

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月11日現在

機関番号：14301
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23700358
 研究課題名(和文) 記号計算法と数値最適化法との組み合わせによる高精度反応パラメータ推定法の開発
 研究課題名(英文) Development of high accurate method for parameter estimation by the combination of numerical optimization and symbolic computation
 研究代表者
 中津井 雅彦 (Masahiko Nakatsui)
 京都大学大学院薬学研究科・特定研究員
 研究者番号：10509532

研究成果の概要(和文)：

本研究では、記号計算法による合理的制約条件を数値最適化手法へと取り入れることにより、時系列データを使用した微分方程式内反応パラメータ推定の高精度化を行った。フィードバック制御を含む振動モデル等を用いて、新規開発手法の有効性を確認した。本研究で開発した、生命現象の動的なふるまいを考慮した高精度反応パラメータ推定法は、生命現象のシステム論的解析および機能制御の基盤となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：

We proposed highly accurate parameter estimation method based on time-series data, by introducing constraints equations among estimated parameters derived rationally by symbolic computing technique to numerical optimization method. The performance of our proposed method of parameter accuracy is demonstrated by some representative model in biology, especially negative feed-back model which yields oscillations. The highly accurate parameter estimation method for dynamical systems we proposed will be the basis of systemically identification, analysis, control, and design of biological phenomena.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：生体生命システム情報学

1. 研究開始当初の背景

一般に、生体分子ネットワークのダイナミクスを解析する際には、

(1) 既存の生物学的知見に基づいて、解析対象の生体分子ネットワークを定式化する。

(2) 生体分子ネットワーク内の未知の反応パラメータを、実験により計測された時系列データから推定する。

という手順をとる。しかし、時系列データに基づく微分方程式モデル内のパラメータ推定においては、以下のような問題がある。

(1) パラメータ推定は本質的に逆問題であるため、時系列データに適合するパラメータのセットが多数存在し、一意に決定できない場合がある。

(2) すべての生体分子について、常に時系列データの計測が容易であるとは限らず、推定のためのデータが十分に得られない場合が

ある。

これらの問題はすべて、パラメータ推定の精度向上を要求している。

2. 研究の目的

従来の反応パラメータ推定では、数値最適化の評価関数として、各サンプリングポイントにおける測定値・シミュレーション値との差を評価する標準誤差関数を用いる。本研究では、数値最適化手法において一般的に利用される標準誤差関数に加え、時系列であるという測定データの特徴を生かす新たな制約条件を導入することにより、高精度なパラメータ推定を実現する。

3. 研究の方法

(1) 新規反応パラメータ推定法の開発

Boulier らが提案した Differential Elimination (Boulier, F. et al., Johann Rodan Institute for Computational and Applied Mathematics Book Series 2, 111-139, 2007) によって、高階微分の項を含む制約条件式を導出し、従来から用いられてきた標準誤差関数と合わせて評価を行う、高精度パラメータ推定法を開発した。

(2) 新規開発手法の検証

生物学的に重要だと考えられる既知のネットワーク構造についてシミュレーションデータによる解析手法の検証を行った。特に、反応経路がループ状になっているものや、一部の構成分子が測定不可能であると想定されるものについて従来法とのパラメータ推定精度の比較を行った。検証を行うため、数値最適化アルゴリズムとして、実数地遺伝的アルゴリズム (RCGAs) ・粒子群最適化 (PSO) ・修正パウエル法等、代表的な数値最適化手法の実装を行った。

(3) 新規開発手法の計算サーバへの実装

実験研究との融合を促進するために、提案した解析手順を計算サーバに実装した。

4. 研究成果

(1) 新規反応パラメータ推定法の開発

Differential Elimination (DE) によって導出された制約条件 (DE Constraints) を、既存の数値最適化手法の評価関数へ導入した。開発した高精度反応パラメータ推定法の具体的な手順を以下に示す (雑誌論文 (2))。

① 解析対象の生体分子ネットワークを、既知の生物学的知見 (文献情報等) から構築

する。

② ダイナミクスを取り扱うために、解析対象の生体分子ネットワークを微分方程式系で定式化する。

③ Differential Elimination により、微分方程式モデルと等価な方程式系を導出し、パラメータ間の制約条件 (DE Constraints) とする。

④ Differential Elimination により導出された方程式系の評価コストを低減するため、ホーナー法による式の変形を行う。

⑤ 計測された時系列データから、微分値を数値的に推定する (差分法を用いる)。時系列データの計測点数が少ない場合や、誤差が多く含まれている場合は、はずれ値の検定や補間等の前処理を行う。

⑥ 複数の制約条件 (DE Constraints) の絶対値の和と、標準誤差関数を足し合わせ、評価関数を設計する (図 1)

