

ATTAAT A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAAC
TGA C CTA ACT CTCAGACC

戦略プロポーザル 4次元セローム

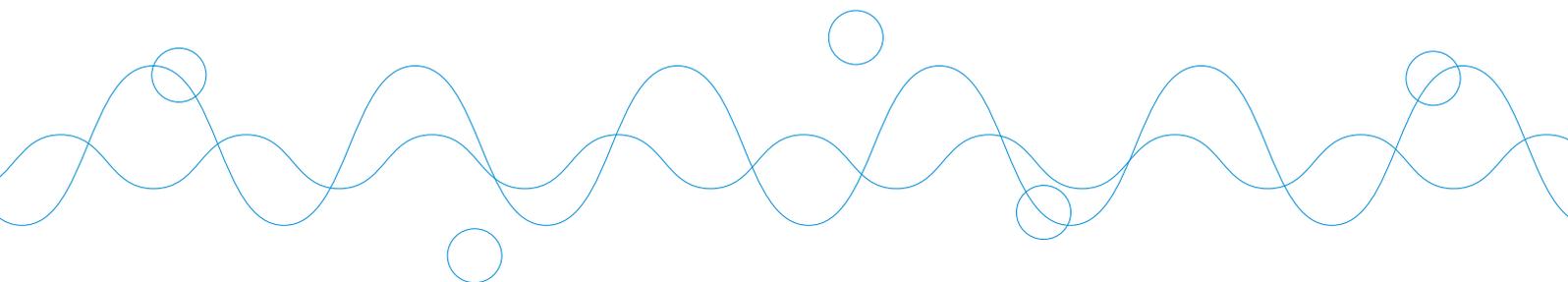
～細胞内機能素子の動的構造・局在・数量と
機能の因果の解明のための革新的技術開発～

STRATEGIC PROPOSAL

4D Cellome :

Toward a new phase of research into cell structure,
dynamics and function

0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
0101 000111 0101 00001
001101 0001 0000110
0101 11
00110 11111100 00010101 011



研究開発戦略センター（CRDS）は、国の科学技術イノベーション政策に関する調査、分析、提案を中立的な立場に立つて行う公的シンクタンクの一つで、文部科学省を主務省とする国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）に属しています。

CRDSは、科学技術分野全体像の把握（俯瞰）、社会的期待の分析、国内外の動向調査や国際比較を踏まえて、さまざまな分野の専門家や政策立案者との対話を通じて、「戦略プロポーザル」を作成します。

「戦略プロポーザル」は、今後国として重点的に取り組むべき研究開発の戦略や、科学技術イノベーション政策上の重要課題についての提案をまとめたものとして、政策立案者や関連研究者へ配布し、広く公表します。

公的な科学技術研究は、個々の研究領域の振興だけでなく、それらの統合によって社会的な期待に応えることが重要です。「戦略プロポーザル」が国の政策立案に活用され、科学技術イノベーションの実現や社会的な課題の解決に寄与することを期待しています。

さらに詳細は、下記ウェブサイトをご覧ください。

<https://www.jst.go.jp/crds/>

エグゼクティブサマリー

細胞内機能素子の動的構造と機能の相関の解明を行うためには、細胞内の反応経路や因子の網羅的な把握（静的な情報）に加え、核酸・タンパク質などの生体分子の空間的局在情報と時間的動態情報を網羅的・統合的に取得し、分子と細胞の間の階層である、オルガネラ（ミトコンドリア等の細胞内小器官）、超分子複合体といった「細胞内機能素子」の構造（3次元）や動態（4次元）と関連させることが必要である。この「4次元セローム」（cell+ome で細胞の構成要素の総体）とも呼べるアプローチを実現するには、従来の計測・解析手法は網羅性・定量性が不足していると言わざるを得ない。本プロポーザルでは、そのための基盤となる、細胞内の時空間情報を網羅的・定量的に計測・解析できる革新的技術の開発を提言する。日本発の、世界の研究者が必須とするような独自のツールを開発して、それを武器に生命研究の新しい領域を切り拓くことを目指す。

従来から分子生物学は、核酸、タンパク質などの生体分子の相互作用や生化学反応に着目してきた。黎明期には細胞内因子の1対1の相関・因果関係に主眼が置かれていたが、システムバイオロジーの登場により細胞を数多くの因子が複雑に絡み合うシステムとして捉えるようになった。また、クライオ電子顕微鏡やX線結晶構造解析、超解像顕微鏡などの計測技術の発展により、細胞内機能素子の、実環境での構造が明らかになってきた。一方、細胞内機能素子の構造や動態が因子の局在や反応の制御に影響し、ひいては細胞としての機能に関わっていると考えられているが、従来のシステムバイオロジーや構造生物学では、この情報は捨象されてしまっている。そのため、細胞内分子群の構造や遷移過程が大きく関係すると考えられる神経変性疾患や、核やミトコンドリアなどの変性に関わる細胞のがん化や老化といった現象について、発生機序が明確ではなく、効果的な治療法もほとんど見いだせていない状況である。

生命はスケールの異なる階層が重なった開放系のダイナミクスシステムであるが、従来は、個別階層に分解して、それぞれの階層の中で構成要素間の相互作用の研究に当たるといった研究スタイルを取らざるを得なかった。そこで、世界の生命科学研究の大きな潮流は、分子、細胞から個体までの多階層・高次元の生物システムの普遍的機構を理解、記述するための時空間階層のモデリング・ブリッジングといえる。

高い次元からのアプローチとしては、脳神経を記述して理解しようとする世界各国のブレインイニシアチブ（2013-）、細胞（臓器・組織レベル）間の関係を記述するヒューマンセルアトラス（HCA）（2017-）といった基盤研究がビッグプロジェクトになっている。一方で、ボトムアップのアプローチの一つとして、非生命である分子と生命である細胞を境とする生命とは何かという問いを起点とした、合成生物学による構成的アプローチがある。世界では Sc2.0 (Synthetic Yeast 2.0) (2012-)、GP-write (Genome Project Write) (2014-) 等が動いている。これらは、個体や臓器のマクロな地図を描く、とりあえず遺伝情報の記憶媒体である人工ゲノムを入れて酵母等起動させるということで、いずれのアプローチも両者の中間の階層にある細胞内機能素子の動的構造や機能は捨象している。

それでは、分析的アプローチによる細胞生物学の現状はどうであろうか。転写、翻訳、折りたたみ、輸送といった細胞内の基本システムから、DNA 修復、エピゲノム、ncRNA (non-coding RNA)・miRNA (micro-RNA)、小胞体ストレス、分子等分解、アポトーシスといったスイッチ、

フィードバック系の制御機能まで、細胞内の重要な現象に関わる因子はほとんど明らかになってきている。一方で、この5～10年程度で、ncRNA、天然変性タンパク質・天然変性領域、オルガネラコンタクト・コミュニケーション、液-液相分離（LLPS）によるドロップレット形成等の新しい現象が提示され、細胞内機能素子の概念が見直されつつある。

また、生化学、分子生物学の恩恵により、特定の遺伝子やタンパク質に着目して、分子間のつながり（相関）の全容がわかってきている。一方で、これら分子が機能を発揮する場である細胞内機能素子の微小環境は十分な理解が進んでおらず、生物学的共通原理として未解明な領域である。その原因としては、これまで解明された分子ネットワークは多細胞の結果を平均化した静的な像であるため、細胞内の構造や局在、動態（時間）等の情報がなく、定量性・網羅性にも乏しいためである。

一細胞トランスクリプトーム技術（シングルセル RNA-seq）の進展により、1細胞解析による生命や疾患の再定義が進んでいる。同一組織中・病変部中の細胞の多様性が明らかになってきていることから、生物の詳細な機構解明には多細胞の平均像では不十分で、一細胞単位での分子等の数量、局在、動的構造等の情報が必要だと考えられてきている。

ライフサイエンスは、デジタルデータがハイスループットに取得できるようになったことから、生体のあらゆる階層で計算機/デジタル的手法の側面が徐々に進展しつつある。一方で、計算機的手法の前段である計測・解析技術についても、細胞内機能素子の微小複雑環境の計測技術および数理モデル化が追いついていないところがある。この分野は生化学的・分子生物学的手法だけでなく、数理、情報、物理、化学を総動員して取り組まないと新しい発見や機構の解明が難しい時代になっている。生物物理学会、蛋白質科学会、ケミカルバイオロジー学会、細胞生物学会、システムバイオロジー関連学会等が分野の壁をなくして、連携・融合していくことが望ましい。

こうした研究の直接的なアウトプットとしては、細胞内の微細リアルタイム可視化技術やモニタリング技術の実現による細胞内における細胞内機能素子の構造や動態の情報の取得が可能になることが期待される。イメージングと機械学習により、細胞内の核酸やタンパク質の数量を定量性をもって計数すること（次世代シーケンサーや質量分析機を置き換えること）も現実になるかもしれない。

サイエンスとしては、分子やオルガネラ（非生命）と細胞（生物）の間にある機能創発の解明につながり、多細胞からなる組織、臓器、ひいては個体へとつながる生命の階層性の理解がより深まる。

応用面では、神経変性疾患や細胞老化の機構解明につながると考えられる。タンパク質間相互作用、核酸タンパク質間相互作用、天然変性タンパク質や LLPS、オルガネラを制御する新しい薬の形につながることも期待される。

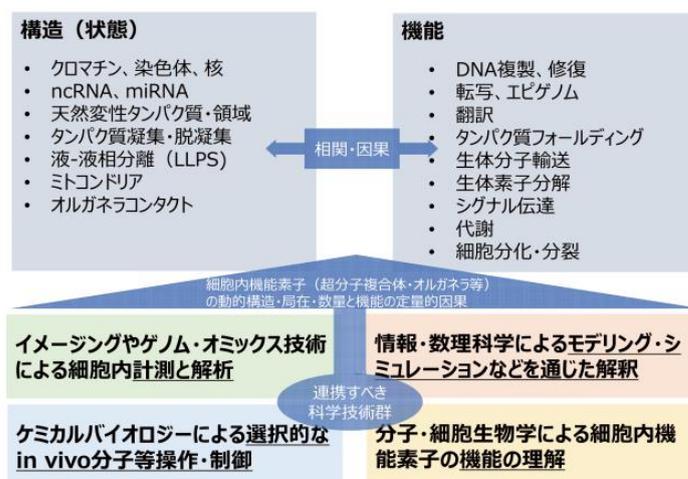


図 1 4次元セローム（細胞全体の分子等動態を時空間情報で理解）の研究対象

Executive Summary

The four-dimensional Cellome (4D Cellome) will be a new approach to elucidate the mechanism of how cellular functions are generated and regulated by the dynamic change of structure of intracellular functional elements such as organelles and supramolecular complexes. In addition to the comprehensive understanding of biochemical reaction paths and factors in cells (static information) obtained by molecular biology approach, 4D Cellome will require the measurement and the analysis as follows;

- comprehensive acquisition of spatiotemporal information of biomolecules such as nucleic acids and proteins;
- integration of the acquired information with structure (three-dimensional) and its dynamics (four-dimensional) of intracellular functional elements, whose level is between biomolecules and cells;

However, 4D Cellome is challenging to realize due to lack of comprehensiveness and quantitativity on the conventional measurement and analysis techniques. As a basis of 4D Cellome, innovative technology that enables comprehensive and quantitative acquisition and analysis of spatiotemporal information in single cell should be developed. Such Japanese-originated technology to be developed could become must-to-use technology in worldwide as a door opener to a new phase of life science research.

Molecular biology has been focusing on interactions and biochemical reactions of biomolecules. One-to-one correlation and causality of intracellular factors used to be the main scope of molecular biology in its early days. However, as systems biology approach being common, cell is regarded as the system where numerous intracellular factors interact in a complex manner. In structural biology field, development of the measurement techniques such as cryo-electron microscopy, X-ray crystallography and super-resolution microscopy enabled us to observe the native structure of intracellular functional elements under the actual intracellular environment. However, systems biology and structural biology to date don't consider the dynamics of structure and location of intracellular functional elements which could influence cellular function by localizing intracellular factors and regulating biochemical reactions. Therefore, the mechanism of neurodegenerative disease development, which is thought to be closely related to the structural transition of intracellular molecules and intracellular functional elements, and mechanism of the phenomena such as transition to cancer cells and aging of cells associated with degeneration of nuclei and mitochondria, are not thoroughly uncovered, and thus it is still challenging to develop an effective intervention for such disorders.

Although life is an open dynamic system where the multiple levels with different scales overlap, life science researchers have ought to focus on interactions between components at a single level. Thanks to advancing of the various techniques, a global major trend in life science field is being shifted to bridging of the different spatiotemporal levels to decipher the

universal mechanism of biological system.

