環状遺伝子制御ネットワークのロバスト安定性解析

大澤 周平*・堀

豊*・原 辰次*

Robust Stability Analysis for Cyclic Gene Regulatory Networks

Syuhei OSAWA*, Yutaka HORI* and Shinji HARA*

This paper investigates robust stability analysis for gene regulatory networks with cyclic interconnections where dynamics of each gene expression has a certain degree of uncertainty. By considering a class of perturbation, we treat the heterogeneity of gene's dynamics, and derive necessary and sufficient conditions for robust stability. To this end, we first show a graphical condition for robust stability based on a robustness analysis scheme for large-scale systems presented in a previous work. A key feature of the graphical condition is that robust stability is systematically confirmed by drawing elementary shapes that are determined by network structure, gene's dynamics and its uncertainty bounds. Moreover, it is shown that the criterion can be greatly simplified by using monotone properties of gene's dynamics. This reduction enables us to derive an analytic condition for robust stability, which is a main result of this paper. Finally, the results are interpreted from a biological viewpoint, and they are verified by numerical simulations.

Key Words: gene regulatory networks, cyclic network structure, robust stability analysis, systems biology

1. はじめに

生化学ネットワークのもつロバスト性は、生体システムのもつ顕著な特性の一つであり、近年盛んに研究が行なわれている¹⁾。ロバスト性をもたらす要因としては、ネットワークを構成する要素の多様性や、そのネットワークの複雑さが挙げられているが¹⁾、その詳細な仕組みは未だに明らかになっていない。これは、現実に存在する生化学ネットワークは大規模複雑なシステムであり、その特性を解析するのが困難なためである。本論文では、ダイナミクスに不確かさを含む遺伝子制御ネットワークのロバスト安定性解析を体系的に行なう手法を考える。その目的は以下の二つである。(1) 大規模なシステムに対しても適用可能な解析手法を導出すること、(2) その適用を通し、生化学反応のロバスト性に関する生物学的な知見を得ること。

遺伝子の発現は転写と翻訳という2段階によって行なわれ、遺伝子の情報からタンパク質が合成される。まず、DNA配列の一部が転写によって情報伝達を媒介するmRNAに変換され、その情報から翻訳によってタンパク質が合成される。生体の細胞内では、ほかのタンパク質が化学反応によって遺伝子の転写を促進または抑制しており、これによってタンパク質合成プロセスを制御している。このような遺伝子発現の制

御構造を遺伝子制御ネットワークと呼び、その概略をFig. 1に示す。Fig. 1は環状なネットワーク構造をもつシステムを表わしている。

遺伝子制御ネットワークのロバスト性解析は、文献2)~5)において、さまざまな手法を用いて論じられてきた。文献4)では、 μ 解析を用いることで、遺伝子制御ネットワークシステム中の構造的な不確かさに対するロバスト安定性を計算する枠組みが議論された。また、文献3), 6)では、制御理論のロバスト性解析の理論的ツールを用いることで、システムの動特性に大きな影響を与える反応経路の発見³⁾や、パラメータの変動に対するロバスト性の解析⁶⁾などが行なわれてきた。しかし、これらの解析は、いずれも数値計算に基づく結果であるため、生体システムのもつ普遍的な性質を理解するのは必ずしも容易ではなかった。また、扱っている不確かさがパラメータ変動に限定されているため、反応の時間遅れやモデル化の過程で省略された中間反応ステップのダイナミクス⁷⁾による不確かさを考慮することが困難であった。そこで、これらの不確かさを統一的に扱うことができる有効な解析手法の提案が望まれる。

近年、不確かさをもたないシステムに対して解析的な安定条件を求める手法が提案されており⁸⁾、局所安定性解析に基づく周期振動の存在条件が明らかになった。しかし、その条件は各遺伝子が共通のダイナミクスをもつという強い仮定に基づいており、より実用的な結果を得るためには各遺伝子のダイナミクスの相違を考慮した上で、解析を行なう必要がある。

本論文では、文献8)における遺伝子制御ネットワークの定式化を拡張し、各遺伝子が異なるダイナミクスをもつ場合を

* 東京大学大学院情報理工学系研究科 東京都文京区本郷 7-3-1

* Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo (Received November 25, 2011)
(Revised March 30, 2012)

Fig. 1 Schematic diagram of cyclic gene regulatory networks

考え、各遺伝子のダイナミクスの相違や不確かさに対するシステムのロバスト安定性を考える。ここで、各遺伝子の転写・翻訳ダイナミクスに対して動的な不確かさを取り扱うことで、パラメータに対する不確かさに加え、反応の時間遅れなどによる不確かさも考慮できることに注意する。具体的には、各遺伝子のダイナミクスの相違と不確かさを、共通のノミナルダイナミクスに対する乗法的変動で表わし、Fig. 1 に表わされる環状構造のネットワークで接続されているシステムを考える。環状構造をもつ遺伝子制御ネットワークは、システムの動特性に大きく影響する重要なネットワーク構造の 1 つとして認識され、多くの研究が行なわれている^{9)~13)}。本研究では、ネットワークの環状構造に着目し、ロバスト安定のための必要十分条件を解析的に導く。

本論文の構成は以下のとおりである。第 2 章では、環状遺伝子制御ネットワークの数理モデルを定式化し、そのダイナミクスの不確かさを定式化する。つぎに、第 3 章では文献 8) の結果に基づいた図的なロバスト安定条件を概説する。第 4 章では、主結果である解析的なロバスト安定条件とその生物学的な解釈を示す。第 5 章では数値例を用いて得られた結果の検証を行ない、第 6 章で本論文の結論を述べる。

2. 問題設定

2.1 環状遺伝子制御ネットワークのダイナミクス

N 個の遺伝子からなる環状遺伝子制御ネットワークを考える。タンパク質濃度と mRNA 濃度のダイナミクスは、以下のようにモデル化される¹⁴⁾。

$$\begin{aligned} \dot{r}_i(t) &= -a_i r_i(t) + \beta_i f_i(p_{i-1}(t)), \\ \dot{p}_i(t) &= c_i r_i(t) - b_i p_i(t), \end{aligned} \quad (1)$$

ただし、 $i = 1, 2, \dots, N$ で、 $r_i \in \mathbb{R}_+ (= \{x \in \mathbb{R} \mid x \geq 0\})$ と $p_i \in \mathbb{R}_+$ は、それぞれ i 番目の遺伝子で合成される mRNA とタンパク質の濃度を表わす。また、 $a_i, b_i \in \mathbb{R}_+$ は mRNA およびタンパク質の分解率を表わし、 $c_i, \beta_i \in \mathbb{R}_+$ はそれぞれの合成率を表わす。 $f_i(\cdot) : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}_+$ は単調関数で、タンパク質が転写を抑制する場合は、 $f_i(0) = 1, f_i(\infty) = 0$ (単調減少) を、促進する場合には、 $f_i(0) = 0, f_i(\infty) = \infty$ (単調増加) を満たす。多くの場合、 $f_i(\cdot)$ の関数形としては以下の Hill 関数が用いられる¹⁵⁾。

$$f(p_{i-1}) = \begin{cases} \frac{p_{i-1}^\nu}{1 + p_{i-1}^\nu} & (\text{促進}) \\ \frac{1}{1 + p_{i-1}^\nu} & (\text{抑制}) \end{cases} \quad (2)$$

ここで、 $\nu(\geq 1) \in \mathbb{R}_+$ は Hill 係数であり、相互作用の非線形性を決定するパラメータである。なお、記号の簡単化のため、本論文を通して $r_0 := r_N$ および $p_0 := p_N$ と定義する。

先行研究 14), 16) によって、環状遺伝子制御ネットワーク中に抑制の相互作用が偶数個存在する場合は、ほとんどすべての初期値に対しタンパク質濃度 $p_i(t)$ が平衡点に収束することが知られている。そこで、本論文ではつぎの仮定をおく。

仮定 1. 環状遺伝子制御ネットワーク中に抑制の相互作用が奇数個存在する。すなわち、 $\Xi = \prod_{k=1}^N \xi_k < 0$ 。ただし、 ξ_i は p_i の平衡点 p_i^* を用いて、 $\xi_i := f'_i(p_{i-1}^*)$ と定義する。

(1) 式で定義される遺伝子制御ネットワークシステムのダイナミクスは、伝達関数 $G(s)$ および静的非線形関数 $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ によって Fig. 2 (a) のように表わす。ここで、

$$G(s) := \text{diag}(g_1(s), g_2(s), \dots, g_N(s)) \quad (3)$$

として、

$$\begin{aligned} g_i(s) &:= \frac{R_i^2}{(T_{a_i}s + 1)(T_{b_i}s + 1)}, \quad T_{a_i} := \frac{1}{a_i}, \quad T_{b_i} := \frac{1}{b_i} \\ R_i &:= \frac{\sqrt{c_i \beta_i}}{\sqrt{a_i b_i}}. \quad (i = 1, 2, \dots, N) \end{aligned} \quad (4)$$

と定義する。このときのシステムのブロック線図を Fig. 2 (a) に示す。この図では、各 $g_i(s)$ がそれぞれ対応する遺伝子におけるタンパク質合成のダイナミクスを表わし、 $\mathbf{f}$ が遺伝子間の相互作用を表わしていることに注意する。

仮定 1 のもとでは、(1) 式のシステムの平衡点は唯一で、平衡点が局所不安定ならば周期振動をもつことが知られている⁸⁾。そこで本論文では Fig. 2 (a) で表わされるシステムを平衡点で線形化し、局所安定性解析を行なう。線形化システムは、Fig. 2 (a) の $\mathbf{f}$ を平衡点におけるヤコビ行列 K に置き換えることで得られる。システムの環状構造に注意すると、

$$K := \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \cdots & \xi_1 \\ \xi_2 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \xi_3 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \xi_N & 0 \end{bmatrix} \quad (5)$$

となる。ここで、 ξ_i は平衡点に依存することに注意する。

2.2 遺伝子のダイナミクスの不確かさ

実際の生体における遺伝子制御ネットワークでは、各遺伝子のダイナミクスには微小なばらつきがあり、不確かさをもつことが知られている¹⁾。そこで、以下では転写・翻訳ダイナミクスの不確かさを陽に考慮し、各遺伝子のダイナミクスを $\tilde{g}_i(s)$ ではなく、

$$\tilde{g}_i(s) := g_i(s)(1 + \delta_i(s)) \quad (6)$$

と表現することで、ダイナミクスの不確かさに対するシステムのロバスト安定性を議論する。ただし、 $g(s)$ は、

$$g(s) := \frac{R^2}{(T_a s + 1)(T_b s + 1)} \quad (7)$$

Fig. 2 (a) Block diagram of cyclic gene regulatory networks.
(b) Block diagram of the linearized gene regulatory network system with uncertainty, $\mathcal{G}(s)$

$$T_a := \frac{1}{a}, T_b := \frac{1}{b}, R^2 := \frac{c\beta}{ab} \quad (8)$$

と定義する。ここで、 a, b, c, β はそれぞれ各遺伝子ごとに共通な a_i, b_i, c_i, β_i ($i = 1, 2, \dots, N$) のノミナル値とする。また、 $\delta_i(s)$ ($i = 1, 2, \dots, N$) はプロパで安定な伝達関数で、 $\delta_i(s) \in \{\delta(s) \mid \|\delta\|_\infty \leq \gamma_i\}$ とする。すなわち、各遺伝子に共通な転写・翻訳のノミナルダイナミクスを $g(s)$ とし、

- (1) 各遺伝子のダイナミクス $g_i(s)$ の不確かさ
- (2) 遺伝子 i ごとのダイナミクスの相違
- (3) 平衡点の変動で生ずる線形化ゲイン ξ_i の変動

