

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「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」
研究課題「情報量で読み解く細胞の生命現象」

研究終了報告書

研究期間 2019年10月～2025年03月

研究代表者：樺島 祥介
(東京大学 大学院理学系研究科 教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

本プロジェクトでは、情報量概念を基軸として細胞内での情報流や遺伝子発現ネットワークを解析し、生命現象のメカニズムを解明することを目的とした。以下の分担の下、樺島、佐甲、宇田、幡野の4つのグループが連携し、細胞シグナル伝達や遺伝子発現の詳細な解析手法を開発し、また、それらを用いて実験データの分析を行った。

1. 樺島グループ

樺島 G では、情報理論に基づく情報流の評価手法を開発した。開発した手法は細胞内化学反応では蛍光測定により非定常時系列データを多数同時計測できるという特徴を活かした評価法であり、生命現象のダイナミクスを深く理解する新しい手段として期待される。佐甲 G と連携し研究対象であるガンや遺伝病に関連する ErbB-RAS-MAPK シグナル伝達系において、正常細胞と異常細胞の情報流の違いを解析し、疾患に伴う情報流変動を明らかにした。また、信頼性のあるデータ解析を実現するため、リサンプリング法に基づく信頼性評価手法を開発した。

2. 佐甲グループ

佐甲 G は、細胞内化学反応の複雑なダイナミクスを観測・解析するための技術開発に取り組んだ。蛍光顕微鏡を用いた広範囲の観察を可能にする新しい光学システムを構築し、細胞単位での詳細なデータ取得を可能にした。こうしたデータ取得が可能になったことで、ErbB-RAS-MAPK システムの情報伝達経路を多色蛍光標識法で可視化し、情報流解析に基づいて観察可能な形で捉えることができるようになった。この技術は、病理状態に関連する情報流の変化を定量化し、ガンや遺伝病の特異的な反応メカニズムに関する有益な情報を提供すると期待される。

3. 宇田グループ

宇田 G は、胸腺 T 細胞の遺伝子発現ネットワークを解析し、分化過程を詳細に理解するための研究に取り組んだ。従来手法では、遺伝子発現量の単純な大小関係や線形相関を用いた解析に終始していたが、本研究では **Interaction Information** という規準量を導入し、分化過程に寄与する重要な遺伝子とその相互作用を特定することに成功した。このアプローチは、遺伝子発現における統合的なネットワーク解析を可能にし、生物学的に重要な遺伝子や新たな相互作用の発見に役立ちつと期待される。これらの成果は、実験実施を担当した幡野 G と密接に連携し、遺伝子発現データの取得とクリーニングを行い、信頼性の高いデータセットを用いることにより初めて可能になった。

4. 幡野グループ

幡野 G は、胸腺 T 細胞の遺伝子発現データの取得および T 細胞シグナル伝達の分子活性化データを提供した。1 細胞 RNA シーケンシングを用いた精密な遺伝子発現データの収集により、宇田 G によるネットワーク解析の基盤を与えた。宇田 G と連携して分化段階ごとの遺伝子発現特性の解明に取り組み、シグナル伝達経路における特定の遺伝子の活性変化を解析した。研究期間中に幡野氏が新潟大学へ異動し、独立したグループとして活動したが、宇田グループとの協力体制は維持され、分化メカニズム解明に大きな貢献を果たした。

成果の意義と今後の展望

本プロジェクトで開発された技術と理論的手法は、細胞内の情報流解析や遺伝子ネットワーク解析に新たな可能性をもたらし得ると考えている。特に、細胞の異常な情報伝達経路や疾患に関連する情報流の変動を精密に評価できる点は、ガンや遺伝病といった疾患の理解と治療開発に大きく寄与すると期待される。また、従来、発現量の大小や線形関係への着目といった発見的なアイデアに頼っていた遺伝子発現ネットワーク解析に情報量という普遍的な規準を導入したことで、系統的な解析が可能になり重要遺伝子や新たな相互作用の発見が促進される可能性がある。

本プロジェクトの成果は、生命科学の研究者と数理・情報科学の研究者が実験計画の段階から連携して取り組むことで初めて得られたものである。国内では、ともすれば数理・情報研究者と実験研究者はどちらかが相手側の便利屋的な役割となりがちであり、対等な立場での共同研究を実施することが存外に難しい。今回のプロジェクトが生命科学における実験研究と数理・情報科学との共同研究の成功例を生む雛形となれば幸いである。

(2) 顕著な成果

＜優れた基礎研究としての成果＞

1. 細胞内情報流計測法の開発と応用

概要:細胞内情報伝達システム ErbB-RAS-MAPK ネットワークの性質を、新たに考案した移動エントロピー(TE) 評価法によって解析した。複数の情報伝達経路やフィードバック経路の存在を TE によって正しく推定し、さらに遺伝病変異の異常性や、それに対する阻害剤の効果などの新規情報を得た。これらの結果により、TE 解析が連立微分方程式モデルなどの従来法を補完し、独自情報を追加できることを示した。

2. 細胞内反応ダイナミクスの同時計測法の開発

概要:1細胞反応の可視化計測法を開発・改良し、様々な細胞内情報処理過程の研究に応用した。特に、多色蛍光計測による多成分反応の同時計測法を利用して、情報処理蛋白質間の反応ネットワークの動態、受容体やイオンチャネルなどの膜蛋白質と膜脂質の相互制御による動的な反応調節機構、細胞運命制御に関わる反応持続性の制御機構や、同一情報分子から発する複数情報経路の選択機構などを明らかにした。

3. Interaction information にもとづく胸腺 T 細胞分化状態の解析

概要:免疫系における胸腺 T 細胞分化状態の解析に Interaction information を応用した手法を提案し、従来の解析手法では捉えられなかった分化に寄与する重要な遺伝子および相互作用の抽出に成功した。生物学的知見から既知の重要遺伝子や、免疫系に関係の深いことが知られているが遺伝子間の相互作用自体は未知であるものが抽出されており、今後の重要な未知の遺伝子や相互作用の発見につながると期待される。

＜科学技術イノベーションに大きく寄与する成果＞

1. 拡散モデルを用いた圧縮センシング

概要:高品質な画像を生成できる AI として注目されている拡散モデルは複雑な信号に関する事前分布を表現していると考えられることができる。この視点に立ち、ベイズの定理に拡散モデルを組み込むことで少数の観測値から高精度に信号を復元する方法を開発した。こうした AI を用いた事前分布の活用は、今後の科学計測に大きな革新をもたらす可能性がある。

2. Interaction information にもとづくネットワーク解析

概要:提案する Interaction information を応用した遺伝子発現ネットワークの解析手法は、情報量的アプローチに基づいており、胸腺 T 細胞以外の細胞種や分化以外の生命現象にも広く適用可能である。本提案手法を様々な細胞種や生命現象に適用することで、生命科学への大きな波及効果が期待される。

3. 表現型定量データと定量オミクスデータの同時取得による新たなデータ解析法の開発

概要:一般的な scRNA-seq をはじめとするオミクス研究では、フローサイトメトリーなどの細胞の表現型情報は細胞のカテゴリー分け、あるいは選択に使われるにとどまっており、連続的な定量情報として扱われることは極めて少ない。本研究ではフローサイトメトリーのデータを定量的に取り扱うことで、細胞の表現型と遺伝子発現状態(オミクスデータ)の関係を取り出すことに成功し、オミクスデータ解析における定量的な表現型情報取得の価値を提唱すること成功した。

< 代表的な論文 >

1. Imaizumi, T., Umeki, N., Yoshizawa, R., Obuchi, T., Sako, Y., and Kabashima, Y. Assessing transfer entropy from biochemical data, *Physical Review E* 105(3) 034403 (2022)
概要: 細胞内の生化学反応の活性度を測定したデータからガウス近似にもとづいて移動エントロピーを高時間分解能で評価する方法を開発した。信号の平均的な挙動や単純な相関解析では差異が見られない健常系と異常系の変異が移動エントロピーにより特徴づけられることを示した。
2. Umeki, N., Kabashima, Y., and Sako, Y. Evaluation of information flows in the RAS-MAPK system using transfer entropy measurements. *bioRxiv*, doi: 10.1101/2023.08.06.552214 (2024)
概要: SOS および RAF の EGF 応答を1細胞計測し、移動エントロピー計算に基づく情報流解析を行った。有意な情報流量が検出され、複数経路の存在、フィードバック経路の関与、情報流量の時間変動などが示唆された。さらに、情報流解析によって Noonan 症候群 SOS 変異による情報流変動が明らかになり、薬理・病理学における情報流計測の有用性が示された。
3. Ito, Y., Uda, S., Kokaji, T., Hirayama, A., Soga, T., Suzuki, Y., Kuroda, S., and Kubota, H., *Sci. Rep.* 13:4578., 2023, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31547-2>
概要: 肥満の仕組みの解明を目的として、情報量的アプローチを用いて遺伝子発現データおよび代謝物データから健常と肥満のマウスそれぞれに対して遺伝子発現ネットワークおよび代謝ネットワークを推定した。各ネットワークのより高度な生物学的解釈を可能とするために、生物学的観点からエッジを分類することを提案した。

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

①「樺島」グループ

研究代表者: 樺島 祥介(東京大学大学院理学系研究科 教授)

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
- ・生命現象に関する新規なデータ解析法の開発

②「佐甲」グループ

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)

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
- ・遺伝病をもたらす細胞内情報伝達の多成分ダイナミクス計測
- ・遺伝病に特徴的な細胞内情報流の発見

③「宇田」グループ

主たる共同研究者: 宇田 新介(山口大学情報・データ科学教育センター 准教授)

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

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)

研究項目

- ・1細胞 RNA シーケンシングを用いた胸腺 T 細胞の遺伝子発現データの取得
- ・T 細胞のシグナル伝達分子の活性化の定量データの取得

※宇田 G と幡野 G は研究開始当初は同一グループであったが、2020 年度から幡野の新潟大学への異動に伴う予算執行上の理由からグループを分け研究を実施している。

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

樺島 G は、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に関して、当時フランス ENS Krzakala グループから博士課程の学生 Alia Abbara 氏(現在、スイス EPFL ポストドク)を短期間(3ヶ月)受け入れ、共同研究を行い、論文“Learning performance in inverse Ising problems with sparse teacher couplings, A. Abbara, Y. Kabashima, Y. Obuchi, and Y. Xu, J. Stat. Mech. (2020) 073402”として発表した。

樺島 G は、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に関連する、debiased lasso にもとづく信号検出について、中国清華大学電気工学科 Tianyao Huang グループから博士課程の学生 Siqi Na 氏を短期間(3ヶ月)受け入れ、共同研究を行い、論文“Compressed sensing radar detectors under the row-orthogonal design model: a statistical mechanics perspective, Siqi Na, Tianyao Huang, Yimin Liu, Takashi Takahashi, Yoshiyuki Kabashima, Xiqin Wang, IEEE Transactions on Signal Processing 1-16 (2023)”として発表した。また、2024 年 2 月からは Na 氏を博士研究員として雇用し引き続き共同研究を進めている。

2020 年度から博士研究員、2022 年度からは特任助教として樺島 G に在籍した Xiangming Meng 氏は 2023 年 3 月に浙江大学 UIUC 研究所のテニュア・トラック助教(PI)として栄転した。その後も共同研究を継続し、Meng 氏は樺島を共同研究者として当地のグラントを獲得している。

樺島 G は、2023 年 7 月イタリア、トリエステの国際理論物理学研究所で開催された国際会議 Workshop on Learning and Inference from Structured Data: Universality, Correlations, and Beyond に博士課程 2 年の学生岡島光希氏を派遣した。その際、同研究所 Jean Barbier 博士の知己を得た岡島氏は、Barbier グループと共同研究を開始し、その成果は共著論文 arXiv:2411.01974 とし て結実している。

佐甲 G はフランス Strasbourg 大学の小林、Mely と連携して細胞内反応ダイナミクス計測法を開発し、eLife 2024:e101652 (2024), Nat. Commn. 14:7353 (2023) など 5 本の論文を発表した。