

### **(3) GNPとの関連・GNPへの貢献**

研究成果は、疾病という観点から個体の複雑性を解明するうえで少なからず貢献するものであり、また、同定した GR 結合配列に関する知見は、横軸研究のタイリングアレイの実験結果と相補的な知見となりうるものである。また、研究実施に当たって、ヒトゲノムネットワークプラットフォームを通じた横軸研究の研究データの活用もされている。

しかしながら、研究の到達点に関して十分でないところが見られ、さらに、実際にまとまった研究データが横軸研究等に活用されたという実績もないことから、GNP への貢献としては限られた範囲でのものであったと評さざるを得ない。

### **(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）**

課題の実施期間終了後に発表された研究論文もあり、研究成果の取りまとめは図られている。

## 2.15. 生命を形づくる遺伝子発現制御機構の網羅的解析

代表研究者 (代表機関)

浅原 弘嗣 (国立成育医療センター)

### (1) 総評

本課題は、ゲノムプロジェクト等で創出された情報を活用することによって生命現象の解明等への発展を図り、同時に必要なゲノム解析にかかる技術開発およびデータベースの開発をすること、その一環として、Whole mount *in situ* hybridization (WISH) 等のデータから絞り込まれる転写因子・転写コファクターの機能を網羅的に解析し、データベースの開発をするとともに、他の組織にも通ずる公理の発見を目指すことを目的として実施された。

転写因子・転写関連因子を中心に網羅的にマウス胚の WISH を行って研究を進め、これらの結果をデータベース化し、3D 画像データ取得システムを開発した。これらは成果として評価できる。また、Sox9 を中心とした研究を展開した。これらについては、今後の成果発表に期待したい。

プロジェクト内でも比較的多くの依頼解析や共同研究が行なわれた課題でもあり、その成果とも言える WISH データベースについては、コンソーシアム内にも開示されている。さらに今後の波及効果に資するためにも、今後、早期に完全公開されることが求められる。

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

転写因子・転写関連因子を中心に網羅的にマウス胚の WISH を行い、四肢を中心に、それら遺伝子の機能を探り、軟骨・骨形成機構を解明しようとする研究において、1600 遺伝子の胎生 9.5、10.5、11.5 日胚における発現パターンを解析し、肢芽において 150 遺伝子の特異的発現を見出した。これらの結果をデータベース化し、3D 画像データ取得システムを開発した。

また、Sox9 を中心とした研究を展開し、本プロジェクトの研究費によって遂行された研究としても論文発表がある。今後さらに発表されるであろう成果に期待したい。

### **(3) GNPとの関連・GNPへの貢献**

横軸研究や縦軸研究との連携では、理化学研究所、東京大学、日立製作所、東京工業大学、筑波大学、東京医科歯科大学と、比較的多くの依頼解析や共同研究が行なわれた。また、WISH データベースをコンソーシアム内に開示し、プロジェクト内の研究者の利用に供している点は、プロジェクトへの貢献として評価できる。

しかしながら、各共同研究等の結果は、未だ成果として具体化していないことから、現時点での貢献度は高いとは言い難い。今後の展開に期待する。

### **(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）**

WISH データベース等の研究成果については、世界最大規模のほ乳類胚における遺伝子発現データベースである EMBRYs と連携して、膨大な研究データが構築されていることから、早期に完全一般公開されることが求められる。

研究論文の作成、知的財産権の確保も進められているようであるが、インパクトのある成果として取りまとめられることを期待する。

## 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

代表研究者 (代表機関)

井上 聡 (国立学校法人東京大学)

### (1) 総評

本課題は、生体と各種病態においてステロイドが担う転写のネットワークに着目し、生体恒常性の維持とその破たんにおけるステロイドのゲノムネットワークの解明のため、ステロイド作用の標的因子とそのネットワークを網羅的に同定し、それらの性状、機能を分子レベルで解明し、ステロイドホルモンが担う作用カスケードの生体ならびに病態における役割を明らかにすることを目的として実施された。

具体的には、1) アンドロゲンの全ゲノムネットワークとその分子標的の解析、2) エストロゲンの全ゲノムネットワークとその分子標的の解析、3) 各ステロイドホルモンに共通する、もしくは特異的なゲノムネットワークの解析として、ゲノム機能の基盤情報と依頼解析によりスクリーニングされた情報、新規に行う転写因子の結合部位の情報を活用して進められた。

ステロイドが担う転写ネットワークに着目し、生体の恒常性維持と破たんにおける挙動を解明することを目的とした意欲的な研究であり、ステロイド応答遺伝子の機能、標的、疾患との関連を明らかにした優れた取り組みである。

また、それだけでなく、多くの横軸研究、縦軸研究と連携して、依頼解析やリソースの活用が十分に行われた研究と言える。研究論文も多く発表されており、今後、研究データの一般公開等が、早期に実現されることを期待する。

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

アンドロゲン受容体 (AR) の全ゲノムレベルでのネットワーク解析が、ChIP-chip法、CAGE法、マイクロアレイ法を三本柱として順調に進んでおり、論文発表による成果の公表も数多くなされている。深く掘り下げた基礎研究成果から臨床に貢献できる方向性が明確に示されており、最終的な研究成果にも期待が持てる。

### **(3) GNPとの関連・GNPへの貢献**

理化学研究所、東京大学、日立製作所、東京工業大学、埼玉医科大学といった、横軸研究、縦軸研究と連携して、依頼解析やリソースの活用を通して、プロジェクト内での共同研究や共同執筆論文で質量ともに十分なアウトプットが出ており、評価できる。

なお、本課題は、「動的ネットワーク解析技術開発」プログラムの課題（「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」（代表研究者：北野宏明（システムバイオロジー研究機構））の研究テーマの元となる課題ともなっており、プロジェクトへの貢献も大きい。

### **(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）**

協力機関（埼玉医科大学）との間での活動も含めて、多くの論文発表、知的財産権の取得がなされている。

今後は、特に横軸研究等との連携によって産出されたデータが早期に一般公開され、研究課題としてさらに発展することが期待される。

## 2.17. 脳の時間的・空間的発現制御機構のシステム生物学

代表研究者 (代表機関)

上田 泰己 (独立行政法人理化学研究所)

### (1) 総評

本課題は、多様な細胞が形成され高次の脳機能が発揮されるための基盤となる脳における時間的・空間的発現制御機構をシステムとして理解・制御・再構築するため、1) 定量的・包括的な遺伝子発現機構、2) ゲノムワイドなプロモーターデータベースを用いた脳における時間的・空間的発現制御機構の推定、3) ハイスループットな発現制御機構の検証からなる実験および計算の融合的アプローチを特徴とし、脳の生成機構を解明することを目的として実施された。

複雑で動的な生命現象であるマウス脳の概日リズムをモデル系として、脳における時間的・空間的・定量的な遺伝子発現データを取得し、ゲノムインフォマティクスを用いて解析することで発現制御機構の推定を試みた。さらに、開発したハイスループット測定技術を用いて、推定された制御機構の体系的な検証も試みた。脳 50 部位におけるゲノムワイドな遺伝子発現データを取得・解析する研究であり、オリジナリティもあり、スケールの大きな研究から大きな成果を生み出されつつある。

一方、評価時点では研究成果の取りまとめの段階にあり、研究データのプラットフォームへの提供予定も明確とはなっていないため、GNP への貢献に関しては未だ評価はできない。今後、脳部位特異的遺伝子発現プロファイルや概日時計に依存した遺伝子発現プロファイルなどが公開されれば極めて有用であり、その早期の一般公開が望まれる。

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

脳の空間的発現制御機構の解明に向けて、脳 50 部位におけるゲノムワイドな遺伝子発現データを取得・解析した。数十分から数時間スケールの発現制御機構のモデル系として視交叉上核の光応答現象と、数ヶ月スケールの発現制御機構のモデル系として正中隆起・正中隆起部の光周性現象について、ゲノムワイドな時系列遺伝子発現データを取得・解析した。

また、数万クローンを一日でトランスフェクションし、ゲノムスケールでのスクリーニ

ングがハイスループットに可能なシステムを構築した。さらに、概日時計における朝・昼・夜の発現に必要な配列を持つルシフェラーゼ発現ベクターをレポーターとした、cDNA ライブラリを用いたスクリーニング結果を取得・解析した。

### **(3) GNPとの関連・GNPへの貢献**

未だ研究データのプラットフォームへの提供予定が明確となっていないため、GNPにおける連携や貢献度は評価できない。「脳部位特異的発現遺伝子リストなどはゲノムネットワークプラットフォームへの提供が可能」とのことであるが、その予定は明確ではない。

### **(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）**

脳部位特異的遺伝子発現プロファイルや概日時計に依存した遺伝子発現プロファイルなどの研究データは、公開されれば極めて有用であり、早期の一般公開が望まれる。

また、本研究で樹立されたハイスループット化が可能な 384 ウェルプレートを用いた転写スクリーニングの方法などは、コア技術として有用なものとなり得るものであり、知的財産権の確保にも留意しつつ、今後の発表、普及が待たれる。

## 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

代表研究者 (代表機関)

岡崎 康司 (学校法人埼玉医科大学)

### (1) 総評

本課題は、骨芽細胞、脂肪細胞への分化能を有する間葉系幹細胞を用い、脂肪細胞分化と骨芽細胞分化にかかる転写制御系ネットワークを明らかにして両者のクロストークを見出すこと、特に、各方向への分化時の遺伝子制御ネットワークのハブとなる因子とそのネットワーク周辺を詳細かつ正確に解析し、脂質代謝及び骨代謝を制御する創薬ターゲットを発見することによって、骨粗しょう症やメタボリックシンドロームの治療に結びつけることを目的として実施された。

1) 脂肪・骨芽細胞のクロストークに関わるグローバルネットワークの解明、2) 脂肪および骨芽細胞分化におけるコアネットワーク解析を研究の柱として推進し、脂肪、骨芽細胞分化に関連の深い転写因子について、結合する可能性の高い DNA 領域を網羅的に検索し、得られたデータを横軸研究の CAGE データや発現アレイデータと重ね合わせて、統合的ゲノムネットワーク解析の基盤を構築した。また、脂肪細胞および骨芽細胞分化のクロストークを制御する Id4 を同定するなど優れた成果をあげている。

横軸研究との連携についても、CAGE データ、PPI データ、qRT-PCR データおよび抗体等を活用して、マイクロ RNA 発現アレイデータなど多種類の研究データを産出ししており、極めてよく進められたと評価できる。今後は、論文発表や研究データの公開が速やかに進められ、影響力のある研究成果としてさらに展開されることに期待する。

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

順調に研究が推進され、脂肪細胞および骨芽細胞分化のクロストークを制御する Id4 の同定、PPAR $\gamma$  をスタートとして解析したコアネットワークに関する成果など、優れた成果をあげており、縦軸研究として、当初の研究目標に対して十分な成果が得られていると評価できる。



### **(3) GNPとの関連・GNPへの貢献**

理化学研究所や日立製作所、慶應義塾大学、かずさ DNA 研究所等の CAGE データ、PPI データ、qRT-PCR データおよび抗体等を活用して、マイクロ RNA 発現アレイデータなど多種類の研究データを産出しており、GNP における連携の典型例と言えるほどの展開をしている。

なお、本課題は、「動的ネットワーク解析技術開発」プログラムの課題（「脂肪細胞・骨芽細胞分化ネットワークの再構成と特性解析」（代表研究者：松田秀雄（大阪大学））の研究テーマの元となる課題ともなっており、プロジェクトへの貢献も大きい。

### **(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）**

横軸研究との連携によって産出された研究データは、ヒトゲノムネットワークプラットフォームを通じた早期のデータ公開が望まれる。

知的財産権の確保も図りつつ発表されているようであり、今後の研究成果の最後の取りまとめ結果に期待する。

## 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

代表研究者 (代表機関)

影山 龍一郎 (国立大学法人京都大学)

### (1) 総評

本課題は、発生過程の進行を制御する生物時計の実体を解明するため、代表研究者らが明らかにしてきた 2 時間を刻む生物時計に関わる遺伝子ネットワークの全体像を明らかにし、その生物学的意義を解明することを目的として実施された。

ヒトの発生過程に深く関わる生物時計関連 **Hes** 遺伝子群について、マウスをモデル系としてマイクロアレイ技術あるいはオシレーション可視化技術を用いて諸性質を解明した独自性の高い研究であり、その成果は認知度の高い論文としても発表された。また、将来のゲノムネットワーク解明につながる展開も期待できることから、十分な学術的成果が得られた縦軸研究と判断され、高く評価できる。

一方、横軸研究との連携、プロジェクト内の他研究機関の成果の活用による成果として目立ったものがなく、また「ネットワーク」というキーワードの点からも、プロジェクトとの関連において物足りなさが残る。また、他の研究課題への貢献においても重要な役割は果たしたとまでは言い難い。

本プロジェクトの結果得られたマイクロアレイ、ChIP on Chip 等網羅的解析データは、プロジェクト外の一般研究者にとっても有用な情報として活用しうると考えられるので、発表論文に利用されなかった部分を含めて何らかの方法で早期に公開され、十分に活用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

本課題では、ヒトのさまざまな部位で発現し生物時計の機能に深く関わる **Hes** 遺伝子群の機能について、マウスをモデル系としてマイクロアレイ技術あるいはオシレーション可視化技術を用いて詳細な解析を行った。体節形成過程において、**Hes** の発現をリアルタイムで可視化することに成功し、安定な発現オシレーションには細胞間相互作用が重要なことを明らかにしているなど、発生過程の遺伝制御機構を解明する上で重要な

知見が多数得られており、今後の展開も期待できることから十分な学術的成果があがったと判断される。

### **(3) GNPとの関連・GNPへの貢献**

研究成果としては十分なものが産み出されており、GNPの目的への貢献は評価できる。しかし、プロジェクト内の他の研究機関との連携や共同研究としては、東京工業大学との間で行われたのみであり、目立った成果もあがってきていない。GNPで育まれた人的ネットワークが今後の研究の発展に役立ってゆくことを期待したい。

また、「ネットワーク」というキーワードの観点からも、より網羅的な展開があってもよかったのではないかと考えられる。東京工業大学とのChIP on Chip技術を利用した共同研究の結果にも期待したい。

### **(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）**

論文による成果取りまとめが、比較的早い時期からなされており、順調な研究の進展がうかがわれる。現時点では知的財産とは直結しない課題であるが、将来の遺伝子機能やネットワーク研究の展開によっては何らかの関連が生じる可能性もあるため、知的財産権の確保にも留意されたい。

本プロジェクト期間中に得られたマイクロアレイ、ChIP on Chip等網羅的解析のデータは、論文発表に利用されていない部分についてもプロジェクト外の一般研究者にとって有用な情報が含まれていると考えられるので、早期に公開され十分に活用されることが望ましい。