

生物ネットワークアラインメントのための ノード削除応答に基づいたノード間類似度

安富 祖 仁^{†1} 岡崎 威生^{†2} 名嘉村 盛和^{†2}

複数の遺伝子ネットワークの類似性を調べるために、様々なネットワークアラインメント手法¹⁾が提案されてきた。ネットワークアラインメント手法には、ノード間類似度に基づくものがある。ノード間類似度を計算するために、媒介性や近接性といったネットワーク指標²⁾が用いられてきた。これまでノード間類似度の計算のために用いられてきたネットワーク指標では、各ノードがネットワーク内の他のノードから受けている影響の度合いを知ることができるが、ネットワーク構造に対してどの程度の寄与があるかを知ることが難しい。本研究では、ネットワーク構造に対する寄与の大きさの類似性に着目したノード間類似度を提案する。

Node Similarity based on Node-deletion Response for Network Alignment of Biological Network

HITOSHI AFUSO,^{†1} TAKEO OKAZAKI^{†2}
and MORIKAZU NAKAMURA^{†1}

As the method to compare two biological network, various network alignment methods have been studied. In some kinds of network alignment, certain similarity among nodes is used to obtain the matching among nodes in different networks. In such network alignments, various network measurements have been used to derive the node similarity. However, using traditional network measurements, it is difficult to obtain the contribution for each node to whole network structure. In this research, we propose the new node similarity focusing the similarity of contribution for each nodes to whole network structure.

1. 背景

生体内において、複数の遺伝子が相互作用することによって、代謝などの機能が実現されている。これまでに、DNA マイクロアレイなどの大量の遺伝子の発現プロファイルを高速に計測する技術の進歩によって、様々な遺伝子の発現に関するデータが大量に得られるようになった。それに伴い、各遺伝子と生体内での機能との関連を調べるために、DNA マイクロアレイデータなどを用いた遺伝子ネットワークの推定に関する研究が多くなされてきた。

近年、これらの手法の推定精度の多面的な検証に関心が高まっている。推定精度の多面的な検証を行うためには、遺伝子ネットワークが既知である生物に関する、様々な実験条件下における、多様な遺伝子発現データが必要となる。しかし、遺伝子ネットワークが既知である生物は限られているため、十分な検証を行うための発現データを実データで用意することは難しい。そこで、検証を行うための発現データを擬似的に生成するという研究が行われてきた。擬似発現データを生成するための手法は、2つのステップから構成される。まず、擬似的な遺伝子ネットワークを生成する。次に生成した遺伝子ネットワークの各エッジに対して、微分方程式などのデータ生成規則を与え、各ノードにランダムな初期発現値を与えることで、擬似発現データを生成する。このような擬似発現データ生成手法において、生成された擬似遺伝子ネットワークが、実際の遺伝子ネットワークと類似していることを保証することが重要である。また、生物ネットワークとしての観点から類似性を調べることは、異なる種の進化系統を探る上でも重要である。

そこで安富祖らは、与えられた二つのネットワークの構造が類似しているかどうかを確かめるため、ネットワークアラインメントに基づくネットワーク間類似度を提案した。しかし、ここで用いられているネットワーク指標では、あるノードが他のノードからどのような影響を受けているかを知ることができるが、あるノードがネットワーク全体の構造に対して、どのような寄与を持っているかは知ることができない。そのため、定義されたネットワーク間類似度も、ネットワーク全体の構造を考慮しているとは言いにくい。

本研究では、生物ネットワークのアラインメントを行うための、各ノードがもつネットワーク構造への寄与の大きさに着目した、異なるネットワークに属するノード間類似度について考察する。

^{†1} 琉球大学大学院理工学研究科
Graduate School, University of the Ryukyus
^{†2} 琉球大学工学部情報工学科

Faculty of Information Engineering, University of the Ryukyus

2. 従来のネットワーク推定手法

生物学の分野において、タンパク質間相互作用ネットワークや、転写制御ネットワーク、代謝ネットワークなどの生物学的ネットワークの研究、解析が行われてきた。これらの解析が行われる中で、様々な生物種の生物ネットワークが明らかになってきている。このような多様な生物種間のネットワークを比較することで、異なる種間の進化系統的な関連を知ることができるのではないかと期待されている。与えられたネットワークを比較するための手法として、ネットワークアライメントがある。ネットワークアライメントとは、複数のネットワーク内のノード間の対応付けを発見する手法である。

ネットワークアライメント以前に行われてきた、配列情報のアライメントと同様、ネットワークアライメントも大域のアライメントと局所的アライメントに大別される。局所的ネットワークアライメントは、異なる種間で保存されているタンパク質複合体やパスウェイのような、局所的な構造を発見することを目的としている。局所的ネットワークアライメントを行う手法として、パスウェイの探索を行う PathBLAST が Kelley ら⁶⁾ によって提案され、またそれに変更を加えた NetworkBLAST-M が Sharan ら⁷⁾ によって提案されている。

大域的ネットワークアライメントを行う手法として、Singh ら⁸⁾ によって IsoRANK が提案された。IsoRANK では、各ネットワーク内の隣接関係を考慮してアライメントを行う。すなわち、あるノード間が対応づけられるかどうかを、その隣接するノードが対応づけられるかによって決定する。また、IsoRANK では、推定されたノード間の対応を評価するために、隣接関係を考慮したスコアの他に、配列情報アライメントで用いられる BLAST スコアに基づいたノード間類似度も用いている。これにより、配列情報の類似性を加味したネットワークアライメントを行うことができる。

生物学的なもの以外のノード間類似度を用いるネットワークアライメント手法として、Milenkovic ら¹⁾ による GRAAL や M-GRAAL などがある。これらの手法は、graphlet-degree⁹⁾ というネットワーク指標に基づいたノード間類似度を用いることで、生物ネットワークに限らない、多様なネットワークアライメントを可能にしている。Graphlet-degree とは、graphlet と呼ばれる、ある特定のノード数の部分ネットワークに、各ノードが含まれる度合いを考慮したネットワーク指標である。Graphlet を用いることで、ネットワークの直接的な隣接関係だけでなく、ある範囲内での局所的な関係を考慮したネットワークアライメントを行うことができる。

また、このようなノード間類似度を直接的に用いない方法として、寺田ら¹⁰⁾ の方法がある。寺田らは、縮約グラフという、与えられたネットワークを構造情報をなるべく保持しながら簡約化したネットワークを構成し、それらの間のネットワークアライメントを行うことで、大域的なアライメントを行っている。

3. 従来のネットワーク指標

社会ネットワーク分析やグラフ理論の分野において、ネットワーク内における各ノードの特徴を調べたり、ネットワーク全体の構造を特徴づけるために様々なネットワーク指標が提案されてきた。

その中でネットワークの性質を調べるために用いられる指標として次数分布がある。次数分布とは、横軸に次数、縦軸にネットワーク内の全ノードとその次数をもつノードの割合をとった分布である。次数分布がどのような形をしているかを調べることで、着目しているネットワークがスケールフリー性などの性質をもつかどうか調べることができる。

またネットワークの各ノードの連結の程度を調べる指標として平均パス長がある。平均パス長とは、ネットワーク内の全ての最短経路に対して、その長さの平均をとった値である。平均パス長は、ネットワーク内のノード間をエッジに沿って移動するとき、あるノードから別のノードへ到達するための平均的なステップ数を表している。平均パス長が少ないネットワークは、そうでないものに比べてネットワーク内のノードが緊密に連結しているといえる。

平均パス長よりも狭い範囲の緊密度を測るネットワーク指標としてクラスタリング係数がある。クラスタリング係数は、あるノードに隣接しているノード群が、お互いに隣接しているかどうかを示す数値である。クラスタリング係数が高いノードは低いノードと比べて、その周辺のエッジの密度が高く、密な局所構造をもっているといえる。

社会的な関係をネットワークで表現して、そのネットワーク内のノードの特徴を調べる社会ネットワーク分析では、異なるタイプのネットワーク指標が提案されてきた。中心性は、社会ネットワーク分析の分野で用いられるネットワーク指標で、あるノードがそのネットワーク内においてどの程度中心的な役割を果たしているか調べるために用いられる。どのような特徴を中心的と定義するかによって、離心率、近接性、媒介性などの複数の中心性が定義される。これは社会ネットワーク内における、各ノードの重要度を定義しているとも考えられる。

Web ページの集合をノード、その間のリンク関係をエッジとみることでインターネット

をネットワークとして表現することができる。PageRank とは、Web ページの重要度を決定するために提案されたネットワーク指標である。重要なページからリンクされているページは重要なページである、という再帰的なアイデアを用いて各ページの重要度を計算する。PageRank では、ネットワークの隣接関係を表す隣接行列から計算される遷移行列の固有ベクトルを求めることで、再帰的な重要度を求めることを可能にしている。

固有値問題に関連するネットワーク指標として、遷移行列の代わりにグラフの隣接行列からラプラシアン行列を用いるものもある。ラプラシアン行列の固有値分布や、2 番目に小さい固有値の固有ベクトルによって、ネットワークの隣接関係を特徴づけることができる。

これらのネットワーク指標を用いることによって、ネットワーク内の各ノードの特徴付けや、ネットワーク全体の特徴付けを行うことができる。

4. ネットワーク指標分布とノード削除応答

ネットワーク指標を用いることによって、ネットワーク内の各ノードの特徴付けを行うことができるが、それらのノードがネットワーク全体の構造に対してどのような影響を与えているかは、直接的には知ることができない。そこで、ネットワーク指標を用いて各ノードがネットワークの構造に対して持つ寄与を計算するための手法を提案する。基本的なアイデアは、各ノードに与えられたネットワーク指標の値の分布が、その指標と関連するネットワーク構造を直接反映している、ということである。

2つのネットワークが与えられたとき、これらのネットワークの隣接関係が全く同値のネットワークであるならば、ネットワークの隣接関係から計算されるネットワーク指標分布は全く同じものとなる。逆に、2つの与えられたネットワークから計算された、あるネットワーク指標分布が全く同じであった場合は、2つのネットワークの隣接関係が全く同一であるとは限らないが、それらの隣接関係は着目しているネットワーク指標に関して同値なものである。以上のことから、あるネットワーク指標分布は、それが計算されたネットワークの構造の一部を反映していると考えられる。また、複数のネットワーク指標分布を用いることによって、与えられたネットワーク全体の構造を表現することができる。このようなアイデアを用いると、ネットワーク全体の構造に対して、あるノードが持つ寄与を求めるには、あるノードが各ネットワーク指標分布に対して、どの程度の寄与を持っているかを調べればよいことが分かる。本研究では、各ノードがもつネットワーク指標分布に対する寄与の計算のために、ノード削除操作を用いる。分布に対して、あるノードの持つ寄与が大きいならば、そのノードがネットワークから削除されたとき、ネットワーク指標分布は大きく変化してし

まうと考えられる。つまり、ネットワークからあるノードを削除したとき、残った部分グラフで分布を計算し、計算された分布と元の分布との違いが大きければ、削除されたノードはネットワーク指標に対して大きな寄与を持つと考えられる。以上のことから、あるノード v が、ネットワーク指標 M に対応するネットワーク G の構造への寄与 $Cont_M(v|G)$ を次のように定義した。

$$Cont_M(v|G) = Distance(M(G), M(G - \{v\})) \quad (1)$$

ここで、 $Distance$ は分布間の距離を表し、 $M(G)$ ネットワーク G から計算されるネットワーク指標 M の分布を表す。また、 $G - \{v\}$ はネットワーク G からノード v を削除したネットワークを表す。複数のネットワーク指標 $M(1), M(2), \dots, M(k)$ を用いる場合は、それらに対する寄与 $Cont_{M(1)}, Cont_{M(2)}, \dots, Cont_{M(k)}$ を並べたベクトル $Cont(v|G)$ をノード v がもつネットワーク G への寄与を表すベクトルとし、これをノード v のネットワーク G に対するノード削除応答と呼ぶ。

$$Cont(v|G) = \begin{pmatrix} Cont_{M(1)} \\ Cont_{M(2)} \\ \vdots \\ Cont_{M(k)} \end{pmatrix} \quad (2)$$

