

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K11535

研究課題名（和文）複雑生物情報ネットワークにおけるダイナミクスと制御性の統合情報解析

研究課題名（英文）Integrative analysis of dynamics and controllability in biological information networks

研究代表者

ホセ ナチエル（Nacher, Jose）

東邦大学・理学部・教授

研究者番号：60452984

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ある状態から別の状態へ遷移・進化する生体システムにおける制御性を研究するために、さまざまな種類の生体データを調べ、いくつかの制御手法やアルゴリズムを提案した。代謝フラックス相関と制御理論アルゴリズムの統合により、健康な状態からがん状態へのダイナミックな移行に関する新しい知見を得ることができた。一方、老化現象については、遺伝子発現プロファイルを統合することで、生涯にわたって動的に生成される確率的なタンパク質ネットワークを分析する新しい制御性モデルを用いて調査した。さらに、感染していない細胞から感染した細胞への移行も研究された。また、多層ネットワーク制御モデルも提案された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

複雑なシステムの完全制御の実現は、生物学的、社会的に強い意味を持つかもしれない。車をコントロールできるのは、車のシステムを完全に理解しているからである。同じ原理が、複雑な生物学的プロセスやヒトの疾患にも適用されるはずである。したがって、提案するアルゴリズムと計算手法は、複雑な生物学的システムの知識と制御を強化するのに役立つと信じている。いくつかの論文や学会での発表に加え、制御やネットワーク、複雑系に関する深い知識を持たない社会人にも理解できるよう、主な研究成果を書籍にまとめた。

研究成果の概要（英文）：In this research, we examined different types of biological data, from metabolic fluxes to gene expression profiles and protein interaction networks, and proposed several control methods and algorithms to study controllability in biological systems, specially those that are transitioning or evolving from one state to another. The integration of metabolic flux correlation with control theory algorithms captured new insights on the dynamic transition from healthy to cancer states. On the other hand, ageing process was investigated using a new controllability model that analysed dynamically generated probabilistic protein networks across lifespan by integrating gene expression profiles. Moreover, viral infection that involves the transition from uninfected to infected cells was also studied using two independent controllability models. A multi-layer network control model as well as other models using different control methods such as maximum matching were also proposed.

研究分野：生命情報科学

キーワード：制御性 情報解析 代謝経路 タンパク質相互作用ネットワーク 遺伝子発現データ 支配集合 複雑生物情報ネットワーク

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

システムに対する理解は、それを自在に制御する能力によって反映される。制御可能性は、制御理論と複雑ネットワーク科学分野を融合させた有望なフレームワークとして急速に台頭してきた。制御理論は従来、比較的規模の大きくないシステムを対象としてきましたが、複雑なネットワーク技術との融合により、大規模なシステムの制御可能性に取り組むことができるようになってきている。制御性を調べるために、当初は最大マッチング(MM)フレームワークが提案されましたが、システムのネットワーク構造は、制御するために必要なドライバーノードの数に大きな影響を与えることが分かっている。我々は、生体システムに多く存在するスケールフリーネットワークにおいて、ドライバーノードの数を大幅に削減できる点で大きなメリットがあることから、最小支配集合(MDS)制御フレームワークを提案した。

2. 研究の目的

可制御性に関する数学的・計算機的な理論モデルは研究コミュニティによって急速に提案されていますが、可制御性手法を用いたデータ駆動型の解析、特に病気に関連した遷移、遺伝子発現プロファイルや代謝フラックスの動的変化、正常/非感染細胞から感染細胞への遷移に関するものは、あまり注目されていません。そこで本研究では、上記のようなプロセスに関連する複数の生物学的データからなる大規模ネットワークシステムに適用可能な、新しい可制御性モデルとアルゴリズムの開発に焦点を当てます。

