

氏名	田 中 信		
学位の種類	博 士 (情報工学)		
学位記番号	情工博甲第205号		
学位授与の日付	平成19年3月23日		
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	生物シミュレーションに対する目的関数を二つ持つ 遺伝的アルゴリズム		
論文審査委員	主 査	助教授	大 橋 健
		教 授	碓 崎 賢 一
		”	乃 万 司
		”	倉 田 博 之

学位論文内容の要旨

近年、計算機の処理速度向上と、実験計測機器の高精度化に伴い、システム生物学の分野では、大規模な生物反応をシミュレーションとして計算機上に再現する研究が行われている。ここでは、生物の全速度反応式を微分・代数方程式などで記述し、これらを解くことで、生物挙動を再現するシミュレーションを作成する。しかし、実際の生物実験からは反応に関わる全ての事象を解明することは困難であり、直接的な測定ができないパラメータも複数存在する。そのため、既知の情報のみからでは、正確な生物反応を再現することはできない。そこで、既知の情報と論文などから推定される未知の情報からシミュレーションを構築し、実際の生物反応と同じ挙動を示すように未知変数の値を調整する手法(Reverse Engineering)が利用されている。こうすることで、実験的には解明できない事象をシミュレーションの立場から推定し、その仮説を提唱することができるようになる。

しかし、この未知変数の値の調節には膨大な計算時間がかかり、研究全体の進行を妨げる一因にもなっている。一般的に生物反応では、複数の物質が強い相互依存関係をもつため、従来の解析的な数値最適化手法での調整は困難であった。そこで最近では、確率的な最適化手法である遺伝的アルゴリズム(Genetic Algorithms, GA)が用いられ、良好な結果を示している。これまでもGAを用いて、生物シミュレーションの最適化を行ってきた。探索範囲が狭い場合では、GAを用いて解を得ることはできた。しかし、実際の研究現場での使用を考慮して、未知変数の探索範囲を広くすると、最適化の成功確率は低下し、それに必要な計算回数も増大し、効率的な最適化が困難となっていった。

そこで、従来は1つだったGAの評価関数を、2つにすることで、2つの探索軸を用いた数値最適化を試みた。通常のGAは1つの評価基準に対する手法であるため、2つの評価基準を持つ問題を解くためには、拡張されたGA(重み付き線形結合GAや分散協力GA)を用いる必要がある。これらの手法を用いた最適化計算も行ったが、成功確率などで満足のいく結果は得られなかった。またGAの使用に際しては、複数のGAパラメータを適切に設定する必要もあるため、利用者の経験的な知識が要求される。

このような問題をより効率的に解くために本研究では、生存率GA(Survival Ratio GA)を定義し、これを応用した手法を用いて最適化を行った。生存率GAとは、従来のGA探索に寿命という概念を導入した世代交代手法であり、GAの探索個体が生存率に従って数世代にわたり個体群内に残留するようにしている。このため、個体群内には過去の探索履歴がデータベースのように蓄積され、新たな探索点は、それらを参照した探索を行うことができるようになる。また、2つの評価基準に対して、双方の条件を満たす性質を探索するために、個体の評価基準を世代ごとに交互に入れ替えるルールを定義した。これにより、個体群内には双方の評価基準における過去の探索履歴が蓄積され、新しい探索点は両方の混合性質を継承することができる。このため、個体群は従来手法よりも多様な性質を保持することができ、局所最適解への急速な収束も軽減することができる。また、利用者が設定すべきGAパラメータは生存率の1つであり、他手法に比べてパラメータ数が少ないため、GAの調整

もより容易に行うことができる。

また、2つの評価基準を持つ最適化問題においては、条件を満たす唯一の解を早く見つけ出すと同時に、条件を満たす解をできるだけ多く見つけ出すことも重要である。特に生物反応においては、シミュレーションの結果は同一の挙動を示すが、値の組み合わせが異なる解が複数存在するといわれている。そのため、実験や従来の手法では見つけ出せなかった複数の解を、生物反応の解析を専門とする研究者にフィードバックすることで、さらなる解析が進められることになる。

本論文では、2つの評価基準に対応した生存率 GA を用いて、実際の生物シミュレーションの最適化実験を行い、その特性や既存手法との比較を行った。対象とした生物反応は、一過性の反応挙動を示す大腸菌の熱ショック応答、恒常的な周期挙動を示すショウジョウバエの概日リズム、モジュール分割可能な反応系である大腸菌の窒素同化システムである。最適化実験の結果、生存率 GA は従来手法よりも高い成功確率と少ない計算回数で最適化が完了し、計算時間の短縮が実現できた。また、生存率 GA では、従来手法よりも多様性の保持を優先した探索を行うため、2つの評価基準における条件を共に満たす性質をより多く見つけ出すことができた。このように生存率 GA は2つの評価基準を持つ生物シミュレーションの最適化において良好な結果を示した。

学位論文審査の結果の要旨

本論文では、システム生物学の分野で行われている大規模な生物反応をシミュレーションする研究を主な対象として遺伝的アルゴリズムの改良及び適用方法を提案し評価を行っている。生物反応の全速度反応式を微分・代数方程式などで記述して、生物挙動を再現する場合、実際の生物実験から得られるパラメータに加え直接測定できないパラメータが多数存在する。そこで、既知の情報や推定される情報からシミュレーションを構築し、実際の生物反応と同じ挙動を示すように未知変数の値を調整する手法が利用されている。このパラメータ推定には、確率的な最適化手法である遺伝的アルゴリズム(Genetic Algorithms, GA)が用いられ良好な結果を示している。しかしながら、未知変数の探索範囲が絞り込めない場合、最適化の成功確率は低下し、それに伴い計算回数も増大してしまう問題がある。

本論文では、従来は1つの評価関数を用いていた GA に対して、評価関数を2つにすることで、探索空間の偏在を避けて解を求める数値最適化手法を提案している。そして、これまで提案されている重み付き線形結合 GA や分散協力 GA を用いて評価関数を2つ用いる方法と比較し、著者が提案した生存率 GA を用いた場合の優位性を示している。

本論文では、2つの評価基準に対応した生存率 GA を用いて、一過性の反応挙動を示す大腸菌の熱ショック応答、恒常的な周期挙動を示すショウジョウバエの概日リズム、モジュール分割可能な反応系である大腸菌の窒素同化システムについて従来法と比較している。いずれの場合でも、生存率 GA は従来手法よりも高い成功確率と少ない計算回数で最適化が完了し、計算時間の短縮できたことを示している。また、生存率 GA では、従来手法よりも2つの評価基準における条件を共に満たす性質をより多く見つけ出すことができことも挙げている。これらの結果から、提案した生存率 GA は、2つの評価基準を持つ生物シミュレーションの最適化問題において良好な性能を示すことが期待される。

本論文に関し、調査委員から直前世代以外の影響の有効性、局所解を多数求めることの意義、生存率を決める基準などについて質問がなされたが、いずれも著者から満足な回答が得られた。また、公聴会においても、種々の質問がなされたが、いずれも著者の説明によって質問者の理解が得られた。

以上により、論文調査及び最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が、博士(情報工学)の学位に十分値するものであると判断した。