２１世紀ＣＯＥプログラム　平成１４年度採択拠点事業結果報告書

１．機関の代表者（学　長）	（大学名）慶應義塾大学	機関番号	３２６１２
	(ふりがな<ローマ字>) （氏　名）　安西(Anzai)　祐一郎(Yuichiro)		

２．大学の将来構想

慶應義塾大学の使命は、1858年創立以来150年近い研究教育・医療・社会貢献の実績を生かし、社会のリーダー育成と知的価値の創造を図り、日本と国際社会の未来を先導する原動力となることにある。世界的研究教育拠点の形成は、そのための、またこれからの日本と世界への貢献のための重要な手段である。2001年9月に塾長が発表した「慶應義塾21世紀グランドデザイン」に掲げた感動教育実践、知的価値創造、実業世界開拓の3つのメッセージのもと、大学の使命を果たすために、時代を先導する思想をもって総合改革を進め、世界的研究教育拠点の形成と世界最高水準の大学づくりについて、以下の点に焦点をあてて将来構想がなされた。

（1）博士課程教育の強化を図り、知的価値創造に関するトレーニングを十分に積んだ博士課程修了者を多数輩出すること。

（2）世界最高水準の知的価値創造を実現するべく「総合研究推進機構」を設置して、研究科・学部の縦割り研究教育体制を超えた創造的研究、外部組織との大規模な共同研究を全学レベルで展開すること。

（3）世界レベルの研究成果を上げるべく、各キャンパスに設置されている大規模な研究センター同士の連携を強化し、拠点形成プログラムとも連携を図り、全学的連携を作り出すこと。

（4）社会のさまざまな人や組織とタイアップを図るべく、先端的学術研究や産官学連携共同研究の分野で、従来のキャンパスとは異なる新しい研究教育の場を活用すること。

（5）国際社会に通用するプロフェッショナルな人材育成のために新たに３つの大学院／研究科を創設すること。

（6）大学に寄付されたチェアシップ講座の活用や、ティーチング・アシスタント（ＴＡ）、リサーチ・アシスタント（ＲＡ）制度の活用、研究費支給等の博士課程学生への支援を拡充すること。

（7）英語を主言語とした大学院プログラムや外国語教育、遠隔教育システムを活用するなどして、世界に通用する人間を育成すること。

（8）経営改革プロジェクト室を設置して国際競争力を保持するトップレベルの大学になるべく、合理的組織・経営システムの改革を実行すること。

慶應義塾大学のマネジメント体制は、経営最高責任者としての理事長と教学運営責任者としての学長を兼務した塾長のもとで経営、教学等のすべてが統合した体制がとられている一方で、その選任がすべての卒業生および教職員等の責任に委ねられている、という独自の特徴をもっている。

塾長は、慶應義塾の塾務について一切の責任を負うとともに、自らを筆頭とするマネジメント体制を整備してリーダーシップを発揮できる立場を与えられている。

このような塾長を中心としたマネジメント体制のもとで、慶應義塾は世界トップレベルの研究教育拠点を形成するべく、2001年に塾長が発表した「慶應義塾21世紀グランドデザイン」により、大学の発展へのビジョンが提示された。その後2002年に新しい研究教育を実現するための具体案を「総合改革プラン」として提示したことにより、世界的研究教育拠点への支援に直結する多くの改革が実行された。たとえば、新たなオーバーヘッドシステムの構築と研究教育支援を含む新しい学内予算措置の仕組みが構築されたり、総合的研究の推進・インキュベーション・起業支援・知的財産の蓄積と充実等の受け皿として「総合研究推進機構」を塾長のリーダーシップで創設したことにより、世界的研究教育拠点を形成するにふさわしい組織的な土壌が確立された。また、新しい大学院等の研究教育組織の創設に加えて、施設・スペースの充実のために、三田キャンパス新校舎の建築構想が生まれた。さらに、新しい研究教育拠点で活動する研究者や研究支援者のための柔軟な人事制度・給与制度の導入、有期契約教員制度の導入等、合理性と独立性を持った経営システムの実現が図られた。

３．達成状況及び今後の展望

2002年度採択の21世紀ＣＯＥプログラムでは、慶應義塾大学から5つの拠点が採択され、大きな成果を残すことができた。

博士課程の授与者は、21世紀ＣＯＥプログラム開始前の1998年～2001年度の平均約190名／年から、開始後の2002～2005年度には約260名／年と大幅に増加した。また、各研究拠点のリサーチ・アシスタント（ＲＡ）が多数活躍し、異なる拠点間でのＲＡの意見交換や合同シンポジウムなどを通し、ＲＡの教育が強力に推進された。

また、「総合研究推進機構」が、2003年に塾長のもとに設置され、研究の体系的な推進に大きな役割を果たし、さらに研究倫理や知的財産権の面でも主導的に機能している。そして、総合研究推進機構内に2007年2月に設置された先導研究センターのもとに、大型研究プログラムごとの研究センターを設置し、分野横断的かつ総合的な研究教育活動の土壌を作り出した。

産官学連携のために新しいキャンパスとして設置された「新川崎タウンキャンパス」及び「鶴岡タウンキャンパス」は21世紀ＣＯＥプログラムの重要な研究教育活動の場として活用された。

新たな大学院研究科については、2004年に設立された「法務研究科」に加えて、創立150年記念事業の一環として2008年4月にスタートする「システムデザイン・マネジメント研究科」と「メディアデザイン研究科」の創設が決定した。

国際的な活動を強化するために、塾長の名の下に2004年、「国際連携推進機構」を創設し、より戦略的かつグローバルに研究教育の展開がなされるようになった。また、グローバルな情報ネットワークを支える「デジタルメディア・コンテンツ統合研究機構」を同年設立し、ケンブリッジやニューヨークなどに６つの海外拠点を創設した。理工学研究科や政策・メディア研究科では英語を主言語とした国際コースが設立された。

2002年に経営改革プロジェクト室が創設されたことにより、「財政・経営システム」、「人事・給与制度改革」、「病院経営改革」の3項目の改革が展開された。具体的には、各組織に予算裁量の権限が付与される仕組みが作られ、全塾レベルでの予算管理・評価システム構築が進んでいる。また、一部の教職員に年俸制が導入され、研究支援や国際連携支援などの専門職務の職員の人事制度が別途導入された。そして、支援・助言・監督を行う「病院経営ボード」を2004年に創設し、慶應義塾大学医学部と病院を合わせた消費収支差額を2003年度の約マイナス30億円から2005年度には約マイナス16億円に圧縮させ、病院単体ではプラスに転換するなど、病院経営の改善に成功した。

事業が終了した現在は、21世紀ＣＯＥプログラムに引き続き、世界的な教育研究拠点における活動を、さまざまな支援方法をもとに推進・発展させている。

学内予算措置として、研究者が使用できる大学の教育研究予算及び施設整備予算の一部をグローバルＣＯＥプログラムなどに振り分け、順調に増加している外部研究資金の間接経費／オーバーヘッドを研究支援体制の整備や研究施設の充実に今後活用していく。

教育研究組織の改革として、創立150年記念事業の中で設立が決定した新たな大学院研究科や今後設置が予定されている大学院との連携も図る。また、先導研究センター内の各研究センターが国内外の教育研究拠点との密接な連携関係を築き、また発展させていくために必要な支援を行っていく。

施設・スペースの整備としては、21世紀ＣＯＥプログラムで活用した３キャンパスの研究センターと２つの新キャンパスの施設に加えて、創立150年記念事業の中で、新たな施設を建設し、十分な施設環境を整える。

研究者・教員及び教育研究支援者の措置では、グローバルＣＯＥプログラムの拠点形成プログラムで多数の特別研究教員を活用するなど、専任教員のほかに有期契約教員を多数雇用する。また、従来から実施してきたリサーチ・アシスタント（ＲＡ）、ティーチング・アシスタント（ＴＡ）制度をさらに充実させ、博士課程の学生を支援し、支援と教育研究活動を充実させる。

以上のような支援体制を基盤に、総合研究推進機構長、国際連携推進機構長およびデジタルメディア・コンテンツ統合研究機構長も兼ねる塾長を中心としたマネジメント体制のもとで、国際的な教育研究ネットワークを重視した、世界最高水準かつグローバルな教育研究環境の構築を今後も進展させていく。

