

# 数理的観点から見た生物学的ロバスト性

○小川 健一郎 (東京工業大学), 三宅 美博 (東京工業大学)

## Biological Robustness from a Mathematical Viewpoint

○Ken-ichiro OGAWA (Tokyo Inst. Tech.) and Yoshihiro MIYAKE (Tokyo Inst. Tech.)

Abstract: Robustness plays an important role in generating biological systems. The biological robustness has been explained by the stability of patterns formed in the environment of a system. However, we can define the biological robustness based on the observation of the patterns by cells, called “cognitive robustness”. In this presentation, we will consider the cognitive robustness from a mathematical viewpoint.

### 1. 緒言

生物システムが未知なる環境の中で自律的に振る舞うためには、環境情報に対するロバスト性を有することが必要である。これに関し、数理生物学の分野において、環境情報の媒体のダイナミクスを微分方程式などでモデル化して、解の安定性を調べる研究が行われてきた<sup>[1]</sup>。このようなアプローチは、生物システムのロバスト性のメカニズムを環境に形成される各種情報の空間パターンの安定性に求めるものである。事実、例えばショウジョウバエなどの多細胞生物の初期胚発生の過程において、細胞の遺伝子発現に関与する化学物質の安定な濃度パターンが確認されている<sup>[2]</sup>。しかし、このような研究では、システムの主体性について考察することが困難であった。一方、生物システムの主体的な認識を扱う分野としてパターン認識がある<sup>[3]</sup>。しかし、パターン認識は、生物システムが環境に形成された各種のパターンから特徴量を抽出し、それに基づきパターンをクラスごとに識別する操作として研究されているため、抽出された特徴量パターンのロバスト性に焦点を当てるものではなかった。

生物システムの環境情報に対するロバスト性を考える上で次の事実は示唆的である。我々人間は、複数の感覚器官を介して異なる種類の情報を観測し、それらを脳内で統合することにより環境を認識している。このような感覚統合に際して刺激提示の時間順序判断を行わせた場合、物理的な同時点と主観的な同時点の間にズレが生じることが知られている<sup>[3-5]</sup>。さらに近年、主体の運動が主観的な同時点に影響を及ぼすことが確認されている<sup>[6-8]</sup>。これらのことから、生物システムにおける主体的な観測行為と認識との関係について2つの重要な示唆が得られる。

(1) 「何を同じとみなすか」についての認識のフレーム、つまり同値性に関する認識のフレームは客観的な観点と主観的な観点とは一般には異なる。

る。

(2) 認識のフレームは主体の行為に依存して決定される。

このような同値性は、生物システムの主体的な観測行為の中から生成するロバスト性、いわば認識のロバスト性を数理的に規定する上での重要なヒントを与える。そこで、本研究では、生物システムの主体的な観測行為に基づく認識のロバスト性について数理的な観点から考察する。

### 2. 数理モデル

ここでは、簡単な例として、一次元空間に配列された要素からなる生物システムが当該空間において形成された空間パターンを観測するという状況を想定する。例えば、一次元に配列された細胞システムとその環境に形成された化学物質の濃度パターンなどが考えられる。本モデルの基本的な枠組みは次の通りである<sup>[9]</sup>。まず環境情報として形成される空間パターンを  $A(x)$  とした場合、生物システムは  $A(x)$  を観測することにより特徴量パターン  $P(x)$  を生成するものとする。このとき生物システムによる主体的な観測行為は作用素  $\hat{G}(x)$  で表すことができる。ここで、 $x$  は空間を表す実数値連続変数であり、当該システムを構成する各要素に対して割り当てられる。観測作用素  $\hat{G}$  は上記のように一般には独立変数  $x$  の関数であるが、ここでは簡単のため  $x$  に依存しないものとする。つまり、本研究では、

$$P(x) = \hat{G}A(x) \quad \text{for } \forall x \in [a, b] \quad (1)$$

が成り立つことを前提とする。ここで、 $a, b$  はそれぞれ空間パターンの境界の空間座標である。

次に観測作用素  $\hat{G}$  について考える。 $\hat{G}$  は一般にはある拘束条件を満たす有限個の基本的な作用素  $\{\hat{F}_1, \hat{F}_2, \dots, \hat{F}_M\}$  の組み合わせとして記述することができる。つまり、

$$\hat{G} = \hat{G}(\hat{F}_1, \hat{F}_2, \dots, \hat{F}_M) \\ \text{where } R(\hat{F}_1, \hat{F}_2, \dots, \hat{F}_M) = 0 \quad (2)$$

と記述できる．ここで，関係式  $R=0$  は基本作用素  $\{\hat{F}_1, \hat{F}_2, \dots, \hat{F}_M\}$  の間に成り立つ拘束条件を表す．いま観測対象となる空間パターン  $A(x)$  がある関数族  $A = \{A_1(x), A_2(x), \dots, A_N(x)\}$  に属する関数として記述されるものとする．このとき，関数族  $A$  に対して特徴量パターン  $P(x)$  がロバストであるためには， $A$  に属する任意の空間パターン  $A_i (i=1, 2, \dots, M)$  に対して， $P(x)$  が

$$P(x) = \hat{G}A_i(x) = \sum_{k=1}^Q c_k(\bar{A})e_k(x) \text{ for } \forall i \quad (3)$$

という形式に展開可能でなければならない．ここで， $e_k(x) (k=1, 2, \dots, Q)$  は変数  $x$  の関数であり，一次独立な基底を構成する関数族である．また，展開係数  $c_k(\bar{A}) (k=1, 2, \dots, Q)$  は観測との関係において決まる関数族  $A$  の特性を表す各種定数  $\bar{A} = \{\bar{A}_1, \bar{A}_2, \dots, \bar{A}_T\}$  の関数である．ここで，各定数  $\bar{A}_i (i=1, 2, \dots, T)$  は空間パターン  $A_i (i=1, 2, \dots, M)$  を特徴づける物理的または数学的な量である．また，ここでは簡単のため有限個の基底を想定したが，関数空間に応じて一般には加算無限個または非加算無限個の基底を想定することもできる．

本研究では基本作用素  $\{\hat{F}_1, \hat{F}_2, \dots, \hat{F}_M\}$  として  $\{\hat{D}_1, \hat{D}_2, \hat{S}_1, \hat{S}_2, \hat{J}_1, \hat{J}_2, \hat{I}\}$  を想定し，これらの間の拘束条件  $R=0$  として

$$\hat{D}_l \cdot \hat{S}_l = \hat{I}, \quad \hat{S}_l \cdot \hat{D}_l = \hat{I} - \hat{J}_l \text{ for } l=1, 2 \quad (4)$$

を想定する<sup>[10]</sup>．ここで， $\hat{I}, \hat{J}$  はそれぞれ恒等演算子，射影演算子を表す．これらの演算子はそれぞれ，生物システムを構成する各要素が「自分自身の位置での空間パターンの特徴量」，「境界位置での空間パターンの特徴量」を抽出するための観測行為を表している．形態形成や再生現象などの生物現象において境界の値が重要な役割を果たすことはよく知られている<sup>[11,12]</sup>．ただし，ここでは各要素が境界位置での空間パターンの値を取得するメカニズムについては不問に付す．このとき，一般に観測作用素  $\hat{G}$  は基本作用素  $\{\hat{D}_1, \hat{D}_2, \hat{S}_1, \hat{S}_2, \hat{J}_1, \hat{J}_2, \hat{I}\}$  の作用素環として

$$\hat{G} = \sum_{i=1}^2 \sum_{j,k=0} \hat{G}_{jk}^i$$

$$= \sum_{i=1}^2 \left( \sum_{j,k=0} \alpha_j^i \hat{S}_i^j + \sum_{j,k=0} \beta_{jk}^i \hat{S}_i^j \cdot \hat{J}^i \cdot \hat{D}_i^k + \sum_{k=0} \gamma_k^i \hat{D}_i^k \right) \quad (5)$$

と記述できる．ここで，上付き添字  $i$  は単なる識別記号であり，ベキ乗を表すものではない．

### 3. 生物学的ロバスト性

以上の数理的な枠組みの下で，生物システムにおける認識のロバスト性の問題を考察する．具体的には，環境に形成された空間パターンを生物システムが主体的に観測した結果として生成される特徴量パターンのロバスト性について分析する．例えば，空間パターン  $A(x)$  が実 Hilbert 空間の要素であり，式(5)で表された観測作用素  $\hat{G}$  において  $k, l=1$  の場合を考えると， $\hat{G}$  の表現が決まり，そのとき特徴量パターンは

$$P_{11}(x) = (\hat{G}_{11}^1 + \hat{G}_{11}^2)A(x) = c_1(\bar{A})x + c_2(\bar{A}) \quad (7)$$

となる．詳細は省略するが，係数  $c_i(\bar{A}) (i=1, 2)$  が所定の条件を満たせば，異なる空間パターンから構成される関数族  $A = \{A_1(x), A_2(x), \dots, A_N(x)\}$  に対して特徴量パターンは同じ関数形となることが分かる．このロバスト性は，従来の数理モデルにおける空間パターンの安定性とは異なる性質のものである．すなわち，従来の数理モデルにおける解の安定性とは，モデルを表す微分方程式の解としての空間パターン  $A(x)$  が揺らぎや摂動に対して漸近的に安定であることを言う．一方，本モデルによると，環境に形成される空間パターン  $A_i(x) (i=1, 2, \dots, N)$  がそのような意味で必ずしも安定であることを要求しない．たとえ空間パターン  $A_i(x) (i=1, 2, \dots, N)$  の漸近解がそれぞれ異なっていたとしても，生物システムが然るべき数理的な条件を満たす観測を主体的に行う場合には，ある関数族  $A = \{A_1(x), A_2(x), \dots, A_N(x)\}$  に対して生成される特徴量パターンは同じ関数形に帰着する．これは，生物システムの主体的な観測行為に基づく認識のロバスト性と呼べるものであり，生物学的ロバスト性の一つと考えられる．

近年，典型的なモデル生物であるショウジョウバエの頭尾軸形成に関与するピコイドタンパク質の濃度パターンには大幅な個体差があるにも関わらず，そのターゲットであるハンチバック遺伝子が発現する空間パターンにはほとんど差が見られないということが報告されている<sup>[13]</sup>．このことは，必ずしも化学物質の濃度パターンの安定性が遺伝子発現のロバスト性を導くものではないことを示唆している．先行研究によると，

細胞が化学物質の濃度値を位置値へと変換する機能を有し、その機能がシステムの構造に基づくある種の拘束条件を満たす場合には、たとえビコイドタンパク質の濃度パターンに大幅な個体差があったとしても、初期胚におけるハンチバック遺伝子の発現の空間パターンのロバストを説明することができることが分かっている<sup>[9]</sup>.

#### 4. 結言

このように、本モデルによれば、生物システムは主体的な観測行為に基づき認知的にロバストで閉じた世界を形成することができる可能性が示唆される。このことは、生物システムが未知なる環境の中で自律的に振る舞うために重要である。前章において生物学的ロバスト性は特徴量パターンの関数形における不変性として規定された。そのために必要な条件は、生物システムの主体的な観測行為との関係において環境に形成された空間パターンの特性が決まるということであった。ここで、“主体的”とは式(3)において展開係数  $c_k(\bar{A})(k=1,2,\dots,Q)$  を生物システムが全体としてそのままの形で認識できることをいう。このように考えれば、本モデルにおける生物学的ロバスト性はアフォーダンスにおける不変項のようなものと対応付けることができるかも知れない<sup>[14]</sup>。パターン認識のような分野では、生物システムが環境を認識するためには、環境について経験に基づき内的に蓄積されたクラスという抽象的概念のようなものの存在が前提とされている。その上で、パターン認識のために識別という操作を必要とする。しかし、本モデルによると、そのような操作がなくても、生物システムは主体的な観測行為に基づき認知的にロバストな世界を形成することができる。

また、本モデルの数理構造を詳しく調べてみると、関数形そのもの以外にもロバストになる量があることが分かる。その点も含めて、本公演では、生物システムにおける主体的な観測行為に基づく認識のロバスト性について発表する予定である。

#### 参考文献

[1] Murray J.D., *Mathematical Biology 2: spatial models and biomedical applications*, 3<sup>rd</sup> ed., Springer Verlag, Berlin Heidelberg, (2003).  
[2] Wolpert L., Jessell T., Lawrence P., Meyerowitz E., Robertson E. and Smith J., *Principles of Development*, 3<sup>rd</sup> ed., Oxford Univ. Press, New York, (2007).  
[3] Bichop C.M., *Pattern Recognition and Machine Learning*, 2<sup>nd</sup> ed., Springer Verlag, New York, (2006).

[4] Yarrow K. and Rothwell J.C., *Manual chronostasis: tactile perception precedes physical contact*, *Current Biology*, Vol. 13, pp. 1134-1139, (2003).  
[5] Park J., Schlaag-Rey M., and Schlag J., *Voluntary action expands perceived duration of its sensory consequence*, *Experimental Brain Research*, Vol. 149, pp. 527-529, (2003).  
[6] Shi Z., Hirche S., Schneider W.X., and Müller H., *Influence of visuomotor action on visual-haptic simultaneous perception: a psychophysical study*, In *Symposium on Haptic Interfaces for Visual Environments and Teleoperator Systems*, pp. 65-70, (2008).  
[7] Cowan M.B. And Harris L.R., *Temporal processing of active and passive head movement*, *Experimental Brain Research*, Vol. 214, pp. 27-35, (2011).  
[8] Nishi A., Yokoyama M., Ogawa K., Ogata T., Nozawa T., and Miyake Y., *The effect of voluntary movement in audio-tactile temporal order judgment*, *IEICE Transactions on Information and Systems*, Vol. E97-D, No. 6, pp. 1557-1566, (2014).  
[9] 小川健一郎, 三宅美博, *数理的観点から見た生物システムにおける認識のロバスト性*, *日本神経回路学会誌*, Vol.20, No.1, pp.7-13, (2013).  
[10] Ogawa K. and Miyake Y., “*Generation model of positional values as cell operation during the development of multicellular organisms*”, *BioSystems* Vol. 103, pp.400-409, (2011).  
[11] A. J. Koch and H. Meinhardt, “*Biological Pattern Formation: From Basic Mechanisms to Complex Structure*,” *Rev. Mod. Phys.* Vol. 66, pp.1481-1507, (1994).  
[12] Agata K., Saito Y. and Nakajima E., *Unifying principles of regeneration 1: epimorphosis versus morphallaxis*”, *Dev. Growth Differ.* Vol. 49(2), pp. 73-78, (2007).  
[13] Houchmandzadeh B., Wieschaus E. and Leibler S., “*Establishment of developmental precision and proportion in the early Drosophila embryo*”, *Nature* 415, pp. 798-802, (2002).  
[14] Gibson J.J., *The Ecological Approach to Visual Perception*, Hillsdale, New Jersey, Lawrence Erlbaum Associates, Inc., (Original work published in 1979), (1986).