Brain Initiative (2013-) and Human Cell Atlas (HCA, 2017-), the world-leading big projects of basic research, are the examples of top-down approach to describe relationship between the levels of cell-tissue-organ from the upper level. Bottom-up approach from the lower level with smaller scale is also taken based on synthetic biology, which started from the fundamental question: what would differentiate between biomolecules as non-living material and cells as living organism? Sc2.0(Synthetic Yeast 2.0, 2012-) and GP-write (Genome Project Write, 2014-) are the examples of the ongoing projects. Their aim is to establish the technology for artificial genome design and synthesis. As the level of intracellular functional elements is between those the top-down and the bottom-up approach are focusing, dynamic structure and function of intracellular functional elements are consequently out of scope in both the approaches.

The factors bridging the multiple levels of organism are the interactions (chemical reactions) between various molecules such as proteins, nucleic acids, lipids, sugars, and the other small organic molecules. What is the latest state of cellular molecular biology focusing on those factors? From the basic intracellular system such as transcription, translation, folding, and transport, to the regulatory function by switching and feedback such as DNA repair, epigenome, ncRNA (non-coding RNA) / miRNA (micro-RNA), endoplasmic reticulum stress, degradation, most of the factors related to the important intracellular phenomena have been already identified. On the other hand, we don't still have thorough understanding of micro-environment on intracellular functional elements where intracellular interactions occur due to lack of comprehensiveness and quantitativity on the conventional measurement and analysis techniques. Moreover, recent discovery of the new intracellular phenomena such as ncRNA, intrinsically disordered proteins / region, membrane contact site between organelles, droplet formation by liquid-liquid phase separation (LLPS) etc. gives us a different view of intracellular function elements. Comprehensive and quantitative acquisition of location and dynamics(time) in single cell is essential to uncover the functionality of intracellular function elements.

Advancing of single cell transcriptome (RNA-seq) has brought the redefinition of life and disease: Cells in single tissue and single diseased part are not uniform but quite varied than thought. Therefore, information of quantity, location, dynamics in single cell is required to investigate cell as an independent system instead of the averaged picture of multiple cells.

Computational / digital methodology is more and more commonly applied to life science research at all the levels from molecule, cell to whole body, as throughput of data acquisition is getting higher. On the other hand, further advancing of measurement technology and mathematical modelling that enable to describe the complex micro-environment on intracellular functional elements are needed in prior to applying computational methodology to 4D Cellome. It is becoming more difficult to achieve a new discovery or to elucidate a new mechanism only by the conventional biochemistry and molecular biology approach, instead

necessary to tackle under collaboration with mathematics, informatics, physics and chemistry. Therefore, it is desirable that the Society of Biophysics, the Society of Protein Science, the Society of Chemical Biology, the Society of Cell Biology, the Society of Systems Biology and others work together across disciplines.

The expected direct outcome from our proposal would be the newly developed techniques of real-time micro-visualization and manipulation to reveal the full picture of structure and dynamics of intracellular function elements. Even the direct quantitative counting of proteins and nucleic acids in single live cell could be realized.

From scientific aspect, comprehensive acquisition of spatiotemporal behavior of intracellular function elements would lead to deciphering the universal mechanism of how intracellular functions are generated at the level of intracellular function elements (non-living material) between molecules and cells (organism). This would deepen our insight of how the multiple levels in organism up to cell population, tissue, organ and whole body are connected / integrated.

From application aspect, the mechanism to cause neurodegeneration and aging of cell would be elucidated. Although they are the disorder and the phenomenon observed at the larger scale than cell, it is suggested that they would be triggered by the phenomena at the level of intracellular function elements such as mitochondrial dysfunction, autophagy dysfunction, protein aggregation. Thorough treatment for these disorders hasn't been established yet, but the uncovered mechanism by the innovative technology to be developed would guide us to an effective medicine of the new modality to regulate a phenomena at the level of intracellular function elements.

目次

エグゼクティブサマリー

Executive Summary

1. 研究開発の内容	1
2. 研究開発を実施する意義	8
2-1. 現状認識および問題点	8
2-2. 社会・経済的效果	13
2-3. 科学技術上の効果	15
3. 具体的な研究開発課題	18
3-1. 計測技術	18
3-2. 数理、物理、計算化学、情報技術等	19
3-3. ケミカルバイオロジー、オプトバイオロジー等の操作技術	20
3-4. 生物機能研究（バイオロジー）等	21
4. 研究開発の推進方法および時間軸	23
4-1. 施策の設計、推進	23
4-2. 時間軸の考察	24
付録1. 検討の経緯	26
付録2. 国内外の状況	29

【コラム】

① 複雑な細胞内環境	5
② 細胞の基本システムに関するこれまでの代表的な成果	6
③ 細胞の液-液相分離（LLPS）	11
④ 新技術がビッグプロジェクトを生む	22

1. 研究開発の内容

細胞生物学では、生命現象や疾患の理解、創薬を含めた治療法の確立のために、従来は研究ターゲットの動態を引き起こす原因となる個別の遺伝子や分子を特定するという分子生物学的なアプローチを取ってきた。実際の生命現象はより複雑で、因果関係が1対1で説明できない現象や疾病も多くこのアプローチはほぼ限界に達したことから、2000年代からは生体内で起こる多数の一連の反応をシステムとして捉えるシステムバイオロジーのアプローチが不可欠となっていっている。さらにここ10年ほどで、シーケンシングやオミクス、イメージングといった計測技術の進化、およびAIを始めとした計算機科学の進展に伴い、細胞を生体分子とその相互作用・生化学反応の集合体として理解し、数理モデルに基づきその動態を予測することが現実的な目標となっていく。

一方、細胞内で生化学反応を起こす因子は均一に存在しているわけではなく、オルガネラ（ミトコンドリア等の細胞内小器官）、超分子複合体といった「細胞内機能素子」を形成し局在している。そのため、細胞内システムの可視化においては、3次元座標は重要な情報である。また、動的なシステムの理解のためには時間的変動の情報も不可欠で、 $xyz \times t$ の4次元データ計測・解析が必要となる。つまり、時空間階層の大きく異なる分子～細胞内機能素子～細胞をつなぐ計測・解析技術が必要となるが、現状の技術だと不十分で新たな技術革新が求められる。

また、近年の新たな技術の発展や新たな現象の発見を契機として、以下のような研究の方向性が注目されている。

1) 従来は、同一組織内の細胞は比較的均一であるという仮定の下、細胞集団の平均値を元にシステムの理解を行っていた。しかし、近年の一細胞オミクス解析技術の発展により、がんをはじめとした疾病では細胞は一様ではなく多様性をもつことが明らかになってきた。そのため、一細胞単位での計測・解析が必要であると考えられてきている。

2) 近年、RNAやタンパク質の超分子複合体が液-液相分離（LLPS: liquid-liquid phase separation）を引き起こして非膜型オルガネラを形成し、細胞内の様々な生化学反応を駆動・制御していることがホットトピックとなっている。また、これらのオルガネラは時間的に一定ではなく可逆的・不可逆的な相転移を起こしていることが知られている。つまり、生体分子の単純な空間配置だけでなく、細胞内の局所環境（温度、粘性、pHなど）の動的な解析がメカニズム理解に必要であることが示唆されてきている。

3) 細胞内では多数の反応が複雑に連関して起こっているため、現象の予測・シミュレーションのためには各反応を定量的に理解しなければならない。そのためには、計測の定量性もさることながら、反応の制御因子と予想されるパラメータに摂動を加えた時の、反応の変化を計測することが有効である。その中で、従来の遺伝子ノックイン・ノックアウトのアプローチに加え、ケミカルバイオロジー等によりオルガネラに特異的に操作・制御する技術を開発するアプローチが注目されてきている。

4) 神経変性疾患やがんを始めとした様々な疾患や細胞老化といった未解明の現象には、核内動態やミトコンドリア動態など細胞内機能素子が深く関わっていることが示唆されている。前述のケミカルバイオロジーのアプローチを応用してオルガネラをターゲットとした治療薬を開発する動きもあり、細胞内機能素子に注目した基礎研究が創薬の新たなアプローチにつながると期待される。

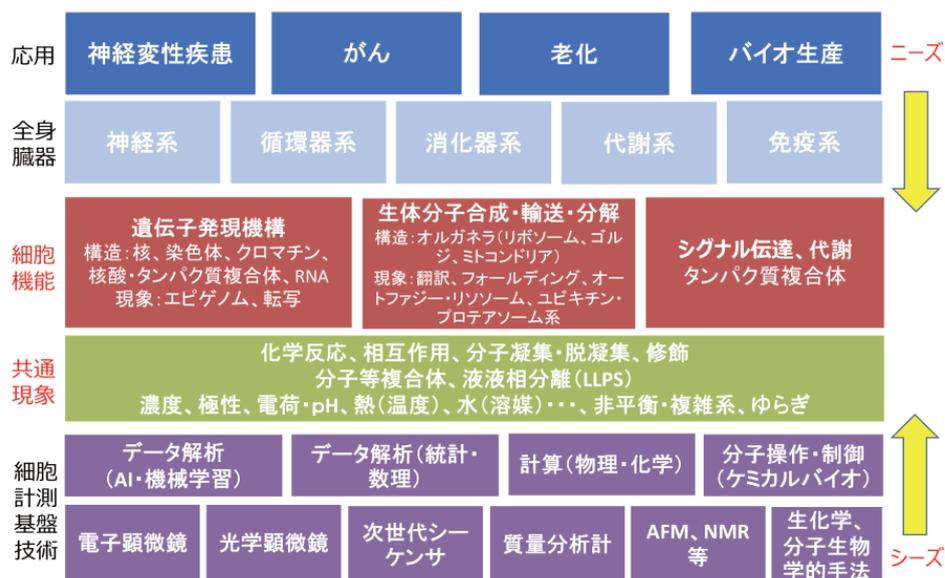


図 1 細胞研究の全体像：
生物機能研究者（ニーズ）と先端技術開発者（シーズ）の連携を促進する

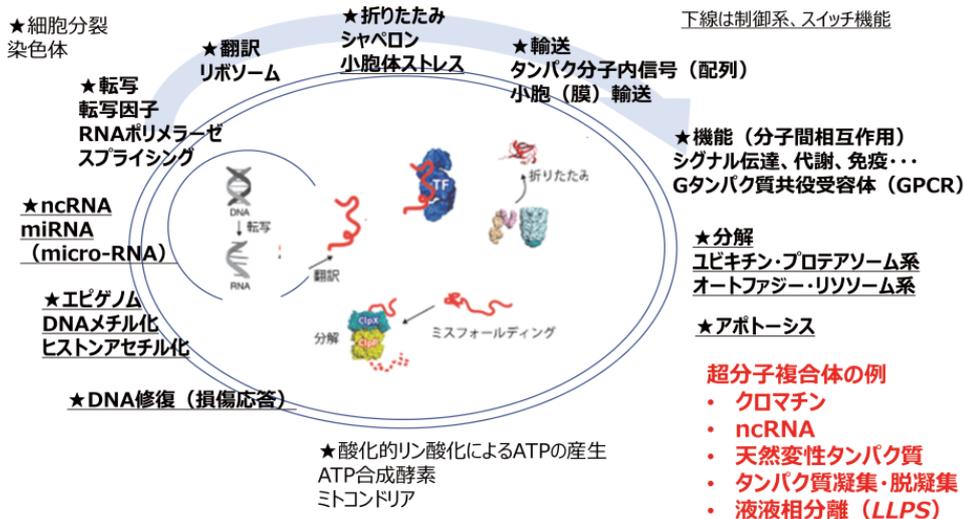
これらの状況を踏まえると、細胞内システムの理解および動態予測のためには、従来の分子生物学的アプローチに加えて、

- ・ 細胞内機能素子の動的構造・局在・数量等の時空間情報の計測技術と数理、物理、計算化学、情報科学による計測データなどの解釈、解析
- ・ ケミカルバイオロジー・バイオテクノロジー等による細胞内機能素子の操作・制御技術

といった技術を組み合わせることが必要であると考えられる。しかし、これらの技術はそれぞれ独立に開発が行われてきており、連携がうまく図れているとは言い難い。システムの完全な理解のためには、連携を前提にしつつ、それぞれの技術をさらに発展させる必要がある。

本提案では、「4次元セローム」(cell+ome で細胞の構成要素の総体)を捉えるために、特定のゲノムやタンパク質に着目した研究に加え、細胞内機能素子(超分子複合体、オルガネラ等)の動的構造・局在・数量と機能の(もしくは相関)の解明のための革新的技術開発、および連携の促進を目指す。

特に、細胞内で重要な機能をもち、様々な疾患に関連し、現在核酸医薬品として開発が進んでいる non-coding RNA (ncRNA)、分子内に天然変性領域をもつ細胞内に多く存在する天然変性タンパク質(核内タンパク質に顕著)、神経変性疾患に共通の現象であるタンパク質の凝集・脱凝集、さらに上述した LLPS など未解明の超分子複合体を対象とする。加えて、遺伝子発現機構(転写やエピゲノム)と核内高次構造(クロマチン)の関係、多くの疾患に関与していると言われるミトコンドリア、オルガネラ同士が結合し、物質をやり取りしながら機能するオルガネラコンタクト(コミュニケーション)なども対象とする。



特に核内およびミトコンドリアの動態・構造機能相関や制御はまだ途上

図 2 研究の対象となる主な細胞内機能素子：

これまでにわかってきた細胞内基本システム・重要イベントから

①細胞内機能素子の構造・機能因果の理解に資する計測と解釈・解析の基盤技術の開発と細胞内環境

①細胞内機能素子の構造・機能因果の理解に資する計測と解釈・解析の基盤技術の開発と細胞内環境

境によこたわる共通原理の解明

- 細胞丸ごと可視化技術
- 多種分子等間相互作用の同時計測技術
- 広域(細胞)と局所(分子等)を同時に見る技術
- イメージング結果からゲノム・オミックス状態の推定技術
- 時間情報もとる次世代情報計測技術
- 熱力学、統計力学による構造・機能相関解明
- 分子動力学法などを用いたシミュレーションモデルの作成
- 分子集合体をin vitroで再現(構成的アプローチ)することによる細胞の理解
- 全分子の網羅的ダイナミクス計測技術
- 動的かつ不均一な構造体の解析技術
- In cellダイナミクス計測技術
- オルガネラ(コンパートメント)単位の計測技術
- AI・機械学習によるハイスループット計測技術
- 構造と機能の相関を予測する技術

生物物理
構造生物
数理・物理
化学・計算
化学

複数の計測技術による
マルチモーダル解析

②細胞内機能素子の構造・機能因果の理解に資する選択的な分子等操作・制御の基盤技術の開発

【操作・制御対象】

- クロマチン
- ミトコンドリアDNA
- non-coding RNA(ncRNA)
- 天然変性タンパク質・天然変性領域
- タンパク質・核酸相互作用
- タンパク質・タンパク質作用
- 超分子複合体
- オルガネラ 等

ケミカルバイオ
オプトバイオ

観るだけでは解析できない、
相関・因果解明の解析ツール

③細胞内機能素子の連関や構造・機能等因果の理解

- クロマチン
- non-coding RNA(ncRNA)
- 天然変性タンパク質・天然変性領域
- 液-液相分離(LLPS)などの非膜型オルガネラ形成
- オルガネラコンタクト
- オルガネラ障害が疾患の原因となる知見の集積(オルガネロパシー)

細胞生物
(生化学・分子生物学)

図 3 具体的な研究項目：①～③の複数にまたがるチーム構成を促す
(特に①、②の技術開発と、③の生物の理解の間をつなぐ)

以下、3つの重要な技術チャレンジの概要を述べる。

- 細胞内機能素子の動的構造・局在・数量等の時空間情報の計測技術と数理、物理、計算化学、情報科学による計測データなどの解釈、解析
次世代シーケンサー(NGS)を利用した1細胞オミックス解析により1細胞内のオミックスデータの網羅的解析が可能となり、クライオ電子顕微鏡の単粒子解析法により細胞内の空間情報と分子構造を同時に計測できるようになった。しかし、これらの手法は時間軸が固定した静的なデータであり、動的な振る舞いを理解するには別な手法でブリッジを行なう必要

がある。技術細胞内の時空間情報を計測する方法としては、光学顕微鏡によるライブイメージングが代表的な手法である。超解像顕微鏡法の発展により、超複合分子やオルガネラをライブ観察できる時空間分解能の測定が可能となったが、分子の動的振る舞いを見るには現状は不十分である。また、環境や測定するパラメータによっては、高速 AFM や質量顕微鏡などの計測手法が有効なケースもある。

分子～超分子複合体・オルガネラ～細胞の多階層をまたいだ動的解析を行なうには、これらの手法で得られたデータを統合して理解することが不可欠である。そのためには、統合することを念頭に置いた上で個々の測定技術をさらに開発させる必要がある。検出限界のブレークスルーや多次元データ統合においては、AI 技術の利用が有効であると期待される。また、観察、計測されたデータの解釈が難しくなっている。超分子複合体やオルガネラの構造や環境が機能に影響を与えることから、動的モデル化のためには、反応因子の時空間情報だけでなく、構造や環境に関する情報およびそれらの結果をモデルに組み込むための理論が必要である。熱力学や統計力学、ソフトマターといった分野の知見が求められるため、数理や物理、化学のフィールドとの協働が期待される。

2. ケミカルバイオロジー・オプトバイオロジー等による細胞内機能素子の選択的な操作・制御技術

ある因子と機能の因果関係を調べるために、従来は遺伝子変異体等を用いて反応因子の有無を比較し機能変化を見るアプローチが一般的であった。一方、システムに対する影響の定量的評価や、構造や環境といった複雑な要因の影響の解明を行なう上では、因子の有無がターゲットとする機能以外にもさまざまな副次的影響を与える可能性があるため、単純に因子の有無を比較するだけではなく異なるアプローチが必要である。有効なアプローチとして、ケミカルバイオロジー・オプトバイオロジー等を用いて設計した、これらの要因を直接的に選択的に制御する人工素子を用いることが考えられる。設計に際して、基本反応プロセスや構造情報は明らかになっている必要があるため、生物研究者との連携が不可欠である。

3. 細胞内機能素子の生物機能研究

ウェットを扱う生物研究者単独で実施することは難しい、最新の計測手法へのアクセス、および数理モデルや操作・制御技術をもつ数理・物理・化学といった分野の研究者とコラボレーションできる環境が必要である。

こういった研究のアウトプットとして、下記の様な事例が挙げられる。

- 神経変性疾患や細胞老化等の分子等機構（治療法）の解明
- 新しい薬のモーダル（分子間相互作用、オルガネラ作用）の開発
- 細胞内機能素子（非生命）と細胞（生命）の間にある機能創発の解明
- 効率的な細胞、微生物等を用いたバイオ生産

アウトカムとしては下記につながる。モデル化が実現すれば、予測、制御が可能になる。

- 細胞内機能素子の数量、局在、構造、相互作用等の情報を伴う細胞完全デジタルモデル化
- 細胞老化や神経変性疾患等の長期相転移の一細胞レベルでの可視化・制御
- ボトムアップからの人工細胞（生命）構築

【コラム①】 複雑な細胞内環境

ヒトの細胞の平均的な大きさは直径 10-20 マイクロメートル程度である。一口にヒト細胞と言っても、大きなカテゴリーでも 200 種以上あると言われており、臓器や役割によって大きさも形も異なる。

その核内の染色体は 22 種類の常染色体と X と Y の 2 種類の性染色体が存在し、染色体上の核ゲノムは約 31 億塩基対、ヒトの遺伝子数の推定値は 2 万強と言われている。

ゲノムを構成する DNA 分子の損傷は 1 日 1 細胞あたり最大 50 万回程度発生することが知られており、その原因は、正常な代謝活動に伴うもの（DNA ポリメラーゼによる DNA 複製ミス）と環境要因によるもの（紫外線など）がある。

ヒトの一つの細胞は数万種類、数十億個のタンパク質分子をもつ。新しく合成されるタンパク質の相当量（10-30%の報告あり）が正常な折り畳みに失敗し不良品となると推定されている。また、正常に折り畳まれたタンパク質であっても、構造異常を引き起こす細胞内外のストレス（熱、UV、低酸素、活性酸素など）に曝されている。

細胞内のタンパク質の多くは分子内に天然変性領域（特定の立体構造をとらず、ランダムコイル状の不規則な立体構造）をもつ。このような天然変性タンパク質は核内タンパク質に顕著に存在することが知られている。天然変性タンパク質には、がん、アルツハイマー病、パーキンソン病などのさまざまな病気に関与するタンパク質が含まれている。

ヒトにおいては、肝臓、腎臓、筋肉、脳などの代謝の活発な細胞に数百、数千個のミトコンドリアが存在し、細胞質の約 40%を占めている。平均では 1 細胞中に 300-400 個のミトコンドリアが存在し、全身で体重の 10%を占めている。タンパク質の半分以上はオルガネラに局在している。

以上のようなゲノムあるいは遺伝子の産物である個々のタンパク質は、その平均相互作用距離が水分子数個分と推定されるような、非常に狭い空間に封じ込められている。いったいこのような極微小な夾雑環境で、細胞はどのように生体分子を相互作用、反応させて生命活動を営んでいるのであろうか。

こうした細胞内の生体分子の相関・因果を 2 次元平面情報ではなく、分子等の構造を伴った 3 次元の座標として、さらに時間を加えた 4 次元として捉え、生きている姿に近づいて生命を理解するための技術はまだ途上である。

【コラム②】細胞の基本システムに関するこれまでの代表的な成果

国際的に著名な賞の中から、受賞対象が細胞生物学関連となっているものをまとめた。下記の表を見ると、転写（転写因子 RNA ポリメラーゼスプライシング）、エピゲノム（DNA メチル化、ヒストンアセチル化）、翻訳（リボソーム）、折りたたみ（シャペロン）、輸送（タンパク分子内信号（配列）、膜交通）といった DNA からセントラルドグマによるタンパク質の機能創発に関わる基本的なもの、DNA 修復（損傷応答）、ncRNA（miRNA（micro-RNA））、小胞体ストレス応答、分解（ユビキチン・プロテアソーム系、オートファジー・リソソーム系）、アポトーシスといった細胞内分子等維持機構、酸化リン酸化による ATP の産生（ATP 合成酵素、ミトコンドリア）、細胞内外のシグナル伝達に関わる G タンパク質共役受容体（GPCR）等生理機能等、重要なイベントが明らかになっていることがわかる。

分子細胞研究の主な受賞年表

西暦	タイトル	受賞者	賞
1981	染色体の構造と機能に対する理解を深めた創造的かつ重要な貢献、およびトランスポゾンの発見	バーバラ・マクイントック アメリカ スタンリー・ノルマン・コーエン アメリカ	ウルフ賞医学部門
1981	DNA内での位置を移動できる塩基配列（トランスポゾン）の発見	バーバラ・マクイントック アメリカ	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
1988	RNAスプライシング機構に関する一連の発見	トーマス・チェック アメリカ フィリップ・シャープ アメリカ	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
1989	細胞内シグナル伝達における先駆的研究およびその主要な調節因子であるGタンパク質の発見	マイケル・ベリジ イギリス アルフレッド・ギルマン アメリカ エドヴァイン・クレブス アメリカ 西塚泰美 日本	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
1991	細胞における単独のイオンチャネルの機能に関する発見	エルヴィン・ネアー ドイツ ヘルト・ザクマン ドイツ	ノーベル生理学・医学賞
1992	生体制御機構としての可逆的タンパク質リン酸化の発見	エドモンド・フィッシャー スイス、アメリカ エドヴァイン・クレブス アメリカ	ノーベル生理学・医学賞
1994	Gタンパク質およびそれらの細胞内情報伝達における役割の発見	アルフレッド・ギルマン アメリカ マーティン・ロッドベル アメリカ	ノーベル生理学・医学賞
1997	転写因子による遺伝子発現機構の解明	マーク・ブタシュネ アメリカ	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
1997	ATPの合成の基礎となる酵素機構の解明	ポール・ボイヤール アメリカ ジョン・ウォーカー イギリス イェンス・スコウ デンマーク	ノーベル化学賞
1999	細胞の膜電位を制御するイオンチャネルの機能および構造の解明	クレイ・アームストロング アメリカ バーティル・ヒル アメリカ ロデリック・マキノン アメリカ	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
1999	タンパク質が細胞内での輸送と局在化を司る信号を内在していることの発見	ギュンター・フローベル アメリカ	ノーベル生理学・医学賞
2000	ユビキチンを介したタンパク質分解経路の発見	アーロン・チカノーバー イスラエル アブラム・ハーシュコ イスラエル アレクサンダー・バーシャフスキー アメリカ	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
2001	細胞内のタンパク質分解経路であるユビキチンシステムおよび細胞機能調節におけるその役割の発見	アブラム・ハーシュコ イスラエル アレクサンダー・バーシャフスキー アメリカ	ウルフ賞医学部門
2002	細胞内膜輸送（小胞輸送）を調節する機構の発見	ジュームズ・ロスман アメリカ ランディ・シェクマン アメリカ	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
2003	真核生物のRNAポリメラーゼと転写機構に関する先駆的な研究	ロバート・ローダー アメリカ	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
2003	細胞膜に存在するチャネルに関する発見	ピーター・アグレ アメリカ ロデリック・マキノン アメリカ	ノーベル化学賞
2004	胚発生や多様な代謝経路調節に関与する核内受容体の発見	ピエール・ジャンボン フランス ロナルド・エヴァンス アメリカ エルウッド・ジエンセン アメリカ	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
2004	ユビキチンを介したタンパク質分解の発見	アーロン・チカノーバー イスラエル アブラム・ハーシュコ イスラエル アーウィン・ローズ アメリカ	ノーベル化学賞
2006	テロメアを伸長し、ゲノムの安定性を保持する酵素・テロメラーゼの発見	エリザベス・H・ブラックバーン アメリカ、オーストラリア キャロル・W・グライダー アメリカ ジャック・W・ショスタク アメリカ	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
2006	真核生物における転写の研究	ロジャー・コーンバーグ アメリカ	ノーベル化学賞
2008	遺伝子発現制御におけるDNAメチル化の役割を明らかにした基礎研究	ハワード・シダー アメリカ、イスラエル アーロン・ラーズン イスラエル	ウルフ賞医学部門
2008	動植物の遺伝子発現を調節する微小なRNA（マイクロRNA）の発見	ライクター・アンブロス アメリカ デイヴィッド・ボールコーム イギリス ゲイリー・ラフカン アメリカ	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞
2009	リボソームの構造と機能の研究	ヴェンカトラマン・ラマクリシュナン アメリカ トマス・A・スタイツ アメリカ アダ・ヨナス イスラエル	ノーベル化学賞
2009	テロメアとテロメラーゼ酵素が染色体を保護する機序の発見	エリザベス・H・ブラックバーン アメリカ、オーストラリア キャロル・W・グライダー アメリカ ジャック・W・ショスタク アメリカ	ノーベル生理学・医学賞

