

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	生命科学における観測過程を再現する確率統計に基づいた動態生成モデルの検証
Title(English)	Verification of probabilistic generative model to reproduce observation process in life science
著者(和文)	鈴木真也
Author(English)	Shinya Suzuki
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11393号, 授与年月日:2020年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:山田 拓司,伊藤 武彦,北尾 彰朗,本郷 裕一,平沢 敬
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11393号, Conferred date:2020/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	生命理工学 生命理工学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(理学)
学生氏名： Student's Name	鈴木 真也		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	山田 拓司	
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)		

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

大量のデータが入手可能になるにつれて、データを元に新規の知見を探索する方法論の重要性は更に増している。科学研究における第 4 のパラダイムと称されるこの手法では、情報を抽出するために、適切な解析手法とソフトウェアが特に重要とされる(Tansley & Tolle, 2009)。本研究においては、科学研究を加速するための高い解釈性と広範なデータに対する可用性を兼ね備えた解析手法を実現するため、二つの事象が発生するシステムの探索と検証を行った。

一つ目に、塩基配列を利用した微生物の *in situ*における増殖速度の推定へ取り組んだ。微生物は地球上のあらゆる環境に生育し、代謝活動を通じて特に物質循環において重要な貢献を果たしている。そのため、環境中で微生物が果たしている機能を解析することにより、人体等も含めた広い意味の環境を制御する上で意義を持つ。Koch 以来微生物を単離培養することでその働きを明らかにしてきたが、この手法は多くの微生物が培養困難であるという限界がある。これに対して、生物が共通して持つ核酸を元にしたメタゲノム解析は、広範な解析が可能になるという利点を元に爆発的な知見を生み出している。現在のメタゲノム解析の一つの問題点は、計測される情報が静的なプロファイルに限定される事である。そんな中、動態を解析する手法として Korem らが提案した、シーケンスされる核酸配列量の偏りに着目する手法は、標的種の完全ゲノム配列と断片化ゲノム配列から時系列情報無しに利用可能である。しかしながら、複製によるへの核酸配列影響は十分に解析されておらず特徴に不明な点が多く、更に先行研究で提案された手法は染色体上の複製開始点が単一であるものに限られるという問題が残されていた。本研究では円周分布を利用した核酸配列量の分布を表現する統計モデルを新たに構築した。この統計モデルは実験的に得られた生育速度に対して、先行手法と同等の精度で相関した。更に提案手法は、核酸配列量がかかなり少ない場合でも、十分量の配列が得られた場合と比べて低い誤差率を達成する。情報量基準で円周分布を選択した際には、複製開始点に対する核酸配列量の凝集の尖度が時間変化することが示唆された。この原因には、複数の複製フォークによる影響が示唆される。凝集度の度合いは提案手法を利用することで計量可能であり、核酸配列量に対する新規の特徴量として利用が期待される。更に本統計モデルは複数の複製開始点を持つ染色体配列にも適用が可能であり、定量化された核酸配列量の偏りは生育状態を適切に表した。本手法を用いることで、より広範なデータからデータの特徴量を計量することが可能となった。

二つ目に、排便の発生現象へ取り組んだ。排便は一定以上の高等生物が共通して持つ基本的な生理現象であり、健常な状態では一定の周期で発生する。一定の頻度を下回った場合には便秘と定義され、特に西洋では人口の 10 から 15%が罹患していると推定される。便秘に対する処置の一つにプロバイオティクスがあり、特に *Bifidobacterium* 属は排便頻度を改善するという報告がある。しかしプロバイオティクスの多くは作用機序のメカニズムと定量的な効果が不明であり、より効果的な処置のためにその解明が期待されている。近年メカニズムを解明し、より効果的な処方をするための方法論として、エクセプションナルレスポンス解析が盛んに実施されている。この解析は、処置がすべての人に対して有効ではないという前提を基にし、特に効果が強く発生している被験者を選択し、効果が得られなかった被験者と比較することでメカニズムの解明を目指す。この解析では、エクセプションナルレスポンスを選択することが一つの課題である。本研究では、プロバイオティクスによる排便頻度の改善効果に対するエクセプションナルレスポンス解析への第一歩として、排便の発生に関する統計モデルを構築し、これを評価した。点過程に基づいたモデルを構築し、排便記録のデータに対する情報量基準を評価したところ、一定の時間間隔で排便が発生することを仮定したモデルが良い当てはまりを示した。更に、情報量基準は、プロバイオティクスの効果が個人ごとに異なるモデルの当てはまりの良さを示し、エクセプションナルレスポンス解析に対する妥当性が示唆された。提案手法を利用することで、恣意的な基準を設けることなく、処置効果の個人間での差を定量化し、エクセプションナルレスポンスを選択することが可能となった。本手法を用いてエクセプションナルレスポンス解析を実施することで、効果の発生に関するメカニズムの解明が期待される。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。
Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。
Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース：	Lifescience and Technology	系
Department of, Graduate major in	Lifescience and Technology	コース
学生氏名：	Shinya Suzuki	
Student's Name		

申請学位 (専攻分野)：	博士	(Science)
Academic Degree Requested	Doctor of	

指導教員 (主)：	Takuji Yamada
Academic Supervisor(main)	

指導教員 (副)：
Academic Supervisor(sub)

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

As large amounts of data become available, the methodology for exploring new insights from the data becomes even more important. In this scientific approach, proper analysis and software are particularly important. In this study, to realize an analysis method with high interpretability and availability for a wide range of data, I investigated and verified a system that generates the following two events.

First, I focused on the in situ growth rate estimation of microbes using nucleotide sequences. Metagenomic analysis, which is based has been performed in many kinds of environments because of the high availability. One problem of the traditional metagenomic analysis is a static data characteristic. For this issue, Korem and colleagues proposed a method that focuses on the bias of the sequence quantity after alignment (coverage depth). As the method can be used only with the complete genome sequence and fragmented genome sequences of the target species, it is expected that it will realize the dynamics metagenomic analysis. However, the effect of replication to the sequence quantity has not been sufficiently investigated, and the previous methods are limited to species with a single replication origin on the chromosome. In this study, I constructed a statistical model to express the distribution of sequence quantity. By using this method, it became possible to measure overlooked characteristics from a wider range of data.

Second, I focused on defecation. It is a basic physiological activity and occurs at regular intervals in a healthy case. Probiotics are one of the treatments for constipation, however, the mechanism and the quantitative effects of many probiotics are unknown. Recently, exceptional responder analysis has been carried out as a methodology for elucidating the mechanism. However, one of the difficulties of the analysis is to select the responders. In this study, as the first step toward an exceptional responder analysis on the frequency of bowel movements, a statistical model for the bowel movements was constructed and evaluated. By using the proposed method, it became possible to quantify the individual treatment effects and to select exceptional responders without arbitrary criteria.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).