

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25830142

研究課題名(和文)細胞内シグナル伝達ネットワークの情報論的解析

研究課題名(英文)Information theoretical analysis of signaling network

## 研究代表者

宇田 新介(UDA, SHINSUKE)

九州大学・生体防御医学研究所・准教授

研究者番号：20599609

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：シグナル伝達系に着目し、情報理論の枠組みを適用することで、定量的にシグナル伝達系の情報伝達を評価した。実際の細胞のシグナル強度を1細胞レベルで計測した実データを用い、情報伝達を相互情報量によって測ることに成功している。

PC12細胞の情報伝達を調べた結果、成長因子の種類によらず早期応答遺伝子へと伝達される情報量は約1ビット程度であったが、成長因子の種類によって、情報伝達に用いる主な経路は異なることがわかった。また、阻害剤を用いた薬理的摂動に対して、伝達される情報量は頑強に保たれる傾向があることがわかった。情報伝達が頑強である要因のひとつとして、相補性があることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Robust transmission of information despite the presence of variation is a fundamental problem in cellular functions. However, the capability and characteristics of information transmission in signaling pathways remain poorly understood. We describe robustness and compensation of information transmission of signaling pathways at the cell population level. We calculated the mutual information transmitted through signaling pathways for the growth factor, which mediated gene expression. Growth factors appeared to carry only information sufficient for a binary decision. Information transmission was generally more robust than average signal intensity despite pharmacological perturbations, and compensation of information transmission occurred. Information transmission to the biological output of neurite extension appeared robust. Cells may use information entropy as information so that messages can be robustly transmitted despite variation in molecular activities among individual cells.

研究分野：情報科学

キーワード：システム生物学 シグナル伝達 情報理論

### 1. 研究開始当初の背景

細胞は、環境変化へ適応したり、他の細胞からの信号を情報処理することにより生体組織の一部として適切に振る舞うためには、環境変化や生体組織に関する情報を捉え、適切に伝送する必要がある。しかし、情報処理の仕組みは、未だ不明な部分が多く、特に数理モデルを用いた定量的な観点からの研究は少なかった。

情報は、細胞内シグナル伝達と呼ばれる主にタンパク質の生化学反応による変化をシグナルとしたネットワークにより伝達されるが、従来はネットワークを構築する分子自体を調べるのが主要なテーマであり、どれくらいの情報が伝達されるのかという観点からの研究は少なかった。特に、実際に1細胞ごとにリン酸化活性などのシグナル強度を観測すると、観測ノイズによるばらつきを差し引いてもシグナル強度自体にばらつきがあり、「シグナル強度がばらつく中で、細胞がどのくらいの情報量をどのように伝達しているのか」については不明なところが多い。筆者らの興味は、ばらつきがある中で細胞内シグナルによって伝達される情報を定量的に調べることにある。伝達される情報の定量は、細胞内シグナル伝達を工学分野における通信システムに見立て(図1)、シャノンの情報理論の枠組みを用いた情報量の定式化に従い、細胞内シグナル伝達を解析した。しかし、解析するためには1細胞ごとのシグナル強度を定量的かつ大量に測定することが必要であった。筆者らは、先行研究としてQIC (Quantitative Image Cytometry) と呼ばれる定量的大量計測手法の開発に成功しており、今回そのQICを用いた測定を行い、細胞内シグナルが伝達する情報量を実際に測定データから算出して解析を行った。

### 2. 研究の目的

細胞の情報処理において特に重要な役割を担うと考えられているシグナル伝達系の情報伝達に着目し、シグナル伝達系の情報伝達を定量的かつ体系的に実際の細胞において評価することを目的とする。

### 3. 研究の方法

シャノンの情報理論の枠組みを用いれば、送信者が受信者に信号を送ることで伝達される情報量は、相互情報量という尺度で測ることができる。細胞内シグナル間の相互情報量を調べるには、細胞のシグナル強度を1細胞ずつ大量かつ定量的に測定する必要がある

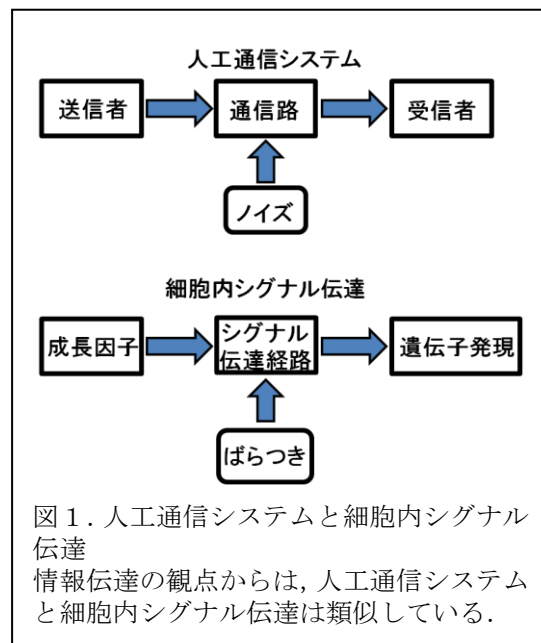
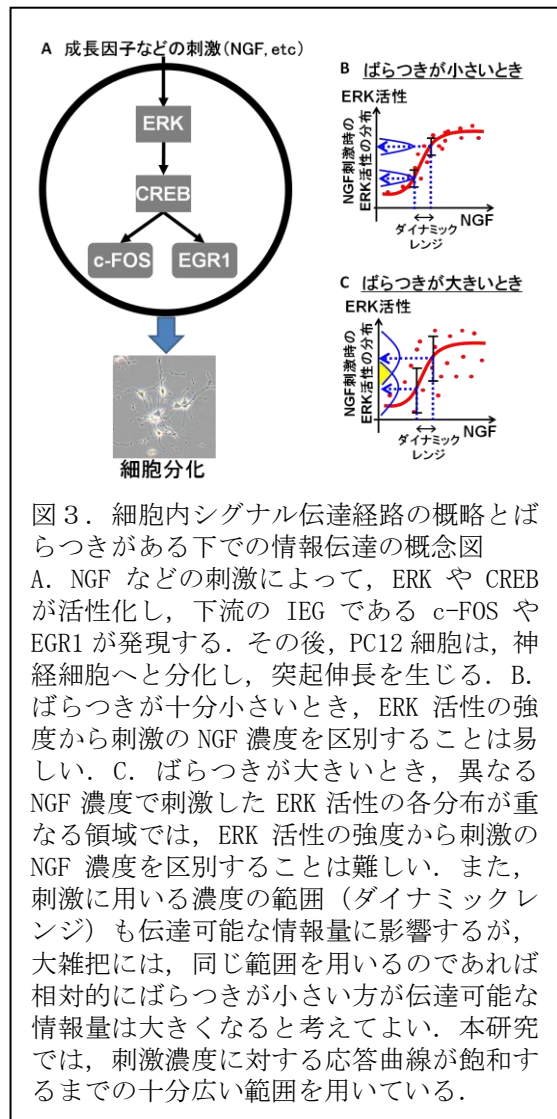
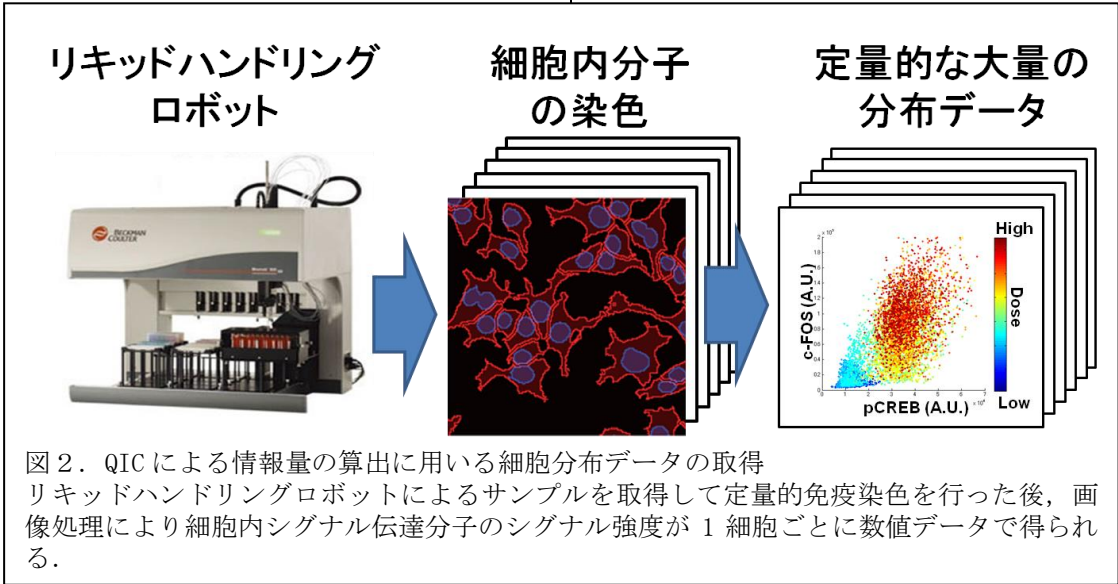


図1. 人工通信システムと細胞内シグナル伝達  
情報伝達の観点からは、人工通信システムと細胞内シグナル伝達は類似している。

るが、従来の測定方法では実現が困難であった。しかし、筆者らは定量的な免疫染色法であるQICを開発し、液体ハンドリングロボットを用いた自動化装置と画像処理技術の併用により、細胞のシグナル強度を1細胞ずつ大量かつ定量的に測定することに成功した10) (図2)。その結果、細胞内シグナル間の相互情報量を実際に調べることができるようになり、細胞内シグナルによって伝達される情報量(図3)を定量的に解析できるようになった。

細胞のシグナル強度を1細胞ずつ測定するには、QIC以外にもライブイメージングが有力である。ライブイメージングでは、同一細胞の時系列を追った測定ができるのが大きな強みであるが、細胞に導入したプローブが測定対象である分子のシグナル強度を必ずしも正確に反映しなかったり、プローブ自体が細胞への導入に伴って細胞の状態を変えてしまう可能性もある。その点においてQICであれば、観測したい時点において、外部から薬剤によって細胞を固定するので、観測時に細胞に対する余計な干渉は少ない。しかし、QICでは薬剤によって細胞を固定するので、1細胞レベルで時刻間の解析ができないのが難点である。このように、QICとライブイメージングには、相補的な長短があり、将来的には、それぞれの測定法により得られるデータを併用するなどして、それぞれの長短を補う解析が望まれる。



情報伝達を、相互情報量によって評価した。ラットの副腎髄質由来の褐色細胞腫である PC12 細胞を用いて、NGF, PACAP などの成長因子の刺激によって ERK, CREB のシグナル伝達分子を経由して c-FOS, EGR1 の早期応答遺伝子まで伝達する相互情報量を調べた。相互情

報量の算出において、生体内での成長因子の分布を知ることは難しいため、入力分布は相互情報量が最大となるように決めた。すなわち、成長因子と通信路容量を評価していることになる。相互情報量の算出には、大きな標本サイズのデータが必要なため、QIC を用いて、1 細胞レベルでのシグナル強度を大量の細胞に対して測定し、所望のデータセットを得た。QIC は、リキッドハンドリングロボットと画像処理を組み合わせた定量的な免疫染色法であり、自動化による効率向上により大量に 1 細胞レベルでの測定が可能である。

4. 研究成果

PC 1 2 細胞の情報伝達を調べた結果、成長因子の種類によらず早期応答遺伝子へと伝達される情報量は約 1 ビット程度であったが、成長因子の種類によって、情報伝達に用いる主な経路は異なっていることがわかった (図 4)。また、阻害剤を用いた薬理的摂動を与えるとシグナル強度は減少するが、伝達される情報量は頑強に保たれる傾向があることがわかった。情報伝達が頑強である要因のひとつとして、摂動によって損失があった経路の情報伝達が摂動を受けていない経路の情報伝達によって相補することがわかった (図 4)。

ロバストネスは正しい情報の伝達には好ましい性質となるが、誤った情報が伝達する場合にはロバストネスは好ましくない。例えば、がん細胞においては、増殖に関するシグナルが異常に亢進することが知られているが、そのような間違った情報伝達を阻害するために薬剤を投与するなどの措置は十分考えられる対処方法である。その場合、薬剤によって異常なシグナル強度を弱めることができても、誤った情報の伝達がロバストであれば、細胞を正しい制御に戻す効果はほとんどないということも考えられる。逆に、誤った情報伝達においてロバストネスの低い簡

所を見つけることができれば、少ない薬剤で大きな効果を得ることも考えられる。このことから、情報伝達におけるロバストネスなどの性質を考慮した上で、薬剤の効果を検証することが必要になって来る。情報伝達を調べる筆者らの方法は、本研究で適用した細胞種および分子ネットワーク以外にも広く適用可能であり、他の細胞種やシグナル伝達系に適用することで、効率的な薬剤の投与方法やターゲットを見つけることに役立つことが期待できる。

本研究では、刺激の強さのみにコード可能な情報量の解析に主眼がおかれていた。そのため今回の解析では、シグナル強度の時間パターンの変化にコード可能な情報量は考慮されていない。しかし実際には、細胞はシグナル強度の時間パターンの変化にも情報をコードすることが知られている。シグナル強度の時間パターンの変化にコード可能な情報量を実験データから評価するには、ここでは詳細は述べないが、前述の実験データ取得と相互情報量の計算量の両面から来る2つの困難があり、今回は解析の対象外とした。将来は、近似計算や適切な観測系を確立して、シグナル強度の時間パターンの変化も考慮した情報量を評価したい。さらに、補償がなされる詳細な仕組みについてははまだあまりよくわからない部分も多く、仕組みを数理的に解き明かすことに筆者らは現在取り組んでいる。

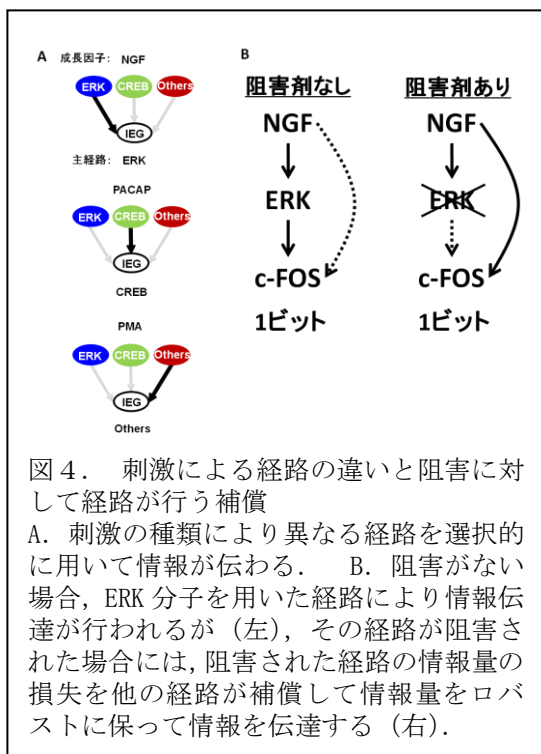


図4. 刺激による経路の違いと阻害に対して経路が行う補償

A. 刺激の種類により異なる経路を選択的に用いて情報が伝わる。 B. 阻害がない場合、ERK分子を用いた経路により情報伝達が行われるが(左)、その経路が阻害された場合には、阻害された経路の情報量の損失を他の経路が補償して情報量をロバストに保って情報を伝達する(右)。

## 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4件)

[1] S. Uda\* and S.Kuroda, Analysis of cellular signal transduction from an information theoretic approach, *Seminars in Cell & Developmental Biology*, Volume 51, Pages 24–31, (2016)

[2] S. Uda, T.H. Saito, T. Kudo, T. Kokaji, T. Tsuchiya, H. Kubota, Y. Komori, Y. Ozaki, S. Kuroda\*, Robustness and Compensation of Information Transmission of Signaling Pathways, *Science* 341, 558-561 (2013)

[3] T.H. Saito, S. Uda, T. Tsuchiya, Y. Ozaki and S. Kuroda\*, Temporal Decoding of MAP Kinase and CREB Phosphorylation by Selective Immediate Early Gene Expression, *PLOS ONE* 8(3): e57037. doi:10.1371/journal.pone.0057037, (2013)

[4] Y. Akimoto, K. Yugi, S. Uda, T. Kudo, Y. Komori, H. Kubota, S. Kuroda\*, The Extraction of Simple Relationships in Growth Factor-Specific Multiple-Input and Multiple-Output Systems in Cell-Fate Decisions by Backward Elimination PLS Regression, *PLOS ONE* 8(9): e72780, doi:10.1371/journal.pone.0072780, (2013)

[学会発表] (計7件)

S. Uda and S. Kuroda, Information theoretical analysis of signaling pathways, the 6th Annual World Congress of Molecular & Cell Biology, Dalian, China, 2016年4月26日(招待講演)

S. Uda, S. Kuroda, Robustness and compensation of information transmission of signaling pathways despite perturbation, the Joint Annual Meeting of the Japanese Society for Mathematical Biology and the Society for Mathematical Biology, Osaka, 2014年07月30日(招待講演)

S. Uda, and S. Kuroda, Robustness and compensation of information transmission of signaling pathways despite perturbation, Workshop: Gradients and Signalling: from chemotaxis to development, Okinawa, 2013年11月14日(招待講演)

宇田新介, 「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」研究領域・第5回数理デザイン道場(招待講演), 「細胞内情報伝達システムの情報理論的解析」, 2016年2月19日, 東京

Tsuchiya, T., Kudo, T., Uda, S. and Kuroda, S., 第86回日本生化学大会 2013年9月11日-13日(発表は11日) ポスター, Time-Series Date-Driven Modeling of Cellular Signal Transduction Networks in differentiation of PC12 cells, パシフィコ横浜

土屋貴徳、宇田新介、工藤隆将、黒田真也, 第87回日本生化学会大会, 2014年10月15日-18日(発表は17日) ポスター, データドリブンモデルから解明するPC12細胞の神経

分化誘導における細胞内シグナル伝達のデ  
コーディングメカニズム, 国立京都国際会  
館・グランドプリンスホテル京都  
土屋貴穂、宇田新介、工藤隆将、唐沢康暉、  
黒田真也, 第 37 回分子生物学会年会 2014 年  
11 月 25 日-27 日(発表は 26 日)ポスター, デ  
ータドリブンモデルから解明する PC12 細胞  
の神経分化誘導における細胞内シグナル伝  
達のデコーディングメカニズム, パシフィコ  
横浜

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

なし

○取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宇田 新介 (UDA, Shinsuke)

九州大学 生体防御医学研究所 准教授

研究者番号: 20599609

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし