

**(独) 科学技術振興機構
戦略的創造研究推進事業
チーム型 (CREST)**

研究領域中間評価用資料

「生命システムの動作原理と基盤技術」

(2006-2013)

研究総括 中西重忠

2011.4.26

1. 戦略目標

「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出」

1) 名称

「生命システムの動作原理の解明と活用のための基盤技術の創出」

2) 具体的な達成目標

本戦略目標は複雑な生命システムの動作原理を明らかにすること、その検証過程で創出されるツールやソフトが医療、バイオエンジニアリングなどの分野で活用される基盤技術を開発することにある。

具体的には、以下のような研究開発例が挙げられる。

(ア) 生命システムを制御する動作原理を明らかにするためのモデル系。

(イ) 生命システムの分子動態、相互作用を把握するためのイメージング、網羅的解析などの計測・測定系。

(ウ) 生命システムの時空間動態の計算機シミュレーション技術。

これらの基盤技術を活用して、生体機能の解明、生物生産技術の開発、疾病の予防、診断、治療につながる研究を展開する。

3) 目標設定の背景及び社会経済上の要請

ヒト・ゲノム計画が終了した後、世界的にその成果を医療やバイオテクノロジーなどに向けたイノベーションにつなげていくことが喫緊の課題となっている。例えば、医療の分野では一遺伝子が原因となる疾病については、その多くの原因遺伝子が明らかにされてきたが、がんや生活習慣病といった複数の遺伝子や環境因子が関与する疾病については、複雑に関係する機能分子がシステムとしてどのように作用し疾病の原因につながるのか多くが不明である。複雑な生命システムを理解するためには改新的な解析技術を開発する事が不可欠であり、新しい解析技術を用いて生命システムの動作原理を明らかにし、疾病の予防、診断、治療さらには有用な生物生産へと進展させる研究の要請が高まっている。

本戦略目標は、その成果を疾病の予防、診断、治療やバイオエンジニアリングなどのイノベーションの創出につながる生命現象の基本原理を明らかにすることを狙いとするものである。このために生命システムを制御する動作原理の解明のための新しいモデル系を確立し、生命システムを構成する機能分子の時空間的動態を明らかにするイメージング、網羅的解析、シミュレーション解析を含む新しい解析技術の開発を進める。欧米の先進国では既に生命システムの理解と応用に向けた研究を精力的に進めているが、なお緒についたところであり生命システムの動作原理の理解とそれを可能とする技術開発はまだ少なく、その成果が医療やバイオテクノロジーへの応用に直結する本研究分野の発展が望まれている。

4) 目標設定の科学的裏付け

21世紀における生命・医学研究においては、ゲノムからスタートして細胞や器官、個体間など様々なレベルでの生命現象を統合的に理解する研究が益々重要となっている。このため、数理モデル、生命機能の再構築、シミュレーションなどの様々な研究アプローチが試みられており、本研究領域はこれらの種々の研究アプローチを組み合わせ、改新的な解析技術を開発し、生体機能の理解と制御するための定量性と予測性を実現することを狙いとする。このような研究領域は従来のライフサイエンス研究の手法に加えて、理論生物学、計算科学、物理学などの知識を必要とし、また、新たな計測・測定技術、微細加工技術、コンピュータなどの新しいツールを必要とする。特に後者はライフサイエンスエンジニアリングのイノベーションにつながる技術やソフトウェアを創成するものと期待される。

生命現象をシステムとして解析する研究の歴史は比較的浅いが、日欧米ではほぼ同時期に研究が始まっている。米国では政府、民間レベルでの研究が急速に進展しており、欧州でもEU及びスイスで研究プロジェクトが推進されている。日本は米国について優位な状況にあるが、政府レベルの研究推進政策が欧米に比べて十分でない状況が伺われる。本分野の研究を推進し、かつ、分野全体の研究人材の育成や研究推進のための活動を同時に推進することにより、我が国の科学・技術の国際的地位の向上にもつながることが期待される。

5) 重点研究期間

平成18年度から平成19年度までの2年間、新規研究課題の募集を実施する。研究期間は1研究課題につき概ね5年間の研究を実施する。

2. 研究領域

「生命システムの動作原理と基盤技術」(平成18年度発足)

本研究領域は、生命システムの動作原理の解明を目指して、新しい視点に立った解析基盤技術を創出し、生体の多様な機能分子の相互作用と作用機序を統合的に解析して、動的な生体情報の発現における基本原理の理解を目指す研究を対象とする。

具体的には、近年の飛躍的に解析が進んだ遺伝情報や機能分子の集合体の理解をもとに、細胞内、細胞間、個体レベルの情報ネットワークの機能発現の機構、例えば生体情報に特徴的な非線形で動的な反応機構などを、新しい視点に立って解析を進めることによって生命システムの統合的な理解をはかる研究を対象とする。

さらには、生体情報の発現の数理モデル化や新しい解析技術の開発など基盤技術の創成を目指した研究も対象とするが、生命現象の実験的解析と融合した研究を重視する。

3. 研究総括

氏名 中西 重忠

(大阪バイオサイエンス研究所 所長)

4. 採択課題・研究費

(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*
平成 18年度	上村 匡	京都大学・教授	器官のグローバルな非対称性と一細胞の極性をつなぐ機構の解明	189
	影山龍一郎	京都大学ウイルス 研究所・教授	短周期遺伝子発現リズムの動作原理	339
	黒田 真也	東京大学・教授	シグナル伝達機構の情報コーディング	336
	濱田 博司	大阪大学・教授	生物の極性が生じる機構	483
	森 郁恵	名古屋大学・教授	行動を規定する神経回路システム動態の研究	311
平成 19年度	上田 昌宏	大阪大学・特任教授	細胞における確率的分子情報処理のゆらぎ解析	430
	近藤 孝男	名古屋大学・教授	シアノバクテリアの概日システム	417
	塩見美喜子	慶応義塾大学・教授	RNA サイレンシングが司る遺伝子情報制御	262
	中山 敬一	九州大学・教授	ユビキチンシステムの網羅的解析基盤の創出	464
			総研究費	3,231

*研究費：平成22年度上期までの実績額に平成22年度下期以降の計画額を加算した金額

5. 研究総括のねらい

本研究分野に対する基本的な考え方及び研究支援の意義と効果

生命システムの研究の目標は、動的な生体情報の発現がどのような基本原理で働いているかを明らかにし、生命現象を統合的に理解することである。生命現象は、個体、器官、細胞間、細胞内のいずれにおいても、情報のネットワークを形成し、時空間的にダイナミックな制御を受けている。近年、遺伝情報や機能分子の集合体の解析が飛躍的に進み、これらスタティックな情報の理解のもとに、生命のダイナミックな情報発現の基本原理を明らかにする事が喫緊の課題である。生体の情報系は非線形でかつしばしば確率的な反応を示すこと、また時空間的な動態の違いを伴う動的な反応性が情報発現の制御に必須であること、さらに情報のノイズがシグナルとしての情報の生成に深くかかわり、情報自体も揺らぎを有することなど、生体情報の特徴を新しい視点に立って統合的に理解する事が必要不可欠である。従って、本研究領域はこれまでの要素還元的な解析や分子の集合体の単なる網羅的な解析を乗り越え、動的な生体情報の発現の基本原理を明らかにし、生命システムの動作原理を解明する研究を対象とする。このためには新しい計測・解析技術やイメージング技術を創出し、多様な情報伝達物質や機能分子を統合的に解析することが不可欠である。また、生体情報の発現のシミュレーションや数理モデル化の研究を進めるだけでなく、実験的解析によりモデルの検証を行う両方向性の研究が重要である。さらに本領域の研究は複雑な生命システムの情報系の破綻である癌や生活習慣病などの種々の疾病の予防、診断、治療さらにバイオエンジニアリングの発展の基盤を与えるものであり、それらの分野で活用出来る基盤技術の開発につながるものと考えらる。

戦略目標に対する方針

研究総括は上述した生命システムの研究の重要性に鑑み以下の戦略目標を立てた。

- 1) 生命現象のシステムレベルの研究は始まったところであり方法論自体も確立されたものが存在しない。従って研究分野を限定せず上述の方向性で国際的にも先進的な研究に発展する研究を支援する。
- 2) 本領域の選考に当たって種々の分野で現在も一線の研究を進めている研究者を領域アドバイザーに選定し特徴ある研究テーマを選考する。
- 3) 個々の生命現象は独自性と共通性が存在する。従って特徴ある独自性を明らかにすると共に共通性を抽出し、研究の融合性が促進される組織を形成する。さらに方法論や技術開発も研究者間で有効に利用出来る共通性を重

視しその促進をはかる。

- 4) 研究テーマは細胞内、細胞間、個体等種々のレベルの解析を進めているものを対象とし、これによって生命現象の階層的な理解を深める研究領域を形成する。
- 5) 実施体制においていずれもが実験科学と理論科学の研究者が共同して、融合的、実証的に進めている研究テーマを対象とする。
- 6) 本領域は若手の個人研究者による独創的な研究（さきがけ研究）を並行して実施しているハイブリッド型研究である事も大きな特徴としている。これは我が国のシステムレベルの生物・医学研究が発展するために次世代の人材を育成する事の必要性のもとに企画されたものであり、CREST 研究とさきがけ研究の相互交流を積極的に進める型で本領域の運営を行う。

生命システムの動作原理の解明を目指した本領域は、わが国の生命科学研究を新しい視点から取り組むもので、生物共通のシステムを統合的に理解することにより、生物、医学研究の基盤を構築することにある。本研究領域の発展は政府が推進するライフイノベーションやグリーンイノベーションの構想に貢献するものとする。また単に個別の研究の発展を支援するだけでなく、本研究分野を担う次世代の人材の育成も本領域の重要な課題と考えている。

6. 選考について

研究課題の方針と進め方

研究総括は本研究領域の研究目標、組織、運営のあり方等に関して予め原案を領域アドバイザーに提示し、領域アドバイザーと十分な議論を行い最終的に項目 5 に述べた「本研究分野に対する基本的な考え方」の方針を決定した。従って各領域アドバイザーはこの基本方針にのっとり研究課題の選考を進めた。一方選考に当たっては応募課題の利害関係者の審査の関与、共同研究者の「さきがけ研究」参加への重複、他制度の大型助成金との関係も十分留意し公正、厳正さを考慮した。一次審査は書類選考で二次審査は面接選考で行い(発表 13 分、質疑応答 10 分)、その後アドバイザー間で提案に対する十分な議論を進め決定した。選考基準は上記の「基本方針」のもとで研究の構想、計画性、課題への取り組みなどの観点のほか、国際的な視野やオリジナリティーを重視した。また生命システムという新分野を切り開く独創性に基づく動作原理の理論と研究の融合、さらに体制基盤も重視した。

選考過程と結果について

本領域の公募に対し、チーム型研究（CREST）では平成18年度159件、平成19年度97件、総数256件と、非常に多くの研究者からの応募があった（参考資料1参照）。ちなみに、同時に選考を進めた個人型研究（さきがけ）では平成18年度303件、平成19年度257件、平成20年度299件、総数859件の応募があり、多くの研究者が本領域を次世代の重要な研究領域と認識していることが示された。

応募課題は、いずれも、第一線で活躍している優秀な研究者の提案で、生体をシステムとして捉え、その動作原理を解明しようとする意欲的な内容が多く、又基盤技術においても独創性の高いものが数多くあった。これらの研究提案を10名の領域アドバイザーと、厳正に書類選考を行い、優れた研究課題の面接選考を行った。最終的に平成18年度は面接10課題の中から5件（内女性研究者1名）を採択し、平成19年度は面接9課題の中から4件（内女性研究者1名）を採択した（参考資料1 - 省略）。応募総数256件、採択数9件採択率3.5%という厳しい結果となった。

本CREST研究は最初の計画では3期にわたって行う予定であったが、研究総括としては個人型研究（さきがけ）の3期を継続する事を優先しJSTとの議論の結果、3年目のCREST新規採択を中止することにした。

7. 領域アドバイザーについて

氏名	現在の所属	役職 (専門分野)	任期
岡田 清孝	自然科学研究機構・基礎生物学研究所	所長 (植物学)	平成18年6月～
川人 光男	(株)国際電気通信基礎技術研究所 脳情報研究所	所長(計算科学、脳科学)	平成18年6月～ 平成22年3月
郷 通子	長浜バイオ大学	特別客員教授(構造生物学、計算科学)	平成18年6月～ 平成18年12月
後藤 由季子	東京大学 分子細胞生物学研究所	教授 (分子生物学)	平成18年6月～
近藤 滋	大阪大学 大学院生命機能研究科	教授 (理論生物学)	平成18年6月～
榊 佳之	豊橋技術科学大学	学長 (ゲノム科学)	平成18年6月～
桜田 一洋	株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所	シニアリサーチャー (応用生命科学)	平成18年6月～
笹井 芳樹	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター	グループディレクター(発生、再生医学)	平成18年6月～

武藤 誠	京都大学 大学院医学研究科	教授 (腫瘍学)	平成 18 年 6 月～
垣生 園子	順天堂大学 医学部	客員教授 (免疫学)	平成 19 年 3 月～
平野 俊夫	大阪大学 大学院生命機能研究科	教授 (免疫学)	平成 18 年 6 月～

領域アドバイザーの人選にあたっては、生命システムという多岐に渡る領域であることまたそれぞれの専門に対しての独自の知識を必要とすることを考え、広範な領域の体制を維持していくためにも、専門分野が偏らない、現在も研究活動を自ら行っている第一線の研究者をアドバイザーとしてお願いした。また女性研究者、さきがけ研究の経験者である事も考慮した。このような考えのもとに第一線で活躍している上記の先生方に参加をいただき、この中で、郷通子先生、川人光男先生は、公職上、やむを得ず、職を離れられたが、新たに垣生園子先生に参画頂いて、現在に至っている。

上記の領域アドバイザーが選考した研究課題は、偏りがなく、いずれも非常にレベルが高く、この領域の戦略目標にふさわしいものと確信している。

また、アドバイザーは、忙しい中、日程を調整して、会議や報告会に積極的に参加していただき、忌憚のない意見や助言を得ている。

8. 研究領域の運営について

研究領域運営方針、研究領域のマネージメント及び研究課題の指導

選定された9課題の学問分野は多義にわたっているがいずれも生命現象の情報のダイナミズムを実験とモデルの両方向性から解析を進めている研究である。このため総括は毎年1回3月、研究代表者（9名）及び共同研究者を大阪バイオサイエンス研究所に集め、研究進捗報告会（1日間）を開催し、本報告会及び公開シンポジウムにおいて研究者間の情報交換が進められるようにはかっている（参考資料3参照 - 省略）。また報告会終了後、簡単な立食の交流会を催し、各チームの研究者間の交流の機会を設定している。

一方、研究総括は当該年度の進捗報告と次年度の研究計画を事前に精査し報告会での各課題の発表と討議が終わった後、別室にて研究代表者と個別に面談し、問題点の指摘と整理、改善策の提案、また研究室の状況（人、設備、予算など）を把握して、効果的に研究が進行するように支援している。さらに各代表者の研究室のサイトビジットを少なくとも1回は行い研究室、研究体制の把握と確認を行ってきた。また中間評価委員会で領域アドバイザーからなされた各課題に対する意見や助言は整理しすべての項目を各代表者に知らせる事によって研究の進捗をはかっている。

技術参事は予算の執行や研究員の雇用に関する質問に対応し、必要があればサイトビジットを行い総括と相談のもと JST の規約の中で出来る限り柔軟性を持って対処し研究が効率的に遂行されることをはかっている。

その他、研究代表者には、個別に年2回のさきがけ領域会議に参画してもらい、特別講演を依頼している。若手研究者との交流は、さきがけ研究者に、非常によい刺激を与えているだけでなく、研究代表者側にも若手研究者からのナイーブな質問を受ける機会になっていると好評を博している。ハイブリット領域ならではの効果ができていると考えている。

