

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2011

課題番号：22700308

研究課題名（和文）状態空間モデルによる動的薬剤効果推定手法の開発

研究課題名（英文）Development of method to extract drug effect by state space model

研究代表者

山口 類（YAMAGUCHI RUI）

東京大学・医科学研究所・講師

研究者番号：90380675

研究成果の概要（和文）：薬剤投与下の細胞から得られた時系列遺伝子発現データから、直接は観測できない生体システムに対する動的薬剤効果を推定することのできる状態空間モデルに基づく統計モデルを開発した。

研究成果の概要（英文）：We have developed a methodology based on state-space modeling to extract dynamic drug-effect profile on cellular system from time-course gene expression data taken from cells stimulated by a drug.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野： 総合分野

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：薬剤効果、状態空間モデル、統計的モデリング、システム生物学、バイオインフォマティクス

1. 研究開始当初の背景

近年、実験・観測技術の発達で遺伝子発現等の生体に関する網羅的なデータを比較的容易にかつ大量に得ることができるようになった。これからは、それらの膨大なデータから生体に関する有用な情報を抽出し実際の医療や創薬につなげていくためのデータ解析技術の開発が重要な課題である。特に本質的に動的なシステムである生体システムの機構を解明したり振る舞いを予測するためには、システムの数理的モデルを用いた生体時系列データからの情報抽出技術の開発が必要である。そこでは、統計的モデリングやコンピュータシミュレーションが重要な役

割を果たす。国際的にも数理技術と実験の融合による医療技術開発が進みつつある。例えば、米国 NIH の National Cancer Institute の公募プログラム “The Integrative Cancer Biology Program: Centers for Cancer Systems Biology” においては、数理モデリング・コンピュータシミュレーションが必須項目に入っており、またドイツを中心とする肝臓のシステム解明を目的としたプログラム Hapatosys でも、シミュレーションと実験データの活用が一体となって進んでいる。しかしながら、実際に医療や創薬へとつながる数理的手法の開発は未だ不十分である。

研究代表者はこれまで数理モデルと実験デ

ータの融合を介した生体システムの動的描像の解明を目的として、状態空間モデルと呼ばれる統計的時系列モデルによる遺伝子発現時系列データからの情報抽出手法（遺伝子間ネットワーク推定、転写モジュールネットワーク推定）の研究を行ってきた。またパスイシミュレーションモデルと時系列データを非線形状態空間モデルの枠組みで融合する生命体データ同化の研究も世界に先駆けて行っている。

そのような背景を踏まえて研究代表者は、二種の細胞間における遺伝子制御システム間の差異を状態空間モデルからの予測に基づき探索する手法を開発を行った（Yamaguchi *et al.*, 2008）。そこでは、条件の異なる細胞（例：薬剤投与の有無）から得られた、**ケース・コントロール時系列遺伝子発現データ**を使う。まずコントロール細胞（例：薬剤投与無）のシステムを、その細胞の時系列データから状態空間モデルを用いて学習する。次に学習されたコントロール細胞のシステムモデルを用いて、ケース細胞（例：薬剤投与有）の時系列データを予測する。その結果、予測と観測が大きくかい離する遺伝子群はコントロールのシステムからは生成できないパターンを持つ遺伝子群であり、ケース・コントロール細胞間でその遺伝子に対する制御構造に差異があると判定されるというものである。上記文献では、同手法を EGF 刺激を与えたヒト肺正常細胞に対する抗がん剤投与・非投与の条件下で得られたケース・コントロール時系列遺伝子発現データに適用した結果、両システム間で制御構造が異なる遺伝子群を抽出することに成功した。この結果を得て研究代表者は状態空間モデルに基づくケース・コントロール時系列データ解析手法に対して、生体システムの解明および医療・創薬に有用な情報抽出のためのツールとしての可能性・将来性を実感し、本研究の着想を得た。

2. 研究の目的

薬剤が生体システムに対しておおよそ作用を動的統計モデリングにより時系列遺伝子発現データから抽出する方法論を研究する。通常、観測できるのは薬剤が作用した結果としての生体の反応であるが、その原因となる薬剤が生体システムに対して、いつ、どこで、どのように影響を与えているかを網羅的に観測することは困難である。逆にそのような情報を得ることができれば、薬剤作用機序の解明や副作用を回避する新規薬剤作用点探索等への応用が大きく期待される。本研究では薬剤の作用を、時変隠れ変数として状態空間モデルの枠組みでモデル化することにより、薬剤投与・非投与群の時系列遺伝子発現データから抽出する手法の確立を目指した。

