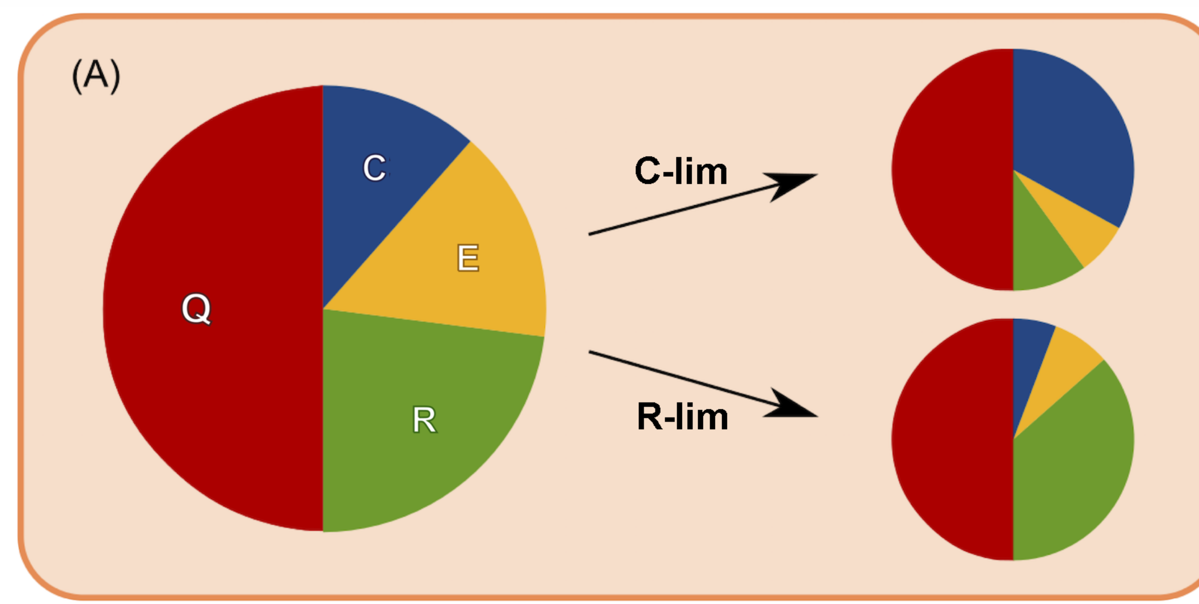
✓ 凸制約 $g(\mathbf{v},\mathbf{x},\mathbf{I})\leq 0$（e.g., Flux $\mathbf{v},\mathbf{I}$ と 濃度 $\mathbf{x}$ の間の関係）が追加されても同様に(Lagrange)双対を考え、上凸性の証明が可能

Constraint-based modelingによる数値実験: CAFBA



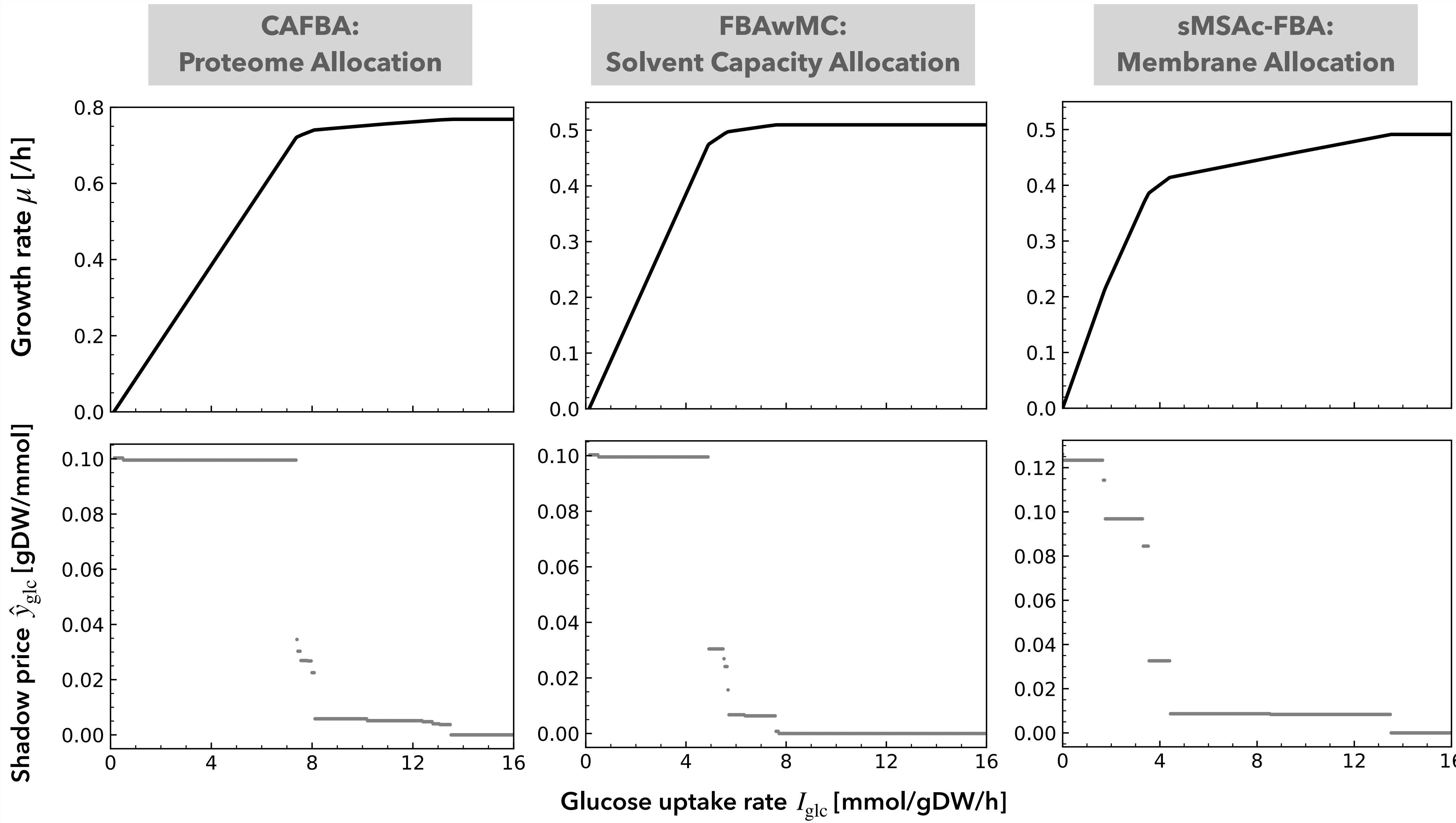
- ✓ CAFABA (Constrained Allocation Flux Balance Analysis): 「栄養以外の資源」としてproteome fractionを考慮
- ✓ 細胞増殖における収穫逓減則: $\hat{y}_S$の単調減少

$$\Delta\phi_R + \Delta\phi_E + \Delta\phi_C = \sum_{i\in\mathcal{R}} c_{\phi,i} v_i \le I_\phi.$$



Mori *et al.*, 2016

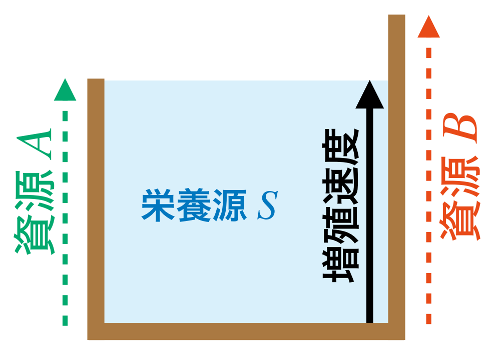
Constraint-based modelingによる数値実験



✓ 細胞増殖における収穫逓減則: $\hat{y}_S$の単調減少

細胞増殖における経験則②：Liebigの最小律

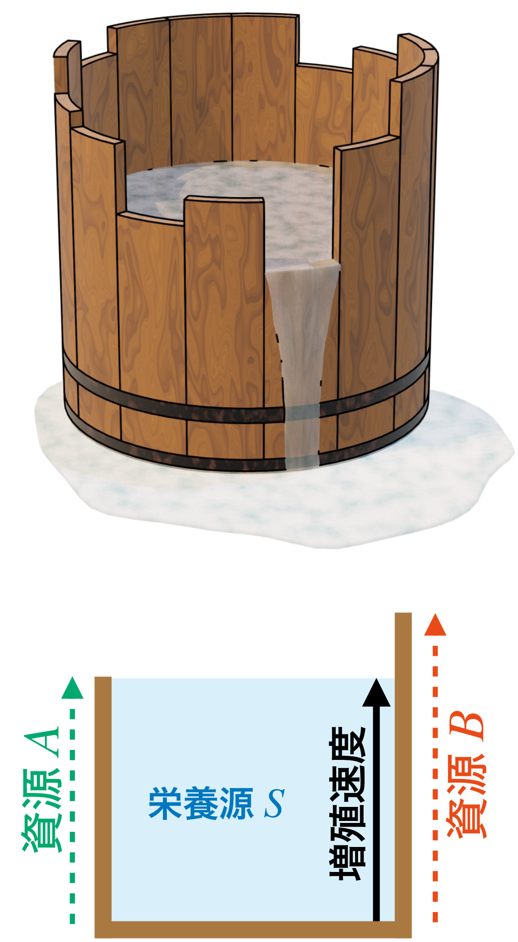
従来の「リービッヒの樽」



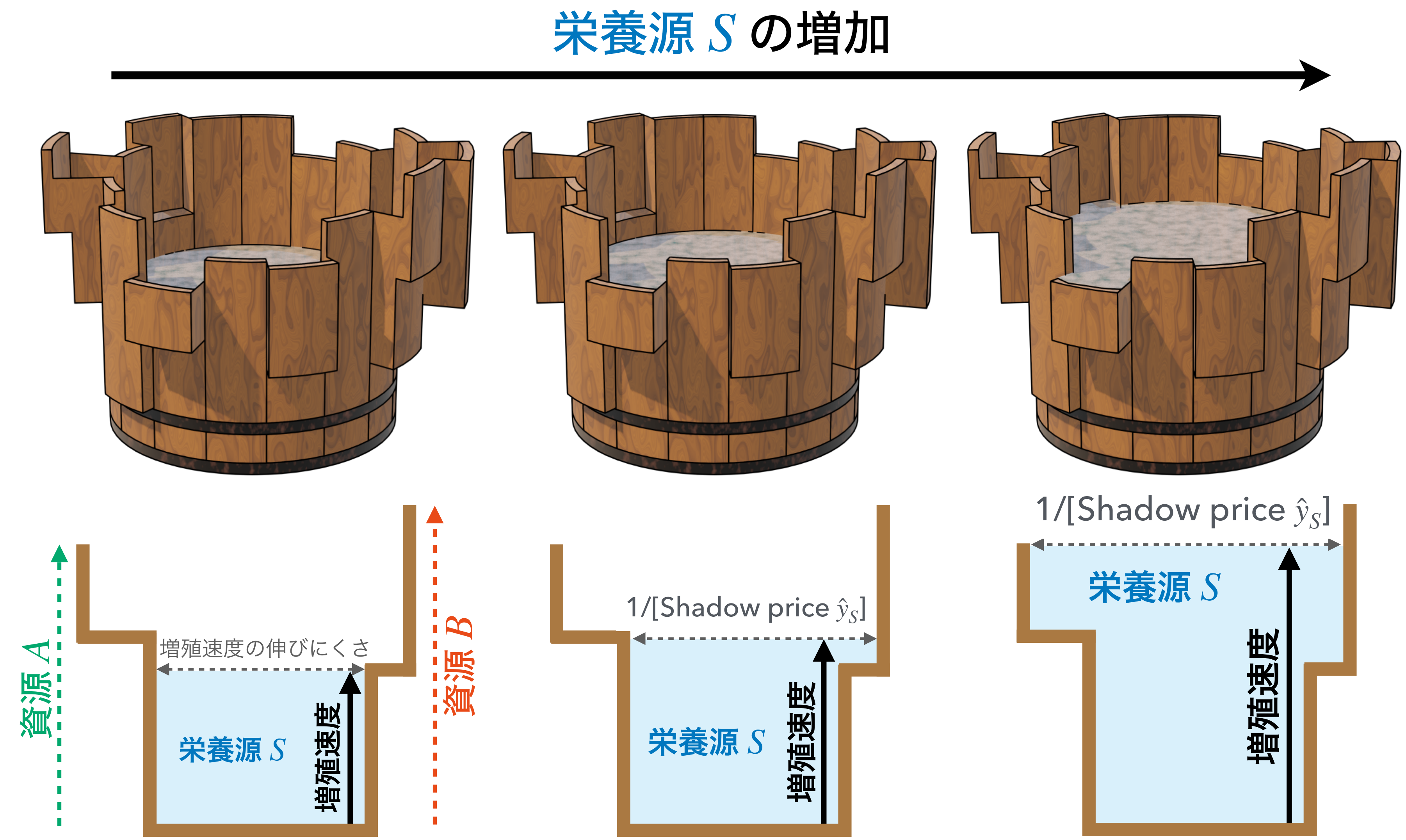
- 生き物の成長速度の限界が、さまざまな栄養源・資源のうち最も量が少ないもののみで決定されるとする経験則
- 1840年のドイツの化学者von Liebigの著作により広く知られるように

