

プロジェクト名 : 統計・情報技術を駆使したゲノム多型と表現型多様性の  
の連関解析システムの開発

プロジェクトディレクター：城石俊彦

## 1. プロジェクト体制

### (1) 表現型数値計測システムの開発

研究代表者

[国立遺伝学研究所] 城石俊彦

共同研究者

[国立遺伝学研究所] 倉田のり, 春島嘉章, 田村 勝, 高田豊行, 前野哲輝,  
岡(木曾)彩子, 永口 貢, 堀内陽子, 小出 剛, 梅森十三

[国立情報学研究所] 北本朝展, 藤山秋佐夫, 佐藤真一

[統計数理研究所] 江口真透, 池田思朗, 藤澤洋徳, 川崎能典, 坂口隆之,  
Nurul Haque Mollah

[東京大学 大学院新領域創成科学研究科情報生命科学専攻] 中谷明弘, 中原達聡

[長浜バイオ大学 バイオサイエンス学科 生命情報科学コース] 阿部貴志

### (2) 生物多様性データの統計的モデリングと解析システムの開発

研究代表者

[統計数理研究所] 栗木 哲

共同研究者

[統計数理研究所] 江口真透, 川崎能典, 坂口隆之, 種村正美, 田村義保, 土谷隆,  
藤澤洋徳, Nurul Haque Mollah, 奥田将己, Dou Xiaoling,  
田中英希

[国立遺伝学研究所] 杉本大樹, 小出剛, 岡彩子, 城石俊彦, 田村勝, 春島嘉章,  
高田豊行, 前野哲輝, 細谷正樹

[東京大学] 原尚幸\*

[九州大学] 二宮嘉行\*

## 2. これまでの研究進捗及び主要成果

[研究進捗]

### (1) サブテーマ1

課題 a. 3D 画像による生体再構築と生体内部の自動計測法の開発(北本、藤山、佐藤、高田、  
中谷、中原、阿部、城石、田村(勝))：マウス脂肪領域判定について、画像のピク  
セル間に定義したネットワーク形状の解析に基づく ActCuts 法を開発した。

ActScan 法と比較して皮下脂肪と内臓脂肪の判定に関して精度向上を確認した。

課題 b. マウスエネルギー代謝関連表現型計測法の開発(高田、前野、城石)：JF1 系統と  
B6 系統の F2 世代個体を用いたエネルギー代謝関連形質の QTL 解析を行い、全ゲノ  
ムの 30 か所以上に高い LOD 値(2.5 以上)を示す QTL を検出した。

課題 c. イネ穂形質・ストレス耐性の系統データ収集と遺伝子発現データとの相関解析法の  
開発(倉田、春島、堀内、久保、江口、藤澤)：野生イネ46系統で穂形質情報を収

集した。野生イネ 0. rufipogon由来系統の形質情報の収集を行い、アレイ用サンプル個体を整備した。

課題d. マイクロアレイによるイネ・マウス遺伝子発現データの統計解析システムの開発(藤澤、江口、池田(思)、坂口、高田、岡(木曾)、城石、倉田、春島、堀内、久保): 前年度に開発した発現及び塩基多型の同時検出法(SNEP: Simultaneous detection of nucleotide and expression polymorphisms)を改良した結果、検出率や擬陽性などのパフォーマンスが改善され、platform strain でない場合にも対応可能となった。

## (2) サブテーマ2

課題 a. フーリエ記述子を用いた形態多様性データの統計的モデリング(田村、江口、城石、Mollah, 田中, 細谷): 新たな部分形状記述子として protrusion フーリエ記述子(PFD)を提案した。従来のTFDによる方法と比較して、PFDの方が特徴抽出能力で優れていることが判明した。また、F2交配世代(計207匹)のマウスを用い下顎骨の部分形状の遺伝解析を行い、異なる部位に対して形に影響を与える遺伝子座を検出した。

課題 b. c. マウス社会行動の統計的モデリング(小出、杉本、土谷、種村); 多変量時系列モデルによるマウス自発行動の特徴抽出(川崎、小出、杉本): マウスの10分間の社会行動について、24系統で合計461ペアについての基礎データを基に、2個体の移動時系列データから方向相互作用のパラメータを尤度推定するためのアルゴリズムの改良を行った。また、マウスの時系列移動行動データから各時点での2個体の状態を行動項目として分類し、得られた「状態の時系列」にマルコフモデルをあてはめて、そのマルコフ行列を用いて社会性を評価する方法の確立を進めた。

課題 d. 生殖隔離障壁に関わるエピスタシスの統計学的検出と多重性調整(栗木、藤澤、倉田、春島、岡、城石): 分離をゆがめる生殖隔離障壁遺伝子座間相互作用の遺伝的モデルを浸透度やヘテロ型の致死率がホモ型の時に比べ半分になる場合を考慮して、一般的な場合に拡張した。

課題e. QTL解析法の最適化(栗木、江口、藤澤、坂口、Mollah, Dou, 城石、前野、高田、岡、小出、杉本): 最小ダイバージェンス法を適用したQTL解析で、外れ値に対して安定した解析結果が得られた。また影響分析により、結論に対して大きな影響を与える個体を特定することができ、QTL解析が導いた結論の信頼性を向上させることができた。

## [主要成果]

### (1) サブテーマ1

課題a. CT画像から皮下と内臓の脂肪を効果的に分離するための新規アルゴリズム(ActCuts法)を開発した。

課題b. マウス汎用系統と日本産亜種系統のF2集団から肥満関連QTLを検出した。

課題c. イネ多系統の穂形質・多年生形質の系統別データを取得した。

課題d. 遺伝子発現とSNPを同時に検出するプログラム“SNEP”を改良した。

### (2) サブテーマ2

課題 a. 部分的形状を記述する新しい protrusion フーリエ記述子(PFD)を提案した。

課題 b, c. マウスの10分間の社会行動について、24系統で合計461ペアについて基礎データを収集した。2個体の移動時系列データから方向相互作用のパラメータを尤度

推定するためのアルゴリズム改良、マルコフ行列を用いたマウス社会性評価法を開発した。

課題 d. 分離をゆがめる生殖隔離障壁遺伝子座間相互作用の遺伝的モデルを浸透度やヘテロ型の致死率を考慮したより一般的な場合に拡張した。

課題 e. 外れ値に対してロバーストな最小ダイバージェンス法を適用したQTL解析法を開発した。影響分析によりQTL解析が導いた結論の信頼性を向上させることができることを示した。

### 3. 研究経費

平成17年度実績： 157,820 千円

平成18年度実績： 135,170 千円

平成19年度実績： 118,770 千円

平成20年度実績： 137,750 千円

### 4. 平成20年度の研究成果

#### (1) 成果物（知見・成果物・知的財産権等）

1. 皮下脂肪・内蔵脂肪を分離する新規アルゴリズム ActCuts
2. マウス脂肪蓄積を制御する QTL データ
3. イネ穂形成・多年生形質の系統別データ
4. 遺伝子発現・SNP 同時検出用のプログラム SNEP の改良版

#### (2) 成果発表等

##### <論文発表>

##### [学術論文]

1. Ito, N. and Kurata, N. Disruption of KNOX gene suppression in leaf by introducing its cDNA in rice. *Plant Science*. 174: 279-289. 2008.
2. Thirumurugan, T., Ito, Y., Kubo, T., Serizawa, A. and Kurata, N. Identification, characterization and interaction of HAP family genes in rice. *Mol Gen Genomics*. 279: 279-289. 2008.
3. Suzuki, T., Eiguchi, M., Kumamaru T., Satoh, H., Matsusaka, H., Moriguchi, K. and Kurata, N. MNU-induced mutant pools and high performance TILLING enable finding of any gene mutation in rice. *Mol Gen Genomics*. 279:213-223. 2008.
4. Suwabe, K. Suzuki, G. Takahashi, H. Shiono, K. Endo, M. Yano, K. Fujita, M. Masuko, H. Saito, H. Fujioka, T. Kaneko, F. Kazama, T. Mizuta, Y. Separated transcriptomes of male gametophyte and tapetum in rice: validity of a laser microdissection (LM) microarray. *Plant Cell Physiol*. 49:1407-1416. 2008.
5. Hobo, T. Suwabe, K. Aya, K. Suzuki, G. Yano, K. Ishimizu, T. Fujita, M. Kikuchi, S. Hamada, K. Miyano, M. Fujioka, T. Kaneko, F. Kazama, T. Mizuta, Y. Takahashi, H. Shiono, K. Nakazono, M. Tsutsumi, N. Nagamura, Y. Kurata, N. Watanabe, M. Matsuoka, M. Various spatiotemporal expression profiles of anther-expressed genes in rice. *Plant Cell Physiol*. 49:1417-1428. 2008.

7. Araki K, Takeda N, Yoshiki A, Obata Y, Nakagata N, Shiroishi T, Moriwaki K, Yamamura K. Establishment of germline-competent embryonic stem cell lines from the MSM/Ms strain. *Mamm Genome*. 2009 20(1): 14-20.
8. Sakuraba Y, Kimura T, Masuya H, Noguchi H, Sezutsu H, Takahashi KR, Toyoda A, Fukumura R, Murata T, Sakaki Y, Yamamura M, Wakana S, Noda T, Shiroishi T, Gondo Y. Identification and characterization of new long conserved noncoding sequences in vertebrates. *Mamm Genome*. 2008 19(10-12): 703-712.
9. Kaminuma E, Masuya H, Miura I, Motegi H, Takahashi KR, Nakazawa M, Matsui M, Gondo Y, Noda T, Shiroishi T, Wakana S, Toyoda T. Objective evaluation measures of genetic marker selection in large-scale SNP genotyping. *J Bioinform Comput Biol*. 2008 6(5): 905-17.
10. Fujii T, Tamura M, Tanaka S, Kato Y, Yamamoto H, Mizushina Y, Shiroishi T. Gasdermin D (*Gsdmd*) is dispensable for mouse intestinal epithelium development. *Genesis*. 2008 46(8): 418-23.
11. Liu YH, Takahashi A, Kitano T, Koide T, Shiroishi T, Moriwaki K, Saitou N. Mosaic genealogy of the *Mus musculus* genome revealed by 21 nuclear genes from its three subspecies. *Genes Genet Syst*. 2008 83(1): 77-88.
12. Tanaka, E., Tamura, Y., Hosoya, M. and Shiroishi, T., "Protrusion Fourier Descriptor: Skeleton-based Representation of Open Curves", *Forma*, Vol. 23, 9-18, 2008.
13. Tanaka, E. and Tamura, Y., "Skeleton-based Fourier Descriptor of Open Curves", *Pacific Science Review*, Vol. 10, No. 10, 194-198, 2008.
14. Takahashi A., Shiroishi T., Koide T.: Multigenic factors associated with a hydrocephalus-like phenotype found in inter-subspecific consomic mouse strains. *Mammalian Genome*, 29:333-338, 2008.
15. Takahashi A., Nishi A., Ishii A., Shiroishi T., Koide T.: Systematic analysis of emotionality in consomic mouse strains established from C57BL/6J and wild-derived MSM/Ms. *Genes, Brain and Behavior*. 7:849-858, 2008.
16. Kawakita, M., Eguchi, S., Boosting method for local learning in statistical pattern recognition. *Neural Computation* 20, 2792-2838 (Nov., 2008)
17. Fujisawa, H., Eguchi, S., Robust parameter estimation with a small bias against heavy contamination. *Journal of Multivariate Analysis* 99, 2053-2081 (Oct., 2008)
18. Takenouchi, T., Eguchi, S., Murata, N., Kanamori, T., Robust Boosting Algorithm Against Mislabeling in Multiclass Problems. *Neural Computation* 20, 1596-1630 (June, 2008)

#### 〔会議録〕

1. 渡辺正夫, 倉田のり 国立遺伝学研究所研究会「高等植物の生殖過程を制御する因子の多様性と生殖隔離」, 国立遺伝学研究所, 2008年11月5日-6日, 三島.
2. 長戸康郎, 倉田のり 国立遺伝学研究所研究会「イネ分子遺伝学の新展開」, 国立遺伝学研究所, 2008年12月19-20日, 三島
3. Mollah, Md. Nurul Haque, Eguchi, Shinto Robust Composite Interval Mapping for QTL

Analysis by Minimum  $\beta$ -Divergence Method. IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine 2008, 115-120, 978-0-7695-3452-7, 2008.11

〔解説・総説〕

1. Koide T, Catanesi CI, Nishi A, Shiroishi T, Kasai S, Ikeda K, Takahashi A. Systematic mapping of pain-related QTL using consomic mouse strains: Advantage of using wild-derived strains. *Brain Res J.* in press.
2. 栗木 哲「QTL解析の統計モデルと検定の多重性調整」, 21世紀の統計科学, II, 小西貞則, 国友直人(編), 東京大学出版会, 東京, 315-356, 2008.7

<会議発表等>

〔招待講演〕

1. 城石俊彦: マウス亜種間コンソミック系統によるゲノム機能解析. 第44回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 2008年11月22日, 出雲.
2. 城石俊彦: 糖尿病研究における forward genetics アプローチ. 第1回疾患モデルシンポジウム, 2008年12月3日, 東京.
3. 江口 真透. タンパク質構造と進化と情報幾何. 数理研短期共同研究集会「離散力学系の分子細胞生物学への応用数理」. 京都, 日本. 2009.1.8
4. Eguchi, Shinto. Information divergence geometry and its application to machine learning. The 1st MSJ-SI, Probabilistic Approach to Geometry, Kyoto, Japan. 2008.8.4

〔一般講演〕

1. Horiuchi Y., Harushima Y., Mochizuki T., Fujisawa H., Eguchi., Kawakita M., Kurata N. Detection of nucleotide and expression polymorphisms between rice strains using affymetrix rice genome array. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
2. Harushima Y., Kuriki S., Mizuta Y., Kurata N. Detection of pairs of interactive reproductive barriers in rice. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
3. Mizuta Y., Harushima Y., Kurata N. Positional cloning of a pair of interactive genes causing reproductive barrier in the hybrid pollen of rice. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
4. Harushima Y., Yano M., Kurata N. Identification of a reproductive barrier working in the process of pollen competition in rice. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
5. Tsuda K., Ito Y., Miyao A., Hirochika H., Kurata N. Identification and analysis of rice mutants misexpressing NKOX genes in leaves. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
6. Takada, T., Ebata, T., Shin-I, T., Narita, T., Abe, K., Sakaki, Y., Toyoda, A., Obata, Y., Moriwaki, K., Kohara, Y., Shiroishi, T. Two wave intersubspecific introgression built up genome framework of the classical laboratory mouse strains. 22th

- International Mammalian Genome Conference, 2008. 11.2-5, Prague, Czech Republic.
7. Takada, T., Mita, A., Maeno, A., Moriwaki, K., Yonekawa, H., Shiroishi, T. Mouse inter-subspecific consomic strains uncovers additive and non-additive genetic effects on complex traits. 22th International Mammalian Genome Conference, 2008. 11.2-5, Prague, Czech Republic.
  8. Takada, T., Mita, A., Moriwaki, K., Yonekawa, H., Shiroishi, T. Mouse inter-subspecific consomic strains for the study of energy metabolism-related traits. CBI Annual Meeting 2008 International Symposium, 2008. 10.22-24, Tokyo, Japan.
  9. Oka, A., Takagi, N., Moriwaki, K., and Shiroishi, T. Genetic Study of the Reproductive Isolation between Two Mouse Subspecies, *Mus musculus domesticus* and *M. m. molossinus* XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
  10. Tanaka, E. and Tamura, Y. "Skeleton-based Fourier Descriptor of Open Curves" APCOM2008, Kokushikan University, September 3, 2008
  11. Takahashi, A., Sugimoto, H., Kimura, S., Tomihara, K., Tsuchiya, T., Kakihara, S., Tanemura, M., Shiroishi, T., Koide, T.: Complex genetic architecture of social interaction and aggressive behavior clarified using consomic strains derived from MSM and C57BL/6. *22nd International Mammalian Genome Conference*, Prague, November 2-5, 2008.
  12. Takahashi, A., Tomihara, K, Shiroishi, T., Koide, T.: Genetic analysis of inter-male aggression using consomic mouse strains established from C57BL/6J and MSM. *10th Annual Meeting of the International Behavioural and Neural Genetics Society*, Portland, May 5-9, 2008.
  13. Kuriki, S., Harushima, Y., Fujisawa, H., and Kurata, N., Multiplicity Adjustments in Detecting Reproductive Barriers caused by Loci Interactions, BIRS Workshop 09w5040 Random Fields and Stochastic Geometry, 2009.2.26, Banff, Canada
  14. Md. Nurul H.M., Eguch, S., Robust QTL Analysis by the Minimum  $\beta$ -Divergence Method. International Association for Statistical Computing 2008, Yokohama, 2008.12.6
  15. Pritchard, M., Eguchi, S. Finding Optimal Gene Set for Classification from Multiple Predictive Gene Sets. International Association for Statistical Computing, Yokohama, 2008.12.6
  16. 米田典央, 倉田のり, 野々村賢一「減数分裂第一分裂前期に特異的な染色体挙動の観察」イネ遺伝学・分子生物学ワークショップ2008, 九州大学, 2008年7月5日, 福岡.
  17. 水多陽子, 春島嘉章, 倉田のり「イネ亜種間交雑で生殖的隔離障壁となる重複遺伝子の解析」日本育種学会114回講演会, 滋賀県立大学, 2008年10月11日, 彦根.
  18. 津田勝利, 伊藤幸博, 宮尾安藝雄, 廣近洋彦, 倉田のり「イネのシュート形成における極長鎖脂肪酸(LCFA)の機能解析」日本育種学会114回講演会, 滋賀県立大学, 2008年10月11日, 彦根.
  19. 久保貴彦, 水多陽子, 新濱充, 春島嘉章, 倉田のり「イネ生殖隔離機構の解析から見えてくるもの」国立遺伝学研究所研究会「高等植物の生殖過程を制御する因子の多様性と生殖隔離」, 国立遺伝学研究所, 2008年11月5日, 三島.
  20. 望月孝子, 菊池俊介, 濱田和輝, 加藤大貴, 大木伸彦, 藤田雅丈, 堀内陽子, 倉田のり,

- 矢野健太郎「OryzeExpress：イネのゲノム・アノテーションとオミックス統合データベース」第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会大会 合同大会，神戸ポートアイランド，2008年12月10日，神戸。
21. 津田勝利，伊藤幸博，倉田のり「イネにおけるKNOX遺伝子を介したSAMの維持および葉の分化の研究」国立遺伝学研究所研究会「イネ分子遺伝学の新展開」，国立遺伝学研究所，2008年12月20日，三島。
  22. 高田豊行，三田晃彦，森脇和郎，米川博通，城石俊彦：マウス亜種間コンソミック系統群を用いた肥満関連表現型の遺伝解析。日本遺伝学会，2008，9.3-5，名古屋。
  23. 高田豊行，三田晃彦，森脇和郎，米川博通，城石俊彦：マウス亜種間コンソミック系統群を用いたエネルギー代謝関連形質の遺伝解析。第55回日本実験動物学会総会，2008，5.15-17，仙台。
  24. 岡彩子，高田幸，古関明彦，森脇和郎，城石俊彦：マウス亜種間における生殖隔離と減数分裂期のチェックポイント機構との関連。日本遺伝学会，2008，9.3-5，名古屋。
  25. 田中 英希，田村 義保「新しい開曲線記述子を用いた2次元部分形状の定量的評価」日本計算機統計学会 第22回大会，秋田文化会館，平成20年5月23日
  26. 江口 真透. バイオインフォマティクスにおける統計的課題について. 科研費研究集会「高次元データの統計解析」博多. 2008.11.21  
小森 理，江口 真透. 1クラスラベルに注目したブースティング. 統計関連学会連合大会，横浜. 2008.9.8
  27. プリチャード 真理，江口 真透. マイクロアレイにおける遺伝子選択と判別能力の関係. 統計関連学会連合大会，横浜. 2008.9.9

#### <著書等>

1. Koide T, Catanesi CI, Nishi A, Shiroishi T, Kasai S, Ikeda K, Takahashi A. Advantage of using wild-derived mouse strains for a variety of pain-related studies: Genetic diversity and new genetic tools. In: *Acute Pain* (Columbus F, ed), Nova Science Publishers, New York, in press.
2. Eguchi, S. Information Divergence Geometry and the Application to Statistical Machine Learning. Eds. Frank Emmert-Streib and Matthias Dehmer 'Information Theory and Statistical Learning', Springer, New York, 10.1007/978-0-387-84816-7\_13

プロジェクト名：統計・情報技術を駆使したゲノム多型と表現型多様性の連関解析システムの開発

サブテーマ名：表現型数値計測システムの開発

## 1. プロジェクト体制

研究代表者

[国立遺伝学研究所系統生物研究センター] 城石俊彦

共同研究者

[国立遺伝学研究所] 倉田のり, 春島嘉章, 田村 勝, 高田豊行, 前野哲輝,  
岡(木曾)彩子, 永口 貢, 堀内陽子, 小出 剛, 梅森十三

[国立情報学研究所] 北本朝展, 藤山秋佐夫, 佐藤真一

[統計数理研究所] 江口真透, 池田思朗, 藤澤洋徳, 川崎能典, 坂口隆之, Nurul  
Haque Mollah

[東京大学 大学院新領域創成科学研究科情報生命科学専攻] 中谷明弘, 中原達聡

[長浜バイオ大学 バイオサイエンス学科 生命情報科学コース] 阿部貴志

## 2. これまでの研究進捗及び主要成果

[研究進捗]

課題 a. 3D 画像による生体再構築と生体内部の自動計測法の開発(北本、藤山、佐藤、高田、中谷、中原、阿部、城石、田村(勝))：マウス個体を用いた脂肪領域判定について、画像のピクセル間に定義したネットワーク形状の解析に基づく ActCuts 法を開発した。前年度までに開発した ActScan 法と比較して皮下脂肪と内臓脂肪の判定に関して 10%程以上の精度向上を確認した。

課題 b. マウスエネルギー代謝関連表現型計測法の開発(高田、前野、城石)：日本産亜種由来 JF1 系統と汎用近交系統 B6 の F2 世代個体を用い、雌雄計 171 匹のエネルギー代謝関連表現型の収集および QTL 解析を行った。その結果、性染色体を除く全ゲノムの 30 か所以上に表記表現型に関する高い LOD 値 (2.5 以上) を示す領域を検出することができた。

課題 c. イネ穂形質・ストレス耐性の系統データ収集と遺伝子発現データとの相関解析法の開発(倉田、春島、堀内、久保、江口、藤澤)：野生イネコアコレクション46系統で穂形質(穂型、穎花長、葯長、粒重、1穂穎花数、稔性)情報を収集した。イネ栽培種の祖先種である野生イネ *O. rufipogon* に的を絞り、穂形質および多年生特性についての系統別形質情報の収集し、アレイ用サンプルを個体別に整備した。

課題 d. マイクロアレイによるイネ・マウス遺伝子発現データの統計解析システムの開発(藤澤、江口、池田(思)、坂口、高田、岡(木曾)、城石、倉田、春島、堀内、久保)：Affymetrix 社のイネ及びマウス Expression array を用い、アレイ設計と異なる系統の遺伝子発現と塩基多型を区別して検出するシステムの開発・最適化を行った。前年度に基本開発した発現及び塩基多型の同時検出法 (SNEP: Simultaneous detection of nucleotide and expression polymorphisms) を改良した結果、検出率や擬陽性などのパフォーマンスが改善され、platform strain でない場合にも対応可能となり、過去の方法よりも優れた結果を得られた。



[主要成果]

- 課題a. CT画像から皮下と内臓の脂肪をさらに効果的に分離するためのアルゴリズム (ActCuts法) を開発した。
- 課題b. マウス汎用系統と日本産亜種系統のF2集団から肥満関連QTLを検出した。
- 課題c. イネ栽培種の遠縁、近縁野生種、祖先野生イネ系統を用いて、穂形質・多年生形質の系統別データを取得した。
- 課題d. 種内および亜種間のSNPを考慮して遺伝子発現及び塩基配列多型を同時に検出する手法を搭載したプログラム“SNEP”を開発した。

3. 研究成果

- 平成17年度実績： 157,820千円 (プロジェクト全体予算)
- 平成18年度実績： 115,370千円
- 平成19年度実績： 94,210千円
- 平成20年度実績： 111,750千円

4. 平成20年度の研究成果

<論文発表>

[学術論文]

1. Ito, N. and Kurata, N. Disruption of KNOX gene suppression in leaf by introducing its cDNA in rice. *Plant Science*. 174: 279-289. 2008.
2. Thirumurugan, T., Ito, Y., Kubo, T., Serizawa, A. and Kurata, N. Identification, characterization and interaction of HAP family genes in rice. *Mol Gen Genomics*. 279: 279-289. 2008.
3. Suzuki, T., Eiguchi, M., Kumamaru T., Satoh, H., Matsusaka, H., Moriguchi, K. and Kurata, N. MNU-induced mutant pools and high performance TILLING enable finding of any gene mutation in rice. *Mol Gen Genomics*. 279:213-223. 2008.
4. Suwabe, K. Suzuki, G. Takahashi, H. Shiono, K. Endo, M. Yano, K. Fujita, M. Masuko, H. Saito, H. Fujioka, T. Kaneko, F. Kazama, T. Mizuta, Y. Separated transcriptomes of male gametophyte and tapetum in rice: validity of a laser microdissection (LM) microarray. *Plant Cell Physiol*. 49:1407-1416. 2008.
5. Hobo, T. Suwabe, K. Aya, K. Suzuki, G. Yano, K. Ishimizu, T. Fujita, M. Kikuchi, S. Hamada, K. Miyano, M. Fujioka, T. Kaneko, F. Kazama, T. Mizuta, Y. Takahashi, H. Shiono, K. Nakazono, M. Tsutsumi, N. Nagamura, Y. Kurata, N. Watanabe, M. Matsuoka, M. Various spatiotemporal expression profiles of anther-expressed genes in rice. *Plant Cell Physiol*. 49:1417-1428. 2008.
6. Eiki Tanaka, Yoshiyasu Tamura, Masaki Hosoya and Toshihiko Shiroishi. Protrusion Fourier Descriptor: Skeleton-based Representation of Open Curves. *Forma*, 23, 9-18, 2008.
7. Araki K, Takeda N, Yoshiki A, Obata Y, Nakagata N, Shiroishi T, Moriwaki K, Yamamura K. Establishment of germline-competent embryonic stem cell lines from the MSM/Ms strain. *Mamm Genome*. 2009 20(1): 14-20.

8. Sakuraba Y, Kimura T, Masuya H, Noguchi H, Sezutsu H, Takahasi KR, Toyoda A, Fukumura R, Murata T, Sakaki Y, Yamamura M, Wakana S, Noda T, Shiroishi T, Gondo Y. Identification and characterization of new long conserved noncoding sequences in vertebrates. *Mamm Genome*. 2008 19(10-12): 703-712.
9. Kaminuma E, Masuya H, Miura I, Motegi H, Takahasi KR, Nakazawa M, Matsui M, Gondo Y, Noda T, Shiroishi T, Wakana S, Toyoda T. Objective evaluation measures of genetic marker selection in large-scale SNP genotyping. *J Bioinform Comput Biol*. 2008 6(5): 905-17.
10. Fujii T, Tamura M, Tanaka S, Kato Y, Yamamoto H, Mizushina Y, Shiroishi T. Gasdermin D (*Gsdmd*) is dispensable for mouse intestinal epithelium development. *Genesis*. 2008 46(8): 418-23.
11. Liu YH, Takahashi A, Kitano T, Koide T, Shiroishi T, Moriwaki K, Saitou N. Mosaic genealogy of the *Mus musculus* genome revealed by 21 nuclear genes from its three subspecies. *Genes Genet Syst*. 2008 83(1): 77-88.

[会議録]

1. 渡辺正夫, 倉田のり 国立遺伝学研究所研究会「高等植物の生殖過程を制御する因子の多様性と生殖隔離」, 国立遺伝学研究所, 2008年11月5日～6日, 三島.
2. 長戸康郎, 倉田のり 国立遺伝学研究所研究会「イネ分子遺伝学の新展開」, 国立遺伝学研究所, 2008年12月19～20日, 三島

<会議発表等>

[招待講演]

1. 城石俊彦: マウス亜種間コンソミック系統によるゲノム機能解析. 第44回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 2008年11月22日, 出雲.
2. 城石俊彦: 糖尿病研究における forward genetics アプローチ. 第1回疾患モデルシンポジウム, 2008年12月3日, 東京.

[一般講演]

1. Horiuchi Y., Harushima Y., Mochizuki T., Fujisawa H., Eguchi., Kawakita M., Kurata N. Detection of nucleotide and expression polymorphisms between rice strains using affymetrix rice genome array. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
2. Harushima Y., Kuriki S., Mizuta Y., Kurata N. Detection of pairs of interactive reproductive barriers in rice. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
3. Mizuta Y., Harushima Y., Kurata N. Positional cloning of a pair of interactive genes causing reproductive barrier in the hybrid pollen of rice. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
4. Harushima Y., Yano M., Kurata N. Identification of a reproductive barrier working in the process of pollen competition in rice. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.

5. Tsuda K., Ito Y., Miyao A., Hirochika H., Kurata N. Identification and analysis of rice mutants misexpressing NKOX genes in leaves. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
6. Takada, T., Ebata, T., Shin-I, T., Narita, T., Abe, K., Sakaki, Y., Toyoda, A., Obata, Y., Moriwaki, K., Kohara, Y., Shiroishi, T. Two wave intersubspecific introgression built up genome framework of the classical laboratory mouse strains. 22th International Mammalian Genome Conference, 2008. 11.2-5, Prague, Czech Republic.
7. Takada, T., Mita, A., Maeno, A., Moriwaki, K., Yonekawa, H., Shiroishi, T. Mouse inter-subspecific consomic strains uncovers additive and non-additive genetic effects on complex traits. 22th International Mammalian Genome Conference, 2008. 11.2-5, Prague, Czech Republic.
8. Takada, T., Mita, A., Moriwaki, K., Yonekawa, H., Shiroishi, T. Mouse inter-subspecific consomic strains for the study of energy metabolism-related traits. CBI Annual Meeting 2008 International Symposium, 2008. 10.22-24, Tokyo, Japan.
9. Oka, A., Takagi, N., Moriwaki, K., and Shiroishi, T. Genetic Study of the Reproductive Isolation between Two Mouse Subspecies, *Mus musculus domesticus* and *M. m. molossinus* XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
10. 米田典央, 倉田のり, 野々村賢一「減数分裂第一分裂前期に特異的な染色体挙動の観察」イネ遺伝学・分子生物学ワークショップ2008, 九州大学, 2008年7月5日, 福岡.
11. 水多陽子, 春島嘉章, 倉田のり「イネ亜種間交雑で生殖的隔離障壁となる重複遺伝子の解析」日本育種学会114回講演会, 滋賀県立大学, 2008年10月11日, 彦根.
12. 津田勝利, 伊藤幸博, 宮尾安藝雄, 廣近洋彦, 倉田のり「イネのシュート形成における極長鎖脂肪酸(LCFA)の機能解析」日本育種学会114回講演会, 滋賀県立大学, 2008年10月11日, 彦根.
13. 久保貴彦, 水多陽子, 新濱充, 春島嘉章, 倉田のり「イネ生殖隔離機構の解析から見えてくるもの」国立遺伝学研究所研究会「高等植物の生殖過程を制御する因子の多様性と生殖隔離」, 国立遺伝学研究所, 2008年11月5日, 三島.
14. 望月孝子, 菊池俊介, 濱田和輝, 加藤大貴, 大木伸彦, 藤田雅丈, 堀内陽子, 倉田のり, 矢野健太郎「OryzeExpress: イネのゲノム・アノテーションとオミックス統合データベース」第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会大会 合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008年12月10日, 神戸.
15. 津田勝利, 伊藤幸博, 倉田のり「イネにおけるKNOX遺伝子を介したSAMの維持および葉の分化の研究」国立遺伝学研究所研究会「イネ分子遺伝学の新展開」, 国立遺伝学研究所, 2008年12月20日, 三島.
16. 高田豊行, 三田晃彦, 森脇和郎, 米川博通, 城石俊彦: マウス亜種間コンソミック系統群を用いた肥満関連表現型の遺伝解析. 日本遺伝学会, 2008, 9.3-5, 名古屋.
17. 高田豊行, 三田晃彦, 森脇和郎, 米川博通, 城石俊彦: マウス亜種間コンソミック系統群を用いたエネルギー代謝関連形質の遺伝解析. 第55回日本実験動物学会総会, 2008, 5.15-17, 仙台.
18. 岡彩子, 高田幸, 古関明彦, 森脇和郎, 城石俊彦: マウス亜種間における生殖隔離と減数分裂期のチェックポイント機構との関連. 日本遺伝学会, 2008, 9.3-5, 名古屋.

プロジェクト名：統計・情報技術を駆使したゲノム多型と表現型多様性の連関解析システムの開発

サブテーマ名：生物多様性データの統計的モデリングと解析システムの開発

## 1. プロジェクト体制

研究代表者

[統計数理研究所] 栗木 哲

共同研究者

[統計数理研究所] 江口真透, 川崎能典, 坂口隆之, 種村正美, 田村義保, 土谷隆, 藤澤洋徳, Nurul Haque Mollah, 奥田将己, Dou Xiaoling, 田中英希

[国立遺伝学研究所] 杉本大樹, 小出剛, 岡彩子, 城石俊彦, 田村勝, 春島嘉章, 高田豊行, 前野哲輝, 細谷正樹

[東京大学] 原尚幸\*

[九州大学] 二宮嘉行\*

## 2. これまでの研究進捗及び主要成果

[研究進捗]

課題 a. フーリエ記述子を用いた形態多様性データの統計的モデリング (田村, 江口, 城石, Mollah, 田中, 細谷) : 部分形状の統計解析で部分形状の数値記述に用いられてきた開曲線記述子である接線フーリエ記述子 (TFD) は、曲線上の隣接点間の位置の差分系列のフーリエ変換でありノイズを増幅する傾向がある。そこで新たな記述子として protrusion フーリエ記述子 (PFD) を提案した。次に、2系統を起源とする F2 世代 (計 207 匹) のマウスを用い下顎骨の部分形状の遺伝解析を行った。異なる部位に対し形に影響する遺伝子が大きく異なること、さらに記述子からの曲線形状の視覚化により、各々の遺伝子の形に対する影響の仕方がそれぞれ異なることなどが分かった。

課題 b. マウス社会行動の統計的モデリング (小出, 杉本, 土谷, 種村) : (1) 基礎的データ解析 : 2 個体のマウスを同時にオープンフィールドに置いた際の 10 分間の社会行動時系列のトラッキングデータを抽出し、それらのデータに基づいて 2 個体の行動を統計数理モデルで特徴づける解析を進めた。(2) 方向データ解析 : マウス 2 個体の社会行動トラッキングデータから、2 個体同士の社会行動時系列を移動のベクトル系列に変換し、方向相互作用のパラメータを尤度推定することで移動行動の特徴を数値化している。今年度は、移動行動からベクトルを算出するアルゴリズムに改良を加え、新しく得られたマウス 24 系統 461 ペアに対する予備的解析を行った。(3) マルコフモデルによる解析 : マウス 2 個体の画像データから目視によりマウスの状態を 5 つに分類した状態時系列を解析し、この時系列にマルコフ行列をあてはめて得られる遷移行列の各要素の重みつき和によって、適切な行動の社会性の尺度が構築できることを確認した。

課題 c. 多変量時系列モデルによるマウス自発行動の特徴抽出 (川崎, 小出, 杉本) : マウスの自発行動を記録したデータは非負整数値による計数時系列で極めてゼロが多く、上下の非対称性が強い。興味があるのは活動期の短期的変動の特徴であるので、

1 分値で計数 0 は欠測として非ゼロのデータを対数・巾関数等で線形化し、欠測値を許す線形ガウス型カルマンフィルタで、日周期まわりの自己回帰モデルをあてはめることにより、特徴的な活動周波数を推定する方法を研究した。

課題 d. 生殖隔離障壁に関わるエピスタシスの統計学的検出と多重性調整（栗木，藤澤，倉田，春島，岡，城石）：致死遺伝子相互作用の遺伝的モデルについて浸透度等を考慮した一般化、正逆戻し交雑集団を使った真の相互作用の検証を行った。また正逆戻し交雑集団から観測された多数の検定統計量データについて、過去に開発された多重性調整を適用した。

課題 e. QTL 解析法の最適化（栗木，江口，藤澤，坂口，Mollah, Dou, 城石，前野，高田，岡，小出，杉本）：ロバスト QTL についても幾つかの検討を加えた。従来の方法は外れ値の影響を大きく受けることがあるが提案された手法は非常に安定した性能を示すことが示された。また、QTL 解析における影響診断の方法を検討した。単にロッドスコアのピークの大きさだけではなく、ロッドスコアが形状（単峰であるか二峰であるかなど）に影響を与える個体を、グラフィカルに図示する方法の開発を行った。

#### [主要成果]

課題 a. 新しい protrusion フーリエ記述子（PFD）を提案した。この記述子でマウスの下顎骨を分析し、遺伝子の交互作用の解析が可能であることを示した。

課題 b, c.

- (1) マウスの 10 分間の社会行動について、24 系統で合計 461 ペアについて基礎データを得た。
- (2) 461 ペアのうち、54 ペアについては、詳細な行動項目の解析を観察法により行った。
- (3) 2 個体の移動時系列データから方向相互作用のパラメータを尤度推定するためのアルゴリズムの改良を行った。
- (4) マウスの時系列移動行動データから各時点での 2 個体の状態を行動項目として分類し、得られた「状態の時系列」にマルコフモデルをあてはめて、そのマルコフ行列を用いて社会性を評価する方法の確立を進めた。

課題 d. 分離をゆがめる生殖隔離障壁遺伝子座間相互作用の遺伝的モデルを浸透度やヘテロ型の致死率がホモ型の時に比べ半分になる場合を考慮したより一般的な場合に拡張した。

課題 e. 最小ダイバージェンス法を QTL に適用した。外れ値に対して安定した解析結果が得られた。また影響分析により、結論に対して大きな影響を与える個体を特定することができた。影響分析により検出されたデータを再吟味することにより、QTL 解析が導いた結論の信頼性を向上させることができる。

### 3. 研究経費

平成 17 年度実績： 157,820 千円（プロジェクト全体予算）

平成 18 年度実績： 18,800 千円

平成 19 年度実績： 24,560 千円

平成 20 年度実績： 25,000 千円

#### 4. 平成20年度の研究成果

##### <論文発表>

##### [学術論文]

1. Tanaka, E., Tamura, Y., Hosoya, M. and Shiroishi, T., "Protrusion Fourier Descriptor: Skeleton-based Representation of Open Curves", *Forma*, Vol. 23, 9-18, 2008.
2. Tanaka, E. and Tamura, Y., "Skeleton-based Fourier Descriptor of Open Curves", *Pacific Science Review*, Vol. 10, No. 10, 194-198, 2008.
3. Takahashi A., Shiroishi T., Koide T.: Multigenic factors associated with a hydrocephalus-like phenotype found in inter-subspecific consomic mouse strains. *Mammalian Genome*, 29:333-338, 2008.
4. Takahashi A., Nishi A., Ishii A., Shiroishi T., Koide T.: Systematic analysis of emotionality in consomic mouse strains established from C57BL/6J and wild-derived MSM/Ms. *Genes, Brain and Behavior*. 7:849-858, 2008.
5. Ito, N. and Kurata, N. Disruption of KNOX gene suppression in leaf by introducing its cDNA in rice. *Plant Science*. 174: 279-289. 2008.
6. Thirumurugan, T., Ito, Y., Kubo, T., Serizawa, A. and Kurata, N. Identification, characterization and interaction of HAP family genes in rice. *Mol Gen Genomics*. 279: 279-289. 2008.
7. Suzuki, T., Eiguchi, M., Kumamaru T., Satoh, H., Matsusaka, H., Moriguchi, K. and Kurata, N. MNU-induced mutant pools and high performance TILLING enable finding of any gene mutation in rice. *Mol Gen Genomics*. 279:213-223. 2008.
8. Suwabe, K. Suzuki, G. Takahashi, H. Shiono, K. Endo, M. Yano, K. Fujita, M. Masuko, H. Saito, H. Fujioka, T. Kaneko, F. Kazama, T. Mizuta, Y. Separated transcriptomes of male gametophyte and tapetum in rice: validity of a laser microdissection (LM) microarray. *Plant Cell Physiol*. 49:1407-1416. 2008.
9. Hobo, T. Suwabe, K. Aya, K. Suzuki, G. Yano, K. Ishimizu, T. Fujita, M. Kikuchi, S. Hamada, K. Miyano, M. Fujioka, T. Kaneko, F. Kazama, T. Mizuta, Y. Takahashi, H. Shiono, K. Nakazono, M. Tsutsumi, N. Nagamura, Y. Kurata, N. Watanabe, M. Matsuoka, M. Various spatiotemporal expression profiles of anther-expressed genes in rice. *Plant Cell Physiol*. 49:1417-1428. 2008.
10. Kawakita, Masanori., Eguchi, Shinto., Boosting method for local learning in statistical pattern recognition. *Neural Computation* 20, 2792-2838 (Nov., 2008)
11. Fujisawa, Hironori., Eguchi, Shinto., Robust parameter estimation with a small bias against heavy contamination. *Journal of Multivariate Analysis* 99, 2053-2081 (Oct., 2008)
12. Takenouchi, Takashi., Eguchi, Shinto., Murata, Noboru., Kanamori, Takafumi., Robust Boosting Algorithm Against Mislabeling in Multiclass Problems. *Neural Computation* 20, 1596-1630 (June, 2008)

〔会議録〕

1. 渡辺正夫, 倉田のり 国立遺伝学研究所研究会「高等植物の生殖過程を制御する因子の多様性と生殖隔離」, 国立遺伝学研究所, 2008年11月5日～6日, 三島.
2. 長戸康郎, 倉田のり 国立遺伝学研究所研究会「イネ分子遺伝学の新展開」, 国立遺伝学研究所, 2008年12月19～20日, 三島
3. Mollah, Md. Nurul Haque, Eguchi, Shinto Robust Composite Interval Mapping for QTL Analysis by Minimum  $\beta$ -Divergence Method. IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine 2008, 115-120, 978-0-7695-3452-7, 2008.11

〔解説・総説〕

3. Koide T, Catanesi CI, Nishi A, Shiroishi T, Kasai S, Ikeda K, Takahashi A. Systematic mapping of pain-related QTL using consomic mouse strains: Advantage of using wild-derived strains. *Brain Res J.* in press.
4. 栗木 哲「QTL解析の統計モデルと検定の多重性調整」, 21世紀の統計科学, II, 小西貞則, 国友直人(編), 東京大学出版会, 東京, 315-356, 2008.7

〔研究ノート〕

〔その他〕

<会議発表等>

〔招待講演〕

1. 江口 真透. タンパク質構造と進化と情報幾何. 数理研短期共同研究集会「離散力学系の分子細胞生物学への応用数理」. 京都, 日本. 2009.1.8
2. Eguchi, Shinto. Information divergence geometry and its application to machine learning. The 1st MSJ-SI, Probabilistic Approach to Geometry, Kyoto, Japan. 2008.8.4

〔一般講演〕

1. 田中 英希, 田村 義保「新しい開曲線記述子を用いた2次元部分形状の定量的評価」日本計算機統計学会 第22回大会, 秋田文化会館, 平成20年5月23日
2. Tanaka, E. and Tamura, Y. "Skeleton-based Fourier Descriptor of Open Curves" APCOM2008, Kokushikan University, September 3, 2008
3. Takahashi, A., Sugimoto, H., Kimura, S., Tomihara, K., Tsuchiya, T., Kakiyama, S., Tanemura, M., Shiroishi, T., Koide, T.: Complex genetic architecture of social interaction and aggressive behavior clarified using consomic strains derived from MSM and C57BL/6. *22nd International Mammalian Genome Conference*, Prague, November 2-5, 2008. (ポスター)
4. Takahashi, A., Tomihara, K., Shiroishi, T., Koide, T.: Genetic analysis of inter-male aggression using consomic mouse strains established from C57BL/6J and MSM. *10th Annual Meeting of the International Behavioural and Neural Genetics Society*, Portland, May 5-9, 2008.

5. Horiuchi Y., Harushima Y., Mochizuki T., Fujisawa H., Eguchi., Kawakita M., Kurata N. Detection of nucleotide and expression polymorphisms between rice strains using affymetrix rice genome array. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
6. Harushima Y., Kuriki S., Mizuta Y., Kurata N. Detection of pairs of interactive reproductive barriers in rice. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
7. Mizuta Y., Harushima Y., Kurata N. Positional cloning of a pair of interactive genes causing reproductive barrier in the hybrid pollen of rice. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
8. Harushima Y., Yano M., Kurata N. Identification of a reproductive barrier working in the process of pollen competition in rice. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
9. Tsuda K., Ito Y., Miyao A., Hirochika H., Kurata N. Identification and analysis of rice mutants misexpressing KNOX genes in leaves. XX International congress of Genetics, Berlin, Germany, July 12-17, 2008.
10. 米田典央, 倉田のり, 野々村賢一「減数分裂第一分裂前期に特異的な染色体挙動の観察」イネ遺伝学・分子生物学ワークショップ 2008, 九州大学, 2008年7月5日, 福岡.
11. 水多陽子, 春島嘉章, 倉田のり「イネ亜種間交雑で生殖的隔離障壁となる重複遺伝子の解析」日本育種学会 114 回講演会, 滋賀県立大学, 2008年10月11日, 彦根.
12. 津田勝利, 伊藤幸博, 宮尾安藝雄, 廣近洋彦, 倉田のり「イネのシュート形成における極長鎖脂肪酸(LCFA)の機能解析」日本育種学会 114 回講演会, 滋賀県立大学, 2008年10月11日, 彦根.
13. 久保貴彦, 水多陽子, 新濱充, 春島嘉章, 倉田のり「イネ生殖隔離機構の解析から見えてくるもの」国立遺伝学研究所研究会「高等植物の生殖過程を制御する因子の多様性と生殖隔離」, 国立遺伝学研究所, 2008年11月5日, 三島.
14. 望月孝子, 菊池俊介, 濱田和輝, 加藤大貴, 大木伸彦, 藤田雅丈, 堀内陽子, 倉田のり, 矢野健太郎「OryzeExpress: イネのゲノム・アノテーションとオミックス統合データベース」第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会大会 合同大会, 神戸ポートアイランド, 2008年12月10日, 神戸.
15. 津田勝利, 伊藤幸博, 倉田のり「イネにおける KNOX 遺伝子を介した SAM の維持および葉の分化の研究」国立遺伝学研究所研究会「イネ分子遺伝学の新展開」, 国立遺伝学研究所, 2008年12月20日, 三島.
16. Kuriki, S., Harushima, Y., Fujisawa, H., and Kurata, N., Multiplicity Adjustments in Detecting Reproductive Barriers caused by Loci Interactions, BIRS Workshop 09w5040 Random Fields and Stochastic Geometry, 2009.2.26, Banff, Canada
17. 江口 真透. バイオインフォマティクスにおける統計的課題について. 科研費研究集会「高次元データの統計解析」博多. 2008.11.21
18. Md. Nurul Haque Mollah., Eguchi, Shinto., Robust QTL Analysis by the Minimum  $\beta$ -Divergence Method. International Association for Statistical Computing 2008, Yokohama, 2008.12.6



19. Pritchard, Mari., Eguchi, Shinto. Finding Optimal Gene Set for Classification from Multiple Predictive Gene Sets. International Association for Statistical Computing, Yokohama, 2008. 12. 6
20. 小森 理 , 江口 真透. 1クラスラベルに注目したブースティング. 統計関連学会連合大会, 横浜. 2008. 9. 8
21. プリチャード 真理, 江口 真透. マイクロアレイにおける遺伝子選択と判別能力の関係. 統計関連学会連合大会, 横浜. 2008. 9. 9

<著書等>

1. Koide T, Catanesi CI, Nishi A, Shiroishi T, Kasai S, Ikeda K, Takahashi A. Advantage of using wild-derived mouse strains for a variety of pain-related studies: Genetic diversity and new genetic tools. In: *Acute Pain* (Columbus F, ed), Nova Science Publishers, New York, in press.
2. Eguchi, Shinto. Information Divergence Geometry and the Application to Statistical Machine Learning. Eds. Frank Emmert-Streib and Matthias Dehmer 'Information Theory and Statistical Learning', Springer, New York, 10.1007/978-0-387-84816-7\_13

<受賞>

- (3) その他の成果発表  
国際会議