Previous method	Symbolic-numeric method
<ul style="list-style-type: none">Standard error function	<ul style="list-style-type: none">Standard error function + constraints equations derived from Differential Elimination
$E = \frac{1}{NT} \sum_{i=1}^N \sum_{t=1}^T \left \frac{X_{i,t}^s - X_{i,t}^m}{X_{i,t}^m} \right $	$F = \alpha \frac{1}{NT} \sum_{i=1}^N \sum_{t=1}^T \left \frac{X_{i,t}^s - X_{i,t}^m}{X_{i,t}^m} \right $
<ul style="list-style-type: none">N: Number of measured variablesT: Number of sampling time	$+ (1-\alpha) \frac{1}{LT} \sum_{i=1}^L \sum_{t=1}^T C_{i,t} $ <ul style="list-style-type: none">α: Weighting factor

図 1 新規開発法 (右) と従来法 (左) との比較

⑦ 評価関数の値を最小化するように、数値最適化手法を用いて、反応パラメータのセットを最適化する。

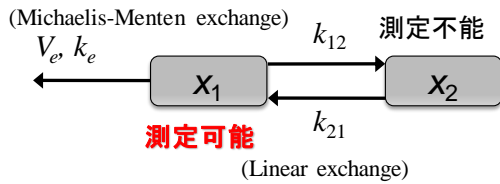
(2) 新規開発手法の検証

開発した新規反応パラメータ推定法の推定精度を検証するため、まず、推定法のアルゴリズムを、計算機上に実装した。この時、Differential Elimination による制約条件式の導出には、数式処理ソフトウェアである Maple を用いた。また、数値最適化の手法としては、実数値遺伝的アルゴリズム・粒子群最適化・修正パウエル法等をそれぞれ実装した。

続いて、生物学的に重要と思われる既知のネットワーク構造を用いて、新規反応パラメータ推定法の推定精度を検証した。検証には、① Michaelis-Menten exchange を含むループ状の構造 (雑誌論文 (2))、② リン酸化経路を

模したカスケード上のネットワーク構造(雑誌論文(1)), および③フィードバック制御を含む振動モデル(雑誌論文(1), J. J. Tyson, et. al., Current Opinion in Cell Biology, 15:221-231, 2003))をそれぞれ用いた。本稿では、①Michaelis-Menten exchange を含むループ状の構造, ③フィードバック制御を含む振動モデル を用いた検証の結果について詳細に報告する。

① Michaelis-Menten exchange を含むループ状の構造(図2)



$$\begin{cases} \dot{x}_1 = -k_{12}x_1 + k_{21}x_2 - \frac{V_e X_1}{k_e + x_1} \\ \dot{x}_2 = k_{12}x_1 - k_{21}x_2 \end{cases}$$

図2 ネットワークモデル(①)

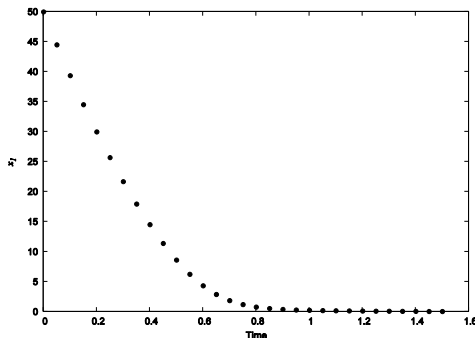


図3 時系列データ(①)

図2に示したネットワーク構造をもとに、微分方程式モデルを定式化し、 $k_{12}=0.5$, $k_{21}=3.0$ の条件で数値シミュレーションを行った。続いて、 x_1 のみが測定可能であるという想定のもと、得られた時系列データのうち、 x_1 のもののみを用いて(図3)、従来法・新規開発手法によって、 k_{12} , k_{21} の値の推定を行った。実数値遺伝的アルゴリズムを用いて、各々200回のパラメータ推定を行った際の、推定されたパラメータ値のプロットを、図4に示す。正答は、図中に黒丸(●)で示す。

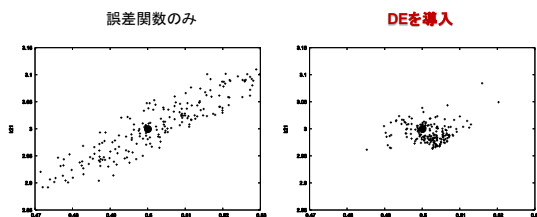
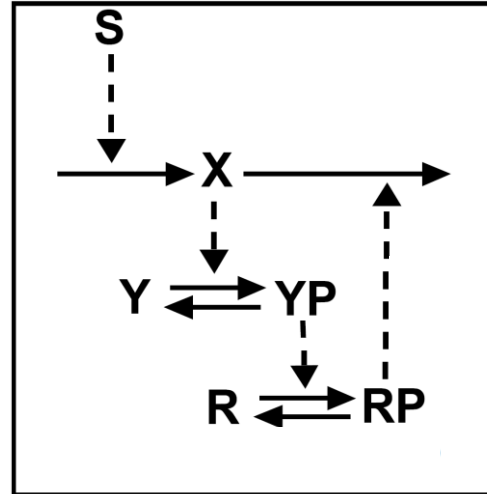


図4 反応パラメータ精度の比較(①)

