

Orderness Analysis and Its Application to the system with multidimensional output

Takeda Yasuhiko

Department of Biophysics, Faculty of Science, Kyoto University,
Kyoto 606, Japan

順序性解析とその一般化

京都大学理学部生物物理学科 武田裕彦

To understand a phenomenon in developmental biology, it is essential to grasp not only the function of each factor but also the property of the whole system. I present a method, called the orderness analysis, to investigate the cause-and-effect relations among the factors related to some phenomenon from I/O data of the system. I applied this method to the model system whose inner units interact hierarchically and select an output state from various output states. The binary-tree structure of the cause-and-effect relations in the system is correctly reconstructed.

1. はじめに

生物学の諸問題は、ある未知のシステム (=ブラックボックス) の内部を既知の情報から決定することと考えられる。ここでは、ブラックボックスの内部を定性的に理解するために、出力を決定している因子間の因果関係を発生遺伝学的データ (ある形質にかかわる遺伝子型と表現型の組) から推定することを考える。発生学においては、単一の受精卵から出発して、発生運命の分岐を繰り返しながら、複雑な体制が構築されていく。その際、表現型が発生運命の分岐にしたがって決定されると考えられるシステムが様々な階層で現われる。例えば、胚レベルでは、ショウジョウバエの背腹軸形成、モザイク卵での初期細胞系譜。細胞レベルでは、神経軸索の伸張、末端での細胞系譜。遺伝子レベルでは、分化経路を決める情報伝達系等が考えられる。ここでは、発生運命の各分岐先を観測点として、未知のシステムを多入力多出力の関数として捉え、出力を決定する各因子の状態を入力、結果として起こった事象を出力として、この組み合わせから、システム内の因果関係を再構成する。まず2節で取り扱うシステムの定義を示し、3節で順序性解析の方法論、4節で順序性ダイアグラム構築のアルゴリズムについて述べ、5節で例題とその適用結果を示す。

2. システムの定義

2-1 基本的な仮定

次のような特徴をもつシステムを考える。

- (1) $N+L$ 個の入力から K 個の出力が定まる、多入力多出力関数として捉えられるシステム。 K 個の出力はそれぞれ一つの発生運命に対応し、実現すれば1、非実現ならば0を与える。入力に応じて、排他的にどれかが実現するものとする。即ち、出力を K 次元ベクトルと考えたとき、1をとる成分は多くとも一つで、他は全て0である。入力のうち N 個はシステムの内部因子であり、その状態が、発生運命の分岐の方向を定めている。残りの L 個の入力は、システムの内部因子が通常の状態をとっているときにどの出力が選択されるかを定めている外部からのシグナルとする。
- (2) 内部で因果関係が分岐しており、二つの発生運命のスイッチング (=分岐ユニット) の繰り返しによって実現する出力が決まる。内部の因子は階層的、系譜的な相互作用をしていると仮定し、異なる発生運命に分岐した後での、一方の経路である因子の状態変化は他方の経路の出力に影響を与えないとする (=誘導、フィードバック等は存在せず)。
- (3) 内部因子の状態として、次の三つを仮定する。
 - (a) 標準状態
 - (b) loss-of-function の状態
 - (c) gain-of-function の状態
 (a) はその因子が通常の機能を果たしているときの状態である。(b) および(c) は出力に対して相反する変化をもたらす状態と考える。生物学的には様々な機構がありうるが、ここでは細部には立ち入らない。仮にある入力因子の (b) で発生経路 X から Y に形質が変わったとすれば、同じ因子の (c) では Y から X に変わることになる。以下で、数値化した場合にはそれぞれ 1、0、2 を与えることにする。

2-2 分岐ユニットの定義

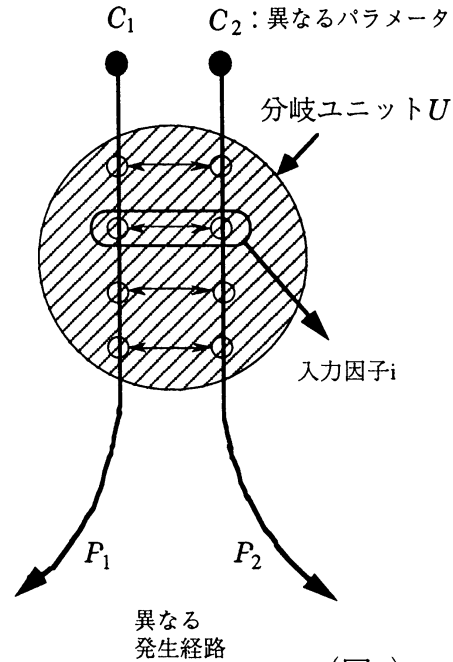
n 個の入力から一つの出力が定まるシステムを考え、これを分岐ユニットと定義する。一つの分岐ユニットは n 変数の関数と考えて、

$$f = f(s_1, s_2, \dots, s_{n-1}, s_n | C) \quad (1)$$

と表される。ここで s_i はその分岐ユニットの i 番目の入力の状態であり、 C はその分岐ユニットの状態を定める、時間、位置、与えられたシグナル等のパラメータである。同じ入力ベクトル $\{s_i\}$ に対しても C の値に応じて異なる出力が与えられる。