【コラム②】細胞の基本システムに関するこれまでの代表的な成果(続き)

2011	タンパク質の折りたたみ機構に関する発見	フランツ＝ウルルヒ・ハートル ドイツ アーサー・ホーウィツ アメリカ	アルバート・ラスカー基礎 医学研究賞
2012	Gタンパク質共役受容体の研究	ロバート・レフコウィツ アメリカ ブライアン・コビルカ アメリカ	ノーベル化学賞
2013	細胞内で生成されたタンパク質を細胞核などの目的の場所まで運ぶ仕組み（小胞輸送）の解明	ランディ・シエクマン アメリカ ジェームズ・ロスマン アメリカ トーマス・スードフ アメリカ	ノーベル生理学・医学賞
2014	定常および病的状態における遺伝子発現の調節に重要な役割を果たす、miRNA（マイクロRNA）の発見	ゲイリー・ラバカン アメリカ ヴィクター・アンブロス アメリカ	ウルブ賞医学部門
2014	小胞体において折りたたみを誤った有害なタンパク質を検出し、ストレスを解消するためのシグナルを核に伝える細胞内品質保持システム、小胞体ストレス応答に関する発見	森和俊 日本 ピーター・ウォルター アメリカ	アルバート・ラスカー基礎 医学研究賞
2015	すべての生物のゲノムを保護する基本的機構である、DNA損傷応答に関する発見	ステイブン・エレッジ アメリカ エベリン・ワイトキン アメリカ	アルバート・ラスカー基礎 医学研究賞
2015	DNA修復の仕組みの研究	トマス・リンダール スウェーデン ポール・モドリッチ アメリカ アジス・サンジャル アメリカ、トルコ	ノーベル化学賞
2016	オートファジーの仕組みの解明	大隅良典 日本	ノーベル生理学・医学賞
2018	ヒストンの化学修飾による遺伝子発現への影響に関する発見	チャールズ・デビッド・アリス アメリカ マイケル・グルンスタイン アメリカ	アルバート・ラスカー基礎 医学研究賞

技術面では、すでに受賞したものは必ずしも多くはないが、2010年以降、ガードナー国際賞を受賞しているゲノム編集（2016）、オプトジェネティクス（2018）の他、一細胞トランスクリプトーム技術など、この分野の研究のあり方を変えるような新しい技術が次々に登場している。

分子細胞研究に関連する手法・技術開発の主な受賞年表

1979	高速DNAシーケンシングを可能とする新技術開発	ウォルター・ギルバート アメリカ フレデリック・サンガー イギリス	アルバート・ラスカー基礎 医学研究賞
1980	遺伝子組換え技術の開発	ポール・バーグ アメリカ ハーバート・ボイヤー アメリカ スタンリー・ルマン・コーエン アメリカ A・デール・カイザー アメリカ	アルバート・ラスカー基礎 医学研究賞
1993	DNA化学での手法開発への貢献（PCR法の発明）	キヤリー・マリス アメリカ マイケル・スミス カナダ	ノーベル化学賞
2002	生体高分子の同定および構造解析のための手法の開発（生体高分子の質量分析法のための穏和な脱離イオン化法の開発）	ジョン・フェン アメリカ 田中耕一 日本 クルト・ヴェートリッヒ スイス	ノーベル化学賞
2008	緑色蛍光タンパク質（GFP）の発見と開発	下村脩 日本 マーティン・チャルフィー アメリカ ロジャー・Y・チエン アメリカ	ノーベル化学賞
2014	超高解像度蛍光顕微鏡の開発	エリック・ベツィグ アメリカ シュテファン・ヘル ドイツ ウィリアム・モナー アメリカ	ノーベル化学賞
2017	溶液中で生体分子を高分解能構造測定するためのクライオ電子顕微鏡の開発	ジャック・ドゥボシエ スイス ヨアヒム・フランク アメリカ リチャード・ヘンダーソン イギリス	ノーベル化学賞

2. 研究開発を実施する意義

2-1. 現状認識および問題点

2-1-1 なぜ4次元定量技術が必要か？

生命は、変化する環境下における開放系のダイナミクスシステムであり、現時点では、個別要素（階層）に分解して、個々の要素の動態を理解した上で、要素間の相互作用の研究に当たるといふ研究スタイルを取らざるを得ない。世界の生命科学研究の大きな潮流の一つは、分子から個体までスケールが大きく異なる時空間階層のブリッジングをいかに行ない、多階層・高次元の生物システムをどのように記述すべきかにある。そのためにキーとなるのが、マイクロとマクロの時空間階層を計測することによって、異なる階層を接続することである。

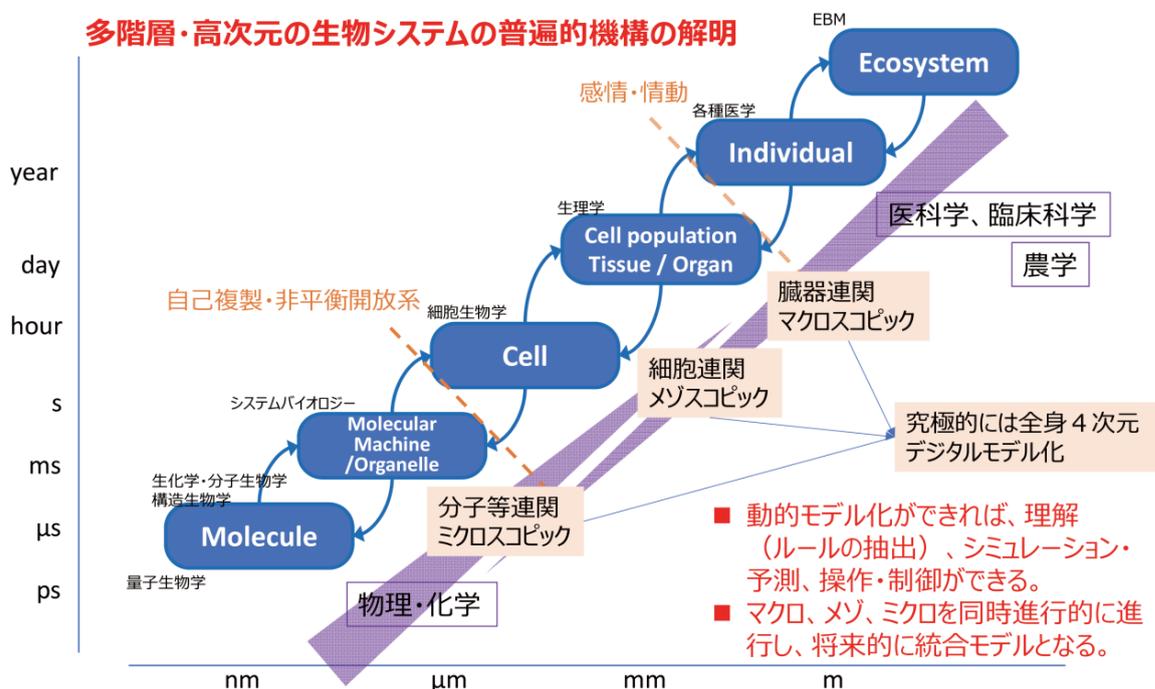


図 4 ライフサイエンス研究のマクロトレンド～時空間階層の定量的接続～

分子～細胞をブリッジングする因子とは、具体的にはタンパク質、核酸、脂質、糖、有機小分子など多様な分子の相互作用（化学反応）である。これら反応は個々に試験管内の一様な系で再現・測定することは可能だが、生体内では細胞内スケールで見ても必ずしも一様に起きているわけではなく、細胞内機能素子スケールの局所環境で起こっている。またそのタイミングも一様ではない。従来の細胞生物学では、一細胞での計測の精度や感度に難があったため、多細胞・組織単位で様々な計測が行われてきたが、その中で、平均化されて埋もれていた情報や、失われている位置情報・時間情報がたくさんあると考えられる。

生体中の機能発現や制御には組織構造が重要であり、分子ネットワークだけでなく高次構造・動態の理解、分子が機能する微小環境の理解が、細胞という生命システムに対する新たな洞察を生み出すことに繋がると考えられるが、そのための4次元計測技術が追いついていないのが現状である。

2-1-2 なぜ一細胞内動態か？なぜいまか？

高い次元からのアプローチとしては、脳神経を記述して理解しようとする世界各国のブレインイニシアチブ（2013-）、細胞（臓器・組織レベル）間の関係を記述するヒューマンセルアトラス（HCA）（2017-）といったように基礎基盤研究領域が世界のビッグプロジェクトになっている。これらのプロジェクトでは、基盤となる技術がプロジェクト創設の動機になっている面が大きい。前者では FIB-SEM 等の電子顕微鏡像の3次元再構成技術、標本透明化技術やオプトジェネティクスの登場が、後者は一細胞（空間）トランスクリプトーム技術の登場が礎となっている。一方で、ボトムアップのアプローチの一つとして、非生命である分子と生命である細胞を境とする生命とは何かという問いを起点とした、合成生物学による構成的アプローチがある。世界では Sc2.0 (Synthetic Yeast 2.0) (2012-)、GP-write (Genome Project Write) (2014-) 等が動いている。これらはまさにゲノムを人工的に設計、合成する技術を作り上げていこうというプロジェクトである。個体や臓器のマクロな地図を描く、とりあえず遺伝情報の記憶媒体である人工ゲノムを入れて酵母等起動させるということで、いずれのアプローチも両者の中間の階層にある細胞内機能素子の動的構造や機能は捨象している。

1 細胞オミクス解析によって同一個体内、組織内における細胞の多様性が明らかになり、ライフサイエンスや疾患の再定義が進んでいる。生物の詳細なモデル化には、現状の多細胞を平均化した静的な像では不十分で、一細胞単位での分子等の数量、局在、構造の情報が必要となる。

また、個体レベルで発生する疾患においても、細胞内スケールでのメカニズム解明がカギとなるものがある。例えば、神経変性疾患や細胞老化は、現象（結果論）としてミトコンドリア不全、オートファジー不全やタンパク質凝集など、細胞内の超分子複合体、オルガネラ（まとめて細胞内機能素子）のスケールで起こっていることがわかってきている。しかし、いまだに詳細な機構が不明であるため、治療法の開発のためにも、細胞内スケールでの発生メカニズム解明が求められている。

この5年程度で、non-coding RNA (ncRNA)、エピトランスクリプトーム、天然変性タンパク質・天然変性領域、オルガネラコンタクト・コミュニケーション、液-液相分離 (LLPS) による非膜型オルガネラ等の、超複合分子やオルガネラのスケールでの新しい現象が提示され、細胞や細胞内機能素子の概念が見直されつつある。

また、技術的には、高速原子間力顕微鏡 (AFM) による不安定な構造体のライブ観察、電子線トモグラフィ、超解像顕微鏡、一細胞オミクス技術、4D スクレオームなどの新しい計測技術が出現・普及しはじめ、細胞の理解が更に深まることが期待されている。

特に、下図のような AI や数理の知見を活用した新しい技術が相次いでおり、このままでは従来日本が強かった顕微鏡技術の分野においても日本は遅れを取りかねない。

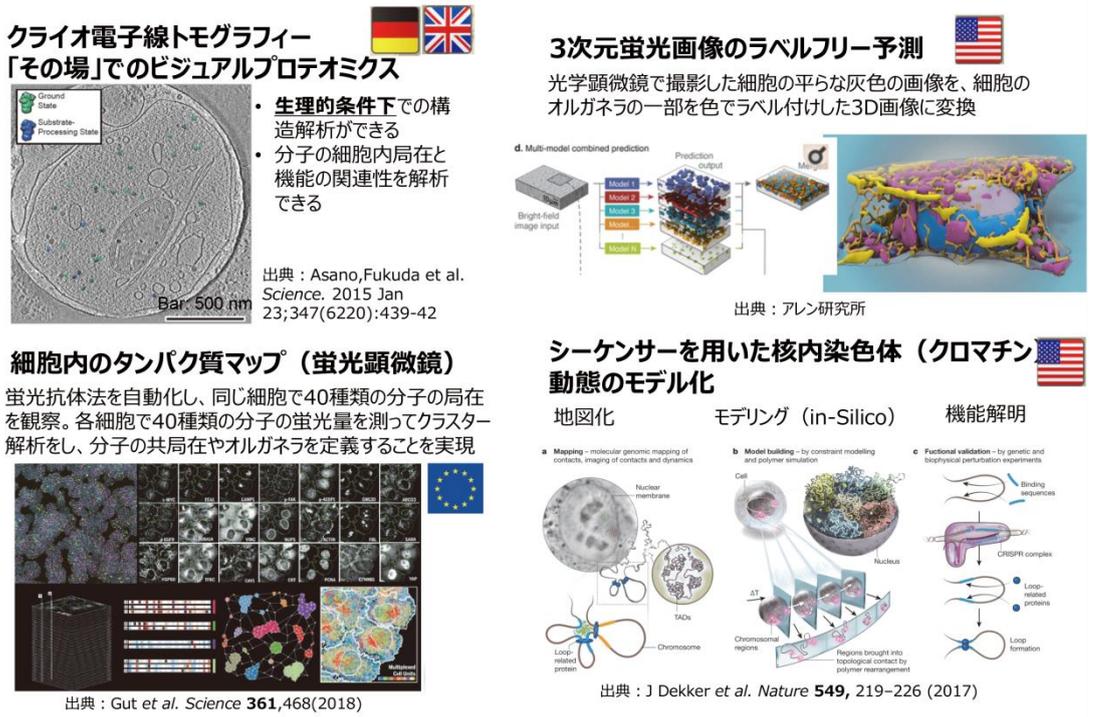


図 5 近年の新しい計測技術：AI や数理の活用が必須

2-1-3 計測の課題と解決の方向性

物理的に現象を記述するには、対象の状態を測定し時間発展を予測できなければならないが、生物学において物理的見地に基づいた理論がいまだ確立されていない原因の一つに生体系の観測の難しさにある。生体の計測が難しい背景としては、主に以下のような点が挙げられる。

- ・ 生物という系は多数の要素が相互作用しながら複数の階層を作り出しており、系を記述するには各階層での構成要素の時空間情報を定量的に測定する必要がある【多階層性】。
- ・ 細胞や生体分子は目まぐるしく状態を変化させており、そのスケールで「生きている状態」を測定する必要がある【動的恒常性】。
- ・ 複雑系で揺らぎ（冗長性と確率性）を有すると言われており、計測結果の解釈が難しい【非線形性】。一般的に、繰り返し計測は、計測の S/N を上げ定量性を高めるための常套手段であるが、生物系では繰り返し計測による S/N 向上は限定的。

現状、非侵襲かつ時空間分解能の高い計測手段はないことから、計測による被検体への影響を完全に排除できず、ありのままの姿を高時空間分解能で観察することは困難である。

生命は非常に高次元・多階層であるが、分子～オルガネラ～細胞の階層を xyz×t の 4次元で計測しようとする、空間分解能や他の情報の精度、網羅性に対して時間軸が大きなトレードオフとなる。具体的には、光学イメージング技術の向上により、核の状態等を含む細胞の詳細な状態のダイナミクスが計測できるようになった。超解像顕微鏡技術によりオルガネラのスケールであれば動態変化を追うのに十分な時空間分解能でのライブ計測が可能となってきたが、より小さい機能分子の計測を行なうために十分な時空間分解能を得ることは現状難しい。また、同時に観測できる分子種は限られていることから網羅的な解析には限りがある。一方、一細胞オミクス技術の進展により、個々の細胞のオミクスデータの網羅的解析が可能になった。またクライオ電子顕微鏡により、細胞内にあるタンパク質の位置と構造の情報が一分子レベルで計測できるようにな

った。しかし、いずれの計測にも細胞破壊を伴うことから、ある時点でのスナップショットは得られるものの、その時間変化を追うことはできない。

全ての情報を1つの計測モダリティによって得ることは不可能であるため、異なる計測タイミング間（つまり「時間」）、異なる細かさで生命を見る計測機器間（顕微鏡とシーケンサー間）の情報をつなぎ合わせる必要がある。しかし、現状では課題があり、つなぎ合わせに必要な技術開発が求められる。

【コラム③】 細胞の液-液相分離(LLPS)

LLPSによって、Droplet Organelleあるいは Membraneless organelles (非膜型オルガネラ)とも呼ばれる構造体ができる。これは、真核細胞における第三のコンパートメントとして、2018年の Science 誌のブレークスルー・オブ・イヤーに選ばれるなど、この1～2年で国内外の学会において爆発的な盛り上がりを見せている。

細胞質や核の中で特定のタンパク質や RNA が会合して周囲の溶液とは異なる相を形成する熱力学的な現象であり、その形成はタンパク質/RNA の濃度、翻訳後修飾、温度、pH、イオン強度等の影響を受ける。

核内では当該部位において遺伝子発現の抑制、細胞質では mRNA のプロセッシングにかかわる。

アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) といった神経変性疾患で認められるような凝集体と関係が示唆されている他、神経疾患のみならず、癌や感染症、老化などに深く関わっており、さらに遺伝子発現の基礎となるクロマチン制御や転写制御も相分離環境の中で行われることが提唱されている。

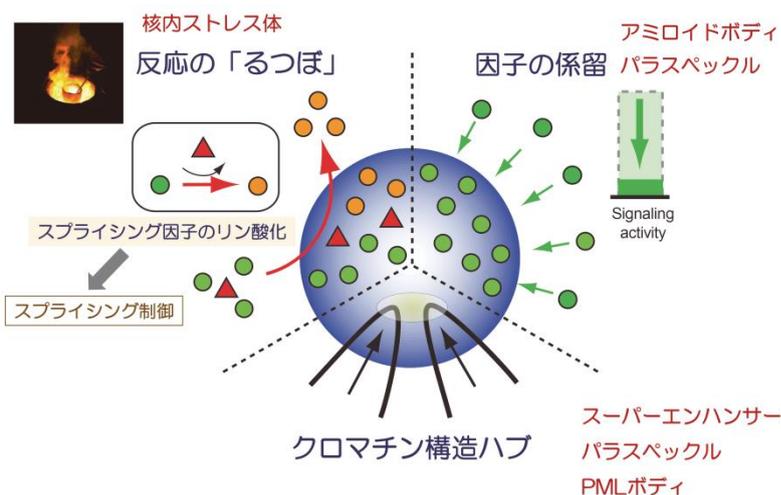


図 6 LLPS の機能

出典：廣瀬哲郎（北海道大学）

2-1-4 国内外の状況・動向

関連分野（オートファジー、プロテアソーム、分子シャペロン、小胞体ストレス等）の研究は世界的トレンドであるが、オートファジーの発見に寄与した大隅（東京工業大学）、プロテアソームの発見に寄与した田中啓二（東京都医学総合研究所）、小胞体ストレスの発見に寄与した森和俊（京都大学）らの活躍もあり、細胞生物学関連の論文数・被引用論文数の上位を日本人研究者が占めてきた。また、計測の分野では、日本は一分子イメージング等の光学顕微鏡、電子顕微鏡技術、高速 AFM、プローブ技術などに強みを有する（宮脇・理研、松田・京大ら FRET と安藤・金沢大ら高速 AFM の例）。

ここで、世界の細胞生物に関わる研究の代表的なプログラムとして下記のようなものが挙げられる。

(1) NSF Physics of Living Systems(2013-)

生命システムの組織と機能の物理的原理を強調する研究を奨励。細胞内の分子構造と動力学、エネルギー代謝、遺伝子調節、細胞内および細胞間コミュニケーションなどの単一細胞レベルの物理的原理とメカニズムから、集団行動と複雑性の進化に至るまで、生物学における幅広い物理学アプローチをカバーしている。

(2) Allen Integrated Cell (2015-)

アレン研究所は私設財団であり、もともと脳科学のビッグサイエンスで有名であったが、2015年から細胞科学にも投資を始めた。

Allen Institute for Cell Science は、細胞の組織、ダイナミクス、および活動の動的かつマルチスケールの視覚モデルを作成し、実験的観察、理論、および予測をキャプチャして、平常時、再生時、および疾患状況における細胞の挙動を理解および予測することが目的である。このために学際的なチームサイエンス、ビッグサイエンス、オープンサイエンスで一細胞内の分子等構造の予測を順方向決定論的、逆方向確率論的の両者から進めている。

(3) NIH 4D Nucleome project (2016~)

核内における遺伝子発現機構（転写やエピゲノム機構）の構造的・時間的理解につながる核内総体に関する研究プログラム。

染色体立体配座捕捉法（Hi-C 法）に代表されるように次世代シーケンサーを用いてクロマチン（ゲノムの3次元）動態をモデル化する技術が進展してきている。

(4) NSF Understanding the Rules of Life(2017-)

生物の観察可能な特性、その表現型を予測する規則のセットを解明する。

地球上の生命は、分子スケールから生物圏に至るまでの各階層組織のレベルに配置されている。これらの各レベルの組織内およびレベル間、および時間と空間の規模を超えた相互作用には、かなりの量の複雑さが存在する。また、生物のゲノムの転写と翻訳から、細胞が利用可能なエネルギーを生成する方法に至るまで、その生態系内のすべての生物を構成する細胞内には同量の複雑さが存在する。

こうした相互作用をよりよく理解し、これらのスケール全体の因果関係、予測関係、つまり生命がどのように機能するかの「ルール」を特定できる発見を可能にする。そのための研究ツールとインフラストラクチャを開発すること。生命の研究のさらなるルールへ、これまで以上に複雑な質問にアプローチする能力を提供する。

こうした目的のために、合成細胞の構築、エピジェネティクス、微生物叢の理論とメカニズ

ム等の視点から研究に取り組む。

(5) EMBL Digital Biology(2017-)

欧州分子生物学研究所 (EMBL) は、欧州 19 か国の出資により 1974 年に創設された研究所であり、ハイデルベルグ (ドイツ) に存在する。

分子生物学は、遺伝子型から表現型まで定量的になりつつある。あらゆるスケールで複雑なシステムのモデリングが可能になっている。また、ヒトシステムは分子のアプローチと基礎研究、トランスレーショナル研究、臨床研究の橋渡しをするバイオインフォマティクスにアクセスしやすくなっている。

こうした背景を下に、研究所のフロントリサーチとして、時空間における分子プロセスの可視化、ビッグデータへの挑戦、ヒトバイオロジーを掲げている。

このように細胞の理解においても、生化学・分子生物学的手法による特定の分子を中心にした相関、カスケードの記述のみならず、数学、物理学、情報学を駆使した構造、局在、数量と機能の相関を扱う学問になってきている。

日本はノーベル賞受賞にも見られるように、生化学、分子生物学的手法では強く、ゲノムプロジェクト、タンパク 3000、FANTOM (網羅的トランスクリプトーム解析) 等のような大規模プロジェクトにおいても、日本は 2010 年くらいまでは国際的に先導的な役割を果たしてきた。

しかし、近年の、次世代シーケンサーを用いたオミクス技術、分子等の操作・制御技術、計測機器と AI 等の情報技術の組合せ技術、先端技術開発研究者と生物研究者の間の連携については、日本は相当の遅れが見られ、いずれも今後の生命研究の柱となる領域であり、てこ入れが必要となっている。

日本では、分子レベル以下 (ゲノム科学を含む) と細胞レベル以上の生命科学に対する研究費の投資は行われてきたが、その間をつなぐ超分子複合体やオルガネラ～細胞レベルの研究への投資は科研費の新学術領域で個別コミュニティで取り組まれてきたのみであった。

2-2. 社会・経済的効果

本研究が実施された 15~20 年後の姿として下記を例に挙げる。

(1) 治療・創薬への波及

例えば、アルツハイマー病や ALS などの神経変性疾患においては、いずれの疾患でも神経細胞内での異常タンパク質凝集・蓄積が引き金となっているが、そのプロセス (原因) として細胞内分子輸送 (膜)、ミトコンドリア等オルガネラの関与が多く示唆されている。また近年、タンパク質、RNA など生体分子が LLPS により液滴と呼ばれるゲル様集合体を形成し、反応の促進・制御やクロマチン高次構造のハブといった機能を発揮していることがわかってきたが、異常タンパク質凝集が LLPS の状態から不可逆変化を経て起こることが示唆されている。そのため、LLPS の動態を詳細に調べることで、治療方法の開発につながる可能性がある。

別な例として、遺伝子転写の機能は、分子生物学的には転写因子と RNA ポリメラーゼの結合により DNA から RNA への転写が開始するという機序で説明されるが、最近、ヌクレオソームの構造や細胞核内での場所や動き、粘弾性や密度といった核内の環境が制御に重要であることがわかってきている。核や染色体の構造はダイナミックで、例えば幹細胞が分化した時や細胞老化

が起きる時にはその構造が変化することが知られているが、核や染色体の構造変化による転写の変化によって、引き起こされる細胞状態の変化が説明できる可能性がある。

細胞代謝機能とオルガネラ構造の相関が示唆されており、代謝性疾患モデル動物においてもサブオルガネラレベルの構造に変化が起こることが示唆されている。つまり、代謝機能とオルガネラの動的構造の相関など、短期的には生活習慣病などの代謝性障害の新しい疾患評価・治療標的の発見に繋がると考えられる。

従来の標的分子は「受容体・酵素・イオンチャネル・トランスポーター」、実際に上市されている医薬品の標的分子数は、300～500 である。これらは分子量 500 以下の低分子構造の化合物が結合しやすい。

新しい標的として、タンパク質間相互作用、タンパク質-核酸相互作用、タンパク質-低分子相互作用が注目されている。タンパク質間相互作用に関与するタンパク質数は、数万のオーダーで存在すると報告されている。タンパク質間相互作用を標的分子とする医薬品は、がんや感染症領域を主な適応症としており、北米や欧州が主体となっている。

新しいモーダル（作用機序）である、ユビキチン・プロテアソーム系を活用した標的タンパク質分解法（PROTACs）^{*}がすでに世界的大手創薬メーカーで開発されている。オートファジーを活用した創薬も論文が出始めている。

※疾患標的タンパク質とタンパク質分解目印であるユビキチン化酵素をリンカーさせ、標的タンパク質を分解する機構

細胞内動態の詳細な空間時間情報が把握されることで、従来のような単分子のみならず、複合体や凝集体やオルガネラなどを疾患ターゲットとして、作用する新しいモーダルが次々に登場することが期待される。

（2）バイオ生産への波及

微生物などに特定の有用物質を生産させるために遺伝子を改変して代謝経路を制御することが商業的にも行われているが、依然として効率化やコストの問題は大きい。

ゲノム、プロテオーム、メタボロームの階層は必ずしも線形でなく、階層間の理解はまだまだ途上である。細胞機能素子の定量的、網羅的研究が進むことにより、ゲノムや細胞内高次構造を自在に設計できるようになることが期待される。そうすればゲノム編集・ゲノム合成の技術の進歩と相俟って、合成生物学的アプローチによるボトムアップデザインに基づく効率的な物質生産が可能になるであろう。構成的な手法で細胞を深く理解することができるようになるという側面は言うまでもない。

（3）計測・分析機器産業への波及

超解像顕微鏡の出現により光学イメージングの解像度は桁が上がった。トモグラフィー電子顕微鏡により、in vivo でのタンパク質解析も可能になりつつある。これらの機器から産出される画像データは機械学習との相性の良さも相俟って、細胞内の核酸やタンパク質の数を定量性をもって計数することも夢ではなくなってきた。次世代シーケンサーや質量分析機を置き換えることも現実になるかもしれない。世界の健康医療は莫大な市場であり、次世代シーケンサーが実質イルミナ社に独占されているように、新しい計測技術や機器が世界を席卷する可能性は依然として大きい。

イメージング装置に関しては日本は存在感があり、例えば、世界の主な光学顕微鏡は、ドイツのツァイス、ライカ、日本のオリンパス、ニコンの4社である。電子顕微鏡もサーモフィッシャー(FEI)、ツァイス、日本の日本電子、日立ハイテックである。一方、シーケンサーを始めとした新たに開発された計測手法については海外メーカーが台頭しているため、日本発の新計測手法により機器産業が活性化することが期待される。

2-3. 科学技術上の効果

近年の研究成果を基に、想定される技術開発の方向性と具体的な成果について述べる。

構造生物学や生化学の進展により、細胞内の分子の原子レベルでの構造と機能がわかってきた。つまり、ひとたび細胞からタンパク質など特定の分子を取り出せば電子顕微鏡により詳細な3次元構造を解析することができる。例えば、関根(理研)、胡桃坂(東大)らは、RNAポリメラーゼが、ヒストンタンパク質によって折りたたまれた染色体構造中のDNAを読み取る姿(構造)を、クライオ電子顕微鏡を用いて解明した(2018年)。また、一細胞オミクス解析技術の登場により細胞と細胞の関係を解明する素地が整い、臓器単位での細胞間の関係理解については、HCAやブレインイニシアチブが走っている。

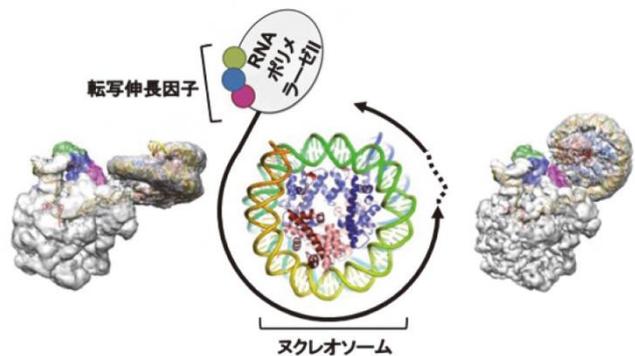


図7 クライオ電子顕微鏡による転写複合体の解析

出典：理研、東大

一方で、「細胞内の分子」に関する知見と「細胞間の相互作用」に関する知見とをつなぐ、分子と細胞のレイヤーはどうであろうか。生きたまま観察するには蛍光顕微鏡を用いるが、超解像顕微鏡の登場により、細胞内の超複合分子やオルガネラの様子が鮮明に観ることができるようになってきた。例えば、前島(遺伝研)らは、超解像蛍光顕微鏡により、生きた細胞内におけるDNAの収納の様子を観察することに世界で初めて成功した(2017年)。多喜(名古屋大)、岡田(理研)らは、新しい蛍光標識剤の開発により、ミトコンドリアの内膜構造を超解像顕微鏡によって、生きたまま鮮明に可視化した(2019年)。

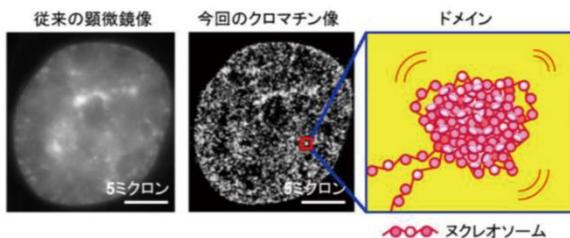


図8 超解像顕微鏡によるダイナミックなクロマチンドメイン構造

出典：遺伝研、大阪大学、理研など

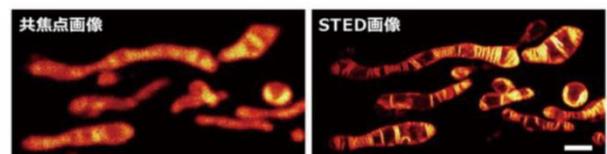


図9 共焦点顕微鏡と超解像顕微鏡によるミトコンドリア(クリステ構造)の観察

出典：名古屋大学、東京大学、理研

このように、超解像顕微鏡やクライオ電顕など計測技術の進展により、光と電子で観察できる

サイズに重なりが出てきた。超分子複合体やオルガネラのサイズがちょうどクロスオーバーする大きさになりつつある。一方で、定量性、網羅性、ダイナミクスを見るための時間分解能はまだ不足している。

この課題を解決する方向性の1つとして、計測と機械学習（特にディープラーニング）の融合がある。これまでは、装置の工夫により時間と空間のトレードオフを超えようとする正攻法が多かったが、最近のトレンドは、機械学習を使うことで、正攻法では越えられなかった壁を越える取組がたいへんなスピードで進んでいる。これによって画像の3次元再構成、イメージングのハイスループット化、超解像化、構造予測技術などが可能になりつつある。

具体的には、機械学習の手法を使うことで、これまで1枚の撮像に分単位を要したのが、秒単位を可能にする超解像イメージングが行われ、30ナノメートル以下の分解能でダイナミクスが見えることが報告された。あるいは、明視野の画像情報から、あたかも蛍光顕微鏡で見たような色付けを機械学習で行なうという研究が行われている。観察できる分子・オルガネラの種類が蛍光プローブの数によって制限されるという蛍光顕微鏡の制約を破り、より網羅的に細胞内のダイナミクスを計測する手法となりうる。また、SEMによる観察では、細胞分画を行ない、色塗りして、3次元に重ね合わせることで初めて細胞の詳細な構造がわかる。機械学習を用いて、青が細胞膜、緑が細胞体、これがミトコンドリア、というようにマルチクラスで色塗りを行なって細胞分画を自動的に行なうことができる。さらにこの二次元画像に機械学習を用いるとほぼ自動で3次元化され構造を予測することができる。

機械学習の導入に加え、機械学習の利用を前提に装置側も工夫することにより、従来の手法では可視化できなかった分子～細胞内機能素子～細胞の多階層の動態を可視化できると考えられる。

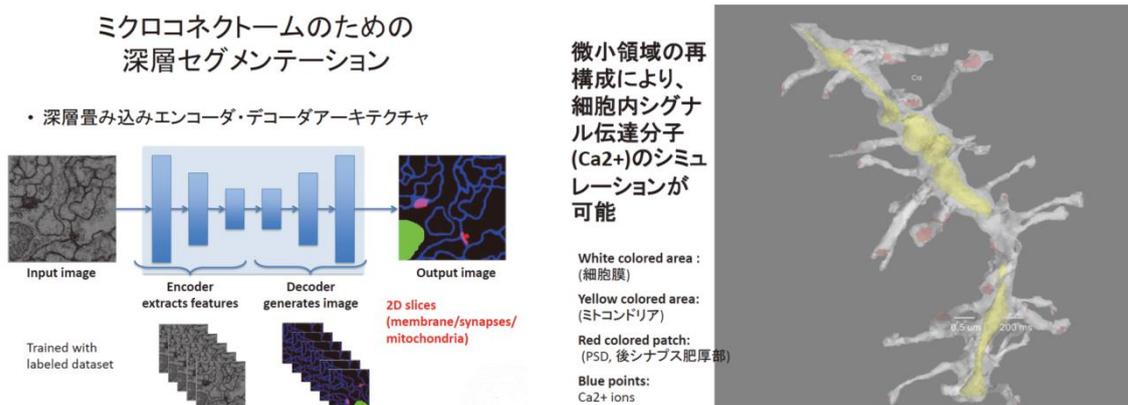


図 10 電子顕微鏡画像の3次元再構成技術

出典：石井信（京都大学）

また、シーケンサーは細胞を破壊して計測するため、基本的には時空間情報を取得できないが、計測の工夫により克服を試みる研究がなされている。シーケンサーを使った1細胞のスナップショットのデータでも、その中にいろいろな時間スケールのも（分化の速いものや遅いもの）が存在し、例えば、主成分分析を用いて次元圧縮すると、その中に含まれる時間軸を予測でき、細胞を時間軸で並べることができる。他には、ゲノムに何かイベントが起きたら書き込むというようなDNAバーコードを使った技術が出てきており、細胞の分化系譜などに使われている。

また、別なアプローチとして、光学イメージングにより局在・時間情報を保ったまま細胞内の

核酸を可視化する技術もある。プローブ・装置含めたイメージング技術の進展、さらに機械学習の利用により、シーケンサーを使わずにイメージングをベースに一細胞オミックス解析を行なうことが可能かもしれない。

細胞内機能素子の時空間網羅的な情報の取得が可能になることにより、細胞完全シミュレーションが可能になる。さらに、操作・制御系技術の進展により、ボトムアップからの人工細胞（生命）構築が可能になり、生命機能のルール解明につながることを期待される。

生理機能面では、一例として、細胞老化や神経変性疾患等の長期相転移の一細胞レベルでの可視化や制御が可能になるかもしれない。これにより創薬研究の進展や患者層別化への応用、それらに必要なバイオマーカーの創出等を通じて個別・予見医療への貢献にも繋がる。

そのために、あらゆる細胞内構成素子の時空間情報を得ようとする、4次元セロームといった考え方が必要になり、従来の学問分野を超えた研究推進が望まれる。

喫緊の課題としては、学術としての生物の教育の再構成である。本文中で何度も繰り返したとおり、生物研究は数理、物理、情報、化学、工学的な総合領域になってきており、旧来の日本の教育研究体系が研究の進展に追いつかなくなっている。

本提言のような研究をリアルあるいはバーチャルで拠点的に推進することにより、異分野連携が図られ、新しい発見、技術が生まれるだけでなく、若い人材が研究の中で育成されることが期待される。

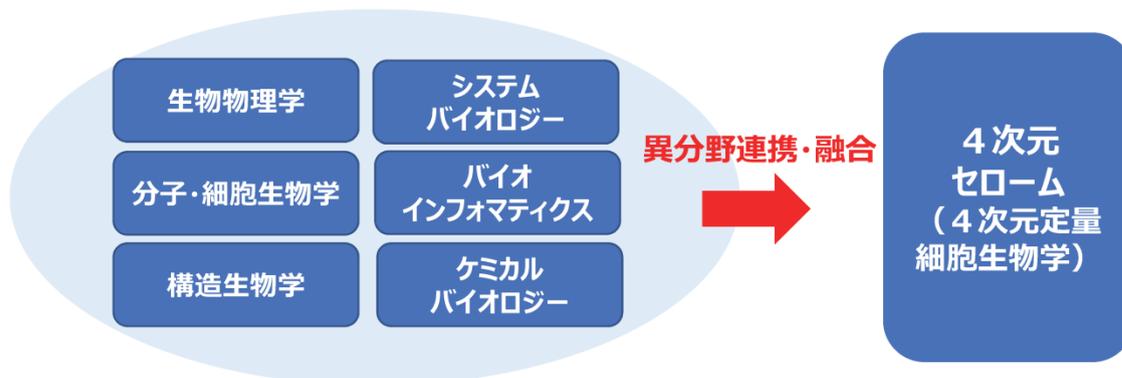


図 11 本提言を実現するための学術的な姿

3. 具体的な研究開発課題

これまで細胞レベル、組織レベルで生物研究が進んできたが、従来の手法では、平均化されて埋もれていた情報や、失われている位置情報がたくさんある。

一細胞解析の次の方向性として、細胞内生体分子の空間的局在情報と時間的動態情報の網羅的・統合的取得があり、さらには細胞内でのタンパク質、超分子複合体、オルガネラの構造動態も明らかにすることである。究極的には一細胞内機能をタンパク質や核酸の化学反応や物理運動により表現することである。

ここでは、そこに到達するために、計測技術、データ解析・解釈技術、操作・制御技術、生物機能研究の4つの視点から今後5年以内に取り組みべき基礎研究として重要かつ挑戦的な課題を挙げる。

それぞれの個別技術の革新も必要であるが、新しい技術や発見は、各技術・研究間の異分野連携によって生まれることが多く、これらの間の共創が期待される。

3-1. 計測技術

電子顕微鏡では超微小スケール解像度での観察（スナップショット）が可能、光学顕微鏡では限られた数の分子種のダイナミクス観察が可能、次世代シーケンサーはゲノムやその転写物の網羅的取得（スナップショット）が可能、質量分析はタンパク質や脂質などの代謝物に関する網羅的取得（スナップショット）が可能といったように現在の生物研究の主力となっている研究機器には一長一短がある。

今後の生物学が向かう方向は、空間情報と時間情報、さらには個別情報と網羅的情報のトレードオフの克服であり、細胞機能を司る基本的なパラメーター（反応速度、局在など）の計測に関する技術（網羅性やハイスループット、定量性がよいものが望ましい）が望まれる。

情報科学の手法を導入することによる、既存の限界の打破はいずれの計測技術においても重要な課題となっている。

マルチモーダル統合計測

- これまで電子顕微鏡のような原子レベル分解能をもつイメージング手法ではより大きなスケールでタンパク質の構造変化を同時に見ることは難しかった。
 - クライオ電子顕微鏡、FRET等のプローブ、そしてシミュレーションの融合により原子分解能でのタンパク質動態の解明と制御
 - クライオ条件で観察出来る高解像度光学顕微鏡の開発や光・電子相関顕微鏡法に対応するプローブの開発
 - 超解像顕微鏡において天然のタンパク質高次構造に影響を与えないプローブの開発
 - 柔らかい構造体を高時空間分解能で動態を捉えることができる顕微鏡の開発
- 動的なオミクス状態推定技術：イメージング技術において、大量のサンプルを同一条件で網羅的に解析でき、オミクスデータと統合するような統合的手法
- ロボット工学と情報科学等を利用した徹底的な生化学実験の自動化

個別計測技術

電子顕微鏡では、正細胞内の実環境における分子の構造を高空間分解能で解析する手法の確立が急務である。一例として、クライオ電子線トモグラフィーを用いた細胞内超分子複合体の構造解析が挙げられるが、現状ではクライオ電子線トモグラフィーで見ることの出来る厚さ(300 nm)と、細胞(～10 μm)、臓器(～mm)の間に大きなギャップが存在する。

- 高解像度化、高効率化

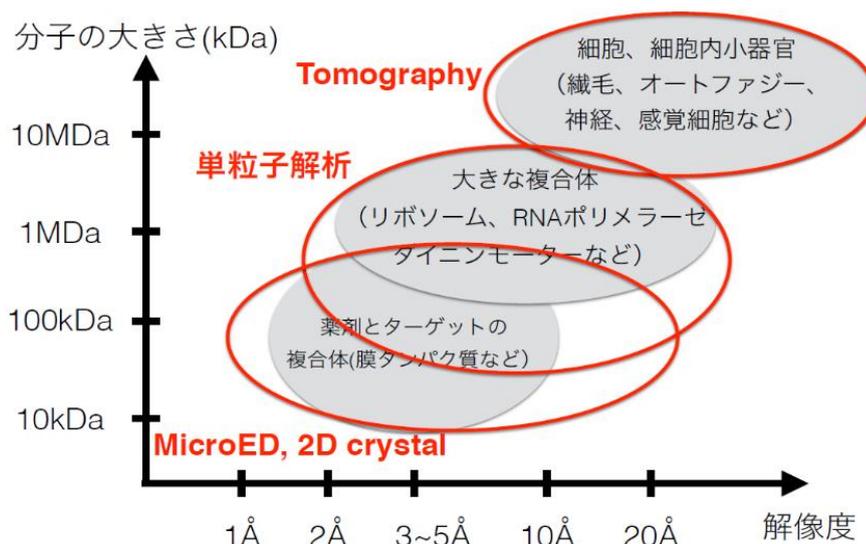


図 12 クライオ電子顕微鏡の種類とターゲット

出典：吉川雅英（東京大学）

光学イメージングでは生命の動的現象を生きたまま非侵襲で低コストに捉えることができるため、生命科学における重要性は近年著しく増大している。一方で、蛍光プローブを用いることから、多数の分子種を網羅的に解析するのが難しいなどの限界もある。また空間分解能と時間分解能のトレードオフの問題も大きい。

- 新しいプローブ（化学、タンパク質工学）や超多重標識手法の開発
- 光学イメージングの汎用性を高めるための、ポストプロセッシング技術（画像処理機械学習、NN）や Computational Imaging（結像せずに計算で画像を再構成する）

次世代シーケンサー、一細胞オミクス技術においては、あらゆる層がゲノムワイドにシーケンス可能だが、一細胞内での時空間情報との同時（動態）計測は達成されていない部分も多い。

- 細胞内の構造との相関を見られる技術
- 細胞内の局在性を考慮したゲノミクス・トランスクリプトームの解析技術
- 電気化学センサーやナノポアセンサーによるエピゲノム情報など化学種の計測

3-2. 数理、物理、計算化学、情報技術等

数理や物理の視点から生物の定量的理論化ができればシミュレーションができ、解析が進む。またそれによって、人工的なデザインに基づいた生物研究が可能になる。また、電子顕微鏡や光

学顕微鏡で観察されたものの解釈にも数理・情報の参画が必須となっている。

熱力学・ソフトマター物理学

- 生物の多階層構造における自己組織化を理解するための物理学・化学
- エネルギーコストと機能発現の関係を理解する情報熱力学など
- 相分離体の物性解析 細胞内で観察される相分離現象を理論づけて体系化
- 原始細胞や細胞様人工構造体を利用した細胞内環境研究。細胞内での局所的相分離環境を人為的に形成させ、その内部で人工的な遺伝子発現やシグナル経路、物質生産などを行わせる。

分子から細胞までの多階層における計測、およびシミュレーション（計算化学）、情報科学統合

- 細胞内機能素子の構造動態や細胞内分子反応回路の時空間動態解析
- 分子と細胞の中間のスケールである LLPS やオルガネラの解析、解釈
- 実験（イメージング）と計算（シミュレーション、機械学習）の統合
- 大規模（数量、容量、次元）な顕微鏡画像に対して、高解像度化、圧縮、特徴抽出などをパイプライン的に行い、レポジトリする情報技術
- 構造機能データを統合し、細胞機能を *in silico* 再現するためのデータ駆動型モデリング技術
- 生命の階層性のいずれかの異常による細胞機能欠失を再現するためのデータ集積技術と *in silico* 細胞による機能欠失の再現
- 分子、細胞機能から個体機能につなげる多階層モデリング

3-3. ケミカルバイオロジー、オプトバイオロジー等の操作技術

我が国は、細胞生物の研究レベルが非常に高いが、その中心は関与する生体分子の発見や相互作用の解明などに集中している。細胞に何らかの摂動を与え観測することが細胞機能の定量的理解には必須である。成果を分子による制御にまでつなげる試みが弱い。これは生物研究への化学者の参画、あるいは生物学研究者と化学研究者の対話の少なさに寄るところが大きい。化合物（ケミカル）や光（オプティクス）等による新しい細胞操作体系の確立が求められている。

- CRISPR/Cas9 システムを始めとするゲノムワイドスクリーニングに続く細胞内機能素子の大规模スクリーニング系技術、一例として相分離体を標的とした化合物スクリーニング
- タンパク質の凝集状態を制御できる *in vitro* 再構成系や *in vivo*（マウスの脳）でのタンパク質の凝集状態を調べる技術
- 細胞内分子局在操作ツール
- 細胞内分子の相分離を精密操作し、疾患予防・治療法や DDS に応用できるような技術
- 細胞内オルガネラの膜-膜コンタクトを可視化・操作する技術
- オルガネラ膜の脂質を特異的に可視化・操作する技術
- オルガネラや相分離ドロップレットなどの局所空間における分子定量（超解像）技術
- シングルオルガネラのセンシング技術

- シングルオルガネラのマニピレーション技術
- 光を用いた分子等精密操作技術
- ほ乳類のミトコンドリア DNA を編集できる技術
- 選択的オートファジーを自在制御する研究、特にオルガネラや細胞内凝集体、液滴の排除を可能にする技術

3-4. 生物機能研究（バイオロジー）等

従来の分子・細胞生物学の延長ではない、先端技術の導入を企図した形での細胞理解のための研究を行う。一遺伝子、一タンパク質の理解ではなく、分子の凝集や LLPS など超分子複合体やオルガネラ単位での高次構造と機能の理解を進める。

核（遺伝子発現機構）

- ゲノム高次構造のダイナミクスと遺伝子発現制御との関連
- 細胞周期・分化・老化に伴うクロマチン動態
- RNA の転写から翻訳、分解までの一貫した流れのダイナミクス研究

オルガネラ

- 特定の臓器細胞のミトコンドリアが臓器特異的な構造であることの生理的意義、さらには、そのような構造を取らせるに至るシグナル伝達の分子メカニズム
- シングルオルガネラ単位での画像情報やオミクス情報の解析
- オルガネラ間のコンタクトサイトの研究。一例として、ミトコンドリアストレスが他オルガネラに影響を及ぼす分子実態の解明
- 細胞内での相分離とオートファジーとの関係

LLPS

- 相分離を制御する様々な条件（温度、pH、塩などの物理化学的条件、ATP などの低分子化合物、相分離因子に働きかけるタンパク質因子など）因子を網羅的に探索
- Long non-coding RNA・天然変性タンパク質等 LLPS に関わる分子集合体の動態制御機構を理解
- 天然変性タンパク質の相互作用の規則性の理解
- LLPS により形成される多分子複合体の状態・動態を評価する方法
- タンパク質凝集・脱凝集過程で生じる構造体の物性・構造解析
- LLPS が関わるとされる、神経変性疾患の病因解明

【コラム④】 新技術がビッグプロジェクトを生む

FIB-SEM 等の電子顕微鏡像の3次元再構成技術や二光子顕微鏡、オプトジェネティクスの登場が「神経コネクトーム（米 Brain Initiative 等）」につながった。電子顕微鏡で連続切片を撮影し、AI・機械学習を用いた画像処理で神経や脳の3次元像を再構成する。

一細胞トランスクリプトーム技術により同時に解析できる細胞数の増加や組織切片のまま（空間情報を保持したまま）解析できる技術の登場が「Human Cell Atlas（米英 HCA 計画等）」につながった。各臓器の一細胞トランスクリプトームによる特徴付けにより一細胞単位での3次元細胞地図を描く。

ポストゲノムの動きとして、全身の地図を描くというデジタルモデル化の動きが数百億円単位の国際プロジェクトとなっている。これらを見ると生物研究もコンピューショナルあるいはデジタルバイオロジーの側面が徐々に進展していることがわかる。

日本は世界で主流となりつつあるシーケンスベースの技術開発で後追い、あるいは層が薄い。また、機械学習の活用なども同じである。イメージング等極微細領域計測技術は伝統的に強みをもつ。

上記のビッグプロジェクトでは細胞内機能素子の動的構造および機能は捨象されていて、そこを探る技術はまだまだ革新が求められている。

例えば、イメージングと AI・機械学習の組合せで次世代シーケンサーによるゲノム解析や質量分析機によるプロテオーム解析をとってかわることも夢ではない。

4. 研究開発の推進方法および時間軸

4-1. 施策の設計、推進

報告書で再三述べたように生物学研究は、異分野連携により進めて行かなければ新規な発見、機構の解明が難しい時代に突入している。日本の研究は個別要素的には今後も発展は期待できるが、その一方で、それぞれの研究分野が独立しており、それらを統合して一つの生命現象に向き合い根源的な疑問を解き明かすような領域横断的研究や、定量的解析を可能とする科学技術を苦手としている。物理学と生物学の境界領域、情報科学と生物学・生物物理学の境界領域など、学際分野の研究者の層が薄い。NGS と情報科学を組み合わせた最近の X-seq 技術などにおいて日本から独自技術がほとんど出てこないのはその一例である。先端技術開発者と生物学研究者との間のギャップを埋めることは急務である。

このような異分野連携型の研究開発を推進するためには、新たな施策を講じていくことが必要になる。その参考となり得るものに、NIH の Common Fund がある。これは、NIH 研究所横断の共通基盤形成（先端技術、機器、ツール）へのファンディングであり、Transformative Research & Rapid Technology Implementation が謳われている。つまり、変革的技術開発と迅速な技術統合、さらにデモンストレーション（このプログラムによって開発されたりソースの価値を実証するパイロットプロジェクトの支援）であり、日本にもこのようなプログラムが必要である。

国際的には分野融合的な研究拠点の整備が進んでいる。米国の Broad Institute や英国の Francis Crick Institute はその代表的な例である。

先端計測技術の研究と生物（機構解明）研究には時間軸にギャップがある。それに起因してシーズ（計測）とニーズ（生物）の研究にギャップが生じる。分散型の環境では高度な技術を要する手法が継承されにくい。もう一つは生物学研究のコストが年々増加していることであり、次世代シーケンサーやクライオ電子顕微鏡、質量分析等については世界では共同利用が通常となっている。

これらを踏まえた上で海外では拠点を形成してアンダーワンループ型で研究が進められている。海外の有力研究所では、バイオ研究者とデータサイエンティスト・サイエンスプログラマーが強力で連携している。Broad Institute や Janelia Research Campus の ProbeFest などが良い例で、このような場を日本でも積極的に設定できる環境が必要である。

日本も様々な分野でアカデミアに優れた人材がおり、日本の企業は高い技術を有しているが、それらを集約して技術開発を行えるところがない。技術開発はコストがかかるため、拠点化による集中的な開発と技術プラットフォームの共同利用体制の整備が必要である。また、こういった研究拠点と連携して、戦略的な基礎研究事業などが実施されるという体制にしないといつまでも個別要素の研究を行う国で終わってしまう。

効果的な国の施策の設計・実行のためには、研究プログラムの選定・運営において、以下のような方針・考え方が鍵となる。

1. 「生物」と以下のうちの2つ以上の複合領域（数理科学、物理学、化学、情報科学、バイオ工学）で解決
標準的な生物物理学的手法または生化学的手法のみを採用するものは制限。

2. 新しい技術開発は総じて若手に適性があることから、若手チーム型の研究費の創設
3. 先端技術のプラットフォーム化（優れた先端技術のユーザーを増やして世界と戦う）
生命科学がますますビッグデータ化してくる時代において、階層性も含め迅速なマルチモーダル解析がルーチンにできる研究環境の整備が必須であり、計測・解析・シミュレーションをつなぐ融合研究を促進する枠組みと、それを支える高度専門人材が必要である。もはやインフォマティクシオンや技術開発者個人の能力に頼ってはいけず世界と伍していけない。
4. 要素（細胞内機能素子）の理解とシステム（細胞知の統合）の理解とを同時に進めるためにもイメージング等データを管理・運営・公開するための体制整備
生命を解析する際のデータマネジメントについて、下記のようなライフサイエンス分野特有の問題点が出てくることは十分に留意すべきである。
 - ▶ 測定項目の次元数が非常に多いのに比べてサンプル数が少ない
 - ▶ 因子間の相互作用が非線形
 - ▶ 計測時刻が散発的で不規則、開始時刻が一定でない
 - ▶ 内部因子だけでモデルが完結しない（環境因子）
5. 医科学と理工学の連携による研究推進
特に、日本のような医学研究と他の生物研究の間の壁が高い研究環境では、生物研究を行う研究者が医学部や病院と連携して、ヒトサンプルへのアクセスができることは非常に重要である。

4-2. 時間軸の考察

CREST、さきがけのようなバーチャル型研究所の推進および異分野連携のアンダーワンループ型拠点における研究の同時進行により、下記のような成果が期待される。特に、拠点において先端技術がプラットフォーム化され、広く研究者に活用されることが肝要である。

10年以内

- 細胞内の微細リアルタイム可視化技術やマニピュレーション技術の実現による、細胞内タンパク質複合体の構造情報や超分子複合体やオルガネラ構造の動態の情報の取得

15年以内

- 高精度な創薬デザイン、具体的にはより特異的な薬剤作用部位の標的化およびドラッグデリバリーシステムにおける薬剤輸送の高効率化等
- 従来標的になりにくかった分子複合体（LLPS含む）、タンパク質凝集体などに作用する、標的を大きく減少させるケミカルノックダウン創薬手法
- 難治性神経変性疾患の病態解明、治療法開発

20年以内（これらは本領域の成果だけで達成できるものではないが、本提言の成果が重要な位置づけを占める）

- 国民生活に広く普及する疾患の最初期段階における予防・予測・診断技術

- 1 細胞レベルでの解析により個々の疾患の理解が進み、新しい概念に基づいた個人の特性に応じた新規治療法
- 免疫、発生・分化、神経回路形成、形態形成などについて、分子-細胞-組織-個体の時空間動態の可視化

付録1. 検討の経緯

国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）では、2019年度の戦略スコープ検討委員会において、戦略プロポーザルを作成すべきテーマの候補として、本テーマを選定し、検討チームを発足させた。

本検討チーム自体は2019年5月から活動を開始したが、それに先立ち、CRDSのライフサイエンス・臨床医学ユニットでは2019年3月から予備調査も実施していた。その間、有識者インタビューやワークショップも開催し、本テーマの研究開発状況の把握や研究課題・方向性の議論を深めてきた。

以下に、有識者インタビューとワークショップの概要を含め、検討の経緯を記す。

（1）有識者インタビュー

本プロポーザルの作成にあたり、研究内容や推進体制、研究シーズ等について意見を聴衆するため、関連する研究領域に高い専門性を有する多数の識者への個別インタビューを実施した。それを踏まえ、下記の勉強会、ワークショップを設計した。

本プロポーザルの作成にあたり、下記の通り、勉強会と俯瞰ワークショップを開催した。

（2）先端技術勉強会

【開催日時】2019年3月27日（水）13:30～18:00

【開催場所】AP市ヶ谷

【参加者】

石井 信	京都大学大学院情報学研究科
岡田 康志	理化学研究所生命機能科学研究センター ／東京大学大学院理学系研究科
北川 大樹	東京大学大学院薬学系研究科
吉川 雅英	東京大学大学院医学系研究科
菅野 純夫	東京医科歯科大学難治疾患研究所
杉浦 悠毅	慶應義塾大学医学部
杉田 有治	理化学研究所杉田理論分子科学研究室
中野 明彦	理化学研究所光量子工学研究センター
二階堂 愛	理化学研究所生命機能科学研究センター
西澤 知宏	東京大学大学院理学系研究科
野田 展生	微生物化学研究会微生物化学研究所
前島 一博	国立遺伝学研究所
村田 昌之	東京大学大学院総合文化研究科
守屋 央朗	岡山大学異分野融合先端研究コア

(3) 科学技術未来戦略ワークショップ

【開催日時】2019年11月10日(日) 13:00～18:00

【開催場所】AP市ヶ谷

【参加者】

13:00-13:10

主催者挨拶

永井 良三 (JST-CRDS)

仙波 秀志 (文部科学省ライフサイエンス課)

13:10-13:20

趣旨説明と事務連絡

島津 博基 (JST-CRDS)

13:20-15:00 (12分/人、質疑1問含む)

第一部：疾患等と高次動的構造（オルガネラ、超分子複合体）、機能（遺伝子発現機構とタンパク質制御）の関係 ～生化学・分子生物学などの視点～

永井 義隆 (大阪大学)

田中 元雅 (理化学研究所)

高橋 暁子 (がん研究所)

康 東天 (九州大学)

遠藤 斗志也 (京都産業大学)

有本 博一 (東北大学)

木村 宏 (東京工業大学)

廣瀬 哲郎 (北海道大学)

15:15-16:55 (12分/人、質疑1問含む)

第二部：先端技術等と高次動的構造（オルガネラ、超分子複合体）、機能（遺伝子発現機構とタンパク質制御）の関係 ～生物物理学、構造生物学、ケミカルバイオロジーなどの視点～

太田 啓介 (久留米大学)

高橋 康史 (金沢大学)

立川 正志 (京都大学)

築地 真也 (名古屋工業大学)

福田 善之 (東京大学)

上田 昌宏 (大阪大学/理化学研究所)

青木 一洋 (基礎生物学研究所)

岩崎 信太郎 (理化学研究所)

17:00-18:00

総合討論：一部と二部をつなぐ展望・方策（この領域を進める上での気づき、課題）

佐藤 悠樹 (文部科学省ライフサイエンス課)

川口 哲 (JST 戦略研究推進部)

閉会挨拶

谷口 維紹 (JST-CRDS)

コメンテータ (五十音順)

上村 みどり (帝人ファーマ)

岡田 康志 (理化学研究所／東京大学)

坂田 恒昭 (塩野義製薬)

嶋田 一夫 (東京大学)

菅野 純夫 (東京医科歯科大学)

八代 嘉美 (神奈川県立保健福祉大学)

付録2. 国内外の状況

(1) ファンディング

国外の研究開発プログラムについては、本文中2-1-4 国内外の状況・動向、に記載。以下では、国内のもののみを挙げる。

JST 戦略的創造研究推進事業

- ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術 (H24-31)
- 統合1細胞解析のための革新的技術基盤 (H26-)
- 計測技術と高度情報処理の融合によるインテリジェント計測・解析手法の開発と応用 (H28-)
- 多細胞間での時空間的相互作用の理解 (H31-)

科研費新学術領域

- ノンコーディングRNAネオタクソノミ (H26-30)
- 染色体オーケストレーションシステム (H27-31)
- 動的構造生命科学を拓く新発想測定技術ータンパク質が動作する姿を活写するー (H26-30)
- 新生鎖の生物学 (H26-30)
- 細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読 (H29-R3)
- 遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル (H30-R4)
- ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア (H30-R4)

(2) 関連文書

- CRDS 戦略プロポーザル “ライブセルアトラス” 多次元解析で紐解く生命システムのダイナミクス～オミクス×イメージング×データ・モデリングによる基盤技術の創成～
- CRDS 戦略プロポーザル 次世代育種・生物生産基盤の創成 (第1部) ～核酸、タンパク質、細胞を結ぶ、多階層横断的サイエンス推進による生体分子・生命システム設計ルールの創出～

■戦略プロポーザル作成メンバー■

総括責任者：永井 良三	上席フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
谷口 維紹	上席フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
チームリーダー：島津 博基	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
チームメンバー：蔡 慧玲	主査	(戦略研究推進部)
宮菌 侑也	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)
富田 英美	フェロー	(海外動向ユニット) (2019年12月まで)
荒岡 礼	フェロー	(ナノテクノロジー・材料ユニット)
相田 俊一	主任調査員	(未来創造研究開発推進部)
瀧澤 正之	主任調査員	(経営企画部)

※お問い合わせ等は下記までお願いします。。

CRDS-FY2019-SP-05

戦略プロポーザル

4次元セローム

～細胞内機能素子の動的構造・局在・数量と機能の因果の解明のための革新的技術開発～

STRATEGIC PROPOSAL

4D Cellome :

Toward a new phase of research into cell structure, dynamics and function

令和 2 年 3 月 March 2020

ISBN 978-4-88890-667-8

国立研究開発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

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町
電話 03-5214-7481
E-mail crds@jst.go.jp
<https://www.jst.go.jp/crds/>
©2020 JST/CRDS

許可無く複写／複製を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。
No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.
Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC

CT CTCGCC AATTAATA

TAA TAATC

TTGCAATTGGA CCCC

AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC

ATAAGA CTCTAACT CTCGCC

AA TAATC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT

CTCGCC AATTAATA

ATTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

CTCGCC AATTAATA

TTAATC A AAGA C CTA ACT CTCAGACC

AAT A TCTATAAGA CTCTAACT

ATTAATC A AAGA C CT

GA C CTA ACT CTCAGACC

0011 1110 000

00 11 001010 1

0011 1110 000

0100 11100 11100 101010000111

001100 110010

0001 0011 11110 000101

ISBN-978-4-88890-667-8

