

# 細胞分裂におけるタンパク質ネットワーク推定とロバストネス解析

東 剛人 (宇都宮大学) 高橋知子 (慶應義塾大学) 足立修一 (慶應義塾大学)

## Estimation and Robustness Analysis of Protein Networks in Cell Cycle

\*T. Azuma (Utsunomiya University)  
N. Takahashi and S. Adachi (Keio University)

**Abstract**— This paper considers an estimation problem of protein networks for cell cycle in yeast and their robustness analysis. Our proposed method is explained to estimate a protein network for cell cycle in yeast based on system identification. The method is based on the least-squares method for state space models. Applying the method, a 6-dimensional protein network is estimated for cell cycle in yeast to demonstrate the efficacy of our proposed method. Moreover robustness analysis and numerical simulations are performed for the estimated protein network. From these theoretical and numerical results, robustness of the estimated protein network is discussed.

**Key Words:** Systems Biology, System Identification, Protein networks, Least-squares Method, Cell Cycle

### 1 はじめに

近年の分子生物学の発展により、生命を構成する基礎要素として遺伝子の存在が明らかにされ、遺伝子からの転写によって mRNA が生成され mRNA の翻訳によりタンパク質が生成されることにより、我々の生命現象が成り立っていることが明らかになった。タンパク質など生命を構成する部品を考えると、近年の分子生物学の発展は生命を構成する部品の理解が飛躍的に進展したと考えることができる。

これらタンパク質などによって構成される複雑な生命現象を理解するためには、遺伝子、mRNA やタンパク質レベルだけでなく生命の全体像をシステムとして理解する必要がある。そこで、生命をシステムレベルで理解することを目的とした研究領域として、システムバイオロジーが提唱された<sup>1) 2)</sup>。システムバイオロジーの研究テーマは多数あるが<sup>3) 4)</sup>、重要な研究の一つに細胞分裂がある。細胞分裂は細胞の活動の基幹的部分であるとともに、老化や癌などの機構にも密接に関係していることが知られている。

一方、酵母は単細胞の真核生物であるが、基本的な生命現象を司る機構は人間を含む高等真核生物とよく似ている。そのため、酵母の細胞分裂に関する研究が数多く行われており、酵母の細胞分裂に関係したタンパク質間の化学反応を表現するタンパク質ネットワークがいくつか示されている<sup>5) 6) 7)</sup>。現時点においても、酵母の細胞分裂に関するネットワーク構造全てが解明されているわけではなく、いまだ発見されていない未知のタンパク質やネットワーク構造が存在する可能性がある。そして、それらの解明は酵母の細胞分裂だけでなく、生命の更なる理解につながると考えられる。しかし、現在主に用いられる生命現象に関するネットワーク構造を推定する手法としては分子生物学の実験ベースのものがあり、複雑なネットワーク構造を推定することが困難である。そこで、理論的に生命現象

に関するネットワーク構造を推定する手法が必要となっている。

酵母の細胞分裂に関するネットワーク構造を推定する研究の一つとして、主成分分析に基づく手法がある<sup>8)</sup>。細胞分裂は G1-S-G2-M 期の 4 つのプロセスから構成され、それぞれの期への移行の際にはチェックポイントと呼ばれる機構で制御されている。この手法では、マイクロアレイを用いた実験で大量のデータを収集し、そのデータに主成分分析を適用することにより、どのタンパク質 (遺伝子) が細胞分裂の各期 (G1-S-G2-M 期) で主要な働きをするのかを調べている。しかし、タンパク質一つ一つに対しては考慮されているが、タンパク質間の相互作用については考慮されていないため、この手法だけではタンパク質ネットワーク構造を推定することは困難であると考えられる。

そこで、我々の研究グループではタンパク質ネットワーク推定問題を提案し、システム同定に基づいた一解法を提案した<sup>9)</sup>。この解法では、タンパク質濃度波形が得られている場合に、ネットワークのノードとして各タンパク質を考え、状態空間モデルに対する最小二乗法を適用して各タンパク質のネットワーク結合を推定する。また、細胞分裂に関連するタンパク質濃度波形が周期的な信号である場合にそのネットワーク結合を時変として推定する方法も提案し、その手法の性質を理論的に示し、数値実験でその有効性を検証している<sup>10)</sup>。

