

平成 22 年 3 月 27 日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17017038
 研究課題名（和文）
 線虫ゲノム機能解析情報に基づく発生メカニズムの解析
 研究課題名（英文）
 Analysis of developmental mechanisms based on functional genomic information of the nematode *C. elegans*
 研究代表者
 杉本 亜砂子 (Sugimoto Asako)
 独立行政法人理化学研究所・発生ゲノミクス研究チーム・チームリーダー
 研究者番号：80281715

研究成果の概要（和文）：

個体発生を制御する遺伝子ネットワークを明らかにするために、線虫 *C. elegans* の初期発生をモデル系として、1) 表現型を定量的に解析するためのツール（蛍光標識タンパク質発現株、抗体ライブラリー等）およびイメージング技術の確立とイメージングデータ取得、2) 表現型データのコンピューター解析、3) 定量的表現型解析とシミュレーションを組み合わせた研究戦略の開発、を実施した。

研究成果の概要（英文）：

To understand the genetic networks that control animal development, the following were performed using the early embryogenesis of the nematode *C. elegans* as a model system. 1) Development of tools (such as GFP/RFP-tagged protein markers and monoclonal antibodies) and imaging techniques, and imaging data collection, 2) Computational analysis of the phenotype image data, and 3) Development of research strategy that integrate quantitative phenotype analysis and simulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	26,000,000	0	26,000,000
2006 年度	18,600,000	0	18,600,000
2007 年度	18,900,000	0	18,900,000
2008 年度	19,100,000	0	19,100,000
2009 年度	19,200,000	0	19,200,000
総計	101,800,000	0	101,800,000

研究分野：複合新領域

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：(1)ゲノム (2)遺伝子 (3)発生・分化 (4)モデル化 (5)ライブイメージング (6)画像処理 (7)バイオイメージインフォマティクス

1. 研究開始当初の背景

線虫 *C. elegans* のゲノムには約 20,000 遺伝子が存在し、これらの遺伝子が時間的空間的に厳密に制御されて発現し機能することによって発生プログラムが進行する。この遺

伝子ネットワークを理解することをめざして、多様なアプローチによるゲノム機能解析が進行中である。そのなかで、DNA マイクロアレイ（“トランスクリプトーム”解析）や網羅的酵母 2-ハイブリッド法によるタンパク質相互作用解析（インタ

ラクトーム”解析)のデータは数値化が容易であるため大量データのコンピューター解析が行われている。一方で体系的な遺伝子機能破壊による表現型解析(“フェノーム”解析)は遺伝子機能を解明するための重要な情報を含んでいるにもかかわらず、データの客観性・定量性が低く、コンピューター解析の対象にすることが困難であった。

2. 研究の目的

本研究では、体系的な遺伝子機能破壊による表現型解析(“フェノーム”解析)のコンピューター解析を図ることを目的とした。線虫 *C. elegans* の発生プロセスをモデル系として、(1)コンピューター解析で使用できる表現型の記録法の確立とデータ取得、(2)表現型データのコンピューター解析、(3)定量的表現型解析とシミュレーションを組み合わせた研究戦略の開発と実施を目指した。

3. 研究の方法

(1) コンピューター解析で使用できる表現型記録法の確立とデータ取得

ゲノムワイドRNAi解析により致死性を示した遺伝子群について、遺伝子機能破壊による表現型を客観的・定量的に記録する方法を開発し、データ取得を行う。

①ノマルスキー顕微鏡観察による表現型の記述法の確立とデータ取得(杉本) RNAiによる機能破壊表現型プロファイルを複数の独立した指標(細胞数・胚全体の形態・組織分化・器官形成、等)のあらかじめ定めた語彙で記録する。遺伝子の複数の発生時期・複数の組織における機能を明らかにするため、時期特異的RNAiを行い、胚発生期と孵化後発生期の表現型データを体系的に取得する。この解析結果に基づいて1-b)~c)でさらに詳細な表現型解析を行う遺伝子の優先順位を決定する(2-a参照)。

