



Title	細胞分化における時系列発現プロファイルを用いた遺伝子制御ネットワーク推定手法に関する研究
Author(s)	中山, 智義
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/34574
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (中山 智義)	
論文題名	細胞分化における時系列発現プロファイルを用いた 遺伝子制御ネットワーク推定手法に関する研究
論文内容の要旨 細胞分化はヒトなどの多細胞生物において、細胞が特殊化して分化前の細胞には見られない特有の形質を持つようになる過程のことをいう。細胞分化によって分化可能な細胞を決定するのは主に遺伝子の発現の変化だと分かっている。近年、細胞分化のメカニズムを解明する要求が高まっており、遺伝子の制御関係を記述した遺伝子制御ネットワークによって細胞分化中の遺伝子の発現の様子を解析することが求められている。 本研究では、細胞分化における動的な遺伝子制御ネットワークに着目し、遺伝子の発現と制御の理解を目指した。細胞分化中に細胞内の全遺伝子の働きや制御関係がどのように変化するか、といった網羅的な視点での動的な変化への解析や、分化中において細胞分化を司る遺伝子の発現量がどのくらい変化すると他の遺伝子の発現はどのような動態を示すのか、といった定量的な動的な性質は不明な点が多く残されており、それぞれ独立に研究が進められている。本研究では上記2点の異なる性質に焦点を絞り、大規模で定性的な遺伝子制御ネットワーク解析と小規模で定量的な遺伝子制御ネットワーク解析といった2つの手法を用いることで細胞分化過程の動的な性質を理解できると考え、それぞれの手法について研究を行い、組み合わせることによって、網羅的に動的な性質を理解することを目指した。 小規模な遺伝子群で定量的な遺伝子制御ネットワークを解析する際にはS-systemモデルを適用して解析することが行われているが、探索アルゴリズムが局所解に収束してしまう問題点がある。本研究では、前述の問題点を解決するため、免疫アルゴリズム (IA) を適用させることで局所解に収束した際に解候補を初期化する手法を提案した。脂肪細胞分化の時系列発現プロファイルを用いて本手法の評価実験を行うことで、パラメータ推定精度の高い手法であると確認した。 大規模な遺伝子群の定性的な遺伝子制御の変化を解析する手法として、時系列発現プロファイルのスライディングウィンドウ法によって時間方向に分割し、複数の部分時系列発現プロファイルからそれぞれのダイナミックベイジアンネットワークモデルを推定することによって動的な遺伝子制御ネットワークを推定する手法を提案した。本手法を細胞分化の時系列発現プロファイルに適用し、小規模な遺伝子セットと大規模な遺伝子セットで有効性を示した。また、定量的な解析結果と整合性が取れていることを確認した。これによって、遺伝子制御ネットワークの中で最も発現制御に寄与している遺伝子を抽出することができるようになった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (中 山 智 義)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教 授	松田 秀雄
	副 査	教 授	清水 浩
	副 査	教 授	若宮 直紀
	副 査	教 授	四方 哲也
	副 査	教 授	前田 太郎

論文審査の結果の要旨

細胞分化はヒトなどの多細胞生物において、細胞が特殊化して分化前の細胞には見られない特有の形質を持つようになる過程のことをいう。細胞分化によって分化可能な細胞を決定するのは主に遺伝子の発現の変化であることが分かってきている。近年、細胞分化のメカニズムを解明する要求が高まっており、遺伝子の制御関係を記述した遺伝子制御ネットワークによって細胞分化中の遺伝子の発現の様子を解析することが求められている。

本論文では、細胞分化において働く遺伝子制御ネットワークに着目し、遺伝子の発現と制御の仕組みの解明を目指している。細胞分化中に細胞内の全遺伝子の働きや制御関係がどのように変化するかといった網羅的な視点での動的な変化への解析や、分化中において細胞分化を司る遺伝子の発現量がどのくらい変化すると他の遺伝子の発現はどのような動態を示すのかといった定量的で動的な性質は不明な点が多く残されており、それぞれ独立に研究が進められている。本論文では上記2点の異なる性質に焦点を絞り、大規模で定性的な遺伝子制御ネットワーク解析と小規模で定量的な遺伝子制御ネットワーク解析という2種類の手法を用いることで細胞分化過程の動的な性質を解明できると考え、それぞれの手法を組み合わせることによって、網羅的に動的な性質を理解することを目指している。

まず、小規模な遺伝子群で定量的な遺伝子制御ネットワークを解析では、従来、S-systemモデルを適用して解析することが行われていたが、探索アルゴリズムが局所解に収束してしまう問題点があった。そこで、本論文では、この問題点を解決するため、免疫アルゴリズムを適用することで局所解に収束した際に解候補を初期化して再探索する手法を提案している。脂肪細胞分化の時系列発現プロファイルを用いて評価実験を行った結果、本手法は従来法と比べてパラメータの推定精度が高いことを示している。

次に、大規模な遺伝子群の定性的な遺伝子制御の変化を解析する手法として、時系列発現プロファイルをスライディングウィンドウ法によって時間方向に分割し、複数の部分時系列発現プロファイルからそれぞれをダイナミックベイジアンネットワークモデルにより推定することによって、動的な遺伝子制御ネットワークを推定する手法を提案している。本手法を細胞分化の時系列発現プロファイルに適用し、規模の異なる複数の遺伝子セットで有効性を示している。また、前述の定量的な解析結果とも整合性が取れていることを確認している。これによって、遺伝子制御ネットワークの中で最も発現制御に寄与している遺伝子の抽出が可能となることを示している。

以上のことから、本論文は定量的および大規模な遺伝子制御ネットワークの推定手法の提案により、細胞分化における遺伝子制御ネットワークの情報科学的解析の研究の発展に貢献するものである。よって、博士（情報科学）の学位論文として価値のあるものと認める。