慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	遺伝子発現ネットワーク解析のための受動性に基づく不安定性理論
Sub Title	Passivity-based stability/instability theory for genetic network analysis
Author	井上, 正樹(Inoue, Masaki)
Publisher	
Publication year	2017
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2016.)
JaLC DOI	
Abstract	受動性を利用した遺伝子ネットワーク系のロバスト性解析理論の構築を目指して研究に取り組み, 以下の成果を得た。1) 一般の非線形動的システムに対する平衡点の不安定性とその口バスト性を解析するための基礎理論を構築した。そして, 遺伝子ネットワークで生じる振動現象や細胞の初期化・分化を表現する共安定現象に理論を適用して, 現象の口バスト性の定性的な解明から定量的な性能解析をおこなった。2) 遺伝子ネットワークの構成要素が増えることで口バスト性が向上する現象を発見し, そのモデル化をおこなった。そして受動性により説明されたモデルを, 電力系統の設計など他分野の問題へ応用展開できるか検討した。 In this research project, we aim to develop passivity-based robustness analysis of genetic network systems. The following two problems are mainly addressed and solved : 1) Robust instability analysis for general nonlinear dynamical systems is studied. Then, the proposed analysis theory is applied to qualitative and quantitative robustness analysis of oscillatory behavior appears in genetic networks and cell differentiation and reprogramming. 2) We found the robustness of a class of genetic networks is reinforced via the network scale-expansion. The reinforcement is modeled by the interconnection of strictly-passive dynamical systems. It is further investigated that the essence of the model is applicable for design problems in other research fields such as stabilization of power systems.
Notes	研究種目 : 若手研究(B) 研究期間 : 2014 ~ 2016 課題番号 : 26820163 研究分野 : 制御工学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_26820163seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　２９　年　　５　月　２９　日現在

機関番号：　３２６１２
研究種目：　若手研究(B)
研究期間：　2014～2016
課題番号：　２６８２０１６３

研究課題名（和文）遺伝子発現ネットワーク解析のための受動性に基づく不安定性理論

研究課題名（英文）Passivity-based Stability/Instability Theory for Genetic Network Analysis

研究代表者

井上　正樹（Inoue, Masaki）

慶應義塾大学・理工学部（矢上）・助教

研究者番号：８０７２５６８０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：受動性を利用した遺伝子ネットワーク系のロバスト性解析理論の構築を目指して研究に取り組み，以下の成果を得た．１）一般の非線形動的システムに対する平衡点の不安定性とそのロバスト性を解析するための基礎理論を構築した．そして，遺伝子ネットワークで生じる振動現象や細胞の初期化・分化を表現する共安定現象に理論を適用して，現象のロバスト性の定性的な解明から定量的な性能解析をおこなった．２）遺伝子ネットワークの構成要素が増えることでロバスト性が向上する現象を発見し，そのモデル化をおこなった．そして受動性により説明されたモデルを，電力系統の設計など他分野の問題へ応用展開できるか検討した．

研究成果の概要（英文）：In this research project, we aim to develop passivity-based robustness analysis of genetic network systems. The following two problems are mainly addressed and solved: 1) Robust instability analysis for general nonlinear dynamical systems is studied. Then, the proposed analysis theory is applied to qualitative and quantitative robustness analysis of oscillatory behavior appears in genetic networks and cell differentiation and reprogramming. 2) We found the robustness of a class of genetic networks is reinforced via the network scale-expansion. The reinforcement is modeled by the interconnection of strictly-passive dynamical systems. It is further investigated that the essence of the model is applicable for design problems in other research fields such as stabilization of power systems.

研究分野：　制御工学

キーワード：　受動性　ロバスト性　遺伝子ネットワーク　不安定性

１．研究開始当初の背景

システム科学の考え方を用いて生物を理解することを目指すシステムバイオロジの分野では，近年，生体機能のロバスト性解析の研究が盛んに行われている．なぜ生体内，細胞内という不確かな環境下でも正確に時を刻めるかといった，ロバスト性を生じる原理の解明やその定量的な解析に関する研究が進められている．そのための標準的なアプローチは，現象を表現する微分方程式モデルを作成し，オシレーション現象を起こすのに必要である平衡点の不安定性やそのロバスト性を調べるという方法である．特にこれらの解析問題をシステマティックに解決することが期待されている．

研究代表者はこの解決の糸口として，まず自身の専門分野である制御工学とシステムバイオロジの分野での問題設定の違いに着目した．特に，つぎの二つの違いが挙げられる．

(1) 制御工学での主な問題は安定性解析や安定化であるのに対して，システムバイオロジでの問題は平衡点の不安定性や不安定化である．

(2) 制御工学ではある指定した動作点へ近づける制御手法を求めるのに対して，システムバイオロジでは平衡点の位置は不確かさのもとで変化するため，平衡点の不確かさも考慮した解析が必要とされる．

本研究では，二つの分野での問題設定の違いを認識し，新しい解析理論を制御工学分野で考えることで，分野横断的な学問である制御工学分野自体のさらなる深化・拡大と，上述したシステムバイオロジの問題解決を目指す．

上記の背景のもと，研究代表者によるこれまでの成果として，非線形動的システムの指定した平衡点が不確かさによらず不安定であるかを解析する問題，すなわち，ロバスト不安定性解析の問題設定とその一つの解を与えることに成功している．

２．研究の目的

生体機能のロバスト性解析を目指して，不確かな非線形動的システムに対する不安定性解析の問題設定を行い，その解を与えることを目的としている．その中でも，特に，研究代表者のこれまでの研究から理論を発展させ，以下の二つを明らかにする．

(1) 受動性の性質を持つ不確かさに対する安定性・不安定性解析理論

(2) 不確かさに依存して平衡点の位置が変化する非線形動的システムの解析理論

そして，受動性を持つ生体分子系の特徴付けを行い，構築したロバスト不安定性解析理論をもとに，オシレーション現象を生じる遺伝子発現ネットワーク系など既に実験レベルで合成に成功した生体分子モデルのロバスト性解析を行う．　特に想定している解析の対象は図１に示した環状の遺伝子ネットワーク系である．この型のシステムにおいては図２で例示するようにオシレーション現象が生じることが知られている．

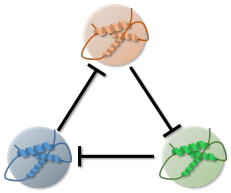


図１：環状の遺伝子ネットワーク

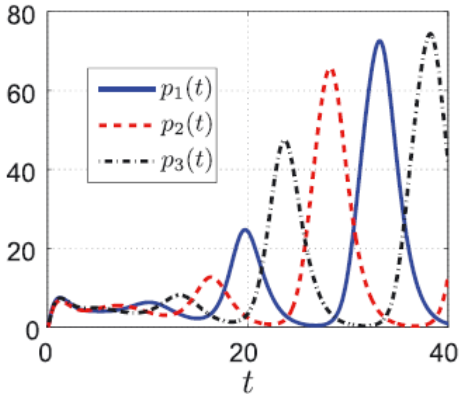


図２：オシレーション現象の例

３．研究の方法

まず，以下の順番で(１)基礎理論の構築から(２)生体分子系を想定したネットワーク系の定量的なロバスト性解析，(３)他分野への展開可能性の検討までをおこなう．

（１）まず，平衡点が不確かさに依存しない非線形フィードバック結合系を仮定して，従来から知られる受動定理による安定条件の不安定版といえる解析条件を導出する．この受動定理とは別の問題として，不確かさのもとでの平衡点の存在性解析と定量的な存在範囲の見積もりをおこなう．そして，平衡点の存在性解析とロバスト不安定性解析理論の二つを統合することで，不確かな非線形フィードバック系に対する受動性に基づく不安定性理論を構築する．最後に，提案する受動性に基づくロバスト性解析理論を，制御工学分野での基礎理論としてまとめる．

（２）遺伝子発現ネットワーク系のオシレーション現象のロバスト性解析へ理論の応用を行い，システムバイオロジへ貢献する．

まず，まとめた基礎試論をもとに，一般のネットワーク結合系に対して，定量的にロバスト性を見積もる方法論を与える．また，生体分子系への応用のため，既存の遺伝子発現ネットワークモデルを参考にして，受動性を有する生体分子系の特徴付けを行う．そして，図１で示す環状の遺伝子ネットワーク系に受動的な不確かさが存在するもとでの定性的な不安定性解析とその定量的なロバスト性解析をおこなう．

（３)得られた受動性に基づく基礎解析理論をシステムバイオロジにおける解析問題以外の他分野の解析や設計問題へ応用展開をおこなう．特に電力系統の安定設計問題への適用可能性を中心に検討する．

４．研究成果

得られた主な成果は以下のとおりである．

（１）非線形動的システムに対する受動性に基づく不安定性解析理論
従来からの受動定理を一般化したフィードバック系のロバスト双曲性条件を導いた．図３に示すように受動的な不確かさΣ2 がフィードバック結合したときに，注目する系Σ1 について平衡点の双曲性（安定性や不安定性を含む性質）が保存されるという条件である．また，不確かさのもとでの平衡点の存在性と存在範囲の見積もりを与えた．二つの結果をもとに，受動的な不確さのもとでのロバスト不安定性解析をおこなった．ここでの結果は，５の主な発表論文等の［雑誌論文］③において成果発表している．

