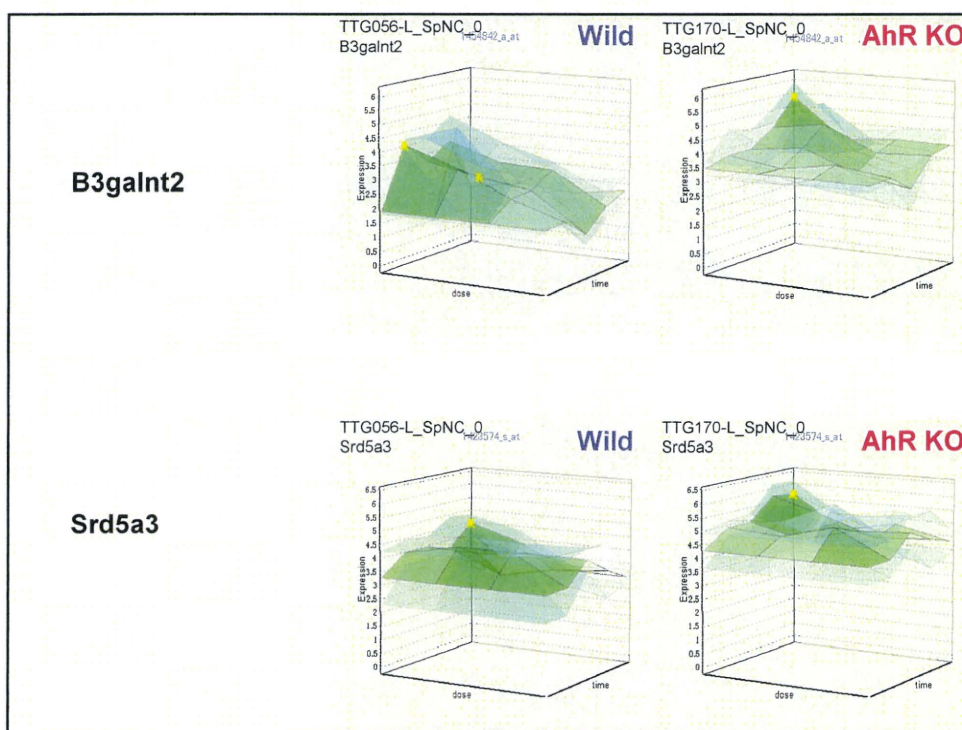
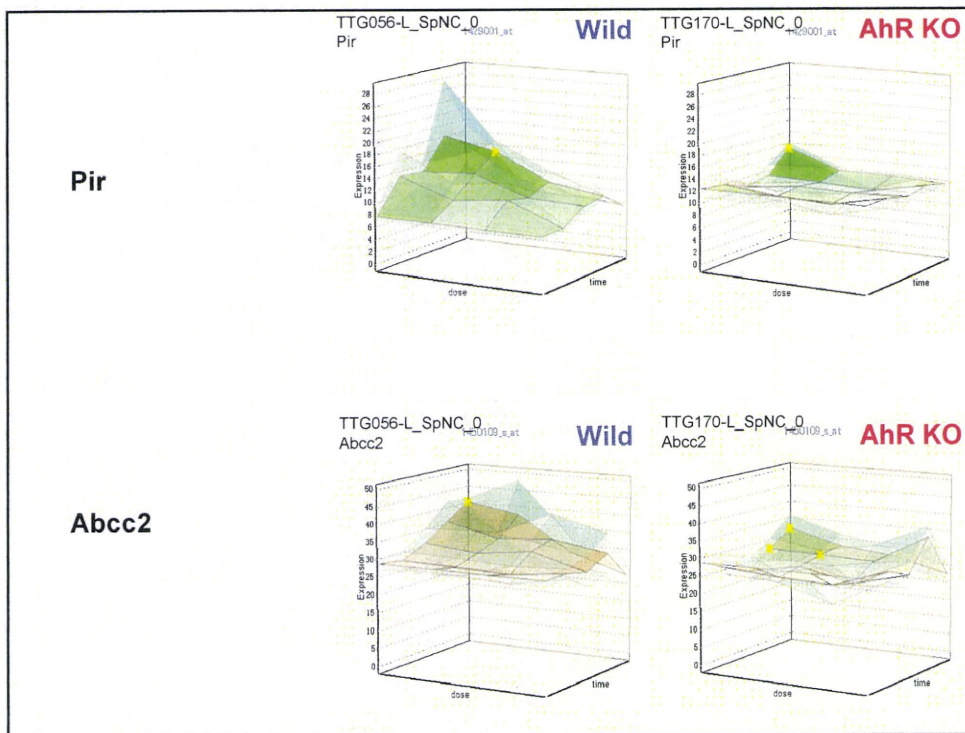




