

評価項目: I-3 最高水準の研究基盤の整備・共用・利用研究の推進
(5) ライフサイエンス基盤研究

横浜研究所 ライフサイエンス基盤研究領域事業

平成23年6月17日
横浜研究所 所長 大熊 健司

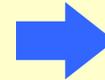
ライフサイエンス基盤研究の第Ⅱ期中期計画における目標

我が国の国際的優位性の確保に向けて、内外の研究機関等との有機的な連携により、階層横断的な解析等に不可欠な最先端の共通基盤の提供を目指し、

オミックス基盤研究領域(OSC)では、

(目標)

ゲノム情報、遺伝子発現、タンパク相互作用等の階層横断型で解明し、細胞の生理状態を統合的理解を目指す。そのために、細胞内分子ネットワークを描き出す解析システム「ライフサイエンスアクセラレーター(LSA)」を開発し、利用・普及を推進する。



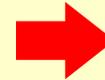
(中期計画:開発と普及)

- LSAを目指し、構成する要素技術の開発
 - ・開発された技術を系統なシステムとして構築
- 次世代要素技術として機能性RNAの探索
- LSAを利用した遺伝子発現ネットワークの解明
- LSAの利用促進、普及促進と技術導入

生命分子システム基盤研究領域(SSBC)では、

(目標)

タンパク質、DNA、RNA、糖、脂質等の分子によって構成される生命分子システムの機能が試験管内及び計算機内に再現するための研究基盤の整備並びに研究基盤の内外の研究機関等への提供、成果移転を行う。



(中期計画:整備・共用の推進)

- シームレスな構造解析パイプラインの整備
- ライフサイエンス研究者への提供

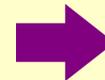
(中期計画:利用研究の推進)

- 生命分子システムの試験管内における再現
- 理研内外との連携による重要疾患の生命分子システム解析
- 時空間的構造解析、生命機能のシミュレーション技術の開発
- 新規分子機能解析研究
- 次世代NMR技術の開発

生命情報基盤研究部門(BASE)では、

(目標)

ライフサイエンス分野で生産される膨大なデータを統合的に整理・解析し、より高度な科学的発見を戦略的に生み出すためのバイオインフォマティクス研究を推進することで、生命の総合的な理解を深める



(中期計画)

- 生命科学研究に役立つインフォマティクス技術、データ統合化技術の開発
- データベース基盤の外部利用者への開放
- 網羅的実験データを統合的に解析する研究

評価項目：I-3 最高水準の研究基盤の整備・共用・利用研究の推進
(5) ライフサイエンス基盤研究

横浜研究所 ライフサイエンス基盤研究 オミックス基盤研究領域 (領域長 林崎良英)



○細胞・生命の統合的な理解のために、

1. 海外のまねではない、新しい研究法・分野を開拓する。

2. 研究分野において独自の技術を開発し、データに基づいた解析を行う。

3. 独自のマネージメントシステムを採用し、効率的な運営を行う。(マトリックスシステムによる、柔軟な運営)

【例】(米) ヒトゲノム解析 ⇄ (OSC) トランスクリプトーム解析
\$1,000ゲノム ⇄ SmartAmp法

Step1: 要素技術開発
Step2: DNA→RNA→分子ネットワークと階層横断的なデータ解析
Step3: データベース構築
※要素技術: CAGE法、シーケンス技術、バイオインフォマティクスなど

中期計画 : 「ライフサイエンスアクセラレーター(LSA)」の開発、利用、普及を推進する。

オミックス基盤研究領域 第2期中期計画 ロードマップ

中期計画	H20	H21	H22	H23	H24
(ア)開発・整備の推進 (LSAの構築)					
LSAの構築 ○細胞内分子ネットワークを描き出すための要素技術を開発し、系統的解析システムとして構築	・LSA要素技術である独自プロモーター活性解析法(CAGE法)の高度化。	・CAGE法の少数細胞での解析に向けた高度化とともに得られた一次情報を定量化する情報技術の開発。	・分化を制御するキー因子の抽出技術の開発。	← ・解析精度を向上するため、プロモーター活性の定量化技術の開発 →	← ・系統的システムとしての構築 →
次世代の要素技術の開発 ○機能性RNAなどの分子機構やネットワークの構築	・機能性RNAの探索システムの確立。	・遺伝子発現制御に関与する機能性RNAの探索。	・遺伝子発現制御に関与する機能性RNAの探索	← ・引き続き、LSA解析の拡張と充実のため、機能性RNAの探索 →	
(イ)利用研究及び普及の推進 (LSAを用いた研究と、LSAの利用普及)					
LSAを用いた研究 ○網羅的解析による遺伝子発現ネットワークの解明	・白血病細胞株内分子ネットワークを解析し、基礎的データベースを構築する。	・各種細胞内での分子ネットワークを解析し、基礎的データベースを構築する。	・免疫細胞/幹細胞を含むあらゆる種類のサンプルを収集。分子ネットワークの解析を開始。	← ・引き続き医療に重要な癌・免疫系・脳・万能(ES、iPS)細胞などの解析 →	← ・ネットワーク解析結果を基に分子を調整することで細胞を変化させ、解析手法の信頼性を確認する。 →
外部への技術支援業務 ○遺伝子発現ネットワークの解明に資する最先端の要素技術の提供及び普及	・支援体制の整備に着手。	・解析手法等の標準化と所内研究者のニーズ調査 ・外部機関への支援のための調査	・技術支援の実施 ・技術や解析手法の標準化 ・シーケンサー利用技術講習会の実施	← ・技術支援システムとメニューの充実 →	← ・引き続き、支援体制の整備拡充(最新機器の導入と利用技術開発) →
ゲノム機能情報集中解析 (ゲノムネットワークプロジェクトの完了)	シーケンサー利用技術開発 ・複数サンプルを一度に解析する技術の開発 ・データ解析に必要な情報を効率的に抽出し解析する技術の開発	シーケンサー利用技術開発 ・一分子シーケンスでCAGE法を行う技術の開発 ・微量サンプルからCAGE法を行う技術の開発 ・得られた一次情報を、専門的な解析を必要としない形式で表示するシステムの開発	シーケンサー利用技術開発 ・一分子シーケンスでCAGE法を行う技術の開発 ・微量サンプルからCAGE法を行う技術の開発 ・得られた一次情報を、専門的な解析を必要としない形式で表示するシステムの開発	← ・微量サンプルから、一分子シーケンスでCAGE法を行う技術の開発。 →	← ・引き続き、シーケンス前処理(サンプル調製)、後処理技術(インフォマティクス)の開発 →

実現されること

LSAを完成し、技術支援の全国展開が実施されることで、

1. 細胞の分化状態・生理状態を計測し、自在に制御するための基盤が構築される
2. 新しいRNAの制御ネットワーク・生理機能の理解が深まる
3. LSAを完成し技術支援の全国展開が実施される。

成果一覧



平成22年度計画	計画に基づく成果	想定外の成果 (計画を上回る成果／中期計画外の成果)
(ア)開発・整備の推進		
<p>平成22年度は、LSAの要素技術を活用して獲得した、細胞分化に伴って変化する遺伝子発現制御ネットワークや細胞の安定状態の維持・変化に関する転写因子の各種データを基に、分化を制御するカギとなる因子の抽出技術の開発を継続する。さらに、抽出した因子の動きを変化させることで、細胞の分化状態を意図的に変化させる技術の開発に着手する。</p>	<p>○細胞分化を制御するキー因子を定量的に抽出する技術として、特定の遺伝子をノックダウンした後CAGE法を行う解析法を開発し、ヒト免疫細胞の分化に重要な転写因子のより詳細な遺伝子発現制御ネットワークを描くことに成功した。</p>	<p>○iPS細胞の万能性を維持する重要な因子を発見した。 ○蓄積されたデータから、ヒト繊維芽細胞をヒト単球細胞に、iPS細胞を経由することなく、直接分化させる因子を発見した。</p>
<p>また、新たにヒトの各種免疫細胞(T細胞、樹状細胞等)やiPS細胞等の幹細胞を対象とした、遺伝子発現制御ネットワークの解析に着手する。</p>	<p>○国内外の75研究室を招聘して国際コンソーシアムを編成し、ヒトおよびマウスの免疫細胞や幹細胞を含む1,379サンプルを収集、deep CAGE法を使った遺伝子発現制御ネットワーク解析を開始した。</p>	
<p>さらに、遺伝子発現制御やその他多くの生理機能に関する機能性RNAの探索を継続する。</p>	<p>○機能性RNAの探索を継続し、RNA干渉のメカニズムを解明した。 1) ヒトmiRNAのDICER1による生成メカニズムを発見 2) miRNA機能を抑制するための修飾メカニズムを発見 3) AGOタンパク質がどのようなmiRNAに結合するかの特定に成功</p>	<p>○miRNA以外の短鎖RNAがAGOと結合することを世界で初めて発見した。 ○男性ホルモン、アンドロゲンにより誘発されるmiRNA(miR-148a)がヒト前立腺がんの進行に関与する可能性を示した。 ○「大量の非タンパクコードRNAの発見」が、サイエンス誌が発表した「過去10年間で進展した世界の科学系研究分野トップ10」に選ばれた。</p>
(イ)利用研究及び普及の推進		
<p>i) LSAの利用と普及 平成22年度は、LSA開発のために整備・構築してきた最先端技術や解析手法の標準化と理化学研究所内外へのLSAの提供を継続する。さらに、LSA利用技術の普及を目的としたシーケンサー利用技術講習会を開催する。</p>	<p>○22年度は、技術支援を73件実施し、前年度の80%増の実績となった。 ○LSA技術普及のため、シーケンス利用技術講習会を3回実施し、のべ96名の参加者が理研内外より集まった。さらにインターネットライブ配信を実施し、視聴者は1,438人にのぼり、非常に好評であった。</p>	<p>○理研の技術を提供し、企業の研究を達成することを目的とした企業連携活動を開始した。予想以上に多くの企業(製薬企業など5社)との活動が立ち上がった。 ○LSA技術のひとつであるSmartAmp技術を応用して新型インフルエンザウィルス検出キットを開発し、ベンチャー企業へ提供した。その後、同法は予想以上に短期間(5カ月)で体外診断用医薬品の承認を得た。</p>
<p>ii)シーケンサー利用技術開発 平成22年度は、前処理技術として、微量サンプルしか取得できず、これまで解析できなかった少量の細胞・組織の解析を実現する技術開発に着手する。 後処理技術においては、得られた一次情報を、専門的な情報解析を必要としない理解しやすい形式で表示するシステムの開発に着手する。</p>	<p>○独自技術CAGE法を一分子シーケンサーに適用し、最も正確な定量性を可能にする遺伝子発現解析技術を開発した。 ○微量サンプルの解析のため、10ナノグラムのRNAから遺伝子の発現解析ができるnanoCAGE法の開発に成功した。また、転写開始点とRNAを対応させるCAGEscan法を開発した。 ○多くの試料を同時に解析するバーコーディング技術を開発し、これを短鎖RNAの解析に応用した。 ○シーケンス解析データの質を容易かつ汎用的にチェックできる技術(SMAStat)を開発した。全てのシーケンサーに適用できる為、データの相互比較を可能にした。</p>	<p>○シーケンサー利用技術の開発成果をSOPとして整備し、解析パイプラインのデータ品質を向上させた。構築した管理システムは、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析事業分野で日本初となる、ISO9001認証を取得した。</p>

特筆すべき業績など

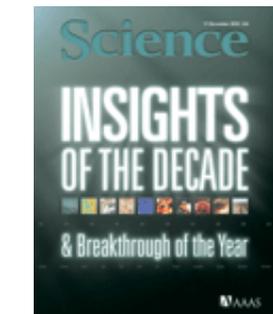
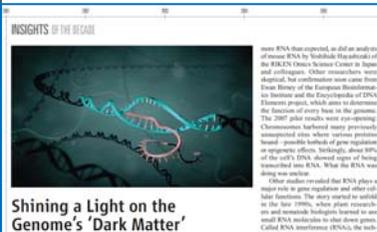


【ライフサイエンスアクセラレーター(LSA)の構築】

世界の過去10年で進展した研究トップ10に入る

■ 「大量の非タンパクコードRNAの発見」が、サイエンス誌発表の過去10年間で進展した科学系研究分野トップ10で、紹介された。

■ 非タンパクコードRNAを含む細胞内制御解明を目指す新たな研究領域を創出。

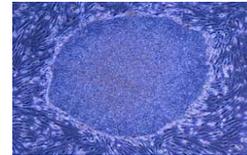


Science 330: 1614 (2010)

iPS細胞の万能性を維持する重要な因子を発見

■ iPS細胞の万能性を維持する重要因子(Ccl2、LIF)を同定。

■ 万能細胞のメカニズム解明に寄与する成果。



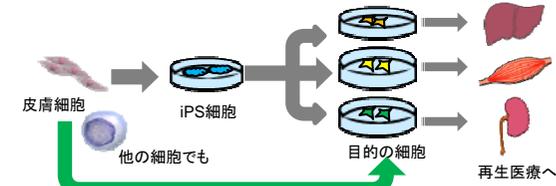
iPS細胞

Hasegawa Y. et al., *Stem cell*. In press (2011)

繊維芽細胞から単球細胞へ直接分化させる因子を発見

■ ヒト繊維芽細胞からヒト単球細胞へ、iPS細胞を経由することなく、直接分化させる因子を同定。

■ 再生医療の進展に寄与する成果。



次世代シーケンサーを使って
選び出した遺伝子を入れる

【LSAの構築 : 機能性RNAの探索】

ヒト前立腺がんの進行に 関与するmiRNAを発見

■ 短鎖RNAのシーケンスを実施し、男性ホルモンにより誘発さmiRNA「miR-148a」が、ヒト前立腺がん細胞の増殖を促すことを発見。

■ ヒト前立腺がんの治療に寄与する成果となった。

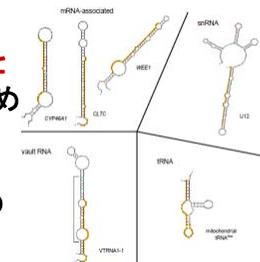
Murata T. et al., *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 13:356-361 (2010)

RNA干渉の新しい メカニズムを発見

■ miRNA以外の短鎖RNAがAGOタンパク質と結合することを世界で初めて解明。

■ RNA干渉メカニズムの解明に寄与する成果。

Burroughs A. et al., *RNA Biology*. 8:158-177 (2011)



AGOが結合する
様々なnon-miRNA

特筆すべき業績など



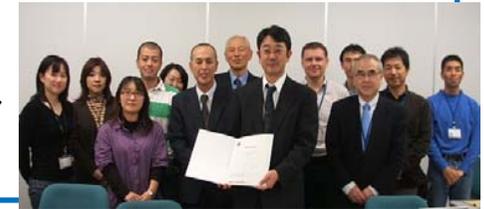
【LSAの利用と普及】

製薬企業など5社との企業連携活動開始

- **理研の技術を提供し**、企業の研究を達成することを目的とした企業連携活動を開始した。
- 予想以上に多くの企業（製薬企業など**5社**）との活動が立ち上がった。
- 研究資金は、企業が全額負担。

遺伝子解析基盤が日本初のISO9001認証を取得

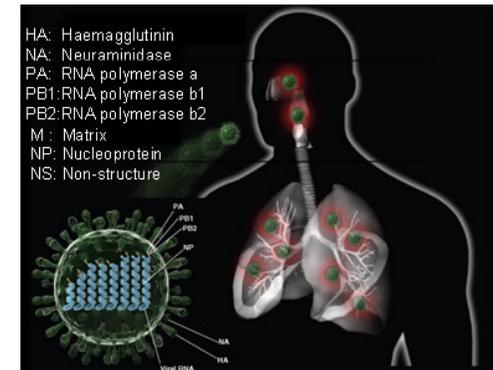
- 遺伝子解析基盤が**ISO9001認証を取得**。
次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析事業分野では**日本初**。
- シーケンサー利用技術の開発成果をSOPとして整備し、解析パイプラインのデータ品質を向上。
- セルイノベーションプロジェクトの次世代シーケンス拠点として、活動を継続。
- 平成22年度の技術支援実績は、73件（前年より**80%増**）。



【外部の要請に答えた研究課題（計画外）】

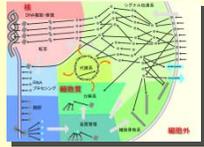
新型インフルエンザの簡易検出法を開発（SmartAmp法）

- 独自技術の遺伝子簡易検出法SmartAmp法を応用し、新型インフルエンザウイルス（インフルエンザA(H1N1)pdm）を迅速に検出する技術を開発。
- 厚生労働省より、**保険衛生上必要性が高い技術**と判断され、通常約2年かかる**体外診断用医薬品の承認を、5カ月で取得**。
- 国立国際医療センターや東金病院などの協力を得て、開発した迅速検出キットの**臨床研究を実施**。
- ベンチャー企業へ技術を移転。



評価項目：I-3 最高水準の研究基盤の整備・共用・利用研究の推進
(5) ライフサイエンス基盤研究

横浜研究所
ライフサイエンス基盤研究
生命分子システム基盤研究領域
(領域長 横山茂之)



生命は、タンパク質、DNA、RNA、糖、脂質等の分子によって構成される生命分子システム
 多種類の構成分子を調製・解析する新技術 → システム全体の立体構造レベルでの解明

中期計画：
 「ライフサイエンス研究者に必須の研究基盤の整備と内外の研究機関等への提供、成果移転。生命分子間の相互作用を原子レベルで解明するとともに、複合体や膜タンパク質の合成技術等を発展させ、複雑なヒトの生命分子システムを試験管内で再構成し、メカニズムのより深い理解や医療・産業・環境等の分野への貢献につなげる。」

SSBC 第2期中期計画 ロードマップ

中期計画「達成すべき成果」	H22	H23	H24
(ア) 整備・共用の推進			
○シームレスな立体構造解析パイプラインの高度化、X線結晶構造解析ラボの整備、高度化 ○技術基盤を理研内外のライフサイエンス研究者に提供	<ul style="list-style-type: none"> ・NMRとX線結晶構造解析を併用する解析技術開発 ・低分子等との相互作用及び複合体構造の解析基盤構築 ・NMR、X線結晶構造解析による低分子化合物スクリーニング技術開発 ・立体構造解析パイプライン等の共用推進(規模の拡大と共用形態の多様化) 	<ul style="list-style-type: none"> ← 立体構造・相互作用・複合体解析の標準化とハイスループット化 ← NMR/X線ラボの一体的運用による高度化 ← 立体構造解析パイプライン等の共用推進(規模の拡大と共用形態の多様化) 	<ul style="list-style-type: none"> → NMR/X線ラボの共用化
(イ) 利用研究の推進			
○生命の根幹となる分子システム(遺伝システムおよび細胞システム)の解明と、生命分子システムを試験管内に再現可能であることを実証する。	<ul style="list-style-type: none"> ・構造・機能解析およびシステム再現のためのタンパク質とその「機能複合体」の大規模調製 ・タンパク質単体および機能複合体の立体構造解析 ・立体構造に基づくシステム再現法の設計 	<ul style="list-style-type: none"> ← 構造・機能解析およびシステム再現のためのタンパク質とその「機能複合体」の大規模調製 ← 立体構造に基づく相互作用の解明 ← システム機能の再現 	
○理研内外との連携により、重要疾患(癌、感染症、神経疾患、免疫疾患、代謝疾患等)の生命分子システムの解析	<ul style="list-style-type: none"> ・重要疾患のメカニズムに関与するタンパク質とその「機能複合体」の大規模調製 ・タンパク質単体および複合体の立体構造解析 	<ul style="list-style-type: none"> ← 重要疾患のメカニズムに関与するタンパク質とその「機能複合体」の大規模調製 ← 複合体の立体構造解析と立体構造に基づく阻害剤の探索・設計 	
○生命分子システムの時空間的な構造機能解析の技術、生命機能のシミュレーション技術等の新規技術を開発 ○分子機能解析等の新規研究技術(非天然型構成要素の活用等)等の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・多成分よりなる機能複合体形成の基礎技術 ・小規模なシステムの再構成と機能解析 ・非天然塩基と非天然アミノ酸の利用技術の高度化 	<ul style="list-style-type: none"> ← 機能複合体によるシステム機能制限技術 ← より大規模なシステムの再構成と機能解析 ← 非天然塩基・アミノ酸を利用するシステム機能解析 	
○現在のNMR装置、NMR解析法を大幅に超えた次世代技術の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・¹⁷O核利用技術を用いた固体NMR計測が可能なレベルまで改良 ・酸化物系超伝導線材を利用したNMR装置の試作 	<ul style="list-style-type: none"> ← ¹⁷O核の固体NMR計測を可能にするために¹⁷O標識タンパク質の調製技術を高度化 ← 超1GHzNMR装置開発のための装置開発 	

システム機能の再現が可能であることの実証

↓

論理的設計と予測

↓

合理的な薬剤の探索と設計

成果一覧(1/2)



平成22年度計画	計画に基づく成果	想定外の成果 (計画を上回る成果／中期計画外の成果)
<p>②生命分子システム基盤研究 (ア)整備・共用の推進 i)立体構造解析パイプライン研究 平成22年度は、立体構造解析パイプライン(タンパク質試料の調製から、データ計測、立体構造解析、相互作用解析まで)を高度化するため、NMRとX線結晶構造解析を併用する解析技術を開発するとともに、低分子等との相互作用及び複合体構造の解析基盤を構築する。また、NMR、X線結晶構造解析により同一の目的タンパク質を解析することで、酵素活性等を制御する低分子化合物をスクリーニングする技術を開発する。</p> <p>(イ)利用研究の推進 i)生命分子システム研究 平成22年度は、分子システムを構成するタンパク質、DNA、RNA等の中から選択した重要分子を構成する高分子量複合体を大量調製するとともに、複数の機能状態の中から特定の機能状態を単離し、構造情報を解析する。</p> <p>ii)成果還元型生命分子システム研究 平成22年度は、理化学研究所内外の研究機関や企業等と、重要疾患(がん、感染症、免疫疾患、脳・神経疾患、メタボリックシンドローム等)に関連するタンパク質である重要タンパク質を対象とした共同研究を行う。立体構造が未知の重要タンパク質については、単体または複合体の試料を調製して結晶構造並びにその機能を解析し、立体構造が既知となった重要タンパク質については、その立体構造に適合して結合する化合物を探索する。さらに、がんと感染症に関連するタンパク質の結晶構造を決定するとともに、疾患機能の制御に資する複数の化合物を取得する。</p>	<p>(ア)整備・共用の推進 i)立体構造解析パイプライン研究 ○高分解能結晶が得られない場合のNMRを用いた構造解析技術や、NMRデータの援用によるX線結晶構造解析の精密化技術等のNMRとX線の併用解析技術を開発した。 ○低分子化合物との相互作用及び複合体構造解析を行うための多数検体・試料への対応システム等基盤整備を行い、低分子化合物のスクリーニングにおけるNMRとX線結晶構造解析の情報を効率的に組み合わせる解析手法等を開発した。 ○立体構造解析パイプラインの実証のために32件の共同研究を実施し、NMR施設の外部開放事業では19件の課題(成果占有課題を除く)を採択し、前年度からの継続案件を含め46件の課題に対する提供を実施した。</p> <p>(イ)利用研究の推進 i)生命分子システム研究 ○生命分子システムを構成する高分子量複合体について、改良・高度化した無細胞タンパク質合成法、培養細胞・酵母・大腸菌等の方法で大量調製し、転写・翻訳系ならびに細胞シグナル系の高分子量複合体については、複数の機能状態の中から特定の機能状態を単離し、構造情報の解析を実施した。</p> <p>ii)成果還元型生命分子システム研究 ○癌、感染症等の重要疾患に関わるタンパク質について、難易度の高い試料調製や適否判定を順調に進めた。</p>	<p>(ア)整備・共用の推進 i)立体構造解析パイプライン研究 ○京都大学エネルギー理工学研究所、広島大学へのNMR装置の一部移設を含む外部連携拠点構築を行うなど、地域的配慮等も考慮した基盤の展開、外部との連携協力を推進した(計画を上回る成果)。 ○創薬・医療技術基盤プログラム等において、立体構造解析パイプラインを応用した結果、民間企業が有望視する成果を出して、導出法の検討に入っており、医薬創出への着実な実現に貢献したことは高く評価出来る(中期計画外の成果)。</p> <p>(イ)利用研究の推進 i)生命分子システム研究 ○転写制御複合体、翻訳複合体、シグナル伝達複合体等についての結晶構造解析に成功し、重要な基本的メカニズムの解明に大きく貢献した(計画を上回る成果)。</p> <p>ii)成果還元型生命分子システム研究 ○立体構造に基づくスクリーニングや生化学的実験により複数の標的タンパク質の阻害剤候補取得に成功した(計画を上回る成果)。 ○がん等の疾患に関連するプロテインキナーゼ、エピジェネティクスの修飾、脱修飾酵素等について、立体構造解析に成功し、候補化合物との複合体の構造解析に基づき最適化を進めた(計画を上回る成果)。</p>

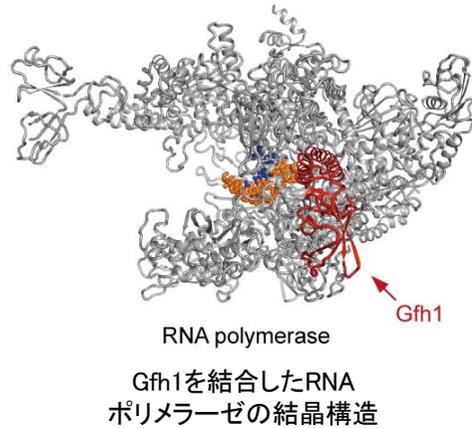
成果一覧(2/2)



平成22年度計画	計画に基づく成果	想定外の成果 (計画を上回る成果／中期計画外の成果)
<p>②生命分子システム基盤研究 (ア)整備・共用の推進 iii)生命分子システム技術研究 平成22年度は、無細胞タンパク質合成技術により、広範囲の機能状態を反映した試料調整を可能とする技術(複合体調製技術等)を高度化する。また、シグナル伝達等における小規模な分子システムを選択して、その再構成と機能を解析する。さらに、人工的な遺伝情報システムの構築を目指して、種々の遺伝過程(複製、転写、翻訳等)で適切に機能する人工塩基対を複製から転写、翻訳までシステムとして一体化するための要素技術を開発するとともに、タンパク質に新規特性を付与する非天然型アミノ酸を遺伝情報システムに大腸菌系、動物細胞系等多くの系で組み込みための核酸・酵素群を開発する。</p> <p>iv)次世代NMR技術研究 平成22年度は、¹⁷O核利用技術を固体NMR計測が可能レベルまで改良するとともに、NMR装置の高磁場化と高感度化(超伝導材料の利用技術等)を実現するための要素技術を開発する。</p>	<p>iii)生命分子システム技術研究 ○広範囲の機能状態を反映した試料調製を可能とする技術(複合体調製技術等)を高度化するため、無細胞タンパク質合成において複数シャペロンを組み合わせる技術の開発に成功した。 ○小規模なシステムとして、ヒト細胞シグナル伝達パスウェイ等を選択し、複合体の再構成と機能解析を実施するとともに、機能性複合体の調製を行う上での複数の問題点への対応に取り組んだ。 ○人工塩基対の要素技術として、特異的蛍光を活用したシステム中での人工塩基の挙動を解析する技術等の開発に成功した。 ○非天然型アミノ酸の導入技術として、有用官能基とタンパク質主鎖とを長いリンカーで接続し、性能を向上させる改良型酵素の開発に成功した。</p> <p>iv)次世代NMR技術研究 ○無細胞タンパク質合成系による安定同位体標識アミノ酸の効率と特異性の著しい向上を達成し、固体NMR計測に必要な量的・質的な条件を満たすレベルにまで¹⁷O標識タンパク質調製を引き上げることに成功した。 ○酸化物系高温超伝導線材を超1GHzNMR装置へ適用するための技術開発を実施した。</p>	<p>iii)生命分子システム技術研究 ○シグナル伝達下流タンパク質の活性化に関する動的な複合体を大量調製し、立体構造解析を可能とすることに成功した(計画を上回る成果)。 ○翻訳終結因子遺伝子をノックアウトする方法を発見・改良を重ねることで、<u>非天然型アミノ酸の導入効率をほぼ100%まで引き上げ、生産性を劇的に向上させた</u>(計画を上回る成果)。 ○株式会社プロテイン・エクスプレスとのライセンス契約のもと無細胞タンパク質合成試薬(RYTS it)を発売された。(中期計画外の成果)</p> <p>iv)次世代NMR技術研究 ○高温超伝導磁石に特有な電源通電方式に対応する独自の構成を持たせることにより超1GHzNMR装置に提供できるNMR検出器を世界で初めて開発した(計画を上回る成果)。</p>

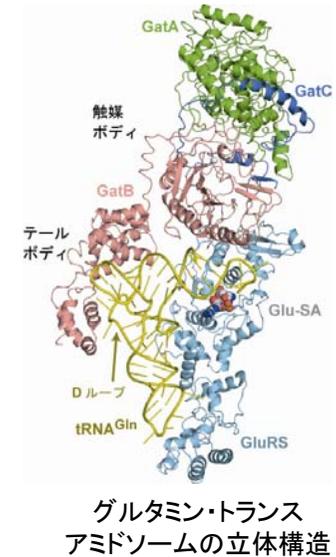
◆ 転写制御複合体の結晶構造解析による重要な基本的メカニズムの解明

- RNAポリメラーゼの構造変化やその制御機構についてはほとんど分かっていなかったが、RNAポリメラーゼとその働きを阻害する転写因子であるGfh1との複合体の結晶構造解析に成功。
- 転写伸長や、転写終結等の過程を示す、全く新規の構造状態を発見。
- Gfh1による転写阻害メカニズムを解明。
- 教科書を書き換えるほど重要な生物学の成果。



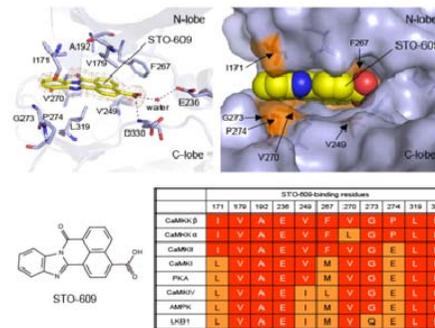
◆ 翻訳複合体の結晶構造解析による重要な基本的メカニズムの解明

- tRNA^{Gln}と GluRS, GatCABの3者が安定した巨大複合体『グルタミン・トランスアミドソーム』を形成することを発見。
- 生命のグルタミン獲得メカニズムを検証する基盤となる、巨大複体内酵素間でのダイナミックな基質tRNA^{Gln}の受け渡し機構を解明。
- 新機能アミノ酸のタンパク質導入技術基盤を提供。
- GatCABがピロリ菌などの病原菌の生育に欠かせない酵素であることから、新たな抗菌剤開発につながる重要な成果。



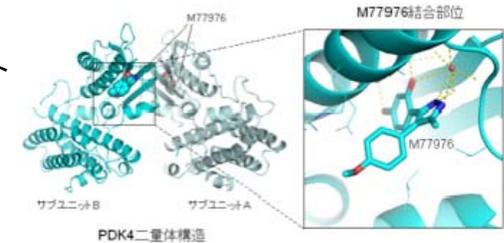
◆ 疾患に関連するプロテインキナーゼの立体構造の解析に成功し、候補化合物との複合体の構造解析に基づく最適化を可能に

- CaMKKβアイソフォームのキナーゼドメインと低分子のCaMKK阻害化合物STO-609の複合体の立体構造を決定し、この阻害化合物の結合様式を解明。
- 本構造に基づいた生化学的解析により、CaMKKβがSTO-609に高い選択性を示す構造基盤を解明。
- メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病等の治療剤開発への応用が期待される重要な成果。



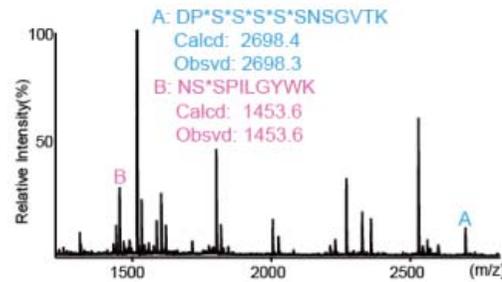
◆ 疾患に関連するプロテインキナーゼの立体構造の解析に成功し、候補化合物との複合体の構造解析に基づく最適化を可能に

- PDK4およびPDK4阻害化合物M77976の複合体の結晶構造決定に成功。
- M77976がPDK4のATP結合ポケットに直接結合し、PDK4の酵素活性を阻害する構造基盤を解明。
- M77976は、これまで知られている類縁化合物よりも、高い阻害効果を示すことを発見。
- PDK4の酵素活性を特異的に阻害することによって、肥満や糖尿病の治療へと繋がると期待される重要な成果。



◆ 翻訳終結因子遺伝子をノックアウトする方法を発見し、非天然型アミノ酸の導入効率をほぼ100%まで引き上げることに成功

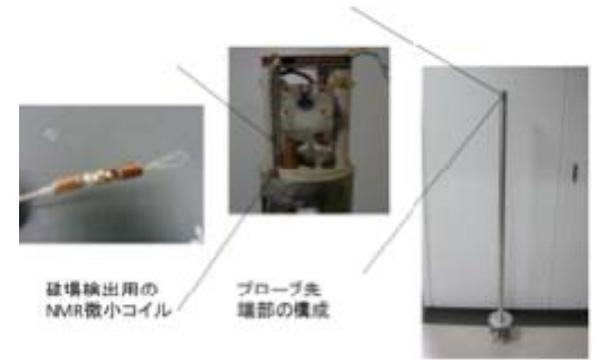
- 従前は不可能と考えられてきた生物にとって基本的なルールである遺伝暗号の改変を行った大腸菌株の開発に成功。
- 様々な改良を重ねることで、非天然型アミノ酸の導入効率をほぼ100%まで引き上げ、生産性を劇的に向上させることに成功。
- 全く新しい性質や有用な機能を持つタンパク質や、タンパク質の素材としたマテリアルの開発・生産につながる重要な成果。



質量分析 (PMF: Peptide Mass Fingerprint) による非天然型アミノ酸の導入効率の向上

◆ 超1GHzNMR装置に使用できるNMR検出器を世界で初めて完成

- 超1GHzNMR装置に使用できる溶液用と固体用のNMR検出器を世界で初めて完成。
- このNMR検出器は、高温超電導磁石に特有な電源通電方式に対応する独自の構成を持つことが特徴。
- 超1GHzNMR磁石と組み合わせた高感度NMR計測を実現する重要な成果。



世界初の超1GHzNMR用固体NMRプローブ

◆ 無細胞タンパク質合成技術をキット化して発売

- 株式会社プロテイン・エクスプレスとのライセンス契約のもと無細胞タンパク質合成試薬(RYTS kit)を発売
- 高分子量タンパク質にも対応し、広範囲な種類のタンパク質を効率良く合成可能。
- X線構造解析やNMR構造解析として利用可能な高い純度と合成量を実現。
- 環状DNA以外にも直鎖DNAやmRNAを鋳型として翻訳反応を行うことが可能。



Remarkable Yield Translation System Kit (RYTS Kit)

◆ センター等のマネージメント等について

- ① NMR解析パイプラインの外部開放事業推進。理研内外に公募し、外部の専門家を選任する委員会を設け、課題選考を経て最先端の技術基盤を提供。
- ② 感染症、癌、神経疾患、免疫疾患、代謝疾患等、重要疾患について理研内外と共同研究を推進。SSBC内の試料調製、立体構造解析、候補化合物 *in silico* 探索、阻害活性評価、知的財産等の専門研究者で特命チームを組織し、相乗効果を発揮。
- ③ 「創薬・医療技術基盤プログラム」に際し、4つの基盤ユニットを創設。創薬研究の加速と研究成果の社会への迅速な還元を目指した領域内の運営を実施。
- ④ 東京大学内に連携拠点(社会連携講座)を設置。研究者による窓口を設置するなど運営体制を整備。技術交流や技術指導、シンポジウム等を実施。
- ⑤ 東日本大震災に関し、被災研究者へのNMR施設提供や節電対策等の検討を実施。
・タンパク3000やターゲットタンパク研究プログラム等で展開した活動と産み出された成果について、民間企業からプレコンペティティブとして魅力あるものと評価されるとともに、研究の舵取りを担うノウハウ等に対しても、強い関心が寄せられている。

評価項目: I-3 最高水準の研究基盤の整備・共用・利用研究の推進
(5) ライフサイエンス基盤研究

横浜研究所
ライフサイエンス基盤研究
生命情報基盤研究部門
(部門長 豊田哲郎)

1. ライフサイエンス分野で生産される膨大なデータを統合的に整理・解析し、より高度な科学的発見を戦略的に生み出すためのバイオインフォマティクス研究を推進することで、生命の総合的な理解を深める
2. フラットな組織形態をとり、データベースの構築から公開までの流れを一体的に行なう

中期計画：データベース基盤の構築と外部へのデータ提供、及びインフォマティクス技術の開発



BASE 第2期中期計画 ロードマップ

中期計画「達成すべき成果」	H20	H21	H22	H23	H24
①生命科学研究に役立つインフォマティクス技術、データ統合化技術の開発	・データベース基盤技術試作	・DB基盤を改良しながら実用化に向けたテストを行う	・DB基盤技術拡張	・DB基盤技術高度化	・DB基盤技術検証
②データベース基盤の外部利用者への開放	・理研データベース公開化推進	・理研の個別データベースを共通の形式で公開可能とする	・理研DB統合化推進	・外部へDB基盤提供	・DB基盤技術検証基盤提供拡大
③網羅的実験データを統合的に解析する研究	・解析技術仕様研究	・植物におけるRNA制御メカニズムの解明に資する技術開発を行なう	・生物機能開発研究	・機能設計技術研究	・機能設計技術開発

理研サイネスの構築と外部への開放

成果一覧(1/1)

平成22年度計画	計画に基づく成果	想定外の成果 (計画を上回る成果／中期計画外の成果)
③生命情報基盤研究		
○理研DB統合化推進 理化学研究所の各研究室から個別に公開されているデータベースを順次共通の形式に準拠させることで公開・統合する。	理研哺乳類統合データベース(DB)を整備し、この基盤から公開した。これは理研内に存在する哺乳類、特に筑波研究所・横浜研究所のヒト及びマウスのオミックスデータを中心として、9個の個別DBを対象に統合化を行ったものであり、これにより公開・未公開のDBを含めて約400のDBプロジェクトが理研サイエンスに包含された。	統合DBの実績が認められて、省庁横断的なライフサイエンス分野のDB統合に向けた「ナショナルバイオサイエンスデータベースセンター(JST)」における「統合化推進プログラム」に採択され、我が国の恒久的なDB統合の一翼を担う機関として位置づけられた。
○DB基盤技術拡張 実用的なシステム構築に向けてこれまで実施してきたテスト結果を反映し、生命情報基盤システムを技術改良するとともに拡張する。	DB基盤を拡張することで「ゲノム設計システム」を構築し、合成生物学やバイオマス工学に応用できる体制を整えた。これにより、情報資源から新たな有用生物資源の創出を目指す基盤を構築した。	このゲノム設計システムを一般に開放することで、広く一般から参加者を募ってゲノム設計技術を競うコンテストをオープンに開催したところ、Natureで取り上げられたこともあり、国内外から66名の参加があり、スーパーサイエンス高校の高校生2人が参加するなど、社会的にも高い教育効果が確認された。
○生物機能開発研究 さらに、生命をシステムとして深く理解するため、ゲノムレベルからフェノームレベルに至る様々な階層におけるオミックス情報を統合的に解析するとともに、解析した情報資源を活用して生物の新たな生理機能をデザインするためのインフォマティクス要素技術を開発する。	統合DBにこれまで蓄積してきた生物の遺伝子情報を利用して、ある生物種の遺伝子に他の生物種の遺伝子の一部を最適化して導入するというプロセスをプログラミングを用いて行なうことができるシステムを開発し、実際にバイオマス工学プログラムに応用して有用植物の機能デザインを行った。	乾燥耐性をもった新しいタイプの植物(シロイヌナズナ)を実験的に作り出すことに成功した。具体的には、シロイヌナズナの遺伝子に、納豆の“ネバネバ”成分を作る酵素群であるγ-PGAを作り出すパスウェイを、DBに蓄積されているオミックス情報を元に設計して導入するという手法を用いた。

特筆すべき業績:ゲノム設計システムの開発・活用

ゲノムデザインによる成果
新しいタイプの乾燥耐性をもった植物
を実験的に作り出すことに成功



ゲノムデザインの基盤でコンテスト公開
オープンイノベーションのコンテストをゲノム
デザインの分野で開催 (Nature誌でも紹介)



国内外から66名がオープンイノベーションの
コンテストに参加(さらに、スーパーサイエンス
高校から2名の高校生が参加し、社会的にも
高い教育効果が認められた)

I-3-(5) ライフサイエンス基盤研究

自己評価 : S



(理由)

オミックス基盤研究領域:

・
iPS細胞の万能性を維持する重要な因子や、ヒト繊維芽細胞をヒト単球細胞にiPS細胞を経由することなく直接分化させる因子を発見し、研究計画の速度を速めた。さらにはAGOタンパク質とmiRNAの結合が関与する遺伝子発現制御メカニズムを解明する過程で、miRNA以外の短鎖RNAがAGOと結合する、予想外のメカニズムの存在を世界で初めて発見した。また、サイエンス誌が発表した「過去10年間で進展した世界の科学系研究分野トップ10」で、「大量の非タンパクコードRNAの発見」が選ばれたことは国際的に高く評価できる。

・
LSA技術のひとつであるSmartAmp技術を応用して新型インフルエンザウィルス検出キットを開発し、ベンチャー企業へ提供した。厚生労働省より、このキットは保険衛生上必要性が高いと判断され、通常は申請後約2年かかる体外診断用医薬品の承認を予想以上に短期間である5カ月で受けた。また、シーケンサー利用技術の開発成果をSOPとして整備し、解析パイプラインのデータ品質を向上させた。構築した管理システムは、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析事業分野で日本初となる、ISO9001認証を取得した。これにより、国内にある約10事業所にさきがけて、国際基準に基づいた品質が保証されたことは高く評価できる。

生命分子システム基盤研究領域:

・高温超電導磁石に特有な電源通電方式に対応する独自の構成を持たせることにより、超1GHzNMR装置に使用可能なNMR検出器を世界で初めて開発したことはNMRによるタンパク質構造解析における分解能向上へ結びつくことになり、将来的な製品化も有望視されるため、高く評価できる

・創薬・医療技術基盤プログラム等において、立体構造解析パイプラインを応用した結果、民間企業が有望視する成果を出して、導出法の検討に入っており、医薬創出への着実な実現に貢献したことは高く評価出来る。

・株式会社プロテイン・エクスプレスとのライセンス契約のもと無細胞タンパク質合成試薬(RYTS kit)を発売し、成果をライフサイエンス研究者に普及させた。難易度の高いタンパク質合成を身近なものとする成果の移転の要望は高く、基盤としてタンパク質研究の底上げに貢献したことは高く評価できる。

I-3-(5) ライフサイエンス基盤研究



生命情報基盤研究部門:

・ゲノム設計システムについて、システムを活用して納豆菌の粘液物質遺伝子を組み込んだ新しいタイプの乾燥耐性をもつ植物(シロイヌナズナ)を演繹的に実験的に作り出すことに成功し、システムの有効性を示したこと、及びシステムがコンテストを通じてスーパーサイエンス高校の高校生2人を含む国内外66名の参加者に利用されたことについては高く評価できる。

・内閣府を中心とした省庁横断的なデータベースの統合化体制の一員として、理研から産出される研究データを国のデータベースに統合化していくことで、特にライフサイエンス分野において、国家的なデータベースの内容充実のための貢献をしていくことは大変重要なことであり高く評価できる。

以上の理由により、基盤研究としては22年度計画を達成し、それを上回る成果を挙げることはもとより、年度計画では想定していないような成果、波及効果・社会貢献の大きな成果が得られ、高く評価できる。