

# システムバイオロジーの内外動向

－医科学研究から創薬・治験・診断・治療へ－

2011年2月28日

日本バイオインフォマティクス学会

第1回応用システムバイオロジー研究会

at 東京医科歯科大学

八尾 徹

理化学研究所 横浜研究所/GSC

(兼)産総研/BIRC、JST/CRDS

まえおき

ゲノム科学の進展と近況 (Ten Years of Human Genome,  
Next Generation Sequencers)

システムバイオロジー国際動向

- 1) 全般 (US-Europe-EU)
- 2) 細胞システムバイオロジー (Cellular Systems Biology)
- 3) がんシステムバイオロジー (Cancer Systems Biology)
- 4) 医薬・治験・診断・治療 (Systems Medicine, Pathology)

日本のシステムバイオロジー (Pioneers, --- , Recent Movements)

今後の展開 (Target-oriented Integrated Research,  
Infra-Structures, Personnel)

おわりに

ゲノム科学  
Genomics  
Genomic Sciences

ヒトゲノム解読後10年が経ちました。(2000年ドラフト配列、2003年精密配列)

今年 Nature誌は、“The Human Genome at Ten” という特集をしました。(Nature 464, 649-680, 1st Apr. 2010)

F.Collins, C.Venter, T.Golub 等 6人が、いくつかの側面から書いています。

また Genome Biology 誌も “Ten Years of Genome Biology” という記事を書いています。

そこでは、この10年間に下記のような重要な発見や動きがあることが示されています。

1. ヒト遺伝子の数は意外に少ない(約23,000) 驚き!
2. それら遺伝子の機能解明が重要 → 米国ENCODEプロジェクト発足 (日本はゲノムネットワークプロジェクト)
3. RNA新大陸(Non-Coding RNAs) の発見(25000以上。90%以上転写) 予想外!
4. 遺伝子制御ネットワークの重要性の認識(エピジェネティクス、転写制御) 生命は複雑!
5. 多種ゲノム解読の必要性 → シーケンシングプロジェクトの継続
6. シーケンサーの技術進歩 1999-2009 コスト1/14,000 強烈なインパクト!
7. 多数人ゲノム(1000人計画 → 米英中)、多種生物ゲノム(10万種 → イネ、麦、蟻、蜂、牛、豚、犬、グレープ、パパイヤ、ポプラ他)  
メタゲノム(ヒト体内微生物群、海洋微生物群、根圏微生物群ほか) などへ拡大  
人種差、生物多様性、共生、進化の理解へ
8. 個人別ゲノムの解読 SNPs、HapMap  
個人ゲノム 2000-1人, 2007-4人 (C.Venter, J.Watsonほか), 2009-13人, 2011-数百人?  
ゲノムと疾病 がんゲノム、GWAS 個人別診断治療への道!

今後のことについて F.Collins (NIH長官、前ヒトゲノムリーダー)の見解

1. ゲノムデータの公開、利用
2. 技術開発の継続(シーケンシング、機能解析)
3. 個人別診断・治療
4. 創薬上流研究 → アカデミックで
5. 社会的なシステム → 個人情報保護、教育、予防医学

この間 (2000-2010年) に、進んだヒトゲノムの理解は、非常に大きいものがあります。

機能未知遺伝子の解明  
疾病関連遺伝子の解明  
遺伝子制御ネットワークの解明  
転写・翻訳メカニズムの解明  
細胞制御メカニズムの解明  
がんをはじめとする疾患メカニズムの解明  
その他

これらの解析には、ゲノムのみでなく、トランスクリプトーム、プロテオーム、インタラクトーム、メタボロームなど多様な「オミックス」データが、マイクロアレイ、マススペクトロメトリーなど様々な測定技術が駆使されてきました。

これらの進歩を定量的にまとめることは難しいですが、今や生命科学・医学研究のほとんどすべてにおいて、ゲノムの影響を考えないことはあり得ない状態になっていると言って過言ではないでしょう。

そして、これらゲノム研究の進展は、次の大きな動きを促してきましたし、今後も影響を与え続けるでしょう。

#### 1. システムバイオロジー

遺伝子・タンパク質・その他を部品群とする生命システムの理解に統合的なアプローチをしています。各種生命現象 (転写・翻訳、細胞周期、シグナル伝達、代謝など) をシステムとして理解しようとするアプローチです。

#### 2. 合成バイオロジー

ゲノムレベルでの設計によって新しい微生物・植物の創造または改変を目指す動きが活発化してきています。従来の遺伝子工学からゲノム工学に変わってきています。

0. 1980年代 DNA自動読みとり機械－1987年林原国際ミーティング(和田)
1. 1990年 ヒトゲノム計画発足 (J.Sulston, J.Watson--F.Collins)
2. 1995年 最初の微生物ゲノム解読 (TIGR C.Venter) -- バイオインフォマティクスの時代到来 (C.Sander)
3. 1998年 ゲノム科学総合研究センター設立 (和田、ゲノム-榊、遺伝子FANTOM-林崎、タンパク構造-横山)
4. 1998年 ゲノム解読ベンチャー会社 Celera 設立 C.Venter
5. 2000年 ヒトゲノム配列概略決定 Celera –IHGC (F.Collins-C.Venter, Clinton-Blair) ヒト遺伝子数？
6. 2003年4月 ヒトゲノム精密配列解読完了 (二重らせん構造決定からちょうど50年後) ヒト遺伝子数 約23,000種！
7. 2003年 米国ENCODEプロジェクト発足 ゲノム配列上の機能解析 (F.Collins)  
2004年 日本ゲノムネットワークプロジェクト(林崎) 2006年 RNA新大陸発見！
8. ゲノム解読進展 2003年 140種(真核19種), 2008年 1000種(真核100種), 2010年 1500種(真核140種)
9. メタゲノム解読 2006年 海洋から(C.Venter)、現在 環境、腸内(服部)など
10. 疾病と遺伝子との関係 BioBank, SNP, HapMap, GWAS (中村)、がんゲノムプロジェクト
11. オミックスデータ解析が盛ん(遺伝子発現－世界的、メタボローム－富田・曾我)  
タンパク質構造ゲノミクス(日本先行－和田・横山)(米国PSI)  
iPS細胞(日本先行－山中)-FANTOMデータベース活用、メカニズム解明これから 幹細胞研究活発化
12. DNA シーケンサーの驚異的発達 2002年ボストンミーティング 1000ドルゲノム目標 (C.Venter)  
Caltech/ABI－2007年以降次世代シーケンサー登場 インパクト絶大(超高速、低価格、多数ゲノム解読、適用範囲の拡大、受託会社出現等)、2010年中国BGIの拡大
13. システムバイオロジーの展開 2000年 3つの出来事(NIGMS-M.Cassman, ISB-L.Hood, ICSB) 米－欧－日本－先駆的 北野・富田・金久 ICSB-1 (2000), ICSB-7(2006), ICSB-10 (200), FCSB (2008)  
転写ネットワークの解析－FANTOM/GNP 2009年4月 林崎
14. システムバイオロジーの進展と展望  
分子(オミックス)レベルから細胞レベル、更に臓器・個体レベルへ スパコンプロジェクト  
疾病毎のシステムバイオロジー(がん、糖尿病、心臓病、免疫・アレルギー、感染症、骨)
15. 合成バイオロジーへ 最少遺伝子微生物、ゲノム設計微生物 2010年5月 C.Venter
16. 医療応用(個別化医療・バイオマーカー Predictive, Preventive, Personalized, Participatory Medicine –L.Hood)
17. 環境・エネルギー応用(バイオエネルギー、新物質 Systems Biology for Energy and Environment – J.Wooley, DOE)
18. ゲノム・DNAによる進化系統樹、生物多様性分類、生物間比較、  
1000人ゲノム(欧米、アフリカ、アジア、家系)、100,000生物種(動物、植物) 日本人ゲノム 2010年10月角田



# 「次世代シーケンサーは 生命科学に新たな“革命”をもたらす」

林崎良英、八尾 徹、五條堀 孝

「科学」(岩波書店) 2009年2月号

## DNA 配列の超高速・大量解析、低コスト化

ゲノム解読、リシーケンス、SNPs 解析、エピジェネティクス  
遺伝子発現解析、蛋白質-DNA・RNA相互作用解析

用途別解析技術(試料、ソフトウェア、データ収集・処理・蓄積・  
公開・解析・利用)

大規模ゲノム解析センター → 分散解析センター  
解析拠点、解析ノウハウ、技術普及



# ゲノムシーケンシング動向

シーケンサーの高効率化(高速化・低廉化)によって  
ゲノムシーケンシングは急速に拡大

- ・多様な生物種のゲノムシーケンシング
- ・ヒト多様性ゲノム解読、ヒト疾病ゲノム解析
- ・微生物・植物ゲノム解析(環境・エネルギー)
- ・メタゲノム解析(体内細菌、環境微生物)

# 次世代シーケンサーの用途

新規シーケンシング

再シーケンシング

SNPs

遺伝子発現解析

ENCODE プロジェクトで大幅なシフト

エピジェネティック解析

相互作用解析

疾病解析

診断マーカー

## 関連プロジェクト

メタゲノムプロジェクト

海洋メタゲノム (GOS – CAMERA)

体内細菌プロジェクト (Human Microbiome Project)

1000 人ゲノム

がんゲノム

個人ゲノム

植物ゲノム、植物細菌ゲノム (NAS→NSF)

## 次世代シーケンサー（企業、NIH技術開発支援）

454 (GS20, FLX), Solexa, SOLiD, Helicos, Nanopore ほか

原理、能力、精度、信頼性、適用分野、解析ソフトウェア

## 大規模シーケンシングセンター（公的支援）

米国 Baylor College Human Genome Sequencing Center  
Broad Institute Genome Sequencing Platform  
Washington Univ. Genome Sequencing Center  
Joint Genome Institute

英国 Wellcome Trust Sanger Institute

設備、人、能力、対象生物、精度、データベース

中国 BGI (Beijin Genome Institute) 次世代シーケンサー 数十台  
次々世代シーケンサー 128台(2010年)

シーケンシング受託会社 Complete Genomics ヒト1000人  
Illumina も参入(2009.6)

解析会社 4社(23andMe, Navigenics, Decode Genetics, Knome)

# 次世代シーケンサーのインパクト

サンガー法を超える超高速・廉価なシーケンサーの開発は、主に米国において1000ドルゲノム\*を長期目標として2003年以降にNIHの支援を受けて活発化してきた(その以前から多くのところで開発が進められていたが)。

2006年時点、世界のゲノムシーケンシングセンターの代表的存在 Broad, UW, Baylor及びSanger では、各ABI 3730クラスを100台規模、全世界で数千台程度であったものが、2007年以降、454, Solexa, SOLiD 等いわゆる次世代シーケンサー(約200倍能力のもの)が逐次導入され始め、2009年時点では、前記4大センターが各数十台規模を導入(能力100倍)、米JGIも同程度になっている。それらを越す勢いで中国BGIが2010年に120台規模に拡大することを発表し、世界トップセンターに躍り出るようになった。それ以外に世界各国に次世代シーケンサーが多数台競うようにして導入されている。日本全体では数十台で米大センターの一つに及ばない。

大規模センターと中規模センター及び各研究室レベルでのシーケンシング能力分布図が急速に変わろうとしている。加えて、シーケンシング受託センターもできた。更に、今年以降次の世代(第3世代、第4世代—更に100倍以上の能力)が上市されることになっており、世界のシーケンシング体制が今後2~3年でどう変わるか想像がつかない状況にあると言っても過言ではない。

確実に言えることは、シーケンシング対象が急速に広がり、世界におけるDNAデータ量が爆発的に増えることである。(1000人ゲノム、がんゲノム、多生物種ゲノム、メタゲノムほか)

それはすでにコンピュータ能力(拡張コスト)の限界にきている。記憶容量・通信回線能力が問題になってきている。更に、データ処理・データ解析ソフトウェアが未成熟であって十分な成果を挙げられない状態である。それ以前に、サンプルの調整・扱いにも問題があるようである。

このような状況にも拘わらず、世界の各研究グループは次世代シーケンサーを使った研究成果の発表を競っている。これまで扱えなかった広範囲また精密なデータが出せるからである。それらの成果は目を見張るものがある。これら科学的成果の先に、診断・治療などにおける個人別利用の時代が控えており、簡便なシーケンサーの実用化が期待されている。

\* ヒト程度のゲノム(3Gb)を1000ドルで解読すること。

因みに2003年に完了したヒトゲノム計画は13年間全体で3000-4000億円かかったと推定される。世界 10センターでABI 数百台、数千人。

一方セレラ社は3年間300億円、ABI 300台、500人でドラフト配列解読完了(2000)。

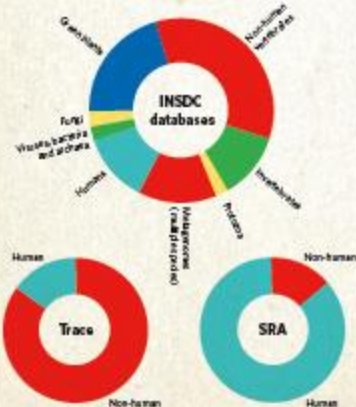


# THE SEQUENCE EXPLOSION

**A**t the time of the announcement of the first drafts of the human genome in 2000, there were 8 billion base pairs of sequence in the three main databases for 'finished' sequence: GenBank, run by the US National Center for Biotechnology Information; the DNA Data Bank of Japan; and the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Nucleotide Sequence Database. The databases share their data regularly as part of the International Nucleotide Sequence Database Collaboration (INSDC). In the subsequent first post-genome decade, they have added another 270 billion bases to the collection of finished sequence, doubling the size of the database roughly every 18 months. But this number is dwarfed by the amount of raw sequence that has been created and stored by researchers around the world in the Trace Archive and Sequence Read Archive (SRA). See Editorial, page 640, and human genome special at [www.nature.com/humangenome](http://www.nature.com/humangenome)

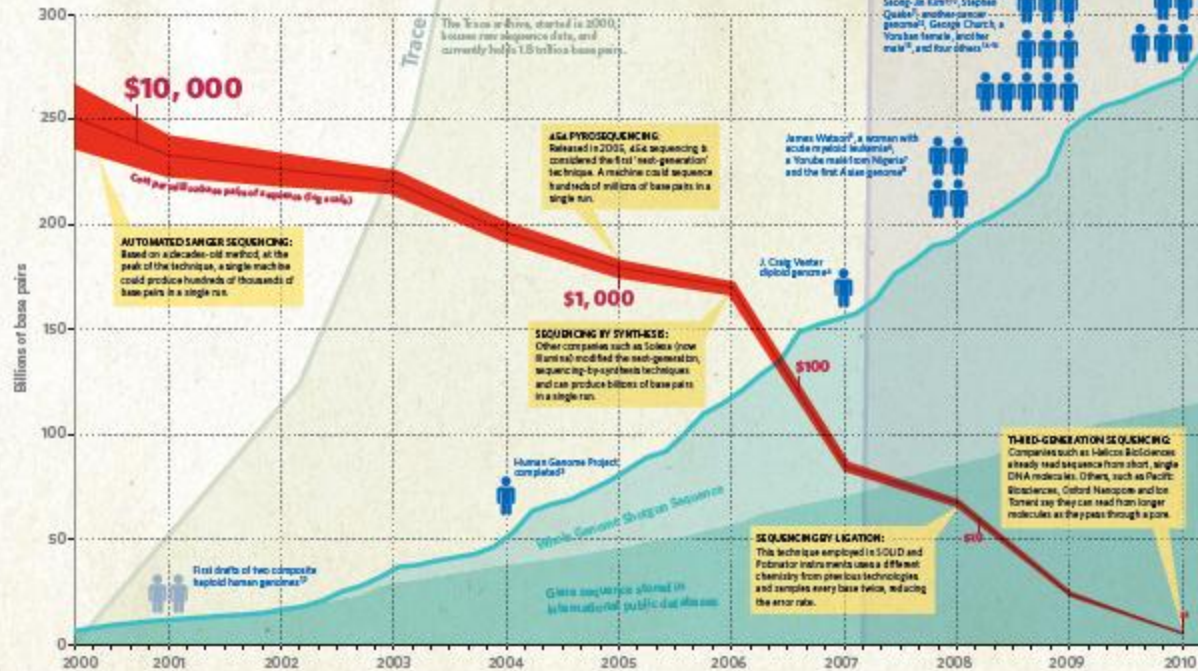
## DNA SEQUENCES BY TAXONOMY

International Nucleotide Sequence Database Collaborators: The main repositories of 'finished' sequence span a wide range of organisms, representing the many priorities of scientists worldwide.



**Trace Archive:** Developed to house the raw output of high-throughput sequencers built in the late 1990s, the trace archive spans a wide range of taxa.

**Sequence Read Archive:** Houses raw data from next-generation sequencers. Dominated by human sequence, including multiple coverage for more than 170 people.



The Sequence Read Archive (SRA) houses raw data from next-generation sequencing and has grown to 2.5 trillion base pairs. If this chart were to accommodate it, it would stretch to more than 12 metres — twice the height of an average giraffe.

A phone call to "Ira" (Iraida and Archibishop Diamond) (2007), James Lupski (2007), and a family of 10 (2007).  
Two Korean males including Seung-Jin Kim (2007), Stephen Quake (2007), and his partner-genealogy, George Church's a Yoruban female, brother male (2007), and four others (2007).

James Watson (2007), a woman with acute myeloid leukaemia (2007), a Yoruba male from Nigeria (2007), and the first Asian genome (2007).

J. Craig Venter (2006) diploid genome (2006).

**THIRD-GENERATION SEQUENCING:** Companies such as Helicos Biosciences already read sequence from short, single DNA molecules. Others, such as Pacific Biosciences, Oxford Nanopore and Ion Torrent say they can read from longer molecules as they pass through a pore.

**SEQUENCING BY LIGATION:** This technique employed in SOLiD and Polorator instruments uses a different chemistry from previous technologies and samples every base twice, reducing the error rate.

## HOW MANY HUMAN GENOMES?

The graphic above all published, fully sequenced human genomes since 2000, including, rise from the first quarter of 2010. Some are resequencing efforts on the same person and the list does not include unpublished completed genomes.

1. Venter, J. C. et al. *Science* **291**, 1304-1306 (2001).
2. International Human Genome Sequencing Consortium *Nature* **409**, 961-911 (2001).
3. International Human Genome Sequencing Consortium *Nature* **429**, 521-546 (2004).
4. Lee, S. et al. *Nat Biotechnol* **5**, 455-456 (2007).
5. Wheeler, D. A. et al. *Nature* **442**, 397-398 (2008).
6. Lee, T. J. et al. *Nature* **464**, 66-72 (2010).
7. Bentley, D. R. et al. *Nature* **456**, 53-59 (2009).
8. Wang, J. et al. *Nature* **464**, 60-65 (2010).
9. Ahn, S.-M. et al. *Genome Res.* **19**, 1622-1629 (2009).
10. Kim, J.-I. et al. *Nature* **460**, 1011-1016 (2009).
11. Parkhane, D., Hoff, N. F. & Quake, S. R. *Nature Biotechnol* **27**, 847-852 (2009).
12. Madadi, E. R. et al. *N. Engl. J. Med.* **10**, 1038-1046 (2009).
13. D'Amico, R. et al. *Science* **320**, 76-81 (2009).
14. M. S. S. et al. *Nature* **464**, 627-631 (2010).
15. Pevzner, E. D. et al. *Nature* **463**, 391-394 (2010).
16. Pevzner, E. D. et al. *Nature* **463**, 384-390 (2010).
17. Clark, M. J. et al. *PLoS Genet.* **6**, e1000822 (2010).
18. Karimov, M. et al. *Nature* **463**, 717-722 (2010).
19. Schmitt, J. C. et al. *Nature* **463**, 763-767 (2010).
20. Lippell, J. R. et al. *N. Engl. J. Med.* **10**, 1030-1037 (2009).
21. Reich, J. C. et al. *Science* **320**, 1017-1024 (2008).





	Read Length	Number of read	Total data	Run time
 <p>Roche 454 Genome Sequencer FLX-Titanium</p>	>400 bases	0.9~12 M/run	0.5 Gb/run	9 hrs
 <p>Illumina Genome Analyzer II x</p>	75 bases	200 M/run	10 Gb/run	4 days
 <p>ABI SOLiD3 Analyzer</p>	50 bases	600 M/run (2 slides)	30 Gb/run	6-7 days
 <p>Helicos HeliScope Single Molecule Sequencer</p>	25~55 bases	800 M/run (2 flow cells)	28 Gb/run	8 days

図 1. 理研 OSC が導入しているシーケンサーとその代表的特性

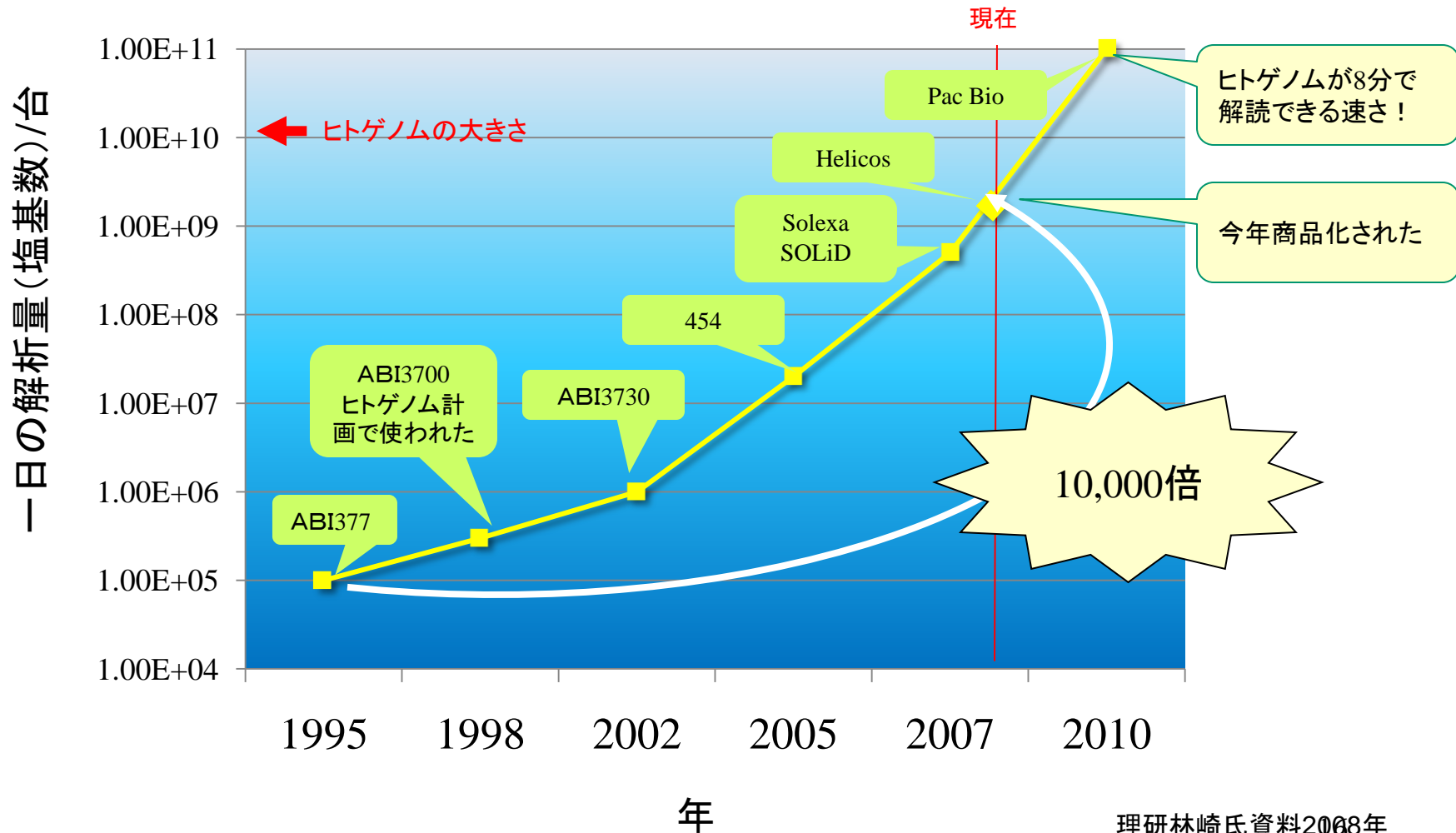
# 次世代シーケンサーとその先

	第1世代	第2世代	第3世代	第4世代	第5世代	
	First-generation	Next-generation	(Next)2-generation	(Next)3-generation	(Next)4-generation	
	ABI3700など多数	454 Solexa Solid	Helicos	Pacific Bioscience Visigen ZS Genetics Nabsys	Nanopore Nanoknife テラベース	
手法	クローニング	必要	必要	不要	不要	
	一分子シーケンシング (SMS)	不可	不可	可	可	
	SMS without polymerization	不可	不可	不可	不可	可
解析対象	ゲノム	本当に極めて遅い	極めて遅い	遅い	普通	やや遅い
	エピジェノム	一部可能	一部可能	一部可能	ほぼ可能	可能
	トランスクリプトーム	本当に極めて遅い	極めて遅い	遅い	普通	やや遅い
	プロテオーム	不可	不可	不可	不可	不可
	メタボローム	不可	不可	不可	不可	不可



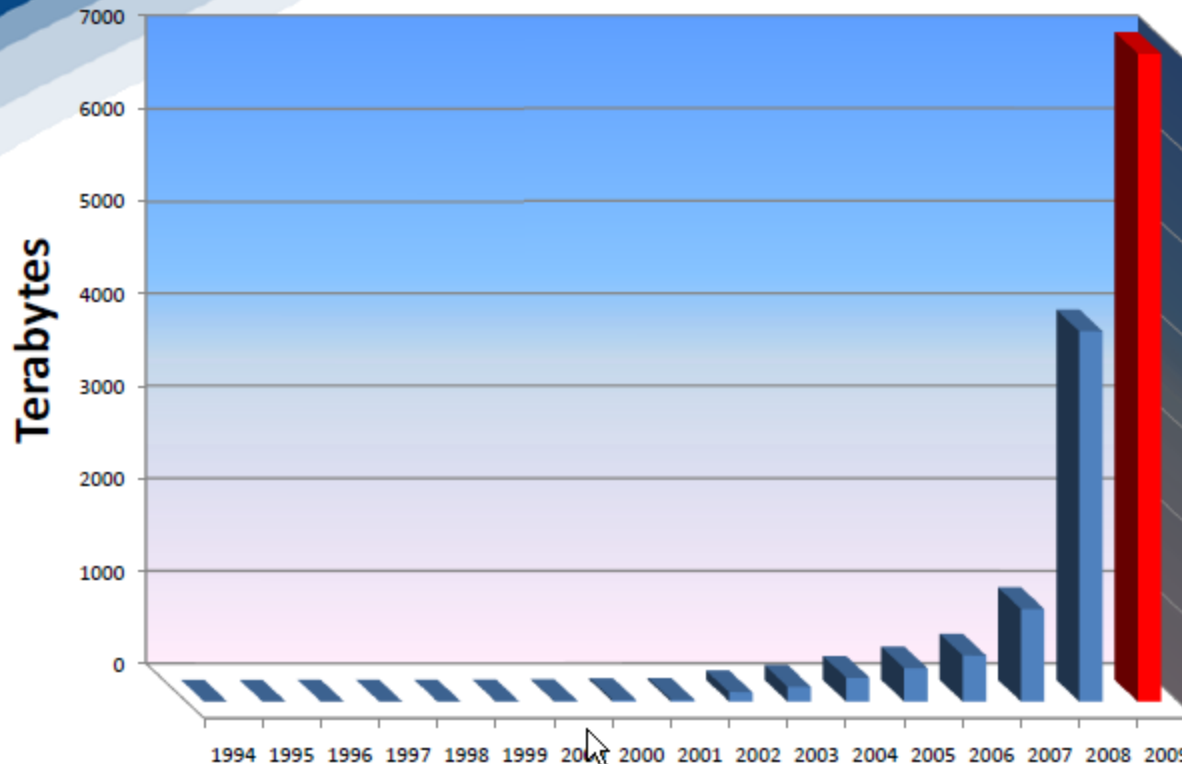
# 新世代シーケンサーの技術的特徴

## 驚異的な解読速度





## WTSI Storage Growth '94-'09



**September 2009** – We have 7PB of raw storage capacity which yields 4PB of usable space – holding 2.7PB of real data.

# ゲノム解読状況

2010年8月24日

八尾 徹

[www.genomesonline.org](http://www.genomesonline.org) より作成

	完了	進行中	計
真性細菌	1135	4804	5939
古細菌	92	186	278
メタゲノム	99	141	240
真核生物	133	1548	1681
合計	1459	6679	8138

---

特に、真核生物ゲノム解読計画の進行に注目！

原核生物ゲノム解読は実際はもっと多い？（短日時で解読可能）

メタゲノムの解析が増えている。

(参考—5年前)

# ゲノム解読状況

2005年9月28日

八尾 徹

[www.genomesonline.org](http://www.genomesonline.org) より作成

	完了	進行中	計
原核生物	264 (内、古細菌24)	755 (38)	1019
真核生物	39	531 (内、染色体12)	570
合計	303	1286	1589

---

特に、真核生物ゲノム解読計画の進行に注目！

原核生物ゲノム解読は実際は数千種？（短日時で解読可能）

（TIGRグループ 海水中微生物ゲノム 1800種解読済み）

# The First Ten Years and The Next Ten Years -- Special Issues

Nature 10 Feb. 2011 Editorial; Best is yet to come. p.140

Eric Lander; Initial Impact of the Sequencing of the Human Genome. p.187-197

Elaine Mardis; A Decade's Perspective on DNA Sequencing Technology. P.198-203

Eric Green & M.Guyer; Charting a Course for Genomic Medicine  
from Base Pairs to Bedside p.204-213

Monya Baker; Genomes in Three Dimensions (Chromosome Structure). P.289-294

Science 4 Feb. 2011 Editorial; Lessons from genomics p. 511

A Celebration of the Genome, Part 1 p.546-548 F.Collins, C.Venter, T.Hudson, R.Gibbs

Waiting for the Revolution p.526-529 E.Miller, D.Valle, E Topol, J.Evans

The Human Geome (Patent) Project p.530-531

A Genome for the Environment p.539-540

Science 11 Feb. 2011 Editorial; Making Data Maximally Available p. 649

A Celebration of the Genome, Part 2 p.689-691 D. Tutu, E. Dermitzakis, Jun Wang

The Genome Project: What Will It Do as a Teenager ? p.660 Eric Green (NHGRI)

What would You Do ? P.662-665 Jean McEwen (ELSI)

Will Computers Crash Genomics ? P.666-668 E.Pennisi

On the Future of Genomic Data P.728-729 Scott Kahn

Science 18 Feb. 2011 Editorial; Making Data Maximally Available p. 649

A Celebration of the Genome, Part 3 p.872

# Human Genomics: The Next 10 Years

San Diego Tuesday, February 22 , 2011

## 9:00 Keynote Address

J Craig Venter (J Craig Venter Institute, USA)

### Session 1: Decoding the Genome Chair: Susan Taylor (UCSD, USA)

- 10:30** The organization of information in human genome Thomas Gingeras (CSHL, USA)  
**11:00** Annotating non-coding regions of the genome Mark Gerstein (Yale University, USA)  
**11:30** Future of genome structural variation Evan Eichler (University of Washington, USA)  
**12:00** Personal and non-personal genomes: Their analysis and variation Mike Snyder (Stanford Univ.USA)

### Session 2: Beyond the Code Chair: Samuel Levy (Scripps Research Institute, USA)

- 14:00** Direct haplotyping of human genome sequences Ewen Kirkness (J Craig Venter Institute, USA)  
**14:30** The human epigenome in health and disease Peter Jones (University of Southern California, USA)  
**15:00** The human microbiome: Expanding our understanding of health and disease  
Karen Nelson (J Craig Venter Institute, USA)  
**15:30** Stem cell genomics: A new opportunity for advances in research and medicine  
Alan Trounson (California Institute of Regenerative Medicine, USA)

