

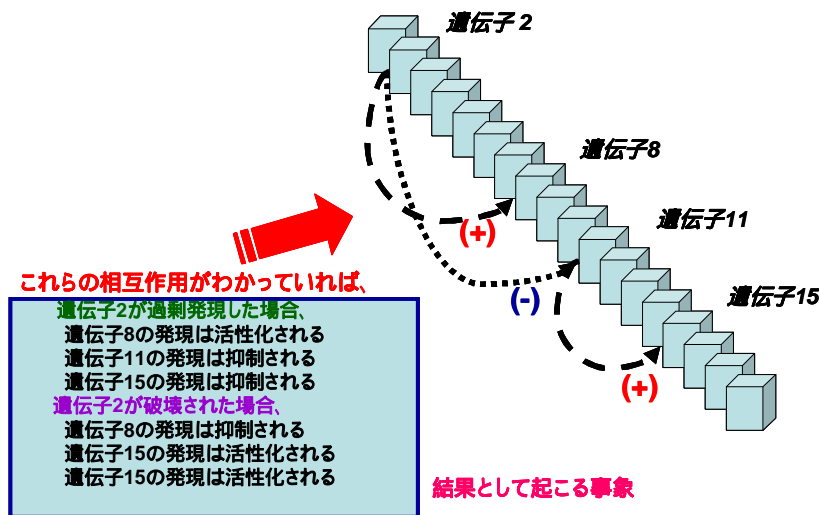
システム生物学の研究戦略：  
分子生物学からのアプローチとポストゲノムからのアプローチの統合化  
**Strategy for Systems Biology: Integration of the Approach from Molecular Biology with  
the Approach from Post-genome System Analysis**

岡本 正宏  
(九州大学大学院農学研究院生物機能科学部門)  
e-mail: okahon@brs.kyushu-u.ac.jp

分子生物学の発展により、生体内の個々の遺伝子解析からゲノム解析へ、さらにそこから遺伝子セットとしての機能解析が進みつつある。また、同様に細胞内の個々の代謝過程(酵素反応)から代謝系の解析へ進展し、代謝セット(細胞内タンパク質ネットワーク)としての機能解析も行われようとしており、生命のシステム論的解析(システム生物学)あるいはネットワーク解析がますます進むものと期待される<sup>1)</sup>。なぜ、システム的な解析が必要なのだろうか？そもそも、システムとは、1) 2つ以上の要素から成り立っている、2) 各要素は互いに定められた機能を果たす、3) 全体として目的を持っていないといけない、4) 単に状態として存在するだけではなく、時間的な流れを持っている、と定義される<sup>2)</sup>。さらに、生体内のある種の機能が発現する機構を調べた場合、その機能は、個々の要素単独では発現されないが、要素間の相互作用があることで発現する 경우가多々ある。たとえば、解糖系のホスホフルクトキナーゼと糖新生系フルクトース 1,6 ビスホスファターゼから構成される基質サイクル(substrate cycle)系は、スイッチ機能を有するが、正反応の酵素と逆反応の酵素種が異なる酵素反応システムを構築することで、はじめてその機能が発現する。その他にも、カスケード系と超感度現象(ultra-sensitivity)、フィードバック系と振動現象、環状酵素共役反応系(cyclic enzyme system)とフリップ・フロップ(flip-flop)応答など、システムを形成することで機能が発現する例が知られている。このような背景をふまえて、システム生物学は、“生物をひとつのシステムとして捉える研究分野”と定義される。システム生物学の解析手法としては、1) システム同定・推定(system identification): 構成因子とそのネットワーク構造を推定・同定、2) システム解析(system analysis): システムのダイナミクスの解析、3) システム制御(system control): システムを特定の状態に誘導する制御、4) システム設計(system design): 特定の挙動を再現するシステムの設計、の4つがある。現在のところ、ほとんどの研究は、1と2に集中しているが、代謝物質生産の効率化を目指す場合、スクリーニングだけでなく、どのように代謝ボトルネックを見つけ、解消するのかをエンジニアリングの立場からアプローチしなければならず、そのための制御方策、設計法(上記の3、4)を見出さなければならない。

### システム同定・推定

一般に、観測されるシステム要素の動的挙動から、システム要素間の相互作用あるいはネットワークを推定することは、一種の逆問題(inverse problem)である。このことを遺伝子ネットワーク推定問題に当てはめてみる。図1に遺伝子ネットワークの概念図を示す。図1において、遺伝子2は、遺伝子8の発現を活性化し、同時に、遺伝子11の発現を抑制し、また、遺伝子11は遺伝子15の発現を活性化することが既知であるとする。そうすると、もし、遺伝子2が強制発現された場合は、遺伝子8は活性化、遺伝子11と15は、発現が抑制され、逆に、遺伝子2が破壊された場合は、遺伝子8の発現は抑制、遺伝子11と15は活性化されることは容易に想像できる。しかし、遺伝子ネットワーク推定問題においては、特定の遺伝子を破壊したり、強制発現させたりした時の、他の遺伝子の発現パターンをDNAマイクロアレイやDNA



