

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2017

課題番号：26540125

研究課題名(和文) 複雑ネットワークに対する構造的に頑健な制御手法

研究課題名(英文) Structurally Robust Control of Complex Networks

研究代表者

阿久津 達也 (Akutsu, Tatsuya)

京都大学・化学研究所・教授

研究者番号：90261859

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らが近年明らかにしてきたグラフ理論における支配集合と線形制御理論にける構造的可制御性の関係をもとに、一部の辺や頂点が利用不可能になってもネットワーク全体を制御可能とするために必要な最小の頂点集合の計算法を整数計画法に基づき開発し、そのサイズを理論的に解析した。さらに、辺が確率的に故障する場合にも頑健となる確率的支配集合という概念を提案し、計算法を開発するとともにそのサイズの理論解析を行った。一方、遺伝子ネットワークの離散数理モデル(ブーリアンネットワーク)の制御手法および観測手法についても研究を行い、制御および観測に必要な頂点数の解析や代謝ネットワーク解析への応用を行った。

研究成果の概要(英文)：In this project, we introduced the concept of the robust minimum dominating set for structurally robust control of complex networks by extending the minimum dominating set-based control framework that have been developed by the author and colleagues. We developed an integer programming (ILP)-based method for computing a robust minimum dominating set and theoretically analyzed its size. We extended this concept to the probabilistic minimum dominating set in order to cope with probabilistic edge failures, and developed an ILP-based computation method and theoretically analyzed its size. We also studied controllability and observability of a discrete model (Boolean network, BN) of genetic networks. We analyzed the number of nodes for controlling and observing states of BNs, and applied the obtained techniques to analysis of metabolic networks.

研究分野：数理生物情報学

キーワード：複雑ネットワーク スケールフリーネットワーク ブーリアンネットワーク 遺伝子ネットワーク 最小支配集合 構造的可制御性

1. 研究開始当初の背景

インターネットや WWW などの人工的なネットワーク、俳優の共演関係や論文の共著関係などの社会的なネットワーク、遺伝子制御やタンパク質相互作用などのなす生体ネットワークの多くはスケールフリー性(次数分布のべき乗性)を持つとされ、2000 年前後より複雑ネットワークの名のもとに数多くの研究がなされてきた。2011 年には複雑ネットワークの第一人者である Barabasi らはネットワーク構造とネットワーク全体を制御するのに必要な頂点数の関係を導いた。その結果は端的に言えば、「ランダムなネットワークは比較的少ない頂点数で全体を制御できるが、スケールフリー性の高いネットワークでは多くの頂点の制御が必要である」というものであった。一方、申請者らは 1998 年頃より遺伝子ネットワークの離散数理モデルであるブリアンネットワーク(BN)について研究を行ってきたが、2005 年頃より生体ネットワークの制御の重要性に着目し、BN の制御についての研究を行ってきた。特に、BN の可制御性判定の計算論的困難性に関する基本的な結果を導くなどの先駆的成果をあげた。さらに複雑ネットワークの可制御性の研究も行い、Barabasi らのモデル(頂点制御モデル)とは異なり、通信網制御などに用いられてきた最小支配集合(MDS)による制御モデル(辺制御モデル)を用いることにより、「不均一性の高いネットワークでも比較的少数の頂点で全体を制御できる」という結果を導いた。しかしながら、生体ネットワークにおいては特定の相互作用関係は常に起きるとは限らず、通信網や電力網では自然災害や人的災害により一部の経路が利用不可能になる可能性がある。そのような事態が生じて、できるだけネットワーク全体を、しかも、できるだけ少ない資源を用いて制御することが望まれる。これらの考察により、本研究を提案するに至った。

2. 研究の目的

本研究では複雑ネットワークを対象にネットワーク構造の変化に対して頑健な制御手法の研究・開発を行う。特に最近、申請者らが明らかにしたグラフ理論における支配集合と線形制御理論における構造的可制御性の関係をもとに、一部の辺や頂点の利用不可能になってもネットワーク全体を制御可能とするために必要な最小の頂点集合の計算法および特徴づけを行う。さらに、非線形な複雑ネットワークの典型例であるブリアンネットワークも対象とし、構造変化に対して頑健な制御手法を開発する。本研究により、通信網、電力網といった人工的ネットワーク、および、薬剤ターゲットネットワーク、遺伝子ネットワークなどの生体ネットワークの制御に対する新規な方法論の萌芽をもちたることが期待できる。

3. 研究の方法

これまでに研究代表者らが行ってきた支配集合に基づく構造的可制御性を発展させ、一部の辺が利用不可能となってもネットワーク全体を制御可能とする頑健な支配集合という概念を定義し、その効率的な計算法を開発し、さらにそのサイズとネットワークの特徴量、頑健性との関係を理論的に導く。さらに、辺が確率的に故障する場合に対応できるように拡張した確率的最小支配集合の概念を確立し、その効率的な計算法を開発し、そのサイズを理論的に解析する。一方、BN についてもその可制御性や可観測性について研究を行い、さらに、頑健性を持った制御手法について検討を行う。代謝ネットワークのブリアンモデルについても頑健性を持った制御モデルや制御手法の開発を行う。また、生物情報ネットワークなどを主対象に実際に近いネットワークデータを用いたシミュレーション解析を行い、その有用性や問題点などについて検証する。

4. 研究成果

様々な観点から検討を行い、多少目的からずれる面もあったが、主に以下の成果を得た。

4-1. 頑健な最小支配集合

C 個の辺の故障に対して頑健な RMDS(Robust Minimum Dominating Set)という概念を定義し、スケールフリーネットワークに対する平均サイズを解析した。その結果、べき指数が 2 未満の場合に、最低次数を D とした際の RMDS のサイズのオーダーが、最低次数を $D-C+1$ とした際の MDS のサイズのオーダーと一致するという興味深い結果を得た。さらに整数計画法を用いた RMDS の計算法の開発にも成功し、シミュレーションによりその有効性を確認した。さらに、この概念を辺が確率的に故障した場合に対応するよう拡張し、PMDS(Probabilistically Robust Minimum Dominating Set)という概念を定義し、そのサイズの理論解析を行うとともに、整数計画法を用いた計算手法を開発した。

4-2. 次数相関と最小支配集合の関係

最小支配集合のサイズが複雑ネットワークの次数分布だけではなく次数相関にも影響されることが知られていたが、その定量的な解析は十分に行われていなかった。そこで次数相関を持つネットワークに対して、ネットワーク分割と、正則二部グラフ構造の再帰的解析を組み合わせた新たな解析手法を開発し、その手法を最小支配集合のサイズの解析に適用した。その結果、正の次数相関はあまり影響を与えないが、負の次数相関はサイズを小さくすることに大きく影響することなどが示された。

4-3. 最小支配集合における重要頂点

以前の研究において提案した、すべての最小支配集合に現れる重要頂点(critical 頂点)に関して研究を深めた。その一つとして、二部グラフ構造を持つネットワークに対す

る重要頂点の計算法を開発し、その理論解析を行い、それを実際の非コードRNAとタンパク質のなす相互作用ネットワークの解析に適用した。その結果、ネットワーク構造が大きく二つに分断されることを見出すとともに、重要頂点が疾患と関連するものが多いことも見出した。もう一つの成果として、重要頂点の計算のために以前に提案した手法では整数計画法を直接適用していたが、本研究において、前処理を行うことにより大幅な高速化に成功した。そのため、より大規模なネットワークに対して重要頂点の計算を行うことが可能となった。

4-4 ブーリアンネットワークの制御

ブーリアンネットワーク(BN)の制御については、指定された目標状態に導くための最小制御頂点集合を計算する問題に対して整数計画法を用いた計算法を開発した。そして、制御に要する時間ステップ数が小さい場合の最小制御頂点の理論解析、および、シミュレーション解析を行い、両者が比較的良好一致を示すことを確認した。さらに、シミュレーション解析により長い時間ステップを用いても制御頂点数が一定以下には減らないことを見出し、その結果が妥当であることを理論解析により示した。

4-5 ブーリアンネットワークの可観測性

可制御性の双対として可観測性という概念が広く知られている。可観測性にに基づき、BNにおいてもシステム全体の状態を同定するために必要な頂点数が従来から研究されていたが、多くの頂点が必要であることが知られていた。そこで、すべての状態を対象とするのではなく、アトラクター(定常状態)のみを識別するための頂点数について研究を行い、中国剰余定理を用いた解析などにより、一般の場合よりはるかに少ない頂点数で識別できることを示した。

4-6 代謝ネットワークのブールモデル

代謝ネットワークのブーリアンモデルについては以前に行った問題設定を拡張し、生成不可能にすべき化合物と新たに生成可能にすべき化合物を指定した際に、それらの制約を満たすようなネットワーク改変のうち、最小限の手間で済むものを見出すアルゴリズムを整数計画法に基づき開発した。また、正常細胞と異常細胞の遺伝子発現データが与えられた際に、遺伝子ノックアウト後の結果ができるだけ異常細胞の発現パターンに近くなるように制御頂点を選択するという問題の定式化を行い、整数計画法に基づく選択手法を開発した。実際の代謝ネットワークおよび遺伝子発現データを用いた解析により、既存の統計的手法に基づく選択手法と比較してこれらの提案手法がより妥当な結果を得られることを示した。

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16件)

Jose Nacher, Tatsuya Akutsu: Analysis of critical and redundant nodes in controlling directed and undirected complex networks using dominating sets, *Journal of Complex Networks*, 2:394-412, 2014.

DOI: doi:10.1093/comnet/cnu029

Chia-Jung Chang, Takeyuki Tamura, Kun-Mao Chao, Tatsuya Akutsu: A fixed-parameter algorithm for detecting a singleton attractor in an AND/OR Boolean network with bounded treewidth, *IEICE Transactions on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences*, E98-A:384-390, 2015.

DOI: 10.1587/transfun.E98.A.384

Jose Nacher, Tatsuya Akutsu: Structurally Robust Control of complex networks, *Physical Review E*, 91:12826, 2015.

DOI: 10.1103/PhysRevE.91.012826

Wei Lu, Takeyuki Tamura, Jiangning Song, Tatsuya Akutsu: Computing smallest intervention strategies for multiple metabolic networks in a Boolean model, *Journal of Computational Biology*, 22:85-110, 2015.

DOI: 10.1089/cmb.2014.0274

Takeyuki Tamura, Wei Lu, Tatsuya Akutsu: Computational methods for modification of metabolic networks, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 13:376-381, 2015.

DOI: 10.1016/j.csbj.2015.05.004

Xiao Cong, Tatsuya Akutsu, Matrix Network: a new data structure for efficient enumeration of microstates of a genetic regulatory network, *Journal of Information Processing*, 23:804-813, 2015.

DOI: 10.2197/ipsjjip.23.804

Haruna Kagami, Tatsuya Akutsu, Shingo Maegawa, Hiroshi Hosokawa, Jose Nacher: Determining associations between human diseases and non-coding RNAs with critical roles in network control, *Scientific Reports*, 5:14577, 2015.

DOI: 10.1038/srep14577

Masayuki Ishitsuka, Tatsuya Akutsu, Jose Nacher: Critical controllability in proteome-wide protein interaction network integrating transcriptome, *Scientific Reports*, 6:23541, 2016.

DOI: 10.1038/srep23541

Jose Nacher, Tatsuya Akutsu: Minimum

dominating set-based methods for analyzing biological networks, *Methods*, 102:57-63, 2016.

DOI: 10.1016/j.ymeth.2015.12.017

Morihiro Hayashida, Tatsuya Akutsu: Complex network-based approaches to biomarker discovery, *Biomarkers in Medicine*, 10:621-632, 2016.

DOI: 10.2217/bmm-2015-0047

Kazuhiro Takemoto, Tatsuya Akutsu: Analysis of the effect of degree correlation on the size of minimum dominating sets in complex networks, *PLoS ONE*, 11:e0157868, 2016.

DOI: 10.1371/journal.pone.0157868

Wenpin Hou, Takeyuki Tamura, Wai-Ki Ching, Tatsuya Akutsu: Finding and analyzing the minimum set of driver nodes in control of Boolean networks, *Advances in Complex Systems*, 19:1650006, 2016.