●は正答

誤差関数のみを用いる従来法(図4, 左)では、 k_{12} , k_{21} の比率はおおむね正しく推定されているものの、パラメータ値の絶対値は推定できない。一方、Differential Eliminationを導入した新規開発手法(図4, 右)では、パラメータ値の絶対値の推定が可能となった。

③ フィードバック制御を含む振動モデル(図5)

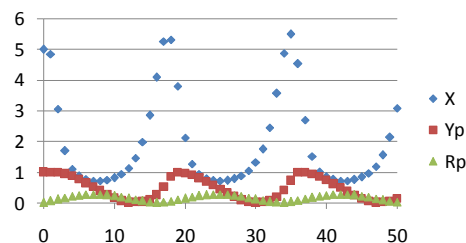


$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = k_0 + k_1 S - k_2 X - k_2 R_p X \\ \frac{dY_p}{dt} = \frac{k_3 X (Y_T - Y_p)}{k_{m3} + Y_T - Y_p} - \frac{k_4 Y_p}{k_{m4} + Y_p} \\ \frac{dR_p}{dt} = \frac{k_5 Y_p (R_T - R_p)}{k_{m5} + R_T - R_p} - \frac{k_6 R_p}{k_{m6} + R_p} \end{cases}$$

where $\begin{cases} Y_t = Y + Y_p \\ R_t = R + R_p \end{cases}$

図5 ネットワークモデル(③)

図6 時系列データ(③)



J. J. Tyson らが提案した、ネガティブフィードバック制御を含む振動モデル(J. J. Tyson, et. al., Current Opinion in Cell Biology, 15:221-231, 2003)を用いて、提案

手法における推定精度の検証を行った。パラメータ推定に使用した時系列データを図6に示す。

モデル①と同様に、実数値遺伝的アルゴリズムを用いて、各々200回のパラメータ推定を行った際の、推定されたパラメータ値のプロットを、図7に示す。正答は、図中に黒丸(●)で示す。

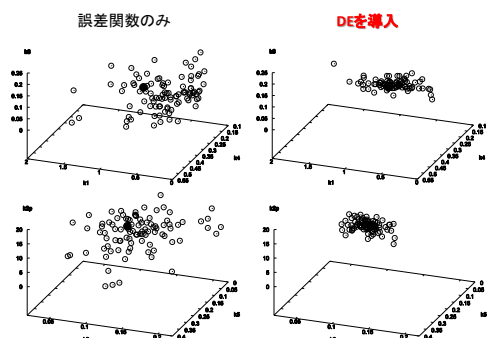


図7 反応パラメータ推定精度の比較(②)

●は正答

誤差関数のみを用いる従来法(図7, 左)と比較して、Differential Eliminationによって導出された制約条件式を用いる新規開発手法(図7, 右)の反応パラメータ推定の精度は大幅に向上した。

(3) 新規開発手法の計算サーバへの実装

新規開発手法のアルゴリズムは、雑誌論文(2)により、公開した。このアルゴリズムは、実数値遺伝的アルゴリズム(UNDX+MGG, (I. Ono, et. al, 1999 および H. Sato, et. al, 1999)), 粒子群最適化(PSO, (J. Kennedy, et. al, 1995)), 修正パウエル法(M. J. Powell, 1954)の三種類の数値最適化手法とともに、実行可能な状態で、計算機上に実装済みである。Differential Eliminationによる制約条件式の導出、およびホーナー法による制約条件式の計算コスト削減の処理は、数式処理ソフトウェアであるMapleを用いた。数式処理を必要としない部分については、ソフトウェアの移植性を考慮し、Java言語を用いて記述した。また、時系列データの入力および推定した反応パラメータの出力については、表計算ソフトウェア等でも容易に取り扱うことができるCSV形式を用いて行うなど、利用者の利便性に考慮した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計3件)

(1) Masahiko Nakatsui, Katsuhisa Horimoto, Francois Lemaire, Asli Urguplu, Alexandre Sedglavic, Francois Boulier “Brute force meets Bruno force in parameter

optimization: introduction of novel constraints for parameter accuracy improvement by symbolic computation”, IET Systems Biology, Volume 5 Issue 5, pp. 281-292, 2011. 査読有

(2) Masahiko Nakatsui, Alexandre Sedglavic, Francois Lemaire, Francois Boulier, Asli Urguplu, and Katsuhisa Horimoto, “A General Procedure for Accurate parameter Estimation in Dynamic Systems Using New Estimation Errors”, Algebraic and Numeric Biology, Lecture Notes in Computer Science, Volume 6479/2012, pp. 149-166, 2012. 査読有

(3) Asako Komori, Yukihiro Maki, Masahiko Nakatsui, Isao Ono, and Masahiro Okamoto, “Efficient numerical optimization algorithm based on new real-coded genetic algorithm, AREX + JGG, and application to the inverse problem in systems biology”, Applied Mathematics, 3, pp. 1463-1470, 2012. 査読有

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中津井 雅彦 (Masahiko nakatsui)

京都大学大学院薬学研究科 特定研究員

研究者番号: 10509532

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし