戦略的創造研究推進事業
ー　個人型研究（さきがけ）ー

研究領域
「細胞機能の構成的な理解と制御」

研究領域事後評価用資料

研究総括　上田　泰己

2017 年 3 月 1 日

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.　研究領域および研究総括の設定について..... 9
3.　研究総括のねらい 11
4.　研究課題の選考について 12
5.　領域アドバイザーについて 13
6.　研究領域の運営について 15
7.　研究を実施した結果と所見 19
8.　総合所見 26

1.　研究領域の概要

(1)　戦略目標

「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

○ 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(試験管内)でのタンパク合成・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(計算機上)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

①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。

②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(in silico での細胞動態の再現化)」、「数理モデルをもとにした再構成(in　vitro での細胞動態の再現化)」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。

(1)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

(2)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

(3)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

(4)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

(5)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

③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(平成 22 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(平成 22 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、平成 22 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-(平成 21 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、 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。

④他の関連施策との連携および役割分担・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、理化学研究所の平成 23 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。

⑤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。

⑥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。

［H23 年度　研究提案募集のご案内］より引用

(2)　研究領域

「細胞機能の構成的な理解と制御」(2011 年度発足)

本研究領域は、細胞機能の再構成・設計と制御を試みることを通じて生命の本質に迫ろうとする研究を対象とし、生命システムの理解や広範な応用をもたらすコンセプトや基盤技術の創出を目指す。

具体的には、

①細胞機能を担う生体分子やその複合体の論理的あるいは効率的な設計や制御

②ゲノム・代謝ネットワーク・無細胞翻訳系・細胞膜分裂など、細胞機能のインフラを支えるプロセスの再構成・設計や制御

③シグナル伝達・遺伝子ネットワーク・細胞間コミュニケーションなど細胞の高次機能を実現するプロセスの再構成・設計や制御

④細胞組織・器官・個体システムの再構成・設計や制御

⑤細胞機能の設計や制御を目指して化学・物理・情報科学・生命科学などの異分野が輻合し、オープンイノベーションを実現するための枠組みやその構築などに関する研究を含む。他に類をみない発想に基づく基礎研究とともに、医療やエネルギー問題などに将来貢献しうる野心的な研究も対象とする。

［JST さきがけ‘１３　パンフレット　p21］より引用

(3)　研究総括

上田　泰己

（所属　東京大学（東大）大学院医学研究科　役職　教授/国立研究開発機構　理化学研究所（理研）　プロジェクトリーダー）

(4) 採択研究課題・研究費

（百万円）

採択年度	研究者	所属・役職 上段：領域終了時 下段：応募時	研究課題	研究費 *)
2011 年度	石松　愛	ﾊｰﾊﾞｰﾄﾞﾒﾃﾞｨｶﾙｽｸｰﾙｼｽﾃﾑﾊﾞｲｵﾛｼﾞｰ部門 ﾎﾟｽﾄﾄﾞｸﾄﾗﾙﾌｪﾛｰ 東京工業大学大学院総合理工学研究科 特別研究員	人工遺伝子回路を利用して発生現象に迫る	40
	猪股　秀彦	理化学研究所多細胞ｼｽﾃﾑ形成研究ｾﾝﾀｰ ﾁｰﾑﾘｰﾀﾞｰ 理化学研究所発生・再生科学総合研究ｾﾝﾀｰ　研究員	動物胚の頑強な相似性を保証する発生場スケーリングのシステム制御機序	45
	遠藤　求	京都大学大学院生命科学研究科 准教授 同上　助教	構成的アプローチによる植物の生物時計の組織特異的な役割の解明	40
	加納　ふみ	東京工業大学科学技術創成研究院准教授 東京大学大学院総合文化研究科　助教	細胞内環境操作法による疾患モデル細胞の創成	40
	茅　元司	東京大学大学院理学系研究科　助教 同上	分子複合体と動物個体での機能を結ぶ 1 分子可視化計測	40
	後藤　佑樹	東京大学大学院理学系研究科　准教授 同上　助教	無細胞合成生物学による人工二次代謝産物の発見と生産	40
	澤井　哲	東京大学大学院総合文化研究科 准教授 同上	細胞形状と運動の自己組織的挙動の理解と操作	96

	末次　正幸	立教大学理学部生命理学科　准教授 ﾆｭｰｶｯｽﾙ大学細胞生物学研究所　研究員	染色体複製系の周期的駆動にむけた回路の再構成	45
	瀧ノ上正浩	東京工業大学大学院総合理工学研究科 准教授 同上　講師	非平衡人工細胞モデルの時空間ダイナミクス定量解析	45
	田端　和仁	東京大学大学院工学系研究科 講師 同上　助教	バクテリア再構成法の開発	64
	船山　典子	京都大学大学院理学研究科 准教授 同上	カイメンが工学的に優れた骨格構造を自律的に構築するメカニズムの解明	97
	前多　裕介	九州大学大学院理学研究院　准教授 ﾛｯｸﾌｪﾗｰ大学物理学・生物学研究ｾﾝﾀｰ ﾎﾟｽﾄﾄﾞｸﾄﾗﾙﾌｪﾛｰ	分子輸送から解く生命の起源：構造、情報、輸送の動的結合の解明と新たな分子操作技術の確立	65
	持田　悟	熊本大学大学院先導機構　准教授 同　特任助教	細胞分裂周期の in vitro 再構成への挑戦	100
2012 年度	池ノ内順一	九州大学理学研究院生物科学部門 教授 京都大学大学院工学研究科　准教授	人工細胞作出に向けた人工脂質二重膜と生体膜の違いの解明	44
	井上　圭一	名古屋工業大学大学院工学研究科　准教授 同上　助教	光で“創る”オプトジェネティクスへの挑戦	41
	井上　尊生	ｼﾞｮﾝｽﾞﾎﾌﾟｷﾝｽ大学大学院医学系研究科 ｱｿｼｴｲﾄﾌﾟﾛﾌｪｯｻｰ 同上　ｱｼｽﾀﾝﾄﾌﾟﾛﾌｪｯｻｰ	細胞走化性の再構築	48

	梅原　崇史	理化学研究所ﾗｲﾌｻｲｴﾝｽ技術基盤研究ｾﾝﾀｰ ﾕﾆｯﾄﾘｰﾀﾞｰ 理化学研究所生命分子ｼｽﾃﾑ基盤研究領域 上級研究員	「エピヌクレオソーム」の精密な再構成による遺伝子発現制御解析	40
	戎家　美紀	理化学研究所生命ｼｽﾃﾑ研究ｾﾝﾀｰ　ﾕﾆｯﾄﾘｰﾀﾞｰ 京都大学生命科学系 ｷｬﾘｱﾊﾟｽ形成ﾕﾆｯﾄ ｸﾞﾙｰﾌﾟﾘｰﾀﾞｰ	細胞間フィードバック回路による細胞運命の制御	40
	岡部　弘基	東京大学大学院薬学系研究科 助教 同上	細胞内局所温度が司る細胞機能発現の解明	53
	佐藤　正晃	埼玉大学大学院理工学研究科　特任准教授 理化学研究所脳科学総合研究ｾﾝﾀｰ　研究員	脳内情報を担う動的回路としての「細胞集成体」の計測と制御	42
	島本　勇太	国立遺伝学研究所新分野創造ｾﾝﾀｰ　准教授 ﾛｯｸﾌｪﾗｰ大学　ﾎﾟｽﾄﾄﾞｸﾄﾗﾙｱｿｼｴｲﾄ	有糸分裂紡錘体におけるミクロな力学反応の再構成	45
	杉　拓磨	滋賀医科大学神経難病研究推進機構神経難病研究ｾﾝﾀｰ　特任准教授 京都大学大学院工学研究科　研究員	記憶の具現化	43
	野村　真	京都府立医科大学大学院医学研究科 准教授 同上	進化的・構成的アプローチによる哺乳類型大脳皮質層構造の再設計	35

	別役　重之	筑波大学生命環境系 准教授 東京大学教養学部 特任助教	細胞挙動の解析から構成的に理解するその集合体としての植物過敏感反応誘導機構	45
2013 年度	揚妻　正和	さきがけ研究者 ｺﾛﾝﾋﾞｱ大学生物科学科 博士研究員	高次脳機能情報処理の再構成に向けた恐怖記憶の読み取りと操作	44
	榎木　亮介	北海道大学大学院医学研究科光ﾊﾞｲｵｲﾒｰｼﾞﾝｸﾞ部門　助教 同上	生物時計中枢における細胞ネットワークの計測・制御と再構成	45
	鐘巻　将人	国立遺伝学研究所分子細胞工学研究部門 教授 同研究所新分野創造ｾﾝﾀｰ 准教授	デグロン変異細胞創出のための基盤技術開発	44
	神谷　厚輝	神奈川科学技術ｱｶﾃﾞﾐｰ人工細胞膜ｼｽﾃﾑｸﾞﾙｰﾌﾟ　研究員 同上	細胞膜模倣リン脂質非対称膜による自己再生産可能な人工細胞モデルの創成	44
	清光　智美	名古屋大学大学院理学研究科　助教 ﾎﾜｲﾄﾍｯﾄﾞ研究所 HFSP 長期ﾌｪﾛｰ	分裂様式の操作による細胞運命の制御と個体構築原理の追究	43
	古賀　信康	分子科学研究所 准教授 ﾜｼﾝﾄﾝ大学生化学科 博士研究員	細胞機能の制御・設計に向けたアロステリックタンパク質の人工設計	49
	小柳　光正	大阪市立大学大学院理学研究科 准教授 同上	光の色を使った細胞内情報伝達因子の時空間的に精密な制御	39
	佐藤　有紀	九州大学大学院医学研究院 講師 熊本大学大学院先導機構　特任助教	血流による血管ネットワークの制御と再現	40

