

## ERATO 金子複雑系生命プロジェクト事後評価報告書

【研究総括】 金子 邦彦（東京大学大学院総合文化研究科／教授）

【評価委員】（あいうえお順）

上田 昌宏（大阪大学大学院生命機能研究科／特任教授）

芝 清隆（財団法人癌研究会 癌研究所蛋白創製研究部／部長）

深津 武馬（産業技術総合研究所ゲノムファクトリー研究部門／研究グループ長）

伏見 譲（委員長：埼玉大学総合研究機構／特任教授）

望月 敦史（理化学研究所基幹研究所／主任研究員）

### 評価の概要

生命はゆらぎの多い素過程が数多く絡みあっているにもかかわらず、その総体としてうまく働いているという印象を、私たちは漠然と抱いている。しかし、ゆらぎの中で“可塑性”、“柔軟性”、“安定性”が調和する生命システムの普遍的性質をどのように捉え自然科学として探求すべきか、その道筋を模索している状況にあった。

ERATO 金子複雑系生命プロジェクトは、このような生命システムの普遍的性質を定量的レベルで理解するための新しい学問分野、「複雑系生命科学」を創出するという野心的な目標を設定し、5年間に渡る研究活動を行った。本プロジェクトは、「生物をシステムとして観る」という金子研究総括ならではの理論生物学と、実験科学とを有機的に連携させ、生体システムにおける「個々の要素」と「全体」の間のダイナミックな相互関係を精力的に追い求めてきた。そして、複雑系生命科学の基本的実験・解析ツールを立ち上げ、複製・適応・発生・進化における新しい現象を発見し、現象の背後にある一般的な論理を引き出した。5年間に渡る活動の成果を端的に述べれば、従来の生物学では捉えがたかった、ゆらぎの中で“可塑性”、“柔軟性”、“安定性”が調和する生命システムの普遍的性質を捉えるという“未開の地”を開拓し、複雑系生命科学の一つの基盤を築いたことになるであろう。

本プロジェクトが世に問うた複雑系生命科学は今、確かな足取りでその歩みを始めた。世界的な学術誌への論文掲載は言うに及ばず、生物物理学、システム生物学の他、分子生物学、生化学、病理学など伝統的な分野の国際会議において数々の招待講演の場が与えられ、また、国内では複雑系生命科学に軸足を置いた「細胞を創る研究会」、「定量生物学の会」が誕生し理論と実験の協働が目に見える形で動き出している。さらに、本プロジェクトによりその理解が進んだ、「生命システムにおけるゆらぎ」の概念の工学的展開も生まれた。こうした一連の流れは、本プロジェクトの研究水準の高さを物語るものでもある。本プロジェクトは、新しい学問の潮流を生み出し、そしてその流れを牽引する人材を育てるという ERATO の趣旨を具現化した秀逸なプロジェクトであったと認められる。

こうした事由から、金子複雑系生命プロジェクトは、既存の分子生物学、システム生物学とも相補的な生命科学の新たな学問分野を切り拓き、戦略目標「非侵襲性医療システムの実現のためのナノバイオテクノロジーを活用した機能性材料・システムの創製」に資する十分な成果が得られたと評価される。

## 1. 研究プロジェクトの設定および運営

### 1-1. プロジェクトの全体構想

金子邦彦・東京大学大学院総合文化研究科教授を研究総括とする「ERATO 金子複雑系生命プロジェクト」は、生命をシステムとして捉え、生命システムを「個々の要素」と「全体」の間のダイナミックな相互関係として理解するという斬新な視点から新しい学問、複雑系生命科学を創出するという壮大かつ挑戦的な目標を掲げて、2004年10月から2010年3月の5年間活動した。生命システムが、ゆらぎの中で各要素のやわらかさによって、部分と全体の間でダイナミックな相互関係を作って可塑化と安定化とが調和するしくみを明らかにしようとする本プロジェクトの基本構想は、当時、非線形ダイナミクス、複雑系理論、理論生物学分野で活躍していた金子研究総括の研究哲学に基づいたものであったと、その独創性を高く評価できる。

