

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25330351

研究課題名(和文) 複雑生物情報ネットワークの制御：理論と応用

研究課題名(英文) Control of complex biological networks: theory and applications

研究代表者

ホセ ナチエル (JOSE, Nacher)

東邦大学・理学部・教授

研究者番号：60452984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ネットワーク制御性は、制御理論の概念をネットワーク科学と組み合わせて、大規模システムを制御する。本研究では、実際の生体ネットワークにおける制御性を調べるための新しい高速アルゴリズムと数学的ツールを開発した。

非線形システムにも適した最小支配集合(MDS)モデルと、効率的なグラフ縮小技術、数学定理、平均場理論アプローチを使用することで、必須なドライバノード(遺伝子またはタンパク質)を同定できる。この同定されたドライバノードは、たんぱく質ネットワーク全体をコントロールすることができる。特に、統計分析により、同定されたドライバセットが重要な生物学的機能およびヒト疾患に関連する傾向があることを示した。

研究成果の概要(英文)：Network controllability combines control theory concepts with network science in order to control large-scale systems. In this research, we have developed new fast algorithms and mathematical tools to investigate controllability in real biological networks.

By using a minimum dominating set (MDS)-based model, which is also suitable for non-linear systems, together with efficient graph reduction techniques, mathematical theorems and theoretical mean-field theory approaches, we could identify a small set of critical driver nodes (genes or proteins) which can control the entire protein network. Remarkably, statistical analysis showed that the identified driver sets tend to be associated to important biological functions and human diseases.

研究分野：生物情報学

キーワード：ネットワーク制御性 支配集合 情報解析 タンパク質ネットワーク 代謝ネットワーク 数理モデル  
複雑ネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

ネットワーク制御性は、ネットワーク科学と制御理論からの概念を統合する新しい研究分野として浮上している。様々な分野の大規模な複雑なネットワークを社会システムや技術システムから生物システムに制御するためのアプローチがいくつか提案されている。

複雑なネットワークを制御するために最大マッチングが提案された。しかし、実際のネットワーク、特に生物ネットワークの大部分はスケールフリーのネットワーク構造を持っています。この異種次数分布は、最大マッチングを使用して小さなドライバセット(コントローラ)でネットワークを制御することを困難にする。実際に、Liuらは、転写調節ネットワークを制御するために90%を超えるノードが必要であることを示した。したがって、生物学的ネットワークにおける制御性に対処するためには、代替のフレームワークが必要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、生物ネットワークを制御する新しい枠組みと理論的方法論を提案した。次に、高速アルゴリズムと数学モデルを開発して、大規模なネットワークを制御するためのドライバノードの最小セットを特定する。一元(有向、無向)および指向の二者ネットワークなどのいくつかのタイプの生物学的ネットワークが存在するので、我々はそれらの制御可能性分析のための特定の方法の開発に焦点を合わせる。さらに、数学理論的解析を用いてコントローラの集合を予測する理論的方法を調べる。最後に、計算上および理論上予測されたノードのセットが生物学的機能および疾患に関連しているかどうかを調べる。

## 3. 研究の方法

本研究では、複雑な生物ネットワークを制御するための最小支配集合(MDS)枠組みを提案する。Maximum Matching(MM)などのリンクベースのアプローチを使用する代わりに、いくつかの理由からMDSを使用する。スケールフリーネットワークの最小支配集合は小さくなる傾向がある。さらに、MDSは非線形システムのダイナミクスを扱うことができるが、MMは線形システムの近似に限定されている。生物学的システムはスケールフリーなネットワークを特徴とし、その大部分は非線形であるため、MDSを使用することは妥当である。一方、我々は、ネットワーク制御性を調べるためにいくつかの数学的手法を使用してきた。MDSには独自の

