

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

代表研究者 (代表機関)

塩見 春彦 (学校法人慶應義塾)

(1) 総評

本課題は、ノンコーディング RNA のゲノム情報発現制御における役割を理解し、特に siRNA および miRNA の生合成経路とその機能を解明すること、および疾患関連タンパク質と相互作用するノンコーディング RNA や疾患関連遺伝子領域から発現するノンコーディング RNA の同定を行い、その機能を解明することを目的として実施された。

具体的には、脆弱 X 遺伝子産物と相互作用する小分子 RNA の同定とその機能解析、Argonaute タンパク質と相互作用する小分子 RNA の同定とその機能解析、miRNA による *in vitro* 翻訳抑制系の構築を課題として研究が展開された。

ハエ脆弱 X 遺伝子産物 FMR1 (dFMR1) が形成する複合体に特異的な小分子 RNA の同定では、その結果として、多くの内在性 siRNA を同定した。さらに同様の解析をヒト細胞で行う準備を進めているところである。これらの成果は、すでに研究論文として発表されているものもあり、非常に高い評価に値する。

一方で、本課題は、ゲノムネットワーク研究というよりは、独立した個別研究という色彩が強く、プロジェクト内の連携もほとんど行われていない。同定した低分子 RNA に関する情報のみならず、論文発表や研究データの公開を通じた今後の情報公開が望まれる。

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

ショウジョウバエ S2 細胞をモデル系として、ハエ脆弱 X 遺伝子産物 FMR1 (dFMR1) が形成する複合体に特異的な小分子 RNA の同定を試み、その結果、同定された内在性 siRNA は、高等真核生物における最初の内在性 siRNA 同定であり、高度な研究成果として評価できる。さらに同様の解析がヒト細胞で進められている。すでに研究論文として発表されている成果もあり、今後の発展にも期待される場所である。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

本課題は、その到達度からプロジェクトへの貢献を認められるが、ゲノムネットワーク研究というよりは、独立した個別研究という色彩が強く、プロジェクト内の連携もほとんど行われていない。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。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

同定した低分子 RNA に関する情報は、ヒト細胞のもの、ハエ細胞のもの、ともに整理されコンソーシアム内に開示されているが、これ以外にも、今後の論文発表や研究データの公開を通じた情報公開が望まれる。

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

代表研究者 (代表機関)

高橋 智 (国立大学法人筑波大学)

(1) 総評

本課題は、様々な遺伝子改変方法が利用可能なマウスをモデル生物として、時空間的に使い分けられる転写因子群とシグナル伝達分子群を、個別生命機能に関与する機能的ネットワークとして同定し、それらの異常によって発生する表現型（疾患モデル）について解析することを目的として実施された。

代表研究者に加えて同一機関内の2つの分担研究グループにより、相互に機能を分担および相補するファミリーを形成する転写因子間ネットワーク（一次ネットワーク）とタンパク質の相互作用（物理的会合やリン酸化）や標的結合配列の共有・競合によって形成される転写因子群間ネットワーク（二次ネットワーク）の個体発生における機能を明らかにするために、相互にネットワークを形成する大 Maf 群転写因子、TGF- β /Smad、Shn-2 と ATF-2 ファミリーについての個体レベルでの解析が精力的に行われた。

本課題では、代表研究者、分担研究グループが協力しながらそれぞれ成果が着実に得られており、「機能ネットワーク」という課題名に相応しい研究に発展した。また疾患との関連など、医学的に重要な成果が得られたことも特筆すべき点である。

ヒトゲノムネットワークプラットフォームの共有データや共通リソースの使用に基づく成果でもあり、縦軸研究との共同研究も実施し、遺伝子改変マウスを提供するなど、GNP との関連、貢献も大きい。今後の研究成果の一般公開が待たれるところである。

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

研究は当初の計画通り進行し、インパクトのある論文が多く発表されていることは高く評価できる。特に、大 Maf 群転写因子が膵臓の内分泌細胞の最終分化に必須の転写因子であることを明らかにし、また、TGF- β /Smad シグナル、とくに Smad2 と Smad3 の血管新生における役割を個体レベルで詳細に報告した。さらに Shn-2 が BMP 依存的な脂肪細胞分化に重要な役割を果たすことを明らかにした。

本課題では、マウスをモデル動物として用い、転写因子群間ネットワークの個体発生における機能を明らかにすることを目的として質の高い研究が行われ、従来の手法によるノックアウトマウスの作成だけでなくノックインマウスの樹立など新たな手法を取り入れることによって、インパクトのある成果を報告した。

研究成果は当初の研究計画に良く合致しており、研究期間中に当初予想しなかった興味深い結果が得られたことがうかがわれる。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

ヒトゲノムネットワークプラットフォームを通じて取得したデータを活用するとともに、独自のアレイ解析データを取得し、脂肪細胞分化や乳がん発症に関する遺伝子発現ネットワークを解明した。また、東京医科歯科大学、国立成育医療センター、東京大学、埼玉医科大学といった縦軸研究に遺伝子改変マウスを提供するなど、GNPとの関連、貢献も大きい。さらに、理化学研究所に MafB 欠損マクロファージのアレイデータを供給するなど、結果のプロジェクト内へのフィードバックも行われた。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

論文発表も順調に行われているようであり、知的財産権の申請も特許権 1 件が申請されており、全般的に研究は極めて順調に進行したと思われる。

論文発表等に伴う研究データについても、今後のデータ公開が期待される。

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

代表研究者 (代表機関)

高柳 広 (国立大学法人東京医科歯科大学)

(1) 総評

本課題は、骨・関節を構成する破骨細胞や骨芽細胞などを主な研究の対象とし、トランスクリプトーム解析やプロテオーム解析などによって得られる遺伝子発現情報を駆使して、骨・関節における遺伝子発現制御ネットワークを理解することを目的として実施された。

本課題により、破骨細胞分化のマスター転写因子 NFATc1 の破骨細胞における機能が飛躍的に進み、新たな NFATc1 の破骨細胞特異的な標的遺伝子の同定、破骨細胞分化過程における NFATc1 発現誘導機構の解明、NFATc1 と他の転写因子との協調的な遺伝子転写制御機構、破骨細胞分化における NFATc1 の個体レベルでの必須性の解明は、特筆すべき成果であると言えよう。

さらに、TNF- α による破骨細胞分化亢進が NFATc1 の発現亢進によるものであることを明らかにし、抗リウマチ薬の作用に NFATc1 の発現抑制に伴う破骨細胞抑制効果があることを解明するなど、臨床にも結びついた成果をあげている。さらに、c-Maf 遺伝子の骨芽細胞における必須性も明らかにした。

以上の成果は、本プロジェクトにおける縦軸・横軸連携を十分に活用した成果であり、その効果も如実に示されている。今後の研究成果の一般公開が待たれるところである。

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

骨芽細胞や破骨細胞の分化段階における経時的な網羅的遺伝子発現情報やプロテオーム解析を実施することによって分化に伴い発現が変動する分子の同定を行った。また、横軸研究から提供される siRNA、cDNA などのリソースを十分に活用し、遺伝子改変マウスの解析により、個体レベルでの機能を解析した。また、破骨細胞における NFATc1 の活性制御経路としてのカルモジュリンキナーゼ経路や Tec キナーゼ経路を同定した。特に、Tec キナーゼ経路の解明では、PPI 情報とトランスクリプトーム解析情報を統合

した解析により、Tec キナーゼが形成する複合体は破骨細胞分化に必須であることを明らかにした。

また、関節リウマチなど炎症性骨破壊疾患における骨破壊性の T 細胞として Th17 細胞を同定し、この Th17 細胞が骨芽細胞における破骨細胞分化因子 RANKL の発現を亢進させる分子ネットワークを解明した。さらに、破骨細胞特異的な骨基質分解酵素カテプシン K が樹状細胞のシグナル伝達経路を制御し、樹状細胞のサイトカイン産生に重要であることを解明した。

総じて、本課題は当初の目的を越えて順調に進行したと評価できる。

(3) GNP との関連・GNP への貢献

本課題は、GNP のいくつかのグループとの密接な連携をもとに研究を推進しており、慶應義塾大学との連携により得られたトランスクリプトームや PPI データを駆使した研究をはじめ、東京工業大学、かずさ DNA 研究所、国立成育医療センター、筑波大学との連携・共同研究、理化学研究所や東京大学のリソースの活用など、本プロジェクトにおける縦軸・横軸連携の典型例として実施され、極めて優れた成果をあげた。今後も NFATc1 の ChIP on chip 解析など、優れた成果の発表が期待され、GNP との関連、貢献という点から極めて高く評価できるものである。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

研究論文が非常に多く発表されており、今後一層の成果の公開が期待できる。これらの論文発表に伴う研究データについて、今後のデータ公開が待たれる。

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

代表研究者 (代表機関)

米原 伸 (国立大学法人京都大学)

(1) 総評

本課題は、染色体の凝集異常が新たな転写誘導を介して新規細胞死を誘導する未知の分子機構、TGF- β が転写を介して細胞死(アポトーシス)を誘導する分子機構とTGF- β がアポトーシスを誘導するか細胞増殖抑制や分化を誘導するかを決定する未知の制御機構とともに、アポトーシス誘導シグナル分子である caspase や FLIP 等の分子が生体分子ネットワークに依存する転写の誘導と調節を介して細胞増殖・分化・死を多面的に制御する新規分子機構の解明を目的として実施された。

課題の実施に当たっては、1) 染色体の凝集異常が細胞死を誘導する未知の分子機構、2) TGF- β がアポトーシスや細胞分化を決定する制御機構、3) アポトーシス誘導シグナル分子と増殖・分化シグナルとのネットワーク機構の解明を中心として進められ、着実な成果をあげており、その成果も研究論文として発表されている。

横軸研究からの PPI データや cDNA クローンの活用により研究が進められており、その研究成果とともに、プロジェクトにも貢献している。今後の研究データの公開に期待が持たれるところである。

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

染色体凝縮や分裂の異常によって生じる四倍体細胞における新しい細胞死の機構として、caspase に依存しない細胞死の機構を見出すとともに、その分子機構にハウスキーパー遺伝子の一つである eEF-1 α の mRNA 減少という興味深い事実を明らかにした。さらに、マウス caspase-8 やヒト caspase-10 といった細胞死シグナル分子が細胞、特に、免疫細胞の増殖・分化に影響を与えるという新たな概念を提唱し、細胞死シグナル分子と増殖・分化シグナルとの転写を介した新しい生体分子ネットワーク機構の解明を目指しており、今後の研究の進展が期待される。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

横軸研究機関である日立製作所と連携し、本課題で重要とされた分子と相互作用するタンパク質の同定を、酵母ツーハイブリッド法 (Y2H 法) で行った。この結果は、本課題の発展に重大な寄与をもたらした。また、理化学研究所を介して多数の cDNA クローンの提供を受けるなど、プロジェクトの組織を十分に活用して研究を進められたことがうかがえる。

(4) その他 (研究データの取り扱い、知的財産権の確保等)

研究論文も着実に発表されており、特許権の出願予定があり知的財産権の確保にも留意されている。

今後の研究データ等の成果の公開に期待される。

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

代表研究者 (代表機関)

井上 純一郎 (国立大学法人東京大学)

(1) 総評

本課題は、転写因子 NF κ B ファミリーの機能的に異なる二つの複合体 p50/RelA と p52/RelB を可視化することにより、その発現と活性化を胸腺上皮細胞分化の過程で時間的かつ空間的に解析し、さらに、横軸研究が産出するデータを活用して、両転写因子複合体のクロストークとそれにより制御される標的遺伝子の解明を進め、自己-非自己識別に関わる遺伝子制御ネットワークを明らかに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、マイクロアレイを用いた発現プロファイルの作成においては、マウス胎仔約 500 個体から胸腺を摘出し、その各々を器官培養してから RNA を抽出した。また、産出したマイクロアレイ結果を基にして、胸腺髄質上皮細胞分化における TRAF6 および RelB が関与する遺伝子制御ネットワークのモデルを提唱した。

胸腺微小環境の形成に必要な RelA、RelB の発現制御・標的遺伝子群の同定、転写複合体の同定を目的とする研究として、それぞれのテーマに対して真摯に取り組み、胸腺上皮細胞分化に関与するシグナル伝達経路の同定という、地道だが貴重な成果をあげている。

マウス胎仔胸腺の発現プロファイルを作成したこと、横軸研究である慶應義塾大学との共同研究による転写因子の相互作用の解明により、プロジェクトに対しても貢献したものと評価できる。今後、研究データ等の早期の公開が望まれる。

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

胸腺上皮細胞分化における p50/RelA および p52/RelB の発現と活性化状態の時空間的解析、胸腺上皮細胞分化における p50/RelA および p52/RelB の標的遺伝子の同定、胸腺上皮細胞分化における p50/RelA および p52/RelB と相互作用する転写因子の同定を具体的なテーマとして研究を推進し、マウス胎生 15.5 日および 17.5 日において、I

型およびII型インターフェロン (IFN) 誘導性の遺伝子群が TRAF6、NIK、RelB の複
数に依存して発現することを発見した。また、胸腺上皮細胞文化に関するシグナル伝
達経路の同定からは、胎生期では主に RANK シグナルが、誕生後では RANK シグナル
と CD40 シグナルが強調して働くことで、NF κ B が関与する転写制御ネットワークが
機能して胸腺の微小環境が形成されることを明らかにした。

その他、評価時点で進行中であるものについても、今後の発展による成果が期待でき
る。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

転写制御ネットワーク解明に資する研究として、GNP に貢献した。また、横軸研究
である慶應義塾大学との共同研究による転写因子の相互作用の解明をはじめ、ゲノムネ
ットワークプラットフォームまたは理化学研究所等のデータ、リソースを活用して研究
が進められたものと認められる。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

重要な研究成果を構築しつつあるため、今後の論文発表、データ公開が待たれる。特
に、マウス胎仔胸腺の発現プロファイルについては、波及効果も期待できることから、
早期の公開が望まれる。

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

代表研究者 (代表機関)

裏出 良博 (財団法人大阪バイオサイエンス研究所)

(1) 総評

本課題は、睡眠時に特異的に発現レベルが変動する遺伝子を網羅的に探索し、睡眠覚醒を制御する遺伝子発現ネットワークを解析し、さらに、睡眠中に脳内で起きる脳機能の回復や記憶の選別と定着のメカニズムに関与する遺伝子発現変化を転写制御の観点から明らかに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、自然睡眠状態と覚醒状態のマウス大脳皮質から RNA を抽出し、DNA チップ解析を行って、睡眠・覚醒状態での遺伝子の発現変動を解析し、睡眠時に特異的に発現レベルが変動する遺伝子を見出した。これら候補遺伝子の発現調節機構を解明するため、動物において候補遺伝子の発現を RNAi によって抑制して睡眠調節との関連を検討した。

自然睡眠時において大脳皮質で特異的に発現変動する遺伝子のチップ解析、それらと相互作用する遺伝子の IVV 法による解析、これらの遺伝子発現に関わる転写因子とシス配列の CAGE 解析、さらに *in vivo* でのノックダウンによる解析など、横軸研究とそのデータベースを活用した研究戦略は評価できる。

しかしながら、発表した研究論文や特許権出願がまったく報告されていないため、具体的な研究の到達度、プロジェクトとの関連、貢献等の判断ができず、研究成果を十分なものと評価することはできない。

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、データの検証ならびに論文発表に向かって一層の進展を期待する。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

薬剤誘発睡眠時のマウス大脳皮質から RNA を抽出し、DNA チップ解析により、睡眠・覚醒状態での遺伝子の発現変動を解析し、自然睡眠時に変動する遺伝子との比較を行った。さらに、薬剤誘発睡眠時に変動する遺伝子発現に関わる転写因子とシス配列を調べるため、理化学研究所との共同研究による CAGE 解析を実施した。

十分な実験データを得ているが、残念ながら論文発表ができるレベルでのデータの検証がなされておらず、当初の目標に対する妥当性・達成度は十分ではないと判断される。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

PPI 解析における慶應義塾大学との共同研究、理化学研究所との共同研究による CAGE 解析、cDNA リソースの活用など、横軸研究とそのデータベースを活用した研究戦略に基づき、十分な連携活用がなされているものと認められ、GNP の目的に合致した成果が得られる状況が見込まれるが、論文発表等の具体的な結果が示されていないため判断ができない。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

研究成果の一端からは波及効果も大いに期待できるものであるため、知的財産権の確保にも留意しつつ、今後、早期にデータの検証がなされ、論文発表やデータの公開がなされることが望まれる。

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

代表研究者 (代表機関)

太田 力 (国立がんセンター)

(1) 総評

本課題は、ゲノムネットワークを考えるうえで、遺伝子発現調節におけるゲノムの高次構造の要となっている“足場 DNA”の網羅的な検索を行い、遺伝子の転写ユニットと発現制御機構について分子レベルでの情報を得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、細胞の核内構造体に付着している DNA 部分、“足場 DNA”の網羅的な検索を HeLa 細胞を用いて行い、ゲノム上における複数の遺伝子を含む転写ユニットの情報を得ること、さらに、この情報を用いて、がんの分子機構の転写ユニット異常（それに伴うクロマチン修飾異常）という視点からの解析が行われた。

ゲノム DNA が付着している足場領域の DNA ライブラリの作成を行い、約 3 万の配列解析・分析により、特徴ある繰り返し配列等を見出した。さらに、約 1 万についてはゲノムにマップして転写ユニットとの関係を示している。

このように成果をあげたものと認められるが、未だ論文発表等につながっているものが少ない。このため、プロジェクトへの貢献も未だ判断ができない。今後の波及効果にも期待できるため、早期の成果公開が待たれる。

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

細胞核を抽出した後、DNaseI や界面活性剤等の処理を行い、不溶性となった分画から DNA を抽出、これら抽出された DNA 断片をプラスミドに連結させ、大腸菌に形質転換し、ゲノム DNA の付着している足場領域の DNA ライブラリを作成した。この足場領域の DNA ライブラリのコロニーから DNA を抽出し、塩基配列を解読した。

これら解読した約 3 万の足場領域 DNA の塩基配列をゲノム上にマッピングを試み、約 1 万の足場配列をゲノム上にマッピングすることに成功した。Hela 細胞の遺伝子発現データと足場領域データとの相関解析が試みられているところであり、特徴抽出や癌細胞での研究も進められているが、今後の進展に期待したい。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

ChIP-Chip 解析での横軸研究との連携が行なわれている。

プロジェクトへの貢献については、一般への波及効果が期待できることも含め、データの公開により広く活用されることを待つ必要がある。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

足場領域の DNA ライブラリについては、波及効果も期待できるため、早期の一般公開が望まれる。

今後、研究をさらに進展させ、研究論文等として集成されることに期待する。

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

代表研究者 (代表機関)

古関 明彦 (独立行政法人理化学研究所)

(1) 総評

本課題は、幹細胞システムに焦点を絞り、エピジェネティックシステムと外因性シグナル群のそれぞれが構成するネットワークの機能的相関を明らかに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、1) 胚性幹細胞 (ES 細胞) をモデルとして用いた多機能性維持に必要なエピジェネティックネットワークの解明、および 2) 生体内の組織幹細胞におけるクロマチン状態を解析するための実験システムの構築の 2 点に焦点を絞った研究を行い、大量の基盤的データの収集、分析により複雑な相互作用の存在を示唆する結果が得られたことについては、一定の評価ができる。

しかしながら、評価時点では個別的知見の羅列の段階にとどまっており、近い将来ネットワーク全体に関してどのような包括的理解に至るのかが判然としていない。

また、産出された胚性幹細胞の ChIP on chip、マイクロアレイ解析によるデータについても、プロジェクト内の他の研究課題に対して貢献したとまでは言い難い。ただし、これらのデータは、プロジェクト外の一般研究者にとっても有用な情報である可能性が高いので、早期に一般公開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

遺伝子ノックアウト技術を用いた従来型アプローチと最新の ChIP on Chip 技術を用いた網羅的アプローチを組み合わせることでゲノムワイドなエピジェネティック解析を行っており、ネットワーク解明への強い意欲を感じさせる。これらの解析から得られたデータは、プロジェクト終了後に研究を新たに発展させるための大きな財産となるに違いない。

一方、網羅的アプローチから得られた大量のデータから、ポリコーム群による抑制ドメイン構築に寄与する分子ネットワークの抽出に成功したが、十分に有用情報を抽出す

るには至っていないこと、エピジェネティックネットワークの解明と生体内組織幹細胞のクロマチン状態解析のための実験システム構築の2つの焦点が、将来どのようにリンクするのかが未だ明らかになってはいないことが惜しまれる。

期間内に得られた成果は、質量ともに予想されるレベル内にとどまっており、ネットワークの総合的理解に至るにはさらに多くの時間と斬新なアイデアが必要であろうと予想される。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

ヒトゲノムネットワークプラットフォームのデータも活用し、ChIP on Chip 技術によって、エピゲノムの状況についてゲノムワイドなデータを産出したことは、GNP への貢献として評価できる。

しかし、プロジェクト内の他のグループとの具体的な連携は特に進められておらず、産出されたデータについても、他の研究課題に貢献したとまでは言い難い。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

論文発表や研究データの公開については、知的財産権の確保にも留意されつつ、適切に進められているものと思われる。

特に、産出されたマイクロアレイ、ChIP on Chip 等網羅的解析のデータは、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、発表論文に利用されなかった部分も含めて、早期に公開され十分に活用されることが望ましい。

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

代表研究者 (代表機関)

相賀 裕美子 (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、哺乳類生殖細胞の性分化に関わる遺伝子カスケード、特に、代表研究者らが単離した雄の生殖細胞に特異的に発現する *Nanos2* による遺伝子支配を標的として、エピジェネティックな制御を含めた生殖細胞の性分化に関わるゲノムネットワークの解明を目的として実施された。

本課題は平成 18 年度から 3 年間の課題として実施され、マイクロアレイを用いたノックアウトマウス、トランスジェニックマウスにおける発現解析、相互作用するタンパク質と RNA の同定等、さまざまなアプローチによる *Nanos2* 周辺のネットワーク解明の試みが行われた。その結果 *Nanos2* 周辺の発現調節メカニズムの解明に向かって今後の展開が期待できる数多くの成果が得られたことは評価できる。また、この過程で蓄積された大規模な遺伝子発現データはゲノムネットワークプラットフォームの構築に寄与しており、GNP の成果としてふさわしいものである。

しかし、現状では個別知見の蓄積のレベルを超えておらず、これらを統合したネットワーク的理解に至る道のは遠いが、これは本研究に与えられた期間の短さと採用された手法の両者が原因であると考えられる。

また、共通リソースの活用は見られるが、他の横軸研究等との連携は明確には認められない。ただ、本プロジェクトで産出されたマイクロアレイ解析データは、プロジェクト外の一般研究者にとっても有用な情報である可能性が高いので、早期に一般公開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

限られた研究期間内に、ノックアウトマウス、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子発現解析や相互作用するタンパク質と RNA の同定等さまざまなアプローチにより、生殖細胞の性分化に関わる遺伝子カスケードの一端が明らかにされた。この結果、

Nanos2周辺の発現調節メカニズムの解明に向かって今後の展開を期待させる数多くの成果が得られたことについては評価できる。

本プロジェクトの成果を活用した今後の研究の進展により、統合したネットワーク的理解に至る成果を期待したい。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスについてマイクロアレイ解析による大規模な遺伝子発現データが蓄積されたことは評価できる。しかし、これらの大規模データを基にした、他の研究課題との共同研究等を行われておらず、共通リソース(cDNA)の活用は見られるが、GNP内の他のグループとの連携が十分に図られたとは言い難い。

(4) その他(研究データの取り扱い、知的財産権の確保等)

論文発表や研究データの公開については、知的財産権の確保にも留意されつつ、適切に進められたい。

本プロジェクトで産出された、ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスのマイクロアレイ解析データは、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、発表論文に利用されなかった部分も含めて、早期に公開され活用されることが望まれる。

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

代表研究者 (代表機関)

白澤 専二 (学校法人福岡大学)

(1) 総評

本課題は、自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) 感受性遺伝子として同定した ZFAT (Zinc-finger gene in AITD susceptibility region) について、免疫担当細胞を軸とした転写ネットワークの全体像を明らかにして、免疫関連疾患の病因・病態の解明、創薬ターゲットの探索を行い、先駆的な治療法の開発に資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、発現アレイの解析、タンパク質-タンパク質間相互作用解析、ZFAT-DNA 相互作用解析を柱とするネットワーク解析を推進したが、まだ大きな成果をあげるには至っていない。

状況としては、ZFAT の発現、機能解析に関しては順調に研究が進行している。ZFAT-DNA 相互作用解析については、免疫沈降能の高い抗体を作成したことから、今後の発展が期待される。タンパク質-タンパク質間相互作用解析ではまだ十分な成果は得られていない。総じて、全般的にはほぼ当初の計画通り進行していると考えられる。

以上のように、本課題は当初の計画に沿って、いくつかの実験手法での改良を加えつつ、かつ横軸研究、縦軸研究とも密接な連携を図りながら推進された。研究は着実に進行しているものの、進行中の実験も多く、業績が評価できる段階に達しているとは言えないところもある。

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

ZFAT の発現については B 細胞や T 細胞に発現していることを明らかにし、遺伝子発現アレイ解析の結果を論文として発表した。ZFAT の機能に関しては、ZFAT 抑制によりアポトーシスが誘導されるという結果を得ており、研究を継続中である。タンパク質-タンパク質間相互作用解析ではいくつかのタンパク質を同定したが、その詳細な解析は完了していない。ZFAT-DNA 相互作用解析については、免疫沈降能の高い ZFAT 抗体を新たに樹立することに成功した。これにより ChIP-chip 法による解析が進み、

ZFAT の候補遺伝子の同定と機能解析が進行中である。さらに ZFAT のノックアウトマウスの樹立も行った。

当初の目標に対しては、ほぼ計画通り進行していると認められるが、研究期間が 3 年での評価と言う点では厳しいものがある。しかし、かなり高額の研究費が配分されていることから、プロジェクト期間の終了までにより大きな成果として集成されることに期待したい。

(3) GNP との関連・GNP への貢献

ZFAT の機能解析のために、東京工業大学、日立製作所、理化学研究所と、ChIP-chip 解析、Y2H 解析、M2H 解析などを共同で行うとともに、cDNA、siRNA 等の研究リソースも活用された。他にも、国立成育医療センターや慶應義塾大学とも連携し、プロジェクトとの密接な関連のもとに研究が推進された。ChIP-chip 解析については研究の途上であるが、今後の発展が期待される。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

知的財産権の確保との関連も留意が必要だが、まだ進行中の実験も多く、全般的に業績が評価できる段階に達しているとは言えないことから、十分に成果の発表がなされているとは言い難い。今後の研究のさらなる発展とその公開に期待する。

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

代表研究者 (代表機関)

眞貝 洋一 (国立大学法人京都大学)

(1) 総評

本課題は、まだ機能が明らかにされていない、ヒストンメチル化酵素・SET ドメイン分子に焦点を絞り、この分子がどのようなヒストンメチル化コードをどのようなクロマチン領域に封印するのかをゲノムワイドで解明し、どのようなクロマチン生命現象を制御するのか、さらに生体内のどのような生命現象を制御するのかをモデルマウスを作成・解析することで明らかに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、1) それぞれの分子に対する特異抗体を樹立、あるいは入手し、ゲノムワイドな ChIP-chip 解析を行うことでその標的遺伝子あるいは標的クロマチン領域を同定する、2) ノックアウト細胞およびノックアウトマウスを作成して、その表現型の解析から ESET、Prdm5、Prdm8 の分子機能ならびに生命機能を明らかにすること等が試みられた。

ChIP-chip 解析から SET ドメイン分子 ESET がインプリンティング遺伝子領域に蓄積されるというデータや ESET 欠損マウス ES 細胞でのレトロエレメントの活性化等の研究成果は十分な成果の達成を予感させるが、評価時点で成果としてまとまったデータは出ておらず、論文発表できるレベルにはほど遠い状況である。横軸研究等との連携も活発に行われたとは認められず、研究費に見合った成果を得たとは言い難い。

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、プロジェクト終了までの一層の進展に期待する。

(2) 研究成果の妥当性・達成度

SETDB1/ESET に対する特異抗体を用いて ChIP-chip 解析を行い、ESET は母親由来の U2af1-rs1 遺伝子に蓄積していることを明らかにした。ESET をノックダウンあるいはノックアウトするとこれらの標的遺伝子片親性発現が不全になるかどうかは検討中である。また、ESET コンディショナルノックアウト ES 細胞の解析の結果、ESET 欠損に伴って複数の種類のレトロエレメントの転写が活性化されることを見出した。こ

れらについては、ESET による DNA メチル化非依存的なレトロエレメントの転写抑制機構の実体の解明が行われている。

いずれも成果と言えるほどまとまったデータが出ていないため、研究成果の妥当性・達成度とも不十分であると判断せざるをえない。

(3) GNP との関連・GNP への貢献

ChIP-chip 解析における技術協力や慶應義塾大学との共同研究も見られるが、総じてまとまった論文発表や特許等の具体的成果が報告されていないため、GNP との関連及び GNP への貢献の評価ができない。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

論文発表、特許権とも報告されておらず、全般的に業績が評価できる段階に達しているとは言えない。今後の研究のさらなる発展とその早期の発表が望まれる。

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

代表研究者 (代表機関)

福井 宣規 (国立大学法人九州大学)

(1) 総評

本課題は、受容体刺激から機能発現にいたる DOCK2 シグナルネットワークの全貌を解明することを目的として実施された。研究代表者らが実証してきた、DOCK2 がケモカイン受容体や抗原受容体の下流で機能する Rac 活性化のマスター分子であり、その欠損により移植片拒絶や自己免疫発症が阻止できることを基に、受容体刺激から機能発現に至る Dock2 シグナルネットワークの全貌を解明することで、受容体刺激から機能発現に至る DOCK2 シグナルを標的とした新規免疫抑制剤開発の分子基盤を提供すること目標として進められた。

平成 18 年度から 3 年間の課題として実施され、免疫系細胞の機能に携わる分子 DOCK2 について、その機能ドメインと会合分子の同定、DOCK2 の新しい機能と制御機構の解明、DOCK2 の細胞内動態を制御するシグナル伝達系の解明、DOCK2-Rac シグナルによる遺伝子発現制御の解明を行った。DOCK2 はケモカイン受容体や抗原受容体の下流で機能する Rac の活性化のマスター分子であることから、その機能の解明は極めて興味深い。

全体として、当初の計画通り順調に研究が進行しており、いくつかの重要な知見も得られ、論文発表もされている。一方で、本課題は、細胞の高次機能制御における精緻なネットワークマップの作成とその医学・生物学への応用として、プロジェクトの目的に貢献しているものの、横軸研究等との連携に関しては比較的限られたものとなっている。

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

DOCK2 の細胞内動態を可視化できるノックインマウスを作成し、DOCK2 が PIP3 と会合し、PI3K 依存性に細胞膜に移行することを明らかにした。また DOCK2 欠損ナイーブ CD4⁺T 細胞が抗原刺激に伴い IL-4 を分泌し、ある系統のマウスでアレルギー疾患の自然発症に関与することを見出した。

これらは、当初の計画通り順調に進行し、論文も複数発表されており、優れた成果をあげていると言える。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

理化学研究所および慶應義塾大学と連携し、DOCK2 と会合する分子の単離を行うなど、GNP との連携を保って研究を推進している。しかしながら、その機能の解析については未だ完了していない。今後の研究の進展を待ちたい。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

知的財産権の確保にも留意されつつ、論文の発表も適切に行なわれている。これら論文のデータを含めた、今後のデータ公開に期待する。

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

代表研究者 (代表機関)

安井 明 (国立大学法人東北大学)

(1) 総評

本課題は、代表研究者ら独自の技術である細胞内でのゲノム損傷応答の可視化解析と、損傷の現場で働くタンパク質の複合体の決定とその機能解析を融合して、既知・未知タンパク質が構成する複合体の同定と機能の解明を行い、ヒト細胞内でのゲノム安定性にかかわる複合体の網羅的同定と機能情報のネットワークを解明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、ヒト細胞核へのレーザー光の局所照射により、損傷部位に集積するタンパク質を可視化して解析する実験技術、損傷部位に形成されるタンパク質複合体を質量分析によって解析・同定する実験技術を開発して、主にゲノム安定性ネットワークの解明を進め、優れた成果をあげている。

主力となる二つの技術（レーザー照射による損傷集積タンパク質の可視化、損傷集積タンパク質複合体の質量分析）も順調に開発され、実際の研究に活用されている。ゲノム安定性に関するタンパク質については、複数の重要な新規のタンパク質とその複合体の同定を含む研究成果が論文として発表されており、極めて順調な研究の進展が見取れる。

GNP の主要ターゲットである転写調節ネットワークについても、がんや老化制御に関わるゲノム安定性に働くタンパク質間のネットワークの解明として成果をあげて貢献しており、縦軸研究等との連携研究でも実績が出ている。

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

活性酸素による塩基損傷を作る新しい方法を開発して非ヒストンクロマチンタンパク質の HMGB1 が損傷に集積することを可視化して証明した論文、ウェルナー早老症の原因タンパク質である WRN が損傷を乗り越え DNA 複製に関わるポリメラーゼ h と相互作用をして、紫外線損傷などの効果的な乗り越えに関わりあっていることを証明した論文などが発表されており、今後も発表の予定があるなど、達成度は極めて高いと評価できる。

(3) GNPとの関連・GNPへの貢献

共通リソースである cDNA、siRNA の活用による研究をはじめ、縦軸研究等との共同研究も実施されている。がんや神経系の疾患解明にもつながる研究であり、今後の連携に対する期待が持てることを含めて評価できる。

(4) その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

論文発表も順調になされているが、研究データと合わせて、今後の公開に期待が持てる。ヒトゲノムネットワークプラットフォームを通じて公開されている研究データもあり、一般での利活用による波及効果が期待される。

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

代表研究者 (代表機関)

北野 宏明 (特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構)

(1) 総評

本課題は、タモキシフェン感受性・非感受性乳がん細胞を用いて、リン酸化プロテオーム・遺伝子発現解析を行い、エストロゲン受容体の脱制御と EGFR シグナル伝達系に関与するネットワーク要素の同定とその動態の解析を行い、乳がんシグナル伝達ネットワークの MAP 化や数理モデル構築、ネットワークの摂動解析を通じて薬剤抵抗性メカニズムの解明と候補となる薬剤標的経路の同定を目指すとともに、特にマルチターゲット創薬の可能性を検討することを目的として、システム・バイオロジー研究機構チームと東京大学、埼玉医科大学、理化学研究所の各チームが協力して実施された。

平成 19 年度から開始され、バイオインフォマティクス、数理科学的解析を通して分子ネットワークの解明に取り組み、網羅的な MAP を作成中である。さらに、モデルを検証するための細胞株を樹立し、種々の解析データの産出とその統合による動的数理モデルの基盤構築が進められている。

本課題は、採択されてからまだ短期間しか経過していないが、今後、本研究で得られた *in silico* のデータをどのように実際に応用していくのか、その道筋をつけていくことも必要であると思われる。

また、「動的ネットワーク解析技術開発」プログラムは、縦軸研究等での成果を踏まえ、ネットワークの動的な特性を解析するために開始されたものだが、分担機関間とはより、プロジェクト内での連携も図られながら進められている。

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

動的数理モデルの構築に関しては、EGFR の分子相互作用 MAP を拡張し、ER などを含めた相互作用ネットワークを構築し、さらに強化中である。バイオインフォマティクス、数理科学的解析に関しては、MAP の作成過程において、プロモータ解析や発現解析を行い、相互作用の確かさの一つの傍証とした。モデルを構築するための細胞内分子動態解析、データ生産に関しては、分担機関である理化学研究所、東京大学、埼玉医

科大学が担当し、順調に進められており、MCF-7 細胞を使った、遺伝子発現データ、タンパク質リン酸化の時系列データが取得され、これらのデータ統合作業が開始されている。このデータ統合を経て、シグナル伝達の実態が可視化されるとともに、動的モデルの基盤が構築される予定となっている。

評価時点までに、タモキシフェン非感受性乳がん細胞（MCF-7）株を樹立し、その細胞を使った遺伝子発現データやタンパク質リン酸化データを取得しており、所期の目標を達成しつつあるといえる。

（３）GNPとの関連・GNPへの貢献

本課題は、数理解析の担当チームが中心となり、実験データの収集側が連携してデータ統合解析を遂行しているものである。特に時系列データの作成に向けては、プロテオームデータをもとにした相対定量データの生成および統合を行う情報処理プラットフォームを新たに構築するなど、チーム間の綿密な打合せの下、実施されている。

また、MAP 開発に利用するプラットフォームの構築のため、東京大学と連携し、文献情報マイニングツール PathTEXT を連動させるなどの試みも行われている。

新しい方法論により、転写制御ネットワークとタンパク質相互作用ネットワークの両方を包括的にモデル化しつつあり、その動態を理解する方法論の確立により、プロジェクトの目的にも貢献することが期待される。

（４）その他（研究データの取り扱い、知的財産権の確保等）

知的財産権の取得が図れる場合には、その確保について適切な配慮を払いつつ、成果取りまとめまで順調になされることが望まれる。また、得られた実験データについては、今後の一般での活用も視野に入れ、適切に公開されることが望まれる。

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

代表研究者 (代表機関)

松田 秀雄 (国立大学法人大阪大学)

(1) 総評

本課題は、脂肪細胞と骨芽細胞への分化過程における転写制御を中心とした統合的な分子ネットワークの解明を目的として、それに特化した解析アルゴリズムを開発することを目的として、大阪大学チームと埼玉医科大学チームが協力して実施された。

平成 19 年度から開始され、情報解析グループ (大阪大学) と実験グループ (埼玉医科大学) が非常に緊密に連携した体制を組み、単に発現情報等から転写ネットワークを推定するだけでなく、実験側からの知見を反映した高精度ネットワークの再構成を行うこと、ハブやクロストークに関与する重要な遺伝子を探索するとともにそれぞれの遺伝子の発現変動が与える影響を解析すること、これらの重要な遺伝子についてその遺伝子周辺の転写制御ネットワークのさらなる詳細化・高精度化を行ってネットワークの詳細な特性を明らかにしていくことが試みられた。

本課題は、採択されてからまだ短期間しか経過していないが、本課題のもととなった縦軸研究 (埼玉医科大学) の成果も踏まえ、さらに分担機関として密接な連携の下、すでに 6 個のネットワーク関連の新規細胞分化関連遺伝子が得られているなど、意欲的な取り組みが行われている。論文作成にも着手されており、今後の取りまとめ成果に期待したい。

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

埼玉医科大学においては、解析用データの産生を行い、脂肪細胞分化誘導と骨芽細胞分化誘導に際しての LONG、SHORT、SUPERSHORT と CONTROL 処理の全てのタイムポイントについての発現アレイ用サンプルを準備するとともに、同解析を実施し、その結果の検証実験実施している。

大阪大学では、探索対象となる制御因子を選定するとともに、逐次拡大による転写制御ネットワークの推定、時間遅延を考慮した転写制御関係の拡大等の手法による制御ネ