

第8章

ゲノムサイエンス

～生命の設計図を解く～

生体の設計図であるDNAの構造解明を目指すゲノム科学。理研は、ゲノム科学における日本の中核的研究機関として、ヒトゲノム、チンパンジーゲノム、マウス完全長cDNA、シロイヌナズナ完全長cDNAなどで世界的に評価される数々の成果を上げている。ヒトゲノム解析では、欧米に並ぶ世界6大センターの1つとして活躍し、ヒト21番および11番染色体の完全解読に成功。マウス完全長cDNAでは世界に先駆けて6万4,000個の遺伝子の解明を通して、理研独自の技術であるDNABook™技術を開発し、マウスゲノムエンサイクロペディアDNAブックを作成した。シロイヌナズナでは、全遺伝子の約70%の完全長cDNAを収集し、植物研究の重要なリソースとして利用されている。完全長cDNAによって作り出されるタンパク質の基本構造解明に向けて国が立ち上げた「タンパク3000」プロジェクト計画を先導し、世界最高性能を誇るNMRパークとSPRING-8の能力を活用し、2,500個のタンパク質の構造決定に挑戦している。この他、数万にわたるマウスやシロイヌナズナの変異株を作製し、新しい疾患モデルや環境モデル生物の開発を進めている。このように、理研の実力をいかに発揮している。

ゲノム科学は、生命のさまざまな仕組みを明らかにするとともに、遺伝情報を生かした創薬への道を切り拓き、新たな治療技術の確立など、将来へ向けてのライフサイエンス、バイオテクノロジーの原点となるもので、同センターの総合能力に世界が注視している。

第1節 基盤づくりへ挑戦

発端はDNA研究

1953年、米国のジェームズ・ワトソンと英国のフランシス・クリックの両博士はDNAの二重らせん構造を発見した。このワトソンらがヒトの遺伝情報を解き明かす「ヒトゲノム計画」を提唱、米国国家研究評議会は1988年、議会にこの計画の推進を提言する。こうして米国を中心に人間の遺伝情報が書かれているDNAのすべての塩基配列を解読しようとする国際プロジェクトがスタートした。ワトソンが責任者となり、2005年までに約30億の膨大



遺伝子組換えに欠かせない制限酵素ヌクレアーゼS1を発見、世界から注目

な数の塩基対からなる未知の遺伝子を解析する目標を掲げ、各国に呼びかける。

理研は1972年（昭和47年）から生命現象や生体反応を総合的に研究するために、18の研究室が参加した「生物科学特定研究」を発足させた。この研究に参加した微生物学研究室（安藤忠彦主任研究員）は、DNAの構造と機能の解析に新たな手法を提供し、ゲノムサイエンスに欠かせない酵素の発見により世界から注目される。発見した新しい酵素は、ヌクレアーゼS1と呼ばれ、一本鎖DNAの構造を認識して働くもので、遺伝子操作にとって重要な酵素とされた。また、抗生物質研究室（磯野清主任研究員）はDNA修復、真核細胞の増殖を可能にする新しい生理活性物質の探索技術を確立し、新DNA酵素の反応系を活用したスクリーニング法で新たな基盤を作り上げた。

わが国では、科学技術庁が1981年（昭和56年）度から科学技術振興調整費を活用して「DNAの抽出・解析・合成技術の開発に関する研究」を展開する。DNA研究に欠かせない技術の確立を目指したもので、わが国が得意

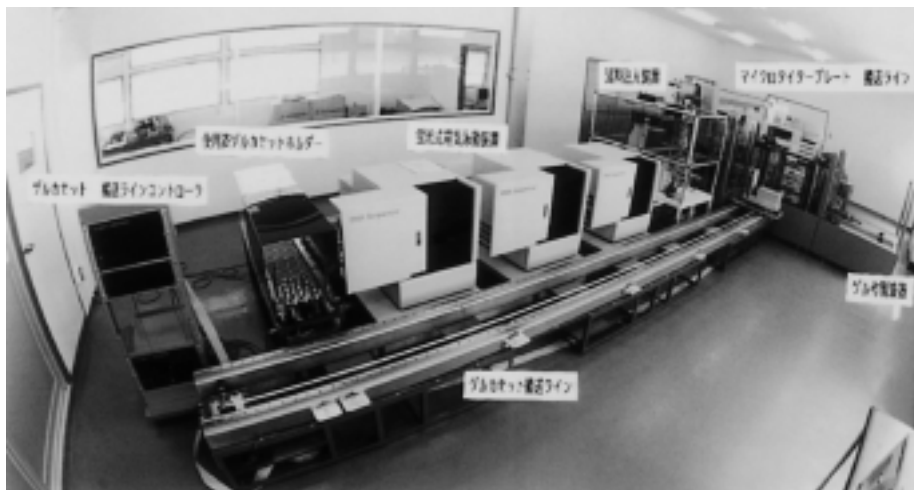


科学技術振興調整費を使いDNAの塩基配列解析システムを開発、米国を驚かせる

とするロボット工学を駆使した自動読取装置の開発もターゲットにし、関係する企業に参加を呼びかけた。その推進役として、東京大学理学部物理学教室で生物物理の研究を進めていた和田昭允教授を同プロジェクトの「研究推進委員長」として選んだ。

和田は1970年（昭和45年）ごろから、生命研究は物理学の「計測」と「数理」に全面的に依存する方向に向けて大きな転換期を迎えつつあることを感じていた。日本が今後、科学・技術において世界の先頭集団にあるためには、この認識を基礎とした革新的な生命研究戦略を持たなければならないと確信していた。そして「生命が持つ情報・構造・機能のデータ量は膨大であり、それらを計測・解析する総合的体制を国家として整えなければならない。ヒューマンエラーをできるだけ除くためには、高精度で高速データ出力を持つ並列処理が可能で、かつ高度の物理計測とその自動化が必要」と折に触れて主張した。

エレクトロニクス、コンピューター、ロボット技術に優れ、“モノづくり”に秀でた日本のハイテク企業の協力が得られれば、ライフサイエンスとバイオテクノロジーの分野でわが国が世界の先頭に立つことも夢ではないと明言し、科学技術庁の科学技術振興調整費プロジェクト「DNAの抽出・合成・解析」でDNAの自動解析プログラムを進めた。DNAの塩基配列の大量解読が変革をもたらすと考えた和田の旗振りでこのプログラムが進展し、埼玉大工学部教授の伏見譲が米国に2年先駆けてDNA解析の4色蛍光法を開発した。また、日立製作所の神原秀記が現在、世界中で



ヒトゲノム自動解析システム「HUGA-1」を完成させる（1989年～1991年）

用いられている蛍光検出方法を発明する偉業を成し遂げる。

1987年（昭和62年）に和田は、この日本のプロジェクトの中間報告として「Nature」に載せた論文“Automated high-speed DNA sequencing”の最後に次のように書いた。「In the twenty-first century, DNA-sequencing super-centers will be set up in several countries and will become symbols of each nation's effort to broaden and build on human knowledge, taking their place beside other existing symbols such as large particle accelerators, giant telescopes and far-reaching programs of space research programs」和田のこの夢は、すでに今日、現実となっている。

だが、当時、日本の一部の研究者から“機械は人間にかなうはずがない”、“米国を刺激しすぎる”などの、先見性に欠けた次元の低い批判があり、わが国はDNA解析で世界に先

んじるせつかくのチャンスを逸したのである。和田は「この歴史は、わが国で大きなプロジェクトを考える際の参考となり、反省の糧になるだろう」と語っている。

シーケンスの自動化

和田らは、科学技術振興調整費による「DNAの抽出・合成・解析」（1981年度から）プロジェクトで、塩基配列を読み取るシーケンス自動化の要素機器の開発に成功する。そしてこのプロジェクトに参加していた国立遺伝学研究所遺伝情報研究センターの添田栄一助手らは、1985年（昭和60年）、ウィルスゲノムの解析に利用されていたショットガン方式を活用すると、ヒトゲノムを対象とする大量の解析が可能という提案を行う。添田はこの年6月1日、理研のライフサイエンス推進部付調査役に就任し、40キロベースのヒト染色体凝縮制御遺伝子をモデルに大量解析の方法論とシステムの概念設計を確立する。この

成果をもとに、理研は1987年（昭和62年）度から1991年（平成3年）度の4年間、「遺伝子構成研究」プロジェクトを発足させた。

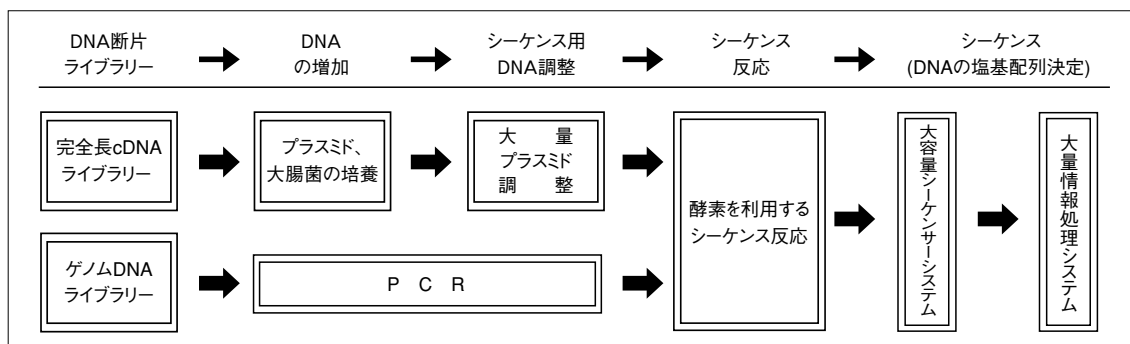
プロジェクトは、シーケンスの全行程を自動システム化するための基本機器類の開発（主幹・遠藤勲主任研究員）と、ヒト染色体の第21番の物理地図作成（主幹・井川洋二主任研究員）の2本柱からなる。このプロジェクトに参加した添田は「計画内容は今日の世界ヒトゲノム計画を先取りしている」とその後語っている。このために、サンガー反応機をセイコー電子工業、鋳型DNA抽出・精製機を東ソー、蛍光法シーケンサーを日立製作所、ショットガン結合編集ソフトを三井情報開発と共同開発する。理研は1989年（平成元年）10月から1991年（平成3年）6月にかけて自動化システムの開発に打ち込み、ヒトゲノム解析システム「HUGA-1」を完成させる。サンプル処理能力を2倍に改造した日立製作所の蛍光シーケンサーを3台フル稼働できる解析手法は、「Nature」にプロダクトレビューとして紹介された。だが性能は、ヒトゲノム解析研究を推進するうえで世界と戦えるもの



ヒトの全遺伝子暗号を解析する「ヒトゲノム計画」を推進する国際共同研究チームが解析の全体像を明らかにし、ゲノムサイエンスの重要性高まる

ではなかった。

理研は、1988年から1991年にかけて「遺伝子構成研究プロジェクト」、1991年から「ヒトゲノム解析研究」プロジェクトを推進するとともに、理事長達でヒトゲノム解析推進室（室長：高橋信孝ライフサイエンス筑波研究センター所長）を設置する。同推進室ではヒトゲノム解析材料チーム（石井俊輔主幹）、ゲノム機能チーム（篠崎一雄主幹）、ゲノム情報チーム（菅原秀明主幹）、シーケンスシステム開発調査チーム（遠藤主幹）の4チームが有機的に連携を取りながらプロジェクト



塩基配列決定プロセスの概略

を展開した。

1989年、ヒトゲノム計画の国際連携を図るため、日米欧の研究者によりヒトゲノム国際機構（HUGO）が設立された。わが国では松原謙一阪大教授を中心に井川主任研究員らがこの国際計画の遂行に尽力し、1991年から国際協調研究がスタートした。この間、和田、松原、榊佳之九州大教授（当時）、清水信義慶応大教授らは、このヒトゲノム解析計画に、わが国のゲノム研究力を結集させるよう政府などに働きかける。塩基の自動読み取り機などを開発し、ゲノム研究の本流として力をつけていくために、各方面に資金・人材の結集を呼びかけた。

タンパク質の構造解析

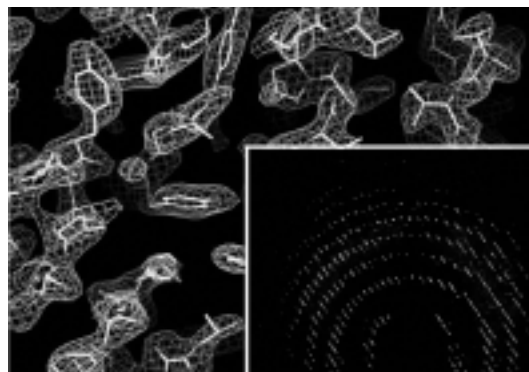
1991年の時点で、理研の研究力は、このヒトゲノム解析計画に参加し、使命を達成するほど高まっていなかった。むしろ、欧米に先を越されたゲノム解析よりも、重要なタンパク質の構造解析や機能解析、有用遺伝子の解析などに手を出すべきと考える。その核とな

るのがSPring-8の強力な放射光を使ったタンパク質の構造解析。1988年（昭和63年）の建設開始とともに検討を開始し、1993年（平成5年）には放射光研究計画化調査で「構造生物学」を柱に決め、専用のビームラインの構想を固める。その研究の中心となる主任研究員として、横山茂之東大理学部教授を招く。10月、横山は農薬部門の制御分子設計研究室、吉岡宏輔主任研究員の後任として就任した。この人事は、農薬部門の改革として打ち出した「NMR構造解析センター構想」も絡めたもので、東大との兼任としての就任であった。

理研では、播磨のSPring-8で展開する放射光科学に関する研究計画化調査を進めていた。その研究会の席上、横山は「これからの構造生物学は、機能の関連する一群の酵素タンパク質のすべてについて、構造を明らかにする意気込みで取り組むべきである」と発言し、周囲を驚かせた。当時は、1人の研究者が生涯に構造解析するタンパク質は1、2個、多くて数個程度というのが相場であったが、横山はこのときすでに、アミノアシルtRNA



放射光を使ったタンパク質の構造解析が進むSPring-8



SPring-8のX線を使ったタンパク質の電子密度図と結晶構造解析

合成酵素群（DNAの遺伝子暗号情報をタンパク質のアミノ酸配列順に変換する酵素で、生物種ごとに約20種存在する）について取り組みを開始していた。さらに、強力な放射光X線と高性能のコンピューターを駆使し、新しい構造生物学を生み出そうと考える研究者の世代で、その延長線上としてNMR利用を含めて「タンパク質の系統的・網羅的構造解析」の構想を描いていた。そのため、研究室名を「構造生物学研究室」にしたいと希望したが、この名称は播磨研究所に先取権があり、やむなく「細胞情報伝達研究室」と名乗った。

1994年（平成6年）の夏、生体物理化学研究室主任研究員の**飯塚哲太郎**が横山を伴って、当時主任会議長だった**井上頼直**を訪ねた。「バイオデザイン研究グループ（代表者、**柴田武彦**主任研究員）

で、横山がとんでもない計画を提案している。頭がおかしくなったのかもしれないので、話を聞いてやってくれ」というのが訪問の理由。その内容は、わが国ばかりか世界を揺るがす「NMR100台並列構想」であった。

1種類のタンパク質試料溶液を分割して数台のNMRで同時測定すれば、構造解析に必要なすべての

データを収集することが可能で、100台あれば網羅的な高速構造解析も夢でないとした。「100台と聞き、改めて横山の顔を凝視せざるを得なかった」と井上は述懐するが、当時は1988年に開始したSPring-8の建設が順調に進行しており、理研専用の構造生物学用ビームライン2本の建設が予定され、和光生体分子解析室にタンパク質専用NMRが整備されつつあった。このように理研における新しい構造生物学の将来構想が熱心に検討されている最中であったこともあるが、井上は「何よりも“理研らしい提案”である」と思った。

その日のうちに横山を**関理夫**企画室長に紹介し、その後、「横山構想」は科学技術庁に対して理研の新規関連施策として提出された。それから半月も空けず、科学技術庁の**漆原英二**ライフサイエンス課長が詳細を聴取するために東大に横山を訪問した（和田の仲介による）。こうして理研は、横山、柴田を中心に、ゲノムシーケンサーに代わる新たな研究として「構造ゲノム科学研究」、すなわち、X線とNMRの協調的利用によるタンパク質の基本構造を体系的に解明する提案を行うことになる。

完全長cDNAで新たな挑戦

一方、非力とされたゲノム研究も理研として立て直さざるを得ず、当時、東大医学部第二生化学にいた**村松正實**教授が退官し、埼玉医科大に移った時、このゲノム研究の再建の顧問を引き受けた。村松は、**坂倉照好**真核生物研究室主任研究員・ジーンバンク室長（兼）と協力し、阪大から国立循環器病センター研



日本で初めてタンパク質構造解析に活用された270MHzのNMR装置

Memo

■西NMR棟の各部屋 「花の名前」

ゲノム科学総合研究センターのタンパク質構造・機能研究グループの廣田洋チームリーダー（当時）は、西NMR棟の建設時に建設担当だった石井清水施設部調査役と西NMR棟を設計した日建設計から、「西NMR棟の各部屋に愛称を付けた方がよいのではないかと提案された。

西NMR棟は、南北対称になっているので部屋番号だけではなく、名称があった方がわかりやすい。また、外国人もたくさん来るので日本的な名称がよいと考えた。はじめは、南に5室、北に5室で計10室とのことで考えたが、石井や日建設計に中央の部屋にも名称が必要ではないかといわれ、計12室で考えることになった。



2000年2月初めにはサイン表示の設計図を作る必要があった。単純に各月の名称、「睦月、如月…」では面白くない。花の名前などはどうか、と花札に描かれている12ヵ月の花がよいのではないかと考えた。

北側の中央の部屋から、「1月の松」に始まり、建物に入って時計回りに梅、桜、藤、菖蒲、牡丹とし、また、南側の中央の部屋を「7月の萩」として、同じく時計回りに芒、菊、紅葉、柳、桐とした。それぞれの部屋の入り口には、大きく漢字と英語で表示した。

廣田は、この話を和田昭允センター所長（当時）に相談した。「この案は、ふざけ過ぎですか？」と聞いたところ、和田は「そんなことはないですよ」と。「サイエンスには、適度な遊び心が必要だから」とこの「花の名前」が決まった。

研究所の研究員になった**林崎良英**を1992年（平成4年）11月に理研ライフサイエンス筑波研究センターの研究員、ヒトゲノムプロジェクト推進室にリクルートした。1994年（平成6年）8月、当時ゲノムスキニング技術の開発などで活躍していた林崎を坂倉の後任として真核生物研究室主任研究員（ゲノム科学研究室と改名）として迎える。

林崎が着任した当時、米国は2005年までにヒトゲノム完全解読の終了を予定し、サイズの小さなバクテリアやインフルエンザウイル

スなどのゲノムについては、パイロット型シーケンス工場で解読完了するものが出てきていた。林崎は、欧米が先行しているヒトゲノム解析はやがて終了するし、ゲノム解析で得られる解析結果は病気解明や新薬開発にまで距離のあることを強く意識していた。世界各国が競っていた遺伝子特許戦争、民間企業が参入していたヒトゲノム解析では、「ゲノムの構造情報はわかるが、それに何が書いてあるのか、さらには、どのように機能するのかは充分にはわからない。生命現象を分子レベ

ルで理解するために必須の情報であるトランスクリプトームの解析に日本のゲノム科学として標準をあわせるべきである。ゲノム解析よりも、実際に細胞の中で働いている伝令RNA (mRNA) のDNA分子のコピーである「cDNA」を解析するプロジェクトが必須である」と考えていた。さらに、欧米の巨大製薬会社に支えられた米国のベンチャー企業では、cDNAのかけらであるEST (Expressed Sequence Tag) を当時の工場規模で飽和するレベルにまで収集されていた。

これらの欧米のプロジェクトでは、mRNAを完全な形で写し取ったcDNA (完全長cDNA) ではなく、cDNAのかけらを解析していたため、生理機能を有する最終遺伝子産物であるタンパク質の完全な構造はまったくわからない。一方、「完全長cDNA」は、それぞれの細胞で働いている (発現している) ゲノムDNAから読まれたmRNAの塩基配列を完全な形で持ったコピーである。このため、すべての「完全長cDNA」を網羅的に収集し塩基配列を解析する研究こそが、実際に機能している遺伝子を捕らえ、ゲノムにどのような機能的遺伝情報が書かれているのかを知るのに必須であると考えた。

だが、これらの遺伝子「完全長cDNA」の解析は、それぞれのmRNAが作られている組織の細胞を集める必要があり、生殖細胞や脳などのヒトの細胞では生命倫理の問題などから限界があった。そこで、ヒトの遺伝子情報にも共通し、研究が進んでいるマウスの細胞に的を絞り、「完全長cDNA」の解明に乗り出す。技術的な問題が存在するが、それを解決

する新技術開発こそ、日本がリードする地位を構築するのに絶好の機会であると考えた。林崎は、これらの当時の諸外国のゲノムプロジェクトの動向と様々な乗り越えるべき壁を勘案して、マウス完全長cDNA計画「マウス・エンサイクロペディア・プロジェクト」を打ち立てたのである。これは、まさに世界がまだ手を付けていないポストゲノムシーケンスの新たな研究であった。

この時期、理事でライフサイエンス筑波研究センターの所長を兼務していた吉良爽は、「この林崎の選択に関し、ヒト遺伝子を対象とすることは、従来のヒトゲノム計画に占有されていて、新規計画の参入を事実上排斥していたという状況でもあった」と当時を振り返る。この計画を遂行するためには、当時は、まだなかった完全長cDNA合成技術とcDNA用の超高速シーケンスシステムの開発が明らかに必要であり、林崎は、これらの全システム開発に着手した。理研におけるこれまでのDNA調製機・全自動シーケンサーの開発を清算し、新たな高効率トランスクリプトームシーケンサーを島津製作所などと協力して開発した。シーケンスの反応も日本ジーン (株)、和光純薬工業 (株) と協力し、RNAポリメラーゼでサンガー反応を行う転写シーケンス (CUGAシーケンス) が出来上がった。さらに、それらの鋳型のDNAを調製するプラスミドプレパレーターや、大容量PCRシステムなども開発した。

このシステムは、Riken Interacted Sequence Analyzer (RISA) システムと名づけられ、マウスを取り出してからデータベ

スをつくり上げるまでのトランスクリプトームを解析解読する当時としては世界最高速システムとして完成した。超高速シーケンサーは1997年（平成9年）10月にRISA-I（プロトタイプ1号機）として姿を現し、次いで、操作性に改良を加えたRISA-IIが完成する。RISAはマウス検体から塩基配列解読まで一連の作業をこなし、RISAシステム全体で、1日で4万サンプルを処理する能力があった。その後、マウス完全長cDNAデータベースやさらに国際FANTOMコンソーシアム（Functional Annotation of Mouse cDNA）が作るFANTOMデータベースの構築に極めて強力な武器となった。

これとは別に、林崎らは、制限酵素の認識配列をランドマークに利用する新たな概念に基づき、Restriction Landmark Genomic Scanning (RLGS) 法を開発した。この方法では、制限酵素の認識配列を末端標識し、その後2次元電気泳動に供することにより、1枚のゲル上でゲノム上の2,000以上の座位を同時に検出することができる。遺伝地図も何もないゲノムに対し、非常に有効なゲノムスキニング法を開発した。この方法は、植物ゲノムマップなどに有効に利用されている。

ベストミックス

ゲノムを巡る研究は、大別すると「ヒトゲノムの塩基配列決定優先論」と「機能解析優先論」という2つの研究論に分かれ、それぞれが重要性を主張し、研究資金の配分を求める群雄割拠の時代に突入し始めた。1996年（平成8年）6月、橋本龍太郎総理大臣は科



1日に4万サンプルの処理を誇った世界最高速シーケンサー「RISA」を完成



学技術会議に対し、ライフサイエンス全般にわたる総合的な研究開発基本計画の策定について諮問する。この論議の中で、がんや脳のあり方とともに新たなライフサイエンス研究としてゲノム科学・遺伝子研究が重要とし、ゲノム、遺伝子、タンパク質などの生体分子の解明は、創薬産業、食品産業など経済のフロンティアを拡大し、新産業を創出すると見込んだのである。

そのために、研究路線が違った個性ある研究者の意見を聞いた科学技術庁は、路線が異

なるそれぞれのゲノム科学研究について、研究資金・人材の最適配分が欠かせないと判断した。この時期の科学技術庁藤木完治ライフサイエンス課長は「ヒトゲノム解析など体系的に研究するものは中央集権化が必要で、遺伝子を解析し、それをゲノム全体に広げる研究は、研究者の自由な発想が生かせる分野。これら両方を用意するベストミックス型がベターな選択だった」と振り返る。

この時期、ゲノムを巡るそれぞれの研究路線の主張は熾烈であった。ヒトゲノム計画の最大の難関である全塩基配列決定への本格突入を決定した1996年のバミューダ会議以来、世界と戦っていたヒトゲノム解析の研究グループは、この時期に資金と人材を集中できないと世界から取り残されると強調した。この考えに対し、遺伝子研究、創薬など機能解析を目標とする研究者は「塩基の配列を読み取るだけのゲノム解析が研究の本質ではない」と反論を繰り返した。

一方、浦野休興科学技術庁長官は、1995年11月、その諮問機関である航空・電子等技術審議会（航電審）に対して「構造生物学に関する総合的な研究開発の推進方策について」（第22号諮問）を正式に諮問した。それに至るまでの約1年間、NMR利用によるタンパク質構造の網羅的解析研究では、この研究に関する国際レビュー、国際セミナーが国内外で幾度も開催された。しかも、これらの国際会議は、回を重ねるたびに諸外国研究者のNMR構造ゲノム科学に対する興味を掻き立てることとなった。

SPring-8の建設が始まり、ビームラインの利用開始を待っている状況の理研の構造生物学関係者は、諸外国の動きが活発化し、大いなる脅威となる前に、十分な準備を整えておくことを計画した。タンパク質の基本構造は有限であり、競争となれば、解析の容易な基本構造から先に解明が進むだろう。研究の開始が遅ければ、後に残った解析困難な構造だけ



RISAとともに世界最高性能のゲノム解析用プラスミド調整装置を開発（1995年7月）

を対象に不利な競争を強いられるハメになる。

こう考えた横山、柴田、井上らは同士を募り、手持ちの研究費のやり繰りで（約4,000万円）の資金を作り、1995年に「高度好熱細菌丸ごと一匹プロジェクト」を提案していた倉光成紀阪大教授と組んで、*Thermus thermophilus* HB8株の全ゲノム塩基配列解析を開始した。タンパク質が安定で結晶性もよい好熱菌タンパク質を使って、スタートダッシュを掛ける作戦である。

このような努力は、航電審答申として実を結ぶ。1996年7月、航電審答申は、ヒトゲノム解読終了を2005年以前と予測し、ポストゲノム時代の生物学における最重要分野として

「構造生物学」を掲げ、NMR並列使用と放射光X線結晶構造解析を協調的に駆使し、タンパク質基本高次構造の全体像解明を体系的に推進するための研究体制を整備すべきであるとした。この答申に基づき、NMR施設予算は、理研に投下されることが実質的に本決まりとなったが、その設置サイト等については、さらなる紆余曲折を経ることになる。

1996年3月18日、日本学術会議は生物物理、分子生物、生物科学3研連の合同（委員長：内田久雄、幹事：和田）で対外報告「分子レベルの構造生物学の我が国における振興について」を提出した。

第2節 総合力で世界をリード

総合研究を提言

混迷が続く中、理研では、横山が「タンパク質の基本構造解明のプロジェクト」を、また、林崎がマウスの完全長cDNAの悉皆（しっかい）的抽出・解析を行うという「マウス・エンサイクロペディア・プロジェクト」を主任研究員会議で説き、予算要求に向けて所内の合意が得られる状況となった。これらの背景のもと1996年秋、当時の有馬朗人理事長は、東大理学部物理学教室で1961年（昭和36年）以来の同僚であった和田に対し、わが国も参画していた国際的なヒトゲノム解析計画（日本側代表者：榊、東大医科研教授）も統括して理研の大きなプログラムとしてまとめるように依頼する。依頼を受けた和田は、

1997年（平成9年）早々から「ライフサイエンス新プログラム検討委員会」（当初は「生命の原理解明」プログラムと称した）を5回開催して、4月24日付で有馬に提言した。提言の趣旨は、「ゲノミックDNA、cDNA、タンパク質、さらに生物個体までを含めて、その情報、構造、機能の流れを統合俯瞰する立場で総合的に研究すべし」という内容であった。

さらに、課題は、その総合的研究施設をどこに整備するかに移る。わが国のライフサイエンス基本計画の策定に関する議論では、従来の「がん」や「脳」に代わる中心的課題として「ゲノム科学」が決定されていた。その具体的内容として「ヒトゲノムの塩基配列決定優先論」と「機能解析優先論」の2論があ



日本におけるゲノム研究の中核としてのゲノム科学総合研究センターが横浜で発足（1998年10月）
関西のX線（Spring-8）に加えて、関東にNMRのタンパク質構造解析拠点を整備



り、NMRによるタンパク質構造の網羅的解析は、cDNAの体系的収集、遺伝子多型解析等と並んで後者の一部に位置づけられていた。

すなわち、NMRによるタンパク質構造研究は、理研内で見れば、播磨研究所のX線結晶構造解析と同列の構造生物学研究の一形式であり、両者を同一サイト（播磨）で展開すれば研究者の播磨糾合策として著しく有効に思われた。

一方、政府／科学技術庁から見れば、この研究はライフサイエンス基本計画の中のゲノム科学研究の1テーマとして進められていたので、SPring-8でのX線構造生物学との連携は後回しになった。このような流れで、NMR施設は、ゲノム科学総合研究センター（GSC）のサイトである関東地区に設置される可能性が高まった。

当時、相次いで主任会議長を務めた井上と飯塚は、理研構造生物学研究のメンバーが「関東のNMR」と「関西のX線」に2分割されてしまうことの不利益を嘆き、「理研の構造生物学を播磨地区に一元化すべし」と主張

する具申書を3たび理事会に提出した。種々の議論があったが、この流れを変えることはできなかった。

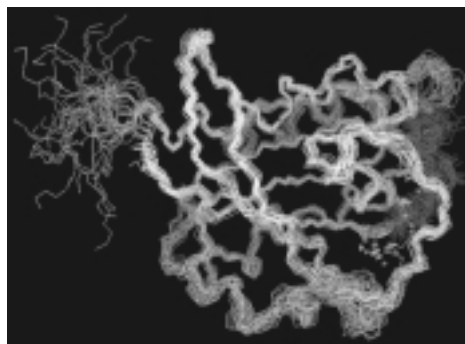
GSCは、このような経緯と幅広い計画を総合し、広域的なゲノム研究の日本における中核として1998年（平成10年）10月1日に関東地区（横浜）に設置が決定、発足した。センター所長には和田が就任するが、センター設置計画そのものは、1995年（平成7年）から始まった“あるべきセンターの姿を求めた”理研と科学技術庁との粘り強い協力による。1996年（平成8年）当時の最高責任者の有馬理事長および加藤康宏科学技術庁研究開発局長をはじめとし、吉良理事、漆原科学技術庁総合研究課長、藤木・同ラ

ライフサイエンス課長らの公平無私の努力と協力がGSCの今日を築いた。

それまでには、“DNAの塩基配列を読むことが世界の趨勢だ。タンパク質は後回しにする”というような強い反対意見が有力研究者から出されたこともあったが、センター所長に就任する和田は、この意見には強硬に反対した。「反対して良かった。もし彼らの言う通りになっていたら、日本の科学者の先見性と見識が問われるところだった。考えると背筋が寒くなる」と述懐する。

国際科学者社会の良識を代表する英科学誌「Nature」と米科学誌「Science」は、こうした和田の広域的ゲノム研究の先進性をその記事として評価した。世界の趨勢はゲノムセンターが10年以上前から示していた通りに推移しつつある。わが国は予算の問題もあって数量的な実績は十分でないとしても、GSCに象徴される広域ゲノム科学の基礎理念の発信を世界に先駆けて行ったことは疑いがない。

当初の林崎、横山、榊の3プロジェクト編成には、その後、城石俊彦（1999年4月）、篠崎（1999年10月）、小長谷明彦（2000年4月）が加わり、2000年4月の時点で6プロジェクトの現体制に固まった。城石、篠崎は、それぞれマウス、シロイヌナズナの変異体作製と個体レベルでの機能解読を目指し、体系的なゲノム機能研究を進めた。また、小長谷は、ゲノムからフェノームまでを結びつけるバイオインフォマティクスの研究を基盤整備を含めて進めている。ゲノムの機能は、遺伝子が作り出す数万種類ものタンパク質が相互に関連して生み出される。このタンパク質の



タンパク質の高次構造情報をもとに
計算機で立体構造を得る

3次元構造解析を展開した横山は、タンパク質の構造と機能の研究「構造生物学・プロテオミクス」を推進し、文部科学省がゲノム解析に次ぐ研究ターゲットに定めた、医学・生物学的重要タンパク質を大規模に研究する国家プロジェクト「タンパク3000」（2002年度から5カ年計画）に参加している。

構造プロテオミクス推進本部とタンパク3000プロジェクト

1997年（平成9年）8月にライフサイエンス基本計画が内閣総理大臣より発表され、同



タンパク質の構造解析のボトルネックであった
結晶化の自動化に成功

年10月、GSCを横浜・鶴見地区に開設するとの方針が決定された。したがって、NMR施設も必然的に鶴見設置となった。結局、理研では、SPring-8によるタンパクのX線構造解析と、NMR施設を同一サイトに保有する最強の体制も構想していたが、実現しなかった。播磨研はNMRの誘致によって、構造生物学研究者を大量に播磨地区に呼び寄せる計画を断念し、任期制研究者による放射光連携研究制度を発足させた。その一環として、1997年10月、高度好熱菌全タンパク質構造解析を目指す「ストラクチュローム研究」を開始した。この研究は、タンパク質構造・機能の網羅的研究の本格開始を前にしたパイロットプロジェクトと位置づけられ、この菌のゲノム上に存在する約2,000個の遺伝子について、発現プラスミドの作製からタンパク質の量産、単離精製、構造解析まで

を流れ作業方式によって実施を試みた最初の例であった。

2000年（平成12年）のGSCの横浜移転に併せて、構造ゲノム科学の国際シンポジウム International Conference on Structural Genomics (ICSG) を開催し、国際的な「構造ゲノム科

学」プロジェクトの開始を強くアピールした。これが第1回となり、2年ごとの開催となった。2000年のGSCの和光から横浜への移転と同時に、横山は、和光の細胞情報伝達研究室を播磨に移転してX線結晶構造解析を推進し、これにより横浜と播磨を結ぶことを目指した。

2001年、理研は、ついに、タンパク質構造・機能の網羅的研究プロジェクトを、横浜研GSCと播磨研の2サイトで分割して実施を開始することとなった。しかし、分割状態では、責任の所在が不明確で、研究組織としての問題が発生する。そこで、理研はGSCと播磨研をまたぐ「構造プロテオミクス推進本部」RSGI（RIKEN Structural Genomics Proteomics Initiative）なる組織を作り、連携を強化することにした。

ヒトゲノム解析国際プロジェクトにおいては、政府の資金投入が遅れたために、日本の貢献度（6%）が米英と比べて芳しからぬ数字だったこともあり、政府は理研構造ゲノム科学の世界貢献度について極めて神経質だった。タンパク質の全基本構造数のすべてを解明するために10,000構造の解析が必要と想定すると、30%以上の世界貢献を実現するためには3,000構造の解析が必要になる。この論理に基づいて、小田公彦科学技術庁ライフサイエンス課長や後任の田中敏同課長（省庁統合でその後、文部科学省ライフサイエンス課長に就任）は、この研究を「タンパク3000プロジェクト」と命名し、2002年より、文部科学省の内局予算で理研への委託研究として実施することになった。さらに、大学の連合チーム



物質・材料研究機構と共同で世界最高の感度と分解能を持つ920MHzのNMR装置を開発、サンプル濃度が少なくても基本構造を解析することができる

が500構造を解析すると宣言するに及んで、理研の計画は2,500構造を担当するものとなった。

理研はX線構造解析では世界のトップに数えられる大型放射光施設SPring-8を整備している播磨研究所とGSCの連携組織である「構造プロテオミクス推進本部 (RSGI)」として、網羅的解析プログラムを担当した。目標は2,500のタンパク質の構造解析で、残りの500のタンパク質は東大、北大、高エネルギー加速器研究機構などが解析に取り組んでいる。

さらに、理研はこのタンパク質の構造解析の知見を活用するため、製薬会社など産業界との連携体制「新規プロテオーム創薬共同研究制度」(パートナー制度)を立ち上げ、新たな産業創成にも挑戦している。「タンパク3000」プロジェクトは、2004年9月現在、約1,500の重要タンパク質の構造解析に成功しており、この分野で世界トップの貢献を目指している。

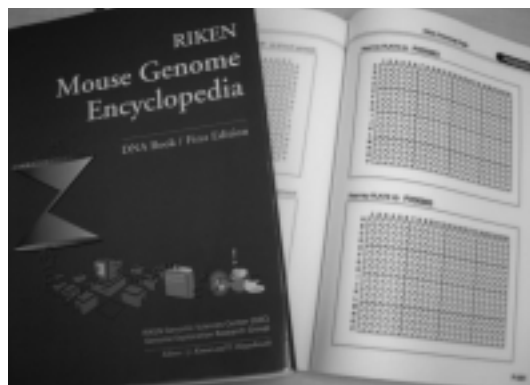
RSGIは、タンパク3000プロジェクトの初年度(2002年)の成果として、NMRとX線でそれぞれ75件、合計150構造の解析を達成した。その後もRSGIは、無細胞系タンパク質大量生産法の開発、920MHz NMRの利用、自動回折測定ビームラインの建設、結晶化ロボットの開発、ハイスループットファクトリーの建設など、インフラ諸技術の開発・改良を含めてプロジェクトは順調に進行し、2004年(平成16年)度には年間600構造の解析達成が見込まれるまでになった。RSGIによる構造プロテオミクスプロジェクトは、その予算規模からみて理研最大級の課題の1つであり、今後の発展が期待されている。2004年現在、横山は、

主任研究員として播磨研究所において構造分子生物学研究室を主宰し、播磨研究所の先端タンパク質結晶学研究グループ、グループディレクター、横浜研究所GSCタンパク質構造・機能研究グループ、プロジェクトディレクター、かつRSGI副本部長として、構造プロテオミクスプロジェクトを代表しつつ、東大では大勢の学生を指導している。

マウスエンサイクロペディア計画

一方、林崎は独自に開発した超高速シーケンサーなどの技術を駆使し、マウスcDNAエンサイクロペディア研究を加速させた。マウスゲノムのほとんどがヒトゲノムを反映していることや、ヒト疾患のモデルとしてマウスが広く活用されていることからターゲットに絞り、マウス遺伝子の百科事典作成を精力的に展開した。

これまで、マウス完全長cDNAを6万770個収集し、世界各国から200名近い専門家の協力を得て国際会議「FANTOM (Functional



遺伝子クローンを書籍の形で頒布する
新技術「DNAブック」を開発
DNAの保存、流通に革新をあたえる

Annotation of Mouse cDNA)」を3回にわたり開催し、収集したクローンに機能の注釈付け（アノテーション）を行った。その会議では、マウス完全長cDNAの多くがタンパク質をコードしていないnon-coding RNAであり、それが46%もあることを明らかにした。さらに、全遺伝子の約半分に、選択的スプライシングが起きていること、その80%がタンパク質のアミノ酸コドンを変えることが明らかになり、実態上、ゲノム上の遺伝子の数より、タンパク質の種類数、さらに、mRNAの種類がはるかに多いことがわかってきた。これらは、当時米国・英国で完成されたマウスゲノムのFirst draftの塩基配列とともに「Nature」が特集号として取り上げ、さらに、林崎らはこの貴重なデータを「cDNAアノテーション情報」として公開した。マウスが、科学史上ゲノムとトランスクリプトームが同時解読された最初の生物となったのである。このようにして、21世紀のライフサイエンスのプラットフォームとしての国際標準化データベースがついに完成した。

また、完全長cDNAの合成、大量に処理す



オーストラリアのクイーンズランド大学、スウェーデンのカロリンスカ研究所と「DNAブック」実用化に向けて国際共同研究を開始



DNAを常温で保管・運搬でき、しかもクローンを世界中のどのユーザーにも均一の品質で提供できるDNAブックは、アクア、シロイヌナズナなど種類を増やし活用される

ることができるシーケンサーシステムの開発の努力から生み出されたFANTOMデータベースと完全長cDNAクローンは、21世紀のライフサイエンスのプラットフォームになる。とくに、誰にでもアクセスでき、均一な品質を保ち、すべてのデータベース情報とつなげられ、さらに、どの時代にも維持保全できるクローンバンクは非常に重要である。そこで収集したマウス完全長cDNAそのものを紙上に印刷し、本の形で頒布する「DNAブック」を発明した。DNAそのものを研究者が書棚に置いて、必要なときに簡単に使うことができるようになったわけである。このDNAブックによって、DNAを常温で保管・運搬でき、しかも、ポストゲノム研究の基盤となるクローンを世界中のどのユーザーにも均一の品質で提供することが可能となった。FANTOM2で解析されたマウス完全長cDNAブックは、2003年4月14日のヒトゲノム解読完了宣言と同時に発刊された。このDNAブックはマウスに続き、2003年6月「ヒト完全長cDNAメタボロームブック」を、2004年3月に理研、神奈川県水産総合研究所、東京海洋大学との共

同研究で魚類のマイクロサテライトDNAマーカーを盛り込んだ「アクアDNAブック」を、さらに、2004年12月シロイヌナズナ完全長cDNAを印刷した「シロイヌナズナcDNAブック」(ゲノム科学総合研究センター遺伝子構造機能研究グループ、同植物機能グループ、バイオリソースセンターの共同)を出版している。

また、林崎は、篠崎と共同研究を行い、モデル植物シロイヌナズナの完全長cDNAコレクションを行った。いずれの論文も米国科学誌「Science」に掲載され

た。これらのリソースは植物研究者に利用され、理研の完全長cDNA技術は世界の標準的な技術として高い評価を得た。こうして和田が描いた高度の物理計測と自動化を採用するという変革の波は、理研のゲノム科学の基盤を世界レベルに押し上げていった。



ヒトゲノム全配列決定に取り組む国際共同研究チーム



「ヒトゲノム配列決定戦略会議」開催(2002年8月)を前に記者会見し遠山文部科学大臣を表敬、解析9割に進む…と説明

日米欧の国際協調でヒトゲノム解読を完了

ゲノム科学総合研究センターでヒトゲノム解析を手がけた榊プロジェクトディレクター(現センター長)は、東大時代の1994年(平成6年)11月、米国のデビッド・パターソンと共同で21番染色体シーケンスコンソーシアムを組むことを提案するなど、わが国のみならず、世界のヒトゲノム計画を先導してきた。

本格的には、科学技術情報センター(現、科学技術振興機構)が1995年10月からスタートさせたヒトゲノムシーケンスプログラムへ参加し、目標を高速・高精度の大型シーケンス決定ラインの確立などに置いた。そこでの実績をもとに、1998年10月GSCの設立と同時にグループを拡大し、欧米と肩を並べる年間粗配列データとして30億塩基、

ヒトゲノム完全解読したと6カ国首脳が宣言、人間の設計図を手に入れる(総理大臣官邸)



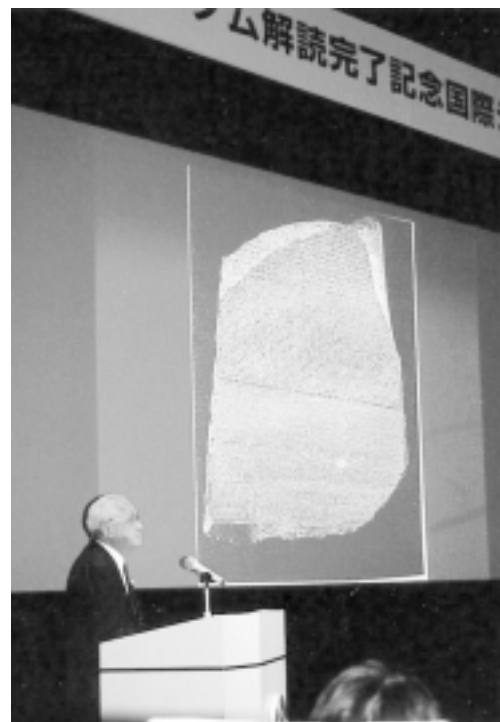
完全データとして100Mb（1億塩基対）を読み取れるシーケンス決定ラインの構築に成功した。欧米のセンターとの協調と競争に加え、ヒトゲノム解析に参入した米国のベンチャー企業セラゲノミックス社との激しい先陣争いの中、2000年5月には、世界に先駆けて21番染色体の全解読に成功、Natureに発表した。さらに2000年（平成12年）6月のヒトゲノムドラフト配列の発表では200Mb（2億塩基対）を解読し、2001年2月のNatureに発表された60ページに及ぶヒトゲノム全体解析、歴史的論文に大きく貢献した。また、2003年4月のヒトゲノム完全配列決定でも、149Mb（1億4,900万塩基対）の完全データを定めるなど理研のプレゼンスを世界に示した。

2003年4月14日、仏国ジャック・シラク大統領、米国ジョージ・ブッシュ大統領、英国トニー・ブレア首相、独国ゲアハルト・シュレーダー首相、中国温家宝総理に加えて、わが国の小泉純一郎総理大臣という6カ国の首脳は、揃ってヒトの遺伝設計図であるヒトゲノムDNAの30億塩基配列の解読を完了したと宣言した。その宣言で「解読は人類共通の財産として役立つ。創造力と献身をもってこのプロジェクトに参加したすべての人々を祝福する。この卓越した業績は科学技術の歴史のみならず、人類の歴史においても画期的な偉業として刻まれる」とこの偉業を称えた。

解読の状況を国際比較すると、米が59%、英31%、日本6%、仏3%、独、中国がそれぞれ1%の比率。また、24個ある染色体の解析では、米が13個、英8個、日本2個、仏1個で、わが国の貢献は米、英に次ぎ3位とな

った。理研のゲノム科学総合研究センターは日本の中核機関として、慶応大学医学部、東海大医学部、国立遺伝学研究所とも連携して大きな貢献を果たしたが、「GSCの設立がもう1年早かったら、日本の貢献度は20%近くになったであろう」と榊は述べている。

2002年4月に、榊はヒトゲノム国際機構（HUGO）会長となり、「ヒトゲノム解読はDNA二重らせん発見から50年の生命科学の進展を象徴する歴史的成果である。だが、これは生命科学の時代の第1章にすぎない。第2章は生物が生きる仕組みを書き込んだ指示書であり、しかも、進化適応のプロセスが書かれた歴史書であるゲノムを解き明かす時代の幕開け」と新たな目標への挑戦を強調した。



ヒトゲノム解読完了記念国際シンポジウム
和田昭允所長

榊はこの線に沿って、ひとつは後述するゲノムネットワークプロジェクトを林崎と協力して立ち上げ、また、もう一方で比較ゲノム解析の重要性を指摘し、欧米に先駆けて、ヒトとチンパンジー比較ゲノム地図を展開、2002年1月にはScience誌に世界初のヒト・チンパンジー比較ゲノム地図を発表、ついで2004年5月にはチンパンジー22番染色体の全解読に成功（Nature誌）、世界を先導している。

動植物ミュータゲネシスプロジェクト

城石、篠崎のプロジェクトは、それぞれマウス、シロイヌナズナを用いて大量の変異体を作成し、個体レベルでの表現型解析から遺伝子の機能解析に迫るものであり、ヒトモデル動物とモデル植物のゲノム機能解読の推進力となるリソースの整備を期待されて開始したプロジェクトである。1998年に、理研・筑波では動植物の変異体を網羅的に作成し、その変異体リソースをもとに個体レベルでの機

Episode

「4種の木」の力

40億年のゲノム戦略を探る

わが国のゲノム研究者の知を結集した「ゲノム科学総合研究センター」には、世界の中核的研究機関としての実力が備わりはじめた。その実力は、「ヒトとチンパンジー遺伝子配列の違いは1.23%」、「6万近いマウスの遺伝子を網羅したエンサイクロペディア」などと枚挙に暇がない。センターに人々が寄せる関心は高く、「チンパンジー、グッと態度がデカクなり」と新聞の川柳欄（投書）をも賑わせたとか。

ところで、自ら初代所長として、センターの発足から本格軌道へと指導し活躍した和田昭允は、「ゲノムが40億年の地球環境を生き抜いてきた戦略を明らかにしたい」と宣言した。和田は、その思いを達成

させる願いをこめて、「ニュートンのリンゴの木」、「メンデルのブドウの蔓」、「リンネの月桂樹」、「スズカケの木」（スズカケの総称は、プラタナスである。）の4種の木を寄贈し、NMF棟に向かう

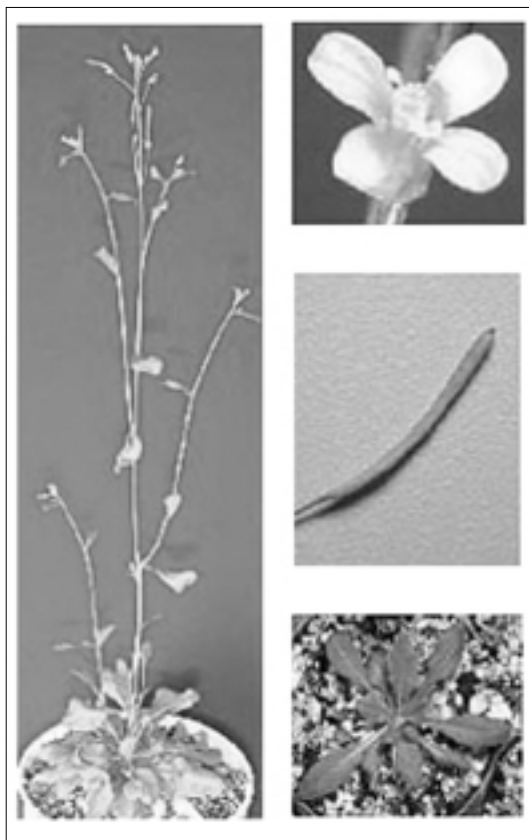
ガラス張りの廊下の脇に植えた。今では、ニュートンのリンゴの木が実をつけるように育っている。

3種類の木は、よく知られるように、「物理学」、「遺伝学」、「生物分類学」の発展の意。さらに、理想の医療を求めたヒポクラテスがスズカ



ケの木のもとで議論を重ねたことから、ヒポクラテスの木とも称される。木の茂りを見守りながら、近い将来、センターのゲノム研究が人類を支えて行く姿を大いに期待したい。

能解読を目的としたミュータゲネシスプロジェクトと、ジーンバンク事業を発展させて変異個体や遺伝子、細胞などの研究リソースを整備するためのバイオリソースプロジェクトを篠崎が中心となり計画した。これと同時に、科学技術庁ライフサイエンス課のゲノム科学委員会では勝木元也東大教授（当時）を中心に、マウスを用いた変異体作成と表現型解析によるゲノム機能解読のためのプロジェクトが提案された。そして、最終的に1999年度の子算要求の段階で、動物、植物のミュータゲ



モデル植物で世界最大のシロイヌナズナコレクションを誇る成果をもたらす

ネシスプロジェクトは横浜のGSCで実行することが決定した。マウスミュータゲネシスプロジェクトの責任者として国立遺伝学研究所の城石が、シロイヌナズナミュータゲネシスプロジェクトの責任者として理研・筑波の篠崎が決定した。和田は、城石、篠崎を個別に呼び、個体レベルでのゲノム機能解読で世界をリードする変異体リソースの作成とリソースを利用した表現型解析（フェノーム解析）を要請した。

城石らの動物ゲノム情報研究グループは、化学変異原ENUを用いた大規模マウスミュータゲネシスプロジェクトを1999年4月に立ち上げ、世界的にも例の少ない網羅的な表現型アッセイプラットフォームを構築した。多角的な表現型スクリーニングにより、ヒト疾患モデルとなるようなマウス突然変異体を多数開発してきている。さらに、突然変異遺伝子同定のための高速マッピングシステムを開発し、ゲノム変異体と表現型を対応づけることによる遺伝子機能解析系も可能とした。

2002年度（平成14年度）からは、文部科学省の委託事業としてナショナル・バイオリソース事業がスタートしたが、城石らのグループは、この事業に参画して、主に生活習慣病のモデル動物となるようなマウス突然変異体の開発をスタートさせた。これらのプロジェクトで開発された突然変異体は、現在、理研筑波のバイオリソースセンターを通して国内外に分与されている。

篠崎らの植物ゲノム機能情報研究グループでは、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1999年

10月から開始した。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1万8,000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。これらについては解析後にバイオリソースセンターの実験植物開発室（小林正智室長）に寄託して公開した。また、5,000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。この結果、多数の表現型が観察され、さらに変異体の原因遺伝子に関しても多数明らかにした。

さらに、篠崎、関原明らは高等植物で世界初となるシロイヌナズナの完全長cDNA約1万8,000種の解析に成功した。このシロイヌナズナコレクションはモデル植物で世界最大のものであり、バイオリソースセンターから公開され植物科学の研究者の広く利用されて、植物ゲノム機能研究の牽引車としての役割を果たしている。

第3節 GSCの運営と展望

GSCは、個体レベルでのゲノム機能の解明を進めており、和田が提唱するフェノームからのゲノム解読の基盤が着々と整備された。GSCの発足の理念と具体的な方針を和田は以下のように考え、その考えは今もGCSの柱となっている。

GSCの3つの目的

- A. 基礎的で本質的な問題に正面から挑戦する研究。その中でも特に大量・高速解析を必要とする組織的研究を国の中枢機関として遂行。
- B. 成果の応用開発、産業への移転。また、産業界の知恵や技術の導入。
- C. 将来の発展のための高度のバイオ技術の開発とエキスパートの育成。

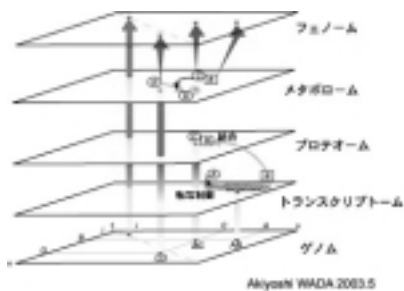
この3つの目的遂行のため、具体的には以下の研究戦略をもってセンター経営を進めて

きた。

〈ゲノム科学から生命全体を広く俯瞰し、その将来の科学技術発展に備える〉

1995年（平成7年）のGCS設置計画時から、来るべき時代への先見性を持ってゲノム／ポストゲノムを総合し、1つのセンターとしてまとめた。

GCSでは、genome, transcriptome, proteome, metabolome, phenomeなどを包括した“Omic space”概念を提唱し、それを俯瞰する立場から、分子レベルの遺伝情報（gDNA、cDNA）、分子機能（cDNA、タンパク質）から生命個体（動物、植物）までを広く対象とし、物質（分子）、情報、エネルギーのネットワークシステムとしての実態を把握するという基本戦略を採った。ゲノムからフェノームまでを結ぶ統合的インフォマティクスを特



オーミックススペースの概念

に重視し、生命機械論の立場に立って、バイオ／ノン・バイオを問わず広く探る。

この目的に向けて、わが国のハイテクノロジー30社を招いて開催した「ゲノム関連技術GSC推進会議」は17回に達し、これによって、従来、生命分野との関係が薄かったわが国のハイテク企業が生命研究への関心を高めた。

〈上記の広い分野の重要課題に鋭く焦点を絞る〉

GenomeからPhenomicsに至る生命の階層ステージを包含する広大な空間“Omic stage space”の中で、今後のライフサイエンスの重要拠点を先見し、各Omic stage spaceの要所に6研究グループを展開した。具体的には、(1) マウスcDNAエンサイクロペディア、(2) タンパク質基本構造エンサイクロペディア、(3) ヒトゲノム全解読（#21、#11、#18染色体）、(4) 変異モデル動物（マウス）遺伝型・表現型関係解明、(5) 変異モデル植物（シロイヌナズナ）遺伝型・表現型関係解明と、これらの研究成果を総合的に生かすためのゲノム情報科学（バイオインフォマティクス）グループの6つ。

〈グループ間連携により総合のメリット発揮〉

ライフサイエンスを広域俯瞰するセンターとしての一体性をより意義あるものとするために、グループ間連携研究を奨励し、境界領域課題の発掘を図った。ゲノム情報科学グループにより、ゲノムからフェノームを俯瞰する統合データベースの構築、文献からの生命知識抽出システム、ネットワークシミュレーションシステム、世界最高速の分子シミュレーションシステムMDGRAPE 3、グリッドを用いたバイオインフォマティクス環境が開発され、生命をシステムとして把握し、独創的かつ先見的な研究を推進する環境が整備された。

〈日・米・欧三極の一極を確保〉

基本データの計測に関しては、先進諸国の動きに協調し、各重要課題において世界最高の研究活動を行うという方針で臨む。これは一般の研究機関では実行困難な大型研究（エンサイクロペディア作成など網羅・悉皆的研究）を行うことができる中枢機関としての使命と考えたわけである。特許性のある課題については、先進諸国グループの中でイニシア



ストックホルム王立技術研究所分子生物工学室からウーレン博士ら（2003年6月）

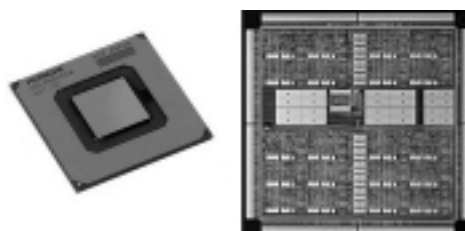
チップを取りながら知的所有権の確保に努め、また、問題によっては国際的de facto standardの確立に努めた。このような国際戦略策定に資するために、常に世界の最新情報を収集、解析した。このなかで、国際連携は特に重要である。これらの国際戦略も段階的に進めており、スウェーデン・カロリンスカ研究所と理研ゲノム科学総合研究センターとの包括的共同研究協定が、カロリンスカ研究所H・W・ヘンリクソン所長と和田ゲノムセンター長との間で結ばれ、さらに、カロリンスカ研究所（ヘンリクソン所長）と全理研（野依良治理事長）との共同研究協定に発展した。また、オーストラリア・クィーンズランド大学やシンガポールASTAR（科学技術庁）との共同研究も積極的に推進している。

〈研究連携〉

(a) 理研内センター間連携、(b) 多数の国内研究機関との連携、とくに、理研の悉皆的研究を横軸研究、各種生物学的研究の焦点を当てた縦軸研究を結びつけたゲノムネットワークプロジェクトは、21世紀のライフサイエンスに必須となる標準的システムである。(c) ヒューマンゲノムプロジェクト、カロリンスカ研究所、NIH、ハーバード大学、スタンフォード大学、スイス工科大学、クィーンズランド大学、シンガポールゲノム研究所等々、多数の国際共同研究、(d) 企業との共同研究を幅広く行った。

〈産業への貢献〉

(a) 国が進めるバイオ産業振興策（例え



ゲノム解析専用の世界最高のLSI（230ギガプロセス）を開発

ば、バイオ産業人会議、バイオ産業情報化コンソーシアム（JBIC）などに全面協力、(b) 研究開発の当初から企業と連携する「GSCモデル」を提唱し、「パートナー制度」などによって具体化された、(c) 横浜産業振興公社と協力して、横浜市の中小企業の活性化をはじめとする地域産業の振興に努めた、(d) 理研ベンチャー「ダナフォーム」および「インプラント・イノベーションズ」を設立し、知的所有権の活用を行う、(e) ゲノム関連技術GSC推進会議（前出）：産業のすそ野拡大を目指し、バイオ／ノン・バイオ連携の基礎づくりを行った。



松沢成文神奈川県知事とヒラメをはじめとする遺伝的育種法の開発などで共同研究協力を結ぶ（2003年11月）



智の遺伝子探索計画で国際ワークショップ (2001.5)

〈次世代人材の育成〉

(a) 横浜市立大学（綜合理学大学院）との教育・研究連携、(b) ライフサイエンスの大規模研究における中間技術者の育成を心がけてきた。

〈公開性・透明性〉

(a) 2000年（平成12年）3月のGSCアドバイザー・カウンシル（GSAC。半数外国人研究者）の評価を2000年9月にウェブサイトに全面公開、(b) 2003年12月の評価を2004年1月に公表、(c) 所内見学：多くの外国人訪問者、代表団、視察団、在京外国高官科学アタッシェの説明会を開き、GSCの高い研究・開発能力の国際的公知化を図り、国際科学者社会における地位を高めるべく努力した、(d) 一般公開日を設け、横浜市民を含む多くの人に施設を公開するなど、公開性、透明性を実施してきた。

要素の解明からシステムの解明へ（GSCの第2期）

和田のもとで展開されたomicsの研究は、

生命現象を構成する各階層、要素の徹底的な解析に成功した。2004年4月に第2代のセンター長に着任した榊は、生命現象のより深い理解を果たすため、これまでのomics研究の実績を足場に各omic間の相互関係を明らかにし、生命をゲノムからフェノームに至るひとつのシステムとして解明することがポストヒトゲノム解読のゲノム研究で最も重要であると考えた。

その第一歩として、2003年4月のヒトゲノム解読完了宣言後、和田の支持のもと林崎と共同で、ゲノム、遺伝子、RNA、タンパク質間の分子相互関係の解明に向けた新しいプロジェクトを計画し、文部科学省や自由民主党の科学技術立国調査会の理解と指示を受けるとともに、**土屋定之**横浜研究推進部長（当時）や**戸谷一夫**文部科学省ライフサイエンス課長（当時）のバックアップのもと、総合科学技術会議でS評価を受け、2004年よりゲノムネットワークプロジェクトとして、ゲノム-遺伝子-タンパク質間の分子相互作用を体系的、網羅的に進める研究の立ち上げに成功した。そして、GSCは第1期の要素の解明から第2期は「システムの解明」を旗印に掲げることとなった。

ヒトゲノムからゲノムネットワークへの新展開

ヒトゲノム完全解読終了宣言の際、米国は、ヒトゲノム終了後のポストゲノム科学のビジョンを発表するとともに、ヒトゲノム後継計画として、ENCODE（Encyclopedia of Human DNA Elements）の開始を宣言した。ENCODE計画は、完全解読を完了したヒトゲ

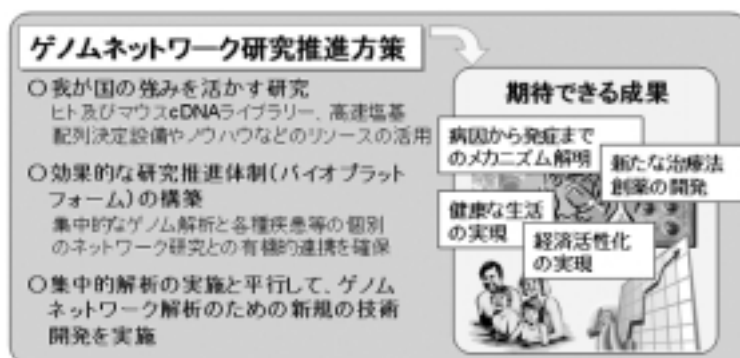
ノムの配列にDNA機能情報を全ゲノムにわたり網羅的に書き込む（アノテーション）計画である。

ENCODEはゲノムDNA上のElementsの機能データベースを目指しているものであるが、さらに、これらを生体分子全体に拡大して

解釈した生体内分子の機能データベースが次の横断的科学的解析対象となる。ヒトゲノムの完成は、ヒトゲノムという「ゲノム構造データベース」の上に、生体分子の分子レベルにおける機能に関する情報をすべてカバーすることを目的とする「ゲノム機能データベース」解析の幕開けを意味する。

これは、和田がいう「生命戦略」を解明するための重要な一歩である。林崎は、疾患の原因遺伝子と疾患の症状、薬の標的分子と薬効などなどを分子のレベルで結びつけること、すなわち遺伝子と表現形質を結びつける分子ネットワーク（分子回路）の網羅的解明をめざした「ゲノムネットワーク計画構想」のドラフトを作成した。それをもとに、榊・林崎が、日本におけるポストゲノムの中心的役割を果たすゲノムネットワークプロジェクトの立ち上げを目指した。ゲノムネットワークの解明は分子生物学が目指す最初のゴールであり、これからの生命科学がしのぎを削る標的である。

ゲノム機能データベースができると、生命科学の個別分野における遺伝子と表現形質を結びつける分子機能を解析する速度が急速に



アップする。ライフサイエンスの個別分野では、従来、小さな人数で生命現象を追う小グループが、対象となる生命現象ごとに多数必要であった。しかしながら、ゲノムネットワークプロジェクトによって横断的科学的出現すると、個別の生命現象を追う研究において、個々に実験しなくても、生体内分子の化学構造に関する情報はゲノム構造データベースにより、データベースから検索するだけで入手できるようになった。また、個々の分子機能に関してもゲノム機能データベースから入手できるようになる。そこでは個別の研究は、追跡している生命現象を追うのに必須のアクセス系・測定系を整備し、ネットワークを一つ一つ書く役割を担う。まさに、それでできた分子ネットワークをゲノムレベルで描いたゲノムネットワークである。

このような研究を遂行するために、ゲノムネットワークプロジェクトでは個別研究の問題により、ゲノムレベルでスクリーニングを必要とすることがあるが、そのために、各生命現象に焦点を当てた個別研究とゲノムレベルのスクリーニングサービスをする横断的科学的を遂行する大規模センターが、有機的に縦

軸横軸のマトリックスを形成するような研究体制を取っている。

すなわち、ゲノム機能データベースを作成するという横軸研究の中核機関である理研GSC（林崎）、それらの統合データベースであるヒトゲノムプラットフォームを担当する国立遺伝研（五條堀）に加えて、基盤整備の

ための横軸研究機関と各種生命現象に焦点を当てた縦軸研究機関、さらに技術開発機関などがプロジェクト全体を構成している。21世紀に必要とされるライフサイエンスの新しい研究システムを日本の中に作ることを目指し、ゲノムネットワークプロジェクトは2004年10月にスタートした。