

平成 26 年 5 月 22 日現在

機関番号：15101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700266

研究課題名(和文) 等式制約付き多峰性関数最適化のための進化計算手法を用いた遺伝子ネットワーク同定

研究課題名(英文) Development of an evolutionary algorithm for function optimization problems with an equality constraint and its application to the inference of genetic networks

研究代表者

木村 周平 (KIMURA, Shuhei)

鳥取大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20342777

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円、(間接経費) 480,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではまず、制約無しに関数最適化のための任意の進化的アルゴリズムを、等式制約を持つ関数最適化のために拡張する方法を提案した。具体的には交叉によって生成される子個体の確率密度分布に着目し、これに基づく子個体をマルコフ連鎖モンテカルロ法を利用して生成することで、等式制約を満たす領域のみの子個体生成を実現した。この手法を利用して遺伝子ネットワーク同定の精度改善を試みる予定であったが、遺伝子ネットワーク同定問題を等式制約付き非線形関数最適化問題として定式化しなくても充分精度の高い同定が可能であることが判明した。そのため上記の最適化方法を使わない、主に2種類の遺伝子ネットワーク同定法を開発した。

研究成果の概要(英文)：In this study, I proposed a technique that makes evolutionary algorithms possible to solve function optimization problems with several inequality and a single equality constraints. The proposed technique simply forces candidate solutions newly generated to satisfy the equality constraint. To generate these candidate solutions, this study uses a Markov chain Monte Carlo method and crossover kernel. This technique is developed for improving the performances of the genetic network inference methods. I found however that, even when the inference of genetic networks is not defined as a function optimization problem without having an equality constraint, reasonable networks are inferred. Thus, this study then proposed two genetic network inference methods that do not use the technique described above.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード：遺伝的アルゴリズム 遺伝子ネットワーク同定 S-systemモデル Vohradskyモデル

### 1. 研究開始当初の背景

生物は、その遺伝子が mRNA やタンパク質などを通じて互いに制御しあうことで、生命機能を維持している。しかし現在のところ、どの遺伝子がどの遺伝子を制御しているかに関してはあまり良く分かっていない。遺伝子ネットワーク同定とは、DNA マイクロアレイといった生化学実験技術によって得られた遺伝子発現量の時系列データから、遺伝子間の制御関係を推定することである。その有用性から遺伝子ネットワークは近年注目を集めている。

遺伝子ネットワーク同定のためにこれまでに多くの方法が提案されており、研究代表者も過去に S-system モデルに基づく遺伝子ネットワーク同定法、NGnet モデルに基づく遺伝子ネットワーク同定法、ニューラルネットワークに基づく遺伝子ネットワーク動いて違法、線形計画マシンを用いた遺伝子ネットワーク同定法などを提案している。ところがこれらの方法によって同定された遺伝子ネットワークには多くの偽陽性相互作用が含まれるという欠点があった。

### 2. 研究の目的

遺伝子ネットワーク同定において、得られる解の精度を高めるためには事前知識の利用が有用である。実際、研究代表者の過去に提案した遺伝子ネットワーク同定法では「遺伝子ネットワークは疎結合である」という事前知識を利用することで、妥当なネットワークの同定に成功している。本研究では「遺伝子ネットワークは疎結合である」という制約を従来手法よりも厳しくすることで、さらに精度の高い遺伝子ネットワーク同定を目指す。そのような問題は等式制約付きの非線形関数最適化問題として定式化される。そこで本研究ではそのために必要な、等式制約を持つ非線形関数最適化のための最適化手法の開発も同時に行う。

### 3. 研究の方法

本研究では以下の2点の実現を目指した。

#### (1) 等式制約付き関数最適化問題のための進化的アルゴリズムの開発

本研究ではまず、任意の進化的アルゴリズムを等式制約付き関数最適化問題に適用できるように拡張する方法を提案する。具体的には進化的アルゴリズムの主要な探索オペレータである交叉オペレータによって生成される解候補の確率密度分布を陽に構築し、その確率密度分布に従う解候補をマルコフ連鎖モンテカルロ法によって生成する。交叉オペレータによって生成される解候補の確率密度分布に構築において等式制約を考慮すれば、上記の方法によって生成される解候補は等式制約を満たす領域のみに生成されることになる。本研究ではこの方法を既存の進化的アルゴリズムに適用することで、等式制約付き関数最適化問題のための進化的ア

