

ICORP 時空間秩序プロジェクト中間評価報告書

【研究総括】 吉川 研一（京都大学大学院理学研究科／教授）
Damien Baigl（エコール・ノルマル・シュペリオール／准教授）

【評価委員】 （あいうえお順）
好村 滋行（首都大学東京大学院理工学研究科／准教授）
佐野 雅己（東京大学大学院理学系研究科／教授）
下村 政嗣（東北大学原子分子材料科学高等研究機構／教授）
鈴木 晋一郎（委員長：大阪大学大学院理学研究科／教授）

評価の概要

ICORP 時空間秩序プロジェクトは、「生命の分子論」と「非線形科学」を統合することにより、“生命とは何か”という究極の問いかけに答えるべく、ナノスケールにおける分子集合・階層的構造化と、マクロスケールでの非線形現象を実験・理論の両面から統合化し、生命の動的機能を解明せんとする根源的かつ野心的なテーマに挑んでいる。

本プロジェクトは日本側研究総括・吉川研一教授が率いる「ナノバイオグループ」と「時空間階層グループ」及び国際共同研究相手であるフランス側研究総括であるDamien Baigl准教授の研究グループから成る。2006年3月の発足以降、評価委員によるヒアリングを実施した2008年11月末までの3年弱の期間に、早くも世界を先導するような特筆すべき成果が生まれている。

単一 DNA 分子鎖のフォールディングを題材とし、階層的なナノ構造体形成を解明したナノバイオグループの研究成果は、世界的に高く評価されている。また、高分子電解質のコンパクション、微粒子との複合化は、合成高分子の分野にも適用可能な物理化学的指針と成り得るものであり、幅広い分野への波及効果を持つものと高く評価することができる。これらの成果が、フランス側研究グループとの密接かつ有機的な連携によって生み出されたことも付記したい。ICORP 制度の理念・特色を活かした国際共同研究の一つの理想形として位置づけられるべきものと評価する。

時空間階層グループは、比較的マクロな立場から研究を展開している。油水系における非平衡現象を駆動力とする液滴操作や細胞様の運動モデルは、独創な実験系であり、多くの研究者にインパクトを与えるものである。さらに、時空間秩序形成の新シナリオの研究では、空間が離散的な条件下では、活性因子により多様な時空間パターンが生じることを理論的に明らかにしている。この研究は生物の形態形成の原理の理解に迫るもので、今後の研究の進展に期待したい。

ナノからマクロにいたる階層構造化の視点から、生物物理学的に生命の動的機能の解明に迫る時空間秩序プロジェクトの斬新な取り組みは、順調かつ世界的にも優秀な水準で推移しているものと高く評価できるものであり、今後の更なる飛躍が期待できる。

1. 研究プロジェクトの設定および運営と今後の見込

1-1. プロジェクトの全体構想

生命体では、多種多様な分子が自律的に集合することにより、形態形成や自己修復を行い、さらに心臓拍動や概日リズムなどの時間秩序を自発的に作り出している。こうした生命システムを理解するためには、生体分子や合成分子の一つ一つが、どのようにして協同し時間発展していくのか、すなわちナノからマクロへの時空間秩序の自己構築を物理学的に探究することが求められる。

2006年3月に発足したICORP時空間秩序プロジェクトは、ナノスケールにおける生体分子の集合、階層的構造化と、マクロスケールにおける非線形現象を統合化することによって、生命体の自己組織的・階層的構造形成と動的秩序維持のメカニズムを解明し、“生命とは何か”という課題に迫ることができる新たなパラダイムの確立を目指している。ナノからマイクロスケールで展開される、生体分子・合成分子の時空間秩序の自己構築メカニズムの解明は、生物物理学の進展に寄与するだけでなく、高分子化学、材料科学分野に新たな潮流を起こす新たな物理化学基盤創出に貢献し、戦略目標「プログラム化されたビルドアップ型ナノ構造の構築と機能の探索」資するものとして大きな期待が寄せられている。

