

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 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：11301
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22700311
 研究課題名(和文) 発生・分化システムの時系列遺伝子発現の安定状態(アトラクター)の同定と遷移解析
 研究課題名(英文) Identification and transition analysis of stable states (attractors) of time-course gene expression of developmental and differentiation system
 研究代表者
 荻島 創一 (OGISHIMA SOICHI)
 東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師
 研究者番号：40447496

研究成果の概要(和文)：発生・分化過程について、遺伝子発現の安定状態(アトラクター)の遷移として大局的に理解する新しい方法論を確立した。iPS 細胞の分化過程について、遺伝子発現データに基づいて主成分分析により相空間を定義した。次に、遺伝子発現量に基づいて各細胞状態の出現頻度を求め、各細胞状態の実現確率を算出した。これを発現ポテンシャル場として、細胞の状態安定性を示す発現ポテンシャル場を定義した。

研究成果の概要(英文)：We established a novel method to understand developmental and differentiation process as transition of stable states (attractors) of time-course gene expression. We defined a phase space by principal component analysis on gene expression data during iPS cells differentiations. We then calculated an appearance frequency of each cellular state based on gene expression data, and calculated an occurrence probability of each cellular state as expression potential field showing stability of each cellular state.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,100,000 円	330,000 円	1,430,000 円
2011 年度	700,000 円	210,000 円	910,000 円
2012 年度	700,000 円	210,000 円	910,000 円
年度			
年度			
総計	2,500,000 円	750,000 円	3,250,000 円

研究分野：生体生命情報学

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：生体生命システム情報学、発生・分化、時系列発現解析

1. 研究開始当初の背景

網羅的分子生物データの急増に伴い、複雑な生命現象を、個々の遺伝子としてのみならず、遺伝子発現の転写調節やシグナル伝達等のシステムとして理解するシステム生物学が急速な展開をみせている。なかでも、発生・分化過程の転写調節ネットワークの解明は、iPS 細胞研究や癌研究等で進展著しい。マイクロアレイや次世代シーケンサーによ

る遺伝子発現解析等により、今後、発生・分化の個々の転写調節ネットワークの同定は着実に進展してゆくものと思われる。

しかし、発生・分化過程の解明には、その過程を細胞の安定状態(アトラクター)の遷移として大局的に捉える必要がある。すなわち、発生・分化過程を、細胞のシステムの遺伝子発現のある安定状態から次の安定状態への遷移と考え、転写調節ネットワークの多

体系の場がその細胞の遺伝子発現の安定状態を規定するという見方である。この考え方は、国外では古くは Waddington が、発生・分化過程のメタファーとして、発生・分化がエピジェネティックな修飾によって規定された遺伝子発現調節のポテンシャルの谷に沿って進むという概念を提唱した（エピジェネティック・ランドスケープ）。また、Kauffman は細胞の種類を遺伝子調節ネットワークが決定する遺伝子発現の時間発展のアトラクターとして捉える概念を提唱した。

細胞の遺伝子発現の時間発展の安定状態を捉えるにあたり、数万次元の遺伝子発現量空間における遺伝子発現の時間発展を考えて、安定状態（アトラクター）を同定する試みがなされてきた。

2. 研究の目的

発生・分化過程について、個々の転写調節ネットワークの理解のみならず、システムズワイドな横断的な理解のために、細胞の遺伝子発現の安定状態（アトラクター）の遷移として大局的に捉える新しい方法論を構築する。

iPS 細胞の分化過程の時系列の遺伝子発現データについて、遺伝子セット発現量の相空間を定義し、安定状態（アトラクター）およびその遷移過程を同定する。

3. 研究の方法

iPS 細胞の分化過程について、遺伝子発現データに基づいて相空間を定義し、発現ポテンシャル場を定義した。iPS 細胞の分化過程のマイクロアレイデータを用い、発現変動の大きい遺伝子を抽出し、これらの遺伝子を用いた主成分分析により相空間を定義した。次に、遺伝子発現量に基づいて各細胞状態の出現頻度を求め、すなわち各細胞状態の頻度分布、実現確率の近似として、細胞状態の安定性を表した細胞状態ランドスケープである発現ポテンシャル場とした。

4. 研究成果

遺伝子発現データに基づいて相空間を定義し、Waddington のランドスケープに代わる細胞の状態安定性を示す細胞状態ランドスケープである発現ポテンシャル場を定義した。この定義に基づいて、iPS 細胞の分化過程について、そのマイクロアレイデータを用いて、発現ポテンシャル場を算出した。まず、発現変動の大きい遺伝子を抽出した。これらの遺伝子を用いた主成分分析により各細胞状態を分類した。次に、遺伝子発現量に基づいて各細胞状態の出現頻度を求め、細胞状態の頻度分布を作成した。この頻度分布を各細胞状態の実現確率の近似と考え、主成分分析で構成された平面に新たな次元として加

え、網羅的な細胞状態の安定性を表した細胞状態ランドスケープである発現ポテンシャル場を算出した。

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 8 件）

- ① Ogishima S, Mizuno S, Kikuchi M, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H, Nakaya J. (2013) A map of Alzheimer's disease-signaling pathways: a hope for drug target discovery. *Clin Pharmacol Ther.* 93(5):399-401. [doi: 10.1038/clpt.2013.37] [査読有]
- ② Katayama T, Wilkinson MD, Micklem G, Kawashima S, Yamaguchi A, Nakao M, Yamamoto Y, Okamoto S, Oouchida K, Chun HW, Aerts J, Afzal H, Antezana E, Arakawa K, Aranda B, Belleau F, Bolleman J, Bonnal RJ, Chapman B, Cock PJ, Eriksson T, Gordon PM, Goto N, Hayashi K, Horn H, Ishiwata R, Kaminuma E, Kasprzyk A, Kawaji H, Kido N, Kim YJ, Kinjo AR, Konishi F, Kwon KH, Labarga A, Lamprecht AL, Lin Y, Lindenbaum P, McCarthy L, Morita H, Murakami K, Nagao K, Nishida K, Nishimura K, Nishizawa T, Ogishima S, Ono K, Oshita K, Park KJ, Prins P, Saito TL, Samwald M, Satagopam VP, Shigemoto Y, Smith R, Splendiani A, Sugawara H, Taylor J, Vos RA, Withers D, Yamasaki C, Zmasek CM, Kawamoto S, Okubo K, Asai K, Takagi T. (2013) The 3rd DBCLS BioHackathon: improving life science data integration with Semantic Web technologies. *J Biomed Semantics.* 4(1):6. [doi: 10.1186/2041-1480-4-6] [査読有]
- ③ Mizuno S, Iijima R, Ogishima S, Kikuchi M, Matsuoka Y, Ghosh S, Miyamoto T, Miyashita A, Kuwano R, Tanaka H. (2012) AlzPathway: a comprehensive map of signaling pathways of Alzheimer's disease. *BMC Syst Biol.* 6:52. [doi: 10.1186/1752-0509-6-52] [査読有]
- ④ Böck M, Ogishima S, Tanaka H, Kramer S, Kaderali L. (2012) Hub-centered gene network reconstruction using automatic relevance determination. *PLoS One.* 7(5):e35077. [doi: 10.1371/journal.pone.0035077] [査読有]
- ⑤ Sekiya I, Ojima M, Suzuki S, Yamaga M, Horie M, Koga H, Tsuji K, Miyaguchi K, Ogishima S, Tanaka H, Muneta T. (2012)

Human mesenchymal stem cells in synovial fluid increase in the knee with degenerated cartilage and osteoarthritis. *J Orthop Res.* 30(6):943-9. [doi: 10.1002/jor.22029] [査読有]

- ⑥ Tanaka H, Ogishima S. (2011) Omics-based identification of pathophysiological processes. *Methods Mol Biol.* 719:499-509. [doi: 10.1007/978-1-61779-027-0_23] [査読有]
- ⑦ Katayama T, Wilkinson MD, Vos R, Kawashima T, Kawashima S, Nakao M, Yamamoto Y, Chun HW, Yamaguchi A, Kawano S, Aerts J, Aoki-Kinoshita KF, Arakawa K, Aranda B, Bonnal RJ, Fernández JM, Fujisawa T, Gordon PM, Goto N, Haider S, Harris T, Hatakeyama T, Ho I, Itoh M, Kasprzyk A, Kido N, Kim YJ, Kinjo AR, Konishi F, Kovarskaya Y, von Kuster G, Labarga A, Limviphuvadh V, McCarthy L, Nakamura Y, Nam Y, Nishida K, Nishimura K, Nishizawa T, Ogishima S. Oinn T, Okamoto S, Okuda S, Ono K, Oshita K, Park KJ, Putnam N, Senger M, Severin J, Shigemoto Y, Sugawara H, Taylor J, Trelles O, Yamasaki C, Yamashita R, Satoh N, Takagi T. (2011) The 2nd DBCLS BioHackathon: interoperable bioinformatics Web services for integrated applications. *J Biomed Semantics.* 2:4. [doi: 10.1186/2041-1480-2-4] [査読有]
- ⑧ Shiwaku H, Yoshimura N, Tamura T, Sone M, Ogishima S. Watase K, Tagawa K, Okazawa H. (2010) Suppression of the novel ER protein Mxer by mutant ataxin-1 in Bergman glia contributes to non-cell-autonomous toxicity. *EMBO Journal* 29(14): 2446-60. [doi: 10.1038/emboj.2010.116] [査読有]

[学会発表] (計 12 件)

- ① 荻島創一 (2013) システムバイオロジーの動向と臨床システムシステムバイオロジーへの展開. 日本バイオインフォマティクス学会 生命システム理論研究会(京都大学化学研究所, 2013 年 1 月 15 日).
- ② 宮本直, 荻島創一, 中谷純, 田中博 (2012) "Expression trajectories" of reprogramming and differentiation on expression potential field. 生命医薬情報学連合大会 (タワーホール船堀, 2012 年 10 月 14-17 日).

- ③ 荻島創一 (2012) 10 年後に期待されるバイオメディカルを支えるオープンバイオ技術. 次世代シーケンス現場の会・オープンバイオ研究会・生命情報 科学若手の会・定量生物学の会 4 会合同シンポジウム「これからの生命科学を考える」(タワーホール船堀, 2012 年 10 月 17 日).
- ④ 荻島創一 (2012) 臨床オミックスデータのシステム生物学的解析と統合生物学的解析 - アルツハイマー病および希少性疾患における取り組み. 第 329 回情報計算化学生物学会研究講演会 (東京大学山上会館, 2012 年 8 月 3 日).
- ⑤ Ogishima S. Kikuchi M, Miyashita T, Kuwano R, Tanaka H. (2011) Network-based inference of signature genes of Alzheimer's disease progression. International Conference on Systems Biology 2011 (Heidelberg, Germany, Aug 28 - Sep 1, 2011)
- ⑥ 荻島創一, 田中博 (2011) 先制医療のためのバイオマーカーのシステム生物学的アプローチによる探索. 日本バイオインフォマティクス学会 応用システムバイオロジー第 3 回研究会 (九州大学, 2011 年 6 月 27 日)
- ⑦ 荻島創一, 菊地正隆, 田中博 (2011) アルツハイマー病のシグネチャ遺伝子の遺伝子調節ネットワークの疾患アトラクターとしての推定. 日本分子生物学会 (パシフィコ横浜, 2011 年 12 月 12 日)
- ⑧ 荻島創一, 田中博 (2011) オミックスデータの統合による疾患システム生物学研究の現状. 日本バイオインフォマティクス学会 糖鎖インフォマティクス若手の会 (立命館大学 びわこ・くさつキャンパス, 2011 年 8 月 27 日)
- ⑨ Ogishima S (2011) Inference of Disease Attractors and Gene Regulatory Network of Disease Progression. CDB Symposium 2011. (RIKEN CDB, Kobe, Japan, Mar 14, 2011).
- ⑩ Ogishima S (2011) Inference of the master regulators in the gene regulatory network of Alzheimer's disease progression. Asia Pacific Bioinformatics Conference 2011. (Incheon, Korea, Jan 11-14, 2011).
- ⑪ 荻島創一 (2010) AlzPathway: アルツハイマー病のリスク遺伝子探索や分子機序の解明のための網羅的パスウェイマップ. 第 33 回日本分子生物学会年会. (神戸国際会議場, 2010 年 12 月 9 日)
- ⑫ Ogishima S (2010) BioCichlid: central dogma-based 3D visualization system of time-course microarray data on a hierarchical biological network.

InCoB 2010. (Waseda Univ, Tokyo, Japan,
Sep 26, 2010)

〔図書〕(計2件)

- ① 田中博, 茂榎薫, 荻島創一, 高井貴子
(2012) 先制医療と創薬のための疾患シ
ステムバイオロジー—オミックス医療か
らシステム分子医学へ. 培風館 (2012年
8月).
- ② 秋山 徹 (監修), 井元 清哉 (編集), 河
府 和義 (編集), 藤渕 航 (編集), 荻島
創一 (2012) バイオ実験に絶対使える統
計の基本 Q&A~論文が書ける 読める デ
ータが見える! 培風館 (2012年9月).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

該当なし

○取得状況 (計0件)

該当なし

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荻島 創一(OGISHIMA SOICHI)

東北大学・東北メディカル・メガバンク
機構・講師

研究者番号:40447496

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし