

研究報告書

「システム生物学に関わる情報と記述の諸問題」

研究期間：平成 20 年 10 月～平成 24 年 3 月

研究者：春名 太一

1. 研究のねらい

典型的な複雑系である生命システムの記述にはすべての現象がそこに還元できる基礎方程式に相当するものはないと考えられ、依って立つ視点によって様々な理解の仕方を試みるのが必須です。本研究では、システム生物学に関わる分野において従来は自明とされてきた様々な概念の基礎を問い直すことで、個々の問題に対して新しい理解の仕方を提案することを目指しました。特に、圏論的双対性をはじめとした、従来は利用されてこなかった数理工的手法を導入することで未知の概念・現象が発見されることを期待しました。

2. 研究成果

上述の目標に対して、大きく分けて3つの具体的なテーマについて研究を行い、以下の成果を得ました。

(テーマ 1: 圏論的双対性に基づく複雑ネットワークの研究)

複雑ネットワークの科学は生命、社会、工学などに現れるネットワークの構造と機能を様々な数理工的指標や数理モデルを通じて理解することを目指します。あるシステムがひとたびネットワークとして表現されてしまえばシステムの要素や要素間の相互作用がもともと何であったかという側面は捨象され、抽象的な点や辺として扱われます。しかし、神経ネットワークや遺伝子転写制御ネットワーク、生態系フローネットワークといった生命システムに関わるネットワ

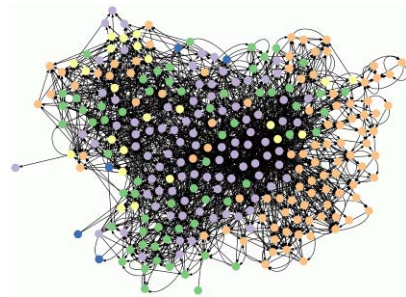


図 1. 線虫の神経ネットワーク。

ークを含む多くの現実世界のネットワークでは要素や要素間相互作用は抽象的な点や辺ではなく、要素では何らかのプロセスが走っており、要素間相互作用はプロセス間のインターフェイスとみなすことができます。本研究では、このアイデアを圏論の枠組みの中で表現し、その数理工的性質を調べる中で、圏論的な意味での普遍的な非自明なネットワーク構造を発見しました。具体的には、辺が向きを持つ(辺は矢印として書かれる)有向ネットワークにおいて「プロセス間のインターフェイスとしての相互作用」というアイデアを圏論における左 Kan 拡張を利用してある条件を満たす dinatural transformation として記述し、これらのなす圏における普遍的対象(始対象)として従来の有向経路に双対的な矢印の向きを交互に辿るという側方経路が現れることを示しました。また、上述の圏の構成自体は有向ネットワークの圏に対してだけ



図 2. 側方経路 (上)、有向経路 (下)。

なく任意の前層の圏に対して可能です。しかし、始対象の存在が示せるための条件は自明ではなく、ここではその一つの十分条件を与えました。その十分条件は有向二部ネットワークなどの有向ネットワーク以外の重要なデータ構造も含まれます。

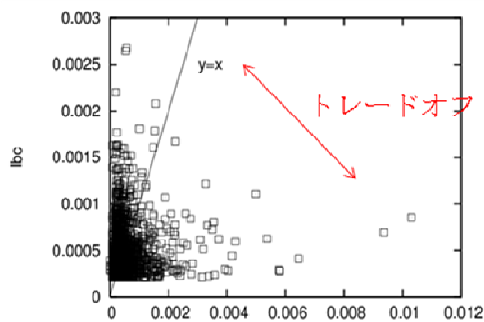


図 3. 線虫の神経ネットワークにおける側方媒介中心性(lbc)と有向媒介中心性 dbc)のトレードオフ関係。

次に、側方経路の複雑ネットワーク研究における意義を探るために幾つかの応用研究を行いました。(i) 現実世界のネットワークに対する代表的なヌルモデルでありかつ様々な性質について形式的に解くことのできるモデルとしてコンフィギュレーション・モデル(与えられた頂点の次数分布を持つランダムネットワーク)があります。Newman らによる母関数法を応用することでコンフィギュレーション・モデルにおける側方経路の様々な性質について形式的に解き、側方経路の無向経路・有向経路との違いをパーコレーション相転移が起こる条件の違いなどとして明示しました。(ii) 現実世界のネットワークの構造を側方経路の観点から調べるために新たな矢印の重要度の指標として側方媒介中心性を導入しました。線虫の神経ネットワークや生態系フローネットワークなどにおいて各矢印の側方媒介中心性と従来の有向媒介中心性の間には有意なトレードオフ関係があること、さらに、両者の分布と矢印の機能との間に明確な関係性があることを発見しました。(iii) 有向ネットワークのコミュニティ構造を抽出するアルゴリズムとして、側方媒介中心性の計算に基づくアルゴリズムを提案しました。コミュニティ抽出においては得られるコミュニティ構造の良さは品質函数と呼ばれる評価函数により測られます。ここでは提案アルゴリズムに対する品質函数として上述の普遍的対象に関連するモナドの自由代数の条件から導かれる側方矢印密度を導入しました。これは無向ネットワークにおける品質函数の一つであるリンク密度の側方経路版と考えられます。

また、複雑ネットワークに関する圏論的研究を進める過程で定常確率過程における順列エントロピーという話題に遭遇し、この方面でも圏論的双対性が有効であることを示しました。任意の全順序構造を備えた有限アルファベット上の定常確率過程に対して、シャノンエントロピーを文字列の出現確率からではなく、文字列の持つ順列の出現確率から計算したものは順列エントロピーと呼ばれ、実装が簡明かつノイズに強い時系列解析の方法として近年注目を集めています。Amigo らによる先行研究により極限を考えた順列エントロピー率は通常のエントロピー率と一致することが示されています。Amigo らによる証明はエルゴード理論による結果を本質的に用いておりかつ直感的に理解しづらいものになっていますが、本研究では文字列集合から順列集合への写像に双対的な(実際圏論的双対性的一种であるガロア接続とみなせます)、与えられた順列に対してその順列を実現するある意味で最小の文字列を対応させる写像を構成することで、Amigoらの結果を初等的にかつ直感的に理解し易い形で証明することができることを示しました。さらに、この方法を用いることで、従来の方法ではまったく扱うことができていなかった、定常確率過程の複雑さの指標の一つである残留エントロピーとその順列版の間の等式、および二つの定常確率過程間での情報の流れの向きと大きさの指標の一つである転送エントロピー率とその順列版の間の等式、などがエルゴード的隠れマルコフ過程に対して成立することを証明しました。

(テーマ 2: 化学反応系における離散性の研究)

細胞内などの小さな体積内で起こる化学反応は反応に参加する分子の個数が少なく、分子数のゆらぎや分子の個数の離散性がダイナミクスに対して本質的な役割を果たすと考えられ

まず、離散的・確率的な化学反応のダイナミクスは化学マスター方程式で記述されます。一般に化学マスター方程式を解析的に解くことは困難であり、従来は Gillespie アルゴリズムなどによる数値シミュレーションや van Kampen のサイズ展開などの近似手法を用いた解析が広く行われてきました。本研究では、特に化学マスター方程式に従うダイナミクスにおける離散性の役割を数理的に解析するために化学マスター方程式と化学フォッカー・プランク方程式の間を離散性の指標とみなせるパラメータ(離散性パラメータ)を導入して繋ぐ手法を提案しました。通常、化学フォッカー・プランク方程式は化学マスター方程式の連続変数近似とみなされますが、ここでは化学フォッカー・プランク方程式がマスター方程式で近似され(離散性パラメータが 0 に向かう極限で化学フォッカー・プランク方程式に収束)、離散性パラメータを 1 まで延長したときに化学マスター方程式が回復されるという図式となっています。応用として一変数の化学マスター方程式で記述できる自己触媒反応系における分岐現象を解析しました。解析したモデルでは定常解が単峰性から二峰性へと分岐しますが、分岐の条件は離散性パラメータに依存しないものとなっています。そこで、離散性の影響を定量的に調べるために定常時系列の大偏差統計に現れる母函数とマスター方程式の母函数表示との間の関係から相関時間を形式的に計算する手法を開発しました。この手法による計算によって分子数が 0 個になるという形での離散性のみが分岐後の相関時間に影響することを予測しました。実際に数値計算による結果と定量的によく合うことが確認できました。

(テーマ 3: 生命の起源に関わる化学進化の研究)

生命システムの作動にとって非平衡散逸構造は本質的な役割を演じています。生命の出現以前においては、非生物学的な散逸システムが前生物学的物質の化学進化に対して重要な貢献をした可能性があります。原始地球上で利用可能であった様々なエネルギー源の中で、温度勾配は最もありふれたものの一つです。海底熱水環境は温度勾配の地質的実現形態の一つであり、先行研究において生命の出現へと至る化学進化の場の候補として考えられてきました。近年、熱水孔近傍の鉱物に存在する微細孔内での温度勾配環境が注目を集めています。一方、原始地球上で容易に生成しえたと考えられている前生物学的分子の一つとしてアミノ酸熱重合物ががあります。アミノ酸熱重合物は水中で自己集合し微小球を形成することが知られています。本研究では、微細な温度勾配

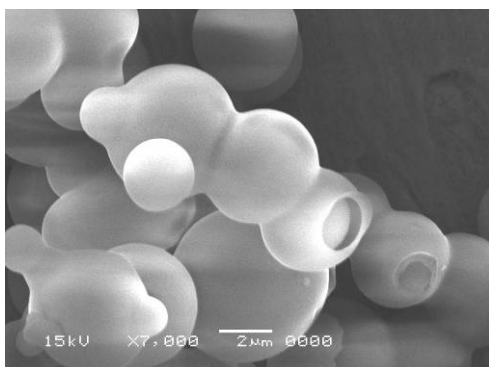


図 5. 微細温度勾配環境で形成されたアミノ酸熱重合物カプセルの走査型電子顕微鏡像

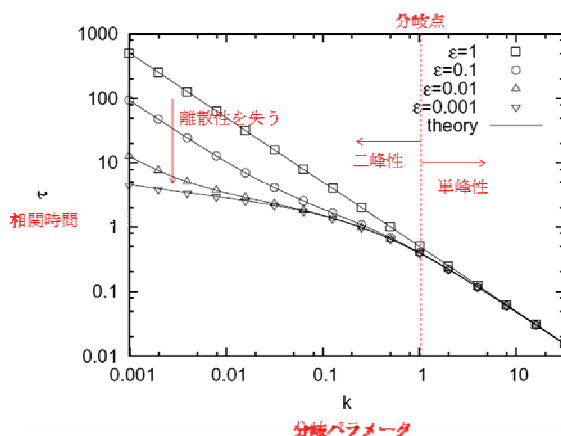


図 4. 離散性の相関時間への影響を理論計算と数値計算の間で比較した。ε は離散性パラメータ。

環境をガラスキャピラリーを用いて室内に実現し、その中でのアミノ酸熱重合物微小球の振舞いを調べました。その結果、ある条件下でアミノ酸熱重合物微小球が内部が中空となったカプセル構造へと転換されることを発見しました。さらに、実験装置を工夫することで、温度勾配にさらされたガラスキャピラリー内のごく限られた中間領域・温度でしかカプセルは形成されないことを示唆する実験結果を得ました。そこで、対照実験としてキャピラリー全体をその温度に保つ実験を行ったところカプセル形成は確認されませんでした。このことは、温度勾配に伴う熱拡散もしくは対流によると考えられる、高温域で溶解したアミノ酸熱重合物分子の低温域への移動がカプセル形成に重要な役割を果たしていることを示唆していると考えられます。また、アミノ酸熱重合物カプセルは原始的な膜としての機能と原始的な触媒としての機能の両者を有する可能性があり、カプセル形成が生命の起源の場の候補とされる地質環境を模倣した室内実験において起こることを示した本研究の結果は、生命の起源に対して一つの示唆を与えます。

3. 今後の展開

(テーマ 1)の複雑ネットワークの部分については、まずは側方経路に基づくコミュニティ抽出アルゴリズムの現実世界のネットワークへの応用を行います。また、側方媒介中心性による方法だけでなく、モジュラリティの側方経路版なども考えることができ、より広い観点から有向ネットワークのコミュニティ構造の研究を行います。また、得られた応用の成果が圏論の中でどのように位置づけることができるのかを検討し、新しい数学的構成を行うことを進めていきます。(テーマ 1)の順列エントロピーの部分については、特に、隠れマルコフ過程に注目し、状態と振舞いとの関係性について順列エントロピーによってどこまで迫れるかを追求します。残留エントロピーは振舞いの複雑さを定量化する指標ですが、一方で状態のダイナミクスの複雑さの指標として統計的複雑性があり、残留エントロピーは統計的複雑性の下界を与えています。順列統計的複雑性をどう定義するか自体が非自明な問題であり、その先に通常の統計的複雑性と順列統計的複雑性との間にいつ等式が成立するかという問題があります。これらの問題と、文字列と順列の双対性と状態と振舞いの双対性という二つの双対性、の間には密接な関連があることが予想されますので、二つの双対性間の関係性を整理することから取り組み始めます。

圏論はこれまで自然科学の言葉としてはほとんど用いられてきませんでしたが、圏論には新しく定義を与えるとそこから生ずる重要な性質を導く理論展開がある程度自動的に進むといった側面があり、素朴な直感にとらわれず自然に思考していくための言語として優れた一面を持つと考えられます。上記の研究を推し進めていくことを通じて、自然科学、とりわけ生命現象を対象とする科学の新しい言葉としての圏論の可能性を追求します。

(テーマ 2)については、提案手法の多変数系での応用について取り組みます。特に、相関時間の形式的計算法を多変数へと拡張し、二変数系での確率振動への離散性の影響を評価する手法の開発を進めます。また、本研究の成果を確率微分方程式の言葉に翻訳することで、複雑系・非平衡物理・生物物理といった分野で一般的に使われる言葉と数学の言葉との溝を埋めることにも取り組んでいきます。

(テーマ 3)については、カプセル形成の機構を明らかにすることを目指す研究を行います。先行研究によって溶液の pH を塩基性へとずらした場合にもアミノ酸熱重合物微小球からカプセルが形成されることが知られています。実験結果から、塩基性 pH 環境および本研究で発見した微

細温度勾配環境のどちらの場合でも、要因は異なりこそすれ一度溶解したアミノ酸熱重合分子が溶解しつつある微小球表面近くに流入してくることがカプセル形成にとって重要な段階となっていることが示唆されています。このことを出発点として両環境でのカプセル形成を同時に説明できる数理モデルの構築に取り組みます。また、このような実験から数理モデルへという方向だけでなく、将来的には得られた数理モデルの結果を新たな実験の設計へと還流させ、両者の相互発展から生命の起源へと迫るアプローチの展開を目指します。

4. 自己評価

理論研究、実験研究ともに研究開始時に期待した方向とは具体的内容が異なるものがあり、いくつか反省点もありますが、一定の成果は得られたと考えています。

(テーマ1)の圏論によるネットワーク研究においては当初はネットワークモチーフとの関連を期待していましたが、統計を議論することと構造を議論することの間の相性の悪さがネックとなり、路線変更を行いました。結果的には、新しい圏の構成に基づく普遍的かつ非自明なネットワーク構造の発見へと繋がりました。それでも、圏論による議論と具体的なネットワーク解析との関係をどのように位置づけるかについては悩み続け、具体的なネットワーク解析の成果が部分的となってしまったことは一つの反省点です。順列エントロピーに関する結果については良い意味での想定外の成果であり、当該分野の進展に貢献できたと考えています。

(テーマ2)においても、当初は化学マスター方程式の化学フォッカー・プランク方程式による近似条件を調べることで化学反応系の離散性の影響を評価する方向を考えていましたが、最終的には研究成果の項目で述べたような異なる方向へと収束して行きました。しかし、当初とは異なる方向に向かったことにより、従来とは全く異なる新しい観点から離散性を理解する方法が進展できたと考えています。ただし、研究期間の後半で当テーマにまったく時間を配分することができず、主要な応用例が一点だけに留まったことは反省すべき点です。

(テーマ3)においても、当初は異なる物質を用いて実験を行っていましたが、研究期間途中で当初期待していた結果を他の研究者に先を越されて論文まで出版されてしまい、路線変更を余儀なくされました。しかし、このことが結果的には微小温度勾配環境でのアミノ酸熱重合によるカプセル形成という新しい現象の発見へと繋がりました。ただし、当初は数理モデル化までを研究期間内の課題としていましたが、実験の遂行に時間を取られ、研究期間内にそこまで到達できなかったことは反省点です。

5. 研究総括の見解

圏論的手法というこれまでにない新たな数理言語を用いて、自然科学とくにシステム生物学にアプローチしようという積極的姿勢は野心的であり、さきがけの趣旨にかなったもので大いに評価できる。生命科学にふさわしい言語は何なのかまだよくわかっていない状況において、生命系の複雑ネットワークに圏論的双対性を用いることにより、側方経路の存在や順列エントロピーに関わる興味深い発見は注目に値する。

また細胞等の小さな体積で起こる化学反応系では関与する分子数は少なくその離散性が本質的に問題となる。春名氏は、化学マスター方程式と化学フォッカー・プランク方程式の関連づけに成功し、その分岐構造が離散性パラメータの値によらず成立することを示した。化学マスター方程式を一般的に解くことは困難であることを考えるとこの関連づけの意義は大きい。

さらに生命の起源に関わる化学進化の実験も今後の発展が大いに期待できる興味深い結果が生み出されつつある。全体として生命とは何かについて数理的視点から真摯に追求する姿勢が感じられ、高く評価できる。

またさきがけのアウトリーチ活動においても積極的に参加し、その認知度を一般の人にも高めたことも評価したい。

6. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Taichi Haruna. Investigating the Gap between Discrete and Continuous Models of Chemically Reacting Systems. *Journal of Computer Chemistry, Japan* 9, 135–142, 2010.
2. Taichi Haruna. An Application of Category Theory to the Study of Complex Networks. *International Journal of Computing Anticipatory Systems* 23, 146–157, 2010.
3. Taichi Haruna. Global Structure of Directed Networks Emerging from a Category Theoretical Formulation of the Idea “Objects as Processes, Interactions as Interfaces”. In T. Lenaerts et al. (Eds.) *Advances in Artificial Life, ECAL 2011, Proceedings of the Eleventh European Conference on the Synthesis and Simulation of Living Systems*, pp. 310–317, 2011.
4. Taichi Haruna, Kohei Nakajima. Permutation Complexity via Duality between Values and Orderings. *Physica D* 240, 1370–1377, 2011.
5. Taichi Haruna, Yukio-Pegio Gunji, 2011. Double Approximation and Complete Lattices. *Fundamenta Informaticae* 111, 1–14.

(2) 特許出願

なし

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物等)

学会発表

1. An Application of Category Theory to the Study of Complex Networks. Ninth International Conference on Computing Anticipatory Systems, Liege, Belgium, August, 2009.
2. Double Approximation and Complete Lattices. The Fourth International Conference on Rough Set and Knowledge Technology. Gold Coast, Australia, July, 2009.
3. A Theoretical Study on Molecular Discreteness. The Twelfth International Conference on the Simulation and Synthesis of Living Systems, University of Southern Denmark, Odense, Denmark, August, 2010.
4. Global structure of directed networks emerging from a category theoretical formulation of the idea “objects as processes, interactions as interfaces”. Eleventh European Conference on Artificial Life, Paris, France, August, 2011.
5. Microcapsule Formation by Thermal Heterocomplex Molecules from Amino Acids in a Thermal Gradient Microcapillary. Second International Conference on Morphological Computation. Venice, Italy, September, 2011.

受賞

1. Best Paper Award to “Double Approximation and Complete Lattices”, The Fourth

International Conference on Rough Set and Knowledge Technology, Gold Coast, Australia,
July 2009.