

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：22303

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26540157

研究課題名(和文)汎ネットワーク初期化機構の探索研究

研究課題名(英文)Study of reprogramming mechanism in general networks

研究代表者

坂田 克己 (Sakata, Katsumi)

前橋工科大学・工学部・教授

研究者番号：90545419

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト免疫細胞株の細胞分化過程における転写因子約2,300個から成る転写ネットワーク解析を行った。それにより、相互に抑制しあふ二つの系列から成るシステムワイドな梯子状構造が転写ネットワーク中に有り、そのシステムワイドな構造が分化する細胞の状態遷移を誘導する事が示唆された。転写ネットワーク、食物網および神経網の各ネットワーク挙動を表す数学モデルに基づいて共通の特性を探る研究を進めた。その結果、ネットワークを構成する実体に関わらない汎ネットワークなダイナミクスが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Transcriptional networks have been studied in relation to recurrent patterns of gene activity, which can be interpreted as cell types. We found a global network structure which controls cell types in the context of expression pattern transitions that induce high potential states, which can lead to diverse expression patterns. We uncovered the global structure in a human transcriptional network based on kinetics-based expression analyses of 2,247 human TFs. Computer simulations showed that the state-space trajectories mimicked expression pattern transitions when human THP-1 myelomonocytic leukaemia cells cease proliferation and differentiate under phorbol myristate acetate stimulation. The global structure could interpret the behaviour of the Yamanaka factors during dedifferentiation, which is essential for induced pluripotent stem cells. We suggested that the structure also existed in nervous systems and in food webs.

研究分野：情報科学

キーワード：ネットワークトポロジー システムバイオロジー

### 1. 研究開始当初の背景

iPS 細胞を初期化する転写因子(山中ファクタ)により体細胞が初期化(リプログラミング)され、分化万能性を持つ iPS 細胞を樹立できる事が示された(Takahashi et al. 2007)。一方で、転写因子が構成する転写ネットワークの発現パターンと細胞型との関係が研究されてきた(Kauffman, 1993)。生態系を構成する生物群集の非周期的な変化は生態遷移として知られている。近年になり、生態系のネットワークモデルも提案されている(Rooney et al. 2006)。神経網については、損傷を受けた部位に刺激を繰り返し与え続ける事により代替経路が再生できる事が発見された(Nude et al. 1996)。神経網のネットワークモデルも様々なモデルが提案されている(Ooyen, 2001)。

### 2. 研究の目的

転写ネットワーク、生態系、神経網など自然界の相互作用ネットワークが持つ普遍的な初期化機構(汎ネットワーク初期化機構と呼ぶ)を探り解明していく。本研究では、iPS 細胞の発現解析で得られるヒト転写因子の大規模な発現時系列データに対し、数学モデルを当てはめ、細胞初期化過程における転写ネットワークを推定する。又、推定したネットワークの状態遷移解析を行い、転写ネットワークの発現パターンが示す状態遷移の特徴及び発現パターンの遷移と iPS 初期化因子との関係性を解明する。更に転写ネットワークの解析結果を精査した上で、生態系、神経網と比較し、汎ネットワーク初期化機構として状態遷移モデルにより記述する。記述したモデルは計算機シミュレーションにより評価する。

### 3. 研究の方法

iPS 細胞初期化過程の転写ネットワーク推定、同ネットワークの状態遷移解析、定式化と評価の三項目について研究を行う。iPS 細胞初期化過程の転写ネットワーク推定では、同過程における大規模な発現時系列データを解析し、数学モデルに基づく相互作用ネットワーク推定を行う。推定された原ネットワークは数千ノードを有する規模になる。原ネットワークをモジュール化し、モジュール間で統計的有意性を示すネットワーク構造をシステムワイドな(全体論的)構造として抽出する。ネットワーク状態解析では、モジュール間で状態を制御し合う関係を布尔関数で記述した後、シミュレーションを行って  $2^n$  ( $n$  はモジュール数) 通りの状態間の状態遷移を明らかにする。定式化と評価では、転写ネットワークを生態系、神経網と比較し、状態空間上の状態遷移モデルで統一的に記述する。記述したモデルは計算機シミュレーションにより評価する。

### 4. 研究成果

(1) ヒト免疫細胞株の細胞分化過程における転写因子約 2,300 個から成る転写ネットワーク解析を行った。エッジ推定法(Gupta et al. 2006)によるエッジ推定結果に、エッジの係数に基づきエッジをクラスタリングする独自の方法を適用した(図1)。それにより、相互に抑制しあう二つの系列から成るシステムワイドな梯子状構造が転写ネットワーク中に有り、そのシステムワイドな構造が分化する細胞の状態遷移を誘導する事が示唆された(図2)。又、細胞初期化因子をシステムワイドな構造中に位置づけ、同因子をシミュレーションで発現状態に維持すると、ネットワークを構成するノードモジュールの多くが発現する高ポテンシャルの発現パターンが励起されていることが示唆された(図3)。これらの研究結果は英科学誌サイエンティフィック・リポーツに掲載された(Sakata et al. 2015)。

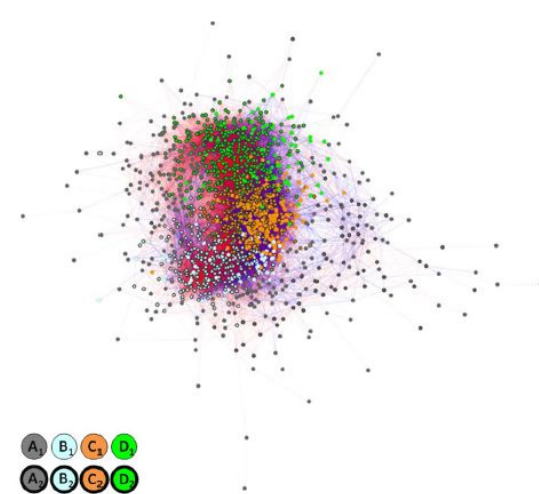


図1 ヒト2300転写因子からなるネットワーク。数学モデル(Gupta et al. 2006)への適合性とエッジの方向性指標を基準に転写因子間のエッジを抽出した(Sakata et al. 2015)。

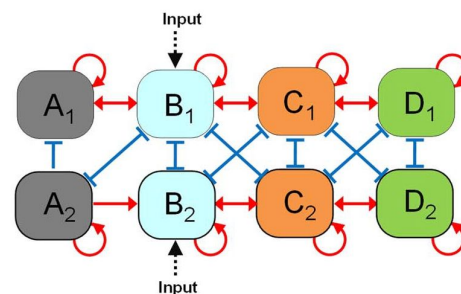


図2 ヒト転写ネットワークから検出された統計的有意なモジュール間エッジが構成するシステムワイドな梯子状構造。外部入力クラス  $B_1$  と  $B_2$  へ供給されることが示唆された(Sakata et al. 2015)。

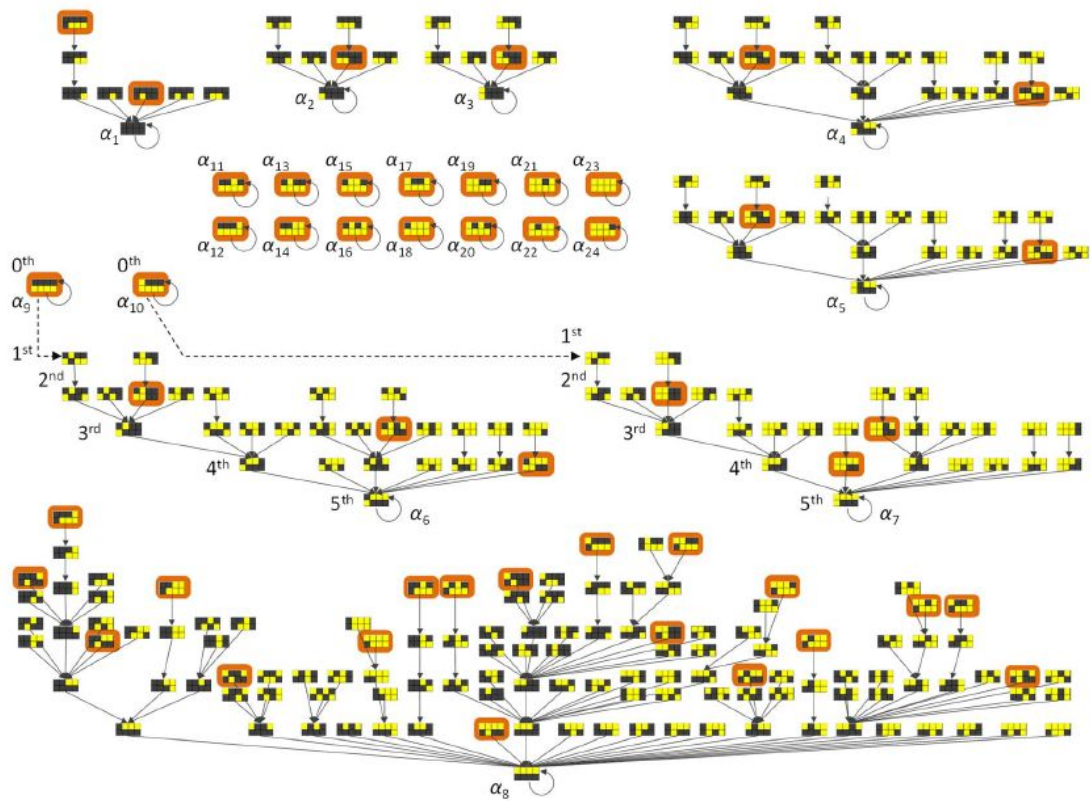


図 3 システムワイドな梯子状の転写ネットワークモジュール構造 (図 2) について行った計算機シミュレーション。濃淡のタイルで転写因子モジュール 8 個の発現パターンを示す。外部刺激がないストレスフリーの状況ではパターンの遷移が実線矢印のように一方向に進み、最終的には最下層に位置する安定パターン(  $\alpha_k$  )へ収束する事を示す。安定パターンは細胞型と対応関係にあることが示唆される。序数は外部からの PMA 刺激を模擬したステップ関数波形を  $t=0$  で入力した後の状態遷移を示す。オレンジ色を付した濃淡パターンは細胞初期化因子 MYC 遺伝子を含む  $B_2$  モジュールを強制励起した時の最終パターンを示している ( Sakata et al. 2015 )。

(2) 転写ネットワークと食物網ネットワークの比較研究を行った。ここでは、二つのネットワーク間で類似した構造があるのみならず、微分方程式で記載したときに類似の動的な特性があることを見つけ、日本応用数理学会研究部会連合発表会で口頭発表した (坂田、大柳、齋藤、2015 年 3 月)。更に神経網も対象に含め、各ネットワークの数学モデルに基づいて共通の特性を探る研究を進めた。その結果から、ネットワークを構成する実体に関わらない共通のダイナミクス (汎ネットワーク機構) が示唆された。この成果は情報処理学会および米国応用数理学会で口頭発表した (山下、藤枝、坂田、2016 年 3 月、Sakata 2016 年 7 月)。

< 引用文献 >

Gupta, A. et al.: Elucidation of directionality for coexpressed genes: predicting intra-operon termination sites. *Bioinformatics* 22, 209-214 (2006).

Kauffman, S.: The origins of order: self-organization and selection in evolution (Oxford University Press, New York, 1993).

Nude, R.J. et al.: Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J. Neurosci.* 16, 785-807 (1996).

Rooney, N. et al. Structural asymmetry and the stability of diverse food webs. *Nature* 442, 265-269 (2006).

Takahashi, K. et al.: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131, 861-872 (2007).

Van Ooyen, A.: Competition in the development of nerve connections: a review of models. *Network: Comput. Neural Syst.* 12, R1-R47 (2001).

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 2 件 )

Katsumi Sakata, Hajime Ohyanagi, Shinji Sato, Hiroya Nobori, Akiko Hayashi, Hideshi Ishii, Carsten O. Daub, Jun Kawai, Harukazu Suzuki, Toshiyuki Saito: System-wide analysis of the transcriptional network of human

myelomonocytic leukemia cells predicts attractor structure and phorbol-ester-induced differentiation and dedifferentiation transitions. Scientific Reports, 5: 8283, DOI: 10.1038/srep08283 (2015) 査読有り

Katsumi Sakata, Toshiyuki Saito, Hajime Ohyanagi, Jun Okumura, Kentaro Ishige, Harukazu Suzuki, Takuji Nakamura, Setsuko Komatsu: Loss of variation of state detected in soybean metabolic and human myelomonocytic leukaemia cell transcriptional networks under external stimuli. Scientific Reports, 6: 35946, DOI: 10.1038/srep35946 (2016) 査読有り

〔学会発表〕(計4件)

坂田 克己, 大柳 一, 齋藤 俊行: 汎生物ネットワーク的な動特性の解析、日本応用数理学会 2015 年 研究部会連合発表会(2015 年 3 月、明治大学 中野キャンパス)

山下祥平, 藤枝舜祐, 坂田克己: 生命系ネットワークの安定性に関する解析研究、情報処理学会、第 78 回全国大会(2016 年 3 月、慶應義塾大学 矢上キャンパス)

Katsumi Sakata: A stability analysis of the biological networks, transcriptional network, neural circuit and ecosystem. SIAM Conferences on the Life Sciences (2016 July, Boston, USA)

坂田 克己, 山下 祥平, 日高 拓未, 大柳 一, 小松 節子, 齋藤 俊行: 生物相互作用ネットワークモデルが示唆する単純なルール: ちいさな転写因子網、中くらいの神経回路網、大きな食物網の数理、第 39 回日本分子生物学会年会 1P-0121 (2016 年 11 月、パシフィコ横浜)

〔その他〕(計1件)

ホームページ: 研究論文 (Sakata et al. 2015) に関連した詳細な解析データを公開  
<http://dbprop.nirs.qst.go.jp/nw/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

坂田 克己 (SAKATA, Katsumi)  
前橋工科大学・工学部・教授  
研究者番号: 90545419

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

齋藤 俊行 (SAITO Toshiyuki)  
独立行政法人放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター・主任研究員  
研究者番号: 90205667

小松 節子 (KOMATSU Setsuko)  
独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構・作物研究所 畑作物研究領域・上席研究員

研究者番号: 90355751

### (4) 研究協力者

大柳 一 (OHYANAGI Hajime)  
King Abdullah 科学技術大学 (サウジアラビア)・研究員

奥村 惇 (OKUMURA Jun)  
前橋工科大学・大学院工学研究科・学生

石毛 健太郎 (ISHIGE Kentaro)  
前橋工科大学・大学院工学研究科・学生

山下 祥平 (YAMASHITA Shohei)  
前橋工科大学・大学院工学研究科・学生

藤枝 舜祐 (FUJIEDA Shunsuke)  
前橋工科大学・工学部・学生

日高 拓未 (HIDAKA Takumi)  
前橋工科大学・工学部・学生

ラメシュ カタム (Ramesh Katam)  
フロリダ農工大学・生物学科・専任講師