ルゴリズムを構築する。

#### (2) 「遺伝子ネットワークは疎結合である」という事前知識を用いた新たな遺伝子ネットワーク同定法の開発

遺伝子ネットワーク同定において「遺伝子ネットワークは疎結合である」という事前知識を導入する。この事前知識は多くの遺伝子ネットワーク同定法で既に利用されている。本研究ではこれらの従来手法よりも厳しい制約を課すことで、従来よりも精度の高い遺伝子ネットワーク同定法の開発を目指す。具体的には従来よりも厳しく制限した事前知識を利用した遺伝子ネットワーク同定問題を、等式制約付き関数最適化問題として定式化する。定式化した問題を、前述の等式制約付き関数最適化問題のための進化的アルゴリズムを用いて解く。これにより事前知識を考慮した遺伝子ネットワーク同定が可能となる。

### 4. 研究成果

本研究による研究成果として以下の4点が挙げられる。

#### (1) 等式制約付き関数最適化問題のための進化的アルゴリズムの開発

本研究では制約の無い関数最適化問題のための任意の進化的アルゴリズムを、等式制約付き関数最適化問題のために拡張する方法を開発した。具体的には交叉オペレータによって生成される子個体に関する確率密度分布に対して等式制約を適用することで、等式制約を満たす領域のみに子個体を制約することのできる交叉オペレータを開発した。そのような確率密度分布に従って新たな子個体を生成するためにマルコフ連鎖モンテカルロ法を利用した。提案した方法を既存の進化的アルゴリズム UNDX/MGG に適用した。数値実験により提案手法は計算コストは高いものの、等式制約付き多峰性関数最適化問題において高い最適解発見率を持つことを示した。開発した手法は国際会議論文[雑誌論文1]で発表した。

#### (2) 遺伝子ネットワークの S-system モデル同定法の開発

ここでは遺伝子ネットワークの S-system モデル同定法を開発した。S-system モデルとは、遺伝子ネットワーク同定でしばしば用いられる連立微分方程式モデルのことである。このモデルは生化学反応を近似した形となっており、遺伝子ネットワーク同定に適したモデルと考えられている。このモデルに基づく遺伝子ネットワーク同定問題に対して、「遺伝子ネットワークは疎結合である」という制約条件を導入することで、S-system モデルに基づく遺伝子ネットワーク同定問題は等式制約付き非線形関数最適化問題となる。しかしながら必ずしもこのような定式化を行わなくても十分に上記の事前知識を導入

することが可能であり、その方が圧倒的に計算量が少なく、また同定される遺伝子ネットワークの精度も十分に良いことが判明した。そのため遺伝子ネットワーク同定問題を等式制約付き非線形関数最適化問題として定式化することをせず、その結果、(1)で開発した制約付き非線形関数最適化手法を利用することも無かった。本研究では遺伝子ネットワークの S-system モデル同定問題を線形計画問題を解き、さらに線形連立方程式を解く問題として定式化した。これにより従来手法よりも圧倒的に少ない計算時間で遺伝子ネットワーク同定を可能にした。具体的には従来手法では遺伝子ネットワークの S-system モデル同定に数時間必要としていたのに対し、提案手法は数秒で解けるようになった。ただしこの問題はデータに含まれるノイズに対して脆弱であることが判明した。そのため実データの解析には必ずしも適さないと予想される。本研究は学会発表[学会発表 1]、及び国際会議論文[雑誌論文 2]で発表した。

### (3) 遺伝子ネットワークの S-system モデル同定法の改良

(2)で開発した方法は、遺伝子発現データに含まれるノイズに対して脆弱であることが判明した。そのため前述の方法を用いて実データを解析することは困難と考えられる。そこで前述の遺伝子ネットワーク同定法を改良し、ノイズに対しても頑健な方法を提案した。具体的には遺伝子ネットワークの S-system モデル同定問題を、線形計画問題を解き、次に 1次元関数最適化問題を解く問題として定式化する方法を提案した。この手法も数秒で遺伝子ネットワーク同定が可能であることを実験的に確認した。また実際の遺伝子発現データを解析することにより、妥当な遺伝子ネットワークが同定可能であることを実験的に示した。本研究は学術誌論文[雑誌論文 3]で発表した。