本稿では、酵母の細胞分裂に着目し、そのタンパク質ネットワークを推定する一手法として、状態空間モデルに対する最小二乗法を用いた手法を説明する。そして、6 つのタンパク質濃度波形からそのタンパク質ネットワークを推定する。次に、推定されたタンパク質ネットワークに対して化学反応式 (速度反応論など) を適用し、非線形モデルを導出する。そして、その数式モデルに対して感度解析を行うことで、推定された

ネットワーク構造が数式モデルのロバストネスにどのような影響を与えるのかを調べる。また、遺伝子コピー数の上限をロバストネスの尺度とする数値実験により、推定されたタンパク質ネットワークを持った数式モデルのロバストネスが、感度解析結果と同様であることを確認する。

## 2 細胞分裂におけるタンパク質ネットワークの推定

### 2.1 タンパク質ネットワーク推定問題とその解法

$n$  個のタンパク質濃度波形が得られていると仮定する。このとき、タンパク質ネットワーク推定問題を以下のように設定する。

タンパク質ネットワーク推定問題：

$n$  個のタンパク質の濃度波形に基づいて、 $n$  個のノードからなるタンパク質ネットワークを推定せよ。

このタンパク質ネットワーク推定問題に対して、状態空間モデルに対する最小二乗法を用いた解法を提案されている<sup>9)</sup>。状態空間モデルに対する最小二乗法はシステム同定法の一手法であるが、一般的なシステム同定法では同定対象の入出力データから対象の正確なダイナミクス(数式モデル)を導出することを目的とする。一方、提案された解法では、 $n$  個のタンパク質濃度波形を状態(すなわちノード)と捉え、これらの状態間の結合を推定し、 $n$  個のノードからなるタンパク質ネットワークを推定することを目的とする。このように提案手法では、ダイナミクスではなくネットワーク構造を推定する点が従来のシステム同定法の考え方と大きく異なっている。以下に提案された解法について説明する。

状態である  $n$  個のタンパク質濃度波形が入手可能であることから、状態  $(x(k) \in R^n, k = 1, 2, \dots, N)$  が測定可能であると仮定する。そこで、 $k = 1, 2, \dots, N$  に対して、未知パラメータ  $\theta$  を用い状態空間モデルを

$$Y(k) = \theta \Phi(k) \quad (1)$$

と表現する。ただし、

$$\begin{aligned} Y(k) &= x(k+1) \\ \Phi(k) &= x(k) \end{aligned}$$

である。式(1)は未知パラメータ  $\theta$  に関して線形回帰式なので、最小二乗法を用いて推定可能であり、評価規範を

$$J = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [Y(k) - \theta \Phi(k)]^2 \quad (2)$$

とすると、 $J$  を最小にする未知パラメータ  $\hat{\theta}$  は次式で与えられる<sup>11)</sup>。

$$\hat{\theta} = \left( \sum_{k=1}^N Y(k) \Phi^T(k) \right) \left( \sum_{k=1}^N \Phi(k) \Phi^T(k) \right)^{-1} \quad (3)$$

いま、 $\hat{\theta} = A_{cell}$  とすると、式(1)は

$$x(k+1) = A_{cell} x(k) \quad (4)$$

となる。ただし、

$$A_{cell} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & a_{n3} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix} \quad (5)$$

であり、線形状態空間モデルである。

このタンパク質ネットワーク推定問題に対する解法においては、実際の細胞内現象が非線形自律系であると考え、非常に特別な場合(線形自律系)以外では式(4)の数式モデルは与えられたタンパク質濃度波形を表現するダイナミクスとして意味を持たないことになる。しかし、行列  $A_{cell}$  の各要素が各状態(タンパク質)の結合強度を表していると考え、タンパク質ネットワーク推定問題に対する1つの解法を与えることが可能である。すなわち、行列  $A_{cell}$  の各要素がタンパク質ネットワークの結合強度を表しているとすれば、結合強度が大きい場合に状態(ノード)間の結合が存在すると考えることで、タンパク質ネットワークを推定することができる。

次節では、出芽酵母の細胞分裂に係る6個のタンパク質濃度波形を与え、そのタンパク質ネットワーク推定問題について考察し、本手法の有効性を示す。

注意1 実際の細胞内現象が非線形自律系であるので、式(1)ではなく

$$Y(k) = f(\Phi(k)) \quad (6)$$

ただし、

$$\begin{aligned} Y(k) &= x(k+1) \\ \Phi(k) &= x(k) \end{aligned}$$

で与えられる非線形状態空間モデルを考えることも可能である。しかし、現時点におけるシステムバイオロジー研究では、タンパク質ネットワークからミカエリス・メンテン法などの化学反応法則に基づいて非線形微分方程式を導出することは容易であるが、非線形微分方程式からタンパク質ネットワークを直接求める手法は知られていなく、困難であると考えられる。

また、システムバイオロジーや分子生物学における実験ではある生命現象に係る新しいタンパク質や未知のネットワーク構造を発見することが非常に重要であることを鑑みると、 $n$  個のタンパク質濃度波形に対して非線形系(6)を求めることが出来たとしてもそこからタンパク質ネットワークを推定することは困難であることから、比較的容易にタンパク質ネットワークを推定可能な本提案解法の優位性があると考えられる。また、システムバイオロジー研究へのシステム同定理論の今後の貢献の可能性を考慮すると、非線形微分方程式からタンパク質ネットワークを導出するための一般的な手法の確立が期待される。

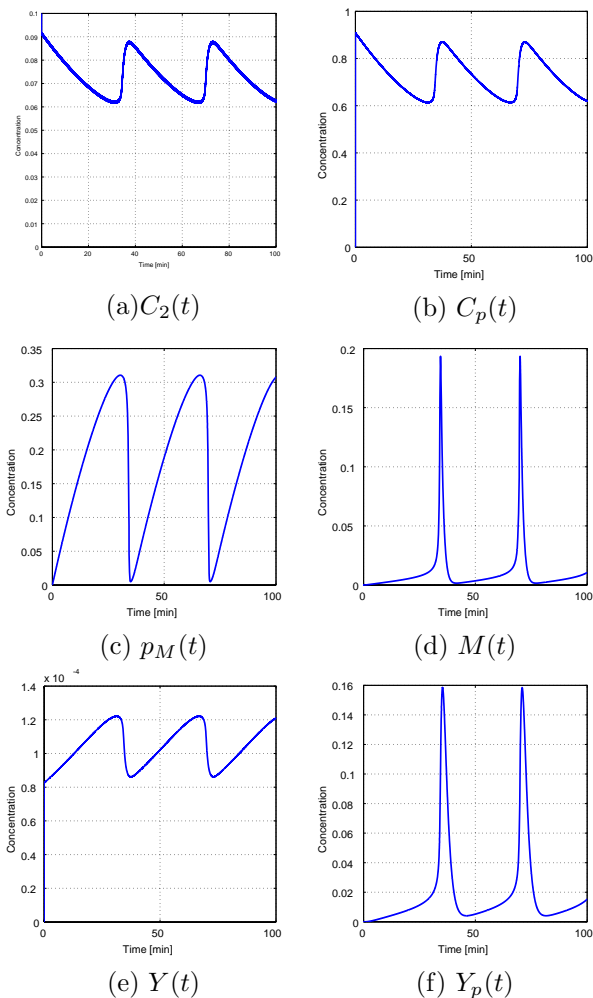


Fig. 1: Concentration of various proteins for cell cycle in budding yeast

## 2.2 タンパク質ネットワークの推定結果

出芽酵母の細胞分裂に関連するタンパク質の濃度波形として Fig. 1 の 6 個の波形が得られている場合について、前節で示した状態空間モデルに対する最小二乗法を用いた解法を用いてタンパク質ネットワークの推定を行う。Fig. 1 の各データ数は 10000 個 (シミュレーション時間: 100min, 0.01min) であり、以下に  $A_{cell}$  の最小二乗法による同定結果を示す。

$$A_{cell} = \begin{bmatrix} 9.09 \times 10^{-2} & 9.08 \times 10^{-2} & -5.67 \times 10^{-4} \\ 9.08 \times 10^{-1} & 9.03 \times 10^{-1} & -1.16 \times 10^{-2} \\ 1.45 \times 10^{-3} & 9.11 \times 10^{-2} & 1.22 \\ -3.03 \times 10^{-5} & -8.53 \times 10^{-2} & -2.09 \times 10^{-1} \\ 8.26 \times 10^{-5} & -5.18 \times 10^{-6} & 7.66 \times 10^{-6} \\ -1.70 \times 10^{-6} & -4.26 \times 10^{-3} & -1.05 \times 10^{-2} \\ 9.66 \times 10^{-3} & 3.35 & -3.97 \times 10^{-4} \\ 8.19 \times 10^{-2} & 47.9 & -4.23 \times 10^{-2} \\ 4.90 \times 10^{-2} & -1060 & 9.31 \times 10^{-1} \\ 8.59 \times 10^{-1} & 1000 & -8.85 \times 10^{-2} \\ -7.67 \times 10^{-6} & 9.65 \times 10^{-1} & 3.01 \times 10^{-6} \\ 9.02 \times 10^{-2} & 50.3 & 9.37 \times 10^{-1} \end{bmatrix}$$

この  $A_{cell}$  の対角行列の値はそれぞれ約 1 であるので自己フィードバック (分解などのネガティブフィードバック) が存在することがわかる。しかし、各タンパク質濃度の値は Fig. 1 からわかるように、それぞれ  $1 \sim 10^{-4}$  と大きさにばらつきが存在するため、 $A_{cell}$  のそれぞれの項に濃度の最大値を乗算することによって

以下のように正規化する。

$$A'_{cell} = \begin{bmatrix} 7.96 \times 10^{-3} & 8.24 \times 10^{-2} & -1.76 \times 10^{-4} \\ 7.95 \times 10^{-2} & 8.20 \times 10^{-1} & -3.61 \times 10^{-3} \\ 1.27 \times 10^{-4} & 8.27 \times 10^{-2} & 3.79 \times 10^{-1} \\ -2.65 \times 10^{-6} & -7.74 \times 10^{-2} & -6.50 \times 10^{-2} \\ 7.23 \times 10^{-7} & -4.70 \times 10^{-6} & 2.38 \times 10^{-6} \\ -1.49 \times 10^{-7} & -3.87 \times 10^{-3} & -3.26 \times 10^{-3} \\ 1.87 \times 10^{-3} & 4.09 \times 10^{-4} & -6.29 \times 10^{-5} \\ 1.58 \times 10^{-2} & 5.85 \times 10^{-3} & -6.70 \times 10^{-4} \\ 9.48 \times 10^{-3} & -1.29 \times 10^{-1} & 1.48 \times 10^{-2} \\ 1.66 \times 10^{-1} & 1.23 \times 10^{-1} & -1.40 \times 10^{-2} \\ -1.48 \times 10^{-6} & 1.18 \times 10^{-4} & 4.77 \times 10^{-7} \\ 1.74 \times 10^{-2} & 6.14 \times 10^{-3} & 1.49 \times 10^{-1} \end{bmatrix}$$

正規化した  $A'_{cell}$  の各パラメータをタンパク質間の結合強度と呼ぶと、この結合強度の値が大きいくほどそのタンパク質濃度の影響を受けていることとなる。次に  $A'_{cell}$  のそれぞれの行に着目し、その行の (絶対値の) 最大値と、最大値の 1/100 以上までという比較的結合強度が高いと考えられるパラメータを用いてタンパク質ネットワークを推定すると、Fig. 2 が得られる。

注意 2 本稿では、最小二乗法で  $A_{cell}$  を推定し、その後  $A_{cell}$  を正規化し、 $A'_{cell}$  を導出しているが、文献 9) では、あらかじめタンパク質濃度波形を正規化し、正規化されたタンパク質濃度波形に対して最小二乗法で  $A_{cell}$  を推定している (直接  $A'_{cell}$  を推定していることになる)。行列の角要素の数値で比較すると全く同じ結果にはならないが、最終的に推定されるタンパク質ネットワークはほぼ同様になる。

また、細胞分裂に関する同様の 6 個のタンパク質ネットワークとしては J. Tyson によって提案されたモデル<sup>5)</sup> が知られ、そのタンパク質ネットワークは Fig. 3 で与えられる。これらの図を比較すると、推定されたタンパク質ネットワーク Fig. 2 は Tyson によるタンパク質ネットワーク Fig. 3 を含み、さらに未知のネットワーク構造が存在する可能性を示唆している。したがって、本手法が既存のタンパク質ネットワークを推定し、かつ未知のネットワーク構造を推定することが可能であることがわかり、本解法の有効性が示されていると考えられる。

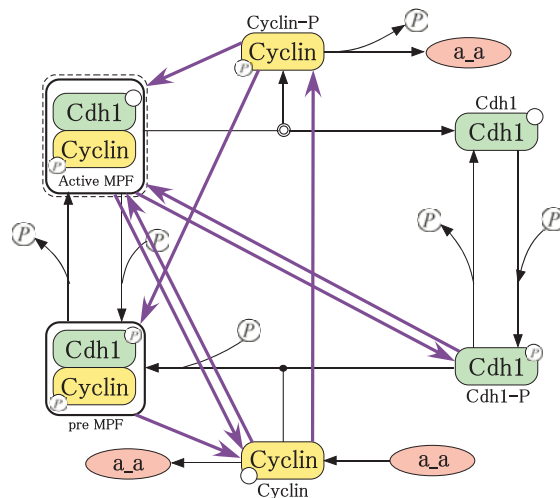


Fig. 2: An estimated protein network

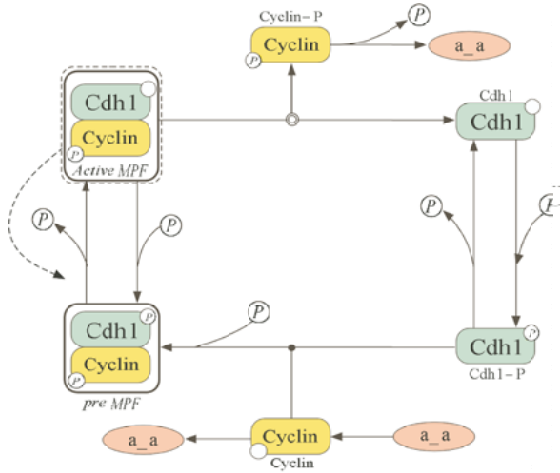


Fig. 3: The protein network by J. Tyson <sup>5)</sup>

### 3 タンパク質ネットワークのロバストネス解析

#### 3.1 タンパク質ネットワークに基づく微分方程式の導出

前節で新たに推定されたタンパク質ネットワーク Fig. 2 にはこれまで知られていないネットワーク構造が存在し、その特性を調べることが必要である。また、このタンパク質ネットワーク推定によって得られた結果は、与えられたタンパク質濃度波形から求められたものなので、実際の細胞（生命）の基本的特性である生物のロバストネス (Biological Robustness)<sup>13)</sup> 特性を考慮していないという問題点がある。

生物のロバストネスとはさまざまな内乱や外乱に抗って正常な機能を維持しようとするシステムの特性のことで、生命の基本的特性と考えられている。つまり、推定された新たなネットワークが実際の細胞に存在するとすれば、生命の基本的特性を考慮してそのネットワーク構造は数式モデルのロバストネスを高めるようなものであることが期待される。逆に、推定された新たなネットワーク構造がロバストネスを低めるようなものあれば、そのネットワーク構造を細胞内に組み込むことで、細胞分裂のロバストネスを低めることが可能となり、細胞分裂を繰り返すことによりその悪性が高まっていく癌細胞に対する抗癌剤の創薬などへの応用が期待される。

そこで、推定されたタンパク質ネットワーク Fig. 2 を非線形微分方程式として導出し、導出された非線形微分方程式に対して感度解析を行うことで、新たに推定されたネットワーク構造が細胞分裂のロバストネスにどのような影響を与えるのかを調べる。Fig. 2 に対して Mass Action Equation 法を用いると、次の非線形微分方程式（数式モデル）が得られる。ただし、新たに推定された項に対しては線形として微分方程式に反映させている。本来であれば Mass Action Equation 法やミカエリス・メンテン法を用いて非線形項として微分方程式に反映すべきであるが、本稿では簡単化のために線形としている。

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_6 M(t) - k_8 P C_2(t) + k_9 C_p(t) \quad (7)$$

$$\frac{dC_p(t)}{dt} = -k_3 C_p(t) Y(t) + k_8 P C_2(t) - k_9 C_p(t) + b_1 M(t) \quad (8)$$

$$\frac{dp_M(t)}{dt} = k_3 C_p(t) Y(t) - p_M(t) F(M(t)) + k_5 P M(t) + b_2 Y_p(t) \quad (9)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = b_3 C_p(t) + p_M(t) F(M(t)) - k_5 P M(t) - k_6 M(t) + b_4 Y(t) + b_5 Y_p(t) \quad (10)$$

$$\frac{dY(t)}{dt} = K_1 a_a - k_2 Y(t) - k_3 C_p(t) Y(t) + b_6 p_M(t) + b_7 M(t) \quad (11)$$

$$\frac{dY_p(t)}{dt} = k_6 M(t) - k_7 Y_p(t) + b_8 Y(t) \quad (12)$$

ここで、J. Tyson によって提案されたタンパク質ネットワーク Fig. 3 は式(7)~(12)において下線部の項が無い非線形微分方程式で記述されることになる。以下ではこの微分方程式を Tyson モデルと呼ぶ。本稿での感度解析では Tyson モデルに新たに追加された項が微分方程式全体のロバストネスにどのような影響を与えているかを検証することになる。

注意 3 Fig. 2 における新たに推定されたネットワーク構造は 8 本のネットワークパスであり、その組み合わせは  $8! = 40320$  通りになる。どの組み合わせを考えるかは重要な問題であるが、本稿では簡単な問題として 8 本のネットワークパスのうち一つだけを考慮した感度解析により 8 通りの場合だけについて検証する。

#### 3.2 感度解析による検証

推定されたネットワークの数式モデル式(7)~(12)を

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) \\ x &= [C_2 \ C_p \ p_M \ M \ Y \ Y_p]^T \end{aligned} \quad (13)$$

と記述する。また、感度解析を行うためパラメータベクトル  $\mu$  を

$$\mu = [k_1 \ k_2 \ k_3 \ k_4 \ k'_4 \ k_5 \ k_6 \ k_7 \ k_8 \ k_9 \ b_1 \ b_2 \ b_3 \ b_4 \ b_5 \ b_6 \ b_7 \ b_8]^T$$

で定義すると、式(13)は次のように記述できる。

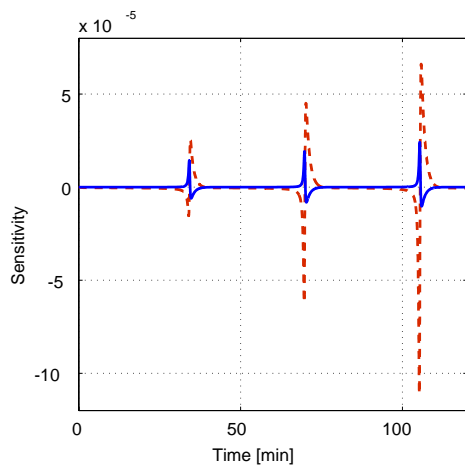
$$\dot{x} = f(x, \mu) \quad (14)$$

パラメータの変化に対する状態の感度を

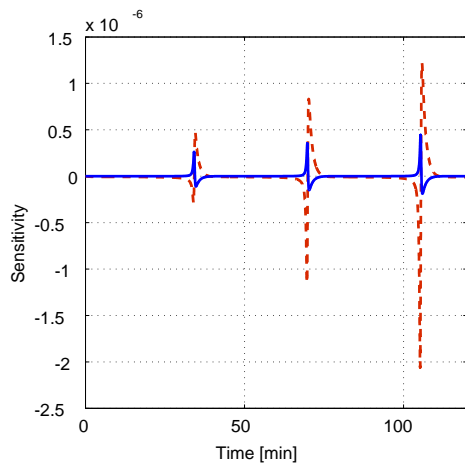
$$\phi \equiv \frac{\partial x}{\partial \mu} \quad (15)$$

のように定義すると、以下に示すような感度方程式が得られる。

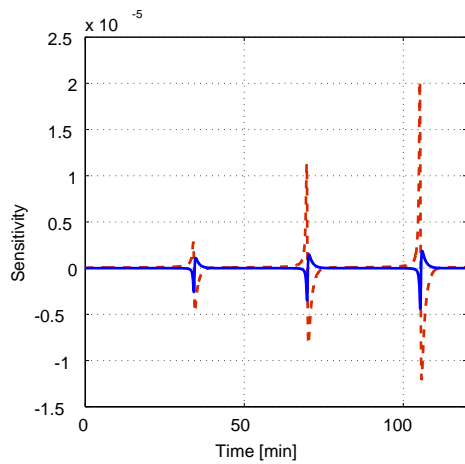
$$\frac{d}{dt} \phi = \frac{\partial f}{\partial x} \phi + \frac{\partial f}{\partial \mu} \quad (16)$$



(a)  $M(t)$  for  $k_3$



(b)  $M(t)$  for  $k_8$



(c)  $M(t)$  for  $k_9$

Fig. 4: Sensitivities of  $M(t)$

注意 3 に記述したように、Tyson モデルにパラメータ  $b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6, b_7, b_8$  のうち 1 つだけを考慮して、8 通りの感度解析を行った。その結果、 $b_4$  の項を考慮した場合以外の感度解析結果に大きな変化はなく、細胞分裂のロバストネスに関与しないことが分かった。しかし、 $b_4$  の項すなわち cyclin タンパク質 ( $Y(t)$ ) が active MPF( $M(t)$ ) を制御するというネットワーク構造は、細胞分裂のロバストネスに影響を与えることが判明した。そこで、Fig. 4 に感度が大きく変化した図を示す。

Fig. 4 において、実線は  $b_4$  の項を考慮しない場合で Tyson モデルと同様の感度解析結果<sup>12)</sup> であり、破線は  $b_4$  の項を考慮した感度解析結果である。Fig. 4 より  $b_4$  を考慮した場合の方が感度が高くなっていることが確認できる。つまり、 $b_4$  の項を考慮することで感度が高くなったということは細胞分裂のロバストネスが低くなったことを示しているので、cyclin タンパク質 ( $Y(t)$ ) が active MPF( $M(t)$ ) を制御するネットワーク構造 (Fig. 2 においては中央下にある cyclin タンパク質が左上にある Active MPF への結合) は細胞分裂のロバストネスに影響を及ぼすことがわかる。次に数値実験でこの感度解析結果を確認する。

### 3.3 遺伝子コピー数上限値の比較によるロバストネス検証

実際の実験では、細胞内の遺伝子コピー数を人工的に増加させることで、酵母の細胞分裂がどの程度のコピー数の上限を有しているかを測定することが可能である。文献 14) では、酵母の細胞分裂に対する遺伝子コピー数の上限値を生物のロバストネスの尺度と考え、それを測定する実験方法を gTOW 法として提案している。

gTOW 法は数値実験において初期値を変更することに相当すると考えられる。そこで、初期値を 1 倍からスタートし、2 倍、3 倍と徐々に増加させてゆき、Fig. 1 で示されるようなタンパク質濃度波形が発散するかをシミュレーションで確認する。波形の発散は細胞の死を意味し、つまり波形が発散する直前の値を遺伝子コピー数の上限値とする。Table 1 に、Tyson モデルと式(7)~(12)より得られる  $b_4$  の項を考慮した数式モデルの遺伝子コピー数上限値を示す。

Table 1 において、*model 1* は Tyson モデルであり、*model 2* とは  $b_4$  の項を考慮した数式モデル (式(7)~(12)) をそれぞれ表している。Table 1 においてはそれぞれの値は同じ値を示しているが、Cyclin タンパク質 (Cln1) の遺伝子コピー数の上限値が低くなっているということがわかる。つまり、 $b_4$  の項で表されるネットワーク構造がモデルのロバストネスを低下させるということが数値実験によっても確かめられたことになり、前節で示した感度解析からの理論的な結果と一致した結果が得られた。また、 $Y_p(t)$  については上限値が  $\infty$  となっているが、これは  $Y_p(t)$  に関する微分方程式 (12) のみが線形であり、式(7)~(12) の非線形微分方程式に影響しないためである。

Table 1: Upper bounds of gene copy numbers

Name of Proteins	Variable in models	Upper bound in <i>model 1</i>	Upper bound in <i>model 2</i>
Cdh1	$C_2(t)$	18	18
Cdh1-P	$C_p(t)$	17	17
pre MPF	$p_M(t)$	4	4
active MPF	$M(t)$	4	4
Cln1	$Y(t)$	15	8
Cln1-P	$Y_p(t)$	$\infty$	$\infty$