様式２
【公表用】

２１世紀ＣＯＥプログラム　平成１４年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	慶應義塾大学	学長名	安西祐一郎	拠点番号	A24
１．申請分野	A<生命科学>　B<化学・材料科学>　C<情報・電気・電子>　D<人文科学>　E<学際・複合・新領域>				
２．拠点のプログラム名称（英訳名）	システム生物学による生命機能の理解と制御 (Understanding and Control of Life's Function *via* Systems Biology) ※副題を添えている場合は、記入して下さい(和文のみ)				
研究分野及びキーワード	<研究分野:生物科学>(システム生物学)(バイオインフォマティクス)(ゲノムデータベース)(プロテオーム)(分子病態学)				
３．専攻等名	理工学研究科基礎理工学専攻、医学研究科生理系専攻、医学研究科病理系専攻、先端生命科学研究所				

４．事業推進担当者　　計　１８　名

ふりがな<ローマ字> 氏　名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学　位	役割分担 (事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)
(拠点リーダー) YANAGAWA HIROSHI 柳川　弘志	理工学研究科基礎理工学専攻・教授	蛋白質工学 理学博士	拠点リーダー、統括、ゲノム機能解析
SHIMIZU NOBUYOSHI 清水　信義	医学研究科生理系専攻・教授	分子生物学 理学博士	難治性神経疾患および癌のシステムバイオロジー
TOMITA MASARU 冨田　勝	先端生命科学研究所・所長、政策・メディア研究科政策・メディア専攻・教授	ﾊﾞｲｵｲﾝﾌｫﾏﾃｨｸｽ Ph.D.(情報科学) 工学、医学博士	細胞の生命活動のコンピュータシミュレーション
SOGA TOMOYOSHI 曽我　朋義	先端生命科学研究所・教授	分析化学 工学博士	細胞内代謝物質を網羅的に計測するメタボローム測定法の開発
UMEZAWA KAZUO 梅澤　一夫	理工学研究科基礎理工学専攻・教授	生化学　Ph.D	低分子シグナル伝達阻害剤の探索と医療への応用
SATO TOSHINORI 佐藤　智典	理工学研究科基礎理工学専攻・教授	糖鎖工学 工学博士	細胞機能利用による網羅的糖鎖合成
OKA KOTARO 岡　浩太郎	理工学研究科基礎理工学専攻・教授	神経物理化学 工学博士	神経機能の物理化学的解明
SUEMATSU MAKOTO 末松　誠	医学研究科生理系専攻・教授	病態生化学 医学博士	ガス分子群による新しい代謝調節ネットワークの解明
NAKAJIMA KAZUNORI 仲嶋　一範	医学研究科生理系専攻・教授	発生神経生物学 医学博士	大脳の細胞社会秩序を決定する中枢神経系の形態形成機構の解明
YASUI MASATO 安井　正人 (平成18年3月17日交替)	医学研究科生理系専攻・教授 (平成18年3月17日交替)	分子生理学、構造生物学 医学博士 (平成18年3月17日交替)	分子動力学シミュレーションによる細胞膜蛋白質の構造生理学的解析 (平成18年3月17日交替)
KITANO HIROAKI 北野　宏明	理工学研究科基礎理工学専攻・教授	ﾊﾞｲｵｲﾝﾌｫﾏﾃｨｸｽ 工学博士	システム生物学基盤ソフトウエアの開発、癌のシミュレーション
NAITO YASUHIRO 内藤　泰宏	先端生命科学研究所・助教授	ﾊﾞｲｵｼﾐｭﾚｰｼｮﾝ 博士(医学)	心筋細胞および糖尿病のコンピュータモデル構築
SAITO RINTARO 斎藤　輪太郎	先端生命科学研究所・専任講師	ﾊﾞｲｵｲﾝﾌｫﾏﾃｨｸｽ 博士(学術)	蛋白・DNA相互作用、ゲノム配列解析
OHTA HIROMICHI 太田　博道	理工学研究科基礎理工学専攻・教授	酵素化学 理学博士	有用酵素探索、改変、生理活性物質創製
SHIMADA HIDEO 島田　秀夫	医学研究科生理系専攻・助教授	生化学　理学博士	人工アミノ酸導入による新規蛋白質創製
KUDOH JUN 工藤　純 (平成16年2月23日交替)	医学研究科生理系専攻・助教授 (平成16年2月23日交替)	分子生物学 理学博士 (平成16年2月23日交替)	自己免疫疾患およびダウン症のシステムバイオロジー (平成16年2月23日交替)
ISHIKAWA HIROMICHI 石川　博通 (平成18年3月17日交替)	医学研究科病理系専攻・教授 (平成18年3月17日交替)	免疫学 医学博士 (平成18年3月17日交替)	食物質による免疫作動機構の分子基盤解明 (平成18年3月17日交替)
MINSHIMA SHINSEI 蓑島　伸生 (平成16年2月23日交替)	医学研究科生理系専攻・助教授 (平成16年2月23日交替)	分子生物学 理学博士 (平成16年2月23日交替)	疾患原因遺伝子の探索と機能解析 (平成16年2月23日交替)

５．交付経費（単位：千円）千円未満は切り捨てる　（　）：間接経費

年　度(平成)	１４	１５	１６	１７	１８	合　計
交付金額(千円)	252,000	230,000	197,000	180,000 (18,000)	166,930 (16,693)	1,025,930

６．拠点形成の目的

本プログラムの目的は、慶應義塾大学における生命科学研究のリソース、すなわちゲノム・プロテオーム・メタボローム解析、バイオプローブ創製技術、*in vivo*の生命現象解析技術を融合させ、システム生物学による生命機能の理解と人為的制御法の確立をめざす国際的な研究・教育拠点を形成することにある。システム生物学に対する研究教育拠点の形成は、国内外でも稀であり、今後の大規模網羅的生物学実験を行うにあたり、研究拠点を早期に形成することは急務である。その具体的方法として「慶應バイオサイエンス連携研究プログラム」の設立を掲げたい。このプログラムでは、システム生物学を成熟させる３領域：A「インフォマティクス・コア」B「生理活性プローブの創製と応用」、C「生命機能の再構成と制御」を設定し、融合研究領域の創出を図る。教育面では、学部を卒業し研究を志すフェローに自らの研究基盤を形成する卒後7 -8年の間、基礎理工学専攻、医学研究科（総合医科学研究センター）、先端生命科学研究所での機動的な研究環境を提供し、異なるバックグラウンドと広い生命科学的視野を養わせる。特定の拠点メンバーに帰属しない形で、各メンバーの境界領域内で3 -4年計画の研究提案をさせ、当該領域での萌芽的研究分野の開拓と醸成を目的とする。研究計画の採択・候補の選出は研究拠点の運営の責を担うコアメンバーで構成するアドバイザリーボードが行い、共通プログラムの修了を認定する制度を設立する。

７．研究実施計画

以下の３つの領域を設定し、各研究者はそれぞれの領域を中心に幾つかにまたがって連携を可能にするシステム（情報ネットワークと研究プログラム）を構築し、研究を進める。

① 生命情報の網羅的収集と機能解析；インフォマティクス・コア（領域Ａ）

領域Ａでは、ゲノム、プロテオーム、メタボロームなど、システム生物学の基礎となる大規模・網羅的なデータの収集を行う。以上の情報を統合したデータベースを、理工学研究科、医学研究科、先端生命科学研究所の共同で構築し、Web上での公開を目指す。

② 生理活性プローブの創製と応用（領域Ｂ）

領域Ｂでは、細胞内での情報伝達物質などの濃度の時空間変化を追跡できるバイオプローブを開発する。同時に、多細胞からなるシステムを解析するために細胞移動のイメージング技術も開発する。

③ 生命機能の再構成と制御（領域Ｃ）

領域Ｃは、細胞内情報伝達、巨大蛋白質サブユニット集合体機能の生体内再構成、あるいは、遺伝子ノックアウト技術、バイオイメージング技術に習熟したメンバーで構成されている。腸管腔の動的環境下の大腸菌の増殖モデリング、神経・グリア細胞の相互作用のモデリングに必要なメタボローム情報の取得と領域Ａへのフィードバックを開始する。さらに、これまで病態生化学で軽視されてきたガス分子による代謝調節ネットワークの知見、大脳皮質における神経細胞層形成の分子基盤、腸管免疫の特異性など、本学の特色ある実績を生かして、領域Ｂとの連携により、ヒトに輸血可能な人工赤血球開発の最適化、食物質による腸内細菌・腸内環境の制御、神経変性疾患の制御法の確立などの研究展開を行う。

８．教育実施計画

研究科横断的な「バイオサイエンス連携プログラム」という従来の壁を越えた組織をつくることを視野に入れ、本プログラムではその基盤をつくる。当面次のようなことから始めて従来とは異なる、広い学問領域に興味を持った国際的に通用する自律的な学生を育てる。(1)学部教育段階からの単位互換、共通授業の実現を含めた教育体制の確立。(2)大学院教育の単位互換による教育連携システムの実現。(3)キャンパス間情報ネットワークの構築によるワークショップ等の実現と学生の参加。(4)遠隔地での実験教育、インフォマティクス実習等を可能にするインフラの整備。(5)自律的学生輩出のための奨学資金援助を含むフェロー制度の確立。(6)他キャンパスで本格的研究をする学生への「連携研究奨学金と連携研究費」の支給。(7)学生が海外での国際会議で発表する為の競争的渡航費援助制度の導入。(8)学生の海外への短期（3カ月から6カ月）留学推進のための競争的援助制度の導入し、引き続き幾つかの大学と

は研究交流を深め、海外拠点としての関係を保つ。(9)選抜制度によるリサーチアシスタント(RA)やポストドクター(PD)制度の導入、等である。

９．研究教育拠点形成活動実績

①目的の達成状況

1)世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的達成度

実験科学（wet）と情報科学（dry）のアプローチを融合させ、双方いずれの延長線上にも単独では期待し難い成果を追究するという当初の目的はきわめてチャレンジングなものであったが、慶應義塾大学の理工学研究科、医学研究科、政策・メディア研究科、先端生命科学研究所の４つのサブ拠点にまたがるwetとdryの融合が特に後半の１年半で達成でき、複数の技術を組み合わせた独創的な研究成果が*Science*誌などの国際一流雑誌に掲載されるなど、想定通りの成果を挙げることができた。

2)人材育成面での成果と拠点形成への寄与

教育面では、まずシステム生物学の研究が推進できる環境の整備を積極的に行った。３専攻の４キャンパスが散在しているので、サブ拠点間の双方向性リアルタイム情報ネットワークの整備・強化を図り、事業推進担当者による最新の研究成果の遠隔講義や、目的指向型のプログレスワークショップを、このシステムを用いて開催した。また、RAの研究テーマに合わせたプログラム作り（最低2サブ拠点での研究滞在＋海外短期留学のパッケージプログラム）などソフト面での協力体制を確立し、特定の専攻をもつ学生が目的志向型の短期滞在研究を各拠点で経験した。さらに、４つのキャンパス間の交流と異なる領域で研究するRAの活発な意見交換・研究発表の場として、2泊3日の合宿形式の分科会、ポスター発表、総合討論からなるワークショップを複数回開催し、成功をおさめた。生物学、医学、情報科学を専攻する若手研究者が交流することで、それぞれが自らの生命科学観に良い刺激を受け、多角的に生命現象を捉えられるように成長した。その結果、wetとdryの両方の知識および研究経験を持つ若手研究者が多数育成され、その中には、異なる領域の研究室の橋渡しを引き受け、中心的存在として融合研究を推進し、一流誌に成果を公表する若手研究者も見られた。一部の例を挙げれば、先端生命科学研究所のRAの１人は、実際に医学研究科で行われた赤血球の低酸素応答の実験の代謝物質の変動の解析結果から赤血球のシミュレーションモデルを構築し、そのモデルによって赤血球が低酸素を感知するメカニズムを解明した。医学研究科では、数学的な観点から論理的な流れを構築し直したり、網羅的なデータから必要なネットワーク構造を抽出したりすることのできる人材が育成された。理工学研究科では、定量的なイメージング技術開発のために蛍光タンパク質の改変を自ら行いながら、それにより得られた複数蛍光像を一般逆行列の知識を利用してスペクトルに分解したりニューラルネットワーク技術を用いて定量化できる情報処理技術に詳しいwetバイオロジーの研究者を育成できた。最終的に、システム生物学にふさわしい内容で学位を取得したRA 37名に「バイオサイエンス連携研究プログラムのCertificate」を授与した。wetとdryの融合がまだ業績に結実してはいないものの両者をよく理解している若手研究者も数多く見受けられ、今後、彼らから画期的かつユニークな研究が現れるものと期待できる。

3)研究活動面での新たな分野の創成と、学術的知見等

慶應義塾大学における生命科学研究の３つのリソース、すなわちゲノム・プロテオーム・メタボローム解析技術(領域A)、バイオプローブ創製技術(領域B)、*in vivo*の生命現象解析技術(領域C)を活用し、生命科学、医学、情報科学分野が密接に連携し、ITを駆使したデータ駆動型のシステム生物学の学際研究分野が創成された。インフォマティクス・コアの大量データに基づく生命システムの理解(領域A,Cの連携)では、ゲノム(清水、工藤)、プロテオーム(柳川、斎藤)、メタボローム(曽我、冨田)の大規模データの取得を推進するとともに、21,22番染色体の詳細な生理機能の解析、タンパク質およびドメイン間相互作用ネットワーク解析とデータベース化、メタボロームのハイスループット解析、Multi-omicsデータの可視化など、分子・細胞レベルの豊富な知識に基づいて組織レベルなどの高次生命現象をモデル化・探究する基盤技術を開発することができた。生理活性プローブによる生命システムの制御(領域B,Cの連携)では、新しい生理活性プローブの開拓とこれまでに開発したバイオプローブについて、実際に生命システムの制御やイメージングへの応用が展開された。具体的には、糖尿病再生医療に有望な薬剤の標的分子の解明および抗癌剤、抗炎症剤として有望な化合物の発見(梅澤)、糖鎖プライマー法による機能性オリゴ糖鎖の生産および糖鎖認識を利用した遺伝子の細胞内輸送機構の解明(佐藤)、培養細胞を利用した酵素の発現系と機能測定系による機能解明(島田）、ゲノム情報に基づく有用酵素の

デザイン（太田)、複数の細胞内セカンドメッセンジャーを全く同時に計測できる細胞内シグナル伝達相互作用解析技術の開発(岡)などに成功した。最終的に、領域A,B,Cの融合研究により、ガス分子を介した新しい代謝制御機構の研究、赤血球細胞内代謝や大腸菌の中心炭素代謝のモデリング・シミュレーション、大脳皮質形成における神経細胞の行動シミュレーション、水分子の選択的透過に関与するアクアポリンの分子動力学シミュレーション、癌・糖尿病などの疾患のシステム生物学による理論的な治療方針の解析など、実用化を視野に入れた応用研究に発展した(末松、冨田、曽我、仲嶋、安井、内藤、北野)。例えば、コンピューターシミュレーションと生きた大脳皮質細胞を用いた培養実験を有機的に組み合わせることにより、分散細胞の再凝集培養時における細胞選別を引き起こすための個々の細胞の挙動の違いを推定することができた。また、臨床実験・代謝物質の測定・コンピュータによるシミュレーションなど分野を横断する「代謝システム生物学」などの新しい研究分野が生まれ、新規バイオマーカーの発見など、具体的な成果に結びつけることができた。５年間にわたる研究成果は、*Nature*、*Science*、*Nature Cell biology*、*Nature Biotech*、*PNAS*をはじめとした国際ジャーナルに総計320報以上発表された。

4)事業推進担当者相互の有機的連携

拠点リーダーのイニシアチブによる遠隔講義や、若手研究員だけでなく事業推進担当者も多く参加した合宿形式のワークショップを通じて、キャンパスを越えた研究交流が盛んになり、新しい異種融合領域の創成への基盤ができた。また、実際に特定の専攻をもつ学生が異なる拠点で目的指向型の短期滞在研究を経験することにより、事業推進担当者相互の活発な協同研究が組織された。具体例として、研究テーマ「バイオシミュレーションによる新規赤血球機能の探索と応用」では、理工学研究科3名、医学研究科5名、政策・メディア研究科5名のRAが複数のサブ拠点での相互乗り入れ型短期実験滞在を経験し、うち2名は複数の英文原著論文を完成させた。また、研究テーマ「遺伝子ネットワークとタンパク質相互作用解析」では、理工学研究科で独自に開発した*in vitro* virus法を用いてヒトの遺伝子ネットワークを大規模解析し、産出された大量の相互作用データについて政策・メディア研究科でインフォマティクスにより解析・検証するというwetとdry生物学の効率のよい連携により、大きな研究の進展がみられた。これらの例で共通して見られるMulticentricな拠点形成の大きな利点は、（１）一時的にも本務先を完全に離れることにより目的指向型の実験をdeadlineを設けて集中してできたこと、（２）素要素からシステムの全体像へ向かうボトムアップ型考察と、現象や網羅情報から原因要素を究明するトップダウン型考察の手法を短期的に経験できたこと、（３）ベンチサイドの問題解決のための議論を必要に応じてface-to-faceかつリアルタイムに遠隔拠点間でできたことなどが挙げられ、サブ拠点間の地理的な遠隔性は大きな問題とはならないことが分かった。

5)国際競争力ある大学づくりへの貢献度

本プログラムにより、７名のRAがMassachusetts General Hospital(Prof. Rakesh)、Duke Univ.(Prof. Jarvis)、Univ. Aalborg/Denmark (Prof. Sinkjaer)、Forsyth Institute/Boston(Dr. Soukos)、Univ. Nebraska-Lincolin (Prof. Moriyama)、University of Auckland (Dr. Connor)、UCLA (Prof. Bonavida) 等の欧米拠点に３～６ヶ月間の短期留学や共同研究を行い、その成果の一部は国際一流雑誌に掲載された。その他にも、海外の研究機関との共同研究は多数行われており、また、国際会議の主催や、ノーベル賞学者のPeter Agre教授ら海外から多くの研究者をお招きして、有意義な意見交換や技術指導を行うことができた。さらに、本プログラム開始年度から毎年継続的に、中国、韓国、台湾、タイ、バングラディッシュなど海外からの留学生をRAとして受け入れており、アジアを中心とする国際的な研究拠点形成に向けて活動の充実を図った。

研究の独自性や水準の高さは国際競争力にとって重要な要素になると考えられるが、本COEでは、日本独自の技術である*in vitro* virus法を用いたタンパク質間相互作用ドメインのスクリーニングとそれを十分に活用するための情報処理技術の開発、ヒト人工染色体HAC保有マウスの作出法の開発、部位特異的安定同位体標識が可能となる無細胞遺伝子発現系の開発など、国際的にも独自性のある分野を築くことができた。また、国際ヒトゲノムプロジェクトのメンバーとして、今後の生物学の基盤情報として重要な価値を持つ高精度塩基配列を産出し、これらの情報を活用した疾患原因遺伝子の探索の分野では世界的な競争力を備えている。さらに、哺乳動物を対象としたメタボローム研究では、生命科学、医学、情報科学分野が密接に連携した世界最先端の研究環境が整い、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム研究が一箇所で行えるシステム生物学の拠点が形成された。

6)国内外に向けた情報発信

Nature、*Science*など読者層が広い国際誌への論文発表に加え、国内外での口頭発表や関連シンポジウム開催により研究成果を広く公開した。ヒトゲノム高精度配列解析などの研究成果が多数の新聞・雑誌・テレビ等を通じて世界中で報道された。４キャンパスを結んで実施した遠隔講義の経験を活かし、先端生命科学研究所で実施される講義の一部をSOI ASIA（School of Internet Asia Project）にて、アジア各国の大学へと配信を開始した（12ヵ国24大学が参加）。

7)拠点形成費等補助金の使途について（拠点形成のため効果的に使用されたか）

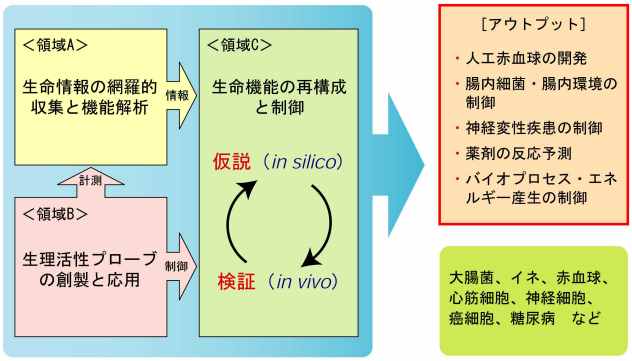
４つのキャンパスが連携する拠点形成のために、全地点を同時接続可能な遠隔会議システムを導入することにより、離れたキャンパス間での講義とディスカッションを円滑に行うことが可能となった。また、多くの博士課程学生をRAとして採用することができ、留学の補助など学生の研究活動の活性化に寄与するとともに、これらRAに対して「システム生物学」という境界領域に向けての動機付けを行うことができた。本COEによるPD雇用費は、例えばwetの研究室にdryの研究者がPDとして常駐することで、異分野の研究者が日常的に議論を戦わせたり、dryの研究者が実際に生きた細胞や組織を観察し続けることを可能とし、システム生物学を担う若手研究者の育成にきわめて効果的であった。その他、実験に必要な消耗品や機器費について、複数専攻に跨いだ融合研究に戦略的に資金が配分されたことは極めて効果的であった。

②今後の展望

これまで、本プログラムでは理論、モデル化、実験が一体となった研究を推進できる体制を構築し、異なる専攻での融合研究の加速。これを本２１世紀ＣＯＥプロジェクトの更なる推進と統合の一つの中核拠点とすると共に、国際的にも、赤血球や大腸菌、癌などの疾患、神経系などをモデルとして、ゲノムネットワークや代謝システム生物学の仮説の構築と実験による検証を行い、生命システムの基礎理解の国際的拠点に発展するように努力してきた。その結果、本プログラムを通じて、４つのサブ拠点にまたがるウエット生物学とドライ生物学の世界最高水準の連携・融合研究拠点が形成されたと自負している。本プログラムがスタートした時点では、システム生物学という言葉はあまり耳慣れなかったが、ここ数年、システム生物学という言葉はあらゆるバイオの分野で聞かれるようになってきた。平成１８年度から始まるグローバルＣＯＥでは、２１世紀ＣＯＥで構築した連携・融合教育研究拠点を基盤として、世界的な連携拠点へと更なる飛躍を目指したいと考えている。

③その他（世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度）

システム生物学の分野で先導的な役割を果たしているE-CELLやロバストネス理論を始め、ゲノム解析、メタボローム解析、薬剤設計、イメージング技術、血管・神経・免疫学など、分子生物学から、化学、医学、バイオインフォマティクスに至る様々な異なる分野の研究間の交流により、情報を扱うdry biologyと実際に生物を扱うwet biologyの双方に精通した国際的に優れた若手研究者が本COEで育成され、システム生物学の指導的役割を学内外で担うようになってきた。人材育成を含めたシステム生物学に対する包括的な取り組みとしては世界に類がなく、先端生命科学研究所が世界の卓越した研究室に贈られる「IBM Shared University Research Award」を受賞し、*Nature*でも紹介されるなど学術的にも国内外の注目を集めた。



研究領域の融合によるシステム生物学の確立

２１世紀ＣＯＥプログラム　平成１４年度採択拠点事業結果報告書

機　関　名	慶應義塾大学	拠点番号	A24
拠点のﾌﾟﾛｸﾞﾗﾑ名称	システム生物学による生命機能の理解と制御		

１．研究活動実績

①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】

・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等
〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕）
・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Ｗｅｂ等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの
※著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入
波下線（〰〰）：拠点からコピーが提出されている論文
下線（＿＿）：拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生

Doi, N., Takashima, H., Kinjo, M., Sakata, K., Kawahashi, Y., Oishi, Y., Oyama, R., Miyamoto-Sato, E., Sawasaki, T., Endo, Y., Yanagawa, H.; Novel fluorescence labeling and high-throughput assay technologies for *in vitro* analysis of protein interactions. ***Genome Res.*** 12: 487-492 (2002)

A. Ariga, J. Namekawa, N. Matsumoto, J. Inoue and K. Umezawa; Inhibition of TNF-α-induced nuclear translocation and activation of NF-κB by dehydroxymethyl-epoxyquinomicin. ***J. Biol. Chem.*** 277: 27625-27630,(2002)

H. Ogawa, Y. Baba, K. Oka; Direction of action potential propagation regulates calcium increases in distal dendrites of the cricket giant inter neurons, ***J. Neurobiol.*** 53, 44-56,(2002)

Takahashi N, Naito Y, Handa N, Kobayashi I.; A DNA methyltransferase can protect the genome from postdisturbance attack by a restriction-modification gene complex. ***J Bacteriol*** 184(22):6100-8.(2002)

Miyamoto-Sato, E., Takashima, H., Fuse, S., Sue, K., Ishizaka, M., Tateyama, S., Horisawa, K., Sawasaki, T., Endo, Y., Yanagawa, H.; Highly stable and efficient mRNA templates for mRNA-protein fusions and C-terminal labeled proteins. ***Nucleic Acids Res.*** 31: e78(2003)

Tsukihara, T., Shimokata, K., Katayama, Y., Shimada, H., Muramoto, K., Aoyama, H., Mochizuki, M., Shinzawa-Itoh, K., Yamashita, E., Yao, M., Ishimura Y., and Yoshikawa, S.; The low spin heme of cytochrome oxidase as the driving element of proton pumping process. ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA*** 100, 15304-15309 (2003)

Egawa, T., Yoshioka, S., Takahashi, S., Hori, H., Nagano, S., Shimada, H., Ishimori, K., Morishima, I., Suematsu, M., and Ishimura, Y.; Kinetic and Spectroscopic Characterization of Hydroperoxy Compound in the Reaction of Native Myoglobin with Hydrogen Peroxide. ***J. Biol. Chem.*** 278, 41597-41606 (2003)

Nagano, N., Shimada, H., Tarumi, A., Hishiki, T., Kimata-Ariga, Y., Egawa, T., Suematsu, M., Park, S-Y., Adachi, S., Shiro, Y., and Ishimura, Y.; Infrared Spectroscopic and Mutational Studies on Putidaredoxin-induced Conformational Changes in Ferrous CO-P450cam. ***Biochemistry*** 42, 14507-14514 (2003)

Shiohama, A., Sasaki, T., Noda, S., Minoshima, S. and Shimizu, N.; Molecular Cloning and Expression Analysis of A Novel Gene *DGCR8* Located in the DiGeorge Syndrome Chromosomal Region, ***Biochem. Biophys. Res. Commun.*** 304:184-190 (2003)

Soga, T., Ohashi, Y., Ueno, Y., Naraoka, H., Tomita, M., and Nishioka, T.; Quantitative Metabolome Analysis Using Capillary Electrophoresis Mass Spectrometry, ***J. Proteome Res.*** 2:488-494,(2003)

H. Prinz, Y. Ishii, T. Hirano, T. Stoiber, J. A. C. Gomez, P. Schmidt, H. Duessmann, A. M. Burger, J. H. M. Prehn, E. G. Guenther, E. Unger and K. Umezawa; Novel benzylidene-9(10H)-anthracenones as highly active antimicrotubule agents-Synthesis, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization. ***J. Med. Chem.*** 46: 3382-3394,(2003)

H. Tabata and K. Nakajima.; Multipolar migration: the third mode of radial neuronal migration in the developing cerebral cortex. ***J. Neurosci.*** 23 (31), 9996-10001 (2003)

Takahashi K, Ishikawa N, Sadamoto Y, Sasamoto H, Ohta S, Shiozawa A, Miyoshi F, Naito Y, Nakayama Y, Tomita M.; E-Cell 2: Multi-platform E-Cell simulation system., ***Bioinformatics*** 19(13):1727-1729 (2003)

Horisawa, K., Tateyama, S., Ishizaka, M., Matsumura, N., Takashima, H., Miyamoto-Sato, E., Doi, N., Yanagawa, H.; *In vitro* selection of Jun-associated proteins using mRNA display. ***Nucleic Acids Res.*** 32: e169(2004)

International Human Genome Sequencing Consortium; Finishing the Euchromatic Sequence of the Human Genome, ***Nature*** 431:931-945 (2004)

Suzuki, M., Takayanagi, A. and Shimizu, N.; Targeted Gene Delivery using Humanized Single-chain Antibody with Negatively Charged Oligopeptide Tail, ***Cancer Sci.*** 95:424-429 (2004)

Hosono, K., Sasaki, T., Minoshima, S. and Shimizu, N.; Identification and Characterization of a Novel Gene Family YPEL in a Wide Spectrum of Eukaryotic Species, ***Gene*** 340:31-43 (2004)

Shibuya, K., Obayashi, I., Asakawa, S., Minoshima, S., Kudoh, J. and Shimizu, N.; A Cluster of 21 Keratin-associated Protein Genes within Introns of Another Gene on Human Chromosome 21q22.3, ***Genomics*** 83:679-693 (2004)

Ishii, N., Robert, M. Nakayama, Y., Kanai, A. and Tomita, M.; Toward large-scale modeling of the microbial cell for computer simulation, ***Journal of Biotechnology*** 113(1-3): 281-294(2004)

Takahashi, K., Kaizu, K., Bin, H., Tomita, M.; A multi-algorithm, multi-timescale method for cell simulation, ***Bioinformatics*** 20(4): 538-546 (2004)

Soga, T., Kakazu, Y., Martin, R., Tomita, M., and Nishioka, T.; Qualitative and Quantitative Analysis of Amino Acids by Capilary Electrophoresis Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry, ***Electrophoresis*** 25, 1964-1972,(2004)

O. Ohno, Y. Ikeda, R. Sawa, M. Igarashi, N. Kinoshita, Y. Suzuki, K. Miyake, and K. Umezawa; Isolation of heptadepsin, a novel bacterial cyclic depsipeptide that inhibits lipopolysaccharide activity. ***Chemistry & Biology*** 11: 1059-1070,(2004)

T. Sato, S. Fujita, M.C. Z. Kasuya, K. Hatanaka, T. Yamagata; Display of Azido Glycoside on a Sensor Chip, ***Chem Lett.*** 33, 580-581 (2004)

H. Komatsu, N. Iwasawa, D. Citterio, Y. Suzuki, T. Kubota, K. Tokuno, Y. Kitamura, K. Oka and K. Suzuki; Design and synthesis of highly sensitive and selective fluorescein-derived magnesium fluorescent probes and application to intracellular 3D-Mg2+ imaging, ***J. Am. Chem. Soc.***,126,16353-16360,(2004)

Kitano, H.; Cancer as a robust system: implications for anticancer therapy. ***Nature Reviews Cancer*** 4, 3, 227-235, (2004)

Kitano, H.; Biological Robustness. ***Nature Reviews Genetics*** 5, 11, 826-837, (2004)

K. Miyamoto, J. Hirano, H. Ohta; Efficient oxidation of alcohols by a 2-phenylethanol-degrading *Brevibacterium* sp. ***Biotechnology Lett.*** 26, 1385-1388 (2004)

K. Matoishi, M. Ueda, K. Miyamoto, H. Ohta; Mechanism of Asymmetric Decarboxylation of α-Aryl-α -Methylmalonate Catalyzed by Arylmalonate Decarboxylase. ***J. Mol.Catalysis B: Enzymatic*** 27, 161-168 (2004)

Egawa, T., Hishiki, T., Ichikawa, Y., Kanamori, Y., Shimada, H., Takahashi, S., Kitagawa, T., and Ishimura, Y.; Refolding Processes of Cytochrome $P450_{cam}$ from Ferric and Ferrous Acid Forms to the Native Conformation: Formations of Folding Intermediates with Non-Native Heme Coordination State. ***J. Biol. Chem.*** 279, 32008-32017 (2004)

Miyamoto-Sato, E., Ishizaka, M., Horisawa, K., Tateyama, S., Takashima, H., Fuse, S., Sue, K., Hirai, N., Masuoka, K., Yanagawa, H.; Cell-free co-translation and selection using *in vitro* virus for high-throughput analysis of protein-protein interactions and complexes. ***Genome Res.*** 15: 710-717 (2005)

Shibuya, K., Kudoh, J., Oku, M. and Shimizu, N.; Identification of a Novel Zinc Finger Protein Gene (ZNF298) in the GAP2 of Human Chromosome 21q, ***Biochem. Biophys. Res. Commun.***, 332:557-568 (2005)

Uemura, T., Kudoh, J., Noda, S., Kanba, S. and Shimizu, N.; Characterization of Human and Mouse TRPM2 Genes: Identification of a Novel N-terminal Truncated Protein Specifically Expressed in Human Striatum, ***Biochem. Biophys. Res. Commun.***, 328:1232–1243 (2005)

Wang, J., Kudoh, J., Takayanagi, A. and Shimizu, N.; Novel Human BTB/POZ Domain-containing Zinc Finger Protein ZNF295 is Directly Associated with ZFP161, ***Biochem. Biophys. Res. Commun.***, 327:615-627 (2005)

Takahashi, K., Arjunan, S. N. V. and Tomita, M.; Space in systems biology of signaling pathways – towards intracellular molecular crowding in silico, ***FEBS Letter***, 579: 1783-1788(2005)

Sugimoto, M., Kikuchi, S., Arita, M., Soga, T., Nishioka, T., Tomita, M; Large-Scale Prediction of Cationic Metabolites Identity and Migration Time in Capilary Electrophoresis Mass Spectrometry using Artificial Neural Networks, ***Anal. Chem.*** 77, 78-84, (2005)
G. Matsumoto, J. Namekawa, M. Muta, T. Nakamura, H. Bando, K. Tohyama, M. Toi and K. Umezawa; Targeting of NF-κB pathways by DHMEQ, a novel inhibitor of breast carcinomas: Anti-tumor and anti-angiogenic activity *in vivo*. ***Clin. Cancer Res.*** 11: 1287-1293,(2005)
H. Takatsuna, M. Asagiri, T. Kubota, K. Oka, T. Osada, C. Sugiyama, H. Saito, K. Aoki, K. Ohya, H. Takayanagi and K. Umezawa; Inhibition of RANKL-induced osteoclastogenesis by (-)-DHMEQ, a novel NF-κB inhibitor, through downregulation of NFATc1. ***J. Bone Mineral Res.*** 20: 653-661,(2005)
T. Kubota, Y. Shindo, K. Tokuno, H. Komatsu, H. Ogawa, S. Kudo, Y. Kitamura, K. Suzuki, K. Oka; Mitochondria are intracellular magnesium stores: investigation by simultaneous fluorescent imagings in PC12 cells, ***Biochimica et Biophysica Acta***, 1744 (2005), 19-28,(2005)
H. Komatsu, T. Miki, D. Citterio, T. Kubota, Y. Shindo, Y. Kitamura, K. Oka, K, Suzuki; Single Molecular Multianalyte (Ca2+, Mg2+) Fluorescent Probe and Applications to Bioimaging, ***J of American Chemical Society***, 127(31),10798-10799,(2005)
Ishikawa, M., Kajimura, M., Adachi, T., Maruyama, K., Makino, N., Goda, N., Yamaguchi, T., Sekizuka, E., Suematsu, M.; Carbon monoxide from heme oxygenase-2 is a tonic regulator against nitric oxide-dependent vasodilatation in the adult rat cerebral microcirculation. ***Circ. Res.*** 97(12), e104-e114, (2005)
Tian, J., Bryk, R., Itoh, M., Suematsu, M., Nathan, C.; Variant tricarboxylic acid cycle in *Mycobacterium tuberculosis*: Identification of α-ketoglutarate decarboxylase. ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA*** 102, 10670-10675, (2005)
M. Yozu, H. Tabata, and K. Nakajima; The caudal migratory stream: a novel migratory stream of interneurons derived from the caudal ganglionic eminence in the developing mouse forebrain. ***J. Neurosci.***, 25 (31), 7268-7277 (2005)
Itsuki Ajioka and Kazunori Nakajima; Birthdate-dependent-segregation of the mouse cerebral cortical neurons in reaggregation cultures. ***Eur. J. Neurosci.***, 22 (2), 331-342 (2005)
A. Kamiya, K. Kubo, T. Tomoda, M. Takaki, R. Youn, Y. Ozeki, N. Sawamura, U. Park, C. Kudo, M. Okawa, C. A. Ross, M. E. Hatten, K. Nakajima, and A. Sawa; Disrupted-in-Schizophrenia-1 in development of the cerebral cortex: perturbation by its schizophrenia-associated mutation. ***Nature Cell Biol.***, 7 (12), 1167-1178 (2005)
Kitano, H., Funahashi, A., Matsuoka, Y., Oda, K.; Using process diagrams for the graphical representation of biological networks. ***Nature Biotechnology***, 23, 8, 961-966, (2005)
Ino A, Naito Y, Mizuguchi H, Handa N, Hayakawa T, Kobayashi I; A trial of somatic gene targeting in vivo with an adenovirus vector. ***Genet Vaccines Ther.*** 3:8.(2005)
Suzuki H, Saito R, Tomita M; A problem in multivariate analysis of codon usage data and a possible solution. ***FEBS let.*** 579(28)6499-504 (2005)
D. Kato, K. Miyamoto, H. Ohta.; Microbial deracemization of α-amino acid. ***J.Mol. Cat. B: Enzymatic***, 32, 157-165 (2005)
Nusbaum, C., Mikkelsen, S.T., Zody, M.C., Asakawa, S., Taudien, S., Garber, M., Kodira, D.C., Scheuler, M., Shimizu, A., Whittaker, A.C., Chang, L.J., Cuomo, A.C., Dewar, K., FitzGerald, G.M., Yang, X., Allen, R.N., Anderson, S., Asakawa, T., Blechschmidt, K., Bloom, T., Borowsky, L.M., Butler, J., Cook, A., Corum, B., DeArellano, K., DeCaprio, D., Dooley, T.K., Dorris III, L., Engels, R., Glokner, G., Hafez, N., Hagopian, S.D., Hall, L.J., Ishikawa, K.S., Jaffe, B.D., Kamat, A., Kudoh, J., Lehmann, R., Lokitsang, T., Macdonald, P., Major, E.J., Matthews, D.C., Mauceli, E., Menzel, U., Mihalev, H.A., Minoshima, S., Murayama, Y., Naylor, W.J., Nicol, R., Nguyen, C., O'Leary, B.S., O'Neill, K., Parker, C.J.S., Polley, A., Raymond, K.C., Reichwald, K., Rodriguez, J., Sasaki, T., Schilhabel, M., Siddiqui, R., Smith, L.C., Sneddon, P.T., Talamas, A.J., Tenzin, T., Topham, K., Venkataraman, V., Wen, G., Yamazaki, S., Young, K.S., Zeng, Q., Zimmer, R.A., Rosenthal, A., Birren, W.B., Platzer, M., Shimizu, N. and Lander, S.E.; DNA Sequence and Analysis of Human Chromosome 8. ***Nature***, 439:331-335 (2006).
Tateyama, S., Horisawa, K., Takashima, H., Miyamoto-Sato, E., Doi, N., Yanagawa, H. Affinity selection of DNA-binding protein complexes using mRNA display. ***Nucleic Acids Res.*** 34, e27 (2006)
Arakawa, K., Yamada, Y., Shinoda, K., Nakayama, Y.,and Tomita, M.; GEM System: automatic prototyping of cell-wide metabolic pathway models from genomes, ***BMC Bioinformatics***, 7: 168(2006)
Soga, T., Baran, R., Suematsu M., Ueno, Y., Ikeda, S., Sakurakawa T., Kakazu, Y., Ishikawa, T., Robert, M., Nishioka, T., Tomita, M.; Differential Metabolomics Reveals Ophthalmic Acid As An Oxidative Stress Biomarker Indicating Hepatic Glutathione Consumption, ***J. Biol. Chem.*** 281, 16768-16776,(2006)
Baran, R., Kochi, H., Saito, N., Suematsu, M., Soga, T., Nishioka, T., Robert, M., Tomita, M.; MathDAMP: a package for differential analysis of metabolite profiles, ***BMC Bioinformatics*** doi:10.1186/1471-2105-7-530,7,530,(2006)
M. Hashimoto, M. Morimoto, H. Saimoto, Y. Shigemasa, H. Yanagie, M. Eriguchi and T. Sato; Gene transfer by DNA/mannosylated chitosan complexes into mouse peritoneal macrophages, ***Biotechnology Letters***, 28,815-821(2006)
M. Hashimoto, M. Morimoto, H. Saimoto, Y. Shigemasa, T. Sato; Lactosylated chitosan for DNA delivery into hepatocytes: the effect of lactosylation on the physicochemical properties and intracellular trafficking of pDNA/chitosan complexes, ***Bioconjugate Chemistry***, 17, 309-316 (2006)
K. Homma, Y. Kitamura, H. Ogawa, K. Oka; Serotonin induces the increase in intracellular Ca2+ which enhances neurite outgrowth in PC12 cells via the activation of 5-HT3 receptors and voltage-gated calcium channels, ***Journal of Neuroscience Research***, 84,316-325,(2006)
Suganuma, K., Tsukada, K., Tsuneshige, A., Kashiba, M., Yonetani, T., Suematsu, M.; T-state stabilization of hemoglobin allostery by nitric oxide: a protection against post-ischemic hepatobiliary dysfunction. ***Antioxid. Redox Signal.*** 8, 1847-1855, (2006)
T. Honda and K. Nakajima; Mouse Disabled1 (Dab1) is a nucleocytoplasmic shuttling protein. ***J. Biol. Chem.***, 281 (50), 38951-38965 (2006)
Beitz E, Liu K, Ikeda M, Guggino WB, Agre P, Yasui M; Determinants of AQP6 trafficking to intracellular sites vs. to the plasma membrane in transfected mammalian cells. ***Biol. Cell*** 98: 101-109.(2006)
Oda, K, Kitano, H.; A comprehensive map of the toll-like receptor signaling network. ***Molecular Systems Biology*** msb4100057, E1-E20,(2006)
Itoh H, Naito Y, Tomita M.; Simulation of developmental changes in action potential with ventricular cell models. ***Synthetic and Systems Biology Journal*** DOI: 10.1007/s11693-006-9002-4, (2006)
Osada Y, Saito R, Tomita M.; Comparative analysis of base correlations in 5' untranslated regions of various species. ***Gene*** 375:80-6 (2006)
Arifuzzaman M, Maeda M, Itoh A, Nishikata K, Takita C, Saito R, Ara T, Nakahigashi K, Huang HC, Hirai A, Tsuzuki T, Nakamura S, Altaf-Ul-Amin M, Oshima T, Baba T, Yamamoto N, Kawamura T, oka-Nakamichi T, Kitagawa M, Tomita M, Kanaya S, Wada C, Mori H ; Large-scale identification of protein-protein interaction of *Escherichia coli* K-12. ***Genome Res.*** 16(5)686-91 (2006)
Y. Terao, Y. Ijima, K. Miyamoto, H. Ohta ;Inversion of enantioselectivity of Arylmalonate decarboxylase via site-directed mutation based on the estimated reaction mechanism. ***J.Mol. Cat. B: Enzymatic***, 45,15-20, (2006)
Y. Terao, Y. Ijima, K. Miyamoto, H. Ohta; Introduction of single mutation changes arylmalonate decarboxylase to racemase. ***Chem. Commun.***, 2600-2602 (2006)
Kinoshita, A., Nakayama, Y., Kitayama, T. and Tomita, M.; Simulation study of methemoglobin reduction in erythrocytes.Differential contributions of two pathways to the tolerance of oxidative stress, ***FEBS Journal***, 274: 1449-1458 (2007)
X. Zhu and T. Sato; The distinction of underivatized monosaccharides using electrospray ionization ion trap mass spectrometry, ***Rapid Communications in Mass Spectrometry***, 21, 191-198 (2007).
Shimokata, K., Katayama, Y., Murayama, H., Suematsu, M., Tsukihara, T., Muramoto, K., Yoshikawa, S., and Shimada, H.; The Proton Pumping Pathway of Bovine Heart Cytochrome *c* Oxidase. ***Proc. Natl. Acad. Sci. USA*** 104, 4200-4205 (2007)
Kinoshita, A., Tsukada, K., Soga, T., Hishiki, T., Ueno, Y., Nakayama, Y., Tomita, M., Suematsu, M.; Roles of hemoglobin allostery in hypoxia-induced metabolic alterations in erythrocytes: simulation and its verification by metabolome analysis. ***J. Biol. Chem.*** February 9 Epub (2007)
Kitano, H; A robustness-based approach to systems-oriented drug design. ***Nature Reviews Drug Discovery***, March (2007)
Negishi Y, Nakamura H, Yachie N, Saito R, Tomita M.; eXpanda: an Integrated Platform for Network Analysis and Visualization. ***In silico biology,*** 7; 0013,(2007)
N.Ishii, K. Nakahigashi, T. Baba, M. Robert, T. Soga, A. Kanai, T. Hirasawa, M. Naba, K, Hirai, A.Hoque, Y. Kakazu, K. Sugawara, S. Igarashi, S. Harada, T. Masuda, T. Togashi, M. Hasegawa, Y. Takai, K. Yugi, K. Arakawa, N. Iwata, Y. Toya, Y. Nakayama, T. Nishioka, K. Shimizu, H. Mori, and M. Tomita; "Multiple High Throughput Analyses Monitor theResponse of E. coli to Perturbations" ***Science*** 316, 593-597 (2007)