### Session 3: New Era of Human Genomic Applications Chair: David Brenner (UCSD, USA)

- 16:30** Emerging ethical and societal challenges in the new era of genomics  
Jean McEwen (National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, USA)  
**17:00** Drug development and personalization: A pharmacogenomic prescription for the next ten years  
David Goldstein (Duke University, USA)  
**17:30** Gene — Genomics — Drugs: Therapeutic advances in muscle disease  
Eric Hoffman (Children's National Medical Center, USA)  
**18:00** A new NHGRI strategic plan: Charting a course for genomic medicine  
Eric Green (National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, USA)  
**18:30** Reception

**Wednesday, February 23, 2011**

**Session 4: Technical Advances and Challenges** Chair: Granger Sutton (J Craig Venter Institute)

**8:30** Today's challenges: Samples, specimens, sequences

Stephan C. Schuster (Pennsylvania State University, USA)

**9:00** Detecting and interpreting human genome variation: From populations to the individual

Jim Mullikin (National Human Genome Research Institute, NIH, USA)

**9:30** Current state and future prospects for nanopore sequencing

Daniel Branton (Harvard University, USA)

**10:00** Head single molecule sequencing, genetic systems

Joseph Beechem (Life Technologies, USA)

**Session 5: Genome Links** Chair: Magdalena Skipper (*Nature*, UK)

**11:00** The next generation of reading and writing genomes

George Church (Harvard University, USA)

**11:30** 'Clan genomics': Personal genomes and rare variants

Richard Gibbs (Baylor College of Medicine, USA)

**12:00** Nature and nurture: Gene-environment interactions

David Hunter (Harvard School of Public Health, USA)

**12:30** Leveraging genome sequencing to impact cancer

Andy Futreal (Wellcome Trust Sanger Institute, UK)

**Session 6: Human Evolution and Population Structure** Chair: Nicholas Schork (Scripps Res.Inst.)

**14:30** Title TBA Kerstin Lindblad-Toh (The Broad Institute, USA / Uppsala University, Sweden)

**15:00** Archaic human genomes

Svante Pääbo (Max Planck Institute for Evolutionary Anthropology, Germany)

**15:30** Recent human evolution and population structure

Vanessa Hayes (J Craig Venter Institute, USA)

**16:00** Interactions: Problems, projections and public relations

Marcus Feldman (Stanford University, USA)

**16:30** Panel Discussion: Roadmap for the next 10 years

**17:30** Close of Conference







システムバイオロジー

システム生物学

Systems Biology

# システムバイオロジーの新展開(国際近況)

1. 全般(経緯と全体動向-米・欧)
2. 米国近況(Harvard, Princeton, ISB, 国立センター)
3. 欧州近況(イギリス、ドイツ、欧州共同、その他)
4. 細胞システムバイオロジー
5. がんシステムバイオロジー
6. 医療関係応用と医薬会社、ベンチャー会社  
(システム病態学、複合投薬、Astra-Zeneca, Novartis, Entelos ほか)

以下省略

7. 環境・エネルギー分野への応用 (微生物、植物)  
米国 NSF, DOE, 欧州 (EU, ゼント)
8. 合成バイオロジーへ  
(最小生物、有用微生物、有用植物ほか)
9. システムバイオロジーの基盤技術  
測定技術(ゲノム-フェノームの各種オミックスデータ)  
各種解析ツール、モデルデータベース
10. 理論-ロバストネス、ネットワーク進化、システム遷移ほか

# システムバイオロジーの展開経緯

2000年 システムバイオロジー元年 -- 注目

①NIGMS グラント、②ISB 設立、③ICSB第1回(東京)

2002年 Nature, Science 誌 システムバイオロジー特集

2003年頃 欧州立ち上がり 2004年ICSB活況

2005年 米国世界調査報告(2004年調査団 訪欧、訪日)

2006年頃から 各国システムバイオロジーセンター設立

2~3年前から 第2段階へ展開

(2000年以前に、日本先駆的活動) 富田、金久、北野、他

(何故 2000年～ ?) ゲノム、オミックスデータ取得可能

①

# システムバイオロジーへの米国NIHの施策

(2000年から本格化)

NIGMS (総合医学研究所) M.Cassman 所長 (2006年退任)

今や生物学・医科学研究者は膨大なデータに圧倒されている。  
データを処理するだけでなく、モデル化によるシステムとしての  
理解が必要——> 促進策

AFCS —— 細胞情報伝達システムの解明プロジェクト 数10M\$

全米21機関、52名の研究リーダーによる共同研究体

主要サイト Caltech, Stanford, Texas, UCSD など

SDSC に生データを集中 (広域LIMS)、実験と計算の両輪

約3000個の関連タンパク質のデータベースを公開

2006年終了

QACBS —— 複雑な生命サブシステムの定量的な解析

全米の多数サイトにグラント (2000年14サイト、逐年拡大)

実験屋と計算屋の共同提案

このあと、継続的施策 ——> 米国 大学・研究機関の動き活発化



US Panel for the survey of Systems Biology in Japan in Dec.2004  
(at Yokohama)

# NIHのシステムバイオロジー総合推進策 (2005年～)

国立システムバイオロジーセンター設立  
疾患分野別システムバイオロジー推進

あとでご説明

②

# Institute for Systems Biology

L.Hood教授が2000年設立。

21世紀は生物をシステムとして理解する時代になるだろう。

生物学－Interaction and Integration

Biology & Technology & Computer with Medicine

--Predictive, Preventive and Personalized Medicine

陣容：研究リーダー8名、スタッフ170名（大幅拡充予定－資金確定）

**異分野一体運営－>研究成果と新しい人材**

設備：DNAシーケンサー、SNP解析、DNAアレイ、

プロテオミクス解析機器、セルソーター、コンピュータ

**独自技術開発**

RNA分子の捕捉・観察技術

細胞内全タンパク質同定技術

ナノバイオ－マイクロ流動

統合データベースシステム CytoScape



At q-Bio Conference in Santa-Fe in Aug. 2008  
R. Aebersold, E. Rubin, L. Hood, T. Yao



### 研究成果 1

ウニの発生・分化を遺伝子制御ネットワークとの関係から解析した。

50個の遺伝子が逐次カスケード的に発現制御をしていく中で発生・分化が起こって72時間で1細胞から1800細胞まで増えていく過程を詳細に調べた。また他の生物との進化の比較でネットワークが5億年にわたって保存されていることも判った。 Science 2003 2009 CSHL講演

### 研究成果 2

酵母の解析--コンピュータ・数学が大いに貢献した。配列--構造--ネットワークの網羅的な解析で既知遺伝子1100個に新たに200個をアノテーションできた。コンピュータモデルで発見ができた好例である。これには CytoScape が使われた。文献マイニング機能を持っている。

### 研究成果 3 免疫システム--T-cell, MacroPhage

サイトカインのネットワークモデルを作り病気と健常状態で擾乱に対しどう応答するか調べた。

前ガン状態の測定にLYNX-MASS技術が使われた。血液を病気の状態の診断に使う。臓器特有の血液タンパク質を目安に多パラメータ診断を行う。

微小流体技術/ナノ技術が活躍

A Predictive Model for Transcriptional Control of Physiology in a Free Living Cell.

R.Bonneau, N.Baliga, L.Hood et al. Cell 131, 1354-1365, Dec.28, 2007

ISB (Inst. for Systems Biology) の L.Hood, N.Baliga 等は、好塩菌 NRC-1 (2.6 Mbp, 2400 Genes)を使って、各種の転写因子及び環境因子の変化に細胞が応答する様を予測できるモデルの構築に成功した。これには、遺伝子発現・タンパク質相互作用ほか各種のオミックス実験と、ネットワーク解析・コンピュータモデリングの組み合わせによるシステムバイオロジーのアプローチが使われた。

**72種の転写因子(TF)と9種の環境因子(EF)の変化に対する1929遺伝子(80%)の応答を予測するモデル EGRIN を開発した。** EFs--Oxygen, Sunlight, Transition Metals (Mn, Fe, Ni, Cu and Zinc), UV Radiation, Gamma Radiation)  
このモデルを作るために、226回のマイクロアレイ発現実験を行い、モデル検証のために147回の同実験をした。

実験手順は下記の通り。

1. ゲノムシーケンス。タンパク質配列・構造類似性から遺伝子機能の予測。
2. TFs と EFs を変化させ細胞応答を見る。
3. マイクロアレイを用いて全遺伝子の発現の動的・定常的变化を測定。
4. 各種のデータ (mRNA, タンパク質進化的保存, 代謝パスウェイ, cis 制御モチーフほか)を統合解析する。これには cMonky 法を用い、データ複雑性の圧縮及び遺伝子群のクラスター化 (Bicluster) を行った。1929 Genes → 300 Biclusters
5. EFs 及び TFs の変化による遺伝子発現変化を予測する動的ネットワークモデルを機械学習アルゴリズム Inferelator で作った。
6. これらすべてを、データ統合及びソフトウェア互換のプラットフォーム Gaggle でまとめ、それによって実験指針を作って2-6を繰り返した。

**この過程で、既知の情報に新たな情報を加えることが出来た。**

(例1. NRC-1 のエネルギー産生プロセス、例2. 既知プロセスの新しい制御機構11種、例3. 複数プロセスのクロストーク)

このようなアプローチ (Data-driven Systems Approach) は、新規のシーケンスができた他の微生物・細胞にも適用可能である。

# ISB (Institute for Systems Biology) の最近の展開

2010年10月

これまでに、システムバイオロジーの成果 多数

Sea Urchin 発生分化、Prion Disease, Peroxisome, Mitochondria, CytoScape

システムバイオロジーの世界のトップ機関と認められている。リーダー人材輩出

2010/1 全米で最もレベルの高い(論文引用件数の多い)研究機関との評価を得た。  
SCImago Report

2010/2 設立10周年を迎え、研究所倍増計画を発表、進行中(-- 2011. 4)

教授クラス 13名 → 20数名

研究リーダー 30名 → 約60名

研究員・スタッフ 280名 → 330名 (計算80名→150名以上) →500~600

建物 3カ所 →140,000 平方フィート

機器 MS 10 → MS 15以上(プロテオーム強化)

→ Storage 500TB

2010/9 Systems Genetics Leader Prof. Joseph Nadeau を Director of Research に。  
(Case Western Univ.)

③

# システムバイオロジー国際学会

ICSB (International Conference of Systems Biology)

- |    |      |                        |         |      |           |       |
|----|------|------------------------|---------|------|-----------|-------|
| 1  | 2000 | Tokyo                  | Japan   | 150名 | JST/ERATO | 北野氏   |
| 2  | 2001 | Pasadena (Caltech)     | USA     |      |           |       |
| 3  | 2002 | Stockholm (Karolinska) | Sweden  |      |           |       |
| 4  | 2003 | St.Louis               | USA     |      |           |       |
| 5  | 2004 | Heidelberg             | Germany |      |           |       |
| 6  | 2005 | Boston                 | USA     |      |           |       |
| 7  | 2006 | Yokohama               | Japan   |      |           |       |
| 8  | 2007 | Long Beach             | USA     |      |           |       |
| 9  | 2008 | Goetoborg              | Sweden  |      |           |       |
| 10 | 2009 | Stanford               | USA     | 10周年 | 1000名     | 北野氏顕彰 |
| 11 | 2010 | Edingburg              | UK      |      |           |       |

# システムバイオロジーの科学・技術面

1. システムバイオロジーを利用した生物学・医科学の基礎研究成果は最近急増している。全体の論文数も急速に増加しているが、Science, Nature等への研究発表が目立っている。
2. 対象は、当初は微生物・酵母などが多かったが、近年は哺乳類の細胞レベルの研究も急速に増加している。また植物分野や微生物集団の解析も進んできている。
3. 分子レベルからのボトムアップアプローチと個体レベルのトップダウンアプローチを結ぶ Multi-Scale Modeling の研究も進んでいる。中間の細胞レベルのシステムバイオロジーの重要性が増大している。
4. システムバイオロジーから合成バイオロジーへの流れも始まっている。
5. システムバイオロジー／合成バイオロジーの共通インフラについての動きも活発である。 SBML, BioPax, BioModels, BioBricks など
6. この分野の雑誌の刊行、学会・シンポジウムの開催が活発である。 J. Molecular Systems Biology, J. Systems and Synthetic Biology, ICSB, FOSBE, Systems Biology of Mammalian Cells ほか

# システムバイオロジー論文数

2010年11月

PubMed 調査 “Systems Biology” 論文数の推移 (2008年までの調査)

2000年 16件、2001年 32件、2002年 92件

2003年 244件、2004年 581件、2005年 944件

2006年 1072件、2007年 1384件

統計の変更後

2000年 2156件    2005年 5313件    2009年 12,704件

## バイオモデルの登録数 (2005年4月から登録開始)

BioModels 登録 (EBI) 2010年9月 リリース

630モデル(うち精査モデル269) – モデル作成者名明記、

モデル精査人数名、協力者数十名

70,244生物種、109,091反応、20,426文献

細胞周期、生体時計、MAPK, EGF Signaling, Glycolysis,  
CalvinCycle (植物)、フェロモンパスウェイ、カーボン代謝、  
Ca Oscillation、Peroxidase, Apoptosis ほか

# 全般動向 参考

KAST 講座 八尾、北野、田中、末松、野間、富田、宮野、江口、林崎、岡田、上田  
タイトル・要旨 (2007, 2008, 2009, 2010)

HS/PGWG 報告書 (2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011)

JST/SPC 内外動向総説 (2010)

日経BP/BTJ オンライン誌 「バイオインフォマティクスの世界の潮流」  
2004年以来40回 その中の2/3 がシステムバイオロジー関連

A Decade of Systems Biology 要訳 (2010)

# 注目文献・資料

- A.Barabasi et al; Network Medicine: A Network-based Approach to Human Disease.  
Nature Reviews/Genetics 12, 56-68, Jan.2011
- L. Edelman, J.Eddy and N,Price; In Silico Models of Cancer.  
WIREs Systems Biology and Medicine, 2, 438-459, Jul/Aug 2010
- L.Zhang, T.Deisboeck et al; Multiscale Agent-based Cancer Modeling.  
J. Mathematical Biology 56, 545-559, 2009
- Kai Wang et al; Analyzing Biological Pathways in Genome-Wide Association Studies.  
Nature Reviews/Genetics 11.843-, Dec.2010
- HY. Chung, Trey Ideker et al ; **A Decade of Systems Biology**  
Annu.Rev.Cell Dev.Biol. 2010 26.721-744
- The Magazine for Systems Biology Research in **Germany** (Oct. 2010)  
Editorial-Roland Eils; Systems of Life – Systems Biology Research Funding bears Fruit. p.3-11  
M.Scilling and U. Kligmuller; Cellular Decisions. P.22-25  
Inna Lavrik; Programmed Cell Death –Mathematical Model. P.16-18  
J.Bausch; On the Way to the Virtual Liver. P.64-65  
W. Driever and D. Onichtchouk; Controlling the Development of Stem Cells. P.66-70
- A Book on Cancer Systems Biology, Bioinformatics and Medicine—Research and Clinical Applications  
1. Laboratory and Clinical Data Resources  
2. Bioinformatics and Systems Biology Analyses  
3. Diagnosis and Treatments  
Edited by Drs. Alfredo Cesario & Fred Marcus of EC (to be published in 2011)



# A Decade of Systems Biology

Annu.Rev.Cell Dev.Biol. 2010 26.721-744

HY. Chuang, M.Hofree and Trey Ideker

(実験医学2011年3月号へ八尾)

## Almost Ten Years

2000 (1) NIGMS(M.Cassman), (2) ISB(L.Hood), (3) ICSB (H.Kitano)

2001 L.Hood et al. A New Approach to Decoding Life: Systems Biology

Annu.Rev.Genomics 2, 343-72

2002 H.Kitano Systems Biology: A Brief Overview Science 295, 1662-1664

## Systems Hypotheses and Systematic Measurements at hand in 21th Century

## Topics

- 1) Pathway-based Biomarkers
- 2) Global Genetic Interaction Maps
- 3) Systems Approach to identify Disease Genes
- 4) Stem Cell Systems Biology

## Key Words

Models, Networks, Pathways, Genetic Interactions, Protein Interactions, Reactome,  
Omics (Genomics, Genetics, Epigenetics, Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics, Phenomics)  
Sequencer, Microarray, DNA chip, 2D-gel, Y2H, M2H, Mass Spectrometry, Imaging, PCR, Cell Sorter  
High-throughput Technologies, Genome-wide Measurements, Systematic Measurements  
Computational Methods, Software Tools  
Signal Transduction, Metabolic Pathways, Transcriptional Regulation, Stress Response  
Disease Genes, Biomarkers, Diagnostics, Drug Design

# Systems Approach for Molecular Diagnostics

Gene and Protein Expression Profiling – 診断バイオマーカーの同定に有効

J.Quackenbush “Microarray Analysis and Tumor Classification” New Engl.J.Med. 354,2463-72, 2006

Pathway Information – 個々の遺伝子でなく、遺伝子グループとしてのマーカーへ。信頼度向上。

JW Taylor et al. “Dynamic Modularity in Protein Interaction Networks predicts Breast Cancer Outcome”  
Nat. Biotechnol. 27, 199-204, 2009

Protein-Protein Interaction – PPI 情報とを利用してがん診断と予測のパスウェイバイオマーカーを同定

HY Chung, T.Ideker et al. “Network-based Classification of Breast Cancer Metastasis.”  
Mol. Syst. Biol. 3, 140- , 2007

# Genetic Interaction Maps for Implications of Cancer and Disease

Genetic Interaction-based Approaches to Cancer Therapy – KRas がん遺伝子の作用機序を解明

C.Scholl et al. “Synthetic Lethal Interaction between Oncogenic KRas dependency and STK33 Suppression  
in Human Cancer Cells”  
Cell 137, 821-834, 2009

# Systems Approach to identify Disease Genes

Computational Integration of Multiple Types of Genome-wide Measurements

CG Mullinghan et al. “Genome-wide Analysis of Genetic Alterations in Acute Lymphoblastic Leukaemia.”  
Nature 446, 758-64, 2007

K. Lage et al. “A Human Phenome-Interactome Network of Protein Complexes implicated in Genetic  
Disorder.”  
Nat. Biotech. 25, 309-16, 2007

Infer Molecular Interaction Networks to locate Susceptibility Genes without Prior Knowledge

I. Amit et al. “Unbiased Reconstruction of a Mammalian Transcriptional Network mediating Pathogen  
Responses.” Toll-like Receptors  
Science 326, 257-63, 2009

KM Mani et al. “A Systems Biology Approach to Prediction of Oncogenes and Molecular Perturbation  
Targets in B-cell Lymphomas.”  
Mol.Syst.Biol. 4, 1689--, 2008

# Stem Cell Systems Biology and Computation of Cell Fate

細胞の運命は内外の刺激に対する数百の遺伝子の動的な発現と制御によって決定される。  
これらの複雑な制御パスウェイの解明には、従来の実験法に加えて最近の方法が駆使される。

X. Chen et al. “Integration of External Signal Pathways with the Core Transcriptional Network in Embryonic Cells.” Cell 133, 1106-17, 2008

Genome-wide ChIP 技術により、ES細胞の20の主要転写因子(NANOG, OCT4, SOX2 他)が多くの研究グループで同定され、これらをまとめて(約5万のタンパク-DNA相互作用を含む)ES細胞転写ネットワークが作られた。

BD McArthur IR Lemischka et al. “Systems Biology of Stem Cell Fate and Cellular Reprogramming.” Nature Rev. Mol. Cell Biol. 10, 672-81, 2009

Mullerらは公開のデータを用いてコンピュータにより幹細胞制御ネットワーク”PluriNet”を作り上げた。  
FJ Muller et al. “Regulatory Networks define Phenotypic Classes of Human Stem Cell Lines.”

Nature 446, 758-64, 2008

日本主導のゲノムネットワークプロジェクト及びFANTOMグループは、大規模な転写因子(1200以上)のネットワークを作り上げた。特に組織タイプに関係の深い15のホメオボックス転写因子のネットワークを抽出した。

これは細胞の運命決定の理解と運命制御に役立つと期待される。

T. Ravasi, H. Suzuki, Y. Hayashizaki et al. “An Atlas of Combinatorial Transcriptional Regulation in Mouse and Man.” Cell 140, 744-52, 2010

## Systems Biology Software

Cytoscape Integration, Visualization and Query of Biological Networks

NaviGaTOR Visualization

VisANT Visualization

Cell Designer Drawing Networks

GeneGO

Ingenuity



# システムバイオロジー国際動向近況(全般)

2010年11月

システムバイオロジーの研究は国際的にますます活発化  
第2フェイズへ移行                      また対象分野の急速な広がり

- 米国** 2000年以降系統的なプロジェクト・グラント、学科・センターの設立相次ぐ  
更に、数年前から国立システムバイオロジー研究センターを逐次設立 11センター  
別に、NCI がんシステムバイオロジー 2005~ 2008/10, 2009/6 米欧WS開催  
NHLBI 心臓・肺・血液・睡眠研究関係のシステムバイオロジープロジェクト  
NIAID 免疫・感染症のシステムバイオロジープロジェクト 2007~  
DOE---GTLで環境・エネルギー問題へ、 NSF---Multi-scale Modeling, 植物など
- EU** FP-7 (2007-2013)でシステムバイオロジーを大きく推進、2007年に募集開始  
2008年から研究開始 (FP-6後期からの継続も一部あり)
- ドイツ** 肝臓細胞システムバイオロジープロジェクトHepatoSys 3年間のパイロット済  
2007年から本格展開に入った。成果報告書を出版。2010年 Virtual Liver Model  
別に2008年に4つのシステムバイオロジーセンターを設立。Heidelberg BioQuant
- スイス** 国家プロジェクトSystemsX.chを2007年スタート、Basel他 各地に研究基盤整備、  
2008年8テーマスタート(応募82件)、2009年応募57件-6件採択
- イギリス** 6つのシステムバイオロジーセンターを設立(2005, 2006) 日英WS(2008年2月)
- スペイン**他欧州各国でもプロジェクトやセンター設立が相次ぐ。 成果報告(2010)
- ベルギー**ゲント大 植物システムバイオロジーセンター(200人規模)
- 欧州**6ヶ国による微生物システムバイオロジーSysMo も拡大。
- 米国・欧州**ともに、システムバイオロジーや統合バイオロジーの学科やセンターの設立  
を通して、この新しい分野の人材育成に熱心

# 米国の動向

1. 米国は2000年頃からNIHのNIGMSが中心になってシステムバイオロジーの促進策を継続して来たが、最近ではNIHの他の機関も、またNSF, DOE他多くの省庁も促進策を取り始めている。(Glue Grant, QACBS, GTL, Quantitative Sys.Bio. Multi-Scale Modeling など)
2. 多くのプロジェクト・センター・研究所が急速に立ち上がっている。代表的なものには、ISB, AFCS, PNNL, BioSpice, QB3, Bauer Center, BI Center at MSKCC などがある。
3. 多くの大学に、システムバイオロジー・統合ゲノミクス等の学科や研究ネットワークが新設され、新しい研究と人材育成に熱心である。(Princeton, MIT, Columbia, Harvard, Stanford ほか)
4. 米国は、システムバイオロジーの総合的な国際調査報告書を2005年9月に刊行し、総合的な展開を進めている。
5. 国立システムバイオロジーセンターを次々に立て始めた。
6. 疾病別システムバイオロジーがスタートした。(NCI がんシステムバイオロジー)
7. DOE が環境エネルギー問題へのシステムバイオロジーの適用
8. NSF は植物システムバイオロジーの推進
9. 多省共同で、マルチスケールモデリング技術の開発推進

# 米国では多くの大学が急速に動いた

## システムバイオロジー学科・センター

Harvard Medical School 面談記録参照  
Columbia Univ.

## 統合ゲノミクス学科・センター

UC Davis  
Univ. of Washington

## 統合バイオロジー・センター

Stanford Univ. BioX—Clerk Building  
Cornell Univ.  
Princeton Univ. 面談記録参照

## 定量バイオロジー統合センター

UCSF, UCSC, UCBK - QB3センター

# 米国大学・研究機関 システムバイオロジー主要サイト(一部)

Harvard Medical School	Dep. Systems Biology	M. Kirschner, P.Soger
Havard University	Center for Cancer Systems Biology	M.Vidal
MIT	Bioengineering Dep.	D.Laufenberg
Princeton University	Integrative Biology	D.Botstein Ron Weiss
Institute for Advanced Study in Princeton	Center for Systems Biology	A.Levine
MSKCC (Cancer Center in NYC)	Bioinformatics Center	C.Sander
Mount Sainai	Cell Biology	Ihor Lemischka
Virginia Tech.	Virginia Bioinformatics Institute	J.Peccoud
ISB (Institute for Systems Biology)		L.Hood, R.Aebersold, A.Aderem
QB3 Center (UCSF, UCBK, UCSC)	Andre Sali	
UC Berkeley	Bioengineering	A.Arkin, S.Brenner
Bio Energy Research Institute in Berkeley		J,Keasling
Stanford University	Dept. Biology	H. McAdams, L.Shapiro
	BioX	
CALTECH		J.Doyle, E.Davidson
UC San Diego	Bioengineering	B. Palsson, T.Ideker
Salk Institute	Plant Science	J.Ecker



# Harvard Medical School (M.Kirchner学部長)

Systems Biology Department(大学院) 10名

2004年、世界で初めてのシステムバイオロジー学部がスタート

2010年、17名の教授陣(分子細胞生物学4名、数学・理論4名、その他多様)  
研究成果、人材育成 →教授25名に

→ Harvard 大学内に

Wyss institute 設立、分子生物学部にもシステムバイオロジーセンター設立  
世界的には60-70学部・センター

# Princeton University (D.Botstein所長)

Integrative Biology 学科(学部生)

2004年、発足 独自カリキュラム作成

2008年、卒業生 好評 (Harvard 5, MIT 2, Stanford 3)

Institute for Integrative Genomics を設立 教授陣 15名、200名  
シグナル伝達系で成果

日時:2010年4月23日 9:30-10:15 場所:Harvard Medical School (Boston)

面談者:Prof. Marc Kirschner, Chair, Department of Systems Biology, HMS, Harvard University

内容:システムバイオロジー学部の近況と今後の展開を聴取する。

概要:

2003年に世界で初めて設立されたシステムバイオロジー学部のその後の進展と今後の展開について、学部創立者の Marc Kirschner 教授から直接伺った。5年前訪問時と同様に今回も教育の重要性を強調された。本学部は、現在17名の教授陣で、分子細胞生物学出身4名ほか様々な専門分野の出身者で構成されているが、数学・理論の出身教授が4名いることは特徴であろう。ただ、どのグループも実験と計算の両方のメンバーを擁している。各教授は、5～15名(院生若干名、PD多数)のメンバーを持つ。

研究について

研究成果は目覚ましいものがあると思っている。特に理論的な成果が多いことが特徴である。

・理論物理出身の Roy Kishony 教授は遺伝子や薬物の相互作用が重要であることを理論と実験で示している。

2種類の抗菌剤が細菌の成長に相乗的効果を発揮することを実証し、医師の投薬戦略にインパクトを与えた。

・数学者の Yo 教授は、プラスミドの Segregation についての理論から Population や Copy Number Variation の予測をし、実験で確かめた。

・計算化学の専門家 Walter Fontana 教授は、進化における RNA Folding の重要性を指摘し、実際にこの理論を線虫の老化現象に当てはめ成果を挙げた。

・また、J.Gunawardena 教授はタンパク質のリン酸化部位は多数あるとの理論を提唱

・J.Haggins 教授は、病理生理現象のダイナミクスの解析で成果。

・Sean Megason 教授は、発生の研究、無機物質の影響、遺伝子発現の解析など

・P.Sorger 教授がシグナル伝達の動的 Kinetic の研究に挑戦している。

・Pa Silver 教授は合成バイオロジでシアノバクテリアの改変で、H<sub>2</sub> ガス生産の効率を高めた。

・Peng Yin 教授は、DNA の物理的構造について、実験と計算によって進めている。

以上のように、システムバイオロジーによる研究成果は十分に挙がっている。

## 教育について

大学院コースで年間10名の学生。5年間で50名になる。NIH は人材育成への予算が少ない。今後14名にする。教育には他の学部教授(化学、物理学、エンジニアリングなど)を含め35名の教授がかかっている。先生方に、教育に割く時間の重要性を認識してもらっている。設立当初から、Systems Biology Theory Lunch Seminar (全学にオープン)を毎週続けていることは一つの特徴であろう。

## 最近・今後の動き

- ・Wyss Institute の設立 (Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering at Harvard)  
2005年頃から構想し、2008年に立ち上げ準備をしていたところ、2009年1月にWyss 氏の\$150M の寄付を得られることになり、2009年秋に本格スタートした。本学部からも Peng Yin ほかのメンバーが参画する。生命現象(自己組織化他)から学んで材料創製、物質生産を目指す。
- ・このほか、MCB(Molecular Cell Biology 学部)を中心に **FAS Center for Systems Biology** ができている。 Erin O'Sher, Andrea Murray, Juni などが主力メンバー。
- ・このシステムバイオロジー学部は、教授を17名から25名に増やす予定。WYSSセンターと協力している。
- ・当初 Harvard 大が 世界で初めてシステムバイオロジー学部を設立して以来、多くの大学で学部・センターが設立された。**60-70**ヶ所。 次ページ参照 (Nature 誌のまとめ、早く設立された所も含む)

日時: 2008年7月17日 19:00-21:30

場所: Princeton Lahieres Restaurant

会食者: Prof. David Botstein夫妻、Prof. Ihor Lemischka夫妻、Ted & BFG, Prof.A.Levine

面談内容:

David– Integrative Genomics の学部教育コースは4年を経て、今年6月に最初の卒業生を出した。極めて良好な結果であると思っている。18名の卒業生中、Harvard に5名、MIT に2名、Stanford に2名を送り込んだ。3回生から人数が増え始め、4回生は35名になった。

教育カリキュラムのCD を送る。

研究所 (Lewis Sigler Institute for Integrative Genomics) は、その後順調に拡大し現在15名の教授のもと、総勢200名である。

モデル生物 c-elegans を中心に研究している。新世代シーケンサーSolexa により、遺伝子発現を見ている。ChIP-chip から ChIP Seq. に移行している。

細胞レベルのコンピュータ解析は、まだ少ない。北野氏が先駆者。Ravi Iyengar が、シグナル伝達系のコンピュータ解析成果を Science に発表した。ノイズを考慮したStochastic Model が必要である。

理研横浜の最近の変化を説明した。FANTOM の成果を高く評価。また、2009年4月開校予定の横浜サイエンスフロンティア高校の計画に強い関心。(教育熱心)

Ihor – Stem cell 研究の大家。10月に来日予定。(余談:Ihor と David の愛犬の親は共通)

1年前に、Stem Cell Institute が、iPS 細胞分野の研究強化のため、NIH その他の資金で20名の新規教授採用枠が設定された。

iPS細胞が病気の治療に使われるには5年ほどかかるだろう。メカニズムの基本的な理解が重要で、低分子によるスクリーニング、RNAi による遺伝子除去でのエピジェネティックな変化を見る研究などを組み合わせる必要がある。

# 米国システムバイオロジーセンター

2006. 4.28 八尾 徹

米国NIHは、ここ数年システムバイオロジーのセンターを設立する施策を展開しており、本年3月にはジャクソン研究所とシステムバイオロジー研究所に新たなグラントを与え、合計7センターになった。

<b>Case Western Reserve University</b>	2002 13M\$/5Years
PI: Gerald M. Saidel, Ph.D. Center for Integrated Metabolic Systems	
<b>Harvard University</b>	2003 15M\$
PI: Andrew Murray, Ph.D. Bauer Center for Genomics Research Network	
<b>Institute for Systems Biology</b>	2006 16M\$
PI: Leroy Hood, M.D., Ph.D. Complexities of Human Genes for Disease	
<b>Jackson Laboratory</b>	2006 15M\$
PI: Gary Churchill, Ph.D. Genome Dynamics Center -Complex Traits	
<b>Massachusetts Institute of Technology</b>	2003 16M\$
PI: Peter Sorger, Ph.D. Cell Decision Processes	
<b>Princeton University</b>	2004 15M\$
PI: David Botstein, Ph.D. Center for Quantitative Biology	
<b>University of Washington Friday Harbor Laboratories</b>	2002 12M\$
PI: Garrett M. Odell, Ph.D. Center for Cell Dynamics	

NIHはこの他に、ネットワーク・パスウェイ技術センター設立の予算 13.3 M\$/5Yearsを Carnegie Mellon Univ. と Univ. Pittsburgh に与えると、2006年4月に発表した。

細胞内の制御パスウェイを調べるためのプローブとイメージング技術の開発。

# 米国システムバイオロジーの新グラント

2006. 7. 10 八尾 徹

NIH/NIGMS は、2007年度に3つの新しいシステムバイオロジーグラントを認可することにして2006.7.10に募集を開始した。総額 年間10M\$. × 5年間

対象は、

1. 細胞プロセスにおけるシグナル伝達ネットワークと制御メカニズムの解明  
細胞周期制御、過渡的複合体形成、小器官の生合成、細胞間交信
2. 超分子機械  
細胞の分割・移動におけるレプリゾーム、スプライソーム、分子モーター集合体
3. モデルシステム(線虫、ハエなど)における形態形成、発生分化の解明
4. 細胞生理学として、原料・中間物・製品の代謝ネットワークと流巾(フラックス)のコントロール
5. 臓器システムネットワーク研究  
ショック、トラウマ、やけどなどによる多臓器の欠損
6. バイオ複雑系における遺伝変異と環境の影響解明

募集締切り 2006年11月、 決定 2007年5月、 スタート 2007年7月

追記(2007.7.3) 更に次年度分 募集開始 スタート2008年

米国システムバイオロジーセンターは2010年に12センターとなった。更に増やす予定

## Current Centers

### Center for Cell Decision Processes

Peter Sorger, Massachusetts Institute of Technology

### Center for Complex Biological Systems

Arthur Lander, University of California, Irvine

### Center for Genome Dynamics at the Jackson Laboratory

Gary Churchill, Jackson Laboratory

### Center for Modular Biology

Andrew Murray, Harvard University

### Center for Quantitative Biology

David Botstein, Princeton University

### Center for Systems and Synthetic Biology

Wendell Lim, University of California, San Francisco

2010年9月認可 \$15.4M

### Center for Systems Biology

Leroy Hood, Institute for Systems Biology

### Center for the Spatiotemporal Modeling of Cell Signaling

Janet Oliver, University of New Mexico

### Chicago Center for Systems Biology

Kevin White, University of Chicago

### Duke Center for Systems Biology

Philip Benfey, Duke University

### New York Center for Systems Biology

Ravi Iyengar, Mount Sinai School of Medicine

### San Diego Center for Systems Biology of Cellular Stress Responses

Alexander Hoffmann, University of California, San Diego

2010年9月認可 \$15.4M

## Past Centers

### Center for Cell Dynamics

Garrett M. Odell, University of Washington Friday Harbor Laboratories

### Center for Modeling Integrated Metabolic Systems

Gerald M. Saidel, Case Western Reserve University

# NIHのシステムバイオロジー個別推進策

がんのシステムバイオロジー	NCI	2005~
心臓・肺・血管のシステムバイオロジー	NHLBI	2006~
免疫・アレルギーのシステムバイオロジー	NIAID	2007~

後述



# DOE のシステムバイオロジー施策

GTL (Genome to Life) プロジェクトの合言葉（環境・エネルギー問題へ）

”Systems Biology for Energy and Environment”

（後述）

# NSF のシステムバイオロジー施策

植物ゲノム科学の国家プロジェクトNPSI における今後の展開において

”Plant Systems Biology” を中心に据えている。

（後述）

# 省庁横断プロジェクト

ライフサイエンスマルチスケールモデリング技術開発

“Multi-scale Modeling”

# Multi-Scale Modeling Initiative について

2006. 4.28 八尾 徹

米国では、関係省庁が連携して医学・生物学関連のマルチスケールモデリングの提案を募集し、2006年2月にそのグラント受益者PIの第1回コンソーシアムミーティングを開いた。

IMAG (Inter-agency Modeling and Analysis Group--NIH,NSFなど25機関で構成) が今後の医学・生物学的な解析とその応用において多階層のモデリング技術が重要になるとの認識の下、そのための技術開発と解析研究の提案を2004年末に募集した(総額15M\$)。

予想以上の応募(372意思表示、207提案)があり、その中から24件が認可された(選定難航--S.Demir)。

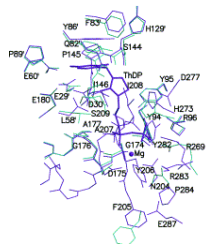
内訳は下記の通り。

1. 心臓血管関連 8テーマ(代謝異常・心臓病、心臓のゲノム・表現系モデル、血小板モデル、人工組織の強度、肺の気流分布、加齢・疾病における肺呼吸)
2. その他の器官 7テーマ(胃腸における混合と分子レベルの吸収、脳ネットワークの多階層解析、  
免疫における抗原提示、細胞・クリプトにおける発ガン機構、骨格筋の動態)
3. 生命現象一般 9テーマ(発生分化、シグナル伝達、アクチンエネルギー変換、微生物集団交信、  
上皮細胞形成、生体分子の硬柔ダイナミクス、生体分子相互作用等)

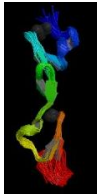
今回のコンソーシアムミーティングでは、各PIによる研究内容の概略紹介の後、モデルの共有と共通解析技術の提案、更に上記3グループ内の討議を経て、研究戦略と今後の計画が示された。

# 生命システムの階層性

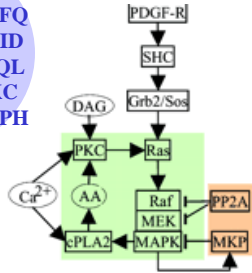
理研 GSC 榊・畠山氏



Nakai, et al J.Mol. Biol., 2004



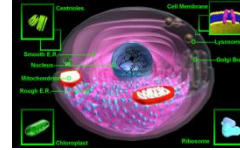
GTNECLDNNG  
GCSHVCNDLKI  
GYECLCPDGFQ  
LVAQRRCEDID  
ECQDPDTCSQL  
CVNLEGGYKC  
QCEEGFQLDPH  
TKACK



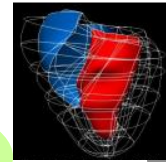
Bhalla, Science, 297,1018



Jeong et.al, Nature 411, 41, 2001.



<http://www.ibiblio.org/virtualcell/index.htm>



Physiome Project Univ of Auckland

Atom

Molecule

Pathway

Cell

Organ

Body

Ecosystem

分子システム

細胞システム

生態・環境システム

個体システム

# Multi-scale Modeling in Computational Biomedicine

Peter Slood and Alfons Hoekstra      Briefing in Bioinformatics 2, 142-152, Dec.2009

分子・細胞レベルのメカニズム解明モデルと組織・臓器・患者レベルのモデルを、  
どのようにつないでいくべきかを述べている。

# 欧州他のシステムバイオロジー動向

1. 米国に比べ動きは遅かったが、2004年10月のICSBでたいへんな活況。
2. 英国は、システムバイオロジーセンターを次々と立て始めている(3+3)。

ドイツは、2004年初から肝臓細胞を中心としたシステムバイオロジー研究(パイロット)が始まった。2007年から本格プロジェクトに入った。更に別途4つのシステムバイオロジーセンターを認可した。

スイスは、SystemsX を、2007年からシステムバイオロジー国家プロジェクト SystemsX.ch に格上げし、共通研究基盤の整備を進めた上に、それらを利用した各種の研究プロジェクト(RTD)を認可している。

2008年 8テーマ, 2009年 6テーマ

その他、ベルギー(植物)、スペイン(合成)など特徴ある展開が見られる。

3. EUとしては、Flamework-6 後期に逐次グラントを出してきたが、FP-7 (2007-2013)では総合的な方策でシステムバイオロジーを推進し始めている。すでに4つのプロジェクトが認可され、更に継続的な募集を続けている。
4. その他、北欧、オーストラリア、インド、中国でもいくつか始まっている。

## 欧州システムバイオロジー注目サイト (一部)

Manchester Systems Biology Center D.Kell -> BBSRC長官に,  
H.Westerhoff

Edinburgh Systems Biology Center I. Goryanin

Irland Systems Biology Center B.Kholodenko

Ghent Univ. Dept. Plant Systems Biology D.Inze

Humboldt Univ. Eda Klippe (Late H.Reinhard)

MKFZ (German Cancer Institute) U.Klingmular  
iBioS (Integrative Bioinformatics and Systems Biology) R.Eils

GRC (Gene Regulation Research Center) L.Serrano

SystemsX.ch Rudier Aebersold

# 英国システムバイオロジーセンター (Centers for Integrative Systems Biology)

BBSRC はシステムバイオロジーセンターとして、2005年3月に3ヶ所、2006年4月に3ヶ所、合計6ヶ所を認可した。理論・モデリング・実験の多領域融合研究を促進。

Imperial College of London Prof. J.Stark

ヒト・動物・植物の感染病原菌とホストの細胞の分子レベルのシステム解析 \*成果発表 2009,2010

The University of Manchester Prof.D.Kell & H.Westerhoff

酵母6000遺伝子を対象とした全細胞システム解析を目指す

University of Newcastle

Prof.T.Kirkwood

\*成果発表 Feb. 2010

加齢の基本プロセスと栄養の関係を遺伝子・分子・細胞レベルで研究

以上 2005年認可 20Mポンド/3年

University of Edinburgh

Prof. A.Millar

RNA代謝、インターフェロンパスウェイ、生体リズムなどのシステム解析 \*成果発表 Sep. 2010

University of Nottingham

Prof. C.Hodgman

植物・作物の分子・細胞・組織・器官レベルのプロセスを対象

University of Oxford

Prof. J.Armitage

単細胞の行動を予測できるモデル構築を目指す

以上 2006年認可 27Mポンド/3年 63

2009年現在、これらのグラントで約200名の研究者がシステムバイオロジー研究に従事している。

# 英国システムバイオロジーセンターの成果

Newcastle の CISBAN (Center for Integrated Systems Biology of Aging and Nutrition) の成果

J. Passos, T.Kirkwood et al. “Feedback between p.21 and Reactive Oxygen Production is necessary for Cell Senescence.” Mol. Systems Biology 6, 347, 2010

DNA損傷によるミトコンドリアの機能低下に細胞が反応し、フリーラジカルを増やし更にDNAを損傷させる。それによって細胞分裂の機能が低下する。老化による細胞分裂機能の低下のメカニズムが分かった。この研究には、最先端の実験技術と数学と計算科学が必須であったと強調している。

“Scientists solved Aging Puzzle.” Feb. 2010 [www.ncl.ac.uk/cisban](http://www.ncl.ac.uk/cisban)

Center for Systems Biology at **Edinburgh** の成果

A.Pokhilko, A.Millar et al. “Data Assimilation constraints New Connections and Components in a Complex Eukaryotic Circadian Clock Model.” Mol. Systems Biology 6, 416, 2010

Center for Systems Biology at the Imperial College of **London** および

CRISP (Combinatorial Responses in Stress Pathways) の成果

J. Karschau et al. “A Matter of Life and Death: Modelling DNA Damage.”

PLoS Computational Biology (in press) 2010

W. Wang et al. “Effect of Epidemic on Species Coexistence.”

Phys. Rev. E 81, 046113 (in press) 2010

G. Butler et. Al. “Evolution of Pathogenicity and Sexual Reproduction in Eight Candida Genomes”  
Nature. 459, 657-662, 2009

他のセンター (Manchester, Oxford, Nottingham) も成果を競って発表している。



# ドイツのシステムバイオロジープロジェクト

HepatoSys (2004年1月スタート 17 MEuro)

肝臓細胞 Hepatocytes に集中

薬物代謝機能と細胞再生機能に焦点を当てた2グループと  
細胞グループとモデリンググループの4つのグループを結成。

全独 12サイト 25チーム 150人の研究者

2007年から第2期に入った。2グループ追加 21MEuro

部分モデルほぼ完成 → 次期計画(2010--, 全体モデルへ)

Virtual Liver Cell Model

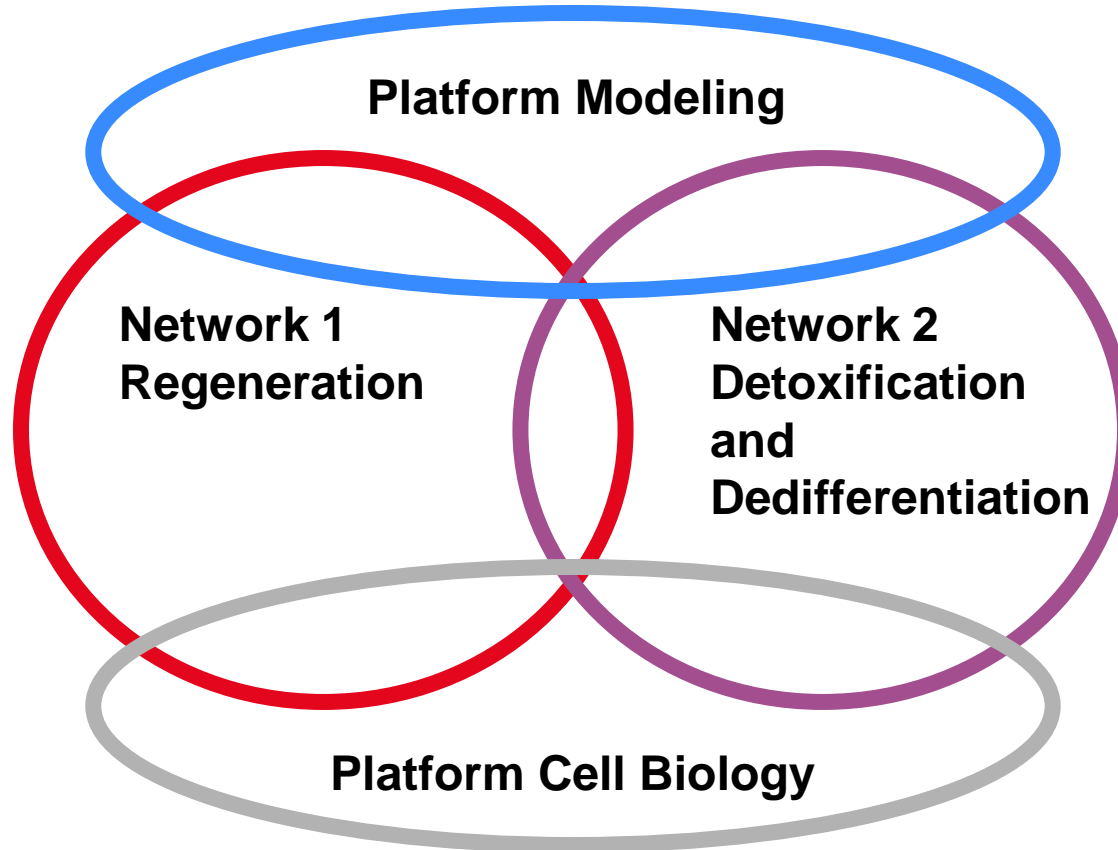
ViroQuant ---- Systems Biology of Virus-Cell Interactions

## ドイツ システムバイオロジーセンター

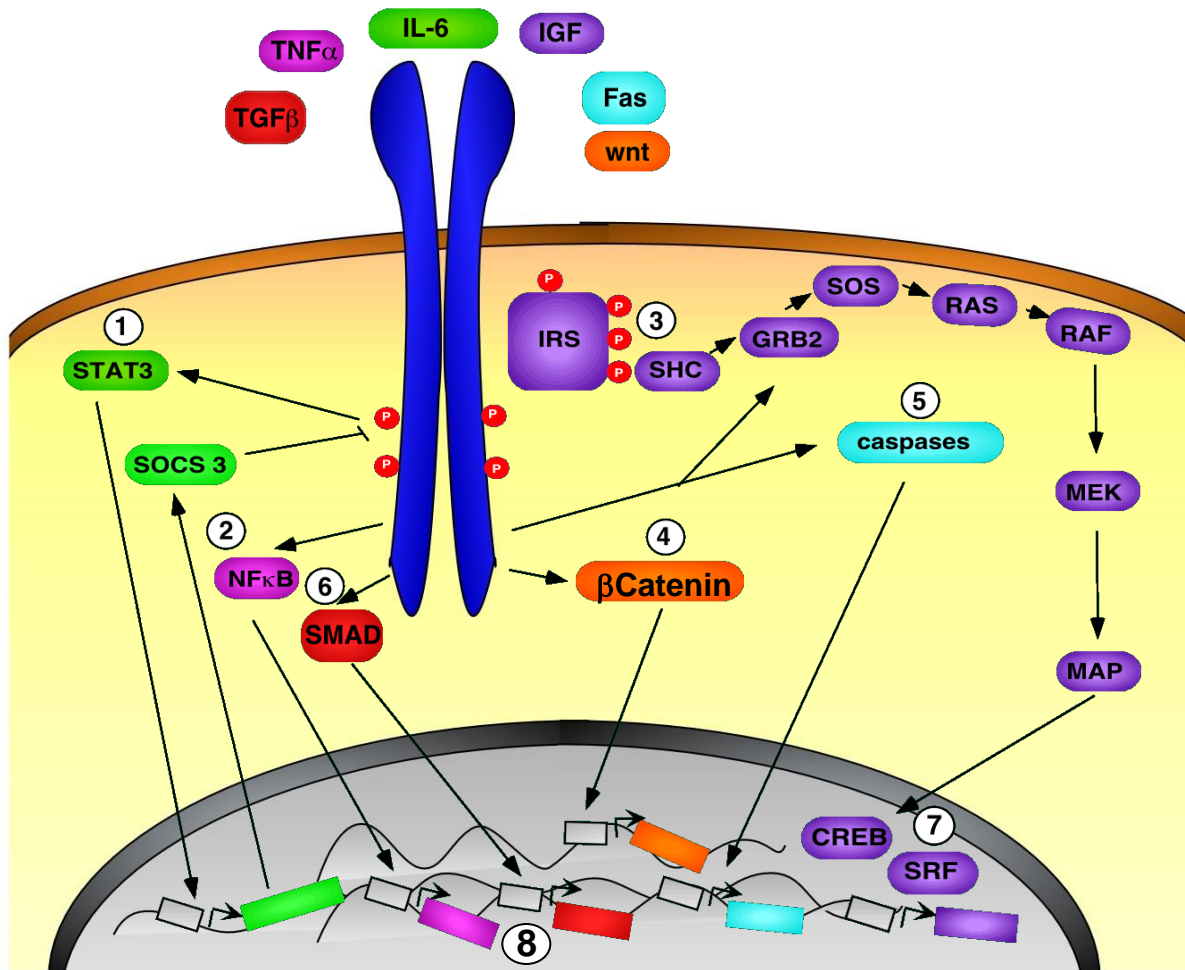
2007年に4センターを認可 Heidelberg, Potsdamほか(45MEuro/5年)

ハイデルベルグには新研究棟完成 BioQuantビル

ほかに12サイトにも拠点(35MEuro/5年) 合わせて80ME 132PI



**Networks: regionally**  
**Platforms: nationwide**



**Hepatocytes  
 von Weizsäcker**

**Signaling Pathways**

1. Klingmüller
2. Walz/Merford/Sparna
3. Mohr
4. Hecht
5. Borner
6. Klingmüller

**Transcription Factors**

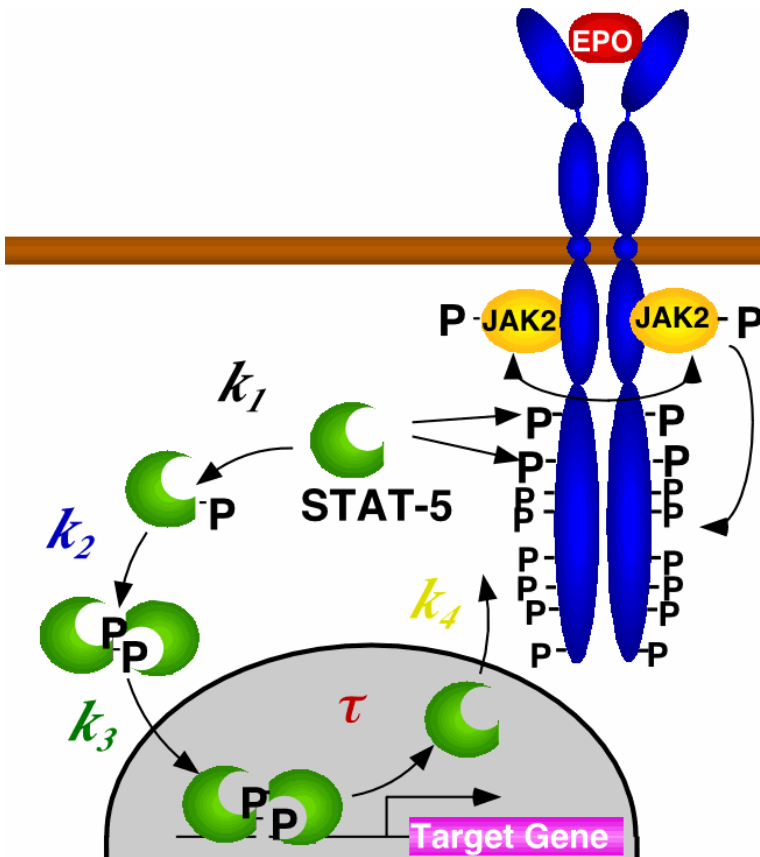
7. Schütz/Nordheim

**Transcription Factors**

8. Donauer/Walz

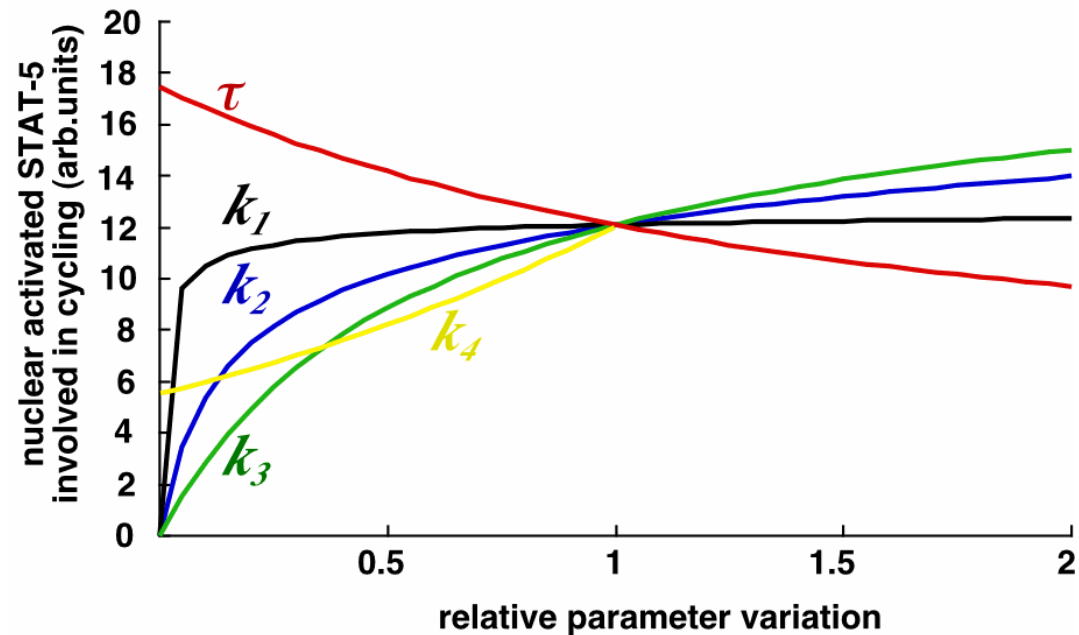
**Modeling  
 Timmer**

# In Silico Prediction: Targets for Efficient Perturbation



Transcriptional Yield

Most sensitive to nuclear shuttling parameters



Setting  $k_4 = 0$  or  $\tau = \infty$

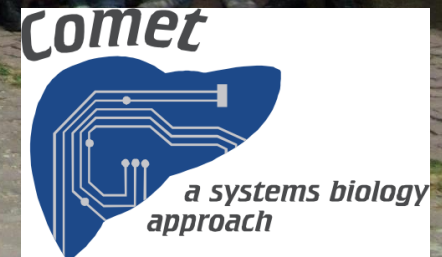
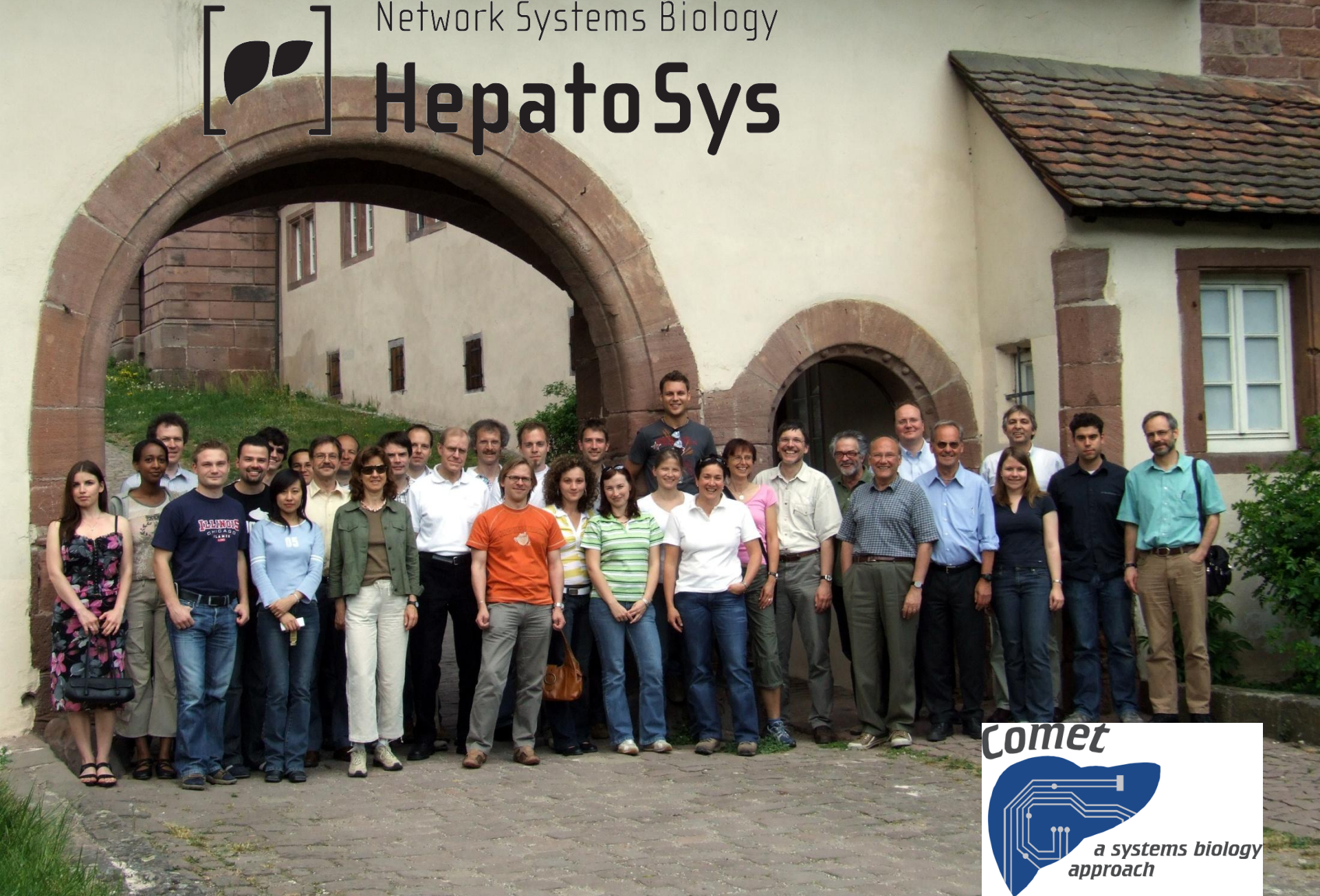
One cycle yields only 45% efficiency





Network Systems Biology

# HepatoSys



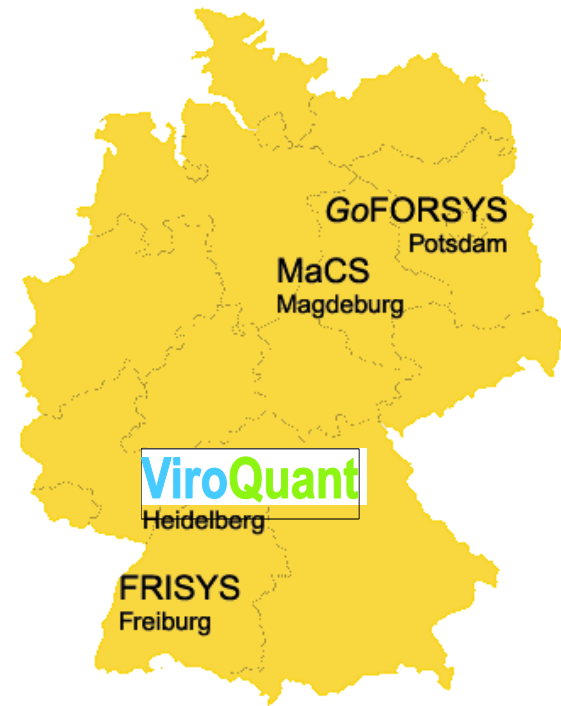
## Network Detoxification

# System Biology of Virus-Cell Interactions:

## ViroQuant

“Data management and  
archival”

einhard Schneider, EMBL,  
Heidelberg



# Systems Biology of Virus-Cell Interactions

Decipher and develop dynamic models for cellular networks responsible for virus replication and spread based on high-content screens for virus-cell interactions.

- High-content screening and high-resolution microscopy
- Development of biosensors
- Single molecule spectroscopy
- Handling of large data sets
- Image analysis
- Mathematical modeling/simulation with high caliber virology

# ドイツのシステムバイオロジー近況

Nov. 2010 八尾

## 報告書「BMBF支援によるシステムバイオロジーの成果・進展・イノベーション」

この中には、肝臓細胞解毒機能、細胞再生機能などHepatoSysプロジェクトの成果が述べられている。

それ以外のBMBFグラントについても言及

大学 112.9 MEuro (主に4センターへ)

Max Plank Inst 16.9

Helmholtz Inst. 他 17.7

企業 10.7

## 最近のプロジェクト、動き

MedSys Medical Systems Biology 2008— (医療システム生物学)を開始

Chronic Wounds (慢性創傷) Prof. Dr. Peter Angel, DKFZ Heidelberg 以下9名の博士参加

Host-Pathogen Interactions ホスト-病原菌相互作用

これらのプロジェクトはドイツとオーストラリアの共同で、医薬会社も参加して進められる。

Systems Biology of the Metabolic Syndrome 2009- にも参加

ERA-Net ERASYSBIO (Systems Biology in the European Research Area) 2008- にも積極的に参加

全体として、ドイツはシステムバイオロジーで欧州あるいは世界で主導的な地位を築いて行きたい方針である。

報告書 “Progress and Innovation through Systems Biology” 参照



# スイスのシステムバイオロジー

2008年11月 八尾

SystemsX から SystemsX.ch (国家プロジェクト) へ

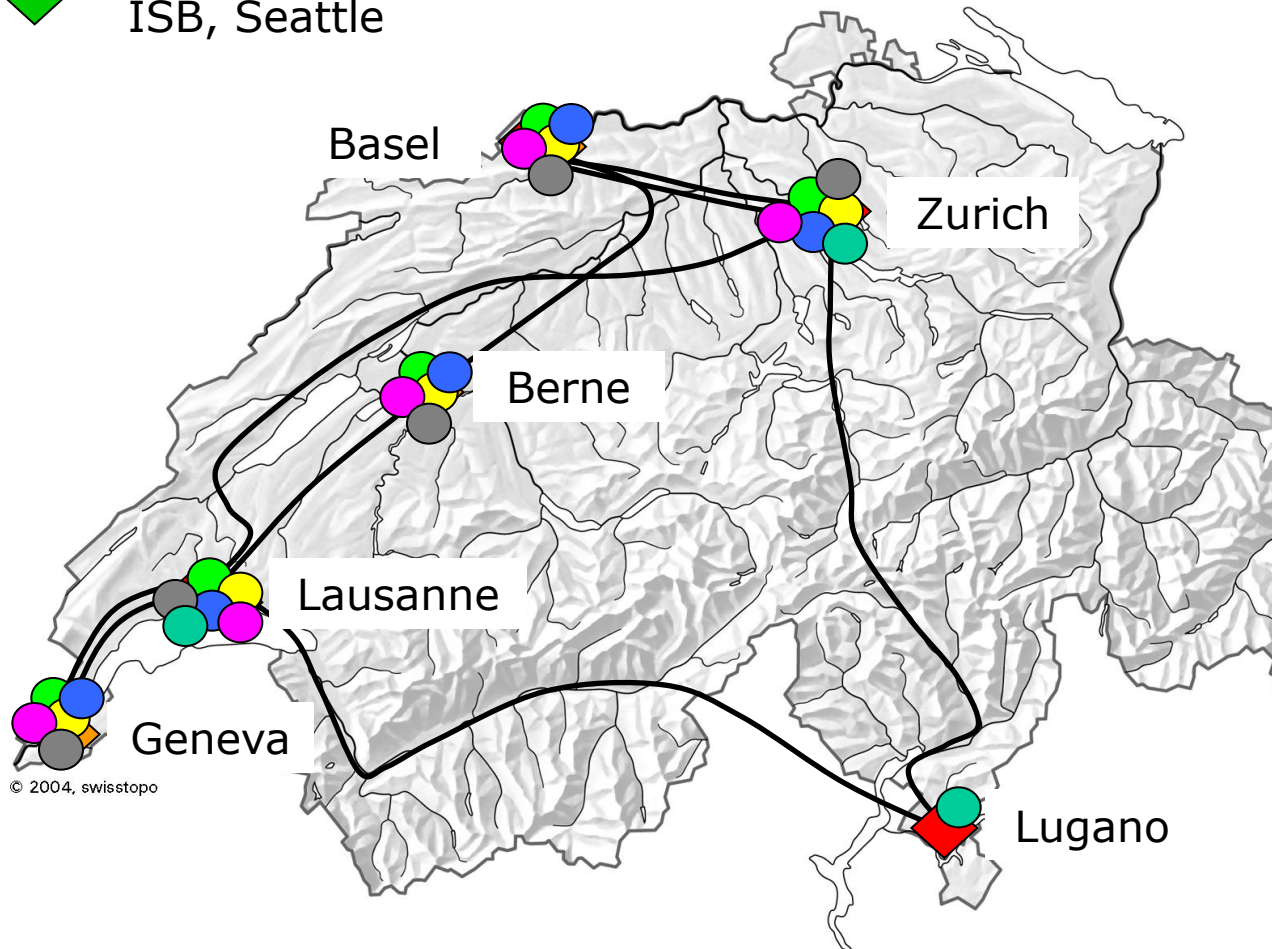
多数のシステム研究プロジェクト(RTD)を認可 8 →

システムバイオロジー研究基盤整備と人材育成を重視

2009年6月に、更に6テーマ認可

# SystemsX.ch overview

◆ Collaboration with  
ISB, Seattle



Research Areas

- Genomics
- Proteomics
- Metabolomics
- Phenomics
- Bioinformatics
- High-Performance Computing

SystemsX Partner  
Institutions









- ◆ Current
- ◆ Future

Local Area Network  
— 10Gbit/s

# Approved RTDs 2008-2011



SystemsX.ch  
The Swiss Initiative in Systems Biology

Project Title	Partners	PI
 <b>LiverX</b>	ETHZ, U Bas; UZH	Wilhelm Krek
 <b>WingX: Systems Biology of the drosophila wing</b>	ETHZ, UZH, U Bas, EPFL, UniL	Ernst Hafen
 <b>Plant Growth in a changing environment</b>	U BE, UZH, ETHZ, U FR, U Bas, U GE, UniL, EPFL, U NE, SIB	Cris Kuhlemeier
 <b>Dynamix: A systems approach to characterizing and modeling the yeast transcriptional regulatory network</b>	EPFL, U GE	Sebastian Maerkl
 <b>YeastX: Coping with uncertainty: Towards an integrated understanding of nutrient signaling, regulation and metabolic operation</b>	ETHZ, U Bas, UZH	Uwe Sauer
 <b>Neurochoice: Neural correlates of collective decision making: From molecules to minds"</b>	UZH, U BE, EPFL, U GE	Fritjof Helmchen
 <b>LipidX: Systems Biology of Biomembranes</b>	EPFL, U GE, UZH, ETHZ, UniL	Gisou van der Goot
 <b>PhosphoNetX: Phosphorylation-Modulated Informational Networks of the Cell</b>	ETHZ, UZH	Ruedi Aebersold

# New SystemsX.ch Research, Technology and Development

**6 Projects (RTDs) (2009-2013) 25M\$+25M\$**

20 May 2009

**BattleX** - Manipulating the fight between human host cells and intracellular pathogens (ヒトと病原菌の闘いの制御)

**UBasel (Dirk Bumann), EPFL,ETHZ,UGE, UZH,SIB,UCSD/ USA M5.0F**

**InfectX** – Systems Biology of pathogen entry into human cells(ヒト細胞への病原菌侵入)

**UBasel(Christoph Dehio), ETHZ, UZH 5.0**

**CINA** - Center for Cellular Imaging and Nanoanalytics (細胞イメージングとナノ分析)

**UBasl(A.Engel),FMI, UniL,ETHZ, EPFL 4.0**

**CPHD** -Systems Biology of Cell Plasticity in Health & Disease (健康と病気の細胞の可塑性)

**FMI(Susan Gasser), UBas, SIB 5.0**

**CycliX** - Transcription regulatory networks of three interacting cycles(転写制御ネットワーク)

**UniL(N.Hernandez),EPFL, UGE,SIB 4.5**

**MetaNetX** - Automated model construction and genomeannotation for large-scale metabolic networks (大規模代謝ネットワークの自動モデル構築と遺伝子アノテーション)

**ETHZ(Jorg Stelling),EPFL, UGE, SIB 4.0**

# EC/FP-7(2007-2013)におけるシステムバイオロジー

2007年現在 FP-6 からの継続プロジェクト—中規模(2MEuro)が12件と、  
下記の大規模プロジェクト(各12MEuro, 20研究機関、5年間)5件—が走っている。

- ① ENFIN システムバイオロジーモデリングのためのバイオインフォマティクス基盤
- ② BaSysBio 微生物における転写のシステムバイオロジー
- ③ BioSim 医学応用のためのシステムバイオロジー
- ④ EUTRACC マウスにおける転写のシステムバイオロジー
- ⑤ AGRON-omics アラビドプシスの葉の成長のシステムバイオロジー

FP-7 では、システムバイオロジーを大きく展開することになっており、すでに2007年度の第一次募集(大規模4件,48ME, 審査中)、第二次募集(中規模数件, 数10ME, 9月締切)が進んでおり、2008年度以降も継続的な募集が続けられる。FP-7全体で期間中に予算額が倍増されることが決定している(FP-7 期間総計では、数100MEの予定)。EUとしては、国際的な共同展開を希望している。

FP-7 の新たな募集の枠組みは下記の通り。

## 1)細胞内・細胞間プロセスのシステムバイオロジー

細胞内の時空間プロテオミクス、細胞間シグナル伝達、膜トランスポータ、チャンネル、幹細胞分化、T細胞活性化モデル、アポトーシスのモデルなど

## 2)ヒト健康における遺伝子変異の影響解析

システムバイオロジーの基盤として、シーケンシング、ゲノタイピングの高速化、疫学調査、連関分析、体内微生物社会の解析 など

並行して、そのための基盤整備と人材育成の施策が組み込まれている。



# Overview - European Commission programme in systems biology



**HYPOTHESIS – The EC research programme in systems biology  
is among the best, largest and most comprehensive  
in the world !**

**HOW IS THIS DONE? – By:**

- Using collaborative research to link excellent groups and top scientists
- Developing major support capabilities in bioinformatics and functional genomics
- Creating strong project management, website and reporting structures
- Providing a full range of medium and large collaborative projects, up to 15 million euros each
- EC Project Grants so far:  
**Bioinformatics: 100 million euros**  
**Systems Biology: 200 million euros**

**(plus spending in Information Society, Food, infrastructures, etc.)**



# PHYSIOLOGY AND DISEASE – CANCER

- Nature of cancer -
  - ESBIC-D – systems biology applied to breast cancer.
- Tumour viruses -
  - INCA - role of chronic infections and tumour viruses.
- Cellular oncogenes -
  - BioSapiens - cancer-associated oncogenes mutations
- Growth factors, receptors
  - ATD - alternative transcripts for human tumours
  - UNICELLSYS - cell growth and proliferation
  - Agron-omics - growth factors in plant model organisms
- Cytoplasmic signalling
  - COSBICS - Ras/Raf/MEK/ERK and JAK/STAT pathways
  - CANCERSYS - pathways hepatocellular carcinoma
- Cell cycle -
  - DIAMONDS - systems biology of the cell cycle
- Tumour suppressor genes
  - EUROHEAR - tumour suppressor gene pRb
- p53 and apoptosis
  - APO-SYS - systems biology of apoptosis in cancer & AIDS
  - COMBIO - p53 and Mdm2
  - Mutp53 - therapies against mutant p53
- Tumourigenesis, senescence
  - ENFIN - mechanisms of cell senescence
  - VALAPODYN - cell death and survival
  - MitoCheck – mitosis
- Multistep tumourigenesis
  - ACGT Clinicogenomic Trials on Cancer – Virtual Tumour
- Genomic integrity
  - DNA Repair - mechanisms of DNA damage response, repair
  - Mismatch2model models mechanism-DNA mismatch repair
- Angiogenesis, lymphangiogenesis
  - ANGIOTARGETING - tumour angiogenesis
  - Lymphangiogenomics - genes for lymphangiogenesis
  - Tumour-Host Genomics - Signalling pathways tumour-host.
- Metastasis
  - BRECOSM - regulating metastasis of breast cancer
- Immunology, immunotherapy
  - ATTACK – T-cells in cancer
  - SYBILLA – Systems biology of T-cell activation

# EU のシステムバイオロジー近況 (FP7(2007-2013) の下で進行中)

First Call (2007) 4件 44MEuro

UniCellSys Yeast Cells

SybILLA T-Cell Activation

APO-Sys Cell Death in Cancer and HIV/AIDS

EuroSyStem Stem Cells

Second Call (2008) 20件(Medium) 45MEuro

Third Call (2009) 5件 (Large) 52MEuro

Fourth Call (2010) (Medium) 45MEuro





# CELL BIOLOGY - COMBIO - Systems biology approaches to cellular signalling and control processes

Combio



• Combines experiment, bioinformatics and simulation on:

- P53 - Mdm2
- Self organisation processes

## PROJECT OUTCOMES

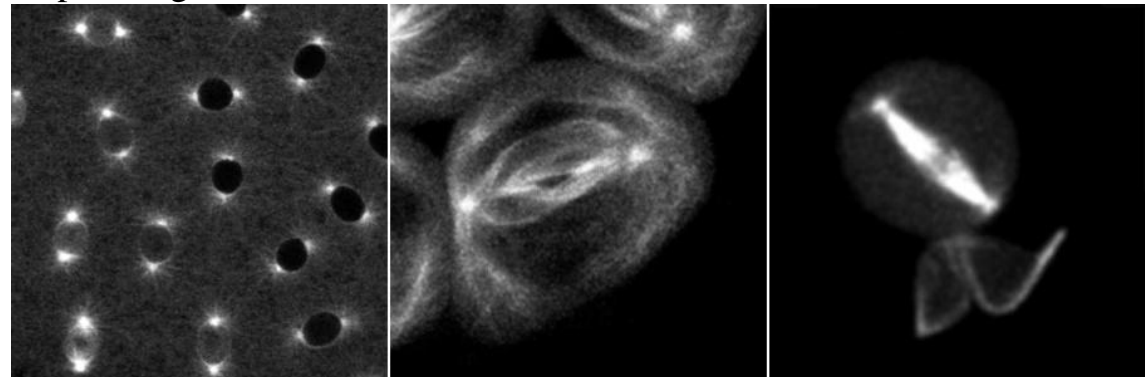
- Understanding of the p53/Mdm2 network
- Understanding the dynamics of spindle formation

## Key Publications

- *In vivo* to *in silico* biology **Nature**, 443, 527-533.
- Oscillations and variability in the p53 system. **Molecular Systems Biology** 2006;2:2006.0033.
- Unequal centrosomes driving spindles **Developmental Cell**, 12(3):467-74.
- Microtubule density and organization during spindle assembly **Mol Biol Cell**. Mar;17(3):1451-60
- TRANSPATH®: Signaling pathways and pathological aberrations. **Nucleic Acids Res.** 34:D546-D551.



*Movie Library, includes Spindle types from Drosophila:*





# DEVELOPMENTAL BIOLOGY – EuroSyStem



**New large scale FP7 project in fundamental stem cell biology.**

- **Systems approach to modelling stem cells**
- **Focus on mammalian stem cells**
- **Properties: cellular hierarchy, signalling, epigenetics, dysregulation, and plasticity.**
- **Methodologies: transgenesis, real time imaging, flow cytometry, transcriptomics, RNA interference, proteomics and single cell methodologies.**
- **Research areas: Niche dependence, asymmetric division, transcriptional circuitry, self-renewal and commitment**



# 欧州の微生物システムバイオロジー研究プロジェクト SysMo (Systems Biology of Microorganisms)

2007年5月に、欧州6カ国（ドイツ29、オーストリア2、オランダ15、ノルウェイ7、スペイン9、イギリス22）による微生物のシステムバイオロジープロジェクト"SysMo"がスタートした。

6カ国91の研究室が11個のシステム微生物プロジェクト\* に参画する。総額28MEuro (約45億円)。更に、チェコ1・フランス2・スイス4から7研究室が参加する。

欧州の微生物研究者、システムバイオリジスト、物理学者、エンジニアなどが共同で参画する野心的なプログラムである。

対象は、E-coli, Pseudomonas, Bacillus, Sulfolobus, Clostridium, Streptomyces, 乳酸菌および酵母となっている。

目標は、これらの単細胞微生物の動的分子プロセスを理解し、コンピュータモデルを作り上げることにある。その過程で、プロジェクト間・研究室間で国を超えて情報を共有すること、人材を育成していくことを目指している。

cf. Nature Review Microbiology 5, 566, Aug.2007

\* プロジェクトの例 Bacillus subtilis の成長転移、微生物の酸素応答、酵母とエネルギー、遺伝子改変微生物の蛍光、細胞工場の生産性向上、Streptomycesの代謝スイッチほか

# ERASYSBIO

May 2010 Toru YAO

欧州13ヶ国16省で構成され、LSとITを融合してシステムバイオロジーを促進するための  
コンソーシアム

2010年5月に、16の研究プロジェクトを認可した(51提案から選定)。総額 24MEuro

FRIM	果物の統合モデル
LINCONET	ヒト幹細胞の遺伝子制御ネットワークのモデリングー創薬ターゲット探し
BioMod UE_PTL	
Zebbrain	ゼブラフィッシュの行動意思決定メカニズムの解明
SYNERGY	核内受容体によって遺伝子制御のメカニズム解明
SynProt	
LymphoSys	細胞分裂過程でのシグナルパスウェイと遺伝子制御ネットワーク
SHIPREC	外敵に対する植物と動物の応答の比較
ModHeart	心臓発達を支配する遺伝子ネットワークのモデリング
C5Sys	がんにおける体内時計と細胞周期のシステム解明
iSAM	
livSYSiPS	患者のiPS細胞を用いた肝臓細胞の分化におけるネットワーク変化
EpiGenSys	エピジェネティックのシステム理解
GRAPPLE	線虫を使って、ストレス・病気・加齢における遺伝子ネットワークの解析
ApoNet	TNF, TRAIL のシグナルパスウェイ
TB-HOST-NET	ホストー病原菌 のモデル

# その他の国のシステムバイオロジーの動き

## (1) ルクセンブルグ

診断・医薬・医療に特化したシステムバイオロジーの推進のために、米国のISB とFred Hutchinson Cancer Research Center 及び Arizona Translational Genomics Research Institute と共同した動きを始めている。肺がんについて50人分の臓器のプロテオミクスを進めることを含め、大規模なバイオバンク構築を目指しており、5年間\$200M の予算としている。

## (2) アイルランド

Systems Biology Irlandを、Univ. College Dublin と Natl. Univ. Irland と組んで立ち上げた。生化学ネットワークの設計原理の解明、刺激応答の予測モデルの開発、成熟幹細胞に対する合理的設計・操作法の開発など、野心的な研究を目指している。理研と長年共同研究している B.Kolodenko 教授が副所長として招聘され理論・シミュレーション側を主導している。

## (3) デンマーク

Prof. Soren Brunah 率いる Integrative Systems Biology としてTechnical University of Denmark に、Department of Disease Systems Biology が活発な動きをしている。

## (4) フィンランド

Computational Systems Biology が進んでいる。Tampere University of Technology Institute of Signal Processing, Leader; Prof. Olli Yli-Harja [www.Sysbionetwork.org](http://www.Sysbionetwork.org)

## (5) スペイン

Center for Genome Regulation (Barcelona)に大きな動きがある。

Prof. Luis Serrano, Head of Systems Biology and Vice Director of CRG

Center for Genome Regulation に2007年に Systems Biology のユニットが設立され、EMBL との共同研究体として、EMBL から Dr.Luis Serrano が CRG 副所長兼ユニット長に招聘された。

現在すでに Serrano ユニット長の下に、次の6プログラムがある。非常にユニークな構成であり、各プログラムの独立性を強調されたが、長期的にはゲノムから細胞までを一貫した生物システムの設計・創製を指向しているようである。このような構成のシステムバイオロジーセンターは世界的にも珍しい。Serrano 博士のこのユニットに対する意気込みが感じられた。(2009年10月訪問)

Genetic Systems (Ben Lehner)

Gene Network Engineering (Mark Isalan)

Systems Analysis of Development (James Sharpe)

Comparative Analysis of Developmental Systems (Johannes Joeger)

Sensory Systems and Behavior (Matthieu Louis)

Design of Biological Systems (Luis Serrano)

これら以外に、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)

Serrano 博士のプログラムは6グループあり、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)の解析を進めている。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、Science 誌に載った(6)7)8)9)。今後はそれらを総合したモデルを作って行くことにしていると、表明しています。

## 【参考資料】

- 1) J. Passos, T. Kirkwood et al. "Feedback between p.21 and Reactive Oxygen, Production is necessary for Cell Senescence." Mol. Systems Biology 6, 347, 2010  
"Scientists solved Aging Puzzle." Feb. 2010 [www.ncl.ac.uk/cisban](http://www.ncl.ac.uk/cisban)
- 2) A. Pokhilko, A. Millar et al. "Data Assimilation constraints New Connections and Components in a Complex Eukaryotic Circadian Clock Model." Mol. Systems Biology 6, 416, 2010
- 3) J. Karschau et al. "A Matter of Life and Death: Modelling DNA Damage." PLoS Computational Biology (in press) 2010
- 4) W. Wang et al. "Effect of Epidemic on Species Coexistence." Phys. Rev. E 81, 046113 (in press) 2010
- 5) G. Butler et. Al. "Evolution of Pathogenicity and Sexual Reproduction in Eight Candida Genomes" Nature. 459, 657-662, 2009
- 6) S. Kuehner, P. Bork, L. Serrano, R. Aebersold et al; "Proteome Organization in a Genome-Reduced Bacterium." Science 326, 1235-1240, 27 Nov. 2009
- 7) E. Yus, T. Yamada, P. Bork, L. Serrano et al; "Impact of Genome Reduction on Bacterial Metabolism and Its Regulation." Science 326, 1263-1268, 27 Nov. 2009
- 8) M. Guell, T. Yamada, M. Suyama, P. Bork, L. Serrano et al; "Transcriptome Complexity in a Genome-Reduced Bacterium." Science 326, 1268-1271, 27 Nov. 2009
- 9) H. Ochman and R. Raghavan; - Perspectives of Systems Biology "Excavating the Functional Landscape of Bacterial Cells." Science 326, 1200-1201, 27 Nov. 2009

---

以上、欧米の活発な展開



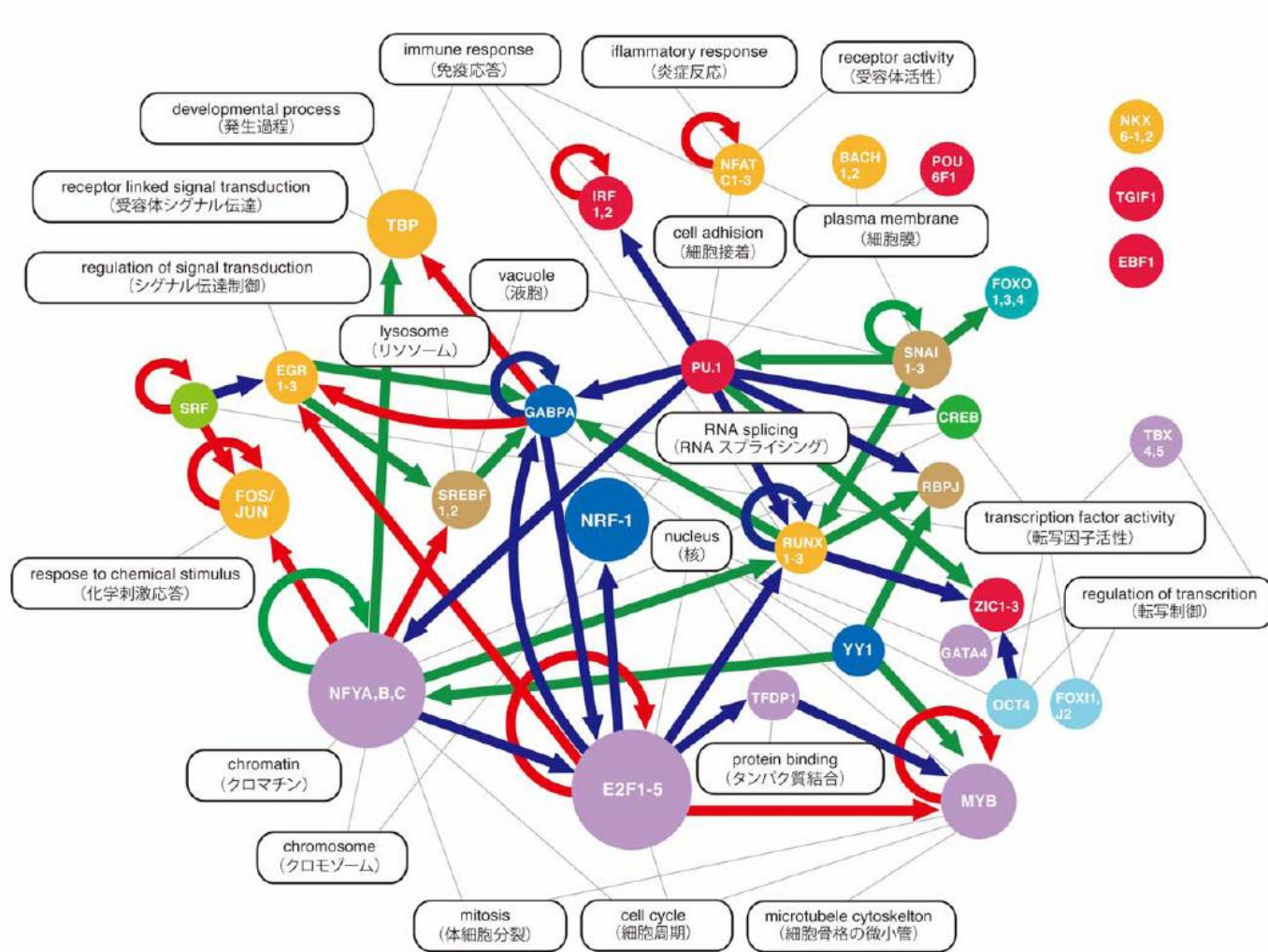


# 細胞システム生物学の進展

# 細胞システム生物学の進展

## ① 単芽球から単球(マクロファージ)への細胞変化と遺伝子制御ネットワーク<sup>1)2)</sup>

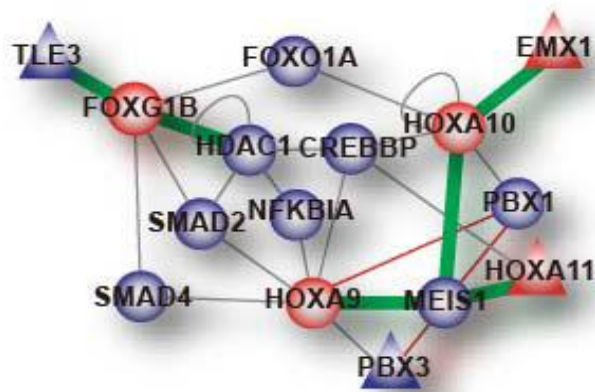
2009年4月に理化学研究所OSC 林崎領域長のグループがFANTOM4とGNP(ゲノムネットワークプロジェクト)の共同成果として、単芽球から単球への細胞移行における転写因子の分子ネットワークの変化を追うことに成功したと発表し、このような研究に一つの突破口を開いた。(Nature Genetics 20 Apr. 2009)



# 細胞システムバイオロジーの進展

## ② 細胞のタイプを決める転写因子相互作用ネットワークの解明<sup>3)</sup>

更に同グループは2010年3月に、ヒトとマウスについて転写因子(約1200種)間相互作用の網羅的マップを公表し(Cell March 2010, 理研ホームページ)、その解析から、細胞のタイプを決めるのは、下記のような15個の転写因子からなる相互作用サブネットワークであることをつきとめた。非常に重要な発見である。



### 図1-4-1. 細胞のタイプを決める15個の転写因子からなる相互作用サブネットワーク

これらをベースに、2009年度から「細胞イノベーションプロジェクト」がスタートし、多様な細胞について広範囲な展開を図って行くことになった。

# 細胞システム生物学の進展

## ③ ウニ (Sea Urchin) の発生・分化の解析<sup>4)5)6)</sup>

Caltech の Eric Davidson のグループが、ISB の Leroy Hood のグループと組んで、ウニの発生・分化過程における遺伝子ネットワークの解析結果を2006年に発表していたが、2009年のCSHL(Cold Spring Harbor Lab)シンポジウムでは、そのダイナミックな変化を捉えた研究結果を発表した。左のスクリーン上に顕微鏡写真によるウニの分化過程を次々と写し、それに対応する時間の詳細なシグナル伝達ネットワーク・代謝ネットワーク図を右のスクリーン上に写し出し、会場を圧倒した。正に細胞内ネットワークの変化と細胞の形態形成の関係が明示的に見ることができた。

## ④ マウス胚性幹細胞 (ESC) における運命変化のシステムレベルでの動的解析<sup>7)8)</sup>

2009年11月に、プリンストン大学・Mount Sinaiの Ihor Lemischka 教授グループから、「マウス胚性幹細胞 (ESC) における運命変化のシステムレベルでの動的解析」結果が発表された。これは、エピジェネティクス・転写・翻訳の3段階の協調的な相互作用によって、ESC の運命が決定されるメカニズムを、RNAi干渉による多能性調節因子Nanog の発現抑制後の時間変化の実験と数学モデルによって解明したものであり、幹細胞の運命にとってタンパク質の発現が最も重要であると結論づけている。

## ⑤ 注目論文・動き

上記に3つのグループによる最近の顕著な成果をご紹介したが、いずれも細胞の分化増殖にとって制御因子間の相互作用ネットワークが重要であるとのとらえ方をしている。今後の研究の方向を示すものでしょう。

最後に、幹細胞のシステムバイオロジーについての動きや文献をご紹介する。

a) EuroSyStem 欧州システムバイオロジー<sup>9)</sup>

欧州18ヶ国が共同で 幹細胞システムバイオロジーのプロジェクトEuroSyStem を 2008年から2012年までの5ヶ年計画で進めている。14ヶ国、18機関、研究リーダー27名の構成である。その会議が2009年7月にケンブリッジで開かれ、2009年12月に”Stem Cell Biology meets Systems Biology”という題で、その報告がなされている。

そこでは、次のようなテーマが議論された。

- ・幹細胞バイオロジー分野におけるコンピューターモデル
- ・細胞状態遷移のメカニズムとモデル
- ・状態逆変換の可能性
- ・幹細胞及び幹細胞分布の細部不均一性

b) 下記の論文<sup>10)</sup>は、細胞多機能化に対する理論を与えるものとして注目される。

その他、幹細胞・iPS細胞に関する論文<sup>11)12)13)14)15)</sup>が目立ってきた

このような細胞レベルの解明は、後述の臓器レベル(ドイツ肝臓モデル他)と分子レベルとをつなぐ重要な位置づけとして今後ますます進展するものと思われます。

## 【参考資料】

- 1) H. Suzuki, **Y. Hayashizaki** et al. “The Transcriptional Network that controls Growth Arrest and Differentiation in a Human Myeloid Leukemia Cell Line.”  
Nature Genetics 41, 553-562, Apr. 2009
- 2) P.Carninci, **Y.Hayashizaki** et al. “The Transcriptional Landscape of the Mammalian Genome.”  
Science 309, 1559-1566, 2005
- 3) T.Ravasi, H.Suzuki, **Y.Hayashizaki** et al; “An Atlas of Combinatorial Transcriptional Regulation in Mouse and Man.”  
Cell, 140, 744-752, 5 March 2010
- 4) D. Erwin and **Eric Davidson** “The Evolution of Hierarchical Gene Regulatory Networks”  
Nature Review Genetics 10, 141-148, Feb.2009
- 5) **E.Davidson** “**Network Design Principles** from the Sea Urchin Embryo.  
Current Opinion in Genetics and Development, 19, 535-540, 2009.
- 6) **Leroy Hood** “Gene Regulatory Networks and Embryonic Specification”  
PNAS 105, 5951-5952, Apr. 22, 2008
- 7) Rong Lu, **Ihor Lemischka** et al. “Systems-level Dynamic Analyses of Fate Change in Murine Embryonic Stem Cells.”  
Nature 462, 358-362, Nov.19, 2009
- 8) H.Xu, **I.Lemischka** et al. “Toward a Complete **in silico, multi-layered embryonic Stem Cell Regulatory Network**”  
[www.wiley.com/wires/sysbio](http://www.wiley.com/wires/sysbio), 2010
- 9) Meeting Report of the 4th EMBL Conference in Cambridge, July 2009”, Development 136, 3525-3530 (2009)
- 10) Ian Chambers and Simon Tomlinson; “The Transcriptional Foundation of Pluripotency.”  
Development 136, 2311-2322 (2009)
- 11) B.Yener et al: Multiway Modeling and Analysis in Stem Cell Systems Biology  
BMC Systems Biology 14, 2:63, July 14, 2009
- 12) B.Macarthur, **Ihor Lemischka** et al: Systems Biology of **Stem Cell Fate** and Cellular Reprogramming  
Nature Molecular Cell Biology Sep. 9, 2009
- 13) Sarah Webb: (News Feature); Stem Cells, Systems Biology and Human Feedback  
Nature Reports Stem Cells, Feb.5, 2009
- 14) S. Huang: Reprogramming Cell Fates: Reconciling Rarity with Robustness  
Bioessays 31, 546-560, May 2009
- 15) C.Nicholas and A.Kriegstein: Cell Reprogramming gets direct. Nature 463, 1031-1032, Feb.25, 2010
- 16) B.Macarthur, **I.Lemischka**; Toward Stem Cell Systems Biology; From Molecules to Networks and Landscapes.  
CSH Symp. Quantitative Biology Mar.27, 2009



and colleagues' determination of the equation of state for a unitary Fermi gas represents an outstanding example of quantum simulation, providing valuable qualitative and quantitative information on a regime for which a comprehensive theoretical description is inevitably difficult. In the long run, their technique might be generalized to all other cold atomic systems and become a useful tool with which to probe thermodynamic properties and thus search for exotic quantum states of matter. ■

Yong-il Shin is in the School of Physics and Astronomy, Seoul National University,

Seoul, 151-747, Republic of Korea.  
e-mail: yishin@snu.ac.kr

1. Ho, T.-L. *Phys. Rev. Lett.* **92**, 090402 (2004).
2. Inguscio, M., Ketterle, W. & Salomon, C. *Ultracold Fermi Gases Proc. Int. School Phys. "Enrico Fermi" Course CLXIV* (IOS Press, Amsterdam, 2008).
3. Nascimbène, S., Navon, N., Jiang, K. J., Chevy, F. & Salomon, C. *Nature* **463**, 1057-1060 (2010).
4. Ho, T.-L. & Zhou, Q. *Nature Phys.* **6**, 131-134 (2010).
5. Chen, Q., Stajic, J., Tan, S. & Levin, K. *Phys. Rep.* **412**, 1-88 (2005).
6. Zwierlein, M. W., Abo-Shaeer, J. R., Schlotzke, A., Schunck, C. H. & Ketterle, W. *Nature* **435**, 1047-1051 (2005).
7. Spiegelhalder, F. *et al. Phys. Rev. Lett.* **103**, 223203 (2009).

