

「グローバルCOEプログラム」(平成21年度採択拠点)事業結果報告書

概要

機関名	東京大学	機関番号	12601	拠点番号	K02
1. 機関の代表者 (学長)	(ふりがな<ローマ字>)HAMADA JUNICHI (氏名)濱田 純一				
2. 申請分野	K<学際、複合、新領域>				
3. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	ゲノム情報ビッグバンから読み解く生命圏 Deciphering Biosphere from Genome Big Bang				
研究分野及びキーワード	<研究分野:ゲノム>(バイオインフォマティクス)(機能ゲノミクス)(遺伝子)(高速コンピュータインク)(ソフトウェア)				
4. 専攻等名	新領域創成科学研究科情報生命科学専攻、オーミクス情報センター、メディカルゲノム専攻、社会文化環境学専攻(H23.4追加)、先端生命科学専攻(H23.3まで)、農学生命科学研究科応用生命工学専攻、応用生命化学専攻、理学系研究科生物化学専攻、情報理工学研究科コンピュータ科学専攻				
5. 連携先機関名 (他の大学等と連携した取組の場合)	理化学研究所、産業技術総合研究所、北京ゲノム研究所、情報・システム研究機構				
6. 事業推進担当者	計 16 名 ※他の大学等と連携した取組の場合：拠点となる大学に所属する事業推進担当者の割合 [81.3%]				
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) Morishita Shin'ichi 森下 真一 Asai Kiyoshi 浅井 潔 Takagi Toshihisa 高木 利久	新領域創成科学研究科 情報 生命科学専攻・教授 新領域創成科学研究科 情報 生命科学専攻・教授 新領域創成科学研究科 情報 生命科学専攻・教授 (H22年10月1日情報・システム研究 機構より所属部局変更、引き 続き情報システム研究機構教授兼 担)	バイオインフォマテ ィクス理学博士 バイオインフォマテ ィクス工学博士 バイオインフォマテ ィクス工学博士	拠点：統括 教育：ゲノム解読、並列情報処理 拠点：財務会計、対外連携 教育：機能性RNA、配列情報解析 拠点：データベース構築・統合 教育：インターンシップ		
Nakaya Akihiro 中谷 明弘 (H23年3月31日辞退)	新領域創成科学研究科 情報生命科学専攻・准教授	バイオインフォマテ ィクス理学博士	拠点：遠隔講義(柏) 教育：遺伝子発現情報解析		
Hattori Masahira 服部 正平 Sugano Sumio 菅野 純夫 Kobayashi Ichizo 小林 一三	新領域創成科学研究科 オーミクス情報センター・教授 新領域創成科学研究科メディ カルゲノム専攻・教授 新領域創成科学研究科メディ カルゲノム専攻・教授	ゲノム科学 工学博士 ゲノム医科学 医学博士 ゲノム科学 薬学博士	拠点：ゲノム解読拠点運営 教育：メタゲノム解析 拠点：ゲノム解読拠点運営 教育：超高速ゲノム解読 拠点：遠隔講義(白金) 教育：ゲノム進化		
Tohara Kazushige 東原 和成 Sato Hiroyasu 佐藤 弘泰	農学生命科学研究科応用生命 化学専攻・教授 新領域創成科学研究科社会文 化環境学専攻・准教授	生化学 Ph.D. 環境微生物工 学工学博士	拠点：RAの募集 教育：生体分子認識化学 拠点：RA研究会・合宿 教育：環境微生物学		
Shimizu Kentaro 清水 謙多郎 Kuroda Shin'ya 黒田 真也	農学生命科学研究科 応用生命工学専攻・教授 理学系研究科生物化学専攻・ 教授	生物物理 理 学博士 システム生物学 医学博士	拠点：遠隔会議(本郷) 教育：タンパク質構造予測 拠点：学部大学院連携 教育：シグナル伝達経路		
Ishikawa Yutaka 石川 裕 Ito Takashi 伊藤 隆司	情報理工学系研究科コンピ ュータ 科学専攻・教授 九州大学大学院医科学分野・ 教授(H25年10月1日より所属 機関変更、引き続き理学系研 究科教授を兼任)	コンピュータ科学 工学博士 機能ゲノム科学 医学博士	拠点：並列計算環境整備 教育：並列プログラミング 拠点：学内連携 教育：エピゲノム解析		
Arita Masanori 有田 正規	情報システム研究機構国立遺伝学 研究所生命情報研究センター・教 授(H25年11月1日より所属機 関変更、引き続き理学系研究 科准教授を兼任)	バイオインフォマテ ィクス理学博士	拠点：国際ワークショップ 教育：代謝情報解析、DB		
Taichi Makoto 泰地 真弘人	理化学研究所 創薬先端計算 科学基盤ユニットリーダー (H23年6月1日より所属部局変更)	計算物理学 理学博士	拠点：遠隔講義(理研) 教育：インターンシップ		
Hirokawa Takatsugu 広川 貴次	産業技術総合研究所生命情報 工学研究センター・研究チーム長	ゲノムインフォマテ ィクス 工学博士 ゲノム科学 Ph.D.	拠点：遠隔講義(産総研) 教育：インターンシップ 拠点：国際ワークショップ 教育：インターンシップ		
Wang Jun 王 峻	北京ゲノム研究所・副所長				

