

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月17日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22560454

研究課題名（和文） ゆらぎを伴う分子アトラクターの解析と構成に関する生物制御理論の研究

研究課題名（英文） Studies on biological control theory for analysis and synthesis of molecule attractors fluctuated by intrinsic noise

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（和文）：数理モデルを用いて、内因的ノイズ（ゆらぎ）と生物リズムを維持する制御メカニズムの解明を目標に研究を行った。その結果、（1）振幅と周期のゆらぎを定量的に示す評価式を提案、（2）リズムを維持するパラメータの変動とゆらぎの関係および（3）フィードバック構造と関係の解明、さらに（4）ゆらぎがない場合において、環境の温度変化に対する補償性と同調性を同時に再現するモデルの特徴付けを行った。

研究成果の概要（英文）：By using mathematical models and investigating the control mechanism that generates biological rhythms against intrinsic noises, which is the objective of this study, we have the following results: (1) We proposed evaluation measures of amplitude and periodicity fluctuations of oscillatory attractors by intrinsic noise; we characterized (2) the parameter set and (3) the feedback structure that make the rhythm more robust against intrinsic noise; (4) we built the mathematical model that presents simultaneously the temperature compensation and the temperature entrainment when intrinsic noise can be neglected.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

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、生物制御、アトラクター制御

1. 研究開始当初の背景

分子生物学の発展に伴いその知見を基礎とするシステム生物学が提唱され、細胞レベルにおける生命現象を分子ネットワークの動態として解明する研究が進展している。しかしながら、これまでの細胞レベルにおける分子ネットワークとしての現象解明の研究では制御の視点は必ずしも明確ではない。多くの場合、単なる因果関係が存在することが

「制御」されていると表現されている。そこで本研究では、1細胞内の分子ネットワークの動態が観測可能となったことにより解明された最近の研究成果を踏まえながら、分子ネットワークの機能は様々な制御目的をもった信号ループ（制御ループ）と分子メカニズム（制御メカニズム）によって実現されているという観点から機能の解明、特に、分子ネットワーク特有のゆらぎを伴う環境の中

で様々な機能を実現している分子アトラクターの安定性やロバスト性に、さらにその制御メカニズムの解明を目指した。本研究課題を計画するに至ったきっかけは本研究者の概日リズムの安定性や感度解析に関する制御理論的研究である。本研究者はその研究の中で、概日リズムを分子モデルのアトラクターとして捉えることができること、そしてリズムの異常からの回復はアトラクターを維持する制御メカニズムの正常化として捉えるべきであるという着想を得た。一方で、常に内生的／外生的外乱にさらされた概日リズムが確定的モデルで記述することに対して疑問を持つと同時に、それを可能にしている制御メカニズムのロバスト性を解明すべきであるという着想を得た。以上が、ゆらぎを伴うアトラクターの制御メカニズムとゆらぎの関係確率モデルによって解明するという本研究の課題に至った経緯である。

細胞レベルの生命現象に対するゆらぎを理論的に評価する方法としては、注目する分子の濃度に関する数理モデルを用いて、分子数の確率分布を解するマスター方程式に基づいて解析と評価を行う手法が近年展開されている。この手法の適用は、しかしながら、分子の平衡状態におけるゆらぎに対するものが中心であって、周期的な振動現象のようなアトラクターにおけるゆらぎの評価に対する適応には未解決の問題が残されている。上記の本研究の課題に向けては、分子濃度のアトラクター（分子アトラクターと呼ぶ）におけるゆらぎの解析および評価の方法を同時に確立する必要がある。

2. 研究の目的

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求する理論の体系を生物制御理論と呼ぶ。生物の特徴的な機能の多くは生物システムのアトラクターとして捉えることができる。本研究では分子レベルの生物システムに焦点を絞り、分子ネットワークにおけるアトラクター（分子アトラクター）を研究対象とする。近年の計測技術の発展により1細胞内の分子の動態が観測可能になり、分子アトラクターが常に分子ネットワークの内生的／外生的外乱による変動（ゆらぎ）を伴いながら様々な機能を実現していることが明らかになってきた。本研究は、内生的／外生的外乱に対する分子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により生物制御理論の構築に貢献することを目的とする。

