

# 情報伝達モデル化研究チーム

## Cellular Knowledge Modeling Team

チームリーダー 小長谷 明彦  
KONAGAYA, Akihiko

細胞内情報伝達経路は、多くのタンパク質間相互作用、タンパク質-DNA 相互作用の連なりによって成り立っている。近年、情報伝達を司る数多くの定性的情報が報告されているが、そのオンオフ機能には定性的な情報の組み合わせだけではなく、量的変動を理解することも重要である。我々は、主にタンパク質相互作用を中心とした速度論を元にした細胞内情報伝達系のモデル化およびコンピュータシミュレーションを行ってきた。今までに、シミュレーションに不可欠な微分方程式シミュレータの開発、速度パラメータの推定器を開発し、これらを Grid 環境で使用できる生化学システムシミュレータ OBIYagns (Yet Another Gene Network Simulator) として提供している。また従来の情報伝達系シミュレーションの多くは、反応物質の濃度や局在が均一であることを前提としたモデルがほとんどであったが、我々は粒子シミュレーションや拡散系を元にしたモデルを構築し、均一系モデルとの比較や反応の特徴についての研究を行っている。このようなモデル化によって細胞内の新規な制御機構を見だし、それを応用化することを目指している。さらに、膨大なバイオメディカル情報の中から有用な知識抽出を効果的に行う方法や、情報統合に必要な生物概念を形式化したオントロジーの研究を進めている。

### 1. 細胞内情報伝達系シミュレーションの研究

(1) 細胞内情報伝達系のモデル化 (畠山, 松村, 井手, 仲\*, Kholodenko\*)

ErbB リセプターは、多くの人のがんに関与している膜型プロテインチロシンキナーゼである。我々は、昨年度 ErbB4 リセプター情報伝達系におけるタンパク質相互作用の数理モデルを構築し、コンピュータシミュレーションを行い、この経路に関わる新規な制御機構を見出した。本年度はシミュレーションによって得られた知見をもとに、各種 ErbB リセプター発現細胞におけるキナーゼやフォスファターゼの影響を調べた。その結果、異なる ErbB リセプター共発現細胞において B-Raf 活性が特異的に上昇することが新たに見いだされた。これらの情報を元にして ErbB 共発現細胞でのモデルを作成して、共発現細胞における情報伝達系の特徴を調べている。また、情報伝達系に関するタンパク質相互作用の同定を質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて行った。このために情報伝達系に特化したタンパク質同定絞り込み支援ツール PROMISS を同グループゲノム解析用コンピュータ研究開発チームとの共同により開発した。また、モデル化に必要なタンパク質相互作用や結合様式を予測するために、熱力学 (MD) シミュレーションを上記チームと共同で行い、ErbB リセプターに結合するアダプタタンパク質 Shc のリン酸化前後の構造変化に関する新たな知見を得た。

(2) Grid 技術を用いた生化学系シミュレータの開発 (木村, 畠山, 仲\*, 川崎\*, 小長谷)

Grid 環境で使用できる生化学システムシミュレータ OBIYagns を開発した。この生化学システムシミュレータは、複数のユーザーがインターネット環境を通して利用することが可能であり、OBIGird (Open BioInformatics Grid) 上に存在する豊富な計算資源を用いることによって、一般に長い計算時間が必要とされるパラメータ推定の時間を短縮することができる。また、グリッドに守られた安全なインターネット環境下で利用できることから、複数の大学・研究機関からアクセス可能であり、大規模な生化学シミュレーションやシステムバイオロジープロジェクトに利用することができる。

(3) モンテカルロ法シミュレーションに基づくモデリングシステム (我妻, 山本 (知)\*, 小長谷; 山口 (GSC ゲノム解析用コンピュータ研究開発チーム))

近年、細胞の挙動を調べる 1 つの方法として、シミュレーションを用いたモデリングが広く用いられている。なかでも、連立常微分方程式 (ODE) を用いる方法はその手軽さゆえ、最も使用されている。しかしながら、ODE はミカエリスメンテン反応をはじめとする速度論を基礎とするため、分子同士の複合体形成にいたるまでの拡散や化学変化に伴う確率的要素をあからさまに取り扱うことができない。このような従来の ODE の困難を克服するため、本課題では、モンテカルロ (MC) 法に基づくモデリング手法の開発を行った。この方法では、分子の空間配置を考慮 (二次元模型では正方格子、三次元模型では立方格子の格子点上に指定する) し、熱揺動力によるブラウン運動をランダムウォークにより表現する。複合体は分子同士が衝突した場合に形成され、解離確率によりその平均の存続率が決定される。生じた複合体のうち、基質分子は確率的に生成物分子へと変化する。この MC 法について、本年度は昨年度に開発したプロトタイプ (二次元空間版) を三次元空間へ拡張するとともに、複合体形成に関するアルゴリズムを精緻化し、さらに、モンテカルロ法固有の確率定数と速度論係数の関係を数値的に明らかにした。これに続き、MAPK カスケードシグナル伝達のシミュレーションを行った。このシミュレーションにより、拡散律速領域では、シグナルの局在化が生じるのに対し、反応率速領域では、刺激-応答カーブが Hill 係数 2 のウルトラセンシティビティを示すことが示された。これは確率手法としては画期的なことである。

### 2. *Thermus thermophilus* 細胞モデリング

(1) *Thermus thermophilus* のマイクロアレイ解析および代謝系シミュレーション (井手, 畠山, 小長谷; 小西, 福崎 (GSC ゲノム解析用コンピュータ研究開発チーム))

*Thermus thermophilus* は約 2,300 の ORF を含んでおり、これらの代表的なタンパク質の構造は播磨研究所ストラクチュローム研究グループによって解明されつつある。*T. thermophilus* の遺伝子機能を予測評価するために、マイクロアレイを用いた遺伝子ネットワーク解析や代謝経路のシミュレーションを行っている。

(2) S-System を用いた遺伝子ネットワークの推定 (木村)  
細胞系のコンピュータシミュレーションの基礎となる数理モデルの構築のためには、系内の全ての反応に関する反応形式や反応速度といった情報が必要である。しかしながら、すべての反応形式や反応速度に関する情報を生化学実験で得ることは技術的にも非常に困難である。反応形式などが明らかでない場合でも、S-system と呼ばれるモデルを用いることにより系の数理モデルを近似的に構築できることが知られている。本研究では S-system モデルを用いて、マイクロアレイから得られる遺伝子活性の時系列データから、背後に存在する遺伝子相互作用ネットワークを同定する手法を提案する。マイクロアレイから得られる遺伝子活性の時系列データから遺伝子相互作用ネットワークの S-system モデルを同定するための手法はこれまでいくつか提案されてきたが、現実では 5 遺伝子程度の小さな系にしか適用できないという問題があった。それに対して本研究では問題分割法と、我々の提案している探索器である GLSDC (a Genetic Local Search with distance independent Diversity Control) を組み合わせることにより、30 遺伝子程度からなる系の S-system モデルを同定することができた。

### 3. 自然言語処理を用いた生物医学文献からの情報/知識抽出

ゲノム科学の急速な進展に伴い、文献上のバイオメディカル情報も日々蓄積されている。その多くは自由書式のテキスト情報であり、目的とする情報・知識を得る際に、人手にのみ頼る方法での限界が認識されている。機械処理の助けを借りた情報・知識抽出の研究は、個々のユーザーが自然言語で記述された情報源から目的とする概念対象の取得を効率化するだけでなく、知識共有を前提とした構造化データベースの構築とメンテナンスにも不可欠である。しかし、新聞記事のような一般文書である程度の成果が得られている自然言語処理技術をバイオメディカルの文書に適用しても期待していたほどに成果を上げていない。

その理由は複雑な要因が絡み、さまざまな基盤的アプローチが必要とされるが、我々はその問題点を以下に絞って研究課題に結び付けた。

(1) 情報抽出において部分問題で使用する既存の「前処理ツール」はバイオメディカル分野テキストの特徴を考慮していない。特にタンパク質・遺伝子名など専門用語や固有表現の同定と切り出しなどが問題となる。

(2) 構文構造をもとに情報抽出の際に使用されるパーザをそのままバイオメディカル分野テキストを対象とすると精度が落ちる。バイオメディカル分野テキストにおける特徴的な表現を評価し、パーザに組み込むためのツールが必要である。

(3) 現在、機械化した情報抽出における抽出対象は専門用語や固有表現または語彙に依存した表現に限られる。ドメイン知識として重要な概念を抽出しその成果を共有する

ためには、ドメイン固有の概念構造と言語表現との対応化が必要であり、知識ベース構築に向けた検討が必要である。

(1) バイオメディカル文書を対象とした低レベルのテキスト処理 (山本 (薫))

MEDLINE の抄録を対象に特有な言語現象の分析を行い、その結果を足掛かりに、GENEA Corpus 3.02 のわかち書き使用と品詞体系の変更箇所を提案し、統計的自然言語処理の手法を用いて形態素解析システム「cocab」を実現した。予備実験で使用したタグ付与したコーパスから学習したモデルは、GENIA Corpus 3.03 から直接学習したモデルよりも、誤り率が改善されることが確認できた。この低レベルのテキスト処理ツール、cocab は高レベルなタスクで有機的なつながりができるように配慮され、今後のバイオメディカル分野における情報抽出における基盤ツールとして位置付けられるであろう。

(2) 構文情報に基づく情報抽出のためのツール開発 (保坂, 松村, 吉川)

バイオメディカル分野テキストにおける特徴的な表現を構文上の特徴も考慮して抽出するための第一段階として、意味情報と構文情報との対応化が必要である。意味情報の付与はバイオメディカル分野の専門家による注釈付け作業として一般に行われるが、その作業の効率化と構文情報の操作を同時に行えるツールとして P-BIE を開発した。バッチで構文パーザ処理した文を取り込み、XML のタグを元に、構文構造を可視化できるほか、P-BIE 内部でパーザ処理も行える。生物学者が付与する意味情報と構文情報の両方が同じ画面で扱えるので共同作業に役立つ。構文情報を考慮した情報抽出のための基盤ツールとして役立つと考えられる。

(3) ドメイン固有の概念構造と言語表現との対応化: 薬物相互作用 (吉川, 松村, 小長谷)

薬物-生体物質相互作用におけるドメイン固有の概念構造とその要素間のつながりについて形式化し、それらの言語表現との対応を試みた。構造化したデータベース構築に向けて薬物間相互作用、薬物-生体物質相互作用、薬物-現象などにおける概念をオントロジーとして形式化し推論や仮説支援システムへの応用を目指している。

---

\* 共同研究員

### 1. Computer simulation of signal transduction pathways

(1) Mathematical modeling of ErbB receptor signaling  
ErbB receptor is implicated with various kinds of mammalian cancers. We developed a mathematical model of ligand-induced ErbB4 receptor signaling and obtained information on the key regulators in the system. Based on this information, we tested the effect of kinases and phosphatases by experiment and found that B-Raf is specifically activated in the cells coexpressing different ErbB receptors. We further made a model on the ErbB coexpression system and investigated the system behavior. For the identification of protein-protein interaction in the signaling pathway, LC/MS/MS analysis has been employed. For effective identification of the protein interaction, we developed a software support tool "PROMISS". We also achieved Molecular dynamics (MD) simulation of ErbB

receptor-protein interaction and found that phosphorylation by ErbB receptor induced marked structure change in Shc protein.

(2) Development of Grid-based biochemical simulator with a parameter estimator

The OBIYagns (Yet Another Gene Network Simulator) is a biochemical system simulator that is composed of a multiple-user web-based graphical interface, ordinary differential equation solvers and parameter estimators distributed over an OBIGrid (Open BioInformatics Grid). This grid-based biochemical simulation system can achieve high performance and provide a secure simulation environment for estimating kinetic parameters in a proper time period. OBIYagns can be applied to larger system biology-oriented simulation projects.

(3) Development of modeling system based on Monte Carlo simulation

In this study, we focus on stochastic aspects and spatio-temporal behavior in biochemical models. Since conventional simulation techniques are based on rate equations which assume uniform distribution of infinitesimal molecules, they encounter a difficulty when stochastic fluctuations are not negligible. In order to overcome the problem, we developed modeling software based on the Monte Carlo (MC) method. In this MC method, coordinates of molecules are specified in a discrete space, and Brownian motion of these molecules is represented by a random walk. During a simulation, a complex is temporarily formed when molecules collide. The lifetime of the complex is determined by a dissociation probability. The substrate molecule in the complex can be converted into a product form with a certain probability. In the current fiscal year, while extending the prototype (the 2-dimensional space version) developed in the preceding year to 3-dimensional space, we refined and improved the algorithm for dissociation of complex. The result is consistent with rate equations at least in the uniform case. Such refinement led us to find numerically relation between the probability constants, which are peculiar to MC, and kinetic coefficients from the rate equation theory. Using the MC method, we performed simulations of mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascade signal transduction, and found a localization of activated MAPK when the system operates under diffusion-limited reaction regime. We also showed that a stimulus-response curve exhibits the ultrasensitivity with a Hill coefficient 2. These finding are epoch-making for simulations with the stochastic fluctuation.

## 2. *Thermus thermophilus* whole cell simulation

(1) Microarray analysis and metabolic simulation of *Thermus thermophilus*

*Thermus thermophilus* possesses about 2,300 ORFs. Structures of all representative proteins are being analyzed by the Structurome Project. To elucidate the gene function of *T. thermophilus*, genetic network estimation using microarray data and metabolic pathway simulation are considered.

(2) Estimation of genetic network using S-system

Biochemical systems can be efficiently understood with the use of computational simulations. In order to perform the computational simulation, we must construct the mathematical model of the system. For the construction of the model, a pathway structure, a kinetic scheme, and a set of kinetic parameters are required. The information on the kinetic scheme, the kinetic parameters, and so on, is obtained from biochemical experiments. However, when we do not have a-priori knowledge on the biochemical system,

it is often difficult to obtain the sufficient amount of information for the construction of the mathematical model. It is known that an S-system model is capable of describing the biochemical system even when the kinetic schemes are unknown. The purpose of this study is the development of the method for the inference of S-system models of genetic networks from the observed time-series data of gene expression patterns. Several network inference algorithms based on the S-system model have been proposed. However, it had been difficult for these methods to infer large-scale genetic networks, because of the high-dimensionality of the problem. To overcome the high-dimensionality, we introduced the problem decomposition strategy which divides the original inference problem into several subproblems. The decomposed subproblems are solved using GLSDC (a Genetic Local Search with distance independent Diversity Control) which has been proposed by us. By using two technique mentioned above, we succeeded in the inference of the large-scale artificial genetic network consisting with 30 genes.

## 3. Ontology

Knowledge of biological function in terms of molecular behavior has been accumulated along with the advent of recent technologies. Most of these scientific findings are represented in the form of textual information and there is emerging need of computer supported information retrieval (IR) and extraction (IE) through natural language processing. However, there is very limited achievement just by simple adoption of conventional techniques into biomedical domain texts.

The cause of poor achievement in automatic IE&IR in biomedical domain so far is assumed to be due to mixture of complex factors, and each will require infrastructural efforts. Among them, we focused on following themes and elaborating fundamental approaches.

(1) Improvement of identification and extraction of named entities (such as protein/gene names) by development of low-level text processing tools, implementing morphological analysis using statistical natural language processing techniques.

(2) Development of tools for development of syntax-based extraction rules. It will facilitate collaborative work with biologists by supporting annotation tasks and by enabling interactive testing of extraction rules.

(3) Development of information model for reusable knowledge elements in the domain of molecular pharmacology that permits inferences, such as drug interactions. It is accompanied with investigation of relationship between each concept and linguistic expressions that to be applied for knowledge extraction from textual information.

## Research Subjects and Members of Cellular Knowledge Modeling Team

1. Computer simulation of signal transduction pathways
2. *Thermus thermophilus* whole cell simulation
3. Ontology

## 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  
Dr. Kaoru YAMAMOTO

## Research Associate

Ms. Kaori IDE

## in collaboration with

Dr. Fumikazu KONISHI (High Performance Biocomputing Research, GSC)  
Mr. Akinobu HUKUZAKI (High Performance Biocomputing Research, GSC)  
Dr. Yoshiki YAMAGUCHI (High Performance Biocomputing Research Team, GSC)

## Visiting Members

Mr. Takuji KAWASAKI (Fuji Res. Inst. Corp.)  
Dr. Boris Kholdenko (Thomas Jefferson Univ., USA)  
Dr. Takashi NAKA (Kyushu Sangyo Univ.)  
Dr. Tomoyuki YAMAMOTO (JAIST)

---

## 誌上発表 Publications

### [雑誌]

(原著論文) \*印は査読制度がある論文

Hatakeyama M., Kimura S., Naka T., Kawasaki T., Yumoto N., Ichikawa M., Kim J., Saito K., Saeki M., Shirouzu M., Yokoyama S., and Konagaya A.: “A computational model on the modulation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) and Akt pathways in heregulin-induced ErbB signalling”, *Biochem. J.* **373**, 451–463 (2003). \*

Suenaga A., Hatakeyama M., Ichikawa M., Yu X., Futatsugi N., Narumi T., Fukui K., Terada T., Taiji M., Shirouzu M., Yokoyama S., and Konagaya A.: “Molecular dynamics, free energy and SPR analyses of the interactions between the SH2 domain of Grb2 and ErbB phosphotyrosyl peptides”, *Biochemistry* **42**, 5195–5200 (2003). \*

Shibuya T., Kashima H., and Konagaya A.: “Efficient filtering methods for clustering cDNAs with spliced sequence alignment”, *Bioinformatics* **20**, 29–39 (2004). \*

Suenaga A., Kiyatkin A. B., Hatakeyama M., Futatsugi N., Okimoto N., Hirano Y., Narumi T., Kawai A., Susukita R., Koishi T., Furusawa H., Yasuoka K., Takada N., Ohno Y., Taiji M., Ebisuzaki T., Hoek J. B., Konagaya A., and Kholodenko B. N.: “Tyr-317 phosphorylation increases Shc structural rigidity and reduces coupling of domain motions remote from the phosphorylation site

as revealed by molecular dynamics simulations”, *J. Biol. Chem.* **279**, 4657–4662 (2004). \*

小谷秀示, 吉岡隆, 小長谷明彦: “高等真核生物体細胞周期モデルによるサイクリン依存性キナーゼの機能解析”, *ソフトウェアバイオロジー* **2**, 36–42 (2003). \*

木村周平, 小長谷明彦: “距離に依存せずに多様性を制御する GA による高次元関数最適化”, *人工知能学会論文誌* **18**, 193–202 (2003). \*

(総説)

白石哲也, 田淵和雄, 小谷秀示, 小長谷明彦: “脳腫瘍のシステムバイオロジー”, *蛋白質 核酸 酵素* **48**, 795–801 (2003).

[単行本・Proc.]

(原著論文) \*印は査読制度がある論文

Kimura S., Hatakeyama M., and Konagaya A.: “Inference of S-system models of genetic networks using a genetic local search”, *Proc. 2003 Congr. on Evolutionary Computation (CD-ROM)*, Canberra, Australia, 2003–12, edited by Sarker R. and others, IEEE, Piscataway, pp. CD-1–CD-8 (2003). \*

## 口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

Hatakeyama M.: “Approaches for the mathematical modeling of cellular signal transduction”, *Int. RIKEN Symp.: RIKEN GSC Symp. on Bionetworks and Phenomics*, Yokohama, June (2003).

Kotani S.: “Functional analysis of mammalian cell cycle using a computational model of Hybrid Petri Net”, *Int. RIKEN Symp.: RIKEN GSC Symp. on Bionetworks and Phenomics*, Yokohama, June (2003).

Konagaya A.: “The impact of Open Bioinformatics Grid (OBIGrid)”, *Int. RIKEN Symp.: RIKEN GSC Symp. on Bionetworks and Phenomics*, Yokohama, June (2003).

Yoshikawa S. and Konagaya A.: “DIO: Drug interaction ontology-Applications to inferences in possible drug-drug interactions”, *2003 Int. Conf. on Mathematics and Engineering Techniques in Medicine and Biological Sciences (METMBS '03)*, Las Vegas, USA, June (2003).

Kotani S., Yoshioka T., Takahashi K., and Konagaya A.: “Functional analysis of mammalian cell cycle using a computational model of Hybrid Petri Net”, *11th Int. Conf. on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB2003)*, (International Society for Computational Biology), Brisbane, Australia, June–July (2003).

Kotani S., Yoshioka T., Takahashi K., and Konagaya A.: “Functional analysis of mammalian cell cycle using a computational model of hybrid petri net”, *3rd Salk Inst. Cell Cycle Meet.*, San Diego, USA, June–July (2003).

Konagaya A.: “Open Bioinformatics Grid (OBIGrid) for bionetwork research”, *Int. Conf. on Bioinformatics (InCoB 2003)*, (NBBnet and others), Penang, Malaysia, Sept. (2003).

Konagaya A.: “OBIGrid: A new infrastructure for bionetwork research”, *3rd Virtual Conf. on Genomics and Bioinformatics (Web)*, Sept. (2003).

