

**科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ
「生命現象の定量的計測・解析のための
基礎技術創出と、それに基づく細胞及び
細胞集団の機能、構築機構の解明」
報告書**

平成20年10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
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

Executive Summary

「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」は、生命現象を種々の階層で定量的に測定、表現することにより、新しい原理、法則性を発見することを目標とする研究開発領域である。例えば、受精卵からの胚発生において細胞や細胞集団が移動しながら形を作るような複雑な生命現象を経時的な画像情報として記録する一方で、超高解像のイメージング技術などを用いて細胞内の生体分子の挙動を計測し、これらの総合的な解析から未知の生物法則を導き出す研究が対象となる。

これまでの生命科学研究では固定された細胞や組織の切片を電子顕微鏡や光学顕微鏡で観察し、研究者の深い洞察により現象を理解する手法が重要であった。これからも観察の重要性は変わらないが、多くの生物のゲノムが明らかとなったことを背景に、生命現象に関わる遺伝子やタンパク質などを定量的に計測・解析し、その観測結果から数理科学的に表される新しい原理や法則性を導き出す研究の重要性が高まってきている。

本研究開発領域では、様々な生命現象の複雑な過程を機械計測し、従来の方法では検出することが困難な事象を検知、解析する技術、装置の開発などの基礎技術の創出も目標となる。

これらの技術は、例えば、再生医療の基礎をなす幹細胞の分化制御やがん臨床の重要な課題であるがん細胞の転移の原因解明などの生物・医学研究にも利用されるものである。また、医師の技能に依存する度合いの高い病理・病態診断を標準的な診断装置に置き換えるなどの、いわゆる医療の工学化における重要な技術基盤ともなるものである。

このような研究開発を推進することにより、未知の生物法則の発見が期待され、また、これまで定性的であった生命科学研究をフィジカルサイエンスへと転換することが期待される。さらに、生命科学と物理・化学領域、数理科学領域の融合も進む。

この研究開発領域は研究開発戦略センターが平成 18 年 8 月に実施したライフサイエンス分野の俯瞰ワークショップによって、その重要性が見出された。その後、当該研究開発領域の最先端の研究者が参加する平成 20 年 3 月開催の戦略ワークショップ「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」において、研究に投資する意義、具体的な研究課題、どのような研究推進方策をとるべきか、などが検討された。

本報告書は上記の戦略ワークショップの検討結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本報告書の内容をもとに海外の研究開発状況との比較を行って、重点的に推進すべき研究開発領域・課題を検討し、その成果を戦略プロポーザルに取りまとめる予定である。

目 次

Executive Summary

1. はじめに	1
2. 戦略ワークショップ「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、 それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」の概要	2
2-1 企画会議	2
2-2 戦略ワークショップ	3
3. 戦略ワークショップ「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、 それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」の結果	5
3-1 本研究領域の目指すところ	5
3-2 研究に投資する意義	6
3-3 具体的な研究課題	9
3-4 研究推進方法	12
4. 検討の経緯	14
4-1 俯瞰からの重要研究分野の切り出し	14
4-2 研究開発戦略センターでの検討	16
付属資料：「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、 それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」に 関連する研究者、研究プロジェクト情報	17

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。

このよう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見解を創造する場であり、以下のことを明らかにすることを目的としている。

- ・ 検討の対象となる研究開発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。

JST 研究開発戦略センターライフサイエンスグループ¹⁾では、今後、重要となる研究開発領域の一つとして、「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」を取り上げ、その研究開発戦略の立案に着手することとした。

本研究開発領域はライフサイエンス分野を俯瞰²⁾し、今後重要となる研究開発領域を議論する俯瞰ワークショップにおいて抽出されたものである。本研究開発領域はライフサイエンス内の融合を進めるだけでなく、ライフサイエンス以外の分野から技術・ツール、知識など取り入れて分野融合的に研究開発を進めるインターフェイスとしても重要である。

本報告書は、本研究開発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。

研究開発戦略センターでは、戦略ワークショップで検討された成果をもとに、海外の研究開発状況の比較を行って、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にとりまとめる予定である。

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

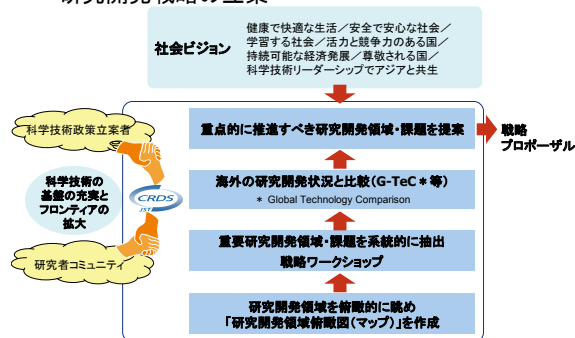
ミッション

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



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)

注 1) 平成 20 年 4 月よりライフサイエンス・ユニット

注 2) 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「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」の概要

研究開発戦略センターが実施する戦略ワークショップは、当該研究開発領域に関わる研究者、学識経験者等の参画を得て行うこととしている。

「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」については、まず、発生・再生研究や生体分子の定量計測、表現型解析などに関わる先端的な研究者の協力を得て戦略ワークショップの企画立案を行うこととした。企画会議は竹市雅俊先生（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター センター長）にコーディネータをお引き受け頂き、5名の企画委員と事務局（ライフサイエンス・ユニット）で構成した。

戦略ワークショップの企画立案、開催、報告書の取りまとめなど戦略ワークショップに関わる重要な案件は本企画会議、あるいはメール等を活用した企画委員との打合せのもとに実施した。

2-1 企画会議：戦略ワークショップ「生体分子動態の定量的計測・解析のための基盤技術創出と、それに基づく細胞構築機構の解明」

日時：平成20年2月27日 15:00～17:00

場所：理化学研究所 神戸研究所 発生・再生科学総合研究センター

企画委員（敬称略）

コーディネータ

竹市雅俊 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

企画委員

杉本亜砂子 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

野中茂紀 自然科学研究機構 基礎生物学研究所

大浪修一 理化学研究所 横浜研究所 ゲノム科学総合研究センター

望月敦史 自然科学研究機構 基礎生物学研究所

森下真一 東京大学大学院 新領域創成科学研究科

事務局

野田正彦 研究開発戦略センター

概 要

企画会議では、研究開発戦略センターが抽出した研究開発領域「生体分子の機能発現と細胞の形態形成を定量的に記述するための計測・解析技術基盤の構築（略称：デジタルフェノーム）」（抽出の経緯は4-2を参照）をもとに、本

研究開発領域に投資する意義はあるか、具体的な研究開発課題はなにか、どのような推進方策をとるべきかなどを検討するために実施する戦略ワークショップの企画立案を行った。

まず、研究開発戦略センターが抽出した研究開発領域について、戦略ワークショップでの議論を効果的に進めるために、専門的な観点から研究開発領域の名称、定義や研究開発の目標、対象とする生命の階層性について整理しなおし、明確化することとした。

検討の結果、戦略ワークショップの名称を「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明（仮称）」とし、学問的目標、技術的目標、階層的領域を定め、個別領域の例を挙げることにより研究開発領域の内容を明確化することとした。その上で、戦略ワークショップまでに①新しい生物学を展開するためには何を探求することが必要か、②どのような技術開発の必要に迫られているか、③どのような研究領域が設定できるか？ というような問題意識のもとに議論のできる参加候補研究者のリストアップを行った。参加人数は研究開発領域の内容全体を概ね包含し、かつ、密度の濃い議論ができる 15 名程度を目標とした。

戦略ワークショップの進め方は、企画委員から注目される研究事例などを盛り込みながら「研究に投資する意義」、「具体的な研究課題」、「研究推進方策」について議論が進めやすいような発表を行い、参加者全員で討議する形式を取ることとした。

企画会議で決定した戦略ワークショップの内容をもとに、企画委員には発表内容を準備頂いた。事務局は参加候補研究者に参加の打診を行い、その結果を企画委員に報告しながら参加者を決定するなど、戦略ワークショップの開催準備を進めた。

2-2 戦略ワークショップ「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」の概要

日時：2008年3月19日（水）

場所：研究開発戦略センター

参加者（敬称略）

コーディネータ

竹市雅俊 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

討議参加者

杉本亜砂子 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター

野中茂紀 自然科学研究機構 基礎生物学研究所

大浪修一 理化学研究所 横浜研究所 ゲノム科学総合研究センター

望月敦史 自然科学研究機構 基礎生物学研究所

森下真一 東京大学大学院 新領域創成科学研究科

藤森俊彦 京都大学大学院 医学研究科

五島 剛太	名古屋大学 高等研究院
渡邊直樹	京都大学大学院 医学研究科
徳永万喜洋	国立遺伝学研究所
浅原 弘嗣	国立成育医療センター研究所
上田 昌宏	大阪大学大学院 生命機能研究科
根本知己	自然科学研究機構 生理学研究所 脳機能計測・支援センター
原田慶恵	京都大学 物質-細胞統合システム拠点
江口吾朗	研究開発戦略センターライフサイエンスグループ
事務局	
野田正彦	研究開発戦略センターライフサイエンスグループ

スケジュール (敬称略)

10:00 ~ 10:10	開会挨拶 (江口吾朗)
10:10 ~ 10:15	趣旨説明 (事務局 野田正彦)
10:15 ~ 10:30	本領域の目指すところ 竹市雅俊
10:30 ~ 11:15	自己紹介
11:15 ~ 12:15	
セッション 1	想定される研究課題と投資する意義 形、構造の画像解析・自動認識 森下真一
12:15 ~ 13:30	昼食
13:30 ~ 14:30	
セッション 2	想定される研究課題と投資する意義 分子動態の画像化と解析法 杉本亜砂子
14:30 ~ 15:30	
セッション 3	想定される研究課題と投資する意義 計測法の開発 野中茂紀
15:30 ~ 16:00	休憩
16:00 ~ 17:00	
セッション 4	想定される研究課題と投資する意義 モデル化と数理的アプローチ 大浪修一
17:00 ~ 18:00	全体討論、まとめ
18:00 ~ 19:30	懇親会

3. 戦略ワークショップ「生体分子動態の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」の結果

戦略ワークショップ「生体分子動態の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」で議論された結果は以下の通りである。

3-1 本研究開発領域の目指すところ

「生体分子動態の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」で示される研究開発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にあたり、最初に本研究開発領域の目指すところとして、学問的・技術的目標、階層的領域、個別領域の例など議論の枠組みが示され、確認された。

学問的目標

生命現象を種々の階層で定量的に測定、表現することにより、新しい原理、法則性を発見し、また、生物学を物理・化学領域、数理科学領域と融合させる。

技術的目標

様々な生命現象の複雑な過程を機械計測し、従来の手法では検出困難な事象を検知、解析する技術、装置の開発など。

階層的領域

生体分子
分子集合体

オルガネラ
細胞膜

細胞
組織

個別の研究開発の例

- ・分子やオルガネラ動態の可視化による機能解析
- ・生きた細胞の形態・行動の計測による新しい法則性の発見
- ・細胞形態・組織構造の画像解析と自動認識
応用例：正常か癌か？
- ・数理モデルを駆使した生命現象の理解、法則性の発見

3-2 研究に投資する意義

生物・医学研究では生体分子や細胞、組織の観察と洞察による生命現象の解明は重要な方法論である。しかしながら、この様な研究はつい最近まで、固定した標本を顕微鏡で観察する方法が主体であった。

最近になって、イメージングなどの技術進歩を取り入れ、生きた細胞、細胞集団を用いて、細胞内の生体分子の動態や組織構築の動態などを可視化し、計測し、記録する研究の萌芽が日本、欧米で生まれ始めている。

細胞、組織の階層で生体分子や細胞内小器官、細胞、組織構築などの動態を可視化し、計測する研究が進展することにより、観察を中心とする定性的な生物学は観測を基本とするフィジカルサイエンスへと転換する。

フィジカルサイエンス化が進み、生物研究の精密化が図られることにより、例えば、細胞内の分子や分子集合体の挙動、あるいは、細胞、組織構築の挙動とそれらの背景をなす分子や細胞の相互作用などを対象に、数理モデルの構築と計測による検証で、動的な生命現象の統合的理解が進む。

数理科学的研究に関して、我が国には、本多久夫ら（1983）の組織中の細胞の幾何学モデル、3次元多面体細胞モデル、近藤滋（1995）や沢田康次ら（2002）のチューリングモデルなど、現在、世界の主流になっている形態形成に関するオリジナル性の高い研究が存在する。また、近年では微小管に関連する核や紡錘体の動態、赤血球の変形などの研究で成功事例が出始めている。

数理科学的研究は生命現象の計測技術の進展に伴って、今後大きく発展することが期待される。

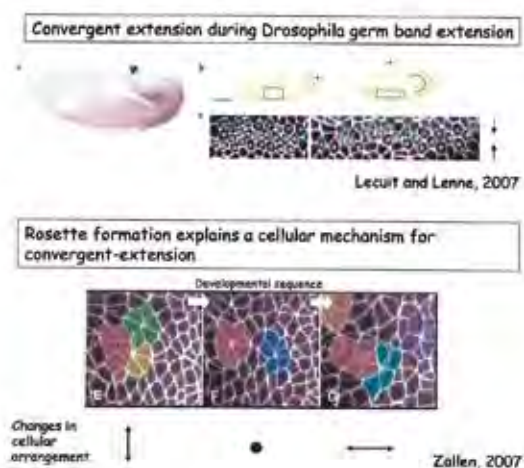


図 3-2-1 細胞、組織構築の動態を可視化した研究例

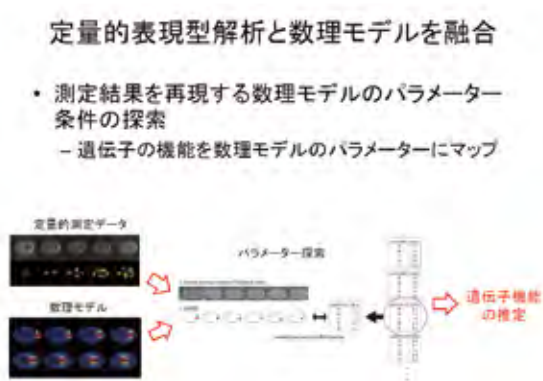


図 3-2-2 数理モデルの構築と実験的検証の研究例

実験との連携が期待できる理論領域

- 細胞を単位とする形態形成研究
 - 多くの基礎モデル
 - Polygonal model (Honda & Eguchi, 1980)
 - Potts Model (J. A. Glazier, 1992)
 - 細胞中心座標モデル (F. Graner, 1993)
 - 細胞間に働く物理力を計測することにより、検証が可能
- 反応拡散方程式による形態形成研究
 - 理論研究の蓄積
 - 実験生物学者の理解が浸透
 - 相互作用の定量的解析により、検証が可能
- ノイズと揺らぎの物理学
 - 基礎方程式が確立
 - ノイズの計測は進められつつある一発つかの成功例
- 遺伝子ネットワークの理論
 - シミュレーション研究に加え、近年はより理論的な研究も
 - 生物情報学を利用し、大規模データを対象にした予測研究も可能

図 3-2-3 実験との連携が期待できる理論領域

数理と計測、さらには、実験操作を組み合わせる研究を通じて、未知の生物法則が発見され、生命現象の予測が可能となる。そして、それらの成果の蓄積によって、*In silico* 発生学／細胞生物学が創造される。

このような研究を通じて発見される生物法則は、広く一般性を持ちうるので、物理、化学など他の自然科学分野との融合を進める基盤となる。

個々の観測技術から得られるデータは画像化と組み合わせられて、最終的には経時的、立体的な画像と遺伝子発現やタンパク質の計測結果と合わせた5次元的な観測データとして統合的に処理され、解析される。

また、自動化による計測の高速化（ハイスループット化）や多数のプロセスの同時計測（ハイコンテンツ）など観測技術のシステム化や高度化も進む。

画像化や計測結果を統合し、解析し、解釈する過程で、データフォーマットや技術の標準化、現象の解釈のためのオントロジーの整理などの問題解決が図られる。他方、標準化は研究者間のデータの共有、研究の効率化を進める。さらに、生物の取扱が苦手な他分野の研究者の参入の障壁を低くするなど分野融合の促進、研究の裾野の拡大につながる。また、機械計測は人為的な測定の誤差・誤用、偏見、先入観の排除などの効果もある。

観察に基づく病理診断のような医師の技能を標準化されたツール、技術を利用して技術に置き換えることにより、例えば、病理、病態診断などを機械的に行う診断装置の開発などを可能とする。また、標準化された病理、病態診断技術は再生医療、創薬等臨床応用の工学化などにも応用され、医療技術のイノベーションに貢献

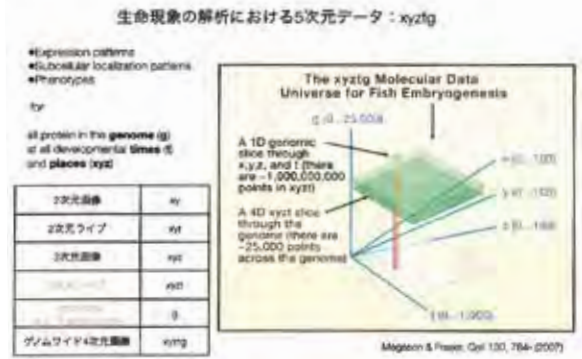


図 3-2-4 生命現象の解析における 5 次元データ

	Omic data (Sequencing, Transcriptomics, Proteomics, ...)	Imaging
Throughput	High	Low
Content	Low	High
Single cell resolution	Single cell (microarray - "dustbin")	+
Subcellular resolution	-	+
Temporal resolution	Low (Fractionation average)	High
Timescale	(less flexible)	Flexible (min:sec - Hours)
Anatomy	destroyed	Intact, non-invasive
Quantitation	Transcriptome: relative quantitation (not absolute quantitation) measuring mRNA (not protein)	Can be highly quantitative absolute quantitation possible
Model	rough, static model	more refined, quantitative dynamic model

図 3-2-5 高速化が容易な Omic Data とハイコンテンツ化が可能な Imaging 技術の特性

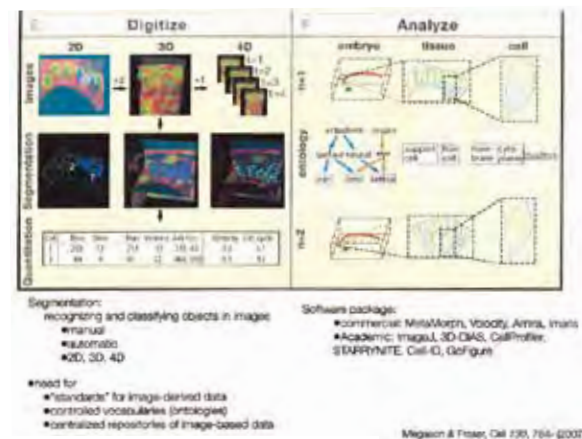


図 3-2-7 画像データに一元化され標準化されるデータや表記のオントロジー

はじめに

戦略ワークショップ「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」の概要

戦略ワークショップ「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」の結果

検討の経緯

付属資料

することが期待される。

生命現象の画像化とこれに関連する複数のプロセスの同時的、あるいは経時的計測を可能とする技術開発が進むと、現在の技術では画像化や計測ができない生命現象、プロセスの存在を浮き彫りにする。それらの生命現象やプロセスを研究する重要性の認識の高まりと相まって、解決すべき技術的課題が明らかとなる。技術的課題の明確化は工学など他分野の知識や技術の導入といった分野融合研究の推進、リスクの高い技術開発への挑戦的な研究の実施に対する動機付けとなり、科学技術のフロンティアの拡大につながる。

本研究開発領域の特徴である分野融合や数理科学と観測、実験を組合せるアプローチが一般化することにより、ライフサイエンスに数学や物理学、化学といった他分野の基礎知識の必要性が明確になる。必要な基礎知識が明確化することにより、ライフサイエンス研究を志向する学生の教育方針が立て易くなる。他方、物理、化学、工学、数学など他分野の研究者にとっても、本研究開発領域に必要な知識や技術が明確になるので研究に参入しやすくなる、などの教育的な波及効果がある。

生命現象を観測した映像やシミュレーション画像は研究に利用されるだけでなく、専門的知識を持たない研究者の教育、訓練や学生の教育、一般の人々の生命の理解増進に利用することができる。研究用に得られた映像や画像を対象のレベルに合わせて適切に加工することにより、教育、訓練、理解増進のための優れたツールとなる。

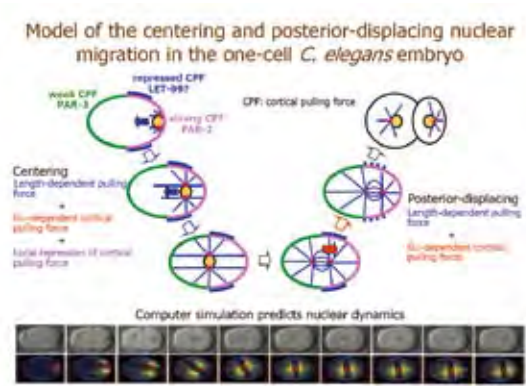


図 3-2-8 連続画像とシミュレーションで説明される細胞分裂時の核の移動

注) 本スライドはワークショップで使用されたものであるが、本報告書では発表内容とは異なり、このような画像や映像が当該分野の以外の人々に分かりやすい例として掲載している。

3-3 具体的な研究課題

形、構造の画像解析・自動認識、分子動態の画像化と解析法、計測法の開発、モデル化と数理的アプローチの各セッションで抽出された具体的な研究課題は下記のとおりである。

ー細胞構築機構の解明ー

生命現象を定量的に計測・解析し、そこから未知の生物法則を発見し、現象を予測する成果が得られる研究を推進する必要がある。

具体的な研究課題として、例えば、多細胞生物を対象に卵から体がつくられる発生過程で、細胞が増殖しながら移動し、体の形ができる形態形成や細胞、細胞集団の分化と機能発現などの現象の背景にある法則性を明らかにし、予測する研究などが挙げられる。

このような研究には、定量的な計測・解析に加えて、モデルによる予測と観測結果のモデルへのフィードバックを双方向に繋ぐことが重要である。このため物理化学パラメータの定量化が必要となる。

また、細胞、細胞集団の機能を統合的に理解するために、下位の階層にあたる細胞内の分子の相互ネットワークの解析といったモデル化と観測及びパラメータの取得を一体化し、上方集約原理を解明する様な階層を超える法則性を明らかにする研究が必要となる。

さらに、実験操作を伴う研究としては、iPS細胞のような実験操作可能な系の利用が有効である。実験操作可能な系を用いた研究では、例えば、再生医療に用いる幹細胞の分化制御を可能とする遺伝子ネットワークの設計、組織構築の誘導、制御や組織構築プロセスを観測とモデルを用いて検証するなどが課題として挙げられる。

ー生きた細胞、細胞集団の解析システムの開発ー

ー分子イメージング技術の進歩によって、細胞内の分子の挙動と細胞機能の関係が明らかにされ始めている。一方、多細胞生物においては、例えば、形態形成などの発生現象が、ある特徴的な細胞集団における細胞間の相互作用によって定まる場合があると考えられている。また、細胞間の相互作用が細胞内の分子の挙動に影響を与え、その結果、分裂、移動、分化といった細胞の挙動につながると同時に細胞集団にフィードバックされて、発生の秩序が生み出されている。

このような、発生現象における細胞や細胞集団の相互作用とその反応に関する法則性を解明するためには、生きた細胞、細胞集団の挙動を細胞内の分子の挙動と関連づけて解析できるシステムの開発が必要である。

このようなシステムは、主として細胞及び細胞集団が対象となるが、個体を対象に細胞の分子レベルの解析が可能な高い解像度を持つ解析システムの開発も重要である。

また、細胞間の相互作用を解析するためには、相互作用の結果、引き起こさ

れる内在性の遺伝子の発現や新規に合成されるタンパク質なども検出、計測できる技術の開発が必要となる。

－観測者効果を明らかにし、低減し、評価できる観測、実験系の開発－

生きた細胞や細胞集団を長時間観測し、新しい法則性の発見や予測を可能とするためには、観測する行為が観測される現象に変化を与える観測者効果について科学する必要がある。

長時間、精密に細胞や細胞集団の観測を行おうとすると、観測のためのプローブによる化学的な毒性やライティングによる光毒性などの影響を少なからず与えることになる。

また、細胞の挙動に関する生物的、物理的な微少環境要因には様々なものがあるが、それらも同様に観測者効果を受けて直接的、間接的に観測対象に変化を与えよう。例えば、微少環境への影響によって、試料自体が変形し、焦点ドリフトが起こることなどの問題である。



図 3-2-6 細胞の挙動に関する生物的、物理的な微少環境要因

フィジカルサイエンスとして研究を推進するためには、このような観測者効果と呼ばれる「観測によって観測する現象に与える変化」をこれまで以上に厳密に評価し、科学することが必要である。また、その成果を元に観測者効果を低減する観測、実験系の開発が必要である。

具体的な課題としては、毒性の少ない新規なプローブの開発、ナノテクノロジーを利用した低侵襲化技術の開発（例えば、半導体レーザーの利用による光源の低エネルギー化など）、計測が必要な時期、場所以外は観測精度を下げ対象に与える影響を抑えるプレサーチ技術の開発、ネットワーク解析による重要分子の振る舞いの解析による計測対象の絞り込み技術の開発、などがある。

－研究者の技能的な観察基準を機械的・ソフト的処理に標準化する技術の開発－

これまで研究者が観察し、設定してきた細胞や組織の判定基準を機械的・ソフト的処理に標準化する研究開発が必要である。これには、画像からの特徴抽出と数値化及び統計解析を機械的に行う技術開発が課題となる。また、その結果を専門家の評価と照らし合わせて標準化することも課題となる。

発生段階における細胞、組織の分化状態や病理、病態に関する細胞、細胞集団の判定には、細胞や細胞集団の形態の計測だけでなく、その状態に特徴的

な因子（タンパク質など）の計測結果と組合せて標準化することが必要である。
標準化の過程では、研究者を支援する画像解析システムを開発し、研究者の
技能と機械的な処理のすりあわせを行うことも必要となる。

－生きた細胞、細胞集団の操作技術の開発－

生きた細胞、細胞集団に対して外部から操作を加えて、その結果を観測する
技術も必要である。

細胞に対して圧力や張力など物理的な力を加える技術、あるいは光ピンセツ
トやロボットハンドにより細胞、細胞集団をハンドリングする技術、特定の細胞、
細胞集団に対して化合物などによる薬理的操作を行う技術など要素技術の開発
が必要である。また、実験操作とその結果の観測を同時に可能とするシステム
の開発も必要である。

－高解像度顕微鏡のための要素技術の開発、高度化及びシステム化技術の開発－

電子顕微鏡の解像度で生きた細胞を観察する、比較的厚い生物試料を深く観
察することを目標に高解像度顕微鏡を開発する必要がある。

例えば、2光子吸収を利用したレーザー走査顕微鏡において高い空間分解能
を得るために対物レンズを2個対向させて配置する4 π 光学系や、ガリバノミ
ラーを用いたポイントスキニングタイプの共焦点光学系において光学分解能
(200nm)を超える分解能を得るために観察用励起レーザーを取り囲むように
照射するSTED (stimulated emission depletion) 技術の開発と高度化など、
超解像イメージングを実現する要素技術の開発が必要である。

また、ラマン分光、高次非線形光学現象による可視化手法の開発など蛍光以
外の新規な可視化技術の開発も重要な課題である。

高度化された顕微鏡に計測、操作技術を組み合わせるシステム化開発も重要
な課題である。具体的には、スクリーニング・スコープ、スクリーニングロボッ
ト、ハイスループット薬理・生理作用経時的イメージングシステムなどの開発
などがある。

－時間軸、分子種、多階層性に対応する多次元画像処理のためのアルゴリズム、 ソフトウェア、DB 開発－

細胞や組織の形、構造の画像解析・自動認識を時間軸に沿って、複数の分子
種を対象に、細胞、個体の階層で解析するために、新しい画像処理アルゴリズ
ムの開発やソフトウェア開発が必要である。

また、マルチスケール、マルチレベルで取得された画像情報のデータベース
を構築し、DB にシームレスにアクセスする手法の開発が必要である。

3 - 4 研究推進方策

本研究領域の推進に重要な課題として議論された内容は以下の通りである。

ーユーザーである研究者が必要とするスペックを出すー

生命現象を定量的に計測・解析する技術開発を推進するには、予めユーザーである研究者が必要とする仕様を明らかにする必要がある。個別の研究に必要な仕様を含めて、本研究開発領域で必要とされる仕様を学会等の機会を活用して議論し、取りまとめ、技術開発を行おうとする大学、研究機関、企業の研究者、技術者に提示することが必要である。また、技術を高度化する提案のみならず、組み合わせや、システム化の提案、使いやすさの提案なども重要である。

ーデータフォーマットの規格化、共有化、標準化ー

時間軸に沿って、遺伝子発現や生体分子の挙動の変化とそれらに起因する細胞・細胞集団の機能発現や形態変化などとの関係を解析する研究を推進するためには、可能な限り特殊性を排してデータフォーマットを規格化し、データの共有化を進める必要がある。このためには、予めどの程度の規格化、共有化が可能かを大学、研究機関、企業を含めた研究者コミュニティで検討し、ハード、ソフトの開発においても相互に互換性を持ちうるよう計画し、実行することが重要である。

また、海外の研究者も巻き込んだ規格の標準化を進めることも重要である。このためには、海外の研究コミュニティとの連携や共同研究の枠組みを構築する必要がある。

なお、基礎的な研究の段階でのデータフォーマットの規格化、共有化、標準化であるが、それらの規格は再生医療や病理・病態検査、診断など臨床医療の基盤ともなるので、これらの応用面も視野に入れた計画と実行が必要である。

ーコア・ファシリティの充実、プラットフォーム化ー

画像化技術と計測技術、操作技術それぞれについての要素技術開発を実施し、要素技術の組合せ、システム化を行い、製作されたシステムを活用した生物・医学研究を効率よく進めるためには、いくつかの研究拠点にコア・ファシリティを充実させる必要がある。

また、コア・ファシリティのプラットフォーム化を進めて個別の研究と技術開発の連携、異分野の研究者間の連携、異なる技術を持つ企業間の連携、それら全体の連携を取ることができる体制を構築して研究の効率化を図るとともに、成果の応用展開、普及の促進を図る必要がある。

このような体制は研究の効率化だけでなく、前述のデータフォーマットの規格化等を進めるのにも有効であり、さらに、若手研究者の教育、訓練、分野外の研究者、一般の人々の理解の促進、教育のツール開発といった場としても活

