

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2023

課題番号：17K15050

研究課題名(和文)ゲノム構造大域的遷移の数理的解明

研究課題名(英文)Elucidating the 3D Genome Landscape

研究代表者

菅原 武志 (Sugawara, Takeshi)

高知大学・データサイエンスセンター・特任講師

研究者番号：60713005

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本計画では、細胞集団Hi-Cデータを用いたデータ駆動型モデリング手法でゲノム構造地形を定量化し、細胞周期や細胞分化に伴うゲノム構造変化を統一的に記述することを目指していた。しかし、サンプリングの困難さから手法の方向性を見直した。新たに提案する手法は、単一細胞Hi-Cデータと生成モデルを用いて細胞周期依存的ゲノム3次元構造変化を詳細に可視化するもので、データ数の少なさを補い、静的データから動的情報を抽出する点に独創性がある。これにより、ゲノム構造推定の新たなフェーズに発展し、進捗結果を学会で発表した。今後は細胞分化過程の解析にも応用予定であり、新たな研究分野への展開が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、Hi-Cデータ駆動型モデリング手法を用いてゲノム構造地形を定量化し、細胞状態変化に伴うゲノム構造変化を統一的に記述する点で学術的意義がある。細胞周期や細胞分化に伴うゲノム構造変化の数理的枠組みを細胞集団データから提案することを目指したが、サンプリングの困難さから軌道修正を行った。新提案手法は、単一細胞データと生成モデルを用いてゲノム3次元構造変化を詳細に可視化し、データ数の少なさを生成モデルで補う点に萌芽性があり、静的データから動的情報を抽出する手法にも独創性がある。この手法は他の単一細胞データ解析にも応用可能で、遺伝子動態やゲノム構造の多様性の解析に貢献し、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：The initial plan aimed to quantify genome structural landscapes using a data-driven modeling approach with bulk Hi-C data, and to comprehensively describe genome structural changes accompanying cell cycle and cell differentiation. However, due to difficulties in sampling, the methodological direction was reconsidered. The newly proposed method utilizes single-cell Hi-C data and generative models to visualize genome 3D structural changes dependent on the cell cycle in detail. This approach compensates for the scarcity of data and uniquely extracts dynamic information from static data. Consequently, this development has advanced genome structure estimation to a new phase, and the progress was presented at academic conferences. In the future, the method is planned to be applied to the analysis of genome structural transitions during cell differentiation, indicating potential expansion into new research areas.

研究分野：ゲノム生物学、生物物理学

キーワード：ゲノム構造変化 数理モデル データ駆動

## 1. 研究開始当初の背景

### 【研究概要】

本研究は、遺伝子が転写活性に応じて固有の核内配置(遺伝子テリトリー)を変える、という報告に基づき、「遺伝子の総体であるゲノムの核内構造」が細胞周期または細胞分化依存的にどのように変化するかを数理的に解明することをねらいとする。報告者はこの段階までに(1)細胞周期進行の間複数の遺伝子が準安定配置間を遷移する、(2)細胞分化過程でゲノム構造の揺らぎが減少する方向への変化が起こることを示唆する結果を得ていた。Hi-C データ駆動型モデリング手法により細胞周期進行または細胞分化での「ゲノム構造の自由エネルギー地形」を定量・可視化し、細胞状態変化に伴うゲノム構造変化を俯瞰的・統一的に記述する点に本研究の特色がある。

### 【遺伝子の核内配置変化】

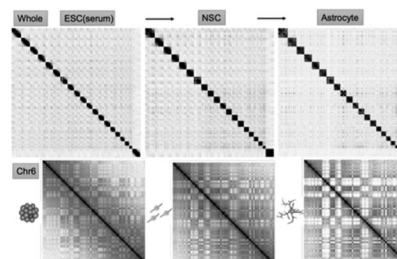
ヒトなどの高等生物の染色体は「染色体テリトリー」を維持し、植物細胞や酵母では「ラブル構造」をとる。これらの構造はクロマチンの動きを制約し、ゲノム上の遺伝子を特定の領域に位置づける。しかし、環境変化や細胞周期進行、細胞分化に伴い活性化した遺伝子は、テリトリー外の核膜孔付近や転写ファクトリーに局在する。遺伝子は転写活性に応じて核内配置を変化させるが、ゲノム全体の核内構造が細胞周期や細胞分化に依存してどのように変化するかは未解決である。

