

systems biomedicine: integrative systems sciences and biomedical sciences. 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Osaka International Convention Center, Osaka, July 7, 2013. (invited keynote)

Kitano, H. Systems Biology Platform for Drug Discovery. Talk at Imperial College, London, UK, July 30, 2013. (invited)

Kitano, H. Systems Biology and Software Platform. Nature Publishing Group Asian Academic Publishing team meeting, Sheraton Miyako Hotel, Sep. 6, 2013. (invited)

Kitano, H. Garuda Platform: An integrated interoperability for biomedical software and data resources. COMBINE 2013, Institut Curie, Paris, France, Sep. 16, 2013. (invited)

北野宏明. システムバイオロジーを活用したバイオマーカー評価. 日経バイオテク/日経バイオテク ONLINE プロフェッショナルセミナー「実例から学ぶクリニカルバイオマーカー時代の到来」, コクヨホール, Oct. 2, 2013. (invited)

Kitano, H. Systems Drug Discovery and Systems Biomedicine. Systems Biology Seminar co-hosted by Garvan Institute and UNSW, Garvan Institute, Sydney, Oct. 11, 2013. (invited)

北野宏明. システムバイオロジーを活用

したバイオマーカー評価. 講演@東北メディカルメガバンク機構. Nov. 1, 2013. (invited)

北野宏明. Systems drug discovery and its software platform システム創薬とソフトウェアプラットフォーム. セミナー@武田薬品工業株式会社 湘南研究所, Dec. 3, 2013. (invited)

北野宏明. 多階層生体機能学: モデル創薬から臨床推論サポートまで. 金沢医科大学 第 15 回 KMU 研究推進セミナー, 金沢医科大学病院, Dec.4, 2013. (invited)

北野宏明. Current Status and Perspectives on Systems Drug Discovery. システム創薬の現状と今後の展望. アスピオファーマ社内セミナー, アスピオファーマ株式会社, Dec. 24, 2013. (invited)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特許第 5177712 号、2013 年 1 月 18 日登録、特許権者：国立医薬品食品衛生研究所、NTT データ、発明者：菅野純、相崎健一ら、「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

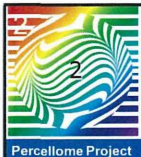
厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)

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のインフォマティクス技術開発 -

(H24-化学-指定-006)

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
菅野 純

1

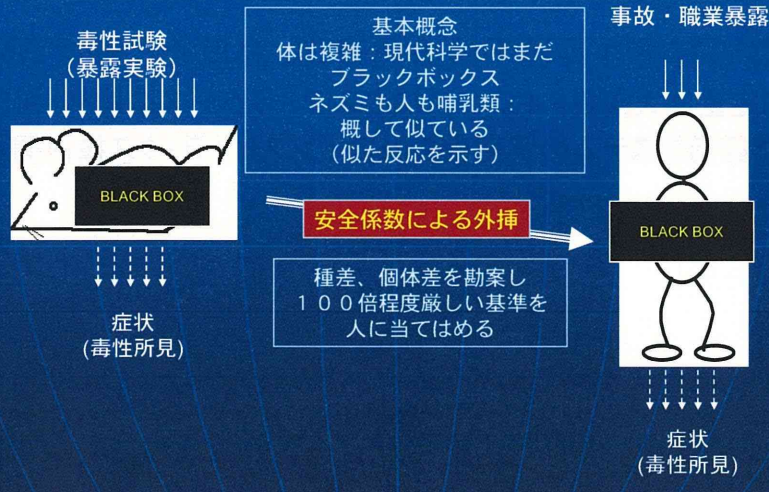


トキシコゲノミクスを必要とする理由
(研究目的と期待される成果)

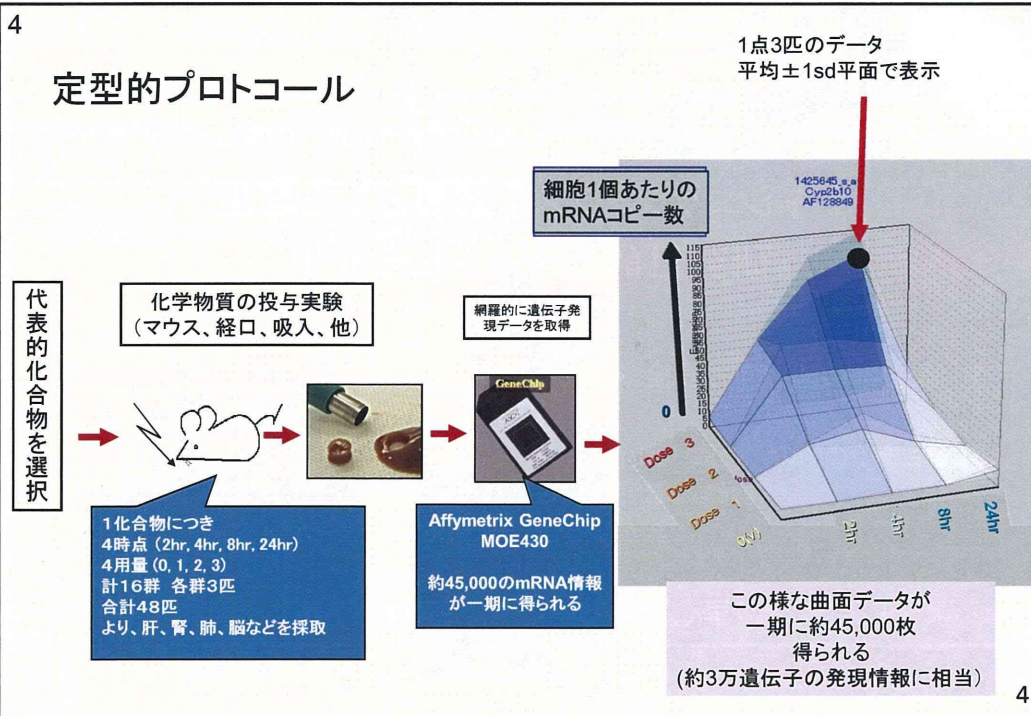
1. 毒性学の近代化:安全係数からの脱却
2. 多数ある標的の一括取り扱い
多種類ある毒性試験法
(2年かかるもの、億単位の経費のかかるもの)
3. より正確に、より早く、より安く(3Rにも貢献)

