

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

生命システムの解明を目指した相互作用ネットワークの動的解析手法に関する研究

氏名 忍田 伸彦

#### <研究の背景と目的>

近年の計算機処理能力や実験精度の向上によって、生命科学の分野において大規模なデータ解析が可能となり、従来主流であった個々のタンパク質分子の機能解析のみでなく、それらの分子間における相互作用情報も統合することによって生命システムの全体像を捉えるインタラクトーム解析への関心が高まっている。このようにタンパク質間の相互作用を網羅的に解析し、その全容をネットワークとして捉えることによって、種々の疾患や進化などの複雑な生命のメカニズムを解明するための多くの知見が得られることが期待されている。タンパク質相互作用ネットワークでは個々のタンパク質はノード、タンパク質間の物理的な相互作用はエッジとして表され、細胞内で生じるすべてのタンパク質間の相互作用を集計すると、相互作用ネットワーク全体は極めて大規模なものとなる。

このような相互作用ネットワークを複雑ネットワーク科学の観点から解析することによって、生命システムの様々な特性を捉えようとする研究が注目されている。タンパク質相互作用ネットワークはノードに連結するエッジの数（次数） $k$ の分布  $P(k)$  がべき則に従うスケールフリー性を有しているほか、次数の大きなハブには次数の小さなノードが多く連結する傾向があり、ハブ同士の直接連結の連結が少ないトポロジーが特徴である。

しかし、単に相互作用ネットワークのトポロジーを静的に解析するだけでは複雑な生命システムを完全に理解することは困難である。細胞は絶えず外部からの刺激や他の細胞から送られてきたシグナルを敏感に感知し、シグナルの種類に応じて相互作用ネットワークの中から特異的に選択した相互作用を活性化させ細胞自身の状態を変化させており、このような状態制御は時間的、空間的なダイナミクスを伴う。また細胞は常に様々なノイズの影響下に晒されているが、このような外乱に対してシステム全体の安定性を失うことはなく、たとえ外敵によって攻撃が加えられ一部の機能が阻害された場合でも、その他の機能については維持し、すぐにシステム全体が破綻するのを防ぐロバスト性を有する。

本論文では従来の複雑ネットワーク解析を応用し、タンパク質相互作用ネットワークにおけるシグナル伝達の効率性と機能の破壊に対するロバスト性の解析手法についての研究結果を述べる。タンパク質相互作用ネットワークは未だ完全なモデルが知られておらず、各研究グループから発表されている現行の相互作用データを比較するとその特徴は大きく異なる場合が多い。そのため本研究ではより一般的な知見を得るために、まず相互作用ネットワークに共通して見られる構造特性をモデル化したスケールフリー・ネットワークを

作成し、相互作用ネットワークがシステム全体として有する大域的な特性についての解析を行う。その上で現時点において信頼性の高いタンパク質相互作用ネットワークを用い、個々のタンパク質の機能を考慮した生物学的知見を得るための解析方法を提案する。

## <結果と考察>

### 1. スケールフリー・ネットワークにおける動的トラフィック解析

相互作用ネットワークにおけるシグナル伝達の効率性を調べるため、シグナル伝達をパケット通信に模擬したトラフィック解析を行った。筆者はある次数のノードがどの程度の大きさの次数のノードと直接連結しているかを示す隣接次数相関に着目し、同じ次数分布を持ちながら異なる隣接次数相関を示す 3 種類のスケールフリー・ネットワークのモデルを作成した。すなわち、タンパク質相互作用ネットワークに見られるようにハブ同士の直接の連結が少なく、次数の大きなノードが次数の小さなノードと連結する傾向を持つ HL (High degree-Low degree) モデル、従来のスケールフリー・ネットワーク解析で用いられてきた優先的選択成長アルゴリズムによって作成された PA (Preferential Attachment) モデル、また HL モデルとは反対にハブ同士が多く直接連結する傾向を持つ HH (High degree-High degree) モデルである。これらのモデルでノード数の規模が異なるネットワークをそれぞれ作成し、同じ条件で任意のノード間の最短パスでパケット通信を行ったときのそれぞれのトラフィックの効率性をパケットロス率の指標を用いて比較した。

ネットワークサイズが大きくなるにつれ、PA, HH モデルではパケットロス率が増加するのに対して、HL モデルで作成したネットワークではノード数が増加してもパケットロス率はほとんど増加しなかった。パケットロスの生じた箇所を解析した結果、PA モデルはハブに過度なトラフィックの負荷が集中する構造であり、HH モデルはハブよりも次数の低いノードがボトルネックとなってパケットロスを生じる構造であった。一方 HL モデルはハブがネットワーク内で適度に分散しているため、ハブに対して過度な負荷がかからず、ネットワーク内でトラフィックの負荷を効率よく分散し、パケットロスの原因となるボトルネックを作りにくい構造であった。以上の結果から、タンパク質相互作用ネットワークの構造はシグナル伝達において効率性の高いトポロジーを有していることが分かった。

### 2. スケールフリー・ネットワークの内部構造とロバスト性に関する検討

また同じネットワークサイズで作成された上記の 3 種類のモデルに対して、連続的に攻撃を加えノードを除去した場合のネットワークのロバスト性について、連結の維持と負荷に対する耐性の 2 つの側面から評価を行った。連結維持の指標は従来から用いられてきたパーコレーション臨界値を、負荷の指標は媒介中心性 (Betweenness Centrality: BC) を用いた。攻撃方法としてランダムなノードの除去や、意図的に次数の大きなノードや BC 値の大きなノードの連続的な除去を行った場合の、各モデルにおけるネットワークの連結度と BC 分布の変化を測定した。解析の結果、ランダムな攻撃に対して最も長く連結を維持す

ることができたネットワークの構造は HL モデルであり、意図的にターゲットを定めた攻撃に対しては連結を長く維持できた順に HH, HL, PA モデルであった。負荷耐性に関しては、ランダムな攻撃に対して負荷が増加したネットワークはなかったが、意図的な攻撃に対してはモデルごとに応答が異なった。PA モデルや HH モデルでは攻撃が連続的に加えられるにつれ、負荷が急激に増加すると同時に負荷分布の非均一性も拡大した。これはノードが除去されるにつれネットワーク内で一部のノードに大きな負荷が集中していく傾向を示している。一方で HL モデルは攻撃が連続的に加えられた場合でもネットワーク内の負荷は大きく増加せず、負荷分布の標準偏差もほぼ一定であり負荷に対する耐性が強い構造であった。

以上のように、本研究では同じ次数分布を有するスケールフリー・ネットワークでも内部構造の違いがネットワークのロバスト性に大きく影響を及ぼすことを示した。従来の解析で用いられてきた PA モデルと比較した場合、HL モデルは連結維持、負荷耐性の両方において有利であることがわかった。また HH モデルの解析結果との比較から、タンパク質相互作用ネットワークが頻繁に生じるランダムなノイズ等の揺らぎに対するロバスト性をまず優先し、その上で各種のターゲットを定めた攻撃によって増加する恐れのある負荷への耐性を高める構造を選択していることが分かった。

### 3. タンパク質相互作用ネットワークにおけるモジュール構造のロバスト性

さらに文献情報から抽出された、ヒトの多因子間のタンパク質相互作用を含んだデータを用いてネットワークを構築し、以上の解析を応用した生物学的知見に基づく相互作用ネットワークのロバスト性解析の方法について検討した。疾患は相互作用ネットワークの一部の機能が破壊され、制御の安定性が失われることによって引き起こされると考えられることから、相互作用ネットワークをエッジの密集度を基に機能モジュールに分割し、個々のモジュールごとにランダムな攻撃に対する脆弱性を評価した。解析の結果、相互作用ネットワークを構成する機能モジュールのロバスト性は一定ではなく、頑健なモジュールと脆弱なモジュールが存在することが分かった。頑健なモジュールは相互作用ネットワーク内でコアを形成しており、主に転写因子複合体や膜付近のシグナル伝達などの基礎的な機能を有していたのに対し、脆弱なモジュールは神経活性などの個別の機能を有するものであった。また、マウスの遺伝子変異による表現型のデータを相互作用ネットワーク上のオーソログ遺伝子にマッピングしたところ、致死性の高い遺伝子は頑健なモジュールに有意に濃縮しており、重要な遺伝子は安定なネットワーク構造の中に含まれていることが示唆された。

本研究で用いた解析手法は、現行の限られた知識の中で作成された相互作用ネットワークのみでなく、今後さらに精度の高い相互作用ネットワークに対しても適用できることから、疾患などのターゲットを抽出する方法として有用であると考えられる。