



Title	ベイズ推定に基づく転写制御ネットワーク推定手法に関する研究
Author(s)	瀧, 浩平
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47265
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	たき 瀧 浩 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (情報科学)
学 位 記 番 号	第 2 1 3 2 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 19 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 情報科学研究科バイオ情報工学専攻
学 位 論 文 名	ベイズ推定に基づく転写制御ネットワーク推定手法に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松田 秀雄 (副査) 教 授 清水 浩 教 授 柏原 敏伸 教 授 四方 哲也

論 文 内 容 の 要 旨

ヒトゲノム計画によりヒト遺伝子が2万5千個ほどと予想より少ないことが判明したことで、ヒトは複雑な機構の獲得のために転写制御ネットワークを複雑にしてきたと考えられるようになった。その解明の重要性の高まりに伴い、転写制御ネットワークをマイクロアレイにより測定した遺伝子発現プロファイルから推定する、モジュールネットワークに基づく推定手法が注目されている。本研究ではこの手法に着目して、発現プロファイルから推定を行う際の問題を解決する手法を提案した。また転写制御をより実際の現象に近いモデルで扱うために、転写開始点の多様性に着目した推定について研究した。

発現プロファイルによる推定の問題点として、マイクロアレイの測定精度が十分に高くなくことがまず挙げられる。モジュールネットワークの推定は遺伝子の集合をモジュールへ分割する段階とその制御関係の推定の段階に分かれるが、この問題によって十分な精度でモジュールの分割が行えず制御関係の推定精度の低下を招いている。本研究では発現プロファイルからはモジュールへの分類が難しい遺伝子を **Gene Ontology** による遺伝子の機能注釈情報により分類することで、分割の精度の改善を図る手法を提案した。出芽酵母の発現プロファイルと注釈情報を用いた評価実験により手法の有効性を確認した。

発現プロファイルによる推定の問題点として、推定に十分な数の実験で発現プロファイルが測定されていないことが次に挙げられる。近年、大量に蓄積された発現プロファイルを連結して用いることでより多くの実験に基づいた制御関係の推定が可能になりつつある。しかし連結を行うとモジュールネットワークの推定で前提となる大半の実験で類似した発現を示す遺伝子が少なくなるため、十分な精度が得られていない。本研究では発現プロファイルのバクタリングにより遺伝子が類似した発現を示す実験を選別し、その実験のみに基づいて制御関係を推定することで精度の改善を図る手法を提案した。発現データベース **Gene Expression Omnibus** に対する適用により手法の有効性を確認した。

最後に、転写制御をより実際の現象に近いモデルで推定するために、転写開始点ごとに制御関係を推定する手法の研究を行った。**RNA** ポリメラーゼが転写を開始するゲノム上の位置は転写開始点と呼ばれ、高等真核生物では一つの遺伝子に複数存在する。それらが個別に制御される遺伝子が多数確認され、従来の推定モデルは実際の現象とかけ離れていることが分かった。本研究では **Cap Analysis Gene Expression** 法により網羅的に検出された転写開始点を集積した発現プロファイルを用いることで、実際の転写制御に則したモデルで推定を行う手法を提案した。

論文審査の結果の要旨

本論文では、転写制御ネットワークを発現プロファイルから推定する際に用いられる、ベイズ推定に基づいたモジュールネットワークの推定手法に着目し、発現プロファイルから推定を行う際の問題を解決する手法を提案している。また転写制御をより実際の現象に近いモデルで扱うために、転写開始点の多様性に着目した推定手法を提案している。

まず、発現プロファイルによる推定の問題点としてマイクロアレイによる測定精度が十分に高いことを挙げている。そしてこれによりモジュールネットワークの推定で遺伝子の集合をモジュールへ分割する段階を十分な精度で行うことが難しくなり、制御関係の推定精度の低下を招いていることを指摘している。この問題の軽減のために、発現プロファイルからはモジュールへの分類が難しい遺伝子をその機能の注釈情報から分類することで、モジュールの分割精度を改善する手法を提案している。出芽酵母の発現プロファイルと注釈情報を用いて提案手法を評価し、従来手法よりも正しく分類できる割合が高いことが示されている。次に、より多くの実験で測定された発現プロファイルを用いることは推定精度の向上に有効だと考えられるが、同じ転写制御を受ける遺伝子同士が推定に用いるすべての実験で類似した発現を示すとは限らないことを問題点として指摘している。この問題の軽減のために、バイクラスターリングにより遺伝子が類似した発現を示す実験を選別し、その実験のみに基づいて制御関係を推定する手法を提案している。この提案手法を発現データベース Gene Expression Omnibus (GEO) に対して適用し、実験を選別した推定の有効性を示している。最後に、真核生物では1つの遺伝子に複数の転写開始点が存在しそれらが個別に制御される例が多数確認されているが、マイクロアレイではこれら複数の転写開始点の発現量が混合されて測定されるため、推定が難しくなっていることを指摘している。そこで Cap Analysis Gene Expression (CAGE) 法によって転写開始点ごとに発現量を測定した発現プロファイルを用いて、転写開始点ごとに推定を行う手法を提案している。転写開始点ごとに異なる発現を示す遺伝子に対する推定に、提案手法は有効であることが示されている。

以上により、本論文の成果は計算機による遺伝子解析に関する研究の発展に貢献するものと考えられる。よって博士（情報科学）の学位論文として価値あるものとして認める。