関数の出力値はある発生経路の実現及びそれ以外の発生経路の非実現を指定しているものとする。この論文では簡単の為、一つの分岐ユニットから別れる発生運命は二つであるとする。

多くの実際の系において、各入力因子は定まった因果関係の順序に従って働き、どちらの発生経路に従うべきかを決定している。分岐ユニットのなかにおいても各因子の働く順序は決まっている。図1はある分岐ユニット U の概略図を示している。 U の出力に応じて異なる発生経路 P_1 または P_2 が選択され、発生運命が分岐していく。 i 番目の入力因子の標準状態を s_i^* で表す。内部にある4つの因子が全て標準状態を取るときには、外部からのシグナル C_1, C_2 が二つの発生経路を指定している。入力因子 i の状態が変わるとそこで $P_1 \rightarrow P_2$ または $P_2 \rightarrow P_1$ へと発生運命が切り替わることになる。



(図1)

2-3 システムの定義

システムは r 個の分岐ユニット f_m ($m = 1, \dots, r$) が K 個の葉をもつような木構造をとって配置されたものである。木構造の中で、子に当たる分岐ユニットはそのパラメータ C に親に当たる分岐ユニットの出力を受け、その出力を決定する。ある分岐ユニットから出ていく発生経路のうち、どれか一つでもその先がシステムの出力 (=観測点) につながっているとき、その分岐ユニットは葉であるという。

各分岐ユニットには n_m ($m = 1, \dots, r$) 個の入力因子が対応し、 $\sum_{m=1}^r n_m = N$ の関係を満たす。その入力ベクトルを $\{s_j\}_m$ ($m = 1, \dots, r$) とする。ある分岐ユニットにはいる発生経路が実現しているとき、その入力ベクトル及びシグナルに応じて、その分岐ユニットの子に当たる分岐ユニットの内ひとつだけが実現する発生経路になり、他は非実現になる。ある分岐ユニットにはいる発生経路が非実現のときには、そこからでていく発生経路は全て非実現になる。各出力 F_n ($n = 1, \dots, K$) は、ある分岐ユニットの関数(1)の、次の分岐ユニットのパラメータ部分への代入を、木構造の根から対応する葉への経路に沿って繰り返すことによって定義される。

$$F_n(\{s_j\}_1, \{s_j\}_2, \dots, \{s_j\}_r | I) = H(f_{leafn}(\{s_j\}_{leafn} | \dots | f_{root}(\{s_j\}_{root} | I) \dots) - \theta_n) \quad (2)$$

下付き文字の $leafn$ は n 番目の出力の状態を最後に決定する分岐ユニットを、 $root$ は最初に働く分岐ユニットを表す。 I はシステムの初期パラメータであり、 L 個の

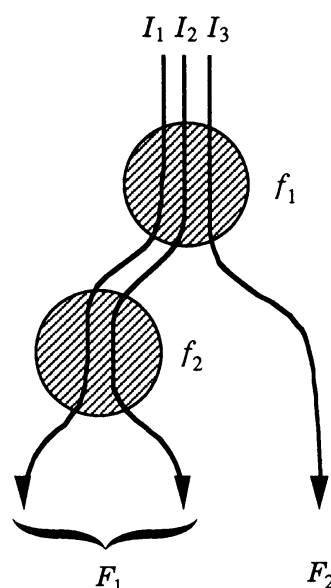
入力 (= 外部シグナル) によって決定される。 H はヘビサイド関数であり、適当な閾値 θ を境に出力を0または1に変えている。

図2は二つの分岐ユニット f_1 、 f_2 をもつシステムの一例である。観測点は F_1 、 F_2 であり、全ての内部因子が標準状態をとるとき、システムは外部シグナル $I_1 \sim I_3$ にしたがって三つの発生経路のうち一つを選択する。

図2のシステムの式としての表現は下の様になる。

$$\begin{cases} F_1(\{s_i\}_1, \{s_j\}_2 | I) = H(f_2(\{s_j\}_2 | f_1(\{s_i\}_1 | I)) - \theta_1) \\ F_2(\{s_i\}_1, \{s_j\}_2 | I) = H(f_1(\{s_i\}_1 | I) - \theta_2) \end{cases}$$

ここではすべての F_n について出力の決定の際、同じ分岐ユニットが(2)式の右辺に2度以上現われないことを仮定する。これはシステム内で、因果関係の分岐の後、異なる枝の間で相互作用がないことを示している。



(図2)

3. 順序性解析

3-1 基本的な考え方

2節で定義したようなシステムにおいて、各分岐ユニット中の入力因子の状態が変化すると、それに応じてある入力シグナルに対するシステムの出力が変化する。本来システムの内部はブラックボックスであり、状態の変化が出力の変化をもたらすような因子群の存在はわかっているとしても、その因子群が、どのような因果関係で働いて、システムの出力を決めているかはわかっていないことが多い。その際に、各因子の状態と、そのときのシステムの出力から内部の因果関係を推定する、そういう方法論を考える。

3-2 エピスタシス

ギリシャ語の、"epis" と "stasis" ("後に"と"立つ") から来た言葉で、遺伝学において二つの異なる遺伝子座間の相互作用の存在を表す。二つの遺伝子AとBを考え、それぞれの突然変異の形質をA[#]とB[#]とする。二重突然変異の形質をA[#]B[#]として、A[#] ≠ A[#]B[#] = B[#]という関係が成り立っているとき、言い換えれば、Bの変異がAの変異を打ち消すとき、BはAに対してエピスタティックであるという (Avery et al., 1992)。

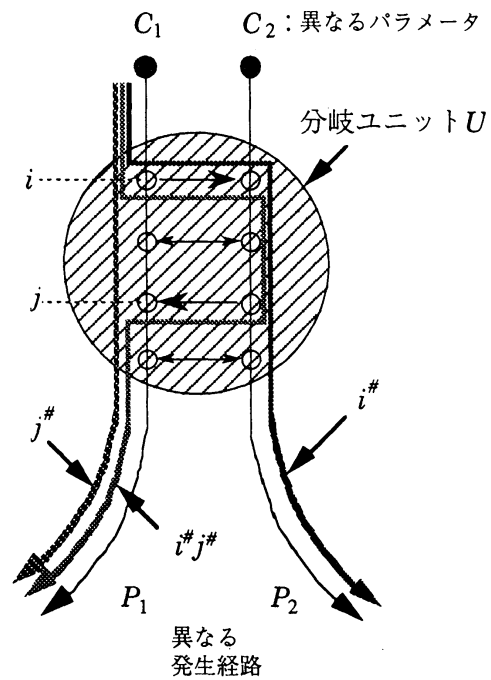
この関係は、AとBをシステムに対する入力因子と見たとき、入力の二つの状態 (A[#]とB[#]をもたらす突然変異) 間の出力から見た関係を表している。各因子の変異

が出力に対して与えている影響を出力からの距離としてみた場合、それに差があることになり、因果関係の存在が考えられる。 A と B の間の因果関係と $A^\#$ と $B^\#$ の間のエピスタティックな関係とは様々な状況に応じて変わりうる。ここでは、2節で定義したシステムに限って論を進める。ここで考えているシステムにおいては入力因子の状態の変化によって、入力シグナルによって定まった発生経路が変わり、出力が変化することになる。

まずエピスタシスが無い場合は因果関係については何もわからない。エピスタシスがあった場合には、エピスタティックな因子が因果関係の下流にある場合と、逆に上流にある場合がありうる。それぞれについて具体的な例を以下に示す。

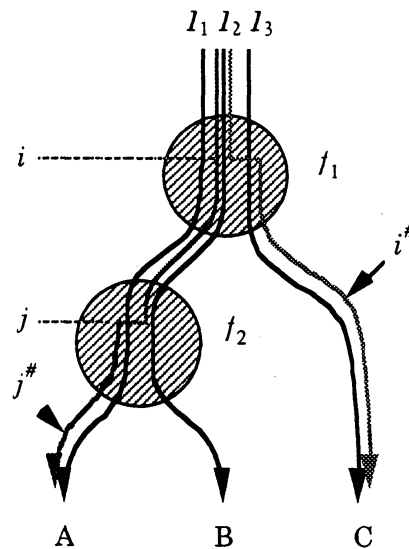
例1) 二つの突然変異が異なる発生経路に対して影響を与えている場合

→ エピスタティックな因子は因果関係の下流にある (図3)



(図3)

図3において、図1と同じく分岐ユニット U を使って上の状況を説明している。 U では幾つかの入力因子の相互作用によって二つの発生経路 P_1 , P_2 のどちらに従うかが決定される。今二つの入力因子 i , j が与えられ、因子 j の方がより最終的な決定に近いところで働いていると仮定する。 i の突然変異 $i^\#$ では入力シグナルが C_1 のときに $P_1 \rightarrow P_2$ に形質が変わり、逆に j の突然変異 $j^\#$ では C_2 のときに $P_2 \rightarrow P_1$ に形質が変わるとする。図3には C_1 を入力シグナルとする発生経路がそれぞれの単独及び二重突然変異によってどのように変わるかが示されており、 $i^\# \neq i^\#j^\# = j^\#$ という関係が成り立っていることがわかる。従って因子がエピスタティックである。



(図4)

例2) 二つの突然変異が同一の発生経路に対して影響を与えている場合

→ エピスタティックな因子は因果関係の上流にある (図4)

図4においては、図2と同じく分岐ユニット f_1 、 f_2 をもつシステムを使って上の状況を説明している。この例では幾つかの入力因子の相互作用によって三つの発生経路 $I_1 \sim I_3$ のどれに従うかが決定される。今二つの入力因子 i 、 j が与えられ、因子 i は分岐ユニット f_1 で働き、因子 j は分岐ユニット f_2 で働いていると仮定する。入力シグナル I_2 の発生経路において i の突然変異 $i^\#$ では $B \rightarrow C$ に形質が変わり、逆に j の突然変異 $j^\#$ では $B \rightarrow A$ に形質が変わるとする。二重突然変異 $i^\#j^\#$ においては分岐ユニット f_1 で発生経路は C の方に決定され、 f_2 への経路は非実現になる。従って $i^\# = i^\#j^\# \neq j^\#$ という関係が成立し、因子 i がエピスタティックであることがわかる。

3-3 順序性の定義

あるシステムが通常の状態に機能しているとき、そのシステムの入力因子はある定まった状態をとっている。2-2で定義したように、それを各因子の標準状態と呼ぶ。問題に応じて標準状態にはいろいろありうるが、発生遺伝学的に生体系を取り扱うときには、ある形質に関わる遺伝子の野生型が標準状態になる。突然変異の形質を見ることはある因子が標準状態からずれた状態をとっているときのシステムの出力を観測していることになる。実験的な制約により通常は単独または二重突然変異までしか得られない。これを反映して、システムの内部因子のうち高々二つまでが標準状態と異なる状態をとっている場合の入出力関係をもとにして、内部の因果関係を推定することを行なうことが必要になる。

その際に、エピスタシスの考え方は非常に広く適用でき、3-2で扱った例では、エピスタシスと因果関係の間に、一定の規則性があることがわかる。しかし、エピスタシスに於ては二つの因子のそれぞれ特別な状態がシステムの出力に与える影響を見ていることになり、どの組み合わせを選ぶか、状況に応じて因果関係との関わりをどのように見定めるかを常によく考えなければならない。ここでは、エピスタシスの考え方を数学的に表現して、システムの入出力関係から直接入力因子間の因果関係を再構築する方法を考える。まず一つに分岐ユニットに対して定義を行ない、次にシステム全体への適用の拡張を論ずる。

3-3-1 単独に分岐ユニットでの定義

ある因子が分岐ユニットの出力に与えている影響を見るためには、他の因子の状態を固定したうえで、その因子の状態だけを変えたときに分岐ユニットの出力がどう変わるかを見ればよい。ここではそれを入力因子の単独効果と呼び、次のように表す。

$$f_q^j = f(s_1^*, s_2^*, \dots, s_j, \dots, s_{n-1}^*, s_n^* | C) |_{s_j=q} \quad (3)$$

s_k^* は k 番目の入力因子の標準状態であり、 f_q^j は s_j が q という値をとり、他の因子が標準状態にあるときの分岐ユニットの出力を表している。

もし二つの入力因子の状態を同時に変えた場合には、それらの組み合わせ効果が

見えることになる。

$$f_{r,q}^{i,j} = f(s_1^*, s_2^*, \dots, s_i, \dots, s_j, \dots, s_{n-1}^*, s_n^* | C) |_{s_i=r, s_j=q} \quad (4)$$

$f_{r,q}^{i,j}$ は s_i と s_j がそれぞれ r と q という値をとり、他の因子が標準状態をとっているときの分岐ユニットの出力である。

ここで、入力因子 s_j の単独効果の、入力因子 s_i 、 s_j の組み合わせ効果への近さを表す量 D_{ij} を導入する。

$$D_{ij} = \frac{1}{(N_i-1)(N_j-1)} \sum_{r \neq s_i^*} \sum_{q \neq s_j^*} (f_{r,q}^{i,j} - f_q^j)^2 \quad (5)$$

ここで N_i (N_j) は s_i (s_j) のとりうる可能な状態数である。 D_{ij} は s_j の単独効果が s_i 、 s_j の組み合わせ効果に近いときに小さな値をとる。これを用いて、 i 番目と j 番目の入力因子の順序性 O_{ij} を次のように定義する。

$$O_{ij} = D_{ij} - D_{ji} \quad (6)$$

O_{ij} の定義のなかで、組み合わせ効果 $f_{r,q}^{i,j}$ と単独効果 f_r^i 、 f_q^j との比較が行なわれている。 $O_{i,j}$ の符号を見ることによって、どちらの単独効果が双方の組み合わせ効果に近いかがわかる。より近いほうが、より強い影響をシステムの出力に与えている。即ち、とりうる全ての状態についての平均という意味で、エピスタティックな因子を同定できる。3-2の例1でみたように、二つの因子が一つの分岐ユニットに属している場合には、エピスタティックな因子が因果関係の下流に位置するのであるから、この量が因果関係についての情報を与えることになる。 $O_{ij} < 0$ ($O_{ij} > 0$) のとき、これを $i \rightarrow j$ ($j \rightarrow i$) と表す。分岐ユニット内では、矢印の先にある因子が、より出力に近いところで働いていることになる。 $O_{ij} = 0$ のときには二つの因子間に順序性に関する情報がない。以後、二つの入力因子 i 、 j の関係について、 $O_{i,j} \neq 0$ のとき "ordered"、 $O_{i,j} = 0$ のとき "orderless" と呼ぶ。orderless な関係は、 $i \parallel j$ と表す。

定義上の注意として、(5) 式の右辺では、考えている入力因子の標準状態だけを除いた全ての状態について総和をとっている。 s_i^* 、 s_j^* を除く理由は以下のようになる。組み合わせ効果を定義した (4) 式において、どちらかの入力因子が標準状態をとると、他方の単独効果に帰着する。同様に単独効果は標準状態のシステムの出力に帰着する。 $(f_{r,q}^{i,j} - f_q^j)$ の値は、 $r = s_i^*$ のとき0、 $q = s_j^*$ のとき、 s_i の単独効果の、システムの標準状態での出力からのずれになり、総和に加える意味がない。

