

分担研究報告書

- 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
- 新型反復暴露実験と単回暴露実験の網羅的定量的遺伝子発現情報の対比による毒性予測の精緻化と実用版毒性予測評価システムの構築 -

分担研究課題：「システムトキシコロジー解析基盤の研究開発」

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

毒性機序の複雑性に対応すべく、大規模データ解析技術の開発として ensemble learning system の開発を進め、実際のゲノクスデータを用いた検証を進めた。ゲノム解析とその関連データベースの整備としては先行研究で開発したソフトウェアの一層の強化(軽量化、高速化)と Garuda プラットフォーム上への実装、一般公開を進めた。

A. 研究目的

本研究は、これまでの蓄積を基盤に、システム毒性学のさらなる発展と実用レベルに達する成熟化を目指し、その中で本プロジェクトの成果を国際的に大きく普及させることを目指していく。特に、本研究フェーズでは、技術実証のフェーズから、より現実的な応用を意識し、広範な化学物質の低濃度長期反復曝露時の生体毒性の計算機予測を可能とし、OECD AOP (Adverse Outcome Pathway) との連動性を高めた解析技術を開発する。

B. 研究方法

ここまでの研究では、解析の基本技術の開発を中心に行ってきたが、生体内分子相互作用ネットワークは、大規模データからの推定を行う方式であった。しかし、広範な毒性予測を行うには、事前に高精度な計算モデルを構築し、そのモデルと大規模データから推定された分子間相互作用の変化を比較参照しながらより精度の高い毒性予測を行う必要がある。さらに、マウスでの実験結果と人間での違いや、マウスを利用した毒性試験ができない場合に、どのように人間での毒性リスクを予測するかの技術を開発することがより重要性を増している。

そこで本研究計画では、主要な毒性に係るアウトカムに関連するモデルを構築

し、その挙動を予測するための技術と情報基盤群の開発を行うこととする。これは、これまでのプロジェクトが、最初に特定の化学物質を取り上げ、その影響を順次解析するという流れで研究を進めたアプローチとは、逆のアプローチであり、毒性アウトカム (Adverse Outcome) という生理学的な結果から、それを引き起こす原因にさかのぼるという方法論である(図1)。すでに、今までの研究で、化学物質からその影響を予測する方法は、一定の開発が進められており、その方法のさらなる洗練化は継続する必要があるものの、この段階で、逆側からのアプローチを新たに導入することで、全体の解析系が確実に連動し、実用的な結果をもたらすことをより確実にすると考える。

また、複数の化学物質の複合的效果を考える際に、Forward Effect Analysis のみでは、検討すべきターゲットの範囲が広範になると同時に、実際に Adverse Outcome として関連するターゲットはそのごく一部であるという極めて非効率な解析を行わざるを得ない。これが、今まで複合的な曝露に対して計算論的アプローチが十分な有効性を持ちにくかった理由の一つである。しかし、実際には知りたい Adverse Outcome は明確に定義することができ、そのような結果をもたらすであろう遺伝子や分子の変動は、一定の組み合わせに限定することが可能である。その組み合わせが、ある程度

広範囲にわたる場合においても、その範囲が定義されることは非常に重要である。これは、例えば、代謝工学で使われる Metabolic Flux Analysis(FBA)などの制約駆動型システム状態分析手法を、逆方向に利用するというイメージである。この考えをもとに、AOP の中間段階の分子の変動や遺伝子変動の注意すべきパターンを類型化し、そこから、複数の候補化合物の組み合わせを使った Forward Effect Analysis を実行することで、より効率的かつ精度の高い複合曝露の計算予測ができると期待される。

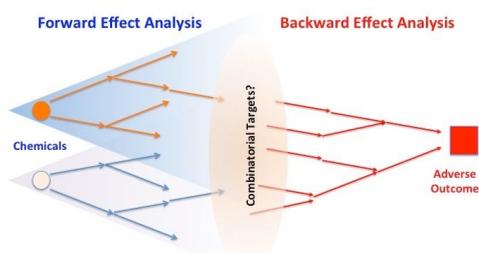


図 1 : Forward Effect Analysis と Backward Effect Analysis の融合

精密な計算機モデルとしては、(1)ミトコンドリアモデル、(2)肝毒性モデル、(3)皮膚毒性モデルを構築する。初期モデルは、文献情報やデータベースなどを利用して構築し、次の段階で、Percellome も含めた実験データを利用して精度向上を図る。このモデルは、分子間相互作用と遺伝子制御ネットワークを包含する大規模なモデルとなる。すでに我々は、EGFR Pathway, TLR Pathway, mTOR Pathway, Parkinson's Disease Pathway など高精度モデルの構築の経験があり、この経験とそこで開発した一連の技術を毒性モデルの開発に応用する。

(A) AOP 連携

Adverse Outcome Pathway(AOP)は、Pathway の名称を使っているものの、分子間相互作用ネットワークのレベルでの Pathway ではなく、より抽象的な、生理学的変化がどのように引き起こされるかを概念化したネットワーク化知識体系である。そこで、一連の毒性に関連する AOP を Garuda Platform 上におけるツールである PhysioDesigner で定義し、分子間相互作用ネットワークモデル構築ツールである CellDesigner によ

るモデルと連動させる。ここで重要なのが、分子レベルや遺伝子レベルでのどのような変動が、AOP レベルでの変動に関連するのかの同定と検証である。AOP レベルの記述が、生理学的なレベルであるので、最終的に分子レベルや遺伝子レベルのモデルでの予測を AOP レベルに連動させる必要がある。逆に、これが実現できれば、マウス実験からのヒトでの影響推定やマウスを使わない場合でのヒトでの影響推定を可能とする技術に一步踏み出すことができる。

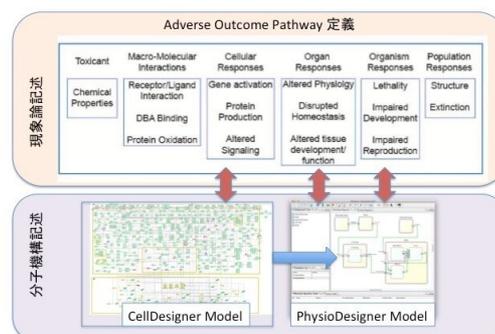


図 2 : 現象論的記述が主体の AOP 定義と分子機構記述モデルとの連携

(B) Garuda Systems Toxicology Platform の開発

これらの研究と今までの研究成果を統合的に運用し、さらに実用的な毒性予測研究に資することができるプラットフォームを開発する。基盤は、これまでの研究で開発をしている Garuda Platform として、そこに毒性研究に特化したツール群、データベースなどを装備し、標準運用手順(Standard Operating Procedure)を定義する。これによって、標準的な毒性の計算機予測の手順が定義される。これらの機能を実現したシステムは、Garuda Systems Toxicology Terminal として実用化される。(図 3)



図 3 : Garuda Systems Toxicology Terminal

本課題で、成し遂げようとしている目標は広範であり、多元的アプローチとそれらを統合することが必要となる。そのため、(1)大規模データ解析技術の開発と(2)ゲノム解析とその関連データベースの整備を行った。

(1) 大規模データ解析技術の開発

近年、大規模かつ多次元的な生物学データが蓄積されつつある。特に、化合物が毒性を引き起こすメカニズムは非常に複雑であり、Percellome等の化合物の毒性に関する発現データベースは、この複雑性を内包している。したがって、Percellomeデータベースから、有用な情報を抽出するためには、このようなデータの複雑性に対処できる解析法が必要不可欠である。しかしながら、このような複雑性の高いデータから有用な情報を引き出すことは、従来の研究で用いられてきた統計解析法などでは不可能である。

このようなデータの複雑性に対処するために、Machine learningの手法が活用されつつある。しかしながら、一つのMachine learningの手法のみを使用するだけでは、複雑性の高いデータの全貌を捉えることはできず、適切な解析は難しい。

このような問題に対しては、ensemble learningと呼ばれる、多数のmachine learningアルゴリズムを統合する手法が有用である。実際に、多数のmachine learningの手法を統合したIBM Watsonは、Jeopardyクイズショーにおいて、人間のチャンピオンに勝利するという成果を上げている。

そこで、今年度、我々は、複雑な毒性データのノイズに対処できる解析手法の確立を目的として、予測を行うのに適切でない情報を取り除く手法(特徴量抽出アルゴリズム)を実装した。また、データの複雑さに対してより適切に対処するために、多数の新しいmachine learningの手法の実装を行い、ensemble learning systemを拡張した。さらに、実装した特徴量抽出アルゴリズムとensemble learning systemの予測精度の検証を、化合物の構造情報とその化合物が抑制するシグナル伝達パスウェイに関するデータベースを用いて実施した。その結果、今回構築した解析システムにより、ある化合物の構造の情報から、その化合物がAhR nuclear receptorシグナリングパスウェイを抑制するかどうかについて、

精度の高い予測が出来ることを確認した。

(2) ゲノム解析とその関連データベースの整備

この領域では、従来から開発を行っていたACGTとSHOEのGaruda Platform上への実装を行い、引き続き機能強化を行った。これらのソフトウェアのGaruda Platformへの対応により、より広範な毒性解析パイプラインの構築が可能となる。今回は、特にプロモーター領域のホモロジー解析を行うツールSHOEの機能強化(軽量化及び高速化)に注力した(図5)。

Garuda Dashboard



図4: Garuda Dashboard上のACGT, SHOEとこれらに密に連動するCellDesignerのアイコン

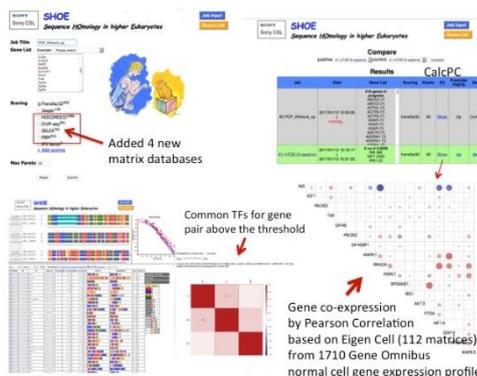


図5: SHOEの機能概要

C. 研究結果

化合物が毒性を引き起こすメカニズムは非常に複雑であり、Percellome等の化合物の毒性に関する発現データベースは、この複雑性を内包している。したがって、Percellomeデータベースから有用な情報を抽出するためには、このようなデータの複雑

性に対処できる解析法が必要不可欠である。これを実現するために、多数の machine learning 手法を統合して解析を行う ensemble learning system の開発を進めてきたが、今年度は既に実装済みの 58 種類の分類器に加え、新たに 124 種類の分類器を追加実装し、計 182 種類の分類器の並列実行による多数決で、最終的な予測を行えるように改良を加えた。このシステムを、大規模な薬剤投与下における発現データ (cmap, <https://www.broadinstitute.org/cmap/>) や化合物の構造情報とその化合物が抑制するシグナル伝達パスウェイに関するデータベース (TOX21, <https://tripod.nih.gov/tox21/challenge/>) を用いて、我々の解析パイプラインの精度の検証を行った。薬剤候補遺伝子を正確に予測できることを確認した。またデータに含まれるノイズを取り除き、予測の精度を向上させるために、特徴量抽出アルゴリズムとして 34 種類のアルゴリズムを実装した。

さらにゲノム解析の一環として、先行研究で作成した転写解析ツールデータに含まれるノイズを取り除き、予測の精度を向上させるプログラム ACGT 及びプロモーター領域のホモロジー解析を行うプログラム SHOE の機能強化(軽量化、高速化)と Garuda 準拠を行った。

ACGT は転写産物の動態から遺伝子間の相互作用を情報幾何学的に推定し、可視化する。これにより、ACGT で解析した遺伝子相互作用のうち重要な部分を、既存の大規模知識ベースや Pathway map 上に投射することで生体内での影響の推定が容易にするが、これを利用した TCDD と TCDF の発現解析を進めつつ、結果をフィードバックして ATCG の最適化を進めている。

また SHOE については一部の間接データの事前計算による軽量化やソースコードの見直しによる高速化といった機能強化を進めると共に、SHOE の Garuda 準拠を進め、一般配布バージョンをリリースした。

(1) 大規模データ解析技術の開発

今回、多数の machine learning の手法を統合して解析を行う、ensemble learning system の開発を行った。

(A) Ensemble learning system の拡張

今年度、多数の新しい machine learning の手法を実装し、ensemble learning system の拡張を行った。特に、今回、我々は、新たに、124 種類の分類器を、ensemble learning system 上に追加実装した。分類器とは、例えば、患者の検査データをもとにして、患者が、“疾患リスク群である”、か、“疾患リスク群でない”などの予測を行うものである。

現在、我々の ensemble learning system 上には、全部で 182 種類の分類器が実装されている(表 1)。この ensemble learning system では、これらの 182 種のアルゴリズムを並列に実行し、実行結果を統合して最終的な予測結果を生成する(図 6)。

Adaboost	AdaBoost.M1	AdaBoost.M2	AdaBoost.M3	AdaBoost.M4	AdaBoost.M5	AdaBoost.M6	AdaBoost.M7	AdaBoost.M8	AdaBoost.M9	AdaBoost.M10	AdaBoost.M11	AdaBoost.M12	AdaBoost.M13	AdaBoost.M14	AdaBoost.M15	AdaBoost.M16	AdaBoost.M17	AdaBoost.M18	AdaBoost.M19	AdaBoost.M20	AdaBoost.M21	AdaBoost.M22	AdaBoost.M23	AdaBoost.M24	AdaBoost.M25	AdaBoost.M26	AdaBoost.M27	AdaBoost.M28	AdaBoost.M29	AdaBoost.M30	AdaBoost.M31	AdaBoost.M32	AdaBoost.M33	AdaBoost.M34	AdaBoost.M35	AdaBoost.M36	AdaBoost.M37	AdaBoost.M38	AdaBoost.M39	AdaBoost.M40	AdaBoost.M41	AdaBoost.M42	AdaBoost.M43	AdaBoost.M44	AdaBoost.M45	AdaBoost.M46	AdaBoost.M47	AdaBoost.M48	AdaBoost.M49	AdaBoost.M50	AdaBoost.M51	AdaBoost.M52	AdaBoost.M53	AdaBoost.M54	AdaBoost.M55	AdaBoost.M56	AdaBoost.M57	AdaBoost.M58	AdaBoost.M59	AdaBoost.M60	AdaBoost.M61	AdaBoost.M62	AdaBoost.M63	AdaBoost.M64	AdaBoost.M65	AdaBoost.M66	AdaBoost.M67	AdaBoost.M68	AdaBoost.M69	AdaBoost.M70	AdaBoost.M71	AdaBoost.M72	AdaBoost.M73	AdaBoost.M74	AdaBoost.M75	AdaBoost.M76	AdaBoost.M77	AdaBoost.M78	AdaBoost.M79	AdaBoost.M80	AdaBoost.M81	AdaBoost.M82	AdaBoost.M83	AdaBoost.M84	AdaBoost.M85	AdaBoost.M86	AdaBoost.M87	AdaBoost.M88	AdaBoost.M89	AdaBoost.M90	AdaBoost.M91	AdaBoost.M92	AdaBoost.M93	AdaBoost.M94	AdaBoost.M95	AdaBoost.M96	AdaBoost.M97	AdaBoost.M98	AdaBoost.M99	AdaBoost.M100	AdaBoost.M101	AdaBoost.M102	AdaBoost.M103	AdaBoost.M104	AdaBoost.M105	AdaBoost.M106	AdaBoost.M107	AdaBoost.M108	AdaBoost.M109	AdaBoost.M110	AdaBoost.M111	AdaBoost.M112	AdaBoost.M113	AdaBoost.M114	AdaBoost.M115	AdaBoost.M116	AdaBoost.M117	AdaBoost.M118	AdaBoost.M119	AdaBoost.M120	AdaBoost.M121	AdaBoost.M122	AdaBoost.M123	AdaBoost.M124	AdaBoost.M125	AdaBoost.M126	AdaBoost.M127	AdaBoost.M128	AdaBoost.M129	AdaBoost.M130	AdaBoost.M131	AdaBoost.M132	AdaBoost.M133	AdaBoost.M134	AdaBoost.M135	AdaBoost.M136	AdaBoost.M137	AdaBoost.M138	AdaBoost.M139	AdaBoost.M140	AdaBoost.M141	AdaBoost.M142	AdaBoost.M143	AdaBoost.M144	AdaBoost.M145	AdaBoost.M146	AdaBoost.M147	AdaBoost.M148	AdaBoost.M149	AdaBoost.M150	AdaBoost.M151	AdaBoost.M152	AdaBoost.M153	AdaBoost.M154	AdaBoost.M155	AdaBoost.M156	AdaBoost.M157	AdaBoost.M158	AdaBoost.M159	AdaBoost.M160	AdaBoost.M161	AdaBoost.M162	AdaBoost.M163	AdaBoost.M164	AdaBoost.M165	AdaBoost.M166	AdaBoost.M167	AdaBoost.M168	AdaBoost.M169	AdaBoost.M170	AdaBoost.M171	AdaBoost.M172	AdaBoost.M173	AdaBoost.M174	AdaBoost.M175	AdaBoost.M176	AdaBoost.M177	AdaBoost.M178	AdaBoost.M179	AdaBoost.M180	AdaBoost.M181	AdaBoost.M182
----------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

表 1 : 今回拡張を行った ensemble learning system 上に実装されている、クラス分類器

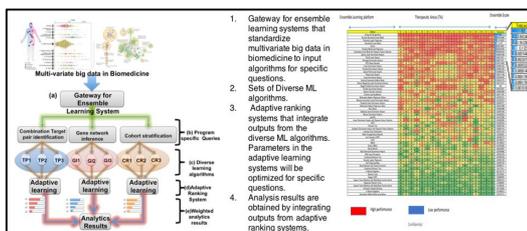


図 6 : Ensemble learning system

(B) 特徴量抽出アルゴリズムの実装
今年度、データに含まれるノイズを取り除き、予測の精度を向上させることを目的として、複数の特徴量抽出アルゴリズムの実装を行った。特徴量抽出アルゴリズムとは、予測を行うのに重要な情報を選択する手法である。このアルゴリズムにより、不要な情報によるノイズを取り除くことが出来、

また、情報を絞り込むため、予測を行う際の計算量を低減させることが出来る。

今回、3 4 種の特徴量抽出アルゴリズムを実装した(表 2)。この内、10 種のアルゴリズムは、特徴の重要度を推定する、Relief アルゴリズムである(図 7)。

MyopicReliefF	UniformAccuracy	EqualGini
ReliefFavgC	UniformDKM	EqualHellinger
ReliefFbestK	UniformGini	EqualInf
ReliefFdistance	UniformInf	GainRatioCost
ReliefFexpC	Accuracy	ImpurityEuclid
ReliefFmerit	DistAngle	ImpurityHellinger
ReliefFpa	DistAUC	InfGain
ReliefFpe	DistEuclid	MDS
ReliefFmp	DistHellinger	
ReliefFsqrDistance	DKM	
ReliefKukar	DKMcost	
Relief	EqualDKM	

表 2：今回実装を行った特徴量抽出アルゴリズム

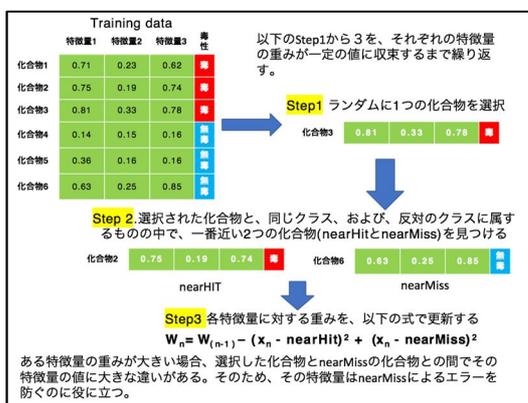


図 7：特徴量抽出アルゴリズム(Relief)

この図に示すように、Relief アルゴリズムは、3つの手順で構成される。まず、手順1では、データからランダムに1つの化合物を選択する。手順2では、選択された化合物と、同じクラス、および、反対のクラスに属するものの中で、一番近い2つの化合物(nearHit と nearMiss)を見つける。nearHit と nearMiss に注目するのは、この2つの分類は間違えやすく、この2つを正確に分類することが、精度の高い予測のために重要であるからである。この2つを正確に分類できる特徴量に、図7の式に従って、大きな重みをかける。手順3で、このウェイトを全ての特徴量について更新する。それぞれの特徴量の重みが一定の値に収束するまで、手順1、2、そして、3を繰り返す。

返す。

ある特徴量の重みが大きい場合、選択した化合物と nearMiss の化合物との間でその特徴量の値に大きな違いがある。そのため、その特徴量は nearMiss によるエラーを防ぐのに役に立つ。この例では、特徴量1が、nearHit と nearMiss を正確に区別するのに、最も有用なものとなる。

(A)、(B)を統合した解析システムを構築した(図8)。この解析システムでは、まず、入力データに対して特徴量抽出を行う。その後、抽出した特徴量に対して、多数の machine learning アルゴリズムを並列で走らせ、その結果を統合して予測を行う。

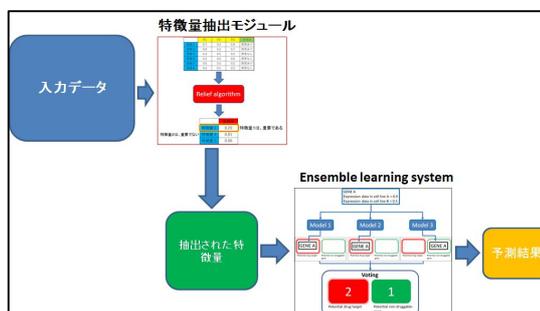


図 8：特徴量抽出と ensemble learning system を基にした統合解析システム

今回、化合物の構造情報とその化合物が抑制するシグナル伝達パスウェイに関するデータベース (TOX21, <https://tripod.nih.gov/tox21/challenge/>) を用いて、我々の解析パイプラインの精度の検証を行った(図9)。

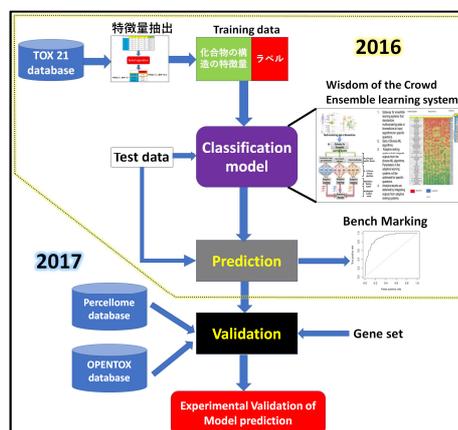


図 9：Tox21 データベースを使用した解析システムの予測精度の検証

このデータベースには、12,707の化合物（トレーニングデータとしては12,040化合物が、テストデータとしては647化合物が与えられている）の構造に関する情報と、これらの化合物が、AhR nuclear receptor signaling pathwayを抑制するかどうかについての情報が含まれる。検証の結果、今回開発した、我々の解析システムの予測精度については、area under the ROC curveの値が0.901であった（図10）。これは、TOX21 challenge 2014の全参加チーム（35チーム）の内、上位4位に位置する精度である（一位のチームが6つモデルを提出しているため、モデルでの順位は9位である）。以上の結果は、我々の解析システムが、ある化合物の構造の情報をもとに、その化合物がシグナル伝達パスウェイを抑制するかどうかについて、正確に予測出来る可能性があることを示唆する。

今後、実装した解析システムを、大規模な毒性データ（PerceLLome データベース）に対して使用し、それぞれの化合物の毒性に関わる重要遺伝子の推定に用いる予定である。また、2017年度は、今年度にTOX21データに対して作成したモデルの精度について、PerceLLome データやOPENTOX データなどの毒性に関するオミックスデータを用いて詳細に検証を行う（図9）。さらに、今後、deep learning の手法を実装し、ensemble learning systemの拡張を行う予定である。

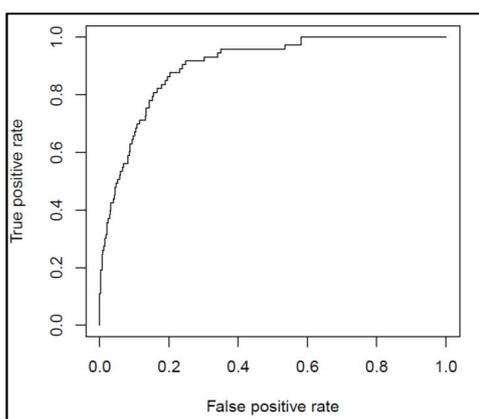


図10：我々の解析システムの予測精度の検証結果

（2）ゲノム解析とその関連データベースの整備

先行研究で作成したソフトウェアのうち、特にプロモーター領域のホモロジー解析を行うツールSHOEの機能強化（軽量化及び高速化）を検討し、同時にGaruda Platform準拠を完了した。

例えば、複数の遺伝子間の共通のMOTIFの柔軟な解析を可能とするなどの機能を拡張した。（図11）

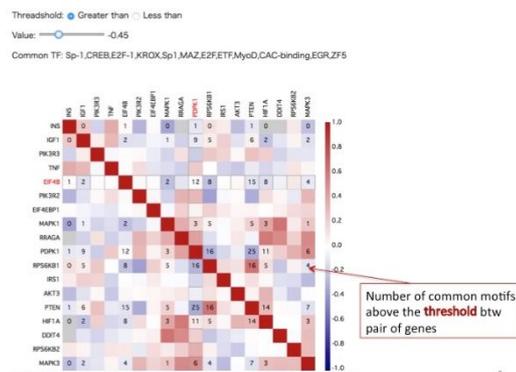


図11：SHOEの共通MOTIF解析機能

さらに、GARUDA上に実装されたことにより、PerceLLome データベースから、SHOEに解析対象遺伝子群リストが、送られ、それらの共通MOTIF解析が実施される。（図12）

PerceLLome gadget sends data to SHOE

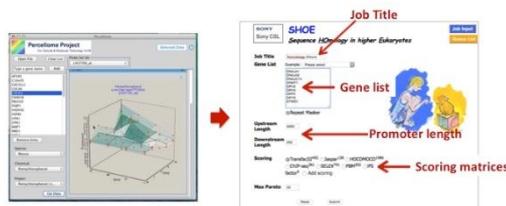


図12：PerceLLomeからSHOEへの連携

抽出された遺伝子リストをPerceLLome ガジェットから受け取ったSHOEは、共通MOTIF解析、ホモロジー解析など一連の解析を行う。（図13）

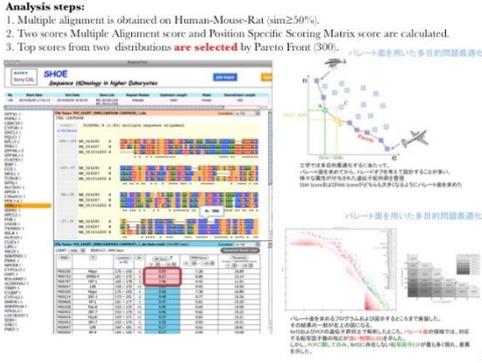


図 1 3 : SHOE での解析例

この結果を用いて、Reactome データベースから関連する Pathway のデータを取得して、それを CellDesigner に送り、Pathway 解析を可能とした。(図 1 4)

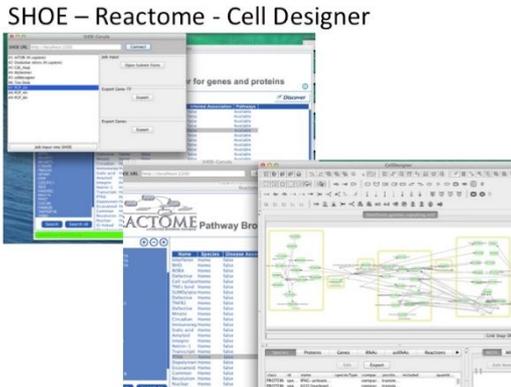


図 1 4 : SHOE-Reactome-Cell Designer の連携

この段階で、Percellome, Shoe, Reactome, CellDesigner という四つの別個に開発されたソフトウェアの連動が実現している。

さらに、この途中のプロセスで、特定の遺伝子に関する詳細情報を参照しようと思えば、Garuda 上の遺伝子関連データベースなどにアクセスし必要な情報を得ることができる。その一例として、SHOE から Wolfram alpha を利用している状態を示す (図 1 5)

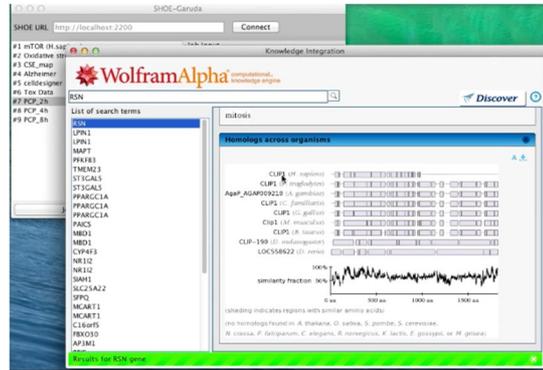


図 1 5 : SHOE から Wolfram Alpha を利用して、遺伝子関連情報を参照している。

さらに Garuda 2.0 では、これらの連続した作業プロセスのログがとられ、それをレシピ化することができる。(図 1 6)



図 1 6 : Garuda レシピ

さらに、ACGT に関して一連の機能強化を行った。ACGT は、Garuda platform に完全準拠となり広範なソフトウェア群との連動が可能となった。(図 1 7)

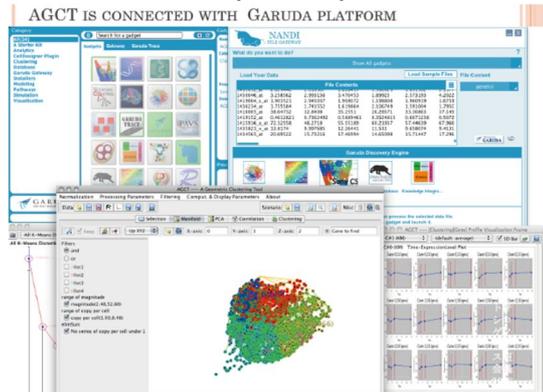


図 1 7 : Garuda 準拠した ACGT

また、従来の高次多様体の 3 次元表示から、2 次元上でのクラスタリング表示が可能となった。これにより、クラスター関連などから機能構造の推定などが容易になると

考えられる。(図18)

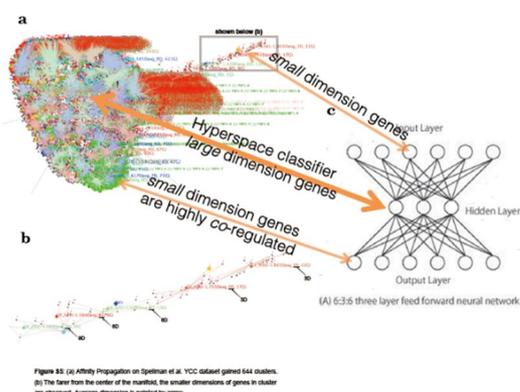


図18: ACGT解析から機能構造の推定

この際、詳細な議論のためには、精密な Pathway 解析が必要となるが、これは、すでに Garuda 化されている CellDesigner と連動することで、可能となる。

TCDD-TCDF GENE CLUSTERING AUTOMATICALLY LOADED ON CELLDISIGNER

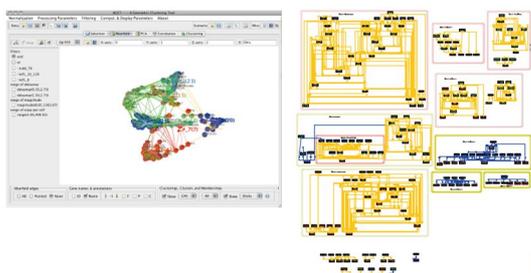


図19: ACGTでの解析から抽出された遺伝子群を CellDesigner 上にマッピングし精密な Pathway 解析を行う。

D. 考察

複雑な毒性機序の解析に対応する ensemble learning system の開発を継続し、精度や感度の性能向上を確認した。また一般公開に向けて既存の解析ソフトウェアの機能強化(軽量化、高速化)と Garuda Platform 準拠による他ソフトウェアとの連動性強化を実施し、一般向けの版をリリースしてオープン環境における毒性解析パイプラインの構築に向け、大きく進展した。

E. 結論

システムトキシコロジー解析技術の基盤整備及び応用開発についても予定通り推移し

ており、一般向けのリリース版も完成した。これらを基盤にプロジェクトの最終目標の達成、即ち毒性解析パイプラインの構築を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kun-Yi Hsin; Yukiko Matsuoka; Yoshiyuki Asai¹; Kyota Kamiyoshi; Tokiko Watanabe; Yoshihiro Kawaoka and Hiroaki Kitano. systemsDock: a web server for network pharmacology-based prediction and analysis. Nucleic Acids Research. doi: 10.1093/nar/gkw335, published online Apr. 29, 2016.

2. 学会発表

北野宏明. システム毒性. 第105回日本病理学会総会, 診療領域別講習会特別プログラム研究講演会10, 病理学を基盤とした生物学・システムバイオロジーとの融合による毒性学の最適化: Phenomics から Genomics へ、そして Phenomics へ, 仙台国際センター, 宮城, May 13, 2016. (invited)

北野宏明. システム医科学におけるオープンイノベーションを促進するガルーダ・プラットフォーム. 第327回CBI学会講演会 システムバイオロジーの最新動向, 東京大学山上会館, 東京, May 24, 2016. (invited)

北野宏明. Garuda Platform for Open Innovations in Systems Medicine. 第43回東京大学医科学研究所創立記念シンポジウム「マルチオミックス解析から医療へ」, 東京大学医科学研究所附属病院, 東京, June 4, 2016. (invited)

北野宏明. 疾患とシステムバイオロジー. 第17回 Atherosclerosis and Biolipid Conference, ヒルトン東京お台場, 東京, Aug. 6, 2016. (invited)

北野宏明. システムバイオロジーの展

開と Human Immunology への可能性. 第
44 回日本臨床免疫学会総会, 京王プラ
ザホテル, 東京, Sep. 8, 2016.
(invited)

北野宏明. システムバイオロジーの可
能性. 日本神経消化器病学会、消化器
心身医学研究会、機能性ディスペプシ
ア研究会、IBS 研究会 合同学術集会
2016, 北海道大学医学部学友会館 フ
ラテ, 北海道, Sep. 9, 2016.
(invited)

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし