

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19813

研究課題名（和文）エネルギー地形に基づくデータ駆動型状態遷移モデルの構築

研究課題名（英文）Construction of state transition model based on energy landscape

研究代表者

中岡 慎治（Shinji, Nakaoka）

北海道大学・先端生命科学研究院・准教授

研究者番号：30512040

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：エネルギー地形の概念は、生命医科学分野において、細胞分化や疾患発症に関わるデータ分析に幅広く利用されている。しかしながら、細胞分化・発症過程のように動的な遷移の軌跡を推定するには至っていない。そこで本研究では、エネルギー地形に基づくデータ駆動型状態遷移モデルを構築することで、細胞分化や発症のような状態遷移を伴う過程において、新しいデータ分析方法の開発と応用に取り組んだ。結果として、主に7報を含む研究成果として報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、エネルギー地形に基づくデータ駆動型状態遷移モデルや数理モデルを構築することで、細胞分化や発症のような状態遷移を伴う過程において、データ分析方法の開発と応用を行った。腸内細菌叢の関わる乳児の健康、発がんや HIV-1 といった感染症の課題に対して、データから発症に関与が疑われる因子の推定やその性質を定量的に理解することにつながった。数理科学を生命科学に応用するという意味での学術的意義に加えて、研究を主に疾患を理解するという社会課題に応用した点に本研究の意義がある。

研究成果の概要（英文）：The concept of energy landscapes has been recently utilized in life sciences for data analysis related to cell differentiation and disease onset. However, it has not been applied to estimate the trajectories of dynamic transitions such as cell differentiation and disease onset progression. To address this issue, we aimed to develop a new data analysis method and its applications to understand state transitions like cell differentiation and disease onset. The research outcomes consisted mainly of seven publications, which reported on the development and application of this novel data analysis method for analyzing dynamic state transitions in different biological processes.

研究分野：応用数学

キーワード：エネルギーランドスケープ解析 データ駆動型数理モデル 発症ロードマップ オミクスデータ 擬似時間再構成法

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。

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

エネルギー地形の概念は、生命医科学分野において、細胞分化や疾患発症に関わるデータ分析に幅広く利用されている。しかしながら、現在しられているエネルギー地形を活用したデータ分析手法は、細胞や個体の状態を静的に把握することが目的であり、細胞分化・発症過程のように動的な遷移の軌跡を推定するには至っていない。

### 2. 研究の目的

エネルギー地形に基づくデータ駆動型状態遷移モデルを構築することで、細胞分化や発症のような状態遷移を伴う過程において、新しいデータ分析方法を提案、活用する。

### 3. 研究の方法

エネルギー地形に基づく状態遷移過程を推定することで、状態遷移過程モデルから発症や細胞分化の進行を推定する手法の開発と応用に取り組んだ。

### 4. 研究成果

状態遷移過程モデルから発症や細胞分化の進行を推定する手法の開発と応用に関して、複数の解析を実施した。

(1) 授乳期における母子から5ヶ月間にわたって経時的に取得した腸内細菌叢データと代謝物の網羅的計測データ (NMR メタボロミクス) の時系列データ解析を行った。その結果、ビフィズス菌種の交代や、糞便中の酢酸や酪酸などの代謝物も変動がみられることを明らかにした。

(2) 複雑な微生物および微生物・宿主間の相互作用を推定するため、数理モデルのシミュレーションから得られた微生物動態の擬似的時系列データを用いて、微生物相互作用ネットワークを推定する5つの手法について比較検討した。本研究課題と関連して、相互作用を検出する手法候補の1つを提案、その有用性を確認することができた。

(3) 重要な疾患である発ガン過程に着目した解析を進めた。ガン細胞集団の動態を記述した数理モデルをシミュレーションから得られたガン細胞動態の擬似的時系列データを用いて、細胞間相互作用を推定する手法の検討を行った。その結果、相互作用関係を推定する手法と発ガン進行パターンを記述した力学系の間、興味深い関係性が得られることを見出した。

(4) ヒト免疫不全ウイルス (HIV-1) の2つのタイプを分類し、サイトカインである IFN-gamma が HIV-1 の細胞間感染を抑制し、HIV-1 が異なる宿主環境に適応するために異なる戦略を選択する可能性について考察した。

(5) 進化生物学の着想を取り入れた学習アルゴリズム NEAT-HD と呼ばれる手法を提案した。NEAT-HD は、アルゴリズムの性能を低下させることがある環境変動に対して頑強であることを示した。

(6) 腎臓組織から取得したマイクロバイームデータ (16S rRNA シークエンシングデータ) を解析した結果、胃や十二指腸組織と比較して  $\alpha$  多様性が低く、細菌組成も大きく異なることが示された。

(7) 発ガン過程を記述した力学系モデルの推定パラメータを用いることで、骨髓増殖性疾患(慢性骨髓性白血病)患者の分類手法を提案した。

## 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 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kumata Ryuichi, Iwanami Shoya, Mar Katrina B., Kakizoe Yusuke, Misawa Naoko, Nakaoka Shinji, Koyanagi Yoshio, Perelson Alan S., Schoggins John W., Iwami Shingo, Sato Kei	4. 巻 18
2. 論文標題 Antithetic effect of interferon- on cell-free and cell-to-cell HIV-1 infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 1010053-1010053
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pcbi.1010053	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 該当する
1. 著者名 Sunagawa Junya, Yamaguchi Ryo, Nakaoka Shinji	4. 巻 218
2. 論文標題 Evolving neural networks through bio-inspired parent selection in dynamic environments	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biosystems	6. 最初と最後の頁 104686 ~ 104686
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biosystems.2022.104686	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 Nakano Shintaro, Kawamoto Yasuyuki, Komatsu Yoshito, Saito Rika, Ito Ken, Yamamura Takahiro, Harada Kazuaki, Yuki Satoshi, Kawakubo Kazumichi, Sugiura Ryo, Kato Shin, Hirata Koji, Hirata Hajime, Nakajima Masahito, Furukawa Ryutarou, Takishin Yunosuke, Nagai Kousuke, Yokota Isao, Ota Keisuke H., Nakaoka Shinji et al	4. 巻 51
2. 論文標題 Analysis of the Pancreatic Cancer Microbiome Using Endoscopic Ultrasound?Guided Fine-Needle Aspiration?Derived Samples	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pancreas	6. 最初と最後の頁 351 ~ 357
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MPA.0000000000002028	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 Okamoto Yuji, Hirano Mitsuhiro, Morino Kai, Kajita Masashi K., Nakaoka Shinji et al	4. 巻 8
2. 論文標題 Early dynamics of chronic myeloid leukemia on nilotinib predicts deep molecular response	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Systems Biology and Applications	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） 10.1038/s41540-022-00248-3	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 Komatsu Yosuke, Kumakura Daiki, Seto Namiko, Izumi Hirohisa, Takeda Yasuhiro, Ohnishi Yuki, Nakaoka Shinji, Aizawa Tomoyasu	4. 巻 8
2. 論文標題 Dynamic Associations of Milk Components With the Infant Gut Microbiome and Fecal Metabolites in a Mother-Infant Model by Microbiome, NMR Metabolomic, and Time-Series Clustering Analyses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Nutrition	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2021.813690	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 Suzuki Kenta, Abe Masato S., Kumakura Daiki, Nakaoka Shinji, Fujiwara Fuki, Miyamoto Hirokuni, Nakaguma Teruno, Okada Mashiro, Sakurai Kengo, Shimizu Shohei, Iwata Hiroyoshi, Masuya Hiroshi, Nihei Naoto, Ichihashi Yasunori	4. 巻 19
2. 論文標題 Chemical-Mediated Microbial Interactions Can Reduce the Effectiveness of Time-Series-Based Inference of Ecological Interaction Networks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 1228 ~ 1228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph19031228	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2件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中岡 慎治
2. 発表標題 疑似時間再構成法の腸内細菌叢データへの適用
3. 学会等名 日本微生物生態学会 第35回大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 中岡 慎治
2. 発表標題 数理科学を用いた腸内環境のデザインと保全にむけて
3. 学会等名 腸内デザイン学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Daiki Kumakura and Shinji Nakaoka	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 10
3. 書名 Exploring similarity between embedding dimension of time-series data and flows of an ecological population model	

〔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
---------	---------