## REGENERATIVE MEDICINE

# Cell reprogramming gets direct

Cory R. Nicholas and Arnold R. Kriegstein

**In a feat of biological wizardry, one type of differentiated cell has been directly converted into another, completely distinct type. Notably, the approach does not require a stem-cell intermediate stage.**

Barriers to transdifferentiation — the direct conversion or reprogramming of one cell type into another — are falling fast. On page 1035 of this issue, Vierbuchen *et al.*<sup>1</sup> maintain the pace of this research by describing a potential innovation for generating disease-specific and patient-specific tissues of the central nervous system (CNS) that does not rely on stem cells. The route to possible regenerative-medicine-based treatment of CNS disorders such as epilepsy, stroke and Parkinson's disease may have taken another unexpected turn.

In 2006, the ability to reprogram fibroblasts, a type of cell found in connective tissue throughout the body, to embryonic-like stem cells (called induced pluripotent stem, iPS,

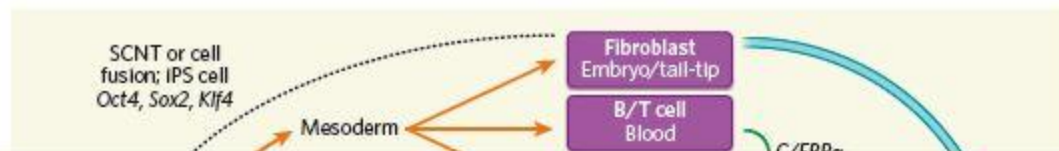
transfer (SCNT)<sup>4</sup>, can result in an embryo and ES cells with the genetic make-up of the adult cell. Similarly, fusing ES cells with adult cells can convert the adult cell nucleus to an undifferentiated state<sup>5</sup> (Fig. 1). But the clinical relevance has remained doubtful: human SCNT has not yet succeeded, and cell fusion results in tetraploidy, a clinically unacceptable duplication of nuclear material.

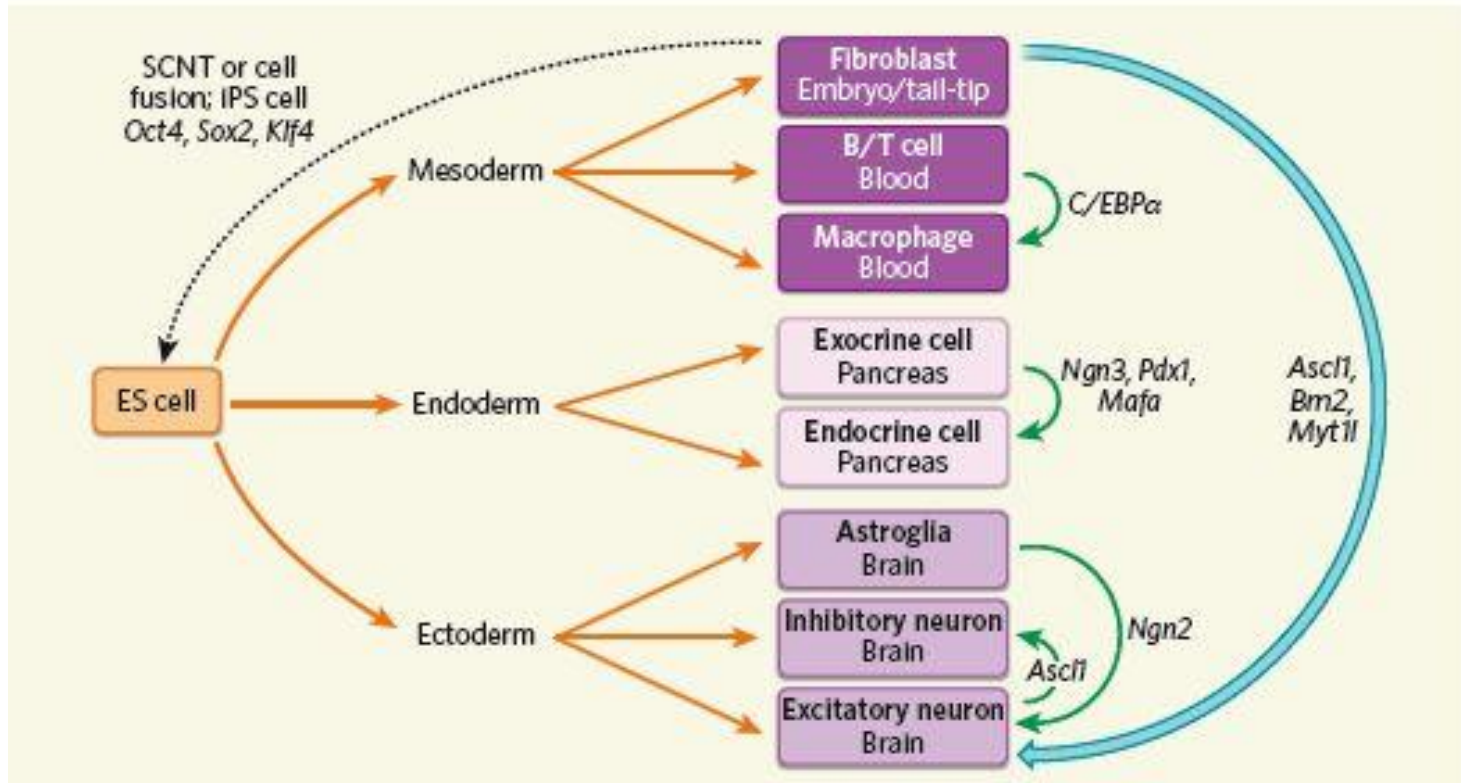
The 2006 paper<sup>2</sup> boosted the reprogramming field with the discovery that adult fibroblasts

can be induced to undergo a dramatic cell-fate reversal to an undifferentiated iPS cell state through the transient expression of four master-regulatory genes that encode transcription factors. The iPS cell approach has unquestionable clinical relevance. But adult cells must first be completely de-differentiated to an ES-cell-like state, and then subsequently re-differentiated to an adult cell type of interest — a time-consuming and inefficient detour (Fig. 1).

This detour raised the question of whether cell reprogramming could be optimized by directly inducing other adult cell fates without complete de-differentiation. Transdifferentiation of mammalian cells took a knock when reports of lineage reprogramming turned out to represent cell fusion<sup>6</sup>. But other studies suggested that conversion of one cell type to another could be achieved by activation of a few core factors<sup>7</sup>. An especially notable advance was the 2008 discovery<sup>3</sup> that transient activation of three transcription factors induced the direct reprogramming of pancreatic exocrine cells into insulin-producing endocrine cells with robust (20%) efficiency. In this and most other studies, however, reprogramming occurred only between closely related cell lineages.

This is where Vierbuchen and colleagues<sup>1</sup> come in. Beginning with a set of 19 candidate genes that encode transcription factors involved in neuronal development or function, they eventually found that a combination of only three factors was sufficient to convert fibroblasts into neurons (Fig. 1). The fibroblasts were derived from mouse embryos and newborn or adult tail-tips of 'reporter' mice engineered to express a green fluorescent marker when the gene for the protein tau was turned on. Because





**Figure 1 | Indirect and direct routes to cell-lineage reprogramming.** The indirect routes involve reprogramming of a variety of adult cell types from different lineages to produce a de-differentiated embryonic stem (ES) cell state. Indirect routes (dotted arrow) include somatic-cell nuclear transfer (SCNT) or cell fusion, or creation of induced pluripotent stem (iPS) cells by the introduction of genes such as *Oct4*. But the de-differentiated cells must then be re-differentiated to adult cell types along the respective mesodermal, endodermal or ectodermal lineages. Vierbuchen *et al.*<sup>1</sup> demonstrate that a direct route can be taken (blue arrow): by inducing lineage-specific transcription factors encoded by genes including *Ascl1*, *Brn2* and *Myt1l*, they show that fibroblasts can be directly converted into distantly related cortical excitatory neurons. This is an advance over the intra-lineage conversion achieved between cells of the blood, pancreas or brain by induction of the other genes noted. Intra-lineage conversion studies not shown include fibroblast to macrophage and fibroblast to muscle cell by *PU.1* and *MyoD*, respectively.



# がんシステムバイオロジーの展開

# 「がんシステムバイオロジー」

## ① L.Hood所長が米がん学会総会で基調講演

アメリカがん学会の2006年の総会で、システムバオロジー研究所長 L.Hood教授が基調講演  
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ま  
す。

Personalized, Predictive, Preventive, Participatory  
Medicine

## ② 米NCI が「がんシステムバイオロジー」を推進、9センター設立

統合がん生物学プログラムICSB (Integrative Cancer Biology Program)

目的は、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」を設立しています。

### 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たいする応答の予測
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
<b>Stanford University</b>	<b>リンパ球、B細胞のモデリング</b> -- June 2010, \$12.8M
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・系統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



# PHYSIOLOGY AND DISEASE – CANCER

- Nature of cancer -
  - ESBIC-D – systems biology applied to breast cancer.
- Tumour viruses -
  - INCA - role of chronic infections and tumour viruses.
- Cellular oncogenes -
  - BioSapiens** - cancer-associated oncogenes mutations
- Growth factors, receptors
  - ATD - alternative transcripts for human tumours
  - UNICELLSYS** - cell growth and proliferation
  - Agron-omics** - growth factors in plant model organisms
- Cytoplasmic signalling
  - COSBICS** - Ras/Raf/MEK/ERK and JAK/STAT pathways
  - CANCERSYS** - pathways hepatocellular carcinoma
- Cell cycle -
  - DIAMONDS** - systems biology of the cell cycle
- Tumour suppressor genes
  - EUROHEAR** - tumour suppressor gene pRb
- p53 and apoptosis
  - APO-SYS** - systems biology of apoptosis in cancer & AIDS
  - COMBIO** - p53 and Mdm2
  - Mutp53** - therapies against mutant p53
- Tumourigenesis, senescence
  - ENFIN** - mechanisms of cell senescence
  - VALAPODYN** - cell death and survival
  - MitoCheck** – mitosis
- Multistep tumourigenesis
  - ACGT** Clinicogenomic Trials on Cancer – Virtual Tumour
- Genomic integrity
  - DNA Repair** - mechanisms of DNA damage response, repair
  - Mismatch2model** models mechanism-DNA mismatch repair
- Angiogenesis, lymphangiogenesis
  - ANGIOTARGETING** - tumour angiogenesis
  - Lymphangiogenomics** - genes for lymphangiogenesis
  - Tumour-Host Genomics** - Signalling pathways tumour-host.
- Metastasis
  - BRECOSM** - regulating metastasis of breast cancer
- Immunology, immunotherapy
  - 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

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 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。
- 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ックソミクス
  - 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 US-Japan International Cancer Systems Biology Meeting

RIKEN Yokohama, Japan Oct.28-29, 2009

参加者: 121名、

海外招待講演者: 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: がんに関連する

細胞シグナル伝達システムの解明

転写制御システムの解明

細胞分化のネットワークの解明

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

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だろう。



## ⑦ がんのコンピュータモデル

CViT (Consortium for Virtual Tumor) Prof.T.Deisboeck Apr. 2010 at MGH

がんのコンピュータモデルの登録制度 **CViT (Center for Virtual Tumor)** を始めた。  
MGH, Harvard, Amgen の支援。 CViT の構想は、2007年に発表した。

T. Deisboeck, Sean Martin (IBM) et al. : “Advanced Cancer Systems Biology: Introducing the Center for the Development of a Virtual Tumor, CViT “ Cancer Informatics 2007: 2, 1-8  
これには現在、300PI, 200 Institute が参加している。caBIG ともつながっている。  
EBI のBioModels 登録制度と重なる面もあるが、このCViT は「がん」に特化しており、目的意識が集中している。

欧州では、FP7 で がんの Digital Model 登録を始めた。連携している。2010年4月から Oxford, Germany, Greece が加わることになった。日本も是非参加してほしい。

L.Zhang, T.Deisboeck. “Multi-scale, Multi-resolution Brain Cancer Modeling”  
Mathematics and Computers in Simulation 79, 2021-2035 (2009)

### その他の論文

L.Edelman et al. “**In silico Models of Cancer**” WIREs Systems Biology and Medicine 2, 438-459, July/Aug. 2010

K.Rejniak et al. “Hybrid Models of Tumor Growth” [www.wiley.com/wires/sysbio](http://www.wiley.com/wires/sysbio) 2010

S.Nelander, C.Sander et al. Models from Experiments: Combinatorial Drug Perturbation of cancer Cells.  
Molecular Systems Biology 4, 216 , 2008

N.Price, L. Hood et al. Systems Biology and Cancer Stem Cells J.Cell.Mol. Med. 12, 97-110 (2008)

G.Dotto. “Crosstalk of Notch with p53 and p63 in Cancer Growth Control” Nature Review Cancer 9,587-595 (2009)

日時: 2010年4月23日 11:40-12:20 場所: Massachusetts General Hospital (Cambridge, MA)

面談者: Dr. Thomas Deisboeck, Ass. Professor, Radiology, Harvard Medical School

Director, Complex Biosystems Modeling Lab. MGH, Harvard University

Director, MGH Center for Systems Biology --- NCI の Cancer Systems Biology Center の第1号

内容: Deisboeck 研究室の研究(特に、Multiscale Modeling) と今後の展望を聴取する。

概要:

Deisboeck 研究室は、がんの発生から進行の現象を解明するためのモデル 3D Agent-based Model の開発を進めている。特に、がん細胞の移動現象をこのモデルで解析している。がんについては10年前から取り組んでおり、マウスの実験データから病院のデータまでを扱って研究している。

Multiscale 3D Agent-based Model は、個々のがん細胞の移動－増殖－移動 現象を追うだけでなく、細胞集団の動的変化も追う。がん細胞の不均一性 (Heterogeneity) を認識することが重要である。

Le Zhang, T.Deisboeck et al: "Multiscale Agent-based Cancer Modeling." J. Math. Biol. 58, 545-549 (2009)

T.Deisboeck et al: "*In silico* Cancer Modeling: Is it ready for Prime Time ?" Nature Clinical Practice (2008)

L.Chen et al: "Prediction of Cancer Progression Patterns." British J. of Cancer 101, 749-758 (2009)

L.Chen et al: "An Agent-based Model identifies MRI Region of Probable Tumor Invasion in a Patient with Glioblastoma." Phys. Med. Biol. 55, 329-338 (2010)

最近 このモデルを用いて、パスウェイ間(EGF, TGF)・多段スケール間にまたがる感度解析から、新しい創薬ターゲットの同定に成功した。(投稿中)

---

がんのコンピュータモデルの登録制度 CViT (Center for Virtual Tumor) を始めた。MGH, Harvard, Amgen の支援。

CViT の構想は、2007年に発表した。

T. Deisboeck, Sean Martin (IBM) et al. : "Advanced Cancer Systems Biology: Introducing the Center for the Development of a Virtual Tumor, CViT" Cancer Informatics 2007: 2, 1-8

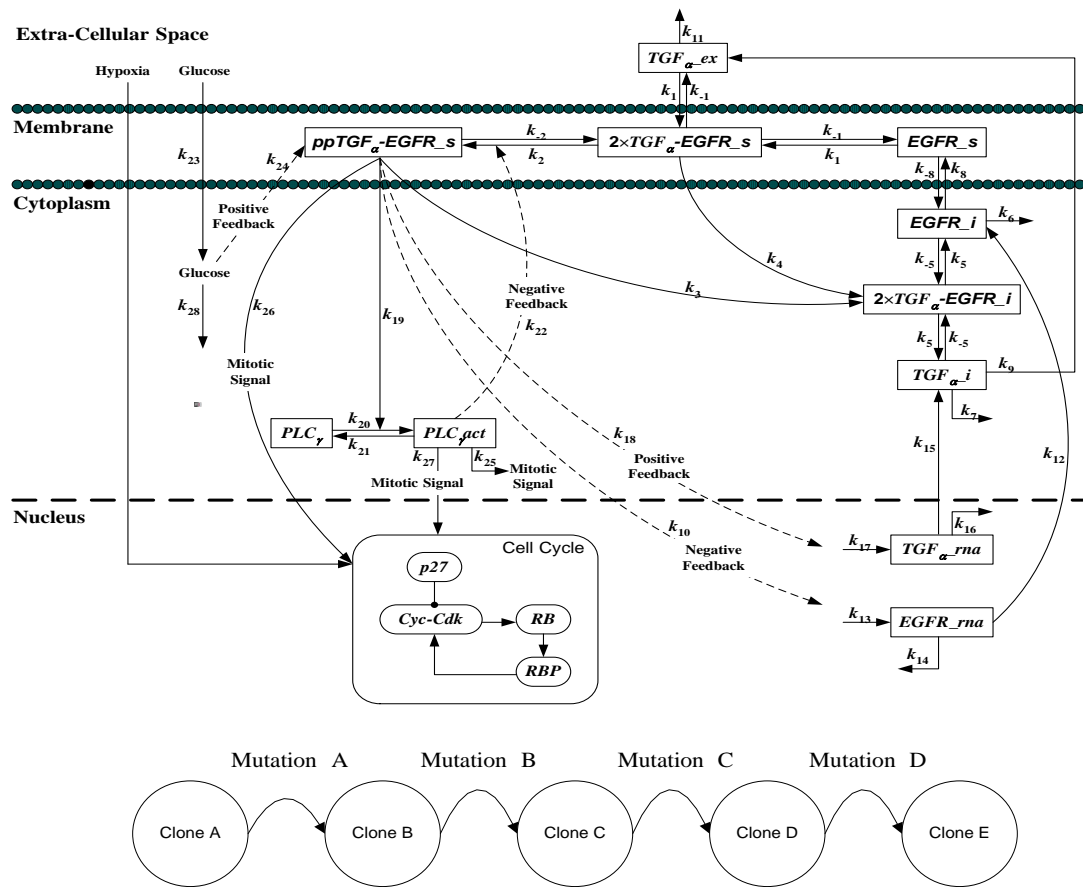
これには現在、300PI, 200 Institute が参加している。caBIG ともつながっている。

EBI のBioModels 登録制度と重なる面もあるが、このCViT は「がん」に特化しており、目的意識が集中している。<sup>106</sup>

欧州では、FP7 でがんの Digital Model 登録を始めた。連携している。2010年4月から Oxford, Germany, Greece が加わることになった。日本も是非参加してほしい。



# 3D Agent-Based Model: Molecular-Microscopic-Macroscopic Scale, Modeling Cancer Progression



以上、2007年から最近までの欧米日の「がんシステムバイオロジー」に関する7つの大きな施策・戦略の動きをご紹介。

これら以外の様々な大学・研究機関・企業などの動き や

個々の研究成果発表 (PubMed; Cancer Systems Biology)

2000年 239件 → 2004年 539件 → 2009年 1649件

を合わせて見ますと、

非常に近い将来、がん研究及び応用に多大の進展

が見られるものと期待されます。

皆様はどうお考えでしょうか？

# システムバイオロジーの医薬・医療への応用(要約)

- ・システムバイオロジーの医薬・医療への応用を視野に入れた基礎研究が、大学・研究機関で非常に活発化している。(Harvard, MSKCCほか)
- ・NIHはシステムバイオロジーの研究を促進している。(ガン・心臓ほか)
- ・大手医薬会社(Eli Lilly, Novartis, AstraZeneca, Pfizer など)は、内部にシステムバイオロジーのグループを持っている。更に外注もしている。
- ・システムバイオロジーのベンチャー会社が相次いで設立されており、それぞれ特有の技術をもって大手と共同開発あるいはサービス提供をしている。(糖尿病、心臓病、バイオマーカー、ADME、パスウェイ解析ほか)
- ・診断・予測・治療(個人別・複合投薬も含め)・ADME・創薬などへの期待が大きく、総説・講演・事例発表が相次いでいる。(Nature, ガン学会、蛋白質学会他)

L.Hood /ISB -- Predictive, Preventive, Personalized, Participatory Medicine

C.Sander/MSKCC -- Cancer Systems Biology, Multiplex Therapy

E.Lander/Broad Institute -- Genome to Medicine

Systems Biology in Human Health and Disease  
(Molecular Systems Biology 特集号—October 2007)

Oct.2007 T.YAO  
Nov. 2010 追記

- T.Lemberger; Editorial; Systems Biology in Human Health and Disease p.1-2
- A.Wolf-Yadlin, D.Lauffenburger et.al; Effects of HER2 Overexpression on Cell Signaling Networks Governing Proliferation and Migration. p. 3-17
- J.Lehar et.al; Chemical Combination Effects predict Connectivity in Biological Systems. p.18-31
- J.Loscalzo, A.Barabasi et al; Human Disease Classification in the Postgenomic Era: A Complex Systems Approach to Human Pathology. p. 32-42
- A.Ergun, J.Collins et al; A Network Approach to Prostate Cancer. p. 43-48
- F.Martin, J.Nicholson et al; A Top-down Systems Biology View of Microbiome-Mammalian Metabolic Interactions in a Mouse Model. p. 49-64
- T.Knickerbocker, G.MacBeath et al; An Integrated Approach to Prognosis using Protein Microarrays and Nonparametric Methods. p. 65-72

**Shanker Subramaniam and Joseph Nadeau**

**Systems Medicine—viewed through the Real and Computing Lenses**

**WIREs 2, 383, July/Aug. 2010 [www.wiley.com/wires/sysbio](http://www.wiley.com/wires/sysbio)**

Feature Articles: Oct 15 2010 (**Vol. 30, No. 18**) **Systems Biology Upends Drug Reprofitting**

**[Mireia Coma, Ph.D.](#) [Jordi Naval Chamosa, Ph.D.](#)**

**Rational Method has Considerable Advantages over Shotgun Approach**

## 最近のミーティング

**EC Workshop; From Systems Biology to Systems Medicine.**

**in Brussels 14-15 June 2010 [ec.europa.eu/research/health/past-events\\_en.html](http://ec.europa.eu/research/health/past-events_en.html)**

**NIH Workshop; Quantitative and Systems Pharmacology II**

**at NIH, Maryland 9-10 Sep. 2010**

**Modeling of A $\beta$ Dynamics (Merck), Engineering of Cancer Therapies (Merrimack)  
Drug Disease Models for Anti-Diabetic Agents (Eli Lilly), Modeling for Drug (Pfizer)  
Systems Pharmacology-PKPD (Pfizer)**

**Nature Conference;**

**Nature Reviews Drug Discovery, Nature Medicine and Clinical Pharmacology and  
Therapeutics Symposium**

**Personalized Medicine: Principles to Practice in Dallas, TX March 1, 2011**

# FCSB参加報告

2008.2.10 八尾 徹

(システムバイオロジーの挑戦ー保健・医療のパラダイムシフト)

日時:2008年2月4日ー6日

場所:東京国際フォーラム

名称:FCSB (Future Challenges for Systems Biology)

主催:BBSRC(英), JST(日)

内容:

日英が中心となってシステムバイオロジーの今後の挑戦課題を討議する3日間のワークショップが開かれた。今回は特に、システムバイオロジーのアプローチによって、保健・医療分野にどのような変革が起ころうとしているか、またそのためにどのような課題が解決されなければならないかが討議された。最後に声明文が作成された。次回は、環境・エネルギー問題を討議する予定。





## (企業の動き)

1. Pfizer のDr.P.Hensley は、Ⅱ型糖尿病の新薬開発のためのインシュリン抵抗性解析の総合的なシステムバイオロジーアプローチ(転写、遺伝子発現、リン酸化、ケミカルジェネティクスなど)を示した。
2. AstraZeneca の Dr.A.Henney は、これまで5年ほどシステムバイオロジーを推進してきた経験を踏まえ、その有用性・将来性を強調した。特に Bottom up, Top down に加え、Middle out のアプローチが実際的であること示し、4つの成功事例(B/EGFR-肺ガン薬、T/バイオマーカー、M/神経伝達系、M/複合投薬)を紹介した。最後に、学界・ベンチャーとの共同開発の必要性を説いた。
3. Novo 社基礎研究所の Dr.P.Meyts は、糖尿病の研究にシステムバイオロジーが必須であること(シグナル伝達、転写制御、GWAS、エピジェネティクスなどすべてを考慮すること)を強調し、それによって新たな創薬ターゲットを見つけ(11遺伝子中既知4)、複合投薬が可能になることを示した。
4. Entelos 社は、Top down アプローチによる糖尿病患者標準モデルを、大手医薬会社にテーラーメイドしていることを示した。それらのモデルは創薬ターゲットの同定に使われる以外に、治験段階のコスト削減に使われていることを明らかにした。

# 注目事例（システムバイオロジー応用）

1. MIT D.Lauffenbourg グループ    アポトーシス解析
2. ISB R.Hood    免疫システム、血液診断マーカー
3. Eli Lilly    骨分解・再生メカニズム、骨粗しょう症
4. Novartis    主要3疾患    分子・薬理・統計モデル→生理システムモデル  
オミックスデータ・文献→システムバイオロジー
5. TNO    システムバイオロジーによるバイオマーカー探索
6. Astra Zeneca    創薬ターゲット同定、副作用予測、複合投薬設計
7. Pfizer    シグナル伝達、薬物動態、肝臓毒性
8. SRI    がんシステムバイオロジー
9. Harvard    がんタンパク質インタラクトーム
10. UC San Diego    糖尿病のシステムバイオロジー
11. S.Ekins ほか    システムバイオロジーのADMETへの応用

# システムバイオロジーの成功事例

2005.8.8 八尾 徹

Dr. Jude E. Onyia (Chief Scientific Leader, Integrative Biology, Lilly Research)

システムバイオロジーに約100人が関与、シンガポールには50人

2010年10月

シンガポールは閉鎖

ゲノム・ポストゲノムの多様な情報を駆使して創薬・バイオマーカー探索に当たっている。

ゲノム・遺伝子発現・SNP・プロテオーム・メタボローム・RNAi実験・細胞アッセイ

離床試験データ・イメージング・データベース・知識ベースなど

→ 疾病バイオマーカー及び医薬活性・安全性バイオマーカーの同定と評価

骨粗傷症(Osteoporosis)

骨分解阻止(Antiresorptive) / EVISTA - 骨再生(Remodeling) / PTH

3年前からこの問題のシステムバイオロジーにかかっている。

EVISTAのEstrogen, SERM のシステムへの影響 (JAMA Feb. 23, 2005 293, 935-)

アポトーシス、分化阻止、マトリックス形成などをシステムの的に解析

PTH(骨再生薬)

Osteoblast の遺伝子・パスウェイを活性化する機構

PTHレセプターを通してWntシグナルパスウェイの遺伝子群を動かし転写制御をするメカニズムの解析 Wnt-βCatenin GSK3 - 骨再生を促進

Kulkarni et.al; Effect of PTH on Wnt Signal Pathway in Bone JCB 95, 1178- (2005)

システム解析を基に実験計画 - 6ヶ月かけて実験

遺伝子発現の情報を、Wnt シグナルパスウェイ図 (Nature 423, 352- (2003)、タンパク質相互作用図の上で数千遺伝子中159個の遺伝子が関わっていることを示した。

# Novartis (1)

Novartis Institute for BioMedical Research Inc. (Boston) 2005.3.8 聴取  
Dr.Gabriel Helmlinger (Head, Biological Modeling &Simulation)

Modeling & Simulation 部門は2年前8名でスタートし、現在35名(全世界)。  
主要3疾患を対象に、生物学モデル、薬理モデル及び統計モデルの組合せで。  
パスウェイモデルを、推定モデル(各種オーミックデータを駆使)で補強する方法  
(GNS)が有効である。その上で、生理システムモデル(Systems-based physiological  
or “effect” model) へつないでいる。最終的には病理モデルの構築を目指す。  
システムバイオロジーのアプローチを全部社内でやるのは不経済。50%外注。  
生理システムモデルについては、これまで MIT, UCSD, Duke, Georgia Tech.  
(Prof. Robert Nerem) など多くのBioengineering 学科で研究開発されてきており  
注目している。

## Novartis (2)

招待講演

at the caBIG annual meeting 2007.2.8

Dr. Mark Boguski (Vice President and Global Head of Genome and Proteome Sciences, Novartis Institutes for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA)

演題: “Systems Biology, Molecular Profiling, and Knowledge Mining in Drug Discovery”

内容:

最近の研究は、分子レベルのOmics Data 側とトップダウン(臓器・組織・細胞)のSystems Modeling 側の両方から攻めるようになってきた。中央に「複雑な細胞システム」があるという構図である。実際には、Omics データと文献情報を駆使して In Silico モデルを立て、それが実際に合うまで実験・検証を繰り返し、予測可能なモデルまで仕上げる。

例として、EGFRシグナル伝達系について、Kolodenko が立てたモデルを起点として Proteomics実験データ取得と数式モデルの修正の繰り返しで、モデルを仕上げていった過程を示した。

更に、Reverse Protein Arrays という方法で、抗体を使ってパスウェイを見つけていっている。1サンプル当たり600タンパク質の検出をするプロテオームをしている。時間と共に変わるデータを取っている。このようにして一般のパスウェイデータベースから独自のシグナルネットワークデータベースを構築した。更に Bibliome として、テキストマイニングを使って文献による精密化を図っている。Medline 600万件、CAS 1000万件、特許1万件を使って、ヒト遺伝子24000個全部に当たった。”UltraLink” というシステムを作り上げ、Google 以上+PubMed の能力と自負している。

参考スライド

# TNO

Dr. Jan van der Greef TNO Systems Biology (兼)BG Medicine 2005. 8. 9 聴取

TNO 15研究所、約5000人 資金:25%政府から、75%自前で。

システムバイオロジー 約100人

BGMを5年前設立。約30人。医薬会社GSKほかと契約。Beyond Genomics Inc. からBG Medicine に最近社名変更。

システムバイオロジーの実験とインフォマティクスが主。モデル・シミュレーションはわずか。

病気の診断マーカーが必要であり、早くから代謝物プロファイリングが使われてきたが、最近では、途中のパスウェイを意識した Systems Pathology, Systems Pharmacology を重視するようになってきた。

健康状態に見える段階で検出できるバイオマーカーが必要。早い段階でパスウェイ中の変化を検出する。

システムバイオロジーの次のステップとして、From Medicine to Nutrition を考えている。薬草の、組み合わせ的・相乗的 効果に注目したい。微量成分でも大切なことがある。中国医学と共同研究をしている。

更に、Systems Pharmacology として組み合わせ投薬・治療を狙っていく。

# Astra Zeneca

Astra Zeneca Dr. D.Scherrer at ICSB in Yokohama in Sep. 2006

Systems Biology in Drug Discovery and Development: Impacts and Challenges  
と題して講演した。特に実験(分子細胞生物学、遺伝子発現、プロテオミクス、相互作用解析など)と計算(モデル化シミュレーション)との組み合わせで、新たな創薬・投薬などの道が開けることを3つに事例で示した。

## 1. ゲノムワイドなスクリーニングによるターゲットの同定

タンパク質相互作用の実測データとデータベースを組み合わせ、新しい候補ターゲット群を提示した。

## 2. 薬Gefitinib に過剰反応する患者のメカニズム解明

ErbB受容体のシグナルパスウェイを解析し、Gefitinib に対し ErbB の変異体が特殊な応答をすることを明確にした。

## 3. 既存薬A, Bの組み合わせについてインシリコ細胞シミュレーションによって、

その最適投薬戦略を提案した。動物試験を大幅に短縮できた。

スライドあり

Hans Westerhoff Astra Zeneca Professor

# Pfizer

Dr.David de Graaf (Director of Systems Biology)

2006.10.23 インタービュー

Dr.Graaf は、Pfizer のシステムバイオロジーの活動を先導し全世界の機関に広めていくために2005年3月に着任した(前職は AstraZenecaのシステムバイオロジーチームリーダー/モデリング・シミュレーションに注力)。彼は、2006年初までに8名の多領域専門家によるチームを作り上げ(物理学者、化学工学者、バイオ医工学者、生理学者達、毒性学者達)、3つのプロジェクトに取りかかっている。①シグナル伝達系、②薬物動態、③肝臓毒性  
これ以外に、社内の多くのテーマが持ち込まれ相談に乗っている。

これらのテーマには、MITのD.Lauffenbergerグループや Havard Medical School の P.Sorgerグループと共同研究。更には外部のベンチャー会社の利用をしている(Teranode, BG Medicine, GenStruct, Entelos, Biogen Idec, Numerica Technologiesなど)。実験をデザインし、測定結果を出し、データマイニングをし、数学的モデルを作り上げ、それから予測をし、更に次の実験をデザインするという全プロセスを一貫して統合的に行うようにしている。

このような統合アプローチをPfizer全社に浸透させることが究極の目標である。

彼は、Novartis のCarolyn や、AstraZeneca の旧同僚とも共通問題については情報交換をしている。

今後の展開に注目したい。

## 会社の発表文(2008年) Accelerating Innovation

We created a partnership with Entelos, a physiological modeling company, and with academic researchers, on a three-year project to better understand diabetes and other endocrine disorders.