ノード削除応答を計算するためには、使用する分布間距離 $Distance$ とネットワーク指標 $M(k)$ を決定する必要がある。本研究では、分布間距離として Kolmogorov-Smirnov 検定で用いられる D 統計量を用いた。 D 統計量は次の式で計算される。

$$D = \max_X |F_1(X) - F_2(X)| \quad (3)$$

ここで F はサンプル X に対する累積分布を表す。ネットワーク指標としては、パス長、クラスタリング係数、離心率、近接性、媒介性、PageRank、グラフラプラシアンの固有値を用いることとした。

次にノード削除応答を計算した例を示す。どのようなノードがノード削除応答が高くなるかを見やすくするために、ネットワーク指標としてクラスタリング係数のみを用いた。図 1 にノード削除応答を計算した結果を示す。図 1 において、赤く示されたノードがノード削除応答が高くなったノードである。

ノード削除応答が高いノード (0, 3, 5, 25, 28) と、そうでないノード (1, 2, 6, 7) のクラスタリング係数とノード削除応答の値を表 4 に示す。

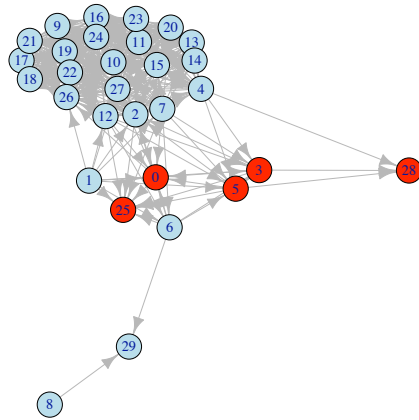


図 1 頂点削除応答の計算例: クラスタリング係数を用いた場合

ノード ID	クラスタリング係数	ノード削除応答
0	0.1666	0.1218
3	0.3500	0.1218
5	0.2500	0.1218
25	0.5000	0.1563
28	0.0000	0.1229
1	0.4111	0.017
2	0.3214	0.078
6	0.3333	0.087
7	0.3333	0.033

表 1 各ノードのクラスタリング係数とノード削除応答

表 4 をみると、ノード 0, 5, 28 のように、ノード削除応答の値が高くなっているノードのクラスタリング係数の値が、そうでないノードと比較して必ずしも高くなっていないことがわかる。これは、そのようなノード群は図 1 で示されるように、クラスタリング係数が高くなっているノード群からの辺を多く持っているが、他のノードへの辺を持っていないため、結果的に他のノードのクラスタリング係数を下げていると考えられる。このようにノード削除応答を調べることによって、各ノードがネットワーク全体の構造に対して、どのような影響を与えているかを調べることができる。定義したノード削除応答に基づいて、異なるネットワーク内におけるノード間類似度を提案する。具体的には、ノード削除応答間の距離や類似度をノード間類似度として定義する。2 つのベクトル間の類似度や距離 (非類似度) の見方には、ベクトルの各要素の変動のふるまいが似通っているものを類似しているとみなすものと、変動には着目せず、それらの絶対的な距離のみに着目するという方法がある。本研究では、前者の見方に従うものとして、Pearson の積率相関係数と Spearman の順位相関係数をノード間類似度 $S(u, v)$ として定義した。また、後者の見方に従うものとしてベクトル a, b 間の標準的なユークリッド距離 $Euc(a, b)$ に基づくノード間類似度 $S(u, v)$ を次のように定義した。

$$S(u, v) = \frac{1}{Euc(\text{Cont}(v|G_1), \text{Cont}(u|G_2)) + 1} \quad (4)$$