野生型及びAhR欠失マウスの両者で発現変動を示した少なくとも11psの遺伝子については、3MC投与の際、AhRを介さない経路で発現変動するものであることが示唆された

遺伝子の発現変動について  
野生型マウスとAhR欠失マウスで比較 例





AhRの活性化に伴い、3MCを代謝する薬物代謝酵素の誘導が生じる。したがって、AhR欠失マウスでは3MCの代謝が引き起されないことを考慮する必要がある

## 結 論

- ・ AhRシグナルに関連すると考えられる遺伝子の多くはAhR欠失マウスにて発現変動が著しく抑制されたため、その関連遺伝子である事が再確認された
- ・ 野生型及びAhR欠失マウスの両方で発現変動を示した少なくとも11psの遺伝子については、3MC投与の際、AhRを介さない経路で発現変動するものであることが明らかとなった



当該遺伝子欠失マウスを用いる本解析法は、当該局所ネットワークの描出に有用であることが示唆された

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  
ー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のインフォマティクス技術開発ー  
(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抽出を行う。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

大規模データから初期反応に関わる発現ネットワークを同定する手法の開発に向け、実データを用いて基本推定手法の最適化を行う。特に前処理（フィルタリング）として、遺伝子の発現レベルだけではなく、実データの化学物質用量要素や、多次元データの時間要素に対する Slope もしくは Wavelet フィルタを適用し、独自のクラスタリングプログラム AGCT (A Geometric

Clustering Tool) から、さらに Fourier transform 法を使った最適ネットワークの抽出を実現する。

C. 研究結果

大規模データから初期反応に関わる発現ネットワークを同定する手法の開発に向け、H21 年度実績を基盤に、大量の実データを用いて、独自のクラスタリング技術 (AGCT) など基本推定手法及びこれを実装した解析ソフトウェアの拡張と最適化を行った。

クラスタリングプログラム AGCT において、フィルタリング、クラスタリング、ネットワーク抽出に関する一連の処理の最適化、高速化を図った。具体的には、多次元データの時間要素の Slope もしくは Wavelet による自動規模収縮フィルタリングから、*ab initio* クラスタリングを行い、さらに

Fourier transform 法を使って初期反応ネットワークを検出、ベイジアンネットワークを抽出する処理の最適化を、実データを用いて行った。また、上記の解析手法により効率的に得られた三次元ネットワーク構造をもとに、さらに仔細なアノテーションやネットワーク解析、シミュレーションを行うために SBML (システム・バイオロジー記述言語 sbml.org) 形式のモデルに変換する CellDesigner (パスウェイモデリングエディタ celldesigner.org) の Plugin を開発した。さらに、CellDesigner で作成された SBML モデルをオンライン上で共有、キュレーションするためのプラットフォーム Payao (payaologue.org) にもネットワークモデルを搭載、そのモデルから Percellome データベースの実データへのリンクも試験中である。

TCDD 暴露データおよび TCDF 暴露データから検出したネットワーク要素を既知情報に照らし合わせた結果、本手法では 70% 以上の感度を期待できることが分かった。更に反応を含んだ新たなクラスタを検出できた。こうして検出したクラスターリングデータを元にしたインタラクトーム抽出とネットワークの自動描画も試み、良好な結果を得ている。

#### D. 考察

本研究では多数の独自技術を生成しているが、それに固執せず共同研究を展開する柔軟性を維持している。現在、コミュニティによるパスウェイデータ構築を企図する研究 (PAYAO) を含む国際的なバイオインフォマティクスプロジェクト (GARUDA) との連携を検討しており、研究進捗の飛躍的な

加速が期待される。

#### E. 結論

本研究は、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、毒性ネットワーク抽出の為にインフォマティクス技術を開発することである。単純なバイオマーカー抽出に比し、毒性ネットワーク抽出には格段に高度な解析技術が必要であって、その実現には大きな困難が伴うが、独自開発による教師無しクラスタリングや、複数の特徴抽出アルゴリズムによる解析技術の併用といった今年度までの研究成果によって、アーティファクト回避と網羅性維持を確保しつつ、生物学的意味を持つ遺伝子発現変動のハイスループット抽出を中心とした解析技術の開発に目処がついた。

