

Title	ブーリアンネットワークのアトラクタ検出と最適制御について
Author(s)	Trinh, Van Giang
Citation	
Issue Date	2021-12
Type	Thesis or Dissertation
Text version	ETD
URL	http://hdl.handle.net/10119/17599
Rights	
Description	Supervisor:平石 邦彦, 先端科学技術研究科, 博士

氏名	TRINH, Van Giang		
学位の種類	博士 (情報科学)		
学位記番号	博情第 460 号		
学位授与年月日	令和 3 年 12 月 24 日		
論文題目	On Attractor Detection and Optimal Control of Boolean Networks		
論文審査委員	主査	平石 邦彦	北陸先端科学技術大学院大学 教授
		金子 峰雄	北陸先端科学技術大学院大学 教授
		石井 大輔	北陸先端科学技術大学院大学 准教授
		阿久津 達也	京都大学 教授
		小林 孝一	北海道大学 准教授

論文の内容の要旨

Boolean Networks (BNs) are simple but efficient mathematical formalism for modeling and analyzing complex biological systems, such as, gene regulatory networks, signal transduction networks. Beyond systems biology, BNs have widely been applied to various other areas, such as, mathematics, neural networks, social modeling, robotics, and computer science. Besides a plenty of applications, BNs are also interesting mathematical objects that have recently attracted various work in theory. Attractor detection and optimal control of BNs are two crucial but challenging issues of research on BNs. They have also become hot topics in many research communities. However, the existing theories and methods for these issues mainly focus on synchronous types of BNs and few ones focus on asynchronous types of BNs. Moreover, the existing methods are inefficient when the size of the network becomes large or the structure of the network becomes more complex. Hence, we focus in this dissertation on developing theories as well as efficient methods for attractor detection and optimal control of different types of BNs.

In theoretical aspects, we explore a number of new theoretical results that contribute to understanding the dynamics of BNs. First, we discover several relations in dynamics between different types of BNs. In addition, we also obtain several relations in dynamics between BNs and other conventional models. In particular, we demonstrate that these findings pave the potential ways to analyze different types of BNs as well as many other conventional models. Second, we discover several relations between the dynamics of a BN and its network structures. More specifically, we formally state and prove several relations between the dynamics of a BN and a feedback vertex set of its interaction graph. Notably, these relations do not depend on the updating scheme of the BN. Furthermore, we also state and prove a theorem on relations between the dynamics of an asynchronous Boolean network and a negative feedback vertex set of its interaction graph. Finally, we introduce several complexity analysis on three meaningful optimal control problems of deterministic asynchronous probabilistic Boolean networks.

In practical aspects, we develop several algorithms and methods for attractor detection and optimal control of different typical types of BNs. These algorithms and methods are mainly based on the new theoretical results obtained along with the reasonable use of formal techniques. We implement software tools for all the proposed

algorithms and methods as well as conduct experiments to evaluate their performance. The experimental results on various classes of networks show that our algorithms and methods outperform the corresponding state-of-the-art ones and can handle large-scale networks. In particular, our method for finding attractors of an asynchronous Boolean network can handle very large networks with up to 1000 nodes in term of randomly generated networks and more than 300 nodes in terms of real biological networks. Notably, the principle that we propose in our algorithms and methods is general, thus enabling us to apply it to many types of BNs as well as paving potential ways to improve these algorithms and methods.

Keywords: *Boolean networks, gene regulatory networks, attractor detection, optimal control, formal methods.*

論文審査の結果の要旨

本論文は、システムズバイオロジーの分野で遺伝子調整ネットワークやシグナル伝達ネットワークのモデル化に用いられるブーリアンネットワークを研究対象とし、アトラクター発見問題、および、特定の遺伝子の操作を入力とする制御問題を扱っている。アトラクターは系の安定領域というべきもので、一度その領域に入ったらその後もその領域に留まるという性質をもつ状態の集合である。生物細胞における様々な機能発現に対応付けられる。また制御問題は、投薬などにより特定の遺伝子の発現を促進／抑制することが可能になってきた状況において、適切な投薬プランによる病気の治療を設計する問題に応用できる。いずれの問題も、システムズバイオロジーやシステム制御理論のコミュニティで盛んに研究されている。

ブーリアンネットワークにも状態更新のルールにより様々な種類があるが、もっとも初期に提案されたのが、すべての変数が同期して更新される同期型のモデルであり、多くの研究がこのモデルを対象に行われてきた。しかしながら、現実の遺伝子発現では同期モデルは必ずしも適切ではなく、そのため非同期な状態更新を取り入れた様々なモデルが提案されている。本論文の特徴は、このような非同期タイプの様々なモデルに対して上記の2問題を扱っていることにある。非同期性により問題は計算の複雑さの観点からより難しくなる。本論文では様々な非同期型のブーリアンネットワークに対し、まず理論的な計算量を示し、さらに現実規模のネットワーク（数百～数千ノード程度）に対し、問題を現実的な時間で解くための解法を与えている。

非同期型のブーリアンネットワークは計算機科学やソフトウェア科学で研究されている並行システムの形式的モデル化手法と類似点が多い。本論文では、計算機科学の分野で開発された様々な解析手法を問題の解法に取り入れている。主なものとしては、BDD、SAT ソルバー、SMT ソルバー、有界モデル検査などの形式検証手法、ペトリネットなど並行システムにおける可到達性判定アルゴリズム、多項式最適化などの最新の最適化の最適化理論などである。これらの手法、アルゴリズムを解法に取り入れることで、現実規模のネットワークを扱うことが可能になった。さらに、偽の解を含む可能性のある近似解を許容することによって、大規模な問題を扱えるようになった。計算機実験により、偽の解が現れることは極めて稀であることも示された。このような近似的解法は新規性の高いものとして評価できる。

以上、本論文は従来未開拓であった非同期型のブーリアンネットワークの解析問題に対し、理論的解析および実用規模の問題を解くためのアルゴリズムの開発を行った研究であり、学術的に貢献するところが大きい。よって、博士（情報科学）の学位論文として十分価値あるものと認めた。