

科学技術振興調整費によるゲノムフロンティア開拓研究
(平成10年度～平成12年度)

中間評価報告書

平成12年11月

科学技術会議
ライフサイエンス部会
ゲノム科学委員会

ゲノムフロンティア開拓研究中間評価報告

科学技術会議
ライフサイエンス部会
ゲノム科学委員会

科学技術会議ライフサイエンス部会ゲノム科学委員会は、平成10年度から平成12年度において第1期研究を実施したゲノムフロンティア開拓研究3課題を対象として、研究の業績、成果の有効性及び第2期研究実施の是非等について、慎重に検討を行った。

評価検討の結果、いずれの課題も有意義な業績が認められ、優秀な研究であると評価され、第2期の研究を実施すべきとの結論に至った。

研究課題毎の検討結果は、別紙の通りである。

別紙1

「ヒト完全長cDNAクローンの単離とそのバンク化及びそれらを用いた多型マーカー開発並びに発現情報解析のための方法の確立」

(研究代表者：(財)癌研究会 林 健志)

別紙2

「マウス遺伝子多型情報に基づいた遺伝子機能解析システムの開発」

(研究代表者：国立遺伝学研究所教授 城石 俊彦)

別紙3

「ゲノム比較と系統的相互作用解析に基づく遺伝子・分子ネットワークの解明」

(研究代表者：京都大学化学研究所教授 金久 實)

別紙4

「ゲノムフロンティア開拓研究推進制度中間評価結果」

参考資料

1. ゲノムフロンティア開拓研究の中間評価の進め方
2. ゲノムフロンティア開拓研究の中間評価項目
3. 科学技術会議ライフサイエンス部会ゲノム科学委員会委員名簿

**「ヒト完全長 cDNA クローンの単離とそのバンク化及びそれらを用いた多型マーカー開発
並びに発現情報解析方法の確立のための研究」**

研究期間：第 期 平成 10 年度～平成 12 年度

研究代表者：(財) 癌研究会 林 健志

1. 研究の概要及び目標

- (1) 完全長ヒト cDNA クローンを多種類の正常及び病変組織から得て、それらの 5'塩基配列を決定してクローンをカタログ化する。
- (2) これらの情報及びゲノム研究で得られつつある遺伝子情報をもとに、特に疾患関連遺伝子上又はその近接領域にある一塩基多型 (SNP) 候補を直接塩基配列決定法によって日本人集団を中心に検索する。
- (3) これら遺伝子に関する種々の病態等での発現を解析するための DNA チップ解析を行う技術を開発する。
- (4) SNP 候補のアレル頻度を正確に定量するための SSCP 法を発展させた技術を開発し、SNP による多因子性遺伝形質の遺伝学的解析に必須な定量的 SNP データベースの基盤となる技術体系を確立する。
- (5) また SNP を用いた多因子解析、SNP データベース構築、発現パターン解析に必要な理論を確立し、これらに必要なソフトウェアを開発する。

以上の 5 個の戦略によって、ヒト遺伝子発現とその遺伝的多様性を統合的に解明することにより、生命科学、健康科学全般に資する基盤情報を確立することを目的とする。

2. 研究成果の概要

- (1) ヒト正常組織、癌組織及び培養細胞計 25 種からオリゴキャップ法により完全長 cDNA ライブラリーを作成し、5' 端配列の決定から、これまで約 15,000 の既知遺伝子由来 mRNA、ほぼ同数の EST と一致する mRNA、及び約 10,000 の新規遺伝子由来 mRNA を同定した。またこの操作を自動化するためのソフトウェア開発を行った。
- (2) 動脈硬化関連遺伝子群、慢性関節リウマチ関連遺伝子群のエクソンを挟むプライマーを設定し、日本人一般集団ボランティア 48 人での SNP をシーケンシングにより検索した。その結果、多数の SNP 候補を得た。特筆すべき発見として、これら疾患関連 SNP で、欧米人と日本人の間でのアレル頻度に大きな差を認めた。これによって SNP の人種特異的情報基盤が疾患対照研究には不可欠であることを証明した。さらにシーケンシングによる SNP 候補発見の実験工程自動化へ向けた基礎システムを確立した。
- (3) cDNA マイクロアレイ作成とそれを用いた発現解析における種々の実験条件を検討し、最適化を行った。またヒト cDNA 約 10,000 クローン及びラット cDNA 約 5,000 クローンがスポットされたマイクロアレイを作成した。
- (4) 検索対象 DNA をプールし、一回の PCR による標的配列の増幅、蛍光標識を経てキャピラリー電気泳動法による SSCP 解析を行い、SNP アレル頻度を正確に推定する実験法 (PLACE-SSCP 法) を確立した。これによりコスト及び労力が検体数に依存しない、統計的に充分多数の試料を用いた正確な SNP アレル頻度の推定法を確立した。この方法によって既知 SNP 候補約 200 個の日本人及び西欧人におけるアレル頻度を決定し、約半数の SNP 候補は両人種間で著しい差異があることを証明した。さらにキャピラリーアレイ装置を用いた PLACE-SSCP 法のための大量 SNP 同時解析ソフトウェアを開発した。
- (5) cDNA 配列決定及びその意味付けのための実験支援ソフトウェアを開発した。マイクロアレイによる cDNA 発現解析のための機能分類に関するアルゴリズムを実装評価した。SNP を含む遺伝的多様性データベースシステムの設計及びプロトタイプ構築を行った。多型データと各種ゲノム情報データを統合表示するツールを開発した。

3. 評価の概要

ヒトゲノムプロジェクトの中でも、完全長cDNAクローンの単離とバンク化、さらに、それを利用した多型マーカーの開発は、それ自身がプロジェクト研究の目的そのものとなり得るのみならず、生物学、医学への応用を考える時、大変重要なテーマである。国際的にも、激しい競争が行われているが、その数5万とも云われるヒト遺伝子の中で、cDNAクローンとして確立された情報はまだ完成にはほど遠い。特に応用面を考えた場合、日本人に特有の多型マーカーの開発は、ほとんど全て我国で行われるべきものであり、本研究はこれら二つの点で早急に成果を期待したい課題としてスタートした。

前半、第一期が終了した現在、オリゴキャップ法により作製したcDNAライブラリーの解析から、新しいcDNAクローン10,000種の同定をはじめ、15,000種のESTと一致する完全長クローンの同定など、着実に成果を蓄積している。

一塩基多型(SNP)マーカーの体系的解析に関しても、DNAプールのPLACE-SSCP法を開発し、多数の試料を用いて、SNPアレルの頻度を推定する方法を確立した。この方法は今後、より多くの試料を用いて実用化出来ることを確認する必要はあるが、多因子疾患の遺伝子解析のための統計学的相関の同定のための方法として重要な進展である。またSNPを中心に、遺伝的多型のデータベースシステムの構築、さらに、遺伝子発現情報、遺伝子機能のクラスタリングを行うアルゴリズムを開発し、その有用性を確認するなど、ゲノム情報科学の分野でも成果が挙がってきている。これらの応用として、ヒト多因子疾患の発症に関わる遺伝子群の解析に関しても工夫を凝らし、候補遺伝子アプローチの方法を提示している。

一部断片的で成果の評価が困難な研究も見られるが、本研究は全体としては着実に成果が蓄積されつつあり、ヒトゲノム科学の基盤作りが進展している。国際競争を考える時、より大きなグループとしての、総合的研究の推進が必要なことは論をまたないが、その一翼を担う研究としては評価できる。

本研究ゴールはまだ先にあり、技術革進、方法論の工夫などにも積極的に取り組み、より効率的に成果を上げることが出来るような第二期研究に進み、一層の貢献を期待したい。

(参考1) 研究成果の発表等

	原著論文による発表	左以外の紙上発表	口頭発表等	計
国内	0件(0件)	11件(0件)	18件(6件)	29件(6件)
国際	45件(2件)	0件(0件)	18件(3件)	63件(5件)
計	45件(2件)	11件(0件)	36件(9件)	92件(11件)

()内は投稿中のもので内数。

(参考2)

第 期移行の考え方(第 期を計画する場合)
「ヒト完全長 cDNA クローンの単離とそのバンク化及びそれらを用いた
多型マーカー開発並びに発現情報解析方法の確立のための研究」

第 期研究

1. 完全長 cDNA ライブラリーの作成とそのバンク化に関する研究
(1) 完全長 cDNA ライブラリーの作成とそのバンク化
(2) 完全長 cDNA 5' 端配列の決定
2. DNA シークエンス法によるヒト遺伝子多型の同定に関する研究
(1) 動脈硬化関連遺伝子領域の SNP 収集
(2) 慢性間接リウマチ関連遺伝子領域の SNP 収集
3. マイクロアレイ解析技術の開発及びそれを利用した病態の遺伝子発現変化との関連性の検索
(1) 実験条件の最適化
(2) マイクロアレイの作成
4. 一塩基多型の体系的解析・収集のための研究
(1) PLACE-SSCP 法による SNP の定量性の検討
(2) SNP アレル頻度高精度定量の大規模化
5. ヒト多型 DNA データベースの構築及び有用情報発見・抽出アルゴリズムの研究
(1) 多型解析アルゴリズムの開発
(2) 発現変化解析アルゴリズムの開発
(3) 多型、発現変化データからの統合的有用情報抽出(データマイニング)

(継続)

(終了)

(継続)

(継続)

(継続)

第 期研究

1. 完全長 cDNA 全塩基配列情報を利用した遺伝子発現調節ゲノム領域の塩基配列決定に関する研究
(1) 完全長 cDNA の全塩基配列決定
(2) 完全長 cDNA 5' 端配列を根拠とする遺伝子発現調節ゲノム領域の決定
2. マイクロアレイを利用した病態と遺伝子発現変化の関連性の検索
(1) 大容量マイクロアレイの開発
(2) マイクロアレイを用いた疾患関連遺伝子群の発現異常の解析
3. 一塩基多型の体系的解析・収集のための研究
(1) SNP アレル頻度高精度定量の大規模化
(2) 遺伝子発現調節に関わる SNP の定量的 SNP アレルデータベース構築
4. ヒト多型 DNA データベースの構築及び有用情報発見・抽出アルゴリズムの研究
(1) 多型解析ソフトウェアの開発
(2) 発現変化解析ソフトウェアの開発
(3) 多型、発現変化データからの統合的有用情報抽出(データマイニング)

(参考3)

第 期研究における所要経費

「ヒト完全長 cDNA クローンの単離とそのバンク化及びそれらを用いた
多型マーカー開発並びに発現情報解析方法の確立のための研究」

(単位：千円)

研究項目	担当機関	所要経費
1. 完全長 cDNA ライブラリーの作成とそのバンク化に関する研究	東京大学医科学研究所	313,130
2. DNA シークエンス法によるヒト遺伝子多型の同定に関する研究	東京大学医科学研究所及び 財団法人 癌研究会	213,498
3. マイクロアレイ解析技術の開発及びそれを利用した病態の遺伝子発現変化との関連性の検索	武田薬品工業株式会社	103,983
4. 一塩基多型の体系的解析・収集のための研究	九州大学遺伝情報実験施設及び 財団法人 癌研究会	191,875
5. ヒト多型 DNA データベースの構築及び有用情報 発見・抽出アルゴリズムの研究	東京大学医科学研究所	55,202
合 計		877,688

「マウス遺伝子多型情報に基づいた遺伝子機能解析システムの開発」

研究期間：第 期 平成 10 年度～平成 12 年度

研究代表者：国立遺伝学研究所教授 城石 俊彦

1. 研究の概要及び目標

日本産モロシヌス亜種から樹立したマウス系統は、従来汎用されてきた標準的近交系統とは別亜種に属し、後者の系統との間で顕著な遺伝子多型を示す。また、標準的近交系マウスが失ったユニークな遺伝的特性を有する。これらの理由で、日本産亜種由来マウス系統は、表現型の連鎖解析や生物機能の遺伝解析に威力を発揮している。本研究は、我が国固有のこれらのマウス系統と従来の標準的近交系統の間に存在する遺伝子多型を基盤として、マウス高次生体機能を制御する遺伝子と遺伝子発現制御機構を体系的に効率良く解明するためのゲノム解析システムを開発する。

- (1) マイクロサテライトマーカー等の遺伝子多型情報を整備し、データベース化して一般に公開する。
- (2) 亜種間多型に基づいた新しい実験用マウス系統を樹立し、それらを用いたゲノム解析への利用法を研究する。
- (3) 日本産亜種由来系統マウスからの BAC ゲノムライブラリーを構築し、それを基に遺伝子機能解析系を開発する。
- (4) マウス亜種間多型に基づいた遺伝子発現制御解析システム系を開発する。

2. 研究成果の概要

- (1) 遺伝子多型情報：日本産亜種由来の MSM, JF1 系統と標準的近交系統の合計 8 系統について、2,100 遺伝子座のマイクロサテライトマーカーの電気泳動画像データ及びマーカーの塩基対数を含む SSLP 多型情報の解析を行った。マルチキャピラリー高速シーケンサーによる SSLP 多型解析システムと MSM-C57BL/6J 系統間の完全長 cDNA クローンの cSNPs 多型情報を開発した。以上の多型情報は、染色体上で閲覧できる検索型のデータベースとして構築し、一般に公開した。
- (2) 新規マウス系統：MSM 系統の各染色体を C57BL/6J 系統の遺伝的背景に導入するコンソミック系統の作製は、16 染色体で B6 系統の遺伝的背景への置換が完了しコンソミック系統のホモ化を開始した。コンソミック系統による遺伝解析システムの開発のため、MSM, JF/1 系統の形態異常変異に対する遺伝的修飾作用と行動パターンに関する特性を解析した。糖尿病感受性遺伝子座のコンジェニック系統開発について、スピードコンジェニック法による作製技術を開発した。
- (3) BAC ライブラリー：MSM, JF1 系統のゲノム DNA を用いた BAC ライブラリーの作製のための条件検討を行った結果、電気穿孔法を用いて 25ng の DNA による 1 回の形質転換あたり、平均長 150kb の長さのインサートを持つ 1,000 クローンが得られる条件が確立し、本格的ライブラリー作製を開始した。BAC ゲノム DNA を用いたトランスジェニックマウス作製技術の改良を行い、75-180kb までの DNA を安定に染色体に導入する技術の開発が完了した。
- (4) 遺伝子発現制御：日本産亜種由来系統と標準的近交系マウスの多型情報を基盤として、対立遺伝子座排除とゲノム刷り込みに関する遺伝子発現制御機構を解析した結果、ゲノム刷り込みについては哺乳類ポリコーム遺伝子の寄与がないことを明らかにした。また、ポリコーム遺伝子群変異の表現型が日本産亜種由来系統の遺伝的背景では消失することを明らかにし、染色体高次構造の維持に係わるポリコーム遺

伝子群のネットワークを日本産亜種由来系統の持つ修飾遺伝子を通して解析する新しい方法論が提示できた。

3. 評価の概要

ヒトゲノム塩基配列決定が完成に近づき、それに続いてマウスのゲノム配列決定も進行中である。ヒト理解のためには実験動物としてのマウスの解析が必須であることは自明であり、マウス全遺伝子の機能解析をめざして標準系統を用いた体系的遺伝子改変やmutagenesisなどが進行中である。しかし、ゲノムが個体を規定し高次生体機能を営む過程は様々な遺伝子と様々な物質が関わる複雑なシステムである。システムの解明のためにはまずその生体機能に関わる遺伝子群を同定し、解析していくことが必要である。ランダムな遺伝子改変の結果の総合だけでは明らかに片手落ちである。

このため本研究は、標準マウス系統とは別亜種に属するマウスが多くの遺伝子多型を示すことと、標準系統とは異なる遺伝的特性を有することを利用し、これらの高次生体機能に関わる遺伝子とその制御機構を体系的に明らかにしようとするものである。いわば、ヒト多因子疾患研究でおこなわれているような個体の多様な性質の違いをゲノムの違いに求めるやり方といえる。これは代表者がこれまで進めてきた野生マウス研究の蓄積の上にたつものであり、マウスは実験ができることを考え合わせると、極めてユニークかつ重要な研究である。

第1期3年が経過した現在、本研究の成果を総括してみると、研究成果の中では、マイクロサテライトマーカーの整備については予期以上の成果が得られているし、代表者が進めているコンソミック系統樹立プロジェクト着実に進行している。これは代表者が世界で初めて提唱したものであるが、その重要性に気づいてスタートした海外のプロジェクトも存在し、樹立できた際の国際的なインパクトは相当のものであることが予想される。この競争のために代表者がプロジェクトをある程度絞って進めているのは適切である。一方、技術的な問題などで進行が遅れている課題もある。また将来予想される波及効果わりには、応用研究課題はややスケールが小さいが、これは今後、研究コミュニティの中で共同作業として大きなスケールで進めて行く準備段階であり、総じて予想を上回る成果を収めている研究であるといえることができる。

本研究は当初目標のメドがついたところであり、第2期に進め、さらに先鋭的に進めていくべきである。並行してその成果・リソースを研究コミュニティに公開し、研究を誘発し、高次生体機能研究の新たなパラダイム形成にむけ展開していくべきである。そのためには、当面コンソミック系統の樹立とそれをを用いた解析系の確立に重点をおき、代表者による指導実行体制をより強めることを期待したい。そうなれば、この系をもちいた研究の広がりはおのずからのものとなるはずである。

(参考1) 研究成果の発表等

	原著論文による発表	左以外の紙上発表	口頭発表等	計
国内	0件(0件)	31件(1件)	53件(0件)	84件(1件)
国際	101件(3件)	0件(0件)	39件(0件)	140件(3件)
計	101件(3件)	31件(1件)	92件(0件)	224件(4件)

()内は投稿中のもので内数。

(参考2)

第 期移行の考え方(第 期を計画する場合)
「マウス遺伝子多型情報に基づいた遺伝子機能解析システムの開発」

第 期研究

第 期研究

1. 遺伝子多型情報の整備に関する研究 マイクロサテライトマーカー多型情報の整備に関する研究 マルチキャピラリーシーケンサーを用いた遺伝子多型の高速解析技術の開発 遺伝子多型情報のデータベース構築	(内容更新) (内容更新) (継続)
2. 遺伝子多型情報を基盤とする新しい実験用マウス系統の樹立とそれらを用いた遺伝子機能解析システムの開発に関する研究 新しいコンソミック系統の樹立に関する研究 コンソミック系統を用いた高次機能遺伝子の解析システムの開発 多因子で制御される生体機能解析のためのスピードコンジェニックマウス系統の開発	(継続) (継続) (終了)
3. 日本固有の実験用マウス系統の BAC ゲノムライブラリー構築とその応用に関する研究 日本固有の実験用マウス系統の BAC ゲノムライブラリーの構築に関する研究 BAC トランスジェネシスによる BAC マウス個体ライブラリーの作製	(継続) (終了)
4. マウス亜種間多型に基づいた遺伝子発現制御機構の解析 染色体高次機能を介した遺伝子発現制御機構に関する研究	(継続)
1. 遺伝子多型情報の整備に関する研究 亜種間単一交配に基づいたマイクロサテライトマーカーの遺伝的地図作製に関する研究 完全長 cDNA クローンの SNP 情報の開発とその遺伝的地図作製に関する研究 遺伝子多型情報のデータベース構築	
2. 遺伝子多型情報を基盤とする新しい実験用マウス系統の樹立とそれらを用いた遺伝子機能解析システムの開発に関する研究 新しいコンソミック系統の樹立と系統維持に関する研究 コンソミック系統を用いた高次機能遺伝子(主に中枢神経系や行動パターン関連)の解析システムの開発	
3. 日本固有の実験用マウス系統の BAC ゲノムライブラリー構築とその利用に関する研究 日本固有の実験用マウス系統の BAC ゲノムライブラリーの構築に関する研究	
4. マウス亜種間多型に基づいた遺伝子発現制御機構の解析 染色体高次機能を介した遺伝子発現制御機構に関する研究	

(参考3)

第 期研究における所要経費
「マウス遺伝子多型情報に基づた遺伝子機能解析システムの開発」

(単位：千円)

研究項目	担当機関	所要経費
(1) 遺伝子多型情報の整備に関する研究 マイクロサテライトマーカー多型情報の整備に関する研究	(財)東京都医学研究機構 東京都臨床医学総合研究所	97,924
マルチキャピラリーシーケンサーを用いた遺伝子多型の高速解析技術の開発	理化学研究所	37,389
遺伝子多型情報のデータベース構築	文部省国立遺伝学研究所 生物遺伝資源情報総合センター	25,898
2) 遺伝子多型情報を基盤とする新しい実験用マウス系統の樹立とそれらを用いた遺伝子機能解析システムの開発に関する研究 新しいコンソミック系統の樹立に関する研究	文部省国立遺伝学研究所 系統生物研究センター	153,130
コンソミック系統を用いた高次機能遺伝子の解析システムの開発	文部省国立遺伝学研究所 系統生物研究センター	54,591
多因子で制御される生体機能解析のためのスピードコンジェニックマウス系統の開発	理化学研究所ゲノム科学総合研究センター	56,857
(3) 日本固有の実験用マウス系統の BAC ゲノムライブラリーの構築とその応用に関する研究 日本固有の実験用マウス系統の BAC ゲノムライブラリーの構築に関する研究	熊本大学発生医学研究センター	71,543
BAC トランスジェネシスによる BAC マウス個体ライブラリーの作製	熊本大学発生医学研究センター	39,070
(4) マウス亜種間多型に基づいた遺伝子発現制御機構の解析 染色体高次機能を介した遺伝子発現制御機構に関する研究	千葉大学大学院医学研究科	36,236
合 計		572,638

「ゲノム比較と系統的相互作用解析に基づく遺伝子・分子ネットワークの解明」

研究期間：第 期 平成 10 年度～平成 12 年度

研究代表者：京都大学化学研究所教授 金久 實

1. 研究の概要及び目標

本研究では、ゲノムシーケンシングが明らかにする全遺伝子のデータ（生命システムを構成する部品のカタログ情報）と、系統的相互作用解析の実験データ（部品間のつながりの情報）を、新しい情報技術で融合することにより、ゲノムから生命システムを再構築する方法論を確立し、その応用の可能性を探ることを目的とする。とくに、酵母、らん藻、枯草菌、線虫等の生物種でマイクロアレイによる発現プロファイル解析を行い、また酵母については 2 ハイブリッドシステムと質量分析によるタンパク質間相互作用データも加え、細胞における様々な分子間相互作用ネットワークを明らかにする。これらの解析を通して、ゲノムからネットワークへの情報構築原理解明を目指し、同時に全塩基配列が決定されたゲノムに多数残っている未知遺伝子について、系統的機能予測を行う。本研究の成果は、各ゲノムの再アノテーションデータベース、発現情報データベース、二項関係データベースとして、開発された情報技術とともに公開する。

2. 研究成果の概要

本研究の対象となるネットワークとして、遺伝子間の間接的な相互作用を反映した転写制御ネットワーク、タンパク質間の直接的な相互作用が中心であるシグナル伝達ネットワーク、タンパク質だけでなく低分子も含めた分子間相互作用として物質変換ネットワーク、の 3 つをとりあげている。便宜上、それぞれを枯草菌と線虫、酵母、らん藻の実験を行うチームの研究項目としているが、これらのネットワークはいずれも不可分の関係にあり、実験データはすべての研究項目で共有して研究を行っている。これまでの研究成果の概要は以下の通りである。

- (1) 転写制御ネットワークに関しては、枯草菌のマイクロアレイ実験技術を確立し、転写制御タンパク質の系統的解析を開始できる状況となった。またこれまでの文献情報から枯草菌の転写因子・プロモーターデータベースを構築し、インターネットで公開した。
- (2) シグナル伝達ネットワークの情報技術に関しては、コンパウンドグラフによる知識表現と機能連鎖による推論機構を演繹データベースに実装した。また、遺伝子ネットワーク解析ソフトウェア GENAS を開発し、データマイニング技術により遺伝子間の関係を解析する方法を実装した。
- (3) 実験的には、酵母の全遺伝子をのせたマイクロアレイ作成と破壊株作成の実験プロトコルを確立し、100 以上の発現プロファイルデータを収集した。2 ハイブリッドスクリーニングでは、4550 種類のタンパク質間相互作用を同定した。また 2 次元ゲル電気泳動と質量分析により、タンパク質リン酸化を網羅的に解析するシステム作りを開始した。
- (4) 物質変換ネットワークに関しては、「らん藻 DNA チップコンソーシアム」を組織し、国内の主ならん藻研究者との共同研究の下にマイクロアレイ解析を行い、既に 100 近くの発現プロファイルデータを、新規に作成した発現情報データベースに登録した。また、グラフアルゴリズムに基づくネットワーク予測の方法を開発し、新しいネットワークの同定と同時に、らん藻ゲノムの再アノテーションも行っている。
- (5) 本研究全体の共通基盤として、マイクロアレイ作成に関する技術を確立し、とくにらん藻マイクロアレイの大量安定供給システムを確立した。また、本研究プロジェクト内で発現情報データベースと解析システムを共用できる体制を確立した。解析システムの部分は一般にも公開している。

3. 評価の概要

本研究課題ではゲノム塩基配列解析成果を利用して、配列情報から転写され翻訳によって生合成されるタンパク質間の相互作用の集大成としての細胞システムの構築原理を解明する目的のために、枯草菌、酵母、らん藻および線虫といった塩基配列解析が終了した生物種を材料に使うて転写制御ネットワークやシグナル伝達ネットワークの解明とこれらのネットワーク再構築の情報科学研究が試みられた。

ゲノム塩基配列にはすべての遺伝現象の基本情報が含まれており、この情報をいかに解読するかがポストゲノムとよばれる学問分野の主課題のひとつである。しかし、従来ともすればゲノム塩基配列情報は単に個々の遺伝子の情報探索に利用されるのみで、せつかくの情報源が系統的に利用されず、例えば生物種個々の遺伝学的個性を規定する因子として遺伝子をバルクとして捕らえ相互作用系として解析する視点が欠けていた。本研究課題はマイクロアレーを利用して遺伝子間相互作用データを実験的証左として用い情報科学的解析手法でこれらデータを解析することで目的を達成しようとしており、その成果はポストゲノムのひとつの規範となるものであり、本課題の責任は大きい。

開始から約2年半を経て本研究課題に含まれる12個の小課題はそれぞれ与えられた目標を達成できつつあるのだろうか。本研究課題の基本ツールとなるマイクロアレー技術は対象とした生物種でほぼ確立されたといえよう。特に枯草菌における系の確立は今後多くの塩基配列データが予測される微生物への応用が期待できる。また、酵母における2-ハイブリッド系の確立も特筆される成果であり、今後他の生物種への応用も含め更なるデータの蓄積を期待したい。らん藻は課題提起時には予定されていなかった生物種であるが、わが国で全塩基配列が決定された、植物の基本生活要素である光合成系を有する小ゲノムサイズ生物であることから、これを本課題が目的とする遺伝子ネットワーク解明の対象に選んだことは肯定できる。

問題点としては各小課題の成果が本課題の表看板である遺伝子ネットワークの系統的解明に向けられるのかという点があげられる。最初にも述べたように本課題では個別のデータを多数出すことを期待してはいない。それらを統合して生物がもつ遺伝子ネットワークを解明し、細胞あるいはその上位の個体形成への寄与を考察することに全小課題担当者が集中しなくてはいけない。そのためには後半期間においては、ひとつの方策として、対象をらん藻に絞り、予算配分をここに集中して本課題が狙う遺伝子ネットワークの情報科学的解明を達成することはできないであろうか。また、後半期間では情報科学への取り組みの強化が望まれる。私企業が今後活路を拓くべきひとつの分野であるのでぜひともお願いしたい。

(参考1) 研究成果の発表等

	原著論文による発表	左以外の紙上発表	口頭発表等	計
国内	5件(1件)	26件(3件)	57件(2件)	88件(6件)
国際	36件(6件)	3件(0件)	31件(2件)	70件(8件)
計	41件(7件)	29件(3件)	88件(4件)	158件(14件)

()内は投稿中のもので内数。

(参考2)

第 期移行の考え方(第 期を計画する場合)

「ゲノム比較と系統的相互作用解析に基づく遺伝子・分子ネットワークの解明」

第 期研究		第 期研究
1. ネットワーク階層性の原理解明: 転写制御ネットワークに関する研究		1. ネットワーク階層性の原理解明: 転写制御ネットワークに関する研究
(1) 転写因子予測とプロモーター予測に関する研究	(継続)	(1) 転写因子予測とプロモーター予測に関する研究
(2) 枯草菌の遺伝子間相互作用に関する実験研究	(継続)	(2) 枯草菌の遺伝子間相互作用に関する実験研究
(3) 線虫の遺伝子間相互作用に関する実験研究	(継続)	(3) 線虫の遺伝子間相互作用に関する実験研究
2. ネットワーク共通性と多様性の原理解明: シグナル伝達ネットワークに関する研究	(継続)	2. ネットワーク共通性と多様性の原理解明: シグナル伝達ネットワークに関する研究
(1) 最適なネットワークを演繹的に再構築する情報処理技術に関する研究	(継続)	(1) 最適なネットワークを演繹的に再構築する情報処理技術に関する研究
(2) 酵母のネットワーク関連遺伝子群に関する研究	(継続)	(2) 酵母のネットワーク関連遺伝子群に関する研究
(3) 酵母の遺伝子間相互作用に関する実験研究	(継続)	(3) 酵母の遺伝子間相互作用に関する実験研究
(4) 酵母のタンパク質間相互作用に関する実験研究	(継続)	(4) 酵母のタンパク質間相互作用に関する実験研究
(5) タンパク質のリン酸化ネットワークに関する実験研究	(継続)	(5) タンパク質のリン酸化ネットワークに関する実験研究
3. 遺伝情報と物質情報との関連に係る原理解明: 物質変換ネットワークに関する研究	(新規)	3. 遺伝情報と物質情報との関連に係る原理解明: 物質変換ネットワークに関する研究
(1) ネットワーク再構築に関する情報科学研究及び実験研究	(継続)	(1) らん藻のネットワーク再構築に関する情報科学研究及び実験研究
(2) 発現プロフィール解析の代謝・排出への応用研究	(継続)	(2) 大腸菌の遺伝子間相互作用に関する実験研究
(3) 発現プロフィール解析の代謝・排出への応用研究	(継続)	(3) 発現プロフィール解析の代謝・排出への応用研究
4. 遺伝子・分子ネットワーク解明のための基盤技術開発	(終了)	4. 遺伝子・分子ネットワーク解明のための基盤技術開発
(1) マイクロアレイの解析技術開発に関する研究		(1) マイクロアレイの解析技術開発に関する研究
(2) 発現パターン情報のデータベース化		

(参考3)

第 期研究における所要経費

「ゲノム比較と系統的相互作用解析に基づく遺伝子・分子ネットワークの解明」

(単位：千円)

研究項目	担当機関	所要経費
1. ネットワーク階層性の原理解明： 転写制御ネットワークに関する研究		
(1) 転写因子予測とプロモーター予測に関する研究	東京大学医科学研究所	19,058
(2) 枯草菌の遺伝子間相互作用に関する実験研究	福山大学工学部	85,372
(3) 線虫の遺伝子間相互作用に関する実験研究	文部省国立遺伝学研究所	41,551
2. ネットワーク共通性と多様性の原理解明： シグナル伝達ネットワークに関する研究		
(1) 最適なネットワークを演繹的に再構築する情報処理技術に関する研究	東京大学医科学研究所	28,697
(2) 酵母のネットワーク関連遺伝子群に関する研究	東京大学医科学研究所	33,156
(3) 酵母の遺伝子間相互作用に関する実験研究	九州大学大学院農学研究院	77,979
(4) 酵母のタンパク質間相互作用に関する実験研究	金沢大学がん研究所	50,220
(5) タンパク質のリン酸化ネットワークに関する実験研究	理化学研究所播磨研究所	35,867
3. 遺伝情報と物質情報との関連に係る原理解明： 物質変換ネットワークに関する研究		
(1) ネットワーク再構築に関する情報科学研究及び実験研究	京都大学化学研究所	113,949
(2) 発現プロファイル解析の代謝・排出への応用研究	グラクソ・ウエルカム株式会社	34,038
4. 遺伝子・分子ネットワーク解明のための基盤技術開発		
(1) マイクロアレイの解析技術開発に関する研究	宝酒造株式会社バイオ研究所	158,926
(2) 発現パターン情報のデータベース化	日本 SGI 株式会社	49,588
5. 研究管理		21,029
合 計		749,430

ゲノムフロンティア開拓研究推進制度中間評価結果

第 期 平成 10 年度～平成 12 年度

< 研究課題名 >

1. ヒト完全長 cDNA クローンの単離とそのバンク化及びそれらを用いた多型マーカー開発並びに発現情報解析のための方法の確立
2. マウス遺伝子多型情報に基づいた遺伝子機能解析システムの開発
3. ゲノム比較と系統的相互作用解析に基づく遺伝子・分子ネットワークの解明

< 総合評価 >

評価項目	評価	研究課題番号		
		1	2	3
総合評価	a : 非常に優れた研究であった	0	0	0
	b : 優れた研究であった	6	6	6
	c : 優れた研究ではなかった	0	0	0
今後の研究の進め方	a : 研究を継続すべきである	3	0	2
	b : 研究内容を再編成して継続すべきである	3	6	4
	c : 研究を終了すべきである	0	0	0

