

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「大腸菌におけるゲノム機能の体系的解析」
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者

森 浩禎（奈良先端科学技術大学院大学遺伝子研究センター 教授）

主たる研究参加者

三木 健良（福岡歯科大学細胞分子生物学講座 教授）
加藤 潤一（東京都立大学 助教授） H14年3月まで
和田 千恵子（京都大学ウイルス研究所） H15年3月まで
松田 秀雄（大阪大学大学院情報科学研究科 教授）
工藤 喜弘（山形大学工学部 教授） H13年4月から
磯野 克己（神戸大学理学部 教授） H15年3月まで
西村 昭子（国立遺伝学研究所 教授）
堀内 嵩（岡崎国立共同研究機構 基礎生物学研究所 教授）
井口 八郎（京都大学理学部 教授） H14年3月まで
平賀 壯太（熊本大学医学部 教授） H14年3月まで
山本 義弘（兵庫医科大学 教授）
馬場 知哉（慶応義塾大学先端生命科学研究所 講師） H13年4月から
仁木 宏典（国立遺伝学研究所放射線アイソトープセンター 助教授）
H14年4月から

3. 研究内容及び成果：

本プロジェクトの研究の概要はプロジェクトの性格上、多岐に亘った。項目別に分類すると、(1) リソースの作製、大腸菌 W3110 株のゲノム配列の最終決定、予測全遺伝子（約 4,300 遺伝子）のクローン作製と維持管理・分譲システムの構築、予測全遺伝子のトランスポゾンによる挿入破壊株と完全欠失株作製、それらの維持管理・分譲システムの構築、(2) バイオインフォマティクス、類似部分グラフ探索による遺伝子ネットワーク解析技術および代謝パスウェイのアラインメント技術の開発、マイクロアレイ解析やタンパク質相互作用解析などから生じる膨大な解析データの統計的データプロセス、解析、そして解釈支援システムの開発、ゲノム解析手法の開発、(3) データベース、過去の文献情報、システムマティックな機能解析結果などを含む統合的大腸菌ゲノムデータベースシステムの開発と WWW からの公開、(4) 網羅的かつシステムマティックな機能解析手法の確立、マイクロアレイを利用した transcriptome 解析の確立、gene-protein index およびタンパク質相互作用ネットワークの解明の Proteome 解析とその基盤確立、各種リソース（クローン、欠失株等）を利用した網羅的機能解析である。以下に各々の項目別に成果の概要を述べる。

リソースの作製 森グループは、大腸菌の MG1655 株と W3110 株の2種類のゲノム配列を

比較し、両者の配列決定の確認作業により、これまでのゲノム研究の中でもっとも精度の高い塩基配列を公開した。この成果はシステムズバイオロジーの分野において世界的に注目を集めており、全細胞のモデル化という大きな目標の基盤を確立することができ、今後の国際共同研究における基盤として大きな期待が寄せられている。

森グループは、また全予測 ORF のクローンを 2 種類、GFP 融合型と非融合型を完成させた。具体例として、①クローンを利用したマイクロアレイの開発、②他の目的のための新たなベクターへの遺伝子断片の移動、③構造生物学への材料供給、④製薬企業における新規創薬に向けた研究材料、⑤機能未知遺伝子群の機能解析等、多岐にわたる。また、全予測遺伝子のトランスポゾン挿入による破壊株と Wanner 法を利用した完全遺伝子欠失株の作製をほぼ完成させた。

バイオインフォマティクス バイオインフォマティクスに関する森グループの基盤研究は高いレベルであり、今後、国際共同研究の枠組みで組織的な利用を図ることが予想され、世界的な共同基盤となり、その中核になることが期待される。本プロジェクトの成果を大きくまとめると、①システムティックな解析から生じる膨大なデータの統計手法によるデータプロセス技術の開発、②多変量解析等の手法を用いた解析技術の開発、③膨大なネットワーク情報などからの解釈システムの開発、④統計的手法を用いた予測システムの開発などである。これらは主としてマイクロアレイ解析やタンパク質相互作用解析などの大量情報処理との連携を図って行われてきた。