	篠原　美都	京都大学大学院医学研究科 助教 同上	精子幹細胞の寿命と精子形成への寄与の動態解明	40
	杉村　薫	京都大学物質－細胞統合ｼｽﾃﾑ拠点 特定助教 同　助教	力のベイズ推定から解き明かす組織の変形と力	41
	竹内　春樹	さきがけ研究者 福井大学医学部高次脳機能領域　特命准教授	神経スパイク列の再構成から迫る神経活動依存的な神経回路形成機構の解明	45
	武部　貴則	ｼﾝｼﾅﾃｨ小児病院医療ｾﾝﾀｰ　准教授 横浜市立大学大医学部　助手	多細胞系からなる複雑なヒト臓器の人為的構成	44
	林　悠	筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 准教授 同上　助教	なぜ夢を見るのか　～トランスジェニックマウスによるレム睡眠の操作と解析～	39
	森島　陽介	ﾍﾞﾙﾘﾝ大学ﾄﾗﾝｽﾚｰｼｮﾅﾙﾘｻｰﾁｾﾝﾀｰ　ｸﾞﾙｰﾌﾟﾘｰﾀﾞｰ ﾍﾞﾙﾘﾝ大学精神科病院精神神経生理学部門ｼﾆｱﾘｻｰﾁｱｿｼｴｲﾄ	非侵襲脳刺激による脳領域間の情報伝達効率の制御	43
	山西　陽子	九州大学大学院工学研究院 教授 芝浦工業大学機械工学科　准教授	電界誘起気泡インジェクションメスによる分子操作と再構成	41
			総研究費	1874

*）各研究課題とも見込み総額

2.　研究領域および研究総括の設定について

本研究領域では、分子生物学や生化学などによる実験的アプローチ、モデリングやシミュレーションを中心とした数理計算的アプローチという従来別々に行われてきたアプローチに加え、近年に生まれた生命現象を再現するための構成生物的アプローチを連携させる

という新たな研究の進め方により、動的で複雑な生命現象をシステムとして捉え理解し、さらには細胞と細胞集団を制御する技術に繋げていくことを目指す。

本研究領域においては、実験的アプローチによるデータ、数理計算的アプローチによるモデルやシミュレーション、それらの知見を踏まえて行われる構成生物的アプローチによる細胞機能の再現化という研究を進める中で、細胞内のタンパク質や DNA 等の相互作用の動的変化など細胞動態への理解を深化させ、その理解に基づいた細胞や細胞集団を制御するという技術の創出に繋げていく必要がある。そのためには、異なるアプローチを融合したチーム型研究や、個人研究者の独創的な発想により細胞動態を理解し制御を目指す先鋭的かつ挑戦的な研究を推進することが適当である。なお、個人研究者による研究においても、研究領域内の研究者間でのネットワークを形成させ、異なる専門性を持つ研究者の連携が生まれるように配慮することが必要である。

以上のことから、チーム型研究と個人型研究を対象とした領域を設定することが望ましいが、チーム型研究については研究領域のフレームの検討や研究者コミュニティへの周知等に準備期間を要することから、まずは個人研究者を対象とした領域を選定することが適切である。また、若手研究者層においては、本研究領域が目指す異なるアプローチを融合した研究の重要性が認識されつつあり、新たな視点や挑戦的なアイデアを含んだ優れた研究提案が多数見込まれる。

本研究領域が取り組む研究分野は、生命科学で用いられている実験的アプローチに、数理計算的アプローチと構成生物的アプローチを融合させた新しい研究の進め方により、動的で複雑な生命現象をシステムとして捉え理解することを目指す、次世代のシステム生物学である。そのため、本研究領域の研究総括には、このような新しい研究の進め方を生命科学研究に根付かせるための実績や指導力が特に求められる。

上田　泰己氏は、いわゆる次世代のシステム生物学において、世界をリードする先駆的な研究者である。同氏は、複雑な生命現象である哺乳類の概日時計の研究において、本戦略目標の主旨である実験的アプローチ･数理計算的アプローチ･構成生物的アプローチを統合した研究の進め方を実践しており、しかも、概日時計のシステム的な理解における卓越した成果をおさめてきた。例えば、概日時計の遺伝子ネットワークシステムや 50 年以上にわたり謎とされてきた概日時計の温度補償性を解明するなど概日時計の本質に迫る先進的な研究成果が代表例として挙げられる。これまでの研究実績は、日本 IBM 科学賞や日本学術振興会賞など多くの受賞歴からも見てとることができ、本研究領域を推進するために必要な実績や先見性と洞察力といった能力を十分に有していると判断できる。

また、同氏は東京大学大学院在学中の時点で、山之内製薬株式会社や理化学研究所発生･再生科学総合研究センターからその才能を認められ、研究プロジェクトのリーダーに抜擢された。それら研究プロジェクトから生まれた研究成果は、「不眠症やうつ病の解決に繋がる体内時計の測定方法の開発」が評価された日本イノベーター大賞・優秀賞の受賞や、前

述の概日時計のシステム的理解に関する実績が示すように、非常に卓越したものであり、同氏は本研究分野を十分に先導することができうると考える。さらに、さまざまな分野の若手研究者が多数集まる「細胞を創る」研究会の会長や複数の国際シンポジウムのオーガナイザーを任された実績もあり、関連分野の研究者から広く厚く信頼を受けていることから、適切かつ公正な評価を行いうると見られる。

以上を総合すると、上田 泰己氏は次世代のシステム生物学における世界的な若手リーダーであり、すでに本戦略目標に記載されている達成目標にかかる成果も得るなどの卓越した実績もあることから、さきがけ研究者をリードして生命科学の新しい潮流を生みだすことが期待できると思われるため、本研究領域の研究総括として適任であると考えられる。

［JST 公開資料「新規研究領域の事前評価」］より引用

3. 研究総括のねらい

「生命とは何か」という疑問に関し、様々な現象に関わる生体分子を探し当て、その機能を解析することにより、生命科学は飛躍的な発展を遂げてきた。また、2000 年前後に様々なゲノムが相次いで解読され始めてから約 10 年以上が経過したが、ゲノムという分子のカタログ情報が手に入った結果、従来の個別現象の解析を踏まえて生命の基本単位である細胞の設計図を捉えようとする動きが加速している。なかでも複数の関連分子を試験管内で反応させることにより、複製・転写・翻訳など特定の細胞内現象の部分的な再構築がすでに成功している。このような構成的なアプローチは萌芽的ではあるが、これまでにも生体分子が高次機能を生じる仕組みについて様々な知見をもたらしており、これらの延長線上に『細胞の再構成・設計』を試みることを通じて、生命の本質に迫ろうとする機運が国内外で高まっている。そこで、本研究領域では、分子の設計から個体システムの合成まで多岐にわたる構成的アプローチによって生命の理解と幅広い応用を目指す生命科学の新潮流を対象とすることにした。

構成的アプローチは、生体分子が織りなす分子ネットワークの定量的な理解や、分子ネットワークが機能するための十分条件の確定に真価を発揮する。またデータ収集に重点をおいた記述的アプローチから、生命システムの動的な振る舞いに関する定量的な予測とその検証に重きをおいたアプローチへの転換をもたらし、理論と実験のテンポのよいサイクルを推し進める効用がある。さらに現象の特性を定式化・定量的に表現することが求められ、それを実験的に検証することにより、対象としている生命機能と私たちの知識や理論との齟齬を明らかにする。その齟齬は新たな解析的・構成的な研究の種となり、対象となる現象の本質を深く問い、理解し、さらには自在に制御するための有効な手がかりともなる。

最近では、このような構成的アプローチを統合したより大きなテーマとして「細胞」の再構成・設計の実現性に関して国内外で真剣に議論されてきている。このような試みは、何をもって「細胞」を創ったとみなすのか、という問題を常に意識することになるため,

とりもなおさず「細胞」とは何か、「生命」とは何か、という生命科学における根本問題を不断に考える営みでもある。そのため構成的アプローチは、自然科学的観点においてだけでなく、社会や文化との関わりにおいても注目すべき広がりをもっている。

現在、合成可能な DNA の長さは指数関数的に増大しており、これまでに遺伝子サイズやウイルスサイズのDNAが完全合成され、2010年には細菌のゲノム合成が現実となっている。もしもこのままのペースでＤＮＡ合成が発展すると、近年には、ヒトのゲノムが合成されることになるのは、明らかである。そのときに実現するであろう生命科学とはどのようなものだろうか。本研究領域への参加を通じて『創る』生命科学の創造に実際に立ち会っていただきたいと願う。

