

戦略的創造研究推進事業
—個人型研究（さきがけ）—

研究領域
「生命現象の革新モデルと展開」

研究領域事後評価用資料

平成25年3月18日

目次

1. 研究領域の概要	3
(1) 戦略目標	3
(2) 研究領域	4
(3) 研究総括	4
(4) 採択課題・研究費	5
2. 研究領域および研究総括の選定について	9
3. 研究総括のねらい	9
4. 研究課題の選考について	10
5. 領域アドバイザーについて	11
6. 研究領域の運営の状況について	12
7. 研究領域のねらいに対する成果の達成状況	19
8. 総合所見	37

1. 研究領域の概要

(1) 戦略目標

「生命システムの動作原理と活用のための基盤技術の創出」

・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検証可能な程度に理解し、検証過程で創出されるツールやソフトウェアなどが、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となることを目標とする。具体的な達成目標としては、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機構の動作特性を把握するためのイメージング、網羅的解析などの計測・測定技術

(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

(エ) これらの基盤技術を活用した薬剤、ワクチンや生物生産技術、疾患の予防、診断、治療技術や生体機能の解明に資する技術

本領域の到達目標は、(ア) や (ウ) に掲げられた生命システムの動作原理を明らかにするモデル系の構築や、生命システムの時空間動態のシミュレーション技術構築において密接に関係する。また、(イ) や (エ) に掲げられた応用技術においても、理論にもとづいて構築されるものは関係する。

・目標設定の背景及び社会経済上の要請

本戦略目標は生命システムを構成する機能分子の時空間動態の解析により動作原理を明らかにして、その成果を疾患の予防、診断、治療やバイオエンジニアリングなどにおいてイノベーションの創出につなげることを狙いとするものである。例えば複数の薬剤投与シミュレーション、新規なバイオマーカーの探索、効率的な生物生産法の開発などが期待されるが、このような生命システムの動作原理の解明と活用を可能とする技術はまだ少なく、その開発が望まれている。

・目標設定の科学的裏付け

21世紀における生物・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、個体や個体間など様々なレベルで生命現象を統合的に理解する研究の方向性が重要となっている。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、それらの中でも、今回の目標に係る生命システムの研究はモデル化、イメージング、シミュレーション、網羅的解析などの研究アプローチが組み合わさった手法であり、生体機能を理解し、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研究領域である。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、数学、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。

生命システムの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および独、スイス、英国で研究プロジェクトが推進されている。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ものと期待される。

(2) 研究領域

「生命現象の革新モデルと展開」(平成19年度発足)

本研究領域は、多様な生命現象に潜むメカニズムの解明に資する斬新なモデルの構築を目指す研究であって、治療、防疫、環境保全などに貢献できる予測力や発展性に富む研究を対象とする。

具体的には、環境へ適応しつつ合目的に機能していると思われる生命システムの、遺伝子発現、細胞の機能と動き、発生・形態形成、免疫、脳の高次機能、生物社会の形成、生態系などの制御機構や、老化や疫病などのメカニズムに対して統合的かつ数理科学的な理解を可能にするモデルの構築を通じて、課題解決への手がかりを与える革新的で基盤的な研究を対象とする。

(3) 研究総括

重定 南奈子 (H19年4月就任時～H24年3月 同志社大学文化情報学部 教授)
(H24年4月～H25年3月終了時 奈良女子大学 名誉教授)

(4) 採択課題・研究費

(百万円)

採択年度	研究者	所属・役職 上段：研究終了時 下段：応募時	研究課題	研究費※
平成 19年度	佐々木 顕	総合研究大学院大学先導科学研究科・教授 九州大学大学院理学研究院・准教授	病原体抗原型と宿主免疫の共進化動態の解明・将来流行予測	44
	柴田 達夫	理化学研究所発生・再生科学総合研究センター・ユニットリーダー 広島大学大学院理学研究科・准教授	細胞膜・細胞質結合反応系による細胞情報処理の動作原理の解明	45
	菅原 路子	千葉大学大学院工学研究科・特任准教授 東京工業大学大学院情報理工学研究科・助教	細胞運動解析のためのマルチレイヤーモデル構築	40
	舘野 高	大阪大学大学院基礎工学研究科・准教授 同上	大脳基底核回路網のハイブリッドシステムモデリング	53
	手老 篤史	九州大学大学院数理学研究院・准教授 日本学術振興会・特別研究員（北海道大学）	真正粘菌に学ぶ時間・空間に対する原始的インテリジェンス	36
	富樫 辰也	千葉大学海洋バイオシステム研究センター・教授 同上・助教	性的二型の進化と生息環境に関する基本原理の解明	40
	三浦 岳	京都大学大学院医学研究科・准教授 同上・助教	上皮組織のかたちづくりを理解する	41
	望月 敦史	理化学研究所基幹研究所・主任研究員 自然科学研究機構基礎生物学研究所・准教授	生体分子相互作用のネットワーク構造の力学的解明	34

	元池 育子	東北大学大学院情報科学研究科・特任助教 はこだて未来大学システム情報科学部・助教	時間発展する樹状経路構造上の信号伝播様式	27
	森下 喜弘	九州大学大学院理学研究院・助教 科学技術振興機構複雑系生命プロジェクト・研究員	形態形成ダイナミクスの新しいモデリング手法の構築	40
	山内 淳	京大大学生態学研究センター・教授 同上・准教授	生物多様性の統合理論の構築：ゲノムから生態系まで	33
平成 20年度	石原 秀至	東京大学大学院総合文化研究科・助教 同上	形態形成をひきおこす力学過程の解明：分子・細胞・組織をつなぐ	20
	大槻 久	総合研究大学院大学先導科学研究科・助教 日本学術振興会・特別研究員（東工大大学院）	生物社会における協力的提携パターンの理論的解明	24
	木賀 大介	東京工業大学大学院総合理工学研究科・准教授 同上	細胞間相互作用により双安定状態を維持する人工遺伝子回路の解析	40
	近藤 倫生	龍谷大学理工学部・准教授 同上	栄養モジュール間相互作用に着目した食物網維持機構の解明	40
	佐竹 暁子	北海道大学大学院地球環境科学研究院・准教授 北海道大学創成科学研究機構・特任助教	花芽形成の遺伝子制御ネットワーク：一斉開花結実現象を分子レベルから解明する	37
	昌子 浩登	京都府立医科大学大学院医学研究科・助教 同上	生体3次元特有の形態の解明手法の構築	38
	野々村真規子	日本大学生産工学部数理情報工学科・助教 広島大学大学院理学研究科・助教	化学反応から細胞集団までをつなげる数理モデルの構築と応用	28
	増田 直紀	東京大学大学院情報理工学系研究科・准教授 同上・講師	グループ構造をもつネットワーク上の感染症伝播モデル	38

	間野 修平	統計数理研究所数理・推論研究系・准教授 名古屋市立大学大学院システム自然科学研究 科・准教授	ランダムグラフによるゲノム進化の確率モデリン グ	28
	山野辺 貴信	北海道大学大学院医学研究科・助教 同上	神経系の過渡応答特性から神経系における情報キ ャリアを探る	42
平成 21年度	青木 一洋	京都大学大学院生命科学研究科・講師 同上・助教	細胞内シグナル伝達の定量的数理モデリング	39
	岩見 真吾	九州大学大学院理学研究院・准教授 日本学術振興会・特別研究員（静岡大学大学院）	AIDS ワクチン開発への理論的介入－SHIV 感染 実験と数理モデル－	41
	印南 秀樹	総合研究大学院大学先導科学研究科・准教授 同上	遺伝子重複による生命システム複雑化の進化モデ ル	39
	岸本 直子	摂南大学理工学部機械工学科・講師 宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究本部・招聘 開発員	有殻原生生物骨格の力学特性解明とモジュラー構 造物への展開	36
	沓掛 展之	総合研究大学院大学先導科学研究科・助教 同上	表現型の進化モデルと系統種間比較から適応進化 を明らかにする計算行動生態学	H25 終 了予定
	小林 徹也	東京大学生産技術研究所・准教授 同上・講師	情報処理の最適性からとらえる分子・細胞・発生 現象	29
	竹本 和広	九州工業大学大学院情報工学研究院・助教 東京大学大学院新領域創成科学研究科・特任研 究員	環境適応から解き明かす代謝ネットワークの設計 原理	18
	西浦 博	香港大学李嘉誠医学院公共衛生院・助理教授 ユトレヒト大学獣医学部・博士研究員	歴史統計を活用した非特異的感染症対策の予防効 果推定	27

	福田 弘和	大阪府立大学大学院工学研究科・助教 大阪府立大学大学院生命環境科学研究科・助教	体内時計に見る植物システムの創発原理	40
	宮下 脩平	科学技術振興機構・さきがけ研究者 日本学術振興会・特別研究員（東京大学大学院）	数理モデルを利用した植物ウイルス生態の理解と応用	29
	向 草世香	科学技術振興機構・さきがけ研究者 日本学術振興会・特別研究員（九州大学大学院）	サンゴメタ集団の存続可能性と環境変動への応答予測	29
	吉田 丈人	東京大学大学院総合文化研究科・准教授 同上	生態と適応のフィードバック関係における新たな展開	39
	若野 友一郎	明治大学大学院先端数理科学研究科・准教授 明治大学先端数理科学インスティテュート・准教授	生物進化の2大理論の統一的理解	21
	若本 祐一	東京大学大学院総合文化研究科・准教授 同上	バクテリアのパーシスタンス現象と原始的な表現型適応	45
			総研究費	1,200

※ 各研究課題とも3年間の見込みの総額

2. 研究領域および研究総括の選定について

2-1 研究領域の選定について

以下のような検討結果に基づいて本研究領域が選定された。

多様な生命現象に潜むメカニズムの解明に資する斬新なモデルの構築を目指し、治療、防疫、環境保全等に資する予測力や発展性に富む研究を対象とする。同戦略目標下の「生命システムの動作原理と基盤技術」（18年度、CREST・さきがけ）領域と併せて設定することは、戦略目標の達成に向けて適切な判断である。専門の異なる研究者が、互いに交流、啓発し、新たな分野を開拓していくことは、次代を担う若手を中心とした研究者の人材育成に資する上でも適切である。

本研究領域は、環境へ適応しつつ合目的的に機能していると見られる生命システムにおける遺伝子発現、細胞の機能と動き、発生・形態形成、免疫、脳の高次機能、生物社会の形成、生態系などの制御機構や、老化や疾病などのメカニズムに対して、生物学を始めとして数理科学、情報学、制御工学などを専門とする各研究者が互いに交流、啓発し、研究に取り組むよう門戸を開いている。幅広い分野から優れた研究提案が多数見込まれる。

2-2 研究総括の選定について

以下のような検討結果に基づいて研究総括が選定された。

重定南奈子氏は、人間を含む生物集団が示す様々な生命現象を取り上げ、数理モデルを用いて現象の背後に潜むメカニズムを解明する研究を行い、数理生物学の第一人者として活躍され、高い評価を受けている。特に、生物の侵入、拡散の数理的解析、マツ枯れシステムの伝搬に関する数理的解析などは世界的にも高い評価を受けており、本研究領域について先見性・洞察力を有していると思われる。

また、2005年まで奈良女子大学副学長・理事を務めており、複数の分野にまたがる研究を総合的に推進する本研究領域について、適切なマネジメントを行う経験・能力を有している。現在は、日本数理生物学会会長として活躍しており、これらを総合すると、本領域のように多くの若手研究者の応募が見込まれる個人型研究領域の研究総括として適任と思われる。関連分野の研究者から信頼され、公平な評価を行いうると見られる。

3. 研究総括のねらい

四半世紀にわたる分子生物学の急速な進展、ことに近年の計測・分析技術の発達によって多くの情報が蓄積し、さまざまな生命現象についてその基本が明らかになってきている。ここにおいて、生命現象の本質的側面をモデルとしてとらえ、数理解析やコンピュータシミュレーションを通じて理論的に解明する研究が、実証的研究と相まって生命科学に飛躍

的發展をもたらす機運が高まっている。

これまでも生命の基本原理の解明をめざす理論研究の試みはあったが、ブレイクスルーをもたらした成功例は限定的であった。その理由は生命現象の基本的メカニズムの知識が充分ではなかったことにあると考えられる。この状況は分子生物学の進展の結果大きく変化した。いまや、生物の基本原理の解明を革新的モデルの構築により飛躍的に進められる時期がきたといえる。

このような認識に立ち、本領域は生命現象のメカニズムの本質を把握し、そのはたらきの基本原理に迫るような革新的な数理モデルの構築をおこなう研究を対象とした。具体的には、遺伝子やタンパク質、細胞、組織、器官、個体、群集など、さまざまなスケールのもの、また発生、形態形成、脳神経、行動、社会、生態、進化などの、多様な生命現象を含むこととした。対象とする生命現象がまったく異なっても、モデリングの間には大きな共通性がしばしばみられるので、異なる対象を扱う研究者が相互に刺激を受けることが、新しいそして画期的なアプローチを発見するうえで極めて有効と考えたからである。

個々の現象についてのモデリングは、データの解析や実験による検証を視野にいれ、十分な実証性をもつことが必要であり、個別の現象解明を通じて、生命現象の全体的な理解に至る視野をもつような研究テーマ提案を期待した。また、戦略目標との関連で、医学や環境保全に寄与できるテーマも重視した。

さらに、この分野の発展には人材育成がきわめて重要であることはいままでもないので、生命科学や医学、農学だけでなく、数学、物理学、工学をはじめとしてさまざまな背景をもつ経歴の研究者が参加し、交流して、新しい対象や斬新で独創的な方法論をもとにした研究技術イノベーションが創出され、多様な人材が輩出するような領域を目指した。

4. 研究課題の選考について

(1) 選考基準

- ①募集要領に示された共通の選考基準（戦略目標の達成に貢献、研究領域の趣旨に合致、提案者自身の着想、独創性、必要な手掛かり、科学技術へのインパクトの可能性、適切な規模）を満たすこと。
- ②本領域として次の点を重視した。
 - ・査読選考にあたっては、生命現象に潜むメカニズムの解明を目指すチャレンジングで独創的な数理モデルの提案であること、また、研究者が主体的に構想した提案であること。
 - ・書類および面接選考にあたっては、ミクロからマクロまでの様々なレベルの生命現象に対する研究課題を可能な範囲でバランスよく選考し、同レベルの評価を得た提案については、より若い人や女性を優先する。また、研究機関・地域のバランスにも配慮する。

(2) 選考の方法

- ①選考は、「生命現象の革新モデルと展開」領域に設けた選考委員 10 名（領域アドバイザー）および研究総括とで行う。
- ②選考方法は、書類選考、面接選考及び総合選考とする。
- ③書類選考は、1 応募課題につき 3 名の選考委員が書類審査し、書類選考会議において面接選考の対象者を選考した。続いて面接選考および総合選考を行い、最終的には研究総括の責任において採択候補者を選定した。

5. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー名	所属	現役職	任期
合原 一幸	東京大学 生産技術研究所	教授	平成 19 年 6 月～ 平成 25 年 3 月
有田 正規	東京大学大学院 理学系研究科	准教授	同上
巖佐 庸	九州大学大学院 理学研究院	教授	同上
岡田 清孝	自然科学研究機構 基礎生物学研究所	所長	同上
岸野 洋久	東京大学大学院 農学生命科学研究科	教授	同上
郷 信広	京都大学 (理研播磨、原研木津で現在も研究中)	名誉教授	同上
嶋田 正和	東京大学大学院 総合文化研究科	教授	同上
本多 久夫	兵庫大学 健康科学部	教授	同上
三村 昌泰	明治大学大学院 先端数理科学研究科	教授	同上
山口 陽子	理化学研究所 脳科学総合研究センター	チームリーダー	同上

上記のねらいに述べたように本領域の研究は、遺伝子発現、細胞の機能と動き、発生・形態形成、免疫、脳・神経の高次機能、生物社会や生態・進化など広範な分野に渡る生命現象を数理モデルを用いて解明する事に特徴がある。

従って領域アドバイザーの人選にあたっては、数理モデルや理論研究に造詣が深く、これらミクロからマクロまでのそれぞれの分野を第一線で牽引しておられる分子生物学、数理科学、生命情報科学、制御工学、統計科学、数理生物学、生物物理学、脳科学、生態学等の専門家をお願いした。本領域の研究者にとって、多彩なアドバイザーから専門分野に限らない様々な視点に立ったアドバイスを受けることができ、研究の推進に大いに役立ったと思われる。

6. 研究領域の運営の状況について

6-1 研究総括の方針や研究領域のマネジメントについて

(1) 研究総括の運営方針について

本研究領域の運営に当たって研究総括が重視し採択された研究者に要請したことは、①さきがけの趣旨は個人型研究なので、研究者本人が研究の全てを把握して、自由な発想のもとに自ら研究を推進すること、②年間研究費の大部分が人件費や旅費などの一般経費に食われるような計画は避け、研究進展に直接寄与する費用に当てること、③さきがけに採択された以上は全力を挙げて取組んで欲しいので、採用直後に他の大型助成申請などを行うことは避けること、であった。

ただし、本領域は数理モデルを構築するという理論研究が主体であるので、構築したモデルを実証するため実験研究者との共同研究を行うケースや、実験出身の研究者がモデルを構築するために理論の専門家にアドバイスを求めるケースが生じることは自然な形であると考えられた。従って①については、研究者自身が研究のイニシャチブを発揮できるのであれば個人型研究にとらえ、自身の研究課題達成に必要な共同研究は可とした。また、②と③に関連しては、研究レベルを飛躍的に向上させる新しい着想や思いがけない発見があつて増額申請があつた場合には、研究総括自身が内容を吟味して追加支援を行った。

(2) 研究領域のマネジメントについて

本研究領域では3.研究総括のねらい、および4.研究課題の選考の項で述べたように、遺伝子発現、細胞の機能と動き、発生・形態形成、免疫、脳・神経の高次機能、生物社会、生態・進化等の広範な分野から、生命現象の本質に迫る多様な研究課題をバランス良く採択することを目指した。また、採択された研究者同士が専門を超えて積極的に相互交流する中で、研究の視野が広がり一層柔軟で斬新な発想が醸成されることを期して運営に当たった。

① 採択課題・研究者の分布

生命現象の本質的な側面を数理モデルを通じて理論的に解明する研究分野は、集団遺伝学や生態学のマクロな分野を除くとまだ緒に就いたばかりであり、関連学会も若い研究者を中心とする中小規模のものが多くことから、当初は十分な応募があるかやや懸念されたが、実際には予想を大きく超える応募があつた（添付資料：1. 応募件数・採択件数）。

H19年度からH21年度の3年間に渡って採択した研究課題を、前述の研究分野の観点から分類すると下表のような分布になっている。もちろん1つの研究課題が複数の分野にまたがることもあるが、その場合は研究課題の提案内容や研究者の属性から判定している。

研究分野と採択研究課題数		H19	H20	H21	合計(女性)
↑ ミクロ	遺伝子の発現 (遺伝子・タンパク質)	1	1(1)	3	5(1)
	細胞の機能と動き	2(1)		2	4(1)
	発生・形態形成 (多細胞系)	2	4(1)	2(1)	8(2)
↓ マクロ	免疫、脳・神経の高次機能	3(1)	1	1	5(1)
	生物社会 (行動・ネットワーク・疫学)	1	2	1	4
	生態・進化	2	2	5(1)	9(1)
合 計		11(2)	10(2)	14(2)	35(6)

(採択時の平均年齢 34.8 歳)

35名の研究者の採択時の平均年齢は34.8歳であり、さきがけ全体で見ても若い研究者がかなり多い研究領域となった。うち、女性研究者の採択数は、毎年2名、合計6名であった。また採択時の研究者の所属機関は次の通りであった。

- ・ 国立大学：北海道大学、千葉大学、東京大学、東京工業大学、総合研究大学院大学、静岡大学、京都大学、大阪大学、広島大学、九州大学
- ・ 公立大学：はこだて未来大学、名古屋市立大学、京都府立医科大学、大阪府立大学
- ・ 私立大学：明治大学、龍谷大学
- ・ 公的研究機関：自然科学研究機構、科学技術振興機構、宇宙航空研究開発機構
- ・ 海外研究機関：ユトレヒト大学

採択された研究者の専門分野の分布は、生物学5、数学3、物理学7、工学9、数理生物学8、医学2、農学1、であった。

これらの採択結果から、ミクロからマクロまでの様々なレベルの生命現象に対する研究課題を可能な範囲でバランスよく選考し、同レベルの評価を得た提案については、若い人や女性のピックアップと、研究機関・地域のバランスに配慮する、という当領域が掲げた選考方針はほぼ達成できたと見ている。

② 研究・予算計画の策定

全研究期間にわたる研究・予算計画および年次毎の研究・予算計画は、前述の研究総括の運営の考え方を研究開始時に伝えて理解してもらった上で研究者が策定した。提出された研究・予算計画書は、研究総括、技術参事、事務参事および本部領域担当で構成する研究計画検討会で詳細に検討し、研究者とやりとりをした上で研究総括が承認した。

前述の運営の方針で述べたように、さきがけは個人型研究である事に鑑み、理論構築を主体とする上に研究者の大半がまだ30歳代という本領域では、研究者自身が自由に発想しじっくり考えることが特に重要であるとの認識のもとに、人件費や旅費等の一般経費が研究目的に即した合理的な範囲の使用になっているか、また他制度の助成については特に大型の科研費との資金集中が起こっていないか、などをチェックし指導を行った。

③ 研究者訪問

研究総括は研究開始時に、海外滞在研究者を含む全ての研究者の所属機関を訪問して研究環境の調査と研究推進状況の把握を行い、特に研究上の上司にあたる教授や所属長にさきがけ研究への協力を依頼した。研究者訪問は、実験装置や計算機を前にして研究者と議論を行うことが出来るので、研究内容や進捗状況を把握しやすいことに加え、研究者の人柄や研究環境上で抱えている問題なども理解でき、その後の領域運営に大変有効であった。

また研究者が自身の研究に対する周囲の理解を得るために、研究者訪問時に研究総括によるセミナーを依頼することもあったが、このような場合は積極的に対応を行って、この研究分野に対する関心を喚起することにも努めた。

研究開始 2 年目以降は、研究総括は領域会議で研究者とのコミュニケーションを行い、研究者の研究現場へは主に技術参事が定期的に訪問して研究状況や要望事項を把握し、研究総括に報告して対応を行った。また物品関係や本部検討課題がある場合は、事務参事や本部の領域担当も随時同行して研究者と領域スタッフのコミュニケーションの場として活用した。

④ 研究の進捗状況の把握と推進

研究者は半期ごとに研究進捗報告書を提出し、研究経過および進捗状況、成果、今後の予定を報告し、研究総括が進捗状況を把握した。この研究進捗状況報告書は、領域会議の資料にも組み入れて、領域アドバイザーも進捗を把握できるようにした。

年に 2 回開催の領域会議では、各研究者の研究発表に対して、研究総括および領域アドバイザーはそれぞれの進捗状況を把握してアドバイスや意見交換を行い、研究の推進を後押しした。口頭発表の場合は発表 18 分、質疑応答 12 分を原則とし、ポスター発表ではショートプレゼンテーションを必ず入れてできるだけ議論が行えるよう配慮した。さらに口頭発表を行った研究者には自分の発表と質疑応答の録音 CD を後から送付してフィードバックした。また、研究者が新規に論文発表をする度に別刷り論文 (pdf) を領域事務所に提出することとし、研究総括が研究内容の詳細を速やかに把握できるようにした。

⑤ 研究の評価

各研究者が作成した研究終了報告書の成果報告や自己評価、領域会議での研究進捗状況発表や外部発表論文の内容、領域アドバイザーの意見、さらには最終年度の研究報告会での成果報告をもとに、以下の項目を中心に研究総括が評価を行った。

- ・ 研究計画提案書の目標に対する研究課題の達成度
- ・ 外部発表 (学術論文、口頭発表)、特許など研究成果の発信状況
- ・ 得られた研究成果の科学技術への貢献度
- ・ 学術賞、学会招待講演、プレス発表など外部からの評価状況

各研究者の評価は、各年度の領域活動・評価報告書や、各研究者の事後報告用研究報告

書中の研究総括の見解に記した。なお、平成 21 年度採択の沓掛展之研究者は、ライフイベント取得に伴う研究期間延長措置により平成 24 年度中に研究を終了しないため評価対象からは外した。

6-2 研究テーマの導き方について

(1) 研究テーマの拡大・縮小・転換について

研究者が課題提案をして採択された研究課題は、元よりその到達目標を達成することが第 1 に期待されるが、研究の常として、当初想定していた構想通り進捗せず狙いを修正せざるを得なくなったとか、逆に研究が進捗して新しい展望が開けたといった状況変化が生じるのはよくあることである。本領域においても、当初計画から内容の変更が図られた例はいくつかあるが、基本構想を生かしつつフレキシブルに対応したので、研究課題そのものを変更するような事例は生じなかった。

一例では、細胞をマクロな弾性体としてとらえ、これにミクロなタンパク質レベルのシグナル伝達機構の情報を組み入れた細胞運動全体のマルチレイヤーモデルを構築するというスケールの大きな課題に取り組んだが、細胞運動全体への取り組みは構想通り進まなかったため、途中から、細胞運動を駆動する細胞突出過程に狙いを絞る方向に転換が図られた。(菅原路子研究者)

また、当初の課題は過去の膨大な感染症流行の統計資料を活用して、検疫や隔離などの非特異的感染症対策の予防効果を推定する理論構築を行うというものであったが、さきがけ研究採択年に新型インフルエンザ(H1N1-2009)が勃発したことから、急遽、リアルタイムで入手される H1N1-2009 の膨大なデータを駆使して新型インフルエンザの流行予測や予防対策を理論に基づいて提言し、WHO や厚生労働省の政策に大きく寄与した例(西浦博研究者)がある。

さらに、当初計画に沿って研究を遂行する途上で、新たな展開の可能性が見えて来たため、研究を拡大進展させるための予算増額要請があった例もある。増額申請の場合は、当初提案した本来の課題がしっかり達成できる見通しがあるか、拡大提案がさきがけ研究として妥当か、研究者本人の熱意が本物か、等を総合的に吟味して、インパクトのある新たな研究の展開が見込まれるものに対して予算の追加支援を行った。

例としては、①細胞性粘菌におけるシグナル伝達系が自己組織的に細胞極性を作り出す現象を実験研究者と共同で研究する中で、自らも実験装置を導入してそのメカニズムの詳細を解明した研究(柴田達夫研究者)、②実際の大脳基底核の神経細胞と計算機上に構築した数理モデルをハイブリッド化して神経回路網の働きを明らかにした研究の過程で、イメージング・ダイナミック・クランプ法という新規な計測系開発に成功し特許出願に結びつけた研究(舘野高研究者)、③AIDS ワクチン開発を目指し理論疫学的立場からアカゲザル生体内での免疫反応を追求する中で、ヒト造血能を有するマウスを用いた解析を追加する

ことにより、ヒト細胞の AIDS 動態解析の道を開いた研究（岩見真吾研究者）、④バクテリアのパーシスタンス現象の解析を 1 細胞計測系を立ち上げて推進する中で、100 世代以上にわたって細胞系列の情報を取得できる超長期 1 細胞計測技術の開発に成功した研究。なお、この超長期 1 細胞計測技術は特許出願され、光学メーカーからも高い評価を得ている（若本祐一研究者）、⑤ウイルスの感染／非感染の判定作業が格段に効率的に行える手法を考案し研究が著しく進捗するような工夫を行った研究（宮下脩平研究者）、等がある。

（2）研究の支援活動について

研究者が達成した研究成果の発信は、論文や専門分野の学会発表やその他の外部発表の形で行われるが、領域としても JST の諸制度を活用して様々な支援を行った。さきがけ独自の制度である領域会議における研究進捗の支援、研究報告会における研究成果発表の支援、国際交流の支援、プレスリリースなどの広報の支援、特許出願の支援等が挙げられる。これらの研究支援に関する諸活動は、添付資料の 4.シンポジウム等、および 5.その他の重要事項にまとめた。

① 領域会議（非公開シンポジウム）の開催

さきがけの独自制度として行う年に 2 回の領域会議は、研究総括や領域アドバイザーが各研究者の研究進捗状況を把握しアドバイスして研究の推進を促すための最も重要な場ととらえ、日程選定に際しては可能な限り全員が出席できるように配慮した。ただ領域アドバイザーは超多忙な先生方なので、予定はしていても飛び込みも多く毎回の参加には大変ご苦勞をかけた。にもかかわらず当領域の領域会議は、添付資料の 4.シンポジウムに示したように、領域アドバイザーの参加率が平均 86%と非常に高かった。領域アドバイザーには、それぞれ、自身の専門的見地からの意見を述べるだけでなく、他分野にも広く関心を持って大所高所から硬軟交じえたコメントをされるなど、極めて熱意ある指導を頂いた。

また、領域会議は回を重ねる毎に研究者同士の議論が非常に活発になっていった。特に 4 年目以降は研究修了した 1 期生や 2 期生が研究者時代の経験を生かした質問や問題提起を行い、研究者同士で議論する場面が多くなった。その結果、領域内の研究交流が多数生まれ、共同研究に発展して共著論文に結びついたものが 6 件あった。また論文発表には至っていないが共同研究を実施しているものも多数ある（添付資料：6. 1 領域内で生まれた研究交流）。専門分野の異なる研究者が交流して互いに刺激し合い新たな展開を生むという本領域の目的はかなり達成できたと感じている。

本領域の領域会議は、平成 20 年 2 月から平成 25 年 2 月にわたって、合計 11 回開催された。特に最終年度の 2 回の領域会議および 3 期生の研究報告会では、領域アドバイザー全員に特別講演を行って頂いた。研究者にとって大変得るところが多かったものと確信している。

さらに本領域の領域会議には、同じ戦略目標の下に平成 18 年度に発足した「生命システ

ムの動作原理と基盤技術」領域、および本領域と同年度に発足した「数学と諸分野の協働によるブレークスルーの探索」領域からも研究者が出席できる仕組みを設けた。これは両領域の研究総括である中西重忠先生と西浦廉政先生と相談して、相互に領域会議に出席して交流することが重要であるという認識に賛同を得たからである。両領域からの参加状況は添付資料の4.シンポジウム等に示した。また、平成23年9月および平成24年8月に開催されたさきがけ研究領域交流会への参加等、より広い他領域研究者との交流も積極的に支援した。その結果、異分野交流が芽生え共同研究に進んだ例もある。(添付資料：6. 2 JST 他領域の研究者との異分野交流)

② 研究報告会（公開シンポジウム）の開催

各研究者の終了年度末に、研究成果の発信の場として一般公開の研究報告会を開催した。3回開催された公開研究報告会はいずれも、分子生物学、数理生物学、生物物理学や生態学などの関係分野の研究者に加え、医学、情報、電気、機械、原子力、農学、海洋関係などの多岐に渡る大学や企業の研究者が参加し盛会となった。(添付資料：4. シンポジウム等)

特に、隣接ロビーでポスターセッションを行い、研究者と直接交流できる場を作ったことは好評であった。アンケート結果によれば、様々な生命現象が数学的なモデルによって説明できる点に興味を感じた人が多かった。また、生命活動の根幹部分がまだまだ解明されていないことに驚き奥が深いと感じたという感想や、細胞のようなマイクロ分野から行動・生態のようなマクロ分野までを含むこの領域の広さに関心を示し、このような理論研究の研究領域を継続して欲しいとの回答も見られた。

③ 国際交流活動の支援

研究者は、それぞれの専門分野の国際学会などを通じて海外の研究者と頻りに交流を行っており、共同研究も推進しているが、領域としても JST や JSPS が提供する国際交流プログラムを利用して、研究者の積極的な国際交流を支援した。

【JST 国際強化支援策を活用しての国際シンポジウム実施】

本領域の研究者が、JST 戦略的創造研究事業の国際強化支援策のプログラムを利用して、H20 年度日本数理生物学会の年次大会で「感染症のダイナミクスと進化」および「発生と形態形成の数理モデル」の国際シンポジウム（企画：森下喜弘研究者）と、H22 年度日本発生生物学会／Asia-Pacific developmental biology network 合同年会で「After Turing：新しい形態形成モデリングを目指して」の国際シンポジウム（企画：三浦岳研究者）を企画・実施した。(添付資料：4. シンポジウム等)

【JSPS 先端科学 (FoS) シンポジウムへの参加】

JSPS から JST 本部を通じて募集のあった先端科学 (FoS) シンポジウムには、積極的に参加を勧め適任者を推薦した。平成 22 年度の日米先端科学シンポジウムと、平成 23 年度

の日独先端科学シンポジウムに本領域の研究者（H22 日米：大槻久研究者、H23 日独：吉田丈人研究者）が選考されて参加した。（添付資料：4. シンポジウム等）

④ 広報活動の支援

主要ジャーナルに掲載されたインパクトの大きい研究成果については領域から広報担当に連絡し、所属機関や JST からプレス発表を行うなど広報活動を支援した。添付資料の 5.1 に示したように、期間中にサイエンス誌や米国アカデミー紀要（PNAS）誌に論文が掲載された 8 件（手老篤史・佐竹暁子・柴田達夫・大槻久・青木一洋・木賀大介・近藤倫生・若本祐一各研究者）が、所属機関や JST からプレス発表された。（添付資料：5.1 JST 及び/または関係機関で実施したプレス発表）

これらの研究成果は新聞やテレビから取材を受けその内容が広く報道された。また、プレス発表を行った研究成果以外にも、新型インフルエンザや口蹄疫などの感染症流行の予防対策のような社会貢献につながる研究課題や、環境問題につながる研究課題はメディアの関心が高く多くの取材を受けた（添付資料：5.2 マスコミ報道・JST 広報への協力等）。これらの研究成果やマスコミの反響などは、さきがけホームページや本領域のホームページにおいて紹介し、研究成果の発信を支援した。

⑤ 特許出願支援

本研究領域は、生命現象の本質に迫る数理モデルを構築するという基礎的な理論研究が主体であり、特許出願を強制するような運営はしなかったが、イメージング・ダイナミック・クランプ法（舘野高研究者）、遺伝子発現制御プロモーター（木賀大介研究者）、超長期 1 細胞計測系（若本祐一研究者）、および体内時計を利用した植物工場（福田弘和研究者）に関する 4 研究課題から特許出願があった。このうち植物工場に関する課題は所属機関（大阪府大）から出願が行われたが、前 2 者は JST を経由したので、領域として JST 知財戦略センターと連携して支援を行ない、いずれも外国出願（PCT）までこぎつけた。

このうち超長期 1 細胞計測系の外国出願については、知財審査委員会では異論があったが、本領域技術参事と知財戦略センタースタッフが協力して、関連業界の意見を聴取したところ、本技術が世界で初めて開発された極めて重要な知見である事が確認され、再検討の結果、理事決裁により PCT 出願承認に至った経緯がある。

⑥ ライフイベントへの対応

本領域では毎年 2 名、合計 6 名の女性研究者が採択された。このうち 1 期採択者 2 名（元池育子、菅原路子）と 2 期採択者 1 名（野々村真規子）の計 3 名（いずれも当時 JST 専任研究者）は研究期間中に産があったので、ライフイベント制度を活用した。1 名は産休後すぐに研究に復帰したので同期採択者と同時に終了報告を行ったが、2 名は育児休暇も利用して、認められた範囲で研究期間延長を行った。この間、領域の技術・事務両参事および

本部担当がきめ細かくフォローアップしたのでスムーズに研究に復帰でき、無事研究を全うした。3名ともさきがけ終了までに見事に正規就職できたことは、本人たちの資質に加えさきがけ制度の貢献も大きかったと特筆できる。

また本領域では3期採択者の男性研究者（沓掛展之）から、研究者であるパートナーの出産後の海外留学を支援するため育児休暇を取得したいとの申請があった。JSTとしては初めてのケースであったが、領域スタッフと本部担当の前向きな対応により、本制度の活用が可能となった。本領域は、さきがけの特長の一つとして謳っているライフイベント制度を有意義に活用した領域といえる。

7. 研究領域のねらいに対する成果の達成状況

7-1 研究領域全体としてみた場合の特筆すべき研究成果

本領域は、多様な生命現象のメカニズムの解明に資する斬新な数理モデルの構築を目指す基盤的研究であって、治療、防疫、環境保全などに貢献できる予測力や発展性に富む研究が対象である。このような観点から、(1) 科学技術の進歩への貢献が大な研究、(2) 具体的応用への展開が見えた研究、(3) 将来の科学技術イノベーションに資する研究、の3つに大別して、領域として特筆すべき研究成果を記載した。

(1) 科学技術の進歩への貢献が大な研究

<遺伝子発現>

生体分子相互作用の制御ネットワーク構造とそこから生じる分子の活性ダイナミクスとを結びつける理論“Linkage Logic”を構築した。これにより、複雑なネットワークから全体の力学的挙動を代表する一部の分子“Informative nodes”が抽出され、さらに、未知の制御分子を予測することができる。生命システムの動作原理の理解に資する画期的な成果である。(望月敦史研究者)

細胞増殖や分化・がん化に関与するEGFシグナル伝達ネットワークに焦点を当て、その主要出力であるERK分子の活性化過程に介在する細胞内反応ステップの全パラメーターをイメージング計測により求めて、それを組み込んだ定量的数理モデルを構築した。その結果、ERKが従来の定説である「分配リン酸化モデル」に反して「一連リン酸化モデル」に従うこと、また、これが細胞内の分子混合効果に起因するという注目すべき発見をもたらした。(青木一洋研究者)

<細胞機能>

細胞性粘菌の走化性シグナル伝達系においてイノシトールリン脂質反応が細胞膜上で自発的にシグナル形成(自己組織化)することを高度なイメージングと統計解析により見いだして、その動態を数理モデルを用いて再現し、走化性運動を引き起こす基本的メカニズムを明らかにした。これは実験研究者との共同研究による卓越した成果といえる。(柴田達

夫研究者)

環境や細胞内の素過程にはゆらぎや不確定性が存在するにも関わらず、細胞は環境からのシグナルを巧みに処理して適応的に振舞う現象を、逐次ベイズ推定理論を基盤として説明する数学的枠組みを構築した。情報処理の観点から生命現象をトップダウン的に捉えるという本アプローチは世界的にも先駆性・独創性が高い。(小林徹也研究者)

<発生・形態形成>

多細胞生物における器官形態形成過程は、位置情報場の形成、細胞の位置依存的応答および組織の変形を通して実現されることに着目し、これら異なるスケールで見られるプロセスをそれぞれ情報、幾何、力学の観点からアプローチする独創的な手法を提案し、これまでに無い斬新な枠組みの数理モデルを構築した。(森下喜弘研究者)

<免疫>

インフルエンザ A 型ウイルスの抗原型が飛躍期と停滞期を繰り返す断続平衡的な進化を示すことに注目し、そのメカニズムをウイルスの抗原変異株の流行とそれに伴う宿主免疫構造の変化を結合させた動態モデルを構築して解明した。さらに、抗原変異の短期および長期予測が可能な応用性の高い優れた数学理論が構築されており、この分野の代表的な成果といえる。(佐々木顕研究者)

<脳・神経>

計算機上に構築した神経細胞回路網モデルの一部を実際の大脳基底核脳切片で置き換えたハイブリッドシステムを作成し、ダイナミック・クランプ法を用いた高度な実験技術を駆使して、細胞膜のイオンチャンネルと受容体の動態モデルを構築した。その上で、アルコールがドーパミン作動性細胞の発火活動に与える影響を明らかにした。また、新規に開発したカルシウム指示薬を使ったイメージング・ダイナミック・クランプ法という新たな計測系を開発し特許出願に結びつけたことも特筆できる。(舘野高研究者)

<生物社会 (行動)>

動物社会における資源をめぐる闘争で、複数の個体が協調して行動する提携において、提携相手の選択や提携者間の資源分配が示す様々なパターンとその成立機構を理論的に説明する数理モデルを構築した。また、罰行動を伴う間接的互惠性において進化的に安定な戦略を比較し、協力を拒絶するだけの「消極的な罰」が個体や集団に高い利得をもたらすことを見いだした。これら一連の研究は協力をうまく維持させる社会規範を進化生物学的に導く理論を提供するもので、社会学や経済学等につなげる貴重な役割を果たしている。(大槻久研究者)

<生物社会 (ネットワーク)>

人間関係ネットワークにおいてしばしば見られる、モジュラーネットワークに注目し、その上で広がる感染症とその防止対策に関する斬新な数理モデルを構築した。特に、従来、効果的な方法が無かった予防接種の優先順位を決める問題に対して開発された新しいアルゴリズムは、計算時間を大幅に節約できるため巨大ネットワークにも適用可能であり今後

実用に繋がっていくものと期待される。(増田直紀研究者)

<生態>

複雑な生物群集がいかにして安定に維持されるかと言う生態学における基本問題に挑戦し、生物種間で「食う—食われる関係」や「相利的な関係」の両方が適度に混ざり合うことで安定性が上がることを明らかにした。これは、「複雑な生物群集ほど不安定である」という Robert May(1972)の有名な理論予測を覆す画期的成果である。(近藤倫生研究者)

<進化>

過去に発表された遺伝子重複の進化理論を分類して体系化し今後の理論を方向付ける優れた総説を発表した。その視点から、マイクロ RNA による遺伝子発現制御システムの遺伝子重複を介する進化や、遺伝子重複によって引き起こされる遺伝子配置の変化などについて、数理モデルを構築し現実の系で例証した。これらはゲノム時代をリードする優れた業績として特筆される。(印南秀樹研究者)

(2) 具体的応用への展開が見えた研究

「医学への応用」

結核菌等の感染症やガン細胞において見られる薬剤に対するパーシスタンス現象の解明を目指して、1細胞レベルで連続観測できる新たな技術を開発した。これを用いて、マイコバクテリアのパーシスタンスを解析し、従来のドーマント仮説を否定する結果を得て、遺伝子発現の揺らぎに起因する新しいメカニズムを提唱した。さらにこの技術をもとに、100世代以上に渡る1細胞計測が可能な「ダイナミクス・サイトメーター」を開発し、光学メーカーや顕微鏡ガラス製造メーカーの高い評価を得て特許出願に結びつけたことも医学への応用の観点から特筆できる。(若本祐一研究者)

「感染症対策への応用」

検疫、隔離、接触者追跡調査等の非特異的な公衆衛生対策の有効性を過去の感染症流行のデータから定量的に推定するという、社会的に極めて有用な研究課題に挑戦した。折しも発生した新型インフルエンザ(H1N1-2009)の世界的大流行に即応して、リアルタイムのデータ収集と数理モデルの構築を行い、WHO や厚生労働省の政策判断への貢献も積極的に行なった。具体的に、成田空港検疫の効果、次世代行列、致死割合、ワクチンの効果、研究デザインの最適化と最小サンプルサイズ等を推定した。さらに、トリインフルエンザ、宮崎口蹄疫、コロナウイルスなど他の感染症流行についても多くの研究を行い、疫学への理論面・応用面において顕著な成果をあげた。(西浦博研究者)

「農学への応用」

植物の体内時計に関わる自己組織化現象に着目して、細胞を自立振動子として捉える数理モデルを構築した。平行して、環境摂動による体内時計の制御法を開発して、人工光を用いてレタス等の植物を水耕栽培する植物工場での応用に結び付けた。これらさきがけ研究の成果を大阪府立大学の植物工場プロジェクトで特許出願したことも特筆される。(福田

弘和研究者)

(3) 将来の科学技術イノベーションに資する研究

「将来の科学技術イノベーションへの期待」

脳をもたない単細胞生物である真正粘菌が迷路を解いたり、人間が作った交通網と遜色のない頑強で効率のよい物質輸送ネットワークを作る等の知的行動を示すことを見だし、それを説明する数理モデルを構築した。この成果は大きな反響を呼び、2回に渡るイグ・ノーベル賞受賞につながった。自然環境の中で進化してきた粘菌に学ぶというアプローチは非常にユニークであり、今後さらに数学や工学における最適問題に新規なアイデアを提供することが期待される。(手老篤史研究者)

「将来性が見込まれるチャレンジングな課題」

生物行動の進化に関する2大理論として知られる包括適応度理論 (IFT) と Adaptive Dynamics理論 (ADT) の統一的理解を目指す第一歩として、それぞれの弱点を補完する理論を構築した。IFTでは、血縁度を厳密に取り扱える「系図の実現確率」と名付けた量を導入して、新たな数学的基礎理論を提案し、一方ADTでは、従来無限集団に限られていた対象を、有限集団にも適用できる理論を提案した。今後は、社会性昆虫における協力行動や性比の進化など血縁選択を巡る具体的な問題に適用して、新規な進化モデルを導き、従来のIFTの有効性あるいは適用限界を明らかにしていく事が望まれる。難度の高いチャレンジングな課題であるが、その追求によりこの分野の理解が大きく広がることが期待される。(若野友一郎研究者)

フタバガキ科・ブナ科の一斉開花結実現象に焦点を当て、ブナ科・アブラナ科植物から得られた遺伝子レベルの実験的知見と開花に関する生態学的知見を、数理モデルを介して統合し、栄養塩・気温・光などの環境要因が開花や結実時期に及ぼす影響を明らかにした。フタバガキ科については、領域期間中に一斉開花結実現象に遭遇できなかったが、地球規模の環境変化によって引き起こされる一斉開花結実様式の変化とそれが森林生態系の維持に与える影響を明らかにするというチャレンジングな最終目標に向けて、領域終了後も熱帯地域での調査と実験を精力的に継続しており、今後の展開が大いに期待される。(佐竹暁子研究者)

7-2 個別研究の成果

各研究者の個別の研究成果について以下に詳述する。

(1) 平成19年度採択1期生(11名)

「病原体抗原型と宿主免疫の共進化動態の解明・将来流行予測」: 佐々木 顕研究者

インフルエンザウイルス、AIDSウイルスなど急速に進化する病原体は、ワクチンや薬剤に対する抵抗性をすみやかに獲得し、また宿主免疫の攻撃目標となる表面抗原エピトープを

変えることによって、ワクチン接種や自然免疫からエスケープする。本研究では、インフルエンザ A 型ウイルスの抗原型が飛躍期と停滞期を繰り返す断続平衡的な進化を示すことに注目し、そのメカニズムをウイルスの抗原変異株の流行とそれに伴う宿主免疫構造の変化を結合させた動態モデルを用いて解明した。さらに、流行中に出現したウイルス変異株のうち次年度に受け継がれる系統を予測する数理モデル、および、統計的手法である多次元尺度法を用いた長期流行予測などの解析手法を開発するなど、応用性の高い優れた数学理論を構築したことは高く評価される。また、研究期間中に発生して急遽取り組んだ宮崎県の口蹄疫の拡大予測、ポリオウイルス根絶計画におけるワクチン由来強毒復帰株の出現予測、抵抗性品種の混植による栽培植物の疫病対策効果などを定量的に評価し、数理モデル研究が病原体流行予測や予防にとって有用な武器となりうることを如実に示した。これらの実績から、理論的側面から政策に提言できる優れた人材として今後大いに期待される。

「細胞膜-細胞質結合反応系による細胞情報処理の動作原理の解明」：柴田 達夫研究者

走化性運動をする細胞性粘菌は、外部刺激が無い状態においても自発的に細胞極性を作り出しランダム運動を行う能力を持っていることに注目し、細胞のシグナル伝達系が走化性運動を引き起こすメカニズムの解明を目指した。

まず、実験研究者と共同で、走化性の勾配認識において鍵となるイノシトールリン脂質反応が細胞膜上で自発的にシグナル形成（自己組織化）し、進行波、局在振動、さらには一過的な興奮性などの多様な時空間変動を示す事を、高度な一分子レベルのイメージングとその統計解析により明らかにした。さらに、イノシトールリン脂質反応に関わる主要分子を組み込んだ反応拡散方程式からなる数理モデルを構築し、上記の自発的シグナル形成を定量的に再現すると同時に、リン酸化反応に関わる未知の制御メカニズムを解き明かした。これらは理論と実験が双方向的に密接にタイアップした実証的研究の卓越した成果であると高く評価される。本研究は、米国アカデミー紀要に掲載され、また、**Faculty of 1000 Biology** にも選定された。これら一連の研究により本研究者は文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞している。

「細胞運動解析のためのマルチレイヤーモデル構築」：菅原 路子研究者

本研究は、白血球、繊維芽細胞などで見られるアメーバ様細胞運動を包括的に理解するために、細胞のマクロレベルの運動とそれにタンパク質レベルのミクロな情報を組み入れた細胞運動に関するマルチレイヤーモデルを構築することを目的とした。当初、マクロレベルでは細胞膜を弾性体、細胞内部は粘弾性体とし流動性を考慮に入れたFEMモデル構築を目指したが、細胞膜も弾性体と仮定したため細胞の変形を再現するに至らなかった。そこで、中途より、細胞運動を駆動する細胞突出過程に狙いを絞り、実験と理論面からアプローチするという転換をはかった。突出過程の高精細動的細胞運動制御システムを開発する傍ら、2次元アクチンネットワークモデルのシミュレーションを行い、細胞内の動的アク

チン構造変化のメカニズムにおいて端緒を得た事は評価できる。また、この過程で光化学反応を有するケージド培養基版を利用した新規なマイクロパターン形成手法を開発した事も評価できる。細胞運動に真正面から取り組むという当初の課題はやはり難しかったが、試行錯誤しながら地道に研究を進めており今後の展開を期待したい。

「大脳基底核回路網のハイブリッドシステムモデリング」：舘野 高研究者

近年、アルコール、タバコ、麻薬などを過度に摂取する薬物嗜癖は大脳基底核の働きと重要な関連があることが分かってきている。本研究では、計算機上に構築した神経細胞回路網モデル内の一部分を実際の大脳基底核脳切片で置き換えたハイブリッドシステムを作成し、強化学習に関連する大脳基底核の神経回路網の働きを探ることを目標とした。本目標の達成にはダイナミック・クランプ法を用いた高度な実験技術が必要であるが、緻密な実験計画と優れた解析力により詳細なデータ取得に成功し、このハイブリッドモデルの有用性を確証した。なかでも、中脳のドーパミン作動性細胞におけるアルコールの急性応答と報酬系の変化において、hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated (HCN)チャネルが鍵となる役割を果たしているという重要な結果を得たことは高く評価できる。これら一連の研究成果によって **Daiwa Adrian Prize 2010**を受賞した。なお、本研究の過程で新規に開発したカルシウム指示薬を使ったイメージダイナミッククランプ法は特許出願に結びつき、大阪大学の評価を得て大学承継となった上に、海外PCT出願も承認されたことは特筆に値する。

「真正粘菌に学ぶ時間・空間に対する原始的インテリジェンス」：手老 篤史研究者

多核単細胞生物の真正粘菌は脳を持たないにもかかわらず、ネットワークの最短距離問題を解いたり、あるいは、外部から加わる周期的な刺激の時間間隔を学習するといった原始的インテリジェンスを備えている。本研究では、真正粘菌が作る輸送ネットワークに注目し、その形成規則を組み入れた数理モデルを構築した。このモデルを関東地域の駅の分布に適用したところ、実際に近い交通網が再現され、かつ、構築コスト、頑強性、輸送効率の面においてもバランスの取れた適応的なネットワークである事が確認された。この結果は、**Science**誌に発表され、また、プレスリリースを通して、読売新聞・日経新聞等の国内主要13紙に幅広く紹介されるなど大きな反響を呼んだ。さらに、その意外性に富むユニークな発想に対して、二回に渡ってイグ・ノーベル賞（認知科学賞と交通計画賞）を受賞した。その他にも、真正粘菌の空間的・時間的生存戦略について多角的に研究が進められており、自然環境の中で進化してきた粘菌が見せる行動が数学や工学における最適問題に新規なアイデアを提供することが期待される。

「性的二型の進化と生息環境に関する基本原理の解明」：富樫 辰也研究者

地球上の幅広い生物群において形態的・行動的に性的二型が見られるが、その根本的な原

因として雌雄の間にみられる配偶子サイズの異型性（異型配偶）が挙げられる。本研究では、海産緑色藻類が同型配偶から顕著な異型配偶まで多様な配偶システムを持っていることに着目し、配偶子サイズの進化に生息環境が果たしてきた役割について、数理モデルに基づいた理論を提唱することを目指した。サイズや生息環境が配偶子の接合率や接合子の生存率に与える影響等について自ら蓄積した実験観察データを活用しながら接合子形成過程の数理モデルを構築した。これに基づいて進化的に安定な配偶システムを調べたところ、同型配偶と異型配偶が同じ環境で進化しうること、さらに、同型配偶に小型と大型の二つのタイプがありうる事を示し、現生する緑藻の配偶システムの多様性を説明することに成功した。この成果は海外の研究者にも認められ、米国アカデミー紀要に発表された。また、本人が筆頭編集者となってこの分野を集大成した著書がケンブリッジ大学出版会から発刊されたことは特筆される。

「上皮組織のかたちづくりを理解する」：三浦 岳研究者

本研究では、肺の枝分かれ形成やヒト臍帯静脈における血管構造形成などを対象に、その基本的なメカニズムをできるだけ単純なモデルで記述し自ら実験的検証を行うことにより、上皮組織のかたちづくりの本質に迫ることを目指した。まず、肺の樹状構造形成過程で枝分かれ構造と嚢胞構造がそれぞれ背側と腹側で同時に作られる鳥類肺の系に注目し、それぞれの組織内での FGF の拡散係数を調べたところ嚢胞構造での拡散の方が速いことを見いだした。それを根拠として、バクテリアコロニーの樹状形成を説明する数理モデルを援用することにより、二つの異なる構造が生成するメカニズムを明らかにした。また、「上皮組織が間葉組織における FGF の産生を抑制する」ことに注目し、間葉の影響を積分カーネルに組み入れた 2 変数の簡単なフェイズフィールドモデルを構築して、枝分かれ構造を再現した。いずれも、柔軟かつユニークな発想から導かれた成果である。

一方、JST の支援を受けて発生物学会で国際シンポジウムを開催し、また、「生物の形づくりを理解するフレームワークとしての反応拡散系」と題したレビューを *Science* 誌に発表するなど、積極的に情報発信を行ったことも評価される。

「生体分子相互作用のネットワーク構造の力学的解明」：望月 敦史研究者

本研究では、生体分子相互作用の制御ネットワークの構造だけから分子活性のダイナミクスを予測する一般理論を構築するという、極めて意欲的かつ先進的な研究課題に取り組んだ。制御ネットワークにおける生体分子の活性状態は、「不和合性」と「独立性」という二つの制約を受けていることに着目して、制御構造と生体分子動態とを結びつける一般性の高い **Linkage Logic** と名付けた理論を構築した。これにより、複雑なネットワークから全体の力学的挙動を代表する一部の分子“**Informative nodes**”を抽出できること、さらに、分子活性の定常状態から未知の制御分子を予測できることなどが示された。この理論を適用して、ホヤの初期発生に関わる 76 の遺伝子を含むネットワークの中から、遺伝子発現

多様性に重要な 16 の遺伝子を抽出すると同時に、未知の制御遺伝子の存在を予測した。また、マウスの左右非対称性を作り出す遺伝子制御回路とその作動原理についても共同研究を行い、この回路が遺伝子発現において二つの安定状態（双安定性）を作り出し、左右で切り替えている可能性を明らかにした。このように本理論は、強力で応用性が高いと期待されることから、理論生物学分野における一つのブレークスルーと位置づけられよう。

「時間発展する樹状経路構造上の信号伝播様式」：元池 育子研究者

信号処理素子である神経細胞や粘菌の管などは、枝分かれのある樹状パターンを形成し、また、その上を伝播する信号に応じて樹状パターンを変化させる。こうした樹状構造を持つ径路上での信号伝播の特性を明らかにするために、本研究では、樹状径路形成のダイナミクスには反応拡散方程式を、その上を伝播する信号には活性・抑制の 2 因子からなる興奮波伝播方程式を採用し、さらに、信号が伝播した経路は生長し伝播が無い径路は縮退するという正のフィードバックを加えたモデルを構築した。この樹状経路では、分岐点と集約点で論理積演算が行われること、入力信号の履歴が経路形状として記憶されること、また、ペースメーカー的な信号発信が起こることなど、様々な信号処理能が自己組織的に形成されることを見いだした。以上の成果は *Physical Review E* 誌に掲載され米国物理学会における注目論文として紹介された。これらの興味深い発見を基盤にして、今後、樹状構造全体が担う情報処理機能の更なる理解が進むことを期待したい。

「形態形成ダイナミクスの新しいモデリング手法の構築」：森下 喜弘研究者

多細胞生物における器官形態形成過程は、位置情報場の形成、細胞の位置依存的応答および組織の変形を通して実現されることに着目し、これら異なるスケールで見られる現象を情報、幾何、力学の観点からデータ解析ならびに数理モデルを用いて理解しようという斬新で野心的な課題を研究目標とした。まず、発生過程がロバストに実現するためのモルフогенソースの最適配置を情報理論を用いて定式化し、ニワトリ肢芽形成やハエの発生でその有用性を実証した。ついで、発生学において **Fate map** 解析で得られた組織変形に関する断片的な情報を用いて、ダイナミックな器官形態の推移を記述する微分幾何学的解析手法を構築した。さらに、器官の形態変化過程は本質的に力学過程であることに着目して **Cell-center dynamics** と名付けたモデリング手法を用いて、脊椎動物の肢芽形成過程とその突然変異形態の説明に成功した。いずれも、これまでに無い新しい枠組みの数理モデルを自ら構築する事によって得られたものであり、器官形成プロセスの統合的理解を大きく進めた極めて先駆的な数理的研究として高く評価できる。

「生物多様性の統合理論の構築：ゲノムから生態系まで」：山内 淳研究者

本研究では、遺伝子、個体から生物集団までの様々な生命現象の階層性に立脚しながら、生物の進化過程を理論的に解明することにより、生物多様性の統合理論を構築するという

スケールの大きな課題に取り組んだ。具体的には、ミクロとマクロを双方向的につなぐアプローチとして、真核生物の細胞に含まれるミトコンドリアやボルバキアなどの細胞内共生体が「ゲノムサイズの小型化」や「寄主の性の操作」を行うことにより細胞内で存続できる条件を明らかにした。また、マクロな生物集団レベルでは、遺伝的多様性を持つ様々な生物種からなる集団の種多様性が環境変動によって受ける影響を詳細に分析し、遺伝的多様性が共存種数に正の効果をもたらすことを明らかにした。その他にもさまざまな階層におけるミクロとマクロをつなぐ現象について数理モデルを用いて生物多様性に関する理解を深める優れた成果を挙げている。今後は、最終目標の統合理論構築に向けた更なる追究を期待したい。

(2) 平成 20 年度採択 2 期生 (10 名)

「形態形成をひきおこす力学過程の解明: 分子・細胞・組織をつなぐ」: 石原 秀至研究者

多細胞生物の発生過程の研究は、分子レベルでの理解は進んできたが、組織の変形を促す物理的力については、非侵襲的に測定することが困難であるため、これまで研究が進んでこなかった。本研究では、画像データにおいて、各細胞内の圧力と細胞接着面で生じる張力を定義しそれらの間に働く釣り合いの式を求めて、その解をベイズ統計に基づいた逆問題の定式化により推定するという、ユニークな手法を開発した。

この手法をショウジョウバエの翅形態形成過程に適用した結果、翅が遠近軸に沿って引っ張られている事、また、この異方的な外力場が細胞再配置に重要な役割を果たしている事など、細胞形態を制御する新規なメカニズムが明らかになった。物理学に根ざした洞察力が発生過程の力学的動態に新しい切口をもたらした極めて興味深い成果であり、高く評価できる。また、本手法は様々な系に適用可能であり、今後 **Tissue Mechanics** の有用なツールとなることが期待される。

「生物社会における協力的提携パターンの理論的解明」: 大槻 久研究者

動物社会における資源をめぐる闘争で、複数の個体が協調して行動する提携において、提携相手の選択や提携者間の資源分配が示す様々なパターンとその成立機構を理論的に説明する数理モデルを協力ゲーム理論と進化ダイナミクスを融合することにより構築する事を目指した。まず、能力が対称である 2 個体間で一定の資源を分配する場合、1 : 1 の平等な分配が進化することを、**Nash Demand Game** に自然選択と突然変異を組み込んだ進化ゲームモデルを用いて示した。それに対して、非対称条件下では、資源の必要性がより高い個体がより少ない分配を得るという意外な結論を導いた。次に、協力的行動の進化に関する血縁淘汰理論と進化ゲーム理論の間をつなぐ新しい一般理論を構築し、血縁者同士のローカルな競争が協力の進化を抑制するというこれまで見逃されていたケースがあることを明らかにした。さらに、罰行動を伴う間接的互惠性において進化的に安定な戦略を比較した結果、協力を拒絶するだけの「消極的な罰」が個体や集団に高い利得をもたらすことが

示された。この成果は *Nature* 誌に発表され大きな反響を呼んだ。これらの一般理論に加えて、マイコドリやシクリッドに見られる直線順位制に関する実証研究も行っている。このように、世界的に第一級の成果を次々と挙げていることが評価され、文部科学大臣若手科学者賞が授与された。

「細胞間相互作用により双安定状態を維持する人工遺伝子回路の解析」：木賀 大介研究者

細胞分化は細胞集団の状態が多様化する事であると捉え、細胞を人工的に多様化させる人工遺伝子ネットワークを数理モデルを介してデザインするというユニークな課題に取り組んだ。具体的には、Hybrid toggle switch を構成する4つの遺伝子を挿入した均一なバクテリア集団が、自らが生産する通信分子を介して揺らぎを伴いながら細胞内・細胞間相互作用する結果、双安定な異なる二つの集団に分岐する可能性を理論的および実証的に明らかにした。これは、Waddington の隠喩として知られる epigenetic landscape を彷彿させるもので独創的かつ興味深い成果である。今後は、実際の多細胞生物のより複雑な遺伝子ネットワークにおいて、本研究で示唆された多様化のメカニズムがどのように具現化しているかが明らかにされる事を期待する。本研究は米国アカデミー紀要に掲載され、また、プレスリリースなどを通して広く社会に発信されている。なお、本研究で開発されたプログラミング法は、微生物を活用した有用物質生産や再生医療への応用が予想される重要な方法論として期待される。また遺伝子発現制御プロモーターに関する特許出願も行った。

「栄養モジュール間相互作用に着目した食物網維持機構の解明」：近藤 倫生研究者

複雑な自然の食物網を単純な栄養モジュールの相互作用系と捉え、その構造と系の安定性や生物多様性維持機構との関係を明らかにする新規な理論の構築を目指した。まず、208の魚種からなる巨大カリブ海食物網内に埋め込まれている IGP モジュール（3種からなる食物網）を抽出し、数理モデルを用いて解析した結果、複雑食物網は、①個々の IGP モジュールの内部構造による安定化と②不安定な IGP モジュールを他の安定な IGP モジュールが外部より安定化する、と言う2つの安定化機構が相補的に働くことで維持されていることを明らかにした。次いで、複雑な生物群集がいかんして安定に維持されるかと言う生態学における基本問題に挑戦し、生物種間の関係が「食う－食われる関係」や「相利的な関係」のいずれかに偏ると多種共存が困難になるが、両方が適度に混ざり合うことで複雑な生態系が維持され易くなることを明らかにした。Science に発表されたこの結果は、「複雑な生物群集ほど不安定である」という Robert May(1972)の理論予測を覆す画期的な成果である。さらに、食物網が示す食物連鎖長の特徴を適応的な食物網動態モデルを用いて説明するなど、新しい着想を得て興味深い成果を次々と有力ジャーナルに発表したことは高く評価される。これら一連の研究業績により、日・米両数理生物学会 Akira Okubo 賞と日本数理生物学会奨励賞を受賞した。

「花芽形成の遺伝子制御ネットワーク：一斉開花結実現象を分子レベルから解明する」

：佐竹 暁子研究者

植物の一斉開花結実現象に焦点を当て、ブナ科・アブラナ科植物から得られた遺伝子レベルの実験的知見と種内・種間の同調開花に関する生態学的知見を、数理モデルを介して統合し、栄養塩、気温・光などの環境要因が開花や結実時期に及ぼす影響を明らかにするという壮大で意欲的な課題に取り組んだ。研究者が自らデザインした実験を基に、冬の記憶を持続させる開花抑制遺伝子 *FLC* のエピジェネティックな制御モデル、一年生か多年生かの開花様式を *FLC* の発現制御および貯蔵資源の蓄積と繁殖への配分の両者のバランスによって説明する最適制御モデル、開花時期の日長と温度に対する応答関数の導出など、ミクロな分子レベルからマクロな開花・結実フェノロジーの間を繋ぐ斬新な数理モデルを逐次構築して新たな展望を開いたことは高く評価できる。掲げた目的に向かって地道に粘り強く研究を突き進める姿勢には圧倒されるものがある。この分野でリーダーを目指せる研究者であり一層の進展を期待したい。なお、こうした一連の業績に対して日本数理生物学会研究奨励賞を受賞した。

「生体3次元特有の形態の解明手法の構築」：昌子 浩登研究者

肝臓の基本単位である肝小葉の3次元ネットワーク構造を共焦点顕微鏡を用いて画像化し、中心となる肝細胞とそれを取り囲む類洞や毛細胆管の空間配置、肝炎などの疾患による3次元構造の形態変化等を、数理モデルを用いて明らかにするという意欲的な提案であった。研究開始当初は、数理解析に適する鮮明な画像取得が中々進まず大変苦労したが、期間後半になって要求レベルの画像が得られるようになり、複雑な3次元構造の特徴を表現する数学的な指標を提案して形態変化の数量化に成功したことは評価できる。一方で、肝小葉内の類洞や毛細胆管の配置を含めた3次元形態形成については、方向性のある細胞間接着力を組み入れた Cellular Potts モデルを用いて解析を進めているが、未だ十分な再現には至っておらず、今後の進展が望まれる。一方で、本研究課題とは直接関係しないが、3次元 Keller-Segel モデルから得られる可能な3次元パターン構造とその安定性に関する研究では興味深い成果を挙げている。さきがけ研究者らしく、本人が一人で粘り強く取り組んで獲得した技術的、数理的ノウハウが今後の展開に生かされることを期待したい。

「化学反応から細胞集団までをつなげる数理モデルの構築と応用」：野々村 真規子研究者

細胞集団に見られる細胞の再配置やセルソーティングを再現する数理モデルとしてパーティックスモデルやセルソーティングモデルが有名である。本研究では、再配置やセルソーティングに加えて、細胞接着、細胞分裂、走化性などを同時に組み込んで体系的に扱うことができる新規な数理モデルをフェーズフィールドモデルを基盤にして構築することを目指した。モデルの骨子として、まず、各細胞の形と位置を表す偏微分方程式を連立させて多細胞系を表現する。各細胞は、基本的に体積を一定に保ちつつ表面積を減らす方向で変

化し、また、細胞間では、系のフリーエネルギーが減少する方向に排除体積効果や細胞間接着が進行するよう反応項が設定されている。これにより、パラメーターに依存して様々な細胞配置パターンが自発的に再現されたことは顕著な成果として評価される。さらに、細胞の走化性による集合や、ランダム運動する細胞のセルソーティングなどのプロセスも、細胞の形と相対位置が直接視覚的に把握できる形で見事に再現された。なお、上記のシミュレーションは、全ての細胞の形態変化を記載しているため細胞数の増加とともに計算量も急上昇するが、アルゴリズムの工夫により短時間で結果が得られる点でも評価できる。

「グループ構造をもつネットワーク上の感染症伝播モデル」：増田 直紀研究者

人間関係ネットワークにおいてしばしば見られるモジュラーネットワークに注目し、その上で広がる感染症とその防止対策に関する数理モデルを構築し解析手法を確立するという、斬新かつ先見性の高い課題に世界に先駆けて取り組んだ。まず、モジュラーネットワークをグループレベルに粗視化し、その上でグループ間をつなぐノードの中から伝播に最も貢献するノードを解析的に求め、それを除去（予防接種）するプロセスを繰り返すことにより、効果的な予防接種の優先順位を決めるアルゴリズムを提案した。阻止化に基づく本アルゴリズムは計算時間を大幅に節約できるため巨大ネットワークにも適用可能であり今後実用に繋がっていくものと期待される。また、モジュラーネットワークをメタ個体群と見なし、SIS モデルを用いて感染症の流行閾値を効率的に求める手法を開発した。これにより、個体の拡散が却って流行伝播を押さえる可能性があることを発見した。さらに、人と人との対面相互作用を取り入れたテンポラルネットワークにも関心を広げ、会話パターンの予測可能性について情報理論を用いて切り込むなど、常に新しい着想を得てこの分野の最先端をリードする優れた成果を上げている。なお、上記テーマに加えて協力行動や脳科学で挙げたこれまでの業績に対して日本数理生物学会研究奨励賞を受賞した。

「ランダムグラフによるゲノム進化の確率モデリング」：間野 修平研究者

集団遺伝学において、従来のモデルのほとんどは個々の遺伝子の進化を対象としてきたが、今後は遺伝情報のセットであるゲノムの進化にも適用できる新しい数理モデルが必要になるとの問題意識のもとに、遺伝的浮動、突然変異、自然選択、遺伝子変換、組み換え等の進化的事象を組み入れた拡散過程の双対としてゲノム標本の系統関係を表すランダムグラフを導出し、ゲノム進化を統計学的に推測するという独創的な課題に取り組んだ。本人が保有する高度な統計学や集団遺伝学の知識を駆使して **Ancestral Bias Graph**、**Ancestral Collision Graph**、**Ancestral Recombination Graph** と名付けたランダムグラフを構築し、周辺尤度を確率的に計算する方法を開発するなど、ゲノム時代にふさわしい斬新な手法を導入したことは高く評価できる。また、本モデルのシミュレーションを効率的に実行するアルゴリズムの研究も同時に進められているところであり、今後は具体的な系への応用でも成果を上げてほしい。

「神経系の過渡応答特性から神経系における情報キャリアを探る」：山野辺 貴信研究者

神経系においては情報がスパイク列に変換されるが、スパイク列のパターンや生起頻度の内どの統計量が情報キャリアを担うのかはまだ未解決であった。この脳科学の基本問題について、神経系の過渡応答特性を実験と理論の両面から解析する事により明らかにするというチャレンジングな課題に取り組んだ。まず、ヤリイカやアオリイカの巨大軸索を材料として実験を進め、時間変化するパルス列を入力して得られた過渡応答特性が過去の神経活動に依存する事を見いだした。一方、神経細胞はイオンチャンネルやシナプスなど様々なノイズ源をもつ非線形システムであるが、このようなシステムの過渡応答特性を調べる理論はいまだ整備されていなかった。そこで内在性ノイズ項を含む確率微分方程式で表される神経細胞モデルを用い、このモデルがパルス入力を受けるとき、相空間全体で状態点の密度関数がどのように発展するかを示す Markov 作用素を構築した。得られた Markov 作用素を過去に遡って逐次かけ合せた乗積に関する固有値を調べることにより、過渡状態成分の定量化を行った。難度の高い研究課題への挑戦であったが、一つの興味深い手がかりを得たことは評価できる。今後は、情報キャリアを担うスパイク列のさらなる特定が進むことを期待する。

(3) 平成 21 年度採択 3 期生 (14 名：研究終了者 13 名、研究期間延長者 1 名)

「細胞内シグナル伝達の定量的数理モデリング」：青木 一洋研究者

細胞内シグナル伝達系の研究は近年急速に進展したものの、これまでの研究の多くは精密なパラメーター値の欠如によって実際の観察と乖離していることに疑問をいただき、イメージング計測によって求めた定量的なパラメーター値に基づいて、システムとしての細胞内シグナル伝達を統合的に理解することを目指した。まず、細胞増殖や分化、癌化に関与する EGF シグナル伝達ネットワークの主要な出力である ERK MAP キナーゼ分子の活性化過程に焦点を当て、それに関わる 30 以上の反応パラメーターを全て哺乳類細胞を用いた実験により取得して定量的なシグナル伝達数理モデルを構築した。その結果、ERK 分子は従来教科書事項として受けいられていたスイッチ様応答を示す「分配リン酸化モデル」ではなく、段階的応答を示す「一連リン酸化モデル」に従うことを明らかにし、さらに、それが細胞内の分子混み合い環境により実現しているという新知見をもたらしたことは高く評価される。その他、ERK MAP キナーゼ系が制御する細胞増殖の数理モデルや、Rho ファミリー G タンパク質により制御される細胞遊走の数理モデルの構築に取り組み、本人の卓越したイメージング技術を活用していずれも見事に課題を達成したことも評価できる。

「AIDS ワクチン開発への理論的介入—SHIV 感染実験と数理モデル—」

：岩見 真吾研究者

HIV 感染症の拡大阻止には効率的な AIDS ワクチンが望まれるが HIV の単離後 30 年経過した現在も効果的なワクチンは開発されていない。本研究では、体内における HIV の動

的振舞いを数理モデルを用いて解析し、それによってワクチン開発への手がかりを得ることを目指した。そのため、まず、HIVのモデルとなるSHIVをアカゲザルのCD4T細胞(T helper cell)に感染させるin vitro実験を行い、ウイルス感染ダイナミクスを高精度に再現する数理モデルの構築に成功した。これにより、ウイルスの感染率、感染細胞の半減期等のパラメーター値を定量的に推定することが可能になったことは高く評価できる。この実験系を用いて、低病原性と高病原性を示す二つのSHIV株の感染ダイナミクスを比較した結果、二株の決定的な違いは感染性ウイルスの生産率にあることが明らかになった。さらに、アカゲザルの生体内における感染時系列データから単位標的細胞当たりのウイルス増殖率と標的細胞(CD4T)の減少率を推定する手法を開発して、高病原性と低病原性を区別する指標を見いだした。ただし、SHIVとヒトHIVは、CD4T細胞の受容体に対する指向性が異なるため、本研究の結果を直ちにHIVに応用できないのは残念である。今後、この手法やアイデアが究極目標であるAIDSワクチンの開発へつながって行くことを期待する。なお、研究者はこれら一連の業績に対して日本数理生物学会研究奨励賞を受賞した。

「遺伝子重複による生命システム複雑化の進化モデル」：印南 秀樹研究者

生命システムが複雑化していく進化のプロセスを、遺伝子重複と適応選択を通して理論的に理解することにより、現在ある生命システムがいかにかに形成され維持されているかを明らかにするという極めてスケールの大きい挑戦的な課題に取り組んだ。まず、過去に発表された遺伝子重複の進化理論を分類し一つのフレームワーク上で体系化して今後の理論の方向付けを行った。これはNature Reviews Genetics誌に掲載され、3年間で約200回引用されるほどの大きなインパクトを与えた。この方向付けに沿って、本研究では以下の二つのテーマに取り組んだ。まず、RNA干渉による遺伝子発現制御システムが、遺伝子重複と適応選択により複雑化していくプロセスのモデル化を行い、植物のアラビドプシスにおけるマイクロRNA遺伝子のコピー数とターゲット遺伝子数の間にみられる強い負の相関を見事に説明した。ついで、ゲノム上に並ぶ遺伝子配置が、遺伝子重複と自然選択によってどのように変化するかに関して基本ルールを予測し、パン酵母ゲノムにおいてその正当性を検証した。複雑な生命システムの根底には遺伝子重複が関わっているという信念のもとに、重複によって引き起こされる遺伝子配列の攪乱が遺伝子発現制御システムにどのような影響を与えるかに狙いを定め、新規なモデルを用いてそのメカニズムを明らかにしたことは、ゲノム時代をリードする業績として高く評価される。

「有殻原生生物骨格の力学特性解明とモジュラー構造物への展開」：岸本 直子研究者

重力や空気抵抗から解放される宇宙構造物の設計には、幾何学的対称性やモジュール化、自立性等が要請される。本研究では水中で浮力によって重力から解放される環境下で5億年以上も進化してきた有殻原生生物の構造特性や力学特性の解明を行って得られる知見を宇宙構造物の設計に応用するという、非常にユニークな発想にもとづく課題に挑戦した。

まず、従来は 2 次元情報しかなかった有殻原生生物の構造研究の分野に、新しくマイクロ CT により 3 次元高解像度画像を取得する手法を開発して、この分野で注目を集めたことは一つの成果である。次いで、上記のデータをもとに、中生代放散虫において殻孔の形と数および配置に関する幾何学的特徴を明らかにした。また、球形のチェンバーを逐次追加して成長する有孔虫について、各球の半径と位置に関する漸化式を構築し、多様な有孔虫のチェンバー配置の再現に成功した。さらに、得られた 3 次元情報から力学解析を行い、放散虫の構造が応力集中のない合理的な構造になっていることを理論的に突き止めたことは評価できる。宇宙構造物の設計指針を得るまでには至らなかったが、3 次元形態を定量的に評価する手法の基盤ができたので、今後は当初の目標に向けてさらなる展開を期待したい。

「表現型の進化モデルと系統種間比較から適応進化を明らかにする計算行動生態学」

：沓掛 展之研究者

H21 年度採択者であるが、H23 年 4 月から 12 月までライフイベントを取得し、H25 年 12 月まで研究期間を延長したので、今回の事後評価の対象には該当しない。添付資料 7. 事後評価結果として添付した H24 年度終了研究課題事後評価用研究報告書の中に、参考として沓掛研究者のこれまでの研究内容を記載した。H22 年度の文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞している。

「情報処理の最適性からとらえる分子・細胞・発生現象」：小林 徹也研究者

環境や細胞内の素過程にはゆらぎや不確定性が存在するにも関わらず、細胞は環境からのシグナルを巧みに処理して適応的・合目的に振る舞っている。本研究は多様な生命現象に潜むこうした生物特有の振舞いを統計推定と学習理論を元に情報処理の最適性の観点からトップダウン的に捉える理論的枠組みを構築することを目指すという極めて先駆的な課題に挑戦した。まず、ノイズを含むシグナルから環境情報を復元する基本的な反応機構に狙いを定め、逐次ベイズ推定理論を用いて細胞外のリガンドの有無を推定する逐次式を求め、これに時間の連続極限をとることで、微分方程式の形でリガンドの存在確率の推定式を導出した。この微分方程式は自己触媒的な化学反応式の形をしており、最適な情報の復元が生化学的に実現できることを示唆した。さらに、この手法を細胞膜上に分布する複数のレセプターの情報を用いて空間センシングを行う系に拡張して、細胞の走性や細胞内極性形成の問題にも新しい光を当てた。これら一連の研究は世界的にも先例のない独創的な試みであり高く評価される。また、本研究でトップダウン的に求められた動力学モデルは、従来の分子的基盤に立ったボトムアップ的アプローチでは見いだせなかった反応や機能を発掘できる可能性があり、今後どのような発見が生まれるか大いに期待される。

「環境適応から解き明かす代謝ネットワークの設計原理」：竹本 和広研究者

適応進化の痕跡が深く刻まれている代謝ネットワークは、遺伝子、酵素、化合物が複雑に絡み合っ構成されておりその設計原理は未だ明らかになっていない、という認識のもとに、生命情報学の技術を駆使して数理モデルを構築し、代謝ネットワークの形成機構や環境との相互作用を明らかにするという意欲的な研究課題に取り組んだ。まず、植物における二次代謝物の一種であるフラボノイドに注目しデータ解析を行った結果、代謝物種間分布には、不均一性、入れ子構造やモジュール構造があることを見出し、この起源を説明する簡潔なモデルを提案した。次いで、代謝ネットワークにおいて広く支持されてきた「環境変動性がネットワークのモジュール性を増加させる」という仮説に対し、アーキアにおいてはその仮説が適用できないことを見いだした。そこで、環境変動がない条件下で、比較的単純な成長ルールに従って進化するネットワークモデルを考案してシミュレーションした結果、実際の代謝ネットワークのモジュール性を定量的に再現できることを示した。これは、代謝ネットワーク構造が単純な進化機構によって決定されることを意味し、モジュール性の環境変動性仮説に一石を投じた点で、インパクトある成果と認められる。

「歴史統計を活用した非特異的感染症対策の予防効果推定」：西浦 博研究者

医学的知見にもとづく予防接種のような特異的感染症対策はその効果推定や政策策定が基本的に可能であるが、新興の感染症では検疫、隔離、接触者追跡調査等の非特異的な公衆衛生対策に頼らざるを得ない場合が多い。そのような非特異的感染症対策の有効性を過去の膨大な感染症流行の歴史統計を利用することにより定量的に推定するという、社会的にも極めて重要であるがほとんど先行研究のない課題に挑戦した。奇しくも2009年にさきがけ採択と期を一にして新型インフルエンザ(H1N1-2009)の世界的大流行があり、日々集まるデータをリアルタイムで分析・発表して、WHOや厚生労働省の政策判断への貢献も積極的に行なった。その結果、さきがけ期間中に60件(内H1N1-2009関係が約半分)という膨大な数の論文を執筆刊行した実績は、驚異的な努力と集中力の証といえる。その一端として、H1N1-2009流行対策関連では、成田空港検疫所で実施されたサーモスキャナーによる発熱スクリーニングの効果および子供の優先的渡航抑制による流行抑止効果が極めて限定的であることを示した。また、非特異的対策の効果を基本再生産数を用いて評価するために必要なサンプル数を推定する方法の導出や小規模流行データを分岐過程で記述し基本再生産数を推定する数理モデルの構築などに成功した。いずれも個々のデータ生成過程に焦点をあて、その特異性に応じて柔軟に統計手法や数理モデルを設定し汎用性の高い推定法を構築しており、理論面・応用面ともに有用な成果を挙げている。

「体内時計に見る植物システムの創発原理」：福田 弘和研究者

植物においては、ほぼ全ての細胞が体内時計によって自律振動子として振る舞い、それらが維管束によって繋がった階層性のある複雑な結合振動子系になっているとの観点のもの

とに、本研究ではそれを数理モデル化し植物特有の自己組織化現象を司る創発原理を見いだすことを目指した。まず、シロイヌナズナを対象に、イメージング解析を用いて時計遺伝子の器官形成過程における時空間ダイナミクスの精密な観察を行った。その結果、特に根の先端における成長点の体内時計は常に位相のリセットを受け、しかも、リセット効果は根全体に波及し2階層の“脱”同期パターンを自発形成することを見いだした。この現象を移動境界条件を持つ位相振動子ネットワークモデルを用いて再現したことは評価できる。しかし、植物個体レベルにおける、器官間の同期は自身では維持できないことが明らかになり、現在の所、個体全体の階層的モデル構築には至っていない。一方、環境摂動による体内時計の制御法も開発して、人工光を用いてレタス等を水耕栽培する植物工場での応用に結び付けるなど実用への道筋をつけた。また、本人の属する大阪府立大学では植物工場が目玉プロジェクトになっており、そのキーマンとしても活動中で、本研究の成果を植物工場の特許として国内2件、海外1件の特許出願を行ったことも特筆される。

「数理モデルを利用した植物ウイルス生態の理解と応用」：宮下 脩平研究者

細胞内のウイルス集団は一部の遺伝子産物や因子を共有利用することから、不利な変異を持つゲノムが生き残り逆に有利な変異を持つゲノムが有効に選択されない可能性があり、これはウイルスの進化が非常に早い事と一見矛盾する。この謎を解明するために、ウイルスはあえて少ない数で細胞に感染することで、適応的なゲノムと適応的でないゲノムを確率的に分離し、細胞内集団単位での選択を可能にしているという仮説を立て、それを検証することを目指した。まず、植物 RNA ウイルスを用いた感染実験により、細胞間移行後の感染ゲノム数は5、6個であることを統計的に推定した。このボトルネック効果と細胞内ウイルス集団間の競争を組み入れた数理モデルを用いて、感染ゲノム数が5-10であれば10回程度の細胞間移行の間に適応的でないゲノムは排除されることを示し上記の仮説の妥当性を確認した。さらに、その生物学的メカニズムを解明するために、放射性標識したウイルス RNA の接種実験を行いそれを数理モデルを用いて解析した結果、細胞には 10^3 オーダーのウイルスが入るが、殆どは複製を始める前に分解され、平均5~6だけが複製を開始することを突き止めた。この様に、ウイルスの進化機構についてこれまでに無い新しい問題を発掘して、独創的なアプローチで実験と理論の両面から解明したことは高く評価できる。

「サンゴメタ集団の存続可能性と環境変動への応答予測」：向 草世香研究者

海水温上昇や海洋酸性化等の環境変動にさらされているサンゴ礁の存続可能性や効率的な移植計画、さらには高水温化や台風等の環境攪乱に対する応答について、長期野外観察データの収集とその解析結果にもとづいた数理モデルの構築によって、理論的予測や提言を行うという社会的にも意義のある研究課題に取り組んだ。まず、野外観測データをもとにサンゴの生活史を再現する個体ベースモデルを作成して、慶良間や沖縄本島海域のメタ個体群の存続可能性を推定した。また、サンゴ群集の人為的回復手段として注目されているサ

ソゴ移植において、その目標を（1）被度の早期回復と（2）種多様性に設定して、それぞれに有効なソゴ移植方法をメタ個体群モデルを用いて提案した。また、岩盤に固着するソゴの移転にはコストがかかるため、限られたコストで上記の目標を満たす最適解を求め、移転事業における指針を提示した。さらに、地球温暖化に伴う環境変動によってソゴ群集が今後どのように変化するかを予測するため、台風、白化、海洋酸性化等などの攪乱に対する応答を統計学的に分析し、100年後の被度予測を行った。以上の一連の研究は、時間的・空間的に大きなスケールのダイナミックスを総合的に扱っており、数理的なアプローチとしてもチャレンジングな取組であった。基礎研究および応用研究の両面において今後の発展が期待される先駆的試みとして評価したい。

「生態と適応のフィードバック関係における新たな展開」：吉田 丈人研究者

近年、形質の迅速な進化が頻繁に観測される様になり、生態学と進化学の統合が新たな重要課題として認識されている。本研究は、進化と表現型可塑性という二つの主要な適応現象に焦点をあて、それらが個体群動態に及ぼす影響の違いを数理モデルと実験との密接な連携により実証的に解明することを目指した。まず、捕食者-被食者系において、進化については被食者の防衛形質が遺伝的に多様であること、また、表現型可塑性については被食者が捕食者の存在下で防衛的形態をスイッチすることを組み入れた個体群動態モデルを構築し、進化と可塑性がそれぞれ系の安定性に及ぼす効果を比較した。その結果、表現型可塑性の方が振動の無い安定な定常状態に落ち着くパラメータ領域が広いことが示された。さらに進化と可塑性の両者を組み込んだ系では、間欠性のある個体数振動や進化動態が出現するという興味深い結果をえた。一方、実験面では進化と表現型可塑性の影響を的確に比較できる理想的な実験系を作ることに難渋したが、ワムシ-藻類-栄養塩の培養系を用いて数理モデルを部分的に模した実験を行ったところ、理論予測がかなり再現できることを確認した。進化現象と生態現象の統合的理解を目指した研究は未だ緒に就いたばかりであり、特に実証研究を行うには様々な困難が伴う中で信頼できる比較研究を遂行したことは評価できる。

「生物進化の2大理論の統一的理解」：若野 友一郎研究者

生物行動の進化に関する代表的な一般理論として包括適応度理論（IFT）と Adaptive Dynamics 理論（ADT）が有名であるが、近年、両理論を巡って激しい論争が起こっている。IFTは空間構造のある有限集団を扱えるが数学的には未整備な理論であるのに対して、ADTは対象が一般に無限集団に限られるが数学的な枠組みは整っている。本研究では、両理論の基礎構造を数学的に明確にし対比することにより、互いの長所を組み合わせることで2大理論の統一的理解を目指すという壮大な研究課題に取り組んだ。まず、IFTでは、空間構造のある集団において、「系図の実現確率」と名付けた量を導入することにより、包括適応度を

完全に整備された形で記述する数学的枠組みを構築した。これにより、Wright の島モデルにおける種子の最適分散率等が自然な形で求まる等大きな成果があった。一方、ADT については、集団サイズが進化にもたらす効果に着目し、まず、集団サイズを減らしていくとそれまで起きていた進化的分岐（種分化）が出現しなくなることをシミュレーションで見いだした。この現象を説明するために、従来の無限集団モデルに遺伝的浮動を巧妙に取り入れた斬新なモデルを構築して、進化的分岐が起こる一般的な条件と分岐までの待ち時間を予測する式を導いた。この様に IFT と ADT を補完する一般性の高い理論を構築し、当初の課題を大きく前進させたことは極めて高く評価される。

「バクテリアのパーシスタンス現象と原始的な表現型適応」：若本 祐一研究者

微生物のクローン集団が抗生物質などの致死的ストレスを与えられても、大多数は死滅するものの極く少数が遺伝子変異を伴わずに生き残るパーシスタンス現象に注目し、理論と実験の両面からそのメカニズムを解明するという難度の高い研究課題に挑戦した。そのために、クローン集団内の細胞を 1 細胞レベルで連続観察できる新たなマイクロ流体デバイスを開発を行い、まずマイコバクテリアのパーシスタンス現象を解析したところ従来のドーマント仮説を明確に否定する結果を得た。また、抗生物質を活性化する酵素が確率的なパルスで発現しており、パルスを起こさない細胞は生存率が高いこと、また、パルスゆらぎに姉妹細胞間で相関があることを突き止めた。これらのことから、遺伝子発現の揺らぎに基づく新規なパーシスタンスのメカニズムを提唱し、60 年に渡って未解明であったこの問題に一石を投じたことは極めて高く評価できる。なお、この成果は Science 誌に掲載され大きな注目を集めた。さらに、同様の実験を大腸菌細胞株においても実施し、揺らぎによるパーシスタンス現象の一般性を確認した。またこの研究を通じて、一般的な観点から 1 細胞系列と細胞集団をつなぐ数理モデルを構想するに至り、それを実験検証するために 100 世代以上にわたって計測可能なダイナミクス・サイトメーターを開発した。この装置は JST から PCT 出願されたことも特筆できる。

7-3 キャリアアップ状況

これらの成果をベースに、1、2、3 期生の半数を超える研究者が、本領域の実施期間中に、所属機関内や他研究機関への異動で昇進を果たした。特に研究修了後 3 年経過した 1 期生のキャリアアップは顕著である。また、さきがけ研究を開始するにあたって、JST が直接雇用するさきがけ専任研究者制度を活用した研究者が 12 名いたが、うち 10 名は領域実施期間中に正規に研究機関に採用された。（添付資料：6.3 研究者の異動状況）

8. 総合所見

本研究領域は、多様な生命現象に潜むメカニズムに対し、数理科学的なモデルの構築を通じてその解明を目指す理論研究が主体である。これまで設けられたライフサイエンス系

のさきがけ研究領域では、特に制約は設けられていないものの実験研究を主体とする研究の採択が多かったと思われるので、本研究領域は生命現象の理論研究を志す研究者にとっては実質的に始めてのさきがけ領域であったと思われる。

このためかどうか、発足初年度の H19 年度は、数理モデル構築を意図した提案を期待した応募の中に、数理モデルや理論構築と無関係の提案も 30%程度は見られたので、最初の選考方針検討会では本研究領域で行うべき研究の性格やあり方について、かなり突っ込んだ議論を行った。領域アドバイザーから忌憚のないご意見も多数頂けたので、選考に当たっては本領域のコンセプトをしっかりと共有して、適格者を採択できたと思っている。

採択された 35 件の研究課題は、遺伝子やタンパク質、細胞、多細胞系、個体、群集などの多階層に渡って現れるさまざまな生命現象が対象であった。環境へ適合しつつ合目的に機能していると見られる生命システムを統合的に理解するには、様々な階層に見られる生命現象について理解を深めることが必要であること、また、対象とする生命現象が異なってもモデリングには共通の手法が使えると期待されることから、幅広い研究分野の人材が異分野交流できる場にするのが良いと考えた結果である。

領域運営においては、さきがけは個人型研究であることを重視して、まずは個人の自由な発想を遺憾なく発揮できるよう支援することを眼目としたが、一方でこれだけ多様な人材が交流する領域会議を如何にうまく機能させるかが重要な課題であった。初回の領域会議はそれまで互いに面識の無かった研究者やアドバイザーとの出会いで、緊張した雰囲気から始まったが、年 2 回に渡って開催される領域会議で互いの研究の進捗をじっくり聞き合う中で次第に交流が生まれるようになった。こうした交流が研究成果にも少なからず反映されたのではないかと感じている。例えば、モデリングに多重安定性のアイデアが組み込まれた優れた研究が幾つか生まれたが、これには互いが直接・間接に刺激を受けたことが影響したと思われる。

上述の様に研究者間の交流がスムーズに行われたのは、アドバイザーの領域会議での熱心な支援による所が大きかった。実際、領域会議へのアドバイザーの参加率が非常に高く、また、積極的なアドバイスをされたことが本領域の大きな特徴であったと思っている。研究者からも、普段交流のない分野のアドバイザーから有益なコメントを頂くことが出来、新しい視点が開けたとの感想が多く寄せられた。この場を借りて領域アドバイザーのご支援に改めて感謝したい。

本領域の研究課題の多くはそれぞれ非常にチャレンジングで、3年半の期間に達成されるか当初危ぶまれるものもあったが、領域終了時には、その多くが予想以上の成果を挙げたことに驚いている。7-1に、代表的なものをあげているが、このほかにも、非常に筋のよい研究が多くあり、将来的に大きな成果につながることを期待している。長期的展望や構想をもつスケールの大きな研究にとっては、限られた研究期間内で目に見える成果は出にくいと考えられるので、高い志をもってチャレンジする研究者の姿勢をまず何よりも重視した。このことを個別研究の成果の記載から研究者が感じ取ってもらえると幸いであ

る。他方、本領域は理論研究が主体なので基盤的な研究課題が多く、直ぐに応用や特許に結びつく成果が生まれにくいのではないかと当初は思っていたが、医学や環境保全に今後貢献できる成果や特許出願に至った研究が幾つか生まれたことは、戦略目標との関係においても良かったと思っている。また、上述の研究上の直接的成果に加えて、半数以上の研究者が期間中に昇任した。これは人材育成の面からも喜ばしい事であった。

本領域では、理論の追求と同時にデータ解析や実験による検証を重視したが、その観点から見ると実施された研究は大きく4つの場合に分けられる。①実験との共同研究を介して理論と実験の融合を行う（9件）、②理論研究者が自ら実験をはじめ（6件）、③実験研究者が理論をはじめ（8件）、④データベースや文献からの情報収集をもとに理論の構築を目指す（12件）。②、③のように、自ら理論と実験の両面に積極的に関わった例が意外に多く、新しい柔軟な研究のスタイルが広がりつつある事が実感された。若い時期に理論と実験の両面に直接接触れることが今後の研究の視野と幅の拡大に繋がればと願っている。

領域終了に当たって研究者全員から多階層の生命現象を含む当領域の分野設定と其中での異分野交流についてアンケートをしたところ、全員から肯定的な回答があった。具体的には、「様々な研究分野の研究者やアドバイザーとの交流が刺激になり、今まで触れることのなかったような多様な数理的アプローチに接することが出来た」、「対象とする分野が様々であっても興味の方向性が似ているところが多々あり、他の研究者のモデリングの開発手法が非常に勉強になった」、「生命現象はどの分野を専門にすれば分かるというものではなく、数学、物理、情報、工学等の異なる視点や手法を統合的に用いることで初めて真理に近づける分野であることを認識した」、「理論を専門にしている人も実験に手を伸ばして実証や融合を試みていることに驚いた」、「最近のさきがけは領域内の多様性が少ないとの批判が聞かれるが、本領域は数学をツールとするが応用分野が広いので視野が広がった」、等のコメントがあり、本領域のねらいが外れていなかったと実感された。

本領域は、研究者の平均年齢が若く、博士課程在籍者が採択された例もあった。また男性も含めてライフイベント制度を有意義に活用した領域でもあった。これらはさきがけ制度として認められているものの、実際の運用としてはJSTとして初めてのケースであり、事務的な面で色々クリアすべき課題があった。結果的にはほぼ研究者の希望に沿うように解決がなされたが、これは領域事務所とJST本部の領域担当との間に緻密な信頼関係が形成され一体となって解決が図られたおかげであり良いサポートが得られたことに感謝したい。最後に、領域事務所の技術参事および事務参事には、領域総括にも領域研究者にも万事に渡ってきめ細かな対応をいただいた。これなくしては本領域の運営は成り立たなかったといっても過言ではない。ここに重ねて感謝したい。

以上