



Percellomeプロジェクトにおけるバイオインフォマティクスの進捗

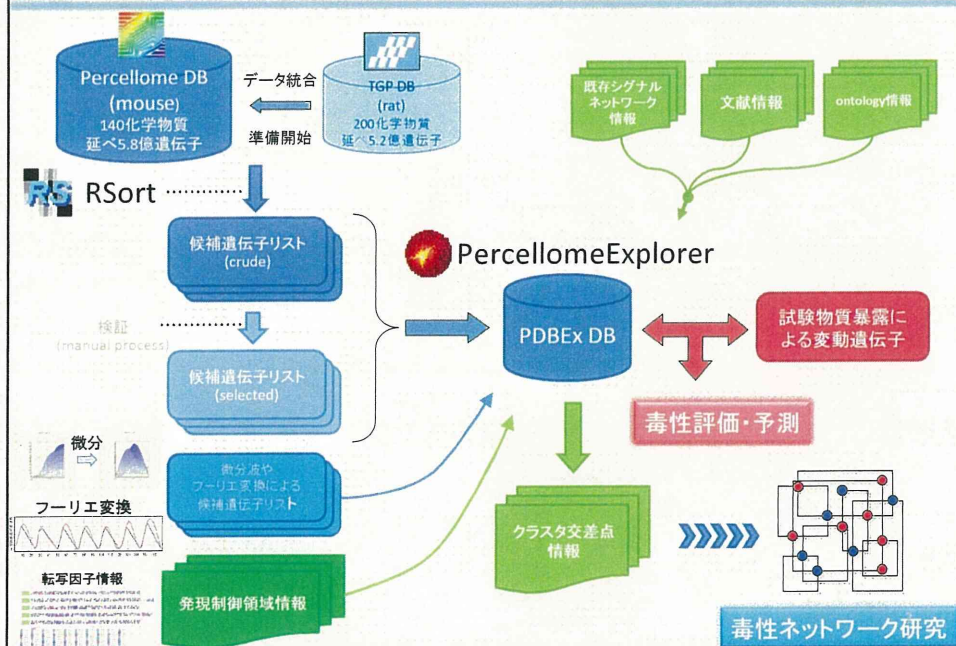
複数の化学物質の発現遺伝子クラスタの 交叉点からの遺伝子発現ネットワーク描出

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
相崎 健一
H24/02/09 TG菅野班3 班会議

1



RSort+PercellomeExplorerによる網羅的解析の流れ



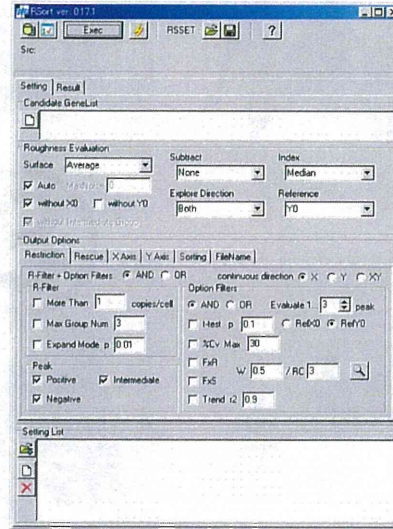


RSort

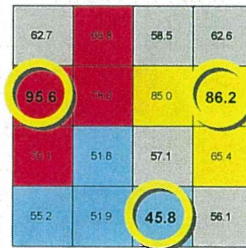
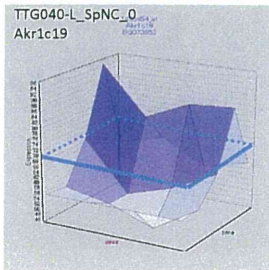


発現パターンの凹凸の程度・特徴点の位置(=実験条件)を評価する。

→ 特定の実験条件において、明確な発現誘導パターンを呈する遺伝子を抽出できる。



RSort



mean 63.6
SD 13.1
intermediate 57.1~70.2

凹凸判定 = 3

データ

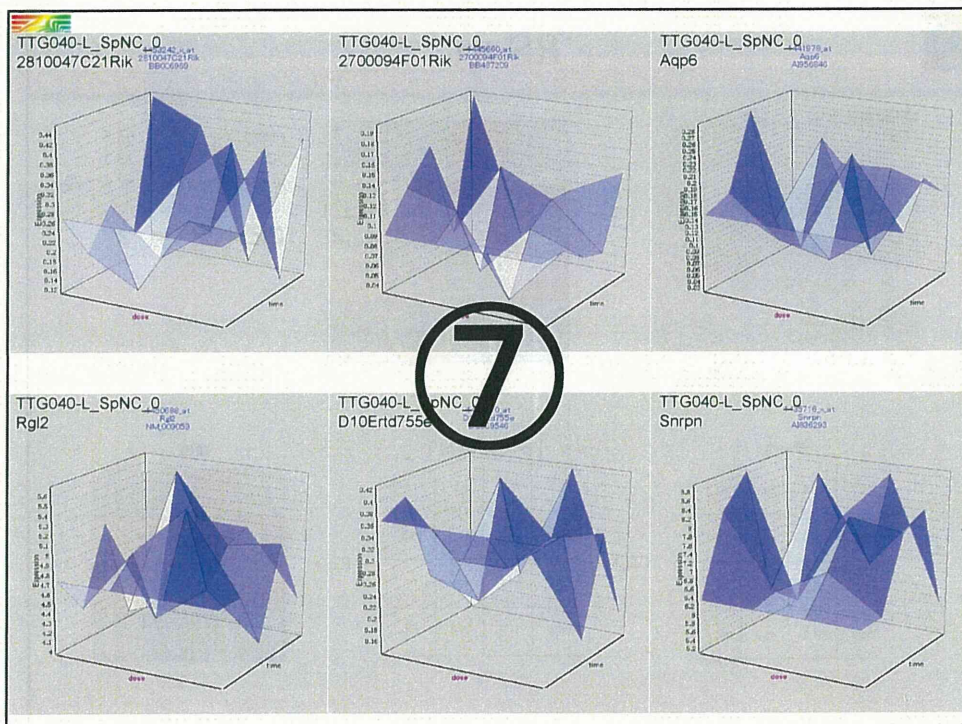
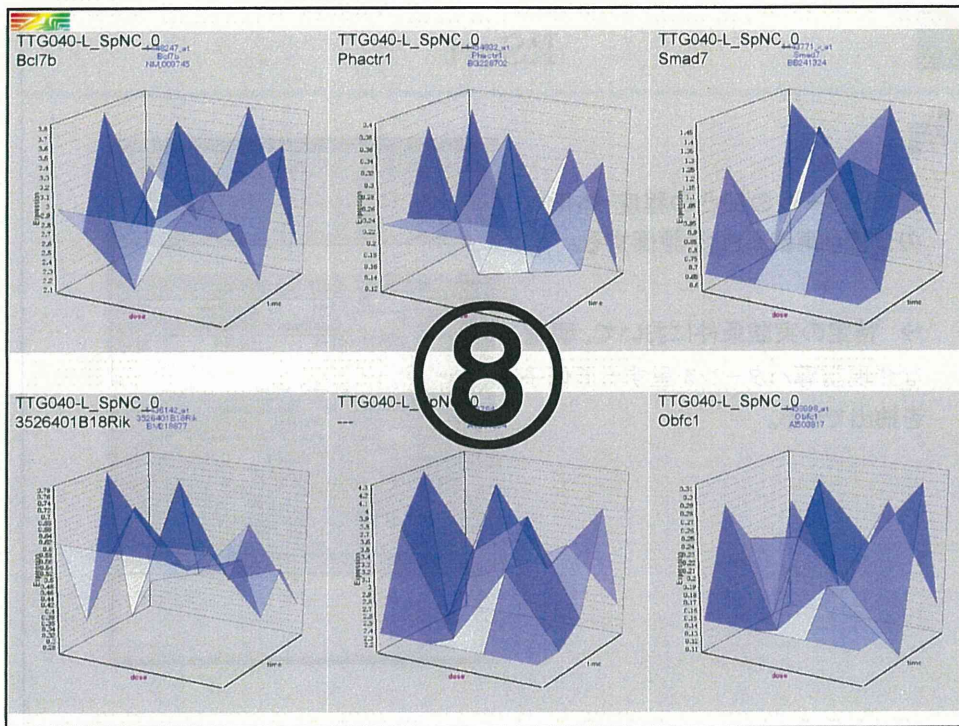
62.7	66.8	58.5	62.6
95.6	78.0	85.0	86.2
70.1	51.8	57.1	65.4
55.2	51.9	45.8	56.1

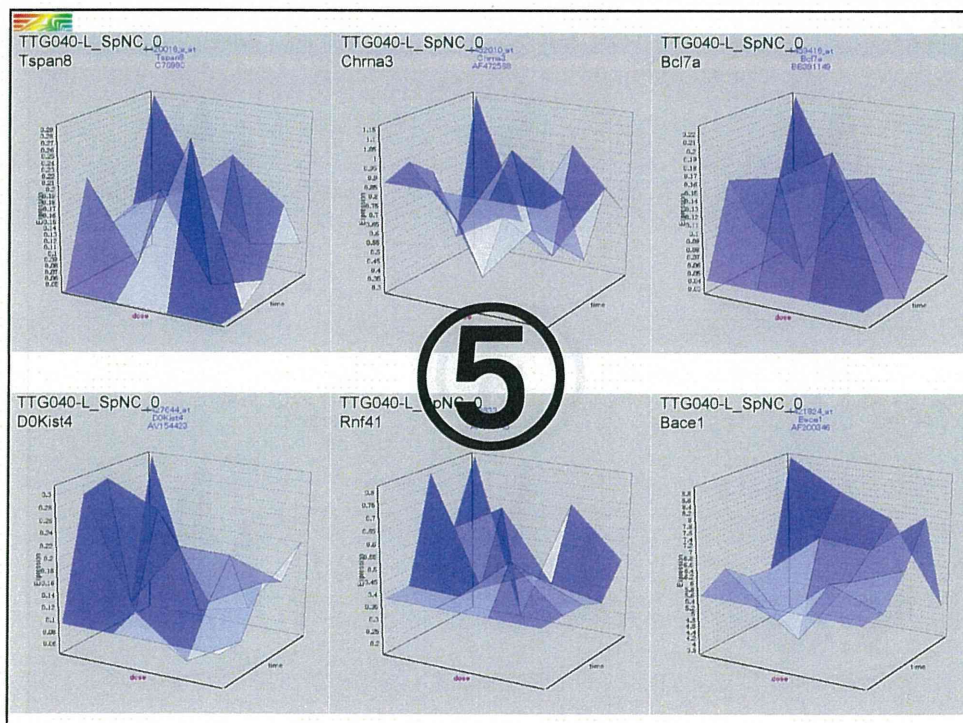
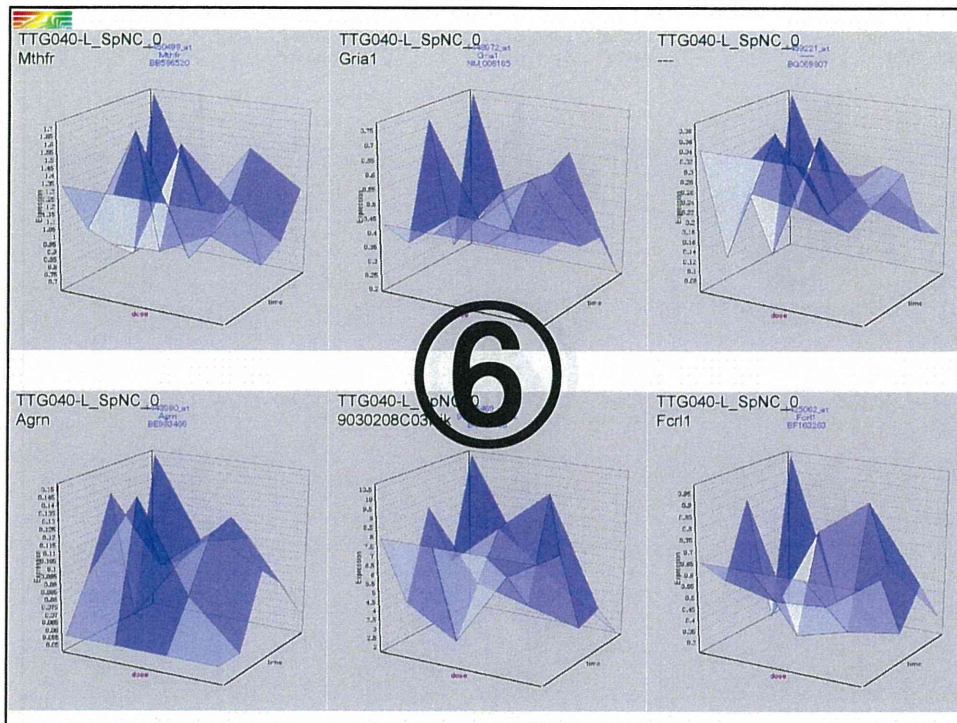


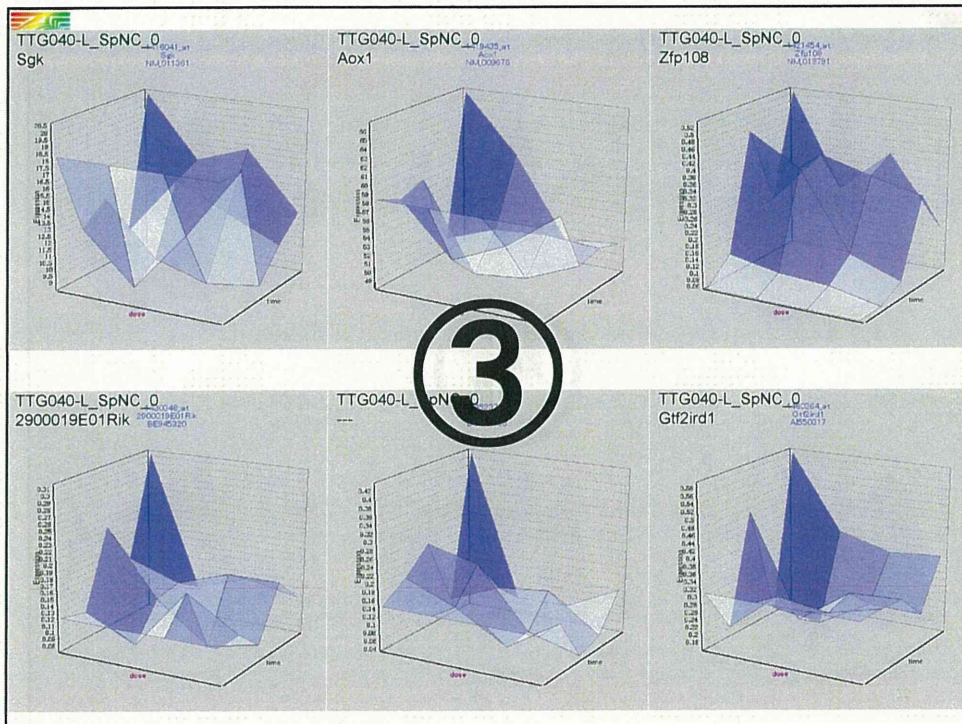
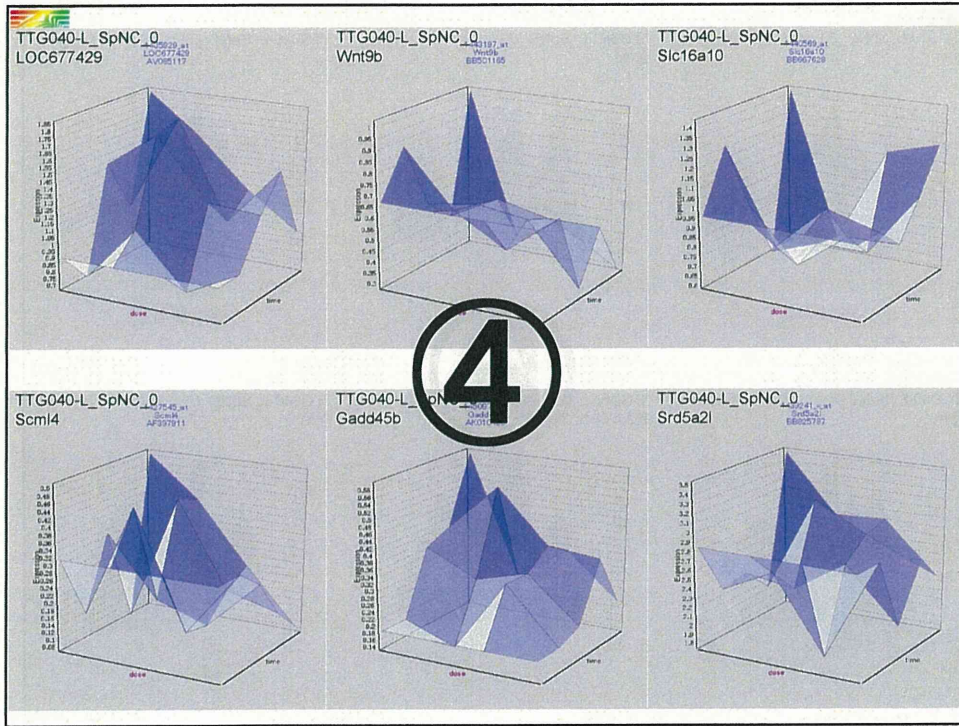
| データ-平均 |

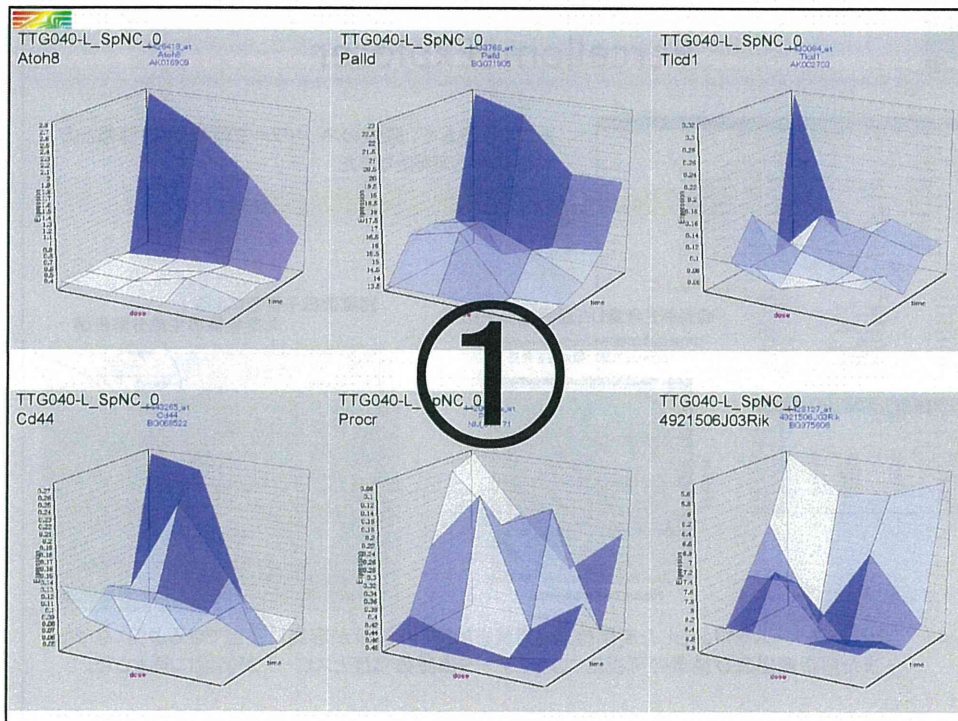
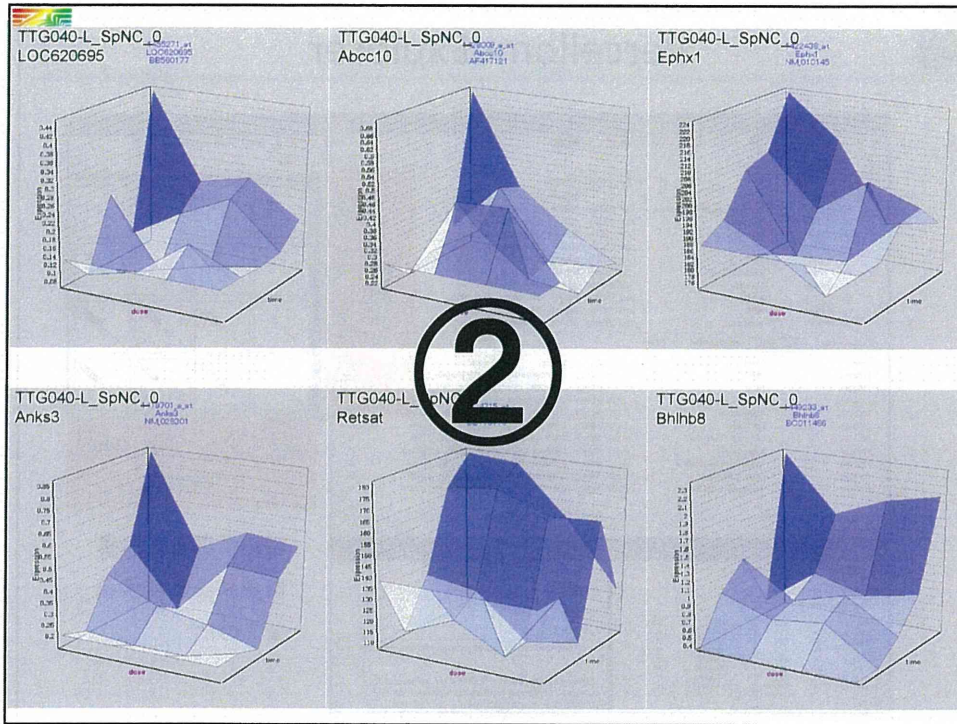
10	3.2	5.1	1.1
32.0	14.3	21.4	22.5
6.5	11.9	6.8	1.7
8.4	11.8	17.9	7.6











PercellomeExplorer

Table 1: Chemical Substances

PrID	Name	Condition	CP	GL	Description	Surface	Tissue
144	TTG095-L	Ibuprofen (d-p-isobutylhydroxide)	306	(MEMO)	(MEMO)	C:\N\F\O\B\Surface_2	Liver
145	TTG096-L	Omeprazole	1272	(MEMO)	(MEMO)	C:\N\F\O\B\Surface_2	Liver
146	TTG097-L	Fluoxetine	272	(MEMO)	(MEMO)	C:\N\F\O\B\Surface_2	Liver
147	TTG098-L	DEHP	224	(MEMO)	(MEMO)	C:\N\F\O\B\Surface_2	Liver
148	TTG098-L	DEHP	219	(MEMO)	(MEMO)	C:\N\F\O\B\Surface_2	Liver
150	TTG099-L	Paracetamol (Acetaminophen)	229	(MEMO)	(MEMO)	C:\N\F\O\B\Surface_2	Liver
151	TTG100-L	Phenol	609	(MEMO)	(MEMO)	C:\N\F\O\B\Surface_2	Liver
152	TTG104-K	MEHP	1092	(MEMO)	(MEMO)	C:\N\F\O\B\Surface_2	Liver
153	TTG104-L	MEHP	2795	(MEMO)	(MEMO)	C:\N\F\O\B\Surface_2	Liver
157	TTG109-L	Acetate	1312	(MEMO)	(MEMO)	C:\N\F\O\B\Surface_2	Liver

Table 2: Gene Information

GeneID	Description
1418069_at	
M30469	
Tnf α	tumor necrosis factor superfamily, member 1b
0006954	inflammatory response // inferred from mutant phenotype
0006955	immune response // not recorded

Legend:

- 正誘導 & 正誘導
- 負誘導 & 負誘導
- その他

PercellomeExplorer

本プログラムで、既知のネットワーク情報やGO情報との照合処理も可能となった

時系列を考慮した誘導遺伝子比較
(例)食品添加物Sodium DehydroacetateとAcetateの高い類似性を発見

誘導遺伝子情報による化学物質の主成分解析図

Acetate

Sodium Dehydroacetate

Ahr KO

3-MC

● Valproic Acid, ● Clofibrate+X, ● X+Clofibrate, ● DEHP, MEHP, ● Dioxin

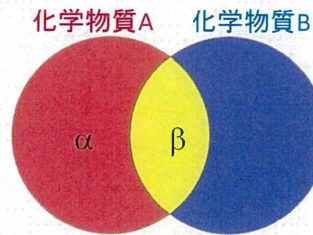
>>>> 全データベースを対象とした時間経過と用量を加味した解析が容易に実施できるようになった。また解析経過及び結果の可視化により、データ検証の精度とスピードが格段に向上した。



PercellomeExplorer

類似度の定義

化学物質AのCandidate GeneList
化学物質BのCandidate GeneList



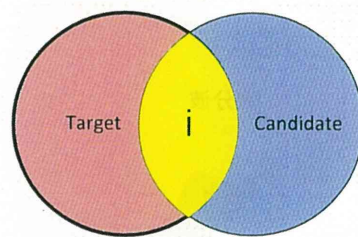
→ 化学物質Aの化学物質Bに対する類似度
 $\beta/(\alpha + \beta)$

化学物質AやBの要素数から影響を受けやすい

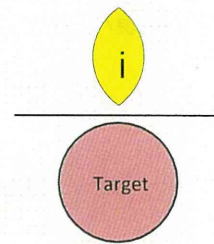
15



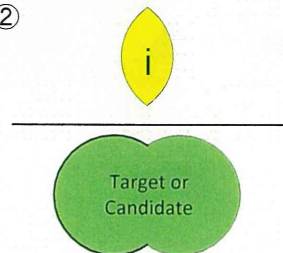
類似度計算式の拡張



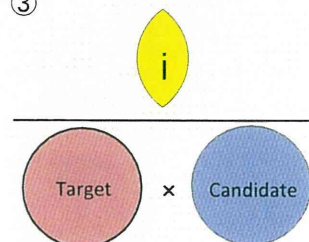
①



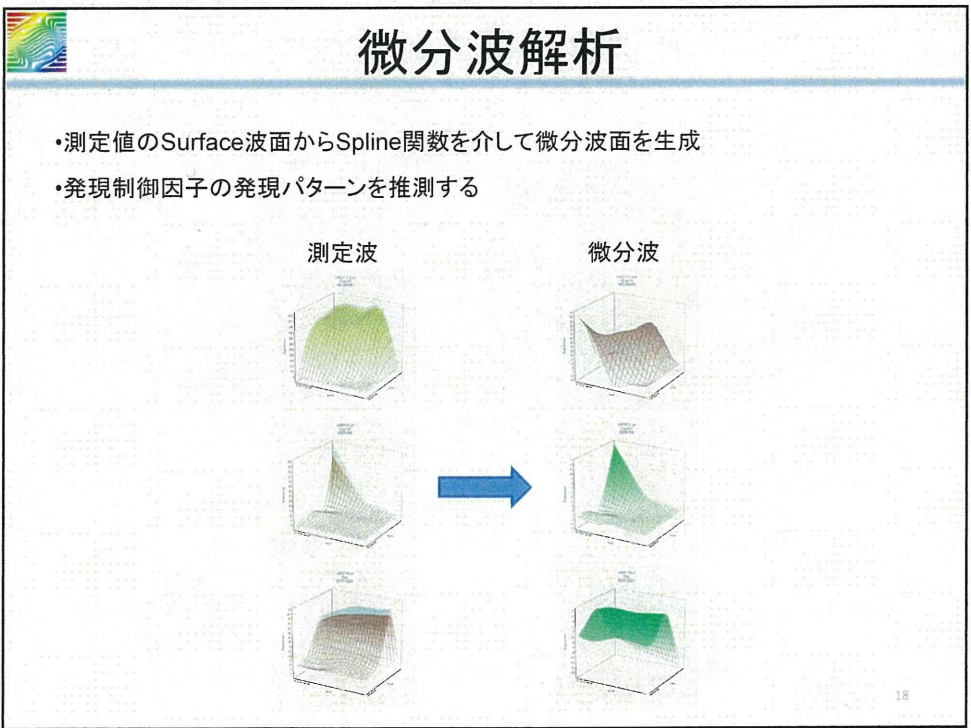
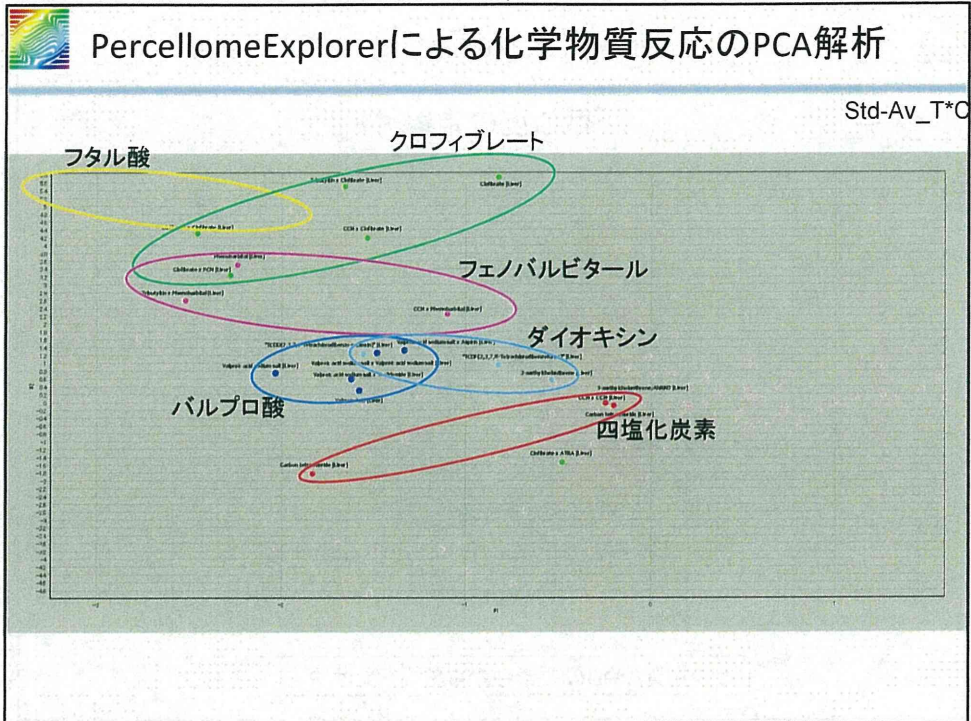
②



③



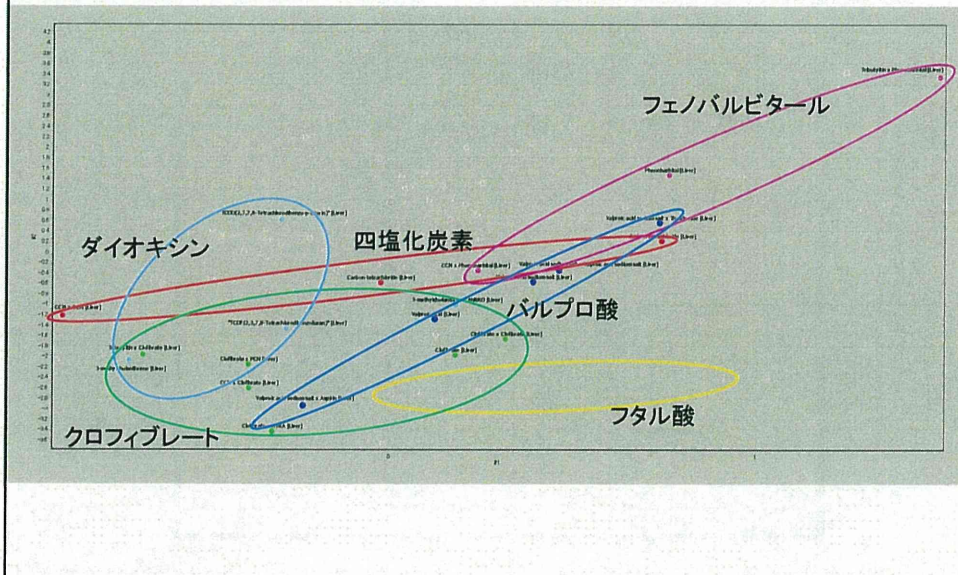
16





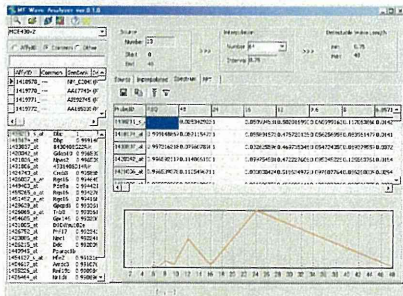
PercellomeExplorerによる化学物質反応のPCA解析

Std-Av_Y-Df_T*C



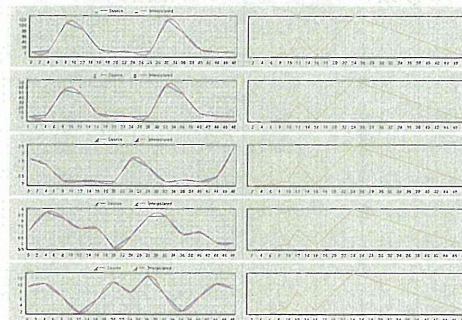
波長成分分布による類似遺伝子抽出

MF Wave Analyzer



spline補完と高速フーリエ変換

発現パターン 波長成分分布



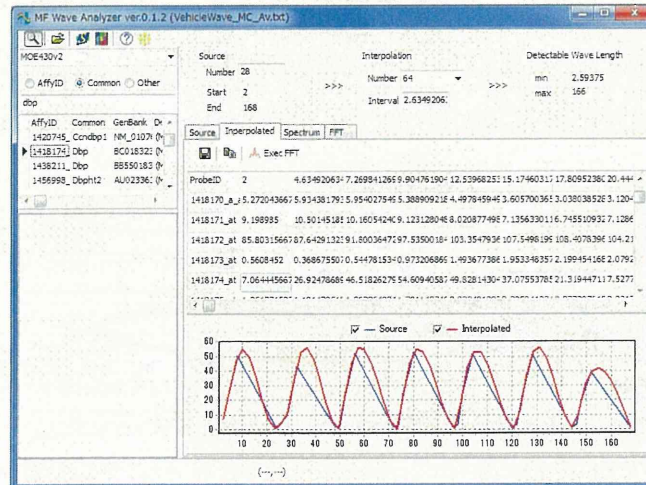
- 例
- Dbpの波長成分分布に類似する遺伝子
 - 位相や振幅の違いがあっても、波長成分分布は大きく変化しない



波長成分分布による類似遺伝子抽出

試行実験) 7projectの溶媒対照群データを連結

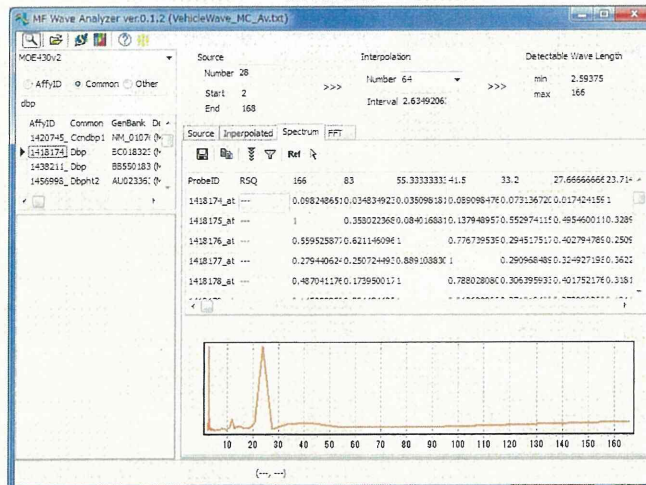
測定データのspline補完



波長成分分布による類似遺伝子抽出

試行実験) 7projectの溶媒対照群データを連結

波長分布

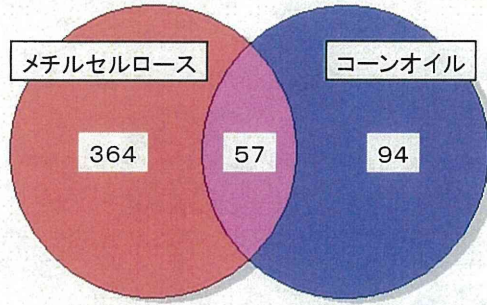




波長成分分布による類似遺伝子抽出

試行実験) 7projectの溶媒対照群データを連結

dbp遺伝子の波長分布パターンに高相関($r^2 > 0.90$)の候補遺伝子数を溶媒間で比較
→ 周期的遺伝子発現への溶媒影響



<応用>

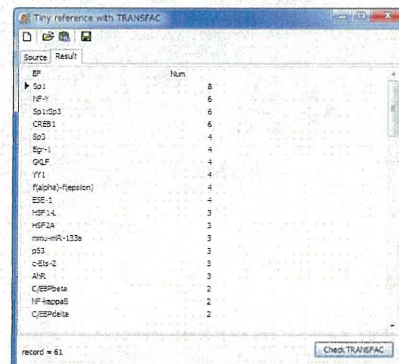
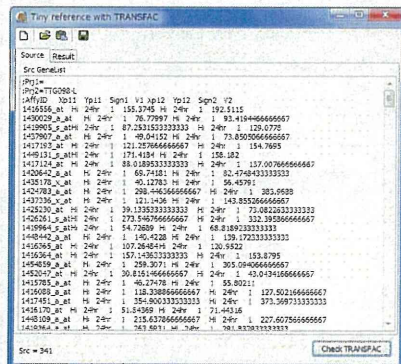
- 遺伝子発現の位相変化や発現強度変化の網羅的検出
例) 概日リズム様遺伝子発現を修飾する化学物質のスクリーニング
- 発現制御の上流、下流遺伝子候補の網羅的検索

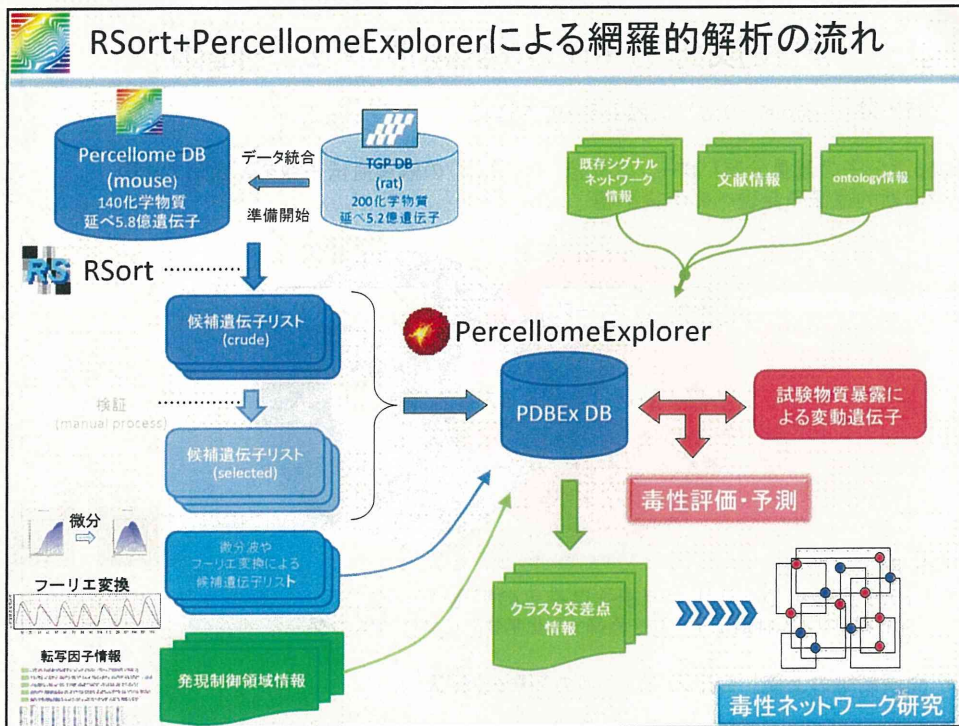


転写因子結合サイトの簡易集計

TRANSFAC DataBaseの簡易参照

~ PercellomeExplorerなどで生成された候補遺伝子を持つ転写因子結合サイトを瞬時に集計





次世代シーケンサによるRNAseq技術の性能評価

クロスプラットフォームのデータ互換を目指す

ライオンテクノロジーソリューションズ SOLiD, イルミナ GeneAnalyzer Iix, マイクロアレイ, 定量PCR

RNA-seqは数値化アルゴリズムに改善の余地あり

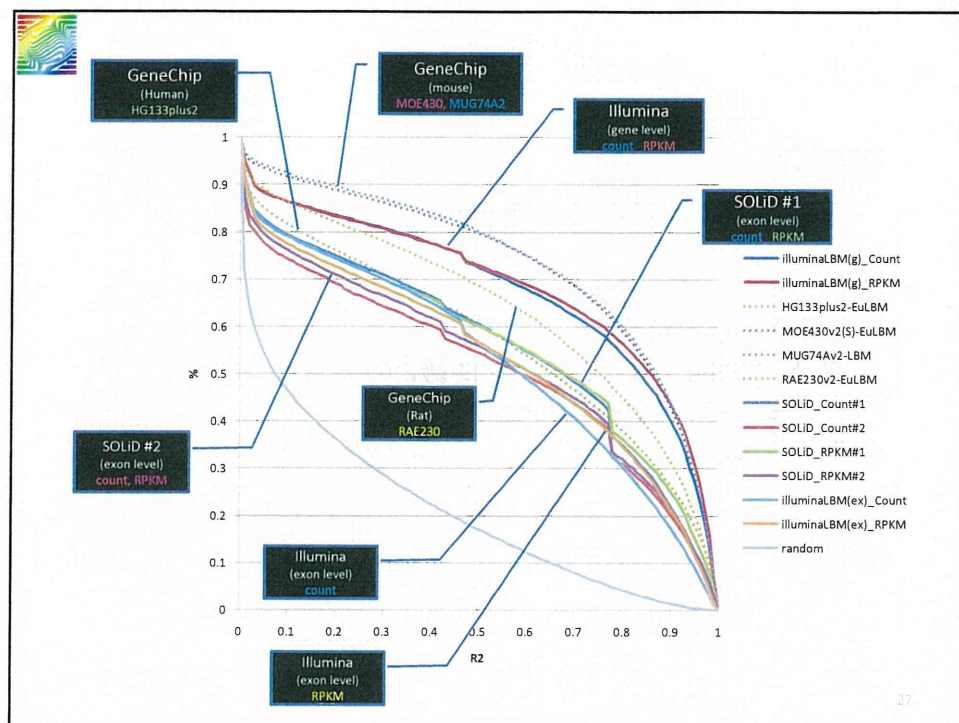
RNA-seq, GeneChip, random

exon毎の発現測定精度

SOLiD (exon, RPKM), GeneChip (exon array, probe, raw)

様々なアプリケーション

- exonレベルの詳細な発現解析
- ChIP on Seq
- miRNAの発現解析



- ## 成果
- RSort:
 - 解析作業の効率化
 - PercellomeExplorer:
 - 全データベースを対象とした網羅的大規模解析の一般利用促進
 - DfSurface, MF WaveAnalyzer:
 - 新しい候補遺伝子抽出コンセプトの生成
 - TRANSFACなど外部DB情報の自動取得
 - 解析作業の効率化
 - 次世代シーケンサーの性能評価
 - 将来への布石



将来計画

- RSort:
解析品質を研究者の判定結果に近づける
- PercellomeExplorer:
TGPデータの統合
発現制御因子など、様々な情報との結合
特徴的要素解析機能の追加
オンライン化

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する 一覧表

別添5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Ken-ichi Aisaki and Jun Kanno	STANDARDIZATION OF GENE-EXPRESSION INFORMATION FOR THE SAFETY EVALUATION: ACTIVITIES IN JAPAN	Darrell R. Boverhof (Editor), B. Bhaskar Gollapudi (Editor)	Applications of Toxicogenomics in Safety Evaluation and Risk Assessment	John Wiley & Sons, Inc	USA	2011	323 - 329
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	Editor (s) : Ingemar Pongratz, Linda Bergander	Hormone-Disruptive Chemical Contaminants in Food	Royal Society of Chemistry	UK	2011	184 - 198
菅野 純	Percellome トキシコゲノミクスの進捗		医学のあゆみ	医歯薬出版株式会社	日本	2011	236 (12), 1125 - 1126

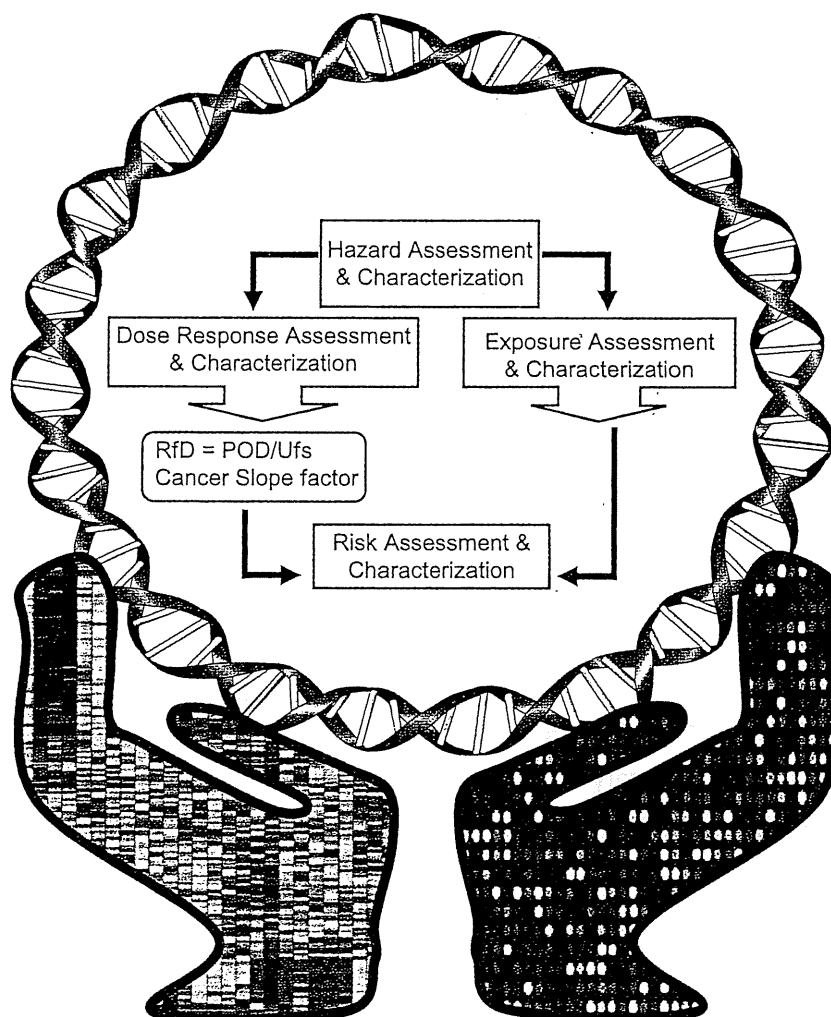
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
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.	37 (2)	373 - 380	2012

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	480 (7378)	557 - 560	2011
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.	412 (2)	366 - 372	2011
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	13 (6)	668 - 675	2011
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.	84 (4)	734 - 742	2011
Kitano, H.; Ghosh, S.; Matsuoka, Y	Social engineering for virtual "big science" in systems biology	Nature Chemical Biology.	7 (6)	323 - 326	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	27 (17)	2414 - 2421	2011
Ghosh, S.; Matsuoka, Y.; Asai, Y.; Hsin, K-Y.; Kitano, H.	Software for systems biology: from tools to integrated platforms	Nature Reviews Genetics		1 - 12	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Applications of Toxicogenomics in Safety Evaluation and Risk Assessment



Edited by

Darrell R. Boverhof and B. Bhaskar Gollapudi