の3つの不確かさを乗法的変動 $(1 + \delta_i(s))$ で表現することとする。ダイナミクスの不確かさを考慮した遺伝子制御ネットワーク全体は、Fig. 2 (b) のブロック線図のようになる。

したがって、Fig. 2 (b) のシステムの伝達関数は

$$\mathcal{G}(s) := \tilde{G}(s) \left(I - K \tilde{G}(s) \right)^{-1} \quad (9)$$

と定義できる。ここで、 $\tilde{G}(s) := \text{diag}(\tilde{g}_1(s), \tilde{g}_2(s), \dots, \tilde{g}_N(s))$ であり、 $\tilde{G}(s) = g(s)(I + \Delta(s))$ が成り立つ。ただし、 $\gamma := \max_i \gamma_i$ として、 $\Delta(s) \in \Delta_\gamma$ は

$$\Delta_\gamma := \{\text{diag}(\delta_1(s), \delta_2(s), \dots, \delta_N(s)) \mid \|\delta_i\|_\infty \leq \gamma_i\}$$

と定義する。

以上より、環状遺伝子制御ネットワークに対するロバスト安定性問題はつぎのように書ける。

問題：各遺伝子の転写・翻訳ダイナミクスが乗法的不確かさをもつ環状遺伝子制御ネットワークシステム $\mathcal{G}(s)$ を考える。このとき、与えられた Δ_γ に対して、任意の $\Delta(s) \in \Delta_\gamma$ について $\mathcal{G}(s)$ がロバスト安定であるための必要十分条件を求めよ。

3. 図的なロバスト安定条件

本章では、先行研究 [17], [18] によって得られる、システム $\mathcal{G}(s)$ の図的なロバスト安定条件について概説する。次節以降では、その条件を用いて環状遺伝子制御ネットワークの解析的なロバスト安定条件を導出する。

システム $\mathcal{G}(s)$ で $\Delta(s) = 0$ としたノミナルシステムは、一般化周波数変数をもつシステムとなる¹⁷⁾。文献 [19] では、一

般化周波数変数をもつシステムについて、さまざまなクラスの不確かさに対するロバスト安定条件が議論されている。特に、本論文で扱う乗法的不確かさをもつシステム $\mathcal{G}(s)$ のロバスト安定条件として、つぎの定理が知られている。

《定理 1》¹⁹⁾ (9) 式で定義されるシステム $\mathcal{G}(s)$ を考える。ノミナルシステムは安定で、かつ DKD^{-1} が正則行列となるような対角行列 D が存在すると仮定する。このとき、任意の $\Delta(s) \in \Delta_\gamma$ に対して、 $\mathcal{G}(s)$ がロバスト安定となるための必要十分条件は、任意の $\lambda \in \text{spec}(K)$ と任意の $\omega \in \mathbb{R}$ について、

$$\left| \frac{\lambda}{\phi(j\omega) - \lambda} \right| < \frac{1}{\gamma} \quad (10)$$

が成立することである。ただし、

$$\phi(s) := \frac{1}{g(s)} \quad (11)$$

で、 $\text{spec}(K)$ は行列 K の固有値集合である。

この定理はシステム $\mathcal{G}(s)$ のロバスト安定条件が、ノミナルダイナミクス $g(s)$ と相互作用を表わす行列 K の固有値で特徴づけられることを意味する。さらに、(5) 式の行列 K は、常にある対角行列 D が存在して、正規行列に変換可能である。

[補題 1] (5) 式の行列 K を考える。対角行列 D を

$$D := \text{diag}(d_1, d_2, \dots, d_N) \in \mathbb{R}^{N \times N} \quad (12)$$

$$d_1 := 1, \quad d_i := \frac{|\Xi|^{1/N} \xi_i}{|\xi_i|} d_{i-1} \quad (i = 2, 3, \dots, N)$$

と定義すると、 DKD^{-1} は正規行列となる。

(証明) $\xi_i \neq 0$ であるから、常に (12) 式の逆行列 D^{-1} は存在することに注意する。このとき、 $V := DKD^{-1}$ と定義すると、

$$V = \begin{bmatrix} 0 & \dots & \dots & \frac{|\Xi|^{1/N} \xi_1}{|\xi_1|} \\ \frac{|\Xi|^{1/N} \xi_2}{|\xi_2|} & \ddots & \ddots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \frac{|\Xi|^{1/N} \xi_N}{|\xi_N|} & 0 \end{bmatrix}$$

を得る。行列 V の非零成分はその絶対値がすべて等しいので、 $V^*V = VV^*$ が成立し、 $V = DKD^{-1}$ は正規行列となる。□

この補題より、定理 1 を用いることで、環状遺伝子制御ネットワークシステムの図的なロバスト安定条件を求めることができる。(10) 式を同値変形することで、つぎの命題を得る。

命題 1. 不確かさをもつ環状遺伝子制御ネットワークシステム $\mathcal{G}(s)$ を考える。このとき、任意の $\Delta(s) \in \Delta_\gamma$ に対して、 $\mathcal{G}(s)$ がロバスト安定となるための必要十分条件は、任意の $\lambda \in \text{spec}(K)$ と任意の $\omega \in \mathbb{R}$ について、

$$|\phi(j\omega) - \lambda| > \gamma|\lambda| \quad (13)$$

が成立することである。

この命題のロバスト安定条件は、遺伝子のノミナルダイナ

ミクス $g(s)$ と、遺伝子間相互作用を表わす行列の固有値 K のみで特徴づけられることはすでに見たとおりである。

(13) 式が成立するのは、ベクトル軌跡 $\phi(j\omega)$ と行列 K の固有値の距離の最小値が $\gamma|\lambda|$ より大きいときである。特に、行列 K は環状構造をもつので、その固有値 $\{\lambda_i\}_{i=1}^N$ は、方程式 $\lambda^N - \Xi = 0$ の根である。仮定1より、 $\Xi < 0$ であるから、

$$\lambda_i = |\Xi|^{\frac{1}{N}} e^{j \frac{(2i-1)\pi}{N}} \quad (14)$$

となる。すなわち、行列 K の固有値は、原点を中心とする半径 $L := |\Xi|^{\frac{1}{N}}$ の円上に分布する。したがって、つぎの手順によって図的に命題1の条件が確認できる。

