

## CREST「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」

### 研究領域事後評価報告書

#### 総合所見

本研究領域は、文部科学省の選定した戦略目標「生命現象の統合的理解や安全で有効性の高い治療の実現等に向けた *in silico/in vitro* での細胞動態の再現化による細胞と細胞集団を自在に操る技術体系の創出」のもとに、ゲノムやタンパク質・脂質をはじめとする生体高分子が織りなす生命現象を、無細胞系、細胞、細胞集団のレベルで観察・実験・計測し、数理科学に基づくモデリングやシミュレーションを活用して、生命体の動的システムを時空間的な視点で統合的に理解することを目指し、2011年度に発足した。

2016年度に実施した中間評価では、研究領域のマネジメントならびにイノベーション創出への貢献に向けた努力が総合的に高く評価されたが、生命現象の各階層における生命動態の制御の事例を精緻に仕上げていくことと、個別現象の数理モデルを確立して応用価値のある技術的イノベーションを生み出すことを視野にいれてさらに進めてほしいとの要望が示されていた。

そのような背景のもと、本研究領域をさらに推進するためには、生命研究と数理解析の分野融合による新技術の創出が求められるが、優れた研究提案の採択、適切な領域アドバイザーの配置、ウェットとドライの融合を図るための「数理デザイン道場」開催による生命科学と数理モデル分野の相互理解の促進など、本研究領域開始当初から分野融合を強く推進し、継続してきたことは特筆すべき成果である。また、研究領域会議等を通じて、研究領域内の研究者同士の交流促進、度重なるサイトビジットにより現場の抱えている問題などの洗い出しや軌道修正などを適宜実践し、各チームの状況への理解を可能にすることで、機動的な予算措置、研究チームへのメンバーの追加などのアドバイスがなされ、適切なマネジメントが行われたと評価する。さらに、インパクトの高い論文が多く出され、生命科学・分子動態・数理モデルなどの分野融合の独創性・新規性の高い研究成果が数多く出されたことも、マネジメントの成果である。

戦略目標の達成度に関しては、研究総括らによる積極的な施策により、生命医科学と数理・情報科学を融合した独創性・新規性の高い研究成果が着実に得られており、著名な国際科学雑誌に多くの論文発表がなされている。本研究領域で得られた研究成果が真に実用化され、“治療の実現等に向けた”という観点で広く社会に普及するか否かに関しては、未だ不透明な面はあるものの、これまでに14件の国内・国際特許出願がなされており、また幾つかの研究課題においては企業との共同研究が積極的に実施され、製品化もされていることから、総じて社会的・経済的価値の創造に貢献する成果が得られているものと評価できる。また、複数の研究代表者が、紫綬褒章、文部科学大臣表彰科学技術賞、日本学術振興会賞を

始めとする様々な賞を受賞しており、これらの観点からも高いレベルの成果が得られたと評価できる。

以上を総括し、本研究領域は総合的に特に優れていると評価できる。

## 1. 研究領域としての成果について

### (1) 研究領域としての研究マネジメントの状況

本研究領域では、分子生物学・生化学を代表とする実験計測研究と、数理科学・情報科学を代表とする理論研究を融合させることにより、生命体の動的システムを時空間の視点で統合的に理解するとともに、生命現象を自在に操る技術の創出を目指して研究が行われた。この戦略目標を達成するため、研究課題の選考に当たっては、相互連携を意識した幅広い階層の研究課題を採択するとともに、研究代表者の年齢も 30 代から 60 代とバラエティーに富んだ構成となっている。また、最先端の生命科学的解析手法に加えて、数理科学をも活用した研究内容であること、有機的な異分野連携が実現可能なチーム編成であることを重視して選考が実施された。15 の採択研究課題はいずれも本方針に沿ったものであり、分子レベルから個体レベルに至る幅広い階層を対象とした研究内容となっている。特に、ヒトやマウスなどの哺乳類のみならず、多彩な生物種（魚類、鳥類、線虫、ショウジョウバエ、ホヤなど）を含む研究が採択されており、生命機能の普遍的作動原理抽出に資する研究体制となった点は評価できる。

