

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 ◆鈴木 善幸 ◆菅原 秀明 ◆池尾 一穂

国立遺伝学研究所・生命情報・DDBJ 研究センター

<研究の目的と進め方>

「様々な疾患を病態システムとして理解し、それらを情報処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・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を進める。

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のデザインを進める。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。

<2007年度の研究の当初計画>

2006年度の課題に引き続き、脳・神経系に関与する疾患の病態のシステムの理解と疾患情報モデルの構築を具体的に達成するために、遺伝子配列情報、タンパク質立体構造情報、SNP 情報、ゲノム上位置情報、遺伝子発現情報、蛋白質相互作用情報、文献情報などといった各種情報の必要性に応じた重み付け行って、関連情報の統合化を進め、データベースを構築する。そのデータベースの利用価値を高めるためのグラフィック・インターフェースを含めた情報プラットフォームの構築を行う。ヒトだけでなく、上述の目的を達成するためには、マウスなどのモデル生物も積極的に利用する。

<2007年度の成果>

本研究課題においては、注目すべき疾患として脳・神経系に関与する疾患を想定している。特に、神経変性疾患を具体的な対象として考えているが、脳・神経系が高度に複雑であるため、病態のシステムの理解を進め、疾患情報モデルの構築をおこなうプラットフォームとして、3次元の脳データベースを構築している。

いままで、コンピュータ・グラフィクスを駆使してヒト脳の形態モデルを作成して、脳の各部位が独立したエンティティとして分割できるようにし、それぞれの分割された各部位をオブジェクト化して、分割した部位に発現する遺伝子セットをそのゲノム情報とともにインプレメントされたようなデータベースを、オブジェクト指向のデータベースとして構築してきた。このようなデータベースを、ヒト脳だけでなくマウス脳においても構築して、注目する遺伝子のヒトとマウスの配列上の相同性を通して、相互交換的に検索できる情報プラットフォームの構築を指向して

きた。

この背景には、脳構造が非常に複雑であるだけでなく、機能的にもきわめて高次な表現形と関連しているため、どう有用なアノテーションを施すかが、目標達成のきわめて重要な鍵であった。具体的には、3つの個別的な目標を達成するため、それぞれの研究開発要素においては、必ずしもヒトにこだわらないモデル生物を用いて研究開発し、個々の目標を達して、最終的には、ヒトとマウスの3次元データベースとそれを利用するためのグラフィック・インターフェースの構築に努めた。

まず、目標の「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。」においては、独自にホヤを生物モデルとして構築した3次元データベースを参考にした。次の目標である「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。」においては、神経変性疾患を具体的な対象疾患として捉え、その発病機序やその分子メカニズムの仮説を構成することを目標とした。特に、アルツハイマー症には、 β APPTのような特有で異常に大量に発現されるタンパク質に注目して、そのタンパク質ネットワークを構築するのに成功した。アルツハイマー症の疾患情報モデルを構築するための土台となるものである。最後に、「3) 応用研究として、関連データベースの複合検索、論理モデルとしての計算機実験の試験的研究を進める。」においては、3次元データベースであっても、利用頻度の低い機能を極力排除して、検索の高速性の向上を果たした。

<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次元モデルにドット (点) 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、本研究課題の目的とは異なるものの、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が、いち早く米国のABIグループにコンタクトした上、2007年には2人の研究スタッフを米国のSeattleにあるABIに派遣して、早速に共同研究を開始した。とりわけ、ABAの600テラバイトにのぼる巨大なデータベースを、ミラーサイトとして遺伝研の当研究室に置くための共同研究契約に成功した。

2008年度内のABAミラーサイトの稼動開始を目標にして、ヒト脳の遺伝子との対応関係を可能とする情報プラットフォームの構築に役立てる予定である。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

早急に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に向かう予定であったが、アルツハイマー症以外の疾患が十分に特定されなかった。少なくとももうひとつの神経変性疾患を対象にしたい。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」モデルでいくかの検討が若干遅れている。また、上述したABIとの共同研究の手続き上の遅れにより、マウス脳の遺伝子アトラスのミラーサイト化に予想以上の時間がかかった。

<今後の課題>

今後の課題は、もうひとつの神経変性疾患の特定を急ぐことと、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。2008年度に向けて、これらの課題の解決に向けての準備的な対処が既に完了しているので、早急な本質的な対応が可能と考えている。

現実的には、対象とすべきもうひとつの神経変性疾患としては、パーキンソン症を中心に検討を急ぐ予定である。神経変性疾患を早急に具体的に取り上げる必要がある。

<成果公表リスト>

1. 0802041544(論文)
Wang, HY., Chien, HC., Osada, N., Hashimoto, K., Sugano, S., Gojobori, T., Chou, CK., Tsai, SF., Wu, CI. and Shen CK. Rate of Evolution in Brain-Expressed Genes in Humans and Other Primates. *PLoS Biology* 5 (2), e13. (2007).
2. 0710191008(論文)
Osato, N., Suzuki, Y., Ikeo, K. and Gojobori, T. Transcriptional interferences in cis natural antisense transcripts of human and mouse. *Genetics* 176, 1299-1306. (2007).
3. 0802041554(論文)
Jung Shan, H., Ohyanagi, H., Hayakawa, S., Osato, N., Nishimiya-Fujisawa, C., Ikeo, K., David, C., Fujisawa, T. and Gojobori, T. (2007). The evolutionary emergence of cell type specific genes inferred from the gene expression analysis of hydra. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 (37), 14735-14740.
4. 0802041558(論文)
Takeda, JI., Suzuki, Y., Nakao, M., Kuroda, T., Sugano, S., Gojobori, T. and Imanishi, T. H-DBAS: Alternative Splicing Database of Completely Sequenced and Manually Annotated Full-length cDNAs Based on H-Invitational. *Nucleic Acids Res.* 35 (Database issue), D104-109. (2007).
5. 0802041604(論文)
Genome Information Integration Project and H-Invitational 2 Consortium: Yamasaki, C., Imanishi, T., Gojobori, T. et al.. The H-Invitational Database (H-InvDB), a comprehensive annotation resource for human genes and transcripts. *Nucleic Acids Res.* 36 (Database issue), D793-799. (2008)
6. 0802041606(論文)
Liu, QX., Nakashima-Kamimura, N., Ikeo, K., Hirose, S. and Gojobori, T. Compensatory Change of Interacting Amino Acids in the Coevolution of Transcriptional Coactivator MBF1 and TATA-Box Binding Protein TBP. *Mol. Biol. Evol.* 24 (7), 1458-1463. (2007).

7. 0802041609(論文)
Gough, C., Gojobori, T. and Imanishi, T. Cancer-related Mutations in BRCA1-BRCT Cause Long-Range Structural Changes in Protein-Protein Binding Sites: A Molecular Dynamics Study. *Proteins* 66 (1), 69-86. (2007).
8. 0802041611(論文)
Makino, T. and Gojobori, T. Evolution of Protein-Protein Interaction Network. *Gene and Protein Evolution. Genome Dynamics* 3, 13-29. (2007).
9. 0802041613(論文)
Sakai, H., Koyanagi, KO., Imanishi, T., Itoh, T. and Gojobori, T. Frequent emergence and functional resurrection of processed pseudogenes in the human and mouse genomes. *GENE* 389 (2), 196-203. (2007).
10. 0802041616(論文)
Sakate, R., Suto, Y., Imanishi, T., Tanoue, T., Hida, M., Hayasaka, I., Kusuda, J., Gojobori, T., Hashimoto, K. and Hirai, M. Mapping of chimpanzee full-length cDNAs onto the human genome unveils large potential divergence of the transcriptome. *GENE* 399(1), 1-10. (2007).
11. 0802041617(論文)
Yuge, K., Ikeo, K. and Gojobori, T. Evolutionary origin of sex-related genes in the mouse brain. *GENE* 406 (1-2), 18-112. (2007).
12. 0802041619(論文)
Hotta, K., Mitsuhashi, K., Takahashi, H., Inaba, K., Oka, K., Gojobori, T. and Ikeo, K.. A web-based interactive developmental table for the ascidian *Ciona intestinalis*, including 3D real-image embryo reconstructions: I. From fertilized egg to hatching larva. *Dev. Dyn.* 236 (7), 1790-1805. (2007)
13. 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)
14. 0802041624(論文)
Matsuya, A., Sakate, R., Kawahara, Y., Koyanagi, KO., Sato, Y., Fujii, Y., Yamasaki, C., Habara, T., Nakaoka, H., Todokoro, F., Yamaguchi, K., Endo, T., Oota, S., Makalowski, W., Ikeo, K., Suzuki, Y., Hanada, K., Hashimoto, K., Hirai, M., Iwama, H., Saitou, N., Hiraki, AT., Jin, H., Kaneko, Y., Kanno, M., Murakami, K., Noda, AO., Saichi, N., Sanbonmatsu, R., Suzuki, M., Takeda, J., Tanaka, M., Gojobori, T., Imanishi, T. and Itoh, T. Evola: Ortholog database of all human genes in H-InvDB with manual curation of phylogenetic trees *Nucleic Acids Res.* 36 (Database issue), D787-792. (2008).
15. 0802041626(論文)
Nakagawa, S., Niimura, Y.; Gojobori, T., Tanaka, H. and Miura, K. Diversity of preferred nucleotide sequences around the translation initiation codon in eukaryote genomes. *Nucleic Acids Res.* (*in press*)