

令和 4 年 10 月 20 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461920

研究課題名(和文) 新たなネットワーク中心分子を標的とした効率的な癌治療法を開発するための基礎的研究

研究課題名(英文) Basic Research on Cancer Genes with Network Centrality

研究代表者

森 努 (Tsutomu, Mori)

福島県立医科大学・看護学部・准教授

研究者番号：60244373

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：癌の生物学的特性は、ネットワーク「中心性」を示す遺伝子群により決定付けられている。これらの遺伝子は癌以外に多くの病態に関わるため、ネットワーク構築に占める中心性因子の機能を解明することは、広い医学分野で必要である。私たちはネットワーク中心性を持つ遺伝子を発端とし、システム生物学に軸足を置いて遺伝子の持つ中心性の数学的な掘り下げを行い、遺伝子間の相互依存性を定式化することに成功した。さらに、特定された遺伝子間相互依存性を情報科学の方法論に従って解釈することにより、未知遺伝子の機能を高速に計算できるようになった。本成果により、疾患関連遺伝子の同定や治療標的の発見が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ネットワーク中心性を示す遺伝子は癌など多くの病態に関わるため、その機能解明が重要である。私たちは中心性遺伝子のひとつNIRF/UHRF2を発端とし、中心性の数理的な掘り下げを行うことにより、遺伝子が構築するネットワーク構造を定式化した。ここで、遺伝子ネットワーク情報は遺伝子産物の分子情報量を圧倒的に上回るとの知見を得た。これは遺伝子情報の既存パラダイムを書き換えるものであろう。さらに、情報理論に基づく大規模計算で遺伝子間相互作用を解析することで、未知遺伝子の機能を実験に依存せず高速計算できるab initio遺伝子軌道法を開発した。本法は、未発見の疾患遺伝子の同定や、治療標的の発見に繋がる。

研究成果の概要(英文)：Biological properties of cancer are characterized by a group of genes with "network centrality". Because these genes are involved in the pathophysiology of many diseases, elucidation of their roles in the constructing architecture of gene networks is a major challenge in broad area of medical science. Starting from a research on a centrality gene with cell-cycle regulatory functions (NIRF/UHRF2), we focused on the mathematical foundation of gene centrality, and discovered a general principle of mutual dependence between genes. Moreover, by applying an informatic methodology to our observations, we were able to interpret genetic information in several minutes. Our technologies developed in this research program will accelerate identification of therapeutic target genes and biomarkers.

研究分野：システム生物学

キーワード：システム生物学

1. 研究開始当初の背景

癌の生物学的特性の決定には、情報ネットワーク上位因子、すなわち「中心性」を示す遺伝子群が主要な役割を演じている。これらの遺伝子は癌以外にも多彩な病態に関わることから、生体ネットワークの構築に占める中心性因子の役割を明確にすることは、幅広い医学領域で必要である。しかし従来の情報科学では、データ量の顕著な増大に対応すべき学問体系の構築が不十分であった。なぜなら、遺伝情報は多彩な様式で同時表出され、その変化も連続的あるいは離散的と不均一なため、情報の総体を統一的に把握することが極めて困難だからである。私たちは細胞周期とエピジェネティクスの制御を結び、癌関連分子ネットワークの中心に位置する核タンパク NIRF/UHRF2 の分子機能を追求する過程で、上記の問題点を解決する必要性を認識するに至った。

2. 研究の目的

生体情報システムの構築と形成に果たす中心性因子の役割を明確にすることで、複雑系である生命現象を理解し、癌その他の疾患の予防治療に役立てる。その一般的な方法論を確立すること。

3. 研究の方法

数学的手法を駆使することで、中心性遺伝子が持つ一般的な情報特性を明確にするとともに、既存の生命科学を統合可能な新たな学問領域を創造する。そのため 遺伝子の情報に関する新しい理論体系を構築すること、それに基づいた遺伝子情報解析法やその他の検証手段を開発すること、さらに これらの結果を wet 実験の所見と付き合わせることで、検証を行うとともに課題を明らかにする。

4. 研究成果

【成果の概要】

私たちはネットワーク中心性を持つ NIRF を発端として、システム生物学の立場から遺伝子の示す中心性を数学的に掘り下げ、遺伝子間の相互依存性を定式化することに成功した。この結果、公共データベースのように異なる条件の下で独立に取得されたデータを大規模な範囲に渡り網羅的に用いる場合でも、データが包含する複数事象の相互依存性を、統計的有意に、効率的かつ正確に特定することが可能となった。本成果は遺伝子の種類を問わずに用いることができ、繰り返し解析する場合も同一の手法で行い得るため、簡便に統一的解析が行える。さらに、特定された相互依存性を情報科学の方法論に従って解釈することにより、未知遺伝子の機能を、高速に算出することが出来るようになった

(特許第 6820621 号)この方法により、NIRF が染色体安定性と細胞周期制御の接点に位置することが算出された。実際、モデルマウスを用いた実験でも NIRF がクロマチン修飾を介して腫瘍性疾患に関わることが判明し、計算結果の妥当性が示された。

【癌と中心性遺伝子】

癌の発生と進展には、中心性を持つ遺伝子が関与する。その理由は、生理的に中心性が大きな遺伝子ほど、癌細胞においても表現型に大きな影響を与えるからである。

癌の発生と進展の過程では、生物進化と類似の機序により遺伝子進化が生じる。この際に癌細胞が利用するのは、ほとんどが正常細胞で既に稼働している遺伝子機能であって、癌細胞固有の変化はむしろ少ないことに注目すべきである。これは一般の生物進化の過程でも同様であり、新しい遺伝子が生じることよりも、既存の遺伝子を利用する場合が圧倒的に多い。従って、癌細胞で重要な中心性遺伝子とは、正常細胞でも重要な生理的機能を果たしているものばかりである。すなわち、「癌は生物進化の跡を辿って進化する」と捉えることができよう。この方向で考えれば、ヒト癌の中心性遺伝子を特定する作業とは、長い生物進化の過程で確立した、正常細胞中のネットワーク中心性の本質を明らかにすることに帰着する。この際、数理的手法を採用する必要があるため、私たちはまず、遺伝子の概念を数理的に捉え直すこととした。

【遺伝子の概念】

生命は遺伝子の存在様式である。情報単位たる遺伝子の存在目的は、生物の fitness に貢献することであり、その情報自体の存在確率に対して、数億年間に及ぶ長期的な影響を与える。遺伝子は遺伝子産物の構造をコードし、それを通じて物質・エネルギー代謝を支配し、形態と機能を制御する。そして 40 億年の進化の末、複雑な body plan を構築し、中枢神経系と免疫系に代表される高次機能系を産み出すなど、極めて深遠な機能を獲得するに至った。この過程で中心的な役割を演じてきたのは情報の進化である。

遺伝子は莫大かつ多彩な情報をコードする。それは個々の細胞では、遺伝子産物の量的変化・構造変化・分解制御・局在変化・複合体形成・クロマチン制御など多彩な様式で表出され、その変化も連続的あるいは離散的と不均一である。さらに、時間的・空間的な発現特性により、多細胞生物としての形態機能や、社会生物学的な表現型を示すとともに、それらを通じて自然選択される。この広がりある情報の総体を統一的指標で把握することは、従来極めて困難であった。そこで遺伝子が発