一方、多変量解析技術を用いた遺伝子ネットワーク解析技術および代謝パスウェイのアラインメント技術の開発を行い、代謝パスウェイの推測を可能にしたことは注目される。これを用いて遺伝子の分類を行い、バクテリア遺伝子の水平伝達の方向性推測を可能にしたことも成果のひとつである。

データベース 過去の文献情報、本プロジェクトから派生する網羅的解析結果（マイクロアレイ解析、タンパク質相互作用解析、細胞内局在性解析、網羅的機能解析等）の膨大な情報を RDB(リレーショナルデータベース)システムを利用したデータベースの構築を行い、WWW から検索可能なシステムとして GenoBase という名前で公開してきた。これは、今後の国際共同体制におけるモデル化に向けた共同研究体制の基盤組織の一つとして期待され、今まで森グループが研究に提供してきた研究リソースが同組織においてもその基盤としての位置づけが明確になった。今後、国際的な協調体制の下、すでに多くの国内外を問わず共同研究が立ち上げており、順調なスタートを切ることができている。現在も今後の共同体制の具体的な策定のために頻繁に連絡を取り合い、細胞のモデル化という分野における今後の見通しは明るいと見える。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

論文発表は海外で 64 件掲載された。森グループの大腸菌におけるゲノム機能の体系的解析についての評価は、非常に高いと言える。大腸菌のゲノム解読は過去にわが国において精力的に進められ、その技術基盤があったが、森グループはそれをさらに発展させて単なる塩基配列ではなくてゲノム機能の体系的な解析を行ったが、これは世界的にバクテリア

のゲノム研究者の間で関心が深く、且つ緊急の課題であった。森教授は、わが国における多くの大腸菌の研究グループを統括し、各々の研究グループにおける成果をまとめ、それを世界各国の研究グループに情報を提供できる価値あるリソースを作りあげたと言える。本プロジェクトに対するアドバイザーグループは、このような森グループの成果について非常に高い評価点を与えたが、その主なる理由はポストゲノムシーケンス期における多岐にわたる大腸菌に関する課題と問題点を的確に捉え、各々の研究グループが有機的な連携をとれる体制を作り上げ、研究成果を統一的にまとめあげた森教授の手腕を高く評価するものであった。このグループの研究成果は、既に国際的に高い評価を得ており、多くの海外研究機関との共同研究が進行しており、バクテリアにおけるポストゲノムのシーケンスにおけるリソースとして今後、枯草菌等の数多くの同様なプロジェクトのモデルになると言えよう。このように森グループの成果は、高い評価が与えられたが、本プロジェクトの成果に対するやや厳しい評価として、森グループの行った成果の利用に関しては更に一段としたリソースの完成が望まれ、特に遺伝子の機能解明についてはアノテーションが未完であるとの指摘もあった。また、GFPの発現性能の限界への問題も指摘された。今後は、大腸菌の基本的生物機能、特に複製、転写、翻訳、修復、組換えなどの研究に森グループのリソースの活用が期待されているが、今後の課題としてその為に我が国が今後どのようにして森グループのリソースを一段と発展させるかであろう。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

森グループの「大腸菌におけるゲノム機能の体系的解析」は、当初その戦略目標が多岐に亘り、且つ諸外国との競合的状況にあることから、その目標達成が一部では懸念されたが、5年に亘る研究成果はこの懸念を払底するものであった。当初の戦略目標はほぼ達成され、世界的にその成果が多く数の原核生物の研究において活用されようとしている。このように本プロジェクトの科学技術への貢献は既に大きなものがあり、今後世界的に森グループの成果がより積極的に活用された場合には、さらに一層高い価値が見出されると思われる。また、森グループの本研究の成果は「ゲノムの構造と機能」という本CRESTの主題そのものであり、この点でも本研究課題が成功裡に推移したことの意義は深い。ただ、森グループの5年間に亘る成果が今回のプロジェクト終了でその発展が中断されるのは我が国のみならず、世界的に見て極めて残念なことである。今後の研究の進歩に応じた改良、さらに一層の完成の為に、我が国として森グループが作り上げたリソースを今後継続的にサポートしていくことが必要であることをここに強調したい。

4-3. その他の特記事項（受賞歴など）

なし