

# 「生命をはかる」研究会 国際動向レポート 第4回

2009年12月 八尾 徹

## 目次

1. システムバイオロジー
2. がんシステムバイオロジー
3. Barcelona CRG (Center for Genome Regulation) Systems Biology Center
4. 米国バークレイ地区ーバイオエネルギー合成バイオロジー

最近の欧米の研究・施策動向について、いくつか話題をご紹介します。

### 1. システムバイオロジー

2000年頃から始まった新しい意味のシステムバイオロジーは、ここ2~3年前から世界的に第2段階に入ったと思われます。以下のような変化が出てきました。

①最近第2期に入ったプロジェクトが多くなりました。

ドイツの肝臓細胞システムバイオロジープロジェクト HepatoSys は、パイロット期(2004-2007)を経て、第2期本格プロジェクト(2008-)に入っております。

スイスの SystemsX (Zurich, Basel 2 大学)は、2007年に国家プロジェクトとして SystemsX.ch に格上げされ、6都市に研究基盤を整備し、2008年に8テーマ、2009年には6テーマを認可しました。

②ここ数年に各国に国立システムバイオロジーセンターが設立されました。

アメリカでは逐年数が増えて現在9センターになり、イギリスでは6センターが設立され、ドイツでは4センターがスタートしました。

これらはそれぞれ独自の目標を定め、そこに実験と計算の研究者が同居して異分野融合研究を進めていることが特徴です。

③対象別システムバイオロジーが増えてきました。

「がんシステムバイオロジー」はその代表例です→後述します。

他に「糖尿病システムバイオロジー」「感染症システムバイオロジー」「免疫システムバイオロジー」「加齢システムバイオロジー」「植物システムバイオロジー」「微生物システムバイオロジー」などがあります。

### 2. がんシステムバイオロジー

がんのシステムバイオロジー研究が大きく動き出しています。

1) システムバイオロジー研究所長 L.Hood 所長が2006年のアメリカがん学会総会で基調講演をし、システムバイオロジーによる Personalized, Predictive, Preventive, Participatory Medicine を提唱しました。このことは医学へのシステムバイオロジーの有効性・可能性・将来性などの認識に多大の影響を

与えたと思われ、下記のような動きが加速されました。

- 2) 米 NCI が「がんシステムバイオロジー」を推進するため、9センターを設立しました。そこでは、統合がん生物学プログラム ICSB (Integrative Cancer Biology Program) として、がんを複雑なバイオシステムとして解析する研究を促進することにより、最終的には様々ながんプロセスを予測できるコンピュータモデルを開発し、がんの進行を阻止することを可能にすることを目標としています。

そのための体制として、統合がん研究者と数学・物理・情報科学・コンピュータ技術・イメージ科学の専門家とが一体になって同一のがんバイオロジーの問題解決に向かう「統合がんバイオロジーセンター」を設立しました。

#### Integrative Cancer Biology Program Centers

Case Western Reserve Univ.

DNA 修復パスウェイの役割と薬との関係

Dana Harbor Cancer Institute

キナーゼ活性の予測と薬との関係

Duke University

Rb E2F シグナルパスウェイと細胞成長、がん化との関係

Lawrence Berkeley Natl. Lab.

Raf-MEK-ERK シグナルパスウェイをターゲットにした治療に対する応答の予測

Massachusetts General Hospital

仮想腫瘍モデル(分子・細胞・組織・臓器レベル)

Massachusetts Institute of Tech.

細胞分裂、DNA 修復、移動を統合したモデル

The Ohio State University

エピジェネティクス

Stanford University

リンパ球、B 細胞

Vanderbilt University

がんの細胞・多細胞・器官レベルのモデル  
いずれも、コンピュータモデリングを目指していることが特徴です。

- 3) EU のシステムバイオロジー推進

EU では、FP6 (科学技術フレームワーク計画

第6期、2003-2007) の後期に数多くの中型システムバイオロジーグラントを出して来ましたが、FP7 (2007-2013) に入り戦略的・体系的なシステムバイオロジープロジェクトを始めています。その中でがんに関係ある部分を抜粋してみます。

**ESBIC-D** - Systems biology applied to breast cancer.

**BioSapiens** - Cancer-associated oncogenes mutations

**ATD** - Alternative transcripts for human tumours

**COSBICS** - Ras/Raf/MEK/ERK and JAK/STAT pathways

**APO-SYS** - Systems biology of apoptosis in cancer & AIDS

**DNA Repair** - Mechanisms of DNA damage response, repair

**Tumour-Host Genomics** - Signalling pathways tumour-host.

**BRECOSM** - Regulating metastasis of breast cancer

**ATTACK** - T-cells in cancer

**SYBILLA** - Systems biology of T-cell activation

- 4) 米国 NCI と EU が合同で、2008年10月に「がんシステムバイオロジー」シンポジウムを開催し、この報告書が最近刊行されました。その要旨の一部をご紹介します。最大の結論は「システムバイオロジーのアプローチは、がん研究を大幅に加速する。それは、これまでのがん関連個別システム研究での多様な研究成果を見ても明らかである。」というものです。それには次のような背景がありこれらが続くとの認識を持っています。

- ① コンピュータ技術の進歩
- ② 新測定技術の進歩
- ③ 各種細胞の各種データの急増
- ④ 細胞パスウェイの理解の進展
- ⑤ 数学モデル・解析ツールの進歩
- ⑥ 臨床データ、バイオマーカーの収集
- ⑦ 人材の育成

これらのことを今後も続ける施策が必要と強調した上で、多様ながんの種類の中から特定

のテーマ(悪性脳腫瘍、大腸がんなど)を選んで、総合的なアプローチを進めるべきだとの宣言が出されています。NCI, EU のグラント責任者が中心メンバーに含まれるだけに今後の施策が注目されます。

5)「がんシステムバイオロジー」戦略ワークショップにドイツも参加

2009年6月、ドイツRostockで、第2回「がんシステムバイオロジー」戦略ワークショップが開かれました。ここにも米・独・EUのグラント関係者が参加しており、次の展開の具体的な指針が示されました。

① システムバイオロジーのアプローチを更に加速するために、データを基にしたシステム同定法、実験計画法、仮説検証の方法、異なる時空間の事象を結ぶ方法、非線形な複雑な問題を解く効率の良いアルゴリズムなどの新しい理論的な方法論が必要であると結論づけています。

② 統合的なアプローチの具体的なテーマとして、乳がん・大腸がん、前立腺がん・肺がんを加えるべきとしています。これら個々のがんの発生・進行過程はそれぞれ複雑であるが、共通なパスウェイのモデルやツールなどが蓄積されつつあると指摘しています。

③ 下記のようなことが統合モデル作りの基盤として重要であると述べています。

実験システムー細胞及びモデル生物の  
共通性・交換性  
基礎研究と臨床研究とのつながり  
トランスクリプトミクスとエピゲノミクス  
プロテオミクス  
メタボロミクスとフラクソミクス  
数学モデルとデータ解析

そして目指すところは、マルチスケール・マルチレベルを通して**仮想がん患者モデル**の作成であると明記しています。

それによって、がんの進行予測・投薬組合せの最適化・治験効率化・最適治療戦略の予測などを可能にするとの高い目標を述べています。

6) 日米がんシステムバイオロジーミーティングが、

2009年10月日本で開かれました。US-Japan International Cancer Systems Biology Meeting at RIKEN Yokohama, Japan Oct.28-29, 2009

参加者は121名でした。海外招待講演者は、Dan Gallahan, Roger Brent, Alex Hoffman, Edison Liu, Ju-Seog Lee, Kevin White, Samik Ghosh, Yosef Yarden, Stephen Friend, Joe Nevins, Bonghee Lee, Gordon Mills

テーマは、がんに関連する細胞シグナル伝達システム・転写制御システム・細胞分化のネットワークの解明といった基礎研究から、がん細胞について、乳がん細胞のゲノムネットワーク、がん進行抑制のためのTGF-betaシグナリング、がん治療に向けたMAPKパスウェイ解析、複雑性と不均一性への対処などでした。

これらの最先端研究紹介に加えて、Sage Bionetworksが進めている公開共同基礎研究体制や、個別化医療に向けた基礎・臨床をつなぐトランスレーショナルリサーチの進め方などが紹介されました。

以上ご紹介しました米国NCI主導で進められてきた一連のCancer Systems Biology Meetingの結果を踏まえて、今後の国際的な共同研究体制が具体的に話し合われることになるでしょう。

並行して進んでいる「がんゲノムプロジェクト」と合わせて、がん研究は新たな段階に立ち至っていると感じます。

### 3. Barcelona CRG (Center for Genome Regulation) Systems Biology Center

2009年10月に訪問し、非常にチャレンジングなグループと思いましたので、簡単にご紹介します。

このセンターは、2007年に、CRG副所長兼SBセンター長 Prof. L.Serranoの構想で始まったばかりです。ユニークな6グループ(遺伝子ネットワーク、細胞分化、センサーと行動、細胞社会ほか)で構成され、長期的にゲノムー細胞を一貫した生物システムの設計・創製を目指すとして

います。EMBL との共同研究体になっています。以下に お会いした3人の研究リーダーをご紹介します。

遺伝子ネットワークグループの Dr. Ben Lehner は、Sanger Inst. で、2004-2006 に c-elegans のネットワーク推定を目指して網羅的な RNAi 実験をし、更に PPI によって機能確認をした上、その結果を Wormnet V2 として Nature Genetics 2008 に発表しています。(15000 遺伝子(75%) の 100 万相互作用)

Dr. Mark Isalan は E.coli の 4000 遺伝子、400 転写因子の関係を分析し、TF + ORF + GFP の 600 Constructs を作りました。そしてプロモータとTFとの関係が成長パターンを決めること、人工プロモータ/TFを入れても成長することを確かめました Nature Apr. 2008。ポジティブフィードバックよりもネガティブフィードバックが振動の原因であることを論証しました。またパターン形成のシミュレーションも成功しています。遺伝子ネットワークにおけるモチーフについても書いています Bioessay 2009, Nature Apr.2009。最近日本で開かれた金子邦彦氏主宰の Complex Systems Biology に参加しました。数学者は生物学者に逆説的な議論を提示すべきである、現象の抽象化、明快化が大切であると強調しました。

Dr. Matthieu Louis は Neuroscience が専門で、Rockefeller 大でポスドク4年で感覚受容体の研究をしてきました。現在、12種のハエで、臭覚感知の受容体の研究をしている。ハエでは受容体 25-48 位あり、マウスでは 1200 位ある、ただ数多くある受容体の中変化を感じられる重要なものは限られるとのこと。

この他に、発生分化の2グループがあり、6グループいずれもシミュレーションと実験が可能で、更に EMBL の P. Bork グループとの共同研究で、マイコプラズマ(680 遺伝子)の解析を進めています。

遺伝子・タンパク質・代謝物の3種のネットワーク解析結果が、近く Science 誌に3報載ることになったとのこと。今後はそれらを総合したモデルを作ることにしています。尚、1グループは、真核生物のシグナル伝達系を解析しており、その結果は Science Signaling 誌に載ることになりました。

これらの研究を支えるものとして、CRG 全体の共通研究基盤が整備されています。(シーケンサー、プロテオーム MS、セルソーター、共焦点顕微鏡、酵母パソロジー、動物実験棟など)

以上、長期的にゲノム-細胞を一貫した生物システムの設計・創製を目指す目標に向かって邁進している様子が伝わってきました。

#### 4. 米国バークレイ地区-バイオエネルギー合成 バイオロジー

BioEnergy に関する合成バイオロジーの一大拠点である Berkeley 地区を 2009 年 9 月に訪問しましたので、簡単にご紹介します。

バークレイ地区は、今やバイオ燃料開発に向けた合成バイオロジーの最大拠点となっています。

BNL(国立研)の Physical Bioscience Division と UKBK(大学)の Bioengineering 学部が共同で、DOE(エネルギー省)の支援による JBEI-Joint BioEnergy Institute (\$120M /5年)を設立し、更に NSF(科学省)の支援による SynBERC -Synthetic Biology Engineering Research Center (\$16M /5年)を設立しています。Jay Keasling 教授が両方の所長をしています。これ以外に、BP(石油会社)の資金による EBI (Energy Biosciences Institute) が設立されており、この3所のバイオインフォマティクス部門を Adam Arkin 教授が担当しています。

面白いことに、JBEI は応用を目指し、EBI の方が基礎研究を重視しています。

#### SynBERC について

合成バイオロジーの定義は様々であるが、SynBERC では実際にものを作ることを目指している。標準バイオ部品の組み合わせで、転写・翻訳を制御した回路を作る。そのためにボトムアップとトップダウンを併用する。

SynBERC は、2006年7月に6年プロジェクトとして発足し、6大学 18PI が参画し、75名の院生・ポスドクがかかっている。人材育成も目標の一つになっている。倫理・危険評価に二人の教授がかかっている。

Biofuel だけでなく、がん破壊バクテリアも研究しているが、大手医薬会社は関心を示して

いない。

尚、JBEI 及び EBI については、別途ご報告  
します。

Adam Arkin 教授が全体統括をしている  
VIESS (Virtual Institute of Environmental  
Stress & Structure) は、研究室とフィールドを  
つなぐ大規模なプロジェクトで、新しい行き方  
と興味を持ちました。

12カ所の大学研究所が参画し(85人-12PI,  
60 PD)、微生物の環境中でのストレス応答と  
生き残り状況を研究室とフィールドの研究を  
合わせて行なっている。メタゲノム、地球化  
学との連携。基礎研究が主体だが、土壌改良、  
金属回収なども視野に。これまでに多くの成  
果を挙げている。研究論文 30 報。

システムバイオロジー・合成バイオロジーは、非  
常に急速な広がりを見せています。今後とも逐次  
ご紹介していきたいと思えます。

以上

2009年12月 八尾 徹