

科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ (生物分子システム) 報告書

平成 17 年 7 月

独立行政法人科学技術振興機構
研究開発戦略センター
江口グループ

Executive Summary

◆ 趣旨

すべての生物の体制は生命の基本単位としての細胞によって構築されているが、細胞そのものを形造っている構造素子はタンパク質である。遺伝子が機能を発現することで産生されるタンパク質は、それ自身、単体 (monomer)、多量体 (polymer) あるいは他のタンパク分子種と会合し複合体 (protein complex) として機能し、生命体としての細胞構造を生み出し、それに生命の基本単位としての機能発現を付与する。したがって、タンパク質によって演出される営みは、まさしく『生物分子システム』としてとらえることができ、国際的にみてもひとつの研究分野が形成されつつある。

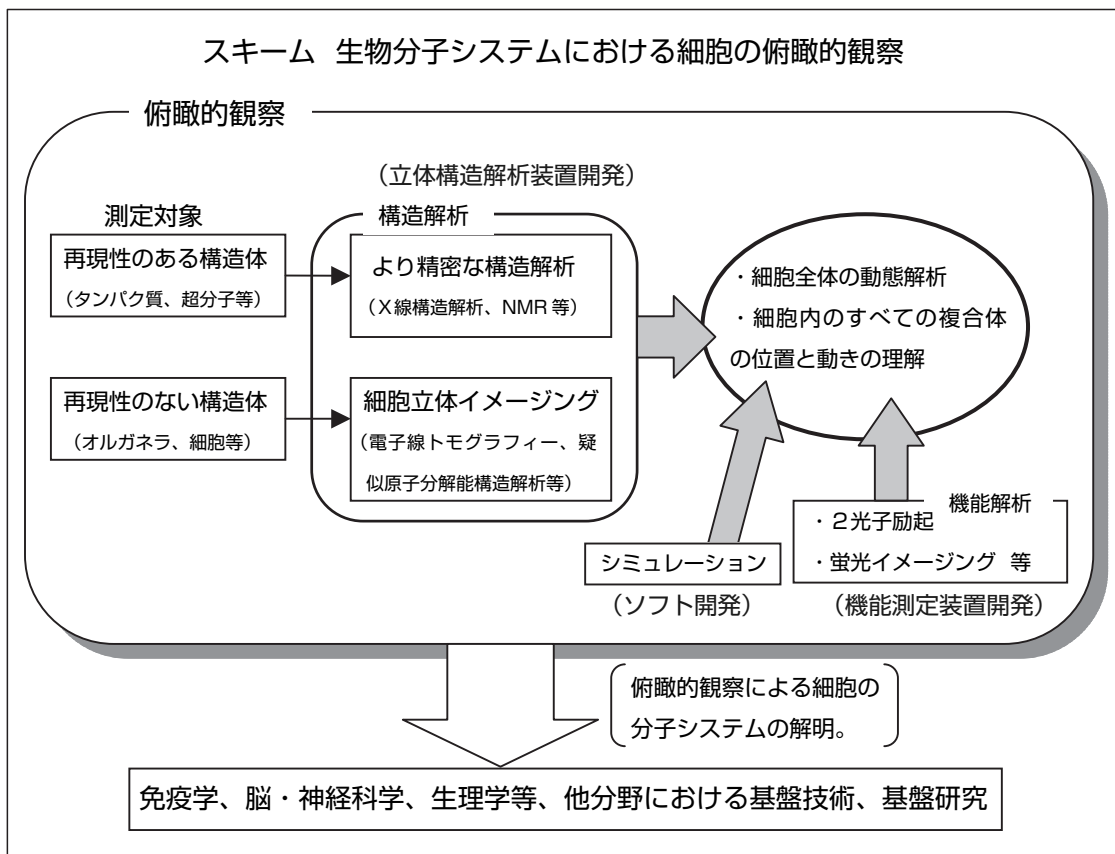
この生物分子システム分野において、我が国は常に世界をリードする研究成果を産出し、しており非常に高い研究ポテンシャルを有している。この科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ (生物分子システム) は、国際的にも高い評価を得ている我が国の従来の研究成果を踏まえ、この分野で培われてきた測定方法、解析方法を他分野に活用することでいかに生物学の発展に貢献できるか、また今後いかなる新展開が期待できるか等について議論、検討もしつつ、研究シーズや社会・経済ニーズなど多様な視点から関連科学技術の未来を展望し、我が国の今後の重要な研究開発戦略とその推進方策を明らかにすることを目的とする。

◆ ワークショップの概要

科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ (生物分子システム) は、宝谷紘一氏 (JST研究開発戦略センター特任フェロー、CREST研究総括) にオーガナイザーを依頼し、コーディネータおよびスピーカー計19名、アドバイザーとして石渡信一氏 (早大)、そしてJST関係者10名で、平成17年3月24日 (木)、25日 (金) の2日間クローズドで行った。

コーディネータおよびスピーカーを「構造」、「機能」、「生理」、「理論」の4つのセッションに分け、セッションごとに話題提供をした後、参加者全員で討論を行った。ワークショップ最終日には総合討論を行い、当該分野で重要となる領域、分野、さらには人材育成、研究支援体制等に関して議論した。4つのセッションのコーディネータは、それぞれ藤吉好則氏 (京大)、難波啓一氏 (阪大)、曾我部正博氏 (名大)、金子邦彦氏 (東大) に依頼した。

また、今後、当該分野の研究者コミュニティとの連携を図り、ファンディング側と研究者側がお互いの意見を議論できる環境作りをも視野に入れ、日本生物物理学会と良好な関係を構築するため、学会長である石渡信一氏にアドバイザーとして参加していただいた。



◆ 生物分子システムにおける重要事項

1) 細胞内のタンパク質およびすべての複合体の位置と動きの俯瞰的観察

- ・ ホールセルの状態を知ることは、今後の生物学において最も重要。
- ・ 分子から細胞へのインターフェイスは膜、骨格。

2) 他分野との融合研究

- ・ タンパク質の構造機能を生物物理学的に理解し解明することは、全般的にどんな分野にでも役に立つ。今後の融合研究によって生物学全体が大きく進展することが期待される。免疫学、脳・神経科学、細胞生理学等の分野においてタンパク質や細胞膜の構造解析、機能解析による現象の解明が進展している。しかし、連携はまだ不十分である。

3) 測定技術および測定方法の構築

- ・ 細胞膜等の動的構造を見るためには、極低温電子線トモグラフィーが重要な手法。
- ・ 生体環境下における超分子の動き、機能のシミュレーション技術。
- ・ システムとして理解するための測定技術開発、計算機の発達、理論的取扱いの相互戦略が必要。
- ・ 新しい蛍光色素の開発と蛍光イメージング技術の向上。
- ・ 実験的にスナップショット的に得られた情報から、実際の変化を再現するための理論計算、アルゴリズムの拡充が必要。

4) 研究支援、研究体制

- ・ 特定の研究所の中に大きなセンターを設置するのではなく、生物学、医学、薬学等構造

解析や機能解析を行っている各大学に小拠点を構築する。

- ・分野を限定した領域を設定することと、独創的な研究を求めることは相反すること。誰もが自由に応募できる分野を限定しない領域の設定が望まれる。

5) 人材育成

- ・学部からの教育が大切。
- ・ポスドクを終えた優秀な人材が、研究、教育、行政の各方面に行ける体制作りも必要。

目 次

[1] はじめに	1
[2] 科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ（生物分子システム）の概要.....	2
[3] 発言の概略.....	5
[4] まとめ.....	29
[5] 参考資料	
・ 参考資料1 ワークショップ開催までの経緯	32
・ 参考資料2 ワークショップ当日の当日配布資料	33

【1】はじめに

○ 生物分子システムとは

すべての生物の体制は生命の基本単位としての細胞によって構築されているが、細胞そのものを形造っている構造素子はタンパク質である。遺伝子が機能を発現することで産生されるタンパク質は、それ自身、単体（monomer）、多量体（polymer）あるいは他のタンパク分子種と会合し複合体（protein complex）として機能し、生命体としての細胞構造を生み出し、それに生命の基本単位としての機能発現を付与する。したがって、タンパク質によって演出される営みは、まさしく『生物分子システム』としてとらえることができる。

このような視点に立った研究は国内外で既に重要視され、組織的研究展開の必要性が数年前から我が国でも論じられてきた。確かに、我が国のタンパク質を構造素子とする細胞構造に関する研究水準は非常に高く、これまでに蓄積されてきた個別的な研究成果を基礎として、研究を飛躍的に発展させることの意義はきわめて重大である。

一方、生体内および細胞内外の物質輸送や情報伝達は細胞接着、細胞運動等々の細胞行動の発現とともにすべてがタンパク質構造体によって担われている。したがって、ここに標榜する「分子システム」としてのタンパク質構造体の形成と機能的カスケードが解明できれば、創薬、薬剤の有効活用はもとより、さまざまな疾病の予防、治療にも大きく貢献し、その社会的意義も大きい。

このワークショップは、上記の視点から、これからの我が国における『生物分子システム』分野の有効な研究戦略を模索するものである。

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ（生物分子システム）の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

【2】 科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ（生物分子システム）の概要

（1）趣旨

科学技術の未来を展望する戦略ワークショップは研究シーズや社会・経済ニーズなど多様な視点から科学技術の未来を展望し、我が国の今後の重要な研究開発戦略とその推進方を明らかにすることを目的とする。

生物分子システム分野に関して、当該分野における研究者、有識者等と共に議論、評価および検討を行うことで、研究者側と研究支援側で共通の認識をもち、研究資源の有効活用を図る。

（2）日時

平成17年3月24日（木）13：00～25日（金）14：00

（3）場所

オークラアクトシティホテル浜松

〒430-7733 静岡県浜松市板屋町111-2

TEL (053) 459-0111 FAX (053) 458-3347

<http://www.act-okura.co.jp>

（4）参加者

	氏 名	所属機関／役 職
オーガナイザー	宝谷 紘一	独立行政法人科学技術振興機構 特任フェロー
アドバイザー	石渡 信一	早稲田大学理工学術院 教授
セクション1：構造 コーディネータ	藤吉 好則	京都大学大学院理学研究科 教授
参加者	前田 雄一郎	独立行政法人理化学研究所 播磨研究所 主任研究員
参加者	梅田 真郷	京都大学化学研究所 教授
参加者	嶋田 一夫	東京大学大学院薬学系研究科 教授
参加者	木下 一彦	大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授
セクション2：機能 コーディネータ	難波 啓一	大阪大学大学院生命機能研究科 教授
参加者	柳田 敏雄	大阪大学大学院生命機能研究科・医学系研究科 教授
参加者	郷 信広	日本原子力研究所 特別研究員
参加者	月原 富武	大阪大学蛋白質研究所 教授

セッション3：生理 コーディネータ	曾我部 正博	名古屋大学大学院医学系研究科 教授
参加者	宮脇 敦史	独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター 先端技術 開発グループ グループディレクター 兼任 細胞機能探索技術 開発チーム チームリーダー
参加者	河西 春郎	大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生理学研究所 教授
参加者	加藤 伸郎	京都大学医学研究科 助教授
参加者	宇高 恵子	高知大学医学部 教授
セッション4：理論 コーディネータ	金子 邦彦	東京大学教養学部基礎科学科 教授
参加者	四方 哲也	大阪大学大学院情報科学研究科 助教授
参加者	笹井 理生	名古屋大学大学院情報科学研究科 教授
参加者	上田 昌宏	大阪大学大学院生命機能研究科 博士研究員
参加者	菊池 誠	大阪大学サイバーメディアセンター 教授
主催側	江口 吾朗	独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター 上席フェ ロー
主催側	渡辺 一雄	独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター シニア フェロー
主催側	吉田 明	独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター フェロー
主催側	土居 克実	独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター フェロー
主催側	所 健児	独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター アソシエ イトフェロー
主催側	福田 佳也乃	独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター アソシエ イトフェロー
主催側	川田 健司	独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター シニア フェロー
主催側	田中 秀治	独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター フェ ロー
主催側	畑森 晃	独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造事業本部 特別プロ ジェクト推進室調査員
主催側	藤井 健視	独立行政法人科学技術振興機構 戦略的創造事業本部 研究推進 部 研究第二課 第二係長

はじめに	1
科学技術の未来を展望す るワークショップ(生物 分子システム)の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

(5) スケジュール

3月24日 (木)	12:30～	受付
	13:00～13:30	●開会・挨拶・自己紹介 研究開発戦略センター挨拶・趣旨説明 宝谷先生 挨拶
	13:45～15:45	●セッション1：構造 発表40～60分、全体議論80～60分
	16:00～18:00	●セッション2：機能 発表40～60分、全体議論80～60分
	18:00～18:10	事務連絡（財団法人 科学技術広報財団）
	18:10～	チェックイン
	18:30～21:00	夕食（立食形式）
	21:00～22:00	●ナイトセッション
3月25日 (金)	～8:25	チェックアウト
	8:25～10:15	●セッション3：生理 発表40～60分、全体議論80～60分
	10:30～12:30	●セッション4：理論 発表40～60分、全体議論80～60分
	12:30～13:00	昼食
	13:00～14:00	総合討論
	14:00	解散

【3】発言の概略

セッション1： 構造

コーディネータ：藤吉好則

スピーカー：前田雄一郎、梅田真郷、嶋田一夫、木下一彦

話題提供 1

○ タンパク質構造解析は質か量か？

- ・若い頃、英国を訪れMax Perutz（ノーベル賞学者、初代MRC所長）の研究室を案内してもらい、当時の彼らの研究環境と自分たちの研究環境の違いを痛感した。
- ・当時の日本は、機能よりも短いペプチドの構造解析の数を重視。多くのX線結晶学者はダメージを受けた。現在も同様なことが起こっている。変わりつつあるが、必ずしもうまくいっているとはいえない。
- ・登録されているタンパク質の構造解析の数が急激に変化した変曲点は、「MAD法」、「第3世代のシンクロトロン」、「CCD」等の技術の変曲点があって伸びた。タンパク3000でどれほどの展開があったのか。
- ・ストラクチャージェノミックスで数を追おうと考えた研究者は、日本だけではなく、英国にも例あり。

ネイル・アイザックス（グラスゴー大学）：

「ストラクチャージェノミックスをやらなければアメリカや日本に負ける。ハイスループットの構造解析のためのお金を出すべき。ここにあるロドリク・マッキノンが解析したタンパク質の構造（nature誌に掲載されたもの）は自動化をしてハイスループットでやった結果得られた成果である。」

リチャード・ヘンダーソン（MRC所長）：

「ストラクチャージェノミックスに対しては反対。もっと本当にバイオロジカルに何が重要かということ、問題意識を持って構造を1つ1つ解いていくほうが生産性が高いのである。」

ロドリク・マッキノン（2003年ノーベル賞学者）

「あなたがたの議論のどちらかにくみしようという気はまったくない。しかし、事実と違うことだけは訂正しておかなければいけない。我々は小さいグループで本当に機能に焦点を合わせてまじめに真正面からイオンチャネルのことを研究して構造を解いただけ。ハイスループットのようなことをやっているわけではない。」

- ・結局、イギリスではハイスループットの構造解析システムに対して予算は多分に通らなかった。議論と批判に基づく健全な予算配分決定。
- ・「何をやっていい」ということと、「何をやってはいけない」ということもまじめに

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ（生物分子システム）の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

議論する必要あり。

○ 今後、期待される分野

- ・ Gタンパク共役型受容体の構造解析、ストラクチャーメディスン
- ・ シナプス、脳のシステムを電子線トモグラフィーで細胞のダイナミックな状態で構造を見て理解したい。
- ・ ダイナミックといってもストップモーションでしか理解できないので、非破壊的に本当に何もしなくて色々なところが動くのが見えることを望む。
- ・ 複数の測定結果による総合的な理解が必要とされる。

話題提供 2

○ これからの構造生物学とは何か？

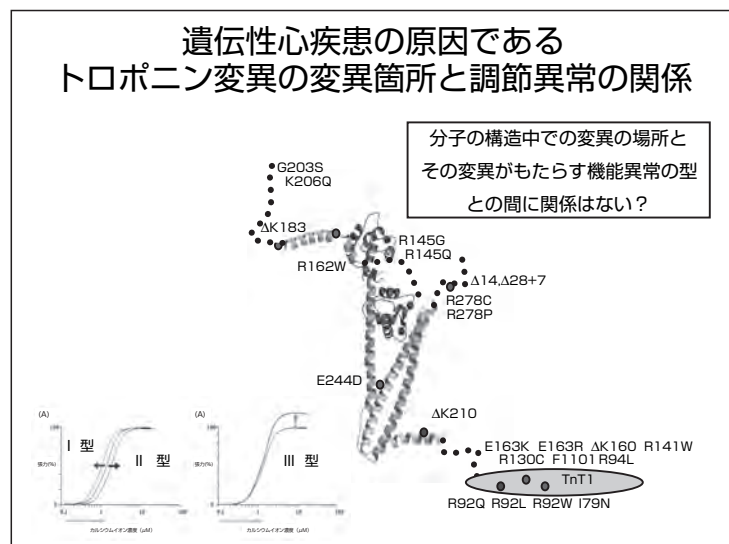
- ・ タンパク質の原子配置（原子座標）の解明はすべての生物学分野で重要。ただし、単に結晶構造を解明することが目的ではない。
 - － 重要な機能を担う大きな複合体の構造解明
 - － タンパク質分子、あるいは複合体の動態の理解
 - － 1つの細胞内のすべての複合体の位置と動きの俯瞰的観察
- ・ 電子線トモグラフィーというのがやはり重要になってくる
- ・ 複数の研究手法を組み合わせた総合的な研究が非常に大事
- ・ 今後は、ある生物学をある切り口から見れば構造生物学であるというような、そういうふうな展開がされてくる。

○ 他分野（生理学）との融合。融合によって得られたこと

- ・ 構造生物学、あるいは結晶構造解析というのは、生理学と大変仲のいい分野。
- ・ トロポニンの結晶構造を解き、トロポニンの異常であると言われている心疾患のいくつかのメカニズムをやっと原子レベル説明することのできる土台ができた。

- ・ トロポニンの結晶構造に各種遺伝病を引き起こす変異部位をプロットすると、特定の部位に遺伝子変異が局在化しているのではなく、全体に分散している。

→ 分子のどこかの特定の部位が疾患のメカニズムに関係しているのではなく、「タンパク質の分子の動き」が遺伝病と関係し



はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ(生物分子システム)の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

ているのではと考えられる。

- ・非常に重要なことは、病気の患者さんにあるトロポニン^①を、研究室で実際に合成してみ、機能異常を測定することができること。
- ・複合体のトロポニンの分子構造とカルシウム調節という機能とどうやって結びつけるかが、ほとんど開拓されていない未知の道のり。
- ・まとまった機能を要素メカニズムに分担し、それから原子構造を基にして動態を解明することで、原子構造からまとまった機能への道筋を見つけられると思う。
- ・動態は体積変化の測定からも理解できる可能性あり。高圧NMR等を使って機能的に大事な経過点であるコンフォメーションを解明する。

○ 研究体制、研究支援について

- ・我が国の強みというのは、優れた生物学の研究があること、我が国初の独自の研究指標があること。
- ・生物学の研究と構造生物学の研究の連携が不十分。
- ・『道具のあるところに課題がなし、課題があるところに道具がなし』。
- ・改革の方向は単純明快。生物学研究の現場に構造生物学研究の小拠点^②を構築する。理研に集中させるのではない。
- ・理研に超高速タンパク質ファクトリー^③を作る話がある。生物学を専門にする委員が1人もいない委員会で、このようなことが決まっていीいものか。

話題提供 3

○ 構造生物学は必要か？（一分子の構造解析だけで十分か？）

- ・一分子を取ってきてその構造を解析して何がわかるんだろう、という素朴な疑問あり。
- ・着目しているタンパク質の背後にある場、つまり細胞の膜という場にもう少し注目してはどうか。
- ・脂質というのが数千の分子で膜ができている。常に活発に熱運動をしていて、でんぐり返ったりする膜の中にタンパク質があるということをもう少し考えてもらいたい。
- ・細胞膜（膜リン脂質）にある化合物をかけると、アクチン骨格がダイナミックに動く。
 - 膜（脂質）の変化を認識し情報に変換し、取入れているのではと思われる。
 - この膜（脂質）の変化を自由に操り、種々の機能を制御しているのではと思われる。
- ・私がイメージする生物、生体の分子システムというのは、生物はある目的(それはラディカルだが)。それを果たすために巨大な分子が集合した複雑な分子の集合体である。その中で一つの構造なり何なりを細かく見てもしょうがないのではないか。
- ・温度、pH等シグナル（刺激）に対して相転移なり物質の状態がダイナミックに変わるような集合体の変化というのが生物反応ではないか。
- ・こういう分子のシステム、集合体のシステムの動態の観察、あるいは予測するような新

しい方法論を他の先生方をお願いしたい。

○ 今後必要とされる構造生物学

- ・自分の興味で、自分の周りの興味あるサイエンスをしましょう。
- ・自分の研究を隣のおばあちゃんに簡単に説明するのはだんだん難しくなってきた。
- ・日本の風土の中で持っている身近な疑問をとことん突き詰めていく、そのようなサイエンスが今後必要なのではないか。
- ・生体分子システムの、そのシステム、状態を規定する、物理量を規定する一番の基本的な因子とは温度だろう。生体システムは温度に、あるいはその分子の運動を感知するようなセンサー、あるいは温度のセンサーとかエネルギーセンサーを持っているのではないか。
- ・身近な疑問に答えるような構造生物学、あるいは生物物理学というのが今後必要になる。

話題提供 4

○ 研究支援、研究体制について

- ・科学とは独創的なことをやること
- ・基本的に申し上げたいのは開かれたものであってほしい。せめて入り口だけは誰にでも開かれていないといけない。
- ・基本的には定期的に何かやるというシステムができていればいいのでは。
- ・誰でも応募できるということは、私は基礎科学に関しては、絶対必要なことだと思っている。
- ・一番の問題は、分野・テーマが限定されているものがやたらに多いこと。科研費以外は全部これではないと思うが。これが日本の基礎科学に対する一番の問題だと思っている。
- ・分野というのを限定してしまうということと、独創的なものを求めるということはまったく相反すること。
- ・えさをぶら下げておいて、あんたの領域は大事でしょうと言わせておいて、大声を出した人にはお金を上げるという、このようないシステムの大本を変えなければならない。

話題提供 5

○ でもやはり構造生物学は必要。NMRの現状と展望。

- ・何故、NMRが必要か。NMRの特徴は以下のとおり。
 - － 生理的条件下で測定ができる
 - － 生体高分子の立体構造決定ができる

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ(生物分子システム)の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

- － 生体高分子間の相互作用解析ができる
- － 運動性の解析
- － 不均一系が取り扱える
- － 弱い相互作用が取り扱える

○ 20年前

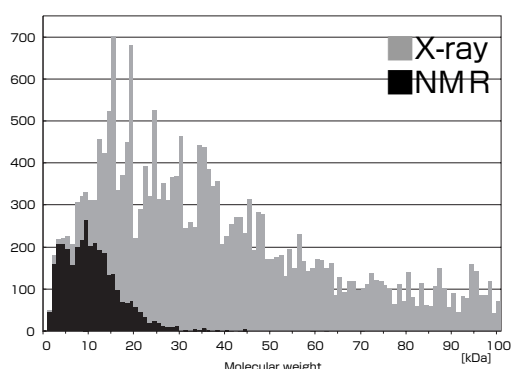
- ・ トロージー法、残余双極子法が結構革新的な出来事であった。これらはETH（スイス）、NIH（米）との競い合っでできたもの。
 - － 1983年 Kurt Wuthrich (ETH)が29残基ペプチドのミセル中構造を決定
 - － 1990年頃 Ad Bax (NIH)が安定同位体法&プロトン検出による3重共鳴法の開発。
 - － 1997年 Kurt Wuthrich (ETH)がトロージー法（基本特許のような非常にベーシックな測定方法）を開発。非常に高分子量のタンパク質の解析が可能になった。
 - － 1997年 Ad Bax (NIH)が残余双極子カップリング法の開発。
- ・ 今から20年前の歴史を振り返ると、相手の成果は認めるが同じ事をしないという両グループのスタンスを感じる。

○ 現在、そして20年後

- ・ NMRで測定できる高分子の分子量の限界がまだまだ小さいゆえ、NMRスペクトルメータの数は増加しても登録数は増えていないのが現状。
- ・ これからの重要な課題は、測定方法の開発でその限界を超えること、およびサンプル調整において限界を超えることの2つ。サンプルはNMR測定に完全にオプティマイズされたタンパク質になってしまう。
- ・ 分光学として特徴のあるNMRの測定限界を広げていくことで、構造生物学の範囲が広がることを期待する。

現時点でのNMRの問題点

・ 高分子量蛋白質への展開



討論

- ・ 特に日本の傾向として顕著なことは、非常に自意識が強く、研究者も、研究グループも保守的ではないか。
- ・ 研究者が保守的という意見には反対。保守的だというのは何も日本の文化に備わった欠

点とかではなく、やはり日本の研究体制そのものの結果ではないかと思う。研究費を集中しすぎることがそういうことを生んでいるのではないか。

- ・タンパク3000のように、たくさん構造を決めるというようなプロジェクトは生物学的に意味があると思っている。しかし、その方法は、その目的を達成するためには実にまずいやり方である。
- ・行政的な報告書というのは必ず失敗はしないことになっている。
- ・基礎科学をやるうえで、何か重点領域を決めるということが非常に弊害になっていると思う。重点領域というのは決めなければならないところもいろいろな理由であるが、基礎科学をやるうえで非常にまずくなることが多い。
- ・JSTというところがやっぱり一番開かれていると思っているが、それでもクレストとかさきがけにしても、やはり分野限定。誰でも受け入れるというシステムを、JSTの予算の半分以上をそちらに向けていただきたい。
- ・重点領域の設定において、その領域で活動している絶対的な研究者人口のマスという概念も非常に重要であり、領域を絞り込むのと、そこにどれだけのリサーチャーが潜在的にいるのか、その両方を考えたほうがよいのでは。
- ・人材のことを考えるという観点でファンディングをしていただいたほうがよろしいのでは。
- ・分野によって異なるが、科研費は割合フェアでレビューしていると思う。科研費の一番下の金額を従来の額の2倍、600万円ぐらいにすれば、日本の科学はすごく独創的なものが出てくると思う。
- ・学問というのはトライアンドエラー。最初は、そんなに金はいらないはず。やってみて、その人がおもしろそうと思ったら、あとはアイデアとプレゼンテーションがよければ研究費は勝手に集まるような時代にだんだんできてきていると思う。
- ・行政、立案のほうにも一肌脱いでやろう、そういうふうにする研究者が何人も出てこなければいけないのでは。そういう点も含めて人材育成ということが必要なのではと思う。
- ・科学技術が道楽みたいなものから生まれるものということを、国民に理解していただかなくてはいけないのでは。そのためにも基本法に、きちっと文章で書けるような文化がない。
- ・役人が悪いと言っているが、実は科学者が一番悪い。

セッション2： 機能

コーディネータ：難波啓一

スピーカー：柳田敏雄、郷信広、月原富武

話題提供 1

- タンパク質の構造、機能はどのような系にも役立つ。
 - ・細胞、人体は原子1つ1つが部品となってネットワークを形成してダイナミックに動いている。
 - ・遺伝情報は1次元、転写、翻訳されてもまだ1次元。それなのに勝手に立体(3次元)構造をつくる。1次元情報から3次元情報が生まれるというのが大きな秘密。
 - ・熱ゆらぎのエネルギーに近いレベルのエネルギーをエネルギー変換して、間違いをしながらでもちゃんと滑らかに、一見滑らかに動く。プロトン、イオン一個をちゃんと意味あるエネルギーとして使えるから。
 - ・タンパク質の自己組織化は非常に高精度に起こるが、細胞レベルでは個々の細胞1つ1つがそれぞれ個性を持っている。
 - ・機械が一番小さなスケールから一番大きなスケールまで全部設計図を描いて作る。生物は、いい加減さがうまく働いて、機械にはない性能、機能を生み出す。
 - ・タンパク質の構造機能を生物物理学的に理解し、解明することは、全般的にどんな系でも役に立つ。人間の社会にとっては大事なことであるに違いないと思う。理解、解明のためには相互戦略必要。
 - ・ただ動いているものを見るというだけではなく、計測技術が進むことによるその先が楽しみ。

超分子の構造とダイナミクスにもとづく 生命機能の解明

X線、電子顕微鏡、NMRによる
超分子の立体構造解析（原子座標）



電子顕微鏡トモグラフィーによる
高分解能細胞立体イメージング



一分子光学ナノ計測による
分子ダイナミクスのイメージング



水和水、周囲を取り囲む水分子、イオンを含めた
大規模分子動力学シミュレーション

話題提供 2

- タンパク質の構造がわかっただけで満足できるか？
 - ・構造、機能が解明されたタンパク質が、どのように動いているのか、わかったつもりで、

はじめに

1

科学技術の未来を展望するワークショップ（生物分子システム）の概要

2

発言の概略

3

まとめ

4

参考資料

5

やっぱりまだ何もわかっていない。化学や物理の言葉を使ってちゃんと理解したい。

○ これからの構造解析

・再現性ある構造体に関して：

－「静的な精密な構造」と「動的な構造解析」を組み合わせて、タンパク質および生体超分子の動的構造を原子レベルで再現したい。

－ ますます精度の高い解析を行い、その構造に基づいてケミストリーが語

られる段階まで行けたらいい。静的な構造をベースにして、それに動的な解析を当てはめることによって、タンパク質の全容をつかむことができるようになる。

－ X線レーザーによる直接位相決定を期待している。

－ 自然でない構造だが、止めてでも分解能の高い構造に基づいて、実際の行っているところを予測していくということをやればよいと思う。

－ 非常に大きなタンパク質の中では普通の単位反応が上手に連携している。タイミングを取りながら連携して一連の反応は組織化されているのではないかな。

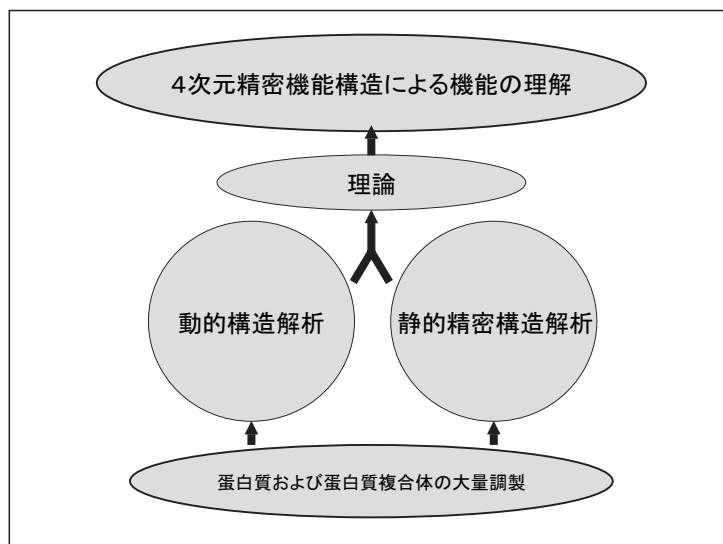
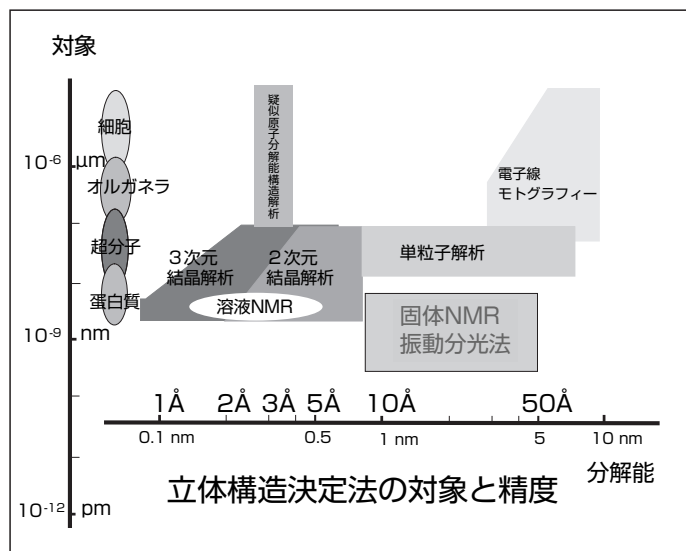
・再現性のない構造体に関して：

－ オルガネラ、細胞等、疑似原子分解能構造解析（種々の測定手法の組合せ）は将来的には、クライオトモグラフィーとあわせて細胞全体を見る構造研究のほうに発展していく。

－ 細胞、オルガネラもカバーした研究は、構造生物学と細胞生物学の間での垣根を取り払うのではないかなと思う。

・分光法による解析。化学的性質の変化を振動分光法等によって高度な計測をしたい。

・「静的な構造」と、動的な実験方法による「動的な構造」に対する情報を与える実験をうまく組み合わせることのできる理論計算。実験的にスナップショットで得られる情報から、実際に変化が起きているところを



再現できる理論計算が必要。

→ これを使って、4次元の精密構造による機能の理解へとつなげていく。

- ・タンパク質の大量調整技術が非常に大切。
- ・構造解析がなされた超分子の機能の全容を再現する原子座標の変化として再現するものの研究を完成させたいというのが夢。

話題提供 3

○ 生物に学ぶポストシリコン

- ・20年前：筋肉の運動を分子レベルで直接見るできるようになった。
- ・現在：一分子で見ることができるようになった。
- ・20年後：再びシステムに戻って筋肉のメカニズムの解明が行われるだろう。

○ 研究室での例をもとに

- ・アクチンは、2つの構造をとっており、その間を秒というオーダーで遷移している。
- ・ATPとミオシンを入れるとフレッツの高いところでフリーズし、クロスリンクしてアクチン運動を止めるとフレッツが低いところでフリーズする
- ・Rasは色々なシグナルパスウェイをアクティベートし、まったく異なる細胞イベントを引き起こす。
- ・Rasは複数の準安定状態をとって、その間をサブ秒で遷移する。各遷移状態は1つのエフェクターに対応している。
- ・細胞の状態、環境情報によって、平衡が少し偏り、それが大きく増幅され、それに対応した経路が選択される。つまり曖昧な環境情報をRasは取り入れることができる。
- ・コンピュータは定量的な情報処理は非常に得意。環境、雰囲気いわば「感じ」といったものを処理するのが非常に苦手。
- ・タンパク質に環境情報を乗せるということは簡単なのでは。そして、結合するだけで情報の授受ができる。
- ・分子（分子、タンパク質をそのまま使うという意味ではないが）を使えば以外に簡単にポストシリコンサイエンスが展開して行くのではないかと考えている。

質疑、コメント

- ・Rasの状態遷移がゆらぎのような性質をもっているとのことだが、複数の決定論的なスイッチで決定されているとは考えられないか。
- 当然、そのようなこともあり得ると思う。各ステップは決定論的に起こっている。しかし、決定論的にやると、その場その場の解釈は割合クリアだが、細胞システム全体として考えた場合、微妙な変化を外部コントロールなしに自律的にやろうと思うと、そんなに易しいことではないと思う。だから、環境情報みたいなものを

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ(生物分子システム)の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

揺らぐ分子に放り込めばいけるのではという提案です。

- ・現実の多様性が出てくる起源というのは、環境情報をディテクトするセンサーが実はまだまだたくさんいて、シグナル応答を振り分けるのに影響を与えているということが現実には結構ある。

話題提供 4

○ ゲノム読み取り後の計算生物学

- ・計算機の性能は毎年1ケタ高上。
 - 生物屋にとって、非常に重要だと思われる分野に寄与できるようになってきた。
- ・アミノ酸配列と立体構造との経験的な知識の相関解析が進む。
 - 現在：アミノ酸配列の類似性から機能推定
 - 将来：立体構造の類似性から機能推定
- ・創薬におけるターゲットの選定等
- ・超分子系の機能解析
 - 生体膜中、水溶液中等の環境下における超分子の動き、機能のシミュレーション
- ・ホールセルシミュレーション
 - ホールセルの状態を知ることは、今後の生物学最も重要な方向
 - 細胞の中で早く動く系、遅く動く系が混在。実際にタンパク質が詰まった状態の細胞を、試験管内での状態から計算で類推することは非常に困難。まだ、単純に計算機にのる状態にはいかない。

討論

- ・ホールセルシミュレーションができないと言われて安心した。しかし、ホールセルシミュレーションができると思っている人に、「できない」と分かっていたくにはどうしたらよいか。
 - やってはいけない研究を「やってはいけない」と、もしくは「それは向かうべき方向ではない」と言う。
 - 単純に「やってはいけない」というのは危険。完全な詳細は得られなくても、何らかのエッセンスは取り出せる。タンパク質フォールディングの歴史はそうだった。
- ・細胞における時間的空間的動態はディフュージョンコントロールというか、拡散律速の場合が多い。結局本当の姿をどうやって見たらよいかというのは難しい問題。
- ・細胞が膜で囲まれている状況が計算で行われている風潮はあるのか。
 - ロシア、東欧でやられている。もっとベーシックな内容で、膜で囲った化学反応がどのように起こるかというようなもの。
- ・ホールセルの方向に進まなければならないということは明確。そのとき何が問題かをき

- ちんと答えが出せるように研究することが大切。
- ・ 計算する人と実験をする人を単にサンプリングしただけで十分なのか。それとも実験で実証しながら歩調をそろえて進んでいくことをまだしなければならない時代なのか。
 - 細胞の時間的空間的な広がりが果たして何によって規定されているかを知るためには、もう少し実験データが必要。今はデータを出す時期と思う。今の段階ではデータが少ないのが現状。
 - ・ 確かに実験が足りないのは事実。しかし、何かもう一つ違う視点で捉えることをしないと、いくら分析的に研究しても答えは出てこないのではないかという気がする。
 - ・ 細胞も大して巧妙なことはしていないと思う。大事なことは、そのぐらい単純なことでこんなに難しいコンピュータ（システム）ができるということが一番大切。
 - 「大したことはやっていない」には同感。人間が作ったシステム（コンピュータ）と生物システムの一番の違いはそこにある。ハチやアリの社会において、ハチやアリは彼らの社会、社会構造がどうなっているかは知らないはず。つまり自分のとなりは認識できても全体を理解しているとは思えない。しかし秩序だった全体としての行動をする。
 - ・ 「あいまいさ」を正確に表現するには、可能な限り精密で定量的な測定をして、そこからどれぐらい理論にずれた結果がでるのかということをしっかし行うしかないと思う。
 - ・ ホールセルシミュレーションではなく、「ホールセルモデル」と言ったほうがよいのでは。
 - ・ 原子レベルで物事は進行している。しかし、システムとして動いているときには膨大な数の原子、膨大な相互作用が起こっている。このシステムのダイナミックスそのものが今の計測技術で捉えられる範囲には全然ない。
 - ・ 超分子内の不均一な非対称場で起こる化学反応、そこから精密化学としての理解できるはずのものが、できないほどデータが足りない。またシステムとして大きな範囲で理解したい。これらの大きなギャップを埋めるための、技術開発、計算機の発達、理論的取扱いを工夫する必要がある。お互い相互戦略で攻めないと仕方がない。
 - ・ 情報系と実験系のコラボレーションについて。両方に興味をもつ人材はどのようにしたら出てくるのか。
 - 結局は教育。教育するということは、教育されること。教育して研究者自身が異分野融合のほうに向かって行くことではないか。
 - 学生がさらされる学問分野が狭い。学科、研究科のつくり方、スタッフの集め方が非常に大切。

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ（生物分子システム）の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

セッション3： 生理

コーディネータ：曾我部正博

スピーカー：宮脇敦史、河西春郎、加藤伸郎、宇高恵子

話題提供 1

○ 「命」、「心」、「個体」、「社会」というものを理解したい

- ・生理学 = Logic of Life :

「生」きている（命）とは何かを物「理」学的に解明する学問

- ・20年後は、細胞周期、分裂、運動などを、細胞内のシグナリングの時空間の統合機構をもとにして物理学的に理解したい。

- ・必要な技術基盤は「見る」。そして、生きた細胞の中で分子の動態をリアルタイムで「観測」、同時に「操作」もできること。そこから得られた結果を理解するための論理（Logic of Life）に到達するというのが最終的な目標。

・複雑な系になると、どのようにその機能と構造の関係を記述するかというのは非常に難しい問題。オートポイエティックシステムで記述することができるのではないか。オートポイエティックとは、部品が、自分が全体の中でどの位置にあるか、何をしているかは知らないが、いつの間にかしっかりしたシステムを作り上げること。アリやハチの社会構造がその例。また、神経のネットワークからどうして意識とかが出てくるのかというのも同様な基本的問題。

- ・複雑な系になると、どのようにその機能と構造の関係を記述するかというのは非常に難しい問題。オートポイエティックシステムで記述することができるのではないか。オートポイエティックとは、部品が、自分が全体の中でどの位置にあるか、何をしているかは知らないが、いつの間にかしっかりしたシステムを作り上げること。アリやハチの社会構造がその例。また、神経のネットワークからどうして意識とかが出てくるのかというのも同様な基本的問題。

○ 分子から細胞へ

- ・細胞の機能の理解を、分子から細胞へのシステムとして理解しようとする、ある意味では情報統合と考えていいと思う。
- ・分子から細胞へのインターフェイスは膜、骨格。これを通じて細胞内の化学反応の時空間制御が行われ、運動が生じたり、形態の変化が制御されたりすると考えている。

○ 血管の内皮細胞を例に

- ・血管の内側を覆っている内皮細胞は紡錘型。血液の流れる方向に従って、その長軸をそろえて配列。血液の流速に対し機械的抵抗を最小にする適応的形態。
- ・この方向性を決めているのがベクトル情報。血管の場合は周期的な伸展・弛緩の刺激。

生理学 (Logic of Life)

生きている（命）とは何かを物理学的に解明する学問

命の最小単位＝細胞

最終目標（20年後）

細胞周期、細胞分裂、細胞運動・・・を
細胞シグナリングの時空間統合機構を元に理解する

技術的基盤

生細胞内の分子動態の観測、操作 -> 命の論理を
(オートポイエティック) システムとして記述する

神経回路による意識・心の生成機構と相似 ?

ランダムに配列した内皮細胞に周期的な伸展刺激を与えると一時間ほどで配向する。これこそまさに時空間制御。

- このメカニズムを理解するために、通常行われるシグナル解析を行った。しかし、シグナルの最初であるカルシウムイオンが力の方向の情報をまったくエンコードしていない。
- 細胞内のインテグリン骨格が力の方向のアンテナ。引っ張ったり、緩めたりしながら骨格を再構築している。中間インターフェイスが極めて重要なセンサーとしてかわっている。
- この内皮細胞の配向はカルシウムイオンの動きとは独立な細胞骨格独自の応答である。

- ・ 刺激の種類によって、メカニズムが異なる。周期的伸展にはSAチャネル。持続伸展にはインテグリン。

○ 教育研究体制

- ・ 独創性：若いうちはお金がないほうがよい
- ・ 異分野融合：出来上がった研究者を集めてもダメ。学生のときから。
- ・ 自然に討論できるサロン空間等のインフラも大切。

教育研究体制

独創性：若いうちは金がない方がいい！

a) **異分野融合**は必要だが、出来上がった研究者を集めても無駄だろう。教育の段階（若手）やらないと意味がない。

b) 今のように忙しいと、研究を楽しむ余裕が無くなる。自然にサロンができるようなインフラは大切だろう。
サロン空間、サバディカル、：シルバーサバディカルも大切

社会との関係

a) 応用科学：基礎がしっかりしていれば自然に応用は広がる。
基礎研究者の話を目的意識を持った企業、funding-agencyが聞くことが必要。

b) 基礎科学は**夢と感激と元気**を与えることが重要。
ヒトは知的欲求に貪欲な生き物なのだから：生き甲斐が与えられる。

話題提供 2

○ 生物科学をニーチェの二分法で区分すると

- ・ 研究者の意欲は、先行優位や個人主義といったキーワードで表現できるディオニッソス的なもの。
- ・ ディオニッソス的なものとアポロ的なものは常に対立しているわけではなく、依存しあっている部分もある。

Human Artsの区分

ディオニッソスの

音楽
浪漫的・熱情的
詩歌

詩歌の中でも
抒情詩

音楽の中でも
ベートーヴェン交響曲
1・3・5・7・9番

時間の要素
リアルタイム性
一過性・刹那性

祝祭的陶醉空間
(観測範囲の任意性・狭隘性)
eg 神経細胞内でのチャンネル連関
核もゴルジ装置も視野外

機能（医学では病氣）
オリエンテッド生物科学

悲劇の誕生

ニーチェによる
二分法

相対性
&
循環性

生物科学 への敷衍

相対性

循環性？

アポロ的

絵画
写實的・理知的
小説

詩歌の中でも
叙事詩

音楽の中でも
ベートーヴェン交響曲
2・4・6・8番

静止・永遠性
網羅性
体系的構築性

博物学的・枚挙的自然描像
ゲノム
プロテオーム（オミックスor
フィジオーム オーミズム）

分子オリエンテッド生物科学

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ(生物分子システム)の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

- ・この2つの世界をいかに融合させるか、また祝祭的空間をどのようにして守るかが大切。

○ うつ病治療の重要性

- ・自殺者数、割合ともに増加。
- ・日本における自殺者数は、国際比較でも上位にあり、特に中高年の男性に極めて集中している。

Human Artsの区分		
ディオニッソス的	悲劇の誕生	アポロンの
時間の要素 リアルタイム性 一過性・刹那性	ニーチェによる 二分法	静止・永遠性 網羅性 体系的構築性
祝祭的陶酔空間 (観測範囲の任意性・狭隘性) カルシウムイメージングなど	生物科学 への敷衍	博物学的・牧学的自然描像 ゲノム プロテオーム (オミックスor フィジオーム オーミズム)
見かけ上効率的 (多数に300万円を！) Onlyワン性・先行優位・個人主義 きわめて鼓舞的	効率性 (狭義) 標準化 研究者の意欲	見かけ上効率的 (巨額120億円投入) グローバル競争 (国威発揚) おそらく中立かnegative
オーミズムへの依存 (手段として)	循環性	祝祭性の自然発生 (願わくば)
機能 (医学では病気) オリエンテッド生物科学		分子オリエンテッド生物科学
<u>どのように融合させるか？ (どのように祝祭空間を守るか？)</u>		

- ・精神科の歴史は人権侵害の歴史とまで言う人がいる。つまり合法的な治療法がなかった。
- ・1991年IPAPプロジェクトができ、治療のアルゴリズムのようなものを作成。
- ・薬物療法で効き目がない場合にはECT「電撃治療法」をするようになっている。

○ ECT (電撃治療法) について

- ・うつ病に対して、非常に顕著に奏効する。
- ・電撃で脳内に発現する分子120個。
 - * BDNF-MARK=CREB系列15個
 - * アラキドン酸代謝系5個
 - * Homer-1a 最高度に発現した遺伝子の1つ
- ・チャンネル・カップリングにおけるHomer-1aの作用がわかった。しかし電撃治療法によって発現する120個の遺伝子のたった1つ。120個全部を調べて、うつ病のメカニズムの解明、およびその治療に役立てることができればと考えている。
- ・うつ病オリエンテッドなプロテオミクス：祝祭空間型のプロテオミクスとなる（無味乾燥、網羅的、博物学的プロテオミクスではない）。

○ 今後の展望

- ・祝祭空間的プロテオミクスによって精神病のパラダイム転換が加速されるかもしれない。
 - 今までは、精神病はモノアミン伝達の病気と考えられてきた（モノアミン伝達に影響与える化合物が治療効果をもっていたから）。しかし、最近は神経形成不全、神経細胞の再生不全ではとの説が流布されてきており、プロテオミクスのような広い範囲で調べれば原因が解明できるであろうと思われるため。
- ・外傷などなく、原因の分からないてんかんはチャンネル病と言われている。精神・神経疾患におけるチャンネル病が調べつくされたら後には、あらたなチャンネル関連の疾患が見つかってくる可能性がある。

○ 細胞、組織研究について

- ・分子レベル、個体レベルの研究は昔から推し進められてきた。この間にある細胞や組織のところは、どうしても泥くさい分野としてまだ残されているが、それがわかってくるということが非常に大事。

○ 神経スパインについて

- ・神経スパインとは、神経細胞の樹状突起。かなり脊椎動物に固有。哺乳類さらにヒト、サルのような高等動物では発達している。
- ・脊椎、末梢神経、筋肉にも活動電位が出ているが、そこに精神機能はない。精神機能はスパインを生やしている神経細胞のところにあってよい。
- ・スパインはいろいろな精神疾患で形態異常が確認されている。精神遅滞（知能指数ではかれるような広範な認知障害）では示唆に富む変化が観測されている。
- ・非常に小さな構造ゆえ、機能解析は2光子励起法が応用されて急速に進むようになった。
- ・スパインの頭部増大にともない、グルタミン酸感受性が上がる。そして長期増強が起こる。
- ・スパインの頭部増大は一過性、長期的に持続。となりのスパインに広がらない。
- ・脳内の細胞運動で最も早く、明確な機能的意義がある。
- ・細胞運動の本体はカルモジュリンで調整されることによって生じるアクチン重合。
- ・記憶の物理痕跡と考えるのが一番単純な理解なのでは（証拠はないが）。

○ 脳活動とスパインの活動の関係

- | | |
|------------|---------------------------------|
| 1) 学習・暗記 | 小さいスパインの形態可塑性 |
| 2) 長期的記憶 | 大きいスパインの形態安定性 |
| 3) 思考、作業記憶 | スパインの短期可塑性 |
| 4) 病気 | うつ病、統合失調症、神経遅滞、痴呆、
スパインの運動障害 |

5) 知能能力、情緒、性格 スパインの運動性

- ・知的能力、情緒、性格などは、脳のマクロな構造を幾ら調べてもわからない。ある部分は、スパインの温存性ということで理解されてくるの可能性がある。
- ・医学領域の研究者は、スパインに関する研究をしたいと非常に強い希望があり、スパインの運動の基盤はアクチン調節なので、生物物理の研究者に活躍していただきたい。

○ 2光子励起法は、操作が難しい、買えるけども動かない、と悪評が高い装置。しかし、研究室に生物物理出身の研究者を加えることで、問題なく運用できている。

○ 標本は何でもよいというわけではない。組織、個体の中で起きている複雑怪奇な現象であることが多いので、目的意識をもった研究者が2光子励起法を使うことが非常に大切。

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ(生物分子システム)の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

話題提供 4

○ 抗原認識の分子機構について

- ・細胞内に生ずるタンパク質抗原を認識するキラーT細胞、細胞外から取込まれたタンパク質を認識するヘルパーT細胞、この両者が協調してうまく活性化される場をつくってやれば、効果的な免疫治療ができる。
- ・がん抗原を同定し、それを認識するペプチドをデザインした。しかし、複合体の結合エネルギーが弱く、臨床試験の途中で問題発生。このような複合体の熱力学をしっかりと研究できる基盤があればと感じた。

○ T細胞の特徴

- ・結合する力によって相手を攻撃するようにも、また自分を守るようにもなること。
- ・自己と非自己の境界は非常に狭い。
- ・免疫分野において、抗原特異的にT細胞を抑えたり、活性化したりする技術が、将来非常に重要になってくると思われる。
- ・分子会合を見ていこうとすると、分子会合が起こっている場というもの非常に重要になる。
- ・T細胞は、細胞膜という場に提示されているMHC分子の認識の仕方によって、ヘルパーT細胞やキラーT細胞に分化することが明らかとなった。

○ 将来展望

- ・細胞膜を場とした分子会合の解析や制御ということがしっかりできるようになれば生物学は随分進展するのでは。
- ・タンパク質が複合体を形成するときのダイナミクスや熱力学が生物学の人にも浸透する程度に研究を進める。
- ・細胞膜上での分子の動き、凝縮等を追っていくことのできる技術が必要。
- ・膜の流動性、膜分子の拡散を制御する技術が必要。
- ・分子間会合について、今までの一分子解析から膜上で起こる分子複合体として追っかけることができる技術。
- ・基礎的研究レベルと企業が臨床試験をするレベルの中間でサポートがないのが大きな問題。

話題提供 5

○ 蛍光イメージングについて

- ・基本的な技術として、FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) がある。今のモレキュラーバイオロジーにおいて、この技術が広がったのはGFPという色素のおかげ。

- ・ GFPとは、下村先生によって発見された蛍光物質。クラゲから抽出、精製。
 - ・ GFPとFRETを組み合わせると細胞内の機能変化の時間的、空間的なパターンを追跡できる。
 - ・ システムバイオロジーをするために、蛍光イメージングからのデータがまだまだ足りない。今後、システムバイオロジーと蛍光イメージングの2つのやりあいというものが、活発になれば良いと思う。
- Dronpa（ドロンパ）について
- ・ ウミバラ科のアナキッカサンゴから明るい蛍光タンパクが得られる。
 - ・ 波長の異なる2つの光（488 nm、405 nm）を用いて、明るい状態と暗い状態を500回以上繰り返すことができる。
 - ・ 従来のGFP技術では、定常状態しか示してくれない。ダイナミックな側面の情報は与えてくれない。しかしDronpaは経時変化、タンパク質のムーブメントに関する時間的なレギュレーションを見ることができるようになった。
- 分解能向上に向けて
- ・ 光学顕微鏡の分解能は波長と回折角によって決まるため、レンズを絞っても点にはならず、ある幅を持つことが必然。
 - ・ 光源の光に、ドーナツ状の光を同軸上にかぶせ、光の干渉により、光源を絞ることができる。
 - ・ この手法をDronpaに適応して、より絞られた光源として使用できる。
 - ・ 蛍光イメージングには蛍光色素と蛍光イメージングの行き来が重要。
- 研究体制について
- ・ 目標達成型と遊び中心型があると思う。
 - ・ 蛍光イメージングを浸透させるには、イメージングのための資金、グラントをある程度豊かにする必要あり。そして、イメージング機器を安くする。
 - ・ 機器は独り占めしないと絶対成功しない。だからイメージング機器の普及も重要になってくる。

討論

- ・ ナノバイオと名がつくと材料や物性の研究者がバイオの分野に入ってきてやすい。
- ・ やっと要素論的に、論理的に生物学ができるようになってきたので、本当の意味での融合的研究をどんどん展開していただきたい。
- ・ 医学部出身の方々の発表から、ナノ（構造、機能）の方々へのラブコール、そして、ナノ（構造、機能）からの問題提起等によって、お互いの接点が見えてきた。これからは、生物物理の研究者と医学部関係の研究者とがインティメートにコラボレートしていくような環境づくりがとても重要。

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ（生物分子システム）の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

セッション4： 理論

コーディネータ：金子邦彦

スピーカー：四方哲也、笹井理生、上田昌宏、菊池誠

話題提供 1

○ 生物システムの理論とは

- ・理論とシミュレーションとは違ったもの。
- ・生物システムにおける理論とは、「生命とは何か」をわかること。

可能性1：生物は寄木細工（枚挙するのみ）

可能性2：マクロ理論が存在する（個々の分子（要素）を見ずに成立するもの）
熱力学のようなもの

可能性3：マクロ理論&ミクロレベルと循環をもった形で存在する理論（複雑系）

- ・生物学者は、すべての生物の情報がなくても、たとえば「生きのいい細胞」、「生きの悪い細胞」と判断できる。高次元情報がなくてもある程度理解できるレベルがあるはず。
- ・「発生現象の安定性」、「発生の不可逆性」

安定性と不可逆性という構造を現象論的に記述するのに成功したのは熱力学。

安定性、不可逆性に着目するのは、何かある1つの方向ではないか。

- ・理論で要求されていること：

生存、増殖、適応、進化等粗視化レベルの条件である程度満たされるような性質というものを見つけていく（細胞内の分子など細部の挙動によらない）。

○ 生物のシステム＝「柔らかいシステム（ゆらぎ）」の表現

- ・細胞の中で同じ遺伝子を持ったそれぞれの細胞が、どれだけタンパク発現量がゆらいでいるかが定量的に測ることができる。
- ・遺伝子は同じでも、発現系に違いがある。
 - － 発生的ノイズ（発生プロセスを通して同じ遺伝子でもゆらぎがある）
 - － 遺伝子側の情報と表現系の情報の対応づけ
- ・ゆらぎ（あいまいな概念）の定量的科学化が近い将来可能になる。
- ・生物システム：

自らルールをつくる系の方法論（初期条件、境界条件、ルールの形成）

「動的システムの普遍的性質（縞模様（反応と拡散））」と「論理規則系（遺伝子による発現規則）」とのあいだに矛盾はあるのか？

- ・抽象論ではなく、実験科学として、理論側と実験側の概念レベルでの問題設定のやりとりが必要
- ・理論とは：
単に現実とぴったり合うとか、現実とよく似ているシミュレーションができたかといも

のではない。概念レベルのときに、ある性質を理解する、あるいは普遍的な性質を理解するための足場である。

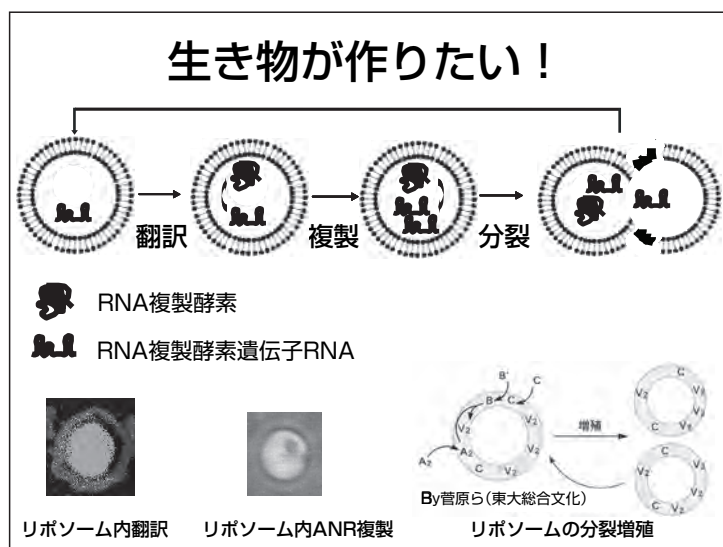
話題提供 2

○ 生き物を作る

- ・油の膜中に、RNA複製酵素遺伝子RNAを入れる。勝手に複製し、孫の代まで分裂することを確認。

○ ゆらぎの計測

- ・リポソーム（無生物）と大腸菌（生物）に同じような遺伝系をもったネットワークを入れてタンパク質の生成を観測。
- ・リポソームでは、logスケールで2オーダーの範囲、大腸菌は1オーダーの範囲。大腸菌は無生物より制御している。
- ・数千もある化学反応ネットワークの大きなゆらぎを細胞はどのように制御し、同調させているのか。
- 「遊びの研究」は結果が出にくいので、長めの支援を。複数年でまとまった金額をお願いしたい。
- 国民への説明について、研究の楽しさを還元できればよいのでは。



質疑、コメント

- ・理科離れは教育に原因あり。数学、理科の好きではない教員が子供たちに理科、数学を教えているのが現状。また担任制にも問題あり。理科系の大学の先生が、教室を訪問して出前授業みたいなことをするのは非常によいアイデアと思う。
- ・分裂を繰り返すと、細胞膜の油の量に限界があるので、小さくなっていくのか
- 油のモノマーを少量溶かしておくことによって細胞膜外部からの補給を行っている。

話題提供 3

○ 理論家には2通りあり

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ(生物分子システム)の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

- ・航空写真を集める（高精度な地図）
- ・道路地図、鉄道路線図（精度低いが、駅、機能、構造が書き込みあり。知的な概念化がなされている）
- ・両方とも相補的、補完的。

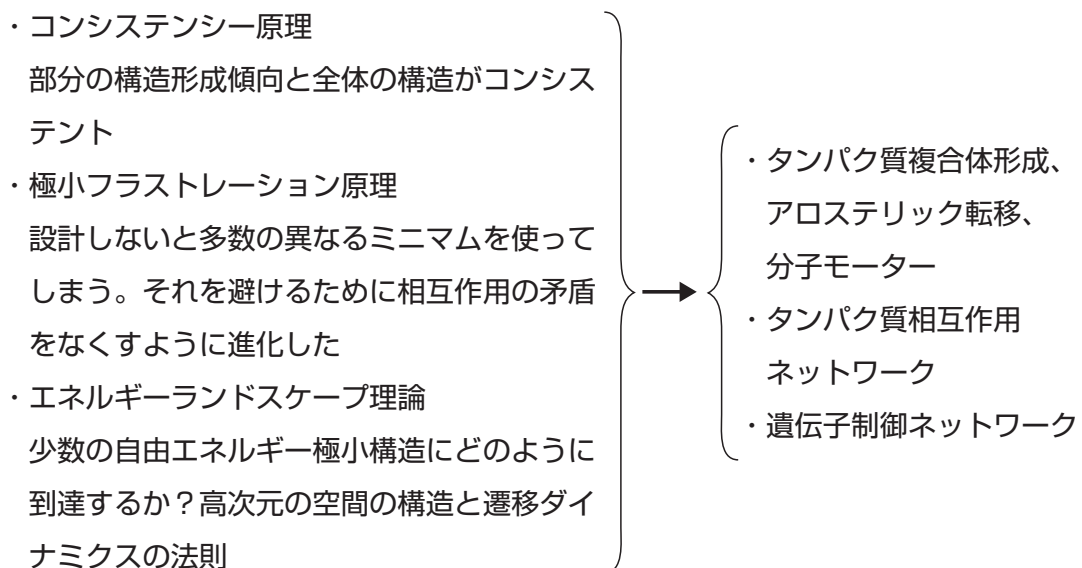
○ タンパクフォールディング研究の進歩

- ・1970-1980において、格子模型による計算、コンシステンシー原理（日本のグループの先駆的工作）の提唱。
- ・1990年代 これらの概念が海外で再発見され新たな理論を展開。
- ・理論と実験の交流があって、原理的な仮説に基づいた簡単な模型が実験を定量的に説明できる段階になって、新しい分野が開けたという印象あり。

○ 設計原理

- ・工学的なものの作成はトップダウン的。作りたい機械のイメージ、部品の選定と微細なレベルに設計をトップダウンで下ろしていく。
- ・生物は異なる。ローカルな変化の蓄積で何か精巧なものができる。
 - ボトムアップ的な、あるいは進化によるデザインのかかなり普遍的な側面をあらわしていると思われる。ローカルな相互作用とグローバルな相互作用が矛盾のないようにデザインしてくると、熱的にがちゃがちゃしていても何か精巧なものができる。

○ 生物物理で取り扱う現象への活用



話題提供 4

○ 細胞の情報伝達とその問題点

- ・濃度勾配による細胞の走化性：大きなゆらぎの中での微弱なシグナルの検出。
- ・ノイズまみれのはずが、最終的な出力は1/0になる。S/N比としては、入り口が一番悪くて、出口のところが一番高くなるということ。

- ・一般的に細胞内の情報伝達分子は確率的に作動する素子。
- ・ノイズを伴う情報をとらえるようなイメージングの方法をつくる必要あり。同時に、どのようにノイズが入るかを考えないといけない。
- ・細胞内情報伝達の特徴はノイズを伴うこと。これを記述できる理論があったほうがよい。
- ・ノイズ（ゆらぎ）を利用して効率が上がるとか、別のカスケードをうまく特異的に働かせるといった、細胞にとってのノイズの利用方法を体系的に理解したい。
- ・情報伝達分子と細胞は瞬間的に非常にダイナミックな相互作用をするため、ある機能単位として定義するのが難しい。

質疑、コメント

- ・電位勾配の話ですが、レセプターの仕組みは分かっているのか。
 - 分子については何も分かっていない。ミュータントは少しとれている。

話題提供 5

○ 生命、進化を理解したい

- ・「ゆらぎ」と「機能」と「フォールディング」の関係で、機能が自由エネルギー構造に埋め込まれている。
- ・このような自由エネルギー構造がいかにして進化的に構築されるのか。
- ・意識の問題が最後まで残る。

○ 提言

- ・インパクトファクターを口にしてはいけない。
- ・チャンピオンデータ以外も隠さず見せてほしい。
- ・国内メーカー製品を購入すべき。
- ・分子生物学しかわからない学生を育てないように。

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ（生物分子システム）の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

総合討論

○ 米国の現状について

・ ハワード・バーク（ハーバード大学）

- － バクテリアのべん毛モータの研究。電気回路に精通。自身で測定機器を作って、べん毛モーターの動きを計測。
- － 測定機器を使うことはできるが、新しい測定機器を作ることのできる研究者が減ってきている。
- － 生物学というものは、測定技術が進歩して一段と上がってくるというステップをずっと踏んできている。

・ デビッド・ドロージェ（ブランダイス大学）

- － 電子顕微鏡で構造解析を行う第一人者。
- － 新しい構造解析をやるためには、物理的センスがはっきりしている人物が最先端の仕事をすることになる。

・ マーク・カーシュナー（ハーバード大学）

- － アメリカ生物学界の一番の実力者。もともとは物理学者。
- － ハーバード大学にシステムバイオロジー学科を新設した。融合領域にて研究できる人物を養成するためには学部から作らなければならない。大学院からでは遅い。

・ スーザン・リンドクイスト（ホワイトヘッドインスティテュート）

- － アメリカにおいては、過剰な競争をやらせているが、あまりよくない。
- － 若手に自由に研究させるために、上司にあたる人が研究費を配分するとき、有用なことは失敗を恐れないことである。

・ ジョエル・ローゼンバウム（エール大学）

- － 生物においては、形成と解体といつでもやっている。システムを総合的にとらえることが重要。また空間情報も重要。

・ ジュリアス・アドラー（ウィスコンシン大学）

- － 神経科学を進めるには、測定技術が必要。

・ このワークショップで話し合われていることは、アメリカでも色々なところで話し合われており、同じ問題意識、感覚をもっている。

○ 研究体制、ファンディングについて

・ 独立した研究チームが基本単位であるべき（主催者が自分の裁量で課題、資金、構成員等を決める）。

- － 研究チームのサイズは、大、中、小、多様性に富むべき。
- － 将来の研究指導者の養成システムとして機能すべき。

・ 研究組織を大きくし過ぎない。

・ 研究資金の配分は研究チームを基礎に（研究機関を基礎にすべきではない）。

- ・構造生物学の特徴
 - － 研究は各論的（具体的）、ビッグサイエンスにはなじまない。
 - － 装置は高額
 - － 若い研究者にとって異分野交流の現場になっている。
 - したがって、大学が非常に優れた場所となる（各論的、異分野）。
 - － 大学に研究複合、小さな研究拠点をつくるためのファンディングがあってもよいのでは。
- ・資金配分について
 - － 競争的資金の拡大には問題ないが、配分先を研究機関にではなく、研究チームにすべき。
 - － 極端な集中的研究費資金投下はやめるべき。
 - － 基礎科学と医学研究の境界領域のファンディングがほとんどない。
- 政策誘導について
 - ・日本ではある程度政策的に誘導することが必要。誘導する仕方に関しては非常に知恵を働かせないといけない。
 - － 機器開発に対する政策誘導はやり方が非常にまずかったのでは。
 - － バイオインフォマティックスに関しては、問題もあるが、そんなに芽がなかったところから誘導されている。
 - ・また、誘導しない科研費は必要だし重要だと思う。さきがけ研究でも、まったく誘導しない（領域を決めない）ものはできないのか。
 - ・アメリカでは、ハワード・ヒューズ、NIH等が、ある時期に特定の領域に集中的に投資することをして、その結果、その分野の研究の形を変えたという実例がある。うまく政策誘導した例。
- 教育、人材育成について
 - ・理科離れと言われているが、教育の問題であると思う。
 - ・ポスドクの就職についても、官僚になったり、初等教育の方に行くとか、色々な道に進めるようにすべき。
 - ・大学をリタイアなさった先生が小学校で教えることができれば、随分と違ってくると思う。
 - ・フランスCNRS、イギリスMRCは大きな研究組織をもっているが、全部大学に潜り込ませている。大学に直結しており、大学教育、大学院教育にも、そこの研究者が講義をしている。このようなやり方を導入されるとよいのではと思う。
 - ・他組織とのすみわけでJSTに人材育成のファンクションが入っていないのが問題。
 - ・人材育成で一番大切なのは、融合した分野で人を育てることが一番大切。
 - ・学部から作ることが重要。

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ（生物分子システム）の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

- 大学の責任。研究者の責任である。研究者が相当真剣に考えて融合した学部なりを作って、それに大学院もつけることを、各大学で考えるべき。学長の判断でできるシステムになった。
- ・ 大学側の問題もあるが、JSTではファンディングで融合を促せないものかと考えている。
 - ・ 京大では生物物理、数学、化学、物理をあわせた学部を検討し、概算要求を行っている。テーマはバイオダイナミクス。
 - ・ 研究費に関して、若いうちに過度に裕福すぎてはいけない。そして研究には金と時間がかかるものだということを分かってくればよい。

【4】まとめ

すべての生物の体制は生命の基本単位としての細胞によって構築されているが、細胞そのものを形造っている構造素子はタンパク質である。遺伝子が機能を発現することで産生されるタンパク質は、それ自身、単体 (monomer)、多量体 (polymer) あるいは他のタンパク分子種と会合し複合体 (protein complex) として機能し、生命体としての細胞構造を生み出し、それに生命の基本単位としての機能発現を付与する。したがって、タンパク質によって演出される営みは、まさしく『生物分子システム』としてとらえることができ、国際的にみてもひとつの研究分野が形成されつつある。

この生物分子システム分野において、我が国は常に世界をリードする研究成果を産出し、しており非常に高い研究ポテンシャルを有している。この科学技術の未来を展望するワークショップ (生物分子システム) は、国際的にも高い評価を得ている我が国の従来の研究成果を踏まえ、この分野で培われてきた測定方法、解析方法を他分野に活用することでいかに生物学の発展に貢献できるか、また今後いかなる新展開が期待できるか等について議論、検討しつつ、研究シーズや社会・経済ニーズなど多様な視点から関連科学技術の未来を展望し、我が国の今後の重要な研究開発戦略とその推進方策を明らかにすることを目的とする。

この「科学技術の未来を展望するワークショップ (生物分子システム)」において、得られた知見を以下にまとめる。

◆ 生物分子システムにおける重要事項

1) 細胞内のタンパク質およびすべての複合体の位置と動きの俯瞰的観察

- ・ ホールセルの状態を知ることは、今後の生物学において最も重要。
- ・ 分子から細胞へのインターフェイスは膜、骨格

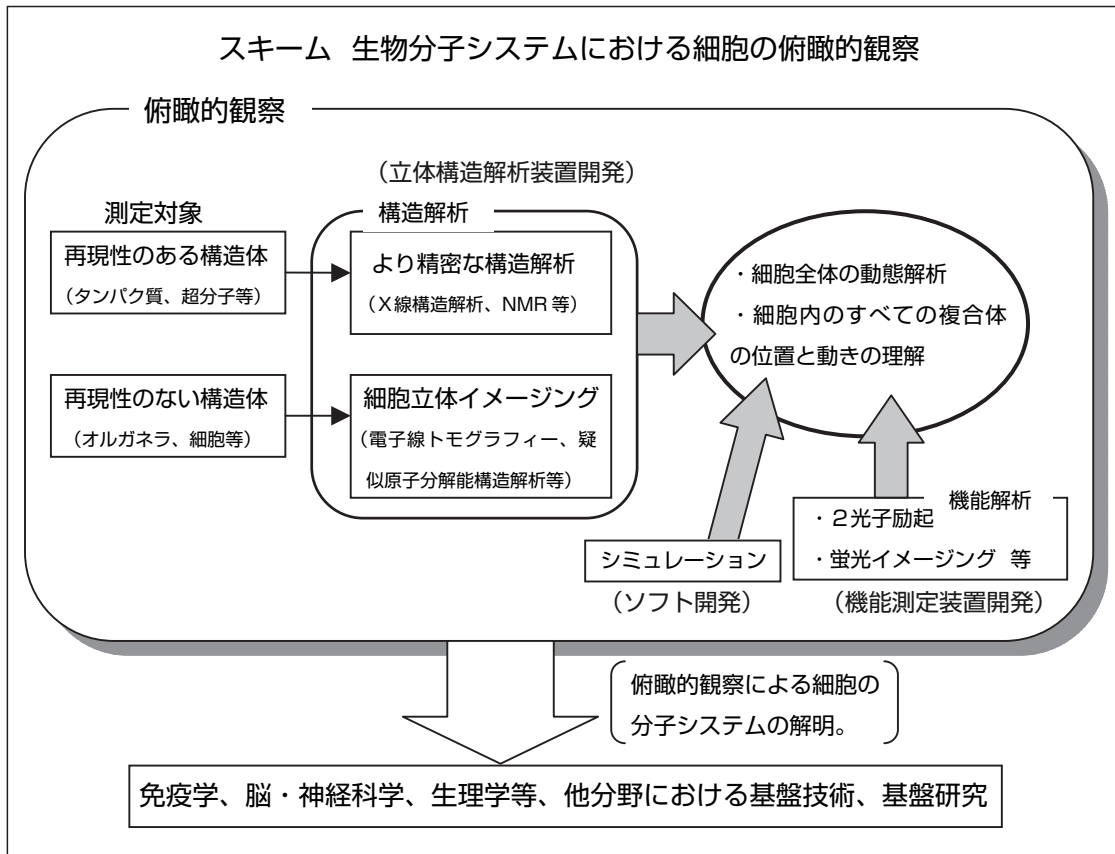
2) 他分野との融合研究

- ・ タンパク質の構造機能を生物物理学的に理解し解明することは、全般的にどんな分野にでも役に立つ。しかし、他の分野と構造生物学の連携は不十分であり、今後の融合研究によって生物学全体が大きく進展することが期待される。
- ・ 免疫学：細胞膜を場とした分子会合の分子構造に立脚した解析・制御は、抗原抗体反応の分子機構を明らかにし、抗原特異的にT細胞の活性を調節して免疫疾患を治療する方法へと進展する。
- ・ 脳・神経科学：精神疾患において発現するタンパク質群の構造を網羅的に解析することで、その疾患に関する原因解明や治療薬の設計に重要な指針を与える。また記憶や認知に関わる神経細胞樹状突起スパインの細胞運動はアクチン重合によって起こるので、そのアクチン重合メカニズムの解明は疾患の原因解明につながる。
- ・ 細胞生理学：イオンや分子の化学反応のみの記述では、細胞の運動や形態変化の正確な

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ (生物分子システム) の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

追跡はできない。細胞膜や骨格の時間的空間的構造変化の追跡が非常に重要。

- ・ 曖昧な環境情報を取り入れて、何らかのかたちで結果を出力するタンパク質の情報授受能力を活用した新しい科学技術の展開。
- ・ 概念レベルにあるとき、細胞のある普遍的性質を理解するための理論形成（単に実験結果と一致するシミュレーション作りではない）。
- ・ ストラクチャーメディシン



3) 測定技術および測定方法の構築

- ・ 結晶化や試料の大量調整が困難な細胞膜や細胞等の動的構造を見るためには、極低温電子線トモグラフィーが重要な手法。
- ・ 細胞膜上での分子の動き、凝縮、生体膜中や水溶液中の環境下における超分子の動き、機能のシミュレーション技術。
- ・ 分子システム、集合体のシステムとして大きな範囲で理解するために測定技術開発、計算機の発達、理論的取扱いのお互いの相互戦略で攻めていく必要あり。
- ・ 新しい蛍光色素の開発と蛍光イメージング技術の向上。
- ・ 実験的にスナップショット的に得られた情報から、実際の変化を再現するための理論計算、アルゴリズムの拡充が必要。
- ・ 目的意識をもった研究者が、生物物理分野の解析手法を導入することが大切。

4) 研究支援、研究体制

- ・ 理化学研究所の中に大きなセンターを設置するのではなく、生物学、医学、薬学等構造解析や機能解析を行っている各大学に小拠点を構築する。
- ・ イメージング技術を浸透させるには、イメージング技術に対するグラント拡充と機器の低価格化が必要。
- ・ 分野を限定した領域を設定することと、独創的な研究を求めることは相反すること。誰もが自由に応募できる分野を限定しない領域の設定が望まれる。

5) 人材育成

- ・ 学部からの教育が大切。学生がさらされる学問が狭い。つまり教員の集め方が大切。
- ・ 教育は教育されること。研究者自身が異分野融合に向かっていくことが大切。
- ・ ポスドクを終えた優秀な人材が、研究、教育、行政の各方面に行ける体制作りも必要。

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ(生物分子システム)の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

[5] 参考資料

参考資料1 ワークショップ開催までの経緯

○ コーディネータ会合まで

日時	訪問者	業務内容
平成16年 6月25日（金）	宝谷紘一（CREST領域総括）	開催時期、コーディネータ人選等に関する打合せ
8月11日（水）	曾我部正博教授（名大医）	ワークショップの趣旨説明、動向調査等
8月12日（木）	難波啓一教授（阪大生命機能） 藤吉好則教授（京大理）	//
8月25日（水）	金子邦彦教授（東大総合文化）	//
9月 8日（水）	石渡信一教授（早大理工）	//
10月13日（水）	宝谷紘一（CREST領域総括）	コーディネータ会合の事前打合せ
10月21日（木）	コーディネータ会合	開催日、開催場所、スピーカー人選

○ コーディネータのコメント

・研究について

- － これからは、生物を生物のまま理解する学問およびそれを支援する技術が、いわゆる基礎生物学を先導する時代。
- － 細胞が重大なターゲット。
- － 細胞や細胞を構成するオルガネラ、タンパク質複合体等の形、四次元、局在と移行、情報移動、超分子化が主なキーワード。さらに簡潔に表現すれば「位置、配置、移行」。
- － 20年先がどうなるかを予測するのは意味がない。20年後に研究者自身がどのようにしたいのかを考えるべき。
- － 現時点での知識、技術をもって、20年先の研究の発展をある程度見極めることが重要。

・ファンディングについて

- － 単に研究資金を増額して基礎研究の発展に貢献したと考えるのはよろしくないのでは。研究費と研究システムをあわせて提供する支援システムが必要。（長期的には教育効果、投資効果が良いと思われる。）
- － これからは研究システムの構築なしには、基礎研究の発展はありえない。
- － 単に研究領域を設定し研究費が流れやすくするだけでなく、施設、ポスト等のシステムを備えた上で行動するべき。

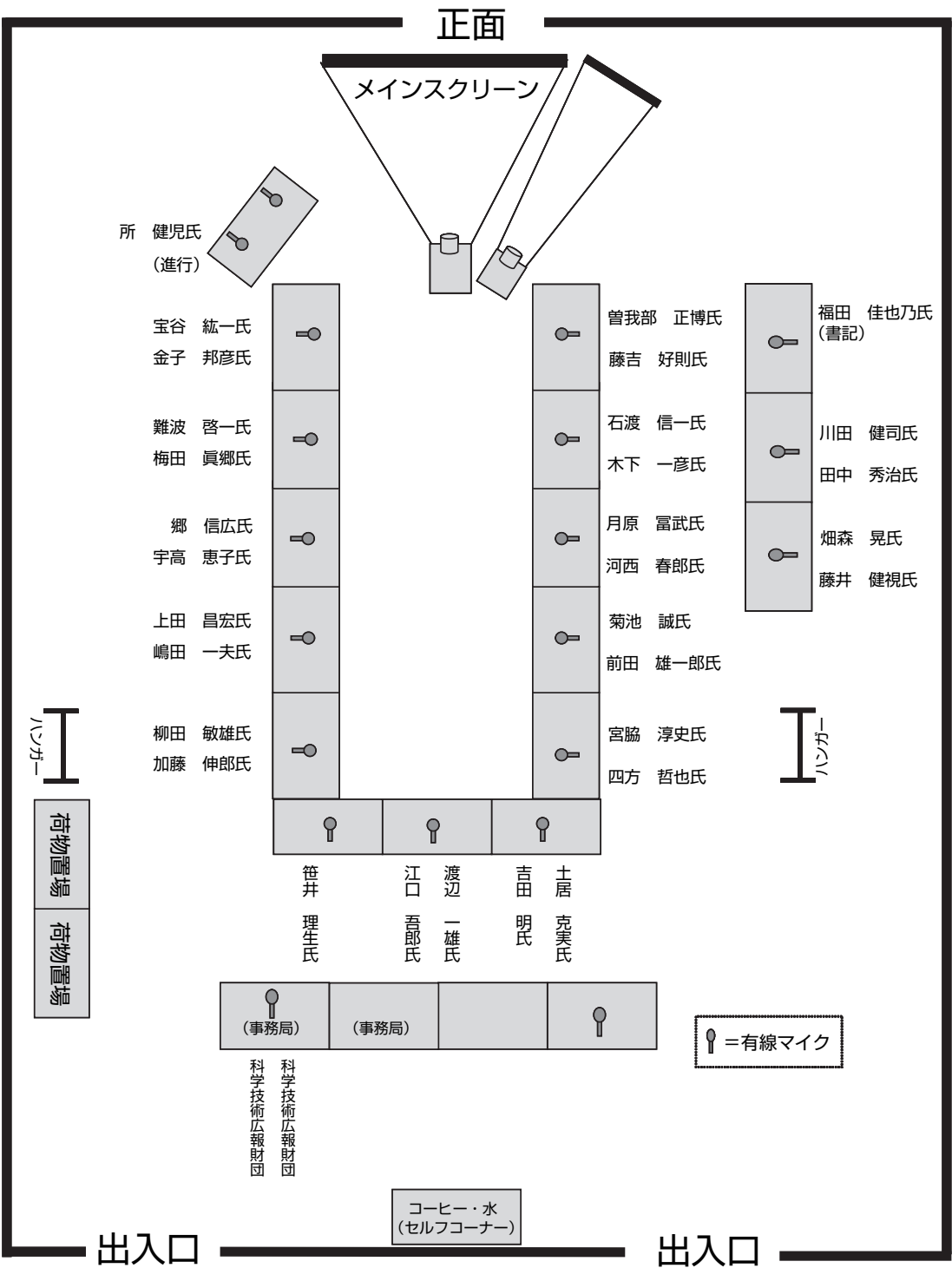
参考資料2 ワークショップ当日の配布資料

◆ 座席表

科学技術の未来を展望する未来戦略ワークショップ（生物分子システム） 席次

3月24日（木） 13：00～18：00 3階「チェルシーの間」

3月25日（金） 8：25～14：00 3階「チェルシーの間」



はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ（生物分子システム）の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

◆ 著作物取扱い

平成17年3月24日

科学技術の未来を展望した戦略ワークショップ（生物分子システム）
参加者各位

独立行政法人科学技術振興機構
研究開発戦略センター
江口グループ

戦略ワークショップ（生物分子システム）に係る著作物の取り扱いについて（お願い）

この度のワークショップにつきましては、多大の御協力を賜り、大変感謝しております。さて、本ワークショップの期間中又はその後の取りまとめ資料（参加者により発表頂いた資料を含みます。以下「ワークショップ著作物」と略記します）につきましては、研究開発戦略センター（以下「センター」と略記します）における戦略策定に活用させて頂くため、下記のような取扱いをご了解頂きたく、よろしくお願い申し上げます。ご了承頂けましたら、添付用紙に御署名頂き、ワークショップ期間中にご提出下さいますようお願い申し上げます。

記

1. センターは、「ワークショップ著作物」を利用（そのままの引用の他その一部を追加・削除して利用する場合を含みます）し、「戦略提言」、「科学技術の未来を展望した戦略ワークショップ（生物分子システム）報告書（仮称）」等の資料を作成し、公表させていただきます。ただし公表に関しては著者が公表を希望されない部分を除きますので、不都合がございましたら本ワークショップの終了時までにお申し出下さい。

2. ワークショップ参加者が「ワークショップ著作物」の全部または一部を公表・引用する際には、「センター主催科学技術の未来を展望した戦略ワークショップ（生物分子システム）資料」である旨の表示をお願い致します。ただし、ワークショップ以前に作成されていた資料に関してはこの限りではありません。また著者による公表は、科学技術の未来を展望した戦略ワークショップ（生物分子システム）報告書（仮称）」が完成し、この報告書を公表した時点以降をお願い致します。

なお、ワークショップ参加者により発表頂いた資料については、その参加者の著作である旨センターが取りまとめる上記の報告書等において明記することと致します。

3. ワークショップ参加者から要望がある場合には、センターから「ワークショップ著作物」（PDFファイル）をその参加者に配付致します。ただし、その参加者が「ワークショップ著作物」を引用して発表される場合には、上記2と同様にお取り扱い頂けるようお願い致します。

4. 参加者情報につきましては、利用目的の明示、記載事項について別途ご確認させていただきます。

以 上

私が平成17年3月開催の研究開発戦略センター（以下「センター」と略記する）主催「科学技術の未来を展望した戦略ワークショップ（生物分子システム）（以下「ワークショップ」と略記する）につき取りまとめる資料（以下「ワークショップ著作物」と略記する）については、下記の取扱いを承諾致します。

記

14 H1. センターは、「ワークショップ著作物」を利用（そのままの引用の他その一部を追加・削除して利用する場合を含みます）し、「戦略提言」、「科学技術の未来を展望した戦略ワークショップ（生物分子システム）報告書（仮称）」等として資料を作成し、公表すること。ただし公表に関しては著者が公表を希望しない部分を除くこと。

2. ワークショップ参加者が「ワークショップ著作物」の全部または一部を公表・引用する際には、「センター主催科学技術の未来を展望した戦略ワークショップ（生物分子システム）資料」である旨の表示を行うこと。ただし、ワークショップ以前に作成されていた資料に関してはこの限りではないこと。また著者による公表は、科学技術の未来を展望した戦略ワークショップ（生物分子システム）報告書（仮称）が完成し、この報告書を公表した時点以降に行うこと。なお、ワークショップ参加者により発表頂いた資料については、その参加者の著作である旨センターが取りまとめる上記の報告書等において明記すること。

3. ワークショップ参加者から要望がある場合には、センターから「ワークショップ著作物」（PDFファイル）をその参加者に配付すること。ただし、その参加者が「ワークショップ著作物」を引用して発表される場合には、センターから上記2と同様にお取り扱い頂くようお願いすること。

日 付 _____
所 属 _____
氏 名 _____

※いずれか該当する方にチェックマークを付して下さい。

☐ 1の公表を希望しない部分はありません。

☐ 1の公表を希望しない部分は下記のとおりです。

（例：資料 ○○ ○ページの○行目から○行目まで）

はじめに	1
科学技術の未来を展望するワークショップ（生物分子システム）の概要	2
発言の概略	3
まとめ	4
参考資料	5

科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ
(生物分子システム)
報告書

平成17年7月

独立行政法人科学技術振興機構
研究開発戦略センター
江口グループ

Copyright 2005 by CRDS/JST

無断での転載・複写を禁じます。