②組織特異的・細胞内構造特異的抗体染色による、表現型の体系的解析(杉本) さらに詳細な表現型情報を得るためのツールとして、特定の組織や細胞内器官を特異的に染色するモノクローナル抗体ライブラリーを整備する。すでに約40種の組織または細胞内器官特異的抗体を得ているので、まず野生型における染色パターンをカタログ化する。次に、RNAi胚をこれらのモノクローナル抗体で染色し、その染色パターンを体系的に画像撮影して記録する。また、染色パターンの変化を表現する指標を定義しコンピューター解析に使用可能な形式でのデータ取得を行う。

③発生の4次元顕微鏡撮影(杉本・大浪) 発生初期に異常を示す遺伝子群の場合は、細胞分裂期の動的な表現型を詳細に解析するために、RNAi胚の4次元ノマルスキー顕微鏡画像を撮影し保存する。また、GFP発現株を利用して、RNAi胚の生体分子や細胞内構造の

動態を4次元的に記録する。初期胚において異常を示す場合には、ヒストン-GFPやチューブリン-GFPで細胞分裂期の細胞内動態を記録する。

(2) 表現型データのコンピューター解析

①胚発生・孵化後発生表現型データに基づく遺伝子クラスタリング(杉本) (1)-①, (1)-②で記録した胚発生・孵化後発生期の表現型データを数値化し、クラスタリング解析によって表現型の類似性によって遺伝子を分類する。類似した表現型を示す遺伝子群は同じ発生プロセスに関与していることが推測される。このクラスタリングの結果は、1-c)の解析を行う遺伝子群の選択および優先順位決定にも利用する。

②画像解析を利用した定量的表現型解析手法の開発とその実施(大浪) 初期胚4次元顕微鏡画像データ(1)-③から細胞分裂パターンの特徴を現す指標をいくつか定義し、RNAi胚のそれらの値と野生型胚の値との統計的有意差を用いて各RNAi胚の細胞分裂パターンをマイクロアレイデータ様に表現し、クラスタリングする。

(3) 定量的表現型解析とシミュレーションを組み合わせた研究戦略の開発

①初期発生の非対称性を構築する動的機構の解明(大浪) 最初の分裂の非対称性の確立機構(1細胞期紡錘体の後極側への移動の機構)をモデル系として、(1), (2)で行う定量的測定とシミュレーション、遺伝子操作を組み合わせた、細胞内物理構造の動的挙動の解析戦略を確立する。また、ここで確立した解析戦略を他の発生現象へも応用する。

4. 研究成果

(1) ノマルスキー顕微鏡観察によるRNAi表現型プロファイリング(杉本) RNAiによる機能破壊表現型プロファイルをあらかじめ定めた表現型指標で記録し、表現型データベースを構築した。具体的には、約6200遺伝子についてのRNAi一次解析によって同定した約830の胚性致死遺伝子について、微分干渉顕微鏡によるRNAi最終表現型の体系的解析を行い、表現型プロファイルを記録した。表現型プロファイルは細胞数・各組織の分化・形態等の独立したカテゴリーについてあらかじめ定義した表現型指標の有無について体系的に表現型を記述することにより行った。得られた表現型プロファイルの類似性に基づいた遺伝子クラスタリングを行い、胚性致死遺伝子群を16の表現型クラスターに分類した。このクラスターは機能未知遺伝子の機能予測や、協調して働く遺伝子群の抽出に有用である。この胚性致死表現型データのは *C. elegans* RNAi Phenome Databaseとして公開した。

(2) 組織特異的・細胞内構造特異的モノクローナル抗体の作成と染色パターン解析(杉本) 詳細な表現型情報を得るためのツールとして、特定の組織や細胞内器官を特異的に染色するモノクローナル抗体ライブラリーの整備を行った。胚抽出液から発現量の低いタンパク質を濃縮するために開発した“antigen subtraction”法によって調整した抗

原混合液を用いて、特異的な組織・細胞内構造を認識するモノクローナル抗体を約 40 種取得した。これらについて、野生型胚発生期における時間的空間的染色パターンの画像データベースを作成して公開した。これらの抗体は線虫研究者コミュニティのリソースとして分与する体制を整えた。

生殖顆粒を認識する 10 種のモノクローナル抗体(mAb)のうち、2 種について抗原を決定した。KT3 mAb の抗原は、免疫沈降および質量分析によって、既知の生殖顆粒構成因子である PGL-3 であることが明らかとなった。それ以外の mAb は Western blotting で特定のバンドを認識しないため、哺乳動物細胞で線虫遺伝子を発現させ、免疫染色によってスクリーニングする方法を構築した。パイロットスクリーニングとして、既知の生殖顆粒構成因子を母集団とするスクリーニングを行い、KT4 は PGL-1 を認識することが確認できた。

