

## さきがけ研究領域「生命現象の革新モデルと展開」

### 追跡評価報告書

#### 総合所見

本研究領域は、複雑多岐に亘る生命現象に潜むメカニズムを解明するため、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、並びに老化や疫病などのメカニズムに対する斬新な数理モデルの構築を目標とした。採択された研究課題 35 件は、マイクロからマクロまでの様々なレベルの生命現象を対象とするのみならず、数理寄りのもの、実験・応用寄りのものまで、バランスよく配置されており、その点で、研究総括の考え方を良く表していると言えよう。それらの多彩な研究者を集めたことにより、互いに刺激し合って研究を進めたことが、この研究領域が大きな成果を挙げた理由の一つと言える。

本研究領域終了後も、様々な大型研究助成金を獲得し研究が継続されており、医療、生物社会、水産、植物など幅広い分野に裾野を広げ発展している。マイクロからマクロを包括する生命システムをより深く理解するために、数理的な手法を用いた高次かつ独創的な学術研究が展開されており、加えて数理モデルを実験系において検証するために、生命現象の計測系、画像処理系、データ処理系における様々な応用・実用化研究も同時並行して実施され、一部の研究成果は社会実装に至っている。さきがけ採択時には、ほとんどのメンバーが大きな研究費を取得した経験がなかったことを考えれば、このさきがけ支援を受けた期間中に、自身の研究を確立させることができたことが分かる。

また、新たな学会や研究会・講習会の立ち上げ、さらには産官学の連携体制強化やグローバルに通用する若手研究者の育成、研究者ネットワーク形成等にも注力している研究者が複数存在することも、興味深い成果である。なぜなら、それはこの「さきがけ」の成果が自己増幅していくことを示しているからである。

以上をまとめると、研究期間終了後から現在に至るパフォーマンスから、本研究領域は成功であったと結論できる。

#### 1. 研究成果の発展状況や活用状況

各研究課題終了後のパフォーマンスを示すデータ（論文、研究費取得、受賞、昇進）などは、この領域のさきがけで育成された研究者の多くが、成功裡に研究を継続、発展させていることを示している。それぞれのデータは、ほぼ同じことを意味すると考えられるので、ここでは、研究費取得に絞って記述する。

さきがけ開始時に、1,000 万円以上の研究資金（さきがけ以外）を取得していた研究者は 5 名のみであったが、現在、その数は 27 名に増えており、実に、メンバー全体の 8 割近くに上っている。これは極めて高い比率である。また、CREST が 4 件、NEXT も 1 件あり、それぞれの分野での中心的な役割を担う研究者として育てていることをうかがわせる。また、大

型研究費を得ていない研究者でも、皆が着実に研究費を取得して、研究を継続させていることを示している。研究総括の方針の確かさと、目利きとしての能力が発揮されたことを物語っている。

評価用資料には、代表的な研究成果として、近藤、西浦、望月の研究が挙げられている。近藤の環境 DNA 学会設立は、すでに行政をも巻き込んだ一つの社会運動になりつつある。単なる理論研究とは離れた才能を発揮したともいえるが、その基盤に彼の理論的研究実績が関係していることもうかがえる。西浦の感染症拡大予測も、医学分野の「本丸」で高く評価され、使われているようである。数理研究がこのように応用されるのは大変頼もしい。望月の成果は、上記2つと比較すると、かなり数学寄りであり、その（応用的な意味での）評価は今後の発展を待つ必要があるが、この研究に関しても積極的に実験研究者と組んで応用を模索しており、その点でも、研究領域全体の「数学を現実の問題解決に応用する」との考えが、外の世界に広げられていることを示していると考えられる。

## 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

学術的には、「数理生物学」という領域がこれまで持っていた、数理に偏り閉じた研究というイメージを一新するのに貢献したことが最大の成果であったと言える。生命科学現象は極めて複雑であるが、それに数理という武器を持って切り込むというスタイルが、世界的にも定着しつつあり、本領域のメンバーは、その世界の流れに遅れることなく、あるものは、実験と理論の両方を駆使し、あるものは、実験・応用の共同研究者と積極的に協力して研究を進めた。

学術的には、様々な生命現象について、生命システムの動作原理を明らかにする新たなモデル系の構築や、生命システムの時空間動態のシミュレーション技術の構築が行われ、生命現象を検証し解析する研究もおこなわれた。その中で研究成果の大きい事例を以下に記述する。

望月は、細胞内分子の反応ネットワークに関して Linkage Logic という新しい理論をさがし研究中に提案し発展させた。この理論では、制御ネットワークの構造(どの分子がどの分子に影響するか)の情報だけから、その系のダイナミクスが決定でき、多くの種類の分子からなる複雑なネットワークから重要な分子とその性質を抽出できる可能性を示した。佐竹は、様々な環境における様々な植物の一斉開花のメカニズムについて、数理、フィードバック、遺伝子発現解析を武器とし、ユニークな研究を精力的に展開し続けている。温暖化が開花に与える影響、イネのケイ素取り込みの効率化の問題、シロイヌナズナの概日リズムによるデンプン代謝制御など、大衆も含めて広く興味を引いている。印南は、真核生物の非コード領域におけるゲノム進化のメカニズムを、集団遺伝学および分子進化学の理論を構築して、植物や霊長類を含む多種多様なゲノムに適用し、非コード領域も強い淘汰にさらされている領域が多数存在することを突き止めた。竹本は、代謝ネットワークを用いて微生物

物生態系ネットワーク構造を推定する新たな手法 ECOSMOS を提案し、ウェブ上で広く公開して利用可能とした。三浦は、上皮組織の形づくりに関する知見を、組織再生に関する研究に展開し、内皮細胞による血管網のパターン形成や脳の形成過程に関する研究を行った。また、生体の細胞・組織レベルの複雑な構造・パターン形成を説明可能な数理モデルを構築し、組織再生への応用を目指したマイクロ流体デバイスの開発に繋げた。柴田は、多細胞生物の生命活動における細胞の走化性に関わるメカニズムの解明に取り組んでおり、理化学研究所から 2 回のプレスリリースがなされ、新聞主要紙にも報道され、社会的にも反響を呼んだ。癌転移などにも深く関与する重要なテーマであり、将来の健康、医学、創薬に大きな寄与をもたらすことが期待される。

## (2) 研究成果の応用に向けての発展状況

上記のように、この領域では、応用面について優れた研究が輩出しており、既に社会に出て影響を与えているものがいくつかある。以下、成功例をいくつか挙げる。

西浦は、感染症流行分析と予測の問題に取り組んでいる。近年現実問題として国内外で発生している、新型インフルエンザ、MERS、ジカ熱、鳥インフルエンザ、コレラ、ノロウイルスなどの多様な問題に対して、リアルタイム予測手法を開発し、実際に予測結果を即座に配信した。これらの技術を政策決定にも生かすべく活動を続けている。岩見は、細胞内ウイルス感染のモデル化に成功し抗ウイルス開発への応用が期待される。C 型肝炎治療薬の効果的な組み合わせを決める手法の開発も注目されている。木賀は、合成生物学分野の研究を継続し、人工遺伝子回路を構築し、遺伝子間の相互作用を規定する制御システムへ発展させた。人工遺伝子ネットワークによる細胞機能の調節の研究・開発を行い、生体高分子システムを活用した診断用キットの開発へ進展することが期待され、Nature 誌で将来に向けた産学連携の芽として紹介された。近藤の海洋における eDNA 分析手法は、生物資源管理、有害生物の管理、生物多様性の保全に貢献する技術として期待される。テレビや多くの新聞で紹介され、反響を呼び注目されている。青木は、細胞集団運動や癌細胞モデルなど、医学、創薬の基礎となる研究を進めている。単一細胞のシグナル伝達と細胞周期状態を画像化するための多重蛍光システムや細胞増殖や分化・がん化に関与する定量的シミュレーションモデルを構築し、癌や RAS/MAPK 症候群等の治療に有効な Ras 活性阻害薬の国際特許出願を行った。若本は、海外研究グループと協業のうえ、顕微鏡とマイクロ流体デバイスを組み合わせた単一細胞動態を観察可能なダイナミクス・サイトメーター技術を構築した。三浦は、上皮組織の形づくりに関する知見を、組織再生に関する研究に展開し、内皮細胞による血管網のパターン形成、脳の形成過程に関する研究を行った。生体の細胞・組織レベルの複雑な構造・パターン形成を説明可能な数理モデルを構築し、組織再生への応用を目指したマイクロ流体デバイスの開発に繋げ、その研究成果は新聞主要紙などに取り上げられた。福田は、細胞の自立振動子の創発原理を解明する研究や、植物を水耕栽培や LED 照明などの人工環境下で栽培する植物工場での応用研究を継続・発展させている。植物の体内時計における時計遺伝

子の発現解析から植物の成長を予測する技術について、国内企業と共同開発し、国際特許出願を行った。環境摂動による体内時計の制御法を開発して植物工場に応用する活動を展開している。佐々木は、宿主集団の構成員が病原体の感染直後に死亡した時に、宿主集団を二次感染から保護するという、感染に対する自死防御説を提案した。ウイルス流行と進化の予測手法を研究し、感染予防と感染拡大抑制に効果的な手段を提示するといった社会活動に有用な情報を発信している。舘野は、大脳の聴覚皮質の神経活動について電気生理学および光計測を行う実験系を構築し、脳の働きを理解して脳本来の情報を補償する技術の開発や、微細加工技術を利用して、脳計測に応用する高性能なマイクロデバイスの開発へとつなげ、新規開発したイメージング・ダイナミック・クランプ法を国際出願し権利化を図るとともに、聴覚補償用デバイスを製作し、医療や福祉に役立つ音情報処理分野での将来的な技術革新に取り組んでいる。山野辺は、神経系において情報が変換されるスパイク例について、パターンや生起頻度などの情報キャリアとなり得る統計量を解析している。研究材料の巨大軸索を持つイカの確保法および飼育条件を検討・確立し、イカを生きた状態で用いる研究や食品産業に貢献することが期待されている。岩見は、HIV の感染ダイナミクスの数理モデルを種々のウイルス感染に拡張し、国内外の実験グループと共同で抗ウイルス治療に応用する方法論を発展させている。HIV の感染様式の定量化や、C 型肝炎治療薬の効果的な組合せを定める手法を開発した。

### (3) その他の特記すべき波及効果

日本の生命科学における数理研究分野を牽引する多くの研究者を輩出している。

佐々木は 2017 年より数理生物学会会長を務めている。近藤は「環境 DNA 学会」の設立に尽力し初代会長に就任した。西浦は、さきがけ当時滞在先のユトレヒト大学を起点とし、国際的な共同研究ネットワークを形成し、感染症疫学分野の国際学会を日本に誘致する計画も進めている。青木、小林、石原はさきがけ研究当時に発足した「定量生物の会」の発起人メンバーであり、次世代の研究者育成に貢献している。

これらは、本研究領域の影響が、終了後も自律的に増幅することを意味しており極めて望ましい結果と言える。

全体的に、ほとんどのメンバーが、不安定な若手ポジションから、任期なしの安定したポジションに移ることができたことも特筆すべきであり、これは、それぞれの研究の進展を反映してのものであろう。さきがけ採択時から 10 年余りを経た現時点で、当時の職位から昇進した研究者は 35 名中 27 名であり(残り 8 名のうち 5 名はそもそも准教授であった)、30 名は准教授以上の職位であり、次世代の若手研究者を育てる立場にもある。助教または博士研究員の立場から教授にまで昇任した研究者も複数人いる。彼らは、数理生物学を志す多くの学生、大学院生にとってのロールモデルとなり、今後のこの分野の進展に寄与することが期待される。そのためにも、これからも、さらに業績を上げ続けることを期待する。

### 3. その他

世界的に IoT、ビッグデータ解析、人工知能といった情報技術が急速に発展し、科学技術や社会構造が大きく変化を遂げる中、多様な生命現象に潜むメカニズムの解明に資する数理モデルの構築やシミュレーション技術の研究開発は、時機を得た、正に“旬”の研究と言える。数理工学的モデリングは、ライフサイエンス、健康・医療（創薬、診断、治療、先制・予防医療、防疫）、環境保全などの様々な産業分野に応用可能な予測力や発展性に富む研究であり、近い将来の発展が大いに期待される。

一方、生命科学領域における数理モデルの本格的な社会実装は道半ばであり、基本的な生命現象の解明と深い理解がクリティカルパスとなっている。数理モデルの理論研究者は、実験研究者と緊密かつ広範な協働を通じて実データを取得し、数理モデルを継続的にブラッシュアップし、現実世界を反映した予測精度の高いモデルに改良改善してゆくことが求められる。そのためには、“意味づけ”された“正しいデータ”の大量取得とモデル改良への反映、さらにはモデルの妥当性の解析評価が肝要となる。

この研究領域において、海外と比較し周回遅れの日本では、国策として積極的に資金投入し、基礎研究および応用研究を強力に後押し・支援する必要があると考える。