

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20863

研究課題名(和文)ヌクレオソーム配置を介した遺伝子発現制御機構の解明：ゲノム高次構造と遺伝子共発現

研究課題名(英文) Impact of Nucleosome Positioning on Gene Coexpression Network Architecture

研究代表者

青木 裕一 (Aoki, Yuichi)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・助教

研究者番号：40747599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、モデル植物シロイヌナズナを対象に、遺伝子発現パターンが類似する遺伝子群(共発現遺伝子群)をゲノム情報から推定する手法の開発に取り組んだ。遺伝子発現制御に影響を及ぼす高次のゲノム特徴量としてヌクレオソームポジショニングに着目して解析を進めた結果、転写開始点近傍のヌクレオソーム形成状態が遺伝子の平均発現量に強く影響することや、平均発現量が同程度の遺伝子同士が強く共発現することを明らかにした。さらに、タンパク質コード領域の進化的新旧度とヌクレオソーム形成状態が強く相関することを発見し、遺伝子発現制御と遺伝子機能の両面から遺伝子共発現ネットワークの形成原理を理解するための基盤を構築した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated genomic features associated with the functional relationships of *Arabidopsis thaliana* genes by using gene coexpression data in ATTED-II. Gene coexpression, a similarity of gene expression profiles, provides a genome-wide approximation of functional gene relationships at transcriptional regulation level. In comparative analysis between the similarity of genomic features and the strength of gene coexpression, we found that genes exhibiting similar average expression level tend to be coexpressed strongly, and the average expression level can be well explained by nucleosome positioning around the transcription start site. We also revealed that the evolutionary oldness of protein coding regions strongly related to both nucleosome positioning and gene coexpression. We anticipate our results to be a starting point for understanding the mechanisms underlying cellular systems evolution, and for developing a genome-based gene function prediction method.

研究分野：分子生物学・バイオインフォマティクス・植物分子生理科学・ゲノム生物学

キーワード：遺伝子発現制御 遺伝子共発現 遺伝子共発現ネットワーク ヌクレオソーム シロイヌナズナ

1. 研究開始当初の背景

遺伝子共発現解析は、遺伝子発現プロファイルの類似性から協調的に機能する遺伝子ペアを推定する解析手法であり、機能未知遺伝子の機能同定に大きな威力を発揮する。研究代表者が運営に携わる遺伝子共発現データベース ATTED-II (<http://atted.jp>) は多様な植物研究に利用されており、二次代謝産物の生合成機構の解明をはじめとした幅広い生命現象の理解に貢献している [文献 1]。ところが、信頼性の高い遺伝子共発現情報の取得には多様な細胞状態を網羅した遺伝子発現プロファイルが必要であるため、トランスクリプトーム情報が不足している多くの非モデル生物では遺伝子共発現解析を行えないという問題がある。一方、塩基配列解析技術の飛躍的進歩によりゲノム配列情報が利用可能な生物種数は急激に増加している。したがって、もしゲノム情報のみから類似の発現プロファイルを示す(共発現する)遺伝子ペアを推定する技術を確立することができれば、より多くの生物種で遺伝子共発現解析による遺伝子機能の解明が可能となり、その波及効果は大きい (図 1)。

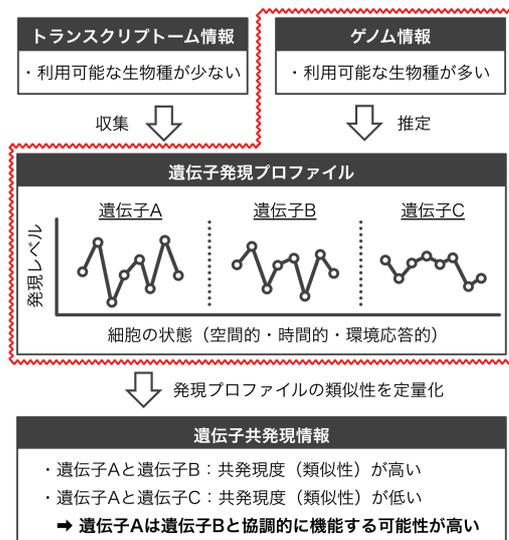


図 1 ゲノム情報に基づく遺伝子共発現解析

研究代表者は、この着想の実現を目指して「ゲノム配列の類似性を利用した共発現遺伝子ペアの推定手法」の開発に取り組み、転写開始点近傍の塩基配列やコドン使用頻度が類似の遺伝子ペアほど共発現しやすい傾向にあることを明らかにし、ゲノム配列から共発現遺伝子ペアが推定できる可能性を見出していた。しかしながら、前述した一次配列上の特徴だけでは十分な正確度での推定を実現することができず、より高次なクロマチン構造を考慮した遺伝子発現制御機構の理解が必要不可欠であることが示唆された。転写制御タンパク質 (トランス因子) とその標的 DNA 配列 (シス因子) の結合能を左右し遺伝子発現状態を決定する要因の一つとして、遺伝子上流領域のヌクレオソーム

配置状態がある。研究開始当初は、ヒトゲノムの機能解明を目指した ENCODE プロジェクトにおいて、多様な細胞型におけるヌクレオソーム配置状態が網羅的に決定され [文献 2]、細胞型特異的な遺伝子発現をはじめとした種々の遺伝子発現制御にヌクレオソーム配置が強く関与していることが数多く報告されていた。

<引用文献>

Obayashi T, Kinoshita K. Coexpression landscape in ATTED-II: usage of gene list and gene network for various types of pathways, *Journal of Plant Research*, 123:3, 2010, 311-319

Robert E. T. *et al.*, The accessible chromatin landscape of the human genome, *Nature*, 489, 2012, 75-82

2. 研究の目的

本研究は、高等植物においてゲノム高次構造の動的変化が遺伝子発現をいかに制御しているのか、その法則性を明らかにすることを目的としたものである。モデル植物シロイヌナズナ (*Arabidopsis thaliana*) を対象に、ヌクレオソーム配置 (Nucleosome Positioning) プロファイルと遺伝子発現プロファイルの比較解析から、ヌクレオソーム配置を介した遺伝子発現制御機構の解明に取り組んだ。さらに、ここで得られた知見を、研究代表者がこれまでに同定した遺伝子共発現予測に効果的な一次配列上の特徴量と組み合わせることで、ゲノム情報から遺伝子共発現を推定する新たなバイオインフォマティクスの手法の開発を試みた。

3. 研究の方法

次世代シーケンサーを用いたヌクレオソーム配置決定手法である MNase-Seq 法によって得られるヌクレオソーム配置プロファイルと、次世代シーケンサーを用いた遺伝子発現定量手法である RNA-Seq 法によって得られる遺伝子発現プロファイルとを比較し、ヌクレオソーム配置と遺伝子共発現の関係を解析した。また、個々の遺伝子のゲノム一次配列上の特徴がヌクレオソーム配置状態に及ぼす影響を解析し、階層的な遺伝子発現制御機構の階層間関係の解明を試みた。

4. 研究成果

個々の遺伝子の性質と遺伝子共発現の関係の解析から、共発現度が高い (遺伝子発現プロファイルが類似する) 遺伝子ペアは、同程度の平均遺伝発現量を示すことを見出した。また、ヌクレオソーム配置プロファイルと遺伝子発現プロファイルの比較解析から、転写開始点上流 40bp 領域のヌクレオソーム密度が平均遺伝発現量と強く相関することを発見した。これらの結果から、転写開始

点近傍のヌクレオソーム配置は、個々の遺伝子の平均的な転写活性の制御を介して、遺伝子共発現現象の発現に密接に関連していることが明らかとなった。また、タンパク質コード領域の特徴量との関係に焦点を当てて解析を進めた結果、タンパク質の進化的新旧度によってヌクレオソーム形成状態をある程度は推定可能であることを見出した。すなわち、進化的起源が古い遺伝子ほど転写開始点近傍のヌクレオソーム密度が小さいため平均遺伝子発現量が高く、逆に、進化的起源が新しい遺伝子ほど転写開始点近傍のヌクレオソーム密度が大きいため平均遺伝子発現量が低くなっていることが明らかとなった。以上の結果より、遺伝子発現制御と遺伝子機能の両面から遺伝子共発現ネットワークの形成原理を理解するための基盤を構築することができた。

