記号-数値計算アプローチによるパラメータ最適化法の開発

中津井　雅彦
生体ネットワークチーム
産総研特別研究員

生体内においては、タンパク質や核酸など様々な構成要素が相互作用し、機能を果たしています。複雑な生命現象を理解するためには、これら構成要素間の相互作用、すなわち生体ネットワークをシステム論的に解析する必要があると考えます。その第一歩として、私は、実験により計測された時系列データ(実験データ)から、微分方程式によって表現されるネットワークの動態について研究しています。

一般的な動態解析では、まず実験結果などの生物学的知見に基づき、分子反応モデルを構築し、分子反応の様式に基づいて微分方程式を定式化します。そして実験データに基づいて反応パラメータの数値解析を実行します。このとき、実験データを再現できるように、すなわち実験データの値と得られた反応パラメータを用いて再現されたデータの値との間の差が最小になるように、反応パラメータの最適化を行います。しかしながら実験データの取得に関して、同一の実験条件を長時間維持することが困難であり、また実験技術の観点から計測不能な分子タイプが存在するという本質的な問題があるのに加え、実験にかかる費用が比較的高価であるという実際的な問題もあります。この場合、相互作用ネットワークを構成する少数の分子についての、わずかな実験データのみから、ネットワーク動態を解析する必要が生じます。容易に推測できるように、計測できない分子を含むネットワークの動態を解析することは非常に困難です。この困難を克服するために、近年Boulierらは、Differential Elimination (DE)と名付けた、微分方程式系から合理的な変数消去に基づき別の等価な方程式系を導出する代数計算手法を用いることを提案しました。[1] 彼らはニュートン型のパラメータ数値最適化法における初期値の推定にDEを利用していますが、私たちは、DEによって導出された方程式を、探索的な数値最適化法である実数値遺伝的アルゴリズムにおける、新たな束縛条件として利用しました[2]（図1）。現在まだ予備的な解析しかしていませんが、我々が開発した記号-数値計算アプローチによる最適化法は、Boulierらの手法に比べ直接パラメータ値を推定する方法であり、初期値問題やデータノイズに対して頑強性を示しています。さらに、従来のDEによる束縛条件を導入しない遺伝的アルゴリズムによるパラメータ最適化法の結果と比較して、非常に高い精度でパラメータ推定を実現しています。

今後、本手法に関してさらに方法論的な改良と適用範囲の拡張を考えています。また計測できない分子を含むネットワーク動態を解明する必要はその他の生物学的諸問題について散見されます。現在、転写因子活性化に関する実験データに適用して良好な結果を得ていますが、様々な問題に適用すると共に、DEに限らず数多くある代数算法研究の成果の導入を試みながら、問題解決を目指していきたいと考えています。

1　Boulier, F., Differential Elimination and Biological Modeling, Johann Radon Institute for Computational and Applied Mathematics (RICAM) Book Series, Vol. 2, pp. 111-139, (2007)

2　Nakatsui, M., Horimoto, K., Parameter optimization in the network dynamics including unmeasured variables by the symbolic-numeric approach, Proceedings of Optimization and Systems Biology 2009, in press.

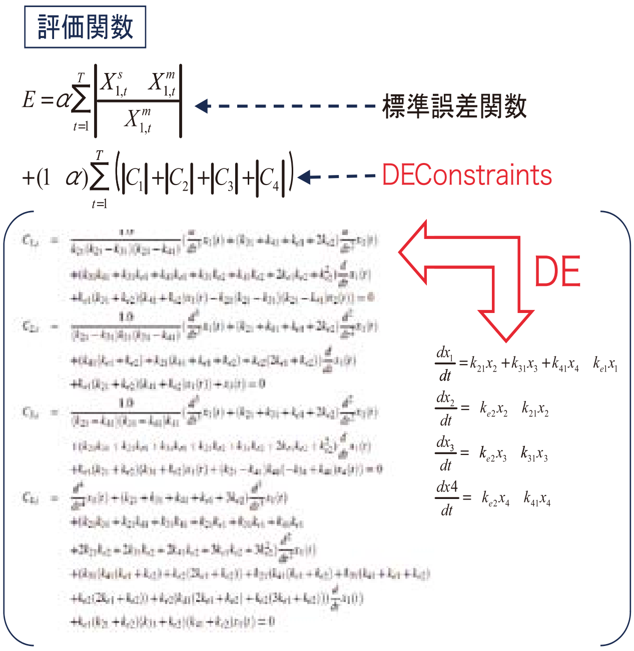

図1　　DEによる等号制約を導入した本手法の評価関数