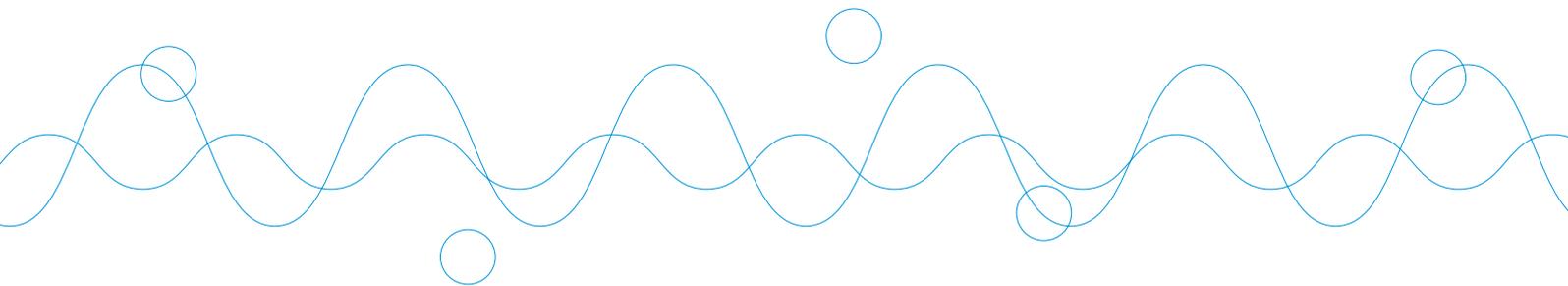


ATTAATC A AAGA C CTAAC TCTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTAAC TCTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA C CTAAC TCTCAGACC

G-TeC 調査報告書 システムバイオロジー

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



Executive Summary

システムバイオロジーは「生命をシステムとして捉え、複雑な生命現象を統合的に理解するアプローチ」である。システムバイオロジーは2000年頃を境に研究が活発化し始めた萌芽的な研究領域で、ヒト・ゲノムプロジェクトの成果を活用する重要な研究潮流であるとの認識が世界的に定着しつつある。研究開発戦略センター江口グループにおいては、ライフサイエンス分野における研究動向の俯瞰や戦略ワークショップの開催を通じてシステムバイオロジーの重要性に着目し、我が国においても本研究領域に注力すべきとの結論に至った。

本調査はシステムバイオロジー及び関連研究領域の研究者の協力を得て、欧州、米国における優れたシステムバイオロジー研究を実施する大学、研究機関等を訪問し、内外の国際比較を行うとともに、研究を推進する国家レベルの政策や主要な研究システムの動向を取りまとめたものである。

システムバイオロジーの研究の萌芽は1995年頃の各国の個別研究に見られるが、国家的な取組としては1998に開始された北野共生システムプロジェクト（ERATO）が最初であった。しかしながら、システムバイオロジーを支援する国家レベルの研究投資は2000年以降、欧米で急速に活発化し、海外での研究の盛り上がり著しい。我が国は、質的には欧米と同等以上であるが、量的には欧米の後塵を拝する状況である。この理由は国家レベルの取組の差に起因するが、その取組には大きく2種類ある。

第一は、ファンディングである。ファンディングでは基礎科学、医療、創薬、生物工学など様々な分野でシステムバイオロジーの可能性を追求する個別研究、プロジェクト研究、COEの形成などを支援し、研究の推進と若手研究人材の育成が狙いである。また、システムバイオロジーの特徴でもある分野融合研究を推進することにも留意されており、生命科学、医学、生物学のみならず化学、物理学、計算科学、インフォマティクスなど異なる専門分野の研究者が参加する研究を促進する仕組みが採用されている。

我が国では文部科学省が平成18年度に示した戦略目標「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出」を受けて、(独)科学技術振興機構がシステムバイオロジーへのファンディングとして戦略的創造研究推進事業「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の開発」を推進しており、研究者の裾野の拡大が期待される状況となった。

第二は、ゲノムプロジェクトの研究体制をシステムバイオロジーに移行させる取組である。ゲノムからシステムバイオロジーへの移行はゲノム解析の役割が終わったことを意味するものではない。むしろ、基礎研究から医療の現場までゲノム解析はますます一般化し、個別に得られる大量の情報から複雑な生命現象の解明や健康状態の把握といった研究開発、医療活動が本格化することを意味している。ゲノム解析能力の向上とコスト低減は現在のところ2年で10倍のペースで進んでおり、かつ、企業や千ドルゲノム・プロジェ

クト（米国NIH）などによって支援されるゲノム解析技術開発の進展を鑑みると、13年を要したヒト・ゲノム解析が2015年頃には個別研究室や病院で日常業務として行われているとの推測も十分成り立つ。

従って、ゲノムプロジェクトの枠組みをゲノムからシステムバイオロジーにシフトする国家的な意味は、第二期の科学技術基本計画で推進されたヒト・ゲノム解析、即ち生命の構成分子を要素還元的に解明する方向から、ゲノム解析の成果を活用して第三期のライフサイエンス分野の戦略重点科学技術で重視される「生命現象の統合的全体像の把握」へ方向付けることにある。「生命現象の統合的全体像の把握」を実現するアプローチはシステムバイオロジーだけではないが、ゲノム分野ではゲノムプロジェクトの担当機関をゲノムからシステムバイオロジーへ転換し、研究を先導させることにより「生命現象の統合的全体像の把握」を効率的、効果的に方向付けることができる。

米国DOE（エネルギー省）では2003年にヒト・ゲノムプロジェクトの予算規模を変えずに「Genome to Life (GTL)」プロジェクトへの移行を開始した。GTLの第一期（8年間）の目標はそれまでのゲノム研究を方法論、システム、体制を含めてシステムバイオロジーへ変換することである。また、欧州でも、サンガーセンター（英国）やマックス・プランク研究所（ドイツ）などゲノムプロジェクトを牽引してきた研究機関でシステムバイオロジーへの移行が進みつつある。

ゲノムからシステムバイオロジーへ移行することにはいくつかのメリットがある。第一に、ゲノムプロジェクトのうちシステムバイオロジーで必要とされるゲノム解析、情報統合解析の資源を引き継ぐことにより必要最小限の投資で施設・設備の整備、研究者等の確保が可能になる。第二に、現状のゲノム解析パワーを活用しつつ当面必要なゲノム解析と情報統合解析を進めながら、一定の期間をかけて移行することによって円滑にシステムバイオロジーの研究基盤構築が可能となる。第三に高性能スーパーコンピューターシステムとも連携が可能な規模の基盤構築が出来るので、高い目標の大規模なシステムバイオロジー研究プロジェクトも少ない投資で実施可能となる。ただし、システムバイオロジーには、ゲノム科学とオーバーラップする部分も多いが基本的に異なるディシプリンであるため、単なるゲノム研究の引継ぎではなく施設・設備の整備、研究者等の確保をシステムバイオロジーとして新規に行うべきである。

大学等へのファンディングによる研究推進と人材育成を図りながら、ゲノムからシステムバイオロジーへの転換を進めシステム解析基盤と情報統合解析基盤からなる2つの研究基盤の構築と先導的なシステムバイオロジー研究の推進を図ることが国家的な課題である。

目 次

Executive Summary

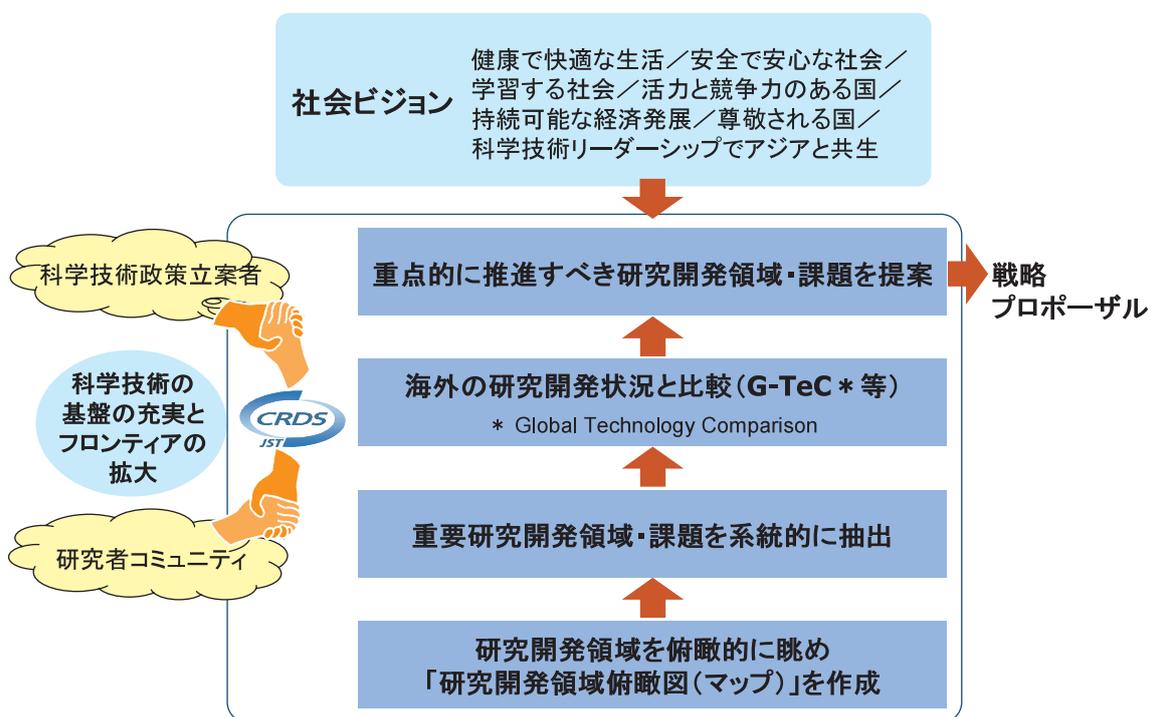
1. G-TeC (Global Technology Comparison) とは	1
2. システムバイオロジーに係るG-TeC	5
2.1 調査対象となる重要研究領域の抽出の経緯	7
2.2 調査対象（システムバイオロジー）の定義と調査範囲について	7
2.3 G-TeCの実施	8
2.3.1 調査パネルの設置	8
2.3.2 パネル会合	8
2.3.3 現地調査	8
2.3.3.1 調査期間	8
2.3.3.2 調査項目	8
2.3.4.3 調査訪問先	9
2.4 関連調査	10
2.5 調査結果の取りまとめとワークショップの開催	10
3. 調査結果	13
3.1 まとめ	15
3.2 システムバイオロジーの定義	28
3.3 文献からみたシステムバイオロジーの研究動向	30
3.3.1 文献公表推移	30
3.3.2 国別の文献公表状況	30
3.3.3 機関別の文献公表状況	31
3.3.4 研究リーダー	33
3.4 システムバイオロジー国際会議の状況	33
3.4.1 各国研究者の参加状況	34
3.4.2 発表状況	35
4. 調査訪問先別結果	39
4.1 現地調査結果	41
4.1.1 欧州調査実施研究者の総合所見	42
4.1.2 欧州調査訪問先別報告	47
4.2.1 米国調査実施研究者の総合所見	80
4.2.2 米国調査訪問先別報告	85
4.3.1 関連調査報告	126

1. G-TeC (Global Technology Comparison) とは

1. G-TeC (Global Technology Comparison) とは

研究開発戦略センターが行うG-TeC (Global Technology Comparison) とは、研究開発戦略の立案の過程で、研究開発分野を俯瞰的に検討して抽出した重要研究領域・課題の国際比較を行うために実施する調査のことである(図1)。その成果は我が国が今後重点的に推進すべき研究開発領域・課題の研究開発戦略の立案とその提言書である戦略プロポーザルの作成に活用することとしている。

図1. 研究開発戦略センターにおける研究開発戦略立案のプロセス



2. システムバイオロジーに係るG-TeC

2. システムバイオロジーに係るG-TeC

2.1 調査対象となる重要研究領域の抽出の経緯

本報告書に係るG-TeCはシステムバイオロジーを対象として行った。調査対象は、平成15年3月に開催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*）」でゲノム分野について俯瞰的に眺め抽出された重要研究領域から、平成15年8月に開催した戦略ワークショップ「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*）」において絞り込んだ議論を行って抽出された。2回の戦略ワークショップの議論から「生命をゲノムや分子などの要素から全体的、統合的に理解し、また、複雑な生命現象を説明しうる優れたモデルや理論の構築も含まれる研究分野としてのシステムバイオロジー」が今後のライフサイエンス研究を転換する極めて重要なアプローチであることが示され、調査対象となった。

注1) *は当時の肩書き

参考資料：科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ（ポストゲノム系）報告書（平成17年7月）
独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター 江口グループ

2.2 調査対象（システムバイオロジー）の定義と調査範囲について

戦略ワークショップで抽出された前述の研究領域について、当初、我々は調査対象を「生命をシステムとして捉え、統合的に理解することを目指すアプローチ」として幅広く捉えることとした。それは、調査開始時点ではシステムバイオロジーの定義が国際的に十分に定まっていなかったからである。また、予備的な調査によって、「ゲノム研究からの生命システムへの研究の流れとコンピューターを利用したシステム研究からなる萌芽的な研究」や「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」などいくつかの異なる性格の研究の流れがあることが示唆されていた。そのため、システムバイオロジーを厳密に定義するよりむしろ幅広く捉え、必要に応じてゲノム、計算科学、バイオインフォマティクスなど関連すると思われる研究の動向も含めて調査することとした。また、並行してシステムバイオロジーの定義についても調査することとした。従って、本報告書は現時点で一般的に理解されるシステムバイオロジーのみならず、関連する研究まで含めて調査した結果を下記の作業用のシステムバイオロジーの定義に従ってとりまとめたものである。

システムバイオロジーの定義（作業用）

遺伝子やタンパク質、代謝物、細胞などから構成されるネットワークを生命システムとして捉え、ネットワークの生物学的機能がどのように制御され、環境の変動に対して自律的

に動作するかなどダイナミックな生命現象を統合的に理解する研究領域

2.3 G-TeCの実施

2.3.1 調査パネルの設置

G-TeCの実施にあたり、システムバイオロジーに関連する専門家による以下の調査パネルを結成した。また、現地調査はパネルメンバーから実施者を定め実施した。

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*¹
北野 宏明 (株)ソニー・コンピューターサイエンス研究所 取締役副所長*^{1,2}
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*^{1,2}
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*¹
黒田 真也 東京大学大学院理学研究科 教授*^{1,2}

(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*¹
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*^{1,2}

注：*¹は欧州現地調査実施者、*²は米国現地調査実施者、所属は2007年3月時点

2.3.2 パネル会合

当該パネルのキックオフミーティングは2005年1月31日に行った。また、欧州、米国の調査毎にパネル会合を開催し、調査訪問国及び訪問先機関と研究者の選定、調査項目、調査内容などを検討した。調査実施の詳細は現地調査実施者と個別に検討を重ねた。

2.3.3 現地調査

2.3.3.1 調査期間

- 欧州 2005年3月8日(火)～3月26日(土)
- 米国 2005年10月18日(火)～10月30日(日)

2.3.3.2 調査項目

現地調査項目は大きく以下の3点で整理した。

(調査項目)

- ① 優位にある研究機関、研究グループにおけるシステムバイオロジーの取組状況とその評価（国際比較）
- ② 融合研究など研究システムとその取組状況
- ③ 国際的な優位性確保、研究協力等の可能性

2.3.4.3 調査訪問先

欧州における調査対象国は本分野の研究が比較的進んでいる英国、ドイツ、オランダに絞り込んだ。米国では東部、西部を中心に調査をおこなった。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国際会議なども対象とし、今後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(表1)。なお、調査訪問先には関連調査における訪問先も含めて記載している。

表1. G-TeC海外調査訪問先

国名	機 関 名	面会研究者	訪問日	訪 問 者							
				大久保	北野	上田	杉本	黒田	野田	吉田	
オランダ	発生生物学研究所	R. Plasterk, P. Saag	2005/3/8			○	○				○
	グローニンゲン大学	G. Haan, R. Jansen	2005/3/8			○	○				○
英国	サンガー研究所	A. Bradley, T. Warfordほか	2005/3/10			○	○				○
	医学研究評議会 (MRC)										
	ヒト遺伝学部門	N. Hastie, D. Davidsonほか	2005/3/11			○	○			○	
	哺乳動物遺伝部門	S. Brown, J. Petersほか	2005/3/14			○	○				○
	分子細胞生物学研究所及び細胞生物学ユニット	A. Hall, A. Lloydほか	2005/3/25						○	○	
ロンドン・カレッジ大学CoMPLEX	A. Warner, A. Finkelsteinほか	2005/3/23						○	○		
ドイツ	マックス・プランク研究所										
	分子遺伝学研究所	H. Lehrach, R. Herwigほか	2005/3/14	○						○	
	進化人類学研究所	P. Khaitovich, W. Enard	2005/3/18							○	
	マックス・デルブリュック分子医学センター	W. Birchmeier, U. Heinemannほか	2005/3/17	○						○	
シュツットガルト大学システムバイオロジー・グループ	E. Gilles, P. Scheurichほか	2005/3/21						○	○		
米国	マサチューセッツ工科大学	D. Endy	2005/10/23		○	○		○	○		
	ハーバード大学										
	医学部	G. Church	2005/10/23,24			○		○	○		
	システムバイオロジー学部*	M. Kirshner	2004/8/24							○	
	ダナ・ファーマーがん研究所	M. Vidal, A. Barabasiほか	2005/10/21		○	○		○	○		
	ミシガン州立大学	R. Lenski	2005/10/21		○	○		○	○		
	カリフォルニア州立大学										
	QB3センター	D. Crawford, W. Limほか	2005/10/25			○		○	○		
	パークリー校	A. Arkin	2005/10/26			○		○	○		
	グラッドストーン研究所	B. Conklin	2005/10/25			○		○	○		
	システムバイオロジー研究所	L. Hood, J. Aitchisonほか	2005/10/28			○				○	
	コドン・デバイス社	G. Church	2005/10/24			○					
	コンビマトリックス社	B. Andersonほか	2005/10/27			○				○	
テキサス大学サウスウェスタン医学センター*	A. Gilman	2004/8/27							○		
ハワード・ヒューズ生物医学研究所*	T. Cech, G. Rubin	2004/8/30							○		
会議等	EUSYS-BIO2005 (オーストリア: ゴソウ)		2005/10/16-18		○						○
	第5回システムバイオロジー国際会議 (ドイツ: ハイデルベルグ)*		2004/10/11-13		○	○		○	○		
	第6回システムズ・バイオロジー国際会議 (米国: ボストン)		2005/10/19-24		○	○		○	○		
	第7回システムバイオロジー国際会議 (横浜)*		2006/10/8-13		○	○	○	○	○		
	DARPA Workshop on Tool and Software Infrastructure for Systems Biology (米国: ワシントン)*	M. Cassmanほか		2005/2/17-18						○	

注) *は関連調査における訪問先

2.4 関連調査

G-TeCの関連調査として、研究者インタビューやインターネット検索などにより内外の大学、研究機関の研究活動調査、文献調査や内外のファンディングなど政策動向調査などを行った。また、2004と2006に開催されたシステムバイオロジー国際会議（2005年はG-TeC米国で調査）、2005年2月にDARPA（米国）が開催した「システムバイオロジーのツールやソフトウェア」ワークショップなどの会合に個別に参加して得られた結果も本報告に含めた。

研究開発戦略センターでは研究システムなど今回のG-TeCとは別の切り口からの海外調査も行っている。例えば、平成16年8月に実施した戦略的イニシアティブ調査は米国で実施されている新しい研究スキームである戦略イニシアティブを探るものである。それら、G-TeC以外の海外調査活動により得られた成果の中で、システムバイオロジーに関連する研究動向、推進方策、ファンディング動向などは本報告書にも反映させている。

（システムバイオロジーの国際会議、ワークショップの調査）

- ★ 5th International Conference on Systems Biology（2004年10月：ハイデルベルグ）
- ★ Workshop on Tool and Software Infrastructure for Systems Biology：DARPA（2005年2月）
- ★ 7th International Conference on Systems Biology（2006年10月：横浜）

（海外調査）

- ★ 米国における戦略的イニシアティブ調査（平成16年8月）報告書
「分野融合研究への新たなスキーム 米国大学の“戦略イニシアティブ”～米国科学技術の競争力の源泉」（CRDS-FY2005-OR-02）
平成17年12月独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター 永野グループ

2.5 調査結果の取りまとめとワークショップの開催

欧州の現地訪問調査後、パネルメンバーで結果の取りまとめ（2005年5月18日）を行った。また、米国の現地調査終了後、パネルメンバーと当該研究領域の研究者を含むワークショップを開催（2005年12月27日）し、日米欧の国際比較を行うと共に、我が国におけるシステムバイオロジーの取組についての提言すべき事項や今後の研究開発戦略等について検討した。本報告書はこれらのG-TeCの結果と関連の調査の結果を総合して作成したものである。

ワークショップ参加者

堀田 凱樹（情報・システム研究機構 機構長）
小原 雄治（国立遺伝学研究所 所長）
大久保公策（国立遺伝学研究所 教授）
北野 宏明（㈱ソニー・コンピューターサイエンス研究所 取締役副所長）
上田 泰己（理化学研究所 発生・再生総合科学研究センター チームリーダー）
杉本亜砂子（理化学研究所 発生・再生総合科学研究センター チームリーダー）
黒田 真也（東京大学大学院 理工学研究科 特任助教授）
八尾 徹（理化学研究所 ゲノム科学総合研究センター 特別顧問）
近藤 滋（名古屋大学理学部 教授）
桜田 一洋（日本シェーリング㈱ 研究開発センター長）
呉 茂（文部科学省ライフサイエンス課 ゲノム研究企画調整官）
斉藤 卓也（同 ライフサイエンス課 課長補佐）
野田 正彦（科学技術振興機構 研究開発戦略センター 江口グループ）
吉田 明（同上）
川口 哲（同上）
三島 順子（科学技術振興機構 戦略的創造事業本部 企画調整室）
原田千夏子（同上）
古戸 孝子（同上）

注）所属等は開催当時のもの

参考資料：

戦略プログラム「システムバイオロジーの推進－生命システムの動作機構の解明－」（平成18年7月）CRDS-FY2006-SP-01
独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

3. 調查結果

3. 調査結果

3.1 まとめ

日本におけるシステムバイオロジー研究の萌芽は近藤（1995）¹⁾、北野及び今井らのVirtual Biology Laboratory（1995～）²⁾や富田らのE-Cell Project（1996～）³⁾などに見られ、世界的にも1995年頃にその源流を辿ることができる。1998年になって科学技術振興事業団（現、独立行政法人科学技術振興機構）が北野共生システム・プロジェクト(ERATO)を開始したが、これは世界的に最初の大型プロジェクトであった。同年、北野らがシステムバイオロジーという用語を論文⁴⁾で最初に用い、L. フッドもこの用語を学会で用いた。⁵⁾しかし、1990年代は世界各地で個別の研究が進められている状況であった。

システムバイオロジーが科学技術政策の重要な課題として世界的に認識され始めたのは2000年である。この年、第一回のシステムバイオロジー国際会議が東京で開催され、米国ではシステムバイオロジー研究所の設立やワシントン大学の「Cell Systems Initiative」、国立保健衛生研究所（NIH）の大型融合研究グラント（Glue Grant）による「Alliance for Cellular Signaling」などの大型プロジェクトが開始されている。日本では、2001年に総合科学技術会議が諮問第一号「科学技術に関する総合戦略」に対する答申⁶⁾において科学技術の戦略的重点化の「急速に発展しうる領域への対応」としてシステム生物学を挙げている。2001年以降、米欧ではシステムバイオロジーを対象とする様々なファンディングやプロジェクトが活発化している。特に米国では2002年にエネルギー省（DOD）がポストゲノムの重要な政策として開始した「Genome To Life」の第一期（2002-2009）はゲノム研究からシステムバイオロジーへの転換期と位置付けられている。欧州でも第6期フレームワークプロジェクト（FP6：2002-2006）における新興科学技術領域（NEST）に取り上げられ、研究の振興が図られている。その結果、ここ数年で欧米のシステムバイオロジー研究は質、量とも急速に拡大している。

一方、日本では萌芽的な研究があり、個別のプロジェクトが進められ、重要施策に課題としても取り上げられたにも拘わらず、重点的なファンディングが為されるのは文部科学省が2005年に国の科学技術政策や社会的・経済的ニーズを踏まえ、社会的インパクトの大きい目標（戦略目標）として「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出」を定め、(独)科学技術振興機構が戦略的創造研究推進事業のCREST及びさきがけ⁷⁾に取り上げるまで待たねばならなかった。

システムバイオロジーは現在、世界的にもライフサイエンスの重要な科学技術政策課題としての認識が定着している。政策の特徴として、システムバイオロジーが新しいアプローチであり、融合研究の要素が強いことを意識したファンディングやプログラムが実施されていることである。例えば、融合研究をサポートするファンディングとしては米国NIHのグルーグラント、COEプログラムがある。欧州ではもともとFP6プログラムで欧州域内の研究活動をネットワークさせる意図があり、システムバイオロジーはその点でも

合致する研究領域である。また、英国では独自にCOEのファンディングを実施している。その他、特色あるファンディングとしてドイツの「肝細胞に特化したシステムバイオロジー (HEPATOSYS)」プロジェクトがある。研究対象や方法を絞り込み、参加した研究者が相互にデータを交換する仕組みは分子遺伝学の始祖であるマックス・デルブリックが大腸菌・ファージ系を研究材料として固定し、その分野に参入する研究者に普及させる一方で、それ以外の材料が使われないように配慮して、分野全体の研究効率を上げようとした進め方を彷彿とさせるが、このプロジェクトの評価はまだ確定していない。

もう一つ重要な政策の観点として注目する必要があるのはゲノムプロジェクトとの関係である。米国ではヒト・ゲノムプロジェクトは主に米国国立保健衛生研究所 (NIH) 及びエネルギー省 (DOD) によって支えられてきた。ヒト・ゲノムの解析は2003年に終了したが、NIHとDODはヒト・ゲノムの投資額をほぼそのままポストゲノムプロジェクトであるロードマップ (NIH) 及びGenome to Life (DOE) にそれぞれ引き継いでいる。また、その内容は必要なゲノム解析や関連研究をある程度残しつつ、ゲノム研究の成果を統合的、融合的に活用するためにシステムバイオロジーへ大きく方向転換が図るものである。一方、英国のサンガーセンター、ドイツのマックス・プランク研究所など欧州のゲノムの中心的研究機関ではゲノム研究の施設、設備を活かしつつ緩やかにシステムバイオロジーへの研究体制に移行している様子が窺われる。我が国ではゲノム解析の次ぎにタンパク質、RNAなどのポスト・ゲノム・シーケンス・プロジェクトやゲノム研究の成果を創薬やテーラーメイド医療など活用するプロジェクトなどのポストゲノムプロジェクトが進められている。しかし、欧米で進められているゲノム研究からライフサイエンスを統合的な研究に結びつけるポストゲノム研究体制の構築には結びついていない。理化学研究所では長期的視野に立って推進すべき研究分野としてシステムバイオロジーの重要性を挙げている³⁾。理化学研究所とともにゲノム研究の中心的研究機関である情報・システム研究機構におけるシステムバイオロジーへの取組を支援すると共に、ゲノム研究からシステムバイオロジーへの転換を図る政策を推進する必要がある。

研究人材

システムバイオロジーは将来的には生命科学とそれ以外の数学、計算科学、物理学、情報学などを合わせて理解する所謂マルチリンガルな研究人材によって担われることになる。現状では、生命科学以外の分野からシステムバイオロジーに取り組む人材と生命科学分野で取り組む人材が共同で研究を進めようとする例が多い。このような融合研究で成果が挙げられている例はまだ少ない。しかしながら、ボストン地域でハーバード大、MIT、ボストン大などが大学の枠を超えて地域的な研究コミュニティを形成しつつ、システムバイオロジーに取組、発展させている例や、L. フッドらが分野融合を念頭において設立したシステムバイオロジー研究所からの成果などが出始めたことが注目される。前者は複数のメンターの緩やかな集団指導体制と地域の研究コミュニティの連携が成功しつつある例で、後者は強力なリーダーシップが融合研究を成功させつつある例である。欧州のFP6

については複数国にまたがる研究ネットワークが推奨されるなどファンディングのフレームワークや実行性が官僚的、トップダウン的過ぎるなどの批判が聞かれたが、研究ネットワークの形成が独創的な発想や新規なアプローチにつながる可能性もある。

欧米とも既存の学問体系に縛られない発想、難しい研究課題に取り組むチャレンジ精神など若手研究者の長所をどのように実際の研究の場で生かしていくかに腐心している。若手研究者の育成に関しては、政策レベル、大学・研究機関レベルそれぞれで捉え方、対処方針は異なるが相当の注意と努力を払っている。この点、日本でも人材育成プログラムや21世紀COEでシステムバイオロジーが取り上げられ人材育成が図られているが、必ずしも研究とのリンクが欧米ほどの動きにつながっていない。

欧米ではシステムバイオロジーを牽引する研究者が生命科学分野及びそれ以外の分野で見られるが、日本では生命科学分野の研究者のシステムバイオロジーに対する理解や取組がまだ少ないと思われる。日本は若手研究者の育成と共に、メンタークラスの生命科学研究者のシステムバイオロジー分野への取組を増やす政策を実施する必要がある。

技術、ツール

システムバイオロジー研究の成果が出ている研究グループはウェットとドライの実験をうまく組み合わせている。ドライの実験を効率的、効果的に進めるために注意を払う必要があるものの一つにソフトウェアがある。ソフトウェアは記述言語 (Markup Language)、計算ソフト、解析ソフト/シミュレーターに分けることが出来る。記述言語については日本から提唱され国際的な活動へと発展しているSBML (Systems Biology Markup Language) が標準的に使用されるようになっている。従って、SBMLについてはこのまま国際標準として位置付けられるまで政策的な支援が必要である。計算ソフトは米国から常微分方程式の数値解をもとめるための2種類の汎用科学計算用の市販ソフト (MatLabとMathematica) が販売されており、当面新たな開発は必要ないと考えられる。

一方、解析ソフト/シミュレーターに関しては、各プロジェクトや個別研究毎に異なる仕様で開発されており、その評価やソフト、データセットの互換性の確保のための方策が取られているとは言えない状態である。米国ではM.キャスマンらがDARPAのワークショップでこの問題を取り上げ、ソフトウェアの評価と標準化などを推進するデポジットリ機関の設立を提唱し、実行されたが、必ずしも内外の研究者の協力が得られていない⁹⁾。しかし、国内でも解析ソフトの評価や標準化について研究者レベルでの議論が必要である (表2)。

表2. システムバイオロジーのソフトウェア

ソフトウェア	日本	米国	欧州	その他
記述言語	SBML(ERATO-Caltech) Cell System ML(東大)			CellML Auckland U, Physiome Sci. Inc (New Zealand)
計算ソフト		MATLAB Mathematica Cellerater		
シミュレーションソフト モデル・データ解析ソフト それらの組合せ など	E-Cell(Keio U) Cell Designer(ERATO) YAGNS(Riken) Genome Object Net JDesigner/Jamac (Japan-US) SimBio/DynaBioS(京大)	BioNetS(UNC) CellX(TJU) ESS(UTK/ORNL) Karyote Cell analyzer/KCA(TJU) JigCell(Vatech) など BioGrid, BioSens など BioSpice登録数23	ProMo T/DIVA(Germany) Copasi(Germany) COR(U.K.)	GENESIS/Kinetikit (India)

注) 研究開発戦略センターの調査による。緑字は市販されているもの。

現状では複雑な生命システムのシミュレーションは取り扱うデータ量が膨大でチャレンジングな研究テーマである。AfCSやGenome To Lifeなど米国の大型のプロジェクトでは大学や国立研究機関に設置されているスーパーコンピューターと専門の技術者が参加するチーム編成で対処している。しかし、シミュレーション技術を進展させるにあたっての問題は個別の研究室での体制、システムにもある。実験とシミュレーションを同時に行おうとする研究室ではコンピューターのハードの維持、管理及びソフトの開発、保守などシミュレーションに必要な最低限の設備、要員を確保、維持するだけでも大変である。今回の調査でも海外でそのような装備が充実している研究室は数少なかったし、ファンディングで申請しても備品として認められにくい、専従のオペレーターが必要などの問題を指摘する声があった。大学や研究機関の計算機リソースを個別研究で活用できる基盤整備が重要である。その意味でCOEの形成は効果的であると考えられる。

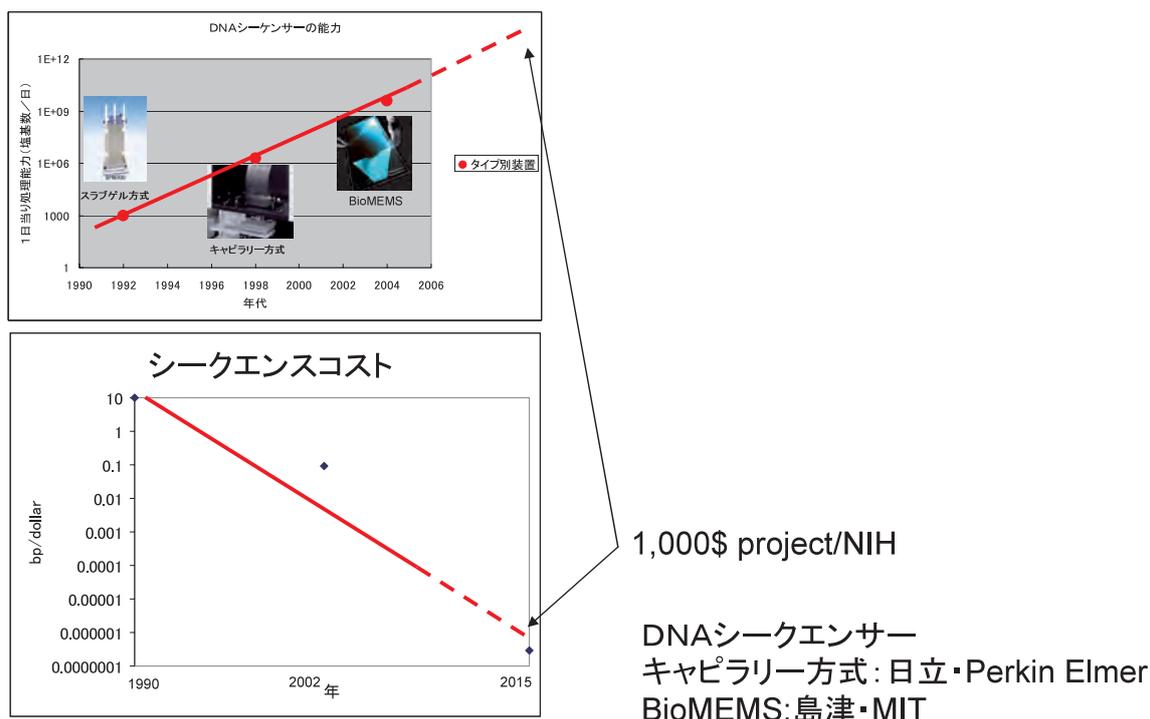
また、コンピューターのハード、ソフトを開発する企業がシステムバイオロジーや生命科学の分野に参入することが望まれる。例えば、システムバイオロジーや生命科学に最適なノードが八~数十程度のクラスターコンピューターの販売や生命科学研究用のソフトウェアの開発、販売である。このようなクラスターコンピューターの市場は現在のところ小さいが、このようなコンピューターが生命科学の研究室に必須の設備になる時代が来るのはそう遠くない。

網羅的な解析データの取得とシミュレーションのための計測、測定技術の標準化、性能向上、ハイスループット化、低コスト化は医療、産業応用の観点からも重要である。DNA塩基配列を解析するシーケンサーの能力については、ヒト・ゲノム・プロジェクトが開始されて以来いくつかの技術的進歩があり2年毎に十倍の能力向上が図られてい

る。同時に、シーケンスコストは1塩基あたり3年毎に十分の一ずつ低下している。現在、NIHがファンディングしている千ドルゲノム・プロジェクトにより能力向上とコスト低減のロードマップは達成できると期待され、10年後には生物医学の研究室なら何処でもヒトゲノム（3ギガbp）程度のシーケンスが日常的に可能になるであろう。従って、プロジェクト的にシーケンスをする時代は終わりを告げたと考えて良い（図2）。

今後MEMS技術を活用したLab On A Chipや計測、測定のプロット化の開発は避けて通れない課題である。前者は米国が圧倒的に先行しているが開発すべき課題であり、後者は日本の得意とする分野で、欧米が特段先行している状況でもないので開発に力を入れるべき課題である。

図2. DNA塩基配列解析の能力向上及びコスト低減予測



研究対象

システムバイオロジーの研究開発はまだ基礎的な段階に止まっているものが多い。生命の基本的なシステムの研究について、対象となる生物は大腸菌、酵母などの単細胞生物から培養細胞、幹細胞、がん細胞、神経細胞などの動物細胞、肝臓、心臓、脳などの器官や個体レベル、生物間相互作用など多岐に渡っている。また、学会の動向からは欧米では脳神経、免疫、発生・再生、がんなどライフサイエンスの主要な分野にシステムバイオロジー研究が広がり、生命科学研究者やそれ以外の研究分野からも多数の研究人材が参入してきていることが伺われる。植物は重要な研究対象であるが世界的にも取組はこれからである。

システムバイオロジーでは生命システムを研究するためのモデル、特にその動作メカニズムを研究するためのモデルが必要である。その意味で生命科学の研究者が計算科学、化学、物理学、工学など生命科学以外の研究者と共同し、リードして領域を発展させることが望ましい。日本の生命科学分野の研究者のリーダーシップが期待されるところであり、

欧米のメンタークラスのシステムバイオロジー研究者も同様の意見であった。

医療や創薬など応用分野へも裾野が広がりつつある。第7回のシステムバイオロジー国際会議では会議として初めて創薬、心血管システム、免疫、糖尿病、がんなど医療の話題が広範にセッションのテーマとして取り上げられた。医療分野では英国ケンブリッジ大学のD.ノーブルらの心臓シミュレーションや米国テキサス大学サザンウェスタン校のA.ギルマン率いる細胞シミュレーションなどチャレンジングであるが医療や創薬につながる研究で成果が出始めているものもある。ただ、これらのシミュレーション研究の成功例では研究者らの長年の研究のデータや知識の蓄積に依存する面が大きい。その意味で大規模にデータを収集して、シミュレーションに持って行く研究はこれからの進展が期待されるところである。

欧米では製薬企業やベンチャー企業のシステムバイオロジーへの取組も活発化している。システムバイオロジーは対象とする生命現象の動態を精緻に計測、測定し、シミュレーションすると言う意味で企業での研究開発に非常に有効である。しかしながら、日本の企業におけるシステムバイオロジーの取組状況はICSBなどの国際会議からはまだ見えにくい。創薬における候補物質の探索のみならず、薬効、薬理などメカニズムの解明や特定保健用食品、栄養機能食品の開発、発酵、生物物質変換など製薬、化粧品、食品、発酵、生物工学など生命に関わるあらゆる企業の積極的な取組が望まれる。システムバイオロジーで特に重要なことは、大学、研究機関で開発されるソフトウェアやシミュレーションなどの技術・ツールの企業への移転を促進することである。そのためには、それらソフトウェアの評価や標準化を行うシステムの構築も必要である。

表3. 研究対象生物と生命システム

対象/システム	出口	日本	米国	欧州
ウイルス	ワクチン、医療		BioSpice(DARPA)	
古細菌 概日時計 代謝	基本システム エネルギー、環境	Kondo(Nagoya,CREST)	GTL(DOE)	SysMO(BBSRC/UK)
大腸菌 代謝	Biotechnology	Tomita(Keio U) KEGG(Kanehisa, Kyoto)		H.Lehrach(MPI/DE)
酵母 シグナル伝達	Biotechnology	Kitano(ERATO) Miyano(Tokyo U)		
動物細胞 概日時計 代謝 幹細胞 がん 免疫 シグナル伝達 動物組織 心臓	基本システム 医療、医薬 再生医療 医薬 医療、医薬 医薬 医療	Ueda(RIKEN) Arita(Tokyo U) Kuroda(Tokyo U) Noma(Leading P/Kyoto)	Biospice(DARPA) MIT/CSBi Dana Ferber Inst.(NIH) ISB(Seattle) Biospice(DARPA)	A.Warner(CoMPLEX/UK) H.Westerhoff(Free U/NL) Hepatocyto P/DE D.Noble(Oxford/UK)
植物	Biotechnology		Katagiri(Minnesota)	Wolkenhauer(Rostok/DE)

研究システム

システムバイオロジーは生命科学に加えて、バイオインフォマティクス、計算科学、物理学、化学、工学などを必要とする融合研究であり、研究システムをどのように設計するかは重要な課題である。創設者のL. Hoodらはシステムバイオロジーのためのシステムバイオロジー研究所（シアトル）を設立するにあたり、伝統的な組織や学術分野の壁を超越し、生物学、化学、物理学、計算科学、数学、医学などを統合するシームレスな分野融合研究を行うための哲学、環境、運営組織を新たに構築した。L. Hoodの強いリーダーシップの元に11名のコア研究者（PI：Principal Investigator）に170名の研究員等の人員と計測・測定・イメージング、データ解析（コンピューターシステム）、バイオインフォマティクスの基盤グループが一体となって研究を進めている（表4、表5）。

表4. システムバイオロジーに関連する融合研究組織の形態

組織形態	調査訪問先	機関	国	概要	特徴	備考
個別研究室	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。	G-TeC
学内ネットワーク型	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。	G-TeC
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。	G-TeC
大学横断組織型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。	関連調査
大学間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。A Gilmanの強いリーダーシップの元にEvolvingで柔軟な運営を行う。地理的な隔たりにおけ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。	関連調査
戦略イニシアティブ	California Institute for Quantitative Biomedical Research(QB3)	University of California, Berkeley, San Francisco, Santa Cruz	米国	カリフォルニア州立大学バークレー校、サンフランシスコ校、サンタクルーズ校とカリフォルニア州政府、企業(Genentech社)、ベンチャーキャピタルがパートナーシップにより生物医学拠点を形成。	合成生物学、コンピューテーショナル生物学、創薬研究、生物医学イメージングの4つの研究イニシアティブを推進。合わせて、イノベティブな教育プログラム、企業とベンチャーキャピタルの共同を推進。	G-TeC
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のテニユアポストの規模の学部。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。	関連調査
研究所内共同研究型	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。	G-TeC
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	関連調査
新設研究所	Institute for Systems Biology	Institute for Systems Biology (Private Foundation)	米国	A.Aderem,R.Aebersold,L.Hoodが共同創設者となり2000年に設立。システムバイオロジーにチャレンジするために生物学、化学、物理学、計算科学、数学、医学などを統合する戦略から設計され設立された新規な研究所。	伝統的な組織や学術分野の壁を超越し、シームレスな分野融合研究を行うための哲学、環境、運営組織を新たに構築。理事長のL.Hoodの強いリーダーシップの元に一体的に研究を推進。	G-TeC

表5. 米国のシステムバイオロジー研究組織におけるコア研究者の専門分野

Project/Institute/Department	コア研究者	研究者数	コア研究者の専門分野													コア設備							
			細胞機能系			ゲノム系		構造系	医薬系		化学系				数理工系				コンピューター バイオインフォマティクス	計測・測定			
			細胞生物学	免疫学	神経科学	分子生物学	遺伝学	構造生物学	生物物理	薬学	医学	生物化学	蛋白化学	理論化学	化学工学	数学	計算科学	情報科学			工学		
Institute for Systems Biology Leroy Hood, M.D.,Ph.D.	11	170	1	3		1	1		1					2				2			○	○	○
Alliance for Cellular Signaling (AfCS) Alfred Gilman, M.D.,Ph.D.	19	37	3	3	2	4		1	1		1	2	1						1		○	○	○
Harvard Medical School Dept. of Systems Biology Marc Kirschner, Ph.D.	12 (25~30)		2			4		1	1				1		2	1					○	○	○

ファンディング、イニシアティブ、研究機関の新設等の状況

システムバイオロジーを対象とする最初の公的なファンディングは1998年に日本で(独)科学技術振興機構(当時、科学技術振興事業団)が開始した北野共生システムプロジェクト(ERATO)である。2000年になって第一回のシステムバイオロジー国際会議が開催された年に、米国のNIHでは細胞のシミュレーションを目標とするA.Gilmanらテキサス大学が中心となるAlliance for Cellular Signaling及びE.Landerが率いるMITのComputational Systems Biology Initiativeへのファンディングが行われた。同年には、シアトルでL.フッドが設立したシステムバイオロジー研究所(民間資金中心)とワシントン大学のCell Systems Initiativeが立ち上がっている。2001年には米国の国防総省国防高等研究事業局(DARPA)^注がDNAコンピューターの開発を目標とするBioComputation及び細胞行動の時空間制御と予測のためのコンピュータモデルの開発を目標とするBio-Spiceを開始した。また、日本では慶応大学に先端生命科学研究所が設立された。慶応大学は翌2003年に21世紀COEのファンディングを受けている。早い時期にスタートしたERATO及び先端生命研は日本におけるシステムバイオロジー研究推進の原動力になっている。欧州のファンディングは2002年になってからで、ドイツで「Systems of Life」が開始されると共に欧州フレームワークプログラム(FP6)の新興科学技術領域(NEST)によってもシステムバイオロジーへのファンディングが始められた。一方、米国ではヒト・ゲノムプロジェクトの終了を翌年に控えたエネルギー省(DOE)でヒト・ゲノムプロジェクトの後継プロジェクトとして、システムバイオロジーを中心とする「Genome To Life」が立ち上がった。また、国立保健衛生研究所(NIH)も大型のグラントをジョンズホプキンス大学にファンディングするなどシステムバイオロジーへの本格的なファンディングが開始している。2003年には日本の文部科学省においてリーディングプロジェクトの一環として心臓等のシミュレーションを行う「バイオシミュレ-

注：国防総省国防高等研究事業局(DARPA)

DARPAの任務は、米軍の技術的優越を維持することであり、基礎的な発見とその軍事的な使用の間のギャップを埋める、画期的で効果の高い研究の資金を援助することで、技術的奇襲によって国家の安全が脅かされることがないようにすることを目的とする。

ション」プロジェクトが開始された。米国ではNIHが「がん研究」にシステムバイオロジーを導入する「Integrative Cancer Research」を開始した。欧州では英国のバイオテクノロジー・生物科学研究会議（BBSRC）がシステムバイオロジーへのファンディングを開始した。2004年に東京大学が21世紀COEの対象となった。米国ではシステムバイオロジーを対象とした海外の競争力比較を行うWorld Technology Evaluation Center（WTEC）がシステムバイオロジーの調査に着手した。欧州ではスイスがSystem Xプロジェクトを立ち上げ、英国でCOEプログラム「Center for Integrative Biology」が開始された。このころから、システムバイオロジーの特徴である融合研究を支援するためにCOEプログラムが多くなる。2005年には米国NIHがヒト・ゲノムプロジェクトの後継プログラムであるロードマップにシステムバイオロジーを取り込むようになり、ファンディングとしてCOEプログラムを開始した。なお、日本では2006年から科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業のCREST及びさきがけでシステムバイオロジーへのファンディングが開始されている（表6、図3、図4）。

ファンディングの動向から米国のシステムバイオロジーへの強い取組が読み取れる。米国ではDODやNIH等のファンディングで支えられた大学や研究機関等におけるシステムバイオロジー研究によって、これからも本研究を世界的にリードしていくと思われる。このことは米国がシステムバイオロジーを次代のライフサイエンスの主要なアプローチの一つとして捉えていることを意味している。また、研究実施にあたってCOEによる大学や研究機関内での融合研究、東部ボストン地区や西部シアトル地区に見られる地域内での緩やかな研究者の融合、日本や欧州の主要国との共同研究に加えてインド、イスラエル、シンガポールなど情報技術やバイオテクノロジーに強みを持つ特定国の大学、研究機関との共同研究、連携などが意識されている。それらの取組が新しいサイエンスを生み出す土壌を形成していくであろう。

欧州ではフレームワークプロジェクトで取り上げられたことにより、ドイツ、英国、スイスなどの主要国の先進的な研究グループへのファンディングだけでなく、それらとロシア、アイルランド、スペインなどEU域内の大学、研究機関との共同研究が奨励されている。また、英国でCOEプロジェクトが開始されるなど、ここでも共同研究、融合研究、緩やかな連携が意識して進められている。

日本はシステムバイオロジーでは先駆的な取組をしている。しかしながら、本格的なファンディングは始まったばかりで、融合研究や連携などの取組はまだ十分ではない。システムバイオロジーがライフサイエンスの今後の重要なアプローチであるとの認識のもとにシステムバイオロジーを推進する総合的な施策が必要である。

表6. 国内外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)	AfGS/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 Language Standard(JST → NEDO, MITI)	Genome To Life/DOD Johns Hopkins/Glue Grant,NIH QB3 Center(UCSF)	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 EM-CD/FP6 ICSB2004
2005		ICSB2005	
2006	ICSB2006	Janelia Farm/HHMI	

図3. 米国のシステムバイオロジー関係のファンディング動向

米国のポストゲノム施策の展開

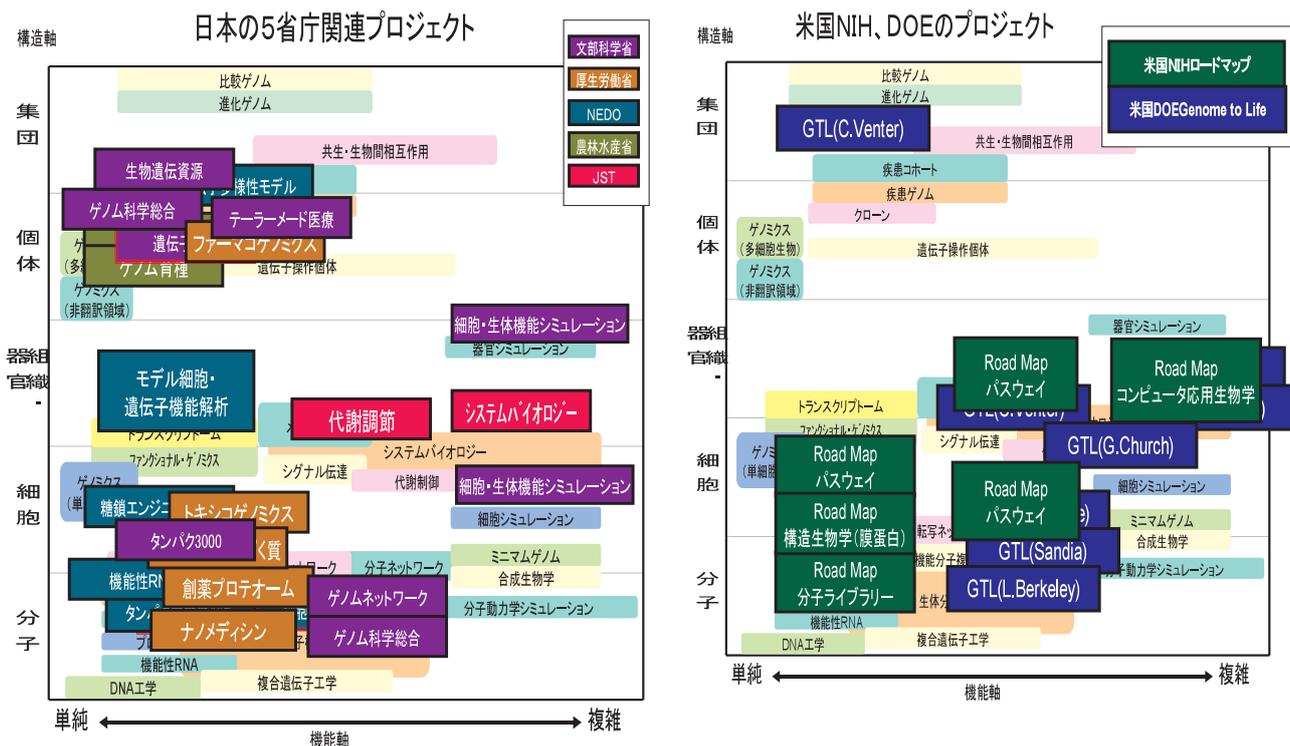


*1: Human Genome Project Information http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/budget.shtml

*2: 2005年は予算要求金額、2006年度は機関見積もり

*3: Genome To Lifeの各項目の予算額は全て総予算の内数

図4. 日米のゲノム関係主要プロジェクトの動向



参考：主なシステムバイオロジー関連プログラムの概要

プログラム名：Genome to Life (GTL)

<http://genomicsgtl.energy.gov/program/index.shtml>

国及び担当機関：米国 エネルギー省 (DOE)

予算：154百万ドル (2007会計年度)

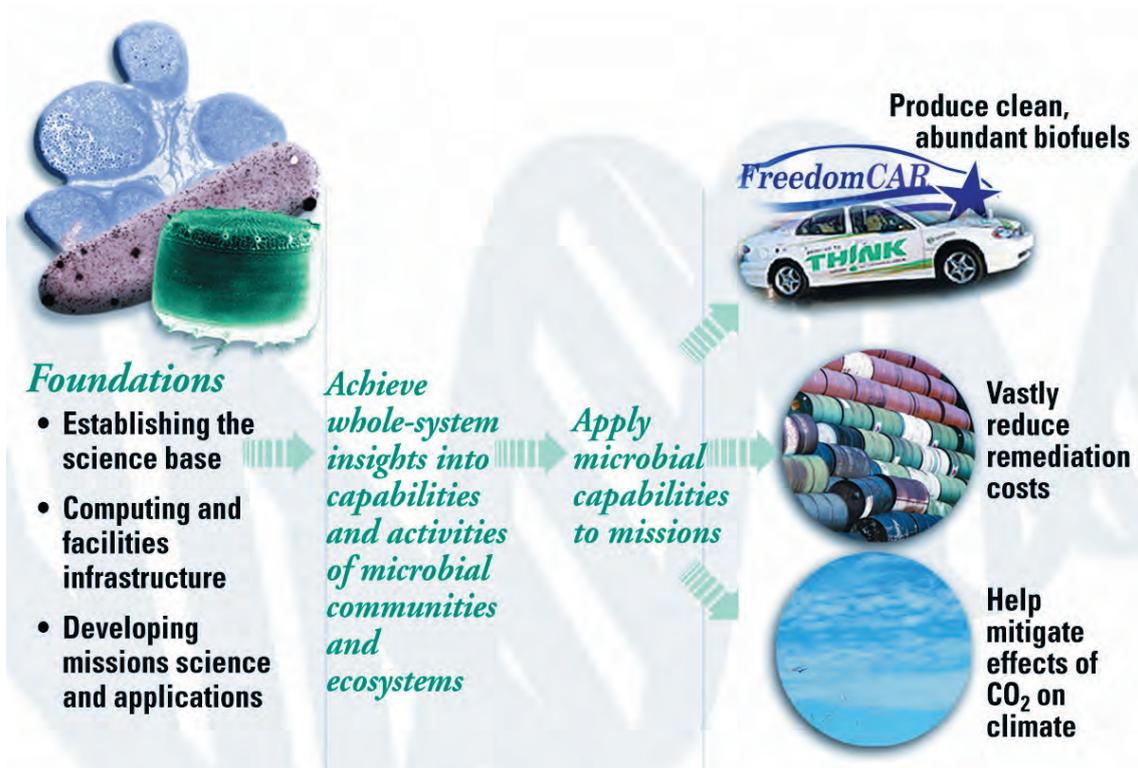
概要：GTL研究プログラムはエネルギー省が取り組むエネルギーや環境問題に対するイノベティブな解決のために多様な能力を持つ植物や微生物の理解と利用を図るための技術開発を目的とする。エネルギー省はクリーンエネルギーの生成、核兵器開発から排出される毒性廃棄物の浄化や大気中の炭素循環に参与する主要なモデル植物や200種を超える微生物のゲノム解析を推進した。これらの植物や微生物を利用するには遺伝子やタンパク質といったDNAの塩基配列や単離された生体分子よりむしろ生命のダイナミックなシステムの実体をより詳細に知る必要があることから、エネルギーと環境のバイオによる解決を可能にするために予測可能な植物と微生物のシステムレベルの理解を到達目標としている (図5)。

第一期 (当初8年間)：ゲノミクスからシステムバイオロジーへの転換

第二期 (9年目から16年目)：解決すべき問題に向けた技術の統合とスケールアップ

第三期 (16年目以降)：エネルギー省の応用のための生物システム確立

図5. Genome to Lifeの目標



出典：U.S. DOE. 2006. Breaking the Biological Barriers to Cellulosic Ethanol: A Joint Research Agenda, DOE/SC/EE-0095, U.S. Department of Energy Office of Science and Office of Energy Efficiency and Renewable Energy, <http://genomicsgtl.energy.gov/biofuels/>

プログラム名：NIH Roadmap

<http://nihroadmap.nih.gov/overview.asp>

国及び担当機関：米国 国立保健衛生研究所 (NIH)

予算：329百万ドル (2006会計年度)

概要：NIHロードマップの目的はNIHの単独の研究所では達成出来ないが、研究所全体で取り組むことにより医学研究の長足の進展が見込める好機とその間のギャップを明らかにすること。生物医学的な発見の機会が小さくなったのに対して、生命の複雑性の解明が重要な挑戦になった。NIHロードマップは生物学的な理解を深め、分野融合研究を刺激し、医学研究を再構築することによる医学的発見の促進と人々の健康の向上を図るといったことを統合したビジョンである。次の3つのテーマからなる。

- 新しい発見につながる道筋：生命システムの理解を深化させるとともに21世紀の医学研究に有用なツールボックスを構築する。
- 未来の研究チーム：今日の生物医学研究の規模と複雑さは科学者の学問分野を超えたところで研究を進めたり、新たなチーム研究のモデル構築を必要としている。このテーマでは科学者や研究所に新しい研究のモデルの構築を目指す。
- 臨床研究活動の再構築：ますます複雑化し、困難さを増す臨床研究を再構築し、医学の進歩の加速と基礎研究との橋渡しを推進する。

プログラム名：Bio-Computation

国及び担当機関：米国 国防高等研究計画局（DARPA）

HP：<https://biospice.org/visitor/about.php>

期間：2000年から5年間

概要：Bio-ComputationはDNAコンピュータの開発及びBio-Spice（細胞行動の時空間制御と予測のためのコンピュータモデルの開発）が目標である。Bio-Spiceはシステムバイオロジーのソフトウェアのツールとそのオープンソースの枠組みで、生物細胞の時空間動態のシミュレーションとモデリングを目的としている。Bio-Spiceは化学的走化性、アポトーシス、細胞周期、宿主-病原体相互作用などの研究で成果を上げている。

プログラム名：Complexity in Biomolecular Systems (COMBIOSYS)

国及び担当機関：英国 生物工学及び生物科学研究会議（BBSRC）

期間：2003-2008

概要：分野融合研究により複雑な生物システムの分子レベルでの解明を目指す。

参考資料：

- 1) Kondo, S. et al "A Reaction-diffusion Wave on the skin of the Marine Angelfish *Pomacanthus*" *Nature*, 376, pp.765-768, 1995
- 2) Kitano, H. et al "Virtual Biology Laboratory: A New Approach of Computational Biology" in *Proc. of European Conference on Artificial Life*, 1997.
- 3) <http://www.e-cell.org/about/history/>
- 4) K. Kitano. et al, *Artificial Life*, Spring 1998.
- 5) L. Hood, *Systems Biology : New opportunities arising from Genomics, Proteomics and Beyond*, *Experimental Hematology*, Vol. 26. 8, 1998.
- 6) 総合科学技術会議 諮問第1号「科学技術に関する総合戦略」に対する答申（内閣総理大臣）平成13年3月22日答申
- 7) 研究領域「生命システムの動作原理と基盤技術（領域総括：中西重忠（財）大阪バイオサイエンス研究所長）」
- 8) ライフサイエンスの展望－科学的原理の発見からその社会的展開に向けて－平成18年10月12日 理研科学者会議
- 9) Barriers to progress in systems biology, *Nature* Vol.438 1079 22/29 December 2005

3.2 システムバイオロジーの定義

システムバイオロジーを定義するために、システムバイオロジーの海外でのリーダー的研究者であるハーバード大学システムバイオロジー学部議長 マーク・カーシュナー氏、元米国国立保健研究所一般医学研究所所長マービン・キャスマン氏、マックス・プランク研究所分子遺伝学 教授ハンス・レイラッハ氏、システムバイオロジー研究所理事長 リロイ・フッド氏と面談するとともに、彼らが公表している定義に関する文献についての調査を行った。その結果、システムバイオロジーの定義は国際的にまだ一通りに定まっていないことや、それぞれの研究者の関心事が異なることが明らかとなった。マーク・カーシュナー氏は進化や合成生物学に関心があり、マービン・キャスマン氏はシステムバイオロジーを推進するために数学的なモデリングやシミュレーションが重要であると考えていた。また、ハンス・レイラッハ氏はシステムバイオロジーがゲノム・サイエンスの次の展開であるとし、リロイ・フッド氏はシステムバイオロジーはヒトの身体が全体としてどのように維持管理され、機能しているのかを理解し、疾患を有効に予想し、予防し、治療する研究に有効であるとしている。

我々はこれらの調査をもとにシステムバイオロジーの暫定的な定義として「遺伝子やタンパク質、代謝物、細胞などから構成されるネットワークを生命システムとして捉え、ネットワークの生物学的機能がどのように制御され、環境の変動に対して自律的に動作するかなどダイナミックな生命現象を統合的に理解する研究領域」とした。この定義は戦略プログラムを提案する際にも用いることとした。なお、以下は専門家の定義に係る部分の抜粋訳である。

ハーバード大学システムバイオロジー学部議長Marc W. Kirschner氏の定義

ある種のラベルをシステムバイオロジーにつけなければいけないとするならば、私はシステムバイオロジーを単に複雑な生物学的組織の振る舞いと分子の要素に関するプロセスの研究であると言うだろう。システムバイオロジーは情報伝達に特別の関心を払う分子生物学において、細胞や生物の適応可能な状態に特別の関心を払う生理学において、発生過程で生理状態の連続性を定めることの重要性のために発生生物学において、あるいは、全ての生物の様相が選択、我々が分子レベルではほとんど理解できない選択の結果であることを評価するための進化生物学と生態学において確立されるだろう。システムバイオロジーは定量的な測定、モデル化、再構成及び理論を通してこれらの全てを試みる。システムバイオロジーは物理学の一部門ではなく、その主要な仕事がどのように生命現象が変異を生み出すかを理解するという点で物理学と異なっている。

Cell, Vol.121, 503-504, May 20

World Technology Evaluation Center (WTEC)

International Research and Development In Systems Biology (October 2005)

パネル・チェアー Marvin Cassman氏の定義

システムバイオロジーの合意される定義には到達できないにもかかわらず、すべての定義に実際的に認められる要素は「ネットワーク」「計算科学」「モデリング」そしてしばしば「動的特性」である。この調査の目的のために、システムバイオロジーはネットワークの振る舞いの理解、特にその動的な局面であって、実験に密接に関係する数学的なモデリングを利用する必要があると定義した。この定義は、例えば、ネットワークの同定と検証、適切なデータセットの創出、データ取得のためのツール開発とソフトウェア開発、そして実験に密接に関連したモデリングとシミュレーションの利用など、しばしば動的過程を理解するアプローチとその多様性を含んでいる。もちろん、この定義の周辺部は不明確である。しかしながら、コアの部分はネットワークに焦点があり、そのことにより構成部品よりむしろシステムの動作の理解が到達点であることが明確になる。

<http://www.wtec.org/sysbio/report/SystemsBiology.pdf>

Hans Lehrach氏らの定義

長い間、生物学者は細胞の部分がどう働いているかを徹底的に研究した。彼らは小分子と大分子、タンパク質の構造、DNAとRNAの構造、転写と翻訳それにDNA合成の複製の原理、そして膜の構造と機能の生化学を研究した。加えて、異なったタイプのネットワークにおける要素間の相互作用に関する理論的概念を形成しつつある。この系列の研究の次の段階は、細胞、器官と生物個体、そして（主に）、細胞間コミュニケーション、細胞分裂、ホメオスタシス、適応などの細胞の作用を系統的に研究するための努力である。このアプローチはシステムバイオロジーと呼ばれている。

Systems Biology in Practice: Concepts, Implementation and Application. (著者: Klipp, E., Herwig, R., Kowald, A., Wierling, C. and Lehrach, H. 2005. Wiley-VCH, Weinheim. ISBN 3-527-31078-9) による

システムバイオロジー研究所理事長 Leory Hood氏の定義

システムバイオロジーは生物を統合され、相互作用する遺伝子やタンパク質、あるいは生命を生じさせる生化学反応のネットワークとして扱う研究である。例えば、糖代謝や細胞の核など生物の個々の部品や形を解析する代わりに、システムバイオロジーの研究者はそれらすべてが一つのシステムの一部であるとして、すべての部品とそれらの間の相互作用に焦点をあてる。これらの相互作用は最終的には生物の形と機能の原因となる。例えば、免疫システムはただ一つの機能あるいはひとつの遺伝子の結果ではない。むしろ、多数の遺伝子、タンパク質、機能と生物の外的環境の相互作用が感染や疾病に抵抗する免疫反応を生み出すのだ。

http://www.systemsbiology.org/Intro_to_ISB_and_Systems_Biology/_the_21st_Century_Science

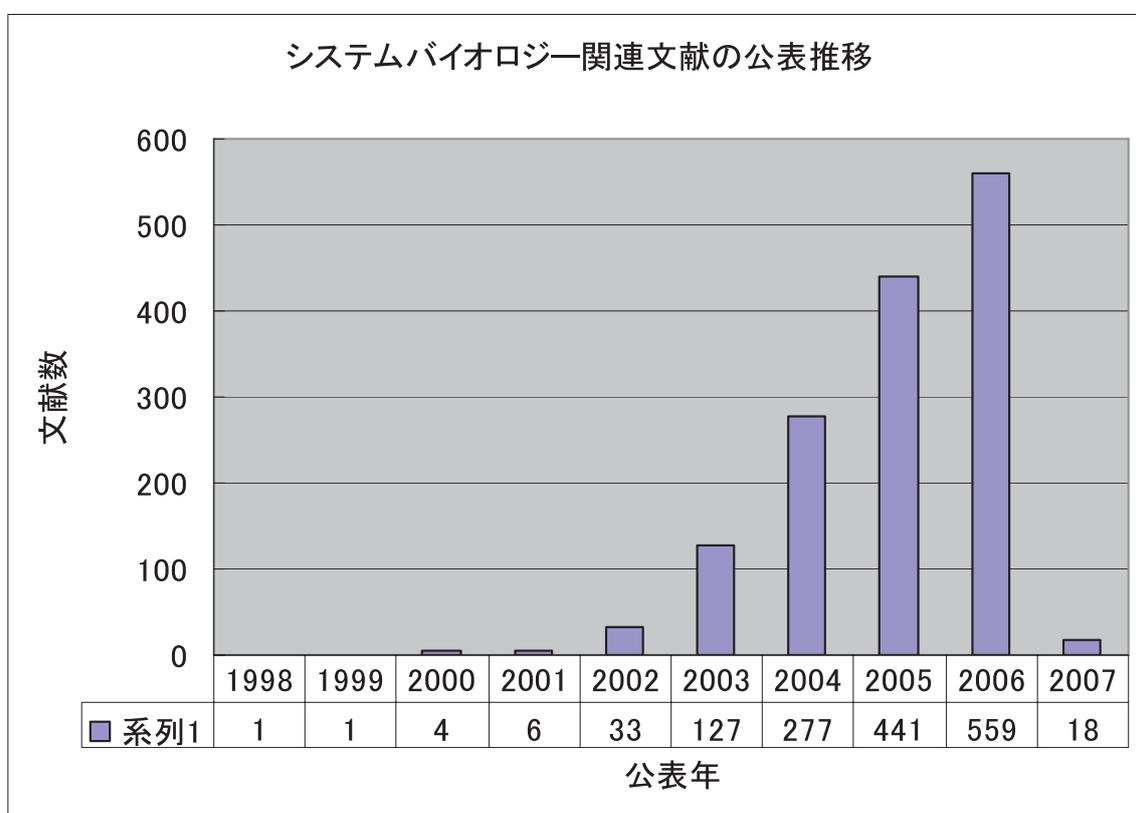
3.3 文献からみたシステムバイオロジーの研究動向

システムバイオロジーの研究動向を把握するために、システムバイオロジー関係の文献の公表推移、国毎の文献公表状況、主要な研究機関毎の文献公表状況、及び主要な研究リーダーの調査を行った。その結果は以下の通りである。但し、この調査は“Systems Biology”をキーワードとして文献データベースを検索した結果である。

3.3.1 文献の公表推移

システムバイオロジーの文献は1998年に最初の文献が公表されたあと、2002年頃から急速に公表数が増えてきている。これらから研究領域としてはまだ萌芽的な段階であるが急速に発展し、研究者数も増加している状況が認められる（図4-1）。

図6. システムバイオロジー関連文献の発表状況



注) ISI Web of Knowledgeにより「Systems Biology」をキーワードに検索を行った (Date 2007.1.31)。以下、表7、表8、表9について同様。

3.3.2 国別の文献公表状況

文献の発表数を国別に見ると米国が最も多く、次いで、英国、ドイツ、オランダ、フランス、日本の順になっている。文献数から北米と欧州では同程度の研究活性があると推定され、アジアはその4分の1程度である。日本は欧米諸国からすると10分の1以下と文献数はまだ少ない（表7）。

表7. システムバイオロジー関連文献の国別内訳

国	文献数
北米・中南米	799
米国	749
カナダ	50
ブラジル	9
その他	10
欧州	774
英国	201
ドイツ	184
オランダ	75
フランス	67
デンマーク	42
スイス	36
イタリア	31
スウェーデン	28
スペイン	23
その他	87
中東	25
イスラエル	22
その他	3
アフリカ	6
南アフリカ	6
アジア	170
日本	60
中国	37
韓国	29
インド	23
その他	21
オセアニア	24
オーストラリア	15
ニュージーランド	9
合計	1798

3.3.3 機関別の文献公表状況

発表機関別で見るとシステムバイオロジーの文献は主に大学から公表されている。本研究領域が萌芽的であることと関連して、大学で様々な研究展開が図られていることが伺われる。米国ではシステムバイオロジー学部を設立したハーバード大学を中心とし、マサチューセッツ工科大学、バンダービルト大学、ボストン大学などボストン地区にある大学の活動が活発である。これらの大学は地の利を活かして、協調的に研究活動を進め東部の研究のメッカになりつつある。このことは2006年にボストンで開催されたシステムバイオロジー国際会議の雰囲気からも強く感じられた。一方、西部ではワシントン大学及びシステムバイオロジー研究所のあるシアトルに中心があることが伺われる。また、カリフォルニア州立大学の各分校、カリフォルニア工科大学などでも研究が活発化している。

米国では2000年にシステムバイオロジー研究に特化したシステムバイオロジー研究所(シアトル)が設立され、2003年にはハーバード大学に世界初のシステムバイオロジー学部が設置されるなどシステムバイオロジー分野で先導的役割を果たそうとする意欲が伺われる。

欧州では、英国の計算科学に強いマンチェスター大学や融合研究を進めるロンドン大学インペリアルカレッジ、オックスフォード大学の活動が活発である。また、デンマークのデンマーク工科大学、ドイツのロストック大学、マックス・プランク研究所、フランスのCNRS、オランダのライデン大学などいくつかの拠点となる大学や研究機関が見られる。しかし、米国ほど地域的なまとまりの傾向は見られない。

アジアでは、日本の東京大学、慶応大学、ソニー・コンピューターサイエンス研究所などが拠点になっている。また、中国科学院がシステムバイオロジーに注力していることが注目される（表8）。

表8. システムバイオロジー関連文献の機関別公表数

大学／研究機関名	国	文献数
HARVARD UNIV	米国	59
UNIV CALIF SAN DIEGO	米国	36
MIT	米国	35
INST SYST BIOL	米国	34
UNIV MANCHESTER	英国	30
CALTECH	米国	25
JOHNS HOPKINS UNIV	米国	21
CNRS	フランス	20
TECH UNIV DENMARK	デンマーク	20
UNIV CALIF LOS ANGELES	米国	19
STANFORD UNIV	米国	18
UNIV LONDON IMPERIAL COLL SCI TECHNOL & MED	英国	18
UNIV TOKYO	日本	18
UNIV TORONTO	カナダ	17
UNIV WASHINGTON	米国	17
DUKE UNIV	米国	16
KEIO UNIV	日本	16
UNIV OXFORD	英国	16
UNIV ROSTOCK	ドイツ	16
UNIV MICHIGAN	米国	15
WEIZMANN INST SCI	イスラエル	15
UNIV CALIF BERKELEY	米国	14
VANDERBILT UNIV	米国	14
LEIDEN UNIV	オランダ	13
MAX PLANCK INST MOL PFLANZENPHYSIOL	ドイツ	13
SCRIPPS RES INST	米国	13
NCI	米国	12
NYU	米国	12
CHINESE ACAD SCI	中国	11
MAX PLANCK INST MOL PLANT PHYSIOL	ドイツ	11
SONY COMP SCI LABS INC	日本	11
TNO	オランダ	11
UNIV CALIF DAVIS	米国	11
UNIV CALIF SANTA BARBARA	米国	11
UNIV FLORIDA	米国	11

北米・南米
 欧州
 中東
 アフリカ
 アジア
 オセアニア

3.3.4 研究リーダー

システムバイオロジー関連文献を多く公表している著者に関しては、システムバイオロジー研究所を運営しているL. フッドの文献数が最も多い。しかしながら、文献発表数の多い研究者はむしろ欧州のドイツ、英国、デンマーク、オランダ、イスラエル、フランスなどに見られ、大学、研究機関の文献発表数で優位な米国の状況（表8）とは異なっている。これらのことから、米国では大学、研究機関といった組織での研究活動が活発で、米国以外では研究者リーダーが核になってシステムバイオロジーの研究をリードしていることが伺われる（表9）。日本の現状はどちらかというと研究リーダーがリードする欧州型である。

表9. 主要な著者のシステムバイオロジー文献の公表件数

著者	研究機関	国	文献数
HOOD, L	Inst Syst Biol	米国	24
PALSSON, BO	Univ Calif San Diego	米国	15
KITANO, H	Sony Comp Sci Labs Inc	日本	14
WOLKENHAUER, O	Univ Rostock	ドイツ	14
KELL, DB	Univ Manchester	英国	13
NIELSEN, J	Tech Univ Denmark	デンマーク	13
WESTERHOFF, HV	Univ Manchester	英国	13
FERNIE, AR	Max Planck Inst Mol Pflanzenphysiol	ドイツ	12
VAN DER GREEF, J	TNO	オランダ	12
NICHOLSON, JK	Univ London Imperial Coll Sci Technol & Med	英国	11
ALON, U	Weizmann Inst Sci	イスラエル	10
PANDEY, A	Johns Hopkins Univ	米国	10
TOMITA, M	Keio Univ	日本	10
KOPKA, J	Max Planck Inst Mol Plant Physiol	ドイツ	9
MENDES, P	Virginia Polytech Inst & State Univ	米国	9
SAURO, HM	Keck Grad Inst	米国	9
TARNOK, A	Univ Leipzig	ドイツ	9
VIDAL, M	Dana Farber Canc Inst	米国	9
GILLES, ED	Max Planck Inst Dynam Complex Tech Syst	ドイツ	8
AUFFRAY, C	CNRS	フランス	7
BOLOURI, H	Inst Syst Biol	米国	7
FINNEY, A	Univ Hertfordshire	英国	7
IMBEAUD, S	CNRS	フランス	7
OLIVER, SG	Univ Manchester	英国	7

■ 北米・南米 ■ 欧州 ■ 中東 ■ アフリカ ■ アジア ■ オセアニア

3.4 システムバイオロジー国際会議の状況

システムバイオロジー国際会議は2000年に東京（科学技術振興機構主催）で開催され、以降毎年欧州と米国で交互に開催されてきている。2004年から2006年にかけて、システムバイオロジー国際学会はハイデルベルグ（ドイツ：2004年）、ボストン（米国：2005年）、横浜（日本：2006年）で開催された。

3.4.1 各国研究者の参加状況

過去3年間の会議には世界各国から毎年500～700名前後が参加している。毎年コンスタントに30名前後以上の参加者を出している国は会議開催国のドイツ（2004）、米国（2005）、日本（2006）のほか英国であり、関心の高さが伺われる。日本からは2004年、2005年とも30名前後が参加し、2006年の横浜の会議では300名を超える研究者が参加していることから、一定の研究者層が形成されていることが伺われる（表10）。

表10. システムバイオロジー国際会議への研究者の参加状況

地域	国名	2004	2005	2006
北米・中南米	米国	71	405	117
	カナダ	3	4	2
	メキシコ	2	2	1
	プエルト・リコ	—	2	—
	ウルグアイ	—	1	—
	ブラジル	—	1	1
	チリ	—	—	1
欧州	ドイツ	319	32	47
	オランダ	31	7	5
	英国	60	30	36
	スウェーデン	30	6	21
	フランス	20	2	11
	スイス	14	4	4
	スペイン	5	3	4
	デンマーク	11	2	12
	ロシア	3	1	8
	フィンランド	14	1	2
	ベルギー	9	3	1
	ノルウェー	4	—	8
	オーストリア	11	—	3
	チェコ	5	4	—
	ポルトガル	6	2	—
	ポーランド	2	—	—
	ルーマニア	1	—	—
	アイルランド	2	1	2
	イタリア	12	7	3
エストニア	2	—	—	
スロベニア	2	—	—	
ウクライナ	—	—	1	
中東	イスラエル	8	11	6
	トルコ	3	—	1
	イラン	1	—	3
	オマーン	—	—	1
アフリカ	南アフリカ	2	1	4
	エジプト	2	1	2
	ナイジェリア	1	1	—
	エチオピア	—	—	1
アジア	日本	33	27	306
	韓国	4	5	56
	中国	5	—	6
	シンガポール	5	4	6
	インド	1	3	10
	台湾	4	2	27
	マレーシア	—	—	3
	タイ	—	—	3
	バングラデシュ	—	—	2
	モンゴル	—	—	1
オセアニア	オーストラリア	3	1	1
	ニュージーランド	2	1	3
合計		713	577	733

注) CRDS調べ

3.4.2 発表状況

2004年から3年間のシステムバイオロジー国際会議で取り上げられたセッションのテーマの変遷を見ると、2004年（ハイデルベルグ）及び2005年（ボストン）ではやや基礎的な分野のテーマが多く、2006年（横浜）になって医療応用のセッションが多く採択されている（表11）。このことから、2005年までは基礎的な研究の発表が多かったが、徐々に医療応用の研究成果が増えつつあることを表している。また、欧州と日本がやや似ており、既存のディシプリンが意識されているが、米国のテーマに用いられている進化、ネットワーク、機構、制御、デザインなどのキーワードからはシステムバイオロジーの要素が強く意識されていることが伺われる。3年間の会議を通じて口頭発表は米国が3～7割、ポスターが1～2割弱を占めておりリーダーとしての地位を築いている。しかし、ドイツ、英国、日本も米国ほどではないが口頭発表とポスターで常に一定の割合を占めており、米国に次いで研究のリーダーシップを発揮している（表12、表13、表14）。

表11. システムバイオロジー国際会議のセッション・テーマの変遷

	2004年	2005年	2006年
基礎分野		進化的振る舞い	
			発生のシステムバイオロジー
			システム神経生物学
	シグナル伝達		シグナル伝達
		細胞内ネットワーク	ネットワーク生物学
		多細胞ネットワークと細胞内動態	
	代謝システム		メタボロミクスと生物プロセス
	微生物システム		酵母
			複雑なシステム
		細胞反応の機構	周期的、動的反応
	空間モデル	制御と理論	
		システムデザイン	合成生物学
	方法とソフトウェア		新規なコンピューター環境
医療応用	医療応用		薬剤探索
			心血管系システム
			免疫システム
			糖尿病
			がん

表12. 第5回システムバイオロジー国際学会（2004年：ハイデルベルグ）の発表状況

地域	国名	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	割合	Poster	割合
北米・中米	米国	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	3	1		1		0		0		1		0		0		0	1	2.3%	1	0.3%
	メキシコ	2					1		0		1		0		0		2	0	0.0%	4	1.2%
欧州	ドイツ	319	5		4	2	32	1	35	1	12		21	1	10	3	25	12	27.9%	135	41.4%
	オランダ	31	1		1	1	6	1	1		5	1	1		3		1	4	9.3%	17	5.2%
	英国	60		1			3		2		1	1	1		3	1	5	3	7.0%	15	4.6%
	スウェーデン	30					5		4	1	4		0		2		3	1	2.3%	18	5.5%
	フランス	20	3				1		1	1	2		1		0		3	1	2.3%	8	2.5%
	スイス	14	1			1	3		2		1		0		0		0	1	2.3%	6	1.8%
	スペイン	5					2		1		0	1	0		1		2	1	2.3%	6	1.8%
	デンマーク	11			1		2		0		0		0		0		0	1	2.3%	2	0.6%
	ロシア	3	1				5		1		0		0		2		0	0	0.0%	8	2.5%
	フィンランド	14					2		2		0		0		1		1	0	0.0%	6	1.8%
	ベルギー	9					1		2		3		0		0		0	0	0.0%	6	1.8%
	ノルウェー	4					0		0		0		0		0		4	0	0.0%	4	1.2%
	オーストリア	11					1		1		1		1		0		0	0	0.0%	4	1.2%
	チェコ	5					1		1		1		0		0		0	0	0.0%	3	0.9%
	ポルトガル	6					0		0		0		2		0		0	0	0.0%	2	0.6%
	ポーランド	2					0		1		0		0		0		0	0	0.0%	1	0.3%
	ルーマニア	1					0		0		0		1		0		0	0	0.0%	1	0.3%
アイルランド	2					0		0		0		0		0		0	0	0.0%	0	0.0%	
イタリア	12					0		0		0		0		0		0	0	0.0%	0	0.0%	
エストニア	2					0		0		0		0		0		0	0	0.0%	0	0.0%	
スロベニア	2					0		0		0		0		0		0	0	0.0%	0	0.0%	
中東	イスラエル	8				1		2		1		0		0		0	0	0.0%	4	1.2%	
	トルコ	3				3		1		0		0		0		0	0	0.0%	4	1.2%	
	イラン	1				0		0		0		0		1		0	0	0.0%	1	0.3%	
アフリカ	南アフリカ	2				0		0		0		1		0		0	0	0.0%	1	0.3%	
	エジプト	2				1		0		0		0		0		0	0	0.0%	1	0.3%	
	ナイジェリア	1				0		0		0		0		0		0	0	0.0%	0	0.0%	
アジア	日本	33			1		5		5		10		0	1	1		3	2	4.7%	24	7.4%
	韓国	4					1		2		1		0		0		0	0	0.0%	4	1.2%
	中国	5					1		1		0		0		0		1	0	0.0%	3	0.9%
	シンガポール	5					0		2		0		0	1	0		0	1	2.3%	2	0.6%
	インド	1			1		0		1		0		0		0		0	1	2.3%	1	0.3%
	台湾	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	3					0		0		0		1		0		0	0	0.0%	1	0.3%
	ニュージーランド	2					0		0		0		0		0		0	0	0.0%	0	0.0%
	合計	713	16	3	11	5	83	5	75	5	55	4	29	4	29	6	55	43		326	
	割合			7.0%	25.6%	11.6%	25.5%	11.6%	23.0%	11.6%	16.9%	9.3%	8.9%	9.3%	8.9%	14.0%	16.9%				

表13. 第6回システムバイオロジー国際会議（ボストン：2005年）の発表状況

地域	国名	略号	参加者	Workshop/Tutorials	Keynote Lecture	Biology by Design	Evolution in Action	Intracellular Networks	Intracellular Dynamics and Multicellular Networks	Mechanics and Scale in Cellular Behavior	Multicellular Networks and Intracellular Dynamics	小計			
												Oral	割合	Poster	割合
北米・中南米	米国	USA	405	8	4	4	3	4	3	2	2	22	68.8%	159	59.3%
	カナダ	CDN	4							1		1	3.1%	2	0.7%
	メキシコ	MEX	2									0	0.0%	0	0.0%
	プエルトリコ	PUR	2									0	0.0%	2	0.7%
	ウルグアイ	URU	1									0	0.0%	1	0.4%
	ブラジル	BRA	1									0	0.0%	0	0.0%
欧州	ドイツ	GER	32	1			1			2		3	9.4%	23	8.6%
	オランダ	NED	7	1								0	0.0%	6	2.2%
	英国	GBR	30	2								0	0.0%	16	6.0%
	スウェーデン	SWE	6	1								0	0.0%	3	1.1%
	フランス	FRA	2				1					1	3.1%	0	0.0%
	スイス	SUI	4					1				1	3.1%	2	0.7%
	スペイン	ESP	3									0	0.0%	2	0.7%
	デンマーク	DEN	2									0	0.0%	2	0.7%
	ロシア	RUS	1									0	0.0%	1	0.4%
	フィンランド	FIN	1									0	0.0%	1	0.4%
	ベルギー	BEL	3									0	0.0%	0	0.0%
	チェコ	CZE	4									0	0.0%	2	0.7%
	ポルトガル	POR	2									0	0.0%	1	0.4%
	アイルランド	IRL	1									0	0.0%	1	0.4%
イタリア	ITA	7	1								0	0.0%	4	1.5%	
中東	イスラエル	ISR	11	1					1		1	2	6.3%	6	2.2%
アフリカ	南アフリカ	RSA	1									0	0.0%	1	0.4%
	エジプト	EGY	1									0	0.0%	0	0.0%
	ナイジェリア	NGR	1									0	0.0%	0	0.0%
アジア	日本	JPN	27						1			1	3.1%	19	7.1%
	韓国	KOR	5									0	0.0%	5	1.9%
	シンガポール	SGP	4									0	0.0%	3	1.1%
	インド	IND	3									1	3.1%	3	1.1%
	台湾	TPE	2									0	0.0%	2	0.7%
オセアニア	オーストラリア	AUS	1									0	0.0%	0	0.0%
	ニュージーランド	NZL	1									0	0.0%	1	0.4%
	合計		577	15	4	4	5	5	5	5	4	32	100%	268	100%
	割合				12.5%	12.5%	15.6%	15.6%	15.6%	15.6%	12.5%				

表14. 第7回システムバイオロジー国際会議（横浜：2007年）の発表状況

地域	国名	参加者 Workshop /Tutorials	Plenary Talk	Systems Biology for Medicine										Systems Biology of Basic Biological Systems										Others		小計															
				Systems Biology for Drug Discovery		Cardiovascular Systems Biology		Systems Immunology		Systems Biology of Diabetes		Cancer Systems Biology		Cyclic and Dynamic Behaviours		Yeast Systems Biology		Metabolomics and Bioprocess		Developmental Systems Biology		Systems Neurobiology		Signal Transduction		Network Biology		Complex Systems Biology		Control and System Theory for Systems Biology		Synthetic Biology		Novel Computational Methods and Systems Biology		Others					
				Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster	Oral	Poster						
北米・中南米	米国	117	4	1	2	2	2	3	1	1	1	1	7	2	5	1	2	1	2	2	9	2	9	2	3	6	3	4	2	2	2	14	28	40.6%	64	16.8%					
	カナダ	2	1																															1	1.4%	1	0.3%				
	メキシコ	1																																0	0.0%	2	0.5%				
	ブラジル	1							1																									0	0.0%	3	0.8%				
	チリ	1																																0	0.0%	0	0.0%				
欧州	ドイツ	47	5							2	1	4	2	1	1																				6	8.7%	41	10.8%			
	オランダ	5	1																																1	2.9%	3	0.8%			
	英国	36	1	2																																2	2.9%	3	0.8%		
	スウェーデン	21																																		2	11.6%	27	7.1%		
	フランス	11	3																																	2	0.0%	12	3.1%		
	スイス	4	1																																	1	1.4%	6	1.6%		
	スペイン	4																																			1	1.4%	3	0.8%	
	デンマーク	12																																			0	0.0%	3	0.8%	
	ロシア	8	1																																		2	2.9%	6	1.6%	
	フィンランド	2																																			0	0.0%	12	3.1%	
	ベルギー	1																																			0	0.0%	1	0.3%	
	ノルウェー	8																																			3	0.0%	5	1.3%	
	オーストリア	3																																			2	0.0%	2	0.5%	
	アイルランド	2																																			0	0.0%	0	0.0%	
	イタリア	3																																			2	2.9%	3	0.8%	
ウクライナ	1																																			0	0.0%	0	0.0%		
中東	イスラエル	6																																			1	0.0%	3	0.8%	
	トルコ	1																																			1	0.0%	4	1.0%	
	イラン	3																																			0	0.0%	0	0.0%	
	オマーン	1																																			0	0.0%	1	0.3%	
アフリカ	南アフリカ	4																																			2	0.0%	3	0.8%	
	エジプト	2																																			1	0.0%	1	0.3%	
アジア	エチオピア	1																																			0	0.0%	0	0.0%	
	日本	306	1	1	2	5	1	1	1	1	2	13	3	1	7	2	11	4	1	4	1	4	2	12	11	5	2	5	1	17	1	16	23.2%	101	26.5%						
	韓国	56																																			1	1.4%	35	9.2%	
	中国	6																																			1	0.0%	5	1.3%	
	シンガポール	6																																			1	0.0%	3	0.8%	
	インド	10	1																																		1	1.4%	7	1.8%	
	台湾	27																																				7	1	5.5%	
	マレーシア	3																																				0	0.0%	0	0.0%
	タイ	3																																				1	0.0%	1	0.3%
	バンラデシュ	2																																				0	0.0%	0	0.0%
モンゴル	1																																				0	0.0%	0	0.0%	
オセアニア	フィリピン	1																																				1	0.0%	1	0.3%
	オーストラリア	1																																				0	0.0%	0	0.0%
	ニュージーランド	3																																				1	0.0%	1	0.3%
合計	733	16	5	7	4	21	5	10	3	9	3	13	5	30	4	15	4	20	3	33	3	37	4	50	3	33	3	25	5	9	5	78	3	69	100%	381	100%				
割合																																									

4. 調查訪問先別結果

4. 調査訪問先別結果

4.1 現地調査結果

欧州現地調査

4.1.1	欧州調査実施研究者の総合所見	42
	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 特任助教授 (*調査実施時) (現 東京大学大学院理学研究科 教授:本文には当時の所属等を記載)	
4.1.2	欧州調査訪問先別結果	47
	訪問先	
	オランダ	
	発生生物学研究所	47
	グローニンゲン大学	49
	英国	
	サンガー研究所	52
	医学研究評議会 (MRC)	
	ヒト遺伝学部門	55
	哺乳動物遺伝学部門	59
	分子細胞生物学研究所及び細胞生物学ユニット	62
	ロンドン・カレッジ大学 CoMPLEX	64
	ドイツ	
	マックス・プランク研究所	
	分子遺伝学研究所	67
	進化人類学研究所	70
	マックス・デルブリュック分子医学センター	71
	シュツットガルト大学 システムバイオロジー・グループ	73
	会議	
	EUSYS-BIO2005	77

4.1.1 欧州調査実施研究者の総合所見

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。

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

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1つアウトプット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、ガンは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が課題であり、それは「ロバストネス (頑健性)」と「進化性」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、飢餓が無いという革新的な現代の環境に、飢餓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。

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つたほうがよい。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、国からだけでなく複数箇所の民間組織から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は難しいだろう。

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という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まっていないこともあり、慎重に検討をする必要はあるが、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ないと、尻すぼみになってしまうだろう。

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

生命はさまざまの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中・小規模なラボを組み合わせたセンターが好ましいと思う。

しかも、ベースはウェットに置きつつ、ソフト・ハードとの連携を模索すべきだろう。そのようなところが将来的には中心的な役割を果たすことができると思う。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ることができればいい仕事生まれる可能性があるのではないかと。特に、新規の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、ウェット、生物学、化学、工学の研究者が一つの目的に集まることができると面白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、情報はいつでもどこにも移動可能なので、まとめて集めてしまう必要はないが、そのような流しの理論家が気軽に立ち寄ることができる受入れ体制は重要だと思う。また、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年で何をす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)

先導的な役割を果たすことがアジアにとっても重要。アジア諸国（韓国、中国、台湾、シンガポール、インド）でも面白い研究者が出てきている。これら近隣のアジア諸国の研究者との連携が日本にとっても重要ではないか。(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。

黒田真也 東京大学大学院理工学系研究科 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うように、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。特にICSB2006（Boston）、ICSB2007（Yokohama）において年々若手研究者の優れた発表が増えている。しかも、そのほとんどは米国である。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るのは年間20人程度だ。また、平成19年度から新しく生物情報科学科が設立され生物情報科学の本格的な学部教育がスタートする。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

*調査当時の肩書。現在、東京大学大学院 理学系研究科 生物化学専攻 教授

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。いわゆるポスト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すると、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。

平成19年度現在、システムバイオロジー関連でCRESTやさきがけが立ち上がっている。これらの研究者が成果をあげはじめの段階で、それほど大規模でなくともセンターを設立してもよいのではないだろうか。大事なことは、既存の看板挿げ替えでなく全く新しいものを設立することが成功の秘訣と思われる。

4.1.2 欧州調査訪問先別結果

オランダ

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 チームリーダー
- 杉本亜砂子 同上 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

訪問日 2005年3月8日

調査機関の概要

- ネーデルランド発生生物学研究所（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に所属する学生・大学院生の教育機関でもある。
- NIOBはユトレヒト大学の解剖学教授だったA.A.W.Hubrecht（1853-1915）にちなんで、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を經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

Cady, A.A., Ketting, R.F., Hammond, S.M., Denli, A.M., Bathoorn, 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.

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 チームリーダー
- 杉本亜砂子 同上 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年に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, Nederlands 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WebQTL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 Bioinformathiks 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クエンス、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。世界各国のスマ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に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、研究資金配分制度に不満が強い。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.

英国

サンガー研究所

The Sanger Institute (The Wellcome Trust)

Hixton, Cambridge, CB10, 1SA, 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 チームリーダー
- 杉本亜砂子 同上 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、ゼブラフィッシュなどのモデル生物、結核、マラリア、レプラ、ジフテリアなどの病原菌、カンピロバクター、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。これに伴いウエルカムトラストは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

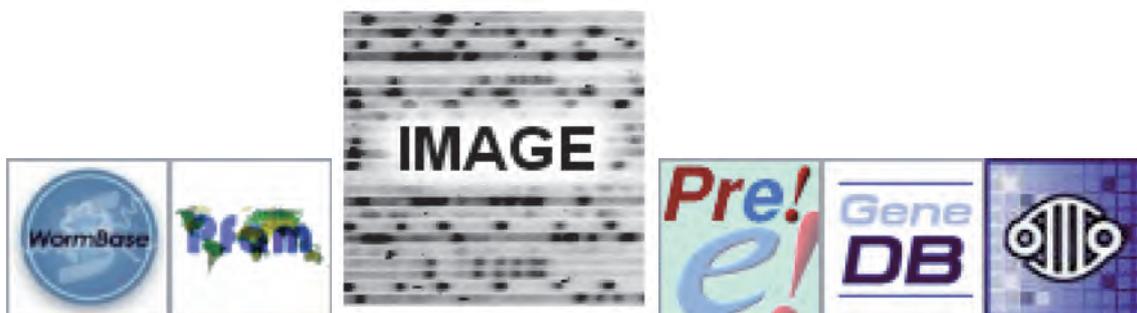
- Bradleyラボ：Bradley 自身は胚性幹細胞研究で知名度の高い研究者。サンガー研究所ではマウスゲノミクス研究チームを率い、マウスをモデル動物として遺伝子機能を解明することを目的に研究。
- Warfordグループ：大量の組織切片から目的とするたんぱく質の分布をハイスループット技術で免疫組織化学的に明らかにし、データを世界の研究者と共有しうるたんぱく質発現アトラスとして公開することをめざしている。画像データはApplied Imaging Ariol Platformで解析し、データベース化。さらに、細胞、組織、器官レベルのオントロジーを開発し、Open Biological Ontology 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、シークエンス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ろう。
- 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重ねている。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. Nested chromosomal deletions induced with retroviral vectors in mice. *Nat Genet.* 2000;24:92-5.

Luo G, Santoro IM, McDaniel LD, Nishijima I, Mills M, Youssoufian H, Vogel H, Schultz RA, Bradley A. Cancer predisposition caused by elevated mitotic recombination in Bloom mice. *Nat Genet.* 2000;26:424-9.

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 チームリーダー
- 杉本亜砂子 同上 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、医師らの期待に応える。
- 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及び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、また一方で、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 Delbruck 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、その動きの解明を目的とし、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、1mm-1cm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る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している。
- 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。
- ポスがポストクの意見も尋ねるなど、若手研究者の意見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, EMAP and EMAGE: A Framework for Understanding Spatially Organised Data, *Neuroinformatics* 1 (2003) pp309-325

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, 3 dimensional modelling of early human brain development using optical projection tomography, *BMC Neuroscience* 5 (2004) pp27

The European Mouse Mutagenesis Consortium: Johan Auwerx et al The European dimension for the mouse genome mutagenesis program, *Nature Genetics* 36 (2004) pp927-927.

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

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

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,

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 ORD, 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 チームリーダー
- 杉本亜砂子 同上 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

- MGUはオックスフォード大学の新しい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 Center (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、シークエンス、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、シークエ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*, 20.1-20.4,

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,

医学研究評議会 分子細胞生物学研究所および細胞生物学部門

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/>

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

訪問者

- 黒田真也 東京大学大学院理工学系研究科 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

- cytoskeleton、protein trafficking、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Ph.D.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のを忘れている」と評価する研究者もいた。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. Inositol Pyrophosphates Regulate Cell Death and Telomere Length via PI3K-Related Protein Kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 *in Press*

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

Wernet M., Labhart T., Baumann F., Mazzone E., Pichaud F., Desplan C. (2003) Homothorax switches function of Drosophila photoreceptors from color to polarized light sensors. *Cell*, 115, 1:20

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

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

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

Wolfsan House, 4 Stephenson Way, London NW1 2HE

☎+44 (0) 20 7679 5063

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

<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/>

訪問者

- 黒田真也 東京大学大学院理工学系研究科 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) Institute for Cell biology and Immunology
- Anthony Finkelstein (Professor) 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・パッケージが組まれており、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 project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

A. Finkelstein, J. Hetherington, L. Li, O. Margoninski, P. Saffrey, R. Seymour, and A. Warner, (2004) Computational Challenges of Systems Biology, IEEE Computer, vol. 37, no. 5, pp. 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, vol. 46, pp 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.

ドイツ

マックス・プランク分子遺伝学研究所

Max Planck Institute for Molecular Genetics

Innestrasse 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
- 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（Charite）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PyBioSI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の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. Analysis of changes in gene expression produced by ischemia and preconditioning. *Restorative Neurology and Neuroscience* (2003), 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.: Optimisation of Protocols for High Throughput Microarray Fabrication. *Statusseminar Chiptechnologien*. 24.-25.02.2003. Frankfurt am Main

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、サル類、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研究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研究に繋がっていくのか興味深い。

参考文献

Phillip Khaitovich et al. Phosphorylation of Proteins by Inositol Pyrophosphates. *Science* 17 December 2004, Volume 306, pp.2101-2105

Phillip Khaitovich et al. Intra-and Interspecific Variation in Primate Gene Expression Patterns. *Science* 12 April 2002, Volume 296, pp.340-343

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

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

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
- 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 (Charite) 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設け、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、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。
- Wnker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、中高年者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、各研究室は独立している、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, et al Structure of palmitoylated BET3: insights into TRAPP complex assembly and membrane localozation, *The EMBO Journal* (2005) 24, 875-884.

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 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 Plank 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 Plank 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)。

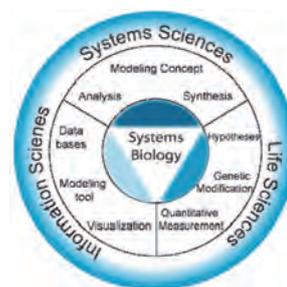
②目的

- 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 System 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にはいるが、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 System 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う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. Reduction of mathematical models of signaltransduction networks: Simulation-based approach applied to EGF receptor signaling. *IEE Systems Biology*, 1(1):159-169, 2004.

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

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

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

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

訪問者

- 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
- 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、欧州の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の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/>

Astrazeneca International

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

Novonordisk

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

Teranode

米国現地調査

4.2.1	米国調査実施研究者の総合所見	80
	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	
	黒田 真也 東京大学大学院 理工学系研究科 特任助教授(調査実施時) (現 東京大学大学院 理学研究科 教授)	
4.2.2	米国調査訪問先別報告	
訪問先	マサチューセッツ工科大学	85
	ハーバード大学	
	医学部	89
	ダナ・ファーバーがん研究所	93
	コドン・デバイス社	96
	カリフォルニア州立大学	
	QB3センター	99
	グラッドストーン研究所	103
	バークリー校	105
	システムバイオロジー研究所	108
	コンビマトリックス社	116
会議等	6 th International Conference on Systems Biology	119
	ミシガン州立大学 リチャード・レンスキ 教授	123
4.3.1	関連調査報告	
会議等	DARPA Workshop on Tool and Software Infrastructure for System Biology	126
訪問先	ハーバード大学メディカルスクール システムズ・バイオロジー学部	128
	テキサス大学サウスウエスタン医学センター	130
	ハワード・ヒューズ生物医学研究所	132

4.2.1 米国調査実施研究者の総合所見

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

ICSB2005について

- ・ ICSB2005ではスピーカーの殆どがアメリカ人で、アメリカ中心の会議といえる。システムバイオロジーとはいいがたい発表もあったが、細胞生物学、生物物理学などさまざまな分野からのモデリングやシミュレーションがあって面白かった。全体としてのレベルは高かった。
- ・ ゲノム、転写、タンパク質の相互作用など、各階層でのネットワークをインテグレーションしてネットワークの全体像を描き出そうという動きが強くなっている（マーク・ビダルの項参照）。こういう研究をしている日本人研究者は今のところいない。しかし、難しい技術を要するわけでもなく、データの的にも公開されたものが使えるし、投資も必要とせず、少人数で十分やれる。本気でやれば短期間で追いつけるだろう。戦略的にはこの部分は埋めておいたほうがよいかもしれない。
- ・ ポスターセッションの質が非常に高かった。細胞周期など基本的な生物機能に繋がるネットワークのデータに裏打ちされた解析が、ズラッと並んでいた。講演やトークより面白いものがたくさんあった。
- ・ システムバイオロジー分野に若い研究者が乗り込んできて、研究室の数が海外では非常に増えているのが分かった。日本では殆ど研究室の数が増えていない。アメリカで50くらい、ヨーロッパで30くらい、日本は10以下だろう。米国の浸透ぶりはすごい。

日本の人材育成について

- ・ システムバイオロジーをある程度分かっている若手研究者に対して、独立して研究できる環境を与えることが日本では急務である。
- ・ 日本のある年齢以上の生物学の研究者には、コンピューターを馬鹿にするか、幻想を頂くかの両極端が多く、コンピューターを使うことに対して適切な感覚をもっている人は殆どいない。一方、若手の研究者は、生物研究のようにデータが複雑であれば当然コンピューターで解析しなければ分からないという感覚があるし、そういうことを議論したいとも思っている。しかし、大きな研究室に所属していると、トップにそういう感覚を理解してもらえず、システムバイオロジー的なことをやろうとしても難しい。
- ・ 30~40歳台前半の若手研究者に独立で研究できる環境を与え、研究室の数を30くらいに増やす必要がある。そうなれば、そこに入った学生がさらに輪を広げることになる。
- ・ 「さきがけ」の数を増やすことが重要だと思う。さきがけのような小びりのファンドならば、大御所が取りに行くこともなく、若手の台頭に直結する。
- ・ 去年の後半からドイツ、スイス、スウェーデン、イギリスなどでシステムバイオロジーの国家プロジェクトが立ち上がってきているが、そのレビューを見ると、イギリスを除

いて、若手研究者に託すしかないという結論になっている。イギリスだけは、数学的なものが生物学にすんなり入っていける伝統があるようだ。

上田泰己 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

ICSB2005について

- ・トークも非常によく、いろいろなレベルでのアクティビティから、この分野はこれから盛り上がるという雰囲気が見なぎっていた。北野ERATO-SORST総括責任者が始めた小さな会議が、ここまで大きくなったかという感慨を抱いた。
- ・米国は日本に比べて、システム生物学・合成生物学分野の研究者は10倍規模の研究者がいるような感じを受けたが、まだ研究者が個人レベルで芸に頼って進めているような段階であり、分子生物学を支えた遺伝子組み替え技術に相当するような技術体系はまだ生まれていない。注目すべき動向としては、チャーチ教授やエンディ助教授などのグループが進めている合成ゲノミクス (Synthetic Genomics) が今後大きな影響力を与えるのではないかと考える。

合成生物学について

- ・生命システムの理解には、以下の4つのフェイズがあると思う。
 1. システムの全ての要素と相互作用を「同定する」。
 2. システムの要素と相互作用についての知見から生物システムの振る舞いを「予測する」。
 3. 生命システムの振る舞いを「制御する」。
 4. 望む振る舞いをする生命システムを再構成し、さらには「設計する」以上において3.と4.はシステムバイオロジーの出口といった感もある。
- ・私たちの概日時計の分野でも、シアノバクテリアの時計については解析が進み、名大の近藤らによって昨年再構成が報告された。まさに分析(analysis)から合成(synthesis)への転換点に立っているところだ。システムバイオロジーのいろいろな研究分野でこのような転換が起き始めている。
- ・複雑な生命現象を理解しようとシミュレーションが盛んに行われているが、成功している例は少ない。シミュレーションは計算機の中での再構成であり、試験管の中での再構成と同様に未知因子に対して脆弱である。そもそもシミュレーションが成功している技術分野を考えると建築や車産業に代表されるように、ものを創りあげていく分野である。したがってシミュレーション技術が潜在能力を最大限に発揮するには、生命科学分野でもシミュレーションに対応するような試験管内や細胞内での再構成の実験系が必要であろう。

細胞機能の再構成の過程で出てくるような、転写系の再構成、翻訳系の再構成、時計の再構成などが、そのような実験系に相当するのではないだろうか。これにより、リアル

な世界とバーチャルな世界が繋がり、モデルの精度が上がるのではないかと思う。シミュレーションと再構成実験系は、ドライとウェットのよい組み合わせ例になるだろう。

- ・現在、私自身若手PIを中心として「細胞を創る会議」を主催し、細胞合成のために重要な基盤技術の調査や効率的な推進体制を模索している。基盤技術としては①情報から物質への変換（遺伝子の合成）、②物質から機能への変換（遺伝子からたんぱく質の合成）、③微細空間における生体分子の操作、が重要である。遺伝子をつくるという第一段階はアメリカが進んでいるといえる。一方、日本は第二段階の無細胞タンパク合成系の研究が進んでおり、小麦胚芽系（愛媛大学遠藤弥重太教授）や大腸菌系（上田卓也東京大学教授・清水義宏東京大学助手）の2つの系が構築され、精力的に研究が進められている。第三段階の微細空間における生体分子の操作技術はまだ世界的にも本格的な開発はまだ始まったばかりである。日本は、東大生産技術研究所を中心として、この分野に応用可能な高いMEMS技術を有している。

「細胞を創る会議」には大腸菌無細胞タンパク質合成系を構築した清水義宏助手や東大生産技術研究所の竹内昌治助教授が参加し、細胞合成についてどのような基盤技術を開発・整備すればよいのかを議論し、各細胞機能を担うサブシステムの再構成のために乗り越えるべき問題点をリストアップしている。どのようにして第一段階の遺伝子合成のシステムを導入・開発するのか、またどのように第二段階の無細胞たんぱく質合成系や第三段階の微小空間における生体分子の操作技術を整備・開発するのか、について議論を行うとともに、整備された基盤技術を用いて波及効果の高いサブシステム（例えば翻訳システムや生体膜システム）の再構成をどのように行っていくのか、またサブシステム同士をどのように繋げていくのか、について議論を行なっている。

黒田真也 東京大学大学院 理工学系研究科 特任助教授

今回のアメリカ調査で最も印象に残ったのはICSBのミーティングだった。参加研究者はほとんどがボストンエリアの人々で、ハーバード、MIT、ボストン大学が中心だったが、最新の研究動向がリアルに感じ取れた。

これまでは、存在するものを解析しようという形だったシステムバイオロジーが、今回は人工的な遺伝子ネットワークをデザインして作る、わかってきた知識を利用して自分たちで作ってみようという動きが前面に出て、合成生物学への流れがメインだった。これは上田先生や私が考えるシステムバイオロジーに近い姿といえるだろう。質的にも高く、研究発表の数も格段に増えた。

2000年に日本でICSBを開催した時には、この分野の研究者といえばアメリカと日本しかない感じで、どちらかというと、わが国が先駆けのような立場にあった。2002年にはアメリカの研究者がすこし増えた印象だったが、まだ日本も余裕があった。ところが、今回はアメリカの研究が質・量とも一挙に増えたと感じた。口演だけでなく、ポスターセッ

ションのレベルの高さに驚かされた。実験とシミュレーションを組み合わせた質のよいものが多かった。全体のレベルアップも印象的だったが、ショックを受けたのは数の多さだ。こんなに差が付いたかと感じざるを得なかった。質的には日本も遜色ないのだが、数にはまったく差ができた。野球に例えると、メジャーリーグで個別には日本人にも強い選手がいるが、リーグ全体のレベルが全然違ってきてしまった印象だ。

その理由を考えると、アメリカは分野融合がうまいこともひとつだが、やはり研究費の差が物を言っている。日本は世界に先駆けてシステムバイオロジーを唱えたのに、研究費がつかないので、数が違ってきたのだろう。日本ではバイオインフォマティクスやゲノムサイエンス、網羅的解析などには研究費が出ているのに、システムバイオロジーと銘打った研究費がない。個々の研究者は研究費を得ていても、それがシステムバイオロジーという枠組みではないので、このような日米の差が出てきてしまったのではないか。アメリカは資金だけでなく、若い研究者が独立して活躍できる場があることも、数が増えた原因だ。

人材養成も大切で、その点では日本も悪くないところまでできていると思う。東京大学の生物情報プログラム、慶応義塾大学のシステム生物、奈良先端科学技術大学や京都大学化学研のバイオインフォマティクスセンターなどで教育が行われている。かたやアメリカでは、系統立ててこの分野の教育をおこなっているところはほとんどなく、日本のほうがしっかりしていると思う。先々を考えると、人材育成に投資すれば日本はまだまだいけるのではないだろうか。育てた人に活躍してもらわないといけないので、早目の教育投資が必要だ。

この分野を担うのは若い人だ。ポスターセッションのレベルが高いというのは、まさにそのことを示している。日本では、学部や大学院の教育は先駆けて行っているものの、若い研究者が独立できる場がない。せっかく人材を育成しても、活躍する場がないのは困った問題だ。私が学生だった頃よりは少しよくなっているのかもしれないが、大学や研究機関のシステム改革を伴わないと、研究費を増やすだけではうまくいかないだろう。今こそ本気で進めないと、せっかく日本が先導したこの分野がアメリカにもっていかれてしまう。アメリカにおけるシステムバイオロジー研究の質・量の飛躍的増大は、特にここ1～2年の現象だ。論文数の増加だけでなく、システムの視点を備えた内容の研究が豊富になった。従来の生物学の研究者にとっては問題設定の仕方が違うので、内容がわからないのではないだろうか。数学的な解析が不可欠だから、どう計算して、結果をどう評価するかがわからないだろう。スポーツでいえば、違う競技のようなものだ。だから若い人にチャンスを与えないといけない。

個別の研究者でもっとも強い印象を受けたのはMITのD.エンディーだった。研究内容も大変興味深いが、学生たちに研究をさせるそのやり方がおもしろい。バックグラウンドの違う学生を全米から3～6ヵ月集めて、システムバイオロジーや合成生物学を研究させる。自分達でテーマを考えて研究する。それがよい成果を上げたそう。この分野は多彩なテクニックや知識があるので、ひとつの研究室ですすめるには無理があり、アポロ計画のように多様な技術者や研究者が協力して進めるほうが効果的だという考え方だ。若い

ちから垣根を設けずにみんなが集まってプロジェクトを進める、そういう研究のやり方を覚えてほしいのが第一の目的だとエンディーは語っていたが、それは極めてまともな考え方といえるだろう。まともなことを実行できるのがすごいと思う。

アメリカは多分、日本よりひと桁多い200ぐらいの研究グループがシステムバイオロジーをやっているだろう。まったく新しいことを始めるのに抵抗がないのがアメリカのすごいところだ。ヨーロッパは、伝統に根ざしてというところがあり、日本のほうがまだあたらしいことをしやすいかもしれない。日本は今肝心な時に来ていると感じている。そんなに大きな予算でなくてもよいから、たくさんの若手に研究費を出すべきだ。1カ所に大規模研究費をつけるという予算配分はやめたほうがよい。分野によってはそういう予算配分が効果的な場合もあるだろうが、この分野について言うならそれは無意味。比較的個別にできる部分が多い研究だからだ。資金の必要な機器や解析については、共用できるようなシステムがあれば絶好だ。

いわゆるエスタブリッシュされた研究室ではシステムバイオロジーはできないと考える。数学や計算機のひとには実験はできないだろうし、逆もまたしかりだから、どちらの教育も受けた若い人が携わらないといけない。JSTの「さきがけ」がこの分野には好適なシステムではないか。いろいろの人が入ってきてグループになると、できる人が出て来るものだ。そうした効果もさきがけには期待できると思う。

4.2.2 米国調査訪問先別報告

マサチューセッツ工科大学 生物工学部門

<http://csbi.mit.edu/faculty/Members/endy>

http://openwetware.org/wiki/Endy_Lab

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 チームリーダー
- 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
- 黒田真也 東京大学大学院 理工学系研究科 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10月23日

訪問先研究員等

- Drew Endy, Assistant Professor, Biological Engineering Division, MIT
- 榎 佳之 理化学研究所ゲノム科学総合センター センター長 同席

エンディ助教授のシステムバイオロジーへの取り組み

- エンディ助教授のグループは、さまざまな方法を使って、自然の生物システムのモデル化を追究し、人工的な生物システムの設計・製作を行おうとしている。
- その目標は、
 - ・ どんな生物学的システムのモデル化にも適用できる汎用モデル化のフレームワークを開発すること、
 - ・ 予想した通りに機能する人工生物システムを設計・製作できることを示すこと、
 - ・ 基礎的な生物学の発見のための道具として使われるよう新しいシステムを構築すること、

などである。

- 最近の研究としては
 - ・ 酵母フェロモンシグナル伝達経路のモデル化
 - ・ T17バクテリアファージの再建（ゲノムを遺伝子ごとにバラバラにし、重複部分を削除するなどの再設計操作を加えつつ合成）
 - ・ 人工生物システムの合成に必要なさまざまなパーツをつくりつつ、これを無償提供するためのインフラストラクチャーづくりにも力を注ぐ。

遺伝子を含め機能の明らかなDNA断片がパーツとなるが、各パーツが別のパーツと機械的にも機能的にも繋がりをもつことができるように設計して合成する。このように規格化されたパーツをMITのグループは「バイオブリック (BioBricks)」

とよび、トグルスイッチ、インバーター、オシレーターなどを構成するバイオブリックを多数登録（2004年3月までに140個）、その数は増え続けている。これらのバイオブリックをさまざまに繋いで機能回路をつくり、細胞に入れるなどして、目的とした機能を発揮させようとしている。（『日経サイエンス』2004年9月号「改造バクテリア—注文通りの生物をつくる」W.W.ギブス）

- ・生物システムの合成に役立つようなソフトウェアや情報ツールを開発する。

合成生物学の場づくり

- エンディ助教授たちは、合成生物学を切り拓こうという研究者たちとMITの枠を超えて広くグループをつくり、サイトを立ち上げている（http://openwetware.org/wiki/Synthetic_Biology）。このグループにおいてもバイオブリック・プロジェクトを進めている。
- NPOのバイオブリック・ファウンデーション（The BioBricks Foundation、http://openwetware.org/wiki/The_BioBricks_Foundation）を、MIT、ハーバード、UCSF（カリフォルニア大学サンフランシスコ校）のエンジニアやサイエンティストからの基金でつくっている。プレジデントをエンディ助教授が務める。バイオブリックを無料で提供し、社会に役立たせるという方針を貫くための法的な戦略の立案と実行、バイオブリックを扱った研究を促進すること、バイオブリックを研究・教育目的で提供し、その改良や新しいバイオブリックの誕生を促進すること、などを目標としている。
- MITバイオブリック登録簿（MIT Registry of Standard Biological Parts）のサイトも立ち上げている。（<http://parts.mit.edu/>）
- International Genetically Engineered Machine (iGEM) competition をMITIの主催で行っている（http://parts2.mit.edu/wiki/index.php/Main_Page）。大学生のチーム（院生が含まれていても可）を募り、既存のバイオブリックあるいは自分たちで新しく開発したバイオブリックを使って、人工生物デバイスをつくらせ、「どれがいちばんクールか」を競わせる。期間は5月から11月。「iGEM2006」には、日本の大学生1チームを含め、13チームが参加している。
- コドン・デバイスズ（Codon Devices）という会社を設立。ここではキロやメガベース長の遺伝子コードを正確に合成することのできるマイクロアレイを用いたプラットフォーム（BioFAB）を開発している。エンディ助教授は共同設立者として、Codon Devicesの役員会と科学アドバイザリーボードに名を連ね、同じく共同設立者のチャーチ・ハーバード大学医学部教授は科学アドバイザリーボードの議長を務めている。

ヒアリングから見えてくるもの

- 上田 理研チームリーダー
 - ・エンディ助教授は合成生物学研究の興隆を図るために、さまざまな「場」をつくらうとしている。
 - International Meeting on Synthetic Biologも2004年から行っている
 - 1回目ケンブリッジ 2004年6月10-12日
 - 2回目バークレー 2006年5月20-22日
 - 3回目チューリッヒ 2007年6月24-26日
 - ・合成生物学はシステムバイオロジーの出口のひとつということもあり、緊密な連携が必要である。
 - 北野ERATO-SORST総括責任者と話し合い、2006年10月9-13日の横浜でのICSBにスピーカーとしてチャーチ教授、エンディ助教授を招聘する予定である。
 - また、2006年11月にはJAFOEとしてエンディ助教授とともにシステムバイオロジー分野のセッションを共同オーガナイズする予定である。
- 北野ERATO-SORST総括責任者／黒田東大特任助教授
 - ・合成生物学のロボカップのようなiGEM competitionが非常に面白いと思った。エンディ助教授の「現在の生物学研究は、さまざまな分野にわたる知識やテクニックが必要で、いろいろな分野の人と組んでプロジェクトを進めることも多い。そのようなプロジェクトがどんなものかということ、まず学生に理解させたい」という言葉に共感した。

MITのシステムバイオロジー研究機関の概要

CSBi (The MIT Computational and Systems Biology Initiative)

<http://csbi.mit.edu/>

- 2005年10月にボストンで行われた第6回International Conference on Systems Biology (ICSB) では、CSBiがホスト研究所 (Host Institute) になっている。
- CSBiは、複雑な生物現象を、さまざまな分野を融合させた手法でシステムの解析しようとしているコンピューター科学者や生物学者や工学者とリンクした教育・研究プログラムである。
- MITの3つのスクール (School of Science, Engineering, and Management) の約80人のファカルティメンバーを擁する。
 - エンディ助教授の属する生物工学部門はスクール・オブ・エンジニアリングにあり、分子生物学と工学を融合する新しい学問分野の創設をめざし1998年につくられた。
- 目標は、生物学・工学・コンピューター科学の連携を深め、いろいろな分野の研究者が学際的なチームを組んで、複雑な生物現象のシステムの解析を行えるようにすることである。

ハーバード大学医学部

<http://arep.med.harvard.edu/gmc/>

リップー計算遺伝学センター

<http://arep.med.harvard.edu/>

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 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 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10月23日、24日

訪問先研究者

George M. Church Professor of Genetics at Harvard Medical School
Director of Lipper Center for Computational Genetics

チャーチ教授の仕事

- 1970年代の半ば以降、RNAの構造を高い分解能で解析する3Dソフト、世界初の自動DNA解読ソフトの開発などを行い、1980年度のノーベル化学賞を受賞したウォルター・ギルバート (Walter Gilbert) 博士とともに世界初のダイレクトなゲノム・シーケンシング法を開発した。この技術はヒューマン・ゲノム・プロジェクト (HGP) の実現を鼓舞したが、チャーチ教授自身もHGP提唱者の一人である。
- 1990年からマイクロアレイ用DNAプローブ合成器の開発を始め、複数企業と協力してアレイ・アッセイのための革新的な技術を開発してきた。最近ではこれらの技術が、遺伝子の解析から合成へと繋がり、「合成生物学 (synthetic biology)」という新しいエンジニアリング概念を誕生させている。
- 安価で高速なDNA解読法の開発により、個人のゲノムを読み取り、テーラーメイド医療を実現させることにも積極的に取り組んでいる。最近、仲間と一緒に「個人ゲノム計画」を立ち上げ、ゲノムと形質情報を誰もが広く入手し、自分の仮説の証明に使えるようにしようとしている。同時に、個人のゲノム情報が利用可能になった場合に生じる利益とリスクの検証も行おうとしている。そのために、ボランティアを募って、その人たちのゲノム情報と形質のデータを公開しており、これにはチャーチ教授自身のデータも含まれている。個人ゲノム計画はハーバード大学医学部の内部審査委員会から承認を得ている(『日経サイエンス』006年4月号p30「あなたのゲノム 解読します」G.M.チャーチ著 参照)

チャーチ教授のシステムバイオロジーへの取り組み

- 最近、合成生物学の視点でアプローチしている。従来、キロベースの遺伝子のよ
うな長いDNAをつくることはできなかった。チャーチ教授たちは、DNAチップ（マ
ルチアレイ）で並行合成したオリゴヌクレオチドを繋いで、遺伝子やゲノムなど長
いDNAをつくる、「正確かつコストのかからない」合成法を提唱している（nature
vol.432 23/30 December 2004 参照）。そして彼のグループは、あらゆる
ウィルスに対して免疫のあるバクテリアのゲノムの合成などに取り組んでいる。

ヒアリング内容

- ワークショップでは、2004年に発表したDNAチップを使った合成生物学の話
を聞いた。
- 翌日のオフィスでのヒアリングでは、合成生物学の立ち上げに力を注ぐと同時に、
合成生物学の倫理的側面についてどのように強化すれば、バイオテロリズムやハ
ザードなどが防止できるかという点にも力を入れていると話していた。
- チャーチ教授はホームページにおいて、複数の政府機関と、組み換えDNAのガイ
ドラインや特定病原体（セレクト・エージェント）のリストなど、バイオハザード
の拡散防止のための有効な監督システムについて議論を進めていること、合成
oligonucleotidesのモニタリングを始め安価な拡充策について提案していること
などを記している。

ハーバード大学のシステムバイオロジー研究機関の概要

● システムバイオロジー関連の研究機関

2005年10月にボストンで行われた第6回International Conference on Systems Biology (ICSB) では、CSBiのほかメディカルスクールのシステムバイオロジー学部 (Department of Systems Biology at Harvard Medical School) と、大学のバウアー ゲノミクス研究センター (The Bauer Center for Genomics Research at Harvard University) がホスト研究所 (Host Institute) になっている。

また、マサチューセッツ工科大学、ハーバード大学と付属病院、ホワイトヘッド生物医学研究所 (Whitehead Institute for Biomedical Research : 1982年に設立されたNPOの研究所) の三者の協力研究機関であるブロード研究所 (Broad Institute of MIT and Harvard) も、ホスト研究所になっている。

チャーチ教授が所長を勤めるリッパー計算遺伝学センターは、ゲノム (DNAs) ・トランスクリプトーム (RNAs) ・プロテオーム (Protein interactions)、フィジオーム (Bio-System models)、バイオーム/フェノーム (Environments) に関するデータベースを扱い、これらの分野のさまざまなプロジェクトと連携している。

<http://arep.med.harvard.edu>

メディカルスクールのシステムバイオロジー学部の概要

(Department of Systems Biology at Harvard Medical School)

<http://sysbio.med.harvard.edu/>

- 部門長を始め教授、助教授、準教授、講師など12名のファカルティメンバーを擁す。
- システムバイオロジーのPh.D.プログラムがあり、その目的は以下のようなものである。

理論的アプローチと実験的アプローチを組み合わせ、生物学の新しい方法論を築き、複雑なシステムの機能や特徴が、システムの構成要素のどのような相互作用によって生じるのかを明らかにすることを目的としている。分野もプログラムも非常に新しい先端的なものなので、プログラムの参加者には非常に高いレベルでの創造性と自立心が求められるとしている。

- 生物学、物理学、化学、コンピューターサイエンス、工学、数学など幅広い分野から学生を募集しており、最長6年で終了する履修プログラムが組まれている。学生はファカルティアドバイザーと相談しながら、自分に合ったプログラムを決めている。

プログラムは、コースワークとローテーション（研究グループへの一時的な参加）と自主研究からなっている。

バウアー ゲノミクス研究センターの概要

(The Bauer Center for Genomics Research at Harvard University)

<http://www.cgr.harvard.edu/>

- 学部の垣根を越えてゲノミクスの研究を進めるセンターで、さまざまな実験手法や理論的アプローチを連携させて、細胞や器官の構造・振る舞い・進化の一般的な原理を明らかにすることを目的としている。
- 最近の研究としては、マイクロアレイと同じような原理を用いて、タンパク同士の相互作用や、タンパクと化学物質との結合などを検出する手法を開発している。また、個体群における多様性を、遺伝形質と表現形質の多様性の関係を基にして明らかにしようとしている。そして、環境との相互作用の中で、どのようにして遺伝形質と表現形質の多様性が変化するかについても調べている。
- さまざまなバックグラウンドをもつ若い研究者たちが、それぞれ少人数のグループを率いて、研究を進めるバウアー・フェローズ・プログラム (Bauer Fellows Program) がある。
- 上述のメディカルスクールのシステムバイオロジー学部と強く連携している。

Bauer ゲノミクス研究センターがリンクしているハーバード大学の部門やグループ

Molecular and Cellular Biology

<http://www.mcb.harvard.edu>

Chemistry & Chemical Biology

<http://www-chem.harvard.edu/>

Organismic & Evolutionary Biology

<http://www.oeb.harvard.edu/>

HMS Cell Biology

<http://cbweb.med.harvard.edu>

Engineering & Applied Science

<http://www.deas.harvard.edu/>

Physics

<http://www.physics.harvard.edu/>

Mathematics

<http://www.math.harvard.edu/>

Harvard Institute of Chemistry and Cell Biology

<http://iccb.med.harvard.edu>

Harvard Institute of Proteomics

<http://www.hip.harvard.edu>

Harvard School of Public Health, Dr. Wong's Lab

<http://biosun1.harvard.edu/complab/>

Lipper Center for Computational Genomics

参考文献

Zhang, K, Zhu, J, Shendure, J, Porreca, GJ, Aach, JD, Mitra, RD, Church, GM (2006) Long-range polony haplotyping of individual human chromosome molecules. *Nature Genetics* Mar; 38(3):382-7.

Kharchenko P, Chen L, Freund Y, Vitkup D, Church GM. Identifying metabolic enzymes with multiple types of association evidence. *BMC Bioinformatics*. 2006 Mar 29;7(1):177

Estrada B, Choe SE, Gisselbrecht SS, Michaud S, Raj L, Busser BW, Halfon MS, Church GM, Michelson AM. (2006) An Integrated Strategy for Analyzing the Unique Developmental Programs of Different Myoblast Subtypes. *PLoS Genet*. 2(2):e16

Shendure, J, Porreca, GJ, Reppas, NB, Lin, X, McCutcheon, JP, Rosenbaum, AM, Wang, MD, Zhang, K, Mitra, RD, Church, GM (2005) Accurate Multiplex Polony Sequencing of an Evolved Bacterial Genome *Science* 309(5741):1728-32.

Lindell, D, Jaffe, JD, Johnson, ZI, Church, GM & Chisholm, SW (2005) Photosynthesis genes in marine viruses yield proteins during host infection. *Nature* 438:86-9.

ハーバード大学医学部 ダナ-ファーバー癌研究所

<http://www.dfci.harvard.edu/>

<http://www.dfci.harvard.edu/res/departments/cancer/>

キャンサー・システムズバイオロジー・センター

<http://ccsb.dfci.harvard.edu/home.html>

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 チームリーダー

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

黒田真也 東京大学大学院 理工学系研究科 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

訪問日等 2005年10月21日

訪問先研究者等

- Marc Vidal, Dana-Farber Cancer Institute
Director Center for Cancer Systems Biology
<http://vidal.dfci.harvard.edu/>
- Albert-László Barabási, Emil T. Hofman Professor of Physics,
University of Notre Dame
Visiting Scientist, Dana-Farber Cancer Institute
- David Hill, Senior Research Scientist
- Richard Lenski, Michigan State University 同席

ビダル助教授のシステムバイオロジーへの取り組み

- ビダル研究室ではC.エレガンスを対象として、相互作用(インタラクトーム)のネットワークについて、さまざまなコンセプトや方法論を開発しつつ、研究を進めている。
- その研究目標は、
 - ①C.エレガンスの相互作用のマップを描くこと。
 - ②トランスクリプトーム(1つの細胞中のすべてのmRNAの網羅的概念)、フェノーム(表現型の網羅的な集合概念)、ローカリゾーム(タンパク質局在の網羅的概念)などのさまざまな機能マップをインテグレーションして相互作用の全体像を描くことのできる新しいコンセプトを得ること。
 - ③そのようなインテグレーションされた情報を使ってネットワークの新しい性質を見出すこと
 - ④そのような研究から癌に対する知見が広がればよいと思っている。

- 以上のような目標を掲げて8つの研究課題が追究されている
 - ①C.エレガンスのORFeomeプロジェクト（ORF：オープンリーディングフレーム=タンパク質をコードしている可能性のあるDNA,RNA配列）
 - ②C.エレガンスの相互作用プロジェクト
 - ③C.エレガンスのプロテオーム・プロジェクト
 - ④ヒトORFeomeプロジェクト
 - ⑤ヒトの相互作用プロジェクト
 - ⑥相互作用のモデリング
 - ⑦分子ネットワークの解析
 - ⑧大規模データベースのインテグレーション

バラバシ客員研究員のシステムバイオロジーへの取り組み

- 構造物理学者で、ネットワーク理論研究者。「スケールフリー」モデル（ノードの次数の分布がべき乗分布となっているネットワーク）を提唱。
地球上のすべての事象を結ぶネットワークを描いた一般向けの書、『新ネットワーク思考』（2002年NHK出版）を著し、世界的な注目を集めた。
- 実験からデータを出しているグループと協力することが重要だと、客員研究員としてダナ・ファーバー癌研究所に1年滞在（2005年9月15日付けnature 448頁による）し、ビダル助教授と共同研究を行っている。

ヒアリングから見えてくるもの

- 北野ERATO-SORST総括責任者
 - ・ビダル助教授のところは、転写ネットワーク、タンパク質とタンパク質の相互作用など各階層のネットワークを見るだけでなく、階層を越えて、ネットワークの全体像を見ようと、精力的に研究している。
 - ・日本ではこういう層を超えたネットワークの研究を行っているグループは今のところいないといっていい。ヨーロッパも殆ど手をつけていない。
 - ・大規模ネットワークの特徴を知るために、バラバシ客員研究員を招いたのだと思う。
 - ・バラバシ客員研究員に会ったときは、まだ生物学についてはあまり知らない印象を受けたが、基本的に非常に賢い研究者なので、今後ビダル助教授との共同研究の中で、面白い話がどんどん出てくるのではないかと思う。

参考文献

(Vidal)

Gunsalus KC et al Predictive models of molecular machines involved in *Caenorhabditis elegans* early embryogenesis. Nature 2005;436:861-5.

Han JD, Dupuy D, Bertin N, Cusick ME, Vidal M., Effect of sampling on topology

predictions of protein-protein interaction networks. *Nat Biotechnol* 2005;23:839-44.

Han JD, Bertin N, Hao T, Goldberg DS, Berriz GF, Zhang LV, Dupuy D, Walhout AJ, Cusick ME, Roth FP, Vidal M. Evidence for dynamically organized modularity in the yeast protein-protein interaction network. *Nature* 2004;430:88-93.

Lamesch P, Milstein S, Hao T, Rosenberg J, Li N, Sequerra R, Bosak S, Doucette-Stamm L, Vandenhaute J, Hill DE, Vidal M., *C.elegans* ORFeome version 3.1: increasing the coverage of ORFeome resources with improved gene predictions. *Genome Res* 2004;14:2064-9.

Li S et al, A map of the interactome network of the metazoan *C. elegans*. *Science* 2004; 303:540-3.

Rual JF et al, Toward improving *Caenorhabditis elegans* phenome mapping with an ORFeome-based RNAi library. *Genome Res* 2004;14:2162-8.

Rual JF et al, Human ORFeome version 1.1: a platform for reverse proteomics. *Genome Res* 2004;14:2128-35.

(バラバシ)

Books

A.-L. Barabási and H. E. Stanley, *Fractal Concepts in Surface Growth* (Cambridge University Press, Cambridge, 1995).

A.-L. Barabási, *Linked: The New Science of Networks* (Perseus, Cambridge, MA, 2002) [available in Check, Chinese, Finish, Hebrew, Hungarian, Italian, Japanese, Korean, Turkish].

M. Newman, D. Watts and A.-L. Barabási, *The Structure and Dynamics of Networks* (Princeton University Press, 2006 in press).

Journal Articles

A.-L. Barabási, Network Theory-The emergence of creative enterprise, *Science* 308, 639 (2005).

A.-L. Barabási, The origin of bursts and heavy tails in humans dynamics, *Nature* 207, 435 (2005).

G. Balazsi, A.-L. Barabási, and Z. N. Oltvai, Topological units of environmental signal processing in the transcriptional regulatory network of *Escherichia coli*, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102: 7841-7846 (2005).

J.G. Oliveira and A.-L. Barabási, Darwin and Einstein correspondence patterns, *Nature* 437, 1251 (2005).

コドン・デイバイセズ

Codon Devices

<http://codondevices.com/>

One Kendall Square

Building 700, Ground Floor

Cambridge, MA0213

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 チームリーダー

訪問日時 2005年10月24日

コドン・デイバイセズの概要

- キロおよびメガベースのDNAを正確・迅速・安価に合成することのできる生産プラットフォームであるBioFAB（商標）を開発している。
- 2004年6月に資本金1300万ドルで設立された。フラッグシップ・ベンチャーズ（Flagship Ventures：生命技術分野を対象としたベンチャーキャピタル）などのベンチャーキャピタル会社と著名なベンチャー・キャピタリストVinod Khosla氏などが資金を提供している。
- 共同設立者の研究者としては、ジョージ・チャーチ ハーバード大学教授、ドルー・エンディMIT助教授の他に、ジョセフ・ヤコブソン（Joseph Jacobson）MITメディアラボ助教授、ジェイ・キースリング（Jay Keasling）カリフォルニア大学バークレー校化学工学教授がいる。
- CEOを始め経営陣にはベンチャーキャピタル会社からの人材が指名されている。役員会にはエンディMIT助教授とヤコブソンMIT助教授が名を連ねている。科学アドバイザーボードの議長をチャーチ ハーバード大学教授が務め、キースリングUCバークレー教授、エンディMIT助教授、ヤコブソンMIT助教授もメンバーとなっている。

訪問調査から見てくるもの

- 上田 理研チームリーダー
 - ・施設は十分整ってはならず、実質としてはまだ動いていないという印象をもったが、チャーチ教授やエンディ助教授らが支援しているということもあり、今後の動きが注目される
 - ・コドン・デイバイセズはマイクロアレイの技術を利用して遺伝子、さらにはゲノムを作っていこうとしている。マイクロアレイで並列に短いDNAやRNAを合成するベンチャーはいくつかあるが、従来は、その短い断片を使って細胞内の遺伝子の発

現量を検出するなど測定器として売り出す、測定・診断業務の委託を受ける、siRNAなど非常に短いRNAを合成し販売するといったビジネスモデルであった。コドン・デバイセスの新しさは、従来の技術をインテグレーションして遺伝子やゲノムなど、長いDNAを合成できる基盤装置をつくろう、合成生物学の一環を担おうという点にある。

- ・日本はcDNA（mRNAを鋳型にしてつくるDNA）の作成に力を注ぎ、大きく投資して米国に先んじてcDNAのライブラリーを充実させてきたが、遺伝子やゲノムが分子合成されるようになれば、その価値を奪われる事態が生じる可能性がある。
- ・製薬会社は化合物ライブラリーを使ってスクリーニングしてきたが、今後は遺伝子のライブラリーを使ってスクリーニングを行う方向に進むと思われる。よいライブラリーをもつことが、製薬会社の開発力の源である。従ってコドン・デバイセスは、いちばんの得意先として、製薬会社を考えているだろう。事実、いくつかの製薬会社と開発について話を始めているらしい。アカデミックなところはやはり資金があるところに限られるだろう。
- ・チャーチ教授とエンディ助教授の言葉にもあったが、合成生物学は生物テロなどにつながるおそれがあるので、政府の援助を得るのは大変難しいようだ。当面は民間投資で進むと予想される。

遺伝子・ゲノム合成技術の背景

- 遺伝子・ゲノム合成の概要

マイクロアレイ技術で短いDNA（オリゴヌクレオチド）を並行に多数つくる。

↓

オリゴヌクレオチドのエラーを修正する

↓

オリゴヌクレオチドを繋いで長いDNAにする。

- マイクロアレイ技術を使って並列にオリゴヌクレオチドをつくる技術

- ・これには現在3種ある。

①インクジェットプリンターのノズルを使って、デオキシヌクレオチド（DNAの基本単位）の原料液を基板上にマイクロスポットとして噴射していく方法。

②光化学反応を用いる。これには2通りあり、1つは半導体におけるマスクを使ったフォトエッチングと同様な方法を用いる。マスクでデオキシヌクレオチドを付ける位置を指定し、光化学反応によって付けていく。もう1つはDMD（デジタル・ミラー・デバイス：微小ミラーがマトリクス状に並び、各ミラーの角度を制御回路で制御）によって、基板上の光の当たる位置を精緻にコントロールし、光化学反応で付けていく方法である。

③電気化学的な方法を用いる。微小電極を基板上に並べ、基板内に各電極の制御回

路を組み込み、コンピューターによって付ける位置を指定する。微小電極に電圧がかると周囲の原料液のPHが変化し、デオキシヌクレオチドが付いていく。

- ・①と②は、インクジェット装置やステッパー、DMDシステムなどのDNA合成装置のほうにノウハウがあるので装置を外には出さず、客の望むマイクロアレイを作って販売している。一方、③は合成装置のほうではなく、チップ（基板）のほうにノウハウがあるので、合成装置を販売している（COMBIMATRIX Corporationの項参照）。

- DNA合成の正確さの問題

- ・デオキシヌクレオチドを結合させていくときに、何らかの割合でエラーが生じる。100個程度なら正確さは50%程度で、1回の精製で済む。しかし、数キロベースの遺伝子をデオキシヌクレオチド1個1個繋いで合成していくとしたら、ほとんど正しくないものが出来上がってしまう。短いほど精度はあがるので、マイクロアレイで短いDNA（オリゴヌクレオチド）を一度に多数、並列につくって繋ぐというのが今の合成生物学の発想である。但し、これでもエラーは生じるので、オリゴヌクレオチド同士を繋ぐ前に、エラー修正を行なう。
- ・エラーの修正には、相補的なより短い断片（正しい断片）を使う。これを長いDNAにハイブリダイズさせる。きちんとハイブリダイズした所は正しいので、その部分を選択していくという「正しいものを選ぶ」という方法がある。エラーがありハイブリダイズがミスマッチを起こしたときには、それを認識して切る酵素を用いる「不正確なものを取り除く」という方法もある。

カリフォルニア大学サンフランシスコ校QB3システムバイオロジープログラム
QB3 system Biology Program
University of California, San Francisco
www.qb3.org

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 チームリーダー
- 黒田真也 東京大学大学院 情報理工学系研究科 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10月25日 (火)

訪問先研究者等

- Douglas Crawford, Associate Director
- Wendell Lim, Professor, Co-Director
- Jonathan Weissman, Professor
- Chao Tang, Professor
- Bruce Conklin, Professor
- Koji Yonekura, Keck Fellow
- Adam Carroll, Director of the Center for Advanced Technology

QB3とは何か

- QB3とはCalifornia Institute for Quantitative Biomedical Research, Berkeley, San Francisco, Santa Cruzの略。カリフォルニア大学の3校を結ぶマルチキャンパスプログラムで、サンフランシスコ校ミッションベイキャンパスに本部を置く。西海岸の研究集積の中心にある研究組織といえる。
- 創立は2000年。ファカルティーは3キャンパスで総勢156名。サンフランシスコ校ミッションベイでは2005年竣工のBayer Hallを拠点とし、コンピューターバイオロジーが中心。バークレー校では2006年竣工のStanley Bioscience and Bioengineering Facilityが拠点で、研究と教育を行う。また、サンタクルーズ校ではQB3用に新設の工学部の建物のほか、5階建ての新設物理学校舎で研究と教育を実施。
- 2005年、QB3はディレクターにNIHのNational Institute of General Medical Sciences 所長をつとめるM. キャスマン氏を迎えた。キャスマンはコンピューター生物学の推進者として知られる。D. クロフォード氏は「知識ブローカー」を自称する研究管理の専門家で、もとは線虫研究者。UCSFの加速器研所長やテクノロジーマネージメント部門のライセンス管理の経歴をもつ。

- QB3のめざすところは次のとおり。20世紀後半に革命的に進歩した分子遺伝学は、あらたなバイオメディカル研究とバイオ産業を生んだ。これからの半世紀は、それに、数学、物理学、化学、工学などの数理科学を適用することで、第二の革命を迎えることになるはず。QB3は3キャンパスや企業をつないで、生物システムを、分子、タンパク質、細胞、組織、器官、身体全体というあらゆるレベルで統合的に理解する数理生物学を育てることで、新しい変革の触媒役をめざす。各キャンパスにはそれぞれの強みがある。バークレー校は物理と工学、サンフランシスコ校は医科学、サンタクルーズ校は工学と数学。それを生かしつつ、基礎的な知見を得るだけでなく、バイオメディカル研究に数理科学を駆使できる人材の育成を行う。
- 研究施設や装置についても、3キャンパスおよびローレンス・バークレー（LB）国立研究所が共同利用可能。構造解析、ハイスループットスクリーニング、ゲノミクス、インフォマティクス、イメージングなどに対応するインフラに事欠かない。そのなかには、LB国立研究所のビームライン、サンフランシスコ校The Small Molecule Discovery Center、Center for Advanced Technology、Computer Graphics Laboratory、Laboratory of Advanced Imaging、Nikon Imaging Centerおよびサンタクルーズ校のESR、質量分析施設、レーザーラボ、バークレー校のBiomolecular Nanotechnology Centerなどがあげられ、ファシリティーやツールの豊かさもQB3の強みである。
- カリフォルニア大学出身の化学者が創設したバイオ企業は、世界の10大バイオ企業のうち5社までを占め（Amgen、Applied Biosystems、Chiron、Genentech、Idec Pharmaceuticals）、そのいずれとも強い関係がある。QB3創設時にサンフランシスコ校に新築した建物のひとつはAmgenの資金によるといわれる。
- QB3には学内外の有力な6研究所が参加している。それらは、Berkeley Center for Synthetic Biology、Membrane Protein Expression Center、Small Molecule Discovery Center、Synthetic Biology Engineering Center、UCSF/UCB Center for Engineering Cellular Control Systems、UCSF Nikon Imaging Centerである。
- それらのうち注目されるのは、2005年に開設されたBerkeley Center for Synthetic Biology。この研究施設はバークレー西郊にあり、合成生物学という新領域を通じて、疾患の予防や治療、新エネルギー源の創造、環境問題への対応などをめざす。NSFは2006年に向こう5年間で1600万ドルを基盤づくりに提供。所長はJ. キースリング（UCBの項参照）で、QB3に留まらず、MIT、ハーバードなどからも共同研究者を集め、参加大学や企業から5年で2000万ドルを得ている。また、ゲーツ財団から4260万ドルを得て、マラリア薬の開発を行っている。サモア政府とはサモア産植物からのAIDS治療薬の開発をめざして協約を締結。将来の特許権料を環境保全に役立てることで合意するなど、第3世界との関係も結んでいる。

主要な研究者は、J. キースリング（化学工学、バイオ工学専門。バークレー校教授でLBNL物理生命科学部長。合成生物学でマラリア薬、AIDS、ガン薬、石油以外の新たなエネルギー資源の開発をめざす）、A. アーキン（UCBの項参照。バークレー校バイオ工学教授。コンピューター生物学、ネットワーク解析、新たな生命システムをデザインするソフトの開発をめざす）、C. ブスタマンテ（バークレー校教授。メカナノテクノロジー専門。タンパク質、DNAなどの個々の分子の操作が研究テーマ）、D. フレッチャー（白血病などの疾患における細胞メカニズムを研究するバークレー校アシスタントプロフェッサー）の4名。

- この施設との関連では、LB国立研究所が2003年に米国の主な研究機関で初の「Department of Synthetic Biology」を設立している。

訪問研究者の所見など

1. 上田 理研チームリーダー

- 最も印象の強い研究者はW. リム。シンセティックバイオロジーについての意見を同じくするところが多かった。これまでの米国のこの分野は、たとえば細胞のなかにスイッチやオシレーターをつくるというように、細胞中にいろいろのネットワークをつくり込んで新たな機能を生み出すものだったが、本当のシンセティックバイオロジーはさらに広く、翻訳や転写、細胞分裂、自己複製をつくるなど、細胞をボトムアップでつくっていくものだと考えている。これまで研究や分析してきたことを、合成してみても理解・確認する。これまでの分子生物学や生化学と自然に接続するような分野設定ができるはずだと私は考える。W. リムも非常に似た考えだった。
- QB3の構造が興味深かった。しかし、資金集めには相当苦労している様子が見えた。建物のいくつかの資金は提供するところがあっても、運転資金が厳しく、個々の研究者が獲得した研究資金でつないでいるということだ。アドミニストレーション部門の強化が必要とのことだ。建物の構造はたいへんよく、コミュニケーションしやすいオープン・ラボだ。日本で研究所をつくるならこんな型式が一番だと感じた。個々のラボの規模は小さいが、協力しやすく、よい意味の競争も生まれやすい。新しい分野の創設にはこれが大事な条件だ。未来に向かって変化していける組織にしないといけない。日本ならJSTのERATOのようなプログラムで、リーダー格の研究者を1人ではなく、何人が共同で置くとよいのではないか。特定研究というスタイルは、一緒に研究しているといっても場所が離れている。同じ場所で集まって研究するダイナミズムが日本にはない。研究費の額が半端で、研究室を移ってもこの研究をやろうという気を起こさせない。QB3は、あとは中央からの資金を獲得することが課題だろう。優秀な研究者が多いので、研究所としては伸びるだろうが、研究者の引き抜きもさぞ多いだろうと感じた。
- シンセティックバイオロジーを絡めた再合成やデザインの方向は、米国のシステムバイオロジーの大きな流れのひとつだ。コントロールやデザインがこれからの重要

な領域になる。物理学の専門家が腸菌などをつかって小規模に研究している段階だが、数年後には、医学や分子生物学の研究者が本気でこの分野に入ってくると思う。生命科学が変わるためには、インフラ作りが現在取り組むべき課題で、自分としては細胞を創るための研究基盤が特に重要だと思う。日本では重要な研究を細々とやっている研究者がいるので、立ち上げていく資金を提供すべきだろう。分野設定をきちんとし、研究の枠組みをつくれば、こういう研究者たちも組織できると思う。

2. 黒田 真也 特任助教授

- 米国ではこの1~2年で論文数がぐんと増えている。内容も豊富で、統合的あるいはシステム的な視点から解析された、正に生物学はこうあるべきだというものが増えてきている。
- QB3は建物がよくできている。7階建てで、ワンフロアに7つのラボがあり、壁や敷居がない。大きな教室や実験室があって、ラボが自由に融合したり、たがいに討論しやすい環境をつくっている。米国のラボデザインの最近の傾向だ。
- 技術的なサポートをおこなうadvanced technology centerがキャンパスの一角にあり、共通利用でき、技術開発もサポートしてくれる。よいシステムだと思った。
- 資金的には楽ではなさそうだった。経営はたいへんようだ。
- 興味のある研究者は、プリンストンから来た中国系のタン。物理学出身で細胞周期の研究をしている。QB3は自由に研究できるので、移ったという。コクランも興味深い研究をしている。ES細胞の分化がテーマで、真菌をつかいネットワークに近いことをやっている。
- 外国人などが多くあつまるサマープログラムを3カ月間おこなう。

各キャンパスの所在地

QB3-UC Berkeley

227 Hildebrand Hall #3220

Berkeley, CA 94720-3220

QB3-UC Santa Cruz

Center for Biomolecular Science & Engineering

1156 High Street

Santa Cruz, CA 95064-1077

QB3-UC San Francisco

1700 4th Street, Suite 214

San Francisco, CA 94143-2522

グラッドストーン研究所（カリフォルニア大学サンフランシスコ校）

The J. David Gladstone Institutes

<http://www.gladstone.ucsf.edu/gadstone>

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 チームリーダー
- 黒田真也 東京大学大学院 情報理工学系研究科 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10月25日

訪問先研究者等

Bruce R. Conklin, M.D., Associate Professor of Medicine, UCSF

グラッドストーン研究所とは

- グラッドストーン研究所は、1979～98年にかけて開設された3研究機関からなる。最も古いのがグラッドストーン循環器研究所、次にHIV研究を主眼としたグラッドストーン血清学・免疫学研究所がつくられ、3番目にアルツハイマー病をターゲットとしたグラッドストーン神経疾患研究所がつくられた。いずれも同じUCSF Mission Bay Campusの建物内にある。研究所は大学とは独立の機関だが、協力関係にあり、研究者は大学の講義や学生指導を行い、大学のポストをもつ。学生や大学院生を研究室に受け入れている。
- 研究所創設資金のベースは南カリフォルニアの土地開発で財をなしたGladstone氏の遺産である。理事会が信託資産の運用をおこなっている。所長はR. W. Mahley博士。
- 研究所は研究者の小規模なグループから構成され、異分野のコラボレーションが研究進展の鍵であるとの認識に基づいて、グループどうしのコミュニケーションとコラボレーションを重視している。

コンクランの研究テーマと関心の対象

- 中心的な関心の対象はGタンパク質と受容体のカップリングがどのようにコントロールされているかを解明すること。その目的で、Gタンパク質シグナルをin vivoでコントロールする新たな技法を工夫し、ゲノムレベルでシグナルをモニターする方法を開発している。目線の先にあるのは新しい薬剤の開発や医療である。
- パスウェイ解析用のソフトウェア開発もおこない、無料で公開している。GenMAPP（Gene Map Annotator and Pathway Profiler）がそれである。
- 研究テーマに関連する関心の対象は次のような点である。

胎児幹細胞を心筋細胞や神経細胞、内分泌系の細胞に成長・分化させるのはGタンパク質のどのようなシグナルか。

脳内のRASSL (receptor activated solely by a synthetic ligand) を使ってマウスの複雑な行動をコントロールできるか。

心筋症を引き起こすのはGタンパク質のどんなシグナルか。

Gタンパク質遺伝子は心臓で表現型をどう変えるか、など。

訪問者の見解や印象

上田 理研チームリーダー

- グラッドストーン研究所はあまり発展的な雰囲気を感じなかった。閉鎖的な印象だ。同日に訪ねたQB3とは著しく違う。疾患を中心としていくつかのコアプログラムが動いている。コンクランは循環器研究所に所属し、関心の対象も心筋などだ。
- コンクランは体内時計に興味がある様子だったので、その話題が中心になり、盛り上がった。しかし、共同研究をしようとは思わなかった。改変したGタンパク質をマウスに導入して、マウスを外部からコントロールするという研究を行っていた。元来は幹細胞の研究をしていた研究者だ。

参考文献

Dahlquist KD, Salomonis N, Vranizan K, Lawlor SC, Conklin BR (2002) GenMAPP, a new tool for viewing and analyzing microarray data on biological pathways. *Nat. Genet.* 31:19-20.

Scearce-Levie K, Coward P, Redfern CH, Conklin BR (2001) Engineering receptors activated solely by synthetic ligands (RASSLs) . *Trends Pharmacol. Sci.* 22:414-420.

Redfern CH et al (2000) Conditional expression of a Gi-coupled receptor causes ventricular conduction delay and a lethal cardiomyopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 97:4826-4831.

Redfern CH, Coward P, Degtyarev MY, Lee EK, Kwa A, Hennighausen L, Bujard H, Fishman GI, Conklin BR (1999) Conditional expression and signaling of a specifically designed Gi-coupled receptor in transgenic mice. *Nat. Biotech.* 17:165-169.

Coward P, Wada HG, Falk MS, Chan SDH, Meng F, Akil H, and Conklin BR (1998) Controlling signaling with a specifically designed Gi-coupled receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:352-357.

ソフトウェア

GenMAPP (Gene Map Annotator and Pathway Profiler (<http://www.GenMAPP>)

カリフォルニア州立大学バークレー校

The Department of Bioengineering, the Department of Chemistry

University of California, Berkeley

717 Potter Street mc 3224 94720-1762

<http://genomics.lbl.gov/~aparkin>

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 チームリーダー
- 黒田真也 東京大学大学院 情報理工学系研究科 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10月26日

訪問先研究者

- Adam P. Arkin B.A., Ph.D Assistant Professor, University of California, Berkeley

カリフォルニア大学バークレー校A. アーキン研究室における取り組み

- 西海岸ベイエリアでは、カリフォルニア大学バークレー校、サンフランシスコ校、ローレンス・バークレー国立研究所などが連携して研究を実施している。アーキンはローレンス・バークレー研究所の物理バイオサイエンス部にも研究室をもち、また、J.キースリングと大学から少し離れたところに建物を借りて、実験室を設け、他分野の研究者と密なコミュニケーションの場としている。
- バークレー校の研空室は「Quantitative Biology」を標榜しており、細胞内および細胞外のネットワークが研究対象。工業的応用や医学的応用を念頭に置いた細胞の操作や工学をめざす。その目的で、数学理論の開発と応用をはかり、細胞機能についてウェット・ドライ両方向から迫る方針。
- 研究組織としては次のような4部門に分けてられている。1) 応用数学、理論、コンピューター、2) バイオシステム解析、3) 実験分子生物学、4) 分子バイオセンシング。最も重点的な分野は1) であり、ここにアーキン研究室の特徴があるといつてよい。
- コンピューター部門については、さらに4グループがある。データベース、データマイニング、モデル構築、その他のシミュレーションと解析だ。
- 他方、実験についても重視しており、組織構成からも実験なくして理論なしの姿勢が一貫している。実験の対象として選択している系は大腸菌 (*E. Coli*) や枯草菌 (*B. subtilis*)。
- 特徴的な研究分野はバイオセンサー。生きたひとつの細胞内部における分子熱力学、

量的動態を計測できる究極のセンサーの開発をめざす。この分野ではGFPを利用したタンパク質の定量やイオン動態の研究が行われるようになっているが、まだハイスループットとは言いがたいとの認識から、当研究室では、タンパク質分子プロファイルをハイスループットで計測する装置などをめざしている。

- 実験分野でもコンピューター分野でも、常に共同研究する個人やグループ、企業を求めている。さらに、Berkeley BioSpice (<http://biospice.lbl.gov/>) と呼ぶオープンソースソフトウェア開発のグループをつくり、HPで広く生物学者、エンジニア、コンピューター科学者、数学者、ソフト開発者に共同開発を呼び掛けている。
- 研究室は、ポスドク研究員が6名、大学院生10名、シニアリサーチアソシエイト2名、学部学生1名、プログラマー5名で構成。
- アーキン研究室は人材の多様さが特徴。化学、生化学、電気工学、化学工学、バイオエンジニア、コンピューター科学、ソフトエンジニア、数学などの背景をもつ研究者が集まる。その多様性からよい研究がうまれると考えている。

A. アーキンについて

- 1992年にMITでPh.D. 1998年よりローレンス・バークレー国立研究所物理生物科学部門のファカルティサイエンティスト。1999年カリフォルニア大学バークレー校アシスタントプロフェッサー。また2000年からHoward Hughes Institute of Medical Researchのアシスタント研究員をつとめる。

訪問者の見解や印象

1. 上田 理研チームリーダー

- 西海岸はどの研究所が核であるというより、バークレー、サンフランシスコ、ローレンス・バークレーなどがネットワーキングして全体としてうまく機能するという集積効果がみられる。
- バークレーで印象的だったのは、J.キースリングとアーキンのコラボレーションだ。この人物は、マラリア薬などのいわゆるオーファンドラッグを研究していて、製薬会社ともつながりがある。いかに自由自在に生物のネットワークを操作できるような薬をバイオエンジニアリングでつくるかを考えている。そこにネットワークデザインなどが必要になってくるので、情報分野との連携が必要であり、アーキンのようなコンピューターサイエンスの専門家と手を組んで研究を始めた。バークレー校の近くに体育館程度の規模の建物を借りて、2フロアにキースリングとアーキンが研究員を使って研究している。このようにウェットとドライが一緒に研究する場をつくっているのは効果的だと思う。たいへんよい関係だ。二人ともQB3のメンバーだ。
- アーキンの持ち味は生物のコンピューターシミュレーションであり、そこから次第に実験もするようになったという背景だ。バクテリオファージのような小さい生物

のシステムを対象に仕事をしている。

2. 黒田特任助教授

- 大学でのこの分野の教育がどうおこなわれているかに関心があったが、バークレー校での取り組みは系統だったものではなく、学部から系統的に学生を指導しているのはプリンストン大学ぐらいだろう。この点については、振興調整費の人材養成プログラムなどで大学と大学院レベルの教育コースを設けている日本のほうがまだしっかりやっているように思う。ただし、教育を受けた後に若手が活躍できる場に恵まれないのが日本の問題点だ。アメリカでシステムバイオロジーという新しい分野の研究者層が厚いのは、若手の活躍の場があるからだ。日本でも大学や研究システムの改革が進まないと、せっかく先駆けて教育をしても、若い研究者が独立できるしくみがない。予算だけ投じてもうまくいかないだろう。あたらしい競技に参加するには、新しい選手がいる。既存の組織にこの新分野を組み込むことは無意味だ。
- アーキンの研究室は大規模だが、特にJ. キースリングとの共同研究が印象的だった。キースリングも80人規模の研究室をバークレー校の近隣にもって、マラリア薬を研究している。マラリアに効く中国産の薬草があり、有効成分も同定されているが、合成が難しい。そこで、大腸菌に入れて大腸菌ごとヒトに摂取させようという考えだ。いろいろの技術的な工夫がある。実験系のひとだが、コンピューター系のアーキンも同じ建物内に研究の場をもち、互いの技術を生かしながら、サポートしあって研究している。

ソフトウェア

公開しているソフトウェア（研究目的の利用は無料。HPからダウンロード可能。著作権者はアーキンとカリフォルニア大学）

- Analysis and Simulation of Cellular Systems 1998年1月作製
生化学システムと単純な原核生物の遺伝システムのシミュレーションソフトウェア
- Deduction of Chemical Network 1998年1月作製
化学ネットワークソフトウェア

参考文献（すべてA. P. Arkinとの共著論文）

2006年

Automated Abstraction Methodology for Genetic Regulatory Networks Trans. on Comput. Syst. Biol. 4220 150-175

The Evolution of Two-Component Systems in Bacteria Reveals Different Strategies for Niche Adaptation PLoS Computational Biology 2(11) 1-13

Deviant effects in molecular reaction pathways Nature Biotechnology 24(10) 1235-1240

The Life-Cycle of Operons PLoS Genetics 2(6) 859-0873

システムバイオロジー研究所

Institute for Systems Biology

1441 North 34th Street

Seattle, WA98103-8904

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

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 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

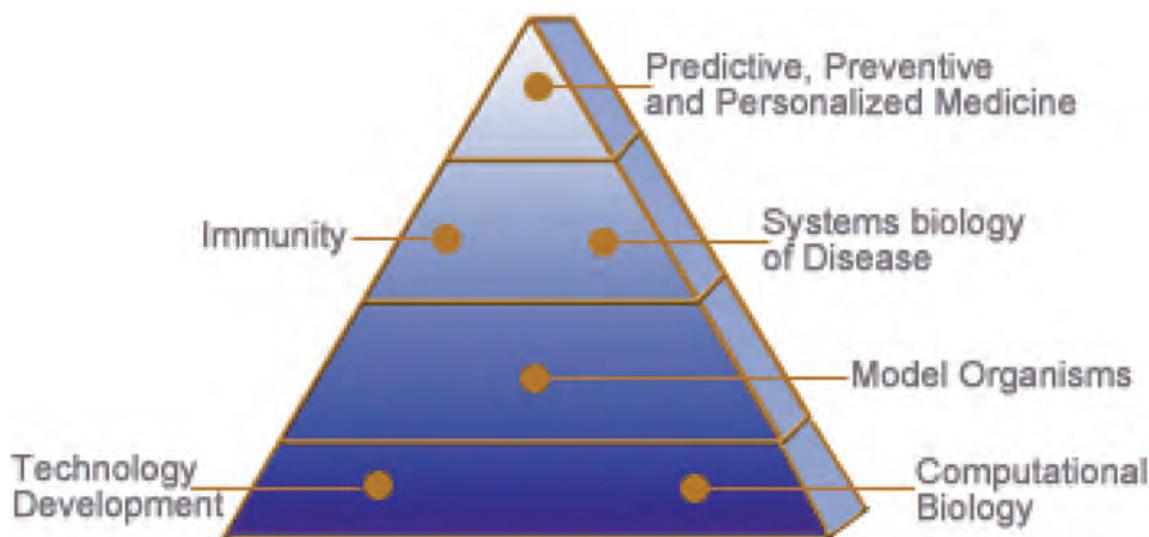
訪問日 2005年10月28日 (金)

訪問先研究者等

- Leroy Hood, M.D., Ph.D. President, Institute for Systems Biology
- David J. Galas, Ph.D. Professor
- John D. Aitchison, Ph.D. Associate Director
- Adrian Ozinsky Ph.D., M.D. Scientist

システムバイオロジー研究所とは

- 2000年にL.フードと、免疫学者のAlan Aderem、タンパク質化学者Ruedi Aebersoldの3名が、シアトル郊外のワシントン大学近くに設立した独立組織のNPO研究所。システムバイオロジー研究を標榜し、生物学、数学、工学、コンピューター科学、物理学など多くの分野から研究者を集めている。リーダー格のファカルティー研究者は11名。それぞれが研究グループを組織している。チーフ研究員は25名。全体で170人規模。年間予算規模は2800万ドルで、政府資金や研究費に支えられている。
- 関心の中心は免疫学と医学にあり、がんなどの疾患はひとつまたはいくつかのシステムの破綻であるとの理解から、ゲノム解析とシステムバイオロジーをベースとして、疾患の予防やテーラーメイド医療をめざす（概念図参照）
- 研究所は、ワシントン大学およびフレッド・ハッチンソンがん研究センター近くに立地し、いずれの研究機関とも協力関係を保っている。
- 研究者によるスピンオフ企業設立が奨励され、技術をベースとした企業が誕生している。プロファイリングをバーコードでおこなう技術を柱にしたNanoString Technologies (www.nanostring.com)、ゲルによるセルソート技術のCytospeia (<http://www.cytospeia.com>) などがある。



ISBでおこなう研究の概念図（ISBのホームページより）

ファカルティー研究者とその専門分野

- A. Aderem 免疫学、感染症、細胞生物学、生物物理
- R. Aebersold プロテオミクス、タンパク質化学
- J. Aitchison 複合分子機械、細胞生物学
- N. Baliga 微生物遺伝学、遺伝子調節ネットワーク
- D. Galas 遺伝学、テクノロジー
- T. Galitski システムバイオロジー、遺伝学
- A. Ozinsky 免疫学、細胞生物学、バイオテクノロジー
- L. Hood 免疫学、ゲノミクス、バイオテクノロジー
- J. Ranish プロテオミクス、巨大分子、トランスクリプション調節
- P. Small 結核、比較ゲノミクス、細菌遺伝学
- I. Shmulevich 比較生物学、イメージプロセス

チーフ研究者とその専門分野

- E. Deutsch データベースデザイン、プロテオミクス
- S. Gagneux 比較ゲノム学、細菌遺伝学、薬剤耐性、分子感染症学
- A. Dierck 装置設計、マイクロ流体学
- M. Gilchrist 細胞生物学、免疫学、炎症性疾患
- G. Glusman コンピューターゲノム学
- L. Gold 調節ネットワーク、細胞生物学、免疫学
- N. Goodman 計算機生物学、ソフトウェア・データベース開発
- M. Janer 遺伝学
- S. Letarte 質量分析、プロテオミクス
- B. Li 統計解析、ソフトウェア開発、ネットワーク

B. Lin 医学遺伝学、ゲノミクス、プロテオミクス、癌システムバイオロジー、
D. Martin プロテオミクス
M. Orellana 海洋学、植物プランクトン、生理生態学
S. Qin ゲノミクス
S. Ramsey 計算機生物学
D. Reiss 計算機生物学、統計モデル学
J. Roach 計算機生物学、ゲノミクス
L. Rowen ゲノミクス
A. Rust 計算機生物学、トランスクリプトミクス
A. Smit ゲノミクス、計算機生物学
J. Smith ゲノミクス、細胞生物学
J. Spotts 分子生物学、細胞生物学、マイクロ流体学、レーザー分光学、イメージング、
質量分析、化学物理学
V. Thorsson 計算機生物学
Q. Tian 幹細胞生物学、プロテオミクス、ゲノミクス
J. Watts プロテオミクス

L.フードの背景とシステムバイオロジーへの取り組み

- L.フードは1938年生まれ。カリフォルニア工科大在勤時代に、DNAシーケンサー、DNAシンセサイザー、タンパク質シーケンサー、タンパク質シンセサイザーを開発し、早くからヒトゲノム解析計画の推進に意欲的だった。フードらが開発した高速DNA自動シーケンサーが計画の実現に大きな力を発揮したことはよく知られている。ヒトゲノム解析計画推進の立役者の一人。
- 1992年、シアトルのワシントン大学に移り、分野横断的な学部である分子バイオテクノロジー学部を創設した。
- 1987年、免疫多様性のメカニズム研究で利根川らとともにラスカー賞を受賞。
2002年、京都賞受賞、2004年、分子病理協会賞受賞
- Amgen、Applied Biosystems、Systemixなどのバイオベンチャー企業の設立にも深く関与した。
- 2000年以降はシステムバイオロジー研究をかかげて、自から設立した研究所を拠点に、異分野の優れた研究者と共同研究をおこなっている。そのなかには、ポジトロン・エミッション・トモグラフィーの発明者であるMichel Phelps、フラーレンの研究者である物理化学者のJames Heathなどがいる。
- カリフォルニア工科大学およびUCLAと共同で「ナノ・システム・バイオロジー・アライアンス」www.nanosysbio.orgを結成し、血液試料をつかって5項目が測定可能なナノセンサーデバイスを開発中。医学／医療分野の測定装置開発への意欲は強い。

最近の著書

- 2006年12月末、システムバイオロジーについての著書である「Biological Information and the Emergence of Systems Biology」(Roberts and Co.刊) を刊行。システムバイオロジーの入門的教科書として歓迎されている。

調査した研究者の見解や印象

1. 上田 理研チームリーダー

- フードのシステムバイオロジーについてのビジョンは共感できる部分が多い。フードのシステムバイオロジーに対する姿勢の特徴は、明確に医学を正面に打ち出しているところだ。ゲノムのリソースをもとにして、疾病の理解を自らの研究所で、自分がコントロールできるかたちで実現しようとしている。
- 研究所では所長であるフードが強烈なリーダーシップを発揮しており、スタッフはあまり自由がないのではないかと思われ、はかかなり大へんだらうと想像する。
- フードはゲノム解析出身なので、テクノロジーの重要性をよく認識しており、ハイスループットで正確に測定する技術の開発に力を入れている。血液中の物質や代謝に関する物質を測定するのが目的である。
- 研究所のビジョンは高く評価できるが、実際に成功しているかどうかはやや疑問で、相当に苦労しているという印象を受けた。
- ICSB (International Conference on Systems Biology) が開催されたポストンで、参加していた研究者にフードの仕事や研究所について尋ねてみたところ、フードの研究所で注目すべき成果が上がっているという情報や印象をもっている研究者はいなかった。
- 研究所はNPOであるが、このスタイルとしくみがベストであると強調していた。ほかのシステムバイオロジー研究機関に対しては極めて批判的で、強い競争心がうかがえた。
- 組織のあり方としてNPOが最適であるとの考えには必ずしも説得力を感じなかったが、システムバイオロジーの理解にとっては、疾患や免疫を柱にすることはよいことだろうと思う。免疫系の研究の成果は直接的に医学や医療につながりうるので、よい課題設定だ。力を注ぐポイントを外していないと言える。医学とゲノミクスとがつながっていくのは自然な流れだろうと思う。
- 研究所はシアトルの片田舎といった印象の場所にあり、場所的な制約も少なくない。優秀な人材を集めるために絶好の場所とは言いがたいだろう。研究所内のスペースも手狭になっている様子だ。しかし、発展的にスペースを拡張していくことが難しいかもしれない。

2. 野田シニアフェロー

- 研究所を開設するにあたっては、当初はワシントン大学内につくることを考えてい

たようだが、規模についての希望が実現する見込みが立たなかった。システムバイオロジーは分野融合的な研究であり、一定以上の規模の研究所が必要だとの認識だったため、大学を辞めて自分で資金を集め、研究所を設立することになったという経緯があったようだ。

- フードの考えでは、システムバイオロジー研究では、多分野の研究者をネットワークで結ぶ必要があるので、それを進めるには学部や組織の壁がある大学、研究所よりNPOスタイルが最適だということだ。
- システムバイオロジー研究を進めていくには、コンピューターサイエンスの専門家、ゲノミクスの専門家、というように多様な分野の研究者の共同研究が不可欠なので、研究所の規模が必要なのはもちろん、ひとつの理念に基づいた研究所構想や設計が欠かせないという意見を強くもっている。規模はむやみに大きすぎてもいけない。適正規模があると言っていた。研究所の構想と設計について、フードは強い自信をもっており、今後どのような成果がでてくるか注目したい。

システムバイオロジーおよびシステムバイオロジー研究所についてのフードの考え

- システムバイオロジー（SB）は21世紀のサイエンスである。生命体を、遺伝子やタンパク質、生化学的な反応が構成する相互に作用し合う高次のネットワークとみなし、こうした視点から研究するバイオロジーがSBだ。糖代謝についてとか、核についてというように、生命体の一部分を対象に解析するのではなく、生命体全体をひとつのシステムととらえて、すべての構成物とそれらの相互作用を焦点として研究するのが特徴である。
- SBが出現したのは、ヒトゲノム解析計画がもたらしたカタログの成果だ。遺伝子やそれがつくったタンパク質が、どのように生物の形や機能を生んだのかを理解できるようになったことから現れた研究分野だ。
- SBを進めるにあたっては、インターネットによって研究者が容易に大量の情報を獲得したり、提供したりできるようになったことが支えになっている。新しい技術や、異分野からの研究者の参入にも支えられている。たとえば、コンピューター科学、数学、物理学、工学などの分野からの研究者だ。
- これまでの生物学はヒトを対象とすることがきわめてまれだったと思う。ヒトの身体が全体としてどのように維持管理され、機能しているのか、疾患を有効に予想し、予防し、治療するにはどうすればよいかについては、限られた理解しか得られていない。そのため、がん、HIV、糖尿病のような複合的な疾患については、医学も遺伝学も生物学も完璧な治療には成功していない。従来の生命科学は全体をとらえずに、いくつかの側面を見るだけだったからだ。
- システムの理解は部品の理解の総体ではない。システムを理解するには、それ全体を研究する方法が必要だ。部品どうしの相互作用の理解が欠かせない。
- SBはまだ揺籃期にある学問だが、われわれはいま、未来の生物学や医学に向けて

転換期にあることは確かであり、この研究所はこのような豊かな機会を切り開くバイオニアになるはずだ。

- この研究所では、微生物研究もさかんだ。そのエネルギー代謝システムや物質代謝がどのように働いているかを研究している。
- がんのシステムバイオロジー的な理解もわれわれの強い関心事で、この6～7年は特に前立腺がんを対象にシステムバイオロジー的なアプローチを試みており、成果が出つつある。
- もうひとつの大きな関心の対象は幹細胞だ。骨髄幹細胞、造血幹細胞を対象に、幹細胞の分化プロセスにおいて、多様な選択がどのようになされるのか、この点をSBの視点から解析している。
- 疾患の遺伝的な背景を探るためのSBも重要だ。感受性遺伝子がどのように働くのかをシステム的なアプローチで探る。こうした研究の最終的なゴールは予防医学だ。20-25年後には、自分の遺伝子多型データを手に、将来の健康状態を予想できるようになり、予防手段を適切にとれるようになるだろう。高齢になっても活力を保ち、創造的で健康な日々を過せるようになるはずだ。
- SBがもたらす革命は、1960～70年代に分子生物学がもたらした生物学のパラダイム変換とはおもむきが十分違うものになるだろう。分子生物学はアカデミアの構造にも研究費支給の構造にも適合しており、研究者個人の努力や小規模企業の活動にうまく支えられてきた。しかし、SBはこれまでのしくみとは極端に違うアプローチをとる。第一は、RNA全体あるいはタンパク質全体や細胞の反応全体を知るツールをもたなくてはならないことだ。そのためには、分子生物学、生化学、細胞生物学が必要としたインフラに比べて、はるかに規模の大きなインフラが必要になる。第二の違いは、きわめて進んだコンピューター技術があることだ。大量のデータセットを獲得し、記憶、分析、表示し、数学的なモデルをつくるにはコンピューターの力が不可欠だからだ。
- 第二の点から言って、バイオインフォマティクスの重要性はいつそう高くなるに違いないが、バイオインフォマティクスが生物学と離れてデータベースだけを相手に自己満足に陥るとしたら、それは間違いだ。もっと実験をし、さらによいモデルをつくることをくり返さなくてはならない。計算機生物学だけやっている研究者は、SBの世界から取り残されるだろう。
- コンピューターサイエンス、理論物理学、電子工学などの分野からSBに参入する研究者は、生物学の深いところを理解し、そのセンスを備えている必要がある。彼らが研究者としてどのくらい成功できるかは、生物学に対する理解がどのくらい勘所を掴んでいるかに比例する。
- コンピューター分野の研究者と実験生物学者はいつもよく話し合い、次にどんな実験が必要かを考えるようにしないといけない。そのうえでよい数学モデルも得られる。どちらか一方だけではSB研究は成り立たない。

- SBを進めてくる経験のなかで一番大変だったのは、このサイエンスは従来型の大学や研究所の組織や機構にはそぐわないことだった。大学には学部の縦割りがどうしても存在する。特にリソースの問題が大きい。ハイスループットの装置やコンピューターが必要になるし、ソフトウェア技術者なども必要なので、人件費の問題もある。また、チームワークが前提になるSBは、個人で研究業績をあげてテニユアを獲得しようという若い研究者の目標とは必ずしも一致しない。3年半苦勞してみても、従来型のアカデミアにはうまくはまらないタイプの研究だという結論に達したわけだ。そこから飛び出して、独立した自前の研究所をつくらないと成果はあげられないと悟った。
- この研究所のあり方（ISBモデル）が従来の大学や製薬企業の研究所の研究モデルと違うところは多数あるが、第一はファカルティーが真に分野横断的であること。第二は、この人々すべてが生物学を深く理解するように、互いに学びあい教えあっていること。第三は、高度な機器類や装置類を備え、すべてを統合させて動かしていること。このような高度なテクノロジーの統合はアカデミアでは実現しにくい。第四は、力のある多数の企業と協力関係にあることだ。最も重要と考える目的は、われわれがまだ使いきれない高い技術力をもつ企業と共同研究するメリットが大きいことだ。この研究所でも独自技術を開発するが、すべてを自力でできるわけではない。企業側もこの研究所で実際の生物を知るなど多くのメリットがあると思う。
- 研究所として強い関心をもっていることのひとつは、SBが生物学の教育を根本的に変えるだろうということだ。生物学が情報科学であることを全面に押し出す必要がある。教科書を書いたのはそのためだ。また、シアトルの幼稚園から12年生（中学3年生相当）までの子供達に科学教育のプログラムをつくって、地域の科学教育にも貢献している。
- 科学を社会に理解してもらおう手段のひとつとして、研究所は第三世界の医療に強い関心をもっている。現代遺伝学の倫理にも関心がある。この新しいバイオロジーにとって、知的財産権がどう変わる必要があるかについても強い興味をもっている。
- 研究所がこれまであげた研究成果のうち最も誇るに足るのは、酵母菌のモデルシステムの構築とその方法だ。DNA、RNA、タンパク質、相互作用の生物学的な情報を統合し、完璧にうまく働くモデルができた。そのほか、プロテオミクスの画期的な技術開発、自然免疫システムのシグナル伝達系の研究、それにSBの多方面の研究に役立つソフトウェアの開発もあげたい
- SBのサマークラスの開設も考えている。科学者たちに3週間、研究所に滞在してもらって、生物学が情報科学であることをみっちり体験するだけでなく、特にコンピューター科学をバックグラウンドとする研究者には、生物学の実験科学としての面をしっかりと学んでほしいと思っている。

資料と文献

● 著書

From Genes to Genomes (CD-ROM) (2001) (McGraw-Hill 刊)

● 講座要旨、総説

Systems Biology: New opportunities arising from genomics, proteomics and beyond (1998) *Experimental Hematology* 26(8)

Ideker T, Galitski T, Hood L (2001) A new approach to decoding life: Systems biology. *Annu. Rev. Genomics Human Genetics* 2: 343-372

● 最近の論文

Zhu X-M, Yin L, Hood L, Ao P (2004) Robustness, Stability and Efficiency of Phage lambda Genetic Switch: Dynamical Structure Analysis. *Bioinformatics and Computational Biology* 2(4): 785-818

Bonneau R, Baliga N S, Deustch E W, Shannon P, Hood L (2004) Comprehensive de novo structure prediction in a systems-biology context for archea *Halobacterium* sp.NRC-1: *Genome Biology* 5 R52

Shannon P, Hood L et al (2006) The Graggle: An open-source software system for integrating bioinformatics software and data source. *Bioinformatics* 7, 176

コンビマトリックス社

CombiMatrix Corporation

6500 Harbour Heights Pkwy., Suite #301

Mukilteo, WA 98275

(<http://www.combimatrix.com>)

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 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10月27日

訪問先研究者等

- Sho Fuji, Vice President
- Brook Anderson, COO

コンビマトリックス社とは

- コンビマトリックス社は、シアトル郊外に本社を置くバイオテクノロジー会社。子会社として、カリフォルニア州アーヴァインにコンビマトリックス・モレキュラー・ダイアグノスティクス社、東京にコンビマトリックスKKがある。
- 技術の柱は、マイクロアレイ、診断技術、薬剤開発、生物防衛技術の4分野。半導体技術をベースにしたアレイが中核技術だが、これを核に後の3分野に展開しつつある。防衛分野、診断、薬物のビジネスに収益期待感が強い。自前要素技術の組み合わせによる新技術開発や新領域開拓もねらう。
- CEOはA. Kumar, Ph.D. カリフォルニア工科大学でPh.D。ハーバード大学でポスドク。バイオ関係のベンチャー企業数社を経て、2001年よりCEO。
- S. Fuji氏は、2000年より参加し、04年8月より技術／製造担当VPをつとめる。MIT (Material Science and Engineering) でB.S、Stanford 大学 (Material Science) でM.S。ボーイング社、半導体メーカーなどで勤務経験をもつ集積回路の専門家。
- B. Anderson氏は、原子力工学をMichigan大学で学び、カリフォルニア工科大学 (応用物理) M.S.、同 (コンピューターと神経システム) Ph.D。1995年に初代プレジデント、2004年からCOO (Chief Operating Officer)。

コンビマトリックス社の製品

- CustomArray TM Desktop synthesizer (左)
24時間以内に1~32のマイクロアレイを作りこめるデスクトップの自動シンセサ

イザー。密度も2,240~94,000の3種類をつくり分けられる。



- ElectraSence TM (右)
マイクロアレイを電子的に読む読み取り機。数千のプローブを1分以内に効率良く読み取る。高価な蛍光染料が不要。
- CustomArrayTM、CatalogArray TM、Influenza MicroArrayなど各種アレイ類

訪問研究者の見解と印象

上田 理研チームリーダー

- コンビマトリックス社を訪問した目的は、DNA合成器を製造して販売する動きがあるためだ。この会社は非常に興味深い技術をいくつかもっている。要素技術を持ち、その組み合わせでうまく展開している。基本的に工学をベースにしている会社で、バイオロジーへの応用はやや弱いだが、製品や技術に注目している。コドン・デバイセス社でもコンビ社のDNA合成器を使っていた。
- 西宮に、コンビ社とコラボレーションでDNA合成器の廉価版をつくっている古野電気がある。コンビ社だけでは大量生産による廉価版をつくれなためだ。古野電気は、船舶無線や生化学アッセイの器具などをつくってきた会社で、DNAに進出する良い機会ととらえて協力関係を結んでいる。
- コンビ社はDNA合成技術だけでなく、ある部分だけ電氣的にコントロールして剥がす「ハイブリダイゼーション」技術をもっている。その技術を見せてもらった。しかし、この技術の用途については明確なアイデアはないようだった。
- 遺伝子を合成するとき20個を一度につくるのは難しい。別々の遺伝子の部品を一緒につくると付着してしまうことがあるので、遺伝子をひとつひとつ作りたい。大量につくるにはDNAチップで遺伝子の部品を選択的に分けとり、アSEMBルすることができればよいと考えていたので、ディスカッションして興味深かった。
- 遺伝子をつくるには、核酸を人工的につくる技術とそれを大量に並列してつなぐ技術が必要になる。まず短いものを大量につくり、エラーを修正して正しいものだけ

つないで長くする。短いものを大量につくる会社は何社かあるが、そのうちの一社がコンビ社だ。方法としては3種類あり、第一はインクジェットプリンターのノズルを使って液体を噴射していくタイプ。第二は光によって反応する材料を使う方法。つまり、光を当てたところだけに反応するようにして、ATGCをつなげていく方法だ。第三は電氣的な方法。電氣的に酸や塩基をコントロールできるようなチップをつくっておいて、チップ上で核酸合成する。

- DNA 合成器を販売しようという会社はほとんどなく、コンビ社だけが合成器の販売をおこなおうとしている。この合成器のノウハウは器械にはなく、チップにあるので、合成器を販売することができる。これに対して、アフィメトリックス社のDNA合成技術はノウハウが合成器そのものにあるので、販売することができないのだ。ビジネスモデルが異なる。コンビ社に可能性があると思っているのはここだ。
- どの会社もまだ遺伝子合成という形でのビジネス展開はしていない。むしろ診断や測定の手段として展開をめざしている。遺伝子合成をしようというのはごく最近の流れだ。
- 技術的にはエラーをどう修正していくかがポイント。同じ核酸をいくつか合成して、正しく合成されたほうを選んでいく方法と、正確なものと不正確なものがハイブリダイズされるとそこを認識して切断する酵素があるので、それを利用して不正確なものを排除する方法がある。
- 人工的に遺伝子をつくることはテロにつながるのではないかというイメージがあるようで、アカデミックな機関へのファイナディングははかばかしくない。「倫理リスク」ともいうべきものだろう。したがって、この分野は企業中心に進み、製薬会社向けの技術から始まると考える。本来はこうした技術はポテンシャルがあり、生物学や医学をかえる力をもっているはずだ。

6th International Conference on System Biology (ICSB)

October 19-24, 2005,

Harvard Conference Center, 77 Avenue Louis Pasteur, Boston

<http://icsb-2005.org>

参加者

- 上田泰己 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター チームリーダー
- 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
- 黒田真也 東京大学大学院 情報理工学系研究科 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

ICSBの経緯

- ICSBは、第1回(2000年)が北野宏明氏のイニシアチブで東京で開催されたのに続き、第2回(2001年)米国・パサデナ、第3回(2002年)スウェーデン・ストックホルム、第4回(2003年)米国・セントルイス、第5回(2004年)独・ハイデルベルグと、年1回のペースで開催されてきた。第7回は横浜で開催。毎回この分野の欧・米・日の主要な研究者が集まる。
- 今回の会議参加者はアメリカが中心。ホスト機関は、MIT Computational and System Biology Initiative、FAS Center for System Biology (Harvard大学)、Broad Institute (Harvard、MIT、Whitehead Institute および協力病院による共同プログラム)、Boston U. Applied Biodynamics Lab、Harvard Medical School Department of System Biology。

参加者の見解と印象

1. 北野宏明 総括責任者

- 必ずしもシステムバイオロジーとはいえない内容の発表やポスターもあったが、広い関連分野が集まり、全体としてレベルの高い会議だった。米国のラボが50、欧州が30、日本から10ぐらいが参加した。
- 500件ほどのポスターセッションにおもしろいものが多いのが印象的。どれもデータの裏付けがあり、米国の研究の質と量をよく示していた。
- 今回の会議で見られた傾向は、単独のネットワークを研究対象とするではなく、さらに統合的に全体のネットワークを見ようという動きだ。来年、再来年にかけてこうした傾向の研究がどんどん出てくるのではないかと。しかし、こうした分野については日本の研究はほとんどゼロに近い。ゲノムワイドな測定ができて、それを処理する数学やコンピューターができるラボでないと研究は不可能で、日本にはそれが無いだろう。しかし、この分野にはRNAのネットワークなどまだ手をつけられ

ていないところもあるので、本気でやれば1年ぐらいで追い付くのではないか。

- 会議で印象的だったのは若い層が大幅に増え、若手が主宰するラボも増えたことだ。日本でも、システムバイオロジーがわかる若手に独立したラボをもたせないといけない。大きなラボの一角でやっているのはダメだ。どこの国も今この点については同じ認識に立ったと思う。米国は若手をすぐ独立させるから優位にあるが、ドイツや日本ではやりにくい。英国は割に自由で、レベルの高い研究が出てきている。大先生は従来の生物学のドグマに戻ってしまうから、分かっているようで分かっていない。エスタブリッシュされた大研究室でシステムバイオロジーをやろうとしても理解を得にくいだろう。30~40代前半までの人に、小さくてもよいからラボをもたせることが肝腎だ。各国の政策をここ2年ほど見てきたが、それ以外にこの分野の研究を進める方法はないと考える。それを早くやったほうが勝ちだ。
- 小型の研究資金を増やして若手を支援しないと進まない。「さきがけ」の数を増やすことが大切だ。「クレスト」で既存の大研究室の看板を架け替えて、資金を注ぎ込むことは無意味だろう。
- 会議で各国のナショナルプロジェクトの成果を見たが、どこもこの分野の発展を若い世代に託そうという結論だ。英国は数学の伝統があり、わりにスムーズにこの分野に入ってきてそう。コンピューターに対して、コンプレックスもなく、過大な期待もない、現実的な扱いができるかどうかが決め手だ。
- D. エンディー (MIT) がロボカップの遺伝子版のような企画を実施していて、これが興味深い。学生に回路を設計させてMITで競わせる。

