

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25730042

研究課題名(和文)代謝パスウェイ解析のための制約プログラミングシステムの研究開発

研究課題名(英文) Research and Development of Constraint Programming Systems for Metabolic Pathway Analysis

研究代表者

宋 剛秀 (Soh, Takehide)

神戸大学・情報基盤センター・助教

研究者番号：00625121

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、命題論理式の充足可能性判定(SAT)問題を解くためのSAT技術が大きく発展を遂げており、その拡張・応用に注目が集まっている。本研究の目的は、制約の追加・削除に対応したSAT型制約プログラミングシステムを研究開発することにより、既存のSAT技術では困難あるいは不可能だった代謝パスウェイの制約モデルを解析することである。研究成果としてSAT型制約プログラミングシステム Scarab を開発し、代謝パスウェイの Elementary Mode 解析に応用した結果、既存研究より優れた結果を得た。

研究成果の概要(英文)：In recent years, there has been enormous progress of SAT solvers, and the extensions and applications of SAT solvers gather much attention from researchers. One goal of this project is the research and development SAT-based constraint programming systems which allows the dynamic addition/deletion of constraints. Another goal is the analysis of metabolic pathways which could not be handled by existing SAT-based approaches. As a result, we have developed a SAT-based constraint programming system Scarab. Compared with existing pathway analysis tool, we obtained better results by applying Scarab to elementary mode analysis in metabolic pathways.

研究分野：SAT技術、制約プログラミング、システム生物学

キーワード：SATソルバー 制約プログラミング 代謝パスウェイ Elementary Mode ハミルトン閉路 ドメイン特
化言語 命題論理 ハイブリッド符号化

1. 研究開始当初の背景

(1) SAT 技術の成功

SAT 技術は 1960 年代に Davis らが DPLL を提案してから活発に研究されており、特に 2000 年以降は SAT 問題を解くためのプログラムである SAT ソルバーの性能が飛躍的に向上した。これまでシステム検証、プランニング、制約充足問題など様々な分野で SAT ソルバーを用いた解法が成功を収めている。特に SAT 型制約ソルバー Sugar は 2008 年と 2009 年の制約ソルバー競技会の複数部門で優勝しており、SAT 技術の成熟とその応用可能性の高さを示している。

(2) 代謝パスウェイの解析と制約モデル

生体内の細胞は多くの化学反応の連鎖によって活動を維持している。システム生物学において、そのような化学反応の相互作用は代謝パスウェイと呼ばれるネットワークによって表現される。代謝パスウェイの数学的なモデルを構築し解析することで遺伝子欠損が細胞に与える影響の予測が可能となり、製薬に必要なアミノ酸などの代謝物を効率よく合成する微生物の設計への応用については細胞機能の維持に必要な最小遺伝子集合の解明を期待できる。

これまで代謝パスウェイの解析は微分方程式系を用いた方法が用いられてきたが、近年になって制約を用いた数学的モデルである制約モデルが相補的に研究されるようになってきた。

SAT 技術を代謝パスウェイの制約モデルを用いた解析へと応用することで、より効率的な代謝パスウェイの解析が可能になることが期待できる。しかしながら現状では次のような問題点がある。

動的な制約の追加に対応した SAT 型制約プログラミングシステムの必要性
代謝パスウェイの動的整数制約モデルの必要性

2. 研究の目的

本研究では、代謝パスウェイ解析のための制約モデル、および、その解を計算するための動的な制約の追加に対応した制約プログラミングシステムの実現を目的とする。

3. 研究の方法

SAT 型制約プログラミングシステム

本研究課題では求解システムの実現のために汎用プログラミング言語である Scala 上の制約プログラミング用ドメイン固有言語 Copris をベースに開発を進める予定である。しかし、研究目的である動的整数制約モデルへと適用するには以下に示す拡張が必

要となる。

整数制約で記述された代謝パスウェイモデルを SAT で扱えるようにするためにまず命題符号化を行う必要がある。従来広く用いられてきた直接符号化法など様々な方法が存在するが、本研究では命題符号化後の節数が比較的少なく制約伝搬が高速な順序符号化法を採用し、順序符号化法を効果的に実装した制約ソルバー Sugar を求解エンジンとして用いる。Sugar は前述したように制約ソルバー競技会の複数部門での優勝ソルバーであり代謝パスウェイの解析に対しても高速な求解が期待できる。

Copris は汎用プログラミング言語である Scala 上で制約の記述や Sugar の呼び出しを行うことができるため、基本的には Copris を用いることで動的な制約の追加・削除にも対応が可能であると考えている。しかし現状 Copris は制約の追加・削除を行いながら繰り返し求解を行うような場合に、毎回 SAT ソルバーを起動する必要があるため効率が良くなく、また極小解計算のためにも拡張が必要である。研究代表者・宋は過去の研究で SAT ソルバーが出力する学習節を再利用するインクリメンタル解法を用いることで最適化問題の求解において性能を向上させることに成功しており、本研究でも Copris および制約ソルバー Sugar をインクリメンタル解法に対応するよう拡張もしくは再構築して高速な求解システムを開発する。

代謝パスウェイの制約モデル

研究代表者・宋はこれまで代謝パスウェイにおける化学反応と代謝物の間の定性的な因果関係のみをブール制約によってモデル化した。より詳細な化学反応モデルとしてはミカエリス・メンテン式などを用いた微分方程式系があるが、パラメータを実験的に求める必要があり細胞規模の代謝パスウェイには適用が難しい。それに対して代謝流量解析は化学反応式における係数のみを考慮しながらも、実際の細胞の挙動に沿うモデルとして知られている。そこで本研究課題では代謝流量解析モデルをベースに代謝パスウェイの整数制約モデルを完成させる。

4. 研究成果

まずインクリメンタル解法を利用し動的な制約の追加削除が可能な制約プログラミングシステム Scarab を研究開発した。Scarab は Copris および Sugar をインクリメンタル解法に対応するよう再構築したものである。

次に代謝パスウェイ解析のための整数制約モデルを提案し、Scarab を用いて解析した。また Scarab と代謝パスウェイ解析のためのドメイン特化言語を結合した Scarabio を公開した。詳細を以下に記載する。

Scarab について

成果: (論文 発表)

動的な制約の追加・削除を行うことが可能な SAT 型制約プログラミングシステムである Scarab の研究開発を行い, その応用を進めた. Scarab は制約プログラミングのためのドメイン特化言語 (DSL) である Scarab DSL, SAT 符号化モジュール, そしてバック エンドの SAT ソルバーへのインターフェースから構成される. SAT 型システム開発者は Scarab DSL を用いることで様々な問題を柔軟に制約モデル化可能になる. また Scarab は SAT, Max-SAT, 擬似ブール制約など命題論理およびその拡張における推論技術のライブラリである Sat4j と密に結合されており, インクリメンタル解法が利用可能である. Scarab はトップ国際会議である「SAT の理論と実践に関する国際会議」である SAT2013 等で発表した (論文⑤⑥). Scarab は日本ソフトウェア科学会第 31 回大会で発表し, **高橋奨励賞**を受賞した.

Scarab の基本性能を評価するために Scarab を用いたハミルトン閉路問題のインクリメンタル解法の研究を進め, 従来方法と比較して高速な解法システムを実現することに成功した (論文②).

Scarab に加えて最終年度には順序符号化と対数符号化という 2 つの SAT 符号化の長所を組み合わせたハイブリッド符号化の研究も行った. 計算機実験の結果, ハイブリッド符号化の性能は順序符号化および対数符号化より優れており, 両方の符号化で解くことが出来ない問題を解くことにも成功した. 研究成果は査読付き国際学会 IEEE International Conference on Tools with Artificial Intelligence (ICTAI 2015) で発表し, 開発ソフトウェアを web page で公開した (論文①).

② Scarabio (Scarab の代謝パスウェイ解析への応用について) 成果: (発表⑥)

主要な成果の一つは代謝パスウェイの整数制約モデルである Elementary Mode (EM) 解析への Scarab の応用である. 従来手法では EM の極小性を保証するためには解を全列挙する必要があったが, Scarab を用いた方法では EM を 1 つずつ計算することが可能である. 公開されている大腸菌の代謝パスウェイ E. coli core [Orth, Fleming, Palsson 2010] を使って計算機実験を行ったところ EM 解析で最もよく使われている efntool と比較して大きく性能を向上することに成功した. この成果の一部は日本ソフトウェア科学会第 32 回大会で発表し, 開発ソフトウェアを web page で公開した (発表⑥) .

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

① A Hybrid Encoding of CSP to SAT Integrating Order and Log Encodings. Takehide Soh, Mutsunori Banbara, Naoyuki Tamura. Proceedings of the 27th IEEE International Conference on Tools

with Artificial Intelligence (ICTAI 2015), pp.421--428, IEEE Computer Society, 2015.

② Incremental SAT-based Method with Native Boolean Cardinality Handling for the Hamiltonian Cycle Problem.

Takehide Soh, Daniel Le Berre, Stéphanie Roussel, Mutsunori Banbara and Naoyuki Tamura. In: Eduardo Fermé and João Leite (eds.), Proceedings of the 14th European Conference on Logics in Artificial Intelligence (JELIA 2014), Lecture Notes in Artificial Intelligence, Vol.8761, pp.684-693, Springer, 2014.

