

## ERATO 佐藤ライブ予測制御プロジェクト事後評価（予備評価）報告書

【研究総括】 佐藤 匠徳（株式会社国際電気通信基礎技術研究所  
佐藤匠徳特別研究所／所長）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

上田 泰己（東京大学 大学院医学系研究科／教授）  
大滝 義博（株式会社バイオフィロンティアパートナーズ／代表取締役）  
小川 佳宏（九州大学 大学院医学研究院／教授）  
小原 雄治（委員長；国立遺伝学研究所／特任教授）  
長瀬 美樹（杏林大学 医学部／教授）

## 評価の概要

ERATO 佐藤ライブ予測制御プロジェクトは、「現在の生命現象の観測を基に、ライブでその生命現象の将来の状態を予測し、人為的に制御するシステムを開発する」ことを目指している。当初は「生命における多階層システムの根底的原理の解明」という生物学における大問題を正面から捉えた極めて挑戦的な研究構想であった。研究期間の後半は、多器官連関ネットワークに着目して、個体レベルのライブ予測制御を目指した研究を推進した。研究体制については多々困難があったが、後半において、挑戦的・創造的・融合的な構想実現を期待させるに見合った研究体制が構築されたと評価する。

統合動態バイオロジーグループは本プロジェクトの主たる研究グループで、ライブ予測制御という既存の研究にはない視点で挑戦している。多階層システム解明の第一段階として位置付けた「一細胞レベル」のライブ予測制御に関する研究では、ゼブラフィッシュを用いて、細胞の現在の三次元の形と細胞分裂後の運命との関係に相関関係があること及びシグナル受容体分子の関与をシミュレーションと実験解析から明らかにした。さらに、ライブイメージング画像から機械学習を用いて分裂後の細胞運命を予測するシステムを確立するなどしたが、当初構想の目指した大問題の解決には至っていない。後半におこなった個体レベルでのライブ予測制御研究に関しては、疾患や医薬品投与における全身遺伝子発現地図の作製、および多器官連関ネットワーク解明をゼブラフィッシュとマウスを用いて研究している。これらの研究からは多くの器官間連関の可能性が示され、今後の診断や疾患予測につながる可能性が高く、一部は企業との共同研究も進めている。用いられた手法は、トランスクリプトームの比較というオーソドックスなものであるが、ゼブラフィッシュにおける変異体の巧妙な利用やマウスにおけるヒトデータと組み合わせた解析などユニークなアプローチがとられた。これらによって、社会実装という観点からみると有望な研究・技術シーズが出てきており、研究の発展が期待される。

2名の若手グループリーダーについては、テーマ設定を含めて主体的に研究できる環境が提供されている。コンテキストバイオロジーグループでは、がん本体やがんが分泌する液性因子ではなく、宿主因子に着目し研究を行っている。研究そのものは順調に進んでおり、残された期間で積極的な論文発表・学会発表により次のステップに備え、今後の展開に期待したい。In vivo オルガネラグループでは哺乳動物細胞のオルガネラ量の恒常性維持機構解明に焦点を絞って研究を展開し、ミトコンドリア、小胞体、ペルオキシソームの量を人為的に

減少させる方法の樹立に成功している。限られた時間と環境で新しい研究課題に取り組み、オルガネラのイメージングに関する評価系の確立に至っており、今後に期待したい。

プロジェクト全体としては、分子・細胞から階層を超えて全身の表現型を理解するという当初の意欲的かつ野心的な研究構想は達成されていないが、研究期間の後半は、多器官連関ネットワークに着目して、多くの器官連関を見出し、診断への可能性を示すなど、イノベーションという観点から非常にユニークかつ優れた研究を推進した。多器官連関ネットワークへのアプローチは、疾患を理解し、診断・治療に向かうためには重要な切り口であり、ユニークな系を駆使して多くの手がかりを得たことは高く評価できる。知財権も多数確保しており、イノベーションの観点からは秀逸であり、研究総括の実力が発揮されたと言える。ERATO 制度の特徴を最大限に発揮したものであると評価する。今後、論文および学会・会議での積極的な成果発表を期待したい。

以上のことより、戦略目標「先制医療や個人にとって最適な診断・治療法の実現に向けた生体における動的恒常性の維持・変容機構の統合的解明と複雑な生体反応を理解・制御するための技術の創出」の達成に資する成果が得られるものと評価する。

## 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

本プロジェクトは「現在の生命現象の観測を基に、ライブで、その生命現象の将来の状態を予測し、人為的に制御、あるいは、変えるシステムを開発する」ことを目指している。当初の構想としては、「生命における多階層システムの根底的原理の解明」とそれに基づくライブ予測制御を指向した。生命は分子、細胞、臓器、個体、集団という多階層から成っており、それらが複雑に影響しあって生命現象が営まれているからである。階層を超えた制御機構の解明は生物学における大問題であり、かつ大変難しい問題であるが、それを正面から捉えた極めて挑戦的な研究構想であった。当初構想は達成されていないが、研究期間の後半は、多器官連関ネットワークに着目して、全身レベルのライブ予測制御を目指した。これは従来注目されていなかった新たな臓器連関を探索するものであり、イノベーションという観点からは非常にユニークかつ優れた構想になっている。

本プロジェクトは研究総括のこれまでの研究の延長線上ではなく、ゼロから新たな課題に取り組んだものである。また、既存の研究の単なる延長や大規模化ではなく、新たな視点を盛り込んだ挑戦的・創造的・融合的なものである点も評価できる。

### 1-2. プロジェクトの目標・計画

本プロジェクトにおいては、「1. 細胞の「かたち」を基軸とした一細胞レベルのライブ予測制御と細胞の「遺伝子発現」を基軸とした一細胞レベルのライブ予測制御」、「2. 個体レベルのライブ予測制御実現を目指した全身網羅バイオロジーと多器官連関ネットワークのハッキングによる疾患の早期予測・診断・治療への応用」を目標とした。

当初目標として設定した、生物の階層性の理解に基づくライブ予測制御については、分子・細胞から臓器・個体レベルの乖離が大きく、「個体レベルでのライブ疾患予測・診断・治療システム」を一気に実現するにはハードルが高いことから、まずは「1. 細胞の「かたち」を基軸とした一細胞レベルのライブ予測制御と細胞の「遺伝子発現」を基軸とした一細胞レベルのライブ予測制御」を進めた。この目標については、一定の成果をあげたが、「2. 個

体レベルのライブ予測制御実現を目指した全身網羅バイオロジーと多器官連関ネットワークのハッキングによる疾患の早期予測・診断・治療への応用」を優先させる方針に伴い、縮小・中止することとした。当初構想は大変チャレンジングではあるが、一方で大変難しい問題であることは分かっていたはずである。したがって、そのための当初研究計画がどのようなものであったのかという疑問は残る。しかし方針転換した構想においては、経験豊富な研究総括ならではの着想や進め方が盛り込まれ、用いられた手法はトランスクリプトーム比較というオーソドックスなものであるが、ユニークなアプローチによりこれまで知られていなかった多器官連関ネットワークが多数あぶりだされ、社会実装に向けて多くのターゲットが提供されている。戦略目標にも合致するものであり、適切な目標であると言え、計画もユニークで優れたものと評価できる。

### 1-3. プロジェクトの運営

プロジェクトの運営に関しては、若手研究者の国内外からの結集においては、優秀な若手グループリーダー2名を確保でき、さらに独立のテーマで研究できる環境を提供した点は評価できる。一方、研究総括と2名の若手グループリーダーの3者間の研究テーマに関する相加効果・相乗効果がほとんどないように思われる。また、専門の異なる研究者を結集することには苦勞しており、異分野の研究者が多数集まり、育成を行うような運営には至っていない。しかし研究期間後半で方針転換した後の研究総括の専門性がある分野においては、MD研究者や臨床の共同研究者を含めるなど、挑戦的・創造的・融合的な構想実現を期待させるに見合った研究体制が構築されており、効果的に運営されている。さらにベンチャーを立ち上げ、企業との共同研究が進んでいる点も評価できる。生体レベルの恒常性維持機構における本研究成果の的確な位置付けや解釈、あるいは将来の臨床応用に展開するためにも、研究総括と2名のPhD研究者から構成される研究体制に加えて、MD研究者あるいは臨床研究者の更なる共同研究や連携を期待したい。

研究費の執行については、国際電気通信基礎技術研究所（ATR）にて生物系の研究室を一から立ち上げたため、その苦勞は大いに察せられる。ウェットの研究施設そのものが無かったATRにおいて、短期間に効率的かつ有機的な研究施設を立ち上げており、研究総括のリーダーシップが有効に機能しているものと高く評価でき、立ち上げの時系列からみても、経費が有効活用されたと判断できる。プロジェクトの後半では、研究総括の専門性がある分野に研究費が効果的・集中的に執行されており、興味深いオミックスデータが効率的に取得されている。

プロジェクトヘッドクォーターについては、多数の知財権が確保されるなど、効率的に活動が行われている。

## 2. 研究の達成状況および得られた研究成果

### 2-1. 統合動態バイオロジーグループ

本グループは、「現在の生命現象の観測を基に、ライブで、その生命現象の将来の状態を予測し、人為的に制御、あるいは、変えるシステムを開発する」という既存の研究にはない視点で挑戦している。全身のほぼすべての器官は複雑なクロストークにより恒常性を保っていることは知られており、この観点での研究は今後ますます増えていくものと思われる。

「1. 一細胞レベルのライブ予測制御」に関する研究では、細胞の現在の三次元の形が細

胞の将来の運命に与える影響の根幹メカニズムを明らかにし、それを基にコンピュータシミュレーションによりその細胞の将来的運命を予測、かつ、人為的な「形」の操作技術を開発することを目的とした。このための実験系として、不等分裂によって娘細胞が別の細胞運命をたどるゼブラフィッシュ神経系の V2 細胞に着目し、細胞の形状変化と運命との関係に相関関係があることを見出した。さらに、Delta 分子の分布の偏りが重要であることを、シミュレーションと実験解析から明らかにした。具体的には、分裂前の尖った形状部分に由来する娘細胞が分裂後に V2a 細胞運命を取る確率が高いこと、尖った方には Delta 分子が偏在し、これがその後の運命決定に重要な役割を果たすこと、また、人為的に細胞の形を変えることと細胞運命選択との関係も示している。これらをもって細胞の形状記憶による確率論的な細胞運命決定と称している。Delta 分子の偏在までつきとめたことは優れた成果であるが、そのメカニズムの解明には至っていない。

技術的な開発成果としては、ライブイメージング画像から分裂後の細胞運命をベイズ推定による機械学習を用いて予測するシステムを構築した。また、全身の全細胞の一細胞レベルの遺伝子発現地図作製を目指して Whole-mount smFISH 法を確立した。

以上の、「一細胞レベル」での研究は、多階層システム解明にむけて科学的に重要であるが、本プロジェクトの主目的である「個体レベル」でのライブ予測制御の研究とは乖離がある。そのために、論文として報告はしたものの、上述した方針転換により研究としてはここで保留としたが、研究計画の立案段階においてこれらのプロジェクトとの関係性や今後の展開を考慮する必要があったのではないかと思われる。

「2. 個体レベルでのライブ予測制御研究」に関しては、疾患や医薬品投与における全身遺伝子発現地図の作製、および多器官連関ネットワークを主としてゼブラフィッシュとマウスを用いて研究している。用いられた手法はトランスクリプトーム比較というオーソドックスなものであるが、社会実装という観点からは大変有望な研究・技術シーズが出てきており、今後研究の発展が期待される。

具体的にはゼブラフィッシュにおいて、多器官連関ネットワーク解明の手掛かりを得るために循環器系に着目した。循環器系の役割の常識は各器官に酸素・栄養を運搬することであるが、個体形成の過程で循環器系が最初に形成されること、ゼブラフィッシュでは循環器系の形成が阻害されても個体発生がある程度の時期まで進むことなどが知られている。このことから、循環器系が酵素・栄養の運搬以外の役割、例えば多器官連関の機能を担うのではないかと、との考えに基づいて、ゼブラフィッシュを用いて、循環器系が欠損している状態での個体発生において発現が変動する遺伝子を網羅的に探索した。その結果、嗅覚器官と肝臓での連関を発見した。方法としては、発生初期の全身丸ごとのトランスクリプトームの比較であるため、常識的にはきれいに差が見えるとは思えないが、上記の Whole-mount smFISH 法を用いて、循環器系の有無による発現変化のある器官・部位を徹底的に解明し、嗅覚上皮細胞のサブ集団での *Ompa* 遺伝子や肝臓特異的遺伝子 *Fabp10* などの遺伝子と器官連関の例を見出した。このように多くの興味深い研究対象があぶりだされたことは高く評価でき、研究総括のこれまでの心臓研究の経験からの卓見に基づくものであると思料される。

最後に、ヒトの各種疾患モデルや各種医薬品投与におけるマウスの多器官の遺伝子発現変化データをもとに、「iOrgans Atlas」と名付けた全身地図を作製した。データマイニングと実験検証により、腎疾患および合併症における従来知られていない多器官連関ネットワーク経路を多数見出した。いずれも興味深い結果であり、診断や疾患予測に直接つながる可能性が高い。特に唾液や皮膚など非侵襲で情報が得られる可能性を見出しており、診断につながる可能性が高い。いくつかはすでに企業との共同研究が進んでいることから、イノベーション

ンという点で本プロジェクトの最も成功した例と評価できる。バイオマーカーの発見という面が強いが、器官連関のメカニズム研究に向けた新たな対象を発掘したという点でも評価できる。従来のバイオロジーにとらわれず先入観のないスクリーニングにより得られた本研究成果は、既知の知見・情報に合致するところも多く、本プロジェクトが対象とする個体レベルの「臓器連関」のような、捉えどころのない研究領域にある種の確からしさをもたらすと思われ、既報との関係性あるいは差別化を十分に考察することにより、貴重な研究成果（データベース）になる可能性がある。これまで以上に、ポジティブ・ネガティブにかかわらず全データを解析途上でもリアルタイムに MD 研究者・臨床研究者と問題意識を共有して議論することにより、新しい展開が期待され、臓器連関という研究領域の発展に貢献する可能性がある。また、多器官連関ネットワーク解析の手段として、主に遺伝子発現情報を用いているが、多器官間クロストークには遺伝子発現産物に加え、神経系、ncRNA、microRNA を含む各種 RNA、タンパク質やペプチド等の液性因子、代謝物、エクソソーム等、数多くの因子が関与していると考えられる。疾患は、それら各種制御因子の制御の乱れの総体として発現すると考えられるため、遺伝子発現情報以外の因子についても、整合性あるデータとなっているかを、常にチェックすることを期待したい。

関連した進行中の計画として、ヒトとマウスの違いを学習させたマウスの遺伝子発現データベース（Humanized Mouse-Database）の構築を行っている。メディアにも紹介されており、今後期待されるが、知的財産権確保に重点を置くという方針であるため、詳細なやり方が開示されず、今回は評価できていない。

知的財産権の取得は十分に行われており評価できるが、外部発表に関しては、今後論文および学会・会議での積極的な発表を期待したい。

## 2-2. コンテキストバイオロジーグループ（若手グループ 1）

本グループでは、最終的に「がんによる個体システムのハッキングの標的となる宿主因子を同定する事」に焦点を絞り、マウスがんモデルを用いて、研究した結果、1. マウス乳がんが肝臓の概日リズム遺伝子の発現パターンをかく乱することを発見、2. がん依存的な脂肪減少に重要な宿主の遺伝子を同定、3. 肝臓の酸化ストレスの亢進に関わりうる宿主の遺伝子発現制御領域を同定、4. 肝臓の倍数性異常に関わる可能性のある宿主の遺伝子発現制御領域を同定などの成果を挙げた点は評価できる。また、ゼブラフィッシュがんモデルを作製し、マウスモデルやヒト患者で観察されるがん依存的な表現型を呈することを確認したほか、cyp7a1 が後腸がんモデルにおける肝臓の炎症に重要な宿主因子であることを明らかにするとともに、cyp7a1 の影響を受ける可能性のあるがん側の遺伝子を同定することに成功している。

がんの研究は、がん本体やがんが分泌する液性因子の研究に焦点が当てられ、がんによるハッキングに対する個体側の弱点・セキュリティホールとなる宿主因子に関する研究は限定的であった。その点で、本研究は興味深いアプローチであり、本研究を実施する意義は評価できる。目標が大きく広いため、今後研究課題を絞り込むことも考慮する必要がある。また、小規模の研究チームにおいてマウスとゼブラフィッシュの研究を個別に展開することは必ずしも容易ではなく、それぞれの評価系・実験系の特性を活かして今後の方針を決定することが望ましい。研究そのものは順調に進んでおり、残された期間で積極的な論文発表・学会発表により次のステップに備え、今後の展開に期待したい。

なお、ここで用いている「ハッキング」と統合動態バイオロジーグループで用いている「ハ

「ッキング」の意味が異なっている。少なくとも一つのプロジェクトの中では用語の使い方を整理することが望ましい。

### 2-3. In vivo オルガネラグループ（若手グループ2）

本グループは、哺乳動物細胞のオルガネラ量の恒常性維持機構の解明に焦点を絞って、オルガネラ量がどのように決まっているのか、量や局在とその機能に関係はあるのかというユニークな視点で研究を展開している。

具体的にはミトコンドリア、小胞体、ペルオキシソームの量を人為的に減少させる方法の樹立に成功している。オルガネラ減少法は、オルガネラ・バイオロジーを構築する可能性を秘めた大変ユニークで興味深い研究手法である。今後は、1. 各細胞の標的オルガネラの定量化を行う情報解析手法を確立すること、2. 標的ではないオルガネラをインターナルコントロールとして計測できる方法を確立すること、3. 減少法から見えてきたオルガネラ合成の増加を利用して、オルガネラ増加法を確立することなどについても取り組みを期待したい。その際、オルガネラ量を変化させることができたとして何を調べるのかなど、細胞レベルの解析にとどまらず個体レベルでオルガネラの増減に対応する状況あるいは生体における病態・疾患をイメージしておくことが肝要である。

本 ERATO プロジェクトに途中から参画したため研究期間が短いものの、限られた時間と環境で新しい研究課題に取り組み、オルガネラのイメージングに関する評価系の確立に至っており、今後に期待したい。

以上に基づき研究成果を俯瞰すると、本プロジェクトは当初、多階層システムの根底にある支配的メカニズムを解明し、その破綻と疾患との因果関係を明らかにすることを目指し、各階層が非線形な関係にある多階層システムを扱うために数理・計算科学や工学といった異分野との融合を図りながら研究を推進することを目的としていた。この支配的なメカニズムの解明には至っていないが、一方でプロジェクトの後半では、多階層システムの解明という目標ではなく多器官連関の解明という目標に方針転換して多くの成果が得られた。研究総括の持ち味と実力が発揮されたといえる。メカニズム解明などの学術的な観点からは十分ではないが、興味深い知見はいくつか見出されており、またその周りでの知財の獲得も順調に進んでいるようである。今後、これらをもとにした開発等、本研究で探索・同定した標的遺伝子群の機能解析やメカニズム研究を継続発展させ、新たな診断法や医薬品開発の加速により、社会実装に向けて進めていくことが本プロジェクトの成功のためには重要であろう。イノベーションの観点からは予想以上の成果が得られたと評価する。

## 3. 研究成果の科学技術、社会・経済への貢献

### 3-1. 科学技術への貢献

多器官連関ネットワークに関する研究では、様々な病態動物モデルにおいて、24 臓器を対象とした網羅的遺伝子発現解析データを蓄積し、多器官連関に関わるネットワークをあぶりだすことに成功している。用いられた手法はトランスクリプトーム比較というオーソドックスなものであるが、従来のバイオロジーにとらわれない先入観のないアプローチを加え、国内外の先行・競合研究と比較しても一定の科学技術上のインパクトを有しており、データの質の高さや重要度は、国際的にも一定の評価がなされるものであると期待される。一般公開されたデータベースは、研究ターゲットを多数提供しており、大変興味深い知見も見つか

っている。世界の研究の流れが、確実に多器官間クロストーク解明に向かっていることは間違いなく、今後は様々な領域の研究に応用でき、有用である。将来の科学技術の発展に一定の貢献をする可能性がある。また、今回開発された細胞内オルガネラの減少法は、多くの実験系において応用される可能性がある。

### 3-2. 社会・経済への貢献

多器官連関ネットワークに関する研究成果は、現段階では臨床的にどの程度インパクトがあるものになるのかは予想できないが、本研究プロジェクトで見出された慢性腎不全に関する新たな知見は、社会的にも重要な課題の解決や、新しい産業の創出への手がかりになる可能性を秘めている。これらの知見をもとに、慢性腎不全の病態を遅延し、緩和することができるような革新的な薬剤の創出につながることを期待される。また見出された新規分子が創薬につながれば意義深い。その他の研究成果に関しても数多くの特許を出願しており、実用化に向けて進んでいる。すでに企業との共同研究が進んでいる成果もあり、今後、創薬や診断・治療への貢献が期待される。さらに、本プロジェクトから創出された研究成果をシーズとしてバイオベンチャー企業の創業に至っており、今後の発展が期待される。

## 4. その他特記すべき事項

### 4-1. 若手研究者支援

研究総括独自の哲学に従って、若手のグループリーダー2名には、独立して自分のアイデアで独創的研究を遂行する機会を与える、というユニークな発想での若手研究者支援をおこなった。若手研究者の主体性・自主性を尊重したスタイルであるが、研究実施場所の研究環境にあったものである必要がある。本研究プロジェクトに参画した若手研究者の今後のキャリアパスに関しては、これからが佳境であり、より頻繁なディスカッションやコミュニケーションの下、独立支援を含めた人材養成の強化を期待する。

### 4-2. アウトリーチ活動

新聞などメディアでの紹介、国内外の著名な研究者が参加する高いレベルの国際シンポジウムの開催、プレスリリースの実施や、ATR オープンハウスでの発表など、アウトリーチ活動は実施されているが、今後は更なるアピールを期待する。

## 5. 総合評価

本プロジェクトは、当初の「生命における多階層システムの根底的原理の解明」というテーマ、及び後半には「全身網羅バイオロジーと多器官連関ネットワークのハッキングによる疾患の早期予測・診断・治療への応用」をテーマとしたが、研究総括の過去の研究の延長線上ではなく、ERATO 開始前には何もない状況から新たな課題に取り組んだものであり、高いチャレンジ精神が認められる。また、動物施設等の研究施設を短期間で効率的に立ち上げており、研究総括のリーダーシップは高く評価できる。

当初の研究構想は「生命における多階層システムの根底的原理の解明」という分子・細胞から階層を超えて、全身の表現型を理解するという意欲的かつ野心的なものであった。この

ためには、常識も超えた新たな挑戦的な研究アプローチが期待されるが、それに比べると、4年間で試みられた研究がどちらかと言えばオーソドックスな手法を用いたものになっており、この点は、やや期待外れの感が強い。一方、後半から開始した「全身網羅バイオロジーと多器官連関ネットワークのハッキングによる疾患の早期予測・診断・治療への応用」では、多器官連関ネットワークという視点は疾患を理解し、診断・治療に向かうためには重要な切り口であり、ユニークな系を駆使して多くの手がかりを得たことは高く評価できる。また、ベンチャー企業を立ち上げ、企業との共同研究も進めていることから、近い将来の実用化・社会実装も期待できる。

全身のほぼすべての器官は複雑なクロストークにより恒常性を保っており、これらの解明は、基礎科学から医療科学全般に渡るプラットフォームとなる重要なテーマである。そのアプローチ方法は多方面にわたるが、その解明には今後更に膨大な情報蓄積が必要と考える。本プロジェクトは、このテーマに果敢に挑戦するものであり、現状は、遺伝子発現情報をキーワードとして、その糸口は掴めたものと位置付けられる。その意味で ERATO の目的に適合しており、実施した意義は大きいと言える。学術的な面では、知的財産権確保に重点を置く方針であることもあり、十分な研究成果が発表されているとは言い難い点もあるが、イノベーションの観点からは秀逸で、研究総括の実力がいかんなく発揮されており、ERATO 制度の特徴を十分に発揮したものと評価する。

以上のことより、戦略目標「先制医療や個々人にとって最適な診断・治療法の実現に向けた生体における動的恒常性の維持・変容機構の統合的解明と複雑な生体反応を理解・制御するための技術の創出」の達成に資する成果が得られると期待される。

以上