“Terraced Liebieg’s Barrel”

従来の「リービッヒの樽」

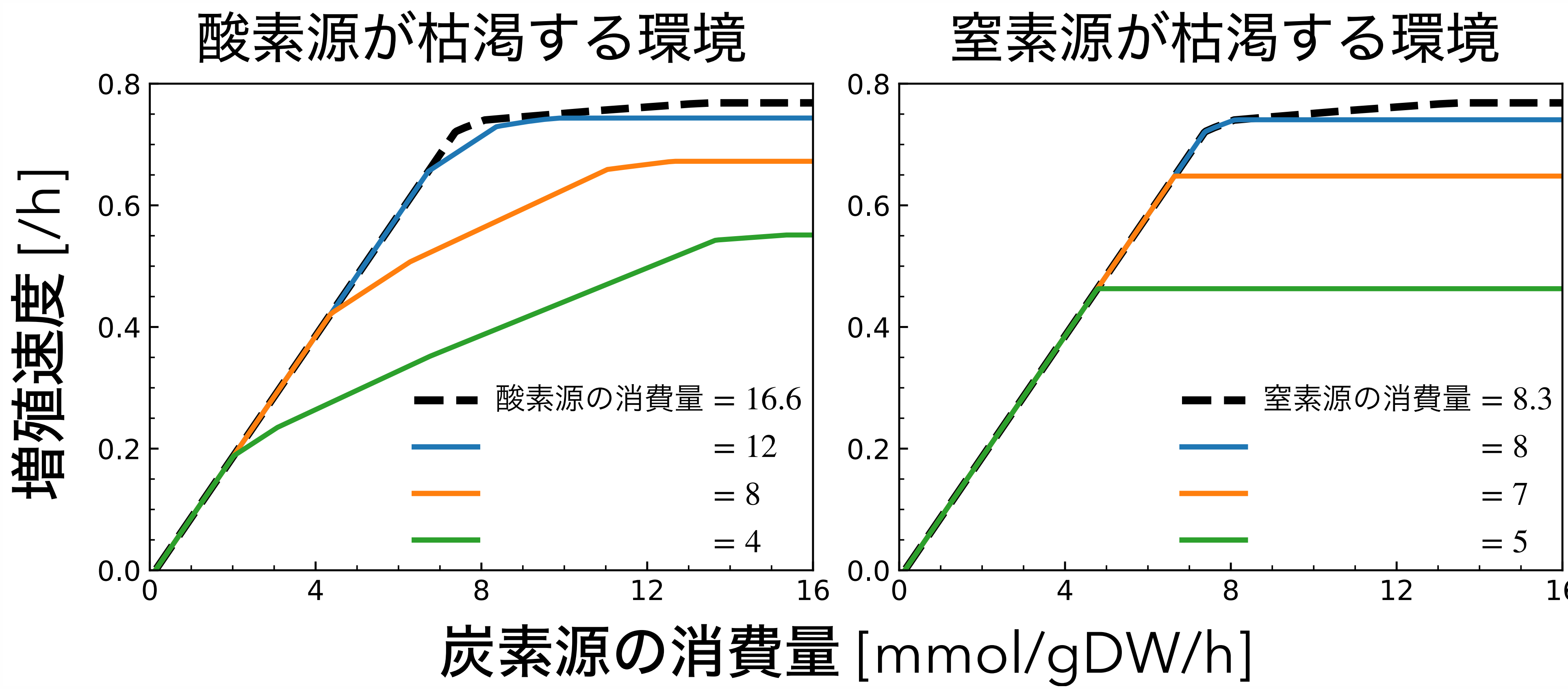


「大域的制約原理」を説明する「リービッヒの“段々”樽」



✓ 細胞増殖における収穫逓減則（Monodの式、Liebigの最小律）を統一的に捉える普遍的な原理を提案

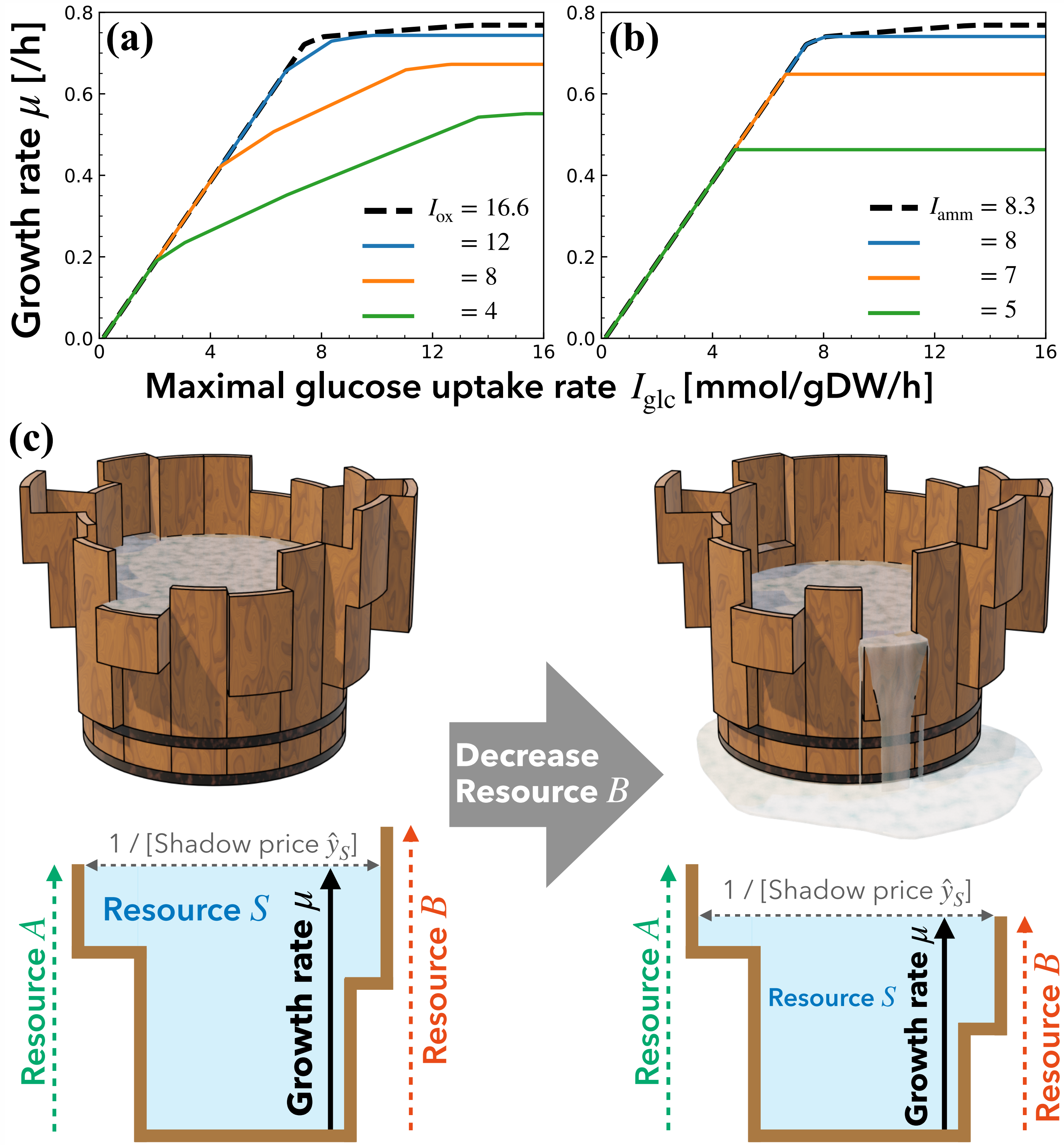
複数栄養源への成長率の依存性



- ✓ 複数栄養源の変化に対する増殖速度応答についての現象論
- ✓ 注目している栄養源 S（炭素源）以外の栄養源のavailabilityが減少

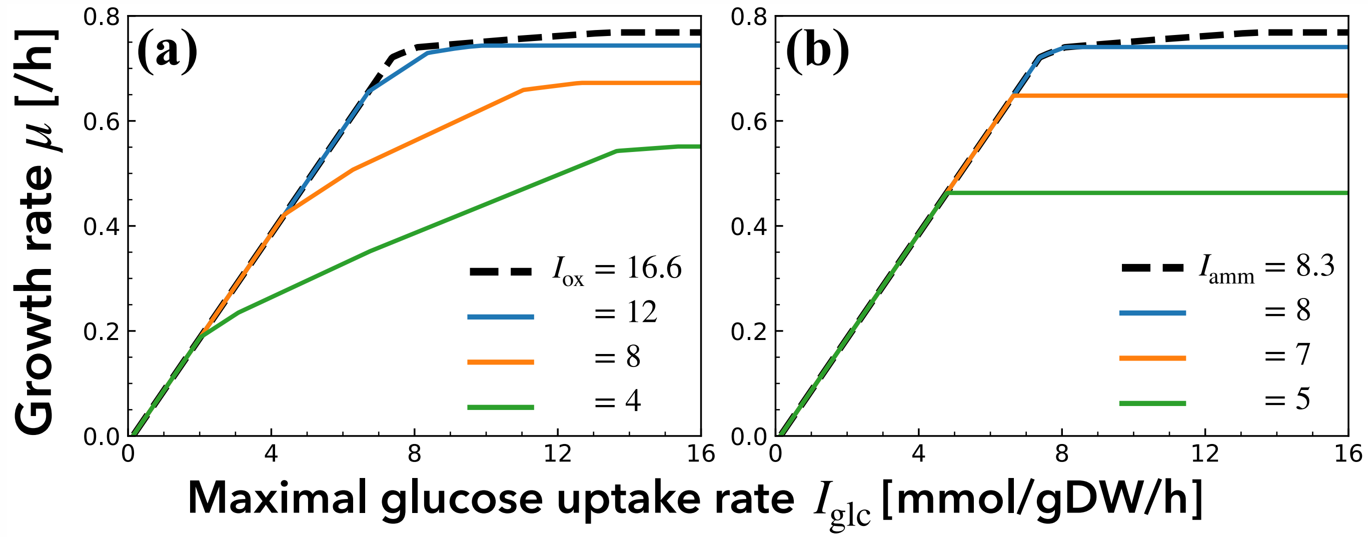
  → 増殖速度 μ はそのままor 減少（shadow price $\hat{y}_S$ がより小さなI_Sで減少）

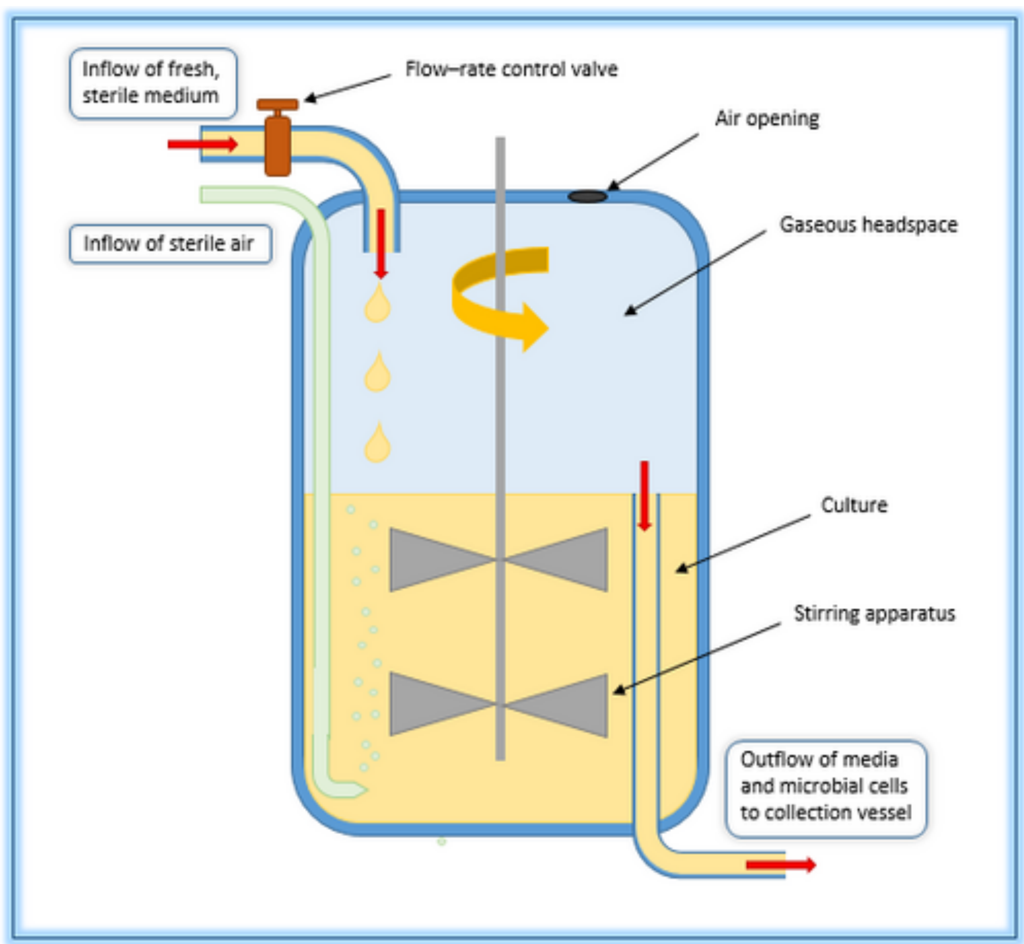
複数栄養源への成長率の依存性



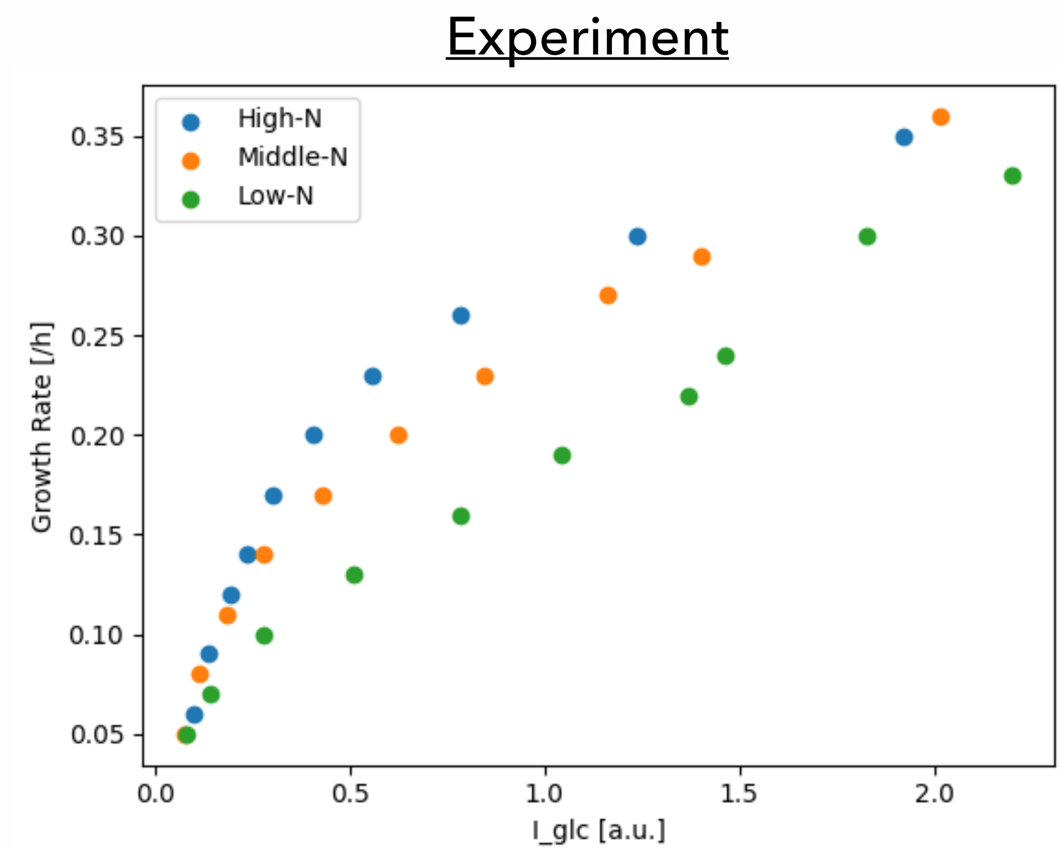
- ✓ 複数栄養源への成長応答を扱える現象論の新規構築
- ✓ Nitrogen-limited chemostatを用いた実験データと（定性的には）整合

複数栄養源への成長率の依存性



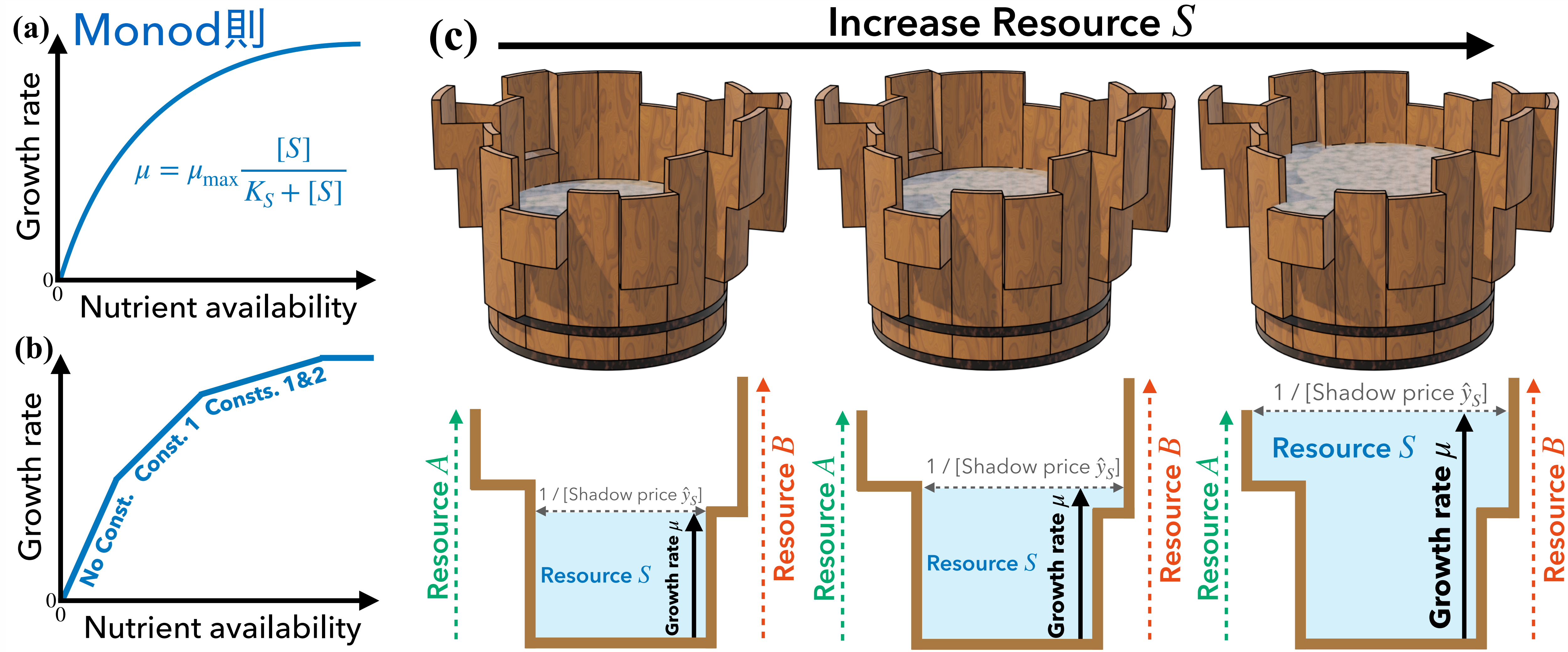


Wikipedia



- ✓ 複数栄養源への成長応答を扱える現象論の新規構築
- ✓ Nitrogen-limited chemostatを用いた実験データと（定性的には）整合

中まとめ：細胞増殖における「収穫逓減の法則」



- ✓ 細胞増殖における収穫逓減則（Monod則）の普遍的な原理を提案
    - ✓ 凸最適化問題における双対性を用いた証明
- ✓ 複数種の栄養源に対する成長率の依存性を（定性的に）理解・予測

→ どちらかと言えば 実験主導で深掘りできたら楽しそう

1. 代謝経済学の具体例: Warburg効果とGiffen財

2. 代謝における「線形応答関係式」

3. 細胞成長における収穫逓減則

4. まとめと展望

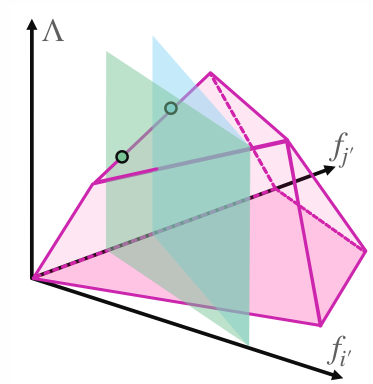
Yamagishi & Hatakeyama. *arXiv* 2026

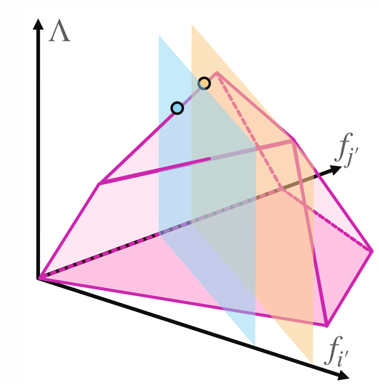
まとめ：代謝経済学

ミクロ経済学	代謝系
効用（利得）	増殖速度
収入	栄養取り込み
財（商品）	代謝経路
需要（消費量）	栄養割り当て
価格	薬剤の投与量
補完性	質量保存の法則
ギッフェン財	呼吸経路

阻害剤応答　　栄養応答

$$\frac{\partial \hat{f}_i}{\partial p_i^{\nu}} = -\hat{f}_i \frac{\partial \hat{f}_i}{\partial I_{\nu}}$$