これら技術の利用により、既にネットワークの要員遺伝子の抽出が時間的要素を維持したままで可能となっており、このアプローチによるネットワーク抽出の糸口が次々に得られている。現在、これらの要員遺伝子の連結作業を加速する手段としてのインフォマティクス研究を本格的に開始しており、最終的には網羅的な毒性ネットワークの生成技術が開発可能と見込まれる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Matsuoka, Y.; Ghosh, S.; Kikuchi, N.; Kitano, H. Payao - A Community Platform for Pathway Model Curation. *Bioinformatics*. 26(10), 1381-1383, 2010.

Kitano, H. Grand challenges in systems physiology. *Frontiers in Systems Physiology*. 1(3), doi: 10.3389/fphys.2010.00003, 2010.

Kitano, H. Violations of robustness trade-offs. *Molecular Systems Biology*. 6(384), doi:10.1038/msb.2010.40, 2010.

Shiraishi, T.; Matsuyama, S.; Kitano, H. Large-Scale Analysis of Network Bistability for Human Cancers. *PLoS Computational Biology*. 6(7), e1000851. doi:10.1371/journal.pcbi.1000851, 2010.

Ghosh, S.; Matsuoka, Y.; Kitano, H. Connecting the dots: role of standardization and technology sharing in biological simulation. *Drug Discovery Today*. 15, 23/24, 1024-1031, 2010.

## 2. 学会発表

Kitano, H. Systems Biology and Drug Discovery. Open Source Drug Discovery Connect to Decode Workshop, Teen Murti Bhawan, New Delhi, India, April 9, 2010. (invited)

Kitano, H. SBI software platform for systems biology. Sage Commons Congress, JW Marriott Union Square, San Francisco, USA, April 23, 2010. (invited)

Kitano, H. Systems Biology and Drug Discovery. Talk at University of Luxembourg, University of Luxembourg, Luxembourg, May 3, 2010. (invited)

北野宏明. システムバイオロジーにおけるグローバル戦略. JST 科学技術政策・システムセミナー, JST 研究開発センター, May 14, 2010. (invited)

北野宏明. システムバイオロジーによる毒性オミクスへのアプローチ. 第37回日本トキシコロジー学会学術年会, 沖縄コンベンションセンター, 沖縄, June 16, 2010. (invited)

Kitano, H. Rationale of Garuda and introduction to Garuda-2 workshop. Garuda Two Workshop, Manchester Interdisciplinary Biocentre, UK, July 5, 2010.

Kitano, H. Hitting Robustness. 16<sup>th</sup> World Congress on Basic and Clinical Pharmacology (WorldPharma 2010), Bella Center, Copenhagen, Denmark, July 19, 2010. (invited)

Kitano, H. Systems drug discovery and software platform for healthcare research and services. InCoB (International Conference on Bioinformatics), Waseda University, Tokyo, Sep. 27, 2010. (invited)

Kitano, H. Standard formation in



systems biology: past and future. SBML 10<sup>th</sup> Anniversary Symposium, Informatics Forum building at the University of Edinburgh, UK, Oct. 9, 2010. (invited)

van Iersel, M.; Boyd, S.; Bergmann, F.; Demir, E.; Mi, H.; Luna, A.; Aladjem, M.; Blinov, M.; Le Novère, N.; Sorokin, A.; Villéger, A.; Moodie, S.; Schreiber, F.; Czauderna, T.; Dogrusoz, U.; Matsuoka, Y.; Funahashi, A.; Kitano, H. LibSBGN: Electronic Processing of SBGN Maps. ICSB 2010, Edinburgh International Conference Centre, UK, Oct. 11, 2010. (poster presentation)

Polouliakh, N.; Kanno, J.; Matsuoka, Y.; Aisaki, K.; Nielsen, F.; Oka, K.; Ghosh, S.; Kitajima, S.; Kitano, H.; Richard, N. Discovery of Gene Network Regulated by the Toxicity Equivalent Factor of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) and 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzofuran (TCDF) chemicals. ICSB 2010, Edinburgh International Conference Centre, UK, Oct. 11, 2010. (poster presentation)

Ghosh, S.; Matsuoka, Y.; Kitano, H. An Open-flow Paradigm for Curation and Enrichment of Biological Pathways. ICSB 2010, Edinburgh International Conference Centre, UK, Oct. 12, 2010. (poster presentation)

