

ERATO 宮脇生命時空間情報プロジェクト事後評価（最終評価）報告書

【研究総括】宮脇 敦史（理化学研究所 脳科学総合研究センター／副センター長）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

上野 直人（自然科学研究機構 基礎生物学研究所／教授）

近江谷 克裕（産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門／研究部門長）

近藤 科江（東京工業大学大学院 生命理工学研究科／教授）

寺川 進（浜松医科大学／名誉教授）

長野 哲雄（委員長；東京大学大学院 薬学系研究科／教授）

評価の概要

ERATO 宮脇生命時空間情報プロジェクトは、「細胞や生物個体における生命現象の時空間的制御の動的な理解」を目指して 2006 年 10 月に研究を開始した。蛍光タンパク質分野のトップランナーである理化学研究所・宮脇敦史博士を研究総括として、分子生物学、光学、工学、生理学や発生生物学など様々なバックグラウンドをもつ若手研究者が結集し、生命現象を可視化するための新規プローブおよびイメージングシステムの開発と、これらの実践的応用に取り組んだ。

研究期間を通じ、本プロジェクトからは数多くのプローブが創出された。中でも細胞周期を可視化する蛋白質プローブ **Fucci** の開発は特筆すべき成果のひとつである。細胞および個体レベルで細胞周期が解析できる系の構築に成功したことは、生物学の基礎研究として極めてレベルの高い成果であり、創薬や医療など他分野への波及効果も大きい革新的な技術であると評価できる。また、固定化生体組織の透明化試薬 **Scale** の開発は、蛍光を含む光を用いたバイオイメージングの弱点である組織内部の光散乱を克服し、イメージングの世界を大いに広げるものであると、高く評価できる。さらに、従来使われてきたものとは異なる新しい波長の赤外光による深部イメージングや、シリコン樹脂を利用した細胞培養デバイスの開発など、今後の進展が大いに期待できる高水準の成果を数多く上げている。

本プロジェクトは宮脇総括のリーダーシップのもと、研究員の専門性にとらわれない学際的な交流を促す体制が構築され、オリジナリティーの高い一流の研究を成し遂げた。これらを総合して、本プロジェクトは卓越した水準にあり、戦略目標「新たな手法の開発等を通じた先端的な計測・分析機器の実現に向けた基盤技術の創出」に資する十分な成果が得られたと評価できる。

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

生命科学は、試験管レベルから細胞レベル、更には個体レベルへと進展している。時々刻々変化する生命現象を的確に捉えるためには、バイオイメージングの技術は必要不可欠である。本プロジェクトでは、研究総括である宮脇敦史博士のもつ独自の蛍光タンパク質の改変技術をコアに、細胞周期、オートファジーなど、生命における基本的現象の探索ツールとなりうる新規プローブ・色素と柔軟性の高いイメージングシステムの開発、およびこれらの実践的応用に取り組んでいる。

本プロジェクトの基本構想は、宮脇研究総括独自の切り口で蛍光など光による生命現象の計測手法の創出に挑戦し、生命現象における時空間的制御に関する共通理解を深めると同時に、ライブイメージング技術の開発と普及を目指すものである。本プロジェクトはテーマの独自性、先進性、他分野への波及効果のいずれの点からも他の追随を許さないレベルの高いものである。本プロジェクトから発信されている研究成果は我が国の生命科学におけるバイオイメージングを下支えする基盤技術の創出に大きく貢献するものであり、本研究領域の戦略目標「新たな手法の開発等を通じた先端的な計測・分析機器の実現に向けた基盤技術の創出」に資する十分な成果が得られたと評価できる。

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

本プロジェクトでは宮脇研究総括の本務先である理化学研究所内に研究実施場所を設置し、主たる研究テーマによって「生物個体ライブイメージンググループ」「数理解析グループ（2009年度まで）」「光学システム開発グループ」の3つの緩やかなグループに分けられ、研究グループ間で有機的な連携を保ちつつ研究が推進された。本プロジェクトでは光科学、光学顕微鏡学、神経生理学、発生学、細胞生物学などのヘテロな研究者が集結し、個々の学際性を高めながら、一流の研究を成し遂げている。若手に成功体験を付けさせることで、研究者として大きく成長させ、更に難しいテーマに挑戦していく勇気をあたえるようなプロジェクト運営には宮脇研究総括の並々ならぬ力量を感じる。

本プロジェクトを通して細胞周期プローブ Fucci をはじめ、固定化生体組織の透明化試薬 Scale など、強力で独創的な研究成果が数多く得られ、これらは市販化や分与などを通じて研究者コミュニティに技術提供され、生物学の本質を探る多様な研究への応用が拡大しつつある。また、研究成果の多くは特許出願され、現在までに、国内 9 件、海外 3 件を出願するにいたり、今後、産業化への展開なども期待できる。

〔研究プロジェクトの設定および運営〕 a+（特に優れた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ている）

2. 研究成果

2-1. 生物個体ライブイメージンググループ／数理解析グループ

生物個体ライブイメージンググループは、細胞が示す生命現象をモニタするためのプローブと、その材料となる蛍光・発光色素の新規開発・改良をテーマに研究に取り組んだ。

プローブ開発においては、プローブデザインの標的となる分子がもつ特徴を抽出・解析し、巧みに分子設計を行い、これまでに細胞周期・ストレス応答・オートファジー活性化など、細胞の様々な活

動を光の強さや色の変化としてとらえるプローブの創出に成功している。なかでも特筆すべきは、細胞周期という生命現象の根幹に関わる問題に挑戦し、その新規の研究手段・手法として **Fucci** を開発したことであり、蛍光タンパク質研究の枠を超えた最もオリジナリティーの高い研究成果である。さらに、マウス、ゼブラフィッシュにも **Fucci** を応用し、生きている個体レベルでのリアルタイムイメージングに成功するとともに、無脊椎動物の初期発生、器官形成の理解へと繋げる柔軟性には目を見張るものがある。また、**Fucci** を発現させた細胞の抗がん剤に対する応答の解析から、薬剤スクリーニングにおけるライブイメージングの有用性を示し、基礎から応用への展開を目指した点は大いに評価できる。本研究成果は若手研究者の弛まぬ努力の結果であり、生命科学研究を変革する力をもつものである。**Fucci** はすでに企業への技術移転を経て市販化もされており、世界レベルにおいて生命科学研究の発展に大きく貢献している。

新規色素の開発においては、天然に存在する新しい蛍光タンパク質の探索から、改変による効率化、新機能の付与など、異なるレベルでの先端化に努力を注いでいる。その中で、ナメクジウオやウナギの蛍光タンパク質のクローン化に成功した点は高く評価できる。特に、ウナギ蛍光蛋白質では従来と異なる発色団構造を明らかにし、X線結晶構造解析により分子構造を決定した点は、基礎的に優れた成果であると高く評価でき、臨床検査試薬としての産業応用にも大いに期待できる。また、従来用いられてきた蛍光タンパク質に改良を加え、幅広い観察対象への応用を可能にした。これらの成果は、世界的にもインパクトが大きく、日本のタンパク質工学の技術レベルの高さを示した成果として秀逸である。

一方、蛍光タンパク質と比較すると発光を対象とした研究での成果が不足している感もあり、発光技術を支えるための化学領域との連携を強化が必要であり、プロジェクト終了後の更なる展開を期待したい。

数理解析グループはライブイメージングデータの数理的解析から、細胞の増殖や分化、移動などの時空間制御の理解に取り組んだ。本グループでは **Fucci** などのプローブを発現するショウジョウバエの系統を樹立しイメージングするなかで、蛹の翅の発生過程で見られる細胞競合現象のモデル化など興味深いテーマが生まれている。2009年度に担当研究者が転出したことを機にグループとしての形は解消されており、本グループによる質的に異なる研究展開の可能性を考えると少々残念であるが、定量的解析学分野での若手研究者の育成に成功した結果とも捉えることができる。2010年度からプロジェクト終了までの期間は生物個体ライブイメージンググループの研究テーマに数理的解析部分を組み込む形で研究が推進されており、柔軟な体制転換についても評価したい。

2-2. 光学システム開発グループ

光学システム開発グループでは、顕微鏡観察の現場で実際に起こっている様々な障害の克服を目指し、ライブイメージングのための新たな光学技術を中心とした顕微鏡技術の開発を行った。

ライブイメージングにおける大きな課題のひとつとして生体深部観察があげられる。本グループでは組織透過性の高い赤外光の波長特性の入念な解析から、これまで深部観察で多く使われてきた700-900nmの波長域を大幅に超えた1,600nmの赤外光で観察を行う赤外顕微鏡を設計し、従来法での限界を超える300 μ mの深さまで高分解能での直接観察を可能にした。今後、この技術が内視鏡などに応用されれば、診断や治療への利用が可能と思われる。

また、ホルマリン固定した生体サンプルの透明度を飛躍的に向上させる技術の開発も、深部イメージングに大きく貢献する研究成果といえる。蛍光を含む光を用いたバイオイメージングでは、光が組織内部で散乱するため高精度でシグナルを観測できないという問題がある。この課題に対して、本グループにおいて固定化生体組織を透明にする試薬 **Scale** を開発したことにより、光散乱がなく、表面

から数 mm の深部の蛍光イメージングが可能になった。本試薬は市販化が実現しており、生命科学研究に今後大きく貢献するものと期待される。

加えて、本グループでは培養細胞観察において大きな制限となる O_2/CO_2 の供給や、多光子励起顕微鏡の波長切替時に生じる光軸ずれなど、長時間のイメージングを行う上での諸課題の解決にも取り組んだ。その結果として、PDMS の物質特性を活かした O_2/CO_2 供給チャンバーや、レーザー光の入射角から光軸を自動補正する YABUSAME システムの開発に成功しており、独創的なアプローチによる研究成果が随所にみられた。

本グループの研究成果は汎用性があり、多くの研究者にとって有用な技術である。これらをどのように研究の世界に発信するのかが今後の一つの課題と言え、本プロジェクトに参画した若手研究者を通じた企業へ技術移転などに期待をしたい。

このように、各グループにおいて基礎研究として目覚ましい研究成果を上げており、バイオイメージングに質と量で圧倒的な進展をもたらした。また、開発した優れたプローブによってさまざまな生命現象を再検証することができるようになり、特に個体発生や器官形成の仕組みに関して従来の認識を覆す興味深い現象を捉えつつあり、科学的側面において秀逸であると評価できる。これらの研究成果は、iPS 細胞や癌、老化などのバイオメディカル研究や創薬スクリーニングなどへ展開し、将来的に国民生活への貢献にも繋がることが期待されることから、産業・社会的側面においても良好であると評価できる。

〔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. 総合評価

イメージングはポストゲノム時代にあつて生命科学研究全体における最も強力なツールの一つであることは研究論文の掲載状況をみれば自明であり、それだけに競争の激しい研究分野である。その中にあつて蛍光タンパク質技術の最先端を行く本プロジェクトでは Fucci をはじめとする新奇で強力な蛍光タンパク質プローブの開発に次々と成功するとともに、その市販化などを通じて、生命科学研究に大きく貢献していると評価できる。本プロジェクトで開発された新規プローブや顕微鏡技術によって得ることができる学問的な真実、例えば iPS 細胞や腫瘍細胞の細胞周期に関わる知見などは、基礎研究において大きなインパクトを持つとともに、それによって未来に対しても十分に還元できる研究成果であるといえる。

本プロジェクトは宮脇研究総括の卓越した研究マネジメントにより、各グループが有機的かつ柔軟に連携し世界に誇れる研究成果を上げており、国際的に見ても卓越した水準にあるといえる。

総合的な視点から、本プロジェクトの戦略目標「新たな手法の開発等を通じた先端的な計測・分析機器の実現に向けた基盤技術の創出」に資する十分な成果が得られたと評価できる。

〔総合評価〕 A+（戦略目標に資する十分な成果が得られた）

以上