

若手研究者インターナショナル・トレーニング・プログラム(ITP)

バイオインフォマティクスとシステムズバイオロジーの国際連携教育研究プログラム 応募書類

| |
|--|
| Name: 高橋圭一郎 |
| Title: 生体ネットワーク間の相互作用構造の解析 |
| Institute: 京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター |
| Partner institute of your choice : Theoretical Biophysics, Institute of Biology, Humboldt University |
| Duration of your choice: 2012年1月11~2012年4月4日 |
| Plan : 滞在目的 応募者が滞在希望をするドイツ・フンボルト大学の Edda Klipp 教授の研究室(Theoretical Biophysics)では、システムズバイオロジー[1]をキーワードに研究がなされている。従来の分子生物学が、遺伝子、RNA、タンパク質、代謝産物など個々の生命の「部品」の性質や機能を明らかにしてきたのに対し、システムズバイオロジーは、これらの「部品」がどのように相互作用ネットワークを構築し、また機能することで、高度な生命システムとして成り立っているのかを解き明かそうとする試みである。すなわち、システムズバイオロジーは、生物学実験によりこれまでに大量に蓄積されてきたトランスクリプトーム、メタボローム、プロテオーム、インタラクトームなどのオミクス情報を、情報工学・化学・物理学など様々な分野の知識と技術を用いて、システムティックに理解しようとするものである。 Edda Klipp 教授の研究室では、このシステムズバイオロジーをキーワードに、多岐にわたるプロジェクトが進行している。酵母の糖代謝をシグナリングパスウェイと関連づけることで酵母の環境変化への適応を解明する研究、複数の酵母細胞の細胞間通信を制御することで論理回路を構築しホルモン反応経路や浸透圧 HOG 経路などのシグナリングパスウェイを解明する研究、システムズバイオロジーの医学応用としての大腸癌の分子診断や幹細胞の研究、ミトコンドリアの代謝のモデル化による呼吸やエイジングの解明などが行われている。一方、KEGG などのデータベースから、シグナリングパスウェイ、遺伝子制御ネットワーク、代謝パスウェイを可視化するツールの開発や、ネットワークの振る舞いをシミュレートする研究も行われている。 応募者はこれまでに、生物学データに対する知識発見技術の開発として、データマイニング技術の1つである頻出アイテムセットマイニングに注目してきた。具体的には、頻出アイテムセットマイニングを応用し、マイクロアレイの発現データから、バイクラスタと呼ばれる特徴的な部分クラスタ（遺伝子群と実験条件群からなる発現プロファイル）を抽出する手法の開発を行ってきた[2]。このように抽出されたバイクラスタの遺伝子群は、同一の転写因子の影響を受けている可能性や、代謝ネットワークの代謝経路の中で一連の反応に関係している可能性が考えられる。これは、それぞれのバイクラスタの生物学的機能を明らかにするためには、遺伝子制御ネットワークや代謝ネットワークの観点から解釈することの重要性を意味している。 そこで、応募者は、Edda Klipp 研究室において、生物物理学や情報工学に基づいた生体ネットワークの解析法について新たな知識と技術を習得することで、バイクラスタの機能解析について新たな知見を得ることを滞在目的とする。また、学生やポスドクなどと交流を深めることで今後の研究の人脈ネットワークの構築を行うとともに、ディスカッションを通じてコミュニケーション能力を向上させることも目的としている。 |

Plan (Continued)

研究計画

代謝ネットワークとは、代謝産物の反応ネットワークであり、タンパク質の触媒作用により反応が促進される部分ネットワークの存在が知られている。更には、代謝ネットワークに関連するタンパク質の振る舞いは、シグナリングネットワークや遺伝子制御ネットワークに部分的に影響を受けていることも知られている。したがって、代謝ネットワークの遺伝子解析だけでは、生体ネットワークを説明するのに不十分である。そのため、代謝ネットワークの振る舞いをより正確にモデル化するには、シグナリングネットワークや遺伝子制御ネットワークという上位層のネットワークの影響下での、下置層としての代謝ネットワーク、すなわち、2つの階層のネットワークの作用を研究する理解する必要性がある。

そこで、応募者は、(1) まず上位層ネットワーク (シグナリングネットワーク・遺伝子制御ネットワーク) と下位層ネットワーク (代謝ネットワーク) をモデル化する手法の研究を行い、(2) 次に、上位層ネットワークと下位層ネットワークの作用についてモデルを拡張することを試みる。(3) 最後にバイクラスタの遺伝子の情報をモデルと関連付けることを試みる。

(1) 生体ネットワークをモデル化する手法としては、特定の小さな部分ネットワークパスに注目した手法と、より大きなネットワークをモデル化する手法に大別できる。特定の部分ネットワークをモデル化する手法では、微分方程式を用いたモデル化が行われ、分子濃度の量的情報を用いた高精度な振る舞いの予測が行われる。一方、大きなネットワークをモデル化する場合、通常は全ての反応速度論パラメータを取得することが困難であるため、流速均衡解析、ペトリネット、ブーリアンネットワークなどによる構造的なモデル化が行われる。近年は、KEGG、Reactome、Pathway Interaction Database などの大規模なデータベースが構築されたこともあり、後者のモデル化が注目を浴びている。Edda Klipp 教授の研究室では、libScopes[3]と呼ばれるブーリアンネットワークを用いて、シグナリング、遺伝子制御、代謝パスウェイをモデル化する研究を行っている。応募者は、このブーリアンネットワークの手法を習得する。

(2) libScopes は、SBML と呼ばれるデータベースの XML ファイルを用いて、ブール関数を自動的に生成し、ブーリアンネットワークを構築することが出来るプログラムである。しかしながら、シグナリングネットワーク、遺伝子制御ネットワーク、代謝ネットワークに対して個別にブーリアンネットワークを生成することは出来ても、複数のネットワークを同時に扱うことはできない。つまり、上位層ネットワークと下位層ネットワークを同時に解析することは出来ない。したがって、この libScopes の拡張を行うことで、これを可能にする。

(3) 最後に、libScopes のブーリアンネットワークのノードとバイクラスタの遺伝子を関連付け、ネットワークの時系列の振る舞いと、バイクラスタの遺伝子の振る舞いの比較を行う。

[1]H. Kitano (2002). Systems Biology: A brief overview, *Science*, 295, 1662-1664

[2]K. Takahashi, I. Takigawa and H. Mamituka (2012). MIAMI: Mining all biclusters by maximal frequent itemset mining, *Nucleic Acids Res*, submitted(Webserver issue)

[3]T. Handorf and E. Klipp (2011). Modeling mechanistic biological networks: An advanced Boolean approach, *Bioinformatics*, 28(4), 557-563.