機関（連携先機関）名	東京大学、理化学研究所、産業技術総合研究所、北京ゲノム研究所、情報システム研究機構	
拠点のプログラム名称	ゲノム情報ビッグバンから読み解く生命圏	
中核となる専攻等名	新領域創成科学研究科 情報生命科学専攻	
事業推進担当者	（拠点リーダー） 森下 真一 教授	外 15 名

〔拠点形成の目的〕

21世紀に入り、ゲノム解読は、応用を目指した生物学の中心的研究手段となっている。個別化医療を目指した医学的な応用は言うまでもなく、例えば、ヒトの腸内細菌や、地球の特殊環境下で生息する微生物のゲノムが数多く読まれ、有用な活性を示す酵素遺伝子の発見に役立っている。また、健康維持や病気発症のメカニズムを、食習慣や生活環境という漠然とした環境要因に帰するのではなく、環境中や消化器系に常在する細菌叢のゲノムから解明する研究が進んでいる。さらに、CO₂を増加させないバイオマスエタノールを効率的に生産するために、セルロースを分解しエタノールを生成する酵素遺伝子が微生物ゲノム配列から探索され、それを組込んだ微生物が設計されつつある。ゲノム解読は、医学に加え、健康・地球環境・エネルギー問題をも解決する手法として広がっている。

このように研究が急速に進展している背景には「ゲノム情報ビッグバン」と我々が名付けるゲノム解読スピードの革命的向上があった。ゲノム解読装置1台が1日に解読できる量は 2002年の200万塩基から2007年には3～5億塩基、2014年には約500億塩基となり、10年間で約2万倍改善しコストは劇的に下がった。約30億塩基対のヒトゲノムの解読には17年間要したが、2014年現在では約1日となった。

ゲノム情報ビッグバン革命のなか、本提案では、時代を先取りした情報生物学教育を幅広く展開し、世界トップレベルの教育研究拠点を形成することを目標とした。具体的には、仮説の実験的検証にとどまらず、大量データから帰納的に真実を導く素養を持った研究者を養成する。前21世紀COEでも実現したように、超一流雑誌で成果報告ができるような世界トップレベルの若手研究者を5年間で約20名輩出することを目標とした。



〔拠点形成計画及び達成状況の概要〕

未曾有のゲノム情報ビッグバンが進むなか、若者に火急に教育したい課題が3つあった。

- ① 超高速ゲノム解読装置は世界中に普及しており、そのパワーを活かす研究課題を適切に選ぶセンスを養う教育が大切であった。たとえば、培養が困難な生物種でもゲノムは解読可能になるため、多様な特殊環境に生息する生物を培養抜きに研究対象にできる。発生段階の少量細胞中のゲノム修飾の状態を分子レベルで読み解けると考えた。これらの目標は平成26年現在どれも現実となり、教育されるに至った。
- ② 収集されるデータは膨大で、多面的な利用が可能である。そのため、個々の分析に先立ち、文献情報、遺伝子発現量、蛋白質構造、代謝／シグナル伝達パスウェイ、表現型等のデータを駆使できるように、高度なバイオインフォマティクス・プログラミング教育が必要と考えた。現在どのテーマも教育されている。
- ③ ゲノム解読スピードは 2002-8年では年3倍で伸びており、計算機の処理能力(トランジスタ集積度)が1.5年で2倍になるというムーアの法則の速度を凌駕している。そのため、1日に生産されるゲノムデータを処理するのに必要な計算機の台数は年々指数的に増加している。多数の計算機を並列に動作させる高度な超並列プログラミング教育が欠かせないと考えた。本GCOEプログラムでは並列計算機を購入し、大学院の学生演習に活用した。さらに東大情報基盤センターのスパコン、理研のスパコンを利用する若手研究者を育てることができた。

これらの教育を組み合わせることは世界的にも初めての試みであった。研究経験が豊かな研究者が集結した本GCOEではこの教育目標を達成することができた。本GCOEプログラムの中核となっていた情報生命科学専攻とメディカルゲノム専攻の2つの専攻を合体しメディカル情報生命専攻を新設することが、平成25年度に文部科学省に認められた。個人ゲノム解読時代の新しい教育カリキュラムを提供する。

6-1. 国際的に卓越した拠点形成としての成果

国際的に卓越した教育研究拠点の形成という観点に照らしてアピールできる成果について具体的かつ明確、簡潔に記入してください。

本GCOEでは国際的に活躍する若手研究者の育成を目指した。教育の成果として良い論文を出版することに主眼を於いた。論文の国際的評価を測る客観的指標の1つは引用件数であるが、論文の良し悪しを判断するには最低でも2-3年の時間が必要である。本GCOEが始まってから5年経過した時点であるため、開始後に出版された論文で引用件数が増えている論文は少ない。そこで次善の方法として、掲載された雑誌のインパクトファクター（引用件数の平均値）で、その論文の意義を客観的に測ることとした。このような評価には賛否両論あるであろうが、参考までにこの基準に従うと、以下の統計値が得られた。

	インパクトファクター (2012)	本 GCOE 掲載数
Nature	38.6	6
Science	31.0	2
Genome Research	14.4	3
Nature Communications	10.0	2
PloS Genetics	8.5	1
NAR	8.3	3
Bioinformatics	5.3	5

以下、Nature と Science に掲載された論文から2つ選び、具体的な内容を紹介する。内容からも分かるように、どちらもブレークスルーをもたらした価値ある論文である。

ビフィズス菌の作る酢酸がO157感染を抑止することを発見

私たちヒトの腸内には約100兆個の細菌があり、その細菌叢と宿主の間には健康や病気と深い関わりをもっている。たとえば、病原細菌に対する感染防御を担う代表的な細菌としてビフィズス菌が知られている。しかし、その感染防御の機構は不明であったが、我々のグループはビフィズス菌が腸管出血性大腸菌O157によるマウス感染死を予防するという実験モデルを用いて、ビフィズス菌による感染死予防効果の分子メカニズムを明らかにした。O157感染予防効果のあるビフィズス菌株(予防株)と効果のない株(非予防株)をマウスに投与したところ、マウスの腸内のO157の菌数やO157が産生し感染死の原因となるシガ毒素の腸管内での量は予防株投与群と非予防株投与群の間に違いが見られなかった。しかし、血中でのシガ毒素の量は予防株投与群ではほとんど検出できない一方で、非予防株投与群にはシガ毒素が大量に検出された。また、核磁気共鳴(NMR)を用いたメタボローム解析から予防株投与群のマウス腸内には腸粘膜上皮細胞の増殖促進や保護作用のある酢酸の量が高く、マウス腸粘膜上皮細胞のトランスクリプトーム解析から、増殖促進や保護作用に関与する遺伝子が多数発現していることが分かった。さらに、予防株と非予防株のビフィズス菌の全ゲノム解読から、予防株では果糖を消費して酢酸を産生する能力が高いトランスポーター遺伝子が存在することが分かった。すなわち、ビフィズス菌予防株の有するトランスポーターが果糖を代謝して酢酸を産生し、その酢酸が宿主上皮細胞を強化してシガ毒素の腸管から血中への漏出を防ぐメカニズムが明らかになった。このように、マルチオーミクス手法が宿主-細菌相互作用の解析に有効であり、今後、腸内細菌の有する様々な有益・有害効果を分子レベルで明らかにすることができると期待される。

出版論文: Fukuda et al. (2011) "Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate." *Nature* 469, 543-547.

細胞は頑健かつ補償的に情報を伝達している

細胞は生化学反応を介して成長因子の情報を細胞内部へと伝達して細胞の分化などを制御しているが、細胞ごとには生化学反応にばらつきがある中で、具体的にどれぐらいの情報量がどのように伝達されているかについては、ほとんど不明であった。しかし、シャノンの情報理論の枠組みを用いて情報量を具体的に定め、細胞が伝達する情報量を定量的に解析することで、細胞の情報伝達が頑健であることがわかった。細胞の情報伝達が頑健である要因のひとつに経路による補償があることがわかった。具体的には、成長因子から遺伝子発現へと細胞内部に伝達される情報量が約1ビットであることがわかった。1ビットは2つの状態を区別できる情報量であり、例えば細胞が分化する・しないという情報量は1ビットに相当する。さらに、細胞にさまざまな分子の阻害剤を加えたところ、信号強度は下がるものの情報量は保たれることがわかり、細胞が阻害剤による摂動に対して情報を頑健に伝える仕組みを持っていることが示された。情報を頑健に伝達する仕組みのひとつとして、ひとつの経路が阻害されても阻害されていない別の経路が補償して合計の情報量を保つことがわかった。さらに、情報伝達は遺伝子発現までだけでなく、神経細胞への分化の表現型である突起伸長に対しても頑健であることが示された。これらの結果から、細胞は外乱に対して、補償により頑健に一定の情報量を伝達できる仕組みを持っていることがわかった。この頑健性と補償性は、細胞が持つしなやかな情報伝達の仕組みとしてはじめて明らかになったことである。

出版論文 Uda, S. et al. Robustness and Compensation of Information of Signaling Pathways, *Science* 341, 558-561 (2013)

「グローバルCOEプログラム」（平成21年度採択拠点）事後評価結果

機関名	東京大学	拠点番号	K02
申請分野	学際、複合、新領域		
拠点プログラム名称	ゲノム情報ビッグバンから読み解く生命圏		
中核となる専攻等名	新領域創成科学研究科情報生命科学専攻		
事業推進担当者	(拠点リーダー名) 森下 真一		外 15 名

◇グローバルCOEプログラム委員会における評価（公表用）

（総括評価）

設定された目的は概ね達成された。

（コメント）

大学の将来構想と組織的な支援については、東京大学全体の将来構想をなす重要な拠点の一つとして、総長のもとに置かれた「COEプログラム推進室」を中心にした実施体制が有効に機能したと評価できる。平成22年度の附属病院内へのゲノム医学センターの設置や、平成27年度の東京大学大学院新領域創成科学研究科へのメディカル情報生命専攻の設置など、当該分野を支援する全学的な対応が見られる。

拠点形成全体については、新たに採用した特任教員などの若手教員や博士課程学生から選抜したRAが国際的に評価の高い成果を多く生み出し、組織全体としての教育研究活動を活性化させた点は評価できる。また、地域として多少偏ってはいるものの、アジアの国々とワークショップを定期的開催し、国際化を図ったことも評価できる。ただし、国際的な拠点として、ゲノム情報ビッグバンに対応した研究を推進してきているが、拠点目標である「生命圏を読み解く」という点に関しては個人の研究成果に依る所が大きく、膨大なゲノム情報を用いて学際的・包括的にどのような「生命圏を読み解く」事ができたのかという具現化が不明瞭である。

人材育成面については、教育カリキュラムにおいて多くの演習を通して研究者としての自立性を高めるとともに、国際ワークショップの企画やワークショップにおける議論を通して国際性を高めることを目指しており、良い成果があがったと判断できる。また、多くの若手研究者が優れた成果をあげ、将来指導的な立場で斯界全体の発展に寄与しうる人材として育ち、キャリアパスも順調であった点は高く評価できる。ただし、留学生数は増加しておらず、グローバルな拠点として人材を集積する機能を構築できなかった点が残念である。

研究活動面については、国際的に優れた拠点となるべきグローバルCOEプログラムの総合的成果としては、膨大なゲノム情報を用いた包括的な具現化にやや不十分な部分もあるものの、国内トップレベルの研究機関によるネットワークを構築し、連携を保ちながら研究を進めたことで、インパクトのある多くの成果と有用な知見が得られるとともに、新たに融合的な学術分野が生まれたことはある程度評価できる。

今後の展望については、本事業の成果の発展形として新設されることになった、医科学と情報学のダブルメジャーを基本とするメディカル情報生命専攻は、斯界の人材育成に大いに貢献できるものと期待される。また、海外の拠点との共同ワークショップは継続される予定であり、連携や共同研究による当該分野の更なる発展が期待される。

グローバルCOEプログラム平成21年度採択拠点事後評価
 評価結果に対する意見申立て及び対応について

意見申立ての内容	意見申立てに対する対応
<p>【申立て箇所】 拠点目標である「生命圏を読み解く」という点に関しては<u>個人の研究成果に依る所が大きく、卓越した拠点形成が十分できたと言うのは難しい。</u></p> <p>【意見及び理由】 中間評価においても、類似した以下の留意事項を頂戴いたしました。 「ゲノム情報の処理に関する成果は非常に優れているが、そこからの情報・知識を統合した「生命圏を読み解く」ことに関しては、一定の成果が出てきてはいるものの、まだ充分とは言えないため、ゲノム情報処理を的確に行うことができる人材を育てることが急務である。また、国際的なレベルの魅力ある学際的な拠点形成となることが強く求められる。」 このコメントへ対応すべく拠点活動を展開してまいりまして、その成果は事業結果報告書様式4「8. 中間評価結果による留意事項等への対応と状況等について」に詳細に記述しております。人材育成については、事後評価結果第3パラグラフでも、評価されております。国際的な拠点形成でも、2つの国際会議（中国BGIおよびアジア若手）を実施・継続し、GCOE 拠点からは米国のいくつもの有力な研究機関との共同研究が進んでおります。さらに事後評価結果第1パラグラフでも評価されているように医学部、医科学研究所と新しいセンターおよび専攻も設置され、卓越した拠点形成も進んでおります。このように中間評価のコメントには十分な対応してきたという自負がございます。 また、中間評価、中間ヒアリング、そして事後評価において、毎回ですが、「生命圏を読み解く」という点に関して問題があるという抽象的コメントを頂いております。私どもにとりましては、非常にわかりにくい難解</p>	<p>【対応】 以下のとおり修正する。 拠点目標である「生命圏を読み解く」という点に関しては、個人の研究成果に依る所が大きく、<u>膨大なゲノム情報を用いて学際的・包括的</u>にどのような「生命圏を読み解く」事ができたのかという具現化が不明瞭である。</p> <p>【理由】 拠点形成に関しては、人材育成、国際会議の実施・継続、米国などの研究機関との共同研究の実施、医学部、医科学研究所と新しいセンターおよび専攻の設置など組織構築や連携についての成果は出ており、こうした取組については十分評価している。また研究成果としても個々の研究者の専門領域の成果は全体的には良いものが多かった。しかしながら膨大なゲノム情報を用いて包括的にどのような「生命圏を読み解く」事ができたのか。「生命圏を読み解く」という元々抽象的なタイトルをどう具現化してくるのか、それは個人研究の発展・延長ではなく、より横断的・学際的な新しい研究分野の構築であるはずである。ゲノム情報ビックバンを用いてどういう大きなブレークスルーができたのか、その新しい概念、新分野、テクノロジー等の具体的な点が明確に伝わって来なかった。</p>

<p>な評価を受けていると感じており、具体的な問題をご明示いただくか、上記申立て箇所削除をお願い申し上げます。</p> <p>【申立て箇所】 <u>国際的に優れた拠点となるべきグローバルCOEプログラムの総合的成果としてはやや不十分な部分もあるものの</u></p> <p>【意見及び理由】 「やや不十分な部分」と書かれている部分がわかりにくく、明確なご指摘を頂くか、削除をお願い申し上げます。</p> <p>以上のような非常にわかりにくい難解な評価をもとに、総括評価がなされているようでしたら、ご再考のほどよろしく願い申し上げます。</p>	<p>【対応】 以下のとおり修正する。</p> <p><u>国際的に優れた拠点となるべきグローバルCOEプログラムの総合的成果としては、膨大なゲノム情報を用いた包括的な具現化にやや不十分な部分もあるものの</u></p> <p>【理由】 理由については前項と同様であり、申立てを踏まえ、上記のとおり表現を修正する。</p> <p>なお、提出された全ての資料及び申立てについて総合的に判断して、総括評価を修正する必要性は認められない。</p>
---	--