吉川研究総括は、これまで、単一高分子鎖の物性論の解明に代表されるDNAの構造相転移と機能発現や時空間上の自己組織化現象に関する研究で先導的な成果を収めてきた。こうした研究の蓄積が、本プロジェクトの研究構想を下支えしていることに加え、共同研究相手国側のDamien Baigl准教授 (Ecole Normale Supérieure) の強みである合成荷電高分子の単一分子テクノロジーを取り込み、生命を動的システムとして捉え直し、要素還元論的な生命機能解明へのアプローチに代わる方法論を具体的に提唱しようとする研究構想は、独創的かつ挑戦的であり、ICORPに相応しいものと評価できる。

1-2. プロジェクトの枠組みや研究体制、および研究活動の状況

吉川研究総括は、ナノバイオグループ及び時空間階層グループを率いて研究を進めている。各グループは、高分子化学、物理化学、生物物理学、生命工学、数理生物学、非線形システム論など多様なバックグラウンドを持った研究者から成り、まさしくヘテロな研究者集団が出来上がっていると云えよう。吉川研究総括の本務先である京都大学を主な研究実施場所としたことは、吉川研究総括が、このヘテロな研究者集団と円滑にかつ効率的な意思疎通を通じて、強力なリーダーシップを遺憾なく発揮できるという点で適切であったと考えられる。

このような独自の研究体制のもと、ナノバイオグループにおいては、単一高分子鎖からナノ秩序構造体の自己組織化の手法の確立を目指し、長鎖DNAの高次構造転移と遺伝子機能の自己制御の実空間モデルの創生研究を推進している。一方、時空間階層グループは、生体の動的機能の実空間モデルの構築を目指し、化学エネルギーに駆動される運動系や、自律的リズムの創生研究を展開している。成果の詳細は次章以降で述べることにするが、いずれも世界的レベルの基礎研究として位置づけられるものであり、高い評価を得ている。対応する分野における代表的な国際誌への論文掲載は当然のこと、「最新のトピックス」、「注目すべき論文」として別枠で取り上げられている事実

はその証であり、本プロジェクトの研究成果が新たな学問創出のフロンティアを担うであろうという期待を抱かせるものである。

これまでの研究活動とそれに伴う研究成果は、吉川研究総括が打ち出した独創的で先駆的な研究構想のもとに集結した若手研究者によるところが大きい。彼らが、吉川研究総括の指導のもとに紡ぎ出した研究成果が評価され、アカデミックポジションに就いていることは特記すべきであり、本プロジェクトが若手研究者の育成の場として有効に機能している点も高く評価したい。

1-3. 相手国機関との研究交流実施状況

フランスのグループは、生物システムにおける複雑性、あるいは秩序構造を解明するため、生物物理学、化学、マイクロ流体工学、および細胞生物学を組み合わせた統合的かつマルチスケールからのアプローチで、活発に研究に取り組んでいる。

吉川研究総括は、フランス側研究総括 Damien Baigl 准教授をこれまで数度にわたって招聘し、研究の進捗について意思疎通を図ってきた。また、研究総括やプロジェクトメンバーが互いの成果を持ち寄って交流する機会を持つ、あるいは長期間滞在によって研究を進めるなど積極的に二国間の研究交流を実践していることが認められる。

こうした共同研究から、次章で紹介する通り、ナノバイオグループにおける DNA-ナノ粒子複合体の形成や、DNA-金属ナノ複合体の研究で着実な成果が生まれた。これらは現時点での本プロジェクトのキーとなる成果であり、ICORP 制度の特色を活用したプロジェクト運営は評価に値する。

〔研究プロジェクトの設定および運営と今後の見込〕

a (的確かつ効果的である)

〔研究活動の状況（相手国機関との交流実施状況を含む）と今後の見込〕

a (的確かつ効果的である)

2. 研究成果の現状と今後の見込

2-1. ナノバイオグループ

ナノバイオグループは、単一高分子鎖からナノからミクロスケールにわたる階層的な秩序構造体が自己構築される原理を明らかにし、それにもとづき、長鎖 DNA の高次構造転移と遺伝子制御の実空間モデルを創成することを目的としている。プロジェクト発足以後、主として「長鎖 DNA の折り畳み転移」、「単一高分子鎖からのナノ秩序構造の生成」、「DNA-金属ナノ構造体の形成」の3テーマについて研究に取り組んできた。

一般に長鎖 DNA は多価カチオンによって凝縮状態に転移すること、また、一価カチオンによって脱凝縮することが知られているが、そのメカニズム、即ち長鎖 DNA 高分子における高次構造の自律的制御については未解明な部分が多い。「長鎖 DNA の折り畳み転移」の研究においては、多価カチオンにより単分子レベルで不連続に凝縮相転移した長鎖 DNA に、種々の一価カチオンを添加することによって DNA 凝縮相転移における対イオン凝縮の役割を明らかにした。並行して、単一 DNA 分子と DNA 分子から成るゲルの構造転移を比較して、単分子鎖の1次相転移がゲルのそれよ

りも約1桁低い転移濃度で生じること、体積変化比はゲルよりも大きい、といった両者の構造転移についての本質的な相違点を明らかにした。これらはいずれもオリジナリティの高い研究であり、実験的にも理論的にも十分な検証がなされており、完成度の高い研究として評価すべきものである。

ナノバイオグループ第二の研究テーマである「単一高分子鎖からのナノ秩序構造の生成」においては、DNA-ヒストン蛋白質複合体形成の理論的解析を進めている。計算機シミュレーションにより、ある特定のナノ粒子サイズの場合のみにDNAが粒子の外周に正しく巻きつくことや、曲げと捩れの結合効果により、DNAを曲げるとその中心軸が左回りに捩れる性質があることを見出している。これらは生体物質における物理的現象として興味深いものである。さらに、陽イオン性球状ナノ粒子とDNAの複合体において、世界で最初に人工のクロマチン類似構造を実験的に創製している点が特筆される。この過程において、粒子サイズ、粒子の表面電荷量、塩濃度を調節することにより、複合体の構造形成を制御できることを示したことも重要かつ評価すべき成果として位置づけられる。

また、第三のテーマ、「DNA-金属ナノ構造体の形成」においては、金属を被覆したトロイド状のDNAを創製することに成功している。鋳型となるDNAの高次構造に依存したナノ複合体の構造や物性を制御する可能性が示唆された点を高く評価したい。この単一高分子の高次構造を起点とする新規な金属ナノ構造体の創出は、ナノエレクトロニクスやバイオイメージング分野の発展に貢献し、将来的に産業的・経済的価値を生み出すことが期待されるものである。

以上をまとめると、分子集合→超分子→多重階層構造→…→時空間構造として発現される生命の階層性と動的機能を解明する具体的な研究課題として、DNA一本鎖のフォールディング、とりわけ *semi flexible polymer* 一本鎖内での相分離現象の解明を基盤として階層的なナノ構造体形成を明らかにした研究成果は、世界的に高く評価されるものである。この成果が、フランスグループとの有機的な連携によって生み出された点も見逃せない。ICORP制度の特色が十分に活かされたプロジェクト運営という観点からも高く評価したい。また、高分子電解質のコンパクト化、微粒子との複合化、などの成果は、合成高分子の分野にも一般化して用いられる物理化学的指針となるものであり、高分子物理、高分子合成、さらにはナノコンポジットなどの幅広い分野への大きな波及効果を持つものと期待される。その点において研究総括は、他分野への情報発信を積極的に図り、本研究グループの成果と意義を広く国内外、他の研究分野、さらには産業界へと広めることが求められる。

2-2. 時空間階層グループ

時空間階層グループの研究活動は、「自発運動するマイクロ液滴」、「興奮場の時空間制御」、「時空間秩序形成の新シナリオ」から成る。いずれも、研究目標に対して順調に進展していることが認められ、オリジナリティの高い重要な成果が得られている。

「自発運動するマイクロ液滴」の研究では、基盤上の油滴の自発運動と弾性体の生成が駆動する油水界面の *Bleb* 形成などが成果として挙げられている。前者では、等温条件下で化学エネルギーを運動エネルギーに変換している事実が概念的に興味深い。この現象の解釈として、力学方程式と反応拡散方程式を組み合わせた理論モデルを構築しており、縮約の結果、アクティブなブラウン運動が起こることを説明している点は高く評価できる。また、後者の研究は非線形非平衡環境下での会合形成時のダイナミクスの問題であり、人工物でも細胞運動に類似した運動を示し得ることを示した点が画期的である。

「興奮場の時空間制御」では、心臓の培養細胞系の実験系を組み上げ、心臓細胞の二次元シートに、再現性良くラセンパターンを発生させることに成功している。この研究の応用的側面としては、ラセンを除去して元の正常な興奮パターンに戻すことができるような電気パルスのタイミングや位置などについて新規な知見が得られている。このような研究は、分子レベルの生物学的研究ではアプローチすることができないものであることも強調しておきたい。本成果は、将来的には、救命治療分野での活用が期待できるという点で、今後の進展に注目すべきであろう。

「時空間秩序形成の新シナリオ」の研究は、本プロジェクトにより開始された研究課題である。空間が離散的な条件下では、活性因子により多様な時空間パターンが生じることを理論的に明らかにしている。この研究は生物の形態形成の原理の理解に迫るもので、今後の研究の進展が期待できる。

これらをまとめると、時空間階層グループではマクロな立場から幾つかの興味深い現象を取り上げて、その物理的な説明を試みようとしている。これらの現象と実際の生命現象の間には、まだギャップが存在する。しかし、少なくとも物理の問題としては十分に研究する価値があり、これらの現象の理解は物理学の発展に資するものであり、時空間階層グループのこれまでの研究成果は高く評価される。

〔研究成果の現状と今後の見込〕 a+ (成果として秀逸であり、今後にもさらに期待できる)

3. 総合所見

本プロジェクトは、時空間秩序の自己構築に関する研究を、実験と理論の両面から追及しようとするものである。ナノからマクロにいたる階層構造化の視点から、分子の自己集合、自己組織化、非線形現象に基づく時空間秩序形成、を統合化した生物物理学的な切り口で、生命の動的機能を明らかにしようとする取り組みの中には、吉川研究総括をはじめとする研究者集団の独創性・革新性が如何なく発揮されている。中間評価の現時点において、当初の予想を上回る世界レベルの優秀な研究成果が得られており、残り2年間のさらなる進展に期待がもてる。全体として、領域運営および研究状況は順調であり、優秀な水準にあると判断される。

最後に、中間評価であるがゆえに、プロジェクト終了時期を見据えて、敢えていくつかの考慮すべき点を挙げておきたい。現時点では二つのグループの研究が独立に行われている印象が少なからずある。最終的な研究成果が総花的な状況にならないよう、そして、ヘテロな研究者集団がその能力を存分に発揮できるよう、誰しもが共有し易い研究の着地点を打ち出すことが求められるであろう。その意味で、ナノ構造と非線形現象を統合化した理論体系の構築を強く意識し、ナノバイオグループと時空間階層グループのさらなる連携強化を図り、融合的な研究体制のもと missing link でもある遺伝子発現と DNA 高次構造の関係を明らかにすると、プロジェクトとしての完成度が一層高まるものと考えられる。また、一流雑誌への論文掲載に留まらない、研究成果のアウトリーチ活動にも期待したい。

以上、総合的にプロジェクトの状況を判断し、評価委員の総意として時空間秩序プロジェクトは優秀な水準にあると評価する。

〔総合評価〕 A (優秀な研究水準にある)

以上