

## Executive Summary

ゲノムプロジェクトをきっかけに、生命を遺伝子やタンパク質などの要素に分解して理解しようとする要素還元的な研究が加速し、ゲノム配列やタンパク質構造などの要素的情報の蓄積が飛躍的に進んでいる。ゲノム・機能分子分野では、このような蓄積を踏まえ、逆方向の研究の発想が生まれ、新たな展開・発展期を迎えようとしている。すなわち、遺伝子やタンパク質などの要素から生命システムを具体的に再構成することにより、生命の構成論理や機能原理を理解し、生命の持つ高次な機能を実現して、イノベーションの源泉となる技術シーズを生み出そうとする研究領域である。

研究開発戦略センターでは、このような、生命システムを再構成することにより生命の理解とイノベーションの基盤を生み出そうとする研究領域を「バイオフィラスコ」と名付け、その領域について、国として研究開発を行う必要性とその理由、具体的な研究開発課題とその理由、研究推進方法を明らかにするために、当該研究領域の研究者の参画を得て戦略ワークショップを開催した。

戦略ワークショップでの検討の結果、「バイオフィラスコ」研究を推進することにより、高次の生命機能を遺伝子やタンパク質などの要素から構成するための必要十分条件が明らかになり、生命システムを合成するという学問的ブレークスルーが実現できる。また、再構成の過程で得られるシンプルな人工生命システムは、あたかも自動車や航空機開発における風洞装置の様な定量性の高い研究ツールとなり、あるいは、生体と人工物からなる人工細胞などのハイブリッドシステムは生体と人工物質（デバイス）をつなぐインターフェイス材料や医療に応用され、科学技術イノベーションのシーズをとなりうる、などが確認された。さらに、戦略ワークショップでは、「研究領域の定義」、「研究に投資する意義とその理由」、「具体的な研究課題とその理由」、「研究推進方法」、「研究領域の5年ごとの発展の方向性」、「その他、関連事項」、「個別研究課題」などについて、詳細な検討が行われた。

これらの戦略ワークショップの結果から、生命システムを再構成する研究「バイオフィラスコ」は科学技術の基盤の拡大と科学技術イノベーションのシーズを提供するという社会ビジョン、社会ニーズの充足の観点から投資する意義の高い研究領域であることが示された。

本報告書は戦略ワークショップの検討の成果を取りまとめたものである。研究開発戦略センターでは、戦略ワークショップの成果をもとに生命システムを再構成する研究「バイオフィラスコ」について、海外の研究開発状況との比較など詳細な検討を加え、推進すべき研究領域として戦略プロポーザルを取りまとめる予定である。

# 目 次

1. はじめに	1
2. 戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の概要	3
3. 戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の結果	7
4. 戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」分科会のまとめ	11
4-1 生体分子の合成 分科会	11
4-2 人工遺伝子ネットワーク、人工細胞 分科会	18
4-3 ナノバイオ分科会	20
4-4 Cyborg分科会	27
5. 検討の経緯	31
5-1 俯瞰からの重要研究分野の切り出し	31
5-2 研究開発戦略センターでの検討	31
付属資料：バイオフィラスコに関連する研究者、研究プロジェクト情報	35

# 1. はじめに

(独) 科学技術振興機構研究開発戦略センターは、科学技術政策立案者と研究者とのコミュニティを形成し、我が国が重点的に推進すべき研究開発領域・課題を戦略プロポーザルとして提案することをミッションとしている。

見解を創造する場であり、以下の目的を持っている。

- ・ 検討の対象となる重要研究領域は国として研究開発を行う必要があるか。また、それはなぜか。
- ・ 具体的な研究開発課題（解決方法ではない）は何か。また、それはなぜか。
- ・ どのような研究推進方法をとるべきか。

研究開発戦略センター Center for Research and Development Strategy (CRDS)

## ビジョン・ミッション

### ビジョン

社会ニーズを充足し社会ビジョンを実現する科学技術の有効な発展に貢献する

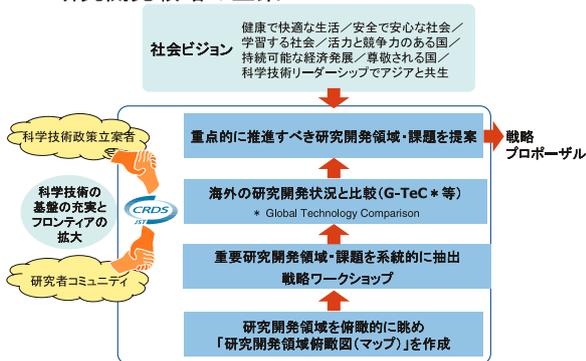
### ミッション

科学技術振興機構の研究開発戦略を立案するとともに、我が国の研究開発を推進する

- 科学技術政策立案者と研究者とのコミュニティを形成する
- 科学技術の研究開発分野を俯瞰的に展望する
- 今後重要となる研究開発分野、領域、課題およびその推進方法等を系統的に抽出する
- 海外の研究開発の状況と比較する
- 重点的に推進すべき研究開発領域・課題を戦略プロポーザルとして提案する

研究開発戦略センター Center for Research and Development Strategy (CRDS)

## 研究開発戦略の立案



この様なミッションを達成するために、戦略ワークショップを随時開催し、研究者や行政機関の担当者の方々とともに、将来に向けた日本の研究開発の方向について検討している。

戦略ワークショップは、幅広い見識を持った方々の相互作用によって新たな

研究開発戦略センター・ライフサイエンスユニットでは、重要研究領域の一つとして、生命システムを要素から再構成することにより、生体分子が自己組織的に機能発現する原理を解明し、その原理をもとに物質生産、医療等に応用する技術基盤を構築する研究領域の戦略立案に着手することとした。

本研究領域はライフサイエンスを俯瞰した結果、ゲノム・機能分子分野における重要研究領域として抽出されたものである。この研究領域はライフサイエンス以外の分野から技術・ツール、知識などを取り入れ分野融合が進むインターフェイスとしても重要である。

本報告書は、本研究領域に公的資金を投入する意義を明らかにし、具体的な研究開発課題とその研究推進方策を検討することを目的に開催した戦略ワークショップの結果を取りまとめたものである。

ライフサイエンスユニットでは、戦略ワークショップの内容をもとに、海外の研究開発状況との比較を行って、重点的

はじめに

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の概要

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の結果

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」分科会のまとめ

検討の経緯

付属資料

に推進すべき研究開発領域・課題を明確にし、戦略プロポーザルにまとめる予定である。

#### 戦略プロポーザル(定義)

- ◆ **戦略イニシアティブ**
  - 国として大々的に推進すべき研究で、社会ビジョンの実現に貢献し、科学技術の促進に寄与する
- ◆ **戦略プログラム**
  - 研究分野を設定し、各チームが協調、競争的に研究することによって、その分野を発展させる
- ◆ **戦略プロジェクト**
  - 共通目的を設定し、各チームがこれに向かって研究することによって、その分野を発展させると同時に共通の目的を達成する

(H17年2月末現在)

- 1) CRDS-FY2006-WR-17 俯瞰ワークショップ「ライフサイエンス分野の俯瞰と重要研究領域」報告書 平成19年3月 研究開発戦略センター

## 2. 戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の概要

生命システムを再構成することにより、生体分子が自己組織的に機能発現する原理を解明し、その原理をもとに物質生産、医療等に応用する技術基盤を構築するインターフェイス領域「バイオフィラスコ」について、国として研究開発を行う必要性とその理由、具体的な研究開発課題とその理由、研究推進方法を明らかにするために、当該研究領域の研究者の参画を得て戦略ワークショップを開催

した。なお、戦略ワークショップの開催に先立ち、本研究領域を「生体分子の合成」、「人工遺伝子ネットワーク、人工細胞」、「ナノバイオ」、「Cyborg」の観点から4区分し、それぞれ国として研究開発を行う必要性とその理由などを詳細に検討する分科会を開催した。戦略ワークショップには各分科会に参加した研究者のうち4～5名が参加し、分科会での検討結果を持ち寄って、全体討議を行った。

### 2-1 戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」

日時：2008年3月14日

場所：研究開発戦略センター

#### スケジュール

- 10:00 開会挨拶（菅野純夫特任フェロー）
- 10:05～10:15 趣旨説明（野田正彦）
- 10:15～11:15 セッション1 Cyborg領域（発表者 近藤 滋）
- 11:15～12:15 セッション2 生体分子の合成領域（発表者 平尾一郎）
- 12:15～13:30 昼食
- 13:30～14:30 セッション3 人工遺伝子ネットワーク、人工細胞領域（発表者 四方哲也）
- 14:30～15:30 セッション4 ナノバイオ領域（発表者 難波啓一）
- 15:30～16:00 休憩
- 16:00～17:30 全体討論
- 17:30～18:00 まとめ
- 18:00～19:30 懇親会

（敬称略）

## 討議参加者（18名）

菅野純夫*	東京大学大学院	新領域創成科学研究科	研究開発戦略センター 特任フェロー
難波啓一*	大阪大学大学院	生命機能研究科	
黒田真也*	東京大学大学院	理学系研究科	生物化学専攻
平尾一郎	理化学研究所	横浜研究所	
藤井輝夫	東京大学	生産技術研究所	マイクロメカトロニクス 国際研究センター
浜地格	京都大学大学院	工学研究科	合成生物化学専攻
中垣俊之	北海道大学	電子科学研究所	電子機能素子部門
石渡信一	早稲田大学	理工学部	物理学科
野地博行	大阪大学大学院	工学研究科	応用生物工学専攻
石島秋彦	東北大学大学院	生命科学研究科	
芝清隆	(財) 癌研究会	癌研究所	蛋白創製研究部
四方哲也	大阪大学大学院	情報科学研究科	共生ネットワークデザイン講座
上田泰己	理化学研究所	発生・再生科学総合研究センター	システムバイオロジー研究チーム
近藤滋	名古屋大学大学院	理学研究科	生命理学専攻
神崎亮平	東京大学	先端科学技術研究センター	
上田卓也	東京大学大学院	新領域創成科学研究科	メディカルゲノム専攻
手塚健一	岐阜大学大学院	医学系研究科	組織・器官形成分野
浅沼浩之	名古屋大学	物質制御工学専攻	有機材料設計講座

\*コーディネータ

## 2-2 分科会の概要

## 2-2-1 生体分子の合成 分科会

日程：2008年3月5日

場所：研究開発戦略センター

外部討議者（6名）

菅野純夫*	東京大学大学院	新領域創成科学研究科	研究開発戦略センター 特任フェロー
芳坂貴弘	北陸先端科学技術 大学院大学	マテリアルサイエンス研究科	
平尾一郎	理化学研究所	ゲノム科学総合研究センター	タンパク質基盤研究グループ
藤本健造	北陸先端科学技術 大学院大学	マテリアルサイエンス研究科	
浅沼浩之	名古屋大学大学院	工学研究科	物質制御工学専攻
浜地格	京都大学大学院	工学研究科	合成生物化学専攻

\*コーディネータ

## 2-2-2 人工遺伝子ネットワーク、人工細胞 分科会

日程：2008年3月3日

場所：研究開発戦略センター

外部討議者（7名）

黒田真也*	東京大学大学院	理学系研究科	生物化学専攻
岩崎秀雄	早稲田大学	理工学術院	電気・情報生命工学科
芝清隆	(財) 癌研究会	癌研究所	蛋白創製研究部
木賀大介	東京工業大学大学院	総合理工学研究科	
四方哲也	大阪大学大学院	情報科学研究科	共生ネットワークデザイン講座
藤井輝夫	東京大学	生産技術研究所	マイクロメカトロニクス国際研究センター
竹内昌治	東京大学	生産技術研究所	マイクロメカトロニクス国際研究センター

\*コーディネータ

## 2-2-3 ナノバイオ分科会

日程：2008年2月21日

場所：研究開発戦略センター

外部討議者（8名）

難波啓一*	大阪大学大学院	生命機能研究科	
石渡信一	早稲田大学	理工学部	物理学科
野地博行	大阪大学大学院	工学研究科	応用生物工学専攻
伊藤博康	浜松ホトニクス(株)	筑波研究所	
柳田敏雄	大阪大学大学院	生命機能研究科	
吉川信也	兵庫県立大学大学院	生命理学研究科	
石島秋彦	東北大学大学院	生命科学研究科	
上田泰己	理化学研究所	発生・再生化学総合研究センター	システムバイオロジー研究チーム

\*コーディネータ

## 2-2-4 Cyborg分科会

日程：2008年2月20日

場所：研究開発戦略センター

外部討議者（7名）

近藤滋*	名古屋大学大学院	理学研究科	生命理学専攻
神崎亮平	東京大学	先端科学技術研究センター	
小林亮	広島大学大学院	理学研究科	数理分子生命理学専攻
澤井哲	科学技術振興機構	戦略創造研究推進事業(ERATO)	複雑系生命プロジェクト
中垣俊之	北海道大学	電子科学研究所	電子機能素子部門
合原一幸	東京大学	生産技術研究所	
手塚健一	岐阜大学大学院	医学系研究科	組織・器官形成分野

\*コーディネーション



### 3. 戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の結果

「バイオフィラスコ」の研究開発を国として行う必要性とその理由、具体的な研究開発課題とその理由、研究推進方法について議論し、得られた結論から、研究領域の定義、研究に投資する意義、具体的な研究課題を以下の通り整理した。

#### ①「バイオフィラスコ」に関わる研究領域の定義

生命システムを再構成する研究。生命システムを再構成するための理論、設計技術、再構成に必要な材料、ツール・技術、再構成した生命システムの機能、動作の解析、計測技術の研究開発を含む。

図3-1 バイオフィラスコとは（ワークショップの取りまとめ資料より）

#### バイオフィラスコとは

- 生命システムのロジックの抽出
- 機械システムへの転写・翻訳
- バイオマシハイブリッドによる生命の再構成
- 合成生物学的側面からの生命システムの更なる理解と新たなバイオ技術の創出を目指し、人工的に作り出した生体分子や生体システムを用いて、細胞の再構成と新たな機能を有する人工細胞を開発する
- 人工細胞への構成的アプローチ
- 自己増殖可能な生化学反応ネットワークとその反応場の共進化
- 細胞を作るシステムのインテグレーション
- 高次生命機能の包括的な解明をめざした、複雑な生体分子複合体システムの再構成技術基盤
- 再構成した生体分子複合体システムの立体構造を分子・原子レベルで解析し、構成分子の動態をナノスケールで同時計測する技術基盤の開発
- 構造と動態データをもとにシステムの動作を解析することにより、生命機能の制御法を明らかにするための理論基盤の開発

#### ②研究に投資する意義

①で定義される研究領域について分科会、戦略ワークショップを通じて議論した内容を再度検討し、国が研究に投資する意義を以下のとおりに整理した。

• 生命システムを再構成する研究によって、生体分子の必要・十分条件が明らかになり、その成果はライフサイエンス研究に大きなブレークスルーをもたらす。

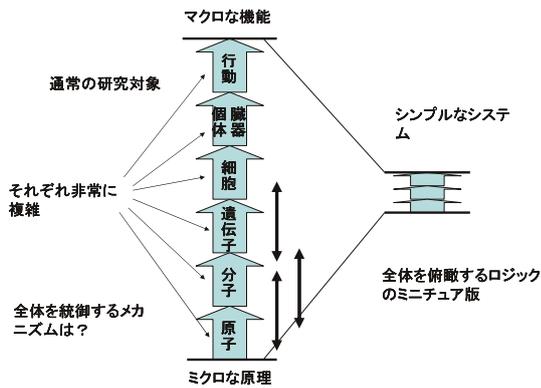
これまでのライフサイエンス研究、特に、分子生物学においては、特定の機能を担う分子の同定と、単離精製した分子の構造・物性・機能解析と、その除去あるいは改変によって生体に起こる結果のみを対象とする研究が主流であった。ゲノム解析の進展によって、多数の遺伝子の情報が明らかとなる一方、1遺伝子1プロセスの仮説が成り立たないことが明らかとなった。従って、これまで解析された分子の情報はいわば必要条件であり、今後は分子の十分条件の解明が重要課題になっている。

生命システムを再構成する研究を推進することにより、必然的に分子の必要・十分条件が明らかになる。分子の必要・十分条件が明らかになればライフサイエンス研究は飛躍的に進歩し、医療、創薬、生物生産など応用研究分野の研究開発でトライ・アンド・エラーを相当に低下させ、研究の効率化を図ることができる。

従って、国はこれまで研究の主流であった分子の必要条件を解析する研究から、生命システムの再構成により分子の十分条件を明らかにする研究に方向付けをすることが必要である。このような基盤的な研究は大学、公的研究機関が主体的に担う性格のものであり、国が本研究

領域に投資する意義は高い。

図3-2 階層性を超えて全体を統御するメカニズムの解明（ワークショッ  
プの取りまとめ資料より）



- 分子から生命システムを再構成する合成型アプローチでは複雑な生命現象を複雑なまま取り扱わず、抽象化したシンプルな人工システム系に再構成することを可能にする。

このような方法論を展開することにより、原子・分子、遺伝子、細胞、組織・器官、個体、行動といった階層性を超えた統御のメカニズムの解明やメカニズムの背景にあるロジックの抽出が可能になる（図3-2）。また、生命の起源や進化といった課題の解明にも、このシンプルな系は重要なアプローチとなる。

さらに、シンプルな人工システム系はライフサイエンス研究において生命システムをシミュレートできる新しい *in vitro* 系に発展しうる。この系は、風洞実験とシミュレーション研究のような定量的に操作しうるモデル実験系となり、定量的なライフサイエンス研究の発展に大きく貢献する。同様に、このよう

