

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00397

研究課題名(和文)位相幾何と超離散の融合によるシングルセルの遺伝子転写運動の解明

研究課題名(英文)Elucidation of gene transcription of single cell by fusion of topology and ultradiscretization

研究代表者

大田 佳宏(Ohta, Yoshihiro)

東京大学・大学院数理科学研究科・特任教授

研究者番号：80436592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：細胞実験データを再現する数理モデルを構築し、細胞実験では不可能な条件における転写現象の予測を可能とする研究を行った。本研究では、このような予測シミュレーションを位相幾何学を用いることでさらに進め、様々な疾患細胞の遺伝子発現のみならず、より深く転写機構の変化にまで迫った疾患の根本的な原因究明を行った。

さらに、これまでの細胞集団の平均的な解析だけでなく、1細胞レベルでの転写の計算機シミュレーションを行うことで、シングルセル解析などにおける細胞実験との比較も行い、分化能や発現量の高い細胞特有の転写機構についても独自の解明を進めた。

研究成果の概要(英文)：Transcription is a fundamental cellular process in which the RNA polymerase enzymes play a central role. In eukaryotes, RNA polymerase II (RNAPII) is responsible for this process, and genome-wide studies show that transcription by RNAPII is dynamically regulated. We constructed a mathematical model to reproduce cell experiment data and conducted a study to enable prediction of transcription phenomena under conditions impossible in cell experiments. In this research, we further advance such prediction simulation by using topological geometry for fundamental investigation of diseases closer to deeper transcriptional mechanism change. Furthermore, by conducting computer simulations of transcription at one cell level, not only the average analysis of cell populations so far but also comparison with cell experiments in single cell analysis. We also unveiled unique proprietary mechanisms of cell-specific transcription.

研究分野：数理科学

キーワード：位相幾何学 超離散系 遺伝子 転写

1. 研究開始当初の背景

(1) 遺伝子の転写とは、DNA 配列を鋳型に RNAPII という酵素によって遺伝子が読まれ、RNA が合成される現象を指す。この RNA 配列からアミノ酸やタンパク質が作られるため、遺伝子の転写機構は「生命の基本原則」と考えられており、そのメカニズムの解明が非常に重要視されている。一方で、転写の生成物である RNA は時間変異性が高く、微小不均一性を持つため、細胞を用いた実験において高時間分解能 (例えば数分間隔) の現象観察を行うことは難しいのが現状である。そこで、観察不可能な領域における高分解能の検証を可能とし、さらに構築した転写モデルの再現性を保証するため、位相幾何学や超離散系シミュレーションなどの数理工学的手法が必須となってくる。

(2) 関連分野の国内外の研究動向としては、1998年に Jülicher らが polymerization に関する確率論的動力学モデルを提唱した。同時期に、Hippel らは配列依存性のある転写の熱力学解析についての論文を発表し、近年では、Chowdhury らが離散数学を用いた粒子交通量理論を、転写の RNAP 渋滞モデルに応用した論文を発表している。しかし、これらの研究はすべてアルゴリズムの特性上、膨大な計算量を必要とするため、原核生物における DNA 上の局所的な数理モデリングを行ったにすぎず、現実の細胞を用いた実験データに適用できるものではない。さらに、転写モデルとしても非常に単純化したモデルを扱っており、エクソン・イントロン構造やタンパク質結合部位なども考慮していない。そこで我々は、ヒト遺伝子の細胞実験の解析、数理モデル化、計算機シミュレーションの融合により転写機構解明に向けた研究を行っている。これまでの研究成果としては、ヒト臍帯静脈内皮細胞である Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) 細胞を用いて、人の染色体にポリメラーゼ複合体が結合して RNA が作られてゆく様子をとらえることに成功し、さらに、応用数理解析によって、新規の遺伝子転写メカニズムを発見した。その論文が米国科学アカデミー紀要に掲載され、Science 誌の Editors' Choice や、Nature Asia-Pacific ハイライトに選ばれた。ここでは、これまでの定説とは違って、イントロン部位の RNA が転写の途中で消えていく Co-transcriptional splicing が起きていることを確認した。また、タンパク質 CTCF/Cohesin の有無で、ヒト遺伝子の転写を司る RNAPII の運動が変化する様子を世界で初めて発見した。例えばこの結果を応用し、癌細胞の遺伝子転写を制御する薬剤を開発することで、癌遺伝子の発現を調節する新しい治療法の可能性が示唆される。

2. 研究の目的

(1) 遺伝子の転写機構は生命の基本原則と考えられており、癌や糖尿病など主要な疾患とも関連が深く、そのメカニズムの解明が非常に重要視されている。しかしその一方で、細胞実験によって高い時空間分解能の解析を行うのには大きな困難が伴っているのが現状である。

(2) そこで本研究では、細胞実験のみでは検証不可能な領域において、代数的トポロジーや超離散系シミュレーションなどの数理工学的手法を融合することで、遺伝子転写における RNA polymerase II (RNAPII) のダイナミクスのモデル化と計算機シミュレーションを行った。さらに、その結果をシングルセル解析などの細胞実験データと比較解析することで、転写機構における新規知見を発見することを目的とした。本研究の成果によって、新しい転写数理モデルの理論を確立し、同時に遺伝子転写と疾患との関連を導くことで、将来的には転写創薬など新規薬剤の開発に貢献できると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子の転写における RNAPII ダイナミクス解明の研究には、その時間変異性と微小不均一性から多くの困難を伴うのが現状である。そこで本研究では、我々のこれまでの研究成果や独自プログラムを有効活用することで、遺伝子転写の時間・空間における依存性を精密に解析し、そこで得られる膨大なデータの解析から数理モデルを構築、さらに計算機シミュレーションによって遺伝子の転写原理を探求する。このように、細胞実験データ解析と数理モデリング・計算機シミュレーションの綿密な連携によって、上記した問題点や困難を克服し、新しい RNAPII ダイナミクスの機構解明を行った。

(2) 具体的な研究手法としては、(a) 転写の数理モデル構築のための細胞実験データからの特性抽出、(b) 代数的トポロジーと超離散系セルオートマトンを融合した RNAPII ダイナミクスの数理モデリング、(c) 計算機シミュレーションによる実験データの検証と新規転写機構の解明、の3項目からなり、以下にそれぞれの項目について詳しく述べる。

4. 研究成果

(1) 転写過程における高時間分解能の細胞実験において、大規模配列解析実験から産出される RNAPII のダイナミクス、エピゲノム修飾、クロマチンループ構造などの時空間数値データの解析を用いて、転写の数理モデル化のための特性抽出の研究を進めた。ここでは、主に細胞や疾患ごとの RNAPII 運

動の時空間情報を取得し、各種タンパク質結合情報とエピジェネティック修飾情報も取得してモデル化への活用を進めた。

(2) 1細胞レベルでのゲノム配列決定やRNA解析を行うことで、細胞集団の平均的な解析ではなく、個々の細胞の変化を動的に追いつき、論理的に理解することを目的として、1細胞レベルにおける転写機構の実験データから、独自プログラムを構築することで各細胞や疾患ごとのRNAPII実体の運動情報・各種タンパク質結合情報・エピジェネティック修飾情報を、染色体上に高精度な空間分解能として特性抽出する研究開発の準備を行った。

さらに、数理モデルにおいては、遺伝子の転写におけるRNAPIIの動態モデリングとして、RNAPIIの速度変化、停止、バックトラック、相互作用などのダイナミクスをより精細に再現するため、箱玉系に代表されるCAモデルのTotally Asymmetric Simple Exclusion Process (TASEP)をベースに、複数RNAPIIが相互作用をしながら移動していく蓄積排除モデルを改良して独自のCAモデルを構築した。

(3) 上記で開発した新規の転写数理モデルをベースに独自プログラムを構築することで、大規模計算機による遺伝子転写の計算機シミュレーションを行った。我々は、ヒトの長さ100kbp以上の一部の遺伝子について、転写運動の数理モデリングと計算機シミュレーションに成功している。その一例として、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)をTNF刺激した際のSAMD4A遺伝子における転写過程の細胞実験データと、我々の転写数理モデルによる計算機シミュレーション結果も出力した。ここでは細胞実験結果と、下段が計算機シミュレーションによる結果の比較が重要になるが、我々の転写数理モデルが、実際の転写過程の細胞実験データをよく再現できていることがわかる。

(4) 本研究では、より精度の高い数理モデル化を進めることで、遺伝子や疾患細胞特有の転写運動についてもシミュレーションを行った。

このように、現実の細胞実験データを再現する数理モデルが構築できたとき、この数理モデルによる計算機シミュレーションの大きな利点としては、細胞実験では不可能な条件における転写現象の予測が可能となることとがあげられる。例えば、DNA上に仮定の結合タンパク質を結合させ、転写速度変化率 γ を変化させた場合のRNAPIIの転写運動の挙動など、計算機シミュレーションによって転写運動がどのように変化するか予測を行うことも可能となる。

(5) 本研究では、このような予測シミュレ

ーションを位相幾何学を用いることでさらに進めて、様々な疾患細胞の遺伝子発現のみならず、より深く転写機構の変化にまで迫った疾患の根本的な原因究明を行った。

さらに、これまでの細胞集団の平均的な解析だけではなく、1細胞レベルでの転写の計算機シミュレーションを行うことで、シングルセル解析などにおける細胞実験との比較も行い、分化能や発現量の高い細胞特有の転写機構についても独自の解明を進めた。

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 0 件)

[学会発表] (計 4 件)

① 大田佳宏, “Ultradiscrete Modeling of Pol II dynamics for gene transcription”, BMB2015 第 38 回日本分子生物学会年会, 第 88 回日本生化学会大会 合同大会 (招待講演), 2015 年 12 月 03 日~2015 年 12 月 03 日, 神戸商工会議所 3 階 神商ホール B (第 27 会場)。

② 大田佳宏, “Cellular-automaton model of the cooperative dynamics of RNA polymerase II during the transcription process in human cells”, 文部科学省科学技術試験研究委託事業「数学・数理科学と諸科学・産業との協働によるイノベーション創出のための研究促進プログラム」生命ダイナミクスの数理とその応用 (招待講演), 2015 年 12 月 11 日~2015 年 12 月 11 日, 東京大学大学院数理科学研究科 大講堂。

③ 大田佳宏, “Dynamic Approaches to Living System in Cell Biology”, 第 68 回日本細胞生物学会大会 細胞生物学の生命動態研究シンポジウム (招待講演), 2016 年 06 月 16 日~2016 年 06 月 16 日, 京都テルサ大会議室 2017。

④ 大田佳宏, “AI Smart Robot Network for Biomedical Analysis AI in Asia (招待講演), 2017 年 03 月 06 日~2017 年 03 月 06 日, 早稲田大学国際会議場井深大 記念ホール。

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:

出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大田 佳宏 (OHTA, Yoshihiro)
東京大学・大学院数理科学研究科・特任教授
研究者番号：80436592

(2) 研究分担者

井原 茂男 (IHARA, Sigeo)
東京大学・先端科学技術研究センター・特任教授
研究者番号：30345136

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()