また、この論文では実際例として入力因子の状態は三つ（値は0、1、2）に限っているが、定義より明らかに、入力因子がより多くの状態をとっても順序性は計算できる。

3-3-2 システム全体への拡張

一つに分岐ユニット自体、二つの発生経路間のスイッチングを行なうという意味で一つのシステムと言える。この場合、3-3-1で定義した順序性でそのままシステム内の因果関係を知ることができる (Takeda, *isubmitted*)。システムが複数の分岐ユニットで構成されている場合には、その出力 (=観測点) が複数になり、しかも順序性が正しく因子間の因果関係を反映しているとは限らなくなる (3-2の例2)。ベクトル出力のシステムに順序性の解析を適用して正しい因果関係を再構成するアルゴリズムについては次節で詳述する。

4. 順序性ダイアグラムの構築

3-3で述べたように、システムが分岐ユニット一個で構成されている場合には、順序性の計算に従って、半順序集合から Hasse 図を構成するのと同じ方法で順序性ダイアグラムを構成することができる (Skiena, 1990)。ここで順序性ダイアグラムとは計算された順序性 $O_{i,j}$ をもとにして因果関係を定め、出力に近いものがより下に来るように入力因子を平面上に配置し、直接因果関係を持つ因子間を線分でむすんだものを指す。

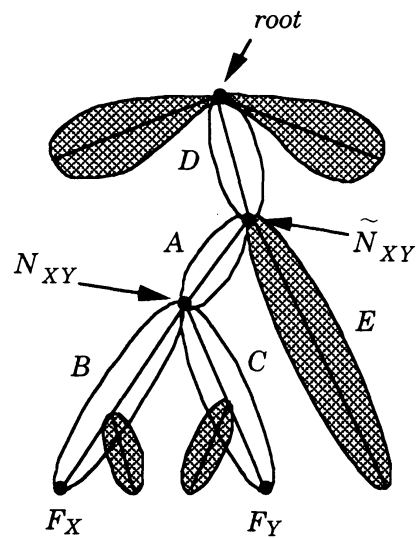
この節では、システムが複数の分岐ユニットから構成されている場合に、どのように順序性の計算を行ない、その情報を元にして順序性ダイアグラムを構成するかを示す。アルゴリズムとして実行すべきことは、2節で定義したシステムの入出力関係から、そのシステムの入力因子間の隣接行列を作成することである。隣接行列とは $n \times n$ 行列で、 n はシステムの入力因子数、その $[i, j]$ 成分は入力因子 i から j への因果関係があるときのみ1という値をとるものである。隣接行列から Hasse 図を作成すれば、それが順序性ダイアグラムになる。

3節で述べたように、順序性という概念は基本的に二体関係を表している。二体関係からどのように全体の因果関係を再構成するかが具体的な問題である。より多くの情報を引き出す為に、システムの出力はベクトルとして扱うのではなく、個々の出力ごとに順序性の計算を行ない、それを総合して全体の因果関係を導き出す。

2-1の仮定に基づいて、 K 個の出力 $\{F_1, F_2, \dots, F_K\}$ および N 個の内部入力因子 $\{m_1, m_2, \dots, m_N\}$ を持つシステムを考える。全ての内部入力因子が標準状態をとっているとき、どの出力が選ばれるかを L 個の入力シグナルが指定している。ある出力 F_x について、 F_x が実現されるような入力シグナルのもとに、入力因子の状態変化とそれに伴う F_x の変化から、 F_x から見た内部入力因子の順序性を計算する。異なる出力から見た順序性の情報を元に、全ての内部入力因子がどの分岐ユニットに属するかを同定し、分岐ユニット間及び分岐ユニット内の因果関係を定めることに

よって隣接行列を決めることを考える。

今、二つの出力 F_X 、 F_Y から見て、二つの内部入力因子 m_a 、 m_b がどのような位置関係にあるかを、 F_X 、 F_Y から別々に見た順序性に基づいて決定することを考える。図5はシステム全体を表す木構造を異なる部分 A~E に分けたものである。 N_{XY} は F_X 、 F_Y に向かう発生運命の分岐点、 \tilde{N}_{XY} は N_{XY} の一つ上流の分岐点であり、A は \tilde{N}_{XY} と N_{XY} の間にある分岐ユニットに属する入力因子の集合である。B は N_{XY} から出力 F_X に至る経路に属する入力因子の集合であり、C は N_{XY} から出力 F_Y に至る経路に属する入力因子の集合である。D は木構造の root から \tilde{N}_{XY} に至る経路に属する入力因子の集合である。E は A~D 以外に属する入力因子であり（図のなかの■部分）、その状態変化は出力 F_X 、 F_Y どちらにも影響を及ぼさない。二つの入力因子 m_a 、 m_b が同一グ



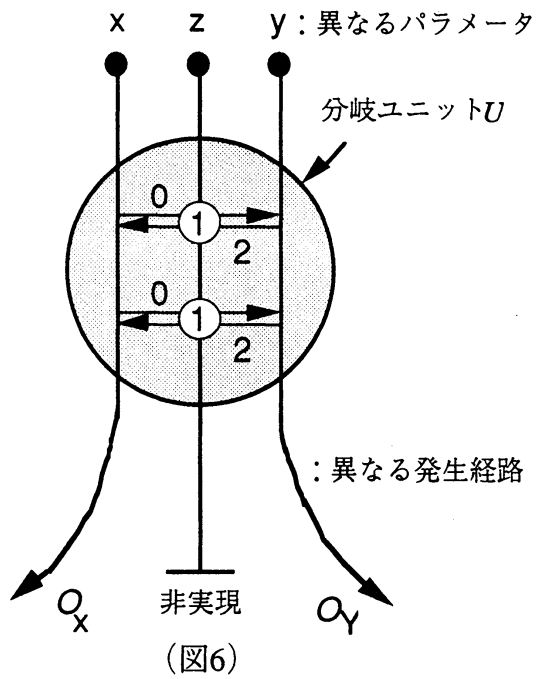
(図5)

