

201133001A

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—  
(H21-化学-一般-001)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菅野 純

平成 24(2012)年 3 月



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)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菅野 純

平成 24(2012)年 3 月

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)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菅野 純

平成 24(2012)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書		
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にインフォマティクス技術開発ー		
菅野 純	.....	1
II. 分担研究報告書		
1. 既構築 Percellome データベース解析 ー 特定の分子標的を共有する化学物質		
群のデータと既知情報からの局所カスケードの描出ー		
菅野 純	.....	15
2. インフォマティクス開発研究		
北野 宏明	.....	83
3. 胎児・ES 細胞データをモデルとした遺伝子カスケード描出研究 ー 胎児、ES 細		
胞、概日変動等の自律的な遺伝子ネットワークの描出研究ー		
北嶋 聡	.....	159
4. Percellome データ解析ツールの開発研究 ー【トキシコゲノミクスのためのインフォ		
マティクス開発】複数の化学物質のクラスタ交叉点からのネットワーク描出ー		
相崎 健一	.....	211
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	.....	231
IV. 研究成果の刊行物・別刷	.....	233

# I . 総括研究報告書

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  
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)  
総括研究報告書

研究代表者 菅野 純  
国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 部長

### 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実用化の最終段階として、インフォマティクス技術を開発することを目的とする。

先行研究において独自開発したパーセローム（Percellome）法\*により、定量的、高精度、且つ網羅的な遺伝子発現プロファイルを約 100 化学物質について構築し、相崎研究分担者による解析プログラムの開発、(株) NTT データ及び日本テラデータ (株) との共同委託研究により、5 テラバイト級研究計算サーバーを含むインフォマティクス基盤の構築、特に生物学的に有意な遺伝子発現変動を効率的に網羅抽出する方法の開発をほぼ完了した。

本研究では、網羅的発現変動遺伝子情報から、毒性に関わる遺伝子発現ネットワークを描出するインフォマティクスの開発を実施する。特に今までのトキシコゲノミクスが関連した遺伝子の単なる列挙やバイオマーカー等の静止画的な情報しか提供しない状況を打破し、「どのネットワークが反応すると、どのような毒性と直結するか」という時間的要素を含む動的な因果関係を導き出すことにより、遺伝子発現情報からの毒性予測の精度を格段に向上させる。

具体的には、(1) 核内受容体シグナルをモデルとして、特定の標的を共有する化学物質のトキシコゲノミクスデータとそれらの標的の既知情報から局所遺伝子発現ネットワーク描出、(2) 既知情報からのネットワーク・テンプレート生成、(3) 複数の化学物質の発現遺伝子クラスターの交叉点からのネットワーク描出、(4) 胎児、ES・胚様体 (EB) 分化系、及び概日変動など自律的な遺伝子発現データからのネットワーク描出、(5) ペ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ネットワークの描出、の 5 つのアプローチから段階的に技術開発を行う。

加えて、遺伝子欠失マウス等による実験と実施して遺伝子発現データを採取し検証研究に供するとともに、インフォマティクスによるデータベース活用の最大化を目指す。

\*mRNA 発現値を細胞 1 個当たりの平均コピー数として絶対定量する方法。論文発表及び特許取得済み

## 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  
北嶋 聡 国立医薬品食品衛生研究所  
安全性生物試験研究センター  
毒性部 第5室長  
相崎 健一 国立医薬品食品衛生研究所  
安全性生物試験研究センター  
毒性部 第1室長

### A. 研究目的

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実用化の最終段階として、関連遺伝子発現ネットワーク描出の為のインフォマティクス開発を目的とする。

具体的には、先行研究にて構築済みの延べ3.5億遺伝子情報からなるトキシコゲノミクスデータベースと毒性学的意味付けを網羅的に抽出するために独自に開発したプログラム群を基盤に、バイオインフォマティクスの専門家の参加を得て、「毒性と直結したネットワークの反応」を導き出すことを可能にするネットワーク描出技術の開発と、これを用いた毒性予測評価システムの実用化を目指す。

また本研究は「毒性学の近代化」に資するものである。即ち、数万種に及ぶと言われる身の回りの化学物質の毒性評価は、実験動物の所見を人に外挿する事によって実施され、種差や個体差は「安全係数」或は「不確実係数」により、量的な安全マージンをとる事で勘案されてきた。しかしサリドマイドに代表されるが如く、この方法論には科学的な限界がある。そこで従来法に加え、網羅的遺伝子発現プロファイリングからなるトキシコゲノミクスと、それを活用するインフォマティクスの構築・活用が有効であることは内外の研究の方向性が示すところであり、本研究は、より高度、且つ正確な毒性評価の実現によって国民生活の安全確保をより確実にすることを期している。

### B. 研究方法

#### 1. Percellome 法による高精度の網羅的遺伝子発現量測定

Percellome 法 (Kanno et al. BMC Genomics. 7, 64, 2006 / 特許第 4415079 号) は細胞 1 個当たりの mRNA コピー数として遺伝子発現量を得る方法である。具体的には、サンプル破砕液中の DNA 含量から細胞数を求め、濃度の異なる 5 種類の外部標準 RNA (スパイク RNA) を細胞 1 個当たり決まった分子数だけその破砕液に添加してから、RNA 抽出、マイクロアレイ測定を行う。スパイク RNA の測定値が細胞 1 個当たり何コピーに相当するかが既知であることを利用し、サンプル中の全ての RNA 測定値を、細胞 1 個当たりのコピー数に換算する。

これを基礎に、体内に侵入してきた化学物質等に対する初期応答を網羅的に観測すべく、主として成獣マウスの肝を対象とした単回経口投与実験プロジェクトを実施した。mRNA 合成のスピードと動物実験の手技上の現実的限界を考慮し、単回強制経口投与の 2、4、8、及び 24 時間後にサンプリングを行うプロトコルを設定した。また用量依存性を考慮し、投与量を溶媒対象 (0)、x1、x $\sqrt{10}$ 、及び x10 とした 4 群を設定した。これにより、一化合物につき 4 時点 x 4 用量の 16 群、各群 3 匹、合計 48 匹の実験を行う。マイクロアレイは Affymetrix 社 GeneChip Mouse430 2.0 を用いた。サンプルはプールせず、個体毎に測定した。

また本研究において実施する動物実験は、野生型マウスを用いた実験だけでは見いだせない毒性シグナルの詳細を検討する目的で、ダイオキシン受容体 (AhR)、エストロゲン受容体 (ER $\alpha$ ) といった重要な遺伝子を改変したマウスを用いた網羅的遺伝子発現量測定に重点的をおく。

#### 2. 網羅的な遺伝子発現量データの基本情報処理

Percellome 法を適用し、過去 6 年以上にわたって実施したトキシコゲノミクス研究により、延べ 3.5 億遺伝子情報からなる高精度、且つ網羅的なトキシコゲノミクスデータベース (Percellome データベース) を構築した。このデータベースは情報量に富む 3 次元

データ（時間、投与用量、遺伝子発現量）よりなることから、解析には、測定データを生物学者によるデータ把握が容易な 3 次元波動面に変換した上で特徴抽出を行うという独創的な方法を採用した。解析に用いるアルゴリズム及びソフトウェア群は全て独自に開発し（Aisaki et al. Exp Hematol. 35, 1190, 2007, Matsumoto et al, Genome Inform. 16, 183, 2005. 一部は特許取得済）、汎用（市販製品を含む）のソフトウェアでは得られない有効性を発揮している。

またマイクロアレイデータ補正や発現類似度計算等の高度解析アルゴリズムの実装と検証実験は、今までのノウハウを活かすべく、引き続き（株）NTT データ及び日本テラデータ（株）との共同委託研究により、演算空間 5 テラバイト級の研究計算サーバーを用いて実施する。

### 3. 遺伝子発現ネットワークの描出処理の検討

Percellome データや既知情報を元に、代表的な遺伝子発現ネットワークの描出を行いつつ、解析やネットワーク化の手法開発を行う。

#### 3. 1 特定の分子標的を共有する化学物質群が誘導する遺伝子発現ネットワークの描出

ダイオキシン類や核内受容体リガンドを対象として、Percellome データと該当化学物質の既知情報から、特定の分子標的に関連するネットワークの描出を試みる。特に、細部の描出においては、遺伝子改変マウスにおけるトキシコゲノミクス実験データを活用する。

#### 3. 2 胎児・ES 細胞での発生過程や概日変動といった自律的な遺伝子発現ネットワークの描出

先行研究において取得済みの、野生型マウス胚及びマウス ES（胚性幹）・EB（胚葉体）分化系の遺伝子発現データベース、あるいは概日変動リズム 1 周期=24 時間の遺伝子発現データベースを利用し、フィードバックループが大きな役割を担う遺伝子発現ネットワークの描出、及びその処理に必要な手法の開発・検討を行う。

### 4. 遺伝子発現ネットワーク描出の為のインフォマティクス開発

#### 4. 1 既知情報からのシグナルネットワーク・テンプレート生成

既知情報から毒性反応に係わる遺伝子発現ネットワークの骨格を生成するために、公開オンラインデータベースから遺伝子改変マウスに関する情報を抽出する汎用的なアルゴリズム開発を行う。

#### 4. 2 複数の化学物質に共通する遺伝子群情報からの遺伝子発現ネットワーク描出

Percellome データベースの約 100 化学物質の情報から、化学物質ごとに実施した tmf 教師無しクラスタリング及び RSort 波動面抽出等の結果から共通情報を抽出し、時間要素を維持したまま毒性反応シグナルネットワークの構成要員を得て、波動パターンの類似性による構成要員の結合や、経時的変動様態による信号方向の決定を試みる。

#### 4. 3 初期反応ネットワークのインフォマティクス描出

大規模データから初期反応に関わる遺伝子発現ネットワークを同定する手法の開発に向け、実際の Percellome データを用いて基本推定手法の構築と最適化を行う。特に、前処理（フィルタリング）としては遺伝子発現レベルだけでなく、実データの化学物質用量要素や時間要素に対する Slope もしくは Wavelet によるフィルタを掛け、独自のクラスタリングプログラム AGCT の最適化によって、効率的なネットワーク抽出を実現する。

### 倫理面への配慮

動物実験の計画及び実施に際しては、科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、所属の研究機関が定める動物実験に関する指針のある場合は、その指針を遵守している。（国立医薬品食品衛生研究所は国立医薬品食品衛生研究所・動物実験委員会の制定になる国立医薬品食品衛生研究所・動物実験の適正な実施に関する規程（平成 19 年 4 月版）及び国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子組換え実験安全管理規則の承認を受けて行う。）



## C. 研究成果

当初計画に沿って5研究を行い、下記の成果を得た。

### (1) 特定の分子標的を共有する化学物質群のトキシコゲノミクスデータとそれらの標的の既知情報からの局所遺伝子発現ネットワークの描出 (菅野・北嶋)

AhRホモ欠失マウス(国衛研にて60代以上Backcross済)にてTCDDあるいは3-methylcholanthrene(3-MC)を経口投与して、Percellome遺伝子発現データを取得し、野生型マウスにおけるデータとの比較・差分解析を参考に、AhRシグナルの局所ネットワーク描出を行い、AhRシグナルに関与する多数の遺伝子を同定したほか、TCDDあるいは3-MC投与によって誘導されるAhR非依存性の遺伝子を同定した。

また毒性等価係数(TEF)の違いに着目し、TCDDとTCDFが等価となる用量域において比較して、共通遺伝子や特徴遺伝子を抽出して確度の高い情報を得た。

エストロゲン受容体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )シグナルのネットワークの検証の為に、野生型マウスあるいはER $\alpha$ 欠失マウスに、ERのリガンドであるビスフェノールA(BPA)あるいはエチニルエストラジオール(EE)を単回経口投与し、投与2、4、8、24時間後の肝サンプルにつき網羅的遺伝子発現データを比較・解析した。BPAを野生型マウスに単回投与した際、発現が増加するシグナルネットワークをER $\alpha$ 欠失マウスに単回投与した場合の遺伝子発現変動の解析結果と比較した結果、エストロゲンとの関連が未報告な遺伝子を含むER $\alpha$ シグナルネットワーク関連遺伝子が示された。ER $\alpha$ 欠失マウスの結果からER $\alpha$ に依存することが示唆されたも関わらず、*in silico*プロモーター解析にてER結合部位が見いだされない遺伝子については、間接的な機序が存在する可能性が示された。また、BPAに特異的の局所シグナルネットワークの構成員が示唆された。

### (2) 既知情報からのネットワーク・テンプレート

### 生成 (菅野・相崎)

既知情報から毒性反応に係わる遺伝子発現ネットワークの骨格を生成するために、米国のOMIM及びMGIから遺伝子改変マウスの表現型に関する情報の抽出プロセスをモデルとして、アルゴリズム開発を進めた。またこの過程で得られたアノテーション情報は直ちに解析用のナレッジデータベースに追加し、実用に供した。

### (3) 複数の化学物質の発現遺伝子クラスタの交叉点からのネットワーク描出 (相崎)

遺伝子発現ネットワークの主要素抽出精度を向上すべく、マイクロアレイデータ補正技術MLANG(論文投稿準備中)及びその拡張技術を開発し、特許を申請した((株)NTTデータ及び日本テラデータ(株)との共同委託研究による)。

また特徴的な発現パターンを自動抽出する独自アルゴリズムRSortの改良を進め、これを応用した共通変動遺伝子の網羅的・高速抽出・評価用の解析プログラムPercellomeExplorer.exe及びRSGLComparison.exeを開発した。これらのソフトウェア活用により各化学物質の投与によって特徴的な発現パターンを示す要素遺伝子の化学物質間での同期状況を時間要素を維持したまま網羅的に抽出することが可能になり、クラスタ同基点からのネットワーク抽出を強力に推進した。

さらに遺伝子発現の周期性を評価して候補遺伝子を抽出するために高速フーリエ変換アルゴリズムを組み込んだ解析プログラムMFWaveAnalyzer.exeを開発した。これによりネットワーク上、着目した遺伝子の直上あるいは直下の遺伝子を一括して抽出できるため、作業効率の大幅な向上が見込まれる。

### (4) 胎児、ES細胞、概日変動における自律的な遺伝子発現データからのネットワーク描出 (北嶋)

まず先行研究において取得・構築済みの野生型マウス胚及びマウスES(胚性幹)・EB(胚葉体)分化系の遺伝子発現の経時データベースを活用し、脊索を含む中胚葉の形成と原腸陥入に関わるT遺伝子

に着目し、これに関連する局所シグナルネットワークの描出を検討した。同様に先行研究において取得済の概日変動リズム1周期=24時間の肝臓の網羅的トランスクリプトームデータを用いて、代表的な概日変動リズム遺伝子のひとつであるDbp遺伝子に着目し、同様の発現パターンを呈する遺伝子を抽出、これに関連する局所ネットワークの解析を行った。

さらに遺伝子発現の周期性にフーリエ解析法 (MF WaveAnalyzer.exe) を導入し、成熟期マウス肝の網羅的トランスクリプトームデータからDbp遺伝子を基準に、異なる位相の、即ち発現ピークがDbp遺伝子とは異なる時刻に現れる周期性遺伝子を抽出し、Dbpの局所ネットワークの高精度描出を検討した。解析の結果、Dbp遺伝子と同じ波長分布 (点灯8時間後に発現ピーク) を示す遺伝子だけでなく、位相の異なる、即ち発現ピークがDbp遺伝子とは異なる時刻になっている遺伝子も効率良く網羅的に抽出できた。

#### (5) 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ネットワークの描出 (北野)

大規模トランスクリプトーム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、Percellome データベースの実際のデータ、具体的には TCDD、TCDF の単回暴露実験データを用いて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を実施した。まず、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。次に、大量の実データを用いて試験計算を繰り返し実行し、AGCTの機能拡張と最適化を行った。

TCDD 暴露データ及び TCDF 暴露データから検出したネットワーク要素を、毒性学専門家が別途選別した遺伝子情報に照らし合わせた結果、本手法では約 70%を網羅する高性能を有することが判明した。併せて、クラスタリングデータを元にしたインター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。

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/クラスター構造をもとに、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) (研究発表参照) 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。

#### D. 考察

遺伝子発現データの解析の一般的なアプローチとして、しばしば Phenotypic anchoring (観測される病理形態学的変化への関連付け) に基づくバイオマーカー検索が行われるが、これについては、バイオマーカーという局所的変化のみを観察する結果生じる網羅性の欠如と見落としのリスクの増大や、生体変化の最終的結果である病理形態との関連性に基づくための限界、即ち初期応答情報への対応の困難さと毒性予測性能の低さが常に指摘されている。

これに対して、我々が提唱する毒性ネットワークに基づく毒性評価・予測技術は、「点」(バイオマーカー) ではなく複数の線から成る「網」(ネットワーク) で生体反応を捉えることによって、初期から最終応答情報への幅広い適応性能及び、格段の高感度性、頑強性及び網羅性が期待できることが示されつつある。

本研究はほぼ計画に沿い進行した。生成したアルゴリズム・解析プログラムはネットワーク構造を描出するために、暴露後の経過の時間要素を重視した設計となっており、高速クラスタリングや化学物質による反応類似度の総当たり評価が時間要素を維持したままで可能となっている。この基盤技術は、既存化学物質の毒性機序解明ばかりでなく新規化学物

質の毒性評価にも応用可能であり、部分的であっても既知化学物質と同様の毒性機序を作動させる場合、高感度にその危険性を検出することができる。ネットワーク構造の自動生成実験も順調に進捗しつつあり、これをさらに推進すべく、オルソログ制御領域の分析を行うソフトウェア SHOE (Sequence Homology in Higher Eukaryotes) の開発も始めている。

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。パスイデータ構築を企図する研究である Payao (研究発表参照) 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の Garuda (研究発表参照) との連携を推進しており、研究進捗の飛躍的な加速が期待される。

## E. 結論

本研究の目的は、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を必要とし、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による今年度までの研究成果によって、相反するアーティファクトによるノイズデータの回避と網羅性の維持とを両立させつつ、生物学的な意味を持った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たった。

この技術により、既にネットワークの要員遺伝子の抽出が時間要素を維持したままで可能となっている。この一つの成果として、局所のネットワーク情報が次々に得られており、論文執筆準備中である。現在も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展開しており、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. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Katsuhide Igarashi, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Kentaro Tanemura, Yuhji Taquahashi, Noriko Moriyama, Eriko Ikeno, Nae Matsuda, Yumiko Saga, Bruce Blumberg, and Jun Kanno, Development of Humanized Steroid and Xenobiotic Receptor Mouse by homologous knock-in of the human Steroid and Xenobiotic Receptor Ligand Binding Domain sequence. *J Toxicol Sci.* 2012, Vol.37, No.2, 373-380.

Fujiki R, Hashiba W, Sekine H, Yokoyama A, Chikanishi T, Ito S, Imai Y, Kim J, He HH, Igarashi K, Kanno J, Ohtake F, Kitagawa H, Roeder RG, Brown M, Kato S., GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination. *Nature.* 2011 Nov 27. 480 (7378) 557-560, doi: 10.1038/nature10656.

Matsukura H, Aisaki K, Igarashi K, Matsushima Y, Kanno J, Muramatsu M, Sudo K, Sato N., Genistein promotes DNA demethylation of the steroidogenic factor 1 (SF-1) promoter in endometrial stromal cells., *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Aug 26;412 (2) :366-72.

Baba A, Ohtake F, Okuno Y, Yokota K, Okada M, Imai Y, Ni M, Meyer CA, Igarashi K, Kanno J, Brown M, Kato S., PKA-dependent regulation of the histone lysine demethylase complex PHF2-ARID5B., *Nat Cell Biol.* 2011 Jun;13 (6) :668-75.

Ken-ichi Aisaki and Jun Kanno, 15 STANDARDIZATION OF GENE-EXPRESSION INFORMATION FOR THE SAFETY EVALUATION: ACTIVITIES IN JAPAN Applications of Toxicogenomics in Safety Evaluation and Risk Assessment, 2011 323-329, Darrell R. Boverhof (Editor), B. Bhaskar Gollapudi (Editor), John Wiley & Sons, Inc. ISBN: 978-0-470-44982-0

J. Kanno, K. Aisaki, K. Igarashi, N. Nakatsu, Y. Kodama,

- K. Sekita, A. Takagi and S. Kitajima, Chapter11 Application of Percellome Toxicogenomics to Food Safety, Hormone-Disruptive Chemical Contaminants in Food, 2011, 184-198, Editor (s) : Ingemar Pongratz, Linda Bergander, Royal Society of Chemistry, ISBN: 978-1-84973-297-0, DOI:10.1039/9781849732970-00184
- Arase S, Ishii K, Igarashi K, Aisaki K, Yoshio Y, Matsushima A, Shimohigashi Y, Arima K, Kanno J, Sugimura Y., Endocrine disrupter bisphenol A increases in situ estrogen production in the mouse urogenital sinus., Biol Reprod. 2011 Apr;84 (4) :734-42.
- 菅野純 : Percellome トキシコゲノミクスの進捗 医学のあゆみ, 236 (12) , 1125-1126 (2011)
- Kitano, H.; Ghosh, S.; Matsuoka, Y. Social engineering for virtual "big science" in systems biology. Nature Chemical Biology. 7 (6) , 323-326, published online May 17, June 2011.
- Tiago J.S. Lopes; Martin Schaefer; Jason Shoemaker; Yukiko Matsuoka; Jean-Fred Fontaine; Gabriele Neumann; Miguel A. Andrade-Navarro; Yoshihiro Kawaoka and Hiroaki Kitano. Tissue Specific subnetworks and characteristics of publicly available human protein interaction databases. Bioinformatics (2011) doi: 10.1093/bioinformatics/btr414, published online July 28, 2011. 27 (17) : 2414-21
- Ghosh, S.; Matsuoka, Y.; Asai, Y.; Hsin, K-Y.; Kitano, H. Software for systems biology: from tools to integrated platforms. Nature Reviews Genetics. Published online Nov. 3, 2011.
- ## 2. 学会発表
- Jun Kanno, Katsuhide Igarashi, Humanized Steroid and Xenobiotic Receptor Mouse by homologous knock-in of the human Steroid and Xenobiotic Receptor Ligand Binding Domain." the 51st Annual Meeting of the Society of Toxicology (2012.3.15) San Francisco, USA
- 菅野純、相崎健一、北嶋 聡、パーセローム (Percellome) 法を用いた定量的トランスクリプトミクスによる遺伝子発現ネットワーク描出による毒性解析の試み、第 34 回日本高血圧学会総会 SHR 学会合同シンポジウム (2011.10.22) (宇都宮)、口演
- Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Katsuhide Igarashi, Satoshi. Kitajima, Percellome Toxicogenomics Project and its application to the studies on anticancer agents., 47th Congress of the European Societies of Toxicology, (2011.8.30) (Paris, France) , poster
- 相崎健一、五十嵐勝秀、種村健太郎、安彦行人、高橋祐次、高木篤也、北嶋 聡、菅野 純、Percellome プロジェクト・オンライン解析システム、第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7.13) (横浜)、ポスター
- 菅野 純、イントロダクション：コリンエステラーゼ阻害物質による遅発性の中枢神経毒性—サリンの臨床から学ぶ動物モデルの機構解析—、第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7.13) (横浜)、口演
- 種村健太郎、五十嵐勝秀、相崎健一、北嶋 聡、菅野 純、中枢神経系の発生-発達期における神経活動かく乱による遅発性中枢影響解析—幼若期雄マウスへのアセフェートによる成熟後の脳高次機能障害について—、第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7.13) (横浜)、口演
- 北嶋 聡、小川幸男、長野嘉介、相崎健一、五十嵐勝秀、高橋祐次、安彦行人、山本雅也、菅野 純、Percellome 法によるシックハウス症候群レベルの極低濃度暴露下での吸入トキシコゲノミクス、第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7.13) (横浜)、口演
- 五十嵐勝秀、北嶋 聡、相崎健一、菅野 純、ヒト型 PXR 生理的発現マウス系の全身臓器トランスクリプトーム解析、第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7.13) (横浜)、口演
- 菅野 純、Percellome 解析：時間軸と用量軸の融合と絶対値による解析精度の向上、第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2011.7.12) (横浜)、口

- 菅野 純、五十嵐勝秀、相崎健一、北嶋 聡、種村健太郎、ヒト型リガンド結合ドメインノックイン PXR マウスの遺伝子発現応答特性、第 29 回内分泌代謝学サマーセミナー (2011.7.8) (仙台)、ポスター
- 種村健太郎、五十嵐勝秀、佐藤英明、菅野 純、発生・発達期のビスフェノール A 暴露による遅発中枢影響解析、第 29 回内分泌代謝学サマーセミナー (2011.7.8) (仙台)、ポスター
- 菅野 純、Percellome Toxicogenomics Project の進捗と Chemical Biology としての毒性学、JSBi 応用システムバイオロジー研究会第 3 回応用システムバイオロジー研究会 (2011.6.27) (福岡)、口演
- Jun Kanno, Percellome Toxicogenomics Project and its application to studies on anticancer agents., the 50th Annual Meeting of the Society of Toxicology. (2011.3.8) (Washington D.C., USA), poster
- 北野宏明. シグナルネットワーク創薬の最先端. バイオフィナンスギルド第 9 期第 8 回/9 回セミナー「次世代のシグナル伝達医薬・抗がん剤」, バイオフィロンティアパートナーズ特別講堂, Apr. 8, 2011. (invited)
- 北野宏明. Systems medicine. LO 皮膚科学研究会夏季シンポジウム, チサンホテル浜松町, June 11, 2011. (invited)
- 北野宏明. システムバイオロジーの起源と展開. 電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会/情報処理学会バイオ情報学研究会 合同研究会, 琉球大学, June 23, 2011. (invited)
- 北野宏明. システムトキシコロジープラットフォーム. 第 38 回日本トキシコロジー学会学術年会, パシフィコ横浜, July 12, 2011. (invited)
- 北野宏明. システム創薬と新たなグローバルプロジェクトの可能性. 東京大学医科学研究所 G-COE 特別セミナー, 東京大学医科学研究所 (医科学教育セミナー), July 13, 2011. (invited)
- Polouliakh, N. 時系列データから遺伝子ネットワーク推定. Japanese Society of Bioinformatics (JSBi) 第 3 回 応用システムズバイオロジー研究会, 九州大学, 福岡, July 27, 2011. (invited)
- Kitano, H. Robustness and Fragility of Biology Systems. Karles' Invitational Conference on Microbial Systems and Synthetic Biology, Naval Research Laboratory, USA, Aug. 15, 2011. (invited)
- Kang, H.; Ghosh, S.; Suzuki, K.; Matsuoka, Y.; Kitano, H. Integrated experimental and computational analysis for the dynamics of Tamoxifen resistance in MCF-7 cell lines. ICSB 2011, Rosengarten Conference Center, Mannheim, Germany, Aug. 29, 2011. (poster presentation)
- Ghosh, S.; Matsuoka, Y.; Kitano, H. iPathways-biological pathways on your palm! ICSB 2011, Rosengarten Conference Center, Mannheim, Germany, Aug. 30-31, 2011. (poster presentation)
- S. Ghosh, Y. Matsuoka, A. Funahashi, H. Takizawa, N. Hiroi, Y. Asai, T. Abe, T. Okamoto, Y. Kido, H. Oka, T. Nomura, R. Adams, N. Hanlon, N. Tsorman, A. Clark, S. Gilmore, A. Yamaguchi, H. Mi, A. Muruganujan, P. D. Thomas, V. Satagopam, R. Schneider, T. Ohta, M. Miwa, S. Ananiadou, J. Tsujii, M. Wybrow, K. Marriott, I. Goryanin, H. Kitano. Garuda<sup>TM</sup> - Towards an integrated platform for systems biomedicine. ICSB 2011, Rosengarten Conference Center, Mannheim, Germany, Aug. 31, 2011. (poster presentation)
- Kitano, H. How networks can be used to find diagnostic and therapeutic candidates. ICSB 2011 Workshop 4: Systems biology to personalize medication and to find novel drug candidates, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany, Sep. 1, 2011. (invited)
- S. Ghosh, Y. Matsuoka, A. Funahashi, H. Takizawa, N. Hiroi, Y. Asai, T. Abe, T. Okamoto, Y. Kido, H. Oka, T. Nomura, R. Adams, N. Hanlon, N. Tsorman, A. Clark, S. Gilmore, A. Yamaguchi, H. Mi, A. Muruganujan, P. D. Thomas, V. Satagopam, R. Schneider, T. Ohta, M. Miwa, S. Ananiadou, J. Tsujii, M. Wybrow, K. Marriott, I. Goryanin, H. Kitano. Garuda<sup>TM</sup> - Towards an integrated platform for systems biomedicine. Garuda 5



Workshop, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany, Sep. 1, 2011. (poster presentation)

Kitano, H. Garuda Vision and Goals. Garuda Five Workshop, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany, Sep. 1, 2011.

Kitano H. Robustness and Fragility of Disease Networks. 1st International Systems Medicine Symposium. Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, Luxembourg, Sep. 27, 2011. (invited)

Kitano, H. Garuda Goals. Garuda Six Workshop, Pavillon Skip, Luxembourg, Sep. 28, 2011.

Kitano H. Novel scientific approaches in chronic diseases: Systems biology. India-Japan Symposium on Global Challenges in Health and Environment, Indian Embassy Auditorium, Tokyo, Oct. 7, 2011. (invited)

Kitano, H. Systems Drug Design. Invited presentation at Monash University, Monash University, Melbourne, Australia, Oct. 19, 2011. (invited)

Kitano, H. Systems biology and its medical and industrial implications. Systems Biology Forum, Monash University, Australia, Oct. 21, 2011. (invited)

北野宏明. システムバイオロジーと創薬パイプライン. 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・合成バイオロジーの最新動向コース, Nov. 7, 2011. (invited)

Kitano, H. Unmet medical needs in the aging society. Economic Opportunities from the Ageing Society: Policies and Challenges, Asian Development Bank Institute, Tokyo, Nov. 18, 2011. (invited)

Kitano, H. HD-Physiology Project and the Garuda Alliance Software and Resource Platform. The 4th Global COE International Symposium on Physiome and Systems Biology for Integrated Life Sciences and Predictive Medicine, Senri-Hankyu Hotel, Osaka, Nov. 21, 2011. (invited)

北野宏明. システム創薬の展開. 第3回三井情報バイオサイエンスセミナー, 三井情報株式会社, 東京, Nov. 28, 2011. (invited)

Kitano, H. Introduction to Systems biology and to

multi-level modeling with CellDesigner. Workshop “Can Systems Biology Aid Personalized Medication?” Linköping University, Sweden, Dec. 5, 2011. (invited)

Kitano, H. Overview of HD-physiology network. Workshop “Can Systems Biology Aid Personalized Medication?” Linköping University, Sweden, Dec. 6, 2011. (invited)

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

- (1) 特許出願(特願 2010-294175) 2010年12月28日(審査請求 2011年1月7日)「競合的ハイブリダイゼーションにおける遺伝子データの補正方法及び補正装置」

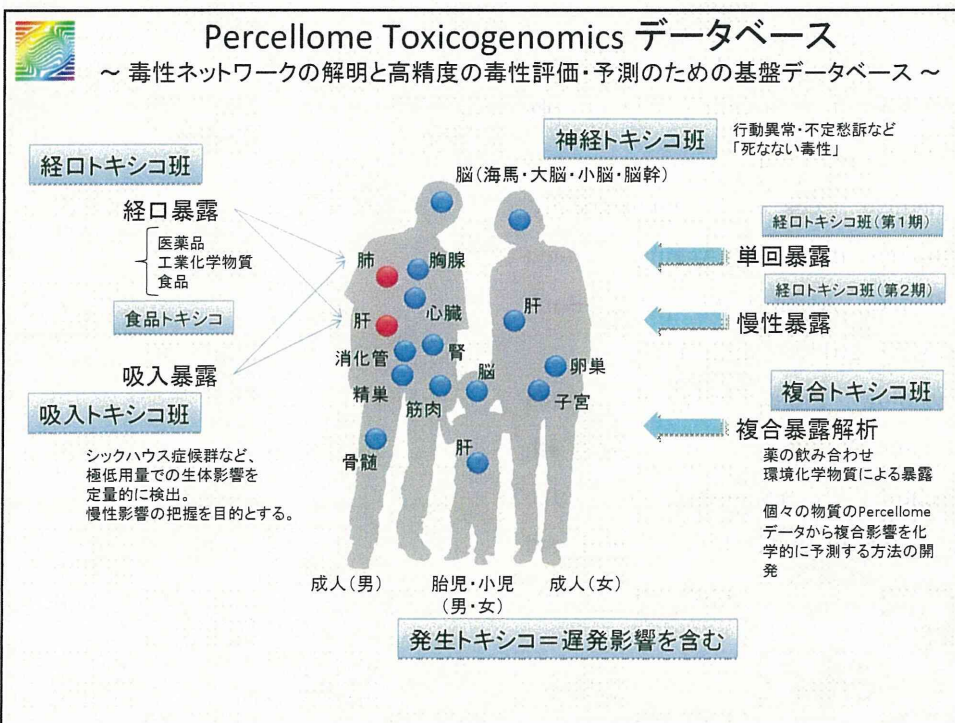
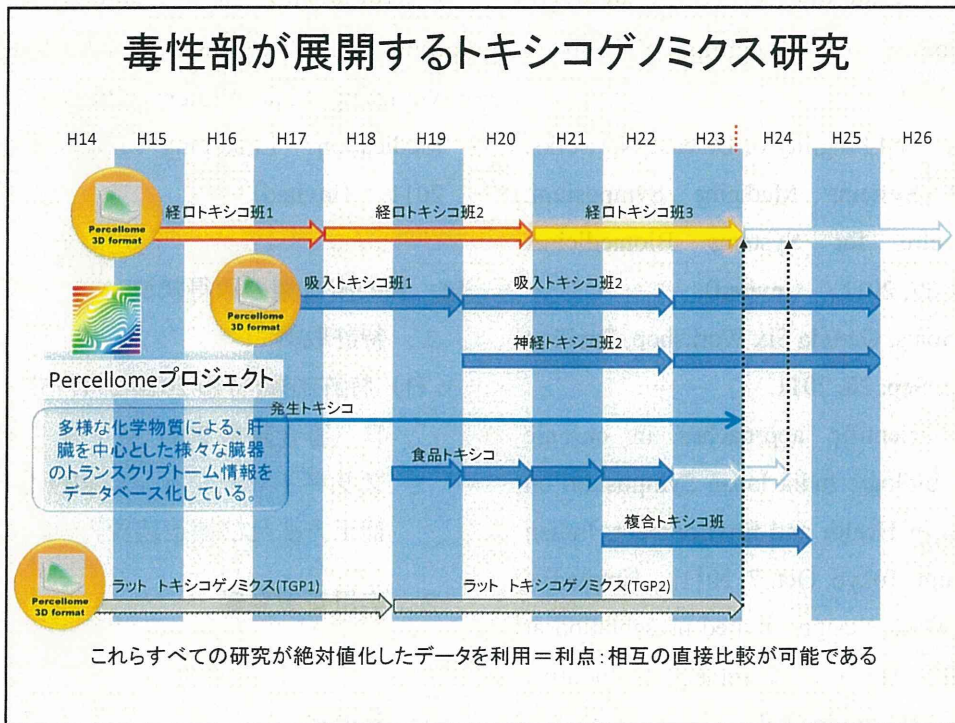
### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

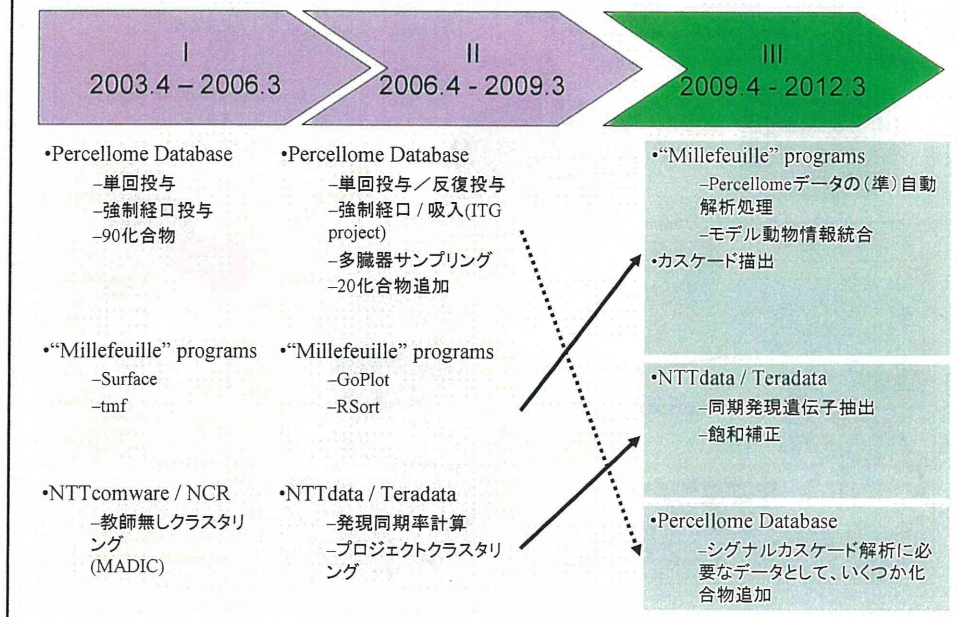
なし

## 毒性部が展開するトキシコゲノミクス研究



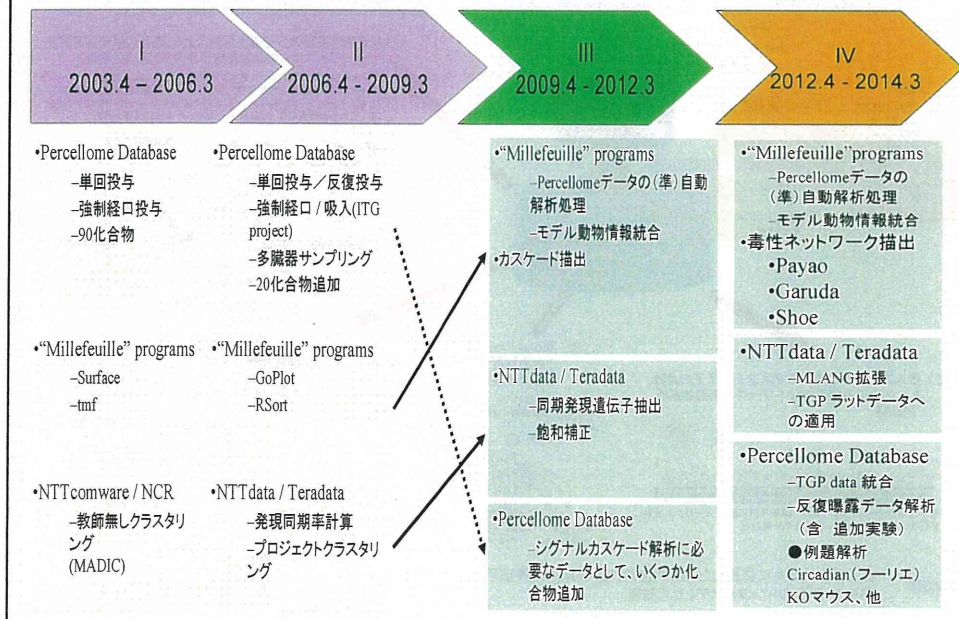
# Percellome Toxicogenomics Project

国立医薬品食品衛生研究所 毒性部



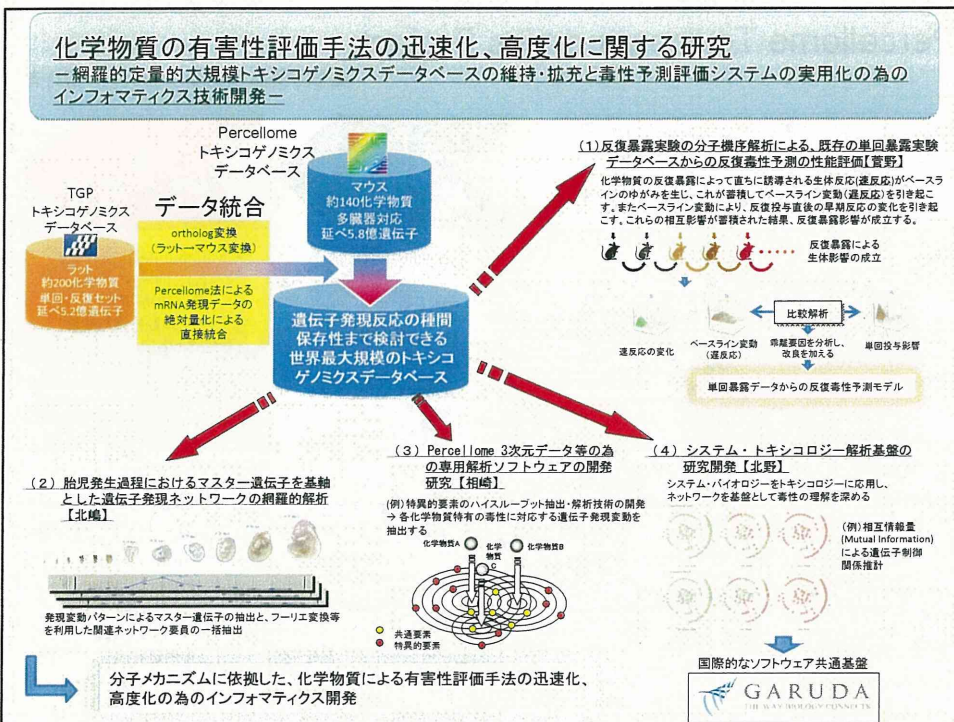
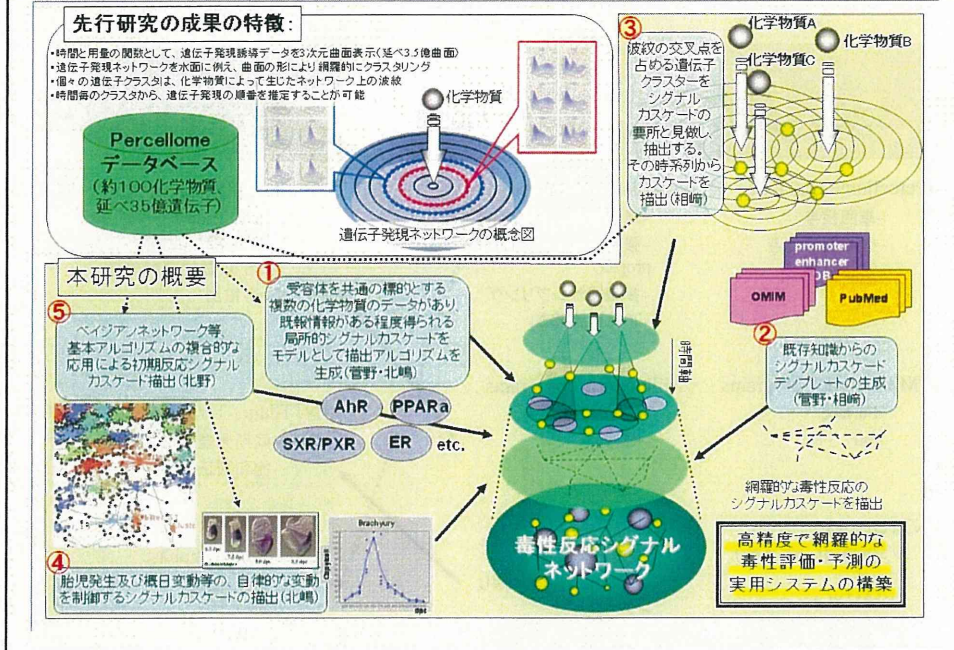
# Percellome Toxicogenomics Project

