

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月31日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22650045

研究課題名（和文） 複雑生体ネットワークの離散モデルに基づく制御

研究課題名（英文） Discrete Model-Based Methods for Control of Complex Biological Systems

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

研究成果の概要（和文）：複雑生体ネットワークの性質や制御について離散数理モデルに基づき多様な観点から研究を行い、ブーリアンネットワークにおける定常状態の効率的検出アルゴリズムの開発、確率ブーリアンネットワーク制御の計算困難性の解明、代謝ネットワークにおける反応ノックアウトによる影響範囲の分布の近似的導出、ネットワーク補完のための動的計画法と最小二乗法を組み合わせた効率的アルゴリズムの開発、最小支配集合を用いた複雑ネットワークの可制御性解析手法の開発などの成果を得た。

研究成果の概要（英文）：We performed studies on analysis and control of complex biological networks from various viewpoints. In particular, we developed algorithms for detecting a singleton attractor and a periodic attractor in certain kinds of Boolean networks, clarified the computational hardness of control of probabilistic Boolean networks, developed an approximate method to derive distribution of the number of reactions impacted by knockout of a single reaction, developed a method for network completion using dynamic programming and least-squares fitting, and analyzed structural controllability of complex networks using the concept of the minimum dominating set in graph theory.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	500,000	0	500,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	720,000	3,620,000

研究分野：数理生物情報学

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：複雑生体ネットワーク、ブーリアンネットワーク、スケールフリーネットワーク、遺伝子ネットワーク、代謝ネットワーク、制御理論

1. 研究開始当初の背景

生体内では遺伝子、タンパク質、化合物などの様々な物質が複雑に相互作用してある種のネットワークをなし、生命や種を維持している。特に外部からの刺激に対し細胞の自己

死（アポトーシス）などの適切な制御が行われる。また、iPS細胞は数個の遺伝子の導入により幹細胞に似た性質を持たせるように制御したものと考えられる。この複雑な生体ネットワークの制御機構の解明の

ために制御理論などが利用されてきた。しかしながら、生体ネットワークは非線形な要素を数多く含むため、線形制御理論を適用するのでは不十分である。もちろん、非線形制御理論も数多くの研究があるが、生体ネットワークに幅広く適用するのは困難と思われる。

2. 研究の目的

本研究では複雑生体ネットワークの制御理論・手法を離散数理モデル（ブーリアンネットワーク）、およびそれを拡張したモデルをもとに開発する。具体的には遺伝子ネットワーク、代謝ネットワークのそれぞれの離散モデルを対象に研究を行う。遺伝子ネットワークについてはこれまでに申請者が開発してきた理論・手法を発展・深化させるとともに、新たな数理モデルの構築と解析、制御手法の開発を行う。代謝ネットワークに関しては、離散モデルの下での構造的ロバスト性の解析を行い、その結果を活用した制御手法の開発を行う。本研究により大規模複雑系に対する新たな視点や方法論を提供するとともに、新たな治療戦略や投薬戦略の開発のための有用な方法論の萌芽をもたらすことが期待できる。

3. 研究の方法

(1) ブーリアンネットワークの制御や解析のためにこれまでに開発してきた理論やアルゴリズムを拡張・深化するとともに、連続システムとの融合を図る。さらに、ブーリアンネットワークの確率的な拡張である確率ブーリアンネットワークの制御についても理論解析などを行う。

(2) 代謝ネットワークの構造的ロバスト性について、1個もしくは複数の反応をロックアウトした際の影響範囲の分布を理論的に見積もる方法を開発するとともに、代謝ネットワークを効率的に制御する方法を開発する。

(3) ネットワークの構造、特に次数分布に着目した制御手法について、ネットワーク全体を制御するのに必要な頂点数の理論解析などを複雑ネットワーク理論、制御理論、グラフ理論を組み合わせることにより行い、その結果に基づきデータ解析なども行う。

4. 研究成果

(1) 生命システムの離散数理モデルにおいて現れるブール関数の多くが Nested Canalyzing と呼ばれる関数クラスに属することが知られている。そこで、ブール関数がこのクラスに制約された BN に対して点アトラクターを検出する $O(1.799^n)$ 時間のアルゴリズムを開発した。ただし、 n は BN の頂点

数である。この結果はこの問題に対する初めての non-trivial なアルゴリズムである。

(2) BN の制御問題に対して整数計画法が有効に適用できることを以前に示したが、PBN に対しては有効に適用できなかった。そこで原因を考察したところ、PBN の制御問題が（妥当な計算論的仮定のもとで）NP より広いクラスに属することが判明した。この結果は、PBN の制御問題が（NP に属する）BN の制御問題より真に難しいことを示唆するとともに、NP に所属する問題である整数計画法が有効に適用できない理由も示唆するものである。

(3) 代謝ネットワークのブーリアンモデルにおいて反応のロックアウトによる影響範囲の数理解析を行い、影響範囲の確率分布を分岐プロセス理論に基づき近似的に導出し、計算機実験による結果との比較を通じて、その妥当性を確認した。

(4) ブーリアンネットワークにおける周期的アトラクター（周期的定常状態）の検出アルゴリズムの開発に取り組み、AND-OR ブーリアンネットワークおよび木幅が定数以下のブーリアンネットワークの場合に対して初めて、 $O(2^n)$ 時間より真に効率的なアルゴリズムの開発に成功した。

(5) 複雑ネットワークでは、二種類の頂点からなる二部グラフからの射影により得られるものが多く存在する（図 1）。そこで、二部グラフにおける二種の頂点の次数分布が与えられた時に、それを射影して得られるネットワークの次数分布を導く規則を近似的に導出し、計算機実験やデータ解析などにより、その妥当性を確認した。

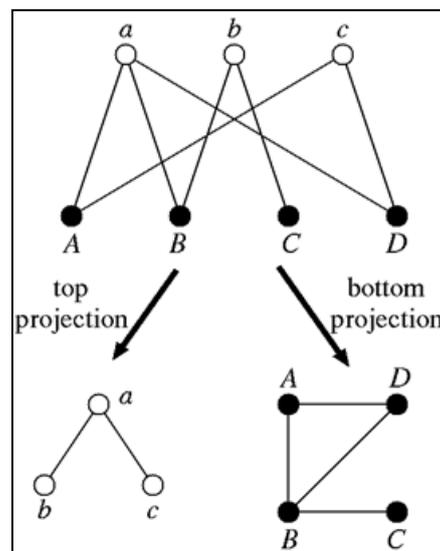


図 1 二部グラフからの 2 種類の射影

(6) ブーリアンモデルによる代謝ネットワークにおける反応ノックアウトの影響範囲について解析してきたが、ブーリアンモデルでは可逆反応の適切な取扱いが困難であるという問題があった。その問題点を解決するために代謝ネットワークの解析に広く用いられている代謝流束解析に基づきノックアウトした反応の影響範囲の定義を与え、その定義と代謝流束解析における基準モードとの関係を理論的に導いた。さらに、その影響範囲を線形計画法を用いて効率よく計算するアルゴリズムを開発した。

(7) 複雑ネットワークを可制御とするために必要な制御頂点数の研究を行い、各頂点がそれに接続する辺を独立に制御できると仮定した場合には、グラフ理論における支配集合を制御頂点集合として選ばば、ネットワークが構造的に可制御となることを示した。さらに、ネットワークの次数分布がべき乗則に従う場合の支配集合のサイズの理論的解析を行い、スケールフリー性が高い場合（べき指数が小さい場合）にはそのサイズが比較的小さくなることを導いた。さらに、その結果を計算機シミュレーションおよびデータ解析により検証した。

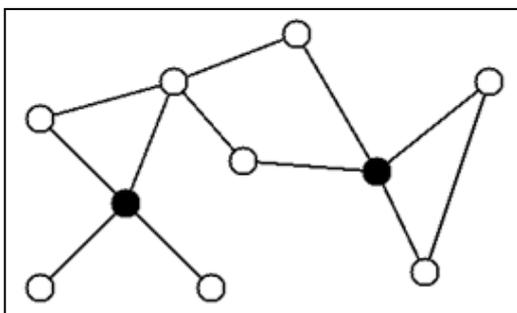


図2 最小支配集合の例。黒丸が支配集合であり、この制御すればネットワーク全体を制御できる

(8) 以前より遺伝子発現時系列データなどの実験データに適合するように既知のネットワーク構造に対して最小限の修正を加えるというネットワーク補完という概念を提唱していた（図3）が、本研究において最小二乗法と動的計画法を組み合わせた補完手法を開発した。本手法は頂点の最大次数が制約されている場合には多項式時間で二乗誤差を最小化するという特徴がある。計算機シミュレーションを通じてその有効性を確認した。