図的なロバスト安定判別法

- (1) 行列 K の固有値を複素平面上にプロットする。
- (2) ベクトル軌跡 $\phi(j\omega)$ を描く。
- (3) 軌跡 $\phi(j\omega)$ の各点を中心とする半径 γL の円を描く。この領域をつぎで定義する。

$$C := \{z \in \mathbb{C} \mid \exists \omega \in \mathbb{R}, |z - \phi(j\omega)| \leq \gamma L\} \quad (15)$$

- (4) システム $G(s)$ がロバスト安定となるための必要十分条件は、 $\text{spec}(A) \cap C = \emptyset$ 。すなわち、領域 C が A の任意の固有値を含まないことである。

この方法を用いると、環状遺伝子制御ネットワークシステムのロバスト安定条件を容易に判定することができる。後出 Fig. 4 はこの図的な条件の具体的な例を表わしている。その詳細については第5章の数値例で解説する。

4. 主 結 果

4.1 解析的なロバスト安定条件

本節では、第3章で論じた図的な条件に幾何学的な考察を加えることで、解析的なロバスト安定条件を導出する。これにより各生体パラメータに対して陽なロバスト安定条件が得られるので、遺伝子制御ネットワークのロバスト性と各パラメータとの関係について論ずることが可能となる。

命題1のロバスト安定条件は、ベクトル軌跡 $\phi(j\omega)$ と行列 K の固有値および不確かさのノルム γ によって特徴づけられていた。これらを直接計算し、領域 C が固有値を含まない条件を求めることで、解析的な条件を導出する。

まずベクトル軌跡 $\phi(j\omega)$ について考える。パラメータ Q を

$$Q := \frac{\sqrt{T_a T_b}}{(T_a + T_b)/2} \quad (16)$$

で定義する。このときベクトル軌跡は、その定義から、

$$x(\omega) = -\frac{1}{4}Q^2 R^2 y(\omega)^2 + \frac{1}{R^2} \quad (17)$$

と書ける。ここで、 $x(\omega)$ と $y(\omega)$ は、それぞれ $\phi(j\omega)$ の実部と虚部と定義する。すなわち、 $\phi(j\omega) = x(\omega) + jy(\omega)$ が成立する。(17)式から、ベクトル軌跡 $\phi(j\omega)$ が放物線となることがわかる。

つぎに、 γ を0から大きくしていったとき、最初に領域 C

に含まれる固有値について考える。領域 C は放物線 $\phi(j\omega)$ 上の各点を中心とした円の内部であるから、最初に C に入る固有値は、放物線との距離が最も近い固有値である。そこで、放物線上の点を (x, y) とし、固有値を極座標表示したときの偏角を θ とおき、固有値と放物線 $\phi(j\omega)$ の距離を $J(y, \theta)$ と定義する。ここで、固有値は半径 L の円上に存在するため、 θ のみで固有値が特徴づけられることに注意する。すると、領域 C に最初に入る固有値は、つぎの最小化問題の解を与える θ として、特徴づけられる。

$$\text{Find } \min_{y, \theta} J(y, \theta) \quad (18)$$

ただし、 $\theta \in \{\frac{\pi}{N}, \frac{3\pi}{N}, \dots, \frac{(2i-1)\pi}{N}, \dots, \frac{(2N-1)\pi}{N}\}$ とする。(17)式より、 $J(y, \theta)$ は、

$$J(y, \theta) := \left\{ -\frac{1}{4}Q^2 R^2 y^2 + 1 - L \cos \theta \right\}^2 + (y - L \sin \theta)^2 \quad (19)$$

となる。 $\phi(j\omega)$ と固有値集合はいずれも実軸に対して対称であるから、以下では $y \geq 0$, $0 \leq \theta \leq \pi$ の範囲で考える。

まず、ある1つの固有値が与えられたとき、最も近い放物線上の点を求める。これは $J(y, \theta)$ を θ を固定して y について最小化することに相当する。 $J(y, \theta)$ は y の4次式で表わされるが、その極値は $y \geq 0$ の範囲で唯一であることがつぎの補題2で示される。証明は付録Aに記す。

[補題2] (19)式の $J(y, \theta)$ は、任意の $\theta \in (0, \pi]$ について、 $y > 0$ の範囲で唯一の極小値 y^* をもつ。ここで、

$$y^* = \sqrt[3]{\frac{4L \sin \theta}{Q^4 R^4}} T \quad (20)$$

$$T := \sqrt[3]{1 + \sqrt{1+k}} + \sqrt[3]{1 - \sqrt{1+k}} \quad (21)$$

$$k := \frac{4\{2 - Q^2(1 - LR^2 \cos \theta)\}^3}{27L^2 Q^4 R^4 \sin^2 \theta} \quad (22)$$

である。

補題2から、偏角が θ の固有値と放物線 $\phi(j\omega)$ の平方距離の最小値 $J(y^*, \theta)$ は

$$J(y^*, \theta) = \frac{2 - (1 - LR^2 \cos \theta)Q^2}{4} y^{*2} - \frac{3}{2} L \sin \theta y^* + L^2 - \frac{2L \cos \theta}{R^2} + \frac{1}{R^4} \quad (23)$$

となる。(23)式が y^* に関する2次式で表わせるのは、 y^* が $J(y, \theta)$ の y に関する極値の必要条件

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial y} &= \frac{1}{4}Q^4 R^4 y^3 + \{2 - (1 - LR^2 \cos \theta)Q^2\}y - 2L \sin \theta \\ &= 0 \end{aligned} \quad (24)$$

を満たすためである。すなわち、(24)式の3次式を用いて、 y^* の4次式 $J(y^*, \theta)$ は2次式まで次数を落とすことができる。

以上より偏角 θ の固有値と放物線の距離が求まったので、この距離を最小化するような θ を求めることで、領域 C に最初に入る固有値を求めることができる。つぎの補題3から、

$J(y^*, \theta)$ の θ に対する単調性に着目すると、最小の偏角 θ 、すなわち $\theta = \pi/N$ で $J(y^*, \theta)$ は最小値をとることが示される。補題 3 の証明は付録 B に示す。

[補題 3] (23) 式で表わされる $J(y^*, \theta)$ は、 $0 \leq \theta \leq \pi$ かつ $L(\cos \theta + j \sin \theta) \in \Omega_+^c$ の範囲で、 θ について単調増加である。ここで、 $\Omega_+^c := \{\lambda \in \mathbb{C} \mid \phi(s) \neq \lambda \text{ for } \forall s \in \mathbb{C}_+\}$ と定義する。

行列 K の固有値 $\{\lambda_i\}_{i=1}^N$ は (14) 式より、偏角の最小値が π/N である。したがって、 $\theta_0 = \pi/N$ とおくと、最小化問題 (18) の最小値は、 $J(y^*, \theta_0)$ である。以上より、命題 1 の条件式が $\sqrt{J(y^*, \theta_0)} > \gamma L$ と同値であることを用いると、以下の解析的なロバスト安定条件が得られる。

《定理 2》(9) 式の環状遺伝子制御ネットワークシステム $\mathcal{G}(s)$ を考える。任意の $\Delta(s) \in \Delta_\gamma$ について $\mathcal{G}(s)$ がロバスト安定となるための必要十分条件は

$$\gamma < \frac{\sqrt{J^*}}{L} \quad (25)$$

である。ここで、 J^* はつぎの式で定義される。

$$\begin{aligned} J^* &= \frac{2 - (1 - LR^2 \cos \theta_0)Q^2}{4} y^{*2} - \frac{3}{2} L \sin \theta_0 y^* \\ &\quad + L^2 - \frac{2L \cos \theta_0}{R^2} + \frac{1}{R^4} \\ y^* &= \sqrt[3]{\frac{4L \sin \theta_0}{Q^4 R^4} T} \\ T &= \sqrt[3]{1 + \sqrt{1+k}} + \sqrt[3]{1 - \sqrt{1+k}} \\ k &= \frac{4\{2 - Q^2(1 - LR^2 \cos \theta_0)\}^3}{27L^2 Q^4 R^4 \sin^2 \theta_0} \\ \theta_0 &= \frac{\pi}{N} \end{aligned}$$

定理 2 は、システム $\mathcal{G}(s)$ がロバスト安定であるような不確かさの上限 $\gamma_0 := \sqrt{J^*}/L$ を陽に与えている。したがって、システムのパラメータが与えられたとき、システムのロバスト性に相当する γ_0 を直接求めることができる。また、ロバスト安定条件は、4 つのパラメータ N, R^2, Q, L について解析的に表わされているため、これらのパラメータがロバスト性の特徴づけるパラメータであることがわかる。次節では γ_0 とこれら 4 つのパラメータの関係を解説し、パラメータとロバスト性の関係について、生物学的観点から考察を行なう。

4.2 ロバスト安定条件の生物学的な解釈

補題 3 で示した θ に関する単調性から、定理 2 の J^* は、ネットワークシステムの遺伝子数 N が大きくなると単調に減少することがわかる。したがって、ロバスト性を表わすパラメータ $\gamma_0 = \sqrt{J^*}/L$ は、 L が N に依存しないと仮定したとき、 N について単調に減少する。すなわち、環状遺伝子制御ネットワークは、構成する遺伝子数が大きくなるほどロバスト性が小さくなる。

パラメータ R^2 についても同様に、 R^2 の増大に対して γ_0 は単調に減少する。つまり、 R^2 が大きくなるほどシステムはロバストでなくなる。無次元量 R^2 の定義は (8) 式で与え

られ、mRNA とタンパク質の生成率と分解率の比を表わす。また、 R^2 はシステムの平衡点と関係があり、平衡濃度が大きいほどシステムはロバストでなくなることを示している。

Q は、放物線 $\phi(j\omega)$ の曲率に関するパラメータで、その定義式は (16) である。その定義式から、mRNA とタンパク質の分解率の幾何平均と算術平均の比で定義されるから、2 つの分解率が異なっているほど Q は大きい。また、定義から $0 < Q \leq 1$ であることがわかる。以上のことに着目すると、パラメータ Q についても同様に、 J^* に対する単調性が成立することが示せる。つまり、 Q が大きくなるほどシステムのロバスト性は小さくなる。これより、ロバストな遺伝子制御ネットワークは、mRNA とタンパク質の分解率が大きく異なっている場合が多いことが示唆される。

最後に、システムの線形化ゲイン L に関するパラメータ L についても、 γ_0 は単調に減少することがわかる。また、 L は非線形システムである (1) 式の平衡点に依存するので、不確かさの導入による平衡点の変化には注意が必要である。ノミナルシステムに対しては、その静的非線形部分が単調性をもつので、パラメータが与えられたとき 2 分法を用いて数値的に平衡点を求めることができる²⁰⁾。

5. 数値例

ここでは、具体的なシステムに対して数値シミュレーションを行なうことで、図的な条件と解析的なロバスト安定条件の比較検証と考察を行なう。

例 1. 文献 10) で示された、リプレッシレータと呼ばれる人工遺伝子制御ネットワークシステムを考える。このシステムは、 $N = 3$ 個の遺伝子からなり、環状構造をもつ (Fig. 3 (a) 参照)。ノミナルダイナミクスを決定する各パラメータを $a = 3.0, b = 1.0, c = 1.0, \beta = 4.0$ とし、線形化フィードバックゲインを $\xi_1 = \xi_2 = \xi_3 = -0.592$ とする。また、各遺伝子のダイナミクスは、ノミナルダイナミクスに対して最大で 51% の不確かさをもつと仮定する。すなわち、 $\|\delta_i\|_\infty \leq 0.51$ ($i = 1, 2, 3$) である。

