

令和 4 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K18151

研究課題名（和文）がんのエコシステム攻略に向けたブール関数上における統計的モデリング手法の構築

研究課題名（英文）Statistical Modeling Methodology on Boolean Functions for Conquering Cancer Complex Ecosystem

研究代表者

松井 佑介（Matsui, Yusuke）

名古屋大学・医学系研究科（保健）・准教授

研究者番号：90761495

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,700,000円

研究成果の概要（和文）：がんの複雑なエコシステム攻略に向けて主に二つのアルゴリズム開発を行った。一つはパスウェイレベルにおけるがん進化構造の推定アルゴリズムの開発、もう一つはタンパク質複合体の脱制御を引き起こす原因タンパク質の予測アルゴリズムおよび変異効果の推定アプローチである。これらを実際の大規模がんオミックスのコホートデータに適用して有用性を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がんの進展に関わる複雑な生物学的現象を数理的にモデリングしていくことで、網羅的な解析のみでは理解できないがんシステムの複雑性を理解でき、がんのフェノタイプを規定する原因同定や薬剤候補スクリーニングへの応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We have developed two main algorithms to approach the complex ecosystem of cancer. One is the estimation algorithm for cancer evolutionary structure at the pathway level using causal inference, and the other is a prediction algorithm for the causal factor causing protein complex deregulation and an approach for estimating mutation effects. These were applied to actual large-scale cancer omics cohort data to confirm their usefulness.

研究分野：統計科学、生命情報学、計算生物学、情報科学

キーワード：がんサブクローン進化 Cancer hallmark タンパク質複合体 共発現変動

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、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

がんゲノム研究では、次世代シーケンサーの爆発的普及により大規模臨床データやがん組織由来 1000 細胞株の超大規模オミクスデータの取得と解析が進められるとともに、生存期間や治療背景などの臨床情報や、ハイスループットスクリーニング技術に基づく大規模薬剤感受性データ、CRISPR-CAS9 技術に基づく細胞株の網羅的ゲノム依存性データなど表現型(フェノーム)に関わるデータも蓄積されており、これら大規模ヘテロながんビッグデータを駆使して、がんの複雑なエコシステムを描出し、さらにゲノムによるがんシステムの理解とフェノームレベルでの理解を自在にシヤトルする新たな方法論が必要とされていた。

例えば、がんの複雑な病態を捉えるための一つのアプローチとして「がんの不均一性」の理解であり、比較的新しい研究方法としては Nowell の癌細胞のクローン進化理論 (Nowell, 1976) に基づく多領域シーケンシング解析が挙げられる。がん組織を複数領域に分割して領域ごとに同定した変異に基づき進化系統樹を推定することで、がんの祖先細胞が有するゲノム変異構造を推定することができる。この方法を発展させることにより、がんのフェノタイプを規定する原因同定や薬剤候補スクリーニングへの応用が期待できる。これらのアプローチによってがんの不均一性が生み出されるメカニズムの一端は理解できたものの、一方で新たな課題として患者ごとにがんの進化構造は実に多様であり、解釈には困難を極めるという課題が明らかになった。

また、別のアプローチとしては、タンパク質レベルの情報の活用である。LC/MS/MS におけるスループットの飛躍的発達によって TCGA/CPTAC 等の大規模コホートでの網羅的タンパク質プロファイルの測定が可能となった。これによりゲノムワイドにタンパク質異常を予測できるだけでなく、ゲノム情報と統合することによって、より高次のシステム俯瞰的理解を得られることが可能となった。しかし、これらを統合的に解析する方法論は十分に整っていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、がんの複雑性を読み解くためのアプローチとして、がん特異的な脱制御構造を数理的にモデル化することにより、メカニズム解明に寄与するアルゴリズム開発を行うことであった。特に、生物学的に解釈可能ながん進化推定モデルの開発と、タンパク質複合体と変異との関連性を調べるためのアルゴリズム開発を目的とした。

3. 研究の方法

まず生物学的に解釈可能ながん進化推定モデルの開発について、研究代表者はこれまでがん進化系統樹を解釈するためのツールとして推定し、トポロジー構造に基づいて分類するための統計的手法を開発してきた。本研究ではそれらをさらに発展させて、パスウェイレベルの進化構造を明らかにするための統計的推論方法を開発した。従来、遺伝子個々の変異の蓄積を数理モデルを用いることで進化構造を推定する手法が主であったのに対して、本手

法では変異が蓄積しているパスウェイをまず統計的に予測する。その上で、パスウェイ間の因果構造を統計的に推論することで高次の進化構造を推定し、パスウェイレベルのがん進化構造を推定するアルゴリズムを開発した (Matsui et al. 2019 LNBI; 図 1)。

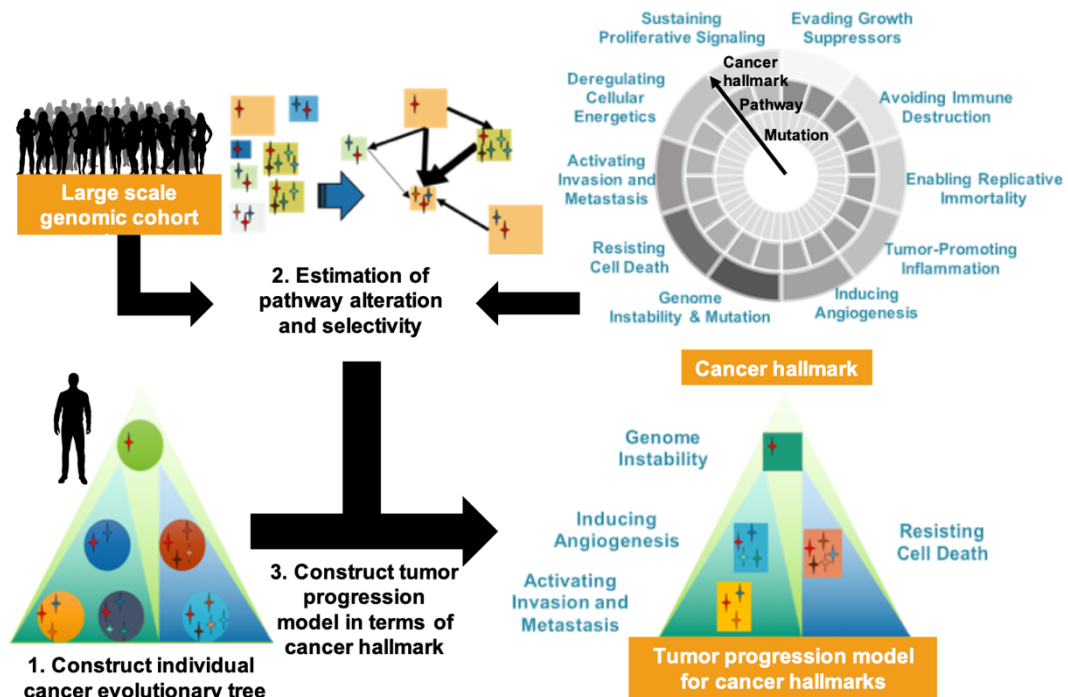


図1 提案手法の概要。各サブクローンの生物学的機能を解釈するため、Cancer hallmark に対するがん進行モデルを推論する。提案手法は3つのステップから構成される。(1)多領域シーケンシングデータを用いた個体ごとのがんサブクローン進化構造の構築(2)パスウェイ異常の確率とパスウェイ異常間の選択圧の強さの推定(3)Cancer hallmark によるパスウェイ異常の進行モデルの構築の3ステップからなる。

まず、がん特異的な破綻を予測するアルゴリズム開発を行った。タンパク質複合体を構成するサブユニットは共発現することが知られており、この性質を利用してタンパク質複合体制御の破綻を共発現変動解析の枠組みとしてモデル化する方法を提案した(Matsui et al. Bioinformatics 2020)。プロテオームデータの場合は、トランスクリプトームと比較して S/N 比が低いため、経験コピュラ関数を用いたロバストな共発現変動解析アルゴリズムを提案した。特に、これまでゲノムワイドにコピュラを応用することは計算量的に困難であったが、高速アルゴリズムを開発した (図 2)。