この抗原発現スクリーニングの過程で、PGL タンパク質が哺乳動物細胞において生殖顆粒様の顆粒構造を形成することを見いだした。このことを利用して、哺乳動物細胞を用いた顆粒形成能アッセイ系を構築し、線虫の生殖顆粒形成カスケードの一端を明らかにした。

(3) 蛍光蛋白質融合遺伝子マーカー群を用いた初期胚細胞ダイナミクスのライブイメージング解析 (杉本) 線虫初期胚の表現型をより詳細に解析するためのライブイメージング用マーカーとして、細胞内構造を標識する GFP あるいは mCherry 融合蛋白質発現株を多数作成した。また、遺伝子銃(パーティクルガン)による線虫への遺伝子導入法を最適化し、複数の GFP/mCherry 標識タンパク質発現ベクターを同時に導入可能とした。この手法を用いて、核、中心体、微小管、アクチン細胞骨格等のさまざまな細胞内構造を標識した株を構築し、さらに二重標識株・三重標識株も作成した。さらに、得られた蛍光タンパク質発現株の胚発生の高時空間分解能 3 次元ライブイメージングを行うために、スピニングディスク共焦点顕微鏡による撮影条件を最適化した。確立したライブイメージング法を用いて、初期胚における以下の細胞ダイナミクス解析を行った。

① 紡錘体微小管の形成機構
GFP:: β -tubulin; GFP:: γ -tubulin; mCherry::Histon H2B の 3 重標識株や GFP::EB1 標識株のライブイメージングおよび定量的解析により、 γ -tubulin 依存的微小管と Aurora A キナーゼ依存的微小管が異なる時空間制御を受けており、双方が協調的にはたらくことが紡錘体形成に重要であることを見いだした。

② 1 細胞期における中心体動態 中心体と細胞膜を可視化した株を用いて、極性確立に

必要な因子 (PAR-2, PAR-3 等) や細胞表層から星状体微小管を牽引する力の制御に関わる因子 (三量体 G タンパク質経路因子等) の RNAi 機能破壊を行い、中心体動態の 4 次元定量的解析を行った。その結果、PAR 機能破壊株における核-中心体複合体の動態異常などの新たな表現型を見いだした。

(4) RNAi 胚の 4 次元微分干渉顕微鏡撮影画像の取得と 4 次元細胞分裂ダイナミクスの定量的・計算解析 (大浪) 初期胚の形態形成のプログラムを解明するための情報資源として、RNAi により遺伝子機能を不活化した初期胚の 4 次元微分干渉顕微鏡画像の取得を行った。過去の体系的な遺伝子機能破壊による表現型解析により同定された全ての胚発生必須遺伝子 (RNAi により 100% の胚発生致死表現型を生じる遺伝子: 全 349 遺伝子) について、RNAi 胚の 4 次元微分干渉顕微鏡画像を取得した。また、標準として野生型胚の 4 次元微分干渉顕微鏡画像を 50 個体分取得した。

初期胚の形態形成のプログラムを解明するための情報資源として、RNAi 胚の細胞分裂ダイナミクスの定量的情報の取得を、RNAi 胚の 4 次元微分干渉顕微鏡画像と細胞分裂ダイナミクス測定装置を利用して行った。全ての胚発生必須遺伝子 (349 遺伝子) について、RNAi 胚の定量的細胞分裂ダイナミクス情報を取得した。また、野生型の定量的細胞分裂ダイナミクス情報を 50 個体分取得した。

高感度で客観性の高い表現型解析を行う目的で、RNAi 胚の 4 次元定量的細胞ダイナミクス情報を利用した計算表現型解析を行った。受精から 8 細胞期までの細胞ダイナミクスの 365 種の特徴を数学的に定義し、各特徴の RNAi 胚と野生型胚の間での差異を、定量的細胞ダイナミクス情報を使って計算した。第 3 染色体の胚発生必須遺伝子 (全 97 遺伝子) について解析を行い、6958 種の表現型異常を同定した。過去の目視による体系的 RNAi 表現型解析により同定された表現型異常は全て、この解析で同定された。また、細胞分裂の方向やタイミングなどの目視では異常の検出が困難である表現型指標について、多数の表現型異常を検出した。

初期胚の形態形成のプログラムの解明を目指し、定量的細胞ダイナミクス情報を利用して形態形成プログラムの工程を推定する手法を開発した。本手法では、可能な全ての定量的表現型指標 (数学的に定義した表現型の特徴) のペアそれぞれについて、表現型指標の相関を計算し、相関の高い表現型指標のペアを選択する。受精卵から 8 細胞期までの 365 指標を対象に、野生型胚 50 個体の相関を計算し、相関の高い表現型指標のペアを 1649 種同定した。これらの相関の高い表現型指標のペアを時空間に沿って描画し、これを発生フローチャートと名づけた。相関の高い上位 200 のペアの中で、89% (177/200) のペアについては二つの表現型指標の間に因果関係を持つ、あるいは、二つの表現型指標が共通の制御因子を持つことを確認した。上位 200 のペアの中で既知の因果関係あるいは共通制御因子を持たないペアについては、未知の因

果関係あるいは共通制御因子の存在が予想された。

初期胚の形態形成の物理反応のプログラムを制御する遺伝子制御プログラムの解明を目指し、定量細胞ダイナミクス情報を利用して発生プログラムの工程を制御する遺伝子を推定する手法を開発した。本手法では、相関の高い表現型指標の各ペアについて、その相関に従わない RNAi 胚を産出する遺伝子を導出する。導出された遺伝子が対応する表現型指標間の相関の原因遺伝子となっていることを *par-2* および *par-3* の RNAi 胚を用いて確認した。本手法を第 3 染色体の胚発生必須遺伝子の情報に適用し、1649 種の高相関の表現型指標の組み合わせに対して 8349 種の遺伝子を導出した。本手法により導出された遺伝子と表現型指標の組を利用すれば、形態形成の物理反応のプログラム（発生フローチャート）と遺伝子制御ネットワークを連結することが可能になった。

本課題で取得した情報を公開する目的で、データベースを構築した。野生型胚および第 3 染色体の胚発生必須遺伝子についての RNAi 胚の 4 次元微分干涉顕微鏡画像および定量細胞分裂ダイナミクス情報、更に、計算表現型解析の結果、発生フローチャート解析の結果、閲覧用ソフトウェアを公開している。

(5)公共動画像を利用した細胞分裂ダイナミクスの定量情報の取得とRNAi胚の細胞分裂ダイナミクスの定量・計算解析 (大浪) 公共の動画像データの有効活用を目指して、データベースから公開されている RNAi 胚の 2+1 次元 (2 次元+時間) の微分干涉顕微鏡動画像から細胞分裂ダイナミクスの定量情報を取得する装置を開発した。Watson's method と Dynamic threshold binarization method を組み合わせて細胞核の認識のための閾値を決定することにより、幅広い範囲の画質の動画に対応可能な装置の開発に成功した。本装置を RNAi 胚の 2+1 次元微分干涉顕微鏡動画像の公共データベースである Phenobank の動画像に適用し、RNAi 胚の細胞分裂ダイナミクスの定量情報をゲノムワイドに取得した。全ての胚発生関与遺伝子 (1349 遺伝子) について、受精から 4 細胞期までの RNAi 胚の 2+1 次元の細胞分裂ダイナミクスの定量情報を取得した。

(6)細胞核/紡錘体の動態を支配する機構の解明 (大浪) ライブイメージングと画像処理を利用した細胞動態の測定と計算機シミュレーションを組み合わせた解析により、細胞核の中央化の機構に関する 20 年来の論争に終止符を打った。1980 年代中盤に提唱された細胞核の中央化に関する二つの機構 (「押しモデル」と「引きモデル」) それぞれについて、生物物理学的知見に基づいた数理モデル

を構築し、計算機シミュレーションを用いて各モデルでの細胞核の挙動を解析し、モデル間の細胞核の挙動の差異を発見した。In vivo での細胞核の挙動の特徴を、胚の 2+1 次元微分干涉顕微鏡撮影画像と画像処理を利用して解析することにより、細胞核の中央化は主に引きモデルに依存していることを明らかにした。

