

## ヒトゲノム解読後の目標

### はじめに

Watson と Click の DNA の 2 重らせん構造モデルが Nature 誌に ( 1953 年 4 月 25 日に ) 発表されてからちょうど 50 年になるのにタイミングを合わせたように、ヒトゲノムの全配列が高精度で決定されたと発表された。事実上の完了宣言である。2000 年 6 月の概要版の発表ほど派手ではないが、双方を記念するような講演会や関係者へのインタビューがなされている。先の CBI NEWS でも述べたように、ヒトゲノム解読に引き続く研究開発の動向とその影響を考察することは、CBI 学会の活動を計画するにも欠かせない作業である。この意味では、参考になるような情報をいくつか目に付いたところから拾って見た。

まず J. Watson が米国時間の 4 月 25 日金曜日のラジオ、National Public Radio (NPR) のトーク番組、Science Friday に生出演している ( インターネット にサイトあり )。この放送は我が国では、土曜日の 4 時から 5 時頃となるが、ちょうどその朝、たまたまダイヤルを合わせた私は、彼の話の聞くことができた。この中で彼は、ヒトゲノム計画における自分の役割は、「この計画が大切なので、遂行すべきだ」と言ったことだけだったと述べた後、これからの研究の方向はゲノムに関しては Complete Transcriptome の決定、応用に関しては Cancer と Behavior の研究、例えば Schizophrenia の解明などが重要だといっている。司会者が「次は Cancer だとは昔からいわれていたのではありませんか」と茶々

を入れると、「いや現在研究は本当に進んでいる。Behavior の研究は Science だが、Cancer の研究は Engineering の段階だと言える」と弁解していた。数ヶ月前の同じ番組に Graig Venter が登場したことは、3 月 20 日の研究講演会の開催趣旨ですでに紹介している。その Venter は、EST を考え出し、それがヒトゲノム annotation に重要だと ( Science の 1991 年の論文 ) で指摘したのは自分であり、Watson はその意義を軽視していた、と述べている。

次に参考となったのは、最近我が国でも日本語版が出版されることになった Bio-IT World である。この雑誌は、ゲノム、生物医学、Bioinformatics などのリーダたち 50 人を選んで、インタビュー形式で DNA 研究の未来を語らせている。それらの記事は、逐次同誌のオンライン版に掲載され、先頃完結された。ここには、Venter、Collins、Walter Gilbert、T. Cech (Howard Hughes 医学研究所長)、E. Lander (MIT Whitehead 研究所長)、M. Hunkailler (Applied Biosystem 社長) など忽々たる研究者が含まれて居る。Collins のインタビューには、National Human Genome Research Institute/NIH の新計画に関する彼を含む識者らの「新ビジョン」に関する報告書がリンクされている ( 1 )。これにさらに Watson のインタビュー記事などが追加されている。これらの記事は容易にインターネットで入手可能である。これらの一連の記事などを参考にゲノム解読後の次の目標を概観してみたい。

### 目次

ヒトゲノム解読後の目標	神沼二眞	1
書評	細矢治夫 (CBI 学会評議員)	3
CBI の研究分野の俯瞰図 (A Bird's-Eye View of CBI)	神沼二眞	4
年次大会事務局からのお知らせ		8
事務局からのお知らせ		8

## ゲノムの次はゲノム

ヒトのゲノム解読が終わっても、ゲノムを解読したい生物は沢山ある。霊長類(Watsonはbnobo)、医学や毒性学の実験動物、病原微生物、植物など対照は尽きることはない。ヒトに関しては、大規模な疫学調査と関連づけた疾病関連遺伝子の探索、SNPs、haplo typeの収集計画(HapMap計画)がある。確実に起きるのは、解読の簡便性とコストダウンであり、10年以内に1人のゲノムの完全解読が数日、千ドルほどになるだろうと予想されている。

## 転写と翻訳

ヒトゲノム解読の最も驚くべき成果は、いわゆる遺伝子(タンパク質をコードするTranscripts)の数が約3万と少なかったことである。逆にTranscriptome自身は予想よりずっと多かったことである。その一部はRNAをコードしている。こうしたRNAがどのような役割を果たしているのか、タンパク質をコードしないその他のTranscriptの役割は何かが新たな謎として浮上してきた。こうなると、ヒストンとDNAの結合やその化学的な修飾が重要になってくる。遺伝子配列の識別(予測)がBioinformaticsの問題なら、化学的な修飾はchemical reaction と dynamicsの問題である。機能性のあるtranscriptの全体を探索するのが、ENCODE計画である。