な *in vitro* 実験系は遺伝子資源のテストチューブや薬物代謝、毒性評価、物質合成反応プロセスなど産業応用のシーズにも発展しうる。

- 非天然型の生体材料や生体と人工物からなる人工細胞などのハイブリッドシステムは生命の理解を深めるツールとなり、イノベーションにつながる技術シーズとなる。

非天然型の生体材料や生体と人工物からなる人工細胞などのハイブリッドシステムは生命の理解を深めるライフサイエンス研究の有用なツールとなる。①再構成によりつくられる部分の集合情報である要素の統合モデル、と②生命システムに操作可能な人工システムを介在させたハイブリッドシステム、を並行に走らせるアプローチにより部分と全体との関係を探ることが可能になる。

また、ハイブリッドシステムはバイオファブなどの新しい技術分野の材料として使われる可能性があるので、新たな産業技術の創出を促す。例えば、バイオ／人工物質（デバイス）をつなぐインターフェイス材料の開発などで電子材料分野への応用が可能になるなど科学技術イノベーションの技術シーズをとなりうる。

具体的な産業応用としては、低分子物質の増幅・代謝システムや人工生体システムを組み込んだ人工細胞を利用した物質生産システム、医療への応用（診断・治療薬の開発・生産、疾患原因の解明など）、エネルギー変換技術（人工光合成細胞）などがある。また、個々の生体高分子を対象としたこれまでの創薬設計と

は異なる、生体分子複合体システムの動作制御そのものを対象とした新しいカテゴリーの創薬標的や医薬スクリーニングシステムの創出も期待される。さらに、生命のしくみの基盤的原理をナノエンジニアリングやナノテクノロジーに直結させることにより、例えば、生体分子の自己組織化・自己集合能力を活用したボトムアップのナノテクノロジーによるナノデバイス開発や、熱雑音レベルの極めて小さなエネルギーさえ有効に活用できるデバイスシステムの実現も期待できる。

図3-3 バイオマシンハイブリッドの目指すところ（ワークショップの取りまとめ資料より）



産業応用の観点から、人工生体分子や人工生体システムは物質特許などの取得により知財の基盤を押さえることができるという特徴がある。既に本研究領域に関連して、RNA合成技術とRNA医療（日本新薬）、無細胞タンパク質合成系技術（ポストゲノム、セルフリーサイエンス）、4塩基コドンを用いたタンパク質の標識化試薬（オリンパス）、人工塩基対を用いた遺伝情報の拡張技術（タグシクス・バイオ）、遺伝子発現を制御する人工核酸キット（日本テクノサービス）などは、

国内で事業化が進み始めている。

### ③具体的な研究課題

分科会、ワークショップを通じて議論された具体的な研究課題を要約すると以下の通りである。詳細については、分科会の議論の取りまとめを参照されたい。

- ・モジュール化された生命システムのモデル系の開発・生命システムを人工的に構成する理論の構築
- ・生体分子の特異的な相互作用
- ・生命システムの再構成に必要な材料、デバイスの開発
- ・生命システム的设计
- ・生命システムの再構成技術の開発
- ・構成した生命システムの構造と機能の解析、計測技術
- ・構成した生命システムの安全性を確保する設計、隔離、検証技術

図3-4 具体的な研究課題（ワークショップ取りまとめ資料より）

#### 研究課題

- ・ ミクロで比較的単純な関係性から、マクロで動的な機能を持つもの
  - 内部まで理解できるような系を対象とする
    - ・ 膜の膜
    - ・ 自律的形態形成
- ・ 非天然型の構成成分を組み込んだ人工生体分子の創出
  - 化学合成の手法と細胞内の反応（複製・転写・翻訳など）を駆使して、非天然型構成成分を含むDNA/RNA、タンパク質を合成するための基盤技術を確立する
- ・ 機能性の人工生体分子を創出する
- ・ 生体分子の特異的な相互作用（直交性）の理解と増幅する非天然型分子の開発
- ・ 非天然型生体分子を用いた人工生体システムの構築
- ・ 人工生体分子や人工生体システムを細胞に組み込んだ人工細胞の開発
  - 遺伝子ネットワークの進化工学
  - 人工細胞・マシン・インターフェースの開発
  - 機能選択のための高度可視化技術
  - 微小空間での複雑な生命機能の再構成と動的機能解析
  - 再現性を示す多段反応ネットワークの統計力学的理論
- ・ 生物分子複合体システムの再構成技術基盤の開発
- ・ 生体分子複合体システムの構造解析・動態計測の技術基盤の開発
- ・ システムの動作解析とその制御法を解明する理論基盤の開発



## 4. バイオフィラスコ・ワークショップ 分科会のまとめ

戦略ワークショップに先立ち、「生体分子の合成」、「人工遺伝子ネットワーク、人工細胞」、「ナノバイオ」、「Cyborg」の4つの分科会を開催した。分科会では、「研究領域の定義」、「研究に投資する意義とその理由」、「具体的な研究課題とその理由」、「研究推進方法」、「研究領域の5年ごとの発展の方向性」、「その他、関連事項」、「個別研究課題」について、それぞれ検討した。

### 4-1 生体分子の合成 分科会

日時：平成20年3月5日(水)

14:00-17:00

場所：研究開発戦略センター 3階会議室

出席者（敬称略）：

菅野純夫（東大）、芳坂貴弘（北陸先端大）、平尾一郎（理研）、藤本健造（北陸先端大）、浅沼浩之（名古屋大）、浜地格（京大）、小泉聡司、野田正彦（研究開発戦略センター）

検討結果：

#### ① 本分科会で対象とする研究領域の定義

合成生物学的な側面からの生命システムの更なる理解と新たなバイオ技術の創出を目指し、人工的に作り出した生体分子や生体システムを用いて、細胞の再構築と新たな機能を有する人工細胞を開発する。

### 本分科会で対象とする研究領域の定義

合成生物学的な側面からの生命システムの更なる理解と新たなバイオ技術の創出を目指し、人工的に作り出した生体分子や生体システムを用いて、細胞の再構築と新たな機能を有する人工細胞を開発する。

1. 非天然型の構成成分を組み込んだ人工生体分子の創出
2. 生体分子の特異的な相互作用（直交性）の理解と増幅する非天然型分子の開発
3. 非天然型生体分子を用いた人工生体システム（ミニマルセル）の構築
4. 人工生体分子や人工生体システムを細胞に組み込んだ人工細胞（共生システム）の開発

#### 1. 非天然型の構成成分を組み込んだ人工生体分子の創出

－ 核酸やタンパク質などの生体分子を構成する成分（塩基、糖、アミノ酸など）を人工的に作り変え、天然型の生体システムに取り込まれうる人工生体分子の開発と機能性の人工生体分子の創出を目指す。また天然型の生体分子とは全く異なる構造で生体機能を有する分子の開発も行う。またこれらの研究を進めるために天然型の生体分子の高精度・高効率の合成法の開発を進める。これによりバイオフィラスコ作成のための素材を提供する。

#### 2. 生体分子の特異的な相互作用（直交性）の理解と増幅する非天然型分子の開発

－ 多種多様な分子が共存する細胞内では、個々の分子間での特異的な相互作用（直交性、排他的選択性）が生命活動の根本にある。したがって生体分子特有の直交性を理解することは生命システムの理解に不可欠である。そこで人工生体分子を用いた直交性の解析や直交性を持たせた低分子物質の開発から、これまで議論されることの少

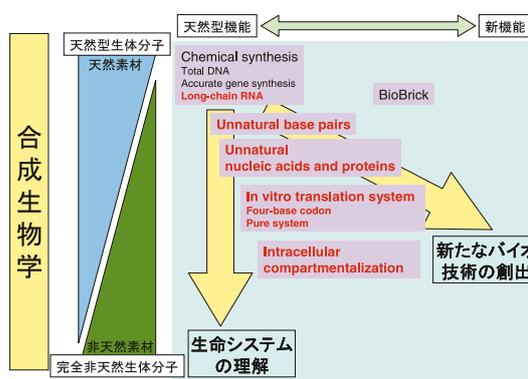
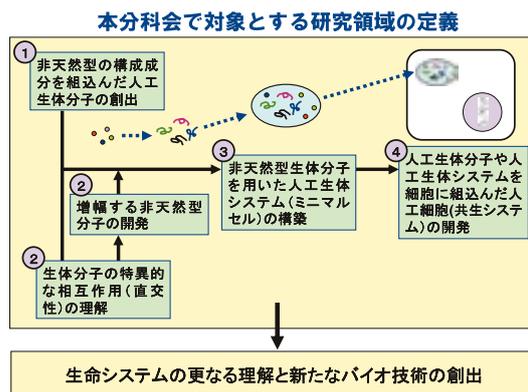
なかった分子間の弱い相互作用についての理解も深め、生命の本質に合成生物学的な面から迫る。この直交性の理解が自己増幅能、あるいは代謝機能を有する新たな人工分子や低分子物質への開発に繋がる。

### 3. 非天然型生体分子を用いた人工生体システム（ミニマルセル）の構築

－ 人工生体分子を用いて、あるいは人工生体分子を生体システムに組み込むことにより、細胞内の情報伝達や代謝の機能を有する人工生体システムを構築し、細胞内の特定の機能を再現する。またこれらの生体システムのコンパートメント化を図り、物質生産やエネルギー生産が可能なミニマルセル（特定機能を有するバイオフィラスコ）を作成する。

### 4. 人工生体分子や人工生体システムを細胞に組み込んだ人工細胞（共生システム）の開発

－ 人工生体分子や人工生体システムを細胞内に導入することや細胞内の生体分子やシステムと置き換えることにより、細胞機能の再構築と新たな機能を組み込んだ機能性人工細胞を作り出す。これは細胞内のプラスミド・ミトコンドリア・葉緑体などの共生システムを人工的に再現する研究でもある。



## ② 研究に投資する意義とその理由

### － 科学技術上の効果

・ 研究用人工生体分子の提供：新たに創出した人工生体分子や人工生体システムを研究者に供給することにより、生体システムを解析するための新たなライフサイエンス研究の基盤となる技術、ツールの提供が可能になる。本研究領域の進展に伴い、特定のRNA断片やタンパク質の標識化、遺伝子発現の人工的な制御、最小構成成分による生体システムの構築などが可能になり、これらの手法は細胞の複雑なシステムの解明に役立つ。また生物の常識に捕らわれることなく、自由な発想で非天然型の生体分子を作り出し、これを用いて生体システムを構築することにより、生物システムの基本概念

の検証や新たな概念を導き出す材料を提供することが出来る。これは、生物個体の細分化による従来の生物学的なトップダウン型の研究とは異なり、非天然型の構成成分から生体分子を作り上げ、これを用いて生物システムを構築してゆく合成生物学的なボトムアップ型のアプローチによるものである。

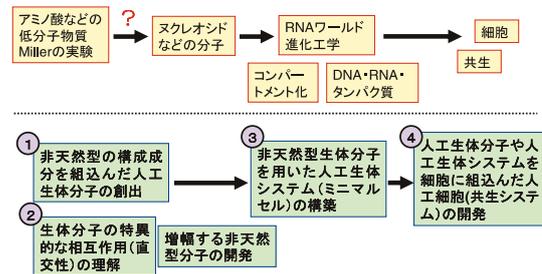
・進化の過程を再現する手法の提供：ボトムアップ型の合成生物学のアプローチは、生命が誕生するまでの進化の過程の再現とも類似しているため、進化の各過程の検証と進化学上のミッシングポイントの解明に役立つ。本研究領域では、バイオフィラスコ内での進化システムの提供が可能になる。また、現在の進化学ではRNAワールド以前の進化の過程がまだ解明されていない。Millerの実験によりアミノ酸のようなタンパク質の構成成分が得られることは再現されたが、RNAを構成するヌクレオチドがどのように作られ、どのように増えたのかは分かっていない。本研究領域の非天然型並びに天然型の低分子物質による増幅や代謝システムの開発は、この進化上のミッシングポイントの解明につながる可能性がある。

・物質の相互作用に基づくライフサイエンス基盤：生体物質の特異的な相互作用（直交性、排他的選択性）の理解は、分子レベルの制御技術や認識技術、ならびに創薬に向けた基盤技術につながる。

## 研究に投資する意義とその理由

科学技術上の効果

### 2. 進化の過程を再現する手法の提供



### － 社会経済上の効果

・非天然材料の創出：新たに創出した人工生体分子や人工生体システムはバイオファブなどの新しい技術分野の材料として使われる可能性があるため、新たな産業技術の創出を促す。例えば、バイオ／人工物質（デバイス）をつなぐインターフェイス材料の開発など電子材料分野への応用が可能になる。

・バイオマス・バイオペラントの創出：低分子物質の増幅・代謝システムや人工生体システムを組み込んだ人工細胞は、有用な物質を生産する細胞システムとして利用できるため、医療（診断・治療薬の開発・生産、疾患原因の解明など）やエネルギー変換技術（人工光合成細胞）への応用が可能である。

・知財の確保：人工生体分子や人工生体システムは物質特許などの取得により知財の基盤を押さえることができる。

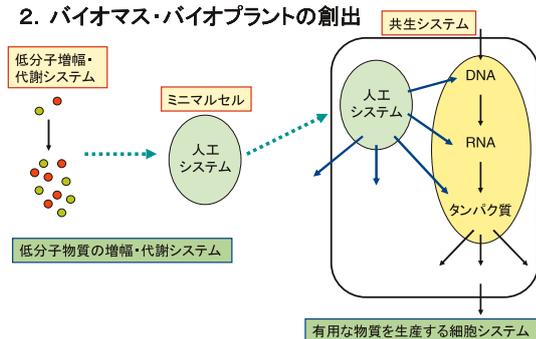
・事業化：本研究領域に関連して、RNA合成技術とRNA医療（日本新薬）、無細胞タンパク質合成系技術（ポストゲノム、セルフリースイセンス）、4塩基コドン

を用いたタンパク質の標識化試薬（オリンパス）、人工塩基対を用いた遺伝情報の拡張技術（タグシクス・バイオ）、遺伝子発現を制御する人工核酸キット（日本テクノサービス）などは国内で事業化が進んでいる。

## 研究に投資する意義とその理由

社会経済上の効果

### 2. バイオマス・バイオプラントの創出



### ③具体的な研究課題とその理由

#### 1. 非天然型の構成成分を組み込んだ人工生体分子の創出

1) 化学合成の手法と細胞内の反応（特に複製・転写・翻訳）を駆使して、非天然型構成成分を含むDNA・RNA・タンパク質を合成するための基盤技術を確認する。化学合成には、非天然型の構成成分の合成と核酸やタンパク質の合成とそれらの化学修飾が含まれる。細胞内の反応では、非天然型構成成分（人工塩基など）を含むDNAの増幅やRNAの転写による調製、また非天然型アミノ酸を含むタンパク質を翻訳により合成する技術からなる。化学合成と細胞内の反応を組み合わせることにより、非天然型の構成成分を含む人工生体分子を簡便に作り出す汎用

性の高い技術を確認する。現状では、RNA化学合成技術、人工塩基対技術、非天然型アミノ酸のタンパク質中への導入技術、無細胞タンパク質合成などに関しては、海外と比較して国内の技術が先行している。

2) 機能性の人工生体分子を創出する。特定部位を修飾（標識化など）した天然型の機能性核酸やタンパク質の開発から天然型の生体分子とは異なる構造（核酸やタンパク質のバックボーンを非天然型に変えたものや、その構造のすべてが異なるものなど）で特定の生体機能を有する分子を作り出す。天然型の生体分子に人工の構成成分を組み込む場合は、生物の基本原則に即して特定の機能を人工生体分子に付与させる。一方で天然型の生体分子とは異なる構造の人工生体分子の開発では、従来の生物学の常識に捕らわれずに自由な発想で開発を進め、その結果から生物の新たな基本概念の創出も目指す。

#### 2. 生体分子の特異的な相互作用（直交性）の理解と増幅する非天然型分子の開発

1) 天然型の核酸やタンパク質の特定部位を非天然型の構成成分と置き換えることにより、核酸-核酸、核酸-タンパク質、タンパク質-タンパク質、核酸やタンパク質-低分子物質などの相互作用の強さと選択性を調べ、生体分子の直交性の理解を深める。

2) 直交性を有する低分子物質を開発し、その物質に複製機能あるいは代謝機能

を持たせることにより、低分子物質の増幅システムを創出する。

### 3. 非天然型生体分子を用いた人工生体システム（ミニマルセル）の構築

1) 非天然型生体分子を含む生体システムを構築し、そのコンパートメント化を図り種々のミニマルセルを作成する。生体システムとしては、複製システム、転写システム、転写-翻訳システム、電子伝達システム、酸化的リン酸化システム、光合成システムなどを構築する。コンパートメント化ではヒドロセルなど新たな技術開発を進める。

2) 複数の人工生体システムが互いに共生するシステムを構築し、人工細胞用の共生システムの検討を行う。

### 4. 人工生体分子や人工生体システムを細胞に組み込んだ人工細胞（共生システム）の開発

1) 上記の人工生体分子や人工生体システムを細胞内に組み込むことにより、有用な物質の大量生産や有害成分の分解に役立つ人工細胞の開発を目指す。

2) 安全な封じ込め技術を開発する。細胞内に組み込む人工生体分子の非天然型構成成分を外部から加えることによって、生き残れる細胞システムを構築する。これにより、外部からの非天然型構成成分の供給が絶たれた場合に、その細胞システムの機能を停止させることが出来、組換え植物や危険な実験用ウィルスなどの封じ込め技術に

応用できる。

### ④研究推進方法

本研究領域に関わる複数の研究グループの研究と技術を組み合わせることにより、個人レベルの研究をチームワーク化して領域研究を進める。また本領域は、他のバイオフィラスコの領域に材料や基盤技術を提供することが可能であり、各領域間のネットワーク形成が重要である。

