

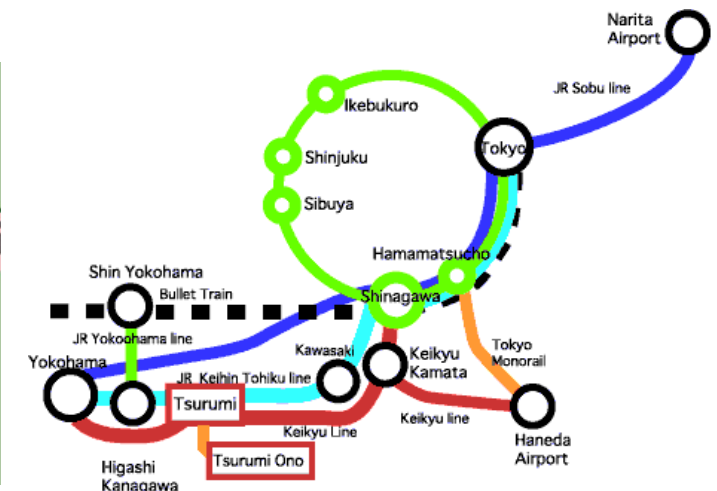
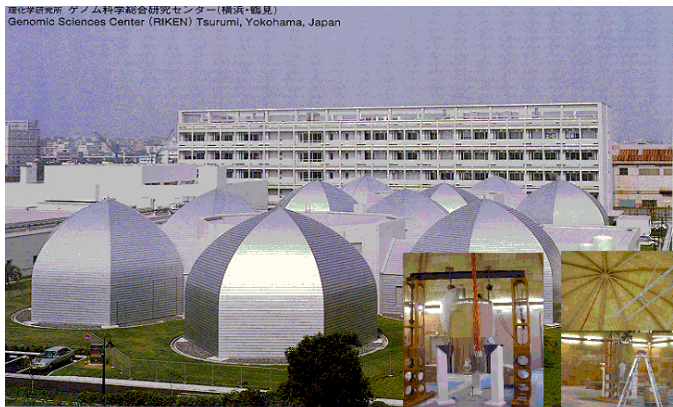
ポストゲノム時代の生命知識科学

-生命情報から生命知識へ-

理化学研究所
ゲノム科学総合研究センター
ゲノム情報科学研究グループ
プロジェクトディレクター

理研ゲノム科学総合研究センター (GSC)

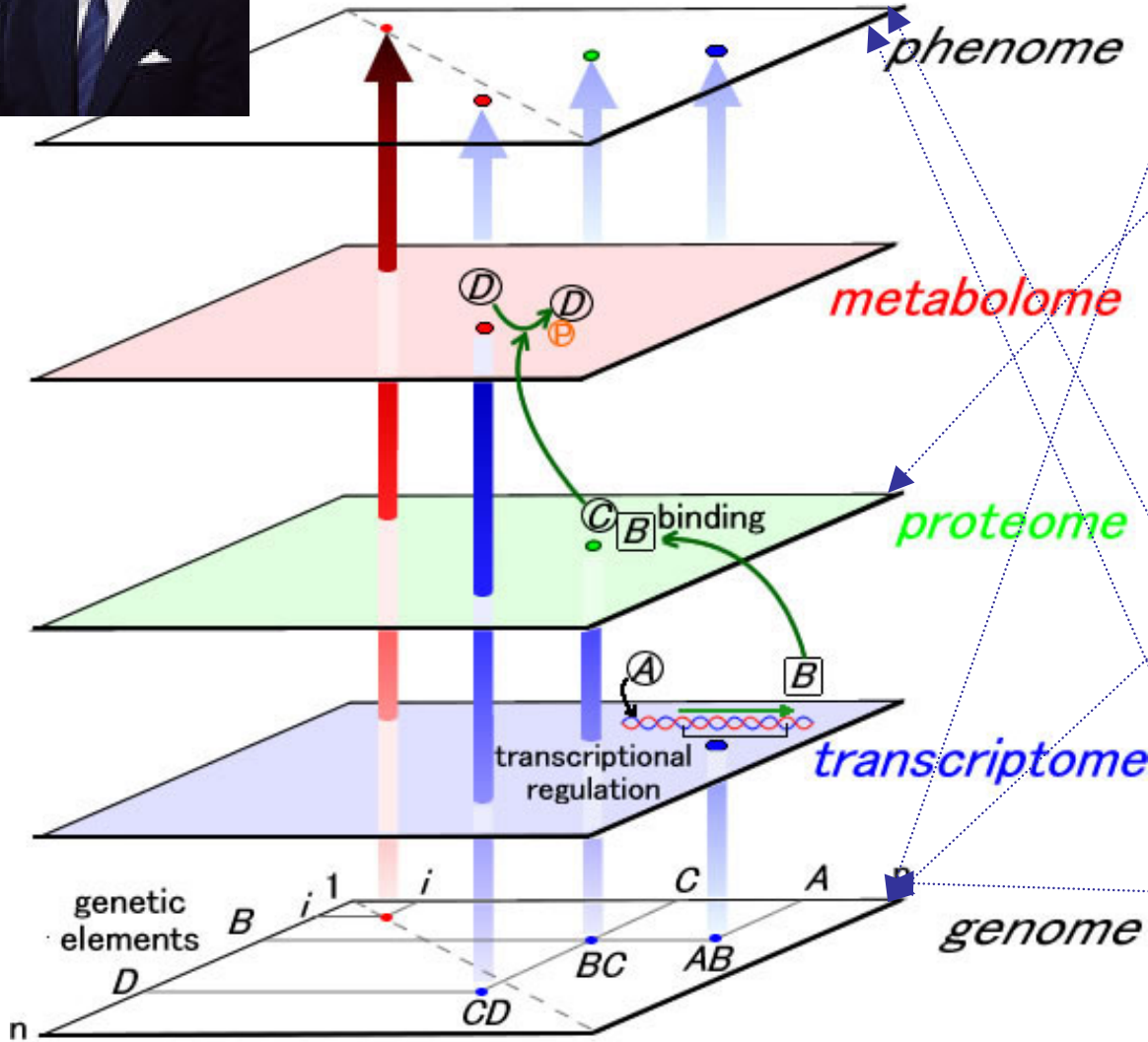
- 開所 1998
- 横浜キャンパス移転 (2000年10月)
- 研究グループ
 - 遺伝子構造・機能研究グループ (1998)
 - タンパク質構造・機能研究グループ (1998)
 - ゲノム構造情報研究グループ (1998)
 - 動物ゲノム機能情報研究グループ (1999)
 - 植物ゲノム機能情報研究グループ (1999)
 - **ゲノム情報科学研究グループ (2000)**



OMIC SPACE (和田昭允2003)



↓ゲノム科学総合研究センター (GSC)



遺伝子構造・機能研究グループ

タンパク質構造・機能研究グループ

ゲノム構造情報研究グループ

動物ゲノム機能情報研究グループ

植物ゲノム機能情報研究グループ

ゲノム情報科学研究グループ

Genome Exploration Research Group Project Director Yoshihide Hayashizaki, M.D., Ph.D.	Genome Resource Exploration Team Team Leader Y. Hayashizaki, M.D., Ph.D.
	Genome Structure Exploration Team Team Leader Y. Hayashizaki, M.D., Ph.D.
	Genome Informatics Exploration Team Team Leader Jun Kawai, Ph.D.
	Genome Function and Technology Exploration Team Team Leader Harukazu Suzuki, Ph.D.
Protein Research Group Project Director Shigeyuki Yokoyama, D.Sci. Deputy Project Director Hiroshi Hirota, D.Sci.	Computational Proteomics Team Team Leader Yo Matsu, Ph.D.
	Protein Function Team Team Leader H. Hirota, D.Sci.
	Protein Structure Team Team Leader S. Yokoyama, D.Sci.
	Stable Isotopes Team Team Leader Yutaka Mitou, Ph.D.
	Applied Proteomics Team Team Leader Akiko Tanaka, Ph.D.
	Protein Synthesis Technology Team Team Leader S. Yokoyama, D.Sci.
	Protein Preparation Screening Team Team Leader Takanori Kigawa, Ph.D.
	Large-scale Protein Preparation Team Team Leader Mikako Shirozumi, Ph.D.
	NMR Spectroscopy Team Team Leader Toshio Yamazaki, Ph.D.
	NMR Technology Team Hideo Kameda, D.Eng.
Human Genome Research Group Project Director Yoshiyuki Sakaki, Ph.D.	Genome Mapping and Resources Team Team Leader Todd Taylor, Ph.D.
	Genome Sequencing Team Team Leader Y. Sakaki, Ph.D.
	Genome Informatics Team Team Leader Toshio Kojima, M.D., Ph.D.
Mouse Functional Genomics Research Group Project Director Toshihiko Shiroishi, D.Sci.	Mutation Resource Exploration Team Team Leader Shigeharu Wakana, D.Agr.
	Mutation Phenotype Exploration Team Team Leader Tetsuo Noda, M.D., Ph.D.
Plant Functional Genomics Research Group Project Director Kazuo Shinozaki, D.Sci.	Plant Mutation Exploration Team Team Leader K. Shinozaki, D.Sci.
	Plant Function Exploration Team Team Leader Minami Matsui, D.Sci.
Bioinformatics Group Project Director Akihiko Konagaya, D.Eng.	Biomedical Knowledge Discovery Team Team Leader Christian Schönbach, Dr.rer.nat.
	Cellular Knowledge Modeling Team Team Leader Akihiko Konagaya, D.Eng.
	Population and Quantitative Genomics Team Team Leader Youchi Gondo, Ph.D.
	Genomic Knowledge Base Research Team Team Leader Tetsuro Toyoda, Ph.D.
	High Performance Biocomputing Research Team Team Leader Mahito Tajiri, Ph.D.
Computer/Informatics Facilities Director Akihiko Konagaya, D.Eng.	Informatics Infrastructure Team Team Leader Akihiko Konagaya, D.Eng.

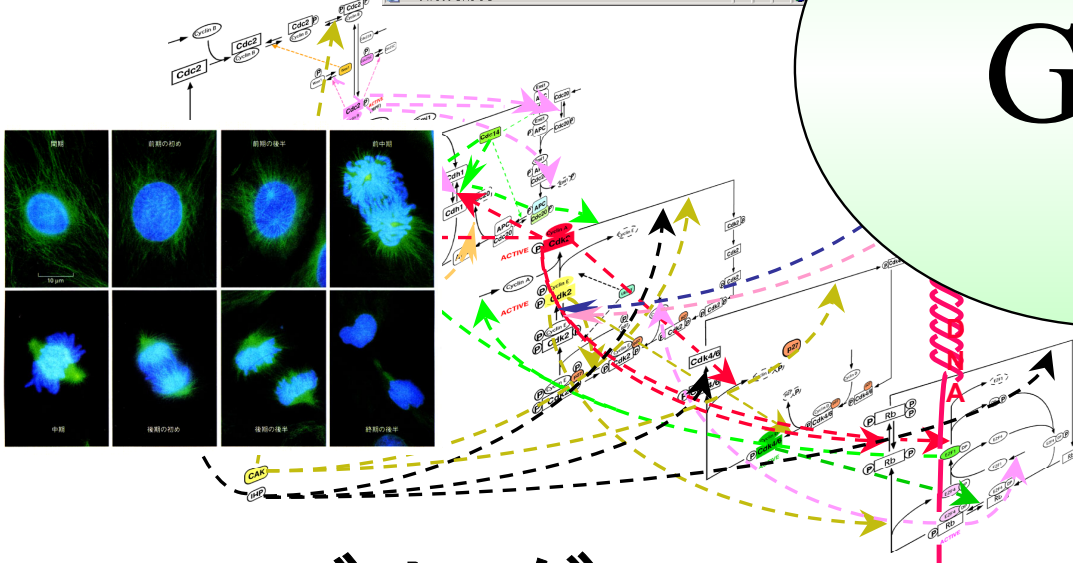
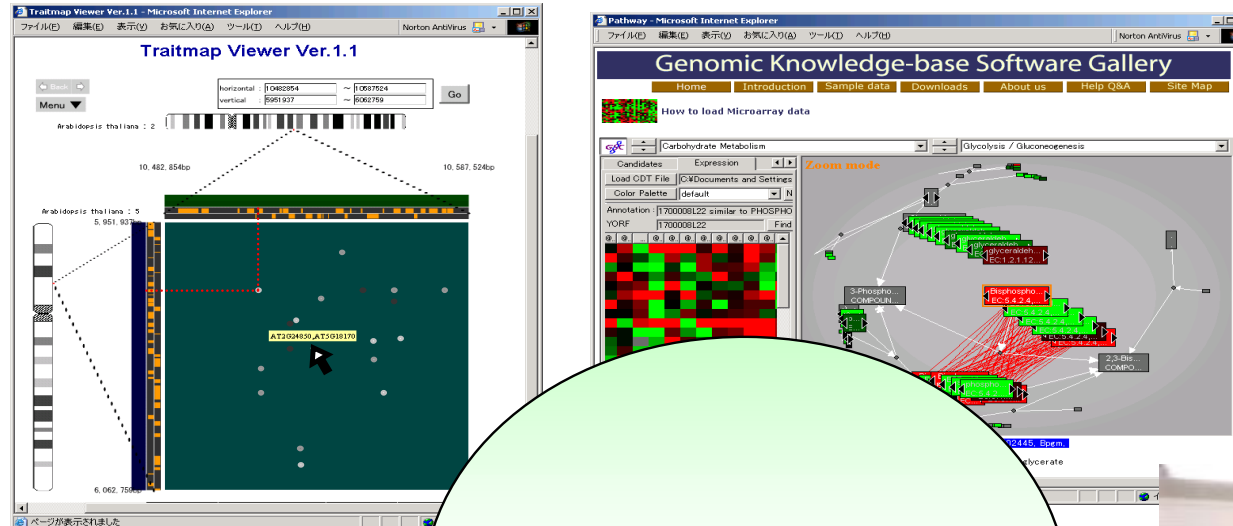
↑ "Omic Space" by Dr. Akiyoshi Wada

ゲノム情報科学グループ

情報統合



小長谷 明彦
プロジェクト
ディレクター



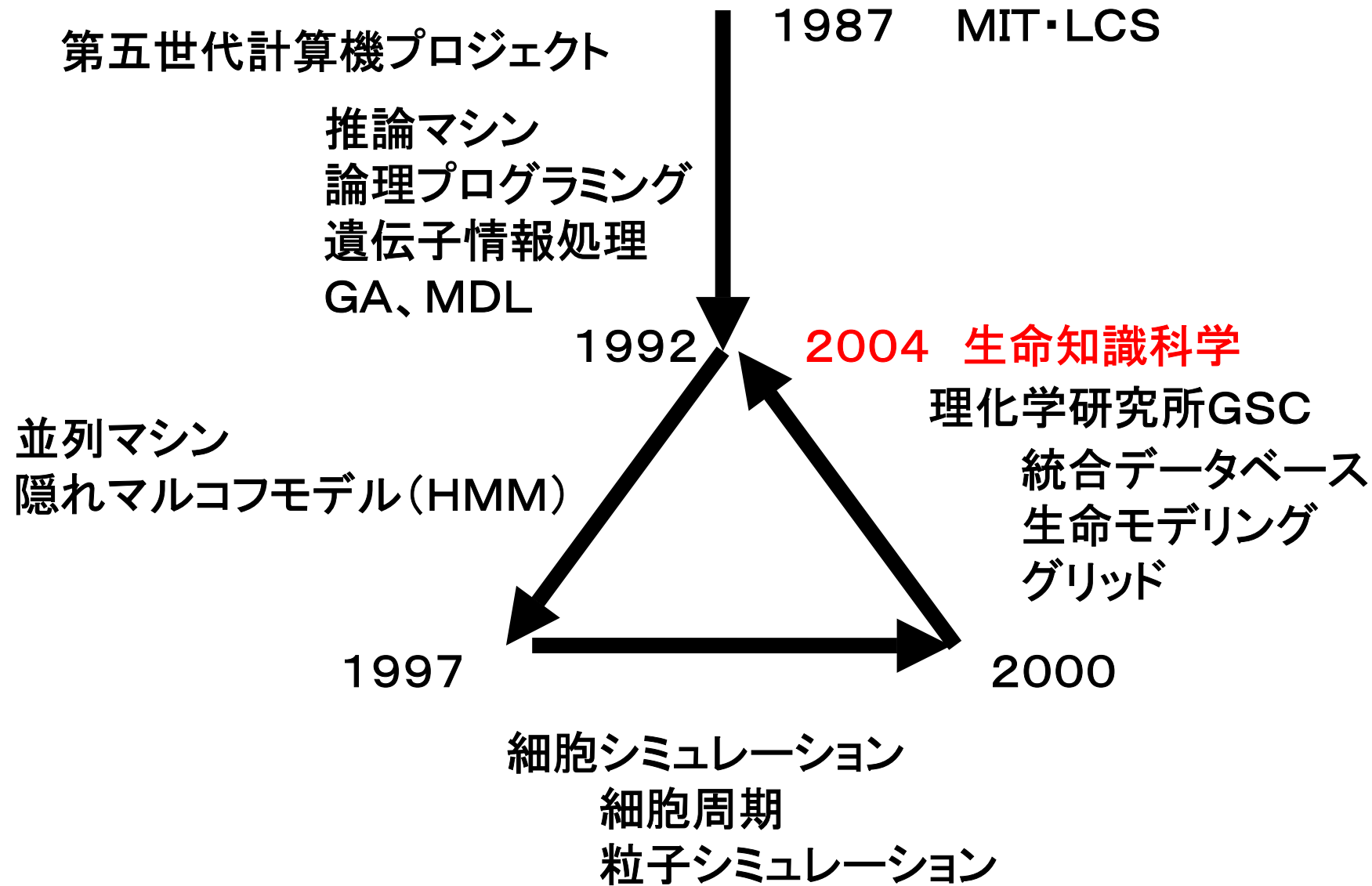
モデリング

Grid



高性能計算

研究歴

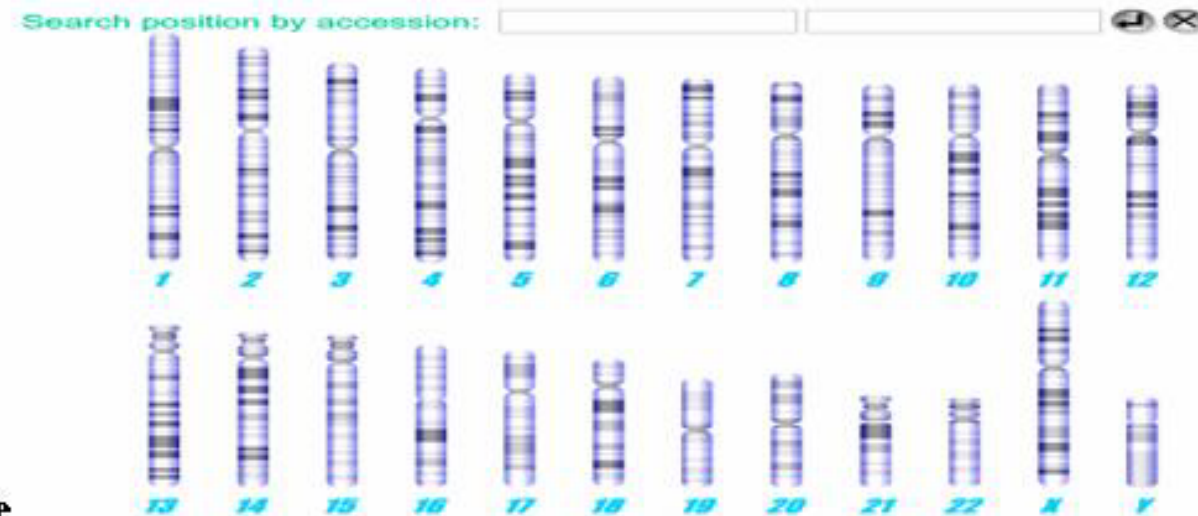


北陸先端大・知識科学研究科

Genome Projectsのインパクト

ヒトゲノム解析プロジェクト終結宣言 (April 2003)

Length : 3,069,435,059 bp



Initial sequencing and analysis of the human genome

Nature **409**, 860 - 921 (15 February 2001)



協力したチンパンジーのゴン
(京大霊長類研究所)

チンパンジー22番染色体
とヒト21番染色体との比較, *nature*, 2004年5月

68000箇所以上の indels (挿入欠損)

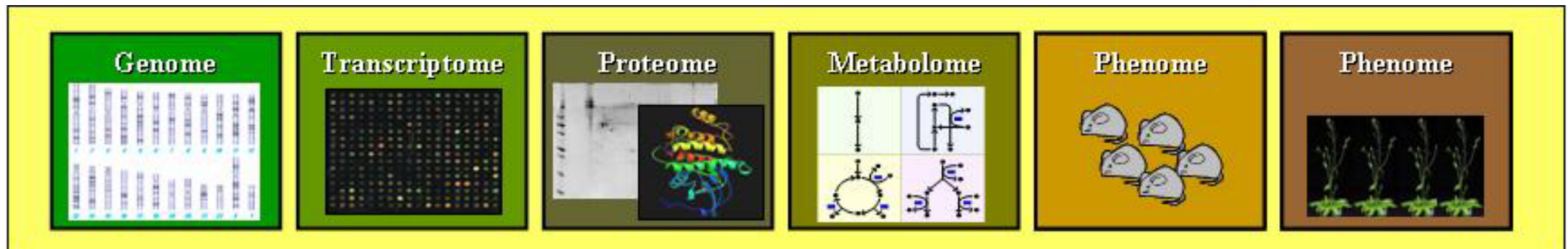
80% 以上の遺伝子に何かしらの突然変異

ポストゲノム時代の幕開け

ゲノムからフェノームまでの網羅的解析の時代

Genome

Phenome



Atom

Molecule

Cell

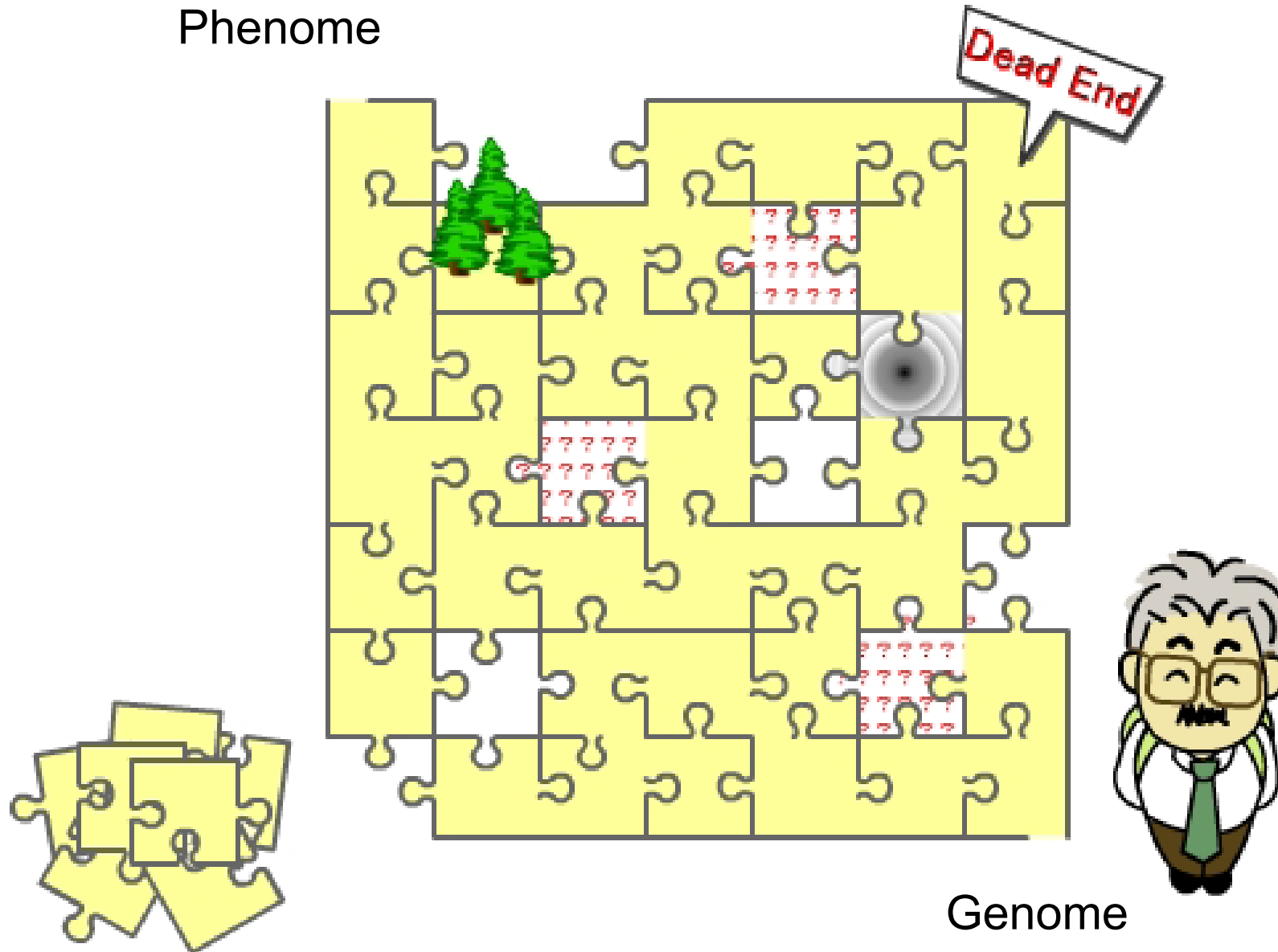
Tissue

Organ

Individual

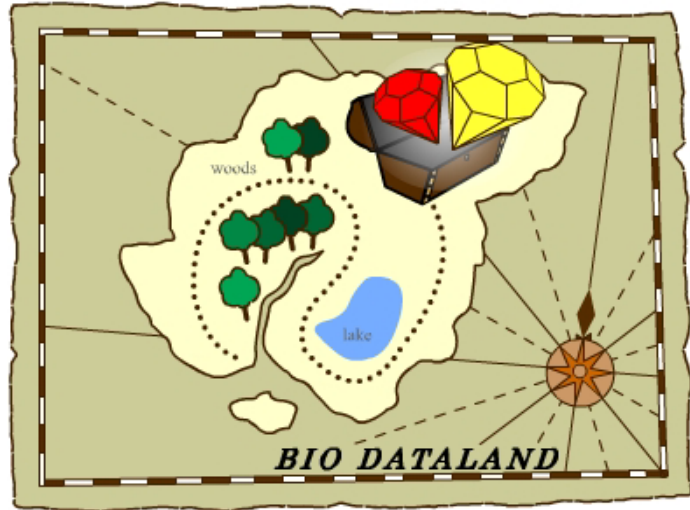
バイオネットワーク研究

Phenome

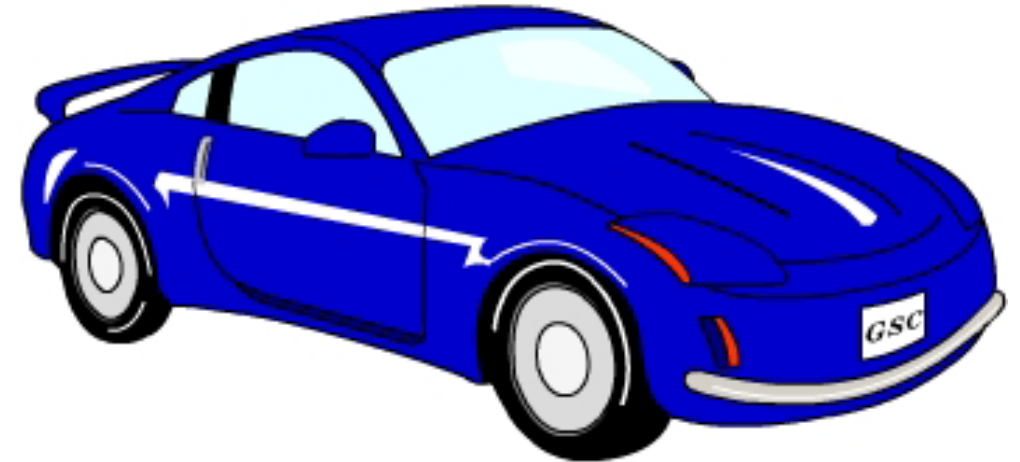


Genome

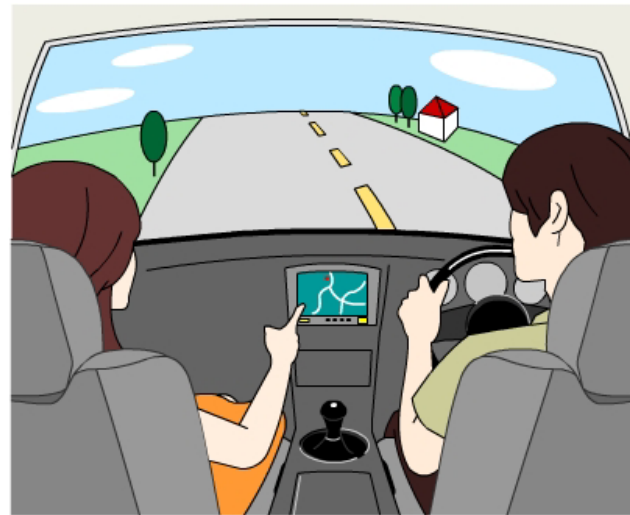
バイオネットワーク研究に必要な装備



生化学データ・情報・知識



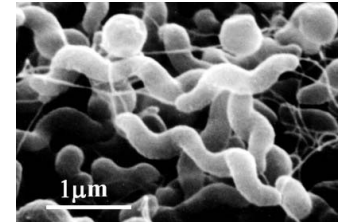
高性能計算機・ツール



専門家の共同作業

データvs情報vs知識

biotin carboxylase, *Campylobacter jejuni*

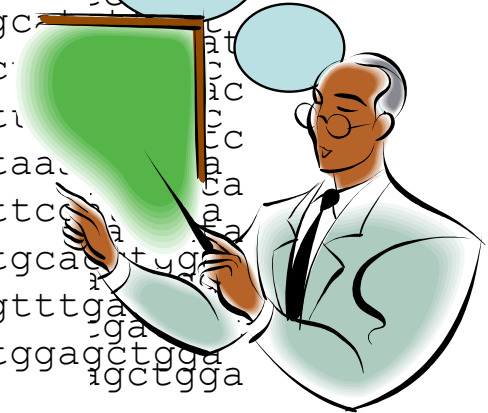


そういえば、ビオチンがカルボキシラーゼの補酵素として炭酸固定反応にかかわっていたな

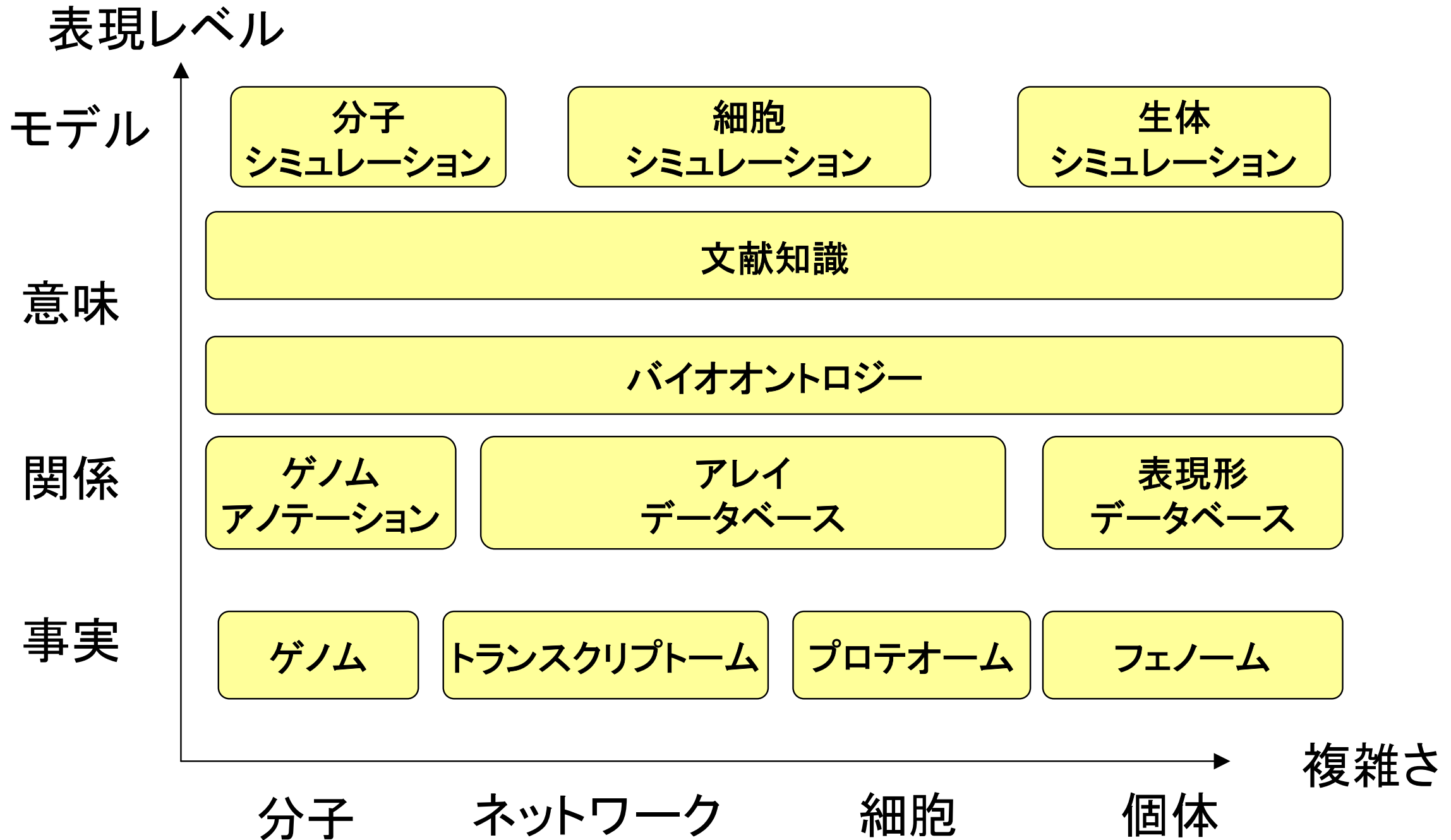
ビオチンが欠乏すると口唇炎になるよね

カンピロバクター菌ってたしか腸炎を起こす菌じゃなかったかな。BSEの影響で、バーベキューで鶏肉を食べる機会が増えて、最近発生件数が増えているらしいよ。

```
1 aaattacaat taaatttcc cttataatag ggaaatttta atgtctttgca agataaatttg
61 tatcgtaatt attattaata aatcaggat tttccatcat ggaaagatga aaatcttttag
121 ttata agcaactcat ctaaagctac tttcatcttt gcaatagctt
181 caa actacaagtt tgcctatcat agaataaa taagcaggca
241 aa tgactttcca ttcttacg gcttcttca atgtt
301 ra cttggcaaga gcttcttca atgtt
361 a agcttaat tttcttca atgtt
421 t atgatatt tttcttca atgtt
481 atttc atttcta atgtt
541 gcacct tcata atgtt
601 ggcgtgtttt tcat atgtt
661 ggcgtct ttgcatagaa caat atgtt
721 ctctataac ctgcacttct atat atgtt
781 ttccatcgcc aatgctgtc atagc atgtt
841 ctttttcatt ttcaaccaca cgca atgtt
901 a acctatttct ttggc atgtt
961 tgggatcaca ggtacg atgtt
1021 aattcata gcttccacag atgtt
1081 acaaaaatt tgattttcac atgtt
1141 catttcagcc gctgcatga tagctgggat atgtt
1201 t acctatacaa atgcttgcac cagcgtattt taaatacaaa gctt
1261 cttcaga atacacacaa attgcttttt taccatttc tttaatcggt c
1321 gcagtgcgat ttctccacga ttagcaatta atatgctttt taaattccatt t
1381 tccaccgcaa ataaaggcat tccaaattct acaggctgac catcagcaac taa
1441 gcgatcctac aatcaaattc cgcttcaatt tcattcatga ttttcatcgc ttc
1501 gctatagtat cgcctttttt aaccgtacta cctactttta caaaagggtgc tgcag
1561 cttggagctt gatagaaagt tcctaccata gggctgttta tacttggttt gtttg
1621 acactttgac tagggtgagc ttcgtttaca acgcttacat tgatagggtg tggag
```



生命知識の体系



生命知識科学とは？

生命を「知識科学」する学問分野

小長谷 2004

暗黙知

「人間の知識について再考するときの私の出発点は、我々は語ることができるより多くのことを知ることができる、という事実である。」

マイケル・ポラニー（著）、佐藤敬三（訳）

「暗黙知の次元」紀伊国屋書店、1980

(記号)表現

ソシュール(Saussure, Ferdinand de. 1857-1913)

「記号対象」を直接的に認識することはできず、「記号表現」というフィルターを通してのみ知ることができる。

言葉は、互いに他のことばとの関係でしか定義されない。

ソシュール 一般言語学講義(1916年)

”シニフィアン”(指し示すもの=記号表現)

例 本 書 book

”シニフィエ”(指し示されるもの=記号対象)

タンパク質のシニファン

biotin carboxylase

>1BNC:A BIOTIN CARBOXYLASE

MLDKIVIANRGEIALRILRACKELGIKTVAVHS

VCIGPAPSVKSYLNIPAIISAAEITGAVAIHPGY

RSGFIFIGPKAETIRLMGDKVSAIAAMKKAGV

DKNRAIAKRIGYPVIAKASGGGGGGRGMRVVR

AKAAFSNDMVYMEKYLENPRHVEIQVLADG

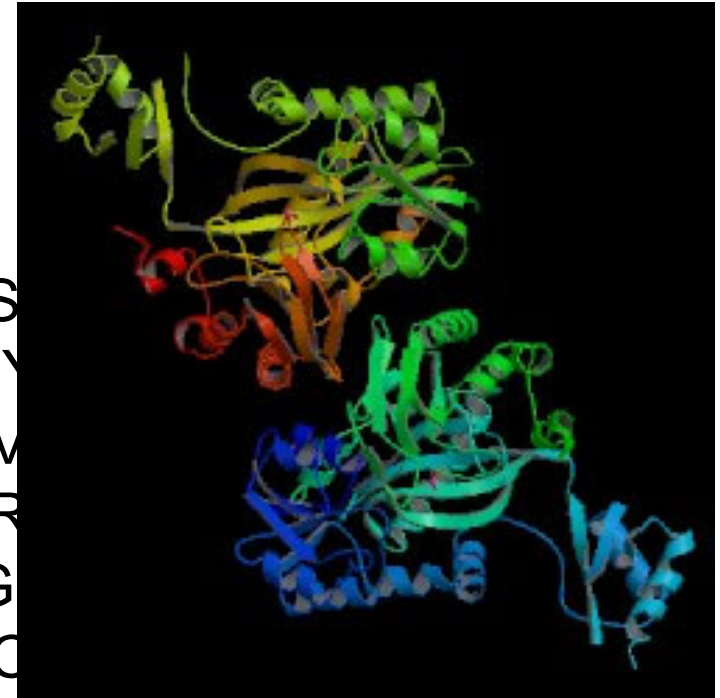
RRHQKVVEEAPAPGITPELRRYIGERCAKAC

ENGEFYFIEMNTRIQVEHPVTEMITGVDLIKEQLRIAAGQPLSIKQEE

VHVRGHAVECRINAEDPNTFLPSPGKITRFHAPGGFGVRWESHIY

AGYTVPPYYDSMIGKLCYGENRDVAIARMKNALQELIIDGIKTNVD

L QIRIMNDENFQHGGTNIHYLEKKLGLQEK



Ec: 6.3.4.14

NiceProt View of TrEMBL: [Q8FD40](#)

オントロジー

- 「存在に対する体系的な説明」(哲学)
- 「人工知能システムを構築する際にもちいられる基本概念や語彙の体系」(人工知能)
- 言葉は、互いに他のことばとの関係でしか定義されない
ソシュール 一般言語学講義(1916年)

コマドリなのに学名はakahige



【学名】*Erithacus akahige*

【分類】スズメ目ヒタキ科ツグミ亜科

【亜種】基亜種コマドリ(*E. a. akahige*)のほか、伊豆諸島の神津島から八丈島までと屋久島、種子島にタネコマドリ(*E. a. tanensis*)が生息する。

【図鑑】[FG]:p238/[600]:p228

【英名】Japanese Robin

【漢字】駒鳥

【別名】ざらざらとり、うまおえ、くつわどり、なみこまどり(岩手)、こまおへとり(宮城)、みやましようじょう(福島)、ひこま(山形)、とちはかり、くろこ(群馬)、まめまわし(静岡)、やまかみこま(和歌山)、とけいどり(三重)、こまんどり(奈良)、ひこま(新潟)、しまどり、あかこま、じこま、こまひき、ひごま(島根)、あつどり(広島)、ひこま(香川)、うまおいどり、おながどり、ひつじ、こまおいどり(高知)、こまひき(徳島)、こまいどり、こまひき、こまひきどり、のごま(愛媛)、ひーかち(福岡)、なたうしね、きんきよどり(高知)、はあごろ(奄美大島)、ほんこま、こまひきどり(栃木県)、こま(青森、秋田、山形、栃木県、群馬、埼玉、新潟、神奈川、伊豆大島、静岡、山梨、長野、大阪、奈良、和歌山、富山、鳥取、山口、香川、愛媛、高知、福岡、大分)

野鳥辞典より

<http://www.asahi-net.or.jp/~SG4H-HRIZ/dic/tugumi/komadori.html>

写真 <http://www.crdc.gifu-u.ac.jp/mmdb/gifuhaku/tori/tori3/14.html>

アカヒゲなのに学名はkomadori



- 【学名】*Erithacus komadori*
- 【分類】スズメ目ヒタキ科ツグミ亜科
- 【亜種】アカヒゲ (*E. k. komadori*、男女群島・屋久島・奄美大島など)、ホントウアカヒゲ (*E. k. namiei*、沖縄本島・慶良間島)、ウスアカヒゲ (*E. k. subrufus*、石垣島・西表島・与那国島)の3亜種に区分される
- 【図鑑】[FG]:p238/[600]:p228
- 【英名】Ryukyu Robin【漢字】赤髭
- 【別名】あかひげ、あざひぎ(奄美大島)、ちようせんごま(東京、千葉、愛知、奈良、愛媛)、ちようせんこまどり(静岡)、あかつぐめ(福岡)、あかひげ(徳之島)、りうきうごま、あかしぎ(大阪)、あかひじ(喜界が島)、あかひぢ、いそつぐし(鹿児島)、あこう(沖縄島)

野鳥辞典より

写真

<http://www.asahi-net.or.jp/~SG4H-HRIZ/dic/tugumi/akahige.html>

<http://chukakunet.pref.kagoshima.jp/home/rishinka/homepage/shityokakuka/kasen/yamatodam/akahige.htm>

遺伝子における名前問題

異名同義、同名異義

研究分野間での一貫性の欠如(共時態)

名称の時間的変遷(通時態)

P-gp (p糖タンパク質: p-glycoprotein) 薬剤耐性トランスポーター

MDR(multiple drug resistance gene) 遺伝子名

ABCB1 (ABC binding cassetteのサブファミリーであることが後からわかった)

Approved Gene Symbol: ABCB1

Approved Gene Name: ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1

Synonyms

Aliases: P-gp, CD243, GP170, ABC20, HGNC:2030

Previously Approved Symbols: PGY1, MDR1, CLCS

Previous Gene Names: colchicin sensitivity

構造主義

ここでは、そもそも人間の知性とは実態としてはとらえられないが、その根底には言語的は流れがある。ここから創造されるものは、まったくのカオスは存在しないとする。たとえそれが狂気であっても構造的に生み出されてきているというのだ。

ソシュール 1910年講演

「構造主義は現代の専門分化の時代にあってこの間に知的架橋を有効に行なおうとする学問総合の一つの有効な手立てである。それは新しい「統一科学」であり、今日要求されている「学際的」研究を促進する最も有効な突破口となりうるものである。このような意味において、それは前世紀以来の縦割りのタコ壺的専門化の弊を脱し、それぞれの専門領域の取り扱っている**素材のwhat**にとらわれざることなく、それらの素材が荷っている**構造のhow**に専ら注目することによって、それら専門諸科学を横断的に連繫させ結びつけようとする、今世紀の知的情況から生まれ出た新しいトータルな学問的認識の方法なのである」

伊東俊太郎「数学と構造」『現代思想』1973年5月号

構造モデルと制御モデル

構造論的研究の端緒は、観察可能な複数の対象群の間に、「共通している要素」を見出すところにあります。

...

分類のための要素相互の間を明確な関係で結びつけたものが「構造」と呼ばれるものです。

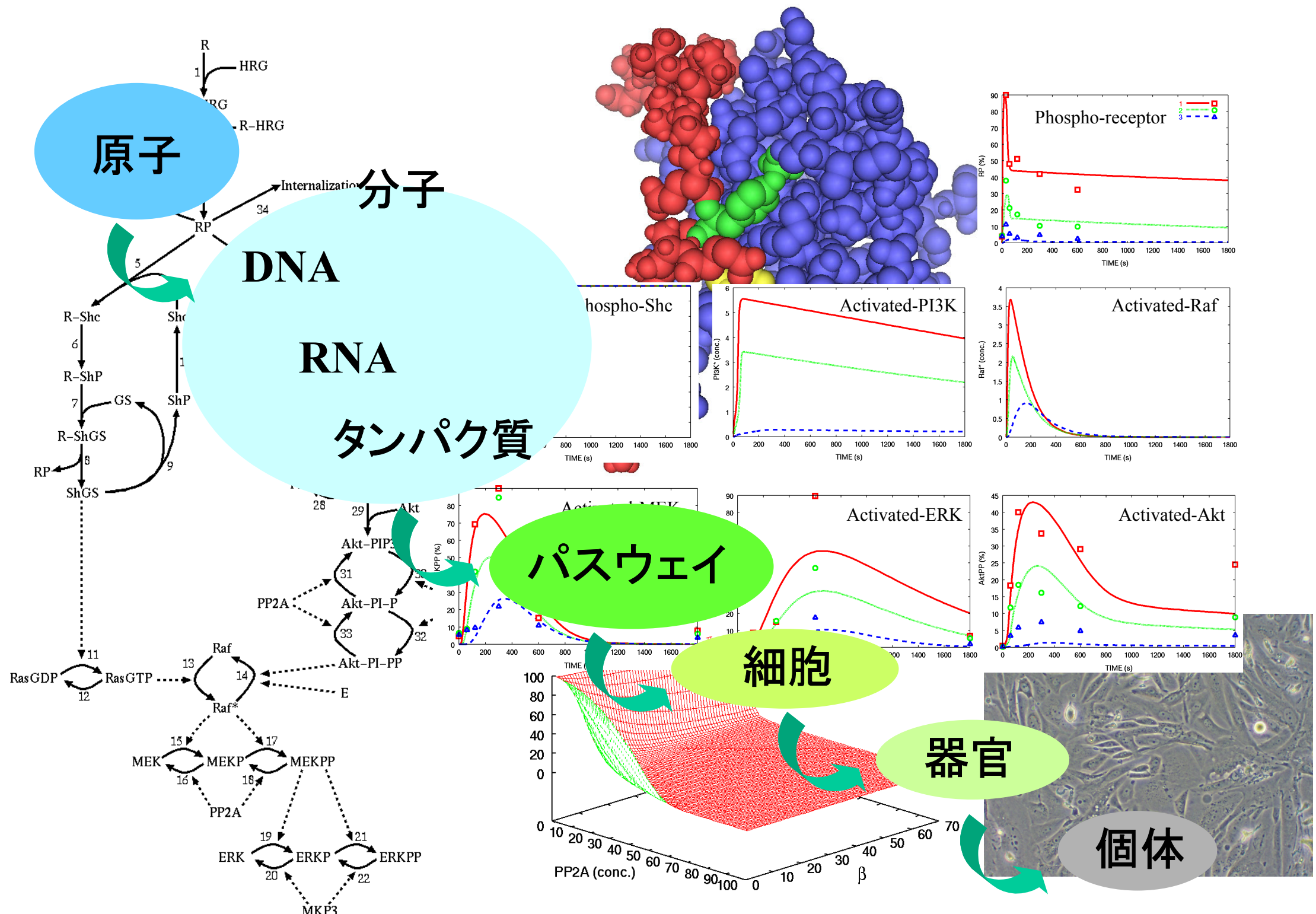
...