結果として起こる事象から、相互作用を推定しなければならない

図1 遺伝子ネットワーク推定における逆問題

チップで調べる。同様に、野生型株の遺伝子発現パターンをDNAマイクロアレイやDNAチップで調べ、遺伝子破壊や強制発現によってどの遺伝子の発現が活性化あるいは抑制されるかを調べ、それに基づいてネットワークが推定される。つまり、事象結果(resulting event)から相互作用(interaction)を推定・同定する情報科学的手法が必須となる。発現データの処理についても、2つの方法があり、1つは、あるしきい値を境にして2値(発現(1)、非発現(0))に分ける方法、もう1つは連続値で表現する方法である。さらに、時間的挙動(タイムコース)が観測できる場合は、連立微分方程式でモデル化する方法が一般的に用いられるが、現在のところ、遺伝子ネットワークを構成する物質(mRNA など)の生成過程や分解過程がそれぞれいくつのパス(経路)から成るのか特定できないため、質量作用則(mass action law)による表記は不適當である。また、遺伝子間の相互作用が、ループ構造を形成する(たとえば、遺伝子1は遺伝子2を抑制し、遺伝子2は遺伝子3を活性化し、遺伝子3は遺伝子1を活性化するなど)場合があるなど、難解な問題が多く存在するため、遺伝子相互作用推定問題に対してオールマイティーな情報科学的手法はまだ確立されていない。

我々は、逆問題解決のための革新的な突破口として、微分方程式の立式に、べき乗表現(power-law formalism)に基づいたS-systemモデルを、観測データを再現する多数の実数値パラメータの自動推定法に生物の進化(淘汰、交叉、突然変異)をモデルにした遺伝的アルゴリズムをベースとする手法を導入し、遺伝子ネットワークの相互作用問題に適用してきた<sup>3,4)</sup>。n個のシステム構成要素(状態変数) $X_i$  ( $i=1,2,\dots,n$ )の値(濃度、発現量に相当)が時間的に変動し、 $X_i$ 同士が相互作用しているネットワークシステムを考える。上記の遺伝子ネットワークの問題であれば、n個の遺伝子を考え、 $X_i$ はi番目の遺伝子の発現量を連続値で表している。ここでは $X_i$ の値は非負である。このシステムの各 $X_i$ の速度式(ここでは偏微分項のないn元連立常微分方程式を取り扱う)は一般に次式で表される。

$$\frac{dX_i}{dt} = F_i^+(X_1, X_2, \dots, X_n) - F_i^-(X_1, X_2, \dots, X_n) \quad (i=1,2,\dots,n) \quad (1)$$

式(1)において、右辺第1項、第2項はそれぞれ、状態変数 $X_i$ の生成および消費(分解)を表す関数で

ある。通常は、質量作用則に基づいて立式するが、我々が取り扱う系には遺伝子ネットワークのように、反応のメカニズム、相互作用の仕方に関する情報がほとんど得られないものが多い。状態変数の数(n)は既知で、非線形的な相互作用のあるシステムを如何に記述するかが問題である。Savageau はその解決策として、べき乗表現に基づく S-system、あるいは BST(biochemical system theory)を提案した<sup>5)</sup>。それは、式(1)の F<sub>+i</sub>, F<sub>-i</sub> を以下のように近似するものである。

$$\frac{dX_i}{dt} = \alpha_i \prod_{j=1}^n X_j^{g_{ij}} - \beta_i \prod_{j=1}^n X_j^{h_{ij}} \quad (i=1,2,\dots,n) \quad (2)$$

式(2)において、 $g_{ij}$  は、状態変数  $X_i$  の生成過程に關与する状態変数  $X_j$  の相互作用係数であり、同様に  $h_{ij}$  は、 $X_i$  の分解過程(消費過程)に關与する  $X_j$  の相互作用係数である。たとえば、 $g_{ij}$  が正の値なら、 $X_i$  の生成過程に対し  $X_j$  は + の作用を及ぼし、同様に  $h_{ij}$  の値が負なら、 $X_i$  の分解過程に対し  $X_j$  は - の作用を及ぼすことになる。 $\alpha_i$ ,  $\beta_i$  は、それぞれ  $X_i$  の生成項、分解項に乘じる係数である。式(2)は、状態変数  $X_i$  の生成過程(右辺第1項)と分解過程(右辺第2項)にシステムを構成しているすべての状態変数  $X_j$  ( $j=1,2,\dots,n$ )が關与していると仮定している。もし、 $X_i$  の生成過程(あるいは分解過程)に  $X_j$  が關与していない(相互作用がない)場合、 $g_{ij}$ (あるいは  $h_{ij}$ )の値はゼロということになる。しかし、S-system モデルでは、生成過程、分解過程がそれぞれ1つの項で表現されているため、生成項、分解項が複数の経路で構成されている場合は、一般質量作用則(generalized mass action law (GMA))を近似した表現になる。現在のところ、それぞれの遺伝子の mRNA の生成過程、分解過程の詳細な機構は明らかになっておらず、式(2)の近似表現法は有効なものと思われる。逆問題では、観測される状態変数( $X_i$ )の動的挙動(タイムコース)が与えられ、その挙動を説明するような状態変数間の相互作用を表す実数値パラメータを推定しなければならない。つまり、観測データ( $X_i$  のタイムコース)を再現するような式(2)の実数値パラメータ( $\alpha_i$ ,  $\beta_i$ ,  $g_{ij}$ ,  $h_{ij}$ )を効率よく(高速かつ高精度に)探索する必要がある。何らかの方法でこれらの実数値パラメータを予測し、これにより仮に定義されるモデル(式(2))の動的挙動を計算し、実験的に得られている時系列データ( $X_i$  のタイムコースデータ)をどの程度再現できたかを評価することで、予測されたパラメータ値の善し悪しを判断することになる。このような比較を様々な実験条件での時系列データに対して行うことでモデルを最終的に決定していく。しかし、式(2)では、推定すべきパラメータの個数が非常に多いため(合計  $2n(n+1)$ 個)、実用的な限られた範囲の時間でモデルを完全に決定できるような探索アルゴリズムを開発することは容易ではない。我々はこれまで、遺伝的アルゴリズム(Genetic Algorithm, (GA))のうち、実数値 GA を基本とする実数値パラメータの最適化法を独自に開発し<sup>6)</sup>、上記の逆問題に適用してきた。その結果、960個のパラメータを含む30遺伝子ネットワーク(相互作用のループ構造を含む)の相互作用を推定することが可能となった<sup>4)</sup>。また、生体内の真のネットワーク構造が予めわかっているわけではないので、実験データを再現するネットワーク構造(満足構造とよぶ)を1つではなく、できる限り多数、効率よく探索し、それらをユーザに示すことで、対話的に遺伝子ネットワーク推定をすすめるシステム(interactive inference system of genetic networks)を開発している。さらに、探索をより高速化するために、探索用のクライアント・サーバシステムも開発している。また、三井情報開発(株)との共同開発で、図2に示すような、いくつかの推定手法を組み合わせた遺伝子ネットワーク推定システム VoyaGeneを発表している<sup>7)</sup>。このシステムは、発現プロファイルデータに応じてモデルを組み合わせて、段階的にネットワークを推定するものである。さて、ネットワークの多数の満足構造を推定することで、どのような有益な情報が見えるのだろうか？異なった構造を持つネットワークが、同じ実験タイムコースデータを再現できることから、複数のネット

ワーク候補間で、共通の相互作用(活性化、抑制)を見出すことができる(図3参照)。つまり、すべての候補で共通に推定された「活性化」の相互作用と、すべての候補で共通に推定された「抑制」の相互作用を拾い出し、それらを統合した共通構造をつくる。逆に、非共通構造を、複数のネットワーク候補間で、共通ではない相互作用、すなわち、一部の候補で推定できなかった相互作用、あるいは、候補によって、異なる相互作用(活性化、抑制)として推定された相互作用として定義することができる。我々は、これまでに、パラメータの感度解析の手法を用いて、共通構造には、感度の高い相互作用、すなわち実験データを再現する上で重要かつ不可欠な相互作用が含まれていることを明らかにしてきた。このことは、数多くのネットワーク候補を探索して、それらの相互作用の共通構造を調べることで、重要な遺伝子間相互作用を見出す可能性が極めて高いことを意味している。

