戦略的創造研究推進事業
－チーム型研究(CREST)－

研究領域「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」

研究領域中間評価用資料

研究総括　山本　雅

2017 年 1 月

目次

1.　研究領域の概要 1
(1)戦略目標 1
(2)研究領域 4
(3)研究総括 4
(4)採択研究課題・研究費..... 5
2.　研究総括のねらい..... 8
3.　研究課題の選考について..... 9
4.　領域アドバイザーについて..... 13
5.　研究領域の運営について..... 14
6.　研究の経過と所見..... 19
7.　総合所見 22

1.　研究領域の概要

(1)戦略目標

①戦略目標名

「生命現象の統合的理解や安全で有効性の高い治療の実現等に向けた in silico／in vitro での細胞動態の再現化による細胞と細胞集団を自在に操る技術体系の創出」

②達成目標

○生命機能（細胞機能及び細胞集団機能）を理解するための、細胞内で生じる多様な生命現象の可視化と計測による定量化基盤技術及び定量化されたデータを活用した細胞動態を再現･予測するモデルの開発

○in vitro でのタンパク質合成・DNA 合成・生体膜などの構造物の構築と再構成を可能にする基盤技術の開発

○in silico で得られたモデルやシミュレーションをもとに、細胞動態及び細胞集団動態を再現・操作するための基盤技術の開発

○細胞内のタンパク質や DNA 等の相互作用の動的変化に関するシステム的な理解にもとづき、細胞動態を予測・操作する技術の開発

③将来実現しうる重要課題の達成ビジョン

本戦略目標下において②に記載した研究成果を得ることにより、

・各種疾患の原因となる細胞の老化や、再生医療において重要な幹細胞の分化など、複合要因で制御される現象の再現

・がん等の各種疾患の機構等を理解するための細胞集団や細胞内の局所微小環境に特異的な生体分子の相互作用の再現

・創薬等に実用的な予測性を有する細胞内情報伝達シミュレーションの実現

等の達成を目指す。

これらの研究成果を厚生労働省が支援する疾患研究や、産業界等の医療・創薬研究等に活用することによって、がん、生活習慣病等の複合的な要因によって引き起こされる疾患の発症メカニズムの解明、創薬に実用可能な複雑かつ動的な生命現象のシミュレーション技術の確立等の実現を目指す。これらの実現によって、抗がん剤などの革新的な創薬や、自己免疫の制御による新たな疾患治療法の開発、シミュレーションを活用した効果的・効率的かつ副作用の少ない創薬等の実現につなげ、ライフイノベーションの目標実現に向けた重要課題「革新的な予防法の開発」、「新しい早期診断法の開発」、「安全で有効性の高い治療の実現」及び「高齢者、障害者、患者の生活の質（QOL）の向上」に貢献することを目指す。

④具体的内容

複雑に変化する生命現象の本質的な理解のためには、「時・空間情報の定量計測」、「実測データをもとにした数理モデルの構築」、「数理モデルをもとにした再構成」というサイクルが有効であり、近年のライフサイエンス・計測科学・計算科学の進展はそれを可能としつつある。本戦略目標では、細胞や細胞集団の動態を in silico で再構成し、それから得られる予測・設計をもとに、in vitro で再現するための技術を創出する。

具体的には、既存の細胞計測、細胞シミュレーション、合成生物学等の研究分野に対して、以下の研究を想定する。

・複雑な多因子（分子あるいは細胞）の挙動の定量的な計測技術と、その多因子情報の解析・モデル化技術、細胞現象を in vitro で再構成する技術の一体的な開発

・計測、モデル化、再構成の 3 段階をサイクルさせ、動的な生命現象の理解と制御につなげる研究

・器官－組織－細胞－分子といった階層間の生命現象の統合的理解につなげる研究

・細胞計測での膨大なデータの処理に必須の計算・数理解析、計測データと一体的に必要となる可視化・数理モデル化

・これらの推進により、複雑な臓器形成、抗がん剤効果や副作用の多様性、複合要因による生活習慣病など従来のアプローチで制御できない複雑な生命現象について、予測性や制御性の高い新規の医生物学の創出を目指す研究

⑤政策上の位置付け（政策体系における位置付け、政策上の必要性・緊急性等）

本戦略目標は、新成長戦略（2010 年 6 月 閣議決定）における科学・技術情報通信立国戦略として、新技術開発や新分野開拓を創出する基盤の整備に挙げられている生命動態システム科学にあたり、「科学技術に関する基本政策について」に対する答申（2010 年 12 月総合科学技術会議）においても、生命動態システム科学研究の推進の必要性が述べられている。

日本学術会議においても、2010 年 5 月に「“生命動態システム科学” シンポジウム」が開催され、本研究領域の定義、推進すべき重点戦略課題、学会・研究者コミュニティの主体的なアクションの必要性等について議論し、「“生命動態システム科学” 推進のためのアクションプランの提言」として取りまとめられた。また、科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会ライフサイエンス委員会でとりまとめられた「新たなライフサイエンス研究の構築と展開－第 4 期科学技術基本計画におけるライフサイエンス研究の基本的方向－（2009 年 12 月）」において、新たなライフサイエンス研究の潮流と重要研究課題として、生命動態システム科学研究が挙げられており、2010 年 6 月のライフサイエンス委員会においても、生命動態システム科学研究の推進方策についての議論がおこなわれた。

生命動態システム科学研究は、新技術開発や新分野開拓を創出し、我が国の競争力を引き上げるためのポテンシャルが高い、ライフサイエンス分野の基盤であり、非常に重要で

ある。さらに、海外における研究動向（⑦参照）を踏まえると、国際的な競争に後れをとらないためにも、一刻も早く国内の生命動態システム科学研究の戦略的な推進を行う必要がある。

⑥他の関連施策との連携及び役割分担・政策効果の違い

最先端研究基盤事業の補助対象として、生命動態システム科学研究の推進が採択されており、大阪大学と理化学研究所が連携して、細胞内分子動態を中心とした、細胞理解の基盤となる要素技術の開発を行うための基盤整備を実施している。また、理化学研究所の2011 年度予算において「生命システム研究事業」が計上されており、上記事業で実施されるコアプログラムと、各大学、研究所、企業等が連携して「連携協力プログラム」を形成し、幹細胞からの立体組織の形成技術等の再生医療の鍵となる技術体系の創出を中心として取組んでいる。これらの拠点、あるいは「連携協力プログラム」と成果を共有し、適切に連携することにより、効果的に研究を推進する。 本戦略目標では、再生医療に限らない分野を対象とした研究開発を対象とし、分野融合研究である生命動態システム科学に必要な若手研究者による斬新な発想に基づく研究やコミュニティ形成の促進も目的とする。これを通じて、これまでライフサイエンスに従事していた研究者のみならず、計測・数理・計算に精通したマルチ・スペシャリティの人材の育成も行う。

⑦科学的裏付け（国内外の研究動向を踏まえた必要性・緊急性・実現可能性等）

米国ではアメリカ国立科学財団やスタンフォード大学などで生命研究と数理解析の融合拠点が整備・強化されており、欧州では、ドイツのハイデルベルグ大学と EMBL（欧州分子生物学研究所）などにより、同様の生命動態システム科学に関する拠点が整備されるなど、本分野における新たな研究の潮流が生じている。一方、我が国においては、生命動態システム科学に関して必ずしも取り組まれてきてはいないが、要素技術である細胞計測技術は、実験技術（細胞内のタンパク質計測）でも機器開発（顕微鏡等）でも世界トップクラスにあり、また、細胞を生きたまま計測するために必要なレーザー開発など応用物理学でも世界をリードしている。基礎研究成果を統合し多分野融合型研究開発を推進する素地を持つ我が国が、これら萌芽的、先駆的研究成果を集約し、中核的技術開発拠点の基盤を活用しながら、本研究開発に戦略的に投資し、その産業応用も視野に入れて国際的に主導するタイミングは、今をおいて他にはない。「ライフサイエンス分野 科学技術・研究開発の国際比較 2010 年版」（2010 年 2 月 JST 研究開発戦略センター）においても、生命動態システム科学に関連の深い構成生物学、イメージング技術、構造生物学での日本の研究水準、技術開発水準は高い水準にあると報告されている。また、発生・再生分野では実験生物学的手法と情報科学的手法の融合、免疫分野では単一のリンパ球を生体内で追跡できる技術革新の重要性が述べられているなど、生命動態システム科学の推進がライフサイエンスの様々な分野の革新につながることが示唆されている。さらに、生命科学と物理や工学などとの

分野融合であるシステム生物学について、「個々の研究レベルとしては米国と遜色がないものの、研究者人口としてはすでに一桁以上の差がついており、益々その差は開いていくものと考えられる」と指摘しており、現段階での推進の必要性が述べられている。

⑧留意点

このような融合的・統合的研究プロジェクトは、自由闊達な発想と共同作業が生まれる環境づくりと厳格な進捗管理による目標達成という難しいマネジメントが求められる。若手研究者の斬新な発想に基づく研究やコミュニティ形成を促す研究体制の構築が必要である。また、将来的にこの分野を支えていく人材には、今まで以上に分野融合研究の知識集約と実践経験の機会が求められることを考慮した仕組みを、研究領域の運営において実践していくことも検討する必要がある。 また、分野横断的な研究領域（光・量子科学技術、数理科学関連）など本戦略目標と関連する研究領域と連携し、事業全体として効果的・効率的に研究を推進することが必要である。

(2) 研究領域

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」(2011 年度発足、2012 年度募集開始)

生命体は環境刺激に応答する機構とホメオスタシス維持機構の動的バランスにたっている。本研究領域では、ゲノムやたんぱく質・脂質をはじめとする生体高分子が織り成す生命現象を無細胞系、細胞、細胞集団のレベルで観察・実験・計測し、この生命体の動的システムを時空間の視点で統合的に理解することを目指す。同時に、これらの研究を基盤として、生命現象を自在に操る技術の創出を追求する。具体的には、近年急速に発展した高速・高分解能の計測・分析技術や数学、物理学、工学、情報・計算科学などを含む先端科学を生命科学と融合し、従来のアプローチでは踏み込めなかった動的かつ複雑な生命現象の作動原理を解明しようとする研究を対象とする。生命体の動的システムを数理科学に基づくモデリングやシミュレーションを活用して理解するなど、新しい方法論の確立につながる学際的視点を持つ先導的な研究を推奨する。

(3) 研究総括

山本 雅(沖縄科学技術大学院大学 細胞シグナルユニット 教授)

以下は、2011 年 10 月 28 日「平成 23 年度戦略的創造研究推進事業（CREST）における新

規発足研究領域の選定及び研究総括の指定について（生命動態）[1]」より抜粋した内容である。

山本雅氏は、癌と細胞内シグナル伝達の研究者として広く知られており、分子生物学的研究に幅広い知見と経験、実績を有している。同氏は、ヒト ErbB2 遺伝子を同定し、癌における ErbB2 の遺伝子増幅や機能、および ErbB2 シグナル伝達系の解析についての研究を進めてきている。さらに、近年 Src ファミリーチロシンキナーゼシグナルが免疫機能や神経機能制御に関わることを見い出し、癌のみならず神経等まで幅広い対象で細胞シグナリング研究を行っている。このことから、異なる分野に対する取り組みについて視野の広い研究者であると考えられる。また、文部科学省革新的細胞解析研究プログラム（セルイノベーション）のプログラムオフィサー（PO）を務めており、その中でシーケンス拠点およびデータ解析拠点担当の PO として、高度な次世代シーケンス技術を提供するシーケンス拠点、およびシーケンス拠点から産出される膨大なデータから意味のある情報を抽出する技術の革新を担うデータ解析拠点が、生命科学の先導研究とリンクする成果をあげるべく貢献している。以上のことを鑑みると、生命現象を様々なアプローチを融合して統合的に理解することを目的とする本研究領域を運営するのに必要な知見・先見性・洞察力を十分に有していると見られる。 また、東京大学医科学研究所所長の経験があり、適切なマネジメントを行う経験･能力を有していると思われる。研究コミュニティにおける活動としては、現在、日本学術会議会員であり、癌学会や分子生物学会にて評議員等を務めていたことから、関連分野の研究者からの信頼も厚く、公平な評価を行いうると見られる。また、日本学術振興会科学研究費専門委員会委員を経験し、特別推進研究をはじめとした大型研究等の選考経験も豊富である。 加えて、近年、NIH Fogarty Scholar を受賞し、3 年間 NIH においても研究を行うなど国際的にも評価されており、優れた国際感覚を有していると考えられる。 以上を総合すると、山本雅氏は本研究領域について先見性および洞察力を有すると同時に、適切なマネジメントを行う経験、能力を有し、あわせて関連分野の研究者から信頼され、公平な評価を行いうる人物と見られる。また、本研究領域のように研究チームで研究を推進する CREST の総括として適任と考えられる。

(4) 採択研究課題・研究費[2]

[1] http://www.jst.go.jp/pr/evaluation/problem/problem2/kisoken/h23/crest.html
[2] 研究費：2016 年度上期までの実績額に 2016 年度下期以降の計画額を加算した金額

（百万円）

採択年度	研究代表者	中間評価時所属・役職	研究課題	研究費
2012年度	飯野　雄一	東京大学大学院理学系研究科・教授	神経系まるごとの観測データに基づく神経回路の動作特性の解明	301
	影山　龍一郎	京都大学ウイルス・再生医科学研究所・教授	細胞増殖と分化における遺伝子発現振動の動態解明と制御	368
	黒田　真也	東京大学大学院理学系研究科　教授	時間情報コードによる細胞制御システムの解明	492
	洪　実	慶應義塾大学医学部・教授	動的遺伝子ネットワークの多次元構造解析による高精度な細胞分化制御技術の開発	443
	近藤　滋	大阪大学大学院生命機能研究科・教授	動物の形態形成の分子メカニズムの探求と形を操る技術の創出	283
2013年度	井ノ口　馨	富山大学大学院医学薬学研究部・教授	細胞集団の活動動態解析と回路モデルに基づいた記憶統合プロセスの解明	300
	栗原　裕基	東京大学大学院医学系研究科・教授	細胞動態の多様性・不均一性に基づく組織構築原理の解明	364
	武田　洋幸	東京大学大学院理学系研究科・教授	DNA3次元クロマチン動態の理解と予測	323
	月田　早智子	大阪大学大学院生命機能研究科／医学系研究科・教授	細胞間接着・骨格の秩序形成メカニズムの解明と上皮バリア操作技術の開発	535
	濱田　博司	理化学研究所多細胞システム形成研究センター・センター長	流れをつくり流れを感じる繊毛の力学動態の解明	209
	望月　敦史	理化学研究所望月理論生物学研究室・主任研究員	ネットワーク構造とダイナミクスを結ぶ理論に基づく生命システムの解明	284
2014年度	上村　想太郎	東京大学大学院理学系研究科・教授	革新的1分子計測技術によるRNAサイレンシング機構の可視化：基盤作出と応用展開	330
	岡部　繁男	東京大学大学院医学系	ナノ形態解析によるシナプス動態	312

		研究科・教授	制御システムの解明	
	岡村　均	京都大学大学院薬学研究科・教授	クロノメタボリズム：時間相の生物学	386
	三浦　岳	九州大学大学院医学研究院・教授	からだの外でかたちを育てる	301
			総研究費	**5,231**

本研究領域では、分子から個体・個体群に至る動的な生命現象を対象とし、最先端の生命科学的手法と数理科学を融合させたチーム編成を前提としている。(上村チームは、数学を第一義的には取り込んでいないが、技術開発というミッションを負っている）また、生命現象の解析手法として、トランスクリプトームやプロテオームなどのビッグデータの経時解析を伴う「データ解析」的アプローチと発生やパターン変化など、生命の形成原理に迫る「モデル」的アプローチがある。そのため、採択時に、解析手法を見極めることで、メリハリをつけて予算配布を行った。

期中の予算見直しにおいては、サイトビジット・領域会議・数理デザイン道場・年次報告・評価等の機会を生かし、①研究加速の期待、②チーム間の共同研究促進、③若手研究者の海外発表支援、④国際共同研究促進、⑤研究成果の展開支援、⑥その他（移籍による研究室セットアップ経費、グループ追加支援等）を重視し、研究総括の目利きにより、「研究総括裁量経費」[3]を必要に応じて柔軟に支援している。

個別事例として、洪チームでは、700 種強の転写制御因子を hES 細胞へ導入した加工 hES 細胞を作製し、個々の転写制御因子の強制発現による経時的な発現変化をトランスクリプトーム解析で確認している。解析費用および加工 hES 細胞の保存・寄託費用として、研究の進捗を踏まえて、増額を行った。また、三浦チームおよび洪チームについては、サイトビジットおよび中間評価において、欠落している研究開発項目を指摘し、グループ追加を指示し、そのための予算を増額した。

上記総括裁量経費に加え、JST の「出産・子育て・介護支援制度[4]」の活用や、CREST 全体の予算状況に応じて、該当チームに増額を行っている。

[3] 研究総括裁量経費は、募集時の採択予算から毎年 10%程度を徴収して留保したものである。原則、前年度の第 4 四半期に全チームに増額の希望調査を行うと共に、サイトビジット、領域会議等のタイミングで当該要望に対する緊急性・重要性を査定し、配賦した。

[4] 出産・子育て・介護支援制度は、CREST 研究費により雇用された研究員にライフイベントが発生した際に申請・審査を経て、月額 25 万円×支援月数を上限として「男女共同参画促進費」を支援する制度。

2.　研究総括のねらい

1960 年代後半に勃興し、革命的に生命科学分野を席巻した分子生物学は、生命の理解を容易にした。個体や組織・臓器などの機能や作用などの巨視的な現象の背景には、遺伝子やタンパク質などの分子の働きがある。細胞内のそれらの働きを観察し実験的に操作できるようになり、現象論が中心であった生命科学の諸分野の理解は大きく進んだ。また遺伝子操作技術である遺伝子工学は分子生物学の一翼として発展し、その成果の上でゲノム上に書かれた全遺伝情報を読み取ることが可能になった。遺伝子の働きや発現状態が解明されて、生命まるごとを理解できると考えられた。とはいえ、生命体がさまざまな刺激に応答し、環境に適応しているメカニズムについてはわからないことがまだまだある。個々の細胞で、外来シグナルを受けて細胞内反応ネットワークが作動している。ヒトでは 60 兆余の細胞が多様な組織を作り、それが臓器を作っている。従って個々の細胞の中での反応ネットワークの理解を深めるだけでなく、生命体の階層性を理解し、階層をつなぐシステムを俯瞰することで初めて生命が維持される仕組みがわかる。またそのことで、病気や健康状態を把握し、生命への適正な介入操作が可能になる。この生命システムを作動させている仕組みの理解には、ゲノム、プロテオーム、メタボローム解析から得られる膨大な情報の処理が求められる。ここに情報科学や数学の力が求められることは明らかである。

さて、学術雑誌などで、細胞内タンパク質や遺伝子の働きを模式的に表現している挿絵を見る。生物学者が観察・実験し、その結果を考察し模式化したものが多い。どこまで信頼してよいのだろうか。この挿絵の正確度はいかに現象から正しく要素を抽出しているかによる。高解像度で高精度の観察・実験結果から得られるデータを、正しく噛み砕きモデル化（挿絵化）するにはそれなりの理論が必要である。少し昔になるが代表的な理論として、神経興奮に関するホジキン・ハクスレー理論がある。

生命科学がカバーする分野は広範である。まず対象とする生命体も多様であり、ウイルス、細菌、植物、昆虫、動物と幅広い。それぞれがどのように環境に応答しているのか、また恒常性を維持しているのか、その仕組みを探るのは実に楽しい。一見じっとしているだけの植物も、様々な環境に応答し、例えば花の色を変えていく。細胞内の化学反応を見ることでその仕組みが分かってくる。枝木の成長のしかたも数式で表されうる。

細胞レベルの生命科学は、分子生物学、生化学、細胞生物学などの手法で研究が進んでいる。そこでは高分子や化合物の働きを解析するが、化学や物理学、そして数学が土台にあることは否めない。生命科学は、これら分子や細胞を扱う領域に始まり、解剖学や病理学などの細胞の集合体の組織や臓器を対象とする領域、また生命体そのものの生理や行動を見る生理学、行動科学、さらには生態学などなど異なる階層の現象を対象にする研究領域がある。これらの研究から生み出される生命情報は膨大である。冒頭で触れたように、人間の病態一つをとってもゲノムから個体までの様々なレイヤーで起こっている現象を分子的にまたオミックス的に解析し、更に各階層をつないで理解することが求められている。そこで、情報科学、計算科学といった分野の研究と協力する必要が生まれている。要する

に数学を基本とするこれらの分野と生物学が作る数理生物学、そして少し曖昧にしか定義されていないシステムズバイオロジーの発展が期待されている。

しかしながら、近年の分子生物学の勃興は、一時期、数学の必要性を見失っていたように見えなくもない。遺伝子クローニング、シグナル伝達研究等々で生命が分かってしまうような錯覚があったことは否めない。シグナル伝達研究といっても対象とする細胞数によっても手法が変わってくる。一つ一つの細胞の中のシグナルの動きを見ると、揺らぎがある。この揺らぎを把握しながら細胞集団を見ようとすると、分子生物学を超えた学問領域が必要になるのではないだろうか。個々の細胞の現象を細胞集団のシステムの一つとして捉え直すシステムズバイオロジーが必要である。一方で、膨大なオミックス情報から生命活動を捉えるシステムズバイオロジーも発展する必要が有る。(人工知能につながる)

本 CREST「生命動態」研究領域では、複雑であるがために見落とされてきている生命の原理を数理モデルによって描き、そしてそのモデルに基づいて、必要に応じて生命現象を操作することを可能にすることを標榜している。一方で、数学者が生命現象に真摯に立ち向かうことで新たな数学の展開があることも願っている。

また、本研究領域は、文部科学省から提示された戦略目標の「⑥他の関連施策との連携及び役割分担・政策効果の違い」、および「⑧留意点」に記載の通り、生命科学全般と数学、物理、情報学、工学等と対象とする研究分野が多岐にわたる融合的・統合的研究プロジェクトである。そのことを常に慮り、自由闊達な発想と共同作業が生まれる環境づくりと厳格な進捗管理による目標達成に向けた丁寧なマネジメントを進めている。更に、若手研究者の斬新な発想を大事にし、永続的な研究コミュニティ形成を促すことも意識している。

3. 研究課題の選考について

(1) 研究課題の選考方針

これまで、分子生物学で中心的に取り組まれてきた要素還元論的な研究では、興味深い振る舞いを示すメカニズムも、しばしばブラックボックスの系として扱われてきた。しかしながら、多因子・多階層の集合体として複雑なシステムを構築する生命の動態を理解するためには、時として理論駆動で既知の情報から未知の機構の可能性をあぶり出すかが重要であり、ブラックボックスをつまびらかにしていくことが期待される。また、未知の機構をあぶり出さずとも、ビッグデータ（膨大な実験データ）から有意な変化や特徴を抽出するといった最適解を見出すデータ科学も同時に重要であり、数理科学として期待されるところである。本研究領域で数理科学へ求める要素は、単なる現象の再現に留まらず、実験系に対して新たな示唆や予測を与える理論構築である。それにより、理論と実験のサイクルが効果的に回転していくことが想定される。(図 1)

このような期待を懐き、本研究領域では、2012 年度から 3 年度にわたり、3 回の研究提案募集を実施した。下記は、上記研究総括の狙いに沿った 2013 年度研究提案時の選考方針であり、募集 3 カ年を通じて、骨子の変更はない。

再生・発生、神経、免疫やストレス応答等々の生命現象は、巧妙かつ精密に制御され、その逸脱は疾病等の原因となります。多くの場合、「制御システム―作動原理」の基本は、様々な生物に共有されています。本領域は、時空間にまたがる生命現象の作動原理を、実験と理論のアプローチにより明らかにし、延いては生命現象を自在に制御・設計することを可能にする「生命動態研究」を推進します。

近年、オミックス研究等で得られた膨大な時空間データを、定量的に扱う方法論が進歩してきています。そして、代謝や複雑な神経回路網等を動的システムとして捉える先導的研究や、長い歴史の上に成り立つ生命の発生･再生過程での特異的遺伝子発現や、成長過程での形態構造変化･表皮模様形成等の生命現象を探る研究の中で､仮想的な因子を想定し数式で精緻に表現するチャレンジングな研究が、加速度を増して推進されています。しかしながら、分子から個体までの高度な階層性を持つ生命システムやその素過程の普遍的原理を理解するに必要な、数学・情報理論、数理モデルとその実験的検証のアプローチには、更なる進化が期待されます。そのためには、異なる数学分野の技法の融合や、全く新しい数学･情報理論の創出が求められます。それらを駆使することで、生命現象の原理を定式・定量的に表現し、それを超高度な解析力を有する機器を活用して実験的に検証した上で、生命現象の作動原理（制御因子）をあぶり出す試みが可能となるのではないでしょうか。生命の作動原理の解明には、このような構成論的アプローチの試みが重要であり、そこで新たな数学・情報理論の開拓・発展やより高度で精緻な技術開発があるものと考えられます。

これらを踏まえ、21 世紀の新たな生命科学の潮流を牽引すべく、生命現象の非線形性や階層性を近似・表現する数学的試みを含む、以下の留意点を満たした研究提案を重視します。

・ 実験科学からモデリング、予測を経て検証するサイクルの展望を描いていること。
・ 実験科学（計測機器の開発も必要に応じて含む）と理論研究との研究連携が真に結実するチーム体制を構築すること。
・ 理論研究については、一般化の可能性が期待できる提案であること。

一方で、斬新な数学的思考に基づいた数理モデルの構築が不十分であっても、生命動態研究に大きなブレークスルーを成し遂げ、複雑で巧妙に制御された生命現象を理解し、近未来には自在に制御･設計することが可能にするようなユニークな研究提案も考慮します。また、前述に加え、研究の焦点をより絞ったコンパクトな研究提案や、先進的なアイディアを元にしたハイリスクな提案を歓迎します。なお既存の研究課題と研究対象分野が重なる場合は、それとのシナジー効果に配慮した説明が必要です。

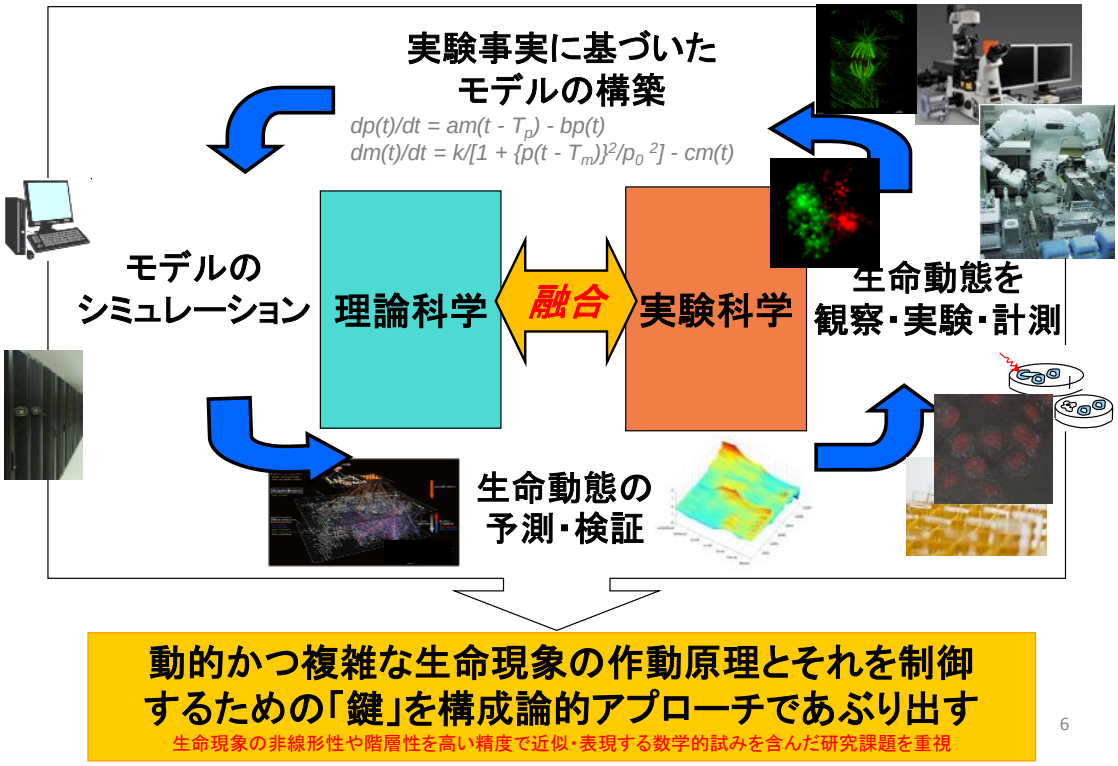
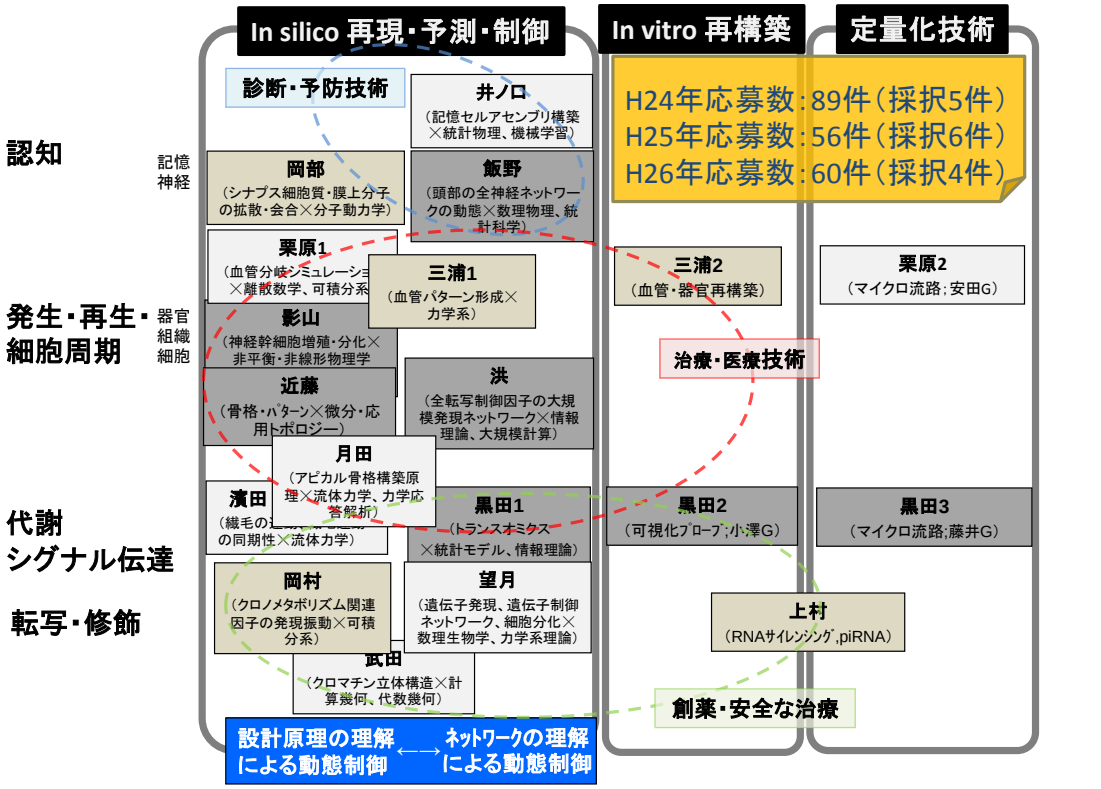


図 1　本研究領域が目指す新しい生命科学

(2) 選考結果

募集の結果、2012 年度は 89 件、2013 年度は 56 件、2014 年度は 60 件の応募があった。3 回の募集の結果、生命現象として、RNA サイレンシング機構やゲノム構造等の分子レベルから個体の記憶に至る幅広い階層を対象とした 15 の研究チームを採択することが出来た。（図 2）研究代表者の年齢構成（採択時）も 30 歳代から 60 歳代と幅広いのが特徴的である。また、生命現象の理解・解析に用いる数理科学も、微分幾何、流体力学、ベイズ統計、バイオインフォマティクスなど、他分野に渡っている。（図 3）なお、15 チーム中、13 チームは、研究代表者のバックグラウンドがライフサイエンスであり、1 チーム（望月チーム）は、理論駆動のチームである。残りの 1 チーム（上村チーム）は、数理研究を採用せずとも、ハイリスクではあるものの生命動態研究に大きなブレークスルーを成し遂げることが期待される研究課題として採択した。

なお、書類・面接選考では、提案課題の研究代表者および主たる共同研究者と評価委員との関係までを対象とし、利害関係者は一切排除して、厳正かつ中立な選考作業を行った。また、書類選考時には、研究提案 1 件あたり、実験科学系のアドバイザー2 名と数理科学系のアドバイザー2 名の合計 4 名体制で 1 次書類評価をし、上位課題については、2 次書類評価として、全員で査読・評価するプロセスを、3 カ年を通して採用した。



※研究課題： 灰色セル・H24採択者、白色セル・H25採択者、黄土色セル・H26採択者

図２　戦略目標と研究課題の関係図（一部、複数のカテゴリに跨ぐチーム有り）

チーム	数理担当	モデル生物	数理モデルの対象現象（アプリケーション対象）	主に用いている数学・数理科学
飯野T	岩崎G 吉田G	線虫*C. elegans*	一個の神経の内部のカルシウム動態 頭部の全神経ネットワークの動態 記憶学習と感覚相互作用の神経機構	数理物理、統計科学、生物物理学
影山T	郡G	マウス	神経幹細胞増殖・分化、体節形成に係る転写制御因子の発現振動	非平衡・非線形物理学、複雑系、力学系
黒田T	黒田G 石井G	マウス、ヒト	シグナル信号伝達（トランスオミクス） インスリンAKT代謝ネットワーク	微分方程式、統計モデル、情報理論、機械学習
洪T	洪G 西村G	ヒトES細胞	発生過程の全転写制御因子の大規模発現ネットワーク	統計解析、大規模計算
近藤T	近藤G	ゼブラフィッシュ	パターン形成 骨格形成	力学系、応用トポロジー
井ノ口T	深井G	マウス	記憶のセルアセンブリ構築に関連する神経ネットワーク	統計物理、機械学習、線形・非線形微分方程式、線形代数、平衡・非平衡統計物理学、情報理論、ネットワーク理論、スパース最適化、ノイズ除去、等
栗原T	時弘G	マウス、ニワトリ	血管分岐シミュレーション	離散数学、可積分系
武田T	森下G	メダカ	クロマチン立体構造（ゆらぎ、DNA接触情報、エピジェネティック）	計算幾何、代数幾何、線形代数、線形時間アルゴリズム、計算量理論、ベイズ統計
月田T	石原G 米村G	マウス、大腸菌、ヒトデータベース	気管多繊毛上皮細胞における規則的繊毛配列の構築原理 タイトジャンクションによるアピカル骨格構築原理 細胞接着・張力感受による上皮細胞シートの2次元、3次元形態形成制御	流体力学、力学応答解析
濱田T	石川G 高松G	マウス	繊毛の運動、繊毛運動の同期性、繊毛運動によって生じる水流、不動繊毛が水流から受ける力、細胞膜の変形	流体力学、位相ダイナミクスによる同期理論、最尤推定、固体力学、境界要素法、有限要素法
望月T	望月G	ホヤ、マウス、培養細胞	遺伝子発現、遺伝子制御ネットワーク、細胞分化、シグナル伝達系、リン酸化ダイナミクス、中心代謝系	数理生物学、力学系理論、数理解析、グラフ理論
上村T	主に計測技術開発	ショウジョウバエ(piRNA)		
岡部T	井上G	マウス	シナプス細胞質・膜上分子の拡散・会合	分子動力学
岡村T	黒澤G	マウス、マーモセット	クロノメタボリズム関連因子の発現振動	可積分系
三浦T	三浦G	マウス、ヒト	血管パターン形成	力学系

図 3　各研究チームの数理科学的手法と対象となる生命現象

4.　領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名 （専門分野）	現在の所属	役職	任期
秋山　徹 （分子細胞・腫瘍生物学）	東京大学分子細胞生物学研究所	所長／教授	2012 年 5 月～現在に至る
浅井　潔 （バイオインフォマティクス、確率モデル）	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	教授	2012 年 5 月～現在に至る
巖佐　庸 （数理生物学）	九州大学大学院理学研究院	教授	2012 年 5 月～現在に至る
加藤　毅 （微分幾何学、力学系）	京都大学大学院理学研究科	教授	2012 年 5 月～現在に至る
鈴木　貴 （解析学､非線形偏微分方程式）	大阪大学大学院基礎工学研究科	教授	2012 年 5 月～現在に至る
高田　彰二 （生物物理学）	京都大学大学院理学研究科	教授	2012 年 5 月～現在に至る
竹縄　忠臣 （細胞内情報伝達､細胞生物学）	神戸大学 バイオシグナル研究センター	客員教授	2012 年 5 月～現在に至る
豊柴　博義 （システムズバイオロジー）	武田薬品工業株式会社医薬研究本部　基盤技術研究所	主席研究員	2012 年 5 月～現在に至る
中野　明彦 （膜交通の分子機構と植物発生）	東京大学大学院理学系研究科／理化学研究所光量子工学研究領域	教授／チームリーダー	2012 年 5 月～現在に至る
西川　伸一 （幹細胞研究、発生生物学、再生医学）	JT 生命誌研究館／オール・アバウト・サイエンス・ジャパン（AASJ）	顧問／代表理事	2012 年 5 月～現在に至る
深見　希代子 （リン脂質代謝、皮膚科学、腫瘍医学）	東京薬科大学生命科学部	教授	2012 年 5 月～現在に至る

本多 久夫 （理論生物学、生物物理学）	神戸大学大学院医学系研究科	客員教授	2012 年 5 月～現在に至る
三品　昌美 （分子脳科学）	立命館大学総合科学技術研究機構	教授	2012 年 5 月～現在に至る
吉田　佳一 （レーザ、光（X 線）、磁気をプローブとする計測機器開発）	株式会社島津製作所	顧問	2012 年 5 月～現在に至る

領域アドバイザーの人選にあたっては、実験科学（計測機器の開発も含む）と理論研究との研究連携が真に結実する研究課題を評価・アドバイス頂く目的を重視し、優れた研究実績をもつ実験科学や機器開発がご専門のアドバイザー7 名に加え、数学や物理、情報科学等の数理科学をご専門とするアドバイザー7 名を選定した。また、所属機関として国立大学、私立大学、企業から幅広く参画いただくと共に、40 歳代から 60 歳代（委嘱当時）と、幅広い年齢層に考慮した。数理デザイン道場の運営においては、巖佐庸先生を委員長とした運営支援員会を、主として数理科学系のアドバイザーにより組織頂き、道場長の選定や運営方針、成果の最大化に向けた議論を頂いている。

5.　研究領域の運営について

本研究領域では、理論と実験の融合を図り、従来のアプローチでは踏み込めなかった動的かつ複雑な生命現象の作動原理を解明しようとする研究を対象とすることを目指している。生命の「動態」の解析には、力学系と確率過程が基本的な数理科学ではあるものの、歴史的には、ホジキン・ハクスレーの非線形微分方程式に基づいたニューロン活動電位のモデルや、チューリングが生物の発生の形態形成のために反応拡散力学系を提唱し、今日では数理科学の大きな分野となっているなど、数理科学と生命科学は互いに影響しながら発展してきたとも言える。一方で、「互いに影響」や「分野融合」と一口にいっても、生命科学系研究者と数理科学系研究者とのバックグラウンドや最先端分野の専門用語の違いから、過去の取り組みの多くは、お互いの言葉の理解に時間を費やしているのも事実であり、本質的な課題でもある。そのため、最終的には、研究成果を最大化させることを目的として、下記の取り組みを行った。

