

CREST

「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
領域事後評価説明資料



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

2020年2月14日

本日の流れ

1. 学問的背景・戦略目標
2. 研究領域の概要と研究総括のねらい・
領域ポートフォリオ
3. 領域アドバイザー
4. 研究領域運営
5. 研究成果
6. まとめ・所感

学問的背景

20世紀後半～21世紀初頭

分子生物学の発展、ゲノム解読・各種オミックスデータの解明
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

2000年頃 システムズバイオロジーの提唱

生命を分子レベルで細分化するのではなく、総体としての系（システム）という観点から捉えるライフサイエンスの研究領域

- Science誌やNature誌でシステムズバイオロジーの特集
- 米国：2002年より、大学を中心としたシステムズバイオロジーセンターを15拠点、トップダウンで立ち上げ
- 英国：2005-2006年に大学を中心としたシステムズバイオロジーセンターを6拠点設置

2011年 戦略目標が立ち上がった

戦略目標（2011年）

■ 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

■ 達成目標

- 細胞内の現象**可視化・計測と細胞動態を再現・予測するモデル**の開発
- タンパク質合成・DNA合成・生体膜などの**構造物構築と再構成**
- 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
- システムの理解に基づく細胞動態を**予測・操作**する技術の開発

■ 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。
- ・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。

2012年 CREST採択開始

本日の流れ

1. 学問的背景・戦略目標
2. 研究領域の概要と研究総括のねらい・領域ポートフォリオ
3. 領域アドバイザー
4. 研究領域運営
5. 研究成果
6. まとめ・所感

CREST「生命動態」領域が目指す新しい生命科学

実験事実に基づいた
モデルの構築

$$\begin{aligned} dp(t)/dt &= am(t - T_p) - bp(t) \\ dm(t)/dt &= k/[1 + \{p(t - T_m)\}^2/p_0^2] - cm(t) \end{aligned}$$

モデルの
シミュレーション

理論科学

融合

実験科学

生命動態を
観察・実験・計測

生命動態の
予測・検証

動的かつ複雑な生命現象の作動原理とそれを制御するための「鍵」を構成論的アプローチであぶり出す

課題採択における選考方針

生命現象の非線形性や階層性を高い精度で近似・表現する数学的試みを含んだ研究課題を重視

- 実験科学からモデリング、予測を経てサイクルの展望を描いていること
- 実験科学と理論研究との連携が真に結実するチーム体制であること
- 理論研究については、一般化の可能性が期待できること

※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るユニークな内容も可

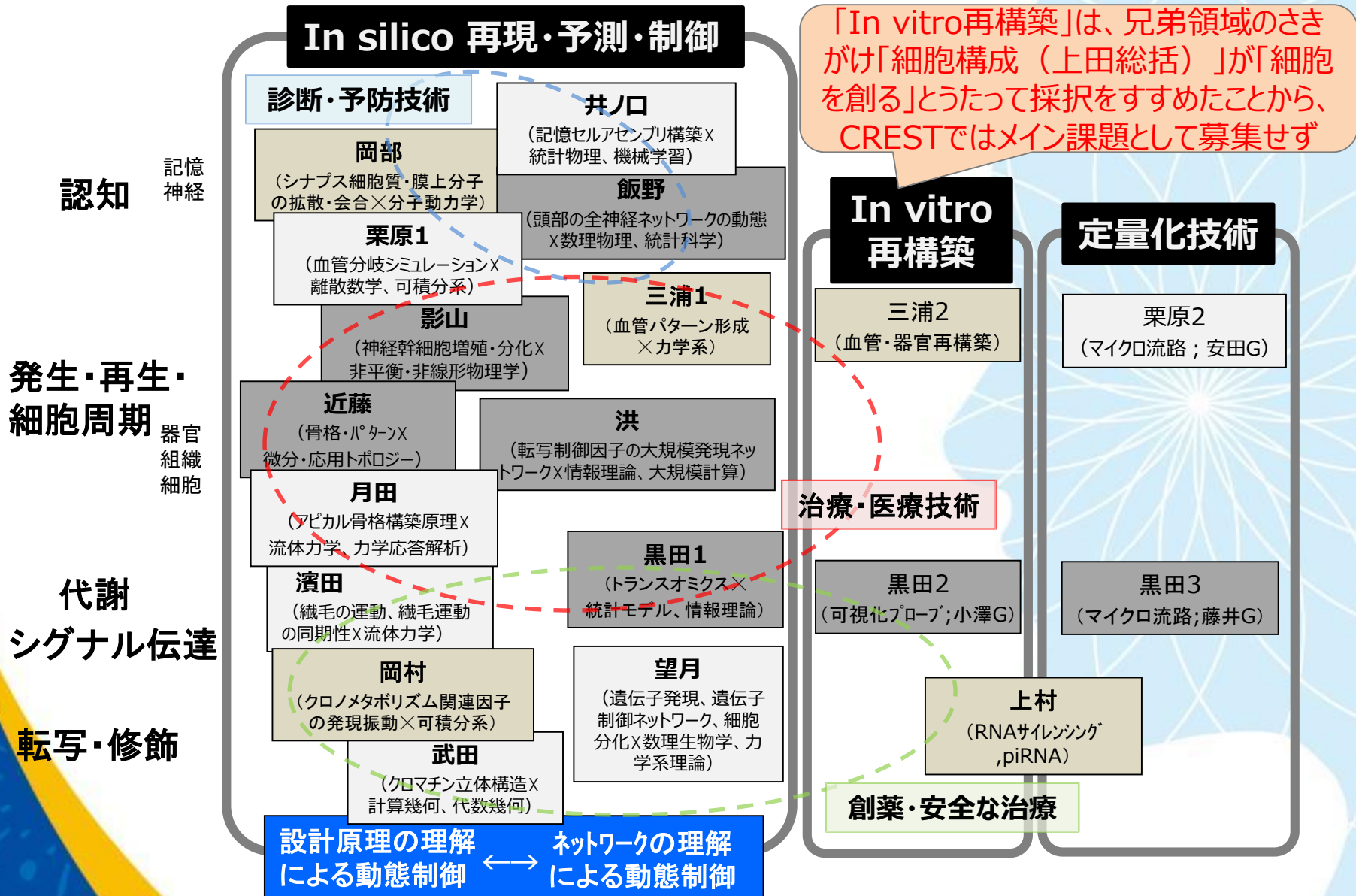
H24年応募数：89件（採択5件）

H25年応募数：56件（採択6件）

H26年応募数：60件（採択4件）

➡ **採択合計15チーム**

研究課題マップ^o (全15チーム)



本日の流れ

1. 学問的背景・戦略目標
2. 研究領域の概要と研究総括のねらい・
領域ポートフォリオ
3. 領域アドバイザー
4. 研究領域運営
5. 研究成果
6. まとめ・所感

領域アドバイザー 14名

実験科学

秋山 徹

(東京大学)

分子細胞生物学、腫瘍生物学

竹縄 忠臣

(神戸大学)

細胞内情報伝達、細胞生物学

西川 伸一

(JT生命誌研究館/AASJ)

幹細胞研究、発生生物学、再生医学

深見 希代子

(東京薬科大学)

リン脂質代謝、皮膚科学、腫瘍医学

三品 昌美

(立命館大学)

分子脳科学

中野 明彦

(理化学研究所)

膜交通の分子機構と植物発生

巖佐 庸

(関西学院大学)

数理生物学

高田 彰二

(京都大学)

生物物理

本多 久夫

(神戸大学)

理論生物学、生物物理学

吉田 佳一

(株式会社島津製作所)

レーザー、光(X線)、磁気をプローブとする計測機器開発

理論

浅井 潔

(東京大学)

バイオインフォマティクス、確率モデル

加藤 毅

(京都大学)

微分幾何学、力学系

鈴木 貴

(大阪大学)

解析学、非線形偏微分方程式

豊柴 博義

(株式会社FRONTEO-Healthcare)

システムズバイオロジー

計測機器

課題選考時、内容に応じて概ね2名の理論系アドバイザーと
2名の実験科学系・計測機器のアドバイザーが提案書類を査読・評価

本日の流れ

1. 学問的背景・戦略目標
2. 研究領域の概要と研究総括のねらい・
領域ポートフォリオ
3. 領域アドバイザー
4. 研究領域運営
5. 研究成果
6. まとめ・所感

