

## 論文要旨

### 論文題目

生物学関連データを用いた遺伝子因果関係ネットワークの推定と  
その性能比較に関する研究

(A Study on estimation of genetic causal networks and generation of benchmark data  
for performance evaluation)

大量の遺伝子の発現変動を一度に観測できるDNAマイクロアレイなどの観測技術の発達により、多様な生物の遺伝子の発現に関する情報が蓄積されてきた。そのような生物学的データに対して情報学的手法を適用し、新しい生物学的知見を得ることを目的として、バイオインフォマティクスという研究分野が開拓され、多くの精力的な研究がなされてきた。一般に遺伝子の間には発現の制御における因果関係が存在していることが知られており、それを表現した有向グラフを遺伝子発現因果関係ネットワークと呼ぶ。生体内の反応を生物内の分子から構成されるシステムとして捉え、生物学的機能についてのより深い理解を目的としてシステムバイオロジーという分野が開拓された。システムバイオロジーにおいて、DNAマイクロアレイデータからの遺伝子発現因果関係ネットワークの推定は、最も重要な課題の1つとして認識されている。また、これまでに多くのネットワーク推定手法が提案されるに伴い、新たな課題として提案されたネットワーク手法の性能比較が注目を集めている。本研究ではDNAマイクロアレイデータを用いた遺伝子制御ネットワーク推定とその性能評価を目的として、次の3つの手法を提案した。

- 従来の推定手法の1つであるBayesian networkが扱えないサイクル構造をもつ遺伝子発現因果関係ネットワークを推定可能なネットワーク推定手法
- 遺伝子発現因果関係ネットワーク推定の妥当な比較のために必要となる有向グラフの類似性を測るためのグローバルネットワークアラインメント手法
- ネットワーク推定手法の性能比較のために必要となる構造的偏りが少ないテスト対象ネットワークを抽出可能なベンチマークデータ生成法

これらの提案に加えて、実際に構造的な偏りが少ないテスト対象ネットワークを生成し、提案したネットワーク推定手法における評価関数と従来の評価関数との比較を行った。その結果、提案した評価関数を用いたほうが従来のものを使用する場合と比べて、真のネットワーク構造を推定できる可能性が高いことが示された。

本研究の成果により従来法では推定が困難だった、サイクル構造を含む遺伝子発現因果関係ネットワークの推定が可能となるだけでなく、ネットワーク推定手法全般に対して、より妥当な性能評価を行うことが可能となった。

平成25年2月19日

琉球大学大学院  
理工学研究科長 殿

論文審査委員

主査 氏名 名嘉村 盛和 印

副査 氏名 玉城 史朗 印

副査 氏名 遠藤 聡志 印

### 学位（博士）論文審査及び最終試験の終了報告書

学位（博士）の申請に対し、学位論文の審査及び最終試験を終了したので、下記のとおり報告します。

記

申請者	専攻名 総合知能工学 氏名 安富祖 仁 学籍番号 088651D	
指導教員名	名嘉村 盛和	
成績評価	学位論文 <input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格	最終試験 <input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格
論文題目	生物学関連データを用いた遺伝子因果関係ネットワークの推定とその性能比較に関する研究 (A Study on Estimation of Genetic Causal Networks and Generation of Benchmark Data for Performance Evaluation)	
審査要旨 (2000字以内)	<p>大量の遺伝子発現変動を同時に観測できるDNAマイクロアレイデータを用いた遺伝子発現因果関係ネットワークの推定は生物学的応用だけでなく医学的応用も期待されることからポストゲノム時代の重要な課題の1つとして認識されている。これまでに、多くのネットワーク推定手法が提案されるにつれて、ネットワーク推定手法の性能比較が新たな課題として登場した。</p> <p>本研究では、より広汎なクラスの遺伝子発現因果関係ネットワークの推定と、生物ネットワーク推定手法の妥当な性能比較を目的とし、サイクル構造を扱うことができる遺伝子発現因果関係ネットワークの推定手法、有向グラフ間の構造比較を行うためのネットワークアラインメント手</p>	

(次頁へ続く)

法、生成されるデータセットの構造的類似性を考慮したベンチマークデータ生成手法という3つの提案を行っている。また、提案したベンチマークデータ生成法から生成されたデータセットを用いて、提案したネットワーク推定手法において用いられる評価関数の性能評価実験を行いその有効性を示している。以下に各事項についてまとめる。

1. 従来手法の1つであるBayesian networkではその適用可能なクラスがサイクル構造を含まないもののみであるという課題を有しているため、サイクル構造を扱える遺伝子発現因果関係ネットワーク推定手法を提案している。提案手法では、ネットワーク推定問題を遺伝子間の方向性のない直接的関連抽出問題と直接関連の方向決定問題という2つの問題に分割することにより、遺伝子発現因果関係ネットワークのサイクル構造を扱っている。本研究で新しく考案された方向決定問題を解くために、DNAマイクロアレイデータと遺伝子間の影響伝搬との関連に着目しPageRankを応用した評価関数PROMを提案している。本提案により従来法では推定が困難だったサイクル構造を含む遺伝子発現因果関係ネットワークの推定が可能となっている。

2. ネットワーク構造の比較を行うためにネットワークアラインメントが用いられてきたが、従来法は有向グラフを扱うことが難しい。この問題を解決するため、有向グラフにも適用可能かつ高速に計算可能なネットワーク特徴量を用いたネットワークアラインメント手法GrAliNeを提案している。ヒトと酵母のタンパク質相互作用ネットワークを用いた実験から、GrAliNeは無向グラフの場合でも従来法よりも精度の高いアラインメントを行うことが可能であることを明らかにしている。また GrAliNeは有向グラフとして表現されるネットワーク全般に対して適用可能である。そのため、ネットワーク解析全般において、より広いクラスのネットワークに対してその構造比較を行うことが可能となっている。

3. ベンチマークデータ生成法においては、生成されたネットワーク集合が偏った構造をもつことを防ぐため、GrAliNeによって算出されるスコアを用いてネットワーク間距離を定義し、ネットワーク集合のクラスタリングとクラスタから代表ネットワークの選出によって構造的偏りの少ないテスト対象ネットワークを生成する手法を提案している。この提案により、ネットワーク推定手法全般に対して、妥当な性能評価を行うことが可能となっている。

4. 提案した評価関数PROMの方向決定問題における性能を評価するためにサイクル構造を含まないテスト対象ネットワーク集合を用いて従来法における評価関数との比較を行っている。その結果十分なサンプル数が与えられる場合には、提案した評価関数PROMを用いたほうが真の向き付けを推定できる可能性が高いことを示している。

したがって、本研究成果は工学的に有用であり、提出された学位論文は博士の学位論文に相当するものと判断し、学位論文の審査を合格とする。また、論文発表会における発表ならびに質疑応答において、申請者は専門分野および関連分野の十分な知識ならびに琉球大学大学院理工学研究科博士後期課程修了者として十分な研究能力を有していることが確認できたので最終試験を合格とする。