$m_a F_X m_b$	$m_a F_Y m_b$	m_a	m_b	$m_a F_X m_b$	$m_a F_Y m_b$	m_a	m_b
→	→	A	A	←	←	A	E
		D	D			D	E
		E	A				
		E	D				
		A	D				
		D	A				
		E	E				
←	→	B	C	→	←	C	B
	→	B	A	→		B	B
		B	D			C	A
		C	C			C	D
		E	C			E	B
←		A	C		←	A	B
		B	E			C	E
		D	C			D	B

<表1>

ループ内では m_a が m_b の上流にあるという仮定の元に、それぞれが $A \sim E$ のどこに属しているときに出力 F_x, F_y から見た順序性がどうなるかを示したのが表1である。順序性 $O_{a,b}$ は、他の入力因子の状態を固定したうえで、 m_a, m_b に $\{0,1,2\} \times \{0,1,2\}$ の状態をとらせ、出力 F_x, F_y の値から計算した。 F_x, F_y から見た m_a, m_b の順序性関係の組と、そのとき m_a, m_b が属している集合の組を、前者を基準にグループ分けして示してある。

表内で、あみが掛かった部分 (*) に注目すると、各入力因子がシステムの木構造のどこの分岐ユニットに属するかがわかる。まず (*) の状況が起こっていれば、二つの因子がそれぞれ分岐点 N_{xy} より下の別々の発生経路に属することがわかる。一つの出力 F_x を固定して、他の出力との組み合わせを変えながら (*) の関係を満たす入力因子をすべて集めれば、木構造の root から発生運命が枝別れしたあと F_x に至る経路に属する入力因子が全てわかる。経路上の各分岐ユニットからは他の出力につながる別の発生経路がでているから、どの出力につながる因子とペアを組んでいるかという情報から、経路上のどの分岐ユニットに属しているかがわかる。この考え方を全ての出力に適用して、木構造の root に当たる分岐ユニットに属する以外のすべての入力因子がどの分岐ユニットに属するかが決定される。残った入力因子が root の分岐ユニットに属することは自明である。同じ分岐ユニット内に属している入力因子同士の因果関係は、その分岐ユニットからでている発生経路の先にある出力から見れば、3-3の考え方で、順序性を因果関係と置き換えることができる。以上のアルゴリズムで、木構造の因果関係を持つ内部入力因子が満たす隣接行列を構成することができる。

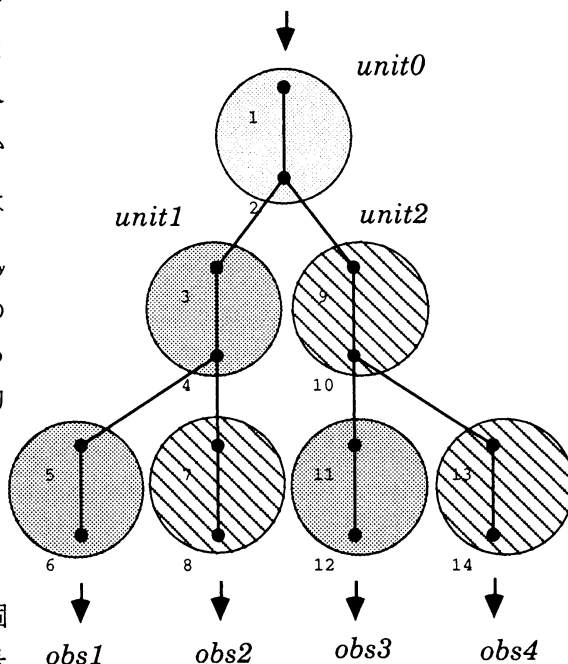


5. 例題・順序性解析の適用結果

2節で定義したシステム、3節で定義した順序性、及び4節で述べたアルゴリズムを Mathematica™ で実装した。

例題として取り上げたシステムは、七つの分岐ユニットを組み合わせたもので、四つの出力を持つ。各分岐ユニットには二つの入力因子が働いており、システムの出力を定める入力因子は $2 \times 7 + 4$ (内部入力因子+入力シグナル) = 18 個になる。一つ分岐ユニットは図6のような性質を持つ。ユニットの受け取る入力シグナルには x, y, z の3通りがあり、二つの内部入力因子が標準状態 (=1) をとっているときには

それぞれ出力は O_x 、 O_y 、非実現となる。内部因子の性質は単独の場合は同一で、loss-of-function (=0) では入力シグナルが x のときの出力が O_x から O_y に、gain-of-function (=2) では入力シグナルが y のときの出力が O_y から O_x になる。二つの入力因子の働く順序は決まっており、組み合わせたときの変化はそれぞれの単独効果の矢印に従ってあみだくじのように決定される。全体のシステムはこのユニットを図7のように組み合わせたものである。出力は4箇所があり、その値を *obs1* ~ 4 とする。14個の内部入力因子は、図のように番号付けられている。システムにはその初期シグナルとして、1、0、2、-1の



(図7)

四つが与えられ、それぞれが *obs1*、2、3、4 に至る発生経路を指定している。個々の分岐ユニットはその入力シグナルと、全ての内部入力因子が標準状態をとっているときのそれに対する応答で3種類に別れる。分岐ユニットの木構造の根に当たる所に位置する *unit0*、および *unit1*、*unit2* である。図7において、同じ種類のユニットは同じパターンで示されている。それぞれの入力シグナルと出力との関係を入力出力関係を表2に示す。どのユニットについても、左側が入力シグナルであり、右側がユニットが標準状態にあるときの各入力に対応した出力である。

-1	-1	-1	非実現	-1	0
0	0	0	非実現	0	1
1	1	1	1	1	非実現
2	2	2	0	2	非実現
非実現	非実現	非実現	非実現	非実現	非実現

<表2>

システムへの入力シグナルに応じて、上から順に分岐ユニットの出力が決まっていき、出力が決定される。システムが標準状態にあれば *obs1* ~ 4 のうちどれか一つが 1 を出力し、他は非実現になる。Mathematica™ での実装では、非実現を -100 で表し、最後にヘビサイド関数をかけて出力の 1、0、-100 を 1、0 に変えて、順序性の解析は行なった。以下、Mathematica™ でのノートブックを示す。

(1) 各分岐ユニットの定義

第一変数が入力パラメータ、第二、第三変数が入力因子の状態を表す。記号 "_" は wild card を表す。

< unit0 >

unit0[2,1,1] = 2; unit0[2,_,2] = 2; unit0[2,_,0] = 0; unit0[2,0,1] = 0; unit0[2,2,1] = 2;
 unit0[1,1,1] = 1; unit0[1,_,2] = 1; unit0[1,_,0] = 0; unit0[1,0,1] = 0; unit0[1,2,1] = 1;
 unit0[0,1,1] = 0; unit0[0,_,2] = 1; unit0[0,_,0] = 0; unit0[0,0,1] = 0; unit0[0,2,1] = 1;
 unit0[-1,1,1] = -1; unit0[-1,_,2] = 1; unit0[-1,_,0] = -1; unit0[-1,0,1] = -1; unit0[-1,2,1] = 1;

< unit1 >

unit1[1,1,1] = 1; unit1[1,_,2] = 1; unit1[1,_,0] = 0; unit1[1,0,1] = 0; unit1[1,2,1] = 1;
 unit1[2,1,1] = 0; unit1[2,_,2] = 1; unit1[2,_,0] = 0; unit1[2,0,1] = 0; unit1[2,2,1] = 1;
 unit1[0,_,_] = -100; unit1[-1,_,_] = -100; unit1[-100,_,_] = -100; unit2[0,1,1] = 1;

< unit2 >

unit2[0,_,2] = 1; unit2[0,_,0] = 0; unit2[0,0,1] = 0; unit2[0,2,1] = 1; unit2[-1,1,1] = 0;
 unit2[-1,_,2] = 1; unit2[-1,_,0] = 0; unit2[-1,0,1] = 0; unit2[-1,2,1] = 1;
 unit2[1,_,_] = -100; unit2[2,_,_] = -100; unit2[-100,_,_] = -100;

(2) システムの式での定義

第一変数 s が入力パラメータ、その他の変数が入力因子の状態を表す。

obs1[s_, {x1_, x2_, x3_, x4_, x5_, x6_, x7_, x8_, x9_, x10_, x11_, x12_, x13_, x14_}] :=
 Sign[unit1[unit1[unit0[s, x1, x2], x3, x4], x5, x6] - 1] + 1;

obs2[s_, {x1_, x2_, x3_, x4_, x5_, x6_, x7_, x8_, x9_, x10_, x11_, x12_, x13_, x14_}] :=
 Sign[unit2[unit1[unit0[s, x1, x2], x3, x4], x7, x8] - 1] + 1;

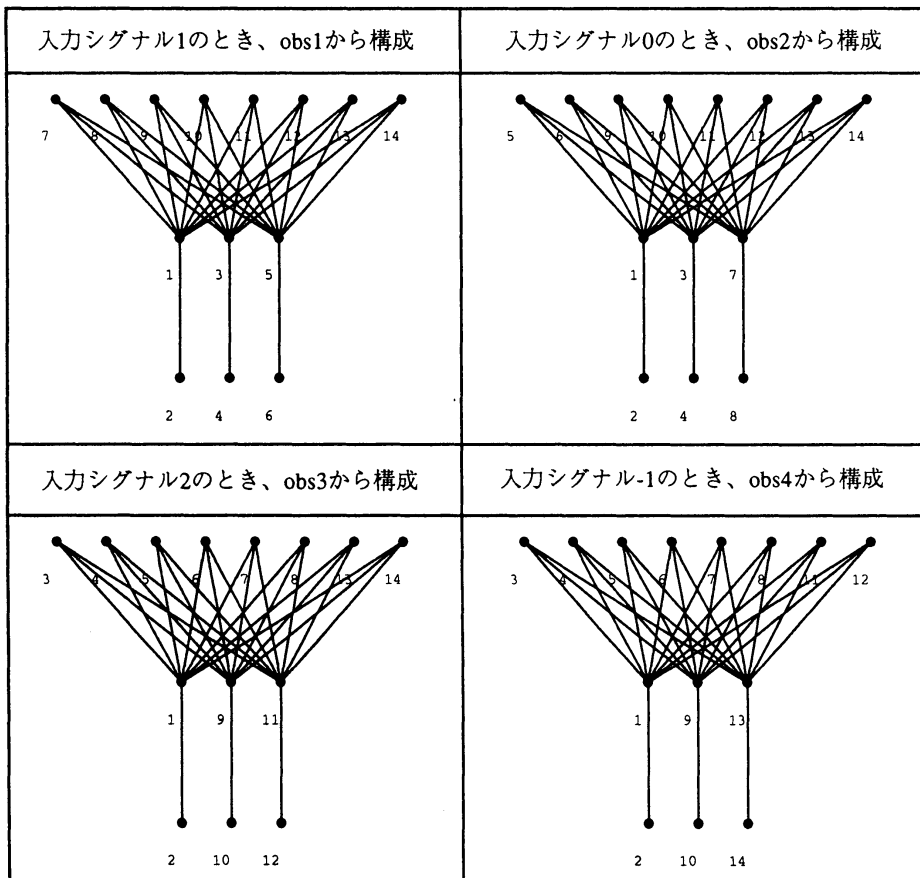
obs3[s_, {x1_, x2_, x3_, x4_, x5_, x6_, x7_, x8_, x9_, x10_, x11_, x12_, x13_, x14_}] :=
 Sign[unit1[unit2[unit0[s, x1, x2], x9, x10], x11, x12] - 1] + 1;

obs4[s_, {x1_, x2_, x3_, x4_, x5_, x6_, x7_, x8_, x9_, x10_, x11_, x12_, x13_, x14_}] :=
 Sign[unit2[unit2[unit0[s, x1, x2], x9, x10], x13, x14] - 1] + 1;

(3) 全ての入力因子の単独効果及び二つずつの組み合わせ効果の入力パターンを与える関数。IOTableを(2)に代入してシステムの出力を求める。

```
Standardlist = Table[1, {14}];
IOTable = Join[Flatten[Table[
  MapAt[k&, MapAt[i&, Standardlist, {j}], {1}],
  {i, 0, 2, 2}, {k, 0, 2, 2},
  {j, 2, Length[Standardlist]}, {1, 1, j-1}],
  , 3], {Standardlist},
  Flatten[Table[
  MapAt[i&, Standardlist, {j}],
  {i, 0, 2, 2}, {j, Length[Standardlist]}],
  , 1];
```

(4) ある出力 *obs-x* が選択されるような入力シグナルを与えたときの *obs-x* を元に計算した順序性から構成した Hasse 図



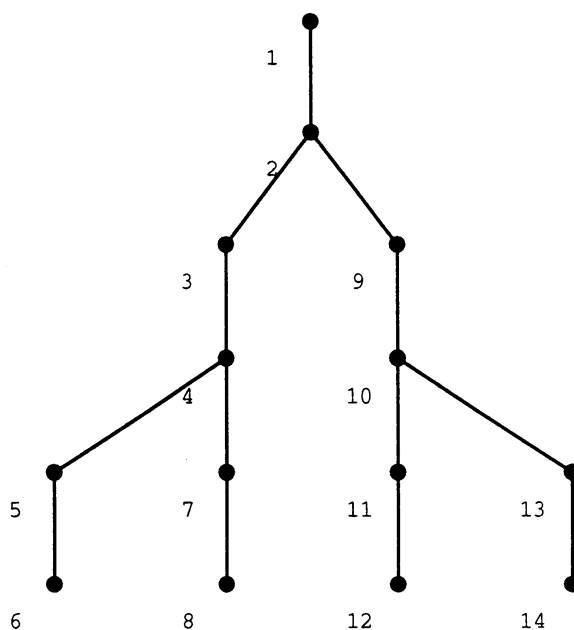
(5) 四つの出力から見た順序性から全体の因果関係を4節のアルゴリズムに基づいて再構成してできた隣接行列。成分 $[i, j]$ は $i \rightarrow j$ のときのみ値1をとる。

```

0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
0 0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
0 0 0 1 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 1 1 1 1 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 1
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 1 1 1
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 1
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

```

(6) 隣接行列から構成した Hasse 図。下に行くほどシステムの出力に近い。図7の入力因子間の因果関係がきれいに再現されている。



以上のことから、2節で定義したようなシステムの、内部入力因子間の因果関係は、正確な順序性さえ計算できれば、システムの入出力関係から再構成できることが確認された。異なる発生経路間に相互作用がある場合など、さらに複雑なシステムにこの考え方の適用を試みている。

文献

Avery, L. & Wasserman, S. (1992). Ordering gene function: the interpretation of epistasis in regulatory hierarchies. *Trends in Genetics*. Vol. 8, No. 9, 312-316

Skiena, S. (1990). *Implementing Discrete Mathematics. Combinatorics and Graph Theory with Mathematica*. Addison-Wesley.

Takeda, Y. (1992), A New Analytical Method of Developmental System and Its Application to *Drosophila* Dorso-Ventral Axis Formation (submitted).