### 【ゲノム構造大域的遷移の細胞周期依存性】

報告者は、遺伝子座の核内配置が細胞周期に依存して変化することに興味を持ち、分裂酵母 *S. pombe* の遺伝子座をライブイメージングで観察した。SPB からの物理的距離を指標に解析した結果、遺伝子座は複数の配置間を移動し、遺伝子テリトリー間を遷移することが示唆された。統計的手法を用いて、この動態が細胞周期に依存していることを確認し、複数の遺伝子で同様の現象が観測された。これらの配置間遷移は、準安定染色体構造間の大域的遷移に対応すると考えられる。共同研究で、Hi-C データ駆動型モデリングにより、ゲノム構造が細胞周期依存的に変化することも明らかにしたが、複数の離散的準安定染色体コンフォメーションとその間の遷移の存在は示せていない。

### 【ゲノム構造大域的遷移の細胞分化依存性】

報告者は、細胞分化によるゲノム構造変化に興味を持ち、神経幹細胞分化を主に研究対象とする。マウス神経幹細胞は、転写因子 (*Ascl1*, *Hes1*, *Olig2*) 濃度によりニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトに分化し、転写因子の振動で未分化性を維持する。*Ascl1* はニューロンへの分化時に核内配置を変える。Hi-C 研究では、染色体が 1Mb 程度の TAD を基本単位とし、遺伝子接触が TAD で区画化される。報告者は、公開 Hi-C データを用いて神経幹細胞分化時の TAD 変化を解析した。分化後、染色体の圧縮が進み、テリトリー化が促進され、クロマチン相互作用の揺らぎが減少し、TAD の境界がシャープになることを確認した。これにより、細胞分化過程でゲノム構造が多様な状態から安定した特定の構造に変化すると予想されるが、定量的な 3D 再構築の研究はまだ存在しない。



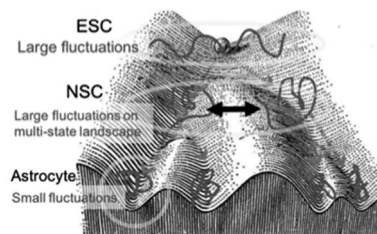
## 2. 研究の目的

これまでの研究・先行文献から報告者は、「染色体は複数の準安定な大域的構造間遷移を示し、ゲノムワイド転写パターン変化を伴う細胞周期進行・細胞分化に依存してその遷移プロファイルが質的に変化する」と期待する。本研究で報告者は、Hi-C データ駆動型モデリング手法を開発し、複数の準安定染色体構造の推定を計算機シミュレーションによって行う。

細胞分化過程は斜面を転がるボールに例えられ、分化した細胞は元の(発現)状態には戻れない。この分化過程の不可逆性は、Waddington の epigenetic landscape として概念化される。報告者は、Hi-C データ駆動型モデリングに基づいて推定されたゲノム構造の標本集団により得られる自由エネルギー地形から「ゲノム構造の landscape」を定量的に描写し、cell-cycle landscape(細胞周期依存性)と developmental landscape(細胞分化依存性)として両者の染色体構造変化を俯瞰的・統一的に記述するという着想に至った。具体的には研究期間内に以下の項目を明らかにする：

### (1) マウスの細胞分化依存的ゲノム構造大域的遷移

- Hi-Cデータ駆動型モデリングにより分化過程の各細胞種毎の(複数の)ゲノム構造を抽出
- 推定ゲノム構造から自由エネルギー地形を構成し、developmental landscapeを定量化



## (2) 分裂酵母の細胞周期依存的ゲノム構造大域的遷移

- Hi-Cデータ駆動モデリングから各細胞周期のゲノム構造を推定しイメージング結果との整合性を検証
- 推定されたゲノム構造から自由エネルギー地形を構成し、cell-cycle landscapeを定量化

## 3. 研究の方法

報告者はHi-Cデータの解析環境を構築した。本研究では、Hi-Cデータ駆動型染色体構造モデリングとシミュレーションのプラットフォームを開発し、分裂酵母の準安定ゲノム構造の細胞周期依存的遷移を解明する。

- (1)【ゲノムワイド contact map データ作成】公開Hi-Cデータを利用して分裂酵母やマウス細胞のcontact mapを作成。
- (2)【計算機シミュレーションプラットフォーム構築】並列計算と染色体構造の可視化アルゴリズムを作成。
- (3)【Hi-Cデータ駆動型モデリングを実装し、ゲノム構造をサンプリング】準安定ゲノム構造の抽出 → クラスタリングでゲノム構造の標本集団を類似したものにグループ化 → 準安定ゲノム構造間遷移の推定。
- (4)【自由エネルギー地形の構成と定量化】間期の自由エネルギー地形を描き、構造揺らぎの大きさを比較。
- (5)【イメージング結果との整合性の検証】推定された構造とライブイメージング結果を比較し、整合性を確認。

## 4. 研究成果

研究期間内に関連論文6報が発表されたが、コロナ禍や報告者自身のライフステージ上の問題もあり、アルゴリズムの改良に努めたものの、本計画の核心部分は当初の予定通り進行しなかった。最終年度には既存のアルゴリズムを見直し、新たな知見を基に改良を行い、新しい推定手法を開発して学会で発表した。

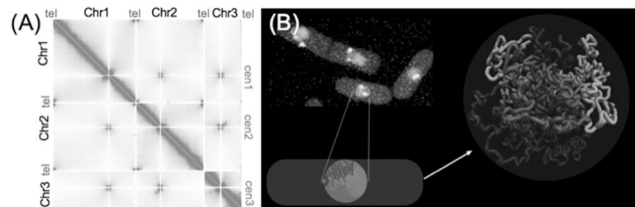
### (1) 当初の計画の困難

報告者は染色体構造のデータ駆動型モデリングを基にシミュレーションプラットフォームを構築し、ゲノム構造の推定を行った。過去の共同研究で得られた実験データとの整合性を確認し、妥当性を検証した。

計算リソースの不足を補うため、新たな計算機を購入してデータ集積速度を向上させた。

サンプリングした構造の標本集団から複数のゲノム構造を推定し、3D構造のクラスタリングにより類似構造に分類、推定されたゲノム構造から有効自由エネルギー地形の構築を試みた。さらに、構造の複雑さによる計算収束問題を解決するため、正解に近い初期値を探索しアルゴリズムを改善した。また「複数構造の概算法」を考案し、数値結果と比較した。

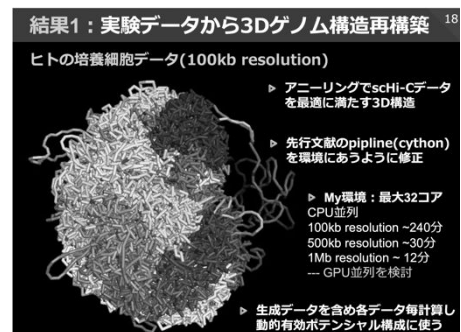
しかしながら、細胞集団のHi-Cデータを用いる限り、構造サンプリングの本質的な問題解決は難しいことを実感したため、サンプリング問題を容易にする「単一細胞データを用いる手法」開発への軌道修正を決めた。



### (2) 軌道修正と新たな展開

上述の経験を基に、最終年度には単一細胞Hi-C (scHi-C) データと生成モデルを用いたゲノム構造推定という新たなテーマに研究を進展させた。この手法では、単一細胞ごとのゲノム構造が推定されるため、3D構造のクラスタリングによりデータ集団を類似構造に分類することが可能になる。単一細胞実験は取得データ数が少ないのが欠点だが、生成モデルによりデータを増やすことでその弱点を補う。公開されている細胞周期依存的 scHi-C データを利用し、最新の生成モデルや自動微分を駆使して、以下のステップを踏むことで「細胞周期にわたるゲノム 3D 構造動態推定」を行っている：

- 単一細胞Hi-Cデータのマッピング
- 各細胞の3Dゲノム構造再構築 (右図参照)
- 次元削減で3Dゲノムの「周期軌道」を可視化
- 生成モデルでデータ生成
- 細胞周期時間の関数として有効ポテンシャルを推定
- 細胞周期地形を使いIMDシミュレーション