3. 研究の方法

最近の研究では、多くの種類のがんが特定の代謝プロセスを制御していることが明らかになっている。ここでは、代謝フラックスの観点から、健康状態からがん状態への動的な移行に関する新たな知見を捉えることができる制御フレームワークを提案した [1]。一方、最大6層、数千ノードのネットワークを効率的に計算できる多層制御アルゴリズムも提案した [2]。この新規アルゴリズムを用いて、主要な植物系統にわたるゲノムワイドな大規模代謝ネットワークについて、データシートを用いた多層制御性問題の最適解を初めて探索し、その進化的変化について研究しました。ウイルス感染のダイナミクスも計算生物学の中心的なトピックである。我々は、ウイルス感染、特にヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)とC型肝炎ウイルス(HCV)をパラダイムとして、感染細胞の制御をモデル化し、ウイルス制御タンパク質を特定するアルゴリズム手法を提案した[3]。提案した制御性手法により、正常/非感染細胞から感染細胞への遷移を調べることができました。さらに、重要な動的生物学的プロセスのひとつに老化がある。脳の加齢に伴う変化については、これまで制御性の観点から検討されていませんでした。ここでは、20~99歳の個人の正常な脳4領域の遺伝子発現プロファイルをまとめ、寿命に応じた確率的なタンパク質ネットワークを動的に生成した。そして、確率的複合ネットワークにおいて重要なタンパク質を、MDSフレームワークを用いて効率的に同定する新しいアルゴリズムを開発した[4]。また、MM制御法などの他のアプローチも検討した。MM法では、1つのドライバーノードが複数のターゲットノード(ドリブンノード)に制御信号を送ることができると仮定されているが、これはある種の複雑なネットワークでは適切でない可能性がある。ここでは、制御カテゴリにおける駆動ノードの識別と分類を行う新しいアルゴリズムを開発し、生物学的ネットワークの研究に適用した[5]。また、健康な状態と癌の状態に対応する遺伝子発現プロファイルと生物学的ネットワークを統合する畳み込みニューラルネットワークの新しいモデルを開発しました[6]。このモデルでは、スペクトラルクラスタリングを用いて、癌と健康な状態を分類した。この研究は、データ統合の重要性だけでなく、予測技術におけるネットワーク構造の関連性を示している。さらに、生物学的ネットワークにおける間欠的ノード(すべてのMDS解ではなく、少なくとも1つのMDS解に現れるノード)の重要性を測定する新しいアルゴリズムを提案し、それらが従来考えられていたよりも重要な役割を果たすことを実証しています。この指標は単純であるが、その計算は困難であり、効率的なアルゴリズムが提案された[7]。

4. 研究成果

(1) 多くの種類のがんの標的は、特定の代謝プロセスやパスウェイである。我々は、4つの健常組織とがん組織に対応する代謝ネットワークを編集し、代謝フラックス変化の観点から健常-がん転移を分析した。ドライバーノードとして機能し、ネットワーク全体を制御するノードの最小セットを特定する確率的な最小支配集合(PMDS)モデルを使用しました。制御理論とフラックス相関解析の組み合わせにより、がん状態では対応する健常状態よりも少ない数のコントローラーが必要であることが示された。これらの結果は、がんの代謝は、より合理的なフラックス分布によって特徴付けられ、より少ない目標に焦点を当て、より少ない制御要素によって制御される可能性があることを示している[1]。

(2) 開発したMDSベースの多層アルゴリズムを主要な植物系統の代謝に適用することで、制御性の観点から進化的な分析を行うことができた[2]。その結果、各生物種のペアにおいて、機能

的な代謝クラスの子セットは、共通の酵素の子セットを用いてより効率的に制御できることが示された。このモデルは、例えば、薬物ターゲットのための酵素やタンパク質の共通セットを特定することによって、複数の種を制御するための将来の方向性を開くものである。この戦略は、複数の種類の有害な細菌を殺すことができる薬剤を開発するのに役立つと考えられる。また、細胞ネットワークは個人によって異なる可能性があります。しかし、今回の計算結果は、多くの患者さんに対して同じ薬剤のセットを特定できる可能性を示唆している。

(3) 次に、ウイルス感染は、ウイルスが細胞全体を制御することができる生物学的プロセスの一つであり、正常/非感染状態と感染状態を比較することができるため、ウイルス感染についても研究しています。ヒト免疫不全ウイルス1型(HIV-1)とC型肝炎ウイルス(HCV)を用いたネットワーク制御性解析では、ウイルスが、ダイナミックに組織化された宿主システムを効率的に制御するために、既存の重要な制御ノードを主に標的とし、未感染のネットワークよりも少ないノードで済むことを実証した[3]。さらに、MDSモデルによって特定された宿主ドライバーノードは、経路全体に分散しており、ウイルスと標的となった宿主ノードの高い制御中心性によって、細胞を効果的に制御することができます。この結果は、静的な単一状態のネットワークに限定した従来の解析と比較して、制御理論がウイルスによる宿主システムの搾取をより完全かつダイナミックに理解できることを示している。

(4) 老化は、寿命を通じて、複数のタイプの細胞および分子の劣化と損傷の直接的な結果である。ここでは、制御可能なアプローチを用いて老化プロセスを研究した。20-99歳の正常な脳4部位の遺伝子発現プロファイルを用い、寿命に渡る動的な確率的タンパク質ネットワークを生成した。これらのネットワークは、20~99歳の個人の正常な4つの脳領域の遺伝子発現プロファイルを使用して動的に生成された[4]。その結果、同定された重要なタンパク質は、よく知られた老化遺伝子と有意に濃縮されていることが示された。特に、いくつかの生物学的プロセスが濃縮されていることから、新たな老化遺伝子候補が同定される可能性がある。このモデルは、有向性ネットワークの問題に対応するために拡張され、さまざまな有向性生物系やパスウェイへの応用が進められている[8]。

(5) 一方、MMアプローチでは、1つのドライバーノードが複数のターゲットノード(駆動ノード)に制御信号を送ることができると仮定しているが、これは特定の複雑なネットワークでは適切でない可能性がある。しかし、提案したアルゴリズムと代謝経路の広範なデータ解析により、MMアプローチではドライバーノードの数がドリブノードの数より少なくなることが実証されました。さらに、マルチシグナルドライバーノードによって制御される駆動ノードは、重要な生物学的機能に関連しているか、他の機能パスウェイと大きく共有されている。そのため、ドライバーノードとドリブノードの数の違いに対応するために、MMに制約を加える制御性モデルが必要である。一方、代謝パスウェイにおける重要な駆動ノードを決定するために、提案アルゴリズムを適用した。この解析は、代謝経路における特定の重要な駆動ノードの生物学的機能を評価するために用いられた[5]。一方、複雑なネットワークの研究を活かし、健康状態やがん状態に対応する遺伝子発現プロファイルと統合されたタンパク質相互作用ネットワークを処理できる畳み込みニューラルネットワーク法を開発しました。スペクトルクラスタリングを用いることで、ネットワークデータを2次元画像に変換し、ニューラルネットワークで分類することができる[6]。

(6) 制御性の観点からは臨界ノードが最も重要であるが、間欠ノードの解析により、間欠ノードが従来考えられていたよりも重要な役割を果たすことが明らかになった。しかし、MDSはNP困難問題であり、また計算にはMDS問題のすべての解が必要であるため、間欠ノードの計測問題は非常に困難である。そこで、ハミング距離を用いた新しいアルゴリズムが提案された[7]。また、ほとんどの結果は、ネットワークの可制御性に関する最近の書籍に記述され、要約されている。この本は、この分野を初心者に紹介することを目的としているため、専門家と社会の両方に理解され、配布されることを期待した[9]。

<引用文献>

- [1] J.-M. Schwartz, H. Otokuni, T. Akutsu and J. C. Nacher
Probabilistic controllability approach to metabolic fluxes in normal and cancer tissues
Nature Communications, 10:2725(1-9), (2019).
- [2] J.C. Nacher, M. Ishitsuka, S. Miyazaki, T. Akutsu
Finding and analysing the minimum set of driver nodes required to control multilayer metabolic networks, Scientific Reports 9:576(1-12), (2018).
- [3] V. Ravindran, J. C. Nacher, T. Akutsu, M. Ishitsuka, A. Osadccenco, V. Sunitha, G. Bagler, J.-M. Schwartz, D. L. Robertson Network controllability analysis of intracellular signalling reveals viruses are actively controlling molecular systems, Scientific Reports 9:2066(1-11), (2019).
- [4] E. Yamaguchi, T. Akutsu and J. C. Nacher,
Probabilistic critical controllability analysis of protein interaction networks

integrating normal brain ageing gene expression profiles, *Int. J. on Molecular Sci.*, 22(18):9891(1-21), (2021)

[5] Y. Shinzawa, T. Akutsu and J. C. Nacher

Uncovering and classifying the role of driven nodes in control of complex networks
Scientific Reports 11:9627(1-13), (2021)

[6] T. Matsubara, T. Ochiai, M. Hayashida, T. Akutsu and J. C. Nacher

Convolutional neural network approach to lung cancer classification integrating protein interaction network and gene expression profiles, *Journal of Bioinformatics and Computational Biology* 17:1940007(1-11), (2019)

[7] W. Someya T. Akutsu and J.C. Nacher

生物学的なネットワークの制御における intermittent 頂点の重要性の定量化アルゴリズムについて 情報処理学会 第 72 回バイオ研究発表会情報処理学会 IPSJ SIG Technical Report, vol. 2022-B10-72, no. 8, 2022.