### 発現プロファイルデータに応じてモデルを組み合わせ段階的にネットワークを推定

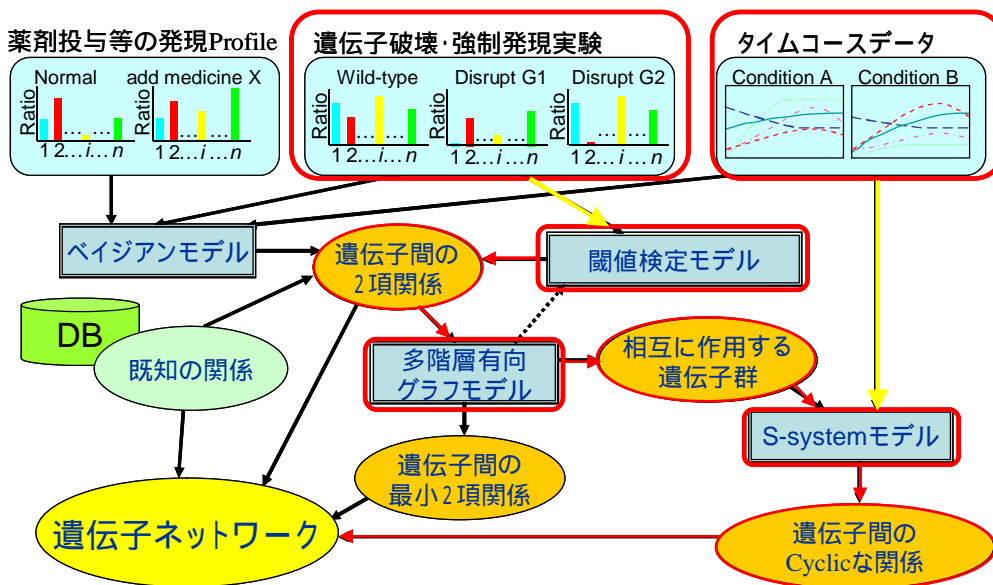
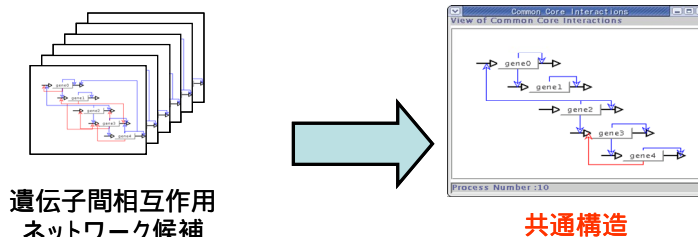


図2 遺伝子ネットワーク推定システム VoyaGene による段階的なネットワーク推定

### 共通構造

複数の遺伝子間相互作用ネットワーク候補間で、**共通の相互作用**  
 全ての候補で共通に推定された「促進」の相互作用  
 全ての候補で共通に推定された「抑制」の相互作用



### 非共通構造

複数の遺伝子間相互作用ネットワーク候補間で、**共通ではない相互作用**  
 一部の候補で推定できなかった相互作用  
 候補によって、異なる相互作用(促進・抑制)として推定された相互作用

図3 遺伝子相互作用ネットワークの解候補(満足構造)の共通構造と非共通構造

## システム解析

代謝経路などに代表される生体内非線形反応システムを解析する場合、目的とする反応系の一部分を取り出して、その動的挙動を観測する実験的アプローチと、反応系を数理モデル化して数値計算を行うことによって、系の動的挙動をシミュレートする理論的アプローチの 2 通りの手法がある。この理論的アプローチにおいて、反応系から数理モデルを導出する際には、質量作用則に基づく方法と、Michaelis-Menten 式などに代表される定常状態近似式を用いる方法がある。前者は反応系を詳細に記述できる反面、物質間の相互作用が全て明確でなければ数理モデルを導出することが出来ず、また決定しなければならないキネティックパラメータの数が増大してしまう。後者は逆に、詳細な相互作用が明らかでなくても酵素-基質複合体が定常状態下であると仮定することによって数理モデルを導出でき、キネティックパラメータの数も少なくすむが、数理モデルを導出する際に近似を行っているため、反応系を正確にシミュレートすることが出来ない。我々はこの様な理論的アプローチによって、生体内非線形反応系を解析するための統合コンピュータシミュレーションシステム“BEST-KIT” (Biochemical Engineering System analyzing Tool-KIT) を設計・開発している (Web 版および Windows 版)。Web 版の URL は、<http://www.best-kit.org/>であり、Windows 版は、WinBEST-KIT<sup>8)</sup> と命名している。このシミュレータを使用すれば、マウスを使って解析したい反応系を視覚的に構築でき、種々のパラメータを入力するだけで、数理モデルの導出や数値計算が内部で自動的に行われるので、ユーザは反応系の動的挙動を容易にシミュレートすることができる。また、パラメータフィッティング機能、パラメータ感度解析機能、反応の途中で任意の時刻で基質添加をし、以後の動的挙動を調べるなどのバーチャルラボ機能など、多くのシステム解析用モジュールが備わっている。現時点では、実際に生体内で起こる反応系について、全ての反応機構が詳細に解明されているわけではない。よって代謝経路のような大規模な反応系をシミュレートする場合、ある部分は質量作用則を用いて詳細に記述できるが、別の部分は定常状態近似式を用いなければ記述できないというようなことが考えられる。この点を考慮して、BEST-KIT では、質量作用則に基づく微分方程式と定常状態近似式が混在した数理モデルでも導出できるようになっている。また、WinBEST-KIT では、ユーザが任意の関数を定義、シンボル化できる機能を備えているので、薬物動態などの複雑な経験式も組み入れることが可能である。