また、本研究で得られたヌクレオソーム配置と遺伝子共発現の関係についての知見は、研究代表者が運営に関わる高等植物の遺伝子共発現データベース ATTED-II (<http://atted.jp>) および微細藻類の遺伝子共発現データベース ALC0db (<http://alcoodb.jp>) で提供する遺伝子共発現データの品質向上に反映し、応用を進めている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

##### [雑誌論文](計 3 件)

Obayashi T, Aoki Y, Tadaka S, Kagaya Y, Kinoshita K. ATTED-II in 2018: A Plant Coexpression Database based on Investigation of Statistical Property of the Mutual Rank Index, *Plant and Cell Physiology*, 査読あり, 59:e3, 2018  
DOI: 10.1093/pcp/pcx191

Aoki Y, Okamura Y, Tadaka S, Kinoshita K, Obayashi T. ATTED-II in 2016: A Plant Coexpression Database Towards Lineage-Specific Coexpression, *Plant and Cell Physiology*, 査読あり, 57:e5, 2016  
DOI: 10.1093/pcp/pcv165

Aoki Y, Okamura Y, Ohta H, Kinoshita K, Obayashi T. ALC0db: Gene Coexpression Database for Microalgae, *Plant and Cell Physiology*, 査読あり, 57:e3, 2016  
DOI: 10.1093/pcp/pcv190

##### [学会発表](計 24 件)

青木裕二, 大林武, 木下賢吾, シロイヌナズナの遺伝子共発現ネットワークに

おけるタンパク質細胞内局在の影響、第 59 回日本植物生理学会年会、2018 年 3 月 30 日、札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市)

青木裕二、人工知能技術の分子生物学研究への応用、日本農芸化学会中部支部第 181 回例会 (招待講演)、2017 年 12 月 9 日、金沢商工会議所 (石川県・金沢市)

青木裕二、深層学習を用いた植物分子生物学、植物科学シンポジウム 2017 (招待講演)、2017 年 12 月 4 日、東京大学本郷キャンパス (東京都・文京区)

青木裕二、生物ビッグデータ時代における人工知能の可能性、仙台プラズマフォーラム (招待講演)、2017 年 11 月 15 日、東北大学青葉山キャンパス (宮城県・仙台市)

青木裕二、遺伝子の機能推定における深層学習技術の活用、第 4 回東北大学人工知能学会研究会 (招待講演)、2017 年 11 月 13 日、東北大学青葉山キャンパス (宮城県・仙台市)

青木裕二、深層学習を用いた遺伝子の機能推定、第 35 回日本植物細胞分子生物学会大会 (招待講演)、2017 年 8 月 31 日、大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市)

青木裕二、植物研究への深層学習の応用、第 11 回植物バイオ研究会 (招待講演)、2017 年 4 月 25 日、バイオインダストリー協会 (東京都・中央区)

青木裕二, 大林武, 木下賢吾、Impact of Evolutionary Age on Gene Coexpression and Core Promoter Architecture in *A. thaliana*, 第 58 回日本植物生理学会年会、2017 年 3 月 16 日、鹿児島大学 (鹿児島県・鹿児島市)

青木裕二, 大林武, 木下賢吾、Impact of Evolutionary Age on Gene Coexpression Network and Gene Functional Relationship, 第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 12 月 1 日、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

青木裕二, 大林武, 木下賢吾、Impact of evolutionary age on gene coexpression network architecture, 第 5 回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2016)、2016 年 9 月 29 日、東京国際交流館プラザ平成 (東京都・江東区)

青木裕二, 大林武, 木下賢吾、Effect of

Nucleosome Positioning on Gene Co-expression Network in *Arabidopsis thaliana*, 第 34 回日本植物細胞分子生物学会大会、2016 年 9 月 2 日、信州大学 (長野県・上田市)

Aoki Y, Obayashi T, Kinoshita K. Impact of Evolutionary Age on Gene Co-expression Network Architecture in *Arabidopsis thaliana*, The 3rd CWRU-Tohoku Joint workshop Collaboration on Data Science Engineering (国際学会) 2016 年 8 月 9 日、東北大学青葉山キャンパス (宮城県・仙台市)

Aoki Y, Obayashi T, Kinoshita K. Gene age determines the fundamental structure of the gene coexpression network, 24th Annual International conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (国際学会) 2016 年 7 月 11 日、Orlando (USA)

Aoki Y, Obayashi T, Kinoshita K. Involvement of evolutionary age in transcription factor mediated gene regulatory network, 24th Annual International conference on Intelligent Systems for Molecular Biology RegGenSIG (国際学会) 2016 年 7 月 9 日、Orlando (USA)

Aoki Y, Obayashi T, Kinoshita K. Gene Coexpression Analysis of *Chlamydomonas* by Using ALCOdb, 17th International Conference on the Cell and Molecular Biology of *Chlamydomonas* (招待講演・国際学会) 2016 年 6 月 28 日、国立京都国際会館 (京都府・京都市)

青木裕一, 大林武, 木下賢吾, 遺伝子共発現による機能モジュール探索手法のラン藻への応用、平成 28 年度ラン藻ゲノム交流会 (招待講演) 2016 年 6 月 25 日、東京大学駒場キャンパス (東京都・目黒区)

青木裕一, 大林武, 木下賢吾, Identification of Genomic Features Associated with Gene Coexpression in *Arabidopsis thaliana*, 第 57 回日本植物生理学会年会、2016 年 3 月 19 日、岩手大学 (岩手県・盛岡市)

青木裕一, 大林武, 木下賢吾, Relationship Analysis between Nucleosome Positioning Dynamics

and Gene Coexpression, 第 38 回日本分子生物学会年会 (BMB2015) 2015 年 12 月 2 日、神戸ポートアイランド (兵庫県・神戸市)

青木裕一, 大林武, 木下賢吾, 藍藻の遺伝子共発現データベース構築の現状と課題、藍藻の分子生物学 2015、2015 年 11 月 16 日、かずさアカデミアホール (千葉県・木更津市)

青木裕一, 大林武, 木下賢吾, Relationship Analysis between 3D Genome Architecture and Gene Coexpression, 第 4 回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2015) 2015 年 10 月 30 日、京都大学宇治キャンパス (京都府・宇治市)

21 青木裕一, 大林武, 木下賢吾, ALCOdb を用いたクラミドモナスの遺伝子共発現解析、第 12 回クラミドモナス研究会、2015 年 9 月 3 日、中央大学 (東京都・文京区)

22 Aoki Y, Obayashi T, Kinoshita K. ALCOdb: a gene coexpression database for microalgal species, 23rd Annual International conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (国際学会) 2015 年 7 月 12 日、Dublin (Ireland)

23 青木裕一, 大林武, 木下賢吾, NGS データを駆使した非モデル生物の遺伝子共発現解析、NGS 現場の会第四回研究会 (招待講演) 2015 年 7 月 2 日、つくば国際会議場 (茨城県・つくば市)

24 青木裕一, 大林武, 木下賢吾, 微細藻類の遺伝子共発現データベース ALCOdb の構築と光合成研究への応用、第 6 回日本光合成学会年会、2015 年 5 月 22 日、岡山国際交流センター (岡山県・岡山市)

[図書] (計 1 件)

青木裕一, シーエムシー出版, AI 導入によるバイオテクノロジーの発展、2018 年、総 234 ページ (165-171 ページを執筆)

[その他]

高等植物の遺伝子共発現データベース ATTED-II, <http://atted.jp>

微細藻類の遺伝子共発現データベース ALCOdb, <http://alcoodb.jp>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

青木 裕一 (AOKI, Yuichi)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機  
構・助教

研究者番号：40747599