

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26630195

研究課題名(和文) 構造ロバスト性解析に基づく生体分子回路のボトムアップ設計論の構築

研究課題名(英文) Bottom-up design of bio-molecular circuits based on structure-robust analysis

研究代表者

井村 順一 (Imura, Jun-ichi)

東京工業大学・情報理工学(系)研究科・教授

研究者番号：50252474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：所望の機能をもつ大規模生体分子回路のボトムアップ設計論を目指して、二つの研究課題に取り組み成果を得た。1) 生体分子回路同士の接続を想定し、ロバスト性能を定量的に見積もる数値計算法を開発した。特に、細胞の運命決定を表現するスイッチ回路の設計論に計算法を利用した。2) 動的システムをネットワーク接続したとき、接続前よりもロバスト性が強化される現象を発見し、現象の解析とシステムのクラス的一般化に取り組んだ。細胞の分化を表現する生体分子回路を対象として、ボトムアップ接続により機能のロバスト性が強化されていくことを、理論と数値実験の両方において確認した。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we aim to propose a new design strategy of a large-scale bio-molecular circuit which has desired functions. To this end, the following two problems are addressed. 1) For interconnected nonlinear dynamical systems, a computational method of evaluating the robustness of the structural property was proposed. The method is applied to design problem of a bio-molecular switch that models the decision maker of cell fate. 2) We found a special class of dynamical systems that reinforce the robustness via their interconnection. The class is generalized to model a bio-molecular system that expresses the differentiation of a stem cell. It is mathematically shown that the robustness of a function derived from the differentiation is reinforced via bottom-up construction. The robustness reinforcement is illustrated in numerical experiments as well.

研究分野：制御工学

キーワード：生体分子回路 分岐解析 合成生物学 ロバスト性解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 生体分子を組み合わせて所望の機能を実現する回路をつくり、それを通して生命の機能を理解しようという合成生物学の分野がある。この分野のこれまでの研究で、スイッチや振動子などの簡単な性質を有する素子レベルの回路は既に合成を終えている。近年では、それら素子レベルの回路を組み合わせることで、性質を制御できるシステムレベルの回路をいかに合成するかが重要な課題となっている。そのための設計手順として、予め設計した小規模の素子に次々に別の素子を結合していくボトムアップ的構成が期待され、最近、実験レベルでの成功が幾つか報告されてきた。しかし、その成功要因はいまだ明らかではない。

(2) 申請者らは、先行研究にある書き換え可能なメモリシステムの成功例の中で、この問題を解決する糸口を見つけた。ボトムアップ構成の際に、結合する別の素子を動的に不確かさとみなす。この見方により、元の素子の性質を保存する問題のある種のロバスト性解析問題として捉えることが可能であることを最近発見した。

2. 研究の目的

本研究では、ボトムアップ構成の考え方をもとにした生体分子回路のシステムティックな設計法を開発することを目標とする。そのための基礎理論として、構造ロバスト性の概念と解析理論を新たに構築し、その理論をもとに、個々の素子同士を結合した際に元の素子の性質を保存できるか、完成後予想される回路全体を見通し、素子の結合順などの構成戦略をどう与えるかを解決し、設計論としてまとめる。

3. 研究の方法

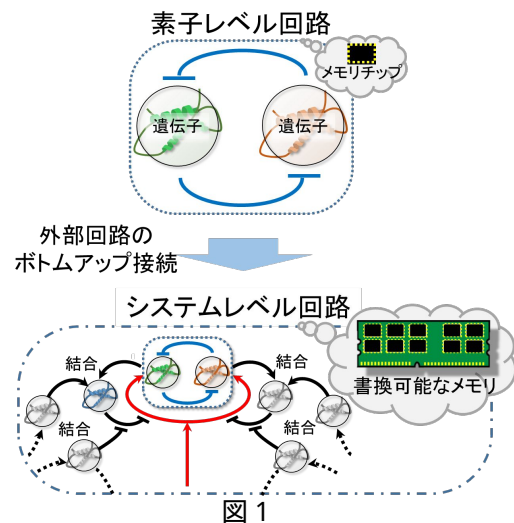
まず、生体分子回路に限定しない一般的な非線形動的システムに対する理論構築を行なう。(1) 不確かさを有する非線形動的システムを対象とした構造ロバスト性解析の基礎理論を構築する。そして、それを展開して、(2) 生体分子回路に特化させたボトムアップ設計論を提案する。

(1) 新しく提案する構造ロバスト性の概念は、一つの平衡点に着目するものではなく、動的システムの全ての平衡点を対象としている。そして、動的に不確かさの接続のもとでも、各平衡点が存在するのか、どの程度の領域に存在するか、その領域内に存在する限りは常に安定性(より一般に双曲性)を保つことができるかまで意味するものである。この解析のために、不確かさを有する非線形動的システムに対する平衡点の存在性解析と存

在領域を定量的に見積もり方法がまず必要である。そして、そのもとで、各平衡点のロバスト安定性(不安定性)解析をおこなう。

(2) 構造ロバスト性解析法をもとに、生体分子回路同士の接続のもとで、もとの機能が保存されるかという接続性解析の問題を考える。接続される回路を動的に不確かさとみなして構造ロバスト性解析をおこなう。ただし、(1)での一般的な理論から、生体分子回路に理論を特化させる。まず、生体分子系特有の単調性を利用した解析法により、平衡点の存在性解析を低計算量化する。また、生体分子回路の物理的特性を考慮することで、より保守性の低いロバスト安定性(不安定性)解析をおこなうことになる。そして、この接続性解析をもとに、回路をどのような順番で、かつどこに接続するかを決定する設計手順を与える。

図1では、素子レベルの比較的小規模な生体分子回路から、それらを組み合わせて、システムレベルの大規模な生体分子回路を構築していく様子を図示している。



3. 研究成果

大きな成果は以下のとおりである。

(1) 非線形システムの平衡点の存在性解析
ノルム有界な不確かさをもち非線形フィードバックシステムを対象とする。そして、平衡点が不確かさによらず一定数だけ存在するための条件を導出した。また、それらの平衡点の存在領域を定量的に見積もる方法も与えた。これらの解析は、複数の生体分子回路の接続後の平衡状態の解析に利用する。また、提案する解析方法は雑誌論文と学会発表の中で利用している。

(2) ロバスト双安定性・不安定性解析

(1)と同じく、不確かさを含む非線形フィードバックシステムを対象として、不確かさによらず、複数の安定平衡点が共存するための条件を求めた。まず一般的な解析理論を提

案し、その後、生体分子回路特有の非線形関数の単調性を利用して、条件の緩和をおこなった。この成果は雑誌論文 と学会発表、にて発表している。

ロバスト不安定性解析の応用例として生体分子系で生じる振動現象のロバスト性解析をおこなった。平衡点の不安定性のロバスト性と振動現象のロバスト性には関係が見られた。実際に、幾つかの数値実験において図2のような周期的な振動現象(リミットサイクル)が不確かさによらず存在することを確認した。図で横軸は時間、縦軸は生体分子の濃度に対応している。

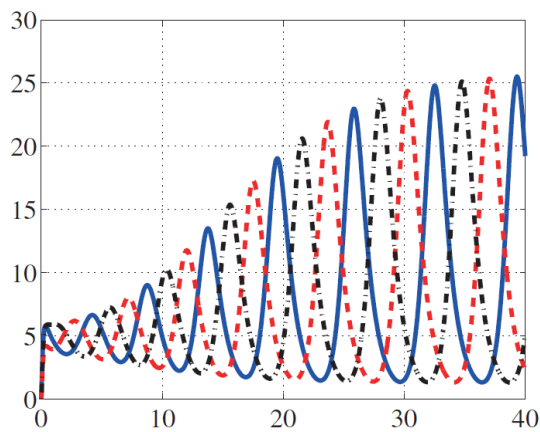


図2

(3) 二つの生体分子回路の接続性解析

(1),(2)の基礎理論をもとに、双安定な二つの平衡状態をもつスイッチの生体分子回路の接続性解析をおこなった。この生体分子回路に別の回路を接続したときに、双安定性が崩れないための条件を導出した。具体的には、まず(1)を用いて、不確かさのもとで非線形システムの各平衡点について、存在領域の見積もりを与えた。そして、存在領域のすべての点について(2)の解析法を適用することで、平衡点の安定性や不安定性の定量的なロバスト性を見積もり得ることで、接続可能性を判断できるようになった。この成果は学会発表にて発表している。

(4) ロバスト性解析のための数値計算法の開発と設計法の提案

(1)-(3)で得られた理論的な成果をもとに、数値計算に基づく解析法を提案し、所望の機能を持つ生体分子回路の設計法としてまとめた。まず、回路同士の接続を想定し、ロバスト性能の定量的な解析をおこなうための数値計算法を開発した。特に、回路モデルには複数平衡点とモデルの不確かさが存在することまで考慮している。そして、すべての平衡点について不確かさに依存した存在領域を見積もり、各点のロバスト性能を効率的に見積もる数値計算法を提案した。

細胞の運命決定を表現するスイッチ回路の設計論に取り組み、数値実験の中で設計法

を提示した。設計法では、回路の接続性解析を、接続ポートを変えて繰り返すことで、この回路にどのような順番で接続するべきかまで提示するものとなっている。この成果は雑誌論文 と学会発表 として成果発表している。

(5) 動的システムの接続によりロバスト性が強化される現象の解析と設計論への展開

ある非線形動的システムをフィードバック接続、または特別なネットワーク接続したとき、接続前よりもロバスト性が強化される現象を発見した。そして、この現象の理論的な解析をおこない、各システムのクラス一般化に取り組んだ。

まず、複数の非線形動的システムを接続するとき、ある安定平衡点の吸引領域が接続数に比例して拡大する現象について、その定性的また定量的な解析をおこなった。一般の非線形動的システムに対する解析理論をもとに、生体分子回路の設計論に展開した。そして、細胞の分化を表現する生体分子回路を対象として、徐々に接続を繰り返すボトムアップ接続によりある細胞機能のロバスト性が強化されていくことを確認した。理論的な証明だけではなく、数値実験により現象を確認し有効性の検証をおこなった。

接続により性能を強化するという考え方は、従来の制御理論分野にある安定性を保存する・性能を劣化させないという考え方とは異なり、まったく新しい現象の捉え方であるといえる。今後の細胞ネットワークの解析や設計論など広い展開が期待できる。

図3ではロバスト性強化の現象の一例を示している。幹細胞の増殖をモデル化して、二つ、三つと細胞分裂してそれらが互いに接続していく様子を模擬している。このとき、接続する細胞の数を増やしていくと、ある安定平衡点の吸引領域が拡大している。ここでは省略するが、ネットワーク接続の強度をあげることで吸引領域が拡大する現象を確認している。

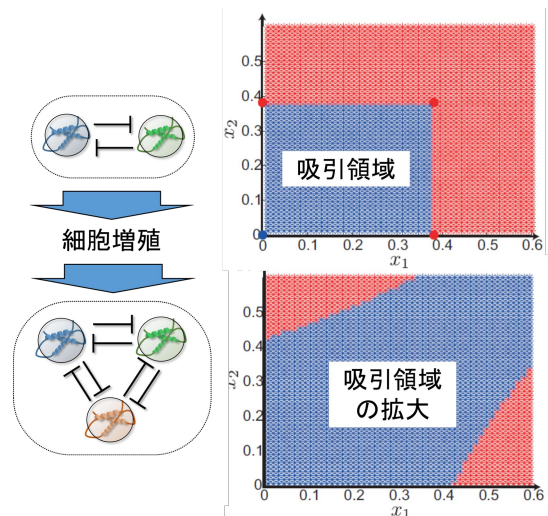


図3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Masaki Inoue, Hikaru Ikuta, Shuichi Adachi, Jun-ichi Imura, and Kazuyuki Aihara,
A computational method for robust bifurcation analysis and its application to biomolecular systems, International Journal of Bifurcation and Chaos, 25-7, 11 pages, 2015
doi: 10.1142/S021812741540012X (査読有)

〔学会発表〕(計5件)

Hikaru Ikuta, Masaki Inoue, and Shuichi Adachi, Robust bifurcation analysis for a genetic controller design problem to cell fate control, 4th IFAC Conference on Analysis and Control of Chaotic Systems (CHAOS) (国際学会), August 26-28, 2015, 首都大学東京(東京都)(査読有)

Le T. D. Hang, Masaki Inoue, and Jun-ichi Imura, Nonlinear dynamical systems enlarges the domain of attraction with their interconnection, Proc. 59th Annual Conference of the Institute of Systems, Control and Information Engineering (ISCIE), May 20-22, 2015, 中央電気倶楽部(大阪府)(査読無)

Masaki Inoue and Shuichi Adachi, Domain of attraction enlarged with interconnection of dynamical systems, SICE International Symposium on Control Systems 2015, 4-7 March 2015, 東京電機大学(東京)(査読有)

Masaki Inoue, Takayuki Arai, Jun-ichi Imura, Kenji Kashima, Kazuyuki Aihara, Robustness analysis of genetic circuits constructed by bottom-up strategy, 19th IFAC World Congress, 24-29 August 2014, Cape Town International Convention Centre (Cape Town, South Africa)(査読有)

Masaki Inoue, Jun-ichi Imura, Takayuki Ishizaki, Instability of interconnected positive real systems, 21th International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems (MTNS2014), 7-11 July 2014, University of Groningen (Groningen, The Netherlands)(査読有)

6. 研究組織

(1)研究代表者

井村 順一 (IMURA Jun-ichi)
東京工業大学・大学院情報理工学研究科・教授

研究者番号: 50252474

(2)研究分担者

井上 正樹 (INOUE Masaki)
慶應義塾大学・理工学部・助教
研究者番号: 80725680

(3)連携研究者

合原 一幸 (AIHARA Kazuyuki)
東京大学・生産技術研究所・教授
研究者番号: 40167218

(4)連携研究者

鈴木 雅康 (SUZUKI Masayasu)
宇都宮大学・工学部・助教
研究者番号: 10456692