［「細胞機能の構成的な理解と制御」領域 HP］より引用

4.　研究課題の選考について

選考では、生命システムの設計・制御を通じてアドレスしようとする科学的な疑問の面白さ、生命システムの設計・制御を実現・促進するような基盤的な技術（や枠組み）の重要さ、の 2 点（いずれかで構わない）を重視した。これらの基準を満たすさきがけ個人研究の提案であれば、生命科学のみならず、物理学・化学・工学・情報科学・社会科学など、どのような分野からの提案も歓迎する。とりわけ、これまでの研究の単なる延長ではなく、世界的にみても実現されていない科学的、技術的な困難に果敢に挑戦する提案を待ち望む。そのような研究の目的達成のために複数分野の専門性が必要な場合には、異分野間との密な連携をさきがけ研究にリンクさせることも歓迎する。その場合には、さきがけにおける研究（ご自身の専門性や役割）とともに、異分野との連携（連携先の専門性や役割）についての記述が必要である。

こうした選考要項に対して、多くの応募が寄せられ、最終採択課題として、構成的アプローチを応用した興味深い生命現象の理解を目指した課題、細胞機能の操作の実現に向けた技術や方法の開発を目指した課題、また合成生物学や制御生物学の基盤となるような技術や方法の開発を目指した課題など、多様な提案を採択した。採択できなかった提案の中にも優れたものが数多く見受けられた。

応募件数は、下記の通りで、一期は 354 件と多くなった。これは、２期募集になった影響もある。また、応募・採択比率は、全体の採択率は、5.1%(770 名中 39 名)の高い倍率となった。

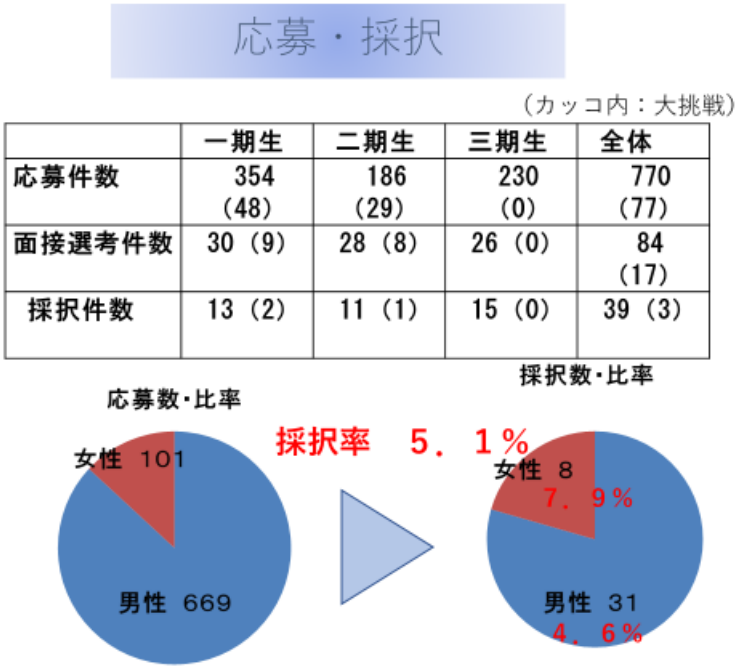
（カッコ内：大挑戦）

	一期	二期	三期	全体
応募件数	354 (48)	186 (29)	230 (0)	770 (77)
面接選考件数	30（9）	28（8）	26（0）	84（17）

採択件数	13（2）	11（1）	15（0）	39（3）

採択研究者人数は、下記の通りで、男性(79.5%)、女性(20.5%)の比率になった。

	一期生	二期生	三期生	全体
男性研究者	10	10	11	31
女性研究者	3	1	4	8
全体	13	11	15	39



採択率は、男性が 4.6%で、女性が 7.9%、全体で 5.1%となった。
応募数の全体に対する女性の比率は、13.1%で、採択数の全体に対する女性の比率は、20.5%となった。

5. 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）	終了時の所属	役職	任期

上田　卓也 （蛋白質合成系）	東京大学　大学院新領域創成科学研究科	教授/研究科長	2011年8月～2018年3月
岡田　清孝 （植物分子遺伝）	自然科学研究機構 龍谷大学	理事 教授	2011年8月～2018年3月
影山　龍一郎 （神経発生、体節形成）	京都大学　ウイルス研究所	教授	2011年8月～2018年3月
菅　裕明 （特殊ペプチド翻訳合成）	東京大学　大学院理学系研究科	教授	2011年8月～2018年3月
杉本　亜砂子 （細胞生物学、発生生物学）	東北大学　大学院生命科学研究科	教授	2011年8月～2018年3月
竹内　昌治 （マイクロ流体デバイス）	東京大学　生産技術研究所	教授	2011年8月～2018年3月
永井　健治 （生体分子機能学）	大阪大学　産業科学研究所	教授	2011年8月～2018年3月
西田　栄介 （シグナル伝達学）	京都大学　大学院生命科学研究科	教授	2011年8月～2018年3月
野地　博行 （1分子ナノバイオ）	東京大学　大学院工学研究科	教授	2011年8月～2018年3月
水島　昇 （オートファジー）	東京大学　大学院医学系研究科	教授	2011年8月～2018年3月

アドバイザーの人選にあたっては、領域の運営のところでも、述べているように、生物工学的技術から生物機能を解明する研究者とナノ工学的技術から生物を再構成しようとする研究者の中から、現在、第一線で活躍している先生方を選んだ。生物の再構成に挑戦する上で、生物の発生、細胞や器官の形成や機能の理解は、欠かせない。岡田　清孝先生は、植物分子遺伝学の第一人者であり、前さきがけ領域の「生命システム」のアドバイザーであり、この後継領域に参画して頂いた。哺乳類の神経発生学の影山　龍一郎先生、線虫の細胞生物学の杉本　亜砂子先生、細胞間伝達の西田　栄介先生、オートファジーの水島　昇先生を選んだ。他方のナノ工学的技術から生物を再構成しようとする研究者としては、細

胞の再構成に必要な組み合わせ要素、化学反応、合成、MEMS（Micro Electro Mechanical Systems）技術の第一人者から、無細胞タンパク合成の上田　卓也先生、人工アミノ酸を含むペプチド合成技術の菅　裕明先生、マイクロ・ナノデバイス技術の竹内　昌治先生、蛍光および化学発光指示薬の永井　健治先生、1 分子観察・操作技術の野地　博行先生を選んだ。

なお、選考では、提案件数が 308 件（H23）、163 件（H24）、198 件（H25）と多く、外部評価者として、藤井　輝夫（東京大学生産技術研究所）、石渡　信一（早稲田大学理工学部）、松田　道行（京都大学大学院生命科学研究科）、浜地　格（京都大学大学院工学研究科）、滝澤　温彦（大阪大学大学院理学研究科）、佐野　雅己（東京大学大学院理学系研究科）、秋山　泰（東京工業大学大学院情報理工学研究科）、黒田　真也（東京大学大学院理学系研究科）、上村　匡（京都大学大学院生命科学研究科）、篠原　隆司（京都大学大学院医学研究科）、熊ノ郷　淳（大阪大学大学院医学系研究科）、中野　明彦（理化学研究所　基幹研究所 /東京大学大学院理学研究科）、丹羽　仁史（理化学研究所発生・再生科学総合研究センター）、塩見　春彦（慶應大学医学部）の各先生にご協力を頂いた。

6.　研究領域の運営について

(1) 研究総括の研究領域運営方針や研究領域のマネジメントについて

細胞機能の再構成・設計と制御を試みることを通じて生命の本質に迫ろうとする研究を推進するには、従来の研究の延長線上からの取り組みだけでは解決できない。個々の研究者の持つ高い問題解決能力をもう一段、引き上げる仕組みが必要と考えている。その仕組みとは、1 つは、10 名のアドバイザーの先生方の専門領域を見てわかるように、生物工学的技術から生物機能を解明する研究者 5 名とナノ工学的技術から生物を再構成しようとする研究者 5 名に参画して頂き、指導を仰いだことである。それぞれの専門分野の第一人者であり、ご多忙にもかかわらず、貴重な時間を割き、ご協力を頂いた。そして、それぞれ研究者のメンターになって頂き、個々の研究者に公私にわたり、適切にご助言、指導いただいたことに、感謝したい。2 つ目は、化学・物理・情報科学・生命科学などの異分野が輻合し、オープンイノベーションを実現するための枠組みを作ることである。異分野の研究者が相互に相手の研究を理解し、より高度の技術や思考を提案する情報交換の場を作ることを心掛けた。年 2 回の領域会議では、限られた時間により密度の濃い議論をするために、学会発表的な綺麗なプレゼンでなく、自身が抱えている問題や疑問を問う発言誘導型の発表を行う会議にした。毎回、会議では、発表者への質疑応答が止むことがなかった。また、さらに、討論を深める目的で、少人数の研究者で、自主的に年 2 回程度リトリート的な会合を持つように、勧めた。そこでは、時間に縛られることなく、十二分に討議をすることができ、多くの共同研究が発足する機会になった。（領域内の共同研究 26 件）

さきがけ研究者メンター一覧	メンター（主）	メンター（副）
＜1期生＞		
石松　愛	西田AD	影山AD
猪股　秀彦	永井AD	影山AD
遠藤　求	岡田AD	水島AD
加納ふみ	水島AD	杉本AD
茅　元司	水島AD	永井AD
後藤　佑樹	竹内AD	野地AD
澤井　哲	影山AD	西田AD
末次　正幸	野地AD	杉本AD
瀧ノ上　正浩	野地AD	菅AD
田端　和仁	菅AD	上田（卓）AD
船山　典子	杉本AD	岡田AD
前多　裕介	永井AD	上田（卓）AD
持田　悟	上田（卓）AD	竹内AD