解決策がないため、3つのコントロールカテゴリが使用された。クリティカルノードは常にすべてのソリューションに含まれている。冗長ノードは決してMDSソリューションの一部ではない。間欠ノードは、一部のMDSソリューションの一部である。MDはNP困難な問題であるため、効率的なグラフ削減を使用してアルゴリズムを高速化する必要があった。これは我々の研究で発見された数学的定理のおかげである。

さらに、キャビティ法や平均場理論などの高度な技術を利用して、MDSのサイズを理論的に見積もり、コンピュータシミュレーションの予測と比較することもできる。最後に、実際の生物学的データを用いた統計分析を用いて、同定された対照カテゴリーが重要な生物学的機能および疾患にも関連しているかどうかを検証した。

方法論は、タンパク質相互作用ネットワークおよび代謝ネットワークなどの片方向ネットワークから、ncRNAタンパク質およびタンパク質薬物標的ネットワークなどの指向性二者ネットワークへのいくつかのタイプのネットワークについて開発された。

## 4. 研究成果

MDSのソリューションは一意ではないため、上記の導入されたカテゴリは、どのノードが重要な役割を果たすか、どのノードが冗長であるかを判断するのに役立つ。この制御カテゴリの計算は、計算コストが高い。MDSはNP困難な計算上の問題であるため、MDSを多項式時間で計算できるアルゴリズムが存在するとは考えられません。しかし、整数線形計画法を使用してMDSを解くことができる。さらに重要なことに、私たちの研究は、計算時間を大幅に短縮し、計算可能なネットワークサイズを拡大するための重要な定理と技術を明らかにした。

開発されたアルゴリズムは、この数学的情報を統合し、効率的なグラフ縮小技術を使用する高速アルゴリズムにつながる。さらに複雑なネットワークを構造的に強固に制御し、確率的制御アルゴリズムを調査する方法を開発した。

本研究では、アルゴリズム性能とその理論原理を検証するために構築された人工ネットワークを用いた。これらのネットワークのサイズは、数百から数千に変化した。さらに、いくつかの社会的および技術的ネットワークが、電力網ネットワークおよび空港ネットワークなどのアルゴリズム性能を検証するために使用された。

次に、代謝ネットワーク、ncRNA-タンパク質ネットワーク、薬物 - タンパク質ネットワークなどのタンパク質相互作用ネットワークなどの実際の生物学的ネットワークの解析に焦点を当てた。私たちの結果は、クリティカルなノードが人間の生物学における重要な生物学的機能に不可欠であることを示した。実際、重要なタンパク質はまた、必須遺伝子に統計学的に有意に関連していないが、遺伝子発現レベルのより高い変動と相関していた。

植物における代謝ネットワークおよびヒトにおけるシグナル伝達経路などの有向ネットワークの分析は、重要な節が特定の代謝およびシグナル機能経路に関連していることを示した。バイパートネットワークの制御性を薬物標的ネットワークに適用し、薬物の小部分がプロテオーム全体を制御できることを示した。さらに、ncRNA-タンパク質ネットワークへの重要な制御性アルゴリズムの適用は、重要な ncRNA 制御因子がヒト疾患にも関連していることを明らかにした。

理論的な面では、平均場理論とキャピティ法を組み合わせることで、コンピューティング整数線形計画法を使用せずに MDS のサイズを予測する解析式を導き出すことができた。

最後に、開発されたアルゴリズムは、重大なコントロールタンパク質と乳癌状態との間の関連を同定する炎症性乳癌データにも適用された。ネットワーク制御性を探索する有望なネットワークである疾患関連分子を予測するために、多層分析もまた調査された。

## 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 10 件)

1.T. Mori, H. Ngouv, M. Hayashida, T. Akutsu and J. C. Nacher  
ncRNA-disease association prediction based on sequence information and tripartite network  
BMC Systems Biology 12, 1-10 (2018) 査読有  
DOI: 10.1186/s12918-018-0527-4

2.K. Wakai, M. Ishitsuka, T. Kishimoto, T. Ochiai and J.C. Nacher  
Identification of genes and critical control proteins associated with inflammatory breast cancer using network controllability.  
PLoS One 12(11) e0186353 (2017)

DOI: 10.1371/journal.pone.0186353 査読有

3.J.C. Nacher and T. Ochiai  
Analytical solution for the size of the minimum dominating set in complex Networks  
International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing ,8, 1-16 (2017)  
DOI: 10.1142/S1793962317500052 査読有

4.M. Ishitsuka, T. Akutsu and J. C. Nacher  
Critical controllability in proteome-wide protein interaction network integrating transcriptome.  
Scientific Reports, 6, 23541 (13 pp.) (2016)  
DOI: 10.1038/s41598-017-14334-8 査読有

5.J.C. Nacher and T. Akutsu  
Minimum dominating set-based Methods for Analyzing Biological Networks  
Methods 102, 57-63 (2016).  
DOI: 10.1016/j.ymeth.2015.12.017 査読有

6.M. Ishitsuka, T. Akutsu and J.C. Nacher  
Critical controllability in proteome-wide protein interaction network integrating transcriptome  
Scientific Reports,6, 1-14 (2016)  
DOI: 10.1038/srep23541 査読有

7.H. Kagami, T. Akutsu, S. Maegawa, H. Hosokawa and J. C. Nacher  
Determining Associations between human diseases and non-coding RNAs with critical roles in network control  
Scientific Reports, 5, 1-11 (2015)  
DOI: 10.1038/srep12577 査読有

8.J.C. Nacher and T. Akutsu  
Structurally Robust Control of Complex Networks  
Physical Review E, 91, 012826 (23 pages) (2015).  
DOI: 10.1103/PhysRevE.91.012826 査読有

9.J. C. Nacher and T. Akutsu,  
Analysis of critical and redundant nodes in controlling directed and undirected complex networks using dominating sets,  
Journal of Complex Networks (Oxford Univ. Press) 2, pp. 394-412 (2014).  
DOI: 10.1093/comnet/cnu029 査読有

10.J.C. Nacher and T. Akutsu  
Analysis on critical nodes in controlling complex networks using dominating sets  
IEEE Computer Society 649-654 (2013)  
DOI: 10.1109/SITIS.2013.106 査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

1. J.C.Nacher

Recent Progress on Controllability Models for Analysing Biological Networks  
4th International Conference on Biomedical and Bioinformatics Engineering (ICBBE 2017) (招待講演)(国際学会) (2017)

2. J.C. Nacher

Structural network medicine and the identification of disease associated proteins  
International School and Conference on Network Science 2016 (招待講演)(国際学会)  
2016年05月30日~2016年06月03日  
Seoul, South Korea

3. J.C. Nacher

Controllability in non-coding RNA-protein interaction network: Critical control and disease associations  
Int. Conf. on Quantitative methods in gene regulation (国際学会)  
Corpus Christi College, Cambridge, 英国  
2015年12月07日

4. J.C. Nacher

Theory and Data Analysis for Structural Controllability of Complex Networks  
The Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, Osaka 2014 (招待講演) 大阪国際会議場 大阪府大阪市  
2014年08月01日

5. J.C. Nacher

On the Controllability of Complex Networks Using the Minimum Dominating Set  
International Conference on Network Science, 2014 (招待講演)  
Clark Kerr Campus, California University, Berkeley, U.S.A.  
2014年06月02日

6. J.C. Nacher

Analysis on Critical Nodes in Controlling Complex Networks Using Dominating Dets  
International Conference on Signal-Image Technology & InternetBased Systems (SITIS), 2013  
京都テルサ 京都府京都市  
2013年12月03日

7. J.C. Nacher

Dominating Set Approach to Controllability of Random and Complex Bipartite Networks  
International Conference on Network Science, 2013 2013年06月06日  
The Royal Library, Copenhagen, Denmark

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

ホセ ナチエル (JOSE, Nacher)  
東邦大学・理学部・教授  
研究者番号：60452984

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4) 研究協力者

( )