遺伝子機能の網羅的な解析は次の課題であるが、これに関しては線虫などで開発された、大量の遺伝子機能を同時に阻害(knock down)するRNAiに期待が寄せられる。RNAi技法が哺乳類に適用可能ならば、遺伝子解析研究は飛躍的に進むだろう。

### Pathways/Networks

Proteomics, Metabolomics/Metabonomics、Protein-Protein Interaction (Interactome)、網羅的なタンパク質の構造解析などについてはすでによく知られているので省略する。この先にあるのが、metabolic pathway、regulatory network、cell signal transduction (pathway/network)である。この3つのうち、先行しているのは、metabolic pathwayであり、cell signalは、それに続いていながら、regulatory networkに抜かれそうである(3)-(6)。最近*in vivo*で転写因子のDNAへの結合位置を網羅的に決定できる大規模なchromatin precipitation(ChIP)が開発され、これと配列データ、マイクロアレイ技法を組み合わせることで、転写制御networkの網羅的な解析が可能になってきた。

こうしたPathway/NetworkをこれまでのPhysiologicalなmodelに結びつけ、医薬品開発や疾

病の診断や治療に役立てようという研究も加速度的Start Up企業も続々と旗揚げし、NatureもScienceもこれに対応する企画をスタートしている。

## 脳研究への期待

WatsonもSydney Brennerもゲノム解読の進歩により脳研究がさらに前進するだろうと期待を表明している。こうした期待は別に新しいことではない。先頃、バイオコンピュータの提唱者であり、理研における脳研究施設づくりに尽力された松本元博士が亡くなられた。私は彼の応援団の一人として一緒に本を編纂したが、その中でブレナーのアイデアも紹介している(『バイオコンピュータ』紀伊国屋書店、神沼・松本編著、pp.72-120)。こうした考えもいよいよ現実的になってきた。当時ブレナーと話した時、「自分が生きているうちにさまざまな生命現象を分子として捉えられるとは想像もしなかった」と言っていたが、Watsonが期待するようにBehaviorも分子レベルの現象として解明される時代がやってきたのであろう。WatsonはSchizophreniaと言うが、肥満と関係した食欲の制御などへの応用は、近未来に現実的な課題になるだろう。

## CBI学会の関心領域との関係

CBI学会の第4分野と第6分野は、上記のゲノム解読後の目標に対応するものである。第4分野はともかく、第6分野はまだ研究者が少ないが、やがて賑やかになってくるであろう。とくに重要なのは、臨床医学研究として、ゲノムと従来のPhysiological Modelをつなぐことである。例えば、Smithiesらの高血圧のコンピュータモデル(7)は一例である。我が国でも、京都大学細胞・生体シミュレーター・プロジェクトらが始まったが、CBI学会でもこうした動向に注意すべきではないか。

(文責、神沼二真:本題へのコメントに限らず、CBI学会に関連する最新の話題、企画案などへの意見をお寄せください。kaminuma@cbi.or.jp)

## 参考情報

1. 50/50:Reflections on double helix, Bio-World (www.bio-itworld.com)
2. Collins F. et al., "A vision for the future of genomic research", *Nature* Vol.422, April 24, 2003, pp.835-847
3. Davidson EH, et al, "A genomic regulatory network for development" *Science*, Vol.295(5560), 1669-78, 2002

4. Ideker T, et al., "Discovering regulatory and signaling circuits in molecular interaction networks" *Bioinformatics*, Vol.18, Suppl 1:S233-40, 2002
5. Lee TI, et al., "Transcriptional regulatory networks in *Saccharomyces cerevisiae*", *Science*, Vol. 298 (5594), 799-804, 2002
6. Jochen Förster, et al., "Genome-Scale Reconstruction of the *Saccharomyces cerevisiae* Metabolic Network" *Genome Research*, Vol. 13, Issue 2, 244-253, 2003
7. Laurence M. Ettwiller, et al., "Discovering Novel cis-Regulatory Motifs Using Functional Networks" *Genome Research*, Vol.13, Issue 5, 883-895, May 2003
8. Oliver Smithies, et al., "Importance of quantitative Genetic Variations in the Etiology of hypertension" *Kidney International*, Vol. 58, Issue 6, December 2000, Page 2265