- Hatakeyama M., Kimura S., Naka T., Kawasaki T., Yumoto N., Ichikawa M., Shirouzu M., Yokoyama S., and Konagaya A.: "A computational model on Raf-Akt cross-talk in ErbB signaling", Pathways, Networks, and Systems: Theory and Experiments, Santorini, Greece, Sept.–Oct. (2003).
- Kimura S. and Konagaya A.: "High dimensional function optimization using a new genetic local search suitable for parallel computers", 2003 IEEE Int. Conf. on Systems, Man and Cybernetics, Washington DC, USA, Oct. (2003).
- Suenaga A., Hatakeyama M., Ichikawa M., Yu X., Futatsugi N., Narumi T., Fukui K., Terada T., Taiji M., Shirouzu M., Yokoyama S., and Konagaya A.: "Molecular dynamics, free energy, and SPR analyses of the interactions between the SH2 domain of Grb2 and ErbB phosphotyrosyl peptides", Int. Symp. on New Horizons in Molecular Science and Systems: An Integrated Approach, (Cabinet Office, The Government of Japan), Nago, Oct. (2003).
- Konagaya A.: "Open bioinformatics grid (OBIGrid): towards a new infrastructure for bioinformatics research", Bioinformatics Workshop 2003: New Developments in Bioinformatics, Taipei, Taiwan, Nov. (2003).
- Konagaya A.: "Bioinformatics in RIKEN GSC: from genome to phenome", ITRI Biotechnology Forum 2003, Chu Tung, Taiwan, Nov. (2003).
- Hatakeyama M., Kimura S., Naka T., Kawasaki T., Konishi F., and Konagaya A.: "Computer simulation of ErbB signaling in grid environment", NIH Symp. on Bio-computation and Bioinformation Digital Biology: The Emerging Paradigm, Bethesda, USA, Nov. (2003).
- Kano M., Kashima H., Shibuya T., Ide K., Kashihara A., Nakagawa N., Hatakeyama M., Kuramitsu S., and Konagaya A.: "A method for normalization of gene expression data", 14th Int. Conf. on Genome Informatics (GIW 2003), (Japanese Society for Bioinformatics), Yokohama, Dec. (2003).
- Sugawara H., Nakamura Y., Ikeo K., Miyazaki S., Gojobori T., Satou K., and Konagaya A.: "Analysis of horizontal gene transfer and clustering of microbial ORFs by use of a GRID environment", 14th Int. Conf. on Genome Informatics (GIW 2003), (Japanese Society for Bioinformatics), Yokohama, Dec. (2003).
- Azuma R., Yamaguchi Y., Kitagawa T., and Konagaya A.: "Computer simulation system for modeling of reaction-diffusion of biochemical pathways", 14th Int. Conf. on Genome Informatics (GIW 2003), (Japanese Society for Bioinformatics), Yokohama, Dec. (2003).
- Kimura S., Kawasaki T., Hatakeyama M., Naka T., Konishi F., and Konagaya A.: "OBiYagns: A biochemical simulator in grid environment", 14th Int. Conf. on Genome Informatics (GIW 2003), (Japanese Society for Bioinformatics), Yokohama, Dec. (2003).
- Kimura S., Hatakeyama M., and Konagaya A.: "Inference of s-system models of genetic networks using a genetic local search", 2003 Congr. on Evolutionary Computation (CEC2003), Canberra, Australia, Dec. (2003).
- Kotani S., Yoshioka T., Takahashi K., and Konagaya A.: "Functional analysis of mammalian cell cycle using a computational model of Hybrid Petri Net", 43rd Ann. Meet. of American Soc. for Cell Biology, San Francisco, USA, Dec. (2003).
- Yamaguchi Y., Azuma R., Konagaya A., and Yamamoto T.: "An approach for the high speed Monte Carlo simulation with FPGA -toward a whole cell simulation", 46th IEEE Int. Midwest Symp. on Circuits and Systems (MWSCAS2003), Cairo, Egypt, Dec. (2003).
- Yoshikawa S.: "Drug Interaction Ontology (DIO): examples of DIO applications for immunomodulators", 1st Int. Immunoinformatics Symp., (RIKEN GSC, RIKEN RCAI, and others), Yokohama, Feb. (2004).
- Konagaya A.: "The impact of grid technologies for immunoinformatics", 1st Int. Immunoinformatics Symp., (RIKEN GSC, RIKEN RCAI, and others), Yokohama, Feb. (2004).
- (国内会議)
- 小長谷明彦: "グリッドオールスター戦: OBIGrid", グリッド協議会 2003 年度総会及び記念シンポジウム 2003, 東京, 4 月 (2003).
- 河村佳洋, 張曉龍, 小長谷明彦: "遺伝子ネットワークの推定", 人工知能学会第 18 回 AI シンポジウム, 東京, 4 月 (2003).
- 松村和美, 長谷川亜樹, Yu G., 島山眞里子, 小西史一, 小長谷明彦: "細胞内情報伝達シミュレーションを目的とした質量分析計による相互作用タンパク質の網羅的解析の検討", 第 51 回質量分析総合討論会, つくば, 5 月 (2003).
- 小長谷明彦: "ポストゲノム解析におけるグリッド技術のインパクトについて", 第 8 回化学物質評価研究機構研究発表会, 東京, 6 月 (2003).
- 小西史一, 福崎昭伸, 長嶋剛史, 井手香, 島山眞里子, 横山茂之, 倉光成紀, 小長谷明彦: "GRID environment building toward the genetic information, function, and network analysis for *Thermus thermophilus*", 高度好熱菌丸ごと一匹プロジェクト第 2 回ストラクチュローム連携研究会, (理研), 播磨, 8 月 (2003).
- 福崎昭伸, 長嶋剛史, 井手香, 小西史一, 島山眞里子, 横山茂之, 倉光成紀, 小長谷明彦: "ORF annotation system for *Thermus thermophilus*", 高度好熱菌丸ごと一匹プロジェクト第 2 回ストラクチュローム連携研究会, (理研), 播磨, 8 月 (2003).
- 島山眞里子, 川崎琢治, 仲隆, 木村周平, 井手香, 小西史一, 横山茂之, 倉光成紀, 小長谷明彦: "Whole cell simulation environment for *Thermus thermophilus*", 高度好熱菌丸ごと一匹プロジェクト第 2 回ストラクチュローム連携研究会, (理研), 播磨, 8 月 (2003).
- 我妻竜三, 山本知幸, 山口佳樹, 小長谷明彦: "Monte Carlo simulation studies on biochemical systems", 2003 年 CBI 学会大会, 東京, 9 月 (2003).

- 木村周平: “MAPK 信号伝達系のモデル化における未知パラメータ推定”, 2003 年 CBI 学会大会, 東京, 9 月 (2003).
- 中島康彦, 佐藤賢二, 辻慎一, Defago X., 小長谷明彦: “OBI-Env における自律分散型ジョブ発行方式の実装”, 2003 年 CBI 学会大会, 東京, 9 月 (2003).
- 長谷川亜樹, 松村和美, 小長谷明彦: “PROMISS: 質量分析結果同定支援 Web ツール”, 2003 年 CBI 学会大会, 東京, 9 月 (2003).
- 畠山真里子: “Ras-ERK および PI3K-Akt クロストークを含む細胞内情報伝達モデル”, 2003 年 CBI 学会大会, 東京, 9 月 (2003).
- 小谷秀示, 吉岡隆, 高橋郁, 小長谷明彦: “ペトリネットを用いた細胞周期制御因子の機能解析”, 2003 年 CBI 学会大会, 東京, 9 月 (2003).
- 辻慎一, 中島康彦, 佐藤賢二, 小西史一, 小長谷明彦: “分散 XML 連合データベースのための高速検索方式の提案”, 2003 年 CBI 学会大会, 東京, 9 月 (2003).
- 小谷秀示, 小長谷明彦: “コンピュータシミュレーションツール・ペトリネットを用いた細胞周期制御因子の機能解析”, 第 62 回日本癌学会総会, 名古屋, 9 月 (2003).
- 畠山真里子, 末永敦, 市川美緒, 兪暁梅, 二木紀行, 寺田貴帆, 泰地真弘人, 白水美香子, 横山茂之, 小長谷明彦: “分子動力学シミュレーションおよび Biacore を用いたタンパク質相互作用の解析”, Biacore Symp. Japan 2003, 東京, 9 月 (2003).
- 畠山真里子, 木村周平, 仲隆, 川崎琢治, 湯本範子, 市川美緒, 白水美香子, 横山茂之, 小長谷明彦: “Construction of mathematical model and computer simulation on Raf-Akt cross-talk in ErbB receptor signaling”, 第 76 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2003).
- 我妻竜三, 山本知幸, 小長谷明彦: “Study on colocalization in the mitogen-activated protein kinase cascade using computer simulations”, 第 76 回日本生化学会大会, 横浜, 10 月 (2003).
- 吉川澄美, 小長谷明彦: “薬機能オントロジーによる薬物相互作用予測”, 第 26 回 JSAI SGI-MBI 分子生物情報研究会, 横浜, 10 月 (2003).
- 畠山真里子: “細胞内情報伝達系のコンピュータシミュレーション”, 並列生物情報処理イニシアティブ (IPAB) シンポジウム 2003, 東京, 11 月 (2003).
- 小西史一, 福崎昭伸, 長嶋剛史, 井手香, 畠山真里子, 横山茂之, 倉光成紀, 小長谷明彦: “Whole cell project of *Thermus thermophilus* HB8 toward atomic-resolution biology: Development of collaborative annotation systems for *Thermus thermophilus* HB8 on OBITco”, 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2003).
- 畠山真里子, 木村周平, 仲隆, 湯本範子, 川崎琢治, 白水美香子, 横山茂之, 小長谷明彦: “ErbB1-ErbB4 発現細胞におけるキナーゼおよびフォスファターゼ制御ネットワークモデル”, 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2003).
- 松村和美, 長谷川亜樹, 兪暁梅, 畠山真里子, 小長谷明彦: “LC/MS を用いた EGF および NGF 刺激による PC12 の複合体成分の同定”, 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2003).
- 長谷川亜樹, 松村和美, 小長谷明彦: “PROMISS: 質量分析結果同定支援 Web ツール”, 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2003).
- 小長谷明彦, 小西史一, 福崎昭伸, 長嶋剛史, 井手香, 畠山真里子, 横山茂之, 倉光成紀: “Whole cell project of *Thermus thermophilus* HB8 toward atomic-resolution biology: The grid environment for information integration and simulation (OBITco)”, 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2003).
- 高田直樹, 末永敦, 市川美緒, 兪暁梅, 畠山真里子, 二木紀行, 泰地真弘人, 白水美香子, 横山茂之, 小長谷明彦: “p85SH2 ドメインと ErbB3 由来チロシンリン酸化ペプチドのタンパク質間相互作用の解析”, 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2003).
- 小谷秀示, 吉岡隆, 高橋郁, 小長谷明彦: “コンピュータシミュレーションツール・ペトリネットを用いた細胞周期制御因子の機能解析”, 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2003).
- 井手香, 川崎琢治, 畠山真里子, 田中慶一郎, 外山光俊, 白水美香子, 横山茂之, 倉光成紀, 小長谷明彦: “高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB8 のトリプトファンオペロン制御シミュレーションに向けて”, 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2003).
- 山口佳樹, 我妻竜三, 山本知幸, 小長谷明彦: “生化学系における反応拡散モンテカルロシミュレーションとその高速化”, 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2003).
- 末永敦, Kiyatkin A., 畠山真里子, 二木紀行, 成見哲, 高田直樹, 大野洋介, Hoek J., 泰地真弘人, Kholodenko B., 小長谷明彦: “分子動力学シミュレーションによる Shc リン酸化が及ぼす影響の研究”, 第 26 回日本分子生物学会年会, 神戸, 12 月 (2003).
- 小長谷明彦: “グリッドとライフサイエンス, 世界の状況”, バイオグリッドシンポジウム BioGrid2003, (文部科学省 IT プログラム「スーパーコンピュータネットワークの構築」事務局), 豊中, 12 月 (2003).
- 小長谷明彦: “OBIGRID: グリッドによるバイオインフォマティクス環境の実現”, 国立遺伝学研究所セミナー「生物情報資源の相互運用性」, 三島, 12 月 (2003).
- 小長谷明彦: “バイオネットワーク: ゲノムからフェノームに向けた情報統合”, 東京工業大学・東京医科歯科大学 生命情報科学シンポジウム「生命科学と情報科学の融合的発展に向けて」, 東京, 12 月 (2003).
- 小長谷明彦: “Open Bioinformatics Grid(OBIGrid): Towards a new infrastructure for bioinformatics research”, サンマイクロシステムズセミナー「Japan Education and Research Conference 2004」, 東京, 1 月 (2004).
- 山本薫, 小長谷明彦, 佐藤賢二: “ライフサイエンス分野を対象とした低レベルのテキスト処理”, 情報処理学会研究会「第 159 回自然言語処理研究会」, 東京, 1 月 (2004).
- 保坂順子, Kurochkin I. V., 小長谷明彦: “構文解析に基づく情報抽出システム開発のためのツール”, 情報処理学会研究会「第 159 回自然言語処理研究会」, 東京, 1 月 (2004).
- 小長谷明彦: “ゲノム健康知識科学 (健康を解明するバイオインフォマティクス基盤)”, ゲノムベイ東京プロジェクト 産学融合新春フォーラム:「ゲノム健康科学」の提唱および

び産学融合プロジェクトの提案, (東京圏ライフサイエンス協議会事務局), 東京, 2月 (2004).  
畠山真里子, 末永敦, 木村周平, 仲隆, 高田直樹, 川崎琢治, 泰地真弘人, 小長谷明彦: “細胞内情報伝達系モデル化のためのネットワークシミュレーションと分子シミュレーションの融合”, 第2回システムバイオロジー研究会, (日

本バイオインフォマティクス学会), 下関, 2月 (2004).  
保坂順子, 松村和美, 吉川澄美, Kurochkin I. V., 小長谷明彦: “構文情報に基づく情報抽出システム開発のためのツール”, 言語処理学会第10回年次大会, 東京, 3月 (2004).