研究費の配分について

中間報告会で9件の研究テーマはいずれも高い評価を得ており、採択時の予算額通りか特に顕著な成果を挙げている課題の中で高額機器の導入によってより研究の進展が期待できるものに関してはその要望を検討し、総括裁量経費によって研究経費の補充を行った。

9. 研究の経過と所見

研究総括のねらいに対する研究の進捗状況

各研究課題は研究総括が期待した通り実験による実証とモデル化の両方向性の研究を進め、加えてイメージング解析、網羅的解析、構造生物学的な解析など課題に対応した独自の手法を確立し極めて融合的な研究を進めている。この結果新しい動作原理を提唱するに到っている研究課題も多く、それらの成果は数多くの一流の国際雑誌に発表され、又多くの国際学会に招待されている事からも明らかである（参考資料2参照 - 省略）。中間評価委員会でもこれらの成果が高く評価されたと共に提唱された動作原理に対する質問や助言がなされ、有効な評価委員会となった（参考資料5及び別紙参照 - 省略）。

主要科学雑誌への論文の発表状況

Nature	6	Cell	1
Nature Neurosci	3	Dev. Cell	3
Nature Cell Biology,	6	Genes & Dev	9
Nature Struct.Mol.Biol.	1	Neuron	1
Nature Genet.	1		
Science	2		
Science Signaling	2		

特筆すべき研究成果、今後の期待と展望

9 課題は概日システム（近藤）、学習行動（森）、発生・形態・器官形成（影山、上村、浜田）、細胞内情報（黒田、上田）、遺伝子制御（塩見）、ユビキチンシステム（中山）と多義に渡る生物現象をカバーしているものである。それぞれの課題は生物現象、或いは生命システムの基本となる作動原理の解明につながる基礎的な成果を示したものから今後医学、医療への貢献をもたらす成果を挙げているものを含む。この結果特許出願も順調になされている（参考資料 2 参照 - 省略）。以下にはそれぞれ特徴のある成果の中で今後の更なる発展が期待される特筆すべき成果を列挙する。

- 1) 近藤チームは時計蛋白質 KaiC の概日振動発生の基本的な機構の解明と重要なモデルの提唱を行った。
- 2) 影山チームは体節を形成する分節時計の解析と理論化の研究から、分節時計が ES 細胞、神経幹細胞の分化を制御するという新しいパラダイムを構築した。
- 3) 上村グループは多細胞生物体の平面内細胞極性を制御する新しいモデルを提唱し、そのモデルを支持する機能分子と機構を明らかにした
- 4) 浜田チームは胚の左右性を決定するメカノセンサーの同定とシグナル分子機構、さらに心臓大動脈の左右非対称性発生機構を明らかにした。後者の研究は新生児の心臓形成異常に直結する成果として大きな注目を集めている。
- 5) 黒田チームは細胞の運命決定に細胞内情報系、特に ERK 経路の周波数特性の違いが必須の役割を果たしているという重要な事実を明らかにした。
- 6) 森チームは線虫の温度感受性と嗅覚受容が同一神経細胞によって支配され、また温度感受性の記憶神経細胞の同定に成功するという成果を挙げた。
- 7) 上田チームは細胞内情報分子、イノシトールリン脂質系の解析を進め自己組織化された制御、即ち情報のゆらぎの中で「構造化された確立性」によって情報が伝達されるという極めて興味ある概念を提唱した。
- 8) 塩見チームは低分子 RNA の生成メカニズム、RNA サイレンスとその機能と生物学的役割を次々と明らかにし国際的に最先端の成果を挙げている。特に低分子 RNA による生殖細胞の機能維持の成果は不妊との関係から大きな注目を浴びている。
- 9) 中山チームはユビキチン化の網羅的な解析システムの確立し、中でも肝臓中性脂肪がユビキチン化酵素によって恒常的に制御されているという興味ある成果を挙げ、これは生活習慣病の発症の理解に直結する成果である。

なおこれ等の成果は新聞、テレビのメディアに数多くとりあげられ、また 4

名の研究代表者はその業績に対して科学賞を受賞している（参考資料 3、4 参照 - 省略）。

今後の展望、懸案事項

いずれの研究も非常に質の高い本質的な成果を挙げており、研究総括としては更なる研究の進展を期待している。領域アドバイザーからは「対立概念に対する検証」「生物種を超えたより包括的な理解」「新しいパラダイムの創設」「医学、医療分野への発展」など大きな期待を受けており、研究総括としてこれらの指摘に沿った支援を進めていきたいと考えている。

10. 総合所見

研究領域としての成果の見通し、今後の課題、期待、展望

研究総括が狙いとした実証科学と理論科学の融合の下で、種々の技術開発を進め、生命現象をシステムレベルで解明するという目標に関しては、それぞれの課題がこの狙いの下に研究を遂行し、見事な成果を挙げていると考える。それぞれ成果は生命現象の動作原理を明らかにしつつあるものであるが、一方ではその発展として医療や生物生産らのライフイノベーションに直結する要素を持っている。しかしながら各研究代表者が生命現象の動作原理をより深く理解しようとするれば、現在の方向性の研究を深化させることが必須であると考え。従って各研究代表者との間で今後明らかにされてくる成果をどういう形でイノベーションに繋ぐかの議論を進めるが、一方では新たな組織やプロジェクトを立ち上げる必要性を強く感じているところである。

研究領域のマネジメントについて

それぞれの選考課題が期待通りに進展しているのは第一に領域アドバイザーが適切な課題を選考したところにある。従って、本領域を運営して行く上においても領域アドバイザーの意見や助言を取り入れ、各研究代表者の主体的な研究を支援するということによって円滑に本 CREST を運営することが出来ると考えている。一方、課題選考の委員会では以下の2つの問題点が指摘された。

- 1) 本研究目標は生命情報のスタティックな研究成果の集積の上に立って生命現象のダイナミズムを理解することを最も重視した。しかし、生命システムの研究自体は尚、生命情報の網羅的な解析を第一に置き、その成果の上に多様な情報の作用機序やダイナミズムを解析するという研究も重要な課題として進行している。事実、申請された課題の中にはこの種の提案が数多くあったが、いずれもが、生命情報の網羅的な解析のみを提案して、そ

の情報のダイナミズムを如何に解析するかという具体的な方策が弱いものであった。この結果、中山チーム以外の課題は選考の対象からははずれたが本 CREST が開始されてから、この3年間の間に欧米では網羅的な解析と同時に、その情報の相互作用を明らかにするという研究が精力的に進められており、その結果、極めて重要な成果が報告されている。従って、生命情報のダイナミズムの解析を重視しながらも網羅的な解析を提案するプロジェクトの支援は今後ますます重要であると考ええる。

- 2) 癌や生活習慣病等の多因子による種々の疾病やまた多数の機能分子による生物生産等、より応用に向けた研究分野においてもシステムレベルで解析を進める必要性が極めて重要である。課題選考においてこれらの提案も数多くあったが残念ながら研究計画や研究手法が貧弱であり、課題として選択されるには至らなかった。しかし、この面の研究も欧米では精力的に進められており、生命システムの研究として今後この分野の支援を如何に進めるかは重要な課題であると考ええる。

本研究領域を設定したことの意義

本研究領域の最も大きな特徴は、これまでの研究支援が学問のある一分野（例えば、免疫学、遺伝学、腫瘍学）に焦点を当て、それに関連する研究課題を支援して来たのに対して、本研究領域は学問分野を越えて、生命現象をシステムレベルで明らかにしていくという従来の領域設定とは異なるプロジェクトであり、本課題で得られた種々の成果を見ると本プロジェクトは極めて意義のあるものであると考ええる。研究総括は過去40年に渡って遺伝子工学を基盤において生命現象の解析を進めてきたが、今回、本 CREST の研究総括を引き受け、新しい生命科学の研究が展開されていることを実感しているところであり、このような CREST の総括を引き受けたことに大きな喜びを感じている。