

氏 名	たま だ よし のり 玉 田 嘉 紀
学位(専攻分野)	博 士 (情 報 学)
学 位 記 番 号	情 博 第 181 号
学位授与の日付	平 成 17 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	情 報 学 研 究 科 知 能 情 報 学 専 攻
学位論文題目	Computational Methods for Estimating Gene Networks Utilizing Biological Information (生物情報からの遺伝子ネットワークの推定)
論文調査委員	(主 査) 教 授 阿 久 津 達 也 教 授 後 藤 修 教 授 松 田 哲 也

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、遺伝子発現データと他の生物学的情報を組み合わせた、統計的手法に基づく遺伝子ネットワークの推定法について述べたもので、6章から構成されている。

第1章は序論で、本論文で扱う遺伝子発現データの生物学的な背景や遺伝子ネットワークの推定問題、また、本論文に述べられた遺伝子ネットワークの推定法の特徴や他の類似研究との関連などについて概観している。また、本論文の構成の概要も示している。

第2章では、本論文中で遺伝子ネットワークのモデルとして使用されているベイジアンネットワークモデルとその推定法について詳しく説明している。また、5章で使用されている、推定されたベイジアンネットワークに基づいて一部の観測結果から他の変数の状態を予測する手法についても詳しく説明している。

第3章では、発現データに加え遺伝子の DNA 上流配列に共通に存在する配列の情報を用いて遺伝子ネットワークを推定する手法について記述している。各遺伝子の発現は、その遺伝子の DNA 配列の上流部位に存在する特定の配列に、転写因子が結合することによって制御されている。したがって、共通の転写因子から制御される複数の遺伝子の上流領域には共通の配列が存在すると考えられる。この情報を活用することによって、遺伝子ネットワークを高精度に推定する手法を提案している。開発した手法においては、発現データから推定した遺伝子ネットワークの構造に基づいて遺伝子を選択し、それらの遺伝子の DNA 配列から共通配列を探索し、さらにその配列の情報に基づき遺伝子ネットワークを修正する。そして、配列の情報を事前確率として用いて、遺伝子ネットワークの事後確率の最大化に基づく再推定を行う。シミュレーションデータと出芽酵母のデータに対して開発した手法を適用し、従来の方法に比べてより高い精度の遺伝子ネットワークを推定することを確認している。

第4章では、異なる生物種間に保存されている進化の情報を用いた遺伝子ネットワークの推定法に関して述べている。本論文中ではこの問題を、頂点間の類似性に基づいて、2つのベイジアンネットワークを同時に推定する問題として定式化し、その推定法を提案している。本手法は、遺伝子ネットワーク構造が比較的単純な生物種の情報を用いて、ネットワーク構造が複雑でマイクロアレイデータだけでは有効な推定が困難であるような、より高等な生物のネットワーク推定を目的としている。開発した手法を実際に出芽酵母とヒトの実データに適用し、それぞれの遺伝子ネットワークを別々に推定した場合と比較して、既知の関係をより多く推定することができることを確認している。

第5章では、推定された遺伝子ネットワークを利用した応用研究として、遺伝子発現データから推定した遺伝子ネットワークと、薬剤応答時系列発現データを用いて、遺伝子制御システムの薬剤への反応を推定する手法を提案している。従来は、薬剤の標的となる遺伝子の予測のみが課題として挙げられていたが、本手法は遺伝子ネットワークとしての薬剤への反応を推定することを目的としている。なお、これは従来法により得られる情報を含むものである。開発した手法では、新たに定義した確率推論に基づく評価関数により、時系列薬剤応答発現データにおける各観測時間毎の薬剤応答遺伝子を推定する。

そして、各観測時間毎に展開した遺伝子ネットワーク上での薬剤応答遺伝子の連結成分を考え、薬剤応答経路を推定する。本手法の有効性を確認するためにシミュレーションデータへ適用し、人工的な薬剤応答経路を高い精度で推定できることを確認している。また、出芽酵母の薬剤応答発現データに適用し、生物学的発見を示唆する結果が得られていることも確認している。

第6章は結論であり、本研究のまとめと今後の課題について述べている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、生物情報から遺伝子ネットワークを推定するための手法について述べたもので、得られた成果は以下の通りである。

(1) 遺伝子発現データから遺伝子ネットワークを推定する研究が近年盛んに行われるようになってきたが、発現データに含まれる情報には限りがあるため精度よく遺伝子ネットワークを推定するのは困難な問題となっていた。本論文では、遺伝子のDNA配列の上流配列に存在する転写因子が結合する制御配列の探索と、遺伝子ネットワークの推定を繰り返すことにより、より精度の高い遺伝子ネットワークを推定する方法を開発した。シミュレーションデータと出芽酵母のデータに対して開発した手法を適用し、従来の方法に比べてはるかに高精度の遺伝子ネットワークを推定することに成功し、その有効性を確認した。

(2) 異なる生物種間に保存されている進化の情報を用いた遺伝子ネットワークの推定問題を、頂点間の類似性に基づいて、2つのベイジアンネットワークを同時に推定する問題として定式化し、さらに、その推定法として貪欲法に基づくアルゴリズムを開発した。この推定手法を実際に出芽酵母とヒトの細胞周期における時系列発現データに適用し、それぞれの遺伝子ネットワークを別々に推定した場合と比較して、既知の関係をより多く推定することができることを示した。

(3) 推定された遺伝子ネットワークを利用した応用研究として、遺伝子発現データから推定した遺伝子ネットワークと、薬剤応答時系列発現データを用いて、遺伝子制御システムの薬剤への反応を推定する手法を提案した。従来は、薬剤の標的となる遺伝子の予測のみが課題として挙げられていたが、遺伝子ネットワークとしての薬剤への反応を推定するために、確率推論に基づく評価関数を新たに定義し、時系列薬剤応答発現データにおける各観測時間毎の薬剤応答遺伝子を推定する方法を開発した。さらに、観測時間毎に展開した遺伝子ネットワーク上での薬剤応答遺伝子の連結成分を考え、薬剤応答経路を推定する手法を開発した。本手法の有効性を確認するためにシミュレーションデータへ適用し、人工的な薬剤応答経路を精度よく推定できることを確認した。

以上、本論文は生命情報学（バイオインフォマティクス）において重要な研究テーマである遺伝子ネットワークの推定問題に対して、独創的かつ有用な手法を示しており、当該分野の発展のために十分な寄与をしている。よって、本論文は博士（情報学）の学位論文として価値あるものと認める。

また、平成17年10月20日実施した論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた。