

審査の結果の要旨

論文提出者氏名 北上純一

今日ではマイクロアレイ技術を用いて発現データを用いることが一般的になっており、特に時系列遺伝子発現データの解析は詳細な生物プロセスの解明に重要である。時系列遺伝子発現データの増加に伴って、時系列遺伝子発現データを解析することにより生物をダイナミカルシステムとして理解するための方法論の開発が望まれている。本研究では、全遺伝子を対象に、システムティックに細胞システムレベルのデータ解析を行うときに、既知情報を活用し精度を向上させ、従来では不可能であった時系列の機能解析を行うことを目標に解析手法を提案し、マイクロアレイによって時系列に測定した遺伝子発現データに対して具体的に適用を進め、新たな知見を得ることを試みている。

第 1 章は序論であり、本論文の動機と目的を論じている。これまでの時系列遺伝子発現データの解析方法について述べ、時系列解析の新しい方法論の重要性を述べている。また、本論文での方法論に至るまでの申請者の研究の経緯について述べている。

第 2 章は生物学的背景であり、時系列遺伝子発現データの背景について述べている。特に静的な遺伝子発現データとは異なった時系列の遺伝子発現データの解析の必要性について論じている。

第 3 章は時系列発現データの解析方法に関する背景について論じている。これまでに行われた時系列発現データの解析に関する現在までの研究を総括し、さらに申請者が行ったいくつかの実際問題への適用から、従来の問題点について分析し課題を抽出している。

第 4 章では抽出した課題を解決すべく、時系列遺伝子発現データ向けの解析方法を提案している。まず、与えられた時系列データを集団に分類しその構成因子である遺伝子のエンリッチメントから機能を推定するために不可欠な高精度なクラスタリング手法の開発を行っている。遺伝子間の関係性をネットワークとしてとらえ、かつ既知の遺伝子情報をまとめた Gene Ontology データベースを活用することによってノイズの影響を受けにくいクラスタリング方法を実現し、階層的なクラスタとして関係性を表現している。これによって従来ではクラスタリングサイズの制限により検出できなかった機能を検出することを可能にした。さらに、他のクラスタリング手法との比較を行い、本論文による手法がエンリッチメント解析を行う上で優れていることを検証している。

第 5 章では時系列遺伝子発現データのエンリッチメント解析を改良し、時系列データから機能の時間変化を抽出するという全く新規の試みを行い、具体的な抽出に成功している。従来では、時系列遺伝子発現データに対するエンリッチメント解析は時系列としては得られておらず、ある時間における機能クラスタという形でしか得られていなかった。本論文では時系列の全区間をいくつかの区間に分割するウィンドウを連続的にスライドさせ、各ウィンドウから機能クラスタを抽出することによって機能クラスタの時系列変化を取り出すことを試みている。このためには、あるウィンドウで有意と判定された複数のクラスタからその機能に最も適したクラスタを選択しなければならない。従来では、クラスタの抽象度によって判定結果がまちまちになるという問題点があり、ある機能に対して最適なクラスタを選択することができなかったが、申請者はヒューリスティックな方法によって上記の問題を解決し、与えられた機能を最もよく表すクラスタを取り出すことを可能にすることで、機能をもたらす遺伝子集団が時間的にどのように変化するかを調べることを可能にした。

第 6 章ではこれまで述べてきた手法を実際のデータに適用して評価することを試みている。本手法を実問題に適用したところ、従来からよく知られている系の振舞いに対しては従来知見と一致する結果を得ている。さらに細胞周期に関して、従来では見過ごされていたその機能の発現を、ダイナミックなクラスタの変化から予測している。また、従来知見と一致することが確かめられている遺伝子集合と新しく得られた未知の遺伝子集合を比較し、どの属性との間で深く関連しているのかを容易に調べることも可能にした。

第 7 章は結論であり、本研究の成果と今後の展望について述べられている。

以上のように、本論文では様々な手法を駆使したモデル化と新たな手法の開発を行い、実際の生命情報に具体的に適用し、新しい知見を得ている点が特に評価できる。新たな解析の方法論および手法の開発によって従来の時系列発現データの解析方法からは得ることのできなかった、機能を時系列として解析することに成功しており、生命システムの特徴についての新しい知見を得ており、今後の生命および情報科学の発展への寄与も大きいと評価できる。よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。