

令和元年9月4日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05325

研究課題名(和文)細胞内代謝シフトを解析、統合、理解するためのベイズモデリング

研究課題名(英文) Bayesian modeling for analyzing, integrating and understanding of intracellular metabolic shifts

研究代表者

島村 徹平 (Shimamura, Teppei)

名古屋大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号：00623943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、多階層のオミクスデータをベイズ的アプローチにより統合し、予測精度の高い階層横断的な代謝流束ネットワークを推定することにより、細胞内代謝シフトを解析、統合、理解するための方法論を開発する。また、代謝異常やがんにおけるエネルギー代謝のリプログラミングや薬剤抵抗性のメカニズム解明、疾病診断、各種疾患マーカーの探索などへの応用を試みる。シミュレーションデータおよび実データに本解析手法を適用した結果、以下のような成果を得た。(1) 過酷な環境においてがんが生き延びるための代謝シフトを解明し、(2) 酸性環境における腫瘍の悪性化にコレステロール代謝制御タンパク質が寄与することを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題は、本来多階層である情報を一部の分子のみ、あるいは1つの階層のみに着目して解析することで生じる情報損失を回避し、従来型アプローチの限界を克服することを目的としている。このための数理モデルの構築、推測、評価に関する一連の研究を確固たる理論基盤の上で実施することが本研究課題の学術的特色である。本研究が完遂されることで、分子生物学的アプローチだけでこれまで得ることの出来なかった新しい知見が得られる可能性は極めて高く、多因子疾患の分子病態解明や新規薬剤標的候補の合理的スクリーニングなど社会的ニーズの高い課題の解決に寄与することが期待されるため、本研究課題を推進する意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In this research, we developed an integrated Bayesian approach for multi-omics data in order to analyze, integrate, and understand intracellular metabolic shifts by estimating hierarchical cross-sectional metabolic flow networks with high prediction accuracy. We tried to apply to drug elucidation of energy metabolism in metabolic disorders and cancer, disease diagnosis, and search for various disease markers. As a result, we obtained the following results. (1) We clarified the metabolic shift for cancer growth in harsh environments, and (2) we discovered that the metabolic regulatory protein corresponding to the malignant transformation of the tumor in the acidic environment contributes.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：代謝ネットワーク

1. 研究開始当初の背景

細胞が織り成す生命現象は、DNA、RNA、タンパク質、代謝物などの異なる分子群によって構成される多階層の大規模分子ネットワークの働きによって実現されている。その最下層に位置する代謝制御ネットワークは、ゲノム情報の最終産物であるさまざまな代謝物質の反応式からなり、細胞の恒常性維持や環境適応を担っている。近年、細胞内外の代謝環境やエネルギー状態がさまざまな細胞内シグナル、転写環境、エピゲノム制御機構と密接に連動し、外界の環境変化に順応していることが明らかにされつつあるが、その複雑なクロストークの全貌は未だ明らかになっていない。そのため、確固とした理論的な背景のもとに、メタボロームを含むオミクスデータから有用な情報を抽出し、生命のシステムの統合理解に向けたデータ駆動型解析法に関する基礎的研究が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、従来型の数理アプローチの限界を克服し、高精度な代謝流束予測により多階層のクロストークを探索するため、ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームといった多階層オミクスデータをベイズ的アプローチに基づいて統合することにより、予測精度の高い階層横断的な代謝流束ネットワークを推定し、細胞内代謝シフトを解析、統合、理解するための方法論を開発する。多階層オミクス解析において、階層縦断的情報統合を行うベイズモデリングとそれによる代謝制御ネットワークと他階層とのクロストークの全容解明を目指す本研究課題は、本来多階層である情報を一部の分子のみ、あるいは1つの階層のみに着目して解析することで生じる情報損失を回避し、従来型アプローチの限界を克服することを目的とする。このための数理モデルの構築、推測、評価に関する一連の研究を確固たる理論基盤の上で実施する。

3. 研究の方法

本研究では、予測精度の高い階層横断的な代謝流束ネットワークを推定することにより、細胞内代謝シフトを解析、統合、理解するための方法論を開発することを目的として、以下の研究を行った。