### (4) 遺伝子ネットワークの Vohradsky モデル同定法の開発

本研究では S-system モデルの他に遺伝子ネットワーク同定に適した別のモデルとして、Vohradsky によって提案された微分方程式モデル(以下、Vohradsky モデル)に着目した。Vohradsky モデルは遺伝子発現のを表すことが可能であるとされており、遺伝子ネットワークの表現に適していると考えられている。そのため Vohradsky モデルに基づく幾つかの遺伝子ネットワーク同定法が既に提案されている。このモデルにおいても「遺伝子ネットワークは疎結合である」という事前知識を用いることで、精度の高い遺伝子ネットワーク同定を目指した。しかしながらこのモデルの同定も、等式制約付き非線形関数最適化問題として定式化しなくても十分に良い性能となることが判明したため、等式制約

付き関数最適化問題のための進化的アルゴリズムは利用しなかった。従来手法は  $N$  遺伝子からなるネットワークの Vohradsky モデル同定問題を  $N(N+3)$ 次元関数最適化問題として定式化している。これに対して本研究では、同様の問題を  $N$  個の 2次元関数最適化問題として定式化する方法を提案した。これにより解析すべきネットワークに含まれる遺伝子数が増加すると、解くべき最適化問題の事前数が急速に増加し、問題が困難になるという欠点を克服した。上で説明した  $N$  個の 2 時限関数最適化問題を、ローカルサーチを利用して解く方法を提案した。また実験により定式化した問題が多峰性であることが判明したので、進化的アルゴリズム REXstar/JGG を用いて解く方法も提案した。実験により、提案手法は必ずしも最速ではないものの、十分に短い計算時間で妥当なモデルを同定可能であることが示された。また実際の遺伝子発現データの解析を通して、妥当な遺伝子ネットワーク同定が可能であることを示した。本研究の成果は、最適化にローカルサーチを用いる手法を国際会議論文[雑誌論文 4]にて、進化的アルゴリズム REXstar/JGG を用いる手法を学術誌論文[雑誌論文 5]にて、それぞれ発表した。

### 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 5 件)

1. S.Kimura, M.Sato and M.Okada-Hatakeyama: Inference of Vohradsky's Models of Genetic Networks by solving Two-dimensional Function Optimization Problems, PLoS One, 8, e83308 (11 pages), 2013, 査読有.
2. S.Kimura, M.Sato and M.Okada-Hatakeyama: Development of an Efficient Parameter Estimation Method for the Inference of Vohradsky's Neural Network Models of Genetic Networks, Proc. of the 2013 International Joint Conference on Neural Networks, pp.2676-2681, 2013, 査読有.
3. S.Kimura, D.Araki, K.Matsumura and M.Okada-Hatakeyama: Inference of S-system Models of Genetic Networks by Solving One-dimensional Function Optimization Problems, Mathematical Biosciences, Vol.235, pp.161-170, 2012, 査読有.
4. S.Kimura, K.Matsumura and M.Okada-Hatakeyama: Inference of S-system Models of Genetic Networks by Solving Linear Programming Problems and Sets of

Linear Algebraic Equations, Proc. of the 2012 International Joint Conference on Neural Networks, pp.2000-2007, 2012, 査読有.

5. S.Kimura and K.Matsumura: Constrained Multimodal Function Optimization using a Simple Evolutionary Algorithm, Proc. of the 2011 Congress on Evolutionary Computation, pp.447-454, 2011, 査読有.

〔学会発表〕(計1件)

1. 木村周平: 遺伝子ネットワークの S-system モデル高速同定法, 平成 23 年電気学会電子・情報・システム部門大会, 富山大学(富山県), 2011 年 9 月 7 日~9 日.

〔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〕

特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

木村 周平(KIMURA, Shuhei)

鳥取大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 20342777

(2)研究分担者

( )

研究者番号:

(3)連携研究者

( )

研究者番号: