次世代スーパーコンピュータの医学生物学への応用

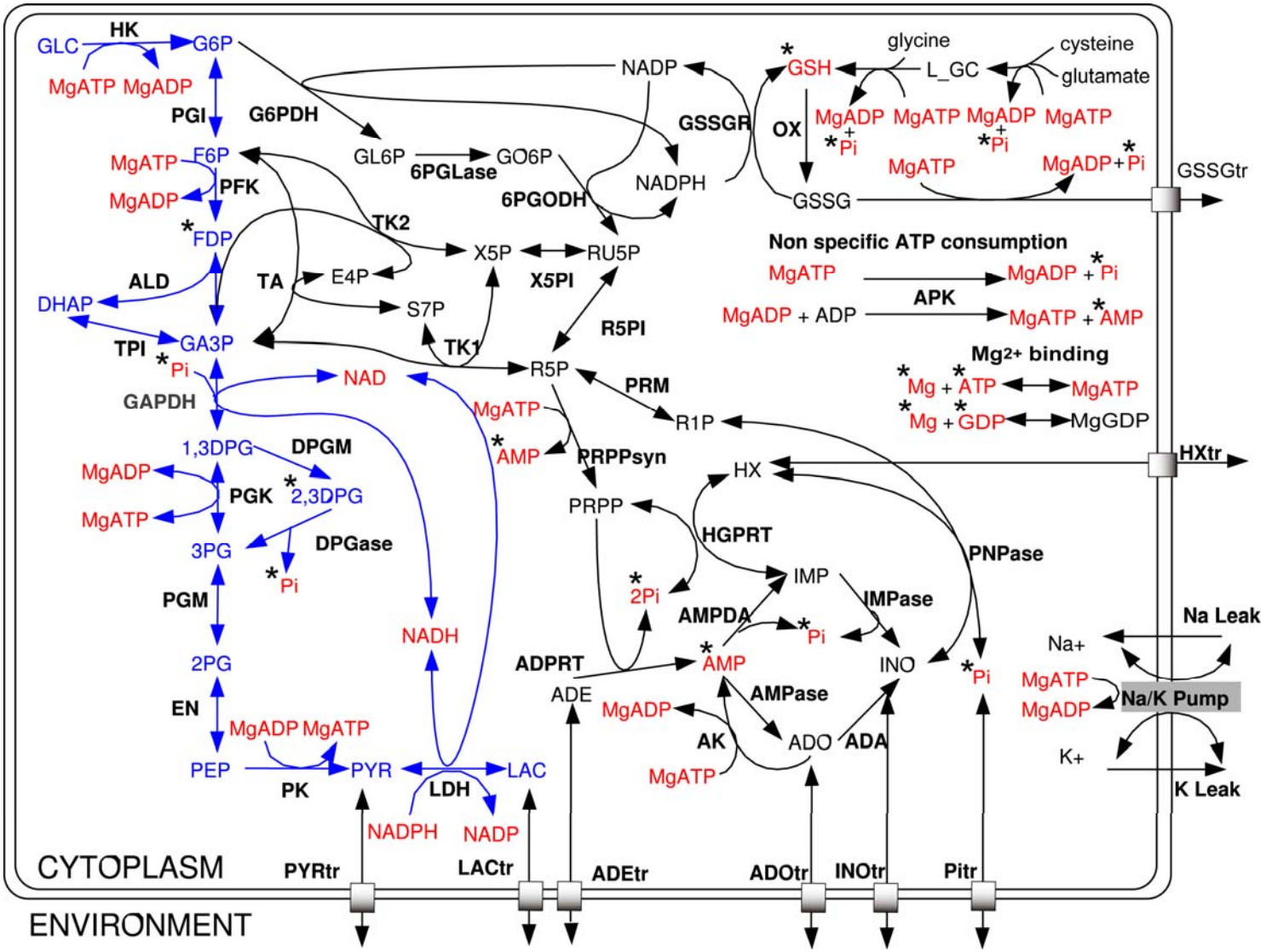
ー　実証計測により強化された大規模代謝システムモデル開発　ー

慶應義塾大学医学部
グローバルCOE生命科学
In vivo ヒト代謝システム生物学拠点リーダー

末松　誠

MEXT　ヒアリング資料　平成21年1月28日

E-cellをベースにした赤血球の大規模代謝モデルの構築

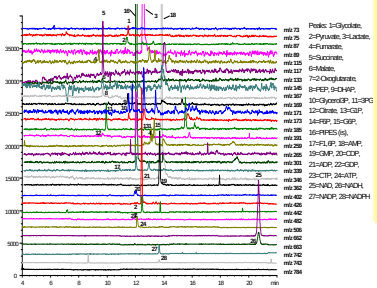


解糖系の代謝速度を調節する代謝物は必ずしも解糖系に近い生成物であるとは限らない

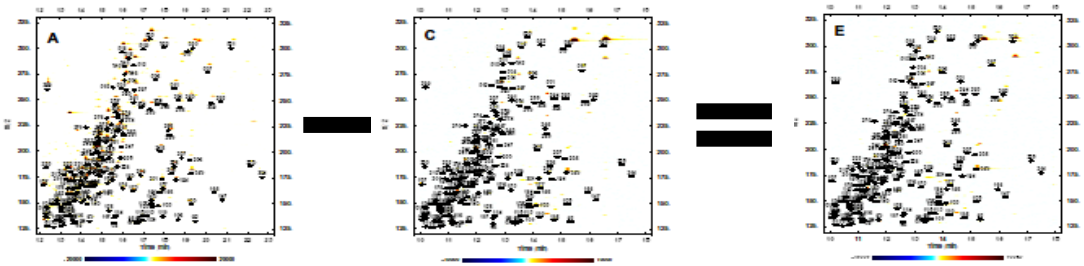
ー　大規模動的バイオシミュレーションにより結果を予測し、実証実験へ　ー

Kinoshita A, Tsukada K, et al. J Biol Chem 2007 epub February 9

CE/MS-based metabolome analysis: A powerful method to mine unknown metabolic pathways and products responding to diseases

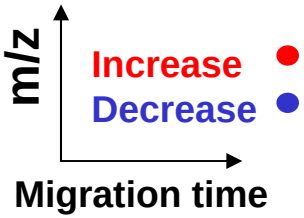


MathDAMP: **A novel software to normalize Individual CE-MS data for automatic molecular screening** (***Soga T, Baran R, Suematsu M, et al. J Biol Chem 2006***)



Disease model − Control = DMD

Metabolites listed in KEGG-DB



DMD analysis

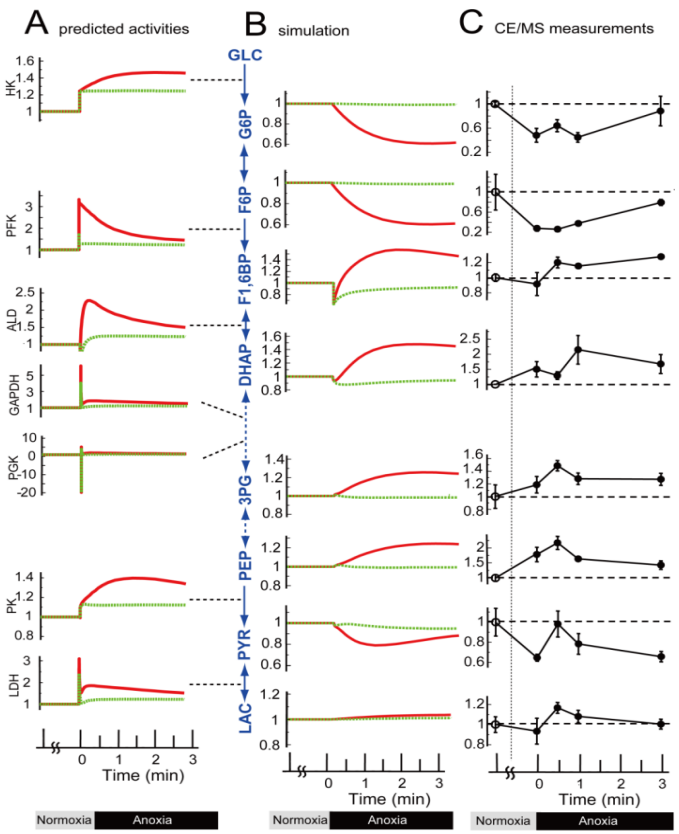
Known metabolites	**Unknown metabolites**
↓	↓
Identification in KEGG	**CE-QTOF/MS**

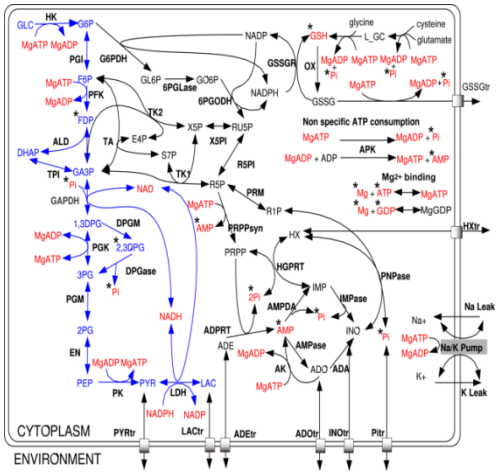
Tian J, Suematsu M and Nathan C, et al. ***PNAS 2005***
Discovery of variant TCA cycle and enzymes in Mycobacterium

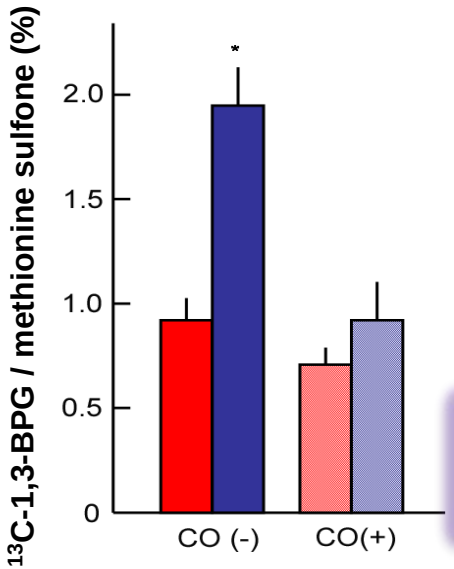
Soga T & Suematsu M, et al. ***J Biol Chem 2006***
The first liver metabolome mining stress-inducible biomarkers

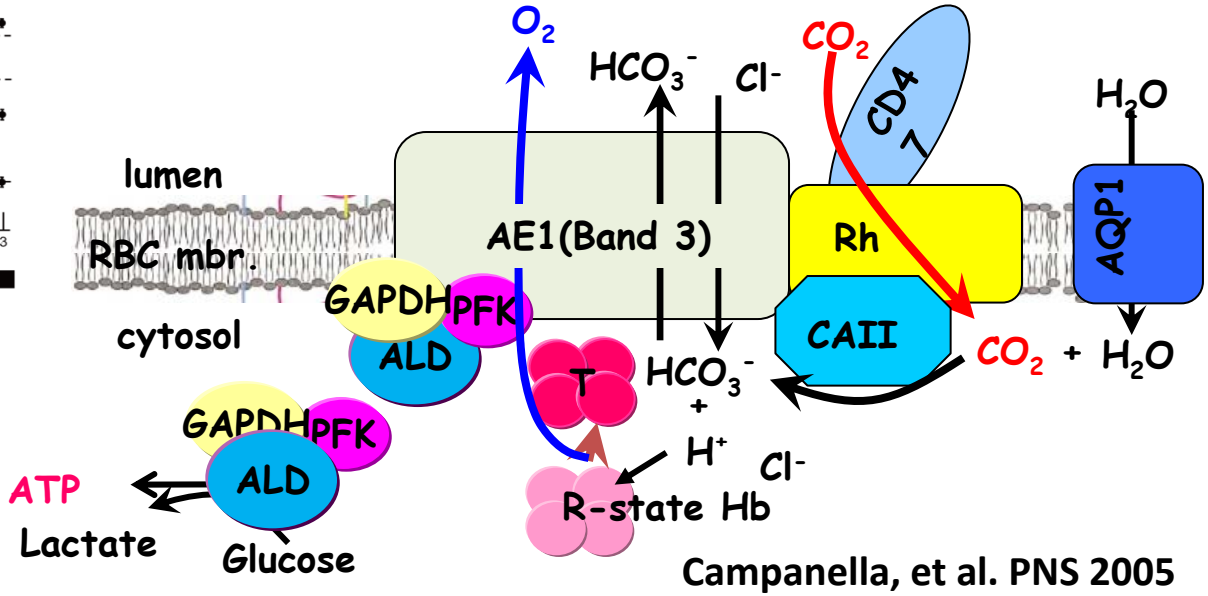
Ishii N & Soga T, et al. ***Science 2007***
Robustness of metabolism in the systematic gene-targeted E. coli

Kinoshita A & Suematsu M, et al. ***J Biol Chem 2007***
Hypoxia-induced RBC metabolic remodeling: Prediction by E-cell biosimulation and demonstration by metabolome







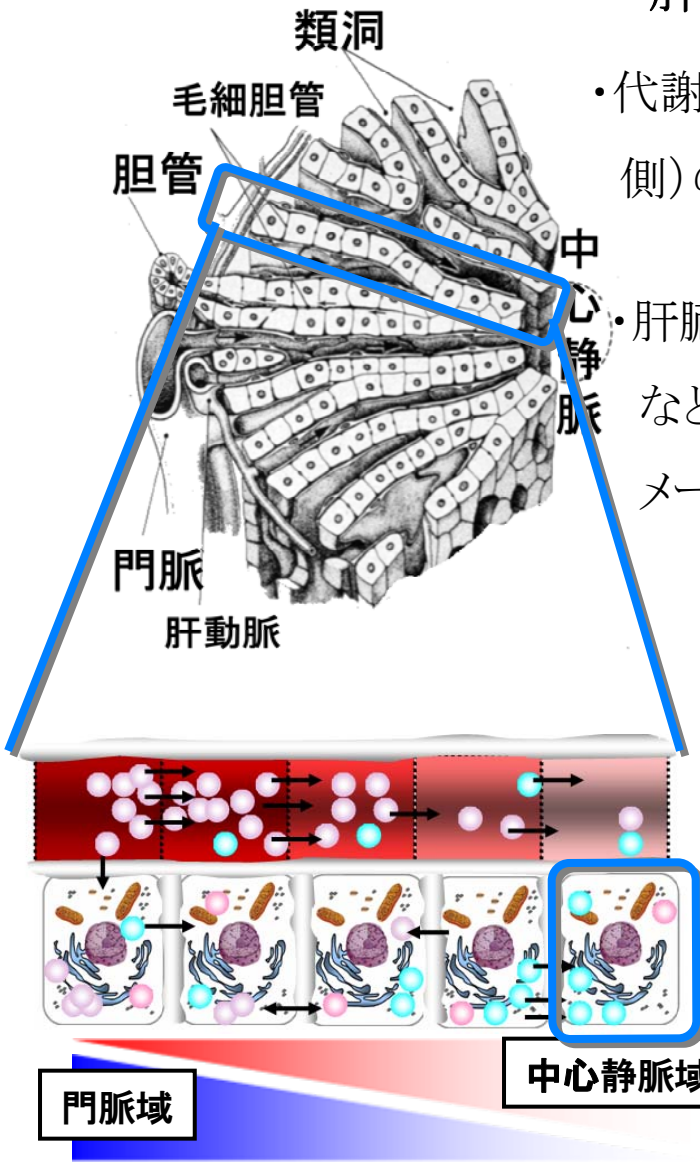


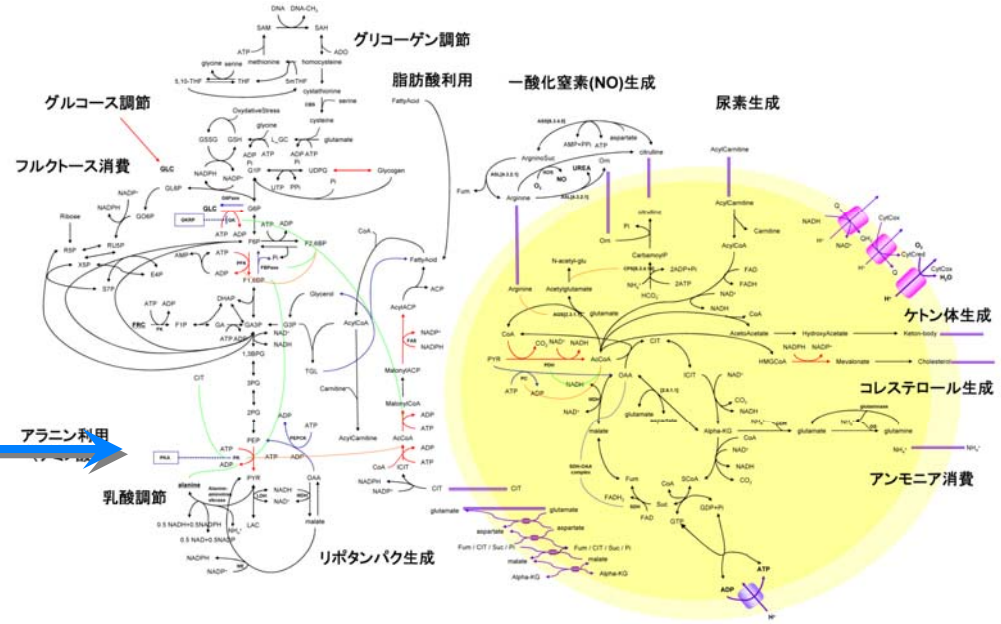
Campanella, et al. PNS 2005
Kinoshita, et al. J Biol Chem 2007

App.1 building working hypothesis and demonstration by wet biology
Prediction by biosimulation & demonstration by metabolome

「細胞下レベルの精緻さを有する」臓器代謝システムモデル構築：なぜ肝臓か？

肝小葉＝肝臓の代謝機能の最小単位



・代謝特性の異なる門脈側（上流側）と中心静脈側（下流側）の細胞集団を個別に分離・収集して代謝解析が可能

・肝臓のエネルギー代謝・酸素濃度、低分子（有機酸など）の血液空間から胆汁への排泄動態をバイオイメージングにより定量的解析が可能