システム生物学における時間マルチスケールモデルの効率的な数値計算手法の開発

本村, 洋平

https://doi.org/10.15017/1806841

出版情報：九州大学, 2016, 博士（システム生命科学）, 課程博士
バージョン：

（様式３）

氏　　名　：本村　洋平

論 文 名　：システム生物学における時間マルチスケールモデルの
　　　　　　効率的な数値計算手法の開発

区　　分　：甲

論 文 内 容 の 要 旨

近年の同時に多数のサンプルを処理できるハイスループットな実験機器の発展により、生物の網羅的なデータ(オミックスデータ)を一括で入手できるようになった。これらオミックスデータの集積はゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの階層を跨ぐ相互作用や制御機構を組み込んだ数理モデル(マルチスケールモデル)の構築を可能にし、これらの数理モデルは生命システムの高次機能を創出する機序の解明に適用されるに至っている。特に、階層間の時間スケールの相違を伴う数理モデルは時間マルチスケールモデルと呼ばれ、細胞周期制御機構、細胞運命決定機構、免疫システムなどの細胞内シグナル伝達系の解析にて有用であることが報告されてきた。しかしながら、現在、時間マルチスケールモデルを用いた生命システムの数理解析の実用化において、数値計算の効率化技術の構築という大きな課題に直面している。

時間マルチスケールモデルの数値解析では、階層間の時間スケールの違いに起因する時間 stiff 問題が生じる。従来の数値計算手法にて時間マルチスケールモデルを解析する場合、一般的に、計算精度の維持および計算の安定性確保のため、最小の時間スケールの階層の時間発展の刻み幅が全階層のそれに適用される。その結果、多くの階層の動的挙動が過分に縮小された時間発展の刻み幅を用いて数値的に解析され、それは計算量の大幅な増大をもたらす(時間 stiff 問題)。これまでに陰解法や並列化手法など、多数の数値計算手法が時間 stiff 問題を解消する手法として提案されてきた。しかしながら、未だ時間 stiff 問題の解消には至っていない。そこで本論文では、時間 stiff 問題を改善する新奇の数値計算手法(提案法)を開発した。

提案法は、時間マルチスケールモデルの数値解析において、時間スケールの小さい階層の状態変化に基づいて時間スケールの大きい階層の時間刻み幅を動的に決定する手法であり、そしてそれは Ahead Algorithm, Backward Algorithm, Cumulative Algorithm の 3 つから構成された。Ahead Algorithm と Cumulative Algorithm が各階層の時間発展の刻み幅を最適に制御することで計算量を減少させ、Backward Algorithm が計算精度を保証する。提案法は、これら 3 つのアルゴリズムを既存の数値計算手法に導入することで時間 stiff 問題を解消し、計算量の減少を実現した。

本論文ではまず、提案法の有効性を検証するために、時間 stiff 現象を伴う 2 種のベンチマークモデルを構築した。そして、提案法と従来法をこのベンチマークモデルに適用することで計算性能を検証した。その結果、提案法は従来法と比較して数値計算量を従来法の最大約 35%に軽減した。また、提案法と従来法の計算結果の一致性は極めて高かった。つまり、ベンチマークモデルにて提案法が時間マルチスケールモデルの効率的な数値計算手法となりうることが示唆された。

次に、提案法が汎用的に様々な数理モデルに導入可能か検証した。一般的に、時間マルチスケールモデルの構築において、階層数、階層内の構成因子数、階層内外の相互作用の数などの自由度は極めて高い。そこで、『階層数が異なる場合』、『階層内の構成因子数が異なる場合』および『階層を跨ぐ相互作用の数が異なる場合』の 3 つに対応するベンチマークモデルをそれぞれ構築し、提案法

の汎用性を検証した。その結果、提案法はいずれのベンチマークモデルにおいても、計算精度を維持しつつ従来法と比して計算の効率化を実現した。そしてそれは、提案法が汎用的に様々な時間マルチスケールモデルに導入可能な数値計算手法であることを示唆した。

これまでの検証では、既存の常微分方程式計算手法 Runge-Kutta 法に対して刻み幅と計算手順を最適化する提案法を『適用したもの(提案法)』と『適用しなかったもの(従来法)』の数値解や計算回数を比較することで提案法の有効性を確認した。そこで、Runge-Kutta 法以外の既存の数値計算手法である Adams-Bashforth-Moulton 法と Runge-Kutta-Fehlberg 法に提案法を適用し、提案法が汎用的に様々な既存の数値計算手法に数値計算モジュールとして利用可能か検証した。提案法に固定刻み幅の数値計算手法である Adams-Bashforth-Moulton 法を組み込んだ場合、提案法は従来法と比較して数値計算量を従来法の最大約 35%に軽減した。そして、提案法に既存の変動刻み幅の数値計算手法である Runge-Kutta-Fehlberg 法を組み込んだ場合も提案法は従来法と比較して数値計算量を従来法の最大約 48%に軽減した。また、提案法により効率化ができない条件も存在したが、その場合も提案法の計算量は従来法のそれに漸近し、計算効率の悪化はもたらさなかった。故に、提案法は種々の差分法の刻み幅や計算手順を最適化する汎用的な数値計算モジュールとして利用可能であることを示唆した。

以上より、提案法が時間 stiff 問題を解消する有効な数値計算手法であることが示された。さらに、提案法は簡単なアルゴリズムからなり、目的に応じて様々な既存の数値計算手法に適用することも可能である。つまり、提案法は『導入の簡易性』・『高効率』・『適用範囲の柔軟性』の特徴を持つスケーラビリティーの堅い数値計算モジュールであることが示唆された。提案法を用いて時間 stiff 問題を解消し、計算量の減少を実現することは、数理モデルの大規模化および数値解析の精密化に貢献し、生命システムの機能制御および創発事象などの解明を強力に推進するに違いない。