

# 研究報告書

## 「情報論理学の新パラダイムがもたらす生物現象の計算構造の解明」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 22 年 1 月～平成 25 年 3 月

研究者: 浜野 正浩

### 1. 研究のねらい 1000字未満

多数の因子が絡み合う細胞内相互作用をプロセス計算を用いて記述する情報論理学と生物学の越境が今世紀の始めにおこった。当研究は、数理・情報論理学の周辺で21世紀に入ってから明らかになりつつある計算論理学に対する新しいパラダイムをもちいて、従来は計量的な定式化によって分析されることが主であった生物現象の複雑系システムの解明を構造的に行おうとする試みであった。これにより、生物・生命現象に潜む計算構造を抽出しその計算論的複雑性を導くことを目指した。多くの要因が複雑に絡みあい、要因の局所的な振る舞いと、大域的なそれとの橋渡しの困難に関して限界がある従来の計量的手法を、構造的・質的観点から、ここにきて3つの手法に関するスローガン(i) 離散的から連続的へ(ii) 局所的から並行的へ(iii) 静的から動的へ、から発展を見せている情報論理学の新たな視点を用いて解明していくことを目指した。さらにこの論理学と生物学のインターアクションを通じて、新しい計算モデルを自然現象の中で構成することも目標とした。

### 2. 研究成果

#### (1) 概要

具体的な生化学相互作用である、RNA 干渉に対して、研究のねらいを適用し研究した。生化学相互作用として RNA 干渉を計算言語で記述することにより干渉の計算論的複雑性が抽出できた(再帰的 RNA 干渉の確率的 Turing 完全性)。同時に、情報を相互作用として捉えるプロセス計算言語( $\kappa$  計算)を用いることにより、(時間が明示的に与えられた外側からの観察による伝統的な現象的モデルではなく)内側からのきめの細かい記述ができ、これが状態爆発に陥らない局所的でコンパクトな RNA 干渉の記述を可能にした。さらに、得られた記述の意味論をマルチ型分岐過程として構成し、干渉の持続可能性の規則精錬化に関する不変性を示した。これにより  $\kappa$  に固有のコンパクト性の妥当さを保証できた。

#### (2) 詳細

##### ● 研究テーマ 1 「RNA 干渉の計算構造の解明」(下記成果リスト発表論文[1])

RNA 干渉は小さな RNA(siRNA)がタンパク質を介さず直接遺伝子翻訳制御をしている機構であり生物学で注目を集めている。この制御系が、計算や情報処理を実行していると捉えられれば RNA 干渉の増幅性やフィードバック機構を、情報論理学や計算の理論の観点から分析することが可能となる。(人工物ではない)自然現象を計算モデルとして捉えようとする試み



は生物系、物理系がどの程度の計算力や速さを持っているかの観点から活発な研究(例えば DNA 計算や量子計算など)が行われており自然現象に基づいた新しい論理ゲート構成の基礎理論が与えられている背景がある。この研究ではむしろ、生物が細胞内で行っている”自発的”な計算機構を理解しようとする試みであった。

生物生命現象の計算構造を抽出するためには、これを計算言語で記述し、この記述を通してその計算論的意味や複雑性を分析しなければならない。このことを RNA 干渉が持つデジタルな構造に注目して行った。干渉を通じ RNA が1本鎖と2本鎖を取る事から Minsky のレジスタ機械に必要な2種類のレジスタが表現できる。さらに1本・2本鎖は、siRNA による干渉や増幅により増減することから、マシンの命令を、相互作用を誘導する酵素(RdRp や Dicer)やタンパク質(argonaute)と解釈できる。しかしこの素朴な表現はレジスタの零テストができなく健全ではなく、命令の間のエラージャンプをしてしまう。これを克服するものとして、生物学ではフィードバックを備えたものとして知られる再帰的 RNA 干渉を考えた。このフィードバックが計算モデルでは siRNA が命令の抑制として働きエラーを確率的に阻止することに対応していることになる。相互作用の副産物として増殖、蓄積する siRNA がエラー抑制を行うことより、Minsky 機械の停止性と RNA 干渉の確率的な停止性の関連を与えた。これにより再帰的 RNA 干渉の確率的な Turing 完全性を示した。

● 研究テーマ 2 「RNA 干渉のプロセス計算を用いたコンパクトな構文論とマルチ型分岐過程意味論」(下記成果リスト発表論文[2])

