

「科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進  
のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化」

H29 年度  
実績報告書

平成 27 年度採択研究代表者

大浪 修一

理化学研究所生命システム研究センター  
チームリーダー

データ駆動型解析による多細胞生物の発生メカニズムの解明

## § 1. 研究実施体制

### (1) 研究代表者グループ

- ① 研究代表者: 大浪 修一 (理化学研究所生命システム研究センター チームリーダー)
- ② 研究項目
  - ・ 生命動態データとオミクス計測データを統合して多細胞生物の発生メカニズムを解明するデータ駆動型の研究手法の開発と実証
    - 開発済みの手法の改良
    - 最新データ及び改良手法を用いた発生メカニズムの推定
    - 推定した発生メカニズムの検証
    - 発生メカニズムを解明するデータ駆動型の新規手法の開発

### (2) 共同研究グループ

- ① 主たる共同研究者: 川上 浩司 (京都大学大学院医学研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・ 計算表現型解析における新規統計手法の開発と実装
    - 表現型間の因果推論のための統計手法の開発
    - 因果推論により推定された発生モデルの適合性指標の開発
    - 発生メカニズムを解明する新規統計手法の開発
    - 新規統計手法により推定されたモデルの適合性指標の開発

### (2) 共同研究グループ

- ① 主たる共同研究者: 小山田 耕二 (京都大学学術情報メディアセンター 教授)

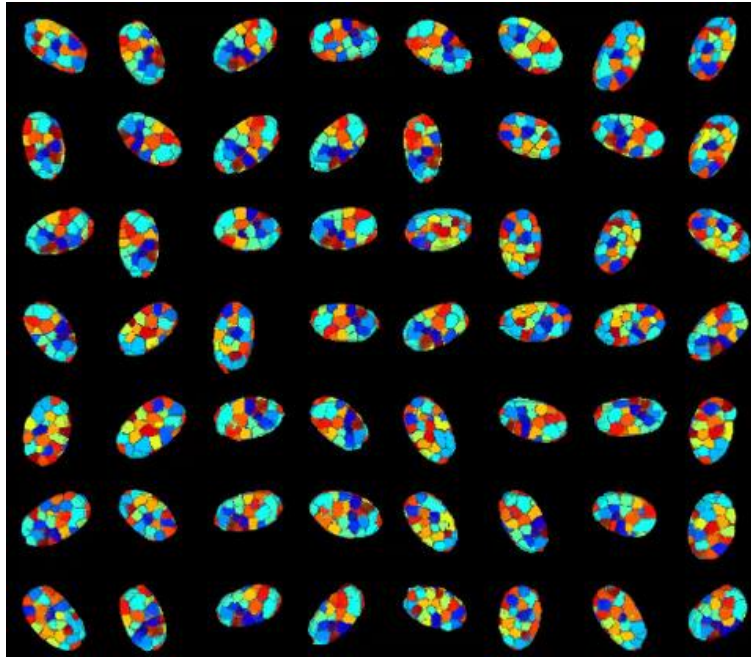
② 研究項目

- ・ 基礎生命科学の発見を促進するビッグデータ可視化技術の開発
  - 生命科学者のニーズ分析
  - 大規模グラフの粗視化技術の開発
  - 潜在変数探索支援技術の開発
  - 時系列複数密度データからの因果発見支援技術の開発

## § 2. 研究実施の概要

本研究は、因果推論を用いたビッグデータの解析(川上グループ)とビッグデータ解析における可視化技術開発(小山田グループ)にそれぞれ高い実績を持つ2つの研究グループと連携し、大浪グループがこれまで進めてきた、生命動態の時空間定量計測データを中核データとして使用して多細胞生物の発生のメカニズムを解明するデータ駆動型の研究手法の開発を強力に推進することを目的とする。第3年次である平成29年度は、前年に引き続き、3グループが共同して、計算表現型解析、クラスタ解析、および表現型特徴の因果推論の手法の改良と、これらの解析結果からの知識発見を促進する可視化手法の開発を行った。加えて、大浪グループは発生のデータ駆動解析に適用する新たな大規模データの取得を行い、小山田グループは論文情報から因果関係を抽出するプログラムの開発を行った。

具体的には、大浪グループは、昨年度に全胚発生必須遺伝子に対する遺伝子ノックダウン線虫胚の細胞核分裂動態データに対して実施したクラスタ解析の手法を改良し、遺伝子ノックダウン胚を23クラスタに分類し、8クラスタに対して遺伝子の機能を推定した。また、昨年度に構築したゲノム編集の実験パイプラインを改良し、GFP発現株樹立の成功率を66%に改善するとともに、計38遺伝子に対する蛍光標識株を樹立した。また、昨年度に開発した自動計測装置を利用して、線虫胚の1細胞期から90細胞期までの細胞核および細胞膜の動態の定量計測データを50個体分取得した。更に、深層学習を利用して、4次元微分干涉顕微鏡で撮影した線虫胚の画像から細胞核を認識するプログラムの改良を行なった。川上グループは、これまでに抽出された特徴量間の因果推論手法の問題点と最新の統計手法のすり合わせを行い、データに応じた統計手法の適用を行った。大浪グループから線虫胚の細胞核の4次元分裂動態の計測データの提供を受け、LASSOによる正則化、手法間の性能比較の改良を行った。また、多次元の特徴量データを、新規並べ替えアルゴリズムにより、低次元で表現する手法を開発した。小山田グループは大規模ネットワークのバイクラスタ分析結果に基づく潜在変数候補の抽出技術の高度化を行い、更なる科学的発見の促進を目指した。大規模ネットワークに対して対話的にバイクラスタ分析を適用することで抽出される潜在変数の候補を生命科学者の知見に基づいて効果的に絞り込み、統計的解析を支援する視覚的分析環境の構築を行った。また、線虫に関する論文情報データベースから取得したアブストラクト約20,000件を対象に、因果関係を示唆するワードや実験データに基づく表現型特徴リストを適用し、因果関係候補を抽出した。また、卵母細胞内のカルシウム濃度に関する時系列データに対して、特異的現象やメカニズムなどについて新たな知見の発見を促す視覚的分析環境の開発を行った。



4次元高速共焦点顕微鏡と画像認識を融合したシステムで取得した線虫胚の細胞膜の4次元ダイナミクスの大規模データ

#### 【代表的な原著論文】

1. Yusuke Azuma, and Shuichi Onami  
"Biologically constrained optimization based cell membrane segmentation in *C. elegans* embryos"  
BMC Bioinformatics vol.18, 307, 2017.
2. Koji Koyamada, Yosuke Onoue, Miki Kioka, Tomoya Uetsuji, and Kazutaka Baba  
"Visualization of JOV abstracts"  
Journal of Visualization, vol. 21, no. 2, pp. 309-319, 2018.
3. Yosuke Onoue, and Koji Koyamada  
"Quasi-biclique edge concentration: a visual analytics method for biclustering",  
Proceedings of the 2017 IEEE Pacific Visualization Symposium (PacificVis), pp. 215-219, 2017.