[8] Y. Tokuhara, T. Akutsu and J.C. Nacher

生物学的確率有向ネットワークにおける重要制御頂点の同定アルゴリズム

情報処理学会 第 72 回バイオ研究発表会情報処理学会 IPSJ SIG Technical Report, vol. 2022-B10-72, no. 7, 2022.

[9] 阿久津 達也, ホセ・ナチエル

複雑ネットワークと制御理論, 森北出版 216 pp. (2023)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6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 Eimi Yamaguchi, Tatsuya Akutsu and Jose C. Nacher,	4. 巻 22(18)
2. 論文標題 Probabilistic critical controllability analysis of protein interaction networks integrating normal brain ageing gene expression profiles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal on Molecular Sciences,	6. 最初と最後の頁 9891 (1-21)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22189891	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 Yuma Shinzawa, Tatsuya Akutsu and Jose C. Nacher	4. 巻 11
2. 論文標題 Uncovering and classifying the role of driven nodes in control of complex networks	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9627 (1-13)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88295-4	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 Jean-Marc Schwartz, Hiroaki Otokuni, Tatsuya Akutsu and Jose C. Nacher	4. 巻 10
2. 論文標題 Probabilistic controllability approach to metabolic fluxes in normal and cancer tissues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2725(1-9)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10616-z	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 Teppei Matsubara, Tomoshiro Ochiai, Morihiro Hayashida, Tatsuya Akutsu and Jose C. Nacher	4. 巻 17
2. 論文標題 Convolutional neural network approach to lung cancer classification integrating protein interaction network and gene expression profiles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Bioinformatics and Computational Biology	6. 最初と最後の頁 1940007(1-11)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0219720019400079	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 J.C. Nacher, M. Ishitsuka, S. Miyazaki, T. Akutsu	4. 巻 9
2. 論文標題 Finding and analysing the minimum set of driver nodes required to control multilayer metabolic networks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 576(1-12)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-37046-z	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 V. Ravindran, J. C. Nacher, T. Akutsu, M. Ishitsuka, A. Osadcenco, V. Sunitha, G. Bagler, J.-M. Schwartz, D. L. Robertson,	4. 巻 9
2. 論文標題 Network controllability analysis of intracellular signalling reveals viruses are actively controlling molecular systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2066(1-11)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38224-9	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5件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Jose C. Nacher
2. 発表標題 Recent developments on controllability methods integrating gene expression profiles and biological networks
3. 学会等名 International Conference on Intelligent Computing 2021 -The 1st International Workshop on Mathematical Methods for Analyzing Biological Data- (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 J.C. Nacher
2. 発表標題 Controllability Methods and Convolutional Neural Network Approach for Precision Network Medicine
3. 学会等名 20th Int. Conf. on System Biology: Workshop Precision Network Medicine in the era of big data (PreMED '19) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 J.C. Nacher
2. 発表標題 Controllability and Data Mining Integrating Transcriptome Data and Biological Networks
3. 学会等名 5th International Conference on Biomedical and Bioinformatics Engineering (ICBBE 2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 W. Someya T. Akutsu and J.C. Nacher
2. 発表標題 生物学的なネットワークの制御におけるintermittent頂点の重要性の定量化アルゴリズムについて
3. 学会等名 情報処理学会 第 72 回バイオ研究発表会情報処理学会IPSJ SIG Technical Report, vol. 2022-BI0-72, no. 8, 2022.
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y. Tokuhara, T. Akutsu and J.C. Nacher
2. 発表標題 生物学的確率有向ネットワークにおける重要制御頂点の同定アルゴリズム
3. 学会等名 情報処理学会 第 72 回バイオ研究発表会情報処理学会IPSJ SIG Technical Report, vol. 2022-BI0-72, no. 7, 2022
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 阿久津 達也, ホセ・ナチエル	4. 発行年 2023年
2. 出版社 森北出版	5. 総ページ数 216
3. 書名 複雑ネットワークと制御理論	

〔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
---------	---------