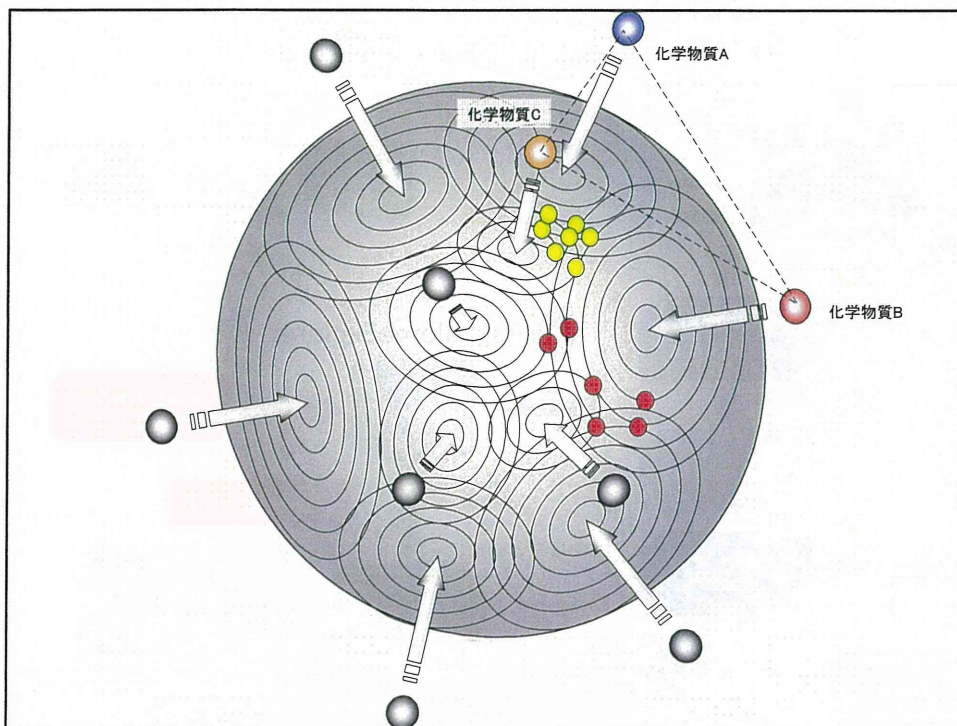
国立医薬品食品衛生研究所 毒性部





申請資料抜粋



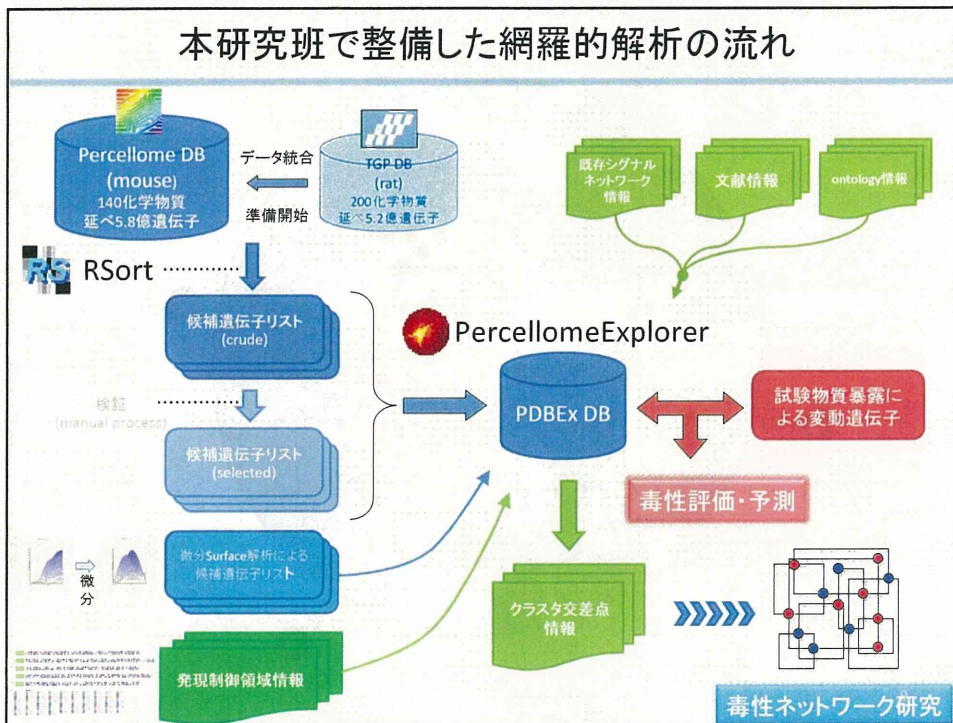


## 本研究班の成果

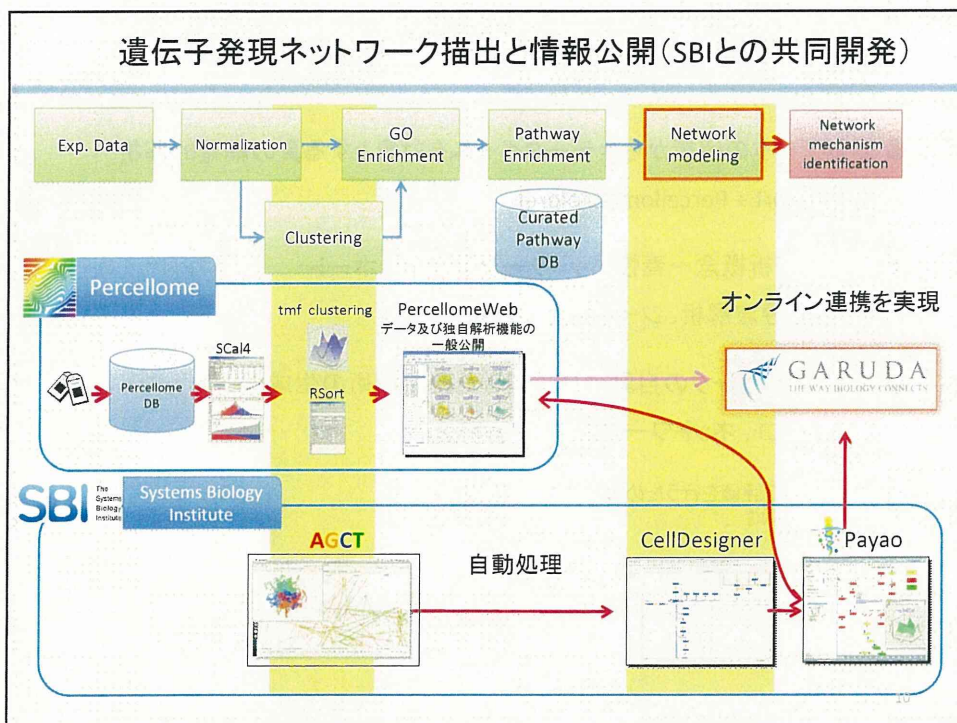
- 個別データの解析から全データベースを対象とする真の網羅的解析へ  
RSort + PercellomeExplorer
- 新たな解析概念～毒性ネットワーク生成をサポート  
微分波解析、フーリエ変換解析
- 毒性ネットワークの自動生成に向けた基盤技術の生成  
AGCT、ネットワーク生成
- より高精度の評価を行うためのデータ補正技術  
MLANG
- 最新測定技術への対応  
次世代シーケンサーの性能評価 (ABI SOLiD、illumina HiSeq)



## 本研究班で整備した網羅的解析の流れ



## 遺伝子発現ネットワーク描出と情報公開 (SBIとの共同開発)



## Ⅱ. 分担研究報告書