

樺島 祥介

東京工業大学  
教授

情報量で読み解く細胞の生命現象

## § 1. 研究成果の概要

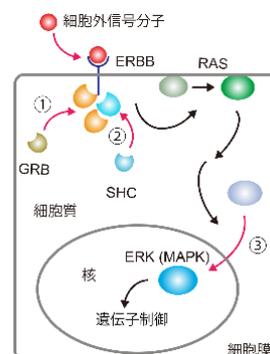
本研究は、細胞内の生化学反応における情報量の流れを、計測データにもとづいて、同定／評価することを目標としている。具体的な反応としては、(1)ガンに關係する細胞内シグナル伝達機構、(2)免疫疾患に關係する胸腺 T 細胞における遺伝子発現機構をターゲットとし、それぞれの反応に關するデータ取得法、および、得られたデータを分析するための数理的手法の開発を3グループで分担し、連携しながら研究を進めている。以下、2019年度の成果の概要を記す。

### 樺島グループ

遺伝子発現ネットワークの推定を念頭に、疎に強く結合したボルツマンマシンから生成される活性／不活性を表す2値のデータにもとづいて、ネットワークを推定する問題を理論的に吟味した。具体的には偽尤度法とよばれる近年注目されている方法に着目し、ネットワーク構造が各ノードの次数(結合数)が  $O(1)$ 程度で一定のランダムグラフ、また、各ノードの平均次数が一定のランダムグラフのそれぞれに対して、推定の精度が結合の強さや、データ数にどのように依存するか、統計力学の方法により定量的に調べた。その結果、システムサイズ無限大の極限では、サンプル数がノード数の2倍以上あれば、結合のグラフ構造を結合の正負も含めて同定できることがわかった。

## 佐甲グループ

少数成分の単一細胞内同時計測データから情報流を高時間分解能で推定し、細胞内で増殖・分化を制御する ERBB-RAS-MAPK システムの情報流計測に応用して、正常細胞とガン細胞それぞれの特徴抽出を目指している。情報流の定量には、複数分子反応の同一細胞内同時計測が必要である。本年度はパイロット計測として ERBB-RAS-MAPK システムの構成要素のうち、SHC または GRB2 蛋白質が、ERRR などの細胞膜に存在する上流分子の活性化を認識する反応 (図①、②)、活性化された ERK が細胞質から細胞核へ移行する反応 (図③) をヒト乳ガン由来の MCF7 細胞内で計測し、樺島グループへデータを提供した。



## 宇田グループ

1細胞 RNA 発現解析のパイプラインを行なった。今回の研究目的を果たすためには従来の方法とは異なり(1)各細胞の分化状態の定量的情報と RNA 発現データの同時取得、(2)計測細胞数が数千～数万細胞(従来は数十～数百細胞)の計測、(3)定量性の高い 1 細胞 RNA-seq を行う必要がある。それぞれに関して条件検討を開始した。(1)に関してはフローサイトメーターによる細胞の分化状態の定量条件を決定した。具体的には特徴的な抗体によって細胞を染色し、各分化段階の細胞を定量的に評価できる実験系を構築した。(2)に関しては細胞を識別する DNA プローブを改良することで 96 細胞から 384 細胞を認識できる DNA プローブを準備することでハイスループット化に成功した。(3)に関しては現在実験による検討を行っている段階である。

### 【代表的な原著論文】

Alia Abbara, Yoshiyuki Kabashima, Tomoyuki Obuchi, Yingying Xu, “Learning performance in inverse Ising problems with sparse teacher couplings”, Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment Vol. 2020, 073402(1-33) (2020)

## § 2. 研究実施体制

### (1) 樺島グループ

- ① 研究代表者: 樺島 祥介 (東京工業大学情報理工学院 教授)
- ② 研究項目
  - ・生化学反応データからの情報量評価法の開発
  - ・パラメトリックモデルにもとづく遺伝子発現ネットワーク推定法の開発
  - ・数値的解析法に関する信頼性評価法の開発

### (2) 佐甲グループ

- ① 主たる共同研究者: 佐甲 靖志 (理化学研究所開拓研究本部 主任研究員)
- ② 研究項目
  - ・細胞内反応の多成分ダイナミクス計測法の開発
  - ・発ガンをもたらす細胞内情報伝達の多成分ダイナミクス計測
  - ・ガン細胞に特徴的な細胞内情報流の発見

### (3) 宇田グループ

- ① 主たる共同研究者: 宇田 新介 (九州大学生体防御医学研究所 准教授)
- ② 研究項目
  - ・1細胞 RNA シーケンサーを用いた胸腺 T 細胞の遺伝子発現データの取得
  - ・胸腺 T 細胞における遺伝子発現ネットワークの推定
  - ・胸腺 T 細胞における健常と疾患のネットワーク比較