



Title	Robustness in Biological Systems : Design Approach Using Multicanonical Monte Carlo Method
Author(s)	齊藤, 稔
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/58598">https://hdl.handle.net/11094/58598</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	齊 藤 稔
博士の専攻分野の名称	博士（理学）
学 位 記 番 号	第 24322 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 23 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
	理学研究科物理学専攻
学 位 論 文 名	Robustness in Biological Systems: Design Approach Using Multicanonical Monte Carlo Method (生命システムの頑健性：マルチカノニカルモンテカルロ法を用いたデザインによる解析)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教授 菊池 誠 (副査) 教授 阿久津泰弘 准教授 湯川 諭 准教授 茶碗谷 穂 准教授 時田恵一郎

### 論文内容の要旨

生命現象は絶えず様々な摂動にさらされている。にもかかわらず、安定した状態を維持し、様々な機能を果たすことができる。このような生命システムの安定性、頑健性は様々なレベルで確認されている。マクロスケールの例では生態系の安定性があげられる。熱帯雨林などに見られる生態系は多様な生物種が複雑な相互作用を行なうながら安定に共存している（ただしここの安定性とは大絶滅が無く、生物種の多様性を維持していることを指す）。また細胞レベルの例でも様々な実験的な証拠から、生命システムは熱搖らぎや外部ノイズだけではなく突然変異などの摂動に対しても安定であると知られている。

我々はこれらの安定性、頑健性を生命の本質的な性質であると考え、単純なモデルを用いてこのような性質をデザインする。すなわち本研究は、構成することで現象を理解する、というデザインアプローチの立場をとっている。特に安定性、頑健性という最小限の要請だけで系をデザインするというのが本研究の特色である。このアプローチにより我々は、①デザインされた系がランダムサンプリングから生成される確率を求め、②安定性、頑健性に付随して現れてくる性質を観察する。ここで計算手法としてマルチカノニカルモンテカルロ法を用いた。この手法を用いると①、②のような解析が可能になる。

マクロな生命システムの例として、生態系の安定性のデザインを行った。ここでは、多種の生物種が安定に共存する条件をランダム行列の問題とみなし、安定共存確率を計算した。多様な生物種が共存する系が偶然出現する確率は場合によっては10の-200乗という非常に小さな値になることが分かった。このような稀な確率は多様な生態系は偶然ではなくなんらかの進化によって形成されたということを示唆している。

細胞レベルの生命システムの例として、遺伝子制御ネットワークの頑健性のデザインを行った。ここでは、カオティックに振る舞う素子がネットワークを介して結合しているモデルを用いた。我々はこのモデルのネットワークをデザインすることで、表現型の摂動に対して頑健な系を構築

し、そのようなネットワークの出現確率を見積もった。同時に、遺伝的摂動（突然変異など）に対して頑健な系を構築した。またマルチカノニカル法の解析から、遺伝的摂動に対して頑健性を要請すると系に「カオスの縁」という性質が現れることが分かった。生命は遺伝的摂動に対する頑健性を持つことが知られている。そのため我々の結果は、生命は頑健性と同時に「カオスの縁」という性質も併せ持っているであろう、という示唆を与えることができる。このようなデザインアプローチによって、我々は進化や生命システムの持つ普遍的な性質について議論していく。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は統計物理学の研究手法であるモンテカルロ法を用いて、生命現象の「頑健さ」にアプローチしたものである。我々が観測する生命現象は長期にわたるダーウィン的進化の結果である。たとえば、タンパク質はアミノ酸が連なった高分子だが、単にアミノ酸をランダムに並べたものとは違うさまざまな特性を持つ。その特性のひとつとして、齊藤（申請者）は「安定性」「頑健性」に着目した。安定性・頑健性は生命現象のさまざま階層に共通な特質として見られる。たとえば、大規模な生命システムである生態系では、熱帯雨林のように極めて多数の種が大絶滅も起こさずに安定に共存する。細胞レベルの生命システムでは、上述のタンパク質が熱搖らぎのもとでも天然構造に折りたたんで機能を果たすのが頑健性の一例である。また、遺伝子発現は発現を促進するタンパク（promotor）と抑制するタンパク（inhibitor）を通じて複雑な遺伝子発現ネットワークを構成しており、これが熱搖らぎや遺伝子の変異などの摂動にもかかわらず安定して機能する。

本論文で、齊藤はこのような安定性・頑健性に注目し、生命システムに対して安定性・頑健性という性質だけを要請した場合にどのような系が現れるかを議論した。具体的な対象としてはマクロな生命現象として生態系、ミクロな生命現象として遺伝子制御ネットワークを選んでいる。計算手法としては拡張アンサンブルモンテカルロ法のひとつであるマルチカノニカル法を応用し、安定で頑健な系を実際にデザインすることによって、それがいかに稀であるかを定量的に議論した。稀であるということは、そのような系がランダム選択では作れないこと示唆し、進化のダイナミクスがその実現に重要であることを意味する。このような研究手法を齊藤は「デザイン・アプローチ」と呼ぶ。本論文の根幹をなすデザイン・アプローチは非常にオリジナリティの高い手法である。

生態系の安定性については、これまで、ランダム行列理論に基づいて「複雑な種間相互作用を持つ生態系は安定に存在し得ない」という結果が知られており、これは観測事とは矛盾するものとなっている。これに対し、齊藤は複雑な種間相互作用を表すランダム行列の固有値がすべて負になる確率を求めるに成功した。これはすべての種が共存できる場合に相当する。計算結果によれば、すべての種が共存する系は実際に構築できるが、そのような系がランダム選択で作られる確率は天文学的に小さいことがわかる。また、行列が疎な場合には共存確率は大きくなるものの、それでも天文学的に小さいことがはっきりした。

いっぽう、遺伝子制御ネットワークに関しては、システムをカオスを示す力学系素子がネットワーク的に結合した系と設定し、軌道への摂動（表現形への摂動に対する表現形の頑健性に相当する）やネットワーク構造の変化に対する（これは遺伝形への摂動に対する表現形の頑健性に相当する）に対してそのアトラクター構造やトランジエントが安定になるような系をデザインした。その結果、特に遺伝形への摂動に対する頑健性だけを要求した場合には、軌道安定性が marginal に近いいわゆる「カオスの縁」の系が実現することがわかった。その理由は、カオスの縁に膨大な数の系が縮退しているためである。生命現象に対する「カオスの縁」の重要性については 1980 年代末からさまざまな議論があるが、本論文で齊藤が提示したシナリオは、遺伝形の摂動に対して頑健であれば、「カオスの縁」が自動的に出現するというユニークなものである。

以上の結果は生命現象の本質を理解する上で重要な知見を与えるとともに、物理学と生命科学との境界領域の発展に大きく寄与するものである。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。