

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月18日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21310132

研究課題名（和文） 動的な生体内パスウェイモデルの特徴因子と遺伝子多型・機能との関係に関する研究

研究課題名（英文） Relations between characteristic features of biological dynamic pathway models and gene polymorphisms or gene functions

研究代表者

日紫喜 光良 (HISHIKI TERUYOSHI)

東邦大学・理学部・准教授

研究者番号：30324271

研究成果の概要（和文）：

疾患あるいは環境と多型との関連性という点で機能的に重要な遺伝子を視覚的に同定する作業に使用するために、2種類の Web 上のシステムを開発した。一つは遺伝子の多型パターンセットの地理的分布を手がかりにして環境による選択を受けた可能性のある遺伝子を視覚的に探索するためのもので、もう一つは、遺伝子名で検索した Web ページの中から与えられた辞書にあるすべての疾患名を同定して列挙し、頻度と特異度によって順位づけするものである。一方で、動的な生体内パスウェイモデルの特徴因子と遺伝子多型・機能との関係を探るための枠組みを準備した。すなわち、(CSML)形式で記述した生体内パスウェイモデルのデータへの適合性をチェックするためのデータ解析方法ならびにシステムを開発した。また、遺伝子多型がもたらす遺伝子機能の亢進・抑制等の定性的なルールの中で制約条件を与えることによって動的なパスウェイモデルの挙動をシミュレーションできるかどうか、ある生物学的機能に関わる生体内パスウェイ群を用いて検討した。

研究成果の概要（英文）：

We developed two types of Web-based systems to be used for visual identification of functionally important genes in terms of possible relationship between genetic polymorphism and diseases or environments. One system is for visual search of genes that might have been selected by the environment, and the information used is geographical distribution of a set of patterns in genetic polymorphism of a gene. The other system makes a list of all the diseases from Web pages searched by a gene name, and ranks the diseases with the frequency and the specificity.

On the other hand, we prepared a framework to explore the relations between characteristic features of dynamic biological pathway models and the gene polymorphism or gene functions. First, we developed a set of data analysis methods and a system to check the fitness of Cell System Mark-up Language (CSML)-formatted biological pathway models to a given data set. Then, we tested the system to refine a set of biological dynamic pathways dedicated to a biological function; we defined conditions on the models as qualitative rules, e.g. up- or down-regulation of some genes caused by genetic polymorphism, and made interactive simulation of the behavior of the pathways.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2010年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2011年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
年度			
総計	9,900,000	2,970,000	12,870,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ゲノム科学・ゲノム情報科学

キーワード：バイオインフォマティクス・生体内パスウェイ解析・シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

関連する研究動向：

A. 生体内パスウェイ情報の蓄積：

タンパク質相互作用ネットワークや遺伝子調節ネットワークなどの生体内パスウェイ情報の整備が進んでいた。また、生体内パスウェイ構造を表現するための規格 CSML が策定され、これらの情報は容易に処理できるようになっていた。

B. 生体内パスウェイ構造と遺伝子機能との関係の探求：

<1. 分子進化の観点から>

生体内パスウェイの形状のゲノムの基盤は明確になっていなかったものの、タンパク質相互作用ネットワーク等の生体内パスウェイの性質がゲノム配列の進化に何らかの影響を有することは十分考えられた。

<2. 疾患原因遺伝子の観点から>

一方、疾患原因遺伝子が生体内パスウェイの独特の位置に存在する傾向があることが指摘されていた。

このほか、当時達成されていたこととして、生体内パスウェイの静的な構造は、グラフアルゴリズムを用いて抽出でき、パスウェイを動的にモデル化することもできた。また、どの遺伝子がネットワークの挙動にとって重要なかを調べる感度分析の枠組みが用意されていた。

本研究の位置づけ：

これまでの研究と異なり、本研究では生体内パスウェイの性質と遺伝子機能との関係の探求のために、一見無関係とも思える生体内パスウェイの数学的特性と遺伝子多型の出現パターン（アミノ酸変異の有無、多型が生じるドメインなど）との相関関係を調べるといったアプローチをとった。その際、ネットワークの静的な構造上の特性だけでなく動的な特性をもとり入れることにした。

