

# 審査の結果の要旨

氏名 堀 豊

近年、生命現象をシステム論的立場で解明し、その応用を目指すシステムバイオロジーの研究が盛んに行われている。本論文は、このような背景のもとで、生化学ネットワークに対する制御理論的アプローチによる系統的な解析手法とモデル同定手法を提案し、特に遺伝子ネットワークシステムを対象とした解析を行うことにより、その有効性を示すことを目的としたものである。

本論文は「Control Theoretic Approaches to Analysis and Identification of Biochemical Network (制御理論的アプローチによる生化学ネットワークの解析と同定)」と題し、全8章と付録から構成されている。

第1章「Introduction」では、生化学ネットワークのシステム論的研究の背景を紹介し、本論文における制御理論的アプローチの意義、本論文の目的と構成について述べている。

第2章「Dynamics of Biochemical Networks」では、細胞内における遺伝子発現のメカニズムを述べ、その反応ダイナミクスを記述する一般的な数理モデルを導入している。まず、既存の決定論的・確率論的モデルと、空間一様・非一様モデルを概観し、各モデルの特性とそれらの関係に関する既知の結果を概観している。つぎに、微分方程式で記述される決定論的モデル、および化学マスター方程式で記述される確率論的モデルの一般形を導出している。さらに、空間方向の分子の拡散ダイナミクスも考慮した空間非一様モデルへと拡張し、反応拡散モデルを導入している。

第3章「Control Theoretic Formulation of Biochemical Systems」では、まず、遺伝子制御ネットワークを大規模フィードバックシステムと捉え、その非線形ダイナミクスを各々の遺伝子の転写・翻訳ダイナミクスとそれらの相互作用を用いて体系的に特徴付けることにより、制御理論的視点で定式化している。つぎに、上記の定式化のもとで、平衡点の局所安定性解析を系統的に行うための図的な解析法を導入し、具体例を通して提案手法の有用性を確認するとともに、振動的な発現現象で重要となる環状遺伝子制御ネットワークに対して非線形ダイナミクスの特性を明らかにしている。

第4章「Oscillation Profile Analysis」では、振動的な遺伝子発現現象に着目し、振動するタンパク質濃度の振動特性(周期・位相・振幅)を解析するための理論的枠組みを提案し、環状遺伝子制御ネットワークの振動特性と反応パラメタの関係を解析的に導き、振動現象を特徴付ける本質的な物理量を明らかにしている。ついで、Hes7自己抑制型遺伝子制御ネットワークなどの実在する遺伝子制御ネットワークに対する適用により、解析解が生物実験の結果と実際に整合することを示すとともに、大規模一般の環状ネットワークにおける振動特性と反応パラメタの関係性を調べ、一般的な

生物学的考察を与えている。

第5章「Robust Stability Analysis」では、各遺伝子の発現ダイナミクスに不確かさがあるときに、遺伝子制御ネットワーク全体のダイナミクスのロバスト性を解析するための理論的枠組みを提案している。まず、変動を持つフィードバック系のモデルを導出し、ロバスト制御理論を応用することで、一般的なロバスト安定条件を導出している。特に、環状遺伝子制御ネットワークにおけるロバスト安定条件を解析的に導くことで、ロバスト安定性に本質的に寄与するパラメタや不確かさの種類を理論解析的立場から明らかにしている。

第6章「Noise-Induced Turing Patterns」では、細胞内において確率的に発火する化学反応と分子の拡散によって生じる空間的な濃度パターンを系統的に解析するための理論ツールを提案し、その原理を理論解析的立場から明らかにしている。具体的には、確率ノイズにより生じる濃度勾配の空間スペクトルが、このシステムのH2ノルム計算を通して効率的に解析できることを示し、この結果を用いることで、従来の決定論的モデルでは捉えられなかった確率的な空間パターンが生じる原理を制御理論的視点から導いている。

第7章「Parameter Identification for Stochastic Biochemical Networks」では、遺伝子発現量の同時分布計測を用いて、遺伝子制御ネットワークの反応パラメタを同定する手法を提案している。具体的には、計測データを用いて高次モデルを低次元化し、低次モデルに基づきパラメタ同定を行うことにより、高速計算が可能でかつ制度に関し一定の理論的保証を有する同定手法を提案している。ついで、Genetic toggle switchに対して提案法を適用することで、それらの特長を確認している。

第8章「Conclusion」では、本論文のまとめを行うとともに、今後の研究課題について述べている。

以上を要するに、本論文は、近年活発化しているシステムバイオロジーの研究分野において、生化学ネットワークに対する制御理論的アプローチによる系統的な解析手法とモデル同定手法を提案し、特に遺伝子ネットワークシステムを対象とした解析を行うことにより生物学的に重要なパラメタの抽出を行うなど新しい知見を与えるもので、極めて独創性の高い研究である。また、本論文で提案されている系統的手法は、医学・工学への適用可能性を有しており、工学上貢献するところ大である。よって本論文は、博士(情報理工学)の学位請求論文として合格と認められる。