(1) 研究領域会議・アドバイザー会議の開催

各研究チームの進捗を把握する目的で、研究総括、領域アドバイザー、および研究代表者の参加を必須、主たる共同研究者や研究参加者は任意参加とした領域会議を年 1 回、開催している。また、実験に携わる若手の研究参加者等にはショートプレゼンテーショ

ンやポスター発表を頂き、互いのチームの理解や交流を図っている。会議の休憩時間には、研究総括およびアドバイザーの参加によるアドバイザー会議を開催し、領域運営の方針等について検討を行っている。なお、領域会議ではアドバイザーより各チームに対するコメントを作成頂き、内容を取捨選択の上、後日、研究代表者へフィードバックしている。

(2) 研究チームのサイトビジット

研究チームに対して、研究進捗状況の確認、および領域会議や評価会等で研究総括・アドバイザーから指摘された事項を再確認する目的で行っている。また、予算配分時（総括裁量等）の判断材料のため、研究推進上の問題等をヒアリングし情報収集することも目的の一つである。サイトビジットには、研究総括、研究課題の専門分野に近い領域アドバイザー1－4 名程度、および JST 担当により研究現場を訪問している。なお、サイトビジット後は、必要に応じてアドバイザーより各チームに対するコメントを作成頂き、内容を取捨選択の上、後日、研究代表者へフィードバックしている。2016 年 11 月現在、全チーム、合計 29 回のサイトビジットを終えている。

(3) 研究課題の中間評価

2016 年 11 月現在、2012 年度、および 2013 年度採択の合計 11 チームの課題中間評価を終えている。中間評価結果については、研究総括・アドバイザーの非公開コメントを含めて、研究代表者へフィードバックしている。フィードバック内容には、研究総括による「研究計画書への反映事項」も含まれており、評価会後に設定されている領域会議において、どのように反映されたかについて、研究代表者より発表頂くと共に、次年度の研究計画書へ反映頂く流れとなっている。

(4) 研究成果の公開

研究成果を領域内外の研究者へ公開する目的で、2015 年 11 月 5-6 日にさきがけ「細胞機能の構成的な理解と制御」研究領域（上田 泰己 研究総括）、CREST「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」研究領域（田中 啓二 研究総括）および、さきがけ「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」（若槻 壮市 研究総括）とで、4 研究領域合同の国際シンポジウム"Structural Biological Dynamics: From Molecules to Life with 60 trillion Cells"を開催した[5]。海外の著名な研究者 6 名を招聘し、約 300 名の参加者に対して、研究領域における世界レベルの成果についてアピールすることが出来た。

また、All Japan の「生命動態システム科学」の連携機関・プログラムとして、理化学

[5] 開催報告の公開ウェブ：http://www.jst.go.jp/report/2015/151111.html

研究所生命システム研究センター（柳田敏雄センター長）および文部科学省「生命動態システム科学推進拠点事業」の採択 4 研究拠点（京都大学、東京大学、東京大学、広島大学）があり、成果イベントを毎年共同開催することで本研究領域の研究成果の発信に努めている。

更にプレスリリースも 9 件（および JST の共同発表を行わずに研究者の所属機関が主体で行った 5 件）と積極的に行い、公共放送でのニュース放送や新聞等のメディアに数多く取り上げられた。

(5) 数理デザイン道場の運営（以降は、本研究領域独自の活動）

本道場は、各チーム等で検討中の生命現象の数理モデルについての利点や限界を研究者が説明し、他の参加者が不足点を指摘して、皆でモデルの改良に取り組む「ある種の他流試合」である。理論の充実、理論の創出、多様性の創出を目指すと共に、学びの場を提供する。各回を取り仕切る道場長を各研究チームから指名し、年 2 回、領域会議と併設および合宿形式で開催している。また、前項の連携研究機関・プログラムの研究者を招聘し、相互交流・情報交換に務めている。

単なる研究発表に終わらせない工夫として、①ウェットの研究者からの数理モデル化の相談的発表とそれによる数理系研究者からの指南、②ウェット研究者と数理モデル研究者のペア発表、③数理モデル研究者による、自身のモデルの問題点提示、④不定期で、個別のテーマを議論しあうグループデスカッションの設定（その議論結果は文部科学省ライフサイエンス課等へ発信）、を試みている。特に④については、グループ体制として、研究代表者ら PI も参加する中で、若手研究員をグループリーダーにすることで、司会や意見の取りまとめを経験し、様々な役職の参加者がいる中でも積極的に意見が出せる人材育成に努めている。なお、発表資料その他は、専用ホームページで公開している[6]。

(6) 若手研究者の発表支援

当該研究領域に関連が深い国際学会において、博士後期課程の学生および PI を取得していない若手研究者等が研究成果を発表するための経費（外国旅費、参加登録費、事前準備経費等、30-50 万円/人）を支援している。申請書に基づいて、研究総括および必要に応じて領域アドバイザー兼数理デザイン道場運営支援委員長の巖佐庸先生より申請内容を審査頂き、数名を選定している。発表後は、出張報告を領域ニュースレターに掲載し、広くアピールしている。なお、過去の実績および今後の予定は以下の通りである。

・2015 年度　システムバイオロジー国際会議（ICSB2015）シンガポール（4 名に支援）
　　※シンガポール大学の 3 研究室において研究発表も実施
・2016 年度　Winter q-bio2017（米国定量生物学の会）米国・ハワイ（3 名に支援）

---

[6] 数理デザイン道場公開ウェブ：http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/mathdojo/mathdojo.html

・2017 年度　システムバイオロジー国際会議（ICSB2017）米国・シカゴ（予定）
　　Winter q-bio2018（米国定量生物学の会）米国・ハワイ（予定）
・2018 年度　システムバイオロジー国際会議（ICSB2018）フランス・リオン（予定）
　　Winter q-bio2019（米国定量生物学の会）米国・ハワイ（予定）
・2019 年度　システムバイオロジー国際会議（ICSB2019）日本・本領域主催（予定）

(7) 研究費の配分

研究総括裁量経費として、①領域内チーム間共同研究（CREST「生命動態」内でのチーム間連携課題に対する増額)、②数理ドリームチーム形成（数理デザイン道場のスピンアウトとして、チームを跨いで特定の生命現象を解析対象としたチームへの支援（複数年度可))、③国際共同研究（CREST の研究加速（成果を最大化）するために必要な国際共同研究)、④研究加速・技術開発（研究加速に早急に必要、ないし成果の社会実装に向けて必要となる研究費)、⑤研究成果の展開支援（公開シンポジウム開催費用等)、⑥その他（移籍による研究室セットアップ経費、グループ追加支援等）の 6 項目に絞って、各研究チームから定期的に増額要望を募っている。必要性や緊急性を研究総括が承認した案件のみ、当該経費を配布している。また、前項の「若手研究者の発表支援」経費としても、研究総括裁量経費を配布している。この他、JST 共通の制度である、CREST 研究費で雇用している研究員のライフイベント（出産・育児・介護等）に係る研究費支援を積極的に行っている。定期的なアナウンスを行っている結果、CREST 全領域を通じて本研究領域が最大支援件数となっている。

本領域内連携費の支援や（5）で述べた数理デザイン道場により、11 チームで、共同研究に発展している。(図 4)

チーム	モデル生物	数理モデルの対象現象	連携内容
飯野T	線虫*C. elegans*	一個の神経の内部のカルシウム動態 頭部の全神経ネットワークの動態 記憶学習と感覚相互作用の神経機構	吉田Gは、栗原チームの画像解析（血管内皮細胞のトラッキング）を支援している。
影山T	マウス	神経幹細胞増殖・分化、体節形成に係る転写制御因子の発現振動	郡Gは、岡村T、三浦T、栗原Tとパターン形成や振動現象に関する理論的取り扱いについて議論・情報交換をしている。
黒田T	マウス、ヒト	シグナル信号伝達（トランスオミクス） インスリンAKT代謝ネットワーク	望月T等らが開発した構造感受性解析を、黒田Gが計測した中心炭素代謝周りのトランスオミクスデータに適応し、肝臓・筋肉における糖代謝の構造安定性を解析している。
洪T	ヒトES細胞	発生過程の全転写制御因子の大規模発現ネットワーク	望月チームとネットワーク解析について議論を行っている。
近藤T	ゼブラフィッシュ	パターン形成 骨格形成	近藤グループは、栗原チーム安田グループより赤外レーザ加工システムの支援を受けた。
井ノ口T	マウス	記憶のセルアセンブリ構築に関連する神経ネットワーク	特になし
栗原T	マウス、ニワトリ	血管分岐シミュレーション	安田グループは、近藤チームの赤外レーザ加工システム開発を支援している。
武田T	メダカ	クロマチン立体構造（ゆらぎ、DNA接触情報、エピジェネ）	特になし
月田T	マウス、大腸菌、ヒトデータベース	気管多繊毛上皮細胞における規則的繊毛配列の構築原理 タイトジャンクションによるアピカル骨格構築原理 細胞接着・張力感受による上皮細胞シートの2次元・3次元形態形成制御	月田グループは、浜田グループとマウス作製などで共同研究している。
濱田T	マウス	繊毛の運動、繊毛運動の同期性、繊毛運動によって生じる水流、不動繊毛が水流から受ける力、細胞膜の変形	月田チームと、繊毛の運動性・構造について情報・技術・実験材料の交換を行っている。
望月T	ホヤ、マウス、培養細胞	遺伝子発現、遺伝子制御ネットワーク、細胞分化、 シグナル伝達系、リン酸化ダイナミクス、中心代謝系	白根グループは、黒田チームのプロテオーム解析を支援している。 望月グループは、黒田チーム、洪チーム、飯野チームと、理論解析による共同研究の可能性を議論している。
上村T	ショウジョウバエ(piRNA)		特になし
岡部T	マウス	シナプス細胞質・膜上分子の拡散・会合	特になし
岡村T	マウス、マーモセット	クロノメタボリズム関連因子の発現振動	岡村グループは影山チームの郡グループと時差ぼけ解消の数理モデルについて取り組んでいる
三浦T	マウス、ヒト	血管パターン形成	三浦グループは、影山チームの郡グループと情報交換。

図 4　領域内連携の状況

(8) 領域ニュースレターの作成

本研究領域の参加研究者のバックグラウンドが多岐にわたることから、互いの研究内容・研究参加者を理解する、および関連事業へ配布する目的で、年 2 回ニュースレターを JST が作成している。ニュースレターの原稿・写真は、研究総括、領域アドバイザー、および研究チームから執筆・提供頂くと共に、領域のイベントや関連学会情報、特別企画等については JST 担当者が調査・作成している。当該ニュースレターは、研究領域内、他の関連研究領域、(4) で記載した連携研究機関・プログラム、文部科学省研究開発局ライフサイエンス課担当者等へ発信すると共に、領域ホームページへ掲載・関連イベント時に配布し、積極的な広報を行っている。なお、バックナンバーは、領域ホームページから一般公開している。[7]

(9) 領域ロゴマークの作成

7　ニュースレター公開ウェブ：http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research_area/ongoing/bunyah23-5.html

生命科学と数理科学の融合という領域メッセージを発信するため、生命現象の非線形性や階層性を大きなフィボナッチ数列の円で表現し、躍動感のある数学の近似記号（≈）と融合する姿をシンボライズした領域ロゴマークを作成した。当該ロゴマークは、各研究チームへ配布すると共に、研究チームが成果発表をされる際に、ポスター等へ掲載頂いている。

(10) 領域間連携

本研究領域の認知度を高め、数学者の参加を促すことを目的として、数理科学的手法を採用する他の研究領域と合同で、日本数学会年会会場において募集説明会を開催した。2013年度（2 回目の募集）は京都大学において、さきがけ研究領域「細胞機能の構成的な理解と制御」（上田 泰己 研究総括）、CREST 研究領域「ビッグデータ統合利活用のための次世代基盤技術の創出・体系化」および CREST 研究領域「科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビッグデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化」（「ビッグデータ」研究領域はいずれも募集開始前であったことから「研究領域説明会」として、文部科学省の担当官が説明）と説明会を実施した。2014 年度（3 回目の募集）は、学習院大学において、CREST 研究領域「現代の数理科学と連携するモデリング手法の構築」およびさきがけ研究領域「社会的課題の解決に向けた数学と諸分野の協働」（当該 2 研究領域はいずれも募集開始前であったことから「研究領域説明会」として、文部科学省の担当官が説明）の説明会を実施した。

また、さきがけ研究領域「細胞機能の構成的な理解と制御」や CREST 研究領域「現代の数理科学と連携するモデリング手法の構築」に所属する研究者を数理デザイン道場に招聘し、講演や議論に参加頂いている。

6. 研究の経過と所見

研究は計画に沿って概ね順調に進められている。論文発表は 236 報(2016 年 12 月 1 日現在)であり、学術的に優れた研究成果が得られている。また、科学技術イノベーション創出への貢献という点でも、これまでに 14 件の国内・国際特許出願がなされている。また、数名の研究代表者は「紫綬褒章」、「日本学士院賞」、「東レ科学技術賞」、「日本学術振興会賞」、「文部科学大臣賞」等の著名な賞を受賞しており、その研究業績に対する高い評価を得ている。研究課題の中間評価は、2012 年度、2013 年度に採択した 11 研究課題分が終了しているが、いくつかのチームに対しては、今後重点をおくべき研究課題を指定し、そこに焦点を絞ること、チームの編成を再考することなどの指導・助言を行った。以下、これまでに特に優れた研究成果を挙げた研究課題について、成果の具体的な内容と今後の見通しを記載する。

(1) 飯野チーム(2012 年度採択、研究課題名：神経系まるごとの観測データに基づく神経回路の動作特性の解明)

本研究課題は、神経の数が 302 個と少なく神経回路の構造が正確且つ完全にわかっているセンチュウを、独自に開発した共焦点顕微鏡システムで、生きたまま、「まるごと」の神経活動を連続的に観測すると共に、シミュレーションにより感覚系から行動制御系への情報伝達を担う神経回路の情報処理原理を明らかにすることを目指している。本研究の成果は、より複雑なほ乳類などの神経系を解析するための貴重なモデルケースとなることが期待される。

研究開始以来、センチュウ神経細胞の 4D イメージングに成功した結果、自発的な神経活動が広範に起こっていることを示すなど、計測技術による神経、学習のメカニズムの解明に向けた成果が生まれている。また、得られた画像から細胞を認識、セグメンテーション、トラッキングする方法を開発し、シームレスに解析できるハードウェアを構築するなど、計測技術開発およびデータ解析（ホールトラッキング技術）に工夫を凝集し、ソフトウェアを公開するなど着実な成果を得ている。更に、カルシンテニンは、大きいタイプのインスリン受容体をシナプス領域へと輸送する手助けをし、学習を成立させることを見出しており(Science 2014)、卓越した研究を推進している。

(2) 影山チーム(2012 年度採択、研究課題名：細胞増殖と分化における遺伝子発現振動の動態解明と制御)

本研究課題は、遺伝子発現振動の意義および動作原理を理解するとともに、振動現象の操作と制御によって細胞増殖・分化にどのような影響が現れるのかを明らかにすることを目的としている。

転写制御因子の振動と定常発現という発現動態の違いにより、神経幹細胞が増殖と分化という正反対のプロセスを辿ることを具体的に示した。また、オプトジェネティクス技術を導入し、神経幹 細胞の分化と増殖の制御にも成功し、Science 誌に発表するなど高いレベルの論文発表を多数行っているとともに、世界中の生命科学を志す学生等が教科書として目を通す”Molecular Biology of the Cell, 6th edition”に本研究成果が掲載される等、国際的にも高く評価されている。神経幹細胞の自己複製とニューロン分化誘導を「光」で制御できる技術は、脳損傷や神経変性疾患に対する再生医療研究に貢献することが期待されている。

(3) 黒田チーム(2012 年度採択、研究課題名：時間情報コードによる細胞制御システムの解明)

本研究課題は、生体内においてインスリンの一過性、持続性、周期性の時間パター

ンにより代謝を選択的に制御する「インスリンシグナリング」に着目し、時間情報コードのメカニズムと生理的意義を解明することを目的としている。

研究開始以来、タンパク質リン酸化酵素(Akt)の酵素活性を光照射により分単位で操る手法や細胞の情報伝達をシャノンの情報理論を用いて解析しシグナル伝達の相補性とロバストネスに関する成果(Science 2013)、およびトランスオミクスによる多階層ネットワークの再構築に成功した(Cell Reports 2014)ことにより「インスリンシグナルの時間情報コードの解明」に向けて重要な一歩を順調に進めている。更に、わが国においては、トランスオミクスの概念浸透や研究をリードするなど、今後の研究の進展に期待が高まるところである。また、我が国のトランスオミクス研究の、要としての役割を果たすべく、優秀な若手研究者を育成・輩出していることは高く評価される。

これらの成果は、糖尿病などの疾患発症のメカニズム解明や薬剤の最適な投与量や時間の提案などの治療法提案に寄与することが期待されている。

(4) 井ノ口チーム(2013 年度採択、研究課題名：細胞集団の活動動態解析と回路モデルに基づいた記憶統合プロセスの解明)

本研究課題は、異なる経験による複数の記憶情報を、関連する記憶として連合させ新しい意味を持った記憶として貯蔵するという記憶のダイナミックな側面に注目し、その神経回路レベルのメカニズムを、ニューロン集団の活動動態に焦点を当てた解析と数理モデルの構築を通して解明する。

光遺伝学的手法を用いて、マウス脳に蓄えられている異なる 2 つの記憶を持つ神経細胞集団を人為的に活動させ、新たな記憶を作り出すことに成功している。(Cell reports 2015) また、行動タグ成立時には強烈な体験とささいな出来事の記憶エングラムの重なりが広いことを発見する (Nat. commun. 2016) 等、競争相手がひしめく本分野において、高度な実験技術を確立され、精力的に研究を進められている。

(5) 月田チーム(2013 年度採択、研究課題名：細胞間接着・骨格の秩序形成メカニズムの解明と上皮バリア操作技術の開発)

本研究課題は、細胞接着装置のタイトジャンクションと、本研究チームが見出した秩序だったアピカル細胞骨格をあわせた「アピカル複合体」というシステムについて、細胞接着装置が持つ張力感受性も含めたその秩序形成機構の解明することを目指す。本研究の成果は、皮膚のバリア機能などをターゲットとした生体機能操作技術の構築へ貢献するものである。

研究開始以来、気管上皮多繊毛細胞のアピカル面に整列する繊毛基底小体についてのライブイメージング系を確立され、その成立過程を世界にさきがけて解明されてき

た。クローディン 1 とアトピー性皮膚炎との関連性解明（PNAS. 2016）や、共同研究によるクローディンの結晶構造解析の成功（Science 2015）に加え、基底小体の整列過程との相関を証明され、細胞骨格系の重合･脱重合と収縮力を考慮したアクティブ流体モデルを構築された。(Biophysical Journal 2016)

大変精力的に研究を進めており、この観察システムの構築と理論モデルの確立は、多くの生命現象における細胞内秩序構造の形成メカニズムの解明と、その秩序構造の操作技術の開発につながることが期待される。

7. 総合所見

(1) 研究領域のマネジメントと成果の見通し

選考方針に沿って 15 研究チームの課題が採択された。各チームとも高いレベルの課題を設定し、目標達成に向けて奮闘している。高い目標設定ゆえに達成が容易でなく、技術革新やたゆまぬ考察が必要で、すべてのチームが常に順調に研究が進展しているとは限らない。総括と JST はこの点を考慮し、サイトビジットでの激励と刺激が、CREST「生命動態」研究領域の進展に有用であろうと考えた。間違いなく、総括、アドバイザー、JST のサイトビジットは効果があったと認識している。時には特定のチームへの度重なるサイトビジットにより、我々の側の理解が増し、より適切なアドバイスが出来たのではないかと考えている。

近年、ビッグデータや人工知能の議論が活発である。文部科学省は、JST と理化学研究所に人工知能の研究推進メカニズムを作った。本研究領域では、精密なデータから生命現象を、また数理を用いてモデル化することを標榜している。その中には、ビッグデータを扱う研究課題と必ずしもそうではない研究課題がある。本格的なオーム研究は 1 チームだけであり、バイオインフォマティクスの活用でぜひ成功させたい。何れにしても、生命活動の解析からは、無限といっても良いほどのデータが産出される。バイオインフォマティクスと数理モデルが、どのように生命現象のモデル化に役立っていくか、現在、本研究領域の中で、多くの試行がなされているとも言える。数年後、この研究領域が終了する頃には、数学がもう少し生命科学研究者にとって、身近なものとなっているのではないかと期待してよいのではないだろうか。

このプログラムをマネージするなかで、そもそも生命科学と数理科学の融合がままならない、ないしウェットとドライのバイリンガル人材が乏しい当時の状況下において、一足飛びに社会還元を積極的に推し進めるという考えは、私にはなかった。Creative な成果をあげれば、間違いなく誰かが応用展開する。新たな「知」を見い出す者が、必ずしも応用研究でも優れているとは限らない。この研究領域の研究課題も、基礎研究を志向するチームが多く、今すぐに役立つ研究は少ない。しかし社会に貢献する可能性は皆無でなく、ちょっとしたきっかけで応用展開が進むものがあるという気配はある。

(2)本領域を設定したことの意義と今後の展望

2011年にCREST「生命動態」研究領域が発足した時に、5年後にここまでComputer Scienceが進んで「AI」が表舞台にでてくると、誰が想定しただろうか？あまりに分子生物学が栄華を極めすぎたために、多くの生命科学者は、新しい流れに乗る、あるいは先頭に立つことができていなかったのではないかというように思える。

とは言うものの、4〜5 年前に私がよく使った、「空中戦と地上戦」という表現、つまり数理や統計学に基づく生命科学研究と細胞の中の具体的な分子を対象とした生命科学研究を意味する表現は、今でも好きである。前者、後者の区別無くというところは、以前と異なっている。シグナル伝達研究は、一昔前はほとんどウェスタンブロット解析が主体であったが、今となってはそうもいかない。遺伝子発現プロファイリングから高解像度のライブイメージングなど、動態解析を含めた様々な実験が必要となっている。それが地上戦である。空中戦主体でも良いが、やはり細胞や組織など生き物の現場を見ないと、生命科学と言えないように思う。このような考えに凝り固まっていては新しい流れをリードできないかもしれないが、少なくとも今の CREST「生命動態」研究領域は、ウェットの現場での戦い（計測と検証）がリードする中で、数理やバイオインフォマティクスと連動していなければならないと考えている。

数理科学と実験科学を連携させる仕組みの一つとして、本研究領域で推進している数理デザイン道場は、予想以上に効果を発揮している。研究チーム間の連携構築、研究加速と共に、人材の養成にも貢献していよう。若い理論生物学者の暴走とも言える極言が、実験科学の大家から数学理論の解釈でたしなめられるという一幕があるなど、極めて刺激的かつ建設的な試みとなっている。個々の研究チームからの参画が数理デザイン道場を活発化しているが、その裏には、このような場の設定に惜しみなく尽力してくれているJSTやアドバイザーの方々が居ることは忘れてはいけないと肝に命じている。ここで育成された若手を中心とするウェット・ドライのバイリンガル人材が、今後も勢いを絶やさずに活躍できるような、次世代の「生命動態」研究が企画され発展するものと考えている。

以上