

病態のシステムの理解と疾患情報モデルの構築

●五條堀 孝¹⁾ ◆池尾 一穂¹⁾ ◆鈴木 善幸¹⁾ ◇遠藤 俊徳²⁾ ◇峯田 克彦³⁾ ◇小倉 淳⁴⁾

1) 国立遺伝学研究所・生命情報・DDBJ研究センター 2) 北海道大学 大学院情報化学研究科

3) 北海道大学 情報科学研究科 4) お茶の水女子大学 お茶大アカデミックプロダクション

<研究の目的と進め方>

「様々な疾患における病態をシステムとして理解し、それらを情報处理的に利用可能とするシステム、即ち、疾患情報モデルの研究とその構築を行う」ことを目的とする。特に、脳・神経系に関する疾患とその病態に注目して、研究のより具体的な実践化と効率化を図る。

そのためには、まず情報リソースの整備を本格的に進めていく。疾患モデル研究・構築モデルに関しては、基本設計思想に基づき設計とプロトタイプ的设计を進める。また、情報のデータベース化のためのアノテーションシステムと検索アルゴリズムの開発に取りかかる。具体的には、1) 脳神経疾患の複雑性を考慮し、事象間の相関関係を特定するために知識処理をベースに情報モデルの構築を進める。2) 疾患情報モデルを用いて、疾病に関する仮説を網羅的に整理し、関連する情報との関連付けにより新しいモデル仮説形成を目指す。3) 応用研究として、関連データベースの複合検索や論理モデルとしての計算機実験の試験的研究を進める。

また、疾患モデルを介した情報検索手法の開発と提供を通じて研究者への貢献を目指す。

本研究・構築の研究期間の5年以内の達成目標は以下の通りである。

- 医学知識と学術文献の情報処理をベースに、脳・神経疾患に関連した病態の情報モデルを構築し、これを臨床データ、実験データ、生体分子ネットワーク、ゲノム情報等の関連データに連携させる。脳・神経系の複雑性に鑑み、注目する事象間の相関関係やインプット・アウトプットの関係の特定などを優先する。
- 疾患情報モデルを用いて、特定の疾患の発生と進行、および、治療過程における状態変化に関する諸因子について現存する仮説を網羅的に整理する。さらに、それらと関係する可能性のある情報の相互の関連付けを行うことによって新たな仮説形成を行なう。
- 疾患情報モデルを用いた応用研究として、関連するデータベースの複合検索や論理モデルとしてのコンピュータ・シミュレーションの試験的研究を行う。
- 疾患情報モデルを介した情報検索の手法を開発し、研究者や医師が利用可能なサービスとして公開できるような事業モデルの提案を行う。

<2008年度の研究の当初計画>

具体的な研究計画・方法は以下の通りである。

- 疾患情報モデルの構築に向けて、ヒトゲノム情報をヒト遺伝子の発現情報を中心に、疾患情報モデルの構築の最終的な形

成に向けて、ヒト脳の三次元可視化データベースの構築を加速させる。

- 疾患情報モデルの構築において、より具体的な事象検索やそれに基づく疾患情報モデルの検証なども可能とするため、特定の神経変性疾患の情報収集をさらに進め、MRIの画像データなどの取り込みの可能性も含めて、その統合化を完成させていく。
- ヒトの脳・神経系に特異的に発現する遺伝子セットの特定化においてはかなりの成果を出してきた。マウスをはじめ他のモデル生物種におけるオソログの同定やその比較における機能分化の過程をさらに詳しく調べ、ヒト遺伝子の対応を考えて、進化的にどこまで遡った生物種を比較するかをさらに正確に突き止めていくことを行なう。

米国のアレン脳研究所との連携をさらに強め、マウス脳における遺伝子発現と対応するヒト遺伝子のオソログの組織特異性を調べ、マウスの実験動物としての妥当性を現実的に遺伝子発現レベルで検証できるようにする。

<2008年度の成果>

2008年度までの研究経過としては、以下が挙げられる。

- マウスにおいて、glutathione S-transferase alpha 4 (Gsta4)という遺伝子が、蝸牛血管系に特異的に発現しており、聴覚異常との関連の可能性を示唆する結果を得た。
- ヒトやマウスにおけるcDNAや転写産物を中心とした遺伝子発現データの整備をおこなった。
- 慢性リウマチを例として、SNPなどを利用した原因遺伝子候補同定のアプローチと、原因遺伝子探索と病態理解に有用なデータベース構築。
- 米国のアレン脳研究所のマウス脳遺伝子発現データベースのミラーサイト構築及び、データ提供を開始。

マウス等のモデル生物の情報をヒトに関する知見を、相互に関連付けるとともに、透過的に情報を扱うためのインターフェースの技術的な開発を進めた。

<国内外での成果の位置づけ>

本研究課題は、当初は開始した際には、世界のどこでもこのような研究は行われていなかった。しかし、2006年9月には、米国のThe Allen Brain Institute (ABI)が、マウス脳を数千のスライス切片にわけ、2万数千個にのぼるすべてのマウス遺伝子のwish (whole mount *insitu* hybridization) 実験をおこない、その実験結果をマウス脳の3次元モデル表示としてマップしたデータベース (Allen Brain Atlas: ABA) を構築した。このABAの成

功は一般的な脳研究の基盤を提供するもので、大いに評価されるものである。本研究課題のグループは、共同研究としてABAの国内における提供と、そのデータを用いた遺伝子詳細情報のアノテーションの試みなどを進め、ABAのミラーサイトを構築した。

他には、20年度の成果である、a. は、世界初の発見であり、マウスやヒドラを用いた今後の実験的研究により当該分野の理解が飛躍的に進むものと考えられる。

また、その他についても、データベースを公開することにより、医学、理学の分野の研究者にとって世界的な貢献ができるものと考えられる。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

具体的な神経変性疾患に注目して、その病態の分子モデル構築を行うための、アルツハイマー症以外の疾患に関する情報収集に時間がかかった。また、コンピュータによる脳の3次元モデルを構築する上で、医学的には「標準脳」モデルがよく用いられているようであるが、3次元モデルを現状のものでいくか、この「標準脳」モデルでいくか、もう少し継続した検討が必要である。

モデル生物（含む細胞株）の情報を取り扱うにあたって、対応するヒトの疾病における分子レベルの情報が少なく、また質のばらつきの問題など、今後情報の統合化を進めていくに当たり、また、それらの情報をヒト疾患の理解につなげるに当たり、情報の階層性と質のコントロールの重要性が、ますます明らかになってきた。これらの問題点に関して、今後も継続して検討を進め、より実際的なアプローチの方法を確立することが需要になる。

<今後の課題>

今後の課題は、継続して脳の3次元モデルとして標準脳を用いるかどうかの検討を行うことである。

また、ヒトとマウスについて、脳における遺伝子の発現情報を、3次元にマッピングし、可視化したデータベースの構築と公開を行う。そして、ヒトとマウスにおいて、3次元可視化データベース上で、遺伝子機能や遺伝子ネットワークなどのアノテーション情報の比較が行えるようにしていく。

<成果公表リスト>

1. 0811141149 (論文)

Hwang, J.S., Takaku, Y., Chapman, J., Ikeo, K., David, C.N., and Gojobori, T. Cilium evolution: identification of a novel protein, nematocilin, in the mechanosensory cilium of Hydra nematocytes. *Mol. Biol. Evol.* 25, 2009-2017. (2008).

2. 0811141157 (論文)

David, C.N., Ozbek, S., Adamczyk, P., Meier, S., Pauly, B., Chapman, J., Hwang, J.S., Gojobori, T., and Holstein, T.W. Evolution of complex structures: minicollagens shape the cnidarian nematocyst. *Trends. Genet.* 24, 431-438. (2008).

3. 0811141159 (論文)

Uehara, S., Izumi, Y., Kubo, Y., Wang, C.C., Mineta, K., Ikeo, K., Gojobori, T., Tachibana, M., Kikuchi, T., Kobayashi, T., Shibahara, S., Taya, C., Yonekawa, H., Shiroishi, T., and Yamamoto, H. Specific expression of Gsta4 in mouse cochlear

melanocytes: a novel role for hearing and melanocyte differentiation. *Pigment Cell Melanoma Res.* (in press).

4. 0811141202 (論文)

Jin, L., Kryukov, K., Clemente, J.C., Komiyama, T., Suzuki, Y., Imanishi, T., Ikeo, K., and Gojobori, T. The evolutionary relationship between gene duplication and alternative splicing. *Gene* (in press).

5. 0802041621 (論文)

Hotta, K., Takahashi, H., Satoh, N. and Gojobori, T. Brachyury-downstream gene sets in a chordate, *Ciona intestinalis*: Integrating notochord specification, morphogenesis and chordate evolution. *Evo. & Dev.* 10 (1), 37-51. (2008)