

## 遺伝子の複製、転写制御機構における蛋白質相互作用パスウェイ抽出とその多体の協調動作メカニズムを利用した高信頼性システムに関する研究開発 (031503006)

Highly reliable systems with cooperative functional mechanism resembling to the pathways of protein networks in DNA replication and transcription

井原 茂男 東京大学 先端技術科学技術研究センター

Sigeo Ihara, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo

南谷 崇<sup>†</sup> 油谷 浩幸<sup>††</sup> 中村 宏<sup>†</sup> 西川直子<sup>†</sup>

Takahi Nannya<sup>†</sup> Hiroyuki Aburatani<sup>††</sup> Hiroshi Nakamura<sup>†</sup> Naoko Nishikawa<sup>†</sup>

<sup>†</sup>東京大学 先端技術科学技術研究センター <sup>††</sup>東京大学 国際産学・共同研究センター

<sup>†</sup>Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo

<sup>††</sup>Cooperative Research, The University of Tokyo

研究期間 平成 15 年度～平成 17 年度

### 概要

生命現象から耐故障性を実現する新しい高信頼性システムの研究開発を行うことを目的とし、まず生命科学の急速な進展による成果として得られつつある生物の遺伝子転写制御などの蛋白質相互作用ネットワーク上で、多体の協調を行うパスウェイでの動作誤り訂正メカニズムを解明する。次に、解明したメカニズムから、論理に関する協調動作である冗長論理の導入とタイミングに関する協調動作である非同期事象駆動原理を VLSI レベルとシステムレベルに階層的に導入することで、耐故障性を実現する新しい高信頼性システム構成手法を探索する。具体的には、マイクロアレイ実験を用いた網羅的な実験データから自然言語処理を用い、文献検索技術により蛋白質相互作用ネットワークを構成し、そのネットワーク上での多体の協調を行うパスウェイを抽出およびその原理を解明し、耐故障性を実現するシステムを構築する。

### Abstract

Identifying cooperative events in the pathways in a cell, where many proteins and DNAs participate in the course of actions by biological experiments or literature mining, we modeled the functional network in a cell. Using the derived network model, we studied both dynamical packet traffic simulations and theoretical network analyses for NoC (network-on-chip) architecture. Topological effects on NoC performance on scale-free network were evaluated by the pair degree-degree correlations that indicate average degree of the nearest neighbors of a node. We found that the network architecture, where hubs mostly connect to lower-degree nodes, is the highest performance due to the trade-offs between the traffic dispersion and the load imbalance on hubs. The highest performance network is also robust against perturbations on hubs.

### 1. まえがき

半導体加工技術の進展により微細化が進行しているが、微細化によるデバイスレベルの信頼性低下、特にエレクトロマイグレーション等の経年劣化による論理の誤り、タイミングの誤りがシステムを安定に動作させる上で大きな問題になっている。そこで、個々のデバイスが誤動作、あるいは故障が発生したとしても、VLSI レベル・システムレベルでは正常に動作するという耐故障性を有する高信頼システム確立が、情報インフラとして的高速・高機能ネットワークシステムに移行しつつある現在では強く望まれている。今後の半導体集積度の向上と、ユビキタス社会に要求される VLSI システムの機能の単純化を踏まえると、圧倒的な冗長度のなかでの協調動作という新しい視点が重要である。そこで我々は、以下に述べるように生命科学の急速な進展による成果として得られつつある生命体の遺伝子転写制御等、蛋白質相互作用パスウェイ上の多体の協調動作による誤り訂正メカニズムに学び、論理に関する協調動作である冗長論理の導入とタイミングに関する協調動作である非同期事象駆動原理を VLSI レベルとシステムレベルに階層的に導入することで、耐故障性を実現する新しい高信頼性システム構成手法の研究開発を行う。

### 2. 研究内容及び成果

生物の遺伝子転写制御等、蛋白質相互作用ネットワーク上での多体の協調を行うパスウェイの動作誤り訂正メカニズムを解明した。次に、解明したメカニズムから論理に関する協調動作である冗長論理の導入とタイミングに関する協調動作を階層化し、情報処理システムを構築した。具体的には以下の三つの技術開発を推進した。

- (1) 転写開始領域、複合蛋白質の文献および実験解析による多体協調作用抽出システムの構築
- (2) 最終目標である高信頼システムの実現に不可欠な多体協調動作を考慮した信頼性のモデリング
- (3) 高信頼な情報通信システムを実現できる事を示すためのシミュレーション環境構築とその活用によるシステムの有効性の実証

具体的には、分子生物学的にも当課題に関係する多体協調動作はまだ分かっていないため、まず文献情報から集めた要素の二項関係からなるパスウェイ情報を集め、その中からマイニング処理により多体相互作用に起因するパスウェイ情報を抽出できるシステムを開発した。半自動的に生体内のパスウェイにおける多体の協調動作部分を抽出した結果を検証し、結果の信頼性を文献から確認した。

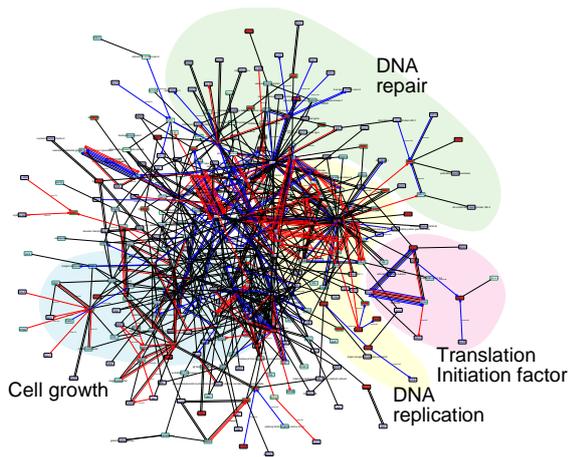


図1 セルサイクルに関連した協調作用ネットワーク

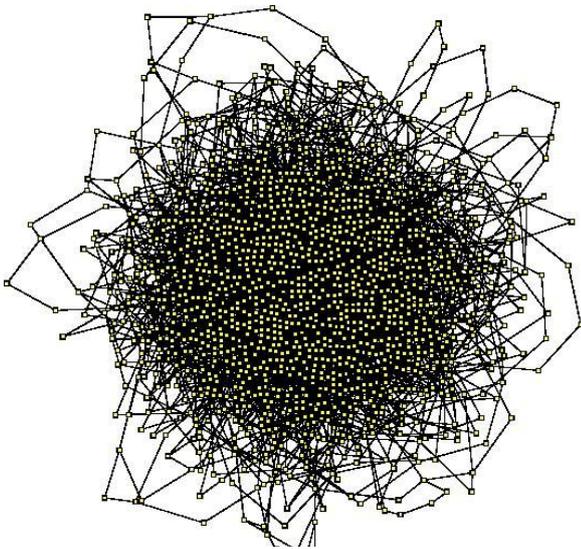


図2 多体効果の入ったスケールフリーネットワーク

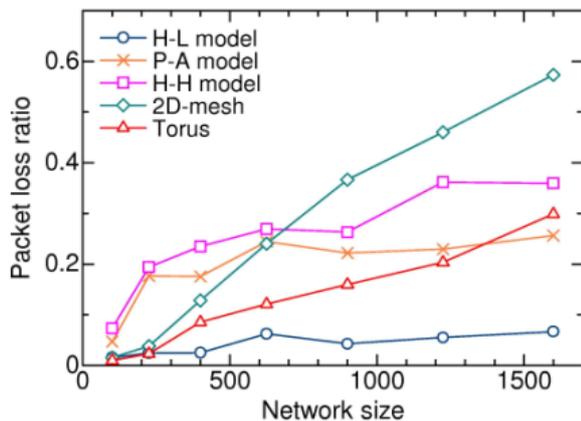


図3 パケット通信を仮定したシミュレーション結果

(1) 文献データベースを利用して、転写開始領域および複合蛋白質に関して協調的効果を抽出し、多体協調作用での階層的構造を明確化できるシステムの構築技術を開発した。

(2) TNF- $\alpha$ のマイクロアレイ実験を行い、その時系列解析から最終目標である高信頼システムの実現に不可欠な多体協調動作と信頼性との関係のモデル化を行った。その

結果、多体の協調作用の一般的な抽出が可能であることが分かった。得られた協調作用のパターンを用いて新たなネットワークを構築し、その上でダイナミクスを調べた。ここでは、計算の煩雑さを回避するため、多体協調動作を情報の転送モデルに陽に導入して評価を進めるのではなく、ハブとなるノード間での相関として多体協調動作の効果を構造上取り扱うというモデル化を行った。モデル化されたネットワーク上で、以下に述べる大規模システムトラフィックの解析を行うことにした。

(3) 今後重要になるシステムオンチップ SoC (ネットワークオンチップ NoC) のパラダイムで、同じスケールフリーパラメータをもつが、多体効果をモデル化した構造とそうでない構造をもつネットワークをいくつか用意し、パケット転送を仮定したトラフィックシミュレーションを行った。その結果、生命現象でみられる協調作用を含みモジュール化されたネットワーク構造では、ネットワークのサイズを大きくしていったとき、他のスケールフリーネットワークに較べてパケットロス率、遅延率といったネットワークのダイナミカルなパラメータのサイズ依存性が少なく、高信頼な情報通信システムを実現できる可能性があることが分かった。今後、多体協調動作を動的なデータ転送モデルに陽に取り入れ、大規模な解析を行うという課題は残っているが、本研究結果から、多体協調作用による耐故障性システム設計の方法論は確立できたと考える。

### 3. むすび

我が国の高度情報通信社会を安定的に維持するためには、情報通信ネットワーク技術においてより複雑かつ高度な信頼性をもったシステム、およびデバイス開発技術の創出が不可欠である。生命体において複雑かつ高度な信頼性をもたらしている遺伝子の複製、あるいは転写調節機能の本質である蛋白質の多体相互作用、および協調動作を利用した複雑かつ高度な信頼性をもった情報通信ネットワークの実現の可能性を検討した。その結果、今後高集積化が進むデバイスおよびネットワークシステムにおいて、蛋白質相互作用ネットワークの多体協調作用を利用した構造をとることによって、高信頼性を得ることが可能であるというシミュレーションの結果を得た。これによって、金融情報、運輸情報、医療、診断などの個人情報にかかわるような事柄に対する高信頼性システムの実現が期待できる。

#### 【誌上发表リスト】

- [1] Nobuhiko Oshida and Sigeo Ihara, "Dynamical Traffic Analysis on Scale-free Networks", International conference on network science, (Bloomington, Indiana, USA) (May 22-24, 2006)
- [2] S Ihara, R Suzuki, J Kitakami, N.S. Nishikawa, K Abe, S Tsuji, S Tsutsumi, S Yamamoto, M Hirose and H Aburatani, "Graph Theoretical Properties of Protein Interaction Networks in the Literature", 17th International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems, in press (2006)
- [3] Kitakami J, Komura D, Inoue, K, Nishikawa N. S., Minami T, Aburatani H, Kodama T, and Ihara S, "Dynamics of Bibliographic Interactions in Temporal Gene Expression", Research in Computational Molecular Biology (RECOMB) 2006, (Venice, Italy) (Apr.1-5, 2006)

#### 【ホームページによる情報提供】

<http://www.lsbm.org/staff/st10.htm>