

平成 21 年 5 月 13 日現在

研究種目： 基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号： 18560443

研究課題名（和文） 生物制御理論の構築に向けたアトラクターの
解析・制御に関する基礎研究研究課題名（英文） Studies on analysis and control of attractors for developing
biological control theory

研究代表者

内田 健康（UCHIDA, Kenko）

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：80063808

研究成果の概要：

生物アトラクター研究の第一歩として生命現象の典型的な例である概日リズムというアトラクターに焦点を絞って研究を進めた。

モデルに基づくシミュレーション・解析を行い現象の特性を解明するためには、モデルの低次元化、単純化が望まれる。生物システムの特徴である環境の変化に対する安定性・定常性の維持機能（ロバスト性）を定量化し、その指標に基づくモデルの選択、低次元や単純化の方法を提案した。モデルに基づく解析を進めるためにはモデリングの議論が先行させる必要があるが、生物のような完成されたシステムに対しては、モデリングと解析は分離して行うことは得策ではない。そこでモデリングの検討と平行して周期軌道などのアトラクターの特性を与えている制御メカニズムの検討を進めた。特に制御メカニズムの検討においては、モジュールやシステム全体における制御の目的をアトラクターの安定性やロバスト性を確保することと捉える立場から研究を遂行した。

モデリングの問題としては、生物システムの複雑・大規模・非線形モデルを対象として、機能を確保できる範囲でモデルの簡略化の方法を提案した。具体的には、分子レベルの概日リズムの生化学反応モデルをについて、リズムを維持する範囲（周期アトラクターの軌道安定性を維持する範囲）で、生化学反応ネットワークの相互チャンネルの重要性を評価し、その評価の順位によってモデルを低次元化するという方法である。制御メカニズムについては、概日リズムの温度補償という制御を実現している速度パラメータを推定するアルゴリズムについて検討した。温度補償性は概日リズムのロバスト性とみることにも環境適応性と見ることにもできる。本研究では、環境温度の変化に応じてパラメータが変化することにより温度補償性が実現されているという仮説に基づいて、温度補償性を実現するパラメータの温度依存性を決定することに成功した。このようにして構成された概日リズムのモデルは実際の環境温度変化に対して同調性も示すことも確認できた。変異体における温度補償を実現するパラメータ推定についても本手法を適用して、実験結果に合うシミュレーションモデルを得ることに成功した。概日リズムに代表される周期アトラクターを内部にもつ人工物の制御アルゴリズムについても検討し、飛行船モデルを例題としてその構成法を提案した。

これまでに明らかにしてきたアトラクターの適応性・ロバスト性を保証している制御メカニズムについて、想定される様々な変動の中での解析と評価を行った。機能実現にとって有利であることを定量化できる評価関数の探索から始め、生物の備わった制御メカニズムはある評価関数に対して最適なものであるはずであるという仮説のもとで、これまで検討してきた制御メカニズムを最適性の観点から特徴付けを行った。特に、生物の重要な細胞機能の一つである概日リズムについて、そのリズムを最適なアトラクターとして、また最悪条件下の最適なアトラクターとして実現している制御メカニズムがあることを示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	700,000	0	700,000
2007年度	700,000	210,000	910,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,900,000	360,000	2,260,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・制御工学

キーワード：制御理論

1. 研究開始当初の背景

生命現象は生存することを目的とした生物というシステムの機能の発現であり、生物の巧妙な機能の実現には制御の存在が不可欠である。そのような機能を実現している制御メカニズムを解明し、生物の制御原理を探索する理論の体系を報告書[1]における定義に従って生物制御理論と呼ぶことにする。生物制御理論に期待されるものは、生命現象の包括的な理解の促進であり、その理解に基づいて異常に陥った生命現象の根本的な正常化(医療)の基礎を築くことである。人工物の制御理論の立場からは、生物に学ぶ新しい制御理論の展開が期待されることである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、生物制御理論の構築に向けた第一歩として、人工物の制御システムにはない生物の特徴的な制御機能である生物システムのアトラクターの安定性やロバスト性の制御メカニズムを解明し、その原理を抽出することである。

3. 研究の方法

アトラクターによって実現される生物機能の制御メカニズムについて、主に生化学反応方程式によるモデル化と計算機シミュレーションによって、そのロバスト性や環境適応性、制御原理について数理的解析をおこなった。数理モデリングと計算機シミュレーションが研究遂行における主要な方法である。

4. 研究成果

典型的な生物のアトラクターである概日リズムに焦点を絞って研究を進めた。1)アトラクターは軌道安定であることが特徴であるが、本研究では、従来法におけるモノドロミ行列の固有値を計算することなく、計算

機シミュレーションの軌道から直接に安定性を判別できる単純な方法を考案した。2) つぎに、概日リズムのロバスト性検証のために生化学反応式のパラメータに関する周期感度の公式を導き、数値シミュレーションにより正確な感度計算を可能にした。3) また、パラメータ値の操作が可能であれば概日リズムの制御が可能であることに着目して、パラメータを周期的に変化させリズムをその周期に同調させる可能性と十分条件、周期のロバスト性を増すパラメータの選択方法を提案した。4) 概日リズムを実現しているのは mRNA とタンパク質の多重接続反応ネットワークである。周期振動を実現するための本質的な/冗長な接続チャンネルを見出す方法、すなわち低次元モデル化の系統的な方法を見出すことができた。5) 本研究の最後に、概日リズムの温度補償性の制御メカニズムを検討した。本研究では、環境温度の変化に応じてパラメータが変化することにより温度補償性が実現されているという仮説に基づいて、温度補償性を実現するパラメータの温度依存性を決定することに成功した。このようにして構成された概日リズムのモデルは実際の環境温度変化に対して同調性も示すことも確認できた。以上は、概日リズムという一つの生物アトラクターに限定した成果であるが、この間に開発した方法論は概日リズムだけに限定されるものではなく、生物アトラクター一般の制御メカニズムの解明に適用可能である。