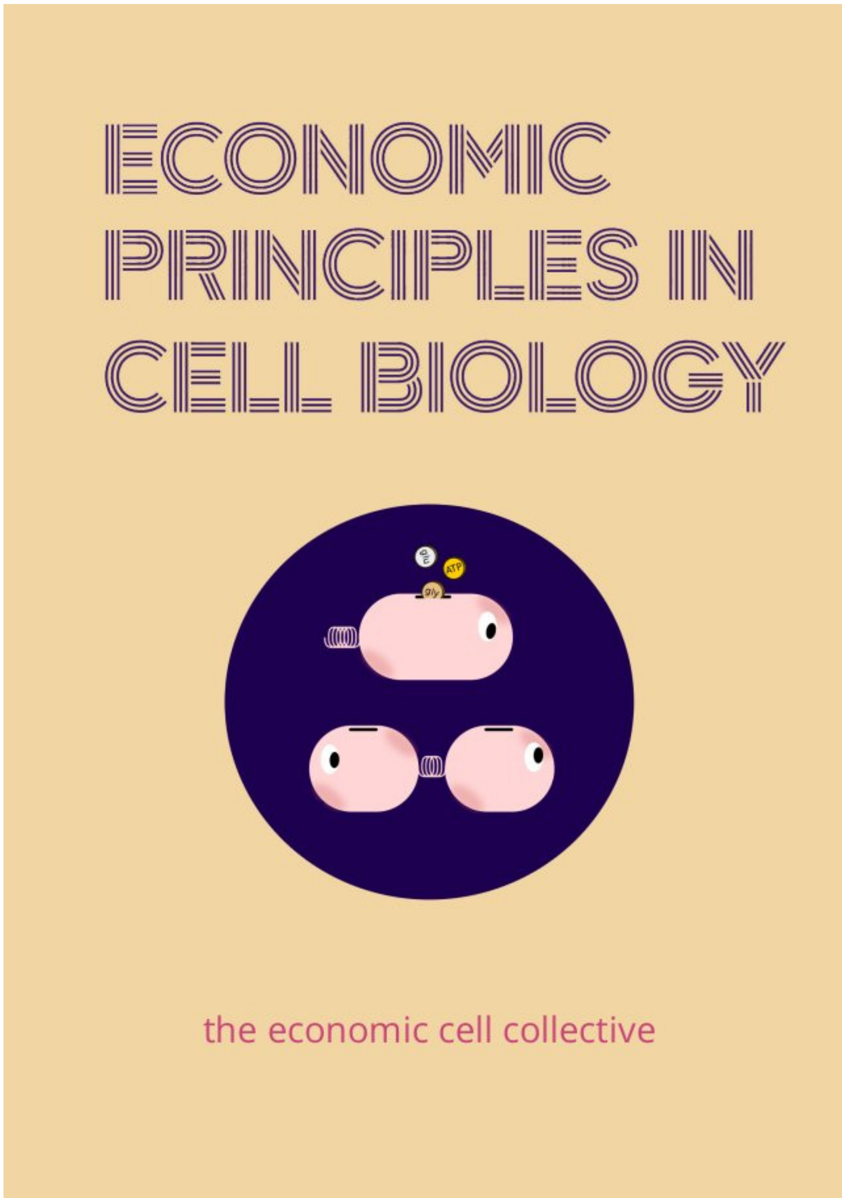


代謝系・現象を特徴付ける制約（=質量保存則）

操作（環境変動や薬剤投与）に対する応答　　に着目

➡ 代謝応答の普遍的な理解、予測そして制御へ

Open-access textbook 中の解説記事



Microeconomics of cell metabolism

Jumpei F. Yamagishi[1,2] and Tetsuhiro S. Hatakeyama[3]

[1] Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN, Kobe 650-0047, Japan
[2] Universal Biology Institute, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan
[3] Earth-Life Science Institute, Institute of Future Science, Institute of Science Tokyo, Tokyo 152-8550, Japan

Abstract

Cellular metabolic systems can be viewed as economic agents that rationally allocate limited intracellular resources, such as nutrients and enzymes, in order to achieve growth and other cellular functions. This chapter reviews and systematizes recent theoretical work that applies microeconomic concepts, such as budgets, prices, shadow prices, and substitution versus complementarity, to resource allocation in cells, and presents them as a unified "microeconomics of metabolism". By casting intracellular resource allocation in economic terms, the general framework offers intuitive interpretations and quantitative predictions for cellular metabolism and growth: in particular, how metabolic reactions and growth change in response to changes in nutrient availability or to pharmacological interventions involving metabolic inhibitors. Remarkably, we use a microeconomic view and the physicochemical constraint known as the law of mass conservation to abstract from molecular-biological specifics to a universal, phenomenological understanding of cell metabolism: because multiple distinct precursors must be available together to produce biomass and other essential metabolites, having an excess of one compound is useless without the others. We demonstrate that this property generally yields a linear response relation under small perturbations, and gives rise to diminishing returns under larger changes in nutrient supply.

Keywords: constraint-based modeling - overflow metabolism - Warburg effect - consumer theory - Giffen goods - trade-off - growth law - Monod equation - Liebig's law of the minimum

Contributions: The chapter was written by Jumpei F. Yamagishi with the help of Tetsuhiro S. Hatakeyama, initially discussed with Wolfram Liebermeister and reviewed by Orkun Soyer. Figure 12.5 was redrawn by Elad Noor. The "terraced Liebig's barrels" in Figs. 12.6-12.7 were originally drawn by Takuma Ōnishi and modified by Michela Pauletti.

To cite this chapter: J.F. Yamagishi and T.S. Hatakeyama. Microeconomics of cell metabolism (Version April 2026). doi: 10.5281/zenodo.19221189. Chapter from: The Economic Cell Collective (2026). Economic Principles in Cell Biology. No commercial publisher | Online open access book | doi: 10.5281/zenodo.8156386

The authors are listed in alphabetical order.

This is a chapter from the open textbook "Economic Principles in Cell Biology".
Free download from principlescellphysiology.org/book-economic-principles/.
Lecture slides for this chapter are available on the website.

doi: 10.5281/zenodo.8156386

https://principlescellphysiology.org/index.html https://doi.org/10.5281/zenodo.19221188

代謝経済学の展望

多階層的な複雑系（微生物生態系, 免疫系, ..）の普遍的理論へ

❶ 理論の発展

- **細胞内代謝系の摂動応答理論**：普遍的な**線形応答関係式** JFY, Hatakeyama 2023
  - 細胞成長における**収穫逓減則**の普遍的原理 JFY, Hatakeyama 2025
  - **貨幣分子**の制御可能性とエントロピー生成率のトレードオフ JFY, Hatakeyama 2026
- 代謝の少数自由度モデルへのシステマチックな簡約化 JFY, Hatakeyama 2021; In prep.

  ➡ **企業行動の理論**にもとづく**非最適な代謝挙動**のマクロ現象論 JFY, Hatakeyama In prep.
- **微生物生態系における代謝と集団動力学の多階層モデル**
  - “ボトムアップ(統計物理学的)アプローチ”との統合 JFY, Kaneko In prep.