②国際会議等の開催状況【公表】
（事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数（うち外国人参加者数）、主な招待講演者（３名程度））

・平成14年9月16日～18日、慶應義塾大学鶴岡タウンキャンパス 先端生命科学研究所
日米合同ワークショップ「有用微生物のシステム生物学」
参加人数：約100名（うち外国人20名）
主な招待講演者：Timothy J. Donohue(Univ. of Wisconsin-Madison), Michael Laub(Harvard Univ.), John Leigh(Univ. of Washington)

・平成15年6月25～27日、慶應義塾大学鶴岡タウンキャンパス 先端生命科学研究所
First IECA Conference on Systems Biology of E.Coli
参加者数：141名（うち外国人44名）
主な招待講演者：Sydney Brenner(The Salt Institute for Biological Studies, U.S.A.), Michael Ellison(Univ. of Alberta,Canada), Bernard O. Palsson (Univ. of California, San Diego,U.S.A.)

・平成15年9月18日、日本科学未来館
Workshop on Control Theory for Systems Biology
参加人数：約50名（うち外国人20名）
主な招待講演者：John Doyle (California Institute of Technology), Tau-Mu Yi (ERATO Kitano Project and Caltech), Mustafa Khammash (UC Santa Barbara)

・平成15年11月20～21日、慶應義塾大学理工学部矢上キャンパス
慶應義塾大学21世紀COE国際シンポジウム「システム生物学による生命機能の理解と制御」
参加者数：約70名（うち外国人20名）
主な招待講演者：Douglas Brutlag(Stanford University, USA)、Helge Prinz(Westfälische Wilhelms-Universität Muenster, Germany)、Ghia Euskirchen(Yale University, USA)

・平成15年12月11～13日、慶應義塾大学三田キャンパス
Keio International Symposium: Microcirculation: a gateway for diagnostic and therapeutic interventions.
参加者数：約60名（うち外国人20名）
主な招待講演者：D Neil Granger (Shreveport, LA, USA), Charles Michel (Imperial College, London, UK)

・平成17年7月6日～7日、慶應義塾大学三田キャンパス
文部科学省リーディングプロジェクト　細胞・生体機能シミュレーションプロジェクト国際シンポジウム
参加者数：255名（うち外国人8名）
主な招待講演者：James B.Bassingthwaighte （Prof. Univ. of Washington） Marcos Intaglietta (Prof. Univ. of California San Diego)　北野宏明（北野共生システムプロジェクト）

・平成18年1月30日～31日、慶應義塾大学信濃町キャンパス
慶應義塾大学医学部国際シンポジウム　大脳皮質形成と神経細胞移動のダイナミクス
参加者数：約150名（うち外国人5名）
主な招待講演者：Dr. Joachim Herz (University of Texas Southwestern) Dr. Franck Polleux (University of North Carolina) Dr. Victor Borrell (CSIC-Universidad Miguel Hernandez)

・平成18年10月31日、慶應義塾大学信濃町キャンパス
慶應義塾大学薬理学教室、21世紀ＣＯＥプログラム「幹細胞医学と免疫学の基礎・臨床一体型拠点」「システム生物学による生命機能の理解と制御」共催　Keio Aquaporin Mini Symposium
参加者数：約50名（うち外国人3名）
主な招待講演者：Professor Anita Aperia (Department of Pediatrics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden)　藤吉好則教授（京都大学大学院理学研究科）　藤原一男准教授（東北大学医学部神経内科）

・平成18年11月27日、慶應義塾大学三田キャンパス
慶應義塾大学21世紀ＣＯＥプログラム公開シンポジウム「“ウエットバイオロジー”と“ドライバイオロジー”の融合・連携」
参加者数：約80名（うち外国人8名）
主な講演者：Masaru Tomita(Keio University), Tomoyoshi Soga(Keio University), Makoto Suematsu(Keio University)

・平成19年1月17日～18日、慶應義塾大学三田キャンパス
文部科学省リーディングプロジェクト　細胞・生体機能シミュレーションプロジェクトシンポジウム
参加者数：148名（うち外国人3名）
主な招待講演者：柳川弘志（慶應義塾大学）、藤林靖久（福井大学高エネルギー医学研究センター）

２．教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

・ワークショップの開催

複数キャンパスに離れ研究を進めている研究者の交流を図り、異なる領域で研究するＲＡ・ＰＤの活発な意見交換・研究成果発表の場としてワークショップを本拠点主催で5回開催した。平成16年度は鶴岡キャンパス(先端生命科学研究所)、信濃町キャンパス（医学研究科）、矢上キャンパス(理工学研究科)、各キャンパスで開催した。この３回のワークショップでは、外部から講演者を招聘せず、本プログラムのＰＤ、ＲＡによるポスター発表や口頭発表を中心に行なった。質疑応答などの議論に重点を置くことで、異なった分野の知識や研究手法を理解し、課題の解決に向けて利用する能力を養成することを目的とした。ポスター発表や口頭発表を通じて、異なるキャンパスで活動する学生が多くの意見を交換し、またキャンパス内で行なうことにより、塾内の本プログラム以外の参加者も多く、参加者からのアドバイスを受けることは、学生にとって貴重な経験となった。平成17年度と18年度は、湘南国際村センターでの2泊3日の合宿形式のワークショップで、ＲＡ・ＰＤによるポスター発表、事業推進担当者と多数の招聘講師によるシンポジウムや分科会を開催した。システム生物学におけるウエット生物学とドライ生物学の融合に向けたbrainstormingや医・工・情報の連携、融合を図り、システム生物学の新たな展開を目指した。

・シンポジウムの開催

本ＣＯＥプログラムでの研究・教育成果を事業推進担当者及び若手研究者による発表により、広くアピールすると共に、第一線で活躍する国内外の研究者を招聘し、システム生物学への理解と知識を深めるシンポジウムを5年間で13件（内、国際シンポジウム3件）開催した。

・遠隔講義の実施

地理的に離れた理工学研究科・医学研究科・政策・メディア研究科（ＳＦＣ／ＴＴＣＫ）の3拠点4キャンパスを結ぶ遠隔講義(年13コマ)を平成15年度～平成18年度に渡り行なった。理工学研究科では「ＣＯＥ生命科学特別講義第一」を大学院科目として新設し、医学研究科では「大学院医学特別講義」政策・メディア研究科では「バイオインフォマティクス特論」の枠を利用し、ＲＡのみだけではなく博士、修士課程学生の受講を可能とし、幅広い人材育成のシステムを確立した。Polycom社の遠隔会議システムView Station FXならびに、動画配信の為のハードウェアVisual Concert FXを中心としたシステムを4キャンパスにそれぞれ設置し、講義側からは演者の映像と授業資料（パワーポイント等）を配信し、聴講側では聴講者の様子を配信、質疑応答も可能とし、双方向のコミュニケーションを図った。また、平成17年度より、新たに信濃町キャンパスにおける学部教育と連動する形で「分子細胞生物学」の講義シリーズを４ -5月に本COEのRA対象に開講した（90分講義が計約40コマ）。このプログラムは、多細胞生物の組織構築機構を分子や細胞のレベルで深く理解させ、ヒトの各種疾患や各臓器の病態を根本から理解するための礎を身につけさせることを目指したものである。Wet biology及びdry biologyの双方において国内最高レベルの教育を提供するため、講師は厳選し、学内にとどまらず、それぞれの分野で世界のトップランナー・開拓者として走り続けている研究者を外部から多数招いた。それぞれの第一線で活躍中の講師陣と直接触れ合うことで、その学問に対する姿勢、哲学、基本的な考え方を掴み取り、将来各人がいかなる分野に進むにしても基盤となるサイエンスの考え方を身に着けさせることを目標とした。受講学生へのアンケートでも評価は極めて高く、研究への高い動機付けに貢献できたものと思われる。特色あるハイレベルの大学院教育のモデルとして、羊土社「実験医学」誌の取材を受け実際の講義風景の紹介がなされたりもした。

・各種助成制度の導入

若手研究者育成のための競争的PD制度、RA制度、および海外研究活動(国際会議参加、短期留学)助成制度を導入し、RAは毎年50名ほど(留学生を含む)を採用してきた。生物学、分子生物学、化学、医学、バイオインフォマティクスなど分野の異なる研究間の交流により、生物を扱うウエット生物学と情報を扱うドライ生物学との双方に精通した国際的に優れた若手研究者の育成のため、サブ拠点間にまたがり連携研究を行い、システム生物学にふさわしい内容で学位を取得したRA 37名に「バイオサイエンス連携研究プログラムのCertificate」を授与した。海外拠点との連携に関しては、これまでに既に７名のRAが欧米拠点に３～６ヶ月間の短期留学や共同研究を行っており、具体的には、Massachusetts General Hospital(Prof. Rakesh)、Duke Univ.(Prof. Jarvis)、Univ. Aalborg/ Denmark (Prof. Sinkjaer)、Forsyth Institute/Boston(Dr. Soukos)、Univ. Nebraska-Lincolin (Prof. Moriyama)、University of Auckland (Dr. Connor)、UCLA (Prof. Bonavida) 等が挙げられる。また、本プログラム開始年度から毎年継続的に、中国、韓国、台湾、タイ、バングラディッシュなど海外からの留学生をRAとして受け入れており、国際的な研究拠点形成に向けて活動の充実を図ってきた。

機関名：慶應義塾大学　拠点番号：Ａ２４

２１世紀ＣＯＥプログラム委員会における事後評価結果

（総括評価）

設定された目的は概ね達成され、期待どおりの成果があった

（コメント）

バイオとＩＴの融合という大きなテーマであるが、それによってシステム生物学という観点からみた生物構築の各階層間の相互連係や統合性、生物機能の制御等についてどのような成果が得られたのかについて、例示を含めて考察を明確にしていく必要があるのではないか。

遠隔会議システムの構築はきわめて有用と思われるが、同時にその問題点をも考察されれば今後の役に立つところは大きいと思われる。

５年間にわたる研究成果は、国際誌へ総計３２０以上の論文として発表され、成果報告書も発刊されている。蛍光プローブ等の生理活性プローブの創製と応用によって、生命情報が網羅的に収集、機能解析され、仮説（in silico）と検証（in vivo）のやりとりによって生命機能の再構成と制御が研究された。糖鎖認識を利用しての細胞内輸送機構の解明、アクアポリンの分子動力学的シミュレーション、複数の細胞内セカンドメッセンジャーの同時計測技術等にも成功している。

人材育成については、異分野間の遠隔講義や研究滞在、リサーチアシスタント（ＲＡ）等を中心としたワークショップの開催等を通じてwetとdryの両方の知識と研究経験をもつ多数の若手研究者が育成され、５０人近くの人材が内外の大学、研究機関、企業等において就職し研究をしている。

本課題のwet biologyとdry biologyの融合という方向は、今後きわめて重要になり、前述の点を明確にした上で、これからもこの方向の推進と、若い研究者の育成に努力していただきたい。