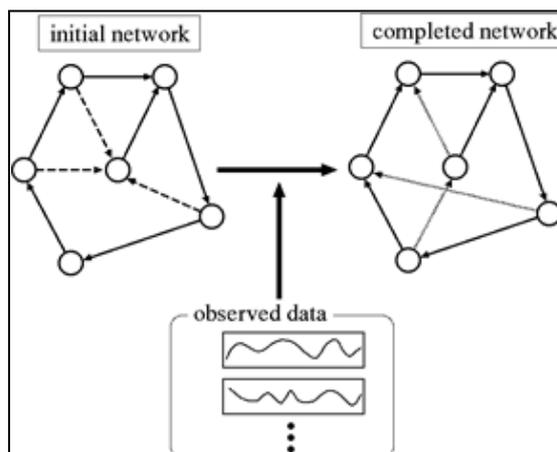


図3 ネットワーク補完

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 11 件）（すべて査読有）

(1) T. Akutsu, Y. Zhao, M. Hayashida, T. Tamura: Integer programming-based approach to attractor detection and control of Boolean networks, *IEICE Trans. Information and Systems*, E95-D, 2960-2970, 2012.
DOI:10.1587/transinf.E95.D.2960

(2) N. Nakajima, T. Tamura, Y. Yamanishi, K. Horimoto, T. Akutsu: Network completion using dynamic programming and least-squares fitting, *The Scientific World Journal*, 2012, 957620, 2012.
DOI:10.1100/2012/957620

(3) T. Akutsu, S. Kosub, A. A. Melkman, T. Tamura: Finding a periodic attractor of a Boolean network, *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 9, 1410-1421, 2012.
DOI:10.1109/TCBB.2012.87

(4) J. C. Nacher, T. Akutsu: Dominating scale-free networks with variable scaling exponent: Heterogeneous networks are not difficult to control, *New Journal of Physics*, 14, 73005, 2012.
DOI:10.1088/1367-2630/14/7/073005

(5) K. Takemoto, T. Tamura, Y. Cong, W-K. Ching, J-P. Vert, T. Akutsu: Analysis of the impact degree distribution in metabolic networks using branching

process approximation, Physica A, 391, 379-397, 2012.

DOI:10.1016/j.physa.2011.08.011

(6) T. Akutsu, A. A. Melkman, T. Tamura: Singleton and 2-periodic attractors of sign-definite Boolean networks, Information Processing Letters, 112, 35-38, 2012.

DOI:10.1016/j.ipl.2011.10.002

(7) T. Tamura, Y. Cong, T. Akutsu, W-K. Ching: An efficient method of computing impact degrees for multiple reactions in metabolic networks with cycles, IEICE Trans. Information and Systems, E94-D, 2393-2399, 2011.

DOI:10.1587/transinf.E94.D.2393

(8) T. Akutsu, A. A. Melkman, T. Tamura, M. Yamamoto: Determining a singleton attractor of a Boolean network with nested canalizing functions, Journal of Computational Biology, 18, 1275-1290, 2011.

DOI:10.1089/cmb.2010.0281

(9) J. C. Nacher, T. Akutsu: On the degree distribution of projected networks mapped from bipartite networks, Physica A, 390, 4636-4651, 2011.

DOI:10.1016/j.physa.2011.06.073

(10) T. Tamura and T. Akutsu: Exact algorithms for finding a minimum reaction cut under a Boolean model of metabolic networks, IEICE Trans. Fundamentals, E93-A, 1497-1507, 2010.

DOI:10.1587/transinf.E93.A.1497

(11) A. A. Melkman, T. Tamura and T. Akutsu: Determining a singleton attractor of an AND/OR Boolean network in $O(1.587^n)$ time, Information Processing Letters, 110, 565-569, 2010.

DOI:10.1016/j.ipl.2010.05.001

[学会発表] (計 11 件)

① 阿久津達也: ブーリアンネットワークとスケールフリーネットワークの制御, 計測自動制御学会 関西支部 物理と情報をつなぐ次世代システム制御研究会, 2012 年 10 月 13 日, 京都大学.

② 阿久津達也: 遺伝子ネットワークと代謝ネットワークの離散数理モデルとその制御, 2012 年電子情報通信学会総合大会, 2012 年 3 月 22 日, 岡山大学.

③ T. Akutsu: Analyzing metabolic networks using Boolean models, Modeling and Analysis in the Life Sciences: A ReaDiLab Conference in Tokyo, 2011 年 11 月 28 日, 東京大学.

④ T. Akutsu: Analyzing metabolic networks using Boolean models, The International Conference on Computational and Systems Biology 2011, 2011 年 10 月 15 日, Great Tang Hotel Shanghai, China.

⑤ T. Akutsu: Control of Boolean networks and probabilistic Boolean networks, 2nd Symposium on Systems and Synthetic Biology, 2010 年 10 月 4 日, 産業技術総合研究所 CBRC, 東京.

⑥ T. Akutsu: Algorithmic aspects of analysis and control of Boolean networks, Every Spring School on Modelling Complex Biological Systems in the Context of Genomics, 2010 年 5 月 4 日, Evry, France.

[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]

無し

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: 90261859