

生物情報科学研究教育支援 (RNAi) 寄附講座  
(RNAi) Laboratory Supporting Undergraduate Program  
2 for Bioinformatics and Systems Biology

平成 18 年度報告書

2007 年 4 月

# 目次

	ページ
1. はじめに	3
2. 寄付講座の概要	4
2. 1 寄付講座の名称	
2. 2 設置年月日	
2. 3 設置期間	
2. 4 寄付者	
2. 5 寄付者の概要	
2. 6 寄付金額と寄付方法	
2. 7 担当教員及び職名	
3. 平成18年度会計報告	6
4. 寄付講座設立の経緯とその後の経過	7
4. 1 寄付講座設立の目的と経緯	
4. 2 寄付講座の内容	
4. 3 期待される成果	
5. 寄付講座の運営	9
5. 1 運営委員会の構成	
5. 2 運営委員会の開催日時と議事	
5. 3 運営委員会議事録	
6. 寄付講座教員	11
6. 1 寄付講座教員	
6. 2 寄付講座教員（助手相当）の第1回公募	
6. 3 寄付講座教員（助手相当）の第2回公募	
7. 生物情報科学科の現状	15
7. 1 研究・教育制度	
7. 2 人的資産確保	
7. 3 研究・教育環境整備	
8. 生物情報科学学部教育プログラム（UPBSB2）の現状	17
8. 1 生物情報科学学部教育プログラムの概要	
8. 2 専門教育の内容	
8. 3 教員構成	
8. 4 履修と修了証について	
8. 5 平成18年度全学科共通科目	
9. 研究活動	24
9. 1 研究内容	
9. 2 研究成果	

## 1. はじめに

東京大学における生物情報科学の教育研究に大きな役割を果たしてきた、文部科学省科学技術振興調整費による理学部における「生物情報科学学部教育特別プログラム」は、平成18年3月を持って終了した。この成功を受けて、新学科「生物情報科学科」が平成19年4月に設立されたが、3年生が新学科に進学するのは平成21年度である。両者間の時間的ギャップが埋められなければ、「生物情報科学学部教育特別プログラム」で築いてきた東京大学における生物情報科学の教育も研究も、そのレベルが大きく落ち込んでしまう。これを防ぐために、生物情報科学学部教育特別プログラムと同等のプログラムである

「生物情報科学学部教育プログラム」が学内措置として平成18年4月から開始された。本支援寄付講座の最大の目的は、新プログラムおよび新学科運営の最大のボトルネックである助手相当を中心とした教員不足を、できるだけ補おうというものである。従って、本支援講座では、ある特定のテーマの解決だけを目指す、多くの従来型の寄付講座の場合とは異なり、むしろ大学における教育の流動化に積極的に対応することに向けられるものである。

## 2. 寄付講座の概要

### 2. 1 寄付講座の名称

(和文) 生物情報科学研究教育支援 (RNAi) 寄附講座

(英文) (RNAi) Laboratory Supporting Undergraduate Program 2 for Bioinformatics and Systems Biology

### 2. 2 設置年月日

平成18年4月1日

### 2. 3 設置期間 (予定)

平成18年4月1日-平成23年3月31日 (5年間)

### 2. 4 寄付者

株式会社 RNAi (取締役会長、東京工業大学大学院特任教授 名取幸和)

株式会社アルファジェン社および株式会社 RNAi (平成19年度以降)

### 2. 5 平成18年度寄付者 (RNAi 社) の概要

(1) 設立年月日: 2004年2月27日

(2) 資本金: 1,097百万円 (2005年9月末現在)

(3) 売上げ: 13百万円 (2005年度中間期)

(4) 従業員数: 27名 (2005年9月現在: 役員・派遣社員・契約社員を含む)

(5) 事業の概略

RNAi (RNA interference) 技術を基盤とした研究支援サービス事業および核酸創薬事業。 研究支援サービス事業は2004年10月より製品販売を開始し、国内アカデミアには設計システムを無償で、研究材料 siRNA (short interfering RNA) を市価の数分の1の価格で提供。 核酸創薬事業は創薬ターゲットの絞込みに注力しており、2005年以降に本格的に立上げ予定。

### 2. 6 寄付金額と寄付方法

総額100,000,000円 現金で納付 (分割)

寄附時期

2005年11月	20,000,000円	(2006年分を前倒しで実施)
2007年2月	20,000,000円	
2008年2月	20,000,000円	
2009年2月	20,000,000円	
2010年2月	20,000,000円	

## 2.7 担当教員及び職名

生物情報科学科（仮称；平成19年度設置予定）担当の理学系研究科教授1名及び同助教授1名を、併任教授及び併任助教授とする。さらに、公募によって選出された寄付講座教員（助手相当）2名から構成される。

### 3. 平成18年度会計報告

収入	摘要	受入額
		(株) RNAi 社より寄付
支出	摘用	支出額
	賃金（寄付講座教員）	7,630,737
	派遣技術員賃金	10,920,100
	謝金（事務員）	22,200
	実験試薬等	871,219
	旅費	11,800
	電気・ガス料金	162,576
	支出計	19,618,632
残高		381,368

## 4. 寄付講座設立の経緯とその後の経過

### 4. 1 寄付講座設立の目的と経緯

東京大学における生物情報科学の教育研究に大きな役割を果たしてきた、文部科学省科学技術振興調整費による理学部での生物情報科学学部教育特別プログラム (UPBSB) は、平成18年3月を持って終了した。これに代わる新学科の設立は平成19年度に予定されているが、3年生が進学してくるのは平成21年度となる。従って、両者間には3年間の時間的ギャップが存在し、このままでは、東京大学において十分な実績を積み上げてきた生物情報科学の教育・研究も中断せざるを得ず、これまでの教育・研究効果が大きく損なわれてしまう。これを防ぐためには、生物情報科学学部教育特別プログラムと同等のプログラム (UPBSB 2) を新学科設立までのギャップ期間に継続させる必要がある。本支援寄付講座の最大の目的は、その際の最大のボトルネックである助手相当を中心とした教員不足を、できるだけ補おうというものである。また、学科設立時には、その体制が充実するまでの初期期間の学科における教育（主として実験・実習）をも支援する。従って、本支援講座の目的は、ある特定のテーマの解決だけを目指す、多くの従来型の寄付講座の場合とは異なり、急激に進歩しつつある大規模遺伝子解析・操作技術を中心とした生物情報科学教育の流動化に積極的に対応することに向けられている。また、このような理由から、新学科担当理学系研究科教員と客員教員が一体になった協力体制の構築が必須となる。

