

数学・数理科学と情報科学の連携・融合による情報活用基盤の創出と社会課題解決に向けた展開

2019 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書

樺島祥介

東京大学 大学院理学系研究科
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

樺島 G: ガウス近似の下、2つの時系列間の移行エントロピーを評価する方法を開発し、佐甲 G が採取した細胞内シグナル伝達系を構成する生化学反応時系列に適用した。また、遺伝子発現ネットワークの推定を念頭にイジング逆問題に l_1 正則化付き線形回帰(Lasso)推定を用いた場合の性能分析を行い、簡便な推定法に関わらずノード数の対数程度のデータ量でネットワーク推定が可能になることがわかった。

佐甲 G: 細胞内情報流の高時間分解能推定法を開発し、細胞増殖と分化、正常細胞とガン細胞の特徴抽出を目指している。本年度は、(1)顕微鏡法の改良、(2)多色計測法の条件検討、(3)大規模計測データの取得をおこない、樺島 G の考案した細胞内情報流計算によって、RAS-SOS 情報伝達経において、ヒトの遺伝病である Noonan 症候群をもたらす SOS の変異の一つが正常細胞に見られる RAF から SOS への feedback 情報を遮断することを示唆する結果を得た。

宇田 G: 胸腺T細胞の 1 細胞 RNA シーケンシングにおいて、同一サンプルの測定データを用いて遺伝子発現ネットワーク推定のための遺伝子のスクリーニングを行った。また、スパースロジスティック回帰モデルを用いた分化状態に特異的な遺伝子の抽出を行った。さらに、FACS データから T 細胞のシグナル伝達ネットワークを条件付き相互情報量に基づいて推定し、刺激前後で情報伝達に変化が生じることを見出した。

幡野 G: 胸腺T細胞の 1 細胞 RNA シーケンシングにおいて、サンプル調製時に生じるバラつきを評価する実験系を構築し評価した。このデータは宇田 G により遺伝子発現ネットワーク推定のための遺伝子のスクリーニングに使用する。また、FACS データで見られた欠損値を解析パイプラインの見直しにより修正した。さらに宇田 G の T 細胞のシグナル伝達ネットワークの推定で解析に使用するデータ取得を行った。

§ 2. 研究実施体制

(1) 樺島グループ(東京大学)

- ① 研究代表者: 樺島祥介 (東京大学 理学系研究科 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(理化学研究所)

- ① 主たる共同研究者: 佐甲靖志 (理学研究所 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(九州大学)

- 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
 - ・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

(4) 幡野グループ(新潟大学)

- ① 主たる共同研究者: 幡野敦 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科 助教)
- 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

【代表的な原著論文情報】

1) Imaizumi, T., Umeki, N., Yoshizawa, R., Obuchi, T., Sako, Y., and Kabashima, Y. “Assessing transfer entropy from biochemical data”. *Phys. Rev. E.* 105, 034403 (1-13) (2022)

2) Meng, X., Obuchi, T., and Kabashima, Y., “Ising Model Selection Using ℓ_1 -Regularized Linear Regression: A Statistical Mechanics Analysis”. *Advances in Neural Information Processing Systems* 34, 6290-6303 (2021)

3) Okada, T., Miyagi, H., Sako, Y., *Hiroshima, M., and *Mochizuki, A. “Origin of diverse phosphorylation patterns in the ERBB system”. *Biophys. J.* 121, 470-480 (2022)

4) Yoshizawa, R., Umeki, N., Yamamoto, A., Okada, M., Murata, M., and Sako, Y. “p52Shc regulates the sustainability of ERK activation in a RAF-independent manner”. *Mol. Biol. Cell.* 32, 1838–1848 (2021)