不等分裂の過程で、分裂期に紡錘体が胚の中心から非中心位置に移動する機構を明らかにするために、細胞核や紡錘体の μm スケールの運動をライブイメージングと画像処理を利用して解析した。2+1 次元微分干涉顕微鏡画像を利用した細胞核の μm スケールの運動の定量測定により、紡錘体の非中央化の原動力として提唱されていた Ga に依存した細胞 cortex の引力が、細胞核の中央化の時期にも働いていることを明らかにした。GFP 標識ヒストンおよび GFP 標識チューブリンの発現株を利用した紡錘体の μm スケールの運動の定量測定により、Ga に依存した細胞 cortex の引力の空間分布が、紡錘体の非中央化の前後で変化することを発見した。これらの知見に基づき、細胞核の中央化から紡錘体の非中央化までの細胞核の動きを支配する機構の数理モデルを構築した。

(7) 組織の形態形成を支配する機構の解明 (大浪) 組織の 3 次元の形態を形成する機構の解明を目指し、組織形態形成過程での個々の細胞の動態の定量情報を取得するツールを開発した。GFP 標識タンパク質を使って細胞境界を可視化したショウジョウバエ気管原基の陥入期の動画像から細胞境界を自動検出する画像処理アルゴリズムを Canny filter と Hybrid 3D Watershed Algorithm を組み合わせて開発し、検出結果を編集する GUI を開発した。これらのアルゴリズムと GUI を用いて、気管原基組織の陥入期の各細胞の動態の定量情報を取得した。(大浪/生命システム情報 計画研究分担者・林 茂生博士との共同研究)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 17 件)

- ① Sugimoto A. (6 名中 5 番目)、The Role of Protein Phosphatase 4 (PP4) in Regulating Microtubule Severing in the *Caenorhabditis elegans* Embryo., **Genetics**, 181, 933-943 (2009), 査読有
- ② Sugimoto A. (13 名中 6 番目)、A new mechanism controlling kinetochore-microtubule interactions revealed by comparison of two dynein-targeting components: SPDL-1 and the Rod/Zwilch/Zw10 complex., **Genes Dev**, 22, 2385-2399 (2008), 査読有
- ③ Sugimoto A. (5 名中 5 番目)、Efficient production of monoclonal antibodies recognizing specific structures in *Caenorhabditis elegans* embryos using an antigen subtraction method, **Genes Cells**, 13, 653-665 (2008), 査読有

- ④ Konishi, T., Uodome, N., and Sugimoto A., The *Caenorhabditis elegans* DDX-23, a homolog of yeast splicing factor PRP28, is required for the sperm-oocyte switch and differentiation of various cell types, **Dev Dyn**, 237, 2367-2377 (2008), 査読有
- ⑤ Sugimoto A. (14名中13番目)、EGG-3 regulates cell-surface and cortex rearrangements during egg activation in *Caenorhabditis elegans.*, **Curr Biol**, 17, 1555-1560 (2007), 査読有
- ⑥ Hamahashi, S., Kitano, H., and Onami, S., A system for measuring cell division patterns of early *Caenorhabditis elegans* embryos by using image processing and object tracking, **Systems and Computers in Japan**, 38(11), 12-24 (2007)、査読有
- ⑦ 大浪修一 (6名中5番目)、線虫 *Caenorhabditis elegans* 初期胚の細胞分裂パターン計測システムのリコンフィギュラブルシステムによる高速化, **電子情報通信学会論文誌D**, J90-D, 2970-2980 (2007) 査読有
- ⑧ Kimura, A., and Onami, S., Local cortical pulling-force repression switches centrosomal centration and posterior displacement in *C. elegans*, **J. Cell Biol.**, 179, 1347-1354 (2007) 査読有
- ⑨ Motegi, F., Velarde, N. V., Piano, F., and Sugimoto A., Two phases of astral microtubule activity during cytokinesis in *C. elegans* embryos, **Dev. Cell**, 10, 509-20 (2006), 査読有
- ⑩ Motegi, F. and Sugimoto A., Sequential functioning of ECT-2/RhoGEF, RHO-1 and CDC-42 establishes cell polarity in *C. elegans* embryos, **Nat Cell Biol**, 8, 978-985 (2006), 査読有
- ⑪ 濱橋秀互, 北野宏明, 大浪修一, 画像処理とオブジェクトトラッキングを用いた線虫の初期胚の細胞分裂パターン計測システム, **電子情報通信学会論文誌D**, J89-D, 1248-1259 (2006)
- ⑫ Onami, S. and Kitano, H., Genome-wide prediction of genetic interactions in a metazoan., **Bioessays**, 28, 1087-1090 (2006). 査読有
- ⑬ Furuya, M., Qadota, H., Chisholm, A. D. & Sugimoto A., The *C. elegans eyes absent* ortholog EYA-1 is required for tissue differentiation and plays partially redundant roles with PAX-6. **Dev Biol**, 286, 452-463 (2005), 査読有
- ⑭ Hamahashi, S. & Onami, S. Objective measurement of spindle orientation in early *Caenorhabditis elegans* embryos. **Genome Inform** 16, 86-93 (2005) 査読有
- ⑮ Hamahashi, S., Onami, S. & Kitano, H. Detection of nuclei in 4D Nomarski DIC microscope images of early *Caenorhabditis elegans* embryos using local image entropy and object tracking. **BMC Bioinformatics** 6, 125 (2005) 査読有
- ⑯ Kimura, A. & Onami, S. Computer simulations and image processing reveal length-dependent pulling force as the primary mechanism for *C. elegans* male pronuclear migration. **Dev Cell** 8, 765-75 (2005), 査読有
- ⑰ Sugimoto A. (9名中6番目)、*Caenorhabditis elegans* geminin homologue participates in cell cycle regulation and germ line development. **J Biol Chem** 280, 19689-94 (2005), 査読有
- [学会発表] (計 20 件)
- ① Hanazawa, M., M. Yonetani, and A. Sugimoto. Self-aggregation of PGL proteins plays a crucial role in P granule assembly. 17th International *C. elegans* Meeting. 2009/06/25: Los Angeles, California, USA.
- ② Sugimoto, A. Assembly and positioning of mitotic spindles in early *C.elegans* embryos. BMB2008 (第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会). 2008/12/09. 神戸ポートアイランド.
- ③ Sugimoto, A. Reconstituting *C.elegans* germ granules in mammalian cells. Cold Spring Harbor Laboratory meeting on Germ Cells. 2008/10/03. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY.
- ④ Sugimoto, A. Structure and assembly of germ granules in *C. elegans*. 2008/09/14. Frontiers in Developmental Biology. Presqu'île de Giens, Southern France.
- ⑤ Sugimoto, A. Dissecting the structure and assembly of *C.elegans* germ granules in heterologous cells. "RNA" Granules Meeting. 2008/04/02, Chevy Chase, Maryland, USA
- ⑥ Sugimoto, A. Structure and assembly of germ granules in *C.elegans*. Swiss-Japan Joint Seminar. 2008/01/08. Arosa, Switzerland.
- ⑦ Sugimoto, A. Structure and assembly of germ granules in *C.elegans*. Pasteur + CDB Joint Meeting. 2007/11/29. Paris, France.
- ⑧ Sugimoto, A. Cellular dynamics in early *C.elegans* embryos. Gordon Research Conference "Developmental Biology". 2007/06/27. Andover, NH, USA. Sugimoto, A. Establishment of polarity in *C.elegans* 1-cell embryos. 2007 Taiwan- Japan Bi-lateral Symposium. 2007/01/19. Taiwan.
- ⑨ 杉本亜砂子、線虫発生過程のフェノーム解析日本遺伝学会第78回大会 2006/09/25. つくば国際会議場
- ⑩ Sugimoto, A. Profiling and cluster analysis of developmental RNAi phenotypes in *C. elegans*.

Gordon Research Conference
"Developmental Biology" 2005/06/20,
Andover, NH

- ⑪ 杉本亜砂子. 線虫発生過程のフェノーム解析: 表現型をどう「表現」するか? 日本分子生物学会年会 2005年12月、福岡
- ⑫ Onami, S.: Genome-wide collection of quantitative information about cell division dynamics in RNAi-treated *C. elegans* embryo. Sino-Japan Workshop, Systems Biology and Complex Diseases Mar 13-15, 2010. Shanghai, China.
- ⑬ Onami, S.: Live cell imaging and image-processing enable quantitative and computational analysis of the development. 第32回日本分子生物学会年会. 2009年12月9-12日. 神戸.
- ⑭ 大浪修一: 定量・計算解析による発生ダイナミクスを理解. 日本機械学会計算力学講演会. 2009年10月10-12日. 金沢大学角間キャンパス, 金沢.
- ⑮ 京田耕司、足立絵瑠、倉持順子、島田久美子、大浪修一. 線虫*C. elegans*初期胚の細胞分裂ダイナミクスの定量解析. 第19回日本数理生物学会大会. 2009年9月9-11日. 東京大学駒場キャンパス, 東京.
- ⑯ Kyoda, K., Adachi, E., Shimada, K., Kuramochi, J., Onami, S.: Computational analysis of quantitative information of cell division dynamics of early embryos. 17th International *C. elegans* Meeting. Jun 24-28, 2009. LA, USA.
- ⑰ Onami, S.: Quantitative cell division dynamics analysis and prediction of the mechanisms of development in *C. elegans*. The 2nd RIKEN-University of Edinburgh Joint Workshop. May 14,15, 2009. British Embassy, Tokyo, Japan.
- ⑱ Onami, S.: Quantitative cell division dynamics analysis and prediction of the mechanisms of development in *C. elegans*. The 9th NIBB-EMBL Symposium, Functional Imaging from Atoms to Organisms. Apr 20-22, 2009. Okazaki Conference Center, Okazaki, Japan.
- ⑲ Onami, S.: Quantitative cell division dynamics analysis and prediction of the mechanism of development in *C. elegans*. International Symposium on System Biology and Proteomics in Biomedical Science, Mar 27-29, 2009. Kolkata, India.
- ⑳ 大浪修一: 細胞・発生生物学の超ペタフロップス級コンピュータへの展開. 超ペタフロップス級コンピュータと実験生物学の連携による生命現象への挑戦. 2009年2月5-6日. 理化学研究所横浜研究所, 横浜.

[図書] (計9件)

- ① 花澤桃世、米谷匡史、杉本亜砂子、共立出版、蛋白質 核酸 酵素、線虫における

- 生殖顆粒の形成と配分、2009、**54**: 2147-2152
- ② 杉本亜砂子、クバプロ、ゲノムに書かれた発生プログラムを読み解く--線虫をモデル系として. ゲノムは何をどのように決めているのか? 生命システムの理解へ向けて、文部科学省科学研究費特定領域研究「ゲノム4領域」、2007、101-112.
- ③ 杉本亜砂子、秀潤社、線虫の比較ゲノム 比較ゲノム学から読み解く生命システム、2007、105-110.
- ④ 杉本亜砂子、実験医学、体系的表現型解析で探る線虫の発生機構、2007、**25**: 151-157
- ⑤ 杉本亜砂子、小原雄治、共立出版、蛋白質核酸酵素、線虫ゲノムの体系的発現・機能解析、2005、**50**: 2140-2145.
- ⑥ 飯田直子、杉本亜砂子、シーエムシー出版、RNA工学の最前線 線虫 (*C. elegans*) におけるRNAiの応用、2005、41-51.
- ⑦ Onami, S. and Kyoda, K.: Humana Press, New Jersey, USA., DBRF-MEGN method: An algorithm for inferring gene regulatory networks from large-scale gene expression profiles. 2007, 435-448.
- ⑧ 木村暁、大浪修一、共立出版、蛋白質核酸酵素、コンピュータシミュレーションを利用した核の配置のダイナミクス解析、2006、**51**: 2172-2179.
- ⑨ 大浪修一、北野宏明、共立出版、蛋白質核酸酵素、発生のシステムバイオロジー、2005、**50**: 798-803.

[その他]

ホームページ等

<http://www.cdb.riken.jp/dge/KTmAbDB/KTtop.html>

<http://so.gsc.riken.jp/cdd/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉本 亜砂子 (Sugimoto Asako)

独立行政法人理化学研究所・発生ゲノミクス研究チーム・チームリーダー

研究者番号: 80281715

(2) 研究分担者

大浪 修一(Onami Shuichi)

独立行政法人理化学研究所・発生システムモデル化研究チーム・チームリーダー

研究者番号: 50348843

木村 暁(Kimura Akatsuki)

慶應義塾大学・大学院理工学研究科・助手

研究者番号: 10365447

京田 耕司(Kyoda Koji)

独立行政法人理化学研究所・合成ゲノミクス研究チーム・研究員

研究者番号: 30415145