

独立行政法人科学技術振興機構
バイオインフォマティクス推進センター事業
追跡評価用資料
(追跡調査報告書)

創造的な生物・情報知識融合型の研究開発
(平成 13 年度採択課題)

「インタラクティブ解析からの生物知識獲得」

(平成 13 年 10 月～平成 16 年 9 月)

「絶対定量オーミックスからの知識発見」

(継続 平成 16 年 10 月～平成 18 年 9 月)

代表研究者 伊藤 隆司

(東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)

目次

目次	1
はじめに	2
1. 課題の研究成果	3
1.1. 研究開発終了時の成果概要	3
1.2. 研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準および分野における課題の位置づけ	4
1.3. 研究開発課題の目標及び新規性・独創性	4
1.4. 研究開発の達成度	5
2. その後の研究の発展状況	7
2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組まれた課題に関連した研究の継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等）	7
2.2. BIRD 終了後に出た新たな研究成果	8
2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ	9
3. 研究開発成果の波及効果	10
3.1. ライフサイエンス分野へ及ぼした影響（インパクト）	10
3.2. 後のバイオインフォマティクス研究への影響や効果	10
3.3. 想定していなかった分野の発展に与えた影響や貢献	11
3.4. 大学や公的研究機関等で応用に向けて継承あるいは発展した例	11
3.5. 企業等において応用・実用化に取り組んでいる事例、あるいは研究の成果に興味を持っている企業の有無	11
3.6. その他、社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、可能性	11
4. データベース・ソフトウェア等の利用状況	11
4.1. 構築されたデータベースや開発された技術等の活用状況	11
4.2. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数/ダウンロード数、visitor 数	12
4.3. データベースや公開サイトへの被リンクサイト数あるいは相互リンクサイト	13
4.4. 第三者による研究成果（データベース等を含む）の活用事例	13
5. 人材育成	13
5.1. 研究人材の養成における貢献（人材のキャリアアップ、活動状況等）	13
5.2. 研究開発に参加した研究者のバイオインフォマティクス分野の学会、国際会議等での座長、オーガナイザー経験	14
6. その他	14
6.1. 代表研究者からのコメント	14
6.1.1. 研究開発段階で苦労したこと、その困難をどう克服したか	14
6.1.2. BIRD があつたおかげで可能であつたこと	15
6.2. 有識者コメント	15

はじめに

科学技術振興機構では平成13年度にバイオインフォマティクス推進センター（JST-BIRD）を設置し、統括（勝木元也 自然科学研究機構 基礎生物学研究所 名誉教授）の指導のもと、バイオインフォマティクスの研究開発を支援し、またこれに携わる人材の育成活動を推進することで、バイオインフォマティクスの発展及びそれを基盤とした21世紀の新しい生物科学の創造を目指している。

JST-BIRD では多様な生物研究より発生した情報源（データベース、実験、文献）に由来するデータを収集、整理（解析）し、知識発見、知識表現の方法論、技術の研究開発や 多様なデータが発生する際の実験デザインから情報科学的観点を取り入れ、データ収集から蓄積、解析にいたるデータベース化の基盤となる情報処理技術に焦点をあてた研究開発を行うため、「創造的な生物・情報知識融合型の研究開発（平成13年採択課題）」として4課題を採択した。これら研究開発課題は平成16年9月に終了した（一部の課題は平成18年9月まで延長）が、構築されたデータベースの機能、開発された技術等、活用状況、波及効果を検証するため追跡調査を実施した。

1. 課題の研究成果

1.1. 研究開発終了時の成果概要

【蛋白質間、遺伝子発現および蛋白質-核酸相互作用】

蛋白質間相互作用部位マッピングのための保証付き逆2ハイブリッド法、蛋白質複合体構成成分の定量解析を実現した PCS-MS 法、cDNA や転写因子結合 DNA 断片を絶対定量する GATC-PCR 法およびそれを支援するプライマー設計プログラム SDSSPrimer を開発した。出芽酵母の完全長 cDNA 解析を行い、その成果をデータベース UTGB Yeast として公開するとともに、多数の非コード RNA を見出して酵母トランスクリプトームの予想外の複雑性を明らかにした。

【蛋白質-脂質相互作用】

出芽酵母全 PX ドメインについて各種フォスホイノシタイドとの相互作用解析を行った。

【生物情報、定量オーミックスからの知識発見手法の開発】

データベースから抽出した大規模な名詞辞書に基づき、相互作用を含む名詞間の関係情報を抽出するためのテンプレートを自動的に発見する手法を開発した。また、相互作用の予測と相互作用データからの知識発見、機械学習を用いた DNA 上のヌクレオソーム占有領域およびヒストン修飾領域の予測と解析についても研究を行った。

【生物情報、定量オーミックスデータ統合解析支援システムの開発】

GATC-PCR 法により産出されるデータの定量支援システム AQUOS を開発し、実験データ管理と自動バンド同定による実験支援を実現した。更に、データの定量性を実験結果の解釈に活用する ART や、また特徴を共有する遺伝子群の抽出ツールを開発し、トランスクリプトーム解釈支援システム EAST を構築した。

【成果プログラム】

◇AQUOS (アクオス：遺伝子発現絶対定量支援システム)

GATC-PCR の波形ピークを検出するとともに、その情報を実験条件と関連付けて管理するソフトウェア。(未公開)

◇EAST(Enhanced Annotator for Saccharomyces Transcriptome)

GATC-PCR で測定された出芽酵母各遺伝子の転写量を絶対量で示し、データの様々な角度からの解析を支援する ART などのツールを提供する。

(URL:<http://itolab.cb.k.u-tokyo.ac.jp/BIRD/GATC-PCR/> (2004.11.1 公開))

◇SDSSPrimer

高性能の PCR プライマーの設計を行うプログラムで、GATC-PCR など特異性が 1 本のプライマーに依存するアプリケーションで特に有効である。

(URL:<http://itolab.cb.k.u-tokyo.ac.jp/GATC/SDSSPrimer.html> (2005.11.5 公開))

1.2. 研究開発開始時の課題を取り巻く研究・技術水準および分野における課題の位置づけ

出芽酵母蛋白質の網羅的 2 ハイブリッド解析によって始まったインタラクトーム解析は、今や機能ゲノム科学の最重要分野のひとつとして認識されるに至った。それに伴いインタラクトームを扱うバイオインフォマティクス (BI) も長足の進歩を遂げつつある。この分野の次なる課題は、対象とする相互作用の拡大と解析の深化であろう。その為には、インタラクトームインフォマティクスの更なる発展は勿論、新規の実験手法・計測技術の開発による新しいデータの取得も必要である。とりわけ、これまでのインタラクトームデータにはない特性、すなわち定量性と時間分解能、を備えたデータの取得が重要である。そして BI と連携しない機能ゲノム計測はあり得ないから、新しい大規模解析を支援する BI 技術とデータの特性を知識発見に活用する BI 技術が平行して開発されねばならない。

そこで、従来の蛋白質間相互作用に加えて、蛋白質-脂質、DNA 間等に研究対象を広げつつ、課題解決に沿うような新計測技術、情報処理技術の開発を目指した。

【継続研究開発】

ポストゲノムシーケンス時代を迎え、様々な機能ゲノムデータの蓄積が急速に進んでいる。機能ゲノムが扱う分子情報、即ち遺伝子発現・蛋白質発現・翻訳後修飾・相互作用・局在等は、ゲノム配列が基本的に不変であるのとは対照的に、生物学的コンテキストに応じて変動する。これらの情報を生命のシステムの理解に活用するには、定性的記述のみでは不十分で、ダイナミクスの理解につながる定量的記載が不可欠である。更に、その相対変化のみならず絶対値を把握すると、分子ネットワークのリアルな像とそれに基づく正確な予測が可能になる。と同時に、データ互換性も格段に向上し、定量性を上手に利用することで新知識の発見も加速されると期待された。

そこで、計測を支援するバイオインフォマティクス技術も含めた絶対定量データ取得法の確立と、データの定量性を活用して新知識発見を促す解析手法の構築を目標に研究開発に取り組んだ。

1.3. 研究開発課題の目標及び新規性・独創性

本研究開発では、従来の蛋白質間相互作用に加えて、遺伝子間相互作用、蛋白質-DNA 相互作用、および蛋白質-脂質相互作用を解析する技術の開発を試みた。特に従来までの定性的な相互作用カタログ化から、相互作用ネットワークのダイナミクス理解につながる定量的情報の獲得へと内容を深めることを目指して、定量計測に力点を置いた。そして定量計測を支援する BI 技術の開発も進めて大規模な計測系の構築を行い、データの定量性を知識発見に活用する新しい手法の開発を進めた。このように計測技術開発と情報技術開発が相互に密接な連携を取りながら、インタラクティブ解析からの生物学的知識発見の推進を目指した。

【継続課題】

本研究開発では、計測を支援するバイオインフォマティクス技術も含めた絶対定量データ取得法の確立と、データの定量性を活用して知識発見を促す新しい解析手法の構築とを目標とした。

1.4. 研究開発の達成度

蛋白質間相互作用に関しては、プロファイリングを目的に、複合体精製と同位元素併用による質量分析を試み、クロスリンキングを用いる新規タンデムアフィニティ精製法などの要素技術が開発されて有用性を示す事例も得られた。パラレルアフィニティ精製法の開発とそれを利用したユビキチン化のプロファイリングは予定外のユニークな開発となった。また、相互作用のターゲットングに関しては、相互作用部位同定が基盤となるので、その為の技術開発を試みた。当初開発を手がけた2ハイブリッドフットプリント法は原理の実証は出来たが、実用レベルまでの洗練には困難が伴った。一方で、保証付き逆2ハイブリッド法は、ユニークな方法として様々な新知見の発見につながった。

蛋白質-核酸相互作用に関しては、核酸側の定量を目的に **Generalized Adaptor-tagged Competitive PCR (GATC-PCR)** * による絶対定量系の構築に注力した。この開発は「生物情報統合解析支援システム開発グループ」との密接な連携の下に進められたものであり、まさに本プロジェクトの目指す融合型研究の最もよい例となった。遺伝子発現の絶対定量は未踏の分野であり、それに向けての着実な開発が情報系との密接な連携の下に進み、ゲノムワイド計測システムの構築と解釈支援技術システムの実装に成功したことが最大の成果である。これが継続課題における開発の出発点となり、絶対定量値を活かした効率的な知識発見支援という新しい課題を生むことになった。

蛋白質脂質相互作用に関しては、敢えて困難な課題への挑戦として取り上げた経緯があるが、プレート法などによるアッセイ系の開発が進んだ。と同時に脂質を扱う難しさも改めて、浮かび上がった。しかし、定量的な相互作用データの取得が可能になりつつあり、これを配列や構造の特徴と関連づけることが出来れば、面白い展開が可能であると思われる。また蛋白質間相互作用とも関連づけて解析する必要性が浮上しつつある。

生物情報からの知識発見ツール開発に関しては、当初、総合的な知識発見ツールの開発を目指したが、半年経過した段階で複数のサブテーマを並列に進める方向に転換したため、当初計画からの達成度としては70%程度と考えられる。計画当初は、各種のデータベースや実験データを駆使することで機能未知遺伝子に関する知識発見ツールが開発できると考えられたが、リンク情報やアノテーションがあまりにも少ないため、構造からの相互作用予測、文献からの相互作用知識発見、および相互作用における立体構造のダイナミクス解析、という3つのサブテーマに方向転換した。

蛋白質相互作用データからの生物知識発見については、基盤技術を開発し論文発表を行ったが、結合領域予測には至っていない。開発した技術をベースとし用いる蛋白質特徴データの加工方法や種類を改善する必要があるが、実験的にも相互作用領域予測を容易ならしめるタイプのデータ取得技術を開発する必要がある。定量データからの生物知識発見については、遺伝子発現実験結果の理解や解釈を支援する技術の開発研究に取り組み、それを実装するシステムの構築に至った。

* GATC-PCR; cDNA やゲノム DNA にそれぞれ長さの異なるアダプタを付加し、アダプタ特異的プライマーと遺伝子特異的プライマーとで PCR する。その結果得られた cDNA 由来のシグナルをゲノム DNA 由来のシグナルで補正することにより転写物を絶対定量できる。

【継続研究開発】

「遺伝子発現および蛋白質-核酸相互作用絶対定量解析グループ」は出芽酵母をモデルに、発現遺伝子絶対定量法 GATC-PCR による計測システムを、プライマー設計やデータ処理のソフトウェア開発も含めて構築し、出芽酵母トランスクリプトームの絶対定量を行なった。更に、転写因子-プロモータ相互作用解析への応用を目指して全長 cDNA 解析に基づくプロモータ同定とプライマー設計を行なった。その過程で 1000 種を優に越える非コーディング RNA を同定し、酵母トランスクリプトームの予想外の複雑性を明らかにした。一方、蛋白質の絶対定量に関しては、標準ペプチドを連結した人工蛋白質である Peptide-Concatenated Standard (PCS) を標準物質として質量分析法を用いて計測する技術 PCS-MS を開発した。PCS-MS はまさに GATC-PCR の蛋白質版とも言えよう。

「蛋白質-脂質相互作用定量解析グループ」は蛋白質-脂質相互作用解析法の検討を続け、「遺伝子発現および蛋白質-核酸相互作用絶対定量解析グループ」と共同で出芽酵母の全 PX ドメインについて各種フォスホイノシタイド (PI) との相互作用解析を行った。また PI 相互作用に影響を及ぼす PX ドメイン内のオルタナティブスプライシングの例を見出した。

「定量オーミック解析からの知識発見手法開発グループ」は、文献からの相互作用情報抽出、相互作用の予測と相互作用データからの知識発見、機械学習を用いた DNA 上のヌクレオソーム占有領域およびヒストン修飾領域の予測と解析について研究を行った。

「定量オーミックデータ統合解析支援システム開発グループ」は、「遺伝子発現および蛋白質-核酸相互作用絶対定量解析グループ」および「定量オーミック解析からの知識発見手法開発グループ」と共同で、定量データを知識発見に活用する仕組みとして、遺伝子発現定量データと既知特徴情報 (アノテーション情報) を関連付けることによって、遺伝子発現

実験結果の解釈を支援する手法の研究開発を行い、ART (Annotation Rating Tool)としてツール化した。また特異発現パターンを示す特徴遺伝子群（特定の特徴を有する遺伝子グループ）の抽出手法の研究も進めた。これらの手法を中心としたトランスクリプトーム解釈支援システム EAST (Enhanced Annotator for Saccharomyces Transcriptome)を開発した。

達成度については、蛋白質-核酸相互作用絶対定量解析では、GATC-PCRによる定量的トランスクリプトーム解析、そのためのプライマー設計法の開発、酵母の転写開始点の網羅的同定など、途中で生じた問題点の克服も含め十分な達成度が得られた。しかし、蛋白質-脂質相互作用の定量解析における技術開発の点では、解析対象とする物質の性質上困難な点も多く十分に達成したとは言えなかった。知識発見手法や支援システムの開発ではインフォマティクスとしての新規性は少ないものの、実験支援技術としては、実用的かつ有効な方法が開発されたといえる。

2. その後の研究の発展状況

2.1. BIRD 終了から現在まで、BIRD で取り組まれた課題に関連した研究の継続状況や発展状況（国内外の研究者との共同研究へ発展した等）

「遺伝子発現および蛋白質-核酸相互作用絶対定量解析グループ」

GATC-PCRによる遺伝子発現絶対定量に関しては、基盤技術と計測システムの構築に関する論文を発表した。その中で、酵母のトランスクリプトームが、30年来信じられていたより2倍以上も大きいことを示した。また、培養条件の変動によるトランスクリプトームサイズの大きな変動を示し、転写物総量の一定性を仮定した相対定量の危険性を指摘した。

GATC-PCRのプライマー設計用に開発されたSDSSPrimerは、HM-PCRによるアレル別メチル化解析に活用されたのみならず、東大・森下研究室によるプライマー設計ソフトウェアPrimerStation開発の基礎にもなった。これを利用することでヒトにおける発現絶対量の検討や多重化PCRの検討などの共同研究に発展した。

酵母の転写開始点・非コードRNAに関しては、次世代シーケンサを用いたタグカウンティングへと研究を更に展開中であり、現在、UTGB Yeast上にそれらのデータを集約しつつある。また、非コードRNAのうち機能性のものと非機能性（ノイズ性）のものとを識別することを目指した様々な取り組みも進めている。

蛋白質相互作用の定量に関しては、PCS-MSの対象蛋白質とダイナミックレンジを拡張する研究を進めている。また、相互作用の量のみならず質（安定性）を計測する新技術も発表した。これらの技術を用いて、さきがけやCRESTに参加しているシステム生物学者や分子生物学者との共同研究が進行中である。

「蛋白質-脂質相互作用定量解析グループ」

蛋白質-脂質相互作用解析技術は、CREST（たんぱく質）における研究で活用されて、大きな成果に結びついた。

「定量オーミック解析からの知識発見手法開発グループ」

転写調節モジュールと転写調節規則の発見手法は、miRNA の調節モジュール発見に応用されて、成果を収めた。

「定量オーミックデータ統合解析支援システム開発グループ」

EAST システムの中の ART (Annotation Rating Tool) ツールに関しては、線虫とショウジョウバエにも対応できるように機能が拡張された。更に、遺伝子機能レベルでの機能ゲノムデータ比較を進めるツールとして、SAF(Specific Annotation Finder)と EPF(Expression Profile Finder)を搭載した GHOST システムも構築した。これらを通して、様々な比較機能ゲノムデータを、遺伝子機能表現のレベルで、生物種やオーミクスの違いを越えて、比較することの可能性が検討されている。

2.2. BIRD 終了後に出た新たな研究成果

BIRD に credit か acknowledgement のある下記の論文 11 報が出版された。

Kito, K., Kawaguchi, N., Okada, S. & Ito, T. (2008) Discrimination between stable and dynamic components of protein complexes by means of quantitative proteomics. *Proteomics* 8, 2366-2370.

Kito, K. & Ito, T. (2008) Mass spectrometry-based approaches toward absolute quantitative proteomics. *Curr. Genomics* 9, 263-274.

Ota, K., Kito, K., Iemura, S., Natsume, T. & Ito, T. (2008) A parallel affinity purification method for selective isolation of polyubiquitinated proteins. *Proteomics* 8, 3004-3007.

Ota, K., Kito, K., Okada, S. & Ito, T. (2008) A proteomic screen reveals the mitochondrial outer membrane protein Mdm34p as an essential target of the F-box protein Mdm30p. *Genes Cells* 13, 1075-1085.

Ito, T., Miura, F. & Onda, M. (2008) Unexpected complexity of the budding yeast transcriptome. *IUBMB Life* 60, 775-781.

Miura, F., Kawaguchi, N., Yoshida, M., Uematsu, C., Kito, K., Sakaki, Y. & Ito, T. (2008) Absolute quantification of budding yeast transcriptome by means of competitive PCR between genomic and complementary DNAs. *BMC Genomics* 9, 574.

Yamamoto, A., Kami, K., Takeya, R. & Sumimoto, H. (2007) Interaction between the SH3 domains and C-terminal proline-rich region in NADPH oxidase organizer 1 (Noxo1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 352, 560-565.

Honbou, K., Minakami, R., Yuzawa, S., Takeya, R., Suzuki, N. N., Kamakura, S., Sumimoto, H. & Inagaki, F. (2007) Full-length p40phox structure suggests a basis for regulation mechanism of its membrane binding. *EMBO J.* 26, 1176-1186.

Miyano, K. & Sumimoto, H. (2007) Role of the small GTPase Rac in p22phox-dependent NADPH oxidases. *Biochimie* 89, 1133-1144.

Tran,D.H., Pham,T.H., Satou,K., Ho,T.B. (2008) Prediction of human microRNA hairpins using only positive sample learning. *J. Biomed. Sci. Eng.* 1, 141-146.

Tran,D.H., Satou,K., Ho,T.B. (2008) Finding microRNA regulatory modules in human genome using rule induction. *BMC Bioinformatics* 9 Suppl 12:S5.

2.3. 研究開発成果の現在の国際的な評価・位置づけ

完全長 cDNA 解析による転写開始点の多様性と多数の非コード RNA の発見に関しては、欧米での招待講演や国際誌への総説執筆を依頼されるなど注目を集めている。実際、出芽酵母ゲノムデータベース(SGD)からは、このデータを SGD から公開したいという申し入れがあり、SGD のブラウザ (GBrowse) からのデータ公開に協力をした。酵母の研究コミュニティから、貴重なリファレンスデータとして認知されていると考えられる。

遺伝子発現の絶対定量に関しても、EU の酵母システム生物学ワークショップでの講演を依頼されるなどの注目を集めている。蛋白質相互作用の絶対定量や安定性評価法などの定量プロテオミクス技術も注目を集めており、特に後者は *Proteomics* 誌における注目論文となり、当該論文の筆頭著者は同誌の PodCast に出演した。

3. 研究開発成果の波及効果

3.1. ライフサイエンス分野へ及ぼした影響（インパクト）

遺伝子発現を絶対定量化する手法である GATC-PCR 法を、高精度プライマー設計プログラム SDSSPrimer、定量実験を支援するシステム AQUOS などともに開発したことは、体系的な生物学的解析と情報科学的解析の連携が有効に働いたことを示すものである。その結果、30年来信じられてきた酵母トランスクリプトームのサイズを修正することになり、酵母研究コミュニティに大きな影響を与えると予測される。更に、完全長 cDNA 解析による転写開始点の網羅的解析は、酵母トランスクリプトームの予想外の複雑性を明らかにして、上記の結果とともにそのイメージを大きく変えることになった。また、ゲノム全般にわたる転写は、高等生物に特異的というよりも真核生物に普遍的なものであることも示唆されたインパクトも大きい。

蛋白質を絶対定量計測する PCS-MS 法は、多数の蛋白質の標準となる人工蛋白質をデザインして用いる斬新な手法で、GATC-PCR の蛋白質版とも呼べるものである。この手法により、相互作用の定量が可能になり、システム生物学におけるモデリングにおける貴重なパラメータを提供できるようになり、様々な局面で応用されるものと期待される。

3.2. 後のバイオインフォマティクス研究への影響や効果

完全長 cDNA や転写開始点データは、ヌクレオソーム構造とアンチセンス転写の関連を探る研究や、タイリングアレイのアーチファクトに関する研究、また次世代シーケンサによる全トランスクリプトーム解析 RNASeq の研究など、新しいタイプの解析において基礎データと活用されることで既に影響を及ぼしている。また、GATC-PCR によるトランスクリプトームサイズや mRNA の絶対量、PCS-MS による蛋白質の絶対量は、様々なモデリングに重要な基礎パラメータを提供することで、その精度向上に影響を及ぼすと考えられる。

プライマー設計に関しては、代表研究者らが導入した SDSS という概念が、複数の新たなソフトウェア開発を誘発した。また PCS-MS では、標準となる人工蛋白質 PCS を設計するという新しい問題を提起しており、今後、この手法が広がるとその重要性も認識されるようになるであろう。

ART によるトランスクリプトーム解釈は、他の定量オーミクスデータの解釈にも応用可能である。したがって、これを軸にして、様々な生物種やオーミクスの種類を越えた遺伝子機能表現のレベルでの統合比較の可能性を提唱している。

3.3. 想定していなかった分野の発展に与えた影響や貢献

酵母トランスクリプトームの予想外の複雑性の発見は、高等真核生物の特徴とされたゲノムワイドな転写がむしろ真核生物全編に共通の特性であることを示唆しており、現在、大きな注目を集めている非コード RNA 研究に大きな影響を与えている。これにより、トランスクリプトーム自身の考え方や解析法の再検討を迫られる結果となったが、科学的な価値は高く、本研究の大いなる成果と見ることも出来る。

3.4. 大学や公的研究機関等で応用に向けて継承あるいは発展した例

我々の完全長 cDNA 解析による転写開始点に関するデータは、米国グループによる SAGE 法によるデータとともに、酵母ゲノムデータベース(SGD)から研究者コミュニティに提供されている。また UCSC ゲノムブラウザにおいても、転写物のデータはそのほとんどが代表研究者らのデータである。

3.5. 企業等において応用・実用化に取り組んでいる事例、あるいは研究の成果に興味を持っている企業の有無

PCS-MS と同様の技術を開発した英国グループが、PolyQuant 社を立ち上げており、代表研究者らの成果と動向に興味を持っている。

3.6. その他、社会的、経済的な効果・効用につながる兆し、可能性

PCS-MS に関しては、バイオマーカー探索に応用できる可能性がある。

4. データベース・ソフトウェア等の利用状況

4.1. 構築されたデータベースや開発された技術等の活用状況

「遺伝子発現および蛋白質-核酸相互作用絶対定量解析グループ」

GATC-PCR に関しては、1細胞トランスクリプトーム解析を目指す特定領域研究ライフサイエンサーでの研究に活用された。GATC-PCR 用に開発されたプライマー設計技術は、ア

レル別メチル化解析技術 HM-PCR の大規模展開に活用された。その成果と同じく本プロジェクトで開発したメチル化 DNA-蛋白質相互作用解析技術であるメチル化依存性 1 ハイブリッドシステムの成果の双方が基盤となって、ゲノムネットワークプロジェクトにおけるエピゲノム解析研究へと発展をみせた。

PCS-MS は、特定領域研究生命システム情報における研究に活用され、この技術を核とする種々の共同研究も進行中である。

「蛋白質-脂質相互作用定量解析グループ」

蛋白質-脂質相互作用解析技術は、CREST (たんぱく質) における研究課題に活用された。

「定量オーミック解析からの知識発見手法開発グループ」

転写調節モジュールと転写調節規則の発見手法、ヌクレオソーム占有領域およびヒストン修飾領域の予測手法、文献からの相互作用情報抽出、蛋白質間相互作用予測手法についてもその後の研究に活用されている

「定量オーミックデータ統合解析支援システム開発グループ」

EAST 中の ART(Annotation Rating Tool)に関しては、特定領域研究生命システム情報における線虫とショウジョウバエを対象とするシステムの開発に活用された。

4.2. データベース・ソフトウェア等へのアクセス数／ダウンロード数、visitor 数

EAST ~62,000 アクセス／~4,500 独立 IP (2006.11~)

SDSSPrimer 218 ダウンロード (2006.11~)

UTGB Yeast ~4,400 独立 visit (推定) (2007.11~)

注)

SDSSPrimer に関しては、論文発表後 1 年間のログがないために、実際のダウンロード数はこれを相当上回ると考えられる。

UTGB Yeast に関しては、UTGB Medaka へのアクセスと識別が出来ない仕組みになっている。サーバーを管理している森下研究室は、全体の 3 分の 1 が UTGB Yeast へのアクセスであると推定しており、ここに挙げたのはその推定に基づく値である。こちらも論文発表後 1 年間のログがないために、実際のアクセス数は更に高いものと考えられる。ちなみに EAST にアクセスした ~4,500 独立 IP の 85% は、トップページではなく、完全長 cDNA 解析論文中に記載された ART ツールに直接アクセスしている。したがって、UTGB にも少なくともこれと同数程度の独立 IP からのアクセスがあったものと推定される。

4.3. データベースや公開サイトへの被リンクサイト数あるいは相互リンクサイト

現状調査票データ（データベース・公開サイトへの被リンクサイト）参照
出芽酵母ゲノムデータベース(SGD)の GBrowse で表示される各クローンからは、UTGB Yeast の各クローンにリンクが張ってある。

4.4. 第三者による研究成果（データベース等を含む）の活用事例

完全長 cDNA による転写開始点データは、酵母ゲノムデータベース（SGD）にも登録されて、研究コミュニティに広く提供され、様々な研究に活用されている。

プライマー設計プログラム SDSSPrimer はそのまま利用されるのみならず、ここで提唱した SDSS という概念が新しいソフトウェア（PrimerStation や MSPprimer）の開発にも活用されている。

5. 人材育成

5.1. 研究人材の養成における貢献（人材のキャリアアップ、活動状況等）

BIRD 研究員 5 名のうち、1 名は金沢大学工学部の講師として、もう 1 名は東京大学新領域創成科学研究科情報生命科学専攻の特任助教として、それぞれ研究教育に携わっている。この 2 名は、いずれも実験系の出身であったが、本プロジェクトへの参加を契機に情報科学を学ぶことになり、両分野をつなぐ人材へと育った。他 3 名の進路に関しては、製薬企業研究所研究員が 1 名、大学研究員が 1 名、不明が 1 名である。

参加した教員のうち、本プロジェクトによってプロテオミクスに取り組み始めた特任助教 1 名は、来年度より明治大学農学部講師としてプロテオミクスの研究室を主宰する。また、別の 1 名は IT 企業 CTO に就任した。

参加した大学院生の 1 名は、ハノイ国家大学情報技術学部副学部長に昇任している。その他の大学院生は、東京大学、サンガーセンター、DDBJ などの研究員としてこの分野での研究を続けている。

企業からの参加者の大半は、現在もバイオインフォマティクス技術者として業務を担当している。特に研究者はそれぞれの部門において中核的な役割を担っている。

その他、現状調査票データ（参加研究者の活動状況）参照

（現状調査票データ（参加研究者の活動状況）は個人情報が含まれるため非公開）

5.2. 研究開発に参加した研究者のバイオインフォマティクス分野の学会、国際会議等での座長、オーガナイザー経験

研究開発参加者である佐藤が本プロジェクト終了後に下記のような経験を有している。

- ① The 17th International Conference on Genome Informatics (GIW2006) の Paper Session 4 で座長を務めた (Yokohama, Japan, December 19th, 2006)。
- ② The Tenth Pacific Rim International Conference on Artificial Intelligence (PRICAI-08) の併設ワークショップとして、The workshop on Knowledge, Language, and Learning in Bioinformatics (KLLBI)をオーガナイズし、座長を務める (Hanoi, Vietnam, December 16th, 2008)。
- ③ The Tenth Pacific Rim International Conference on Artificial Intelligence (PRICAI-08) のセッション PS3: Machine Learning & Data Mining で座長を務める (Hanoi, Vietnam, December 17th, 2008)。

6. その他

6.1. 代表研究者からのコメント

6.1.1. 研究開発段階で苦労したこと、その困難をどう克服したか

実験面では、基盤技術の開発とそれを用いた大規模定量計測の間のギャップに苦労をした。小規模実験をスケールアップする際には、実験精度管理や人為的エラーの排除など、基盤技術開発のフェーズとは異なる様々な苦労が現れた。個々のアッセイの頑強性を向上させるべく様々な改良を繰り返し、分注操作へのロボットの導入等により人為的エラーを排除するなどの努力でこれを克服した。

また、大規模計測システムの構築と同時並行して、それを支援する情報技術の開発を進めようとしたが、既に来上がった計測システムを対象に支援技術を開発するのは異なり、最終仕様が定めにくいなどの困難があった。特に、定まった仕様に基づいて開発を受託するというスタイルを常とする企業には、戸惑いが大きかった。結局、両方で緊密に連絡を取り合うことで解決するしかなかった。

6.1.2. BIRD があったおかげで可能であったこと

研究面に関しては、大規模な計測システムと情報解析技術を並行して開発するという融合型のスタイルを、しかも大学と企業を跨ぐ形で実現できたのは、当時としては斬新な「融合型」というカテゴリーが BIRD の中に設定されていたからこそであった。これは、大学側の研究者にとっても、企業側の研究者にとっても、融合型プロジェクトを経験する得難い機会となった。代表者にとっては、質量分析技術の導入に踏み切れたのも、BIRD のサポートのおかげであり、定量計測の対象を蛋白質へと拡張することができた。更に、敢えて挑戦的なテーマも盛り込むことが出来たのも有難かった。

人材育成という面でも、BIRD があったおかげで様々なことが可能になった。当時の国立大学では、研究者や技術者を雇用することが容易ではなかった。雇用出来たとしても、能力に関係なく一律の賃金しか支給することが出来ず、優秀な研究者や熟練した技術者の安定雇用が困難であった。一方、細かな給与表を備えた JST による雇用であれば、能力に応じた処遇が可能になり大変に有難かった。

企業側にとっては、バイオ系の素養のない研究員が、バイオ系研究者とともに研究開発に従事する機会を得ることが出来たわけで、バイオインフォマティクス技術者の育成に大いに役に立った。また、蛋白質相互作用データ解析プログラムが特許として成立し、ゲノムワイド計測システム構築、解釈支援技術システム構築といった具体的な成果物を公開したことで、バイオインフォマティクスの企業として知名度が向上し、バイオインフォマティクスを専攻した学生の採用にも結びつくなどの波及効果も大きかった。

6.2. 有識者コメント

(有識者 1)

本課題の趣旨である実験と情報の融合による新たな研究の創成という意味において、本研究は大きな成功を収めたといえ、BIRD プロジェクトの成功の形の非常に良い例を与えている。終了後の展開もめざましく、トランスクリプトームの絶対量評価や経時的なインタラクトーム解析など、オリジナリティあふれる研究が行われており、その先進性が国際的に高い評価に結びついたと考えられる。今後のトランスクリプトーム研究やプロテオーム研究を国際的に先導することが期待され、これからの研究の発展が楽しみである。

(有識者 2)

本研究は、出芽酵母の遺伝子発現・タンパク質発現・翻訳後修飾・相互作用・細胞内局在などを網羅的に解析するための技術開発を目指すものである。研究の当初より、大量な実験データを得るための技術開発および得られた大量データの情報解析の両方において、バイオインフォマティクス系の研究者との協力体制が上手く機能しており、困難な研究課題に対して着実な成果をあげている点は高く評価できる。特に Generalized Adaptor-tagged

Competitive PCR (GATC-PCR) による絶対定量系の開発によって、出芽酵母の転写産物が従来考えられていたよりもかなり大規模かつ複雑であること（酵母とランスクリプトームが2倍以上に大きいこと）を示した研究には大きな意義があり、国際的にも既に高い評価を得ている。なお、本研究で得られたトランスクリプトームのデータは出芽酵母ゲノムデータベース(SGD)から公開されており、当該分野の研究者にも広く利用されていると推定される。本研究で当初目標とした複数の課題の中には現在発展途上のものもあるが、各研究課題の技術面での困難さを考慮すると、研究期間内での到達度としては十分満足できるものである。また、本研究を進める過程で、実験系出身の研究者が情報科学を実践的に学んで職を得ており、バイオインフォマティクス系の分野にとって大変貴重な人材の育成にも貢献している。

論文リスト

<表注記>

- 「代表研究者」欄…著者に代表研究者が含まれている論文に「○」を表記。
- 「報告書への記載」欄…実施報告書に、BIRD期間中の成果として記載のある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- 「BIRD credit」欄…論文中にBIRDでの取り組みであることを示すクレジットのある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- Document type、被引用件数の「-」は、データなしを表す。

No	Title	Author	Journal	Volume	ISSUE	Start Page	End Page	Published Year	代表研究者	報告書への記載	BIRD credit	Document Type (Scopus)	Document Type (WOS)	被引用件数 (Scopus)	被引用件数 (WOS)	備考
1	Exploring the protein interactome using comprehensive two-hybrid projects.	Ito T., Chiba T., Yoshida M.	Trends in Biotechnology	19	10 Suppl	S23	S27	2001	○			Review	Review	37	30	
2	The PX domain as a novel phosphoinositide-binding module	Ago T., Takeya R., Hiroaki H., Kuribayashi F., Ito T., Kohda D., Sumimoto H.	Biochemical and Biophysical Research Communications	287	3	733	738	2001	○			Article	Article	43	54	
3	Differential display analysis of mutants for the transcription factor Pdr1p regulating multidrug resistance in the budding yeast	Miura F., Yada T., Nakai K., Sakaki Y., Ito T.	FEBS Letters	505	1	103	108	2001	○			Article	Article	2	6	
4	Discovery of a novel compound: Insight into mechanisms for acrylamide-induced axonopathy and colchicine-induced apoptotic neuronal cell death	Nakagawa-Yagi Y., Choi D.-K., Ogane N., Shimada S.-I., Seya M., Momoi T., Ito T., Sakaki Y.	Brain Research	909	1-2	8	19	2001	○			Article	Article	10	8	
5	Novel modular domain PB1 recognizes pc motif to mediate functional protein-protein interactions	Ito T., Matsui Y., Ago T., Ota K., Sumimoto H.	EMBO JOURNAL	20	15	3938	3946	2001	○			Article	Article	56	75	
6	Structure and ligand recognition of the PB1 domain: A novel protein module binding to the PC motif	Terasawa H., Noda Y., Ito T., Hatanaka H., Ichikawa S., Ogura K., Sumimoto H., Inagaki F.	EMBO JOURNAL	20	15	3947	3956	2001	○			Article	Article	26	40	
7	Solution structure of the PX domain, a target of the SH3 domain	Hiroaki H., Ago T., Ito T., Sumimoto H., Kohda D.	Nature Structural Biology	8	6	526	530	2001	○			Article	Article	85	98	
8	Budding yeast GCN1 binds the GI domain to activate the eIF2 alpha kinase GCN2	Kubota H., Ota K., Sakaki Y., Ito T.	Journal of Biological Chemistry	276	20	17591	17596	2001	○			Article	Article	9	16	
9	Human homologues of the Caenorhabditis elegans cell polarity protein PAR6 as an adaptor that links the small GTPases Rac and Cdc42 to atypical protein kinase C	Noda Y., Takeya R., Ohno S., Naito S., Ito T., Sumimoto H.	Genes to Cells	6	2	107	119	2001	○			Article	Article	41	60	
10	A comprehensive two-hybrid analysis to explore the yeast protein interactome	Ito T., Chiba T., Ozawa R., Yoshida M., Hattori M., Sakaki Y.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	98	8	4569	4574	2001	○			Article	Article	1298	1260	
11	Multiplex polymerase chain reaction (PCR) with color-tagged module-shuffling primers for comparing gene expression levels in various cells	Uematsu, C; Nishida, J; Okano, K; Miura, F; Ito, T; Sakaki, Y; Kambara, H	Nucleic Acids Research	29	16	art. no. e84		2001	○			Article	Article	5	4	
12	The adaptor protein p40(phox) as a positive regulator of the superoxide-producing phagocyte oxidase	Kuribayashi F., Nunoi H., Wakamatsu K., Tsunawaki S., Sato K., Ito T., Sumimoto H.	EMBO JOURNAL	21	23	6312	6320	2002	○	あり		Article	Article	55	73	
13	Appearance of osteonectin-expressing fibroblastic cells in early rat stomach carcinogenesis and stomach tumors induced with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine	Maeng H.-Y., Choi D.-K., Takeuchi M., Yamamoto M., Tominaga M., Tsukamoto T., Tatematsu M., Ito T., Sakaki Y., Furihata C.	Japanese Journal of Cancer Research	93	9	960	967	2002	○			Article	Article	5	5	
14	Roles for the two-hybrid system in exploration of the yeast protein interactome	Ito T., Ota K., Kubota H., Yamaguchi Y., Chiba T., Sakuraba K., Yoshida M.	Molecular & cellular proteomics	1	8	561	566	2002	○		あり	Review	Review	38	41	
15	OPR, PC and AID: All in the PB1 family	Ponting C.P., Ito T., Moscat J., Diaz-Meco M.T., Inagaki F., Sumimoto H.	Trends in Biochemical Sciences	27	1	10		2002	○			Letter	Letter	28	36	
16	Extraction of knowledge on protein-protein interaction by association rule discovery	Oyama T., Kitano K., Satou K., Ito T.	Bioinformatics	18	5	705	714	2002	○	あり		Erratum	Correction	22	17	
17	Identification of a five-pass transmembrane protein family localizing in the Golgi apparatus and the ER	Shakoori A., Fujii G., Yoshimura S.-I., Kitamura M., Nakayama K., Ito T., Ohno H., Nakamura N.	Biochemical and Biophysical Research Communications	312	3	850	857	2003	○			Article	Article	5	6	
18	Molecular Recognition in Dimerization between PB1 Domains	Noda Y., Kohjima M., Izaki T., Ota K., Yoshinaga S., Inagaki F., Ito T., Sumimoto H.	Journal of Biological Chemistry	278	44	43516	43524	2003	○	あり		Article	Article	24	31	

論文リスト

<表注記>

- 「代表研究者」欄…著者に代表研究者が含まれている論文に「○」を表記。
- 「報告書への記載」欄…実施報告書に、BIRD期間中の成果として記載のある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- 「BIRD credit」欄…論文中にBIRDでの取り組みであることを示すクレジットのある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- Document type、被引用件数の「-」は、データなしを表す。

No	Title	Author	Journal	Volume	ISSUE	Start Page	End Page	Published Year	代表研究者	報告書への記載	BIRD credit	Document Type (Scopus)	Document Type (WOS)	被引用件数 (Scopus)	被引用件数 (WOS)	備考
19	The PB1 domain and the PC motif-containing region are structurally similar protein binding modules	Yoshinaga S., Kohjima M., Ogura K., Yokochi M., Takeya R., Ito T., Sumimoto H., Inagaki F.	EMBO JOURNAL	22	19	4888	4897	2003	○	あり		Article	Article	14	20	
20	Rapamycin-induced translational derepression of GCN4 mRNA involves a novel mechanism for activation of the eIF2 alpha kinase GCN2	Kubota H., Obata T., Ota K., Sasaki T., Ito T.	Journal of Biological Chemistry	278	23	20457	20460	2003	○	あり	あり	Article	Article	26	27	
21	Phosphorylation of p47(phox) directs phox homology domain from SH3 domain toward phosphoinositides, leading to phagocyte NADPH oxidase activation	Ago T., Kuribayashi F., Hiroaki H., Takeya R., Ito T., Kohda D., Sumimoto H.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	100	8	4474	4479	2003	○	あり		Article	Article	53	72	
22	A functional single-nucleotide polymorphism in the human cytidine deaminase gene contributing to ara-C sensitivity	Yue L., Saikawa Y., Ota K., Tanaka M., Nishimura R., Uehara T., Maeba H., Ito T., Sasaki T., Koizumi S.	Pharmacogenetics	13	1	29	38	2003	○			Article	Article	24	26	
23	Novel human homologues of p47(phox) and p67(phox) participate in activation of superoxide-producing NADPH oxidases	Takeya R., Ueno N., Kami K., Taura M., Kohjima M., Izaki T., Nunoi H., Sumimoto H.	Journal of Biological Chemistry	278	27	25234	25246	2003		あり		Article	Article	154	114	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
24	Fhos, a mammalian formin, directly binds to F-actin via a region N-terminal to the FH1 domain and forms a homotypic complex via the FH2 domain to promote actin fiber formation	Takeya R., Sumimoto H.	Journal of Cell Science	116	22	4567	4575	2003		あり		Article	Article	17	17	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
25	Prediction of protein-protein interaction sites using support vector machines	Minakuchi Y., Satou K., Konagaya A.	Proceedings of the International Conference on Mathematics and Engineering Techniques in Medicine and Biological Sciences			22	28	2003		あり		Conference Paper	-	3	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
26	Development of support tool for NMR spectrum analysis	Tatsumoto S., Satou K., Konagaya A., Kurita J., Shimahara H., Tate S.-I.	Proceedings of the International Conference on Mathematics and Engineering Techniques in Medicine and Biological Sciences			159	164	2003		あり		Conference Paper	-	0	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
27	Prediction and analysis of beta-turns in proteins by support vector machine.	Pham T.H., Satou K., Ho T.B.	Genome informatics series : proceedings of the . Workshop on Genome Informatics. Workshop on Genome Informatics	14		196	205	2003		あり		Article	-	2	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
28	Mass spectrometry-based proteomics for quantitative description of cellular events	Kito K., Ito T.	Current Genomics	5	8	629	635	2004	○	あり	あり	Review	Article	1	2	
29	An evolutionary scenario for genomic imprinting of Impact lying between nonimprinted neighbors	Okamura K., Yamada Y., Sakaki Y., Ito T.	DNA Research	11	6	381	390	2004	○			Article	Article	3	4	
30	Transcriptomic and proteomic analysis of a 14-3-3 gene-deficient yeast	Ichimura T., Kubota H., Goma T., Mizushima N., Ohsumi Y., Iwago M., Kakiuchi K., Shekhar H.U., Shinkawa T., Taoka M., Ito T., Isoe T.	Biochemistry	43	20	6149	6158	2004	○			Article	Article	9	9	
31	Analysis of gene network regulating yeast multidrug resistance by artificial activation of transcription factors: Involvement of Pdr3 in salt tolerance	Onda M., Ota K., Chiba T., Sakaki Y., Ito T.	Gene	332	1-2	51	59	2004	○	あり	あり	Article	Article	7	7	
32	SKIP modifies gene expression by affecting both transcription and splicing	Nagai K., Yamaguchi T., Takami T., Kawasumi A., Aizawa M., Masuda N., Shimizu M., Tominaga S., Ito T., Tsukamoto T., Osumi T.	Biochemical and Biophysical Research Communications	316	2	512	517	2004	○			Article	Article	7	8	
33	Scaffold protein JSAP1 is transported to growth cones of neurites independent of JNK signaling pathways in PC12h cells	Sato S., Ito M., Ito T., Yoshioka K.	Gene	329	1-2	51	60	2004	○	あり	あり	Article	Article	4	10	

論文リスト

<表注記>

- 「代表研究者」欄…著者に代表研究者が含まれている論文に「○」を表記。
- 「報告書への記載」欄…実施報告書に、BIRD期間中の成果として記載のある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- 「BIRD credit」欄…論文中にBIRDでの取り組みであることを示すクレジットのある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- Document type、被引用件数の「-」は、データなしを表す。

No	Title	Author	Journal	Volume	ISSUE	Start Page	End Page	Published Year	代表研究者	報告書への記載	BIRD credit	Document Type (Scopus)	Document Type (WOS)	被引用件数 (Scopus)	被引用件数 (WOS)	備考
34	Barrier Proteins Remodel and Modify Chromatin to Restrict Silenced Domains	Oki M., Valenzuela L., Chiba T., Ito T., Kamakaka R. T.	Molecular and Cellular Biology	24	5	1956	1967	2004	○			Article	Article	29	29	
35	A comprehensive analysis of allelic methylation status of CpG islands on human chromosome 21q	Yamada Y., Watanabe H., Miura F., Soejima H., Uchiyama M., Iwasaka T., Mukai T., Sakaki Y., Ito T.	Genome Research	14	2	247	266	2004	○	あり		Article	Article	45	43	
36	A yeast one-hybrid system to detect methylation-dependent DNA-protein interactions	Feng S.-Y., Ota K., Yamada Y., Sawabu N., Ito T.	Biochemical and Biophysical Research Communications	313	4	922	925	2004	○	あり	あり	Article	Article	2	1	
37	Mining yeast transcriptional regulatory modules from factor DNA-binding sites and gene expression data.	Pham T.H., Satou K., Ho T.B.	Genome informatics series : proceedings of the ... Workshop on Genome Informatics. Workshop on Genome Informatics.	15	2	287	295	2004		あり		Article	-	3	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
38	A novel strategy to design highly specific PCR primers based on the stability and uniqueness of 3'-end subsequences	Miura F., Uematsu C., Sakaki Y., Ito T.	Bioinformatics	21	24	4363	4370	2005	○	あり	あり	Article	Article	2	2	
39	The yeast eIF4E-associated protein Eap1p attenuates GCN4 translation upon TOR-inactivation	Matsuo R., Kubota H., Obata T., Kito K., Ota K., Kitazono T., Ibayashi S., Sasaki T., Iida M., Ito T.	FEBS Letters	579	11	2433	2438	2005	○	あり		Article	Article	2	2	
40	Comparative genomics approach toward critical determinants for the imprinting of an evolutionarily conserved gene Impact	Okamura K., Sakaki Y., Ito T.	Biochemical and Biophysical Research Communications	329	3	824	830	2005	○			Article	Article	8	8	
41	The NADPH oxidase Nox3 constitutively produces superoxide in a p22 phox-dependent manner: Its regulation by oxidase organizers and activators	Ueno N., Takeya R., Miyano K., Kikuchi H., Sumimoto H.	Journal of Biological Chemistry	280	24	23328	23339	2005		あり		Article	Article	36	34	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
42	Fhos2, a novel formin-related actin-organizing protein, probably associates with the nestin intermediate filament	Kanaya H., Takeya R., Takeuchi K., Watanabe N., Jing N., Sumimoto H.	Genes to Cells	10	7	665	678	2005		あり		Article	Article	6	7	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
43	The superoxide-producing NAD(P)H oxidase Nox4 in the nucleus of human vascular endothelial cells	Kuroda J., Sueishi K., Sumimoto H., Nakagawa K., Yamasaki T., Nakamura K.-I., Takeya R., Kuribayashi F., Imajoh-Ohmi S., Igarashi K., Shibata Y.	Genes to Cells	10	12	1139	1151	2005		あり		Article	Article	29	28	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
44	Molecular composition and regulation of the Nox family NAD(P)H oxidases	Sumimoto H., Miyano K., Takeya R.	Biochemical and Biophysical Research Communications	338	1	677	686	2005		あり		Review	Review	60	60	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
45	Detection and normalization of biases present in spotted cDNA microarray data: A composite method addressing dye, intensity-dependent, spatially-dependent, and print-order biases	Uchida S., Nishida Y., Satou K., Muta S., Tashiro K., Kuhara S.	DNA Research	12	1	1	7	2005		あり		Article	Article	3	4	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
46	Utilizing weakly controlled vocabulary for sentence segmentation in biomedical literature	Satou K., Yamamoto K.	In Silico Biology	5	1	67	79	2005		あり		Article	-	0	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
47	Support vector machines for prediction and analysis of beta and gamma-turns in proteins	Pham T.H., Satou K., Ho T.B.	Journal of Bioinformatics and Computational Biology	3	2	343	358	2005		あり		Article	-	4	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
48	Computational discovery of transcriptional regulatory rules	Pham T.H., Clemente J.C., Satou K., Ho T.B.	Bioinformatics	21	2	101	107	2005		あり		Article	Article	2	3	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
49	Qualitatively predicting acetylation and methylation areas in DNA sequences.	Pham T.H., Tran D.H., Ho T.B., Satou K., Valiente G.	Genome informatics. International Conference on Genome Informatics.	16	2	3	11	2005		あり		Article	-	0	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記

論文リスト

<表注記>

- 「代表研究者」欄…著者に代表研究者が含まれている論文に「○」を表記。
- 「報告書への記載」欄…実施報告書に、BIRD期間中の成果として記載のある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- 「BIRD credit」欄…論文中にBIRDでの取り組みであることを示すクレジットのある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- Document type、被引用件数の「-」は、データなしを表す。

No	Title	Author	Journal	Volume	ISSUE	Start Page	End Page	Published Year	代表研究者	報告書への記載	BIRD credit	Document Type (Scopus)	Document Type (WOS)	被引用件数 (Scopus)	被引用件数 (WOS)	備考
50	Reconstruction of phylogenetic relationships from metabolic pathways based on the enzyme hierarchy and the gene ontology.	Clemente J.C., Satou K., Valiente G.	Genome informatics. International Conference on Genome Informatics.	16	2	45	55	2005		あり		Article	-	1	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
51	Phosphorylation-dependent binding of 14-3-3 to Par3 beta, a human Par3-related cell polarity protein	Izaki T., Kamakura S., Kohjima M., Sumimoto H.	Biochemical and Biophysical Research Communications	329	1	211	218	2005		あり		Article	Article	2	2	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
52	A large-scale full-length cDNA analysis to explore the budding yeast transcriptome	Miura F., Kawaguchi N., Sese J., Toyoda A., Hattori M., Morishita S., Ito T.	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America	103	47	17846	17851	2006	○	あり	あり	Article	Article	16	20	
53	Diverse DNA methylation statuses at alternative promoters of human genes in various tissues	Cheong J., Yamada Y., Yamashita R., Irie T., Kanai A., Wakaguri H., Nakai K., Ito T., Saito I., Sugano S., Suzuki Y.	DNA Research	13	4	155	167	2006	○			Article	Article	2	2	
54	A comprehensive analysis of allelic methylation status of CpG islands on human chromosome 11q: Comparison with chromosome 21q	Yamada Y., Shirakawa T., Taylor T.D., Okamura K., Soejima H., Uchiyama M., Iwasaka T., Mukai T., Muramoto K.-I., Sakaki Y., Ito T.	DNA Sequence - Journal of DNA Sequencing and Mapping	17	4	300	306	2006	○			Article	Article	0	0	
55	Transcriptional activators in yeast	Titz B., Thomas S., Rajagopala S.V., Chiba T., Ito T., Uetz P.	Nucleic Acids Research	34	3	955	967	2006	○			Article	Article	17	18	
56	Lessons from comparative analysis of species-specific imprinted genes	Okamura K., Ito T.	Cytogenetic and Genome Research	113	1-4	159	164	2006	○			Conference Paper	Article	7	8	
57	Two forms of human Inscuteable-related protein that links Par3 to the Pins homologues LGN and AGS3	Izaki T., Kamakura S., Kohjima M., Sumimoto H.	Biochemical and Biophysical Research Communications	341	4	1001	1006	2006		あり		Article	Article	1	1	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
58	Activation of the superoxide-producing phagocyte NADPH oxidase requires co-operation between the tandem SH3 domains of p47(phox) in recognition of a polyproline type II helix and an adjacent alpha-helix of p22(phox)	Nobuhisa I., Takeya R., Ogura K., Ueno N., Kohda D., Inagaki F., Sumimoto H.	BIOCHEMICAL JOURNAL	396	1	183	192	2006		あり		Article	Article	10	10	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
59	Direct involvement of the small GTPase Rac in activation of the superoxide-producing NADPH oxidase Nox1	Miyano K., Ueno N., Takeya R., Sumimoto H.	Journal of Biological Chemistry	281	31	21857	21868	2006		あり		Article	Article	26	27	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
60	Expression and function of Nox1 gamma, an alternative splicing form of the NADPH oxidase organizer 1	Takeya R., Taura M., Yamasaki T., Naito S., Sumimoto H.	FEBS Journal	273	16	3663	3677	2006		あり		Article	Article	7	6	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
61	Comparative analysis of protein thermostability: Differences in amino acid content and substitution at the surfaces and in the core regions of thermophilic and mesophilic proteins	Yokota K., Satou K., Ohki S.-y.	Science and Technology of Advanced Materials	7	3	255	262	2006		あり		Article	Article	3	4	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
62	Proteomic analysis of in vivo 14-3-3 interactions in the yeast Saccharomyces cerevisiae	Kakiuchi K., Yamauchi Y., Taoka M., Iwago M., Fujita T., Ito T., Song S.-Y., Sakai A., Isobe T., Ichimura T.	Biochemistry	46	26	7781	7792	2007	○			Article	Article	0	1	
63	Regulation of N-cadherin-based cell-cell interaction by JSAP1 scaffold in PC12h cells	Bayarsaikhan M., Takino T., Gantulga D., Sato H., Ito T., Yoshioka K.	Biochemical and Biophysical Research Communications	353	2	357	362	2007	○			Article	Article	1	1	
64	A synthetic protein approach toward accurate mass spectrometric quantification of component stoichiometry of multiprotein complexes	Kito K., Ota K., Fujita T., Ito T.	Journal of Proteome Research	6	2	792	800	2007	○	あり	あり	Article	Article	5	5	
65	High-throughput fluorescence labelling of full-length cDNA products based on a reconstituted translation system	Kawahashi Y., Doi N., Oishi Y., Tsuda C., Takashima H., Baba T., Mori H., Ito T., Yanagawa H.	Journal of Biochemistry	141	1	19	24	2007	○			Article	Article	1	0	

論文リスト

<表注記>

- 「代表研究者」欄…著者に代表研究者が含まれている論文に「○」を表記。
- 「報告書への記載」欄…実施報告書に、BIRD期間中の成果として記載のある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- 「BIRD credit」欄…論文中にBIRDでの取り組みであることを示すクレジットのある論文に「あり」を表記。ない場合は空欄。
- Document type、被引用件数の「-」は、データなしを表す。

No	Title	Author	Journal	Volume	ISSUE	Start Page	End Page	Published Year	代表研究者	報告書への記載	BIRD credit	Document Type (Scopus)	Document Type (WOS)	被引用件数 (Scopus)	被引用件数 (WOS)	備考
66	A novel Cdc42-interacting domain of the yeast polarity establishment protein Bem1: Implications for modulation of mating pheromone signaling	Yamaguchi Y., Ota K., Ito T.	Journal of Biological Chemistry	282	1	29	38	2007	○	あり	あり	Article	Article	1	1	
67	Phylogenetic reconstruction from non-genomic data	Clemente, J.C., Satou, K. & Valiente, G.	Bioinformatics	23		E110	E115	2007		あり		Conference Paper	Article	0	0	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
68	Conformational Change of Calmodulin: A Molecular Dynamics Simulation Study	Li, H., Yokota, K. & Satou, K	The 7th World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics (SCI2003)	Vol. VIII		47	52	2003		あり		-	-	-	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
69	Annotation Rating Technique for Transcriptome Interpretation Based on Gene Expression Levels	Oyama, T., Kamegai, S., Yoshida, M., Miura, F., Satou, K. & Ito, T.	BMC Bioinformatics					submitted	○	あり		-	-	-	-	実施報告書より転記
70	STAG: A System for Integrated Search and Data Mining for Bioinformatics.	Satou, K., Defago, X., Yamamoto, T. & Konagaya, A.	CBI J					2003		あり		-	-	-	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
71	Molecular mechanism for activation of superoxide-producing NADPH oxidases	Takeya R., Sumimoto H.	Molecules and Cells	16	3	271	277	2003		あり		Short Survey	Review	29	26	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
72	Conformational Change of Calmodulin: A Molecular Dynam	Li, H., Yokota, K. & Satou, K.	The 7th World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics (SCI2003)	VI	II	47	52	2003		あり		-	-	-	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
73	Prediction and analysis of beta-turns in proteins by support vector machine.	Pham T.H., Satou K., Ho T.B.	Genome informatics series : proceedings of the . Workshop on Genome Informatics. Workshop on Genome Informatics	14		196	205	2003		あり		Article	-	2	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
74	Using inductive logic programming for predicting protein-protein interactions from multiple genomic data	Tran T.N., Satou K., Ho T.B.	Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)	3721	LNAI	321	330	2005		あり		Conference Paper	-	1	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
75	Automated Template Discovery for Information Extraction from Biomedical Literature.	Kamegai, S., Satou, K. & Konagaya, A.	International Conference on Cybernetics and Information Technologies, Systems and Applications (CITSA 2004)	II		39	44	2004		あり		-	-	-	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
76	Improving the Identification of Non-Anaphoric it using Support Vector Machines.	Clemente, J.C., Satou, K. & Torisawa, K.	The International Workshop on Natural Language Processing in Biomedicine and its Applications (JNLPA)			56	81	2004		あり		-	-	-	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
77	Mining yeast transcriptional regulatory modules from factor DNA-binding sites and gene expression data.	Pham T.H., Satou K., Ho T.B.	Genome informatics series : proceedings of the ... Workshop on Genome Informatics. Workshop on Genome Informatics.	15	2	287	295	2004		あり		Article	-	3	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
78	Contractive Conformational Change of Calmodulin Caused by the Central Linker: A Molecular Dynamics Simulation Study.	Li, H., Yokota, K. & Satou, K.	The 2005 International Conference on Mathematics and Engineering Techniques in Medicine and Biological Sciences (METMBS' 05)			225	230	2005		あり		-	-	-	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
79	Rule Evaluation Heuristics for Knowledge Discovery.	Pham, T.H., Clemente, J.C., Satou, K. & Ho, T.B.	Workshop on Knowledge Discovery and Data Management in Biomedical Science (KDDMBS) in conjunction with PAKDD-05			29	44	2005		あり		-	-	-	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
80	Qualitatively predicting acetylation and methylation areas in DNA sequences.	Pham T.H., Tran D.H., Ho T.B., Satou K., Valiente G.	Genome informatics. International Conference on Genome Informatics.	16	2	3	11	2005		あり		Article	-	1	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記
81	Reconstruction of phylogenetic relationships from metabolic pathways based on the enzyme hierarchy and the gene ontology.	Clemente J.C., Satou K., Valiente G.	Genome informatics. International Conference on Genome Informatics.	16	2	45	55	2005		あり		Article	-	1	-	Authorに代表研究者なし 実施報告書より転記

<Enhanced Annotator for Saccharomyces Transcriptome(EAST)>

1. Googleリンクサイト検索結果(2008年7月時点)					
公開URL	被リンク対象URL	内部リンク件数	外部リンク件数	リンク件数合計	Googleリンクサイト検索結果
http://itolab.cb.k.u-tokyo.ac.jp/BIRD/GATC-PCR/	http://itolab.cb.k.u-tokyo.ac.jp/BIRD/GATC-PCR/	0	0	0	http://www.google.co.jp/search?as_lq=http%3A%2F%2Fitolab.cb.k.u-tokyo.ac.jp%2FBIRD%2FGATC-PCR%2F&btnG=%E6%A4%9C%E7%B4%A2
内部リンクはitolab.cb.k.u-tokyo.ac.jpからのリンク件数、外部リンクはそれ以外からのリンク件数を表す					
2. 追加検索					
URLのフレーズ検索（ http://itolab.cb.k.u-tokyo.ac.jp/BIRD/GATC-PCR/ が記述されているページ）およびEASTの正式名称（Enhanced Annotator for Saccharomyces Transcriptome）での検索を行い、1件の外部リンクを確認。（内部リンク、JST関連ページからのリンク、ジャーナルホームページ、個人のブログからのリンクを除く）					
No	ページの内容	リンクURL			
1	ゲノム研究のホームページ（文部科学省特定領域研究）	https://www.genome-sci.jp/modules/mylinks/printcat.php?cid=5&min=0&orderby=titleA&show=10			

<SDSSPrimer>

1. Googleリンクサイト検索結果(2008年7月時点)					
公開URL	被リンク対象URL	内部リンク件数	外部リンク件数	リンク件数合計	Googleリンクサイト検索結果
http://itolab.cb.k.u-tokyo.ac.jp/GATC/SDSSPrimer.html	http://itolab.cb.k.u-tokyo.ac.jp/GATC/SDSSPrimer.html	0	0	0	http://www.google.co.jp/search?as_lq=http%3A%2F%2Fitolab.cb.k.u-tokyo.ac.jp%2FGATC%2FSDSSPrimer.html&btnG=%E6%A4%9C%E7%B4%A2
内部リンクはitolab.cb.k.u-tokyo.ac.jpからのリンク件数、外部リンクはそれ以外からのリンク件数を表す					
2. 追加検索					
URLのフレーズ検索（ http://itolab.cb.k.u-tokyo.ac.jp/GATC/SDSSPrimer.html ）および（SDSSPrimer）をキーワードに検索を行い、検索結果に含まれるリンクを確認したが、外部からのリンクは確認できず。					

<遺伝子発現絶対定量支援システム(AQUOS)>

未公開のため検索結果なし