上記の目的達成のためには、分子アトラクターにおけるゆらぎを評価するための新しい方法が必要である。本研究のもう一つの目

的は、平衡状態のゆらぎの評価方法を一般化することによって、分子アトラクターにおけるゆらぎの解析法と評価法を確立することである。

3. 研究の方法

(1) ゆらぎを伴う分子アトラクターの解析・評価・設計 ①概日リズムの制御メカニズムにおけるゆらぎの役割を定性的に理解するためには、できるだけ単純なモデルを用いる必要がある。一方、概日リズムの制御メカニズムにおけるゆらぎの役割を定量的に評価するためにはできるだけ実験データとの整合性の良いモデルを選択する必要があるが、マスター方程式の扱いが困難となる。本研究では、モデルの複雑性や計算量とのトレードオフが存在することに注意しながら、まず確定モデルを検討し、次に、確定モデルから導かれる確率モデルの構築を検討した。②遺伝子レベルから細胞レベルに至る分子・細胞システムで実現されている機能に対するゆらぎの定量的解析に関する数多くの研究成果を詳細に調査し、その結果を踏まえて、確率モデルの構築を検討しながらゆらぎを伴う概日リズムの分子アトラクターを定量的に評価する方法を検討した。結果として、時変のパラメータを有するマスター方程式に基づく方法を提案した。検討結果をベースに①で構築した確率モデルを用いてゆらぎを伴うアトラクターの解析を行い、アトラクターの確率分布の数理解析と同時に、その確率分布から導かれる生物学的に意義のあるゆらぎの統計量・評価量とは何かを検討した。③確率モデルの厳密な解析にはマスター方程式の解が必要となるが、解析的な解を得ること一般に困難である。最初に、線形ノイズ近似によるマスター方程式の近似的解法を試みた。本研究者は、アトラクターに関する線形ノイズモデルは、線形時変確率システム（特に、周期アトラクターに対しては、周期係数の線形時変確率システム）となり、その共分散方程式は周期係数のリアプノフ行列微分方程式となることを本研究に先立って明らかにした。本研究では、この周期係数のリアプノフ行列微分方程式の解が、周期的なモードと発散するモードを持つことを示し、その結果、平衡状態におけるゆらぎの評価に用いた単純な共分散行列に基づく評価では、分子アトラクターにおけるゆらぎを評価できないことを示した。この結果に基づいて、発散するモードを取り除いて周期モードを取り出しす手法を模索しながら、ゆらぎを伴うアトラクターの実行可能な解析法と評価法、さらには設計法を検討した。

(2) ゆらぎを考慮しない分子アトラクターの特性解析 構築した確定モデルに基づき、分子アトラクターの環境温度変化に対する

補償性と同調性という相反する特性解析を行った。

(3) 細胞レベルの新しい分子メカニズムの知見獲得

4. 研究成果

概日リズムなどの周期的アトラクターに対して、確率モデルの数理解析その確率分布から導かれる生物学的に意義のあるゆらぎの統計量・評価量を決定し、その評価式を提案した。先行研究の平衡状態の解析法ではアトラクターという動的な定常状態の評価は困難であることを確認し、制御メカニズムを解明するための合理的な評価と生物学的特徴を抽出という視点から評価の基礎となる新たな評価式を提案した。その過程では、共分散を与える周期係数のリアプノフ行列微分法方程式の解の数理的な構造を明らかにして、提案法の数理的な意味(合理性)を示すことができた。この考察から、本研究の評価方法は、転写のネガティブフィードバック構造に基づく概日リズムなどの周期的アトラクターに止まらず、生化学反応における周期的アトラクターにおけるゆらぎの評価にも適用可能であることを明らかにした。なお、提案法は、周期的アトラクターの振幅のゆらぎのみならず周期性に関するゆらぎの評価にも用いることができる。(論文④⑤)

ショウジョウバエの Simple Core Model (Gonze and Goldbeter 2006) の確率モデルを用いて、本研究の提案評価式に基づき、周期的アトラクターの周期性のゆらぎ、すなわちアトラクターの振幅や周期のゆらぎの評価をおこなった。生物はゆらぎを受けながらリズムという機能を維持しており、そこには巧妙なロバスト制御が実現されているはずであるという仮説を立て、ゆらぎを伴うモデル(確率モデル)に対して様々なパラメータ変化を与えて、評価値の変化をシミュレーションにより算出することによって、内因的ノイズに対するロバスト性を実現している制御メカニズムを、周期性と振幅の両面に関して、定量的に明らかにした。(論文⑥)(学会発表②)

生化学反応の分野において用いられている周期的アトラクターを生成する典型的な相互抑制型3次分子モデルを基本とし、三種類のフィードバック構造を比較対象に選び、ゆらぎとリズムのロバスト性の関係を解析した。具体的には、本研究で確立したアトラクターの確率分布から導かれる評価式に基づき、フィードバック構造の異なる三種類の確率モデルを用いてアトラクターの振幅や周期のゆらぎの評価をおこない、ロバスト性を実現している制御メカニズムをフィードバック構造の視点から明らかにした。なお、フィードバック構造の特徴を定量的に取り

出すためにパラメータをランダムに発生させ、特定のパラメータに依存しない方法を採用した。その結果として、アトラクターの振幅と周期の両者ともに、ポジティブフィードバック構造によって生み出される周期振動よりも、ネガティブフィードバック構造によって生み出される周期振動の方がゆらぎに対するロバスト性が高いことを示すことができた。(学会発表①)

温度補償性を持った生物の環境温度への同調の問題を検討した。この問題はゆらぎに対する周期アトラクターのロバスト性とは正反対の性質であり、周期的アトラクターの生物制御理論を構築するにあたって極めて重要な課題となっている。ゆらぎとの関係を解明するのは至らなかったが、シアノバクテリアの数理解析モデルを用いて、温度補償性と同調性という相反する物学的現象を再現できる温度補償モデルの特徴を明らかにすることができた。(論文①)

細胞レベルの新しい分子メカニズムの知見獲得にも貢献したが(論文②③)、数理解析モデルを用いたメカニズム解析には至っていない。今後の課題である。

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6件)

- ① M.Shimada, K.Uchida, A gain scheduling model of temperature compensation for circadian rhythm of Cyanobacteria, Proc. the 9th Asian Control Conference, 査読有, 2013 (Accepted)
- ② Y.Fujiwara, A.Furuta, H.Kikuchi, S.Aizawa, Y.Hatanaka, C.Konya, K.Uchida, A.Yoshimura, Y.Tamai, K.Wada, T.Kabuta, Discovery of a novel type of autophagy targeting RNA, Autophagy, 査読有, Vol.9:3, 2013, pp.403-409
- ③ C.Konya, Y.Hatanaka, Y.Fujiwara, K.Uchida, Y.Nagai, K.Wada, Parkinson's disease-associated mutations in α -synuclein and UCH-L1 inhibit the unconventional secretion of UCH-L1, Neurochemistry International, 査読有, Vol.59, 2011, pp.251-258
- ④ Y.Ito, S.Kawachi, K.Uchida, Robustness analysis and optimization of circadian clocks fluctuated by intrinsic noise, Proc. of the 8th Asian Control Conference, 査読有, 2011, pp.506-511
- ⑤ Y.Ito, K.Uchida, Formulas for intrinsic noise evaluation in oscillatory genetic networks, J. of Theoretical Biology, 査読有, Vol.267, 2010, pp.223-234

- ⑥ Y.Ito, K.Uchida, Performance evaluation of circadian clocks by intrinsic noise, Proc. of 2010 IEEE Multi-conference on Systems and Control, 査読有, 2010, pp.506-511

〔学会発表〕(計2件)

- ① 日出間俊、河内翔大、内田健康、異なる構造をもつ振動的遺伝子ネットワークに対する内因的ゆらぎの評価、第55回自動制御連合講演会
- ② 伊藤洋平、河内翔大、内田健康、内因的ノイズを考慮した概日リズムの評価とロバスト性解析、第53回自動制御連合講演会

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