この基本構想に基づき、分子レベルから多細胞レベルに至る生物の階層構造に対応して、様々な研究課題が設定された。研究成果の詳細は後述するが、理論と実験を巧みに連携させることによって、例えば、適応、進化、発生においてゆらぎを通して異なる階層が結ばれる仕組み、触媒反応複製系の普遍的特性、発生分化と細胞ダイナミクスと多細胞集団における相互作用の協働との関わりについての理解が進み、複雑系生命科学の発展の一つの方向性が明示された。これらの取り組みと成果は、戦略目標「非侵襲性医療システムの実現のためのナノバイオテクノロジーを活用した機能性材料・システムの創製」に資するに十分なものであったと評価されるべきものと考えられる。

### 1-2. プロジェクトの枠組みや研究体制、および研究活動の状況

本プロジェクトは、複雑系ダイナミクス解析グループ、同理論グループ及び構成生物学理論グループ、同実験グループの4グループから構成された。そして、複製、適応、発生、進化、共生・多様性、解析技術、基礎理論の7テーマを4グループが共同で進めるという形で研究を展開した。こうした研究体制を敷くことで、実験研究者と理論研究者との間で頻繁な交流がなされたと思われる。さらに、プロジェクト全体が一体となって研究を推し進めることができた背景に、金子研究総括の力強いリーダーシップに加えて、長年の共同研究者であり実験グループの代表格である四方哲也グループリーダーとの深い信頼関係があったことも指摘しておきたい。この二人を中心として、バックグラウンドの異なる研究者が集結し、理論と実験が、そして、物理学的メンタリティと生物学的メンタリティが本格的に融合する研究がなされたわけだが、これは、次世代の生物学研究のあるべき一つの姿を示したものであり、またERATOプロジェクトの一つの理想型であるものと高く評価したい。

研究方法は、(1) 対象とする生命現象を大胆に解釈し、本質を捉えた理解を提案する、(2) その理解に基づき、理論モデルの構築と構成的実験を行い、対象とする生命現象を再現することで、理解の正当性を主張する、(3) モデルや実験の解析を進めることで、現象のより深い理解に迫る、という特徴を持つ。このような方法は、本プロジェクトに独特なものであり、独創性が高い。後述の通り、得られた成果は世界レベルの水準にあり、かつ有意義なものであったというのが評価委員の一致した見解である。また、複雑系生命科学の実験・理論の要諦をまとめた書籍を日英各1冊ずつ上梓した他、研究成果を概説する記事が国内主要紙の紙面を飾る機会も多かった。このような、研究成果のアウトリーチ活動についても高く評価できる。

さらに、将来の複雑系生命科学及び関連分野の研究の牽引役を担うにふさわしい資質を身に着けた研究者を輩出したことも評価できる。事後評価会開催の段階で8名に及ぶ研究員が、大学の助教や准教授のポストを得、後進の指導にあたりながら、精力的に研究活動を展開していると聞く。本プロジェクトで実験グループを率いた四方哲也 大阪大学教授は、平成21年度より自身のERATOプロジェクトを立ち上げるに至った。こうした事実もまた、本プロジェクトが良好に研究を展開した証左となるであろう。

以上から、本プロジェクトは研究構想、それを実現するための適切な研究体制の構築、研究活動状況、いずれにおいてもERATOにふさわしい卓越した水準にあったと判断する。

〔研究プロジェクトの設定および運営〕 a+ (特に優れて的確かつ効果的である)

〔研究活動の状況〕 a+ (特筆して望ましい研究展開を示した)

## 2. 研究成果

前述の通り、本プロジェクトは複製、適応、発生、進化、共生・多様性、解析技術、基礎理論の各テーマを複雑系ダイナミクス解析グループ、同理論グループ及び構成生物学理論グループ、同実験グループの4グループが共同して取り組んだ。ここでは、テーマごとに主要な研究成果を概観し、評価を述べることにする。

### 2-1. 複製

本テーマでは、人工細胞を構築する手法の開発とその発展を通して、自己複製する細胞の最も単純な構成はどのようなものであるか、生物に見られる「多様性」と「再帰性」がどのようにして現れてくるのかという生物に対する普遍的な問いの解明に挑んだ。

実験研究の中心はRNAと蛋白質合成系をリポソーム内に閉じ込めた、人工複製系の構築を試みるものであった。ベースとなった複製系は、1967年のSpiegelmanの実験以来の伝統的なものであったが、再構成翻訳系(PURE System)という組成のわかった翻訳系でレプリカーゼを合成するという手法を導入し、RNAだけが進化する伝統的複製系をRNAとレプリカーゼが進化する系に拡張した。そして、このシステムにおいて、リポソーム中で複製転写翻訳系が動くことを確認した。これは自己複製する細胞の実現への重要な一歩である。

一方、この人工複製系においては、翻訳系やコンパートメントは(進化しない)背景の環境として実験者が整備する。この環境整備において、「大腸菌内の他のタンパク因子が翻訳系を活性化することがありうる」という独創的なアイデアが出され、PURE System 翻訳系の最適化がなされた他、翻訳系の組成空間おける適応度地形が進化しやすいものであることを見出した。特に前者は、実験ツールとしても波及効果の大きい成果である。

本実験研究は、各種ラベリング手法やFACSを駆使して個々のリポソーム粒子レベルおよび集団レベル双方について統計解析に足る膨大なデータを集積し、それらに基づいた緻密かつ高水準なものであったと認められる。高度に複雑で手がつけられないと思われた現象を、操作可能な対象と認知できるまでに解きほぐしたこの実験の持つ意義や波及効果は大きく、秀逸なものであったと判断できる。

理論研究の成果も興味深いものであった。特に、複製系の成分量の揺らぎが対数正規分布をなすこと、細胞内の分子数が適度な場合にのみ進化できること、化学反応ガラス状態が触媒反応ネットワークに普遍的に存在することを見出したことは評価に値する。細胞の基本構造に対して思い切った解釈・単純化を行ったことにより、細胞の自己複製という高次な生命現象に対して、分かりやすい理解を与えることができたと言えよう。さらにこの捉え方により、自己複製システムとしての細胞の数理モデル化や、その解析を可能とした点も大きな成果として評価する。

## 2-2. 適応

本テーマの実験研究は、大腸菌内に双安定な遺伝子回路を合成生物学的に組み込み、その発現状態の環境依存的変化から、生物の適応応答の原理に迫ろうとするものであった。シグナル伝達系のような決定論的回路ではなく、この人工遺伝子回路は確率論的回路であり、環境変動に対して大腸菌がゆらぎを利用して適応的に応答することを示した。

この研究を通して、「ゆらぎを利用したアトラクター選択による環境適応」という独特の興味深い概念を提唱し、大きなインパクトを与えた。当然ながらこの仮説については、適応進化に与える相対的重要性はどの程度か、遺伝子型と表現型の狭間でアトラクターの存在や分布はどのように位置づけられるか、アトラクター選択が起きている部分をどのように認識し、切り出し、解析の俎上にのせることができるのか、あるいは、当該ゆらぎの原因として成長率のゆらぎがメインであるのか、ゆらぎの相関時間と適応の時間スケールの関係等々検討すべき部分もある。しかし、新しい一般性のある概念の候補を提示できたということは大きな意義があると評価できる。

理論研究より、ゆらぎを利用したアトラクター選択の定式化の意義についても指摘しなくてはならない。工学分野では、この生体ゆらぎにヒントを得た「ゆらぎ」を利用した情報ネットワークやロボットの新たな制御法の研究が始まっている。こうした事実からも、本テーマの研究成果がもたらしたインパクトの大きさが窺い知れる。

以上のように本テーマについては、実験・理論研究の結果が興味深いことは言うに及ばず、そこから導出・提案された仮説が極めて魅力的である。生物学分野を超えて、様々な方向への発展が期待されるという点でも秀逸な成果を挙げたと言えよう。

## 2-3. 発生

本テーマでは、研究期間前半において構築した実験系を用いて、細胞性粘菌の集合における個々の細胞の振る舞いと集団運動の関係について解析を進めた。細胞性粘菌は、集合過程において、**cAMP** をシグナル分子とした自己組織的時空間パターン形成を行う。この過程に対し、**cAMP** を 1 細胞レベルおよび、細胞集団レベルで観測することで、細胞レベルと細胞集団レベルの現象をつなぎ、同時に数理解析を用いることで、秩序形成の機構に迫った。その結果、細胞集団でのらせん波形成の開始が極めて低い細胞外 **cAMP** 濃度と、それによる細胞の確率的な発火（ゆらぎ）が重要であることを明らかにした。この発見は、細胞性粘菌による時空間パターンを理解する上で、きわめて重要な知見である。特別な役割を担っている特定の細胞があるというよりは、むしろ細胞の性質としては一様であり、秩序は自己組織的に形成されるのだ、というメッセージを持っているからである。

この研究プロセスにおいて、**FRET** を用いた **cAMP** センサー蛍光蛋白を利用して粘

菌 1 細胞内の cAMP を可視化する技術の開発、細胞外 cAMP の濃度依存性を測定する装置の作成の他、1 細胞レベルの cAMP 発火・振動の精密測定を行っている。一見地味ではあるが、この秀逸な成果を下支えする重要な技術的進歩として評価すべきと考える。

本研究は生物学的に大きな進歩をなしただけでなく、物理学的な視点を導入したこと、それにより現象の本質的理解にたどり着いたことの意義も大きい。生物学的視点と物理学的視点を融合することの必要性が、この研究によっても示された。本研究が採用した方法論による、細胞性粘菌の秩序形成の解明は、まだ進みそうに思える。例えば cAMP の外部刺激を、周期を変えて与えたときの応答は、大変に興味深い。こうした点も含めて、本研究テーマを掘り下げると、分子—細胞—細胞集団という階層をつなぐ生命の論理が解きほぐされ、深い理解に到達するのではないだろうか。今後の展開にも大いに期待したい。

#### 2-4. 進化

金子研究総括と四方グループリーダーの先行研究において、表現型ゆらぎと進化速度との間に、線形非平衡統計力学の揺動散逸定理に相当する関係があること、つまり、進化が進むとゆらぎも進化速度も減少することを見出していた。これに対し、今回は、この「進化のデッドエンド」から脱出する機構の存在を示唆する結果を得た。すなわち、今回は FACS による細胞選択を用いて、ランダムペプチドから出発して溶解性を進化させる進化分子工学実験を行った。これまで、蛍光の大きな大腸菌をコロニーレベルで選択していたが、個体レベルで選択して進化サイクルを回した。進化した後で表現型ゆらぎ（蛍光強度分布）が小さくなったナロー変異体以外に、蛍光強度分布が極めて大きいブロード変異体を得たことが新しい知見である。ブロード変異体の表現型分布幅が広いのは、細胞内の GFPmRNA 量のばらつきが主原因であった。ブロード変異体は次の進化を準備する。「進化能の進化」という観点から新たな知見をもたらした点を高く評価したい。

ゲノムレベルの進化における遺伝子型と表現型の変化の相関を調べるために、大腸菌の耐熱性の進化実験も行った。事後評価を実施した時点では、約 45℃でも生育できる大腸菌の選抜に成功している。各進化過程にある全ての大腸菌について、後述する通り、新たに開発したジーンチップおよび次世代シーケンサーを駆使して全ゲノムレベルで関連する突然変異をすべて同定して解析していくというアプローチを取ったが、いわば細菌を用いた究極の実験進化解析といえる。耐熱化遺伝子の同定など具体的な結果が出そうにはいましばらく時間がかかるのかもしれないが、応用面も広く波及効果のある研究成果として言及しておく。

進化過程における遺伝子変異と表現型変異の関係を定めた理論研究も秀逸であった。この理論は遺伝子型分散と、表現型分散（同一遺伝子型をもちながら表現型に現れる分散）を明確に分け、進化過程におけるこれら二つの量の関係を定めている。オーソドックスな集団遺伝学においては、通常は相加遺伝分散のみが考察の対象となり、遺伝分散と表現型分散を明確に区別することはあまりない。本研究では集団の分布が一山のガウス型を維持しながら進化する条件として、これら二つの分散が比例関係を保ちながら推移することを理論的に導いた。さらに進化シミュレーションを用いたより制約の少ない状況においても、同様の比例関係が見られることを明らかにした。

本テーマは、本来遺伝されない表現型の分散（表現型のゆらぎ）の、進化におけ

る積極的な意味づけを行った点が新鮮であり意義深い。「進化を合成しながら考える」という点では実りの多いテーマであったと結論する。

## 2-5. 共生・多様性

本テーマでは、人工的に新規な微生物間共生系（細胞内共生系を含む）を構築しようという、斬新かつ独創的な発想とアプローチから研究が進められた。この種の研究は、共生に至る時間スケールが不明であるため、敬遠されがちなものである。まずは、この重要問題に果敢に挑戦したこと自体が賞賛に値すると言えよう。

具体的な成果としては、もともと捕食関係にある細胞性粘菌と大腸菌が、長期に渡って安定的に共存する共生関係へと移行する実験系の構築が挙げられる。この系において、GFP 蛍光による細胞状態分布解析、遺伝子発現ネットワーク解析、個体数動態解析を行い、細胞性粘菌と大腸菌との、粘性コロニー形成に伴う共生系の形成プロセスの解明を進めた。その結果、大腸菌は環境変化に対して細胞状態を多様化させて適応するが、それが細胞外の相互作用ネットワークの中で起こるタイミングが共生状態の形成にとって重要であることを明らかにした。この観点は金子プロジェクトの通奏低音である揺らぎの重要性と結びつく。実際に本テーマの理論研究においては、微生物増殖の Monod モデルを、揺らぎを伴う資源流入のある反応拡散方程式に拡張し、揺らぎを通じた分岐と共存が、生態共生系の多様性を維持する普遍機構であることを示唆する結果を導出している。

これらの研究成果は、ネットワーク構造の安定性と、ネットワーク構造の維持を脅かすほどの環境変化に対しても対応する生物らしい柔軟なシステムの構造・構築原理を理解するために不可欠な基礎的知見であり、先駆的な研究として高く評価すべきものである。さらに、生物化学工学で重要なバイオフィームは、粘性コロニー形成を伴う共生系である。本テーマにおいて得られた成果は、応用的側面からも価値が高いと言える。今後、本 ERATO プロジェクトメンバーから応用面を展開する者が出てくることを大いに期待したい。

本テーマは、この ERATO のプロジェクト期間内に到底おさまるものではない展望を有している。何年、何十年と経代維持していく過程で、人工共生系がどのように性質を変化させ、ゲノムが変化し、あるときにもはや分離不可能な絶対共生関係に変化するようなことがあるのか？息の長い継続のもと、ぜひこの興味深い進化実験の経過と結末を見届けたい、という純粋な知的好奇心を強く抱かせる研究であったことを付記したい。

## 2-6. 解析技術

従来の DNA マイクロアレイ解析を系統的なアプローチを用いてハードとソフトの両面から改良し、大腸菌のゲノム上の突然変異解析、および遺伝子発現レベルの解析について、優れた技術及びプロトコルの確立に至った。特に、核酸オリゴマーのハイブリダイゼーションの熱力学的解析を用いて DNA チップの測定精度の増強、濃度ダイナミックレンジの 2 桁以上の濃い側への拡張は注目すべき成果である。こうした技術的なレベルの高さおよび汎用可能性を鑑みて、本成果は基礎科学のみならず実用的な技術開発としての価値を有するものと認められ、本プロジェクトの具体的なスピンアウトとして評価できる。また、本プロジェクトは全体として、分子生物学とは相補的な複雑系生命科学建設を指向しているが、「相補的」は「排他的」を意味しない。本テーマで

扱う網羅的遺伝情報解析はまさに分子生物学のシンボルともいべき測定であるが、それを排除せずに積極的に取り入れていることも評価すべき点であろう。DNA チップにこだわらず、次世代 DNA シーケンサーの積極利用にも力を注ぎ始めたことも然りである。

中間評価の段階で、ゲノム分野の研究者との意見交換が重要になると指摘したが、十分な交流がなされなかったように思われる。この種の技術は、実際の研究現場で多面的に使われて初めて真に革新的な技術か否かが決まるものである。

## 2-7. 基礎理論

理論研究からの貢献が、本プロジェクトの類稀な成功を下支えしたことは言うに及ばず、ゆらぎに関わる有効な派生概念を提出し、複雑系生命科学の発展方向の一つを示したという点で十分な成果を挙げたと高く評価したい。ゆらぎに関わる派生概念を提出し得ているが、例えば散逸構造のような基本概念は未だ霧の中という印象が残っているのも事実である。もっとも、基本概念が提出できれば、ノーベル賞級の仕事となるであろうが、金子研究総括をはじめ、本プロジェクトで理論研究に携わったメンバーには、総論としての基礎理論の構築に向けてたゆまぬ前進を期待したい。

以上、テーマごとに本プロジェクトの研究成果について述べた。金子研究総括ならではの生物現象に対するアプローチは、昨今のシステムズバイオロジー、合成生物学の「さきがけ的存在」である。この独創的なアプローチを実践することによって導き出された成果は、世界的に見ても一歩進んだ秀逸なものであったというのが評価委員の一致した意見である。

産業、社会的側面から本プロジェクト成果を見ると、耐熱性大腸菌、高効率無細胞翻訳系、高性能 DNA マイクロアレイ技術などの分子生物学的実験ツールの開発は、産業応用的な価値も持ちうる研究成果であったといえる。一方で、本プロジェクトの研究成果は、そのきわめて純粹基礎的な性質からして、短期的に産業応用に結びつくものとは考えにくい面も持ち合わせている。しかし、正しく普遍性を有する研究成果は、まさに長く普遍的な価値を有し、人類の思想や価値観にも影響を与えていくものである。そのような成果の芽が、本プロジェクトの研究活動によっていくつも展開しつつあることを感じる。その意味で、研究期間中に和文及び英文で複雑系生命科学の書籍が出版されたことは、社会への情報発信として高く評価したい。

〔研究成果（科学的側面）〕 a+（成果として秀逸である）

〔研究成果（産業・社会的側面）〕 a（成果として良好である）

## 3. 総合所見

本 ERATO プロジェクトは、独特の切り口を盛り込んだ世界的にも先導的な複雑系生命科学を展開し、まさに挑戦的で創造的かつ融合的な研究プロジェクトであった。研究運営の手法も理論物理と実験生物という異分野の若手研究者を結集し、存分な活躍を促し育成を行うものであったと認められる。ERATO の期待に沿うものであったと確信している。

生命現象におけるゆらぎの重要性は昔から指摘されていたが、実験と理論の共同

作業により、生命現象のいくつかの側面における、ゆらぎの役割について従来にない一般性を持つ新規概念を提出した。特に進化におけるゆらぎ関連の概念は秀逸で、関係する合成生物学に多大なインパクトを与えるものであった。これ以外にも多様な研究を展開し、「複雑系生命科学」の発展方向を示した。

本プロジェクトが紡いだ研究成果は、現段階ではまだ、正当な評価が与えられているとは思えない部分もあるが、おそらく本プロジェクトが提示した複雑系生命科学が研究コミュニティに真に根付いた時、その高い評価が固まっていくものと思われる。

本プロジェクトは、極めて新しい学問領域に果敢に挑み、そして予定された目的を達成したと認められることから、戦略目標「非侵襲性医療システムの実現のためのナノバイオテクノロジーを活用した機能性材料・システムの創製」に資する十分な成果が得られたと評価される。

以上、全体の研究テーマ設定、運営状況、研究活動およびその成果を総合的に判断し、評価委員会は本研究プロジェクトの研究実施状況は卓越した研究水準にあり、戦略目標「非侵襲性医療システムの実現のためのナノバイオテクノロジーを活用した機能性材料・システムの創製」に資する十分な成果が得られたと評価される。

〔総合評価〕 **A+** （戦略目標に資する十分な成果が得られた）