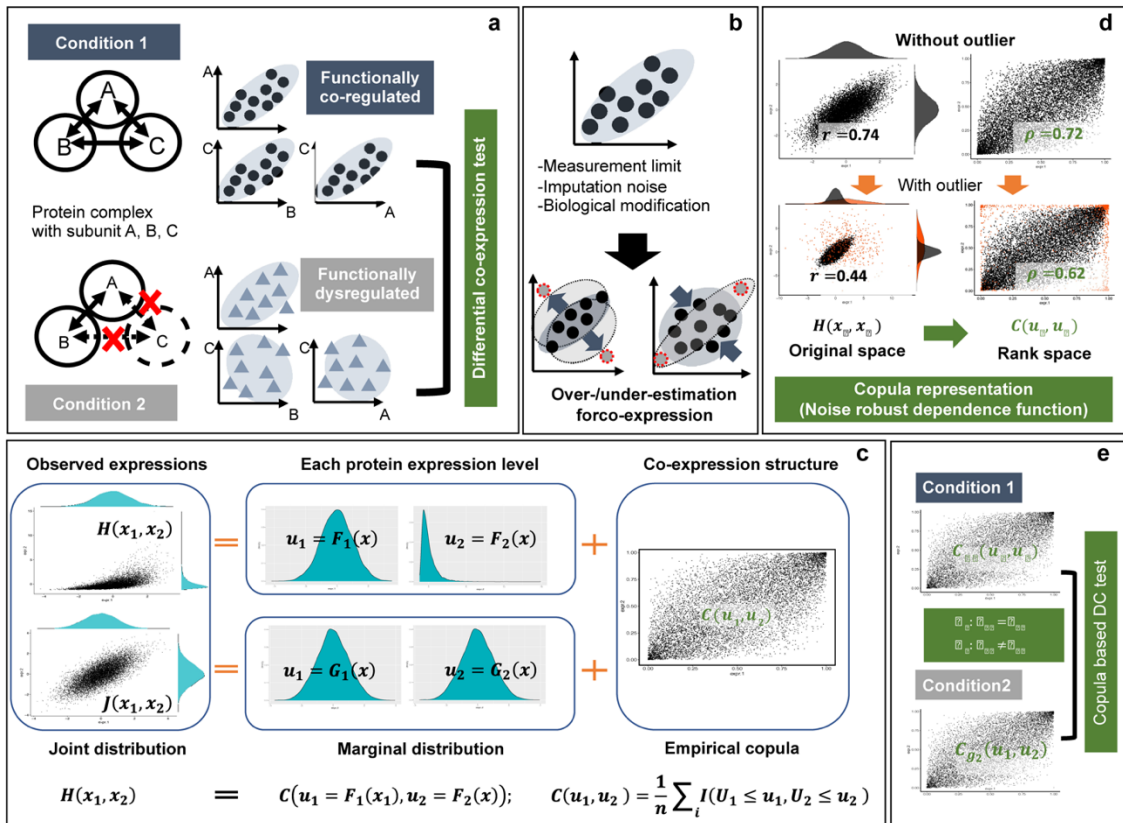


図2 提案手法の概要。a RoDiCEによる解析目的：2つの異常なグループを比較することで、異常なタンパク質複合体を特定することが目的である。b タンパク質共発現と異常値：LC/MS/MSで測定されたタンパク質の発現量には、複数の原因によるノイズが加わることで、共発現構造の過大評価（または過小評価）の原因となっている。c コピュラによるタンパク質発現量のモデル化：RoDiCEモデルでは、観測されたタンパク質発現の多変量分布を、各タンパク質の振る舞いを表す周辺分布と、タンパク質間の潜在的な共発現構造を表す経験的コピュラ関数に分解する。d コピュラの頑健性：コピュラは、データのスケールをランク変換することで外れ値に対する頑健性を実現。e 共発現変動解析：RoDiCEではコピュラの比較に対して並び替え検定を行うことで共発現構造の変化を推定している。

4. 研究成果

提案手法を公開されている腎癌11例に適用した。表現型に関連したいくつかのパターンが見られた。主なものとしてはVHL変異によるパスウェイ変化に起因する「血管新生の誘導」が多く観察された。2番目の特徴は、FOXO1転写因子ネットワークのような転写因子に関連した異常による「ゲノムの不安定性と突然変異」であった。そのほか「増殖シグナルの維持」、「浸潤・転移の活性化」が8例中5例と、最も多く観察された事象であった。未治療の患者(RMH004, RMH008, RK26)では、浸潤・転移の活性化がみられた。個々のサブクローンにおける変異は必ずしも患者間で共通しているものではなく解釈が困難であるが、このようにパスウェイレベルの変異集積という視点を与えることで、がんサブクローン進化がどの方向性へ進展しているのかを理解することができる可能性がある。二つ目のタンパク質複合体異常を予測する方法についても、CPTACより公開されている実際の腎癌患者110名のデータへ適用したところ、主要な薬剤標的遺伝子を含む200以上の複合体が検出さ

ることができた。今後、様々ながん種における複合体異常のメカニズムの解明や薬剤標的のスクリーニングにも役立つと考えられる。

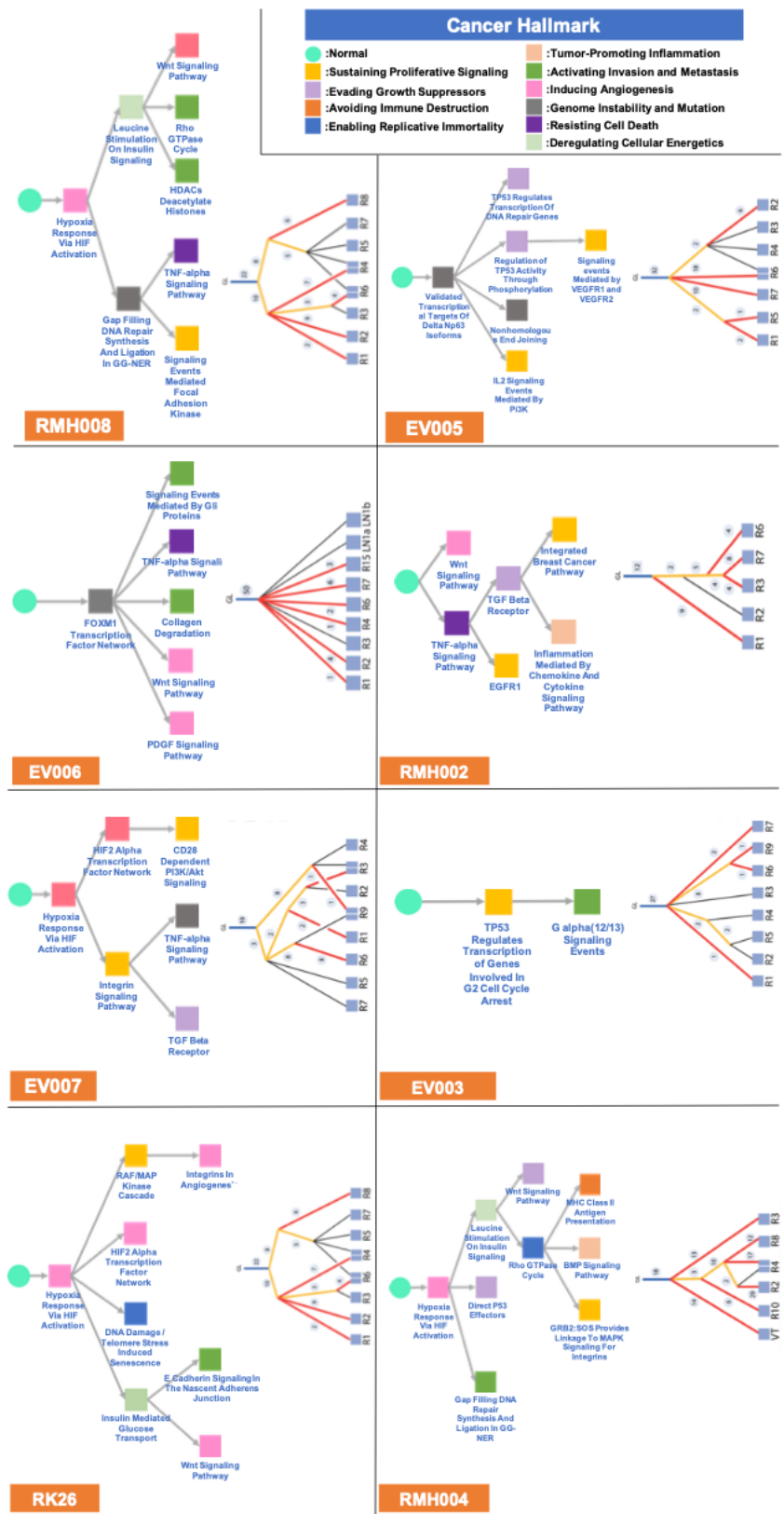


図3 パスウェイレベルの腎がん進展構造(パネルの左側)と個々の変異レベルの進化構造(パネルの右側)。丸と四角は、それぞれ提案する進行モデルにおける正常細胞集団とサブクローン集団を示す。がんの特徴は、左上のパネルに示す色で表現されている。パスウェイの名称はボックスの下に記載されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Matsui Yusuke, Abe Yuichi, Uno Kohei, Miyano Satoru	4. 巻 0
2. 論文標題 RoDiCE: Robust differential protein co-expression analysis for cancer complexome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxive	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.12.22.423973	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 Iijima Hirotaka, Gilmer Gabrielle, Wang Kai, Sivakumar Sruthi, Evans Christopher, Matsui Yusuke, Ambrosio Fabrisia	4. 巻 0
2. 論文標題 Meta-analysis and multi-omics to elucidate pathogenic mechanisms of age-related knee osteoarthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxive	6. 最初と最後の頁 0-0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.05.06.442993	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 Ohka Fumiharu, Shinjo Keiko, Deguchi Shoichi, Matsui Yusuke et al.	4. 巻 79
2. 論文標題 Pathogenic Epigenetic Consequences of Genetic Alterations in IDH-Wild-Type Diffuse Astrocytic Gliomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 4814 ~ 4827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-1272	査読の有無 無
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 Kawakubo Hideko, Matsui Yusuke, Kushima Itaru, Ozaki Norio, Shimamura Teppei	4. 巻 35
2. 論文標題 A network of networks approach for modeling interconnected brain tissue-specific networks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 3092 ~ 3101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bioinformatics/btz032	査読の有無 無
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 Matsui Yusuke, Miyano Satoru, Shimamura Teppei	4. 巻 10834
2. 論文標題 Tumor Subclonal Progression Model for Cancer Hallmark Acquisition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lecture Notes in Computer Science	6. 最初と最後の頁 115 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-14160-8_12	査読の有無 無
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 Shimamura Teppei, Matsui Yusuke, Kajino Taisuke, Ito Satoshi, Takahashi Takashi, Miyano Satoru	4. 巻 10834
2. 論文標題 GIMLET: Identifying Biological Modulators in Context-Specific Gene Regulation Using Local Energy Statistics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lecture Notes in Computer Science	6. 最初と最後の頁 124 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-14160-8_13	査読の有無 無
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 Takeda Masafumi, Kanki Yasuharu, Masumoto Hidetoshi, Funakoshi Shunsuke, Hatani Takeshi, Fukushima Hiroyuki, Izumi-Taguchi Akashi, Matsui Yusuke, Shimamura Teppei, Yoshida Yoshinori, Yamashita Jun K.	4. 巻 22
