

第6回システムバイオロジー研究会 開催のお知らせ

日時 2005年3月4日(金) 13:00~17:00 (12:30 受付開始)

場所 千里ライフサイエンスセンター 会議室 903/904

(<http://www.senri-lc.co.jp/lc-index.html>)

参加費 学会員(正会員・学生会員含む)は無料

賛助会員は一口につき一名無料

非学会員 一般 ¥2,000.-

学生 ¥1,000.-

連絡先: 三菱スペースソフトウェア・慶應義塾大学

杉本昌弘 msugi@sfc.keio.ac.jp

多数の参加をお待ちしております。

[スケジュール]

12:30 - 13:00 受付

13:00 - 13:10 開会アナウンス

[招待講演]

13:10 - 13:50 メタボローム解析からみた代謝ネットワークの冗長性

西岡 孝明 12

(1 京都大学・農学研究科、2 慶應大学・先端生命科学研)

13:50 - 14:30 Digital Differential Display で見えてきたES細胞の秘密

山中 伸弥 1

(1 京都大学・再生医科学研究所/再生誘導研究分野)

[新研究会(情報処理学会)の紹介]

14:30 - 15:00 「バイオ情報学」研究会へのいざない

石井 信 1

(1 奈良先端科学技術大学院大学)

[休憩]

15:00 - 15:15

[一般講演]

15:15 - 15:40 大腸菌細胞のモデル化に向けて

森 浩禎 12

(1 奈良先端科学技術大学院大学・遺伝子教育研究センター, 2 慶應義塾大学・先端生命科学研究所)

15:40 - 16:05 トランスクリプトーム形成に関する熱力学的モデル

小西 智一 1

(1 秋田県立大学・生物資源科学部/地域共同研究センター)

16:05 - 16:30 同位体標識を用いた大腸菌中心炭素代謝における代謝流束解析

戸谷 吉博 12, 石井 伸佳 13, 清水 和幸 14, 富田 勝 12

(1 慶應義塾大学・先端生命科学研究所, 2 同・環境情報学部, 3 同・政策メディア研究科,
4 九州工業大学・生命情報工学科)

16:30 - 16:55 動径基底関数ネットワークを用いた速度論的パラメータの推定

松原 嘉哉 12, 菊地 進一 12, 杉本 昌弘 13, 富田 勝 12

(1 慶應義塾大学・先端生命科学研究所, 2 同・環境情報学部, 3 三菱スペース・ソフトウェア)

[要旨]

[招待講演]

メタボローム解析からみた代謝ネットワークの冗長性

西岡孝明 12

1 京都大学・農学研究科, 2 慶應義塾大学・先端生命科学研

遺伝子発現や蛋白質は、互いに無数の相互作用ネットワークによって関係付けられ、また制御されている。しかし、それら1つ1つのリンク（相互作用）を生化学的に理解することがほとんどできていないので、新たなリンクの存在を予測したり、システムとして取り扱うことは極めて困難である。

それに対して、代謝反応ネットワークでは各リンクやノードが生化学的に定義してあるので、遺伝子発現や蛋白質相互作用のネットワークを代謝反応ネットワークと関連付け、参照することによって、リンクを理解し予測することが可能になる。メタボローム解析への期待も実はここにあるといえる。

このような視点から代謝反応ネットワークの特性を挙げると、冗長である、代謝制御がある、化学反応である、の3つであろう。いずれもゲノム情報から直接理解したり、推定することができない性質である。講演では、このような性質がメタボローム解析データにどのように反映し、解析できるのかについて紹介する。

Digital Differential Display で見えてきた ES 細胞の秘密

山中伸弥 1

1 京都大学 再生医科学研究所 再生誘導研究分野

胚性幹 (ES) 細胞の高い増殖能や分化全能性の維持機構を理解するために、ES 細胞で特異的に発現している遺伝子群の同定を試みた。ES 細胞に由来する

Expressed sequence tag (EST) 約3万クローンと他の臓器、組織に由来する EST 約100万クローンを同じ遺伝子ごとにクラスタリングし、Digital Differential Display により発現頻度を比較した。

その結果 ES 細胞由来の EST ライブラリーにのみに含まれている機能未知遺伝子を20個以上同定した。これらの機能解析を行った結果、ES 細胞の高い増殖能と分化全能性のそれぞれの鍵を握る遺伝子の特定に成功し、ERas および Nanog と命名した。同様の In silico アプローチが、他の疾患関連遺伝子や創薬標的遺伝子の同定にも応用できると期待される。

[新研究会の紹介]

「バイオ情報学」研究会へのいざない

石井信 1

1 奈良先端科学技術大学院大学

生物は巧妙なプログラム内蔵型計算機とみなすことができ、また近年、多種の生命科学情報が急激な増加を示している。こうしたことは、21世紀の生命科学が情報科学抜きでは最早議論できないことを示唆しており、バイオインフォマティクス研究の重要性を示唆している。

情報処理学会では、2005年度より、情報処理研究者側から見たバイオインフォマティクスの諸問題を議論することを主眼とした新しい研究会「バイオ情報学」を発足する予定である。

本発表では、この研究会の背景、狙い、活動予定などを紹介した後で、発表者自身の最近の研究についても補足的に紹介する。網羅的遺伝子発現解析における、クラスタ解析、可視化などの手法について述べ、実際の癌関連データへの応用を示す。次に、生命現象のマクロスコピックな理解を目的としたシステム同定法について述べ、バクテリアの細胞周期制御解析への応用を示す。最後に、いわゆるシステム生物学研究について、神経細胞の成長を題材として、生化学モデルと物理モデルの統合モデルについて簡単に紹介する。

[一般講演]

大腸菌細胞のモデル化に向けて

森 浩禎 12

(1 奈良先端科学技術大学院大学・遺伝子教育研究センター

2 慶應義塾大学・先端生命科学研究所)

我々は、これまで大腸菌の完全な理解を目指したポストゲノム研究の一環として以下の研究開発を進めて来た。

- 1) 全予測遺伝子クローンおよび破壊株ライブラリーの構築
- 2) 転写制御ネットワーク解析 (DNA microarray 解析)
- 3) タンパク質相互作用ネットワーク解析
- 4) タンパク質局在性解析
- 5) データベース開発および公開 (GenoBase, <http://ecoli.aist-nara.ac.jp>)

以上に加えて、細胞内生命活動をシステムとして捉えることを目指して、定量的な解析を始めた。遺伝子クローンより目的の酵素タンパク質を選択し、His タグを利用したタンパク質精製を行い、抗体を作製する。その抗体を用いて、細胞内酵素タンパク質の濃度測定を行うものである。現在、解糖系および TCA 回路の酵素群の定量を進めている。Isozyme も含めて 74 酵素タンパク質に対する抗体を準備し、現在はそのうち 28 酵素に関しての定量が可能となっている。我々の取り組みの現状を紹介し、情報共有など、今後について議論したい。

トランスクリプトーム形成に関する熱力学的モデル

小西智一 1

(1 秋田県立大学 生物資源科学部/地域共同研究センター)

ゲノムには遺伝情報のおそらく全てがエンコードされている。このシステムについて、ネットワーク等のモデルを用いて、トップダウンに解析するアプローチがよく行われている。こうしたアプローチにありがちな問題は、方法が非線形であるところに起因する、解釈の再現性あるいは客観性の低さにある。同様な問題はトランスクリプトームのデータ解析にも見られる。結果を実験間でシームレスに比較したり、得られた知見を統合することは、これまで困難だった。もちろんこうした困難さは、増大するデータを効率よくサマライズしたり、知見を抽出することへの障壁である。

トランスクリプトームがどう形成されるのかを、ゲノムの塩基配列と細胞内の因子からボトムアップで説明するモデルを紹介する。熱力学上の、線形で定量性のある方程式を用いるため、データの定量的な取り扱いが可能になる。併せて、このモデルの妥当性を支持する複数の実験結果を示す。

同位体標識を用いた大腸菌中心炭素代謝における代謝流束解析

戸谷吉博 12, 石井伸佳 13, 清水和幸 14, 富田勝 12

(1 慶應義塾大学・先端生命科学研究所, 2 同・環境情報学部, 3 同・政策メディア研究科, 4 九州工業大学・生命情報工学科)

培養環境の変化や、特定の遺伝子の破壊などによる、細胞内代謝の変化を定量的に解析することは、細胞の代謝調節制御機構を解明する上で、また、工学的あるいは医学的な応用の観点からも、大変重要である。そこで以前より、細胞の代謝流束分布を求める方法として、物質収支と代謝量論式を利用した手法が用いられてきた。

しかし、この方法は、回路を含む代謝経路や、分岐してまた合流するような代謝経路において、代謝量論係数行列が特異になり、計算ができなくなるという問題があった。近年、この問題を克服する手法として、炭素同位体を利用されている。基質炭素源の一部を ^{13}C で標識し、細胞内代謝物の同位体分布を測定することで、より多くの情報を解析に利用することができる。一般に、GC/MS や NMR によって測定された細胞内のタンパク質を加水分解して得られるアミノ酸の同位体分布の情報が解析に利用されているが、この方法は、連続培養にしか適用できず、産業応用上重要な回分培養などには適用できない。本研究では、CE/MS が細胞内代謝物の同位体分布を直接測定できることに着目し、代謝流束分布推定のための新しいアルゴリズムを開発した。現在我々が開発している推定システムと、本システムを利用した大腸菌中心炭素代謝における解析を紹介する。

動径基底関数ネットワークを用いた速度論的パラメータの推定

松原嘉哉¹², 菊地進一¹², 杉本昌弘¹³, 富田勝¹²

(¹ 慶應義塾大学・先端生命科学研究所, ² 同・環境情報学部, ³ 三菱スペース・ソフトウェア)

動的な生化学反応のシミュレーションは、基質や生成物や酵素を変数として、物質の反応を常微分方程式などの形で表される反応速度式で表し、数値積分することで時間発展に伴う物質の変化、すなわち時系列を得ることで行われる。

反応速度式には多くの速度論的パラメータが必要であるが、測定不可能な速度論的パラメータも存在し、実験から全てのパラメータを同定することは不可能である。そこで、適切なモデルを作るためには、物質の濃度時系列からパラメータを推定する手法が欠かすことができない。本研究は、人工ニューラルネットワークの一種である動径基底関数ネットワークを大域的最適化手法としてパラメータ推定に適用した。結果、近年盛んに用いられている遺伝的アルゴリズムで得られたパラメータと同等、またはそれ以上に誤差の小さいパラメータを、2.0 倍の計算スピードと 1.5 倍の収束率で探索することに成功した。