

CRDS-FY2005-GR-04

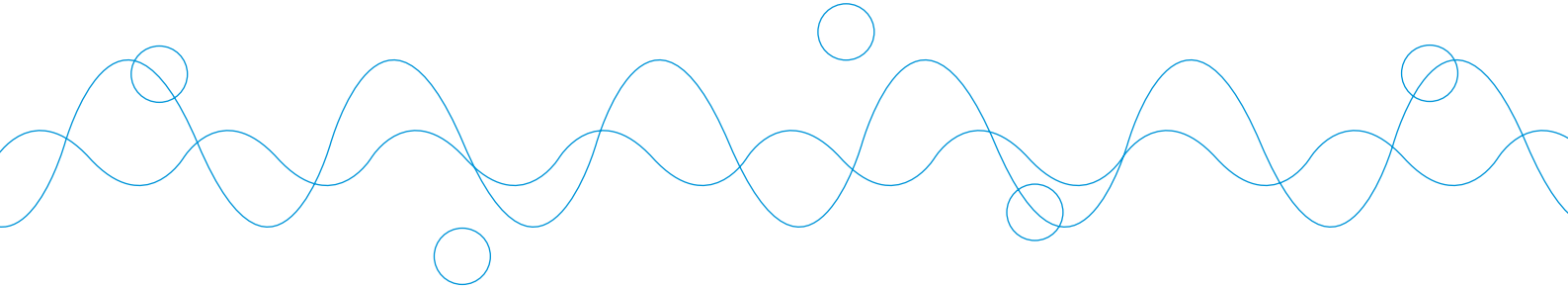
ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
 CT CTCGCC AATTAATA
 TAA TAATC
 TTGCAATTGGA CCCC
 AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
 ATAAGA CTCTAACT CTCGCC
 AA TAATC
 AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT
 CTCGCC AATTAATA
 ATTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
 AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
 CTCGCC AATTAATA
 TTAATC A AAGA C CTAAC T CTCAGACC
 AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

欧州調査報告書

G-TeC Report

「生物・医学研究における システムの研究アプローチ」

0100 11100 11100 101010000111
 001100 110010
 0001 0011 11110 000101
 0011 00011111100 0



00 11 001010 1



Center for Research and Development Strategy

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

001101 0001 0000110
 0101 11
 00110 11111100 00010101 011

Executive Summary

生物・医学研究におけるシステムの研究アプローチは生命をシステムの観点から統合的に理解することを目指すものである。細胞全体のシステム構造の解明には時間がかかるものの、ゲノムサイエンスの進展により細胞内で機能する分子とその機能的カスケードの研究が進展した。それらの成果を踏まえて、例えば、代謝などの細胞機能の発現のしくみを論理的に解析し、理解することが可能となりつつある。また、それらのシステムを構成する因子の動態を時空間の変化にそって計測するなどにより、その動作原理を解明することも可能となりつつある。生物・医学研究において、このような方法論をとる研究を推進することにより、生命そのものの統合的な理解が進むとともに、疾病の原因解明や薬剤の開発、動植物の品種改良の最適化などライフサイエンスエンジニアリングの進展にも寄与するものと期待される。

このような研究分野は、「ポストゲノム研究からのシステムの研究の流れとコンピュータを利用したシステム研究からなる萌芽的な研究」及び「定量的な研究であって、数学、物理、計測、計算科学など様々な知識を駆使する将来の生物・医学のリーディング・テクノロジーとして期待される融合研究」の両方の性格を持つ。本研究分野は、研究開発戦略センターが平成15年3月及び8月に実施した「科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ（代表コーディネータ 堀田凱樹 情報・システム研究機構 機構長）」での議論において、ポストゲノム研究における重要な研究分野として抽出されたもので、生命の統合的な理解の基盤となる新しい研究分野である。

一方、このような研究は従来のライフサイエンス研究の手法に加えて、理論生物学、計算科学、数学、物理学などの知識を必要とし、また、新たな計測・測定技術、微細加工技術、コンピュータなど新しいツールを必要とする。特に後者はライフサイエンスエンジニアリングのイノベーションにつながる新しい技術やソフトウェアを創成するものと期待される。

生物・医学研究の分野におけるシステムの研究アプローチの歴史は比較的浅いが、特に実験科学的な観点からの取組は日本がその先鞭をつけたと言える。しかし、欧米でもほぼ同時期に研究が始まっており、現在では米国の政府、民間レベルでの研究が急速に進展している。日本も米国について優位な状況にあるが、政府レベルの研究推進施策が欧米に比べて十分ではない状況が伺われる。

このような状況を踏まえ、研究開発戦略センターでは生物・医学研究におけるシステムの研究アプローチの観点からの戦略立案を行うため、平成16年度に欧州を中心にG-TeC (Global Technology Comparisons) 調査を行った。本報告書は本分野の戦略立案にあたり、欧州での調査結果を中間的に取りまとめたものである。

今回の調査で訪問した機関における本分野の研究の取組の状況は、独自のリソースをベースにデータを取得し研究展開を図る取組、ゲノム研究からの発展的取組、過去の研究

のデータの蓄積をベースにした取組、コンピュータを利用した研究の取組、融合研究としての取組など様々であった。研究の優位性は日本と同等程度か日本がややリードの分野もあるが、独自のリソースをベースにする取組や過去の研究の蓄積からの取組は他機関の追随を許さない優位性がある。

融合研究の取組に関しても様々なタイプがあり、個別の研究グループ内にバイオインフォマティクスなど他の分野の研究者を取り込む、学内で研究ネットワークを形成する、学科、学部と融合研究センターを併置する、研究機関間で広域のネットワークやコンソーシアムを形成するなどがある。融合研究を成功させる重要な観点は融合研究プラットフォーム（異なる分野の研究者が参加し、様々な技術と知識を共有するシステム）を共有しつつ、個別の研究が展開し、それらが相互に触発する環境を形成することにあると考えられる。訪問した研究機関それぞれに特徴があるが、システム的研究アプローチに関しては医学研究評議会（MRC：英国）が参考になると思われる。

国際的な優位性の確保、研究協力等の可能性に関して、日本が本分野の研究の先鞭をつけたという認識や国際会議を日本が最初に開催したことに対する高い評価があることが重要であると考えられる。そのようななかで、やや日本が進んでいることの認識から、日本に対して分野全体の研究人材の育成や研究推進のための活動（国際会議の主催など）など研究の発展のための牽引役となることへの期待が強かった。このような期待に応えることにより、分野の発展のみならず我が国の科学・技術の国際的地位の向上につながるものと期待される。

センターではこれらの調査の結果を踏まえ本分野の研究戦略を立案することとしている。

目 次

[1] はじめに	1
1.1 背景及び本研究分野の概要	3
1.2 本研究分野の日米欧のファンディング等の動向	4
1.3 国際会議から見る日米及び欧州各国の研究取組状況	5
[2] 調査方法	7
2.1 調査対象分野の抽出と予備調査	9
2.2 パネルの設置	9
2.3 パネル会合	10
2.4 現地訪問調査及び調査結果の取りまとめ	10
2.5 報告書の活用	10
[3] 調査期間、調査項目及び調査訪問先	11
3.1 調査期間	13
3.2 調査項目	13
3.3 調査訪問先	13
[4] 調査結果	15
4.1 優位にある研究機関、研究グループにおける生物・医学研究における システムの研究アプローチの取組状況とその評価（国際比較）	17
4.2 融合的研究の取組状況とその評価	18
4.3 国際的な優位性確保、研究協力等の可能性	20
[5] 調査実施研究者の総合所見	21
5.1 大久保公策 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 教授	23
5.2 北野 宏明 (株)ソニー・コンピュータサイエンス研究所 取締役副所長 ERATO-SORST北野共生システムプロジェクト総括責任者	23
5.3 上田 泰己 (独)理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー 杉本亜砂子 (独)理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー	24
5.4 黒田 真也 東京大学大学院理工学系研究科生物情報科学教育 プログラム 特任助教授	26
[6] まとめ	29
[7] 調査訪問先別結果	33
7.1 オランダ	35
7.1.1 オランダ発生生物学研究所（ヒュブレヒトラボラトリー）	35
7.1.2 グローニンゲン大学	38

7.2 英国	41
7.2.1 サンガー研究所	41
7.2.2 医学研究評議会 ヒト遺伝学部門	45
7.2.3 医学研究評議会 哺乳動物遺伝学部門	49
7.2.4 医学研究評議会 分子細胞生物学研究所及び細胞生物学部門	52
7.2.5 ロンドン・カレッジ大学のコムプレックス	55
7.3 ドイツ	59
7.3.1 マックス・プランク分子遺伝学研究所	59
7.3.2 マックス・デルブリュック分子医学センター	63
7.3.3 マックス・プランク進化人類学研究所	66
7.3.4 シュツットガルト大学 システムバイオロジー・グループ	68
7.4 会議	72
7.4.1 EUSYS-BIO2005 (ESF MEETING)	72

[1] はじめに

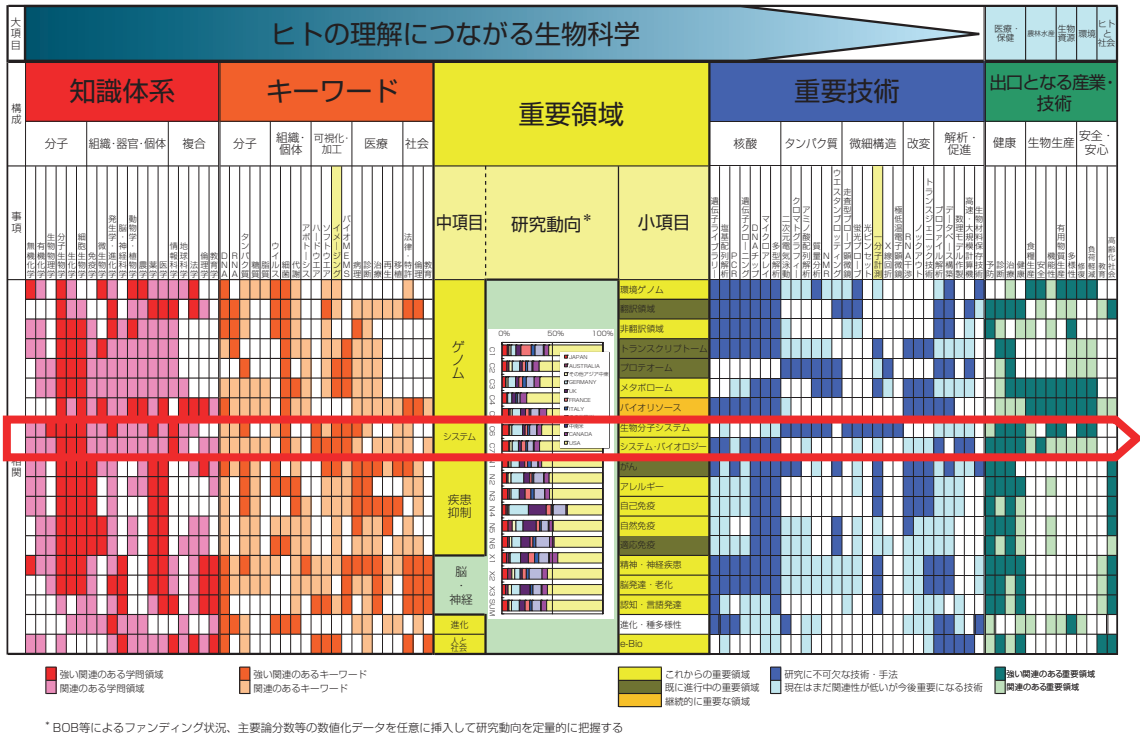
【1】はじめに

1.1 背景及び本研究分野の概要

20世紀から21世紀初頭にかけての生命科学の最大のイベントはヒト・ゲノム計画の完了である。ゲノムは生命を理解する上で最も重要な要素で、ヒト・ゲノム計画ではヒト・ゲノム中にある遺伝子を網羅的に解析し、約30億の塩基対からなるヒト・ゲノムにおよそ2万2千の遺伝子が存在することを明らかにした。この結果、21世紀における生物・医学研究における新しい方向性が生じた。それは、これまでの生命を個体から細胞、遺伝子へと要素還元的に研究してきた方向とは逆の方向、即ち、ゲノムからスタートして、細胞や脳などの器官、個体のレベルで生命現象を統合的に理解するアプローチである。

生物・医学研究におけるシステム的研究アプローチは生命をシステムの観点から統合的に理解することを目指すものである。細胞全体のシステム構造の解明には時間がかかるものの、ゲノムサイエンスの進展により細胞内で機能する分子とその機能的カスケードの研究が進展した。それらの成果を踏まえて、例えば、代謝などの細胞機能の発現のしくみを論理的に解析し、理解することが可能となりつつある。また、それらのシステムを構成する因子の動態を時空間の変化にそって計測するなどにより、その動作原理を解明することも可能となりつつある。生物・医学研究において、このような方法論をとる研究を推進することにより、生命そのものの統合的な理解が進むとともに、疾病の原因解明や薬剤の開発、動植物の品種改良の最適化などライフサイエンスエンジニアリングの進展にも寄与するものと期待される。

このような研究分野は、「ポストゲノム研究からのシステム的研究の流れとコンピュータを利用したシステム研究からなる萌芽的な研究」及び「定量的な研究であって、数学、物理、計測、計算科学など様々な知識を駆使する将来の生物・医学のリーディング・テクノロジーとして期待される融合研究」の両方の性格を持つ。本研究分野は、研究開発戦略センターが平成15年3月及び8月に実施した「科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ（代表コーディネータ 堀田凱樹 情報・システム研究機構 機構長）」での議論において、ポストゲノム研究における重要な研究分野として抽出されたもので、生命の統合的な理解の基盤となる新しい研究分野である（図1）。



1.2 本研究分野の日米欧のファンディング等の動向

生命をシステム的に捉える研究は1960年代のウィーナのサイバネティックス研究などに見られる。一方、コンピューターを活用して生物・医学研究を進める試みは1990年代の北野らのVirtual Cell Laboratoryやシドニーブレンナーが設立したThe Molecular Science Instituteにその萌芽が認められる。1998年になって、日本では科学技術振興事業団*1が北野共生システムプロジェクト (ERATO) を立ち上げた。また、米国国立保健衛生研究所 (NIH) がQACSB (Quantitative Approaches to the Analysis of Complex Biomedical Systems) を開始し、英国ではCoMPLEXが始まるなど日米欧でほぼ同時期にシステム的研究へのファンディングが開始された。2000年には科学技術振興事業団*1の主催で国際会議 (International Conference on Systems Biology) がスタートし、米国を中心として様々なプロジェクトが立ち上がっている。欧州では、ドイツ (Systems of Life)、スイス (System X) で個別のプロジェクトが立ち上がっているほか、欧州委員会の第6次フレームワークプロジェクト (FP6) で欧州横断的なプロジェクトが進められている。

*1 2003年、独立行政法人科学技術振興機構に移行。

表1 生物・医学研究におけるシステマ的研究に対する日米欧のファンディング等の動向

Year	Japan	USA	Europe
1995	Virtual Cell Laboratory		
1996	E-Cell	The Molecular Sciences Inst.	
1997			
1998	KITANO Symbiotic Systems/ERATO,JST	QACBS/NIH	CoMPLEX/U of London (UK)
1999			
2000	ICSB2000 (JST)	AfCS/U of Texas/NIH CSBi/MIT, NIH Inst. for Systems Biology Cell Systems Initiative (U of Washington)	
2001	Inst. for Advanced BioScience (Keio U)	BioSpice (DARPA) BioComputation (DARPA) Quantitative Systems Biotechnology (NSF) ICSB2001	
2002	Keio U/21st Century COE Systems Biology Markup Langage Standard (JST → NEDO, MITI)	Genome To Life/DOD Johns Hopkins/Glue Grant,NIH QB3 Center (Caltech)	Systems of Life (Germany) BIOSIM (FP6) ICSB2002
2003	Leading Project of Biosimulation (MEXT)	Integrative Cancer Biology/NIH Dept. of Systems Biology/ Harvard U ICSB2003	Computational Systems Biology Workshop (FP6) COMBIO (FP6) EUSYSBIO (FP6)
2004	CREST/Tomita, Keio U, JST U of Tokyo/21st Century COE	WTEC	Systems X/ETH (Swiss) Systems Biology Workshop/FP6 QUASI/FP6 BIOSAPIENS/FP6 EMI-CD/FP6 ICSB2004
2005		ICSB2005	
2006	ICSB2006	Janelia Farm/HHMI	

1.3 国際会議から見る日米及び欧州各国の研究取組状況

欧州における本分野の取組状況を把握するために、G-Tec調査に先立ちハイデルベルグ（ドイツ）で開催されたシステムズバイオロジー国際会議（2004年10月）に参加し、発表の状況を調査した。発表の状況を見ると、開催国であるドイツの発表は口頭発表12件、ポスター135件でそれぞれ口頭発表の27.9%及びポスターの41.4%を占めていた。次いで発表件数の多いのは、米国（口頭発表14件：32.6%、ポスター34件：10.4%）、日本（口頭発表2件：4.7%、ポスター24件：7.4%）、オランダ（口頭発表4件：9.3%、ポスター17件：5.2%）、スウェーデン（口頭発表1件：2.3%、ポスター18件：5.5%）、英国（口頭発表3件：7%、ポスター15件：4.6%）の順であった。一方、参加者数ではドイツの319人に次いで、米国（71人）、英国（60人）、日本（33人）の順になっており、英国が発表の割合に比べて参加者数が多く、本研究領域に対する関心の高さが伺われた。発表は代謝システム、シグナル伝達、微生物システム、研究方法・ソフトウェア、

空間モデル、医療応用の6セッションに分けて行われたが、欧州ではドイツ、オランダ、英国が全てのセッションで発表を行っており、比較的バランス良く研究が行われていることが窺われた。なお、イタリアからの発表が全くないが、これは手続き上の問題で発表の機会が得られなかったとのことである。

表2 第5回システムズバイオロジー国際会議 (October 9-13, 2005 : ハイデルベルグ) 発表状況

地域	国名	略号	参加者	Workshop/Tutorials	Keynote Lecture	Invited Lecture	Metabolic Systems		Signal Transduction		Microbial Systems		Methods and Software for Systems Biology		Spatial Model		Systems Biology for Medicine		小計			
							Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	割合 (%)
北米・中米	米国	USA	71	4	2	2	1	6	3	7	2	11	1	0	1	5	2	5	14	32.6	34	10.4
	カナダ	CDN	3	1		1		0		0		1		0		0		0	1	2.3	1	0.3
	メキシコ	MEX	2					1		0		1		0		0		2	0	0.0	4	1.2
欧州	ドイツ	DE	319	5		4	2	32	1	35	1	12		21	1	10	3	25	12	27.9	135	41.4
	オランダ	NL	31	1		1	1	3	1	1		5	1	1		3	1	4	9.3	17	5.2	
	英国	UK	60		1			6		2		1	1	1		3	1	5	3	7.0	15	4.6
	スウェーデン	SE	30					5		4	1	4		0		2		3	1	2.3	18	5.5
	フランス	FR	20	3				1		1	1	2		1		0		3	1	2.3	8	2.5
	スイス	CH	14	1			1	3		2		1		0		0		0	1	2.3	6	1.8
	スペイン	ES	5					2		1		0	1	0		1		2	1	2.3	6	1.8
	デンマーク	DK	11			1		2		0		0		0		0		0	1	2.3	2	0.6
	ロシア	RUS	3	1				5		1		0		0		2		0	0	0.0	8	2.5
	フィンランド	FIN	14					2		2		0		0		1		1	0	0.0	6	1.8
	ベルギー	BE	9					1		2		3		0		0		0	0	0.0	6	1.8
	ノルウェー	NO	4					0		0		0		0		0		4	0	0.0	4	1.2
	オーストリア	AT	11					1		1		1		1		0		0	0	0.0	4	1.2
	チェコ	CZ	5					1		1		1		0		0		0	0	0.0	3	0.9
	ポルトガル	PT	6					0		0		0		2		0		0	0	0.0	2	0.6
	ポーランド	PL	2					0		1		0		0		0		0	0	0.0	1	0.3
	ルーマニア	RO	1					0		0		0		1		0		0	0	0.0	1	0.3
	アイルランド	IE	2					0		0		0		0		0		0	0	0.0	0	0.0
イタリア	IT	12					0		0		0		0		0		0	0	0.0	0	0.0	
エストニア	EE	2					0		0		0		0		0		0	0	0.0	0	0.0	
スロベニア	SI	2					0		0		0		0		0		0	0	0.0	0	0.0	
中東	イスラエル	IL	8					1		2		1		0		0		0	0	0.0	4	1.2
	トルコ	TR	3					3		1		0		0		0		0	0	0.0	4	1.2
	イラン	IR	0					0		0		0		0		1		0	0	0.0	1	0.3
アフリカ	南アフリカ	ZA	2					0		0		0		1		0		0	0	0.0	1	0.3
	エジプト	EG	2					1		0		0		0		0		0	0	0.0	1	0.3
	ナイジェリア	NG	1					0		0		0		0		0		0	0	0.0	0	0.0
アジア	日本	JP	33			1		5		5		10		0	1	1		3	2	4.7	24	7.4
	韓国	KR	4					1		2		1		0		0		0	0	0.0	4	1.2
	中国	CN	5					1		1		0		0		0		1	0	0.0	3	0.9
	シンガポール	SGP	5					0		2		0		0	1	0		0	1	2.3	2	0.6
	インド	IND	1			1		0		1		0		0		0		0	1	2.3	1	0.3
台湾	TW	4					0		0		0		0		0		0	0	0.0	0	0.0	
オセアニア	オーストラリア	AUS	3					0		0		0		1		0		0	0	0.0	1	0.3
	ニュージーランド	NZ	2					0		0		0		0		0		0	0	0.0	0	0.0
	合計		712	16	3	11	5	83	5	75	5	55	4	29	4	29	6	55	43		326	
	割合 (%)							25.5		23.0		16.9		8.9		8.9		16.9				

[2] 調査方法

[2] 調査方法

本G-TeC (Global Technology Comparisons) 調査は以下の方法により実施した。

2.1 調査対象分野の抽出と予備調査

調査対象となる研究分野は研究開発戦略センターで実施した科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ「ポストゲノム時代の展開と新たな研究アプローチ(代表コーディネータ 堀田凱樹 国立遺伝学研究所 所長*² 平成15年3月開催)」及び「ライフサイエンスの実験と理論との融合による研究アプローチ(代表コーディネータ 堀田凱樹 国立遺伝学研究所 所長*² 平成15年8月開催)」において議論され重要分野として抽出された。

抽出された重要分野に関して、予備的な国際比較の実施を行った。また、米国における戦略的イニシアティブ調査や当該専門分野の研究者インタビュー、システムズバイオロジー国際会議出席、DARPAワークショップ参加などの予備調査を行い、本分野のG-TeC調査の計画立案の参考とした。

(予備調査)

- ・米国における戦略的イニシアティブ調査(平成16年8月)
- ・5th International Conference on System Biology(平成16年10月)
- ・Tool and Software Infrastructure in Systems Biology Workshop:DARPA(平成17年2月)

2.2 パネルの設置

調査対象分野に精通する専門家による以下のパネルを結成した。

主査	堀田 凱樹	情報・システム研究機構	機構長
	小原 雄治	情報・システム研究機構	国立遺伝学研究所 所長
	大久保公策	情報・システム研究機構	国立遺伝学研究所 教授*
	北野 宏明	(株)ソニー・コンピュータサイエンス研究所	取締役副所長* ERATO-SORST北野共生システムプロジェクト総括責任者
	上田 泰己	(独)理化学研究所	発生・再生科学総合研究センター チーム リーダー*
	杉本亜砂子	(独)理化学研究所	発生・再生科学総合研究センター チーム リーダー*
	黒田 真也	東京大学大学院理工学系研究科生物情報科学教育プログラム	特 任助教授*

(事務局)

	吉田 明	(独)科学技術振興機構研究開発戦略センター	フェロー*
	野田 正彦	(独)科学技術振興機構研究開発戦略センター	シニアフェロー*

*は現地調査実施者

*2 肩書きは当時のもの。

2.3 パネル会合

当該パネルのキックオフミーティング（平成17年1月31日）を行い、調査訪問国及び訪問先機関と研究者の選定、調査項目など調査内容の検討を行った。また、調査内容に合わせて必要に応じ、パネルメンバーの追加等を行った。また、調査の詳細に関しては現地調査実施者と個別に検討を重ねた。

2.4 現地訪問調査及び調査結果の取りまとめ

パネルメンバーのうち現地調査実施者が現地訪問調査を実施した（平成17年3月8日～3月26日）。現地訪問調査後、パネル・メンバーで結果の取りまとめ会合（平成17年5月18日）を行い、必要な調査、検討を加えて、本報告書を取りまとめた。

2.5 報告書の活用

本調査結果は研究開発戦略センターにおいて今後推進すべき研究戦略立案に向けて活用することとしている。

[3] 調査期間、調査項目及び調査訪問先

【3】 調査期間、調査項目及び調査訪問先

3.1 調査期間

- 平成17年3月8日（火）～3月26日（土）

3.2 調査項目

本研究分野は「ポストゲノム研究からのシステムの研究の流れとコンピュータを利用したシステム研究からなる萌芽的な研究」及び「定量的な研究であって、数学、物理、計測、計算科学など様々な知識を駆使する将来の生物・医学のリーディング・テクノロジーとして期待される融合研究」の性格を持つことに鑑み、以下のように調査項目を整理した。

（調査項目）

- ① 優位にある研究機関、研究グループにおける生物・医学研究におけるシステムの研究アプローチの取組状況とその評価（国際比較）
- ② 融合的研究の取組状況とその評価
- ③ 国際的な優位性確保、研究協力等の可能性

3.3 調査訪問先

調査対象国は欧州において本分野の研究が比較的進んでいる英国、ドイツ、オランダに絞り込み、訪問先機関と研究者の選定を行った。訪問先機関の選定においては当該分野の研究を実施している研究機関のみならず、ゲノム研究を推進している機関や欧州の当該分野の国際会議のポリシーミーティングなども対象とし、今後の欧州の研究展開の方向性を探ることに留意した。調査訪問先は下記の通りである。

- オランダ
オランダ発生生物学研究所、グローニンゲン大学
- 英国
サンガー研究所、医学研究評議会 ヒト遺伝学部門、同 哺乳動物遺伝部門、同 分子細胞生物学研究所及び細胞生物学部門、ロンドン・カレッジ大学
- ドイツ
マックス・プランク 分子遺伝学研究所、同 進化人類学研究所、マックス・デルブリュック分子医学センター、シュツットガルト大学 システムバイオロジー・グループ
- 会議 EUSYS-BIO2005

[4] 調查結果

【4】 調査結果

4.1 優位にある研究機関、研究グループにおける生物・医学研究におけるシステムの研究アプローチの取組状況とその評価（国際比較）

今回の調査で訪問した機関における本分野の研究の取組の状況は様々であり、それらを類型化すると下記のようなになる。

- 独自のリソースをベースにデータを取得し研究展開を図る取組
オランダ発生生物学研究所、グローニンゲン大学、マックス・プランク進化人類学研究所
- ゲノム研究からの発展的取組
サンガー研究所、医学研究評議会 哺乳動物遺伝部門、マックス・プランク分子遺伝学研究所、マックス・デルブリュック分子医学センター
- 過去の研究のデータの蓄積をベースにした取組
医学研究評議会 ヒト遺伝学部門
- システム工学からの取組
シュツットガルト大学 システムバイオロジー・グループ
- コンピュータを利用した研究の取組
ロンドン・カレッジ大学、マックス・プランク分子遺伝学研究所
- 融合研究としての取組
医学研究評議会分子細胞生物学研究所及び細胞生物学部門、ロンドン・カレッジ大学

このように、研究機関毎に強みを活かした様々なアプローチが試みられており、それぞれ特徴がある。研究の優位性は日本と同等程度か日本がややリードの分野もあるが、独自のリソースをベースにする取組や過去の研究の蓄積からの取組は他機関の追従を許さない優位性がある。

その他、今回の調査で得られた欧州研究機関の取組の特徴と学ぶべき点は以下のとおりである。

- 欧州では過去の研究の蓄積を大切にしている研究機関が多く、それらの価値は世界的に評価されている。このような機関では他国のファンディング機関や企業などが研究資金の提供を受けたり、海外の優れた研究機関とコンソーシアムを形成するなどにより世界的に優れた位置を占めていることが多い。本分野の研究は品質の高い整ったリソースやデータが必要とされる場合が多いため、必要な場合には他国の優れたリソースに投資する、あるいは、優れたリソースやデータを持つ場合には積極的に優れた研究機関等とコンソーシアムを形成することができるようにする必要がある。
- イメージング技術、計測・測定、コンピュータシミュレーションなどの技術やソフトウェアなどのプラットフォーム化及び得られる実験データやデータベースの統合化が重視されている。この点はシステムの研究アプローチだけでなく、薬剤開発や疾病研

究など目標が明確な研究には特に重要である。それら技術やデータ、情報の共有化は個別研究で活用されるだけでなく、統合的な理解のためのプラットフォーム化であり、日本でも早急な取組が必要である。また、プラットフォームを共有することによって優れた個別研究が多数推進される研究システムを構築することが重要である。

- ほとんどの機関で研究推進と共に人材育成にも注力している。本分野のように萌芽的な研究分野では研究推進と人材育成を同時、一体的に行う必要がある。

4.2 融合的研究の取組状況とその評価

融合研究の取組状況に関しては、欧州調査、米国予備調査を含めて様々なタイプがあることが明らかとなった（表2）。それらは、個別の研究グループ内にバイオインフォーマティクスなど他の分野の研究者を取り込む、学内で研究ネットワークを形成する、学科、学部と融合研究センターを併置する、研究機関間で広域のネットワークやコンソーシアムを形成するなどがある。融合研究を成功させる重要な観点は融合研究プラットフォーム（異なる分野の研究者が参加し、様々な技術と知識を共有するシステム）を共有しつつ、個別の研究が展開し、それらが相互に触発する環境を形成することにあると考えられる。訪問した研究機関それぞれに特徴があるが、システム的研究アプローチに関しては、欧州ではMRC、米国ではジャーニアファームが特に参考になると思われる。

その他、今回の調査で得られた欧州研究機関の取組の特徴と学ぶべき点は以下のとおりである。

- 融合研究に関しては、自国内の研究グループでの融合だけではなく、今後は国境を越えて優れた研究者同士がネットワークやコンソーシアムを形成し、そこでリーダーシップを発揮することが重要になると考えられる。従って、重点的な分野へのファンディングは単に直接の研究をサポートするだけでなく、分野的世界的な地位の向上を図るために必要な活動も含めた総合的なサポートを重視する必要がある。
- 欧州では日常的に様々な分野の研究者間でディスカッションする伝統がある。また、多くの研究機関でそのようなシステムが機能しており、これが融合研究を推進する土台となっている。一方、日本では日常的なディスカッションが起こりにくいのが現状である。今後、融合研究を進めるためには異なる分野の研究者との日常的なディスカッションが不可欠となるため、融合的な研究環境の醸成とともに、ライフサイエンス研究の専門家においても分野全体の俯瞰的理解が難しい現状を改善し、知識の共有化を進める必要がある。このためには、ライフサイエンスの知識をソフトウェア上に再構築（ex..Mouce Atlas : MRC）したり、コンピュータによるテキストマイニング技術の開発を推進するなどの施策が必要である。

表2 生物・医学研究におけるシステムの研究アプローチに見られる融合研究組織

	調査先	機関	国	概要	特徴	備考
個別研究型	ex.Hans Leirach Lab.	Max Planck Institute	ドイツ	一人のPIが率いる研究チームの中に生物・医学者に加えて、インフォマティクス、構造解析、数学などの研究者を組み込む。	一人のPIによってグループが運営されているので研究テーマ設定、グループのまとまりなど運営はスムーズ。一方、融合研究に必要な全ての研究者を抱えるには規模が小さい。	
組織内ネットワーク型	Systems Biology Group Institute for Systems Theory in Engineering	University of Stuttgart	ドイツ	異なる学部間の研究者から構成されるシステム研究所におけるシステムバイオロジー研究グループ	システム研究の一研究グループとして研究を実施。システム研究の色彩が濃い。	
組織内共同研究型	Human Genetics Unit Mammalian Genetics Unit	Medical Research Council (MRC)	英国	比較的大きな単位の研究ユニット（例えば、Human Genetics Unit）の中で研究する複数の異なるPI間で行われる共同研究	PIの率いる研究グループと研究所内での他の研究グループとの緩い連携のシナジー効果が高い。	
学内横断組織型COE	Complex (Center for Mathematics and Physics in the Life Science and Experimental Biology)	University of College London	英国	学内の横断型研究、教育組織	解剖及び発生学部とコンピュータ科学部が共同して同一場所を共有する形で設立された横断型研究組織。成果はこれから。	
共同研究誘導型研究所	Janelia Farm	Howard Hughes Medical Institute	米国	ツールや技術の専門研究者と重要な発見等をなした生物・医学研究者との共同研究が行われるよう設計された研究所	MRCで行われるような個別研究と連携研究が積極的に推進されるように設計された研究所	予備調査
全学横断組織型COE	Computational Systems Biology Initiative	Masachusetts Institute of Technology White Head Institute	米国	生物学、工学、計算科学の総力を結集するため、MITの10の学科、センターが参加。	MIT, White Head Institute, Broad Instituteと技術プラットフォームを共有するCOE。予算はNIHのCOE予算。	予備調査
新設学部	Department of Systems Biology	Harvard Medical School	米国	システムバイオロジーを新しい学問領域として確立させるために学部を新設	25～30のテニユアポスト規模の学部。様々な研究分野からシステムバイオロジー構築に意欲的な研究者をリクルート中。	予備調査
広域ネットワーク型プロジェクト	Alliance for Cellular Signaling (AfCS)	University of Texas Southwestern Medical Center	米国	全米・カナダの大学、企業20機関よりバイオ、数学、エンジニア、物理などの分野の研究者が参加し、様々なパートを受け持つコンプレックス研究	NIHのGlue Grant Projectの第一号。Evolvingで柔軟な運営を行う。地理的な隔たりによるコミュニケーション不足をInternetテレビ電話システムなどで補う。	予備調査

4.3 国際的な優位性確保、研究協力等の可能性

国際的な優位性の確保、研究協力等の可能性に関して、日本が本分野の研究の先鞭をつけたという認識や国際会議を日本が最初に開催したことに対する高い評価があることが重要であると考えられる。そのような状況で、やや日本が進んでいることの認識から、日本に対して分野全体の研究人材の育成や研究推進のための活動（国際会議の主催など）など研究の発展のための牽引役となることへの期待が強かった。このような期待に応えることにより、分野の発展のみならず我が国の科学・技術の国際的地位の向上につながるものと期待される。

その他、今回の調査で得られた点は以下のとおりである。

- 計測、測定、ソフトウェア開発では日本が進んでいる。特に、ソフトウェア関連では日本が中心となって世界的コンソーシアムで開発したSBML (Systems Biology Markup Language) の標準化が進んでおり、広範に利用され始めている。

参考文献

- ・ Systems of Life Systems Biology, September 2002, Federal Ministry of Education and Research
- ・ Workshop Report on Computational Systems Biology (CSB)- Its Future in Europe, 8 March 2004, European Commission
<http://www.cordis.lu/lifescihealth/thematic.htm>
- ・ EU Project Workshop Report on Systems Biology, December 2004, European Communities
<http://www.cordis.lu/lifescihealth/thematic.htm>

【5】 調査実施研究者の総合所見

【5】調査実施研究者の総合所見

5.1 大久保公策 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 教授

- ドイツは研究所などのスケールが日本に類似しているところはあるが、より目的志向が強く、中核となっているのが巨大規模の病院。臨床サンプルを対象に多様な遺伝子に注目してシミュレーションをおこなうというようなプラグマティックな研究に特色がある。このデータを使って何を求めるかという研究目的がしっかり構成されており、その点学問的な広がりを感じないが、強さがある。
- 関心の中心はがん予防で、マイクロアレイのデータをそこにつなげるためにシステムバイオロジーという言葉がキーワードとして流通していることは事実だが、その内容はこれから。

5.2 北野 宏明 (株)ソニーコンピュータ・サイエンス取締役副所長

ERATO-SORST北野共生システムプロジェクト総括責任者

生物をシステムとして理解するというのが、システムバイオロジーの目的で、対象も方法論もさまざまである。システムは複数のインプットに対応してコヒーレントなアウトプット（挙動や分泌など）を出すという統合的な機能をもっているが、細胞からエコロジカルなシステムまでその幅は広い。私が扱っているテーマも、シグナル伝達は細胞内の話、ガンはそれに加え細胞と周囲の組織が対象で、糖尿病の場合は臓器とか循環系とかかなり階層の高いレベルが入ってくる。

システムの機能を保つためには精緻な制御が必要である。工学でも目的に応じて制御系を設計していくが、生物は何をもとに制御系が設計されているのか…、それは「ロバストネス（頑健性）」と「進化的性」の2つではないかと私たちは考えている。例えば、糖尿病も単にグルコースの代謝異常と捉えないで、高カロリー摂取と低エネルギー消費で行えるという革新的な現代の環境に、飢餓と病原体対策を最優先に設計された制御系が合わなくなったためと考え、その視点から研究を行い、新しい知見を得つつある。世界を見渡しても、まともにシステムバイオロジーの研究を進めているのは、おそらく20人くらいだろう。ただし、この数は急速に増えている。

日本のシステムバイオロジーの戦略については、最初から予算規模の大きなものにする、予算の浮き沈みの影響が非常に大きく、研究が大きく阻害されることも間々ある。段階的なインキュベーターシステムでいくのがよいと思う。今後5年くらいは、ネットワーク的なコラボレーションを進めたほうがよいだろう。始めからリジッドな組織をつくらないほうが、いろんな刺激によって思いもかけぬ発想がでるという面もある。また、ファンドにも多様性があったほうがよい。現在、私が責任者を務めている研究組織もNPO法人になっており、国からだけでなく民間組織からも資金提供を受けている。日本にはロックフェラーやフォードなどの個人の膨大な資金を基にしたファンド資金がない。税制もこれを阻害している。だから、海外にいろいろと支部を置いて地元と共同研究を進めながら寄

付をつのるということも考えてよいと思う。もちろん日本の資金も入れないと、日本が主導権を握り続けるのがむずかしだろう。

研究機関の設置場所も大事だ。土地があるからと研究者を人里離れたところに監禁しても意味がない。日本中、世界中から人が集まる、行ってみたいと思わせるところでないと発展しないだろう。FEBSのセミナーのミーティングで、「ヨーロッパではシステムバイオロジーの拠点をどこに置いたらいいだろうか」と聞かれたので、「モナコはどうか、F1のモナコグランプリもあるし」と答えた。これは冗談でいっているのではない、モナコなら人が集まることが間違いないからだ。南フランスの場合、ソフィアアンチポリスにあまり人が集っていないこともあり、慎重に検討する必要はあるが、生命というダイナミックなシステムを対象とする研究なのだから、その研究体制もダイナミックなものではないと、尻すぼみになってしまうだろう。

5.3 上田 泰己 (独)理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー **杉本亜砂子 (独)理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー**

システムバイオロジーとは

生命はさまざまな部品や遺伝子からできており、最近、それらに関する情報が大量に蓄積されるようになってきた。数千・数万の部品から出来ている複雑でダイナミックなシステムである生命を理解する方法がシステムバイオロジーと呼ばれる分野である。ゲノム解析によって、遺伝子の数が推定できるようになり、系全体の規模がわかるようになったこと。また、材料が揃ってきたことで、生命とは何かという古くて新しい問いかけにあらためて挑戦できる状況が生まれている。その意味でシステムバイオロジーは、言葉としては新しいが、リバイバルであるともいえる。

海外調査で何を見たかったか

蓄積された情報をもとにコンピューターを活用して生命を理解するというやり方は、これまでの生物学にとってはあまりなじみがなかったので、コンピューターを使うことや情報の面がスポットライトを浴び目立ってしまいがちだ。しかし、実は実験をどのようにするか、実験の材料をどう扱うか、新しい測定法の開発といった、いわゆるウエットな方向はまだあまり進んでいないのが現状といえる。ウエットをどうつくり上げるかがシステムバイオロジーを進めるときの律速段階になると思うので、海外の研究機関でそこにどう取り組んでいるかを見ておくことが有益だと考えた。(上田)

ウエットのデータ自体も大量に集積されるようになっているが、それをどのように解析するか、データ処理をどのようにするかも調べたいと思って調査に参加した。個体を対象として発生をテーマに研究しているが、この分野では定量的には扱いにくい画像データも増えている。また、遺伝子と表現型の関係も一対一ではなく、遺伝子ネットワークとして関与していたり、冗長な経路があったりと、解析が次第に難しくなっている。(杉本)

日本で研究センターをつくるには

日本においてどのような体制でシステムバイオロジーを進めていくべきか、今回の調査の経験から考えると、大規模なセンターが少数ある体制ではなく、サンガー研究所に見るような小規模なラボをたくさん組み合わせたセンターが好ましいと思う。

しかも、ベースはウエットに置くべきだろう。ウエットができるところが将来的には勝つと思う。日本には独自の測定技術を持っている研究者が多いので、そうした人材をうまく集めて組んでもらうといい仕事ができる可能性があるのではないかと。また、機器開発も研究センターのミッションに据えることが欠かせない。(上田)

システムバイオロジーを進めていくには質の高いデータが必要であり、今はまだそれを集める段階だと考えている欧州の研究機関の姿勢は堅実で、評価できる。日本では、システムバイオロジーというとドライな面が強調されがちで、そこに少々危うさを感じる。また、研究センターに必要な人材が自分はシステムバイオロジーとは関係がないと思っている場合もあり、また逆に実体がないのに自分はシステムバイオロジストだと考えている人もいる可能性があるため、政策や方針がきわめて重要であろう。(杉本)

集める人材としては、ウエット、生物学、化学、工学の研究者が集まると強い研究所ができるのではないかと。インフォマティクス研究者については、情報はいつでも移動可能なため、まとめて集めてしまう必要はない。新しい分野なので、若い研究者の意見を吸い上げるシステムが欠かせない。(上田)

システムバイオロジーといっても関係する分野は広い。例えば、発生でも脳でもシステムバイオロジー的なアプローチがありうる。システムバイオロジーとはアプローチの仕方なのであって、研究所としてのテーマとしては何かひとつの対象なり現象なりをはっきり決めておかないと、ただのバイオロジー研究所になってしまう恐れがある。そこがポイントだろう。(杉本)

「細胞をつくる」はどうだろうか。最初の5年で何をやるかというテーマ設定があってもよい。名称はシステムバイオロジーがよいと思うが、ミッションをはっきり掲げるべきだろう。いずれにしても明確な戦略が必要だ。(上田)

アジア諸国との研究連携について

最近アジアの国々との研究ミーティングが増えている。やってみると想像以上にアジアのレベルは上がっている。共同研究をしようという機運も出てきている。しかし、交流はまだ始まったばかりであり、政策レベルでフェロウシップや支援などもっと戦略的な取り組みがあってもよいと思う。今回の調査でも欧州域内でのまとまりを見るにつけ、地の利を活かしたアジアの共同研究があるとよいと感じた。(杉本)

今ならまだ日本が優先権をとれる立場なので、逆転しないうちに活かすべきだろう。もちろん逆転しないような体制づくりも欠かせない。アジアのなかで日本に情報や人、物が集積するシステムをつくるチャンスだ。(上田)

その他

今回調査に行けなかったところで関心のある研究機関に、オランダのガラパゴス（ベンチャー企業）、英国マンチェスターのロボットサイエンティストを開発したグループ、ハイデルベルクのEMBL（European Molecular Biology Laboratory）がある。

5.4 黒田 真也 東京大学大学院理工学系研究科生物情報科学部教育プログラム特任助教授

現在、さまざまな細胞の機能をコントロールするシグナル伝達ネットワークのしくみを追究している。実験とモデル化した分子ネットワークのシミュレーションとを研究の両輪として進め、モデル化における不明のパラメータを実験で見極め、シミュレーションによる予測を実験で確かめて新しい知見を得るといのように、相互のフィードバックをはかっている。私とよく似た研究をしているのは、おそらく世界でも10人程度で、ほとんど顔見知りである。その多くに生物情報学科で講演してもらっている (<http://www.bi.s.u-tokyo.ac.jp/kuroda-lab/seminars.html>)。日本ですぐに名前が浮かぶのは、理研の上田泰己博士と名古屋大学の近藤滋教授である。

システムバイオロジーにもいろいろなアプローチがありえるが、日本でシステムバイオロジーの研究者といえるのは20-30人くらいではないかと思う。ドイツ・シュツットガルト大学のThe Systems Biology Groupとイギリス・ロンドン大学のCoMPLEXを訪問してみて、前者ではシステムバイオロジーが立ち上がりはじめているが、方向性が定まりきれていない、後者では方向性は決まったが具体的な切り口に悩んでいるという印象を受けた。日本がこの分野に本腰を入れたら、かなり先にいけるのではないかと感じた。

米国では、いろいろな分野の大御所がシステムバイオロジーに入ってきて注目を集めている。しかし、画期的なシステムバイオロジー研究はそういうところからは絶対出てこない、確信している。若いときから、生命科学だけでなくコンピュータ科学や工学にもなじみ、どちらの分野にも違和感も偏見ももたない若い人たち、10年後に30代になっているような人たちが、システムバイオロジーの核になると思う。国際的な学会でも口頭発表よりポスターの方が独創的で優れているものが多いように見受けられる。そういう意味で教育は非常に大切だ。東大生物情報プログラムでは、2002年から学部の授業として生命科学と情報科学のさまざまな講義を展開している。すべての単位をとって終了証明書をもたらうのは年間20人程度だ。10年後に、こういう人たちの中からこそ、すばらしい研究成果が出るだろうと思う。

システムバイオロジーは多分野の研究者の協力を必要とするので、いろんな分野の若い人たちの力を集めるしくみ、ポスドク活用のシステムが必要だと思う。理研の脳科学総合研究センター（BSI）などは、異分野が集合する仕組みが結構機能していると思う。いわゆるポスドク問題も考慮して、研究職と教育職を分けたシステムがよいのではないかと思う。期限付きのポストでもかまわず研究に没頭したい人と、テニユアをとってパーマネント職を得たい人との仕事分担をはかればよいのではないだろうか。

システムバイオロジー発展の戦略としては、最初から研究所をつくるのではなく、まずコンソーシアムのようなものをつくり、そこから徐々に大きくしていったほうがよいと思う。最初から予算規模の大きなものになると、予算の浮き沈みの影響が非常に大きくなり、時には研究が大きく阻害される。一種のインキュベーターシステムでいくのがよいだろう。

[6] まとめ

【6】まとめ

研究開発戦略センターでは生物・医学研究におけるシステムの研究アプローチの観点からの戦略立案を行うため、平成16年度に欧州を中心にG-TeC（Global Technology Comparisons）調査を行った。その結果は以下のとおりである。

今回の調査で訪問した機関における本分野の研究の取組の状況は、独自のリソースをベースにデータを取得し研究展開を図る取組、ゲノム研究からの発展的取組、過去の研究のデータの蓄積をベースにした取組、コンピュータを利用した研究の取組、融合研究としての取組など様々であった。研究の優位性は日本と同等程度か日本がややリードの分野もあるが、独自のリソースをベースにする取組や過去の研究の蓄積からの取組は他機関の追従を許さない優位性がある。

融合研究の取組に関しても様々なタイプがあり、個別の研究グループ内にバイオインフォマティクスなど他の分野の研究者を取り込む、学内で研究ネットワークを形成する、学科、学部と融合研究センターを併置する、研究機関間で広域のネットワークやコンソーシアムを形成するなどがある。融合研究を成功させる重要な観点は融合研究プラットフォーム（異なる分野の研究者が参加し、様々な技術と知識を共有するシステム）を共有しつつ、個別の研究が展開し、それらが相互に触発する環境を形成することにあると考えられる。訪問した研究機関それぞれに特徴があるが、システムの研究アプローチに関しては医学研究評議会（MRC：英国）が参考になると思われる。

国際的な優位性の確保、研究協力等の可能性に関して、日本が本分野の研究の先鞭をつけたという認識や国際会議を日本が最初に開催したことに対する高い評価があることが重要であると考えられる。そのようななかで、やや日本が進んでいることの認識から、日本に対して分野全体の研究人材の育成や研究推進のための活動（国際会議の主催など）など研究の発展のための牽引役となることへの期待が強かった。このような期待に応えることにより、分野の発展のみならず我が国の科学・技術の国際的地位の向上につながるものと期待される。

センターではこれらの調査結果を踏まえ本分野の研究戦略を立案することとしている。

[7] 調查訪問先別結果

【7】 調査訪問先別結果

7.1 オランダ

7.1.1 オランダ発生生物学研究所（ヒュブレヒトラボラトリー）

Netherlands Institute of Developmental Biology (The Hubrecht Laboratory)

Uppsalalaan 8, 3584 CT, Utrecht, Netherlands

Tel (+31) 30 212 1800, Fax (+31) 30 251 6464

www.niob.knaw.nl

訪問者

- 上田 泰己 理化学研究所発生再生科学総合研究センター システムバイオロジー研究チーム チームリーダー
- 杉本亜砂子 同上 発生ゲノミクス研究チーム チームリーダー
- 吉田 明 科学技術振興機構研究開発戦略センター フェロー

訪問先研究者

- Ronald H.A. Plasterk Director
- Paul T. van der Saag Deputy Director

調査機関の概要

- オランダ発生生物学研究所（NIOB）は、Royal Dutch Academy of Arts and Sciencesに所属する研究機関で、ユトレヒト大学大学院発生生物学科学生・大学院生の教育機関でもある。
- NIOBはユトレヒト大学解剖学教授だったA.A.W.Hubrecht（1853-1915）にちなんで、その死後1916年に創設されたHubrecht Laboratory が起源。Hubrechtはダーウインの進化論に触発されて、東インド諸島、アフリカ、南米、豪州などの多様な生物の胚を収集したことで知られ、この理由で発生生物学研究所としてスタートした。近代発生学発祥の地として知られる。
- 研究資金の半分はRoyal Dutch Academyを経由した教育科学省予算。残り半分は多様なソースの研究費で、国内、海外、また製薬企業からも得ている。
- 18研究グループから成り、各グループは10-20人規模。マウス、ゼブラフィッシュ、線虫、カエルなどのモデル動物を使った実験が行われている。テーマは、心臓の発生、発がん、ファンクショナルゲノミクス、バイオインフォマティクス、体節遺伝子、幹細胞、哺乳類の初期発生、心疾患の遺伝学など。

研究内容

- Plasterkグループは、線虫とゼブラフィッシュを使ってトランスポゾン転位及びRNAi (RNA干渉) のメカニズムと調節を研究。10年前から線虫の変異体を体系的にとるプロジェクトを実施してきた。また、英国Sanger Institute、チュービンゲンのMax Planck Instituteと共同でゼブラフィッシュゲノムの物理地図作製を行っている。
- van der Saagグループは、核内ホルモン受容体をテーマとして研究。

調査所見

- オランダのサイエンスは全体のレベルは高いが、突出した才能は育ちにくい環境にある。
- NIOBのPlasterkグループは、効率よく変異体をとる手法をはじめ、テクノロジーには相当の工夫が見られる。またテクノロジー開発の人材も揃っており、テクニシャンもレベルが高い。しかし、開発したテクノロジーを使った生物学的発見は国内外の他の研究者任せの感が強く、テクノロジー開発に力点が置かれている。線虫やゼブラフィッシュの変異体をとって、他の研究者に提供し、組んで研究する体制。資金力や規模を考えた戦略でもある。
- リソースは世界的に評価されており、意図的にそこに特化している印象。
- システムバイオロジーに特に力を入れているわけではなく、そのための人材をリクルートすることもない。新しい分野が形成されたから自分の仕事をそれに当てはめるという姿勢ではなく、今まで行ってきた研究がシステムバイオロジーの展開にも役に立つはず、と考えている。例えば、体系的に変異体をとることが、今後のシステムバイオロジーの展開に資するはずだという姿勢である。
- システムバイオロジーという概念を強く念頭に置いているわけではないが、それを展開するには質の高いデータが必要であることは共通認識となっている。現在はそのための準備段階という意識が強い。これまでの研究を変える必要はなく、従来の研究をスピードアップさせれば、将来システムバイオロジー研究にも使われるはずという考えである。

参考文献

Caudy, A.A., Ketting, R.F., Hammond, S.M., Denli, A.M., Bathorn, A.M.P., Tops, B.B.J., Silva, J.M., Myers, M.M., Hannon, G.J., Plasterk, R.H.A. (2003). A micrococcal nuclease homologue in RNAi effector complexes. *Nature* 425, 411-414.

Sijen, T., Plasterk, R.H.A. (2003). Transposon silencing in the *Caenorhabditis elegans* germ line by natural RNAi. *Nature* 426, 310-314.

Tijsterman, M., Plasterk, R.H.A. (2004). Dicers at RISC: the mechanism of RNAi. *Cell* 117, 1-3.

Smits, B.M.G., Peters, T.A., Mul, J.D., Croes, H.J., Fransen, J.A.M., Beynon, A.J., Guryev, V., Plasterk, R.H.A., Cuppen, E. (2005). Identification of a rat model for Usher syndrome type 1B by ENU mutagenesis-driven forward genetics. *Genetics (in press)*. Epub 18.06.2005.

Wissink, S., Van Heerde, E.C., Van der Burg, B., Van der Saag, P.T. (1998). A dual mechanism mediating repression of NF- κ B activity by glucocorticoids. *Mol. Endocrinol.* 12, 355-363.

Kester, H.A., Sonneveld, E., van der Saag, P.T., van der Burg, B. (2003). Prolonged progestin treatment induces the promoter of CDK-inhibitor p21(Cip1,Waf1) through activation of p53 in human breast- and endometrial tumor cells. *Exp. Cell. Res.* 284, 262-271.

7.1.2 グローニンゲン大学

University of Groningen

Deusinglaan 1, AV Groningen, Netherlands

Tel. (+31) 50 3632 722

www.rug.nl/

訪問者

- 上田 泰己 理化学研究所発生再生科学総合研究センター システムバイオロジー研究チーム チームリーダー
- 杉本亜砂子 同上 発生ゲノミクス研究チーム チームリーダー
- 吉田 明 科学技術振興機構研究開発戦略センター フェロー

訪問日 2005年3月8日

訪問先研究者

- Gerald de Haan Professor Dept. of Stem Cell Biology
- Ritsert Jansen Professor, Head Dept. of Bioinformatiks

調査機関の概要と研究内容

- グローニンゲン大学は1614年創立の総合大学で、学生数2万人、大学院生750人。北部オランダ最大の高等教育機関。
- 1797年創設されたメディカルセンター（UMCG）は1300床規模で、教育・研究活動も活発。Haan教授が関わる幹細胞プロジェクトが9件ここで動いている。マウスをモデル動物とした造血幹細胞に関する研究が注目される。
- 上記Haanグループの幹細胞プロジェクトの研究資金源は、オランダ国内（Netherlands Organization for Scientific Research, Netherlands Kankerbestrijding, 民間財団）のほか、NIH, ドイツ研究協会。
- Haanグループ、Jansenグループが中心的に参画するWeb QTLプロジェクトは、製薬企業ノバルティスのGenomics Institute of the Novartis Research Foundations (GNF) (米国・サンディエゴ) と共同で2001年に開始。Web QTLは、主としてQTL(qualitative trait loci = 量的形質遺伝子座)に関するデータを管理し、ウェブ上で連鎖地図上の位置を推定することを目的とするリソース。基礎科学研究者のみならず育種や作物研究者の利用も多くなっている。
- Jensenは、数理統計学出身で、バイオインフォマティクスと統計遺伝学が専門。数学・自然科学部と医科学部合同で運営するGroningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute (GBIC) のGroningen Bioinformatiks Centerを主宰する。QTLマッピングのソフトウェアからモデルまでを開発。また、EUプロジェ

クトに参加してシーケンス、マイクロアレイ、マーカーなどのデータを管理する統合的な情報管理システムを開発中。さらに、Plant Research International のバイオインフォマティクスウェブサイトも開発するなど、コンピュータ上のリソース開発に精力的に取り組んでいる。

システムバイオロジーの取り組み

- 上記GBICはシステムバイオロジー的アプローチを前面に掲げて研究活動を展開している。
- 主要な関心は新規な解析方法やコンセプト、統計モデルをつくるなど、いわゆるハード寄り。

調査所見

- 若手教授Haanが、先頃「Nature Genetics」にマウスSNPデータを活用して遺伝子制御に関与するゲノム領域を検出する方法について発表しており、予算規模があまり大きくないオランダで、ビッグサイエンスにつながるような研究をどのようにおこなっているのかに強い関心をもって訪問した。
- Haanは米国のGNF (Genomics Institute of the Novartis Research Foundation) と組んでおり、サンプルをGNFに送って解析してもらい、主著論文として発表する形で研究を展開している。マウスなどのリソースを活かして、予算や人材の不足を補う方策と考えられ、一種の研究アウトソーシングを巧みに実行している。幹細胞のリソースを職人芸で構築し、資金力のある米国に解析を託す形で研究を展開する。予算規模が小さい欧州研究機関が効率よく業績を出す方法として、欧・米のこのような相補い合う結びつきは非常に有効に機能しているという印象。この資金は米国側が提供している模様。
- GNFは製薬企業が資金提供しているが、公共に資することをめざしてデータを公開する方針で運営されており、研究者社会で評価を得ている。世界各国のスモールサイエンスと手を組んで取りまとめ、ビッグサイエンスを実現する体制。
- 日本は米国に次いでこのような研究体制を実現しうる国だが、他と手を組むのがうまくない。自分のところで困ってしまいがちである。オランダの研究者は多様なかたちで他国も含めた分野・地域融合的なコンソーシアムづくり、プロジェクトづくりが巧みだと感じた。サイエンスも一種の貿易ととらえる感覚がオランダの文化的伝統かと思う。
- グローニンゲン大学は若手の優秀な研究者が多いが、国内では競争的研究資金が1割程度しかなく、研究資金分配制度には不満が強い。予算規模は日本の大学と同程度の感じである。
- ECの域内共同研究資金提供システムであるFP6は、要求されるペーパーワークが過大で、柔軟性に乏しく、使いにくいと語っていた。

- 欧州には伝統的に特定の研究機関が長期間かけて構築してきたリソースがあり、資金的に恵まれなくても、資金力のある米国にそれを提供して共同研究のキャスティングボードを握ることができる。日本もリソースが揃いつつあるので、こうした戦略は参考になると思う。また、逆にリソースをもつ他国と共同で研究する体制づくりも重要ではないか。
- システムバイオロジーといった新規分野に取り組むには、日本も従来の体制にとらわれない柔軟性が求められている。

参考文献

Wang J, Williams RW, Manly KF (2003). WebQTL: Web-based complex trait analysis. *Neuroinformatics* 1, 299-308.

Chesler EJ, Wang J, Lu L, Qu Y, Manly KF, Williams RW (2003). Genetic correlates of gene expression in recombinant inbred strains: a relational model to explore for neurobehavioral phenotypes. *Neuroinformatics* 1, 343-357.

Chesler EJ, Wang J, Lu L, Qu Y, Manly KF, Williams RW (2003). Genetic correlates of gene expression in recombinant inbred strains: a relational model to explore for neurobehavioral phenotypes. *Neuroinformatics* 1, 343-357.

Ljungberg K, Holmgren S, Carlborg O (2004). Simultaneous search for multiple QTL using the global optimization algorithm DIRECT. *Bioinformatics* 20,1887-1895.

7.2 英国

7.2.1 サンガー研究所

The Sanger Institute (The Wellcome Trust)

Hixton, Cambridge, CB10, 1 SA, UK

Tel +44 (0) 1223 494 956, Fax +44 (0) 1223 494 919

<http://www.sanger.ac.uk>

訪問者

- 上田 泰己 理化学研究所発生再生科学総合研究センター システムバイオロジー研究チーム チームリーダー
- 杉本亜砂子 同上 発生ゲノミクス研究チーム チームリーダー
- 吉田 明 科学技術振興機構研究開発戦略センター フェロー

訪問先研究者

- Allan Bradley Director Mouse Genomics Group
- Tony Warford Senior Project Leader Atlas of Protein Expression Group
- Tim Hubbard Head Human Genome Analysis Group
- Richard Durbin Deputy Director, Head of Division Informatics Division
- Jiirg Bahler Group Leader Fission Yeast Functional Genomics Group

訪問日 2005年3月10日

研究機関の概要

- ウェルカムトラストはSir Henry Wellcomeの意思によって、1936年に創立された独立の研究資金提供団体。人間と動物の健康状態の向上を志向する研究の支援を目的として資金援助を行う。早くからゲノム計画の重要性を認識し、支援を決めていた。
- 1992年、同トラストとMedical Research Council (MRC) が合同で、英国ヒトゲノム、マウスゲノム解析計画に基づき、前身であるサンガーセンターを設立。センターは、ヒトゲノムの1/3、マウスゲノムの1/5の解析を担当。酵母菌、線虫、ゼブラフィッシュ、また、結核、マラリア、レブラ、ジフテリアなどの病原菌、キャンピロバクター、MRSAのゲノム解析も単独または共同で完成させ、成果を公開している。世界のトップに立ってビッグサイエンスを牽引する使命感と気概は旺盛である。
- 2000年、現所長Bradleyが就任。2001年にサンガー研究所となる。研究テーマはゲノム解析データの活用にシフトし、データマイニング、DNAマイクロアレイや遺伝子発現マップを使用したハイスループット分析、SNPs解析、インフォマティクスなどに展開。これに伴いウェルカムトラストは30億ポンドを新たに提供。現在の総

人員数約800名。研究グループ37。

- サンガー研究所がウェブマスターとなって公開されているweb上のリソースには次のようなものがある。
- International Gene Trap Consortium (マウス：遺伝子トラップクローンデータベース)
- Sanger Institute Gene Trap Resource (マウス)
- The *S.pombe* Genome Project Annotation (酵母)

研究内容

- Bradleyラボ：Bradley 自身は胚性幹細胞研究で知名度の高い研究者。サンガー研究所ではマウスゲノミクス研究チームを率い、マウスをモデル動物として遺伝子機能を解明することを目的に研究。
- Warfordグループ：大量の組織切片から目的とするたんぱく質の分布をハイスループット技術で免疫組織化学的に明らかにし、データを世界の研究者と共有しうるたんぱく質発現アトラスとして公開することをめざしている。画像データはApplied Imaging Ariol Platformで解析し、データベース化。さらに、細胞、組織、器官レベルのオントロジーを開発し、Open Biological Ontology Consortiumで公開。
- Hubbard グループ：ゲノム解析とたんぱく質構造予測がテーマ。同じキャンパス内の European Bioinformatics Institute (EBI; European Molecular Biology Laboratoryの一機関でEC, NIH, UK, Wellcome Trust, 企業が資金提供)と共同で、ゲノムアノテーションソフトウェアシステムを提供するコンソーシアムをつくり、これに参画。グループ内では研究ツールとして、biojava、AceBrowserなどのソフトウェアを活発に開発。また、たんぱく質構造予測のアルゴリズム開発に長く取り組んでおり、構造データベース scop (structural classification of proteins database)、および3次元構造を表示するVSC (Visual Sequence Comparison)を開発。
- DurbinグループとInformatics Division：インフォマティクス部門は、シーケンシングやマップ作製のソフトやデータベース開発を行うと共に、サンガー研究所全体のハードウェアとネットワークの維持管理を担当。Durbin自身は、線虫とヒトのシーケンシングプロジェクトをリードし、WormBase (線虫データベース)、ACEDB (ゲノムデータベース)、Pfam (たんぱく質ドメインファミリーデータベース)の開発に参画。現在は、新規遺伝子予測法の開発に取り組んでいる。
- Bahlerグループ：分裂酵母のファンクショナルゲノミクスがテーマ。この目的でDNAマイクロアレイを開発し、そのデータを公開している。

調査所見

- 研究所トップが研究方針をよく考え、視野が広く優れたリーダーであるという印象を

もった。研究方針は5年ごとに見直しされ、今年が見直しの年に当たるため、検討の最中で、システムバイオロジーも話題になっている。どういう人材を採るかの方針は常に明確だが、現段階ではいわゆるドライな分野の専門家を採用する予定はない。今のところはしっかりしたデータをとるべきだという認識。

- シークエンスも継続する方針。病原菌や寄生虫のゲノム解析は、この研究所でしかできないオリジナルな成果になるはずと考えている。
- 日本では大規模なゲノムセンターを少数置いたビッグサイエンス志向が強いが、当研究所ではこれとは対照的に、ビッグサイエンスをゴールとしながらも、研究グループのサイズは小規模なものからやや大きいものまで多様で、組織にフレキシビリティがある。
- 研究方針が地道であり、ゴールは高く設定するが、そこに至るストラテジーを十分に検討し、緻密に組み立てている。
- 研究所内にワークショップがあり、内部で装置や機器の開発をかなりやっている。一方で、米国など外部にアウトソーシングする部分もしっかり分けている。いきなり大型装置を大量に揃えて研究を始めるやり方ではなく、どういう装置であるべきかから考え、デザインしていく姿勢。
- 所内で技術開発をおこなう体制が整っており、若手研究者が独立に小規模から中規模のチームをつくり取り組んでいる。開発された技術は評価されている。大研究室の一部で開発をおこない、成果はボスのものになるという体制ではない。サイエンスと技術を切り離してしまわず、サイエンスは道具をつくるという基礎的な部分から積み重ねるべきだというマインドが感じられる。
- 研究ユニットのサイズが日本の場合より小さく、10名程度の規模。それらを組み替えれば新しい体制がすぐに整う。これがフレキシブルな研究体制ができる理由である。
- システムバイオロジーの生物学的な実験部分（ウェットな部分）には種々の技術開発が必要だが、そのためには小さい集団で若手がトップになっておこなう体制がよいと感じた。この点、参考になった。
- 欧州のゲノミクスを担う研究所であり、またポストゲノムをも担うはずの研究所だが、米国のような圧倒的な物量の差は感じない。その意味では怖さは感じなかった。ポストゲノム研究において研究所の特色をどう打ち出すかをなお模索中、という印象をもった。
- シミュレーションはまだ行っていない。また、画像データの蓄積についてもなお検討中で、方針は未定。
- 人材育成について：サンガー研究所は学生を国内外からトップの面接を経てとっているが、システムバイオロジー展開の戦力となるウェット・ドライいずれにも知識と能力を備えた人材を組織的に育成する体制はまだなく、生物学系のラボとバイオインフォマティクスのラボをローテーションで回らせることで両方の経験を積みさせてい

る。したがって、将来を見据えた教育は行われていると言えるが、人材育成システムを整えるには至っていない。研究所自体で独自に大学院生を採用する動きもある。

公開ソフトウェアとデータベース



参考文献

Su H, Wang X, Bradley A. (2000). Nested chromosomal deletions induced with retroviral vectors in mice. *Nat Genet.* 24, 92-5.

Luo G, Santoro IM, McDaniel LD, Nishijima I, Mills M, Youssoufian H, Vogel H, Schultz RA, Bradley A. (2000). Cancer predisposition caused by elevated mitotic recombination in Bloom mice.

Nat Genet. 26, 424-9.

7.2.2 医学研究評議会 ヒト遺伝学部門

Medical Research Council , Human Genetics Unit

Western General Hospital, Crewe Road, Edinburgh EH4 2XU, UK

Tel 0131 332 2471, Fax 0131 467 8456

<http://www.hgu.mrc.ac.uk/>

訪問者

- 上田 泰己 理化学研究所発生再生科学総合研究センター システムバイオロジー研究チーム チームリーダー
- 杉本亜砂子 同上 発生ゲノミクス研究チーム チームリーダー
- 野田 正彦 科学技術振興機構研究開発戦略センター シニアフェロー

訪問日 2005年3月11日

訪問先研究者

- Nick Hastie Director, Professor, Fellow of Royal Society
- Duncan Davidson Deputy Director, Senior Scientist The Edinburgh Mouse Atlas Project
- Iwan Meij EuReGene
- James Sharpe Optical projection tomography & limb development
- Jeff Christiansen The EMAGE Gene Expression Database

研究機関の概要

- MRCは医科学と周辺科学の振興を目的として1913年に設立された政府組織で、政府の科学技術予算で研究支援を行う。02/03年度の支援総額は約3億4500万ポンド。50カ所以上の研究拠点に3000人以上の研究者と職員を擁する。年間論文生産総数は4000報以上。スタートアップ企業も多数。支援ポスドクは1200人。
- MRCの研究拠点には、大学内に置かれるcentreのほか、独立のinstituteやunitと呼ばれる組織がある。
- MRC-Human Genetic Unit (HGU) は1967年、病院敷地内に設立され、MRC研究拠点としては最大規模。研究者、職員、大学院生、訪問研究者を含めて総員約220名。研究チームは15。近隣にEdinburgh大学がある。
- HGUの運営方針は次のとおり。(1) 分野融合的な研究を進め、国内外の共同研究を推進する。(2) 5年ごとの見直しに基づき、新分野を意欲的に開拓する。(3) 技術や知識を適時に移転する。(4) 知識を研究・臨床コミュニティと市民に提供し、広める。(5) 個人の能力を最大限に引き出し、納税者や研究者、医師らの必要に応える。

- HGUの研究テーマは臨床から基礎生物学に及び、その柱は、発生遺伝学、染色体生物学、ヒトの遺伝病のモデル作製の3点。遺伝子治療にも強い関心をもつ。

研究内容

- Hastieグループは、その突然変異が幼児腎疾患や生殖腺発育不全を起こす遺伝子WT1について、役割、機能、関与する経路などにつき研究。
- DavidsonはEdinburgh Mouse Atlas Project (EMAP) を担当。EMAPは、Edinburgh大学と共同のプロジェクトで、マウス胚発生のデジタルアトラスと遺伝子発現データベース (EMAGE) を作製するもの。Theiler (1989) とKaufman (1992) の書物を基盤とし、これを拡充して、マウス胚と引き続く発生段階の3次元コンピューターモデルと解剖学的用語のオントロジーを作製し、オンラインとCDで公開している。EMAGEは米国Jackson Laboratoryとのコラボレーション。このプロジェクトに関係する研究にはNIHからも多額の資金がファンドされている。
- Davidsonグループは、一方、感覚器発生と疾患に関与する遺伝子の解析、形態形成と細胞分化におけるそれらの遺伝子の役割を検討し、虹彩や網膜を形成する遺伝子を見出している。マウスの眼の形成を3次元デジタル画面上に構成し、明らかになった遺伝子群の発現地図を作製。
- Meijはドイツ (ベルリン) のMax Delbrück Center在籍で、欧州腎臓遺伝子プロジェクトEurope Renal Gene Project (EuReGene) を担当する。本プロジェクトはMDCがコーディネートし、ECの研究支援システムであるFP6から資金提供を受けて、MRCを含む各研究機関がコンソーシアムを結成して実施。腎の発生と疾患に関わる遺伝子とたんぱく質を見出し、その動きを解明することを目的とし、ファンクショナルゲノミクスの新たな技術とツールの開発をめざしながら、診断法の改良と新しいコンセプトに基づく治療法の開発を最終的目標とする。当面、2006年中にマウス腎の4次元アトラスをEMAPと共同で作製する予定。
- Sharpは比較発生生物学が専門。胚における指の発生を研究。また、1 mm- 1 cmの大きさの生物試料の3次元画像を得られる光学的投影トモグラフィー (optical projection tomography; OPT) を開発し、国際特許出願中。従来、微小な対象は共焦点顕微鏡で、大きい対象はCTまたはMRIで3次元画像を得ることができたが、マウス胚などの大きさの試料はどちらの対象とも成りにくかったため、OPTは可視光による新たな画像技術として期待される。EMAPもOPTを利用して、画像を公開している。OPTによって、胚発生段階における遺伝子発現パターンの3Dスキャンや同一組織中のたんぱく質分布のマッピングなどが可能になる。
- Christiansenは上記のEMAGE (Edinburgh Mouse Atlas of Gene Expression) プロジェクトチームを主導する。EMAGEは、発生中のマウス胚における遺伝子発現のデータベース。個別の像は協力する外部のラボから提供されており、このチームが編集している。

調査所見

- 当研究所の訪問を希望した動機は、Jeff Christiansenが発生再生科学総合研究センターで講演したこと。マウス胚で遺伝子がいつどこで発現しているかのデータベース(EMAGE)を作製するにあたって、顕微鏡や多様な必要技術の開発、画像データ整備、データベース作成まで行ったという話に関心をもった。大規模な構想だが、実際には予想外に小規模なグループ(10人程度)で研究していた。小規模研究グループの共同研究だからこそ出来たことがわかった。
- James Sharp は、細胞と器官の包括的なデータを取得し、データベースとする方法について一歩先んじていると、大変参考になった。本人は明確にシステムバイオロジーを志向している印象。(上田)
- ただし、システムバイオロジーを当初から目指したのではなく、マウスの指形成に強い研究的関心を抱いていて、結果としてシステムバイオロジーと呼ばれるものに近くなったということだろう。四肢形成現象の解析には高解像度で時間経過を加えた3次元画像が必要であり、そのために顕微鏡から開発していくという姿勢をとっている。(杉本)
- 研究所のテーマや実績はシステムバイオロジーにきわめて近いが、必ずしもそれを表に掲げて何かをやろうという体制はとっていない。
- 技術的なサポート体制がきわめてよくできていることが印象的。顕微鏡のアイデアをもつと、所内のワークショップでひとつひとつ試作する担当者がおり、この開発のためにエンジニアを採用することはせず、開発の見通しがつくと予算や所内の製作担当者を専属につける柔軟な体制。こうした技術開発を所長が強い個性でサポートしている。
- OPT開発についても、試作段階から完成段階、特許出願、企業化まで、体制を自由に切り替えながら成功させている。OPT開発は一チームの仕事で終わらせず、他のチームがこれを活用してデータを出すなど、小規模研究チームの組み替えや連携がスムーズにいつている。
- このように、個人の担当する仕事に自由度をもたせ、小回りがきく組織。また、所長の裁量で動かせる予算があるようだ。これも研究所全体が柔軟性を備えている要因。
- ボスがボスドクの見解も尋ねるなど、若手研究者の見解がよく吸い上げられており、研究所の発展性を感じた。
- 研究チームはそれぞれ独立しているが、他のチームとの有機的な結合もあり、それによって成果を上げている。研究所全体としてのアイデンティティーを保ちながら、ボトムアップでテーマを吸い上げ、チームを自在に組み替えて柔軟性を保っている。トップダウンタイプのサンガー研究所とは対照的な研究機関のあり方である。

参考文献

Richard Baldock, Jonathan Bard, ALbert Burger, Nicolas Burton, Jeff

Christiansen, Guangjie Feng, Bill Hill, Derek Houghton, Mathew Kaufman, Jianguo Rao, James Sharpe, Allyson Ross, Peter Stevenson, Shanmugasundaram Venkataraman, Andrew Waterhouse, Yiya Yang, Duncan Davidson. (2003). EMAP and EMAGE: A Framework for Understanding Spatially Organised Data, *Neuroinformatics* 1, 309-325.

Janet Kerwin, Mark Scott, James Sharpe, Luis Puelles, Stephen C Robson, Margaret Martinez-de-la-Torre, Jose Luis Ferran, Guangjie Feng, Richard Baldock, Tom Strachan, Duncan Davidson, Susan Lindsay. (2004). 3 dimensional modelling of early human brain development using optical projection tomography, *BMC Neuroscience* 5, 27.

The European Mouse Mutagenesis Consortium: Johan Auwerx, Phil Avner, Richard Baldock, Andrea Ballabio, Rudi Balling, Mariano Barbacid, Anton Berns, Allan Bradley, Steve Brown, Peter Carmeliet, Pierre Chambon, Roger Cox, Duncan Davidson, Kay Davies, Denis Duboule, Jiri Forejt, Francesca Granucci, Nick Hastie, Martin Hrabé de Angelis, Ian Jackson, Dimitris Kioussis, George Kollias, Mark Lathrop, Urban Lendahl, Marcos Malumbres, Harald von Melchner, Werner Müller, Juha Partanen, Paola Ricciardi-Castagnoli, Peter Rigby, Barry Rosen, Nadia Rosenthal, Bill Skarnes, A Francis Stewart, Janet Thornton, Glauco Tocchini-Valentini, Erwin Wagner, Walter Wahli & Wolfgang Wurst. (2004). The European dimension for the mouse genome mutagenesis program, *Nature Genetics* 36, 927-927.

Albert Burger, Duncan Davidson, Yiya Yang and Richard Baldock. (2004). Integrating Multiple Partonomic Hierarchies in Anatomy Ontologies, *BMC Bioinformatics* 5, 184.

Guangjie Feng, Nick Burton, Bill Hill, Duncan Davidson, Janet Kerwin, Mark Scott, Susan Lindsay and Richard Baldock. (2005). JAtlasView: A Java Atlas-Viewer for Browsing Biomedical 3D Images and Atlases, *BMC Bioinformatics* 6, 47.

Hastie, N. (2001). Life, Sex, and WT1 Isoforms - Three Amino Acids Can Make All the Difference. *Cell*, 106, 391-394.

7.2.3 医学研究評議会 哺乳動物遺伝学部門

Medical Research Council, Mammalian Genetics Unit (MRC-MGU)

Harwell, Oxfordshire, OX11 0RD, UK

Tel +44 (0) 1235 834 393, Fax +44 (0) 1235 834 776

<http://www.mgu.har.mrc.ac.uk/>

訪問者

- 上田 泰己 理化学研究所発生再生科学総合研究センター システムバイオロジー研究チーム チームリーダー
- 杉本亜砂子 同上 発生ゲノミクス研究チーム チームリーダー
- 吉田 明 科学技術振興機構研究開発戦略センター フェロー

訪問日 2005年3月14日

訪問先研究者等

- Steven Brown Director, Professor
- Simon Greenway
- Paul Denny
- Nanda Rodrigues Scientific Business Manager
- Jo Peters
- Valter Tucci
- Sofia Godinho
- Sara Wells

研究機関の概要

- MRCについては8.2.2を参照。
- MGUはオックスフォード大学の新研究キャンパスに所在し、最近5年間で急拡大して研究者120名、研究グループ13を擁する。オックスフォード大学とは協力関係にある。
- 研究部門は、ファンクショナルゲノミクス、哺乳動物の発生学、神経科学、内分泌と代謝の4領域。
- マウス生物学のリーダーと自負しており、欧州におけるマウスのファンクショナルゲノミクスプログラム開発の中心的存在。マウス遺伝学、ゲノミクス、インフォマティクス、コンピューテーショナルバイオロジー、病理学、アーカイブ作成を課題とする。
- 各種疾患の遺伝学的アプローチをめざして、最近は次第にマウスを対象としたシステムバイオロジーに力点を置く傾向。
- ポスドクを対象とした研究プログラムにも力を入れ、マウス遺伝学の将来を担う人材

の育成を目指す。

- MGUがあるHarwell地区には、The Mary Lyon Centre (MLC) があり、英国のファンクショナルゲノミクスに資することを目的に6万5千匹のマウスを飼育する。MGUおよび隣接する同じくMRCのRadiation and Genome Stability Unitへのマウス供給がその重要な任務。また、マウスの系統保存、胚・精子・組織アーカイブ作成などを、MGUと協力して行なっている。
- MGUは、MLCと連携して欧州全域から17カ所のマウスセンターをつなぐ国際プログラム「Eumorphia」をコーディネートし、突然変異誘発研究に必要なマウス表現型解析法の開発と標準化を進めている。
- MGUのアーカイブに、冷凍胚および精子アーカイブ (Frozen Embryo & Sperm Archive; FESA) とDNAアーカイブがある。前者は1970年代半ばから稼動し、120系統40万個の胚、4,000匹のF1個体から採取した精子を冷凍保存、研究者に随時提供する。米国ジャクソン研究所の国際マウス系統資源 (International Mouse Strain Resource; IMSR) に登録し、EU資金による欧州マウスミュータントアーカイブ (European Mouse Mutant Archive; EMMA) とコンソーシアムを組む。また、国際マウス資源連合 (Federation of International Mouse Resources; FIMRe) メンバーとしてその指針に従い、非営利マウス胚バンクとして機能している。
- このほか研究部門を技術的に支援するコアと呼ばれる組織があり、ハイスループットで、シーケンス、突然変異検出、マイクロアレイ、プロテオミクスなどを行う。
- ファンクショナルゲノミクス部門にバイオインフォマティクスグループがあり、計算機内生物学 (in silico biology) を標榜するが、その内容はデータ保存、データベースシステムの開発とメンテナンス、シーケンスとマイクロアレイのデータ分析、データマイニングとモデル化など。

研究内容

- Brownグループはファンクショナルゲノミクス部門に属し、研究テーマは突然変異誘発。
- Dennyグループは同じ部門で肺炎連鎖球菌感染のゲノミクスを研究。

調査所見

- マウス専門の研究機関として名高く、マウスをモデルとして、ヒト疾患研究に役立てることを方針としている。わが国では理研ゲノム科学総合センターとバイオリソースセンターがマウスリソースを維持しているが、MRC-MGUが世界的認知度は高い。
- ビッグサイエンスを進めている研究機関のようなやや無機的な印象で、目的と売りが明確な研究所であり、内部も役割分担がはっきりしている。
- マウスのリソースを一貫して維持し、それを共有して研究するグループがいくつかあ

- るという体制。研究テーマはその時々で変化する。
- バイオインフォマティクスのグループがあるが、そんなに強力な印象は受けなかった。
 - リソースだけでなく、解析技術や検索技術も伴っている。これらを活用した外部との共同研究が多く、英国内だけでなく欧州域内や米国の研究機関と強い連携があり、プロトコールをつくってコンソーシアムを組んでいる様子。
 - 予算配分は研究に7割、技術支援のコアに3割。ECの統合的研究予算FP6を有効活用している。
 - 製薬企業のGlaxoと協力関係にある。大規模な有力製薬企業のある英国の強みといえる。日本ではコラボレーションするに十分規模の大きい製薬企業がまだない。企業から資金をどの程度得ているか詳細はわからないが、成果のアウトプットやビジネス化にあたっては有力製薬企業の存在は大きな利点となる。
 - システムバイオロジーというより、個体レベルのファンクショナルゲノミクスの意識がまだ強い。個体レベルのリソースには強いが、細胞レベルのリソースについてはあまり知識がないと感じた。例えばRNAi (RNA干渉) はまだ利用していない。
 - 外部の細胞レベルのリソースとこの研究所の個体レベルのファンクショナルゲノミクスを組み合わせると、もう少し発展性があるのではないかとの印象をもった。研究所の方針として、個体レベルの遺伝研究をおこなうことに絞っている。確かにこの点については強力な研究所である。将来、細胞リソースと組み合わせれば怖い存在になる可能性がある。

参考文献

Gkoutos, G.V. Green, E.C.J. Mallon, A.M. Blake, A. Greenaway, S. Hancock, J.M. Davidson, D. (2004). Ontologies for the description of mouse phenotypes. *Comparative and Functional Genomics*. 545-551.

Holmes, C. Brown, S.D.M. (2004). All systems GO for understanding mouse gene function. *Journal of Biology*. 20,1-20.

Holmes, R. Williamson, C. Peters, J. Denny, P. Wells, C. (2003). A comprehensive transcript map of the mouse Gnas imprinted complex *Genome Research*, 1410-1415.

7.2.4 医学研究評議会 分子細胞生物学研究所及び細胞生物学部門

Medical Research Council, Laboratory for Molecular Cell Biology & Cell Biology Unit

UCL Gower Street London WC1E 6BT ~ Tel 020 7679 7806 ~ Fax 020 7679 7805

<http://www.ucl.ac.uk/lmcb/>

訪問者

- 黒田 真也 東京大学大学院理工学系研究科生物情報科学部教育プログラム特任助教授
- 野田 正彦 科学技術振興機構研究開発戦略センター シニアフェロー

訪問日 2005年3月25日

訪問先研究者

- Allan Hall (Director)
- Adolfo Saiardi (Group Leader)
- Franck Pichaud (Group Leader)
- Antonella Riccio (Group Leader)
- Alison Lloyd (Group Leader)
- Yasuyuki Fujita (Group Leader)
- Jody Rosenblatt

訪問機関の概要

①沿革

- MRCにより1993年にロンドン大学のキャンパスに設置された。
- 2001年にMRC Cell Biology Unit が併設された。

②目的

- 細胞の分子メカニズムについての国際競争力のある研究を行う。
- 優秀な研究者に魅力ある研究環境を提供する。
- 博士課程の学生やポスドクに分子生物学において一級の養成環境を提供する。
- ロンドン大学との交流と協力をはかっている。

③組織

- 約130人の研究者が18の研究グループに分かれて研究を行っている。
- 資金提供機関は複数にわたり、Cancer Research Campaign、MRC、The Wellcome Trust、
- The Royal Society、The Lister Foundationなどである。

④最近の研究の焦点

- 細胞骨格、タンパク質輸送、シグナル伝達、増殖・分化の調節、神経細胞の生物学などが最近の重要な分野だと認識し、これらの分野の融合研究からはすばらしい可能性が生じると、プロモートをはかっている。

⑤教育

- 1994年以来、MRCのサポートによる4年間のPhDプログラムを提供している。

調査所見

実験を中心とした従来型の細胞生物学の研究所で、モデル化などの手法はまったく用いてない。所長のアラン・ホール教授はシグナル伝達分野では著名な研究者である。訪問研究者の黒田博士が「実験とモデル化によるシミュレーションを両輪とした、細胞の増殖・分化研究」についてのセミナーを行った。「増殖因子の濃度変化のスピード」と「濃度」が細胞内で別々に情報処理され、その違いにより増殖か分化かという細胞の運命が決まることをシミュレーションで予測し、実験で確かめたという研究である。実験を行っている研究者の中には、モデル化によるシミュレーションを「インチキくさい」といって全く耳を貸さない人もいるが、本研究所の研究者たちは良く耳を傾け、通常よく行われる「濃度変化」ではなく、「濃度変化の速度」という時間軸の入ったものであることに感心していた。

ロンドン大学との協力をうたってはいるが協力関係がよいとは思われない面もある。CoMPLEXでは、「MRC分子細胞生物学研究所および細胞生物学部門の研究者は細分化するばかりで、元に戻し統合するということを忘れている」と評価するr研究者もいた。実際のところ、同研究所は当面、モデル化による統合的なシミュレーションといった手法をおいそれと採用しないだろう。

参考文献

Schmidt, A and Hall, A. (2002). The Rho exchange factor Net1 is regulated by nuclear sequestration. *J. Biol. Chem.* 277, 14581-14588.

Saiardi A, Resnick AC, Snowman AM, Wendland B, Snyder SH. (2005). Inositol Pyrophosphates Regulate Cell Death and Telomere Length via PI3K-Related Protein Kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* in Press

Saiardi A, Bhandari R, Resnick AC, Snowman AM, Snyder SH (2004). Phosphorylation of Proteins by Inositol Pyrophosphates, *Science* 306, 2101-2105.

Wernet M., Labhart T., Baumann F., Mazzoni E., Pichaud F., Desplan C. (2003). Homothorax switches function of *Drosophila* photoreceptors from color to

polarized light sensors. *Cell* 155, 267-279.

A. Riccio, B.E. Lonze, R. Alvania, T. Kim and D.D. Ginty. (2004). A novel mechanism of regulation of CREB activity in developing neurons Manuscript. in preparation,

Fujita, Y. and Hogan, C. (2004). Adherens Junction. Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics (Springer)

7.2.5 ロンドン・カレッジ大学のコムプレックス

CoMPLEX (*1) /University College London

*1=Center for Mathematics and Physics in the Life Science and Experimental Biology

Wolfson House, 4 Stephenson Way, London NW1 2HE

Tel +44 (0) 20 7679 5063

<http://www.ucl.ac.uk/CoMPLEX/index.htm>

訪問者

- 黒田 真也 東京大学大学院理工学系研究科生物情報科学部教育プログラム特任助教授
- 野田 正彦 科学技術振興機構研究開発戦略センター シニアフェロー

訪問日 2005年3月23日

訪問先研究者

- Ann Warner (Professor) Department of Anatomy & Developmental Biology
- Anthony Finkelstein (Professor) Head, Department of Computer Science
- Karen Page (Lecturer) Department of Computer Science

調査機関の概要

①CoMPLEXの概要

- University College Londonの分野融合研究センター。生命科学や医学分野の研究者と数学・物理学・コンピュータ科学の研究者ならびに技術者がタグを組んで、生命の複雑性を解き明かしていくことを目的としている。
- University College Londonの25の学部にわたる125人のメンバーからなっている。
- 1998年にバーチャルセンターとして出発し、現在はUniversity College Londonの中心近くにオフィスや教室を構え、PhDプログラムやセミナー、ワークショップを展開している。

②教育

- 4年間のPhDプログラムが用意されている。
- 1年目はMRes Yearとよばれ、分野融合研究に必要な不可欠なコアスキルが提供される。
- 2年から4年目のThe PhD Projectでは、3年間の研究プロジェクトを行う。
- 1年目の重要性が強調されており、ここで多分野にわたる方法論を身に付け、さまざま

まな分野の人が協力して研究を進める分野融合研究に必要な基本知識とスキルを学ばせる。具体的には全学生がゲノム・細胞生物学といった生物学の先端や、数学の基礎知識を得るように、自分に合わせて学部学生用コースをとる。さらに本プログラムのために用意された生物学におけるモデル化、バイオインフォマティクスなどのコースをとる。その他、CoMPLEXで実際に分野融合研究を進める研究者によるプレゼンテーション形式の講義、4ヶ月にわたる研究プロジェクトへの参加もある。また、ワークショップやセミナーを通して、遺伝子研究、プログラミング、プロポーザルの書き方、ポスターやプレゼンテーションの方法、文献情報の扱い方など、学際研究者として必要な基本スキルを学ぶ。

CoMPLEXにおけるシステムバイオロジー研究

- 生体というシステムにおいて、個々の構成要素がどのような相互作用によって組織化され、細胞、組織、器官、個体といった階層構造をつくり、機能を生み出しているのか、その追究は生物学・医学の今後の発展に重要なことであり、それを可能にするのがシステムバイオロジーだという認識のもとにプロジェクト研究を進めている。
- プロジェクトは貿易産業省（Department of Trade and Industry : DTI）が資金を出しており、Beacon projectsと呼ばれている。このプロジェクトはバイオ分野の6つの先端的テーマからなり、その内の1つをCoMPLEXが担当している。Beacon projects は、2002年に始まり、今までにプロジェクト全体に対し約800万ポンドが提供されている（2005年6月末現在の同省Web site）。
- CoMPLEXが担当するのは、“Vertical Integration across Biological Scales-towards in silico organs for computational physiology”。対象は肝臓であり、究極の目標はコンピューター上に、細胞から肝臓総体に至るまで本物の肝臓と同じような機能をもつ「バーチャル肝臓」を再現することである。
- このような研究により、さまざまな肝臓病の早期段階での効率的な解析ができるようになり、新薬発見の可能性も高くなる。またバーチャル肝臓ができれば、創薬において動物実験の代わりに使うことができ、開発の効率化が進む。バーチャル肝臓開発の手法は、他の器官のバーチャル化の基礎となる。以上のようなメリットを、プロジェクトでは打ち出している。
- Ann Warner教授がプロジェクト・ディレクターを務め、Anthony Finkelstein教授、Karen Page講師などプロジェクトメンバーは、生命系8名および数学・コンピュータ科学・工学系7名の総勢15名である。
- 長期目標に向けて10段階のワーク・パッケージが組み立てられており、現在は、肝細胞におけるグルコースのホメオスタシスを担う分子ネットワークについて、実験とモデル化の両方から追究している。

調査所見

分野融合研究を標榜してできたセンターだけあって、生命系とその他の分野の研究者との間のコミュニケーションはよくとれている。また、分野融合研究のできる人材育成に力を注いでいるのがよくわかり、教育システムも良く整っている。分野融合研究において研究マネジメントのできる人材を育てることを目標としているようだ。

Beacon projectsの肝臓研究については、Ann Warner教授はオックスフォード大学 Denis Noble教授たちが開発したバーチャル心臓を強く意識している。これは、Noble教授の長年にわたる心臓研究の膨大なデータをもとに国際プロジェクトとして開発されたもので、個々の心筋細胞の電氣的・機械的特性の相互作用から、心臓全体の電氣的・機械的特性が出現する様子をシミュレーションするものである。米国FDA（食品医薬品局）から薬剤活性の第1段階試験（initial test）に使う許可を得ている。

心臓のケースに比べ、実験データの蓄積が少ないため製薬業界などから広くデータの提供を求めているが、なかなか難しいようだ。肝臓というテーマは定まり、研究の方向性もある程度決まってはいるが、具体的に何をどういう切り口で探って積み上げていくかがはっきりしていないような印象を受けた。Warner教授も、限られたプロジェクト期間（5年）に、いかにして自分たちのみならず資金提供者のDTIを満足させる結果を出せるかを考えるのは難しいと語っている。特に新薬の発見や創薬の効率化につながる結果を残すことはほとんど不可能ではないかという感想を述べていた。

参考文献等

<http://pizza.cs.ucl.ac.uk/grid/biobeacon/php/index.php>

http://www.dti.gov.uk/pdfs/5159_broch_new.pdf

<http://www.beaconproject.org.uk/>

A. Finkelstein, J. Hetherington, L. Li, O. Margoninski, P. Saffrey, R. Seymour, and A. Warner, (2004). Computational Challenges of Systems Biology, *IEEE Computer* 37. 5, 26-33.

R. Begant, J. M. Brady, A. Finkelstein, D. Gavaghan, P. Kerr, H. Parkinson, F. Reddington and J. M. Wilkinson, "Challenges of Ultra Large Scale Integration of Biomedical Computing Systems", presented at 18th IEEE International Symposium on Computer Based Medical Systems, Dublin, Ireland, 2005.

K. M. Page and J. D. Uhr (2005). Mathematical models of cancer dormancy. *Leukemia and Lymphoma* 46, 313-327.

K. M. Page (2003). Unifying evolutionary dynamics and a mathematical definition of selection Proceedings of 5th European Conference on Mathematical Modelling and Computing in Biology and Medicine 2002 ed. V. Capasso, 303-309.

7.3 ドイツ

7.3.1 マックス・プランク分子遺伝学研究所

Max Planck Institute for Molecular Genetics

Ihnestrasse 73, 14195 Berlin, Germany

Tel (+49-30) 8413-0, Fax (+49-30) 8413-1388

<http://www.molgen.mpg.de>

訪問者

- 大久保公策 国立遺伝学研究所 教授 (遺伝子発現研究室)
- 野田 正彦 科学技術振興機構研究開発戦略センター シニアフェロー

訪問日 2005年3月16日

訪問先研究者

- Hans Lehrach Professor Department of Vertebrate Genomics
- Wilfried Nietfeld Group Leader Automation group
- Ralf Herwig Group Leader Bioinformatics group
- James Adjaye Group Leader Molecular Embryology and Aging group

研究機関の概要

- マックス・プランク分子遺伝学研究所は1964年に創立され、1970年から旧西ベルリン中心市街に所在する。1986年コンピューターセンターを開設。欧州におけるシステムバイオロジーの主要な研究者の一人であるHans Lehrachが率いる。政府資金によるゲノム研究をきっかけに研究所は急拡大し、現在は総人員約500名の規模。近隣に大規模臨床研究を実施する病院 (Charité) があり、研究において連携していることは、本研究所の目的志向型のプラグマティックな性格を強めると共に、研究に動機付けと材料を与えている。また、フンボルト大学やベルリン自由大学とは、兼任の研究者もいるなど協力関係にある。敷地内にインキュベーションラボがあり、スピンアウトしたバイオ系ベンチャー企業も多い。ただし、それらから製品が次々に登場するというほどの活力は認められない。
- 運営母体であるMax Planck Gesellschaft (Max Planck society for advancement of science) は、主として連邦政府及び州政府の資金で運営される独立の非営利研究組織で、ドイツに80の研究機関を持ち、基礎科学を中心に活発な研究活動を行っている。各研究機関は大学と緊密な協力関係をもつが、大学の既存組織では対応しきれない分野融合的な基礎研究や新規分野を担っている。研究所群全体で、1948年の設立以来ノーベル賞受賞者15人を輩出。運営および研究資金の16%程

度は、委託研究費、特許料収入、寄付金など自主的に獲得した非公的資金である。前身は1911年創設の旧プロシャの非政府研究組織カイザー・ヴィルヘルム協会 (Kaiser Wilhelm Gesellschaft)。

研究内容

- Lehrachの率いる脊椎動物ゲノミクス部門には、今回面談したリーダーが中心となる3研究グループのほかに、タンパク質構造解析、質量分析、マウス、遺伝的変異とハロタイプ、心疾患の分子的解析、神経変性疾患、細胞アレイなど10人程度の研究者からなる16グループが結集している。部門内に「システムバイオロジープロジェクト」が置かれ、Lehrachを中心に融合的に研究者を取り込んでいる。
- オートメーショングループは、エンジニア3名を含む15名で構成。マイクロアレイ、DNAチップ、ペプチドアレイなどの技術的プラットフォームを開発し、供給することを課題としている。
- バイオインフォマティクスグループは11名で、ゲノミクスやプロテオミクスのためのソフトウェアや解析ツール開発に取り組む。「システムバイオロジープロジェクト」を中心的に牽引し、代謝ネットワークやシグナル伝達経路などの計算機解析に必要なモデリングやシミュレーション開発をおこなってきた。特に力を入れるのは、データベースや実験データを統合して突然変異試験や薬物標的チェックなどの動的モデルに適用することである。
- ECのFP6プログラムから資金提供を受けた、複数因子に起因する疾患の解明や治療を目的とした研究開発プロジェクトEMI-CD (European Modeling Initiative Combating Complex Diseases) が、バイオインフォマティクスグループを中心に動いている。プロジェクトは、薬剤開発経費が10年で3倍増にもかかわらず、十分な成果が上がらない現状を打開する目的でスタートした。原因は、計算機による解析法とツールの開発が十分でないところにあり、薬剤開発の全フェーズにおいて、シミュレーションや実験デザインなど、バイオインフォマティクスやシステムバイオロジーの手法を取り入れた計算機上実験 (in silico experiment) が求められているところから、グループではソフトウェアプラットフォーム開発に力を入れる。
- 分子発生学および加齢学グループは、胚性幹細胞、始原生殖細胞などの初期発生、加齢、がん化における代謝やシグナル伝達系の解明を目的として、データ解析やシステムバイオロジーに取り組む。バイオインフォマティクスグループとともに進めている、超高齢者を対象とした大規模な遺伝疫学研究では、長命の遺伝的要因と加齢に関わる分子的過程を探るために、ハイスループット技術によって4番遺伝子を中心にゲノムワイドの探索をおこなう計画。

ツールとソフトウェアの開発

- EMI-CDでは、データベース統合および実験データ統合のプラットフォームの開発を

めざして研究中。バイオインフォマティクスグループで開発されたモデル化システム PyBioSは、代謝ネットワーク、シグナル伝達、遺伝子調節ネットワークのシミュレーションに適用できるウェブ上からアクセス可能なプラットフォーム。

- 同グループでは、プロテオミクスデータの統合とモデル化のためのソフト開発をおこなってきたが、チップデータ解析にJAVAツールA-Cgenを開発した。
- 病的肥満とⅡ型(成人型)糖尿病診断を目的としたin silicoの疾病モデル開発プロジェクトPhysioSimも進行中。Ⅱ型糖尿病の診断用チップ開発、糖尿病の進行の経路と関連するマーカー遺伝子の解明、モデル化、食餌や薬物の効果のシミュレーションをおこない、最終的にDNAチップによるスクリーニング検査を実現するためのプロトタイプソフトウェア開発をめざす考え。

調査所見

- 2005年3月、Edda Klipp, Ralf Herwig, Axel Kowald, Christoph Wieroling and Hans Lehrach著「System Biology in Practice--Concepts, Implication and Application」を刊行。どんな実験をおこなうか、データベースやインターネットから情報を得る方法、適切なモデルとは、シミュレーションツールの使い方、実験データとモデルの比較からわかること、などの各章からなり、初心者から専門家までを読者として想定したテキスト。この分野への取り組みと人材育成への意欲が感じられる。

参考文献

Hennig, S., Groth, D., and Lehrach, H. (2003). Automated Gene Ontology annotation for anonymous sequence data. *Nucleic Acids Research* 31, 3712-3715.

Groth, D., Lehrach, H., and Steffen Hennig (2004). GOblet: a platform for Gene Ontology annotation of anonymous sequence data. *Nucleic Acids Research* 32(Web Server issue), W313-W317.

Claudia Schepers, Tiho P. Obrenovitch, Thorsten Trapp, Konstantin-Alexander Hossmann, Wilfried Nietfeld and Hans Lehrach. (2003). Analysis of changes in gene expression produced by ischemia and preconditioning. *Restorative Neurology and Neuroscience* 20, (6),289.

Adjaye J, Ben-Kahla A, Fritz I, Greiner N, Socha E, Przewieslik T, Nitsche T, Wruck W, Herwig R, Balzereit D, Beckmann S, Nietfeld W, Reinhardt R, Lehrach H, Yaspo M-L, Hultschig C. (2003). Optimisation of Protocols for

High Throughput Microarray Fabrication. *Statusseminar Chiptechnologien*
02, 24-25 Frankfurt am Main

7.3.2 マックス・デルブリュック分子医学センター

Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC) Berlin-Buch

Robert Roessler Str. 10, 13125 Berlin

Tel (+49-30) 9406-2463, Fax (+49-30) 9406-3833

<http://www.mdc-berlin.de>

訪問者

- 大久保公策 国立遺伝学研究所 教授 (遺伝子発現研究室)
- 野田 正彦 科学技術振興機構研究開発戦略センター シニアフェロー

訪問日 2005年3月17日

訪問先研究者

- Walter Birchmeier MDC Senior Director, Cancer Research Program
- Erich Wanker Proteomics and Molecular Mechanism of Neurodegenerative Diseases
- Udo Heinemann Professor, Macromolecular Structure and Interaction
- Manfred Gossen Control of DNA Duplication
- Ulrich Scheller Director, Campus Berlin-Buch, Life Science Learning Lab.

研究機関の概要

- マックス・デルブリュック分子医学センター (MDC) は1992年設立。旧東ベルリンに所在し、臨床と結んだ分子生物学および遺伝学研究を標榜する。前身は旧東独時代の脳病理学研究所。
- MDCの研究者は、大学付属病院 (Charité) に所属するがん専門病院Robert Roessle Cancer Clinicおよび循環器疾患専門病院Franz Volhard Clinic for Cardiovascular Diseaseの医師らと常時多様な形態の共同研究を行っており、高血圧、脂質代謝異常、遺伝性心筋拡張症、がんなどの原因遺伝子の探索が中心的な研究テーマとなっている。医師の基礎科学教育もMDCが担当する。
- MDCはドイツ国内に15カ所あるHermann von Helmholtz Association of National Research Centerの一つ。運営資金の90%は連邦教育研究省予算で、残りは州政府予算で賄われる。15機関の年間予算総額は約5,000万ユーロ。
- 1995年、敷地内に製薬企業Schering社と組んでバイオテクノロジーパークをつくり、スタートアップ企業30社の根拠地として500人以上を雇用し、バイオインフォマティクス、タンパク質解析、診断薬開発などを行っている。さらにLife Science Learning Laboratory やCommunication Centerを設けて、市民向けに遺伝学、

遺伝子工学、ゲノム研究に関する教育活動やアウトリーチ活動を実施する。

研究内容

- シニアディレクターBirchmeierが率いるラボは、上皮の形態形成と分化の分子的解析を中心課題として、細胞接着とシグナル伝達のメカニズム、ヒト腫瘍細胞における接着因子表現型の変化をテーマに研究。
- Wankerラボは、ハンチントン病、パーキンソン病、アルツハイマー病など、中高年に発症する神経疾患の病理メカニズムを中心に研究を進める。これらの疾患においては病因となるたんぱく質が同定されているが、それらのたんぱく質が正常な器官においてどのように機能しているかなど未知の点も多い。ハイスループットのファンクショナルゲノミクスの手法で、たんぱく質ネットワークの解明をめざす。同時に治療薬のスクリーニングも進めている。
- HeinemannはMDCのグループリーダーとベルリン自由大学教授を兼任。化学者でたんぱく質のX線結晶解析が専門。ECおよびドイツ政府資金を中心に化学工業界資金も得て建設、運営され、MDCに置かれているProtein Structure Factory (PSF) に主導的に参画する。
- PSFは、ドイツヒトゲノムプロジェクトのベルリン拠点と協力しながら、NMRとX線結晶構造解析によって、ヒトたんぱく質3次元構造のハイスループット解析をおこなうことを目的に設立された。シンクロトロンBESSY IIを備える。

ソフトウェア、データベース

- たんぱく質構造データを各分野の研究者と共有するためのデータマネジメントシステムとして、特別なソフトやエクステンジファイルなしにウェブ上から検索できるBessy Crystallography Laboratory Information Management System (BCLIMS) を開発。データベースエンジンとしてMySQL, ウェブサーバーにApacheHTTPを採用。BCLIMSは無料でアカデミックユーザーに開放している。

調査所見

- 大きな研究テーマを中心に要素研究が集合するタイプの研究プロジェクトではなく、各研究は独立している、日本でいえば産総研型研究機関。旧東ドイツから唯一西側アカデミックジャーナルに投稿するレベルの研究をおこなっていた機関だが、総じて古びている。産総研より小規模。
- 日本に比べてディスカッションの伝統は根付いており、共同研究がやりやすい環境づくりという点で先んじているところはある。総じて応用展開をめざした姿勢が濃厚。

参考文献

Andrew P. Turubull, Daniel Kummel, Bianka Prinz, Caterina Holz, Jeffrey

Schultchen, Christine Lang, Frank H. Niesen, Klaus-Peter Hofmann, Heinrich Delbruck, Joachim Behlke, Eva-Christina Muller, Ernst Jarosch, Thomas Sommer and Udo Heinemann. (2005). Structure of palmitoylated BET3: insights into TRAPP complex assembly and membrane localization. *The EMBO Journal* 24, 875-884.

はじめに

調査方法

調査期間、調査項目
及び調査訪問先

調査結果

調査実施研究者の
総合所見

まとめ

調査訪問先別結果

7.3.3 マックス・プランク 進化人類学研究所

Max Planck for Evolutionary Anthropology

Deutscher Platz 6 D-04103 Leipzig

Tel.: +49 (341) 3550 - 0 Fax: +49 (341) 3550 -119

<http://www.eva.mpg.de/>

訪問者

- 野田 正彦 科学技術振興機構研究開発戦略センター シニアフェロー

訪問日 2005年3月18日

訪問先研究者名

- Philipp Khaitovich Department of Evolutionary Genetics
- Wolfgang Enard Department of Evolutionary Genetics

訪問機関の概要

①設立

1997年11月、霊長類学、言語学、発達および比較心理学の3部門からなるMax Planck for Evolutionary Anthropologyを設立。99年初頭に進化遺伝学部門を、2004年に人類進化部門を併設。

②目的

- 人類の遺伝子、文化、認知能力、言語、過去から現在に至る社会システムと、近縁の霊長類のそれとの比較を通じて、人類の歴史を探っていく。
- 部門間の協力が重視され、例えば、遺伝学者と言語学者が組んで有史以前の人類の移動についての共同研究を行ったりしている。

③進化遺伝学部門 (Department of Evolutionary Genetics)

- 人類、霊長類、および他の生物の遺伝学的な歴史を研究している。
- 突然変異、組み換えなどのゲノムに直接作用するものと、自然選択や個体群などの間接的にゲノムに影響を与えるものの両方の要素を念頭に仕事を進めている。

調査所見

種類・数ともに世界最大の霊長類センターを抱え、霊長類との多面的な比較で人類の歴史を解明しようとしているユニークな研究所。旧東ドイツのライプチヒに置かれ、東ドイツ時代の遺産をいかしつつ科学の底上げをはかろうと、政策的に設置された面もある。

さまざまな霊長類の調節遺伝子の変異をシステムティックに解析し、膨大なデータの蓄積をはかっている。調節遺伝子の変異は構造遺伝子の変異に比べて受容されやすいことが、中立遺伝子の変異などの状況から議論されている。

システムバイオロジーの1つのあり方として、バーチャル心臓を開発したオクスフォード大学Denis Noble教授のように膨大な蓄積データをもとに新しい方向を開くというものがある。現在のところ本研究所に必ずしもシステムバイオロジーの視点はないが、霊長類のデータがどのような道に繋がっていくのか興味深い。

参考文献

Phillip Khaitovich et al. (2002). Intra-and Interspecific Variation in Primate Gene Expression Patterns. *Science* 296, 340-343.

Phillip Khaitovich et al. (2004). Phosphorylation of Proteins by Inositol Pyrophosphates. *Science* 306, 2101-2105.

Phillip Khaitovich et al. (2004). A Natural Model of Transcriptome Evolution. *PLoS Biology* 2, 0682-0689.

Phillip Khaitovich et al. (2004). Regional Patterns of Gene Expression in Human and Chimpanzee Brains. *Genome Research* 14, 1462-1473.

7.3.4 シュットガルト大学 システムバイオロジー・グループ

University of Stuttgart, The System Biology Group

Universitätsbereich Stadtmitte Postfach 10 60 37 70049 Stuttgart

Telephone: +49- (0) 711-121-0 Fax: +49- (0) 711-121-2271

<http://sysbio.ist.uni-stuttgart.de/>

訪問者

- 黒田 真也 東京大学大学院理工学系研究科生物情報科学部教育プログラム 特任助教授
- 野田 正彦 科学技術振興機構研究開発戦略センター シニアフェロー

訪問日 2005年3月21日

訪問先研究者

- Peter Scheurich Professor, Institute for Cellbiology and Immunology
- Ernest Dieter Gilles Professor, Institute for System Dynamics and Control Engineering
Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems
- Holger Conzelmann Research associate, Institute for System Dynamics and Control Engineering
- Thomas Eissing Research assistant, Institute for System Theory in Engineering

訪問機関の概要

①組織

- University of Stuttgartの工学部のInstitute for System Theory in Engineering とInstitute for System Dynamics and Control Engineering の研究者14名からなるグループ (2004年9月30日現在)。Max Planck Institute for Dynamics of Complex Technical Systems との兼任者もいる。
- 協力パートナーには、University of Stuttgartの Institute for Cell biology and Immunologyの研究者2名、Max Planck Institute for Engineering Scienceの研究者9名がいる (2004年9月30日現在)。

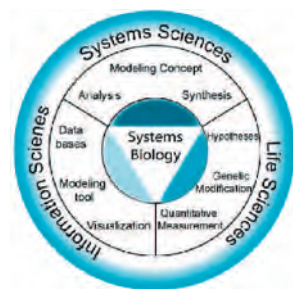
②目的

- 生物を個々の構成要素ではなく、細胞や組織などのシステムのレベルで理解し、生物システムとは何かを探るために学際的な研究を行う。

- さまざま生物学の課題に対して、いろんな分野の研究者の協力を仰ぐのみならず、情報科学、工学、生物学の研究者からなるグループをつくる。

③主な研究課題

- 大腸菌のホストトランスフェラーゼ系（* 1）によるシグナル情報伝達
 - * 1 = 細胞外の糖を細胞内に入れる糖輸送系
- 高度好塩古細菌の走光性（* 2）・化学走性（* 3）に関するシグナル情報伝達
 - * 2 = 光が刺激となる走性。好塩菌は緑色光に正の、青色光に対して負の走性を示す。
 - * 3 = 化学物質の濃度差が刺激となる走性。細菌が栄養物に集まったり、酸やアルカリから逃れたりする行動。
- 哺乳類細胞のシグナル情報伝達
- TNF（腫瘍壊死因子）シグナル情報伝達とアポトーシス
- 神経細胞におけるシグナル情報伝達と神経ペプチド



以上のような課題に対し、数学、情報科学、システム工学の知識を総合してモデルを立て、シミュレーション研究を行っている。

④教育

- システムバイオロジーは非常に学際的な研究分野なので、University of Stuttgart のさまざまなinstitutionでのいろいろな講義が前提である。
- システムバイオロジーに直接関係する分野についてはコアコースが設けられている。（2003年～2004年の場合）

Winter semester	代謝エンジニアリング ダイナミックな非工学システム
Summer semester	システムバイオロジーにおけるシステム理論 システムバイオロジーにおけるモデル化とシミュレーション
2時間講義	細胞生物学におけるサイバネティクス
- 年間を通してセミナー（あるいは講義）が1月～2月に1度開かれる。

調査所見

University of Stuttgart のThe Systems Biology Groupは、ドイツのシステムバイオロジー研究の一つの拠点ではあるが、工学系の研究者が中心となっているので、システム工学や情報科学の色彩が非常に強い。

例えば、見学した「細胞培養のシステム制御」は、細胞の最適な自動培養装置をつくることを目的としており、まさに従来の化学プラントのシステム制御の延長線上にあるテーマである。

また、菌や細胞のさまざまな機能が、分子ネットワーク（シグナル情報伝達系）のどのようなダイナミクスで生じているのか、という生物学的な関心よりも、分子の相互作用の計算手法に興味をもつ研究者も多い。分子ネットワークでは、分子の相互作用の組み合わせによりさまざまなパターンが出現し、これらは理論的には計算可能だが、コンピュータの計算能力を考えると現実時間では計算できない。この計算爆発を解決するために、モデルの立て方、解析法をどうするか、といったことに関心をもっているようだ。

モデル構築については従来の域を出ていないように思う。実験とモデルによるシミュレーションを研究の両輪として、実験結果からモデルの不明なパラメータを明らかにし精緻なモデルをつくる、あるいはシミュレーションから導き出した予測を実験で確かめるといった相補的かつダイナミックな手法は、まだ十分にとっていないようだ。

全体として、細胞や組織レベルの機能をシステムバイオロジーという新しい視点で学際的に追究しようということをはじめてはいるが、まだ方向性が定まっていないという印象を受ける。ドイツは、政府がサポートして「リバー（肝臓）プロジェクト」を大々的に展開しようとしている。肝臓は、細胞レベルのシグナル伝達のモデルが組織レベルにまで、かなりダイレクトに応用できる可能性があり、システムバイオロジーのテーマに大いになりうる。今回のインタビューでははっきりしなかったが、University of Stuttgart のThe Systems Biology Groupも、このナショナルフラッグシップの下で焦点を定めるといふ可能性は高いと思われる。

参考文献

H. Conzelmann, J. Saez-Rodriguez, T. Sauter, E. Bullinger, F. Allgöwer, and E. D. Gilles. (2004). Reduction of mathematical models of signaltransduction networks: Simulation-based approach applied to EGF receptor signaling. *IEE Systems Biology* 1(1), 159-169.

T. Eißing, H. Conzelmann, E.D. Gilles, F. Allgöwer, E. Bullinger, and P. Scheurich. (2004). Bistability analyses of a caspase activation model for receptor-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 279(35), 36892-36897.

A. Kremling, S. Fischer, K. Gadkar, F.J. Doyle, T. Sauter, E. Bullinger, F. Allgöwer, and ED. Gilles. (2004). A benchmark for methods in reverse engineering and model discrimination: problem formulation and solutions. *Genome Res.* 14(9), 1773-1785.

A. Kremling, S. Fischer, T. Sauter, E. Bettenbrock, and E.D. Gilles. (2004). Time hierarchies in the *Escherichia coli* carbohydrate uptake and metabolism. *BioSystems* 73, 57-71.

T. Sauter and E. Bullinger. (2004). Detailed mathematical modeling of metabolic and regulatory networks. *BIOforum Europe 2004(2)*, 62-64.

T. Sauter and E.D. Gilles. (2004). Modeling and experimental validation of the signal transduction via the *Escherichia coli* sucrose phosphotransferase system. *J. Biotechnol.* 110, 181-199.

M. Ederer, T. Sauter, E. Bullinger, E.D. Gilles, and F. Allgöwer. (2003). An approach for dividing models of biological reaction networks into functional units. *Simulation: Trans. Society for Modeling and Simulation International* 79(12), 703-716.

7.4 会議

7.4.1 EUSYS-BIO2005 (ESF MEETING)

訪問者

- 北野 宏明 (株) ソニーコンピュータ・サイエンス取締役副所長
ERATO-SORST北野共生システムプロジェクト総括責任者
- 吉田 明 科学技術振興機構研究開発戦略センター フェロー

訪問日 2005年3月16日～18日

参加会議の概要

European Science Foundation (ESF) は、欧州各国の科学技術政策のCOORDINATIONを行う機関であるが、それ自体ではFUNDは行わない。2年前には、Systems Biologyを主要なターゲットとするかの議論が行われたが、現在では、その議論はなく、問題は、どのように取り組むかという点にある。Systems Biologyを中核に、欧州の競争力を向上させ、健康に貢献することを目指している。現在、Grand Challengeを設定する議論が行われている。これは、20年程度のスパンで、細胞のモデリングを通して細胞システムの理解を目指すものである。

調査所見

会議では以下の観点からの議論があり、意見交換が行われた。

- 現在、システムの研究としていくつかのプロジェクトが欧州で始まっているが、目的志向で大規模で野心的なプロジェクトといえるようなものがない。目的志向で大規模なプロジェクトを始めて、この分野に重点的に投資することが重要である。

会議でだされた主な意見は以下の通りであった。

- このようなプロジェクトが産業界との協調を実現するには、どのような仕組みが必要か？
- 欧州の製薬会社が、研究を米国に移し、コストが問題になる部分は、インドや中国に移しているという問題をどうするか？
- システムバイオロジーの研究は、アカデミアで行われるのが良いと思う。DRUG DISCOVERYや実際の処方の部分で、大きな貢献があるであろう。(アストラゼネカ)
- 米国では、大学と企業がほぼ融合している。それが良いと考えるか？
- 欧州のBioinformaticsの会社は、ほとんど破綻したか、マレーシアや中国に移ってしまった。
- 欧州の強みは何か？

- 配列解析は、アメリカが圧倒的に優位であるが、Functional genomicsではそれほどでもない。
- 欧州の製薬市場は、単一の承認機関や保険機構が充実することによって、4億人という非常に大きな市場になると思われる。
- 共通の目的のプロジェクトを作ったとして各国の中では、一方の予算を削って移行させるというシナリオにしかならない。また、多くの法案が必要。欧州の分散が弱み。
- 戦略目標を何に設定するか？
- 疾病モデル、単純な単細胞生物の全体の理解、又は両方か？
- ENTELOSのようなトップダウンは方法がそれなりに動き始めている。同じことを10年かけてやっても意味がない。
- 製薬だけではなく、発酵などのバイオテックも対象に考えるべき。食品産業も重要。
- ロードマップをどのように描くかの議論
- 乳酸菌*lactococcus lactus*、出芽酵母*yeast*、肝細胞*liver cell*の三つが細胞レベルでのターゲット

参考サイト

<http://www.fessysbio.net/>

<http://www.febs.org/>

Federation of European Biochemical Society

http://www.blackwellpublishing.com/febs_enhanced/ FEBS Journal

<http://www.science.uva.nl/biocentrum/> Bio Centrum Amsterdam

<http://www.dkfz-heidelberg.de/> German Cancer Research Center

<http://www.embl-heidelberg.de/> The European Molecular Biology Laboratory

<http://www.systems-biology.org/> The Systems Biology Institute

<http://www.bmbf.de/en/index.php> Federal Ministry of Education and Research (Germany)

<http://www.esf.org/> European Science Foundation

<http://www.nwo.nl/> Netherlands Organization for Science Research

[http://www.astrazeneca.com /](http://www.astrazeneca.com/) Astrazeneca International

<http://www.novonordisk.com/> Novonordisk

<http://www.teranode.dom/> Teranode

欧州調査報告書

G-TeC Report

「生物・医学研究におけるシステムの研究アプローチ」

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

制作担当 江口グループ

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03-5214-7486

ファクス 03-5214-7385

<http://crds.jst.go.jp/>

平成17年7月

©2005 CRDS/JST

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。