これにより、本テーマはゲノム構造推定の新たなフェーズに発展し、進捗結果を学会で発表することができた。細胞分化過程におけるゲノム構造遷移推定も単一細胞データを用いて進める計画である。したがって、期間内の研究遂行により、本計画の核心部分は当初の予定通り進行しなかったものの、新たな研究分野への展開も見据えた重要な成果を上げることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Takeshi Sugawara, Kunihiko Kaneko	4. 巻 18
2. 論文標題 Chemophoresis engine: A general mechanism of ATPase-driven cargo transport	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1010324
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pcbi.1010324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sugawara Takeshi, Kaneko Kunihiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Chemophoresis Engine: Universal Principle of ATPase-driven Cargo Transport	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2021.10.15.463834	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Soya Shinkai, Masaki Nakagawa, Takeshi Sugawara, Yuichi Togashi, Hiroshi Ochiai, Ryuichiro Nakato, Yuichi Taniguchi, Shuichi Onami	4. 巻 2
2. 論文標題 PHi-C: deciphering Hi-C data into polymer dynamics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NAR Genomics and Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 lqaa020
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/nargab/lqaa020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Soya Shinkai, Takeshi Sugawara, Hisashi Miura, Ichiro Hiratani, Shuichi Onami	4. 巻 118
2. 論文標題 Microrheology for Hi-C Data Reveals the Spectrum of the Dynamic 3D Genome Organization	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 2220-2228
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bpj.2020.02.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ito Hiroaki, Sugawara Takeshi, Shinkai Soya, Mizukawa Satoshi, Kondo Ayaka, Senda Hisamichi, Sawai Kengo, Ito Koki, Suzuki Sayaka, Takaine Masakatsu, Yoshida Satoshi, Imamura Hiromi, Kitamura Kenji, Namba Toshinori, Tate Shin-ichi, Ueno Masaru	4. 巻 511
2. 論文標題 Spindle pole body movement is affected by glucose and ammonium chloride in fission yeast	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 820 ~ 825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.02.128	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Sugawara, Akatsuki Kimura	4. 巻 59
2. 論文標題 Physical properties of the chromosomes and implications for development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Development, Growth, Differentiation	6. 最初と最後の頁 405-414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12363	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ritsuko Arai, Takeshi Sugawara, Yuko Sato, Yohei Minakuchi, Atsushi Toyoda, Kentaro Nabeshima, Hiroshi Kimura & Akatsuki Kimura	4. 巻 7
2. 論文標題 Reduction in chromosome mobility accompanies nuclear organization during early embryogenesis in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-03483-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Takeshi Sugawara, Kunihiko Kaneko
2. 発表標題 Chemophoresis engine: Theory of cargo transports using ATP hydrolysis
3. 学会等名 ON Workshop: Sensors, Motors and Behaviors at the Origin of Life (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菅原武志
2. 発表標題 Toward a theory of intracellular droplet self-organization
3. 学会等名 日本物理学会第 74 回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Sugawara, Kunihiko Kaneko
2. 発表標題 Chemophoresis Engine: Theory of ATPase-driven Cargo Transports
3. 学会等名 The 59th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅原武志, 福岡創, 石島秋彦, 伊藤創祐
2. 発表標題 鞭毛モーター回転時系列データからのエントロピー生成率推定
3. 学会等名 第 5 回新学術領域会議
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅原武志, 福岡創, 石島秋彦, 伊藤創祐
2. 発表標題 べん毛モーター回転時系列データからのエントロピー生成率推定
3. 学会等名 第 6 回新学術領域会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菅原武志, 福岡創, 石島秋彦, 伊藤創祐
2. 発表標題 べん毛モーター時系列データ解析とエントロピー生成率(EPR)推定
3. 学会等名 第7回新学術領域会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菅原武志
2. 発表標題 液滴誘導型細胞内走化性の理論
3. 学会等名 第61日本生物物理学学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菅原武志
2. 発表標題 液滴-遺伝子相互作用の現象論モデル
3. 学会等名 日本物理学会2024年春季大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 菅原武志
2. 発表標題 生成モデルを用いた3Dゲノム動態予測
3. 学会等名 日本物理学会2024年春季大会
4. 発表年 2024年



〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------