

平成 19 年 5 月 31 日

## ゲノムネットワークプロジェクト実施計画 (案)

ゲノムネットワークプロジェクト実施会議

1. はじめに

ゲノムネットワークプロジェクトは、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」及び得られたネットワークを活用する「個別生命機能の解析」(縦軸研究)の研究プログラムから成り立っている。平成 18 年度には新規に横軸研究に 1 機関、次世代ゲノム解析技術の開発に 2 機関、縦軸研究に 9 機関が参加しより幅広く充実した研究体制となった。平成 19 年度には新たに「動的ネットワーク解析技術開発」の研究プログラムが追加され、分子ネットワークの動的な特性の解析を目指す。

2. 実施計画

## (1) ゲノム機能情報の解析

## a. 中核機関 (理研)

「ゲノム機能情報の集中的解析」(理化学研究所 林崎良英)

[目標] 転写制御ネットワークの解析パイプラインを構築する。そのために基盤リソース(完全長 cDNA クローンなどの研究ツール、遺伝子発現情報 qRT-PCR 2,000 遺伝子や転写開始点情報 CAGE1,100 万タグなどのプロモータに関する情報、転写因子相互作用などの機能情報)の整備を行う。基盤リソースはコンソーシアムメンバーに提供し、プロジェクトの推進を図る。

[現状] 転写ネットワークの解析パイプラインの構築を進め、基盤データの構築(遺伝子発現情報 qRT-PCR 2,313 遺伝子や転写開始点情報 CAGE 4,300 万タグ)を通し、静的ネットワークのさまざまなデータ(ノードの抽出とエッジの探索)を産出し、網羅的な転写産物の同定と RNA による新規の転写制御パスウェイを発見した。基盤(クローンリソース、基盤データ、解析技術)の整備を進め、成果はコンソーシアムに広く提供した。動的ネットワークの解析パイプラインの開発に着手しクラスターワークショップを進めている。

[今年度計画] 転写制御ネットワーク解析パイプラインの開発、依頼解析・リソースの頒布等、転写制御ネットワーク解析技術の高度化等を行う。転写制御ネットワーク解析パイプラインの開発では発現クラスターワークショップの活動を進め、パイプラインを構築する。

「ヒト全遺伝子レトロウイルス型 siRNA ライブラリーの構築」(東京大学 秋山徹)

[目標] ヒト遺伝子レトロウイルス型 siRNA 発現ライブラリーの構築、siRNA を生産するレトロウイルスの調整とライブラリーの評価

[現状] 約 15,000 のヒト遺伝子に対する siRNA 発現ライブラリーを構築し、これまでに約 95,000 クローンをコンソーシアムメンバーに配布した。RNAi 効果を HeLa 細胞及び RKO 細胞で検討した結果、約 75%の遺伝子について RNAi 効果を確認することができた。siRNA

ライブラリーとして構築されていないヒト遺伝子を中心として、siRNA 発現コンストラクトを約 5,000 の遺伝子に対して作製する。

[今年度計画] 約 5,000 の siRNA 発現ライブラリーの構築を続行する。siRNA の配列設計、オリゴ合成、コンストラクトを順次作製し、コンソーシアムメンバーへの配布を予定している。

#### b. タンパク質-タンパク質相互作用解析 (PPI 解析)

「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検索・同定」(日立製作所 岩柳隆夫)

[目標] 縦軸研究機関からのリクエストに応じた Y2H 解析、Y2H データの評価とドメイン間相互作用解析、Y2H 法による一本鎖抗体スクリーニング、疾患関連ネットワークの抽出と創薬・診断ターゲットの選定

[現状] 縦軸研究機関からのリクエストに応じた Y2H 解析ではこれまでに、1,248 ベイトの Y2H 解析を実施し 2,162 件の相互作用データをプラットフォームに公開済みである。

[今年度計画] 縦軸研究機関からのリクエストの応じた Y2H 解析、Y2H データの評価とドメイン間相互作用解析、Y2H 一本鎖抗体スクリーニング、疾患関連ネットワークの抽出と創薬・診断ターゲットの選定を行う。

「*In vitro* virus 法による転写因子複合体の大規模解析」(慶應義塾大学 柳川弘志)

[目標] プロジェクトに必要な基盤的なゲノム機能データを産出する。

[現状] ロボットによる PPI 解析の基盤を確立、ヒト 50 転写因子のタンパク質相互作用を解析、約 1,000 の相互作用をコンソーシアムへ公開した。プルダウン検証も自動化し約 7 割の信頼性であることを確認した。

[今年度計画] 縦軸研究機関からのリクエストとヒト転写因子を中心とした IVV 法による PPI 解析を行い、IVV 法による大規模解析システムの構築として、得られたデータとスプライス・バリエーション情報や疾患情報などの統合解析システムを構築し、付加価値の高いアノテーションを持つ情報を創出する。

#### c. ChIP-chip 解析

「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理解」(東京工業大学 白髭克彦)

[目標] ゲノムタイリングアレイ、プロモーターアレイを用いた ChIP-chip 法によるタンパク-DNA 相互作用の網羅的解析、データ解析と転写ネットワークの体系化、転写ネットワーク解析システムにより予測された制御機構の検証

[現状] ChIP-chip 法によるタンパク-DNA 相互作用の解析については縦軸との共同連携により実施、データ解析と転写ネットワークの体系化についてはプロトタイプ版について公開予定、制御機構の検証については RNAi 等の手法により検証している。

[今年度計画] ChIP-chip 法によるタンパク-DNA 相互作用の網羅的解析、データ解析と転写ネットワークの体系化、制御機構の検証、以上に加え、シーケンサーを用いた新規技術開発も行う予定である。

#### d. 抗体作製

「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」(かずさディー・エヌ・エー研究所 古閑比佐志)

〔目標〕抗体の評価法に **whole mount** のマウス胎児免疫染色を加え、個体発生におけるより詳細なタンパク質レベルでの発現情報をコンソーシアムへ提供する。

〔現状〕年間 200 抗体の作製を目標に行った。昨年度末までに 200 種全ての抗血清が得られた。Western blot や免疫染色などの抗体の特異性評価については今年度に多少ずれ込んだ。

〔今年度計画〕転写関連抗体の作製(平成 18 年度の 2 倍を目標とする)、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解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、これらデータのデータベースへの反映。

#### (2) ゲノムネットワークプラットフォームの構築

「ヒトゲノムネットワーク情報システムの構築」(国立遺伝学研究所 五條堀孝)

〔目標〕ゲノムネットワークプラットフォーム構築のため、プロジェクト参加機関の産出するデータや公共データなど、関連する種々の情報を統合化してヒト生体分子ネットワークの全貌解明に向けた研究の基盤となるデータベースの構築・提供を行うとともに、複雑な生命現象の解明に向けて、統合化した情報を利用する新しい解析手法やツールを発明・開発する。

〔現状〕プロジェクト内で生成される多様なデータおよび関連する公共データの統合化、アノテーションを付与するなど、プラットフォームの基盤整備を行うとともに、利用システム開発において可視化技術に関する研究を行いプラットフォームに実装しコンソーシアム、一般向けに公開を行った。

〔今年度計画〕ゲノムネットワークプラットフォームの開発と運用、ゲノムネットワーク利用システムの開発、ゲノムネットワークアルゴリズム等の研究、プロジェクトの統合的推進を行う。

「タンパク質相互作用の変化を推進するアルゴリズムの開発」(長浜バイオ大学 郷通子)

〔目標〕選択的スプライシングにより、ヒトゲノムに存在する 2 万強の遺伝子から、多くのタンパク質バリエーションが生み出される。これらバリエーションの網羅的解析を行う。選択的スプライシングによるバリエーションの産生が招くタンパク質相互作用の変化と遺伝子発現ネットワークや代謝系ネットワークの制御のメカニズムとの関連を解析する。

〔現状〕選択的スプライシングによるタンパク質相互作用の変化を推定するアルゴリズムを完成させた。

〔今年度計画〕選択的スプライシングによるタンパク質相互作用の変化を推定するための基盤データベース(ANNALS)を変更・発展させる。新規の転写産物情報を収集し ANNALS の更新を行う。選択的スプライシングデータと PPI データ、CAGE などの発現データ等との関連付けを行い ANNALS の機能強化を行う。

「生命科学文献からの情報抽出とテキストマイニング技術の開発」(東京大学 宮尾祐介)

〔目標〕生命科学文献からの文献管理システムの開発

〔現状〕生命科学文献データベース(MEDLINE)中の論文抄録の文解析を行い、テキストの索引構造に反映した知的情報検索システム(MEDIE、Info-Pubmed)を開発しゲノムネッ

トワークプラットフォームで公開した。

[今年度計画] パスウェイ・データベース構築のためのコーパスの収集、パスウェイ・コーパスへのアノテーションの付与、関係抽出プログラムの開発、意味検索システム MEDIE の高機能化を行う。

「垂直統合型細胞内分子相互作用ネットワーク分析情報基盤の開発」(特定非営利活動法人システム・バイオロジー研究機構 北野宏明)

[目標] システム・バイオロジー研究機構が開発してきたシステムバイオロジーマークアップ言語 (SBML)、システムバイオロジーグラフィカル表現言語 (SBGN)、CellDesigner 分子相互作用エディターなどをゲノムネットワークプロジェクトで得られる多様な情報の記述と解析に対応させるとともに、垂直統合を行いその有効性を実証する。

[現状] SBML、SBGN の仕様決定を行い、実装したソフトウェア、CellDesigner の開発を進めている。

[今年度計画] SBGN 仕様定義・公開、CellDesigner の開発、次世代版 CellDesigner の基本アーキテクチャの設計、SBML の強化、CellDesigner アプレットの開発

### (3) 次世代ゲノム解析技術の開発

「新技術を基盤とした革新的遺伝子解析システムの開発」(東京工業大学 関根光雄)

[目標] 次世代のスタンダードになる新規ゲノム解析技術を開発する。

[現状] 塩基部無保護法とケミカルライゲーションを用いる感度と精度が極めて高い新しい SNP 検出法を開発した。

[今年度計画] SNP 解析法の応用、フェライト含有磁気ビーズ担体を用いる迅速遺伝子検出法の開発、超高感度塩基識別能人工塩基を持つ RNA チップの開発、mRNA を標的にした RNA チップの開発、新技術の評価を行う。

「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」(東京大学 伊藤隆司)

[目標] DNA メチル化情報を単一塩基レベルの解像度を保ったままで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・シークエンス法 (BSS) を確立し、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。

[現状] 454 シークエンサーGS20 による BSS 法のフィージビリティをパイロット実験で実証。問題点を踏まえ制限酵素消化ゲノム DNA に直接 454 用アダプタを付加した上でバイサルファイト処理を行い、均一かつ効率的に増幅する鋳型調整法を確立

[今年度計画] BSS 法を実データ生産フェーズで方法を洗練させる。Neurospora whole genome BSS を確立、データ高速解析法を開発する。後半はヒトでの検討を行う。

「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」(京都大学 篠原隆司)

[目標] 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す。

[現状] ラット精子幹細胞を免疫不全マウスを仮親にすることでラット子孫の作成を行うことに成功した。

[今年度計画] 遺伝子導入及び培養条件の改善、長期培養の影響の解析、薬剤選択技術の開

発

「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」(東京理科大学 千葉 丈)

[目標] 遺伝子免疫法の転写因子抗体作製への最適化を行い、ChIP アッセイなどの転写因子の機能解析に有用な転写因子に対する抗体を迅速に作製するシステムの開発を目指す。

[現状] 迅速な抗体作製法の最適化を行い、遺伝子免疫法が転写因子に対する抗体作製に応用できることを証明した。

[今年度計画] 転写因子に対する抗体の迅速作製システムの開発、さらに最適化、改良を行う。転写因子に対する抗体の作製、転写因子の研究グループとの連携のもと必要な抗体の作製を行う。

#### (4) 個別生命機能の解析

[目標] プロジェクトで産出される情報を用いてさまざまな生命機能に関して個別に研究を行う。研究により得られる情報は将来的に疾患の新しい治療法や生命機能の解明に資する。

[現状] 個別生命機能の解析は平成 16 年度に開始された 10 機関のうち 1 機関は平成 18 年度で研究を終了した。

[今年度計画] 平成 19 年度は、平成 18 年度スタートの 9 機関と併せ 18 機関が研究を行う。横軸研究との密接な連携の下 (cDNA、siRNA の利用、PPI 解析、CAGE 解析、ChIP on chip 解析等) に各研究テーマに沿った研究を実施する。個別の研究計画については各研究機関からの実施計画 (各課題別) を参照。

#### (5) 動的ネットワーク解析技術開発

これまでに得られた転写制御の分子ネットワークの成果を活用し、分子ネットワークの動的な特性を解析する「動的ネットワーク解析技術開発」を新たなプログラムとして設け、生命のシステムの理解に向けた発展を目指す。

#### (6) 協力機関の募集について

[現状] 平成 17 年度採択機関 39 機関、平成 18 年度に公募で委託機関として採択された 4 機関は協力機関としては終了、平成 18 年度に新たに 14 機関が採択された。平成 17 年度採択機関については研究期間が平成 18 年度までであり、報告書の提出を受け延長希望機関について協力機関選定 WG で延長の許可を得た。35 件中 3 機関は延長を希望せず残り 32 機関については研究期間を 1 年延長した。現時点での協力機関数は 46 機関である。独立した縦軸研究 8 機関、縦軸協力機関 1 機関、独立した技術開発 1 機関、横軸協力機関 36 機関である。

[今年度計画] 昨年度と同様に募集する予定である。

#### (7) 自己点検・評価の実施

平成 18 年度には平成 16 年度から実施している研究課題について、平成 18 年度採択機関の代表研究者による自己点検・評価を実施した。

平成 19 年度は平成 18 年度採択研究課題について、それ以外の代表研究者による自己点検・評価を予定している。

#### (8) 実施会議に関わる会議

実施会議関連の会議として、実施会議運営委員会、協力機関選定に関するワーキンググループ及びゲノムネットワークプラットフォーム運営委員会が設置されている。

実施会議運営委員会についてはメール等での開催を含め出来るだけ機能的にプロジェクト実施上の懸案事項について速やかに議論できるように開催、運営する。

#### (9) シンポジウム等の開催、広報活動及び調査について

公開シンポジウム（第4回）についてはプロジェクトの成果を広く関係研究者を始め一般に知らせ、本プロジェクトへの理解を得る目的で平成20年1月ないし2月に開催する。

広報活動としては以下のようにホームページ上、ニュースレター配信、及びプロジェクトのパンフレットの改訂を通して行う。

- ・ホームページについてはプロジェクト体制、研究内容の紹介、シンポジウム等の案内を適時紹介する。プロジェクト体制については変更時速やかにアップデートする。

- ・ニュースレターの発行、ゲノムネットワークプロジェクトでの動き、関連情報等を定期的実施会議メンバーをはじめ関係者、関係機関へ発送する。昨年度は7月に第3号を2月に4号を発行した。今年度も引き続き発行する。

- ・海外動向調査についても昨年に続き ENCODE プロジェクトを中心に米国、欧州に出張し情報を収集する予定である。