

研究課題別 事後評価結果

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： 北野 宏明(システム・バイオロジー研究機構 会長)
3. 研究内容及び成果：

本研究は、生物の持つロバストネス(robustness)を中核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を基本的戦略とした。

3-1. 生物学的ロバストネスに関する理論構築

環境擾乱に対するロバストネスが進化可能性を促進し、進化の過程でよりロバストな個体が選択される。この過程で、システムは特徴的なアーキテクチャが形成される。特に、大域的には、モジュール化された入れ子構造の Bow-Tie 構造のネットワークが出現する。また、ロバストなシステムは、予測されていない擾乱に対しては極めて脆弱になるというトレードオフも存在する。

この基本理論に基づき、ガン、糖尿病及び自己免疫系のロバストネスへ理論展開を試みた。さらに、大きな進化的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。これらの概念を創薬に結びつけるための理論的枠組みを検討し、多剤混合かつ細胞のダイナミクスを利用するアプローチを提案した。理論基盤を強化するため、ロバストネスの数理的定式化、トレードオフを表現する式等、一連の定式化を行った。

3-2. システムバイオロジーの情報基盤整備

ソフトウェア基盤の構築として、Systems Biology Mark-up Language (SBML)や Systems Biology Workbench (SBW)等の開発、普及を推進した。SBMLはこの分野の事実上の標準となった。また、分子間相互作用を視覚的に表現する際の標準を Systems Biology Graphical Notation (SBGN)として開発・推進し、Level-1 の国際標準仕様書をリリースした。

さらに、CellDesigner というネットワーク定義ツールを開発し、遺伝子相互作用やタンパク質相互作用等のダイアグラムを統一された記法で記述出来るようにした。

3-3. システムバイオロジーの実験基盤開発

遺伝子の過剰発現に対する細胞のロバストネスの定量測定を可能とする実験手法 (genetic Tug-Of-War: gTOW)を考案した。この手法の有用性を検証するために、出芽酵母の細胞周期に関係する遺伝子に対する過剰発現の上限值を測定し、その傾向に関して既存の計算機モデルとの比較検証を行った。さらにgTOW系を中心とした酵母ベースのドラッグターゲット同定システムの開発を進めた。このシステムは、従来から存在する遺伝子欠損株のゲノムワイドコレクションやハプロ欠損株等と組み合わせることで、効率的なドラッグ・スクリーニングやドラッグターゲットの同定システムとして利用が見込まれ、製薬企業へのライセンス供与、共同研究に展開した。

4. 事後評価結果

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

4-1.1 外部発表・特許出願

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文：(邦文) 0件/(英文) 29件

口頭発表：(国内) 59件/(海外) 59件

特許出願：(国内) 2件/(海外) 0件

関連分野の主要なインパクトファクターの高い学術雑誌に多くの論文を出しており、日本を代表するシステムバイオロジーのパイオニアとして、海外の評価も得ている。我が国のシステムバイオロジー研究について、世界に広くアピールできた貢献度は高い。その源は、研究の方向性や概念を提唱した代表者自身による総説やレビューにある。今後、より詳細な研究成果を含めた論文の発表が期待される。

特許出願にはなじまない課題ではあるが、外国への出願を含めて、今後特許化への十分な配慮がなされるべきであろう。

4-1.2 研究成果

システムバイオロジーという新しい概念の構築という難題の中で、世界的に注目された前プロジェクトを継承し、その中でも重点的な課題を選択して集中した取り組みを行っている点が評価出来る。

理論構築においては、シグナル伝達系での Bow-Tie 構造の存在に関する指摘等、学術的にも重要な示唆を与えており、システムバイオロジーが学問の進展に貢献出来ることを明確に示している。また、ロバストネスと自己拡張共生の関係に関する理論構築等でも進展があった。今後、現実的モデルの実証が期待される。

情報インフラ整備では、ERATO に引き続きSBMLやSBGN等のツールの拡張とその啓蒙に進展があった。Nature 誌等で繰り返し紹介されたことは、我が国のシステムバイオロジー研究をアピールする上で一定の効果があったと評価出来る。

実験基盤開発では、gTOW 法の発展とロバストネス・プロフィールへの関連付けの点で進展があった。

実用化のために必要となる標準化の取り組みについては、学術雑誌とも連携して進めており、有用なソフトウェア開発等も積極的に行い、成果を公開している点で評価出来るが、実用化への橋渡しを行うべき終盤における取り組みに不十分さが感じられた。特にガンとの関連において大きな課題が残された。

創薬への応用については、今後製薬関連企業等との共同研究においてさらなる実用化への検証研究が必要とされる。構築された理論は仮説の段階であり、実用化を議論する以前の段階にある。

4-1.3 研究遂行・研究予算

コンピュータ技術者、実験技術者、理論研究者、文献フォロワー等、多方面から多くの専門家を集めた研究体制を取った。

4-2. 成果の科学技術への貢献

研究成果はそれぞれの分野においては一流と評して良いものであり、科学的・技術的に大きな貢献をしている。また、何よりもシステムバイオロジーという新興の学問分野に様々な応用の可能性が秘められていることを我が国から提言できたことは意義深いことであり、情報インフラ整備等も含めて、インパクトの高い研究課題であった。本プロジェクトは目標指向型の応用研究として捉えるのではなく、むしろ問題指向型の基礎研究として捉えるべきであろう。生体システムにおける科学者の理解のパラダイムシフトであり、内外の関連する科学者に対するインパクトも大きい。

4-3. その他特記事項(受賞等)

特になし。