4. 研究成果

典型的な生物のアトラクターである概日リズムに焦点を絞って研究を進めた。1)アトラクターは軌道安定であることが特徴で

あるが、本研究では、従来法におけるモノドリミ行列の固有値を計算することなく、計算機シミュレーションの軌道から直接に安定性を判別できる単純な方法を考案した。2) つぎに、概日リズムのロバスト性検証のために生化学反応式のパラメータに関する周期感度の公式を導き、数値シミュレーションにより正確な感度計算を可能にした。3) また、パラメータ値の操作が可能であれば概日リズムの制御が可能であることに着目して、パラメータを周期的に変化させリズムをその周期に同調させる可能性と十分条件、周期のロバスト性を増すパラメータの選択方法を提案した。4) 概日リズムを実現しているのは mRNA とタンパク質の多重接続反応ネットワークである。周期振動を実現するための本質的な / 冗長な接続チャンネルを見出す方法、すなわち低次元モデル化の系統的な方法を見出すことができた。5) 本研究の最後に、概日リズムの温度補償性の制御メカニズムを検討した。本研究では、環境温度の変化に応じてパラメータが変化することにより温度補償性が実現されているという仮説に基づいて、温度補償性を実現するパラメータの温度依存性を決定することに成功した。このようにして構成された概日リズムのモデルは実際の環境温度変化に対して同調性も示すことも確認できた。以上は、概日リズムという一つの生物アトラクターに限定した成果であるが、この間に開発した方法論は概日リズムだけに限定されるのではなく、生物アトラクター一般の制御メカニズムの解明に適用可能である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 8 件)

- 1) T.Kabuta, R.Setsuie, T.Mitsui, A.Kinugawa, M.Sakurai, S.Aoki, K.Uchida, K.Wada, Aberrant molecular properties shared by familial Parkinson's disease-associated mutant UCH-L1 and carbonyl-modified UCH-L1, Human Molecular Genetics, Vol.17, No.10, 2008, pp. 1482-1496. 査読有
- 2) 山本, 内田, 小原, 銅谷, 木村, 制御と生命科学, 計測と制御, Vol.47, No.3, 2008, pp.237-247. 査読無
- 3) T.Hinohara, K.Uchida, Evaluation of Circadian Clock Model based on Orbital Stability, Proceedings of SICE2007, 2007, pp. 1348-1352. 査読有
- 4) T. Takeuchi, S.Ichikawa, G.Kurosawa, K.Uchida, Parameter Estimation for Temperature Compensation of Circadian Clocks, Proceedings of the FOSBE2007, 2007, pp. 153-158. 査読有
- 5) 内田, 細胞制御問題のトピックスI—概日リズムとがん—, 計測と制御, Vol.46, No.4, 2007. pp. 325-330. 査読無
- 6) T.Takeuchi, T.Hinohara, G.Kurosawa, K.Uchida, A Temperature-Compensated Model for Circadian Rhythms that can be entrained by Temperature Cycles, Journal of Theoretical Biology, No.246, 2007, pp. 195-204. 査読有
- 7) T.Takeuchi, T.Hinohara, K.Uchida, S.Shibata, Control Theoretic Views on Circadian Rhythms, Proc. of the 2006 IEEE International Conference on Control Applications, 2006, pp.1740-1745. 査読有
- 8) K.Ogawa, N.Takekawa, K.Uchida, S.Shibata, On Robust Stability and Sensitivity of Circadian Rhythms, Asian Journal of Control, Vol.8, No.3, 2006, pp.281-289. 査読有

〔学会発表〕(計 9 件)

- 1) 三井, 株田(智), 株田(千), 内田, 和田, UCH-L1による細胞増殖促進, 第31回日本分子生物学会年会, 2008.
- 2) 内田, 生物システムにおけるマルチレベル統合モデリングの課題, 第51回自動制御連合講演会, 2008.
- 3) 市川, 伊藤, 内田, 概日リズムの温度補償モデルに対する分子ゆらぎを考慮した確立シミュレーション, 第51回自動制御連合講演会, 2008.
- 4) 内田, 細胞の機能解析に向けた制御の視点, 第52回システム制御情報学会研究発表講演会, 2008.
- 5) 竹内, 市川, 内田, 概日リズムのロバスト温度補償モデル, 計測自動制御学会第8回制御部門大会, 2008.
- 6) 田井, 内田, ネットワークを介した離散時間システムの出力フィードバックゲインス

ケジューリング, 計測自動制御学会第8回制御部門大会, 2008.

7) 日野原, 内田, 軌道安定解析を用いた概日リズムモデルの評価, 第7回計測自動制御学会制御部門大会, 2007, CD-ROM 4pp.

8) 内田, 竹内, 日野原, 概日時計における同調メカニズムと周期回復の可能性, 第6回計測自動制御学会制御部門大会, 2006, pp.445-448.

9) 竹内, 日野原, 内田, 温度変動に関する周期感度最小化に基づく概日リズムのモデル, 第6回計測自動制御学会制御部門大会, 2006, pp.441-444.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内田 健康 (UCHIDA KENKO)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号: 80063808

(2) 研究分担者

該当者なし

(3) 連携研究者

該当者なし