2. 研究の目的

パスウェイの静的ならびに動的なモデルを用いる構成論的方法によって遺伝子のパスウェイへの挙動をより論理的に同定する方法を開発する。すなわち、生体内パスウェイの構造ならびに動的なモデルの制約下で、パスウェイのトポロジーを特徴付けたり、動的なシミュレーションにおいて感度分析を実行した際にパスウェイの挙動に大きく影響を及ぼしたりするような遺伝子を同定するための方法を開発する。さらに本研究ではそ

うした特徴的なトポロジーならびにダイナミクス上の性質を有する遺伝子が、どのような多型出現のパターン等を有する傾向があるのかを探求する。

そのために、ネットワークの構造と多型出現のパターンとの間の関係を、主に BIOBASE 社の TRANSPATH データベースと KEGG のパスウェイデータベース上の 4,000 個程度のヒト遺伝子を対象として明らかにする。また、セルイラストレータでモデル化されたアポトーシスのパスウェイに含まれる 25 個の遺伝子については、遺伝子の動的な特性も考慮し解析を行う。さらに、ネットワーク上に遺伝子発現パターンを重ねることで、遺伝子発現パターンとの関係の解析を試みる。

3. 研究の方法

本研究の目的達成のためには、

(1) 遺伝子ネットワークの構造を特徴付けるような位置に所在する遺伝子の同定、(2) 動的なシミュレーションを用いた、ネットワークの挙動に大きく影響を及ぼすような遺伝子の同定、(3) 遺伝子の多型出現のパターン、発現の臓器特異性などの情報の収集・統合ならびに (1)、(2) で明らかになった特徴との関連の調査が必要である。

(1) では、各ノード（遺伝子）が特徴的な部分構造の一部を構成しているかどうか、ノードを取り去ったときにネットワークからの程度大きさの部分が切り離されるかなど、グラフ構造の解析で一般的に行われている解析をおこなう。また、(2) では、Cell Illustrator のシミュレーションエンジンを用いた感度分析をおこなう。(3) では NCBI などから公開されているデータだけでなく、KEGG、DDBJ、H-invitational DB 等で統合的にアノテーションされた情報を利用して作業を効率化する。

4. 研究成果

(1) 疾患に関係するパスウェイの文献からの探索作業を促進するために、遺伝子名から疾患との関係を PubMed あるいは Google で検索する際に Web ページ中の疾患名をハイライトして表示するツール「日英疾患ナビ」を Firefox ブラウザのアドオンとして作製した。このアドオンをオンにした状態で Firefox で PubMed や Google 検索をおこなうと、一度に

100~200 件もの多数の検索結果（例えば Google の場合は Web ページのタイトルとサマリー）を一覧表示しても、疾患名の視認性が高まり、また、ハイライトされた箇所間をジャンプすることができるので素早くページ全体をチェックできる。

(2) (i) 生体内パスウェイの構造を特長付けるような位置に所在する遺伝子の同定、(ii) 生体内パスウェイのグラフ理論を用いた定性的な解析のために、(i) については、各ノードに属性を持つグラフから与えられたパターンの部分グラフ（1 万程度のグラフから抽出）を高速に全リスト化するための技術の研究を行った。また、(ii) については、与えられたシミュレーションモデルからどの部分構造が動的に利用されているかを把握するための枠組み Active State Transition Diagram (ASTD) を研究・開発した。

(3) 一塩基変異 (SNV) による影響がパスウェイでどのように影響があるかをルールベースで記述することができるようにするための枠組みとして、パスウェイを記述したモデルのデータへの適合性を確率・統計的手法を用いてチェックする Model Checking の枠組みで扱えるようにするためのソフトウェア MIRACH を開発するとともに、そのソフトウェアを実際に利用し線虫のシミュレーションモデルを Model Checking の上で扱いより精緻なモデルを作成した。

(4) 本研究の成果を広めるための一形態として、疾患やからだについての知識を知りたい人々に知識を提供するための取り組み「みんなの医学」を開始し、コンテンツを試作した。すなわち、製薬会社などが従来紙でだけ提供していた乳がんについての知識を伝えるためのパンフレットを電子化して Web 上のデータベースに載せるとともに、スマートフォンなどでも利用可能にした。

