

CREST「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」

研究領域中間評価報告書

総合所見

生命現象は多様かつ複雑であり、しかも時空間的に変化するので、本質的な理解にはそれぞれの階層により得られた実験的データを統合的に理解することが重要である。また、統合的な理解を進めなければ、治療法の開発など実用に供することは難しい。本研究領域は、戦略目標を「生命現象の統合的理解や安全で有効性の高い治療の実現等に向けた *in silico/in vitro* での細胞動態の再現化による細胞と細胞集団を自在に操る技術体系の創出」とし、ゲノムやタンパク質・脂質をはじめとする生体高分子が織りなす生命現象を、無細胞系、細胞、細胞集団のレベルで観察・実験・計測し、数理科学に基づくモデリングやシミュレーションを活用して、生命体の動的システムを時空間的な視点で統合的に理解することを目指して設定されたものである。

優れた先見性に裏打ちされた計画を現実化するべく、実験と理論を融合した研究を強く意識した15の研究チームが採択された。生命科学分野のみならず、数理科学、物理学、計測機器開発の専門家により構成される領域アドバイザーを配して、研究チームには研究推進のための有効なアドバイスが与えられ、全チームを対象にサイトビジットが実行されている。また、理論的アプローチの共有を目指した「数理デザイン道場」の設定、若手研究者の発表支援、研究総括裁量経費の活用など、様々な工夫がなされており、研究領域のマネジメントは高く評価出来る。

その結果、多くの研究チームから新しく開発した技術による優れた研究成果が報告されている。いくつかのチームでは実験と理論の融合に成功している。また将来的に理論構築に利用できる定量的なデータも得られており、数理理論との融合により生命動態を理解する研究の推進が期待できる。論文発表数は236報と多く、*Science* 誌などの一流誌に発表されており質的にも高い内容である。それぞれのチームで開発された技術は汎用性が高いものが多く、技術開発も順調に進んでいると判断される。中間評価の段階で国際、国内特許あわせて14件の出願が行われていることから、イノベーションに向けた努力が見てとれる。生命現象の各階層における生命動態の制御の事例を精緻に仕上げていくことと、個別現象の数理モデルを確立して応用価値のある技術的イノベーションを生み出すことを視野にいてさらに進んで頂きたい。

以上により、本研究領域は総合的に特に優れていると評価できる。

1. 研究領域としての研究マネジメントの状況

研究総括のねらいは、多様かつ複雑で時空間的に変化する生命現象の本質的な理解に向けて、ゲノムやタンパク質・脂質をはじめとする生体高分子が織りなす生命現象を無細胞系、細胞、細胞集団のレベルで観察・実験・計測し、数理科学に基づくモデリングやシミュレーション

ュレーションを活用して、それぞれの階層により得られた実験データを統合的に理解することである。また、それにより、治療法の開発など実用化のための技術体系の創出を目指している。

研究課題の選考：時空間にまたがる生命現象の作動原理を、実験科学と理論研究のアプローチにより明らかにし、ひいては生命現象を自在に制御・設計することを可能にする研究課題を募集し、15の研究チームが採択された。13チームは細胞生物学、発生学、神経生物学など、生命科学の広範な領域を基盤とし、1チームは理論駆動型で、それぞれが理論研究と実験研究を融合しようとしている。残りの1チームは理論科学を含まないものの、卓越的な技術開発を目標としており、生命動態の研究のブレイクスルーとなる技術を開発できる期待が高い。理論駆動型をもう少し増やす選択もあり得たと考えられるが、全体として適切な選考と判断される。

領域アドバイザーの構成：生命科学の幅広い分野の研究者のみならず、数理科学、物理学、計測機器開発の専門家で構成されており、実験科学と理論研究の研究連携が真に結実する課題を評価・アドバイス可能な人選となっている。周到に検討され選抜された実験系、理論系の領域アドバイザー構成と言える。女性研究者が14名中1名であり、やや少ない。また今後、テーマによっては臨床の専門家の意見を聴取するのも有益となるであろう。

研究領域のマネジメント：研究総括や領域アドバイザーが各チームの進捗状況を把握する年一回の領域会議が開催されているが、研究総括、研究課題の専門分野に近い領域アドバイザー複数名およびJST担当者によるサイトビジットをこれまでに全チームを対象に、合計29回実施している。領域会議、サイトビジットや中間評価の後に、コメントを研究代表者にフィードバックし、研究の推進を加速させるとともに、本研究領域の目標が徹底されている点は評価に値する。また、数理デザイン道場は日常、対象としている現象や手法を離れ、異なる視点から自らの課題を捉える機会として有益で、ユニークな試みである。若手研究者の発表支援も積極的に行われ、若手育成にも貢献している。研究費配分は、研究総括により必要性や緊急性に応じた、柔軟な配分がみられる。さらには11チームでの共同研究の創出など、研究マネジメントの工夫によって各研究チームから優れた研究成果が出ている。

以上により、本研究領域の研究マネジメントは特に優れていると評価できる。

2. 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況

(1) 得られた研究成果の科学技術への貢献

研究成果として、236報の論文が発表され、学術的に優れた成果が得られている。特筆すべき成果を以下に示す。①飯野チームの線虫神経細胞の4Dイメージングは独創的で、得られた画像の計測・解析技術も工夫がみられる。この技術を利用し、学習成立の新たな分子機構が発見された。②影山チームは、神経幹細胞の自己複製とニューロン分化誘導を「光」で制御する技術を開発した。③黒田チームは、Aktの酵素活性を光照射により操作する実

験手法や細胞内情報伝達を情報理論を用いて解析し、シグナル伝達の相補性とロバストネスに関する成果を報告した。さらに、トランスオミクスによる多階層ネットワークの再構築に成功している。④井ノロチームは光遺伝学を駆使し、哺乳類の記憶のメカニズムに関する優れた成果を上げている。⑤月田チームは、皮膚バリアの重要な蛋白であるクローデインの結晶構造解析に成功するなど非常に優れた成果をあげており、さらに細胞骨格系の実験データを考慮したアクティブ流体モデルの構築に成功している。それぞれのチームで開発された技術は汎用性が高いものが多く、一層の発展が期待できる。また、いくつかのチームで実験と理論の融合が行われており、また将来的に理論構築に利用できる定量的なデータも得られている。特に、影山チームの遺伝子発現の振動現象とその数理モデル化は、細胞増殖と分化にたいへん斬新な視座を与えるものであり、数理モデリングも含めて今後の進展が期待される。また、井ノロチームの記憶統合プロセスの解明や岡部チームのシナプス動態制御システムの解明は、数理研究が進展すれば人工知能研究にも新しい展開をもたらす可能性がある。

それぞれの研究課題から Science 誌など一流誌での論文発表が相次いで行われていること、文部科学大臣表彰科学技術賞（研究部門）を受賞した影山など、多くの研究代表者が様々な賞を受けていることも、本研究領域がすでに国際レベルから見て十分に高い水準に達していることを示している。ただし、より巧妙な実験技術の開発による、対象とする現象のよりの確な把握と、それに基づく数理モデルの構築・解釈のプロセスを相互に繰り返すことなしには技術的応用の可能性は見えてこないもので、さらに息の長い、粘り強い取組みを続けていくことが望まれる。

以上により、研究成果の科学技術への貢献については、特に高い水準が期待できると評価できる。

(2) 研究成果の科学技術イノベーション創出への貢献

中間評価の段階で 14 件の特許出願がなされており、基礎研究が主体の研究領域としてはイノベーション創出への努力が明確に表れていると判断される。現時点では特筆すべき具体的な貢献は明らかではないが、研究総括が述べているように、創造的な成果が上げれば応用展開される可能性は高い。例えば人工知能開発への応用展開などが期待される。また、遺伝子発現量、遺伝子変異などのバイオマーカーも当然に薬効マーカーになり得る性質のパラメーターであり、適切なモデル構築が可能であれば、所謂プレシジョンメディスンの進展に貢献できるものとする。新しい技術開発は時間を要するので、特に上村チーム等の技術開発に実績のあるチームは、独創的かつ先駆的な技術開発に時間をかけて取り組んでほしい。

以上により、研究成果の科学技術イノベーション創出への貢献については、高い水準が期待できると評価できる。

3. その他

数理科学と生命科学の融合、理論研究と実験研究の融合を目指す「数理デザイン道場」は重要な試みであり、高く評価できる。当該 CREST 研究に閉じることなく、学会等と連携して、より開かれた形での継続発展が望まれる。数理科学と生命科学の融合は、ノーベル生理学・医学賞を受賞したホジキン・ハクスレー方程式に見られるように、創造的な研究を生み出す可能性が高い。生命現象の各階層における現象についての、階層間関係をも含めた統一的数理モデル、あるいは課題解決に有用なレベルでの個別現象の数理モデルの確立に向けて、ぜひ残りの期間で大きな成果をあげて頂きたい。またこのような目標を掲げる CREST 研究が継続することも我が国の科学技術の発展には重要であろう。