### 4. 2 寄付講座の内容

生物情報科学学部教育特別プログラムとほぼ同等の内容のプログラム (UPBSB 2) を平成18年4月以降新学科成立まで実施する。寄付講座客員教員は、夏期休暇中に行う生命科学系学生に対するコンピュータ科学実習と物理・情報系学生に対する生命科学実験を指導すると同時に、併任教授、助教授と生物情報科学に関する幅広い共同研究を行う。学科の成立後は、上記共同研究だけでなく学科所属の学生の実験の指導の一翼も担う。

### 4. 3 期待される成果

文部科学省科学技術振興調整費による理学部での生物情報科学学部教育特別プ

プログラムによる生物情報科学の教育及び研究ポテンシャルの低下を防ぎ、年間30-40名の理学部学生に、生物情報科学の実習・実験を行うチャンスを継続して与える。また、助手がいない併任教授、助教授を研究面でサポートすることで、東京大学における生物情報科学の研究を強力に推進する。本寄附講座設置により、本学が国内・国際的にも例を見ない生物情報科学の先駆的な教育・研究機関としての基盤を構築することが可能になる。



## 5. 寄付講座の運営

当寄付講座の運営方針は、寄付講座運営委員会での意思決定により決定される。

### 5. 1 運営委員会の構成

運営委員会は以下の委員5名とオブザーバー1名で構成される。

西郷 薫 東京大学大学院理学系研究科教授

山本 正幸 東京大学大学院理学系研究科教授

横山 茂之 東京大学大学院理学系研究科教授

黒田 真也 東京大学大学院理学系研究科教授

程 久美子 東京大学大学院理学系研究科助教授

高木 利久 (オブザーバー) 東京大学新領域創成科学研究科教授

### 5. 2 運営委員会の開催日時と議事

日時：平成18年3月15日午前10時より

場所：理学部3号館412号室

議事：1) 寄付講座の運営について。

2) 運営委員会の開催。

3) 報告書等の提出。

4) その他

### 5. 3 運営委員会議事録

#### 生物情報科学研究教育支援 (RNAi) 寄附講座運営委員会

日時：平成18年3月15日午前10時より

場所：理学部3号館412号室

出席者：西郷、山本、黒田、程、高木 (オブザーバー)

1) 寄付講座の運営について。

経費の使途について

生物情報科学学部教育プログラムに対する大学側からの支援費用が、どの程度つくのかにより、寄付講座の経費の使途が大きく異なる可能性が高いため、詳

細については、大学から補助される金額が決定してから、対応せざるを得ない。

#### 寄附講座の経費の可能な用途

使用可能な項目は、以下である。

(1) 人件費：寄付講座教員、事務員一すでに、寄付講座教員（助手相当）と派遣技術員を雇用する予定となっている。事務員については、当面は、西郷先生、高木先生の委任経理金で雇用する。それ以降は、委任経理金を集める努力などをし、できる限り、寄付講座の経費を使用しない方針とする。基本的には、大学から補助される経費を充てる。

(2) 消耗品（研究費を含む）一主として、研究用の消耗品として使用する。

(3) 旅費一寄付講座教員および兼任教員の旅費として使用できる。

(4) 光熱費一基本的には、大学から補助される経費で支払う。

(5) 備品

(6) 謝金

(7) その他

#### 助手相当の雇用

助手相当の雇用は、公募で決めることとする。

#### 2) 運営委員会の開催。

寄付講座運営委員会は、年1回開催することとする（次回は、来年3月頃）。協議しなければならない案件については、基本的にはメールで行なう。

#### 3) 報告書等の提出。

運営委員会議事録、会計報告書、成果報告書は年度末に作成する。

生化学務およびRNAi社へ提出する予定とする。

どのような報告書を作成し、どこへ提出すべきかについての詳細は、研究協力係と相談する。

#### 4) その他

現在の寄付講座の寄附は西郷先生宛となっているが、来年度以降、黒田先生または生化専攻長宛など、どのようにするのかを検討する。

## 6. 寄付講座教員

### 6. 1 寄付講座教員

#### 寄付講座兼任教員

東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻教授・黒田真也、同助教授・程久美子が兼務することが、学術運営委員会ならびに理学系研究科教授会で承認された（平成18年5月1日付）。

#### 寄付講座教員（助手相当）

第1回公募（6. 2）の結果、久保田浩行が寄付講座教員（助手相当）として平成18年4月1日に着任した。

第2回公募（6. 3）の結果、内藤雄樹が寄付講座教員（助手相当）として平成19年4月1日に着任した。

### 6. 2 寄付講座教員（助手相当）の第1回公募

#### 公募要項：

1. 公募人員：寄附講座教員（助手相当） 1名
2. 専門分野：システム生物学
3. 希望する人材：東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻に平成18年4月より5年間の予定で設置される生物情報科学研究教育支援寄附講座（RNAi 寄附講座）に所属し、生物情報科学科（仮称）教員の指導のもとで研究を行い、平成18年4月より新しく始まる予定の生物情報科学学部教育プログラムおよび、生物情報科学科（仮称）でのシステム生物学の教育・研究に積極的に参加することができる人。シグナル伝達の分野でマイクロアレーを用いたトランスクリプトームなど網羅的解析を含むシステム生物学の領域での研究実績があること。本採用予定教員は生物情報科学科（仮称）現状の教員数の関係で、かなりの長時間の学生実習実験指導も要求される。
4. 着任時期：平成18年4月

5. 募集人員：寄附講座教員（助手相当） 1名。
6. 任期：単年度契約、最大延長寄附講座継続期間（5年予定）
7. 提出書類：
  - i) 履歴書（学歴及び職歴）
  - ii) 業績目録（査読論文とそれ以外の総説等に分けて下さい。特に主要な論文（3編以内）には二重丸をつける。）
  - iii) 論文別刷（電子ファイルがあればハードコピーは不必要。電子ファイルがない場合はコピーを10部同封）
  - iv) 研究業績の概要（A4用紙1枚に要約）
  - v) 今後の研究計画及び抱負（A4用紙1枚に要約）
  - vi) 所見をうかがえる方（1名）の氏名及び連絡先
  - vii) 以上 i-vi の電子ファイル
8. 公募締め切り：平成17年2月1日（月）必着
9. 書類提出先：郵便番号113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻事務室

\*封書に「寄附講座教員応募書類在中」と朱書し、郵便の場合は書留でお願いします。なお、提出された書類は、原則として返却いたしません。

10. 問い合わせ先：

東京大学大学院理学系研究科

生物化学専攻 教授 横山茂之

Tel: 03-5841-4392 Fax: 03-5841-4400

E-mail: [yokoyama@biochem.s.u-tokyo.ac.jp](mailto:yokoyama@biochem.s.u-tokyo.ac.jp)

公募要項の掲載：

- 1) 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻ホームページ
- 2) Japan Research Career Information Network (JREC-IN) 研究者人材データベース

### 6. 3 寄付講座教員（助手相当）の第2回公募

公募要項：

1. 公募人員：寄附講座教員（助手相当） 1名
2. 専門分野：生物情報科学
3. 希望する人材：東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻に平成18年4月より5年間の予定で設置された生物情報科学研究教育支援寄附講座（RNAi 寄附講座）に所属し、生物情報科学科（仮称）教員の指導のもとで研究を行い、平成18年4月より始まっている生物情報科学学部教育プログラムおよび、平成19年4月設立予定の生物情報科学科（仮称）での生物情報科学の教育・研究に積極的に参加することができる人。ゲノムサイエンスの分野における生物情報科学的解析、特にRNA干渉法領域での研究実績があることが望ましい。本採用予定教員は生物情報科学科（仮称）現状の教員数の関係で、かなりの長時間の学生実習実験指導も要求される。
4. 着任時期：平成19年4月
5. 募集人員：寄附講座教員（助手相当） 1名。
6. 任期：単年度契約、最大延長寄附講座継続期間（4年予定）
7. 提出書類：
  - i) 履歴書（学歴及び職歴）
  - ii) 業績目録（査読論文とそれ以外の総説等に分けて下さい。特に主要な論文（3編以内）には二重丸をつける。）
  - iii) 論文別刷（電子ファイルがあればハードコピーは不必要。電子ファイルがない場合はコピーを10部同封）
  - iv) 研究業績の概要（A4用紙1枚に要約）
  - v) 今後の研究計画及び抱負（A4用紙1枚に要約）
  - vi) 所見をうかがえる方（1名）の氏名及び連絡先
  - vii) 以上 i-vi の電子ファイル
8. 公募締め切り：平成19年2月1日（木）必着
9. 書類提出先：郵便番号113-0033 東京都文京区本郷7-3-1  
東京大学大学院理学系研究科 生物化学専攻・生物情報科学事務室  
\*封書に「寄附講座教員応募書類在中」と朱書し、郵便の場合は書留でお願いします。なお、提出された書類は、原則として返却いたしません。
10. 問い合わせ先：  
東京大学大学院理学系研究科  
生物化学専攻 教授 黒田真也

Tel: 03-5841-4697 Fax: 03-5841-4698

E-mail: skuroda@bi.s.u-tokyo.ac.jp

公募要項の掲載：

3) 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻ホームページ

4) Japan Research Career Information Network (JREC-IN) 研究者人材データベース

## 7. 生物情報科学の現状

### 7. 1 研究・教育制度

生命科学と情報科学の学際融合領域に位置する生物情報科学は、ポストゲノム時代に対応した新しい研究領域であり、今後の生命科学の研究において、中核的な役割を果たすと期待されている。また、産官学界からの生物情報科学教育を受けた人材の需要も急速に増大している。生物情報科学は平成19年4月に設立されるが、生命科学とコンピュータ科学を融合させた学部教育としては我が国で初めてとなる。学科設立に先立ち、平成13年度より文部科学省、振興調整費、新興分野人材養成「生物情報科学学部教育特別プログラム」により、理学部において、先行的に生物情報科学の学部教育を開始し、多数の博士研究員を養成し、合わせて生物情報科学の研究も推進してきた。学部教育にあたっては、振興調整費による特任教員を中心として、理学系研究科・生物化学専攻、情報理工学系研究科・コンピュータ科学専攻、新領域創成科学研究科・情報生命科学専攻、医科学研究所などの教員の協力を仰ぎ、大学院生も含む東京大学の全学生と一部社会人を対象とした教育を行い、3年間で合計50名程度のカリキュラム修了者を輩出した。またこのプログラムでは、博士研究員、特任教員、および既存専攻の協力教員が、従来の枠を超えて積極的に共同研究の輪を広げ、コンピュータ科学としてのバイオインフォマティクスと実験科学としての生命科学とのより幅広い融合にも努力した結果、従来の研究領域の枠を超えた研究実績をだすことができた。プログラムは平成17年度に終了したが、平成18年度からは学内措置として、新プログラムを立ち上げ、RNAi 寄付講座の支援も受け、継続的に生物情報科学教育を行い、平成18年度には21名のカリキュラム修了者を輩出した。これまでの実績を基盤に、より体系的な教育プログラムを編成し、理学系全体あるいは他部局との連携も諮りながら、それらを適切に反映した教育体制の構築に取り組み、学部学生の教育レベルの向上や、それらの環境や学生の経済的基盤の整備を行う。生物情報科学研究・教育において世界的なリーダーシップをとれる人材、および産業界を先導する自主性の高い若手人材を養成・輩出することを目指している。

### 7. 2 人的資産確保

理学部内におけるメジャー・マイナー教育を視野に入れた、世界最高水準の研究・教育を推進するための教職員の人員確保と教員教育を行う。また、優れた資質をもつ学部学生を確保するために、広報活動（ホームページ、ガイダンス、マスメディアを介した情報発信、等）、経済的基盤の確保を積極的に行い、学生にとって魅力ある生物情報科学科の構築に努める。

### 7. 3 研究・教育環境整備

研究・教育インフラの整備については、まず、平成19年度入学の学生が平成21年度に3年生で進学してくるまでに、学部教育に不可欠な教育環境整備を行うことが必至となっている。生物情報科学科では、通常の講義に加えて、生命科学実習と情報科学実習を行うための整備が必要である。そのためのスペースと設備備品の導入、それらを維持管理する物的、人的サポートが不可欠である。さらに、学科設立後も、情報発信や競争的資金の獲得を含めた鋭意継続的な努力を行い、より良い研究・教育環境の構築を目指す。



## 8. 生物情報科学学部教育プログラム (UPBSB2) の現状

### 8. 1 生物情報科学学部教育プログラムの概要

近年のバイオインフォマティクスの人材養成を求める声に応えるものとして、東京大学理学部において、平成13年10月から平成18年3月まで、文部科学省科学技術振興調整費（新興分野人材養成）により生物情報科学学部教育特別プログラム（UPBSB=Undergraduate Program for Bioinformatics and Systems Biology）が実施された。このプログラムでは、3年生相当科目は夏休みを利用して行なわれ、4年生相当科目は、平日6限と土曜日を利用して行なわれた。それにも関わらず、実質4年間で通常の学科なみの約50名の修了生が卒業し、生物情報科学が極めて魅力的で需要度が高い学問領域であることがわかった。このような成果を反映し、平成19年度からは生物情報科学科が理学部の正式な学科として誕生する。生物情報科学学部教育プログラムは、生物情報科学学部教育特別プログラムの名称を若干変更して（特別を削除した）、生物情報科学学部教育プログラム (UBPSB2) として、平成18年度から新たに設置されたプログラムであり、新学科に3年生が進学するまでの3年間実施される。平成18年度には21名の修了者を輩出した。生物情報科学科の専任教員（理学系研究科生物化学専攻2名、新領域創成科学研究科情報生命科学専攻1名、情報理工学系研究科コンピュータ科学専攻助手1名（平成19年度から））と、新領域創成科学研究科情報生命科学専攻の現教員（7名）を中心とし、さらに理学系研究科生物化学専攻および情報理工学系研究科の教員から成る組織である。

### 8. 2 専門教育の内容

講義科目は、生命科学、情報科学、そしてバイオインフォマティクス・システム生物学の3本立てで構成されている。UPBSB2教員に加え、学内外の第一線で活躍されている講師の協力により実施されている。3年相当科目である講義7科目と情報科学実験1科目、そして4年相当科目の講義9科目があり、全て正式に単位として認められる理学部全学科共通科目であり、試験により成績がつけられる。理学部のみならず東京大学の全学生、さらには社会人にも門戸を開いており、履修届を提出することにより受講できる仕組みとなっている。

### 8. 3 教員構成

理学系研究科生物化学専攻生物情報科学学部教育プログラム

黒田 真也 教授

程 久美子 助教授

情報理工学系研究科コンピュータ科学専攻

田中 文昭 助手（平成19年4月より）

新領域創成科学研究科情報生命科学専攻

高木 利久 教授

森下 真一 教授

伊藤 隆司 教授

浅井 潔 教授

服部 正平 教授（平成18年7月より）

有田 正規 助教授

中谷 明弘 助教授

理学系研究科生物化学専攻

横山 茂之 教授

榎森 康文 助教授

### 8. 4 履修と修了証について

本プログラムは、学部3年相当科目と学部4年相当科目からなり、学部3年相当科目のうち13単位と実験1科目2単位を学修し、学部4年相当科目のうち生命システムⅠとⅡを除く10単位を学修しなければならない。

また、本プログラム規則に定める単位数を学修した者には、理学部長より修了証が授与される。なお、修了証の授与に際しては、本プログラムの科目の単位を理学部の他の開講科目の単位によって代替することができる。

### 8. 5 平成18年度全学科共通科目

#### 3年相当科目

・配列情報解析学： DNA・RNA の塩基配列、アミノ酸配列の情報解析法を解説する。配列アラインメント、データベースの相同性検索、遺伝子発見、アミノ酸配列上の機能モチーフやシグナルの探索などを取り扱う。

(集中講義、7/31~8/4、1限~3限(8:30~14:30)、理3-412)

・数理統計学： ゲノム・遺伝子関連研究および臨床・疫学研究で用いられる統計手法を概観し、論文を理解するために必要な数理的基礎と解析技法を講義する。またヒトゲノム解析の最先端のトピックも講義する。主な項目:確率変数と確率分布、標本分布の概念、推定と検定、モデルの当てはめと尤度、ベイズ統計、多群の比較、回帰と相関、回帰モデルの拡張、多変量解析、ヒトゲノム解析

(集中講義、8/28~8/29、1限~3限(8:30~14:30)、8/30、1限(8:30~10:00)、理3-412)

・生体分子遺伝子情報学： 本講義は、生命科学の基礎的な講義として、主に生命系学生以外を対象として行う。遺伝子の構造と複製、遺伝子発現とその制御、シグナル伝達、細胞周期と細胞分裂、細胞構造などについて、「リン酸化・脱リン酸化」、「タンパク質間相互作用」といった細胞内情報の基本的要素から解説する。また、よりマクロな生命現象、たとえば、細胞死、細胞増殖と形質転換(癌化)、外部感覚系(五感)などの現象と上記の基本的要素との関連づけを行い、分子動態から生命現象に至る道筋を学ぶことをめざしている。

(集中講義、8/7~8/11、1限~3限(8:30~14:30)、理3-412)

・オーミックス論： ゲノムサイエンスの最大の特徴は網羅的・組織的解析にあり、〇〇ームを解析することから「オーミックス」とも呼ばれる。本講義では、ゲノムの配列決定とアノテーションというゲノミクスの基礎から、比較ゲノム解析やメタゲノム解析、更にトランスクリプトーム、プロテオーム、フェノームなどを扱う機能ゲノミクスまで、様々な「オーミックス」を紹介する。

(集中講義、8/14~8/18、1限~3限(8:30~14:30)、理3-412)

・生物情報ソフトウェア論： 基本的なデータ構造とアルゴリズムを解説後に、大規模 DNA 配列データの高速処理法、サフィックスアレー、シードアライメント、ゲノムアセンブリ、プライマ・DNA チップ・siRNA 配列設計、オフターゲット検索などを取り扱う。本講義の内容は生物情報科学実験 I の演習課題となるため、同実験もあわせて履修し生物情報ソフトウェアを作成することが

望ましい。

(集中講義、7/24～7/28、1限～3限(8:30～14:30)、理3-412)

・生物構造科学： 構造ゲノム科学の基礎となる生体高分子の構造解析法、および構造生物学について解説する。具体的には、タンパク質・核酸の高次構造、X線結晶及びNMRによる生体高分子構造解析の基礎、分光測定、熱力学、高分子溶液論及び反応速度論を学び、生体高分子の構造と機能が関与する生物学的機能について述べる。理論計算法においては、アミノ酸配列アラインメント、構造アラインメント、二次構造予測及び立体構造予測、構造分類、構造データベースなどを取り扱う。更に、ポストゲノム科学の時代のニーズに合わせたハイスループット構造解析についても言及し、構造解析の結果がどのような生物現象を明らかにしてきたか、といった構造生物学についても解説する。

(集中講義、9/4～9/8、1限～3限(8:30～14:30)、理3-412)

・システム生物学： 生物情報科学の立場から、生命現象をモジュール化した形で表現し、生命をシステムとみなして解析する手法を紹介する。システム生物学は非常に広い語義を持つ言葉だが、代表例として実験で得られた遺伝子の発現パターンを用いた転写制御ネットワークの機械学習、代謝など生体内のネットワークをデータベース化する技法、シグナル伝達経路の計算機シミュレーションを用いた非線形応答の解析方法などについて講義を行なう。

(集中講義、8/21～8/25、1～3限(8:30～14:30)、理3-412)

・情報科学実験 I： 本実験では以下の4つの課題に取り組む。

- (1) 大規模 DNA 配列決定の仕組みを理解するためのプログラム製作
- (2) ペプチド断片から本来のタンパク質を同定するデータベース検索プログラムの作成
- (3) 遺伝子発現量を解析する機械学習プログラム(クラスタリング, クラス分類)の作成
- (4) 生化学反応に基づいたシミュレーションモデルの作成

(7/24～9/8(詳細はHPに掲載)、4限～(14:45～)、理3-412(予定))

#### 4年相当科目

・生命システム I： ゲノムを規定している言語、生命システムに内在している言語的構造、生命科学研究者が知識を記述する自然言語、生命システムをシミュレートするための計機言語の4つの言語に着目し、生命システムを「読み解く」ことを目指す研究について講義を行なう。COE 特別講義。  
(4/6 開講、毎週木曜日 3 限～4 限(13:00～16:15)、理 3-412)

・生命システム II： ゲノムに関連した言語にとどまらず、生命システムおよび言語に関連する学問・技術について、その背景も含めて幅広い立場から講義を行なう。COE 特別講義。  
(10/5 開講、毎週木曜日 3 限～4 限(13:00～16:15)、理 3-412)

・ゲノム進化学： この講義では、近年のゲノム研究の進展を植物を中心に解説する。共生という形で細胞内に入り込んだ葉緑体は、宿主細胞と協調して進化してきたと考えられる。葉緑体は自己のゲノム情報の多くを宿主細胞のゲノムに担わせており、両者の遺伝子が同期して発現する制御機構があると考えられている。このような遺伝子発現や形態形成の制御について進化の観点から解説する。  
(4/15(土)、1 限～4 限(8:30～16:15)、4/22(土)、1 限～3 限(8:30～14:30)、理 3-412)

・比較ゲノム学： 比較ゲノム学は、同一種、近縁種、遠縁種の個体や集団を対象にゲノムの構造や機能情報の比較を行い、さまざまな視点から生命システムの包括的な理解を目指す。そのためには、ゲノム情報に関する実験データを取得するためのベンチワーク手法に加え、データの解析と解釈の理論的背景となる統計理論と分子進化理論を十分に理解する必要がある。まず、生物種には多量の遺伝的変異が維持されていることを認識する必要がある。維持されている遺伝的変異量を DNA 配列情報から推定する統計法、推定された統計量から何がいえるのかについて解説する。また、比較ゲノム学で用いられる様々な解析法(相同性検索、多重整列、系統樹作成、同義非同義置換速度などの進化速度の推定など)を、進化の諸相について論じつつ説明する。以上の理論的背景をもとに、最新の比較ゲノム研究の成果を論じて講義の締めくくりとする。  
(4/8(土)、2 限～5 限(10:15～18:00)、6/10(土)、2 限～4 限(10:15～16:15)、

理 3-412)

・高速分子シミュレーション： 生命科学の発展により、生命システムの全体的理解が視野に入りつつある。複雑な多体非線形系である生命の理解には、計算機によるシミュレーションが重要なツールとなるであろう。本講義では分子シミュレーション・ネットワークシミュレーションによる生体分子間の相互作用を解明の手法について解説し、高性能計算による将来の可能性について論ずる。

(10/18～11/29、毎週水曜日 6 限(18:30～20:00)、理 3-412)

・蛋白質 3 次元構造予測： 蛋白質 3 次構造予測に関する統計解析や物理化学的手法の基礎的理解と実践レベルの予測プロトコルの習得を目的とする。講義は、蛋白質 3 次構造予測の背景、比較モデリング、構造認識法、鋳型を利用しないモデリング法など代表的な方法論の概説と関連する基礎解析の紹介を中心とした内容とする。また、講義の後半では、予測手順の実際と問題点、応用事例も紹介する。

(10/7(土)、1 限～3 限(8:30～14:30)、10/14(土)、1 限～4 限(8:30～16:15)、理 3-412)

・バイオデータマイニング： 発現量クラスタリング、QTL 解析、遺伝子機能予測のための機械学習手法の原理(サポートベクターマシン、Boosting、決定木、近接点法)、バイオイメージングと網羅的表現型解析(フェノーム解析)等の最先端の話題を講義する。プログラム提供による演習も一部おこなう。

(4/6 開講、毎週木曜日 6 限(18:30～20:00)、理 3-412)

・生命情報表現： 生命研究を効率的に進めるためには、ゲノム配列などの実験データだけでなく、パスウェイ、表現型などの知識をデータベース化することが欠かせない。本講義では、データベースの開発動向と、その基盤技術である、データベース基礎論、オントロジー(生物機能の表現法)、パスウェイの表現法とシミュレーション、文献からの知識抽出について学習する。

(5/13、20、6/3(土)、1 限～4 限(8:30～16:15)、5/27(土)、2 限～4 限(10:15～16:15)、理 3-412)

・数理生物学： 神経系の数理モデルを種々の立場から論ずる。ホジキン・ハクスレイ方程式、ニューラルネットワークモデルから出発して、ネットワークのダイナミクス、カオス、フラクタル、複雑系、さらには生理学的妥当性などの話題にもふれる。

(6/17、24、7/1(土)、1限～4限(8:30～16:15)、7/8(土)、1限～3限(8:30～14:30)、理 3-412)

## 9. 研究活動

### 9. 1 研究内容

#### 9. 1. 1 シグナル伝達機構の情報コーディング

増殖や分化といった生命現象は細胞内分子ネットワークであるシグナル伝達機構により制御されているが、その種類は入力刺激や細胞の応答に比べると少なく限られている。シグナル伝達機構の本質は、多彩な入出力を限られた種類の細胞内分子にコードすることにある。このコーディングには、入力の違いを活性化する分子の組み合わせにコードする以外にも分子活性の時間波形に情報をコードする時間情報コーディングがある。本研究では、情報コーディングの観点から、同じ刺激であっても時間波形に依存して異なる応答を示す生命現象である細胞運命決定とインスリン作用にフォーカスして、実験と微分方程式モデルを組み合わせることで時間情報コーディングのメカニズムを解明する。また、細胞種に依存して各分子の発現量が異なるため、これらの刺激に対する応答は細胞種によっても異なる。その仕組みを各細胞種での発現量や応答の観測と統計的モデルを用いて明らかにする。これらのモデルを縮約してシグナル伝達の情報コーディングの基本原理を抽出する。

#### ERK 経路のデコード

PC12 細胞において NGF, EGF 刺激のステップ、ランプ、インパルス刺激を加えて ERK の一過性と持続性の波形を安定に作成できる条件を検討する。さらに、それらの刺激を用いて、一過性と持続性の ERK の活性化に特異的に応答する遺伝子群をマイクロアレイを用いて同定する。その前段階として NGF のステップ、ランプ、インパルス刺激による分化誘導を神経突起の長さを指標として検討した。その結果、ERK の一過性と持続性の活性化を誘導する NGF のステップの方が、ERK の持続性の活性化のみを誘導するランプ刺激より神経突起の長さを効率よく誘導できることを見出した。また ERK の一過性の活性化のみを誘導する NGF のインパルス刺激では神経突起の伸びは観察されなかった。したがって、神経突起の効率よい進展には ERK の一過性と持続性の活性化の両方が相乗的な効果をもたらしていることが示唆された。また、以下の ERK 経路の統計モデル構築で用



いる一細胞レベルの多重免疫染色による時系列データを高速かつ大量に取得する手法の開発を試みた。具体的にはまずは、ERK のリン酸化などを指標に免疫染色の時間波形平均が western blot の結果と整合性の取れる条件の設定に成功した。これにより 4 分間隔で ERK のリン酸化を自動的に計測することに成功した。

### ERK 経路の統計モデル構築

AR モデルなどの時系列データの統計的モデルについてモデル化の方法を検討し、アルゴリズムの開発を開始した。まずは ERK のエンコード微分方程式モデルの時系列データから AR モデルを作成する手法を開発中である。

### インスリン作用の時系列データ取得

培養肝細胞を用いて、モデル構築のための各シグナル伝達経路や遺伝子発現の時系列データや発現量データ取得を開始する。まずはインスリンのステップ刺激に対して、PDK1/PI3 kinase 経路などのシグナル伝達経路や、その下流の代謝関連遺伝子発現の時系列データを取得した。その結果、糖代謝関連遺伝子群と脂質代謝遺伝子群のうち一部は、同じインスリン刺激でも異なる時間波形を示すことが観測された。また、将来的には肝臓での応答を検証するが、その前段階として一次培養系肝細胞や Fao 細胞などの複数の細胞を用いてシグナル分子や遺伝子発現が共通の時間応答を示すかどうか検討中である。

## 9. 1. 2 RNA interference を用いた網羅的遺伝子機能解析

ヒトをはじめとする様々な哺乳類ゲノムプロジェクトの進行により哺乳類の遺伝情報を担うおおよその遺伝子が特定され、ゲノム研究は、その構造解析から機能解析に焦点が移ってきたと言える。

RNA interference (siRNA) は、ある遺伝子の特定領域と相同な 2 本鎖 RNA (double-stranded RNA, dsRNA) が、転写された mRNA の相同部分を切断するという現象であり、1998 年に線虫で始めて報告された。哺乳類細胞では、約 30 塩基対以上の長い dsRNA が細胞内へ入ると、ウイルスに対する生体防御機構であるインターフェロン応答が誘導され、細胞が死んでしまうため、長い dsRNA を利用することはむずかしい。しかし、2001 年に、長い dsRNA は Dicer という RNase

III 酵素によって、3'が2塩基突出した短い2本鎖 RNA(short interfering RNA, siRNA)に切断されることが示された。そして、化学的に人工合成した21~23塩基対の短い siRNA によっても、インターフェロン応答を起こさずに、RNAi が誘導できることが示された。哺乳類細胞で RNAi 実験を行う場合、このような化学合成した siRNA または siRNA 発現ベクターを細胞へトランスフェクションすることによって、RNAi を誘導する方法が用いられる。RNAi 法は簡便で、短時間で目的遺伝子の機能を抑制できる。しかも、塩基配列は最低19塩基対わかっているだけでよいから、ポストゲノムシーケンス時代に適した有用な遺伝子機能解析法として注目されている。

本研究では、RNAi による遺伝子抑制機構の解明と、RNAi による遺伝子機能解明のための基盤的技術の確立と、それを用いた網羅的スクリーニングを行っている。

#### RNAi 効果の高い siRNA 配列の選択法

我々は、ホタルルシフェラーゼ遺伝子、哺乳類内在性遺伝子に対する RNAi 実験、および個体における RNAi や DNA ベクター型 RNAi などの種々の RNAi 実験を行い、効く siRNA の配列は、以下の4つの条件をすべて満たすものであると結論した。

- (1)ガイド鎖の5'末端が A または U である。
- (2)パッセンジャー鎖の5'末端が G または C である。
- (3)アンチセンス鎖の5'領域に A または U が多い。
- (4)長い GC の連続配列がない。

このような siRNA は、なぜ RNAi 効果が高いのであろうか。RNAi の実行過程において、siRNA は RNA-induced complex (RISC)に取り込まれた後に、2本鎖から1本鎖への *unwinding* が起こると考えられている。2本鎖 DNA または RNA の A または U が多い領域は、G または C が多い領域に比べ不安定であり、1本鎖へほどけやすい。効く siRNA のガイド鎖の5'領域に A または U が多いということは、RNAi の実行過程において、ガイド鎖の5'側から1本鎖へほどけることによって、RNAi が起こりやすいということを示唆しているかもしれない。さらに、特にガイド鎖およびパッセンジャー鎖の5'末端の1塩基が重要であるということから、1本鎖への *unwinding* 以外の別の機構も関与しているのかもしれない。

さらに、RNAi 実験を行う時には、*off-target* 効果という、標的としない遺伝子

をも抑制してしまうという、いわば副作用とも言える効果を考慮する必要がある。Off-Target 効果は、siRNA が標的とする遺伝子と配列上、完全に一致した場合、または完全に一致しなくても非常に似ている場合に誘導される。我々は、上述の効く配列の条件を満たし、少なくとも非標的遺伝子とは最低 2 塩基以上のミスマッチのある siRNA 配列を高速で予測できるウェブサイト (siDirect) も構築し、公開している。更に、予測された siRNA 配列が、標的配列を実際には破壊することを実験的に検証するシステムも構築できた。

#### 長い 2 本鎖 RNA は Dicer によって、21bp または 22bp に切断される

RNaseIII 酵素の 1 種である Dicer は、RNA 実行過程において、少なくとも長い 2 本鎖 RNA を切断して siRNA を作ることがわかっている。我々は、Dicer による 2 本鎖 RNA の切断パターンを *in vitro* で解析する実験を行なった。その結果、長い 2 本鎖 RNA は、Dicer によって、第一段階では、21, 22, または 23bp の siRNA に切断され、最終的には 21 または 22bp の siRNA に切断されることがわかった。我々は、21bp の siRNA に関しては、RNAi 効果の高い siRNA の配列規則性を提唱していたが、この結果を踏まえて、22bp の siRNA における効く配列規則性の検討を行い、以下の条件を満たす 22bp siRNA は、非常に高い確率で有効であることが明らかとなった。

- (1) ガイド鎖の 5' 末端が A または U である。
- (2) パッセンジャー鎖の 5' 末端が G または C であり、その隣の塩基も G または C である。
- (3) アンチセンス鎖の 5' 領域から 7 塩基のうち 4 塩基以上は A または U である。
- (4) 長い GC の連続配列がない。

DNA ベクターで siRNA を発現させる時には、stem-loop 型の一次転写産物は、Dicer によって siRNA となる。この時にも 21bp のみではなく 22bp siRNA も出来ると考えられるため、本研究による結果を取り込むことによって、より完成度の高い siRNA 発現ライブラリの構築が可能となった。

#### 2 種の siRNA を直列に繋いだ 2 本鎖 RNA による RNAi

Off-target 効果は、複数の siRNA を同時に使用することによって、最小限とすることが可能と考えられる。すなわち、標的遺伝子の異なる部位に対する 2 種以上の siRNA を同時に使用した場合、それぞれ siRNA の off-target となる非標的遺

伝子が異なっていれば、off-target 効果は最少となり、標的遺伝子を効率よく抑制することが可能である。そこで、2種の siRNA を直列に繋いだ 43bp 程度の長い 2 本鎖 RNA による RNAi 効果を検討した。Dicer による in vitro での 2 本鎖 RNA の分解は、まず末端部分を認識して、末端部分から 21 または 22bp の部位を切断する。ショウジョウバエ細胞およびチャイニーズハムスター細胞などでは、2 本鎖 RNA の末端から in frame で有効な siRNA 配列が存在していると、長い 2 本鎖 RNA でも効率よく RNAi が誘導できることがわかった。out of frame の場合には RNAi は誘導できなかったことから、細胞内でも、Dicer による切断は末端部分を認識して起こることがわかり、in frame の長い 2 本鎖 RNA を用いることによって、ダブルノックダウンができることがわかった。

#### siRNA ライブラリの構築とスクリーニング

ヒト全遺伝子数は、およそ 22,000 程度であることが、ヒトゲノムプロジェクトの結果、明らかにされてきた。文部科学省ゲノムネットワークプロジェクトの一環として、平成 18 年度までに、これらのおよそ 70% に相当する約 15,000 遺伝子に対する siRNA ライブラリを構築した。これらの標的遺伝子は Gene Ontology によって分類し、転写因子、タンパク質リン酸化酵素など優先度の高いものから順次 siRNA 発現クローンを作製していった。構築した全てのコンストラクトの塩基配列はシーケンスによって間違いがないことを確認した。作製したコンストラクトは、1) そのままプラスミドとしてトランスフェクションして使用することもできるし、2) レトロウイルスとして使用することもできる。レトロウイルスとして使用する場合には、作製コンストラクトをパッケージング細胞（レトロウイルス産生細胞）にトランスフェクションして培養上清に産生されるレトロウイルスを目的の細胞に感染させればよい。

さらに近年、ES 細胞や神経細胞にも適用可能なレンチウイルス型ベクターの改良が進み、良好な RNAi 効果が得られることが明らかになってきた。そこでレトロウイルス型に加えてレンチウイルス型コンストラクトの作製を行ない約 2,300 遺伝子（主に転写関連遺伝子）に対するコンストラクトを完成した。また、約 2,400 遺伝子（主に転写関連遺伝子、ミトコンドリア関連遺伝子）に対する RNA polymerase II promoter 型のコンストラクトも完成した。約 1,300 遺伝子についてはヒト/マウス共通配列を用いている。

ヒト、マウスの転写因子、アポトーシス関連遺伝子、ミトコンドリア遺伝子、

核酸結合遺伝子などのライブラリを利用して、マウス Embryonic stem (ES)細胞、ヒト HeLa 細胞での遺伝子機能を調べた。その結果、調べた転写制御因子の約半分が ES 細胞の分化あるいは形態の決定に関わっていること、多数のミトコンドリア遺伝子がアポトーシスの誘発に関わっていること、さらに多数の遺伝子が RNAi 効果に影響を与えることがわかってきた。現在、これらの解析を詳細に行っている。

## 9. 2 研究成果

<学会誌等>

- (1) Maeda, A., Ozaki, Y., Sivakumaran, S., Akiyama, T., Urakubo, H., Usami, A., Sato, M., Kaibuchi, K. and Kuroda, S. (2006). Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2-dependent sustained Rho-kinase activation exhibits all-or-none response. *Genes Cells*, **11**, 1071-1083
- (2) Fujioka, A., Terai, K., Itoh, R.E., Aoki, K., Nakamura, T., Kuroda, S., Nishida, E. and Matsuda, M. (2006). Dynamics of the Ras/ERK MAP kinase cascade as monitored by fluorescence probes. *J. Biol. Chem.*, **281**, 8917-8926
- (3) Ui-Tei, K., Naito, Y. and Saigo, K. (2006). Essential notes regarding the design of functional siRNAs for efficient mammalian RNAi. *J. Biomed. Biotechnol.* **2006(4)**, 14417-14422.
- (4) Kamiyama, S., Sasaki, N., Goda, E., Ui-Tei, K., Saigo, K., Narimatsu, H., Jigami, Y., Kannagi, R., Irimura, T. and Nishihara, S. (2006). Molecular cloning and characterization of a novel 3'-phosphoadenosin 5'-phosphosulfate transporter, PAPST2. *J. Biol. Chem.* **281**, 10945-10953.
- (5) Naito, Y., Ui-Tei, K., Nishikawa, T., Takebe, Y. and Saigo, K. (2006). siVirus: web-based antiviral siRNA design software for highly divergent viral sequences. *Nucleic Acids Res.* **34**, W448-450.
- (6) Ui-Tei, K., Naito, Y. and Saigo, K. (2007). Guidelines for the selection of functional siRNA sequences for mammalian RNAi. *Methods Mol. Biol.* **361**, 201-216.
- (7) Kojima, S., Matsumoto, K., Hirose, M., Shimada, M., Nagano, M., Shigeyoshi, Y., Hoshino, S., Ui-Tei, K., Saigo, K., Green, C.B., Sakaki, Y. and Tei, H. (2007). LARK activates posttranscriptional expression of an essential mammalian clock protein, PERIOD1. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA.* **104**, 1859-1864.

- (8) Ui-Tei, K., Zenno, S. and Saigo, K. Sequence requirements for effective mammalian RNAi induced by short double-stranded RNAs equal to or more than 22bp in length. In; New Research on Antisense Elements (Genetics). Nova Science Publishers, Inc. In press.

<和文総説>

- (1) 程久美子. ポストゲノムシーケンス時代の遺伝子機能解析法-RNAi. バイオテクノロジージャーナル. 6, 20-22, 2006.
- (2) 内藤雄樹、山田智之、程久美子、森下真一、西郷薫. siRNA 選択法 -配列を選択するか、効けば良いか. バイオテクノロジージャーナル. 6, 23-28, 2006.
- (3) 程久美子、西郷薫. 培養細胞へのトランスフェクションによる RNAi. バイオテクノロジージャーナル. 6, 29-33, 2006.
- (4) 程久美子、西郷薫. 遺伝子発現操作 I -細胞-. 遺伝子工学集中マスター. 2006.
- (5) 程久美子、北條浩彦. RNAi 実験なるほど Q&A. 企画・編集. 羊土社. 2006.
- (6) 杉本亜砂子、程久美子. RNA 干渉：2 本鎖 RNA による新しい遺伝子機能制御機構の発見. 科学. 77, 13-15, 2007.