Kitano, H. Systems Biology and Drug Discovery. National University of

Singapore, Biochemistry Seminar, National University of Singapore, Singapore, Nov. 8, 2010. (invited)

Kitano, H. Systems Robustness and Systems Failures in Biology, Medicine, and Engineering. A\*STAR Scientific Conference 2010, A\*STAR, Singapore, Nov. 10, 2010. (invited)

北野宏明. システム創薬ーがんのシステムの理解と創薬への応用ー. 神奈川科学技術アカデミー(KAST)教育講座 システムバイオロジー講座 2010, 神奈川科学技術アカデミー(KAST), 神奈川, Nov. 18, 2010. (invited)

Kitano, H. Systems Drug Design. Symposium: Systems Biology at the Interlace of Metabolism and Signal Transduction. VU University Amsterdam, The Netherlands, Dec. 17, 2010. (invited)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



**GARUDA**  
THE WAY BIOLOGY CONNECTS

## The Garuda Alliance

- The global alliance for research, development, and sustainable deployment of common platform for systems biology and drug discovery.
- Garuda One (Okinawa, Feb 2010)
- Garuda Two (Manchester, June 2010)
- Garuda Three (Edinburgh, Oct 2010)

(C) Hiroaki Kitano, 2010 \*\*\* LIMITED  
CIRCULATION \*\*\*

## What is Garuda?

Garuda is the bird in Hindu mythology that Vishnu rides. Vishnu is one of three Hindu Gods that governs maintenance of the universe and commanded the Churning of the Sea of Milk.

Churning of the *Sea of Milk*: A Hindu myth in which gods and demons cooperate to churn the primordial ocean, in order to produce amrita, the elixir of immortality.

(C) Hiroaki Kitano, 2010 \*\*\* LIMITED  
CIRCULATION \*\*\*

## Current problems

- Software for biomedical research is the critical components for success of research
- Nobody can develop entire software systems alone
- However .....
- Tools are developed independently
- Different GUI, different operating procedure, different APIs, etc.
- Need to launch tools independently
- No direct data sharing, etc
- **Inter-operability is missing!!!!**
- **Extra work needed for users and developers**

(C) Hiroaki Kitano, 2010 \*\*\* LIMITED  
CIRCULATION \*\*\*

## Goal

- To develop an open & common software and data platform for biological and medical research
- Consistent GUI, APIs, and other development framework
- Provide a consistent user experience
- Enables efficient and quality software development
- Effective dissemination of tools and resources

(C) Hiroaki Kitano, 2010 \*\*\* LIMITED  
CIRCULATION \*\*\*

**STAR ALLIANCE**  
THE WAY THE EARTH CONNECTS



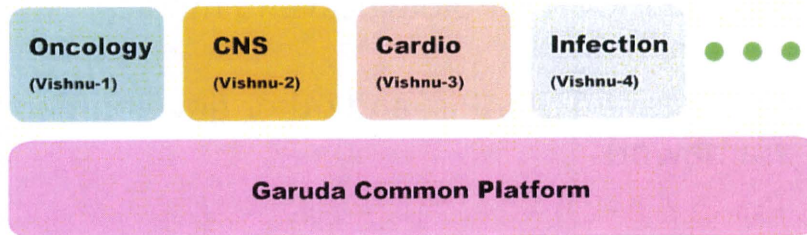
Star Alliance is a global network of some of the best airlines in the world. Its synchronised operation of thousands of flights every day makes it easy for me to travel anywhere, at any time, which is crucial in the fast paced world of international media. But what I like best is the service – dedicated Star Alliance lounges, priority check-in, extra baggage allowance and customised itineraries. Travel has never been so enjoyable.

As a photographer, I have to be in the right place at the right time. Planning is everything. Thankfully, the Star Alliance network gives me what I need: health and visa information, flight status, connections, destination details. And things like downloadable timetables and maps. Believe me, it all counts.

(C) Hiroaki Kitano, 2010 \*\*\* LIMITED  
CIRCULATION \*\*\*



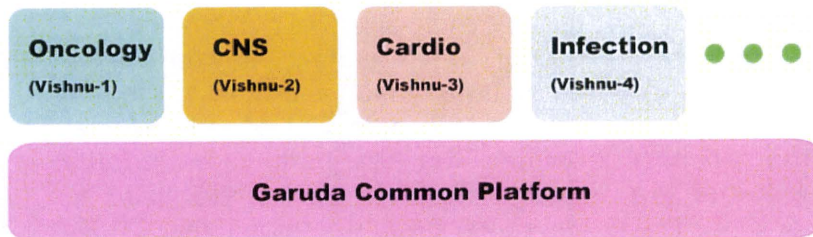
## A common platform of tools that supports applications



(C) Hiroaki Kitano, 2010 \*\*\* LIMITED CIRCULATION \*\*\*

## Garuda Vision

A common platform of tools that supports applications

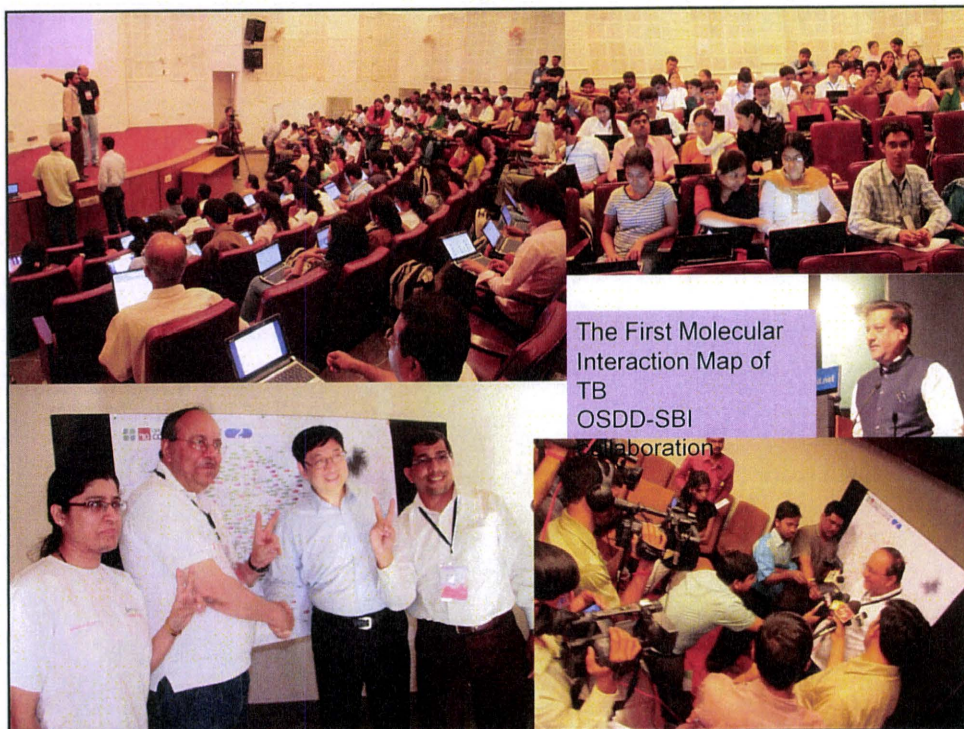
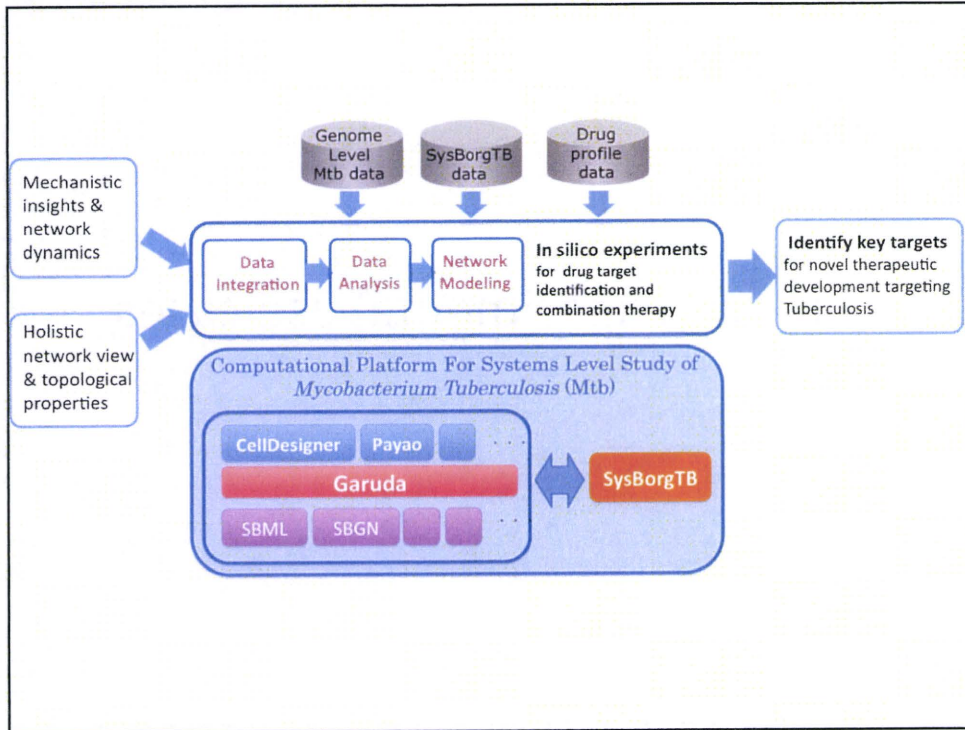


Garuda modules can be tailored to leverage functions across disparate tools which otherwise do not inter-operate, while integrating public domain knowledge spread across isolated databases

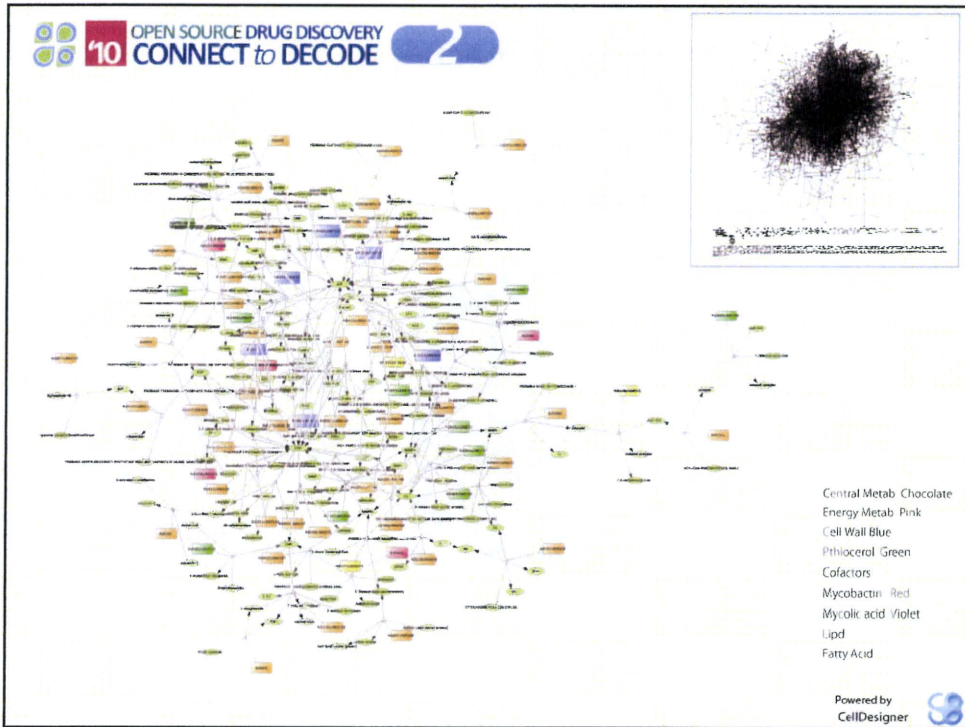








The First Molecular Interaction Map of TB OSDD-SBI Collaboration



## Where we left!

Garuda One, Okinawa 2010

## Garuda Apps or Garuda gadgets?

Applications built using the GARUDA APIs which provide enriched functionalities by leveraging the core features of the tools which are part of the Garuda Alliance

[Day Night World Clock](#)



Download

[Analog Clock](#)



Download

[Weather Globe](#)



Download

[Weather](#)



Download

[Digital Retro Clock](#)



Download

[Virtual Flower Pot](#)



Download

[Google Calendar](#)



Download

[Google Gadgets Calendar](#)



Download

[Weather-Bug Sidebar Gadget](#)



Download

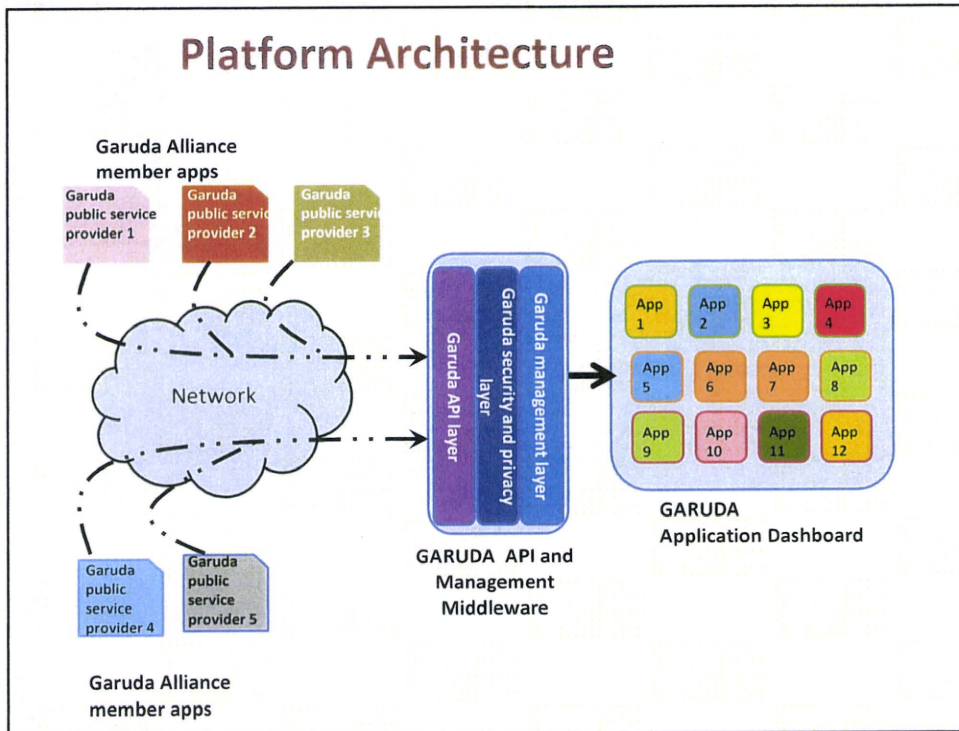
[Calculator gadget](#)



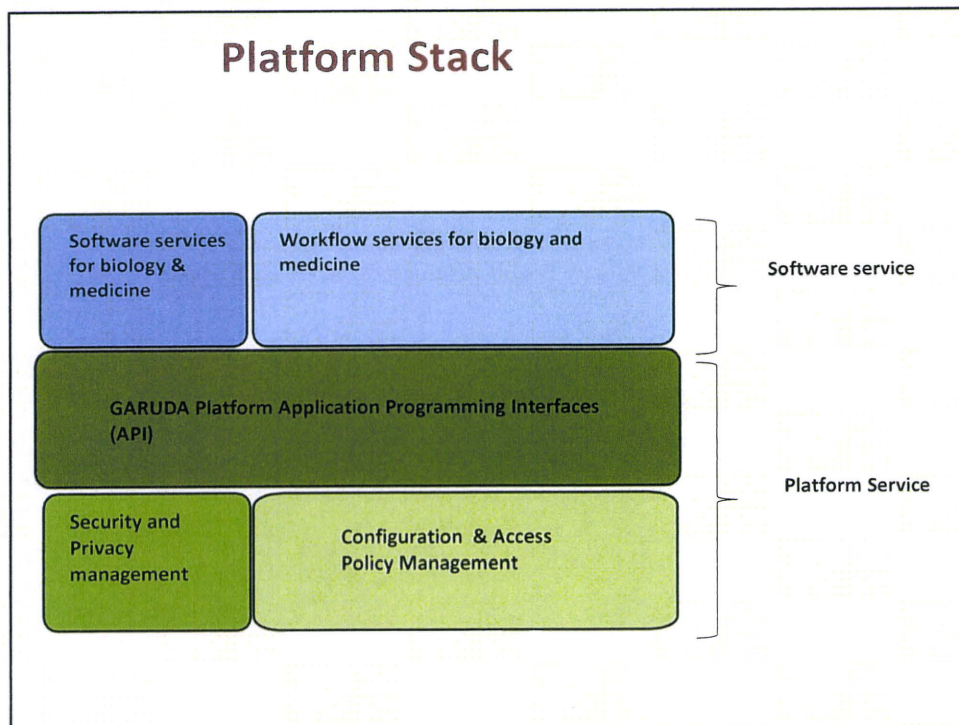
Download



## Platform Architecture

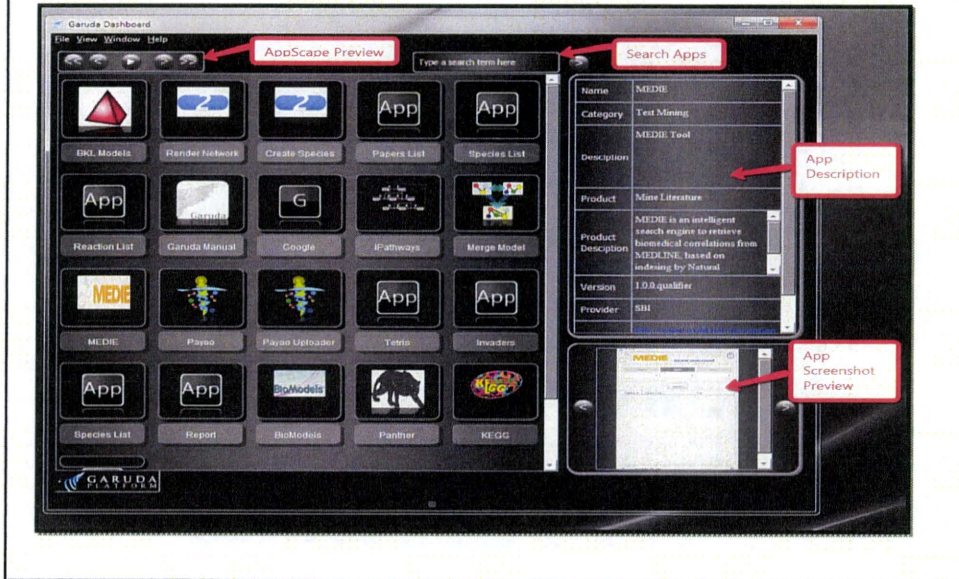


## Platform Stack



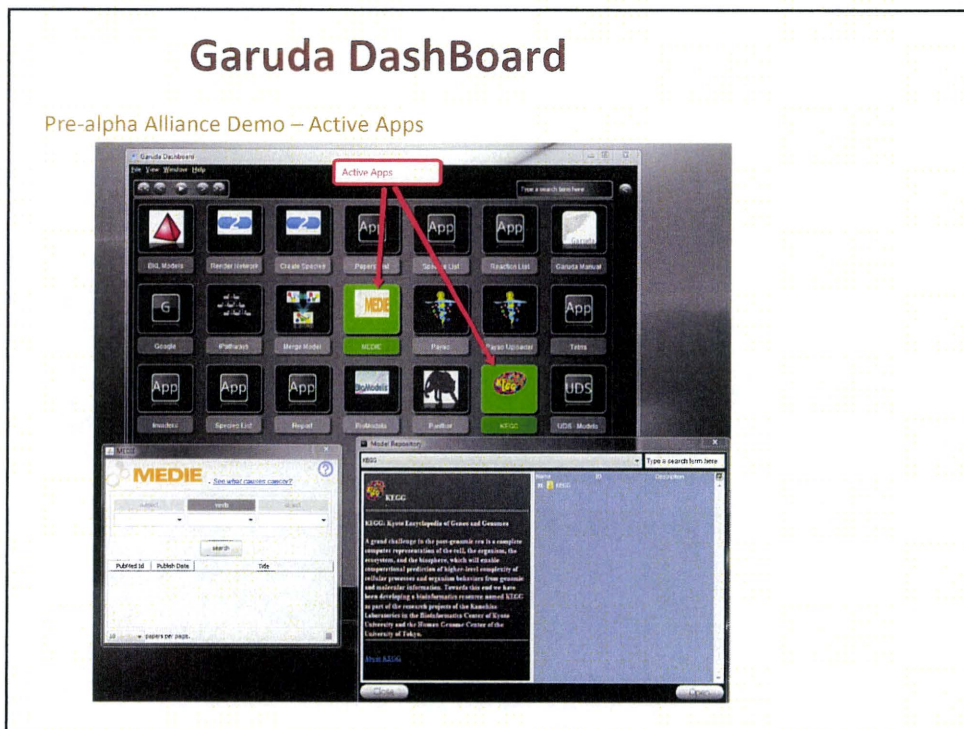
# Garuda Dashboard

Pre-alpha Alliance Demo



# Garuda Dashboard

Pre-alpha Alliance Demo – Active Apps





# Garuda DashBoard

Pre-alpha Alliance Demo – Garuda Skins



班会議平成23年2月1日

株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所  
ポリュリャーフ・ナターリア

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

ネットワーク検出のために手法やソフトウェアの開発、最適化。