

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： システムバイオロジーの基礎的研究

2. 研究代表者名： 北野 宏明(特定非営利活動法人 システムバイオロジー研究機構 会長)

3. 研究概要：

本研究は、ERATO 北野共生システムプロジェクトにおいて提唱した「システムバイオロジー」という分野の中核となる、理論的枠組みの確立とその概念を用いた応用、ならびに、これらの研究に必須のプラットフォームの構築を目指す。

生物の持つロバストネス(robustness, 頑健性)を中心的なコンセプトとし、基礎理論から疾病治療までを一貫した体系として構築することと、これらの研究に必要な技術基盤(特に情報基盤)の構築を研究の基本的戦略とする。その中で、生物学的ロバストネス理論の構築とその実証、また、情報・計算科学基盤研究を同時に推進する。

理論研究は、生物の持つロバストネスに関する理論的枠組みを提示し(*Nature Reviews Genetics*, 2004)、この基本概念に基づいて癌や糖尿病、自己免疫疾患のロバストネス理論を提示した。癌関連は、Cancer Robustness, *Nature* (2003)、Cancer as a robust system: implications for anticancer therapy, *Nature Reviews Cancer* (2004)に、糖尿病は、Metabolic Syndrome and Robustness Tradeoffs, *Diabetes* (2004)に、自己免疫疾患は、Robustness Tradeoffs and Host-microbial symbiosis in Immune Systems, *Molecular Systems Biology*, 2006)にそれぞれ発表した。また、大きな進化的な変化を及ぼし、ロバストネスを強化する機構として、自己拡張共生の概念を提唱した (Self-Extending Symbiosis, *Biological Theory*, 2006)。

この理論の実証として、出芽酵母細胞周期のロバストネスの研究、RTK(受容体チロシンキナーゼ)ならびにTLR(Toll様受容体)シグナル伝達系ネットワークの構造的ロバストネスの研究、出芽酵母代謝振動を基盤とした細胞機能のロバストネスと脆弱性誘導の研究、ロバストネスに基づく Multiple Myeloma に対する治療戦略決定に関する研究などを行った。出芽酵母のロバストネスの研究では、遺伝子の過剰発現の限界値を効率的に測定する方法(gTOW: genetic Tug-Of-War)を開発した(*PLoS Genetics*, 2(7) 2006)。これは、より一般的な測定手法へと展開すると考えられる。また、シグナル伝達系のネットワーク構造の研究では、ネットワークの構造上の特徴としてBow-Tie構造の発見などがあった(*Molecular Systems Biology*, 2005, 2006)。さらに、臨床応用の手始めとして、Multiple Myelomaを題材としてロバストネスに基づく治療選択と予後予測を行い、明確な効果を確認した。

情報・計算科学基盤の研究としては、システムバイオロジーの為のソフトウェア基盤の構築として、Systems Biology Mark-up Language (SBML: <http://www.sbml.org/> : *Bioinformatics*, 2003、*Nature Biotechnology*, 2002)とSystems Biology Graphical Notation (SBGN: <http://www.sbgn.org/> : *Nature Biotechnology*, 2005)、そしてこれらの標準を実装したソフトウェア CellDesigner

(<http://www.celldesigner.org/>)の開発・普及の推進と、より現実的な細胞内分子相互作用のモデル化・シミュレーションを可能にするために細胞内の基本的反応方程式の理論的・実験的研究を行っている。この結果、SBMLは、現在100以上のソフトウェアで採用され、Natureがこのフォーマットでのモデルデータの投稿を呼びかけるなど、この分野の事実上の標準となった。また、SBGNは、分子間ネットワークのグラフィカルな表記の標準として期待される段階になっており、Applied Biosystemsはその Panther DBをSBML/SBGNに準拠した形で構築した。さらにEBI/EMBL (European Bioinformatics Inst.)などをはじめとしてこの表記標準への準拠を準備している研究機関も多い。また、Natureに対してソフトウェアを提供して、採用の検討を議論している。

細胞内での分子相互作用の綿密な測定とそれを定式化する方程式に関する研究では、次元・空間制約がある中での反応方程式を同定した。また、細胞内での分子数が少ない場合には、確率過程の計算が必須になるため、SBMLを直接解釈して常微分方程式と確率過程の計算を高速化するハードウェアの開発も行った。

4. 中間評価結果

4-1 研究の進捗状況と今後の見込み

システムバイオロジーという新分野において、生物的ロバストネス理論を多様な角度から展開するとともに、システムバイオロジーのソフトウェア基盤と実験基盤を構築し、国際的にこの分野を先導・牽引した。特に、ソフトウェアプラットフォームやモデル表現言語の国際標準化の推進に関して広範で目覚ましい進展を示している。

また、ロバストネスの実証のためのgTOW法の開発や、シグナル伝達系でのマップ作成を実施し、これらによって Bow-Tie 構造の発見など重要な成果がもたらされた。加えて、Bow-Tie 構造とロバストネスの概念との相関など興味深い課題が生まれてきている。しかし、当初の研究目標には数理モデルに空間(位置)情報を加味したより現実的に近いモデルの確立が提唱されていたが、これに関してはどうのように展開されてきたのか必ずしも明確でない。

システムバイオロジーの分野は未開拓の地であり、その発想や研究計画は研究者独自のものに頼らざるを得ない。にもかかわらず、その進捗状況や達成度に高いものがあり、その推進力には並々ならぬものを感じる。

4-2 研究成果の現状と今後の見込み

ロバストネスの論理の整備と具体的な事例(がん、メタボリック・シンドローム、自己免疫疾患、感染症)への展開、ロバストネスの定量化と実証を目指したものとして、①細胞周期への遺伝子の効果を調べるgTOW法の開発、②シグナル伝達系相互作用マップの作成、③そのマップからシグナル伝達のパターンとしてBow-Tie 構造の発見、情報基盤としては、①SBMLの国際標準化、②SBGNの開発、③CellDesignerの開発、シミュレーションでは、制限酵素とDNAの相互作用および哺乳動物細胞でのシグナル伝達を取り上げたことなど、これまでの成果は高く評価出来る。しかし、ロバストネス理論は現状は仮説の段階である。例えば、ロバストネスという切り口でがん治療に取り組む方向性は新たな展開と思えるが、

これは大胆な仮説のもとでがん治療の応用研究を進めていこうとするものであり、十分な理論的根拠や基礎研究段階での確証に基づいた展開とは考え難い。仮説そのものが興味深く、この実証に向けた材料が多く生み出されているが、これらをいかに整合性よく組み合わせさせて実証に結び付けられるかが今後の重要課題となる。すなわち、生物関連の実験データの再現性の問題、現象の非線形性をはじめ、多くの仮説が仮説に留まっているなど、本質的な問題が残されている。このため、何が最終的な結果となるかについては確定し難い。にもかかわらず、提起されている問題は魅力的であり、多くの研究者の注目を引くものと思われ、このことが関連の研究を刺激して研究の進展につながることを期待される。

SBML はすでに世界の標準化を成し遂げつつある。さらに多様なソフトウェアプラットフォームを提案し、その世界標準化に向けて着々と準備を進めている。今後これら日本発ソフトウェアプラットフォーム群は、システムバイオロジーを記述する場合の世界標準になる可能性がある。

4-3 総合的評価

システムバイオロジーという新分野において、生物的ロバストネス理論を多様な角度から展開するとともに、システムバイオロジーのソフトウェア基盤を構築し、その世界標準化を進めていることなど、国際的にこの分野を開拓・先導・牽引していることを高く評価する。本研究では多面的（基礎、応用、ソフトウェア開発）な研究が展開されており、この中で、基礎研究面ではまだ仮説の提案に留まっている部分もある。仮説に基づく研究、というよりも仮説を提唱する研究というべき特徴を持つ。この意味では、本研究の真の評価は後年に譲られることになる。しかし、提唱される仮説が魅力的でかつ重要な意味を含んでいると思われ、また、仮説の実証に向けた多くの努力がなされているので、中間評価の段階としては、高い評価を与えてもよいと判断する。相当の規模の研究体制を高いレベルに維持するとともに、多面的で戦略的な運営を実施しているだけでなく、中間評価時点で、最終目標を見据えた思い切った研究テーマの見直し・再編を行うなど、優れたリーダーシップが認められる。生物学的ロバストネス理論がすべての基盤であるため、今後はその正当性を可能な限り検証することが重要である。この意味で、癌研に新設した拠点における共同研究展開に期待したい。