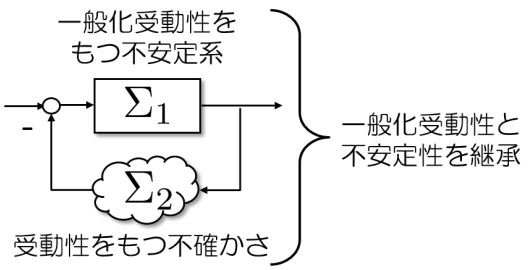


図３：不安定系に対する受動定理

（２）一般のネットワーク系に対する定量的なロバスト性解析と生体分子系への応用
非線形系が多数結合したネットワーク系を考え，定量的なロバスト性解析をおこなった．また，解析理論を生体分子系の解析問題へ応用した．特に，オシレーション現象を生じるモデルや，体細胞の初期化・分化現象を表現するモデルにおいて，それら現象の定量的なロバスト性解析をおこなった．これら定量的なロバスト性解析の研究過程において，想定していなかった現象を発見した．受動的なシステムをネットワーク結合した時，結合数に比例して外乱抑制性能が向上する現象である．現象の様々な展開可能性と有用性から，この現象の解明に取り組み，受動性に基づく一般理論としてまとめた．ここでの結果は，５の主な発表論文等の［雑誌論文］①，②，［学会発表］①，②において，一般のネットワーク系に対する定量的なロバスト性解析を，［雑誌論文］③，［学会発表］③において生体分子系への応用をそれぞれ成果発表している．

（３）他分野への応用展開の検討
提案した受動性に基づくシステム設計理論を生体分子系解析以外の他分野の他の問題解決へ応用展開することを試みた．その結果，安定な電力系統の設計問題へ応用展開できることを明らかにした．特に，制御器を接続するほど安定度を増す電力系統設計方策を提案した．ここでの検討は，５の主な発表論文等の［学会発表］⑤において成果発表している．

５．主な発表論文等

以下の［雑誌論文］と［学会発表］において成果発表した．研究代表者には下線を引いている．

〔雑誌論文〕（計３件）

①井上正樹，浦田賢吾，規模の拡大により消散性能が向上するネットワークシステムの一クラス，システム制御情報学会論文誌，Vol. 30，No. 2，pp. 59–65，2017（査読有）

②浦田賢吾，井上正樹，フィードバックシステムにおける消散性能の強化，計測自動制御学会論文集，Vol. 52，No. 7，pp. 401-407，2016（査読有）

③ Masaki Inoue，Jun-ichi Imura，Kenji Kashima，Masayasu Suzuki，and Kazuyuki Aihara，Absolute instability of Lur'e systems and its application to oscillation analysis of uncertain genetic networks，International Journal of Robust and Nonlinear Control，Vol. 25，No. 18，pp. 3746-3762，2015（査読有）
doi: 10.1002/rnc.3294.

〔学会発表〕（計５件）

①浦田賢吾，井上正樹，受動性に基づく大規模系の定量的な解析と電力系統への応用，SICE 第 4 回制御部門マルチシンポジウム，岡山大学（岡山県・岡山市），3 月 6-9 日，2017（査読無）

② Kengo Urata and Masaki Inoue，Dissipativity reinforcement in network system: A design principle of large-scale

dynamical system, Preprints of the 6th IFAC Workshop on Distributed Estimation and Control in Networked Systems (NecSys), Plaza Heisei, Tokyo International Exchange Center (Koto-ku, Tokyo), September 8-9, 2016 (査読有)

③ Kengo Urata and Masaki Inoue, Solidifying and expandable network system constructed by interconnection of gamma-passive systems, Preprints of the 22nd International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems (MTNS), pp. 96-97, Minnesota (USA), July 12-15, 2016 (査読有)

④ Hikaru Ikuta, Masaki Inoue, Jun-ichi Imura, and Shuichi Adachi, Robust hyperbolicity of multiple equilibria and analysis of the cellular reprogramming process, Proceedings of the European Control Conference 2015, pp. 2876-2882, Linz (Austria), July 15-17, 2015 (査読有)

⑤ Kengo Urata, Masaki Inoue, and Shuichi Adachi, Passivity-based strategy for constructing large-scale and expanding network systems, Proceedings of the European Control Conference 2015, pp. 3554-3559, Linz (Austria), July 15-17, 2015 (査読有)

６．研究組織

(1)研究代表者

井上　正樹　（INOUE, Masaki）
慶應義塾大学・理工学部・助教
研究者番号：80725680