

**ミレニアム・ゲノム・プロジェクト  
プロジェクト前半の中間評価  
評価報告書**

**平成15年2月**

**ミレニアム・ゲノム・プロジェクト  
評価・助言会議**

# 目 次

<序> . . . . .	4
<b><u>. ミレニアム・プロジェクトの概要</u></b>	
1 . 目標 . . . . .	5
2 . プロジェクトの概要 . . . . .	5
<b><u>. 各プロジェクト・分野の実施状況</u></b>	
1 . 個別プロジェクト . . . . .	7
(1) ヒトゲノム多様性解析プロジェクト . . . . .	7
(2) 疾患遺伝子プロジェクト . . . . .	8
(3) バイオインフォマティクスプロジェクト . . . . .	10
(4) 発生・分化・再生プロジェクト . . . . .	13
(5) イネゲノムプロジェクト . . . . .	15
2 . 競争的資金等 . . . . .	16
(1) 科学研究費補助金 . . . . .	16
(2) 未来開拓学術研究推進事業 . . . . .	17
(3) 厚生労働科学研究費補助金 . . . . .	18
<b><u>. 評価・助言</u></b>	
1 . 中間評価の考え方 . . . . .	20
2 . 個別プロジェクト . . . . .	20
(1) ヒトゲノム多様性解析プロジェクト . . . . .	20
(2) 疾患遺伝子プロジェクト . . . . .	21
プロジェクト全体 . . . . .	21
「痴呆」サブチーム . . . . .	22
「がん」サブチーム . . . . .	23
「糖尿病」サブチーム . . . . .	23
「高血圧」サブチーム . . . . .	24
「喘息」サブチーム . . . . .	24
「薬剤反応性」サブチーム . . . . .	24
(3) バイオインフォマティクスプロジェクト . . . . .	25
プロジェクト全体 . . . . .	25
統合データベース . . . . .	25
タンパク質機能解析 . . . . .	25

KEGG (生命システム情報統合データベース) . . . . .	25
バイオインフォマティクス技術の開発 . . . . .	26
生体高分子構造情報利用技術開発 . . . . .	26
バイオコンピューティングの研究開発 . . . . .	26
ゲノム情報科学の新展開 . . . . .	27
(4)発生・分化・再生プロジェクト . . . . .	27
プロジェクト全体 . . . . .	27
「血管分野」 . . . . .	27
「皮膚分野」 . . . . .	28
「骨・軟骨分野」 . . . . .	28
「角膜分野」 . . . . .	28
「神経分野」 . . . . .	28
「血液分野」 . . . . .	29
「移植分野」 . . . . .	29
「品質分野」 . . . . .	29
「三次元細胞組織モジュールの開発」 . . . . .	29
(5)イネゲノムプロジェクト . . . . .	30
研究評価の状況 . . . . .	30
プロジェクト全体 . . . . .	30
イネゲノム全塩基配列の解明 . . . . .	31
完全長 cDNA ライブラリーの整備 . . . . .	31
有用遺伝子の単離・機能解明 . . . . .	31
DNA マーカーを用いた効率的選抜育種技術の開発 . . . . .	32
実用化に向けた技術開発 . . . . .	32
安全性の確保と国民理解の促進のうち遺伝子組換え体の 産業利用における安全性確保総合研究 . . . . .	33
安全性の確保と国民理解の促進のうちバイオテクノロジー 応用食品の安全性確保及び高機能食品の開発に関する研究 . . . . .	33
植物ゲノム解析 . . . . .	33
3 . 競争的資金等 . . . . .	34
(1)科学研究費補助金 . . . . .	34
研究評価の状況 . . . . .	34
がん研究の総合的推進に関する研究 . . . . .	34
発がんと発がん防御の基礎的研究 . . . . .	35
がんの生物学的特性に関する研究 . . . . .	35
がんの診断と治療 . . . . .	35
ヒトがんの環境・宿主要因に関する疫学的研究 . . . . .	36
がんの戦略的先端研究 . . . . .	36
生命システムの解明に向けた統合的ゲノム研究 . . . . .	36
ヒト疾患における遺伝要因のゲノム解析と分子病態の解明 . . . . .	36
細胞システム解明に向けたゲノム生物学の新展開 . . . . .	37
ゲノム情報科学の新展開 . . . . .	37
脳科学の先端的研究 . . . . .	37
(2)未来開拓学術研究推進事業 . . . . .	38
研究評価の状況 . . . . .	38
ゲノム研究 . . . . .	38

発生・分化・再生	38
植物遺伝子	38
(3)厚生労働科学研究費補助金	39
研究評価の状況	39
心不全の病態解明と原因遺伝子の同定	39
ゲノミクス技術を用いた不応性貧血の病態解明	40
新規遺伝子導入技術を用いた難治性循環器疾患遺伝子 治療の臨床研究	40
生命科学に必須な培養細胞研究資源管理基盤の 整備に関する総合的研究	40
4. 中間評価結果一覧	41

## ミレニアム・ゲノム・プロジェクト プロジェクト前半の中間評価

<序>

ミレニアム・プロジェクト（新しい千年紀プロジェクト）は、平成11年12月、新しいミレニアム（千年紀）の始まりを目前に控え、人類の直面する課題に応え、新しい産業を生み出す大胆な技術革新に取り組むこととして始まった。具体的には、夢と活力に満ちた次世紀を迎えるために、今後の我が国経済社会にとって重要性や緊要性の高い情報化、高齢化、環境対応の三分野について、技術革新を中心とした産学官共同プロジェクトを構築し、明るい未来を切り開く核を作り上げるものである。

ミレニアム・プロジェクトの高齢化分野に該当する「高齢化社会に対応し個人の特徴に応じた革新的医療の実現」（ヒトゲノム）、「豊かで健康な食生活と安心して暮らせる生活環境の実現」（イネゲノム）においては、ゲノムに係る研究開発を、国家のイニシアティブの下に、研究者を結集して強力に推し進めることにより、来るべき新世紀を高齢者にとって活気ある社会への道を切り拓き、安全性の確保と国民の理解の増進を図りつつ、バイオテクノロジーの応用によって幅広い分野における新しい産業の創出を図っていくことを目指すとともに、新世紀の人類社会の発展に、大きく貢献していくこととしている。

具体的な事業内容の構築に当たっては、府省横断的な取り組みと官民の十分な連携を図ることはもとより、明確な実現目標の設定、複数年度にわたる実施のための年次計画の明示や有識者による評価・助言体制の確立を図るとの新たな試みを取り入れている。

本評価・助言会議は、「高齢化社会に対応し個人の特徴に応じた革新的医療の実現」（ヒトゲノム）、「豊かで健康な食生活と安心して暮らせる生活環境の実現」（イネゲノム）の両プロジェクトについて評価・助言を行うために設置されている。平成14年度は、事業全体の半分の期間が終了することから、評価・助言会議において、プロジェクト前半の成果について網羅的に点検し、今後の課題を明確にした上で、残りの期間で更なる成果をあげることを目指すこととする。

# ．ミレニアム・ゲノム・プロジェクトの概要

## 1．目標

2004 年度を目標に、

痴呆、がん、糖尿病、高血圧等の高齢者の主要な疾患の遺伝子の解明に基づくテーラーメイド医療を実現し、画期的な新薬の開発に着手するとともに、生物の発生等の機能の解明に基づく、拒絶反応のない自己修復機能を利用した骨、血管等の再生医療を実現する。

疾患予防、健康維持のための植物の高品質化によるアレルギーフリー等高機能食物及び農業使用の少ない稲作を実現する。

## 2．プロジェクトの概要

### 【実現目標】

#### < ヒトゲノム解析を突破口とした 5 大疾患の克服 >

2001 年度までに、

- ・ ヒトゲノム約 10 万個のうち、ヒトの体内で発現頻度が高い約 3 万個（完全長 cDNA<sup>3</sup>）について解析を実施する。
- ・ ヒトゲノムの中で個人間で異なる部分（一塩基多型(SNPs<sup>4</sup>））15 万個を目標に、遺伝子部分に焦点をあてて探索、解析するとともに、SNPs の発現頻度の解析を実施する。また、上記の内容とともに、痴呆、がん、糖尿病、高血圧等の疾患を対象に、疾患遺伝子の解明に基づき、疾患対策、テーラーメイド医療の実現、画期的新薬の開発に着手する。

#### < イネゲノムの解析による高機能作物及び低農薬作物の実現 >

2004 年度までの間のできるだけ早い時期に、イネの遺伝子（完全長 cDNA 約 3 万個）を解析する。2004 年度までに、機能性物質生成関連遺伝子や病虫害抵抗性遺伝子などの有用遺伝子を 100 個以上発見する。

### 【個別プロジェクト】

関係省間の強固な連携体制の下、プロジェクトの円滑かつ効率的な実施のため、各個別事業の研究代表者から構成されるプロジェクト・チーム（ヒトゲノム多様性、疾患遺伝子、バイオ・インフォマティクス、発生・分化・再生、イネゲノム）を部門毎に設け、プロジェクトを推進する。

#### （ヒトゲノム多様性解析プロジェクト）

- ・ ヒト完全長 cDNA 構造解析（12・13 年度、経済産業省）
- ・ 標準 SNPs 解析（12・13 年度、文部科学省、経済産業省）
- ・ 体系的疾患 SNPs 研究（12～16 年度、文部科学省）

(疾患遺伝子プロジェクト)

- ・ 疾患・薬剤反応性遺伝子の解析と治療応用 (12～16 年度、国立医療機関、大学等)
  - (1) 痴呆 (アルツハイマー病等) 等神経疾患
  - (2) がん (悪性新生物)
  - (3) 糖尿病・高脂血症等代謝性疾患
  - (4) 高血圧等循環器疾患
  - (5) 気管支喘息等免疫・アレルギー性疾患
  - (6) 薬剤反応性

(バイオ・インフォマティクスプロジェクト)

- ・ バイオ・インフォマティクス技術による遺伝子情報の分析・活用 (12～16 年度、文部科学省、厚生労働省、経済産業省)
  - (1) ヒトゲノム関連データベース整備
    - 統合データベース
    - 標準多型データベース
    - 遺伝資源データベース
    - 生命システム情報統合データベース
    - 日本 DNA データバンク
    - 疾患データベース
  - (2) バイオ・インフォマティクス技術の開発

(発生・分化・再生プロジェクト)

- ・ 自己修復能力を用いた治療法の実現 (12～16 年度、厚生労働省)
  - (1) 骨・軟骨
  - (2) 血管
  - (3) 神経
  - (4) 皮膚・角膜
  - (5) 血液・骨髄
  - (6) 移植技術・品質確保技術
- ・ 発生・分化・再生科学総合研究 (12～16 年度、文部科学省)

(イネゲノムプロジェクト)

- ・ イネゲノムの有用遺伝子解析 (12～16 年度、農林水産省)
- ・ 実用化に向けた技術開発 (12～16 年度、農林水産省、厚生労働省)

その他関連する事業として、「微生物ゲノム解析」、「ヒトモデル動物(マウス)ゲノム解析」、「植物ゲノム解析」、「生物遺伝資源の供給体制の整備」、「バイオテクノロジー安全確保対策」もあわせて実施。(12～16 年度、文部科学省、経済産業省)

## ・各プロジェクト・分野の実施状況

### 1. 個別プロジェクト

#### (1) ヒトゲノム多様性解析プロジェクト

本プロジェクトは、約3万種類のヒト cDNA の全長配列を解析する、15万ヶ所の標準 SNP を目標に、遺伝子部分に焦点を当てて探索、解析するとともにアレル頻度に関する標準多型データベースを構築する、生活習慣病等に対するオーダーメイド医療の確立に資するため、疾病関連遺伝子の一塩基多型(SNP)を体系的に解析し、疾病関連遺伝子を探索するとともに、SNP が当該遺伝子の機能に与える影響、SNP と疾患及び薬剤感受性との関連性を明らかにすることを最終的な実現目標としている。

本プロジェクトは、完全長 cDNA 構造解析、標準 SNP 解析、体系的疾患関連 SNPs 研究の3つの事業からなっている。

完全長 cDNA 構造解析（事業年度平成12年度～平成13年度）については、部分配列決定を1,504,000個、全長配列決定を30,192種類実施し、当初の目標を達成した。全長配列は、決定精度99.99%、決定量は約6,000万塩基対である。付帯事業として日本に研究施設のある機関を対象に民活、特許取得を目標としたコンソーシアムを組織し、全長配列情報をすべて開示した。ヘリックス研究所所有のクローンについては網羅的に特許を取得し、ヘリックス研究所解散後も出資会社を中心に特許管理のプロジェクトを組織し、産業利用を検討している。コンソーシアム開示後、国際貢献を目指し、既に21,243個をDDBJ登録し、一般公開した。このコンソーシアムは65機関の参加を数え、特許化を通じて日本の産業育成に役立てられており、本研究の成果を、公開前にプロジェクト参加企業以外の広い範囲の機関に開示することで、日本の産業界への貢献をしようと、本プロジェクトで立ち上げた新たな「しくみ」である。一般公開についても、DDBJに登録して公開し、世界の研究に貢献している。

標準 SNP 解析（事業年度平成12年度～平成13年度）については、SNP 解析体制を整備し、約1.4億塩基の領域、総計約22億塩基のシーケンスを行って探索し、当初設定目標を完全に達成し、遺伝子領域、特にエクソン領域について約40%の領域を探索できた。多型データベース JSNP(<http://SNP.ims.u-tokyo.ac.jp>)は平成12年7月7日に約7,000SNPの情報を最初に公開し、これまでに11回のデータ更新の実施した。また、第9回データ更新からアレル頻度情報の公開も開始した。平成14年8月現在、SNP データ総数190,562、アレル頻度データ総数78,570を公開している。ゲノム情報処理により、収集したSNPに最新のヒトゲノム情報を反映した位置情報、遺伝子情報、アミノ酸置換情報などを付与し、国内外の研究機関からリンクが張られている。データベース利用として、ヒット件数は平成14年7月の1ヶ月間に43万までになった。欧米とは異なる比較的ばらつきが少ない日本人という集団について、遺伝子領域を中心に解析する方法であることから、東アジアを含む、多くの研究者から注目されるプロジェクトとして、シンポジウムやニュースで取り上げられた。また、国内においてもゲノム研究の解説書や入門書に取り上げられ、広く国民が知るプロジェクトとなり、ゲノム研究の啓蒙素材としての役割も担った。遺伝子領域に関するSNP情報

に関しては、世界的にもっとも質の良い情報との評価を受けている。本プロジェクトの成果であるアレル頻度情報は一般に公開しており、疾患関連遺伝子の探索、薬剤感受性や副作用などの解明を加速することにつながり、ゲノム創薬やテーラーメイド医療の実現に大きく寄与するものと考えている。

体系的疾患関連 SNPs 研究（事業年度平成 12 年度～平成 16 年度）については、理化学研究所遺伝子多型研究センターにおいて、各疾患について各 1,000～2,500 人の患者 DNA 試料を収集し、発症に関連する遺伝子の研究を行っている。タイピング研究・支援チームは、遺伝子多型を解析する技術の向上をはかり各種の解析技術について検討した結果、Multiplex PCR とインベーター法の組み合わせにより、1 日に 45 万 SNP タイピングが可能なシステムの構築に成功した。SNP タイピング量、年間約 1 億というシステムは、現時点では世界で最高速のシステムであり、これまでに実施した SNP タイピング量は欧米の主要なセンターのすべてを合わせた数字の数倍にも及ぶ量であり、世界のリーダーとなっている。また、多数の DNA 断片を一度に PCR 増幅する技術や独自のプラスチックプレートの開発によって、1 SNP タイピングに要する DNA の量をわずか 0.1ng としたことは、10ml の血液から精製した DNA でゲノムワイドに数十万 SNP の解析を可能にしたものであり、これも世界的にも高く評価されている。薬剤代謝関連酵素遺伝子の SNP 探索に関しては、210 種類の遺伝子について 7,000 SNP を同定しており、これも目標以上の成果をあげた。これらの SNP については我が国の製薬企業数十社からなる P S C（ファーマコスニップコンソーシアム）と共同でアレル頻度解析を行い、副作用関連遺伝子研究に重要な基盤情報を提供している。疾患関連遺伝子研究では、医療機関と連携し、国の指針に基づくインフォームドコンセントに従って患者試料の収集を行い、心筋梗塞 1,600 症例、慢性関節リウマチ 1,097 症例、変形性関節症 1,450 症例、喘息 1,100 症例、糖尿病 2,335 症例（うち腎症 593 症例）、肥満(BMI>30)329 症例の試料収集を行い、大量の SNP タイピングを実施した。心筋梗塞、糖尿病性腎症、喘息などでは発症リスクを高める遺伝子をすでに発見しており、成果は着実に上がっており、世界にも認められたプロジェクトである。本研究の研究成果は十分にあがりつつあるので、既存の研究チームに関してはこのまま研究を推進していくことで各チーム数種類ずつの疾患関連遺伝子を発見するという当初の目標を目指す。しかし、世界的な競争を考えると、他の疾患についても研究を広げることが緊急の課題である。タイピングに関しては、施設の拡大と技術員の増強で十分新規にスタートする研究チームの支援を行うことができると考えている。

## **(2) 疾患遺伝子プロジェクト**

本プロジェクトの最終目標は、痴呆、がん、糖尿病、高血圧等の高齢者の主要な疾患の遺伝子の解明に基づくオーダーメイド医療を実現し、画期的な新薬の開発に着手することにある。この目的を実現するため、(1)プロジェクトチーム全体としての取り組みと、(2)各疾患の特性に対応した、様々な方法論による研究との 2 本の柱で研究を企画・推進している。

全体的取り組みとしては、疾患遺伝子を同定する新しい戦略としてゲノム網羅的 SNP 解析を採択した。各疾患毎に組織されたサブチームが適格条件を設定し、各疾患

188 人ずつ合計 940 人の症例の DNA を収集した。タイピングは理研が開発した multiplex PCR-Invader 法を共通の方法論とするセンター方式にて理研と国立がんセンターで実施、データの集計等の基本解析は国立がんセンターで行う。対象とする SNP はヒトゲノム多様性チームが同定した JSNP 約 10 万箇所から出発して、二段階のスクリーニングにより疾患遺伝子を同定する。一次スクリーニングを平成 15 年度末までに完成させ、二次スクリーニングは必要な症例・対照群を収集して平成 16 年度中に終了、疾患関連遺伝子を同定する。SNP によるゲノムスキャンは、ポストシーケンス時代によりやがて可能になった疾患遺伝子の新しい探索法として大きな期待を集めているが、一方では多因子・多遺伝子疾患の高度な複雑さから、純粋な相関解析によるアプローチの困難さも繰り返し議論されている。米国を中心にハプロタイプマップの構築等、基盤的研究の国際的取り組みが企画されているが、実際の大規模疾患遺伝子探索としては本プロジェクトが先行している。チーム共通の戦略である JSNP によるゲノムスキャン以外の、疾患個別の取り組みは各疾患毎に以下の通り。

痴呆においては、アルツハイマー病に対するマイクロサテライトマーカー約 800 種を用いたゲノム網羅的解析を行う、候補遺伝子の resequencing により SNPs を探索し、疾患との関連を解析する、剖検脳組織を対象に、発現プロファイル解析を行う、の課題を設定した。現在までに数個のアルツハイマー病関連遺伝子が見いだされ現在確認の作業を行っている。また、発現解析によりアルツハイマー病特異的に発現している 41 個の遺伝子を同定した。今後疾患への関与を蛋白質レベルで検討する。

がんにおいては、約 300 種の DNA 修復系・免疫系候補遺伝子を resequencing して変異・多型を検索する、全ゲノムに散在するマイクロサテライトマーカーを用いて、肺がんの易罹患性を規定する遺伝子を症例対照研究にて検索する、新規がん抑制遺伝子の探索を行う、がん組織の遺伝子発現プロファイル解析を行い、治療への応答性や転移のリスク等との相関を解析する、ことを目的とした。その結果、候補遺伝子の多型解析から肺がん罹患と有意に相関する遺伝子を 4 個見出した。12p11-12 領域に肺腺がん易罹患性を規定する遺伝子をマップした。22q から肺がん抑制遺伝子 MYO18B を、11q23.3 から子宮体がんのがん抑制遺伝子 TSET1 を同定した。今後、両アレル非活化の解析と、機能解明を進める。発現プロファイル解析により、腎細胞がん・早期肝細胞がんの診断に有用なマーカーを得るとともに、食道がんについてはリンパ節転移や放射線化学療法感受性を予測しうる遺伝子群を抽出した。今後、適切な臨床研究を展開し、がんの個性診断への応用を確立する。

糖尿病においては、プロジェクト実施基盤として、糖尿病を専門とする全国 11 の施設を中心に「糖尿病コンソーシアム」を形成し、マイクロサテライトマーカーを用いたゲノム網羅的解析により 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子を同定するとともに、候補遺伝子の多型解析などの研究を進めている。その結果、罹患同胞対法により日本人 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子座として有望である領域を計 18 ヶ所同定した。今後、別の集団での解析を加えて 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子座位を絞り込み、周辺 SNP の同定とその解析ならびに positional candidate gene アプローチなどにより遺伝子そのものを同定する。また、候補遺伝子アプローチにより、4 種の遺伝子の SNP が日本人 2 型糖尿病の発症に関与していることを見出した。

高血圧においては、プロジェクト実施基盤として、全国 12 施設からなる共同研究体を組織し、約 3 万種のマイクロサテライトマーカーを用いたゲノムスキャンの実施と、高血圧関連候補遺伝子の SNP やマイクロサテライト多型解析を推進している。現在までに、マイクロサテライトマーカーについては、症例・対照各 96 人を対象に第 17 染色体上の 385 種を解析し、23 種が陽性となった。今後、症例数を増やして検討し、機能解析を加えて、最終的に高血圧感受性遺伝子を同定する。201 個の高血圧との関連が考えられる候補遺伝子のうち 93 遺伝子に SNP を同定した。また、相関解析により高血圧と関連する 17 種の遺伝子、心筋梗塞と関連する 7 種の遺伝子、頸動脈硬化と関連する 3 種の遺伝子を見出した。既報告の SNP 情報を整理し、高血圧 - 対照 1,000 人ずつを解析して、結果の検証を行う。

喘息においては、アレルギー疾患家系を対象にマイクロサテライトマーカーによるゲノムスキャンを行い、絞り込まれた染色体部位の網羅的 SNP 解析を行う。正常人とアレルギー疾患群の発現プロファイルを比較し、アレルギー疾患特異的遺伝子を同定する、の主要 2 課題を設定した。その結果、気管支喘息に対する連鎖解析により、5q33.1-q34 に存在する 75 遺伝子のうち少なくとも 6 遺伝子について関連を示唆した。気管支喘息と 5 遺伝子の多型との関連、アトピー性皮膚炎と 2 遺伝子との関連を報告した。また、喘息患者由来試料の SNP のゲノム網羅的解析に基づいて数十の候補 SNP を抽出し、機能解析を行っている。正常青年の末梢血単核細胞の網羅的遺伝子発現プロファイルを喘息の一亜型と比較し、有意な変動のある遺伝子を 2 個発見した。引き続き、各アレルギー疾患、各疾患亜型（病型）、各細胞別に特異的に発現変動する遺伝子を特定し、データベース構築を行う。

薬剤反応性においては、抗がん剤、免疫抑制剤、抗不整脈薬、抗てんかん薬、抗喘息薬等を対象に、投薬患者検体を用いて、薬効変化、副作用発現、薬物動態との相関のある SNP 等の遺伝子多型の同定を行うとともに、各種の発現系を利用して、薬剤反応性遺伝子の異型のもたらず機能変化を明らかにする。現在までに、約 35 の薬剤反応性関連遺伝子の多型解析を行い、約 110 種の missense SNP を同定、一部の遺伝子については日本人の詳細なハプロタイプを明らかにした。投薬患者等約 600 例より得られた DNA 及び血漿を用いる遺伝子解析及び PK 解析を開始、今後、臨床情報等との相関解析に進む。P450 酵素・トランスポーター・受容体等に関して、発現系を各種細胞等で確立し、機能変化をもたらず SNP 等を約 10 種類同定した。その他、体系的 SNP タイピング、マイクロサテライト解析、発現解析等を用いる新規薬剤反応性関連遺伝子等の探索にも着手している。また、患者個別化薬物治療のため、遺伝子多型を考慮した最適投薬法を設定するアルゴリズムの開発を目指す。

以上のように、チーム共通の取り組みとしてのゲノム網羅的 SNP 解析と、各疾患の特性に応じた研究との組み合わせは、それぞれほぼ順調に進行している。特に前者については、プロジェクト後半に解析が集中するため、十分な数の検体を確保すると共に、ヒトゲノム多様性チーム、バイオインフォマティクスチーム等との連携を強化して、最終的な疾患遺伝子の同定を目指す。

### **(3) バイオインフォマティクスプロジェクト**

本プロジェクトは、統合データベース（タンパク質機能解析を含む）多型情報データベース、遺伝資源データベース、KEGG（生命システム情報統合データベース）日本 DNA データバンク、疾患データベース、バイオインフォマティクス技術の開発（バイオインフォマティクス技術の開発、生体高分子立体構造情報解析、バイオコンピューティングの研究開発、ゲノム情報科学の新展開）の7事業から成っており、統合データベースにおいて、ミレニアムプロジェクトの成果のうち有用と思われる各種データベースやソフトウェアを統合的に利用できるシステムの構築を目指している。

統合データベースについては、日本 DNA データバンクとともに多くの関係機関との連携を図り、ヒトゲノム多様性プロジェクトのヒト完全長 cDNA 構造解析のデータを中心とした大型国際アノテーションジャンボリー(H-invitational)を実施、国際標準のアノテーションを施すことに成功した。国際的な主導権争いが大きく展開されつつある中、本統合データベースはその主導権を内在的に確保したと言える。2002年より、これまでに取得した標準 SNPs 解析のアレル頻度情報等から成る統合データベースシステムをバイオ産業情報化コンソーシアムのホームページでインターネット上に公開するとともに、H-invitational の成果の公開準備をおこなっている。今後は、ヒト完全長 cDNA とゲノムデータを中心として生物学的機能・構造情報や医学関連情報についても更なる取り込みを図り、統合データベースの高機能化を目指す。

タンパク質機能解析については、ヒト cDNA クローンの約 15,000 個の Gateway 導入ベクターへの組み込み、発現頻度情報について発現プロファイリング PCR 法と DNA マイクロアレイを用いて、それぞれで約 300 万データポイント（組織数×遺伝子数）の遺伝子発現情報を取得するなど、目標数を超える成果を得た。相互作用解析について微量化、ハイスループット化に必要な基本技術を確立した。なお、発現頻度解析では、産業界の要望をふまえ、サンプルの提供を受けて解析を行っている。各テーマとも世界的にも優位性を持って研究を進めており、今後はデータの取得等を加速化する。

多型情報データベースについては、ヒトミトコンドリア DNA 多型データベースでは、百寿者、パーキンソン病患者、糖尿病患者等のミトコンドリア DNA の分析を行い、アミノ酸置換の位置を膜貫通領域あるいは親水性領域に表示するシステムを開発した。アミノ酸変化を伴う DNA 多型データベースでは、蛋白質コード領域が確定しているヒト遺伝子のうち 12,227 の塩基配列について、出現頻度情報、検出用 PCR プライマー情報、アミノ酸変化情報、蛋白質モチーフ・機能ドメインとの位置関係、染色体位置のデータベース格納を達成した。老年病に関する DNA 多型データベースでは、1,074 例の剖検例について基本的な臨床情報などを収録し、老年病関連遺伝子の一塩基多型(SNPs) 28 箇所に関する統計学解析を行っている。以上3つのデータベースは、平成 15 年度よりインターネットにより公開するとともに、標準多型データベース(JSNP) とネットワーク化を行う予定である。

遺伝資源データベースについては、イネやマウスなどの各生物種のデータベースをそれぞれの遺伝資源センターとの共同作業により充実させ、公開を進めた(URL: <http://www.shigen.nig.ac.jp/>)。それとともに、コムギESTなどのゲノム情報の統合を開始し、当初予定以上のデータベースの整備が進んだ。利用件数は 16 万アクセス/

月と昨年度から倍増し、わが国の学術研究用遺伝資源データベースの窓口として機能している。

KEGGについては、すでに国際的に高い評価を受けている代謝経路データベースの更なる拡充を行った。また、遺伝子相互作用などの知識ベース構築のため、グラフ表現に基づく概念化(広い意味でのオントロジー)を確立した。新たにSSDBデータベースを開発し、KO(KEGG Orthology)と呼ぶ遺伝子機能の階層分類の体系化等に取り組んでいる。今後はゲノム情報と化学情報でも国際標準となるような知識の体系化を行う。また、医学情報の体系化、民間企業に対する産業化支援などを行う。

日本DNAデータバンクについては、DDBJ/EMBL/GenBankの国際DNAデータバンクとして2002年6月には総塩基数が200億を超え、そのDDBJによる入力件数も世界全体の約17%も占めるまでに貢献した。さらに、イネゲノムプロジェクトにもバイオインフォマティクス部分に中心的に参加し、第1染色体のゲノム配列の完全解読とその発表に多大な貢献をした。さらに、理研のマウス完全長cDNAデータの機能アノテーション(FANTOM-II)にも大きく寄与した。

疾患データベースは、ミレニアムプロジェクトの関係する疾患チームと連携をとりながら、データ収集手順の整備を進めるとともに、データベースシステムの構築設計をおこなっている。

バイオインフォマティクス技術の開発については、理研ゲノム科学総合研究センターにおける様々なゲノム情報が検索可能なシステムを構築した。また、文献情報システム、情報統合視覚化システムの構築、細胞シミュレーションシステム・分子動力学シミュレーションシステムの構築、マウスとシロイヌナズナに関する変異データベースの整備及び解析のためのシステムの開発等を行った。研究の進展で得られる*in silico*での知見を理研ゲノム科学総合研究センター内の実験研究グループなどウェットな実験へフィードバックして行くことにより、更なる有用な技術開発を目指す。

生体高分子構造情報利用技術開発については、膜タンパク質の立体構造について、電子線結晶学による世界最高の分解能、2.5 Å分解能で解析に成功した。リガンドになる低分子タンパク質のどの部分が受容体タンパク質や生体膜に結合しているかを検出できる、核磁気共鳴(NMR)の転移交差飽和法を開発し、免疫系及び血液凝固系タンパク質で相互作用部位を検出した。フレキシブルに動く膜タンパク受容体に対するリガンドを探索することのできる、MDシミュレーション計算プログラム「prestoX」の機能拡張版の作成を行った。

バイオコンピューティングの研究開発については、ゲノム配列からの遺伝子領域の同定プログラムをほぼ完成した。タンパク質モデリング技術として独自の構造認識プログラムを開発し、国際立体構造予測コンテストで好成績を得た。また、GPCR候補遺伝子の機能を予測するインフォマティクス技術を開発した。今後は、成果物を統合し使いやすいツールにまとめる他、モデリング技術の疾病関連分子への応用を進めていく。また、バイオインフォマティクスとケモインフォマティクスの境界領域における創薬技術のための手法開発を行う。

ゲノム情報科学の新展開については、ESTをゲノムに高速にオンラインで写像する技術に基づいたヒトゲノムデータベースを構築し公開した。また、遺伝子機能・細

胞内局在予測、タンパク質3次元構造予測ソフトウェア等では、国際コンテストで優勝もしくは好成績をとるなどその解析技術の開発研究の質の高さが国際的に評価された。開発したデータベースや解析サービス（およそ50種類近く）をインターネット上で公開した。今後は、生命を構成する部品間の相互作用の予測に向けた情報技術と理論研究を行う。また、パスウェイ・ネットワークの意味づけとシミュレーションに関する研究を進める。

以上のように、多岐にわたる内容を含むものの、それぞれの研究開発の質は非常に高く国際的評価も高いものが多いので、さらに関係する機関やチーム間の連携を強固にして、本プロジェクトを進めていく。

なお、評価においては、事業実施報告書による評価を受けた 多型情報データベース、 遺伝資源データベースはプロジェクト全体に含め評価し、また 疾患データベースは、疾患遺伝子プロジェクトのうち、「がんサブチーム」の中で評価を行った。

#### **(4)発生・分化・再生プロジェクト**

本プロジェクトは、主として次の2つ、 血管、皮膚、骨・軟骨、角膜、神経、血液に関して、移植技術・品質確保技術の研究を行うとともに、自己修復の力を用いた治療法を実現する、 受精卵から個体への発生、細胞の機能分化、形態形成等に係る遺伝子制御システム等の解明を推進し、先進的な再生医療の実現を図るとともに、組織・細胞の分化等の基礎的研究からヒトの組織等の再生医療や遺伝子治療等を視野に入れた臨床応用研究までを体系的に実施するとともに、アルツハイマー病の発症・病態機構の解明及び脳神経細胞の再生による根本治療技術の確立を図る、ことを目標としている。

まず、 に関して、臨床的課題における主な研究成果は以下のとおりである。

血管分野では、血管新生と血管保護療法の開発やハイブリッド型人工血管の作成に関する研究等を行っている。自家骨髄移植による血管新生の促進による虚血性血管閉塞性疾患の治療法の開発を目指し、世界に先駆けて当該移植が有効であることを証明した。臨床研究段階に入っている虚血性疾患の細胞治療をより広く安全に利用できる段階へ向けて十分な貢献ができており、更により困難な虚血性心疾患への臨床トリアルを計画中である。

皮膚分野では、凍結同種皮膚を用いた皮膚の再生や Stem cell を用いた人工皮膚の再構築に関する研究等を行っている。同種無細胞真皮マトリックスの新しい作成法を開発し、臨床応用にまで到達した。また、従来困難とされてきた feeder layer なしでケラチノサイトの単細胞培養に成功した。皮膚から神経幹細胞を分離できる可能性が示唆され、再生医療にとって新しい展開が期待できる。

骨・軟骨分野では、組織工学技術を用いた骨・軟骨の再生や自家修復能力を用いた軟骨欠損の修復法の確立に関する研究を行い、動物及びヒトの軟骨細胞及び MSC のア



グを DNA チップで解析し、分化に伴う遺伝子発現の細かい動きを追いかけることができる世界に類を見ない DNA チップデータベースを確立するとともに、それを解析するための新しいソフトウェアを完成させた。また、理化学研究所脳科学総合研究センターでは、アルツハイマー病の発生原因を探ることを目標として、脳の発生過程に関する研究を推進した。脳特異的遺伝子のライブラリー確立など、将来に向かった布石が進んでいる。基礎から臨床まで連続した科学のあり方を明確に呈示できたこと、発生・再生研究に多くの優秀な人材を集結できたこと、発生・再生研究への国家としての取り組みが世界に周知、理解されたことは、日本に新しい研究風土を根付かせる大きなきっかけになったと考えている。

また、産業技術総合研究所ティッシュエンジニアリング研究センターでは、三次元細胞組織モジュールの開発に関する研究を行っており、骨髄の骨への分化研究ではセラミック材料と複合化した再生骨の培養に成功したほか、軟骨の培養については、すでに工業的生産技術を確立し、企業に技術移転を行うレベルに達するなど、大きな成果をあげている。

#### **(5) イネゲノムプロジェクト**

本プロジェクトは、「豊かで健康な食生活と安心して暮らせる生活環境の実現」のために、イネゲノム全塩基配列を解読する、有用遺伝子を単離しその機能を解明する、高機能作物や低農薬作物を開発することを最終目標として、独法機関、民間企業、大学など産学官の機関が結集してプロジェクトを推進している。(約5～6行)

なお、国際協力によりイネゲノム全塩基配列 400Mb のうち重要部分 366Mb の高精度解読(我が国は約 55% 貢献)が終了、昨年 12 月 18 日にイネゲノム塩基配列解読記念式典を開催した。

各分野における主な研究成果と今後の研究課題は以下のとおりである。

イネ・ゲノムの全塩基配列の解明においては、平成 14 年 8 月 1 日までに我が国はイネゲノム 2 億 1660 万塩基対を解読し公開した。担当染色体重要部分の高精度塩基配列解析を年内に終了する目標は十分達成可能である。今後は、担当染色体で解析困難なギャップ領域の物理地図作成と配列の早期完成を目指す。

イネ・ゲノムの完全長 cDNA ライブラリー整備事業においては、平成 14 年度 8 月までに約 29,000 種の完全長 cDNA ライブラリーを構築した。完全長 cDNA 3 万種ライブラリー化を 1 年以上早く達成し、高く評価できる。今後は、完全長 cDNA クローンを増殖し、論文公表後、配列情報公開とクローン配布を開始する。

有用遺伝子の単離と機能解明等においては、開花時期や病害抵抗性等の関連遺伝子機能を解明し、イネ遺伝子特許 37 件、方法等特許 17 件を出願。約 9000cDNA のマイクロアレイを作成し、タンパク質 16,000 種を確認した。各種形質のゲノム上の位置を特定し、イネの出穂期等の同質遺伝子系統を作出した。各手法を利用した遺伝子単離、機能解析技術の開発はほぼ順調に成果を挙げた。遺伝子機能研究を、産学官を

結集し大規模で組織的に進め、レベルの高い研究成果が出ており、国際的にも評価される。DNA マーカーで単純な遺伝様式の形質解析が着実に進展しているが、複雑な形質ではQTLの解析・導入を更に進める必要がある。今後は、イネゲノム研究で得られた各種リソースの利用態勢を整備するとともに、開発した各種手法を統合し遺伝子単離、機能解析やDNA マーカーの育種現場での利用を加速化する。

実用化に向けた技術開発においては、血糖制御ペプチド等を蓄積する形質転換イネや選抜マーカーフリー組換え体を作成した。ストレス耐性遺伝子の機能を解明し、組換え体を作成した。害虫防除ウイルス系統、土壌病害防除用の菌株を選抜し、遺伝子シャッフリング等酵素改変手法を確立した。各コンソーシアムは概ね順調に研究が進展し、初期の目標の達成が図られるものと考えている。全コンソーシアム及び個別研究課題を対象に、今年度中間評価を行う予定であり、今後は研究を更に加速化する。

安全性確保と国民理解の促進においては、組換え植物の環境影響事前評価手法や食品中の組換え体混入率検出技術を開発、JAS 分析試験ハンドブックなどに採用された。組換えトウモロコシ交雑率解明手法を開発、組換え微生物の環境影響評価等を実施した。組換え植物の遺伝的安定性やクローン牛安全性の確認、アレルギー性評価手法の高度化、生活習慣病予防イネの開発研究等を行った。組換え体に対する国内外意識調査や、組換え体開発についての国際動向を調査した。組換え農作物栽培の環境影響調査研究は着実に進捗し、周辺環境への影響を迅速、高精度で評価する手法の開発が進んでいる。組換え植物の安全性評価、組換え食品検知法の確立、リスクコミュニケーション調査研究などでは、科学的知見の蓄積と開発基盤を確立し、国際基準策定への反映など、応用研究への礎が築かれたものと思われる。今後は、組換え体の安全と安心確保のため、環境に対する新たな安全性評価・管理手法を開発する。安全性関連データの整備、慢性毒性試験等実施、組換え食品の表示適正化などを図り、国民理解の促進、疾患予防・健康増進のための高機能性食品の実現を目指す。

植物ゲノム解析においては、表皮細胞分化に関わる転写因子を解明し、ヒヤクニチソウ cDNA 約 9000 を取得、遺伝子導入法を開発した。ブラシノステロイド生合成・代謝経路を解明し特許 16 件出願した。ゼアラレノン分解・解毒酵素遺伝子をイネで発現、化学物質レメディエーション系を構築した。硫酸トランスポーター12種の機能を解明し、硫黄欠乏応答性転写因子などを同定した。この二年半で中期研究目標を超える成果が出ており、国際的にも大きく評価される結果を得た。プロジェクトの実施体制及びマネジメントは適切であると考えられる。今後は、これまでの成果を踏まえ、モデル植物を中心に、植物機能に関わる生理素過程の生命現象についての研究を進展させ、ゲノム解読成果を基にした分子生物学的解明を図る。

## 2. 競争的資金等

### (1) 科学研究費補助金

本補助金は、我が国の学術を振興するため、優れた独創的・先駆的な研究を格段に発展させることを目的に全国の研究者からの公募により実施される競争的資金であ

る。本プロジェクトには、21世紀の我が国の学術研究の向上・強化及び社会的要請に応えることを目的とした、領域代表者を中心としたチーム形態をとる「特定領域研究」による事業として実施している。

#### 事業の概要

日本人の死亡原因の第1位となっているがんの解明と克服を目的とした「がん研究6領域」、ゲノムに刻み込まれた生命システムを解明することで、生物学、医学、薬学、農学等に大変革をもたらす可能性を秘めた「ゲノム研究4領域」、脳の老化の問題と大脳高次機能の問題を集中的に扱い21世紀の人類が安心して暮らせる豊かな長寿社会の実現を目指した「脳研究1領域」により構成される。

#### がん6領域（領域略称名及び領域代表者名）

1. がん研究の総合的推進に関する研究（総合がん） 鶴尾隆
2. 発がんと発がん防御の基礎的研究（発がんと防御） 笹月健彦
3. がんの生物学的特性に関する研究（がん生物） 高井義美
4. がんの診断と治療（がん治療） 中村祐輔
5. ヒトがんの環境・宿主要因に関する疫学的研究(がんの疫学研究) 田島和雄
6. がんの戦略的先端研究（先端がん） 谷口維紹

#### ゲノム4領域（領域略称名及び領域代表者名）

7. 生命システムの解明に向けた統合的ゲノム研究（統合ゲノム） 小原雄治
8. ヒト疾患における遺伝要因のゲノム解析と分子病態の解明（ゲノム医科学） 菅野純夫
9. 細胞システム解明に向けたゲノム生物学の新展開（ゲノム生物学） 小笠原直毅
10. ゲノム情報科学の新展開（ゲノム情報科学） 高木利久

#### 脳領域（領域略称名及び領域代表者名）

11. 脳科学の先端的研究（先端脳） 井原康夫

#### 研究評価の概要

文部科学省科学技術・学術審議会学術分科会科学研究費補助金審査部会において毎年秋に領域毎の中間評価を実施している。領域を構成する各研究代表者は中間評価結果を踏まえた次年度の研究計画調書を同省に提出し、同部会専門委員会において毎年2月頃に継続も含めた全申請研究課題の採否について厳格な審査を行っている。

本補助金による成果の一端を紹介すると、平成14年8月現在、主な論文掲載数10,295件、特許申請（予定）数277件を数えている。なお、詳しくは下記の各ホームページを参照願いたい。

- ・がん6領域（<http://www.jfcr.or.jp/gantoku/>）
- ・ゲノム4領域（<http://tokutei.genome.ad.jp/>）
- ・脳領域（<http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/basic-med/molneurobiol/brain/>）
- ・中間評価結果（[http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shinkou/houdou/index.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/houdou/index.htm)）

## **(2) 未来開拓学術研究推進事業**

本事業は、21世紀を展望し、地球規模の問題解決、経済・社会の発展、豊かな国民生活の実現等を目指し、我が国の未来の開拓につながる創造性豊かな学術研究を大学主導により重点的に推進することを目的としている。

#### 事業の概要

##### ゲノム研究

本研究分野は、ゲノム解析技術を開発し、これを用いてゲノム情報、ゲノム多型情報を有効利用し、疾患遺伝子同定を行う。これらに、さらにモデル生物や疾患モデルの研究成果から得られる知見を応用して、悪性疾患・高血圧・糖尿病・喘息・アトピー等の治療法開発、発症を遅延するための対策の確立を行うことにより、患者数の減少や軽症化を目指す。吉川寛推進委員長の下、研究プロジェクト13件。

##### 発生・分化・再生

本研究分野は、発生・分化・再生の仕組みの解明や幹細胞の人為的増幅・操作を通して、血液や神経及び各種組織、さらには臓器の再生を目指した21世紀の医療を創出するための研究を行う。竹市雅俊推進委員長の下、研究プロジェクト7件。

##### 植物遺伝子

健康な生活に欠かせない食糧危機や環境問題の解決を図るため、多様な植物遺伝子を単離・解析し、その解析情報を用いて植物の進化・多様化の機構を明らかにするとともに、食糧・医薬品の効率的生産・環境保全等に資する有益な遺伝子組み替え植物を育成し、その安全性の確認を行うための研究を行う。山田康之推進委員長の下、研究プロジェクト7件。

#### 研究評価の概要

研究プロジェクト等の評価については、事業委員会に「研究評価委員会」を設置し、外部の研究者等による研究評価を行う。研究評価委員会は、研究開始から2年経過後に「中間評価」を、5年終了時に「最終評価」を行う。

なお、本事業の実施・評価についての詳細は「日本学術振興会 未来開拓学術研究推進事業ホームページ」をご参照願いたい。

アドレス <http://www.jsps.go.jp/j-rftf/main.htm>

### **(3) 厚生労働科学研究費補助金**

本補助金は、厚生労働科学研究を行う大学や国立・民間の試験研究機関に所属する研究者を交付対象とする補助金である。本補助金のうち、ヒトゲノム・再生医療等研究事業をミレニアムプロジェクトとして実施している。

#### 事業の概要

ヒトゲノム・再生医療等研究事業は、高齢者等の主要な疾患の遺伝子の解明に基づく個人の特徴に応じた革新的な医療の実現、自己修復能力を利用した再生医療の実現及び生命工学を利用した疾患予防又は健康維持のための高機能食品の開発を目的としている。

## 研究評価の概要

厚生労働省の科学研究開発評価に関する指針に基づき、外部評価の導入、評価結果の公開、評価結果の研究開発資源の配分への適切な反映等を実施している。本プロジェクトにおける本事業の評価は、主に、ヒトゲノム分野の主要な4課題である、遺伝子解析、病態解明、遺伝子治療、生物遺伝資源について行った。

なお、詳しくは下記ホームページを参照願いたい。

- ・ 本研究費補助金のしくみ、各研究事業の概要、研究成果等について  
( <http://www.mhlw.go.jp/wp/kenkyu/index.html> )
- ・ 厚生労働科学研究成果データベース  
( <http://webabst.niph.go.jp/> )

## ．評価部分

### 1．中間評価の考え方

ミレニアム・プロジェクトは、平成14年度に事業全体の半分の期間が終了することから、評価・助言会議において、プロジェクト前半の成果について網羅的に点検し、今後の課題を明確にした上で、残りの期間で更なる成果をあげることを目指すこととなった。具体的には、各プロジェクト・分野毎に、プロジェクトリーダー及び個別の報告者から報告を受け、評価・助言会議としての総括的な検討を行った。その結果を整理したのが本章である。

評価・助言会議における検討に先立って、プロジェクトリーダーは担当するプロジェクトについて、その他の個別の報告者は担当する個別研究テーマについて、それぞれ詳細に報告を受け、成果・課題について整理し、自己評価を行った（各事業実施報告書を参照）。また、各省庁が既に評価を実施しているものについては、当該評価制度の下で作成している報告書の提出を受けた。

評価・助言に際しては、大きく2つの基本的な考え方に基づいて検討を行った。

一つは、サイエンスとしてレベルが高いかどうかという点である。サイエンスメリットは必ずしも高くないものについても、データベース構築など事業としての重要性も併せて考慮した。

もう一つは、ミレニアム・プロジェクトの目標の達成に向けて研究が適切になされているかという点である。プロジェクトとしての成果をあげる必要から、主としてタスクフォース型の研究が行われるべきであるが、他方、研究者の自由な発想によるボトムアップ型の基礎研究も、将来の科学研究につながる重要なものである。こうした観点から、個々の研究内容がミレニアム・プロジェクトに相応しいかについてもやや広い視点から評価を行った。

具体的な評価基準は、以下のとおりである。

プロジェクト開始当初に設定した目標について、どれだけ達成されたか。

当初の目標以外に、どのような重要な成果があったか。

プロジェクトのマネジメントは適切か。

内部の実施体制は適切か（他の研究テーマとの連携の状況など）。

また、イネゲノムプロジェクト及び競争的資金等（科学研究費補助金、未来開拓学術研究推進事業、厚生労働科学研究費補助金）については、各省庁において既に別の研究評価制度に基づき評価を実施しており、その評価体制や評価基準が適切であるか否かについても検討を行った。

### 2．個別プロジェクト

#### (1) ヒトゲノム多様性解析プロジェクト

3つのサブプロジェクトについて計画を順調に進行させ、計画以上の成果を上げている。今後いくつかの疾患関連遺伝子が見つかる可能性が高いので、そのための研究体制、その知的所有権などについて早急に整備すべきである。

- ・疾患遺伝子の多様性解析も自ら進めるに至っており、全般的に十分な成果を挙げている。特に、心筋梗塞に関係のあるリンフォタキシン遺伝子を見出し、ゲノムワイド SNP で疾患遺伝子を初めて見出した意義は極めて大きい。
- ・日本人の標準ゲノム多型 (SNPs) の解明は、疾患遺伝子の解明にも、また日本人の起源を知る上でも不可欠であるが、検出手法の改変によるスピードアップで当初の目標以上の20万のSNPsを発見してデータ化し、アレル頻度等を明らかにしている。遺伝子領域をSNPs対象とした戦略が成功し、早く実用に持っていくことができた。SNPsで初めての体系的解析の成功例が出てきてSNPs有用性が裏付けられた。SNPデータベースは、解析上重要なパラメータとなる頻度情報を含み、疾患遺伝子探索マーカーとして使用する際に有用な情報となっている。今後は、ハプロタイプ情報としてどれだけ発展させることができるかがキーとなる。
- ・我が国のSNPs検出技術の開発は、現時点においては世界的にみて最高速度、最高精度を達成していることは、米仏などの外部評価委員も認めているところであり、使用DNA量も非常に少量で費用も抑制されており、実用化目的を達成している。SNPを使用して新しい疾患関連遺伝子を同定し、Nature Geneticsに報告された。この手法による同定としては世界で初めてと考えられる。
- ・SNPsのデータは疾患遺伝子グループのプロジェクト進行にも寄与している。データの交流は当初に比べスムーズに進展し、全体にまとまって活動していることは評価できる。また、国立がんセンター研究所に対する技術移転を完了している。
- ・SNPs検出は全体として国際的にも貢献しており、今後も更に集中して行うべきである。ただし、現在までの成果は成果として、今後基盤的データがどんどん蓄積するなかで、1つでも2つでもできるところから疾患治療への足掛かりとなると判断できるような内容への発展を期待したい。
- ・疾患遺伝子の探索に関しては、SNPに基づくアプローチの実現性など不明確な点がある。SNPに基づくアプローチだけでは不十分で、生化学的研究と併行して実施する必要がある。本プロジェクトによるデータ開示の国際的なレベルでの位置付けと評価もより明確にすることが望ましい。
- ・cDNAプロジェクトは予定通り進捗し、有用な結果を得ている。本プロジェクトは世界的に見ても日本の優位性がある分野であり、今後権利確保に留意しながら推進することが必要。完全長cDNA構造解析については、約3万個という十分な数の構造解析を実施したが、PCRを使った方法は質的な面で懸念される。今後は、cDNAの機能解析に重点を置いて続行すべき。

## (2) 疾患遺伝子プロジェクト

### プロジェクト全体

最初1年余りは成果が少なかったが、リーダーの統括の下に研究体制が整備され、遺伝子探索の基盤的データが整いつつあり、最近漸く軌道に乗ってきている。但しサブチーム間でのばらつきがあり、進行しているサブチームの体制を考慮して進展させる必要がある。

- ・特に、がんサブチームに関しては順調と思われ、今後が期待できる。
- ・糖尿病、高血圧及び喘息のサブチームに関しては、疾患の性質から患者の選択に手間取り、研究の開始が遅れたこともあると思うが、スタートに時間がかかり、研究の基盤が整備されたところと思われる。成果は今後徐々に出てくると思われるが、病院等現場とよい関係を構築して、前向きに進展を図ってほしい。これらの疾患は国民にとって重要なものであり、関心も高いので、大いに期待されていることを認識して強力に研究推進を進め、2次スクリーニングで結論を得てほしい。必要であれば、更に多くの施設を組み入れて、総合的に研究すべき。
- ・国立がんセンター研究所の SNP 解析準備も整い、引き続き理研の協力を得ることも可能と考えられるので、日本が世界に先駆けて準備した遺伝子領域 SNP を利用し、系統的に各疾患の解析を進めるべきである。
- ・疾患が多岐に渡っているが、ヒトゲノム多様性解析プロジェクトと全く同じ方法で情報を交換しつつ1次スクリーニングを始め、医療情報、材料の質の確保、倫理的問題も殆ど解決した。方法論を確立し、計画通り2次スクリーニングを終えられると思われる。
- ・成果はまだこれからというプロジェクトが多く、先行している「ヒトゲノム多様性解析プロジェクト」とのより緊密な連携が必要である。科学研究費補助金や未来開拓学術研究推進事業における研究との協調は、診断や症状の分類等にも有意に働くと思われるので、十分な協力体制で一層進めるべきである。基礎データが整いつつありその成果が一般に使われるための公表の体制を早急に確立することが望まれる。
- ・また、生活習慣病などの多因子疾患では、個々の遺伝子によるオッズ比が低いことが予想されるため、SNP ベースでの全ゲノムアプローチでは検出力が根本的に不足する場合もあり、そのあたりどこまで研究が可能か明確にすべき。
- ・今後は、疾患遺伝子の探索をどう治療法の開発につなげるかに焦点を絞って進めることがプロジェクト後半の一つのポイントとなろう。遺伝子間の相互関係の問題をどのように解決するかなど次を見据えた計画も必要である。
- ・各グループ間の方法論の差が依然として見られるが、その科学的理由が必ずしも明らかでない。薬剤反応性グループを除いて、ある時点で最も効率的な方法に統一すべきではないか。各サブチームは診断基準をより正確に統一し、従来のマイクロサテライト等での分析データの整理につとめ、SNP 検索に生かすべきである
- ・この研究は研究成果が上がっても実用段階で社会的認知がなければ遺伝子診断が不可能であることを考慮して、その面の実行可能な施策を考える必要がある。

### 「痴呆」サブチーム

- ・ゲノムワイドの研究は軌道に乗っており、今後積極的に進めるべきである。
- ・サンプル数がまだ少なく(特に発現解析) まだ十分なデータが出てないと思われ、他と比べてやや進捗が遅れが見られる。国際的なレベルで考えると、特徴のある研究の進め方も考える必要がある。
- ・発見された関連遺伝子の数が意味すること、今後発見される関連遺伝子について、研究の方向性が必ずしもはっきりしない。また、候補遺伝子の研究に関しては、関連が見られなかった場合でもどれだけ網羅的に行われたか等の十分なデータの裏付けを提示し、信頼できる結論を出すような努力が必要である。疾患との相関があるとされる Fe65L2 について示されたデータからは、統計上の関係以上の疾患との

関連を見出しがたい。

- ・今後の研究のスピードアップが望まれるが、痴呆の遺伝子レベルの研究は世界中で行われており、方法論に特徴がなければ世界に先駆けて成果を上げることは難しいであろう。候補遺伝子アプローチには限界があり、SNPs とマイクロサテライトに力を入れるべきである。発現解析からの分析は興味深く、この点に集中して研究するのも一案であるが、脳の部位を慎重に選ぶべきである。マイクロサテライトを使用して本当にうまくスクリーニングができるかどうか、ゲノムワイドのスクリーンから絞っていくことまで考えて、十分計画を練ってほしい。発現のスクリーニング、それに伴う候補の検索も十分に議論のうえ進めてほしい。
- ・バイオインフォマティクスの研究と協力して有用な研究成果を上げてほしい。

### **「がん」サブチーム**

- ・いくつかの興味深い候補遺伝子が発見されており、順調に成果を上げている。
- ・対象とするがんの種類も多く、全体として研究が多岐にわたっているなかで、がんの種類毎に方針、手法がバラバラという印象を受ける。SNPs、候補遺伝子、ファーマコゲノミクスの研究のいずれも具体的な成果には至っていない。今後、治療に向かう具体的なステップのロードマップを描くよう、進捗しているところから焦点を絞っていく必要がある。
- ・がんにおける遺伝子発現と予防や治療効果との関係についてもっと力を入れるべきである。
- ・ファーマコゲノミクスは今後のがん研究で極めて重要であり、強力に進めるべきである。食道がんの治療戦略の成果や、プローブセットによる症例分類は、有効性が期待される。
- ・がんは、今まで 100 を越す関連遺伝子が見つかりながら、まだ見つけるべき遺伝子は多いと思われるが、どうしても個々のがん特有な関連遺伝子の探索になるのはやむを得ない。当然色々の遺伝子変異が見つかるであろうが、どれが最も重要なものを明確に示す必要がある。ただ、現在の世界の情勢は、既に見つけられた遺伝子の情報をもとに、どのように創薬に結びつけるかという段階に入ってきており、この点では本研究は必ずしも十分とはいえない。
- ・SNPs 研究との連携はすこぶる重要。ヒトゲノム多様性解析チームとの連携が図られ、今後急速にデータが出てくることが予想されるため、発現の解析も含めて個人情報保護など倫理的問題への対応を常に厳格に行うべき。

### **「糖尿病」サブチーム**

- ・本チームでも興味深い候補遺伝子が発見されており、さらに研究を継続すべき。候補遺伝子と SNPs との関与も見つかっている（アポネクチン遺伝子、UCP-1 等）。
- ・候補遺伝子は、成果が上がっているものの、決定的な成果には至っておらず、遺伝子を増やして判断すべきであり、SNP とマイクロサテライトの発展に期待する。
- ・人種的にも様々なタイプがあるが、患者の分類方法など工夫すべき点があるのではないか。既知の遺伝情報をもとに、患者の更なる分類は出来ないか。またそれに基づいた更なるマーカーの評価は可能にならないか検討すべき。また、10 年後 20 年後の発病の解析も必要と考えられるので、その点をどうするかも考えるべきである。
- ・今後は候補遺伝子から候補ゲノム領域の検索へステップアップすべきであり、2 次スクリーニングを含め、DNA 量等を十分に検討の上、よく計画して進めてほしい。

### **「高血圧」サブチーム**

- ・高血圧発症には、環境因子に比べ遺伝因子の影響する割合が少なく解析は困難であると思うが、全体的に他の研究と比べるとやや遅れ気味。
- ・個別研究については、独自研究の要素が強く、かなり多岐にわたっているため、組織としての統括が行われる必要がある。今後焦点を絞るべきで、例えば、発現解析には限界があるのではないか。病態に多様性があるため、患者群をグルーピングするような解析手法が必要と思われる。
- ・共同研究については、SNPsの2次スクリーニングに力を入れるべき。環境因子の遺伝因子への影響や相互作用は関心があるが、進め方がいまひとつ分かりにくい。
- ・重要な分野だが成果は未だあまり見られず、組織がプロジェクトとして一体化されていない傾向があるのではないか。網羅的な研究はこれからであるが、他のサブチームのプロジェクトを参考にして強いリーダーシップの下にプロジェクトを遂行する必要がある。
- ・患者を中心とした解析は、多施設で行ってこそ意味があるため、更に対象となる施設を増やすことが望ましい。

### **「喘息」サブチーム**

- ・マイクロサテライトによるアプローチは、それなりに疾患と相関がある結果を得ている。他方、SNPによるアプローチの進捗は報告の中には示されなかったが、恐らくあまり進んでいないと思われる。
- ・末梢血での発現と疾患との関係についてもう少し突っ込んだ検討が必要。
- ・喘息遺伝子の研究は激しい国際競争下にあり、外国に先を越される可能性が高いため、何らかの新機軸が必要。ゲノム全域での連鎖解析が最もよく行われているため、本チームにおいてもゲノムワイドの研究を一層進めるべきである。
- ・発現解析でどこまで意味のあるデータが得られるが疑問であり、SNPs解析が期待される。
- ・網羅的研究と個別研究がよく組織化されている。免疫細胞の特異性も含まれており期待できる。異なったプロジェクト間でも情報交換を行い異なったアプローチをもつことは非常に有益なので、是非進めるべき。教科書を書き換えるような成果を期待している。

### **「薬剤反応性」サブチーム**

- ・興味深い候補遺伝子が得られつつある。薬剤反応性に関する遺伝子の同定とSNPsの研究は、まさにテーラーメイド医療の原点となる研究であり、人種差も予想されるので、日本人のSNPsの検索が進んでいることを踏まえて、良い協力関係で進展を図ってほしい。
- ・包括的なデータは極めて重要であるが、今までのところ成果がやや期待はずれであり、より強力なグループを組む必要がある。サンプル数(被験者数)が少ないため、十分な結果が出せるか疑問。
- ・候補遺伝子のSNPsは進展しているが、得られた多型が臨床への応用に対して信頼度をもって提示できるかはなお不明であり、多型データの臨床応用へ向けた検討が十分なされる時期に来ている。薬物代謝酵素などの遺伝子多型の基本的な分類を十分にすべきであり、それによって多型データの使用価値が上がると思われる。

- ・候補遺伝子アプローチが有用な分野と考えられるが、ゲノムワイドのアプローチも必要と思われる。研究グループを再編し、SNPsを中心にゲノムワイドアプローチとともに、PK、PDとの関係に集中することも考えるべきであろう。
- ・特定遺伝子を同定することはよいが、よりプラクティカルな方法として、多くの遺伝子の expression pattern から推定する方法はないのか。

### **(3) バイオインフォマティクスプロジェクト**

#### **プロジェクト全体**

全般的に独創的な思考方法で良い成果を上げており、技術開発として見るべきものも出始めている。今後も国際的な競争を視野に入れて展開すべき。

- ・前回の評価・助言を受けて、全体の情報交換や具体的ゲノムプロジェクトとの連動などについてはそれを生かし統合されており、特に cDNA や SNPs の統合データベースの構築がイネゲノムプロジェクトへのサポートとなっている。
- ・現在の cDNA の質にばらつきがあり、必ずしも満足とはいえない。
- ・データベースの拡大の一方で、新しいソフトウェアの開発も検討対象にすべき。例えば3種以上の遺伝子の相互作用を近似的にでも解明するソフト開発への挑戦など。データベースは国際化し全世界の共通財産になるので、その中から新しい意味を抽出できる能力が国際競争の上で今後益々重要になると考えられる。国際標準化への提言も視野に入れて今後さらに集中して展開すべき。
- ・技術的に新しい分野であるため、生物サイドの研究といかに融合させるかという視点で常にアプリケーションを見直すことが必要。
- ・研究の裾野を広げることも課題であり、特に異分野の研究者を引き込む仕組み作りをどうするか検討すべき。新人の教育と発掘を進めてほしい。
- ・遺伝子資源データベースは、他省庁との連携を一層推進すべき。
- ・ミトコンドリアや老年病多型は、それほど成果が上がっていないのではないか。

#### **統合データベース**

- ・新しい分野であるバイオインフォマティクスの研究が、我が国で cDNA や SNPs 等を含めた統合データベースの作成、H-invitational の開催などかなり大きな成果を上げたと考える。
- ・expression や SNP マッピング等、日本の特徴ある cDNA を中心にアノテーションを主催しているのは時期的にも良く、国際的なイニシアティブを握れている。

#### **タンパク質機能解析**

- ・概ね順調に進行していると考えられる。cDNA を用いたタンパク質の構造と機能解析は、我が国が世界をリードすべき得意分野と考えられ、積極的に進めるべきである。
- ・全体として研究のプロジェクトが多様で、個々の進捗状況の質が評価し難い。プロジェクト全体でどのような戦略をもって機能解明にあたるのか見えづらい。
- ・対象タンパク質を絞って深耕する方法が望ましい。

#### **KEGG (生命システム情報統合データベース)**

- ・個々のツールとしては独創的であり、改良途上のものもあるが良くできている。

- ・成果はまだまだこれからであるが、グループの育成は重要である。
- ・ネットワークデータの信頼性はあるか、その生命体としての検証はどうするかを明らかにすべき。
- ・実際の研究者（バイオインフォマティクスの専門家以外）が、ツールやデータベース群をどのように組み合わせて研究を進めるかという道筋が見えにくい。研究の流れの中でそういったツール類をどう活用するかという「レシピ」を整備していくことが必要。
- ・代謝（パスウェイ）は既にかかなり国際標準化しており、今後は遺伝子・タンパク質と化合物・化学反応の国際標準化を狙うべき。
- ・「バイオインフォマティクス技術の開発」グループと研究協力をするのが望ましい。

### **バイオインフォマティクス技術の開発**

- ・開発研究は順調に進んでおり、地味だが着実な成果を上げているが、直接生物学研究に貢献する成果は現時点ではまだ少ないように思われる。シュミレーションは夢があり興味深いが、どれくらい生物学的価値があるのかは疑問。
- ・目標をもっと明確化し、特に最終の成果の姿をはっきりイメージする必要がある。
- ・最終的には統合されるものではあるが、現時点では各種のシステムが独自に研究されているという印象を受ける。「KEGG」グループ等と連携をとり、グループでの討議を進めるべき。

### **生体高分子構造情報利用技術開発**

- ・タンパクの構造解析に膜タンパクを選んだ点の一つのストラテジーであり、例えば化学物質（医薬等）との結合や情報伝達の解析上極めて有用。レセプターなど薬物形状のターゲットとしても重要である。
- ・バイオインフォマティクスという分野ではシュミレーション等の技術に重点を置くべきである。
- ・日本の特徴をよく生かしたプロジェクトとなっており、そのために着実な成果が上がっているが、今後はゲノムとの関連をつけていく方向に展開する必要があるように思う。
- ・計測技術そのものをインフォマティクスによって高度化する視点があってもよいのではないか。
- ・本研究の国際レベルでの位置付けはどうかを明らかにすべき。

### **バイオコンピューティングの研究開発**

- ・技術レベルは高く、立体構造予測はかなり進んでおり興味深い。これまではデータベース作成が主であったが、タンパク研究のための基盤技術開発へと進んでおり、それぞれ素晴らしい成果を上げているが、相互に関連させていく必要がある。
- ・ヒトゲノム上網羅的に GPCR 遺伝子の配列探索を進めているが、この方向は今後とも推進すべきである。どのくらいの確かさで検出されるのか。検出確率を更に向上させるための工夫、そして他遺伝子への横展開を期待したい。
- ・後半の課題として挙げられている、アプリケーションの充実は、開発された技術が医学生物学の研究に貢献できるかのキーとなるので、しっかりした戦略を持って臨む必要がある。

## ゲノム情報科学の新展開

- ・ゲノム解析ソフトウェアについて大分進歩しており、優れた成果をあげつつある。
- ・開発されたデータベース、解析ツールがリアルタイムにオンライン上で公開され、使用者からのフィードバックを受けている点は好ましい。データ解析コンテストは興味深い。
- ・分子間相互作用などに重点を置くべきである。
- ・データベースやツールは使われてこそ意味があるものなので、生物系の研究者へのアピールに力を入れておくことが重要である。

## (4) 発生・分化・再生プロジェクト

### プロジェクト全体

研究はほぼ順調に進展している。全体的に非常に良い連携システムが形成されている。今後は、臨床応用への展開を図っていくべき。

- ・極めて多数の研究が進められているので評価は難しいが、全体としてはほぼ順調な研究の進展が見られている。臓器幹細胞の研究も明確な進展が見られている。特に理化学研究所のセンターがほぼ完成し、研究に弾みがついている。
- ・カバーする範囲が広く、かつ基礎から臨床までを視野に入れたプロジェクトであるが、リーダーを中心に全体を総括しながら非常に良い連携システムが形成されている。総合的にはトップレベルの業績が上がっているが、問題点もあり、評価すべきところは厳しく評価がなされている。リーダーが問題点をよく認識しているのも心強い。
- ・自家幹細胞由来の分化転換細胞の応用は、各施設の倫理委員会に任されているようだが、せっかくの組織なので最小限のコンセンサスは作った方がよいのではないか。
- ・各分野について、研究推進の方策と評価の姿勢が明確でよい。一般にプロジェクト発足時に比べて方向性が明らかになっており、前回の報告に比較して「再生医療」にフォーカスした内容の進捗が見られる。しかしながら、基礎研究領域の中には、国費を投入して国益を得るべきミレニアムプロジェクトの研究にふさわしくないものも未だあるように思う。
- ・国際的動向にも十分留意すべき。国際的に極めて競合の激しい分野であり、その中での位置付けを常に行っていく必要があるため、産業化・実用化に向けた特許の成果も併せて報告が必要である。
- ・基礎研究から応用研究への転換をどのように進めるかも検討していく必要がある。研究の進んだところから、臨床テストに向けてのステップアップを図るべき。基礎的知見の集積はベースとして極めて大切だが、見えやすい成果は具体的な臨床への展開である。これに向けてのスケジュール込みのロードマップの作成を期待したい。また、臨床に向けた安全性について基礎的ステージの研究の役割は大きい。安全性のチェックを十分に併行して行う必要がある。
- ・多くの Funding Agents から研究費が出ているので、誰がどの機関で研究を行っているのか仕分けに十分注意すべき。設備や研究費を益々充実させ、この次世代に重要な地位を占めると思われる医療技術を我が国の御家芸としてほしい。

### 「血管分野」

- ・新しい治療法にいくつかの貢献がみられ、全体としてほぼ順調に研究が進んでいると考えられる。
- ・同種弁移植における生体組織由来 Scaffold の利用は実用化を念頭においた意義深い研究であり、またその進捗も認められる。
- ・血管分野では成功例は HGF のみであり途上や未解決の分野が多いが、色々な試みがなされており、これからの進展も期待できる。
- ・国際競争が激しい本分野において HGF のように日本がリーダーシップをとるプロジェクトを強化することを常に考えるべきである。
- ・自己細胞由来のヒトへの応用は現時点では各施設の倫理委員会に任されているようだが、最小限のコンセンサスは作った方がよいのではないか。

### **「皮膚分野」**

- ・皮膚移植の臨床応用は国際的に随分試みが行われており、新規性は必ずしも高くない。実際に製薬会社によって販売されている製品も存在するが、それら先行技術に対する優位性が成果の中に感じられない。
- ・臨床の立場にたった皮膚再生の試みに焦点が当てられているが、臨床と直結した移植分野であり、新しいオリジナルな研究の発掘も考えていく必要がある。
- ・stem cell 研究は未だ初期段階にあり、これからが期待される。応用が近いというものの外国に比べるとレベルはやや低いのではないか。
- ・実用化に力を入れるなど今後の目標を明確化し、他の研究機関とのネットワークを進めるべき。

### **「骨・軟骨分野」**

- ・臨床応用の段階に入ってきており評価できる。一部成功例が見られるようになったのは評価すべき。両分野とも実用化に向けて臨床研究を展開すべきである。
- ・歯根関係の治療法、特に骨髄細胞を使った骨形成に進歩が見られた。
- ・メカニカル・ストレスによる骨誘導は 1990 年初頭から試みられている研究であり新規性は認められない。
- ・基礎的な研究展開のためのアイデアが不足しているように思う。
- ・個別的な研究の要素があり、全体の進行や連携に十分配慮すべき。

### **「角膜分野」**

- ・羊膜を用いた角膜移植で成果を上げており、有望な技術になることを望む。
- ・応用研究が進展しており、今後人工産物へ進むなど、臨床研究への展開を真剣に考えるべきである。
- ・研究のオリジナリティは疑問。今回のプロジェクトのみを今後も継続して支援していくのかどうかは要検討。

### **「神経分野」**

- ・基礎研究が進展しており、研究面ではかなり高いレベルである。オリジナリティも認められ、ミレニアムプロジェクトに相応しい研究成果を上げている。将来の産業化を目指して企業との密接な連携を始めるべきだと考える。
- ・パーキンソン病の治療に焦点が絞られており、一定の基礎的成果を上げつつあるが、治療に向けた方向性の検討も必要である。

- ・ドーパミン細胞の分野は難しく、更に検討が必要であろう。
- ・研究班の人員が多すぎるのではないか。どれが誰の仕事か、報告を聞いた限りではよく分からなかったが、少数だが極めてレベルの高い仕事をしている人がいるのは高く評価できる。もっとリソースを重点配分すべき。

### 「血液分野」

- ・血管分野と同じか、やや遅れているイメージ。この研究の出口（アウトプット）が何か見えにくい。目新しい情報がなく成果のインパクトが低い。血液幹細胞移植は現行技術であり、プロジェクトのフォーカスをもっと明確にしてから再スタートすべきと考える。
- ・組織化されており、更なる進展を期待する。
- ・造血幹細胞の体外増幅はこれからの重要な課題である。
- ・膠原病への幹細胞移植の効果も確認すべきである。

### 「移植分野」

- ・着実な進歩がみられ、評価すべき。基礎研究が進展している。臨床問題点を対象によく焦点が合った研究がなされている。共同研究を進め、色々の試みがなされているが、トランスレーショナルリサーチへ発展させるための検討を必要とする。
- ・ICOSIg+CTLA4Igによる寛容導入は新しい移植技術を予感させるオリジナリティーのある成果だと思う。また、免疫隔離膜による異種皮下移植も実用化にインパクトのある成果だと評価する。
- ・HGFの移植免疫への影響は興味深く、今後作用のメカニズムを更に明らかにすべきであろう。
- ・移植免疫の研究と臓器移植のコーディネートという2つの異なる面が同居しているが、ともに再生医療には馴染まないのではないか。

### 「品質分野」

- ・必ずしも新規性が高い研究かどうかは明らかでないが、地道な研究がなされている。縁の下の支え的だが極めて大事な仕事である。品質管理の手法は手堅く、評価すべき。
- ・技術は良いがもっと拡がり欲しい。
- ・ウイルスの検出は国際的に承認されるような方法の確立を目指すべきである。
- ・細胞癌化の研究は、癌研究者と協力すべきである。
- ・小型幹細胞の特性指標の探索は何を目的にした研究なのか明らかにすべき。
- ・個々の再生、移植系の問題を取り扱わずに将来有効な規準ができるのかは疑問。
- ・得られた成果の今後の広がり、基準化、国際協力など組織化に向けた試みがなされる必要がある。この分野での国際的協力や国際レベルでの標準化を目指す方向への取組を行うべき。
- ・実用化上重要な分野であるため、他プロジェクトとの連携をいち早く行い、ターゲットを絞った一連の研究が必要。厚生労働省の担当部署とよく相談しながら、適切な検討を行うべき。実用化が目前で頓挫することのないようにしてほしい。

### 「三次元細胞組織モジュールの開発」

- ・計画通り研究が進行し、実用化一歩手前まで来ている印象。軟骨細胞の培養の実用

化は期待できる。培養条件の検討が大きな課題であろう。

- ・従来の医療工学の研究、医療への応用と比較してオリジナリティを明確にする必要がある。
- ・トランスフェクションアレーチップ、リアルタイム遺伝子発現プロファイリング解析システムの開発意義が、このプロジェクトにおいて不明確である。

## (5) イネゲノムプロジェクト

### 研究評価の状況

- ・評価体制は整備されている。いかに過剰な時間を使わずに有効な評価をするかが重要であるが、システムティックな評価がなされている。
- ・評価基準については、個々の研究者の評価も出すこと、また費用対効果を評価に導入することが望ましい。グループによっては評価基準が少々甘いところがあるので、最も厳しいグループに見習うようにすべきである。
- ・評価に際しては、農林水産省としての評価にとどまらず、世界の中での位置付け、他のゲノムプロジェクトとの関係にも目配りしたうえでの評価も必要である。

### プロジェクト全体

イネゲノムの主要部分の解読終了は、ミレニアムプロジェクトの大きな成果として高く評価してよい。今後は機能解明の研究に重点を移すとの方針も明確である。研究費の更なる効率的な配分が必要である。

- ・Draft sequencing でスイスや中国に一步遅れをとったが、その精度において断然優れている点、及び今回2つの染色体とはいえ、精密な sequencing が完成する目処が立ったのは評価できる。精度の違いを外に向けてきちんと表明する必要がある。この精度の高い成果をベースに、これからの遺伝子機能やタンパク質の構造と機能の解明というポストゲノミクスの本番で世界をリードすることを期待したい。
- ・全塩基配列の解明を受けて、今後は機能解明の研究に重点を移すとの方針が出されており、プロジェクト後半の計画も妥当であると思われる。
- ・セントロメア、テロメアといった Sequencing 困難部は、あわてずにゆっくり技術開発と共に進むのが良いと考える。
- ・残りのギャップ部分の sequencing の完了のために適切な予算がつけられるべきである。
- ・当面は日本の特徴である完全長 cDNA の解析とその利用を中心に展開した方が得策ではないか。目指す重要形質について国内向けと海外向けを選別し、優先順位をつけて、今後更に集中してプロジェクトを展開すべきであり、その場合スピードが勝負である。
- ・多くの研究室が参加しているので、予算配分を重点化する必要がある。莫大な資金を投下しているが、より効果的な資金の使用法の検討が必要である。現在までのところかなり高価についており、また時間的にもより効率化が望まれる。
- ・特に「有用遺伝子の単離・機能解析」以下のプロジェクトでは、研究組織が複雑で極めて多くの班員から構成され、少額の研究費が分散的に配分されているが、費用対効果を再検討し、人員、テーマをもう少し絞り込んで研究費を重点的に配分した方がよい。研究担当者の交代が多い研究は、研究実施主体による推進・評価をもっ

と徹底すべきである。

- ・他の機関との連携については、農水省以外の大学、特に理学系との情報交換や共同研究がもっとあっても良かったと思われる。外国との共同研究も再考すべきである。
- ・イネゲノムリソースセンターの整備が必要である。

### **イネゲノム全塩基配列の解明**

- ・予定より2年前倒して進んでおり、順調である。
- ・企業による Draft sequence の発表などで混乱があったが、最終的に高精度解読ができたことは良かったと思う。少なくとも第1（第4）染色体の完全配列が終了したことは評価される。
- ・他の国との関係、特に中国とのデータ比較で日本の正確さを強調・宣伝することが必要。
- ・残りのギャップ部分の sequencing の完了のために適切な予算がつけられるべきである。今後は、ギャップ領域をどれだけ埋められるかが問題で、そのための効率のよいストラテジーが必要となる。スピードが勝負であり、精度の違いが今後の遺伝子機能解析やタンパクの構造と機能の解析へプラスになるよう展開することが必要である。
- ・ミレニアム・プロジェクトに相応しく、植物ゲノム研究のゴールデンレファレンスとなるよう、完全解読まで手をゆるめずに国際共同研究で進めるべきである。

### **完全長 cDNA ライブラリーの整備**

- ・完全長 cDNA は短時間に完成して評価できる。日本の特徴とするところなので、強力に進めていくのが得策と考えられる。
- ・cDNA のクオリティを高める一層の努力が必要。
- ・ほぼ予定の3万種を整備しつつあるが、最近の論文ではイネの遺伝子は3万種以上あるといわれている。このようなことから、今後は可能な限りその数を増やすとともに、同様にゲノムワイドな研究である全塩基配列の解明研究グループと共同で、ゲノム上の位置付けや機能の推定などを早急に進める必要がある。

### **有用遺伝子の単離・機能解明**

- ・遺伝子機能について正統法で解析を進め、新たな情報がいくつも明らかにされつつあり、全体としての activity は高いと評価される。アノテーションを進めると共に、今後は応用研究を進めるべきである。この項目がこれからの勝負の核になろう。今後はこの研究を生かすためにも、ミュータントパネルの研究を急ぐべきである。
- ・既に得られた5万系統について破壊された機能を確認することで有用な遺伝子を同定し、それを活用するような研究の計画を立てるべきである。
- ・染色体置換系統、遺伝子破壊系統は、イネの特長を生かした我が国独自のゲノム解析素材であり、今後は、完全長 cDNA も含め、これらゲノムリソースを有効に利用して機能解明を進めていくべきである。
- ・民間企業との連携について、どのように実用面が開かれているのか見通しを明らかにすべきである。
- ・タンパク研究は、これからの発展が期待される分野であり、この種の基礎研究は強くサポートすべきである。国際競争をリードするにはスピードが最も大切である。プロテオームの解析、特にハイスループットで行うには相当な労力と費用が必要で

ある。また、重要遺伝子に集中する何らかの戦略を考えるべきである。

- ・品種改良についての実験で進展が認められる。プロテオーム 17,900 独立スポットを同定しており将来が期待される。部分アミノ酸配列により遺伝子の特定を進めており、ストレス等の変化も含め順調である。イネタンパク質に関してはまだ包括的なプロテオミクスには至っておらず、今後が期待される。
- ・タンパク質の構造生物学については生物学上重要なものと構造解析の難易度とをどのように折り合いをつけるかがこれからの課題。有用遺伝子の選別と単離、機能解明をスピードを上げて進めることが必要。タンパク質の分子同士の相互作用をよりよく解明する研究が今後重要度を増すと考えられる。
- ・生物の持つ機能は、多数の遺伝子が直接的・間接的に関わって発現するものであり、ターゲット形質を絞った機能解明研究を重点的に行うことが必要ではないか。

### **DNA マーカーを用いた効率的選抜育種技術の開発**

- ・これからの発展が期待される分野であり、この種の基礎研究は強くサポートしなければならない。実用化に向かってこの手法の進展が期待される。効率的な育種の上で重要なツールと考える。具体的に育種のできる研究として、社会への貢献が早くできるプロジェクトとして有意義である。焦点を絞って進めるべき。
- ・デザイン育種は実用に向かえば非常に面白いプロジェクトである。
- ・DNA マーカーは育種上極めて重要であるが、現在はまだ不十分であり、より多くのマーカーが必要である。そのためにはマーカーをどのようにして集めるのが大切である。
- ・マーカー開発が進み、いくつかの育成品種ができはじめていることは、注目に値する。イネゲノム研究の応用面の大きな部分を占める DNA マーカー育種が、今後実用育種の中で大きな位置を占めることになると思うが、そのためには遺伝子そのものをトレースできる手法の開発を全塩基配列解明研究や遺伝子単離・機能解明研究と連携して進めることが大事である。

### **実用化に向けた技術開発**

- ・この点に関しては多くの研究があるが、果たしてどこまで実用化できるかは今後の大きな課題であり、実用性を早い段階で評価すべき。大学・独法と企業とが参画したコンソーシアム形式の研究は、実用化を目指す上で評価できる研究体制である。
- ・組換え体は、よほどの成果がない限りなかなか一般に受け入れられないのではないかと懸念もある。特に、環境ストレス耐性、環境浄化、オリゴ糖等は有用と思われ、遺伝子導入技術の開発も重要である。健康機能性ペプチド導入は食品として扱うかなど実用化に当たっての問題を十分念頭に置いて進めるべきである。
- ・後半の2年半には実用化の基礎となる部分に重点を置くべきである。DNA マーカー育種とともに、イネゲノム研究の出口として位置づけられるものであり、組換え体の安全性確保研究とも連携しつつ、進行しているもの、見通しの得られるものから実用化のロードマップ(タイムスケジュールを含め)を示すことが必要である。我が国の基礎的な重要な知見を外国に先に利用されて実用化を先んじられないよう、積極的に特許権などを確保しつつ、進んだものからどんどん実用化すべきである。
- ・日本においては植物関係の民間の研究機関が少ないので、コンソーシアムを形成して研究を推進している当研究プロジェクトは別としても、実用化に向けた研究の前途にやや不安があり、これをどう解決するかがこれからの重要課題である。

## **安全性の確保と国民理解の促進のうち遺伝子組換え体の産業利用における安全性確保総合研究**

- ・社会的に非常に重要なプロジェクトである。遺伝子組換え体の実用化にあたっては、安全性確保が不可欠。具体的に実用化できるようにするための戦略がないと、社会に受け入れられず研究成果が生かされなくなる危険性がある。この危険性を回避するには、科学的研究と、社会的コンセンサスを得るための努力を連動させる必要があり、研究側と一般消費者との間の two-way communication が必須である。そのために安全性に関する研究内容は早い段階から公開し、また問題があればそれを改善し、その成果をオープンにしていくくらいの覚悟を持つ必要がある。
- ・花粉の飛ぶ距離の測定など重要な知見が蓄えられているが、今後は、外部の種々のグループとの情報・意見等の交換・交流を活発にすべき。また、班員を絞り、重要な点を計画的に実施すべきである。
- ・今後は、従来とは異なり積極的に環境に影響を及ぼす可能性のある組換え体など新しいタイプの組換え体に対する評価の考え方や評価手法の開発にも取り組むことが必要であろう。

## **安全性の確保と国民理解の促進のうちバイオテクノロジー応用食品の安全性確保及び高機能食品の開発に関する研究**

- ・国民理解をどのように進めるのか、本格的な研究と施策が必要である。今後は消費者メリットを目指して積極的に食品成分を改変した組換え体が開発されてくると思われ、そのような組換え体の食品安全性評価の考え方を明確にする必要がある。
- ・ミレニアムというよりむしろ厚生労働省のプロジェクトとして常に動いていなければならない課題と考える。
- ・組み換え食品のみでなく天然のもの調査も必要と思われる。
- ・安全性に関しては、ある実験で「ない」という答えが出て、それを以て安全と結論づけることが困難であるということがあるので、この点に関しては安全性試験の評価方法を早期に確立しておくべきである。もちろん科学的データは必要であり、特に慢性毒性は地道に行うことでデータを出すことが大事である。
- ・農業環境技術研など外部の様々な団体・グループ等との研究交流を深める中で、必要な情報収集に努力してほしい。

## **植物ゲノム解析**

- ・イネゲノムプロジェクト中では恐らく唯一のボトムアップ的基礎研究であり、このスタイルを重視すべきである。基礎研究としてこのグループの研究レベルは高い。「環境」プロジェクトの推進は重要だが、基礎的な研究の推進の方がより重要ではないか。
- ・現状テーマの種類が多いが、基礎的研究が中心なのでこの形でよいと考える。但し、プロジェクトとしてのまとまりとして、このプロジェクト終了時に全体として何らかの成果をあげたという形になるように持っていくことが必要である。
- ・今後の課題として二つのことが考えられるが、その一つは、応用・開発のステージに向けてどのテーマをピックアップするか、そしてどこ連携するかである。いま一つは、このチーム内の連携を図って、全体の総合力を十分に出せるようにすることである。例えば、「高機能作物、低農薬作物の開発に資する」というところに絞

るべきであろう。

- ・シロイヌナズナとイネの間の連携は今のところ十分とは言えないので、今後は応用・開発にステップアップしていく過程で、情報交換などの相互連携をより緊密にすべきである。

### 3．競争的資金等

#### (1) 科学研究費補助金

##### 研究評価の状況

科学研究費の中での特定領域としての評価システムは的確にできており、厳格な評価がなされている。ただし、ミレニアムプロジェクトとして評価した時に難しい面がある。

- ・研究者の自由な発想に基づくボトムアップ型研究である科学研究費補助金が、ミレニアムプロジェクトの一部となっていることは、議論のあるところだが、創造的な研究の育成こそが我が国における将来の科学研究につながるため、プロジェクトの趣旨から見て少し遠いものもある程度容認できる。既定の目標達成型のプロジェクト研究への偏った投資は、独創性を重視する研究活動の疲弊を招くおそれがあり、両者へのバランスよい投資が重要である。
- ・基本的には、ミッション・オリエンテッドの研究費であっても、その中にボトムアップ型も明確に組み込んだ方がよいが、その際はミッションとの関わり方を明確にすることが必要である。他方、科学研究費補助金の研究の中にもタスクフォース型の研究の必要な部分はあるはずで、それについては明確にミッション型をとる方がよい。本来はボトムアップ型だったものが進展してその先の展開に移るような場合には、ミッション型に入りやすいのではないかと思われる。
- ・大学の研究が基礎研究を発展させる上で重要であることを考えると、ミレニアムプロジェクトの中でそのような研究を支援せざるを得ない要素も十分に考慮し、評価していく必要がある。そうした基礎研究の成果が結果としてはプロジェクト・オリエンテッドな研究を発展させる上でも重要であると考えられる。
- ・参加研究者にこのグループの研究課題がミレニアムプロジェクトの一環であるという考えが殆ど見られず、通常の科学研究費補助金による研究と全く変わらないのは残念である。ミレニアムプロジェクトを効率良く推進するためには、科学研究費補助金枠と他のプロジェクトの間で無駄な重複がないよう、研究課題に関する適切な調整が必要である。
- ・ゲノム関連についてはゲノム情報の蓄積、ゲノム解析及び情報検索システムの三大研究領域に概ねバランス良く配分されている。
- ・ミレニアムの中で大きい位置を占める科学研究費補助金の役割は大変重要であり、今後2年間にその方向の研究を伸ばすよう努めるべきである。

##### がん研究の総合的推進に関する研究

- ・研究目標が明確であり、よく組織されている。トランスレーショナルリサーチに重点を置いたこと、プロジェクト研究の大切さを認識している点は評価できる。
- ・ミレニアムとの関係は少ないものの、連携を図りバランスと新しい方向性を考えな

がらうまく進めている。

- ・疾患遺伝子プロジェクトに関しては報告があった限りでは3年終了時点の現在でわずかしかなく、今後1～2年でマイクロアレイの実用に応用できるとは考えにくい。
- ・疾患遺伝子薬剤反応性（有効性と副作用）は、創薬が注目されている中で新しい薬を的確に使っていくために重要なので、このテーマはよい。具体化の促進が必要と思う。
- ・分子標的治療委員会に関しては薬物耐性及び細胞生存に関連する遺伝子は重要な問題でありこれに焦点を絞るのは重要な意味を持つと考えられるので成果を明らかにしてほしい。
- ・国際学術交流は、その目的と得られた情報について明確にすべき。

### **発がん和発がん防御の基礎的研究**

- ・遺伝子修復に関連するタンパク質の機能解析、細胞増殖抑制分子の機能解析、胃がんに関する遺伝子の調査、腫瘍免疫など全ての研究課題において良好に進展しており、今後の進展が期待できる。がん好発家系の研究などはミレニアムと関係深く、研究成果も上がっている。
- ・IL-12のように multifunction が想定されるものは、いろいろな作用の複合効果もあるのではないか。また実用の場合は副作用への考慮も大事である。
- ・遺伝子の変化が認められないのに P-27 分解により発がんが誘導される新知見を得る成果も上げている。
- ・全体としての運営、promotion が分かりにくい。評価と推進方式等につき全体像を明らかにすべき。部分的にゲノム等との関係が明確に分かりにくいところがあった。
- ・がんの遺伝子発現と臨床病像との関係、発がん防御などに力を入れるべきである。

### **がんの生物学的特性に関する研究**

- ・転移メカニズム中心の研究を組んでいることは高く評価できる。がん細胞の浸潤(転移)に関して細胞間接着の破壊との関連に着目した研究は興味深い。どういうメカニズムで接着が壊れるのかは今後の課題として解決が注目される。
- ・研究のレベルは高いが、プロジェクトに相応しいものに力を入れるべき。先端研究班との連携に力を入れる必要がある。
- ・がん細胞の増殖応答、細胞分化、細胞機能の制御異常、浸潤と転移の機構及び組織形成異常とがんの関連が研究課題に挙げられているが、具体的な進捗状況を明確にすべき。

### **がんの診断と治療**

- ・がん診断の研究では DNA アレイを用いてがん特異的に発現している遺伝子を探そうとしているが、実際のがんとの関連を論証するところまで至っておらず、3年間の進捗としては不十分である。
- ・がん治療では培養細胞を用いた実験と動物を用いた実験を行っているが、この研究課題で行っている様々な実験に関してはがん細胞の増殖抑制が認められている。
- ・がんの治療研究、特にゲノムベースの研究は重要である。治療法の開発、早期診断の開発の方針が明確で戦略的に進められていてよい。
- ・IL-2 遺伝子ベクター複合体の導入でメラノーマ抑制を図るという研究の目的は明確に理解できる。この研究の世界レベルでのオリジナリティの高さはどうなのか明らか

かにすべき。

- ・臨床応用の可能性の高いものに重点化すべきである。
- ・国際的な位置付けはどうか。

### **ヒトがんの環境・宿主要因に関する疫学的研究**

- ・長期的にわたり忍耐を要する研究であり、地道な研究が求められる重要な分野だが、ミレニアムプロジェクトとの関連は薄い印象がある。焦点を絞って進めるべき。
- ・疫学研究であるため結果は概ね予測された内容である。基礎データとして必要なことが多く、論文は出にくい、サポートは必要。明確なタスクフォースを打ち出した方がよい。
- ・生活習慣、ウイルス感染との関連に注目し、方針が明確でよい。宿主要因の解明はミレニアムプロジェクトの立場から見て重要。

### **がんの戦略的先端研究**

- ・優れた研究が多く、十分な実績が出ている。細胞増殖、接着分子に関連したがん転移機構、血管形成、がん抑制因子、がん抑制機構及び腫瘍免疫など、がんに関連する全ての範囲を網羅する研究を行っており、得られた結果は一流の雑誌に報告されている。評価方法も明らかである。
- ・研究のレベルは極めて高いが、ミレニアムプロジェクトの趣旨とどこまで合致しているか判断は難しい。包括的な研究課題であり他の特定領域と重複している課題も多いため、今後このような生産性の高い領域に重点を置くべきである。がん生物の研究と重複がないよう留意すべき。
- ・全体のバランスから感じることで、成果が非常によく上がっている、研究者自身が努力して自ら、或いは他の企業や研究組織に、成果を引き継ぐことが必要かもしれない。

### **生命システムの解明に向けた統合的ゲノム研究**

- ・基礎的な研究でありミレニアムにはあまり馴染まないが、ヒト以外の生物のゲノム研究（特に線虫、ショウジョウバエなどのモデル生物）を行うことは必要であり、その役割をする大事なグループである。
- ・ゲノム関連医学はデータベース無くして成り立たない。研究期間中に解読された遺伝子情報がいかなるものであろうとも全ての遺伝子情報の蓄積が完成するまでこの分野の研究は必要である。
- ・ボトムアップの研究をうまく統合して進めている。ゲノムシクエンスセンターを開いたことにより、ヒト以外の生物のゲノム解析のスピードアップが達成されている。
- ・研究の成果は大いに評価できる。ミレニアムプロジェクトの視点から、ヒトゲノムとの比較ゲノム学に引き続き力を入れてほしい。

### **ヒト疾患における遺伝要因のゲノム解析と分子病態の解明**

- ・疾患遺伝子プロジェクトを補完するものとして重要である。糖尿病、気管支喘息、自己免疫性甲状腺疾患の SNP を解析している。糖尿病及び気管支喘息に関しては関連遺伝子の同定のみであるが、数個の遺伝子の同定まで達成されている。ことに自己免疫性甲状腺疾患に関しては遺伝子の機能まで検討し、疾患発症における遺伝子の作用機序と結びつけて考察しており、この点でゲノム解析の研究としてレベルが

高い。

- ・日本では困難である患者からの試料の採取システムを作り、研究を進めているのは評価できる。
- ・方法論が多様で、つながりが分かりにくい。とりあえず出た成果の直接比較が必要。
- ・内容が雑然としており、人員の規模が大きすぎるので、評価を行い研究費の配分を重点化すべき。「がんの診断と治療」の研究との関係を明らかにすべき。

### **細胞システム解明に向けたゲノム生物学の新展開**

- ・様々な生物のゲノム解析から興味深い成果が出ており、生物学の進展として興味深い。ここからヒトに対する情報も出ることが期待される。
- ・遺伝子情報から効率よく機能解析を行うための実験手法の開発を行っており、cDNAからタンパク質レベルまで幅広く展開して結果を出している。遺伝子情報が蓄積されたあかつきにはハイスループット機能解析技術が必要となることは明らかであり、今後さらに展開が必要な分野である。
- ・メタボロームの研究は進展が期待される。
- ・病原菌ゲノム研究の最終目的がいまひとつ分かりにくい。
- ・ミレニアムプロジェクトとは少し遠い領域であり、ゲノム科学の基盤としては重要であるが病原菌の研究が望ましい。ミレニアム・ゲノムの中にも、領域設定のみで完全なボトムアップ公募があれば最高の場と考えられる。
- ・研究のオリジナリティにやや乏しい。各個研究的な感が否めず、統合ゲノムまたはゲノム情報科学の一環と考えた方がよいかもしれない。バイオインフォマティクスグループとの連携を深めるべきである。

### **ゲノム情報科学の新展開**

- ・研究成果、今後の計画、過去2年半の反省が適切になされている。内容的には見事な成果を上げており高く評価できる。
- ・ヒト遺伝子の機能に関連した情報を簡単な方法で抽出できるデータベースとその検索ソフトウェアの開発を行っている。このソフトウェアで抽出できる情報は立体構造の予測およびホモロジーなどである。今後ゲノム情報が蓄積整備されるとその有効利用には高機能の解析ソフトウェアが必須となるためこのような研究の重要性は益々高まるものと考えられる。
- ・今後遺伝子の相互作用の研究への挑戦はどうか。

### **脳科学の先端的研究**

- ・部分部分では研究が進んでいるようだが、全体像が分かりにくい。この研究自体は先端的で重要であるため、ミレニアムプロジェクトに相応しいものに重点を移すべきである。
- ・脳内には分化の中間段階の神経細胞が存在し、虚血による神経細胞死した神経細胞を薬物で刺激すると未分化細胞が分化しえ死滅した細胞の代償をすると述べているが、生理的に応用可能かは不明である。
- ・トランスジェニックマウスを用いて神経細胞死を軽減させるタンパク質を同定しているが臨床応用するためにはこれらのタンパク質を脳内に行き渡らせる必要がある。実際に治療薬として利用可能にするには薬物動態などの重大な問題が未解決である。

## **(2) 未来開拓学術研究推進事業**

### **研究評価の状況**

未来開拓学術研究推進事業（以下「未来開拓」という）は、トップダウン型の研究事業で、第一線の研究者による厳しい評価で成果を上げてきており、独創的な研究成果も生まれつつある。

- ・ミレニアムプロジェクトが、大学の行う事業の観点及び人材育成や分野のバランスも考慮したことなどから、第一線とは言えない研究者が入っているという指摘もある。今後、ミレニアムプロジェクトを推進していくうえで、研究の評価や助言を適切に行うことにより、よりよい方向で対処されることが望まれる。
- ・未来開拓が生命科学分野の幅広い重要な分野を取り上げているため、これらとミレニアムプロジェクトが一部重複しているように見受けられる。今後、関連するプロジェクトについては、ミレニアムプロジェクトと未来開拓を有機的に連携させるなど、それぞれのプロジェクトが次への将来展開が期待できるよう十分な研究推進が行われていくことが望ましい。他省庁との連携や整合性を図っていくことは言うまでもない。
- ・研究費については、個々の研究者に対してあまり低すぎない金額が配分されることが望まれる。

### **ゲノム研究**

- ・本プロジェクトは、候補遺伝子を中心に研究を推進しているが、ホールゲノムとの連携を図るなど、特にヒトゲノム多様性解析プロジェクトと疾患遺伝子プロジェクトとの融合性を検討し、その目的を明確にする必要がある。
- ・本プロジェクトそのもののレベルは非常に高いので、貴重なヒトのサンプルの共同利用やソフトプログラムの利用なども含め他のミレニアムプロジェクトとのグループ連携を強めて欲しい。
- ・新しいゲノム解析技術の開発やバイオインフォマティクスの一部などに重点化が望まれる。

### **発生・分化・再生**

- ・本プロジェクトは、基礎的なものもあるが興味ある成果が非常に多い。妥当な進捗状況であることから、他のミレニアムプロジェクトとのグループ連携を図ることを期待したい。
- ・本プロジェクトにおいては、特色を出すためにより基礎的な成果を目指すべきであり、色々な分野において研究者個人の能力で研究が進められている印象がある。今後は、共通性を抽出して全体的な方向性を明確にすることを望む。

### **植物遺伝子**

- ・本プロジェクトは、他のミレニアムプロジェクトとの関連も視野に入れた研究の推進が見受けられ、研究推進委員長のリーダーシップが十分に発揮されている。
- ・今後の成果の進展に大いに期待するが、本プロジェクトにおける焦点が絞りきれておらず、今後は焦点を絞った研究の推進を期待する。

- ・他のミレニアムプロジェクトでは、ほとんどがイネのみに注力しているので、シロイヌナズナなど他の植物を扱っている点は戦略的にも評価に値する。植物の多様性を考慮するとき、本プロジェクトによって基礎研究の方向性を明確にすることも視野に入れてより大きな効果を期待したい。
- ・イネゲノムの全貌が明らかになった現在、より多くの国家戦略として価値のある植物ゲノムは今後も解析していく必要がある。我が国では、比較的軽視されやすい傾向にある本分野であることから、是非とも農水省とも連携して戦略的に研究を推進していくべきである。

### **(3)厚生労働科学研究費補助金**

#### **研究評価の状況**

適正な評価方法がとられている。事業全体を統括する組織化が必要である。

- ・厚生労働省の研究であるので、病気の視点が何よりも大切である。一部にはやや基礎的に過ぎると考えられるものもある。
- ・個別プロジェクトは殆どがミレニアムで取り上げられているテーマと重複するため、どのような協力体制がとられているかが問題であり、例えば基礎面と応用面とを区別して実施する等の工夫が必要。厚生労働科学研究費補助金は、もっとミッションオリエンテッドな性格を打ち出して、文部科学省型と明確に線を引いた方が良いのではないか。
- ・評価方法は適正であると考えられる。かなり実用化を意識しているので、他のプロジェクトとは大きく異なり、目標が明確なので、評価はしやすいと思われるが、厳しくなりすぎる恐れがある。
- ・事業の性質上、全体を統括するリーダーがいなかったため、どのようなスタンスで研究組織が生まれ、各班がどのような研究者によって構成されているか、内部でどのように評価が行われているか等が掴みにくく、全体としての評価が難しい。組織全体の明確な意志、方向、目的がはっきりしないため、何かばらばらな印象を受ける。全体を統括する組織化が必要とされる。時代の変化に応じてこの点を思い切って変えるべきではないか。
- ・3年の期間限定の研究で目標を明確に定めて邁進できるが、逆に短期のプロジェクトというものがどこまでプロジェクト研究として成り立ち得るのかも今後十分検討されるべきであろう。特に臨床応用に向けたプロジェクトであり、しっかりとした統括と評価の下に長期的な視点に立った支援がなされるべきものであると考える。

#### **心不全の病態解明と原因遺伝子の同定**

- ・遺伝子、分子、組織の各レベルを全体的に関連づけながら進める方式は良いやり方と考える。遺伝子改変マウスの作製に成功しており、ノックアウトマウスという方法に集中したグループの形成は一貫性がある。
- ・心不全の病態との関連が明確でない。ヒトと心不全の発症との関連をより深く追求すべきであり、目的をはっきりさせる必要がある。
- ・欠陥遺伝子を導入したモデルマウスについて、その表現型をみると、異常が見られるものがいくつかあるが、それらが実際の心不全と関係あるかどうか分からない。

これらの研究から心不全の薬の開発が可能なのか疑問。遺伝子と心不全の因果関係を調べるアソシエーション・スタディが重要ではないか。

### **ゲノミクス技術を用いた不応性貧血の病態解明**

- ・ 遺伝子側からのアプローチは順調に進捗しているものと判断する。組織立った計画がなされており、発展が期待できる。特に、Blast Bank 350 ケースの作製は高く評価できる。
- ・ 臨床への応用をどうするのか、より一層の明確な戦略が必要である。
- ・ MDS leukemia と de novo AML との関係を調べるのは良い。

### **新規遺伝子導入技術を用いた難治性循環器疾患遺伝子治療の臨床研究**

- ・ HGF の利用は順調であり、新しい遺伝子 delivery system の開発も進めている。但し効果の持続性はあるのか。
- ・ 新しいベクターの発見・利用は進歩しているので、もっと上のベクター開発へ進むべき。遺伝子導入による効果が一時的なものではないか、DNA を入れた時の効果の持続が必要。
- ・ HVJ の遺伝子導入効率などについて一層の研究が必要。また、臨床へのステップの際に何かネックになるのかを明らかにすべき。
- ・ 成果は挙げられているが、臨床応用につながるかどうかによって本プロジェクトは今後評価されるべきものとする。
- ・ HGF 遺伝子導入等は企業化が進んでおり、企業がスポンサーとなっている。これに関わっている企業との間の明確な線引きが必要。

### **生命科学研究に必須な培養細胞研究資源管理基盤の整備に関する総合的研究**

- ・ コンスタントに事業を進めている。リソースセンターは大変に必要な研究資源であり、国際競争力の視点からも、国家事業として整備していくことは極めて重要。特に今後の生命科学を考える時、培養細胞の資源整備は不可欠である。可能であれば将来は医薬に関係のある植物細胞にも拡大すると良い。良質なライブラリーの作製が必要。
- ・ 無限に近い細胞株について、何をするための何を指向して細胞株を保存するのか、リソースに加えるべき株等の検討に合理性を持たせる必要がある。基盤に組み込む培養細胞は、正当な評価を経て選択すべき。また、リソースの維持と、維持のために必要な研究の区分を明確にすべき。
- ・ 委員会の組織、公開の方法、国内外の他の細胞バンクとの連携のあり方等、Cell Bank としての将来像や経費面の方向性について検討されるべき課題が残されている。
- ・ 研究よりも事業として取り扱うのが適切ではないか。完全なタスクフォース型にするべき研究費であり、競争的資金からは外し、代わりに十分な評価を行いつつ安定資金で運営すべき。

研究テーマ名	評価	備考
A : さらに力を入れて行うべき B : 現在の規模で継続すべき C : 計画を見直すべき D : 規模を縮小すべき E : 廃止すべき		(注) 評価に際しては、サイエンスとしてレベルが高いかどうか、ミレニアムプロジェクトの目標の達成に向けて研究が適切になされているか、の観点から判断した。
<b>ヒトゲノム多様性解析プロジェクト</b>		
ヒトゲノム多様性解析プロジェクト	A	順調に成果が上がっている。
<b>疾患遺伝子プロジェクト</b>		
全体	B	まだ進行中であり、一層の努力を望みたい。
「痴呆」サブチーム	B	発現解析よりSNPs、マイクロサテライトにより努力すべき。
「がん」サブチーム	B	がんの種類をある程度絞って検討すべきである。
「糖尿病」サブチーム	B	候補遺伝子は限界で、SNPsとマイクロサテライトに期待。
「高血圧」サブチーム	B	研究がやや遅れ気味で一層の努力を期待したい。
「喘息」サブチーム	B	マイクロサテライトとSNPsにより努力をすべきである。
「薬剤反応性」サブチーム	B	より強力なグループを組んで検討すべきである。
<b>バイオインフォマティクスプロジェクト</b>		
全体	B	全般的にはよい成果を上げていると考える。
統合データベース	B	国際的にもリーダーシップがとれており評価できる。
タンパク質機能解析	B	概ね順調と考えられる。
KEGG (生命システム情報統合データベース)	B	独創性はあるが、より一層の検証が望まれる。
バイオインフォマティクス技術の開発	B	他のグループとの連携が必要。
生体高分子構造情報利用技術開発	B	膜タンパクの研究は重要で今後の発展を期待したい。
バイオコンピューティングの研究開発	B	立体構造予測はかなり進んでおり興味深い。
ゲノム情報科学の新展開	B	ほぼ順調と考えられるが、分子間相互作用の研究にも力を入れてほしい。
<b>発生・分化・再生プロジェクト</b>		
全体	B	ほぼ順調に進んでいるが、一部には独創性が今一步というものもある。

発生・分化・再生総合研究 (理研 発生・再生科学総合研究センター)	A	優れた研究グループが集まっていて、全体として評価できる。
戦略的創造研究推進事業(生物の発生・分化・再生)	B	高いレベルの研究がなされているが、再生医療につながる方向を発展させてほしい。
地域結集型共同研究事業	B	セルプロセッシング・センターによる細胞増殖の研究に期待する。
発生・分化・再生総合研究 (理研 脳科学総合研究センター)	B	ミレニアムプロジェクトの趣旨に沿って研究を進めてほしい。
「血管分野」	B	全体としてほぼ順調に成果が上がっている。
「皮膚分野」	B	新奇性が少なく、よりオリジナルな研究が必要。
「骨・軟骨分野」	B	一部に実用化にまで進んでいるが、全体としてより努力が必要。
「角膜分野」	B	有望な研究になりつつある。
「神経分野」	B	かなり成果が上がりがつあり、一層の進歩が期待される。
「血液分野」	B	造血幹細胞の体外増幅に力を入れてほしい。
「移植分野」	B	ほぼ順調な成果が上がっている。
「品質分野」	B	有効な基準になる方法の確立に努めるべきである。
「三次元細胞組織モデルの開発」	B	ほぼ順調に進んでいると考えられる。
<b>イネゲノムプロジェクト</b>		
全体	B	全体としてほぼ順調と考えられる。
イネゲノム全塩基配列の解明	A	やや遅れたが精度は高く優れた成果となった。
完全長 cDNA ライブラリーの整備	A	成果が上がっており、今後の発展が期待される。
有用遺伝子の単離・機能解明	B	ミュータントパネルの研究を急ぐべきである。
DNA マーカーを用いた効率的選抜育種技術の開発	B	これからの発展に努力すべきである。
実用化に向けた技術開発	B	多くの研究が含まれており、実用化の基礎となる部分に重点を置くべき。
安全性の確保と国民理解の促進のうち遺伝子組換え体の産業利用における安全性確保総合研究	B	社会的に重要なプロジェクト。社会的コンセンサスにより一層努力すべきである。
安全性の確保と国民理解の促進のうちバイオテクノロジー応用食品の安全性確保及び高機能食品の開発に関する研究	B	組換え体の安全確保の基準を作るため一層の努力が必要。

植物ゲノム解析	B	イネとの関連を密にすべきである。
<b>科学研究費補助金</b>		
がん研究の総合的推進に関する研究	B	全体として研究のレベルは高い。但しミレニアムプロジェクトの目的に沿った研究に努力してほしい。
発がんと発がん防御の基礎的研究	B	ミレニアムプロジェクトに関連の深い遺伝的ながんに力を入れてほしい。
がんの生物学的特性に関する研究	B	研究のレベルは高いがプロジェクトに相応しいものにしてほしい。
がんの診断と治療	B	やや進捗不十分で一層の努力が必要。
ヒトがんの環境・宿主要因に関する疫学的研究	B	地道な研究であるが、ミレニアムプロジェクトとの関係に配慮すべき。
がんの戦略的先端研究	B	優れた研究が多い。
生命システムの解明に向けた統合的ゲノム研究	B	ヒトゲノムとの比較研究に力を入れてほしい。
ヒト疾患における遺伝要因のゲノム解析と分子病態の解明	B	疾患遺伝子プロジェクトとの連携に努めるべきである。
細胞システム解明に向けたゲノム生物学の新展開	B	ヒトゲノムとの関係に目を向けてほしい。
ゲノム情報科学の新展開	B	全体として順調。
脳科学の先端的研究	B	全体として進んでいるがプロジェクトとの関係を重視すべき。
<b>未来開拓学術研究推進事業</b>		
ゲノム研究	B	ヒトゲノムとの関連に努力すべきである。
発生・分化・再生	B	基礎的な研究であるが興味がある。
植物遺伝子	B	今後の研究の発展に期待したい。
<b>厚生労働科学研究費補助金</b>		
心不全の病態解明と原因遺伝子の同定	B	人間を対象とした研究をすべきである。
ゲノミクス技術を用いた不応性貧血の病態解明	B	興味ある成果が上がっているが、臨床への応用に力を入れるべき。
新規遺伝子導入技術を用いた難治性循環器疾患遺伝子治療の臨床研究	B	ほぼ順調に進んでいる。
生命科学研究に必須な培養細胞研究資源管理基盤の整備に関する総合的研究	B	リソースセンターは重要で、今後の支援が必要。

ミレニアム・ゲノム・プロジェクト  
評価・助言会議委員

議長	井村 裕夫	総合科学技術会議議員
副議長	豊島 久真男	理化学研究所遺伝子多型研究センター長
	大石 道夫	(財)かずさDNA研究所 所長 東京大学名誉教授
	竹市 雅俊	理化学研究所 発生再生科学総合研究センター長
	寺田 雅昭	国立がんセンター名誉総長 厚生科学審議会委員
	利根川 進	マサチューセッツ工科大学教授 (学習と記憶センター長) 京都大学ウイルス研究所客員教授
	中西 重忠	京都大学大学院生命科学研究科教授
	中村 桂子	JT生命誌研究館 館長 大阪大学連携大学院教授
	西塚 泰美	神戸大学名誉教授 前神戸大学長
	原田 宏	山形県農業研究研修センター総長 農林水産技術会議委員
	藤野 政彦	武田薬品工業(株)代表取締役会長
	山野井 昭雄	味の素(株)技術特別顧問