❷ 実験的検証・応用

- “線形応答関係式”の 実験による定量的検証
- 「脱共役剤による発熱」の原理の実験的検証

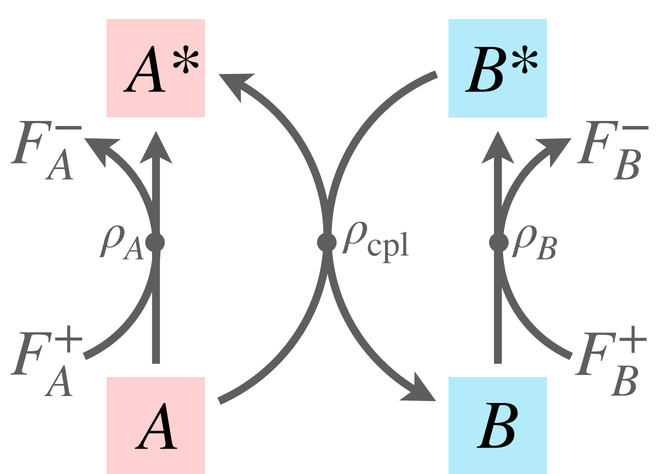
  ➡ 新たな創薬ターゲット・治療法の提案?

経済学への還元

- Giffen財の原理と条件
- von Neumannの多部門成長理論
- 仮想通貨のダイナミクス?　など

貨幣分子カップリングの理論

Enzyme	Reaction
Nucleoside-Diphosphate Kinase	XTP + YDP ⇌ XDP + YTP (X, Y = A, G, C, U)
NAD(P)+ Transhydrogenase	NADPH + NAD^+ ⇌ $NADP^+$ + NADH
NAD+ Kinase	ATP + NAD^+ ⇌ ADP + $NADP^+$
CoA Transferases	R_1-CO-SCoA + R_2-COOH ⇌ R_1-COOH + R_2-CO-SCoA

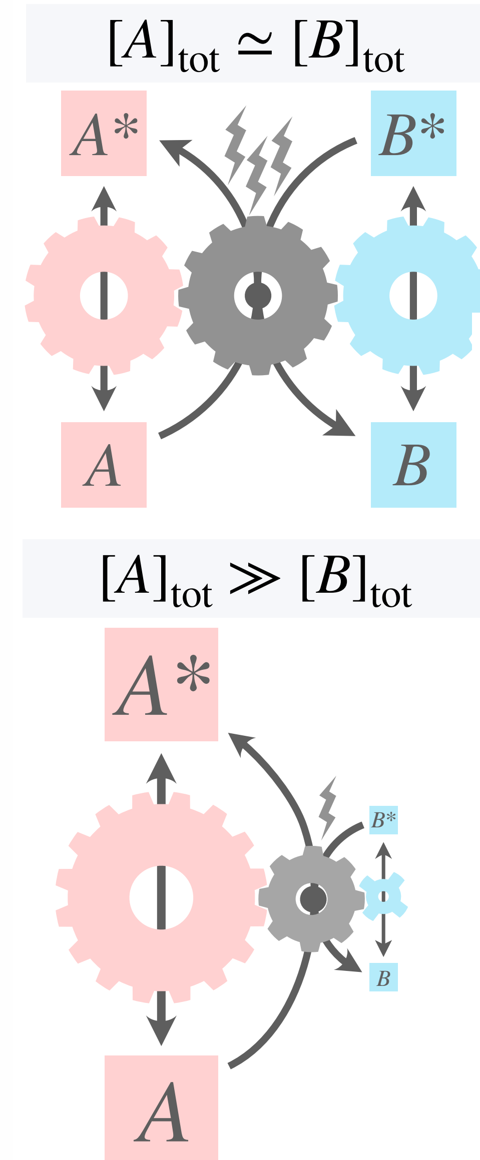


Reactions

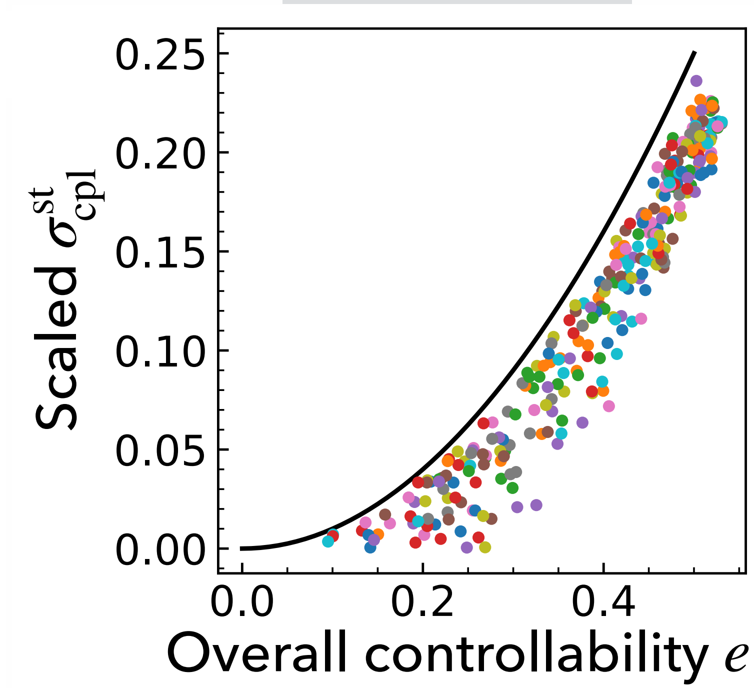
$$\rho_A \;: A + F_A^+ \underset{k_A^-}{\overset{k_A^+}{\rightleftharpoons}} A^* + F_A^-$$

$$\rho_B \;: B + F_B^+ \underset{k_B^-}{\overset{k_B^+}{\rightleftharpoons}} B^* + F_B^-$$

$$\rho_{\rm cpl} : A + B^* \underset{k_{\rm cpl}}{\overset{k_{\rm cpl}}{\rightleftharpoons}} A^* + B$$



$$\sigma_{\rm cpl} \propto e^2$$



- ATP,GTP,NAD(P)Hといった**エネルギー貨幣間のカップリング**の理論モデル
- **制御可能性とエントロピー生成のトレードオフ関係式**の導出

JFY, Hatakeyama arXiv 2026