

のがふさわしい。しかし、それらの中間に、現時点では産業に直結するわけではないが、文明を支える上で極めて重要な科学技術がある。この分野こそ、理研が取り組むべきものだ。

野依イニシアチブは、第2期中期計画において「三本柱」に置き換えられた。運営方針をより明確にするためである。①科学技術に飛躍的進歩をもたらす理研（にしよう）、②世界的ブランド力のある理研（にしよう）、③社会に貢献し、信頼される理研（にしよう）となった。独法理研の12年、野依イニシアチブを目指すことで、理研の知名度は国内的にも国際的にも高まった。理研の社会的プレゼンスを高める努力は、今後も継続されなければならない。

国立研究開発法人

2015（平成27）年4月、研究系の独立行政法人は、国立研究開発法人に移行した。「独法改正の趣旨を考えると、これが骨抜きにならない形で実行されることを願っている」という旧経営陣の声があるように、少なくとも形式的（法律的）には、この国立研究開発法人は、より自由に研究所運営ができる形態となった。

制度改革によって独立行政法人は「中期目標管理法人」「国立研究開発法人」「行政執行法人」の三つに分類された。そして、国立研究開発法人には次のような変更がなされた。

まず、目標は失敗もありうるとし、より挑戦的な目標設定が可能になった。不確実性やハイリスク・ハイリターンを考慮した目標の設定や、それに対する評価も考慮されることになった。また、国は法人の自主性に配慮することになった。新しい国立研究開発法人の第一目的が、研究開発成果の最大化となった（従来は業務の効率化が優先されていた）。さらに、中期計画の期間が、これまでの5年から5-7年と余裕を持たせられるようになった。給与は、職務の特性などの事情を考慮して定められることになった。

組織の運営は規則どおりに実行されるわけではないが、自由度を与えられた国立研究開発法人理研が飛躍する準備は整いつつある。多大な時間とエネルギーを費やして独法改革がなされたことは、記憶されなければならない。

以下、独法理研以降の3期にわたる中期計画で、理研は、どのような意図を持って可能性を追求したか、まとめておく。

第3節 各中期計画の目標

第1期中期計画：2003年10月-2008年3月

「理化学研究所は、中期目標に示された目標に従い、多様な研究領域や研究体制を共存させ、相乗効果を発揮させる多面的総合性を活かし、国内外に広く開かれた研究体制や研究者養成システム、新たな研究運営や評価システムの試行的な実施など、これまで培ってきた伝統と特徴を基礎として、独立行政法人理化学研究所法第16条に規定する業務を実施することにより、科学技術、産業、社会へ

室の寿命の間に、あるいは研究分野ごとに均一ではなく、高い時期・分野もあれば平均的な（あるいは時には低迷する）場合もあり得る。

そこで理研は、このような自由な発想に基づくボトムアップ研究に研究資金を投入する際には、研究者側に提案させ、競争させ、その中の優れたものに「競争的研究資金」として配賦するという形をとる。実はこのようなシステムおよびコンセプト自体、主任研究員たちが時の経営陣（理事会）と協議しながら自ら作り上げてきたものであり、このようなボトムアップ研究から得られた成果は幾つものセンターを生み出す原動力にもなってきた。

以下、このボトムアップ研究のための理研内大型競争資金である、基礎科学研究課題制度およびその発展形である新領域開拓課題制度が、理研の変化とともにどのように作られ、変遷し、現在の形に至ったかについて述べる。

基礎科学研究課題制度

特殊法人時代の理研においては、主任研究員たちは個別に大型研究プロジェクトを提案していた。これらのプロジェクトは主任研究員会議（以下、主任会）の研究課題予算委員会で審査されて順位付けられ、最上位の評価を得た幾つかが予算折衝に当たる企画室（現 経営企画部）との協議によって、理研からの概算要求の形に整えられて、「基礎科学研究費」という項目名で毎年予算化されていった。

やがて、1997（平成9）年から始まった生命科学センター群の設立や、2003年に理研が特殊法人から独立行政法人へと移行することを受けて、2002年に中央研究所が設置されると、和光の主任研究員研究室はその中に配置されることとなった。これに伴って、基礎科学研究課題は、中央研究所および播磨研究所で推進される基礎的研究のための競争的研究費という位置付けとなった。そしてセンターの研究予算が各センター予算として概算要求されるのと同様に、基礎科学研究課題はそのための予算枠全体が、中央研究所予算として概算要求されるようになった。この予算枠は中央研究所が発足した2002年には、総額17億4300万円であった（ただし、このうち3億5400万円は、非PIつまり研究室主宰者でない研究員のための競争的研究資金である研究奨励ファンドとして運用された）。

このように基礎科学研究課題は組織論的には中央研究所内の競争的研究資金という形になったが、実質的な運営は引き続き主任研究員らの自主的組織体である主任会に委任され、それまでと同様の形で、物理-化学-生物-工学の分野の区別なく申請が行われ、全分野から選ばれた委員で構成される研究課題予算委員会によって審査され、評価の高かったものが採択された。

その後、2005年に播磨に放射光科学総合研究センターが設置されて、SPring-8に活動拠点を置く主任研究員はこれに所属することとなり、続いて2006年には、RIBF（RIビームファクトリー）の完成を契機に仁科加速器研究センターが設置されて核物理研究を推進する主任研究員が異動し、さらに2008年に中央研究所も、フロンティア研究システムと融合して基幹研究所が設置されることになった。このような大きな組織変動の中にあっても、基礎科学研究課題制度は基本的に維持され、主任会主導の形で理研のボトムアップ研究を支え続けた。これは主任会

なお、研究実績の数値データとして、2014年度の論文数などを図22に示した。

○論文発表数		
環境資源事業	欧文: 192	和文: 19
バイオマス事業	欧文: 45	和文: 0
○受賞		
	39件	受賞者数: 46人
例)・科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門) 魚住TL		
○出願特許数		
環境資源事業		
特許出願数	31件(国内: 20件 外国: 11件)	
特許登録数	13件(国内: 3件 外国: 10件)	
バイオマス事業		
特許出願数	4件	
特許登録数	0件	
○所外連携(企業)		
	51件(環境資源事業・バイオマス事業含む)	

図22 環境資源科学研究センター2014年度の成果 [データ]

環境資源科学研究センターの使命

現在、環境資源科学研究センターでは、2013年に理化学研究所の強い分野（植物科学、生物化学、触媒化学、これらはいずれも論文の引用度の高い分野）を統合し、環境や食料の資源循環的な生産と利活用に関する目的基礎研究を推進している。さらに、2015年には植物バイオマス生産と利活用に関わるバイオマス工学研究プログラムを統合して、バイオを基礎にした有用物質の工業生産にも展開している。これらは人口増加、気候変動、化石資源の枯渇など人類社会の生存に関わる重要な課題へつながり、資源循環型の物質生産、食料生産、さらに気候変動に対応した農業に貢献する社会へ発展していくプロジェクトである。これらの課題の実現にはいずれも時間が掛かり、外部の研究機関との連携、企業との連携によって社会展開が可能になっていくものである。

環境資源科学研究センターは、理化学研究所内外の連携研究を推進することで、科学技術ハブの拠点として役割を果たしている。特に大学研究者との研究ネットワーク、府省連携によるプロジェクト（SIP：戦略的イノベーション創造プログラム〔内閣府〕、ImPACT：革新的研究開発推進プログラム〔内閣府〕、国立研究開発法人産業技術総合研究所、国立研究開発法人水産総合研究センター（当時）など）を推進している。

企業等との連携についても、環境資源科学研究推進室や産業連携本部イノベーション推進センター事業開発室の支援を受けて企業連携（化学産業、食品・種苗産業、ベンチャー企業など）を積極的に進め、企業からの研究費および企業との連携が求められる外部資金の獲得を推進している。

これらにより、環境資源科学研究センターは、理化学研究所において環境、エネルギー、農業、バイオテクノロジーおよび生物多様性などに貢献するユニークな研究分野を担い、これからの地球規模問題の解決に関わる研究を推進していく。

用の可能性にいち早く目を付け、各方面に働きかけて支援体制を構築した。2009年にはJST「戦略的イノベーション創出推進プログラム（S-イノベ）」のプログラムオフィサーとして研究開発テーマ「iPSを核とする細胞を用いた医療産業の構築」を掲げ、これに採択された高橋らの研究チームは、当時、国内唯一の再生医療製品（培養表皮）の薬事承認を得ていたベンチャー企業、（株）ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）の協力を得て、iPS細胞の臨床応用に向け邁進することになる。アカデミアだけでは実現困難な、臨床用の細胞製造に関する、さまざまなノウハウに基づいたサポートを受け、臨床研究のための細胞培養施設（CPC）の整備・運用が開始された。この成果は、その後2011年後半からは文部科学省・JSTによる「再生医療の実現化ハイウェイ事業」に引き継がれ、さらに研究を加速させることとなった。

偶然と必然 臨床研究実施の背景

RPE細胞がiPS細胞を医療に応用する最初の例として選ばれたのには理由があった。まず、対象が目であるということ。他の臓器に比べて移植に用いる細胞が少量で済む上、移植後の検査が容易かつ高精度に行える。また、RPE細胞は茶色で多角形という特徴的な形態をしており、違う細胞の混入を見つけやすい。さらに、そもそも腫瘍になりにくい性質がある。こうした多くの利点から、RPE細胞はヒトへの移植の対象としてまさにうってつけであった。実際、そのころ、海外ではES細胞由来のRPE細胞を用いる臨床試験が開始されようとしていた。一方、日本では前述のようにES細胞の使用は規制されていたため、出遅れが生じていた。

研究者による再生医療のシーズ開発は、理研にとっても新たな挑戦であった。理研は2010年から、大手製薬会社の執行役員であった後藤俊男をプログラムディレクターとする、創薬・医療技術基盤プログラムをスタートさせており、創薬・医療技術テーマの開発やトランスレーショナルリサーチ（TR）に、力を入れ始めたところであった。高橋プロジェクトもこのプログラムの一つとして位置付けられた。TR実施規程が制定され、手探り状態ながら理研内の体制が整備されつつあった。2012年3月、高橋らのチームは規程に従ってTR非臨床研究申請を行い、その実施が許可された。CDBに隣接する協力臨床機関である、公益財団法人先端医療振興財団先端医療センター病院との調整も本格化した。通常、厚生労働省の「ヒト幹指針」に基づいて実施される臨床研究は、医療機関が代表実施機関となっていた。しかし、実施機関間および規制当局との協議の結果、本臨床研究に関しては、理研の研究者としての高橋が代表（総括責任者）を務めることとなった。カウンターパートとなる先端医療振興財団の研究責任者は、先端医療センター病院の眼科統括部長（本務は神戸市立医療センター中央市民病院眼科部長）の栗本康夫医師であった。ちなみに高橋、栗本、そして笹井の三人は、京都大学医学部の同期であった。

追い風 日本中の期待を一身に受けて

2012年10月、山中教授のノーベル賞受賞の報を受け、iPS細胞を用いる再生

この制度は、30代前半の研究者に、小規模であるが独立したポジションを与えるという意味で、脳センター発足当時としては画期的であった。しかし、アメリカでは、同世代の研究者が、一流の研究機関にアシスタントプロフェッサーとして採用される場合、研究室設立の準備金として100万ドル以上を与えられる。したがって、同世代の世界的にトップクラスの人材をPIとして招聘するには、ユニットリーダー制度では、到底対抗できない。また、研究員が一人しかいない研究室に、優秀な研究員をリクルートするのも困難である。このような理由から、新しいPIは、その年齢が若くても、原則的にチームリーダーとして採用することとした。

新しいチームリーダーの公募に、できるだけ優秀な人材が応募してもらえるように、脳センターから欧米の主要な大学や研究機関を巡る人材リクルートキャラバンを派遣し、脳センターの周知を図った。この結果、チームリーダー・ポジションへの応募件数は、利根川センター長就任後、量と質ともに、飛躍的に向上した。

チームリーダーの採用に際しては、センター長と5人程度のチームリーダー以上のPIからなるサーチ委員会を設置し、応募者の書類選考を行う。まず候補を数人の規模に絞った段階で候補を招待し、公開でのセミナーと、サーチ委員に対するClosed Seminarを行う。さらにサーチ委員や関係する分野のチームリーダーとの個別インタビューを行う。サーチ委員会は、これらを元に議論し、最終候補をチームリーダーとシニアチームリーダーからなるPIの全体会議に推薦する。さらに、この全体会議で、ほぼ満場一致の支持が得られた場合のみ、センター長の最終判断によって、採用を決定する。

このような方針の下で、2010年に、いずれも採用当時32歳であった村山正宜と風間北斗が、新しいチームリーダーとして採用された。その後も、2011年に豊泉太郎とJoshua Johansenが、2013年に藤澤茂義とAndrea Benucciが新たに採用された。

また、戦略的に脳センターとして特に取り組むべき研究分野については、すでに地位を確立した研究者を、脳センター外からシニアチームリーダーとして招聘することによって強化を図った。この方針に従って、2011年にシナプス機構研究の強化のために合田を英国Medical Research Councilから、2012年に自閉症スペクトラム障害の研究の強化のため内匠透を広島大学から、招聘した。

(5)ユニットリーダーを漸次廃止し、審査によって一部をチームリーダーに昇格させる

これによって2010年には下郡と細谷が、2012年にはMooreが、2013年には田中啓治とJustin Gardnerが、2014年にはThomas Launeyと黒田公美が、チームリーダーに昇格した。

(6)若いPIの援助のため、メンターを付ける

研究主宰者となったばかりのPIには、本人が希望するシニアチームリーダーをメンターとして配し、研究や研究室運営についてさまざまな助言を受けられるようにした。

果を上げることとなった（2016年度末時点で、*Nature* 9報、*Nature genetics* 53報を含む337報の論文を発表）。この時期、国内のゲノムワイド関連解析の論文の9割以上が、このプロジェクトから報告されるほどになっていた。2011年に、プロジェクトリーダーであった中村が内閣官房医療イノベーション推進室室長に就任したことに伴って久保が後任となり、引き続きバイオバンク・ジャパンサンプルを用いたゲノムワイド関連解析を進めた。

文科省の強力なサポートにより、第3期が開始された2013年度には、第1期に収集された20万人全例についてのゲノムワイドSNPタイピングを完了することとなった。この時、プロジェクトリーダーであった久保は、国内のゲノム疫学コホートである東北メディカル・メガバンク機構、日本多施設共同コホート研究（J-MICC）、多目的コホート研究（JPHC）と連携し、これらの機関が収集している日本人一般集団のDNAサンプルのうち、約3.4万サンプルを受け取り、本プロジェクトにおける疾患関連遺伝子研究のコントロール群として使用することを可能にした。

その結果、第1期に収集された47疾患・20万人ほぼ全例について、一人当たり95万カ所のSNP情報、10年間にわたる経時的な臨床情報、および32疾患・15万人については、平均7.8年間の追跡期間を有する予後情報が整備された。加えて一般集団3.4万人の95万カ所のSNP情報を有するゲノム情報・臨床情報・予後情報も整備され、非常に貴重なゲノム研究データベースの構築が完了し、2017年現在、このデータベースを用いた研究が活発に進められている。

第3期（2013-2017年度）

プロジェクト第3期（2013-2017年度）では、理研の第4期中期計画に伴い、CGMはRCAIと統合され、IMSの疾患多様性医科学研究部門となったが、引き続きオーダーメイド医療実現化プロジェクトのゲノム解析を担当した。また、2013年にはイルミナ社の次世代シーケンサー（HiSeq2500）を導入し、バイオバンク・ジャパンサンプルを用いた全ゲノムシーケンス解析を開始した。

さらに、2014年度からは文科省の提案により、三つのナショナルセンター（国立がん研究センター、国立精神神経医療研究センター、国立成育医療研究センター）および三つの臨床研究グループ（日本臨床腫瘍研究グループ：JCOG、日本小児がん研究グループ：JCCG、国立病院機構：NHO）が有する臨床研究サンプルを用いたゲノム解析共同研究が開始された。

現在、IMS疾患多様性医科学研究部門では、新たに基盤技術開発研究チームのチームリーダーとなった桃沢幸秀と統計解析研究チームのチームリーダーになった鎌谷洋一郎を中心に、本プロジェクトのゲノム解析が進められており、全ゲノムシーケンス解析を基にした疾患関連遺伝子研究にチャレンジしている。

2014年には「健康・医療分野に係る産業を戦略産業として育成し、経済成長へ寄与すること」を政策課題として位置付けた安倍内閣の下で、「健康・医療戦略推進法」が成立し、健康・医療戦略推進本部が設置されるとともに、「独立行政法人日本医療研究開発機構法」が成立し、2015年4月より国立研究開発法人

日本医療研究開発機構（AMED）が発足した。これは、国全体の大きな健康・医療戦略に基づく医療分野研究開発の取り組みの一環であり、その実現に向けて九つの各省連携プロジェクトが取り上げられた。

また、世界最先端の医療の実現に向けた取り組みとして「再生医療の実現化ハイウェイ構想」とともに「疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト」が挙げられ、オーダーメイド医療実現化プロジェクトは、この「疾病克服に向けたゲノム医療実現プロジェクト」の重要プロジェクトの一つとして取り上げられた。これに伴い、2015年度よりオーダーメイド医療実現化プロジェクトは、文科省の委託事業からAMED委託事業に移されるとともに、文科省およびAMEDの意向によりプロジェクトリーダー制が廃止され、東大医科研のバイオバンク事業と理研IMSのゲノム解析事業とに分けられることとなった。

文部科学省委託事業「がん薬物療法の個別適正化プログラム」(2011-2014年度)

オーダーメイド医療実現化プロジェクトは数々の疾患や薬剤関連遺伝子を同定してきたが、それらの成果を基にしたオーダーメイド医療を実現するため、2011年度よりゲノム情報を用いた薬物療法の個別適正化の実現を目的とした文科省委託事業として、久保をプロジェクトリーダーとする「がん薬物療法の個別適正化プログラム」が開始された。本プロジェクトは、民主党政権下での事業仕分け等の影響を受け、文科省にとっては苦心の船出となったが、理研が中核機関となって初めて実施する臨床介入研究として重要な意義を持っていた。

この臨床研究は、ファーマコゲノミクス研究グループの菟田泰誠グループディレクターを中心として実施され、菟田グループディレクターが発見した抗てんかん薬カルバマゼピンによる薬疹の関連遺伝子HLA-A*31:01、抗凝固薬ワルファリンの至適用量に関与するVKORC1とCYP2C9の遺伝子多型、乳がん治療薬タモキシフェンの治療効果に関与するCYP2D6遺伝子多型を、実際の患者に投与する前に測定し、遺伝子型に基づいて投薬内容を変更することにより、事前の遺伝子型検査の臨床的有用性を確認する画期的な研究であった。

2011年度に、35の医療機関との連携を構築し、カルバマゼピン誘発性薬疹（GENCAT研究）とワルファリン維持投与量予測に関する遺伝子型を用いた臨床研究（GENWAT研究）を開始し、2012年度に、がん治療薬であるタモキシフェンの効果に関する遺伝子型を用いた臨床研究を開始した。カルバマゼピン誘発性薬疹研究は、2014年11月に1202例の症例登録を完了し、HLA-A*31:01遺伝子型検査を行うことにより、薬疹発症率を約半分に低下させることを証明した。さらに、ワルファリン研究では、2014年夏の間解析時点で、VKORC1/CYP2C9遺伝子検査を行うことにより、通常治療群と比べ、維持投与量に到達するまでの期間が早く、投与量の変更も有意に少ないことを証明した。現在、これらの遺伝子型検査の保険収載を目指して論文作成等が進められている。

第5章

免疫システムの統御機構を解明

《免疫・アレルギー科学総合研究センター》

生体防御を司る免疫系の研究は進んできたが、生体内の高次機能系として最も多様で動的なシステムでありながら、その本態、つまり免疫システムがいかにか形成・維持され、またどのような異常が疾患を誘導するかについては、なお多くの謎が残されている。

システムとしての免疫系の統御機構を解明し、生命科学の新しいパラダイムを創出するために、また、疾病を免疫制御で正常化して医療応用につなげるために、2001年、免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）が設立された。ここは、免疫学の基礎研究の成果を臨床に応用して、アレルギー疾患や免疫疾患などの克服を目指す、日本初の世界に類を見ない研究所である。例えば肺がんのNKT療法、スギ花粉ワクチンの開発など、数々の注目すべき成果を上げた。

2013（平成25）年、第3期中期計画に伴う組織改革により、ゲノム医科学研究センター（CGM）と統合されて、統合生命医科学研究センター（IMS）となった。

第1節 センター設立の背景

設立の経緯

20世紀になって、日本の全人口の約3分の1が何らかのアレルギー疾患に罹患しているといわれ、中でも花粉症は国民の4分の1が悩む国民病となっている。エイズや鳥インフルエンザなどの新興感染症も急激に増加している。さらに戦後急速に増加しているリウマチや自己免疫疾患は、高齢者社会を迎えて大きな懸念要因となっている。しかし、これらのアレルギー疾患や自己免疫疾患などに対しては、今のところ対処療法しかなく、根本から抑制して克服する治療法、さらにその予防法の開発が強く望まれている。また、臓器移植のためには莫大な医療費を要するが、その多くは免疫拒絶反応を抑制するための薬剤に使われており、薬によらない拒絶抑制の方法の開発が不可欠である。これらは医療経済的にも重要で、膨大な医療費を抑えることになると期待されている。

こうした社会的医学的背景から、政府は1997年に「ライフサイエンスに関する研究開発基本計画」において、リウマチなどの自己免疫疾患やアトピー・花粉症などのアレルギー疾患の原因を研究して、予防・治療法の開発のための基盤を作ることが重要と指摘した。2000年にはライフサイエンス推進議員連盟の決議が、バイオ関連研究開発に思い切った増額を図る重点分野として、免疫関係などの疾患に関する研究を挙げた。

こうした流れを受けて、2000年に科学技術庁と文部省が連携して、免疫・ア

第2章

生体分子から細胞へ

《ゲノム科学総合研究センター》

1998（平成10）年にゲノム科学総合研究センター（GSC）が設立された。当時、国際的なヒトゲノム解読計画が進行中であり、日本の貢献度を増やして存在感を高めることが、ゲノム研究を発展させると考えられたことが背景としてあった。しかし、理化学研究所GSCでの研究はゲノム解読にとどまらなかった。mRNAの解読やタンパク質構造解析などの分野でも世界的な成果を上げ、その後の理研におけるライフサイエンス研究を左右することになった。その強い影響力は今も継続しているといえる。

GSCでは5テーマ6グループが組織された。榊佳之率いるヒトゲノムの研究グループは国際ヒトゲノム配列決定コンソーシアム（HUGO）に参加、特に21番染色体と11番染色体で世界トップの精度で配列を決定し、2003年の解読完了宣言においても存在感を示した。林崎良英の完全長cDNAの解読、横山茂之のタンパク質基本構造の解明も世界的な業績となった。第4のテーマであるフェノーム（表現形質）の解析においては、城石俊彦によるマウス、篠崎一雄によるシロイヌナズナの突然変異体の収集と解析が進められ、2017年現在、わが国の重要な研究基盤となっている。さらに小長谷明彦によるインフォマティクス、すなわち階層を超えて、生体分子を表現形質に結び付ける機能解明研究は、さまざまな新しい研究領域をひらいている。

GSCは2008年にその役割を終えて解散したが、それぞれのグループは発展的成長を遂げ、その一部は次の第3章で述べるオミックス基盤研究領域（OSC）へと発展し、さらに第6章で述べる現在のライフサイエンス技術基盤研究センター（CLST）へと至っている。

その活動は理研外においても、さまざまな分野でその成果が大きく発展展開しており、理研精神を体現したゲノム科学総合研究センターは、いわば伝説的な役割を果たしたといえよう。

第1節 ゲノム科学総合研究センター（GSC）の設立

GSCの基本理念

世紀の変わり目を控えた1998年、GSCが設立された。ここでは、サイエンスの基本である「要素還元主義」と「システム再構成」が徹底的に追求された。

分子生物学では、要素はDNAやRNAやタンパク質などの分子であり、システムは個体ないしは生命全体である。和田昭允初代GSCセンター長は、ゲノムから個体まで、「生命の全ての階層における、全ての物質・形質」という概念を提唱した。それが「オミックススペース」である（図1）。

するSemantic Webを利用した理研サイネスを開発するなど、数々の成果を残している。

その後、ゲノム情報科学研究グループは、GSCの発展的解消に伴い、その役目を終了した。さらに、インフォマティクス基盤施設は、姫野龍太郎が主宰する全理研を視野に入れた情報基盤センターに併合された。

第3節 GSCの発展的解消

各分野への展開

2003（平成15）年HUGOが一段落し、理研が独立行政法人として第1期中期計画を開始したのを契機に、GSCは初代所長の和田から第2代センター長の榊に引き継がれた。第1期中期計画は、遺伝子構造・機能研究グループのマウスゲノムエンサイクロペディアプロジェクトからゲノムネットワークプロジェクトへの展開、タンパク3000プロジェクトをターゲットタンパクプロジェクトへさらに展開するなど、大きな科学の流れを作っている。

GSCの活動を振り返ると、終了するまでの10年間に、要素からシステムへという命題を持ち、5課題、六つのグループが立ち上がったが、ゲノム、RNA、タンパク質の要素（生体分子）の解明、分子とシステム（個体）を結び付ける階層を超えた変異体の科学と、いずれも当初の目標を大きく超え、輝かしい成果を残している（図2）。

ゲノム構造情報研究グループ、動物ゲノム機能情報研究グループ、植物ゲノム機能情報研究グループ、ゲノム情報科学研究グループとインフォマティクス基盤施設は、その使命を終えたり、他のセンターと合併したりして、新しい展開を見せている。遺伝子構造・機能研究グループは、すでに述べたとおり、オミックス

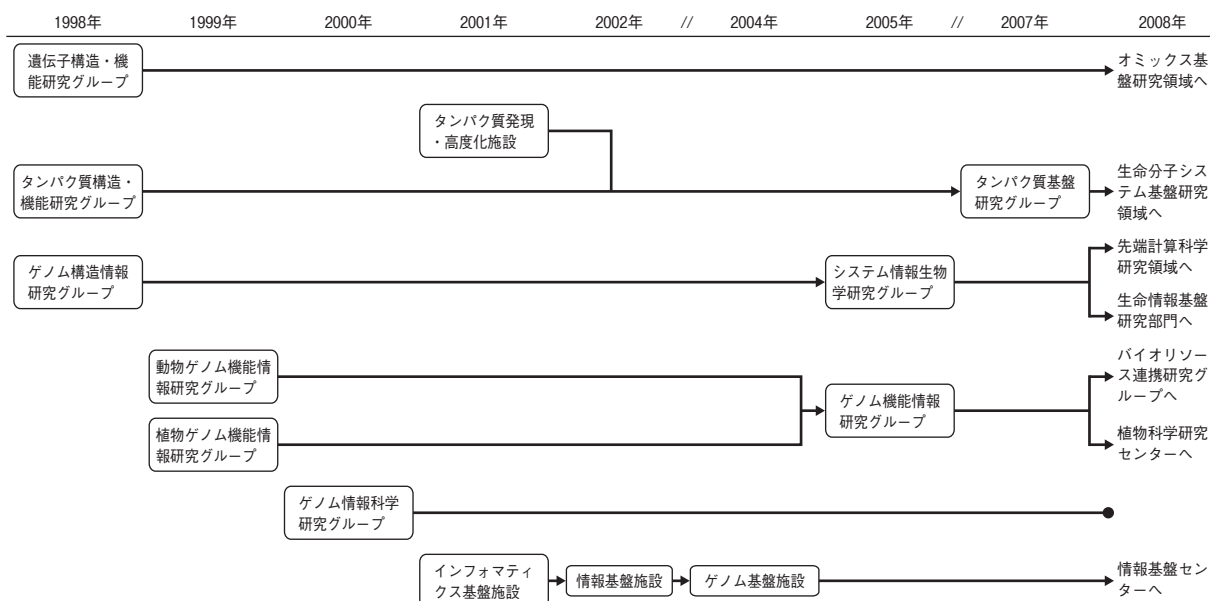


図2 GSCの推移

パク質である。つまり、タンパク質は生命の基本物質であり、その多様性が今回全て解明されたということである。

もう少しはっきりさせよう。遺伝情報をもとにタンパク質は作られる。しかしその種類は無限にあるわけではない。生命体には限られた種類のタンパク質しか存在しないのである。そのことが今回はっきりした。タンパク質の種類は多様であるが、有限の種類しか存在しないことがはっきりしたのである。

生命体の基本物質であるタンパク質。この物質群は、特殊な閉じた世界を作り上げていると言える。その閉じた物質群が、生命体を構成し、多彩な生命活動を展開する。このことが明確になり、物質という面を表に出したアプローチも始まり情報科学を駆使した合理的な創薬法も登場している。

構造生物学と「タンパク3000」

2002年度から始まった「タンパク3000」は、国をあげた国家プロジェクトであり、理化学研究所は、研究者・研究グループ・研究センターのレベルを超え、組織全体として取り組んだ。推進本部を設置して、理事が本部長を務めた。横浜研究所と播磨研究所に加えて、和光本所も参加した。ゲノム科学総合研究センターでも、タンパク質構造・機能研究グループを中心に、多くの研究者が参加した。数千種類のタンパク質の立体構造を解明するため、横浜研究所には大規模NMR施設が、また播磨研究所にはハイスループットファクトリー（HTPF）が設置されたのである。

このような理研の全所的な取り組みにより、国際的な潮流を主導するとともに、結果においても日本は最も多くの成果を上げた。なかでも理研は、日本が担当した全タンパク質の半分以上（約2500構造）の構造解析を達成し、世界一の貢献を果たした。一つの研究機関だけでここまで実績を上げた例は珍しい。

構造生物学の発展史を振り返ると、NMR（核磁気共鳴）、無細胞タンパク質合成、放射光などの重要技術の進歩が、「タンパク3000」の5年間と軌を一にしていることがわかる。つまり、このプロジェクトは技術の進歩を著しく加速し、構造生物学におけるインフラ整備、人材育成にも大きく貢献したのである。

構造ゲノム科学（ゲノミクス）とは

和田昭允が提唱した「オミックススペース」の概念によれば、ゲノム（DNA）を最下層とし、セントラルドグマに従って、その上にトランスクリプトーム（RNA）、さらにその上にタンパク質（プロテオーム）が位置する。これらの分子的基础の上に、低分子の代謝化合物（メタボローム）、細胞・組織・個体の表現形（フェノーム）が位置する。このような階層を貫くライフサイエンスを展開するために重要な役割を担ったのが、理研のゲノム科学総合研究センター（GSC、1998-2013、和田が初代センター所長）であった。

このGSCにおいてタンパク質の階層を担当したのが、横山茂之をリーダーとするタンパク質構造・機能研究グループ（PRG）であった。彼らが目指したのは、タンパク質の立体構造に基づいて、その機能を解明することであった。それが構

PDBのデータベースで公表することになった。

「タンパク3000」へ（2001年度後半）

構造ゲノム科学の国家プロジェクト化に向けて、理研横浜研究所では、第2期のNMR棟（中央NMR棟）の建設が進められた。並行して、NMRによるタンパク質立体構造解析に必要な安定同位体標識タンパク質試料を調製するための技術開発（無細胞タンパク質合成法など）が進められた。一方、播磨研究所では、SPRING-8に構造解析用の偏向電磁石ビームラインの建設が進められた。並行して播磨では、前述の「ストラクチュローム」プロジェクトにおいて、ゲノムDNAを用いて各タンパク質を、大腸菌を宿主とする遺伝子組換えで発現させ、熱安定性を活かして単離・精製するという作業手順を構築した。2001年、X線結晶構造解析用の微生物タンパク質試料を調製・結晶化するため、ハイスループット棟が完成した。

国家プロジェクト化にあたっては、月原富武、三木邦夫、田之倉優、若槻壮市、田中勲ら理研以外の構造生物学研究者も大きな寄与を果たした。和田昭允GSCセンター所長との会談を通じて、理研におけるプロジェクト（網羅的解析）との差別化を明確化し、大学等の研究者の参加が必須であることを確認した。そして、生物学的な課題に取り組みながら、大学等の全体で、500構造の決定を目指すことになった。

こうして、新世紀重点研究創生プラン（RR2002）の一つとして、「タンパク3000プロジェクト」が始まった。アメリカなどとの国際競争を意識し、「我が国初のゲノム創薬の実現等を目指し、我が国の研究機関の能力を結集して、平成14年度から5年間でタンパク質の全基本構造の3分の1（約3000種）以上のタンパク質の構造およびその機能を解析し、特許化まで視野に入れた研究開発を推進することを目的とする」とされた。要するに、「ヒトゲノム解析では7%に留まった日本の寄与を、タンパク質解析では対等なレベルまで高め、ゲノム創薬・知財獲得では遅れを取らない」という政策的な意図であった。

「タンパク3000プロジェクト」では、理研は網羅的なタンパク質立体構造解析を担当し、2500構造を決定することになった（「タンパク質基本構造の網羅的解析プログラム」）。一方、大学等の研究者は、生物学的なタンパク質機能を重視した、次のような八つの「タンパク質の個別的解析プログラム」を推進することになった。

- ① 発生・分化とDNAの複製・修復（中核機関：東京大学大学院農学生命科学研究科）
- ② 転写・翻訳（中核機関：北海道大学大学院先端生命科学研究院）
- ③ 転写・翻訳（中核機関：横浜市立大学大学院国際総合科学研究科）
- ④ 翻訳後修飾と輸送（中核機関：高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所）
- ⑤ タンパク質高次構造形成と機能発現（中核機関：京都大学大学院理学研究科）
- ⑥ 細胞内シグナル伝達（中核機関：北海道大学大学院薬学研究院）
- ⑦ 脳・神経系（中核機関：大阪大学蛋白質研究所）
- ⑧ 代謝系（中核機関：大阪大学大学院理学系研究科）

CLSTは、既存の生命科学の限界と既存のライフサイエンス技術の課題を突破すべく、理研の中でもユニークな成り立ちを経て、ユニークな組織運営のもと研究開発を進めている。これまでのCLSTの挑戦・実績は、研究成果としてのインパクトはもちろん、今後の理研の組織運営を考える際にも参考となるだろう（図28、29）。

なお、本書に関する論文リストは、別途「アーカイブ」に集録されている。



図28 構造・合成生物学部門と機能性ゲノム解析部門の拠点（横浜）



図29 生命機能動的イメージング部門の拠点（神戸）

りかがくけんきゅうしょひゃくねんし
理化学研究所百年史 第Ⅱ編 研究と成果
RIKEN's First Century, Volume II : Research Achievements

2018年3月20日発行 非売品

企画・編集：理化学研究所百年史編集委員会

発 行：国立研究開発法人理化学研究所
こくりつけんきゅうかいほうじんりかがくけんきゅうしょ
〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1

印刷・製本：河北印刷株式会社
〒601-8461 京都市南区唐橋門脇町28

©RIKEN 2018 Printed in Japan

ISBN978-4-9910056-1-9
RIKEN 2017-057