(5) 前述 (4) を発展させ、健康や疾患、それらの特定の状態における、動的な生体内パスウェイモデルに着目し、それぞれに関して情報を纏めたデータを作成して配信し、携帯端末においてこれを受け取って、参照・利用することが可能なソフトウェア「動的パスウェイ情報提供システム」の開発をおこなった。

(6) 遺伝子多型への環境の影響を視覚的に探索するために複数の遺伝子について多型の構成を地図上に表示可能な「多型地図情報システム」の開発をおこなった。

(7) SNV の変化による影響がパスウェイでどのように影響があるかをルールベースで記述することができるようにするための枠組みとして、前述 (3) のように、Model Checking の枠組みで扱えるようにするためのソフトウェア MIRACH を開発したが、そちらをさらに効率よく推定するためにデータ

同化とを組み合わせることでパラメータ推定を行うことができる技術開発を行った。その枠組みを国際会議で発表を行い国内外の有識者からさまざまな意見を頂き開発にフィードバックを行った

(8) 動的な生体内パスウェイモデルの特徴因子と遺伝子多型・機能との関係を探るため、CSML 形式で記述した 300 以上のパスウェイからなるマクロファージデータベースを前述 (7) の枠組みに利用できるように改良を行うとともにウェブページで公開を行った。

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 7 件)

(1) Hishiki T. iPhone Application and Allied Server System for Ubiquitous Learning in Biomedical Sciences. AMIA Annu Symp Proc. 査読有. Vol.1. 2011. 950-950.

(2) Nagasaki M., Saito A, Fujita A, Tremmel G, Ueno K, Ikeda E, Jeong E, Miyano S. Systems biology model repository for macrophage pathway simulation. Bioinformatics. 査読有. Vol.27. 2011. 1591-1593.

(3) Hock Koh C., Nagasaki M., Saito A, Li C, Wong L, Miyano S. MIRACH: Efficient Model Checker for Quantitative Biological Pathway Models. Bioinformatics. 査読有. Vol.27. 2011. 734-735.

(4) Li C., Nagasaki M., Hock Koh C., Miyano S. Online model checking approach based parameter estimation to a neuronal fate decision simulation model in C. elegans with hybrid functional Petri net with extension. Mol. Biosyst. 査読有. Vol.7. 2010. 1576-1592.

(5) Hishiki T. et al. Navigation from Complaints to Medical Vocabulary using Google and DiseaseNavi, a Browser Add-on to Highlight All the Diseases in a Web Page. AMIA Annu Symp Proc. 査読有. Vol. 1. 2010. 980-980.

(6) Li C*, Nagasaki M*, Saito A and Miyano S (*Equal contributor). Time-dependent structural transformation analysis to high-level Petri net model with active state transition diagram. BMC Systems Biology. 査読有. Vol.4. 2010. 39-45.

(7) Hishiki T. et al. Collaboration Using Wired-Marker: a Browser Add-on to Highlight Text on Web Pages. AMIA Annu Symp Proc. 査読有. Vol. 1. 2009. 950-950.

〔学会発表〕 (計 2 件)

(1)Chen Li, Keisuke Kuroyanagi, Masao Nagasaki and Satoru Miyano. Parameter Estimation of Biological Pathways Using Data Assimilation and Model Checking. International Workshop on Biological Processes & Petri Nets (BioPPN 2011). 2011/6/20. Newcastle upon Tyne, UK.

(2)日紫喜 光良. 「みんなの医学」と「患者さん向けパンフレットデータベース～乳がん編～」の制作. 東邦医学会総会. 2010/6/18. 東邦大学医学部.

6. 研究組織

(1)研究代表者

日紫喜 光良 (HISHIKI TERUYOSHI)
東邦大学・理学部・准教授
研究者番号：30324271

(2)研究分担者

長崎 正朗 (NAGASAKI MASAO)
東京大学・医科学研究所・准教授
研究者番号：90396862

(3)連携研究者

宮野 悟 (MIYANO SATORU)
東京大学・医科学研究所・教授
研究者番号：50128104
伊藤 孝一 (ITO KOICHI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：20370124
坂手 龍一 (SAKATE RYUICHI)
独立行政法人産業技術総合研究所・バイオ
メディシナル情報研究センター・特別研究員
研究者番号：50509495