

研究種目： 特定領域研究

研究期間： 2005 ～ 2009

課題番号： 17017026

研究課題名（和文） 細菌における細胞システムの構築原理の研究

研究課題名（英文） Fundamental Network of Genes and Proteins for Bacterial Cell Growth

研究代表者

小笠原 直毅 (OGASAWARA NAOTAKE)

奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・教授

研究者番号： 10110553

研究成果の概要(和文):細菌細胞の増殖を支える遺伝子・タンパク質のネットワークがどのように構築されているか、その基本原理の解明を目指して、2大モデル細菌である枯草菌・大腸菌を対象として、タイリングチップを用いた ChIP-chip 解析や質量分析法を用いた複合来解析等の新たな研究手法の導入を進め、新たな必須遺伝子機能、必須遺伝子産物間の機能ネットワーク、転写調節タンパク質と核様体タンパク質による転写制御ネットワーク、核様体タンパク質による細胞周期制御、代謝ネットワークのモデル化等について、多くの新たな知見を明らかにした。

研究成果の概要(英文): Towards elucidation of fundamental networks of genes and proteins supporting growth of bacterial cells, we analyzed two model bacteria, *Bacillus subtilis* and *Escherichia coli*, using new methodologies, such as ChIP-chip analysis using a tiling chip and protein complex analysis using mass spectrometry. As the results, we obtained many new findings concerning new functions of essential genes, functional network of essential proteins, transcriptional regulatory network by transcription factors and nucleoid proteins, cell cycle regulation by nucleoid protein, and metabolome dynamics.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	40,000,000	0	40,000,000
2006年度	39,000,000	0	39,000,000
2007年度	39,600,000	0	39,600,000
2008年度	40,100,000	0	40,100,000
2009年度	41,700,000	0	41,700,000
総計	200,400,000	0	200,400,000

研究分野:ゲノム科学

科研費の分科・細目:ゲノム科学・基礎ゲノム科学

キーワード:細菌細胞、枯草菌、大腸菌、転写制御、ChIP-chip 解析、必須タンパク質、タンパク質複合体、システム生物学

1. 研究開始当初の背景

「ゲノム情報から生命をシステムとして理解するための方法論と技術の開発およびこれらを駆使した生命システムの新たな理解」という、特定領域研究「生命システム情報」の目標を達成する上で、細胞という生命の基本単位のシステムとして理解することを目指したモデル微生物の研究は不可欠な課題であった。枯草菌・大腸菌というモデル細菌については、それぞれ、研究代表者・小笠原と分担者・森が中心となった組織的なゲノム機能研究の結果、遺伝子破壊株ライブラリーの作製と必須遺伝子セットの同定、DNAアレーによる遺伝子発現動態のデータ収集と転写制御ネットワークの解析、一定スケールのタンパク質間相互作用と細胞内局在の解析、ゲノムの細胞内動態の解析等の研究資源と機能情報の蓄積が行われて、世界の研究を先導していた。本研究では、そうした研究を引き継ぎ、細菌において、細胞システムがどのように構築されているか、その基本原理の解明を目指して、枯草菌と大腸菌の比較研究を進めることとした。

2. 研究の目的

細菌の細胞機能は、(1) 約300の必須遺伝子を中核とした、遺伝子の発現と細胞という構造を作るための基本システム、(2) 様々な物質を分解し、エネルギーの獲得と生体高分子合成のための素材合成のための代謝システム、(3) 孢子形成という高度に分化したシステムを含む、諸ストレスに対応するためのシステムに大きく区分できる。そして、各システムは、例えば複製、細胞分裂、アミノ酸合成というような種々のプロセスに分解できる。本研究では、細菌の諸生命プロセスの動きの協調的制御システムについて、枯草菌と大腸菌で比較研究を行い、細菌細胞のシステムの構築の基本原理とその多様化の機構を明らかにすることを目指す。

3. 研究の方法

- (1) 遺伝子発現制御因子の遺伝学的・生化学的手法による機能解明を継続すると共に、ChIP-on-chip法によるゲノム上での配置の動態についての解析を行う。また、タイリングチップを用いて、各種培養条件、変異株での転写動態のデータを系統的に収集する。さらに、培地中のメタボライトの変動の解析を行う。ストレス・環境応答にかかわるシグナル伝達システムから特徴的なものを選び、シグナルの受容から応答までの分子機構を解析する。
- (2) 必須タンパク質を出発点として、免疫沈降法

によるコンプレックスの同定をシステマチックに行う。その結果を検証するために、蛍光タンパク質融合体によるコンプレックス構成要素の細胞内局在の解析、蛍光エネルギー転移による相互作用解析等を行い、複合体の生体内での機能を推定すると共に、各種細胞機能の協調に関するタンパク質相互作用の同定を目指す。

- (3) 新たな発現プロファイルデータを用いて、枯草菌・大腸菌の転写制御ネットワークの情報学的再構築の精密化を進める。また、培地中のメタボライトの変動やタンパク質相互作用情報も統合した、細胞システムのモデル化を行う手法を検討する。また、環境に応答する転写制御で鍵となるシステムの抽出を目指す。

4. 研究成果

(1) 新たな遺伝子機能の解明

- ① 前ゲノム特定研究において、枯草菌遺伝子の破壊株ライブラリーを作成し、単独の破壊が致死となる必須遺伝子が271であることを明らかにしたが、大腸菌についても全遺伝子の破壊株ライブラリーを作成し、破壊不能な遺伝子は303であることを報告した(論文23)。両者に共通である遺伝子は60%であり、異なる遺伝子が同じ必須遺伝子機能を担う例が多いことが明らかになった。実際、細胞膜リン脂質合成の最初のステップに働く大腸菌 *plsB* 遺伝子は、多くの細菌では見出されない。必須遺伝子の温度感受性変異株のサブレッサー変異の単離を出発点に、枯草菌の2種の機能未知必須遺伝子、PlsXとYneSが、そのステップにセットとして働いていることを明らかにした(論文17)。

- ② 必須機能を担う遺伝子の重複が、異なる形で起こっていることも考えられる。そこで、大腸菌全遺伝子群の総組合せによる合成致死解析を目的として、新たなリソース及びツールの開発を行った。また、これまでの欠失株と新規欠失株の2重化を行うためのツールの開発を行った(論文6, 7)。そして、39遺伝子と全大腸菌遺伝子との2重欠失株作製による遺伝的ネットワーク解析を行った結果、既知の冗長な経路を同定する事ができた。

- ③ 枯草菌の機能未知の必須GTP結合タンパク質について、YlqF、Obg、YsxC、YphCという、4種のタンパク質が50Sサブユニットの形成に関与すること、Obg、YsxC、YlqFの順に50S前駆体に取り込まれること、YsxCとYlqFのGTPase活性は前駆体で活性化されるのに対して、ObgのGTPase活性は成熟型50Sで活性化すること等を見出し、50Sサブユニットの形成におけるGTP結合タンパク質の機能に関するモデルを提唱した(論文14, 22, 投稿準備中)。また、残る3種の

必須 GTP 結合タンパク質についても、Era、YloQ が 30S サブユニットの形成に関与することが報告されたが、我々も、YqeH が 30S サブユニットの形成に関与していることを明確に示した(論文 13)。

(2) 必須遺伝子産物間の機能ネットワーク

①細胞内タンパク質複合体を架橋し、変性条件化で、タグを用いて単離した後、質量分析計で構成因子を同定する系を開発し、ゲノム複製、細胞分裂に関与するタンパク質複合体の機能解析を進めた。その結果、細胞分裂初期に形成される FtsZ-FtsA-EzrA 複合体の中に、新たに、YlmF を見出した。そして、それが細胞分裂に関与しており、FtsA と機能的に重複しているという、興味深い知見を明らかにした(論文 20)。

②細胞分裂タンパク質 FtsZ のリング形成を負に制御している *ezrA* 遺伝子の破壊株では、SOS 誘導時に細胞分裂を抑制する YneA タンパク質の発現、あるいは、細胞分裂位置を制御している *noc* 遺伝子の破壊が、合成致死となることを見出した。その合成致死は、後期細胞分裂タンパク質 FtsL の過剰発現で抑制された。こうした結果は、FtsL と EzrA は FtsZ リングの収縮を相乗的に制御していることを示唆している(論文 21)。

③枯草菌 YabA タンパク質は複製開始タンパク質 DnaA と相互作用し、ゲノム DNA の複製開始を負に制御する(論文 24)。YabA と相互作用する DnaA ドメインを決定した結果、YabA の結合部位は、複製開始因子 DnaD と重なっている可能性を見出し、YabA は DnaA と DnaD の相互作用を競合的に阻害することにより、複製開始を抑制するという機構を提唱した(論文 9)。

(3) 転写制御ネットワークの研究

①枯草菌・大腸菌について、遺伝子間領域に高密度に probe を配置したアフィニティソックス社 DNA チップを独自に設計し、mRNA のハイブリダイゼーション強度を、ゲノム DNA の強度で補正することにより、転写開始点及び終結点のマッピングに加え、転写強度の測定も可能であるという結果を得た。また、ChIP-on-chip 法で転写因子・複製因子の動態を解析するために、DNA-タンパク質間の架橋条件、DNA の抽出法の検討を進め、RNA ポリメラーゼの諸サブユニットについての解析を行い、mRNA の転写プロファイルと見事に一致する結果を得た。

②大腸菌核様体タンパク質 H-NS のゲノム上での分布、転写制御因子としての機能解析を行い、それがゲノム上の約 250 箇所の特異的に結合し、基本的にその部位での転写を抑制していることを明らかにした。さらに、そうした H-NS が結合している配列の多くは、最近大腸菌ゲノムに獲得されたものであり、外来性遺伝子の発現を通常の増殖条件では抑制することが H-NS の重要な機能であることが明らかになり、細菌ゲノムの進化を考える上で重要な知見を得た(論文 19)。

③大阪大学・戸邊准教授と、大腸菌 O157 における H-NS による病原性遺伝子のサイレンシング解除の分子機構の解明を進めた(論文 10)。また、ChIP-seq 法を導入し、様々な大腸菌株での H-NS 結合部位の比較解析を行い、確かに H-NS が新たに獲得された DNA に結合していることを確認すると共に、外来性 DNA の組込を促進することも示唆された(投稿準備中)。

④H-NS のホモログである大腸菌 StpA についても解析を行い、野生株では H-NS と StpA の分布は一致していること、そうした H-NS の分布は *stpA* 欠失株でも変化しないのに対し、StpA の結合部位は *hns* 遺伝子の欠失により、約 1/3 に減少することを見出し、StpA は H-NS との相互作用を介して、転写のサイレンシングや核様体構造の維持に補助的な役割を担う能力を持っていることを明らかにした(論文 5)。

⑤枯草菌には H-NS のホモログは存在しない。しかし、遷移期に発現する遺伝子の転写を対数増殖期に抑制している AbrB の分布は H-NS と非常に似ており、サイレンサーとして機能していると考えられることを見出した。興味深いことに、AbrB のホモログ、Abh も存在しており、両者の関係も大腸菌における H-NS と StpA の関係に似ていることも示唆された(投稿準備中)。

⑥枯草菌について、転写産物及び RNA ポリメラーゼ・サブユニットと・サブユニット、さらに転写伸長因子 NusA の結合部位のマッピングを行い、RNA ポリメラーゼの細胞内動態を明らかにした。その結果、大腸菌と異なり、枯草菌では、基本的に転写開始複合体は速やかに転写伸長複合体へ移行し、それに伴い・因子と NusA の交換が起こることが明らかとなった(投稿中)。また、転写伸長因子 GreA についても解析を行い、それが開始複合体から伸長複合体への速やかな移行に寄与していることを、細胞内で明らかにした(投稿準備中)。

⑦蓄積した枯草菌アレイデータを用いて、各遺伝子の発現プロファイルの相関解析によりオペロン構造を推定し、さらに、転写因子欠失株での発現変動とプロモーター領域の配列解析を統合することにより、諸シグマおよび転写調節因子のレギュロンを推定する、情報処理技術の高度化を進めた(論文 18)。また、対数増殖期における遺伝子発現の変化を、可能な限り正確に検出することができる、ディファレンシャルチップ解析法を導入した(論文 11)。

(4) 核様体タンパク質による細胞周期制御

①枯草菌の染色体複製開始タンパク質 DnaA の結合部位を解析した結果、*oriC* に加えて、6 箇所の遺伝子間領域に安定に結合していることが分かった。安定した DnaA 結合領域は、そこに含まれる DnaA-box の DnaA に対する親和性と DnaA-box の密度に規定されることが分かり、その結果を用いて近縁細菌の DnaA 結合領域を推定したところ、*oriC* 近傍に多く見出され、安定

した DnaA-ゲノム DNA 複合体は転写制御以外の役割も担っていることが示唆された(論文 12)。

② *oriC* 以外の DnaA 結合領域を欠失した変異株を作製したところ、複製開始の制御が乱れることが見出された。興味深いことに、その表現系は DnaA 結合配列を trans に供給しても抑制されず、また、ゲノム分配タンパク質 Spo0J の同時欠失により細胞周期の乱れが大きく促進された。こうした結果は、DnaA は Spo0J と共に、ゲノム DNA の *oriC* 領域ドメインの高次構造形成に関与している可能性を示唆している(投稿準備中)。

③核様体上に分布し、細胞分裂位置の制御を行っている枯草菌 Noc タンパク質の ChIP-chip 解析を行った結果、それは、terminus 領域 1/4 を除くゲノム上に分布していることを明らかにすると共に、その結合配列を同定することができた(論文 4)。大腸菌における機能的ホモログである SlmA についても解析を行い、その分布は枯草菌 Noc と同じであることも明らかにした(投稿準備中)。

(5) 代謝ネットワークのモデル化

①大腸菌中心代謝系の 37 酵素について、Western 解析及び qRT-PCR 法による細胞内酵素量及び酵素遺伝子の発現量を取得し、さらに中間代謝産物の定量を慶應大学・富田教授と共同で進めた。その結果、解糖系酵素については、対数増殖期及び静止期において同様のプロファイルが観察された。一方、解糖系の酵素群が静止期においても一定量が安定に存在するのに対して、TCA 回路については、対数増殖期に増加し、静止期においてその量が減少することが観察された。Real Time PCR による mRNA の定量と Western 解析による酵素量の変動の関係を解析した結果、解糖系、TCA 回路のグリオキシル酸経路への分岐までの酵素と、その後の経路の酵素群とでプロファイルに違いが存在する可能性が示唆された(論文 15, 16)。

②解糖系、TCA 回路、Pentose Phosphate 経路、発酵などの約 100 遺伝子の *gfp* 融合株の作製を行った。Western 解析による大腸菌中心代謝系の 37 酵素に加え、全中心代謝系酵素遺伝子及びホモログなど、同代謝経路に関連する可能性がある遺伝子群及び転写調節遺伝子群を選択し、in vivo 単一細胞での観察を可能にした。現在、融合株を用い、フローサイトメーターを用いた定量を進めており、糖源の変化等、外部環境の変化に伴う、細胞内代謝経路の酵素量の変動の解析を進めている。

③枯草菌及び大腸菌のメタボロームの動態を質量分析装置を用いて解析することを目指して、培養細胞からの代謝物抽出法、質量分析装置による代謝物検出法、情報学的データ解析について、基盤要素技術の開発を進め、時系列に従って細胞の状態の動的変化を細胞全体の発現遺伝子ならびに代謝物により特徴づけることに

成功した(論文 8)。

④LTQ-Orbitrap 質量分析計を用いることにより、網羅的なメタボローム解析ができることを見出し、分析条件の検討および情報処理システムの開発を進めた。また、二つのモデル細菌、枯草菌と大腸菌、の代謝特異性ならびに共通性という視点で、細胞全体の代謝の動態の解明を目指すためのデータベース設計を行った。現在までに、システムズバイオロジー解析を目的とした代謝反応記述をおこなったデータの整理を進めており、枯草菌と大腸菌についてそれぞれ約 950 種の反応について遺伝子と反応の関係をデータベース化し、近日公開の予定である。これにより培養条件特異的な代謝の特異性を特徴づける、細胞全体の代謝物を要素とした数理モデルの開発が可能となる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 24 件)

1. Yamamoto, N., Nakahigashi, K., Nakamichi, T., Yoshino, M., Takai, Y., Touda, Y., Furubayashi, A., Kinjo, S., Dose, H., Hasegawa, M., Datsenko, K. A., Nakayashiki, T., Tomita, M., Wanner, B. L. and Mori H.: Update on the Keio collection of *Escherichia coli* single-gene deletion mutants. *Mol Syst Biol* 5, 335 (2009). 査読有
2. Rukmana, A., Morimoto, T., Takahashi, H., Giyanto, and Ogasawara, N.: Assessment of transcriptional responses in *Bacillus subtilis* cells to an antibiotic, Enduracidin, interfering with cell wall synthesis, by using a high-density tiling chip. *Gene Genet Sys*, 84, 253-267 (2009). 査読有
3. Wu, L. J., Ishikawa, S., Kawai, Y., Oshima, T., Ogasawara, N., and Errington, J.: Noc protein binds to specific DNA sequences to coordinate cell division with chromosome segregation. *EMBO J*, 28, 1940-1952 (2009). 査読有
4. Hara, K.Y., Shimodate, N., Ito, M., Baba, T., and Mori, H.: Systematic genome-wide scanning for genes involved in ATP generation in *Escherichia coli*. *Metab Eng* 11, 1-7 (2009). 査読有
5. Uyar, E., Kurokawa, K., Yoshimura, M., Ishikawa, S., Ogasawara, N., and Oshima, T.: Differential binding profiles of StpA in wild-type and *hns* mutant cells: a comparative analysis of cooperative partners by ChIP-chip analysis. *J Bacteriol*, 191, 2388-2391 (2009). 査読有
6. Butland, G., Babu, M., Diaz-Mejia, J.J., Bohdana, F., Phanse, S., Gold, B., Yang, W., Li, J., Gagarinova, A.G., Pogoutse, O., Mori, H., Wanner, B.L., Lo, H., Wasniewski, J., Christopolous, C., Ali, M., Venn, P., Safavi-Naini, A., Sourour, N., Caron, S., Choi, J.Y., Laigle, L., Nazarians-Armavil, A., Deshpande, A., Joe, S., Datsenko, K.A.,

- Yamamoto, N., Andrews, B.J., Boone, C., Ding, H., Sheikh, B., Moreno-Hagelseib, G., Greenblatt, J.F., and Emili, A.: eSGA: *E. coli* synthetic genetic array analysis. *Nat Methods*, 5, 789–795 (2008). 査読有
7. Typas, A., Nichols, R.J., Siegele, D.A., Shales, M., Collins, S.R., Lim, B., Braberg, H., Yamamoto, N., Takeuchi, R., Wanner, B.L., Mori, H., Weissman, J.S., Krogan, N.J., and Gross, C.A.: High-throughput, quantitative analyses of genetic interactions in *E. coli*. *Nat Methods*, 5, 781–787 (2008). 査読有
8. Takahashi H, Kai K, Shinbo Y, Tanaka K, Ohta D, Oshima T., Altaf-Ul-Amin M, Kurokawa K, Ogasawara N., and Kanaya S.: Metabolomics approach for determining growth-specific metabolites based on Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry, *Anal Bioanal Chem* 391, 2769–2782 (2008). 査読有
9. Cho, E., Ogasawara, N., and Ishikawa, S.: The functional analysis of YabA, which interacts with DnaA and regulates initiation of chromosome replication in *Bacillus subtilis*. *Gene Genet Sys* 83, 111–125 (2008). 査読有
10. Abe, H., Miyahara, A., Oshima, T., Tashiro, K., Ogura, Y., Kuhara, S., Ogasawara, N., Hayashi, T., and Tobe, T.: Global regulation by horizontally transferred regulators establishes the pathogenicity of *Escherichia coli*. *DNA Res* 15, 25–38 (2008). 査読有
11. Morioka, R., Kanaya, S., Hirai, M., Yano, M., Ogasawara, N., and Saito, K.: Predicting state transitions in the transcriptome and metabolome using a linear dynamic system model. *BMC Bioinformatics*, 8, 343 (2007). 査読有
12. Ishikawa, S., Ogura, Y., Yoshimura, M., Okumura, H., Cho, E., Kawai, Y., Kurokawa, K., Oshima, T., and Ogasawara, N.: Distribution of stable DnaA-binding sites on the *Bacillus subtilis* genome detected using a modified ChIP-chip method. *DNA Res* 14, 155–168 (2007). 査読有
13. Loh, P.C., Morimoto, T., Matsuo, Y., Oshima, T., and Ogasawara, N.: The GTP-binding protein YqeH participates in biogenesis of the 30S ribosome subunit in *Bacillus subtilis*. *Gene Genet Sys* 82, 281–289 (2007). 査読有
14. Matsuo, Y., Oshima, T., Loh, P.C., Morimoto, T., and Ogasawara, N.: Isolation and characterization of a dominant negative mutant of *Bacillus subtilis* GTP-binding protein, YlqF, essential for biogenesis and maintenance of the 50S ribosomal subunit. *J Biol Chem* 282, 25270–25277 (2007). 査読有
15. Ishii, N., Suga, Y., Hagiya, A., Watanabe, H., Mori, H., Yoshino, M. and Tomita, M.*: Dynamic simulation of an in vitro multi-enzyme system. *FEBS Lett* 581, 413–420 (2007). 査読有
16. Ishii, N., Nakahigashi, K., Baba, T., Robert, M., Soga, T., Kanai, A., Hirasawa, T., Naba, M., Hirai, K., Hoque, A., Ho, P.Y., Kakazu, Y., Sugawara, K., Igarashi, S., Harada, S., Masuda, T., Sugiyama, N., Togashi, T., Hasegawa, M., Takai, Y., Yugi, K., Arakawa, K., Iwata, N., Toya, Y., Nakayama, Y., Nishioka, T., Shimizu, K., Mori, H. and Tomita, M.: Multiple high-throughput analyses monitor the response of *E. coli* to perturbations. *Science*, 316, 593–597 (2007). 査読有
17. Yoshimura, M., Oshima, T., and Ogasawara, N.: Involvement of the YneS/YgiH and PlsX proteins in phospholipid biosynthesis in both *Bacillus subtilis* and *Escherichia coli*. *BMC Microbiol* 7, 69 (2007). 査読有
18. Kobayashi, H., Akitomi, J., Fujii, N., Kobayashi, K., Altaf-Ul-Amin, M., Kurokawa, K., Ogasawara, N., and Kanaya, S.: The entire organization of transcription units on the *Bacillus subtilis* genome. *BMC Genomics* 8, 197 (2007). 査読有
19. Oshima, T., Ishikawa, S., Kurokawa, K., Aiba, H., and Ogasawara, N.: *Escherichia coli* histone-like protein H-NS preferentially binds to horizontally acquired DNA in association with RNA polymerase. *DNA Res* 13, 141–153 (2006). 査読有
20. Ishikawa, S., Kawai, Y., Hiramatsu, K., Kuwano, M., and Ogasawara, N.: A new FtsZ-interacting protein, YlmF, complements the activity of FtsA during progression of cell division in *Bacillus subtilis*. *Mol Microbiol*, 60, 1364–1380 (2006). 査読有
21. Kawai, Y., and Ogasawara, N.: *Bacillus subtilis* EzrA and FtsL synergistically regulate FtsZ ring dynamics during cell division. *Microbiology* 152, 1129–1141 (2006). 査読有
22. Matsuo, Y., Morimoto, T., Kuwano, M., Loh, P. C., Oshima, T., and Ogasawara, N.: The GTP-binding Protein YlqF Participates in the Late Step of 50 S Ribosomal Subunit Assembly in *Bacillus subtilis*. *J Biol Chem* 281, 8110–8117 (2006). 査読有
23. Baba, T., Ara, T., Hasegawa, M., Takai, Y., Okumura, Y., Baba, M., Datsenko, K.A., Tomita, M., Wanner, B.L., and Mori, H.: Construction of *Escherichia coli* K-12 in-frame, single-gene knockout mutants: the Keio collection. *Mol Sys Biol* 2, 2006 0008 (2006). 査読有
24. Noirot-Gros, M. F., Velten, M., Yoshimura, M., McGovern, S., Morimoto, T., Ehrlich, S. D., Ogasawara, N., Polard, P., and Noirot, P.: Functional dissection of YabA, a negative regulator of DNA replication initiation in *Bacillus subtilis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 2368–2373 (2006). 査読有

[学会発表](計 51 件)

1. Takahashi, H., Morikawa, R., Kai, K., Ohta, D., Oshima, T., Altaf-Ul-Amin, M., Ogasawara, N., and Kanaya, S.: Gene-to gene and gene-to-metabolite network analysis based on the time lag between gene and metabolite in *Escherichia coli*. 4th European Conference on Prokaryotic Genomics, Oct 4-7, 2009, Gottingen, Germany. 査読無
2. Okumura, H., Yoshimura, M., Ishikawa, S., and Ogasawara, N.: Involvement of DnaA in the organization of *B. subtilis* nucleoid structure. 15th International Conference on Bacilli (5th International Conference on Gram-positive Microorganisms), June 14-18, 2009, San Diego, CA USA. 査読無
3. Uya, E., Oshima, T., and Ogasawara, N.: Distribution of StpA across the *E. coli* genome and functional relationship with H-NS. XX International Congress of Genetics, July 12-17, 2008, Berlin, Germany. 査読無
4. Cho, E., Ishikawa, S., and Ogasawara, N.: A novel regulation mechanism for the initiation of replication in *Bacillus subtilis*. EMBO Conference on Replication and Segregation of Chromosomes. June 16-20, 2008, Geilo, Norway. 査読無
5. Kusuya, Y., Oshima, T., Ishikawa, S., Kurokawa, K., and Ogasawara, N.: Distribution of RNA polymerase on the *Bacillus subtilis* genome. Functional Genomics of Microorganisms, April 8-11, 2008, Paris, France. 査読無
6. Matsuo, Y., Loh, P.C., Morimoto, T., Oshima, T., and Ogasawara, N.: N-terminal deletion mutant of YlqF, which is essential GTP-binding protein, displays dominant negative phenotype in *Bacillus subtilis*. 14th International Conference on Bacilli, June 24-28, 2007, Pisa, Italy. 査読無
7. Loh, P.C., Morimoto, T., Matsuo, Y., and Ogasawara, N.: The GTP-binding protein YqeH participates in the biogenesis of 30S ribosome subunit in *Bacillus subtilis*. Translational Control, Sep 6-9, 2006, Cold Spring Harbor, NY USA. 査読無

他、国際学会発表 10 件、国内学会発表 34 件

[図書](計 7 件)

1. 小笠原直毅: 枯草菌でシステム生物学. 化学同人、吉川寛、堀寛編、研究を支えるモデル生物、228-230 (2009). 査読有
2. 森浩禎: 大腸菌でシステム生物学. 化学同人、吉川寛、堀寛編、研究を支えるモデル生物、231-233 (2009). 査読有
3. 石川周、小笠原直毅: 細菌の細胞分裂の分子メカニズム. 共立出版. 蛋白質核酸酵素 53, 1725-1731 (2008). 査読無
4. 大島拓、石川周、黒川顕、小笠原直毅: タイリングチップを用いた細菌ゲノム機能研究の可

能性. 秀潤社. 細胞工学 25, 1155-1160 (2006).
査読無
他 3 篇

6. 研究組織

(1)研究代表者

小笠原 直毅(OGASAWARA NAOTAKE)
奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・教授
研究者番号:10110553

(2)研究分担者

森 浩禎(MORI HIROTADA)
奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授
研究者番号:90182203

金谷 重彦(KANAYA SHIGEHICO)
奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・教授
研究者番号:90224584

大島 拓(OSHIMA TAKU)
奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・助教
研究者番号:50346318

石川 周(ISHIKAWA SHU)
奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・助教
研究者番号:30359872