< 全体評価 >

1. 研究目標について				
(1) 目的・目標の適切さ	a : 適切である	2	3	4
	b : 見直しが必要である	4	3	2
	a : 国際的に見て研究が高い基準にある	6	6	6
	b : 国際的に見て研究が高い基準にない	0	0	0
(2) これまでの研究目標の達成度	a : 十分に達成した	0	0	1
	b : 概ね達成した	6	6	5
	c : 達成しなかった	0	0	0
(3) 研究代表者の指導性	a : 指導性が発揮された	3	5	5
	b : 指導性が発揮されなかった	2	1	1
(4) 課題全体と研究サブテーマにおける目的及び目標との整合性	a : 整合性があった	4	6	6
	b : 整合性に乏しかった	2	0	0
2. 研究成果について				
(1) 研究成果の価値	a : 科学的な観点から判断して高い	6	6	6
	b : 科学的な観点から判断して乏しい	0	0	0
(2) 研究成果の波及効果及び発展性	a : 期待できる	6	6	6
	b : 期待できない	0	0	0
(3) 研究成果の情報発信	a : 情報発信が十分になされている	3	3	5
	b : 情報発信が十分になされていない	3	3	1

科学技術振興調整費ゲノムフロンティア開拓研究推進制度
中間評価の進め方

1. スケジュール

年 月	項 目
平成 12 年 8 月下旬	研究代表者及び中核機関へ評価資料作成依頼
10 月 25 日	評価資料提出期限 中間評価取りまとめ担当委員へ資料送付
11 月 17 日	ゲノム科学委員会開催 ・研究代表者ヒアリング ・研究課題全体の評価
12 月上旬	評価報告書作成、委員長了承
12 月 14 日	科学技術会議政策委員会報告

2. 中間評価の流れ

(1) 課題名(評価担当委員)

- ・ヒト完全長 cDNA クローンの単離とそのバンク化及びそれらを用いた多型マーカー開発並びに発現情報解析のための方法の確立

(笹月委員、辻委員)

- ・マウス遺伝子多型情報に基づいた遺伝子機能解析システムの開発

(小笠原委員、小原委員)

- ・ゲノム比較と系統的相互作用解析に基づく遺伝子・分子ネットワークの解明

(五條堀委員、佐々木委員)

(2) 事前評価配付資料

- ・研究実施計画
- ・中間評価資料(自己評価表・研究成果の発表等に関する資料・今後の考え方等)

(3) 事前評価

- ・(2)の評価資料をもとに各研究項目毎にコメント及び評価を記入
- ・評価資料をもとにした研究課題全体の状況把握

(4) ゲノム科学委員会

- ・研究代表者からの説明
- ・質疑
- ・評価担当委員からの事前評価報告
- ・研究課題全体の目標の達成度、今後の推進方策等検討・評価分析

(5) 中間評価報告書(案)作成

- ・(4)の議論を踏まえ、委員長、評価取りまとめ担当委員及び事務局で中間評価報告書を作成。ゲノム科学委員会委員及び委員長への報告書案送付、了承。

(6) 政策委員会

- ・ゲノム科学委員会の中間評価結果報告

ゲノムフロンティ開拓研究推進制度中間評価項目

総合評価	
総合評価	a : 非常に優れた研究であった b : 優れた研究であった c : 優れた研究ではなかった
今後の研究の進め方	a : 研究を継続すべきである b : 研究内容を再編成して継続すべきである c : 研究を終了すべきである

全体評価	
1. 研究目標について	
(1) 目的・目標の適切さ	a : 適切である b : 見直しが必要である 国際的に見て研究が高い基準に a : ある b : ない
(2) これまでの研究目標の達成度	a : 十分に達成した b : 概ね達成した c : 達成しなかった
(3) 研究代表者の指導性	a : 指導性が発揮された b : 指導性が発揮されなかった
(4) 課題全体と研究サブテーマにおける目的及び目標との整合性	a : 整合性があった b : 整合性に乏しかった
2. 研究成果について	
(1) 研究成果の価値	科学的な観点から判断して a : 高い b : 乏しい
(2) 研究成果の波及効果及び発展性	a : 期待できる b : 期待できない
(3) 研究成果の情報発信	a : 情報発信が十分になされている b : 情報発信が十分になされていない

科学技術会議ライフサイエンス部会ゲノム科学委員会委員

(委員長)	榊 佳之	東京大学医科学研究所教授
(委員)	伊藤 菁莪	協和発酵工業(株)取締役研究本部長
	小笠原直毅	奈良先端科学技術大学院大学教授
	勝木 元也	東京大学医科学研究所教授
	金久 實	京都大学化学研究所教授
	五條堀 孝	国立遺伝学研究所教授
	小原 雄治	国立遺伝学研究所教授
	佐々木卓治	農業生物資源研究所上席研究官
	笹月 健彦	九州大学生体防御医学研究所教授
	高木 利久	東京大学医科学研究所教授
	辻 省次	新潟大学脳研究所教授
	中村 祐輔	東京大学医科学研究所教授
	林崎 良英	理化学研究所主任研究員
	廣橋 説雄	国立がんセンター研究所長
	本田 皓一	生命工学工業技術研究所分子生物部長
	横山 茂之	東京大学理学部教授