

進化アルゴリズムを用いた分子間相互作用ネットワークの効率的な推定手法の開発

古森, 朝子

<https://doi.org/10.15017/1654677>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（システム生命科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名	古森 朝子			
論 文 名	進化アルゴリズムを用いた分子間相互作用ネットワークの効率的な推定手法の開発			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	岡本 正宏
	副 査	九州大学	教授	久原 哲
	副 査	九州大学	教授	久保田 浩行

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

生物をシステムレベルで理解することを目標としたシステム生物学分野において、個々の生体分子がどのように相互作用し合っているかを知ることは非常に重要であり、各生体分子のオミックスデータから分子間相互作用ネットワークを再構築する研究が盛んに行われている。分子間相互作用ネットワーク推定手法の一つに、実験から得られた生体分子の濃度のタイムコースデータを、微分方程式モデルである **S-system** を用いて再現し、**S-system** のシステムパラメータから分子間相互作用ネットワーク構造を推定する手法がある。この手法では、フィードバックなど、ループ構造を含む複雑な構造も推定でき、推定されたネットワークの各システムパラメータの感度解析が行えるなどの利点を持つ。しかし、規模の大きな相互作用ネットワークを推定する際には、膨大な数のシステムパラメータを最適化せねばならず、この問題に対処するため、これまで先行研究において、進化アルゴリズムである実数値遺伝的アルゴリズム（実数値 GA）を用いた手法が開発されてきた。

本論文は、100 分子以上の分子間相互作用ネットワークの推定に向けた、実数値 GA を用いた効率的な推定手法の開発を取りまとめたものである。

まず、実数値 GA のうち、AREX (Adaptive Real-coded Ensemble Crossover)+JGG (Just Generation Gap)法（提案法 1）およびハイブリッド法（AREX+JGG 法+修正 Powell 法）（提案法 2）を開発し、提案法 2 が、従来法（UNDX (Unimodal Normal Distribution Crossover)+MGG (Minimal Generation Gap)法）に比べ推定速度では約 20 倍速く、推定可能なパラメータ数では約 15 倍の規模を持つ有力な手法であることを示した。しかし、それでも推定可能なパラメータ総数は未だ 300 程度（17 分子程度の分子間相互作用ネットワーク）に留まっており、実用化のためにはさらなる工夫が求められた。

次に、相互作用ネットワークを構成する要素から、ランダムに要素を選択し、選ばれた要素で構成されたサブネットワークを推定することで、全体の相互作用ネットワーク構造を再構築する **Random selection method (RA 法)** を開発した。具体的には、ランダムに推定する要素を選択し、選択した要素間の推定にハイブリッド法（提案法 2）を適用して、その後、推定した要素間の共通構造を重ねあわせるという手法である。

本論文では、まず RA 法の有効性を検証するために、RA 法を用いて 30 要素ネットワークモデルを推定したところ、RA 法はネットワークモデルの相互作用構造の約 93%を推定することができ、ネットワーク構造のほとんどを再構築することに成功した。次に、ノイズを含む 30 要素ネットワークモデルを用い RA 法のノイズ耐性を検証したところ、タイムコースデータの 1 点あたり 10%程度の相対誤差を含んでも、ノイズを含まないデータの場合と同等の推定能力を有していた。さらに、100 要素からなるランダムネットワークおよびスケールフリーネットワークの推定に RA 法を適用

したところ、RA 法はどちらのネットワークモデルにおいても相互作用を推定する能力を有しており、推定率は試行回数に対して実験範囲内では単調増加しており、試行回数を増やすことで True Positive 率が比例的に上昇することが明らかになった。

以上の結果から、RA 法はノイズ耐性を有し、様々なネットワーク構造に対応可能な手法であることが明らかになり、実問題においても優れた性能を示すと考えられる。今後、DNA マクロアレイデータを用いた解析や、階層間相互作用ネットワーク推定への応用が期待される。

以上、本研究はシステム生物学および生命情報科学の分野において、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本論文は博士（システム生命科学）の学位論文に値するものと認める。