**Bruce Gomes** Ph.D. Head of Mathematical Modeling, Systems Biology Group, Research Technology Center **Pfizer, Inc.**

**Systems biology** offers the promise of **new paradigm for drug discovery**. Systems Biology is the integration of high throughput biology measurements with computational models that study the projection of the mechanistic characteristics of metabolic and signaling pathways onto physiological and pathological phenotypes. In other words, it strives to answer the question of how the dynamics of interactions in an organism lead to healthy and disease states. This systems level understanding of disease requires **two components**. The first is termed **integrative biology**. This is an attempt to meaningfully **combine all the sources of information on targets, assays and compounds**. Within the pharmaceutical environment there has been an enormous expansion of information from expression profiling, proteomics, metabolomics, etc., as well as a great deal of proprietary information on compound libraries, high throughput and high content screening, cheminformatics, compound safety testing, and clinical trial information [1-3]. A seamless integration of all this information is a continuing challenge of integrative biology. The second component of systems biology is in the areas of **computational methods, modeling and simulation**. In this portion of systems biology the emphasis is on assembling information from integrative biology into quantitative predictive mathematical and statistical models [4]. The goal is to create simulations of signaling pathways, transcription networks, physiological processes or even cell- or organism-based models. The simulations aim to show the origin of the perturbations of the system that lead to pathological states and what can be done to ameliorate or re-balance the system. Even in the cases where the molecular etiology of a disease can be ascribed to a single mutated gene product, **the actual disease is a systems property**. It is the systems response to the molecular defect that gives rise to the pathobiology.

This article was published in the **April/May 2010 issue of International Drug Discovery**, Volume 5, Issue 2, on pgs. 54-57.

リーダーGusutavo Stolovitzky + 8人

### 心臓モデル Dr. John Jeneremy Rice

Electro-Physiology のイオンチャンネルモデルを開発している。

(Rice博士は、Princeton の Physiome Sciences Inc. で Physiome の開発に携わったあと、IBM に来た。PSI はその後解散したがPhysiome モデルは、Oxford のグループによってChaste モデルに発展している。2009年3月末にオープンソースとして提供される予定)

IBM のモデルは、心臓一組織(Epicardial)一イオンチャンネルを一貫したMulti-scale Model である。

組織部分は、End-Med-Epi の3箇所に分かれ、イオンチャンネル部 15,000チャンネルイオンの集団解析で 50-100 の常微分方程式になっている。ECG の動きを捉えており、医薬開発に役立つ情報が得られる。

心臓部は、John Hopkins 大と共同で、Electro Mechanical モデルで、数百セグメントに分けている。(Physiome は数十万セグメント)

これは心臓病の再同期治療CRT (Cardiac Resynchronization Therapy) に役立つ。

――これらの論文・図など入手。

John Jeremy Rice; Computational Modeling of Cardiac Disease.

Personalized Medicine 6.45-66 (2009)

患者からの測定データに基づく、患者固有のモデルで、診断・治療を目指す。

会議名: BioIT World Conference 2010

日時: 2010年4月20日18時～4月22日16時

場所: Boston World Trade Center

目的: 生命科学・バイオテクノロジーと情報技術との関係の最新動向調査

概要:

次世代シーケンサーをはじめとする生命科学情報の急増と、急速に変化しているITC（情報通信技術）の進展を踏まえて、生命科学研究及びその応用における様々な課題が話し合われた。

次の7つのトラックが並行に進められた。

1. IT基盤ハードウェア、
2. IT基盤ソフトウェア、
3. 次世代シーケンサーデータとバイオインフォマティクス
4. システムバイオロジーと予測生物学、
5. ケモインフォマティクスとコンピュータ支援モデリング
6. e-臨床試験技術、
7. e-保健実現対策 (Healthcare Solution)

基調講演3件を含む約140件の講演と、約300件のポスター・展示があり、参加者は約800名の規模であった。アイスランドの火山噴火の影響により、欧州からの参加者が大幅減少し、講演者 約20名の代替あるいはテレビ講演が行なわれた。

基調講演では、

- ① 医薬開発に成功したベンチャー会社の事業が大手医薬会社GSKで展開されるまでの過程が紹介され、
- ② 基礎研究における新規データ資源の扱いに対して高度情報技術をどのように活用しているかのHarvard大学の事例が紹介され、更に
- ③ アマゾン社のクラウドコンピューティングが生命科学研究にどのようにインパクトを与えるかが示された。

基調パネル討論では、「個人ゲノムの時代」が非常に近いとの認識で、生々しい問題が取り上げられた。

システムバイオロジー及びコンピュータモデリングのトラックでは、ITを利用した新しい研究の方法・事例が数多く示された。また、「がん研究情報総合ネットワーク caBIG」が全トラック共通課題として紹介されたのが印象的であった。

全体を通して、生命科学とITの結びつきがますます強くなって来たことが実感された。

1. 基調講演(1) Dr. Chris Westphal (GSK)

バイオベンチャーSirtris社の抗老化薬開発の成功事例を紹介した。\$100M, 100人で5年間で開発に成功し、2008年6月GSKに\$720Mで全体が買収された。

Scienceに出た1分子がマウスの寿命延長に顕著な効果があるとの記事をキッカケとして、開発を開始した。マネージメント(COO,CEO,CFO)、特許、広報に力を入れた。科学的には、ミトコンドリアにおける生合成のメカニズムと加齢防止の関係を解明した。GSKの内部戦略と合致したのが幸いであった。

2. 基調講演(2) Dr. John Halamka (Harvard 大)

オバマ大統領の8つの優先技術の一つに、Healthcare ITが挙げられている。

ハーバード大は、基礎研究情報と病院・患者情報を合わせ持っており、多種の情報を多様な用途にITを利用して活用するシステムを進めている。研究者だけでなく、医師も患者も情報を共有するシステムにする。

これまで、Hospital-baseのBIDMC, Payer-baseのBCPS, Physician OrganizationのBIDPO、Health DataコンソーシアムのMHDC等があるが、これらを統合する。更に、ここ5年に新しいタイプのデータが増えてきている。

(大企業データ、2万以上の小企業データ、更には患者自身が入れるデータ)

SHRINE (Shared Health Research Information Networking)

3. 基調講演(3) Dr. Deepak Singh (Amazon Web Services)

クラウドコンピューティングサービスの構成と内容及びそのライフサイエンス分野への応用について詳細な説明があった。Nature誌が昨年特集したBIG Dataを取り上げ、Data-Intensive Scientific Discoveryの時代に入ったことを背景に、Data Management, Data Processing and Data Sharingの重要性を強調した後、Amazonのサービスが、Massive Scale, Highly Scalable, Efficient, Service Orient and Secureであることを説明した。米東岸だけでも4ヶ所のセンターを持ち、十分な記憶容量及び回線スピードを備え、拡張性・ピーク対策・利用効率が個々に持つ場合に比べ、格段に勝ることを強調した。大規模組織でも中規模組織にも対応できる。その組織専用のシステムを各ファイアーウォール内に構築できる。

ライフサイエンス応用については、ゲノム・蛋白質・化合物解析等の解析ツールと公共データベースの充実を述べた。実際には、そこに群がるベンチャー会社・コンサルタントなどが具体的な応用分野を担当している。

(Cycle Cloud, BioTeam, GenoLogics, Syapse-SNPs, Simplified-Security ほか)

次世代シーケンサーからのデータ (ChIP-Seq, mRNA-Seq ほか) の解析サービスが今月から開始された。

(Apr. 2010, DNAnexus)

#### 4. 注目講演

- 1) Ken Beutow, Associate Director, Bioinformatics and Information Technology, National Cancer Institute, NIH  
2005年からNCIが中心になって進めてきているcaBIG(がんデータ総合研究ネットワーク)が「がん研究」に重要な位置づけになってきた。NCI傘下の全米56がん研究機関及び16の関連機関からのデータ及び研究情報のネットワークが成長し、現在では広く4500人の研究者、700機関の協力を得ている。更に「がんゲノムプロジェクト」からのデータを受け入れ始めている。これらががん研究に使われ、更に「がんシステムバイオロジー」研究の重要な基盤になっている。成功事例も次々と発表されている。
- 2) James DeGreef, Founder, GenoLogics Life Sciences Software Inc.  
NCIのEDRN(Early Detection Research Network)に協力している。がん早期発見マーカーの研究ネットワーク全米40以上の研究機関の共同研究とデータ統合をCloud環境を利用して促進し、知識ベースを構築。
- 3) Kirk Jordan, Executive, Computational Science Center, IBM Watson Research  
IBM 4研究所(アメリカ、スイス他)で行われている①脳のイメージング、モデリング、②心臓モデリング、③ウイルス変異と抗体の研究を紹介、システムバイオロジーと高性能コンピュータ利用の状況を説明。更に、グローバルな人口移動の遺伝学的解析プロジェクトもしている。
- 4) Greg TeHennepe, Senior Manager, Research Liaison, Information Technology, The Jackson Laboratory  
38 PI, 1300人以上の研究者の研究所におけるIT基盤の戦略を述べた。急増する多様なデータが研究の成否を決めるとの認識から2010年に新戦略を立てた。IT基盤強化のために投資を増やす(\$5M→\$18M)
- 5) Daniel Ingber, Senior Manager, Information Systems, MedImmune, MD  
世界的に急増するBiomarker Data(Genomics, Proteomics, Flow Cytometry, Bioassay, Phenomics)の統合マイニングシステムを構築している。
- 6) Stephen Edwards, Manager, Office of R & D, Environmental Protection Agency  
“A Wiki-based Data Management System for Toxicogenomics”という題で講演した。特に、Toxicity Pathwaysを重視し、分子ネットワークの中での投薬レスポンスの動的変化を考慮すべきとのSystems Biologyの考え方を強調した。
- 7) Philip Bourne, Professor, Dep. of Pharmacology, University of California San Diego  
遺伝子ノックアウトの20%しか表現型に影響しない、生理活性分子の35%は複数のターゲットに結合する、という報告があり、この現象の解明に、バイオインフォマティクス・タンパク質構造インフォマティクス及びシステムバイオロジーの総合力で当たっている。既存薬の副作用解明・他ターゲットへの転用などで具体的な成果を挙げた。更に、TB薬について網羅的解析をしてTB-Drugomeとしてまとめた。

## 5. 基調パネル討論 “The Future of Personalized Medicine” 座長: Dr. Kevin Davies

James Heywood, Chairman, PatientsLikeMe

Dan Vorhaus, Editor, Genomics Law Report

Dietrich Stephan, President, Ignite Institute

Kari Stefansson, Executive Chairman, deCODE genetics

パネラーはいずれも個人別治療の推進に身近な立場にあり、議論は非常に現実味を帯びたものであった。

deCODE社は、長年アイスランド国民のゲノム情報の収集・解析を進めて来た会社であり、その蓄積情報から個人別診断・治療に関する知見が多く得られていることを述べた。

Ignite Instituteは、Life Technology社と共同で、次世代シーケンサーSOLid 4を100台導入することを決定しており、これを武器に個人別診断・治療に着手することを述べた。

PatientsLikeMe会社は、患者・医師が共に最先端科学情報を共有して治療に当たれるよう、情報を提供する。

特に、集団データからの結論を個人に当てはめられるように努力する。

Dan Vorhausは、個人ゲノムの扱い(米国2008年公開禁止、アイスランド保険会社の差別など)の問題点を述べたあと、NIHがヒトゲノム解読にかけた予算は個人に恩恵として還すべきとの積極意見であった。

シーケンシングコストが\$3000であるとの前提でも、ゲノムと環境を総合して疾病との関係を解明する方にお金をかけなければいけない、更に医師・患者・社会に対する教育にお金をかけることを急ぐべきとの意見であった。一般人への教育・理解が必要。リスクを知って行動を変えるようになればよい。

## このBio-IT 国際会議にも多くの医薬関係者が出席・講演していた。主なメンバー

- J Andrade Research Scientist, Bioinformatics, Lilly Singapore Center for Drug Discovery  
M.Baara Director, R & D Clinical Business Systems, Wyeth  
B. Bissett Staff Scientist, Structural Sciences, Pfizer Global Research and Development  
P. Bourne Prof. Pharmacology, UCSD  
Ken Buetow Assoc. Director, Bioinformatics and Information Technology, NCI/NIH  
Phil Butcher Head of Systems, Sanger Institute, UK  
G. Church Prof. Genetics and Director of the Center for Computational Genetics, Harvard M.S.  
T.Deisboeck Assoc. Prof. Radiology, MGH, Harvard Medical School  
Jose Duca Senior Principal Scientist, 3D-Drug Design Department, Schering Plough  
Craig Lipset Director, Molecular Medicine and eHealth Team, Pfizer  
Robert Maroko M.D. Vaccine and Technology, Medical Pharmacovigilance, Pfizer  
R.McEntire Director, Knowledge Discovery/Management, Merck  
J. Millstein Senior Scientist, Biostatistics, Statistical Genetics, Sage Bionetworks  
D.Mobilio Director, Chemoinformatics, Pfizer  
F.Nigsch PD Fellow, Lead Discovery Informatics, Novartis Institute for Biomedical Research  
J.Overington Team Leader, Computational Chemical Biology, EMBL-EBI  
E.Perakslis Vice President, R & D Informatics, Johnson & Johnson Pharmaceutical R & D  
M.Reich Director of Cancer Informatics Development, Broad Institute of MIT and Harvard  
R. Shaginaw Assoc. Director of Advanced Technology Services, Bristol Meyers Squibb  
L. Vasco Director, Global Drug Development, AstraZeneca  
C. Waller Senior Director, Worldwide Technology, Pfizer Inc.  
C. Westphal Senior Vice President, COE for External Drug Discovery, GlaxoSmithKline  
Lihua Yu Principal Scientist, Cancer Discovery, AstraZeneca R & D Boston

# 免疫・アレルギー・感染症のシステムバイオロジー

米国NIAID(アレルギー感染症研究所)は2007年10月、免疫応答の包括的なモデル開発に 5年間51M\$のグラントを出すことを発表した。

Scripps Research InstituteのDr. Richard Ulevitch をリーダーとして、Institute for Systems Biology, Stanford University 及びAustralian National University の4グループが参画する。

Dr. Ulevitchはすでに2003年以来先天性免疫システムの研究を進めてきているが、今後は抗体・T細胞を含む適応免疫のシステムに拡大して行く。各種のウイルスやバクテリアなど病因物質に対して各段階のシグナル伝達パスウェイを通じてどのように応答していくかを解析する。マウスによる研究からヒトへの理解へと進める。本プロジェクトのデータやツール群は、Webページを通じて公開される。

New Center to Integrate ‘Omics into Immune Systems Research  
Center for Critical Path Research in Immunology (CCPRI)

May 2010

The Immune Tolerance Institute – The David H. Murdock Research Institute 共同で設立



# システムバイオロジーのADMETへの応用

システムバイオロジーが薬物動態・代謝・ADMET研究にとって重要になってきている。

Sean Ekins; Systems-ADME/Tox: Resources and Network Approaches.

J. Pharmacol Toxicol Methods 26 July, 2005

P.W.Swaan, S.Ekins; Reengineering the pharmaceutical industry by crash-testing molecules.

Drug Discovery Today 10, 1191-1200, Sep. 2005

S. Ekins et al.; Techniques: Application of Systems Biology to ADME/Tox

Trends Pharmacological Sciences 26, 202-209 (2005)

M.Cohen et.al: Integrated Application of Transcriptomics and Metabonomics yields New

Insight into the Toxicity. J.Pharm. Biomed. Anal. 35, 93-105 (2004)

S.Ekins; In Silico Approaches to Predicting Drug Metabolism, Toxicology and Beyond.

Biochem Soc. Trans. 3, 611-614, 31 June, 2003

Rudi Balling; From Mouse Genetics to Systems Biology

Mamm Genome 18, 383–388 July 2007

SF Lin et al. Analysis of Adverse Drug Reactions using Drug and Drug Target Interactions.

Artif. Intell. Med. 48,1610166, Feb. 2010

I. Johansson et al. Current Research in Drug Metabolism, Drug Transport and Drug

Development Drug News Perspective 21, 518-528, Nov. 2008

M.Kuhn, P.Bork; A Side Effect Resource to capture Phenotypic Effects of Drugs

Mol.Systems Biology 6, 343, Jan. 2010

<http://sideeffects.embl.de>

# システムバイオロジーのベンチャー会社

Entelos (1996, Foster City, CA)	患者モデルー糖尿病、肥満病、喘息、関節炎ー治療結果の予測
Gene Network Sci. (2000, Ithaca, NY)	臨床試験データと創薬ーガン、心臓病
BioSeek (2002, Burlingame, CA)	医薬の細胞アッセイプロファイルー感染症、代謝、心臓、ガン
Genstruct (2001, Cambridge, MA)	毒性メカニズムモデルによるバイオマーカー探索
GeneGo (2000, St. Joseph, MI)	パスウェイを利用したADME(薬物動態・代謝)の予測
BG Medicine (2000, Waltham, MA)	計測技術会社からパスウェイモデリング会社へ、複合投薬
Icoria (2004, Research Triangle, NC)	血液・尿データによるバイオマーカー／作用機序ー患者層別
Target Discovery (2002, Palo Alto, CA)	安定同位体測定とモデリングによるADME予測
Ingenuity (1998, Mountain View, CA)	パスウェイ解析ソフト
Ariadne (2002, Rockville, MD)	パスウェイシミュレーションソフト
Molecular Connections (2002, Bangalore, India)	蛋白質相互作用DB(文献から10万件) HPRD
BMSystems (2004, Paris)	CADI モデル(Metabolomics) を使ってコンサルティング・サービス
Genomatica (2000, San Diego, CA)	代謝の予測モデルによるコンサルティング

## 訪問記録(ENTELOS)

2006.8.3 八尾 徹

日時;2006年8月3日 10:00-12:20

場所;ENTELOS (Foster City, San Francisco)

目的;システムバイオロジーの医療への応用状況調査

面談者;Dr.Jeff Trimmer (Vice President, In Silico R&D)

Mr.Chris Ishii (Senior, QA Engineer)

内容;

早くから(1996)システムバイオロジーの医療への応用を目指してきた ENTELOS社の 近況を聴取した。

ソフトウェアPhysiLabを基に各種疾病の「患者モデル」を開発して、大手医薬会社と受託開発あるいは共同研究をしている。

対象疾病は、糖尿病・肥満病・喘息・関節炎などを開発済みであり、心臓病・ガン・感染症などを開発中である。

陣容は、85名(博士 45名、技師 20名、その他)で、総数は2年前とほぼ同じであるが内訳はかなり変わってきている。

各種疾病分野の専門家と生物学者のみならず優秀なソフトウェア技術者を抱えているが、更に多くの外部専門家のアドバイザーと共同研究者を擁している。

下記のような提携をしている。

糖尿病－J & J, ADA(糖尿病協会), Rosche (疾病マーカー), 喘息－Pfizer,  
関節炎－Organon, 皮膚－Uniliver

(続く)

トウダウンアプローチで、PhysioLab を使って患者モデルを作る。(スライド)  
その際、同じ病気(例えば糖尿病)の患者で軽度から重度までであっても原因(遺伝的、食生活、運動など)の差によって患者モデルを何種類も作っている(数十種以上)。(スライド)

対象としては、創薬ターゲットの優先順位付けから、臨床試験までにわたっている。  
このようなモデルを使った例として、臨床試験 Phase-1 における投薬量の決定がある。  
投薬量に対する患者群の応答予測をモデルによって行い、それを基に臨床試験計画がデザインされた。

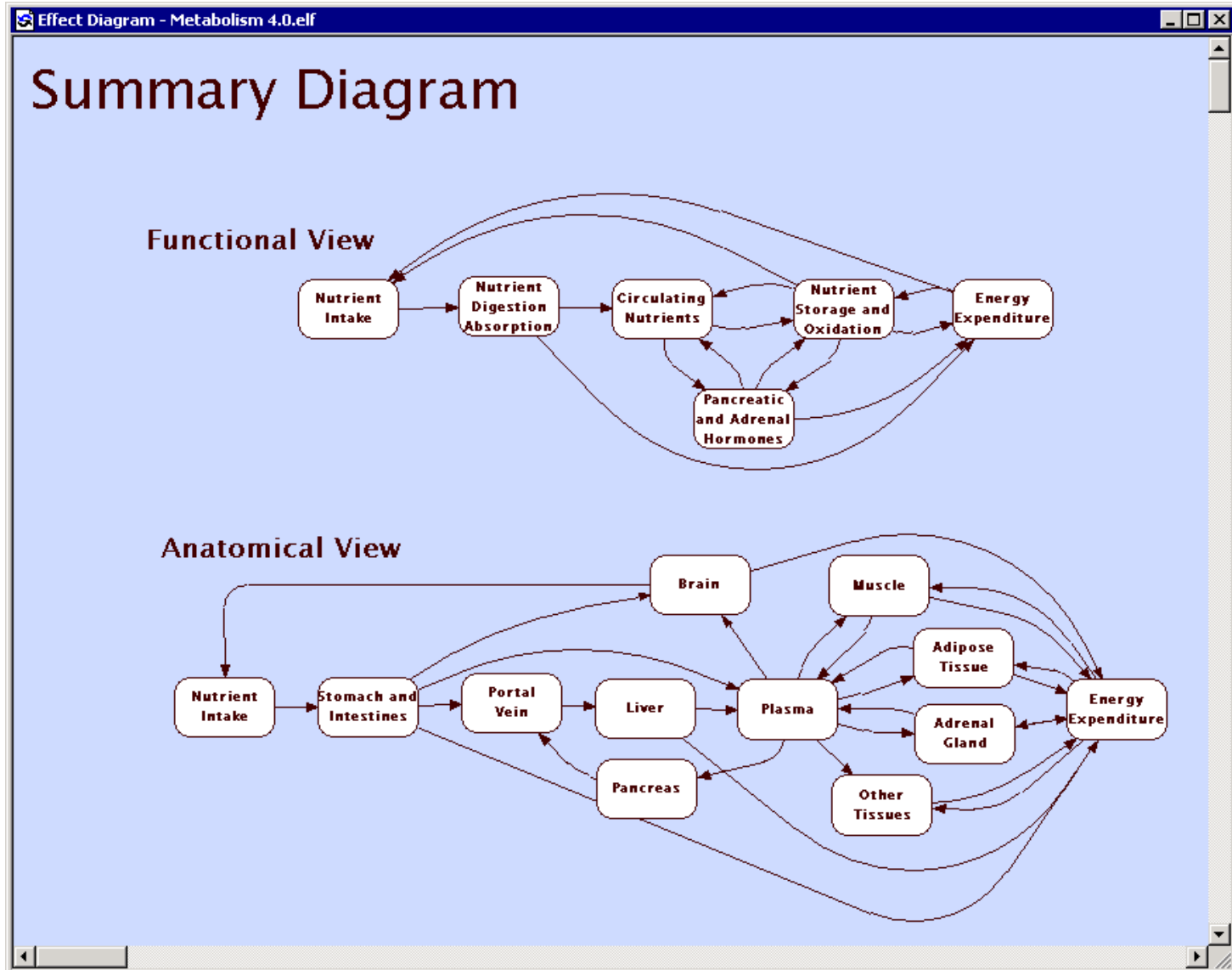
## ENTELOS 近況

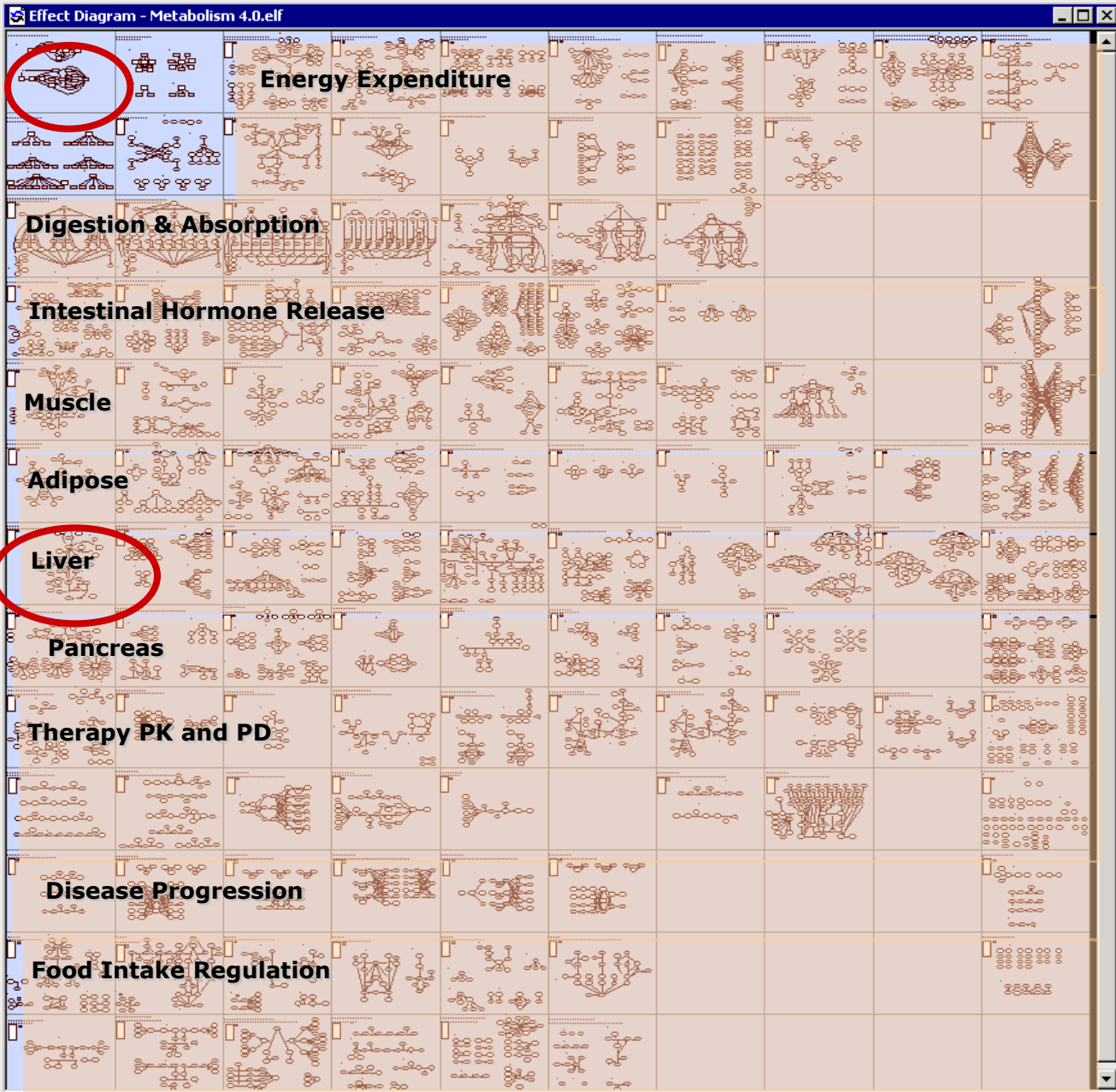
2008年9月15日 八尾 徹

(Dr.Jeff Trimmer, Vice President of In Silico R&D, ENTELOS)

現在115人(今年15名増やした。心臓病のモデリング増強のため)  
これまでの糖尿病・肥満病に加えて心臓病のPhysiolab Platform 構築に力を入れている。LDL, apoE の発現、CETP, LPL の活性データを基に、患者別モデルを作る。  
コレステロール代謝とプラーク炎症の程度による多段階患者層別モデルを作っている。  
これらのVirtual Population に対応して、ターゲットと薬を選別する。  
Pfizer と共同開発中。

# The PhysioLab platform





# The Physiological Role of Liver Carbohydrate Storage and Synthesis



Object: Function Node

Select: effect of glucose on glucokinase

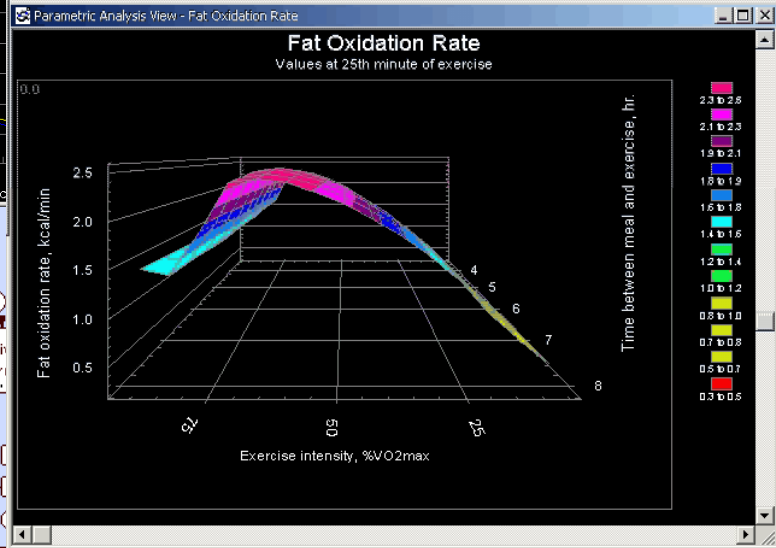
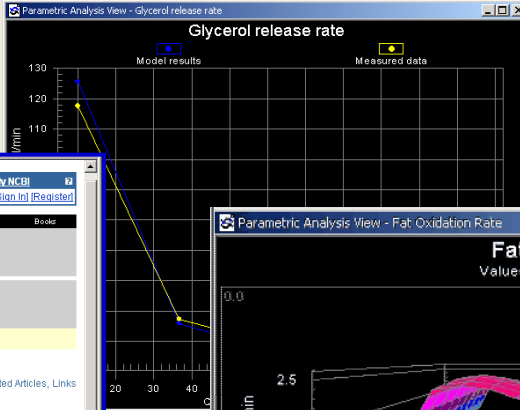
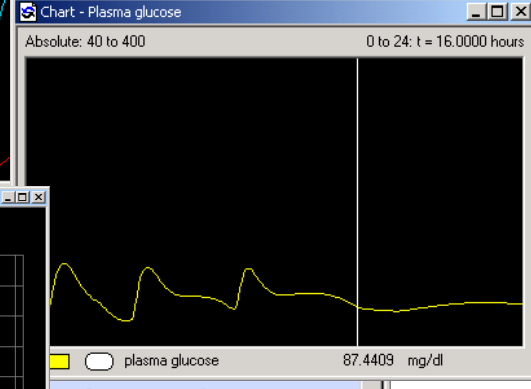
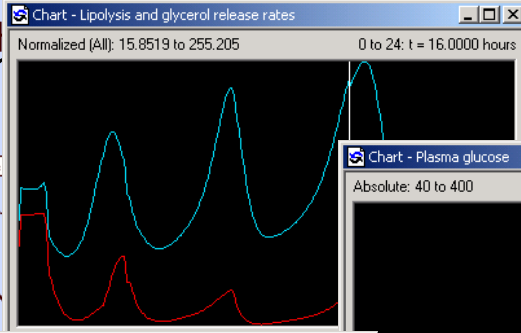
7

effect of glucose on glucokinase

Note entries:

- Agius 1998a
- Katz 1984a
- Newsholme 1984a
- Nordlie 1999a

Options



NCBI PubMed

Search: PubMed for 9762360

Display: Abstract Show: 20 Sort by: Send to:

All: 1 Review: 0

PubMed can now automatically show related articles. Try it!

1: Adv Enzyme Regul. 1998;38:303-31. Related Articles, Links

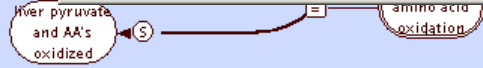
**The physiological role of glucokinase binding and translocation in hepatocytes.**

[Agius I.](#)

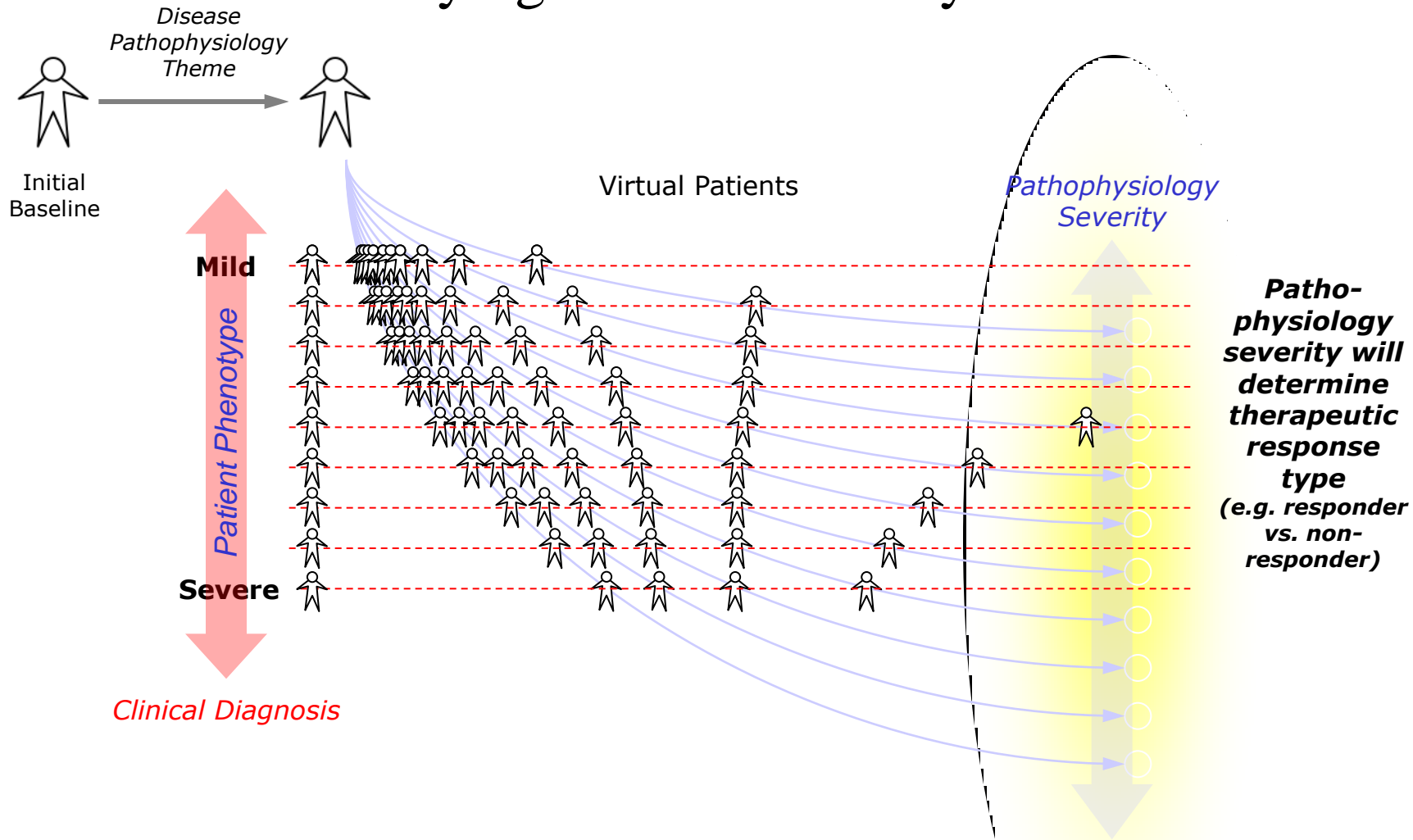
Department of Medicine, University of Newcastle upon Tyne, United Kingdom.

The compartmentation of glucokinase in the hepatocyte is regulated by the extracellular glucose concentration and by substrates that alter the concentration of fructose 1-phosphate in the hepatocyte. At low glucose concentrations, that mimic the fasted state, glucokinase is sequestered in an inactive state bound to the 68 kDa regulatory protein in the nucleus. In these conditions the rate of glucose phosphorylation is less than 15% of the total glucokinase activity. An increase in extracellular glucose concentration, within the range occurring in the portal vein in the absorptive state, or low concentrations of fructose or sorbitol (precursors of fructose 1-phosphate), cause the translocation of glucokinase from the nucleus to the cytoplasm and this is associated with a corresponding increase in glucose phosphorylation. The effect of glucose on translocation is mimicked by mannose which is also phosphorylated by glucokinase as well as by competitive inhibitors of glucokinase (mannoheptulose and 5-thioglucoase) which are not phosphorylated. Various lines of evidence suggest that the action of these analogues is most likely due to binding to an allosteric or non-catalytic site. The saturation curve of glucose phosphorylation in intact hepatocytes is sigmoidal with an  $S_{0.5}$  of approximately 20 mM and a Hill coefficient approximately 2. This saturation curve can be explained by the activity of glucokinase in the cytoplasmic compartment. Translocation of glucokinase from the nucleus to the cytoplasm in response to precursors of fructose 1-phosphate (which cause dissociation of glucokinase from the regulatory protein) is associated with stimulation of glucose phosphorylation, glycolysis and glycogen synthesis. Using Metabolic Control Analysis to determine the Control Coefficient (Control Strength) of cytoplasmic (free) glucokinase on glucose metabolism it can be shown that the free glucokinase activity has a very high control strength on glycogen synthesis ( $CC_{GK} > 1$ ), indicating a major role of translocation of glucokinase in the control of hepatic glycogen synthesis. Overexpression of glucokinase in hepatocytes by adenovirus-mediated glucokinase overexpression is associated with a marked increase in glycogen synthesis. The relation between glycogen synthesis and enzyme overexpression is sigmoidal with an enzyme concentration causing half-saturation ( $S_{0.5}$ ) in the physiological range. The high Control Coefficient of glucokinase on hepatic glycogen synthesis explains the abnormalities of hepatic glycogen synthesis in patients with a single mutant allele of the glucokinase gene (Maturity Onset Diabetes of the Young, type 2).

PMID: 9762360 [PubMed - indexed for MEDLINE]



# Patients With Comparable Clinical Presentation Can Have Varying Disease Severity

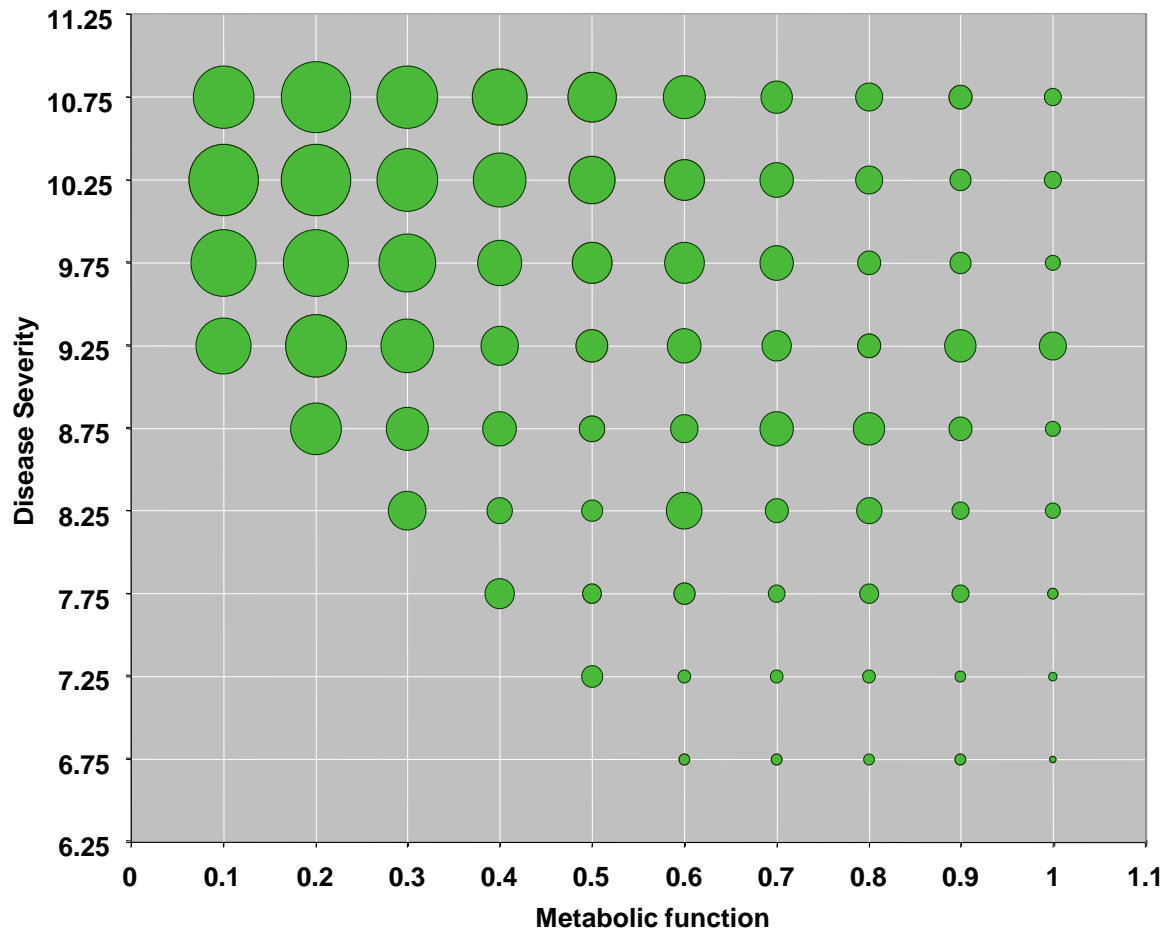


\* Predictions at the population level require an assignment of *prevalence* to virtual patients



# Prevalence Of Virtual Patients Can Be Set To Match Clinical Trial Populations

While each virtual patient may represent some segment of the population, they differ in prevalence



- The size of the bubbles indicates each virtual patient's prevalence score
- Prevalence scores can be computed based on the virtual patients' similarity with real patients in a clinical trial
- Virtual patients with relatively severe disease progression and elevated A1c are more common in this trial population



# ICSB2010 Edinburgh 概要

(10-14 Oct. 2010)

2010. 11. 15 八尾 徹

Opening: Nigel Brown (UED), Igor Goryanin (UED), Ursula Klingmuller (DKFZ, Germany)  
Closing: Tony Hey (Microsoft Research)

## Plenary Talk:

Steve Key (UC San Diego) – High Throughput Approaches – Circadian Networks  
Thomas Pollard (Yale Univ. NH) – Actin-based Endocytosis and Cytokinesis  
Luis Serrano (CRG, Barcelona) – Unexpected Complexity in Prokaryotes  
David Rand (Brown Univ. RI) – Dynamics, Noise and Heterogeneity in Genes and Networks  
Mike Tyers (CCB, Edinburgh) – Deconstruction and Modulation of Cellular Networks  
Mike Levine (UC Berkeley) – Transcriptional Precision in the Drosophila Embryo

## Sessions:

1. Applications in Medicine,
2. Functional Genomics and Biological Networks
3. Computational Theory,
4. Spatial Dimensions of Intracellular Dynamics
5. Biomedical Simulations,
6. Understanding the Brain Function
7. Computational Methods and Tools,
8. Cell Signaling Dynamics
9. Systems Biology in Health and Disease,
10. Parameterising Proteomics
11. Biological Rhythms,
13. Engineering Aspects in Systems Biology
12. Combinatorial Multi-scale Systems Responses in Biology and Medicine
14. Systems Biology and Metabolism,
15. Systems Science behind Medical Application
16. Biological Noise and Cellular Decision-Making

# 注目動向

セッション1 Chair: Godon Mills (MD Anderson), David Harrison

“ Applications in Medicine”

PS1.1 David Harrison: Systems Medicine: The Dawning of a New Age

PS1.2 Gordon Mills: Systems Biology Approach to Personalized Medicine

PS1.4 C.Sander: Models from Patients: In vivo Reverse Engineering of Glioblastoma Tumors

PS1.7 Dana Faratian: Can Systems Biology help us improve Care for Cancer Patients ?

セッション15– Chair: Dr. Pierre De Meyts (Novo)

“Systems Science behind Medical Applications in Industry”

医薬会社の現実的な課題での発表が増えた(3~4年前に比べ)。オミックスを多用している。

PS15.1 Novo Nordisk Steen Ingwersen: Mechanism-based to Data-driven

PS15.4 Pfizer Neil Benson: Systems Modeling in Drug Discovery

PS15.5 Bayer Lars Kuepfer: Physiology-based Pharmokinetic Modeling

PS15.6 Novartis Mach. Matthias: Systems Approach at Novartis -- From Targets to Patients

PS15.7 Novartis Schmidt Henning: Critical Trial in Hypertension

(日本では、多くのデータが出るが、そこから答えが出せない。大規模実験を設計できる人が必要。  
オミックスデータから速度論を入れたパスウェイネットワーク解析に至っていない。--某氏コメント)

欧米では、若手研究者がリーダー格 (PI) に育ってきている。

Julio Seez Rodriguez MPI—Harvard—EMBL

Nils Bluthgen -- Harvard

Frank Bruggeman Manchester

参考:

Workshop “From Systems Biology to Systems Medicine” in Brussels, 14-15 June 2010<sup>140</sup>

# 日本のシステムバイオロジー

参照

JST SPC Report Nov.2010

HS/PGWG2011報告書

## Review Articles by Toru YAO

*Bioinformatics and towards Systems Biology*

Biophysics and Molecular Biology 2002

*Systems Biology in Japan*

BioForum Euro 2005

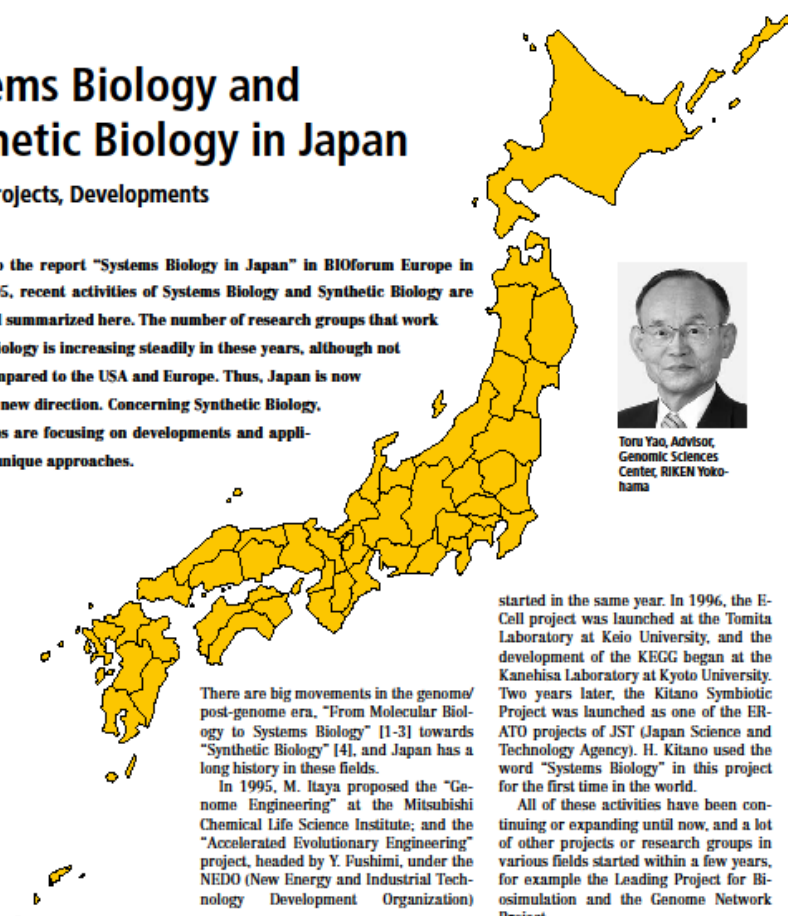
*Systems Biology and Synthetic Biology in Japan*

BioForum Euro 2008

# Systems Biology and Synthetic Biology in Japan

## Groups, Projects, Developments

Succeeding to the report "Systems Biology in Japan" in BIOforum Europe in February 2005, recent activities of Systems Biology and Synthetic Biology are described and summarized here. The number of research groups that work on Systems Biology is increasing steadily in these years, although not so rapidly compared to the USA and Europe. Thus, Japan is now seeking for a new direction. Concerning Synthetic Biology, several groups are focusing on developments and applications with unique approaches.



Toru Yao, Advisor,  
Genomic Sciences  
Center, RIKEN Yokohama

There are big movements in the genome/post-genome era. "From Molecular Biology to Systems Biology" [1-3] towards "Synthetic Biology" [4], and Japan has a long history in these fields.

In 1995, M. Itaya proposed the "Genome Engineering" at the Mitsubishi Chemical Life Science Institute; and the "Accelerated Evolutionary Engineering" project, headed by Y. Fushimi, under the NEDO (New Energy and Industrial Technology Development Organization)

started in the same year. In 1996, the E-Cell project was launched at the Tomita Laboratory at Keio University, and the development of the KEGG began at the Kanehisa Laboratory at Kyoto University. Two years later, the Kitano Symbiotic Project was launched as one of the ERATO projects of JST (Japan Science and Technology Agency). H. Kitano used the word "Systems Biology" in this project for the first time in the world.

All of these activities have been continuing or expanding until now, and a lot of other projects or research groups in various fields started within a few years, for example the Leading Project for Biosimulation and the Genome Network Project.

Japan played an international role in these fields, and several important meetings had their premieres in Japan: The first ICSB (International Conference on Systems Biology) was held in Tokyo in 2000 and the first RTK (Receptor Tyrosine Kinase) consortium meeting took place at RIKEN Yokohama in 2005. In the same year, the first Annual Meeting of the Metabolomics Society was held in Tsuruoka, and the first PCSB (Future Challenges for Systems Biology) Workshop took place in Tokyo this February.

In December 2004, Japan welcomed a delegation from the USA/WTEC (World Technology Evaluation Center) which conducted a survey on Systems Biology in Japan [5].



# 日本のシステムバイオロジーの展開

(JST-SPC レポート Nov. 2010、  
HS/PGWG2011報告書)

## ① 全般動向

周知の通り、日本はシステムバイオロジーの分野で、世界に先駆的な役割を果たしてきた。すでに1990年代後半に、北野がERATOのシステムバイオロジープロジェクトを始め、富田がE-Cellプロジェクトを始めていたし、金久が代謝パスウェイデータベースKEGGの開発を進めていた。更に、2000年の第一回ICSBの東京開催、第一回のRTKコンソーシアムの横浜開催(2002)、第一回メタボロミクス国際会議の鶴岡開催(2005)、第一回FCSBの東京開催(2008)など、次々と新しい分野を切り拓いてきた。更に2004年末には、米国WTEC (World Technology Evaluation Center) のシステムバイオロジー調査団を迎えている。

このような国際的な活躍にも拘わらず、欧米のようにシステムバイオロジーを国家的な重点施策としては取り上げられませんでした。その中で、この間どのような動きがあったかを列挙してみる。その上でここ2~3年で急速に出てきている新しい動きを紹介する。



## ② 先駆的研究グループ

### (1) 北野グループ(SBI)

北野グループは常に世界をリードする活動をしてきた。ERATOプロジェクト(1998-2003)に続き、2004-2009のCRESTプロジェクトで研究を続け、その間 システムバイオロジーツールSBML, Cell Designer, SBGN(Graphical Notation)などの国際共同開発を推進し、また ロバストネス理論の構築、各種大規模ネットワーク図の作成、がんシステムバイオロジーの研究(乳がん細胞の薬剤抵抗性ネットワークの動態解析)など多くの研究成果を発表して来た (Science 2002, Nature Review Cancer 2003, Nature Review Drug Discovery 2007, PLoS 2010\* 他)。並行して第7回ICSB(2006)の横浜開催、システムバイオロジーの将来を討議するFCSB(2008)を東京で開催した。この間、北野は常にICSBの世界各国での開催に尽力し、第10回会議(2009,Stanford)ではその長年の功績を顕彰されました。北野グループの特長は、国際性と自由な研究の奨励で、これまでに優秀な人材を輩出している。北野はその功績で、2009年のNature Mentor 賞を受賞した。

\* T.Shiraishi, H.Kitano et al; Large-scale Analysis of Network Bistability for Human Cancers.

PLos Computational Biology 6, 1-12, July 2010

### (2) 富田グループ(慶大)

富田グループは常に世界に先駆けた研究を続けてきた。非常に早い時期(1995-)に始めたインシリコ細胞モデルE-Cellの開発を発展させるために、2000年には各種実験グループを強化した先端生命科学研究所(鶴岡)を設立した。ここで開発された革新的メタボローム測定技術(CE-MS)は、その後世界最大級の設備に発展し、バイオマーカー探索など多くの用途に使われている。その間 2005年には、第1回Metabolomics国際会議を開催した。正に世界のメタボローム研究の先頭に立っている。

また大腸菌の網羅的遺伝子ノックアウトライブラリーの開発も大きな成果の一つで、これらを用いたシステムバイオロジー研究の成果を発表している(N.Ishii et al, Science, 316, 593-7, 2007)。藻類を使ったバイオ燃料の生産技術の実用化に向けた研究(T.Ito, Metabolomics, 2010)や、ゲノム工学の新しい技術(M.Itaya et al. Nature Methods, 5(1), 41-43, 2009)の発表があり、今後の発展が期待される。ホームページの研究ハイライト欄に46件の事例が紹介されている。富田グループの最大の特徴は、若さであろう。多くの学部生が優秀な論文を発表し、世界に雄飛している。

## ② 先駆的研究グループ

### (3) 金久グループ(京大)

金久グループは早くから(1995-) ポストゲノム時代におけるパスイ研究の重要性を認識し、先駆的な代謝パスイデータベースKEGGの開発を始めた。その後、代謝のみでなくシグナル伝達ほか各種パスイのデータを多くの生物種情報を重ねて収集・搭載し、今ではシステムバイオロジー研究のための最初の必須データベースとして世界中から認められている。最近は更に化合物情報・医薬との連携の部分のデータベースを強化している。このグループからは、内外に多くの人材を輩出している。

### (4) 林崎グループ(理研)

林崎グループは、理研ゲノム科学総合研究センター設立(1998年)以前からマウス完全長cDNAの機能同定を目指し、FANTOM (Functional Annotation of Mammalian Genome) という国際的なコンソーシアムを結成し、次々と成果を挙げてきた(Science, 2005)。その基盤の基に2004年から始まった国家プロジェクトGNP (Genome Network Project 2004-2008) に参画し、細胞の分化過程における遺伝子制御ネットワークの解明に成功し、その成果を発表した (Nature Genetics 2009, Cell 2010)。これはシステムバイオロジーの大きな成果といえよう。このグループは更に国家プロジェクトCell Innovation Project (2009-2013) の中核基盤研究拠点として活躍している。FANTOMは多国籍研究者の集団で、世界約120研究機関、約1000人規模のコンソーシアムに拡大している。

### (5) 細胞生体機能シミュレーションプログラム(5大学)

細胞生体機能シミュレーションプログラム(2005- 2008)は、文部科学省のもと、5大学連携(慶應・京都・大阪・神戸・東京大)で始められた。その中で、野間グループの心筋細胞用の「京都モデル」は大きな発展を遂げた。また、循環系での薬物作用モデル及び代謝疾患について病態モデル・治療薬作用モデルが開発された。この研究者の多くは、後述の次世代スーパーコンピュータプロジェクトの生命統合シミュレータ開発グループ他へ移って発展的に活躍している。

## ② 先駆的研究グループ

### (6) 上田グループ(理研)

上田泰己は、大学院生時代に生体時計の研究で成果を挙げ(2002 Nature)、その後理研発生再生研究センターにシステムバイオロジーグループを作って数々の成果を挙げている。生体時計に関与する朝昼夜の遺伝子群の同定とそれらの相互関連解析、更には温度補償性の解明など常に先端的な研究を続けている。

### (7) 岡田グループ(理研)

理化学研究所免疫アレルギー研究センターの細胞システムモデル化チームの岡田真理子リーダーは、早くから(ゲノム科学総合研究センター時代から)細胞情報伝達システムの研究で国際的なレベル(B.Kolodenko教授との共同研究、国際研究コンソーシアムRTKCの結成など)の展開を進め、昨年細胞運命決定の分子ネットワークの解明で大きな研究成果を発表した(Cell 2010)。

### ③ 研究機関、大学、研究会などの動き

上記以外にも数多くのシステムバイオロジー研究グループがあります。

#### 【研究機関】

- (1) 理研発生再生研センターの、発生ゲノミクス研究チーム(杉本亜砂子)では、細胞分裂・形態形成の遺伝子ネットワーク解析を進めている。
- (2) 理研植物科学研究センターでは、メタボローム機能研究(齊藤和季)、メタボローム情報(有田正規)、代謝システム研究(平井優美)などのグループが植物機能のメカニズム解明にかかっている。
- (3) 理研イノベーション推進センターでは、生物基盤チーム(横田秀夫)で、ヒーラ細胞の実測データと連動したライブセルシミュレーションモデルの開発、細胞シミュレーションチーム(安達泰治)で、細胞骨格システムダイナミクスモデル開発が進められている。
- (4) その他、理研の中では、理論生物学研究(望月敦史)、粒子系計算生物物理研究(杉田有治)、線虫発生・分化研究(大波修一)、粗視化シミュレーション研究(高橋恒一)ほか多くの研究が進んでいる。また、後述の次世代生命体統合シミュレーションには、姫野・泰地・横田ほか多くのリーダーが参画している。
- (5) 産業技術総合研究所CBRC(生命情報工学研究センター)には、生体ネットワーク解析チーム(堀本勝久、福田賢太郎)及び、細胞機能設計チーム(藤渕航)があり、またBIRC(バイオメディシナル情報解析センター)には、細胞システム制御解析グループ(夏目徹)があり、活発な研究を進めている。
- (6) 基礎生物学研究所では、長谷部グループが中心となって、植物の分化全能性メカニズムの解明に向けて総合的なアプローチを始めている。

### ③ 研究機関、大学、研究会などの動き

#### 【大学関係】

- (1) 東京大学先端研児玉龍彦グループでは、早くから「システム生物医学」の旗印の下、血管システム・がんシステム・代謝内分泌システムの3分野を対象に、時間・空間・情報を結ぶ研究グループを構築し数々の成果を挙げてきている。
- (2) 東京大学宮野研究室では早くから(1999-)生体分子ネットワークモデル言語Cell Illustrator の開発を進めて来た。がんへの応用の研究成果が出ている。後述の生命統合シミュレータの開発に参画し、  
更なる発展を目指している。
- (3) 東京医科歯科大学田中博グループは、医科系大学の中に早くから生命情報学講座を開設し人材育成を進めてきたが、更に最近はおミックス医療・システム医療への展開を図り、2008年には世界初のオミックス医療学会を発足させた。  
H.Tanaka; Omics-based Medicine and Systems Pathology. Methods Inf. Med. 49, 173-185, 2010
- (4) 東京大学黒田真也研究室では、シグナル伝達系の解析で成果を挙げている。
- (5) 東京大学合原一幸研究室では、複雑数理モデルプロジェクトを推進している。
- (6) 東京大学金子邦彦研究室では、複雑系生命システムの研究を進めている。
- (7) 大阪大学四方哲也研究室では、共生ネットワークデザイン学を進めており、2010年からERATO Grantによる動的微小反応場プロジェクトを開始した。
- (8) 九州大学システム生命科学府の岡本正宏研究室では、代謝パスウェイ、神経情報処理ネットワークの研究を進め、細胞周期の解析で成果を挙げた。
- (9) 岡山大学の松野研究室では、PetriNetによる生命システムのモデル化を多数進め、生物学・医学研究者へのシステムバイオロジー・モデル化技術の普及に貢献してきている。

### ③ 研究機関、大学、研究会などの動き

#### 【学会・研究会・講座】

- (1) **日本バイオインフォマティクス学会**では、システムバイオロジー研究会(松野、岡本、堀本 他)の世話人)を開催しており、システムバイオロジーの若手研究者の交流・研鑽の場を提供している。
- (2) **CBI学会(神沼他)**では、バイオインフォマティクス・医薬開発など数多くの研究会を毎月開く中で、早くからシステムバイオロジー関係のテーマは度々取り上げて来た。
- (3) **KAST(神奈川科学技術アカデミー)**では、理研の協力を得て2007年から「システムバイオロジー講座」を開設している(八尾企画、講師8名)。これは、企業や研究機関の幹部・リーダーにシステムバイオロジーのことを総合的に知ってそれぞれの場で研究施策・計画に役立ててもらうための3日間集中コースである。これまでに医薬・食品・化粧品その他の数十人の研究リーダーが受講し、いくつかでは内部的な動きを始められている。

### ④ 最近のトピックス

- (1) **次世代計算科学研究開発プログラム(茅 幸二)**の中に、**次世代生命体統合シミュレーション研究推進グループ(姫野龍太郎)**の下、次の6チームで2012年のスーパーコンピュータ稼働開始に向けてソフトウェアの開発が進められている。

1. 分子スケール(木寺 詔紀)
2. 細胞スケール(横田 秀夫)
3. 臓器全身スケール(高木 周)
4. 脳神経系(石井 信)
5. データ解析融合研究(宮野 悟)
6. 生命体基盤ソフトウェア開発・高度化(泰地 真弘人)

図2に示すような長期的な構想で計画が進み、研究が始まっている。その進展状況については、公開報告会が毎年行われている。

## チーム目標と共通目標(モデル化を目指す現象)

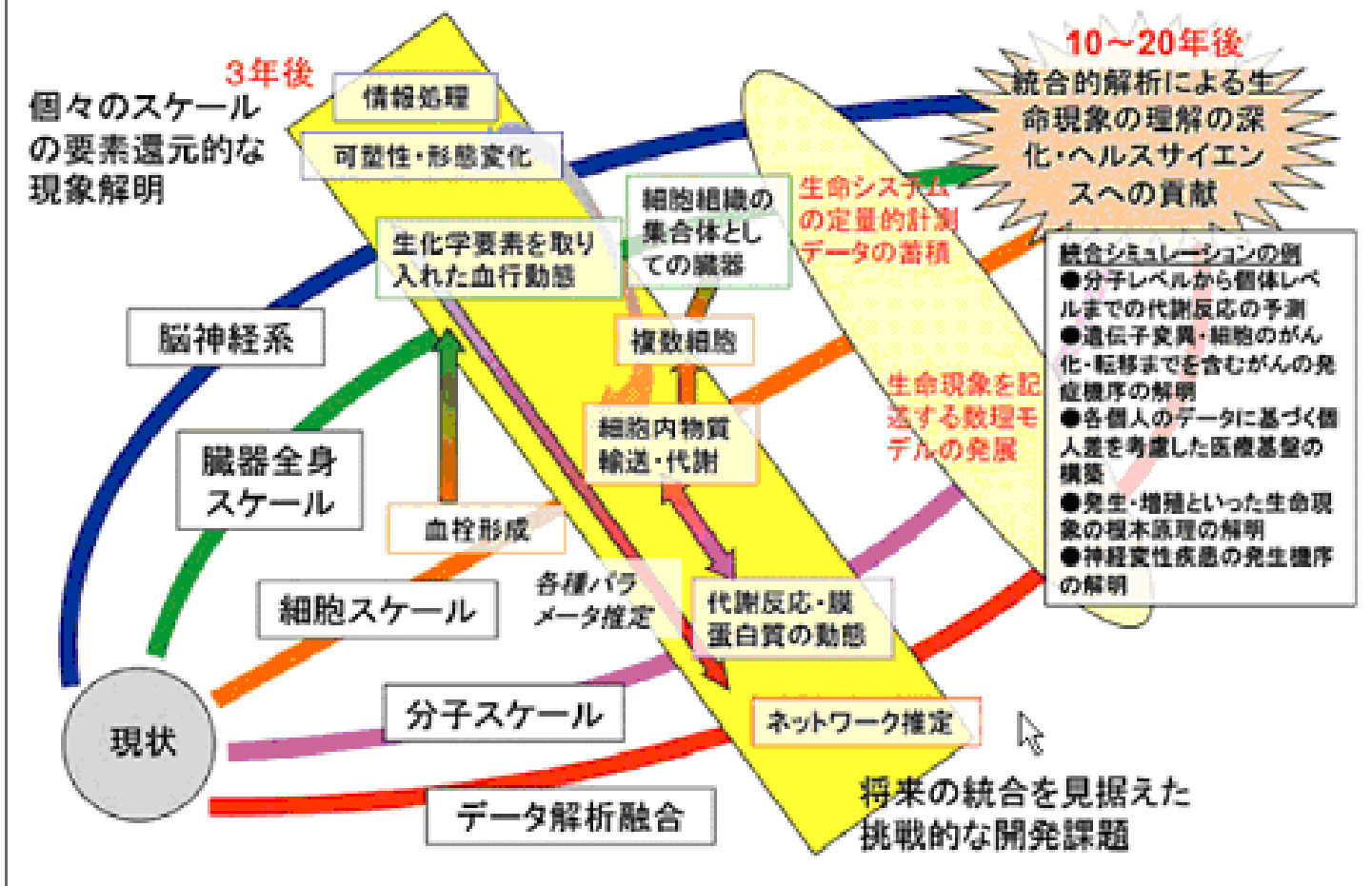


図2. 次世代スーパーコンピュータ  
生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発

(2) 近年の、先端研究拠点(COE-Center of Excellence)形成の認可内容の中に、システムバイオロジー関連のセンターが数多く認められるようになってきた。

たとえば、東京大学医学部宮園研究室を中心に、TGFβを中心とするシグナル伝達システムの解明を基に血管系細胞の機能調節とその異常を解析し、がんメカニズム解明と治療を目指した研究が始まった。また、慶應義塾大学医学部末松誠研究室は、2007年度に In vivo ヒト代謝システム生物学のCOE拠点に選ばれ、2009年度ERATOの研究領域「ガスバイオロジー」の推進を始めている。このような先端的研究拠点の形成と、さらにERATO及びCRESTの応募・採択テーマの内容を見ると、ここ数年にシステムバイオロジーのテーマが急増していることが伺える。その主なものを以下の表に示す。

2007年から始まったグローバルCOEプログラムの中には、下記のように多くのシステムバイオロジー拠点が選ばれている。

**表1-4-2. グローバルCOEプログラムのシステムバイオロジー拠点**

年	テーマ	研究者
2007	生体調節シグナルの統合的研究	群馬大学 小島至
	生体シグナルを基盤とする統合生物学	東京大学 宮下保司
	生命時空間ネットワーク進化	東京工業大学 濡木理、白髭克彦
	システム生命科学の展開:生命機能の設計	名古屋大学 近藤孝男
	高度生命機能システムノダイナミクス	大阪大学 柳田敏雄
2008	InVivoヒト代謝システム生物学	慶應義塾大学 末松誠
2008	Network Medicine創生	東北大学 岡芳知
	疾患のケミカルバイオロジー	東京大学 門脇孝
	ゲノム情報に基づく先端医療	東京大学 清木元治
	オルガネラネットワーク医学創成	大阪大学 米田悦啓
	次世代シグナル伝達医学	神戸大学 東健
2009	ゲノム情報ビッグバンから読み解く生命圏	東京大学 森下真一
	自然共生社会を拓くアジア保全生態学	九州大学 矢原徹一



また、世界トップレベル研究拠点プログラムWPIの次の2つのセンターは、更に大きな規模でのシステムバイオロジー研究を含んで展開されるであろう。

- (1) 大阪大学免疫学フロンティア研究センター(審良静男)
- (2) 京都大学物質細胞統合システム拠点(中辻憲夫)

更に、JSTのERATOおよびCRESTにおいてシステムバイオロジーのテーマが近年急増してきている。

表1-4-3. ERATOのシステムバイオロジー関連プロジェクト

年	テーマ	研究者
2009	末松ガスバイオロジープロジェクト 動的微小反応場	慶應義塾大学 末松誠 大阪大学 四方哲也
2008	生細胞分子化学 感染宿主応答ネットワーク	理化学研究所 神岡幹子 東京大学 川岡義裕
2007	統合細孔	京都大学 北川 進
2006	生命時空間情報	理化学研究所 宮脇敦史
2005	ヒト膜受容体構造 植物分化全能 複雑系生命 複雑数理モデル	京都大学 岩田 想 基礎生物学研究所 長谷部光泰 東京大学 金子邦彦 東京大学 合原一幸

CREST リスト省略

2011年 生命システム(動態)科学研究センター(柳田敏男) 神戸・大阪

## 終わりに

以上のように、システムバイオロジーは世界的にまた日本でも非常に活発に動いており、基礎生物学から応用へと広範な分野へ広がっている。この勢いは一時的なものではなく、今後の生物学・医学・植物学ほかすべての領域で必然のものとなって行くであろう。そこには、新しい計測技術及びコンピュータ・情報技術の進歩が大きく寄与するであろう。

今後の展開に当たって次の4点を特に留意しておく必要があると思われる。

### ① 対象システムの選定

「テーマ」の設定が最も大切である。重要かつ波及効果の大きいテーマの選定こそが成否の鍵である。明確な対象を定めないシステムバイオロジープロジェクト・センター・学科は、無駄であると言っても過言ではないであろう。テーマの設定が良ければ多くの分野から人を引きつけることが出来、研究そのものが活性化する。

### ② 異分野研究者・技術者の融合体制

システムバイオロジーを推進するには、生物学、医学研究者だけでなく、情報・物理・化学・計測・工学の専門家が必要であり、これら異分野の研究者・技術者が同じ屋根の下で研究を進めるのが最も望ましいことである。そこでは、多分野をわきまえた次世代のシステムバイオロジー研究者が自然に育っていく。このことは長期的にみて非常に重要である。

### ③ システムバイオロジーの研究基盤整備

システムバイオロジーを進めるに当たって大型の測定機器(シーケンサー、オミックス測定機器、MS他)やコンピュータが必要になることが多くある。これらの設備を個々の研究グループが揃えることは多くの場合難しいことである。この基盤整備は正に国の側で準備すべきことであろう。それらを駆使して画期的な研究をする提案がボトムアップでなされることが望ましい姿である。(スイスの例)

### ④ 人材の育成

新しい学科・カリキュラムが必要である。世界に先駆的な大学(Harvard、Princeton等)に出来たシステムバイオロジー学科には、良いカリキュラムが出来つつある。自らが目標・課題を設定し、それに向かって多角的なアプローチを自ら学び・切り拓いて行くことを誘導・助力する必要がある。そのような姿勢と能力をもつ人材の育成こそシステムバイオロジー発展に欠かせない。また上述のような融合研究体制の所に若い学生を送り込むことは、早期の人材育成にきわめて効果的である。

システムの理解－システムの予測－システムの設計  
合成バイオロジーへ

国際協調－例. がんシステムバイオロジーの国際協力  
ツールやデータベースの国際共同開発・標準化など

オープンサイエンスの時代



- (34) Hot News--NeuroChoice in SystemsX, Synthetic Systems Biology, Visualization in Biology 実験医学 2009年6月、2010年4月--
- (33) 「生命をはかる」研究会 国際動向レポート(がんシステムモデル、バイオエネルギー、イメージング) 未踏技術協会 2009年12月、2010年6月--
- (32) 「世界のバイオインフォマティクス・システムバイオロジーの脈動」第1回～第38回 日経BPオンライン誌 2004年7月～2010年9月--
- (31) システムバイオロジーの国際動向(3回連載)+1回(細胞システム) 東京理科大サイエンスフォーラム 2009年5、6、7月、2010年5月--
- (30) 「次世代シーケンサーは生命科学に新たな“革命”をもたらす」(林崎、八尾、五條堀) 科学 79, 231-244 (2009)
- (29) システムバイオロジー海外動向 (1)基礎研究、(2)医療応用、(3)その他応用 神奈川科学技術アカデミー講座 2009年10月--
- (28) 特集「システムバイオロジー第2ステージ展開」(八尾、北野、畠山、野間、田中、富田、斎藤、八尾) BIOINDUSTRY 25, 7-75 (2008)
- (27) “Systems Biology and Synthetic Biology in Japan” BIO Forum Europe p.13-15, Apr. 2008
- (26) 「システムバイオロジーの国際動向－微生物研究への応用」 CMC 微生物機能応用生産技術 2007年11月
- (25) 「システムバイオロジーの国際動向－医薬・医療分野への応用」 CBI 創薬方法論－総論 2007年7月
- (24) 「バイオインフォマティクスの国際動向」－プロジェクトデータベースについて－ BIO INDUSTRY 22, 81-85 (2005)
- (23) “Systems Biology in Japan” BIO Forum Europe p.21-23, Jan.2005
- (22) Synopsis “Bioinformatics and Systems Biology – towards Integrative Biology” IMIA Yearbook of Medical Informatics 2005
- (21) 「システムバイオロジーの動向と展望」 ケミカルエンジニアリング 50, 49-55 (2005)
- (20) 「ゲノムネットワークプロジェクトの国際情勢」 蛋白質核酸酵素 49, 2993-3000 (2004)
- (19) 「インドのバイオインフォマティクス事情」 蛋白質核酸酵素 49, 2160-2165 (2004)
- (18) 特集「システム生物学の最前線」(八尾、北野、石井、富田、上田、有田、小長谷、大浪、八尾) BIO INDUSTRY 21, 5-67 (2004)
- (17) 「バイオインフォマティクス・システム生物学の海外動向」 統合バイオロジーへの急展開 蛋白質核酸酵素 49, 171-174 (2004)
- (16) 「生命の戦略」解明シンポジウム(2003.5.23) 報告 科学 73,925-927 (2003)
- (15) 「ゲノム・遺伝子・タンパク質の情報解析から生命システム解析へ」 ペトロテック 26,451-457 (2003)
- (14) 「ゲノム時代の生命情報科学」 遺伝子・タンパク質から生命システム解析へ 化学工業 54,35-40 (2003)
- (13) ‘Bioinformatics for the Genomic Sciences and towards the Systems Biology’ Progress in Biophy. and Mol. Biol. 80, 23-42 (2002)
- (12) 「ゲノム情報解析からシステム生物学への展開動向」 蛋白質核酸酵素 47,1229-1235 (2002)
- (11) ‘Bioinformatics and Systems Biology in the Post-Genome Era’ CHI Symposium in Tokyo in February 2002
- (10) 「米国のバイオインフォマティクス近況」 蛋白質核酸酵素 46,1886-1892 (2001)
- (9) 特集「ポストゲノムにおけるバイオシミュレーション」(八尾、北野、金久、有田、富田、田中ほか) シミュレーション学会誌 20, 2-48 (2001)
- (8) 「ゲノム情報とバイオインフォマティクス」 ファルマシア 37,197-201 (2001)
- (7) 「日米欧バイオインフォマティクスの研究動向」 BIO INDUSTRY 18, 64-69 (2001)
- (6) 「理研ゲノム科学総合研究センターの紹介」 蛋白質核酸酵素 45,1229-1235 (2000)
- (5) 「ポストゲノム時代のバイオインフォマティクス－欧米の近況」 蛋白質核酸酵素45,1969-1977(2000)
- (4) 「ゲノム情報解析とバイオインフォマティクスの動向」 JCPE Journal 11,53-63 (1999)
- (3) 「欧米のゲノム解析センター、バイオインフォマティクス研究機関を回って－日本の展開についての提言」 科学, 69,436-439(1999)
- (2) 「ゲノム情報解析と蛋白質構造ゲノミクス」 蛋白質核酸酵素44,2005-2012(1999)
- (1) 「ゲノム情報解析と構造生物学の融合－日本の課題」 科学, 68, 119-121(1998)

- (30) 2010年 4月 米国東岸 研究・行政機関訪問(NIH, NSF, DOE, Harvard, MIT, Broad Inst, MGH)、BioIT 参加
- (29) 2009年10月 欧州 Bio IT 参加、研究・行政機関訪問 (英国 EBI, Sanger, BBSRC, スペイン GRC)
- (28) 2009年 8月 米国西岸 ICSB 参加、研究機関訪問 (UCSD, Burhnam, LBNL, EBI, Stanford ほか)
- (27) 2009年 3月 米国CSHL (システムバイオロジー／ネットワーク、計算細胞バイオロジー)参加
- (26) 2009年 2月 米国 Gordon Res.C(定量バイオ)参加、Baylor HGSC, VBI, Delaware, ANL, IBM, DEShaw, NSF 訪問・面談
- (25) 2008年11月 欧州ライフサイエンス情報基盤ELIXIR, 及び システム・合成バイオロジー(ロンドン、EC, ドイツ、スイス)
- (24) 2008年 8月 米国サンジェゴ(UCSD, JVVJ), q-Bio (定量バイオロジー)学会(サンタフェ)
- (23) 2008年 7月 米国NIH, NSF, DOE, プリンストン大学、高等研究所、カナダ国際学会(ISMB, ICAR植物)
- (22) 2007年10月 米国NIH (ENCODE), カナダ(ゲノム研究ファンダーズ会議、ゲノムセンター、ゲノムカナダ国際会議)
- (21) 2007年 7月 欧州バイオインフォマティクス、システムバイオロジー調査(イギリス、ベルギー、オーストリア)
- (20) 2007年 3月 米国ENCODE関連調査(ENCODE, ゲノム科学、ガン総合データベース(NIH, NCI, AGBT, UCSD, Stanford))
- (19) 2007年 2月 シンガポールSBSアドバイザリー会議出席、バイオインフォマティクス調査 (A\*STAR, NUS, NTU)
- (18) 2006年 8月 米国蛋白質科学会出席、Stanford, SRI, ENTELOS, PNNL, UCSD, TSRI訪問ーシステムバイオロジー調査
- (17) 2006年 7月 米国バイオメディカルコンピューティングセンター長会議出席 (at NIH)
- (16) 2006年 3月 欧州システムバイオロジー調査ーEBI/ENCODE, EU/FP-7, ドイツ HepatoSys プロジェクト
- (15) 2005年12月 米国ENCODE調査ーBroad Inst., Harvard, Yale, NIH訪問
- (14) 2005年 8月 米国Protein Society 学会参加、システムバイオロジーFOSBE参加、Princeton, Stanford, UCSD大学訪問
- (13) 2005年 3月 米国東岸 システムバイオロジー国際調査報告会出席、 NIH,NSF,DOEのBI・SB施策聴取(ワシントン) Harvard, MIT, Columbia, Cornell, MSKCC, GNS, Novartis 研究機関訪問ーBI・SB研究動向
- (12) 2004年10月 オランダーベルギー(EC)ーフランス(CNRSほか)ードイツ(システムバイオロジー国際会議、EMBLほか)
- (11) 2004年 7月 インド バンガロールバイオ2004 参加・講演、ネルー大学ほか訪問
- (10) 2004年 6月 中国北京 タンパク質結晶解析学会参加、バイオインフォマティクス関係調査ー北京大学、精華大学
- (9) 2004年 2月 インドのバイオインフォマティクス動向調査 4都市 20数機関訪問(プネ大, IIT, CCMB, IGIB, 企業, 行政)
- (8) 2003年 8月 米国東岸 研究機関訪問 (MSKCC, Columbia, Princeton, CSHL, Brandeis, MIT, Harvard, NIH/NIGMSほか)
- (7) 2003年 6月 オーストラリア ISMB(Intelligent Systems for Molecular Biology)参加、米国西岸研究機関訪問(UCSD, TSRI他)
- (6) 2003年 3月 メリーランド ENCODEプロジェクト会議参加, NIH/NCBI, NHGRI, NIGMS 訪問
- (5) 2002年10月 ベルリン---構造ゲノミクス国際会議 参加, ハイデルベルグほか-- 欧州計算生物学会 参加ほか  
欧州及び米国 8研究機関(EMBL, Cellzome, LION, Rutgers, NIH/ NCBI,NCIほか) 訪問
- (4) 2002年 5月 フィンランド OECDバイオ統計会議参加、米国産学共同体状況聴取 (S. Dahms教授)
- (3) 2002年 2月 米国西岸 分子シミュレーションシンポジウム参加(UCSF P. Kollman教授追悼シンポジウム)  
バイオインフォ・システムバイオ研究機関(Stanford, UCBK, ENTELOS他)、米国GTL計画聴取(J. Wooley教授)
- (2) 2001年 7月 デンマーク ISMB(Intelligent Systems for Molecular Biology) 学会参加、  
米国 米国Protein Society学会参加、英国サンガーセンター、ケンブリッジ大、オックスフォード大 訪問
- (1) 2001年 2月 米国 先端ゲノムシンポジウム(AGST)参加、ゲノムセンター(WashU, Celera, TIGR) 訪問、  
NIH (データベースセンター、総合医学研究所長)、システムバイオロジー研究機関 (ISB, UW, CALTECH)

日経BP/BTJ News (2004年7月～2010年9月～) 38回 (読者9万人以上)

## 「世界のバイオインフォマティクスの脈動」

八尾 徹

- |      |            |        |   |
|------|------------|--------|---|
| 第38回 | 2010/9/10  | 第1477号 | 「合成バイオロジーの新展開」「システムバイオロジーの近況」                   |
| 第37回 | 2010/ 1/15 |        | 「合成バイオロジーほか」                                    |
| 第36回 | 2009/ 7/23 |        | 「がんシステムバイオロジー」                                  |
| 第35回 | 2009/4/24  | 第1278号 | 「次世代シーケンサー」「バージニアバイオインフォマティクス研究所」「スパコン応用開発」     |
| 第34回 | 2009/ 1/23 | 第1240号 | 「欧州「ライフサイエンスデータベース」「システムバイオロジー／スイス、ドイツ、イギリス、EU」 |
| 第33回 | 2008/ 9/18 |        | 「オープンサイエンス」「植物システムバイオロジー」                       |
| 第32回 | 2008/ 6/19 |        | 「欧州ライフサイエンスデータベース」「オープンアノテーション」「人工酵素」           |
| 第31回 | 2008/ 3/18 |        | 「システムバイオロジーの新たな挑戦－日英ワークショップ」                    |
| 第30回 | 2007/12/14 | 第1075号 | 「ゲノム関連国際プロジェクト、ENCODE新展開ほか」                     |
| 第29回 | 2007/ 9/ 7 | 第1033号 | 「欧州のシステムバイオロジー研究、バイオデータベース活動」                   |
| 第28回 | 2007/ 6/ 8 | 第996号  | 「モデルENCODE」、「メゲノミクス」、「タンパク質機能アノテーション」           |
| 第27回 | 2007/ 3/ 9 | 第960号  | 「シンガポール」「プロジェクトデータベースに注目」など                     |
| 第26回 | 2006/12/15 | 第926号  | 「ENCODE の新たな動き、ゲノムシーケンシング、EU第7期計画」              |
| 第25回 | 2006/09/08 | 第884号  | 「メタゲノミクス、バイオメディカルコンピューティングセンター」                 |
| 第24回 | 2006/06/09 | 第846号  | 「2年を振り返って」 バイオインフォマティクス全般と今後の展望」                |
| 第23回 | 2006/05/09 |        | 「キーストーンシンポジウム－システムバイオロジー」                       |
| 第22回 | 2006/04/07 | 第820号  | 「ENCODEと欧州システムバイオロジープロジェクト」                     |
| 第21回 | 2006/03/03 | 第805号  | 「タンパク質の構造・機能解析とバイオインフォマティクス」                    |
| 第20回 | 2006/02/10 | 第796号  | 「バイオインフォマティクス力とバイオインフォマティクス特許」                  |
| 第19回 | 2006/01/13 | 第784号  | 「バイオインフォマティクス・システムバイオロジーのトピックス」                 |

- 第18回 2005/12/09 第771号 「システムバイオロジーの論文・事例発表が急増」
- 第17回 2005/11/11 第759号 「システムバイオロジー・統合ゲノミクスの学科・研究所の設立と人材育成」
- 第16回 2005/10/14 第747号 「システムバイオロジーと創製バイオロジー」－Synthetic Biology－
- 第15回 2005/09/09 第732号 「システムバイオロジーの発展と人材育成」  
－RNA新大陸発見のニュースも－
- 第14回 2005/08/05 第719号 「タンパク質学会シンポジウムとシステムバイオロジー」
- 第13回 2005/07/08 第707号 「遊び心のバイオインフォマティクス」  
各種のコンペティション・ジャンボリーが花ざかり
- 第12回 2005/06/10 第695号 「バイオインフォマティクスとスーパーコンピューティング」
- 第11回 2005/05/13 第683号 「欧米のバイオデータベースセンターの動きと日本」
- 第10回 2005/04/08 第669号 「システムバイオロジー国際調査報告会(3/11、ワシントン)」への  
参加報告と、その他のトピックス
- 第9回 2005/03/11 第657号 「米国NIHの創薬研究への傾斜とケミカルバイオロジー」
- 第8回 2005/02/10 No.645 「バイオデータベース近況とアノテーションカ的重要性」
- 第7回 2005/01/14 No.633 「システムバイオロジーの次の展開」
- 第6回 2004/12/10 No.621 「バイオデータベースの動向－特に注目プロジェクトデータベース」  
－米国システムバイオロジー調査団来日をめぐって－
- 第5回 2004/11/05 No.606 「システムバイオロジーの急速な展開－世界の動向(3)－欧州ほか」
- 第4回 2004/10/08 No.594 「システムバイオロジーの急速な展開－世界の動向(2)」
- 第3回 2004/09/10 No.582 「システムバイオロジーの急速な展開－世界の動向(1)」
- 第2回 2004年8/13 No.570 「ゲノムシーケンシングはまだまだ続く」
- 第1回 2004年7/9 No.565 「インドのバイオインフォマティクス事情」



(ゲノム、生命システム) **参考書** (抜粋)

2009年12月 八尾

2010年8月追加

- ゲノムを支配する者は誰かーベンターとヒトゲノム解読競争 ケヴィン・ディヴィーズ 日経新聞社 2001/7
- 遺伝子とゲノムの進化 五條堀孝共著 岩波書店 2005/11
- ゲノムサイエンス---ゲノム解読から生命システムの解明へ 榊佳之 講談社 2007/5
- The COMMON THREAD – Science, Politics, Ethics and the Human Genome  
John Sulston Guardian Aug. 2001
- ヒトゲノムを解読した男ークレイグ・ベンター自伝 クレイグ・ベンター 化学同人 2008/12
- ゲノムと聖書ー科学者、<神>について考える フランシス・コリンズ NTT出版 2008/10
- 生命の音楽ーゲノムを超えてーシステムズバイオロジーへの招待 デニス・ノーブル 新曜社 2009/6
- ジェネシス・マシンーバイオコンピューティングへの挑戦 マーティン・エイモス 日経BP社 2008/1
- 生命のセントラルドグマーRNAがおりなす分子生物学の中心教義 武村政春 講談社 2007/2
- 生物と無生物のあいだー生命とは何か? 福岡伸一 講談社 2007/5
- 動的平衡ー生命はなぜそこに宿るのか 福岡伸一 木楽社 2009/2
- 教科書ではわからない遺伝子のおもしろい話 林崎良英 実業之日本社 2009/4
- 次世代シーケンサーーは生命科学に新たな”革命”をもたらす 林崎、八尾、五條堀 科学(岩波) 2009/2
- Systems Biology and Synthetic Biology in Japan Toru YAO BioForumEuro 2008/5
- バイオインフォマティクスの世界の潮流 八尾 日経BPオンライン誌 2004/7ー2010/8 (第38回)
- 「生命とは? 物質か!」 和田昭允 オーム社 2008/11
- 「生命戦略解明」シンポジウム報告 和田、八尾 科学(岩波) 2003/9
- 「生命をはかる」研究会 和田、永山、嶋本、伏見、八尾他 2002/4(第1回)-2010/6(第30回)

ゲノム・遺伝子・タンパク質に関する入門書的なものを本棚から  
 抜き出して見ました。新書版的なものばかりですが、ご関心の  
 ある箇所だけを拾い読みください。(近所のお医者さんに) 2010年6月 八尾 徹

ヒト遺伝子のしくみ

人間の遺伝子

遺伝子とゲノム

生命のセントラルドグマ

子どもに答える 遺伝子 Q&A 100

教科書ではわからない遺伝子のおもしろいお話

分子生物学入門

タンパク質の生命科学

タンパク質の一生

生田 哲

榊佳之

松原謙一

武村正晴

美宅成樹

林崎良英

美宅成樹

池内俊彦

永田敏彦

日本実業出版社

岩波科学ライブラリー

岩波新書

講談社

講談社

実業之日本社

岩波新書

中公新書

岩波新書

## 2010年8月追加

アメリカ版**大学生物学の教科書** (MIT全学生用) D.Sadava 他著 講談社ブルーバックス

(1)細胞生物学 (2)分子遺伝学 (3)分子生物学 石崎・丸山訳

東京大学発**生命科学必修教科書** (学部生用)

浅島誠他著 羊土社

(1)生命科学 (2)理系総合のための生命科学 (3)文系のための生命科学

**DNAロボット**(生命のしかけで創る分子機械)

萩谷・西川

岩波科学ライブラリー

*Thanks*

**Everyone**

Anyone

*Respect*

**Everything**

Anything

*Enable*

I play tennis once a week (more than 30 years, 1500 times)

I do have strong curiosity in living systems.

-- Congratulations for Darwin's 200/150 !!

# 謝辞

## 理化学研究所ゲノム科学総合研究コンプレックス

和田特別顧問(前所長)、榊特任顧問(前センター長)  
林崎OSC領域長、横山SSBC領域長、豊田BASE部門長、  
篠崎植物科学研究センター長、泰地計算生命システム長、  
小長谷前グループ長、上田・岡田・大浪・横田氏ほか多数

## 産業技術総合研究所

BIRC 五條堀顧問、今西チームリーダーほか

CBRC 浅井センター長、秋山前センター長、堀本・藤渕氏ほか

科学技術振興機構研究開発戦略センター 江口前上席フェロー  
浅島上席フェロー、鈴木フェロー、野田前フェロー

慶応義塾大学 富田勝教授他、東京医科歯科大学 田中博教授他

三菱化学(株) 中村(振)氏他、ソニーCSL 北野氏、CBI研究会 神沼氏他

元蛋白工学研究所 中村(春)氏、西川氏はじめ多くの研究者・関係者

## 日本および世界の

ゲノム科学、タンパク質科学、バイオインフォマティクス及び  
システムバイオロジー、合成バイオロジーの研究者・関係者の皆様

# アクセス

質問 yao @ riken.jp

資料 理研サイネス 八尾レポート  
Google サーチ →ダウンロード

「理研サイネス 八尾レポート」 Google からアクセス Jan. 2011  
RIKEN SciNetS (Scientists Networking System) Mostly in Japanese  
Some in English

理研サイネス→パブリケーション→PDFファイル →Download  
理研サイネス八尾レポート →Download

現在 約70篇入っていますが、その中の代表的なものは、下記のものです。  
(重複もあります)(今後も、逐次入れて行きます)

- ・海外出張報告 10数編 (米欧ほか、2004年～2010年～)
- ・日経BPオンライン誌「世界のバイオインフォマティクスの潮流」40回 (2004-2010-)
- ・ゲノミクス・オミックス・生命システム解明と理研GSC (2010/10)
- ・ゲノム科学・システムバイオロジー・合成バイオロジーの近況 (2010/10)
- ・KAST講座「システムバイオロジー・合成バイオロジーの国際動向」(2009, 2010)
- ・JST-SPCレポート「システムバイオロジーの進展－国際動向と日本」(2010/11)
- ・近刊紹介「科学と宗教－ゲノムと聖書」フランシス・コリンズ著(2008年日本語訳)
- ・懇話会「ダーウイン、メンデル、ワトソン・クリック、そして今！」(2009/05)
- ・CBI研究会新春ワークショップ「ゲノム科学・システムバイオロジー」(2010/01)
- ・慶應義塾大SFC講義「バイオインフォマティクス・システムバイオロジー米国近況」(2010/5)
- ・東京理科大教養講座「システムバイオロジー」4回 (2009/06-08, 2010/06)
- ・Systems Biology and Synthetic Biology in Japan (2008/05)