

## CREST・さきがけ複合領域「生命システムの動作原理と基盤技術」 追跡評価報告書

### 総合所見

本 CREST・さきがけ複合領域（以下、本研究領域）は、時間-空間にまたがる大規模なデータから、ダイナミックな現象を解析し、そしてモデル化して、現象の基盤となる原理を抽出するという現代の生命科学の大きな課題に正面から挑み、実験科学と数理科学の融合の上になりたつシステムズバイオロジーを目指したプロジェクトとして開始された。

平成 24 年度の本研究領域終了時点における研究領域事後評価では、本研究領域発足以降、分野横断的なシステムズバイオロジーや生命現象の理解に数理科学を取り入れるなど、新しい研究領域群が科学技術振興機構（JST）の枠組みにおいてのみならず、科研費の新学術領域等においても次々と生まれており、本研究領域が貴重なモデルケースとして生命科学研究全般に対してインパクトを与えたものと評価された。また、研究総括の優れた見識と指導力により、本研究領域を主導し、現代の生命科学の課題の一つを明確にし、新しい研究分野の創成に踏み込んだ研究を組織化して育てあげるとともに、本研究領域が示した研究の方向性が、生命科学の本流として定着する下地を作った点も高く評価された。

本研究領域終了以降、CREST 研究では、生命システム原理解明のための独自技術（構造生物学的解析、網羅的解析）が確立され、この技術をベースとして、たとえば黒田らは時間情報コーディングによる制御機能を解明、近藤らは重要な時計制御蛋白質を発見、塩見らは低分子 RNA 機能を解明し、科学的に大きな成果をあげた。これらの研究は疾患の原因解明、医薬・創薬への応用が期待される研究へと発展した。

さきがけ研究では、生命システムの動作原理の解明、特に機能分子の相互作用や作用機序の統合解析を目指す研究が実施され、これらの研究を通じて、先端的なモデル化、イメージング、時空間動態シミュレーション、網羅的解析手法が確立された。これをベースとして、本研究領域終了以降、脳・神経系システムや細胞・微生物・器官における動作原理、および植物の発生・分化の動的メカニズムの解明に至った。特に、池谷は時空間解析をベースとした神経回路作動の原理を解明、本田は腸内細菌による免疫誘導を解明、東山は植物の受精機構を解明して、科学的に大きな研究成果をあげた。これらの研究は更に発展し、医薬・医療・農業に応用され、一部は実用化、あるいは実用化に向け進行中である。

本研究領域で確立された技術および研究成果・発見は、本研究領域終了以降も、トップジャーナルに数多く受理されており、国際的な科学水準の向上に大きく貢献した。さらに、実用化に向けて前進したものも複数あり、その点も高く評価できる。加えて、主要研究者が数多くの受賞実績を有し、上位職に昇任している事実は、本研究領域のレベルの高さと人材育成の目標達成を客観的に示すものである。一方で、さきがけ研究においては、ほぼ 1/3 に近いメンバーについては、その後の研究の発展が必ずしも顕著ではないが、新しいことにチャレンジする提案を育てるさきがけ研究においてはその趣旨に沿った結果とも考えられる。

丸 3 年を研究期間とするさきがけ研究のあり方については、事後評価と(本)追跡評価を連携させ、今後もより良いものにしていく努力を続けることが求められる。

以上より、本研究領域の研究者から傑出した研究者が輩出され、生命をシステムとして捉えるこれからの生物学が牽引されていることは特記されることである。これまでの還元的方法論による生命の理解を進めつつ、新しい研究の方向性を意識した研究が、方法論の開発を伴って着実に広がりを見せていることは高い評価に値する。

## 1. 研究成果の発展状況や活用状況

(CREST)

CREST 研究は、今後の科学技術イノベーションに大きく寄与する卓越した成果を目的としているが、平成 18 年度及び平成 19 年度で合計 9 件の採択をされた。

CREST 研究メンバーの研究代表者はいずれもわが国でも卓越した研究者であり、研究終了後も継続して論文としての成果も発表を続け、研究費獲得、その他のアクティビティも申し分ない。研究領域終了後の研究の継続・発展状況は以下のように要約できる。

(1) 上村匡；研究当初の狙いは「数理的な解析を加え、非対称性を結ぶ仕組みの解明を目指した」とされており、ショウジョウバエのはね表皮をモデルとして研究が行われた。CREST 研究終了後の研究は、本研究課題の発展として、ショウジョウバエの皮膚の細胞が示す集団移動をモデル系として研究が行われた。現在は AMED-CREST 研究にて、発生成長期の栄養状態がその後の生体恒常性にいかにインパクトをもたらすかについて、トランスオミクスの手法を導入した包括的な研究アプローチで取り組んでいる。

(2) 影山龍一郎；影山は CREST 研究以前に、bHLH 型転写因子 Hes7 を見い出していた。CREST 研究期間中に、同遺伝子のオシレーションの分子機構を明らかにしたが、CREST 研究終了後は、本研究のコアの部分をさらに発展させ、幹細胞の分化メカニズム、分節時計、形態形成など Hes の振動が機能的にどのような意味があり、制御機構として発展しているのかを明らかにする研究を展開している。特に、現在は新学術領域研究において成体幹細胞活性化に関わる研究に遺伝子発現振動の考えを取り入れ、優れた研究を行っている。

(3) 黒田真也；CREST 研究期間中には、1 細胞レベルでのトランスオミクス解析による研究を進めた。次の CREST 研究（研究総括：山本雅）にも参画し、トランスバイオミクス解析より、インスリン制御の時間、変化と濃度による選択的遺伝子発現制御機構を明らかにした。現在は新学術領域において、インスリン刺激において遅い応答、早い応答する遺伝子群が同時に発動され生理的に異なる一連の機能を有することが明らかになったが、この知見は他のシグナル応答を考える上でも重要である。

(4) 濱田博司 ; CREST 研究期間中に胚の左右性を決定するメカノセンターの同定とシグナル分子機構から出発し、新生児の心臓形成異常に直結する成果を挙げた。本 CREST 研究終了前後から極めて多数の大型研究費を獲得しているが、特に、左右非対称性を決めるノード細胞が胚の前後軸で分極するメカニズムを明らかにした。哺乳類の体の左右差を決める仕組みが究極的には平面内細胞極性の制御によることを明らかにしたこの知見は、進化的に左右差が形成されるプロセスを考える上でも重要である。

(5) 森郁恵 ; CREST 研究課題としては、線虫の温度感受性と記憶・学習行動の新しい計測法より出発し、熱ショック転写因子 HSF-1 が温度走性に関わることを見出した。その後、本研究で確立した温度感受性モデルと単一細胞での神経活動記録というモデルを順調に発展させ、単一細胞神経に記憶が存在することを示した。その後、複数個体の神経活動状態を記録する新たな解析系を作り、遺伝学の強みを生かし、理論研究も取り入れた神経回路システム解析に進んでいる。

(6) 上田昌宏 ; CREST 研究課題として、情報処理の興奮性が細胞の走化性の基盤を成す機構であることを見出している。その後、細胞内 1 分子イメージングを基盤技術として、AMED 等の研究費により、1 分子の統計解析法、分子動態解析ソフトの開発を統合的に進め、ゆらぎを利用した生命システムの理解に貢献している。

(7) 近藤孝男 ; CREST 研究課題としては、シアノバクテリアの概日リズムを刻む時計蛋白質の研究から KaiC タンパク質を中心とした概日振動（サーカディアンリズム）発生の新しい機構を明らかにした。その後も、科研費特別推進や基盤 A を取得する一方で、KaiC 蛋白質の原子レベルでの振子機構の解明、さらなる KaiC 変異体スクリーニングによる研究で、概日リズム分子機構の他の追従を許さない研究を展開している。

(8) 塩見美喜子 ; 本 CREST 研究課題では、低分子 RNA が生殖細胞の機能維持に必須であることを示した。特に、内在性の siRNA に早くから着目した研究が本研究課題によって成長し大きな潮流となりその後も発展していると評価できる。更に、CREST 研究期間中に、生殖幹細胞の維持に Piwi が必要であることを見出していたが、現在、科研費基盤研究 S において Piwi 経路の包括的な解析を進め優れた成果を出している。

(9) 中山敬一 ; CREST 研究課題として Fbxw7 が卵巣ガンからの発現の制御に関与し、また同じ F-box タンパク質である Fbxw7 ががんの転移を制御することなどの発見に留まらず、タンパク質絶対定量を可能にする iMRM 法を提案した。その後の研究で質量分析を用いた蛋白質の包括的な定量解析技術 iMPAQT 法を完成させ、細胞内シグナルのシステムとしての理解において科学技術に大きな貢献をしている。

全体として、CREST 研究課題の研究代表者のその後の発展が著しいことは事実である。優れた研究成果を背景に、その後の多くの研究費の獲得があったが、本研究領域の成果に基づく研究費の獲得かどうか明らかでない場合も散見される。

(さきがけ)

「さきがけ研究」は科学技術イノベーションの源泉となる成果を追究していることは言うまでもない。平成 18 年度、19 年度、及び 20 年度を通じて、20 倍以上の競争率を突破して、合計 38 件の研究課題が採択された。現在、基礎研究の世界で極めて活躍している研究者として、池谷裕二、本田賢也を早くから見出し、育てた事は特筆すべき成果と言える。このほかの研究者においても概ね順調に自身の研究を継続的に進展させている。

ここでは生命システムの動作原理を理解する上で、以下の通り 3 つの分野に分けて研究が推進された。

#### (1) 脳・神経系システムの動作原理

脳の発生に関する研究、脳神経系のネットワークに関する研究、神経ネットワークと行動をつなぐ研究、神経細胞の分子レベルの研究が行なわれたが、その中では、池谷の大規模カルシウムイメージングから見出された自発活動研究、中原潔の霊長類を用いた自発的脳活動研究、小早川令子の先天的および後天的な恐怖の脳内回路研究が大きく発展している。池谷は神経生理、薬理という基本的な実験神経科学的手法に基礎をおきつつ、多細胞の神経活動を解析する手法を開発し、さらに人為的に脳の活動を光遺伝学や工学的手法を用いて操作する独自の研究アプローチで新しい研究分野を作り出している。現在 JST ERATO 研究プロジェクト「池谷脳 AI 融合」の研究総括をつとめているので、これからの研究の発展が楽しみである。

#### (2) 細胞・微生物・器官における動作原理の解明

細胞膜の形態変化の分子機構に関する研究、免疫系に関する研究、細胞運動に関連した研究、発生に関する研究、遺伝子解析による研究が行われたが、末次志郎らにより、細胞膜の形態変化を引き起こす普遍的な分子機構が明らかにされたことが注目される。更に、本田により、マウスの腸内細菌による消化器免疫細胞の誘導が見出された事が特筆されよう。

#### (3) 植物の発生・分化の動的メカニズム

東山哲也は花粉管誘引とそれに続く重複受精の分子メカニズム研究で、鳥居啓子は気孔が形成される仕組みに関してそれぞれの研究分野を牽引している。

本事業の柱である基盤技術の開発といった観点からはやや弱いと感じられる研究者が多かったことも否めない。若い研究者であるので技術開発というよりは自身の研究の発展により力が割かれるのは当然のことかもしれない。

## 2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

### (1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

(CREST)

CREST 研究に関しては、上村、影山、黒田、森は「生物種を超えた生命システムの包括的な理解」を、上田、近藤は「新しいパラダイムの創生」を、また、濱田、塩見、中山は「医学・医療分野の展開」に結びつく成果を挙げたと評価できる。

殊に、本研究領域の終了後、CREST 研究領域「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」が立ち上がり、影山、黒田、濱田が研究代表者となったこと、更には同じく 2016 年から CREST 研究領域「光の特性を利用した生命機構の時空間技術の開発と応用」が影山を研究総括として設立されたことが特記されるだろう。

科学技術の進歩につながった貢献として、影山、中山の研究成果はいずれもユニークで卓越した成果であり、我が国を代表する科学技術に発展したことが理解され、本 CREST 研究における最も大きな成果であると評価される。影山の研究成果は、発生学におけるこれまで誰も考えていなかったパラダイムシフトとでもいふべき、新しい理論を提唱したものであり、フランスの O. Pourquié の刺激があったとは言え、この重要性に着目し CREST 研究で育て上げた意義は大きく、極めて重要な成果であるといえよう。

中山は、個々のユビキチンリガーゼ研究から、より包括的な解析を行うために開発したインタラクション・プロテオミクス (IPX)、リバーシブル・プロテオミクス (RPX)、そして最終的には全てのヒト蛋白質の絶対定量を可能にした iMPAQT (in vitro proteome-assisted MRM for protein absolute quantification) 法の開発を行った。この技術は、定量的なシグナル研究、シグナルモデリングに今後威力を発揮すると思われる。同様のコンセプトは他のモデル動物での蛋白質の絶対定量研究にも応用可能であり、遺伝学を駆使したトランスオミクス研究の新展開も期待される。

(さきがけ)

脳・神経系研究においては、池谷の「大規模ニューロン Ca<sup>2+</sup>イメージング法」、松井による新たなオプトジェネティック技術の開発が特記されるだろう。

細胞膜の形態に関する研究では、末次の形態変化のメカニズム研究、本田の腸内細菌カクテルの同定法が注目される。末次の脂質結合ドメインである BAR ドメインの構造解析は、膜リモデリングにおける曲率制御の基礎となる知見であり、膜ドメイン形成、突起形成、小胞形成など、多くの細胞生物学的な現象の理解と操作に応用されることが期待される。本田の腸内細菌の研究はその後多くの研究者が参入した研究領域であり、本田により確立され

た技術や知見は、この研究領域全体について国際的な進歩への多大な貢献があると評価される

植物を対象とした研究では、東山の花粉管ガイダンス分子の発見、鳥居による気孔に関する研究が重要である。イメージング技術では、組織の透明化法が動物細胞で開発されて活用されてきたが、植物では葉緑体の自家蛍光が問題で応用されてこなかった。東山はクロロフィルを取り除く ClearSee 溶液を開発して、詳細な花粉管の配置を丸ごと立体的な組織像として可視化することに成功した。

さきがけ研究課題には技術開発、あるいは新技術の応用を目指した課題もあったが、その後の研究の発展がもう少し欲しかった。生物学的な現象の解明に関して、その解明に明確な必要性があって考えられた技術開発が、その後の研究の発展のみならず、技術のさらなる進歩に繋がっている。その意味で、生物学者と工学や理論を専門とする研究者のより親密な、生物学的な問題に対する意見交流がこれからも必要とされる。

## (2) 研究成果の応用に向けての発展状況

(CREST)

本 CREST 研究領域の研究課題は、必ずしも直接的に実用化に向かうものではないが、いくつかの課題については、疾病の予防、診断、治療に結びつくイノベーションの創出につながっている。

研究成果の反映として、特許出願及び登録はその 1 つの目安となる。研究課題の性質からそれ程数が多いとは言えないが、登録まで至った課題が散見される。特許申請は影山が 2 件、黒田が 3 件、森が 2 件、上田が 2 件、中山が 3 件と比較的多く出されている。

中でも黒田らのトランスオミクス解析技術は、疾患別のネットワーク解析、メカニズム解明の方法論を導いており、試行錯誤的な要素の高かった疾患バイオマーカーや創薬標的の探索を推進した。

塩見らの piRNA の生合成機構に関する研究は、2018 年 3 月の Nature (Hierarchical roles of mitochondrial PAPI and Zucchini in Bombyx germline piRNA biogenesis) に掲載される研究へと進展しており、ヒト不妊発症の原因の解明や診断、また創薬につながる事が期待される。

中山らのユビチキンシステムの研究は、2013 年の Cell (152, 1106-18, 2013) に発表のとおり、哺乳類のサーカディアンクロック中枢の制御機構の研究へと発展しており、今後、概日リズムの異常がもたらす睡眠障害やメタボリックシンドロームなどの疾患の予防に役立つことが期待される。

総じて、各研究者の論文はいずれも多数の引用がされており、その点から勘案するに本 CREST 研究の研究者の研究成果は国際的に高く評価され、他の研究者がこれに追隨して研究を展開していることが間接的ではあるが予想される。

(さきがけ)

多くのさきがけ研究課題で医療分野や農業分野への応用を目指した技術開発の動きがある。

研究課題の性質上、必ずしも容易ではないと考えられるが、さきがけ研究全体では 36 件の特許申請がなされた。海外で特許登録されたものが 6 件あった。

脳神経系については、池谷の海馬の発達障害とてんかん発症の関連、抗てんかん薬の開発にきっかけを与える深田の研究、脳異常疾患モデルを作出した河崎、動物用忌避剤に結びついた小早川、が特筆されるだろう。特に小早川の匂いに対する忌避行動の研究、強力な先天的恐怖を誘発する匂い分子の発見が脳科学香料株式会社設立へとつながっている。

細胞・微生物・器官分野では、山本の研究がメカノバイオロジー分野に発展を遂げている。又、末次の研究も注目される。しかし、やはり特筆されるのは、本田による制御性 T 細胞を誘導するヒトの腸内細菌株に関する研究だろう。腸内細菌による制御性 T 細胞の増殖制御や、腸内細菌の組み合わせによる疾患治療に関するものが、海外の製薬会社から注目されている。

植物の分野では、東山による花粉管誘引物質の研究が重要であり発展を遂げている。特に、生殖隔離障壁研究が、新たな交雑種の作出へと展開され、植物透明化試薬 ClearSee® (富士フイルム和光純薬株式会社)、研究で見いだした生理活性物質「AMOR」(植物の受精効率を高める糖鎖)、ゲノム編集ベクター「KAMA-ITACHI」も、特許出願されている。

### (3) その他の特筆すべき波及効果

(CREST)

基礎研究の成果として、研究代表者の中から、影山が内藤記念科学振興賞、文部科学大臣表彰技術賞科学部門、時実利彦記念賞を受賞。濱田が紫綬褒章、慶應医学賞を受賞。森が時実利彦記念賞、紫綬褒章、木原賞、中日文化賞を受賞。近藤が学士院賞、内藤記念科学振興賞、US. National Academy of Science, Gilbert Morgan Smith Medal を受賞したことは、その反映として高く評価される。とりわけ、体内時計の研究では、一步先んじたショウジョウバエの研究者がノーベル賞に輝いたとは言え、シアノバクテリアの研究で日本学士院賞に輝いた近藤の研究は特筆される。

(さきがけ)

池谷は塚原仲晃記念賞や日本学術振興会賞、日本学士院学術奨励賞などを、末次は FEBS Letters Young Group Leader Award、文部科学大臣表彰若手科学者賞など、東山は読売テクノフォーラム第 20 回ゴールド・メダル、木原記念財団学術賞など、佐藤は文部科学大臣表彰若手科学者賞、鳥居は井上学術賞、猿橋賞、2015 Fellows Award フェロー賞など、本田は井上学術賞、持田記念学術賞、ベルツ賞、ゴットフリート・ワグネル賞 2014 優秀賞、な

どを受賞している。本田は、更に、米国クラリベイト・アナリティクス社発表の Highly Cited Researchers 2017-影響力の高い科学者 2017 年版-に 4 年連続で選出されている。

研究領域終了後、37 名の研究者の内、18 名の教授が創出されたことは特筆されるだろう。東京大学教授に昇進した池谷は JST ERATO 研究プロジェクト「池谷脳 AI 融合」の研究総括を 2018 年からつとめ、システムズバイオロジーの新しいリーダーとして育っている。慶応義塾大学教授に昇進した本田は AMED-LEAP の研究代表を「腸内細菌株カクテルを用いた新規医薬品の創出」のテーマでつとめている。特に、さきがけの研究者は研究領域終了後も毎年 1 度研究総括、技術参事、班員が 1 箇所に集まり、各自の研究成果の進捗状況の発表と意見交換の会を行っており、システムズバイオロジーの新しい方向性と新技術の導入を積極的に進めている。その一方で、1/3 に近い研究者が研究費の取得状況等から考えて、研究の発展が必ずしも顕著ではないと思われるが、新しいことにチャレンジする提案を育てるさきがけ研究においてはその趣旨に沿った結果とも考えられる。丸 3 年を研究期間とするさきがけ研究のあり方については、今後事後評価と(本)追跡評価を連携させ、より良いものにしていく努力を続けることが求められる。

### 3. その他

本研究領域は研究総括の非常に先見性のある目標設定によって、生命科学研究者のシステムズバイオロジーへの意識を高めることとなった。それは研究課題の応募件数にも表れており、CREST 研究では平均 28 倍、さきがけでは 23 倍と極めて採択されることが難しい領域であった。この間、遺伝子発現解析を含むオミクスデータが得やすくなったこと、生体イメージング技術が進んだことを背景として、実験科学と理論との融合が図られてきた。2006-2012 年以降この分野の技術発展は著しく、遺伝子発現シングルセル解析が一般化し、さらに、細胞系譜ごとにタグ付けされた細胞選別もできるようになってきた。細胞間相互作用のあるなしによる細胞応答の違いを多細胞生物でのシングルセルバイオロジーとして解析することも可能であろう。

生命現象の理解には W. Roux が 19 世紀末に Hot needle experiment で始めた、引き算によって因果関係を明らかにするという還元的な方法論が広く用いられてきた。そこでは分子への介入が証明法として受け入れられてきたが、このロジックが生命現象の理解にどこまで通用するのか、との問題意識がこの領域の根底にあると思われる。現在は、分子介入に加え、介入しない生物からいかに多くの分子情報を引き出して解析するかに関する新しい研究の方法論が求められている。AI と生命科学との接近によって、大量データの解析法も大きく変わりつつある。これまで遺伝子機能解析には純系を使うこと、遺伝子を不活性化することが一般的なスタンダードであり、実験のデザインもそれを意識せざるをえない面があった。しかし、生物情報の取得、解析方法が変わると、遺伝子の変異に依存せず、あるいは、遺伝子変異の遺伝的背景による表現型の違いから生命現象を理解すること



ができるようになると期待される。このような研究によって、ヒトを含め、よりリアルな生命活動応答の理解が進むであろう。