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

細胞内情報伝達系は、外的な刺激量や時間変化によってタンパク質相互作用や遺伝子発現をダイナミックにコントロールし、細胞の運命を決定する仕組みである。当研究チームでは、実験で観察される細胞内情報伝達系のタンパク質相互作用を分子レベルおよびネットワークレベルでそれぞれコンピュータに再現し、その細胞制御メカニズムを解明している。また、大量の遺伝子発現データから遺伝子間の制御関係を推定することによって、細胞質内の情報伝達ダイナミクスの違いがもたらす遺伝子発現ネットワークの差について調べている。

1. 細胞内情報伝達系のコンピュータシミュレーション

(1) ErbB リセプター細胞内情報伝達系のモデル化 (畠山, 木村, 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、ErbB1 リセプターと ErbB4 リセプターをそれぞれ発現させた CHO 細胞の情報伝達経路を調べ、ErbB1 および ErbB4 リセプターを共発現させた CHO 細胞 (E1/4) においてのみ B-Raf 活性を特異的に活性化させる経路があることを新たに見いだした。この E1/4 細胞に特異的な B-Raf 活性は、細胞全体の ERK 活性を付加的に増加させ、細胞のがん化を促す可能性を示した。さらに、これらの細胞実験データを元にして E1/4 細胞での情報伝達の数理モデルを作成し、情報伝達系の制御メカニズムを調べた。また、これら CHO 細胞の知見をヒトがん細胞に適用し、類似のメカニズムを検証している。また、ErbB3 リセプターとその下流のエフェクタータンパクである PI3K p85 ドメインとの結合に関する動熱力学シミュレーションを行い、ErbB3 リセプターと p85 分子が 1 対 1 で結合するという新たな結合様式を見いだした。

(2) 細胞内情報伝達系の拡散モデル (仲*¹, 畠山)

細胞膜受容体で受けた細胞外からのシグナルは、MAPK カスケードのような反応経路により細胞核へ伝達されるが、シグナル伝達タンパク質は細胞膜でリン酸化され、細胞質で脱リン酸化されるため、細胞内にリン酸化タンパク質の空間的濃度勾配を形成する可能性がある。一般に、反応拡散系における空間的濃度勾配の形成に関わる特徴量として定義される無次元量 α ($=\sqrt{\text{反応速度}/\text{拡散速度}}$) の値が 1 に比べて大きいとき、細胞膜から細胞核の方向へシグナル伝達タンパク質の急激な濃度勾配が生じ、シグナルが核に到達しなくなる可能性が指摘されている。本研究では、3 段階の MAPK カスケードを細胞膜・細胞核方向の一次元反応・拡散系としてモデル化し、細胞質でのリン酸化タンパク質の濃度勾配形成に対するカスケードの信号増幅機能の影響を α の値との関係で定量的に解析した。その結果、濃度勾配が形成されない上限の $\alpha = 6$ 程度では、真核細胞で充分想定可能なパラメータ範囲内でシグナルが到達する可能性が示唆された。

(3) 細胞内情報伝達系の粒子シミュレーション (我妻, 山本*)

今日、1 分子イメージング技術の開発により生きた細胞内でのタンパク質や RNA の運動が観察できるようになっている。また、これら視覚化されたデータを数値化することにより、定量的なデータ解析を行う研究も行われている。我々のシミュレーション技術は、このような 1 分子レベルの運動ならびに分子間相互作用をベースとしており、これらのプロセスが実際細胞レベルの振る舞いにどのように寄与しているかを理解するために役立てることを目的としている。本年度は、MAPK シグナル伝達に対する拡散係数の影響の見積もり、酵素反応の自由エネルギー理論からの基礎付けと揺らぎに関する理論研究、ならびに、細胞膜、核膜の導入を行った。このシミュレーション技術についての専用計算機の開発もあわせて行っている。

2. 細胞内情報伝達系における遺伝子ネットワークの推定 (木村, 畠山, 井手, 仲*, 加納*)

細胞内情報伝達系の入力となる刺激がどのように細胞運命を決定するのかを調べるためには、細胞質内タンパク質相互作用の数理モデル解析だけではなく、それによって誘導される遺伝子ネットワークの解析が必須である。そこでヒトがん細胞を用いた経時的な遺伝子発現解析を行い、細胞内情報伝達系の相互作用キネティクスが及ぼす遺伝子発現を調べている。細胞内情報伝達系の数理モデル構築のためには、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。しかし実際には、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なため、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した。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している。その目的のために本年度は、協調的共進化アルゴリズムに基づく手法を提案した。

3. OBITco (Open BioInformatics *Thermus thermophilus* Cyber Outlet) の開発 (畠山, 井手; 福岡 (GSC ゲノム解析用コンピュータ研究開発チーム))

理研播磨研究所ストラクチュローム研究グループと共に、*Thermus thermophilus* HB8 のゲノム解析・遺伝子発現解

析・タンパク質構造解析を進めてきた。ゲノム配列が決定され様々な実験データが蓄積されつつある現在、ゲノムワイドに情報を蓄えることができるデータベースシステムが必要とされている。そこで、ゲノム配列を基点として配列上の領域を示すリージョンとそのリージョンに付加されるアノテーションとしての様々なデータを Web ベースのインターフェースを通じて入力し閲覧できる環境として OBITco (Open BioInformatics Grid Thermophilus thermophilus Cyber Outlet) を構築した。

4. 計算機処理による生物医学文献からの情報・知識抽出とオントロジーによる知識構築 (吉川, 保坂, 松村)

ゲノム科学の急速な進展に伴い、文献上の生物医学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。計算機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。我々はその問題点を以下に絞って研究課題に結び付けている。

(1) 情報抽出において部分問題で利用される既存の「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サー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、パーサーに組み込むためのツールが必要である。(3) 計算機処理と人手を組み合わせることで抽出した情報と知識を有効活用し、共有するためには、ドメイン間の橋渡しを考慮した体系化が必要である。例えば基礎生物学と臨床医学・薬学、また細分化した医学分野間も単なる言語表現だけでは表層的な情報共有しか実現し得ない。背景知識を体系として組み入れたオントロジーを利用した知識構築が有効な方法として、国際的にも本分野の基盤技術の整備に力が注がれている。その基盤技術の動向を踏まえて、具体的問題を標的にしたドメインオントロジーまたはアプリケーションオントロジーの開発が必要である。(1) については昨年度に、「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」を目指して、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。また、(2) については、「構文情報に基づく情報抽出のためのツール開発」として、意味情報と構文情報との対応化作業を行えるツール、P-BIE を開発した。バッチで構文パーサー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 内部でパーサー処理も行うことができ、情報抽出のための基盤ツールとして役立つ。(3) については、「オントロジーによる薬物相互作用の推論」を具体的問題の例として取り組んでいる。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-生体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。

* 訪問研究員

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 investigated ligand-induced ErbB receptor signaling and found that B-Raf was specifically activated in the cells expressing both ErbB1 and ErbB4 receptors. This ErbB1-4 cell-specific B-Raf activation seems to contribute for the overall raise in ERK activity thereby inducing transformation of the cells. Based on this pathway information, we made a mathematical model of the ErbB1-4 system and investigated the key regulators in the pathway. We also achieved molecular dynamics (MD) simulation of ErbB3 receptor and p85 domain of PI3-kinase interaction and found a novel binding pattern of p85 and ErbB3 receptor.

(2) Diffusion model of intracellular signal transduction pathway

The signal-transfer process in mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascade is formulated as a reaction-diffusion system describing the complete three-step phospho-protein reactions and the diffusion process in the direction from the cell membrane to the nucleus. The simulation analysis of the model demonstrates that MAPK cascade can work as a signal amplifier so as to compensate the signal attenuation due to formation of the phospho-protein gradients. It also is found to be attainable for the eucaryotic cells that steep gradient of phosphorylated MAPK is not formed in a certain range of the system parameter values. One of the distinctive features in formation of the phospho-protein gradient is revealed to be its high sensitivity to the change in the parameter values such as diffusion distance, diffusion coefficients and enzymatic activities of the phosphatases, suggesting that these parameters may act as the key factors for regulation of the signal transduction systems.

(3) Particle simulation of signal transduction pathway

The development of single molecule imaging technologies has enabled one to obtain molecular dynamics of proteins and RNAs in living cells. These visualized data would frequently be processed numerically to analyze them quantitatively. Our simulation technology is designed to provide a strong support for gaining insights into how these molecular dynamics in practice contribute to biochemical property of cells, based on a particle simulation technique. In this fiscal year, we carried out simulation analyses exploring the influence of mobility suppression on a mitogen-activated protein kinase pathway model, a fundamental study which focuses on establishing a free-energy theory for our simulation in an enzyme reaction model, a development of incorporation techniques of membrane structures, and a development of a special purpose computer for our particle simulation technique.

2. Estimation of signaling transduction induced-gene expression 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 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. To infer the S-system model of the genetic network, we proposed the method based on a cooperative coevolutionary algorithm.

3. Development of OBITco (Open BioInfomatics *Thermophilus thermophilus* Cyber Outlet)

We developed OBITco (Open BioInfomatics *Thermophilus thermophilus* Cyber Outlet) for gene annotation of *T. thermophilus* HB8 strain. To provide system services for numbers of researchers in the RIKEN Harima-based Structure project, we adopted Web-based technology and high-level user authentication system. The robust and secure network connection protects the confidential information within the project, thus researchers can easily access real-time information on DNA sequences, ORF annotations or homology search results. *T. thermophilus* HB8 possesses putative 2,195 ORFs, 1156 intergenic regions, 47 putative tRNA regions, and 6 rRNA regions. BLAST hit against nr/nt database and InterProScan for all ORFs were used to get homology hit records. The system provides ORF viewer to show basic information of ORFs and database homology hit records. Researchers can update annotation information of ORF by simple operation, and then new annotation is applied to central database in real-time. Latest information can be utilized for lab experiments such as functional analysis, network analysis and structural analysis. The system can be also utilized as data storage/exchange place for the researchers for their everyday experiments.

4. Knowledge extraction from literature

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 be used for collaborative work with biologists to facilitate their annotation tasks as well as for testing extraction rules. (3) Development of information model for reusable knowledge element 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.

Staff

Team Leader

Dr. Akihiko KONAGAYA

Research Scientist

Dr. Ryuzo AZUMA

Dr. Mariko HATAKEYAMA

Dr. Shuhei KIMURA

Dr. Sumi YOSHIKAWA

Dr. Junko HOSAKA

Dr. Kazumi MATSUMURA

Research Associate

Ms. Kaori IDE

in collaboration with

Mr. Akinobu FUKUZAKI (High Perform. Biocomput. Res. Team)

Visiting Members

Dr. Makoto KANO (IBM Japan, Ltd.)

Dr. Boris KHOLODENKO (Thomas Jefferson Univ., USA)

Dr. Takashi NAKA (Kyusyu Sangyo Univ.)

Dr. Tomoyuki YAMAMOTO (JAIST)

Dr. Motoshi Saeki (Tokyo Inst. Technol.)

誌 上 発 表 Publications

[雑誌]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Kimura S., Kawasaki T., Hatakeyama M., Naka T., Konishi F., and Konagaya A.: "OBiYagns: a grid-based biochemical simulator with a parameter estimator", *Bioinformatics* **20**, 1646–1648 (2004). *

Takasaki S., Kotani S., and Konagaya A.: "An effective method for selecting siRNA target sequences in mammalian cells", *Cell Cycle* **3**, 790–795 (2004). *

Kimura S., Hatakeyama M., and Konagaya A.: "Inference of s-system models of genetic networks from noisy time-series data", *Chem-Bio Inf. J.* **4**, 1–14 (2004). *

Yamamoto K., Kudo T., Konagaya A., and Matsumoto Y.: "Use of morphological analysis in protein name recognition", *J. Biomed. Inf.* **37**, 471–482 (2004). *

Arzberger P. W., Farazdel A., Konagaya A., Ang L., Shimojo S., and Stevens R. L.: "Life sciences and cyberinfrastructure: Dual and interacting revolutions that will drive future science", *New Gener. Comput.* **22**, 97–

110 (2004). *

Konagaya A., Konishi F., Hatakeyama M., and Sato K.: “The superstructure toward open bioinformatics grid”, *New Gener. Comput.* **22**, 167–176 (2004). *

Hatakeyama M., Yumoto N., Yu X., Shirouzu M., Yokoyama S., and Konagaya A.: “Transformation potency of ErbB heterodimer signaling is determined by B-Raf kinase”, *Oncogene* **23**, 5023–5031 (2004). *

Suenaga A., Takada N., Hatakeyama M., Ichikawa M., Yu X., Tomii K., Okimoto N., Futatsugi N., Narumi T., Shirouzu M., Yokoyama S., Konagaya A., and Taiji M.: “Novel mechanism of interaction of p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase and ErbB3 receptor-derived phosphotyrosyl peptides”, *J. Biol. Chem.* **280**, 1321–1326 (2005). *

木村周平, 高橋治, 小林重信, 小長谷明彦: “並列化に適した遺伝的ローカルサーチによる非線形関数最適化”, 計測自動制御学会論文集 **40**, 448–457 (2004). *

[単行本・Proc.]

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Yoshikawa S., Satou K., and Konagaya A.: “Drug Interaction ontology (DIO) for inferences of possible drug-drug interactions”, *Proc. 11th World Congr. on Medical Informatics (Medinfo 2004)*, San Francisco, USA, 2004–9, IOS Press, Amsterdam, pp. 454–458 (2004). *

Satou K., Nakashima Y., Tsuji S., Defago X., and Konagaya A.: “An integrated system for distributed bioinformatics environment on Grids”, *Proc. 1st Int. Workshop on Life Science Grid (LSGRID2004)*, Kanazawa, 2004–5~6, The Japanese Society for Artificial Intelligence, Kanazawa, pp. 5–13 (2004). *

Fukuzaki A., Nagashima T., Ide K., Konishi F., Hatakeyama M., Yokoyama S., Kuramitsu S., and Konagaya A.: “Genome-wide functional annotation environment for *Thermus thermophilus* in OBIGrid”, *Proc. 1st Int. Workshop on Life Science Grid (LSGRID2004)*, Kanazawa, 2004–5~6, The Japanese Society for Artificial Intelligence, Kanazawa, pp. 89–98 (2004). *

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”, *Proc. 46th IEEE Int. Midwest Symp. on Circuits and Systems (MWSCAS2003) (CD-ROM)*, Cairo, Egypt, 2003–12, IEEE MWSCAS 2003 Technical Support, Alexandria, pp. 1–4 (2004). *

Kamegai S., Satou K., and Konagaya A.: “Automated template discovery for information extraction from biomedical literature”, *Proc. CITSA/ISAS 2004 (Int. Conf. on Cybernetics and Information Technologies, Systems and Applications and 10th Int. Conf. on Information Systems Analysis and Synthesis) Vol. 2*, Orlando, USA, 2004–7, edited by Chu H., Agullar J., and Ferrer J., The International Institute of Informatics and Systems, Orlando, pp. 39–44 (2004).

口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

Kimura S., Hatakeyama M., Kawasaki T., Naka T., and Konagaya A.: “Parameter estimation for the simulation of biochemical pathways”, *15th IASTED Int. Conf. on Modelling and Simulation (MS 2004)*, Marina del Rey, USA, Mar. (2004).

Hosaka J., Matsumura K., Yoshikawa S., Kurochkin I. V., and Konagaya A.: “PBIE toolkit for data collection: towards parsing-based information extraction”, *1st Int. Joint Conf. on Natural Language Processing (IJCNLP-04)*, (Asia Federation of Natural Language Processing), Hainan Island, China, Mar. (2004).

Takada N., Suenaga A., Ichikawa M., Yu X., Hatakeyama M., Futatsugi N., Taiji M., Shirouzu M., Yokoyama S., and Konagaya A.: “Molecular dynamics and SPR analysis of interactions between the SH2 domain of p85 and phosphotyrosyl peptides”, *1st Pacific-Rim Int. Conf. on Protein Science (PRICPS 2004)*, (Protein Science Society of Japan and others), Yokohama, Apr. (2004).

Suenaga A., Kiyatkin A. B., Hatakeyama M., Futatsugi N., Narumi T., Takada N., Ohno Y., Hoek J. B., Taiji M., Kholodenko B., and Konagaya A.: “Molecular dynamics simulation for investigation the structural impact of Shc phosphorylation”, *1st Pacific-Rim Int. Conf. on Protein Science (PRICPS 2004)*, (Protein Science Society of Japan and others), Yokohama, Apr. (2004).

Fukuzaki A., Konishi F., Nagashima T., Ide K., Hatakeyama M., Yokoyama S., Kuramitsu S., and Konagaya A.: “Whole cell project of *Thermus thermophilus* HB8 toward atomic-resolution biology: Development of collaborative annotation system for *Thermus thermophilus* HB8 on OBIGrid”, *1st Pacific-Rim Int. Conf. on Protein Science (PRICPS 2004)*, (Protein Science Society of Japan and others), Yokohama, Apr. (2004).

Ide K., Kawasaki T., Hatakeyama M., Tanaka K., Toyama M., Shirouzu M., Yokoyama S., Kuramitsu S., and Konagaya A.: “Whole cell project of *Thermus thermophilus* HB8 toward atomic-resolution biology: towards a metabolic simulation of tryptophan operon regulation in *Thermus thermophilus* HB8”, *1st Pacific-Rim Int. Conf. on Protein Science (PRICPS 2004)*, (Protein Science Society of Japan and others), Yokohama, Apr. (2004).

Hosaka J., Kurochkin I. V., and Konagaya A.: “PBIE: a data preparation toolkit toward developing a parsing-based information extraction system”, *4th Int. Conf. on Language Resources and Evaluation*, (European Language Resources Association), Lisbon, Portugal, May (2004).

Konagaya A.: “Opening remarks: towards a life science grid computing”, *1st Int. Workshop on Life Science Grid (LSGRID2004)*, (Japanese Society of Artificial Intelligence), Kanazawa, May–June (2004).

- Suenaga A., Naka T., Kimura S., Taiji M., Konagaya A., and Hatakeyama M.: "Integration of molecular and network computer simulations for virtual drug assay", Beyond Genome 2004, (Cambridge Healthtech Institute), San Francisco, USA, June (2004).
- Hatakeyama M., Yumoto N., Naka T., Kimura S., and Konagaya A.: "Computer simulation of ErbB signaling", Salk Institute for Biological Studies Meet. on Protein Phosphorylation and Cell Signaling, San Diego, USA, June (2004).
- Yoshikawa S., Satou K., and Konagaya A.: "Drug interaction ontology (DIO) for inferences of possible drug-drug interactions", 11th World Congr. on Medical Informatics (Medinfo 2004), (International Medical Informatics Association), San Francisco, USA, Sept. (2004).
- Naka T., Hatakeyama M., Sakamoto N., and Konagaya A.: "Compensation effect of MAPK cascade on formation of phospho-protein gradient", 5th Int. Conf. on Systems Biology (ICSB 2004), (DECHEMA e.V.), Heidelberg, Germany, Oct. (2004).
- Hatakeyama M., Suenaga A., Kimura S., Naka T., Taiji M., Kholodenko B. N., and Konagaya A.: "Molecular simulation for system modeling", 5th Int. Conf. on Systems Biology (ICSB 2004), (DECHEMA e.V.), Heidelberg, Germany, Oct. (2004).
- Hatakeyama M.: "Analysis of ErbB receptor signalling using computer simulation", Bioinformatics seminars, (Novo Nordisk), Copenhagen, Denmark, Oct. (2004).
- Azuma R., Yamaguchi Y., Kitagawa T., Yamamoto T., and Konagaya A.: "Development of a computer simulation system for particle-level molecular interactions", 15th Int. Conf. on Genome Informatics (GIW 2004), Yokohama, Dec. (2004).
- Yoshikawa S. and Konagaya A.: "Part-whole relationship for drug interaction ontology (DIO)", Pacific Symp. on Biocomputing 2005: 10years of aloha, (National Library of Medicine-National Institutes of Health and International Society for Computational Biology), Hawaii, USA, Jan. (2005).
- Hatakeyama M.: "Breast cancer signaling and gene expression", RIKEN Symp.: Int. Consortium on Systems Biology of Receptor Tyrosine Kinase Regulatory Networks (RTK Consortium), Yokohama, Jan. (2005).
- Suenaga A., Takada N., Hatakeyama M., Futatsugi N., Narumi T., Ohno Y., Konagaya A., and Taiji M.: "Investigation of ErbB receptor-adaptor protein interaction using molecular dynamics and free energy calculations", RIKEN Symp.: Int. Consortium on Systems Biology of Receptor Tyrosine Kinase Regulatory Networks (RTK Consortium), Yokohama, Jan. (2005).
- Hatakeyama M., Kimura S., Yamaguchi Y., Ide K., Suenaga A., Taiji M., Naka T., and Konagaya A.: "Modeling of intracellular signal transduction and gene expression dynamics of ErbB signaling", RIKEN Symp.: Int. Consortium on Systems Biology of Receptor Tyrosine Kinase Regulatory Networks (RTK Consortium), Yokohama, Jan. (2005).
- Konagaya A.: "Towards a grid-based problem solving environment for biochemical mathematical modeling", RIKEN Symp.: Int. Consortium on Systems Biology of Receptor Tyrosine Kinase Regulatory Networks (RTK Consortium), Yokohama, Jan. (2005).
- Hatakeyama M., Yamaguchi Y., Kimura S., Naka T., Suenaga A., Taiji M., and Konagaya A.: "Dynamic analysis of ErbB signal transduction pathways", 2005 Miami Nature Biotechnology Winter Symp. on Signal Transduction in Cancer, Miami, USA, Feb. (2005).
- (国内会議)
- 吉川澄美, 松村和美, 長嶋剛史, 保坂順子, 小長谷明彦: "薬物相互作用の固有表現分析", 言語処理学会第10回年次大会併設ワークショップ「固有表現と専門用語」, 東京, 3月(2004).
- 吉川澄美, 松村和美, 小長谷明彦: "薬機能オントロジー (Drug interactin ontology): 分子機能と生体现象の関連化", 人工知能学会セマンティックウェブとオントロジー研究会 (SIG-SWO), 金沢, 3月(2004).
- 福崎昭伸, 小西史一, 長嶋剛史, 井手香, 畠山真里子, 倉光成紀, 小長谷明彦: "Annotation object を用いた thermus thermophilus HB8 のアノテーションシステム", 第28回 JSAI SIG-MBI 分子生物情報研究会, 金沢, 3月(2004).
- 木村周平: "ノイズの含まれる時系列データからの遺伝子ネットワークの同定", システムバイオロジー・バイオシミュレーション合同研究会, (日本バイオインフォマティクス学会), 横浜, 5月(2004).
- 我妻竜三, 山口佳樹, 山本知幸, 小長谷明彦: "分子レベルの確率的反応拡散シミュレーション方法の開発と MAPK カスケードモデルへの適用", システムバイオロジー・バイオシミュレーション合同研究会, (日本バイオインフォマティクス学会), 横浜, 5月(2004).
- 福崎昭伸, 長嶋剛史, 井手香, 小西史一, 畠山真里子, 横山茂之, 倉光成紀, 小長谷明彦: "Thermus thermophilus HB8 のゲノムワイドなアノテーション", CBI学会2004年大会, 東京, 7月(2004).
- 我妻竜三, 山口佳樹, 山本知幸, 小長谷明彦: "Stochastic simulation method for reaction-diffusion systems and its application to mitogen-activated protein kinase cascade pathway", CBI学会2004年大会, 東京, 7月(2004).
- 保坂順子, 吉川澄美, 松村和美, 小長谷明彦: "Toward an automatic extraction of the drug interaction-related expressions", CBI学会2004年大会, 東京, 7月(2004).
- 保坂順子, 吉川澄美, 松村和美, 小長谷明彦: "文献からの薬物相互作用情報の抽出に向けて", 第162回自然言語処理研究会, (情報処理学会), 札幌, 7月(2004).
- 柏原愛子, 石戸恵美, 吉良聡, 中川紀子, 井手香, 加納真, 長嶋剛史, 福崎昭伸, 小西史一, 畠山真里子, 田代康介, 久原哲, 小長谷明彦, 横山茂之, 倉光成紀: "DNA マイクロアレイ解析", 高度好熱菌丸ごと一匹プロジェクト第3回連携研究会, 播磨, 7-8月(2004).
- 小長谷明彦: "生命知識科学: 生命知識に基づく OMICS の解明", CBI学会 Tutorial「Bio Pathway/Network 入門」,

- 横浜, 8月(2004).
- 小長谷明彦: “「ポストゲノム時代の生命知識科学」—バイオインフォマティクスから生命知識へ—”, 第113回ヒューマンサイエンス振興財団情報委員会, 東京, 8月(2004).
- 小長谷明彦: “ポストゲノム時代の生命知識科学: バイオインフォマティクスからバイオナレッジへ”, 日本応用数理学会 2004年度年会, 東京, 9月(2004).
- 山口佳樹, 我妻竜三, 小長谷明彦: “Implementation of dynamics of reaction diffusion systems using reconfigurable hardware”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 畠山真里子, 末永敦, 木村周平, 仲隆, 泰地真弘人, 小長谷明彦: “Modelling of ErbB receptor signal transduction pathways using molecular and network simulations”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 斉藤由美, 新井亮一, 小西史一, 福崎昭伸, 畠山真里子, 井手香, 小長谷明彦, 外山光俊, 竹本(堀)千重, 増井良治, 倉光成紀, 白水美香子, 横山茂之: “Proteome analysis of extremely thermophilic bacterium *Thermus thermophilus* HB8”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 畠山真里子: “Data-driven なシステムバイオロジーのためのシグナル伝達系の定量解析”, 第77回日本生化学会大会, 横浜, 10月(2004).
- 小長谷明彦: “生命知識科学の構想: ゲノム・フェノーム情報統合と医療への活用に向けて”, バイオグリッド研究会, (バイオグリッドセンター関西), 豊中, 11月(2004).
- 木村周平, 畠山真里子, 松村幸輝: “遺伝子ネットワークの S-system モデル同定のためのクラスタリング手法に関する考察”, バイオメディカルファジィシステム学会 2004年度年次大会, 鳥取, 11月(2004).
- 吉川澄美, 小長谷明彦: “Drug interaction ontology: inferences of possible drug interactions”, フォーマルオントロジー学際研究集会, (慶應義塾大学 21世紀 COE 人文科学研究拠点), 東京, 11月(2004).
- 吉川澄美: “バイオメディカルオントロジー: Medinfo2004からの報告”, 第1回ゲノム医療情報シンポジウム, (日本医療情報学会), 東京, 11月(2004).
- 小長谷明彦: “生命知識科学の構想: ゲノム・フェノーム情報統合と医療への活用に向けて”, 第1回ゲノム医療情報シンポジウム, (日本医療情報学会), 東京, 11月(2004).
- 小長谷明彦: “生命知識科学の構想: ゲノム・フェノーム情報統合と医療への活用に向けて”, 臨床 SNPs 研究会第7回交流会, (慶應義塾大学医学部), 東京, 11月(2004).
- 仲隆, 畠山真里子, 小長谷明彦: “MAPK カスケードにおけるリン酸化タンパク質濃度勾配形成のシミュレーション解析”, 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2004).
- 高田直樹, 末永敦, 畠山真里子, 市川美緒, 兪暁梅, 沖本憲明, 二木紀行, 成見哲, 白水美香子, 横山茂之, 泰地真弘人, 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27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2004).
- 山口和男, 辻澄香, 西内巧, 西山智明, 長谷部光泰, 吉川澄美, 小長谷明彦, 植田邦彦: “小葉類葉緑体ゲノム構造と RNA エディティング”, 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2004).
- 山口佳樹, 北川哲次, 我妻竜三, 山本知幸, 小長谷明彦: “超分散シミュレーション法による分子間相互作用の解析”, 第27回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2004).
- 小長谷明彦: “生命知識科学の構想: ゲノム・フェノーム情報統合と医療への活用に向けて”, ゲノムベイ東京プロジェクト・ゲノム健康知識科学分科会, (東京圏ライフサイエンス協議会), 東京, 12月(2004).
- 吉川澄美: “バイオメディカルオントロジーと医学ターミノロジーシステム (UMLS 等) の接点”, 第2回人工知能学会生命知識研究会 (SIG-BMK), 東京, 12月(2004).
- 小長谷明彦: “ゲノムとフェノームの統合: 知識科学の視点から”, バイオインフォマティクスの将来展望: ミレニアムゲノムプロジェクトバイオインフォマティクス分野成果報告会, (情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 生命情報・DDBJ 研究センター), 東京, 1月(2005).