

CBI 学会 2004 年 8 月 19 日 Tutorial 「Bio Pathway/Network 入門」: Background Paper  
「情報計算から如何に主体性をもって Bio Pathway/Network 研究を展開するか？」  
**Informatics and Computing Initiative for the Bio Pathway/Network Research**

CBI 学会事務局担当理事 神沼 二眞  
(広島大学量子生命科学プロジェクト研究センター)

フロンティア探索シリーズと銘打ったこの 3 日間のシンポジウム、チュートリアル、研究講演会は、CBI 事務局が理化学研究所ゲノム科学総合研究センターの小長谷明彦研究室と東京医科歯科大学の田中博研究室の協力をえて企画したものである。このシリーズの目的は開催趣旨に述べられているが、第 2 日目の Tutorial 開催の意義について、もう一步踏み込んで、説明してみたい。

#### Bio Pathway/Network とは何か

今日、生物学の分野で Pathway/Network と呼ばれているのは、遺伝子制御ネットワーク Gene Regulatory Network、細胞信号伝達経路 Cell Signal Pathway、代謝マップ Metabolic Map など、生体内の分子相互作用の Pathway や Network と、細胞間の分子信号を介したコミュニケーションの Pathway や Network を意味する。このうち最も古くから整理されていたのが代謝マップであり、ペーリンガー-Boehringer 社の生化学マップはよく知られていた。(この Digital 版は SwissProt/ExPASy で見ることができる)。次は、複雑系の研究者として知られているカウフマン Stuart Kauffman などが提唱していた遺伝子制御ネットワークであり、一番遅れて、80 年代の後半から意識されるようになったのが細胞信号伝達経路である。現時点では、最も解明されているのが代謝マップ、次が細胞信号伝達経路、最後に遺伝子制御ネットワークであると言われている。これらは、いずれもヒトゲノム解読計画後の生物学の重要目標としていわゆる-omics 技術などを駆使して急ピッチで解明が進んでいる。それに伴い、それらのデータや 知識を体系的に整理する Pathway/Network のデータベースづくりとそれに基づいた生体応答のモデルづくりが、バイオインフォ マティクスの重要課題となった。

細胞間の分子コミュニケーションとしては、血流に乗って長距離 (必ずしも直接とは限らないが) 輸送されるホルモンのようなものと、Paracrine と呼ばれる近傍にある細胞にのみ伝えられる分子信号と、Autocrine と呼ばれるその分子を分泌した細胞自身に作用するのが代表である。こうした細胞間のコミュニケーションは、例えば脳から生殖系へというようなホルモンによる制御経路や、インシュリン Insulin, レプチン Leptin のような肥満や糖尿病に関与する分子信号、免疫細胞間のコミュニケーション、脳神経系と免疫系のコミュニケーションなどで部分的には解明されているが、細胞内の Pathway/Network のような網羅的なレベルには達していない。

## いまや百花繚乱の Pathway/Network 研究

生体をシステム、とくに情報システムと見なして、そのメカニズムを明らかにしようという発想や研究は、コンピュータが開発された第 2 次大戦後のコンピュータとバイオの最初の蜜月期である 1940 年代からあった。その後、続々誕生した生体情報や生体システムを標榜する研究集会や学会は、すべてこうした方向を模索していた。しかし、分子生物学がまだそれほど発展していなかった時期においては、生体情報、生体システムが現実的に語られていたのは、生理学の分野だけであった。その後 1980 年代の線虫の細胞系譜の決定や神経回路網の解明など、観察に基づく「網羅的な手法」の成功や、タンパク質リン酸化酵素、特に Protein Kinase C(PKC)の発見とその信号伝達の役割の解明が進んだことによって、すでによく整備されていた代謝マップだけでなく、外界の刺激に反応する細胞応答の分子相互作用をネットワークとして整理することへの関心が芽生えてきた。一方 90 年代には、網羅的な解析技法の典型である DNA の全塩基配列決定というゲノム解析計画が急ピッチで進められた結果、それと関連した DNA チップ、Proteomics、Metabonomics/Metabolomics など、いわゆる-omics と総称される網羅的な解析技術が大発展した。

ここにおいて、従来個別に研究解明されてきた遺伝子、タンパク質、それらの機能をトップダウン、網羅的に解明しようという方法論が盛んになった。これらの相補的な研究の進展により、Pathway/Network の解明のピッチもあがってきた。とくにヒトゲノム解析計画の完了が見えてきた 90 年代の後半になると、Pathway/Network データベース整備の機運が高まり、科学界の代表的な雑誌である Nature/Science も Pathway/Network 情報の提供を始めるようになった。さらに、Pathway/Network から疾病を考える Pathway/Network to Disease や Pathway/Network を医薬品開発に生かすという Approach も現実的なものと認識されるようになり、ビジネスとしても注目されるようになった。すでにこの分野を強みとする Start Up Company (ベンチャー企業) の数も多くなっている。こうして、Pathway/Network 研究はまさに百花繚乱の時代に突入した。

## CBI 学会のこれまでの取り組み

CBI 学会はその設立時点 (1981 年) から、Rational な Drug Design だけでなく、生命を分子レベルから記述することを視野に入れて運営してきた。生命科学に関しては、線虫研究の我が国のパイオニアである三輪錠司博士 (現、中部大学) を通じて Sydney Brenner や John Sulston らの仕事をよく知っていたこと (Sulston は東京都臨床医学研究所時代に招待研究員としてしばらく滞在してもらった)、線虫の発生過程の再構成システムを開発していたこと、自分の研究室の実験家がタンパク質キナーゼなどを扱っていたこと、故人となられた松本元博士の提唱するバイオコンピュータ構想の応援をしたことなどから、次の生物学の様相がある程度予測できていたように思える。すなわち、線虫のような簡便なモデル生物が疾病の解明や医薬品の開発や毒性の早期発見に役立つ時代がくるということ、分子生物学に網羅的解析 (私の言葉では絨毯爆撃あるいは虫にひっかけてシラミつぶしにしらべる) の

時代が来たこと、Tony Hunter (A thousand and one protein kinases, Tony Hunter, *Cell*, 1987, pp.823-829) のように生体における kinase の回路は、情報機器の半導体の回路に相当するかもしれないという予感である。これらは、今日の Bio/Nano Technology に通じるものである。

その後 90 年代には、自分たちの研究室で細胞信号伝達系に関するデータベースの開発を始めた。研究費は限られ、実際の開発は五十嵐貴子氏（高井貴子博士、現東京大学理学部）一人に大きく依存してはいたが、彼女の頑張りで我々の開発した CSNDB(Cell Signaling Network Database)は、世界的な評価をうることができた。現在、このシステムは彼女が転出した新しい環境（東大医科研から理学部）で、Ontology など新しい発想の下で、さらに発展している。

話はもどるが、我々は 1990 年代の中頃から、こうしたデータベースを創薬にも生かすべく、キナーゼ、とくに PKC とリガンドの相互作用の詳しいデータおよび知識ベースをある製薬企業と協力して開発した。また、CSNDB を幾度か CBI 学会でも紹介した。けれども当時このようなデータベースが医薬品開発に関係してくるとはあまり理解されていなかったようだ。また kinase のような普遍的な酵素を Target とする医薬品開発はうまくいかないのではないかという見方が支配的であった。その後の、分子標的薬の第 1 号と言われる Novartis 社のグレベック Gleevec の成功は、この常識を打ち破ったものである。CSNDB は国内より海外での評価が高く、実際に米国の（製薬）企業からは CSNDB を売って欲しいという問い合わせがいくつか来ていた。だが、当時私たちの研究所には、こうした offer に正しく対応する制度もなく、いまのように国研の成果のビジネスを推奨する雰囲気もなかった。だから私たちは、「全部公開するから、リンクして自由に使って欲しい」という方針を堅持せざるをえなかった。

余談になるが、少し前、私は Science 誌が出しているオンラインの Pathway/Network 専門誌 Signal Transduction Knowledge Environment (STKE)の編集責任者に「どうして医薬品の作用とリンクしないのですか？」と質問したことがある。彼女の答えは、「よくその質問を受けるが、実行するのはそう簡単ではありませんから」というものだった。

化学物質の生体影響をしらべる毒性学では Endpoint という言葉が使われる。影響を観測するための観測指標（観測点）というような意味であると思う。不思議なことに、Endpoint に対する Gate Point(s)という言葉は聞かない。薬の標的 Target はまさに、Gate Point だと言えよう。Gate Point は複数かもしれない。医薬品の開発や適正使用の研究においては、Gate Point(s) から Endpoint にいたる因果のネットワーク Causal Network を明らかにすることが求められる時代ようになってきたように思える。実際に DNA チップが毒性研究に使われるようになり、Toxicogenomics というような言葉が使われるようになってからは、生体応答を Pathway/Network で捉えようという動きもでてきている。ただ、薬学関係者の中には、Pathway/Network データベース開発など、「医薬品開発とは別世界のこと」という認識をもっている方が依然としておられるようだ。

繰り返しになるが、CBI学会の立場で言えば、Pathway/Networkがブームになることは、1980年代の末に十分予想がついた。(これについては、東京都臨床医学総合研究所にいた時代に、同研究所のニュースに予言してある。)そして私自身も、ある程度それにアプローチできた。しかし世界の大勢からすれば、なにほどのこともできなかつたかもしれない。とくに私自身は定年(2001年)後のこの数年は、まったくの徒手空拳であり、Micro AI++計画のような呼びかけはしてみたが、結局協力者がえられず、この種の研究は、傍観者に過ぎない存在となっていた。それゆえいまさら、CBI学会の関係者に呼びかけて、この時点でPathway/Networkに参入しても、あまりやることはないのではないかと考えてみた。だが、ゲノム解読計画後の流れと、CBI学会の主要な課題である医薬品開発の立場から現状を見れば、情報計算の立場からまだなすべこと、なせることができるように思えた。これがNR-SX計画である。

#### 行動の前提となる認識と目的意識

CBI学会としてPathway/Networkへ取り組まねばならないと、考えるようになったことは、CBI学会を取り巻く環境や潮流の変化とも関係している。このことについての問題意識を次に要約する。

(1) Bioinformaticsは曲り角に来ている：ヒトゲノム解読計画の完了に伴い、網羅的な解析計画の目標が模索されている。こうした動きとの関連で、CBI学会の主要な関心事であるBioinformaticsにも大きな転機が訪れている。Bioinformaticsを情報計算技法の生物学分野への応用という視点で見れば、学会が設立され、大学などにも講座が設けられ、専門家としての就職の機会が増えた時こそ、その分野が輝きを失い斜陽になっていく始まりである。これは、かつての輝かしい学際領域であった人工知能やMedical Informaticsの盛衰を思い起こさせる。たしかに生物学(あるいはその関連科学、例えば毒性学、栄養学、健康科学、農学、環境科学など)のサービスの学問としてのBioinformaticsはさらに盛んになり、研究者人口も増えるであろう。少なくとも、本来の情報計算学の普遍的な方法論を生み出すような、学問領域としての自立性や活気は失われる怖れがある。

(2) 疾病概念と薬の処方の見直しが必要になる：CBI学会は、応用的な観点から言えば、創薬だけでなく、疾患の解明、医薬品の適正使用の方法論にも視野を広げるべきである。(これがCBI学会の関心領域として現在の第6分野「疾病とその制御」を新たに設けた理由である。) 本年のCBI学会大会の2日目目の講演にもあったように、Genomeを基礎にした分子生物学の進歩は、これまでの疾患の概念、治療法の概念に変革を迫っている。従来の疾病の概念、定義、分類を分子生物学的な知見、すなわち分子病因論にもとづいて見直す作業がまず必要である。(これを講演者の一人、ファイザー社のHopkins博士は、Molecular and etiology based nosology(分子と病因論に基づく疾病分類学)と呼んでいた。)この見直し作業

は、疾患に対する薬物の選択や組み合わせの見直し、効用の見直しに発展していかざるをえない。こうした変革は、次の時代の医療の基盤として期待されている電子カルテへの移行作業にも、大きな影響を与えるだろう。なぜなら現在の電子カルテ・システムは、まだ従来の医学用語に依存しているからである。

現在 Bioinformatics の分野で Ontology が注目されているが、Genome Ontology に代表されるこれらの Ontology は Molecular and etiology based nosology に繋がるものである。ここで問題になるのは、そうした新しい Ontology と従来の臨床医学の基礎用語体系 Medical Thesaurus との整合性をどうとるかである。さらに、これからの医療は Personalized Medicine を標榜すると言われているが、そのためには、個々の患者ごとに、必要なデータと知識が円滑に動因されなければならない。このことは、現在の医療における情報知識のロジスティックスのあり方に根本的な改革を迫ることになる。ここに Informatics および IT を活用すべき新しい領域があり、ビジネスのチャンスがあると考えられる。

(こうしたことは、我が国でも関心のもたれているいわゆる Translational Research にも当てはまる。Translational Research を基礎研究の成果を円滑に Translation することとだけであると捉えるのは誤りであろう。なぜなら、そこにも新しい発見、方法論の工夫の余地があるからだ。)

(3) Pathway/Network 研究はまだ未成熟である：外から見れば、Pathway/Network 研究は如何にも勢いがよく、生物や疾病現象がコンピュータ・シミュレーションでどんどん予測できるような時代になってきたように見える。また例えば Systems Biology というような方法論があつて、実験家を理論家が先導して研究が進んでいるというようなイメージが一人歩きしている。こうしたイメージは、まったくの誤解である。実際には、実験家にとって情報計算の技法が身近になり、情報計算の専門家の支援が得られやすくなっただけであり、生物医学や関連科学がいまだ実験中心の学問であることに変わりはない。もちろん、情報計算技法や情報計算の専門家の支援の重要性が急速に増していることは事実である。しかし、Pathway/Network にしても、現在のシステムは極めて不完全である。

例えば、CSNDB の開発にあたって、細胞の属性情報をどうするか、Static でない Dynamic な様相をどう記述するか、進化や発生に関する要素をどう捉えるか、細胞間のコミュニケーションにどう接続していくかなど、ネットワークを一意的に定義できない要因とその扱いについて私たちは討議した。それはすでに 10 年以上も前のことである。だがこうした問題の多くは、これほど Pathway/Network の仕事が多くなった現在でも依然として未解決のままのようである。また、*C.elegans* をモデルにして、発生から成虫にいたる全個体形成過程を (1) 分子の世界、(2) 細胞系譜の世界、(3) 3次元の構造体の世界、という3つの世界で記述する、Three World Model も提唱したが、この構想もまだ実現されていない。(T. Kaminuma, T. Igarashi, T. Nakano, and J. Miwa: A Computer System That Links Gene Expression to Spatial

Organization of *Caenorhabditis elegans*, Information Processing in Cells and Tissues, (in R. C. Paton and M. Holcombe, ed., Plenum Publishing Company, 1998), pp.243-252)

このような体験から言うと、Pathway/Networkの完全な記述やそれにもとづいた Simulation Modelの開発をそれほど急ぐことはないように思える。

また、網羅的という方法論も、もてはやされ過ぎているような印象を受ける。例えていうなら、航空写真だけで完全な地図をつくろうとしても、詳細は補わなければならない。また、大切なのは地図ではなくむしろ交通量である。我々が地図を使うのは、移動する目的がある。目的によって必要とされる地図の種類や精度は異なるものである。網羅的なアプローチが関心をもたれる一つの理由は、未知なものやことを人に先んじて発見して特許で抑えなければならないというビジネス的な動機があるからではないだろうか。最終的に研究者は、ある程度大規模かつ大雑把な地図を参照しながら、自分用の精密な地図をつくることになるのではないだろうか。さらに、分子レベルの精密な地図をこれまでのような疾病や生理学的なモデルのような大雑把なモデルまで拡張していくことは、原理的にはともかく実際には不可能であろう。したがって、ボトムアップとトップダウンのそれぞれの地図は中間で「まだらに」接続されることになるだろう（これは例えば Entelos 社の行き方である）。だから、現時点で数学的に厳密なモデルを立ててもあまり使いようがないのではないかというのが私の印象である。

(4) 必要なのは知識を扱う技術と専門家：以上のことは、これから Bioinformatician がどのような方向に進むべきかを示唆する。まずいま必要なのは、数学や計算に優れた人材ではなく（そういう人材は数学や物理学に声をかければ容易にリクルートできるだろうから）、生物学、臨床医学、薬理学などに関する知識を深めていくことを厭わず、しかも、最終的には数学的なモデルづくりのできる「知識を扱える Bioinformatician」研究人材ではないかと考える。すなわち、知識を扱う技術を専門とし、自らもある領域の (Domain Specific な) 深い知識を有する研究者の育成こそ、Pathway/Network 研究を健全に展開していくための戦略的な要 (かなめ) でなければならないと考える。つまり、Bioinformatics はこれまでのように計算やデータベースに関する技法だけでなく、(いま言われている Ontology を越えた) 疾病の概念やモデルを扱う技術の開発、知識をもった専門家の養成が必要である。

だが、ここに大きな問題が存在する。それは、こうした新しい Bioinformatician の働く機会である。すなわち、こうした新しい人材を養成しようとするなら、最初からこれらの人材の就職の機会を確保しておく必要がある。これが Bioinformatics を発展させるための新しい課題である。こうした認識にもとづく具体的な行動として私たちが提唱しているのが、CBI 学会を基盤とした NR-SX 計画と、それを実現するための CBI 学会内の Bio Pathway/Network 研究会の設置である。

## NR-SX 計画

この計画の詳細については、私の Review 論文(CBI Journal No.3, 2003, pp.130-156)と、関連する研究計画の売り込み文書に譲り、ここでは要点だけを述べる。

まず、Pathway/Network の研究開発に関して、CBI 学会は Pathway/Network to Disease, Pathway/Network to Toxicity という視点から Approach する。ここでの目標は、いずれも医薬品開発に役立つことである。具体的には、

- (1) 核内受容体と生活習慣病 Syndrome X
- (2) 免疫系疾患
- (3) 脳・神経系疾患
- (4) がん
- (5) 感染症
- (6) その他

という仮の区分を立て、これらの領域ごとに、それぞれ 10 チーム程度、合計 100-150 名程度の研究者からなる組織で研究開発にあたる。NR-SX 計画は、それを先導する実験的なプロジェクト研究であり、また、中核となる研究である。なぜ中核かと言うと、核内受容体の

標的遺伝子には医薬品の適正使用に深く関係した薬物代謝酵素や Transporter が多数含まれているからである。

## Initiative の意味

この計画が従来計画と異なる最も大きなポイントは、

- (1) 情報計算の専門家が結集すること
- (2) 情報計算の専門家が自らの判断で問題を選択すること
- (3) 情報計算の専門家が実験家と Equal Partnership を組むこと

である。つまり自立性をもってこの研究計画を展開することである。と言っても実験家の参加を要請しないわけではない。生物医学の課題としては、実験家や臨床家が解決の Initiative をとることは当然である。したがって実験家の支援は重要な達成目標である。しかし情報計算の研究チームは独自の Vision をもち、独自の方法論開発に挑戦しなければならないということである。

Initiative にはもうひとつの意味がある。それは、NR-SX 論文でも紹介しているように、欧米では、NR や Syndrome X の解明にはかなり大きな研究チームが組織されている。我が国との違いはこの規模だけでなく、それらのチームに情報計算のチームが含まれていることである。実際問題として、我が国では、Equal Partnership に基づいた実験家同士や臨床家同士の研究チームを組織するのは案外と難しいのではないだろうか。仮にそうだとすると、情報計算チームはよい結び目になれる可能性がある。とくに NR-SX 計画の基盤となるデータや知識を集積する仕事は、実験や臨床の専門家を円滑に結びつけるネットワークの基盤

となりうるのではないだろうか。

そこで CBI 学会では、NR-SX 計画を含む、Pathway/Network to Disease 研究においては、医療の実践において情報計算技法を提供している日本医療情報学会、およびそれぞれの疾病を専門とする臨床系の学会と連携することが重要と考えている。

Road Map 何から着手すべきか？

Pathway/Network to Disease 構想で私が最初から親しくご相談させていただいていたのは、東京医科歯科大学の田中博教授である。実は田中教授と私とは、Medical Informatics、つまり臨床医学の中で情報計算技法を研究してから Bioinformatics に関心に移した（広げた）という共通点がある。この2つの分野を体験している者はそう多くない。したがって CBI 学会としては、臨床医学、臨床情報をよく御存知の田中博研究室に CBI 学会と臨床情報をつなぐ拠点になっていただくのがよいと考えている。

私が NR-SX 計画構想を発表したのは、ちょうど一年前であるが、その後、この構想の理解者や協力者は着実に増えている。また、本年度の CBI 学会の大会でも関連した研究発表がなされるようになってきた。製薬企業の関心も高まっている。

また来年度の CBI 学会の大会では、実行委員長である理化学研究所ゲノム科学総合研究センター小長谷明彦リーダーの発案により、海外の研究者も招聘するシンポジウムの1つのテーマとして、Pathway/Network が取り上げられることになっている。

田中博研究室と小長谷研究室の協力をえた、この夏の3日間のシリーズは、CBI 学会あるいは我が国として、この分野に関心を示す研究者を増やそうという狙いをもった最初の具体的な行動である。また11月には、日本医療情報学会との共催となる予定の臨床との橋渡しを目的とするシンポジウムが企画されている。さらに、大会に向けた準備を兼ねて、NR-SX 計画に関心をもった者が一同に会し、研究発表と意見交換をするような会合を来年の早い時期に開催する計画も練っている。このようにさまざまな会合を重ねることによって、Bio Pathway/Network 研究会は自然に形をなしていくのではないかと期待している。関心ある方の便宜のために、一応、この研究会の概要も付録に入れておく。

何を成果目標と考えるか？

CBI 学会としての Pathway/Network 研究は、国土地理院の地図づくりのような包括的なものでなく、自分たちの関心領域をたどるための、的を絞ったものと考えている。さらに、より普遍的、分子生物学的な視点から言えば「細胞分化を先導する転写制御の仕組みの組み換え」メカニズムの解明が共通の課題であろう。ただ、実際の目標は以下のような現実的なものに限定している。

第1の目標は、実験家が頼りにするデータや知識提供の基盤システムを構築することである。

第2の目標は、情報計算の立場から、生物医学、医薬品開発、医薬品の適正使用の問題

解決に寄与することである。

第3の目標は、情報計算学全体にフィードバックできるような方法論を開発することである。

この最後の目標は **Bioinformatics** をサービスの学に終わらせないために必要となるものである。

#### 研究要員、研究施設、研究費

現在のところ、この計画への研究費というものはない。それゆえ、この計画は CBI 学会を基盤とした研究代表者のネットワークを中核として、研究要員、研究施設、研究費は各自自前で調達しながら、推進することになる。

#### 研究者の養成と雇用の機会の確保

本計画を推進する重要な留意点は、計画推進のエンジンとなる若手の研究人材を養成しながら、同時に彼らの雇用ポストを確保していくことである。

#### おわりに

以上 CBI 学会が如何なる Vision をもって Pathway/Network 研究に取り組むかの概要を述べた。現在のところ、本計画への参加資格などはとくにない。将来においても正式メンバーとしては、CBI 学会の（個人）会員であることぐらいでよいのではないかと考えている。関心がある者は、CBI 学会の事務局 ([cbistaff@cbi.or.jp](mailto:cbistaff@cbi.or.jp))、あるいは神沼 ([kiminuma@cbi.or.jp](mailto:kiminuma@cbi.or.jp)) 宛にご連絡いただきたい。

#### 参考情報

NR-SX 計画に関しては、

T. Kaminuma: Pathways and Networks of Nuclear Receptors and Modeling of Syndrome X, *Chem-Bio Informatics Journal*, 3 (3), pp. 130-156 (2003)

を参照されたい。CBI 学会のウェブサイト(<http://www.cbi.or.jp/>)からダウンロードできる。

付録として、NR-SX 計画の概要、および Bio Pathway/Network（疾病経路網）研究会説明書を添付する。

## 生物医学の重要問題の解決に CBI 学会の情報計算の研究者を結集する

### NR-SX 計画: Nuclear Receptor-Syndrome X Project

#### 計画の目標

CBI 学会を基盤として、生物医学や Drug discovery に関心をもっている情報計算分野の研究者が集中的かつ協調的に共同研究できる体制をつくり、それによって Nuclear receptor および Syndrome X に関する研究の成果を分子レベルの知識として整理、再編集し、web で提供する。これと併行して、計算化学や Bioinformatics の立場から Modeling や Simulation 研究を進め、実験家と相補的な立場で、この領域の問題解決に貢献する。

#### CBI 学会としての事業の位置づけ

CBI 学会は、「研究会」から「学会」へと名称を変更した 2000 年度より、それまでの研究講演会活動に加えて、研究成果発表のための年次大会の開催と研究論文誌 CBI Journal の刊行を開始し、2003 年には日本学術会議に登録される団体となった。さらに現在は、会員の裾野を広げるための啓蒙教育講座の開催と、我が国の医薬品開発研究を支援する情報計算基盤を強化するような研究開発を構想している。後者に関しては 2000 年の大会時に、CBI の Grand Challenge として具体的な課題を発表したが、一部を除いてそれらはまだ十分立ち上がっていない。その理由の一つはそれらが一般的な技法の開発を目的とするものであり、生物医学や Drug discovery における特定な問題の解決をめざすものでないことによると思われる。そのため本計画においては、現在の分子生物学および臨床医学でも重要な研究領域である、Nuclear Receptor と Syndrome X を目標課題として選択し、これに計算化学や Bioinformatics など情報計算を専門とする研究者が多数、集中的かつ協調的に取り組むことにより、実験研究者を支援するとともに、実験家とは相補的な立場から問題解決に寄与することをめざしている。したがって本計画は CBI Grand Challenge の構想を新しい発想で継承しようとするものである。

#### 計画の背景

ヒトゲノム解読完了宣言がなされてより、その後継計画（例えば米国の ENCODE 計画など）の発足とともに、ゲノム研究による生物学と関連分野の研究の革新が議論されるようになった。新しい潮流の一つは、急速に蓄積されるデータや知識の活用であり、ここで期待されるのが Pathways/Networks to Disease をめざした新しい Bioinformatics である。一方で超高速計算機の開発においては、Grid Computing や IBM の Blue Gene 開発計画に代表されるようなタンパク質や Docking 計算 (In Silico/Virtual Screening) が Grand Challenge とされている。ただし情報計算技法はどんなに発展してもそれだけでは生物医学や Drug discovery 研究への寄与は限られたものでしかない。とくに情報計算分野の研究者が個々バラバラに問題に取り組んでいたのでは、実験研究への支援もそう大きなものにならない。この事情を変

えるには、ある分野それも **Killer Application** に資源を集中して明確な成果をあげ **Success Story** をつくる必要がある。一方米国や欧州では、**Nuclear receptor** や肥満や糖尿病のような問題には専門を異にする研究者たちが **Consortium** のような協力体制を構築して集中的に取り組まねば効率が悪いという考えが実験家によって提唱され、そうした共同研究組織が結成されるようになった（注1）。そこには情報計算の専門家も加わっており、また方法論としても **Computational Biology** など情報計算からの **approach** が重要視されている。我が国にはまだこのような計画は見られない。

#### 期待される成果

こうした取り組みの成果として第1に期待されるのは、**Nuclear receptor** と **Syndrome X** に関する、実験と理論計算の双方の研究者にとって使いやすく、双方の対話と協力を推進する、分子レベルの整理された知識ベースである。またその過程で得られるであろう **Drug discovery** に関する個別的な知見である。

第2は **Nuclear receptor** が関与する **Pathway/Network** の同定である。こうした **Pathway/Network** は内分泌系の疾患やかく乱のメカニズム解明の基礎となる知識であり、**Drug discovery** の基盤となる知識でもある。

こうした **Pathway/Network** は、発展して疾患を記述するための因果関係の **map** となり、最終的には疾病を全体として記述し、理解する基礎になる分子的な因果関係の **atlas** となるものである。このような **atlas** の開発は、この分野の研究者を更に幅広く結集した組織によってのみ可能であるが、本計画はそうした大規模な研究組織 (**consortium**) による共同研究のプロトタイプとなるものである。

#### 研究開発の内容

本計画の研究開発は以下のように分類される。

- (1) 基盤システムの開発と **website** の構築 : **Nuclear receptor** と **Syndrome X** の研究に関する情報、知識、データを探索、蓄積、交換できるような **website** を構築する。
- (2) 大規模分子計算 : **Nuclear receptor** と **Syndrome X** の研究に必要なタンパク質の **modeling** を行えるような大規模分子計算のための方法論とプログラムを開発する。
- (3) **Docking Study**: **Nuclear receptor** と **Syndrome X** の研究に必要な精密な **Docking study** の方法論とプログラムを開発する。
- (4) 基本 **Pathway/Network** の同定 : **Nuclear receptor** の機能を理解できるような標的遺伝子や **cis-regulatory element** を含む **Pathway** と **Network** を探索し、整理する。
- (5) **Pathway/Network** から **Disease Model** へ : **Nuclear receptor** が関与する疾患や **Syndrome X** の理解と治療薬探索の基礎となる細胞モデル (**Cell Model**) とそれらの統合モデル (**Physiological Model**, **Etiological Model**, **Disease Control Model**) を開発する。

個々の治療薬の開発は参加する研究組織が独自に行うこととして、ここには含めない。

このプロジェクトはあくまでも方法論、知識、計算環境など基盤の開発と整備に焦点を合わせる。

#### 研究開発の進め方

まず CBI 学会の研究開発先導事業 (Feasibility Study) として、有志の研究者を募り、小規模な作業チームを組織して本計画のスタートとなる基盤システムの開発と website の構築を開始する。これと併行して CBI 学会の会員に呼びかけ、計算化学や Bioinformatics の立場から Modeling や Simulation 研究を進め、実験家と相補的な立場で、問題解決に貢献するための研究チームを課題ごとに編成する。

これらの研究者間では、情報や計算資源を共有するとともに、Workshop などを開催して、それらのチームに参加する若手研究者の知識と能力向上を図る。

#### 実験研究者との関係

上記の研究者とは別に、分子生物学、臨床医学、毒性学、Medicinal Chemistry など実験の専門家に Advisor として参加してもらい、研究開発に関する助言を受けると同時に、進行状況を報告し、成果を評価してもらう。

#### 社会的な意義と関係の拡大

本計画が目標とする知識の蓄積や方法論の開発は、究極においては Nuclear receptor が関与する疾患、すなわち内分泌疾患、肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症、動脈硬化、がんなどの抑制をめざすものである。Syndrome X は生活習慣病 (Life-style related disease) とも呼ばれるように、我々の生き方や生活習慣と密接に関係している。そのために人々の概念的な理解や価値観の転換を含む Life style あるいは生活習慣の変更が必要になる。そうした実践活動は、医学や医療の枠を越えるものであり、NPO のようなより広い社会的な実践活動と関係していく必要がある。本計画は、それぞれの疾患ごとの学会や関連団体との交流や情報知識の共有をめざす。

#### 事業費

この計画に必要な事業費と調達方法は発展の段階によって異なる。Start up の段階では、計画の立案や研究者の関係のための会合費用、研究支援のための website (Portal) の構築と運営、研究情報や成果発表のための講演会の開催など、本計画推進の呼び水となる作業および計画推進のための触媒的な活動に関わる最小限の経費を、主として CBI 学会が負担するものとする。計画の次の段階における必要な費用は、自弁参加や公的研究費への応募も含めて、参加者各自の工夫と努力によって、多角的に調達するものとする。本格的な研究開発を展開する段階ではプロジェクトとして相当額のまとまった事業資金が必要であるため、公的な研究費などを獲得する必要がある。これについては参加者の間で検討する。

## 工程 Road Map

2003 年度は、計画書の素案を作成し、関心のある研究者と計画について討議する。またこの研究に関係した review 論文（注2）を作成し、CBI Journal に掲載する。また、基盤システムの開発と web の構築を行い、予備的な研究結果を CBI 学会の大会に発表する（注3）。同時に連係する NPO 設立を準備する。

2004-5 年度には、複数の研究チームの参加をえて、本格的な研究を展開する。また臨床医学系の学会との連係を深め、さらに医療と健康に関わる NPO の実践運動と連係した活動を試みる。2006 年以後はさらに参加チームを増やすとともに、国際的な Syndrome X の Atlas の開発に参加する。

## 注と参考情報

注1. 米国と欧州の Consortium については以下のサイトを参照。

- [1] The Nuclear Receptor Signaling Atlas (NURSA)  
(URL=<http://www.nursa.org/template.cfm?threadId=3>).
- [2] The Beta Cell Biology Consortium (URL=<http://www.betacell.org/php/about.php>)
- [3] NEXT: The Network of Excellence in Type 2 diabetes  
(URL= [http://eoi.cordis.lu/docs/int\\_30472.pdf](http://eoi.cordis.lu/docs/int_30472.pdf)).

注2. T. Kaminuma, Pathways and Networks of Nuclear Receptors and Modeling of Syndrome X, CBI Journal, **3**, 130-156 (2003)

注3. 本計画を先導するための website の試作版がすでに CBI の HP にリンクされている。

## 連絡先

本計画は、この文書の作成責任者である CBI 学会事務局の神沼二眞（(株) バイオダイナミックス）が、CBI 学会の田中博理事（東京医科歯科大学）、中田琴子理事（国立衛研）の協力の下に構想している段階にある。本計画に関心のある方は、神沼まで（[kaminuma@cbi.or.jp](mailto:kaminuma@cbi.or.jp)）連絡されたい。

## 疾病経路網研究会（案）

### はじめに

疾病経路網 Pathway/Network to Disease 研究は、遺伝子制御ネットワーク Gene Regulatory Network、細胞信号伝達経路 Cell Signal Pathway、代謝マップ Metabolic Map など、生体内の分子相互作用の Pathway や Network から疾病のメカニズムを理解し、その制御をめざすことを目的とする。Pathway/network に関する知識の整理は、1980 年代から構想されていたが、ヒトゲノムの解読やそれと関連した-omics と呼ばれるゲノムワイドな計測技術の進歩などにより、急速に進んでいる。上記の3つの Pathway/Network のうち、もっとも知られているのが代謝マップであり、次に急速に明らかにされつつあるのが遺伝子制御ネットワークであり、関心が高まりながら解明が遅れているのが細胞信号伝達経路である。いずれにしても、いまや疾病メカニズムの解明も新しい医薬品の開発も、Pathway/Network の知識を基礎としなければならない時代となった。そこで CBI 学会では有志を募り、この課題を集団的に研究するための会を発足させることとした。

### 研究会の目的

研究講演会や非公式の情報交換を通じ、以下の作業を行う。

### 基本的な調査研究

- (1) Pathway/Network を解明する研究開発の現状、およびその成果である On-line の定期刊行物、website に置かれているシステム、データベース、単行本などの価値や利用法などを調査する。

### 疾患と医薬品に関する Pathway/Network の調査

- (2) とくに特定の疾患群に注目し、それらの Pathway/Network を医薬品開発に利用する視点から整理する。特定の疾患群とは、がん、内分泌疾患と Syndrome X（ほぼ生活習慣病と同じ概念）、脳神経系疾患、免疫系疾患、感染症などである。また、それぞれの疾患（群）ごとに、関連遺伝子、遺伝子多型、治療薬の効果に関するデータを集める。さらに、信号分子を介した Cell-Cell 相互作用についても疾患に関連したモデルづくりの可能性をしらべる。
- (3) 医薬品、治験薬、あるいは開発中の医薬品候補化合物、環境汚染物質など生体作用を有する低分子化合物の Pathway/Network を同定することを試みる。また、これらの医薬品に関する副作用、相互作用報告を Pathway/Network と遺伝子多型の視点から分析する。
- (4) 上記の医薬品関連化合物や環境汚染物質など、低分子化合物の生体影響に関連する、

ADME/Tox に関する Pathway/Network を遺伝子多型とともに調査する。

#### Pathway/Network に関する基礎研究

- (5) Pathway/Network の Dynamics に関する基礎的な研究：低分子と生体高分子の相互作用機構、MHC の分子認識/T cell epitope などペプチドとタンパク質の相互作用、タンパク-タンパク相互作用など、Pathway/Network の基本となっている分子相互作用に関する分子生物学的なメカニズム、分子認識のダイナミックスの研究。
- (6) Gene regulation に関する数学的な解析手法の開発。
- (7) Pathway/Network に関する数学的な基礎：Groupoid など。
- (8) Pathway/Network の表現やデータベース、知識ベースに関する研究。

#### 実用化のための開発研究

- (9) Public Domain にあるデータベースや知識ベースを参照しつつ Customize された Pathway/Network base を構築する技法の開発。
- (10) Omics データやタンパク-タンパク相互作用の網羅的データの解析。
- (11) 医薬品開発や臨床医学の役立つような Pathway/Network を基盤とした各種のシステムの開発。

#### 成果の扱い

これらの作業の成果はできるだけウェブサイト置き、この作業に参加した研究者間で共有し、一定の期間が過ぎたら公開することを基本方針とする。

#### 他の学会などへの働きかけ

臨床医学系学会の他、日本医療情報学会、薬学会情報薬学研究部会などに対し本計画への参加、協力を打診する。

#### 予定

- ・ 4月27日の CBI 学会の研究講演会で研究会の設置を知らせる。
- ・ 旗揚げの研究集会を秋に医療情報学会と CBI 学会が協力して開催する。
- ・ この間に、神沼と田中研が協力して、Roadmap を作成し、協力者を募る。
- ・ この計画実現のために、公的な研究開発費の獲得と収益が見込める実用システムの開発を最初から考える。