＜2期生＞		
池ノ内　順一	竹内AD	上田（卓）AD
井上　圭一	影山AD	永井AD
井上　尊生	水島AD	永井AD
梅原　崇史	菅AD	影山AD
戎家　美紀	杉本AD	菅AD
岡部　弘基	永井AD	野地AD
佐藤　正晃	野地AD	西田AD
島本　勇太	西田AD	野地AD
杉　拓磨	岡田AD	西田AD
野村　真	杉本AD	岡田AD
別役　重之	上田（卓）AD	岡田AD

さきがけ研究者メンター一覧	メンター（主）	メンター（副）
＜3期生＞		
揚妻　正和	永井AD	影山AD
榎木　亮介	影山AD	西田AD
鐘巻　将人	岡田AD	水島AD
神谷　厚輝	竹内AD	上田（卓）AD
清光　智美	杉本AD	影山AD
古賀　信康	上田（卓）AD	永井AD
小柳　光正	西田AD	野地AD
佐藤　有紀	野地AD	竹内AD
篠原　美都	水島AD	杉本AD
杉村　薫	西田AD	岡田AD
竹内　春樹	影山AD	西田AD
武部　貴則	竹内AD	菅AD
林　悠	岡田AD	水島AD
森島　陽介	菅AD	杉本AD
山西　陽子	野地AD	竹内AD

その他、さきがけ研究者間の会議だけでなく、出来るだけ多くの外部の発表の機会を作り、自分の研究課題と研究内容を紹介、討議するようにした。

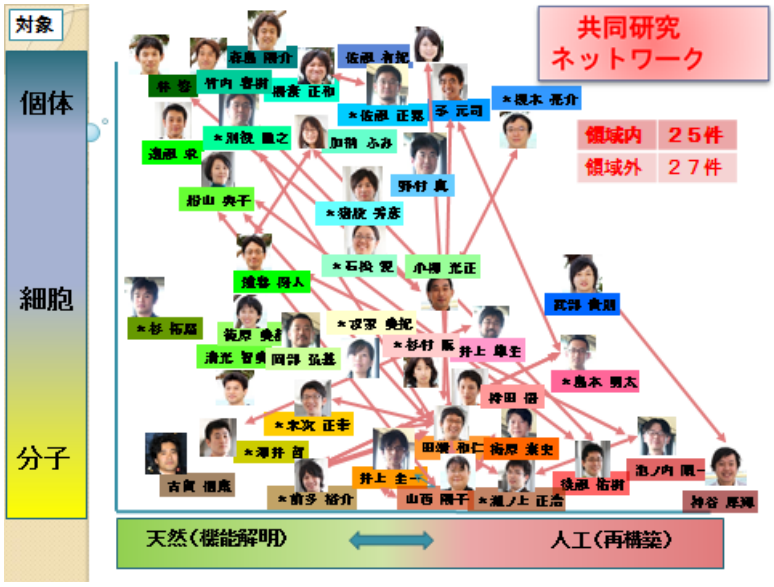
《新学術合同シンポジウム（ルスツ、2015/2/1）、生命動態合同シンポジウム（京都 2015/3/16,17：広島 2016/3/25,26：大阪 2017/3/17,18)》

そして、次世代の大きな潮流を個々の研究者に思い描いて頂くために、第 5 回領域会議（2014/5）で、堀田凱樹先生（東京大学名誉教授）に「40 年先の研究テーマへの考え方」をご講演して頂いた。さらに、第 7 回領域会議(2015/7)での IBM との合同企画「生命科学を創る-30 年後の未来の生命科学・自然科学について－」のパネルディスカッションを行い、各自、現在の自分の研究課題と将来のあるべき姿を描き出してもらった。

一方、国際的な人材育成にも、JST の H27 年度 国際強化支援を受けて、積極的に取り組んだ。9/19-26 に米国東部のハーバード大学およびジョンズホプキンス大を訪問し、先方の若手研究者とのワークショップを企画、開催した。こちらからは、研究者 12 名（石松　愛、茅　元司、井上　尊生、竹内　春樹、井上　圭一、岡部　弘基、船山　典子、別役　重之、鐘巻　将人、田端　和仁、梅原　崇史、野村　真)、永井 AD と私、上田が参加した。

JST4 領域合同国際シンポジウム（2015/11/5,6、東大伊藤国際ホール）では、6 名の著名な海外研究者（Dr.Nahum Sonenberg, Dr.Andrea Musacchio, Dr. Ian A. Wilson, Dr.Ursula Klingmüller, Dr.Yifan Cheng, Dr. Feng Zhang）と 16 名の 4 領域研究者が発表を行った。古賀　信康、林　悠、船山　典子、武部　貴則各研究者が口頭発表を行い、ポスター発表は、11 名（梅原、岡部、杉村、別役、田端、澤井、持田、末次、滝ノ上、竹内、山西）が行った。

こうした交流を通じて、次世代のこの分野の研究者の国際的ネットワークの広がりを期待したい。



(2) 研究テーマの導き方について

生物系の実験科学では、研究計画通りに結果がついてこない場合や他研究室が先を越した発表をしたことを知る場合もあり、研究テーマの変更を余儀なくされることが起こりうる。そのような場合、領域会議などで、壁にぶつかっている現状を話して、参加者から解決策の相談にのってもらう、研究テーマの方向のアドバイスを受けるようにした。

事例をあげると、

持田　悟研究者は、脱リン酸化酵素解析の為に、細胞内の全セリン/スレオニン脱リン酸化酵素約 40 種に対する抗血清の作成と抗体の精製を完了した。米国の研究グループが 2014 年に全セリン/スレオニン脱リン酸化酵素約 40 種の同定に成功したため、それ以降中断した。当初の計画には無かったが、プローブ開発と検出系の構築に転換し、永井アドバイザーの協力を得て開発することができた。リン酸化解析が格段に簡便、かつ定量的になり、再構成系の構築、改良が格段に効率的になった。

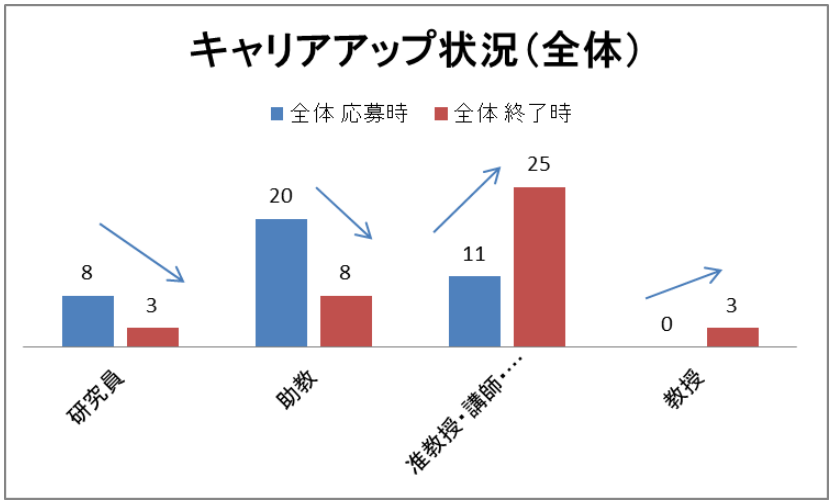
榎木　亮介研究者は、これまで細胞内カルシウム濃度の操作ツールを幾つも試したが、細胞に発現しない、超強力な光照射が必要、細胞種非選択的に活性化してしまう、などの問題が生じ、研究が当初の計画より大きく遅れていたが、同領域の小柳光正研究者の協力

により、光活性化型 GPCR(Gq) であるミツバチオプシンを発現させるアデノ随伴ウイルスを作成して、視交叉上核の神経細胞に細胞種選択的にオプシンを発現させることに成功した。

竹内　春樹研究者は、福井大学で研究室を立ち上げたが、トランスジェニックマウスの作製やその評価技術で、研究推進に支障を来たしていた。そこで、本研究テーマを進めるうえで、必要な助言が得られる東大薬学研究科池谷研究室に移転して、特定の嗅覚受容体を発現する神経細胞を遺伝子改変技術によって蛍光標識し、電気生理学的手法によって神経活動を記録することに成功している。

(3) 研究領域としての人材の輩出・成長の状況について

さきがけ期間中に、昇任あるいは異動により研究を推進させている研究者は、39 名中 25 名と、約 3 分の 2 が昇進しており、非常に多い。3 名の教授が誕生し、14 名の准教授・講師他となり、独立研究者（PI）となっている。この領域の研究者が、自らの研究だけでなくその分野での活動でも注目されていることが覗える。