システム解析の手法は、次のような初期の手順に分けることができる：1) 適切な数理モデルの構築 (mathematical modeling)、2) 実験データ (特に系に含まれる反応物質のタイムコースデータが有効) を再現しうるキネティックパラメータの値の推定 (parameter estimation)、3) コンピュータシミュレーションを行って、新たな実験条件での反応物質のタイムコースを予測する (IT 駆動型実験計画)、4) 実際に実験を行い、3と同じような結果が観測されるか調べる、もし結果が異なれば、以前の実験結果も含めてそれらを再現するようなパラメータの値を推定、場合によっては、モデルの再構築を行う (model validation)。この手順までは、システム解析の初期の手順である。多くのシステムでは、すべてのキネティックパラメータの値が測定できるわけではなく、パラメータによっては文献データの値を用いたり、任意の値を入力したりすることもありうる。初期の手順で、一応、実験データを再現しうる数理モデルの構築、パラメータの値の推定ができたが、次に必ず行わなければならないのは、感度解析 (sensitivity analysis) である。つまり、実験で観測される反応物質のタイムコースに最も影響を与えるパラメータがどれであるかを特定する必要がある。たとえば、数理モデルを用いて、あるパラメータの現在、設定している値を 1% 変化させた場合、観測される反応物質のタイムコースが大きく変化したとする。また、逆に、あるパラメータの値を 10 倍変化させてもほとんどタイムコースに変化が生じなかったとする。前者のパラメータは非常に感度が高く、後者のパラメータは

感度が非常に低い。感度の高いパラメータについては、特に注意を払って、パラメータの値の精密測定、もしくは、そのパラメータを含む詳細な反応過程の付加を行う必要がある。逆に、感度の低いパラメータについては、あまり気にする必要はない。代謝ネットワークを解析する上で、最も広く使われている手法は、代謝流束解析(metabolic flux analysis)<sup>9)</sup>である。代謝流束解析とは、細胞内の代謝系における各代謝反応のモル流束を解析する手法である。細胞内の代謝物質濃度は定常であると仮定することによって、代謝系におけるすべての代謝流束が満たすべき収支式を線形代数方程式として構築する。その際、生物の代謝反応経路の骨格を抽出して、簡略化することが重要であり、測定できる流束から、未知の代謝流束を推定することになる。ここで注意すべき点は、1) 擬定常状態を仮定していること、2) 定常に近く、細胞内の代謝物濃度変化がほぼ無いと考えられる状態にしか利用できないこと、3) 時間変化を考慮しない静的な解析であって、時間変化を考慮した動的な解析は不可能である、ことである。代謝流束解析は、刺激を与える前の擬定常状態の流束と刺激を与えて新たな擬定常状態に移ったときの流束の写真、いわば、"snap-shot of metabolic flux at steady-state" をとらえて解析する手法である。現在は、コンピュータの CPU 性能は非常に高く、代謝解析を行うためのシミュレータも数多く存在する。したがって、実験データを再現しうる洗練された数理モデルが完成すれば、個々の反応物質の濃度の時間変化を表す微分方程式の各項(合成項、分解項)の時間変化を調べることは可能である。これらの項1つ1つは、代謝流束であり、刺激を与えて、新たな擬定常状態に移行するまでの過渡時間内でのこれらの時間変化を調べることは、いわば、"time-sliced metabolic flux during transient state"をとらえる解析手法といえる。数理モデルを用いて、刺激後の過渡状態で、どの代謝物のどの代謝流速が急速に変化したかを追跡することで、代謝のボトルネックを見つけることができ、物質生産の効率化へつながる可能性が十分にある。我々は、WinBEST-KIT を用いて、上記の戦略に従って、アセトン・ブタノール・エタノール発酵の代謝ネットワーク解析(図4)を行っている。

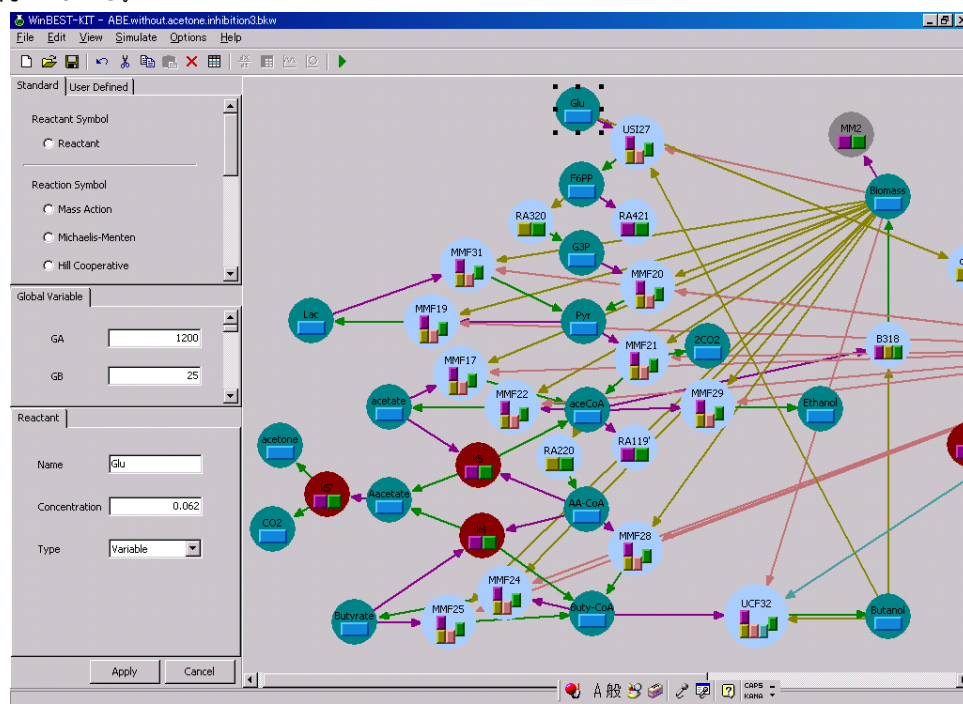


図4 WinBEST-KIT を用いたアセトン・ブタノール・エタノール発酵の代謝ネットワークモデル

このような代謝ネットワーク解析を行うことで、何が見えてくるだろうか？それについて、次の5つが考えられる。1) 遺伝子の破壊、過剰発現が代謝過程にどのように現れてくるかの予測、2) 代謝物質の濃度の異常値がどの遺伝子の影響かの予測、3) 代謝物質の濃度の異常値を抑えるための方策の提案(代謝病の治療)、4) 薬剤(タンパク質阻害剤)の代謝過程への影響、5) ある代謝酵素のキネティックパラメータの値の変化が代謝全体にどのように影響するか(感度解析、末端の変化が全体に与える影響力)。特に5)については、上記の代謝ボトルネックを見つける上で重要な知見を得ることができる。

## システム制御

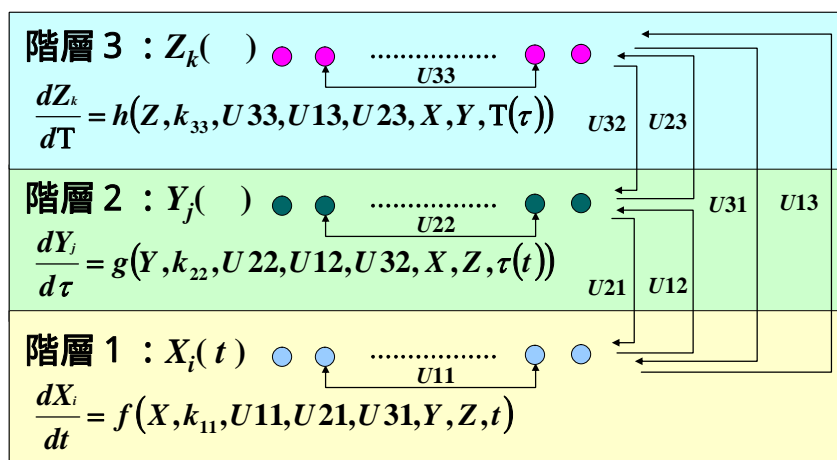
代謝システム内のある反応種の濃度を目的の範囲内に保たせたり、反応種のある挙動を再構築させたりするには、システムを時間的に制御する必要がある。また、バイオプロセス反応系を工業的に利用する場合には、系内に存在する物質濃度の経時変化が、目的とする任意の曲線にできるだけ近くなるように系の変数(基質濃度や反応速度定数など)を操作することが必要である。このように、目的に合うように反応系を時間的に制御することを最適制御(optimal control)<sup>10)</sup>と呼ぶ。一般に最適制御では系内のある量(例えば生成物濃度)の経時変化が目標とする曲線にできるだけ近くなるように系に操作を加える(例えば基質濃度や反応速度定数など)。このとき系内のさまざまな量(各物質の濃度、pH、温度など)を状態変数と呼び、そのうち直接操作することができる量を制御変数と呼ぶ。最適制御の一般的な手順を次にあげる。1) 反応系の数理モデル化: バイオシステムにおける状態変数の挙動を、数式によってモデル化したものを数理モデルと呼ぶ。一般に状態変数の時間による微分(変化速度)を表す連立微分方程式の形をとることが多い。系を計算機で扱おうとする際に、モデル化が必要となる。2) 評価尺度の設定: 反応系を設定された目標にできるだけ近い状態に保つように制御するような操作(制御変数の時間変化、制御方策)を求めるためには、ある制御方策による反応系の挙動がどれくらい目標に近いかを表す評価尺度が必要となる。一般にはその制御方策による系の挙動と、目標の挙動との間の二乗誤差などが用いられる。3) 評価を最大化する制御変数の決定: 評価した制御方策に対して、どのように変更を加えたら評価がよくなるのかを探索し、評価を最大化する必要がある。数学的には、状態変数や制御変数などを含んだ評価尺度の数値を最小化(最大化)するために、制御変数を時間的にどのように変化させればよいかの方策を提案する最適制御理論が必要となる。

最適制御では、ある制御方策のもとで状態変数の観測データを取り、そのデータと設定した目標との偏差を計算、制御方策を評価し、それをもとに最適な制御方策を決定していくため、制御方策の決定にある程度の時間が必要となってくる。また、実際のバイオプロセスシステムでは、全ての反応種の濃度を測定できるとは限らず、また、反応種濃度に影響を与える外乱の時間変化は予測できないことが一般的である。そこで、予測不可能な外乱を想定し、限られた反応種の濃度測定データを基に、反応系の数理モデルを用いて系の状態を迅速に目標の曲線へ近づける方策を開発しなければならない。つまり、反応系では常に反応が進んでおり、制御方策の決定は短時間で行わなければならない。そのために、あるサンプリング時間間隔で測定可能な反応種濃度を検出し、目標値との偏差より、外乱の大きさを感知し、制御方策を迅速に計算する。また制御方策に従って制御中であっても次のサンプリング時間には反応種濃度の検出を行い、新たな制御方策を計算し、制御方策が決定しだい制御方策を更新するといったアルゴリズムが必要となる。我々はこれまでに、最適制御シミュレータのプロトタイプを設計・開発している。数理モデルは一般性を持たせるため、GMAを用いており、GUI(グラフィカルユーザインタフェース)を通して、GMA記述の式に含まれる係数の値を入力することで様々な反応形式(反応様式)が記述できることになる。また、ポントリアーギンの最大原理に基づく最適制御計算で用いる各種関数・方程式(状態方程式、随伴方程

式、ハミルトン関数、目的関数)も一般的に取り扱うことができ、解析するネットワーク構造が異なっても、これらの方程式や関数を誘導する必要がなくなるという特徴を持つ。

### システム設計

最近、複数の相互に調節しあう遺伝子を組み合わせ、遺伝子発現の振動現象などを起こさせる人工遺伝子回路 (genetic circuit) と呼ばれる研究が行われ始めている<sup>11)</sup>。この研究は、遺伝子相互の制御関係に着目し、人工的に遺伝子を組み合わせることで、自然界に存在する複雑な遺伝子発現を再現することを目指している。この研究を進展させ、ON-OFF を自在にコントロールする ON-OFF 回路ユニット、永続的な発振を行う発振回路ユニットなどの開発・改良を行い、これらを組み合わせることで、まるで電気回路を設計するように、自由に望みの遺伝子発現パターンをシステム設計できると考えられる。これを応用すると、たとえば、ゲノム・メタボローム系において、ある代謝物質生産量を最大化するためのボトルネックとなる遺伝子系を探索し、遺伝子間の相互作用を明らかにすることで、人工遺伝子回路化すれば、目的とする代謝物質の生産量の多い菌をスクリーニングで探索するという従来の手法と違って、エンジニアリングの立場から、どの菌でもその代謝物質の生産量をあげることができるのでは？ という夢のようなストーリーも展開できる。このような研究には、実験を行う前に、理論的解析(コンピュータシミュレーションなど)が必要で、そのためには、遺伝子制御系と代謝制御系を統合したゲノム・メタボローム系解析のためのシミュレータが必要となる。この系は、複数の階層構造をなしており、お互いに制御がかかりあっているという特徴を持つ(図5参照)。つまり、遺伝子の産物であるタンパク質が代謝経路の酵素である場合、遺伝子層(図5の階層3)の遺伝子の発現変化は遺伝子層のみならず、タンパク質層(図5の階層2)のタンパク質量さらには、代謝層(図5の階層1)の代謝産物の濃度変化にも影響を及ぼし、また、逆に、代謝層やタンパク質層の変化が、遺伝子層に影響を与える可能性もある。また、代謝層内においても、変化速度の速い反応系と遅い反応系が混在しており、時間スケールでも階層化を考えなければならない。上記の研究のように、菌の細胞の生育環境に呼応して、どの遺伝子を、いつ、どのように制御するかの時間依存の制御方策の決定には、階層型マルチタイムスケールシミュレータでの最適制御計算が必須である。これまでの多くの代謝シミュレータは代謝物質の流れ(パスウェイ)の解析であり(event driven)、フィードバック制御等の情報が十分に組み入れられていない。また、遺伝子層との関係、制御も十分に組み入れられておらず、階層を越えた制御方策提案のためのシミュレーションを行うことができない。現在、世界的にみ