## 書評

### 「錬金術の復活」曾根興三著

細矢 治夫（お茶の水女子大学名誉教授）

このユニークな本の著者の曾根先生は、お茶大で長年無機化学の教授を務められ、1989年に退官された後に本書を書かれた。しかし残念ながら、今年の4月初めに亡くなられてしまった。大分以前に「酸化と還元」(培風館)という、これまたユニークで分かりやすい解説書も書かれておられる。これは、学生だけでなく、高校から大学の先生にもお薦めの一冊である。

穏やかな人柄とは打って違って、壇上に立たれたり、筆をとられたりすると、俄然講談の講釈師のような「曾根節」でぐんぐん人を惹き付けてしまうという才能の持主であった。「ここにお水ちゃんを一寸注いであげると、この分子達は俄然元気が出て、暴れ出す。」というような独特の擬人調は「酸化と還元」の中で遺憾なく発揮されている。

本書は、それと打って違って、古今東西の文学の古典の中の化学や錬金術に関わる題材をとり上げ、それを現代的に解釈し、面白おかしく「曾根調」で解きほぐしたものである。白楽天や宮沢賢治の詩、かぐや姫の出て来る竹取物語、ファウスト、ノートルダムのせむし男等々、何れも読者があっと驚くような作品群の中の化学と錬金術の面白さと重要性が、曾根先生の蘊蓄とアイデアの泉の中から浮かび上がって来るのである。

前書きにある、「ヒミコ女王とC60は、「錬金術」という時空を超えた一筋の目に見えぬ糸でつながっています。」という一文を頭に入れて、「ダイヤモンドの秘密の過去」という章を読むのもまた一興である。

「あとがき」には、化学や錬金術の歴史書のほかに、本書の土台になった錬金術に関わる様々な文学書のかなり大部のリストがつけられているので、「錬金術」の勉強を試みようという人には貴重な資料となるであろう。

それよりも何よりも、本書を読んで、化学の楽しさを実感し、化学の復権を目指すという曾根先生の御遺志を継いで欲しい。 合掌。

#### 『錬金術の復活』

裳華房・ポピュラー・サイエンス 69

お茶の水女子大学名誉教授 理博 曾根興三 著

本体価格 1300 円 + 税 / 1992 年 7 月

## CBI の研究分野の俯瞰図

分野	挑戦的課題	象徴的な問題
分子計算 分子認識	大規模計算 結合解析	タンパク質のファールディング 柔軟結合シミュレーション
分子生物学における情報計算技術	遺伝子とその変異同定  分子生物先端分野の支援	標的遺伝子の同定 変異データの収集 発生生物学 / 内分泌学 脳神経科学 / 免疫学 / 癌
ゲノムワイドな実験データの解析	代謝マップ 細胞信号伝達系 遺伝子制御ネットワーク	Micro AI ++ 計画  CSNDB の拡張
医薬品研究と毒性研究支援システム	化合物データベース  薬らしさと毒性解析 3D QSAR ADME の予測 分子標的探索 ドッキングから薬のデザインへ Toxicogenomics 薬物相互作用 副作用	薬と候補 DB 毒性化合物 DB 部分構造探索 QSAR と CYP ADME シミュレーション 標的データベース **** Post ligand binig signal transduction
疾病メカニズムと制御モデル	経路とネットワークから疾病モデルへ	pathway analysis 肥満 / 癌 / 感染症など Pathway/Networkからのアプローチ
-----		
食品補完代替医療	多剤多標的解析 天然物探索 根拠に基づく対策	比較ゲノム学 大規模な知識データベースと解析

---



---

## A Bird's-Eye View of CBI

<u>Area</u>	<u>Challenging research topic</u>	<u>Symbolic target</u>
Molecular Computing	Large scale calculation	Protein folding
Molecular Recognition	Docking study	Flexible docking
Bioinformatics/ Biological Computing	Identification of Genes and their variations	Target gene identification Variation data collection
	Support cutting edge Molecular Biology	Developmental Biology Endocrinology/Neuro Science Immunology/Cancer
Genome Wide Simultaneous Measurement	Metabolic maps Cell signal pathways Gene control networks	Micro AI ++ Project Extension of CSNDB
Information And Computing Infrastructure For Drug Design	Chemical databases  Drugness/toxicity analyses	Drug and drug candidate DB Toxic substances DB Substructure search
	3D QSAR Prediction of ADME Molecular target search From Docking to Drug Design Toxicogenomics Drug interaction Adverse effect prediction	QSAR of CYP ADME knowledge base Target database ***** Post ligand binding signal transduction pathway analyses
Disease Models	From pathways and networks to disease model	Obesity, ..., Cancer Infectious disease Pathway/Network Approach
-----		
Food and CAM	Multi agent multi target analyses Biochemical prospecting	Comparative Genomics Large knowledge/data base



# Bio-IT World 日本版

Bio・ITWorld Online

<http://www.idg.co.jp/bioit/index.html>

---

---

## Bio・IT World SPRING 2003 (創刊号)

---

### 創刊記念特集

バイオ & IT の先駆者たち

先端バイオ企業 / 組織の IT 活用術

### Feature for Beginners

概説・ゲノム情報データベース

バイオインフォマティクスが目指す“ゴール”とは

### 特別企画

遺伝子研究とグリッド・コンピューティング

その現在と明日を読み解く

---

### その他の目次

SPECIAL INTERVIEW

遺伝子研究の“革命児”

ジョン・クレイグ・ベンター、その実像に迫る

STRATEGIC INSIGHTS

バイオ特許の最新動向を追う

遺伝子と先取特権

Technology Focus

DNA コンピュータ

試験管の中の「超並列処理」

MARKET WATCH

日本のバイオ IT、その実態に迫る

COMPANY WATCH

日本オラクル

## 年次大会事務局からのお知らせ

実行委員長 養王田正文 (東京農工大学)

会期 2003年9月17日(水)～19日(金)  
会場 こまばエミナース(東京都目黒区大橋2-19-5)  
テーマ New Frontiers for Chem-Bio Informatics

ポスター発表の申し込み(6月1日より) . **参加登録**(6月1日より)

演題受付 2003年6月1日～7月11日 . 受付期間:6月1日～9月10日  
採否通知 2003年7月22日 . 参加登録費

発表要旨受付 2003年8月15日

事前参加登録の上、領域区分、演題、氏名、所属、連絡先(メールアドレスを含む)と200字程度の内容説明(brief summary)をご記入の上、電子メールにてお申込みください。

	事前登録	(当日)
法人・個人会員	¥3,000	(¥4,000)
一般	¥8,000	(¥10,000)
学生	¥3,000	(¥4,000)

### 分野

- |                    |                   |
|--------------------|-------------------|
| 1 .分子計算            | 4 .ゲノムワイドな解析      |
| 2 .創薬テクノロジー        | 5 .医薬品開発と有害事象研究基盤 |
| 3 .分子生物学における情報計算技法 | 6 .疾病モデル          |
|                    | 7 .その他 新規技術       |

### 大会事務局

東京農工大学工学部 養王田研究室(担当 武村佳子)

〒184-8588 小金井市中町2-24-16

TEL&FAX 042-388-7479 e-mail cbi2003@bel.bio.tuat.ac.jp

http://www.cbi.or.jp/cbi/taikai/Taikai.2003.09.17-19/Announce/indexJ.html

## 事務局からのお知らせ

### 会員の皆様へのお願い

会員の皆様がお書きになられた単行本や別刷などで無償提供していただける印刷物がありましたら、事務局にお送り下さい。各種の活動、企画などに利用させていただきます。

CBI学会の各種の行事や関心領域の動向などをテーマにご投稿下さい。本誌で半頁ないし1頁程度でお願いします。できるだけ本誌に掲載するようにします。

### 情報計算化学生物学会(CBI学会)事務局

〒158-0097 東京都世田谷区用賀4-3-16 119ビル301

TEL.03-5491-5423 FAX.03-5491-5462

cbistaff@cbi.or.jp http://www.cbi.or.jp/