DOI: 10.1142/S0219525916500065

Xiaoqing Cheng, Tomoya Mori, Yushan Qiu, Wai-Ki Ching, Tatsuya Akutsu: Exact identification of the structure of a probabilistic Boolean network from samples, *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 13:1107-1116, 2016.

DOI: 10.1109/TCBB.2015.2505310

Takeyuki Tamura, Chun-Yu Lin, Jin-Moon Yang, Tatsuya Akutsu: Finding influential genes using gene expression data and Boolean models of metabolic networks, *Proc. IEEE 16th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE 2016)*, 57-63, 2016.

DOI: 10.1109/BIBE.2016.25

Xiaoqing Cheng, Takeyuki Tamura, Wai-Ki Ching, Tatsuya Akutsu: Discrimination of singleton and periodic attractors in Boolean networks, *Automatica*, 84:205-213, 2017.

DOI: 10.1016/j.automatica.2017.07.012

Masayuki Ishitsuka, Tatsuya Akutsu, Jose Nacher: Critical controllability analysis of directed biological networks using efficient graph reduction, *Scientific Reports*, 7:14361, 2017.

DOI: 10.1038/s41598-017-14334-8

[学会発表](計 1-0 件)

香々見春奈, 阿久津達也, ナチエル・ホセ: non-coding RNA-タンパク質相互作用ネットワークの制御性の特徴分析, 情報

処理学会バイオ情報学研究会, 産業技術総合研究所 臨海副都心センター別館, 2014年12月18日.

阿久津達也: プーリアンネットワークにおけるアトラクターの検出、観測、制御, 日本バイオインフォマティクス学会 生命システム理論研究会, 京都大学 iPS 研究所, 2014年11月18日.

Tatsuya Akutsu: Minimum dominating set-based approaches for analyzing and controlling biological networks, 9th Asian Biophysics Association Symposium, Shangyu International Hotel, China, 2015年5月11日.

Tatsuya Akutsu: Minimum dominating set-based approaches to analysis and control of biological networks, The Protein Network Workshop, National University of Singapore, Singapore, 2015年6月10日.

Tatsuya Akutsu: Minimum dominating set-based approach to controlling and analyzing biological networks, Controlling Complex Network Systems in Biology (Workshop), 理研和光キャンパス, 2016年9月5日.

Tatsuya Akutsu: Minimum dominating set-based approach to controlling and analyzing biological networks, 第26回日本数理生物学会大会, 九州大学伊都キャンパス, 2016年9月7日.

Takeyuki Tamura, Chun-Yu Lin, Jin-Moon Yang, Tatsuya Akutsu: Finding influential genes using gene expression data and Boolean models of metabolic networks, *IEEE 16th International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE 2016)*, Oct. 31, Taichung, Taiwan, 2016年10月31日.

Avraham A. Melkman, Xiaoqing Cheng, Wai-Ki Ching, Tatsuya Akutsu: On exact identification of the structure of a probabilistic Boolean threshold network from samples, 情報処理学会第113回MPS・第50回BIO合同研究発表会, 沖縄科学技術大学院大学, 2017年6月24日.

石塚雅之, 阿久津達也, ナチエル・ホセ: 最小支配集合に基づく有向生体ネットワーク解析のための高速アルゴリズム, 情報処理学会第113回MPS・第50回BIO合同研究発表会, 沖縄科学技術大学院大学, 2017年6月25日.

Xiaoqing Cheng, Takeyuki Tamura, Wai-Ki Ching, Tatsuya Akutsu: On the minimum number of genes required for discriminating steady states under a Boolean model, 情報処理学会第51回バイオ情報学研究会, 北海道大学, 2017年

9月26日.

〔図書〕(計1件)

Tatsuya Akutsu, Algorithms for Analysis, Inference, and Control of Boolean Networks, World Scientific, 216 pages, 2018.

〔産業財産権〕

該当なし

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿久津 達也 (AKUTSU, Tatsuya)

京都大学・化学研究所・教授

研究者番号： 9 0 2 6 1 8 5 9