伝統的な情報論理学では、計算は Turing 機械や関数( $\lambda$  関数や帰納的関数など)などによって捉えられていたが、'90 年代に Milner によって発展されたプロセス計算( $\pi$  計算など)では、プロセス間の通信を計算として捉えることにより、計算機科学で基本となるプロトコル(通信手順)に対する計算言語を提供し、相互作用を計算構造と捉えることを可能とした。この新しい計算観は'00 年代の始めに、多数の因子が絡み合う細胞内相互作用を、(通信チャンネルに相互作用の起こり易さを示す確率パラメーターを付与した)確率的なプロセス計算によって記述しようとする試み、情報論理学の生物学へのおもいがけない越境を引き起こした。研究テーマ2はこの流れをうけ Kohn の分子相互作用マップ記述のために Danos らによって開発された  $\kappa$  計算を、従来の例(タンパク質相互作用など)とは本質的に異なる生物現象(ヌクレオチドや核酸の間のリン酸結合や水素結合や Watson-Crick 相補性を基本単位とする相互作用)に応用した。この現象に関する従来の研究でのモデリングは、濃度モデルなどの観察者が外側から見立てる現象論に基づいた決定論的であったが、テーマ2でのモデリングは相互作用のチャンネルのパターンの組み合わせによる内側からのきめ細かい直接的な記述が可能になる。

さらに情報論理学視点が提供できる重要な手法である記述言語の構文論(シンタックス)と意味論(セマンティクス)の対応を RNA 干渉に具体的に構成することにより、この研究ではより理論的な分析を加える枠組みを考察した。従来はモンテカルロ シミュレーションでの再現性などの実験的な側面を介してしか考察されなかったプロセス計算の利点”何故コンパクトな記述で十分なのか?”に対する答えの根拠を規則精錬に関する意味論の不変性で捉えた。

確率プロセス計算の一種である  $\kappa$  計算は離散的なエージェントの間のサイトを介した確率

的な相互作用を規則に基づいて記述する Turing 完全な計算言語である。干渉では原始的なプロセスである siRNA が dsRNA に由来するものであるから切り出された場所を示す型を持っており、これらの複合体として RNA や dsRNA が記述できる。従って干渉は型をもつこれらプロセスの相互作用からなる  $\kappa$  による構文論として定式化できる。これに対する意味論をマルチ型分岐過程として構成でき、RNA 干渉の循環性について分析を加えた。RNA 干渉の持続可能性は RNA 干渉のモデル化の先行研究の中心問題であり、上記テーマ 1 の計算機としての干渉の計算機解釈にも関連するものである。構成したモデルでは各型の siRNA の個体数の世代による時間発展を捉えることができるので、干渉の停止性を siRNA の子孫の消滅性によって定式化できた。

この意味論ではまず、植物と動物の RNA 干渉の持続性(効率性)の違いを計算モデルの枠組みで特徴づけることができた。実験文献で知られていた循環性を実現する様々なポリメリゼーションパスウェーをモデル化し、プロセス計算が定める確率的遷移系の停止性によって捉えることによってパスウェーの効率性を捉えた。応用として特に植物に固有のウイルス抵抗性機構としての抑制機構の意味が捉えられた。

さらにこれらポリメリゼーション規則に関する規則精練を与えた。これはコンパクトな記述から、環境に依存するグローバルな記述への変換を与えるものであり、規則抽象化と対称をなすものである。意味論での指標(時間発展を与える遷移行列の Perron-Frobenius 根)が精練化によって保存されていることを通じて、コンパクトな記述の十分性を示した。規則精練化と規則抽象化の双対なペアーに関して不変となる何らかの具体的な意味の構成が言語のコンパクト性の基準になることを提案した。

### 3. 今後の展開

(プロセス計算の確率的離散的な意味論としてのマスター方程式モデル)

2で特殊な例に関して構成された計算言語の Markov 分岐過程意味論は、より一般的には、生化学反応のモデルとして知られる化学マスター方程式によって与えられる。これを言語の意味論として捉える研究が最近はじまったばかりである。マスター方程式が記述する時間発展が定常状態をもつことと、計算体系の停止性や合流性の理論関連が与えられることが期待される。

さらに上記研究テーマ2で示された構文論的操作に関する不変なモデルは、より一般的な細胞内遺伝子ネットワークを記述する確率プロセス計算に適用できるであろう。このことを化学反応ネットワークの研究で知られており、くしくも情報論理学との相性のよい、一次反応ネットワークの形態のみにより決まる平均や分散を特徴づける指標を用いて試みる。並行して起こる相互作用を計算として捉える確率プロセス計算とマスター方程式意味論の間の情報論理学視点が提供する基本的な対応に基づいて、規則精練に関して不変な性質を得ることを準備している。

(マルチレベルモデリング)

プロセスやコンポーネントの間の相互作用から、いかに生物的機能が出現するのかを捉えることができた  $\kappa$  のコンパクトな記述であったが、生物システムを理解するためには、逆向きで相補的な分析“全体の機能がいかに相互作用に制約を加えるのかを”おこなわなければならない。これは例えば、細胞と組織の間の相補的な関係”創発と調整”に見られる。このためにマルチレベルモデリングへの拡張が求められる。この最も本質となる構造(reciprocity)は情報論理学の基本手法である圏論を用いた随伴性によって抽出できるであろう。

#### 4. 自己評価

報告研究のねらいの具体例としての根拠であった RNA 干渉に関しては、情報論理学が提供できる興味ある分析ができたと思う。一方研究のねらいが、研究手法を示す漠然と広いものであったため、当初の研究テーマに関しては未到達のものが多かった。従ってその他様々ある豊富な生物現象に関しての分析は不十分であり、理論情報科学から、豊富な例の宝庫である生物の具体例に切り込んでいく難しさを痛感した。特に何が越境する分野で問題になっているかの咀嚼が不十分なまま展開にいたらないテーマもあった。

論理学への連続化(微分可能  $\lambda$  計算)を用いたモデルはまったく手つかずに未解決に残された。確率離散意味論の熱力学的極限として得られる連続で決定論的な反応速度方程式に対する言語の解明が求められる。

新パラダイムの中で最も本質的である計算に対する動的モデルは、当初、生物学で用いられるフィードバックが、モノイダル圏でのトレースや相互作用の幾何によって捉えられるのではないかと計画しその基礎となりうる理論を発展させたが(投稿中)、非常にプリミティブな意味論であるペトリネットで知られるモノイダル構造でさえどのように確率的に拡張できるのかが未解決であった。このためには、上記3の新しい意味論での計算論のアナロジーをより発展させる必要がある。さらに生物でのフィードバックを解析するためにはデジタルな計算理論のみならず、当初計画では想定外だったアナログコンピューテーションなどとの関連も射程にいれなければならないその深淵さを実感できた。

#### 5. 研究総括の見解

具体的な生化学相互作用である、RNA 干渉に対して、従来は計量的な定式化によって分析されることが主であった生物現象の複雑系システムの解明を計算論理学の立場から構造的に行おうとする新たな試みであり、さきがけ研究としてふさわしい。最初のテーマ「RNA 干渉の計算構造の解明」においては RNA 干渉が持つデジタルな構造に注目し、とくにフィードバックを備えたものとして知られる再帰的 RNA 干渉を考えた。siRNA が命令の抑制として働きエラーを確率的に阻止することに注意し、Minsky 機械の停止性と RNA 干渉の確率的な停止性の関連を考慮すれば再帰的 RNA 干渉の確率的な Turing 完全性を示し得ることは極めて興味深い。

プロセス間の通信を計算として捉える新しい計算観は'00年代の始めに、多数の因子が絡み合う細胞内相互作用の記述を可能とした。この流れをうけ浜野氏は Kohn の分子相互作用マップ記述のために Danos らによって開発された  $\kappa$  計算を、従来の相互作用などとは本質的に異なる生物現象(ヌクレオチドや核酸の間のリン酸結合や水素結合や Watson-Crick 相補性を基本単位とする相互作用)に応用し、相互作用のチャネルのパターンの組み合わせによる内側からのきめ細かい直接的な記述が可能であることを示した。また記述言語の構文論(シンタクス)と意味論(セマンティクス)の対応を RNA 干渉に具体的に構成することにより、プロセス計算の利点”何故コンパクトな記述で十分なのか?”に対する答えの根拠を規則精錬に関する意味論の不変性で捉えることに成功した。これらを化学マスター方程式や一般的な細胞内遺伝子ネットワークを記述する確率プロセス計算に拡張できるとそのインパクトは大きいと思われ、今後の発展が期待される。最後に浜野氏が今後の展開で述べている生命システムの最も本質となる構造(reciprocity)は情報論理学の基本手法である圏論を用いた随伴性によって抽出できると述べている



点は注目していきたい。

## 6. 主な研究成果リスト

### 論文(原著論文)発表

1. Masahiro Hamano, "RNA interference and Register Machines", In Proc. of 6th Workshop on Membrane Computing and Biologically Inspired Process Calculi (MecBIC2012 Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science 100, (2012), 107-112
2. Masahiro Hamano, "Sustainability of RNA-interference in Rule Based Modelling", In Proc. of the Third International Workshop on Static Analysis and Systems Biology (SASB 2012), Electronic Notes in Theoretical Computer Science, Elsevier (2013), 15pages, To appear.

### (2)特許出願

なし

### (1)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

#### (学会発表)

1. "Kinetic simulations of RNA-interference: primer dependent and independent synthesis of dsRNA", 日本バイオインフォマティクス学会年会 神戸 Nov. 2011
2. "RNA interference and Register Machines", MecBIC2012, Newcastle upon Tyne, UK, Sep. 2012
3. "Sustainability of RNA interference in Rule Based Modelling", SASB 2012, Deauville, France, Sep. 2012