本節では、6つのタンパク質濃度波形に対してタンパク質ネットワーク推定を行った結果、タンパク質ネットワークのロバストネスを低下させるネットワーク構造を推定することができた。また、生命の基本的特性を考慮すると、このネットワーク構造が実際の細胞に存在する可能性は低いと考えられる。しかし、生物のロバストネスを低下させるネットワーク構造は、癌細胞のロバストネスを低下させることに役立てられる可能性があり、癌治療などへの応用として意義があると思われる。

さらに、本稿で推定された新しい結合は  $8! = 40320$  通りあり、複数の結合を同時に考慮することで、タンパク質ネットワークのロバストネスを向上させるネットワーク構造の存在を否定することはできない。実際、2つの結合を同時に考慮し感度解析によるロバストネス解析を行うと、タンパク質ネットワークのロバストネスを向上させるネットワーク構造が存在することが数値実験で確認されている。

#### 4 おわりに

本稿では、タンパク質ネットワーク推定問題を設定し、状態空間モデルに対する最小二乗法を用いた解法を説明した。酵母の細胞分裂におけるタンパク質ネットワーク推定問題に適用し、6つのタンパク質の濃度波形からタンパク質ネットワークを推定し、既存のタンパク質ネットワークを含んだ新しいネットワークが得られた。新しいタンパク質ネットワークのロバストネスを感度解析手法を用いて検証したところ、ロバストネスが低下することが理論的に示された。遺伝子コピー数の上限をロバストネスの尺度とする数値実験により、実際にロバストネスが低下していることを確認した。

#### 参考文献

- 1) H. Kitano: Systems Biology: a brief overview, *Science*, Vol. 295, No. 5560, pp. 1662-1664 (2002)
- 2) H. Kitano: Computational Systems Biology, *Nature*, Vol. 420, No. 6912, pp. 206-210 (2002)
- 3) 北野宏明: システムバイオロジー, 秀潤社 (2001)
- 4) 北野, 東: システムバイオロジー - と制御, システム / 制御 / 情報, Vol. 48, No. 3, pp. 104-111 (2004)
- 5) J. Tyson, Modeling the Cell Division Cycle: Cdc2 and Cyclin Interactions, *PNAS* Vol. 88, pp. 7328-7332 (1991)
- 6) C. Fall, E. Marland, J. Wagner and J. Tyson: Computational Cell Biology, Springer (2002)
- 7) 東, 守屋, 北野: 真核生物のセルサイクルにおける基本システムの理解 (システムと生命特集号), システム / 制御 / 情報, Vol. 50, No. 8, pp. 309-314 (2006)
- 8) O. Alter and G. Golub: Integrative analysis of genome-scale data by using pseudoinverse projection predicts novel correlation between DNA replication and RNA transcription, *PNAS*, pp. 16577-16582 (2004)
- 9) N. Takahashi, T. Azuma and S. Adachi, An Estimation of Protein Networks in Yeast based on Least-squares Method, *Proceedings of ICCAS-SICE International Joint Conference 2009*, Paper No. 1A11-2, 6 pages (2009)
- 10) 高橋, 東, 足立: 周期信号に対する時変システム同定法に基づく酵母の細胞分裂ネットワークの推定, SICE 第9回 制御部門大会, FB5-1 (2009)
- 11) 足立修一: 制御のための上級システム同定, 東京電機大学出版社 (2004)
- 12) T. Azuma, H. Moriya, H. Matsumuro and H. Kitano: A Robustness Analysis of Eukaryotic Cell Cycle concerning Cdc25 and Wee1 Proteins, *Proceedings of the 2006 IEEE Conference on Control Applications*, pp. 1734-1739 (2006)
- 13) H. Kitano, Biological Robustness, *Nature Reviews Genetics*, Vol. 5, No. 11, pp. 826-837 (2004)
- 14) 守屋, 北野: gTOW 法によるロバストネスの測定 [生命の統合的理解を目指す新技術], 実験医学, Vol. 25, No. 2, pp. 191-197 (2007)