

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2022

課題番号：16K00387

研究課題名（和文）統計モデルによるゲノムワイドな遺伝子転写カスケード解析法の開発

研究課題名（英文）Genome-wide analysis of transcriptional cascades using statistical models

研究代表者

大里 直樹 (Osato, Naoki)

早稲田大学・理工学術院総合研究所（理工学研究所）・主任研究員

研究者番号：50509536

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：遺伝子発現制御の基本的な転写制御や制御に関わる転写因子（DNA結合タンパク質）とDNA結合配列について、情報解析により予測した。遺伝子から離れた位置に結合する転写因子が発現を制御する遺伝子（転写標的遺伝子）の対応基準を評価する指標を開発した。遺伝子から離れた位置に結合する転写因子と遺伝子の相互作用の仕切り（インシュレータ）機能に関わる転写因子を予測するために、複雑なモデルを扱う深層学習による手法を開発した。意外にも多くの転写因子が予測され、既知の転写因子CTCFと同様にDNA結合配列の向きに偏りがあり、遺伝子発現量の予測結果に影響した。またインシュレータ機能と相分離の関わりが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インシュレータ機能に関わる転写因子が多く予測され、既知の転写因子CTCFと同様に、DNA結合配列の向きの偏りがあり、遺伝子発現量に影響する傾向が示された。CTCFは相分離と関わるということが論文で報告され、DNA結合配列の向きの偏りという構造的な特徴とインシュレータ機能、相分離が関連すると考えられる。情報解析により、このような特徴を発見でき、分子生物学実験では困難と思われる。またインシュレータ機能を考慮した遺伝子発現量の予測を行った。分子的なメカニズムに基づき、より正確な予測法の開発や、新規の制御関係やメカニズムの発見に貢献する。疾患の原因や治療標的となる遺伝子発現制御の予測に貢献する。

研究成果の概要（英文）：We used computational methods to predict transcription factors (DNA binding proteins) and DNA binding sequences involved in transcriptional regulation and control of gene expression. We developed an index to evaluate the criteria for selecting a gene whose expression is controlled by a transcription factor that binds at a distance from the gene (a transcriptional target gene). Using deep learning, we developed a method to predict transcription factors involved in the partitioning (insulator) function of the interaction between transcription factors and genes that bind at a distance from the gene. Unexpectedly, we predicted many transcription factors with the directional bias of their DNA binding sites, which would affect gene expression levels. The well-known transcription factor CTCF shows the directional bias of its DNA binding sites. The insulator function would be associated with phase separation.

研究分野：バイオインフォマティクス、計算生物学、生命情報学

キーワード：遺伝子発現 転写制御 転写因子 エンハンサー クロマチン相互作用 インシュレータ エピゲノム
深層学習

1. 研究開始当初の背景

本研究者が参加した完全長 cDNA プロジェクトでは、胚性幹細胞 (ES 細胞) を含む、マウスの様々な細胞の全遺伝子 (約 3 万~6 万種類) の発現量を調べるために、EST (Expressed Sequence Tag) や完全長 cDNA 配列 (遺伝子配列) を実験により収集し、データベースとして公開した ([Okazaki Y. ... , Osato N et al. Nature 2002](#))。この全遺伝子発現情報データベースが、マウス iPS 細胞の作製に必要な転写因子 (遺伝子発現を制御するタンパク質および遺伝子で約 1600 種類存在する) の候補の絞り込みに使われ、実験の手間を減らし、iPS 細胞の発明に大きく貢献した。さらに iPS 細胞が形成される仕組みを理解し、iPS 細胞の作製効率を高めたり、遺伝子発現制御や細胞分化のメカニズムを理解し、原理を明らかにするためには、転写因子が発現を制御する遺伝子 (転写標的遺伝子) やそのカスケード解析を進める必要がある。

今までヒトやマウスの細胞分化に関わる転写因子やその周辺のカスケード解析が行われてきた。しかし、各転写因子の標的遺伝子を実験により網羅的に調べることは、非常に手間と費用がかかり、複数の転写因子の実験は困難である。網羅的な解析としては ENCODE プロジェクトにおいて、ヒトの 187 種類の転写因子の ChIP-seq 実験 (転写因子のゲノム上の結合位置を調べた) 結果が公開されていて、各転写因子の実験結果が約 150 の細胞種で断片的に得られている状態で、全部を網羅することは困難である ([Maher B. Nature 2012; <https://genome.ucsc.edu/ENCODE/index.html>](#))。

別の網羅的な実験方法として、DNA シーケンサーを用いて、ゲノム全体が折り畳まれている染色体から、染色体が開いて活性なゲノム領域を調べる方法が発表された。染色体が開いた領域に転写因子が結合し、遺伝子の転写が行われる。染色体の開いた領域に存在する、既知の転写因子が結合する DNA 配列を調べることにより、転写制御を予測できる。細胞種や環境・刺激応答により、染色体の開く (オープンクロマチン) 領域が異なるため、ENCODE プロジェクト等において実験データが収集・公開され、数年後には様々な細胞種のデータが公開されると考えられる ([Cusanovich DA et al. Science 2015](#))。

オープンクロマチン領域と転写因子が結合する DNA 配列を用いた、転写カスケード予測が報告されたが、遺伝子近傍のプロモーター領域における 475 種類の転写因子 DNA 結合配列の情報のみを用いた限定された解析であった ([Neph S et al. Cell 2012](#))。既報では、エンハンサー領域における転写因子の DNA 結合配列について考慮されておらず、例えば、本研究者が解析したマウス単球細胞における転写因子 IRF8 と KLF4 の転写カスケードは予測することができない ([Kurotaki D, Osato N et al. Blood 2013](#))。

染色体 (クロマチン) 相互作用により、遺伝子から遠位のエンハンサー領域に結合した転写因子がプロモーター領域と相互作用し、遺伝子の転写活性や抑制を行う。CTCF やコヒーシンタンパク質 (Cohesin) がクロマチン相互作用に関わり、転写活性・抑制が外側の遺伝子に及ばないように遮蔽する (インシュレータ) 機能がある。

本研究者は、3 種の免疫細胞 (単球、T 細胞、B 細胞) の遺伝子発現量、オープンクロマチン領域、既知の転写因子 DNA 結合配列の情報を用いて、網羅的に転写因子とその標的遺伝子を予測した。また、ランダムに選んだ遺伝子を含む標的遺伝子に比べ、元の標的遺伝子には、遺伝子の機能的な偏り (同じ機能が統計的に有意に多く見られる) が最も多く含まれ、転写標的遺伝子の予測の正しさを測る指標となることが示唆された。この指標を用いて、エンハンサー領域の基準を評価できる。

2. 研究の目的

転写カスケード予測の方法や条件を検討し、予測に関わる様々な情報をベイズ統計学により統合し、確率情報を付加した、転写カスケード予測を行う。(1)–(5)の予測に確率を付加しベイズ統計学により統合解析する。深海に沈んだ潜水艦を発見する等に、様々な情報を統合するベイズ統計学が使われた。

(1) 実験データを用いたオープンクロマチン領域の同定および転写因子の DNA 結合配列探索の方法と条件の検討をより詳細に行う。

(2) 複数の機能アノテーション・パスウェイのデータベースを用いて、転写標的遺伝子の機能の偏りを網羅的に調べ、エンハンサーと遺伝子の対応基準を評価する。

(3) ヒストンのエピゲノム修飾 (ヒストン修飾) の実験データと転写因子の DNA 結合配列予測の結果を比較し、ゲノム上の重なりや近接を調べる。

(4) CTCF やコヒーシンタンパク質の DNA 結合配列、ヒストン修飾等を用いて、クロマチン相互作用を予測する方法を開発する。

(5) ヒトとマウスの同じ細胞種の転写標的遺伝子やカスケードの予測結果を比較し、ヒト・マウス間で共通するカスケードを調べる。

(6) (1)–(4)または(1)–(5)の予測結果の確率と遺伝子発現量を、ベイズ統計学により統合し、既知の転写カスケードと予測結果を比較する。

(7) 転写カスケードの予測結果をデータベースとして公開する。

(8) 転写カスケードのうち、細胞分化に関わる転写因子を含む部分に注目し、細胞分化に共通する規則や原理の発見を目指す。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子遠位のゲノム DNA に結合する転写因子と遺伝子の対応基準

遺伝子遠位のオープンクロマチン領域に結合する転写因子とその転写因子が発現を制御する遺伝子(転写標的遺伝子)を対応づける基準は論文の研究を参考にした([McLean CY et al. Nature biotechnology 2010](#))。遺伝子遠位のオープンクロマチン領域に結合する転写因子の DNA 結合モチーフ配列を探索するために、PIQ(Protein Interaction Quantitation)を用いた([Sherwood RI et al. Nature biotechnology 2014](#))。転写因子の DNA 結合モチーフ配列は、複数のデータベースや論文から集めた。

遺伝子遠位に結合する転写因子とその転写標的遺伝子との対応の正しさを評価するための方法として、①転写因子の転写標的遺伝子が似た機能をもつ傾向があること(機能エンリッチメント)と、②転写標的遺伝子の発現量に注目し、遺伝子遠位と近傍の転写因子の DNA 結合位置を用いたときの転写標的遺伝子の発現量と、遺伝子近傍のプロモーターのみの転写因子の DNA 結合位置を用いたときの転写標的遺伝子の発現量が異なることを用いた(図1)([Osato N. BMC Genomics 2018](#))。

(2) インシュレータ機能に関わる転写因子の網羅的探索

遺伝子遠位に結合する転写因子とその転写標的遺伝子の対応基準に、転写因子 CTCF のように、遺伝子遠位の転写因子と遺伝子の相互作用の仕切り(インシュレータ)として機能する他の転写因子(DNA 結合タンパク質)を網羅的に予測するために、対応基準をインシュレータとして機能すると仮定する転写因子の DNA 結合位置で区切って、遺伝子遠位に結合する転写因子とその転写標的遺伝子の対応を解析した(図2)(論文投稿準備中)。

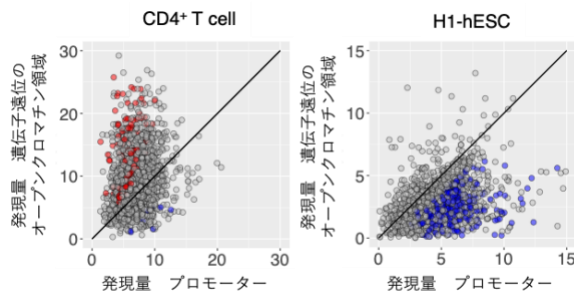


図1 転写標的遺伝子の発現量の比較

グラフの各点は、プロモーターに結合する1種類の転写因子が発現を制御すると予測される遺伝子(転写標的遺伝子)の発現量(FPKM)の中央値(X軸)と、遺伝子遠位のオープンクロマチン領域に結合する同じ転写因子が発現を制御すると予測される遺伝子の発現量(FPKM)の中央値(Y軸)を示す。赤点と青点は、プロモーターと遺伝子遠位で統計的に有意に発現量の分布が異なる転写因子を示す。分化後の免疫細胞(T cell, 単球)では、遺伝子遠位の転写因子のDNA結合は遺伝子発現の活性化(エンハンサー)として(赤点)、幹細胞(ES, iPS)では抑制化(リプレッサー)として(青点)機能する傾向が示唆された。

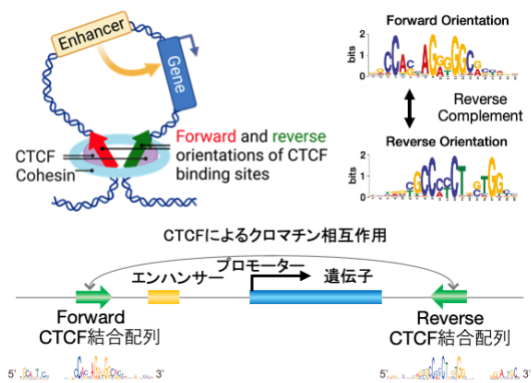


図2 インシュレータ機能に関わる転写因子CTCF クロマチン相互作用のループの内側のエンハンサーは、ループの内側の遺伝子の発現制御に関わり、ループの外側の遺伝子の発現制御に影響しない。クロマチン相互作用のアンカーで、CTCFのDNA結合配列は向きの偏りがあり、ゲノムDNAの二本鎖の片側で見たときに、互いに相補的な配列である、Forward-Reverseの向きに多く見られる。

4. 研究成果

(1) 遺伝子遠位のゲノム DNA に結合する転写因子と遺伝子の対応基準

遺伝子遠位に結合する転写因子とその転写標的遺伝子との対応基準として、近傍の遺伝子転写開始点間の位置と距離の違いによる3種類の対応基準が提案された([Supplementary Figure 2, McLean CY et al. Nature biotechnology 2010](#))。遺伝子遠位に結合する転写因子とその転写標的遺伝子との対応の正しさを評価するための方法として、①転写因子の転写標的遺伝子が似た機能をもつ傾向を用いた。転写因子の DNA 結合位置から対応基準を用いて、転写標的遺伝子を選び、同じ転写因子のすべての転写標的遺伝子を対象に機能エンリッチメント解析を行い、すべての転写因子について同様に機能エンリッチメント解析を行った。複数のアノテーションデータを検索できる GO-Elite を用い([Zambon AC et al. Bioinformatics 2012; http://www.genmapp.org/go_elite/](#))、機能エンリッチメントの数を転写標的遺伝子の延べ数で正規化した。転写標的遺伝子にランダムに選んだ遺伝子を加えたり、置換すると、機能エンリッチメントの正規化した値が減少し、この指標が転写標的遺伝子の選択の正しさを示すことが確認された。3種類の対応基準から最も正しい基準を選択した。次に②転写標的遺伝子の発現量に注目し、遺伝子遠位と近傍の転写因子の DNA 結合位置を用いたときの転写標的遺伝子の発現量と、遺伝子近傍のプロモーターのみの転写因子の DNA 結合位置を用いたときの転写標的遺伝子の発現量が異なることを用いた。対応基準がより正しいと転写標的遺伝子の発現量の差が、プロ

モーターのみと遺伝子遠位を用いたときとでより大きくなることが示された。さらにこの解析から遺伝子発現制御に関わる興味深い傾向を発見した。ES 細胞では、プロモーターのみの転写因子 DNA 結合位置を用いたときの転写標的遺伝子の発現量が、遺伝子遠位と近傍の転写因子 DNA 結合位置を用いたときの転写標的遺伝子の発現量に比べて、全体的に低い傾向があり、分化成熟した免疫細胞では、逆の傾向になり、遺伝子遠位に結合する転写因子の遺伝子発現制御が、抑制から活性に変化する傾向を示した (図 1) (2018 年 情報処理学会 山下記念研究賞受賞)。

(2) インシュレータ機能に関わる転写因子の網羅的探索

ゲノム DNA の遺伝子から離れた領域にあるエンハンサーと遺伝子の相互作用を区切る壁 (インシュレータ) の機能に関わるタンパク質として、脊椎動物では転写因子 CTCF が中心的と考えられている。ゲノム DNA の離れた領域間の相互作用 (クロマチン相互作用) について、相互作用に関わるタンパク質や転写因子が報告されており、CTCF もその一つである。他のタンパク質やその一種の転写因子がインシュレータ機能をもつかは明らかでなく、本研究ではインシュレータ機能に関わる転写因子を網羅的に予測する手法について、機械学習の新しい手法である深層学習を用いて開発した。意外にもヒト線維芽細胞において 99 種類の転写因子を予測し、論文を調べて、既知の転写因子 (CTCF やコヒーシン Cohesin の構成因子の RAD21 や SMC3) を含む 23 種類の転写因子がインシュレータ機能や CTCF と物理的 (相互作用や複合体の形成) に関連することが明らかとなった (2022 年の国際学会 ISMB, Intelligent Systems for Molecular Biology と日本分子生物学会年会の口頭発表に採択。論文投稿準備中)。

研究を始めたときは、インシュレータ機能に関わる転写因子が数個程度、新しく見つければと思ったが、多くの転写因子に関わることが示唆された。クロマチン相互作用の実験はより高解像度の手法 (Micro-C) が発表され、本研究で実験データを用いた。本研究の研究の目的にクロマチン相互作用を予測する手法の開発を記入したが、実験データに含まれる相互作用が膨大でゲノムの全相互作用を検出できているわけではないため、相互作用の正確な予測は容易ではない。遺伝子発現制御の予測のために、色々な相互作用を含む、クロマチン相互作用の予測は必須ではない。

深層学習の技術を用いることにより、インシュレータ機能に関わる転写因子や遺伝子発現量を正確に予測できるようになり、予測結果に寄与する因子の解析 (説明できる AI) の技術を用い、遺伝子発現量の予測結果に対する入力データの貢献度 (Contribution score) を計算し、当初の研究目的の確率情報を付加した予測と同様の解析ができた。今後、これらの知見をもとに遺伝子発現制御とカスケードの解析を続ける。

<引用文献>

1. Okazaki, Y. *et al.* Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs. *Nature* 420, 563-573, doi: 10.1038/nature01266 (2002).
2. Maher, B. ENCODE: The human encyclopaedia. *Nature* 489, 46-48, doi: 10.1038/489046a (2012).
3. Cusanovich, D. A. *et al.* Multiplex single cell profiling of chromatin accessibility by combinatorial cellular indexing. *Science* 348, 910-914, doi: 10.1126/science.aab1601 (2015).
4. Neph, S. *et al.* Circuitry and dynamics of human transcription factor regulatory networks. *Cell* 150, 1274-1286, doi: 10.1016/j.cell.2012.04.040 (2012).
5. Kurotaki, D. *et al.* Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in murine monocyte differentiation. *Blood* 121, 1839-1849, doi: 10.1182/blood-2012-06-437863 (2013).
6. McLean, C. Y. *et al.* GREAT improves functional interpretation of cis-regulatory regions. *Nature biotechnology* 28, 495-501, doi:10.1038/nbt.1630 (2010).
7. Sherwood, R. I. *et al.* Discovery of directional and nondirectional pioneer transcription factors by modeling DNase profile magnitude and shape. *Nature biotechnology* 32, 171-178, doi: 10.1038/nbt.2798 (2014).
8. Osato, N. Characteristics of functional enrichment and gene expression level of human putative transcriptional target genes. *BMC Genomics* 19(Suppl 1), 957, doi: 10.1186/s12864-017-4339-5 (2018).
9. Zamboni, A. C. *et al.* GO-Elite: a flexible solution for pathway and ontology over-representation. *Bioinformatics* 28, 2209-2210, doi: 10.1093/bioinformatics/bts366 (2012).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 10件）