2. 上田 理研チームリーダー

- 会議とワークショップ、周辺の研究機関や関連企業を訪問するなかで、この分野の今後の方向性を見ることができた。目立つ流れはconstructive biology とsynthetic biologyへ向かうものだろう。遺伝子に変異を入れたり、機能を変えたりして分析的に理解しようという方向ではなく、もっと統合的に、たとえば遺伝子をつくるというほうに向かう仕事だ。理解することからつくることやデザインに進もうという動きがみられる。それがシステムバイオロジーの出口とってよいだろう。いまのシステムバイオロジーはanalysisからsynthesisの転換点に立っている。
- synthetic biology を進めているD. エンディー (MIT) らと話すと、この分野が個人ベースながら進みそうだとやっている。この分野を独立させた会議のようなものを組織しようという意図もあるようだ。システムバイオロジーとシンセティックバイオロジーとは、表裏の関係であるため、それぞれの分野の国際会議同士も密接な連携が必要だと思う。
- 多くの人に会えたが、科学者として最も興味深いのはレンスキー (ミシガン州立大学) だった (レンスキーの項参照)。自分が重要だと判断したことを一貫してやり続けて、結果的に最先端に躍り出た。大腸菌を使って進化を実験系にのせる仕事だ。

- 今回の会議は成功したといえる。よい人が集まり、ひとつの節目になった。米国の研究規模は日本の10倍という印象だが、アイデアのコアはそれほど多くない。一番注目しているのは、情報から物をつくる動きだ。遺伝子を自在につくるような方向がアカデミアにプロジェクトのかたちで生まれてくると面白い。いまはまだ個人的にやっている段階だが、今後とも引き続き注目すべきだろう。D.エンディー(MIT) やG.チャーチ(ハーバード大)の動きがインパクトをもつだろう。
- アメリカでは3つの方向性が認められる。第1は、物理から来た人が多いが、定量的に解析して予測して検証するシステムバイオロジー。会議でも数が圧倒的に増えた。第2は、再合成やデザインの方向。第3は、L.フード(システムバイオロジー研究所:シアトル)のように、ゲノムからきて疾患理解に行く同定を体系化する流れだ。
- これまでのICSBはコンセプト先行のきらいがあったが、今回の会議を聞くと、定量的な解析など手堅い具体的な仕事が増えてきた。ICSBという旗が立ったので、研究者が集まってきた感じだ。ICSBの存在感と認知度が高まったせいだろう。ICSBのスタートを知っている私としては、よくここまで育ったと感慨がある。北野さんの戦略がよかった。
- 危機を感じるのは、日本でのインフラやリソースの生かし方はまだまだ発展の予知がある。日本はすばらしいゲノムのリソースをもっているので、そのポテンシャルを生かし切る研究が必要だと思う。米国もそれほどうまく使っているとは言えないので、今後とも重要な分野だと思う。
- つくるという面では、米国は核酸をつくるという点では先行している。日本が先行しているのは、つくったものを機能に変える部分と生化学だ。米国でも、まだ物理の人が大腸菌をつかって小規模に研究しているような例が多い段階だが、分子生物学や医学畑から人が流れ込んでくる段階が近々来るだろう。システムの設計原理を解こうとまじめに細々とやっている研究者に研究費を投資し、研究を自由に進める資金を提供することだと思う。
- 日本でsynthetic biologyを進めるには、成功例をつくることだ。インフラも大事。タンパク合成系の設計についてはよいものをもっているが、ゲノムをつくる部分を早く導入してうまくつなぐ必要がある。測定系にも強みがあるので、測定系に強い優秀な人を中核にした体制づくりも可能だろう。企業との連携も必要だ。そこに物理の人が入ってこられるようになるとよい。資金も大事だが、人の流れをつくること、インフラや測定系の強化がいる。

3. 黒田 真也 教授

- 参加者は東海岸、特にボストンエリアの研究者が中心だった。今回際だったのはsynthetic biologyへの動きだ。人工的に遺伝子ネットワークをデザインして作り上げようという研究が出てきた。研究の質が向上し、量も格段に増えた。数の多さにショックを受けた。ポスターセッションに重要な研究が集中し、レベルが極めて

高かった。実験とシミュレーションを組み合わせたよい研究が多く、実験と数理が両輪となる研究のあり方がスタンダードになってきたと感じた。

- 米国は分野融合が得意なのはもちろんだが、この数の増加の背景には資金力がある。日本は世界に先駆けてシステムバイオロジーと言いつたのに、資金がつかず、結果的に差が開いた。個々の研究者は研究費をとっていても、システムバイオロジーという枠組みでの資金源をつくらなかったからだ。
- ポスターセッションのレベルが高いのは、とりもなおさず若手が多くなり、レベルが高くなっていることの現れだ。日本は学部や大学院でのシステムバイオロジーや情報生物学の教育はかなり進んでいるが、若い研究者がこの新しい分野で独立できないのが問題だ。せっかく育った人材が活躍できない。大学や研究のシステムの改革を伴わないと、いくら研究費をつけてもうまく動かないだろう。それを今やらないといけない。
- この1~2年、米国の論文数が増え、内容も豊かになり、統合的な視点で生物学を解析する研究が増加した。こういう研究は、従来型の生物学とは問題設定の仕方が違うので、既存分野の研究者には理解しにくいと思う。
- 印象が深いのはD. エンディーがMITでやっている若い人の育成法。ボストン周辺で多様な背景の学生を3~6カ月集めてシステムバイオロジーのテーマで自由に研究させる。たとえば、大腸菌が光に反応するシステムをつくっておいて、自分でテーマをみつけて、研究させる。この試みがうまくいき、国際的に学生を集めてやってみたいと言っていた。若い頃から研究室を出て、垣根のない環境で協力し合って研究する訓練になる。それも目的だ。いずれこの分野はいろいろの研究者や技術者が共同で進めるプロジェクト型の研究になって行くから、この考えは正しいと思う。それが実現できるのがすごい。
- 米国ではシステムバイオロジーを研究している研究室は日本より一桁多い200程度あるだろう。日本でこれから進めていくには、大型資金を1カ所に投入することは無意味だ。大きい額でなくてよいから、多数の若手に出すべきだ。まず、研究者の数を増やす必要がある。既存の研究室ではシステムバイオロジーはできないと思う。「さきがけ」でやるのがよいのではないか。インフラはどこかのセンターに集め、解析をしてもらい、研究は個別にやるというスタイルができるとうい。領域会議を年に3日ぐらいおこない、交流し、情報を共有する機会にすることが取りあえず必要だ。全体が見えるし、何をどう共有できるかがわかるようになるだろう。

リチャード・レンスキ

Richard Lenski, Hannah Professor of Microbial Ecology, Michigan State University

<http://www.msu.edu/user/lenski/>

<http://mmg.msu.edu/index.htm>

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 チームリーダー
- 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
- 黒田真也 東京大学大学院 情報理工学系研究科 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10月21日

訪問先研究者等

- マーク・ビダル、デービット・ヒル、ダナ・ファーバー癌研究所研究員 同席
- アルバート・バラバシ同研究所客員研究員 同席

レンスキ教授のシステムバイオロジーへの取り組み

- レンスキ教授の研究室では進化の実験研究を行っている。
その方法論として、大腸菌 (*Escherichia coli*) を始めとする「バクテリアの培養系」と「Avida system (人工生命シミュレーター) におけるデジタル生物」の両方を使って、進化の起こる様を目の当たりにしながら、そのダイナミクスを探る研究を行っている。
- レンスキ教授は1988年から現在に至るまで大腸菌 (*Escherichia coli*) を、同定できる培養条件下で30000世代にわたって培養し、進化に関する実験を行ってきた。
一方、デジタル生物を扱い出したのはここ数年だが、その進化シミュレーションの結果とバクテリアの培養系の進化を比べて、共通するところと異なるところ見出すなどの方法で、複雑な生体機能の起源などについて新しい知見を得ている。

ヒアリングから見えてくるもの

- 上田理研チームリーダー
・今回会った科学者の中で、レンスキ教授の研究方法がいちばん面白かった。
約20年間もの間大腸菌を培養しつづけるという前人未到の長期的な実験を研究の流行に惑わされずになし遂げた。その蓄積が非常な力となり、今となってはいろいろ

るな研究が展開できるが、「いちばん早く何かをやることには興味がない。信頼できる人と組んで、本質的に重要なことを継続して行うことが大事」という研究哲学に感銘を受けた。

- ・私自身が研究している生体の時計について、彼の30000世代の大腸菌を使って共同研究を行おうかという話をしている。大腸菌には時計がまだ見つかっていない。普通大腸菌は培地を変えると慣れるまでに少し時間がかかり、その後急に増殖し始める。レンスキ教授は毎日決まった時間に培地を変えているが、彼の大腸菌はすぐ増殖する。もしかしたら、彼の大腸菌は培地が変わることを予測しているのではないか、そのために時計を使っているのではないか、レンスキ教授の大腸菌には進化的に時計が発生している可能性もある。もしあれば、3万世代のストックから、どう時計が発生してきたか、その進化も分かるだろう。

ミシガン州立大学のシステムバイオロジー研究機関の概要

- システムバイオロジー・センター (Center for Systems Biology <http://www.egr.msu.edu/sysbio/index.html>) をつくっている。
- ・ そのミッションは、マルチソース、マルチレベルのデータを数学的に解析する新しい手法を開発し、生物や医学の研究者が、細胞の諸現象の振る舞いを予測したり、最適化したり、病気のプロセスの理解を深めたり、新しい薬や治療法の目標を定めたりできるようにすること。
- ・ 実際には以下のセンターがシステムバイオロジー研究に関わっている。
Quantitative Biology and Modeling Initiative
Center for Integrative Toxicology
Michigan center for Structural Biology
Michigan Life Science Corridor-Core Technology Alliance
Center for Microbial Ecology
Center for Microbial Pathogenesis
MSU faculty for Computing and Information
- ・ 上記に所属する27人を、システムバイオロジーの研究者としている。
- ・ 以下の5つの大学院プログラムを、システムバイオロジーセンターのトレーニング・プログラムとしてあげている。
Quantitative Biology and Modeling Initiative
Genetics
Cellular and Molecular Biology
Environmental and Integrative Toxicological Science Training Program
Ecology, Evolutionary Biology, and Behavior

参考文献

Misevic, D., C. Ofria, R. E. Lenski. 2006. Sexual reproduction reshapes the genetic architecture of digital organisms. *Proceedings of the Royal Society, London B* 273:457-464.

Ostrowski, E. A., D. E. Rozen, and R. E. Lenski. 2005. Pleiotropic effects of beneficial mutations in *Escherichia coli*. *Evolution* 59:2343-2352.

Elena, S. F., T. S. Whittam, C. L. Winkworth, M. A. Riley, and R. E. Lenski. 2005. Genomic divergence of *Escherichia coli* strains: evidence for horizontal transfer and variation in mutation rates. *International Microbiology* 8:271-278.

Rozen, D. E., D. Schneider, and R. E. Lenski. 2005. Long-term experimental evolution in *Escherichia coli*. XIII. Phylogenetic history of a balanced polymorphism. *Journal of Molecular Evolution* 61:171-180.

Lenski, R. E. 2005. A synthesizer's parting words: Ernst Mayr reflects on evolutionary biology as science (special book article). *BioScience* 54:697-701.

Lenski, R. E., and P. Keim. 2005. Population genetics of bacteria in a forensic context. Pp. 355-369 in R. G. Breeze, B. Budowle, and S. E. Schutzer, editors. *Microbial Forensics*. Elsevier Academic Press, San Diego, California.

4.3.1 関連調査報告

DARPAワークショップ

名称 Workshop on Tool and Software Infrastructure for Systems Biology

開催地 Washington, DC

共同座長：Pat Lincoln - SRI, Shankar Sastry - UC Berkeley

David O'Reilly - Iconix Pharma

Janos Sztipanovits - Vanderbilt University

参加者 野田 正彦 科学技術振興機構研究開発戦略センター フェロー

開催日 2005年2月17日～18日

参加会議の概要

DARPAのスポンサーシップにより開催された。DARPAはBioComputation、BioSpiceというシステムバイオロジーのシミュレーションなどを行うプロジェクトを実施している。システムバイオロジーのWTEC調査を実施したM.キャスマン氏らの調査結果をもとに研究室毎に開発されるモデリング、シミュレーション用に開発されたコンピュータソフトウェアや取得された多数のデータセットを評価し、共有化することが研究の発展のために重要との認識から開催された。また、そのような活動を推進するデポジトリ機関のモデルとなるNPO機関Escherの設立にDARPAが関与している。

会議では、以下のテーマで議論が行われた。

- モデリングに最適な開発言語は何か？それは標準化されるべきか？
- モデリング、解析、シミュレーションに用いられるツールは個別単独に開発されるべきか？また、共通のツールを開発すべきか？あるいは、統合化を前提に個別にツール開発を行うべきか？
- 産学官でツールやソフトウェアを共有化する良いモデルあるか？それらをもとにシステムバイオロジー向けのデポジトリ機関の構築は可能か？
- ソフトウェアやツールの共有化を産学官で進める際のインセンティブは何か？

それらの議論を元に、政府支援のシステムバイオロジーのソフトウェア、ツールのデポジトリ機関の設立が提案された。このデポジトリ機関は次のような機能をもつことが提案された。

- 共同研究とコーディネーションサービス機能
政官出資による産学連携のワンストップ機関となる。
- 技術デポジトリ機能
オープンソースで品質管理されたソフトウェアとツールのライブラリを維持・管理な

ど

- 技術サービス機能
ロードマップの作成など。

調査所見

ライフサイエンス業界でのソフトウェアやツールに対する認識が薄いことや国家プロジェクトで開発されるソフトウェアやツールの標準化や公開にいくつかの障害が想定され、協力が得られにくいなどの問題があったが、モデルとなるエッシャー機関内にシステムバイオロジーのデポジトリートサイトが構築された。但し、現状では登録されているソフトウェア、ツールの数は少ない。

参考文献、HP等

Barriers to progress in systems biology, Nature Vol.438 1079 22/29 December 2005
<http://www.escherinstitute.org/>

ハーバード大学医学校システムバイオロジー学部

<http://sysbio.med.harvard.edu/>

訪問者：宝谷紘一 CREST総括責任者

野田正彦 研究開発戦略センター フェロー

小林毅久 研究開発戦略センター 調査員

訪問日：平成16年8月24日

訪問先研究者：Dr.Marc Kirschner, Chair Professor of Systems Biology

結果：

- カーシュナー教授より以下の説明があった。
- これからは細胞生物学、微生物学、発生生物学を基礎とする研究分野が発展するであろう。
- ゲノムプロジェクトにより酵母の遺伝子が6千、人の遺伝子が2万と同定された。たった3倍の遺伝子数の違いで、これほどの複雑性の違いが出来てきている。このような違いを理解するには、従来の「1遺伝子、1プロセス」の考え方では困難で別のアプローチが必要である。遺伝子の再利用を考えることが必要になってきており、そこでのコンテキストを理解することが重要である。
- このような研究は定量性が重要となる。生物学者はコンピュータや物理の知識を利用して定量性の問題に取り組むことになる。また、計測など技術が決定的に重要になるだろう。物理学の側からも生物は非常にエキサイティングな研究領域になりつつある。
- 従来の研究所や学部は縦割りの意識が強い。研究所や学部間の協力ではこのような研究を推進することは難しい。その背景は以下のとおり。
- 1875年、組み換えDNA技術が開発された頃は生物学にはフロンティアが沢山あった。現在ではフロンティアと呼べる領域はない。これからは、システムバイオロジーが生物研究のリーディングテクノロジーとなるであろう。すなわち、生物全ての構成成分を知ることができるようになった現在、それらのシステムとしての理解を進めることが重要だからである。
- 私は細胞生物学会の会長をしていたことがある。そのときいろんな研究の背景を持った研究者にこの分野に参加してもらいたいと思った。
- 私はあるところで未来のサイエンスについて語ったことがある。それを、ハーバードの学部長が聞き、新しい学部を立ち上げたらどうかということになった。
- それから9ヶ月間、どのような学部を立ち上げるかさまざまな角度から検討した。単一細胞を対象とし、物理、理論、数学、ゲノム研究、新しい方法論の開発、コンピュータ科学が組み合わせられ、もちろん顕微鏡なども重要である。
- また、新しい教育も必要である。生物学の知識に加えて、化学、物理、数学などの教育が必要である。しかも、いわゆる従前の化学、物理と言うのではない。例えば、高温、高圧の化学なんていうのは必要ない。生物はそんな極端な環境にはいないので。トラディショナルな知識は必要ない。その代わり新しい知識が必要なのだ。

- 現在のところ、教育・訓練のコースは成功していると思う。
- このような研究にはリーダーシップが必要。また、フレキシビリティも必要。
- スペース、研究者等の雇用、研究費の確保が重要。特に研究費は多額の資金がくるとつい無駄使いする傾向がある。
- Free Foodミーティングを行っている。このような、ミーティングに多様な研究者が参加し、意見交換することが重要である。当初の25人から80人規模になっている。
- 日本は化学、ビデオ・イメージング、コンピュータ科学、電子顕微鏡などが強い。
- 最近、マイクロソフトの研究者に会う機会があり、コンピュータ関係の研究者は生物を学ぶ必要があると言っている。スケールの問題をどう考えるかが重要。
- MITのCSBiやブロードインスティテュートの取り組みは評価する。スタンフォード大はそんなに評価しない。建物を先に建てている印象。ポリティカルな思惑が先行するとうまくいかないのではないか。
- グルー・グラントのようなプロジェクトは、うまく機能すれば、それは素晴らしいだろう。

テキサス大学サザン・ウェスタンメディカルセンター

<http://www.signaling-gateway.org/molecuk/>

訪問者：野田 正彦 研究開発戦略センター フェロー

小林 毅久 研究開発戦略センター 調査員

訪問日：平成16年8月27日

訪問先研究者：Alfred Al Gilman, Professor

結果：

- AfCS (Alliance for Cellular Signaling) はさまざまなパートを受け持つ研究者が集まって行うコンプレックス研究だ。
- AfCSはBio, Mathematics, Engineering, Physicsなどの異分野の研究者が協力し、10年間で細胞のシミュレーションを目指している。
- このような研究は研究の質もさることながら、その量的な面についても問題としている（網羅的）。したがってコンピューターのモデルを作ることが欠かせない。
- 現在はやや年配の研究者が取り組んでいるが、そもそももっと若い研究者がやるべきものだ。
- このアライアンスの研究運営にはリーダーシップを発揮することがとても重要。そのために、私は自身の研究室のサイズを小さくした。
- 研究運営において物理的な距離の問題はそう深刻に捉えていない。インターネットがあるおかげで、しかも、商業回線を使っているわけではないのでその経費を払わなくて済み、電話会議など大量の情報を長時間送るようなことでも気にせず使えるから、コミュニケーションは問題ない。以前はみんなで毎回々集まっていたが、その集まる労力を考えると会議にさしてメリットはない。インターネットやe-mailはとても便利だ。直ぐ、互いが知り合える。また、ホームページも立ち上げた。ただ、ファイアーウォールに若干技術的な問題があるようだ。
- 運営では、プログレスレポートもあまり気にしないことにした。これを気にするとろくなことがない。また、あまり意味がない。
- アライアンスにはステアリング・コミッティーがある。その場で重要な事項は審議して、決めている。ところで、このプロジェクトを申請するときにはステアリング・コミッティーにはそうそうたるメンバーに入ってもらっていた（また、そのほうが申請には都合が良かった。）。しかし、現在は外部のコミッティーを立ち上げ、そこに沢山の人に入ってもらって、内部のステアリング・コミッティーの人数はできるだけ小さくしている。そうでないと、動かないのだ。
- このような長期のプロジェクトはEvolvingでなければ成功しない。
- NIHの研究費、いわゆるR01では研究の自由度は保証されているが、グルーグラントは共同研究 (Corporative Research) なので、NIHからも様々な意見がある。
- 大体、意見の95%はバッドアイデアであることが多いが、その中でグッドアイデアをより分ける必要がある。

- また、研究に使うリソースを様々な研究者に提供・分配することも重要な仕事。これはNIHGMの決まりで、根拠法もある。
- このような研究をうまくやるには大学の協力は欠かせない。大学はスペースを提供してくれ、とても協力的だ。
- 一方、問題は知的所有権。これは大学ごとにポリシーが少しずつ異なるので、それを調整するのが一仕事。特に、カリフォルニア大学が問題。カリフォルニア大学のサンフランシスコ校の研究者が参加しているが、知的所有権の問題ではサンフランシスコ校がOKでも大学本部が頑固でどうしても首を縦に振らなくて、全体の契約が成立しないことがある。
- こんな風潮はバイ・ドール法ができてからだ。困ったものだ。
- 細胞のシステムを研究するにはアライアンスのような取り組みは必要だろう。このような研究は個人の研究者では解決できない問題であって、企業にとっても長期間研究を継続する必要がある分野なのだ。良い科学の発展には不可欠だと思う。

ハワード・ヒューズ医学研究所

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

訪問者：野田 正彦 研究開発戦略センター フェロー

小林 毅久 研究開発戦略センター 調査員

高橋 秀貴 (独) 科学技術振興機構 ワシントン事務所 副調査役

訪問日：平成16年8月30日

訪問先研究者：Thomas Cech, President

Gerald Rubin, Vice-President, Director of Janelia Farm

結果：

- HHMIは米国の70のメディカルスクールや研究所の医学・生物学をサポートしている。
- 現在、推薦過程にあるが、およそ250の米国の大学、研究所に最も優れた研究者を2~4名推薦依頼する。現在、350の推薦を貰っている。審査は、HHMIのファンドを貰わない人、例えば、全米科学アカデミー会員、ノーベル賞受賞者などからなる委員会で選考する。年間30~40名、最大50名以内の研究者を選ぶ。研究室を選ぶのではない。研究期間は5年でギャランティーは7年あるので、5年後に更新されればさらに2年間継続される。選ばれた研究者は大学や研究機関の身分は残したまま、HHMIの研究者となる。例えば、エール大学教授でHHMIの研究者ということになる。研究は研究者の自由に任される。5年後に厳しい評価 (Regardless review) が行われ、さらに5年の研究期間が与えられることもある。我々の評価ではとても重要な発見や成果を出すことが重要で、単にプロダクティブであることは重要ではない、継続的に良い論文が出るだけでは評価されない。そのような場合は元の大学のポジションに戻り、NIHのグラントなんかを受けることを勧める。
- HHMIの教授は極めて優秀で、我々が評価するところで他と違う所は、我々は過去を評価しないことである。これから何をやり遂げるかが重要なのである。それができなければ、お金を出すことはないし、出来ればお金をだす。
- 米国の優秀な、確立された研究者はたとえ年を取られていても、彼らのアイデアは進取の気概があり、冒険的だ。しかし、米国の大学の資源や伝統、組織は彼らのアイデアを活かすことができない。
- 将来を考えると、これまでとは異なる新しいファンディングメカニズムが必要と考えた。そんなとき、500百万ドルの資金で何が出来るか考えた。このお金は科学に少なからずインパクトを与えることが出来る。
- ジャネリア・ファームはHHMIの従来活動とは異なるメカニズムである。付加的な、これまでにない試みである。
- 米国の大学では物理学者は物理学の中で固まっていたそこから出て来ない。物理学教室には素晴らしい技術や装置があるが、それらを生物学に適用できないことである。DNAシーケンスや製薬には必要な技術だ。

- MRCの分子生物学研究所は良いモデルになった。そこでは、小さな研究グループができていて相互に交流しており、しかもそれらは独立に機能していた。また、研究期間も10年間くらいの長期のものであった。このモデルをアップデートして考えることとした。
- 規模としてはARPAのジェット研究所全体は500百万ドルで、NIHのロードマップの25百万ドルよりは小さい。NIHはジェノミクスと製薬を考えている。
- 我々は新しい技術が必要だと考えているが、大学はファンディングに左右される。
- 我々はこれまでの研究者の評価の過程で重要分野を見いだしてきた。15年前は構造生物学であり、2000年にはコンピューテーションが重要だと考えた。しかし、良い仕事をしている研究者は僅か10~20人であった。ほかにも重要な分野としてイメージング、MRI、インフォマティクス、神経システムなどがあるが、それらの分野に関して大学はベストな環境ではない。
- 研究分野の選定にはワークショップを開催して検討している。神経科学、細胞構造のイメージング、生命システムの機能イメージング、コンピューショナル細胞シミュレーションなどの分野をワークショップで議論している。
- ジャネリアファームには24人のPI、300人の研究者、技術者を雇用する予定であるが、彼らは全員スタッフである。年間100人程度の研究者が訪問して研究を進める。
- ファームには24の研究室や訪問者の宿泊施設などをそなえている。
- ファームはダラス国際空港から7マイル、15分の位置にある。空港に近いことが重要な要件の一つであった。
- ロケーションはとても重要でコールドスプリングハーバー研究所はやや隔離された環境にある。日常的に議論することが重要だ。その意味で大学から遠いのも良くない。
- ファームにはイメージング技術や生きた細胞を見る技術などをそろえる。一方、訪問する研究者は全く違った分野の研究者で神経科学、プロテオミクス、細胞生物学などである。内部の研究者やその技術は訪問研究者からは非常に魅力的なものとなるであろう。
- これまでは技術や装置だけを開発するセンターを作ろうとする傾向があるが、そういったやり方は成功しない。ユーザーテクノロジーはそれだけで開発すると失敗する。また、時間がたてば装置や技術は壊れてしまう。
- また、同じ建物にいたとしても、大学の場合は生物と物理は分離されていたり、医学校ではあまりに巨大すぎて毎日顔を合わせて議論することが困難だったりする。それで、そういったことを可能にするためにファームを考えたのだ。
- ポスドクやPhD向けのフェローシップを考えている。学部生は考えていない。
- 米国の学生のことを考えてみると、例えば私は生化学であるが、彼らは機会さえ与えられればどんな科学、たとえ知らなくてもコンピューテーション生物学であろうが化学であろうがエンジニアリングであろうが、使えるのだ。若者は分野に捕らわれないし、自分の分野以外の学問を使うのに何のてらいもない。彼らを専門で区別する必要

はない。単に科学者と考えてエンカレッジすればよいのだ。彼らを分けて考えているのは学部や我々の問題なのだ。

- 大学はとても保守的、マーク・カーシュナーが新しい学部を作ったのは正解だ。
- ジャネリア・ファームはコア技術を中心に研究者が相互作用することが狙いとなっている。また、常に最新の技術がそこにある。2光子顕微鏡やシンクロトロンなども用意されるだろう。
- 生物学は定量化が進み、ますます複雑化の様相を呈してきている。これを解決する方法は数学やコンピュータの導入だが、生物学は好きでも数学はできない場合がある。だからといって、みんなでやるというスタイルには賛成しない。
- 専門家同士の共同が必要で、研究者相互の交流が重要だ。ジャネリアファームは5年10年と続く。研究者は10年単位で訪問を続けるだろう。未来の科学のゆりかごになる。この試みは良いモデルになるだろう。科学者には多様性が必要である。

G-TeC 調査報告書

システムバイオロジー

平成 19 年 3 月

独立行政法人 科学技術振興機構

研究開発戦略センター

Copyright 2007 by JST/CRDS
無断での転載・複写を禁じます。