3. 研究の方法

本研究では上記文献の手法を発展させ、既存の手法では抽出し得ない薬剤の効果に関する情報を抽出するための方法論を研究した。上記文献の手法では薬剤投与の結果制御構造に差異を生じる遺伝子群を抽出できるようになった。一方、同手法では投与した薬剤がケース細胞の遺伝子制御システムに対して、いつ、どこで、どのような効果を与えた結果、両システム間の制御構造に差異を生じさせているかについての情報を得ることはできない。またシステムに対する影響源としての薬剤効果を直接観測から得ることは困難である。そこで本研究では、薬剤効果を抽出するために、薬剤をシステムへの影響源もしくは擾乱源と見なし、薬剤投与下の細胞のシステムモデル（ケース細胞モデル）の中へ、薬剤効果を表現する項を陽に組み込むことで、薬剤投与下遺伝子発現データから、薬剤効果の抽出を図った（図1）。ここで重要な点は、薬剤効果項を組み込むための元のモデルとして、薬剤非投与下の正常のシステムモデル（コントロール細胞モデル）を用いていることである。このことにより正常システムへの擾乱としての薬剤効果が抽出可能であると期待される。また薬剤効果項のモデル化の仕方、また正常モデルへの組み込み方は自明ではないため、本研究で効果的なモデリング手法を探った。

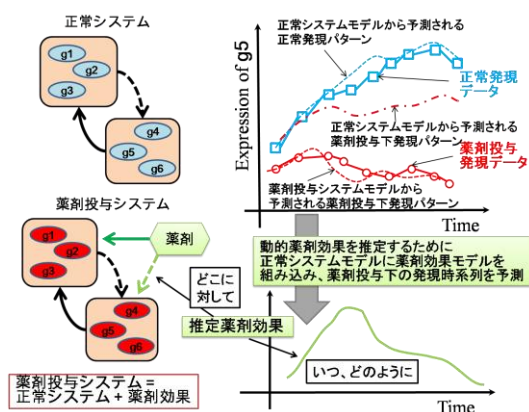


図 1 予測モデルによる動的薬剤効果の推定手法概念図

4. 研究成果

生体システムに対する非観測動的な外生制御因子としての薬剤効果を表現する数理モデル化の検討を行い、薬剤効果抽出モデルを状態空間モデルの枠組みで構築した。図2に当モデルのグラフィカルモデル表現を示す。モデルの構成は階層型モデルとなっており、下層の細胞システムを表現する部分 (x_n, y_n の項) と、上層の薬剤効果 (u_n の項) を生成する部分からなる。薬剤からの影響は、細胞システムの各 (共発現) 遺伝子モジュールに対して与えられるものとなっている。

、開発したモデルをヒト肺正常細胞から得られた、ケース（抗がん剤投与）・コントロール（抗がん剤非投与）時系列遺伝子発現データに対して適用し薬剤効果の推定を図つ

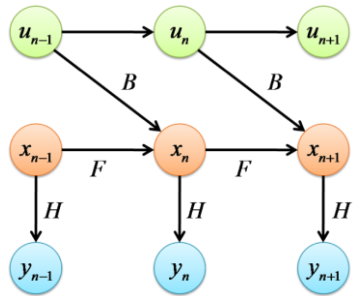


図 3 薬剤効果抽出状態空間モデル

た。推定された薬剤効果プロファイルおよび、予測遺伝子発現プロファイルと観測値との予測誤差の詳細に検討し、モデルの改良を行い、同一細胞内で薬剤効果のプロファイルが遺伝子モジュール間で大きく異なることを発見した（図 3 中の緑線）。図中、赤丸で示された各遺伝子モジュールに所属する遺伝子群が薬剤作用を大きく受ける遺伝子群であると推定される。

また、薬剤耐性能の異なる細胞群の耐性機

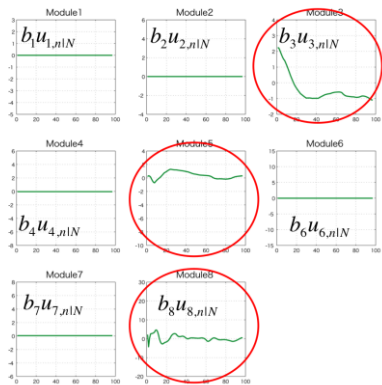


図 4 正常肺細胞遺伝子モジュール薬剤効果プロファイル

構の違いの解明を目指し情報抽出手法の開発・適用を行った。薬剤耐性能の異なる細胞株に薬剤刺激を与えて得られた、それぞれの細胞株におけるケース・コントロール時系列データ（薬剤刺激有・無）に対して、開発した手法およびモデルを適用し情報抽出を行った。具体的には肺腺がん由来の抗がん剤感受性細胞株（PC9）および、抗がん剤長期暴露により樹立された薬剤耐性能獲得株（PC9GR）それぞれから得られた時系列遺伝子発現データを対象とし、各細胞株における薬剤効果の推定を行った。結果、細胞株間で大きく薬剤効果プロファイルの異なる遺伝

子モジュールが存在することを見いだした。（図 4）。これらのモジュールに所属する遺伝子群は細胞株間の薬剤耐性能の違いに深く

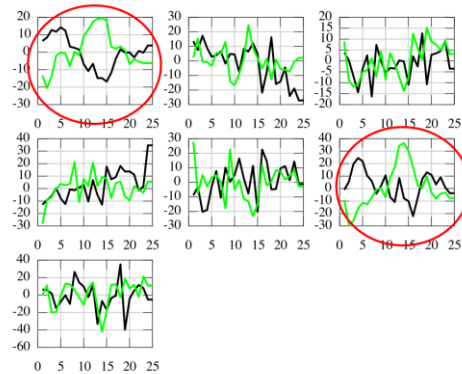


図 2 抗がん剤（Gefitinib）感受性細胞株（PC9）非感受性細胞株（PC9GR）の各遺伝子モジュールに対する薬剤効果プロファイル（黒線：感受性株、緑線：耐性株）

関わることを期待される。

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）

① Tamada Y, Yamaguchi R, Imoto S, Hirose O, Yoshida R, Nagasaki M, Miyano S. SiGN-SSM: open source parallel software for estimating gene networks with state space models, *Bioinformatics*, 査読有、27 巻、2011、1172-1173、

doi: 10.1093/bioinformatics/btr078

② Tamada Y, Shimamura T, Yamaguchi R, Imoto S, Nagasaki M, Miyano S. SiGN: large-scale gene network estimation environment for high performance computing, *Genome Informatics*, 査読有、25 巻、2011、40-52、

https://www.jstage.jst.go.jp/article/gi/25/1/25_1_40/_article

〔学会発表〕（計 5 件）

① Rui Yamaguchi 他, Estimation of dynamic drug effects on gene modules from time-course transcriptome data by using state-space model, X-Gen Congress & Expo, 2012 年 3 月 6 日、Hilton hotel, 米国 (San Diego)

② Rui Yamaguchi, Identification of dissimilarities in high-dimensional gene

regulatory systems by predicted discrepancies from state space model, The Joint Meeting of the 2011 Taipei International Statistical Symposium and 7th Conference of the Asian Regional Section of the IASC, 2011年12月17日、Academia Sinica、台湾

③ 山口類、動的予測による遺伝子間制御関係の異常探索、大分統計談話会第42回大会、2010年10月21日、富士通大分ソフトウェアラボラトリ、大分

④ 山口類、井元清哉、山内麻衣、島村徹平、後藤典子、宮野悟、状態空間モデリングによる遺伝子発現制御に関わる動的薬剤効果の推定、2010年度統計関連学会連合大会、2010年9月8日、早稲田大学、東京

⑤ Rui Yamaguchi, Detection of Systematic Differences in Gene Regulations and Extraction of Gene Signatures by Using State Space Model, 2010 NCTS International Conference on Probability and Statistics with Applications in Biology, 2010年7月15日, National Center for Theoretical Sciences, 台湾

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 類 (YAMAGUCHI RUI)
東京大学・医科学研究所・講師
研究者番号：90380675

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：