

ゲノムネットワークプロジェクト 評価報告書

平成 21 年 4 月

「ゲノムネットワークプロジェクト」評価委員会

— 目 次 —

はじめに	1
------------	---

I. 評価結果

1. 総評	5
1.1. 課題の達成状況	5
1.2. 成果	7
1.3. 今後の展望	8
2. 各課題の評価	10
2.1. ゲノム機能情報の集中的解析	10
2.2. ゲノムネットワーク解析に向けたヒトcDNAクローンの整備	12
2.3. ヒト全遺伝子レトロウィルス型siRNAライブラリの構築	14
2.4. 酵母ツーハイブリッド法 (Y2H) による転写因子間の相互作用の解明と補助因子の探索・同定	16
2.5. ゲノムタイリングアレイを用いたヒト転写レギュロームの解明	18
2.6. <i>In vitro</i> Virus法による転写因子複合体の大規模解析	20
2.7. 抗体を用いた転写因子複合体解析によるゲノムネットワークの理解	22
2.8. ヒトゲノムネットワーク情報システムの構築	24
2.9. メチル化ボディマップと蛋白質DNA相互作用情報の統合	26
2.10. 新技術を基盤とした革新的遺伝子解析システムの開発	28
2.11. ショットガン戦略による高分解能メチル化ボディマッピング	30
2.12. 精子幹細胞の遺伝子改変によるがん疾患モデルラットの作成	32
2.13. 転写因子に対する抗体の遺伝子免疫による迅速作製システムの開発	34
2.14. 糖尿病に関連した転写調節因子に対する遺伝子ネットワークの探索	36
2.15. 生命を形づくる遺伝子発現制御機構の網羅的解析	38
2.16. 生体においてステロイドホルモンが担うゲノムネットワークの解明	40

2.17.	脳の時間的・空間的発現制御機構のシステム生物学	42
2.18.	脂肪・骨芽細胞分化のネットワークのクロストークと冗長性の解明	44
2.19.	2時間を刻む生物時計に関わる遺伝子群の網羅的解析	46
2.20.	ノンコーディングRNAによるゲノム情報発現制御機構の解析	48
2.21.	個別生命機能における転写因子の機能ネットワークと疾患	50
2.22.	運動器の形成・維持・老化に関わる遺伝子ネットワークの解明	52
2.23.	細胞死シグナル分子と増殖・分化シグナル間ネットワークの機構解明.....	54
2.24.	自己-非自己識別に関わる免疫系遺伝子制御ネットワークの解明.....	56
2.25.	睡眠覚醒調節に関する遺伝子発現ネットワークの解明.....	58
2.26.	ヒトゲノムのクロマチン転写ユニットの網羅的解析とその応用	60
2.27.	エピジェネティックネットワークを介した幹細胞維持の分子機序.....	62
2.28.	哺乳類生殖細胞の性分化に関わるゲノムネットワークの解明	64
2.29.	免疫疾患に関与する転写因子群ネットワークの解明	66
2.30.	SETドメイン分子によるゲノムネットワーク構築と生命機能制御.....	68
2.31.	免疫系細胞高次機能を司るDOCK2シグナルネットワークの解明	70
2.32.	蛋白の可視化と機能的複合体解析で解くゲノム安定性ネットワーク	72
2.33.	乳がん細胞の薬剤抵抗性に関するネットワークの動態解析	74
2.34.	脂肪細胞・骨芽細胞分化ネットワークの再構築と特性解析	76
2.35.	動的ネットワーク抽出のためのイン・シリコパイプラインの構築.....	78
3.	評価委員会委員名簿	80

II. 参考資料

1.	プロジェクト参加機関一覧	82
2.	プロジェクト研究課題配分額一覧	83
3.	各課題の研究成果の概要	85

はじめに

ゲノムネットワークプロジェクト（略称：GNP）は、我が国の経済活性化に資することを目的とした「リーディングプロジェクト」の1つとして、文部科学省の下、綿密な検討と周到な準備により、平成16（2004）年に我が国を代表する多数の大学や研究機関等の参画を得てスタートした。

平成15（2003）年の春、国際ヒトゲノム計画によりその完全解読が宣言されて以来、塩基配列等ゲノム構造に関わる基盤的なデータが爆発的に膨れ上がり、体系的に整備されるなかで、ゲノム研究は本格的な機能解析の時代へと突入することとなった。

これに対しゲノムネットワークプロジェクトは、今後の我が国のポストゲノム研究の発展の一翼を担うべく、cDNA等の研究資源蓄積等、我が国の強みを十分に活かしながら、遺伝子の発現調節機能やタンパク質等の生体分子間の相互作用の系統的な解析に基づき、生命現象を成立させているネットワークを明らかにし、さらには、これらの研究によって得られる情報により、生活習慣病や難病等の新たな治療法の開発や創薬につながる成果をあげることを目指して開始された。

本プロジェクトは5つの研究プログラムから構成され、各研究プログラムが相互に協力・連携して研究を推進するという、今までにない新しい試みが研究体制に取り入れられた。

プロジェクトの推進にあたっては、プロジェクト全体の基本方針や計画の策定を行う有識者からなる強力な「推進委員会」と、具体的な研究計画や事業について協議や調整等プロジェクトの実施上の事項や問題を検討する、代表研究者らからなる「実施会議」との、二つの柱を中心とした推進体制を構築している。このほかに推進委員会の下に、「データ公開・知的財産権に関するワーキンググループ」などを設け、必要に応じて機動的に開催し、問題解決に当たった。

また、本プロジェクトの成果や運営体制などについての評価点検を行うために「評価委員会」を設置し、平成17年度及び18年度に開催している。さらに、本プロジェクトの成果や実施体制などについての評価点検に関しては、「実施会議」の下に自己点検・評価会を実施し、平成18年度以降3年間で全課題の評価を実施した。

上記「評価委員会」は、事業開始2年度目にあたる平成17年度には、課題ごとの研究の進捗状況を中心に事業の総点検を行い、評価報告書も取りまとめている。

本「ゲノムネットワークプロジェクト」評価委員会は、平成21年3月末にプロジェクトが終了することを受けて、文部科学省により外部委員会として設置された。本委員会は、「実施会議」を中心に取りまとめられた、研究課題ごとの研究の進捗状況についての報告書（平成20年9月現在）（Ⅱ. 参考資料 3. 各課題の研究成果の概要を参照。）を基に書面審査を行い、平成21年2月17日に実施会議及び中核機関（理化学研究所、情報・システム研究機構国立遺伝学研究所）をヒアリングし、評価を行った。

特に、「国の研究開発評価に関する大綱的指針（平成 20 年 10 月 31 日 内閣総理大臣決定）」、及びこれを受けて作成された「文部科学省における研究及び開発に関する評価指針（平成 21 年 2 月 17 日 文部科学大臣決定）」の趣旨も踏まえ、『その後の発展が見込まれる優れた研究開発成果を切れ目なく次につなげていく』ために、プロジェクトの実施期間の終了前に実施されたものであり、このため、次の段階の研究開発課題に対して、有意かつ効率的に活用されることが期待される。

なお、上記指針の趣旨により、本報告書は、プロジェクトの実施期間の終了前の実績に基づき評価されたものであり、特に個別研究課題については、年度末までの研究の成果及びその発表にもさらに期待が持たれるところである。

I . 評価結果

1. 総評

1.1. 課題の達成状況

(1) プロジェクトの概要

遺伝子の発現調節機能やタンパク質等の生体分子間の相互作用の系統的な解析に基づき、ヒトの生命活動を成立させているネットワークを明らかにすることにより、発生・分化等の生命科学に関する基本的問題の解明の基盤を構築するとともに、疾患の発症機構の解明や新しい治療法の開発につながる成果を得ることを目的とする。

【プロジェクトの構成】

本プロジェクトは、ゲノムネットワークの構造を明らかにする「ゲノム機能情報の解析（横軸研究）」、得られた情報を体系化して提供する「ヒトゲノムネットワークプラットフォームの構築」、ネットワーク解析などの新しい技術の研究を行う「次世代ゲノム解析技術の開発」、及び「個別生命機能の解析（縦軸研究）」、さらに転写制御系を中心とする分子ネットワークの動的な特性の解析を行う「動的ネットワーク解析技術開発」の5つのプログラムからなり、各プログラムが相互に連携し強力な研究体制を構築しながら研究の推進を図った。

【プロジェクトの推進体制】

本プロジェクトの推進に当たっては、「推進委員会」と「実施会議」を設け、「推進委員会」では、このプロジェクトの方向性、マイルストーンの設定を行い、参加研究機関の代表者等で組織された「実施会議」では、研究実施グループ間の研究成果の相互交換、事業推進に関する協議調整等を行った。さらに、推進委員会と同列で、プロジェクトの研究実施者を除く外部有識者で構成する「評価委員会」（平成17年度及び18年度に開催）を設けるとともに、データ公開・知的財産権に関するワーキンググループを設置し、プロジェクトのデータの公開にかかる原則及び知的財産権の取り扱いについての検討を行った。

(2) プロジェクトの「必要性」、「有効性」、「効率性」

ヒトゲノムの完全解読により、ゲノム構造に関わる基盤データが体系的に整備されつつある中で、ゲノム研究は世界的に機能解析へと向かっていた。ゲノムネットワーク研究の成果は、各種遺伝子と生命現象の関係とそのメカニズムの解明に直結し、創薬の推進、医療や福祉の向上等、産業構造の改革及び国民の健康的な生活に重大な影響を及ぼすことから、我が国としても国際的動向を睥んだ戦略的な取り組みを実施する必要があるとされた。

本プロジェクトは、このような背景に立ち、今後のポストゲノム研究の発展を目指して、国際レベルにある研究ポテンシャルを活用しつつ、生体分子間の相互作用について基礎データの系統的創出を行うとともに、その創出された情報を活用することによって、

発生・分化、免疫・生体防御、生体恒常性維持等の生命現象の解明、画期的な薬剤等の探索等への研究の発展を図り、同時に必要なゲノム解析にかかる技術化開発及びデータベースの開発を行うこととされた。

本プロジェクトの実施によって、遺伝子の発現調節機能やタンパク質等の生体分子間相互作用の系統的な解析の結果得られる膨大な情報は、プロジェクトの推進に有用であるばかりでなく、ライフサイエンス分野における研究開発の共通データとして大変価値が高い。また、個別的な生命現象の解明により疾患等の原因遺伝子から発現に至るまでに関係する遺伝子やタンパク質等の相互作用を明らかにすることができることから、効果的かつ効率的な新しい治療法の開発や創薬に資するとされた。

(3) 所期の目標及びその達成状況

全体的には、日本のゲノムサイエンスの発展に十分以上に貢献したことは間違いなく、所期の目標は十分に達成したといえる。例えば、このプロジェクトがなければ、ChIP-chip 法などの現在では当たり前となっている手法が広まらなかったらと考えられる点では、この分野における人材養成にも貢献した。また、従来の生物学と異なる知識を持った人が生物学に興味を持つきっかけになり、研究分野の裾野を広げた点でも評価すべきである。

本プロジェクトにおいては、多様な生体分子間の相互作用の中からゲノム情報の発現制御の根幹をなすヒト全遺伝子の転写制御系の分子間相互作用（ネットワーク）の解明を目標として設定し、対象生物としてヒトを中心とし、ヒトで解析困難な場合にのみマウスなど他生物を補助的手段とした解析が実施され、対象・目標の明確化が図られた。

本プロジェクトの推進に当たっては、「推進委員会」が、このプロジェクトの方向性、マイルストーンの設定を行い、参加研究機関の代表者等で組織された「実施会議」が、研究実施グループ間の研究成果の相互交換、事業推進に関する協議調整等を行い、機能・権限の明確化を図るとともに、密接な連携の下に推進された。

遺伝子の発現調節領域等の生体分子間相互作用についての基礎データの系統的な創出に関しては、横軸研究のデータ創出により基盤が構築され、結果的に縦軸研究や動的ネットワーク解析技術開発に貢献し、反映された。

創出された情報がヒトゲノムネットワークプラットフォームを通じて共有、活用され、横軸研究において発生・分化等の生命科学に関する基本的問題の解明の基盤が構築され、縦軸研究において疾患の発症機構の解明や新しい治療法の開発につながる成果の創出に貢献した。また、国としての知的財産権の確保のため、採択機関の間で「ゲノムネットワークコンソーシアム」を形成する一方、「実施会議」の下に協力機関を公募、選定し、ライフサイエンス研究の発展に資する試みが実施された。

本プロジェクトにより、今後の生物学研究に必要な基盤が構築されたことは高く評価されるべきである。

1.2. 成果

横軸研究については、一部に費用対効果の面で不十分な点も見られるとの意見もあったが、最終的には横軸研究の成果が縦軸研究に貢献し、反映された点で所期の目標は十分に達成されたと考えられる。

具体的には、中核機関である理化学研究所においては、プロジェクト全体の基盤リソースを整備してゲノムネットワークコンソーシアム全体に提供するとともに、縦軸研究の研究推進に資するデータを産出した。また、CAGE 解析技術を確立させ、「RNA 新大陸の発見」をはじめ、トランスクリプトーム解析における新たな展望を開拓した。その他にも、理化学研究所と東京大学における cDNA クローンの整備に関しては、数的に世界最大級であり、日本を代表する充実した cDNA クローン群を整備し、東京大学における siRNA ライブラリの構築に関しては、ヒト全遺伝子に相当する約 2 万種類の遺伝子に対する、抑制効率の高い siRNA ライブラリを完成させ、プロジェクトメンバーに配布した。また、東京工業大学等によって高精度 ChIP-chip 技術を確立するとともに、インシュレータータンパク質を発見するなど、先進的な研究成果があがっている。タンパク質等の生体分子間相互作用についての基礎データの系統的な創出に関しては、理化学研究所や日立製作所、慶應義塾大学において、それぞれ M2H 法、Y2H 法、IVV 法によるデータ創出が図られた。抗体作製に関しては、かずさ DNA 研究所において実施され、プロジェクト内で利用された。これらの研究基盤については、さらに今後の日本全体の研究基盤として活用されることが期待される。

次世代ゲノム解析技術の開発では、幾つかの特許も生まれ、比較的少額の研究費にて先進的な技術開発が展開されたことは評価に値する。しかしながら、縦軸研究等に対して実際にどのように活用されるのかが、今回の評価にかかる期間中では必ずしも明らかではなく、今後の実用化及び技術の波及効果に期待したい。

縦軸研究は、公募応募時から非常に先進的な研究課題が採用されており、その結果として、予想通り、個別にはかなり良い成果があがっている。また、縦軸研究と横軸研究の相補作用が有効に機能し、個別研究ではなじまなかった研究課題も、横軸研究により構築された基盤の活用やデータベースの共有により飛躍的に発展した課題もあった。

具体的には、「Tec ファミリーチロシンキナーゼによる破骨細胞分化制御機構の解明」、「生体においてステロイドホルモンが担うゲノムネットワークの解明」、「脂肪・骨芽細胞分化におけるクロストークの解析」、「サーカディアンリズムのネットワーク解析」といった、ゲノムネットワークプロジェクトの縦軸・横軸連携といった特質も十分に活かした研究成果があがっている。

ただし、個々の縦軸研究の成果が本当にネットワークに貢献する成果であったかという点では、研究成果の質的な面、横軸研究との有機的な連携を図るという体制の面で、それぞれ十分とは言い難い研究課題もあった。

ヒトゲノムネットワークプラットフォームの構築に関しては、実験データの整理、流

通、開示に大きな貢献をしたことに加え、利用システム講習会の実施や聞き取り調査を通して縦軸研究と連携し、データの統合を図った点については評価できる。しかしながら、投じられた費用に比して、本データベースがプロジェクト内はもとより、一般研究者や企業等に広く活用されているのか、真に実用性があるのかは現時点では不明確な点もあり、成果の妥当性、達成度の評価のためには、今後も長期のフォローが必要であると考えられる。

動的ネットワーク解析技術開発については、数理解析の担当者の充実を図り、実験データ収集側との綿密な打合せのもと、転写制御系を中心とする分子ネットワークの動的な特性の解析を行うために平成 19 年度に公募され、着手されたものであり、評価時点で 2 年間弱（実質的にはほぼ 1 年間）という短期間の成果のみを対象とせざるを得なかった。しかし、いずれも公募を行った所期の目的に対して相応の成果はあげていることが見て取れ、これからのゲノムネットワーク研究の展開の緒についたことについては評価すべきである。他プロジェクトへの参画を含めた今後の展開に期待する。

知的財産権の確保とデータ・リソースの公開に関しては、プロジェクト期間中において、実施会議により組織的かつ専門的なマネジメントに留意されるとともに、協力機関という第三のネットワークが形成されるなど拡大が図られた。一方で、個々の研究費が比較的高額であった点に鑑みると、これらデータ・リソースをはじめ、本プロジェクトにおける研究成果は、今後速やかに、適切な方法により、より一層の普及が図られるべきである。

1.3. 今後の展望

本プロジェクトは、縦軸・横軸連携の壮大な実験とも言え、初めての試みとして高く評価できるものである。しかし、それがゆえの問題点も大きく浮かび上がった。特に、集中的なゲノム機能解析によって得られたデータにより個別生命現象の解析を推進する一方、個別生命機能の解析により、集中的機能解析をすべきターゲットを示すような相互にフィードバックが行われる体制という、本プロジェクトの趣旨に対して、集中的なゲノム機能解析（横軸研究）によって得られたデータの活用に関しては一定の成果が見られた一方、個別生命機能の解析（縦軸研究）からのフィードバックシステムが必ずしも十分に機能したとは言い難いところがあった。

生物学研究において、このような大規模な基盤作りは今後も必要とされるものと考えられるが、本プロジェクトにおける縦軸研究と横軸研究のような研究の組み合わせは、本プロジェクトにおいて、研究データや研究リソースの外部の研究機関や企業等への流通が必ずしも迅速、十分なものではなかったという意見も踏まえ、緩やかな新しい連携の方法も模索すべきである。

また、本プロジェクトでは、横軸研究を先に構築して縦軸研究を組み合わせるという手法がとられたが、効率性の面から、縦軸研究のニーズに対応させて横軸研究を展開さ

せるという手法も考えられたのではないかとの意見、個別研究の受け皿としての横軸研究については、多様、複数の研究拠点であっても良かったのではないかとの意見もあった。

本プロジェクトによって進められた研究は、ゲノム情報が生命活動へ変換される「遺伝情報の機能発現」の最初の過程である「転写（制御）」についての研究であり、本プロジェクトで得られた転写制御の分子ネットワークの成果を活用して研究が推進されることにより、転写から細胞システムの解明へと段階的に発展し、より大きな成果が生まれることが期待される。

2. 各課題の評価

2.1. ゲノム機能情報の集中的解析

代表研究者 (代表機関)

林崎 良英 (独立行政法人理化学研究所)

(1) 総評

本課題は、転写制御ネットワークの解析パイプラインを開発し、モデルサンプルによる先導的なネットワーク研究成果を出すとともに、コンソーシアムメンバーとの連携を重視し、基盤リソース（クローンや解析）の提供や、次世代シーケンサーによる解析技術の開発などを通じ、プロジェクトに貢献することを目的として実施された。

ゲノムネットワークプロジェクトの中核機関として、プロジェクト全体の基盤リソースを整備してコンソーシアムに提供するとともに、縦軸機関の研究推進に資するデータの産出を行った。研究面においても、RNA 大陸の発見とプロモーターに関する新知見等、大きな成果をあげている。また、発現クラスターワークショップを企画し、転写制御ネットワークの研究推進に寄与した。さらに、プロモーター活性を指標として転写制御ネットワークを描出する解析パイプラインを構築した。

全体として、プロジェクトへの大きな貢献とともに、興味深い成果をあげつつあると評価できるが、費用対効果の面で本課題の研究成果は、必ずしも十分ではないのではないのかとの意見もあった。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は優れた成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

種々の解析手法を駆使して、転写制御ネットワークの要素（ノード）と相互作用（エッジ）の解明を進め、さらに、転写開始点・プロモーター解析から、動的な転写制御ネットワークの解析を行った。後者の目的で、THP-1 ヒト単球様細胞を用いて、細胞分化と遺伝子発現、転写開始点、クロマチン構造情報などの総合的データセットを構築した。特に、プロモーター活性を定量的に測定するために、DeepCAGE 法を確立し、転写因子と標的遺伝子のカスケードの理解を目指した点は、評価される。全体として、興味深い成果をあげつつある。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

プロジェクトの中核機関として、完全長 cDNA クローンの供給や横軸データの産出、さらに、縦軸研究等との間で CAGE 解析、short RNA 解析、PPI、qRT-PCR 解析等の依頼解析の実施を通して、プロジェクトに大きく貢献した。

また、「動的ネットワーク解析技術開発」プログラムの課題（「動的ネットワーク抽出のためのイン・シリコパイプラインの構築」（代表研究者：宮野悟（東京大学））の研究テーマの元となる課題としての連携も行われた。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

中核機関として、ヒトゲノムネットワークプラットフォームと連携し、プロジェクトにおける基盤データの集積の中心を担った。自らも CAGE 解析、qRT-PCR 解析をはじめ、多種多様な基盤データを創出し、公開した。

期間中に特許を出願しており、さらに出願を準備しているものがある。また、論文発表も活発であったものと評価できる。

2.2. ゲノムネットワーク解析に向けたヒトcDNAクローンの整備

代表研究者 (代表機関)

菅野 純夫 (国立大学法人東京大学)

(1) 総評

本課題は、指定課題として、我が国が比較的優位に立っていたヒト cDNA クローンを大量に取得、解析を行うものとして、理化学研究所(旧ゲノム科学総合研究センター)と緊密に連携しつつ、2年間で、転写因子以外の遺伝子を中心に cDNA を収集し、多目的ベクター系への cDNA の再クローン化、及び cDNA クローン収集データベースを作成・運用することを目的として実施された。

完全長濃縮 cDNA ライブラリ作製技術を用いて開発されたヒト cDNA クローンについては、塩基配列分析、完全長化の徹底、多目的ベクターへの再クローン化などによる分類と付加価値の付与が行われた。さらに、データベースによる情報の整理、提供のためのプラットフォームの構築により、基礎、応用の両面で有用性の高い大規模なヒト cDNA リソースが開発されたといえる。理化学研究所とも連携の下、我が国を代表する充実した cDNA クローン群が整備され、国内外のコミュニティーからもすでに一定の評価を得ている。

今後、本課題の成果を利用した基礎・基盤、応用研究が促進され、さらに関連する知的財産権確保にも大きく貢献することが期待される。一方、本課題で構築した cDNA クローン群に含まれる塩基置換、不完全長クローンの存在が、今後のライブラリの有効活用に影響を与える懸念があるが、これら事故クローンを含めたリソース全体を早期に公開し、幅広いユーザーの利用に供されることが望まれる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は十分な成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

最終的に整備されたクローンの数は当初目標の約 90%であり、この点では投入した研究費の額にも見合う十分な成果をあげたといえる。この成果により、我が国が保有する cDNA リソースの数が飛躍的に増加した。さらに、付加情報、データベースの整備によって、リソースの利用効率の向上、我が国の知的財産の確保にも貢献すると考えられ、これらの点については高く評価できる。

一方、ライブラリ構築技術の原理的な問題である塩基置換、不完全長クローンの存在は、本課題で整備された cDNA クローン群全体の評価に影響を与え今後のクローンの有効活用を妨げる可能性もある。本課題の期間内にこれらの修正を十分に行うことができなかったことは残念である。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

本課題と理化学研究所との連携によって、ヒト cDNA に関する世界的規模の材料・情報リソースが構築されており、これらは今後の遺伝子機能研究によって遺伝制御ネットワークを解明する際の重要な基盤となりうるものである。この意味において、本課題は GNP 自体の評価を高めることに大きく貢献している。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

本課題で得られた大量の材料・情報リソースは、その整備によって一定の知的財産権は確保されたといえるが、今後は広く一般の利活用に供し、さらなる知的財産権を生み出す新たな段階に踏み込むことが求められる。

リソース自体の有用性と潜在的需要は高いことから、各クローンに関する情報を全て開示し、上記事故クローンを含めたリソース全体を早期に公開し、幅広いユーザーの利用に供することが、本成果の価値をさらに高めることにつながると考えられる。

2.3. ヒト全遺伝子レトロウイルス型siRNAライブラリの構築

代表研究者 (代表機関)

秋山 徹 (国立大学法人東京大学)

(1) 総評

本課題は、指定課題として、ヒト全遺伝子に相当する約 2 万種類の遺伝子に対する siRNA ライブラリを完成させ、ゲノムネットワークコンソーシアムメンバーに配布し、本プロジェクトによる遺伝子発現ネットワークの解明研究に資することを目的として実施された。

実際に、約 19,000 遺伝子に対するレトロウイルス型ライブラリを作製したのに加えて、限定的ながら転写調節因子を中心としたレンチウイルス型ライブラリも構築した。これらは、標的以外の遺伝子との相補性が少なく、ミスマッチの多い siRNA 配列を用いることによって、世界的にも抑制効率の高いものとして整備され、さらにライブラリの抑制効率の評価も実施された。

加えて、各々のコンストラクトの抑制効果をフィードバックして公開する体制も備えたデータベースによる情報の整理、提供により、有用性の高い siRNA ライブラリが構築されたと言える。

ベクターに関する知的財産権の問題からライブラリ配布の開始が遅れたが、評価時点まででは延べ 14 機関に対し、約 13 万クローンの配布を行った。しかし、プロジェクト終了後のライブラリの一般公開について課題を残しており、早期の対応が望まれる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は十分な成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

本課題により構築されたライブラリは、独自に構築した遺伝子抑制効果の高い siRNA 上の配列上の規則性を満たしており、抑制効率の高いものとして整備された。さらに、標的以外の遺伝子との相補性を最小限とした siRNA を用いることによって、標的遺伝子を特異的に抑制することを可能としている。また、レンチウイルス型ライブラリについても、どのような配列でも転写できる RNA ポリメラーゼ II プロモータによってドライブされる shRNA 発現ベクターを開発し、ライブラリを構築した。

上記のように、目的としたライブラリ構築の点では、高く評価できるものとして構築されている。

一方で、知的財産権の問題から、スピード感のあるライブラリの配布とはなっておらず、プロジェクト終了後のライブラリの一般公開についても課題を残している。研究成果もようやく出始めたところのようであり、一般への利活用による成果を含めた今後の展開に期待する。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

主要な転写因子については、1 遺伝子に対して 2 種類のレトロウィルス型 shRNA 発現コントラストが作製され、さらに、pol-II 型も含めて 3 種類の shRNA 発現コントラストを利用できる転写因子群もあり、主要な転写因子群は、ほぼ確実に抑制可能となっている。さらに、これらを同時に使用することによって、非標的遺伝子に対する影響が少なく、標的遺伝子特異的な機能解析を行うことを可能としており、GNP の価値を高めることに対して大きく貢献したと言える。

また、ベクターに関する知的財産権の問題から開始時期が遅れたものの、その問題を克服し、プロジェクト内への配布を実現したことは、GNP への貢献として評価できる。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

プロジェクト終了後のライブラリの一般公開について課題を残しているが、構築したライブラリを有効に活用するため、早期の対応が望まれる。

今後の一般公開による利活用の促進による新たな研究成果の創出や知的財産権の獲得を通して、本成果の価値がさらに高められることを期待する。

2.4. 酵母ツーハイブリッド法 (Y2H) による転写因子間の相互作用の解明と補助因子の探索・同定

代表研究者 (代表機関)

大友 純 (株式会社日立製作所)

(1) 総評

本課題は、指定課題として、酵母ツーハイブリッド法 (Y2H 法) の大規模解析を担当するために開始されたものである。株式会社日立製作所の高精度 Y2H を用いて、ヒト転写因子と相互作用する種々タンパク質を大規模に同定することにより、転写調節におけるタンパク質間相互作用ネットワーク全体像の解明とともに、新規調節機構の発見・解析、さらに創薬基盤研究へ応用することを目的として、九州大学、理化学研究所の協力のもと実施された。

Y2H 法には、偽陽性、偽陰性等の技術的な問題点が当初より指摘されていたが、タンパク質断片を用いる方法、 β ガラクトシダーゼアッセイによる結合確認等により、大幅な改善が認められる。また、転写調節ネットワークの理解に向けたタンパク質間相互作用ネットワークのデータは 2,000 件を超え、実験によるデータ数としては世界最大規模の大量データが整備された。

横軸研究の一つとして、プロジェクト内のニーズに応えられるスケールの解析システムを構築・運用し、縦軸研究からの依頼解析の希望に対応しており、プロジェクトに対する貢献も高いと認められる。

一方、プロジェクト内の他のタンパク質間相互作用の手法や Y2H 法を行っている他の研究機関等との比較が十分だったとは言い難く、また、費用対効果に関して疑問が残るとの意見もあった。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は十分な成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

Y2H 法には、偽陽性、偽陰性等の技術的な問題点があり、方法自体に限界があると考えられるが、本課題では、Y2H 法の解析精度の向上に努力し、他の大規模プロジェクトと比較して遜色ない信頼性を得ている。主にタンパク質断片を用いる方法については評価が分かれたところであったが、その信頼性が示されたことは大きい。

ヒト転写調節因子を中心とするタンパク質間相互作用ネットワークを構成する相互作用の検出については、2,000件を超える相互作用を発見し、さらに、その70%以上についてβガラクトシダーゼアッセイによる結合確認等を行っており、量的、質的ともに十分な成果が得られたと結論できる。

信頼性の評価に関しては、プルダウンアッセイやバイオインフォマティクスによる評価も実施されたが、他の研究機関等との比較が必ずしも十分だったとは言い難いものと認められる。転写調節ネットワークにおける相互作用の意味付け等の評価は個別研究の成果に委ねられているため、データ公開後の今後の展開が期待される。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

転写調節因子を中心とするタンパク質間相互作用ネットワークのデータは、すでにヒトゲノムネットワークプラットフォームを通じて一般公開もされており、プロジェクトの価値を高めることに大きく貢献した。

横軸研究として、縦軸研究からの依頼解析の希望への対応だけでなく、運営委員会や技術検討会の開催等、参画研究機関間の連携にも努め、本プロジェクトにおける役割も十分に果たされている。

しかしながら、プロジェクト内の他のタンパク質間相互作用の手法との比較・検討の点でさらなる連携の余地があったものと考えられる。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

研究データの公開は順調に進められているが、特に縦軸研究から依頼があったデータの適切な公開が今後の課題となる。

2.5. ゲノムタイリングアレイを用いたヒト転写レギュロームの解明

代表研究者 (代表機関)

白髭 克彦 (国立大学法人東京工業大学)

(1) 総評

本課題は、ゲノム全体を余すことなく解析可能なタイリングアレイを用い、代表研究者らが開発した高精度 ChIP-chip 法 (DNA チップを用い転写因子の結合位置を網羅的に特定する方法) により転写制御因子の結合位置と全転写産物の網羅的かつ定量的同定を行い、転写制御機構の階層性と連携 (レギュローム) を明らかにすることを目的として、東京大学、三菱総合研究所、大阪大学の協力のもと実施された。

転写制御に関わる転写因子の染色体上への結合プロファイルを解析する ChIP-chip 技術の確立は GNP を遂行する上できわめて汎用性・応用性の高い重要なテーマである。本課題では高精度な ChIP-chip 解析技術を確立し、十分な研究成果をあげている。

また、本技術を用いた縦軸研究との連携による Hes1 や Sox9 等のさまざまな転写因子の ChIP-chip 解析は、横軸研究として GNP への貢献度も高いものと評価できる。

また、数千万タグシーケンスを高速に生産する次世代シーケンサーを応用した ChIP-seq 法と従来の ChIP-chip 法を比較することによって、次世代シーケンサーを用いた ChIP-seq 法の厳密な解析手法の確立及び ChIP-seq 法が持つ高解像度やデータの互換性等の優位な点をいち早く国内において証明したことも高く評価できる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は非常に優れた成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

プロジェクトの評価委員会で指摘された問題点 (コスト面を考慮した実験条件の最適化、サービス部門およびデータベース化を戦略的に進めること) をほぼクリアしており、研究成果は妥当性、達成度とも高く評価される。

ヒトのコヒーシンの染色体結合部位を明らかにした論文、その生理学的意義を示した論文を発表しており、コヒーシン病のゲノム学的解析についての論文や他の転写因子に関する論文もすでに投稿していることを考慮して、費用対効果も高いと考える。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

高度な ChIP-chip 技術を確立し、その成果が複数の縦軸研究の展開に貢献した点から、プロジェクトに対する貢献は極めて高いものと評価される。また、解析結果を縦軸研究者もしくはコンソーシアム内メンバーに公開するための解析受託支援システムおよび解析結果格納・公開データベースシステムの構築、転写ネットワークを体系的に理解するためのアルゴリズムの構築も、プロジェクト内での連携を強化したものとして評価できる。

さらに、より解像度の高い ChIP-seq 技術をいち早く確立したことは横軸研究としてプロジェクトへの技術的貢献も高い。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

今後は、特に縦軸研究との連携による研究データの早期一般公開による、新たな研究成果の創出や知的財産権の獲得が進められることを期待する。

2.6. *In vitro* Virus法による転写因子複合体の大規模解析

代表研究者 (代表機関)

柳川 弘志 (学校法人慶應義塾)

(1) 総評

本課題は、プロジェクトで必要な基盤的なゲノム機能データ(タンパク質間相互作用(PPI)データ)を産出し、縦軸研究が集中的に解析する転写因子関連タンパク質及び縦軸研究のリクエストタンパク質の相互作用データを質・量ともに強化・補完することを目的として実施された。

この目的のため、代表研究者らが独自に開発した *in vitro* virus (IVV)法を利用したハイスループットな大規模解析システムを構築し、ヒト転写因子のタンパク質間相互作用解析を行い、得られたデータによる統合解析システムの開発が進められた。

このような大規模解析システムの構築により IVV 法の信頼性を高めた点については高く評価できるものとする。また、本研究により、タンパク質複合体解析やスプライスバリエント解析を実現するなど実績をあげており、今後のタンパク質間相互作用解析の発展においても有用な研究となったものとする。

さらに、縦軸研究からの依頼解析やコンソーシアム内へのデータの公開についても適切に実施されており、縦軸研究との連携についても十分に果たされたものとする。今後は、本研究で得られた成果が早期に一般公開されることにより、さらに重要性が高まることに期待する。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は優れた成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

ロボットを用いたハイスループットの大規模 IVV 解析システムを開発し、このシステムによって得られた結果はデータベース化され、縦軸研究機関に迅速に提供できるようにするなど、大規模解析の成果として十分なものを提供した。

また、本研究で得られたデータを別の方法で得られたデータと比較するなどして信頼性を高める試みも図られている。

本研究で得られた成果をさらに発展させて、生命科学や医学の分野にも応用できるようであれば、さらにその重要性は高まるものと思われる。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

研究データはすでにコンソーシアム内に公開されており、インターネットを介してアクセスできるようになっている。さらに、PPIデータの再現性などを視覚的に確認できるようなGUI (graphical user interface) の整備も行っている。

また、縦軸研究機関のリクエストにより転写因子について相互作用検出実験を行い、その実験から得られた解析データについても公開を検討するなど、GNPとの関連および貢献度は高い。

(4) その他(研究データの取り扱い、知的財産権の確保等)

IVV法を活用した技術に関する特許も出願、公開されており、知的財産権の確保も十分に図られている。

今後は、最終的な研究データの一般公開による新たな展開に期待する。

2.7. 抗体を用いた転写因子複合体解析によるゲノムネットワークの理解

代表研究者（代表機関）

古閑 比佐志（財団法人かずさ DNA 研究所）

（１）総評

本課題は、プロジェクトで詳細な解析が必要な転写因子に関する抗体ライブラリを構築し、ゲノムネットワークコンソーシアム内に提供するとともに、コンソーシアムメンバーの要請にしたがいタンパク質-タンパク質間あるいは DNA-タンパク質間複合体の同定を行っていくことを目的として実施された。

平成 18 年度からの 3 年間で、転写関連タンパク質に対するウサギポリクローナル抗体の作製・評価、抗体評価のための各種発現系の作製、免疫沈降産物の質量分析によるタンパク質複合体解析、クロマチン免疫沈降法による DNA-タンパク質複合体解析等が、精力的に進められている。一連の転写因子に対する質の高い抗体の作製が進んでおり、作製した特異抗体を用いた研究成果も発表されていることから、着実な成果があがっていると評価できる。

また、縦軸研究等との連携による抗体作製が積極的に行われるとともに、進捗状況と逐次蓄積されたデータは、データベースとして蓄積、運用され、プロジェクト内の多くの研究成果に貢献した。

一方で、期間中に費やされた配分額に鑑みると、さらなる発展、展開の余地もあったのではないかと意見もあった。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は十分な成果をあげていると評価できる。

（２）研究成果の妥当性・達成度

一連の転写因子に対する抗体の作製が進んでおり、作製した特異抗体を用いた研究成果も発表されている。また、抗体評価のための各種発現系の作製や免疫沈降産物の質量分析によるタンパク質複合体解析、クロマチン免疫沈降法による DNA-タンパク質複合体解析も実施され、その結果、質の高い抗体作製技術の確立に寄与するとともに、特に、免疫沈降産物の質量分析によるタンパク質複合体解析においては目標値を超える量の複合体構成因子を同定した。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

プロジェクト内で縦軸研究等から依頼を受けて作成した抗体の数も多く、また、東京工業大学との連携により、作製した抗体の免疫沈降による共沈 DNA 断片の配列解析システムを確立するなど、横軸研究として十分な連携・貢献が認められる。

さらに、蓄積されたデータはデータベースとして運用され、プロジェクトメンバー向けに公開されており、GNP への貢献は高く評価できる。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

研究成果としての作製抗体、および進捗状況と逐次蓄積されるデータを集積して構築したデータベースについては、今後、早期に一般にも活用されるように整備されることが望ましい。

2.8. ヒトゲノムネットワーク情報システムの構築

代表研究者 (代表機関)

五條堀 孝 (大学共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所)

(1) 総評

本課題は、共同研究環境としてのヒトゲノムネットワークを実現し、ヒト生体分子ネットワーク情報の収集、解析と利用者への公開を実施するため、パイプライン技法を中心とした、高速なデータの連携・解析・可視化手法の実現を目指し、基礎生物学から医・薬学等の応用分野に至るまでの総合的な情報の提供を可能とするデータベースを構築・運用し、そのデータベースからの発見的情報利用技術の開発をすることを目的として、東京大学、長浜バイオ大学、システム・バイオロジー研究機構の協力のもと実施された。

ゲノムネットワークプロジェクトの中核機関として、転写制御およびタンパク質間相互作用解析等のデータを統合したプラットフォームの構築とそれらのコンソーシアムならびに一般公開版データベースの構築、縦軸研究グループとの連携を効率化するゲノム、タンパク質、発現ビューワーの開発等、データベースの高度化が達成された。

しかしながら、さまざまな異種データを統合する上での技術的困難さやその学術的意義は学術ジャーナルでの発表実績やでき上がったウェブサイトを見るだけでは分からない。縦軸研究との連携強化としての利用システム講習会や聞き取り調査の実施は評価できるが、その中での GNP メンバーとの具体的なやり取りやそれに基づいた改良点、技術開発した内容等も明確にされるべきであったと考える。

本データベースは、今後、一般研究者や企業等にも広く活用されることで真の実用性が評価されるものであり、成果の達成度の最終評価には長期的なフォローが必要である。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は優れた成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

構築されたデータベースへの国内外からのアクセス件数やデータのダウンロード数は、本課題を評価する上で客観的な数値の一部となるが、現時点においてこれらの数字の評価は困難である。データベースが十分に整備された後の長期的な推移も見守る必要がある。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

横軸研究からの転写制御およびタンパク質間相互作用解析等のデータを統合したプラットフォームの構築、さらには、縦軸研究グループへの聞き取り調査、システムの利用講習会の実施を基にしたゲノム、タンパク質、発現ビューワーの開発等のデータベースの高度化はプロジェクトへの貢献として高く評価できる。

さらに、分担機関である長浜バイオ大学、東京大学、システム・バイオロジー研究機構による研究支援システムの公開をはじめ、かずさDNA研究所による抗体データベース、国立成育医療センターのマウス遺伝子発現3次元データベース、慶應義塾大学 IVV システムの詳細情報を、各機関との連携の下、プラットフォームから利用可能にした。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

プラットフォームとしての研究成果の発表や知的財産権の確保も適切に行われている。

今後は、プロジェクトの成果にかかる研究データ等の情報の一般公開が適切に進められ、日本のゲノムサイエンスの発展に貢献する情報基盤として活用されるようになることが望まれる。

2.9. メチル化ボディマップと蛋白質DNA相互作用情報の統合

代表研究者 (代表機関)

伊藤 隆司 (国立大学法人東京大学)

(1) 総評

本課題は、プロジェクトの横軸研究がもたらす標準的なタンパク質-DNA 相互作用ネットワーク情報を、個別生命機能を対象とする縦軸研究へと効果的に移転するために必要不可欠なエピジェネティック情報の系統的取得技術を開発・提供することを目的として、金沢大学、インテックシステム研究所の協力のもと実施された。

エピジェネティック情報の系統的探索法としての HM-PCR によるアレル別メチル化網羅的解析とメチル化依存的酵母ハイブリッドシステム開発をミッションとして、メチル化依存的酵母 1 ハイブリッドシステムの開発研究、HM-PCR によるメチル化ボディマップ作成法の開発研究、メチル化ボディマップ統合解析支援システムの開発研究が進められた。平成 16 年度と 17 年度の 2 年間で実施された研究であり、所期の目的を達成して終了したものである。

研究成果として、細胞数個相当の微量 DNA からのメチル化パターン判定を可能にしたことについては評価できる。また、GNP リソースの有効活用による研究の発展も果たされている。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は十分な成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

開発した HM-PCR によるメチル化ボディマップ作成法などにより、横軸研究から開示された転写因子の約 2/3 の遺伝子プロモーターのプライマーを合成・増幅し、その多くについてメチル化パターンを決定した。さらに、接合を利用して日立製作所の酵母ツーハイブリッド (Y2H) ライブラリからメチル化非依存的 DNA 結合タンパク質を効率的にスクリーニングするシステムの開発、メチル化ボディマップ統合解析支援システムの開発など、十分な成果をあげたと評価できる。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

「次世代ゲノム解析技術の開発」プログラムとして、新規メチル化 DNA 結合タンパク質の同定を行い、理化学研究所開示のヒト転写因子プロモータに関する HM-PCR アッセイ系の確立に貢献した。日立製作所の Y2H ライブラリ等、GNP の情報リソースも活用し十分な成果をあげたものと評価できる。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

論文は一定の成果が出ており、平成 18 年度以降は後継課題（「ショットガン戦略による高分解能メチル化ボディマッピング」）にも発展している。

2.10. 新技術を基盤とした革新的遺伝子解析システムの開発

代表研究者 (代表機関)

関根 光雄 (国立大学法人東京工業大学)

(1) 総評

本課題は、新技術として塩基部無保護法や保護 DNA プローブ法を活用して、精度の高い遺伝子検出法を開拓することを目的とし、特に、天然塩基の塩基識別能を凌駕する“保護型”人工塩基を組み込んだ DNA プローブ分子の開発等が実施された。

SNP 解析新技術の開発を目指して、その検出効率、精度の向上を図り、化学的な手法でアプローチを試みた。標的遺伝子がハイブリダゼーションした時のみプローブのケミカルライゲーションが起きるような標識短鎖 DNA の合成法を確立し、一方で 4 種類の塩基にそれぞれ修飾を施し塩基選択性に優れた性質を持つものを合成した。これらの塩基を組み込んだ DNA プローブの合成法を完成し、天然型プローブよりも精度の高い DNA プローブを作製し実際に SNP の検出精度が向上することを確認したと報告されている。ユニークなアイデアに基づいた研究成果であり、当初の研究目的はかなりの程度達成されたと評価できる。

しかしながら、ハイブリダゼーションの効率や精度がどの程度のものであったかの定量的な報告がないため、現段階において DNA 解析の技術革新にどの程度具体化され得るか、その可能性については判断できない。今後、目的としたハイブリダゼーションの効率、精度、さらには実用化における費用対効果の問題などの定量的な考察が望まれる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は優れた成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

新しい原理に基づく SNP 検出技術を確立し、さらに、天然型プローブよりも精度の高い SNP の検出法を開発した。また、mRNA を標的にした RNA チップの開発を目指して、2'-O-シアノエチル化された RNA を基本骨格に、塩基部位に人口塩基を導入することによって塩基識別能を向上させ、塩基対結合能も顕著に改善した。

しかしながら、報告書の記載は定性的な記述に留まっており、ハイブリダゼーションの効率や精度がどの程度のものであったか定量的な記述がないため、客観的な評価、判断は困難である。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

本課題が、GNP を通して、短鎖 miRNA の検出法の開発、SMAP 法の改良研究などの様々な研究グループとの連携を持つ新たな研究に発展した点において、プロジェクトとの関連、貢献が認められる。

一方で、実用化における定量的な考察がないため、プロジェクト内での貢献はもとより、今後どのような効果的な改良が可能であるか、また将来においても、本研究の成果あるいは近い将来の研究成果が、実際の応用解析の改良に向けてどの程度のインパクトを持ち得るかは判断できない。このことは、実用化という観点からの費用対効果の判断も困難であることを意味する。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

研究成果はタイムリーに論文として発表され、また知的財産権の確保も十分になされている。実用化に向けた今後のさらなる発展が期待される。

2.11. ショットガン戦略による高分解能メチル化ボディマッピング

代表研究者 (代表機関)

伊藤 隆司 (国立大学法人東京大学)

(1) 総評

本課題は、単一塩基レベルの解像度を保ったままで、DNA メチル化情報をゲノムワイドに収集するバイサルファイト・ショットガン・シーケンス (BSS) 法を開発し、ゲノムネットワークの理解に欠かせない高分解能メチル化ボディマップ作成の技術基盤を確立することを目的として、金沢大学、インテックシステム研究所の協力のもと実施された。

平成 18 年度から 3 年間の課題として、制限酵素を用いる BSS、*Neurospora* (アカパンカビ) ゲノムの BSS、BSS データ高速解析法の開発、末端修復と増幅を一切排除した新規鋳型調整法の開発、ヒトサブゲノム BSS の準備等が進められ、このうち特に、末端修復と増幅を一切排除した新規鋳型調整法の開発と最適化については、様々な試行錯誤の末に開発されたものであり、その成果は評価できる。

一方で、ヒトサブゲノムの BSS については、未だ緒についたばかりであり、バイサルファイト変換処理を施したゲノム DNA の配列を新型シーケンサーによるショットガン方式で決定する BSS 法と得られた BSS リードをリファレンスゲノム配列にマッピングする方法を開発し、高分解能のメチル化情報をゲノムワイドに取得する方法論を確立するという本課題の達成度と、実際の縦軸研究等への応用の展望が、評価時点では見えてこない。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は一定の成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

3 年間という限られた期間内で、目的とするゲノムネットワークの理解に欠かせない高分解能メチル化ボディマップの技術基盤が構築されており、評価できる。分担機関との協力体制に基づく研究の実施も適切に図られていたものとする。

しかしながら、ヒトサブゲノム領域の解析への応用は緒についたばかりであり、最終的な評価のためには、今後の進展も見極める必要がある。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

現状では、開発した方法の縦軸研究等への貢献は限られたものであったと評さざるを得ない。広い領域を偏りなく解析できる本手法が、実際に縦軸研究等にどのように活用できるのか、今後の波及効果を含め、どのように具体的に活用できるかは、これからの課題と言える。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

バイサルファイトシーケンスの解析結果などの研究成果の発表・公開が必要とされることはもとより、ヒトサブゲノム領域の解析への応用による今後の発展と新たな展開が期待される。

2.12. 精子幹細胞の遺伝子改変によるがん疾患モデルラットの作成

代表研究者 (代表機関)

篠原 隆司 (国立大学法人京都大学)

(1) 総評

本課題は、ラット精子幹細胞での遺伝子改変を実現し、がん疾患研究のためのモデルラットを作成する技術の実現を目指し、ほ乳類一般における個体レベルでの遺伝子改変を可能とする技術を開発することを目的として実施された。

個体レベルでの遺伝子操作は遺伝子機能の解析に必須な技術であるが、マウスでも特定の系統に限られていることから、他の動物での同様の技術開発が望まれている。本課題は、平成 18 年度から 3 年間の課題として、ヒト疾患モデルや薬剤の安全性試験において重要な役割を果たしているラットにおける遺伝子操作技術を確立したもので、極めて高く評価される。また、この方法は他のほ乳類にも応用可能な原理であることからその一般性においても注目される。

この成果は未だ公開される段階には至っていないが、近い将来において、ヒト疾患モデルラット、あるいは薬剤の有効性、毒性の解析に広く利用されるラットの有用性をさらに大きく拡大するもので、インパクトの大きい成果が期待される。特に、創薬におけるインパクトが大きく期待され、その意味で高く評価できる。今後は、この技術の一般化と、広く研究者コミュニティへの普及が大きな鍵となる。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は優れた成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

精子幹細胞 (Germline Stem, GS 細胞) が ES 細胞と同様に無限に増幅することに着目したもので、非ウイルス性プロモーターを用いたアデノウイルスベクターやレンチウイルスを用いて遺伝子操作を行い、精子へ分化させた後受精を行い、マウスを仮親としてラットを作成する技術を確立し、すでにいくつかのヘテロラットの作成に成功している。また、この技術がハムスターにも適応できることを示した。

この新技术がさらに完熟し、一般に広く公開されるならば、疾患モデル、薬剤の有効性、毒性の解析に広く利用されるラットの有用性を格段に広めるものと予想されるインパクトの大きい技術開発であり、目標は十分に達成されていると評価できる。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

現段階でのプロジェクトへの貢献は限られたものとなっているが、近い将来において、ヒト疾患モデルラット、あるいは薬剤の有効性、毒性の解析に広く利用されるラットの有用性をさらに大きく拡大するものであり、プロジェクトを超えた波及効果も期待される。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

論文発表、特許権の申請ともに適切になされていると評価できるが、さらに多くの特許権の申請が可能であると思われるので、今後も知的財産権の確保に対する速やかな対応が望まれる。

2.13. 転写因子に対する抗体の遺伝子免疫による迅速作製システムの開発

代表研究者 (代表機関)

千葉 丈 (学校法人東京理科大学)

(1) 総評

本課題は、転写因子の研究グループとの密接な共同研究のもとで、代表研究者らが確立してきた遺伝子免疫法を転写因子の機能解析に利用できる抗体の作製法に最適化し、転写因子抗体の迅速作製システムを開発すること、さらに、その過程で、機能解析に利用できる抗体のない重要な転写因子を選んで、できるだけ多数の抗体を作製することを目的として実施された。

平成 18 年度から 3 年間の課題として実施されているものであるが、作製された抗体は、数の上では目標を達成しているものの、それらの一部には問題点が高頻度に観察される。これらの問題点についての解決は将来の課題として残され、有効な抗体を網羅的に作製する技術の確立に関しては有意な成果が得られたとは言い難い。また、抗体作製の迅速性と効率、抗体価の上がりにくい転写因子に対する具体的な改良策などについて定量的あるいは具体的な成果報告がなく、新技術が従来法に比べてどの程度効果的であるか判断できない。

さらに、評価時点で成果は全て投稿準備中であり、発表された論文が一報も報告されていないことが指摘される。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題の成果は不十分であると評さざるをえない。今後、論文発表等に向けた一層の進展に期待する。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

転写因子研究のボトルネックとなっている転写因子に対する有用な抗体を効率よく迅速に作製する技術の開発を目指し、遺伝子免疫法のプラスミドベクターの改良を行い、発現する抗原に T 細胞エピトープを付与し、細胞外への分泌シグナルを融合させるなどして、迅速作成システムを確立した。また、樹状細胞の増殖と抗原取り込みを促進するサイトカインを同時発現させるなどして、さらなる効率化を試みた。重要と考えられるヒトの転写因子 20~30 種について新しく抗体を作製することを試み、27 種類の転写因子に対する抗体が作製されている。

計画した転写因子 27 種類に対してすべて抗体を作製し、ゲノムレベルでのクロマチン免疫沈降（ChIP-chip）に利用できる抗体も作製されたが、一部の抗体は内在性の転写因子を検出できないとか、免疫沈降法には使えないなどの問題点が高頻度に観察され、有効な抗体を網羅的に作製する技術が確立されたとは言い難い。

また、抗体作製の迅速性と効率などについて、報告では、定量的、具体的な考察記述がなく、新技術が従来法に比べてどの程度効果的か判断できない。

（３）GNPとの関連・GNPへの貢献

転写因子に対する有効な抗体は、遺伝子発現の機構やゲノム上の転写ユニットの解析研究に重要なツールである。このような抗体を作製する新技術の開発が試みられたが、新技術の確立までには至っておらず、転写因子の研究グループ（理化学研究所等）との密接な連携も行われているが、プロジェクトへの貢献として十分な結果が示されているとは言い難い。

（４）その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

研究成果の全てが論文投稿準備中であり、投稿中のものもないことは問題として強く指摘される。知的財産権の確保についても報告されていない。

2.14. 糖尿病に関連した転写調節因子に対する遺伝子ネットワークの探索

代表研究者 (代表機関)

加藤 規弘 (国立国際医療センター)

(1) 総評

本課題は、改良した Y1H 法 (酵母 one-hybrid システム) を糖尿病に関連する主要な転写因子に活用し、分子レベルの転写因子-標的遺伝子 (結合配列) 間の相互作用から、細胞レベル、個体レベルの二次的な発現変動までを含む、糖尿病関連の転写因子に関する統合的なゲノムネットワーク解析を行うことを目的として実施された。

本課題は、平成 16 年度から平成 18 年度までの 3 年間で実施され、所期の目的を達成して終了した課題であり、分子レベルでの転写因子結合配列のゲノムワイドな探索、細胞レベルでの細胞特異的な転写因子ネットワークの解析、個体レベルでのラットをモデル動物として用いた個体内における解析、および *in silico* での統合的な解析としてそれぞれ進められた。

研究成果の重要性は高いと認められるものの、「糖尿病関連の転写因子に関する統合的なゲノムネットワーク解析」を研究目標として評価する場合、十分な成果が得られているとまでは言い難い。

研究実施に際しては、横軸研究のデータの活用も図られており、課題の実施期間終了後も進展が見られるので、今後の展開に期待したい。

これらの内容を踏まえて考えれば、本課題は一定の成果をあげていると評価できる。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

改良 Y1H 法を用いて、ヒトゲノムから GR 結合配列のスクリーニングを行い、563 箇所を同定した。また、ラットゲノムからも GR 結合配列を 878 箇所スクリーニングし、解析を進めた。

これらの研究成果自体の重要性は高いが、課題の実施期間終了後に発表されたものも含め、「細胞レベル、個体レベルの二次的な発現変動までを含む、糖尿病関連の転写因子に関する統合的なゲノムネットワーク解析」として十分な成果が得られているとは言い難い。