③ パッキング配列問題の制約モデリングと SAT 符号化. 則武治樹, 番原睦則, 宋剛秀, 田村直之, 井上克巳. コンピュータソフトウェア, 31(1): 116-130, 2014.

④ PBSugar: Compiling Pseudo-Boolean Constraints to SAT with Order Encoding. Naoyuki Tamura, Mutsunori Banbara, and Takehide Soh. Proceedings of the 25th IEEE International Conference on Tools with Artificial Intelligence (ICTAI 2013), pp. 1020-1027, IEEE Computer Society, 2013. DOI 10.1109/ICTAI.2013.153

⑤ System Architecture and Implementation of a Prototyping Tool for SAT-based Constraint Programming Systems. Takehide Soh, Naoyuki Tamura, Mutsunori Banbara, Daniel Le Berre, and Stéphanie Roussel
In the Proceedings of Pragmatics of SAT 2013 (PoS-13), 14 pages, July 2013.

⑥ Scarab: A Rapid Prototyping Tool for SAT-based Constraint Programming Systems. Takehide Soh, Naoyuki Tamura, and Mutsunori Banbara. In the Proceedings of the 16th International Conference on Theory and Applications of Satisfiability Testing (SAT 2013), LNCS 7962, pp. 429-436, 2013.

⑦ Answer Set Programming as a Modeling Language for Course Timetabling. Mutsunori Banbara, Takehide Soh, Naoyuki Tamura, Katsumi Inoue and Torsten Schaub. Theory and Practice of Logic Programming (TPLP), 13(4-5):783-798, Cambridge Journals, 2013.

[学会発表](計 27 件)

① クラウド上のソフトウェア要素最適配置問題の解法. 田村直之, 井上克巳, 鍋島英知,

番原睦則, 宋剛秀. 人工知能基本問題研究会 (第 100 回), 人工知能学会研究会資料 SIG-FPAI-B503, pp.19-24, 人工知能学会, 2016/03/27-2016/03/28, 熊本市民会館(熊本県).

② 分子ネットワーク上の状態推定とその可視化による知識発見支援. 平沼祐人, 山本泰生, 守屋央朗, 宋剛秀, 岩沼宏治. 第 45 回バイオ情報学研究発表会, 研究報告バイオ情報学 (BIO), 2016-BIO-45, Vol. 11, pp. 1-6, 2016/03/18-2016/03/19, 北陸先端科学技術大学院大学 (石川県).

③ インクリメンタル SAT 解法を用いた高速ナンバーリンクソルバー. 迫龍哉, 川原征大, 宋剛秀, 番原睦則, 田村直之, 鍋島英知. プログラミング言語ワークショップ (PPL 2016), ポスター, 2016/03/07-2016/03/09, ダイアモンド瀬戸内マリンホテル(岡山県).

④ 解集合プログラミングを用いた制約組合せテストケース生成. 兼行大将, 番原睦則, 宋剛秀, 田村直之, 井上克巳, 沖本天太. 第 18 回プログラミングおよびプログラミング言語ワークショップ (PPL 2016) 論文集, カテゴリ C1, 2016/03/07-2016/03/09, ダイアモンド瀬戸内マリンホテル(岡山県).

⑤ SAT ソルバーを用いた制約プログラミングシステムとその応用. 宋剛秀. 第 57 回プログラミング・シンポジウム, 第 57 回プログラミング・シンポジウム予稿集, 10 ページ, 2016/01/08-2016/01/10, ラフォーレ倶楽部伊東温泉湯の庭 (静岡県).

⑥ Scala 上に実現した生物の代謝パスウェイ解析用のドメイン特化言語について. 宋剛秀, 馬場知哉. 日本ソフトウェア科学会第 32 回大会講演論文集, ソフトウェア-1, 日本ソフトウェア科学会, 2015/09/08-2015/09/11, 早稲田大学 (東京都).

⑦ SAT ソルバーを用いた高速な部分グラフ探索ツールの実装と評価. 川原征大, 宋剛秀, 番原睦則, 田村直之. 日本ソフトウェア科学会第 32 回大会講演論文集, PPL3-1, 日本ソフトウェア科学会, 2015/09/08-2015/09/11, 早稲田大学 (東京都). 学生奨励賞受賞

⑧ iSugar: インクリメンタル SAT 解法が利用可能な SAT 型制約ソルバー. 迫龍哉, 宋剛秀, 番原睦則, 田村直之, 鍋島英知, 井上克巳. 日本ソフトウェア科学会第 32 回大会講演論文集, PPL6-1, 日本ソフトウェア科学会, 2015/09/08-2015/09/11, 早稲田大学 (東京都).

⑨ 順序符号化と対数符号化を融合した制約充足問題のハイブリッド符号化. 宋剛秀, 番

原睦則, 田村直之. 日本ソフトウェア科学会第 32 回大会講演論文集, PPL6-3, 日本ソフトウェア科学会, 2015/09/08-2015/09/11, 早稲田大学 (東京都).

⑩ 組合せテストケース生成問題に対する制約解集合プログラミングの適用. 兼行大将, 番原睦則, 宋剛秀, 田村直之, 井上克巳. 2015 年度人工知能学会全国大会(第 29 回)論文集, 2H5-OS-03b-5, 人工知能学会, 2015/05/30-2015/06/02, 公立はこだて未来大学 (北海道). 全国大会優秀賞受賞

⑪ 制約充足問題のハイブリッド符号化にむけて. 宋剛秀, 番原睦則, 田村直之. 第 97 回人工知能基本問題研究会 (SIG-FPAD), 人工知能学会研究会資料, SIG-FPAI-B404-12, pp. 65-73, 2015/03/22, 別府コンベンションセンター (大分県).

⑫ Scala 上で実現された SAT 型制約プログラミングシステムのための開発ツール. 宋剛秀, 番原睦則, 田村直之. 日本ソフトウェア科学会第 31 回大会講演論文集, ソフト 1-1, 日本ソフトウェア科学会, 2014/09/09, 名古屋大学 (愛知県). **高橋奨励賞受賞**

⑬ 制約解集合プログラミングシステムの設計方式に関する考察. 宋剛秀, 則武治樹, 番原睦則, 田村直之, 井上克巳. 日本ソフトウェア科学会第 31 回大会講演論文集, PPL2-3, 日本ソフトウェア科学会, 2014/09/08, 名古屋大学 (愛知県).

⑭ SAT 型制約ソルバーを用いたナンバーリンクの解法. 田村直之, 宋剛秀, 番原睦則, 鍋島英知. DA シンポジウム 2014 論文集, DA2014-7B-2, pp.215-220, 情報処理学会システムと LSI の設計技術研究会, 2014/08/29, 水明館 (岐阜県). SLDM 優秀論文賞受賞

⑮ 登録後コース時間割問題の基数制約を用いた制約モデルと SAT ソルバーを用いた解法. 佐古田淳史, 宋剛秀, 番原睦則, 田村直之. 2014 年度人工知能学会全国大会(第 28 回)論文集, 1D5-OS-11b-7, 人工知能学会, 2014/05/12, ひめぎんホール (愛媛県).

⑯ SAT ソルバーと密に結合された制約プログラミングシステム Scarab とハミルトン閉路問題への応用. 宋剛秀, Daniel Le Berre, Stéphanie Roussel, 番原睦則, 田村直之. 2014 年度人工知能学会全国大会(第 28 回)論文集, 1D5-OS-11b-6in, 人工知能学会, 2014/05/12, ひめぎんホール (愛媛県).

⑰ パッキング配列問題の制約モデリングと SAT 符号化. 則武治樹, 番原睦則, 宋剛秀, 田村直之, 井上克巳. 日本ソフトウェア科学会第 30 回大会講演論文集, PPL1-1, 日本ソ

フトウェア科学会, 2013/09/13-2013/09/13,
東京大学(東京都).

⑱ Scala 上で実現された SAT 型制約プログラミングシステムのための開発ツール Scarab について. 宋剛秀, 番原睦則, 田村直之, Daniel Le Berre, Stéphanie Roussel. 日本ソフトウェア科学会第 30 回大会講演論文集, PPL2-5, 日本ソフトウェア科学会, 2013/09/13-2013/09/13, 東京大学(東京都).

⑲ 正方形詰込み問題の制約モデルと SAT 符号化を用いた解法. 佐古田淳史, 宋剛秀, 番原睦則, 田村直之. 2013 年度人工知能学会全国大会(第 27 回)論文集, 2E5-OS-09b-1, 人工知能学会, 2013/09/13-2013/09/13, 富山国際会議場(富山県).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

申請者の業績のページ

<http://kix.istc.kobe-u.ac.jp/~soh/jp/>

Scarab のページ

<http://kix.istc.kobe-u.ac.jp/~soh/jp/>

Scarabio: SAT ソルバーを用いた Elementary Mode 解析システム

<http://kix.istc.kobe-u.ac.jp/~soh/scarab/scarabio/>

hss: SAT ソルバーを用いたハミルトン閉路問題ソルバー

<http://kix.istc.kobe-u.ac.jp/~soh/scarab/hcp.html>

tt: SAT ソルバーを用いたインタラクティブな時間割構成システム

<http://kix.istc.kobe-u.ac.jp/~soh/scarab/apps/tt.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宋 剛秀(SOH, Takehide)

神戸大学・情報基盤センター・助教

研究者番号:00625121

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし