



生物医学研究の新しい基軸としての Genome-Omics-Pathway Network-Digital

神沼 二眞 (かみぬま つぐちか)

広島大学大学院理学研究科

量子生命科学プロジェクト研究センター

ヒトゲノム解読計画終了後の新目標

- Human genome near complete: Oct. 21, 2004, Nature
 - Sequencingの継続、遺伝的多様性の解明
ヒトの遺伝的変異の解析: SNPs、HapMap解析
遺伝子の多様性 発現量、Non-coding領域の解明へ
疾患と遺伝子の関係解明
 - Sequenceからタンパク質の構造や機能へ
 - 転写因子機構の解明:
Histon-DNA, クロマチン構造、RNAi
-
- Pathway/Networkの解明: Systems Biology ?
 - Digital Developmental Biology
 - Digital Physiology

Pathway/Networkへの関心が急浮上！

- 代謝マップ

Metabolic Map/Pathway

- 信号伝達系

Signal Transition Network

- 遺伝子制御網

Gene Regulatory Network

Pathway/Networkを制御する薬

- 最初の分子標的薬: Gleeveck (imatinib mesylate)
- Novartis
- Abl(Abelson leukemia virus) Kinase阻害剤
- 競合構造約 500
- 急性骨髄性白血病薬, 2001年5月承認
-
- EGFR tyrosine kinase阻害剤
- Iressa, Tarceva

Putative pathways for immune drug discovery

PI3K	P13K, AKT/PKB, PDK, PTEN, mTOR, GSK3	Cancer, rheumatoid arthritis, inflammation, respiratory disease
MAPK	ERK pathway: ERK1, ERK2, EGFR (RTK), HER2(RTK), B-RAF, MEK1, MEK2 JNK pathway: JNK1, JNKK P38 pathway: p38 , , , , MAPKAPK2	Inflammation, rheumatoid arthritis, cancer, and neurological diseases (Parkinson)
Tyrosin kinase (RTK)	EphB3, c-Met, EGFR, HER2, VEGFR, FGFR, PDGFR, FLT3, Src, Lck Abl	Cancer, diabetes, rheumatoid arthritis/inflammation
Integrin	ILK, Integrin (V/ 3, 2/ 1, 4/ 1)	Inflammation, cancer, peripheral vascular disease, respiratory disease
Pro-inflammatory	TNF- , TNF- receptor, TACE, IKK- ,- ,- , IL-1, IL-1R, IRAK1, IRAK2, IRAK3, IRAK4, IL-6, IL-6R, Toll-like receptors, BlyS (BAFF), CD40L, LT- , GM-CSF	Rheumatoid arthritis and inflammatory disorders, autoimmune disorders, cancer
Anti-inflammatory	IL-2, IL-2R, IL-4, IL-4R, IL10, IL-10R	Inflammation, cancer
Chemokine	CXCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, ERK, AKT, p38	Cardiovascular disease, inflammation, infection, metabolic disease, respiratory disease, cancer
T-Cell, B-Cell	TCR, calcineurin, IgE, FcεRI, FcεRII, kinases	Immune response, allergic disorders

生物医学の新時代: 新しい研究の基盤軸

Genome



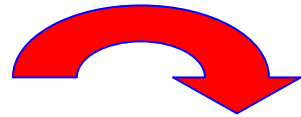
Omics

Transcriptomics

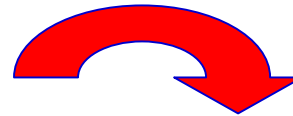
Proteomics

Metabonomics

Protein-Protein

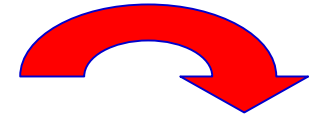


Pathway
Network



Development
Toxicity
Disease

現実の世界を変える



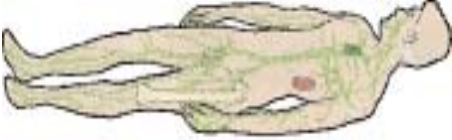

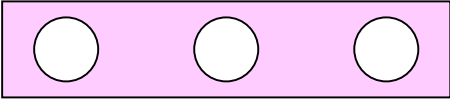
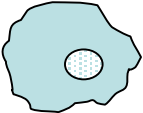
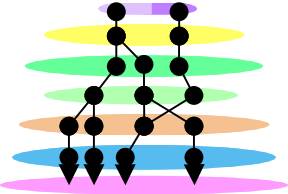
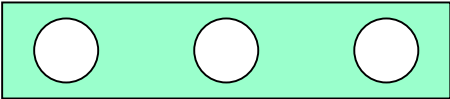


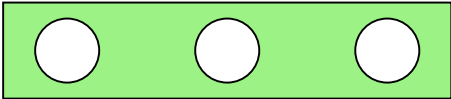
薬の開発・毒性
新生物合成
ゲノム医療
ゲノム栄養学
健康法

従来型の研究
個別事象の解明



Genome-Omics-Pathway/Network-Disease

基礎生物医学から臨床医学

Level	Etiology Model	Information Model
Physiology		Physical Exams. X-ray, MRI, ECG
Tissue/Organ		
Cell		Cellular Assays
Path/Net		
Proteins Metabolites		Chemical Analysis Genetic Test/Omics
Genes		

生命科学の潮流の変化

- 総合科学としての性格が強くなった
Integrated Biology
- 理論計算の専門家の協力が不可欠
いわゆるSystems Biologyへの関心
- 基礎生物学のゴールが見えてきた
-
- 医学健康科学への基礎研究者の関心増大
- 生物の改変、創造技術 Synthetic Biology
-
- 研究組織が学際的になってきた
- Project Managementが難しくなってきた

情報計算手法の役割が急拡大

- 入手可能なデータと知識の爆発
- 膨大なデータの解析には理論と道具が必要
生物医学統計 Omicsデータ解析
Modeling/Simulation
- 知識の爆発に対処する環境と専門家の支援
Data/Knowledge Base, Ontology, Semantic Net.
-
- 実験グループに理論計算の専門家が参加
- 理論生物物理学への関心増加
- 学会のTutorial、大学の講座、共同研究のための訓練

NIHのRoadmap

- Elias A. Zerhouni
(IBC's 9th Annual Drug Discovery Technology World Congress, <http://www.drugdisc.com/>)

.....

新戦略項目

- **New Pathways to Discovery**
 - Building Blocks, **Pathways, and Networks**
 - **Molecular Libraries** and Imaging
 - Structure Biology
 - Bioinformatics and Computational Biology
 - Nanomedicine
- **Research Teams of the Future**
- **Re-engineering the Clinical Research Enterprise**

行動目標：機会をいかす！

- 自律的な研究課題を発見する努力
- 支援的な活動と自律的な研究のバランス感覚
- 実験家との対話の機会を増やす
- 生物学と関連科学を深く理解する努力
- 生物関連科学の超高速学習法、教材の開発
- Job Market/Carrier Up Programの整備
- 学校と学会の改革

発生過程の再構成：線虫：*C.elegans* (*Caenorhabditis elegans*)



体細胞数 約1000； 受精卵は21度C, 約11時間で孵化、3日で親となる

CERS (<http://geo.nihs.go.jp/cers/>) Developmental Animation

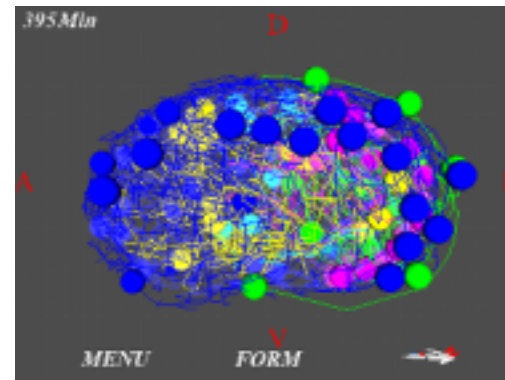
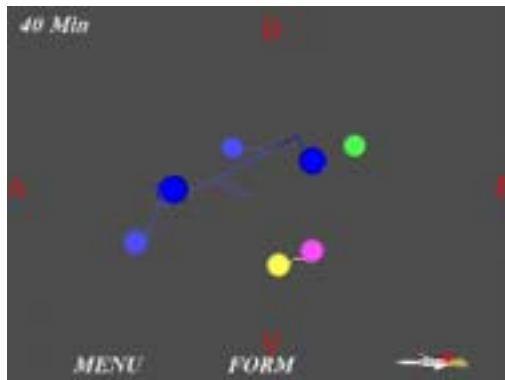
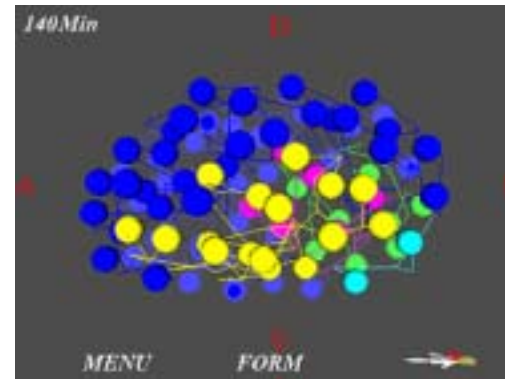
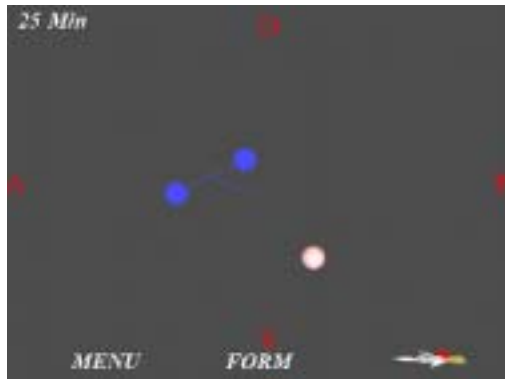
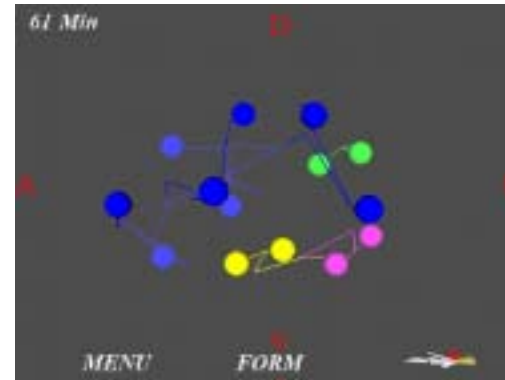
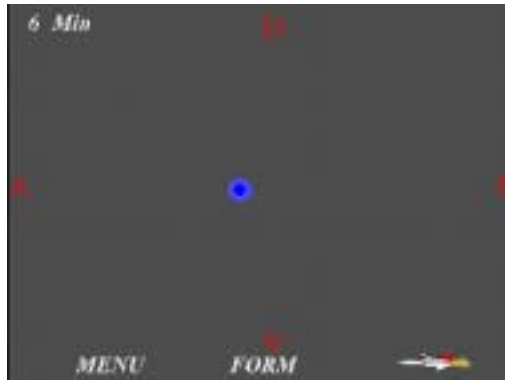
C.elegans

Cell-lineage
and positions

RML

&

AVA



1980-90年代
中央大学
物理学科
学部卒研

ヒトの生物学 = 医学への関心増大

- 関心増大の要因

- (1) 基礎生物学の進歩

- (2) 公的な金を出せば、成果を問うのは当然

- ヒト遺伝解析データ提供源としての臨床医学

- ヒトの遺伝学、疾患との関係の研究の促進

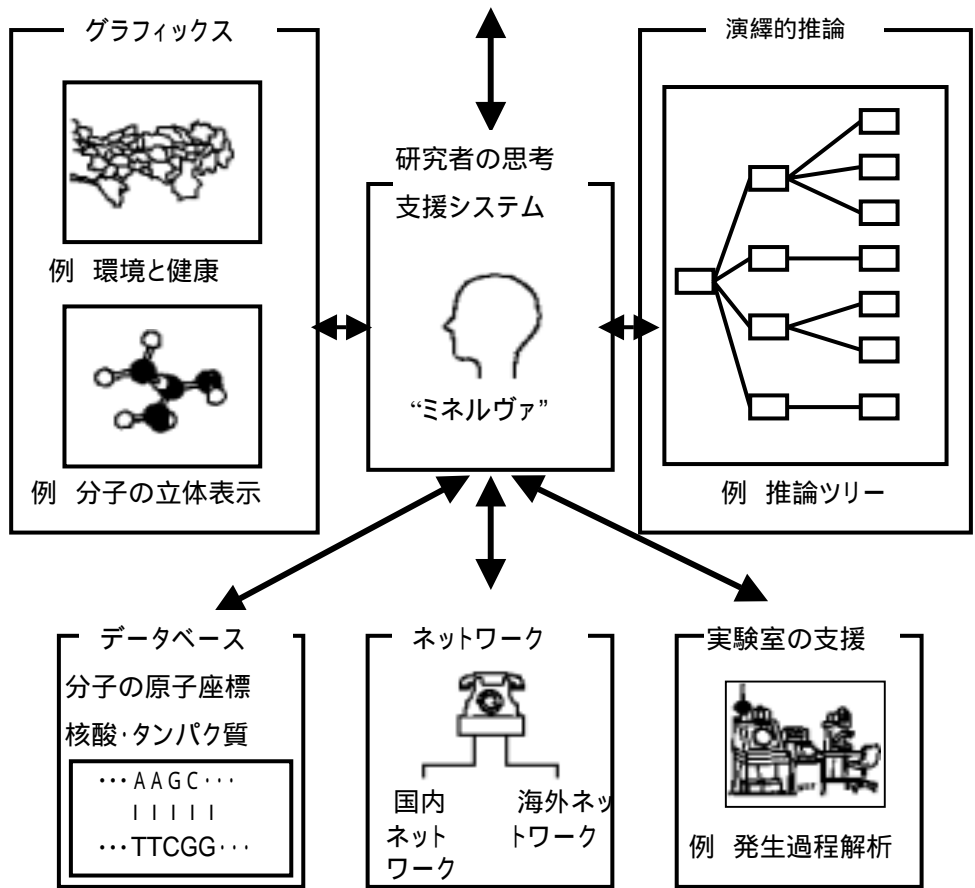
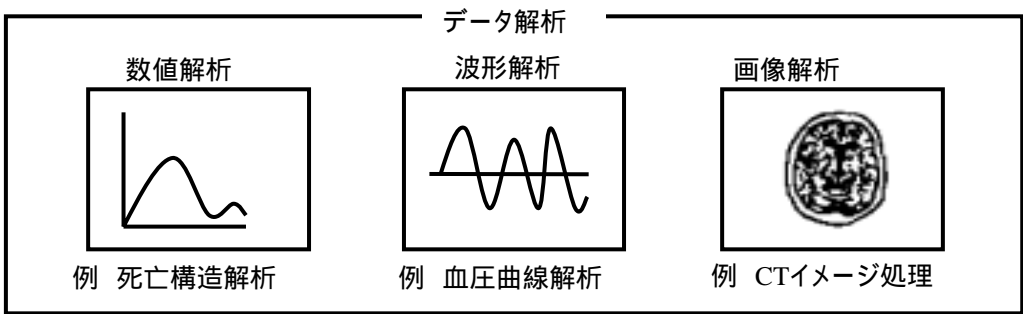