「対象となる現象」の制御のためには、「操作可能な変数」がその構造の中に含まれている必要があります。

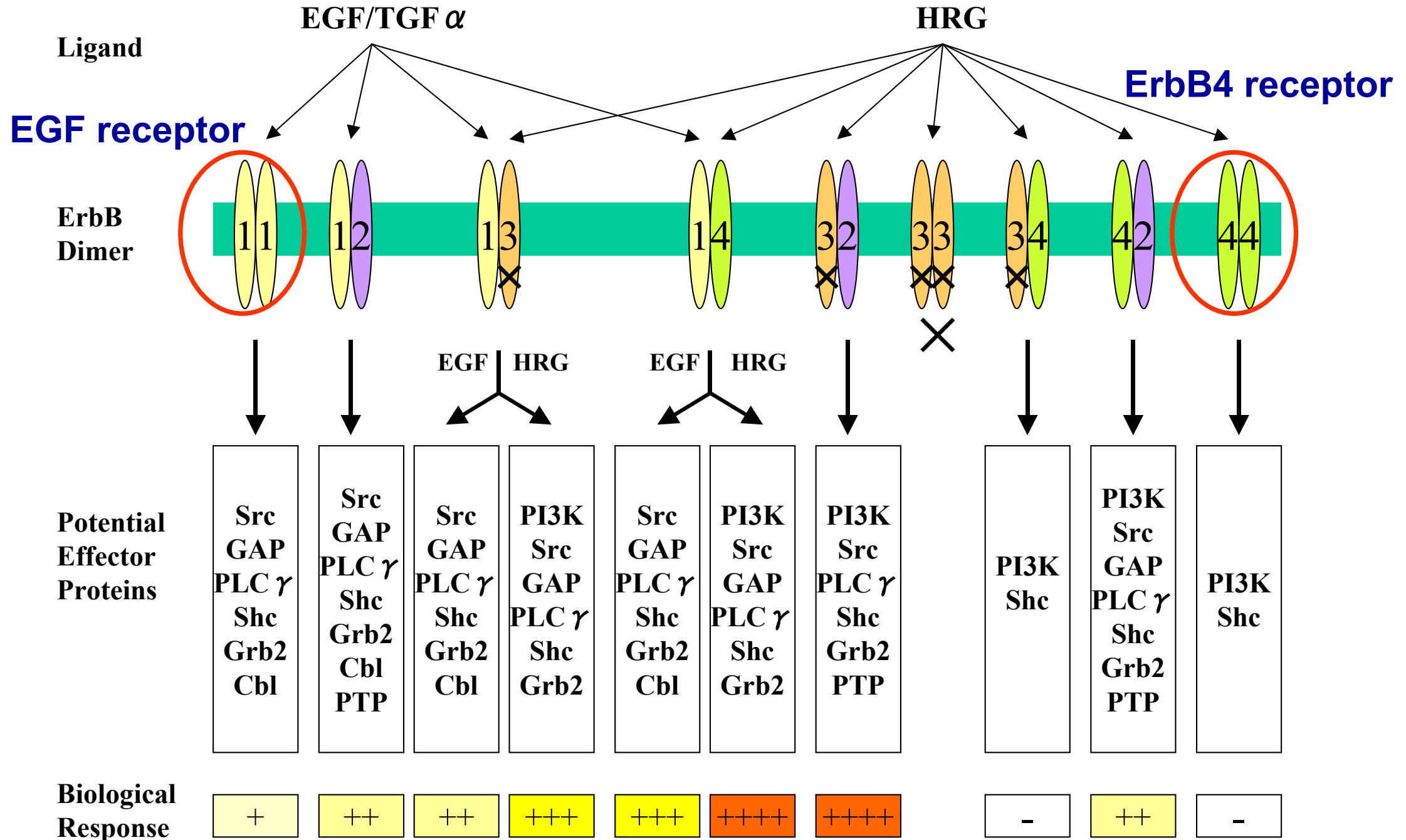
...

十分に制御可能な点を越えてまで構造モデルを精緻化する意味は全くありません。対象を「説明できる」ということと、対象を「制御できる」ということは別の概念です。

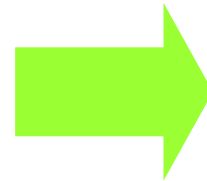
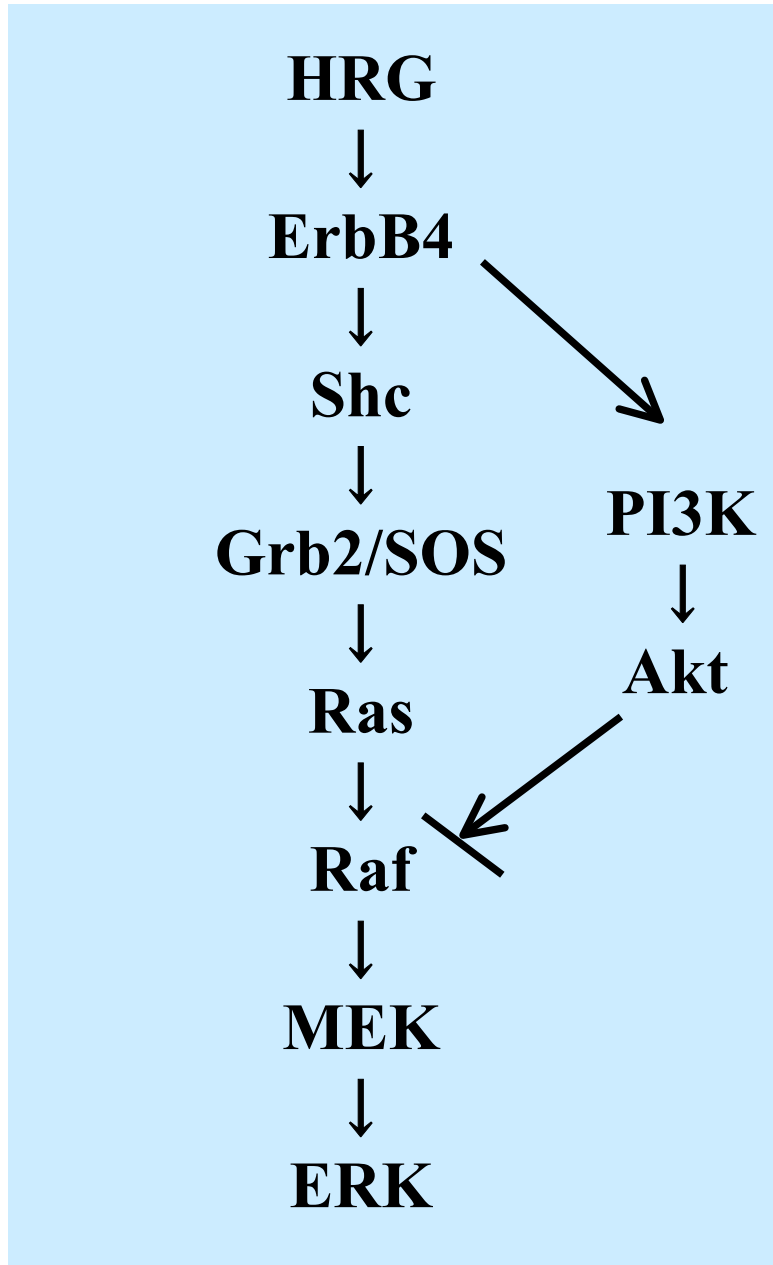
生命現象モデリング



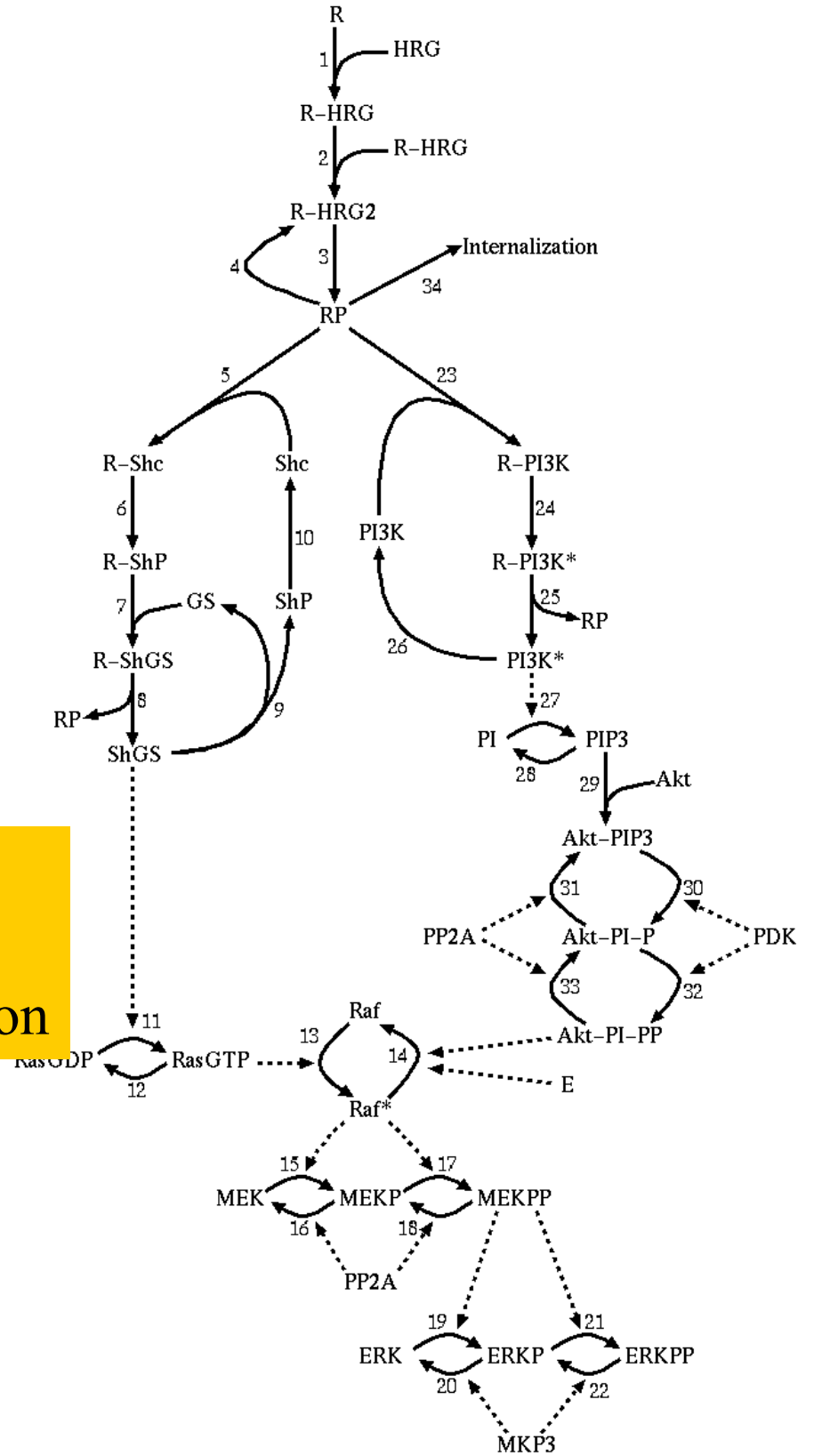
ErbB receptor signaling diversity



ErbB4 receptor signaling



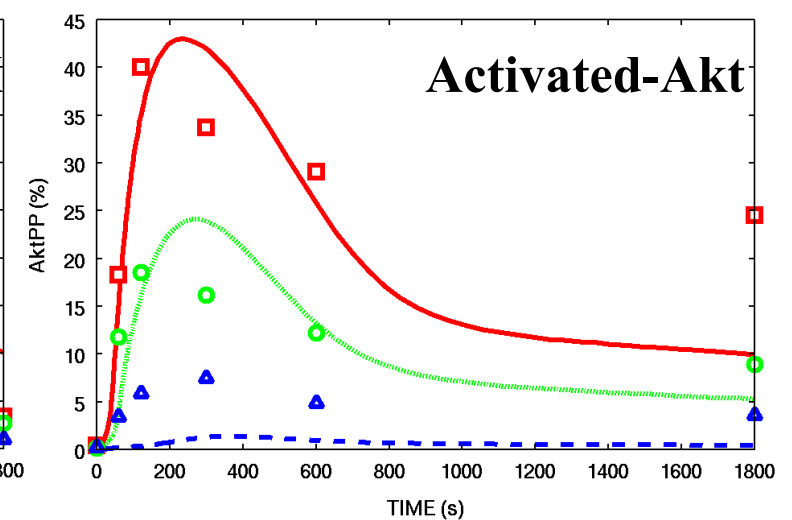
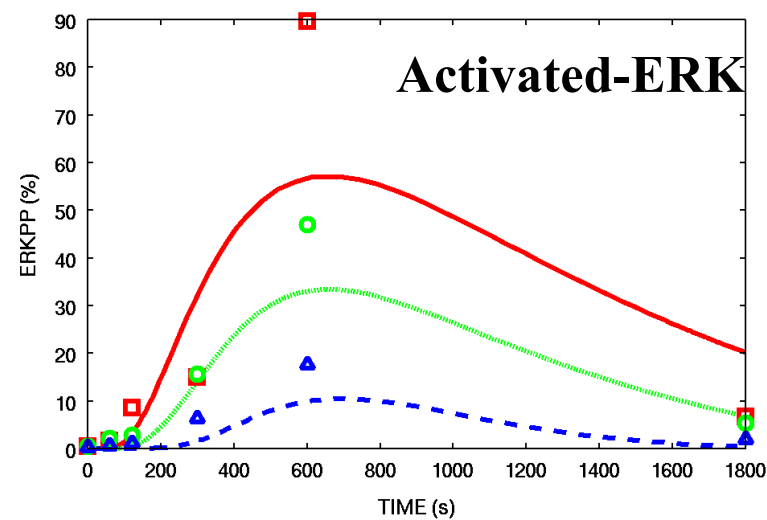
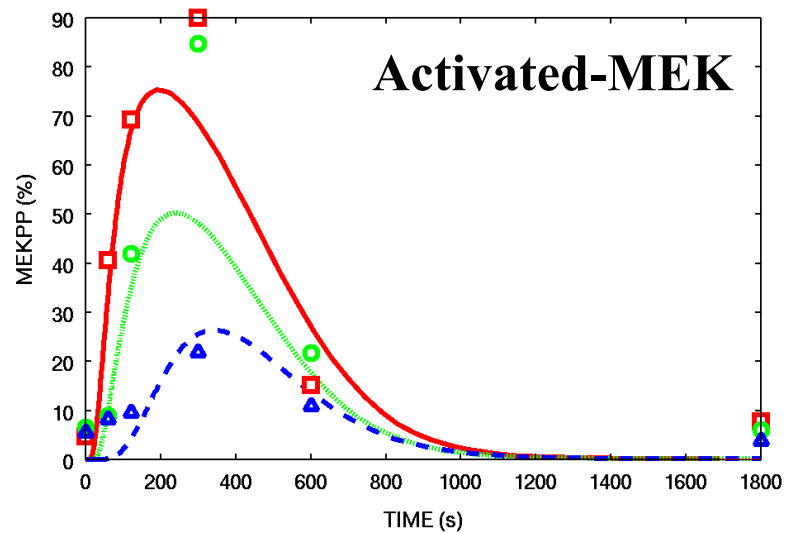
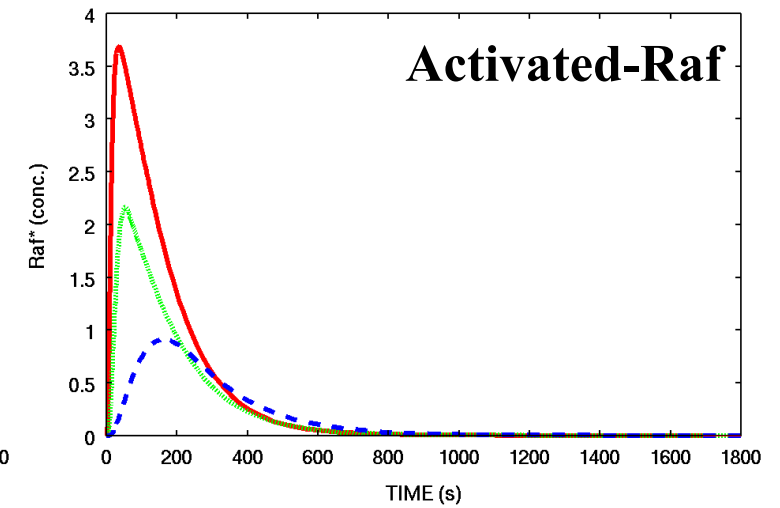
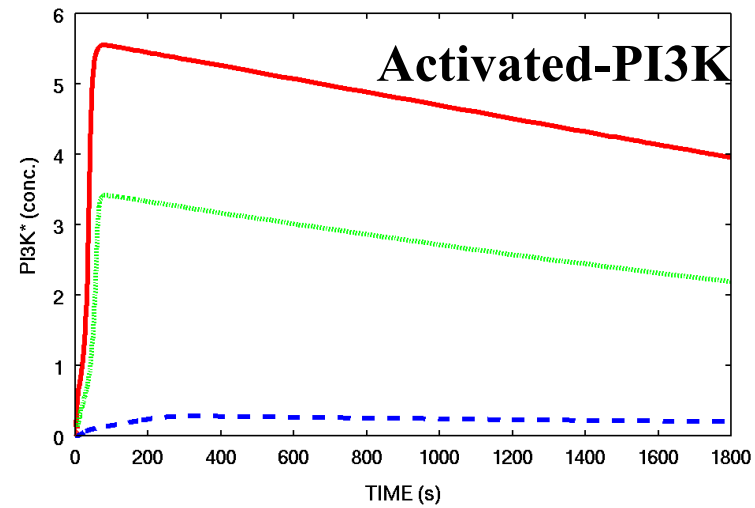
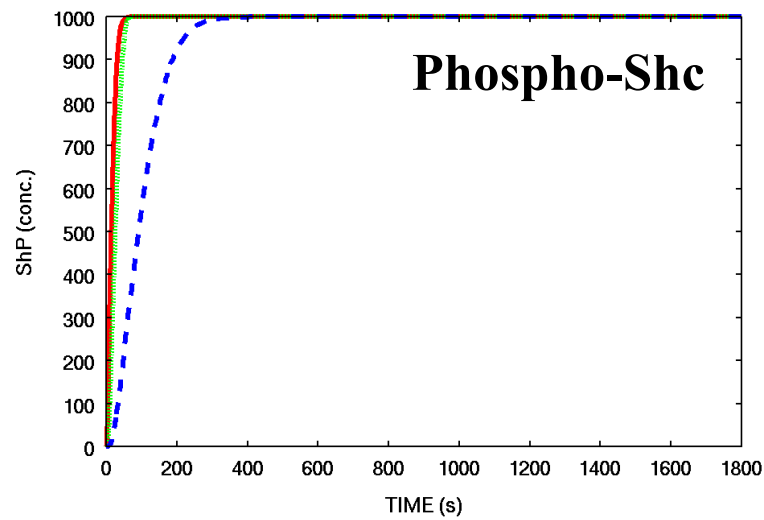
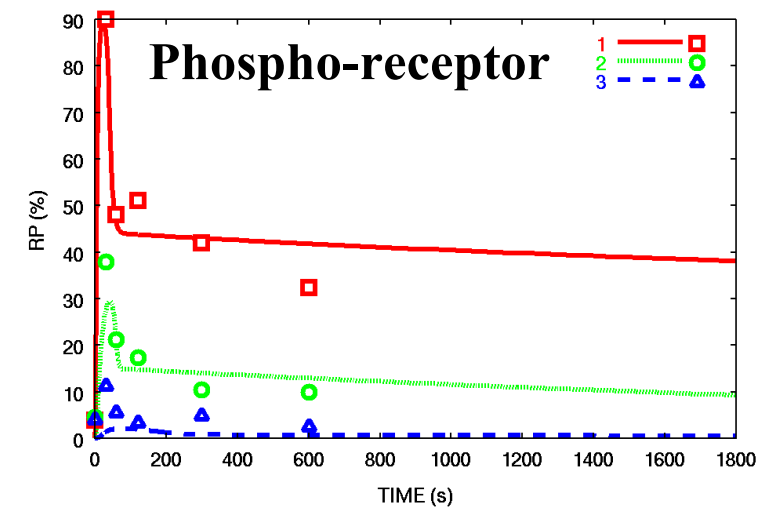
Kinetic constants
 k_a, k_d, K_m, V_{max}
 Initial concentration



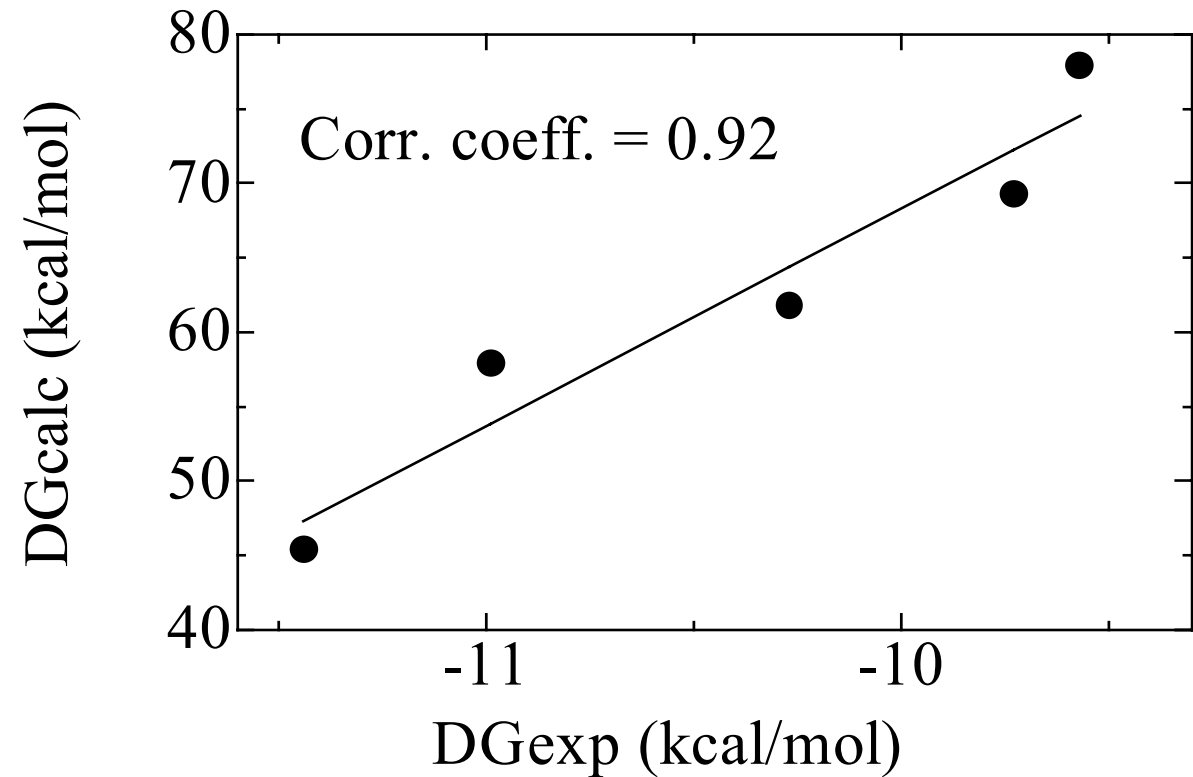
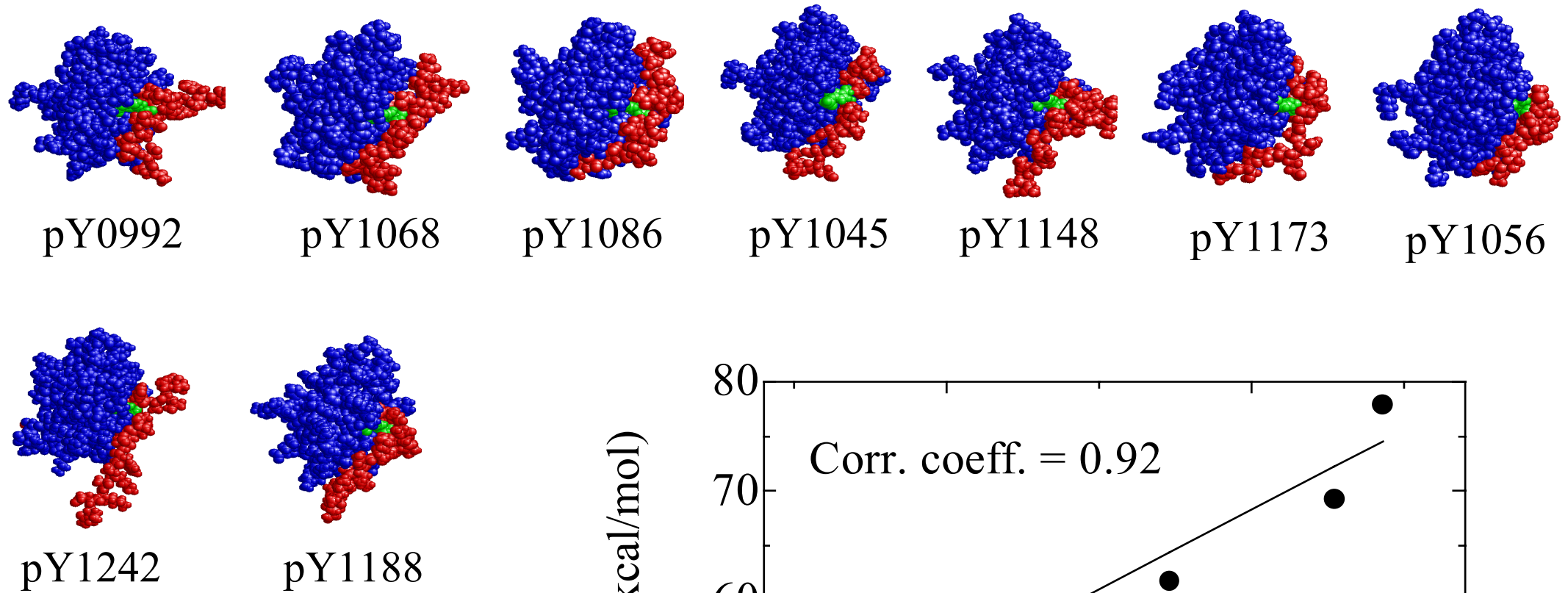
Simulation results

HRG (\square 10 nM, \circ 1 nM, \triangle 0.1 nM) : Experimental results

HRG (Red, 10 nM; green, 1 nM; blue, 0.1 nM) : Simulation results



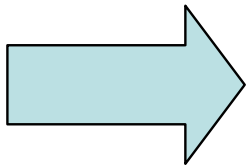
自由エネルギー計算による結合力予測



Red: Phosphotyrosyl peptide (ErbB1+ErbB4) Blue: Grb2 SH2 Domain

生命現象モデルとしての 数値シミュレーションの適用限界

- 実存(分子)と表現(微分方程式)との乖離
- 制御変数(濃度)の操作性
- スケーラビリティ(微分方程式数)の限界



よりマクロな細胞、器官、個体のモデル化に
踏み込むためには、別な方法論が不可欠

因果律を中心とした制御モデル

- 風が吹けば => 桶屋が儲かる
 - 強風で土埃が目に入ると、目を悪くする人が増える。
 - 目を悪くすると角付け(三味線)でもしようということになるから、三味線が売れる。
 - 三味線の胴には猫皮だから、猫が減って鼠が増える。
 - 鼠が桶をかじって穴を開けると、桶屋に注文がくる。

薬相互作用問題

- ソリブジン (SRV) とフルオロウラシル系薬剤 (5FU) との併用により重篤な血液障害が発現し、死亡に至った例も報告されているので、(本療法と) 併用を行わないこと。

医薬品安全性情報158号

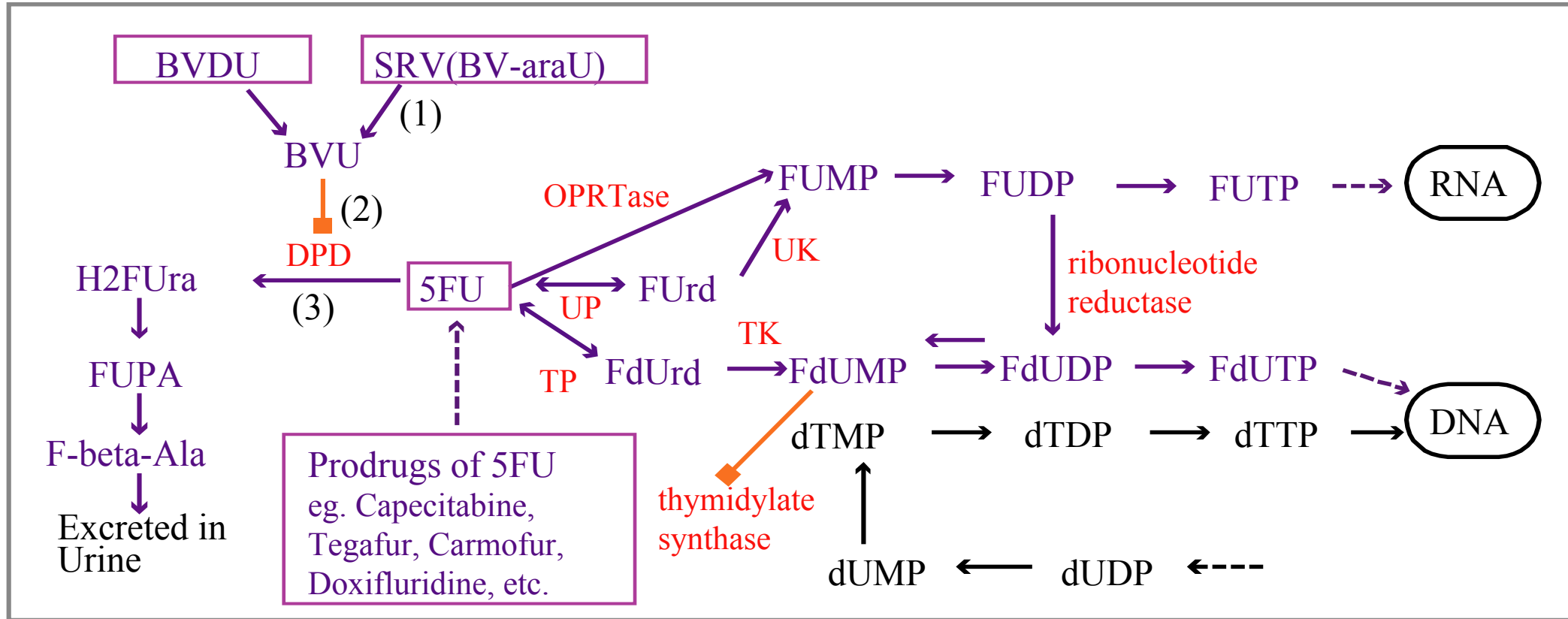
薬相互作用の因果律

- ・ソリブジン(SRV)の代謝物、ブロモビニルウラシル(BVU)がフルオロウラシル系抗癌薬の代謝を阻害することにより、フルオロウラシル系抗癌薬(5FU)の血中濃度が上昇し、この薬剤の副作用である白血球減少や血小板減少などの重篤な血液障害を引き起こされた。

因果律の分解

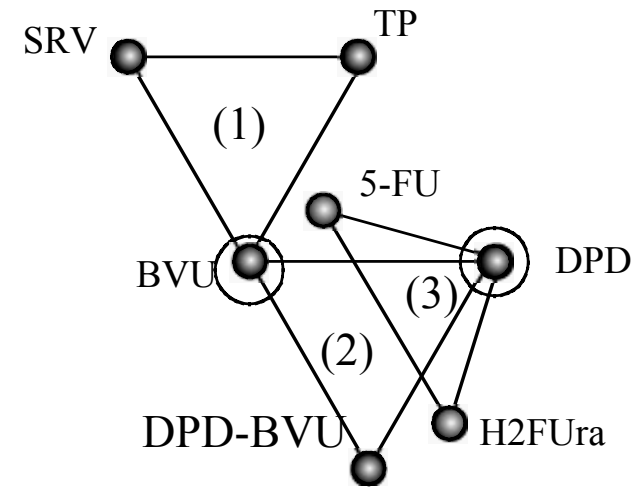
- ソリブジン (SRV) がデヒドロゲナーゼ (DPD) を介在して (E)-5-(2-ブロモビニル)ウラシル (BVU) を生成
- ジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼ (DPD) はフルオロウラシル (5FU) を無毒なデハイドロフルオロウラシル (H2FUra) に代謝分解
- BVU存在下では、DPDの活性が著しく低下
 - ⇒ 5FUが代謝されず、薬剤の副作用である白血球減少や血小板減少などの重篤な血液障害を引き起こされた

薬物間相互作用の「3項関係」による形式的記述

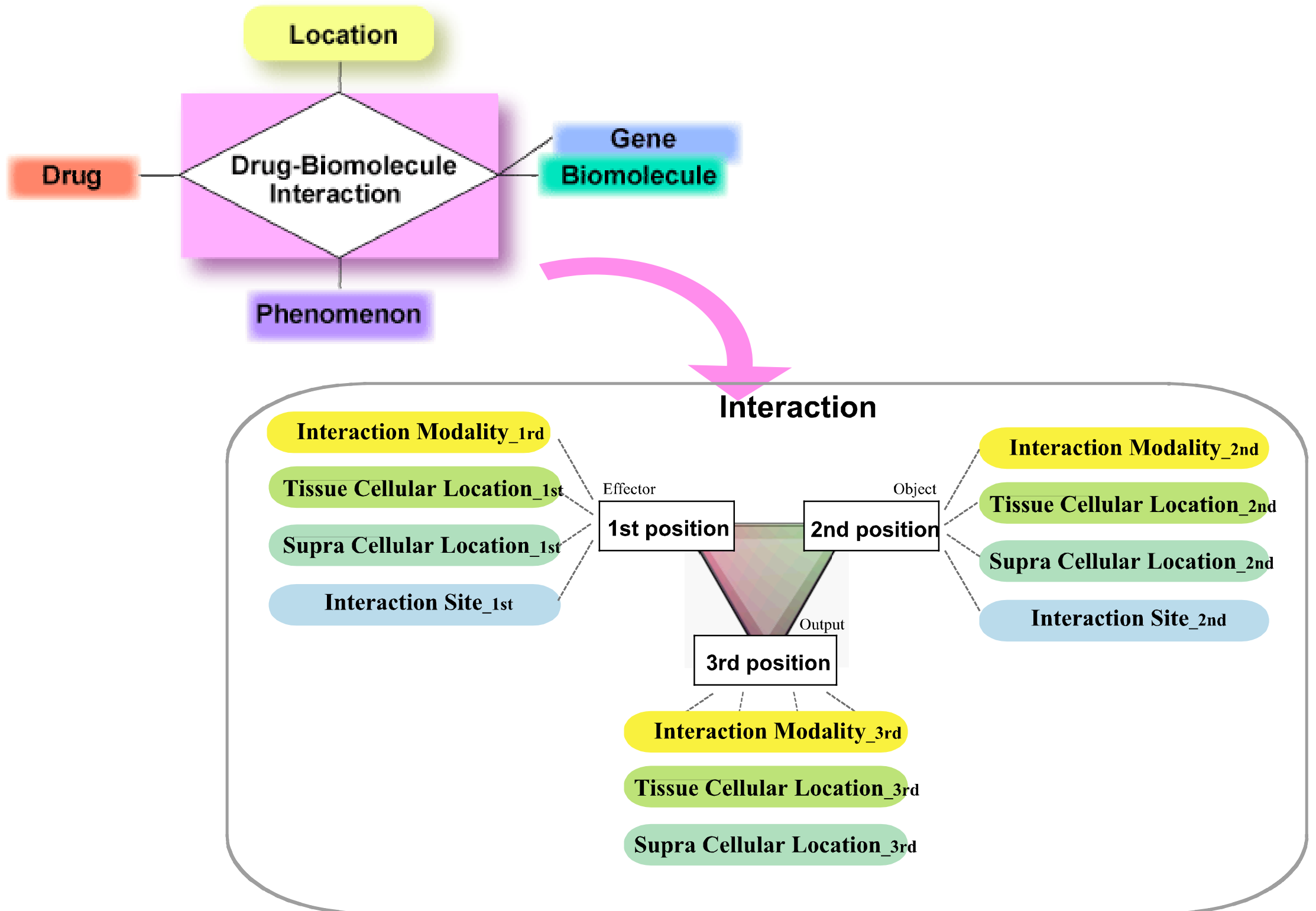


SRV > 5FU (SRV enhances 5FU)

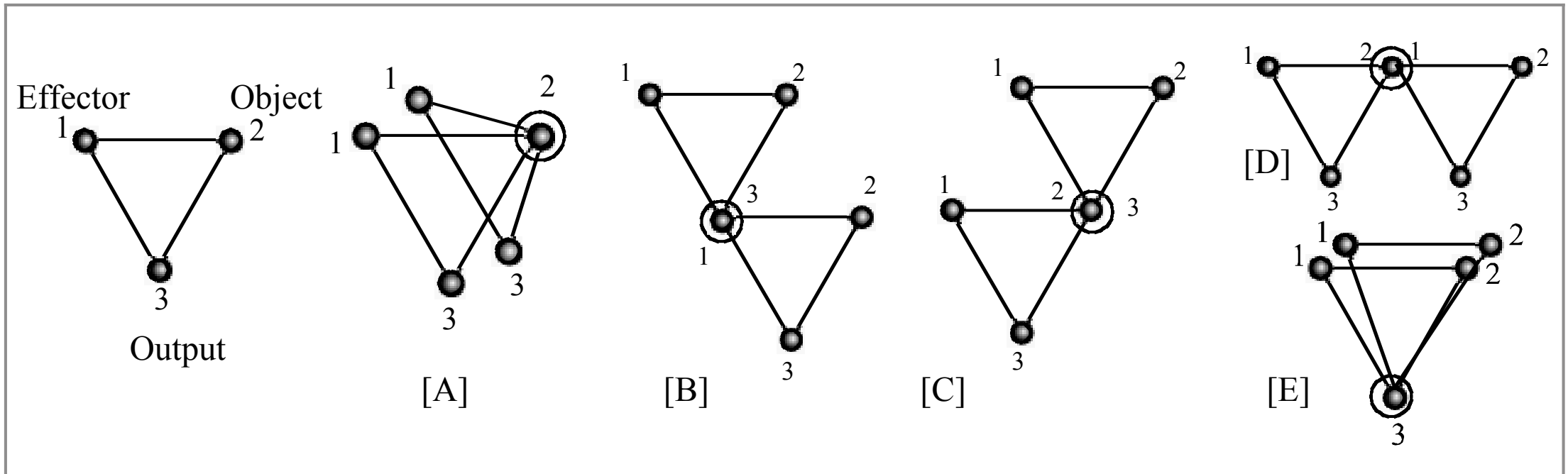
can be introduced by conjunction of (1) (2) and (3).



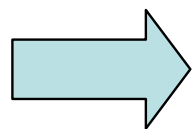
3項関係モデル(吉川澄美2003)



相互作用の連結パターン

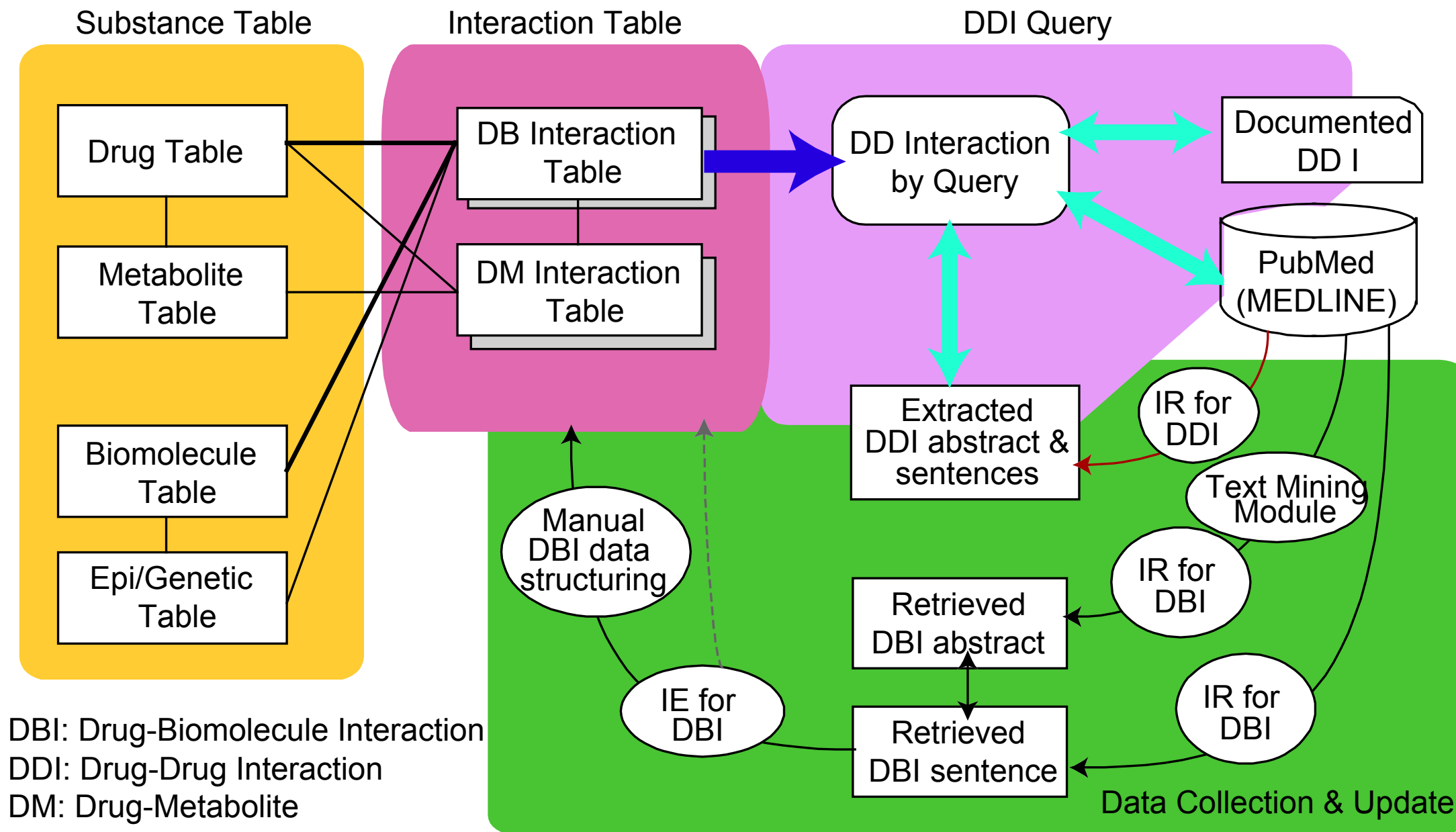


- 薬物および薬物由来物質はEffector、
- 反応相手の生体物質はObjectとして扱う。



ObjectにEffectorが関与した結果がOutputとなり、次のEffectorとして作用する。

3項関係モデルに基づく 薬物相互作用知識ベースの構築(吉川澄美2003)



DBI: Drug-Biomolecule Interaction
 DDI: Drug-Drug Interaction
 DM: Drug-Metabolite
 IR: Information Retrieval
 IE: Information Extraction

まとめ

- 生命情報から生命知識の時代へ
- 専門家が持つ知見（暗黙知）を形式化し、共有化するための仕組みが必要
- 生命知識の形式化には、表現と表現対象とのずれに注意が必要
- 「構造」の精緻化は効用とのトレードオフ
- 因果律に注目した生命現象の記述に注力

Research Organization

Aug. 2004

Project Director

Dr. Akihiko Konagaya
Senior Research Scientist
Dr. Shigeru Takasaki

Genomic Knowledge base

Team Leader

Dr. Tetsuro TOYODA

Research Scientist

Dr. Yoshikazu HASEGAWA
Dr. Eli KAMINUMA

Technical Scientist

Mr. Naohiko HEIDA
Mr. Yoshiki MOCHIZUKI
Mr. Tetsuya SAKURAI

Technical Staff

Mr. Kenji AKIYAMA
Ms. Katsura HIROSAWA
Mr. Kei IIDA
Mr. Masakazu SATOU

Visiting Members

Mr. Naoki OKAMOTO (NECIS)
Mr. Atsushi SHIMIZU (NECIS)

Collaborating Scientist

Dr. Sigehiko KANAYA (NAIST)
Dr. Kisik LEE (ETRI)
Mr. Yoshihiro KAWAMURA (IBM.)

Cellular Knowledge

Team Leader

Dr. Akihiko Konagaya

Research Scientist

Dr. Mariko Hatakeyama
Dr. Shuhei Kimura
Dr. Ryuzo Azuma
Dr. Sumi Yoshikawa
Dr. Junko Hosaka
Dr. Kazumi Matsumura

Research Associate

Ms. Kaori Ide

Collaborating Scientist

Dr. Boris Kholdenko (TJU)
Dr. Takashi Naka (KI)
Dr. Tomoyuki Yamamoto (JAIST)
Mr. Takuji Kawasaki (FUJIREC)

Immunoinformatics

Team Leader

Dr. Christian SCHÖNBACH

Research Scientist

Dr. Igor V. KUROCHKIN
Dr. Junko HOSAKA (until Oct 2003)
Dr. Kaoru YAMAMOTO (until Oct 2003)

Research Associate

Mr. Takeshi NAGASHIMA

High Performance Biocomputing

Team Leader

Dr. Makoto TAIJI

Research Scientist

Dr. Noriyuki FUTATSUGI
Dr. Fumikazu KONISHI
Dr. Tetsu NARUMI
Dr. Yousuke OHNO
Dr. Atsushi SUENAGA
Dr. Naoki TAKADA

Research Associate

Mr. Akinobu FUKUZAKI
Mr. Aki HASEGAWA

Collaborating Scientist

Dr. Kenji SATOU (JAIST)

Information Infrastructure

Team Leader

Dr. Akihiko Konagaya

Research Associate

Mr. Shouji Tatsumoto

Technical Scientist

Mr. Yoshiyuki Tanaka
Mr. Ryo Umetsu

Technical Staff

Mr. Shingo Ooki