

仕 様 書

1. 件名

転写バーストに基づく遺伝子発現時系列変化の数理モデルプログラム開発

2. 研究の概要

国立研究開発法人産業技術総合研究所生命工学領域バイオものづくり研究センター（以下、「産総研」という。）では、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）委託事業「カーボンリサイクル実現を加速するバイオ由来製品生産技術の開発」に関する研究を行っている。従来から、スモールスケールの発酵槽培養で取得したデータに基づいて開発されたスマートセルが、ラージスケールの発酵槽培養で想定していたパフォーマンスを発揮しない場合のあることが課題となっていた。その原因究明のため、時系列での遺伝子発現データを取得し、対数増殖期～目的物質生産期における変動パターンの解析を行ってきた。その中で、変動のばらつきが大きく、発現の様相が切り替わるポイントを統計的に同定することや、異なる培養条件間での差異（特に、発現増大や減少の速度）を明確化することが困難であった。従来は、得られたデータからそれらを明確化しようとしてきた（記述統計的手法に頼っていた）が、上述のとおりばらつきが大きく限界があった。そこで、遺伝子発現変動に関するモデルを実データと照らし合わせることで、それらを明確化することとなった。

具体的には、Transcriptional bursting と呼ばれる遺伝子発現量の変動モデル（及びその数理モデル）を実データにフィッティングし、合成速度・分解速度に関わるパラメータを推定するプログラムを開発する。

3. 作業の概要

本開発では、遺伝子発現プロファイルデータを入力して、Transcriptional bursting に関する数理モデルの構築及びフィッティングプログラムの実装を行う。論文サーベイに基づいて適切な数理モデルを選定し、実データを用いてパラメータフィッティングを行い、ラージスケールでの発酵槽の細胞動態を再現する方法を検討し、実装する。

4. 作業項目

4-1: 数理モデルに関する論文サーベイ

4-2: パラメータフィッティングプログラムの実装

5. 作業項目別仕様

5-1: 数理モデルに関する論文サーベイ

5-1-1: 数理モデルの選定と適用可能性の評価

- ・ Transcriptional bursting に関する代表的な数理モデル (One-state, Two-state, Three-state model) の論文サーベイを行い、Bulk RNA-seq データの特性を踏まえたうえで適切なモデルを選定する。
- ・ 論文中の定式化に基づき、ON/OFF 状態の遷移確率や mRNA 合成・分解速度を含むモデルパラメータの定義方法を明示する。
- ・ シングルセル向けモデルの前提条件と、Bulk RNA-seq 時系列データへの適用可否に関する考察を整理する。
- ・ 必要に応じて、数理モデルのパラメータ推定手法やフィッティング手法に関する文献調査を行う。
- ・ サーベイの方向性についての詳細は、適宜産総研担当者と協議して決定する。

5-2: パラメータフィッティングプログラムの実装

5-2-1: フィッティング手法の選定と実装

- ・ 5-1 の調査結果を踏まえて選定した数理モデルに基づき、mRNA 発現の時間変化を表現する微分方程式／確率モデルをプログラムとして定式化する。
- ・ フィッティング手法としては、以下の 2 つを中心に検討し、状況に応じて選択または併用する：
 - － ベイズ統計に基づく確率的プログラミング (例: PyMC3 等) による事後分布推定
 - － シミュレーション用のプログラムを実装し、実験データとの誤差が小さくなるようなパラメータ組合せを探索。
- ・ 推定対象のパラメータには、転写 ON 確率、OFF 確率、合成速度、分解速度などを含む。
- ・ フィッティング手法選択方針の詳細は、適宜産総研担当者と協議して決定する。

5-2-2: フィッティング結果の評価方法

- ・ 実験データとモデルによる発現量予測との一致度を定量的に評価する。具体的には、残差平方和 (RSS)、決定係数 (R^2)、相関係数等の誤差指標を用いる。ただし、モデルが確率的手法に基づく場合には、事後分布の信頼

区間等のベイズ的指標を併用する。評価手法は、データの性質とモデル構造に応じて柔軟に選定する。

- ・複数の遺伝子に対するモデルフィット結果を並列評価し、モデルの汎用性を検証する。

- ・フィッティング結果の評価方針の詳細は、適宜産総研担当者と協議して決定する。

6. 特記事項

6-1: (1) 請負者は、2週間に1回程度、産総研担当者へ作業の進捗報告を行うこと。

(2) Linux系OS環境の上で解析作業を行うこと。(本環境は請負者が用意すること。) 解析作業の詳細については、産総研担当者と協議すること。

(3) サプライチェーン・リスクに対応するため、別紙に記載する事項に従って契約を履行しなければならない。

7. 請負者に必要な要件等

7-1: 本作業の従事者は、次の各項に関する知識や業務実績を有していること。

(1) オミックス解析に関して十分な知識を有すること。特に、数理モデルに基づく現象解明、モデルによる予測結果の表かが可能であること。

(2) バイオインフォマティクスの専門性を有し、バイオインフォマティクス系研究者と共同で、関連するアルゴリズムの開発及びバイオデータ解析の実績を有すること。

8. 貸与品

8-1: 遺伝子発現プロファイルデータ (Box 経由で貸与)

9. 納入物品

9-1: 以下に示す作業報告書やプログラムを個別のファイルとして電子媒体に記録し納入すること。なお、9-1: (2) の実装プログラムは、一連の作業内容を1つにまとめて納入しても構わないものとする。

(1) 作業報告書

4. に示す作業項目で実施した作業内容を記述した報告書

(2) プログラム及びパラメータセット

本開発において作成したプログラム（ソースコード）と、フィッティングによって得られたパラメータ（ソースコード内に記載されるもの、あるいは実行時にプログラムに渡されるもの）

※電子媒体は、USB メモリ等の外部電磁的記録媒体は用いないこと。

10. 納入場所

10-1: 北海道札幌市豊平区月寒東 2 条 17-2-1

国立研究開発法人産業技術総合研究所

生命工学領域バイオものづくり研究センター

北海道センター D1 棟 325 号室

11. 納入の完了

11-1: 作業完了の後、「9. 納入物品」に記載されている納入物品が過不足なく納入されていること、また、その内容・品質を確認し、本仕様書を満たしていることの確認を行い、納入の完了とする。

12. 納入期限

12-1: 2025 年 10 月 31 日

13. 成果の取扱い

- (1) 産総研は、請負者がプログラム作成により得られた技術上の成果のうち産総研が指示するもの（以下「成果」という。）についての利用及び処分に関する権利を専有するものとする。
- (2) 請負者は、成果に係るソフトウェアの著作権（著作権法第 27 条及び第 28 条に規定する権利を含む。）及び意匠登録を受ける権利を産総研に譲渡するものとし（譲渡対価は契約金額に含まれるものとする。）、著作者人格権を行使しないものとする。ただし、パッケージ製品に係るものは除く。
- (3) 請負者は、産総研に対し、納品した成果品が第三者の知的財産権を侵害しないことを保証するものとする。なお、納品した成果品について、第三者の権利侵害の問題が生じ、その結果、産総研又は第三者に費用や損害が生じた場合は、受注者は、その責任と負担においてこれを処理するものとする。

14. セキュリティ要件

※セキュリティ要件に関する最新版のテンプレートは

<https://i.aist.go.jp/webc/isd/rule/outsourcing.html#index4>に掲載。

14.1. 情報セキュリティポリシーに関する要件

- ① 本業務の遂行に当たっては、産総研の情報セキュリティポリシーを遵守するとともに、情報セキュリティポリシーにおいて産総研に求められる水準の情報セキュリティ対策を講じること。産総研の情報セキュリティ規程については、下記 URL を参照のこと。その他の情報セキュリティポリシーの詳細については請負者決定後に提示する。

【国立研究開発法人産業技術総合研究所情報セキュリティ規程】

https://www.aist.go.jp/Portals/0/resource_images/aist_j/outline/comp-legal/pdf/securitykitei.pdf

- ② 産総研の情報セキュリティポリシーの見直しが行われた場合は、見直しの内容に応じた情報セキュリティ対策を講じること。なお、対応内容については産総研担当者に事前に報告し承認を得ること。

14.2. その他セキュリティに関する要件

- ① 請負者は、本業務の履行に際して、秘密である旨を示されて貸与を受けた秘密情報を秘密として適切に保持することとし、第三者に開示又は漏洩してはならない。
- ② 請負者は、本業務の履行によって知った一切の情報を本業務の履行以外の目的に利用してはならない。契約終了後も同様とする。
- ③ 貸与品は産総研担当者の了解なしに所外に持ち出したり複製してはならない。
- ④ 産総研の所外へ持ち出したり複製した貸与品については一覧表を作成し、産総研担当者に提出すること。なお、契約終了後、速やかに返却又は廃棄し、産総研担当者の確認を得たうえで一覧表からの削除を行うこと。
- ⑤ 請負者は、契約締結後、情報セキュリティ管理体制を記載したドキュメントを産総研担当者に提出すること。
- ⑥ 請負者は、本業務において、請負者の従業員若しくはその他の者によって、意図せざる変更が加えられない管理体制とすること。
- ⑦ 請負者は、産総研の求めに応じて、資本関係、役員等の情報、委託事業

の実施場所並びに委託事業従事者の所属、専門性（情報セキュリティに係る資格・研修実績等）、実績及び国籍に関する情報提供を行うこと。

- ⑧本業務にかかる情報に関する情報セキュリティインシデントが生じた場合、速やかに報告の上、原因の分析を実施し、産総研担当者に対処内容及び再発防止策を検討すること。当該インシデントへの対処を実施するにあたっては、事前に産総研担当者の確認を得ること。
- ⑨情報セキュリティインシデントが生じたことで、請負者の作業環境等の確認が必要となった場合には、産総研の調査に協力を行うこと。
- ⑩産総研で情報セキュリティインシデントが発生した場合、速やかに調査及び復旧に協力を行うこと。
- ⑪本業務の遂行における情報セキュリティ対策の履行状況を確認するため、産総研が提示するチェックリストの内容に基づき、適宜情報セキュリティ対策の履行状況を報告すること。
- ⑫産総研担当者より、情報セキュリティ対策の履行が不十分であると指摘された場合は、速やかに是正処置を講ずること。
- ⑬本業務の遂行における情報セキュリティ対策の履行状況を確認するために、産総研が情報セキュリティ監査の実施を必要と判断した場合、請負者は、産総研が定めた実施内容（監査内容、対象範囲、実施者等）に基づく情報セキュリティ監査を受け入れること。
- ⑭請負者は、産総研の許可なく、本業務の一部又は全部を第三者（再委託先）に請け負わせてはならない。ただし、請負者に求めている情報セキュリティ対策を、再委託先が実施することを再委託先に担保させるとともに、再委託先の情報セキュリティ対策の実施状況を確認するために必要な情報を産総研に提供し、承認申請書を提出して、事前に産総研の書面による承認を受けた場合はこの限りではない。³
- ⑮本業務の履行においては、十分な秘密保持を行うこと。
- ⑯サプライチェーン・リスクに係る情報セキュリティ上の事象が発生した場合、請負者は原因調査などについて産総研担当者と協議の上、主導的に解決を図ること。
- ⑰請負者は、受注先及び再委託先において作成した委託事業に係る成果物（システム構成・設定情報、等を含む。産総研に帰属しない著作物を除く。）の納入の完了後速やかに、当該成果物を産総研担当者の許可を得て、抹消すること。また、請負者は、産総研担当者の指示に従い、当該成果物の抹消の確認を受けること。

15. 付帯事項

15-1: 本仕様書の技術的内容及び知り得た情報については、守秘義務を負うものとする。

15-2: 本仕様書の技術的内容に関する質問等については、調達請求者と協議すること。また、本仕様書に定めのない事項及び疑義が生じた場合は、調達担当者と協議のうえ決定する。

15-3: 本業務に起因する不具合等に関しては、原因究明に関し、納入の完了後1年間は追加請求無しで対応を行うこと。

15-4: 請負者の責において及ぼした損害は、請負者が賠償すること。

サプライチェーン・リスク対応に係る特記事項

1. サプライチェーン・リスクへの対応

受注者は、機器等の意図的な不正改造及び情報システム又はソフトウェアに不正なプログラムを埋め込むなど、国立研究開発法人産業技術総合研究所（以下、「産総研」という。）の意図しない変更が加えられたときに生じ得る情報の漏えい若しくは破壊又は機能の不正な停止、暴走その他の障害等の情報セキュリティ上のリスク（以下「サプライチェーン・リスク」という。）に対応するため、受注者は「IT 調達に係る国の物品等又は役務の調達方針及び調達手続に関する申合せ」（平成 30 年 12 月 10 日関係省庁申合せ）に基づく対応を図らねばならない。

2. 意図しない変更に対する対策

- ①受注者は、本業務の履行に際して、サプライチェーン・リスクが潜在すると知り、又は知り得るべきソースコード、プログラム等（以下「ソースコード等」という。）の埋込み又は組込みその他産総研担当者の意図しない変更を行ってはならない。
- ②受注者は、本業務の履行に際して、サプライチェーン・リスクが潜在すると知り、又は知り得るべきソースコード等の埋込み又は組込みその他産総研担当者の意図しない変更が行われないように相応の注意をもって管理しなければならない。
- ③受注者は、本業務の履行に際して、情報の窃取等により研究所の業務を妨害しようとする第三者から不当な影響を受けるおそれのある者が開発、設計又は製作したソースコード等（受注者がその存在を認知し、かつ、サプライチェーン・リスクが潜在すると知り、又は知り得るべきものに限り、主要国において広く普遍的に受け入れられているものを除く。）を直接又は間接に導入し、又は組み込む場合には、これによってサプライチェーン・リスクを有意に増大しないことを調査、試験その他の任意の方法により確認又は判定するものとする。

3. サプライチェーン・リスクにかかる調査の受入れ体制

- ①受注者は、本業務に産総研担当者の意図しない変更が行われるなど不正が見つかったときは、追跡調査や立入検査等、産総研と連携して原因を調査し、サプライチェーン・リスクを排除するための手順及び体制を整備し、当該手順及び体制を示した書面を産総研担当者に提出しなければならない。

4. サプライチェーン・リスクを低減するための対策

- ①受注者は、サプライチェーン・リスクを低減する対策として、本業務の設計、構築、運用・保守の各工程における不正行為の有無について定期的または必要に応じて監査を行う体制を整備するとともに、本業務により産総研に納入する納入物品に対して意図しない変更が行われるリスクを回避するための試験を行わなければならない。当該試験の項目は、情報セキュリティ技術の趨勢、対象の情報システムの特性等を踏まえ、受注者において適切に設定するものとする。
- ②機器の納入であり、かつ、設計、構築、運用・保守の各工程が存在しない場合は、4. ①の対応は不要。

5. 受注者の業務責任者等

- ①受注者は、本業務の履行に従事する業務責任者及び業務従事者(契約社員、派遣社員等の雇用形態を問わず、本業務の履行に従事する全ての従業員をいう。以下同じ。)を必要最低限の範囲に限るものとする。
- ②機器納入であり、かつ、設計、構築、運用・保守の各工程が存在しない場合は、5. ①の対応は不要。

6. 再委託

6.1 本業務の第三者への委託の制限

受注者は、産総研の許可なく、本業務の一部又は全部を第三者(再委託先)に請け負わせてはならない。ただし、6.2 に定める事項を遵守する場合はこの限りではない。

6.2 第三者への委託に係る要件

- ①受注者は、本業務の一部又は全部を第三者に再委託するときは、再委託先の事業者名、住所、再委託対象とする業務の範囲、再委託する必要性について記載した承認申請書を、委託元である産総研に提出し、書面による事前承認を受けなければならない。
- ②受注者は、本業務の一部又は全部を第三者に再委託するときは、再委託した業務に伴う再委託者の行為について、全ての責任を負わなければならない。
- ③受注者は、知的財産権、情報セキュリティ(機密保持を含む。)及びガバナンス等に関して、本仕様書が定める受注者の責務を再委託先も負うよう、必要な処置を実施し、その内容について委託元である産総研の承認を得なければならない。
- ④受注者は、受注者がこの仕様書の定めを遵守するために必要な事項について本仕様書を準用して、再委託者と約定しなければならない。
- ⑤受注者は、前号に掲げる情報の提供に加えて、再委託先において本委託事業に関わる要員の所属、専門性(情報セキュリティに係る資格・研修実績等)、実績及び国籍についての情報を委託元である産総研へ提出すること。
- ⑥受注者は、再委託先において、産総研の意図しない変更が加えられないための管理体制について委託元である産総研に報告し、許可又は確認(立入調査)を得ること。

7. その他

- ①提出された資料等により産総研担当者に報告された内容について、サプライチェーン・リスクが懸念され、これを低減するための措置を講じる必要があると認められる場合に、調達担当者は受注者に是正を求めることがあり、受注者は相当の理由があると認められるときを除きこれに応じなければならない。
- ②産総研は、受注者の責めに帰すべき事由により、本情報システムに産総研担当者の意図しない変更が行われるなど不正が見つかった場合は、契約条項に定める契約の解除及び違約金の規定を適用し、本業務契約の全部又は一部を解除することができる。