

ERATO 宮脇生命時空間情報プロジェクト事後評価（予備評価）報告書

【研究総括】 宮脇 敦史 （理化学研究所脳科学総合研究センター／副センター長・コア長・チームリーダー）

【評価委員】（あいうえお順）

上野 直人 （自然科学研究機構基礎生物学研究所／教授）

近江谷 克裕 （産業技術総合研究所生物プロセス研究部門／副研究部門長）

寺川 進 （浜松医科大学光量子医学研究センター／教授）

長野 哲雄 （委員長；東京大学大学院薬学系研究科／教授）

評価の概要

ERATO 宮脇生命時空間情報プロジェクトは、細胞や生物個体における生命現象の時空間的制御の動的な理解を目指して 2006 年 10 月に発足した。蛍光タンパク質分野のトップランナーである理化学研究所・宮脇敦史博士を研究総括として、分子生物学、光学、工学、生理学や発生物学など様々なバックグラウンドをもつ若手研究者が結集し、生命現象を可視化するための新規プローブおよびイメージングシステムの開発と、これらの実践的応用に意欲的に取り組んでいる。

これまでに約 4 年の研究期間が経過し、本プロジェクトからは数多くのプローブ試薬が創出されている。中でも細胞周期を可視化する蛋白質プローブ Fucci の開発は特筆すべき成果のひとつである。細胞および個体レベルで細胞周期が解析できる系の構築に成功したことは、生物学の基礎研究として極めてレベルの高い成果であり、創薬や医療など他分野への波及効果も大きい革新的な技術であると評価できる。また、従来使われてきたものとは異なる新しい波長の赤外光による深部イメージングやシリコン樹脂を利用した細胞培養デバイスの開発など興味ある成果の端緒を掴みつつあり、ライブイメージングが抱える諸問題解決に向けて今後の進展が大いに期待できる。

本プロジェクトは宮脇総括のリーダーシップのもと、研究員の専門性にとらわれない学際的な交流を促す体制が構築され、オリジナリティーの高い一流の研究を成し遂げている。担当研究者の転出による数理解析グループの離脱は少々残念であるが、若手研究者の育成に成功した結果とも言えるだろう。

これらを総合して、本プロジェクトは卓越した水準にあり、戦略目標「新たな手法の開発等を通じた先端的な計測・分析機器の実現に向けた基盤技術の創出」に資する十分な成果が得られていると評価できる。残り 1 年ほどの研究期間における進展も大いに期待できるものである。

1. 研究プロジェクトの設定および運営

1-1. プロジェクトの全体構想

生命科学は、試験管レベルから細胞レベル、更には個体レベルへと進展している。時々刻々変化する生命現象を的確に捉えるためには、バイオイメージングの技術は必要不可欠である。本プロジェクトでは、研究総括である宮脇敦史博士のもつ独自の蛍光タンパク質の改変技術をコアに、細胞周期、オートファジーなど、生命における基本的現象の探索ツールとなりうる新規プローブ・色素と柔軟性の高いイメージングシステムの開発、およびこれらの実践的応用に取り組んでいる。

本プロジェクトの基本構想は、宮脇研究総括独自の切り口で蛍光など光による生命現象の計測手法の創出に挑戦し、生命現象における時空間的制御に関する共通理解を深めると同時に、ライブイメージング技術の開発と普及を目指すものである。テーマの独自性、先進性、他分野への波及効果のいずれの点からも他の追随を許さないレベルの高いものである。本プロジェクトから発信されている研究成果は我が国の生命科学におけるバイオイメージングを下支えする基盤技術の創出に大きく貢献するものであり、本研究領域の戦略目標「新たな手法の開発等を通じた先端的な計測・分析機器の実現に向けた基盤技術の創出」に資する十分な成果が得られていると評価できる。

1-2. プロジェクトの枠組みや研究体制、および研究活動の状況

本プロジェクトでは宮脇研究総括の本務先である理化学研究所内に研究実施場所を設置し、主たる研究テーマによって「生物個体ライブイメージンググループ」「数理解析グループ（2009年度まで）」「光学システム開発グループ」の3つの緩やかなグループに分けられ、研究グループ間で有機的な連携を保ちつつ研究が推進されている。本プロジェクトでは光科学、光学顕微鏡学、神経生理学、発生学、細胞生物学などのヘテロな研究者が集結し、個々の学際性を高めながら一流の研究を成し遂げている。若手に成功体験を付けさせることで、研究者として大きく成長させ、更に難しいテーマに挑戦していく勇気をあたえるようなプロジェクト運営には宮脇研究総括の並々ならぬ力量を感じる。細胞周期プローブ **Fucci** をはじめとする強力で独創的な研究成果が数多く得られており、これらは市販化や分与などを通じて研究者コミュニティに技術提供され、生物学の本質を探る多様な研究への応用が拡大しつつある。また、研究成果の多くは特許出願され、現在までに、国内 8 件、海外 2 件を出願するにいたり、今後、産業化への展開なども期待される。

2. 研究成果

2-1. 生物個体ライブイメージンググループ／数理解析グループ

生物個体ライブイメージンググループは、細胞が示す生命現象をモニタするためのプローブ試薬と、材料となる新規色素の開発・改良をテーマに研究を行っている。

プローブ開発においては、プローブデザインの標的となる分子がもつ特徴を抽出・解析し、巧みに分子設計を行い、これまでに細胞周期・ストレス応答・オートファジー活性化など、細胞の様々な活動を光の強さや色の変化としてとらえるプローブ試薬の創出に成功している。なかでも特筆すべきは、細胞周期という最も生命現象の根幹に関わる問題に挑戦し、その新規の研究手段・手法として **Fucci** を開発したことであり、蛍光タンパク質研究の枠を超えた最もオリジナリティーの高い研究成果である。さらに、マウス、ゼブラフィッシュにも **Fucci** を応用し、生きている個体レベルでのリアルタイムイメージングに成功するとともに、無脊椎動物の初期発生、器官形成の理解へと繋げる柔軟性には目を見張るものがある。本研究成果は若手研究者の弛まぬ努力の結果であり、生命科学研究を変革する力をもつものである。**Fucci** はすでに企業への技術移転を経て市販化もされており、世界レベルにおいて生命科学研究に大きく寄与するものと期待される。

新規色素の開発においては、天然に存在する新しい蛍光タンパク質の探索から、改変による効率化、新機能の付与など、異なるレベルでの先端化に努力を注いでいる。その中で、ナメクジウオなどの蛍光タンパク質のクローン化に成功した点は高く評価できる。また、高強度化や赤色シフトにも挑戦しており、全ては成功していないがユニークな研究成果を上げている。これらの研究成果は基礎研究として面白いものであるが、これをどのように展開するのか課題もある。一方、蛍光タンパク質と比較すると発光を対象とした研究での成果が不足している感もあり、発光技術を支えるための化学領域の人材の補強を提案するとともに、今後の更なる展開を期待したい。

数理解析グループはライブイメージングデータの数理的解析から、細胞の増殖や分化、移動などの時空間制御の理解に取り組んだ。本グループでは **Fucci** などのプローブ試薬を発現するショウジョウバエの系統を樹立しイメージングするなかで、蛹の翅の発生過程で見られる細胞競合現象のモデル化など興味深いテーマが生まれている。**2009** 年度に担当研究者が転出したことを機にグループとしての形は解消されており、本グループによる質的に異なる研究展開の可能性を考えると少々残念であるが、定量的解析学分野での若手研究者の育成に成功した結果とも捉えることができる。現在は生物個体ライブイメージンググループの研究テーマに数理的解析部分を組み込む形で研究が推進されており、柔軟な体制転換についても評価したい。

2-2. 光学システム開発グループ

光学システム開発グループでは、顕微鏡観察の現場で実際に起こっている様々な障害の克服を目指し、ライブイメージングのための新たな光学技術を中心とした顕微鏡技術の開発に取り組んでいる。

ライブイメージングにおける大きな課題のひとつとして生体深部観察があげられる。本グループでは組織透過性の高い赤外光の波長特性の入念な解析から、これまで深部観察で多く使われてきた **700-900nm** の波長域を大幅に超えた新しい波長における赤外顕微鏡の開発を進めており、大いに独自性を発揮していると評価できる。すでに従来法での限界を超える

深度で高分解画像の取得にも成功しており、今後の発展により実用レベルにまで引き上げられることを期待したい。また、ホルマリン固定した生体サンプルの透明度を飛躍的に向上させる技術の開発など、深部イメージングに大きく貢献する研究成果も得られている。

また、培養細胞観察において大きな制限となる O_2/CO_2 の供給や、多光子励起顕微鏡の波長切替時に生じる光軸ずれなど、長時間のイメージングを行う上での諸課題にも取り組んでいる。その結果として、PDMS の物質特性を活かした O_2/CO_2 供給チャンバーや、レーザー光の入射角から光軸を自動補正する YABUSAME システムの開発に成功しており、独創的なアプローチによる研究成果が随所にみられる。

本グループの研究成果は汎用性があり、多くの研究者にとって有用な技術でもある。これらをどのように研究の世界に発信するのが今後の一つの課題と言えるだろう。本プロジェクトに参画した若手研究者を通じた企業へ技術移転などの方法も提案したい。

このように、各グループにおいて基礎研究的に目覚ましい研究成果を上げており、質と量で圧倒的な進展が感じられる。優れたプローブ開発によってさまざまな生命現象を再検証することによって、従来の認識をも覆す興味深い現象を捉えつつあり、科学的側面において秀逸であると評価できる。またこれらの研究成果は、例えば iPS 細胞や癌、老化などのバイオメディカル研究や創薬スクリーニングなどへ展開し、将来的に国民生活への貢献にも繋がることが期待されることから、産業・社会的側面においても良好であると評価できる。

3. 総合評価

イメージングはポストゲノム時代にあって生命科学研究全体における最も強力なツールの一つであることは研究論文の掲載状況をみれば自明であり、それだけに競争の激しい研究分野である。その中であって蛍光タンパク質技術の最先端を行く本プロジェクトでは Fucci をはじめとする新奇で強力な蛍光タンパク質プローブの開発に次々と成功するとともに、プローブ市販化などを通じて、生命科学研究に大きく貢献していると評価できる。本プロジェクトで開発された新規プローブや顕微鏡技術によって得ることができる学問的な真実、例えば iPS 細胞や腫瘍細胞の細胞周期に関わる知見などは、基礎研究において大きなインパクトを持つとともに、それによって未来に対しても十分に還元できる研究成果であるといえる

本プロジェクトは宮脇研究総括の卓越した研究マネジメントにより、各グループが有機的かつ柔軟に連携し世界に誇れる研究成果を上げている。国際的に見ても卓越した水準にあるといえる。

総合的な視点から、本プロジェクトの戦略目標「新たな手法の開発等を通じた先端的な計測・分析機器の実現に向けた基盤技術の創出」に資する十分な成果が得られていると評価でき、残り 1 年の研究期間においてもさらなる進展が期待できる。

以上