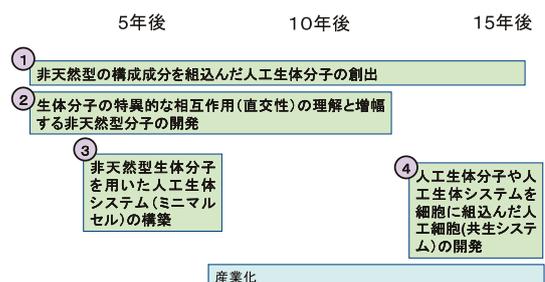
### ⑤研究領域の5年ごとの発展の方向性

5年後：生体システムに適合する非天然分子の開発とミニマルセルの創出。生体分子の直交性の理解。

10年後：非天然分子を組み込んだ細胞を用いた物質生産などの産業応用の取り組みの開始。非天然分子を組み込んだ天然細胞・人工細胞を用いた研究の促進。進化するバイオシステムの創出。

15年度：非天然分子を組み込んだ細胞の産業応用が実現。低分子増幅システムや共生ネットワークの構築。

### 研究領域の5年ごとの発展性の方向性



## ⑥その他、関連事項

バイオフィラスコ内で原始生命が再現できれば、目的とする機能のみに特化した擬似生命システムへの道が開ける。そもそも物質生産におけるバイオテクノロジーの役割は、工学的に自立生命システムを作り上げるのではなく、有用物質の生産など特定の単機能（あるいはそれに付随した機能）を再現することである。現状では大腸菌やマウスなど生命そのものを利用するため、バイオハザードや倫理的問題が不可避免的に付随する。しかしバイオフィラスコ内の擬似生命システム（セル・フリーシステム）は、特定の機能を発現させるために全て人工的に作り上げた分子レベルの“ロボット（サイボーグ？）”であり、安全性・効率・倫理全ての面で従来のバイオテクノロジーを凌駕できる可能性がある。特に非天然分子が組み込まれた擬似生命システムならば、天然生命システムよりも多様性があり、特許取得という観点からも魅力的である。従って「バイオフィラスコ領域」の成功は、従来の有機化学やバイオテクノロジーによる物質生産システムを根本から変革する可能性を秘めている。

## ⑦個別研究課題

### RNA合成技術

新規RNA合成法（CEM法）により、DNA合成に比して困難であったRNA合成が容易となり、DNAと同程度の収率と純度をもって合成することが可能になった。この方法によって、初めて実用的にもsiRNA以上の鎖長である長鎖RNA

の合成が可能になった。現在、110merのpre-miRNAに成功している。今後、高い品質および純度が要求される医薬品製造に最適な技術として、最適化を図る必要がある。

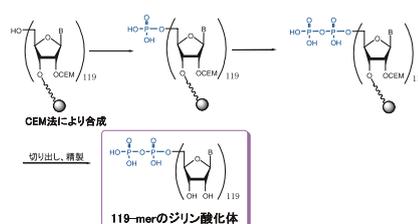
### 遺伝子発現を制御する人工核酸技術

CEM法により、新しいRNAi医薬のコンセプトとして、shRNA医薬の開発を進めている。この方法は、次世代型siRNAであり、心配されるsiRNAの医薬用途での基本特許に抵触することはないと思われる。また、siRNAと比較して、その有効性、および製造コストにも同等以上の優れた特徴を有している。更にmiRNA医薬の開発を視野に入れたRNAi医薬開発も期待される。

#### 個別研究課題

##### 研究課題：mRNAの化学合成とRNAワクチンの開発

##### I. 長鎖RNAジリン酸体の合成



##### II. 5' Cap構造と3' PolyA 末端の付加

既にmRNAを合成することに成功した。今後、細胞での蛋白発現、動物によるワクチン生成を検証し、新しい治療原理によるRNAワクチンの開発を目指す。

非天然の直行性（Orthogonal）相互作用モジュールの創出

モジュールの組み込みによるマルチコンパートメント化やマルチ自己組織化されたバイオ材料の創製へ展開

バイオ／人工物質（デバイス）間インターフェイスの創製

埋め込み型センサーや知能デバイスやDDSシステム素子への物質基盤の拡充整備

個別研究課題

研究課題：  
 1 非天然の直交性(Orthogonal)相互作用モジュールの創出  
 ...>モジュールの組み込みによるマルチコンパートメント化  
 やマルチ自己組織化されたバイオフィラスコ材料の創製へ展開  
 2 バイオ/人工物質(デバイス)間インターフェースの創製  
 ...>埋め込み型センサーや知能デバイスやDDSシステム素子への  
 物質基盤の拡充整備

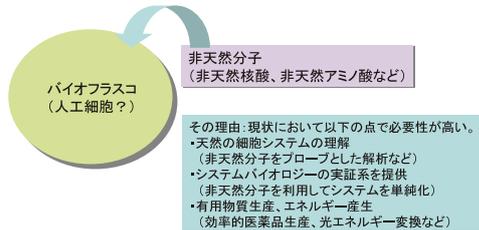
研究体制：  
 領域(分科会)横断型の  
 個人研究

既存の天然システム(酵素)と両立が可能な非天然分子の設計

T4-ligaseによる非天然分子のライゲーションや、アゾベンゼン導入プライマーが一部のDNAポリメラーゼの基質になりうるということがわかりつつあります。従って天然の酵素とcompatibleな非天然系も設計次第で十分実現できる。

個別研究課題

具体的な研究課題とその理由: バイオフィラスコ用非天然分子の合成



研究推進方法

- バイオフィラスコに適合する非天然分子の開発  
 (生体システム(酵素・リボソーム・細胞内情報変換系など)に取り込まれる  
 非天然アミノ酸・非天然核酸などの設計・合成、取り込ませるための手法の開発。)
- 非天然分子のバイオフィラスコへの組み込み

直交性のあるシグナルにตอบสนองした制御システムの構築

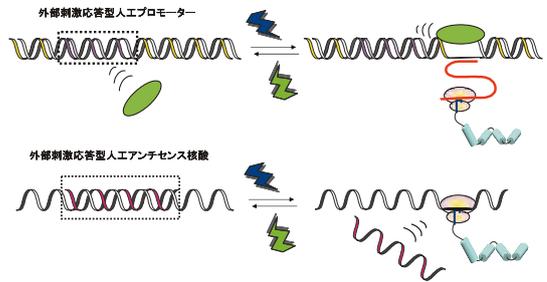
アゾベンゼンの系や人工リボスイッチなど、直交性を必須とするのがシグナル

応答システム。

個別研究課題

直交性のある外部刺激にตอบสนองした遺伝子発現システム

- 直交性のある外部刺激...光、非天然低分子化合物
- 刺激応答型人工プロモーター、人工アンチセンス核酸、人工siRNA、リボスイッチ



人工レプリケーションシステムの設計

有機合成・高分子合成・生物化学など、横断的に取り組むことが可能な課題になりうる。

人工遺伝暗号表

tRNA画分の再構築が大体終わり、タンパクもできるようになったので、プロジェクトとしては山を越えた段階。

リボソームの再構成

こうした高度なアSEMBリーを試験管内でPURE systemでDNAからきちんと行うことは合成生物学の基礎。

メタボリックファクトリー

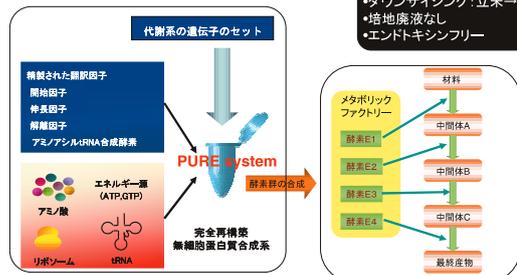
個別研究課題

メタボリックファクトリー

酵素工場で有用二次代謝産物を作る

エタノール発酵、アミノ酸発酵、抗生物質生産

- 培養プラント不要
- ダウンサイジング: 立米~ml
- 培地廃液なし
- エンドキシンプリー



はじめに

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の概要

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の結果

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」分科会のまとめ

検討の経緯

付属資料

### ミニマルセル

PURE systemとliposomeで進化する疑似細胞の創出。

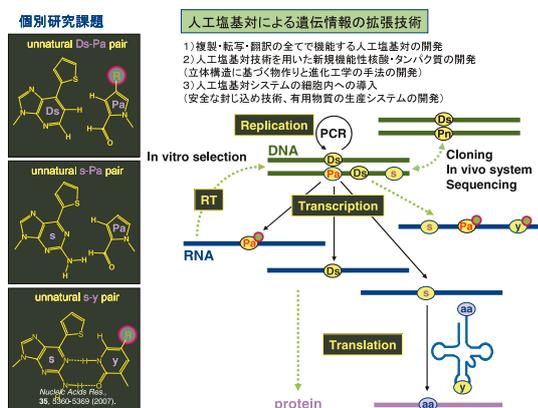
### ウィルスの外殻合成

一番簡単な生物。エボラやインフルエンザの外殻を作ればワクチンにもつながる。

### 複製・転写・翻訳の全てで機能する人工塩基対の開発

人工塩基対技術を用いた新規機能性核酸・タンパク質の開発（立体構造に基づく物作りと進化工学の手法の開発）

人工塩基対システムの細胞内への導入（まずは複製のみ、安全な封じ込め技術、有用物質の生産システムの開発）



## 4-2 人工遺伝子ネットワーク、人工細胞 分科会

日時：平成20年3月3日（水）

14:00-17:00

場所：研究開発戦略センター 3階会議室

出席者（敬称略）：

黒田真也（東大）、岩崎秀雄（早稲田大）、芝清隆（(財) 癌研究会）、木賀大介（東工大）、四方哲也（阪大院）、藤井輝夫

（東大生産研）、竹内昌治（東大生産研）、小泉聡司、野田正彦（研究開発戦略センター）

検討結果：

### ① 本分科会で対象とする研究領域の定義

遺伝子、生体高分子のネットワークの構築によるネットワークの論理を解明する研究。

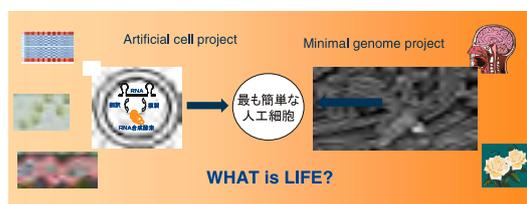
（具体例）

- 1) 増殖し、再帰的な人工細胞の構築  
ゆらぎを利用した自律性獲得のメカニズム
- 2) 生体高分子を用いた人工システムの構築

天然システムの必然性

（必要な技術）

- 1) 外部環境と内部状態の協調的制御
- 2) 細胞の内部状態制御（遺伝子・ネットワーク）
- 3) 外部環境の制御（セルマシニングターフェース）



ボトムアップ再構成アプローチ  
ターゲットとなる生命現象をどのような論理があれば再構成できるか？

十分条件の探求

十分理解の進んでいる要素のみで人工細胞を創る。

トップダウン単純化アプローチ  
ターゲットとなる生命現象が、単純化プロセスでいつ失われるか？

必要条件の探求

現在の細胞システムをどこまで単純化できるかを探求する。

### ② 研究に投資する意義とその理由

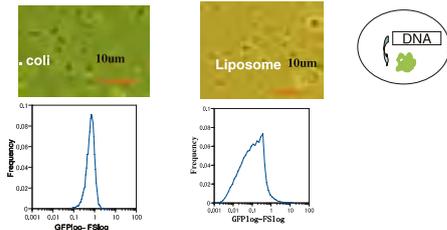
— どのような機構があれば、数千ステッ

プにもなる化学反応ネットワークが再帰的な動的状態を示すか、どのように進化は始まるかなど、これまで取組が困難であった問題にアプローチでき、基礎生命科学の発展に貢献できる。

プが限界。人工細胞を使うと100ステップ以上の反応が可能)。  
 →細胞の分化・再生のコントロール  
 →新しい生体物質の創成：創薬やバイオ分子検査薬  
 →低コストで大量生産が可能：遺伝子資源のマイクロ化

なぜ人工細胞研究に投資しなければならないか？—基礎生命科学への貢献

解き明かすべき質問の例



小さい空間では、それぞれの分子種の数は少ないので各反応は確率的になる。

**質問**  
 どのような機構があれば、数千ステップにも化学ネットワークが再帰的な動的状態を示すか？  
 どのように進化は始まるか？

—生物学的特徴（省エネルギー、常温・常圧、高速増殖反応、多段階でロバストな反応系）を持つ制御可能な化学反応場、人工細胞と生体のインターフェイスを創成し、その技術基盤を確立することができる。

なぜ人工細胞研究に投資しなければならないか？—他分野への応用

数百の生化学反応ステップを実現することができる

—創薬分野 創薬分野での自己増殖可能な反応場を創成し、創薬候補化合物のスクリーニングが可能となる。



省エネルギー、常温・常圧で進む様々な生体化学反応ネットワークを化学反応工学としてデザイン可能にする。

—創薬分野 創薬分野での自己増殖可能な反応場を創成し、創薬候補化合物のスクリーニングが可能となる。



細胞の構成成分だけで成り立つ細胞システムの中で様々な新規制御ネットワークの機能を再構築する。  
 変異を駆動力とした創薬

—このような知識や技術基盤は、生物・化学反応プロセス、生物・材料インターフェイスの形で、新しい合成法、生体・材料親和性素材といった産業技術につながる（従来の化学反応なら10ステッ

なぜ人工細胞研究に投資しなければならないか？—他分野への応用

「自己増殖可能な反応ネットワーク」を実現することができる

創薬分野で、いままでにない強力なスクリーニング系が可能となる



不確定要素の少なく、生細胞の増殖という拘束条件にとられない選択系

化学・農学分野 状況に応じてシステムを可変できる動的反応プラントの創成が可能



外的な環境変化に頑強性をしめし、柔軟に適應する動的反応プラント

なぜ人工細胞研究に投資しなければならないか？—他分野への応用

「自己増殖可能な反応ネットワーク」を実現することができる

創薬分野 創薬分野での自己増殖可能な反応場を創成し、創薬候補化合物のスクリーニングが可能となる。



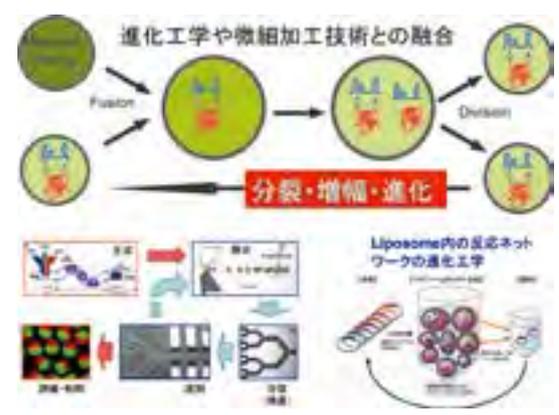
化学・農学分野 状況に応じてシステムを可変できる動的反応プラントの創成が可能



複雑なネットワークを反応制御によって自由に操作する  
 生命過程など多様な

③具体的な研究課題とその理由

・遺伝子ネットワークの進化工学



はじめに

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の概要

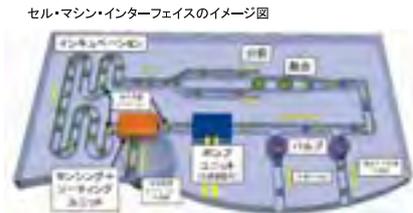
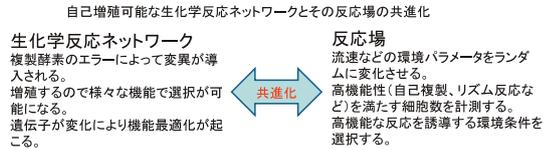
戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の結果

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」分科会のまとめ

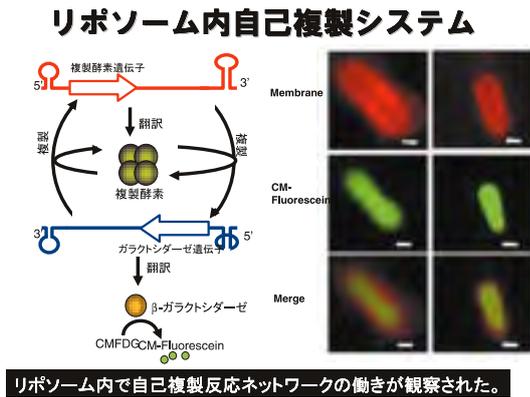
検討の経緯

付属資料

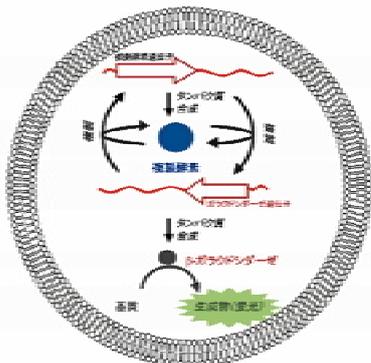
- 人工細胞・マシン・インターフェイスの開発



- 機能選択のための高度可視化技術



- 微小空間での複雑な生命機能の再構成と動的機能解析 (運動性、リズムなど)



- 再帰性をしめす多段反応ネットワークの実験理論

#### ④研究推進方法

##### 研究実施体制

従来の生物学研究と差別化を図るために、再構成系に重点を絞る。

システムを構築するためにはCRESTなど大型プロジェクトが望ましい。しかし、統合が難しいので、分野間の共同研究体制を進める。

個別課題で、独立性の高い技術開発課題は、さきがけなどで行う。

#### 4-3 ナノバイオ分科会

日程：2008年2月21日

場所：大阪大学大学院生命機能研究科会議室

出席者：

難波啓一 (阪大生命機能)、石渡信一 (早大工)、野地博行 (阪大大学院)、伊藤博康 (浜ホト筑波研)、柳田敏雄 (阪大生命機能)、吉川信也 (兵庫県立大生命理学)、石島秋彦 (東北大生命科学)、上田泰己 (理研CDB)、野田正彦 (JST開発戦略センター)

検討結果：

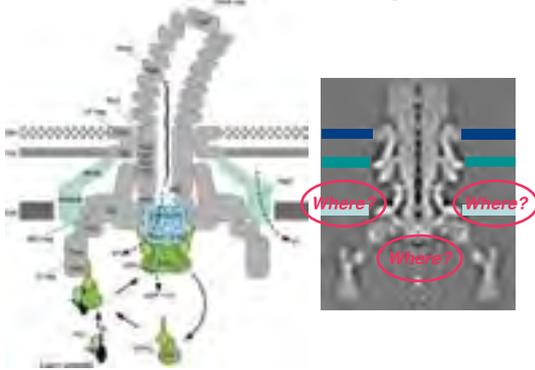
##### ① 本分科会で対象とする研究領域の定義

- 多くの生体分子が関わる高次生命機能 (を支える仕組み) の包括的な解明をめざした、複雑な生体分子複合体シ

システムの再構成技術基盤の開発

－ 脂質膜を土台にしたシステムや、機能発現のために解離会合を繰り返す不安定でヘテロなシステムも含む。一分子操作技術や半導体など無機素材の微細加工技術による無機・有機複合系も利用

**Structural information of important part still largely missing**



2. 再構成した生体分子複合体システムの立体構造を分子・原子レベルで解析し、構成分子の動態をナノスケールで同時計測する技術基盤の開発

－ エネルギー・情報のやりとりを担う分子間相互作用の構造基盤と動態を高い分解能で解明するための技術

**生体超分子ナノマシンと人工機械の比較**



視覚情報処理や飛行制御  
ショウジョウバエの脳  
~ 10<sup>-6</sup> W (マイクロワット)

⇕

~ 10<sup>6</sup> W (メガワット)  
スーパーコンピュータ  
毎秒百兆回もの超高速で正確な計算

細菌べん毛モーターのスペック  
・回転速度: 約 300 Hz (水素イオン駆動型べん毛モーター)  
約 1500 Hz (ナトリウムイオン駆動型べん毛モーター)  
・トルク: 5 × 10<sup>3</sup> pN-nm  
・消費エネルギー: 3 × 10<sup>-18</sup> W  
・エネルギー変換効率: 100% (?)  
\* 熱ノイズレベルの極微小エネルギーでも回転する \*

3. 解析・計測によって得られた構造と動態に関するデータを基に、システムの動作として解析することにより生命機能の本質的な解明につなげ、その制御法を明らかにするための理論基盤の開発

－ 生体分子複合体システムのナノエナジエティクスと、ゆらぎを含む情報処理ネットワークを支えるオペレーションシステムの解明

② 研究に投資する意義とその理由

－ 科学技術上の効果

・発生、分化、形態形成、細胞運動、免疫から、脳機能にいたるまで、高次生命機能の基盤となる生体分子複合体システムの動作機構の解明をめざすためには避けて通れない技術開発であり、その成果は生命科学に大きなブレークスルーをもたらすと期待される。これまでの生命科学研究は、特定の機能を担う分子の同定と、単離精製した分子の構造・物性・機能解析と、その除去や改変によって生体に起こる結果のみを対象とする研究が主流であった。複合体システムの再構成や、その動作を見ることが極めて困難で挑戦的であるために、これまではまじめな取り組みがほとんどなかった研究領域である。

－ 社会経済上の効果

・個々の生体高分子を対象としたこれまでの創薬設計とは異なる、生体分子複合体システムの動作制御そのものを対象と

はじめに

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の概要

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の結果

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」分科会のまとめ

検討の経緯

付属資料

した新しいカテゴリーの創薬標的や医薬スクリーニングシステムの創出。

・生命のしくみの基盤的原理をナノエンジニアリングやナノテクノロジーに直結させることにより、例えば、生体分子の自己組織化・自己集合能力を活用したボトムアップのナノテクノロジーによるナノデバイス開発や、熱雑音レベルの極めて小さなエネルギーさえ有効に活用できるデバイスシステムの実現によって、地球環境問題解決への道筋をつける。

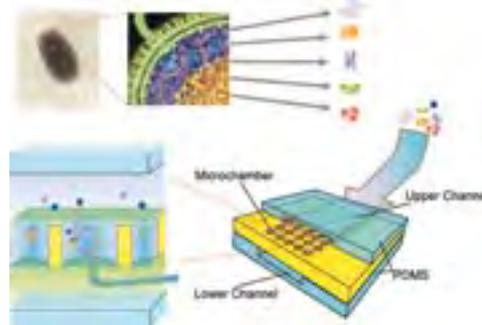
### ③具体的な研究課題とその理由

#### 1. 生体分子複合体システムの再構成技術基盤の開発

1) 昆虫細胞、大腸菌、無細胞発現系などで大量発現させ単離精製した多くの構成分子を組み込むことより、細胞の部分機能を有する再構成系を構築して研究対象とする。部分的には細胞から単離した生体分子複合体も利用可能。その際、再構成系の場合あるいは土台の構築のためにナノスケールの微細加工技術も活用するが、こういった素材や構造を土台に再構成系を構築するか、どのように脂質膜系を組み入れるかなど、極めて困難な技術開発課題の克服が必要。

2) 生細胞の機能を部分的に残したセミインタクト細胞を研究対象とする。再構成系より複雑で、計測解析対象として難易度は高いが、実現は比較的容易。

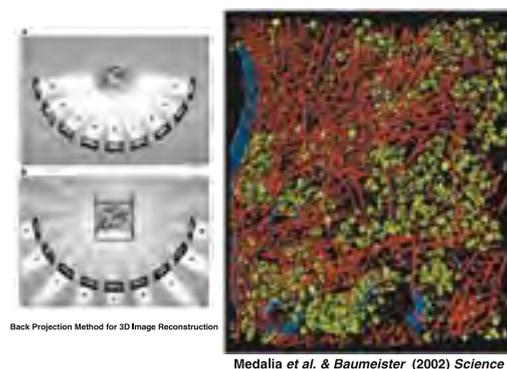
#### 超微小バイオフィラスコを用いたシステム再構成実験の概念図

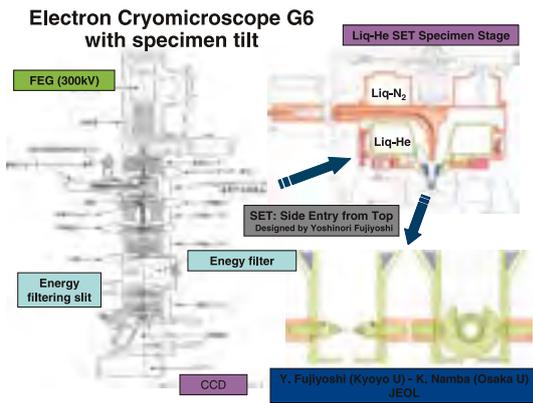


#### 2. 生体分子複合体システムの構造解析・動態計測の技術基盤の開発

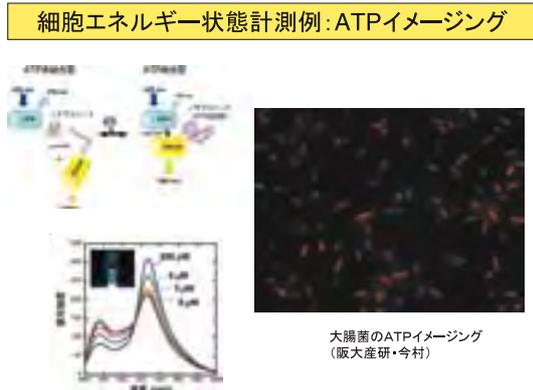
1) 極低温電子線トモグラフィーや光学顕微鏡トモグラフィーによるシステム全体の立体像解析に、X線結晶解析・電子顕微鏡像解析・核磁気共鳴などの高分解能立体構造解析法を組み合わせた、システムを構成する分子間の相互作用を空間的・時間的に追跡する技術の開発。

#### Electron Cryotomography for Cellular Structures

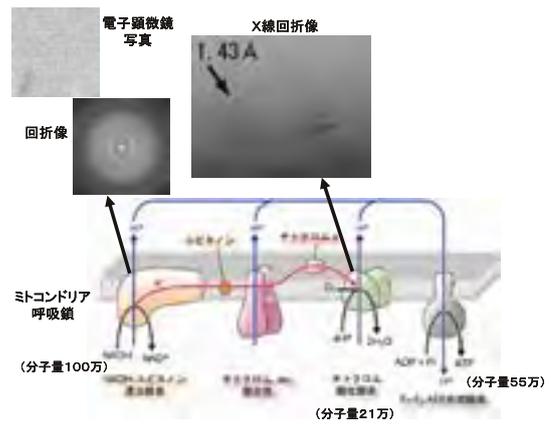




2) 一分子蛍光観察技術をさらに進化させて、システムを構成する多数の生体分子の動態と相互作用を、時空間的な因果関係を押さえつつ追跡する技術の開発。

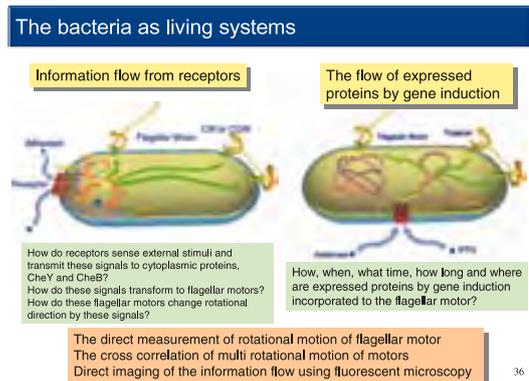


3) システム内のエネルギーのやりとりを定量的にモニターするために、細胞膜を横切るプロトンやイオンの流れ、ATPの分解と再構成のダイナミクス、温度分布の変化などを、局所的に追跡できる技術の開発。



4) 代謝回路の動作を定量的にモニターするために、代謝産物の空間的分布を時間的に追跡する技術の開発。

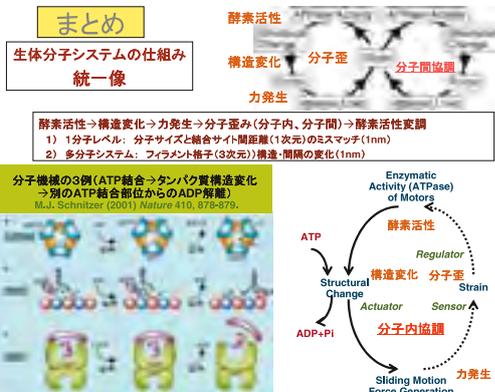
5) 細胞表面の様々な受容体が受けた情報を細胞内に伝達・増幅・処理して細胞内の様々な活動を制御する様子を定量的にモニターするために、情報伝達分子の空間的分布を時間的に追跡する技術の開発。



3. システムの動作解析とその制御法を解明する理論基盤の開発

1) 構成する全原子を対象とする大規模な分子動力学シミュレーションや素子化モデルによるシミュレーションを組み合わせた、システムの動態解析技術の開発。

2) 複雑系を扱う理論を基盤として、構成分子の解離会合を含む生体分子複合体システムの動作や、その中で大きなゆらぎを含む情報・エネルギーの流れを定量的に扱い解析して、柔らかいナノシステム特有の動作とナノエナジエティクス、そしてそれらの制御法を明らかにする技術の開発。



④研究推進方法

この研究領域の核となりうる複数の研究グループが活動する研究機関を研究拠点として選び、それを中心にしてCRESTやさきがけのようなバーチャルな研究連携組織を構築して運営する。

⑤研究領域の5年ごとの発展の方向性

1. 当初の5年は、複雑な生体分子複合体システムの再構成技術基盤の開発を中心とした研究を進展させつつ、計測・解析技術基盤の開発を進める。
2. 次の5年は、計測・解析技術の開発に集中して取り組みつつ、得られたデータの理論的な取扱いやシミュレーション技術のための基盤作りを進める。
3. さらに次の5年は、計測・解析技術によって得られた膨大なデータを解析し、柔らかいナノシステム特有の動作とナノエナジエティクスの理論基盤を確立し、シミュレーション技術も活用してシステムの制御法を明らかにする。

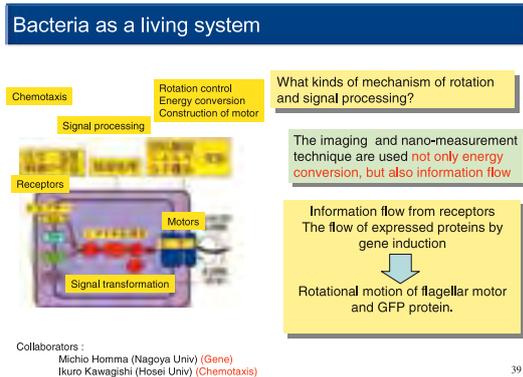
その成果として、新しいカテゴリーの創薬標的や医薬スクリーニングシステムが生まれ、また、自己組織化・自己集合能力を活用したボトムアップのナノテクノロジーによる柔らかいナノデバイスの開発が可能になり、熱雑音レベルの極めて小さなエネルギーさえ有効に活用できるデバイスシステムが実現されると期待される。

⑦個別研究課題

・バクテリアを1システムと考えたときの情報の流れの可視化

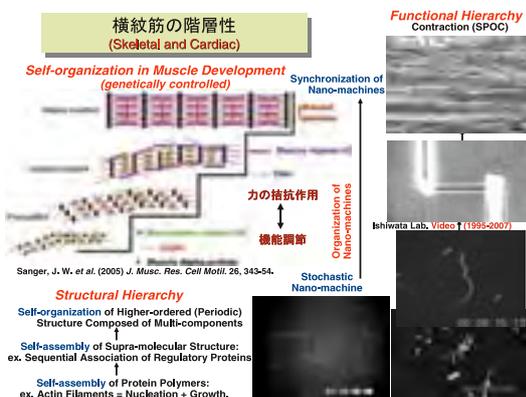
走化性シグナル、遺伝子発現、モーター機能についての個別の研究でなく、これらを同一サンプルで同時に計測できるシステムを構築し、外部環境の変化がどのようにバクテリアの応答（モーター回転

の速度や方向の変化など) を引き起こすかを明らかにする。具体的には、走化性タンパク質やシグナル分子の多色蛍光蛋白質標識による同時多波長蛍光観察と、モーター回転の同時計測など。外部環境の変化は、化学物質の付加、局所的な温度変化、力学変化など。



- 分子モーターが多分子システムとして動作する際の出力形態

骨格筋ミオシンが単分子の場合と重合体(ミオシンフィラメント)の場合で、出力形態の違いを計測可能なシステムの構築。2次元の相互作用ではなく3次元のシステムを構築した場合の出力形態の違いを計測。



- 生物運動システムの階層構築

- 1) “心臓”：ナノとマクロが直結する生体組織

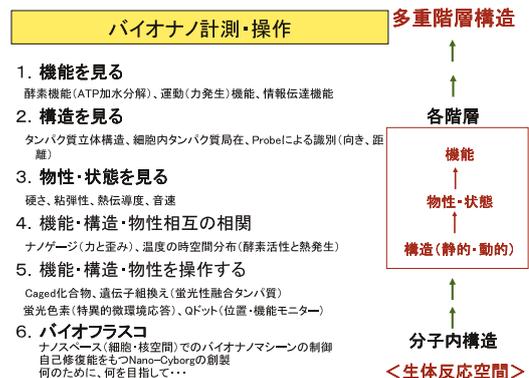
“心臓”はナノ(nmオーダーの1分子モーター)とマクロ(cmサイズの収縮・拍動)が直結する希少な生体臓器である。多分子モーターシステムとしての心臓(心筋収縮系)をとりあげ、ナノからマクロに亘る自己組織的な機能連関のメカニズムを解明。

- 2) “細胞分裂装置”：外界とエネルギー・物質のやりとりがある散逸構造

正確な染色体分配を実現するミクロ力学メカニズムの解明。

- 細胞機能の複合的発現メカニズムの総合的理解

細胞の機能統合メカニズム(多数の要素過程の織りなす多元的な機能発現を時空間的に自己組織的に統合・制御している物理的基盤)の解明。そのための物性・状態の計測・操作技術の開発。とくに遺伝子の直接支配を受けない細胞機能に着目。



- ・たんぱく質の設計・実装・検査技術の統合的な開発

次世代スーパーコンピュータ開発（ペタコン）や、David E. Shawらが開発したAnton (<http://portal.acm.org/citation.cfm?id=1250664>) など、分子動力学を用いたタンパク質ダイナミクスのための高速計算機やアルゴリズムなど、「設計」のための基盤技術開発が進んでいる。一方で、設計したたんぱく質を「実装」するための長鎖DNA合成技術（遺伝子合成技術、ゲノム合成技術）など、情報を物質化する基盤技術の開発が欧米で進展しており、さらに大腸菌や小麦胚芽の無細胞翻訳系など、機能化のための基盤技術開発も欧米および日本で進展を見せつつある。これらの高速計算機・アルゴリズム・長鎖DNA合成法・無細胞翻訳系を用いて、特異な性質を持つタンパク質やタンパク質複合体をシームレスに設計・実装する一連の技術を統合的に開発する。

- ・膜タンパク質－脂質膜システムの再構成と操作による新機能発現を目的とした支援要素技術開発（膜タンパク質の一分子工学）

膜タンパク質と脂質二重層膜の相互作用とダイナミクスは、膜タンパク質-脂質膜システムの構造形成や機能発現を支え、膜タンパク質の機能そのものに大きく関わっている。そのしくみを解明するために、細胞あるいは細胞内器程度（フェムトリットル）サイズの生体膜システムを人工媒体上に再構成し、物性

や化学組成を制御しつつ動的構造をモニターできるシステムを開発する。従来のMEMS技術に加えてフェムト秒レーザーによるサブマイクロレベルの3次元微細加工技術を利用し、生体膜システム計測操作のための極微小バイオフィラスコを作成し、電位制御だけでなく温度制御や化学物質の供給を可能にする。超高感度で高精度の光検出システムも開発。膜タンパク質の導入には無細胞系を用いる。実現すれば、膜タンパク質システムの形成と動作のメカニズムを一分子レベルで解明可能。一分子操作技術により膜タンパク質の反応制御も可能になる。膜タンパク質（チャンネル・ポンプ・センサー）をターゲットとした薬剤スクリーニングの基盤技術としても活用できる。

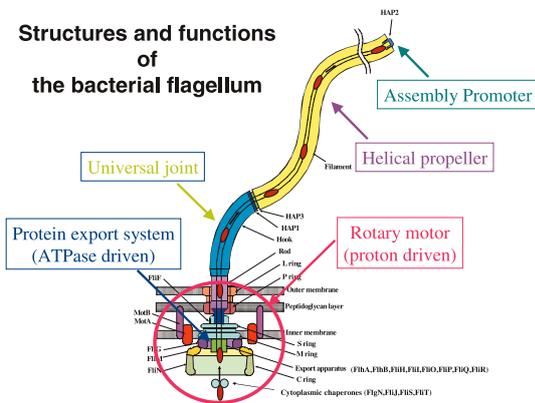
膜システム解析のための超微小バイオフィラスコ



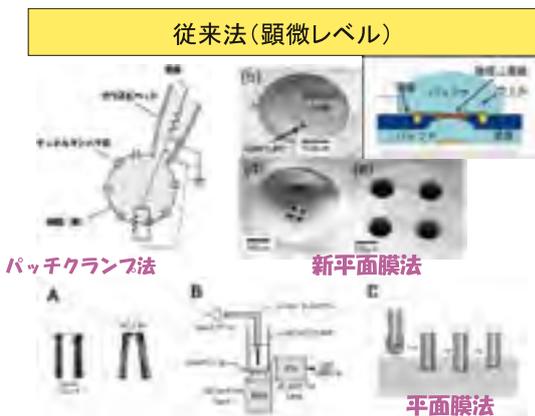
- ・脂質膜ベシクルあるいは脂質人工膜上へのべん毛モーター・輸送装置の再構成による一分子機能解析と立体構造解析

20種類以上のタンパク質で構成される膜貫通型超分子のべん毛モーターと輸送装置を、脂質膜ベシクルあるいは脂質人工膜上で効率よく再構成し、回転動作のステップや素過程とプロトン流の同時計測や、タンパク質輸送に関わるタンパ

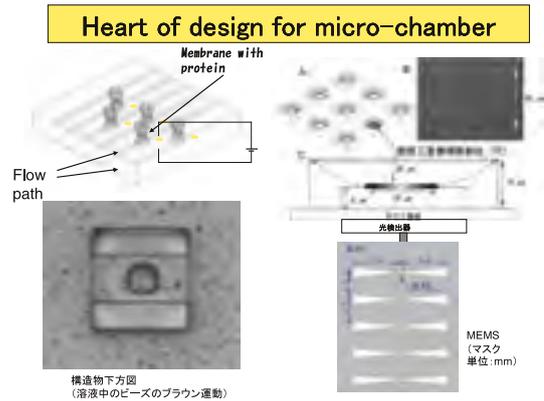
ク質の動態とプロトン流やATP加水分解の同時計測ができる実験系と計測技術を開発し、エネルギーカップリングの定量的解析を行う。またこの系を利用して電子顕微鏡による立体像解析を行い、動作中の機能構造を高分解能スナップショットとして明らかにし、トルク発生やタンパク質輸送に関わる構造変化を捉える。



- 人工平面膜上に再構成した膜システム（エネルギー変換、小胞輸送、膜透過、タンパク質合成・分解）の1分子解析によるメカニズムの解明

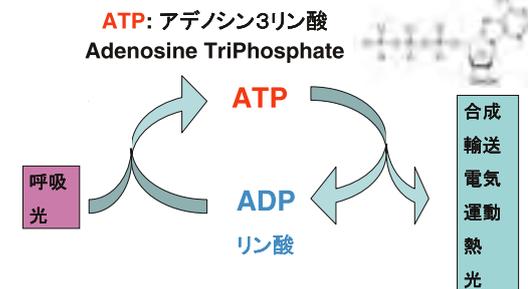


- 顕微操作や溶液混合・溶液添加を可能とする超微小バイオフィラスコシステムの開発



- 細胞エネルギー状態（ATPポテンシャル、膜電位）の1細胞計測によるマイクロ生体エネルギーシステムの統合的解析

地球のすべての生命(細胞)は ATP の加水分解のエネルギーで生きている



吉田賢右教授のご好意による

- 再構成ミトコンドリアによる細胞エネルギー変換機構の解明

呼吸鎖タンパク質とATP合成酵素を脂質膜系に再構成し、その動作とエネルギーカップリングを定量的に解析して、細胞エネルギー変換の分子機構を解明する。

#### 4-4 Cyborg分科会

日程：2008年2月20日

場所：研究開発戦略センター

出席者：

近藤滋（名古屋大学）、神崎亮平（東京大学先端科学技術研究センター）、小林亮（広島大学大学院）、澤井 哲（ERATO/JST）、中垣俊之（北海道大学）、合原一幸（東大生産技術研究所）、手塚健一（岐阜大学大学院）、小泉聡司、野田正彦（研究開発戦略センター）

検討結果：

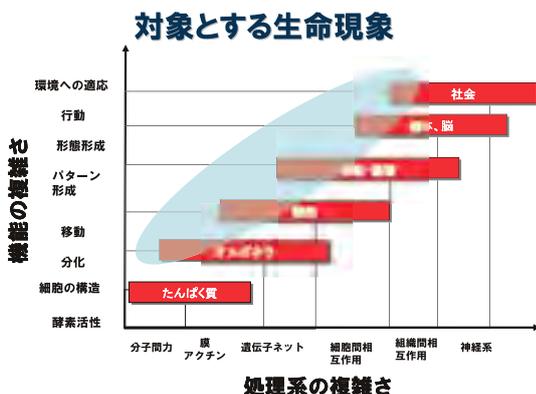
① 本分科会で対象とする研究領域の定義

- ・細胞を単位として、多細胞単位を再構成する研究
- ・再構成された系が操作できる、分析できること
- ・簡単な関係性によって思いもよらない機能が現れる

バイオマシンハイブリッドの目指すところ



しかし、これだと多くのいわゆる「システムの」研究が含まれることになってしまう。。。

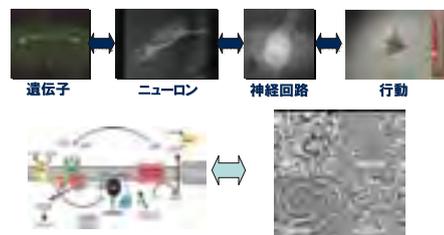


ロジック抽出が可能な生命現象の必要条件:1



ロジック抽出が可能な生命現象の必要条件:2

異なった階層・レベルからのアクティブアプローチができること



ロジック抽出が可能な生命現象の必要条件:2

入力から出力までを定量的に扱えること

実験技術  
系の特性  
キーになるエレメントの抽出が可能

② 研究に投資する意義とその理由

これまで、困難であった生命の階層性を超越するロジックを解明できる科学技術上の効果があり、ライフサイエンスの基礎研究を発展させる。

- ・階層性を超越するロジックを研究する新規なアプローチを提供する。研究の方向性の意味は遺伝子ネットワークの上位概念である動きや形ができることのロジックを知ること。

- 所望の機能を発揮させる方法論を生み出し、生命の理解を深める。

- 自明でない構造を解くアプローチを提供する。

一方、このような研究は以下のようなロボットや医療などに応用が可能な技術シーズも生みだし、それらが科学技術イノベーションの源泉となる。

- 細胞と人工物とのCyborgで機能を生み出す。

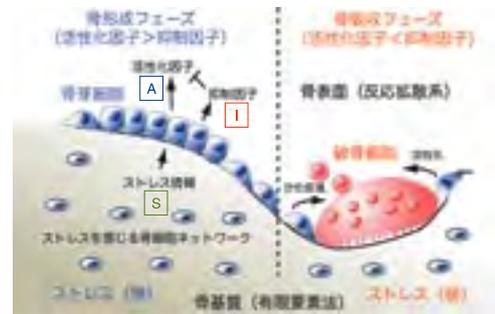
生物が持っているルールは単純であるが、組み合わせにより多様なものを作ることができる（レゴのアナロジー）。そのためには、自由に操作できる系を組み込めないといけない。そういうサイボーグでないといけない。Brain Machine Interfaceと仕分けする必要がある。

- 再生臓器の原理、ユニットの開発

細胞を移植しても、ランゲルハン氏島のようなユニットを形成しないと機能が出てこない（グルコースに反応してインシュリンを出さない）。機能ユニットをつくることできれば再生医療が進展する。

- 形成外科技術、再生

### 骨稜形成のロジック:iBone (反応拡散+力学的応答)



BMU (Basic Multicellular Unit): 骨リモデリングの最小単位をシミュレートする

これまでに、粘菌の迷路の研究から得られた成果がカーナビなどに応用されている。

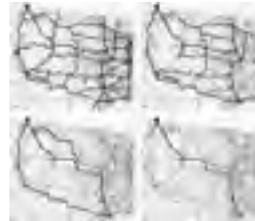
### 研究に投資する意義とその理由

- システムを理解するという本来の意義
- ロジックの発見は、すぐに応用が可能
- 発見されたロジックは、生物の範囲を超えた資産
  - 粘菌の迷路>>カーナビ
  - Turing Pattern>>指紋認証
  - 微小神経回路のロジック>>各種センサー

### Physarum solver ( $\mu=1$ )

— 新規アルゴリズムとしてカーナビへ応用 —

シアトルからヒューストンへ



迅速な迂回路探索



大雑把な感覚(生物らしさ)の表現へ可能性:人間の感性に馴染み易い

(Tero et al. Physica A, 2006)

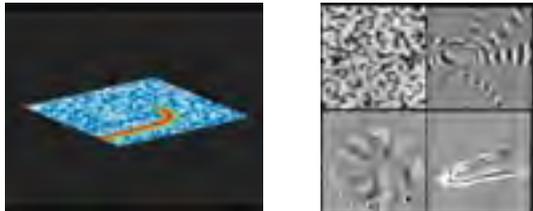
### ③具体的な研究課題とその理由

- 細胞から上位の階層で現れる機能の解析

- ・粘菌や微小脳などの簡単な系からロジックを抽出し、検証する。

- ・自己組織化からの機能発現のロジックの解析

### 細胞性粘菌のロジック (反応拡散+細胞移動)



細胞は、cAMPの刺激でcAMPを放出  
cAMPの来た方に移動  
細胞密度が上がると、応答が速くなる

### 粘菌の迷路解き (反応+流体)



$$\frac{dD_{ij}}{dt} = |Q_{ij}|^\mu - \alpha D_{ij}$$

コンダクタンス (管の太さ)の時間発展      流れによる太り効果      餌場への移動によるやせ効果

### 微小脳 (最小のネットワークで、絶妙の機能)

- 生命アルゴリズムの理解
  - 生物学的機械システムの構築法の確立
- 所望のin vivo神経回路の改変・設計・構築
  - 生命システムを制御する技術の確立
  - 生物機械融合システムの構築法の確立

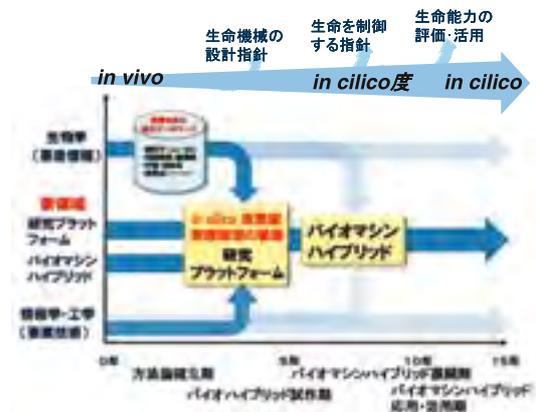


- ・柔らかい構造の数学的記述
- ・機能の数理的解析
- ・ローカル・ルールと全体ルールの相互作用
- ・多細胞系の動態の記述

### ④研究領域の5年ごとの発展の方向性

研究領域の5年ごとの発展の方向性として、当初の5年間は方法論の確立期になる。遺伝子・ニューロン、神経回路・脳領域、行動など階層を結ぶ統合データベースなどを活用して要素情報を収集し、研究プラットフォームを構築する。次の5年間は、バイオマシンハイブリッドを構築し、研究の展開を図る。10年以降は、バイオマシンハイブリッドの応用、活用を図る研究を行う。

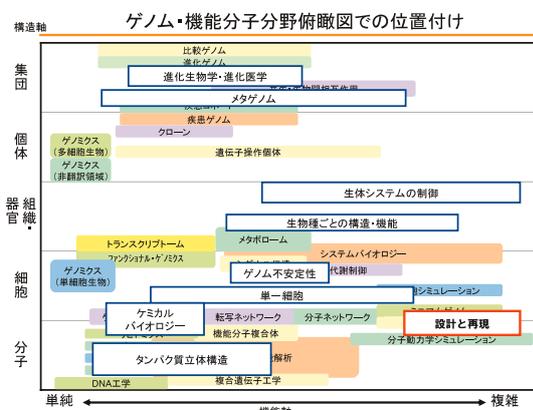
### 研究領域の5年ごとの発展の方向性



## 5. 検討の経緯

### 5-1 俯瞰からの重要研究分野の切り出し

本提案に係る研究領域は研究開発戦略センターが実施したライフサイエンス分野の俯瞰ワークショップ（コーディネータ 堀田凱樹 情報・システム研究機構長、2006年8月10日開催）において重要研究領域「生命機能の設計と再現」として抽出された。このワークショップは我が国のライフサイエンス研究を俯瞰し、今後10～15年の間に社会ビジョンの実現と科学技術の進展が期待され、研究投資する意義の高い重要研究領域を抽出する目的で実施したものである。



報告書：CRDS-FY2006-WR-17 俯瞰ワークショップ「ライフサイエンス分野の俯瞰と重要研究領域」報告書（平成19年3月発行）(独) 科学技術振興機構 研究開発戦略センター 江口G

### 5-2 研究開発戦略センターでの検討

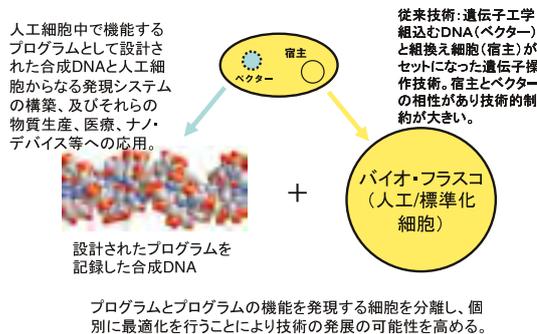
#### ①戦略立案の着手

俯瞰から抽出された重要研究領域「生命機能の設計と再現」について戦略プロ

ポーザルを策定するかどうかを研究開発戦略センターのフェロー会議（2007年6月19日）に付議した。フェロー会議では、①俯瞰からの切り出しの妥当性、②重要研究領域の定義、③研究投資する意義、④国内外の政策との関連、④研究推進方策などの観点から総合的に検討し、戦略立案に着手した。

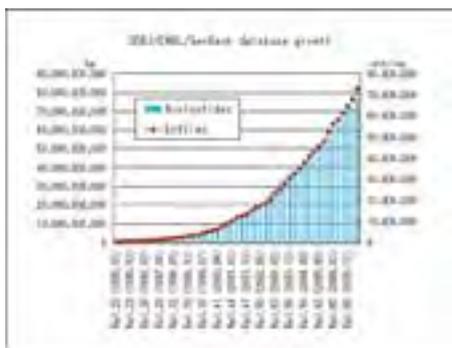
バイオフィラスコとは、「生体内あるいは試験管内で人為的に設計された機能的な生体分子システムを再構成する、あるいは機能的な人工細胞や人工生命システムを創出する研究及び開発」であり、ゲノムを人為的に設計・合成し、合成されたゲノムを人工システムや人工細胞において機能させることにより、生命システムの理解を深め、研究から得られる知識や技術を物作りに利用することを狙いとするもの」と定義して検討を進めた。

#### 研究開発シナリオ(例) バイオ・フラスコ(仮称)の提案とその概念



このような研究領域の重要性が増しつつある背景として、ゲノム情報が飛躍的に蓄積され始めていることが挙げられる。

登録されたゲノム配列(ヒトゲノムの約270倍の情報量)



出典：国立遺伝学研究所



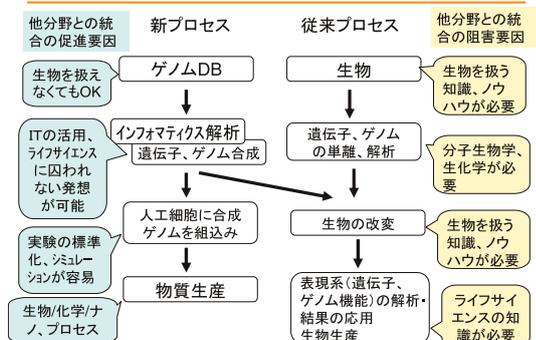
このような情報の蓄積は今後のライフサイエンス研究に大きな変革をもたらすと想定される。従来のライフサイエンスが生物体を出発点に研究を開始したとすると、今後はゲノム情報が出発点となる研究のプロセスが確立しうる。従来の研究プロセスでは生物の解析が重要な研究の位置づけであったが、新しい研究プロセスではゲノム情報から遺伝子やゲノムを合成し、研究を展開する合成方向のアプローチが生まれる。このようなアプローチは情報科学やナノテクノロジーなどの様々な知識、技術・ツールを取り込み、従来のライフサイエンスにない展開をするものと予想される。

海外では、バイオフィラスコに相当する合成生物学と呼ばれる研究領域に対する研究投資が活発化し始めている。米国ではエネルギー省の実施する「Genome To Life」、ビル&メリンダ・ゲイツ財団の支援する「新規なマラリヤ薬の合成研究」、DARPAやロスアラモス研究所の実施するハイリスク研究、カリフォルニア大学バークレー校が設置した合成生物学部、NSFの工学研究センター設置などがその例である。一方、欧州ではEUの実施する第6次フレームワークプロジェクト(FP6)で18の萌芽的な研究プロジェクトの推進が図られている。

### 合成生物学関連の海外注目動向

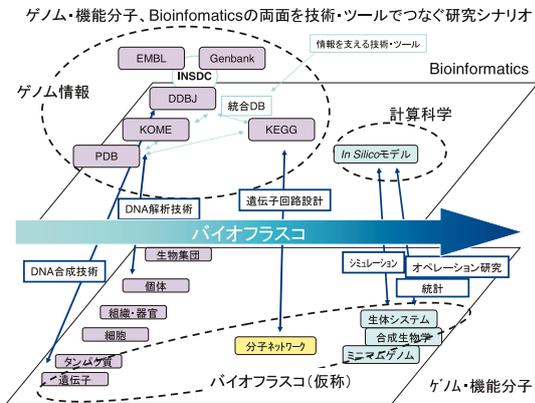
- 設計した遺伝子回路を組み込んだ微生物によるハイターゲット研究
  - Genome To Life (DOE): 2018+に向けてハイ燃料開発
  - B&M Gates財団: 合成生物学 (抗マラリヤ薬の製造) に資金提供 (4250万ドル・2004)
- ハイリスク・ハイインパクト研究 (ナノテクノロジーにも近い)
  - DARPA: Mobile Integrated Sustainable Energy Recovery (MISER) program 開始 (2004). 電子機器用プラスチック燃料開発。
  - Los Alamos国立研究所: DNAを使わない人工生命プロジェクト開始 (5百万\$、2004)
- 萌芽的研究の支援や研究拠点の設置
  - UC, Berkeley世界初の合成生物学部の設置
  - NSF: 工学研究センター (5拠点、75.3万\$、2006)の1拠点としてSynthetic Biology (SynBERC)設立
  - Fp6: Nest Pathfinder Projects 2003-2006 →18プロジェクト

どのような研究開発プロセスの革新が起こりうるか



研究推進の方策としては、ゲノム・機能分子分野の研究の観点だけでなく、情報科学や様々な技術・ツールを活用し、

階層性を超える課題を解決する研究として取り組む必要がある。



②ライフサイエンス戦略立案の活動方針の変更と戦略検討の方向性の修正

研究開発戦略センターでは、(独) 科学技術振興機構 (JST) がイノベーションを先導する役割を果たすために、JSTの基礎研究事業である戦略的創造研究推進事業等を念頭に、我が国のライフサイエンス研究開発戦略を検討する活動方針を定めた (平成19年7月31日フェロー会議決定)。また、この活動方針を受けて、重要研究領域「生命機能の設計と再現」の戦略立案は、追って定められる重要研究領域の切り出しの方向性に従って検討を進めることとなった。

活動方針の変更を具体的なライフサイエンス研究開発戦略の立案に反映させるため、対象とする研究領域をイノベーションの創出を促進する観点から、インターフェイス領域 (ライフサイエンスと他の科学技術分野との境界に位置づけられる領域) 及びエマーGING領域 (ライフサイエンスの分野間融合であって、新しい領域として急速に発展することが見

込まれる領域) の範疇とすることとなった (平成19年10月2日フェロー会議決定)。

このような活動方針、戦略検討の方向性の修正を受け、重要研究領域「生命機能の設計と再現」は、新たにインターフェイス領域である「バイオフィラスコ」として再設計し、検討を進めることとした。

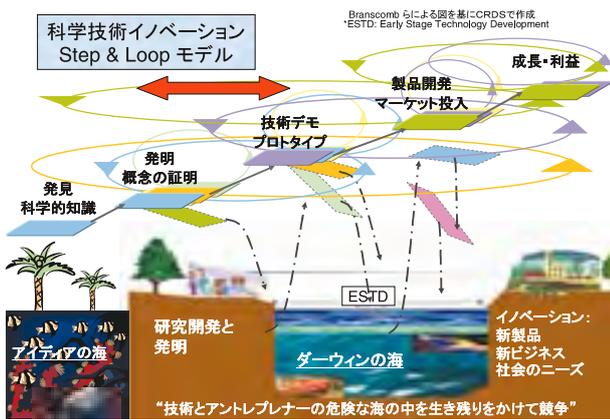
バイオフィラスコ(仮称)の定義

- 合成ゲノムを利用する生物機能の解明及び合成ゲノムの利用による物質変換、生産プロセスを情報、化学、物理的に拡大するアプローチでその技術、ツールの研究、応用、開発を含む。

バイオフィラスコの課題とインターフェイス



本研究領域は①発見・科学的知識、②発明、概念の証明、③技術デモ、プロトタイプ、④製品投入、マーケット投入、⑤発展、成長の科学技術イノベーションの段階に当てはめると、②から③の段階に相当する。



このような経緯のもとに戦略ワークショップを企画した。

## 付属資料：バイオフィラスコに関連する研究者、研究プロジェクト情報

(本資料はバイオフィラスコの研究領域の広がりを検討するために、ワークショップ参加研究者の協力を得て研究開発戦略センターが国内外の研究者を調べたものである。関連する研究者を網羅的に調査したものではない)

### 一般

#### J. Keasling, UC Berkley

抗マラリア特効薬ではあるものの植物から少量しか取れないために生産性が低いArtemisininの前駆体を、酵母や大腸菌内で生産するために、複数遺伝子の導入や代謝系の改変を行っている。また、環境浄化指向の応用研究も進めているが、遺伝子ネットワークをデザインするための基盤研究も積極的に進めている。例えば、バクテリアの同一オペロン内の遺伝子間発現量調節のデザインや、プロモーター部位の逆位を引き起こすことによる発現誘導系の作成など。K Smolkeなどを輩出。

#### Drew Endy, MIT

個々のライフサイエンス研究者の経験に頼った遺伝子工学から、工学のセンスを持つ誰にでもデザイン可能なSynthetic Biologyへ展開するために、標準規格の作成の重要性を提唱している。さらに、公開遺伝子ライブラリ「BioBrick」を創設し、これを活用した遺伝子工学コンテストiGEMを主宰している。Endyは、T7ファージについて、さらに改変しやすくするためのフォーマットで人工ゲノム合成を行った。これらの発想は、彼らが情報科学、建築学を

バックグラウンドとすることに由来している。

<http://knight.openwetware.org/>

[http://openwetware.org/wiki/Endy\\_Lab](http://openwetware.org/wiki/Endy_Lab)

#### F. Arnold, Caltech

P450など、試験管内組み換えを利用したタンパク質の進化分子工学で有名となったが、近年では、タンパク質変異体を活用した遺伝子ネットワークの作成を行っている。カロテノイド類のバリエーションを増加させる代謝工学や、転写活性化因子の小分子結合部位の改変による細胞間コミュニケーションの多様化、遺伝子発現調節を最適化するためのリプレッサーバリエーションのスクリーニングなど。また、細胞濃度制御用人工細胞間コミュニケーションの安定性や摂動に対する変化を、マイクロケモスタットを用いて経時観察している。C Voigtらを輩出。  
<http://www.che.caltech.edu/groups/fha/>

#### C. Voigt, UCSF

もともとは立体構造ベースのタンパク質工学分野の情報科学者であったが、各種の人工遺伝子回路を構築している。ラン藻の光レセプター系と大腸菌の浸透圧系を組み合わせることで光に反応して着色する大腸菌を作成してフォトリスグラフィを行い、また、癌組織において細胞内に進入し、または、がん細胞付近で遺伝子発現を活性化するような遺伝子プログラムを作成した。また、代謝工学的には、絹タンパクを作成するサルモネラ

はじめに

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の概要

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」の結果

戦略ワークショップ「バイオフィラスコ」分科会のまとめ

検討の経緯

付属資料

菌の作成を進めている。

<http://www.voigtlab.ucsf.edu/papers.html>

Wendell A. Lim, UCSF

真核生物細胞内シグナリングに関わるタンパク質 (Ste5などスキャフォールドタンパク質や各種キナーゼ) を改変することで、シグナリングネットワークの re-wiring を行っている。

<http://www.ucsf.edu/limlab/index.html>

### 細胞内の数理に強い研究者

Michael B. Elowitz, Caltech

大腸菌内に構成された人工遺伝子回路でのタンパク質発現量を定量的に解析し、数理モデルとの比較を行っている。振動性のある人工遺伝子回路 repressilator (Nature 2000) では抑制し合う3変数の振動を実験的に示し、その振動性について、連続決定論的モデルではHillの式程度の単純なモデルでの線形安定性解析をし、離散確率論的モデルではGillespieの方法で計算をしている。また、細胞内の分子数揺らぎに起因するノイズの定量的な解析と理論的な考察も行っている (Science 2002, PNAS 2002, Science 2005)。

<http://www.elowitz.caltech.edu/>

Uri Alon, Weizmann Institute

ネットワークモチーフを定義・分類し (Science 2002)、複雑系ネットワークの理論的な研究 (Science 2004) と共に、細胞内ネットワークの理論的および

実験的研究を行っている。具体的には、フィードフォワードループの分類と理論的解析および実験 (PNAS 2003 & JMB 2003)、細胞分裂を仮定した代謝系の理論および実験 (Nat. Genet., 2004, 36, 486-491)、進化的計算を利用したタンパク質発現レベルの違いに関する研究 (Nature 2005) などがある。

<http://www.weizmann.ac.il/mcb/UriAlon/>

Jeff Hasty, UC, San Diego

人工遺伝子回路を構築し、数理モデルとの比較を行っている点ではElowitzらと同じであるが、原核生物だけでなく真核生物に関する研究も行っている (Nature 2006)。この論文での遺伝子発現の多様性の議論では、連続決定論的なHillの式で単純化した後に離散確率論的レベルに一般化したハイブリッドな方法を用いている。計算にはGillespieの方法を利用している。また、制御タンパク質の多量体形成に平衡状態近似を適用し、生化学反応の詳細をある程度取り入れた連続決定論的モデルとその離散確率論的モデルへの拡張による解析も行っている (Phys. Rev. Lett. 2002, PNAS 2005)。

<http://biodynamics.ucsd.edu/index.html>

James J. Collins, Boston University

人工遺伝子回路でトグルスイッチを開発 (Nature 2000) し、Hillの式でモデル化した数値解析も行っている。基本的にHastyと同様 (Hastyの研究室出身)。Hastyよりも実験研究は多い。真核生物の活性化因子の詳細のモデルを含んだ

議論の展開もしている (Nature 2003)。Nature 2006 の遺伝子制御の研究においても、制御タンパク質の多量体形成に平衡状態近似を適用し、かなり詳細な反応モデルを立てて、実験と比較を行っている。また、人工遺伝子回路ライブラリから、AND, XORなど望みの特性を持つ論理ゲートを単離できることを示している。

<http://www.bu.edu/abl/aboutus.html>

Ron Weiss, MIT

細胞間コミュニケーションの研究を実験的および理論的に展開し (PNAS 2004)、それを応用して細胞によるパターン形成を原核生物 (Nature 2005) および真核生物で実現している (Nat. Biotechnol. 2005)。実験で得られた同心円状のパターンを、確率論的な拡散反応方程式をGillespieの方法を用いて解いて解析している。また、遺伝子ネットワークによるLow-pass filterを実現 (PNAS 2005) することも行い、カスケードが長くなると応答がシャープになることを実験的および理論的に見出ししている。

<http://weisswebserver.ee.princeton.edu/>

James C. Liao, UCLA

人工的に代謝系をデザインする研究をしており、代謝系を利用した人工的な振動子の開発を行った (Nature 2005)。この研究ではE. coli内で人工遺伝子回路を組み、代謝系を利用して細胞内で生化学振動を発生させている。Hillの式、Michaelis-Mentenの式を利用した単純

な数理モデルを立てて数値解析も行っている。

<http://www.seas.ucla.edu/~liao/research.htm>

Alexander van Oudenaarden, MIT

人工遺伝子回路での多重安定性およびメモリ機能についての研究 (Nature 2004 & Nature 2005) や細胞内での遺伝子制御におけるノイズの研究 (Nat. Genet. 2002 & Science 2005) がある。特に、後者の細胞内のノイズの研究では、細胞内反応をLangevin方程式でモデル化しMonte-Carloシミュレーションによって数値解析を行って単一細胞内のノイズを詳細に調べたり (Nat. Genet. 2002)、そのノイズの伝播について同様にLangevinダイナミクスでモデル化して解析したりしている (Science 2005)。

<http://web.mit.edu/biophysics/research.html>

Luis Serrano, EMBL

ネガティブフィードバックによって人工遺伝子回路でのタンパク質発現のばらつきが小さくなることを実験的に示した (Nature 2000)。ここでは、遺伝子回路を化学反応の詳細は取り入れない単純なモデルで表し、線形安定性解析を利用して数値的にも解析している。また、近年はSmartCellという細胞内での拡散方程式をモデリングするソフトウェアを開発し (Syst. Biol. 2004)、これを利用して生化学反応の詳細を取り入れたモデルで細胞内ノイズとネガティブフィードバックの関係を数値解析して、実験との比較

を行っている (Mol. Syst. Biol. 2006)。  
<http://www.embl.de/ExternalInfo/serrano/index.html>

Adam P. Arkin, UC Berkley

入ファージの溶原溶菌の双安定経路の理論的および実験的解析 (Genetics 1998) など、古くからシステムバイオリジーを中心とした研究を展開している。最近では、生体分子反応ネットワークを記述する際に、連続決定論的な方法 (連続な常微分方程式) の場合、どのような近似の仕方によって離散確率論的な方法 (マスター方程式) で得られる反応の振る舞いから逸脱していくかを詳細に分類し整理するような研究も行っている (Nat. Biotechnol. 2006)。

<http://genomics.lbl.gov/Research.html>

Bernhard Ø. Palsson, UCSD

大腸菌、赤血球からヒト代謝系まで、各種の生体反応システムの *in silico* モデリングを行うだけでなく、大腸菌を用いた実験進化過程での個体群動態解析も行っている。グリセロールのみを炭素源とした培養における大腸菌の数十日間連続培養 (数百世代) における実験進化の結果が、*in silico* モデルでの最適値に近くなること (Nature 2002)、実験によってどのような突然変異が出現し、各種変異の個体群における割合がどのように変化していくかをシークエンシング等で確認、解析している。 (Nature Gen 2006)

<http://gcrp.ucsd.edu/personnel/palsson.htm>

Luonan Chen, 大阪産業大学  
<http://intelligent.eic.osaka-sandai.ac.jp/chenen/index.htm>

Henry Abarbanel, UC San Diego  
<http://inls.ucsd.edu/~hdia/>

Ruiqi Wang, Shanghai University  
<http://zhangroup.aporc.org/RuiqiWang>

### 人工細胞関連

J. Szostak, Massachusetts General Hospital

核酸およびタンパク質の試験管内進化の大家としても有名。ランダム配列から機能性高分子を試験管内進化によって単離し、過去にありえたリボザイム、存在可能ではあるが天然進化の探索能の狭さから採用されなかったありえたATP結合タンパク質などを創出している。応用としては、野生型酵素の基質認識特異性の甘さを活用した、非天然形ペプチドの試験管内進化を行っている。また、人工膜中でのリボザイムの反応を行うための各種研究を進めており、反応による浸透圧が進化における淘汰圧となることを示している。D. Bartel, R. Green, A Ellington, M Hanczycなどを輩出。

<http://genetics.mgh.harvard.edu/szostakweb/>

V Noireaux, University of Minnesota  
 A Libchaber, Rockefeller University

系の途中でRNAポリメラーゼを作成する無細胞遺伝子発現ネットワークの作成や、リン脂質ベシクルの中でのタンパ

ク質合成を行う。ベシクルに、alpha-hemolysinを組み込むことで小分子のみを透過させる小孔を作成し、ベシクル外からのエネルギー源小分子の取り込みを可能とすることで、タンパク質の発現が100時間継続することを示した。バクテリアの温度嗜好性に関して細胞間相互作用があることを、モデル化と培養実験の両面からも検討。ベシクル研究のNoireauxはMinnesota大で独立。

<http://www.rockefeller.edu/labheads/libchaber/libchaber-lab.php>

<http://www.physics.umn.edu/directory/noireaux.html>

J. Craig Venter, J.Craig Venter Institute

H Smith, J.Craig Venter Institute

ヒトゲノム解読で有名となった後、メタゲノム解析による遺伝子資源の探索、人工ゲノムの構築と応用を指向したプロジェクトを進行している。人工ゲノムの構築のために、マイコプラズマの遺伝子破壊によってミニマルゲノムを探索し、ゲノムの人工合成を行い、これを既存細胞体に導入して既存のゲノムを破棄することで、人工生物を活用することを主張している。

<http://www.jcvi.org/>

Paul W.K. Rothmund, Caltech

DNAナノ構造体の1種、DNAオリガミを開発。一本鎖ファージのゲノムDNAを、数百種類の短い一本鎖DNAを添え木として用いることで、100nm四方の望む二次元図形に折りたたむことに成功した。短い一本鎖DNAに原子団、

タンパク質といった機能性分子を連結させておくことで、これらの配置をプログラムすることができると予想される。

<http://www.dna.caltech.edu/~pwkr/>

Eric Winfree, Caltech

元々、DNAナノ構造体のタイリングの研究 (Nature 1998) を行っていたが、近年、核酸や酵素を組み合わせた分子反応によって、試験管内で人工的な生化学反応回路を開発している (Science 2006 & Mol. Systems. Biol. 2006)。Mol. Systems. Biol. 2006では、双安定な回路を開発し、Michaelis-Menten式を仮定した反応方程式による解析と比較を行っている。

<http://www.dna.caltech.edu/~winfree/>

四方哲也 (大阪大学)

階層性を持つネットワークが共存共生する生命システムの持続可能性や環境適応性などを、構成的アプローチで探求しています。具体的なテーマとして、人工細胞、遺伝子ネットワーク、人工共生系を実験的に構成する中で“生き物らしい柔軟性”を希求し、得られた基礎的知見を持続可能なシステムのデザインと応用に役立てたいと考えています。(HPより転載)

<http://www-symbio.ist.osaka-u.ac.jp/research/index.html>

遺伝子回路設計につながる本邦の分子計算研究領域

日本におけるDNAコンピュータの研究は、当初より生物物理学者、生化学者

と情報科学者の密接な共同研究により進展したため、研究の焦点は、電子計算機との計算速度競争という袋小路を指向せず、生体分子の自律反応性、生体由来の分子を直接扱う能力の活用といった研究がなされてきた。結果として、自律的に反応する生体分子システムのデザインにおいて、情報科学・制御工学の知見を積極的に導入する体制が整い、各種成果につながっている。

#### 関連研究者

山村雅幸（東工大）

システム系の立場から

<http://www.es.dis.titech.ac.jp/>

萩谷昌己（東大）

情報系の立場から

<http://nicosia.is.s.u-tokyo.ac.jp/mp/>

榊原康文（慶応義塾大学）

細胞コンピューティング

<http://www.dna.bio.keio.ac.jp/index.html>

#### 非天然アミノ酸・非天然塩基・遺伝暗号の改変

P.G. Schultz, The Scripps Research Institute

FE Romesberg, The Scripps Research Institute

核酸、タンパク質の構成単位を 4 種類、20種類から拡張する研究を進めている。80年代末頃の非天然アミノ酸の活用は、アミノ酸をtRNAに結合するために有機

合成的手法を介していたため、応用範囲を提唱したものの一般化することは難しかった。2000年代になり、非天然アミノ酸専用の酵素を開発することで、より効率的な非天然アミノ酸含有タンパク質の生産法を開発した。また、核酸の拡張に関しては、ポリメラーゼの改変も進めている。

<http://schultz.scripps.edu/>

<http://www.scripps.edu/chem/romesberg/ResearchMain.htm>

横山茂之・坂本健作（理研）

特に、培養細胞内で非天然アミノ酸含有タンパク質を生産し、これをタンパク質機能解析につなげる研究を進めている。

<http://www.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/yokoyama-lab/top.html>

平尾一郎（理研）

複製・転写・翻訳可能な非天然塩基

核酸の塩基の種類を、ACGTの4種類から拡張する研究についての日本における第一人者。転写かつtRNA:mRNAの相互作用に使用可能な新塩基対s-yや、PCRが可能な塩基対Ds-Paなどを開発している。また、Ellington研でアプタマーの単離を行っていたこともあり、6種類以上の塩基を同時に用いた進化分子工学を行うことが期待されている。

<http://protein.gsc.riken.go.jp/hirao/>

木賀大介（東工大）

遺伝暗号表に含まれるアミノ酸の種類を減らすことが、タンパク質の部位特異的修飾や安定性向上といった工学的活用

につながることで、遺伝暗号表の進化の考察に益すること、という視点から研究を進めている。

<http://www.sb.dis.fitech.ac.jp/>

菅裕明 (東大)

非天然アミノ酸の導入に、試験管内進化で創製したアミノアシル化リボザイムを活用している。アミノ酸の活性化中間体を、シアノメチルエステルなど、比較的安定な形態で調整するため、商品化に近いと考えられている。最近では、アミノ酸を活性化する原子団を認識するリボザイムを創生することで、幅広い種類のアミノ酸誘導体を容易に取り込むことが可能とし、遺伝暗号表にエステルを対応付ける再プログラミングを行った。また、生命の起源としてのRNAワールドにおける脂質合成を考察するために、脂質合成リボザイム群の創製を目指している。

<http://www.cbl.rcast.u-tokyo.ac.jp/index.html>

穴戸昌彦 (岡山大)

化学をバックグラウンドとする。非天然アミノ酸導入のためのプレチャージ法を改良。特に、4塩基コドンを使用することに独自性を持つ。また、非天然アミノ酸を一度PNAに結合させることで、非天然アミノ酸をtRNAに結合させる効率を上昇させている。直行化tRNAとして、ミトコンドリア由来のtRNAを用いている。また、どのような非天然アミノ酸が取り込まれやすいかを系統的に調査した。現北陸先端大准教授の芳坂貴弘、東大の村上裕を輩出。

[http://www.biotech.okayama-u.](http://www.biotech.okayama-u.ac.jp/labs/sisido/sisido1.html)

[ac.jp/labs/sisido/sisido1.html](http://www.biotech.okayama-u.ac.jp/labs/sisido/sisido1.html)

芳坂貴弘 (北陸先端大)

化学をバックグラウンドとする。非天然アミノ酸導入のためのプレチャージ法を改良。特に、4塩基コドンを使用することに独自性を持つ。同時に2種類の蛍光非天然アミノ酸で二重蛍光標識タンパク質を作成し、タンパク質フォールディング・ミスフォールディングプロセスの動的・分子解析をFRETシグナルから検出することを行っている。

<http://www.jaist.ac.jp/ms/labo/hohsaka.html>

西川一八 (岐阜大)

<http://biomol.gifu-u.ac.jp/%7Emolbio1/>

山東信介 (京都大)

<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/aoyama-lab/>  
[www.nedo.go.jp/informations/koubo/160615\\_1/besshi.pdf](http://www.nedo.go.jp/informations/koubo/160615_1/besshi.pdf)

遠藤政幸 (阪大産研)

<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/mec/index.html>

光機能性タンパク質

浜地格 (京大)

[http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/hamachi-lab/current\\_research/current\\_research.html](http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/hamachi-lab/current_research/current_research.html)

無細胞タンパク質合成

上田卓也・清水義宏（東大・新領域）

再構成無細胞翻訳系” pure system” の開発者。翻訳反応を行うために必要な、アミノアシルtRNA合成酵素群など約30種類のタンパク質を各個精製し、精製リボソームやtRNA混合物、各種小分子と再構成することで、天然の系に近い活性を持ち、かつ、系の内容物がほぼ明らかとなっている生体高分子システム調製することを可能とした。また、遺伝暗号表の進化の過程で想定された、あいまいな対応付けが行われている例を現存する生物に見出している。

<http://www.chembio.t.u-tokyo.ac.jp/labs/ueda.html>

遠藤弥重太（愛媛大）

小麦胚芽を用いた無細胞翻訳反応の改良を行った。

<http://www.ehime-u.ac.jp/~cellfree/>

高井和幸（愛媛大）

[http://www.ehime-u.ac.jp/~cellfree/takai/takai\\_lab\\_fr.html](http://www.ehime-u.ac.jp/~cellfree/takai/takai_lab_fr.html)

木川隆則（理研）

横山茂之の下で大学院生時代より大腸菌無細胞タンパク質合成系の改良を行い、タンパク3000プロジェクトにおけるタンパク質の調製を行うチームを率いた。

<http://protein.gsc.riken.go.jp/CellFree/index.html>

James Swartz, Stanford University  
<http://med.stanford.edu/>

[profiles/bioengineering/faculty/James\\_Swartz/](http://profiles/bioengineering/faculty/James_Swartz/)

## 人工遺伝子ネットワーク

金子邦彦（東大、ERATO）

分子生物学は生命の各要素過程の詳細を次々と明らかにし、膨大なデータベースを作成した。その結果、各要素を組合せた「機械的な」生命観が形成されてきた。しかし、生物の各過程と外部環境は大きな揺らぎを伴うにもかかわらず、生物が自らを柔軟に変化させて、複製・適応・進化を示し、総体としてうまく働く仕組みについては、いまだ明らかになっていない。複雑系生命科学と構成的生物学という2つの方法論を用い、理論と実験を密接に関連させながら、生命システムの各階層にまたがる普遍的性質の定量的理解を目指している。

<http://chaos.c.u-tokyo.ac.jp/erato/plan.html>

合原一幸（東大・生産研、ERATO）

普遍性と個別性を兼ね備えた「複雑数理モデル」の理論研究と応用研究は、数理的方法論が有する普遍性、横断性、そして多分野への応用可能性に基づく、21世紀の新しい科学技術の在り方としての分野横断的なトランスディシプリナリー科学技術のひとつの具体的成功例を呈示することを目的としている。そして特に、生命情報原理とも密接に関係する、「複雑系で計算する」という新しい発想に基づく複雑系コンピューティングの理論・応用研究を通じて、新しい原理による高度情報処理技術の開発を目指してい

る。

[http://www.sat.t.u-tokyo.ac.jp/index\\_j.html](http://www.sat.t.u-tokyo.ac.jp/index_j.html)

[http://www.jst.go.jp/erato/project/ahs\\_P/ahs\\_P-j.html](http://www.jst.go.jp/erato/project/ahs_P/ahs_P-j.html)

岩崎秀雄（早稲田大）

<http://www.f.waseda.jp/hideo-iwasaki/>

上田泰己（理研CDB）

[http://www.cdb.riken.jp/jp/index.html?CDBdirect#02\\_research/0202\\_creative20.html](http://www.cdb.riken.jp/jp/index.html?CDBdirect#02_research/0202_creative20.html)

### 試験管内進化と進化

伏見譲（埼玉大学）

1982年にファージを使った蛋白質進化観測機械セルスタットを世界に先駆けて開発

柳川弘志（慶応大学生命理工）

ブロックシャッフリングと進化工学手法を組合せ、新しいタンパク質を試験管内で人工的に創る「創る生物学」を進めている。

<http://www.bio.keio.ac.jp/research/staff/yanagawa.html>

芝清隆（癌研究会癌研究所）

タンパク質に見られる繰り返し構造に着目し、タンパク質二次構造モジュールの繰り返しによるライブラリから機能性タンパク質を創出する実験進化を行っている。また、バイオミネラリゼーション、インプラント素材の開発、カーボンナノ

チューブの活用に応用可能なペプチド、タンパク質の開発を行っている。

<http://cell.jfcr.or.jp/>

### JST の関連研究

<http://www.nano-kasei.jst.go.jp/index.html>

片岡一則（東京大学）

遺伝子ベクターとして機能するナノ構造デバイスの創製。この研究では、遺伝子を始めとする様々な医薬品を体内の狙った組織に運び、治療や診断を行う安全で高機能の「遺伝子ベクター」を、合成高分子や脂質分子の的確な自己組織化に基づいて作り出します。このような遺伝子ベクターは、磁場や熱などの外場応答機能や天然の拡散医薬に優る機能性人工核酸の搭載などが可能なため、ウィルス本来の機能を越える分子ナノ・マシンとしての働きが期待されます。

H18- 遺伝子治療実用化のための超分子ナノデバイス製造技術の創成

<http://www.bmw.t.u-tokyo.ac.jp/>

北森武彦（東京大学大学院工学系研究科）

ナノ生物物理化学アーキテクチュアの構築と応用

ゲノム制御・検出能をもつ革新的人工核酸の創製

<http://www.nano-kasei.jst.go.jp/ryoiki/mori.html>

関根光雄（東京工業大学 大学院生命理工学研究科）

塩基部位無保護核酸合成：ゲノム合成へ

のエラー率減少

<http://www.nano-kasei.jst.go.jp/ryoiki/sekine.html>

片山佳樹（九州大学工学研究院）

細胞対話型分子システムを用いる革新的遺伝子送達概念の創製

標的疾患細胞で特異的に亢進している細胞内シグナルに応答して遺伝子を放出し、発現を活性化する全く新しい概念と、ウイルスカプセルやプラズマ法という独自の細胞導入技術を融合し、臨床応用の検討まで行う。

<http://www.nano-kasei.jst.go.jp/ryoiki/katayama.html>

川合知二（大阪大学 産業科学研究所）

[http://www-kawai.sanken.osaka-u.ac.jp/home\\_jp.html](http://www-kawai.sanken.osaka-u.ac.jp/home_jp.html)

プログラム自己組織化による人工生体情報材料創成

柳田敏雄（大阪大学）

ゆらぎと生体システムの柔らかさをモデルとするソフトナノマシン

<http://www.jst.go.jp/kisoken/nano/ryoikisites/hotanisites/group/index.html>

生田幸士（名古屋大学大学院 工学研究科）

光駆動ナノ・マシンを用いた新原理バイオ計測ツールの研究

これまでに独自開発してきた「マイクロナノ光造形法」を用いて作製する透明な3次元可動メカニズムをレーザ光で遠隔駆動制御する「光駆動マイクロナノマシン」技術を確認し、これを基盤とした

新原理マイクロナノ計測装置を開発している。細胞内部のようなサブマイクロスケールの世界で、通電の必要が無い「光による複雑な超微細操作」と「光による超微小力計測」を同時に合わせ持つ光ナノメカトロニクスの世界を目指す。

<http://www.bmse.mech.nagoya-u.ac.jp/>

<http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/intro/kadai/h1602.html>

伊藤博康（浜松ホトニクス㈱）

タンパク質分子モーターを利用したナノメカノケミカルマシンの創製

<http://www.jst.go.jp/kisoken/nano/ryoikisites/hotanisites/group/index.html>

先端計測 要素技術プロジェクト

船津高志（東京大学大学院 薬学系研究科）

生体分子のオンチップ分離・回収と1分子機能解析

光学顕微鏡による1分子検出・操作技術と半導体微細加工技術を融合させ、チップ内で生体分子の機能を1分子レベルで計測する技術、および生体試料を微小流路に流し、蛍光標識した分子を1分子ずつ分離・回収することにより、それと結合している分子を同定する技術を開発します。本手法は、生体分子の機能解析や生体分子間相互作用の解析を行うための強力な分析技術であり、ポストゲノムのタンパク質機能解析に大きく貢献します。

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/>

~funatsu/Japanese/funatsu/  
funatsu\_index.html

安田賢二（東京医科歯科大学・生体材料  
工学研究所）

薬物・医療スクリーニングを目指したオ  
ンチップ・セロミクス計測技術の開発

1 細胞単位で細胞集団の空間配置・種  
類・数などの「パターン」を制御するこ  
とにより、臓器組織と同様な応答を期待  
できる「細胞集団ネットワーク」をマイ  
クロチップ上に構築します。これを薬物・  
医療スクリーニングに用いる「臓器モデ  
ルとなる細胞集団ネットワーク」計測手  
法の確立に役立てます。これらの技術に  
より、動物実験に代わる新しい細胞ネッ  
トワーク計測の産業化を実現します。

[http://www.tmd.ac.jp/i-mde/www/  
bi/research.html](http://www.tmd.ac.jp/i-mde/www/bi/research.html)

陶山明（東京大学大学院・総合文化研究科）  
DNAエンコード技術による生体情報分  
析法

ゲノムDNAが持つ分子情報のデジタ  
ル化により、ゲノムDNAの情報をコン  
ピュータで解析することが可能となりま  
した。本開発では、生命・医科学、創薬・  
医療を進める上で重要な、まだ依然とし  
てデジタル化されずに残っている大量の  
生体情報を分析するための迅速で低コス  
トな分析技術として、DNAエンコード  
技術を用いた生体情報分析法を開発しま  
す。これにより非常に簡便な装置で複雑  
な生体情報を低コストで分析することが  
可能となります。

<http://dna.c.u-tokyo.ac.jp/>

井上丹（京都大学大学院 生命科学研究所）  
研究領域「RNAシンセティック・バイ  
オロジー」

本研究領域は、この新分野の先進的な  
開拓を進め、独自に機能性人工RNA や  
RNA-蛋白質複合体（RNP）創製のため  
の基盤技術を確立し、これを用いた医  
療応用などに資する細胞機能制御技術  
などの開発を目指すものです。具体的  
には、細胞認識、標識、攻撃など複数の機  
能を備えたRNAおよびRNPを分子デザ  
インにより構築します。さらにそれらの  
RNAやRNPを用いて、細胞固有のシグナ  
ルを検出し、その発現量に依存して細胞  
の運命を決定する人工シグナル伝達回路  
のデザインと構築をおこないます。

[http://www.jst.go.jp/pr/info/info363/  
shiryu1.html](http://www.jst.go.jp/pr/info/info363/shiryu1.html)

竹内昌治（東京大学 生産技術研究所）  
リポソームアレイによる膜タンパク質の  
機能解析法

<http://www.hybrid.iis.u-tokyo.ac.jp/>

野地博行（大阪大学大学院）

[http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/  
labs/smbio/sanken/nojilab.html](http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/smbio/sanken/nojilab.html)

藤井輝夫（東京大学・生産技術研究所）  
応用マイクロ流体システム

[http://www.microfluidics.iis.u-  
tokyo.ac.jp/](http://www.microfluidics.iis.u-tokyo.ac.jp/)

リポソーム・人工細胞関連

吉川研一（京都大学）

物理科学を基盤とする人工細胞モデルの

## 構築と機能解析

<http://www.yklab.jp/>

福田敏男（名古屋大学）

<http://www.mein.nagoya-u.ac.jp/indexj.html>

市川創作（筑波大学大学院生命環境科学研究科）

酵素との組み合わせ

産業技術研究助成事業2004

<http://www.agbi.tsukuba.ac.jp/~hanno/>

福永公寿、吉本誠（山口大学・工学部）

酵素との組み合わせ

<http://www.chem.yamaguchi-u.ac.jp/theme/2007/yoshimoto.pdf>

武岡真司（早稲田大学・先進理工学部生命医科学科）

人工赤血球

## ミニマルゲノム

板谷光泰（慶応義塾大学先端生命科学研究科）

<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/320/140/>

関口順一、志田敏夫、山本博規（信州大学・繊維学部）

<http://bs.shinshu-u.ac.jp/cell1/cell.html>

<http://www.nedo.go.jp/iinkai/kenkyuu/bunkakai/18h/jigo/45/1/5-1->

1.pdf

原山重明（独立行政法人 製品評価技術基盤機構）

NEDO 遺伝子資源

ゲノム情報に基づいた未知微生物遺伝資源ライブラリの構築

事業期間：平成14年度～平成19年度、平成18年度事業費：3.9億円

中辻憲夫（京都大学 再生医科学研究所）

研究用モデル細胞の創製技術開発

事業期間：平成17年度～平成21年度、平成18年度事業費：7.1億円

<http://www.nedo.go.jp/activities/portal/gaiyou/p05010/p05010.html>

杉山雄一（東京大学 薬学系研究科）

細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発

事業期間：平成17年度～平成21年度、平成18年度事業費：3.3億円

<http://www.nedo.go.jp/activities/portal/gaiyou/p05009/p05009.html>

大箸信一（金沢工業大学）

細胞内ネットワークのダイナミズム解析技術開発

事業期間：平成14年度～平成18年度、平成18年度事業費：7.0億円

<http://www.nedo.go.jp/activities/portal/gaiyou/p02024/p02024.html>

五十嵐泰夫（東京大学大学院 農業学生命科学研究科）

生分解・処理メカニズムの解析と制御技術開発

事業期間：平成14年度～平成18年度、  
平成18年度事業費：4.4億円  
<http://www.nedo.go.jp/activities/portal/gaiyou/p02041/p02041.html>

清水昌（京都大学）  
微生物機能を活用した高度製造基盤技術  
開発  
事業期間：平成18年度～平成22年度、  
平成18年度事業費：15.7億円  
<http://www.nedo.go.jp/activities/portal/gaiyou/p06014/p06014.html>

バイオプロセス実用化開発  
事業期間：平成16年度～平成18年度、  
平成18年度事業費：12.1億円  
<http://www.nedo.go.jp/activities/portal/gaiyou/p04014/p04014.html>

新名惇彦（奈良先端科学技術大学院大学）  
植物の物質生産プロセス制御基盤技術開  
発  
事業期間：平成14年度～平成21年度、  
平成18年度事業費：8.1億円  
<http://www.nedo.go.jp/activities/portal/gaiyou/p02001/p02001.html>

炭田精造（財団法人 バイオインダスト  
リー協会）  
遺伝子組換え体の産業利用におけるリス  
ク管理に関する研究  
事業期間：平成14年度～平成18年度、  
平成18年度事業費：0.7億円  
<http://www.nedo.go.jp/activities/portal/gaiyou/p02039/p02039.html>

## 文科省・学振系予算

松田 彰（北海道大学）  
ヌクレアーゼ抵抗性修飾核酸を搭載し  
た多機能性ナノ構造体による新規核酸医  
薬の創製  
<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakka/index.html>

菅 裕明（東京大学・先端科学技術研究  
センター）  
脂肪酸生合成リボザイムとRNA生命体  
の創成  
<http://www.rcast.u-tokyo.ac.jp/ja/research/profiles/001/index.html>

塩谷光彦（東京大学）  
人工多座配位子を用いた金属錯体の空  
間配列および特異な動的機能のプログラ  
ミング  
金属を挟み込んだ塩基のデザイン  
<http://utsc2.chem.s.u-tokyo.ac.jp/~bioinorg/index.html>

熊谷 泉（東北大学）  
バイオインターフェイス構築への蛋白  
質工学的展開  
<http://www.che.tohoku.ac.jp/~kuma/theme.htm>

赤池敏宏（東京工業大学・生命理工学研  
究科）ナノ制御された細胞認識素子の設  
計と生体計測・組織工学への展開  
<http://www.akaike-lab.bio.titech.ac.jp/akaike/resarch/index.html>

穴戸昌彦 (岡山大学)

蛋白質生合成系の有機化学的拡張と合成生命体の創成

<http://www.biotech.okayama-u.ac.jp/labs/sisido/sisido1.html>

近藤孝男 (名古屋大学)

概日時計により統合されるシアノバクテリアの細胞システムの時間的統合

近藤 滋 (名古屋大学)

生体パターン形成原理の実験的ならびに数理解析的解明

<http://clock.bio.nagoya-u.ac.jp/web/>

石渡信一 (早稲田大学)

タンパク質機能の1分子デザインとシステム構築：特別推進研究 (平成14年4月～平成19年3月)

<http://www.ishiwata.phys.waseda.ac.jp/project.html>

## 生命倫理

佐倉 統 (東京大学、RISTEX)

橘由里香 (東大・科学技術インタープリター養成プログラム)

サイエンスコミュニケーション

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/STITP/teachers.html>

松原洋子 (立命館大学 大学院先端総合学術研究科)

ゲノム広場出席者から

<http://www2.convention.co.jp/hirobag/2006/tokyo/t03.html>

ゲノム特定社会との接点委員会

勝木 元也 自然科学研究機構 基礎生物学研究所 理事/所長

高木 利久 東京大学 大学院新領域創成科学研究科 情報生命科学専攻 教授

藤山 秋佐夫 国立情報学研究所 学術研究情報研究系 教授

[http://research.nii.ac.jp/staff-list/members/FUJIYAMA,\\_Asao-j.html](http://research.nii.ac.jp/staff-list/members/FUJIYAMA,_Asao-j.html)

辻 省次 東京大学 医学部附属病院 神経内科 教授

小原 雄治 情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 所長

加藤 和人 京都大学 人文科学研究所 文化研究創成部門 教授

山縣 然太郎 山梨大学 大学院医学工学総合研究部 社会医学講座 教授

<http://www.yamanashi.ac.jp/education/medical/social/heal0sci/syoukai/yamagata.html>

林 哲也 (宮崎大学感染症学講座)

[http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/about/f\\_serch.html](http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/about/f_serch.html)

## 核酸合成

関根光雄 (東工大)

塩基無保護DNA合成法：おそらくゲノム合成に有効

核酸有機合成の専門家。構成的生物学の観点からは、DNA化学合成の新たな反応条件を確立している。合成反応のステップを省略することを可能にしたDNA合成のスピードアップ法や、確立しつつある塩基無保護DNA合成法などを総合することで、ゲノム合成に必要と

される高品質化学合成DNA手法が成立すると期待できる。また、天然に見られる各種修飾塩基を含有する核酸を化学合成することで、これらの特性を解析する手段を提供している。

<http://www.skn.bio.titech.ac.jp/>

齋藤烈 (元 京都大学、現 日大)

<http://www.ce.nihon-u.ac.jp/gakka/kikai/teacher/professor/saito.html>

早川芳宏 (名古屋大学大学院人間情報学  
研究科)

核酸合成の改良、無保護核酸合成

<http://www.info.human.nagoya-u.ac.jp/~yoshi/>

浅沼浩之 (名古屋大学)

光制御可能な核酸

<http://www.nubio.nagoya-u.ac.jp/seigyol/index.html>

藤本健造 (北陸先端大)

可逆的に光連結・分離可能な核酸

<http://www.jaist.ac.jp/ms/labs/fujimoto/fujimotohp/>

岡本晃充 (元 京都大学、現 理研、機  
能性人工核酸)

<http://www.riken.jp/lab-www/okamotoiru/indexj.htm>

<http://www.riken.go.jp/r-world/research/lab/iru/okamoto/index.html>

[http://www.riken.go.jp/r-world/info/release/press/2007/070320\\_2/detail.html](http://www.riken.go.jp/r-world/info/release/press/2007/070320_2/detail.html)

佐々木茂貴 (九州大学 薬学)

<http://210.233.60.66/~bioorg/>

<http://www.nano-kasei.jst.go.jp/kenkyu/h13/kataoka-4.html>

今西武 (大阪大学大学院薬学研究科)

<http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b007/>

<http://genedesign.co.jp/products/bna.html>

中谷和彦 (大阪大学 産研、ミスマッチ  
認識人工機能塩基、アプタマー)

[http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/jp/organization/oms/oms\\_01.html](http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/jp/organization/oms/oms_01.html)

生態学 (特にモデル屋または微生物を材料とする人)

R. Lenski, Michigan State University

大腸菌を使った進化実験。12系統の30,000世代におよぶ長期間の植え継ぎ実験個体群を使って、適応度の変化、塩基配列の変化、アレイを使ってゲノムワイドの変化の探索 (グローバルレギュレーターが変化していた) を行っている。その他、Velicerとともにグラム陰性の粘液細菌 (*Myxobacteria*) をつけた進化実験から培養液を常に攪拌した条件では個体間の相互作用がないので、社会性を持たない遺伝子型が個体群に侵入してくることを示した。最近、シミュレーションを始めた。

<http://www.msu.edu/~lenski/>

Graham Bell, McGill University

*Chlamydomonas* と *Pseudomonas*

を使った進化実験。

<http://biology.mcgill.ca/faculty/bell/>

Rees. Kassen, University of Ottawa

多様性は異質性のある環境への異なる遺伝子型の特殊化によって説明できる。光のない条件で長期間培養し続けると光のある条件でうまく増殖できない個体群へと変化してしまう。このような遺伝子型-環境相互作用を生み出したのは、適応にコストがかかるからであろう。

<http://www.science.uottawa.ca/~rkass574/>

Paul. Rainey, New Zealand Institute for Advanced Study

Pseudomonasを使った進化実験

<http://evolution.massey.ac.nz/rainey/index.htm>

Dean Antony, Washington University

ラクトースをめぐる競争している大腸菌の適応度が酵素の活性のみで説明できることを示した（理論とデータ）。その進化に影響を及ぼす突然変異の同定と生化学的基礎の特定。

<http://www.cbs.umn.edu/labs/deanlab/>

<http://www.cbs.umn.edu/eeb/faculty/DeanAntony/>

Daniel E. Dykhuizen, State University of New York

Evolutionary genetics of the Lyme bacterium, *Borrelia burgdorferi*; experimental evolution of bacteria in vitro.

<http://life.bio.sunysb.edu/dykhuisenlab/>

Michael Doebeli, University of British Columbia

生物間相互作用がドライブする分断選択によって適応的な応答としての分岐（種分化）の理論研究。同所的種分化を説明する。

<http://www.math.ubc.ca/~doebeli/>  
Joan Strassmann and David Queller Group, Rice University

細胞性粘菌を材料として社会性進化（利他形質進化）の問題を追及。異なるクローンからなる細胞集団によって子実体形成される時、胞子になるか、柄になるかでコンフリクトがあるはず。実際2つのクローンを混ぜて子実体を作らせたら、片方のクローンはより柄になりにくかった（Cheater）。これが本当ならどうして自然界から子実体が無くならないのかは不明。もともとハチの研究者。

<http://www.ruf.rice.edu/~evolve/>

吉田丈人（東大）

マイクロコズム（ワムシ、クロレラのケモスタット系）を使って、個体群動態の原理を探る。

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/yoshidalab/0428E67C-42F0-4ADA-9E9F-1DB6DEA94CFE.html>

中島敏幸（愛媛大）

・大腸菌、テトラヒメナケモスタット系を使って、大腸菌の対捕食者進化を研究。長くのびる、あるいは集塊をつくる大腸菌が出現した。

・クロレラ、大腸菌、テトラヒメナという3者系マイクロコズムを使って長期培養し、細胞内共生を作りだすことを目指す。

<http://www.sci.ehime-u.ac.jp/bio/ecology/index.htm>

深見 理 (ハワイ大学)

どのように群集が構成されるかについて様々な系で研究。

種多様性：シミュレーションと微生物マイクロコズム。これらは種が群集に加わる順番（歴史）が影響していることを明らかにした。

生態系機能：木材腐朽菌とその消費者。群集構造の違いが生態系機能にどのような影響を及ぼすか？

進化的多様化：Pseudomonas fluorescens 多様化理論と群集構成の理論とを合体させる。

<http://www2.hawaii.edu/~tfukami/>

<http://www.hawaii.edu/zoology/faculty/fukami.htm>

高林純示 (京都大学)

植物－植食者－捕食者三者相互作用ネットワークに関する研究

植食者に加害された植物から発せられた匂いによって植食者の捕食者が引き寄せられる。

<http://www.ecology.kyoto-u.ac.jp/ecology/member/takabayashij.html>

巖佐 庸 (九州大学)

<http://bio-math10.biology.kyushu-u.ac.jp/~iwasa/>

山村則男 (総合地球環境学研究所)

・生態系の構造と安定性の関係（どのような種間相互作用が系全体の安定性あるいは、不安定性に寄与するのか）と生態系の遷移の方向性（どのような方向に変化していくのか）についての研究。

・植物群集の空間分布と遷移の数学的アプローチ”に関する研究。

・生物の生活史の適応的意義と進化のプロセスを総合的に研究する進化生態学にも研究の輪を広げ、最適採餌戦略や、オスのメス獲得競争の研究

・共生関係の役割と進化。親から子への垂直感染と互いの不用物の相互利用が共生の進化の重要な要因であることを明らかにした。(HPから転載)

<http://www.ecology.kyoto-u.ac.jp/~yamamura/>

難波利幸 (大阪府立大学)

生物群集の安定性と多様性に関する数理的研究 (HPから転載)

<http://www.b.s.osakafu-u.ac.jp/~tnamba/nj-index.html>

近藤倫生 (龍谷大学)

食物網の構造と安定性に関する群集生態学理論。

捕食者が適応的に利用資源を変動させる場合には複雑な食物網ほど群集構造が安定になることを理論的に示すことによって、生態学上の大問題の一つである多様性の逆理（＝複雑な食物網ほど不安定である）の解決法を示した。(HPから転載)。

<http://www.est.ryukoku.ac.jp/est/kondoh/index.html>

嶋田正和 (東大)

・ マメ科植物—マメゾウムシ—寄生蜂系  
の実験個体群の動態。実験と理論。

[http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/  
shimada-lab/wiki/wiki.cgi](http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/shimada-lab/wiki/wiki.cgi)

河田雅圭 (東北大学)

生物多様性の進化。

生物間相互作用と生態・進化プロセス。

[http://meme.biology.tohoku.ac.jp/  
ECOLEVOL/ANIMECO/kawata/  
Welcome.html](http://meme.biology.tohoku.ac.jp/ECOLEVOL/ANIMECO/kawata/Welcome.html)

辻和希 (琉球大学)

[http://www.geocities.jp/  
university\\_of\\_the\\_ryukyus/index.html](http://www.geocities.jp/university_of_the_ryukyus/index.html)

徳永幸彦 (筑波大学)

1) 実験個体群を用いた競争様式の進化  
マメゾウムシ実験個体群を用いた、競争、食う-食われるといった生物相互作用の進化実験

2) 遺伝的アルゴリズムを用いた集団遺伝学

遺伝的アルゴリズムは、遺伝学の知識を応用した最適化手法である。このアルゴリズムを数学的手法として生物学に逆輸入することによって、Sewall Wrightの夢である平衡推移説を完全な形で立証することをめざす。

3) 古典的生態モデルのIBM化

4) 人工生命体を用いた進化生物学

答えの分っている人工生命によるシステムをゲノム解析することにより、従来のゲノム解析手法の妥当性を評価し、まったく新たな解析手法を提出することをめざす。(HPより転載)

<http://www.pe.ies.life.tsukuba.ac.jp/>

ワークショップ参加者

菅野純夫 (東京大学医科学研究所)

<http://ssmgs.net/lab/>

難波啓一 (大阪大学)

[http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labo/  
08a.html](http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labo/08a.html)

黒田真也 (東京大学)

[http://www.bi.s.u-tokyo.ac.jp/  
kuroda-lab/ja/member/kuroda.html](http://www.bi.s.u-tokyo.ac.jp/kuroda-lab/ja/member/kuroda.html)

中垣俊之 (北海道大学)

[http://www.es.hokudai.ac.jp/labo/  
cell/research.html](http://www.es.hokudai.ac.jp/labo/cell/research.html)

石島秋彦 (東北大学)

[http://www.tagen.tohoku.ac.jp/  
labo/ishijima/Index-J-tate.html](http://www.tagen.tohoku.ac.jp/labo/ishijima/Index-J-tate.html)

神崎亮平 (東京大学)

<http://www.brain.imi.i.u-tokyo.ac.jp/>

手塚健一 (岐阜大学大学院)

[http://homepage3.nifty.com/  
~tezuka-k/index.html](http://homepage3.nifty.com/~tezuka-k/index.html)

吉川信也 (兵庫県立大学)

[http://www.sci.himeji-tech.ac.jp/life/  
regulation/index-j.html](http://www.sci.himeji-tech.ac.jp/life/regulation/index-j.html)

小林 亮 (広島大学)

[http://souran.bur.hiroshima-u.ac.jp/  
Profiles/0110/0002519/profile.html](http://souran.bur.hiroshima-u.ac.jp/Profiles/0110/0002519/profile.html)

澤井 哲 (東京大学)

<http://sawailab.c.u-tokyo.ac.jp/>

はじめに

戦略ワークショップ  
「バイオフィラスコ」の概要

戦略ワークショップ  
「バイオフィラスコ」の結果

戦略ワークショップ  
「バイオフィラスコ」分科会のまとめ

検討の経緯

付属資料

## 戦略ワークショップ

科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ  
「バイオフィラスコ」報告書

CRDS-FY2008-WR-01

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター

---

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03-5214-7486

ファクス 03-5214-7385

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

平成20年6月

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。

---