

平成22年6月4日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17019065

研究課題名（和文） 病態のシステムの理解と疾患情報モデルの構築

研究課題名（英文） An informatics approach to the systematic understanding of a model disease

研究代表者

五條堀 孝 (GOJOBORI TAKASHI)

国立遺伝学研究所・生命情報・DDBJ 研究センター・教授

研究者番号：50162136

研究成果の概要（和文）：

脳・神経系に関与する疾患の疾患情報モデルの構築をおこなうプラットフォームとしての3次元脳データベースを、ヒト、マウス、およびホヤについて構築した。マウスについては、米国におけるポール・アレン脳研究所の3次元マウス脳データベースのミラーサイトの開設に成功し、ヒトとの比較研究を行った。とくに、アルツハイマー症について、関連するタンパク質のネットワークを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

We developed three-dimensional brain databases for human, mouse, and tunicate, which constitute the platform for constructing disease-information models of neuronal diseases. We also mirrored the three-dimensional mouse brain database of Paul Allen Brain Institute of the United States, and compared gene expression patterns in human and mouse brains. In particular, we clarified the protein-protein interaction network of the proteins associated with the Alzheimer's disease.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	19,400,000	0	19,400,000
2006年度	19,500,000	0	19,500,000
2007年度	19,200,000	0	19,200,000
2008年度	18,000,000	0	18,000,000
2009年度	18,100,000	0	18,100,000
総計	94,200,000	0	94,200,000

研究分野：ゲノム研究

科研費の分科・細目：ゲノム科学・応用ゲノム科学

キーワード：疾患情報、脳・神経系、情報生物学、データベース

## 1. 研究開始当初の背景

疾患に関連した情報が蓄積してくる中で、実際に疾患の治療法や予防法の開発に向けた情報の統合が必要とされていた。当時、DNA、蛋白質、遺伝子発現といったデータを学術論文に関連付けて参照可能なシステム

として、米国バイオテクノロジー情報センター (NCBI) の PubMed、米国 Incyte 社の BioKnowledge Library の Disease Report などが公開されており、疾患に関連した情報を取得することが可能ではあったが、疾患情報モデルに基づく情報の検索や解析機能は全く存

在していなかった。

## 2. 研究の目的

「様々な疾患における病態をシステムとして理解し、それらを情報処理的に利用可能とするシステム、即ち、疾患情報モデルの研究とその構築を行う」ことを目的とする。特に、脳・神経系に関する疾患とその病態に注目して、研究のより具体的な実践化と効率化を図る。

## 3. 研究の方法

上述の目的のためには、まず情報リソースの整備を本格的に進めていく。疾患モデル研究・構築モデルに関しては、基本設計思想に基づき設計とプロトタイプ的设计を進める。また、情報のデータベース化のためのアノテーションシステムと検索アルゴリズムの開発を行う。具体的には、1) 脳神経疾患の複雑性を考慮し、事象間の相関関係を特定するために知識処理をベースに情報モデルの構築を進める。2) 疾患情報モデルを用いて、疾病に関する仮説を網羅的に整理し、関連する情報との関連付けにより新しいモデル仮説形成を目指す。3) 応用研究として、関連データベースの複合検索や論理モデルを行うため試験的研究を進める。

また、疾患モデルを介した情報検索手法の開発と提供を通じて研究者への貢献を目指す。

本研究期間の5年以内の達成目標は以下の通りであった。

- a. 医学知識と学術文献の情報処理をベースに、脳・神経疾患に関連した病態の情報モデルを構築し、これを臨床データ、実験データ、生体分子ネットワーク、ゲノム情報等の関連データに連携させる。脳・神経系の複雑性に鑑み、注目する事象間の相関関係やインプット・アウトプットの関係の特定などを優先する。
- b. 疾患情報モデルを用いて、特定の疾患の発生と進行、および、治療過程における状態変化に関する諸因子について現存する仮説を網羅的に整理する。さらに、それらと関係する可能性のある情報の相互の関連付けを行うことによって新たな仮説形成を行なう。
- c. 疾患情報モデルを用いた応用研究として、関連するデータベースの複合検索や論理モデルの試験的研究を行う。

疾患情報モデルを介した情報検索の手法を開発し、研究者や医師が利用可能なサービスとして公開できるような事業モデルの提案を行う。

## 4. 研究成果

2005年度は、情報リソースの研究と整備に

おいては、疾患情報モデル作成のための情報リソース整備に向けて、国内外において構築、公開されている生命科学系データベース、特に疾患に関係するものについて、実際に入手、もしくはインターネットを介してアクセスし、それらのデータの中身および利便性の調査・評価を進めた。特に、Nucleic Acids Research誌のデータベース特集号に掲載されている100以上のデータベースについては、詳細を調べるとともに、将来的なデータの利用と統合を目的として各々のデータ構造の精査を行いシステムの設計のための参考情報とした。これらは、インターネットを通じてアクセス可能なものに関してはリスト作成が終了しており、情報提供が可能な状態にまでもってきた。

次に疾患モデル研究・構築システムの開発については、プロトタイプの開発に向けてゲノム情報を含む遺伝子配列データから文献情報に現れる種々の医療関連情報等を含めて一元的に管理、統括するためのシステムの設計を進めた。特に、疾患モデル作成のために特定の疾患に関連する情報を遺伝子レベルから表現型レベルまで一括して検索し、個々の情報を生命科学的意味付けに基づいて再度関連付けをするための仕組みの設計を進めた。このような仕組みにより得られた情報は、疾患モデル作成の際の基礎情報として用いられた。

また、アノテーション・検索システムについては、種々・多様な情報を一括して串刺し検索するような方法論を開発するとともに、それらの情報を効率良くアノテーションして遺伝子、細胞、個体にいたる広く多様かつ複雑な情報を利用者に分かりやすく伝えるための画像を中心としたデータの表現方法と表示のための技術検討を開始した。

2006年度は、2005年度までの研究成果にもとづいて、上記3項目において、引き続き研究を遂行した。

さらに、2006年度においては、2005年度までの研究成果を踏まえて、引き続き脳・神経系の疾患情報データベース構築として、脳の3次元画像に各種のデータを貼り付けていく作業を、とりわけユーザーに使いやすいシステムを構築していくことを第一の課題として進めた。

その過程において、まず、ヒトの脳・神経系に特異的に発現する遺伝子の同定を行った。ヒト遺伝子の統合データベースであるH-invitationalデータベースとその構成データベースであるH-ANGELという遺伝子発現データベースを用いて、脳・神経系に特異的に発現する遺伝子の探索を行った。実際的には、遺伝子発現がDNAチップやiAFLPといった方法で調べられている約60のヒトの組織を、

血管系や脳・神経系といった 10 の大組織カテゴリーに分類したうえで、特定の大組織カテゴリーに 50%以上の割合で遺伝子発現が見られるものを、その組織に特異的に発現する遺伝子を暫定的に定義した。その結果、ヒトの脳・神経系に特異的に発現する遺伝子を 389 個同定した。

次に、他の大組織カテゴリーに特異的に発現する遺伝子と合わせて、ヒトゲノム中にそのゲノム上の位置をマッピングした。その結果、ヒトゲノム中に 8 つの脳・神経系に特異的に発現する遺伝子クラスターを発見した。これらの遺伝子クラスターの遺伝子機能とのかかわり合いを現在調べているが、その他の遺伝子ゲノム上の位置関係から推測して、明らかにゲノム重複によってこれらの遺伝子クラスターが出現したものとは思われないことが分かった。次に、これらのヒトの脳・神経系に特異的に発現している遺伝子について、13 の完全ゲノムが決定されている生物種において、オーソログがあるかどうかを、相同性検索を用いて検索したところ、ヒトにおいて脳・神経系に特異的に発現していることが知られている遺伝子の実に 14%はヒトと酵母の分岐以前にすでに存在していたことが今回新たに明らかになった。この発見は、脳・神経系を持たないと考えられるヒトと酵母の共通祖先生物種において、現在ヒトにおいて脳・神経系に特異的に発現していることが知られている遺伝子がすでに存在していたことを示しており、これら 14%の遺伝子は、進化の過程において、脳・神経系以外の機能から脳・神経系の機能へと、生物学的機能を劇的に変化させてきたことを意味している。もし、この発見が本当だとすると、残りの 86%の遺伝子は進化の過程で新たに出現してきたと考えられる。

これらの知見は、ヒトの脳・神経系に特異的に発現する遺伝子群の同定やそのヒトゲノムの位置、さらには他生物との遺伝子関係を比較することによって推察すべき疾患モデルの特に機能的推測の基礎を与えるものであり、同時にデータベース推察のプロタイプ作成に大いに役立つものと思われる。

2007 年度は、本研究課題において、注目すべき疾患として脳・神経系に関与する疾患を想定しているが、特に、神経変性疾患を具体的な対象として考え、脳・神経系が高度に複雑であるため、病態のシステム的理解を進め、疾患情報モデルの構築をおこなうプラットフォームとして、3次元の脳データベースを構築した。

いままで、コンピュータ・グラフィクスを駆使してヒト脳の形態モデルを作成して、脳の各部位が独立したエンティティとして分割できるようにし、それぞれの分割された各部位をオブジェクト化して、分割した部位に

発現する遺伝子セットをそのゲノム情報とともにインプレメントされたようなデータベースを、オブジェクト指向のデータベースとして構築してきた。このようなデータベースを、ヒト脳だけでなくマウス脳においても構築して、注目する遺伝子のヒトとマウスの配列上の相同性を通して、相互交換的に検索できる情報プラットフォームの構築を指向してきた。

この背景には、脳構造が非常に複雑であるだけでなく、機能的にもきわめて高次な表現形と関連しているため、どう有用なアノテーションを施すかが、目標達成のきわめて重要な鍵であった。具体的には、3つの個別的な目標を達成するため、それぞれの研究開発要素においては、必ずしもヒトにこだわらないモデル生物を用いて研究開発し、個々の目標を達して、最終的には、ヒトとマウスの3次元データベースとそれを利用するためのグラフィック・インターフェースの構築に努めた。

まず、目標の「1）脳神経疾患の複雑性を考慮し、事象間の相関関係を特定するために知識処理をベースに情報モデルの構築を進める。」においては、独自にホヤを生物モデルとして構築した3次元データベースを参考にした。次の目標である「2）疾患情報モデルを用いて、疾病に関する仮説を網羅的に整理し、関連する情報との関連付けにより新しいモデル仮説形成を目指す。」においては、神経変性疾患を具体的な対象疾患として捉え、その発病機序やその分子メカニズムの仮説を構成することを目標とした。特に、アルツハイマー症には、 $\beta$  APPTのような特有で異常に大量に発現されるタンパク質に注目して、そのタンパク質ネットワークを構築するのに成功した。アルツハイマー症の疾患情報モデルを構築するための土台となるものである。最後に、「3）応用研究として、関連データベースの複合検索、論理モデルとしての計算機実験の試験的研究を進める。」においては、3次元データベースであっても、利用頻度の低い機能を極力排除して、検索の高速性の向上を果たした。

2008 年度は、これまでの研究として以下をまとめた。

- マウスにおいて、glutathione S-transferase alpha 4 (Gsta4)という遺伝子が、蝸牛血管系に特異的に発現しており、聴覚異常との関連の可能性を示唆する結果を得た。
- ヒトやマウスにおける cDNA や転写産物を中心とした遺伝子発現データの整備をおこなった。
- 慢性リウマチを例として、SNP などを利用した原因遺伝子候補同定のアプローチと、原因遺伝子探索と病態理解に有用なデータベース構築。

- d. 米国のアレン脳研究所のマウス脳遺伝子発現データベースのミラーサイト構築及び、データ提供を開始。

マウス等のモデル生物の情報をヒトに関する知見を、相互に関連付けるとともに、透過的に情報を扱うためのインターフェースの技術的な開発を進めた。

2009年度は、2008年度の結果を中心に成果の取りまとめに向けて努力しつつ、米国におけるポール・アレン脳研究所のマウス脳三次元データベースのミラーサイトの開設に成功し、本研究課題で開発中のヒト脳三次元データベースとの比較研究を行った。特に、遺伝子発現プロフィールにおいて、ヒトとマウスの対応関係のあり方についての検討を行った。

また、ヒト遺伝子と ABA におけるマウス遺伝子の関連を明らかにし、モデル生物のヒドラなどの原始的な神経系に発現する遺伝子との相互性も明らかにした。これらはデータベース化して公開に向けた準備の努力を行った。

#### 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 51 件)

1. Yoshida, S., Ogura, A., Ishikawa, K., Yoshida, A., Kohno, R., Yamaji, Y., Ikeo, K., Gojobori, T., Kono, T., Ishibashi, T. Gene Expression Profile of Fibrovascular Membranes from Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Br J Ophthalmol* (In press). 2010. 査読有
2. Horie M, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, Ikuta K, Jern P, Gojobori T, Coffin JM, Tomonaga K. n Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes Identification of endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* 463(7277): 2010. 84-87. 査読有
3. Kaminuma, E., Mashima, J., Kodama, Y., Gojobori, T., Ogasawara, O., Okubo, K., Takagi, T. and Nakamura, Y. DDBJ launches a new archive database with analytical tools for next-generation sequence data. *Nucleic Acids Res.* 38(Database issue): 2010. D33-38. 査読有
4. Takeda, J., Suzuki, Y., Sakate, R., Sato, Y., Gojobori, T., Imanishi, T. and Sugano, S. H-DBAS: Human-transcriptome DataBase for Alternative Splicing, update 2010. *Nucleic Acids Res.* 38(Database issue): 2010. D86-90. 査読有
5. Yamasaki, C., Murakami, K., Takeda, J., Sato, Y., Noda, A., Sakate, R., Habara, T., Nakaoka, H., Todokoro, F., Matsuya, A., Imanishi, T., and Gojobori, T. H-InvDB in 2009, extended database and data-mining resources for human genes and transcripts. *Nucleic Acids Res.* 38(Database issue): 2010. D626-632. 査読有
6. Kawahara, Y., Sakate, R., Matsuya, A., Murakami, K., Sato, Y., Zhang, H., Gojobori, T., Itoh, T., Imanishi, T. G-compass: A web-based comparative genome browser between human and other vertebrate genomes. *Bioinformatics.* : 25(24): 2009. 3321-3322. 査読有
7. Gojobori, T., Nakagawa, S. and Clemente, J.C. DNA sequence analysis (Version 2.0). *Encyclopedia of Life Science (ELS)*. 2009. Pp. 1-9. John Wiley & Wons, Ltd. Chichester 査読有
8. Suzuki, Y., Gojobori, T. and Kumar, S. Methods for incorporating the hypermutability of CpG dinucleotides in detecting natural selection operating at the amino acid sequence level. *Mol. Biol. Evol.* 26 (10): 2009. 2275-84. 査読有
9. Fukuchi, S., Homma, K., Minezaki, Y., Gojobori, T., Nishikawa, K. Development of an accurate classification system of proteins into structured and unstructured regions that uncovers novel structural domains: its application to human transcription factors. *BMC Structural Biology* 9(1):26: 2009. 1-31. 査読有
10. The FANTOM Consortium and RIKEN Omics Science Center, Suzuki, H., Gojobori, T., Ikeo, K., Sera, M., Kawai, J., et al. The transcriptional network that controls growth arrest and differentiation in a human myeloid leukemia cell line. *Nature Genetics* 41(5): 2009. 553-62. 査読有
11. Uehara S, Izumi Y, Kubo Y, Wang C.C, Mineta K, Ikeo K, Gojobori T, Tachibana M, Kikuchi T, Kobayashi T, Shibahara S, Taya C, Yonekawa H, Shiroishi T, and Yamamoto H. Specific expression of Gsta4 in mouse cochlear melanocytes: a novel role for hearing and melanocyte differentiation. *Pigment Cell Melanoma Res.* 22(1): 2009. 111-9. 査読有
12. Nakagawa S, Niimura Y, Gojobori T, Tanaka H, and Miura K. Diversity of preferred nucleotide sequences around the translation initiation codon in eukaryote genomes. *Nucleic Acids Res.* 36(3): 2008. 861-871. 査読有
13. Matsuya A, Sakate R, Kawahara Y,

- Koyanagi KO, Sato Y, Fujii Y, Yamasaki C, Habara T, Nakaoka H, Todokoro F, Yamaguchi K, Endo T, Oota S, Makalowski W, Ikeo K, Suzuki Y, Hanada K, Hashimoto K, Hirai M, Iwama H, Saitou N, Hiraki AT, Jin H, Kaneko Y, Kanno M, Murakami K, Noda AO, Saichi N, Sanbonmatsu R, Suzuki M, Takeda J, Tanaka M, Gojobori T, Imanishi T, and Itoh T. Evola: Ortholog database of all human genes in H-InvDB with manual curation of phylogenetic trees. *Nucleic Acids Res.* 36(Database issue): 2008. D787-792. 査読有
14. Hotta K, Takahashi H, Satoh N, and Gojobori T. Brachyury-downstream gene sets in a chordate, *Ciona intestinalis*: Integrating notochord specification, morphogenesis and chordate evolution. *Evo. & Dev.* 10 (1): 2008. 37-51. 査読有
  15. Genome Information Integration Project and H-Invitational 2 Consortium: Yamasaki C, Imanishi T, Gojobori T, et al. The H-Invitational Database (H-InvDB), a comprehensive annotation resource for human genes and transcripts. *Nucleic Acids Res.* 36 (Database issue): 2008. D793-799. 査読有
  16. Jin L, Kryukov K, Clemente J.C, Komiyama T, Suzuki Y, Imanishi T, Ikeo K, and Gojobori T. The evolutionary relationship between gene duplication and alternative splicing. *Gene.* 427(1-2): 2008. 19-31. 査読有
  17. David C.N, Ozbek S, Adamczyk P, Meier S, Pauly B, Chapman J, Hwang, J.S, Gojobori T, and Holstein T.W. Evolution of complex structures: minicollagens shape the cnidarian nematocyst. *Trends. Genet.* 24: 2008. 431-438. 査読有
  18. Hwang J.S, Takaku Y, Chapman J, Ikeo K, David C.N, and Gojobori T. Cilium evolution: identification of a novel protein, nematocilin, in the mechanosensory cilium of *Hydra* nematocytes. *Mol. Biol. Evol.* 25: 2008. 2009-2017. 査読有
  19. Hotta K, Mitsuhashi K, Takahashi H, Inaba K, Oka K, Gojobori T, and Ikeo K. A web-based interactive developmental table for the ascidian *Ciona intestinalis*, including 3D real-image embryo reconstructions: I. From fertilized egg to hatching larva. *Dev. Dyn.* 236 (7): 2007. 1790-1805. 査読有
  20. Yuge K, Ikeo K, and Gojobori T. Evolutionary origin of sex-related genes in the mouse brain. *Gene.* 406 (1-2): 2007. 18-112. 査読有
  21. Sakate R, Suto Y, Imanishi T, Tanoue T, Hida M, Hayasaka I, Kusuda J, Gojobori T, Hashimoto K, and Hirai M. Mapping of chimpanzee full-length cDNAs onto the human genome unveils large potential divergence of the transcriptome. *Gene.* 399(1): 2007. 1-10. 査読有
  22. Sakai H, Koyanagi KO, Imanishi T, Itoh T, and Gojobori T. Frequent emergence and functional resurrection of processed pseudogenes in the human and mouse genomes. *Gene.* 389 (2): 2007. 196-203. 査読有
  23. Makino T, and Gojobori T. Evolution of Protein-Protein Interaction Network. *Gene and Protein Evolution. Genome Dynamics.* 3: 2007. 13-29. 査読有
  24. Gough C, Gojobori T, and Imanishi T. Cancer-related Mutations in BRCA1-BRCT Cause Long-Range Structural Changes in Protein-Protein Binding Sites: A Molecular Dynamics Study. *Proteins.* 66 (1): 2007. 69-86. 査読有
  25. Liu QX, Nakashima-Kamimura N, Ikeo K, Hirose S, and Gojobori T. Compensatory Change of Interacting Amino Acids in the Coevolution of Transcriptional Coactivator MBF1 and TATA-Box Binding Protein TBP. *Mol. Biol. Evol.* 24 (7): 2007. 1458-1463. 査読有
  26. Takeda JI, Suzuki Y, Nakao M, Kuroda T, Sugano S, Gojobori T, and Imanishi T. H-DBAS: Alternative Splicing Database of Completely Sequenced and Manually Annotated Full-length cDNAs Based on H-Invitational. *Nucleic Acids Res.* 35 (Database issue): 2007. D104-109. 査読有
  27. Jung Shan H, Ohyanagi H, Hayakawa S, Osato N, Nishimiya-Fujisawa C, Ikeo K, David C, Fujisawa T, and Gojobori T. The evolutionary emergence of cell type specific genes inferred from the gene expression analysis of hydra. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104 (37), 2007. 14735-14740. 査読有
  28. Wang, HY., Chien, HC., Osada, N., Hashimoto, K., Sugano, S., Gojobori T., Chou, CK., Tsai, SF., Wu, CI. and Shen CK. Rate of Evolution in Brain-Expressed Genes in Humans and Other Primates. *PLoS Biology.* 5 (2): 2007. e13. 査読有
  29. Osato N, Suzuki Y, Ikeo K, and Gojobori T. Transcriptional interferences in cis natural antisense transcripts of human and mouse. *Genetics.* 176: 2007. 1299-1306. 査読有

30. Homma K, Fukuchi S, Nakamura Y, **Gojobori T**, and Nishikawa K. Gene cluster analysis method identifies horizontally transferred genes with high reliability and indicates that they provide the main mechanism of operon gain in eight species of {gamma}-Proteobacteria. *Mol. Biol. Evol.* 24(3): 2007. 805-813. 査読有
31. Hanada K, Tanaka Y, Mizokami M, **Gojobori T**, and Alter HJ. A reduction in selective immune pressure during the course of chronic hepatitis C correlates with diminished biochemical evidence of hepatic inflammation. *Virology* 361: 2007. 27-33. 査読有
32. Noda AO, **Ikeo K**, and **Gojobori T**. Comparative genome analyses of nervous system-specific genes. *Gene* 365: 2006. 130-136. 査読有
33. Tanaka T, **Ikeo K**, and **Gojobori T**. Evolution of metabolic networks by gain and loss of enzymatic in eukaryotes. *Gene* 365: 2006. 88-94. 査読有
34. Kosuge T, Abe T, Okido T, Tanaka N, Hirahata M, Maruyama Y, Mashima J, Tomiki A, Kurokawa M, Himeno R, Fukuchi S, Miyazaki S, **Gojobori T**, Tateno Y, and Sugawara H. Exploration and Grading of Possible Genes from 183 Bacterial Strains by a Common Protocol to Identification of New Genes: Gene Trek in Prokaryote Space (GTPS). *DNA Res.* 13(6): 2006. 245-54. 査読有
35. Kobayashi N, Watanabe M, Kijimoto T, Fujimura K, Nakazawa M, **Ikeo K**, Kohara Y, **Gojobori T**, and Okada N. magp4 gene may contribute to the diversification of cichlid morphs and their speciation. *Gene* 373: 2006. 126-133. 査読有
36. Sakabe E, Tanaka N, Shimozone N, **Gojobori T**, and Fujiwara, S., Effects of U0126 and fibroblast growth factor on gene expression profile in Ciona intestinalis embryos as revealed by microarray analysis. *Develop. Growth Differ.* 48: 2006. 391-400. 査読有
37. Makino T, and **Gojobori T**. The evolutionary rate of a protein is influenced by features of the interacting partners. *Mol. Biol. Evol.* 23 (4): 2006. 784-789. 査読有
38. Yoshida K, Fujisawa T, Jung Shan H, **Ikeo K**, and **Gojobori T**. Degeneration after sexual differentiation in hydra and its relevance to the evolution of aging. *Gene* 385: 2006. 64-70. 査読有
39. Hanada K, **Gojobori T**, and Li WH. Radical amino acid change versus positive selection in the evolution of viral envelope proteins. *Gene* 385: 2006. 83-88. 査読有
40. Choy KW, Wang CC, **Ogura A**, Lau TK, Rogers MS, **Ikeo K**, **Gojobori T**, Tang, LY., Lam, DS., Chung, TK. and Pang, CP., Molecular characterization of the developmental gene in eyes: Through data-mining on integrated transcriptome databases. *Clin. Biochem.* 39 (3): 2006. 224-230. 査読有
41. Choy KW, Wang CC, **Ogura A**, Lau TK, Rogers MS, **Ikeo K**, **Gojobori T**, Lam, DS. and Pang, CP., Genomic annotation of 15,809 ESTs identified from pooled early gestation human eyes. *Physiol. Genomics.* 25 (1): 2006. 9-15. 査読有
42. Makino T, **Suzuki Y**, and **Gojobori T**. Differential evolutionary rates of duplicated genes in protein interaction network. *Gene.* 385: 2006. 57-63. 査読有
43. Shiina T, Ota M, Shimizu S, Katsuyama Y, Hashimoto N, Takasu M, Anzai T, Kulski J.K, Kikkawa E. Naruse, T., et al., Rapid evolution of major histocompatibility complex class I genes in primates generates new disease alleles in humans via hitchhiking diversity. *Genetics.* 73(3): 2006. 1555-1570. 査読有
44. Tanino M, et al. The Human Anatomic Gene Expression Library (H-ANGEL), the H-Inv integrative display of human gene expression across disparate technologies and platforms. *Nucleic Acids Res.* Jan 1;33(Database issue): 2005. D567-72. 査読有
45. Tanaka Y, et al. Molecular evolutionary analyses implicate injection treatment for schistosomiasis in the initial hepatitis C epidemics in Japan. *J Hepatol.* Jan;42(1): 2005. 47-53. 査読有
46. Tanaka T, Tateno Y, **Gojobori T**. Evolution of vitamin B6 (pyridoxine) metabolism by gain and loss of genes. *Mol Biol Evol.* Feb;22(2): 2005. 243-50. 査読有
47. Ogasawara M, et al. Length variation of CAG/CAA triplet repeats in 50 genes among 16 inbred mouse strains. *Gene.* Apr 11;349: 2005. 107-19. 査読有
48. Koyanagi KO, et al. Comparative genomics of bidirectional gene pairs and its implications for the evolution of a transcriptional regulation system. *Gene.* Jul 4;353(2): 2005. 169-76. 査読有

49. Tamiya G, et al. Whole genome association study of rheumatoid arthritis using 27,039 microsatellites. *Hum Mol Genet.* 14(16): 2005. 2305-2321 査読有
50. Matsumoto T, et al. Novel algorithm for automated genotyping of microsatellites. *Nucleic Acids Res.* Nov 19;32(20): 2004. 6069-77. 査読有
51. Iwama H, Gojobori T. Highly conserved upstream sequences for transcription factor genes and implications for the regulatory network. *Proc Natl Acad Sci USA.* Dec 7;101(49): 2004. 17156-61. 査読有

[学会発表] (計 55 件)

1. 五條堀 孝 (2009) 「病態のシステムの理解と疾患情報モデルの構築」、応用ゲノム C01、C02 班会議、グランドアーク半蔵門 (東京) 12 月 2 日
2. 五條堀 孝 (2009) 「ライフサイエンスの研究開発におけるオミックス研究の重要性」(特別講演)、木原財団研究開発事業成果報告会 2009、横浜情報文化センター (神奈川) 11 月 25 日
3. 五條堀 孝 (2009) 「ペタゲノミクスの時代を迎えて-超大量な生命情報への将来戦略」、先端生命科学研究会、慶応義塾大学湘南藤沢キャンパス (神奈川) 10 月 27 日
4. 五條堀 孝 (2009) 「肝臓病：トランスレーショナル・リサーチへのゲノム情報戦略」 “LIVER DISEASE: Strategic approach of genomic information to translational research” (特別講演)、日本肝臓学会大会、京都国際会議場 (京都) 10 月 15 日
5. 五條堀 孝 (2009) 「ペタゲノミクスの到来-生命情報の超大量時代をどう乗り越えるか」(特別講演)、GCOE 若手支援シンポジウム、京王プラザホテル札幌 (北海道) 9 月 30 日
6. 五條堀 孝 (2009) 「次世代シーケンサー時代のデータベース」、S1 「遺伝学のゲノム革命と次世代シーケンサー」、日本遺伝学会第 81 回大会、信州大学 (長野) 9 月 16 日
7. 五條堀 孝 (2009) 「病態のシステムの理解と疾患情報モデルの構築」、平成 21 年度第 2 回企画委員会、神戸ポートピアホテル (兵庫) 9 月 1 日
8. T. Gojobori (2009) “Biomolecular information infrastructure in Japan and its global collaborations”, ELIXIR WP3 Global Committee meeting, EBI (Hinxton, United Kingdom) 4 月 28 日
9. 五條堀 孝 (2009) 「バイオ研究開発の最前線と情報戦略」、平成 20 年度富士山麓エリア都市エリア産学官連携促進事業成果発表会、ブケ東海 (静岡) 3 月 11 日
10. 五條堀 孝 (2008) 「DNA シーケンス革命とスーパーコンピューティング」、生命体統合シミュレーション研究開発プロジェクトシンポジウム、大手町マイプラザホール (東京) 12 月 26 日
11. 五條堀 孝 (2008) 「DNA シーケンス革命と情報戦略-超大量ゲノム情報時代を迎えて-」、東京医科歯科大学第 2 回生命情報科学教育部同窓会セミナー、東京医科歯科大学 (東京) 12 月 22 日
12. 五條堀 孝 (2008) 「生命と知能の進化-集団遺伝学、バイオインフォマティクス」、慶應大学セミナー「生命と知能の進化」、慶應大学湘南藤沢キャンパス (神奈川) 12 月 9 日
13. 五條堀 孝 (2008) 「病態のシステムの理解と疾患情報モデルの構築」、応用ゲノム医学系 (C01・C02) 班会議、グランドアーク半蔵門 (東京) 12 月 3 日 (発表)
14. T. Gojobori (2008) “Evolution of the Central Nervous System: Comparative Genomics Approach”, Peking University (Peking, China) 11 月 28 日
15. T. Gojobori (2008) “The evolutionary origin of neural genes: Comparative Genomics and Gene Expression”, Academia Sinica (Taiwan, China) 11 月 24 日
16. 五條堀 孝 (2008) 「次世代シーケンサーによる生命情報革命とデータベース戦略」、第 5 回コンビナトリアル・バイオエンジニアリング会議「ポストゲノムデータベース時代の幕開け-バイオテクノロジー新時代をゆく」、千里阪急ホテル (大阪) 11 月 7 日
17. T. Gojobori (2008) “The Evolutionary Origin and Process of the Central Nervous System: Comparative Genomics Approach”, A meeting on “Scientific Insights into the Evolution of the Universe and Life”, Casina PioIV (Vatican City) 10 月 31 日
18. 五條堀 孝 (2008) 「DNA が語る病気と健康の未来」、蔵 de サイエンス「生命を考える」、おにぎりカフェ丸平商店 (静岡) 10 月 25 日
19. T. Gojobori (2008) “Personal Genome Sequencing and its Strategic Construction of Database”, The Human Variome Project “Collection of Human GENE VARIATION”, HGM 2008, Hyderabad International Convention Centre

- (HICC) (Hyderabad, India) 9月27日
20. **五條堀 孝** (2008) 「次世代シーケンサーと情報戦略」、BTJプロフェッショナルセミナー「次世代シーケンサーが変えるバイオ研究の未来」、コクヨホール (東京) 9月18日
  21. **T. Gojobori** (2008) “Genome and Database”, “ II. Biodiversity, Genome and Databases”, The 18th CODATA-DSAO Task Group Conference, CIB-DDBJ, National Institute of Genetics (Mishima, Japan) 8月31日
  22. **T. Gojobori** (2008) “The Genome Evolution of the Central Nervous System”, Symposium of ‘Neo-mutationism and phenotypic evolution’ (S7)、第10回日本進化学会大会、東京大学駒場キャンパス (東京) 8月24日
  23. **五條堀 孝** (2008) 「健康予防・医療創薬のためのゲノム戦略-パーソナルゲノム時代を迎えて-」、バイオベンチャー・研究開発支援事業人材育成講座、沖縄産業支援センター (沖縄) 7月31日
  24. **五條堀 孝** (2008) 「オミックス医療のためのデータベース戦略-パーソナルゲノム時代を迎えて-」、第1回オミックス医療研究会シンポジウム・定期講演会、学術総合センター (東京) 7月3日
  25. **T. Gojobori** (2008) “DDBJ, GenBank, and EMBL, and Sequencing Revolution”, Symposium on 25th anniversary of GenBank, National Institute of Health (Bethesda, Maryland, USA) 4月7日
  26. **T. Gojobori** (2008) “Evolutionary Process of Human Neural Genes”, 遺伝研国際シンポジウム「ゲノム進化の新視点から基礎生命活動を探る」、如水会館、国立情報学研究所 (東京) 3月28日
  27. **T. Gojobori** (2008) “Genomic Evolution of the Neural System”, 第12回マインドブレイン国際会議、浜松名鉄ホテル (静岡) 2月7日
  28. **T. Gojobori** (2008) “Genomic evolution of neural genes in light of Ohno’s view of biological order and disorder”, The 2008 Memorial Symposium in honor of Dr. Susumu Ohno, City of hope (California, U.S.A.) 2月1日
  29. **五條堀 孝** (2008) 「ヒトゲノムからみた脳・神経系の進化」、第301回医学研究の基礎を語り合う会、慈恵会医科大学 (東京) 1月23日
  30. **五條堀 孝** (2007) 「ポスト・ポストゲノム時代とバイオ・医療関連産業の今後」、沼津バイオインフォマティクスセミナー、ぬまづ産業振興プラザ (静岡) 12月8日
  31. **T. Gojobori** (2007) “Evolution of Nervous System”, The Third Yamada Symposium on From Chaos to Cosmos: Integration in Biological Systems, Shonan Village Center (Hayama, Kanagawa, Japan) 11月18日 (11/17-11/22)
  32. **T. Gojobori** (2007) “Evolutionary Studies of Gene Repertory underlying the Neural System by Comparative Genomics”, Special Seminar, University of California Irvine (Irvine, California, USA) 10月29日
  33. **T. Gojobori** (2007) “Genetic Polymorphisms as a phase of evolutionary process, and the future of population genomics” (基調講演), 5th International Bio data Interoperability Conference, International Symposium “State-of-the-art of polymorphism study”, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Tokyo) 9月26日
  34. **T. Gojobori** (2007) “Gene Expression of Single Cells and It’s application to the 3D image database of developmental Embryos in Ascidian”, The 2nd International Workshop on Approaches to Single-Cell Analysis, 早稲田国際会議場 (東京) 9月7日 (9/6-9/7)
  35. **T. Gojobori** (2007) “Evolutionary studies of the Central Nervous System and Brain by Comparative Gene Expression”, Symposium 8 (S8) Frontiers in molecular, evolutionary and comparative biology, 2007年発生細胞合同学会国際シンポジウム、福岡国際会議場 (福岡) 5月30日 (5/28-5/30)
  36. **五條堀 孝** (2006) 「Genomic evolution of human nervous system-specific genes and its implication to methods for hunting neuropathological disease-sensitive genes」、応用ゲノムサテライトシンポジウム「Human genome, evolution, and disease」、東京大学本郷キャンパス (東京) 12月16日
  37. **五條堀 孝** (2006) 「ヒトゲノムネットワーク情報システムの構築」、GNP 第2回研究報告会、理化学研究所 (神奈川) 11月7日
  38. **五條堀 孝** (2006) 「病態のシステム的理解と疾患情報モデルの構築」、2006年

- 度4領域合同班会議、大阪国際会議場(大阪)9月22日
39. 五條堀 孝 (2006) 「ヒト遺伝子統合データベース」“An Integrated Database of Human Genes”、BioJapan 2006、大阪国際会議場(大阪)9月13日
  40. T. Gojobori (2006) “A long shot of the human protein world in genome network-An example: the evolutionary process of human nervous system-specific genes-”, In silico Analysis of Proteins Celebrating the 20th anniversary of Swiss-Prot, La Maison (Fortaleza, Brazil) 7月31日
  41. 五條堀 孝 (2006) 「ポストゲノムと臨床情報研究」、東海大学シンポジウム「ポストゲノム時代の臨床研究について」、東海大学校友会館(東京)7月27日
  42. T. Gojobori (2006) “An Evolutionary History of Genes expressed in a Human Brain”, SMBE Genomes, Evolution, and Bioinformatics, Arizona State University (Tempe, Airzona, USA) 5月28日
  43. T. Gojobori (2006) “An evolutionary origin of nervous system-specific human genes”, HGM 2006, Academia Sinica (Taipei, Taiwan) 3月9日
  44. 五條堀 孝 (2006) 「病態のシステムの理解と疾患情報モデルの構築」、「応用ゲノム」C01・C02 計画研究・公募研究班会議、東京大学(東京)2月16日
  45. 五條堀 孝 (2006) 「ゲノムネットワークプラットフォームの構築とヒトトランスクリプトームから見た遺伝子構造の統一的理解への活用」、転写制御ネットワーク解析の最前線、東京国際交流館プラザ平成子交際交流会議場(東京)1月26日
  46. T. Gojobori (2005) “New Developments of the Integrated Database of Human Genes, the H-Invitational Database”, First International Biocurator’s Meeting, Asilomar Conference Center (Asilomar, California, USA) 12月9日
  47. 五條堀 孝 (2005) 「創薬研究開発や医療現場のニーズと基礎研究からのシーズを繋ぐバイオデータベースのあり方」、創薬・臨床におけるライフサイエンス情報の最適化利用セミナー、中央大学駿河台記念館(東京)11月22日
  48. T. Gojobori (2005) “The Perspective of the H-Invitational Human Gene Database Disease Edition”, Transcriptome 2005, (Shanghai, China) 11月8日
  49. T. Gojobori (2005) “Toward the evolutionary studies of regulatory elements in the human genome”, 6th Anton Dohrn Workshop-Evolutionary Genomics, Hotel Continental Terme (Ischia Island, Italy) 10月31日
  50. 五條堀 孝 (2005) 「ゲノム情報からみたオミックス医療の展望と統合化データベースの必要性」、オミックス医療が拓く未来 2005、東京プリンスホテル(東京)10月19日
  51. 五條堀 孝 (2005) 「ヒト遺伝子の統合データベースと生命システム研究への応用」、ゲノムフォーラム、丸ビルホール(東京)9月18日
  52. 五條堀 孝 (2005) 「病態のシステムの理解と疾患情報モデルの構築」、新特定ゲノム領域 2005 年合同班会議、富山国際会議場(富山)9月6日
  53. 五條堀 孝 (2005)、特定領域研究「応用ゲノム」第1回総括班会議、東京国際フォーラム(東京)7月30日
  54. T. Gojobori (2005) “Construction of an integrated database for human genes and its application to studies of genome networks and disease gene identification”, Department of Pathology Special Seminar in Genomics and Biocomputing, Emory University (Atlanta, GA, USA) 7月26日
  55. T. Gojobori (2005) “The Integrated data base of human genes and its application to disease gene hunting”, The 3rd Hong Kong Medical Genetics Conference, Sheraton Hotel (Hong Kong) 4月9日
- 〔図書〕(計10件)
1. 五條堀 孝 「生命情報のデータベース化」『理科年表 2010』国立天文台編 丸善:p904 (全:1041ページ) 2009. 査読無
  2. 館野 義男、古江 基樹、五條堀 孝 「パーソナルゲノム時代の創薬」『次世代創薬テクノロジー 実践:インシリコ創薬の最前線』遺伝子医学MOOK 14: 175-179. 2009. 査読無
  3. 五條堀 孝 「”宝”が眠る進化研究最前線」『月刊「公明」』3:42-47. 2009. 査読無
  4. 林崎 良英、八尾 徹、五條堀 孝 「次世代シーケンサーは生命科学に新たな”革命”をもたらす」『科学2』岩波書店:79(2):231-244. (全248ページ) 2009. 査読無
  5. 五條堀 孝、金城 その子、Jose C. Clemente、池尾 一穂 「超高速シーケンシング時代のデータベース戦略」『実験医学』27巻1号 羊土社:32-37. 2009. 査読無
  6. 新村 芳人、ロベルト・バレロ、五條堀 孝

「真核生物における mRNA 翻訳制御のイン  
フォマティクス：開始コドン周辺の塩基パタ  
ーン解析とマイクロ RNA の標的遺伝子予  
測」『機能性 Non-coding RNA』クバプロ：  
189-202 (全 255 ページ) 2006. 査読無

7. **五條堀 孝** 「結び—進化学と生命情報 生  
命情報の統合化としての進化学」『シリーズ  
進化学2 遺伝子とゲノムの進化』岩波書  
店：239-258 (全 285 ページ) 2006. 査読  
無
8. **五條堀 孝** 「バイオインフォマティクス・  
生命情報科学」『医学大事典』南山堂 p 1942.  
(全 3160 ページ) 2006. 査読無
9. 櫻井仁美、ロベルト・バレロ、**五條堀 孝**  
「miRNAの標的遺伝子の予測」『RNA工学の  
最前線』シーエムシー出版：114-125 (全268  
ページ) 2005. 査読無
10. **五條堀 孝**、菅原 秀明 (編著) 「DDBJの  
利用法」共立出版：(全181ページ) 2005. 査  
読無

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

五條堀 孝 (GOJOBORI TAKASHI)  
国立遺伝学研究所・生命情報・DDBJ 研究  
センター・教授  
研究者番号：50162136

### (2)研究分担者

池尾 一穂 (IKEO KAZUHO)  
国立遺伝学研究所・生命情報・DDBJ 研究  
センター・准教授  
研究者番号：20249949

鈴木 善幸 (SUZUKI YOSHIYUKI)  
国立遺伝学研究所・生命情報・DDBJ 研究  
センター・助教  
研究者番号：70353430

### (3)連携研究者

遠藤 俊徳 (ENDO TOSHINORI)  
北海道大学・大学院情報化学研究科・教授  
研究者番号：00323692

峯田 克彦 (MINETA KATSUHIKO)  
北海道大学・情報科学研究科・准教授  
研究者番号：40374615

小倉 淳 (OGURA ATSUSHI)  
お茶の水女子大学・お茶大アカデミックプ  
ロダクション・特任助教  
研究者番号：60465929