ERATO 金子複雑系生命プロジェクト追跡評価報告書

総合所見

ERATO「金子複雑系生命プロジェクト」は、カオス理論の理論物理学者金子氏を中心として、長年、実験研究者との密接な共同研究を積み上げてきた成果の上に組織されたもので、「生命システムの普遍的性質を定量的に理解するための新しい学問・複雑系生命科学を確立し、生命が個々の要素の柔らかさによって、部分と全体の間にダイナミックな相互作用を作って安定化する仕組みを理解する」という目標のもとに進められ，大きな成功をおさめた。揺らぎ概念などを中心とする，生命システムの本質に関わるさまざまな新規な概念を中心に、理論・実験両面において研究成果を挙げ，一つの学問的潮流を生みだした。そのことが評価され、ERATO プロジェクトをはじめ、さまざまな後継プロジェクトが展開され，遂には 2016 年秋、東京大学において理学系研究科・総合文化研究科連携の附属研究所である生物普遍性研究機構が設立されるに至った。当時の若手研究者たちも各界で活発に研究を展開しており，新学術領域創出および次世代人材育成において大きな貢献があるものと認められる。

基礎研究を強く意識したプロジェクトであったが、本プロジェクトやその後の発展で提案された新しい実験系や仮説は、様々な応用を秘めていると言える。後継の ERATO プロジェクトで開発された進化分子工学技法は、バイオ創薬やソフトナノマシン開発などへの応用が十分期待できる。また、「ゆらぎアルゴリズム」は仮想ネットワーク制御技術に応用され、社会・経済への波及効果が示されている。さらに、薬物耐性における研究では、遺伝子変異に依らない薬物耐性の新しい仮説を提唱し、これらは近い将来、医療分野で応用されることが期待される。細胞性粘菌と大腸菌の人工共生系の研究でも新しい仮説を提唱し、それらはバイオフィルムや腸内細菌の細菌組成を考える上で重要なヒントとなる可能性を秘めていると言える。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

本プロジェクトに関連した主な研究者のその後の研究費獲得状況は良好であり、本プロジェクトを発展させる形で、それぞれの中核研究者が、引き続き研究を続けている。プロジェクト終了後も引き続き、被文献参照数、関連文献数ともに、研究期間中と同様に継続的に伸長しており、金子複雑系生命プロジェクトの研究の発展が伺える。特許の出願も、プロジェクト期間後も継続して行われており、件数も、期間中とおおよそ同数程度あり、研究の応用面の発展もあると考えられる。

研究成果の発展状況は次のように優れたものである。ERATO プロジェクトでは、複製、適応、発生・分化、進化、共生というキーワードを軸に生命の基本原理の理解に取り組んできた。プロジェクト終了後、各項目は以下に述べるようにより掘り下げられ、新しい概念を生み発展を続けている。

「複製」の問題については、プロジェクト期間中に構築した触媒反応モデルを発展させ、上村・金子は細胞内分子の分子少数性を考慮した反応性分子のモデルで細胞分裂のような現象が起こることを見出し、細胞の分画化という問題に新しい視点を導入した。

「適応」の問題については、四方らにより大腸菌の系で発見された遺伝子変異に起因しない適応の概念に関連しているが、若本らは結核菌の近縁種にも適用し、発現量のゆらぎがあることで、環境に適用しやすい細胞群が生き残れること（パーシスタンス現象）を実験により実証した。多細胞生物において多様な細胞が安定に存在できるモデルとして、古澤・金子は「エピジェネティック・フィードバック」機構を持つ遺伝子ネットワークモデルを提案した。

「発生・分化」の問題について、澤井の細胞性粘菌をモデルシステムとした研究では、走化性パラドックスの謎について実験によって「整流作用」によるものであることを明らかにした。古澤・金子の幹細胞の分化ダイナミクスの理論では、振動性を有することが幹細胞の分化能力に重要であることを示唆した。国内外の研究者によって実際に実験系において振動性発現が見いだされ関連性が示されており、その波及効果がうかがえる。

「進化」の問題については、ERATO プロジェクト（動的微小反応場）へと発展し、自律的に進化する RNA ゲノム人工細胞系や膜タンパク質を進化させる進化分子工学コンストラクトを構築した。また、古澤は大腸菌の全自動進化実験システムを開発し、エタノール中での適応進化や抗生物質耐性進化実験を行った。それらのビッグデータを解析して、適応進化過程における長時間スケールの決定論的な表現型変化を発見した。古澤・金子は適応進化過程におけるゆらぎ応答理論を深めて、表現型ゆらぎとゲノム変異による表現型変動の比例関係、適応進化による表現型応答と環境変化への表現型応答（可塑性）の比例関係を発見した。

2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

(1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

ERATO 金子プロジェクトが新分野の創出に貢献したか、という問いへの回答は、2016 年秋に、東京大学が理学系研究科・総合文化研究科連携の付置研究所として生物普遍性研究機構を発足させたことで明らかとなった。複雑性生命科学から普遍性生命科学へと名称が変わったが、生命システムの普遍的性質を定量的に理解するという中核思想は不変である。この研究領域はまだ十分確立した分野ではないが、研究所という長期的展望が可能な組織体による開拓が可能なレベルに達した新分野として認知されたわけである。

個別成果としては、数理と実験の両面から、ERATO プロジェクト期間中に、遺伝子発現量における Zipf 則の発見、環境適応へのアトラクター選択という概念の提唱、表現型揺らぎと遺伝子進化速度の間の比例関係の発見など，生命システムの本質に関わるさまざまな新規な概念や研究成果が既に得られていたが、その後の発展は前項で列挙した。これらの研究成果はレベルの高さ，独自性を鑑みて，世界を先導するレベルにあると認められる。

ERATO 金子プロジェクトが目指した複雑性生命科学ないし普遍性生命科学は、熱力学や分

子生物学が勃興したときのような、大多数の科学者が認知する程度の完成度には至っていない。それに必要なものは、上のパラグラフで列挙した派生概念を大部分包含するような一般概念なのか、鳥の飛翔を構成的に研究して空気力学が生み出されたような新しい物理法則なのか、「理想細胞」の完全な仕様書か、あるいは生命特有の情報概念の取り込み方か、現時点では模索状態であるが、東京大学に設置された生物普遍性研究機構での新たな研究成果に期待したい。

(2) 研究成果の応用に向けての発展

本プロジェクトは基礎研究を強く意識した研究に取り組んでおり、近未来における技術的応用を目指したものではない。

しかし、構成的アプローチ、複製、適応、進化というキーワードは、基礎研究への応用と技術開発への応用を両輪とする進化分子工学のキーワードでもあるので、本プロジェクトのバイオ創薬やソフトナノマシン開発などへの応用は十分期待できる。実際、後継の ERATO プロジェクトでは、そのような進化分子工学技法が開発された。

生物の持つ適応的な機能が、数学的に記述できるのであれば、そのアルゴリズムを最適化問題へ応用することは可能である。その一つとして、ゆらぎアルゴリズムを仮想ネットワーク制御に応用する試みがある。

環境への適応が、変異ではなく遺伝子発現で行われる新機構の可能性があることを示唆した点も次のような応用展開が期待できる。癌細胞などの薬物耐性における問題では、これまで突然変異が一つの大きな問題と考えられてきた。一方で、薬物耐性予測を数学的・統計的なモデルで予測する場合の多くが、遺伝子発現情報のみで行われ、変異の情報をパラメータとして導入しても予測精度の改善が見られないことも多い。薬物耐性患者に対するバイオマーカー探索も、このような情報を考慮しながら行う必要性があると示唆している。

細胞性粘菌と大腸菌の人工共生系の構築などは、生物化学工学で重要なバイオフィルムの基礎データを与え、また、腸内細菌の構成を変化させようとする現在のマイクロバイオーム研究に応用できるかもしれない。プロジェクトの設定は、２つの菌のバランスのみの考察であったが、このような研究が、腸内細菌の組成バランスを変化させるに必要な、摂動への考察を可能にするのではないかと期待できる。

再構成的な研究の一環で「高効率無細胞タンパク質合成系」が開発され、キットとして販売されている。

(3) 参加研究者の活動状況

本研究に参加した研究者の多くが、新しいポストを獲得し、引き続き研究を続けている点、また、学界の第一線で活躍中の人材も輩出しており、本プロジェクトは人材育成の観点からも重要な貢献があったものと認められる。

特筆すべき活動を行ったのは以下のメンバーである。

四方哲也 GL は、後継の ERATO プロジェクトにおいて、人工細胞構築、人工進化実験を進展させ、構成的生物学に大きな貢献を続けてきた。現在は、後継者により着実に当該研究は発展している。

古澤力 GL は、理化学研究所・生命システム研究センターにおいて、理論だけでなく実験研究も行う研究チームのリーダとなり、若手研究者として複雑系生命科学研究を牽引してきた。文部科学大臣表彰若手科学者賞、西宮湯川記念賞などを受賞している。最近、上記の東大理学系研究科附属生物普遍性研究機構の発足に伴い、教授に就任した。

澤井哲 GL は、JST さきがけ、東京大学・複雑生命システム動態研究教育拠点のメンバーとなり、細胞性粘菌をモデル生物とした複雑系生命科学者として国際的にも高水準にある。文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞している。

藤本仰一 GL は、大阪大学理学研究科生物科学専攻准教授となった。生物学教室に数理理論の研究室を構築できたのは快挙と言えよう。

3. その他

ERATO は優れた制度で実績もあげており、今後も、きわだって有能かつ独創的な人材を発掘する目利きの選定ないし育成が重要と考えられる。

本プロジェクトが発展した理由は、異分野融合を成功に導く条件を備えていたことによる。一般に、翻訳困難な言葉を話す異分野研究者間では融合研究は難しい。しかし本プロジェクト内には、翻訳困難にみえる異分野の言葉を翻訳してみせることのできる優秀な研究者が存在した。

特記事項：

上記の科学技術的な評価とは別に、本プロジェクト内において、業者への、いわゆる預け金などによる多額の研究費の不正使用が行われたことは、誠に遺憾である。科学技術振興機構では、当該研究者に対して不正に使用された研究費の返還を求めたとともに、一定期間、競争的資金の応募資格を停止した。関係者は、今後、このようなことが生じないよう最大限の注意を払われたい。