

ICORP「一分子過程プロジェクト」 追跡評価報告書

1. 総合評価

ICORP「一分子過程プロジェクト」(1998-2002年)(以下本プロジェクト)は、ERATO「柳田生体運動子プロジェクト」(1992-1997年)の大きな成果を基にして継続実施されたものである。この中で、生物運動系における分子モーターの一分子計測・一分子機能イメージングを実現した数々の成果は高く評価され、特に、走査型プローブ法を用いてミオシン分子のゆらぎを明確に示した成果は特筆に値する。また、この間一貫して生物機能に果たす“ゆらぎ”の意義を提唱し、それを実験的・理論的に実証することに努め、並行して必要な新しいナノ分子操作・解析手法の開発が進められた。

本プロジェクト終了後も、柳田代表研究者が主宰するグループは、それまでの成果を広範囲に展開し、多くのプロジェクトを立ち上げ、脳機能を中心とする高次生命機能システムの解明に向かうと共に、その成果を人工物構築に生かす試みも着々と進めている。柳田代表研究者が提唱する生物機能における“ゆらぎと曖昧さ”の重要性は、生物機能研究への広がりにとどまらず、エンジニアリングへの波及効果も認められる。ERATO、ICORPという、それぞれ5年計画の基礎科学推進のための大型プロジェクトが、応用への波及効果を含む十分な成果を挙げることができた一つの典型的な事例と言える。

本プロジェクト期間中にも多数の論文発表や招待講演を実施していたが、その後も以前に増して活発に、論文などを多数発表し、成果を世界にアピールしている。国際的なインパクト、分野内外への強い影響力を考えると、他に比類ない画期的な成果をあげており、今後も継続してその効果は続き、客観的にも高い評価を得られるものと確信できる。現在では、一分子計測・一分子機能イメージング技術は世界中で広く活用され、独自の技術領域として発展しており、本グループの研究成果が「一分子計測」という新領域を創出したといえる。

人材育成の点では、プロジェクト参加研究者の多数が本プロジェクトで修得した一分子計測技術や培われた知識や研究に対する取り組み方などを発展させて、大学やプロジェクトの重要なポジションを得て、新しいテーマや新しい分野に取り組み、中心的研究者として活躍しており、この分野での人材育成という観点でも大きな貢献をしたといえる。

ICORPの本来の意義は、国内研究で得られた成果をもとに、国際的な共同研究として展開させることである。本プロジェクト期間内には大きな成果が得られたとは言い難いが、その後の成果を見れば、異分野融合の共同研究の重要性を示したものであるといえる。また、ICORPの仕組みや研究運営上のいくつかの考慮すべき問題点を示すことになったことも別の意味で評価すべき点である。

2. 研究成果の発展状況や活用状況

2. 1 研究はプロジェクト終了後どのように継続、発展したか

本プロジェクトはERATO「柳田生体運動子プロジェクト」に引き続き実施された。生物運動系における分子モーターの一分子計測・一分子機能イメージングを実現した成果は高く評価され、特に、走査型プローブ法を用いてミオシン分子のゆらぎを明確に示した成果に代表される一連の重要な論文*は、その後も継続して引用される大きなインパクトを持っている。

この成果をさらに深化させることを狙った研究として、①文科省 21 世紀 COE プログラム「生体システムのダイナミクス」(2002-2006 年度)、②JST の GREST 研究領域「ソフトナノマシン等の高次機能構造体の構築と利用」の研究課題「ゆらぎと生体システムのやわらかさをモデルとするソフトマシン」(2002-2007 年度)、③文科省科学研究費補助金で「細胞内一分子計測法を用いた走行性情報処理システムの解析」(2003-2007 年度)が実施された。

さらに、これらプロジェクト終了後も以下の研究が継続して実施されている。

- ①「高次生命機能システムのダイナミクス」グローバル COE プログラム(2007-2012 年度)
- ②「機能性イオンチャネルの創製」分子情報連携研究センター(2007 年度～)
- ③「生体のゆらぎに学ぶ知的人工物と情報システム」先端融合領域イノベーション創出拠点(2006 年度～)
- ④「免疫学とイメージング技術の融合による新免疫療法の確立」世界トップレベル研究拠点(2007 年度～)

これらのプロジェクト、プログラムでは、(1) 生体運動系を担う分子モーターの動作機構に関する研究を中心に展開してきた一分子計測・機能イメージング手法や、“生物運動機能と分子ゆらぎ”という研究テーマを、生物運動に限定せず、細胞情報処理に関する様々な受容体やイオンチャネルのダイナミクスや免疫システムの一分子イメージング、そして、脳・神経系における情報処理の問題に拡張してきた。(2) 人工物と生物との違いとして“曖昧さ”とそれを支える“(熱)ゆらぎ”の重要性に着目、ヒトにおける情報処理能の研究に応用し、高次脳機能の本質に関する研究を展開している。(3) このように蓄積してきた生物機能のメカニズムと、生物における情報処理能に関する知見を、工学者達と協力してロボティクスや人工筋肉などの人工物の制御手法として応用しつつある。そして(4) 1 グループの活動としてだけでなく、周辺分野を巻き込んで更に大きな枠組みでの研究グループや研究センターの立ち上げ・推進に寄与している。

* 例えば Kitamura *et al.* : Nature, 397, 129-134, 1999

2. 2 プロジェクトにおける相手国チームとの交流は双方にどのような効果をもたらしたか

本プロジェクトでは、分子モーターの運動や生体分子の構造変化のメカニズム解明のため、日本側での一分子計測による実験的アプローチと並行し、数学的考察のためイタリアナポ

り大学数学科の Ricciardi 教授グループとの共同研究を行ったが、生物学データを数学的に解釈することは容易ではなく、十分な成果を得たとは言い難い結果であった。

この理由は、おそらく、実験結果のレベルが数理的な理論付けに至るほどには十分精密でないこと（本質的に困難）が考えられる。分子モーターの運動特性における熱ゆらぎの積極的役割を明らかにするには、もう一段詳細な実験データの蓄積を必要とするだろう。また、諸外国の研究グループとの強い競争関係にある柳田グループの特殊な事情もあったと想像される。この点は、ICORP あるいは類似の研究スタイルの一般的な難しさを示唆している。国際的な交流を補助する人的なサポートや研究費運営上の工夫によっては問題の一部は解決できるものと思われる。

しかし、交流の効果としては、本プロジェクト終了後ではあるが、ミオシン分子のゆらぎ解析をもとにした Huxley の筋収縮モデルを検証する計算機シミュレーションを行い成功しつつある点、および、そこから演繹的な形での制御アルゴリズムを提唱し（イタリアとの共同研究）、工業的な分野での展開応用を試みている点、などの成果発展が見られる。他のバイオ関連のプロジェクトとは一線を画した独特の特徴を持っており、興味深い。

このことは、生物学と数学という異なった研究分野が相互に連携する新たな試みであったため、プロジェクト期間内には大きな成果が得られたとは言えないが、その後の発展を見れば、異分野融合の重要性を示すものであると言える。

3. 研究成果から生み出された科学技術的、社会的及び経済的効果・効用及び波及効果

3. 1 研究成果の科学技術の進歩への貢献

本プロジェクトでは、事前の ERATO で開発した一分子計測技術をさらに高度化し、分子モーターの運動メカニズムの解明や生体分子の構造変化の追究において大きな成果を上げることができた。プロジェクトの期間中にも多数の論文発表や招待・基調講演（国内 14 件、国際 48 件）を実施していたが、プロジェクト終了後も招待・基調講演が国内 110 件、国際 34 件と激増している。この招待講演の件数の多さは研究成果の質の高さ、国際的注目度の高さを物語っている。発表した主要論文の被引用件数も現在まで益々増加の傾向にあり、本プロジェクトの成果が世界中で盛んになった一分子研究の基本となっていることを示すものである。

本プロジェクトは、生物運動系における分子モーターの一分子機能計測・一分子イメージングを実現し、現在“ナノバイオ”と言われる研究分野を世界に先がけて創始しリードしてきたと言える。ここで開発された一分子顕微操作・解析技術や“曖昧性とゆらぎ”という概念は、広く生物機能研究に波及効果を生み出している。すなわち、一分子計測・解析そのものが可能であることを世界に示すことにより、多くの研究者がそれまで実現不可能であると考えていたことを、視点を変え、各研究者が独自の技術として開発・応用を進める大きな推進力となった点である。

近年、欧米で開催される細胞生物学・生物物理学の分野の会議には、必ずと言って良い

ほど単分子解析のポスターブースや講演セッションが設けられるケースが多くなって来ている。これはこの2-3年に特に強まりつつある傾向で、ごく普通の生物医学の分野の研究で、電子顕微鏡や共焦点顕微鏡技術を使うように一分子解析を平行して行った成果も紹介されるようになって来た。斬新で大きく前進できた研究手法上の成果の影響が、今も十分に継続しており、細胞生物学・生物物理学の研究分野に与えた影響力は計り知れないほど大きい。

プロジェクト終了後も若手研究者が、さらに発展させた形の一分子解析の新技术を携えて、他の大学・研究機関へと異動して活躍を始めている。このことから、人材育成という面での社会的効果が大きいと言える。

3. 2 研究成果の応用に向けての発展

本プロジェクトの中心課題は、あくまでも基礎生物科学への寄与を志向するものであった。本プロジェクト終了後も、本グループは前述のCREST研究や21世紀COE、そしてグローバルCOE研究などの大型教育・研究プログラムを展開する中で、“ナノバイオ”をリードする形で、新しい顕微観察技術（*In vitro*だけでなく、細胞内で一分子のダイナミクスや機能をイメージングする技術）・顕微操作技術（光ピンセット、微小針、カンチレバーなどの分子操作技術）の開発を着実に進めている。

さらに、筋収縮機構の計算機シミュレーションで示されたものは、「ゆらぎ」の影響を大きく含む系で、一種のパネ係数を増減させることで、相対的に「ゆらぎ」の影響の大きさをコントロールする系と解釈できる。このシステムを使って、ハードウェアとしての人工筋肉の開発が今後の一つの大きな目標になると考えられる。本グループの目指すものは、そればかりではなく、制御機構を生命体が進化させた一つのコントロールアルゴリズム（ソフトウェア）と見なし、工学分野の共同研究者と共にロボット制御への応用も目指している。生命科学のこのような工学分野での応用展開の良い規範となると考えられる。

本プロジェクトの研究成果が他分野への応用を目指したプロジェクトとして以下がスタートしている。

(1) 人工機械や情報システムへの応用

生体機械の特長を取り入れた人工機械や情報システムを構築することを目的に、文科省先端融合領域イノベーション創出拠点の形成プログラムで、「生体ゆらぎに学ぶ知的人工物と情報システム」が他分野の研究グループや民間7社が参画してスタートした(2006年度)。

(2) 免疫学への応用

一分子計測技術を免疫学の深化のために活用する「大阪大学免疫学フロンティア研究センター」が設立された(2007年度)。

3. 3 参加研究者のプロジェクト後の活動状況

一分子計測技術の特徴は、技術そのものの難しさや精度上の課題が多く、それをいかに解

決めるかは研究者一人一人の経験と能力が大いに問われる点にある。この点で、本プロジェクトを経験した研究者、特に若手の育成に関しては、大きく貢献し、成功したものと考えられる。

参加研究者の多数が本プロジェクトで修得した一分子計測技術や培われた知識や研究に対する取り組み方などを発展させて、大学やプロジェクトの重要なポジションを得て、新しいテーマ、新しい分野に取り組み、中心的研究者として活躍している。

JSTの“さきがけ研究”を獲得している研究者が5名おり、それぞれ国立大学で助教、講師というポストを得て独自の研究を展開しつつある。5名とも全て何らかの形で一分子計測手法の開発と応用を得意としているが、研究対象は細胞骨格、分子モーターに限らず、脳神経細胞やDNAなど多岐に亘っている。この5名以外にも、海外で活躍するポスドクなど、多くの若手研究者たちが育ちつつある。本プロジェクトで経験をつんだ一分子解析や画像処理技術を独自の視点で展開させている点で、今後の活躍、成果が期待される。

4. その他

ICORP制度は、“国際的な協力関係を機関レベルで確立し、研究を深化・発展させて、当該研究が世界の潮流になる”ことを目的とした研究のグローバル化に対応した重要な制度であると理解できる。

しかし、その有効な遂行のためには以下のことが重要であり、改善が望まれる。

(1) 相手国の研究チームの選択に関して：

持てる力が相補的で、互いに新しい研究手法・対象を導入・交換しあえることなど、双方にとってメリットが必要である。単なる人的交流（シンポジウムなど）だけでなく、掲げたテーマについて如何に具体的な協力関係を築けるかが鍵となる。

(2) 研究資金に関して：

現行制度では、研究費は各国独自に確保とされているため、相手国方にも丁度タイミング良く、しかるべき資金を自国で獲得している必要がある。従って、研究内容そのものだけでなく、資金面でも相補的な関係を築くことができるパートナーを選ぶことが、ICORPの成否を決めることになる。必ずしもタイミングが良い場合ばかりが想定できないので、上述の高邁な目的を達成するためには、相手国側にも相応の支援をし、対面会議なども含めて、十分な連携をとれるシステムとする事が望ましい。

平成19年度からERATOの枠組みの一部が実質的にはICORP型となっており、上限はあるものの海外にも資金援助が出来る仕組みを取り入れたとの事であるが、今後の成果を期待したい。

また、工学分野での応用展開も進展しているが、その中では、研究成果の知的財産権の取得も重要である。JSTにはその支援の仕組みの充実を期待する。

以上