本研究領域を推進するために、数理および生命科学の専門性の高い研究者をアドバイザーに配置しており、異分野連携に配慮した人選と言える。この領域アドバイザーの構成が研究マネジメントの成否を決すると言っても過言ではない。

また、分野融合研究を進め、領域内の議論を活性化させるために、数理デザイン道場の開催、という取り組みを行ったことは秀逸である。さらに、その結果をニュースレターで公開したことにより、生物系研究者と数理科学研究者との間の「言語の違い」によるコミュニケーション不足が解消されて、領域内外の連携が強化され、互いの言葉を理解できるようになった点は高く評価出来る。加えて、領域会議の開催により、研究課題間の交流を促し、研究総括および領域アドバイザーのコメントおよび助言を各チームにフィードバックすると共に、各チームへの数多くのサイトビジット、機動的な予算措置、研究メンバーの追加、などの細やかな配慮が本研究領域推進のために功を奏している。さらに、CREST「構造生命」、さきがけ「細胞構成」及びさきがけ「構造生命科学」など、他の研究領域の研究者との交流の場を設定したことにより、研究領域間の連携を促し、良い刺激となったと考える。

領域ロゴマークの作成は“ONE TEAM”としての意識付けに貢献したと考える。

以上により、全体的に領域のマネジメントを戦略的に進め、領域の研究推進に尽力したと考えられるので、本研究領域の研究マネジメントは特に優れていたと評価できる。

## (2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

### ①研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

国際的な水準から、研究成果の独自性・先行性・優位性は、概ね以下の基準で判断できる。

- 1) 生命現象を定量的に記述できる計測方法を開発し、それをを用いることにより現象に秘められた法則性を他のグループに先んじて見出す。
- 2) 生命システムに摂動（遺伝子ノックアウトなど）を加えた後の変化を見るなどのアプローチによって、あるいは実験によらない理論的なアプローチから、注目する生命現象の持つシステムレベルの特性を解析し、システムの構成要素の過不足を予測する。
- 3) 1)や2)での知見をもとに、生命現象を自在に操り得ることを示す。

これらの基準の下、本研究領域の研究課題は、その多くが生命科学・医科学と数理・情報科学を融合した独創性・新規性の高い研究内容であり、約8年間の研究領域期間を通して、生命現象をシステムとして捉え、その作動原理を理解するという当初の戦略目標は達成できたものと評価する。

影山チームは、光遺伝学と数理科学を融合した斬新な研究手法を駆使して、特定の遺伝子の発現振動リズムが神経幹細胞の増殖・分化や、体節周期の決定に重要であることを見出した。この知見は、生物学分野の世界的教科書である *Molecular Biology of the Cell* にも記載され、文字通り教科書を書き換える研究成果となった。

黒田チームは、多階層に跨がる生命情報ネットワークを俯瞰する「トランスオミクス解析」を世界に先駆けて確立し、インスリン・シグナルを個体レベルで解析して、オーダーメイド医療への展望を拓いた。

井ノロチームは数理解析を活用した実験研究により、脳科学分野の重要な研究命題である「記憶定着メカニズム」の解明に大きく貢献し、精神疾患治療や人工知能開発への応用が期待される研究成果を上げた。

望月チームは、ネットワーク情報からシステムの動的性質を決定する「構造理論」を構築して、理論研究・数理モデルを出発点に据えた独創的生命科学研究を実施し、発生や分化を決定づける数個の遺伝子を同定して理論予測を実験により実証した。

岡部チーム、月田チームらの超微細構造観察・イメージング技術開発、およびその成果に基づく数理モデル構築などの研究は、生命反応動態への理解を深化させるだけでなく、医療への応用が可能な基盤技術であり、分子レベルでの病態解析や新規診断・治療法開発など、生命医科学研究の進歩に資する成果として評価出来る。

加えて、飯野チーム、栗原チーム、洪チーム、三浦チーム、岡村チーム、武田チームらの組織・細胞動態解析や遺伝子発現・転写ネットワークに関する研究成果は、いずれも新たなコンセプトを提示するものであり、その成果が基礎的であるが故に、今後、様々な科学分野において波及効果をもたらす可能性を有している。

各研究課題の研究成果は、著名な国際科学雑誌に論文発表されている。その中でも、数理解析を盛り込んだ内容が多く含まれていることが特色として挙げられ、数理と生命科学の融合を図りながら研究が展開されていることがうかがえる。

また、本研究領域を通してシステムズバイオロジーという概念が浸透されると共に、2019年には本領域が協賛してシステムズバイオロジー国際会議が沖縄で開催され、世界の研究者との交流に貢献した。

さらに、多くの研究代表者が、紫綬褒章、文部科学大臣表彰科学技術賞、日本学術振興会賞を始めとする様々な賞を受賞していること、本研究領域終了後も、多くの研究課題が科研費（特別推進研究、基盤研究S、新学術領域研究）や他の競争的資金（CREST、未来社会創造事業）で継続してサポートされ、研究を進展させていることなどからも、本研究領域の研究成果が国際的に高い水準にあると評価できる。

以上により、研究成果の科学技術への貢献については、特に高い水準にあると評価できる。

## ②研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

本研究領域で得られた研究成果が真に実用化され、広く社会に普及するか否かに関しては、未だ不透明な面はあるものの、細胞形態に基づく定量的解析プログラムの開発、創薬スクリーニング技術開発、ソフトウェア開発とライセンス化・製品化など、研究成果が産学連携に発展した事例が複数あることや、新たなベンチャー企業の設立、14件の国内・国際特許出願がなされていることなどから、総じて社会的・経済的価値の創造に貢献する研究成果が得られているものと評価される。但し、特許出願については、いずれも2012年採択研究課題由来であり、2013年及び2014年採択研究課題からの出願は現時点で実施されていないのが残念である。

特に岡部チームは企業と共同して、超解像顕微鏡を用いてシナプスナノ形態を定量的に解析する新たなプログラムを開発し、製品として上市するに至っている。また、本技術をさらに発展させて精神疾患に対する創薬スクリーニングへ応用すべく、製薬企業と共同研究を開始している。

黒田チームは、本研究を通して開発したトランスオミクスの方法論に基づく生体情報ネットワーク再構築法を特許出願し、広く社会に普及すべくソフトウェアの開発を進めている。

洪チームでは、共同研究者の株式会社テンクーが、がんゲノム医療に貢献するソフトウェアを開発して上市するとともに、がん遺伝子パネル検査開発に協力して東京大学と共に大学発ベンチャー表彰2019において文部科学大臣賞を受賞した。さらに、本研究の成果に基づいて幹細胞研究に関連したベンチャー企業を米国で設立するなど、研究の社会実装に向けた積極的な取組がなされている。

基礎的な研究成果が教科書に取り上げられていることも特筆すべきことである。多様な生命現象を動態として捉え、動態観察システムの構築と数理モデルの確立、などもこの分野に貢献している。

以上により、研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献については、高い水準にあると評価できる。

## 2. その他

本研究期間内で“治療の実現”という最終目標の到達には至っていないものの、生命科学と数理科学の異分野融合研究は、今後益々必要とされる重要な研究領域であることは論を俟たない。現時点では、異分野研究者間の相互理解と連携が最も困難な研究分野であり、ウェット研究とドライ研究の両者に精通したバイリンガル人材の育成が急務である。この問題を克服すべく、本研究領域独自の取組として「数理デザイン道場」を定期的で開催して、異分野協働研究を強力に推進するとともに、若手人材の育成にも尽力したことは、特筆に値する成果として高く評価される。「数理デザイン道場」による異分野協働研究のような活動は、模範的な活動として、本研究領域の終了後もコミュニティで広く取り入れられることを期待する。

異分野の技術や同分野のブレークスルーによって応用（治療）に発展する可能性が高いため、本 CREST 終了後も、これらの人的資源ならびに継続的な研究が、本研究領域をさらに発展させる原動力となることが強く期待され、その期待こそが研究成果の評価の高さを裏付けていることの現れである。

また、15 件の採択課題のうち、女性研究者が研究代表者である研究課題は 1 つにとどまった。女性研究者限定枠を設けることには賛否があるだろうが、応募を待つだけでなく、例えばさきがけ研究を経験した研究者の中から、優れた女性研究者をさきがけ等の領域総括に推薦する、さきがけ研究終了年度に CREST への応募を勧めてみるなどの試みが期待される。