2

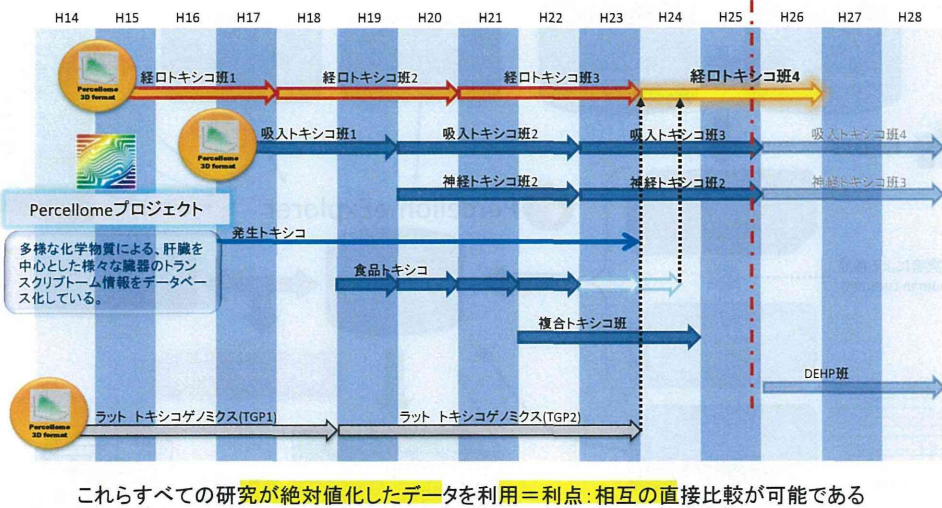
動物実験(毒性試験) 齧歯類(ラット・マウス)などを用いる =人の身代わりとして



定型的プロトコール

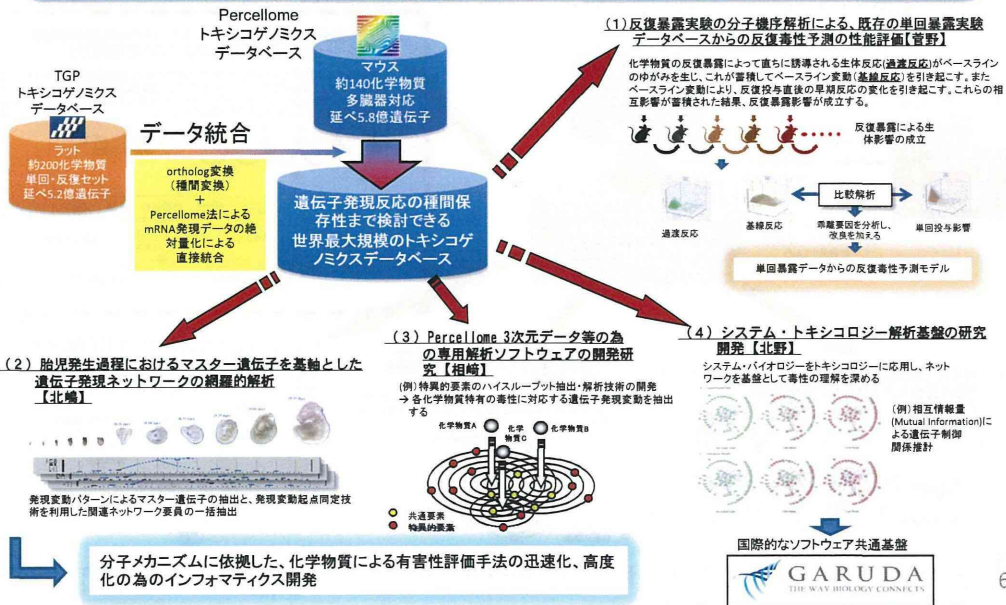


毒性部が展開するトキシコゲノミクス研究

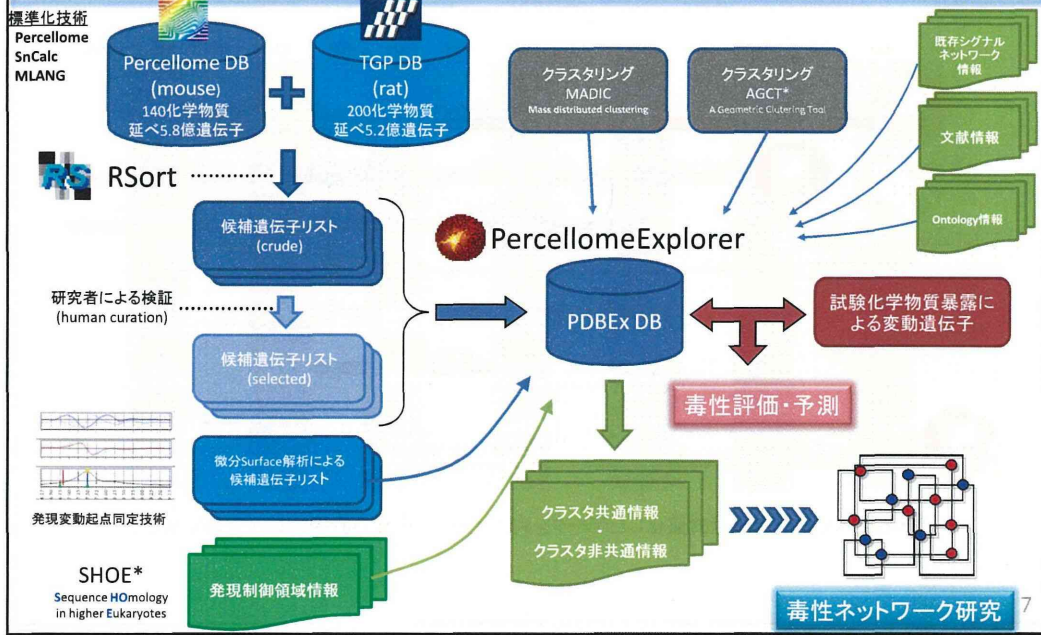


化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究

— 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 —

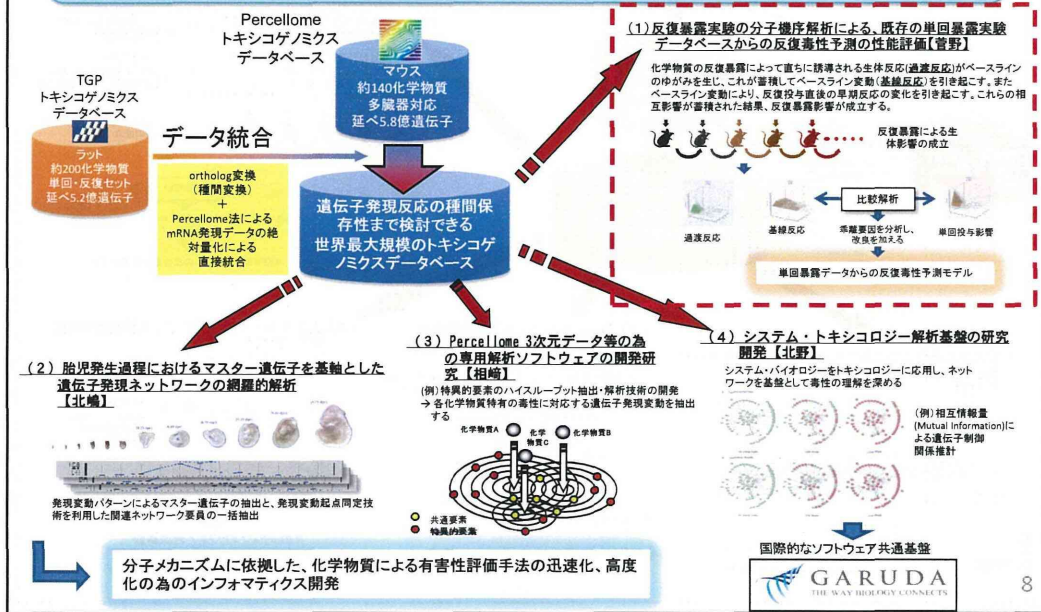


インフォマティクスによる解析の流れ



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 —



反復投与の意味の考察

ヒント: 遺伝子改変動物の反応を解析する

野生型マウス



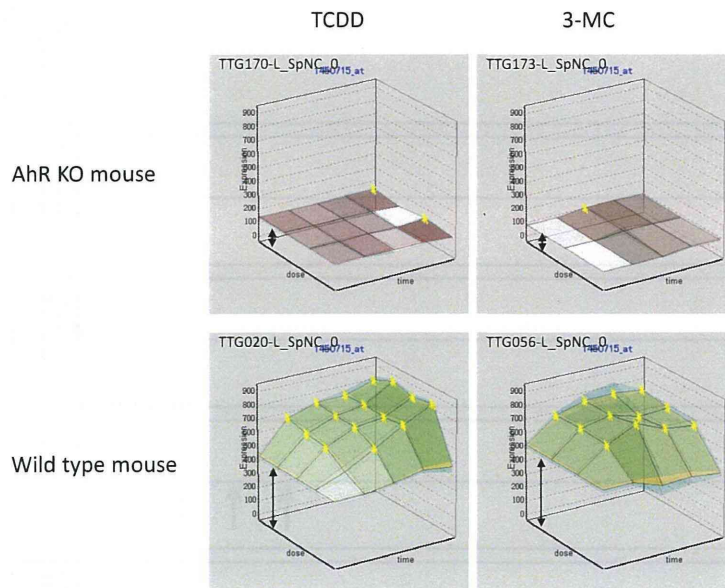
単回投与

遺伝子改変マウス



単回投与

9



Cyp1a2
 NM_009993
 cytochrome P450, family 1, subfamily a, polypeptide 2

10

単回投与 vs 反復投与後の反応

(TTG119-G)

(TTG130-G)

単回投与後の反応 (“TTG1 type”) [0+1]



単回投与

反復投与後の反応 (“TTG2 type”) [14+1]

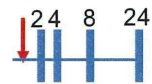


反復投与 (全群単一用量)

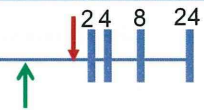
11

A+A' Protocol

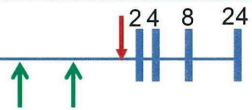
[0+1]



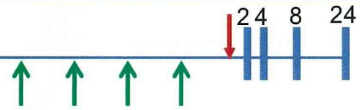
[1+1]



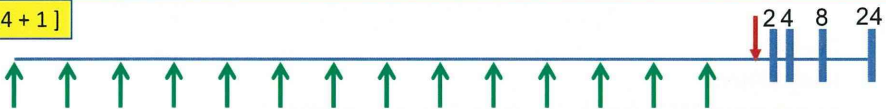
[2+1]



[4+1]



[14+1]



12

[0 + 1]	[1 + 1]	[2 + 1]	[4 + 1]	[14 + 1]	Vehicle
<p>四塩化炭素 [Carbon tetrachloride]</p> <p>単回投与 [0, 0.7, 2, 7 mg/kg]</p> <p>反復後 単回投与 5 mg/kg (for 14 days) + [0, 0.7, 2, 7 mg/kg]</p>			<p>バルプロ酸ナトリウム [Valproic acid sodium salt]</p> <p>単回投与 [0, 50, 150, 500 mg/kg]</p> <p>反復後 単回投与 100 mg/kg (for 14 days) + [0, 50, 150, 500 mg/kg]</p>		
<chem>ClC(Cl)(Cl)Cl</chem>			<chem>CCCC(=O)[O-].[Na+]</chem>		

● 反復投与が毎回の投与による反応に大きな影響を与える物質

用語定義 Definition

↕ Transient Response (T-Res)
過渡反応

↕ Baseline Response (B-Res)
基線反応

<p>Single</p>	<p>Repeated</p>
<p>Single</p>	<p>Repeated</p>

新型反復暴露実験 結果

四塩化炭素

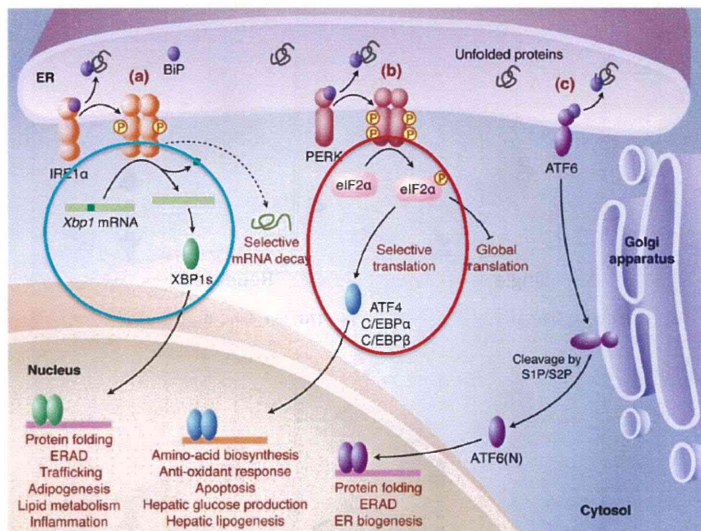
バルプロ酸ナトリウム

- 単回暴露で発現変動した遺伝子の多くは、反復暴露後に反応減弱ないし消失し、基線も低下傾向だった。
- 反復暴露により反応が増強する少数の遺伝子では、基線が上昇傾向だった。
- これらの変化は、多くの遺伝子で[1+1]において完成していた。

反復暴露により、過渡反応が急速に消失する遺伝子が多い。

- 反復暴露後も過渡反応が消失しない遺伝子数が多い。
- 一旦発現が抑制されるものの、[14+1]で再び基線上昇、過渡反応回復の遺伝子あり
- 基線反応・過渡反応共に反復暴露に影響されない遺伝子あり

15

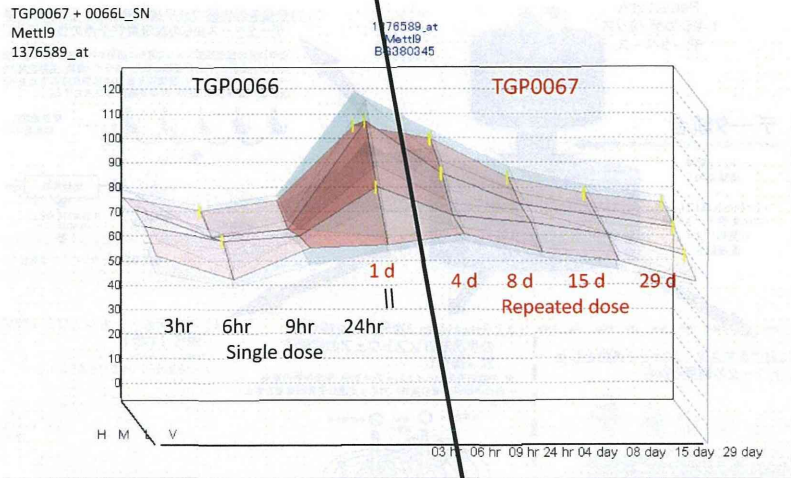


Possible selection of ER stress pathways by readiness of the gene ?

Tachyphylaxis
"Brady"phylaxis

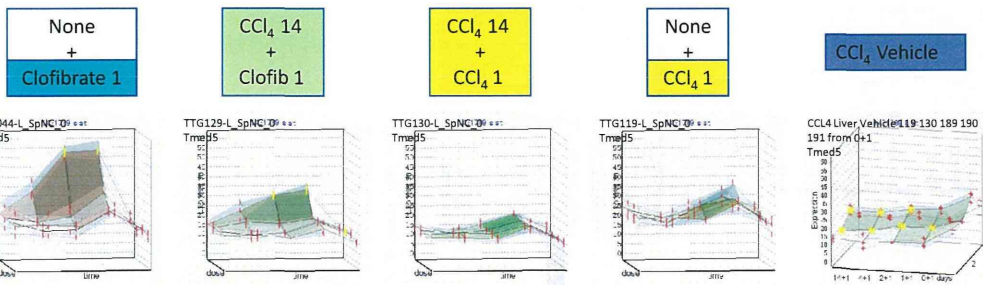
16

TGP Rat 四塩化炭素 データ (Percellome変換後に解析)



Desensitization \approx Reduced Baseline Response

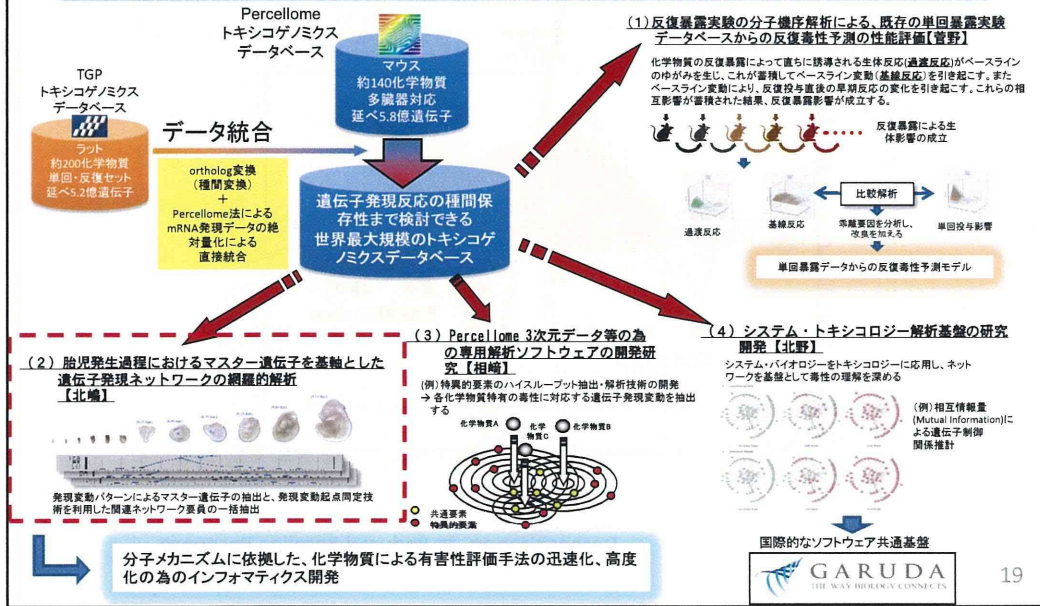
17



18

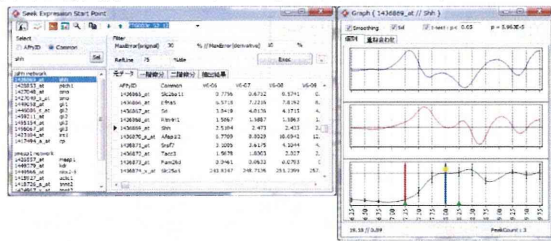
化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究

— 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ためのインフォマティクス技術開発 —

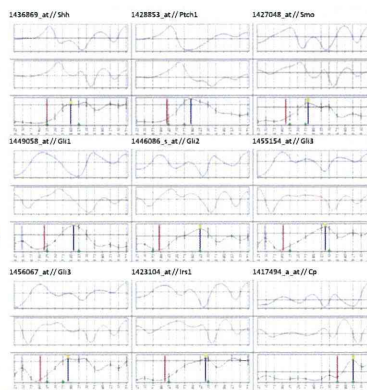


【分担研究】胎児発生過程におけるマスター遺伝子を基軸とした遺伝子発現ネットワークの網羅的解析

微分解析による発現変動起点の検出

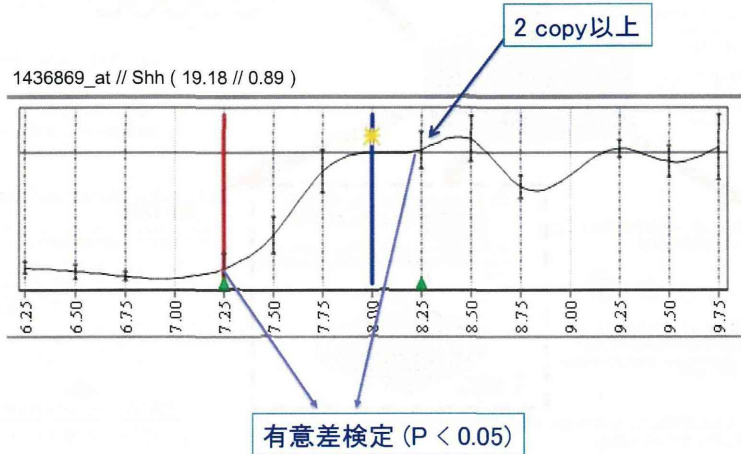


発現変動起点と発現ピークの情報組み合わせによる、候補遺伝子の抽出及びシグナルネットワーク解析



[抽出条件]

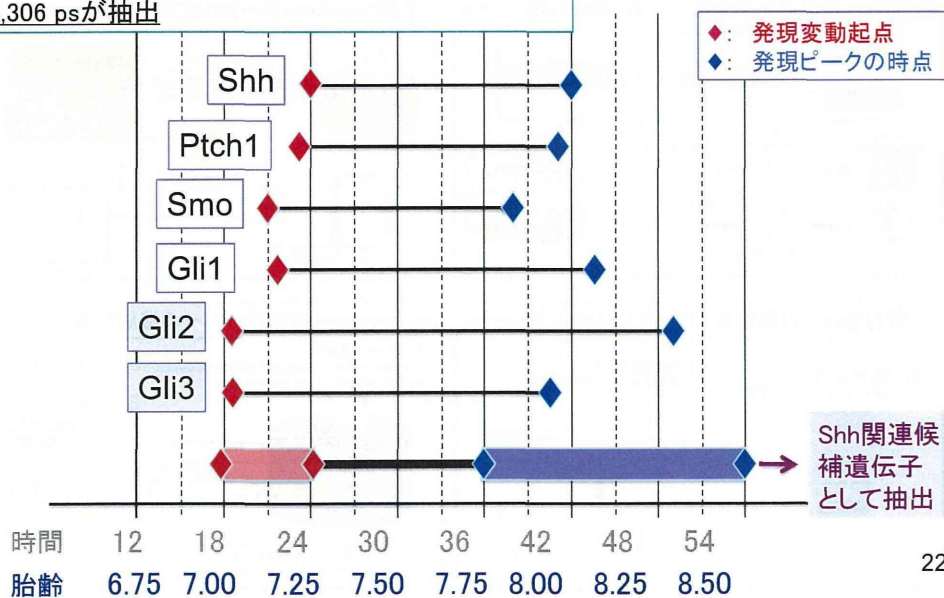
- ・発現ピークの時点の発現コピー数(平均値)が2コピー以上
 - ・発現変動起点と発現ピークの各時点にもっとも近接する実測データのある時点での発現データにつき有意差有り(P<0.05)
- 9,311 psが抽出



21

[抽出条件] ■ Shh関連遺伝子が存在する

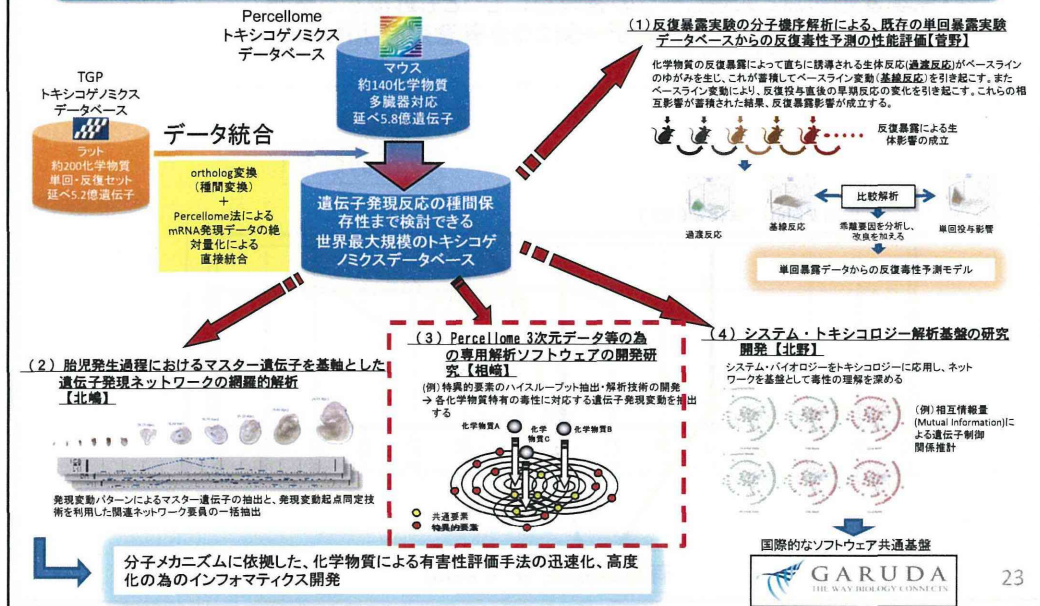
- 発現変動起点: 18~24 (胎生7.00~7.25)
 - 発現ピークの時点: 36~54 (胎生7.75~8.50)
- 8,306 psが抽出



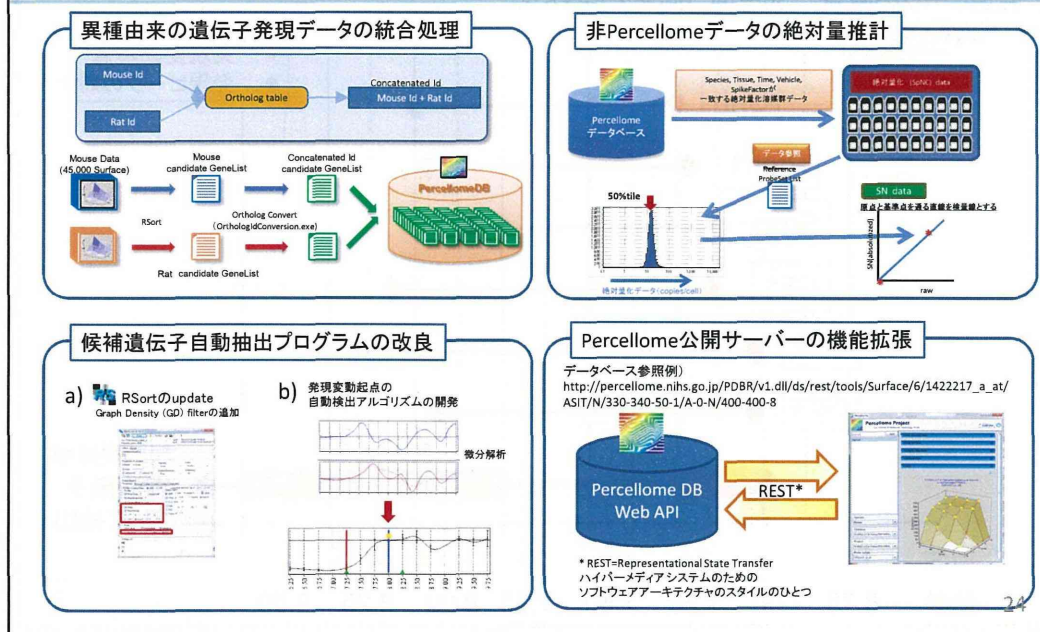
22

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

一網羅的定量的大規模トキシ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ためのインフォマティクス技術開発

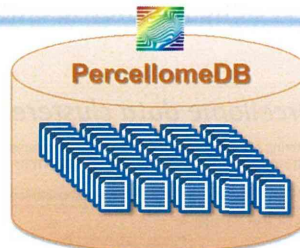
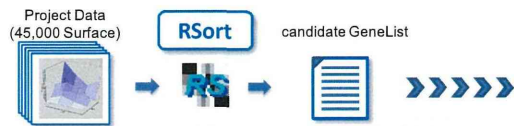


【分担研究】Percellome 3次元データ等のための専用解析ソフトウェアの開発研究



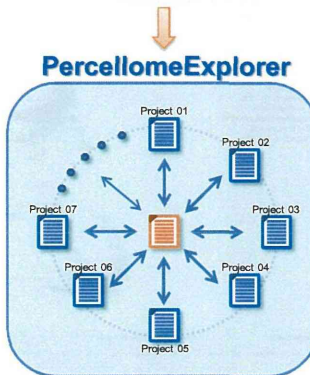


Percellome Explorer



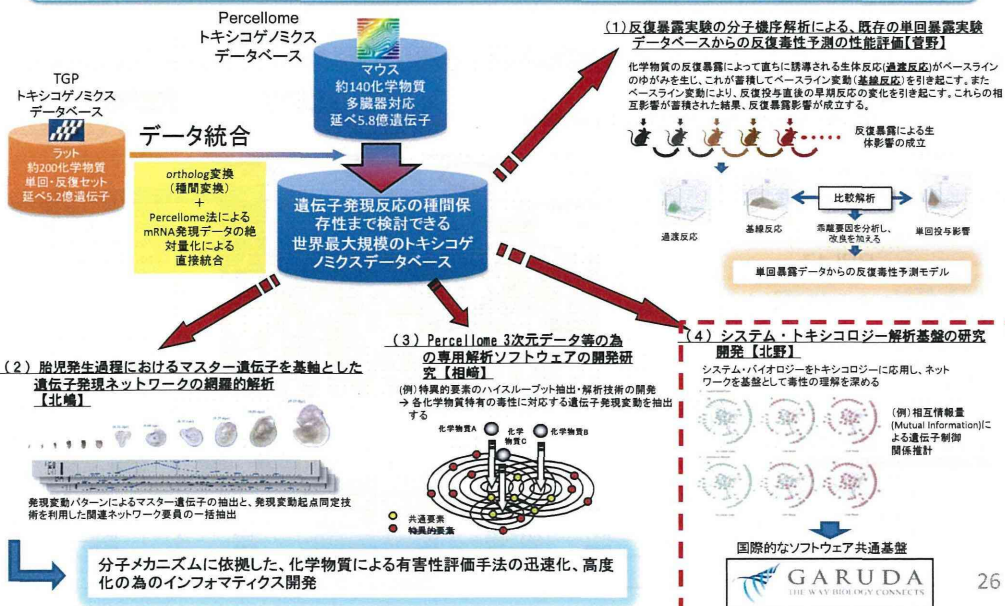
Percellome Explorer : 各実験プロジェクトにおいて発現変動する候補遺伝子 (ps) についての総当たり比較を自動化し、短時間で効率良く、解析計算を行う共通変動遺伝子の高速抽出・評価用の解析プログラム。

本プログラムにより、Percellomeデータベースの全データ（全288実験プロジェクト/119化合物[2012年6月時点]）を対象とした化学物質暴露影響の比較解析が数クリックで容易に実施できる。



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

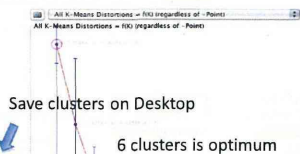
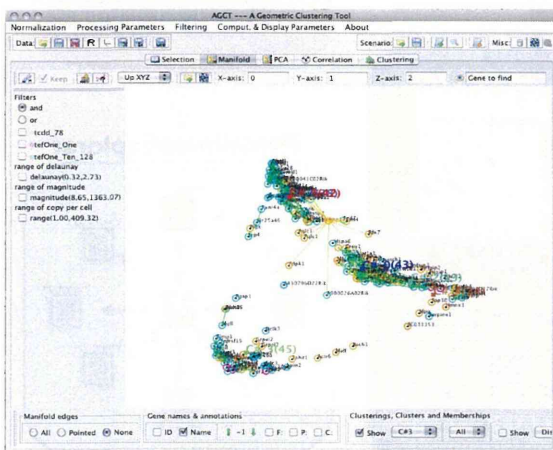
— 網羅的定量的大規模トキシゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化の為のインフォマティクス技術開発 —



状態制御遺伝子群推定ソフトウェア AGCT (A Gene geometric Clustering Tool)

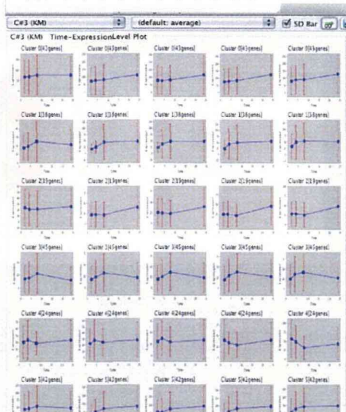
Percellome data clustered

Clustering 212 selected probes, which are three types of labels.
TCDD only (78). TCDD-TCDF (TEF=1.0, 6), TCDD-TCDF (TEF=0.1, 128)



Save clusters on Desktop

6 clusters is optimum



27

オルソログ制御領域分析ソフトウェアSHOE

BrowserTest

SONY CSL **SHOE** Sequence Homology in higher Eukaryotes

Job Input Queue List

No	Start Date	End Date	Gene List	Repeat Masker	Upstream Length	Mode	Downstream Length	Scoring
90	2013/05/29 15:58:54	2013/05/29 16:09:46	NM_001002239 NM_001013785	Checked	5000	mode2	500	transfac32

Genes RPL17 ~7,000個

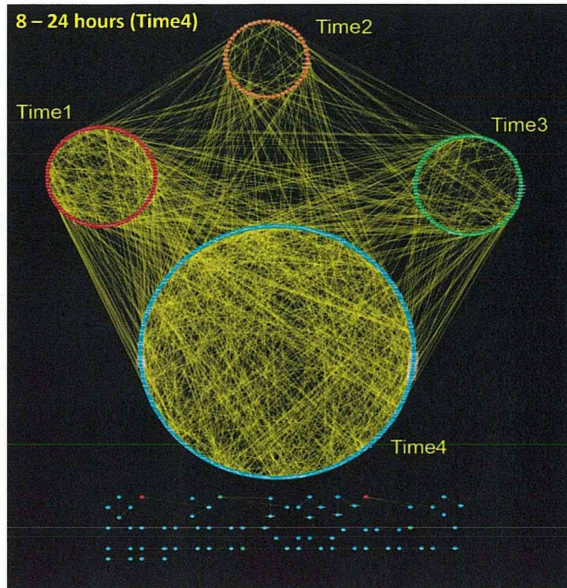
Genes ortho alm

File Name: NM_001002239_5000(47023276-47023862)_1aln.fasta.result (224,797 lines) Location: to TSS

LIMIT	so	TF	Location to TSS	Str	MA Score	PSSM Score	Threshold	
0	11	M00193	NF-1	211 ~ 228	+1	9.30	-9.64	18.95
		M00591	CDX	210 ~ 227	+1	9.04	-9.62	18.67
		M00531	NERF1a	214 ~ 231	+1	8.99	-9.92	18.82
		M01023	HSP1	212 ~ 228	+1	8.73	-9.68	18.42
		M00528	PPAR	210 ~ 226	+1	8.69	-9.03	17.73
		M00528	PPAR	211 ~ 227	+1	8.69	-9.90	18.60
		M00526	GCNF	217 ~ 234	+1	8.63	-8.07	16.71

28

遺伝子制御関係推定アルゴリズムの開発



Red nodes, 0-2 hours (Time1)

Orange nodes, 2-4 hours (Time2)

Green nodes, 4-8 hours (Time3)

Blue nodes, 8-24 hours (Time4)

Time1, Time2, Time3の遺伝子から、Time4の遺伝子へ、多くのリンクが出ている。

29

【分担研究】システム・トキシコロジー解析基盤の研究開発

SBI The Systems Biology Institute

Garuda Alliance

www.garuda-alliance.org

国際的な研究用ソフトウェアの共通基盤

Garuda Alliance

www.garuda-alliance.org

国際的な研究用ソフトウェアの共通基盤

Garuda THE WAY BIOLOGICAL CONNECTS

Home Overview Garuda Alliance Members Garuda Resources User Stories News/Topics Events Developer Center

About Garuda Alliance

User Stories

News/Topics

Introducing Garuda 7 November, 2011

New Garuda-Alliance.org site open for preview! 29 September, 2011

30

Garuda Alliance (snapshot May 2013)



31



MOU Number 225-12-8000



MEMORANDUM OF UNDERSTANDING
BETWEEN
U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
THE FOOD AND DRUG ADMINISTRATION
Center for Drug Evaluation and Research
Office of Clinical Pharmacology
And
The Systems Biology Institute

I. Purpose

The United States Food and Drug Administration (FDA) and the Systems Biology Institute (SBI) share interests in promoting scientific progress through knowledge exchange of scientific capital in pharmacology and translational research. This Memorandum of Understanding (MOU) establishes the terms for collaboration to promote these shared interests, which can be pursued through a variety of programs including collaborative education and research.

32



Systems Pharmacology for the Prediction of Tyrosine Kinase Inhibitor non-QT Cardiotoxicity

REAGAN - UDALL
FOUNDATION
FOR THE
Food and Drug Administration

SBI to provide software platform and computational systems biology expertise

Interlinked with tranSMART Data repository system (originally from Johnson & Johnson)

Industrial participants: Merck, Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Amgen,



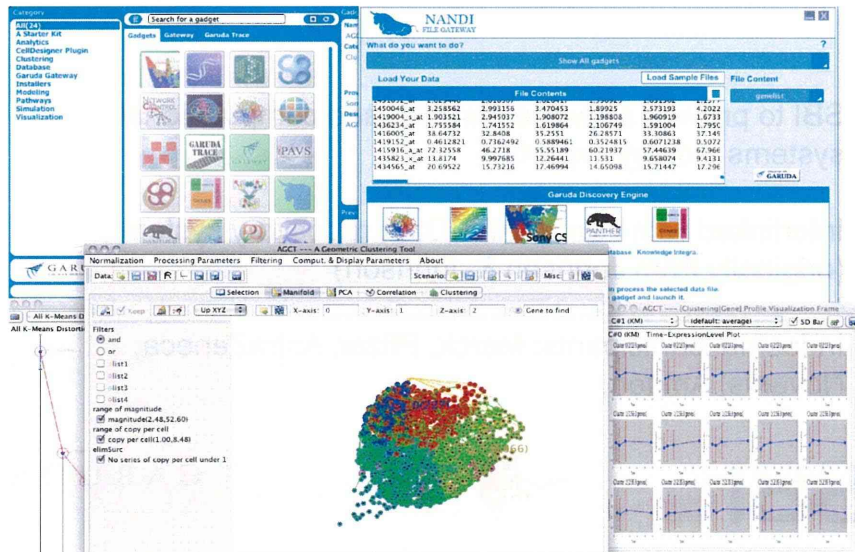
33



Garuda DashBoard

34

開発したプログラムのGaruda統合



35

まとめ

- 新型反復暴露解析:
 - 過渡反応と基線反応の基本的な関連性を見いだした。毒性学的に新規性が高くエピジェネティクス等の機序の関与が示唆される。
 - 反復毒性の分子毒性学的理解の促進、及び、単回暴露データからの反復毒性予測に重要。
- 胎児発生過程におけるマスター遺伝子を基軸とした遺伝子発現ネットワークの網羅的解析:
 - 微分解析手法により、網羅的・効率的に発生マスター遺伝子の解析に成功し、有用な知見を得た。
- Percellome 3次元データ等の為の専用解析ソフトウェアの開発研究
 - 異種動物データの統合技術
 - 絶対量化されていない非Percellomeデータの絶対量推定技術
 - RSort改良
 - WebAPI改良
- システムトキシコロジー解析基盤の研究開発:
 - 状態制御遺伝子群推定アルゴリズムAGCT
 - オルソログ制御領域分析ソフトウェアSHOE
 - 遺伝子制御関係推定アルゴリズム
 - Web公開/Garuda Platform実装

36

参考資料

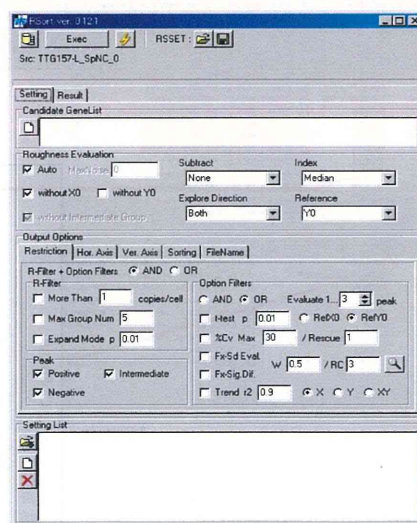
37

RSort Program by Ken-ichi Aisaki

- 3-dimensional surfaces are Sorted by its Roughness of the shape, detecting the position of + and - peaks.



- 凸凹の細かさでソート



38