サイトビジット

■ 目的

- 研究チームの進捗状況の確認
- 悩みや問題点の抽出
- 予算配分（総括裁量経費など）の判断材料のための情報収集

■ 対象

- 各チーム、最低1回、全チーム実施済（計41回）
- 進捗等が気になるチームは、頻繁に訪問

■ 実施要領

- 専門分野の近いアドバイザー2-3名が同行
- 訪問後は、改善要望等をまとめたコメントを、総括名でフィードバックし、計画書へ反映要請



サイトビジット後の総括・AD反省会。
訪問チームの理論の正当性を議論

研究費の配分

■ 採択当初

- ・研究提案書および全体研究計画を踏まえ、**研究成果のインパクトや用いる手法等に応じて査定**（差分予算は総括裁量経費としてプール）

■ 総括裁量経費

- ・サイトビジットや領域会議における**進捗状況や緊急性**に応じて配布
- ・次の**6波及効果カテゴリ**に分類し、**目的をもって支援した**

①研究加速、②チーム間共同研究、③若手の海外発表（指定イベント）、④国際共同研究、⑤成果展開、⑥その他（緊急対応）

■ 男女共同参画促進費（雇用研究員の育児支援）

- ・本制度を浸透するため、**研究チームへ定期的に案内**

■ その他（CREST全体予算の棚卸による研究費補てん）

- ・迅速に対応できるよう、**半期ごとに研究チームのwish list**（希望物品の参考見積りも入手）を作成

課題中間評価・課題事後評価の実施

■ 中間評価の結果

- (1)進捗状況と成果の見込、(2)継続可否と今後の展開について

■ 中間評価結果の活用

- 総括・アドバイザーの非公開コメントを含め、チームへフィードバック
- いくつかのチームへは、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、チームの編成の再考などの指導・助言

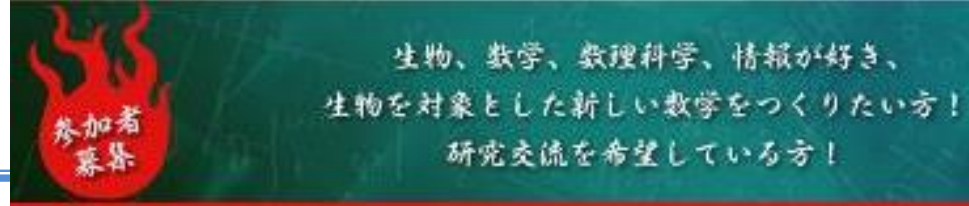
■ 事後評価の結果

- 1年延長課題を含め、19課題のうちA+評価が5課題、A評価が13課題、B評価が1課題

■ 事後評価結果の活用

- 総括・アドバイザーの非公開コメントを含め、チームへフィードバック
- 1期生、2期生については、1年追加支援課題の選定（4課題）

数理デザイン道場



■ 趣旨

① 理論の充実

数学理論、数理モデルを駆使して時空間に広がる生命現象の原理（＝生命動態）を定式・定量的にデザインし、分子から個体までの高度な階層性を持つ生命システムの普遍的原理の理解の深化を目指す

② 理論の新しい芽を見出す

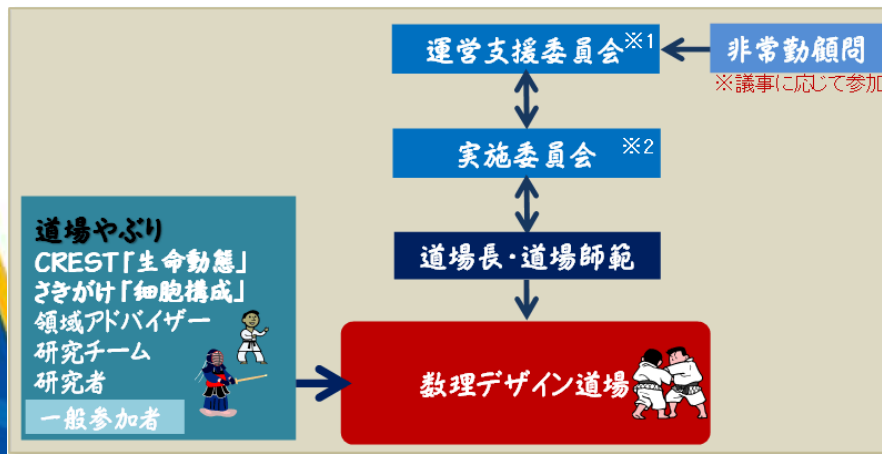
「生命動態」の数理デザインにおける利点や限界を共有し、理論、数理モデル的な観点から更なる飛躍につなげる

③ バイリンガル若手の育成

生命科学と数理科学の両方を理解する若手研究者の育成

④ 交流の促進

研究チーム間、および生命動態関連事業間の交流促進



運営支援委員会

委員長 巖佐庸 関西学院大学理工学部・教授

委員 数理科学系の領域アドバイザー等8名

実施委員会 ※各チーム数理担当者のボランティア参加

<関連事業との共催>

- ・「生命動態拠点事業」4拠点
- ・理研QBiC
- ・CREST「数学」領域

<学会とのコラボ企画>

- ・ICSB2015（2015年；シンガポール）
- ・第41回日本分子生物学会年会（2018年；横浜）

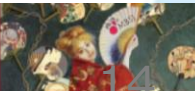
➡ 望月敦史道場長

第41回日本分子生物学会年会

2018年
11月28日(水)～30日(金)

The 41st Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan

石野 史敏 東京医科歯科大学難治疾患研究所 パシフィコ横浜



数理デザイン道場



生物、数学、数理科学、情報が好き、
生物を対象とした新しい数学をつくりたい方！
研究交流を希望している方！

数理系研究者の発表

- ・生命現象を十分に説明したうえで、モデル化の手ほどきをする
- ・うまくいかない点を強調する



生命系研究者の発表

- ・「こんなおもしろい現象があるから数式化したい！」というアイデア募集



グループディスカッション

- ・個別テーマの話題提供に対して、合宿形式で議論
- ・ハッカソン形式でブレインストーミングを行う、習熟度別に分かれてプログラミング道場を行う、等のバリエーションも



生命系 + 数理系のペア発表

- ・生命系 + 数理系の掛合い漫才的発表
- ・生命現象の面白さがうまく伝わる
- ・クイズなど、生命系研究者も参加しやすい



若手への ポスター賞贈呈



アウトリーチ ; ICSB2019

■ ICSB2019 (2019年11月1日-5日@OIST)

共催 : CREST「生命動態」

参加 : 430名程度

招待講演 : 13件 (うち、本領域の研究代表者
黒田教授、影山教授の2名)

口頭発表 : 75件 (うち、本領域より11件)

ポスター発表 : 260件 (うち、本領域より30件)

■ 共催の趣旨

- 研究成果発表
- 2019年度領域会議の代替
- 若手研究者の積極的な研究発表の機会

ICSB2019におけるシステムズバイオロジーの
底上げに貢献

- ハイレベルな計測技術・数理解析
- 実験科学・生物学との融合



回	年	開催地
1	2000	Tokyo Japan JST/ERATO支援
2	2001	Caltech USA
3	2002	Stockholm, Karolinska Sweden
4	2003	St.Louis USA
5	2004	Heidelberg Germany
6	2005	Boston USA
7	2006	Yokohama Japan
8	2007	Long Beach USA
9	2008	Göteborg Sweden
10	2009	Stanford USA
11	2010	Edinburgh UK
12	2011	Heidelberg Germany
13	2012	Toronto Canada
14	2013	Copenhagen DK 参加
15	2014	Melbourne Australia
16	2015	Shanghai, P.R.China (急遽中止) Biopolis Singapore 参加
17	2016	Barcelona Spain 参加
18	2017	Blacksburg, Virginia, USA
19	2018	Lyon France 参加
20	2019	Okinawa Japan

アウトリーチ ; 国際シンポジウム

■ 4領域合同国際シンポジウム (2015年11月5-6日@伊藤謝恩ホール)

- 主催 : JST (CREST「生命動態」「構造生命」、
さきがけ「細胞構成」「構造生命科学」)

※兄弟領域、および連携領域



■ ICSB2015 (2015年11月23日-26日@A*STAR、シンガポール大学)

- 概要 : 数理デザイン道場の開催 (望月敦史道場長)
CREST若手研究者の成果発表支援 (4名)

シンガポール大学訪問

(メカノバイオロジー研究所、癌研究所) 等



■ 生命動態システム科学 4 拠点・CREST・PRESTO・理研QBic 合同シンポジウム (2016年3月25-26日@シェラトンホテル広島)

- 概要 : CREST研究成果発表、ポスター発表



アウトリーチ；領域ニュースレター

■ 目的

顔の見える領域として、総括の思いの浸透、
領域活動報告、チーム相互理解、学生・
研究員の移籍先としての情報提供

■ 内容

- 研究総括のエッセイ
- 研究室紹介
- 領域のイベントや関連学会の情報
- 特別企画（育児・介護等の研究費支援）

■ 配信先（電子ファイルで配信）

- 文部科学省ライフサイエンス課担当者
 - CREST・さがけ関連領域
 - 生命動態関連事業関係者
 - 領域関連公開イベントで紙媒体を配布
- ※発行後、JSTのwebに掲載

http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research_area/ongoing/bunyah23-5.html

8年間で合計12号を発行



本日の流れ

1. 学問的背景・戦略目標
2. 研究領域の概要と研究総括のねらい・領域ポートフォリオ
3. 領域アドバイザー
4. 研究領域運営
5. 研究成果
6. まとめ・所感

CREST「生命動態」領域が目指す新しい生命科学

実験事実に基づいた
モデルの構築

$$\begin{aligned} dp(t)/dt &= am(t - T_p) - bp(t) \\ dm(t)/dt &= k/[1 + \{p(t - T_m)\}^2/p_0^2] - cm(t) \end{aligned}$$

モデルの
シミュレーション

理論科学

融合

実験科学

生命動態を
観察・実験・計測

生命動態の
予測・検証

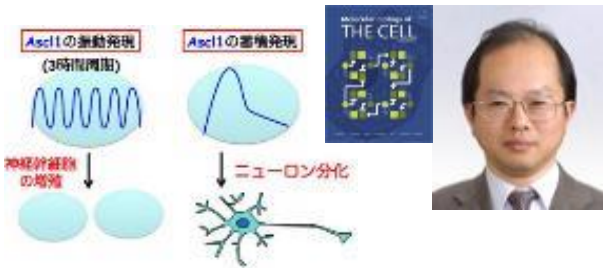
動的かつ複雑な生命現象の作動原理とそれを制御するための「鍵」を構成論的アプローチであぶり出す

主な研究成果

制御・操作

影山龍一郎チーム

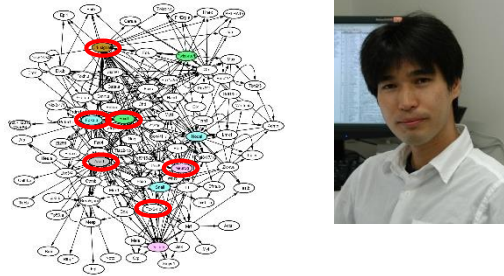
神経幹細胞の多分化能及び分化決定メカニズムの解明と、その操作に成功 *Science*, 2013



制御・操作

望月敦史チーム

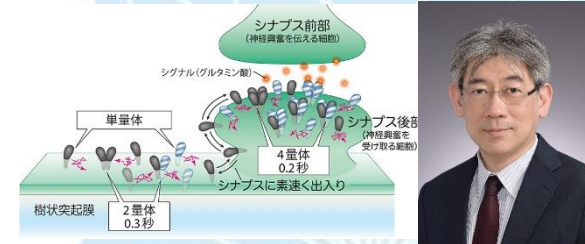
細胞運命を決定づける少数の因子をネットワーク構造から予測し、実証 *J. Theor. Biol.*, 2015 / *iScience*, 2018



計測・数理モデル

岡部繁男チーム

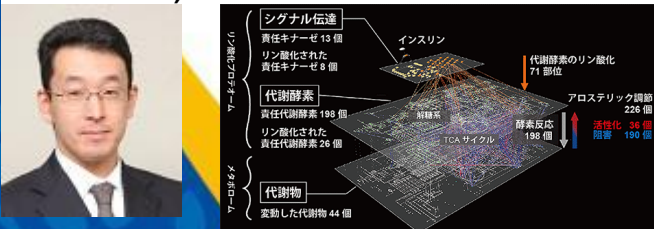
シナプスナノ形態解析により、スパインの膜分子動態を解明 *Nat. Comm.*, 2019



数理モデル

黒田真也チーム

インスリン作用の細胞内ビッグデータから大規模代謝制御地図の自動的描画手法の構築 *Cell Reports*, 2014
細胞は信号のばらつきを自律的に補償して情報をロバストに伝達する *Science*, 2013



制御・操作

井ノ口馨チーム

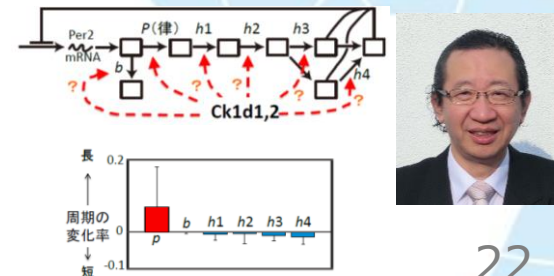
異なる古い記憶を人為的に組み合わせ、新しい記憶を作り出すことに成功 *Cell Rep*, 2015 / *Nat. comm.*, 2016 / *Science*, 2017



計測・数理モデル

岡村均チーム

RNAメチル化による生体時計の制御機構を数理モデルによって予測し、実証することに成功 *PNAS*, 2018 / *Biophys J.*, 2019



論文・特許、受賞

■ 論文・特許

(2019年11月25日時点)

	論文	特許	口頭発表 (内、招待講演)
2012年度採択5チーム	148	14	500 (259)
2013年度採択6チーム	214	0	516 (316)
2014年度採択4チーム	85	0	289 (201)
総計	447	14	1,305 (776)

プレスリリースは**20件** (および研究者の所属機関で15件) と積極的に行い、メディアに数多く取り上げられた。

■ 受賞

(2019年11月25日時点)

受賞者名 (受賞年)	賞の名称
濱田 博司 (2014) 、影山龍一郎 (2018) 、井ノ口 馨 (2019)	紫綬褒章
月田 早智子 (2014) 、岡村 均 (2015) 、井ノ口 馨 (2018)	東レ科学技術賞
近藤 滋 (2012)	ナイスステップな研究者
望月 敦史 (2014)	第11回日本学術振興会賞
上村 想太郎 (2016)	ヤンググローバルリーダー2016

本日の流れ

1. 学問的背景・戦略目標
2. 研究領域の概要と研究総括のねらい・
領域ポートフォリオ
3. 領域アドバイザー
4. 研究領域運営
5. 研究成果
6. まとめ・所感

まとめ、所感

- 本領域では、「システムズバイオロジー」という、系全体を見て生命現象を統合的に理解しようとするアプローチを目指し、各研究チームが様々な階層で生物学と数理科学の融合を進め、それぞれの分野で顕著な成果を挙げ、システムズバイオロジーの重要性を示した
- ミクロの分子レベルでのシミュレーションが可能になったことで、マクロの細胞集団や力学が把握できるようになったが、中間の細胞レベルにおける定量的な計測は、まだブラックボックスであり、「1細胞」領域や「多細胞」領域など新たな戦略目標で取り組まれている
- 本領域終了にあたり、生命科学研究者にとって、戦略目標が立ち上がった9年前には考えられないほど、数理科学だけでなくビッグデータやAIが生命科学の研究において密接に関係してきており、今後、ますます重要になると考えられるが、そこでは本領域の取り組みで育成された、生命科学と数理の両方を理解する若手研究者の活躍が期待される