キャリアアップした主な研究者をあげる。（　）は、前職位

①遠藤　求　　京都大学大学院生命科学研究科 准教授（同　助教）

植物の概日リズムの理解を発展させ、新しい分野を切り開いている。

②末次　正幸　　立教大学理学部生命理学科　准教授（ニューカッスル大学細胞生物学研究所　研究員）

バクテリア染色体複製サイクルの再構成で、増幅の精確度が数段高く、野地 ImPACT にも参画している。

③瀧ノ上正浩　　東京工業大学　大学院総合理工学研究科准教授（同　講師）

複雑な化学反応を人工細胞型微小リアクターで制御できるようになり、細胞を模倣した高機能な分子コンピューターや分子ロボットの開発が期待できる。

④前多　裕介　　九州大学 大学院理学研究院　准教授（ロックフェラー大学物理学・生物

学研究センター ポストドクトラルフェロー)

温度勾配によりRNA分子のプールから構造や機能を持つRNA酵素が選別され、RNAワールドの誕生に向かう“生命の起源”への物理的シナリオを示唆している。

⑤池ノ内　順一　九州大学　理学研究院生物科学部門 教授（京都大学 大学院工学研究科 准教授）癌細胞などのいくつかの細胞では、細胞膜と細胞骨格を一時的に離してブレブと呼ばれる膜構造を形成し、細胞の移動に用いていることを発見した。

⑥井上　尊生　　ジョンズホプキンス大学 医学系研究科　アソシエイトプロフェッサー（同　アシスタントプロフェッサー）

海外研究者支援の組織（UJA）など米国研究者のネットワークでも活躍している。

⑦鐘巻　将人　　国立遺伝学研究所 分子細胞工学研究部門 教授（同　新分野創造センター　准教授）

開発したタンパク質分解除去システム（AID法）が、今、世界で注目されているゲノム編集技術への展開が期待されている。

⑧武部　貴則　　シンシナティ小児病院医療センター　准教授（横浜市立大学大学院医学研究科　助手）

Sceince, 10 breakthrough of the year, 2013.ベルツ賞、The 2016 NYSCF - Robertson Stem Cell Investigatorsの賞を受賞など国際的に高い評価を受けている。

⑨林　悠　　筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 准教授（同　助教）

日本睡眠学会研究奨励賞を受賞し、レム睡眠の研究で、卓越した研究を行っている。

⑩山西　陽子　　九州大学 大学院工学研究院 教授（芝浦工業大学機械工学科　准教授）

「ナイスステップな研究者」に選出、無侵襲注射器の開発で、産業界からも注目されている。

また、2016年度よりJSTが推進しているSciFoS活動展開型活動にも4名の研究者（小柳光正、神谷　厚輝、田端　和仁、岡部　弘基）が積極的に参加した。市場性やコストを念頭に置く企業研究者との交流も、人材育成に必要な体験になったことと思う。

7.　研究を実施した結果と所見

(1)領域全体として見た場合の特筆すべき研究成果

①課題「細胞形状と運動の自己組織的挙動の理解と操作」澤井　哲　粘菌の「集まれ！」の合図への応答には ダイオードのような整流作用が働いている。Nature Communications

アメーバ状の細胞運動を支えるアクチンの重合は、時として波となって伝播するが、このアクチン波がランダムな場所から発生し、自己充足的に興奮をくりかえすラセン波の中心を生成すること、一対となっているものはその間の波面が平面的に膜を押し出し、単独に隔離されたものは、膜を回転させながら押し出していることを明らかにした。

②課題「カイメンが工学的に優れた骨格構造を自律的に構築するメカニズムの解明」船山典子　カイメン体内で微細な建築資材（ガラス質の骨片）を細胞が運び、立て、組み上げる全く新しい骨格形成機構を発見した。Current Biology

当初の計画以上に研究が進み成果を出すことが出来ている。その結果、次の展開のための多くの解決すべき課題も見出している。

③課題「分子輸送から解く生命の起源：構造、情報、輸送の動的結合の解明と新たな分子操作技術の確立」前多裕介　DNA／RNA を分離・濃縮する熱泳動の分子構造依存性を解明した。PNAS

温度勾配下での DNA 分子輸送によって、DNA ライゲーションによる重合が長い分子ほど選択的に進むという特性を、新たに発見している。壮大な課題に対し、着実に進めている。

④課題「光で“創る”オプトジェネティクスへの挑戦」井上　圭一　36 年ぶりに、光でナトリウムイオンを輸送するポンプ型タンパク質を発見した。　Nature Communications

タンパク質の Na＋輸送を制御できれば、脳神経研究などの応用が可能になり、様々な脳神経疾患へ治療法の開発に寄与すると期待される。

⑤課題「細胞走化性の再構築」井上　尊生　細胞に「食べる」機能を付与、細胞に新機能を付与する新しい研究ツール「DISplay」法を開発した。　Science Signaling

将来的にがん細胞などの病原細胞を生体内でファゴサイトーシスできるような人工細胞を作製し治療に応用することが期待される。

⑥課題「細胞間フィードバック回路による細胞運命の制御」戎家　美紀　発生期の細胞間フィードバック回路である Delta-Notch シグナルの側方抑制機構について、哺乳類培養細胞上での再構成に成功した。Nature Communications

生物の仕組みを人工的に再構成したことによって、隣接細胞間に違いを生み出すための最小遺伝子ネットワークが明らかになった。

⑦課題「細胞機能の制御・設計に向けたアロステリックタンパク質の人工設計」古賀　信康　自然界に存在しない新規タンパク質分子を創り出すことに成功した。PNAS

この成果は、細胞の制御・設計、マテリアル開発、医療などにおける寄与が将来的に期待される。

⑧課題「多細胞系からなる複雑なヒト臓器の人為的構成」武部　貴則　臓器の芽を作製する革新的な培養手法を確立し、腎臓や膵臓など、さまざまな器官再生へ道を開く。Cell Stem Cell

さまざまな器官の再生医療を目指す上で画期的な技術基盤となるのみならず、新たな医薬品開発のツールとしての応用が期待される。

⑨課題「なぜ夢を見るのか　～トランスジェニックマウスによるレム睡眠の操作と解析～」林　悠　夢のスイッチが明らかにする夢を見る理由、レム睡眠の意義を初めて科学的に証明した。Science

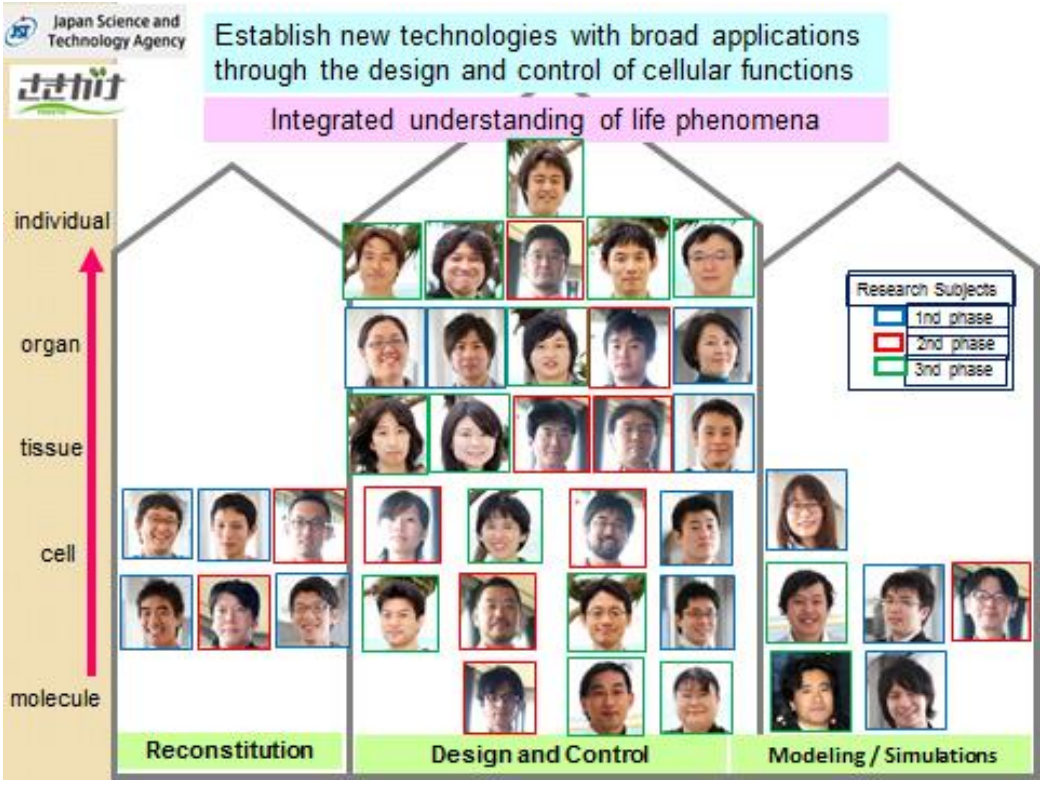
アルツハイマー病やうつ病、睡眠時無呼吸症候群の患者において、睡眠中のデルタ波の減少が知られており、レム睡眠の低下が、脳機能の低下を引き起こしている可能性が考えられている。こうした疾患におけるレム睡眠の異常とその他の症状との関連を検討することで、発症のメカニズムの理解や治療法の開発につながると期待される。

⑩課題「電界誘起気泡インジェクションメスによる分子操作と再構成」山西　陽子　針を使わずに気泡の圧力で試薬や遺伝子までも体内に届けることのできる「針なし注射器」の開発に成功した。芝浦工大リリース

メスを覆うガラス製のシェルの位置を前方に突き出すことで、細胞とメスの気泡導入部の密着性を向上させ、高精度の位置制御を行うことで、空気中でも使用可能な「針なし注射器」を開発した。

(2) 研究成果の国際的水準と科学技術的インパクト

本研究領域は、「再構成・設計と制御を試みることを通じて生命の本質に迫ろうとする研究を対象とし、生命システムの理解や広範な応用をもたらすコンセプトや基盤技術の創出を目指す。」としている。生物は、分子レベルから、遺伝子レベル、細胞・組織レベル、生物個体レベルなどの構成に至る各階層で、階層内および階層間の情報処理機能や運動機能を自律的に組織化し、外部環境に適応するシステムから成り立っていると言える。これらの各階層における細胞機能の再構成のアプローチとその成果を以下に述べる。



① 分子レベル（古賀　信康）

DNA から転写・翻訳されて作り出されたタンパク質分子は、アミノ酸配列に従って特定の立体構造に折りたたむことで機能を発現し、様々な生命現象を生み出している。タンパク質分子の立体構造を自在にデザインすることが可能になれば、望みの機能を持ったタンパク質をテーラーメイドに創出することができる。私達は様々な形状や大きさのタンパク質立体構造を自在かつ精密にデザインするための理論と技術を開発し、これを用いて自然界に存在しない新規タンパク質分子を創り出すことに成功した。この成果は、細胞の制御・設計、マテリアル開発、医療などにおける寄与が将来的に期待される。Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 112(40), E5478-5485, (2015)

②遺伝子レベル（末次　正幸）

大腸菌ミニ染色体を試験管内で、複製反応だけでなく、さらに複製終結、姉妹ミニ染色体分離、複製再開始のプロセスを再構成した。そして、20 種以上の蛋白質との等温反応によって 2 ラウンド目以降の複製サイクルが繰り返し進行する「複製サイクル再構成系」を構築した。この再構成系をもちいると、十万塩基対をこえる大きな環状 DNA を環状分子のまま、まるごと指数的に増やすことができる。また、複数の DNA 断片を連結して人工環状化した DNA を増やすこともできる。本技術は、プライマーや温度制御サイクル、また細胞にもよらない、革新的な長鎖 DNA 増幅法を提供するものである。Environ. Microbiol., 15, 3183-3195 (2013).

③細胞・組織レベル（武部　貴則）

ヒト iPS 細胞から器官原基を作成する汎用的な培養手法の確立を目指した。間葉系細胞を混合すること 、および培養基板における物理的な外部環境を最適な条件に設定すること、により立体的な器官原基の作製が可能であることを明らかにした。この手法を応用した結果、肝臓、膵臓、腎臓、腸、肺、心臓、脳、癌から分離した細胞から 3 次元的な器官原基を創出することに成功した。創出された 3 次元器官原基は、移植後すみやかに血流を有する血管網を再構成するのみならず、尿を産生する腎組織や、糖尿病治療効果を有する膵組織など機能的な組織を自律的に形成することが明らかとなった。さまざまな器官の再生医療を目指す上で画期的な技術基盤となるのみならず、新たな医薬品開発のツールとしての応用が期待される。Cell Stem Cell. 2015, 16(5), 556-565、J Clin Invest. 2014, 124(10),4325-34、 Nature Protocols. 2014, 9, 396-409.

「ベルツ賞」(2014)、「New-York Stem Cell Foundation (NYSCF) Robertson Investigator Award」(2016) などを受賞。

④個体レベル（船山　典子）

カイメンの骨格形成に着目、これまで知られていた脊椎動物から昆虫まで共通の「予め決められたパターンに沿った骨格形成メカニズム」とは根本的に異なる、全く新しい仕組みを発見した。これは、カイメン体内で特殊な細胞（骨片運搬細胞と命名）が微細なガラス質の骨片をダイナミックに運搬、建て、さらに繋げて柱構造を伸長するなど、ヒトが人工建造物の骨組みを 1 本 1 本構築する工程と同様の工程で、体を支える骨格を構築してゆくという予想もしなかったメカニズムである。特に重要な点は、A の条件下では B を行うという一連の細胞の働きの繰り返しの結果、その時その時の体に合わせた骨格が自然に構築される「自己組織化による骨格形成機構」であることだ。将来このアルゴリズムを応用し、深海や地球外惑星などで、その場の環境に合わせた建物の骨組みを自己構築出来るロボットや建築工法の開発も期待される。Current Biology (2015) 25:1-6 、NATURE(RESEARCH HIGHLIGHTS) 525, 428 (24 September 2015) 、Spongex Meeting (France Riviera) 2015/10/15

⑤進化・起源（前多　裕介）

高分子溶液中における熱泳動が添加高分子の濃度勾配を形成することで異なる大きさの DNA や RNA を分離・濃縮する「分子ふるい」が起こり、このプロセスには DNA の凝縮構造や RNA の塩基対形成など立体構造の影響が顕著に現れることを明らかにした。分子の折り畳み構造により泳動の輸送方向を制御できることから、温度勾配の元で複雑な構造をもつ核酸高分子が輸送を介して選択される機構を示唆する。明らかにされた分子構造と輸送の密接な相関は、温度勾配を形成するだけで分子構造の変化を検出し捕捉する、新しい分子操作・

分析技術に発展することが期待される。

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, vol.109, 17972-17977.

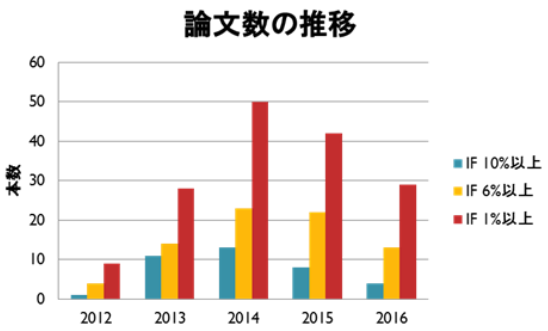
(3) 科学技術イノベーション創出に寄与する成果の萌芽および、その独創性・先行性・優位性の国際的水準

領域全体の外部発表の件数の集計は下記の通りである。

	国内	国際	計
論文	9	177	186
口頭	416	237	653
その他（出版物）	71	14	85
合計	496	428	924

うち、招待講演の件数は、下記の通りである。

招待講演	137	76	213



代表的な論文	2013-2017
Nature	4
Science	2
Cell	3
Nature Chemistry	4
Nature Methods	1
Cell Stem Cell,	1
Annu Rev Biochem	1
Nature Cell Biology	1
Neuron	1
Nano Letters	1
J Am Chem Soc	2
Nature Chemical Biology	1
Journal of Clinical Investigation	1
Hepatology	1
Angewandte Chem Int	2
Trends Cell Biol.	1
Nature Communications	11
計	38

Nature, Science, Cell などの有力誌の論文に 12 名の研究者が発表し、その数は、14 報あり、また、海外における口頭発表においても、26 名の研究者が招待講演を行っており、その回数は、76 回に及んでいる。また、特許出願においても、28 件が出願されており、国内出願 18 件（JST 出願 5 件）、国際出願 10 件（JST 出願 3 件）を数える。これらの数字だけでも、この領域の多くの研究者が、国際的に高い水準にあることが覗える。その中でも武部　貴則研究者の研究成果は、再生医療の最先端技術 iPS 細胞を用いて、さらにその先を行く 3 次元的な器官原基を創出する技術であり、技術の独創性・先行性・優位性において特出しており、Sceince, 10 breakthrough of the year, 2013、ベルツ賞 2014、The 2016 NYSCF - Robertson Stem Cell Investigators 賞など受賞し、欧米、アジアを問わず国際的に高い

評価を受けている。

また、船山　典子研究者の研究成果である「カイメンの骨格形成メカニズム」も、国際的に独創性・先行性・優位性で、抜きんでており、プレスリリース(2015/9/18)と同時に、NATURE の RESEARCH HIGHLIGHTS に取り上げられるなど、国内外から大きな反響があった。

(4)研究成果によってもたらされた国内外の顕彰･受賞等

研究者から 55 件の受賞の連絡があり、主なものは、下記の通りである。

文部科学大臣表彰若手科学者賞に、澤井　哲(2012)、戎家　美紀、後藤　佑樹(2013)、井上　尊生、井上　圭一、池ノ内　順一(2014)、島本　勇太 (2015)、遠藤　求、清光　智美、武部　貴則(2016)の 10 名の研究者が受賞した。かなり高い受賞件数(10/39)と思われる。

「ナイスステップな研究者」に山西　陽子(2015)、武部　貴則 (2016) 両研究者が選出された。

そのほか　井上　尊生（日本薬学会若手奨励賞 2013)、榎木　亮介（日本生理学会奨励賞 2014)、杉村　薫（日本生物物理学会若手奨励賞 2014)、前多　裕介（日本物理学会若手奨励賞 2015)、井上　圭一（分子科学会奨励賞 2015）池ノ内　順一（井上リサーチアウォード 2014、柿内三郎記念奨励研究賞 2015)、林　悠（日本睡眠学会研究奨励賞 2016）を受賞している。