$U_{xy}$  : 階層xから階層yへの制御変数  
 $k_{nn}$  : 階層n内の速度定数のマトリクス

図5 シームレスな生体内マルチスケール・マルチフィジックス数理モデル



ても、システム生物学分野において、大規模なマルチスケール(変化の時空間スケールが異なる)・マルチフィジックス(種々の支配方程式が混在する)の系のモデリング、最適制御計算の基盤構築はほとんど行われていない。米国シアトルにある、システム生物学研究所(Institute for Systems Biology)が、2005年に重要研究課題を11挙げているが<sup>12)</sup>、そのうち3つは、上記の関連研究である。すなわち、1)静的な(時間的変化を考慮しない)ネットワーク地図を動的な(時間的変化を考慮した)数学モデルに変換する方法、2)複数の時間や空間をまたぐ階層的モデルを作成する方法、3)複雑な複数次元のモデルを基本原理に絞り込む方法である。現在、我々は、システム制御・設計まで含めたシステム生物学統合プラットフォームの設計・開発を図6に示すプランで進めている。

### ゲノム・代謝系に代表される 生体内マルチスケール・マルチフィジックス系の 最適制御計算基盤の構築

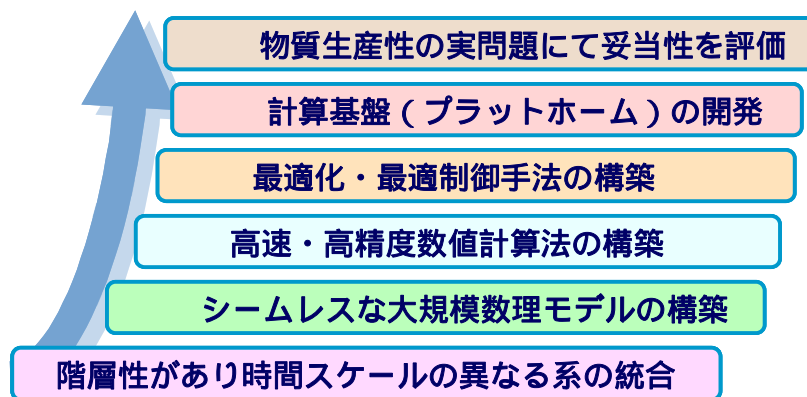


図6 システム生物学統合プラットフォームの設計・開発プラン

#### 参考文献

- 1) 北野宏明, システムバイオロジー, 秀潤社 (2000)
- 2) 渡辺茂, 須賀雅夫, システム工学とは何か, NHK ブックス, 日本放送出版協会 (1987)
- 3) 岡本正宏, ゲノム情報生物学(高木利久, 富田勝編著), p.165, 中山書店 (2000)
- 4) Y. Maki et al., Pacific Symposium on Biocomputing 2001 (R.B. Altman et al. ed.), World Scientific, p.446 (2001)
- 5) 岡本正宏, バイオプロセスシステム工学(清水和幸編著), p.351, アイピーシー(1994)
- 6) 岡本正宏, 小野功, 人工知能学会誌, 18, 502 (2003)
- 7) Y. Maki et al., J. Bioinform. Comput. Biol., 2, 533 (2004)
- 8) T. Sekiguchi, M. Okamoto, J. Bioinform. Comput. Biol., 4(3), in press (2006)
- 9) 清水浩, 塩谷捨明訳, 代謝工学:原理と方法論, 東京電機大学出版局 (2002)
- 10) 嘉納秀明, システムの最適理論と最適化, コロナ社 (1987)
- 11) M.B. Elowitz, S. Leibler, Nature, 403, 20 (2000)
- 12) 日経バイオビジネス, 2005.07, p.30 (2005)