- 基礎と臨床研究を支援する情報計算専門家が必要

- 配列解析Bioinformaticsと比較して参入障壁が高い

- 人材育成に時間がかかり、場所と機会が少ない

現在、学術会議
は生物医学統
計家の養成を
提言している！



道具だけで
なく、解析の相
談に乗れる
専門家と、彼
らのための
組織の保障
が必要！

1985年頃：医学のための明日の計算センター（東京都臨床研）

米国の統合的ながん研究計画

- National Cancer Institute \$12.6M/5years
- 代表: Todd Golub
- 中核機関: The Broad Institute/MIT & Dana-Faber Cancer Institute
- 他の8研究機関も参加
- 実験家 + 情報計算の専門家
- 焦点となる目標: 「すべてのリン酸化酵素kinase分子の性質を明らかにする」
- Cancer predictive modelの開発
- がん生物学と情報計算技法を結ぶ人材育成プログラムを含む

研究課題: NR-SX計画

目標

情報計算の立場から、

核内受容体と生活習慣病Nuclear Receptor & Syndrome X

に取り組み、問題解決に寄与する。

そのために、多くの研究者、多様な情報計算技法をこの領域に集中するとともに、必要なら新しい技法の開発に挑む。

提案の動機

情報計算技法、とくに計算化学、化学情報学、Bioinformaticsを
実際問題に役立て、**Success Story**をつくりたい。

生物医学に情報計算から主体的に取り組む実例をつくりたい。

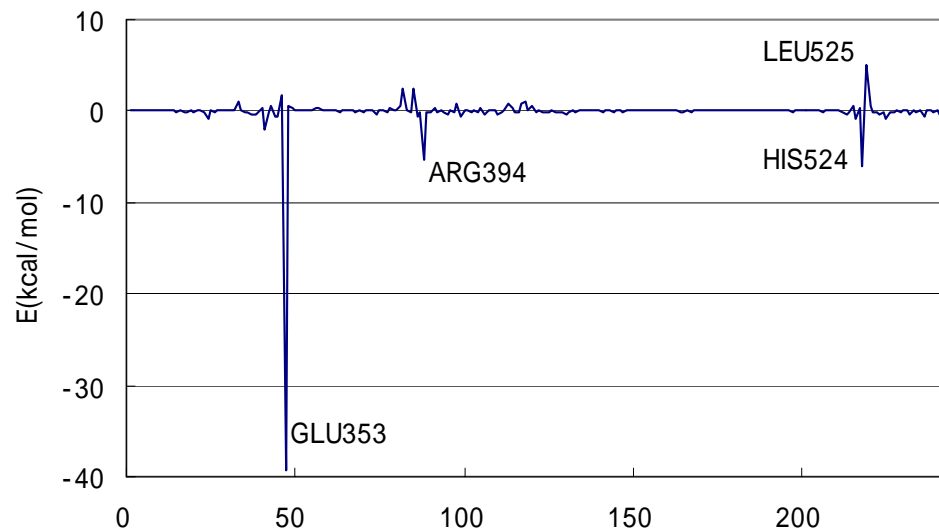
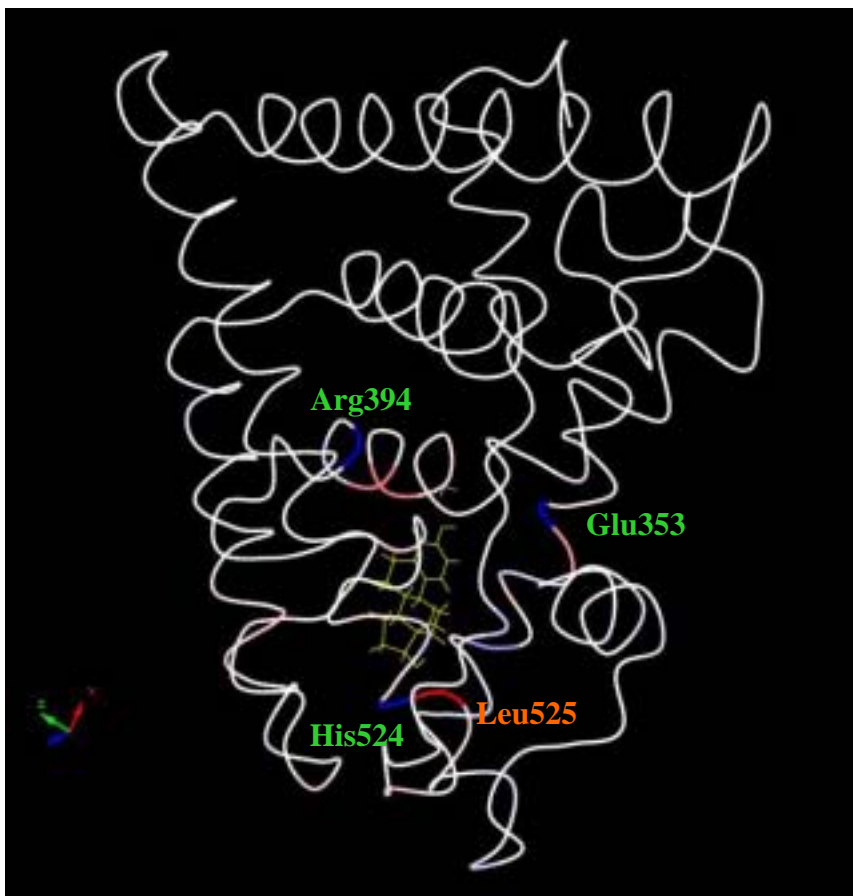
情報計算の専門家と実験家との**Equal Partnership**を確立したい。

核内受容体研究の意義

- 基礎生物学: 遺伝子の転写制御機構、細胞の分化
-
- 臨床医学: 内分泌、代謝、生活習慣病
- これらの疾患の治療薬の開発
-
- 医薬品一般のADME/Tox:
医薬品の副作用と相互作用、個別医療
- 環境問題: 内分泌かく乱、ダイオキシン
- 食品の効用とメカニズム(栄養学)
-

リガンドと各アミノ酸残基とのフラグメント間相互作用解析

FMO-HF/STO-3G



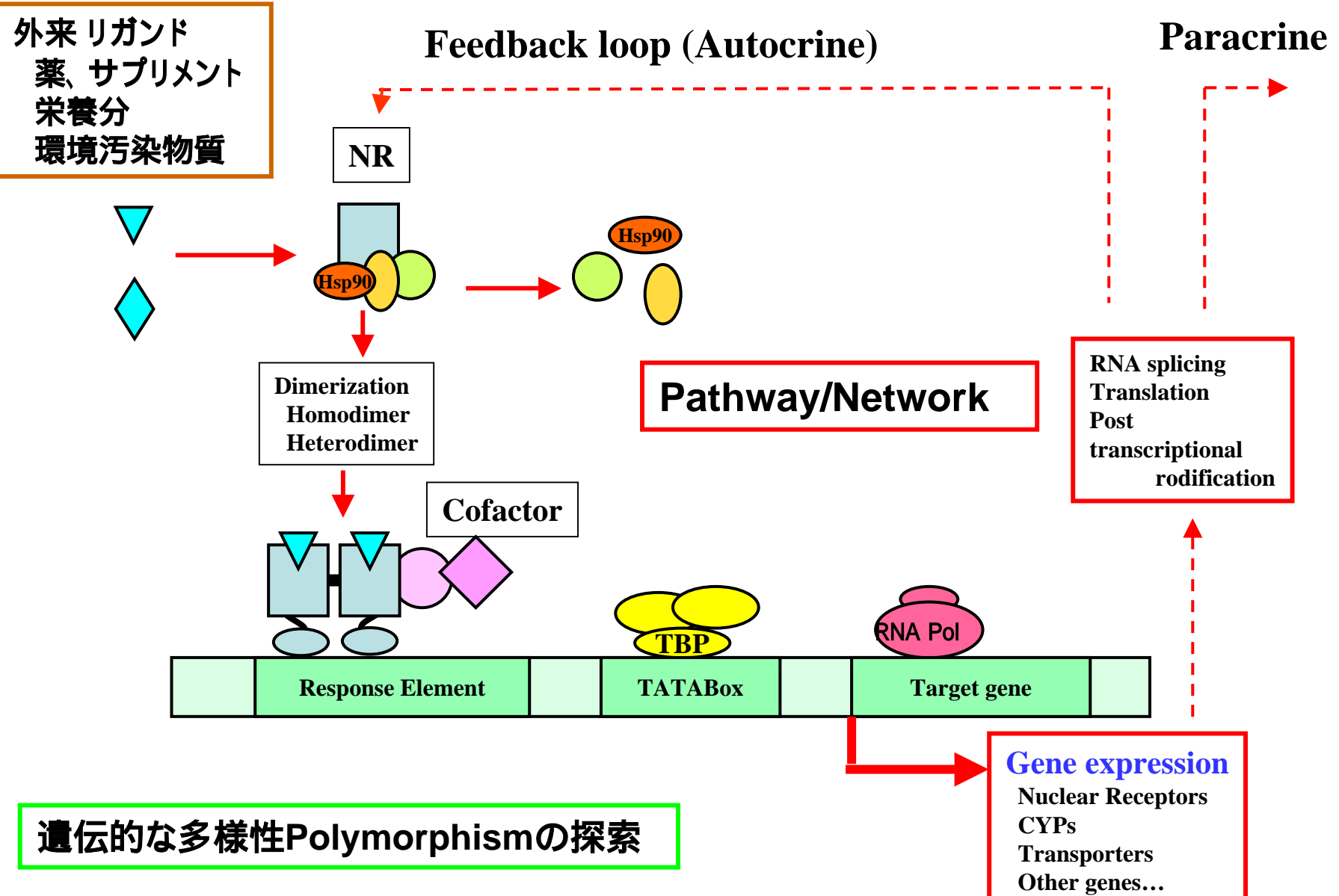
残基番号

残基名	相互作用エネルギー (kcal/mol)
GLU353	-39.26
HIS524	-5.97
ARG394	-5.25
THR347	-1.92
水分子	-1.02
GLU339	1.05
ILE424	1.11
ARG352	1.84
LEU391	2.34
MET388	2.53
LEU525	5.13

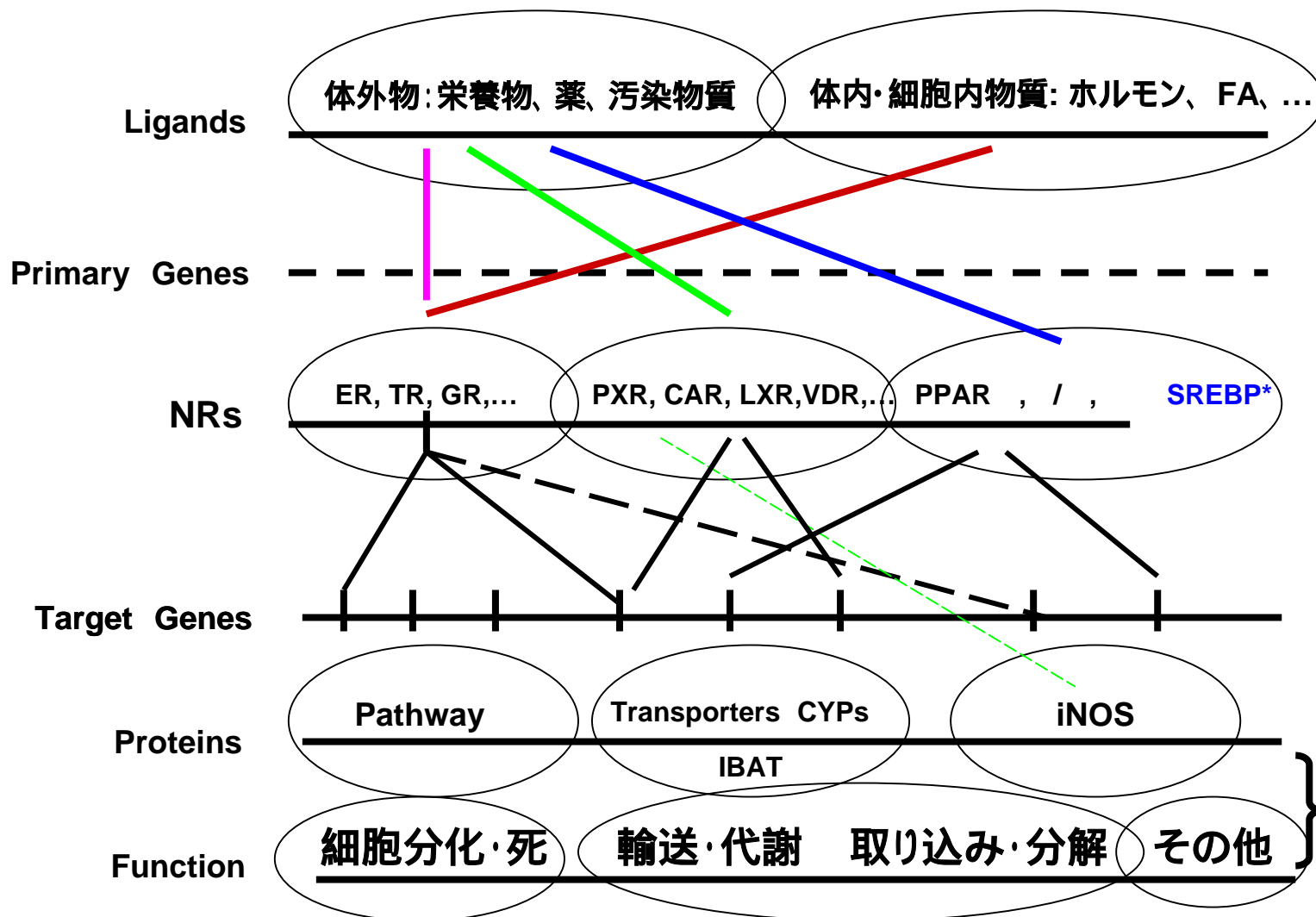
安定化している残基: GLU353, HIS524, ARG394, (水)

不安定化している残基: LEU525, MET388, LEU391, ARG352等

外来因子のセンサーとしての核内受容体とフィードバックループ



NRを介した制御信号経路網

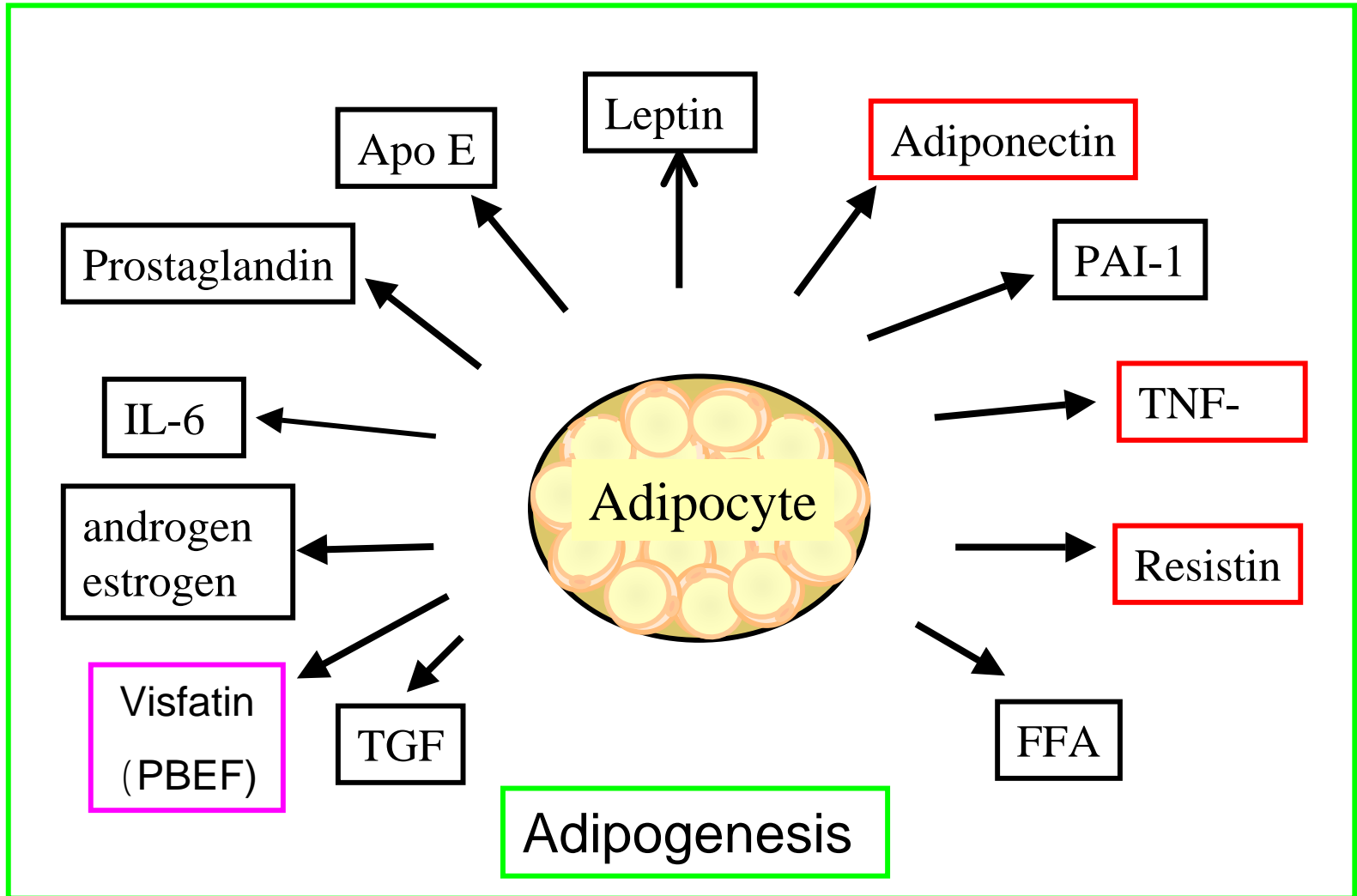


IBAT: Acid Transporter, iNOS: Nitric oxidate sythase

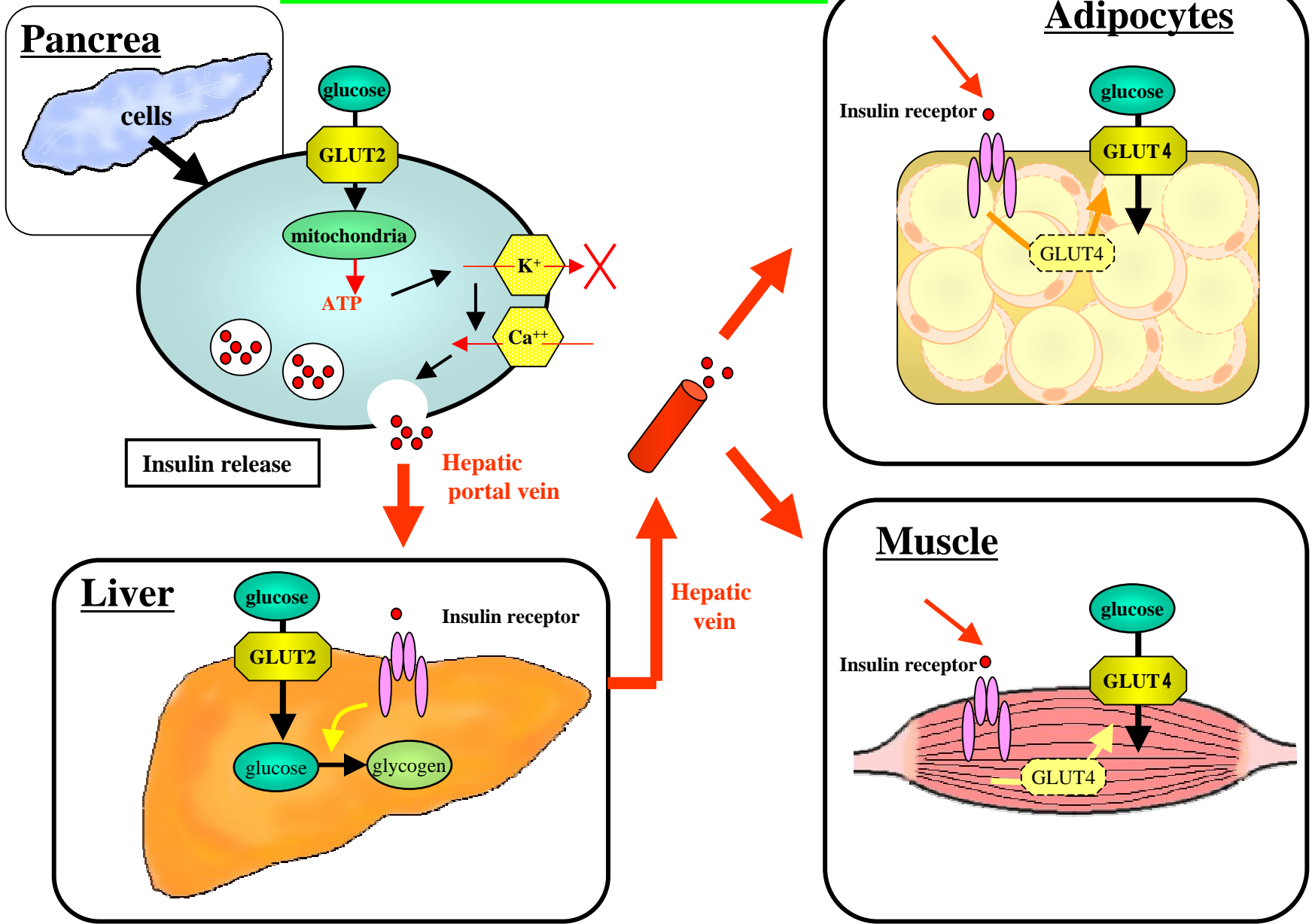
制御経路網を推定整理する意義

- NR ligandsは multi-hits の可能性がある
- Key-Lock Model ではリガンドの解析、解釈が不十分
- Selective Nuclear Receptor Modulators 開発に不可欠
- 副作用、相互作用、個人差を考慮した、医薬品の適正使用には、この種の知識とデータベースが不可欠
- 疾病関連遺伝子の解析、解釈にも経路網が必要
- 経路網作成は、実験データ + 情報計算の技法
- 情報計算技法はデータ・知識の整理と Algorithm
- Omicsデータの解析、解釈にも経路網が必要
- 経路網の全容は徐々に解明され、詳細になっていく
- この仕事は、積み重ね。小さな問題もある。

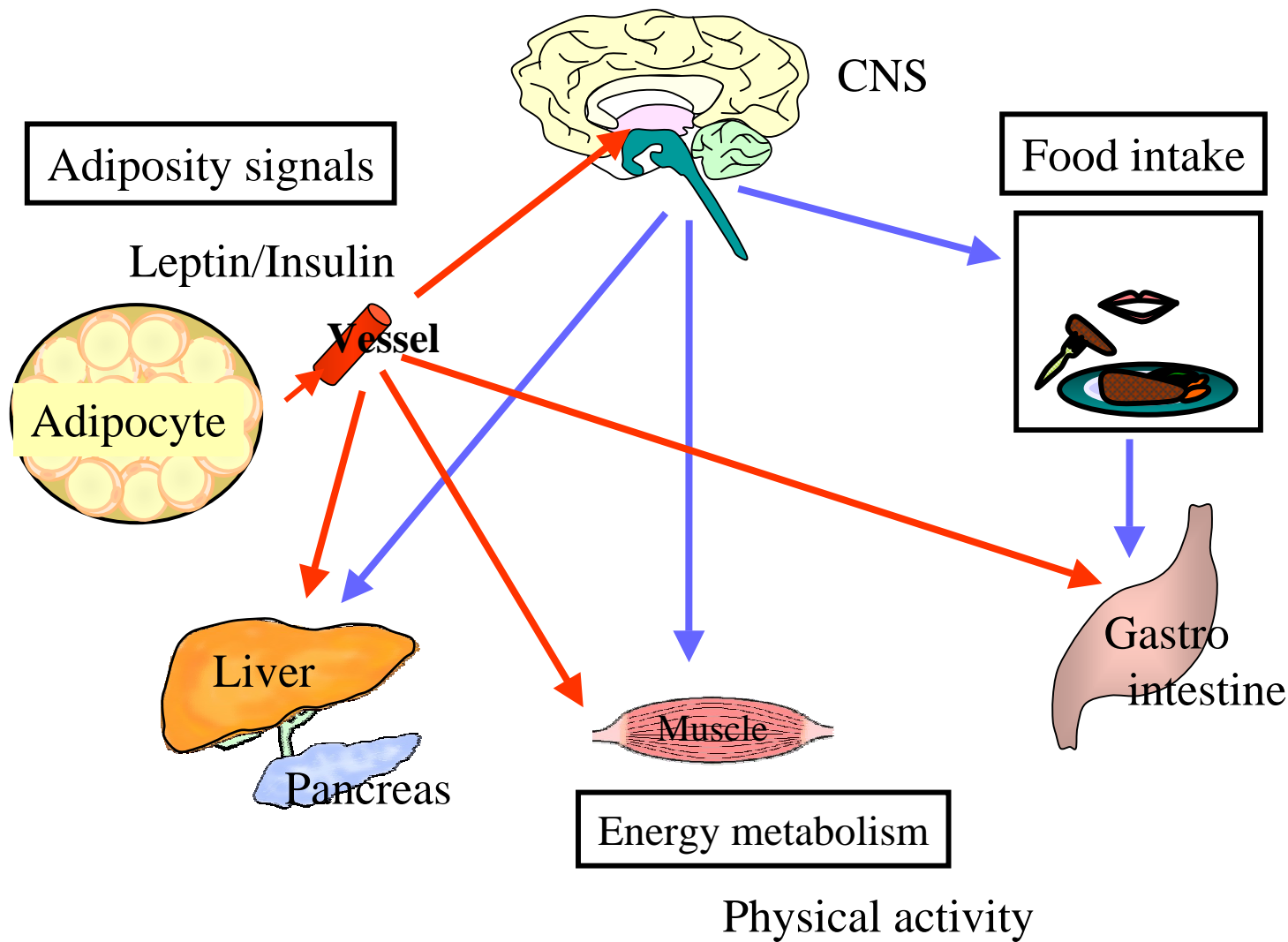
脂肪細胞分泌因子Adipokine の構造と機能



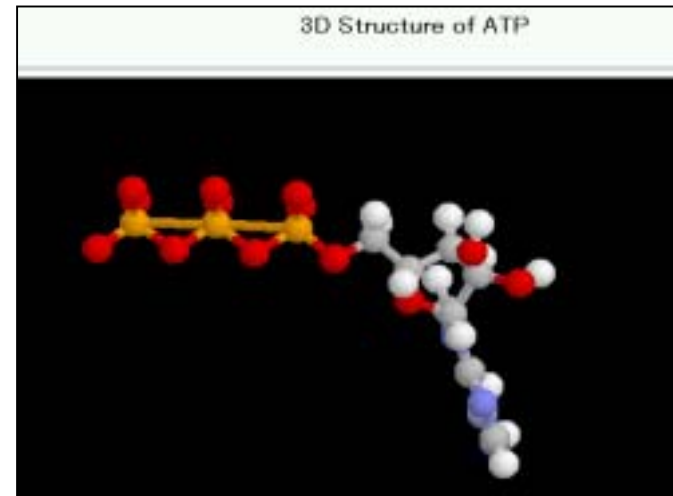
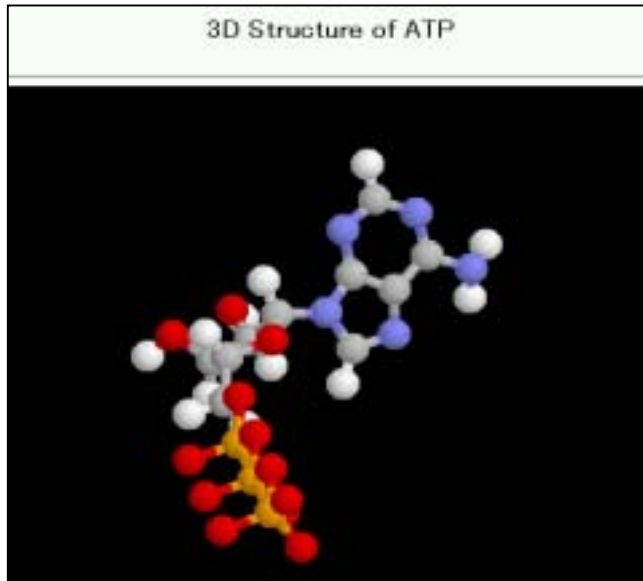
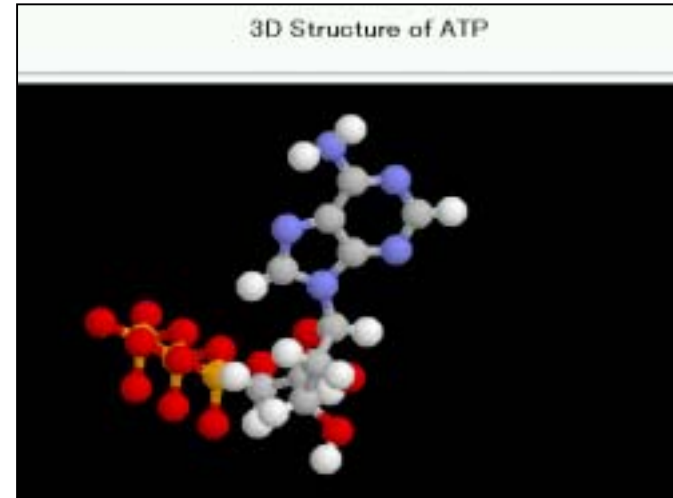
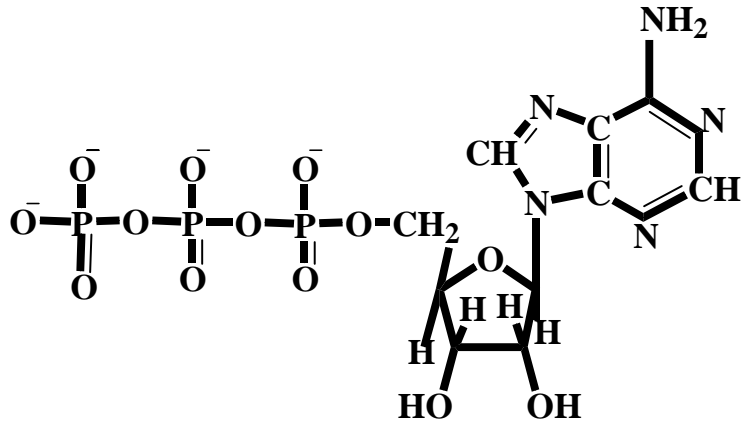
Modelingの例: Insulin Signaling



肥満、内臓脂肪からのシグナルと生活習慣病



ATP: 生体のエネルギー供給分子



生体の物質代謝とエネルギーのバランス

- 最近の進歩が著しい
- 核内受容体とその標的遺伝子産物
細胞内への物質流入Sensor/Processor
- ATP合成の分子メカニズム
- Protonポンプと合成モーター
- ATP合成のカギ: APM Kinase Cascade
- Kinase阻害剤(分子標的薬物)
- がんとKinaseの役割解明へ
- 生物時計: 代謝リズムの回路

「生物医学の重要問題に情報計算技法を集中する」 NR-SX計画の方法論の拡張性

- NR-SX計画：内分泌、代謝疾患、生活習慣病
- がん
- 免疫疾患
- 脳・神経系疾患
- 感染症
- 環境汚染物質の作用メカニズム解明



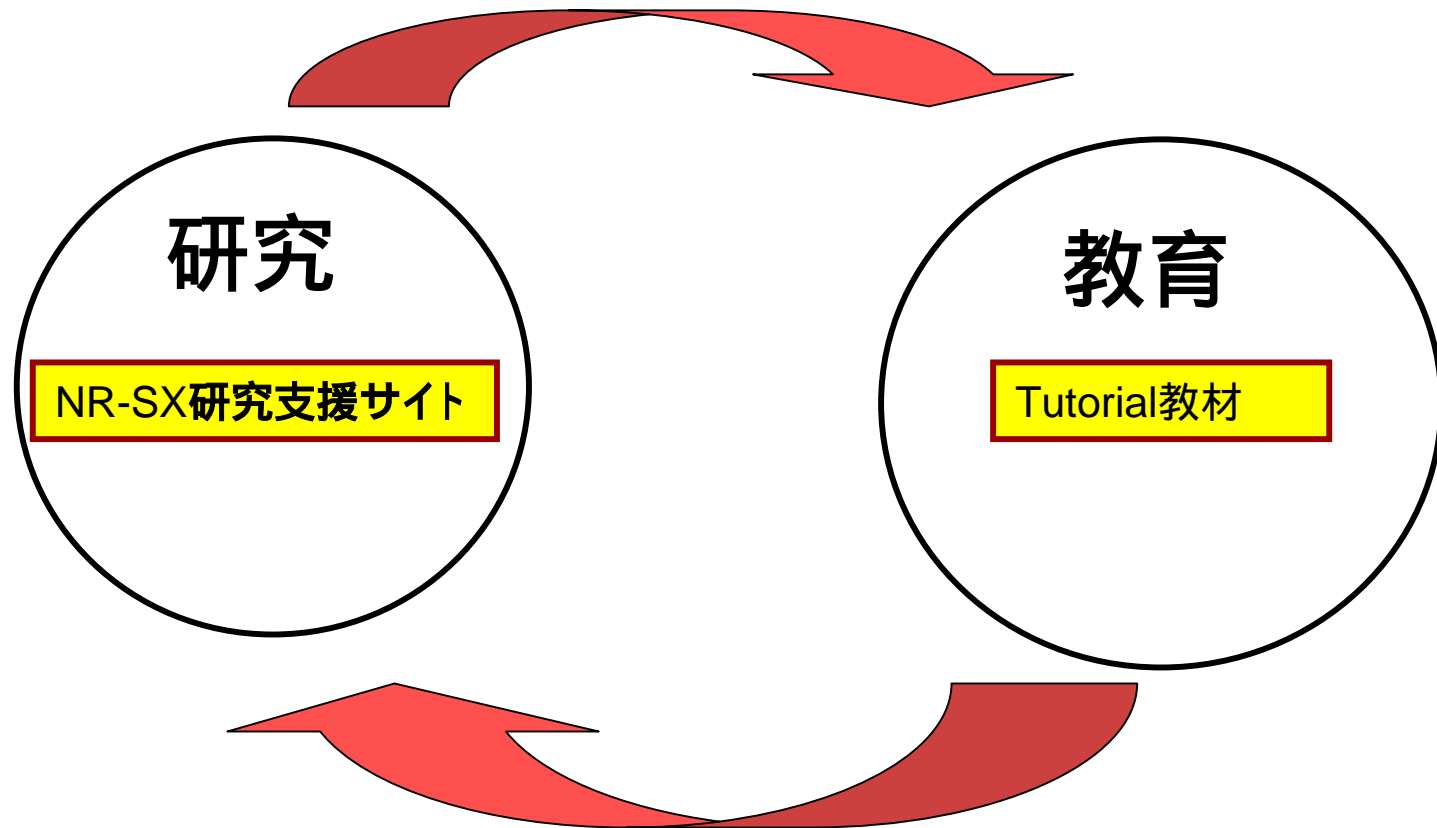
情報計算技法を重要視する

海外には事例がある！

脳科学および認知科学

- Network研究の流れ
Perceptron/Adaline, Nerual Net, GA
- Neruoinformaticsの関心拡大
- さまざまな脳 (意識) のModeling
- 場の理論、
- RealisticなModel
Vortex Model (中田力)、
- 学習や高齢者対策の視点
- 思惟の方法論の視点
-
- M.C. Roco and W.S. Bainbridge, Converging Technologies for Improving Human Performance Nanotechnology, Biotechnology, Information Tecnology, and Cognitive Science, NSF/DOC-sponsored Report
(wtec.org/ConvergingTechnologies/Report/NBIC_report.pdf)

- 1.情報計算技法のAlgorithmを含む基礎知識
- 2.情報計算環境に関する仕事能力literacy
- 3.生物医学の専門家と深い対話ができる知識



超高速(独) 学習/Tutorial教材の作成

自然科学教育の変革

- 早い時期に業績に貢献するように訓練される
- 理論を与えられたものとしてその使い方に只管、習熟させられる 深い理解や自分で考える習慣が乏しくなる、転職が難しくなる
- 物理学帝国主義、還元主義的思想が支配的
力学 量子力学 素粒子論
-
- Discovery Learning Project (UT,Ph):Goal is
To improve students' ability as independent thinkers and life-long learners.(www.ph.utexas.edu/~gleeson/)
- 日本の弱点:大学院レベルの独習用の教科書がない。

自然科学系の理論科学の教育改革

- 短期間に戦力とする教育以外に、自分で考え、自分で問題を設定し、学び続ける能力を涵養する教程と教材を開発する
- 歴史的考察、分野横断的な理論の紹介を考慮した講座と教材を開発する
- 生物学爆発への適応を考慮する

NSF: The Role of Theory in Biological Physics and Materials (biophysics.asu.edu/workshop)

Philip Nelson, Biological Physics-Energy, Information, Life, Freeman, NY, 2004

- 学校間、学会間で連携する
- Internetの革新性を最大限に利用する: 講座開放、MIT

情報計算教育の改革

- 即席で役に立つ(支援)技術に位置づけられている
- 学問の歴史、基盤となる概念、体系に欠ける
- 情報学では「何でもあり」で、評価が不適切
- よい教科書がない: 難し過ぎるか特殊過ぎる
-
- 工学的な色彩だけでなく、理学的なセンスがあり、しかも役に立つ教科書を作成する
- 情報学技法を思惟の方法論の立場から体系化する

仕事の機会と情報

- 新しい分野の研究者と雇用の機会を増やす
- 米国はダイナミック、日本は動きが遅い
- 博士を含め専攻分野を越えた求人求職活動
- 中年(35歳)のボトルネックの解消
- 人材派遣業に任せるだけでよいか？
- Carrier Up Programづくりを急げ