

分野融合フォーラム
—生命システムの大局的な状態を測り、解析し、
操ることにチャレンジする—
報告書

平成20年3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

Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

Executive Summary

研究開発戦略センター江口グループでは、ライフサイエンス分野を俯瞰するとともに、我が国の研究水準を国際比較することにより、重点的に推進すべき研究分野・研究領域・研究課題を抽出し、資源配分や研究体制のあり方等を含む研究推進方策を立案し提言してきた。先導的な分野・領域の研究を推進することは大切であるが、将来の社会ニーズに応えるためには、絶えずパラダイムシフトをもたらすような新しい研究分野を開拓し、ライフサイエンスの科学・技術を飛躍的に発展せしめるための方策を推進することが肝要であり、また、それが強く求められている。

ライフサイエンスと他の学問分野との融合によって新しい知識や技術・ツールがもたらされ、新しい研究の潮流や具体的な研究領域・分野を生み出す研究の萌芽を明らかにするため、昨年度に引き続き、「分野融合フォーラム」を開催した。

生命体の基本単位である細胞は酵素や DNA などの生体分子、ゴルジ体、ライソソームなどの膜様体、ミトコンドリアや核などの細胞内小器官など様々な構造体の集合として存在している。細胞が生きている状態ではそれらは常にゆらぎ、混沌とした状態にある。しかしながら、このようなゆらぎと混沌としか捉えられていない状態の総体として、ある細胞機能が発揮されてくる。ここでは、このような状態の総和としてあたり全体から醸し出される雰囲気や細胞の「気分」として表現することとしているが、分子や組織・器官など各階層においても同様に、それぞれの「気分」を表現することができる。

すでに、分子レベルでのゆらぎとその機能に関しては、かなり厳密な研究がなされている。今後、さらに 1 分子計測など厳密な計測と理論をベースに、細胞、組織・器官、個体と階層を越えた科学として扱えるようにすることが重要になると考えられる。

以上のような観点から、今回のフォーラムのテーマを「分野融合フォーラムー生命システムの大局的な状態を測り、解析し、操ることにチャレンジするー」は生命システムの“気分”を解明し、理解する研究を対象に、今後重要となる研究分野とその推進方策を検討した。

本フォーラムでは、生命システムの大局的な状態を科学する研究分野を「生命システムの気分」を科学する研究分野と呼ぶことが提案された。「生命システムの気分」を解明し、理解することを通じて、生命の理解とともに、得られる知識や技術・ツールを利用してモノづくりに展開することが可能になる。本分野の特徴は、以下のよう

- 厳密な実験科学と理論をベースに確率論的に扱われる現象など、これまで捕らえられていなかった生命システムの大局的な状態を解明するものである。
- 本分野の研究を推進することにより、ライフサイエンスと計測、物理、数学などとの融合が自然に起こることが期待される。
- 本分野の研究を推進した結果として、ライフサイエンスにおいて、さらに微細な計測ができるようになることが期待されるチャレンジングな領域である。
- これまで決定論的ルールに従って発展してきたもの作りの領域に、生物から抽出されたコンセプトを組み込むことにより、モノづくりに新たな革新が生まれる。
- 日本が独自性を有する分野となる。
- こういう分野を設定することにより、ライフサイエンスの飛躍的展開が期待される。

「分野融合フォーラム」の議論を踏まえて、研究開発戦略センターは以下の方針で進めて行くこととした。

- 「生命システムの気分」という分野を設定する。
- 設定した分野についての俯瞰マップを作成する。
- 今回の議論をベースに、さらなる調査を進め、本分野から重点的に推進すべき研究領域とその推進方策を明らかにする。

今後、フォーラムの分科会・全体会議での議論および討議者から提案された研究課題、技術・ツールなどの題材をさらに整理して、検討していく予定である。また、平成 20 年度に予定されているライフサイエンス分野の俯瞰作業にも反映させ、ライフサイエンスの大きな流れや重点的に推進すべき研究領域の抽出などに役立てていく予定である。

目 次

Executive Summary

1. 開催趣旨	1
2. 開催概要	2
2.1 全体構成	2
2.2 コーディネータ会議	3
2.3 分科会	4
2.4 全体会議	6
3. 討議内容	8
3.1 柳田分科会報告	8
3.2 上田分科会報告	11
3.3 堀田分科会報告	15
3.4 全体討論	17
4. 討議結果	21
4.1 新分野の名称と位置づけ	21
4.2 研究領域、研究課題	21
4.3 技術・ツール	22
4.4 その他	23
5. まとめ	24

参考資料

1. 分科会報告発表資料	25
2. 平成 19 年度「分野融合フォーラム」概要	64

1. 開催趣旨

研究開発戦略センター江口グループでは、ライフサイエンス分野を俯瞰するとともに、我が国の研究水準を国際比較することにより、重点的に推進すべき研究分野・研究領域・研究課題を抽出し、資源配分や研究体制のあり方等を含む研究推進方を立案し提言してきた。先導的な分野・領域の研究を推進することは大切であるが、将来の社会ニーズに応えるためには、絶えずパラダイムシフトをもたらすような新しい研究分野を開拓し、ライフサイエンスの科学・技術を飛躍的に発展せしめるための方策を推進することが肝要であり、また、それが強く求められている。ライフサイエンスと他の学問分野との融合によって新しい知識や技術・ツールがもたらされ、新しい研究の潮流や具体的な研究領域・分野を生み出す研究の萌芽を明らかにするため、昨年度に引き続き、「分野融合フォーラム」を開催した。

生命体の基本単位である細胞は酵素や DNA などの生体分子、ゴルジ体、ライソソームなどの膜様体、ミトコンドリアや核などの細胞内小器官など様々な構造体の集合として存在している。細胞が活着している状態ではそれらは常にゆらぎ、混沌とした状態にある。しかしながら、このようなゆらぎと混沌としか捉えられていない状態の総体として、ある細胞機能が発揮されてくる。ここでは、このような状態の総和としてあたり全体から醸し出される雰囲気や細胞の「気分」として表現することとしているが、分子や組織・器官など各階層においても同様に、それぞれの「気分」を表現することができる。

以上のような観点から、今回のフォーラムのテーマを「分野融合フォーラムー生命システムの大局的な状態を測り、解析し、操ることにチャレンジするー」とした。

期待される成果としては、以下のことを明らかにすることが挙げられた。

- (1) 新しい研究分野として考えられうるか、どのような名称か
- (2) 「俯瞰図」ではどのように位置づけられるか
- (3) どのような研究領域・研究課題から構成されるか
- (4) どのような技術・ツールが必要とされるか
- (5) その他（投資する意義、発展の姿など）

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

2. 開催概要

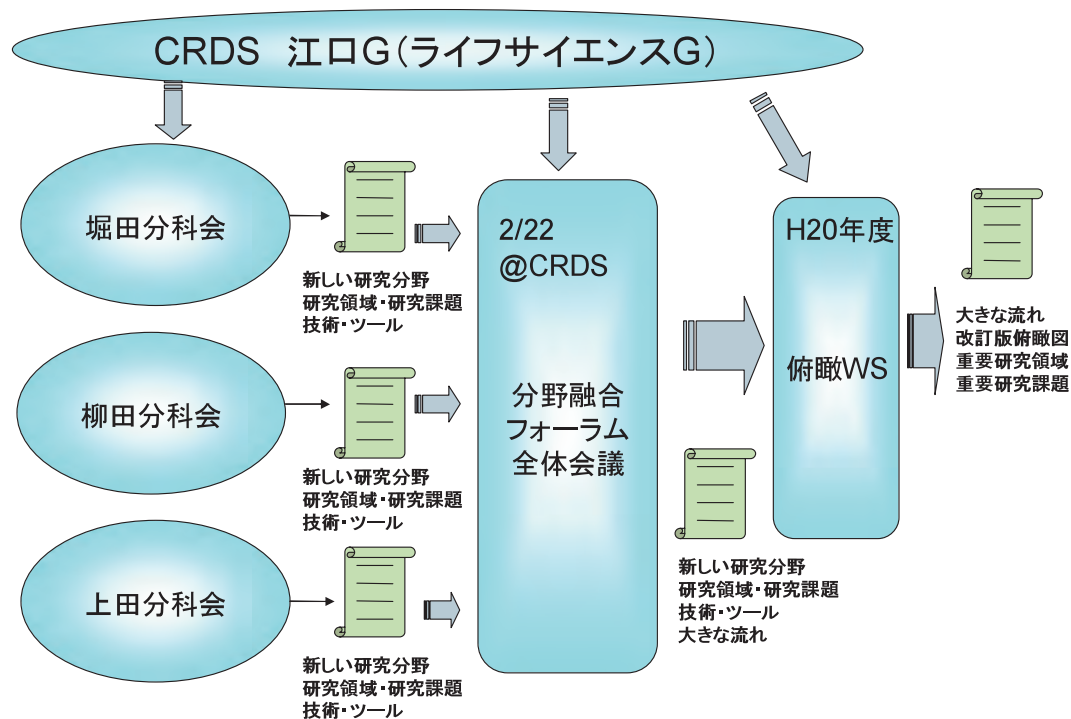
2.1 全体構成

昨年度開催した「分野融合フォーラム」では、研究の細かな質疑応答に時間を取られ、議論が思うように進まなかった（参考資料 2）。そこで、今年度は、全体会議の前に各コーディネータのもとで分科会を開催し、細かな議論は分科会で消化するように設計した。

具体的には、コーディネータ会議での議論により、本年度のテーマを「生命システムの大局的な状態を測り、解析し、操ることにチャレンジする」と設定した。その後、分科会で本テーマに関して議論を深めた。全体会議には、各分科会から 4 名の討議者が出席し、各分科会での議論を踏まえた討議を行った。

フォーラムの全体構成は以下のようにまとめられる。

分野融合フォーラムの全体構成



2.2 コーディネータ会議

開催日時： 平成 19 年 11 月 13 日（火）17:00～19:00

開催場所： （独）科学技術振興機構 研究開発戦略センター

【コーディネータ】

堀田凱樹 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構

柳田敏雄 大阪大学大学院 生命機能研究科

上田泰己 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

【研究開発戦略センター】

野田正彦 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

小泉聡司 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

（打合せ概要）

最初に、昨年度の反省を踏まえ本年度の分野融合フォーラムのテーマ設定をどうするかを議論した。この議論の過程でコーディネータから以下の意見が出された。

- 前はテーマをライフサイエンス全体に広げすぎて議論にならなかった。テーマを絞って深く議論できるようにしたほうがよい。
- ダイナミクスを計測する、解析する。テーマは生物の人から出してもらおうというのは？
- 気分を測るというテーマはどうか。脳、細胞、タンパク質などの分子と階層を越えて当てはまるものである。分子レベルでは物理的に定義できるものとなるが、脳レベルではあいまいになる。
- 生命を作る（操る）というのは？階層を越えたものとして設定すれば、制御、化学、医学、薬学などの人が関連する。
- まず、対象を決めること（例えば気分）。スペシャリストをどう集めるか。プロを呼んでこないといけない。
- 生命システムのダイナミクスを対象にする。
- ボトムアップ的には「コンシステンシー」。自己集合のキーワード。
- 個の気分がよいと、全体の気分もよくなる。要素とシステム。階層性。
- いろいろな階層で定義する。具体例がないと伝わらない。
- 各階層での計測、シミュレーション、理論、脳、人工細胞などが含まれる。
- 個体、細胞、分子を対象としている人からコアの人を確保する。

これらの議論を踏まえ、現在、分子、細胞、脳神経などにおける先端的な研究分野では“気分”としか表現できない状態を科学しているので、「生命システムの“気

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

分”を知る」というコンセプトをもとにフォーラムのテーマを設定することとなった。初めて「“気分”を知る」を聞いた人に正確に意味が伝わらないといけなかったので、「生命システムの大局的な状態を測り、解析し、操ることにチャレンジする」という副題を設け、「測る」、「解析する（理解する、数学でフォーミュレーションする）」、「操る」をテーマにした分科会として設定することとした。

2.3 分科会

2.3.1 堀田分科会

開催日時： 平成 20 年 2 月 7 日（木）15:30～18:30

開催場所： （独）科学技術振興機構 研究開発戦略センター

【コーディネータ】

堀田凱樹 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構

【討議者】

岡部正隆 東京慈恵会医科大学

岡本 仁 理化学研究所 脳科学総合研究センター

酒井邦嘉 東京大学大学院 総合文化研究科

深津武馬 産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門

【研究開発戦略センター】

野田正彦 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

小泉聡司 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

【テーマ】

生命システムの大局的な状態を解析する研究はどこまで進んでいて、今後どのように展開するか？

2.3.2 柳田分科会

開催日時： 平成 20 年 2 月 13 日（水）15:00～20:00

開催場所： 大阪大学大学院 生命機能研究科

【コーディネータ】

柳田敏雄 大阪大学大学院 生命機能研究科

【討議者】

上田昌宏 大阪大学大学院 生命機能研究科

笹井理生 名古屋大学大学院 工学研究科
 佐野雅己 東京大学大学院 理学系研究科
 柴田達夫 広島大学大学院 理学研究科
 谷藤 学 理化学研究所 脳科学総合研究センター
 中垣俊之 北海道大学 創成科学研究機構
 原 正彦 理化学研究所 フロンティア研究センター
 村田 勉 情報通信研究機構 未来 ICT 研究センター
 山下一郎 松下電器産業（株） 先端技術研究所

【協力】

井出 徹 大阪大学大学院 生命機能研究科
 下川哲也 大阪大学大学院 生命機能研究科
 富樫祐一 大阪大学大学院 生命機能研究科

【研究開発戦略センター】

野田正彦 科学技術振興機構 研究開発戦略センター
 小泉聡司 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

【テーマ】

生命システムの大局的な状態を測る研究はどこまで進んでいて、今後どのように展開するか？

2.3.3 上田分科会

開催日時： 平成 20 年 2 月 14 日（木）12:30～17:00

開催場所： 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

【コーディネータ】

上田泰己 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

【討議者】

上村 匡 京都大学大学院 生命科学研究科
 金子邦彦 東京大学大学院 総合文化研究科
 小林妙子 京都大学 ウイルス研究所
 小林徹也 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター
 徳永万喜洋 国立遺伝学研究所
 野地博行 大阪大学 産業科学研究所
 四方哲也 大阪大学大学院 情報科学研究科

【協力】

二階堂愛 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

【研究開発戦略センター】

野田正彦 科学技術振興機構 研究開発戦略センター
小泉聡司 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

【テーマ】

生命システムの大局的な状態を操る研究はどこまで進んでいて、今後どのように展開するか？

2.4 全体会議

開催日時： 平成 20 年 2 月 22 日（金）

開催場所： （独）科学技術振興機構 研究開発戦略センター

【コーディネータ】

堀田凱樹 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構
柳田敏雄 大阪大学大学院 生命機能研究科
上田泰己 理化学研究所 発生・再生科学総合研究所

【討議者】

上田昌宏 大阪大学大学院 生命機能研究科
上村 匡 京都大学大学院 生命科学研究科
岡部正隆 東京慈恵会医科大学
岡本 仁 理化学研究所 脳科学総合研究センター
酒井邦嘉 東京大学大学院 総合文化研究科
金子邦彦 東京大学大学院 総合文化研究科
小林徹也 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター
柴田達夫 広島大学大学院 理学研究科
竹内昌治 東京大学 生産技術研究所
谷藤 学 理化学研究所 脳科学総合研究センター
原 正彦 理化学研究所 フロンティア研究センター
深津武馬 産業技術総合研究所 生物機能工学研究部門

【オブザーバー】

富樫祐一 大阪大学大学院 生命機能研究科

【研究開発戦略センター】

江口吾朗 科学技術振興機構 研究開発戦略センター
小川智也 科学技術振興機構 研究開発戦略センター
野田正彦 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

小泉聡司	科学技術振興機構	研究開発戦略センター
吉田 明	科学技術振興機構	研究開発戦略センター
石井哲也	科学技術振興機構	研究開発戦略センター
川口 哲	科学技術振興機構	研究開発戦略センター
嶋田一義	科学技術振興機構	研究開発戦略センター

プログラム

10:00 ~ 10:20	挨拶、趣旨説明
10:20 ~ 11:20	柳田分科会報告（柳田敏雄）
11:30 ~ 12:30	上田分科会報告（小林徹也）
12:30 ~ 13:30	昼食
13:30 ~ 14:30	堀田分科会報告（岡本仁）
14:40 ~ 16:00	全体討論Ⅰ（野田正彦）
16:10 ~ 17:30	全体討論Ⅱ（柳田敏雄）
17:40 ~ 18:00	まとめ（堀田凱樹）

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

3. 討議内容

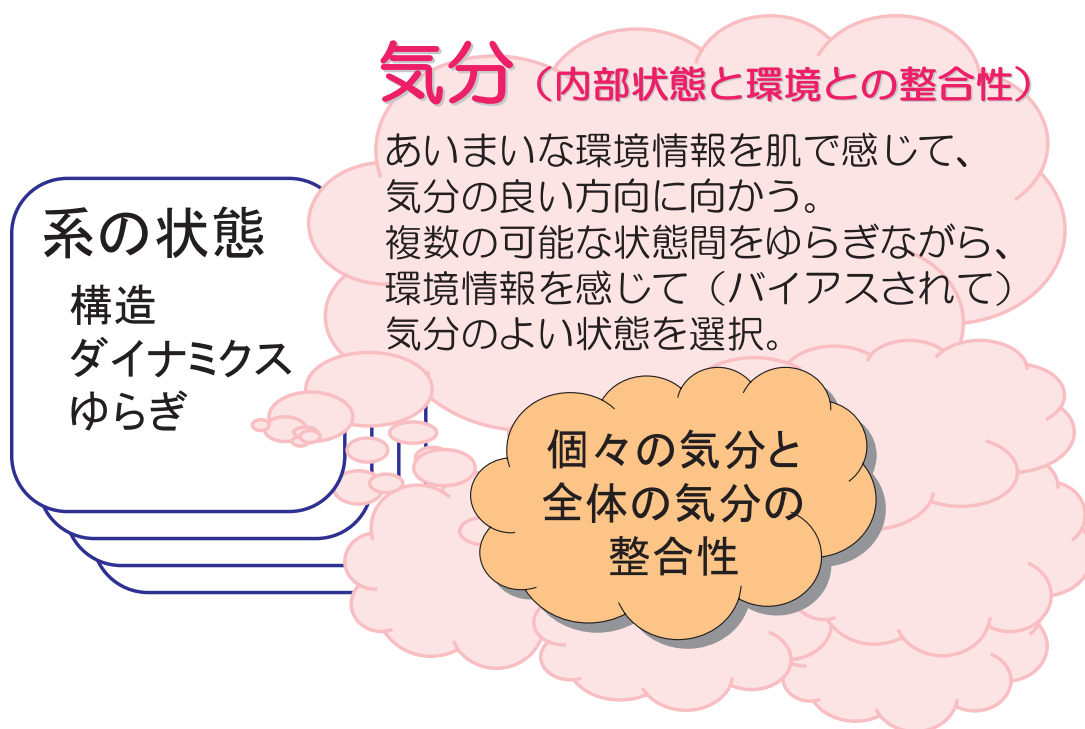
全体会議では、3つの分科会の内容の報告およびそれに対する議論を行った後、全体討論を行った。以下に、議論の概要を記す。

3.1 柳田分科会報告

(1) 報告の概要

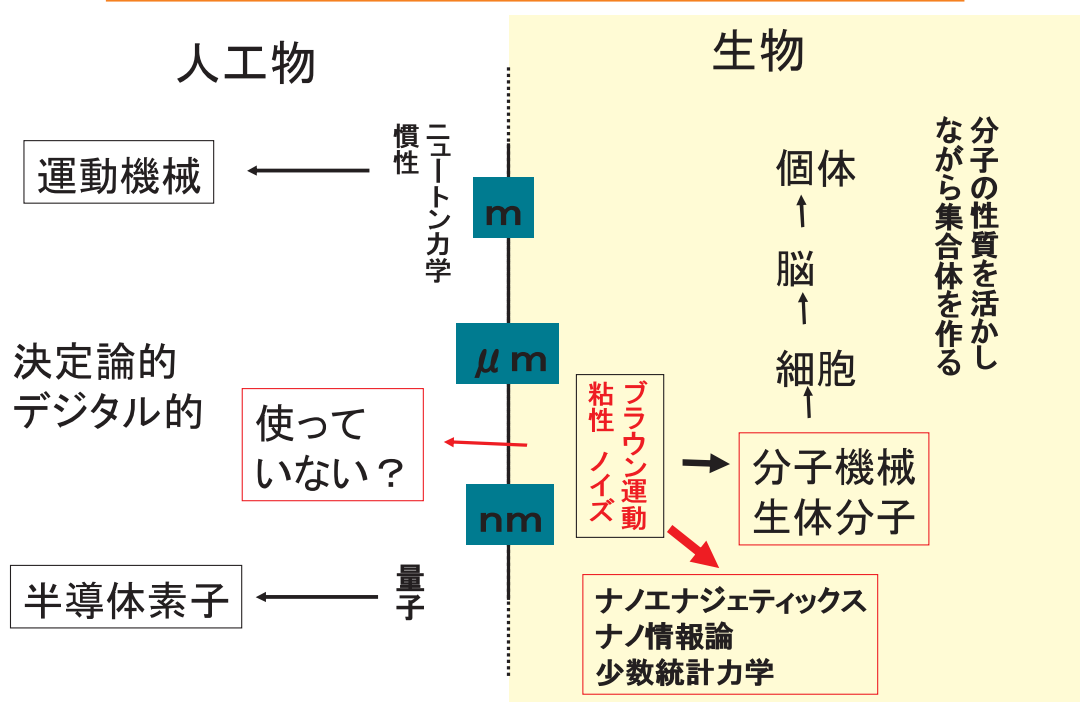
- ・「分子にも気分がある」ということが昔から言われているが、科学にするのは難しい。
- ・分子、分子機械、細胞などどの系でも平衡系でないからどこかに動いていく。動いていくのに何がモータ・フォースになっているかという、人間なら気分。細胞にも分子にも気分がある。何となくよい方向に行きたいという方向性がある。これを気分としよう。
- ・内部状態と環境の整合性という陳腐になるが、これを何とか「気分」という言葉で広くとれないか。
- ・あいまいな環境情報を肌で感じてよい方向に向かうとか、いろいろな状態の中をゆらぎながらよい方向に向かうなどという、生物と人工的なものとの決定的な違いを研究する。

気分を科学する 分子から社会まで



- ・生物は、生体分子が素子だとすると、ナノからマイクロの世界にいて、ブラウン運動・粘性・ノイズをうまく使って、階層が上がっても気分を感じているのではないか。人工機械はこのスケールの世界にある性質を使っていない。この世界を解析する方法がない。
- ・ナノの世界で、どのように情報のやり取りをしているかというのがない。また、細胞内の少数の分子の振る舞いを扱う統計力学が必要。このような研究をベースに、ブラウン運動などをうまく律することができたら、創発につながる。
- ・階層性ゆらぎ

スケールによる性質の違い



- ・1分子計測など厳密な計測と理論をベースに「気分」のような、いい加減なことを科学にすることができる。
- ・なじみのある気分のようなものをサイエンスにするのは難しい。脳科学において文学的表現であらわされているものを科学にする。
- ・分析的アプローチだけでは完全に理解することができないので、そのコンセプトで実際にモノを作って、予想される機能が発現するかを確認する。
- ・環境情報がバイアスとなって、ある一つの状態を決定するというようなことが、タンパク質が気分を感じることである。また、個々の局所構造が全体として整合性をとればフォールディングが起こることになる。
- ・ゆらぎを使う構造は何か、ポテンシャルの構造は何かということが大きな研究対

象になる。

- ・運動は、力学的な出力を測定しやすいので、一つの気分を測る、分子の気分とは何かを測るよいモデルとなる。また、人工機械、人工筋肉を作って調べることも可能である。
- ・脳でも、多義図形の認識などにおいては、ゆらぎをうまく利用して柔軟なパターンの知覚をしている。
- ・強い電圧をかけられない量子素子は、ゆらいで1000回に1回くらい間違えるので、生物に学ぶ必要がある。このような素子に生物のコンセプトを入れてプロセッサにすることを目指す。

気分を科学する 分子から社会まで

課題

- ・ 厳密な計測と理論をベースに
あいまいな表現しかできない
“気分”を科学する
- ・ 直観的には分かるがこれまで科学になっていない
現象、文学的表現であらわされる現象を科学にする
- ・ ものづくりへの展開
厳密な計測と理論をベースにしても、厳密な結果を
得るのは不可能 → 作って調べる

気分

(2) 議論の内容

- ・ 実験的アプローチの行き詰まりをどう理論的にやるか、理論が大事というのは賛成。言語など個体の上のレベルにおいても、目指すところは非常に近い。
- ・ 先端融合プロジェクトを見ていると、エンジニアリングだけでイノベーションを起こすアイデアがない。生物からきちんとしたコンセプトを出すことが大切。
- ・ ゆらぎの状態を制御していく。その制御が環境情報によって変化することが、分子のレベルで起こっているし、それと類似の現象がかなり高次のレベルで起こっている。これを上手に研究しようという提案だと思う。ただ、高次の方は、進化の過程で生じる状態の研究がないと生物学としては完成しない。
- ・ 蓄積された事前知識をうまく使うことが、生物がやっていることに近いと思う。コンピューターの最前線とも比較しながら、生物のどこが生物に特徴的にできて

いるのかを厳密に理論的に列挙していくことが大事だと思う。

- ・理論的研究があるためには、理論を支える実験データが必須である。そのため、あるゆらぎの階層と、その下のゆらぎの階層を同時に計測する技術が必要で、それをきちんと計測しないといけない。
- ・実験科学と協力して理論が力を発揮できるところは、階層をつないでいくところだと思う。その際には、ミクロとマクロの実験が、しかも定量的な実験が必要となる。
- ・細胞くらいのところをできるだけ厳密に計測し、そこから数理モデル化して、それが階層を越えて成立するようなところがあればそこまで広げていきたい。
- ・確率的に働く素子をどうやって動かすか、どういうシステムやアルゴリズムで動かすかに関するモデルと理論が全然ないことが、生物に対する期待となっている。
- ・生物のコンセプトを組み込んだ、従来とは違うデバイスが作れることをきちんと提示できれば、よい方向に向かうと思う。

3.2 上田分科会報告

(1) 報告の概要

- ・分子レベルでのスケールを超えたゆらぎとその働きとの関係はかなり厳密な科学になっているが、分科会では、細胞レベルで何ができるのかを中心に議論した。
- ・分科会で共通に出てきたのは、「生命の多階層性」という話。空間的階層性（構造の組織間構造）、時間的階層性（進化から分子のゆらぎまで）、相互作用の階層性（相互作用における多様性）が存在する。
- ・提起された研究課題は、階層横断型生命科学、トランススケールバイオロジー。階層性にフォーカスする。ターゲットは生命における多階層性、目的は階層間の関係性を明らかにすること。課題解決に必要な研究は、各階層を時間的なもの、空間的なもの、相互作用に定義し、その定義した階層間をつなぐルール、論理を明らかにすること。
- ・分子モーターなどでは、下の階層と上の階層はゆらぎを使って関係していて、反応速度を高めるような機能を作り出している。グローバルな構造ゆらぎとローカルな反応ゆらぎの理解が今後のチャレンジ。その際、時間的・空間的にマクロな階層を見ることが重要になってくる。

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

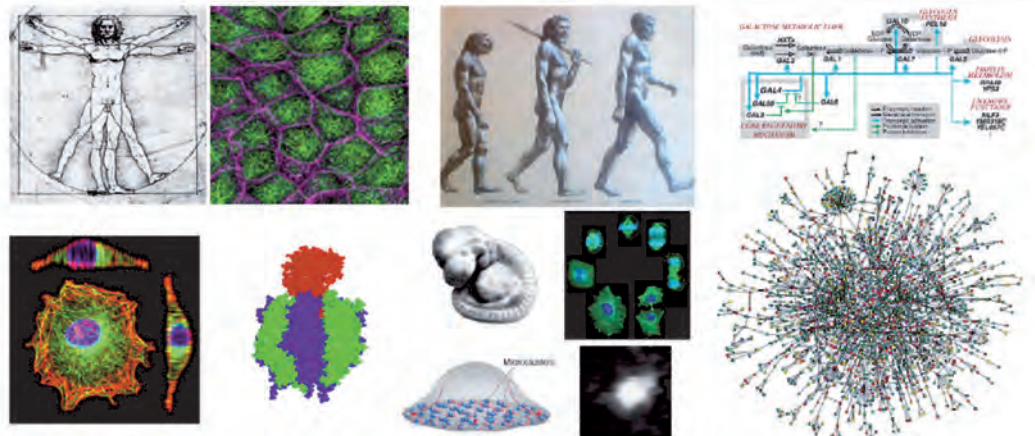
生命の多階層(マルチスケール)性



空間の階層性

時間の階層性

相互作用の階層性



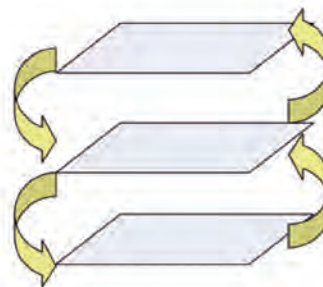
- ・免疫のシグナル伝達では、1 分子からクラスターが形成されるような、一つ階層を上がったところで多種多様な分子が弱い相互作用を介した意味のやわらかさでつながっていることが大切である。そのときのスケールをつなぐ要素のやわらかい関係を捉えるために、2－3 種類の分子を同時に測定することがチャレンジである。
- ・分子集団、細胞、細胞集団では、ミクロから上がっていくところとマクロな方からの情報がどう整合しているかを明らかにすることがチャレンジ。広い空間を捉えながら空間的に細かい変化を追うことが必要で、それを長期的に測定する技術が重要になる。
- ・ES 細胞の分化制御研究で重要なのは、制御因子の振る舞いの速いゆらぎと分化マーカーで観察される分化状態の遅いゆらぎの間で如何に整合性を保っているかを明らかにすること。
- ・人工遺伝子スイッチの適応応答では、マクロな変数として定義されるアクティビティというものにより、細胞が環境を感知できるのではないかとことが実験と理論から示されている。この際、ゆらぎにより環境を感知して制御していくところが大切である。ここでは、アクティビティと定義されている実体は何なのか、測定できるのかがチャレンジとなる。
- ・細胞内の数多くの小さなネットワークを相互に整合性をとって統合し、どのようにして全体を調和の取れた状態にするかがチャレンジになる。
- ・空間的・時間的な上位の階層では、個体の相互作用と捉えられるエコシステムや

時間的に最上部の階層に当たる進化の問題もスコープに入る。

- ・ 1 細胞から個体まであらゆる階層にリズムがあるように、生命は異なる階層にわたって同じ機能を反復している。なぜ階層を超えて機能の反復があるのかを明らかにすることが焦点になる
- ・ 時計細胞の集団化により環境へのロバスト性と素早い時刻調整が可能になる。細胞が集団化することにより、不安定さも含めた情報処理ができる。
- ・ 求められる技術としては各階層を捉える測定技術。具体的には、増殖する細胞を追える長期的測定技術、ゆらぎの高精度測定技術、空間的に広く測定する技術、in vivo での変化を測定する技術、空間的に構造ゆらぎを精密に測定する技術などがある。
- ・ 長期変化と短期変化、ローカルな変化とグローバルな変化、ローカルな相互作用とグローバルな相互作用を同時に捉える測定により、階層間の関係を理解することが重要である。
- ・ 関係性をより動かすようなパーターベーションの技術や構成的な方法により階層性の問題を扱うことも必要になる。

上田分科会の討論概要

- 提起された研究課題
 - 階層(スケール)を横断する生命科学研究
 - 階層横断型生命研究
 - トランススケールバイオロジー
- 研究課題のターゲット
 - 生命における多階層(マルチスケール)性
- 研究課題の目的
 - 階層間の関係性を明らかにする
- 課題解決に必要な研究
 - 階層の定義・特徴化
 - ①時間、②空間、③種類・相互作用
 - 階層間をつなぐルール・論理の解明
 - 階層間の①連結性、②循環性、③整合性
 - 階層の横の関係性の解明
 - 時間・空間・相互作用の階層の間の関連



- ・ 階層とは何なのかを定義する必要がある。階層間の関係性を理解するための理論的な基盤が必要となる。理論と実験の歩み寄りが重要。
- ・ 実験データを理解するためのシミュレーション技術。
- ・ 柔軟な応答をするシステムの社会への応用。

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

(2) 議論の内容

- ・階層横断ではなく階層縦断型ではないか。
- ・アクティビティが高いというのは、タイムスケールが速い、細胞でいえば合成も分解も速い状態ということができる。
- ・階層性そのものは割りと陳腐である。階層性が解けるということの鍵になっているコンセプトは何かということが明確でない。
- ・分子レベルでいろいろなことが解明されてきたので、階層性の問題に再び光を当てようということ。
- ・チューリング方程式、形やパターンの制御を論ずる時のパラメーターが仮想的物質だったのが、今は実体としてわかってきた。
- ・コンセプトとしては、コンプレックス・システムズ・バイオロジーといわれていたものである。上から下を言うためには、集団レベルの振る舞いとゆらぎとかダイナミクスの関係で、多くの遺伝子が絡んだ状態から、どういうグローバルなアクティビティがどのように切り出せるかという問題になる。コンセプト的にはそういうことに対する道具を提供することを理論がやってきたことで、アクティビティも、「この分子がアクティブだ」ということではなく、グローバルに完成した状況で、個々の遺伝子の発現ではなく、全体に効くというものとして捉えることになる。
- ・進化においては、ゆらぎを定量的に表現できつつあり、理論的にも実験的にも何かゆらいている状態の方が進化しやすいということが見えてきた。
- ・階層性ということでは、空間でもっている階層性と空間・時間・相互作用それぞれの階層性がある。階層を超えるロジックを組み立てたときに、他のところでも階層を超えるのに役立つようなコンセプトづくりをきちんとする必要がある。
- ・分子レベルではかなりできている。分子で言われていることが、アナロジーとして細胞のレベルで成り立つのかというのが分科会の提案になる。
- ・理論を作るには、それなりの精度で計測をすることが必須である。その際、対象としている系（レベル）だけではだめで、上位の別の系の何かを測らなければならない。何を測ったらよいかということは、理論とのバイアスがかかって出てこない、現実には出てこない。
- ・階層をつなぐためにどういうデータを集めたらよいかについては、その手段が欠けている。
- ・データがないと理論ができないのは確かだけど、難しいところに行ったらデータが取れなくなる。データは取れないけど、理論があって、どういうデータを取ったらよいかを示唆されながら先に進むという状況が必ず来るのではないかと思う。次に何をしたらよいかということ、実験の乏しい状態で、直感に頼っていると先がない。そういう意味で理論が重要である。

3.3 堀田分科会報告

(1) 報告の概要

- ・生物学的な普遍性、保存性は進化の過程で選り抜かれた基本原理といえる。また、生物の現象は全てこの基本原理の境界条件下にあるといえる。
- ・進化の過程で高度に保存されてきた優れたメカニズムに共通する特性としては、根本の仕組みを変えずに、周辺を修正することによって多様性を許容する融通性をもったメカニズムであるということになる。その根本となる仕組みは、「老舗の家訓」のようなものである。

進化過程で高度に保存されてきた優れたメカニズムに共通する特性

→根本の仕組みを変えないで、周辺を修正する事によって高度な多様性を許容する、融通性の高さ

例) DNA, ホメオティック遺伝子群

- ・典型的な例としては、ホメオティック遺伝子が挙げられる。ホメオティック遺伝子は、共通した体節構造の特性を規定している遺伝子で、この遺伝子の複合体としての構造変化に対しては厳格な制約を持ちながら、個々の遺伝子の発現パターンを微妙に変化させることによって生物の多様性を生み出している。
- ・骨格構造の多様性も神経系細胞（ニューラル Crest）の多様性に由来している。
- ・最近、望月敦史准教授（基生研）が、非常に複雑に見えるカスケードでも、安定に取りうる状態は限られているということを提唱している。これは、ネットワークが複雑になっても、状態の多様性は家訓に依存している場合が多いことを示している。モジュールとして増やしていくことによって、系をより複雑にすることができるということであり、老舗の家訓を保存しておくことに重要な意味があることを示している。
- ・脳のでき方に関しても、魚類とヒトで大きく違うと思われてきたが、基本設計は変わらないということがわかってきた。神経回路にしてもヒトの脳から魚類の脳まで基本設計は変わらず、これを脳における家訓と捉えることもできる。

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

**進化過程で高度に保存されてきた優れたメカニズムに
共通する特性**

**→根本の仕組みを変えないで、周辺を修正する事によって
高度な多様性を許容する、融通性の高さ**

例) DNA, ホメオティック遺伝子群

情動＝

個体の内部環境が、常に生存により適した状態になるように、行動を制御するために、進化が編み出した脳の仕組み。

脳は、もともと、このために創られた！

- ・ハタネズミの婚姻習慣といった行動に関しても、バソプレッシン受容体遺伝子の発現パターンを微妙に変えることによって制御されている可能性が示されている。
- ・脊椎動物の繊毛においては、家訓に少し修正が加わっている可能性が示唆されている。
- ・共生など個体同士の相互作用により、進化による多様化が加速することも示唆されている。
- ・より高次にある言語の多様化が生まれるところでも似たようなことが起こっていると思われる。

(2) 議論の内容

- ・堀田分科会では、上位の方から下位を見るという考えでやったが、非常に多様に見えるものが、割合単純なというか、少数の規則で作られていて、その多様性の結果として割合に規則正しいものが出てくる。そういうアルゴリズムが進化にあるということを考えた。多様というところは、ある意味では下から行ったときにはゆらぎに相当するものではないかとして企画した。また、一つの生物のゲノム情報が全部わかる時代になったとき、こういう学問がどういう風になるのか、新しいやり方はないかということを考えるべきではないかという問題意識があった。
- ・望月さんの説に従えば、ネットワークが複雑化しても、見るべきところはそんな

に多くないことになる。

- ・ネットワークにはたくさんの枝がつながっているように見えるけど、上手に分解すれば、割合に単純なサブセットの組み合わせになるということは、たぶんそうなっているからである。
- ・複雑なネットワーク全体の安定な状態を決定するのに関与する部分は少なく、その限られた部分が家訓に当たるのではないかと思う。
- ・ある種の単純性がないと、逆に言えば進化というものができない。
- ・発生のパターン形成でもローカルには自律的にパターンをつくるような能力を持っているために、ゆらぎをダイレクトに翻訳していないのではないかと思えるところがある。
- ・多様性をクエスチョンとして挙げて、進化と多様性の関係を越えていかないといけないということには賛成するが、100年くらいの研究が必要になるのでは。
- ・進化の中でも速いダイナミクスならば見えるのではないか。
- ・進化を再現するのではなく、多様化を引き起こすには根本の原理とメカニズムにどのような修飾が必要かという点を見る。
- ・進化は実験できないというのが進化学の宿命だが、ゲノムサイエンスの中で論理の立て方とか証明の仕方を考えるべき。
- ・家訓に当たるものの修飾により多様性ができるかという話があったが、家訓がなぜ出来るかとか、家訓を家訓たらしめている拘束条件は何かなど、普遍性に関わるころはどう議論されたのか。
- ・コインの裏表みたいなところがある。
- ・進化には二つ問題がある。一つは、現存する生物の形が唯一のものなのか。他の進化の形は考えられないか。もう一つは、こういう形になっていないにしても成立する法則はあるのか。理論的に考えるしかないが、非常に面白い。

3.4 全体討論

(1) 新しい分野

- ・新しい分野があるのかどうか。三つの分科会でどのような面が出来るか。
- ・人工システムを構築する上では、ライフサイエンスに学ぶことが非常に大事。情報科学の参入が必要。
- ・ゆらぎが増幅されるという話は階層性を抜きにしては考えられない。多様性は、ローカルなゆらぎのようなものなので、一種の空間的なゆらぎと捉えると一つにまとめられる。
- ・もっとスペシフィックにテーマを決める。例えば、「我々の意識は熱ゆらぎであるのか」という物理的なテーマを問う。そして、階層を扱う人も入ってきて、一丸

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

になってテーマに取り組むのが本来の姿かと思う。

- ・エンジニアリング分野から見ると、生物に学ぶとか生物の素晴しさというのは理解しているが、新しいライフサイエンスを旗揚げする時には、もう少し他の分野からも入れるような魅力的なテーマを作してほしい。
- ・分野融合的に、別々の階層で同じことを対象にして実験する。その際、違う技術が必要になって、そこでのテーマを通じて融合するとか、理論が絡んでくるとか、そういう意味では、階層性は、分野を融合するキーワードというか方法論になるのではないか。
- ・状態遷移はもう使い古されているとされているが、脳でも、細胞でも、分子でも状態をどうやって変えていくかということで関連する。また、進化も状態遷移と考えられなくもない。
- ・情報をキーワードにして、理論的な研究と実験的な研究を融合するようなパラダイムができればよいと思う。細胞間、個体間など様々なレベルのコミュニケーションを考えたとき、いったい、その指導原理になるものは何かということが浮かび上がってくれば面白い。
- ・物理学者や数学者は普遍性に興味を持つので、多様性でなく共通部分に注目する。多様性を知っている逆の見方をしている研究者と本当の意味で議論が出来れば、新しいことが出てくるかもしれない。
- ・発生スケールと進化スケールの間のコンシステンシーとか、分子と細胞、細胞と個体間のコンシステンシー。ゆらぎを通してそれらがつながるというのは、理論的には普遍的な方向だと思う。
- ・決定論的なルールと確率論ルールのバランスで実際のビヘイビアが決まるという意見があったが、旧来の生物学的な解析が明らかにしているのは主に決定論的なルールである。家訓も決定論的なもの。各階層で見られる確率的な現象は、それもまた生物学的な系のビヘイビアを決めている主要な要因の一つだと思うが、まだ一般的にはなっていない。だから、確率的なところ、生物のビヘイビアを決める確率的な要因をきちんと調べて、それと決定論的な部分との間の関係性を見るということでまとめられる。
- ・旧来の工学が決定論的なルールだけでモノ作りをしていて、確率性は徹底的に排除するという形で成立している。確率性をきちんと生物に学んで、工学応用を考えると新しい工学の設計に意味がある。
- ・例えば、パターン形成を理解するときに BZ 反応という実験系が果たした役割がすごく大きいと思う。これに対応するような理想的な実験系や理論系を作ること重要ではないか。
- ・脳とか、個体の中の内部状態をどう見るかはまだふわふわした部分だが、そこをどう詰められるかチャレンジになる。
- ・対象としている実験系では一緒にならないので、コンセプトを分ける。環境と系

が何らかの情報もやり取りをしていて、その中である方向に進むということは、分子も発生も全部そう。それはアトラクターとかゆらぎとか、それでは同じだねということで、それは気分じゃないですかということで、一応「気分」ということにした。

- ・共通の気持ちとして、使っているエネルギーが少ないので、内部状態というのは非常にエネルギーを少なく揺らしておいて、外部環境と微妙な外部情報をセンシティブに受け入れるようにして、どこかよい状態というのは何となくそこを選んで、それなりのことをするという話がある。進化にしても、家訓はあるけど、何となくこういう形をつくった方がよいということ。そういうことでまとめられる。
- ・気分というのが、ゆらぎやコンシステンシーやアクティビティを含んだような形なので、一つのコンセプトになる。
- ・基本法則に対する安定な回路のゆらぎ、あるいは回路の与えるパラメーターそのもののゆらぎが、進化とか分化ということかもしれない。
- ・きちんと定義できるようなことを研究したり計測したりするのは、もうやってもだめなのではないか。つかみどころのないようなことを、きちんとサイエンスにしましょうという気持ちがある。
- ・今のサイエンスでこうしたらこう出ます、計測したらわかりますという問題ではなく、まだ茫洋としているけれど、そこまで踏み込んだ研究提案で固めていこうということですね。

(2) 分野の名称、キーワード、コンセプト

- ・分子の認識とか個体の認識ということで、「認識」がよいと思う。
- ・「ゆらぎ」は陳腐だし、「状態の認識」でもだめ。
- ・「ゆらぎ」はよいが、「気分」はだめでしょう。
- ・半分の人が反対して、よく考えるとなかなかよい話だなというのが、一番よい。
- ・生物屋の立場から、「融通性」というのは。
- ・「柔軟性」、「しなやかさ」は。
- ・「気分」は結構じゃないか。
- ・「気分」と言うのだったら、良い方向と悪い方向の両方を捉えて議論したほうがもう少し深まるか。
- ・生命システムが醸し出すアトモスフィアみたいなものですか。「雰囲気」とするとちょっと違う。
- ・雰囲気を感じるのが気分で、ゆらぎに対して気分である方向に向かう。
- ・「感受性」ではつらいか。
- ・感受性では、ダイナミックな感じが足りないと思う。
- ・「しなやか」は、ちょっと力学っぽい。「気分」の中には情動的なものも入るのでよい。

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

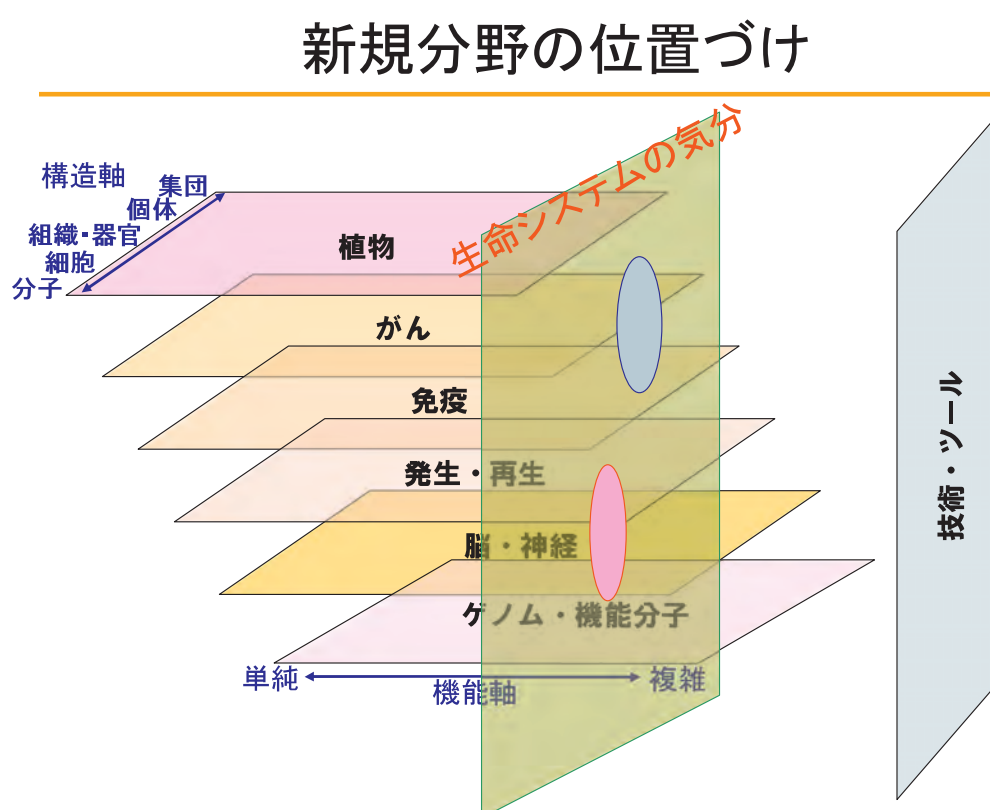
参考資料

- ・「気」では。
- ・中国っぽい。ちょっと行きすぎ。
- ・「気分」というと、個体以上がイメージされるので、「柔軟性」では。
- ・「分子にも気分があるんだよ」というところがおしゃれだと思う。
- ・「気分」でよいとして、何か修飾語を入れたほうが良いのではないか。
- ・「生体の気分」とか「生命体の気分」とか。
- ・「生命システム」とつけた方が通るのではないか。
- ・「生体の」か、「生命の」か、「生体系の」か、「生命系の」か。
- ・「生命システム」は割りとよく使い、イメージが推測できてよいと思う。
- ・キーワードは、「生命システムの気分」あるいは「生命システムの気分を知る」にする。具体的な分野の課題名というのは、生命システムの理解からモノづくりへの展開ということにして、その下に具体的なサブテーマをいくつか並べる。そうすれば理解は得られるかなと思う。

4. 討議結果

4.1 新分野の名称と位置づけ

各分科会での議論をベースに、フォーラム全体会議で議論を行った結果、「生命システムの気分」という新しい研究分野（領域）を設定するという結論に至った。また、江口 G が作成したライフサイエンスの 6 分野俯瞰図と交差するように位置づけられ、概略、以下の図のようになる（詳細は今後の検討事項）。



4.2 研究領域、研究課題

「生命システムの気分」分野を構成する研究領域・研究課題としては以下のようなものが挙げられる。

- 厳密な計測と理論をベースにあいまいな表現しかできない“気分”を科学する
- 直観的にはわかるが科学になっていない現象、文学的表現で表される現象を科学にする
- ものづくりへの展開

厳密な計測と理論をベースにしても厳密な結果を得るのは不可能→作って調べ

る

例) 生体の確率的計算原理・自己組織化能に学び、超低エネルギーで作動するプロセスの設計と開発、ゆらぎを使った人工筋肉の開発

○階層（スケール）を縦断する生命科学研究

生命における多階層性を対象とし、階層間の関係性を明らかにする研究課題解決に必要な研究

- ・ 階層の定義・特徴化：時間、空間、種類・相互作用
- ・ 階層間をつなぐルール・論理の解明：階層間の①連結性、②循環性、③整合性

- ・ 階層の縦横の関係性の解明：時間・空間・相互作用の階層間の関係性

○生物学的保存性：進化の過程で選び抜かれてきた基本原理

○共生と進化

フォーラムを通じて抽出された研究領域・研究課題に関するキーワードを以下にまとめた。

ゆらぎ、生命現象の新しいコンセプト設定、脳における意識のサイエンス、言語の脳活動、理論、ノイズと環境情報、少数性の研究

4.3 技術・ツール

本分野を推進するにあたり、必要となる技術・ツールとしては以下のようなものが挙げられる。

○計測技術

- 分子レベル：1 分子計測、ナノ計測
- 細胞レベル：分子細胞生物学、光計測、ナノ分析
- 器官レベル（脳）：fMRI、MEG、光計測

○解析／理論

アロステリック転移動力学理論、1 分子過程統計力学、ナノエネジェティクス / 情報論、ヘテロプロセス確率過程理論、非平衡過程エネルギーランドスケープ理論

○技術的チャレンジ

- 各階層を捉える測定技術
- 複数階層間を同時に捉える測定技術の構築
- 階層間のロジックを解明する方法論の構築

階層性の問題を構成論的に扱う系の開発

○理論的チャレンジ

階層性の定義

階層性をつなぐ要素

階層間の関係性を理解するための基盤づくり

実験援護に必要な理論

フォーラムを通じて抽出された技術・ツールに関するキーワードを以下にまとめた。

高時空間分解能でのイメージング、ナノ素子、脳プロセッサー、大規模情報処理、数理モデル、理論

4.4 その他（投資する意義、発展の姿など）

具体的な発展の姿としては以下のようなものが挙げられる。

確率論的に作動する電子素子・半導体素子の開発、
ロボット技術への展開が見込まれる。

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

5. まとめ

本フォーラムでは、ライフサイエンスの新しい分野として、「生命システムの気分」が提案された。「生命システムの気分」を解明し理解することを通じて、生命システムを理解し、得られる知識や技術・ツールを利用してモノづくりに展開することが可能になる。本分野の特徴は、以下のように整理できる。

- 厳密な実験科学と理論をベースに確率論的に扱われる現象など、これまで捕らえられていなかったものを解明するものである。
- 本分野を推進することにより、ライフサイエンスと計測、物理、数学などとの融合が自然に起こることが期待される分野である。
- 本分野を推進した結果として、ライフサイエンスにおいて、さらに微細な計測ができるようになることが期待されるチャレンジングな領域である。
- これまで決定論的ルールに従って発展してきたもの作りの領域に、生物から抽出されたコンセプトを組み込むことにより、モノづくりに新たな革新が生まれる。
- 日本が独自性を有する分野となる。
- こういう領域を設定することにより、ライフサイエンスの科学技術の飛躍が期待される。

「分野融合フォーラム」の議論を踏まえて、研究開発戦略センター江口グループでは以下の方針で進めて行くこととした。

- 「生命システムの気分」という分野を設定する。
- 設定した分野の俯瞰マップを作成する。
- 今回の議論をベースにするが、さらなる調査を進め、本分野から重点的に研究すべき領域を抽出する。

今後、フォーラムの分科会・全体会議での議論および討議者から提案された研究課題、技術・ツールなどの題材をさらに整理して、検討していく予定である。また、平成 20 年度に予定されているライフサイエンス分野の俯瞰作業にも反映させ、ライフサイエンスの大きな流れの抽出などに役立てていく予定である。

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

参考資料 1

分科会報告発表資料

分野融合フォーラム

生命システムの”気分”を知る

柳田分科会報告

平成20年2月22日
大阪大学大学院生命機能研究科
柳田敏雄

気分を科学する 分子から社会まで

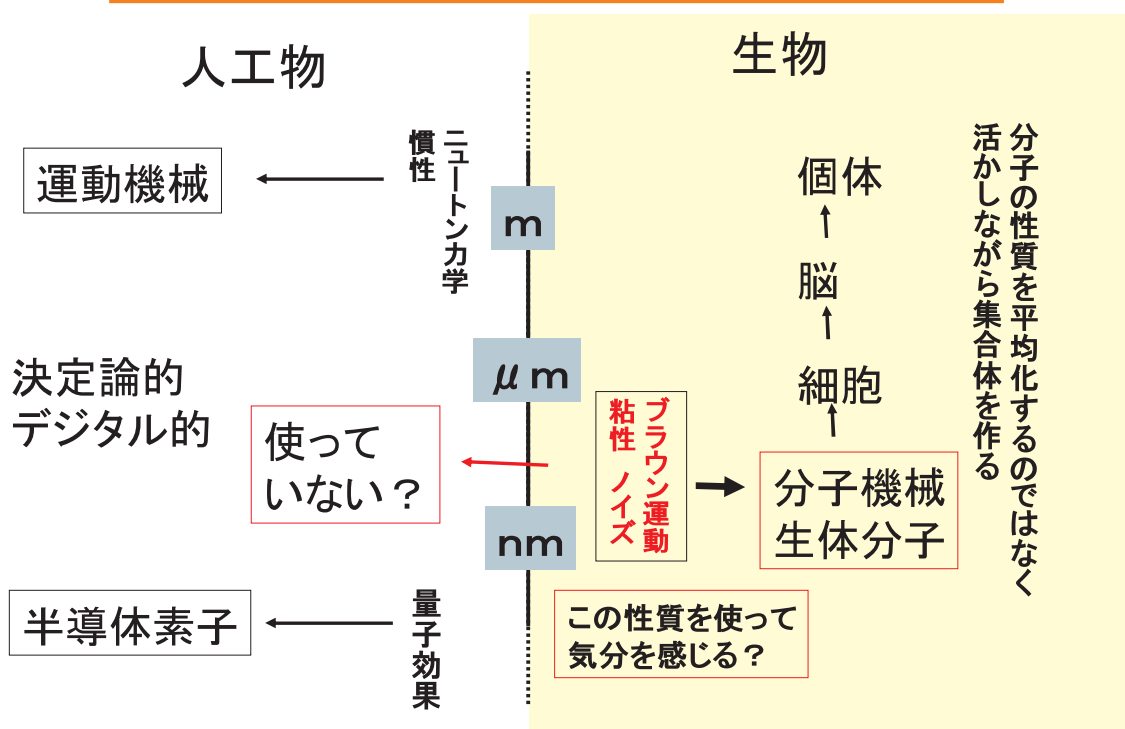
系の状態
構造
ダイナミクス
ゆらぎ

気分（内部状態と環境との整合性）

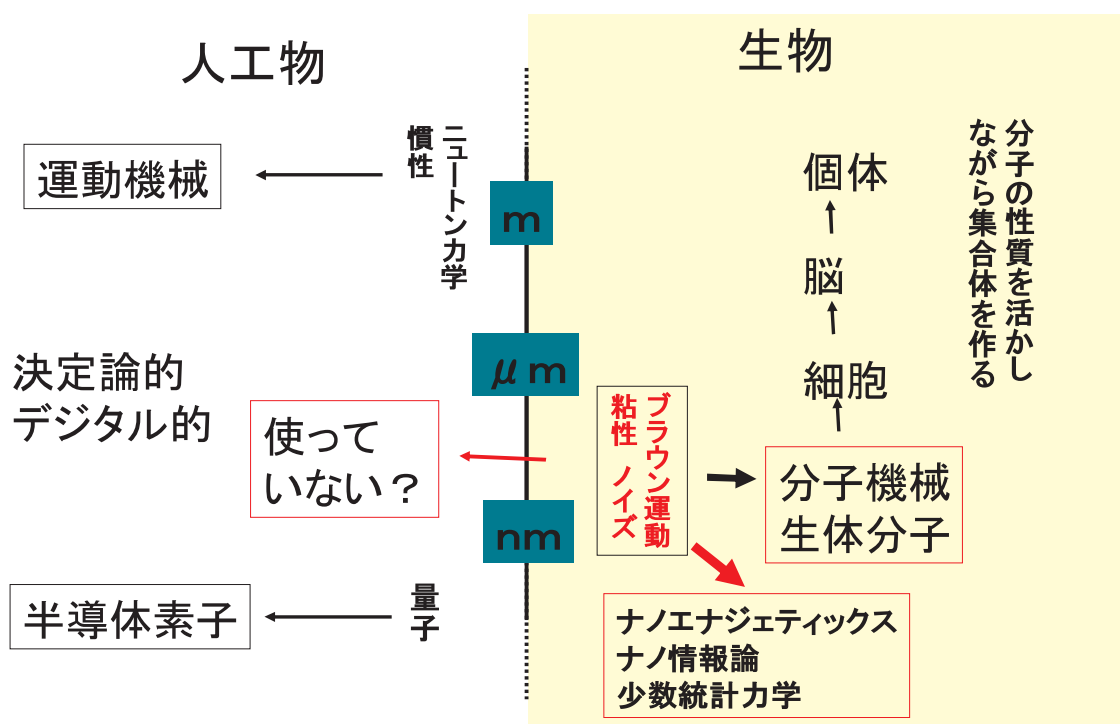
あいまいな環境情報を肌で感じて、
気分の良い方向に向かう。
複数の可能な状態間をゆらぎながら、
環境情報を感じて（バイアスされて）
気分のよい状態を選択。

個々の気分と
全体の気分の
整合性

スケールによる性質の違い



スケールによる性質の違い



開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

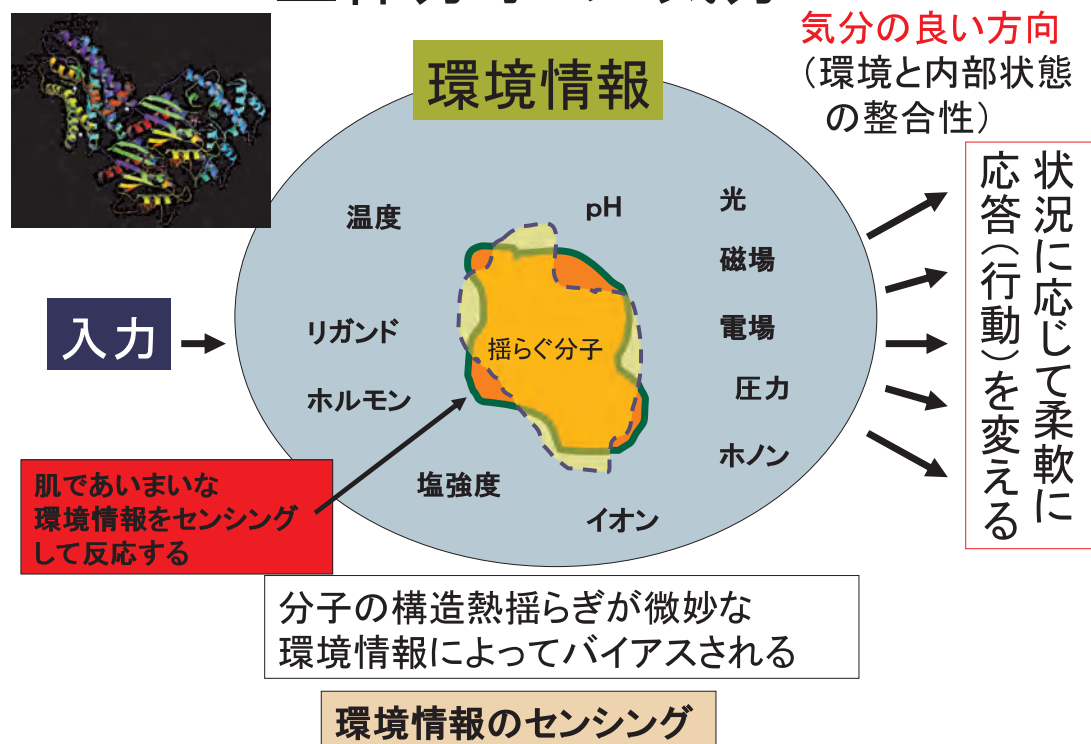
気分を科学する 分子から社会まで

課題

- 厳密な計測と理論をベースに
あいまいな表現しかできない
“気分”を科学する
- 直観的には分かるがこれまで科学になっていない
現象、文学的表現であらわされる現象を科学にする
- ものづくりへの展開
厳密な計測と理論をベースにしても、厳密な結果を
得るのは不可能 → 作って調べる

気分

生体分子の“気分”



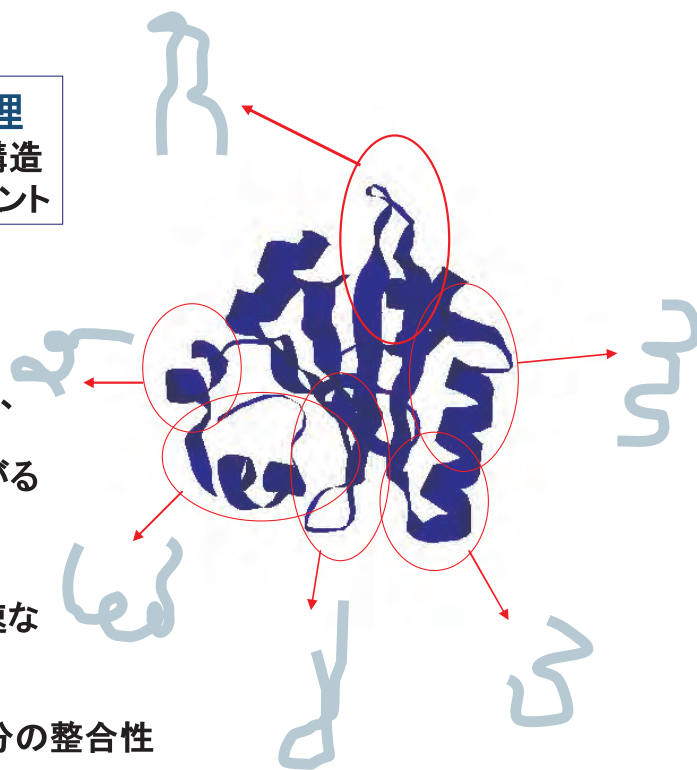
分子の局所構造と全体構造(畳み込み)

コンシステンシー原理
断片のとりやすい局所構造
は全体構造とコンシステント

↓
フォールディング過程では、
どの部分から構造が
できてエネルギーが下がる

↓
多様な経路をたどる迅速な
フォールディング

個の気分と全体の気分の整合性
全体として機能できる



分子機械の“気分”の厳密な計測

1分子ナノ計測の開発

1分子イメージング

1分子捕捉

分子モーター



分子機械

分子機械:
生物の最小
機能単位

化学反応の
1分子イメージング

1分子ナノ操作

ナノサイズの分子機械1個を見て触って調べる

開催趣旨

開催概要

討議内容

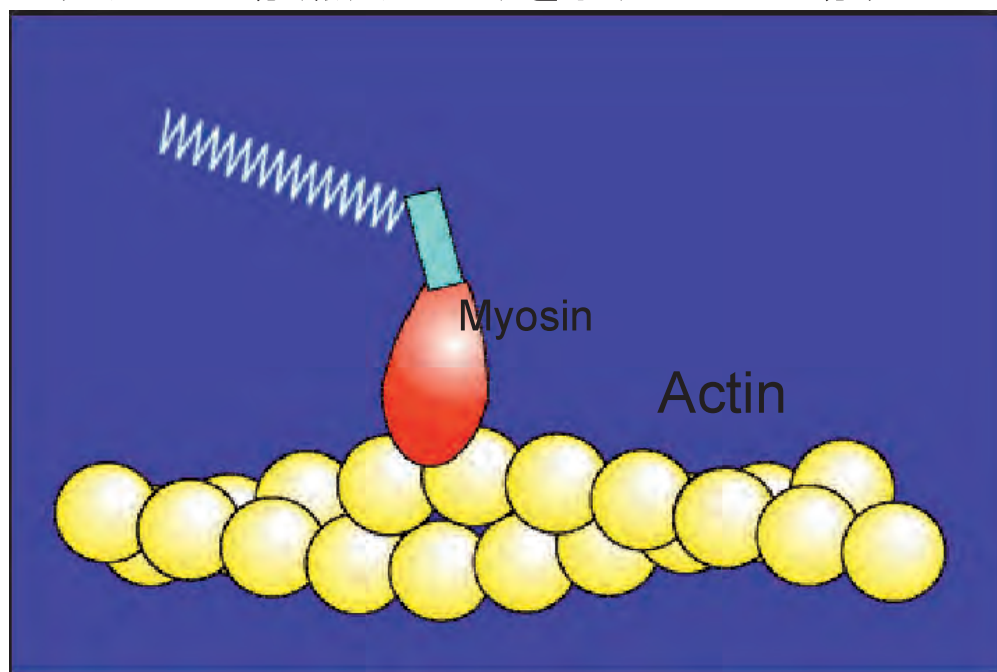
討議結果

まとめ

参考資料

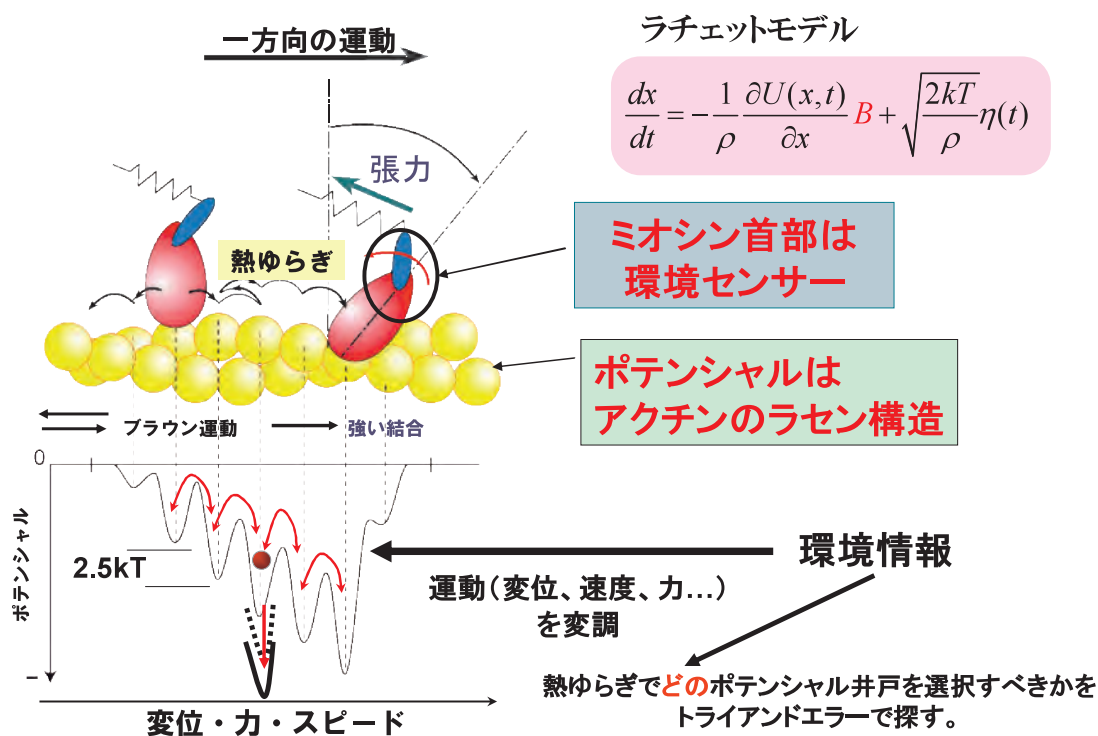
結果

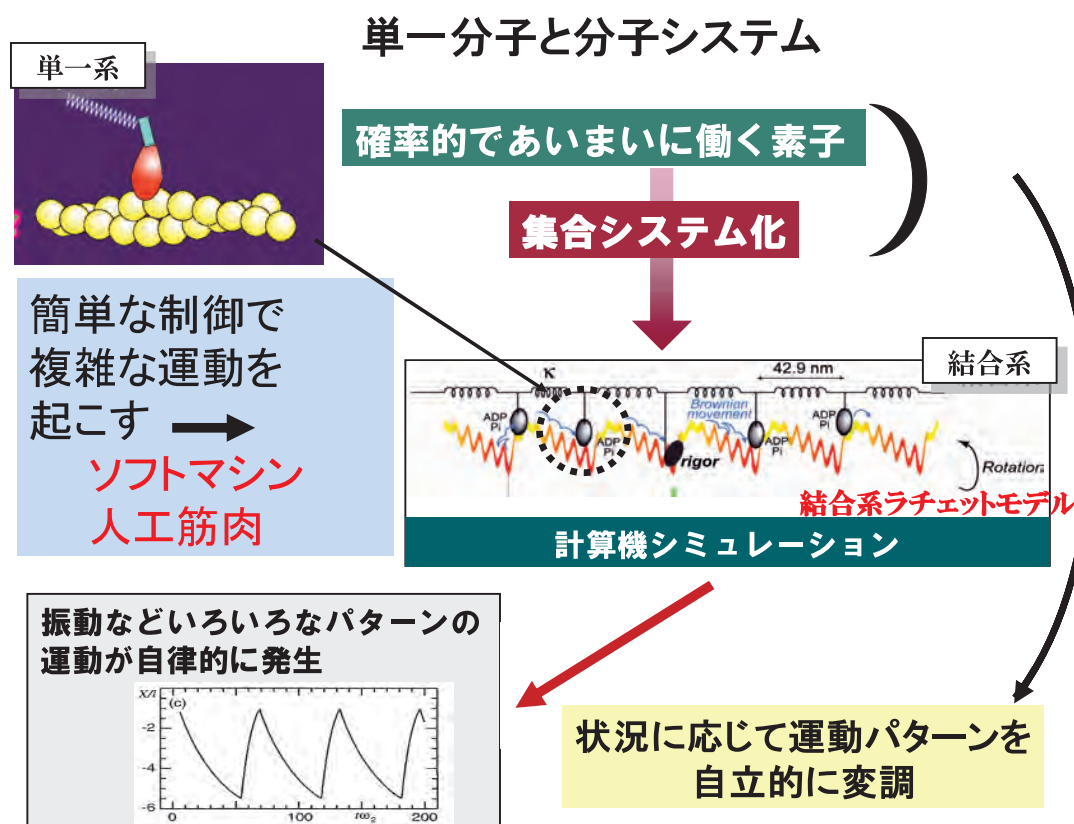
分子モーターは ブラウン運動(熱ゆらぎ)を利用して運動する



5.5nm

熱ゆらぎを利用するポテンシャルの構造と状況感知





細胞内情報分子の厳密な計測とモデル化

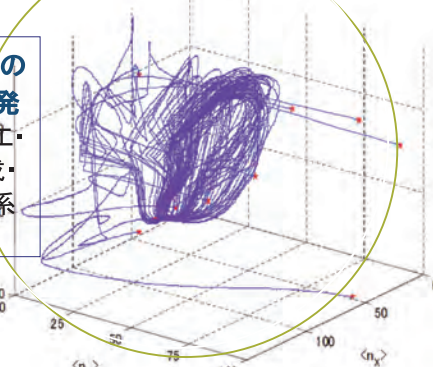
<概要> 細胞内情報分子を1分子レベルの精密計測により実験的に捉え、数理モデルの構築を通して、人工機械では徹底的に排除されてきた「ゆらぎ（ノイズ）」が細胞の機能発現において利用される可能性について追求する。

実験：細胞内1分子計測法



理論：ネットワーク状態（気分）
の定量的記述法

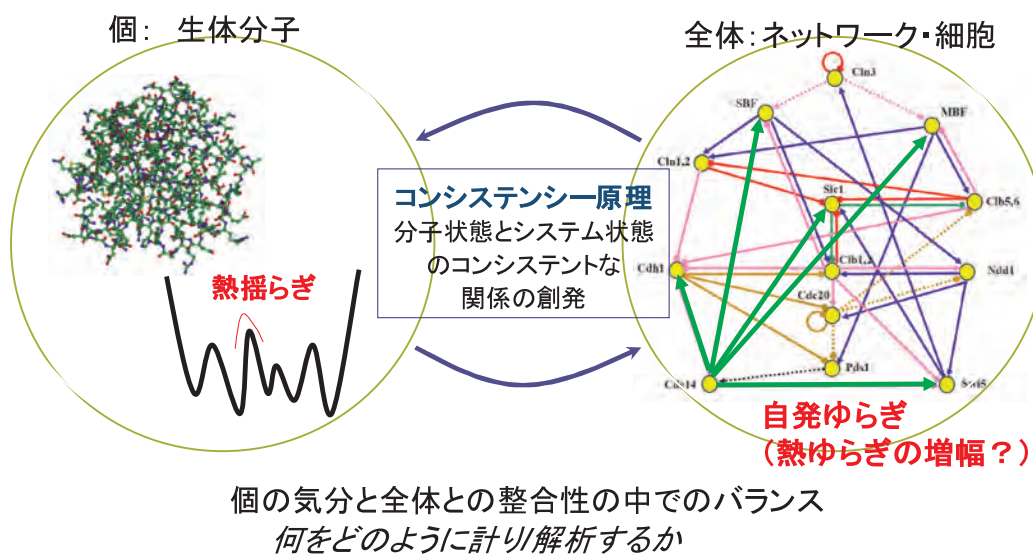
**コンシステンシー原理の
解明に向けた研究開発**
1分子計測・ナノ微細加工・
細胞操作・細胞人工合成・
ナノエネルギー論・複雑系
科学など



分子情報システムにおける構造化されたノイズの機能的意義
確率的分子計算原理の解明

細胞の分子情報ネットワークダイナミクス

<概要> 細胞の分子情報ネットワークにおける情報処理・計算原理が、生体分子のゆらぎと分子間相互作用として創発するプロセスを研究する。



脳

多義図形

男と娘



DALÍ “The image disappears” 1938

Ambiguous Figure Perception 多義図形の知覚

Stochastic Behavior of perception



Depth

Necker cube



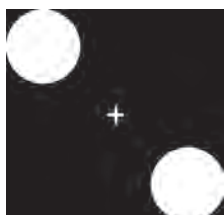
Figure & Ground

Rubin's vase and faces



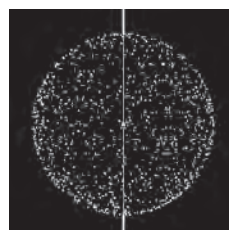
Object (person)

Boring's young and old woman



Motion

Apparent motion



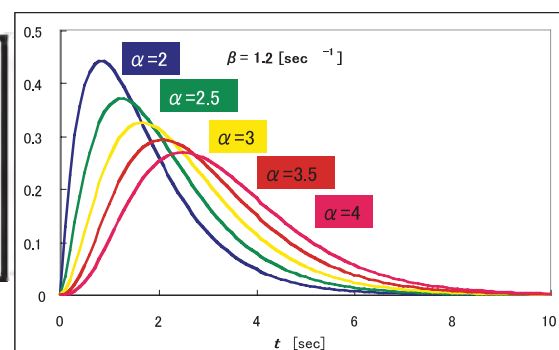
Motion+Depth

Rotating Sphere

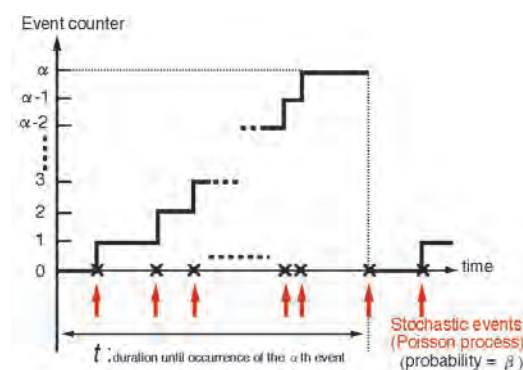
Gamma distribution

$$f_{\alpha\beta}(t) = \frac{\beta^\alpha t^{\alpha-1} e^{-\beta t}}{\Gamma(\alpha)}$$

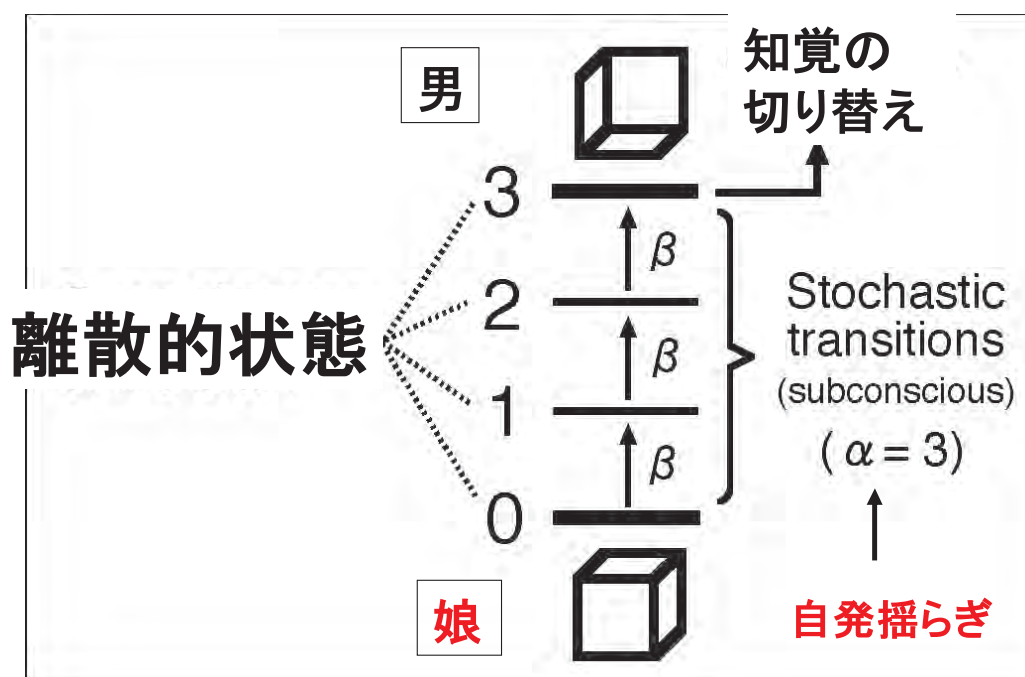
$$\left(\alpha > 0, \beta > 0, \Gamma(\alpha) = \int_0^\infty x^{\alpha-1} e^{-x} dx \right)$$



When α is a natural number, gamma distribution is given by a **discrete-state stochastic process**.



Ambiguous figure perception is driven by spontaneous fluctuations

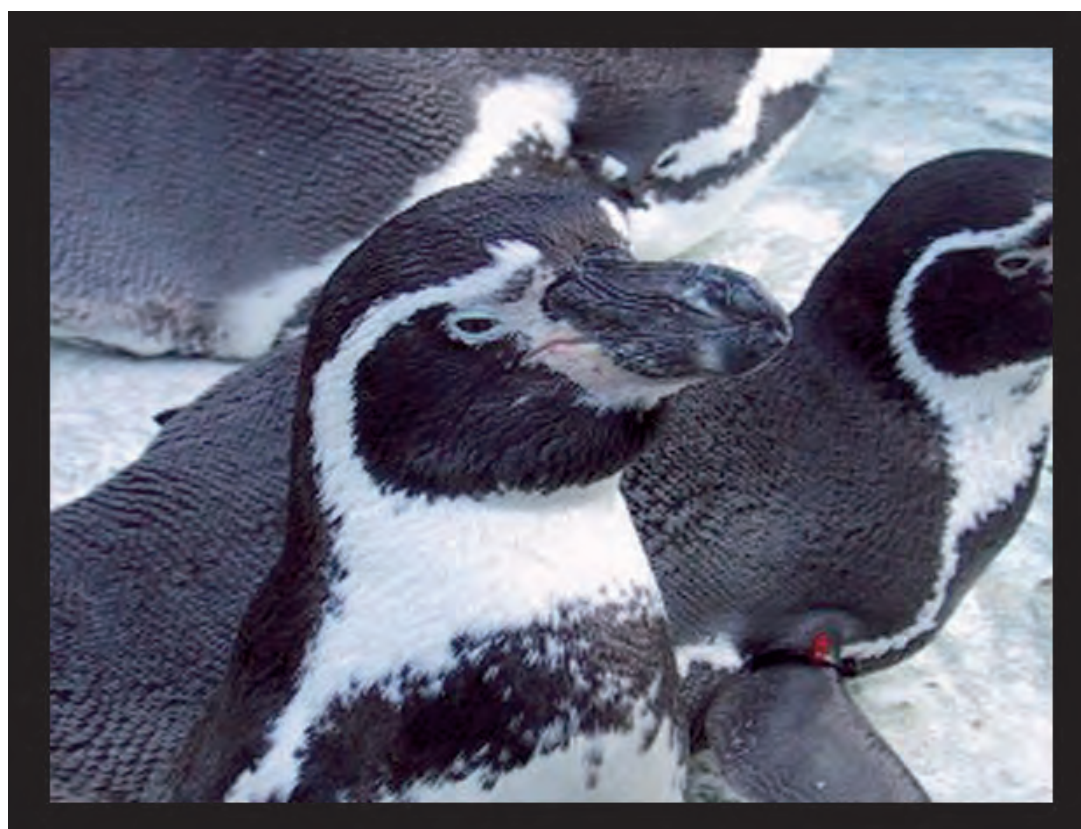


Murata et al., Neuro Report 2004

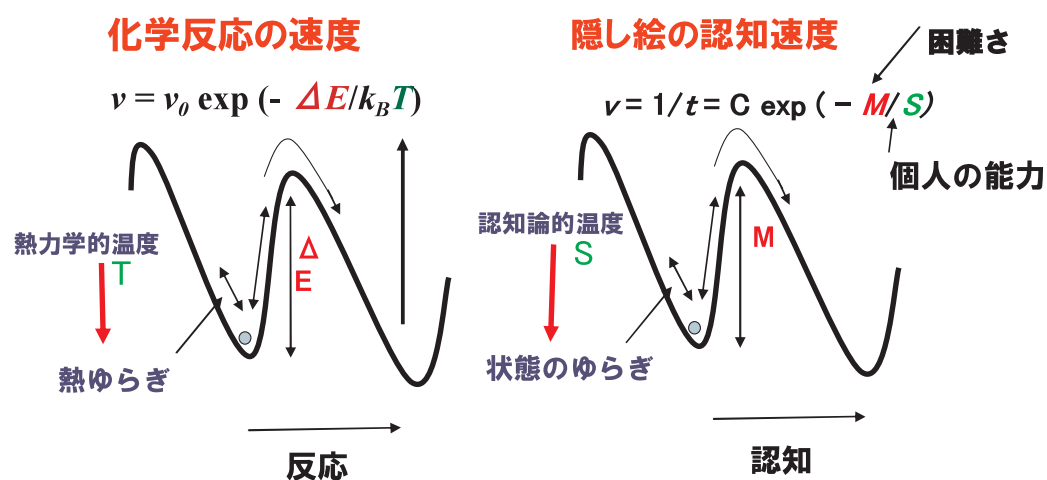
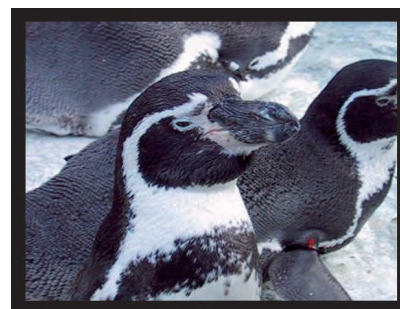
隠し絵の知覚

不完全な情報から推定して結論を得る過程を調べる



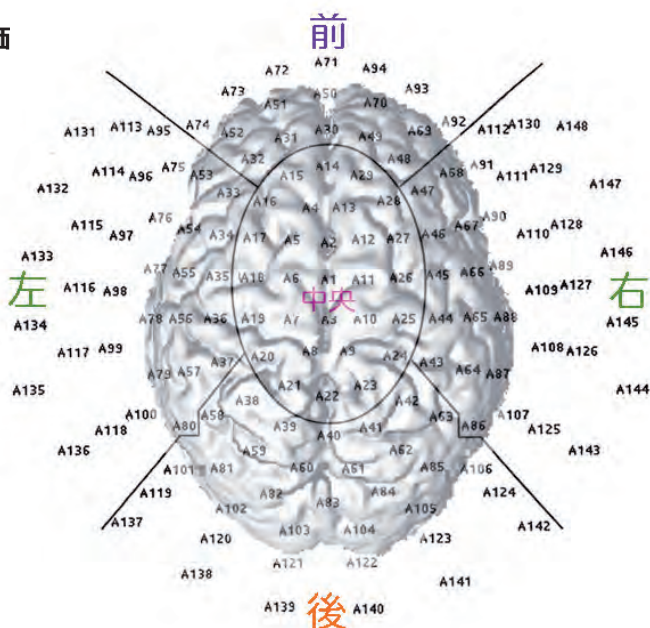
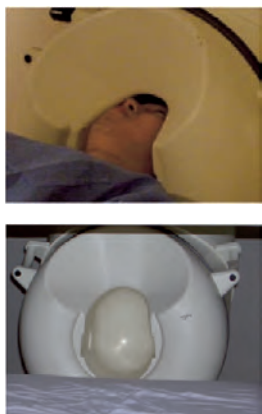


脳もゆらぎを使って柔軟に情報処理を行っている。



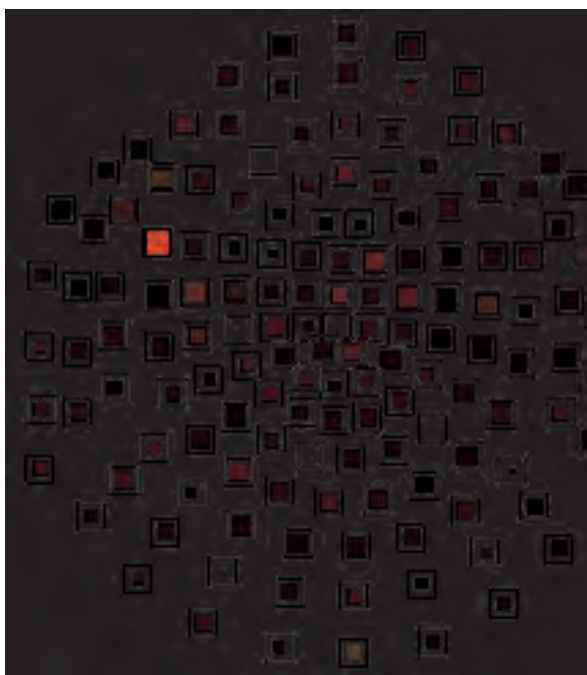
MEG (脳磁界計測法)

- 神経活動によって発生する微小磁界を超高感度磁気センサーで計測
 - ー 脳活動を高い時間分解能で計測可能
- MEG信号の複雑さを相関次元で評価
 - ー 相関次元の時間変化を調べる

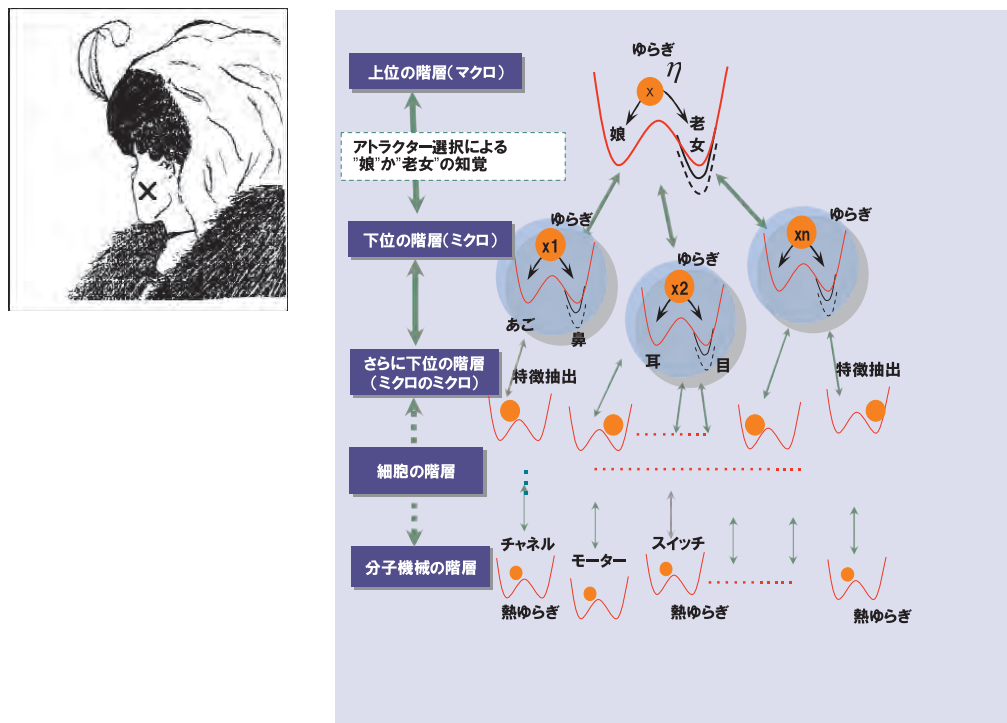


MEG信号の次元解析

- MEG信号の相関次元の時間変化から、秩序(低次元)状態が自発的に発生し、ある時空間パターンで変動する(ゆらぐ)事が観測できた。



柔軟な視覚認知:「ゆらぎ」を利用した「アトラクター選択」



計測法・解析法・モデリング

- 計測技術
 - 分子内
 - 分子レベル: 1分子計測、ナノ計測
 - 細胞レベル: 分子細胞生物学、光計測、ナノ分析
 - 器官レベル(脳): fMRI、MEG、光計測

解析/理論

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

柔らかく大きく揺らぐ蛋白質の統計力学とシミュレーションのための理論的ツール

・ アロステリック転移動力学理論

蛋白質がミリ秒あるいは、それ以上の時間スケールで揺らぐ過程は、局所的なアンフォールディング・フォールディングを伴う過程であると考えられる。このとき、唯一のユニークな構造ではなく、複数のデザインされた構造間を遷移するフォールディング過程を扱う理論は未発達である。統計力学的に基礎づけられた新しいシミュレーション法の確立が望まれる。

・ 1分子過程統計力学

蛋白質の構造変化は非常に大きな自由度を持つ高次元系の変化である。その変化を1次元、あるいは2次元の反応座標に射影した計算は頻繁に行われるが、それでは複数の異なる経路の特徴を取り出したのではなく、その平均を議論しているにすぎない。1分子計測では、蛋白質の取り得る運動のバラエティが直接観測されるが、対応する理論は、経路のバラエティを取り出す理論でなくてはならない。そのためには、高次元系の特徴を抽出する新しい統計力学の発達が望まれる。

・ ナノエネジェティックス/情報論

ナノの世界は慣性が働かないように、エネルギー/情報と取り扱いがマクロな系と異なる(例:ノイズはノイズでない?)

脳・神経 必要とされる技術基盤

1. 生物学的な基盤(1)

最終的な目標はヒトにおける認知的な活動のゆらぎの説明であるが、原理的には分子的な基盤で説明できるという立場に立っている。従って、階層構造を考えに入れるなければならない。目標としているのは、熱ゆらぎから認知レベルの離散的でマクロなゆらぎを生成する階層構造の特殊性を扱っている。そこで、単一細胞生物(ゾウリムシ)、神経系のモデルとしての培養細胞系、比較的少数の細胞によって構成される生物(ショウジョウバエ)、神経回路網のはっきりしている神経組織片(単離網膜切片)、ラット、サル、ヒトなど、階層性の様々なレベルをカバーすることの出来る比較研究が必要である。

2. 生物学的な基盤(2)

マクロで離散的なゆらぎの生成メカニズムの理解のためには、各階層のゆらぎを観測し、そのモデルを作るだけではだめで、モデルから予想される構造の修飾によるゆらぎの変化が観測されることが必要である。そのためには、遺伝子改変技術を使うことの出来る動物種を用いて、構造の修飾が期待されるゆらぎの変化を引き起こすかを明らかにする必要がある。

3. 計測技術基盤

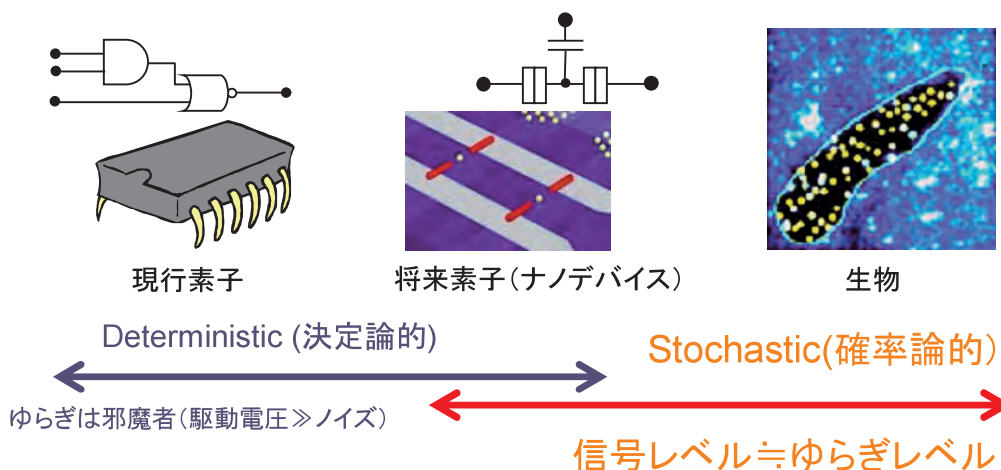
各レベルで自発的な活動を時空間的に計測する技術の開発が必要である。特に、このような技術によって、異なるレベルをつなぐための実験的なデータを集めなければならない。例えば、光学的に計られたマクロな活動のゆらぎと光学的な信号の元となっている個々の神経細胞の活動が同時に計測できると個々の細胞のゆらぎと光で計測されたマクロな細胞集団のゆらぎの関係が分かる。

4. 理論研究

状態変化は相空間の中での挙動として記述することが出来るが、そのためには、理論が必要である。

ものづくりへの展開(1)

<概要> 生体の確率的計算原理・自己組織化能に学び、超低エネルギーで作動するプロセッサの設計と開発を行なう。



- ゆらぎを排除せずに処理する
- ゆらぎレベルで処理して、低エネルギー処理を実現する

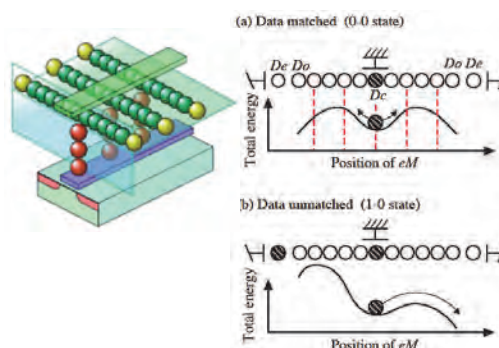
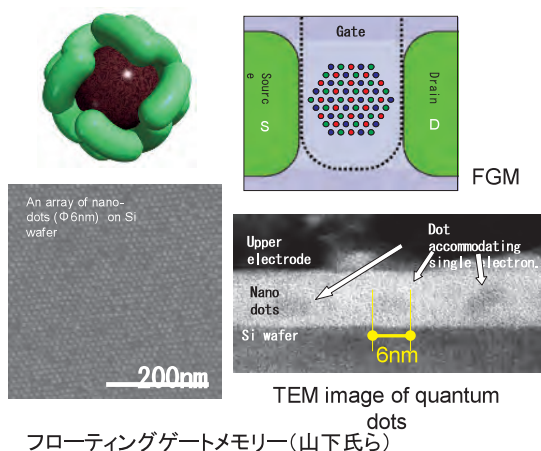
ものづくりへの展開(1)

<概要> 生体の確率的計算原理・自己組織化能に学び、超低エネルギーで作動するプロセッサの設計と開発を行なう。

既存技術: ナノバイオプロセス
生体分子の自己組織化を利用した
ボトムアップ的デバイス構築



確率的作動素子の開発
確率共鳴素子
確率的ベクトルマッチング素子
パーコレーション素子



多重量子ドットパターン比較器(森江氏ら)

開催趣旨

開催概要

討議内容

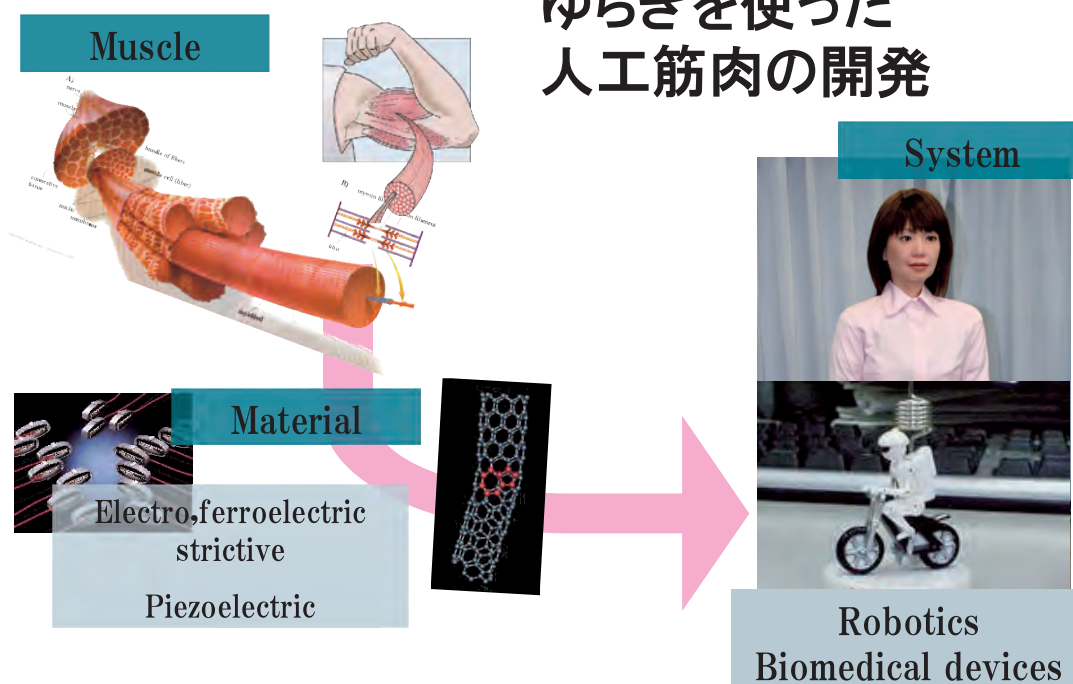
討議結果

まとめ

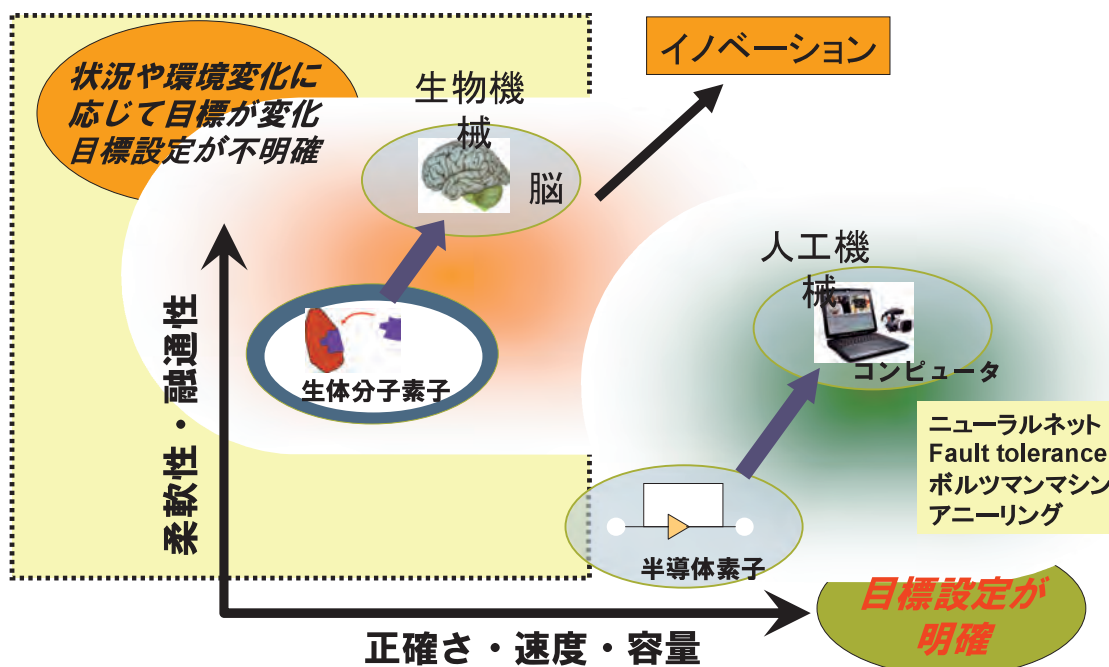
参考資料

ものづくりへの展開(2)

ゆらぎを使った 人工筋肉の開発



ゆらぎを使ってトライアンドエラーでよい状態をサーチ



分野融合フォーラム 上田分科会報告

小林徹也(T.J.Kobayashi)

tetsuya@mail.crmind.net

理研 発生・再生科学総合研究センター
システムイノベーション研究チーム



上田分科会参加者



- 討議者(8名、敬称略)
 - 上田泰己 理研 発生・再生科学総合研究センター
 - 小林妙子 京大ウイルス研究所 増殖制御学研究分野
 - 上村匡 京大大学院 生命科学研究科 多細胞体構築学講座
 - 金子邦彦 東大大学院 総合文化研究科広域科学専攻
 - 四方哲也 阪大大学院 情報科学研究科 共生ネットワークデザイン講座
 - 小林徹也 理研 発生・再生科学総合研究センター
 - 野地博行 阪大 産業科学研究所 高次細胞機能研究分野
 - 徳永万喜洋 遺伝研 生体高分子研究室
- 書記 & 報告取りまとめ援助&協力
 - 二階堂愛 理研 発生・再生科学総合研究センター

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

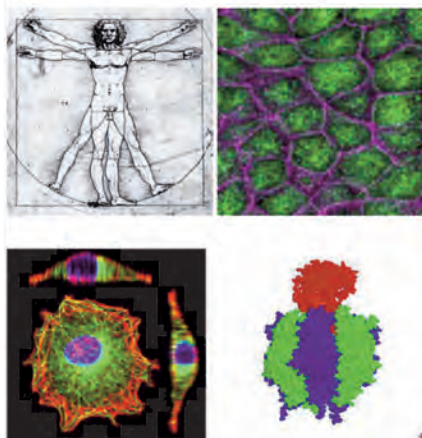
まとめ

参考資料

生命の多階層（マルチスケール）性



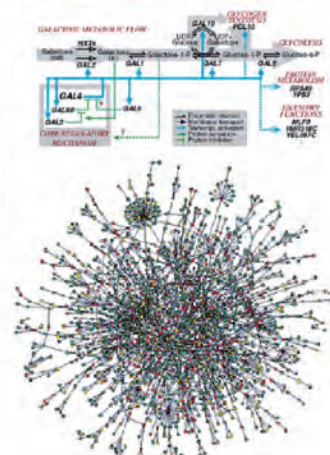
空間の階層性



時間の階層性



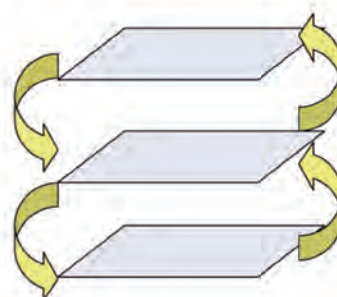
相互作用の階層性



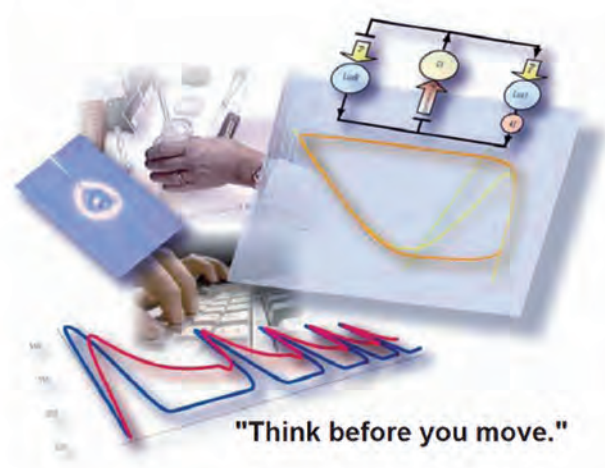
上田分科会の討論概要



- 提起された研究課題
 - 階層（スケール）を横断する生命科学研究
 - 階層横断型生命研究
 - トランススケールバイオロジー
- 研究課題のターゲット
 - 生命における多階層（マルチスケール）性
- 研究課題の目的
 - 階層間の関係性を明らかにする
- 課題解決に必要な研究
 - 階層の定義・特徴化
 - ①時間、②空間、③種類・相互作用
 - 階層間をつなぐルール・論理の解明
 - 階層間の①連結性、②循環性、③整合性
 - 階層の横の関係性の解明
 - 時間・空間・相互作用の階層の間の関連

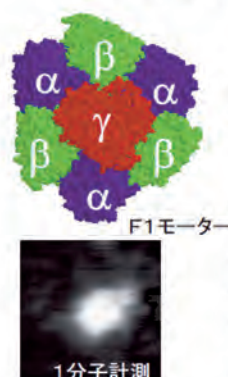


萌芽的階層横断型生命研究 具体例

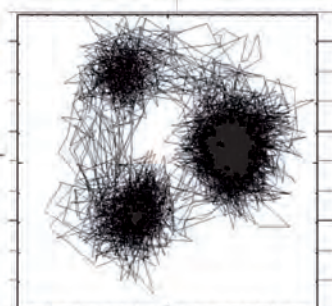


構造と1分子をつなぐ階層横断研究 F1モーターの構造ゆらぎと反応（野地）

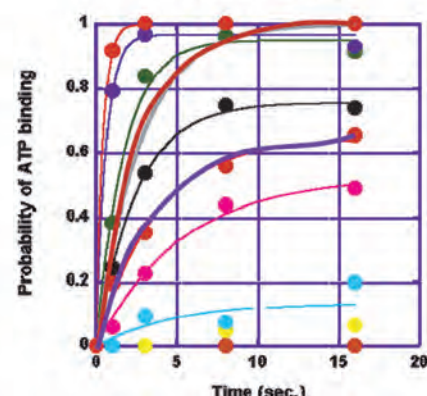
- F1モーターの構造ゆらぎと反応
 - 構造ゆらぎ（ミクロ、時間的に早い変化）を利用して反応速度（マクロ、時間的に遅い変化）を高めている
- 階層（スケール）間をつなぐ要素
 - ゆらぎと反応依存性の非対称性



F1モーターの回転と構造ゆらぎ



構造ゆらぎの
反応速度への影響



開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

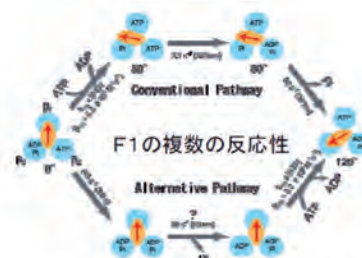
まとめ

参考資料

構造と1分子をつなぐ 階層横断研究におけるチャレンジ



- 階層間理解のためのチャレンジ
 - 複数反応経路のゆらぎと反応効率の関係性
 - より上の階層との関係性へ
 - ATPの状態
 - マクロからミクロへ
 - グローバルな構造ゆらぎとローカルな反応ゆらぎ
- 技術的チャレンジ
 - より時間的・空間的に細かく見る
 - より時間的・空間的にマクロな階層を見る

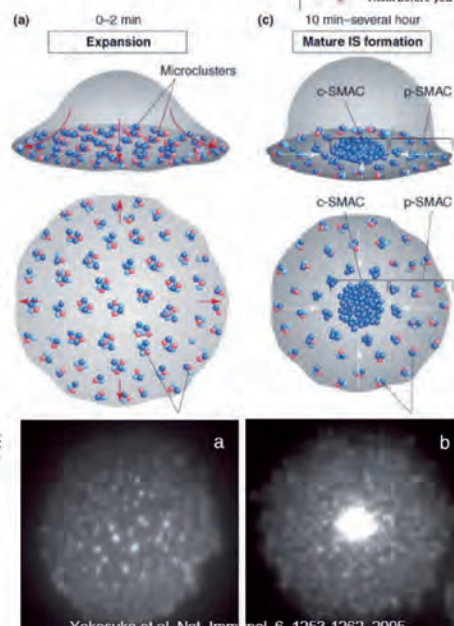


Shimabukuro Biophysical Journal 2005

1分子、分子集団、1細胞間の階層横断研究 免疫シグナル伝達TCRクラスタリング（徳永）



- 免疫シグナル伝達TCRの応答
 - 1分子（空間的ミクロ）のクラスター（空間的マクロ）化により機能の実現
- 階層（スケール）間をつなぐ要素
 - 多種類・多様の分子の弱い相互作用という意味のやわらかさ
- 階層間関係性理解のためのチャレンジ
 - もう一段階層を越えて分子クラスターから細胞機能へ（遅い反応）
- 技術的なチャレンジ
 - 1分子とより下流の遅い反応の同時測定
 - 弱くやわらかい関係性を多分子測定で捕らえる

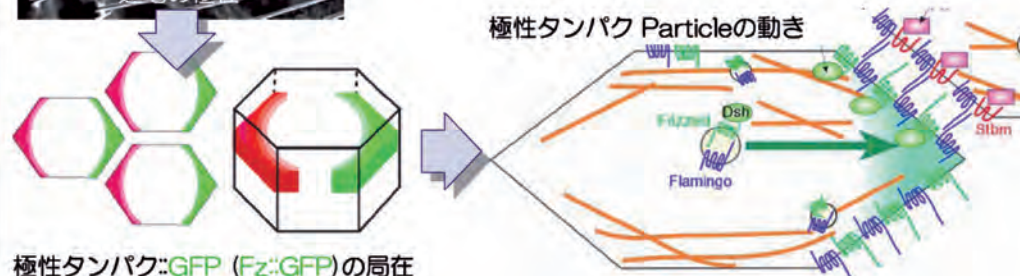


Yokosuka et al. Nat. Immunol. 6, 1253-1262, 2005

分子集団、1細胞、細胞集団の階層横断研究 平面細胞極性形成（上村）

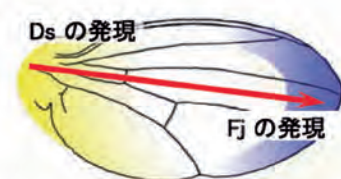


- 多階層にわたる極性形成
 - 羽全体の極性→各細胞の極性
 - 各細胞の極性→細胞内極性タンパク局在
 - 極性タンパク局在→細胞particleの極性
- 階層（スケール）間をつなぐ要素
 - ゆらぎを伴った微小管依存的なparticleの動きによる分子集団から1細胞内極性への情報伝達

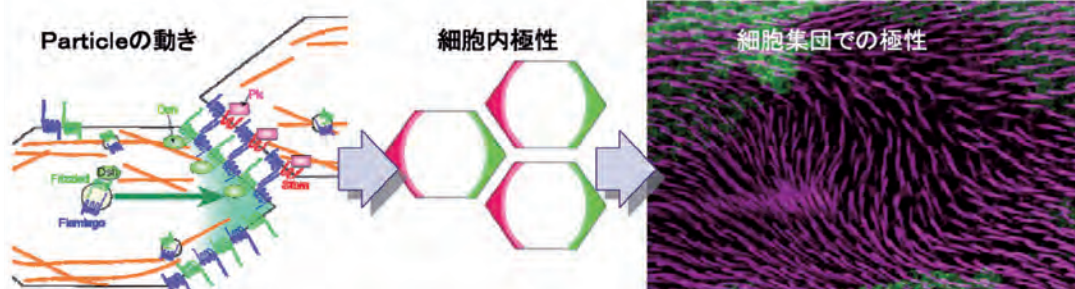


分子集団、1細胞、細胞集団をつなぐ 階層横断研究におけるチャレンジ

- 階層（スケール）間理解のためのチャレンジ
 - 1細胞と細胞集団の間のルールの解明
 - 上位階層から下位階層への情報伝達
 - 階層間の整合性の関係の解明
- 技術的なチャレンジ
 - 広い空間を捉えながら空間的に細かい変化を追う
 - 発生していくin vivoでの長期測定



マクロなシグナル → Global cue



開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

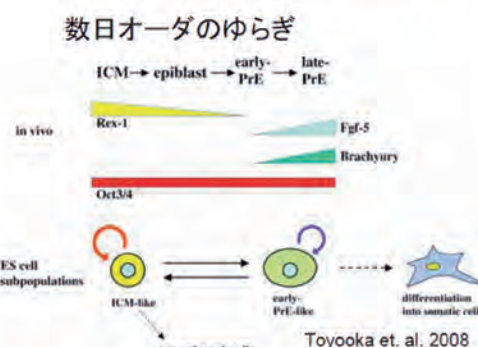
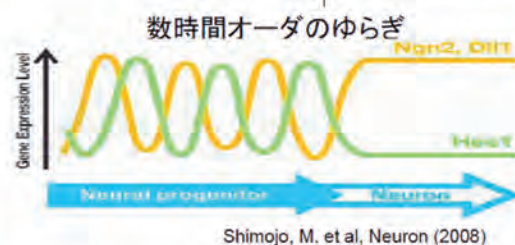
まとめ

参考資料

時間スケールの階層横断研究 未分化維持と分化制御（小林(妙)&二階堂）



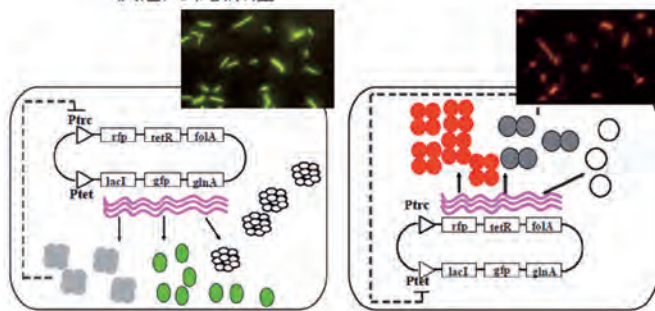
- ES細胞分化制御
 - 1細胞内の遺伝子発現ゆらぎと細胞分化(細胞のグローバルな状態)の2階層の関係性
- 階層をつなぐ要素
 - 速い遺伝子発現ゆらぎ(Hes1)と遅い遺伝子発現ゆらぎ(Nanog, Rex1)
- 階層間理解のためのチャレンジ
 - 時間的階層間の整合性をいかにして実現するか
- 技術的なチャレンジ
 - 増え続ける細胞で複数の遺伝子発現を長期間モニターする



相互作用の階層性の階層横断型研究 人工遺伝子スイッチの適応応答（四方）

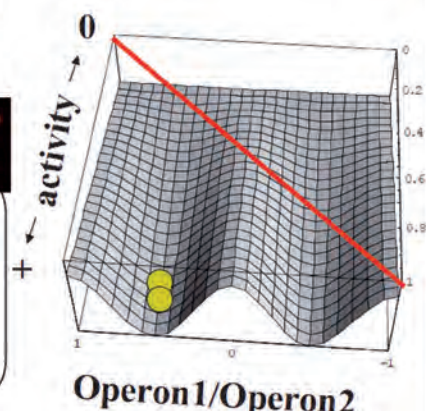


- ネットワークの環境適応
 - 環境を感じるセンサーを持たないネットワークが自発的に環境に適応する
- 階層をつなぐ要素
 - ゆらぎによるやわらかな制御
 - 相互作用がローカルかつ時間的早いネットワークと、時間的に遅くグローバルな細胞状態の関係性



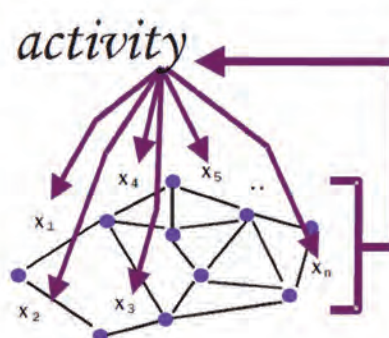
$$\frac{d}{dt} m1 = \frac{S(act)}{1+m2^2} - D(act) \times m1 + \eta_1$$

$$\frac{d}{dt} m2 = \frac{S(act)}{1+m1^2} - D(act) \times m2 + \eta_2$$



相互作用の階層性の 階層横断型研究におけるチャレンジ

- 階層（スケール）間理解のためのチャレンジ
 - Activityの実体は何か？
 - ローカルとグローバルが整合するルールとは？
- 技術的チャレンジ
 - Activityの測定
 - 複数のローカル情報のグローバルでの統合様式



階層横断型研究の多様性

- 個体間相互作用：空間的・時間的上部階層
 - ハチ，個体の大きさを変えて女王バチのふり
 - エコシステムと分子・細胞間の循環。
- エコシステム：空間的・時間的上部階層
 - microbiologyならできるかもしれない
- 進化：時間的上部階層
 - 中立な遺伝子の変異



開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

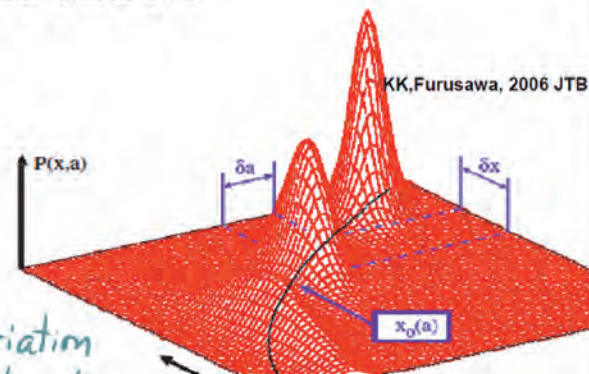
階層横断型研究についての 理論からの問題提起（金子）



- 進化の問題 に関する理論的問題提起
 - 遺伝型・表現型の進化の問題
- 階層（スケール）間をつなぐルールの問題
 - 階層（スケール）間の整合性とその安定性
 - やわらかさ、ゆらぎの役割

$V_{ip} : (\delta x)^2$ of isogenic individuals

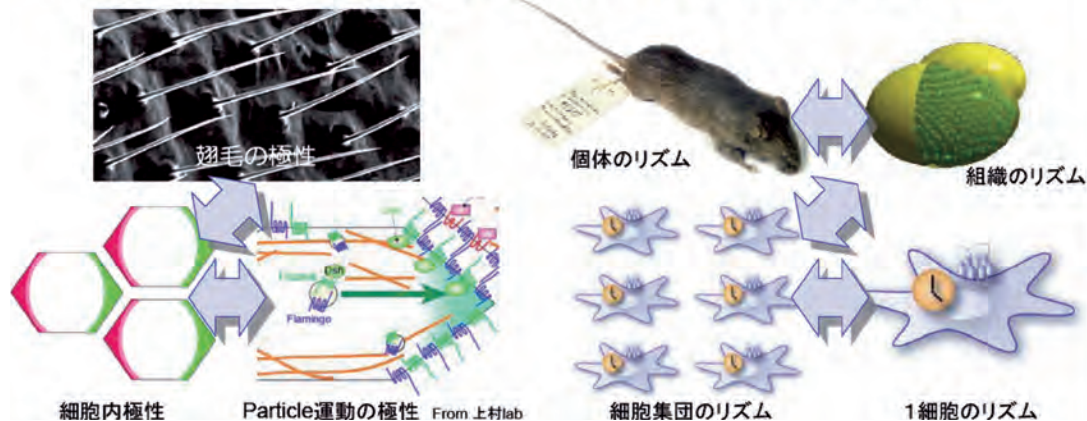
$V_{ig} : \text{variance of } x \text{ due to genetic variation}$



生命の持つ階層性の役割 階層を越えて同じ機能を持つ意味は何か？



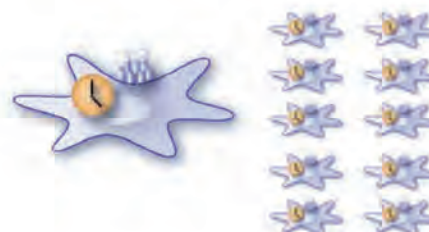
- 生命は異なる階層（スケール）に渡って同じ特性を反復している
 - 細胞内極性：Particleの動き、1細胞の極性、組織の極性
 - 概日リズム：1分子、1細胞、組織、個体の各レベルでの概日リズム
- 異なる階層（スケール）に渡って同じ機能を反復する意味は何か？



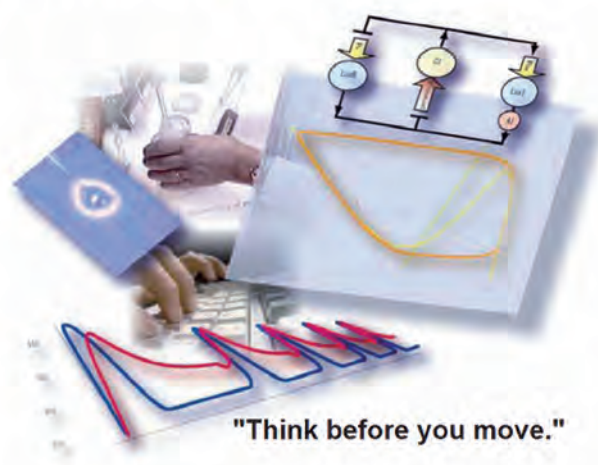
時計細胞の集団化による環境への ロバスト性と素早い時刻調節の両立（小林）



- 時計細胞集団化の意味
 - 体内時計は2つの機能が必要
 - すばやい時刻あわせ
 - 環境ノイズへのロバスト性
 - ゆらぐ1細胞時計の集団化で2つの両立が可能になる
- 階層間をつなぐ要素
 - 1細胞のゆらぎ、細胞集団化
- 階層性の意味の理解へのチャレンジ
 - 理論的基盤の一般化・汎用化



階層横断型生命研究において 求められる技術



開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

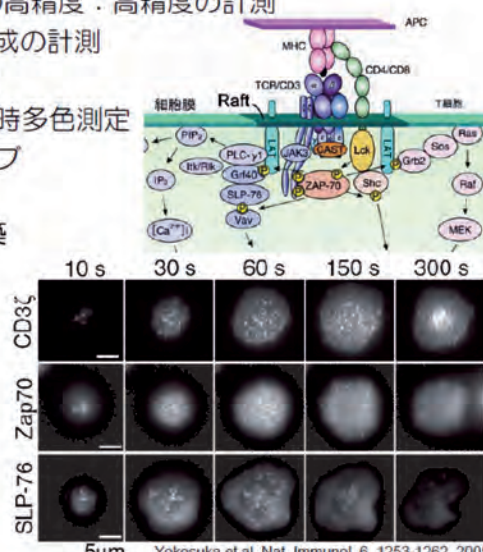
まとめ

参考資料

厳密科学としての 階層横断型研究の技術的なチャレンジ



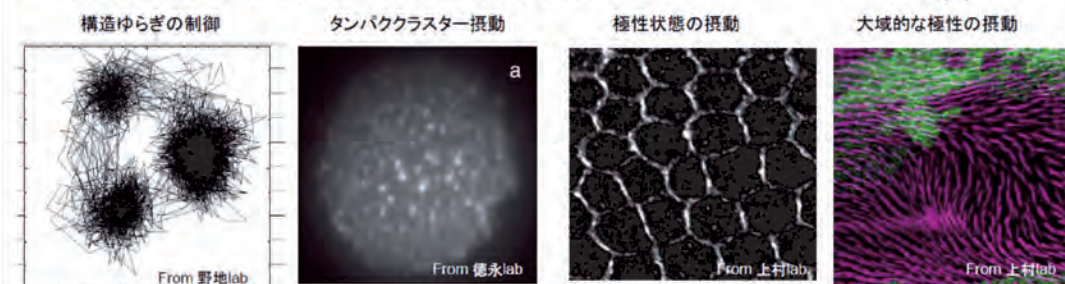
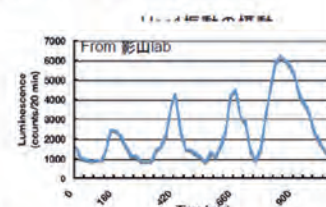
- 各階層を捉える測定技術
 - 長期測定：細胞レベルで長期間見る、増える細胞を追う
 - 短期測定：ゆらぎの実測、構造ゆらぎの高精度：高精度の計測
 - 空間的に広く測定：in vivo での極性形成の計測
 - 空間的に精細に測定：構造ゆらぎの測定
 - 組み合わせ的に多く測定：複数分子の同時多色測定
 - グローバルな状態を捉える測定とプローブ
 - ATPセンサ
- 複数階層間を同時にとらえる測定技術の構築
 - 長時間変化と短時間変化を追いかける
 - 空間的に局所的な変化と大域的な変化を追いかける
 - 相互作用がローカルな状態とグローバルな状態を同時に追いかける



厳密科学としての 階層横断型研究の技術的なチャレンジ



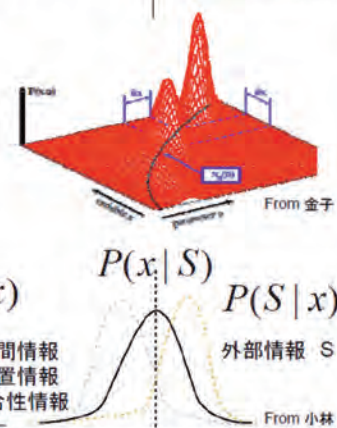
- 階層間のロジックを解き明かす方法論の構築
 - 関係性をあえて壊す・揺り動かす *in vitro*, *vivo* 摂動・操作技術
 - タンパク質のクラスタをはじく
 - 極性を部分的に操作する
 - Hes1の振動をとめたりうごかしてみる
 - 分子数を自由に変更する
- 階層性の問題を構成論的に扱う系の開発



厳密科学としての 階層横断型研究の理論的なチャレンジ



- 階層性の定義
 - 各階層をいかに定義するか？
 - 一度切ってみて、一致するか、つながるか。
- 階層性をつなぐ要素
 - やわらかさとは何か？
 - ゆらぎならばノイズをどう分けるのか？
 - 弱い多種の関係なのか？
- 階層間の関係性を理解するための基盤づくり
 - やわらかさはスケール間に必要なのか？
 - 階層間の情報の循環
 - 階層間（部分と全体）の整合性、安定性とは何
 - 階層の存在の生物学的機能は何か？
 - 別の種類の階層間の関係性は本質的か？
 - 問題を厳密に扱う理論基盤は何か？



厳密科学としての 階層横断型研究の理論的なチャレンジ



- 実験援護に必要な理論
 - 下位時間、空間、種類を制限、単純化する方法論、必要情報を規定するは無いのか？
 - 上位時間、空間、種類を制限、単純化する方法論、必要情報を規定するは無いのか？
 - 上位スケールと下位スケールをにらめる測定スケールを決定する理論
 - 個数 (n) よりも種類 (m) の多い問題を扱う枠組み
 - 上位層を規定する具体的な集団的な変数の定義
 - 測定可能なactivityの定義
 - 不可逆性/安定性を表現する統計量の定義
 - モデルによらない一般的な指標の定義
 - 階層間理解のための道具として使えるシミュレーション
 - 分子シミュレーション

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

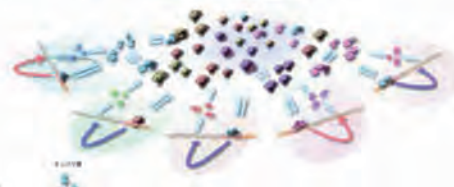
まとめ

参考資料

階層横断型研究から見えてくるもの



- アウトプット
 - 柔軟な応答をするシステムの社会への応用
 - 新しい情報処理理論
- 細胞の多様な気持ちはどこにあるのか？
 - グローバルな状態：ある階層の状態
 - 整合性：階層間の関係性
- 分科会を特徴づけるターム
 - 階層横断型生命科学
 - トランススケールバイオロジー
 - インタースケールバイオロジー



分野融合フォーラム 堀田分科会報告

物理的普遍性：
宇宙のどこでも通用する関係の記述（物理法則）

生物学的保存性：
進化の過程で選り抜かれてきた基本原理、
地球の歴史と生命の進化に依存している。

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

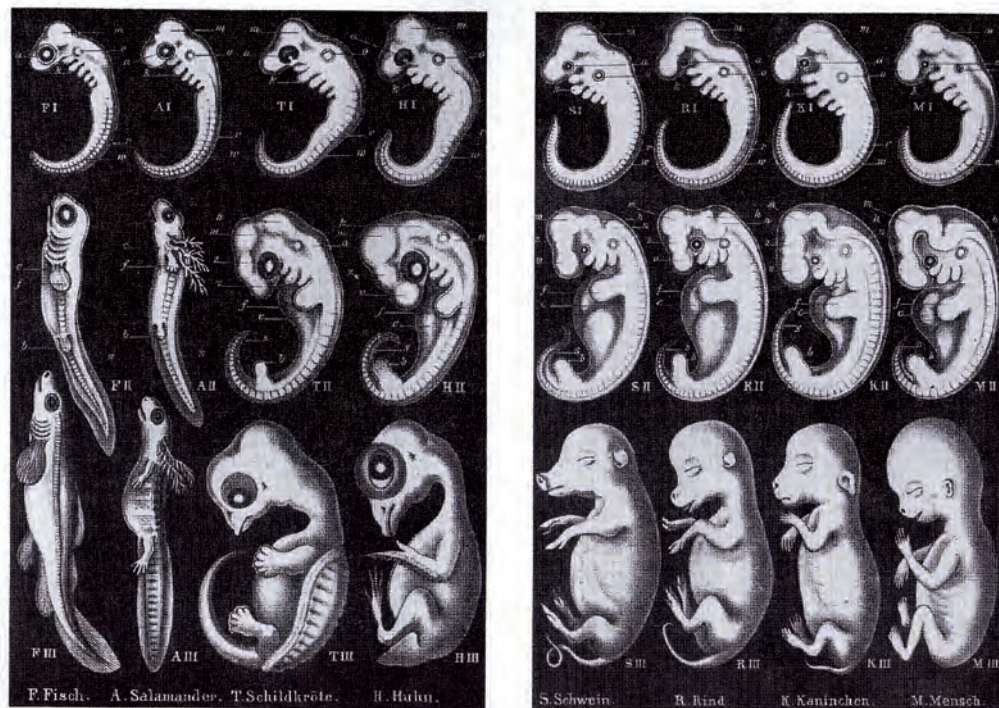
まとめ

参考資料

進化過程で高度に保存されてきた優れたメカニズムに
共通する特性

→根本の仕組みを変えないで、周辺を修正する事によって
高度な多様性を許容する、融通性の高さ

例) DNA, ホメオティック遺伝子群

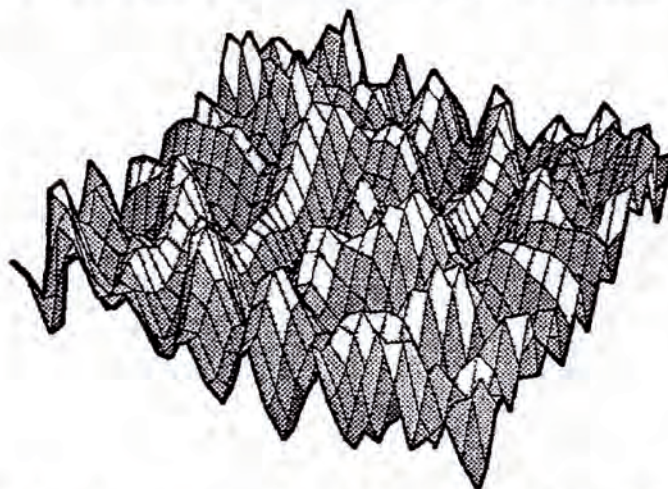


Reproduced from E Haeckel: *Anthropogenie, oder Entwicklungsgeschichte des Menschen*. Leipzig: Engelmann, 1874.



Figure 11-3

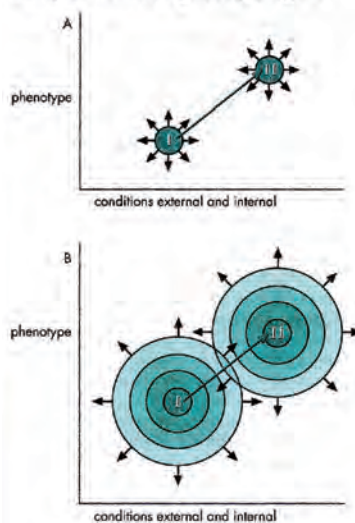
Fitness landscapes. A fitness landscape in three dimensions, where the planar dimensions refer to values for a specific genotype. The height is a measure of fitness. By changing the linkage between the genotypic states, the ruggedness of the landscape changes. As there are more peaks and ridges between two genotypes of high fitness, fewer mutational changes are needed to go from one peak of fitness to another, and hence the system can evolve more easily.



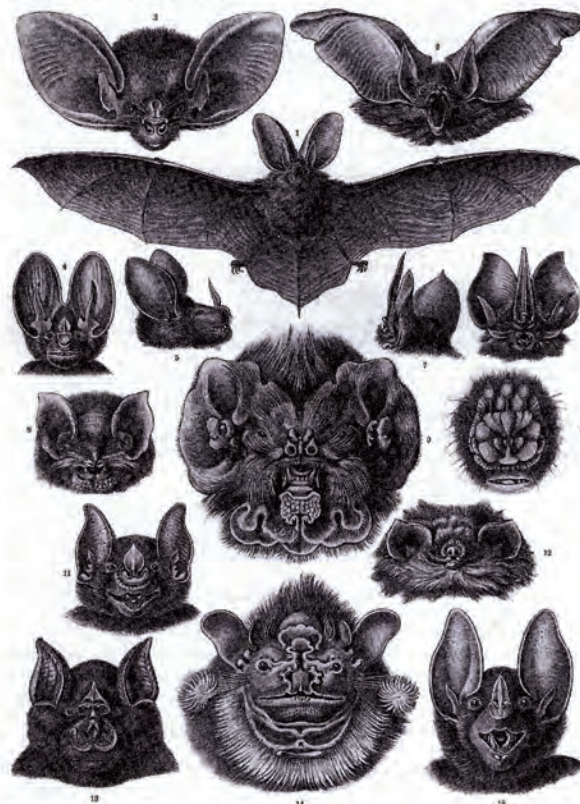
Redrawn with permission from R Palmer: Optimization on rugged landscapes. In AS Perelson, SA Kauffman (Eds): *Molecular Evolution on Rugged Landscapes*. Redwood City, CA: Addison Wesley, 1991: 3-25.

Figure 11-4

The role of physiological and developmental flexibility in evolution. The word "adaptability" is often used for "flexibility". A. Two genotypes with their associated phenotypes, I and II, each with a limited phenotypic range of viable adaptability with regard to a range of external and internal conditions. We can assume that these phenotypes are separated by several genetic steps, so that if the genotype is to move from I to II, all genetic changes must occur together. This is an improbable transition, with likely lethality in between. In a more flexible organism, the phenotypic range in each state is much larger, as shown in B. The concentric circles of decreasing green color indicate that fitness is lower when one moves far from the center but that the organism is still viable. In this case the organism can move to the new state of conditions and exist long enough to acquire one at a time and in various orders the requisite mutations to generate phenotype II.



The varied faces of fifteen species of bats. From what is known about craniofacial development, this variety is probably generated by minor differences in the migration, proliferation, and development of neural crest cells and in epithelio-mesenchymal interactions in each species. The identity of a few of the species: 9 is *Mormops blainvilliae*, 14 is *Centurio flaviventris*, and 15 is *Vampyrus spectrum*.



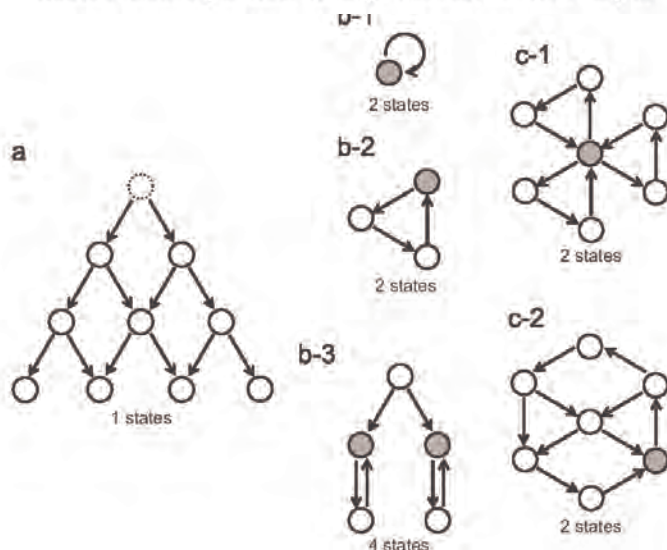
Drawing by Ernst Haeckel, from *Kunstformen der Natur*, Volume II, 1908.

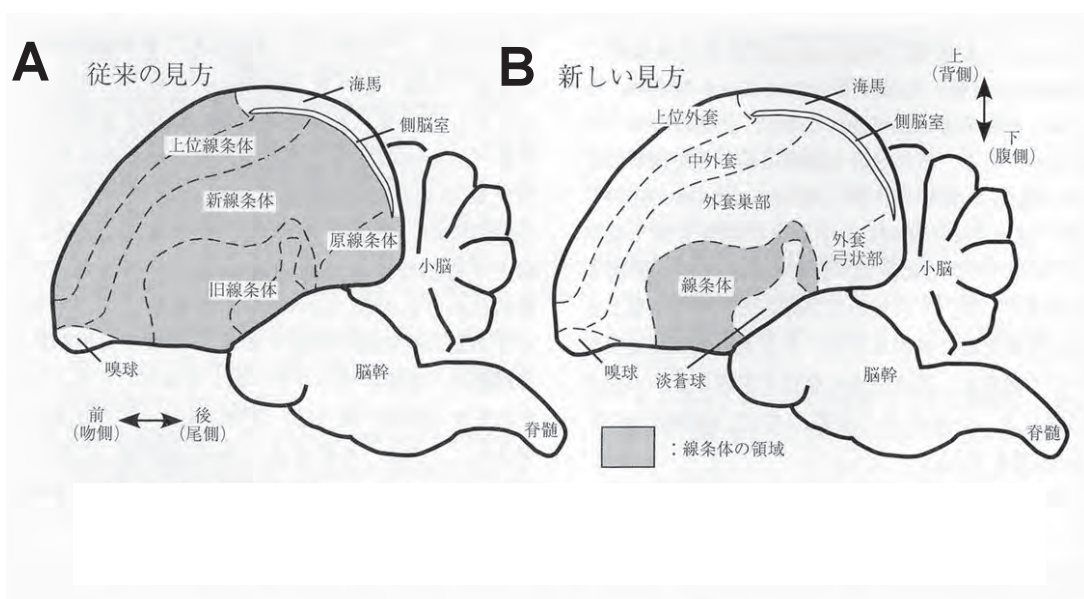
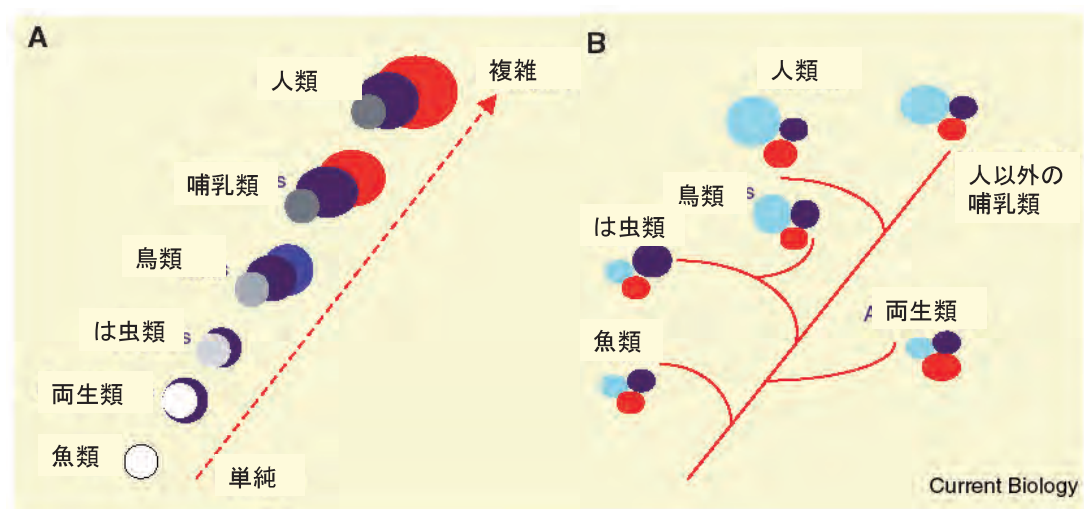
Journal of Theoretical Biology 250 (2008) 307–321

Structure of regulatory networks and diversity of gene expression patterns

Atsushi Mochizuki*

National Institute for Basic Biology, Okazaki 444-8787, Japan





進化過程で高度に保存されてきた優れたメカニズムに共通する特性

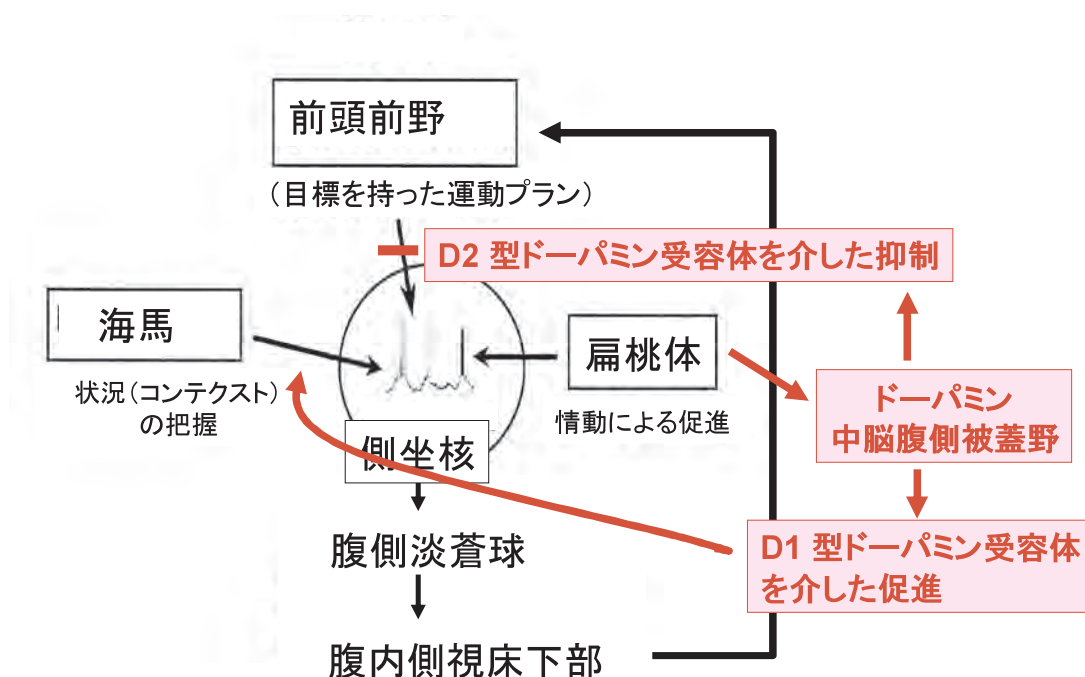
→根本の仕組みを変えないで、周辺を修正する事によって高度な多様性を許容する、融通性の高さ

例) DNA, ホメオティック遺伝子群

情動＝

個体の内部環境が、常に生存により適した状態になるように、行動を制御するために、進化が編み出した脳の仕組み。

脳は、もともと、このために創られた！



開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

図48

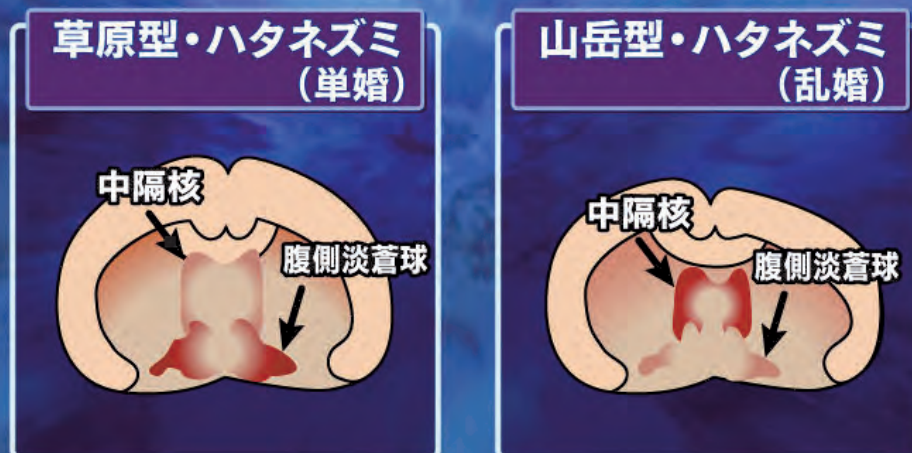


図40



図41

ハタネズミの婚姻習慣とバソプレッシン受容体



Young, Inselら Nature 400; 766-768(1999)

図42

ハタネズミのバソプレッシン受容体遺伝子



開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

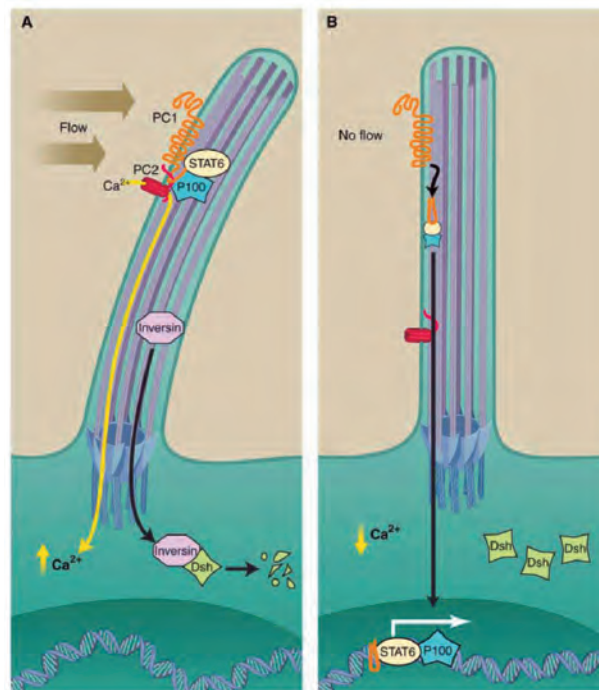
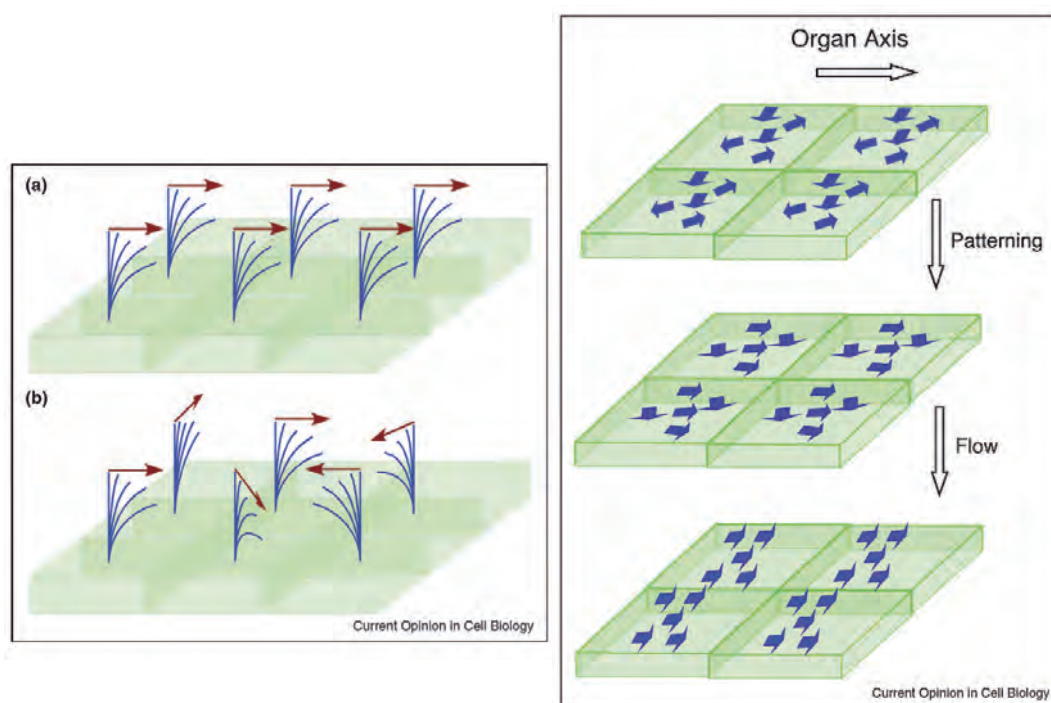


Fig. 2. Primary cilia of kidney epithelial cells sense urine flow and control cell proliferation. **(A)** Deflection of the primary cilium caused by flow within the nephron tubule is detected by PC1 (orange) and PC2 (red), two transmembrane proteins. Flow induces Ca^{2+} influx through PC2 and maintains STAT6 (yellow) and P100 (turquoise) in a complex bound to the tail of PC1. Flow also leads to up-regulation of Inversin (purple), which targets cytoplasmic Dsh (green) for degradation by the proteasome. **(B)** In the absence of flow, Ca^{2+} influx is reduced and the tail of PC1 is cleaved, allowing P100 and STAT6 to translocate to the nucleus and activate transcription. Lack of flow also reduces Inversin levels, stabilizing Dsh levels and permitting β -catenin to initiate transcription of canonical Wnt pathway target genes. The same pathways may be activated in the absence of PC1, PC2, or the cilium itself, leading to unregulated cell proliferation and formation of cysts.



ゴールとはなにか

昆虫によって誘導される植物の構造

アブラムシ、タマバエ、タマバチ、ゾウムシなど
多種多様な昆虫類が形成

ゴールの構造は昆虫種によって高度に特異的かつ再現的

昆虫にとってゴールは良質の食物源であり、
すみかであり、シェルターであり、生存に必須

しかし、ふつうの昆虫の巣とちがって
ゴールは生きた植物体からできている

さらに、ゴールという特異な構造は昆虫なしで
植物体上にあらわれることは決してない



開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

まとめ

参考資料

参考資料 2

平成 19 年度「分野融合フォーラム」の概要

1. 開催概要

開催日時： 平成 19 年 1 月 10 日（水）～11 日（木）
開催場所： かずさアカデミアパーク（千葉県木更津市）

2. 参加者（五十音順、敬称略、所属は開催時点のもの）

【コーディネータ】

大石道夫 かずさ DNA 研究所
古澤 満 第一製薬株式会社
堀田凱樹 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構
柳田敏雄 大阪大学大学院 生命機能研究科

【討議者】

浅原弘嗣 国立成育医療センター研究所 移植・外科研究部
有田正規 東京大学大学院 新領域創成科学研究科
石川文彦 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合センター
上田路人 松下電器産業株式会社 先端技術研究所
内村有邦 大阪大学大学院 生命機能研究科
大武美保子 東京大学 人工物工学研究センター
木賀大介 東京工業大学大学院 総合理工学研究科
木村 暁 国立遺伝学研究所 新分野創造センター
駒井章治 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科
末次志郎 東京大学 分子細胞生物学研究所
出村 拓 理化学研究所 植物科学研究センター
永井健治 北海道大学 電子科学研究所
東島眞一 岡崎統合バイオサイエンスセンター
古屋俊樹 早稲田大学大学院 理工学研究科
細谷俊彦 理化学研究所 脳科学総合研究センター
安田賢二 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所
吉村由美子 名古屋大学 環境医学研究所
四方哲也 大阪大学大学院 情報科学研究科
渡土幸一 京都大学 ウイルス研究所

3. 討議の概要

ライフサイエンス研究の流れは次のように整理された。分子生物学、細胞生物学、構造生物学の発展によって分子の同定、役割、形、データ収集という“もの”の物性の解明が飛躍的に進んできている。今後は、それらが形作るシステムのダイナミクスを見ることが大きな流れであろうということが共通に認識された。複雑でダイナミックな生物のシステムを研究するためには先端計測技術の開発、特にイメージ

開催趣旨

開催概要

討議内容

討議結果

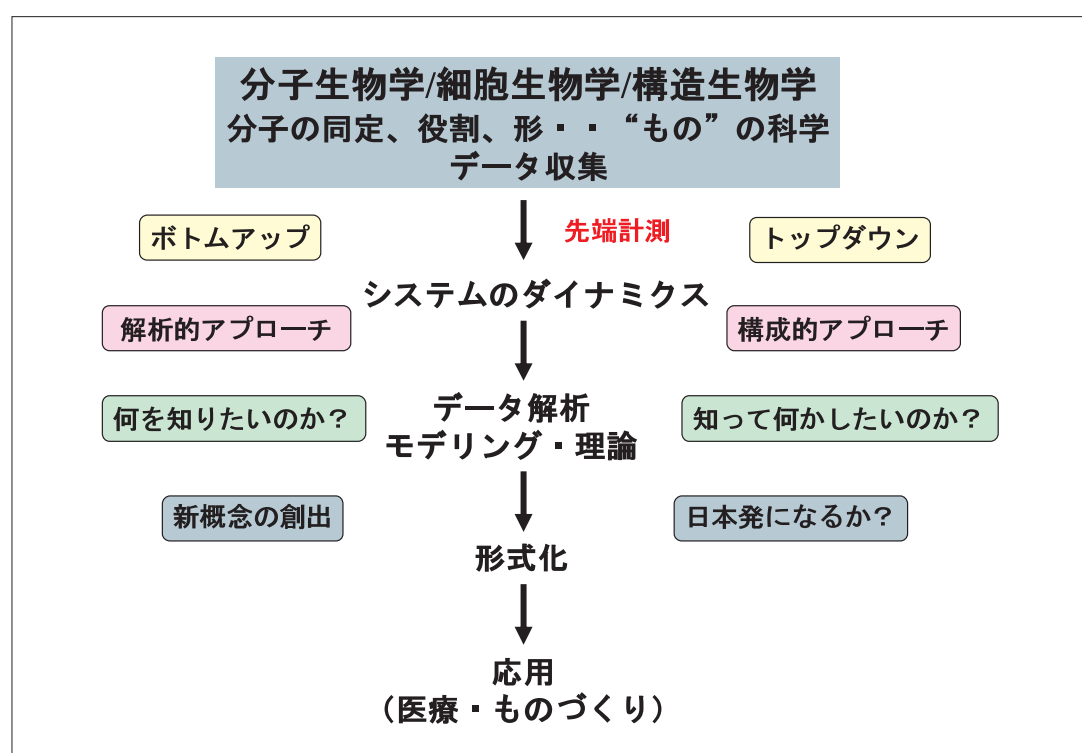
まとめ

参考資料

ング、プローブ開発が非常に重要になろう。また、取得したデータを解析し、それをモデリングして理論を作ることも求められる。さらに、数学を使ってきちっと形式化することによって、医療やモノづくりに役に立つようにする必要があるという議論がなされた。研究手法としては、ボトムアップ的な研究とトップダウン的な研究、解析的アプローチと構成的アプローチの双方から取り組むことが重要だという議論があった。計測した結果を理解するために、理論を作る人、モデルを作る人も加わって統合的にダイナミックなシステムを解析することが重要であり、それを組織的に集中的に行う必要性が多くの人から指摘された。

分野融合という観点では、ライフサイエンスを中心にして、数学、計算機科学、物理学、化学、工学など多くの分野の研究が集結することにより、サイエンスが大きく飛躍する可能性が指摘され、ライフサイエンスを核にして分野融合が進むであろうということが強く示唆された。

異なる分野が融合する場合には、革新的な技術・ツールの果たす役割が非常に重要であることを参加した研究者が共通に認識していた。特に、複雑な生体システムのダイナミクスを見るためのイメージング技術は国を挙げて取り組むべきものの一つであるという意見が多かった。



(柳田先生の発表資料より一部改変)

分野融合フォーラム

—生命システムの大局的な状態を測り、解析し、
操ることにチャレンジする—
報告書

CRDS-FY2007-WR-20

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

平成20年3月

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03 (5214) 7481

ファクス 03 (5214) 7385

<http://crds.jst.go.jp/>

平成20年3月

©2008 JST/CRDS

許可なく複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。