

土居バイオアシンメトリプロジェクト事後評価報告書

総括責任者：土居洋文(セレスタ・レキシコ・サイエンシズ(株) 代表取締役社長)

研究体制：理論構築グループ	研究員	金井昭夫	他 5 名
非対称変異体グループ	研究員	稲田喜信	他 3 名
ゲノム非対称性グループ	研究員	小宮 透	他 4 名

評価委員 新井賢一(東京大学医科学研究所 所長)
 近藤 滋(徳島大学総合科学部 教授)
 松崎文雄(東北大学加齢医学研究所 教授)

1. 研究の内容

土居バイオアシンメトリプロジェクトでは、“非対称性のバイオロジーの創出”をその最終目標とし、「生命における非対称性の役割」を明かにする為の種々の活動が進められた。本プロジェクトの出発点は、「DNA 複製フォークでの複製酵素の複製方向が 5'から 3'方向へのベクトル性をもつことが生物発生、ゲノム構築などの生物現象の非対称性にも関連しているのではないか」という総括責任者の着想であり、実際の活動においてはそれに「分裂装置の核となる一対の中心粒の非対称性」、「ゲノム上の DNA 配列」、「タンパク質アミノ酸配列の非対称性」が主要な視点として加えられた。

本プロジェクトの最大の特徴は、コンピューター解析グループと実験グループが協力する生物学の新たな研究スタイルの下に進められた“コンセプト主導”にある。一般に理論主導の研究は、通常の方法では解決困難な問題に対し、数理モデル等を使って解答を理論的に予測し、その予測に基づいて実験を行い実証するものである。一方、コンセプト主導の本プロジェクトでは、明確に解決すべき問題から出発するのではなく、「非対称性」という重要ではあるが個々の研究者があまり意識していないキーワードで、種々の分野の生物学を見直すことにより、新たな革新の芽を創出することをめざしていた。このようなコンセプト主導の研究の成功例としてサンタフェの「複雑系の研究」があげられる。そこでは、「複雑系」をキーワードに、物理、生物、地学さらには経済学や社会学までを巻き込み、一時は科学の枠を越えた動きになった。現実的成果に乏しいという批判はあるが、多方面に与えた影響は大きく、成功といえる。この例が示すように、本プロジェクトは、うまくはまれば予測のつかない方向へ成果が広がることがあるため、非常に夢のある、ERATOらしい野心的な試みであった。

本プロジェクトでは、“非対称性のバイオロジー”として、特に、生物の発生、形態、ゲ

ノムの非対称性を取り上げ、それらを統一的な見地から解明するために、(I) 理論構築グループ、(II) 非対称変異体グループ、(III) ゲノム非対称性グループの3グループを配置し、種々のレベルで非対称性の解析を試みた。理論を専門とする総括責任者が中心となり、実験研究者とコンピューター研究者が研究を推進する体制は、異なるタイプの研究の接触から新しい研究の方向を創り出す ERATO の理想の形ともいえる。このような体制がうまく機能すれば、異なるバックグラウンドと発想が、お互いに触媒となり、新しい視点と発想が生じると期待された。

本プロジェクトの成果である、蛋白質機能を予測できる可能性を示したバイオインフォマティクスと、マウス初期胚発生過程における遺伝子発現プロファイルは、ERATO プロジェクトの成果として高く評価される。また、本プロジェクトで得られたデータベース作成の経験をバイオインフォマティクス関連の起業に結び付けた点でもユニークであり評価できる。これらの成果が、本プロジェクトの最終目標の“非対称性のバイオロジーの創出”にどのように結びつくかは今後の研究を待たねばならない。

2. 研究成果の状況

本プロジェクトでは、多岐にわたる理論計算と実験が行われた。その成果は現在も継続・発展途上にあり、論文にまとめられていないものが多いが、できるだけ早期に仕上げて全てを発表するよう強く要望する。また、あるものは通常の学術論文よりもデータベースとして価値をもつので、それらについては適切な方法で公表することが期待される。個々の研究の成果に関しては、視点によって評価が分かれるが、もっとも顕著な成果は、ゲノム非対称性グループが生み出した知的資産を基にして、ベンチャーが立ち上がったことである。この会社が、今後この資産をどう生かすかに注自したい。コンセプト主導の研究のおもしろさは、なにが出てくるかわからないところだとすれば、ゲノム解析を主目的とするベンチャーが立ち上がったこと自体を積極的に評価すべきであるが、この点は判断が分かれることと思われる。

2.1. 理論構築グループ

本グループは、各種生物のゲノムプロジェクトの進展を利用して、蓄積されたゲノムの情報から、(1) 複製開始点の予測と(2) 珍しさ度数によるゲノム情報解析を行った。珍しさ度数によるゲノム情報解析は、バイオインフォマティクスを駆使して、蛋白質機能を予測できる可能性を示したことは評価できる。複製開始点の予測に関する研究成果への評価は時期尚早であり今後の展開を待ちたい。

2.2. 非対称変異体グループ

本グループは、(1) 古細菌の遺伝子複製関連遺伝子、DNA/RNA 結合タンパク、耐熱性ヘリカーゼ遺伝子の解析、(2) 分裂酵母の接合及び胞子形成過程でのスピンドル極体の非

対称性の解析、(3) 分裂酵母の有性生殖過程に関与する遺伝子の同定、(4) 出芽酵母の老化、(5) 線虫胚の非対称分裂に関与する遺伝子の解析、などを幅広く研究した。様々な実験系を使い、非対称性と関連する生物現象を探索しようとした姿勢は高く評価できるが、個々の研究をより効率的に進めるためには、理論のリーダーと共に卓越した実験研究のリーダーが必要であった。

2.3. ゲノム非対称性グループ

本グループは、マウスの発生の初期過程（未受精卵から始めて、16-32 細胞期までの各段階）の cDNA ライブラリを作成し、その配列を解析した。この情報をデータベース化するためのソフトの開発を行い、データベースを完成した。これまで、マウスの初期発生は、16 細胞期のコンパクションまでは少なくとも対称であり、その後、inner cell mass が生じて始めて非対称性が現れるとされてきた。しかし、中間評価資料にも述べられているように、最近、受精卵において極体の位置などによって生じる非対称性が、体軸の決定に関与している可能性が指摘されてきた。従って、このグループの成果はそれに呼応したタイムリーな研究である。cDNA ライブラリの作成とそれに基づく EST データの作成は完成した研究として出版されている。非常に基礎的な情報の集積であるが、本プロジェクトで最も具体的な成果である。

一方、本プロジェクトの目標とする“非対称性に基づく新たなバイオロジー”という理念は野心的である。事実、本プロジェクトの 5 年間の活動においても、具体的研究成果を通して「非対称性」という新たなコンセプトを社会に主張しそのバイオロジーを創出するには至っていない。しかし、我々評価者は、それに対する軽はずみな評価に注意を喚起するものである。野心的な方向性をなくし、確固とした実績を持つ研究のみを対象とするのなら、ERATO は他の大型科研費と変わらなくなり、その存在意義を大いに減じる。大ホームランをねらっての空振りを許すような「冒険」的プロジェクトを、今後も積極的に企画すべきであることを記す。

3. 研究成果の科学技術への貢献

ゲノム非対称性グループは、マウスの発生初期過程を、未受精卵から始めて 16-32 細胞期までの各段階の cDNA ライブラリを作成し、その配列を解析し、この情報をデータベース化するためのソフトの開発を行い、データベースを完成した。これは本プロジェクトの具体的な成果であり広く用いられる可能性を持っている。

4. 波及効果

ゲノム非対称性グループが生み出した知的資産を基にして、ベンチャーが立ち上がったことは重要な成果である。この会社が、今後この資産をどう生かすか注目される。本プロジェクトが採用した、インフォマティクスグループと実験グループの協力による研究推進

体制は、そのやり方を含めて、今後の科学技術の方向に大きな波及効果を持つだろう。

5. その他の特記事項

5.1. プロジェクトの最終目的と現実の到達点

本プロジェクトの特徴である、コンピューター解析グループと実験グループが協力するという生物学の新たな研究スタイルについては、本プロジェクトにおいては十分に機能したとはいいがたい。そのために、個々の研究成果はあるが、本プロジェクトの最終目的である“非対称性のバイオロジーの創出”を十分に達成することができなかった。それにもかかわらず、今後、ERATOに限らず研究チームの編成において理論と実験の結合という研究スタイルは増加するものと考えられるので、その理由を明らかにすることは重要である。この視点に基づき考察を行い、その結果浮かび上がった幾つかの問題点を以下に示す。

(1) 研究員のリクルートとレベル

本プロジェクトがめざした最終目標の達成を阻んだ最大の困難は実験チームのリクルートであった。一つのコンセプトに基づいて分野横断的に人を集め、新しい物を生み出すのは、梁山泊であり、プロジェクト内の個々の研究チームが、それぞれの分野を代表する実力を持っていなければ、他分野との交流によるプラスアルファの効果は生まれない。しかし、多くの実験系ではなるべく同じ分野が集まることがメリットになるため、有力な実験研究者は梁山泊入りを躊躇する。複雑系がうまくいった理由の一つは、理論研究者の集まりであったことである。実験研究者の人集めに苦労するのは、この分野において、コンセプト主導のプロジェクトを立ち上げる場合に、必然的に直面する問題であったろう。また研究者のレベルも問題であった。すでに自立した研究者同士が相互に連携すれば、期待される効果が得られたであろう。しかし、本プロジェクトにおいては、各メンバーが新たに実験系を立ち上げるところから出発したので、5年間で革新的な発想を生む余裕はなかったと思われる。

(2) 総括責任者と実験系研究者の関係

本プロジェクトの総括責任者は理論家なので、実験研究の卓越したリーダーが必要であった。各研究者が個別に実験系を立ち上げ、5年の研究期間で成果を上げるためには、各人が相当な能力と経験をもつ必要がある。少なくとも、経験が豊富でない個々の研究者が、5年間で達成可能な研究を組織するには、豊富な研究経験を持つ実験家をリーダーとして迎えるべきであり、各研究者は、成果を上げることが、次のポジションにつながることをもっと理解すべきであった。また、実験研究者が、総括責任者の望む方向で研究しながらない難点はERATOに付随する問題とも思われた。そもそも、コンセプト主導の研究は、夢があり大化けする可能性と共に、現実の成果が挙がらない可能性もある。博士研究員にとっては、5年でみるべき成果がなければ、研究者生命が終わるので、簡単にはリーダー

の方針に従わない。実験系の研究者をコントロールするには、個々の研究者にその方向性の正しさと価値を認識させなければならない。実験研究者が、総括責任者と同様な立場にいれば、この問題はずっと小さかったであろう。プロジェクトの初期にプロジェクトの方向性に対して総括責任者と研究員との間に強い相互理解を得ることはプロジェクトを成功に導くために不可欠である。

(3)研究場所の問題

本研究プロジェクトの場合、いろいろな分野を一つのコンセプトでつなぐことにより新たな価値を生み出そうというものであるから、理想としてはすべてのチームが同一の場所で研究活動を行い、常に密接にコンタクトをとるべきであった。各研究チームが幕張、筑波、米国と個別に研究拠点を設けて活動を行ったことが、本プロジェクトの個々の成果が、どう非対称性のコンセプトとつながるのかわかりにくくなった原因であろう。研究初期に一ヶ所にまとまれば、別の展開もあったかも知れない。

5.2. 将来発展の可能性

本プロジェクトでは、先に述べたように、マウスの未受精卵から初期発生の 16-32 細胞期までの各段階の cDNA ライブラリを作成し、その配列を解析した。プロジェクトの発展の結果によっては「初期発生における対称性の維持」というこれまでの定説がゆらぎつつある現在、プロジェクトがめざした「非対称性のバイオロジーの創出」の基盤となる可能性がある。さらに、本結果は、分裂卵の発生運命の可塑性ともいうべき新しい研究の芽を含んでいる。その意味で、共同研究も含めた今後の発展は特に注目する価値があると認められた。

以 上