揮する情報を統一的に扱える数値的指標の開発を最初に行った。その指標は、遺伝子中心性の数学的表現である。

【情報中心性】

大規模な情報を持つ遺伝子の集合において中心性をいかに定義づけるかは重要な問題であり、従来数々の指標が開発されてきた。これらの多くは、遺伝子ネットワークを遺伝子ノードと遺伝子間のエッジで構成されるものとし、ノードを取り巻くエッジ結合のトポロジカルな特性をもって、そのノードの重要性を数値的に評価するものである。しかし現実の遺伝子は 40 億年にも及ぶ進化を経ており、「すべての遺伝子が他のすべての遺伝子との間に」複雑な相互関係を確立するに至っている。従来の指標はこの「広汎性」という、複雑系としての遺伝子システムが持つ著しい特徴を見落としており、新たな指標を確立する必要がある。

そこで私たちは、情報中心性 information centrality という新しい指標を開発し、その計算を実行するプログラムを開発することによって、ネットワークに占める重要な遺伝子を同定することとした。この情報中心性の概念の基礎にあるのは、遺伝子の本質そのものについての視点の転換である。

【タンパクと生物進化】

ワトソン・クリックの DNA 2 重らせん構造の発見の後、分子生物学の支配的パラダイムは、「遺伝子はタンパクをコードすることで生物を設計する」というものであった。しかしタンパクの進化速度は（種類にも拠るが）、100 アミノ酸あたり、約 1 千万年に 1 つのアミノ酸置換が生じる程度に過ぎない。しかもほとんどのアミノ酸置換は、生理機能を進化させる有利な突然変異ではなく、中立ないしほぼ中立（弱有害ではあっても中立遺伝子とほぼ同等に振る舞う）な変異である。

タンパクの進化で表現型進化を説明することが困難であることは、多くの例が示している。最初の例として、古生代初めのカンブリア期において、約 800 万年という、生命の歴史全体から見れば極めて短い期間に、生物の形態機能が爆発的進化を遂げた事例を考える。このカンブリア爆発が生命史上まさに画期的な出来事であったにも関わらず、この期間には、形態進化から想像されるほど大きな遺伝子進化は生じなかったとされている。驚くべきことに、遺伝子の大きな進化は、カンブリア爆発の 3 億年も前に起こっている。したがって大規模な遺伝子進化の後も非常に長い期間に渡って表現型進化はほとんど起こらず、逆に、遺伝子進化がほぼ起こらなくとも表現型は爆発的に進化した。つまり、遺

伝子進化と表現型進化は、オーバーラップしなかったのである。

つぎの例として、新生代での生物進化を考える。ユカタン半島に墜落した隕石によって恐竜が絶滅し、中生代が終焉を迎えた KT 境界以来、わずか 6,500 万年しか経過していないことは、意識されるべきである。それから現在までに、個々のタンパクは高々数個程度のアミノ酸置換しか経験しておらず、しかも多くのアミノ酸置換は、タンパクの生理機能の進歩には直接結びつかない類いのものだった。タンパク一次配列の進化を重視する限り、生物の進化は、KT 境界以降ほとんど生じていないと想像できるだろう。しかし現実には、新生代に入ってから哺乳類の表現型進化は目覚ましいものがあり、陸海空すべてのニッチを制覇したのみならず、ヒトという、中枢神経系の高度に発達した種族を産み出すに至った。

ここで、進化した脳機能を持つホモサピエンスが登場したのは、ごく最近（約 25 万年前）であることが注目される。とりわけ、ヒトが高度文化を持ち始めたいわゆる「大躍進」はわずか 5 万年前に始まったばかりである。ヒト中枢神経系の超複雑な構造と機能を構築するための必要情報量がいかに莫大であるかを思えば、このわずか数十万年に獲得された遺伝情報の質と量の大きさは想像を絶するものである。このとき、有利なアミノ酸置換が生じるまでに必要な、1 千万年を単位とする時間の長さを思えば、哺乳類とヒトの表現型進化を、タンパク構造の進化だけで説明するのは非常に困難であると言わざるを得ない。以上から、「タンパクが遺伝情報を担う主体である」という現代分子生物学のパラダイムは、厳しく問い直されるべきである。

【遺伝子概念と情報中心性】

前段の考察から、遺伝子の機能を解析するには、タンパク配列のみに注目する方法では、充分から程遠いことが明らかである。これは現代分子生物学の手法のみならず、遺伝子概念そのものを、生物進化の考察に基づいて根底から修正する必要があることを示している。それでは、現在のヒト遺伝子が長い進化の末に獲得した、「タンパク構造以外の情報」とは一体何だろうか？これまで、木村資生博士の「中立説」ならびに、太田朋子博士の「ほぼ中立説」には、遺伝子進化では表現型進化を説明できないという限界が存在していた。すなわち、進化の過程で獲得される遺伝情報の中で、最も重要な情報は既知の遺伝子概念を超える領域に存在するに違いない。

私たちは先人たちの集団遺伝学の手法を応用することによって、アミノ酸配列以外の部分で遺伝子情報が進化することを見出した。

見出された新しい情報は、これまでの解析手段では検出できない情報である。私たちは、従来眼に見えなかった、この遺伝情報を可視化するための基礎理論を開発した。その理論とは、各遺伝子の「情報中心性」を表現する数学的方法論である。これが遺伝子機能の可視化に繋がる理由は、情報中心性が遺伝子機能の拡大を意味するからである。この拡張された遺伝子機能を数理的に定義することで、タンパク構造を超える情報の担い手として、遺伝子の概念を根底から書き改めることが可能となった。

次なる課題は、この数理的手段に基づいて情報中心性を計算する、現実的な手法の開発であった。私たちは大規模実験データに基づいて数値計算を実行するアルゴリズムを開発した（特許第 6820621 号）。このプログラムによって遺伝子間の相互依存性を求め、情報中心性を算出することにより、生理的に大きな重要性を持つ遺伝子を容易に特定することが可能となった。

【検証】

「情報中心性」は遺伝子機能の大きさの指標であるのみならず、質的な指標でもある。すなわち、情報中心性に基づく解析によって、未知遺伝子の機能を、高速に算出することが出来るようになった。この方法によって、中心性遺伝子と癌の病態との関連性を網羅的に解析し、NIRF を含む放射線感受性遺伝子群に共通するネットワーク特性を見出した。この特性を持つ遺伝子の中には、エピジェネティック制御遺伝子や細胞周期制御遺伝子が含まれることが判明し、wet の実験結果とも合わせて、計算結果の妥当性を確認することができた。

5 . 主な発表論文等

Koki Ueda, Kazuhiko Ikeda, Tsutomu Mori et. al, Hmga2 collaborates with JAK2-V617F in the development of myeloproliferative neoplasms. Blood Advances, 1, 15, 1001-1015, 2017. (査読有)
DOI 10.1182/bloodadvances.2017004457

〔産業財産権〕

取得状況（計 1 件）

名称：相互依存性の特定方法
発明者：森 努，河村 隆
権利者：公立大学法人福島県立医科大学
種類：特許
番号：特許第 6820621 号
出願年月日：2018 年 3 月 30 日
取得年月日：2021 年 1 月 7 日
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.nirf.jp>

6 . 研究組織

(1)研究代表者
森 努 (MORI, Tsutomu)
福島県立医科大学・看護学部・准教授
研究者番号：60244373

(2)研究分担者
鈴木 弘行 (SUZUKI, Hiroyuki)
福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：30322340

杉野 隆 (SUGINO, Takashi)
静岡県立静岡がんセンター・病理診断科・
医長
研究者番号：90171165

増田 知之 (MASUDA, Tomoyuki)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：70372828
(平成 26 から参画)

池田 和彦 (IKEDA, Kazuhiko)
福島県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90381392
(平成 26 から参画)

(3)連携研究者
夏目 敦至 (NATSUME, Atsushi)
名古屋大学・医学部・准教授
研究者番号：30362255

(4)研究協力者
鷓木 元香 (UNOKI, Motoko)
九州大学・生体防御医学研究所・助教
研究者番号：30525374