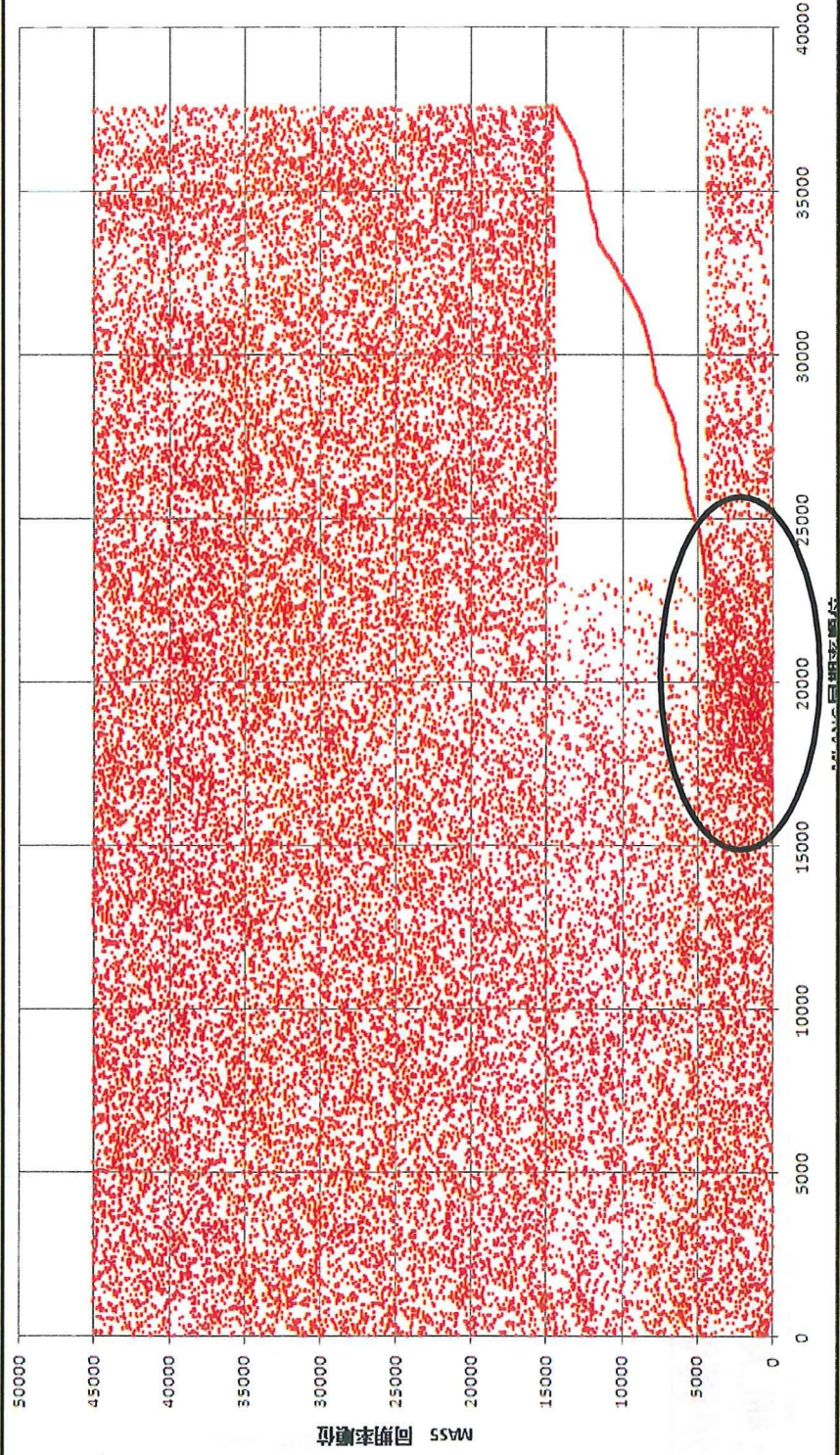


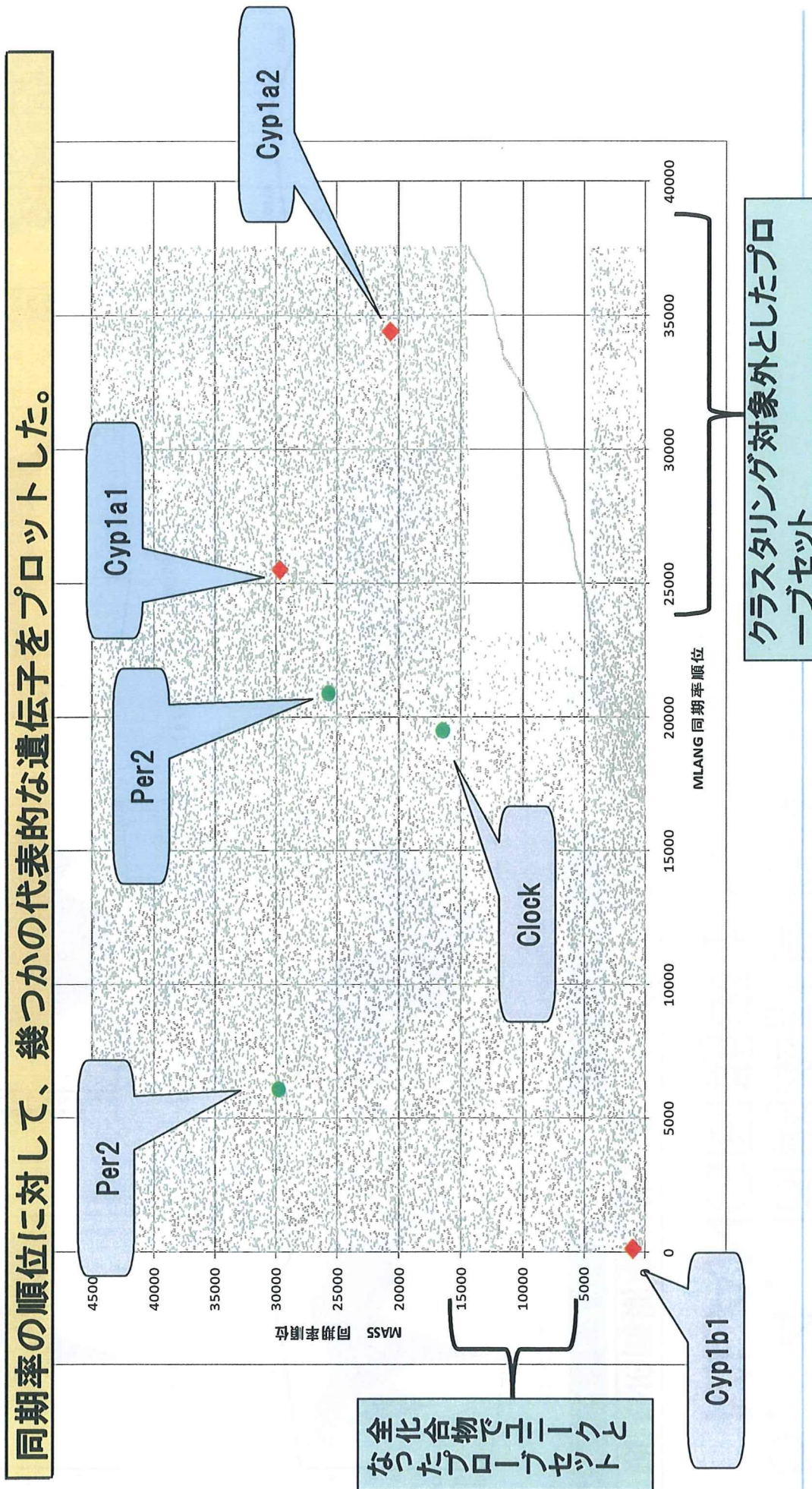
5.3. 同期率計算結果比較（結果順位）

各プロパーセットが両者でどのような同期率順位となったかを示す。



中央下のほうに若干濃い領域が存在する。ここに意味が強いものが集まっていると思われる。

5. 3. 同期率計算結果比較 (結果順位)

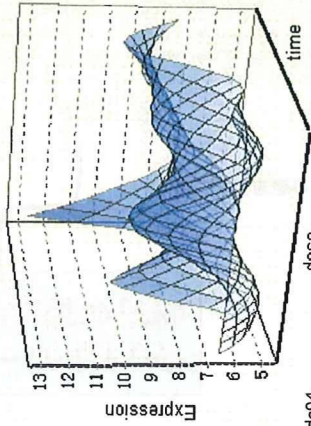


5. 4. 同期率計算結果 MLANG同期率上位形状確認

MLANG同期率上位となったプロセツトの形状を確認する。

TCDD
1429733_at

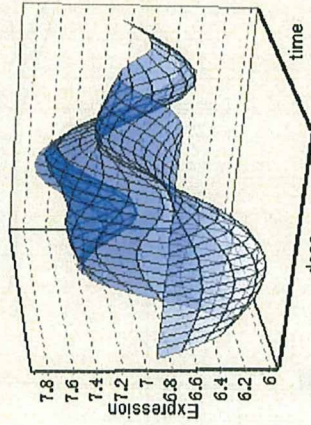
(13 / 5)



Ccdc94
1429733_at
colled-coil domain containing 94

TCDF

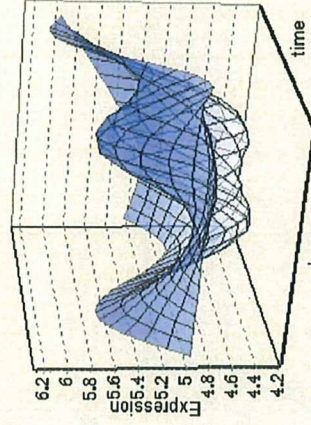
(8 / 6)
1429733_at



Bisphenol A

(6 / 4)

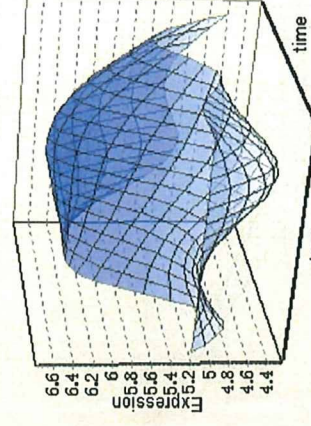
1429733_at



Genistein

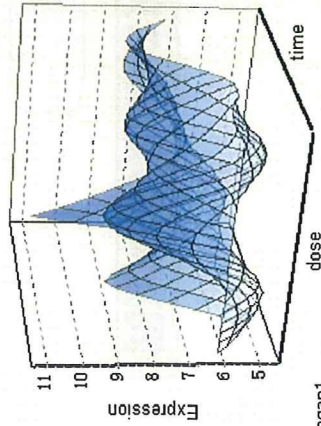
(7 / 4)

1429733_at



(11 / 5)

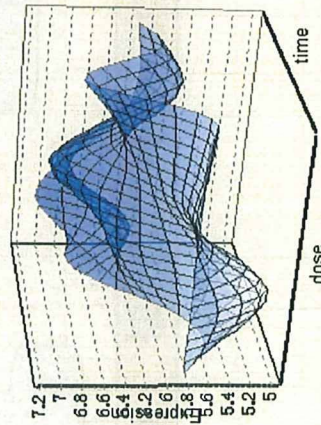
1444581_at



Rangap1
1444581_at
RAN GTPase activating protein 1

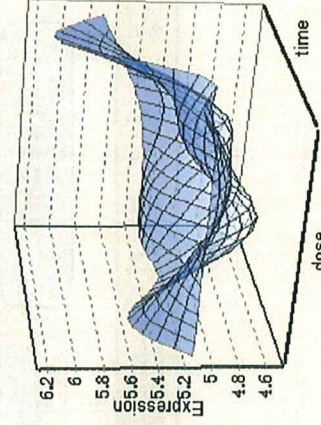
(7 / 5)

1444581_at



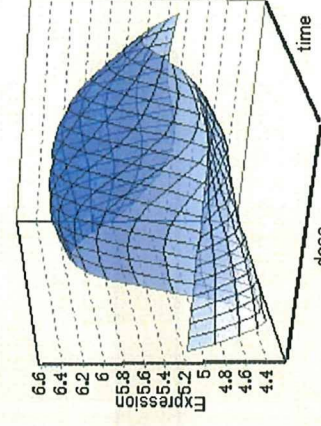
(6 / 5)

1444581_at



(6 / 4)

1444581_at

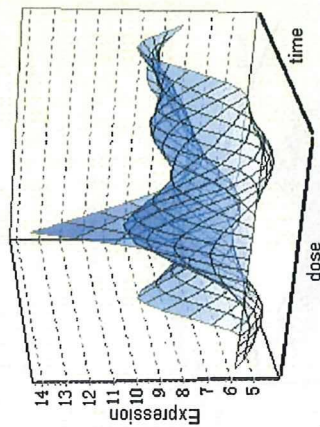


各プロジェクト固有と思われる形状が現れている。

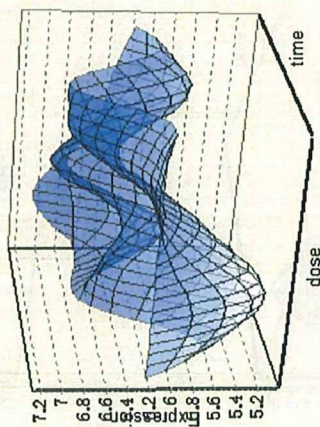
5. 4. 同期率計算結果 MLANG同期率上位形状確認

MLANG同期率上位となったプロパーセットの形状を確認する。

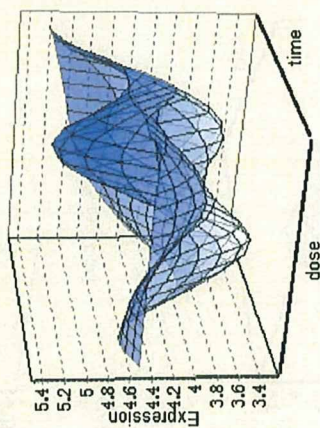
TCDD
1457897_at
(13 / 4)



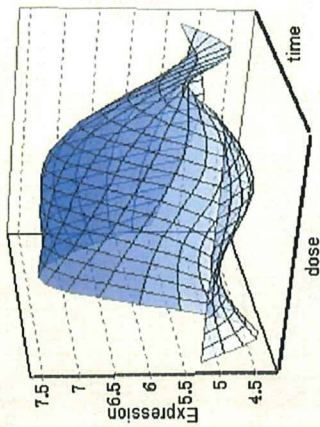
TCDF
1457897_at
(7 / 5)



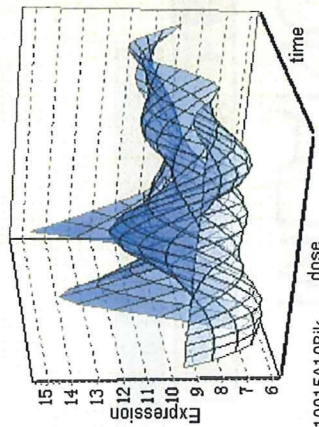
Bisphenol A
1457897_at
(5 / 3)



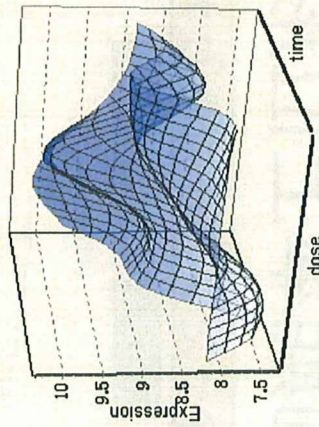
Genistein
1457897_at
(7 / 4)



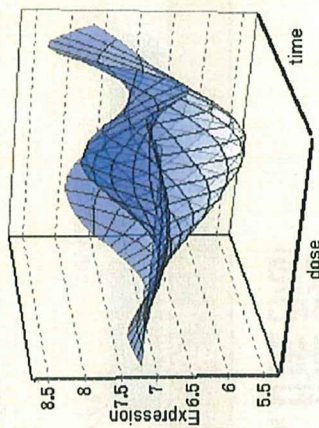
1439804_at
(15 / 6)



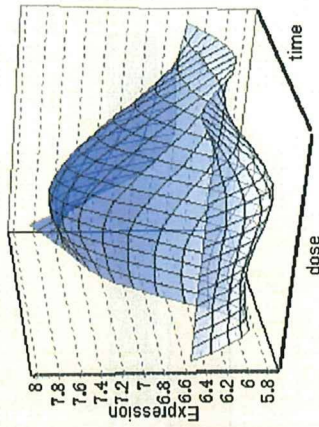
1439804_at
(10 / 7)



1439804_at
(8 / 5)



1439804_at
(8 / 6)



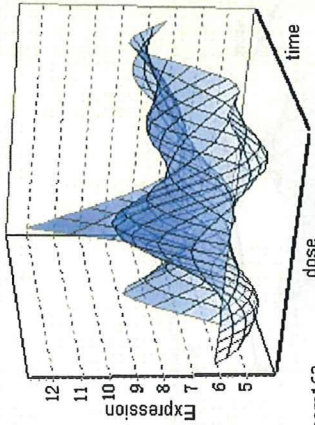
2310015A10RIK
1439804_at
RIKEN cDNA 2310015A10.mrna

各プロジェクト固有と思われる形状が現れている。

5. 4. 同期率計算結果 MLANG同期率上位形状確認

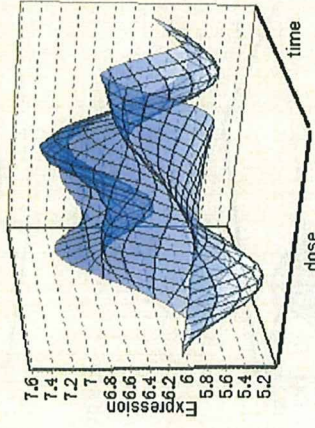
MLANG同期率上位となったプロポーセットの形状を確認する。

TCDD
1453057_at
(12 / 4)

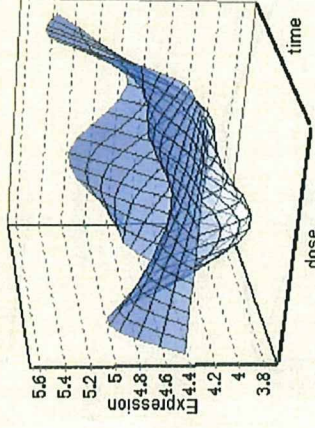


Tmem162
1453057_at
transmembrane protein 162

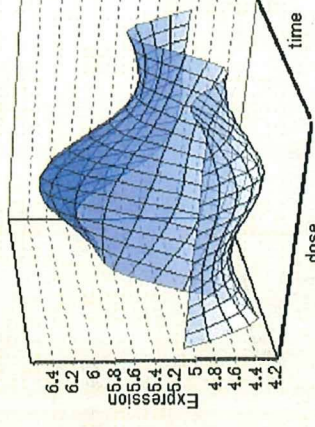
TCDF
1453057_at
(7 / 5)



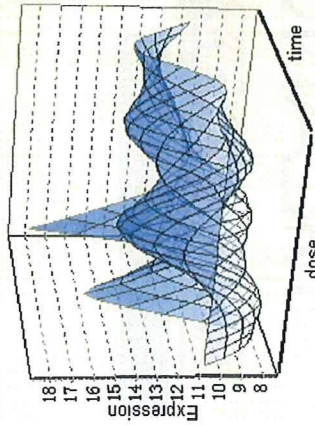
Bisphenol A
1453057_at
(5 / 4)



Genistein
1453057_at
(6 / 4)

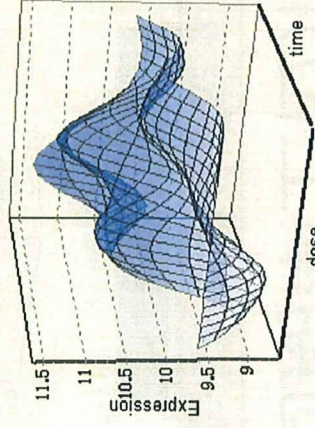


(18 / 8)

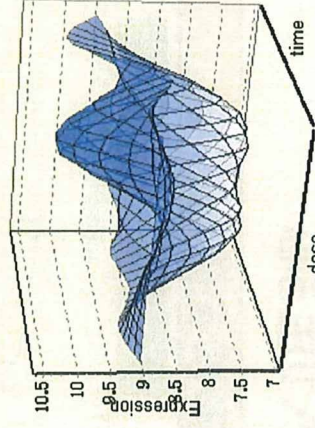


Pax9
1421247_at
paired box gene 9

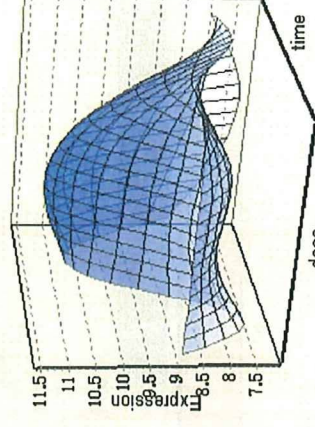
(11 / 9)



(10 / 7)



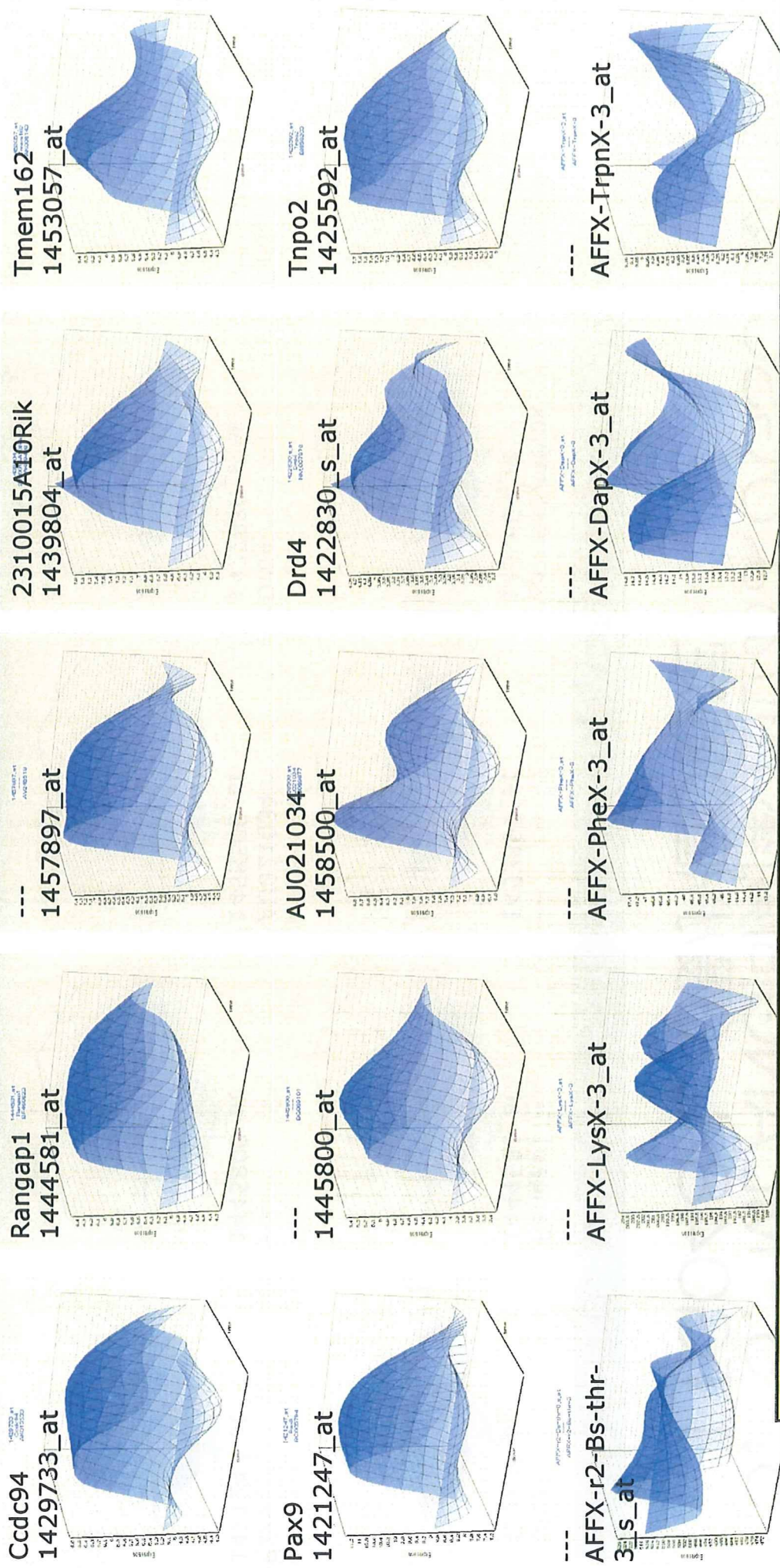
(11 / 7)



各プロジェクト固有と思われる形状が現れている。

5. 5. MLANG同期率上位およびGSC形状確認 TTG048-L

TTG048-Lは滑らかな形状を示しており、何らかの生物学的な意味が存在するようにもとれる。同期率上位とスパイクの形状を確認する。

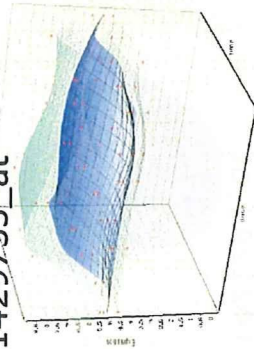


同期率上位は同様の形状を示している。

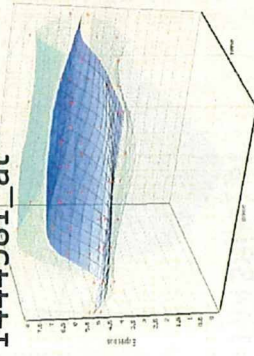
5. 5. MLANG同期率上位およびGSC形状確認 TTG048-L (最小値0固定)

最小値を0と固定し、素点を表示した。N=3のうちひとつだけ高いことが分かる。

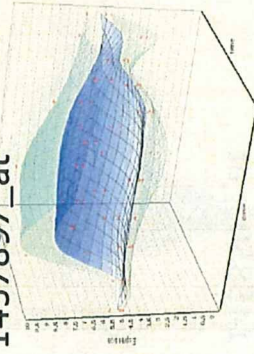
Ccdc94
1429733_at



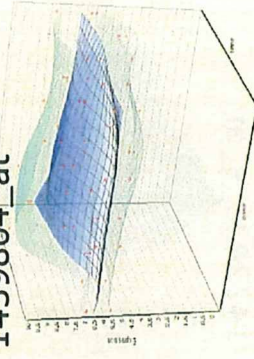
Rangap1
1444581_at



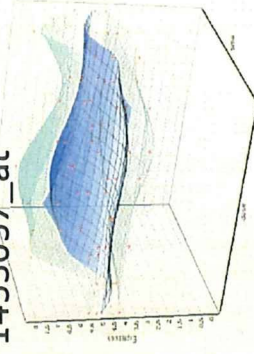
1457897_at



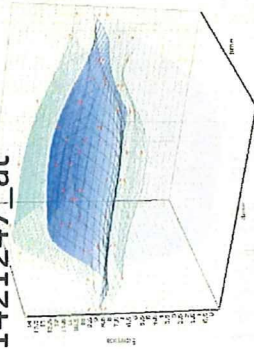
2310015A10RIK
1439804_at



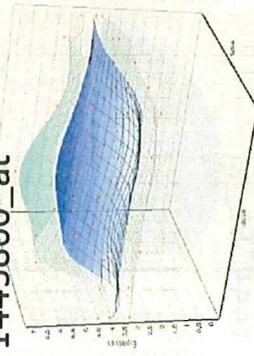
Tmem162
1453057_at



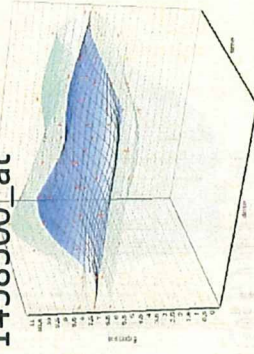
Pax9
1421247_at



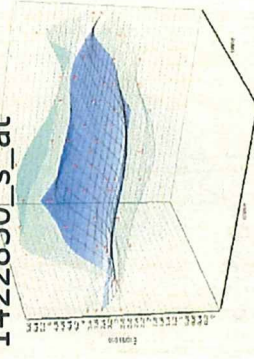
1445800_at



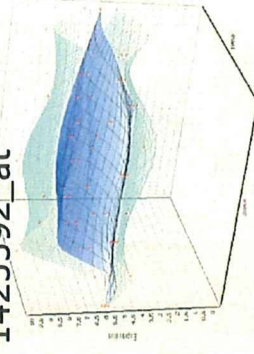
AU021034
1458500_at



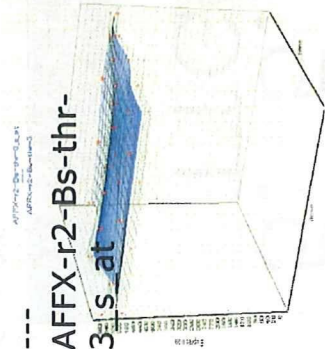
Drd4
1422830_s_at



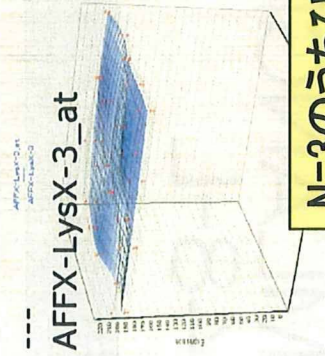
Tnpo2
1425592_at



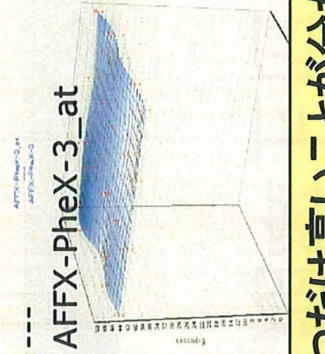
AFFX-r2-Bs-thr-
3_s_at



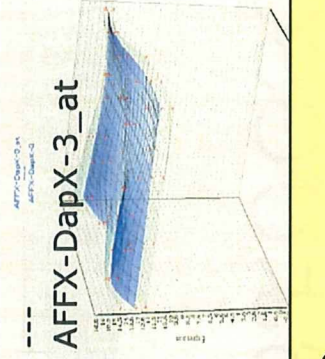
AFFX-LysX-3_at



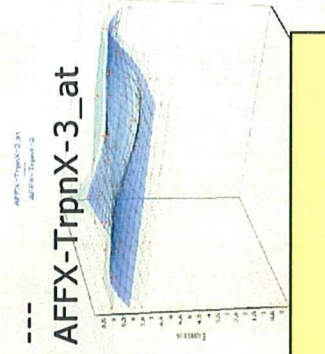
AFFX-PheX-3_at



AFFX-DapX-3_at



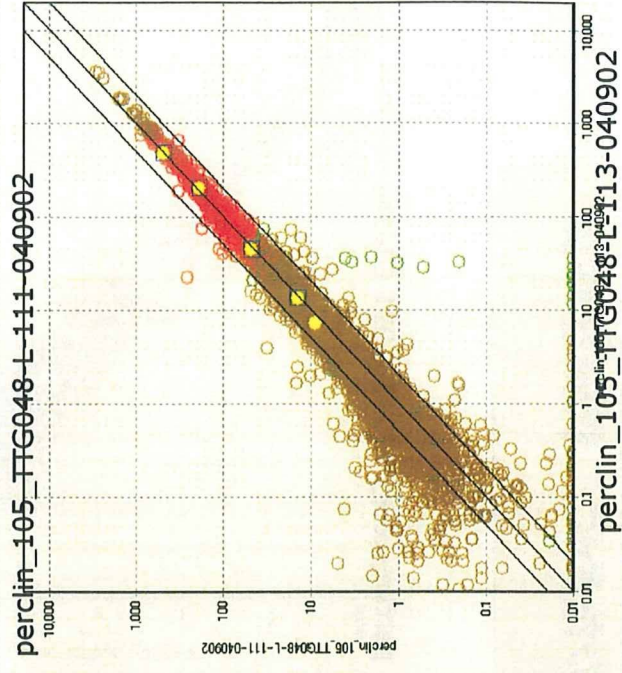
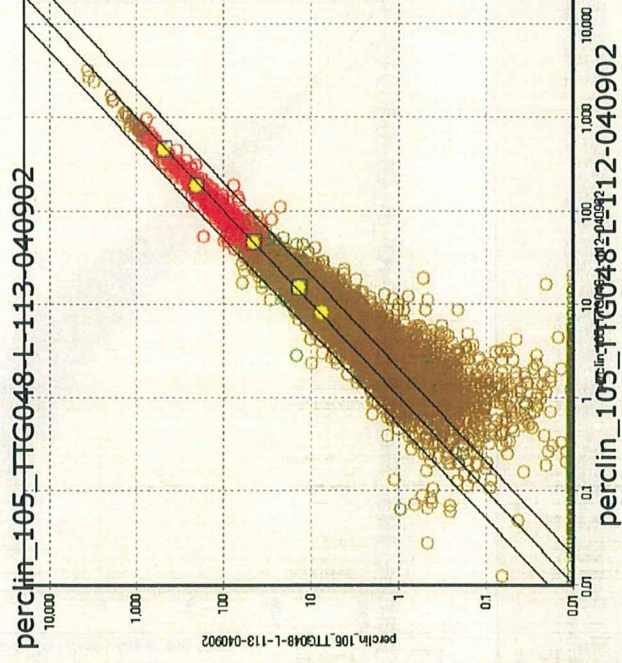
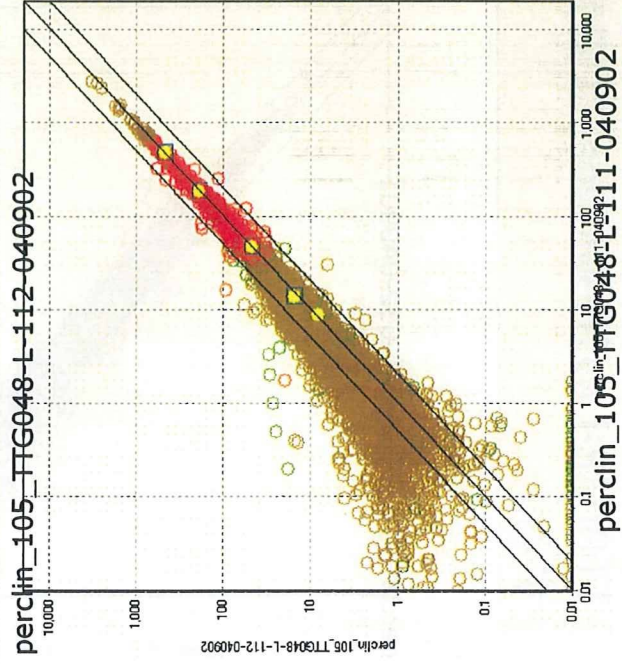
AFFX-TrpnX-3_at



N=3のうちひとつだけ高いことが分かる。

5. 6. TTG048-L (8H-MidDose)

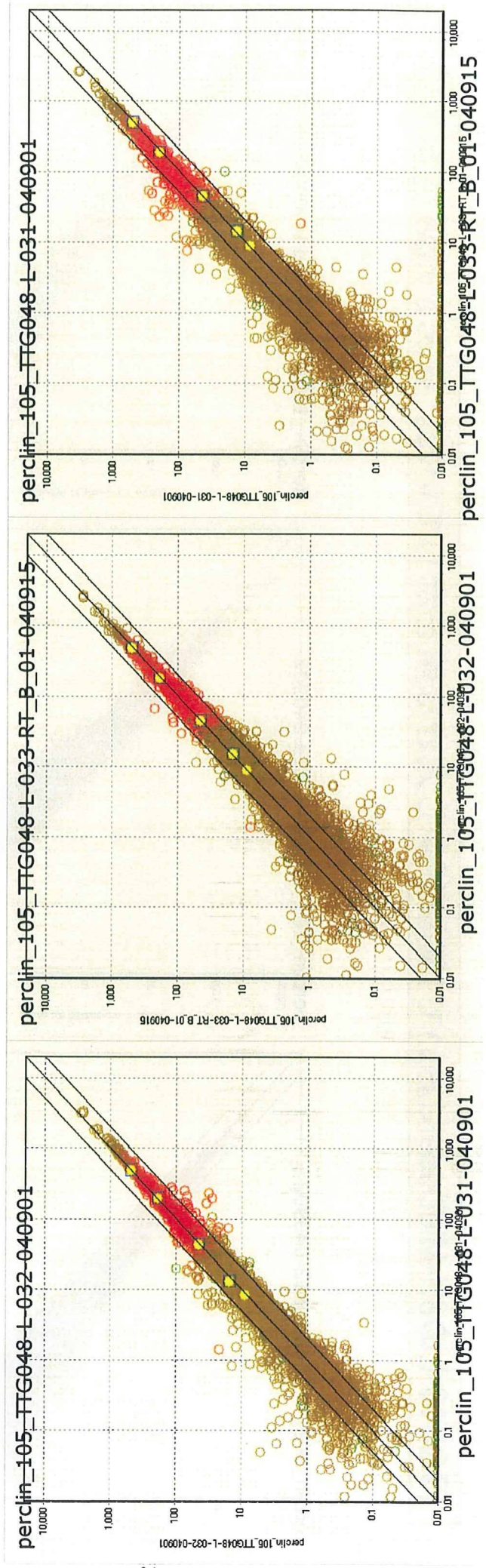
TTG048-Lの8H-MidDoseにおいて1実験が少し大きな値を示していた。状況を確認する。



チップ番号112は、低発現域において、他の2チップよりも大きめの値を示しており、対角線からずれている。

5. 6. TTG048-L(2H-MidDose)

TTG048-Lの2H-MidDoseは安定していると思われるので、比較のために、状況を確認する。



2チップ間の比較では、対角線の両側にほぼ均等に広がっており、偶然の結果と考えられる。

6. まとめ

MLANG補正の結果を用いて、同期率計算を実施したところ、次の現象が発生した。

同期率上位に低発現のプロジェクト固有と考えられる形状が現れていた。プロジェクト固有の形状となったプロポーゼットは、単一のクラスタを形成し、同期しているとみなされたと考えられる。

同期率中程度の値を示すプロポーゼットとして、clockやPer2などがあり、適切な計算がなされていると考えられる。

同期率計算そのものは当初の目論見どおりに機能していることが確かめられたと考えられる。

プロジェクト固有のパターンが発生しにくいアルゴリズムを組み立てるとともに、発生した場合に、キャンセルするよう仕組みが必要であり、今後の課題である。

別添 4

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
「化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究
—網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性
予測評価システムの実用化の為にインフォマティクス技術開発—」
(H21-化学-一般-001)

分担研究報告書
インフォマティクス開発研究

研究分担者 北野 宏明
特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構・会長

研究要旨

本研究は、先行実施された化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクス研究の成果を受け継ぎ拡充しつつ、毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの実用化の最終段階としてのインフォマティクス技術を開発することを目的とする。

A. 研究目的

ベイジアンネットワーク等のアルゴリズムの複合適応による初期反応カスケードの描出を行う。大規模データから擾乱初期に関わる分子標的を同定する手法の開発を行い、実際のデータを基にそのカスケードを抽出する。

B. 研究方法

平成 21 年度は、基本的な推定手法の調査と従来方法を克服する手法の基礎開発。小規模データで試験を行う。また、本課題でのニーズを分析し、そのニーズに適合する手法を特定する。

C. 研究結果

大規模データから擾乱初期に関わる分子標的を同定する手法の開発に向け、実際のデータを用いて、独自クラスタリングなど最適な基

本推定手法の調査を行った。併せてニーズへの最適化と従来方法を克服する手法の検討を行った。

D. 考察

多次元のデータ構造から発見的手法を使って、全細胞の遺伝子ネットワークやクラスタリングを行うソフトウェア (AGCT - A Gene Clustering Tool) を開発した。実データとして、二つの化合物 (TCDD, TCDF) に対して検出したネットワークを既知情報に照らし合わせた結果、本手法では 70%感度を期待できることが分った。コアネットワークに新規ノードを選択することで、新しい相互作用の同定を行うことができる。

E. 結論

現在の解析方法より優れた解析手法を考案

した。低次元でヴィズアラザーションを行うために結果とユーザのインタラクションから生物機能へのより深い解釈を期待できる。更に配列解析モジュールの追加や解析をサポートするデータベースの開発が始まりつつである。処理速度が早いいため、このシステムを使った網羅的なデータ解析が可能となる見込みである。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Hase, T.; Tanaka, H.; Suzuki, Y.; Nakagawa, S.; Kitano, H. Structure of Protein Interaction Networks and Their Implications on Drug Design. *PLoS Computational Biology*. 5, 10, e1000550, Oct. 2009.
2. Le Novère, N.; Hucka, M.; Mi, H.; Moodie, S.; Schreiber, F.; Sorokin, A.; Demir, E.; Wegner, K.; Aladjem, M.; Wimalaratne, S.; Bergman, F.; Gauges, R.; Ghazal, P.; Kawaji, H.; Li, L.; Matsuoka, Y.; Villeger, A.; Boyd, S.; Calzone, L.; Courtot, M.; Dogrusoz, U.; Freeman, T.; Funahashi, A.; Ghosh, S.; Jouraku, A.; Kim, S.; Kolpakov, F.; Luna, A.; Sahle, S.; Schmidt, E.; Watterson, S.; Wu, G.; Goryanin, I.; Kell, D.; Sander, C.; Sauro, H.; Snoep, J.; Kohn, K.; & Kitano, H. The Systems Biology Graphical Notation. *Nature biotechnology*. 27, 8, 735-741, Aug. 2009.
3. Ktantz, M.; Ahmadpour, D.; Ottosson, L-G.; Warringer, J.; Waltermann, C.; Nordlander, B.; Klipp, E.; Blomberg, A.; Hohmann, S.; Kitano, H. Robustness and fragility in the yeast high osmolarity glycerol (HOG) signal-transduction pathway. *Molecular Systems Biology*. 5, 281, doi:10.1038/msb.2009.36, June 2009.
4. Matsuoka, Y.; Ghosh, S.; Kitano, H.

Consistent design schematics for biological systems: Standardization of representation in biological engineering. *Journal of the Royal Society Interface*. 6, Suppl 4, S393-404, June 2009.

5. Nils Gehlenborg; Seán I. O'Donoghue; Nitin S Baliga; Alexander Goesmann; Matthew A Hibbs; Hiroaki Kitano; Oliver Kohlbacher; Heiko Neuweger; Reinhard Schneider; Dan Tenenbaum and Anne-Claude Gavin. Visualization of omics data for systems biology. *Nature Methods*. 7, 3s, S56-S68, Mar. 2010.
6. Kitano, H. The Theory of Biological Robustness and its Implication to Cancer. *SYSTEMS BIOLOGY AND SYNTHETIC BIOLOGY* (ed. Pengcheng Fu and Sven Panke). 529-547, Apr. 2009. (書籍)

(2) 学会発表

1. Kitano, H.; Matsuoka, Y. Open Flow Biological Network Initiative: Pathway map building, standards, simulation, and knowledge sharing. CellML-SBGN-SBO-BioPAX-MIASE Workshop 2009, Waiheke Island Resort Conference Centre, New Zealand, April 7, 2009.
2. Matsuoka, Y.; Kitano, H. CellDesigner and SBGN. CellML-SBGN-SBO-BioPAX-MIASE Workshop 2009, Waiheke Island Resort Conference Centre, New Zealand, April 7, 2009.
3. Kitano, H. Biological Robustness. The 2nd RIKEN - University of Edinburgh Joint Workshop for Computational and Systems Biology, British Embassy, Tokyo, May 14, 2009. (invited)
4. 北野宏明. メタボリックシンドロームとシステム生物学 —生命システムのロバストネスとトレードオフ—. Bayer Symposium on Cardiovascular Risk Management 2009, グランドプリンスホテル赤坂, 東京, May

- 30, 2009. (invited)
5. 北野宏明. システム生物学と創薬. 日本薬物動態学会 第 2 回ビジョン・シンポジウム, 東京大学小柴ホール, 東京, June 6, 2009. (invited)
 6. Kitano, H. Robustness-based approach to systems drug design. Lecture at VU University Amsterdam, VU University Amsterdam, the Netherlands, July 1, 2009. (invited)
 7. Kitano, H. A Robustness-based Approach to Systems-oriented drug design. XXXVI International Congress of Physiological Sciences(IUPS2009) Function of Life: Elements and Integration, Kyoto International Conference Center, Kyoto, July 28, 2009. (invited)
 8. 北野宏明. システムとしての生命 Systems Biology. 第 36 回国際生理学会世界大会(IUPS2009) 第 86 回日本生理学会大会 合同 市民講座「科学と生命・知・こころ」, 国立京都国際会館, 京都, Aug. 1, 2009. (invited)
 9. Matsuoka, Y.; Ghosh, S.; Kikuchi, N.; Sære, R.; Kemper, B.; Okazaki, N.; Ananiadou, S.; Tsujii, J.; Kitano, H. Community Platform for Pathway Model Building. The 10th International Conference on Systems Biology (ICSB2009), Stanford University, California, USA, Sep. 2, 2009. (poster presentation)
 10. Kitano, H. Systems Drug Discovery. JST-ETHZ workshop on Molecular Medical Research. Izumi Garden Conference Center, Tokyo, Sep. 22, 2009. (invited)
 11. Kitano, H. Introduction and status on CellDesigner. Protein-Protein Interaction Annotation Jamboree, Hallsnas Konferens & Affarsklubb, Gothenburg, Sweden, Sep. 24, 2009.
 12. 北野宏明. システムバイオロジー概論. 神奈川科学技術アカデミー教育講座: システムバイオロジーと合成バイオロジーの展開, 神奈川科学技術アカデミー, 神奈川, Oct. 26, 2009. (invited)
 13. Kitano, H. Cancer Systems Biology: A Road Ahead. US-Japan International Cancer Systems Biology Meeting, RIKEN Yokohama, Kanagawa, Oct. 28, 2009. (invited)
 14. 北野宏明. システム創薬の展開. 第 51 回日本小児血液学会, 東京ベイホテル 東急, 千葉, Nov. 29, 2009. (invited)
 15. Kitano, H. Computational models in biology. Winter School on Computational Modeling in Biology -Data and model sharing by SBML and insilicoML-, OIST, Okinawa, Dec. 15, 2009.
 16. 北野宏明. Systems Biology and Drug Discovery. ヒューマンサイエンス振興財団 研究資源委員会, ヒューマンサイエンス振興財団, 東京, Dec. 18, 2009. (invited)
 17. Kitano, H. Biological Robustness. The International Forum on Ecosystem Adaptability: Robustness and stability of organisms and ecosystems. Sendai International Center, Miyagi, Feb. 21, 2010. (plenary talk)
 18. Kitano, H. Systems drug discovery and computational platform. 3rd Retreat University Research Priority Program (URPP) Systems Biology / Functional Genomics, Monte Verita, Ascona, Switzerland, Mar. 1, 2010. (invited)
 19. Kitano, H. Biochemical Networks. EMBO Workshop - Visualizing Biological Data (VizBi), EMBL Heidelberg, Germany, Mar. 4, 2010. (invited)
 20. Kitano, H. Systems drug discovery, robustness theory, and computational platform. The first China-Japan Workshop on Systems Biology - Systems Biology and Complex Diseases -,

Shanghai Information Center for Life
Science, Shanghai, China, Mar. 14, 2010.

21. Kitano, H. Biological robustness and drug
discovery. Systems Biology of
Microorganisms Conference, Institut
Pasteur, Paris, France, Mar. 22, 2010.
(invited)

G. 知的財産所有権の出願・登録情報

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

Systems Toxicology

Division of Systems Toxicology at FDA/NCTR

- to provide technical expertise and guidance for the inclusion of omics and *in silico* data into the review process and within the drug-development process
- to identify new, more predictive biomarkers of toxicity, prognosis, diagnosis, and disease that will aid in the development and approval of safer and more effective medicines, foods, and medical devices
- to identify new approaches to improve food safety, cancer treatment, and medical imaging for less invasive diagnoses

Integrated Systems Toxicology Division at Environmental Protection Agency

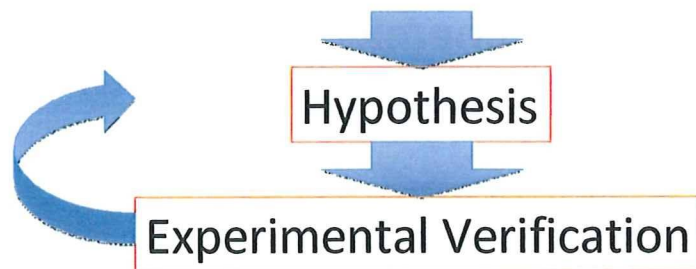
- The Integrated Systems Toxicology Division applies a systems biology approach to describe normal biological, homeostatic processes and to identify key events that signal departure from those processes leading to adverse health outcomes.

EPA

- the use of computational and molecular approaches to identify "key events" for biologically based dose-response and mode-of-action-based models;
- the development of physiologically based pharmacokinetic models for linkage to biologically based dose-response models;
- the application of genetic/epigenetic approaches for understanding differential life-stage sensitivities; and
- working with the Toxicity Assessment Division and the Environmental Public Health Division to generate data to reduce model uncertainties, including the identification of biomarkers/bioindicators for key events.

SBI Approach

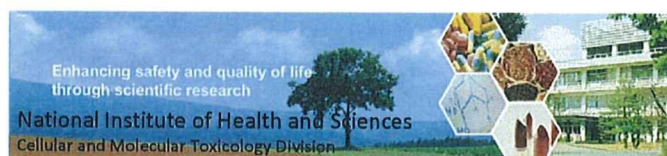
- Combine Top-down and bottom-up approach
 - Top-down: Omics data → Statistical discovery
 - Bottom-up: Literature based → mechanism driven



Finding Gene network regulated by the toxicity equivalent factor (TEF) of TCDD and TCDF chemicals

Natalia Polouliakh

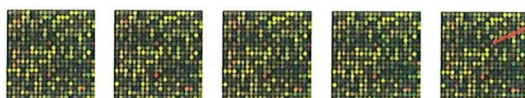
Sony Computer Science Laboratories



Live ? Dead ?

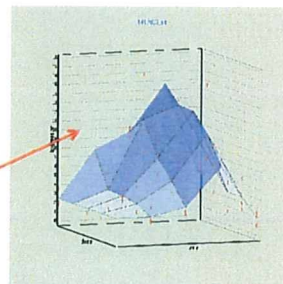


100 chemicals testes on different cells

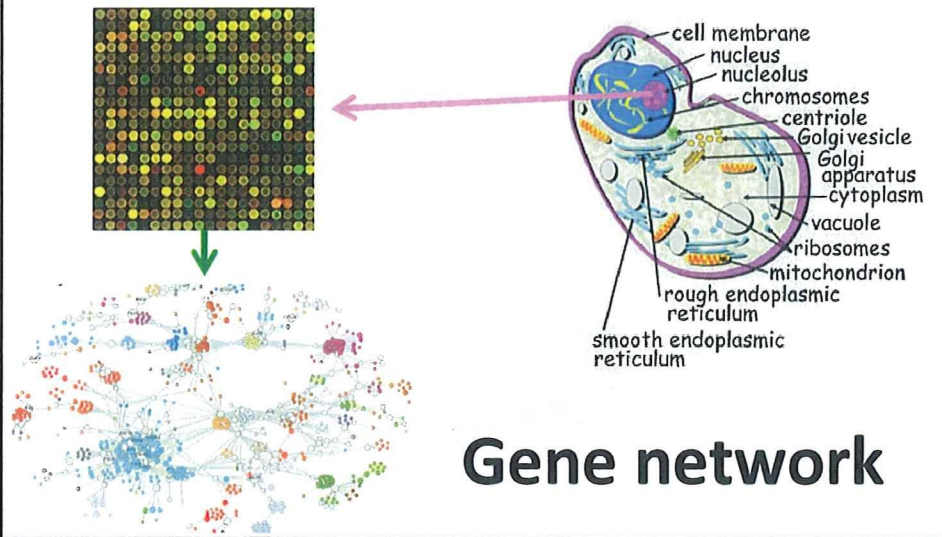


Multidimensional data:

- chemical
- doze
- time
- expression



Microarray represents gene expression in nucle



Current METHODOLOGIES are not mature

MEV4 Multiple Array Viewer TM4