用することができる。

－生命科学研究を定性的な研究からフィジカルサイエンスに方向付け、転換する研究推進戦略の立案と実行－

本研究開発領域の研究推進に伴って、生命科学研究が定性的な研究からフィジカルサイエンスに方向付けられ、その転換が速やかに進むような研究推進戦略の立案と実行が不可欠である。

このためには、例えば、生命現象を定量的に計測・解析し、そこから未知の生物法則の発見や予測を可能にするような挑戦的な研究を進める一方で、その裾野を広げる研究を一体的に展開することなどが必要である。

また、全体の研究推進戦略のなかにコア・ファシリティと個別の研究の関係を整理して位置づけるとともに、体制整備を図ることも必要である。

本研究開発領域に関わる研究者等は協力して、フィジカルサイエンスとしての研究の推進とその普及に努める必要がある。そのためには、セミナーやワークショップの開催、コア・ファシリティを活用した研究・技術指導の実施などによる普及・啓蒙活動の実施とその体制整備なども全体の研究推進戦略に含める必要がある。

はじめに

戦略ワークショップ「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出とそれに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」の概要

戦略ワークショップ「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出とそれに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」の結果

検討の経緯

付属資料

4 検討の経緯

戦略ワークショップ「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」に係る研究開発領域を研究開発戦略センターで抽出した経緯は下記の通りである。

4-1 俯瞰からの重要研究領域の切り出し

平成 18 年度に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、平成 18 年 8 月 10 日開催）において 23 の重要研究開発領域候補が抽出され、13 の重要研究開発領域に整理された。これら 13 の重要研究領域については、ライフサイエンス・グループでそれぞれ戦略立案を進めることとなった¹⁾。

なお、俯瞰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。

平成 19 年 10 月 2 日開催の研究開発戦略センターフェロー会議において、ライフサイエンス・グループ（江口 G）が戦略立案の対象とする研究開発領域は当面の間、イノベーションの創出を促進し、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インターフェイス領域、あるいは、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エマージング領域とする方針を定めた。

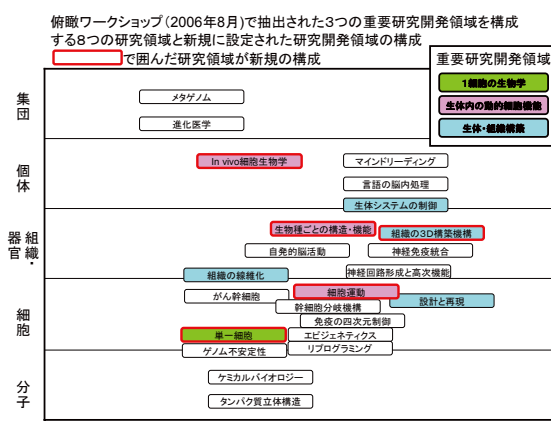
ライフサイエンス G が今後対象とする深堀テーマ
(平成 19 年 10 月 2 日フェロー会議決定)

以下の二種類の領域を対象とし、イノベーションの創出を促進し、省庁等で政策的に推進されるプロジェクト研究を除く、新規な領域を深堀テーマとして検討する。

- ・インターフェース領域
 - 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
- ・エマージング領域
 - 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

この方針決定を受けて、ライフサイエンス・グループにおいて、13 の重要研究開発領域を念頭にインターフェイス、エマージングの観点から研究開発領域の再検討を行った。

検討の結果、ゲノム・機能分子分野の「1 細胞の生物学」、発生・再生分野の「生体・組織構築」、癌分野の「生体内の動的細胞機能」の 3 つの重要研究開発領域を構成する研究



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月発行)(独)科学技術振興機構研究開発戦略センター 江口 G <http://crds.jst.go.jp/output/pdf/06wr17.pdf>

領域を再整理することにより、エマーシング、インターフェイスの観点から新しい研究開発領域を再設定することができた。

新たに設定された研究開発領域は、「生物種毎の構造・機能解析」、「細胞運動」、「in vivo 細胞生物学」、「単一細胞の個性の解析」、「組織の3次元構築機構」の研究領域から構成され、領域名を「生命現象の四次元定量表現とその計測・解析技術基盤の構築（デジタルフェノーム）」とした。

再整理された重要研究開発領域を構成する研究領域

研究領域	概要
生物種ごとの構造・機能解析	生物種間で従来構造が大きく異なると考えられていた体の組織について、遺伝子発現プロファイルをゲノムワイドに解析し再検討することにより、構造・機能上の共通性を解明する研究領域。遺伝子プロファイルを元に組織の構造について再検討することにより、これまでの形態学上の検討では見出すことができなかった共通構造が存在することが明らかとなりつつあり、異なる生物種の個体あるいは組織・器官レベルでゲノム情報と比較形態学の知識を融合させ、統合的研究を進める。
細胞運動	多細胞生物の体の構築と維持に必須な細胞の移動現象を包括的に研究する領域。この研究領域に関わるツール、技術には①分子イメージング、細胞イメージング及びそれらのビデオレートでの画像解析、②ゲノミクスによる遺伝子解析やスクリーニング、③プロテオミクスによるたんぱく質解析、④分子構造解析のための構造生物学、⑤モデリングやシミュレーションによる運動ダイナミクスの解析や予測、⑥トランスジェニックやノックアウトマウスの作成、⑦光ピンセットなどによる分子操作、⑧バイオインフォマティクス、⑨細胞外基質などの生体材料、⑩情報伝達分子のプロープやそれらを利用したバイオセンサーなどがある。
In vivo細胞生物学	生きた動物個体内での細胞の形態、移動、機能の解析等を行う研究領域。計測技術の開発も含む。生体内での直接細胞解析技術の開発とそれを利用した研究の推進を目指す。具体例としては、1)モデル動物を用いたレポーター遺伝子による遺伝子発現や細胞形態・移動の観察、2)個体内の特定細胞の機能操作により引き起こされる現象の解析、3)二光子励起顕微鏡、ファイバーマイクロスコピー、in vivoパッチクランプ等の技術を用いた個体内の細胞操作と機能解析、等がある。
単一細胞の個性の解析	単一細胞 (Single Cell) の活動状態を分子レベルで解析する研究。試験管内での細胞培養技術、活動状態を計測するためのツール、技術開発を含む。具体的な研究課題としては、①細胞表面及び細胞内の分子マーカーなど細胞の同定法の開発、②生体内、試験管内において均一な細胞集団を構成するモデル系、細胞培養技術の開発、③分子イメージング、原子間力顕微鏡、フローサイトメトリーなど一細胞の検出や観察、単離技術、④分子解析をするためのアッセイ系、プロテオミクス、トランスクリプトームなどに関わるツールや技術開発、⑤細胞の状態を記述する理論やシミュレーションなど計算科学的アプローチなどが含まれる。
組織の3次元構築機構	分化した細胞は、配置されるべき部位に移動し、細胞接着分子を介して特定細胞と接着することで、組織特異的3次元構造を構築する。本研究領域では、精緻な組織構築のダイナミクスを、主に細胞接着分子に関する分子生物学的研究と、細胞動態シミュレーションにより解明するものである。

このほか、平成 17 年 3 月に実施した戦略ワークショップ「生物分子システム」においても今後の研究の方向性として、以下の点が重要視された。

1. 物理、化学的に再現性のある構造から揺らぎのある再現性のない構造に研究対象が移行する。
2. 時間経過を考慮したダイナミズムを構造、機能、生物情報処理の観点から研究する。
3. 再現性のない構造体を定量化する。

これらの戦略ワークショップの成果も研究開発領域の再設定にあたって考慮した¹⁾。

生物分子システムWS(2005年3月)における研究の方向性に関するまとめ

- 構造・機能
 - 対象: 要素からタンパク質複合体、膜構造系、骨格構造系を経て細胞に向かう。
 - 柔らかいシステム(ゆらぎ)、再現性のない構造体(オルガネラ、細胞等)の定量化
 - 空間情報と時間情報の統合的理解
 - 4次元精密構造による機能解析
- 技術
 - 既存技術の高度化(可能な限りの精密、定量的測定)
 - 経時変化が追跡できる蛍光イメージング
 - 生体環境(生体膜中、水溶液中)における超分子の動き、機能のシミュレーション
 - 大きなゆらぎの中でシグナル検出
 - 立体構造の類似性から機能推定
- 理論
 - リアルタイム観察、操作。理解するための論理(Logic of Life)
 - オートポイエティック的理論
 - 動的構造と静的精密構造を結ぶ理論計算。

1) CRDS-FY2005-WR-08 科学技術の未来を展望する戦略ワークショップ(生物分子システム)報告書(平成17年7月発行)(独)科学技術振興機構研究開発戦略センター 江口 G <http://crds.jst.go.jp/output/pdf/05wr08.pdf>

付属資料：関連分野の研究者と研究概要（敬称略）

（ワークショップ参加研究者）

研究者

竹市雅俊（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 高次構造形成
研究グループ）

<http://www.cdb.riken.jp/ctp/>

研究分野

細胞から個体ができるメカニズムを、細胞接着、認識に注目して研究

研究概要

1. クラシックカドヘリンが関わる研究
カドヘリン・カテニンと細胞骨格・細胞内シグナル系との相互作用
2. 細胞間の認識、動物の形態形成における役割
3. プロトカドヘリンの研究
Fat- カドヘリンの機能
OL- カドヘリンの機能
4. その他
神経間における認識のメカニズム

研究者

杉本亜砂子（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 発生ゲノミクス研究チーム）

http://www.cdb.riken.jp/dge/index/frame_j.html

研究分野

ゲノム配列や細胞系譜が完全に明らかにされている線虫 *C. elegans* をモデル系として、発生という動的な現象を遺伝子ネットワークレベルで理解する。

研究概要

身体の構造がシンプルで全ゲノム配列が解読されている線虫 *C. elegans* をモデル系として、個体レベルでの遺伝子機能を体系的に解析することによって、発生プロセスを制御する遺伝的プログラムの全体像を理解することを目指している。また、ライブイメージングと遺伝子機能破壊を駆使して、細胞分裂・細胞極性形成・細胞形態変化などの発生プロセスにおける動的な細胞の挙動を制御する遺伝子ネットワークの解析も併行して進めている。

- (1) 発生プロセスの体系的表現型解析
- (2) 胚発生過程における細胞分裂パターンの制御機構の研究
- (3) 発生プロセスのライブイメージング解析技術の開発

研究者

野中茂紀（自然科学研究機構 基礎生物学研究所 時空間制御研究室）

<http://www.nibb.ac.jp/bioimg2/index.html>

研究分野

発生における繊毛による左右性決定機構と、発生学に役立つ顕微鏡技術

研究概要

1. 発生における左右性の初期決定機構
左右の区別（左右性）が何によって決まるかに関し、マウス胚の腹側表面にあるノードという窪んだ構造を人工的に胚の左右を逆転させる実験によって、ノード流が個体の左右を決定する機構を調べている。
2. 発生学に役立つ顕微鏡システムの開発
発生中の胚のような比較的大きな試料を「生きたまま丸ごと」「立体的に」「高速かつ長時間」イメージングできる顕微鏡、DSLM (digital scanned light-sheet microscope) を導入し活用していこうとしている。

研究者

大浪修一（理化学研究所 横浜研究所 ゲノム科学総合研究センター システム情報生物学研究グループ）

<http://so.gsc.riken.jp/>

研究分野

多細胞生物システムの発生と機能の原理

研究概要

1. Quantitative cell division pattern analysis of *C. elegans*
2. Analysis of dynamic cellular process using computer simulation
3. Analysis of large-scale biological data

研究者

望月敦史（自然科学研究機構 基礎生物学研究所 理論生物学研究部門）

<http://www.nibb.ac.jp/math/work.html>

研究分野

多量の情報を統合して高次生命現象を理解し、時空間中にパターンが展開する形態形成現象を理解する。

研究概要

1. シアノバクテリア概日リズムの分子機構
シアノバクテリアの概日リズムの仕組みを対象に数理モデルを解析することによって、未知の機構を実験に先立って予測する研究を行っています。
2. 葉脈ネットワーク
葉脈形成のメカニズムは、まだよく分かっていません。我々のモデルでは、葉の形や成長などのわずかな違いによって、多様な葉脈パターンを再現できます。
3. 遺伝子制御ネットワークと細胞状態の多様性
我々の体を構成する様々な細胞の性質の差は、活性化された遺伝子の違いによって作り出されています。遺伝子制御を力学モデルで捕らえることによって、細胞の多様性の起源を明らかにしました。

研究者

森下真一(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)
<http://mlab.cb.k.u-tokyo.ac.jp/>

研究分野

生物学、医科学におけるオーミックスデータ(ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、フェノーム)を解析するための基礎理論とバイオインフォマティクス・ソフトウェアの研究開発を推進している。

研究概要

出芽酵母やショウジョウバエの変異体における微妙な表現型の変化を顕微鏡画像から正確に定量して、読み取る画像処理ソフトウェアを研究しており、成果は非必須遺伝子の機能を推定するために活かされている。

研究者

藤森俊彦(京都大学大学院 医学研究科 病理系 腫瘍生物学講座)
<http://lmls.med.kyoto-u.ac.jp/index.html>

研究分野

細胞系譜マッピングによる哺乳類の胚軸形成機構の解析

研究概要

胚の細胞を標識し、2細胞期から前後軸の明瞭な7日目胚までの連続する細胞系譜の詳細なマッピングを行い、いつどこで胚の中に非対称性が現れ、それが胚軸にどう反映されるかを探る。

研究者

五島剛太(名古屋大学 高等研究院 細胞内ダイナミクス学)
<http://www.bio.nagoya-u.ac.jp:8001/seminar/goshima.html>

研究分野

動物細胞の分裂機構の解明

研究概要

1. 中心体の分子アッセムブリー機構

ショウジョウバエにおけるRNAiスクリーニングを通じて、中心体コアの形成、 γ -チューブリンの集積に必要な新規遺伝子を複数発見しました。これらの遺伝子の解析を通じて、中心体形成の分子機構を明らかにできると期待しています。

2. 中心体非依存的な微小管形成機構

ハエ培養細胞を用い、この中心体非依存的な微小管形成機構に必要ないくつかの新しい遺伝子を発見しました。これらの因子の細胞内あるいは個体内での機能解析、生細胞イメージングおよび生化学解析を通じて、この機構の生体内における役割および分子メカニズムの理解を目指します。

3. 細胞分裂ダイナミクスの *in silico* 再構成

コンピュータシミュレーションや数理モデルを細胞生物学的実験と組み合わせ、スピンドル動態の定量的な解析にチャレンジしたいと考えています。

研究者

渡邊直樹 (京都大学大学院 医学研究科)

<http://www5.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/n-watanabe.html>

研究分野

単分子スペックルバイオイメージング

研究概要

細胞の形態変化は生体の機能発現に密接に関与し、細胞質膜下に発達したアクチン系は多くの細胞形態シグナルの作用点である。主な成果として、

- 1) 世界に先駆け細胞内分子可視化手法を樹立し、アクチン重合・脱重合の連続的計測に成功。
- 2) アクチン伸長端に高親和性で結合するキャッピングプロテインが葉状仮足内で急速に解離し、その解離がアクチン脱重合阻害薬で消失することから、線維代謝機構として「高頻度線維切断-再結合モデル」を提唱。
- 3) 平滑筋収縮・細胞質分裂を制御するG蛋白質 *Rho* の標的分子 mDia1 が、伸長するアクチン端をプロセスに移動する性質を発見。
- 4) mDia1 は低用量のアクチンモノマー阻害薬によって著しく活性化される。薬物動態シミュレーションによって、薬剤フリーのアクチンモノマーが蓄積する意外な動態が判明。単量体増加から線維回復に至るフィードバック制御を示唆。
- 5) 分子標的治療薬の作用可視化解析。
など、薬剤評価への分子イメージングの応用、複数の分子可視化データからアクチン系の定量モデル化を手がけ、分子可視化の可能性に関して興味深い知見を得ている。

研究者

徳永万喜洋 (国立遺伝学研究所)

<http://www.nig.ac.jp/labs/MacroMol/index.htm>

研究分野

1 分子イメージングと計測による生体分子機能の解明

研究概要

シグナル伝達の分子動態・相互作用の解明、大脳のシナプス可塑性に関わる翻訳制御機構の解明を中心に研究を進めている。1分子イメージングとナノ計測の独自顕微鏡による定量的な解明を行っています。

- (1) シグナル伝達のダイナミクス 一分子からシステムへ。

独自に開発した *in vivo* 1分子蛍光イメージング顕微鏡を用い、生きた細胞内の分子動態と分子間相互作用を直接観察します。細胞内で5次元(空間・時間・複数分子)的に定量化し、シグナル伝達をはじめ細胞内の分子機構をシステムとして解明します。

- (2) 神経シナプス可塑性における局所的翻訳の制御機構。

シナプス形成の可塑性に関与する神経樹状突起 mRNA 輸送体の新規構成分子 RNG105 を同定し、局所的翻訳制御とシナプス可塑性機構を解明して

います。RNG105 は、シナプス形成と活性に深く関与していることを見いだしています。

(3) 分子間力顕微鏡による 1 分子計測。

光の輻射圧で探針位置をナノ制御し、サブピコニュートンの高感度で、分子 1 個の力を直接計測します。DNA 二重らせんの水素結合 1 個の計測や、タンパク質分子の folding が複数経路を経ることなどを、初めて明らかにしています。

研究者

浅原弘嗣 (国立成育医療センター研究所 移植外科研究部)

<http://www.nch.go.jp/ishoku/>

研究分野

発生期の遺伝子発現パターンの双方向的 4 次元的数据ベースの構築による発生・分化遺伝子ネットワーク解明のバーチャルラボ

研究概要

1. 発生期の遺伝子発現パターンの双方向的 4 次元的数据ベースの構築による発生・分化遺伝子ネットワーク解明のバーチャルラボ
2. 発生・分化で重要な遺伝子の機能について細胞ベースでハイスループットスクリーニングを行うシステム
3. 小児先天性疾患、自己免疫疾患における蛋白発現、ノンコーディング RNA をターゲットとした病態解析、診断技術開発、および治療法開発
4. 新たな遺伝子について、ノックアウトマウスを作製しての機能解析
5. 小児先天性疾患の病因解明と治療法の開発 (ステム細胞分化メカニズムの解明と四肢発生、骨関節再生シグナルの探索)

研究者

上田昌宏 (大阪大学大学院 生命機能研究科)

<http://www.phys1.med.osaka-u.ac.jp/teamSBC/>

研究分野

細胞における確率的分子情報処理のゆらぎ解析

研究概要

走化性研究のモデル生物である細胞性粘菌 *Dictyostelium* に注目し、走化性情報処理の仕組みを調べてきた。粘菌細胞の走化性では、数分子から数十分子の刺激物質の違いが細胞の振る舞いに影響し、細胞を一定の方向へと移動させると考えられている。熱ゆらぎや個数ゆらぎの影響下で、微弱なシグナルが的確に認識される。環境刺激の受容から細胞運動の制御に至る情報処理過程を『細胞内 1 分子計測法』や『電場入力モジュレーション法』を用いて解析し、ゆらぎの影響を受けながら作動している情報伝達分子の特性を明らかにする。

我々が目指している『生体分子による確率的な情報処理 (Stochastic biomolecular computation)』の理論においては、生体分子の熱ゆらぎや数のゆらぎが情報処理に及ぼす影響について定量的な議論が可能になるだろう。

研究者

根本知己 (自然科学研究機構 生理学研究所 脳機能計測・支援センター
多光子顕微鏡室)

<http://www.nips.ac.jp/tp/index.html>

研究分野

超短パルスレーザー光による多光子励起過程を用いた新しい細胞機能解析法を推進し、新たな「光・細胞生物学」、「光・脳科学」を切り開いています。

研究概要

脳機能計測・支援センターは世界で最も優れた性能の2光子顕微鏡群を構築し提供する日本唯一のバイオ分子イメージングのための共同利用拠点です。私たちのシステムは、光固有の高い空間分解能を損なうことなく、世界で最も深い生体組織中の断層イメージが取得できるものの一つです。遺伝子工学、電気生理学、光分子や量子光学など多岐にわたる技術を統合させ、生きた個体、生体組織での、「光による観察」と「光による操作」を同時に実現する新しい機能イメージングを開発してきました。

1. 生きているマウスの大脳皮質のEYFP発現神経細胞群の3次元再構築
2. 多光子励起法の原理
3. 「逐次開口放出」の発見

研究者

原田慶恵 (京都大学物質-細胞統合システム拠点)

<http://www.harada.icems.kyoto-u.ac.jp/index-jp.htm>

研究分野

核酸のイメージング解析

研究概要

生命現象を担っている生体分子に様々な目印を導入し、その目印を頼りに個々の分子の機能に伴う動きを高感度光学顕微鏡システムで可視化し、それらの機能を探っている。

1. DNA-タンパク質相互作用の分子機構の解明
 - (1) RNAポリメラーゼによるDNA転写の分子機構に関する研究
 - (2) Holliday構造DNAの分岐点移動反応の顕微鏡による直接観察
2. 分子イメージングによる*in vitro*生体分子間相互作用解析法の開発
3. 細胞におけるタンパク質機能の可視化
ミトコンドリア内の電子伝達を担うタンパク質構造変化のリアルタイム観察

(内外の関連する研究者と研究概要)

研究開発戦略センターがワークショップ参加者の協力を得て作成した。必ずしも、関連する研究者を網羅するものではない。

研究者

本多久夫 (兵庫大学)

研究概要

これまで細胞と細胞塊を橋渡しする道具として「3次元多面体細胞モデル」をつくってきた。細胞に接着力などの性質を仮定すれば100個程度の細胞塊の全形を描くことができる。哺乳類でみられる、均質と考えられる40個程度の細胞からなる桑実胚が、内部細胞塊と栄養膜外胚葉に分化した細胞からなる胚盤胞を形成する過程を実現した。

研究者

沢田康次 (東北工業大学)

<http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/complete/kyotyo/sawada/index.html>

研究概要

生物の形態形成は細胞集団の持つ運動性と細胞間物質の物理化学的性質によって決まる。このうち細胞間物質のイントリンジックな物理化学的性質だけを考えたチューリングタイプの自己組織は1953年に提唱されて以来、制御可能な生物系で確認されていなかった。細胞性粘菌の増殖時の細胞を飢餓処理して準2次元の空間に閉じ込め、ラテラルに多孔室ガラスを通して酸素を供給することによりチューリングパターンが形成されることを初めて明らかにした。

さらに、同じ細胞性粘菌の多細胞移動体について、従来から報告されているがメカニズムについて未知のままに残されていた予定柄細胞からなる頭部と予定胞子細胞からなる尾部の間の比例制御のメカニズムをあきらかにした(HPより)。

研究者

影山龍一郎、Lewis J. (京都大学ウイルス研究所)

<http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/toppage.zoushoku.kageyama.html>

研究概要

体節時計遺伝子の安定性が、遺伝子発現が起こす振動の持続性と体節時計としての機能にとって必須であることをシミュレーションによって示した。

研究者

武田洋幸、堀川一樹 (東京大学大学院理学系研究科)

<http://www2.biol.s.u-tokyo.ac.jp/users/hassei/takedalab/index.php?%C6%B0%CA%AA%C8%AF%C0%B8%B3%D8%B8%A6%B5%E6%BC%BC>

研究概要

背骨に代表される体幹部の繰り返し構造は、“分節時計”が刻む遺伝子発現のON/OFFリズムをもとに作られると考えられている。実験とコンピュータシ

ミュレーションの両方を組み合わせることで、分節時計の働き方やその特徴の一端を明らかにすることに成功した。

研究者

澤井哲 (東京大学大学院総合文化研究科)

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

研究概要

細胞性粘菌の細胞間シグナリング、走化性、細胞分化をモデル系として、力学系理論、情報理論に基づいた計測と解析を行っている。

研究者

濱田博司 (大阪大学大学院生命機能研究科)

<http://www.imcb.osaka-u.ac.jp/hamada/>

研究概要

哺乳類の胚発生の途中で生じる非対称性の過程について、非対称性数理モデル (反応拡散システム) によって現象の再現と予測を行う。

研究者

上村 匡 (京都大学大学院生命科学研究科)

<http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/labs/cellpattern/index.html>

研究概要

神経細胞と上皮細胞に着目し、細胞のデザイン、そして構築からリモデリングまでを支える遺伝子プログラムを明らかにするために、ショウジョウバエやマウスをモデル生物として研究を行っている。多細胞体のダイナミックな時空間制御機構を解析するために、生体内イメージングの手法を工夫し、さらに、共同研究者の協力を得て数理モデル化などの解析を導入して研究を進めている。

研究者

Alex Mogilner (UCDavis)

<http://www.math.ucdavis.edu/~mogilner/LabPage.html>

研究概要

数理解析、コンピューターモデリング及び理論生物物理により細胞骨格形成、特にアクチンと微小管モーターの組み立て機構とその分子機構、細胞運動、体細胞分裂についての解析とシミュレーションを実験科学者と共同しつつ行っている。

研究者

Jonathan M. Scholey (UCDavis)

<http://www.mcb.ucdavis.edu/faculty-labs/scholey/>

研究概要

細胞間輸送と体細胞分裂における微小管中心のモータータンパク質の機能の

分子機構を研究している。

1. *C. elegans* の神経における鞭毛内輸送モーターとセンサー繊毛形成
2. *Drosophila* 胚における体細胞分裂機構

研究者

Jonathon Howard (Max-Planck Institute)

<http://www.mpi-cbg.de/research/groups/howard/howard.html>

研究概要

細胞の形態は一義的には原形質膜と細胞内小器官を支える足場となる細胞骨格によって定まる。細胞骨格は細胞内構造体を運搬するモータータンパク質に沿った搬出経路のネットワークとしても機能している。それ故、細胞骨格、特に微小管と微小管で構成されるモータータンパク質に着目して細胞の形態と移動に関わる生化学的、生物物理的基礎の研究を行っている。

研究者

Stephan W. Grill (Max-Planck-Institute)

<http://www.imprs-mcbb.de/groupleader/grill.html>

研究概要

細胞レベルの移動の生物学的、物理学的機構の研究を理論的、実験的アプローチを組み合わせて行っている。特に、転写システムにおけるRNAポリメラーゼの移動、*C. elegans* の初期胚発生における細胞骨格の動態に着目して研究を進めている。

研究者

Anthony A. Hyman (EMBL)

<http://www-db.embl-heidelberg.de/jss/servlet/de.embl.bk.wwwTools.GroupLeftEMBL/ExternalInfo/hyman/>

研究概要

紡錘体の形成、染色体分離、細胞質分裂などの細胞分裂に関する分子機構の研究を行っている。

研究者

Francois Nedelec (EMBL Heidelberg)

http://www-db.embl.de/jss/EmblGroupsOrg/g_178.html

研究概要

細胞骨格の形態形成は、多数の異なるタンパク質が関与し、それらの相互作用は動的でほとんど特徴付けられていないが、*in vitro* 実験系とモデリング・ツールの開発を行いながら、研究を進めている。

研究者

Jennifer A. Zallen (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)

<http://www.mskcc.org/mskcc/html/48576.cfm>

研究概要

細胞の形態形成の動作機構を分子生物学的、遺伝的、細胞生物学的アプローチで研究している。

研究者

Thomas T. Lecuit (IBDML)

http://www.ibdml.univ-mrs.fr/equipes/equipe_gb.php?id=6

研究概要

胚の組織形成や器官形成における上皮細胞に着目して、細胞の組織化と極性に関する細胞生物学的基礎の研究を行っている。

研究者

Scott Fraser (Biological Imaging Center, Beckman Institute, CalTech)

<http://quad.bic.caltech.edu/~fraserlab/BIChome.html>

研究概要

Biological Imaging Center は生物学的構造と機能のイメージングに関する新技術開発を行っている。センターは光学顕微鏡、MRI、化学の3グループからなり、発生胚の組織のパターニングなどを研究している。

研究者

Jeff Lichtman (Harvard University)

<http://golgi.harvard.edu/FACULTY/Lichtman.html>

研究概要

同一のターゲット細胞を刺激するニューロン間のシナプス競合の機構を、最新の光学イメージング技術を用いた生きた動物におけるシナプスの再配列を可視化することにより研究している。このような競合は発生過程における神経結合のパターンの適正化や学習、記憶の形成に重要と考えられている。

研究者

Garrett Odell (Center for Cell Dynamics, University of Washington)

<http://raven.zoology.washington.edu/celldynamics/people/index.html>

研究概要

生体分子など要素のカタログについての詳細な知識とより高次のマクロスコピックな階層での細胞の動態や行動の記述の概念的なギャップを埋めるために、コンピューターイメージングやシミュレーションを利用した研究を実施している。

研究者

John Reinitz (Stony Brook University)

<http://flyex.ams.sunysb.edu/>

研究概要

ショウジョウバエの初期発生におけるパターン形成と遺伝子回路モデルを用いて研究している。ショウジョウバエの体節形成に関わる遺伝子ネットワークの遺伝子発現の定量的データを蓄積する FlyEX も作成している。

研究者

Jeff Axelrod (Stanford University)

<http://www.stanford.edu/group/axelrodlab/index.shtml>

研究概要

数理解析と遺伝学的、分子生物学的、細胞生物学的アプローチを組合せ発生におけるパターンニングの研究を行っている。

研究者

Claire J. Tomlin (UC Berkley, Stanford University)

<http://sun-valley.stanford.edu/~tomlin/>

研究概要

細胞ネットワークを解析するためのツールとモデルの構築を行っている。J. Axelrod とショウジョウバエの羽の毛の極性をモデルとイメージングによって解析している。電子工学と計算化学、航空力学、宇宙航法の専門家でもある。

研究者

James Alexander Glazier (Indiana University)

<http://www.biocomplexity.indiana.edu/jglazier/cv.php?pg=full>

研究概要

Potts Model を拡張したシミュレーションにより、アフリカツメガエルの原腸陥入において、長軸方向への伸長と整列する細胞の移動から縦の組織の発達をもたらす収束性の拡張を異方性と異なる粘着力で説明できることを示した。

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

「生命現象の定量的計測・解析のための基礎技術創出と、
それに基づく細胞及び細胞集団の機能、構築機構の解明」

報告書

CRDS-FY2008-WR-04

独立行政法人科学技術振興機構

研究開発戦略センター

平成20年10月

デジタルフェノムチーム

担当 野田正彦

〒102-0084 東京都千代田区二番町3番地

電話 03-5214-7486

ファックス 03-5214-7385

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

©2008 JST/CRDS

許可無く複写／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。