以上によりノード間類似度の 3 候補を定義した。ノード削除を用いて D 統計量を計算したとき、計算された D 統計量の値が小さくなる場合がある。そのような小さな値を持つノードは、D 統計量の値がネットワーク構造への寄与率を表すと考えた場合、構造への寄与があまりない、ネットワークの構造に対してあまり重要でないノードであると考えられるため、ネットワークアラインメントの際、対応付けの候補として適切でない場合がある。また、そのような小さな値が累積してノード間類似度の計算結果に影響を与える可能性がある。以上のことから、計算されたノード削除応答から、ある閾値以下の値を 0 とみなすことで、有効な値とそうでない値の絞り込みを行うこととした。

絞り込みに使用する閾値を適切に決定するために、本研究ではまず、実際の遺伝子ネットワークから、部分ネットワークをリファレンスネットワークとして多数抽出した。サンプリングアルゴリズムは、Marbach らによって提案された、Modularity というネットワーク指標に基づくものを使用した。次に、それらから計算されたノード削除応答の値の分布を調べ、それらの値の分布に応じて、閾値を決定することとした。

抽出されたリファレンスネットワークの例を図 2 に示す。

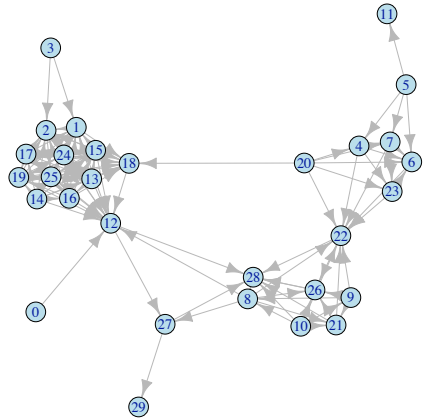


図 2 抽出されたリファレンスネットワーク (ノード数 30、エッジ数 138)

図 3 から 9 に、計算された値の度数分布を示す。
これらの値から、次の式に従って閾値 Th_k を決定した。

$$Th_k = k \times IQR_M + 3rdQ_M \quad (5)$$

ここで、 k は分布の中心からどの程度外れている値を有効な値としてみなすかを決定するパラメータである。 IQR_M は、ネットワーク指標 M を用いて計算された D 統計量の分布における、第一四分位と第三四分位の差、 $3rdQ_M$ は D 統計量の分布の第三四分位を表す。

分布から決定された閾値を用いて絞り込まれたノード削除応答の値のみを用いて、ノード間類似度を計算することで、構造への寄与の大きさを保証した類似度を計算することができる。提案したノード間類似度は、絞り込みパラメータ k の値によって、計算結果に影響をうける。また、ノード削除応答を計算する際に用いるネットワーク指標の中には、お互いに変動が似通っている指標がある場合は、それらの変動の仕方の関連性が計算結果に影響を与えると予想される。さらに、絞り込みパラメータ k とネットワーク指標の組合せが同じであっても、ネットワークに微小な変動が加われば結果が変化すると考えられる。

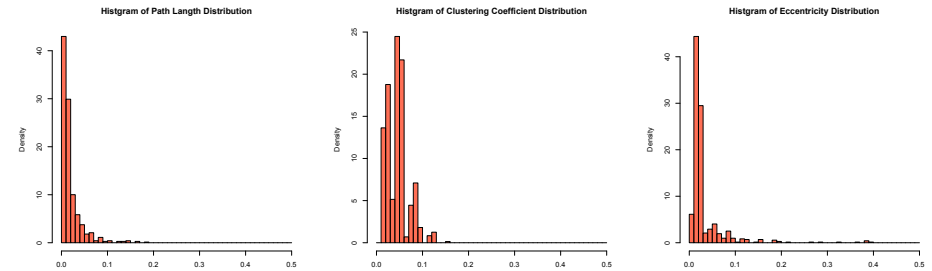


図 3 最短パス長に対する D 統計量の度数分布
図 4 クラスタリング係数に対する D 統計量の度数分布
図 5 離心率に対する D 統計量の度数分布

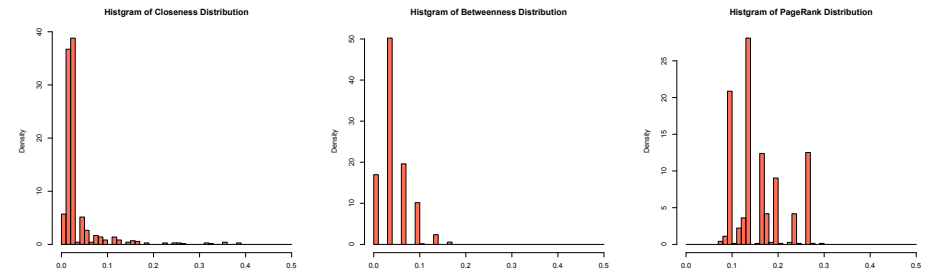


図 6 近接性に対する D 統計量の度数分布
図 7 媒介性に対する D 統計量の度数分布
図 8 PageRank に対する D 統計量の度数分布

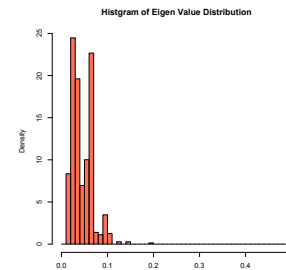


図 9 ラプラシアン行列の固有値分布に対する D 統計量の度数分布

	Peason の積率相関による類似度	Spearman の順位相関による類似度	ユークリッド距離による類似度
保存度	713	606	809

表 2 各ノード間類似度と保存度

そこでネットワークの微小変動と、ノード間の類似性の組合せ、絞り込みパラメータ k の値が、類似度の計算結果にどのような影響を与えるか調べるために実験を行った。

リファレンスネットワーク生成のために、YeastNet2 に収録されている酵母菌の遺伝子ネットワークを用いた。用いた遺伝子ネットワークは、ノード数が 3186 個、エッジ数が 62871 本で、そのネットワークからリファレンスネットワークとして、ノード数が 30 個のネットワークを 1000 個サンプリングした。

ノード間類似度の候補となる、Peason の相関係数に基づく類似度、Spearman の相関係数に基づく類似度、ユークリッド距離に基づく類似度の 3 つの中で、最も変化に対してロバストなものを選択した。D 統計量の値が有効かどうかを判定する閾値を決定するために用いたリファレンスネットワークから、10 個のネットワークを選択し、それらに対して、3 本のエッジをランダムな変動として加えたネットワークをそれぞれ 20 個生成した。それらの計 200 個の生成されたネットワークと、元の 10 個のネットワークに対して、各ノードのノード削除応答を計算した。計算されたノード削除応答の各値に対して、リファレンスネットワーク群から $k = 1.5$ を使用して計算された閾値 $Th_{1.5}$ を用いて絞り込みを行い、変動を加える前のネットワークとの間で、3 種類のノード間類似度をそれぞれ計算した。ランダムに変動を加えたネットワーク内の、有効な値をもったノードの中で、元のネットワークの対応するノードと最も類似度が高かったノード数を計測し、それを類似度の保存の度合い (保存度) とする。各ノード間類似度について保存度を計算し、それらの合計が最も高いノード間類似度を、最も変化に対してロバストなものとする、表 4 に示される結果から、ユークリッド距離による類似度が選出された。

次に、ネットワークに与える変動の数と絞り込みパラメータ k の値、使用するネットワーク指標の組合せが結果に与える影響を調べるために、実験を行った。

同様の手順で、リファレンスネットワークから 10 個のネットワークを選択し、それらに 3 つ、5 つ、7 つのエッジの変動を与えたネットワークをそれぞれ 20 個生成した。次に、生成された 200 個のネットワークと元の 10 個のネットワークを用いて、ノード削除応答を計算し、絞り込みパラメータ k の 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.5, 6.0 のそれぞれの値で絞り込みを行う。絞り込み結果からユークリッド距離に基づく類似度を計算し、その保存度を計測し

使用したネットワーク指標	
相関が低い指標群	クラスタリング係数分布、離心率分布、近接性分布、ラプラス行列固有値分布
変化の方向が偏っている指標群	離心率分布、近接性分布、媒介性分布、ラプラス行列固有値分布
相関が低く変動が大きい指標群	離心率分布、近接性分布、クラスタリング係数分布

表 3 実験に使用したネットワーク指標の組合せ

た。この実験では、保存度に加えて、絞り込みパラメータ k の各値に対する有効な値をもつノード数も計測した。

比較するネットワーク指標の組合せとして、前述した 7 つのネットワーク指標の全てを用いる場合と、それらの中から相関が高い指標群を除いた場合、ネットワークの変動に対するノード削除応答の値の変化が増大する方向に偏っている指標のみを用いる場合、さらに相関が高い指標群からさらに変動が少ない指標を除いた 3 指標のみを用いる場合の 4 つの組合せを比較した。それぞれの組合せで使用したネットワーク指標を表 4 に示す。

横軸に絞り込みパラメータ k 、縦軸に保存度と有効ノード数の割合を、各変動数によってプロットした結果を図 10 から図 12 に示す。また、各ネットワーク指標の組合せと絞り込みパラメータ k の値における、有効ノード数の変動を図 13 に示す。

各計算結果をみると、変動数の増加によって、どのネットワーク指標の組合せも保存度の有効ノード数の割合が低くなっていることがわかる。また、もっとも保存度が高い結果でも 50% 程度である。これは、現在使用しているリファレンスネットワークのノード数が 30 個と比較的少ないため、ネットワークに与えた変動によって、ネットワークの構造が大きく変化してしまったためだと考えられる。このことは、ネットワークの局所的な変化よりも大域的な変化を敏感に捉えた結果だと考えることもできる。

さらに、いずれの場合でも、絞り込みパラメータ k が 1.5 または 2.0 の場合に、保存度と有効ノード数の割合が高くなっている。また、変動を 7 つ与えた場合の実験結果において、ネットワーク指標をすべて使った場合の結果よりも、相関が少ないネットワーク指標のみを用いた場合のほうが保存度が高くなっている。

また、各変動に対する結果として、絞り込みパラメータ k を大きくすると、保存度の割合が高くなる傾向にあるが、 k が増加に対して有効ノード数が急激に減少していることがわかる。これは、 k が大きくなりすぎると、ほとんどのノードが有効でないノードとみなされてしまい、限られたノードのみで類似性を見ていることを示している。このことから、ネットワークのサイズに応じた適切なパラメータ k の調整が重要であることがわかる。

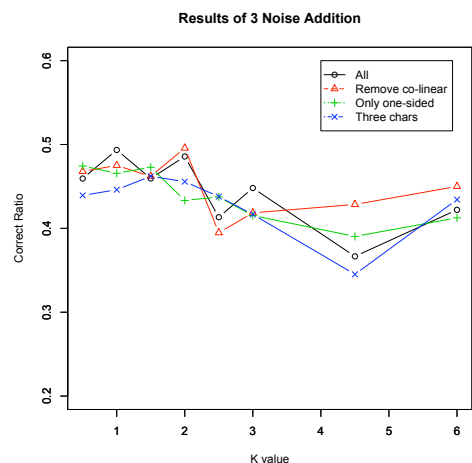


図 10 3本のノイズを追加した場合の結果

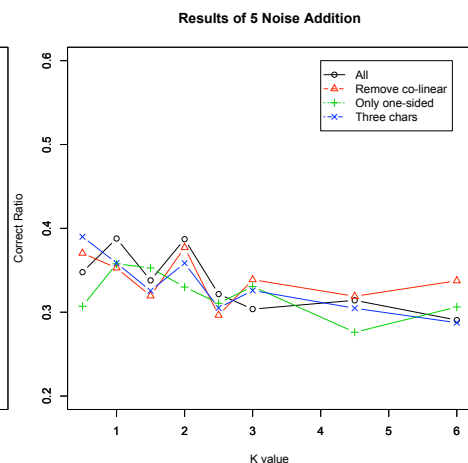


図 11 5本のノイズを追加した場合の結果

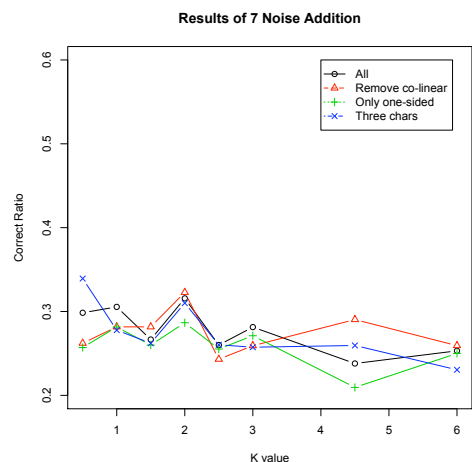


図 12 7本のノイズを追加した場合の結果

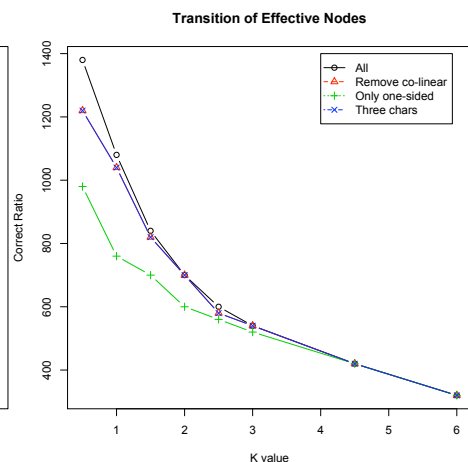


図 13 K値を変化させたときの有効ノード数の変化

本研究では、生物ネットワークのネットワークアラインメントのための、ノード間類似度を提案した。提案したノード間類似度は、ネットワークの微小な変化に対して敏感な反応をすることがわかった。このことから、このノード間類似度のみをスコア関数として用いたネットワークアラインメントでは、個々のネットワークの局所的な隣接関係は、あまり重視しないものとなると考えられる。局所的な構造も反映させながら、本研究で提案したノード間類似度をもつ、大域的な類似性を捉えられる特性をいかしたネットワークアラインメントを行うためには、アラインメントの評価関数にノード間の隣接関係を考慮する項を加える必要がある。

今後の展開として、上記特性を持つネットワークアラインメントのための評価関数の設計と、それをを用いたネットワークアラインメントアルゴリズムの提案があげられる。

参考文献

- 1) Oleksii Kuchaiev and Natasa Przulj, "Integrative network alignment reveals large regions of global network similarity in yeast and human", *Bioinformatics*, doi: 10.1093/bioinformatics/btr127, 2011
- 2) 唐門 準, 松尾 豊, 石塚 満, "リンクに基づく分類のためのネットワーク構造を用いた属性生成", *IPSI*, Vol.49, No.6, pp.2212-2223, 2008
- 3) 安富祖 仁, 岡崎 威生, 名嘉村 盛和, "共分散選択と PageRank に基づく評価関数による遺伝子ネットワーク推定", *SIG-BIO*, 58, pp.5-8, 2008
- 4) Daniel Marbach, Robert J. Prill, *et al*, "Revealing strengths and weakness of methods for gene network inference", *Proc Natl Acad Sci*, 107(14), pp.6286-6291, 2010
- 5) 安富祖 仁, 岡崎 威生, 名嘉村 盛和, "ネットワークアラインメントスコアに基づく遺伝子ネットワーク類似度", *SIG-BIO*, 22(4), pp.1-8, 2010
- 6) Kelly.B.P, Bingbing.Y, *et al*, "PathBLAST: a tool for alignment of protein interaction networks", *Nucl Acids Res*, 32, pp.83-88, 2004
- 7) Sharan.R, Suthram.S, *et al*, "Conserved patterns of protein interaction in multiple species", *Proc Natl Acad Sci*, 102(6), pp.1974-1979, 2005
- 8) Singh.R, Xu.J, *et al* "Pairwise global alignment of protein interaction networks by matching neighborhood topology", *Research in Computational Molecular Biology*, Springer, pp.16-31, 2007
- 9) Natasa Przulj, "Biological network comparison using graphlet degree distribution", *Bioinformatics*, 26(6), pp.853-854, 2010
- 10) 寺田 愛花, 瀬々 潤, "大域的ネットワークアラインメントを用いた遺伝子機能の比較", *SIG-BIO*, 24(12), pp.1-7, 2011