

## NETWORK SCREENING : A KNOWLEDGE-BASED METHOD FOR IDENTIFYING ACTIVE REGULATORY NETWORKS

齊藤, 秀  
九州大学大学院システム生命科学府

<https://doi.org/10.15017/21710>

---

出版情報 : 九州大学, 2011, 博士 (システム生命科学), 論文博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名：齊藤 秀

論文題目：NETWORK SCREENING: A KNOWLEDGE-BASED METHOD FOR IDENTIFYING ACTIVE REGULATORY NETWORKS (ネットワークスクリーニング：活性化制御ネットワーク同定のための知識ベースの手法)

区 分：乙

## 論 文 内 容 の 要 旨

近年の計測技術の飛躍的な発展により、細胞内の多数の分子の様々な特性を同時に計測する方法が確立された。それらの計測データから生命現象のメカニズムを反映する分子間相互作用（ネットワーク）の全体像を明らかにすることは重要な課題の一つと考えられている。本論文では、既知遺伝子制御ネットワーク構造群および構成分子の計測データを用い、計測条件下で活性化するネットワークを同定するための新規手法を提案する。提案手法の実際的な適用研究三例を示すことでその有用性を例証する。

DNA マイクロアレイ等の遺伝子発現データから遺伝子間制御ネットワークを推定する問題が設定され、Boolean Network, Bayesian Network, Graphical Gaussian Modeling, Mutual Information Network 等複数の数理モデルに基づく手法が開発されている。これらの手法による推定結果には、計測データを反映した遺伝子制御関係が網羅的に検出されていることが期待され、実問題に広く適用されている。一般に数理的な手法によるネットワーク推定結果には、非常に多数の既知および未知の制御関係が含まれる。推定結果の信頼性について評価が困難な点があり、特に新規制御関係の真偽については注意深い実験検証が要求される。

近年、生物学的実験的により検証された分子間相互作用を論文等から系統的に収集することによるデータベース化が精力的に行われている。収録されている相互作用は膨大な数であり、様々な生物種・組織・環境における多様な生命現象に関連したネットワークの集積となっている。従って、一般的な研究設定となる特定の環境・条件下における表現型に寄与するネットワーク構造の解明を想定した場合、該当データベースに収納されたネットワーク構造全体を安易に信頼するべきではなく、状況に応じた使い方が要求される。

このように、数理モデルに基づくネットワーク推定は、新規制御関係の発見の可能性を有するが、推定された制御関係に不確実性を含む。一方で既知情報に基づき構築されたネットワーク構造は、その制御関係に過去の実験検証結果が付随しているものの、研究対象に即したネットワーク構造変化を捕捉できない可能性を含む。

本論文では、上記二つのネットワーク解析のアプローチの問題点を克服するための新規手法を提案し、その実計測データへの適用例を示すことによって提案手法の有効性を検証する。

第一章では、本研究背景として、数理モデルに基づくネットワーク推定法および知見に基づくネットワーク構築に関する過去の研究を紹介し、それぞれの手法の問題点を明確化する。

第二章では、提案手法の詳細について解説する。はじめにネットワーク構造と対応する計測データの適合度を統計的に推定する方法を解説する。具体的には、グラフィカルモデルによるネットワーク構造の記述および尤度による適合度の数値化を行う。得られた適合度の構造特異性を統計的に評価するために、生成されたランダムネットワーク構造により推定された尤度分布のもとでの適合度の確率への変換方法について解説する。次に、シミュレーションによりネットワーク構造、ノイ

ズレベル、ノイズ分布、サンプルサイズ等の様々な条件における提案手法の頑健性を示す。さらに、多数の機能単位毎の既知ネットワーク構造群（参照ネットワーク）から計測データと整合性を示すネットワーク構造群を検出する手法“ネットワークスクリーニング”を提案する。続いて、大腸菌の既知制御ネットワーク群と嫌気的条件下で計測された遺伝子発現データを用いて、ネットワークスクリーニングによる特異的条件下で活性化されるネットワークの検出能力の検証結果を示し、実データへの適用可能性を例証する。

第三章では、提案手法を用いたより実際的な三例の解析例について、条件特異的活性化ネットワークの探索結果を示し、ネットワークスクリーニングの有効性を検証する。まず第一例では、2型糖尿病モデルラット特異的制御ネットワークの同定を試みた。この際、参照ネットワークとして、TRANCFAC データベースに収録されている転写因子とその被制御遺伝子の二項関係を、機能単位遺伝子セットデータベースである MSigDB により分類し、生物機能ごとに複数の制御ネットワークを作成した。ネットワークスクリーニングにより、2型糖尿病の病態進行に関連する活性化ネットワーク候補の抽出を試み、時間進行に応じた制御ネットワーク構造の変化を検出した。第二例では、ヒト iPS 細胞における多能性・自己再生能獲得のメカニズムの解明のために、山中4因子が活性化する制御ネットワークの同定を試みた。山中4因子に関するクロマチン免疫沈降 (ChIP) データを用い、4因子とその被制御遺伝子の二項関係を被制御遺伝子の生物機能ごとに分類することで、参照ネットワークを作成した。ネットワークスクリーニングの結果、シグナル伝達等の従来報告されていたネットワークに加え、細胞表面の糖鎖構造変化に関与するネットワークなどを未知のネットワークを含む28ネットワークの同定に成功した。第三例では、脳腫瘍のマスター制御因子の同定を試みた。先行研究において、相互情報量に基づくネットワーク推定法による6制御因子の絞り込みとそれらに関する生物学的実験検証により2因子がマスター制御因子として報告されていた。第一例と同様の方法で参照ネットワークを構築し、ネットワークスクリーニングを適用した結果、既報告の2つのマスター制御因子を含む6ネットワークを同定することに成功した。ただし、検出されたネットワークには22制御因子が含まれ、制御因子の絞り込みとしては不十分であった。そこで、path consistency algorithm によるネットワーク推定法により推定されたネットワーク構造での制御因子・被制御遺伝子関係と、ネットワークスクリーニングによる上記制御因子・被制御遺伝子関係との照応を行うことで、2つのマスター制御因子を含む4制御因子の絞り込みを実現した。

第四章では、第三章での解析結果を踏まえ、提案手法の方法論的な議論およびその長所と欠点を明確化する。さらに、今後の方法論的課題および分子測定技術の進展の状況に伴う提案手法の適用法に関する今後の展望について述べる。