(1) ベイズ的統合アプローチによる代謝流束モデリング

従来の代謝流束解析をベイズ統計の枠組みから定式化し、多階層オミクスデータを取り入れることを可能にするベイズ推定法を開発した。具体的には、ギブス自由エネルギーと熱力学第二法則に基づく代謝流束の方向性と代謝物の濃度比の関係、およびミカエリス・メンテン式に基づく代謝酵素濃度と代謝流束量の関係から、ベイズモデルの下で観測データを事前情報として組み込み、代謝流束と未観測の代謝物を推定する統計解析手法を開発した。

(2) 階層横断代謝ネットワークによる責任遺伝子の探索

推定した代謝流束ネットワークと他階層(ゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム)のオミクスデータから、代謝シフトによる多階層にまたがるクロストーク、および関連する可能性の高い責任遺伝子を網羅的に探索するシステム生物学的アプローチを開発した。

4. 研究成果

本研究では、シミュレーションデータおよび実データに本開発手法を適用し、以下のような成果を得た。

(1) 過酷な環境においてがんが生き延びるための代謝シフトを解明

がんは低酸素、低栄養などの過酷な環境においても代謝経路を流動的にシフトさせ生き延びることができるが、その複雑な分子機序は未だに明らかにされていない。本研究では、低酸素、低栄養、低酸素・低栄養下における4種類のがん細胞株(HeLa、

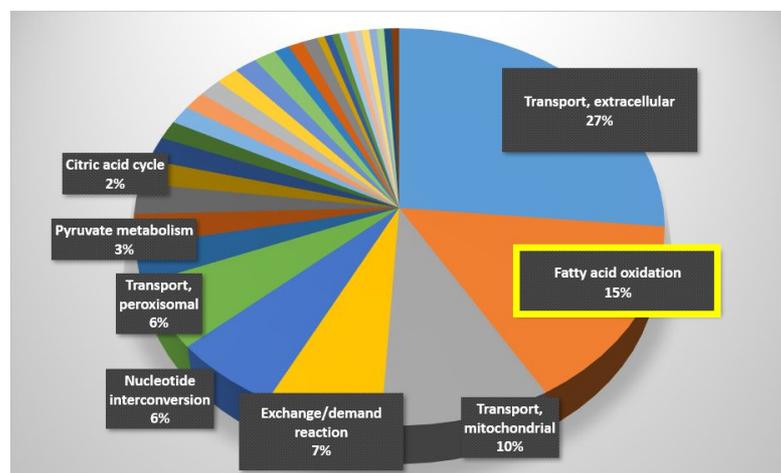


図 1: 低栄養、低酸素・低栄養特異的に変化する上位 200 個の代謝流束の機能カテゴリ

HepG2、T98G、A431) と正常線維芽細胞 (Fibroblast) における 311 個の代謝プロファイルデータを本解析手法に適用することによって、低酸素、低栄養、低酸素・低栄養特異的に変化する可能性のある代謝シフトを明らかにした(図1)。特に、低酸素下では嫌氣的解糖系によって ATP が産出される一方で、低栄養下、低酸素・低栄養下では脂肪酸代謝の酸化により ATP が産出されている可能性が示唆された(図2)。

