

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センター所長は、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）。

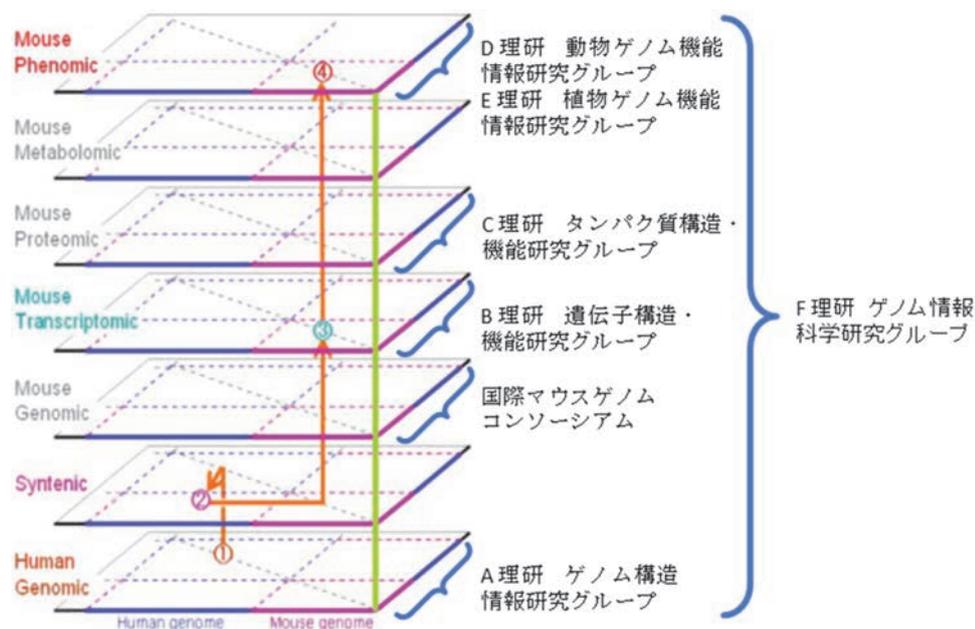


図1 オミックススペースの概念

オレンジの矢印はデータを、緑の矢印はデータセット軸を示す。それぞれの水平軸はヒトゲノム（青）とマウスゲノム（ピンク）を表す。ゲノムからの転写物、タンパク質、その機能破綻の結果生じる表現形質の全てのオームを俯瞰的に示したオミックス空間を示す。

図の中の番号は以下を意味する。①一次元ヒトクロモソーム、②ヒト-マウス間の一致するゲノムシンテニー領域、③ヒトと一致するマウスのシンテニー領域上のトランスクリプトマップ、④シンテニー領域をノックアウトした遺伝子組み換えマウス。

（出所） *Bioinformatics*, Volume 23, Issue 4, 15 February 2007, Pages 524-526より一部掲載。

全遺伝情報をゲノム（DNA）とよぶように、それが転写された産物全てをトランスクリプトーム（完全長cDNA）とよぶ。同様に、プロテオーム（タンパク質）、メタボローム（代謝産物）、フェノーム（個体の表現形質）と続く。それぞれのカッコ内は実際の物質名である。和田は、このような生命の各階層を網羅的に、つまりシステムティックに探究する科学のことをオミックス、そして各階層が互に関係付けられた物質・形質情報の全体をオミックススペースとよんだのである。論理的には、これにより、生命というシステム全てを階層付けられた各要素に還元することができ、逆に、階層性を持つ物質や形質の連環が全ての生命現象を再現することになる。

このようなライフサイエンスに対するコンセプトのもとに、ゲノム、トランスクリプトーム（完全長cDNA）、プロテオームの全容を解明することが、GSC設立時の目標となった（**88年史**343ページ参照）。

生物は自分とほとんど同じものを複製する力を持っている。親から子が生まれるこの自己複製能力は、生物の基本現象の一つである。それを可能にする仕組みを説明するため、メンデルは「遺伝子」という概念を提案した。そして、ワトソンとクリックによるDNA二重らせん分子の発見により、遺伝情報の実体は、DNA分子上に整列している4種の化学物質（AGCT）の文字列であることが判明した。

それ以来、文字列によってどんな分子が合成されるのか、生体を構成している

分子は何か（要素）、また、それらの要素がどのような相互作用をして最終的に生命個体を構成するのか（システム）など、数々の謎解きが進められた。少しずつ謎は解かれていったが、全てをカバーするような形の理解には至らなかった。そのような状況の中で、和田のオミックススペースの概念が登場したのである。あらゆる階層を超えて物質を軸に生命を理解しよう、少なくともその前提を作ってしまうという野望が、GSCの目標として提示されたのである。

要素還元主義の一番のポイントは、最も大事な要素が何であるかを知ることにある。生命であれば、それは生物種かもしれないし、あるいは細胞かもしれない。いずれにしても、それぞれの総体（システム）を考え、それでどこまで生命を語り尽くせるかが大事になる。

和田はそれまでの生物学から距離を置いた。生命といっても所詮は物質で成り立っているのではないか。それなら、生物・生命を物質界にまで広げて捉え直そうではないか。和田はそう考える。この徹底した物質主義に基づく要素解析とそれによるシステム再構成を目標に研究を進めたのがGSCであった。

GSCの組織構成と展開

センターの課題と具体的な取り組みは、次の五つに絞られた。

- ①ヒトゲノム解析：HUGOへの参加
- ②RNAトランスクリプトーム解析（ヒト・マウスをはじめとする高等生物）：後に、プロモトーム、エンハンサローム、転写ネットワークへと展開する
- ③タンパク質高次構造解析
- ④フェノーム（表現形質）解析：シロイヌナズナとマウスの突然変異体の収集と解析
- ⑤インフォマティクス：階層を超えた情報を収集してオミックススペースを俯瞰する

1998年の発足当初は、上三つ（ゲノム、トランスクリプトーム、タンパク質）をカバーするグループがそれぞれ作られ、GSCの基本組織ができ上がった。引き続き、1999年より2000年までに、各要素をシステムにつなげる三つのグループ（マウスミュータゲネシス、シロイヌナズナミュータゲネシス、一体的データ収集管理解析）が立ち上がった。こうして、要素からシステムへ階層を超えたオミックススペースを解明するGSCの基盤ができ上がった。

第2節 GSCの成果

ヒトゲノム解析

当時すでに国際的なヒトゲノム計画が進行中であり、ヒトの全遺伝情報の解読レースにおいて、アメリカや英国が主導するHUGOに参加し、少しでも貢献割合を増やすことが目標となった。この目標のために、榊（GSC第2代センター

長)が主宰するゲノム構造情報研究グループが立ち上げられた。このプロジェクトによりGSCが主導する日本のゲノム研究は、米国、英国に次ぐ第3の貢献国となったが、GSCが担当したヒト21番染色体とヒト11番染色体は、そのシーケンスの精度において世界トップのスコアを挙げた。

ヒトゲノムに関する国際共同研究は2003(平成15)年に解読完了を宣言した。さらに、2005年にはチンパンジーのゲノムも解読され、当初の目標を達成した。その後、次世代シーケンサーが急速に発達し、状況が一変した。中国北京ゲノム研究所(BGI)のように、生命科学の普通の研究室がゲノム解析を非常に安価に外注できるようになった。また、ゲノムの次のフェーズであるヒトのゲノムバリエーションを調べるためのセンターが、別途、理研内にできた。これらの事情から2008年、理研の第1期中期計画終了とともに、ヒトゲノム解析はその使命を終えた。

2016年の時点で過去を振り返ると、ゲノムシーケンスは、その後、人類進化などのさまざまな基礎研究だけでなく、がんゲノムやヒトの疾患感受性の分野で注目すべき成果に結び付いている。特に欧米で、がん治療や予防医療へとつながる展開を見せている。このような活動には、ヒトゲノムのドラフトシーケンスから完成版まで推進した技術・人材が大きく貢献しており、GSCが貴重な人材を育てながら活動を終了してしまったことは悔やまれる。

RNAトランスクリプトーム解析

GSCの第二の目標は、ゲノムDNAから読み取られて(転写されて)、実際の細胞や組織で機能する遺伝子、つまりmRNAの全情報を解読することである。具体的には、完全長cDNAの解読である。このために、林崎(現理事長補佐・予防医療プログラムディレクター)が主宰する遺伝子構造・機能研究グループが立ち上げられた。

理研の第1期中期計画では、このグループは、「ゲノムに何が書かれているか」について一貫して取り組んだ。その意味では、GSCが掲げた「要素からシステムへ」という目標を着実に推進したグループである。その戦略は、完全長cDNA技術やCAGE法といった独自技術を開発し、それを用いて独自のデータを出し、国際標準データベースの構築、新しいゲノム機能の解明などを推進する、というものであった。技術とデータに独創性があるため、その求心力によって研究者を世界から集めてデータを共有し、国際標準データベースを作ることを目指した。

RNA(完全長cDNA)解析プロジェクトは、マウス、ヒトのほとんどの完全長cDNAを収集して解析し、国際FANTOMコンソーシアムを結成して、国際標準データベースを作ることに成功した(第I編第2部第4章補遺)。また、非タンパクコードRNAが半数以上も存在すること、つまり「RNA新大陸」を発見するという重要な成果も上げた。さらに、このデータベースとクローンバンクを利用して、山中伸弥博士のiPS細胞の開発をはじめ、3名のノーベル賞受賞者が生まれた。国際FANTOMコンソーシアムは、現在でも最長の歴史と最大の参加人数を誇る日本がリードした数少ない国際コンソーシアムである。

この活動から、①非タンパクコードRNA、②医療に応用される新しいバイオマーカー、さらに、③転写ネットワークをベースとする細胞形質転換など、新しい分野が開拓された。

①非タンパクコードRNAに関しては、「機能性RNAフロンティア」として、2005年に理研のフロンティアシステムの中のプロジェクトが立ち上がった。このプログラムと理研中央研究所林崎生体分子機能研究室は、GSCの遺伝子構造・機能研究グループと合併して、2008年、林崎を領域長とするオミックス基盤研究領域（OSC）が設立された。

OSCでは、転写因子が織りなすネットワークを分子レベルで解明するシステム（LSA：Life Science Accelerator）を構築し、FANTOM4（F4）とFANTOM5（F5）を推進した。ここで解明された転写因子ネットワークは、細胞の運命を決定論的に規定する役割を果たしており、最初は単芽球の細胞株（THP-1）を題材に解析された（F4）が、その後、F5では、ヒトの種々の細胞の転写因子ネットワークを解明し、転写因子ネットワークとプロモーターの百科事典（データベース）を構築した。研究者が作成したい細胞（目的細胞）のネットワーク地図が分かっているならば、この転写因子ネットワークをどんな細胞に移殖しても、iPS細胞を経由せず、直接、目的細胞に転換できる直接細胞転換システムを構築した。

その後、研究領域の拡大や若手の成長などに伴い、ゲノムセンターの活動の若返りを図るため、林崎はディレクターの役をカルニンチ（Piero Carninci）に譲った。林崎自身は、オミックス技術を含む技術リソースを新しい医療分野に応用することを目指し、社会知創成事業の中に予防医療・診断技術開発プログラム（PMI）をスタートさせた（第I編第3部第4章を参照）。一方、従来のゲノム解析施設とともに、非タンパクコードRNAの研究活動をカルニンチが引き継いだ。2016年現在、CLSTの機能性ゲノム解析部門として活動している。

タンパク質高次構造解析

ゲノムDNAからmRNAに読み取られた遺伝情報は、次にタンパク質へと翻訳される。そのため、生体分子や機能分子となるタンパク質の基本立体構造を全て解読すること（プロテオストラクチュローム）がGSCの第三の目標となった。このために、横山（現上席研究員）が主宰するタンパク質構造・機能研究グループが立ち上げられた。

系統的なタンパク質の立体構造解析は、1998年-2001年のタンパク質基本構造解析計画、2002年-2006年のタンパク3000プロジェクト、2007年-2011年のターゲットタンパクプロジェクトを通して、一貫して取り組まれた。

タンパク3000プロジェクトでは、当初の和田の計画どおり3000個のタンパク質の立体構造を大学との協力のもとに解明した。この際、第一のヒトゲノム、第二の完全長cDNAを通して解明されたゲノムにコードされているタンパク質のコーディング領域2万個のうち、基本構造は1万個存在することから、和田は3000個を日本が担当する戦略を立てたのである。

これはゲノム計画から和田が学んだ教訓であった。このような国際協力をつく

らねばならないデータベース構築に関しては、日本が全部を取ろうと思っけはいけない。国力から考えて第2位の地位を狙うべきである。アメリカが半分の5000個なら、日本は3000個解明すれば、第2位の地位を得ることができるという戦略を立てた。このことから、タンパク3000プロジェクトが始まった。最終的に見事に3000個の解明に成功したのである。

さらに、次のターゲットタンパクプロジェクトにおいて、シグナル伝達カスケードにマップされる一連のタンパク群の高次構造を見ることにより、タンパク質間の相互作用によるシグナル伝達機能を説明しようと試みた。これらの活動から、抗肺がん薬であり、上皮性増殖因子受容体（EGFR：Epidermal Growth Factor Receptor）の阻害薬であるゲフィチニブの効果が、そのがん細胞のEGFRに変異があるかどうかで決まるメカニズムなど、さまざまな分子機能の解明が成し遂げられた。

このターゲットタンパクプロジェクトの後継として、2012年-2016年まで創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業が推進された。全国のアカデミアの創薬研究の支援活動であり、これは、社会知創成事業（後の産業連携事業）において後藤俊男が推進している創薬・医療基盤技術プログラムの一環として、その基盤システムに組み入れられている。

これらの活動は、2013年よりCLSTの発足に伴い、二つに分けられた。白水美香子が主宰するグループは、ストラクチュローム研究の主流としてCLSTの構造・合成生物学部門となって継続され、横山は上席研究員となり現在でも上席研究員として活動を継続している。

フェノーム解析

遺伝子の分子擾乱（変異）が起こったとき、個体の表現形質にどのような影響が出るかを調べるミュタゲネシス（突然変異体解析）プロジェクトが計画された。分子からシステムが構成される機構を理解するには、遺伝情報の源流であるゲノムDNAに変異が起こったとき、どの表現形質が影響を受けるのかを調べなくてはならない。遺伝子DNAがどのような表現形質を制御しているのか、さらにはRNA、タンパク質が織りなす表現形質に至るネットワークを解明することが研究対象となる。

具体的な対象生物は、動物（マウス）と植物（シロイヌナズナ）の突然変異体の網羅的収集であり、その研究内容は表現形質に影響を及ぼしている分子を解析することである。マウスの突然変異体収集解析のために、城石が主宰する動物ゲノム機能情報研究グループ、シロイヌナズナの突然変異体収集解析のために、篠崎一雄が主宰する植物ゲノム機能情報研究グループが立ち上げられた。

そもそも、マウスの突然変異体収集には、多くのマウスを飼育しなければならないため、巨大なマウス飼育施設がある理研筑波研究所で実施することが検討された。しかし、当時、文科省の担当科学官であった勝木元也は、これらのマウス突然変異体の解析には、分子要素と表現形質を結び付ける階層を超えた解析が必要と判断し、あえて横浜に城石のグループを置く判断を下した。その結果、

RNA遺伝子の分子要素を解明している遺伝子構造・機能研究グループとも地理的に近くなり、GSCの有する完全長cDNA資源とゲノム解析資源は、突然変異体解析に良い効果をもたらした。

ただ、突然変異体の解析には、かなりのマウス飼育容量が必要である。筑波研究所のマウス飼育容量だけでなく、横浜研究所でも飼育施設の拡充が必要となったため、当時の横浜研究所長小川智也の仲介により、味の素（株）の東戸塚研究所にマウス飼育施設を1999年11月から仮設させてもらうことになった。その後、2005年9月に東戸塚から理研筑波研究所への移設を経て、2007年までの間に、1万系統におよぶENU変異マウス群（変異マウスライブラリー）の構築を見事やり遂げた。この貴重なマウス個体資源は、東戸塚マウス飼育施設の閉所とともに、小幡裕一が主宰する筑波研究所のバイオリソースセンター（BRC）に移され、今日でもBRCのマウス個体資源の大きな部分を占めている。

その後、2007年度末、理研第1期中期計画終了とともに、GSCの動物ゲノム機能情報研究グループは、その役割を終え、終了した。城石は国立遺伝研の本務に復帰し、当グループの残り3チームは、BRCに統合された。

1999年10月に篠崎がスタートしたGSCの植物ゲノム機能研究グループは、松井南の参加を得て、シロイヌナズナの網羅的な変異体作製プロジェクトを開始した。これは、5年間のプロジェクトで、トランスポゾンを用いた遺伝子破壊型の変異体を1万8000ライン、エンハンサーを含むT-DNAを用いた遺伝子過剰発現型の変異体を7万ライン、さらに完全長cDNAの過剰発現対を含めて約10万種類の変異体を作製した。また、5000ラインの1遺伝子破壊系統を作製し、これを用いて網羅的な表現型解析（フェノーム解析）を実施した。さらに、遺伝子構造・機能研究グループと協力してシロイヌナズナの完全長cDNAの収集と解析を行い、これらの解析システムの構築も行っている。

2000年に、杉山達夫が主宰する植物科学研究センターが発足していた。GSCの植物グループは、植物研究の非常に重要な礎を築いたあと、2005年より始まる植物科学研究センター第2期に、植物ゲノム機能情報研究グループが合流する形で発展的に解消した。

インフォマティクス

和田構想のオミックススペースとは、それぞれの階層のオミックス（全物質情報）を相互に結び付けたものであった。それを実現するために、DNA、RNA、タンパク質の分子から表現形質に至るデータを、一体的に収集管理・解析する必要がある。このための情報科学を推進するため、2000年、和田が情報科学グループを作り、2002年、小長谷が主宰するゲノム情報科学研究グループへと引き継がれた。さらに、横浜研究所全体のIT基盤を支えることを目的としたインフォマティクス基盤施設が、2001年、村上武栄を施設長として立ち上げられた。

以上によりインフォマティクスの基盤が出そろったが、その後多くのチームの改変を伴いつつ、MDGRAPE-3（と-4）などの超高速専用コンピュータを泰地真弘人が開発し、豊田哲郎が、全理研における研究データを機能的に連結し格納

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

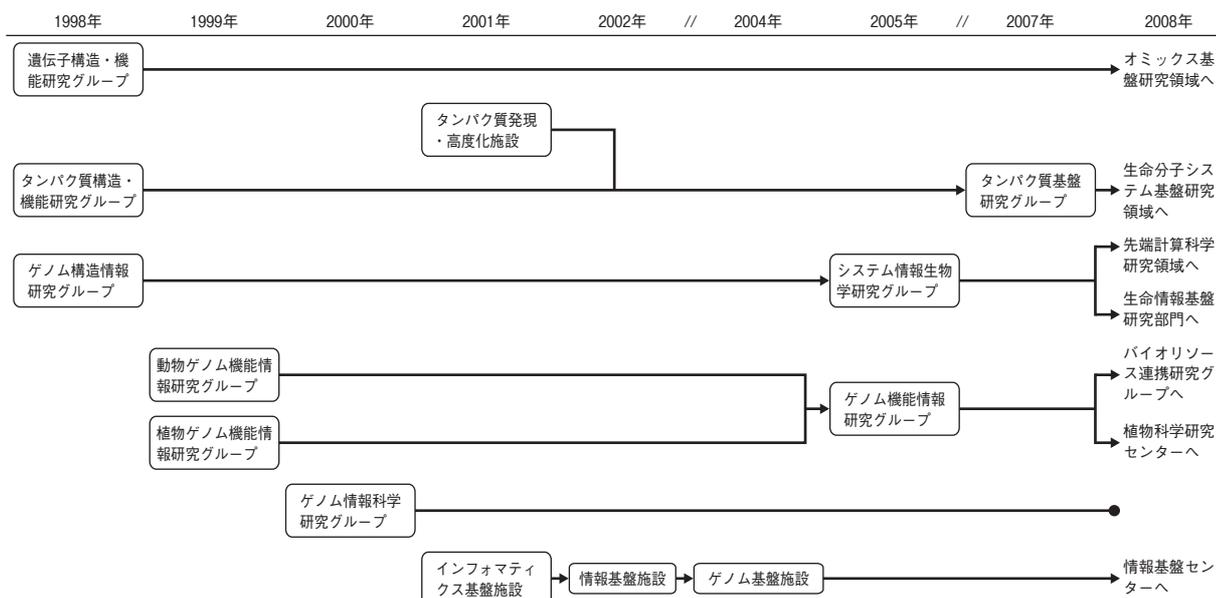


図2 GSCの推移

基盤研究領域を作り、国際FANTOMコンソーシアムをリードし、さらなる転写ネットワークやプロトーム、エンハンサロームの研究に入っていった。タンパク質構造・機能研究グループも、独立した解析センターである生命分子システム基盤研究領域を作り、各々独立したセンターとして、世界をリードする研究を推進した。このように、GSCの全てのグループが未来に向かって発展的に展開する形で、GSCは2008年3月に10年間の役目を終えたのである。

GSComplexの設立

1998年のGSC創立以来、六つのグループは、階層を超えて物質・形質間のネットワークを解析するというオミックススペースの基本概念に基づき、独創的な研究体制を築くとともに、素晴らしい研究成果を上げることができた。残念ながら、行政的な理由からGSCは発展的解消をすることになったが、ここで培われた人材やネットワークを継続させることで、日本の研究コミュニティに重要な貢献がもたらされるのは明白であった。そのため、GSCに関する情報交換会(GSComplex)を作ろうという考えが和田から提案された。

2008年9月24日に第1回幹事会が開かれ、メンバーの強い希望により和田が組織長となった。10月1日に、コアメンバーの林崎、横山、篠崎、八尾徹、松尾泰樹(当時横浜推進部長)で第1回の会議が持たれた。この時に、GSComplexの概念の図(図3)が和田から提示され、さらに、110名の会員名簿など推進部から提出された。和田が強調したのは、「年寄りが集まった同窓会みたいなものをやりたくない。若い研究者が登っていく登竜門のようなシンポジウムを開きたい」という点である。

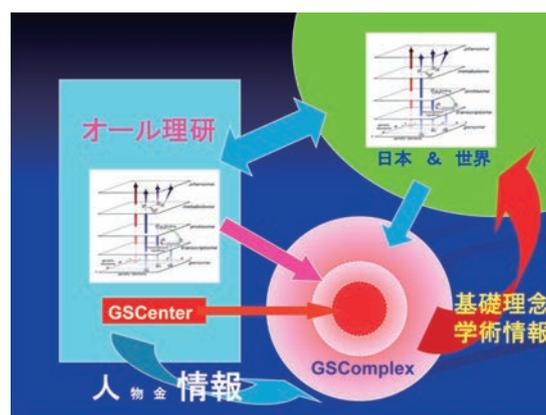


図3 GSComplexの概念

そこで、委員会を何度か開き、2009年7月7日に第1回のGSComplexシンポジウムを開いた。この日にちなみ、このシンポジウムを「GSC七夕ミーティング」と命名した。全世界から若い研究者を招聘し、さまざまなスタイルで自らの研究を発表するシンポジウムになった。初期にはその資金として、和田が所属する東京倶楽部から寄付金をもらい、第5回まで開催した。2年間の空白のあと、2017年7月11日の第6回以降、理研運営費交付金により資金が提供されるようになったことを契機として、学問分野をライフサイエンスから全ての自然科学に拡大し、名前を「理研さくらシンポ」と改め、現在に至っている。この間、上村想太郎(現東京大学教授)など世界的に有名な研究成果を出した若い研究者が続々と参加し、良い意味でのジョブマーケット(求人市場)ともなった。有能な人材の育成というGSCの基本思想は、現在も脈々と生きているといえる。

