

ICORP 時空間秩序プロジェクト事後評価報告書

【研究総括】 吉川 研一 (京都大学大学院理学研究科／教授)
Damien Baigl (Current position: Professor, Ecole Normale Supérieure)

【評価委員】 (あいうえお順)

上田 哲男 (委員長；北海道大学電子科学研究所電子機能素子部門／教授)
好村 滋行 (首都大学東京 都市教養学部理工学系／准教授)
下村 政嗣 (東北大学多元物質科学研究所／教授)
山口 智彦 (産業技術総合研究所ナノシステム研究部門／副部門長)

評価の概要

本研究プロジェクトは、“ナノメートルスケールでの自己組織化の原理”と、より大きなスケールでの重要性を増している“非線形のシステム論”とを統合することにより、階層縦断的なモデルを設計し、生命の動的機能を再現する実験系の構築を目的としている。また、研究プロジェクトの全体構造は優れて独創的で、「自らが境界条件を設定し環境に適応していく、階層的な時空間秩序を有する物質系」という視点が明確に打ち出されている。

吉川研究総括は、階層的な課題設定を行い、2つのグループ、ナノバイオグループと時空間秩序グループ、により研究を推し進めた。DNA分子の存在状態と機能発現の関係を、分子レベル、単一細胞場、細胞集団という階層的にサイズの異なるシステムにおいて明らかにする、という独自の切り口で、この研究に挑んだ。そして、複数の最先端技術を有機的・融合的に組み合わせながら、実験的にはいくつかの新奇・重要な現象を発見し、理論的にはこれらを物理学の基本法則に従って、生命現象に適用可能な新しい理論の枠組みを提案し得た。特に本プロジェクトの後半においては、期待を超える成果が出ており、さらなる展開を見せた。生命現象の時空間秩序という大きな命題に対し、大変ユニークな学際的アプローチを展開し、多くの目覚ましい研究成果を挙げている。なかでも、チューリング機構に代わるパターン形成モデルとして離散モデルが提示されたことは、特筆すべき成果の一つである。また、逆ミセル様油滴内水槽中におけるDNAの様式に関する研究についても注目すべき成果が得られている。メゾスコピックな空間サイズがDNA構造とそれに依存した機能(転写活性)の制御を支配していることの発見は、ミッシングリンクとも言うべき「ナノとマクロ、物質と生命をつなぐ未解決の課題」を切り開く契機になるものと言えよう。

さらに、これらの研究が物理、化学、生物、工学の学問領域を超えて推進されている点に加え、国際共同研究の相手方である仏のDamien Baigl教授のグループとの交流によってもたらされた成果も多く、ICORPに相応しいプロジェクト展開を見せた。総括のマネジメントも優れたものであった。本プロジェクトで得られた成果は、個別科学への貢献に留まるものではなく、それぞれの枠組みを超えた新たな学問の創成である、と評価できる。以上のことより、戦略目標「プログラムされたビルドアップ型ナノ構造の構築と機能の探索」に資するに十分な成果を上げたと認められる。

1. 研究プロジェクトの設定・運営、および相手国機関との研究交流実施状況

1-1. プロジェクトの全体構想

現在の生命科学研究は、要素還元論的な考えが主流となっている。しかし、本プロジェクトの吉川研究総括は、それだけでは必ずしも生命現象の本質には迫りきれないという観点に立ち、「生命とは何か？」という究極の問いかけに答えるべく、生命の分子論と非線形科学を統合するアプローチにより、ボトムアップ的に人工的な階層構造をデザインすることを目的として、このプロジェクトに取り組んだ。

生命を動的システムと捉え、ナノスケールにおける分子集合、階層的構造化と、マクロスケールでの現象に限るとこれまで考えられてきた非線形現象を統合化することで、要素還元論的な生命機能解明へのアプローチに代わる新しい方法論を具体的に提唱しようとする研究構想は、極めて野心的であり根源的といえる。

また、DNA フォールディングが逐次的階層的に構造化する点に着目し、基礎としての一鎖高分子物理学を着実に確立しながら、さらに進めて、一次構造と遺伝子の発現に至る“ブラックボックス”化したプロセスを解明せんとする研究戦略は、極めて独創的である。本研究が、物理、化学、生物、工学と学問領域を越えて、推進されている点にも意義があり、十分に挑戦的かつ融合的なプロジェクトである、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

上記のような研究を推進するためには、異分野の研究者を集めるだけでは達成できず、各研究者がお互いの分野を広くかつ深く理解していかなければならない。そこで、吉川研究総括は、階層的な課題設定の下で、細胞以上の階層に及ぶシステムダイナミクスと細胞以下の階層に及ぶナノ構造体の相転移を扱う2つの研究グループを編成した。このように、物理の定法に則って階層を明確に峻別することにより、それぞれの時空間特性に応じたアプローチを取ることができる。さらに、2つの研究グループには、高分子物理、高分子化学、数理生物学、生物物理学、ソフトマター物理学、物理工学など様々なバックグラウンドを有する若手が参画した。吉川研究総括が、研究者相互の融合が図られるように意図して組織を構築して本研究を推進した点は特筆すべきであろう。また、研究に携わった若手の研究者のアカデミックポジションへの転出も多く、領域開拓のみならず人材育成の観点からも、本研究プロジェクトが優れた研鑽の場となったことを示している。吉川研究総括が、積極的に異分野の研究者を結集し、既存の学問に留まらない、新たな研究領域が創成されることに対して、十分なリーダーシップを発揮したと認められる。

1-3. 相手国機関との研究交流実施状況

相手国の研究総括である Damien Baigl 教授は、プロジェクト期間中に 11 回来日、吉川研究総括は 2 回フランスを訪問した。このように両者の意思疎通が十分な状態で、双方の大学院生や博士研究員が複数名、相手方の研究拠点に滞在するなど、積極的な研究交流が図られた。そして、特に重要なことは、その国際交流の中から実りある研究成果が数多く得られ

たことである。

時空間階層グループと仏側グループとの共同研究により得られた「光照射による油滴の運動の生成・制御」に関する成果は、**Nature** 誌の **News & Views** 欄でも紹介され、世界的にも注目を集めた。また、ナノバイオグループと仏側グループとの共同研究として、表面修飾ナノ粒子を用いた人工クロマチンの構成実験が行われた。この成果は、今後、人工細胞系としての逆ミセル様油滴（マイクロドロップレット）中での人工クロマチンの遺伝子情報発現と蛍光共鳴エネルギー移動（**Fluorescence Resonance Energy Transfer, FRET**）による *in situ* 観察などの研究へと展開されるものと期待される。さらに **DNA**—金属ナノ構造体の形成に関して、**DNA** 分子に金属が沈着することによりリング状のナノ構造体が形成されるという興味深い発見が得られた。これは、ナノエレクトロニクスやメタマテリアルなどへの応用が期待される。

世界のどこであっても意気投合できる研究仲間との出会いは、研究に携わる者にとって大きな喜びである。上記の成果は、**ICORP** の制度が仲間とさらに深く共同研究を遂行できる場を支援したことを示すとともに、この制度を通じて両国の研究者がこのような喜びを十二分に共有できたことを示している。

【研究プロジェクトの設定および運営】 a+（特に優れた的確かつ効果的であった）

【研究活動の状況】 a+（特筆して望ましい研究展開を示した）

2. 研究成果

2-1. ナノバイオグループ

本グループにおける研究は、吉川研究総括がこれまでに進めてきた長鎖高分子 **DNA** の 1 分子状態での相転移現象の解析を基盤に据えつつ、ナノスケールにおける **DNA** 分子の構造変化と機能発現との相関関係の解明、これらの制御方法の考案、さらには医学応用への提案と、様々な展開を見せた。これは分子論的立場から生命現象の理解の深化を目指すものである。単一 **DNA** 分子鎖の構造相転移からクロマチンにおける遺伝子活性の **ON/OFF** 制御へと、より困難かつ重要な研究課題に挑み、細胞内における **DNA** の存在状況を念頭に置いたユニークな実験系が開拓された。

DNA 高次構造の自律的制御の研究として、**DNA** 凝縮相転移における対イオン凝縮の役割、**DNA** 単分子鎖と **DNA** ゲルの 1 次相転移の比較解析が行われた。これらはいずれもオリジナリティの高い研究であり、実験的にも理論的にも十分な検証が行われている。特に、単一 **DNA** 分子自体と **DNA** 分子から成るゲルの構造転移を比較して、それらの本質的な相違点を明らかにした点は意義深い。

また、本グループは、マイクロメーター・サイズの狭い空間において、従来の巨視的サイズでは見られない **DNA** の相転移現象を発見した。リン脂質の種類、**Mg** イオンの有無、スperlミンの有無、マイクロドロップレットのサイズなどに依存して、**DNA** 鎖は水中でコイル状、凝集体、あるいは膜表面に伸展吸着することが見出された。遺伝子の発現活性（**RNA** の

転写活性)は、ほどけた状態でのみ見られることを FRET によって示すことにより、低分子イオン等により遺伝子活性のスイッチングが起こることを明らかにした。さらに、これらの新奇現象に対して、物理的な機構を提唱した。こうした実験・理論の成果は相まって、なぜ細胞のサイズはマイクロメートルなのか、なぜリン脂質膜が細胞膜の成分となっているか、なぜ多くの遺伝子が同調して活性化されるのかなど、従来答えられなかった生命科学の基本的な課題に対し、1つの答えを提供するものであり、意義の高い成果である。一分子の形状と転写活性部位を直接計測する新しい手法が開拓されたことの意義は大きく、波及効果も大いに期待できる優れた研究成果である。

さらに、階層的な折り畳み構造をもつクロマチンの構造について、理論的な検討が行われた。DNA が常にヒストンに左巻きに巻き付いているのは、DNA 二重らせんの曲げ一振れの非対称な弾性に起因することが明らかにされた。このことは計算機シミュレーションでも示されており、生体物質における非対称弾性の係る物理的現象として非常に興味深い。また、陽イオン性球状ナノ粒子と DNA の複合系において、クロマチン類似構造を人工的に作成しようと試みた。これは野心的な研究であり、粒子サイズ、粒子の表面電荷量、塩濃度を調節することにより、複合体の構造形成を制御できることを示した点は、ナノテクノロジーを意識した応用的見地からも意義があると考えられる。

この他、DNA-金属ナノ構造体の形成について、金属を被覆したトロイド状の DNA を創製することに成功した。鋳型となる DNA の高次構造に依存した、ナノ複合体の構造や物性を制御する可能性が示された点が評価できる。仏側との緊密な連携のもとで、DNA 分子への金属沈着によってリング状のナノ構造体が形成されることも見出されており、今後ナノ材料への応用も期待されるこれらの成果は、ICORP 制度が効を奏したものと見えよう。また、DNA 状態の遷移、すなわち遺伝子活性のスイッチングを、光によるアゾ化合物のシス・トランス転移により誘導することに成功した。さらに複数の遺伝子の発現を、光照射によって、アラカルト的に制御できることを示した。1分子計測により、従来不可能であったガンマ線の遺伝子障害のメカニズム解明、ウイルスによる DNA の高次構造変化と病変との関係など、医学への応用にも先鞭を付けた、と認められる。

以上をまとめると、カチオン性分子、金属イオン、ナノ粒子の相互作用により単一 DNA 分子に(階層的な)構造相転移が誘起され、その結果として転写活性が制御される機構が明らかにされた。また、擬似細胞と目される逆相マイクロドロプレット系が開発され、DNA 分子の構造転移に対する compartmentation の寄与も明らかになった。さらに FRET により、DNA の状態と転写活性が1分子レベルで計測できるようになった。本研究で用いられた分子のほとんどは生体分子である点も特徴的で、今後はこれらの成果を統合した擬似細胞系の研究が展開されるものと期待される。

2-2. 時空間階層グループ

本グループは、生物の時空間機能として、生体の動的機能をモデル化した実験系の構築を目指すとともに、等温系における化学エネルギー・力学エネルギー変換系を創成することを目的とした。運動・移動という動的機能は生命現象の時空間機能として最も基本的な特徴であり、目標をここに設定したことは妥当であった。

油滴系において、非平衡ゆらぎからの規則的な運動モードの生成、光を用いた cm サイズの物体の搬送、場の幾何学的形状から様々な運動モードの生成を実験・理論的に解明した。直流場における回転運動の生成という基礎的現象に基づき、将来的に応用が期待できる新規モーターの設計原理を提案した。

界面における自走油滴系の研究は、フランスの女性研究者に端を発するものではあるが、本プロジェクトの吉川研究総括らによって、固液界面のみならず液液界面系にも拡張され、実験系ならびに数理モデルの構築とその解析に特色を持つオリジナリティの高い研究分野に展開されている。本研究における自走油滴は、アメーバなどの細胞、もしくはより高度な生命体個体の物理モデルとみなすことができる。さらに、油滴系の運動に関する研究の拡張として行われた光異性化する界面活性剤を用いた液滴の光搬送実験の成果は、**Nature** の **News & Views** 欄でも紹介されるなど、世界的に見ても高水準の研究が展開された。これは仏側研究者との共同研究によるもので、ICORP 制度が奏功した具体例の一つとして、評価したい。

また、生体は細胞内外に物質やエネルギーの流れを作る非平衡開放システムであり、それにより時空間的秩序が形成されている。時空間構造を創出する化学反応系として、**BZ** 反応は心筋などの興奮性媒体の化学モデルとみなすことができる。ここでは非平衡開放系における新奇物理現象を見出すことを目的に、特に反応拡散系において生じるリズム現象に焦点を当てた研究が実施された。数理モデルが整備されていることから、実験とシミュレーションの対比が容易であり、その特色を活かして化学情報の伝播に関する興味深い研究が実施された。

一方、自律的興奮場の時空間モードの制御として、心筋細胞系を用いた実験を実施し、生体組織における時空間パターンが、反応拡散興奮系の時空間パターンであるか否かの検証を行った。心臓機能安定化のためには、カルシウム波の伝播を定常状態に保つことが重要である。心臓のらせん波は心室細動を引き起こすので、その解消は医療上重要な課題である。本研究におけるらせん波とらせんのコアに関する一連の数理科学的成果には、らせん波のピン止め解消法の提案も含まれており、応用上の意義も高い。培養された心筋細胞の収縮リズムが心筋細胞のクラスター化を促すという観察結果も、階層性の起源を示唆する興味深い成果である。さらに培養心筋細胞系でのらせん波の発生機構とその除去法を開発した。これは、心筋梗塞の患者に対する負担の少ない新規治療法に連なる基礎医学分野での重要な成果である。このような研究は、分子レベルの生物学的研究ではアプローチすることができないものであり、今後、社会的な反響があるものと期待される。

また、本グループは、生物の時空間秩序形成の新しいシナリオとして、従来のチューリング機構とは異なる新しい理論枠組みを提唱した。この研究は、主に中間評価以降に飛躍的に進展した。これまで過去半世紀以上にわたって、生物のパターン形成を説明する「ドグマ」として、チューリング機構が受け入れられてきた。チューリング機構では、均一で連続的な反応拡散場を前提に、インヒビターの拡散係数の値がアクチベーターの拡散係数の値を十分上回ることを必要条件として、定在波の自己組織化を説明する。これに対し、本グループは、脊椎動物の発生時に生じる形態形成において、組織の離散性という現実を取り入れ、自らが提唱する非チューリング機構を動物の体節形成で実証した。これは、単なる個別現象の説明ではなく、遺伝子発現の制御に関する新しい枠組みの提案を含む成果であり、生物のマクロな形態形成の原理に迫るものとして、学問的に意義がある。

以上をまとめると、本グループでは、マクロな立場から多くの興味深い現象を取り上げ、

物理的に説明することに成功している。これらの現象と実際の生命現象の間には、まだギャップが存在するが、少なくとも物理の問題としては、十分に研究する価値があり、複雑な現象の理解は非線形・非平衡物理学の発展に資するものである。

〔研究成果（科学技術的側面）〕 a+（成果として秀逸である）

〔研究成果（産業社会的側面）〕 a（成果として良好である）

3. 総合評価

これまでに生命現象の本質を探ろうとする研究はたくさん存在したが、多くは要素還元論的なアプローチであった。吉川研究総括は、それとは本質的に異なる立場で、既存の数学、物理、化学、生物の学問の壁を積極的に取り払い、融合的な研究を強力に推し進めることにより、「生命とは何か？」という課題に迫るべく新たなパラダイムの確立を目的として、本プロジェクトを遂行した。現代のように自然科学の研究が細分化されてしまっている中では、全体を見渡したアプローチが非常に重要になってくるが、吉川研究総括は、ナノからマクロに至る階層構造化の視点から、分子の自己集合、自己組織化、非線形現象に基づく時空間秩序形成を統合した生物物理的な切り口でもって、この課題に取り組んだ。

ナノバイオグループの成果は、ミッシングリンクである遺伝子発現と DNA 高次構造の関係を明らかにする切っ掛けを与えるものである。さらに、時空間グループの成果は世界的にも評価が高く、研究総括の独創性、革新性が十二分に発揮されている。ナノバイオグループ、時空間階層グループのいずれにおいても、得られた実験的・理論的成果は独創性が高く、新しい学問の創成、あるいは産業の基盤としての萌芽が認められる。これらの成果は、吉川研究総括の直接的なマネジメントによるグループ内、とりわけ大学院生ならびにフランスからの共同研究者らによる活発な研究交流があって初めて達成されたものである。単純なモデル系から、広く適用可能な基本的原則を見出していく研究スタイルは、吉川研究総括の極めてユニークな点である。ICORP 制度のメリットを活かし、この特徴にさらに磨きがかかることで、これらの特筆すべき成果が得られたと言えよう。中間評価の時点では、「二つのグループの研究が独立に行われている印象が少なからずある」という指摘や、「最終的な研究成果が総花的にならないように」というアドバイスがあったが、吉川研究総括は、これらの指摘に十分に配慮をして、仏側を含む 3 つの研究グループをコントロールし、強力なリーダーシップを発揮することにより、最終的には一本の大きな筋が通った研究成果へと導いた。今後さらに本プロジェクトの成果が、生物学、工学分野、産業界など、他分野への積極的な発信となって現れることを期待する。

以上を総合して、本 ICORP 時空間秩序プロジェクトは、卓越した水準にあると認められ、戦略目標「プログラムされたビルドアップ型ナノ構造の構築と機能の探索」に資する十分な成果が得られた、と結論する。

〔総合評価〕 A+（戦略目標の達成に資する十分な成果が得られた）

以上