2. 論文標題 Identification of Cardiomyocyte-Fated Progenitors from Human-Induced Pluripotent Stem Cells Marked with CD82	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 546 ~ 556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.12.057	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 Matsui Yusuke, Miyano Satoru, Shimamura Teppei	4. 巻 10834
2. 論文標題 Tumor Subclonal Progression Model for Cancer Hallmark Acquisition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lecture Notes in Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 115 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-14160-8_12	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 Shimamura Teppei, Matsui Yusuke, Kajino Taisuke, Ito Satoshi, Takahashi Takashi, Miyano Satoru	4. 巻 10834
2. 論文標題 GIMLET: Identifying Biological Modulators in Context-Specific Gene Regulation Using Local Energy Statistics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lecture Notes in Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 124 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-14160-8_13	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 Shimizu Dai, Taniue Kenzui, Matsui Yusuke et al.	4. 巻 29
2. 論文標題 Pan-cancer methylome analysis for cancer diagnosis and classification of cancer cell of origin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Gene Therapy	6. 最初と最後の頁 428 ~ 436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41417-021-00401-w	査読の有無 無
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 Komura Kazumasa, Inamoto Teruo, Tsujino Takuya, Matsui Yusuke et al.	4. 巻 40
2. 論文標題 Increased BUB1B/BUBR1 expression contributes to aberrant DNA repair activity leading to resistance to DNA-damaging agents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 6210 ~ 6222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-02021-y	査読の有無 無
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 Uemura Jun ichi, Hoshino Aiko, Igarashi Go, Matsui Yusuke, Chishima Makoto, Hoshiyama Minoru	4. 巻 54
2. 論文標題 Pre stimulus alpha oscillation and post stimulus cortical activity differ in localization between consciously perceived and missed near threshold somatosensory stimuli	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 5518 ~ 5530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.15388	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yusuke Matsui
2. 発表標題 Toward Achieving Precision Health Driven by Biomedical Informatics with Data Science
3. 学会等名 Data Science, Statistics and Visualization 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井佑介
2. 発表標題 確率生成モデルを用いたRNA-seqデータの解析
3. 学会等名 統計関連学会連合大会2019（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井佑介
2. 発表標題 大規模プロテオゲノミクスにおける数理解析アプローチ - cancer complexomeを例として -
3. 学会等名 第72回日本電気泳動学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 都築凜華、宇野光平、松井佑介
2. 発表標題 個々のゲノム情報を考慮した変異ペプチドに基づく異常タンパク質の同定方法とアルツハイマー病への応用
3. 学会等名 2021年度日本分類学会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山村稔平、宇野光平、松井佑介
2. 発表標題 アルツハイマー病サブタイプにおけるデータ駆動型アプローチによる空間的バイオマーカー分布構造の検討
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------