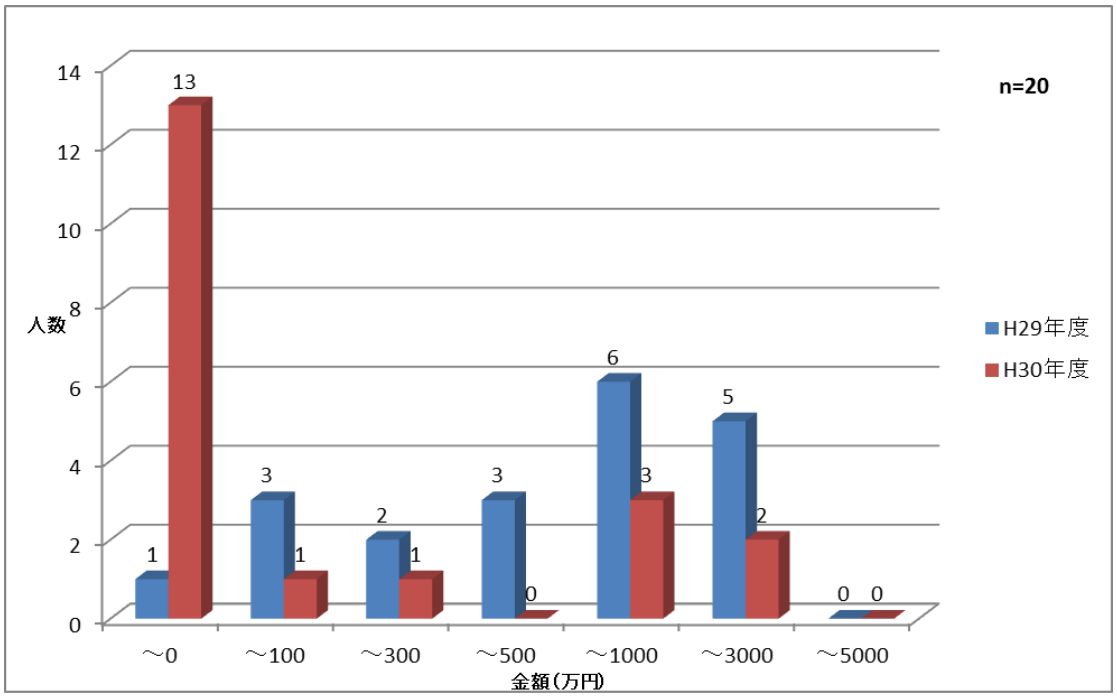
国際的には､井上　尊生研究者の International Society for Optics and Photonics(2015)、SPIE’s Systems Biology Pioneer Award(2016),武部　貴則研究者の Science, 10 breakthrough of the year(2013)、ベルツ賞(2014)、The NYSCF - Robertson Stem Cell Investigators 賞(2016)を受賞している。

(5)本研究領域に続く研究資金の獲得状況

アドバイザーとの交流会や意見交換会などで、常に話題に上がるのが、さきがけ研究終了後の専任研究者や任期付き研究者のポストと研究資金の獲得についてである。

遠藤　求、猪股　秀彦研究者は、この領域研究終了後、引き続き「統合 1 細胞解析のための革新的技術基盤」(研究総括：浜地 格）の領域で研究活動を継続しているが、一般的には、研究資金の獲得は、厳しい状況にあると言える。

来年度以降の研究予算状況のアンケート（N=20）を取ったところ、下記のグラフになっている。H29 年度は、500 万円以上の予算を確保しているグループと現在の研究を継続することが困難なグループと約半々となっているが、H30 年度になると、半数以上が、予算のめどが立っていない状況となっている。



(6) 将来性が見込まれ、大きな成果に繋がる可能性がある課題

・前多　裕介「温度勾配により RNA 分子のプールから構造や機能を持つ RNA 酵素が選別され、生命の起源の謎を解く」今後、自己複製する分子システムを非平衡環境下で再構成し、生命の起源を理解する物理的シナリオを提唱することが期待される。

・武部　貴則「立体的な臓器の原基を構成する技術を開発」さまざまな器官の再生医療を目指す上で画期的な技術基盤となるのみならず、新たな医薬品開発のツールとしての応用が期待される。

・佐藤　有紀「血管内皮細胞挙動と血流動態の関係を解明」ウズラ卵で光刺激による血栓誘導を行い、血流停止下の血管内皮細胞挙動を観測している。将来、ヒトの臨床の場で、血栓の発生から成長、そして、梗塞の治療（消滅）のメカニズムの解明につながる可能性がある。

8.　総合所見

(1) 研究領域と研究総括の設定について

（担当部署が記述）

研究領域の設定　戦略目標③政策上の位置付けで述べたように、新成長戦略における科学・技術情報通信立国戦略として、生命動態システム科学研究の推進が挙げられ、その一

環として、「生命システム」研究領域の後継領域として始まった。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の機運が高まり、初年度の募集から、354 課題と多くの課題が集まり、3 年間で、総数 770 課題が検討された。こうした中、高い倍率から選ばれた課題は、必然的に質の高い内容となった。研究領域の設定は、狙い通りであったと思われる。

研究総括の設定　上田総括の構想で、本研究を推進するには、個々の研究者の持つ高い問題解決能力をもう一段、引き上げる仕組みが必要で、生命科学的な視点から助言をいただく研究者 5 名と技術的な視点から助言をいただく研究者 5 名のアドバイザーに指導を仰いだことである。そして、もう 1 つは、化学・物理・情報科学・生命科学などの異分野が輻合し、オープンイノベーションを実現するための枠組みを作ったことである。年 2 回の領域会議では、限られた時間により密度の濃い議論をするために、自身が抱えている問題や疑問を問う発言誘導型の発表を行う会議にした。また、さらに、討論を深める目的で、少人数の研究者で、自主的に年 2 回程度リトリート的な自主勉強会を持つように、促したことも多くの共同研究が発足する効果があった。（領域内の共同研究 26 件）

その成果として、国際論文数 177、国際講演数 237、（うち招待講演 76）と、すでに高い評価を受けている。また、さきがけ期間中に、昇任あるいは異動により研究を推進させている研究者は、39 名中 25 名と、約 3 分の 2 が昇進しており、それぞれの学界でも中心的な活躍をしていることが覗える。

さきがけ研究者との年齢が近い研究総括であり、当初、その運営を心配した面もあったが、むしろ、同世代の気軽さから、想定以上の活発な研究集団となった。

ただ、本研究領域に続く研究資金の獲得状況については、2 年後の予算のめどが立っていない研究者が大半で、長期的な展望で、研究が推進できるのか、杞憂するところである。

(2) 研究領域のマネジメントについて

（課題選考）課題選考に関しては、科学的疑問の面白さと先端的な技術の重要さのバランスをとることを重視した。具体的には、領域アドバイザー10 人のうち、5 人を前者の視点（科学的疑問の面白さ）から、5 人を後者の視点（技術の重要さ）から選定し、依頼した。数多くの応募があったため、初年度から書類選考を行っていただく外部評価者を同様の 2 つの視点から合計で 10 人程度の方に依頼した。書類選考に関しては、各評価者の最高評価点を重視し、評価者 1 人から高評価を得た応募書類のほうが中程度の評価を 2 人から得た応募書類よりも重視されるようにした。また、最終的な合計点で書類選考をするだけではなく、領域アドバイザーに点数に関係なく一押しの若手研究者をそれぞれ一人ずつあげてもらう形で引上げることで、領域アドバイザーに目利きとしての役割をお願いした。このような様々な方法で選考することで平均的ではない非常に個性的なさきがけ研究者 39 名を採択した。これらのさきがけ研究者は、細胞機能の構成的理解や制御を目指すという共通性を持ちつつも、その対象は単細胞からヒトまで多種多様で、研究対象の階層も個体・組

織・細胞・分子と横断的なものとなった。また、国内だけではなく海外を基盤に研究を行う研究者が複数人参加しており、様々な経験と技術を共有できる多様性に富んだ領域となった。さらに応募書類中の女性の比率は 13.1%であったが、このような選考の結果、採択された女性の研究者は、応募書類での比率を上回り 20.5%となり、Gender Equality の観点からも領域として一定の貢献ができたのではないかと考えている。

（領域運営）領域運営に関しては、長期的な視点を最も重視した。まず、さきがけ研究者には、3 年間～5 年間の限られた時間の中で提案した課題を着実に遂行するだけではなく、10 年という時間単位で実現すべきブレークスルーを意識したうえで、その礎となる土台を創るように促した。半年に一回の領域会議は特別な事情がない限り海外に研究の基盤を持つものであっても必ず参加することを義務づけ、なるべくアイソレートされた場所で開催し、その中で多様な研究者が 2～3 日間ともに時間と場所を共有することで、分野を超えたつながりが芽生えるような機会を準備することを試みた。このような意外な研究者同士のつながりの創発をさらに促すために、さきがけ研究者同士の自主性を重視した。1 期生、2 期生、3 期生ごとに自主的な連絡組織の立ち上げを促した。この結果、領域会議の前後に、領域アドバイザーや総括が参加しない形での自主的な勉強会が毎回のように開催され、分野の異なる研究者がお互いの研究を徹底的に理解することが行われた。この結果、それまでに出会ったことがない全く分野の異なる研究者同士の共同研究が領域内で多数生まれたことから、このような試みは奏功したのではないかと考えている。本領域が本当に成功したかどうかは、本さきがけ領域の終了後にも、ずっと一生続いていくような深い絆で結ばれた若手研究者同士の分野を超えた人間関係が生まれたかどうかである。これは、数十年の時間の検証を待たなければならないが、終了時点でのさきがけ研究者の雰囲気を見ているとこの試みは成功しつつあるように見える。

(3)研究領域としての成果

本研究領域の成果として、合計で 186 報の論文が本領域のさきがけ研究者により発表されている。とりわけ Nature, Science, Cell に掲載された 9 報を含む、国際的にも評価が高い科学雑誌（IF>10）に合計で 38 報の論文がすでに掲載されている。また、口頭発表は 653 件となっており、特許出願も合計で２８件が出願されている。このような数値だけをとってみても、本研究領域から数多くの研究成果が創出された。

また、質に関しても独創性の高い研究成果が創出された。本研究領域は、構成的アプローチを用いて、分子・細胞・個体の各階層を超えた理解を目指した研究をサポートした。その結果として、例えば分子の階層では、古賀信康研究者らが、自然界に存在しない新規タンパク質分子を創り出すことに成功している（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 112(40), E5478-5485, (2015)）。本分野には、David Baker などのような国際的な研究者がいるが、その次世代を担うような研究成果につながるような萌芽的な研究が生まれつつある。

細胞の階層では、武部　貴則研究者らが、細胞から 3 次元的な器官原基の創出に成功している（Cell Stem Cell. 2015, 16(5), 556-565、J Clin Invest. 2014, 124(10),4325-34、Nature Protocols. 2014, 9, 396-409.）。本分野は、再生医療の最先端技術 iPS 細胞の創出に示されたように、日本が強みをもっている分野である。細胞から 3 次元的な器官原基を創出する技術は、その次を期待させる技術であり、技術の独創性・先行性・優位性において特出している。すでに、Science, 10 breakthrough of the year, 2013、ベルツ賞 2014、The 2016 NYSCF - Robertson Stem Cell Investigators 賞など受賞し、国際的にも高い評価を受けはじめている。

個体の階層では、船山　典子研究者の研究成果であるカイメンの骨格形成メカニズムの解明に成功している（Current Biology (2015) 25:1-6)。これも、国際的に独創性・先行性・優位性で、抜きんでており、プレスリリース(2015/9/18)と同時に、NATURE の RESEARCH HIGHLIGHTS に取り上げられるなど、国内外から大きな反響があった。

紙面の都合上、一部のさきがけ研究者の研究成果を取り上げたが添付資料にもあるように、階層を超えて、数多くの独自性の高い成果が上がっており、将来的にも大きな成果に繋がる可能性が高い。

(4)科学技術イノベーション創出への展望

本研究領域から科学技術イノベーションの創出につながるような成果も生まれている。例えば、生化学技術から生まれる科学技術イノベーションの例として、末次正幸研究者らが、大腸菌ミニ染色体を試験管内で、複製反応だけでなく、さらに複製終結、姉妹ミニ染色体分離、複製再開始のプロセスを再構成することに成功している。この再構成系を持ちいて、20 種以上の蛋白質との等温反応によって 2 ラウンド目以降の複製サイクルが繰り返し進行する「複製サイクル再構成系」を構築した。この再構成系をもちいると、十万塩基対をこえる大きな環状 DNA を環状分子のまま、まるごと指数的に増やすことができる。また、複数の DNA 断片を連結して人工環状化した DNA を増やすことができる。このため、本技術は、プライマーや温度制御サイクル、また細胞にもよらない、革新的な長鎖 DNA 増幅法を提供するものであり、様々な今後の応用が期待されている。本研究成果は、本さきがけ研究後に、本領域アドバイザー野地博行教授によって立ち上げられた革新的研究開発推進プログラム ImPACT「豊かで安全な社会と新しいバイオものづくりを実現する人工細胞リアクタ」の中心的な技術の一つとなっており、今後さらなる発展が期待される。

また、生物物理技術から生まれる科学技術イノベーションの例として、前多　裕介研究者が、高分子溶液中における熱泳動が添加高分子の濃度勾配を形成することで異なる大きさの DNA や RNA を分離・濃縮する「分子ふるい」が起こり、このプロセスには DNA の凝縮構造や RNA の塩基対形成など立体構造の影響が顕著に現れることを明らかにしている(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2012, vol.109, 17972-17977.)。分子の折り畳み構造により泳動の輸送方向を制御できることから、温度勾配の元で複雑な構造をもつ核酸高分子が輸送を

介して選択される機構を示唆する。明らかにされた分子構造と輸送の密接な相関は、温度勾配を形成するだけで分子構造の変化を検出し捕捉する、新しい分子操作・分析技術に発展することが期待される。

(5) 本研究領域を設定したことの意義、科学技術に対する貢献、問題点等

（領域設定の意義）本さきがけの研究領域の設定に際して、これまでに成功した「さきがけ」領域と同様に、若手研究者が広く応募可能なように生命現象などを特定することはせずに「細胞機能の構成的な理解と制御」という形で設定した。その一方で、「制御」と「構成的な理解」のいずれかを入れていただくように付帯条件をつけることで、若手研究者に構成要素の同定が進んできた既存の生命科学から先に一歩進めた未来を構想していただくこととした。というのも、「さきがけ」領域のように採択率が 10%以下になる競争が厳しいグラントの場合、採択されるさきがけ研究者の 10 倍以上の研究者が提案書を書くことになる。このため、たとえ採択に至らなかったとしても、通常の研究の延長線上からさらに一歩先の研究課題を設定していただくことで、若手研究者の研究の発展に少しでも寄与することを狙った。領域設定から 5 年たった今、細胞機能の制御・再構成・設計は生命科学研究の課題として広く受け入れられており、一定の成果を果たせたのではないかと考えている。

(6) 今後への期待や展望

本さきがけ研究では、10 年を超える長期的な視点を最も重視した領域運営を行ってきており、本さきがけ研究期間の終了後からその真価が問われることとなる。多様性のある領域アドバイザーをお願いし、また、多様性のあるさきがけ研究者を採択し、自主性を重んじた領域運営を続けてきており、そこで培われた、普段の研究ではなかなか出会うことのない異分野の研究者間の深いつながりを元に、異分野の研究者間同士の意外な共同研究から予想外の研究成果が生まれることを強く期待される。

また、ブレークスルーにつながるリスクの高い研究を行うには、長期的に安定なポジションが不可欠である。このため、各さきがけ研究者には積極的に独立ポジションに応募するように促した。その結果、本さきがけ研究の期間中に昇任した研究者は、39 名中 25 名となっており、約 3 分の 2 が昇進しており、非常に多くの研究者が順調に昇任していることがわかる。また、3 名の新教授が誕生し、14 名のものが准教授・講師他となっている。10 名程度のさきがけ研究者が本領域の期間中に新たにが独立研究者（PI）となっており、この領域の研究者が、自らのさきがけ研究での活動によって、各分野で注目されていることが覗える。

(7) 感想、その他

本研究領域では、「生命とは何か」という疑問に関し、分子の設計から個体システムの合

成まで多岐にわたる構成的アプローチによって生命の理解と幅広い応用を目指す生命科学の新潮流を対象とすることにし、ハードコアな生命科学の中にシームレスに構成的なアプローチを取り込むということを試みた。2011 年 10 月の本領域発足から約 5 年が経過し、構成的なアプローチが日本の生命科学に良い形で定着しつつある現状を考えると、一定の役割を果たせたのではないかと考えている。本領域の立ち上げを強力に後押ししていただいた JST 理事長の故北澤宏一先生（当時）、JST 理事　眞峰 隆義先生（当時）、JST 研究主監　清水孝雄先生（当時）、JST　古旗憲一部長（当時）、JST　原口亮治調査役（当時）、JST さきがけ担当の岡野 陽介さん（当時）に感謝したい。また、理研 CDB　竹市雅俊センター長（当時）、西川伸一副センター長（当時）、相澤慎一副センター長（当時）、理研 QBiC　柳田敏雄センター長には、本研究領域の研究総括を受諾することをお許しいただき、また様々な貴重なご助言をいただいた。中西重忠先生、高井義美先生、浅島誠先生には、本領域の設計に関して、大変参考になる貴重なご助言を多数いただいた。また、領域運営アドバイザーを引き受けていただいた堀田凱樹先生、永井良三先生、合計で 770 件もの膨大な審査を引き受けていただいた領域アドバイザーの 10 名の先生方や外部評価者の 14 名の先生方には特に深謝したい。これらの経験の深い研究者の方々のご助言をいただきながら、また、菊地俊郎技術参事、長根尾信義事務参事、山岸裕司主任調査員、山田信子事務員、細谷ゆかり事務員をはじめとする優秀な領域スタッフの多大な支援をいただきながら、39 名のさきがけ研究者の研究を 3 年から 5 年にわたってサポートすることができた。これらの方々のおかげで、本領域のさきがけ研究者の研究を自身の自主性に従ってさらに伸ばしていただく場づくりに少しは貢献できたのではないかと考えている。最後に、生命動態の戦略目標の立ち上げに深く貢献し、また、本研究領域の立ち上げに際しても叱咤激励をいただいた故笹井芳樹先生には、一生に二度は味わえないような興味深い経験をさせていただき特に感謝したい。笹井先生には本研究領域の発展をぜひ見届けていただきたかった。

以上