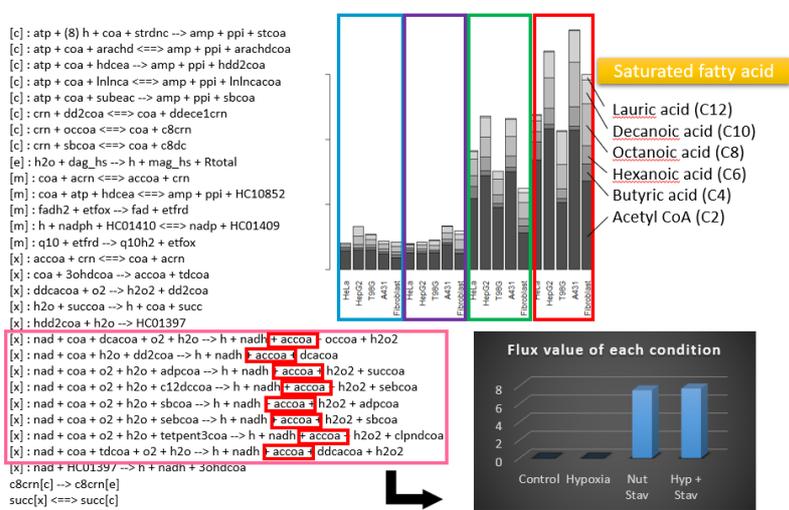


図 2：低栄養下、低酸素・低栄養下における脂肪酸の酸化反応に関わる代謝シフトの変化

(2) 酸性環境における腫瘍の悪化にコレステロール代謝制御タンパク質が寄与することを発見

固形がんにおいては不完全な血管構築による血流不全から、がんの中心部が低酸素状態に陥りやすく、その結果として酸性状態になることが知られているが、酸性状態におけるがん細胞の応答メカニズムや酸性環境によるがん悪化への影響はこれまで明らかにされていない。本研究では、東京大学先端科学技術研究センター大澤毅特任准教授との研究協力の下で、本研究で開発した手法を用いたマルチオミクスデータの解析から、酸性状態のがん組織において、コレステロール代謝のマスターレギュレーターである転写因子 SREBP2 が活性化され、コレステロール合成経路や酢酸代謝経路における一連の酵素群の発現を促進し、腫瘍増殖および患者予後に関与するなどがんの悪化に寄与することを明らかにした(図3)。

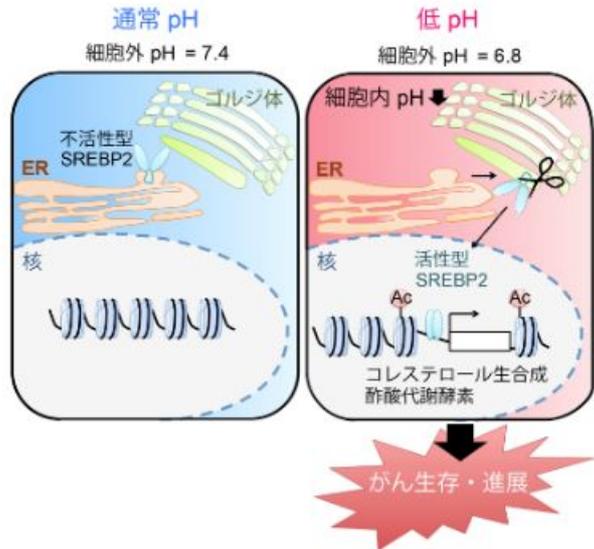


図 3：酸性環境におけるがん細胞の代謝応答メカニズム

5. 主な発表論文等

〔発表論文〕(計 14 件)(全て査読あり)

1. Kawakubo H, Matsui Y, Kushima I, Ozaki N, Shimamura T. A Network of Networks Approach for Modeling Interconnected Brain Tissue-Specific Networks. *Bioinformatics*. 2019 Jan 15. doi: 10.1093/bioinformatics/btz032. Epub ahead of print. PubMed PMID: 30649245.
2. Abe K, Hirayama H, Ohno K, Shimamura T. A latent allocation model for the analysis of microbial composition and disease. *BMC Bioinformatics*. 2018 Dec 31;19(Suppl 19):519. doi: 10.1186/s12859-018-2530-6. PubMed PMID: 30598099; PubMed Central PMCID: PMC6311924.
3. Shimamura T, Matsui Y, Kajino T, Takahashi T, Miyano S. GIMLET: Identifying biological modulators in context-specific gene regulation using local energy statistics. *Lecture Notes in Bioinformatics*. 2018 Jul; Volume 10834, Computational Intelligence

Methods for Bioinformatics and Biostatistics, 115-123. doi: <https://doi.org/10.1101/349928>.