まず、3 章に示した図的なロバスト安定判別法を用いてロバスト安定性解析を行なう。具体的には、まず行列 K の固有値を複素平面上にプロットし、ベクトル軌跡 $\phi(j\omega)$ を描く。この例では、 $\phi(j\omega)$ はノミナルダイナミクス $g(s)$ を通して、 $\phi(j\omega) = 1/g(s) = (s+1)(s+3)/4$ と定義される。最後に、ベクトル軌跡上の各点から半径が $\gamma L = 0.301$ の円をプロットすることで、領域 $\mathcal{C}$ を図示する (Fig. 4 参照)。この図から、すべての固有値が領域 $\mathcal{C}$ の外部にあるので、例 1 のパラメータをもつリプレッシレータは、 $\gamma = 0.51$ の任意の不確かさに対してロバスト安定であることがわかる。

一例として、 $\Delta = \left(\frac{1-1.4s}{1+1.4s}\right)^4 \frac{0.02537}{s^2+0.1s+0.25} I$ のとき、システム $\mathcal{G}(s)$ の初期値応答のプロットは Fig. 5 (top) のようになる。このとき $\|\Delta\|_\infty = 0.51$ であり、システムは確かに安定であることがわかる。

つぎに、定理 2 を適用して解析的なロバスト安定条件を導出

Fig. 3 Graphical expression of a cyclic gene regulatory network with $N = 3$ (a) and $N = 5$ (b)

Fig. 4 Graphical stability conditions. The system is robustly stable for $N = 3$, but not for $N = 5$

する. 各パラメータの定義から, $R^2 = 1.333$, $Q = 0.866$, $L = 0.592$ であり,

$$\frac{\sqrt{J^*}}{L} = 0.631 \quad (26)$$

である. したがって, 定理 2 から, $\|\Delta\|_\infty < 0.631$ を満たすすべての不確かさ Δ に対して, システムはロバスト安定であることがわかる. すなわち, $\gamma = 0.51$ の不確かさに対してロバスト安定である.

例 2. $N = 5$ 個の遺伝子で構成される環状遺伝子制御ネットワークを考える (Fig. 3 (b) 参照). ノミナルダイナミクスを決定する各パラメータは, 例 1 と同様に $a = 3.0$, $b = 1.0$, $c = 1.0$, $\beta = 4.0$ とする. 同様に $\gamma = 0.51$ として, 線形化フィードバックゲインは $\xi_1 = \xi_2 = \xi_3 = \xi_4 = \xi_5 = -0.592$ とする.

ノミナルダイナミクス $g(s)$ と不確かさ γ は例 1 の場合と等しいので, 領域 $\mathcal{C}$ も等しい. この例と例 1 との違いは, 遺伝子数の違いによる固有値分布の違いである (Fig. 4 参照). この場合, 2 つの遺伝子が領域 $\mathcal{C}$ に含まれるので, システムはロバスト安定でない.

例 1 と同様の不確かさ $\Delta = \left(\frac{1-1.4s}{1+1.4s}\right)^4 \frac{0.02537}{s^2+0.1s+0.25} I$ について, システム $\mathcal{G}(s)$ の初期値応答をプロットすると, Fig. 5 (bottom) のようになった. このときシステムは不安定となっていることが確認できる.

Fig. 5 Initial state responses of the system $\mathcal{G}(s)$ with $N = 3$ (top) and $N = 5$ (bottom)

実際に定理 2 を用いてシステムに許容される不確かさの上限を直接計算すると,

$$\frac{\sqrt{J^*}}{L} = 0.400 \quad (27)$$

となる. したがって, $\gamma = 0.51$ の不確かさに対してシステムはロバスト安定でないことがわかる.

6. おわりに

本論文では, 各遺伝子がダイナミクスに不確かさをもつ環状遺伝子制御ネットワークを対象とし, そのロバスト安定性解析を行なった. まず, 図的なロバスト安定条件について概説した. その条件は各遺伝子間の接続構造を表わす行列の固有値と遺伝子のノミナルダイナミクスによって記述されていた. 本論文の主結果である解析的なロバスト安定条件は, その図的な条件に基づいて導出された. 主結果は遺伝子制御ネットワークシステムのもつパラメータに対して陽な式で書かれているのが特徴で, システムのロバスト性を表わすパラメータが明らかとなった. 最後に, 主結果から得られるシステムのロバスト性と各パラメータの関係に対する知見について述べ, 数値例を用いて図的なロバスト安定条件と主結果の比較を行なった. また, 本論文ではロバスト安定条件を導出したが, 生体内においては振動現象が重要な役割を果たしていると考えられるため, 同様の理論的枠組みを用いたロバストな周期振動条件の導出が今後の課題として挙げられる.

謝辞 本研究の一部は, 科学研究費補助金 (萌芽 No. 21656106, 基盤 A No. 21246067 および特別研究員奨励費 No. 23-9203) の援助を受けて行なわれた.

参考文献

- 1) J. Stelling, U. Sauer, Z. Szallasi, F.J. Doyle and J. Doyle: Robustness of cellular functions, *Cell*, **118**-9, 675/685 (2004)
- 2) M. Chavesa, R. Albertb and E.D. Sontag: Robustness and fragility of Boolean models for genetic regulatory networks,

Journal of Theoretical Biology, **235**-3, 431/449 (2005)

- 3) E.W. Jacobsen and C. Trané: Using dynamic perturbations to identify fragilities in biochemical networks, International Journal of Robust and Nonlinear Control, **20**-9, 1027/1046 (2010)
- 4) J. Kim, D.G. Bates, I. Postlethwaite, L. Ma and P.A. Iglesias: Robustness analysis of biochemical network models, IEE Proceedings of Systems Biology, **153**, 66/104 (2006)
- 5) S. Waldherr, F. Allgower and E.W. Jacobsen: Kinetic perturbations as robustness analysis tool for biochemical reaction networks, Proceedings of the 48th IEEE Conference on Decision and Control, 4572/4577 (2009)
- 6) G. Chesi: Robustness analysis of genetic regulatory networks affected by model uncertainty, Automatica, **47**-6, 1131/1138 (2011)
- 7) D. Bentley: The mRNA assembly line: Transcription and processing machines in the same factory, Curr. Opin. Cell Biol., **14**-3, 336/342 (2002)
- 8) Y. Hori, T.-H. Kim and S. Hara: Existence criteria of periodic oscillations in cyclic gene regulatory networks, Automatica, **47**-6, 1203/1209 (2011)
- 9) H.T. Banks and J. Mahaffy: Stability of cyclic gene models for systems involving repression, Journal of Theoretical Biology, **74**-2, 323/334 (1978)
- 10) M.B. Elowitz and S. Leibler: A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators, Nature, **403**-6767, 335/338 (2000)
- 11) F. Jacob and J. Monod: Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins, Journal of Molecular Biology, **3**-6, 318/356 (1961)
- 12) C.D. Thron: The secant condition for instability in biochemical feedback control—part I, II, Bulletin of Mathematical Biology, **53**-3, 383/401 (1991)
- 13) J.J. Tyson: On the existence of oscillatory solutions in negative feedback cellular control processes, Journal of Mathematical Biology, **1**-4, 311/315 (1975)
- 14) H. El-Samad, D. Del Vecchio and M. Khammash: Repressilators and promotilators: Loop dynamics in synthetic gene networks, Proceedings of American Control Conference, 4405/4410 (2005)
- 15) U. Alon: An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits, Chapman & Hall/CRC Press, Boca Ration, Florida (2006)
- 16) H.L. Smith: Oscillations and multiple steady states in a cyclic gene model with repression, Journal of Mathematical Biology, **5**-2, 169/190 (1987)
- 17) S. Hara, T. Hayakawa and H. Sugata: LTI systems with generalized frequency variables: A unified framework for homogeneous multi-agent dynamical systems, SICE Journal of Control, Measurement and System Integration, **2**-5, 299/306 (2009)
- 18) H. Tanaka, S. Hara and T. Iwasaki: LMI Stability condition for linear systems with generalized frequency variables, Proceedings of Asian Control Conference, 136/141 (2009)
- 19) S. Hara and H. Tanaka: D-stability and robust stability conditions for LTI systems with generalized frequency variables, Proceedings of the 48th IEEE Conference on Decision and Control, 5738/5743 (2010)
- 20) Y. Hori, T.-H. Kim and S. Hara: Existence criteria of periodic oscillations in cyclic gene regulatory networks, The University of Tokyo, Tech. Rep. METR2010-11, available at <http://www.keisu.t.u-tokyo.ac.jp/research/techrep/> (2010)

《付 録》

A. 補題 2 の証明

まず, $J(y, \theta)$ が y について極値となるための必要条件, (24) 式について考える. この式が $0 < \theta < \pi$ のとき $y \geq 0$ で唯一の解をもつことを示す. 記法の簡単のため, つぎの 3 次方程式について考えることとする.

$$t^3 + pt + q = 0 \quad (\text{A.1})$$

$t = u + v$ とおくと, (A.1) 式は $u^3 + v^3 + q + (3uv + p)(u + v) = 0$ となる. つぎの 2 つの式が成立するとき, この式は明らかに成り立つ.

$$\begin{cases} u^3 + v^3 + q = 0 \\ 3uv + p = 0 \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

以下では, (A.2) 式を満たす 3 つの異なる $t = u + v$ の値が存在し, そのうちの 1 つのみが正の実数となることを示す.

(A.2) 式の第 2 式を第 1 式に代入することで v を消去すると, $u^6 + qu^3 - \frac{p^3}{27} = 0$ となる. これを解くと,

$$u^3 = \frac{-q \pm \sqrt{q^2 + \frac{4p^3}{27}}}{2}, \quad v^3 = \frac{-q \mp \sqrt{q^2 + \frac{4p^3}{27}}}{2} \quad (\text{A.3})$$

となる. $t = u + v$ の値を問題としているので, (u, v) の値の組み合わせとして, つぎの場合のみを考えれば十分である.

$$u^3 = \frac{-q + \sqrt{q^2 + \frac{4p^3}{27}}}{2}, \quad v^3 = \frac{-q - \sqrt{q^2 + \frac{4p^3}{27}}}{2} \quad (\text{A.4})$$

(24) 式の係数の符号を考慮すると, $q < 0$ の場合のみを考えても一般性を失わない. したがって, $q < 0$ として, $q^2 + \frac{4p^3}{27}$ の符号によってつぎの 3 つの場合に場合分けする.

(i) $\alpha^2 := q^2 + \frac{4p^3}{27} > 0$:

この場合 $u^3 > 0$ であり, $p = -3uv$ が実数となることを考慮すると,

$$\begin{cases} u = e^{j\frac{2\pi}{3}k} \sqrt[3]{\frac{-q + \alpha}{2}} \\ v = e^{-j\frac{2\pi}{3}k} \sqrt[3]{\frac{-q - \alpha}{2}} \end{cases} \quad (k = 0, 1, 2) \quad (\text{A.5})$$

を得る. $|u| > |v|$ であるから, $k = 0$ の場合のみ $t = u + v$ は正の実数となる.

(ii) $-\alpha^2 := q^2 + \frac{4p^3}{27} < 0$:

(i) の場合と同様にして,

$$u = e^{j\frac{2\pi}{3}k} \sqrt[3]{\frac{-q + \alpha j}{2}}, \quad v = e^{-j\frac{2\pi}{3}k} \sqrt[3]{\frac{-q - \alpha j}{2}} \quad (\text{A.6})$$

を得る. (u, v) の取りうる値の範囲を考えることで, $t = u + v$

が正の実数となるのは $k = 0$ の場合のみであることがわかる.

$$(iii) \quad q^2 + \frac{4p^3}{27} = 0:$$

同様にして,

$$u = e^{j\frac{2\pi}{3}k}\sqrt{\frac{-q}{2}}, \quad v = e^{-j\frac{2\pi}{3}k}\sqrt{\frac{-q}{2}} \quad (A.7)$$

これより, $t = u + v = 2 \cos\left(\frac{2\pi}{3}k\right) \sqrt[3]{\frac{-q}{2}}$ である. したがって, $k = 0$ の場合のみ $t = u + v$ は正の実数となる.

以上より, 3 次方程式 (A.1) は, $q < 0$ のとき正の範囲に唯一の解

$$t = \sqrt[3]{\frac{-q + \sqrt{q^2 + \frac{4p^3}{27}}}{2}} + \sqrt[3]{\frac{-q - \sqrt{q^2 + \frac{4p^3}{27}}}{2}} \quad (A.8)$$

をもつ. t, p, q をそれぞれつぎのように置き換えることで, 補題 2 の証明が完了する.

$$t = y^* \quad (A.9)$$

$$p = \frac{8 - 4Q^2(1 - LR^2 \cos \theta)}{Q^4 R^4} \quad (A.10)$$

$$q = -\frac{8L \sin \theta}{Q^4 R^4} \quad (A.11)$$

B. 補題 3 の証明

$J(y, \theta)$ は y と θ の関数であるが, 補題 2 から, y^* は $\frac{\partial J}{\partial y} = 0$ の解として, θ の関数として表わされていることに注意する. すなわち, $J(y^*, \theta)$ の θ についての最小化問題は, つぎの $J(y, \theta)$ の制約条件付き最小化問題と等価である.

$$\min J(y, \theta) \quad \text{s.t.} \quad f(y, \theta) := \frac{\partial J}{\partial y} = 0 \quad (B.1)$$

この最小化問題に対するラグランジュ関数 $W(y, \theta, \mu)$ は

$$W(y, \theta, \mu) := J(y, \theta) - \mu f(y, \theta) \quad (B.2)$$

である. この関数を用いると, 極値の必要条件はつぎのように表わされる.

$$\begin{cases} \frac{\partial W}{\partial y} = \frac{\partial J}{\partial y} - \mu \frac{\partial f}{\partial y} = -\mu \frac{\partial f}{\partial y} = 0 \\ \frac{\partial W}{\partial \theta} = \frac{\partial J}{\partial \theta} - \mu \frac{\partial f}{\partial \theta} = 0 \\ \frac{\partial W}{\partial \mu} = -f(y, \theta) = 0 \end{cases} \quad (B.3)$$

(B.3) 式の第 1 式から, $\mu = 0$ or $\frac{\partial f}{\partial y} = 0$ が成立する. $\frac{\partial f}{\partial y} = \frac{3}{4}Q^4 R^4 y^2 + 2 - (1 - LR^2 \cos \theta)Q^2 = 0$ に y を掛け, 第 3 式を用いると, $\frac{\partial f}{\partial y} y = \frac{1}{2}Q^4 R^4 y^3 + 2L \sin \theta = 0$ となる. $y > 0, 0 \leq \theta \leq \pi$ とすると, $\frac{\partial f}{\partial y} y > 0$ より, $\mu = 0$ となる. このとき, 第 2 式は,

$$\begin{aligned} \frac{\partial J}{\partial \theta} &= -2L \sin \theta \left(\frac{1}{4}Q^2 R^2 y^2 - \frac{1}{R^2} + L \cos \theta \right) \\ &\quad - 2L \cos \theta (y - L \sin \theta) \\ &= -2L(-x \sin \theta + y \cos \theta) = 0 \end{aligned} \quad (B.4)$$

となる. ここで, $x = -\frac{1}{4}Q^2 R^2 y^2 + \frac{1}{R^2}$ が成立することを用いた. これより, $\frac{y}{x} = \tan \theta$ が極値の必要条件である. すなわち, 原点を通る偏角 θ の直線とベクトル軌跡の交点の y 座標が, 極値の候補となる. 放物線の式から,

$$x^2 + y^2 = \left(x - \frac{2}{Q^2 R^2} \right)^2 - \frac{4(1 - Q^2)}{Q^4 R^4} \quad (B.5)$$

が成立するから, 原点と放物線の距離は, $x \leq 1$ かつ $Q^2 \leq 1$ の範囲で x について単調増加である. したがって, 極値の必要条件が成立するとき, 偏角が θ の円上の点と放物線の距離 $\left| \sqrt{x^2 + y^2} - L \right|^2$ は, $(L \sin \theta, L \cos \theta) \in \Omega_+^*$ かつ $0 < \theta < \pi$ のとき極値をもたない. よって, $\theta = 0$ での $J(y^*, \theta)$ の値のほうが $\theta = \pi$ での値より小さいことを用いると, 補題 3 が得られる. $\square$

[著者紹介]

大澤 周 平

2011 年東京大学工学部計数工学科卒業. 現在, 東京大学大学院情報理工学系研究科システム情報学専攻修士課程に在籍. 2011 年 The 8th Asian Control Conference にて Shimemura Young Author Award 受賞. 生体システムの制御などの研究に従事.

堀

豊 (学生会員)

2008 年東京大学工学部計数工学科卒業. 2010 年東京大学大学院情報理工学系研究科システム情報学専攻修士課程修了. 現在, 同博士課程に在籍. 日本学術振興会特別研究員. 2009 年 ICROS-SICE International Joint Conference にて Annual Conference Young Author's Award を受賞など. 生物システムの研究などに従事. IEEE の学生会員.

原

辰 次 (正会員・フェロー)

1976 年東京工業大学大学院工学系研究科修士課程修了. 日本電信電話公社, 長岡技術科学大学を経て, 84 年東京工業大学助教授, 92 年同大学教授. 2002 年東京大学情報理工学系研究科教授, 現在に至る. ロバスト制御, サンプル値制御, グローカル制御, 生体制御などの研究に従事. 工学博士. IEEE, IFAC フェロー.