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Osato N | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Discovery of biased orientations of regulatory motifs affecting transcription of human genes and including known insulators | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 bioRxiv | 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） 10.1101/290825 | 査読の有無 無 |
| 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 Sharma Amit, Osato Naoki, Liu Hongde, Asthana Shailendra, Dakal Tikam Chand, Ambrosini Giovanna, Bucher Philipp, Schmitt Ina, W?llner Ullrich | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Common genetic variants associated with Parkinson's disease display widespread signature of epigenetic plasticity | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 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/s41598-019-54865-w | 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 Naoki Osato | 4. 巻 29(Supple 1) |
| 2. 論文標題 Characteristics of functional enrichment and gene expression level of human putative transcriptional target genes | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 BMC Genomics | 6. 最初と最後の頁 957 (135-151) |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12864-017-4339-5 | 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46件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 13件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoki Osato・Michiaki Hamada |
| 2. 発表標題 Systematic discovery of regulatory motifs associated with an insulator function for human enhancer-promoter interactions |
| 3. 学会等名 ERATO International Symposium on Chromatin Architecture: Structure and Function (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoki Osato・Michiaki Hamada |
| 2. 発表標題 Systematic discovery of regulatory motifs associated with the insulator function of human enhancer-promoter interactions |
| 3. 学会等名 Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) (口頭発表採択) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Systematic discovery of directional chromatin-associated regulatory motifs affecting human gene transcription |
| 3. 学会等名 Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Systematic discovery of directional chromatin-associated regulatory motifs affecting human gene transcription |
| 3. 学会等名 CSHL meeting, Mechanisms of Eukaryotic Transcription (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Discovery of directional chromatin-associated regulatory motifs affecting human gene transcription |
| 3. 学会等名 RECOMB/ISCB conference on regulatory & systems genomics with dream challenges (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Discovery of biased orientations of regulatory motifs affecting transcription of human genes and including known insulators |
| 3. 学会等名 Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Characteristics of human putative transcriptional target genes and discovery of biased orientation of DNA motifs affecting transcription of genes |
| 3. 学会等名 Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Characteristic of human putative transcriptional target genes and discovery of biased orientation of DNA motifs affecting transcription of genes |
| 3. 学会等名 The 13th International Workshop on Advanced Genomics (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Discovery of biased orientation of DNA motif sequences affecting enhancer-promoter interactions and transcription of genes |
| 3. 学会等名 RECOMB/ISCB conference on regulatory & systems genomics with dream challenges (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Discovery of biased orientation of DNA motif sequences affecting enhancer-promoter interactions and transcription of genes |
| 3. 学会等名 Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Discovery of biased orientation of DNA motif sequences affecting human gene expression for prediction of enhancer-promoter interactions |
| 3. 学会等名 Human Genome Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Characteristics of functional enrichment and gene expression level of human putative transcriptional target genes |
| 3. 学会等名 International Conference on Bioinformatics (InCoB) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Characteristics of functional enrichment and gene expression level of human putative transcriptional target genes |
| 3. 学会等名 The 12th International Workshop on Advanced Genomics (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 ヒトのエナンサーと遺伝子相互作用や転写制御に影響する方向性のある転写因子DNA結合配列の解析法の開発 |
| 3. 学会等名 情報処理学会研究報告 Vol.2021-BI0-68 No.2 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 ヒトのエナンサーと遺伝子相互作用や転写制御に影響する方向性のある転写因子DNA結合配列の解析法の開発 |
| 3. 学会等名 情報処理学会研究報告 Vol.2021-BI0-67 No.6 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naaki Osato |
| 2. 発表標題 Characteristic of functional enrichments of putative transcriptional target genes and its application |
| 3. 学会等名 IPSJ SIG Technical Report, Vol.2017-BI0-52 No.1 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 ヒト遺伝子発現制御のインシュレータ機能に関わる転写因子の予測と発見 |
| 3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会（口頭発表採択） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 深層学習を用いた、ヒトのエンハンサー・遺伝子相互作用に影響する転写因子の解析 |
| 3. 学会等名 JST CREST 「データ駆動・AI駆動を中心としたデジタルトランスフォーメーションによる生命科学研究の革新[バイオDX]」 キックオフシンポジウム「バイオDXの最前線」 (口頭発表採択) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 Characteristic of human putative transcriptional target genes and discovery of biased orientations of DNA motifs affecting transcription of genes |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (口頭発表採択) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒト転写因子の標的遺伝子の特徴とエンハンサー・遺伝子相互作用に関わる転写因子解析 |
| 3. 学会等名 第8回生命医薬情報学連合大会年会 (口頭発表採択) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒトのエンハンサーと遺伝子相互作用や転写制御に影響する、方向性のある転写因子DNA結合配列の発見 |
| 3. 学会等名 第7回生命医薬情報学連合大会年会 (口頭発表採択) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒト転写標的遺伝子の機能エンリッチメントの特徴とクロマチン相互作用に関わるタンパク質のDNA結合配列解析への応用（口頭発表採択） |
| 3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Genome-wide analysis of human putative transcriptional target genes reveals significant functional enrichments |
| 3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会（口頭発表採択） |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 ヒト遺伝子発現制御のインシュレータ機能に関わる転写因子の予測と発見 |
| 3. 学会等名 日本遺伝学会第94回大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 ヒトのクロマチン相互作用のインシュレータ機能と関わる転写因子の網羅的な解析と発見 |
| 3. 学会等名 第11回生命医薬情報学連合大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 ヒトのエナンサーと遺伝子相互作用や転写制御に影響する、方向性のある転写因子DNA結合配列の解析法の開発 |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 ヒトのエナンサーと遺伝子相互作用や転写制御に影響する、方向性のある転写因子DNA結合配列の解析法の開発 |
| 3. 学会等名 第68回バイオ情報学研究会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 深層学習の予測結果に寄与する因子の大規模な解析に伴うノイズの影響の低減 |
| 3. 学会等名 第24回情報論的学習理論ワークショップ |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 ヒトのエナンサーと遺伝子相互作用や転写制御に影響する、方向性のある転写因子DNA結合配列の解析法の開発 |
| 3. 学会等名 第67回バイオ情報学研究会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹・浜田道昭 |
| 2. 発表標題 ヒトのエンハンサーと遺伝子相互作用や転写制御に影響する、方向性のある転写因子DNA結合配列の発見 |
| 3. 学会等名 第10回生命医薬情報学連合大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒト転写因子の標的遺伝子の特徴とエンハンサー・遺伝子相互作用に影響する転写因子の発見 |
| 3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒトのオープンクロマチン領域に存在する転写因子DNA結合配列の網羅的な解析 |
| 3. 学会等名 日本遺伝学会第92回大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒト転写因子の標的遺伝子の特徴とエンハンサー・遺伝子相互作用に関わる転写因子解析 |
| 3. 学会等名 第9回生命医薬情報学連合大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒト転写因子の標的遺伝子の特徴とインシュレータ機能に関わるDNA配列の発見 |
| 3. 学会等名 遺伝学会春季分科会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 Characteristic of human putative transcriptional target genes and discovery of biased orientations of DNA motifs affecting transcription of genes |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒト転写因子の標的遺伝子の特徴とエンハンサー・遺伝子相互作用に関わる転写因子解析 |
| 3. 学会等名 日本遺伝学会第91回大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒト転写因子の標的遺伝子の特徴とエンハンサー・遺伝子相互作用に関わる転写因子解析 |
| 3. 学会等名 遺伝学会春季分科会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒトのエンハンサーと遺伝子相互作用や転写制御に影響する、方向性のある転写因子DNA結合配列の発見 |
| 3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒトのエンハンサーと遺伝子相互作用や転写制御に影響する、方向性のある転写因子DNA結合配列の発見 |
| 3. 学会等名 第7回生命医薬情報学連合大会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒトのエンハンサーと遺伝子相互作用や転写制御に影響する、方向性のある転写因子DNA結合配列の発見 |
| 3. 学会等名 日本遺伝学会第90回大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 ヒト転写標的遺伝子の機能エンリッチメントの特徴とクロマチン相互作用に関わるタンパク質のDNA結合配列解析への応用 |
| 3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Characteristic of functional enrichments of putative transcriptional target genes and its application |
| 3. 学会等名 第52回バイオ情報学研究会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Characteristic of functional enrichments of human putative transcriptional target genes |
| 3. 学会等名 第6回生命医薬情報学連合大会年会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Genome-wide analysis of human putative transcriptional target genes reveals significant functional enrichments |
| 3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoki Osato |
| 2. 発表標題 Prediction of transcriptional target genes and its association with their functional enrichments |
| 3. 学会等名 第5回生命医薬情報学連合大会年会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大里直樹 |
| 2. 発表標題 遺伝子転写カスケード解明のための統合解析 |
| 3. 学会等名 生命動態システム科学四拠点, CREST, PRESTO, QBIC合同シンポジウム「生命動態の分子メカニズムと数理」 |
| 4. 発表年 2016年 |

〔図書〕 計3件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 大里直樹, 浜田道昭 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 ニューサイエンス社 | 5. 総ページ数 3 |
| 3. 書名 月刊細胞11月号 Topics 機械学習による遺伝子転写制御に関わる因子の探索 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 大里直樹, 浜田道昭 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 ニューサイエンス社 | 5. 総ページ数 5 |
| 3. 書名 月刊細胞12月号 Topics データ解析と機械学習による転写制御因子の探索 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 大里直樹 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 ニューサイエンス社 | 5. 総ページ数 4 |
| 3. 書名 月刊細胞7月号 Topics データ解析による転写制御因子の探索 | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap 大里直樹
<https://researchmap.jp/naokiosato>

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|