4. Matsui Y, Miyano S, Shimamura T. Tumor subclonal progression model for cancer hallmark acquisition. *Lecture Notes in Bioinformatics*. 2018 Jul; Volume 10834, *Computational Intelligence Methods for Bioinformatics and Biostatistics*, 124-137. doi: <https://doi.org/10.1101/149252>.
5. Saito T, Niida A, Uchi R, Hirata H, Komatsu H, Sakimura S, Hayashi S, Nambara S, Kuroda Y, Ito S, Eguchi H, Masuda T, Sugimachi K, Tobo T, Nishida H, Daa T, Chiba K, Shiraishi Y, Yoshizato T, Kodama M, Okimoto T, Mizukami K, Ogawa R, Okamoto K, Shuto M, Fukuda K, Matsui Y, Shimamura T, Hasegawa T, Doki Y, Nagayama S, Yamada K, Kato M, Shibata T, Mori M, Aburatani H, Murakami K, Suzuki Y, Ogawa S, Miyano S, Mimori K. A temporal shift of the evolutionary principle shaping intratumor heterogeneity in colorectal cancer. *Nat Commun*. 2018 Jul 23;9(1):2884. doi: 10.1038/s41467-018-05226-0. PubMed PMID: 30038269; PubMed Central PMCID: PMC6056524.
6. Park H, Shimamura T, Imoto S, Miyano S. Adaptive NetworkProfiler for Identifying Cancer Characteristic-Specific Gene Regulatory Networks. *J Comput Biol*. 2018 Feb;25(2):130-145. doi: 10.1089/cmb.2017.0120. Epub 2017 Oct 20. PubMed PMID: 29053381.
7. Kondo A, Nonaka A, Shimamura T, Yamamoto S, Yoshida T, Kodama T, Aburatani H, Osawa T. Long Noncoding RNA JHDM1D-AS1 Promotes Tumor Growth by Regulating Angiogenesis in Response to Nutrient Starvation. *Mol Cell Biol*. 2017 Aug 28;37(18). pii: e00125-17. doi: 10.1128/MCB.00125-17. Print 2017 Sep 15. PubMed PMID: 28652266; PubMed Central PMCID: PMC5574049.
8. Kanki Y, Nakaki R, Shimamura T, Matsunaga T, Yamamizu K, Katayama S, Suehiro JI, Osawa T, Aburatani H, Kodama T, Wada Y, Yamashita JK, Minami T. Dynamically and epigenetically coordinated GATA/ETS/SOX transcription factor expression is indispensable for endothelial cell differentiation. *Nucleic Acids Res*. 2017 May 5;45(8):4344-4358. doi: 10.1093/nar/gkx159. PubMed PMID: 28334937; PubMed Central PMCID: PMC5416769.
9. Matsui Y, Niida A, Uchi R, Mimori K, Miyano S, Shimamura T. phyC: Clustering cancer evolutionary trees. *PLoS Comput Biol*. 2017 May 1;13(5):e1005509. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005509. eCollection 2017 May. PubMed PMID: 28459850; PubMed Central PMCID: PMC5432190.
10. Kondo A, Yamamoto S, Nakaki R, Shimamura T, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T, Yoshida T, Aburatani H, Osawa T. Extracellular Acidic pH Activates the Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2 to Promote Tumor Progression. *Cell Rep*. 2017 Feb 28;18(9):2228-2242. doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.006. PubMed PMID: 28249167.
11. Matsui Y, Mizuta M, Ito S, Miyano S, Shimamura T. D3M: detection of differential distributions of methylation levels. *Bioinformatics*. 2016 Aug 1;32(15):2248-55. doi: 10.1093/bioinformatics/btw138. Epub 2016 Mar 11. PubMed PMID: 27153581.
12. Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Shiraishi Y, Shimamura T, Yasunaga J, Totoki Y,

Chiba K, Sato-Otsubo A, Nagae G, Ishii R, Muto S, Kotani S, Watatani Y, Takeda J, Sanada M, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshida K, Makishima H, Iwanaga M, Ma G, Nosaka K, Hishizawa M, Itonaga H, Imaizumi Y, Munakata W, Ogasawara H, Sato T, Sasai K, Muramoto K, Penova M, Kawaguchi T, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Nakamaki T, Ishiyama K, Miyawaki S, Yoon SS, Tobinai K, Miyazaki Y, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Takeuchi K, Nureki O, Aburatani H, Watanabe T, Shibata T, Matsuoka M, Miyano S, Shimoda K, Ogawa S. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet.* 2015 Nov;47(11):1304-15. doi: 10.1038/ng.3415. Epub 2015 Oct 5. PubMed PMID: 26437031.

13. Seki M, Nishimura R, Yoshida K, Shimamura T, Shiraishi Y, Sato Y, Kato M, Chiba K, Tanaka H, Hoshino N, Nagae G, Shiozawa Y, Okuno Y, Hosoi H, Tanaka Y, Okita H, Miyachi M, Souzaki R, Taguchi T, Koh K, Hanada R, Kato K, Nomura Y, Akiyama M, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nat Commun.* 2015 Jul 3;6:7557. doi: 10.1038/ncomms8557. PubMed PMID: 26138366; PubMed Central PMCID: PMC4506514.
14. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet.* 2015 May;47(5):458-68. doi: 10.1038/ng.3273. Epub 2015 Apr 13. PubMed PMID: 25848751.

〔学会発表〕(計 18 件)

1. 島村徹平、がん免疫システムの時間・空間・個体間多様性を読み解くデータサイエンス、第 41 回日本分子生物学会年会 (招待講演) 2018/11/30、パシフィコ横浜、神奈川県。
2. 島村徹平、腫瘍内不均一性の一細胞トランスクリプトーム解析のためのバイオインフォマティクス、第 77 回日本癌学会学術総会 (招待講演) 2018/9/27、大阪国際会議場、大阪府。
3. 島村徹平、疾患メタゲノム解析のためのベイズモデリング、第 7 回生命医薬情報学連合大会(IIBMP2018) (招待講演) 2018/9/20、荘銀タクト鶴岡、山形県。
4. 島村徹平、がん微小環境における細胞間相互作用のモデリング、2018 年度統計関連学会連合大会 (招待講演) 2018/9/11、中央大学、東京都。
5. 島村徹平、データサイエンスとの連携・融合による生命科学研究の新時代、第 61 回日本神経化学学会大会 (招待講演) 2018/9/6、神戸国際会議場、兵庫県。
6. 島村徹平、バイオインフォマティクスにおけるスパースモデリング、日本行動計量学会 第 46 回大会 (招待講演) 2018/9/4、慶應義塾大学、東京都。
7. Shimamura T、Sparse Regression Modeling of Drug Response with A Localized Estimation Framework、The Pacific Symposium on Biocomputing (PSB) 2018、

2018/1/5、FAIRMONT ORCHID、アメリカ。

8. 島村徹平、生命科学におけるビッグデータ駆動型科学の实践と将来、2017 年度生命科学系学会合同年次大会（招待講演）2017/12/6、神戸ポートアイランド、兵庫県。
9. Shimamura T、GIMLET: Identifying Biological Modulators in Context-Specific Gene Regulation Using Local Energy Statistics、CIBB2017(Computational Intelligence methods for Bioinformatics and Biostatistics)、2017/9/7、カリアリ大学、イタリア。
10. Shimamura T、Sparse Regression Modeling of Drug Response with A Localized Estimation Framework、ISMB/ECCB2017(Intelligent Systems for Molecular Biology and the 16TH European Conference on Computational Biology)、2017/7/22、Prague Congress Centre、チェコ。
11. Shimamura T、Identifying modulators using local energy statistics、CMStatistics 2016（ERCIM2016）2016/12/11、セビリア大学、スペイン。
12. 島村徹平、システム生物学的アプローチに基づくオミックス統合解析、第 39 回分子生物学会年会（招待講演）2016/11/30、パシフィコ横浜、神奈川県。
13. 島村徹平、マルチオミックス情報に基づくがんのモジュレーター因子の網羅的探索、第 5 回生命医薬情報学連合大会(招待講演) 2016/9/30、東京国際交流館プラザ平成、東京都。
14. 島村徹平、局所距離相関に基づくモジュレーター因子の網羅的探索法、2016 年度統計関連学会連合大会（招待講演）2016/9/6、金沢大学、石川県。
15. 島村徹平、Analysis of Big Data – Genome Data -、実世界データ循環学サマースクール 2016（招待講演）2016/8/4、ハノイ工科大学、ベトナム。
16. 島村徹平、がんの俯瞰的理解のための統合的統計モデリング、第 38 回日本分子生物学会年会（招待講演）2015/12/2、神戸ポートアイランド、兵庫県。
17. 島村徹平、がん悪性化に寄与する発現制御調節因子のイン・シリコ探索、がんゲノムの情報と数理（招待講演）2015/9/30、東京大学医科学研究所、東京都。
18. Shimamura T、Discovering modulators of gene regulation by local energy statistics、IFCS2015、2015/7/7、ポローニャ大学、イタリア。

〔図書〕(計 1 件)

1. 島村徹平 他、メディカルドゥ、phyC - がん進化を推定・分類するためのデータ駆動型数理アプローチ：遺伝子医学 MOOK33 号「遺伝統計学と疾患ゲノムデータ解析 - 病態解明から個別化医療、ゲノム創薬まで - 」、242 - 247 (2018)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.nagoya-sysbiol.info/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：大澤 毅

ローマ字氏名：(OSAWA, Tsuyoshi)