

# 審査結果の要旨

論文提出者 安藤 晋

本論文は、「Estimation of Gene Network Model using Real-coded Genetic Algorithm (実数値遺伝的アルゴリズムを用いた遺伝子ネットワークモデルの推定)」と題して、バイオインフォマティクスにおける重要な課題である遺伝子制御関係のモデル化を行うものである。遺伝子の制御関係は遺伝子をノードとするネットワークとして表現されることが多く、この推定は主として発現データを基にしたブラックボックスモデルの逆問題である。本研究では、これを進化的計算手法に基づく効率的なパラメータ最適化アルゴリズムにより解く手法を提案・実装している。さらにモデル生成の反復的プロセスにおいて候補モデルの分割・再構成、統計的・生物学的整合性の評価などを導入している。その上で最終的に生成したネットワークを各候補モデルを統計的に処理し、独立したリンクの評価方法を示している。実装したシステムにおいて、その性能をシミュレーションデータと実データの解析において検証している。本論文はその成果をまとめたもので、10章から構成される。

第一章 INTRODUCTION では研究の背景を簡単に説明している。まず Functional Genomics の分野における進展・課題を解説し、なかでも、生化学ネットワーク、遺伝子ネットワークの概念とそのシステム的理解の重要性について述べている。それを踏まえ、本研究の目的である遺伝子ネットワークのモデル化における困難とそれに対するアプローチを記述し、最後に本論文の構成を示している。

第二章 GENE EXPRESSIONS MEASUREMENT では遺伝子発現の測定手法と得られるデータの誤差等の特徴について述べている。

第三章は GENE NETWORK AND MATHEMATICAL REPRESENTATION と題し、遺伝子ネットワークの関連研究について説明している。比較的低次元で頻りに用いられる解析手法として、クラスタリングとクラシフィケーションを挙げる。さらに抽象的な遺伝子発現モデルとして、プーリアンネットワーク、ベイジアンネットワーク、線形微分方程式系などを用いた研究事例を示している。最後に本研究で利用した **S-system** と呼ばれるべき乗則の微分方程式系を用いた定式化手法を述べている。さらに同モデルを用いた数値計算による仮想的な遺伝子ネットワークのシミュレータの実装を説明している。

第四章は SYSTEM BIOLOGY AND REVERSE-ENGINEERING と題し、分子生物学におけるシステム的なアプローチと、逆問題へのアプローチについて述べている。さらにこの節では得られたモデルを評価する方法について説明している。本研究では赤池

情報量基準によるモデルと観測時系列比較を主に用いている。さらに、データベース等からの知識を導入する評価関数を実装している。

第五章 **FUNCTION OPTIMIZATION BY REAL-CODED GENETIC ALGORITHM** では、最適化手法としての実数値を用いた遺伝的アルゴリズムに関する解説を行っている。まず基本的な遺伝的アルゴリズムにおける遺伝操作(交叉や変異)について述べている。さらにそれを踏まえて、本研究で提案する進化的計算手法で用いた、正規分布に基づいた集団の再分布手法について説明している。その上で実装したアルゴリズムを関数最適化問題における標準的なベンチマーク問題を用いて評価した結果を示している。

第六章は **SIMULATED EXPERIMENT** と題し、第四章で実装したシミュレータをブラックボックスモデルとし、第五章で実装した関数最適化アルゴリズムを用いてリバーズエンジニアリングを行っている。シミュレーションでは20～30ノードの仮想遺伝子ネットワークを準備し、マイクロアレーにおけるノイズを見積もった正規分布誤差により仮想アレーデータを生成している。さらに知識導入による影響の解析を行っている。

第七章 **MICROARRAY DATA ANALYSIS** ではパブリックデータベースから取得した大腸菌の発現データを用いて第六章と同様の解析を行っている。実験では特定の薬品に対する反応が既知の遺伝子を選択的にデータセットに含めた。また、別のデータベースからオペロンマップと呼ばれる知識を評価関数に導入した。実験結果を文献による既知のメカニズムと比較し、生物学的に妥当な結果を得たことを確認している。さらに、反復的な手法により、ゲノムシーケンスに関する知識を抽出する実験を行っている。

第八章では、本研究で行った実験から得られた知見を整理し、考察を述べている。

第九章は結論であり、遺伝子ネットワークのモデル化における本研究の成果をまとめ、さらに今後の課題を示している。

以上これを要するに本論文は、バイオインフォマティクスにおける重要な課題である遺伝子制御関係モデルの推定手法を進化論的計算に基づいて提案し、遺伝子発現データを用いて実験的に評価することによりその有効性を示したものであり、電子工学の発展に貢献するところ少なくない。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。