戦略的創造研究推進事業
個人型研究（さきがけ）
追跡評価用資料

研究領域
「生命現象の革新モデルと展開」
（2007 年度～2013 年度）

研究総括：重定　南奈子

2019 年 3 月

目次

要旨 1
第 1 章　追跡調査概要 2
1.1　研究領域概要 2
1.1.1　戦略目標 2
1.1.2　研究領域概要 2
1.1.3　研究総括 3
1.1.4　領域アドバイザー 3
1.1.5　研究課題及び研究者 4
1.2　研究領域終了後の発展と波及効果 8
1.2.1　研究成果の発展状況や活用状況 8
1.2.2　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 11
1.3　研究領域の展開状況(系譜図) 14
第 2 章　追跡調査(研究領域全体動向) 16
2.1　追跡調査について 16
2.1.1　調査の目的 16
2.1.2　調査の対象 16
2.1.3　調査方法 17
2.2　研究成果概要 19
2.2.1　研究助成金 19
2.2.2　論文 27
2.2.3　特許 30
2.3　科学技術や社会・経済への波及効果 31
2.3.1　科学技術への波及効果 31
2.3.2　社会・経済への波及効果 34
第 3 章　各研究課題の主な研究成果及び波及効果 36
3.1　2007 年度採択研究課題 36
3.1.1　病原体抗原型と宿主免疫の共進化動態の解明・将来流行予測(佐々木顕) 36
3.1.2　細胞膜－細胞質結合反応系による細胞情報処理の動作原理の解明(柴田達夫) 40
3.1.3　細胞運動解析のためのマルチレイヤーモデル構築(菅原路子) 45
3.1.4　大脳基底核回路網のハイブリッドシステムモデリング(舘野高) 50
3.1.5　真正粘菌に学ぶ時間・空間に対する原始的インテリジェンス(手老篤史) 55
3.1.6　性的二型の進化と生息環境に関する基本原理の解明(富樫辰也) 60
3.1.7　上皮組織のかたちづくりを理解する(三浦岳) 65
3.1.8　生体分子相互作用のネットワーク構造の力学的解明(望月敦史) 70

3.1.9　時間発展する樹状経路構造上の信号伝播様式(元池育子) 73
3.1.10　形態形成ダイナミクスの新しいモデリング手法の構築(森下喜弘) 78
3.1.11　生物多様性の統合理論の構築：ゲノムから生態系まで(山内淳) 83
3.2　2008 年度採択研究課題 88
3.2.1　形態形成を引き起こす力学過程の解明：分子・細胞・組織をつなぐ(石原秀至) 88
3.2.2　生物社会における協力的提携パターンの理論的解明(大槻久) 93
3.2.3　細胞間相互作用により双安定状態を維持する人工遺伝子回路の解析(木賀大介) 98
3.2.4　栄養モジュール間相互作用に着目した食物網維持機構の解明(近藤倫生) .. 103
3.2.5　花芽形成の遺伝子制御ネットワーク：一斉開花結実現象を分子レベルから解明する(佐竹暁子) 106
3.2.6　生体 3 次元特有の形態の解明手法の構築(昌子浩登) 111
3.2.7　化学反応から細胞集団までをつなげる数理モデルの構築と応用(野々村真規子) 116
3.2.8　グループ構造をもつネットワーク上の感染症伝播モデル(増田直紀) 119
3.2.9　ランダムグラフによるゲノム進化の確率モデリング(間野修平) 124
3.2.10　神経系の過渡応答特性から神経系における情報キャリアを解明する(山野辺貴信) 128
3.3　2009 年度採択研究課題 132
3.3.1　細胞内シグナル伝達の定量的数理モデリング(青木一洋) 132
3.3.2　AIDS ワクチン開発への理論的介入－SHIV 感染実験と数理モデル－(岩見真吾) 137
3.3.3　遺伝子重複による生命システム複雑化の進化モデル(印南秀樹) 141
3.3.4　有殻原生生物骨格の力学特性解明とモジュラー構造物への展開(岸本直子) 146
3.3.5　表現型の進化モデルと系統種間比較から適応進化を明らかにする計算行動生態学(沓掛展之) 151
3.3.6　情報処理の最適性からとらえる分子・細胞・発生現象(小林徹也) 156
3.3.7　環境適応から解き明かす代謝ネットワークの設計原理(竹本和広) 161
3.3.8　歴史統計を活用した非特異的感染症対策の予防効果推定(西浦博) 166
3.3.9　体内時計に見る植物システムの創発原理(福田弘和) 169
3.3.10　数理モデルを利用した植物ウイルス生態の理解と応用(宮下脩平) 174
3.3.11　サンゴメタ集団の存続可能性と環境変動への応答予測(向草世香) 178
3.3.12　生態と適応のフィードバック関係における新たな展開(吉田丈人) 183
3.3.13　生物進化の２大理論の統一的理解(若野友一郎) 188
3.3.14　バクテリアのパーシスタンス現象と原始的な表現型適応(若本祐一) 193

第 4 章　科学技術イノベーションの創出に資する研究成果 198
4.1　生体分子相互作用のネットワーク構造の力学的解明(望月敦史) 198
4.1.1　研究の概要 198
4.1.2　研究成果の波及と展望 199
4.2　栄養モジュール間相互作用に着目した食物網維持機構の解明(近藤倫生) 208
4.2.1　研究の概要 208
4.2.2　研究成果の波及と展望 209
4.3　歴史統計を活用した非特異的感染症対策の予防効果推定(西浦博) 220
4.3.1　研究の概要 220
4.3.2　研究成果の波及と展望 221

要旨

本資料は、個人型研究さきがけの研究領域「生命現象の革新モデルと展開」(2007 年度～2013 年度)において、研究終了後一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)事業及び事業運営の改善などに資するために、追跡調査を実施した結果をまとめたものである。

第 1 章は研究領域の追跡調査の概要で、35 研究課題それぞれの研究終了後、研究者を中心にどのように研究が発展したかについて調査した結果をまとめた。さらに、これらの研究からどのような新たな科学技術上の成果が生み出されたか、あるいは得られた成果が社会や経済にどのような影響を及ぼしたかについてまとめた。

第 2 章では、各研究者について研究期間中及び終了後の一連の研究成果やその展開状況を調査した結果をまとめた。2.1 項で本調査の目的と対象、調査方法を記載した。2.2 項は研究成果概要として、各研究者が獲得した研究助成金、研究期間中及び終了後に発表した原著論文の数、出願及び登録された特許の数を表にまとめた。2.3 項は科学技術や社会・経済への波及効果として、各研究者の受賞、学会・研究会などへの貢献、研究人材の広がりや共同研究、その他の活動状況を調査した結果をまとめた。

第 3 章では、本研究領域の各研究課題について、研究終了後の発展状況を調査した結果を研究期間中の成果とともにまとめた。研究終了後の発展状況としては、まず、研究者による研究の全体像、さらに、科学技術の進歩に貢献した代表的成果を取り上げた。その上で社会的、経済的な波及効果についてまとめた。

第 4 章では、研究課題終了後、特徴ある成果を上げている研究者のうち、3 名の研究者にインタビューを行い、本研究領域開始以前も含め研究課題に関わる国内の状況、海外での共同研究の状況、さらに、科学技術や社会・経済への波及と展望をまとめた。

このような追跡調査から、本研究領域が近い将来に向けて目指した「複雑な生命システムの動作原理を検証可能な程度に理解し、検証過程で創出されるツールやソフトウェアなどが、医療、バイオエンジニアリングなどの分野で活用される基盤技術となること」という目標は、本研究領域終了後も、様々な大型研究資金を投入する研究事業にも受け継がれ、医療、生物社会、水産、植物など広い分野のミクロからマクロを包括する生命システムについて、数理科学的手法を用いて理解する研究に展開されていることが明らかになった。この展開は、理論的あるいは学術的な側面からの波及にとどまらず、感染症予防や海洋資源探索などへの応用にまで拡大している。また、国の政策判断に本研究領域のデータが活用される基盤ができた例や、産官学で組織する新たな学会を構築した例、学生などの人材育成に寄与している例なども散見され、社会へと貢献していることが明らかになった。現在、世界的に IoT(Internet of Things)、ビッグデータ解析、人工知能といった情報技術が科学変革を遂げている中、本研究領域の研究者には早期に昇進し研究室を独立して持つケースも多く、活躍が認められていることがうかがわれる。

第 1 章　追跡調査概要

1.1　研究領域概要

1.1.1　戦略目標

本研究領域では、複雑な生命システムの動作原理を検証可能な程度に理解し、検証過程で創出されるツールやソフトウェアなどが、医療、バイオエンジニアリングなどの分野で活用される基盤技術となることを目標とし、以下を具体的な達成目標とした。

(1)生命システムを制御する動作原理を明らかにするためのモデル系
(2)生命システムの分子機構の動作特性を把握するためのイメージング、網羅的解析などの計測・測定技術
(3)生命システムの時空間動態の計算機シミュレーション技術
(4)これらの基盤技術を活用した薬剤、ワクチンや生物生産技術、疾患の予防、診断、治療技術や生体機能の解明に資する技術

1.1.2　研究領域概要

21 世紀における生物・医学研究においては、ゲノムからスタートして細胞や器官、個体や個体間など様々なレベルで生命現象を統合的に理解する研究の方向性が重要となっている。このため、本研究領域の研究目標に係る生命システムの研究は、モデル化、イメージング、シミュレーション、網羅的解析などの研究アプローチが組み合わさった手法により、生体機能を理解し、制御するための定量性と予測性を実現することを狙いとした。

研究対象は、多様な生命現象に潜むメカニズムの解明に資する斬新なモデルの構築を目指す研究であって、治療、防疫、環境保全などに貢献できる予測力や発展性に富む研究とした。具体的には、以下のような、ミクロからマクロまでの広いスケールの生命現象に対して、課題解決への手掛かりを与える革新的で基盤的な研究を対象とした[3]。

・遺伝子の発現(遺伝子・タンパク質)
・細胞の機能と動き
・発生・形態形成(多細胞系)
・免疫、脳・神経の高次機能
・生物社会(行動・ネットワーク・疫学)
・生態・進化

1.1.3　研究総括

重定 南奈子

採択時～平成 24 年 3 月：同志社大学文化情報学部 特別客員教授

平成 24 年 4 月～現在：奈良女子大学 名誉教授

1.1.4　領域アドバイザー

本研究領域の研究は、遺伝子発現、細胞の機能と動き、発生・形態形成、免疫、脳・神経の高次機能、生物社会や生態・進化など広範な分野にわたる生命現象に関して数理モデルを用いて解明することに特徴があった。そのため、領域アドバイザーとして、数理モデルや理論研究に造詣が深く、ミクロからマクロまでのそれぞれの分野を第一線で牽引しておられる分子生物学、数理科学、生命情報科学、制御工学、統計科学、数理生物学、生物物理学、脳科学、生態学等の専門家 10 人が選定され、研究者の指導に当たった。表 1-1 に全領域アドバイザーを示す[1]。

表 1-1　領域アドバイザー

領域アドバイザー	所属	役職	任期(年度)
合原 一幸	東京大学生産技術研究所	教授	2007 年～2013 年
有田 正規	東京大学大学院理学系研究科	准教授	2007 年～2013 年
巌佐 庸	九州大学大学院理学研究院	教授	2007 年～2013 年
岡田 清孝	自然科学研究機構基礎生物学研究所	所長	2007 年～2013 年
岸野 洋久	東京大学大学院農学生命科学研究科	教授	2007 年～2013 年
郷 信広	京都大学	名誉教授	2007 年～2013 年
嶋田 正和	東京大学大学院総合文化研究科	教授	2007 年～2013 年
本多 久夫	兵庫大学健康科学部	教授	2007 年～2013 年
三村 昌泰	明治大学大学院先端数理科学研究科	教授・MIMS 所長	2007 年～2013 年
山口 陽子	理化学研究所脳科学総合研究センター	チームリーダー	2007 年～2013 年

(注)所属と役職はさきがけ終了時点を記載

[1] 戦略的創造研究推進事業－個人型研究(さきがけ)－研究領域「生命現象の革新モデルと展開」研究領域事後評価用資料、2013 年 3 月 18 日

1.1.5　研究課題及び研究者

本研究領域では、募集要領に示された共通の選考基準(戦略目標の達成に貢献、研究領域の趣旨に合致、提案者自身の着想、独創性、必要な手掛かり、科学技術へのインパクトの可能性、適切な規模)を満たすことのほか、特に、生命現象に潜むメカニズムの解明を目指すチャレンジングで独創的な数理モデルの提案であること、また、研究者が主体的に構想した提案であることを重視した。書類および面接選考に当たっては、ミクロからマクロまでの様々なレベルの生命現象に対する研究課題を可能な範囲でバランス良く選考し、同レベルの評価を得た提案については、より若い人や女性を優先した。また、研究機関・地域のバランスにも配慮して採択した[1]。

2007 年度採択研究課題(2010 年度終了研究課題)は 11 件､2008 年度採択研究課題(2011 年度終了研究課題)は 10 件、2009 年度採択研究課題(2012 年度終了研究課題)は 14 件であった。さらに、生命現象の革新モデルを適用する対象分野で見ると、遺伝子の発現(遺伝子・タンパク質)が 5 件(望月、佐竹、青木、宮下、若本)、細胞の機能と動きが 4 件(柴田、菅原、小林、竹本)、発生・形態形成(多細胞系)が 8 件(三浦、森下、石原、木賀、昌子、野々村、岸本、福田)、免疫、脳・神経の高次機能が 5 件(佐々木、舘野、元池、山野辺、岩見)、生物社会(行動・ネットワーク・疫学)が 4 件(手老、大槻、増田、西浦)、生態・進化が 9 件(富樫、山内、近藤、間野、印南、沓掛、向、吉田、若野)であった。表 1-2 に各期の研究課題、研究者、所属・役職を示す。

表 1-2　研究課題と研究者(第 1 期、第 2 期、第 3 期)

期 (採択年度)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の 所属・役職
第 1 期 (2007)	病原体抗原型と宿主免疫の共進化動態の解明・将来流行予測	佐々木 顕 Akira Sasaki	九州大学大学院理学研究院　准教授	総合研究大学院大学先導科学研究科 教授	総合研究大学院大学先導科学研究科　教授
第 1 期 (2007)	細胞膜－細胞質結合反応系による細胞情報処理の動作原理の解明	柴田 達夫 Tatsuo Shibata	広島大学大学院理学研究科　准教授	(国研)理化学研究所発生・再生科学総合研究センター ユニットリーダー	(国研)理化学研究所生命システム研究センターフィジカルバイオロジー研究チーム　チームリーダー
第 1 期 (2007)	細胞運動解析のためのマルチレイヤーモデル構築	菅原 路子 Michiko Sugawara	東京工業大学大学院情報理工学研究科　助教	千葉大学大学院工学研究科 特任准教授	千葉大学大学院工学研究科　准教授
第 1 期 (2007)	大脳基底核回路網のハイブリッドシステムモデリング	舘野 高 Takashi Tateno	大阪大学大学院基礎工学研究科 准教授	大阪大学大学院基礎工学研究科 准教授	北海道大学大学院情報科学研究科　教授
第 1 期 (2007)	真正粘菌に学ぶ時間・空間に対する原始的インテリジェンス	手老 篤史 Atsushi Tero	北海道大学　日本学術振興会特別研究員	九州大学大学院数理学研究院　准教授	九州大学マス・フォア・インダストリ研究所 准教授
第 1 期 (2007)	性的二型の進化と生息環境に関する基本原理の解明	富樫 辰也 Tatsuya Togashi	千葉大学海洋バイオシステム研究センター　助教	千葉大学海洋バイオシステム研究センター　教授	千葉大学海洋バイオシステム研究センター　教授
第 1 期 (2007)	上皮組織のかたちづくりを理解する	三浦 岳 Takashi Miura	京都大学大学院医学研究科　助教	京都大学大学院医学研究科　准教授	九州大学大学院医学研究院系統解剖学分野　教授
第 1 期 (2007)	生体分子相互作用のネットワーク構造の力学的解明	望月 敦史 Atsushi Mochizuki	自然科学研究機構基礎生物学研究所 准教授	理化学研究所基幹研究所 主任研究員	理化学研究所基礎生物学研究所　主任研究員

期 (採択年度)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の 所属・役職
第１期 (2007)	時間発展する樹状経路構造上の信号伝播様式	元池 育子 Ikuko Motoike	はこだて未来大学システム情報科学部　助教	科学技術振興機構さきがけ研究者	東北大学東北メディカル・メガバンク機構 准教授
第１期 (2007)	形態形成ダイナミクスの新しいモデリング手法の構築	森下 喜弘 Yoshihiro Morishita	科学技術振興機構複雑系生命プロジェクト　研究員	九州大学大学院理学研究院　助教	(国研)理化学研究所生命システム研究センター発生幾何研究ユニット ユニットリーダー
第１期 (2007)	生物多様性の統合理論の構築：ゲノムから生態系まで	山内 淳 Atsushi Yamauchi	京都大学生態学研究センター 准教授	京都大学生態学研究センター　教授	京都大学生態学研究センター　教授
第２期 (2008)	形態形成を引き起こす力学過程の解明：分子・細胞・組織をつなぐ	石原 秀至 Shuji Ishihara	東京大学大学院総合文化研究科 助教	東京大学大学院総合文化研究科 助教	東京大学総合文化研究科 特任准教授
第２期 (2008)	生物社会における協力的提携パターンの理論的解明	大槻 久 Hisashi Ohtsuki	東京工業大学　日本学術振興会特別研究員	総合研究大学院大学先導科学研究科 助教	総合研究大学院大学先導科学研究科　講師
第２期 (2008)	細胞間相互作用により双安定状態を維持する人工遺伝子回路の解析	木賀 大介 Daisuke Kiga	東京工業大学大学院総合理工学研究科　准教授	東京工業大学大学院総合理工学研究科　准教授	早稲田大学理工学術院 教授
第２期 (2008)	栄養モジュール間相互作用に着目した食物網維持機構の解明	近藤 倫生 Michio Kondoh	龍谷大学理工学部 准教授	龍谷大学理工学部 准教授	龍谷大学理工学部　教授
第２期 (2008)	花芽形成の遺伝子制御ネットワーク：一斉開花結実現象を分子レベルから解明する	佐竹 暁子 Akiko Satake	北海道大学創成科学共同研究機構 特任助教	北海道大学大学院地球環境科学研究院　准教授	九州大学理学研究院 准教授
第２期 (2008)	生体３次元特有の形態の解明手法の構築	昌子 浩登 Hiroto Shoji	京都府立医科大学大学院医学研究科 助教	京都府立医科大学大学院医学研究科 助教	関西学院大学理工学部 准教授
第２期 (2008)	化学反応から細胞集団までをつなげる数理モデルの構築と応用	野々村 真規子 Makiko Nonomura	広島大学大学院理学研究科　助教	日本大学生産工学部　助教	日本大学生産工学部 准教授
第２期 (2008)	グループ構造をもつネットワーク上の感染症伝播モデル	増田 直紀 Naoki Masuda	東京大学大学院情報理工学系研究科 講師	東京大学大学院情報理工学系研究科 准教授	ブリストル大学 Department of Engineering Mathematics　上級講師
第２期 (2008)	ランダムグラフによるゲノム進化の確率モデリング	間野 修平 Shuhei Mano	名古屋市立大学大学院システム自然科学研究科 准教授	統計数理研究所数理・推論研究系 准教授	統計数理研究所数理・推論研究系　准教授
第２期 (2008)	神経系の過渡応答特性から神経系における情報キャリアを解明する	山野辺 貴信 Takanobu Yamanobe	北海道大学大学院医学研究科　助教	北海道大学大学院医学研究科　助教	北海道大学大学院医学研究科中央研究部門脳機能解析分野　助教
第３期 (2009)	細胞内シグナル伝達の定量的数理モデリング	青木 一洋 Kazuhiro Aoki	京都大学大学院生命科学研究科 助教	京都大学大学院生命科学研究科 講師	自然科学研究機構　岡崎統合バイオサイエンスセンター基礎生物学研究所 教授
第３期 (2009)	ＡＩＤＳワクチン開発への理論的介入 - ＳＨＩＶ感染実験と数理モデル -	岩見 真吾 Shingo Iwami	東京大学　日本学術振興会特別研究員	九州大学大学院理学研究院　准教授	九州大学理学研究院 准教授
第３期 (2009)	遺伝子重複による生命システム複雑化の進化モデル	印南 秀樹 Hideki Innan	総合研究大学院大学先導科学研究科 准教授	総合研究大学院大学先導科学研究科 准教授	総合研究大学院大学先導科学研究科・生命共生体進化学専攻　准教授
第３期 (2009)	有殻原生生物骨格の力学特性解明とモジュラー構造物への展開	岸本 直子 Naoko Kishimoto	宇宙航空研究開発機構　招聘開発員	摂南大学理工学部 講師	摂南大学理工学部 准教授
第３期 (2009)	表現型の進化モデルと系統種間比較から適応進化を明らかにする計算行動生態学	沓掛 展之 Nobuyuki Kutsukake	総合研究大学院大学先導科学研究科 助教	総合研究大学院大学先導科学研究科 助教	総合研究大学院大学先導科学研究科生命共生体進化学専攻　講師

期 (採択年度)	研究課題	研究者	採択時の 所属・役職	終了時の 所属・役職	追跡調査時の 所属・役職
第 3 期 (2009)	情報処理の最適性からとらえる分子・細胞・発生現象	小林 徹也 Tetsuya Kobayashi	東京大学生産技術研究所　講師	東京大学生産技術研究所　准教授	東京大学生産技術研究所 准教授
第 3 期 (2009)	環境適応から解き明かす代謝ネットワークの設計原理	竹本 和広 Kazuhiro Takemoto	東京大学大学院新領域創成科学研究科　特任研究員	九州工業大学大学院情報工学研究院 助教	九州工業大学大学院情報工学研究院　准教授
第 3 期 (2009)	歴史統計を活用した非特異的感染症対策の予防効果推定	西浦 博 Hiroshi Nishiura	ユトレヒト大学獣医学部 博士研究員	香港大学李嘉誠医学院公共衛生院 助理教授	北海道大学医学研究院社会医学系部門社会医学分野　教授
第 3 期 (2009)	体内時計に見る植物システムの創発原理	福田 弘和 Hirokazu Fukuda	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科　助教	大阪府立大学大学院工学研究科 助教	大阪府立大学第 3 学系群機械系　准教授
第 3 期 (2009)	数理モデルを利用した植物ウイルス生態の理解と応用	宮下 脩平 Shuhei Miyashita	東京大学大学院 日本学術振興会特別研究員	科学技術振興機構 さきがけ研究者	東北大学農学研究科 助教
第 3 期 (2009)	サンゴメタ集団の存続可能性と環境変動への応答予測	向 草世香 Soyoka Muko	九州大学大学院 日本学術振興会特別研究員	科学技術振興機構 さきがけ研究者	長崎大学水産・環境科学総合研究科　客員研究員
第 3 期 (2009)	生態と適応のフィードバック関係における新たな展開	吉田 丈人 Takehito Yoshida	東京大学大学院総合文化研究科 准教授	東京大学大学院総合文化研究科 准教授	東京大学総合文化研究科広域システム科学系 准教授
第 3 期 (2009)	生物進化の２大理論の統一的理解	若野 友一郎 Yuichiro Wakano	明治大学大学院先端数理科学インスティテュート　准教授	明治大学大学院先端数理科学研究科 准教授	明治大学総合数理学部 准教授
第 3 期 (2009)	バクテリアのパーシスタンス現象と原始的な表現型適応	若本 祐一 Yuichi Wakamoto	東京大学大学院総合文化研究科 准教授	東京大学大学院総合文化研究科 准教授	東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻相関基礎科学系　准教授

表 1-3 に各期の研究期間を示す。第 1 期～第 3 期に合計 4 名の研究者が、ライフイベント制度を利用した。

表 1-3　調査対象と調査対象期間[2]

	さきがけ期間	さきがけ終了後調査対象期間	研究課題数
第 1 期	2007 年 10 月～2011 年 3 月	2011 年 4 月～2017 年 9 月	11
(うち、ライフイベント制度利用研究者)	2007 年 10 月～2011 年 7 月	2011 年 8 月～2017 年 9 月	1
	2007 年 10 月～2012 年 2 月	2012 年 3 月～2017 年 9 月	1
第 2 期	2008 年 10 月～2012 年 3 月	2012 年 4 月～2017 年 9 月	10
(うち、ライフイベント制度利用研究者)	2008 年 10 月～2012 年 9 月	2012 年 10 月～2017 年 9 月	1
第 3 期	2009 年 10 月～2013 年 3 月	2013 年 4 月～2017 年 9 月	14
(うち、ライフイベント制度利用研究者)	2009 年 10 月～2013 年 12 月	2014 年 1 月～2017 年 9 月	1

[2] ライフイベント制度を利用してさきがけ期間を延長した研究者は、表の上から順に、元池育子(第 1 期)、菅原路子(第 1 期)、野々村真規子(第 2 期)、沓掛展之(第 3 期)。

また、本研究領域における各研究課題の位置付けを図 1-1 に示す。

採択当時は、生命現象の本質的な側面に関して数理モデルを通じて理論的に解明する研究分野は、集団遺伝学や生態学のマクロな分野を除くとまだ緒に就いたばかりであった。そのような背景の中、本研究領域ではミクロからマクロまでの、基礎から応用に至る様々なレベルの生命現象に対する研究課題が参加し、医学、農業、防疫、社会規範、環境保全に広く貢献できる革新モデルを展開することを目指した。

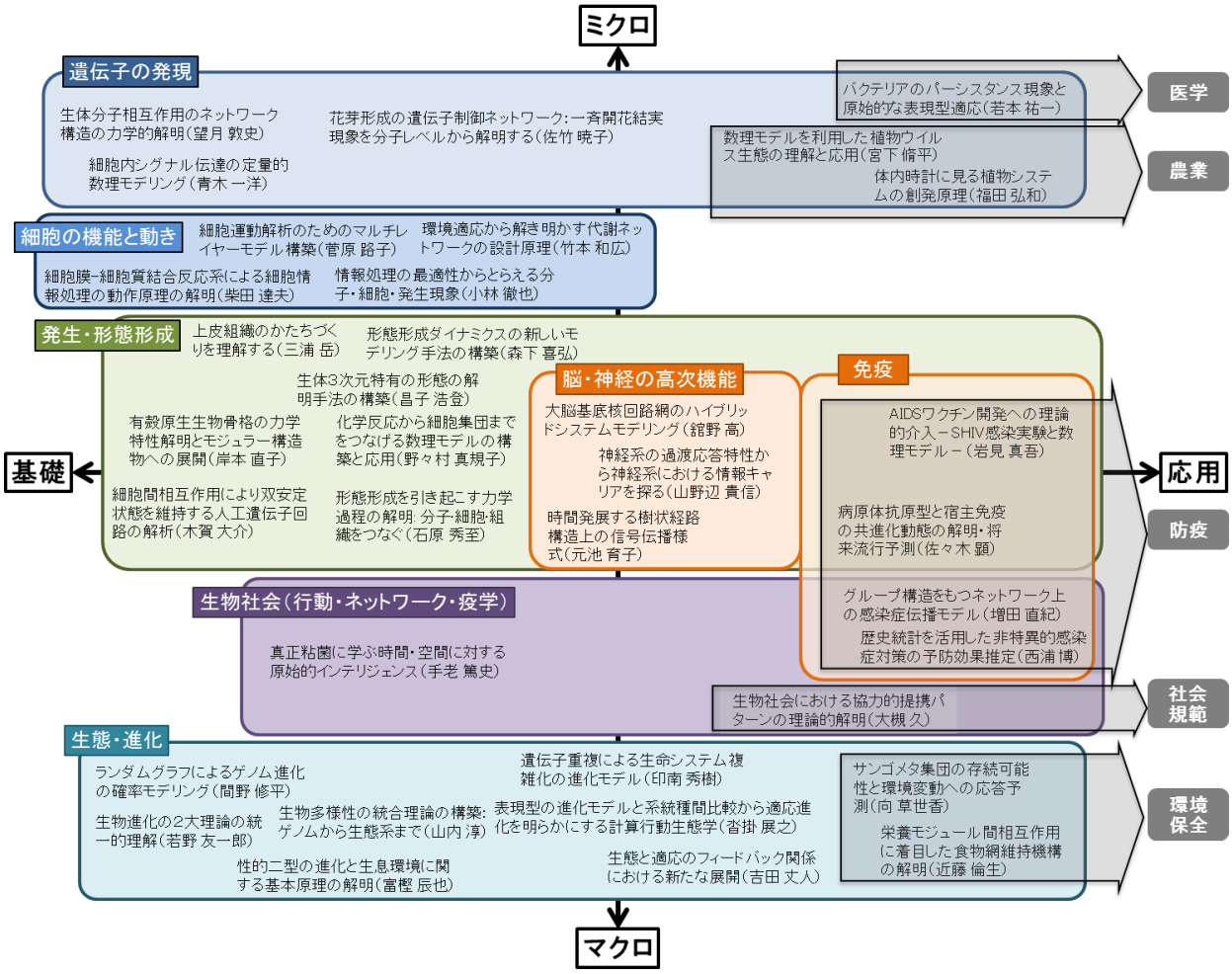


図 1-1　本研究領域における研究課題の位置付け[3]

[3] 「戦略的創造研究推進事業－個人型研究(さきがけ)－研究領域「生命現象の革新モデルと展開」研究領域事後評価用資料、2013 年 3 月 18 日」の情報を基に、株式会社三菱ケミカルリサーチにて作成。

1.2　研究領域終了後の発展と波及効果

1.2.1　研究成果の発展状況や活用状況

本研究領域では、複雑な生命システムの動作原理を検証可能な程度に理解し、検証過程で創出されるツールやソフトウェアなどが、医療、バイオエンジニアリングなどの分野で活用される基盤技術となることを目標とした。

環境へ適応しつつ目的にかなった機能を発揮していると見られる生命システムの遺伝子発現、細胞の機能と動き、発生・形態生成、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や、老化や疫病などのメカニズムに対して統合的かつ数理科学的な理解を可能にするモデルの構築を通じて、課題解決への手掛かりを与える革新的で基盤的な研究を対象とした[1]。本研究領域の研究対象として掲げられた、以下の(1)～(6)について、終了後の発展状況や成果の活用状況をまとめる。

(1) 遺伝子の発現(遺伝子・タンパク質)
(2) 細胞の機能と動き
(3) 発生・形態形成(多細胞系)
(4) 免疫、脳・神経の高次機能
(5) 生物社会(行動・ネットワーク・疫学)
(6) 生態・進化

(1) 遺伝子の発現(遺伝子・タンパク質)

望月は、本研究期間中に提唱した、生体内で働く化学反応ネットワークの構造だけから力学的性質を予測する新しい数理理論「Linkage Logic」について、一般性を高め、酵素変化に対するシステムの応答範囲がネットワークの部分構造から決まる原理を発見した。

佐竹は、植物の一斉開花結実の関連遺伝子の発現解析によって開花時期の予測手法を構築し、地球温暖化とともに開花時期が短縮され、最終的に開花できなくなる新たなリスクを予測した。イネの根の効率的なケイ素取り込みやデンプン代謝回転の機構も突き止めた。

青木は、胚発生や創傷治癒、癌細胞の浸潤などに見られる重要な細胞機能の一つである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。単一細胞でのシグナル伝達と細胞周期状態の画像化システムも開発した。

宮下は、ウイルスの防除や利用に有効な方法を見いだすための研究を数理モデリングを利用して推進した。ウイルスの感染ゲノム数を人為的に操作するための実験や、ウイルスの「社会性」に着目した新たな弱点の探索も行っている。

若本は大腸菌の 1 細胞計測用ダイナミクス・サイトメーターを改良し、分裂酵母などで広く利用できる長期 1 細胞計測技術を確立した。マイクロ流体デバイスによる画像大規模データの自動解析技術も構築し、分裂酵母の細胞加齢が生じないことを示した。

(2) 細胞の機能と動き

柴田は、細胞の走化性に関する研究を継続し、細胞の方向性運動・集団運動、上皮シートの形態形成、細胞分化の現象などの定量的な記述とメカニズムの解明を目指して、極性形成のダイナミクスや転写調節ネットワークのダイナミクスへとテーマを発展させている。

小林は、ノイズを含むシグナルから細胞外の環境情報を復元する基本的な反応機構に対して安定で柔軟なシステムを作る道筋を明らかにするため、統計学・情報理論などの枠組みと力学系的な枠組みとの融合を継続し発展させている。

菅原は、細胞分化転換制御基板を共同開発して特許出願し、これを用いて細胞運動の突出の形成メカニズムの研究を継続している。最近は誘電泳動力を用いた細胞センシングと分離に関して再生医療応用を目指す成果も出すなど、医療への応用も視野に入れている。

竹本は、自然環境中やヒト腸内の微生物群の構造やその代謝能を、代謝ネットワーク情報から捉える手法を構築して応用しており、日本の蝶に関する利用可能なデータや生態系ネットワークのネスト性と構造パターンが生態系の安定性に及ぼす影響を明らかにした。

(3) 発生・形態形成(多細胞系)

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。植物の表皮細胞の複雑な形が形成されるメカニズムは、エルピクセル株式会社と共同で解明した。

森下は、器官形成過程において、組織変形動態解析に関しては脊椎動物の四肢や前脳初期発生、力学モデリングに関しては脊椎動物の四肢や腎臓初期発生における尿細管の分岐現象、葉脈の成長といった個別論的なモデリングに成功した。

石原は、物理学に根ざした洞察に基づき、多細胞生物の発生過程の力学的動態に関する研究を発展させ、粘菌の動きやショウジョウバエ翅形態形成などについて、物理学的なアプローチを取り入れて解析した。

木賀は、合成生物学分野で研究を継続し、細胞内で複数の遺伝子間の相互作用を規定する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と発展させた。

昌子は、複雑な生体構造の特徴を表現する数学的指標を提案し、形態変化の現象の数量化を引き続き推進するだけでなく、生理的な条件と形態変化との比較を数理指標を基に行っている。

福田は、細胞を自立振動子として捉えてそ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に結び付ける活動を継続・発展させている。

野々村は、細胞運動のモデリング、細胞集団性の定量化法などに研究テーマを発展させている。光応答基板を用いた細胞集団性の定量化手法の開発では、粒子画像流速測定法で計算される移動ベクトルを用いた指標を提案し、短時間での集団性評価を可能にした。

岸本は、有殻原生生物の構造構築を宇宙構造物に活用する研究を継続し、有殻プランクト

ンとハニカムサンドイッチパネルの幾何学的特性および力学特性による表面形状の比較や、宇宙空間での太陽電池パネルの形状について検討した。

(4) 免疫、脳・神経の高次機能

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。また、インフルエンザのヘマグルチニン遺伝子のアミノ酸配列の距離関係から進化軌道を新たに解析している。

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た。

元池は、樹状パターンダイナミクス研究で得たダイナミクスのモデル化手法やパターン抽出概念を大規模データのサンプル/条件間の差異抽出に応用し、シーケンサーの特徴探索やバイオマーカーの最適化プロトコル探索などに発展させている。

山野辺は、神経系において情報が変換されるスパイク列について、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。

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。

(5) 生物社会(行動・ネットワーク・疫学)

大槻は、進化ゲーム理論、協力行動の進化、動物行動の理論モデルを柱として、評判を通じた協力行動が成立する条件や、更年期障害の社会問題の原因を明らかにするなど、数学的な取扱いで我々が直感的に持つ行動規範の進化的起源を示した。

西浦は、インフルエンザやエボラ出血熱、デング熱など新興感染症の病原体のゲノム情報や実験データを含む大規模な生物情報を利用して、パンデミック予兆の捕捉と流行予測を行い、最も望ましい感染症対策の提案を目的として研究を進めている。

手老は、粘菌により最短経路が求められるパラメータを応用し、頭の中での想像における脳波の情報処理や四足歩行などの巧みで洗練された生命現象を数式で表すことで、その技術を理解して抽出し、工学への応用へつなげてロボットにも取り組んでいる。

増田は、ブリストル大学に移籍し、感染症の伝播に限らず、ネットワーク科学、進化ゲーム、脳の活動に関するテーマを中心に発展させている。

(6) 生態・進化

近藤は、環境 DNA を利用した生態系モニタリング手法の開発や種間相互作用による群集動態および多種共存の原理を探る研究に発展させている。

印南は、DNA レベルでの複雑化の進化モデルの解析から、自然選択の力が働いた時期、ゲノム中の位置、進化の内容、現存する多様な生物種の形成への寄与について研究を発展させ

た。

若野は、進化ゲーム理論に基づいて協力行動の進化、人類における学習能力の進化、パターン形成、行動生態学などにおける課題の研究を行った。パレオアジア文化史の研究では、ホモ・サピエンスによるネアンデルタールの交替について論理的パターンを示した。

富樫は、環境の異なる様々な海域において海産緑藻の学術調査を行い、実験データに基づいて海産類の配偶子が示す特異的行動に関するより定量的な幾何学的シミュレーションを行い、性的二型や性進化と環境に関する研究を発展させている。

山内は、個々の生物種の性質がどのような要因を受けて成立しているのかを明らかにすべく、相互作用を持つ複数種の集合体を研究する群集生態学、より大きな単位の中で生物層の遷移や変化を明らかにする景観生態学を中心に研究を進めている。

間野は、周辺の数学的知見をデータ解析のためのモデリングと方法論に導入する挑戦を続け、社会・経済からの要請の高い課題に取り組むとともに、重力波望遠鏡のプロジェクトにも参画し計測技術の進歩にも貢献した。

沓掛は、無脊椎動物から脊椎動物まで幅広く野外調査、飼育実験、動物園での研究を行い、動物の行動や生態を適応論的見地から分析し、動物の社会行動、性の進化、系統種間比較を用いた適応進化の検出、人間行動進化学を推進している。

向は、サンゴ群集の存続可能性などについて環境・水産資源の観点から理論的予測や提言を行った。このテーマは環境保全の指標として国内外で注目されており、サンゴメタ群集の構造研究は、米国、フランス、中国、タイなどとの共同研究で成果を公表した。

吉田は、捕食者-被食者系についての実践的な方向の研究に発展させ、実験生態系を用いた生態ダイナミクスと進化ダイナミクス、生態-適応フィードバック、個体数循環の生態学的回復などについて、成果を上げた。

1.2.2　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

本研究終了後も、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た。また、本研究期間中に構築されたモデル系やシミュレーション技術を使用して、生命現象を検証し解析する研究も行われた。以下に例を示す。

望月は、生体分子ネットワークにおいて、データベース上のネットワーク情報と摂動応答実験の結果を比べて不整合を発見し、まだ知られていない分子経路の予測や、未知の反応の存在を予測することを可能とした。

岩見は、真核生物の大部分を占める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生態系ネットワーク構造を推定する新たな手法 Estimator of COmmunity Structure based on MetabOlic networkS (ECOSMOS)を提案し、ウェブ上で広く公開して利用可能とした。

吉田は、具体的な保全効果、基礎的な環境研究を実際に行うため、福井県三方湖や茨城県霞ヶ浦を対象に、湖沼にすむ生物群集のダイナミクスを、環境条件と生物との関わり、人の振る舞いと生物群集との関係に注目して研究した。

(2)研究成果の応用に向けた発展状況

本研究期間中以降に構築された、数理モデルを実際の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研究が行われ、実用化にもつながっている。以下に例を示す。

木賀は、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キットの進展が期待されている。この研究は Nature 誌に将来に向けた産学連携の芽として紹介された。

近藤は、海水中に含まれる魚由来の eDNA のメタゲノム解析から、迅速かつ定量的に魚類の生物量や種構成、遺伝的特徴を把握し、海洋保護区や汚染水域における魚類相の定量把握・生態系評価を可能にした。

西浦は、MERS などの世界におけるウイルス感染について、数理モデル研究成果をリスク評価につなげる作業に貢献した。その他、感染症行政や予防接種行政の政策形成過程において参考となる数理モデル研究を推進している。

佐竹は、自然生態系や農業生態系の応答や地球温暖化の影響を予測する技術として開花時期の予測手法を確立した。熱帯地域の分子フェノロジーアプローチは、異なる気候帯に生息する植物種における開花プロセスの検出に広く適用できる画期的な技術とされている。

青木は、一細胞における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た。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も行った。

若本が本研究領域で開発したダイナミクス・サイトメーター技術は、スイスの研究グループとのマイコバクテリアの単一細胞動態に関する研究でも成果を上げた。ニコン Ti-E 顕微鏡とマイクロ流体デバイスを組み合わせ、1 細胞の状態変化観察システムを構築した。

三浦は、肺の枝分かれ構造形成、内皮細胞による血管網パターン形成、脳の神経幹細胞形成、植物の表皮細胞の複雑な形の形成などの過程を明らかにし、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も取り組んでいる。

福田は、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、株式会社椿本チエインと共同で国内および PCT による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も進めている。

佐々木は、ウイルス流行と進化の予測手法を研究し、病気の侵襲予防に重要な場所と感染数減少に重要な場所とは必ずしも一致しないという、従来は見過ごされていた特性を明らかにした。首都東京の危険な駅を同定するなど社会活動に有用な情報を発信している。

舘野は、本研究領域で新規に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た。また、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向けた成果を上げた。

山野辺は、研究の材料として日本近海で捕れる巨大軸索を持つイカの通年確保について検討し、イカを空輸した後に水槽で飼育する条件を確定した。これにより、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。

1.3　研究領域の展開状況（系譜図）

本研究領域の成果から派生した研究助成を本研究領域の対象分野ごとにまとめた系譜図を、図 1-2 に示す。本研究終了後の 6 千万円以上の研究助成を中心に、本研究領域の発展が関連する分野を広く含めて図示した。

本研究領域は、各研究者が戦略的創造研究推進事業（CREST、さきがけ）、社会技術研究開発センター（RISTEX）の研究開発領域・プログラム、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）の科学研究費助成事業（科研費）、最先端・次世代研究開発支援プログラム（NEXT）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）や環境省の研究プロジェクトの研究助成を獲得して、研究が引き継がれており、医療、生物社会、水産、植物の農業分野にまで広く発展している。

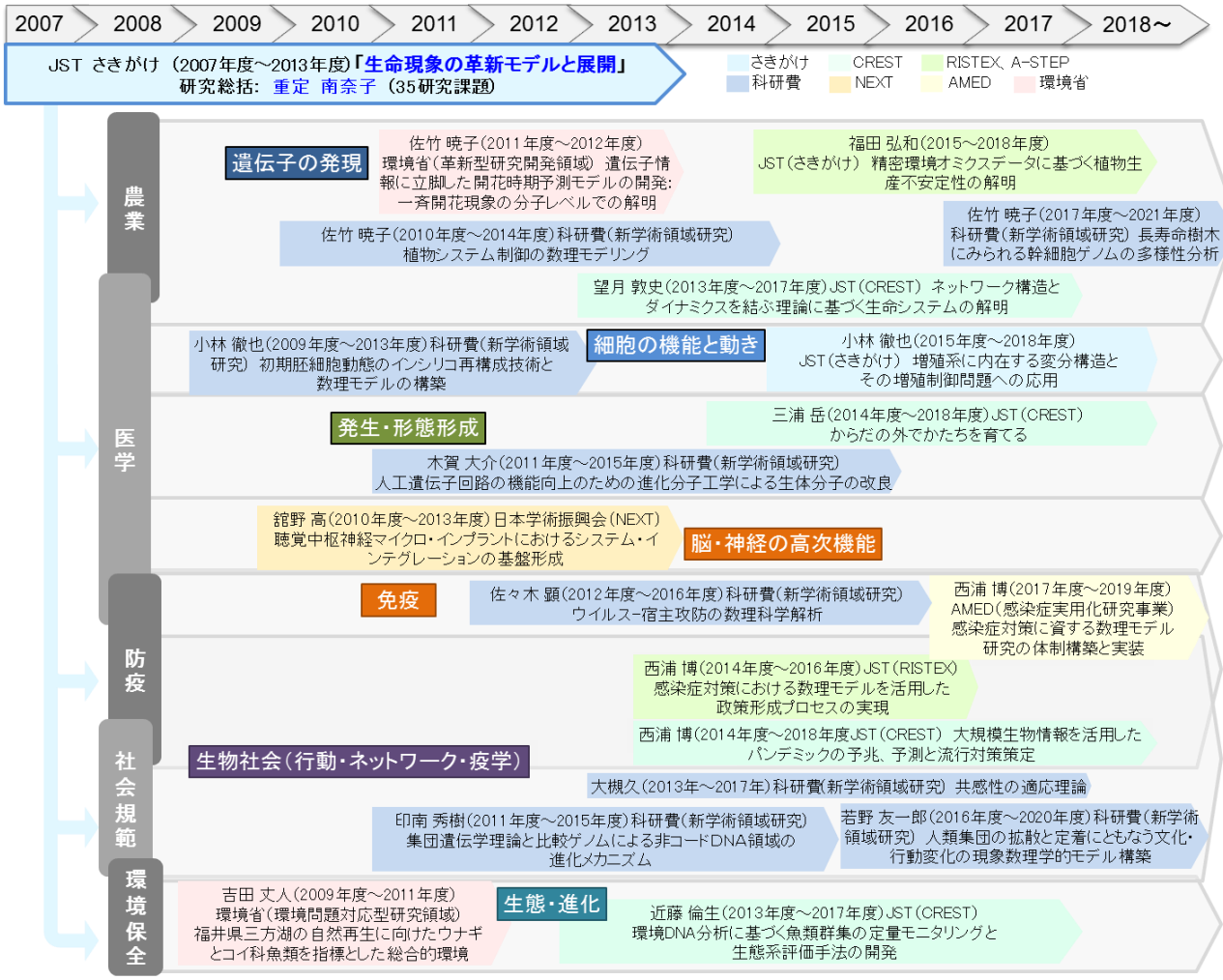


図 1-2　本研究領域の成果から派生した研究助成の系譜図

生命科学分野において本研究領域で実施された、治療、防疫、環境保全などに貢献するための数理科学を利用した研究について、文部科学省関連における助成制度の展開を図 1-3 に

示す[4,5]。

数理科学研究は、図 1-3 に示したように、本研究領域の実施時期を契機に大きく進展している。複数分野で共通する数学的構造を発見し、さらにビッグデータを効率的・効果的に処理する方法が向上することにより、諸問題の関連性を短期間で簡便に浮かび上がらせることが期待されている。このような発展により、新しい学問が切り開かれ、細目で採択されてきた研究者がより野心的に連携研究に乗り出すことが期待されている[6]。

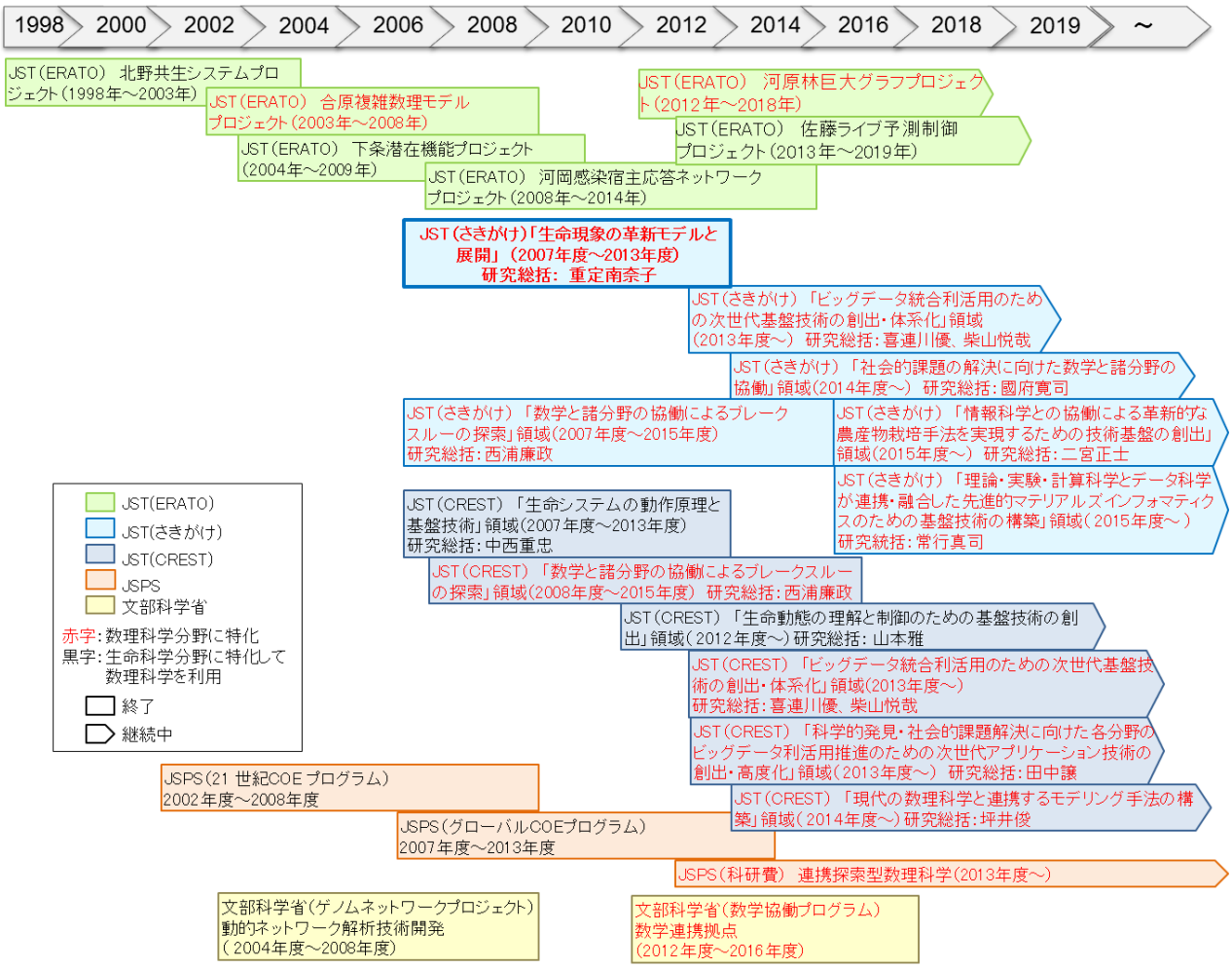


図 1-3　本研究領域に関連する研究助成の系譜図

[4] 文部科学省数学・数理科学と諸科学・産業との連携による数学イノベーションの推進、http://www.mext.go.jp/a_menu/math/

[5] 平成 27 年度科学技術調査資料作成委託事業「数学・数理科学を活用した異分野融合研究の動向調査報告書」、国立大学法人東北大学知の創出センター、2016 年 3 月 18 日

[6] 数理科学と他の科学分野や産業との連携の基盤整備に向けた提言、日本学術会議数理科学委員会数学分科会、2017 年 9 月 7 日

第 2 章　追跡調査(研究領域全体動向)

2.1　追跡調査について

2.1.1　調査の目的

本追跡調査は、研究終了後に一定期間を経過した後、副次的効果を含めて研究成果の発展状況や活用状況を明らかにし、JST の事業および事業運営の改善に資するために行うものであり、研究領域終了後の研究者による研究課題の発展状況等を調査した。

2.1.2　調査の対象

本追跡調査はさきがけ研究領域「生命現象の革新モデルと展開(2007 年度～2013 年度)」の研究代表者全員を対象とした。調査対象期間は調査項目ごとに「2.1.3　調査方法」の項で示した。

2.1.3　調査方法

(1)研究助成金

本研究領域の研究者が研究代表者となっているプロジェクトを中心に調査した。その中から、研究終了後に実施したもの(期間中に開始を含む)で、助成金総額が 1 千万円/件以上のものを表 2-1 に示す。研究助成金の獲得状況の調査については、主に以下のウェブサイトを利用した。

- 研究者の研究室、若しくは所属している研究室のウェブサイト
- 競争的研究資金の担当機関のウェブサイト
- 競争的研究資金の担当機関データベース検索(科学研究費助成事業データベース、NEDO ライブラリ成果報告書データベースなど)

リスト作成の手順は次のとおりである。

手順 1：JST 戦略的創造研究推進事業、JST 産学連携事業、科研費(特別推進研究、特定領域、新学術創成で 1 千万円/件以上)、内閣府、環境省、経済産業省や AMED などの比較的大型の外部研究資金の獲得状況を調査。

手順 2：研究代表者となっているもののみを抽出。

手順 3：データベース等で内容を確認。

手順 4：一覧表を作成。

(2)論文

論文の抽出は、文献データベース Scopus(エルゼビア社)を用い、研究代表者の著者名検索により論文リストを出力し、article と review に絞り込み、さらに本研究課題に直接関係しないと思われる論文を除いて行った。得られた論文の発行年で、研究課題終了年の 12 月までに発行された論文を ①さきがけの研究成果の論文に、終了年の翌年 1 月以降に発行された論文を ②さきがけの研究成果の継続と発展に関する論文に、まずは分類した。次いで、②のうち終了時点で投稿中の論文や期間中の成果を終了後に発表したものを①に再分類し、当方で判断困難なものは研究者に直接確認して分類し、論文数を求めた。さらに、②のうち研究者が責任著者(筆頭著者、最終著者または連絡先著者)となっている論文数も求めた。

(3)特許

特許出願およびその登録状況は、特許データベース Shareresearch(株式会社日立製作所)を用い、各研究代表者が発明者となっているものを検索して調査した。なお、発明の名称からそれぞれの研究課題と関連していると思われるものを抽出した。出願日(優先日)が研究課題終了時以前のものを期間中に分類した。

(4) 受賞、招待講演、ベンチャー、報道

受賞、国際会議の招待講演、ベンチャー、報道について、ウェブ検索を用い、各研究者の研究室ホームページ、科研費ホームページ、日経テレコン等を参考にして、それぞれのリストを作成した。さらに研究者に直接確認して追加した。これらは、各研究課題終了後を対象とした。

2.2　研究成果概要

2.2.1　研究助成金

本研究領域が開始されて以降、各研究者が研究代表者として獲得した助成金のリストを表 2-1 に示す。ここでは、原則として研究課題終了後に実施したもの(期間中に開始を含む)で、助成金総額が 1 千万円/件以上のものだけを取り上げた。各研究者はそのほかにも、研究分担者として、あるいは研究代表者であるが 1 千万円/件未満の助成金を獲得して研究を進めている。

35 名の研究者のうち、27 名が 1 千万円以上の研究助成金を獲得して研究を発展させている。比較的大型(5 千万円以上)の助成源としては、JST の CREST(三浦、望月、近藤、西浦)、RISTEX(西浦)や、科研費新学術創成(佐々木、大槻、木賀、佐竹、印南、小林、若野)、JSPS の NEXT(舘野)、環境省の環境問題対応型研究領域(吉田)がある。そのほか、さきがけ(岩見、小林、福田)、AMED(西浦)、国際共同研究のヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム(HFSP)(望月、若本)なども活用されている。

表 2-1　研究者の研究助成金獲得状況

JST　科研費　内閣府　環境省　AMED　HFSP　その他民間財団等

本研究領域開始以降に開始されたプロジェクトで助成金総額が 1 千万円/件以上のもののみを抽出した。

研究者	研究期間(年度)	研究種目	研究課題	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	金額(百万円)
佐々木顕	2007～2010	さきがけ	病原体抗原型と宿主免疫の共進化動態の解明・将来流行予測	■	■	■	■												44.0
	2009～2011	科研費 基盤研究(B)	空間・社会ネットワーク上の伝染病流行の時空間動態と進化			■	■	■											19.0
	2012～2016	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	ウイルスー宿主攻防の数理科学解析						■	■	■	■	■						117.5
	2013～2016	科研費 基盤研究(B)	インフルエンザウイルス進化予測理論のブレークスルー							■	■	■	■						17.8
柴田達夫	2007～2010	さきがけ	細胞膜-細胞質結合反応系による細胞情報処理の動作原理の解明	■	■	■	■												45.0
	2014～2015	科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)	シグナル伝達系におけるゆらぎの生成と伝搬の少数性生物学								■	■							10.9

研究者	研究期間（年度）	研究種目	研究課題	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	金額（百万円）
菅原 路子	2007～2011	さきがけ	細胞運動解析のためのマルチレイヤーモデル構築																40.0
舘野 高	2007～2010	さきがけ	大脳基底核回路網のハイブリッドシステムモデリング																53.0
	2009～2011	科研費 基盤研究(B)	次世代人工感覚器の為のマイクロデバイス・システムインテグレーションの基盤形成																18.3
	2010～2011	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	発現遺伝子と細胞動態の相関情報から探る細胞集団の同期的活動生起と崩壊の統合的理解																12.5
	2010～2013	内閣府 最先端・次世代研究開発支援プログラム(NEXT)	聴覚中枢神経マイクロ・インプラントにおけるシステム・インテグレーションの基盤形成																178.1
	2015～2017	科研費 基盤研究(B)	耳鳴り抑制：閉ループ型実時間情報処理を備えた微小電気刺激装置開発と覚醒脳への展開																16.1
手老 篤史	2007～2010	さきがけ	真正粘菌に学ぶ時間・空間に対する原始的インテリジェンス																36.0
	2010～2012	科研費 若手研究(A)	周期行動と内部状態の共振から創発される行動制御																12.1
	2012～2013	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	ヘテロな振動数の振動子群を用いた脳の高機能情報処理能力の解明																13.0
富樫 辰也	2007～2010	さきがけ	性的二型の進化と生息環境に関する基本原理の解明																40.0
	2013～2015	科研費 基盤研究(B)	非対称な性の進化：緑藻の生活史制御実験と理論による異型配偶の進化機構解明																17.8
	2013～2017	科研費 基盤研究(A)	海産緑藻の配偶子の異型性と系統関係を考慮した種間形質の比較																43.6
	2016～2020	科研費 基盤研究(B)	緑藻に新たに発見した生活史経路に着目して性差の起源を探る																17.3
三浦 岳	2007～2010	さきがけ	上皮組織のかたちづくりを理解する																41.0
	2014～2018	CREST	からだの外でかたちを育てる																500.0
	2015～2018	科研費 基盤研究(B)	発生におけるマルチスケールの自発的パターン形成現象の数理の解明																16.3

研究者	研究期間（年度）	研究種目	研究課題	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	金額（百万円）
望月敦史	2007～2010	さきがけ	生体分子相互作用のネットワーク構造の力学的解明	■	■	■	■												34.0
	2008～2010	HFSPプログラムグラント	ショウジョウバエの心臓発生過程における細胞運命のモデル化		■	■	■												45.0
	2013～2017	CREST	ネットワーク構造とダイナミクスを結ぶ理論に基づく生命システムの解明							■	■	■	■	■					500.0
元池育子	2007～2010	さきがけ	時間発展する樹状経路構造上の信号伝播様式	■	■	■	■												27.0
森下喜弘	2007～2010	さきがけ	形態形成ダイナミクスの新しいモデリング手法の構築	■	■	■	■												40.0
	2011～2012	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	大規模遺伝子発現データに基づく四肢再生過程の数理モデル構築					■	■										10.5
	2013～2014	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	多光子顕微鏡を用いた細胞軌道計測による四肢発生再生時の組織伸長メカニズムの解明							■	■								10.9
	2013～2014	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	成長組織場における細胞の時空間認識メカニズムの理論的定式化と実験的検証							■	■								10.1
	2015～2016	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	増殖する上皮細胞集団の力学が内在する自発的な細胞競合メカニズムの解明									■	■						11.7
	2016～2017	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	上皮組織の複雑な3次元変形動態と細胞メカニクスを定量的につなぐ										■	■					11.7
	2016～2019	科研費 基盤研究(B)	定量データに立脚した四肢形態形成過程の力学モデルの構築										■	■	■	■			18.6
	2017～2020	科研費 基盤研究(B)	器官立体構築原理をデータに基づく数理モデルによって解明する－心臓発生を例に											■	■	■	■		16.1
山内淳	2007～2010	さきがけ	生物多様性の統合理論の構築:ゲノムから生態系まで	■	■	■	■												33.0
石原秀至	2008～2011	さきがけ	形態形成を引き起こす力学過程の解明:分子・細胞・組織をつなぐ		■	■	■	■											20.0
大槻久	2008～2011	さきがけ	生物社会における協力的提携パターンの理論的解明		■	■	■	■											24.0
	2013～2017	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	共感性の適応理論							■	■	■	■	■					59.2

研究者	研究期間（年度）	研究種目	研究課題	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	金額（百万円）
木賀 大介	2008～2011	さきがけ	細胞間相互作用により双安定状態を維持する人工遺伝子回路の解析		■	■	■	■											40.0
	2009～2010	科研費 若手研究(A)	アミノ酸の種類が減少した生体分子システムの構築			■	■												27.8
	2011～2014	科研費 若手研究(A)	哺乳細胞内で動作する人工遺伝子回路によるエピジェネティック・ランドスケープの構築					■	■	■	■								27.0
	2011～2015	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	人工遺伝子回路の機能向上のための進化分子工学による生体分子の改良					■	■	■	■	■							163.3
	2016～2018	科研費 基盤研究(B)	細胞集団内で遺伝子発現が空間分布により多様化されるための諸要素の相関の解明										■	■	■				17.8
近藤 倫生	2008～2011	さきがけ	栄養モジュール間相互作用に着目した食物網維持機構の解明		■	■	■	■											40.0
	2010～2012	科研費 基盤研究(B)	複雑食物網の構築・解析による生物群集維持機構の解明				■	■	■										16.5
	2013～2017	CREST	環境 DNA 分析に基づく魚類群集の定量モニタリングと生態系評価手法の開発							■	■	■	■	■					245.0
	2016～2018	科研費 基盤研究(B)	ムダの生態学：種内競争による形質進化が多種共存に及ぼす影響の解明										■	■	■				17.4
佐竹 暁子	2008～2011	さきがけ	花芽形成の遺伝子制御ネットワーク:一斉開花結実現象を分子レベルから解明する		■	■	■	■											37.0
	2010～2014	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	植物システム制御の数理モデリング				■	■	■	■	■								69.0
	2011～2012	環境省 環境研究総合推進費	遺伝子情報に立脚した開花時期予測モデルの開発：一斉開花現象の分子レベルでの解明																19.8
	2014～2016	科研費 基盤研究(A)	開花遺伝子発現量と土壌・植物養分条件の統合分析による一斉開花機構の解明								■	■	■						40.7
	2017～2020	科研費 基盤研究(A)	ブナ科樹木の繁殖形質多様性を生み出す開花遺伝子の発現制御戦略											■	■	■	■		42.4
	2017～2021	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	長寿命樹木にみられる幹細胞ゲノムの多様性分析											■	■	■	■	■	72.7

研究者	研究期間（年度）	研究種目	研究課題	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	金額（百万円）
昌子 浩登	2008～2011	さきがけ	生体3次元特有の形態の解明手法の構築		■	■	■	■											38.0
野々村 真規子	2008～2012	さきがけ	化学反応から細胞集団までをつなげる数理モデルの構築と応用		■	■	■	■	■										28.0
増田 直紀	2008～2011	さきがけ	グループ構造をもつネットワーク上の感染症伝播モデル		■	■	■	■											38.0
	2008～2012	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	移動運動と学習記憶の確率モデルによる数理解析		■	■	■	■	■										33.9
	2011～2013	科研費 若手研究(A)	間欠的な相互作用に基づく社会ダイナミクスの数理モデリング					■	■	■									13.3
間野 修平	2008～2011	さきがけ	ランダムグラフによるゲノム進化の確率モデリング		■	■	■	■											28.0
	2012～2014	科研費 基盤研究(B)	確率分割による個人ゲノム漏洩におけるリスク評価と秘匿の方法の確立						■	■	■								13.5
山野辺 貴信	2008～2011	さきがけ	神経系の過渡応答特性から神経系における情報キャリアを解明する		■	■	■	■											42.0
青木 一洋	2009～2012	さきがけ	細胞内シグナル伝達の定量的数理モデリング			■	■	■	■										39.0
	2013～2014	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	反応速度論的パラメーター測定のためのイメージング基盤技術構築							■	■								10.4
	2013～2014	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	ERK経路の多細胞動態と細胞増殖制御の解明							■	■								11.4
	2014～2016	科研費 基盤研究(B)	KRas遺伝子、またはBRaf遺伝子変異癌細胞における薬剤抵抗性のシステム解析								■	■	■						17.3
	2016～2017	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	ERK活性伝播による3次元形態形成制御の構成的理解										■	■					11.6
	2016～2017	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	遺伝子にコードされたPhyB-PIF系を用いた細胞機能の光制御技術の開発										■	■					11.1
	2016～2019	科研費 基盤研究(B)	癌細胞の脆弱性と頑強性の構成的理解										■	■	■	■			18.3

研究者	研究期間（年度）	研究種目	研究課題	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	金額（百万円）
岩見 真吾	2009～2012	さきがけ	AIDS ワクチン開発への理論的介入－SHIV 感染実験と数理モデル-			■	■	■	■										41.0
	2014～2017	さきがけ	ウイルス感染に伴い変化する生体システムの力学的理解と制御								■	■	■	■					40.0
	2016～2020	科研費 基盤研究(B)	遺伝子配列に刻まれた宿主と病原体の攻防を読み解くビックデータ生態学の創成										■	■	■	■	■		17.3
印南 秀樹	2009～2012	さきがけ	遺伝子重複による生命システム複雑化の進化モデル			■	■	■	■										39.0
	2011～2015	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	集団遺伝学理論と比較ゲノムによる非コード DNA 領域の進化メカニズム					■	■	■	■	■							78.9
	2015～2017	科研費 基盤研究(B)	ゲノムの脆弱部位を利用した適応進化									■	■	■					17.9
岸本 直子	2009～2012	さきがけ	有殻原生生物骨格の力学特性解明とモジュラー構造物への展開			■	■	■	■										36.0
	2009～2011	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	マルチスケールデザイン学の構築 ： 有殻原生生物の進化解明から宇宙構造物の設計まで			■	■	■											17.7
沓掛 展之	2009～2013	さきがけ	表現型の進化モデルと系統種間比較から適応進化を明らかにする計算行動生態学			■	■	■	■	■									40.0
	2013～2016	科研費 若手研究(A)	哺乳類における個体の社会的変遷：行動戦略・適応度・個体群動態を解明する統合生態学							■	■	■	■						26.7
	2017～2020	科研費 基盤研究(B)	協同繁殖種における装飾の性差と同性内変異：社会淘汰理論の検証											■	■	■	■		17.7
小林 徹也	2009～2012	さきがけ	情報処理の最適性からとらえる分子・細胞・発生現象			■	■	■	■										30.0
	2009～2013	科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）	初期胚細胞動態のインシリコ再構成技術と数理モデルの構築			■	■	■	■	■									65.7
	2015～2018	さきがけ	増殖系に内在する変分構造とその増殖制御問題への応用									■	■	■	■				40.0
	2016～2018	科研費 若手研究(A)	発生系譜のインフォマティクス技術の構築と、胚の生きの良さの定量化への応用										■	■	■				27.3
	2017～2019	科研費 基盤研究(B)	免疫恒常性の定量生物学											■	■	■			18.7

研究者	研究期間（年度）	研究種目	研究課題	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	金額（百万円）
竹本和広	2009～2012	さきがけ	環境適応から解き明かす代謝ネットワークの設計原理			■	■	■	■										18.0
	2013～2016	科研費若手研究(A)	代謝ネットワークから解き明かす生物－環境相互作用：解析基盤の確立と応用							■	■	■	■						21.1
	2017～2020	科研費若手研究(A)	代謝ネットワークを通して可能にする微生物生態系の機能評価とデザイン：理論と応用											■	■	■	■		20.7
西浦博	2009～2012	さきがけ	歴史統計を活用した非特異的感染症対策の予防効果推定			■	■	■	■										27.0
	2014～2017	RISTEX	感染症対策における数理モデルを活用した政策形成プロセスの実現								■	■	■	■					90.0
	2014～2019	CREST	大規模生物情報を活用したパンデミックの予兆、予測と流行対策策定								■	■	■	■	■	■			500.0
	2017～2020	科研費若手研究(A)	感染者隔離効果の推定手法開発と隔離の有効性メカニズムの解明											■	■	■	■		24.4
	2017～2019	感染症実用化研究事業	感染症対策に資する数理モデル研究の体制構築と実装											■	■	■			30.0
福田弘和	2009～2012	さきがけ	体内時計に見る植物システムの創発原理			■	■	■	■										40.0
	2011	A-STEP	遺伝子発現診断制御技術を搭載した高機能植物工場システムの開発					■											10.0
	2013～2015	科研費若手研究(A)	細胞から個体までの全階層を繋ぐ包括的代謝制御体系「体内時計制御工学」の基盤研究							■	■	■							25.6
	2015～2018	さきがけ	精密環境オミクスデータに基づく植物生産不安定性の解明									■	■	■	■				40.0
	2016～2018	科研費基盤研究(B)	無相関多元環境栽培試験による環境応答モデルの高速同定										■	■	■				17.7
宮下脩平	2009～2012	さきがけ	数理モデルを利用した植物ウイルス生態の理解と応用			■	■	■	■										29.0
	2016～2019	科研費若手研究(A)	植物ウイルスの社会システムを標的とする防除技術開発										■	■	■	■			24.1

研究者	研究期間（年度）	研究種目	研究課題	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	金額（百万円）
向草世香（占有）	2009～2012	さきがけ	サンゴメタ集団の存続可能性と環境変動への応答予測			■	■	■	■										29.0
吉田丈人	2009～2012	さきがけ	生態と適応のフィードバック関係における新たな展開			■	■	■	■										39.0
	2009～2011	環境問題対応型研究領域	福井県三方湖の自然再生に向けたウナギとコイ科魚類を指標とした総合的環境			■	■	■											79.9
	2014～2016	科研費 基盤研究(B)	種内多様性の具体性に着目した生態－適応フィードバック研究の新展開								■	■	■						16.0
	2017～2020	科研費 基盤研究(B)	湖沼年稿堆積物を利用したプランクトン相互作用系の共進化－生態ダイナミクスの解明											■	■	■	■		17.7
若野友一郎	2009～2012	さきがけ	生物進化の２大理論の統一的理解			■	■	■	■										21.0
	2016～2020	科研費 新学術領域研究 (研究領域提案型)	人類集団の拡散と定着にともなう文化・行動変化の現象数理学的モデル構築										■	■	■	■	■		112.6
若本祐一	2009～2012	さきがけ	バクテリアのパーシスタンス現象と原始的な表現型適応			■	■	■	■										45.0
	2009～2010	科研費 新学術領域研究 (研究領域提案型)	確率的遺伝子発現のロバストな現象論とその実験検証			■	■												10.4
	2009～2012	科研費 若手研究(A)	ゆらぐ分化誘導情報に対する幹細胞の応答特性			■	■	■	■										26.8
	2011～2013	HFSP 若手研究グラント	制限修飾系の進化のダイナミクスにおけるマルチレベルのコンフリクト					■	■	■									45.0
	2013～2016	科研費 若手研究(A)	細胞世代時間の平均－分散関係と環境に依存しない固有成長性質の抽出							■	■	■	■						26.7
	2015～2018	科研費 基盤研究(B)	遺伝子発現ゆらぎの適応的意義 - ゆらぎと遺伝性の構成による理解									■	■	■	■				18.1

2017 年 9 月 8 日調査、及び研究者からの申出による。

2.2.2　論文

研究分野により多少傾向は異なるが、一般的に研究者は研究成果が得られると、学会誌等へ論文を投稿し、それを公表する。よって、論文数は研究者の研究活動状況を示す一つの指標と考えられる。

本研究領域の研究者が発表した ①さきがけの研究成果の論文数と ②さきがけの研究成果の継続と発展に関する論文数をまとめ、表 2-2 に示す。また、②の中で研究者が責任著者(筆頭著者、最終著者または連絡先著者)となった論文数も示している。

35 名の研究者のうち半数以上がさきがけの研究成果の継続と発展に関する論文数が、さきがけの研究成果の論文数より増加した。また、31 名がさきがけの研究成果を基に研究を発展させた、責任著者としての論文を公表した。

表 2-2　研究者の論文(原著論文)数

期 (採択年度)	研究課題	研究者	①さきがけの研究成果の論文数	②さきがけの研究成果の継続と発展に関する論文数	③左記②の論文のうち責任著者の論文数
第 1 期 (2007)	病原体抗原型と宿主免疫の共進化動態の解明・将来流行予測	佐々木 顕	10	13	10
	細胞膜－細胞質結合反応系による細胞情報処理の動作原理の解明	柴田 達夫	14	20	12
	細胞運動解析のためのマルチレイヤーモデル構築	菅原 路子	1	15	3
	大脳基底核回路網のハイブリッドシステムモデリング	舘野 高	7	11	10
	真正粘菌に学ぶ時間・空間に対する原始的インテリジェンス	手老 篤史	10	4	0
	性的二型の進化と生息環境に関する基本原理の解明	富樫 辰也	6	5	4
	上皮組織のかたちづくりを理解する	三浦 岳	5	12	9
	生体分子相互作用のネットワーク構造の力学的解明	望月 敦史	7	16	8
	時間発展する樹状経路構造上の信号伝播様式	元池 育子	7	4	1
	形態形成ダイナミクスの新しいモデリング手法の構築	森下 喜弘	12	11	10
	生物多様性の統合理論の構築：ゲノムから生態系まで	山内 淳	12	7	5
第 2 期 (2008)	形態形成を引き起こす力学過程の解明：分子・細胞・組織をつなぐ	石原 秀至	6	11	5
	生物社会における協力的提携パターンの理論的解明	大槻 久	15	19	11
	細胞間相互作用により双安定状態を維持する人工遺伝子回路の解析	木賀 大介	5	8	5
	栄養モジュール間相互作用に着目した食物網維持機構の解明	近藤 倫生	9	15	9

期 (採択年度)	研究課題	研究者	①さきがけの研究成果の論文数	②さきがけの研究成果の継続と発展に関する論文数	③左記②の論文のうち責任著者の論文数
	花芽形成の遺伝子制御ネットワーク：一斉開花結実現象を分子レベルから解明する	佐竹 暁子	7	17	15
	生体 3 次元特有の形態の解明手法の構築	昌子 浩登	5	5	5
	化学反応から細胞集団までをつなげる数理モデルの構築と応用	野々村 真規子	1	0	0
	グループ構造をもつネットワーク上の感染症伝播モデル	増田 直紀	29	23	21
	ランダムグラフによるゲノム進化の確率モデリング	間野 修平	3	4	4
	神経系の過渡応答特性から神経系における情報キャリアを解明する	山野辺 貴信	1	1	1
第 3 期 (2009)	細胞内シグナル伝達の定量的数理モデリング	青木 一洋	15	14	8
	ＡＩＤＳワクチン開発への理論的介入 - ＳＨＩＶ感染実験と数理モデル -	岩見 真吾	7	20	12
	遺伝子重複による生命システム複雑化の進化モデル	印南 秀樹	18	6	4
	有殻原生生物骨格の力学特性解明とモジュラー構造物への展開	岸本 直子	3	1	0
	表現型の進化モデルと系統種間比較から適応進化を明らかにする計算行動生態学	沓掛 展之	10	10	9
	情報処理の最適性からとらえる分子・細胞・発生現象	小林 徹也	7	9	7
	環境適応から解き明かす代謝ネットワークの設計原理	竹本 和広	13	14	11
	歴史統計を活用した非特異的感染症対策の予防効果推定	西浦 博	61	30	26
	体内時計に見る植物システムの創発原理	福田 弘和	5	10	7
	数理モデルを利用した植物ウイルス生態の理解と応用	宮下 脩平	4	3	0
	サンゴメタ集団の存続可能性と環境変動への応答予測	向 草世香	4	3	2
	生態と適応のフィードバック関係における新たな展開	吉田 丈人	2	12	6
	生物進化の２大理論の統一的理解	若野 友一郎	4	5	4
	バクテリアのパーシスタンス現象と原始的な表現型適応	若本 祐一	3	6	3
領域全体			324a	360b	247

2017 年 8 月 20 日調査

【備考】共著論文について（領域全体の論文数に関しては共著数を差し引いた値としてある。）

a：研究期間中に大槻久と若野友一郎、佐々木顕と大槻久、大槻久と佐竹暁子、印南秀樹と沓掛展之の全ての間に 1 件の共著論文有り (4 件重複)。

b：研究終了後に佐々木顕と吉田丈人との間に 2 件、望月敦史と木賀大介、山内淳と大槻久との間に 1 件の共著論文有り (4 件重複)。

2.2.3 特許

特許出願及び登録は、研究目的と段階によりその数は異なるが、当該研究が最終的に一定の成果を収め、実用化による社会貢献につながる段階に達したことを示す重要な指標でもある。

本研究領域の研究代表者による特許出願数及び登録数を表 2-3 に示す。

本研究領域は、生命現象を数理モデルの解析により理解するという基礎的な理論研究が中心となっており、本研究終了後もほとんどの研究者がその方向性を継続していることから、特許出願に至る成果は多くはない。細胞分化転換を制御する基盤(菅原路子、2013 年国内出願)、Ras 活性阻害薬に関する特許出願(青木一洋、2016 年国内、国際出願)が行われた。

表 2-3　研究領域期間中・終了後の特許の出願と登録状況

		研究領域期間中				研究領域期間終了以降			
		国内		海外(国際)		国内		海外(国際)	
採択年度	研究代表者	出願件数	登録件数	出願件数	登録件数	出願件数	登録件数	出願件数	登録件数
2007 年度	菅原 路子	0	0	0	0	1	0	0	0
	舘野 高	0	0	1	0	0	0	0	0
2008 年度	木賀 大介	1	0	0	0	0	0	0	0
2009 年度	青木 一洋	1	1	1	1	1	0	1	0
	岸本 直子	1	1	0	0	0	0	0	0
	福田 弘和	3	2	2	0	0	0	0	0
	若本 祐一	1	1	1	1	0	0	0	0
	領域全体	7	5	5	2	2	0	1	0

2017 年 8 月 30 日調査

研究領域期間中あるいは終了以降における PCT 出願された特許は、出願件数は PCT 出願の 1 件のみを計上し、各国展開分は含めない。海外の登録件数は、いずれかの国で登録されていれば 1 件とする。

2.3　科学技術や社会・経済への波及効果

2.3.1　科学技術への波及効果

(1)受賞

科学技術の進歩への貢献や研究成果に関する評価を示す指標の一つとして、受賞歴が挙げられる。表 2-4 に、研究領域終了後の研究代表者の主要な受賞歴を示す。

本研究終了後に、本研究領域に参画した 35 名の研究者のうち 14 名が種々の賞を受賞している。文部科学省から、大槻久(2012 年)、近藤倫生および増田直紀(2013 年)、青木一洋および若本祐一(2015 年)が若手科学者賞を受賞した。日本学術振興会から、印南秀樹(2014 年)、望月敦史(2014 年)、木賀大介(2016 年)が日本学術振興会賞を受賞した。日本学士院からは、印南秀樹が学術奨励賞(2014 年)を受賞した。また、木賀大介(2012 年)および佐竹暁子(2014 年)は文部科学省科学技術・学術政策研究所のナイスステップな研究者に選定された。そのほかにも、学会や学術協会などの団体からの受賞がある。

表 2-4　受賞リスト

No	研究者	受賞名	授賞機関	受賞年	受賞理由
1	望月 敦史	日本学術振興会賞	独立行政法人日本学術振興会	2014	生命の複雑制御ネットワークの構造とダイナミクスの関係に関する数理的研究
2	大槻 久	文部科学省 若手科学者賞	文部科学省	2012	進化ゲーム理論を用いた利他性進化の研究
3	木賀 大介	ナイスステップな研究者(人材育成)	文部科学省 科学技術・学術政策研究所	2012	iGEM(国際遺伝子工学マシン競技会)を通して次代を担う研究者の育成を牽引
4		日本工学教育協会 工学教育賞	公益社団法人日本工学教育協会	2014	国際学生コンテストを通じた多分野共同型の次世代生物工学教育
5		竹田国際貢献賞	竹田理化工業株式会社	2015	合成生物学と社会の関わりの調整についての国際貢献
6		日本学術振興会賞	独立行政法人日本学術振興会	2016	合成生物学による人工生命システムの構築
7	近藤 倫生	文部科学省 若手科学者賞	文部科学省	2013	生物群集ネットワークの構造と維持メカニズムの研究
8	佐竹 暁子	守田科学研究奨励賞	一般社団法人大学女性協会	2013	自然科学を専門とする若手女性研究者
9		ナイスステップな研究者(科学技術)	文部科学省 科学技術・学術政策研究所	2014	植物の開花時期の予測や豊凶現象のメカニズム解明
10	増田 直紀	文部科学省 若手科学者賞	文部科学省	2013	生物群集ネットワークの構造と維持メカニズムの研究
11	青木 一洋	日本細胞生物学会 若手最優秀発表賞	一般社団法人日本細胞生物学会	2013	確率的な ERK ダイナミクスによる細胞増殖制御
12		がん若手研究者ワークショップ 最優秀演者賞	がん若手研究者ワークショップ	2013	Ras 遺伝子または Braf 遺伝子変異癌細胞における MEK 阻害薬抵抗性の定量解析
13		文部科学省 若手科学者賞	文部科学省	2015	細胞内情報伝達系の定量的研究

No	研究者	受賞名	授賞機関	受賞年	受賞理由
14	印南 秀樹	日本学術振興会賞	独立行政法人日本学術振興会	2014	ゲノム情報を用いた進化メカニズムの一般法則の理論的解明
15		日本学士院学術奨励賞	日本学士院	2014	ゲノム情報を用いた進化メカニズムの一般法則の理論的解明
16	沓掛 展之	日本動物行動学会 学会賞	日本動物行動学会	2014	適応進化の検出を可能にする新しい系統種間比較
17	小林 徹也	日本生物物理学会 若手奨励賞	一般社団法人日本生物物理学会	2013	細胞システムの内因的・外因的ゆらぎに対するロバスト性に関する理論的基礎
18	福田 弘和	日本生物環境工学会 学術奨励賞	日本生物環境工学会	2013	植物工場における概日時計の制御工学
19		日本生物環境工学会 国際学術賞	日本生物環境工学会	2014	植物における概日時計の時空間解析と制御
20	宮下 脩平	日本植物病理学会 研究奨励賞	日本植物病理学会	2018	植物 RNA ウイルスの複製と進化機構に関する研究
21	吉田 丈人	個体群生態学会大会 ポスター優秀賞	国立大学法人筑波大学	2014	The form of an evolutionary tradeoff affects eco-evolutionary dynamics in a predator-prey system
22		日本生態学会 ポスター優秀賞	一般社団法人日本生態学会	2015	適応トレードオフの違いが生態と進化のフィードバックに与える影響：ミクロコズムによる実証と理論
23	若本 祐一	文部科学大臣表彰 若手科学者賞	文部科学省	2015	1 細胞動態計測技術の構築と細胞表現型ゆらぎの研究

2017 年 9 月 12 日調査、及び研究者からの申出による。

(2)学会・研究会等への貢献

近藤が進めている eDNA 分析技術については、産学官に所属するメンバーが参加する一般社団法人環境 DNA 学会を立ち上げる準備が進められてきたが、2018 年にその代表理事へ着任する予定である。産は eDNA 分析プロトコル標準化、官は資源利用・管理、学はそれらを達成するための手法や技術の開発を担って社会実装を行う。特に、産学の連携が重要であり、業界団体のシンポジウムに招聘されるなど、連携活動への気運が高まっている。

菅原は、イノバイオ研究会(Innovative Cell Biology)が主催する講習会の一環として「光学顕微鏡の基礎知識」を千葉大学西千葉キャンパスにて開催(2013 年～2014 年)し、開発した技術の普及に努めている。

(3)研究人材の広がり

西浦は、感染症流行の数理モデルの学術的基盤を支える若手研究者の育成と数理モデルの疫学・公衆衛生現場における実用化を目指し、2014 年から、統計数理研究所夏期大学院において夏期集中講座「入門:感染症数理モデルによる流行データ分析と問題解決」を連続 10 日間で開講している。2016 年以降は英語開催として国際化し、2017 年は 77 名の受講生のうち 32 名が外国人、講師及びチューター参加 32 人のうち 11 人が外国人という大規模な開催で好評を得て、約 330 名の修了者を輩出している。

(4) 共同研究

数理モデルを構築するという理論研究が主体であるが、個々の生命現象について構築されたモデルは、データの解析や実験によって検証し、十分な実証性を持つことが重要である。そのため、実験研究者との共同研究を行うケースが多い。また、実証により適合性が確認された数理モデルを様々な生命現象に適用して解析を行う場合にも、実験研究者との共同研究が行われている。特に、防疫や環境保全などに広く適用する場合には、国内外で広く協力関係が構築されている。

佐竹は、海外との共同研究により、地球温暖化に対する植物の温度応答の分子メカニズム解析手法を、海外の熱帯多雨林の解析にも活用している。マレーシア森林研究所と遺伝子発現を測定し、低温と干ばつが開花遺伝子の活性化に及ぼす相乗効果を考慮した数学的モデルを解析した。その結果から、熱帯における一斉開花種では、これらの種の繁殖フェノロジーが気候変動に敏感であることが示唆された。

(5) 技術指導

数理モデルから導かれた理論のデータ分析や実証実験には、大規模な信頼性のあるデータを収集するために、協力研究者への技術指導が人材育成に寄与した。

近藤は、沖縄や舞鶴湾など広域での eDNA 解析の際に、複数の大学の学生により多地点での一斉試料採取を達成した。試料採取と調整の技術習得により、協力した研究者が世界先端の研究に携わる誇りや意欲を得て、大きな教育的効果が認められた。

2.3.2 社会・経済への波及効果

近藤らが開発した海洋における eDNA 分析手法は、生物資源管理、有害生物(外来種)の管理、生物多様性の保全に貢献する技術として期待が高まっている。これらの応用のため、生態系の観測を、リモートセンシングや衛星画像の利用などにより多地点の魚類の異常検出や移動予測につなげ、資源の保全や活用を行う仕組みを共同で検討していく段階に入っている。漁獲の行えない海洋保護区や、生物試料採取が困難な汚染水域における魚類相の定量把握・生態系評価も可能となることが見込まれている。このような理論生態学の視点から行った予測は社会・経済的な指標となりつつあり、NHK E テレや日本経済新聞、科学新聞を始め、多くの新聞等で紹介されて反響が広がった。また、今後、環境・生態系保全を目的とした行政の継続的調査が行われる動きもあり、市民参加型の調査による国民主導の環境維持が達成することも期待されている。

西浦は、大規模データを効率的に分析してパンデミックの予兆捕捉と流行拡大の予測を世界で初めて日常的に実現する手法を開発し、実際に世界で起こった感染症に適用する実践的研究を行ってきた。また、その情報を厚生労働省などの政府機関と共有し、政策に反映する道筋を作った。

佐竹は、植物の開花時期や期間、温暖化の植物開花に対する影響について画期的な予測方法を構築し、温暖化の条件によっては開花しなくなる植物もあるという新たなリスクを示して社会的反響を呼んだ。日本経済新聞、毎日新聞などの主要紙や全国の新聞 15 紙に掲載された。

細胞の走化性は多細胞生物の生命活動における最も基本的なメカニズムで、癌転移などにも深く関与している重要なテーマであり、その解明は将来の健康、医学、創薬に大きな寄与をもたらす。柴田の研究成果は、2013 年および 2015 年に理化学研究所からプレスリリースがなされ、日本経済新聞などの主要紙にも報道されるなど、社会的にも反響を呼んだ。

三浦は、数理モデルによる基礎研究が日本経済新聞などに取り上げられた。本研究領域では、近年の AI 技術変革やビッグデータ活用の必要性とともに学問的なアプローチの必要性が注目され、本研究領域の多くの若い研究者が昇進を果たしている。

また、本領域で活躍した多くの若手研究者は本研究終了後に、業績が認められ昇進や昇格を果たしている。例を以下に示す。

三浦は、京都大学大学院医学研究科・准教授から九州大学大学院医学研究院系統解剖学分野・教授に異動・昇進した。

青木は、京都大学大学院医学研究科・特定准教授から自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター基礎生物学研究所・教授に異動・昇進した。

宮下は、科学技術振興機構・さきがけ研究者から、日本学術振興会特別研究員ポストドクター(PD)を経て、東北大学農学研究科・助教に異動・昇進した。

竹本は、九州工業大学大学院情報工学研究院・助教から九州工業大学大学院情報工学研究院生命情報工学研究系・准教授に昇格した。

森下は、九州大学大学院理学研究院・助教から 2012 年 1 月に理化学研究所発生再生科学総合研究センター発生幾何研究ユニット・ユニットリーダーに異動、昇進した。

木賀は、東京工業大学大学院総合理工学研究科・准教授から、2016 年 4 月に早稲田大学理工学術院・教授に異動・昇進した。

舘野は、大阪大学大学院基礎工学研究科・准教授から北海道大学大学院情報科学研究科・教授へ 2011 年 12 月に異動・昇進した。

第 3 章　各研究課題の主な研究成果及び波及効果

3.1　2007 年度採択研究課題

3.1.1　病原体抗原型と宿主免疫の共進化動態の解明・将来流行予測(佐々木顕)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

インフルエンザウイルス表面抗原の特定領域のアミノ酸配列で定義される抗原決定座位(エピトープ)は、宿主免疫系との強い相互作用による頻度依存淘汰を受け、多次元配列空間の中を「予測不可能な」軌跡を描いて進化し、系統樹上の新しい枝が分岐して多様化することに着目し、このような病原体の表現型(抗原型)と配列の進化を取り扱うための数学的理論の確立を目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)インフルエンザの抗原連続変異:不連続進化とスリムな系統樹

インフルエンザウイルスの抗原型が飛躍期と停滞期を繰り返す断続平衡的な進化を示すメカニズムを数理モデルにより解明し[1]、大規模な宿主個体ベースシミュレーターや多次元尺度法を導入して、次年度の流行予測を可能にする応用性の高い数学理論を構築した。これらのモデルの解析により、系統樹形が直線状に保たれるインフルエンザ A 型の進化パターンは、感染力の季節性も考慮すると、春先に流行した系統から次のシーズンの流行を起こす系統が出現しやすいことがわかった[2]。

(ⅱ)多次元尺度法によるインフルエンザ抗原進化予測

過去 40 年間の A 香港型ヘマグルチニン HA1 領域のアミノ酸配列進化データ(DDBJ、2500 配列)と、ウイルス抗原連続変異のシミュレーション結果の両方に多次元尺度法を適用することにより、ウイルス抗原配列空間と宿主免疫状態の 5〜10 年の進化を 2〜3 次元の主座標空間で抽出し(図 3-1 左)、進化軌道の方向変化の時期は、ウイルスの系統樹上で主要なクレードの分岐に対応することを見いだした(図 3-1 右)。

(ⅲ)口蹄疫農場ベースモデル

2010 年宮崎県における口蹄疫流行に関して、国際獣疫事務局の感染農場基礎データを基にした農場を単位とする伝染病モデルを作成した。パラメータの最尤推定や今後の流行予測を行い、未感染農場のリスクプロファイルおよび感染農場周辺の環状農場処理などの個々の対策の有効性を数量的に評価することを可能にした。

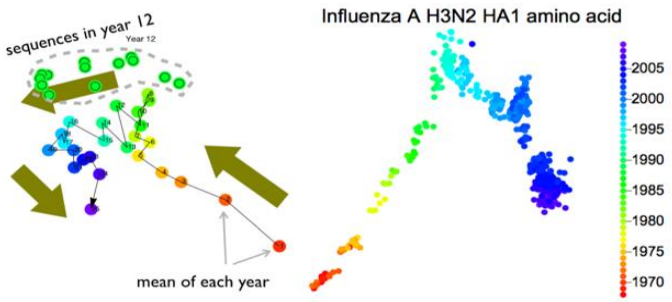


図 3-1　多次元尺度法の適用(左)と多次元尺度法マップ(右)[7]

(ⅳ)ホーミング・エンドヌクレアーゼ遺伝子の解析

ウイルスのように利己的な遺伝子のうち、自己の遺伝子を持たない相同なゲノムに自己の遺伝子を複製させる、超利己的な遺伝子であるホーミング・エンドヌクレアーゼ遺伝子について、酵母の減数分裂で移動する振る舞いをモデル化して数理解析とシミュレーションを行った。定説に反してこの遺伝子が長期に存続するという結果を導いた[3],[8]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Sasaki A., Dieckmann U. “Oligomorphic dynamics for analyzing the quantitative genetics of adaptive speciation, Journal of Mathematical Biology”, 2011, 63(4), 601-635.
[2] Omori R., Adams B., Sasaki A. “Coexistence conditions for strains of influenza with immune cross-reaction”, Journal of Theoretical Biology, 2010, 262, 48-57.
[3] Yahara K., Fukuyo M., Sasaki A., Kobayashi I. “Evolutionary maintenance of selfish homing endonuclease genes in the absence of horizontal transfer”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106, 18861-18866.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域の成果をベースとして、本研究領域終了後も科研費新学術領域研究「ウイルス-宿主攻防の数理科学解析」(2012 年度～2016 年度)や科研費基盤研究(B)「インフルエンザウイルス進化予測理論のブレークスルー」(2013 年度～2016 年度)等の研究資金により継続的に、病原体ウイルスの流行と進化を予測するための、感染個体中のウイルス表面抗原の進化と免疫応答の数理モデル化を発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

[7] 重定 南奈子、「生命現象の革新モデルと展開」研究領域 領域活動・評価報告書－平成 22 年度終了研究課題－、https://www.jst.go.jp/kisoken/presto/evaluation/posteriori/H22report11.pdf
[8] 東京大学大学院新領域創成科学研究科ニュース、不滅の超利己的な遺伝子、2009 年 10 月 19 日、https://www.k.u-tokyo.ac.jp/news/20091006press.html

病原体は、宿主との共生がより有益であるにもかかわらず、毒性を発現して宿主死をもたらすことが多い。従来は病原体に焦点を当てて説明されていたが、新たに宿主戦略に焦点を当て、宿主集団のある構成員が病原体の感染直後に死亡して病原体の再感染を未然に防いだ時に、宿主集団を二次感染から保護することができるという、感染に対する自死防御(SDAI)仮説を立てた。細菌(宿主)とウイルス(病原体)をモデルとして膨大な数の実験的な感染システムを作り(図 3-2 左)、実験とシミュレーションを行った。その結果、空間構造[9]の存在する集団では SDAI 戦略は成功するが、空間構造を持たない集団では失敗することが示された(図 3-2 右)。感染は、病原体に耐性を持つ宿主の変異体の出現に加えて、宿主自死を誘導しないような病原体突然変異体の出現をもたらした[1]。

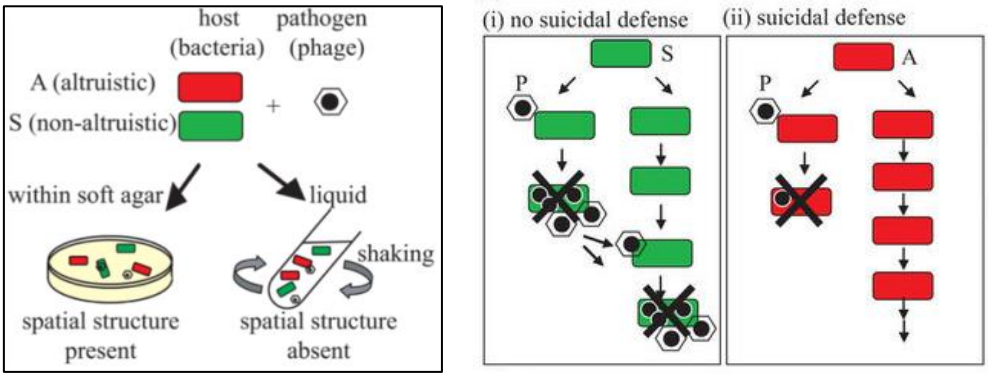


図 3-2　SDAI 検証の実験方法(左)と SDAI モデル(右)[1]

本研究領域におけるインフルエンザの抗原連続変異の不連続進化と系統樹の研究を発展させ、A 香港型ヘマグルチニン遺伝子のアミノ酸配列 2000 本の距離関係に多次元尺度法を適用することにより、(1)1968 年以降の A 香港型ヘマグルチニン配列の進化について、2002 年頃に大きく方向を転回している直線状の軌道は、2 次元までの埋め込み次元で説明できること、(2)最初の何年分かの配列データのみの軌道の進行方向の先に、その後に出現する配列データの埋め込み点が落ちること(予測可能性)、(3)進化軌道の大きな方向転換が系統樹の主要な枝の絶滅に対応することを見いだした。さらに、次年の流行タイプの予測をベイズ更新過程として表現した[2],[10]。

②社会・経済への波及効果

研究成果をインフルエンザウイルスの進化・流行予測、いもち病病原体の進化予測につな

[9] 空間構造とは、構成員が含まれるある広さの空間があることを考慮に入れた構造をいう。
[10] 科研費「インフルエンザウイルス進化予測理論のブレークスルー」2015 年度 実績報告書、https://kaken.nii.ac.jp/ja/report/KAKENHI-PROJECT-25291099/252910992015jisseki/

げ、ワクチン政策、病原体防除策などに適用して応用範囲を広げている[1]-[4],[11]。

感染疾患では、侵襲条件は基本的な再生産数から与えられる。そのため、再生産数の感度分析に基づいた新しい中心性尺度を導入して首都圏の通勤ネットワーク上の感染動態に適用し、ハブが最も影響力のあるノードであることから、感染についてもネットワーク内で最大のものだけが非常に重要であることを示した。通勤者が最大の駅での対策の効果は、次に大きな駅と比較すると、人口規模は約 1.5 倍であるのに対して、1000 倍以上強力であることがわかった。病気の侵襲を予防するために重要な場所と、感染数を減らすために重要な場所とは必ずしも一致しないという、従来は見過ごされていた特性を明らかにした(図 3-3)[3]。首都東京の危険な駅を同定するなど社会活動に有用な情報を発信しており、さらなる社会・経済への波及効果が期待されている[3],[4]。

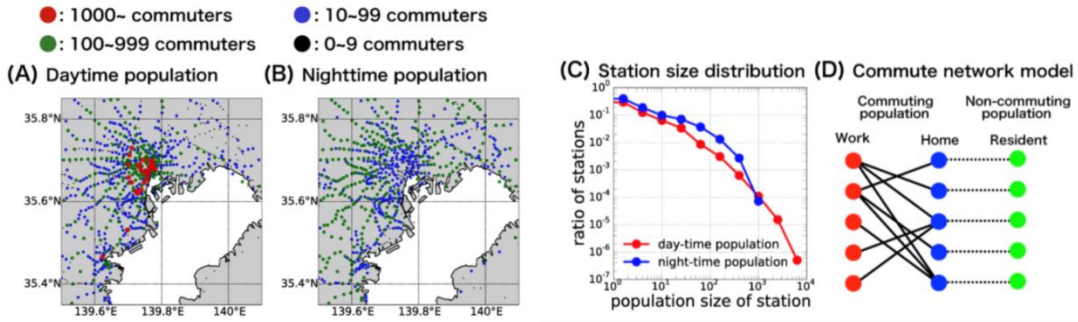


図 3-3　首都東京の上の感染動態を調べるための通勤ネットワークの解析[3]

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Fukuyo M., Sasaki A., Kobayashi I. “Success of a suicidal defense strategy against infection in a structured habitat, Scientific Reports”, 2012, 2, 238.

[2] Kaito C., Dieckmann U., Sasaki A., Takasu F. “Beyond pairs: definition and interpretation of third-order structure in spatial point patterns”, Journal of Theoretical Biology, 2015, 372, 22-38.

[3] Yashima K., Sasaki A. “Spotting Epidemic Keystones by R0 Sensitivity Analysis: High-Risk Stations in the Tokyo Metropolitan Area”, PLOS ONE, 2016, 11(9), e0162406.

[4] Yashima K., Sasaki A. “Epidemic process over the commute network in a metropolitan area”, PLoS ONE, 2014, 9(6), e98518.

④その他

2013 年度から 2016 年度まで総合研究大学院大学先導科学研究科生命共生体進化学専攻の専攻長を務めた。

[11] Yamamichi M., Yoshida T., Sasaki A. “Timing and propagule size of invasion determine its success by a time-varying threshold of demographic regime shift”, Ecology, 2014, 5(8), 2303-2315.

3.1.2　細胞膜－細胞質結合反応系による細胞情報処理の動作原理の解明(柴田達夫)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

走化性運動をする細胞は、外部の誘因シグナルを処理し応答する能力と外部刺激のない状態においても自発的に細胞極性を作り出しランダム運動を行う能力を合わせ持つことに着眼し、細胞のシグナル伝達系が走化性運動を引き起こす機構の解明を目指した。

②期間中の研究成果

細胞性粘菌について、走化性の勾配認識で鍵となるイノシトールリン脂質反応を一細胞スケールの多色イメージング法により計測し、細胞膜上で自発的にシグナル形成(自己組織化)して細胞極性を作り出す現象を発見した(図 3-4)。これらのデータの時間・空間相関関数の統計解析から、膜上におけるイノシトールリン脂質代謝系の反応拡散モデルを構築した[1]。この成果はFaculty of 1000 Biology[12]にも選定された。

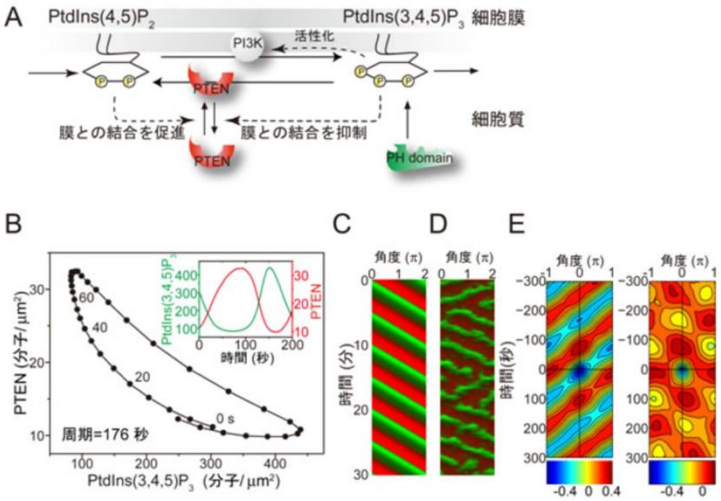


図 3-4　イノシトールリン脂質代謝系の反応拡散方程式に基づく数理モデルによる再構築[7]

この反応拡散モデルを実験データに基づいて構成し、細胞が濃度勾配を鋭敏に認識して、進行波、局在振動、さらには一過的な興奮性などの多様な時空間変動により走化性運動が引き起こされるメカニズムを解明した[2]。また、イノシトールリン脂質シグナル反応の分析から、走化性運動をする細胞性粘菌は外部刺激がない状態においても自発的細胞極性を作り出すことを見いだした。このことから、真核細胞の走化性シグナル伝達系では、外部シグナルに依存することなく、内在的な性質にバイアスを与えるリン酸化反応により走化性運動

[12] Science Signaling, EDITORS' CHOICE; Nature Chemical Biology, Research Highlights; Faculty of 1000 Biology、http://www.f1000biology.com/article/id/4195956684

が引き起こされることが明らかになった[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

[1] Arai Y., Shibata T., Matsuoka S., Sato M., Yanagida T., Ueda M. “Self-organization of the phosphatidylinositol lipids signaling system for random cell migration”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107, 12399-12404.
[2] Shibata T., Ueda M. “Noise generation, amplification and propagation in chemotactic signaling systems of living cells”, BioSystems, 2008, 93, 126-132.
[3] Nishikawa M., Shibata T. “Nonadaptive Fluctuation in an Adaptive Sensory System: Bacterial Chemoreceptor”, PLoS ONE, 2010, 5(6), e11224.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究領域において細胞のシグナル伝達系が走化性運動を引き起こす機構の解明に用いた方法論を拡張し、本研究領域終了後も、「シグナル伝達系におけるゆらぎの生成と伝搬の少数性生物学」(2014 年度～2015 年度)など[13]の研究資金を獲得し、理化学研究所内での共同研究により発生における形態形成原理にも迫る発展を遂げている。

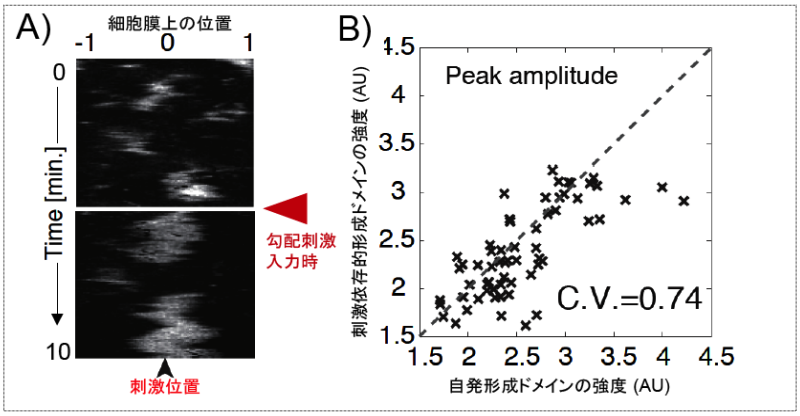
①科学技術の進歩への貢献

本研究領域で実施した走化性に関する研究を継続し、細胞性粘菌の走化性シグナル伝達系において、自発的に一様性を破る仕組みが興奮的性質であり、外部の走化性誘引物質の勾配を検出する際にも同様に興奮性がバイアスを受けることで勾配が検出できることを、数理モデルを通じて示した[14,15]。また、発生初期における(1)極性・軸形成、(2)細胞の方向性運動・集団運動、(3)上皮シートの形態形成、(4)細胞分化の現象、の定量的な記述とメカニズムの解明を目指し、特に極性形成のダイナミクスや転写調節ネットワークのダイナミクスへとテーマを発展させている。

イノシトールリン脂質シグナル反応の数理モデルの解析から、このシグナル伝達系が興奮性を示すことが示唆された。興奮性の応答は悉無律(all or none)的で、閾値を超えると反応自身によって決まる特定の変動を示す。そこで、一様な持続性刺激やパルス状の瞬間的な刺激など、様々な入力パターンで細胞を刺激し、入力に対する PI(3,4,5)P3 の応答変化を

[13] 科研費新学術領域研究「細胞スケールから器官まで、運動する細胞が織りなす協同現象のフィジカルバイオロジー」(2013 年～2015 年)、https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PUBLICLY-25111736/
[14] Nishikawa M., Hörning M., Ueda M., Shibata T. “Excitable signal transduction induces both spontaneous and directional cell asymmetries in the phosphatidylinositol lipid signaling system for eukaryotic chemotaxis”, Biophysical Journal, 2014, 106, 723-734.
[15] Shibata T., Nishikawa M., Matsuoka S., Ueda M. “Intracellular encoding of spatiotemporal guidance cues in a self-organizing signaling system for chemotaxis in dictyostelium cells”, Biophysical Journal, 2013, 105(9), 2199-2209.

詳細に調べた。その結果、刺激の大きさによらず PI(3,4,5)P3 の応答の大きさは一定で、興奮系が持つ特徴を示した。また、周期的な繰り返し刺激に対して、PI(3,4,5)P3 の応答性は低下し、興奮系の特徴とされる不応期が観察された。さらに、自発的に形成される局在ドメインは発火強度、発火時間共に、刺激入力により得られた結果と一致していた(図 3-5)。これは、刺激依存的な PI(3,4,5)P3 ドメインの形成は興奮性を起源とすることを示している。また、PI(3,4,5)P3 の局在ドメインから仮足が形成されることから、興奮による PI(3,4,5)P3 ドメインの形成が細胞の自発運動の源にあることが分かった[14]。これらの結果から、イノシトールリン脂質代謝系は興奮系であることが明らかになった。



A) 自発ドメイン形成と走化性刺激によるバイアス
B) 自発的ドメイン形成と刺激依存的なドメイン形成の比較

図 3-5　興奮系の特性に基づく走化性応答(柴田達夫より提供)

発生初期においては、組織やそのサイズを決めているタンパク質コーディンとその安定化因子シズルドが協働することで体の相似形を維持していることを突き止めた。胚発生の実験結果を数理モデルとして再構築し、胚のサイズに応じてシズルドの濃度が変化することでコーディンの濃度勾配が調整され、適切に組織形成が行われることがわかった。この結果は、シズルドの濃度によってコーディンの作用距離が調整される現象や、シズルドの濃度が胚の大きさに比例することで相似形が維持されている現象を強く支持した。胚や受精卵のサイズが異なってもなぜ胚の各部位が調節され相似形を保つのかというスケーリング(相似形維持)問題と呼ばれる生物学の長年の疑問が解明された[1],[16]。

また、胚発生の際には、形態形成に関わる上皮細胞の移動が起こって複雑な組織形成を進行させるが、上皮としての恒常性を維持したまま、上皮細胞が集団で一方向へ協調的に移動していく仕組について新たな提案を行った[2]。これは、ショウジョウバエの生殖器で見られる、上皮組織が生殖器の周辺を時計方向に回転するという事象に基づいている。移動中の細胞では、細胞のつなぎ替えが前後軸に対して右に傾いた細胞接着に偏って繰り返し起こるが、隣接する細胞間の接着性は維持されていた。こうしたつなぎ替えは、ミオシン II の局在と相関していた。数理シミュレーションにより、左右非対称的に細胞の再配置が起こると、

[16] 理化学研究所プレスリリース、動物の体を相似形にするメカニズムを発見、2013 年 6 月 7 日、http://www.riken.jp/pr/press/2013/20130607_1/

一方向性の細胞移動を誘導することがわかった。細胞の移動方向は細胞形態の平面的な異方性にも関連していた。これらの知見から、上皮細胞シート内での左右非対称的な細胞の再配置が細胞の同一方向への集団移動を推進するという新たな集団細胞移動のモデルを提示した[17]。

シグナル伝達系における適応現象のノイズ(ゆらぎ)と応答の関係の解明に取り組んだ。適応は、環境の刺激に応答を示した後に、元の状態に戻ろうとする現象である。完全な適応は、incoherent feedforward loop (iFFL)と negative feedback loop (nFBL)の 2 種類のネットワーク回路によって実現され得ることが知られていた。数理モデルにおいてこれらの回路に刺激を与え、それに対する応答と適応に内在するノイズを定量して理論的および数値的な解析を行った。その結果、適応が完全な場合と不完全な場合のいずれでも、iFFL および nFBL の応答の大きさは内在ノイズの大きさに制限されることがわかった。また、多くのパラメータ条件に対して、nFBL の方が一般に大きな応答を示す一方、完全な適応を実現する上では iFFL の方がよりロバストであること、適応に内在するノイズに比べて環境刺激に含まれるノイズの影響は小さいことが示された。これらの結果は、適応現象を示す実際の細胞のシグナル回路に iFFL よりも nFBL が多いことの一つの説明となった[3]。

さらに、上皮組織の細胞集団運動における細胞再配置の波伝播を数値シミュレーションにより解析した。細胞運動が集団運動において時空間でどのように組織化されているかは知られていなかった。これらの移動する細胞は弾性変形を受けるため、接着のリモデリングの影響が力学的に伝播し、時空間パターン形成につながる。細胞バーテックスモデルを用いて計算したところ、細胞の集団運動における接着のリモデリング(図 3-6)が、空間的な分子シグナル伝達パターンを必要とせずに時空間的に自己組織化を示し、細胞運動よりもはるかに速い速度で特定の方向の波として伝搬することを見いだした[4]。

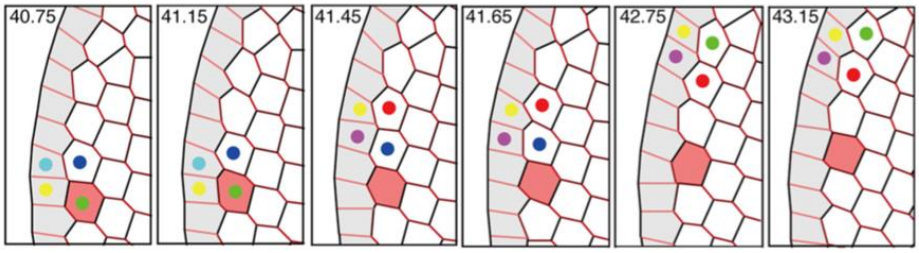


図 3-6　数値的細胞頂点モデルによる接合部リモデリングの移動の様子[4]

[17] 理化学研究所プレスリリース、上皮細胞が自律的に集団で移動する仕組みの発見、2015 年 12 月 15 日、http://www.riken.jp/pr/press/2015/20151215_1/

②社会・経済への波及効果

細胞の走化性は多細胞生物の生命活動における最も基本的なメカニズムで、癌転移などにも深く関与している重要なテーマであり、その解明は将来の健康、医学、創薬に大きな寄与をもたらす[18]。上記の研究成果は、2013 年 [16] および 2015 年 [17] に理化学研究所からプレスリリースがなされ、日本経済新聞[19,20]などの主要紙にも報道されるなど、社会的にも反響を呼んだ。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Inomata H., Shibata T., Haraguchi T., Sasai Y. “Scaling of Dorsal-Ventral Patterning by Embryo Size-Dependent Degradation of Spemann’s Organizer Signals”, Cell, 2013, 153(6), 1296-1311.

[2] Sato K., Hiraiwa T., Maekawa E., Isomura A., Shibata T., Kuranaga E. “Left-right asymmetric cell intercalation drives directional collective cell movement in epithelial morphogenesis”, Nature Communications, 2015, 6, 10074.

[3] Shankar P., Nishikawa M., Shibata T. “Adaptive Responses Limited by Intrinsic Noise”, PLoS One, 2015, 10(8), e0136095.

[4] Hiraiwa T., Kuranaga E., Shibata T. “Wave Propagation of Junctional Remodeling in Collective Cell Movement of Epithelial Tissue: Numerical Simulation Study”, Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2017, 5, 66.

④その他

2011 年 4 月に理化学研究所発生・再生科学総合研究センター・ユニットリーダーから同研究所生命システム研究センターフィジカルバイオロジー研究チーム・チームリーダーに異動した。また、Biophysical Journal 誌や PLOS ONE 誌など、海外の 17 の専門誌の査読も行っている。

[18] Mayor R., Etienne-Manneville S. “The front and rear of collective cell migration, Nature Reviews Molecular Cell Biology”, 2016, 17, 97-109.

[19] 理研、上皮細胞が自律的に集団で移動する仕組みの発見、日経速報ニュースアーカイブ、日経プレスリリース、2015 年 12 月 15 日

[20] 理化学研究所、動物の体を相似形にするメカニズムを発見、日経速報ニュースアーカイブ、2013 年 6 月 7 日

3.1.3　細胞運動解析のためのマルチレイヤーモデル構築(菅原路子)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

白血球、繊維芽細胞などで見られるアメーバ様細胞運動を包括的に理解するために、細胞全体のマクロな運動とそれに関わるタンパク質間のミクロなシグナル伝達機構を関連付けて解析する手法を提案し、細胞運動に関するマルチレイヤーモデルの開発を行うことを目指した。さらには、開発した数理モデルを基に、細胞運動の全容解明を目標とした。

②期間中の研究成果

(ⅰ)マクロな細胞運動メカニズムの理解

マクロレベルでは細胞膜を弾性体、細胞内部は粘弾性体とし流動性を考慮に入れたFEMモデル構築を目指したが、細胞膜も弾性体と仮定したため細胞の変形を再現するに至らなかった。そこで、細胞運動の第一段階と考えられる細胞突出過程にねらいを絞り、実験と理論面からアプローチした。共焦点レーザー顕微鏡による突出過程の観察から、特に操作しない細胞の運動の場合、細胞膜全体において極めてランダムにfilopodia(糸状仮足)様突出が繰り返され、そのうちに細胞前方の特定の範囲にlamellipodia(葉状仮足)様突出が見られ、細胞が前方に運動することがわかった。

(ⅱ)ミクロな細胞運動メカニズムの理解

光応答性のケージド培養基板を利用した新規なマイクロパターン形成手法を開発し、高精細な動的細胞運動制御・観察システムを構築した。このシステムにより、細胞を形状制御して、そこから細胞を伸張させ、任意の幅を持ったlamellipodia様突出過程に対するミクロなアクチンモデルの検証をするための実験基盤を確立した(図3-7(a),(b))[1]。

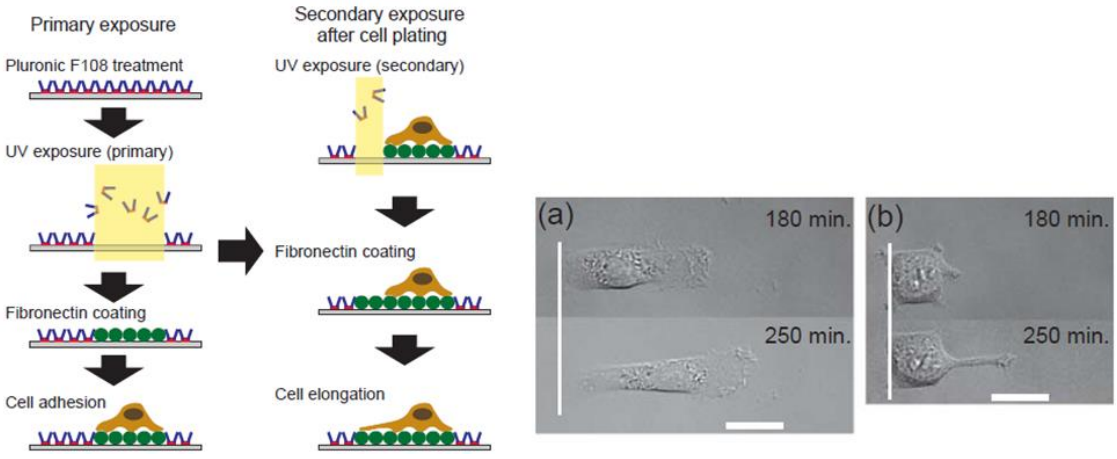


図3-7　動的細胞運動制御の概念図(左)および細胞への適用結果(右(a),(b))[7]

(iii)ミクロな細胞運動メカニズムの理解に向けた数値解析モデル構築

細胞運動の前方部の突出においては、細胞内でアクチンタンパク質およびその関連タンパク質が様々な反応を伴い動的にアクチン構造を変化させているという“dendritic nucleation model”が提唱されていた。このモデルに基づく複数の反応速度方程式に対して、反応が時間とともに進行する様子を解析すると同時に、それに伴うアクチンネットワークの構造変化を求めた。

アクチンフィラメントの切断過程について cycling も考慮してモデル解析を行った。その結果、反応場の一端を細胞膜とし、その方向にのみフィラメントが伸張し得るという条件で、アクチンフィラメント場の動的変化のメカニズムを解明した。ADF/cofilin によるアクチンフィラメントの切断に加え、アクチンフィラメントへの重合を阻害する capping protein(アクチン調節タンパク質の一種)も考慮に入れたところ、ADF/cofilin と capping protein が協調的に働いた結果、反応場に余剰な単量体アクチンが発生し、重合阻害されていないフィラメントの伸張が促進されることが示唆された。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Sugawara M., Choi W., Nakanishi J., Yamaguchi K., Yokota H., Yagi T. “Fabrication process of micro-patterns on cell-culturing substrates toward high-resolution control and observation of cell migration”, IEEJ Transactions on Electronics, Information and Systems, 2011, 131(4), 833-839.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後には、千葉大学「優れた若手研究型教員の人材育成システム」にてテニュアトラック准教授(2011 年度～2015 年度)として、「細胞運動のメカニズム解明およびその医工学応用に関する研究」に取り組んだ[21]。また、科研費基盤研究(C)「細胞形状の時空間制御に伴う細胞骨格・小器官のダイナミクスと細胞遊走機序の解明」(2016 年度～2018 年度)などにより、細胞運動の突出の形成メカニズムの研究[1]を継続して進めている。

①科学技術の進歩への貢献

動的細胞形状制御基板を用い、細胞の初期形状および伸張形状を単純なものにした突起の形成、さらに複雑な形状への変化を伴って細胞が運動する際の突出の形成について定量的な測定を行った(図 3-8)。また、突出に関わるアクチンネットワーク形成の数理モデルを構築し、実験ではまだ計測ができないナノスケールでの現象を予測した。このような数値解析結果と実験結果の比較により、細胞運動の突出形成の機構の解明を進めた[22]。

---

[21] 千葉大学大学院工学研究科人工システム科学専攻機械系コース細胞システム工学ホームページ、https://sites.google.com/site/msugawara2011/research

[22] 科研費研究成果報告書、アクチンダイナミクスに基づく非筋細胞運動の突出形成メカニズム解明、2014 年 5 月 29 日、https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-24700448/24700448seika.pdf

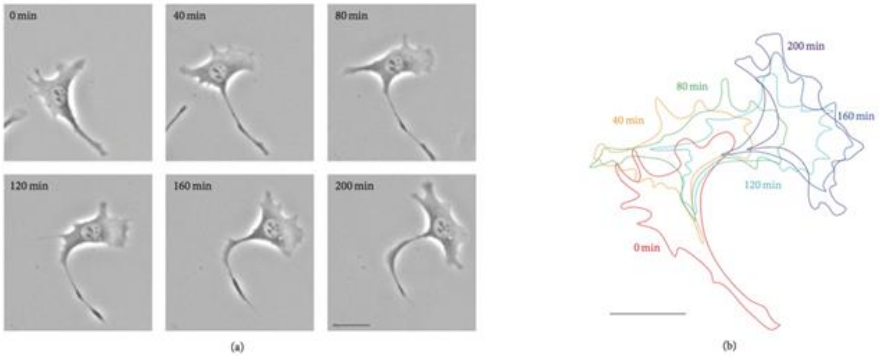


図 3-8　Swiss 3T3 細胞の運動の時系列イメージングと解析結果[1]

動的細胞形状制御基板を用いて明らかにした細胞の突出形成メカニズムを解明するため、細胞が運動を開始する際の形状極性(形状の非対称性)と核-中心体ベクトルの向きに着目し、どちらが細胞運動の開始の主因となるかを調べた。光応答性培養基板を用い HeLa 細胞および NIH3T3 細胞の形状を三角形に制約させ、形状極性を有する条件下での核-中心体ベクトルの向きを検討し、核-中心体ベクトルの向きは細胞種によって異なることがわかった。そこで、HeLa 細胞を用いて、三角形に拘束した後に、三角形の底辺側、ないしは頂点側に拘束がない状態にして細胞接着領域を拡張したところ、頂点側への拡張では細胞運動は誘起されなかった。一方で、底辺側へ拡張した場合には誘起が起こった。これらの結果から、細胞の形状極性は細胞運動の開始に対する主因と考えられた。細胞運動が誘起された底辺側への拡張に着目すると、拡張前の核-中心体ベクトルの向きの違いによって細胞の運動性の違いが見られた。したがって、形状極性だけではなく核-中心体ベクトルの向きもまた細胞運動に影響を及ぼすことが明らかになった[22]。

複雑な形状変化に伴って運動する細胞の突出形成メカニズムの解明にも取り組んだ。Swiss 3T3 細胞は、葉状仮足を形成し、突出とともに束化されたアクチンストレスファイバの形成・分解を繰り返しながらゆっくりと遊走する細胞である。蛍光アクチンおよび蛍光ジキシンを発現させ、この Swiss 3T3 細胞の細胞骨格アクチンおよび焦点接着斑のダイナミクスを経時観察し、細胞が遊走に伴い方向転換する現象のメカニズムの解明を試みた。その結果、細胞の突出部では焦点接着斑の形成と消失の繰り返しが見られ、また、細胞後方ではアクチンストレスファイバの収縮と焦点接着斑の剥離に伴って細胞体の退縮が見られた。細胞の突出部と後方の間に位置する中間部では、形成された焦点接着斑の成長とともに、アクチンストレスファイバも成長する様子が観察された。このような構造の形成が細胞の方向転換のメカニズムに関連していることが示唆された[2]。

以上のように、細胞内のアクチンネットワークを考慮に入れつつ、医工学に応用を展開している。特に、再生医療応用に向けた異種細胞のセンシングおよび分離技術開発に取り組ん

でおり、電極積層型マイクロ流路において、誘電泳動力を用いた非侵襲的手法により、イースト菌の流路内部分布解析、電気特性の異なる細胞のセンシングと物理モデルを用いた現象の解析、さらにはそれらの異種細胞に対する分離可能性について、将来の研究のトピックを提示した[3],[4]。

②社会・経済への波及効果

細胞の分化、生存、増殖、免疫活性制御等を溶液中の化学因子で制御するための分化転換制御方法および基板を、理化学研究所の三好洋美と共同で開発し、2013 年に特許出願した[23]。本発明では、基板上に分化能および形質転換能を持つ細胞を載置して、基盤の凹凸形状により細胞のストレスファイバ、葉状仮足および糸状仮足を誘導して細胞に分化または形質転換させる方法を提供している。この技術には、JST の A-STEP FS ステージ探索タイプ「ラベルフリー、非侵襲的な細胞ソーティングのための機能性マイクロ構造化表面のオーダーメイド設計手法の確立」(2012 年度)の成果も含まれている。また、2013 年および 2014 年にはイノバイオ研究会(Innovative Cell Biology)が主催する講習会の一環として「光学顕微鏡の基礎知識」を千葉大学西千葉キャンパスにて開催するなど、本研究で用いた技術の流布に努めている[24]。最近は、誘電泳動力を用いた細胞センシングと分離に関して再生医療応用を目指す成果も出すなど[3],[4]、医療への応用も視野に入れて研究を進めている。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Kamimura M., Sugawara M., Yamamoto S., Yamaguchi K., Nakanishi J. “Dynamic control of cell adhesion on a stiffness-tunable substrate for analyzing the mechanobiology of collective cell migration”, Biomaterials Science, 2016, 4, 933-937.

[2] Sugawara M., Miyoshi H., Miura T., Tanaka H., Tsubota K., Liu H. “Dynamics of Actin Stress Fibers and Focal Adhesions during Slow Migration in Swiss 3T3 Fibroblasts: Intracellular Mechanism of Cell Turning”, BioMed Research International, 2016, 2016, 5749749.

[3] Liu H., Liang F., Wong J., Fujiwara T., Ye W., Tsubota K.-I., Sugawara M. “Multi-scale modeling of hemodynamics in the cardiovascular system”, Acta Mechanica Sinica, 2015, 31(4), 446-464.

[4] Sughimoto K., Okauchi K., Zannino D., Brizard C.P., Liang F., Sugawara M., Liu H., Tsubota K.-I. “Total Cavopulmonary Connection is Superior to Atriopulmonary Connection Fontan in Preventing Thrombus Formation: Computer Simulation of Flow-Related Blood Coagulation”, Pediatric Cardiology, 2015, 36(7), 1436-1441.

[23] 発明の名称:分化転換制御方法および基板、特願 2013-138298(2013 年 7 月 1 日)、特開 2015-008701、出願人:国立研究開発法人理化学研究所、発明者:三好 洋美、西村 美紀、安達 泰治、山形 豊、菅原 路子

[24] 千葉大学大学院工学研究科人工システム科学専攻機械系コース細胞システム工学ホームページ(ニュース)、https://sites.google.com/site/msugawara2011/news

④その他

2016 年 4 月に千葉大学大学院工学研究科・特任准教授から、同大学大学院工学研究科・准教授に昇格した。

3.1.4　大脳基底核回路網のハイブリッドシステムモデリング(舘野高)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

アルコール、タバコ、麻薬などを過度に摂取する薬物嗜癖は大脳基底核の働きと重要な関連があることがわかってきている。計算機上に構築した神経細胞回路網モデル内の一部分を実際の大脳基底核脳切片で置き換えたハイブリッドシステムを作成し、強化学習に関連する大脳基底核の神経回路網の働きを探ることを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)ダイナミック・クランプ法を用いた細胞膜のイオンチャネルおよび受容体の動態モデル

薬物嗜癖と大脳基底核の働きの関連性を研究するため、細胞膜のイオンチャネルや受容体の電気生理学的特性の測定手法としてダイナミック・クランプ法を開発した。それまでに計算機上に構築[1]した神経細胞回路網モデル内の一部分をげっ歯類の大脳基底核脳切片で置き換え、細胞膜のイオンチャネルおよび受容体に対するハイブリッドシステムを作成した(図 3-9)。

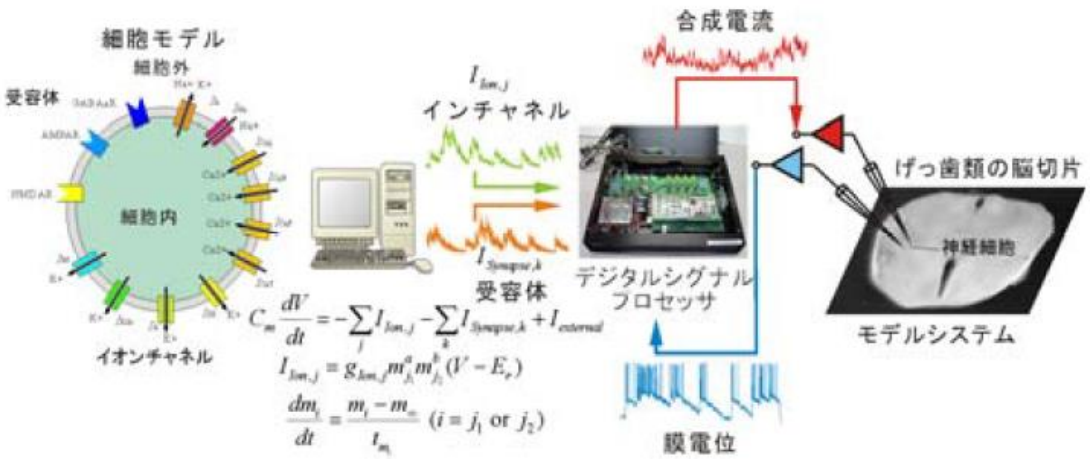


図 3-9　ダイナミック・クランプ法の概念図[7]

(ⅱ)イメージング・ダイナミック・クランプ法の開発

ダイナミック・クランプ法にカルシウムの蛍光指示薬(Fura 2)を用いて機能を拡張したイメージング・ダイナミック・クランプ法を構築した。これは、カルシウム指示薬の蛍光強度を計測すると同時に細胞内カルシウムイオン濃度を実時間で推定し、膜電位変動の情報と合わせて、注入電流を細胞に加える方法である。この手法を応用して細胞内のカルシウム動態と細胞膜の興奮性を数理モデルにより解析し、カルシウムイオン依存型カリウムイオ

ン(SK)チャネルがドーパミン作動性細胞の発火モードに大きく寄与していることを示した。また、人工的なSKチャネル電流を神経細胞に注入することで、細胞の発火モードは遷移可能であることを示した。この技術は大阪大学での承継および海外 PCT の特許出願が認められた[2]。また、領域アドバイザーの合原一幸とともにDaiwa Adrian Prize 2010を受賞した。

(ⅲ)アルコールが神経細胞へ及ぼす急性影響と局所回路網での発火活動変化

中脳のドーパミン作動性細胞のアルコール急性応答についてパッチクランプ法を用いて調べたところ、アルコールはドーパミン作動性細胞と抑制性神経細胞の過分極活性化環状ヌクレオチド依存性(HCN)チャネル動態を変化させることが判明した。数理モデルと脳切片の神経細胞のハイブリッドモデルによるダイナミック・クランプ法で実験を行った結果、これらの変化は、アルコール存在下では相互依存的にドーパミン作動性細胞の発火活動を変化させることがわかった。この結果は、哺乳類の生体内でアルコールを摂取した際に起きる現象であると考えられた[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

[1] Tateno T., Robinson H.P.C. “Integration of broadband conductance input in rat somatosensory cortical inhibitory interneurons: An inhibition-controlled switch between intrinsic and input-driven spiking in fast-spiking cells”, Journal of Neurophysiology, 2009, 101(2), 1056-1072.

[2] Tateno T. “A small-conductance Ca^{2+}-dependent K+ current regulates dopamine neuron activity: A combined approach of dynamic current clamping and intracellular imaging of calcium signals”, NeuroReport, 2010, 21(10), 667-674.

[3] Tateno T., Robinson H.P.C. “The mechanism of ethanol action on midbrain dopaminergic neuron firing: A dynamic-clamp study of the role of I h and GABAergic synaptic integration”, Journal of Neurophysiology, 2011, 106(4), 1901-1922.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究期間終了年に獲得した、日本学術振興会最先端研究開発支援最先端・次世代研究開発支援プログラム(NEXT)「聴覚中枢神経マイクロ・インプラントにおけるシステム・インテグレーションの基盤形成」(2010年度～2013年度)、および本研究領域終了後に獲得した科研費基盤研究(B)「耳鳴り抑制:閉ループ型実時間情報処理を備えた微小電気刺激装置開発と覚醒脳への展開」(2015年度～2017年度)などを運営し、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を展開した[25]。

[25] 北海道大学大学院情報科学研究科生命人間情報科学専攻神経制御工学研究室ホームページ、http://tt-lab.ist.hokudai.ac.jp/www/main/research.html

①科学技術の進歩への貢献

本研究期間中の神経回路網の観察の成果を聴覚誘導の研究に応用している。耳鳴りに関連する神経活動を電磁気的に抑制制御する微小刺激と記録システムを開発するための基礎的研究基盤を構築した。無音で中断された音は不連続であると認識される。無音中に高音域のノイズが挿入された場合には、途切れることなく聞こえることがあり、この現象は聴覚誘導といわれる。聴覚誘発は電気生理学的研究から一次聴覚野(A1)と関連していることが明らかにされていたが、基礎となる神経メカニズムはほとんど理解されていなかった。そこで、ラットおよびマウスの *in vivo* 動物実験において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た。光イメージング法を用いて聴覚皮質野全体の集団反応を確認し、ラットの五つのサブフィールドを同定した(図 3-10)。

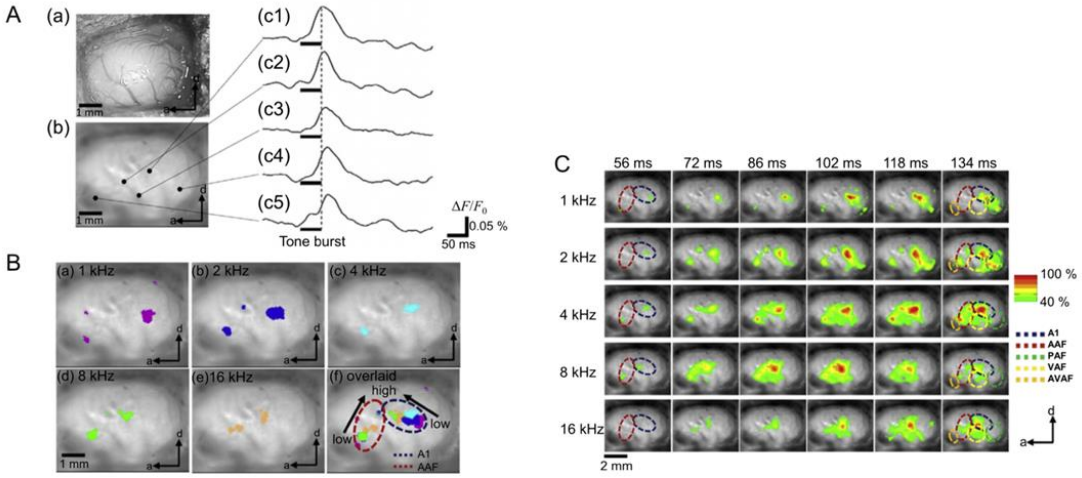


図 3-10　聴覚皮の露出部の血管のパターンの表面(色の分布は刺激音の閾値%)[1]

次に、ラットの聴覚野(AC)における高い時間分解能および空間分解能を伴う聴覚誘発に関連する神経集団活動を調べた。イメージングの結果から、無音のギャップによって中断されたトーンバースト刺激が、第 1 のトーンに対する早期の位相応答、およびそのギャップに続く第 2 のトーンに対する同様またはより小さな応答を誘発することが示された。対照的に、聴覚誘導を引き起こすと考えられる広帯域ノイズ(BN)によって中断されたトーン刺激は、ノイズに続く音に対する応答をかなり抑制または排除した。さらに、聴覚誘発の強さを低下させるトーン周波数を中心とするノッチノイズによって中断されたトーンバースト刺激は、BN による抑圧から第 2 の応答を部分的に回復した。A1 の神経活動を現象論的に模倣し、聴覚誘発のメカニズムを調べるために、非線形力学系を含む周辺から AC までの計算モデルを構築した。計算モデルから、実験結果の幾つかが逐次再現されたことから、ラットの周波数地図とその音刺激応答について知見を得た。非線形で自励性のシステムが、A1 個体群の活動を質的に再現し、根底にあるメカニズムを理解するための重要な要素であること

が示唆された[1]。

脳の A1 の応答特性が麻酔の選択によってどのように影響を受けるかを示した成果も出された。麻酔は中枢聴覚処理に影響するが、麻酔薬の選択が健全な刺激に対する神経応答にどの程度影響を及ぼすかは不明であった。三種混合麻酔薬(メデトミジン、ミダゾラム、ブトルファノール;MMB)は、麻薬中毒性が懸念されるケタミンの代替物として開発されたが、神経応答に対するこの麻酔薬の組合せの効果を調べた報告はなかった。そこで、電気生理学的およびフラビンタンパク質自家蛍光イメージング法を用いて、これら二つの麻酔状態下での一次聴覚皮質ニューロンの自発的活性、同調特性および時間応答特性を比較した(図 3-11)。周波数同調特性は、ケタミンと MMB の麻酔の間で有意に異ならなかった。しかし、MMB 下での神経活動は、層に依存した様式で、自発的および音刺激誘発の発火率の低下を示した(図 3-11B)。さらに、麻酔機構間の時間応答パターンも層依存的に異なり、これは麻酔機構の違いを反映している可能性が示された[2]。

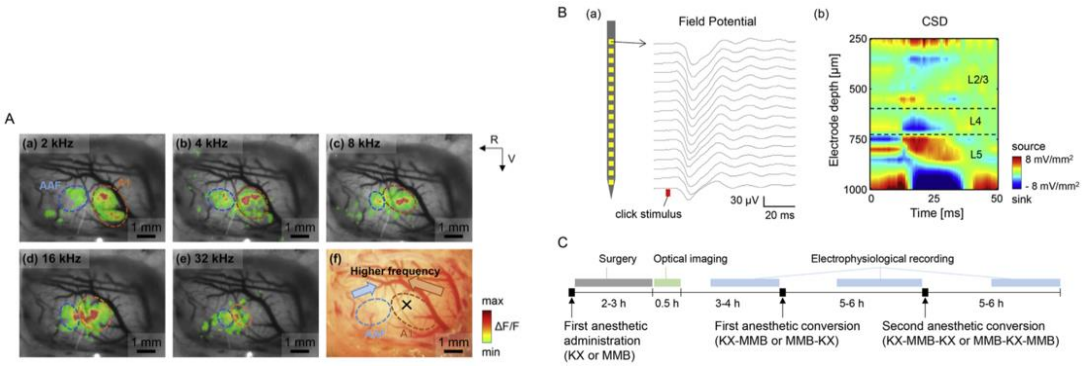


図 3-11　flavoprotein fluorescence imaging の電極位置による一次聴覚皮質の応答性変化[2]

②社会・経済への波及効果

本研究領域で新規に開発したイメージング・ダイナミック・クランプ法は、2011 年に国際出願された[26]。また、聴覚補償用デバイスを製作し、音情報処理における電子機械による神経機能拡張を探る研究を進めるなど、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向けた成果を上げている[25]。細胞インターフェースとなる微小電極配列基板[3]および音響センサー部のプロトタイプを開発し[4]、これらを組み合わせることにより聴覚神経人工器官に直接適用することができることを示した。このデバイスの構造と機械および電気的特性の評価結果について、電子情報通信学会の研究会(ニューロコンピューティング研究会)などで技術の波及に努めた。また、微細加工技術装置を利用して大脳皮質に刺入する

[26] 発明者: 舘野高、発明の名称: 電気生理測定装置及び方法、出願人:大阪大学、出願日:2010/2/17、PCT 出願番号: PCT/JP2011/052164 (2011 年 2 月 2 日出願)

タイプの微小多電極配列基板を試作し、げっ歯類動物の脳に利用可能であることを確認した。さらに、マイクロ磁気刺激装置を開発し、従来の大型経頭蓋磁気刺激法に代わる新たな脳刺激法を開発するなど、実用化に向けた研究を進めている[27]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Noto M., Nishikawa J., Tateno T. “An analysis of nonlinear dynamics underlying neural activity related to auditory induction in the rat auditory cortex”, Neuroscience, 2016, 318, 58-83.

[2] Osanai H., Tateno T. “Neural response differences in the rat primary auditory cortex under anesthesia with ketamine versus the mixture of medetomidine, midazolam and butorphanol”, Hearing Research, 2016, 339, 69-79.

[3] Tateno T., Nishikawa J. “A CMOS IC-based multisite measuring system for stimulation and recording in neural preparations in vitro”, Frontiers in Neuroengineering, 2014, 7, 39.

[4] Tateno T., Nishikawa J., Tsuchioka N., Shintaku H., Kawano S. “A hardware model of the auditory periphery to transduce acoustic signals into neural activity”, Frontiers in Neuroengineering, 2013, 6, 12.

④その他

大阪大学大学院基礎工学研究科・准教授から北海道大学大学院情報科学研究科・教授へ2011年12月に異動・昇進した。

[27] 科研費「耳鳴り抑制：閉ループ型実時間情報処理を備えた微小電気刺激装置開発と覚醒脳への展開」、https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-15H02772/

3.1.5　真正粘菌に学ぶ時間・空間に対する原始的インテリジェンス(手老篤史)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

多核単細胞生物の真正粘菌は脳を持たないにもかかわらず、ネットワークの最短距離問題を解く、または外部から加わる周期的な刺激の時間間隔を学習するといった原始的インテリジェンスを備えている。この粘菌の行動をモデル方程式で表しコンピューター上で再現することで、原生生物の知性を理解し生物の知性の起源を調べることを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)真正粘菌の作るネットワークおよび適応ネットワークの共通原理の解明

粘菌は高い湿度とある程度の暖気を好む生物であり、乾燥・低温の悪条件においては胞子を作りライフサイクルの異なるモードへと移行するほか、カビやバクテリアを捕食するための前進速度が低下する。この真正粘菌を含む単細胞生物が迷路を解く実験[28]を基にして、そのメカニズムを数理モデルにより解析し、単細胞生物であっても高度に知的な振る舞いをすることを示した。また、この数理モデルが重み付きの最短経路問題や最短ネットワーク問題にも適応可能であることを示し、様々な生物ネットワークの共通原理を導き出した。

この原理を関東地域の駅の分布に適用したところ実際に近い交通網が再現され、得られた交通網は構築コスト、頑強性、輸送効率の面においてもバランスの取れた適応的なネットワークであることを確認した(図 3-12)[1],[2]。

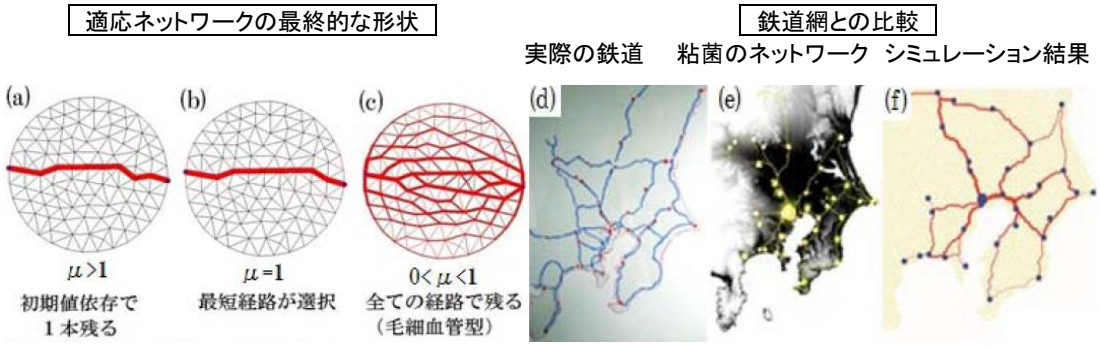


図 3-12　最短経路上のみ経路が残るパラメータを用いて行った鉄道網との比較実験[7]

(ⅱ)多重リズムから創発される知的制御

粘菌に防御体制をとらせるような刺激を周期的に与えると、刺激を止めても次のタイミングで防御体制をとる。脳機能を持たない粘菌は、体内の様々なリズムを用いることにより

[28] はこだて未来大学教授の中垣俊之実施。

このような記憶や学習的な動きができることを、減衰振動による多重リズムのモデル方程式によるシミュレーションから説明した[3]。さらに、単細胞生物である粘菌の記憶現象の方程式を他の系へも適応した。ゾウリムシが容器の形状を覚えているという実験結果についても、モデル方程式により説明が可能であることを示した。また、四脚歩行動物の移動速度によって歩容が自発的に変化する現象(歩容遷移)についても解析した。脳からの情報が切断された場合でもこの歩容遷移が創発されるのは、物理的な身体特性によることを示し、歩容遷移が神経回路によるものであるとの通説を覆した。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Tero A., Takagi S., Saigusa T., Ito K., Bebber D.P., Fricker M.D., Yumiki K., Kobayashi R., Nakagaki T. “Rules for biologically inspired adaptive network design”, Science, 2010, 327(5964), 439-442.

[2] Miyaji T., Ohnishi I., Tero A., Nakagaki T. “Failure to the shortest path decision of an adaptive transport network with double edges in Plasmodium system”, International Journal of Dynamical Systems and Differential Equations, 2008, 1(3), 210-219.

[3] Saigusa T., Tero A., Nakagaki T., Kuramoto Y. “Amoebae anticipate periodic events”, Physical Review Letters, 2008, 100(1), 18101.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究期間終了年に、科研費若手研究(A)「周期行動と内部状態の共振から創発される行動制御」(2010 年度～2012 年度)を獲得した。また、本研究終了後には、科研費新学術領域研究「ヘテロな振動数の振動子群を用いた脳の高機能情報処理能力の解明」(2012 年度～2013 年度)を獲得し、生命現象を数式で書き表すことによって生命の持つ巧みで洗練された技術を理解して抽出し、工学への応用へつなげることを目標として発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

輸送に関する様々なネットワーク、例えば、鉄道網や蟻の列[1]、血管網、葉脈などに注目し、適応ネットワークの適応形成の理解へと研究を進めた。さらに、生物の多様なリズムを用いた行動制御や生物の自発的な形態形成に関する研究も行っている[29]。また、本研究期間中に示した、粘菌により最短経路が求められるパラメータを応用し、トップダウン(実際にタスクを行わせた時の、脳活動状況の測定結果を数理モデル化・解析)とボトムアップ(原始的知性からの知性)の両面から解明した。

トップダウンの研究では、筑波大学システム情報系の川崎真弘および理化学研究所の山口陽子らと共同で、脳内で θ 波や α 波と呼ばれるヘテロな振動数の脳波がお互いに影響し

[29] 九州大学マス・フォア・インダストリ研究所ホームページ、https://www.imi.kyushu-u.ac.jp/academic_staffs/view/95

合って、頭の中で想像する情報を処理していることを明らかにした[1]。これは、ワーキングメモリ(WM)に関する研究成果である。WM は前頭の脳波で観測されるθ波とα波の同期に関連していることが知られている。ヒトが脳内でイメージ操作を行う際には、視覚経由か(図 3-13 左)聴覚経由か(図 3-13 右)によって、θ波とα波の位相差が情報の振り分けを行っている現象を突き止めた。この現象は、脳波データ解析により発見したが、さらに、θ波とα波の振動数比に着目し、位相振動子を用いた数理モデルを数値シミュレーションにより作成した。このモデルを基にして位相差の意味を解析した結果、ヒトの複雑な認知機能は、様々な脳波リズムの協調によって実現されている可能性が示された[2]。今後、この振動子モデルによって柔軟な思考を実現する脳型コンピューターの開発が期待されている[30]。

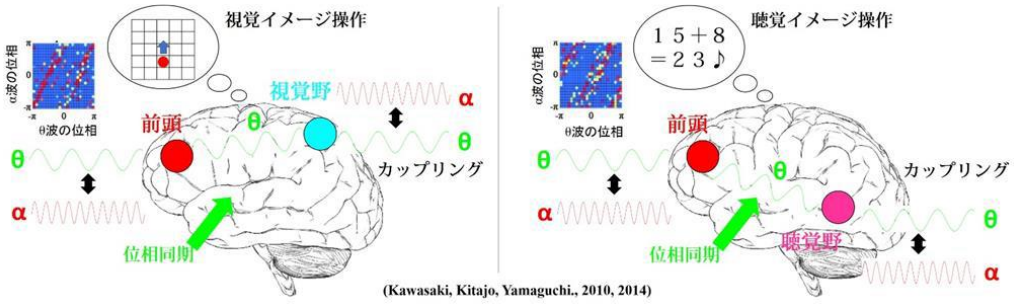


図 3-13　視覚作業記憶操作課題時と聴覚作業記憶課題時の脳内の同期現象イメージ [30]

ボトムアップからのアプローチとしては、単細胞生物の知的な振る舞いに関する研究を北海道大学の中垣俊之と共同で行っている。特に、小さな容器内に入れられたテトラヒメナが広い容器に移された後も、小さな容器のサイズに見合った軌跡をとるという実験に対して数理モデルを作成した。解析の結果、単純なメカニズムであっても、知的な振る舞いが創発される様子が観察された。また、原始的な知性の結果との比較により、脳の高い情報処理能力の理由を解明するための数理モデルの改良も行った[3]。

また、歩行などの周期的な動作は、生物の内部状態に様々な影響を及ぼし周期的な刺激となる。その結果、生体内の隠れた周期が発現し、生物の行動制御に影響を与える。そこで、周期動作と内部状態の共振に着目し、生物のタスク遂行を理解することを試みた。また、その結果を基に、四足歩行ロボットの開発を行った。

四足歩行は、歩行速度、環境条件および動物種に応じて、多彩な歩行パターンを有する。これらの歩行パターンは、四肢間の協調を介して生成され、中央パターン発生器(CPG)と呼ばれる髄腔内神経回路網によって部分的に制御される。ロボットの構造を最小限にするため(図 3-14(a))、各脚に局所力フィードバックのみを持つ四つの減結合振動子から成る新た

[30] 九州大学プレスリリース、頭の中で想像する内容を脳波リズムの位相差が切り替える～振動子モデルによる脳型コンピュータへの応用に期待～、2017 年 3 月 13 日、https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/98

なCPGモデルを提案した(図3-14(b),(c))。このロボットは、局所的フィードバックに応答するだけで体重分布や歩行速度の変化に適応し、実際の四肢の歩行パターンを模倣できた(図3-14(d),€)。この結果から、四足歩行における脚間協調には、運動中の脚間の物理的相互作用が不可欠であることが示唆された[4]。

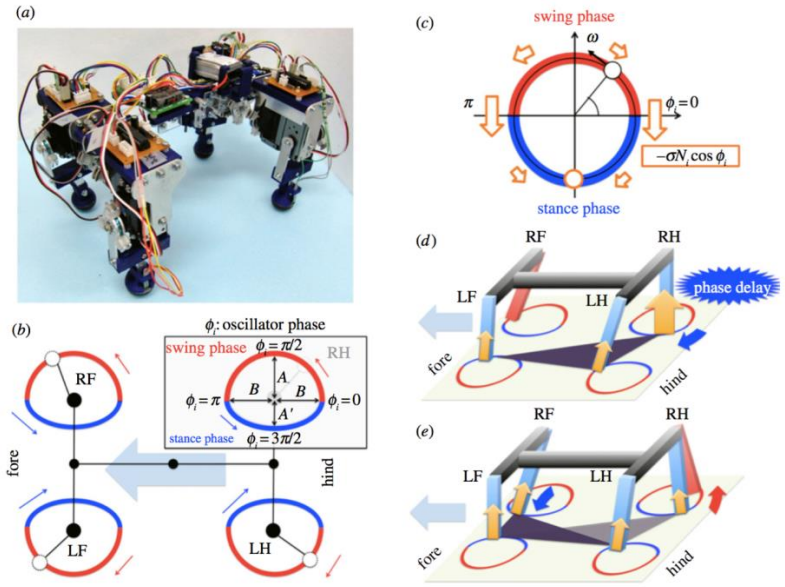


図3-14　四足歩行ロボットの脚間相互作用とその振動子モードの表示[4]

②社会・経済への波及効果

本研究期間中に、四脚動物の歩容遷移は減衰振動子を仮定することにより再現可能であることを確認したが、物理的な相互作用のみでも創発可能であった。この結果を基にして、本研究終了後には、周期行動と内部状態の共振から創発される行動制御に関する知見を利用して、東北大学の石黒章夫と共同で物理的な相互作用のみで自発的にウォーク・トロットの歩容遷移を行うロボットを作製した。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Ma Q., Johansson A., Tero A., Nakagaki T., Sumpter D.J.T. “Current- reinforced random walks for constructing transport networks.”, Journal of The Royal Society Interface, 2013, 10(80), 20120864.

[2] Akiyama M., Tero A., Kawasaki M., Nishiura Y., Yamaguchi Y. “Theta-alpha EEG phase distributions in the frontal area for dissociation of visual and auditory working memory”, Scientific Reports, 2017, 7, 42776.

[3] Kunita I., Yamaguchi T., Tero A., Akiyama M., Kuroda S., Nakagaki T. “A ciliate memorizes the geometry of a swimming arena”, Journal of the Royal Society Interface, 2016, 13(118), 20160155.

[4] Owaki D., Kano T., Nagasawa K., Tero A., Ishiguro A. “Simple robot suggests physical interlimb communication is essential for quadruped walking”, Journal of the Royal Society Interface, 2013, 10(78), 20120669.

④その他

脳内でイメージするときには脳波リズムの位相差が情報を振り分ける現象の発見は、日経プレスリリース[31]やマイナビ[32]、MONOist[33]で紹介されるなど大きな反響があった。

[31] 筑波大と北大と九大、頭の中で想像する内容を脳波リズムの位相差が切り替えることを発見、日経速報ニュースアーカイブ、日経プレスリリース、2017 年 3 月 13 日

[32] 脳内でイメージするとき、脳波リズムの位相差が情報を振り分ける-北大など、マイナビニュース、2017 年 3 月 14 日

[33] 想像する内容を脳波リズムの位相差が切り替え、MONOist、2017 年 3 月 31 日

3.1.6　性的二型の進化と生息環境に関する基本原理の解明(富樫辰也)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

地球上の幅広い生物群において形態的・行動的に性的二型が見られるが、その根本的な原因として雌雄の間に見られる配偶子サイズの異型性(異型配偶)が挙げられる。主に配偶子サイズの進化機構について焦点を当て、海産緑色藻類をモデルとしてこれまでの理論を検証するとともに、多様な配偶システムが生まれたメカニズムを理解することによって、雌雄の違いが進化する究極の理論を提唱することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)海産緑色藻類の配偶システムと繁殖戦略

海産緑藻類の現生種について調査し、精子と卵による卵配偶を行っている他の多くの生物グループと異なり、同型配偶から顕著な異型配偶まで多様な配偶システムを持っていることが判明した。それぞれの配偶システムと雌雄の配偶子の同時放出システムなどの繁殖戦略は、配偶子が示す特異的行動や生息場所の環境と密接な関係を持っていた(図 3-15)。また、雌雄の配偶子の接合効率は、海産緑藻類の繁殖戦略を理解する上で重要な要因となっていることが示唆された[1]。

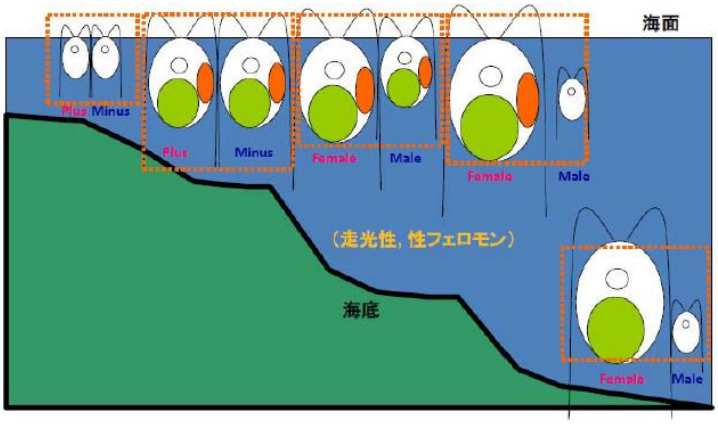


図 3-15　海産緑藻の配偶システムと生息場所

(ⅱ)配偶子サイズの進化機構に対する理論的アプローチ

サイズや生息環境が配偶子の接合率や接合子の生存率に与える影響などについて、自ら蓄積した実験観察データを活用し、接合子形成過程の数理モデルを構築した。接合子の形成過程は、配偶子を球形と近似して 3 次元空間における粒子の衝突頻度の計算方法を参考にした微分方程式によって記述することができた[2]。これに基づいて進化的に安定な配偶システムを調べたところ、同型配偶と異型配偶が同じ環境で進化し得ること、さらに、同型配偶

に小型と大型の二つのタイプがあり得ることが示され、現生する緑藻の配偶システムの多様性を説明することに成功した。これらの結果は、海産緑藻類に見られる配偶システムと生息場所(特に水深)との関係をよく説明することができた[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

[1] Togashi T., Cox P.A. “Equal sex ratios of a marine green alga, Bryopsis plumosa”, Journal of Integrative Plant Biology, 2008, 50(6), 648-652.

[2] Togashi T., Nagisa M., Miyazaki T., Yoshimura J., Tainaka K.-I., Bartelt J.L., Cox P.A. “Effects of gamete behavior and density on fertilization success in marine green algae: Insights from three-dimensional numerical simulations”, Aquatic Ecology, 2008, 42(3), 355-362.

[3] Togashi T., Sakisaka Y., Miyazaki T., Nagisa M., Nakagiri N., Yoshimura J., Tainaka K.-I., Cox P.A., Bartelt J.L. “Evolution of gamete size in primitive taxa without mating types”, Population Ecology, 2009, 51(1), 83-88.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後は、科研費基盤研究(A)「海産緑藻の配偶子の異型性と系統関係を考慮した種間形質の比較」(2013年度～2017年度)、同基盤研究(B)「非対称な性の進化:緑藻の生活史制御実験と理論による異型配偶の進化機構解明」(2013年度～2015年度)、同「緑藻に新たに発見した生活史経路に着目して性差の起源を探る」(2016 年度～2020 年度)を獲得し、海産緑藻を用いた実験データに基づく性的二型や性進化に関する研究を発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

有性生殖における配偶システムにおいて、両性で配偶子のサイズ(配偶子が有する初期資源量)が同じ同型配偶から、雌雄で配偶子のサイズが異なる異型配偶に進化する理由は、雌雄が異なる理由と深く関連する。本研究終了後は、海産類における配偶子が示す特異的行動に関するより定量的な幾何学的シミュレーションを行いつつ、適用する海産類の種類を拡大し、平面の最密充填の数学的な配置の問題を用いて淡水のマリモ[1]にも適用した。

海産緑藻の配偶子の異型性と系統関係を考慮して種間形質の比較を行うため、環境の異なる様々な海域において学術調査を行い、過去の研究で特に精度の高い分子系統解析が可能となったハネモ目に注目した。この目の構成種の多くは顕著な異型配偶を行っているが、雌性配偶子のサイズは種間で大きな変異が見られ、配偶子の異型性に幅広い多様性が見られた。分析の結果、雄性配偶子は小型であるため、僅かなサイズの変異も配偶子の異型性の度合いに大きな影響を与えることがわかった[2]。さらに多くの分類群の海産緑色藻類を対象にして、米国・マサチューセッツ州の大西洋沿岸やオーストラリア・ビクトリア州のタスマン海沿岸で野外調査を行った。採集した研究材料について、種レベルでの変異の存在が確認されているrbcL領域の塩基配列を基に分子系統解析を行うとともに、人工気象器による制

御下で配偶体を培養して有性生殖を誘導し、配偶子サイズなどの配偶システムの特徴を調べている[34]。

また、アオサ藻綱で多様な配偶システムが進化する理由を、数理モデルを用いて考察した。配偶子は同調的な細胞分裂によって生産される。このモデルでは、配偶子サイズを僅かに大きくする突然変異と僅かに小さくする突然変異が、同様に起こりやすいという偶然性があり、これにより同一環境でも配偶システムが多様化することが説明できた。また、同一環境では大きな接合子は小さな接合子よりも生き残りやすいが、厳しい環境ではこの関係はより顕著となる必然性があり、これにより顕著な異型配偶における雌の配偶子のサイズが決定された。モデル解析では、現生種に見られる配偶システムだけが安定的な進化的到達点として現れた。異型配偶への進化は必ずしも環境の違いに基づいていないが、雌性配偶子の大型化には環境要因が重要であることが結論付けられた[35]。

多くの藻類に見られる多様な生活史経路が進化するメカニズムについて、発生経路の違いは配偶子が有する初期資源量(サイズ)によって決められるという仮説を立て、実験により検証した[36]。研究材料にはアオサ藻綱の海産緑色藻類のエゾヒトエグサを用いた(図 3-16)。

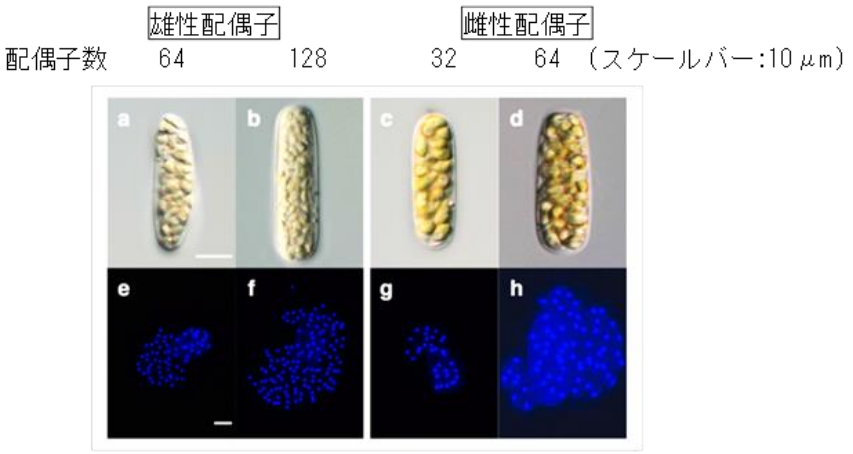
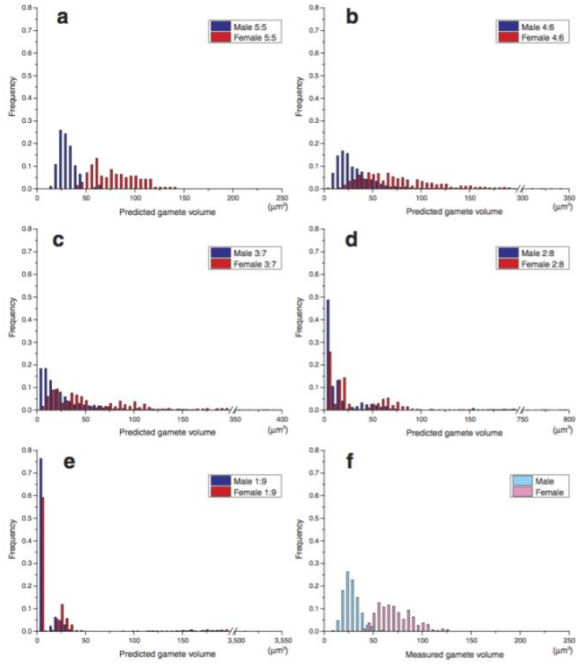


図 3-16　各配偶子における成熟した配偶子(上)および DAPI 染色された配偶子核(下)[36]

娘細胞のサイズは、卵割時の細胞分裂を調節する重要な因子である。卵割において、細胞分裂の形態(等サイズか不均一か)は、各卵割球の発生運命を決定するが、細胞分裂形態の厳

[34] 科研費「海産緑藻の配偶子の異型性と系統関係を考慮した種間形質の比較」、https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-25257406/
[35] Togashi T., Bartelt J.L., Yoshimura J., Tainaka K.-I., Cox P.A. “Evolutionary trajectories explain the diversified evolution of isogamy and anisogamy in marine green algae”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2012, 109(34), 13692-13697.
[36] 科研費「緑藻の生活史に多様性が進化する機構の解明に迫る」、2016 年度実績報告書、https://kaken.nii.ac.jp/ja/report/KAKENHI-PROJECT-15K14598/15K145982016jisseki/

密な検証はほとんどされていなかった。娘細胞の平均サイズを分析するだけでは、等サイズと不均一サイズの細胞分裂を区別することはできないが、娘細胞サイズの分散であれば細胞分裂の形態が反映される。そこで、海洋緑藻エゾヒトエグサの配偶子形成で検討したところ、測定された各交配型の配偶子サイズ(体積)の分散および平均(図 3-17f)は、等サイズと仮定した細胞分裂からの予測結果(a)と一致した。この結果から、生殖細胞は配偶子形成の過程で等サイズの細胞分裂をすることが示唆された[3]。



a: 等サイズの分裂(5:5)
b: 不均一なサイズの分裂(4:6)
c-e: 不均一なサイズの分裂
f: 配偶子の体積の実測

図 3-17　各交配型の配偶子での予測および測定された容積分布[3]

②社会・経済への波及効果

研究対象で用いられたヒトエグサ、アオノリを始めとする多くの海産緑藻類は広く食用にも用いられている。これらの海産緑藻類の気象変化、汚染などによる環境因子との関係を調べることは、長期的に見れば社会・経済への波及効果が極めて大きく、研究の発展が期待されている[37]。また、海洋生態系が環境ストレスに対してどのように応答しているかという問題に関して、富栄養化を伴う植物プランクトンの生物多様性の損失を数理モデルによって解析するなどに静岡大学の研究者と共同で取り組み、研究ネットワークも広がっている[4]。

[37] 二酸化炭素の海洋隔離に伴う環境影響予測技術開発事後報告書、平成 22 年 3 月、www.meti.go.jp/policy/tech_evaluation/e00/03/h21/353.pdf

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Togashi T., Sasaki H., Yoshimura J. “A geometrical approach explains Lake Ball (Marimo) formations in the green alga”, Aegagropila linnaei, 2014, Scientific Reports, 4, 3761.
[2] Togashi T., Sakakibara K., Nozawa M., Cox P.A. “Sexual fusion of protoplasts in a marine green alga, Bryopsis plumosa”, Sexual Plant Reproduction, 2012, 25(1), 71-76.
[3] Togashi T., Horinouchi Y., Sasaki H., Yoshimura J. “Evidence for equal size cell divisions during gametogenesis in a marine green alga Monostroma angicava”, Scientific Reports, 2015, 5, 13672.
[4] Tubay J.M., Ito H., Uehara T., Kakishima S., Morita S., Togashi T., Tainaka K.-I., Niraula M.P., Casareto B.E., Suzuki Y., Yoshimura J. “The paradox of enrichment in phytoplankton by induced competitive interactions”, Scientific Reports, 2013, 3, 2835.

④その他

千葉大学海洋バイオシステム研究センター・教授から千葉大学海洋バイオシステム研究センター・教授兼任のセンター長に2016年4月に昇格した。

3.1.7　上皮組織のかたちづくりを理解する(三浦岳)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

肺の枝分かれ形成やヒト臍帯静脈における血管構造形成などを対象に、その基本的なメカニズムをできるだけ単純なモデルで記述し自ら実験的検証を行うことにより、上皮組織のかたちづくりの本質に迫ることを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)肺の枝分かれ形成

肺の枝分かれ構造形成について、肺の上皮のみを単離した培養系を用いて、間葉がない状態での枝分かれ形成の本質は、上皮による線維芽細胞増殖因子(FGF)の消費であることを示した[1]。さらに、間葉が存在する鳥類肺の系では、肺の樹状構造形成過程で枝分かれ構造と嚢胞構造がそれぞれ背側と腹側で同時に作られるが、FGF の拡散は、嚢胞構造の方が速いことを見いだした[2]。また、上皮組織が間葉組織での FGF 産生を抑制することを発見し、それに基づいて 2 変数の簡単なフェーズフィールモデルを構築し、枝分かれ形成が定性的に再現されることを明らかにした。培養系での枝分かれ構造形成のモデルではあるが、上皮-間葉間相互作用を十分単純なモデルで示せることが示唆された(図 3-18)。

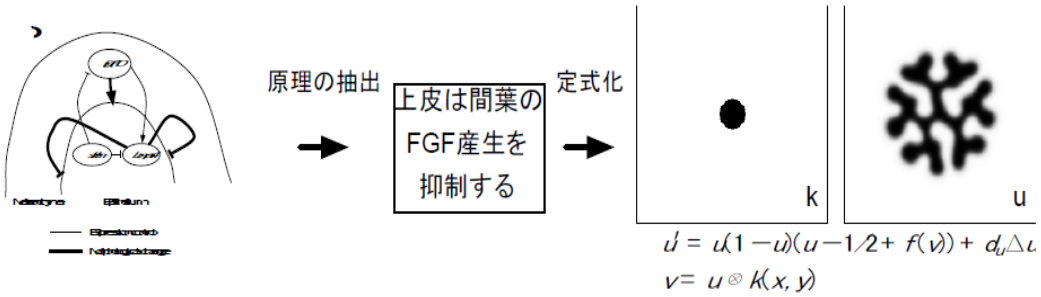


図 3-18　上皮-間葉間相互作用のモデル化[7]

(ⅱ)上皮細胞での組織構造の形成

血管構造形成の研究で利用されるヒト臍帯静脈由来内皮細胞(HUVEC)は、細胞外基質上で培養すると自発的にメッシュワーク構造を形成するが、その長さを決定する最も重要な因子は拡散性のシグナル因子(VEGF)の拡散係数と分解である。これらの因子を実験的に計測し、細胞外基質単独では VEGF の拡散が速すぎて適正な構造を構成できないことを示した[3]。HUVEC の血管網形成では、内皮細胞周辺でのみ VEGF の拡散係数が 3 桁も減少していることが明らかになった。また、細胞による VEGF の産生も多くなく、培地中の VEGF が細胞外基質に吸着されてパターン形成を誘発するという新しい描像に到達した。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Miura T. “Modeling Lung Branching Morphogenesis”, Current Topics in Developmental Biology, 2008, 81, 291-310.
[2] Miura T., Hartmann D., Kinboshi M., Komada M., Ishibashi M., Shiota K. “The cyst-branch difference in developing chick lung results from a different morphogen diffusion coefficient”, Mechanisms of Development, 2009, 126, 160-172.
[3] Kondo S., Miura T. “Reaction-diffusion model as a framework for understanding biological pattern formation”, Science, 2010, 329(5999), 1616-1620.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後、肺の枝分かれ構造形成に関しては新学術領域研究「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」(2011 年度～2014 年度)、血管網形成に関しては新学術領域研究「ミクロからマクロへ階層を超える秩序形成のロジック」(2013 年度～2014 年度)の公募研究によって発展させた。この成果を基に CREST「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」の「からだの外でかたちを育てる」(2014 年度～2018 年度)および科研費基盤研究(B)「発生におけるマルチスケールの自発的パターン形成現象の数理の解明」(2015 年度～2018 年度)を獲得し、本研究期間中に得た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た。

①科学技術の進歩への貢献

本研究期間中に肺の枝分かれ[38]や四肢骨格の分節構造の周期構造形成[39]などで、哺乳類胚における自発的パターン形成現象の数理モデル化とその実験的検証に関する研究を進めた。

内皮細胞による血管網のパターン形成に関する研究では、HUVEC のマトリゲルにおける VEGF 保持の動態の定量的な分析を行なった。また、運動パラメータの実験的測定を用いた計算シミュレーションから、走化性シグナルのマトリックス保持が、現実的な時間スケール上の網状細胞ネットワークの形成を導き得ることが示された。これらの結果から、VEGF がマトリゲルの HUVEC の近傍のマトリックス分子に結合し、結合した VEGF が血管ネットワークパターン形成を駆動することが明らかになった(図 3-19)[1]。

[38] Miura T. “Models of lung branching morphogenesis”, Journal of Biochemistry, 2015, 157(3), 121-127.
[39] Miura T. “Turing and wolpert work together during limb development”, Science Signaling, 2013, 6(270), pe14.

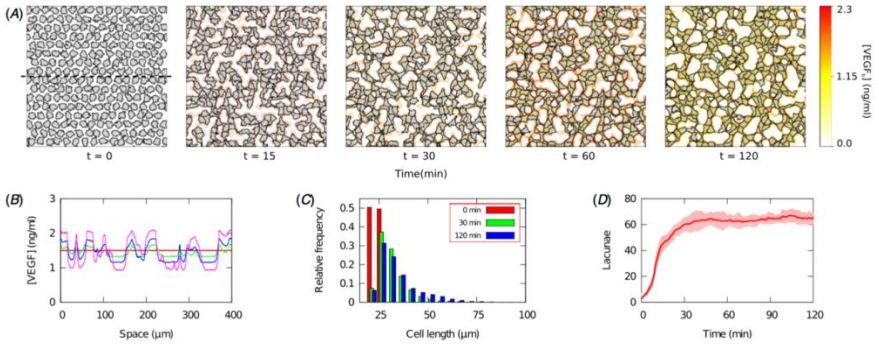


図 3-19　シミュレーションの結果[1]

脳の形成過程における研究では、長距離性の情報伝達因子である EGF と短距離性の情報伝達因子 Notch の協調作用に焦点を当て、Notch の働きが EGF 存在下では大きく変化することを見いだした。細胞間での情報のやり取りでは、長距離性の情報伝達は EGF のような拡散性のタンパク質によって、短距離性の情報伝達は Notch のような細胞膜上のタンパク質によって、隣接する細胞に伝達されることが知られていた。EGF と Notch の協調作用を調べるため、ショウジョウバエ脳の神経幹細胞形成過程において見られる分化の波(Proneural Wave)に注目した。Notch の短距離作用が働くと、一般的にはゴマシオパターン(図 3-20 左)を形成するが、Proneural Wave においてそのようなパターンは見られなかった。数理モデルに基づいたコンピューターシミュレーションでは、EGF 産生が減少するとゴマシオパターンが現れることが予測された。実際に EGF の産生量を減少させると脳において明らかなゴマシオパターンが現れた(図 3-20 右)。この結果から、Proneural Wave には Notch による短距離性作用が組み込まれており、EGF との協調作用によって波の伝播速度を制御していることが明らかになった[2]。この EGF と Notch の協調作用は、大脳皮質の形成過程における神経幹細胞の分化や肺がん・乳がんの発症過程においても重要であり、この遺伝子ネットワークの動作機構およびその正確なシミュレーションを実現する数理モデルは今後の応用が期待されている[40]。

[40] 金沢大学プレスリリース、数理モデルを使って遺伝子ネットワークに隠された新しいメカニズムを発見、2016 年 8 月 19 日、http://www.kanazawa-u.ac.jp/rd/39823

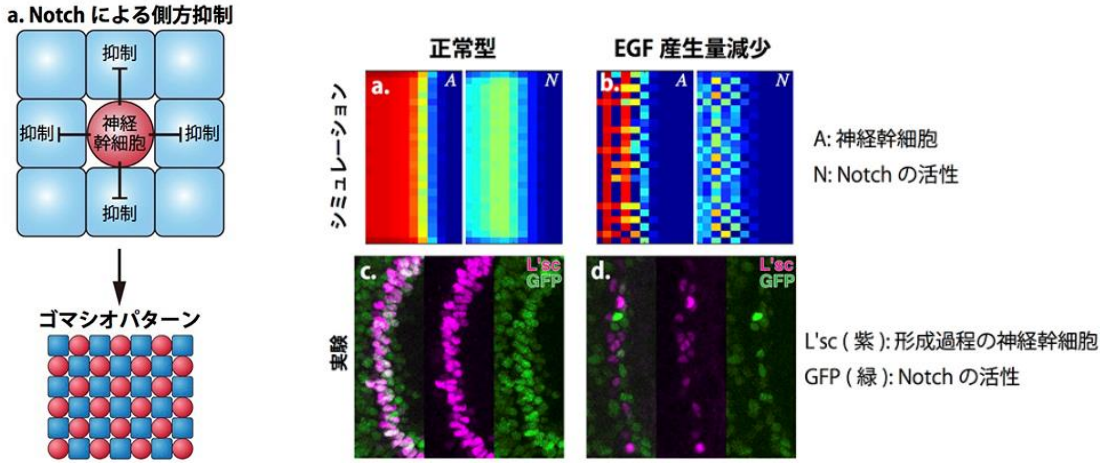


図 3-20　EGF の生産量低下による組織のパターン変化

また、植物の表皮細胞の複雑な形が形成されるメカニズムを、東京大学およびエルピクセル株式会社と共同で、世界で初めて解明した。これは、双子葉植物の葉の表面細胞の美しいジグソーパズル様の形に関して、細胞壁の合成-分解の分子回路を数理モデル化したところ、これまで頭蓋骨の縫合線のパターン形成に用いてきた数理モデルと全く同じであることを発見した。この結果を基に、数値シミュレーションと実験・画像解析を組み合わせ、細胞壁が一定の厚さを保って湾曲構造を形成するメカニズムの一端を解明した[3]。

②社会・経済への波及効果

本研究がきっかけとなり、京都大学大学院工学研究科の横川隆司と梨本裕司、熊本大学国際先端医学研究機構の西山功一らと共同で、培養した組織の中に毛細血管状の管を通し、血流を模した流れを作ることで栄養や酸素を供給できるマイクロ流体デバイス(図 3-21 左)を開発した[41,4]。このデバイスは、工学的に細胞からの液性因子の濃度勾配を制御することで、組織モデルへの血管網の誘導と導入を実現した(図 3-21 右)。さらにこの技術を肝臓や腎臓などの組織の培養や長期の組織観察に展開し、ES 細胞や iPS 細胞を利用した人工組織に利用することにより、今後の再生医療への貢献が期待される[42]。この技術は、日本経済新聞などに報道され[43,44]ており、社会的にも注目されている。

---

[41] Miura T., Yokokawa R. “Tissue culture on a chip: Developmental biology applications of self-organized capillary networks in microfluidic devices”, Development Growth and Differentiation, 2016, 58(6), 505-515.

[42] 京都大学ホームページ「オンチップ血管網が組織モデルにつながった ーマイクロ流体デバイス内に再現した血管網を有する生体組織ー」、2017 年 06 月 01 日、http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2017/170531_1.html

[43] 京大と九大と熊本大、培養組織の中に毛細血管状の管を通し栄養や酸素を供給できるマイクロ流体デバイスを開発、日経速報ニュースアーカイブ、日経プレスリリース、2017 年 6 月 1 日

[44] 細胞凝集体の中に栄養や酸素を供給できる血管網、組織培養に展開可能、MONOist、2017 年 6 月 21 日

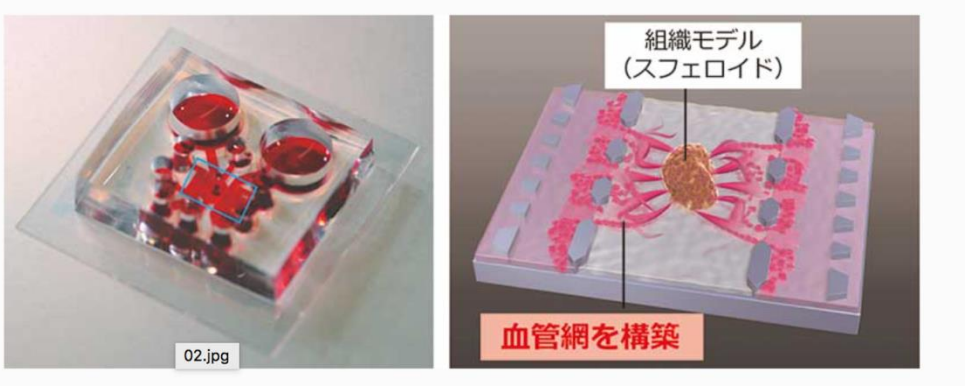


図 3-21　組織モデルの培養に用いたマイクロ流体デバイス [42]

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Köhn-Luque A., De Back W., Yamaguchi Y., Yoshimura K., Herrero M.A., Miura T. “Dynamics of VEGF matrix-retention in vascular network patterning”, Physical Biology, 2013, 10(6), 66007.

[2] Sato M., Yasugi T., Minami Y., Miura T., Nagayama M. “Notch-mediated lateral inhibition regulates proneural wave propagation when combined with EGF-mediated reaction diffusion”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(35), E5153-E5162.

[3] Higaki T., Kutsuna N., Akita K., Takigawa-Imamura H., Yoshimura K., Miura T. “A Theoretical Model of Jigsaw-Puzzle Pattern Formation by Plant Leaf Epidermal Cells”, PLoS Computational Biology, 2016, 12(4), e1004833.

[4] Nashimoto Y., Hayashi T., Kunita I., Nakamasu A., Torisawa Y.-S., Nakayama M., Takigawa-Imamura H., Kotera H., Nishiyama K., Miura T., Yokokawa R. “Integrating perfusable vascular networks with a three-dimensional tissue in a microfluidic device”, Integrative Biology (United Kingdom), 2017, 9(6), 506-518.

④その他

京都大学大学院医学研究科・准教授から九州大学大学院医学研究院系統解剖学分野・教授へ 2013 年 2 月に異動・昇進した。また、数理モデルによる基礎研究は日経プレスリリースなどに取り上げられた[45,46]。

[45] 九大、植物の表皮細胞の複雑なかたちが形成されるメカニズムを解明、日経プレスリリース、日経速報ニュースアーカイブ、2016 年 4 月 8 日

[46] 金沢大と北大、九大、数理モデルを使用し遺伝子ネットワークに隠された新しいメカニズムを発見、日経プレスリリース、日経速報ニュースアーカイブ、2016 年 8 月 17 日

3.1.8　生体分子相互作用のネットワーク構造の力学的解明(望月敦史)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

生体分子の制御ネットワークの構造と、そこから生じるダイナミクスとの関係を明らかにするため、制御構造から決まる動態に対する制約を数学的に定式化することにより、構造とダイナミクスを結び付ける一般的な理論を構築することを目指した。

②期間中の研究成果

以下に主要な成果の概要を示す。詳細は第4章に記述する。

(ⅰ)制御ネットワークの構造と活性ダイナミクスに関する一般理論の構築

制御ネットワークにおける生体分子の活性状態について、制御構造と生体分子動態とを結び付ける一般性の高いLinkage Logicと名付けた理論を構築した[1],[2]。

(ⅱ)実際のネットワークへのLinkage Logicの適用

Linkage Logicを用いて、ホヤの初期発生に関わる遺伝子を含むネットワークの中から遺伝子発現多様性に重要な遺伝子を抽出し、未知の制御遺伝子の存在を予測した[2]。

(ⅲ)その他の制御ネットワークシステムの解析

脊椎動物の体節形成において働く遺伝子の時空間ダイナミクスに対して数理モデルを構築し解析した。実験と理論との比較から新たな制御を予測し、これは実験的に確認された[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

[1] Mochizuki A. “Structure of regulatory networks and diversity of gene expression patterns”, Journal of Theoretical Biology, 2008, 250(2), 307-321.

[2] Mochizuki A., Saito D. “Analyzing steady states of dynamics of bio-molecules from the structure of regulatory networks”, Journal of Theoretical Biology, 2010, 266(2), 323-335.

[3] Takahashi J., Ohbayashi A., Oginuma M., Saito D., Mochizuki A., Saga Y., Takada S. “Analysis of Ripply1/2-deficient mouse embryos reveals a mechanism underlying the rostro-caudal patterning within a somite”, Developmental Biology, 2010, 342(2), 134-145.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究期間中に獲得したヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム(HFSP)「ショウジョウバエの心臓発生過程における細胞運動のモデル化」(2008年～2010年)を継続し、

国際的に研究を広げている。本研究終了後には、CREST の研究領域「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」において「ネットワーク構造とダイナミクスを結ぶ理論に基づく生命システムの解明」(2013 年度～2017 年度)の課題が採択され、本研究期間中に構築した Linkage logic を種々の分子ネットワークに応用して発展を遂げている。

また本研究期間中は、制御ネットワークに対する構造理論を展開したが、終了後に新たに反応ネットワークに対する構造理論が可能であることを発見し、新しい理論 Structural Sensitivity Analysis として展開している。

第 4 章で、以下の科学的技術の進歩への貢献や社会・経済への波及効果について詳細を述べる。

①科学技術の進歩への貢献

生命科学において、遺伝子やタンパク質などの生体分子が相互作用するネットワーク構造だけから力学的性質を予測する新しい数理理論を駆使し、生命システムの持つダイナミクスを理解する研究を進めている(図 3-22)。

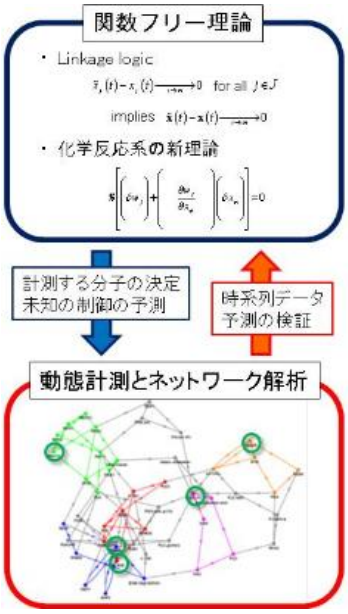


図 3-22　ネットワーク構造とダイナミクスを結ぶ理論に基づく生命システムの解明[47]

本研究期間中に発見した Linkage logic 理論を数学者との共同研究により改良し[1],[2]、一般性を高めた。また、様々な生命現象に適用し、実験生物学者と予測検証を繰り返す共同研究を行っている。さらに新しい理論として、生体内で働く無数の化学反応が形成するネットワークに対し、酵素の活性が変化したときのシステムの応答(濃度変化)をネットワーク

[47] CREST ホームページ、【望月 敦史】ネットワーク構造とダイナミクスを結ぶ理論に基づく生命システムの解明、https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/project/35/35_11.html

構造だけから決定する方法を構築した。ここから、酵素変化に対するシステムの応答範囲が、ネットワークの部分構造から決まる原理を発見した[3],[4],[48]。

②社会・経済への波及効果

これまでのライフサイエンス分野における理論研究は、現象を説明する数理モデルを構築する手法がほとんどであった。今回構築した一連の理論により、実験的に得られたネットワーク情報に対して数理モデルの仮定を置くことなく、直接的に予測を導く方法が開かれた。またこれらの理論は、ネットワーク上で動くダイナミクス一般に適用可能であるため、生命現象に限らず、社会・経済現象など広い分野への適用が期待されている[48]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Fiedler B., Mochizuki A., Kurosawa G., Saito D. “Dynamics and Control at Feedback Vertex Sets. I: Informative and Determining Nodes in Regulatory Networks”, Journal of Dynamics and Differential Equations, 2013, 25(3), 563-604.
[2] Mochizuki A., Fiedler B., Kurosawa G., Saito D. “Dynamics and control at feedback vertex sets. II: A faithful monitor to determine the diversity of molecular activities in regulatory networks”, Journal of Theoretical Biology, 2013, 335, 130-146.
[3] Mochizuki A., Fiedler B. “Sensitivity of chemical reaction networks: A structural approach. 1. Examples and the carbon metabolic network”, Journal of Theoretical Biology, 2015, 367, 189-202.
[4] Okada T., Mochizuki A. “Law of Localization in Chemical Reaction Networks”, Physical Review Letters, 2016, 117(4), 48101.

④その他

「生命の複雑制御ネットワークの構造とダイナミクスの関係に関する数理的研究」についての研究業績が高く評価され、2014年12月に第11回日本学術振興会賞を受賞した。また、一連の研究成果は、理論および実際の現象による検証の結果が公表されるたびに、日本経済新聞などに掲載されている。詳細は第4章に記載した。

[48] 理化学研究所プレスリリース、化学反応ネットワークの新原理「限局則」を発見、2016年7月21日、http://www.riken.jp/pr/press/2016/20160721_1/

3.1.9　時間発展する樹状経路構造上の信号伝播様式(元池育子)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

信号処理素子である神経細胞や粘菌の管などは、枝分かれのある樹状パターンを形成し、また、その上を伝播する信号伝播や物質移動の履歴に応じて樹状パターンを変化させる。こうした樹状構造を持つメリットについて単純化した数理モデルを作成し、径路上での信号伝播の特性を明らかにすることを通して生命の信号処理を理解することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)信号伝播の履歴に応じて時間発展する樹状パターンダイナミクスの提案

樹状径路形成のダイナミクスには 3 因子の反応拡散方程式を、その上を伝播する信号には活性・抑制の 2 因子の興奮波伝播を表す反応拡散方程式を採用し、正のフィードバックを加えたモデルを構築した[1]。このモデルには、信号が伝播した経路は成長し伝播がない経路は縮退するという相互作用を導入し、信号伝播の履歴に応じて樹状経路が形成される過程の時間発展を解析した。相互作用を導入したモデル(図 3-23(b))では、樹状形成ダイナミクスのみの場合(図 3-23(a))と比較して、右上の領域で主にペースメーカー的な信号の発振が見られた[2]。また、樹状経路の分岐/集約点で論理積演算が行われることを見いだした(図 3-23)。

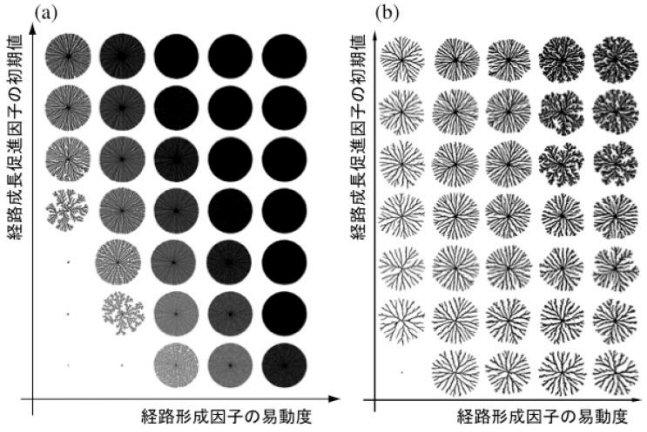


図 3-23　樹状形成パターン[7]

(ⅱ)入力信号情報の樹状形状への反映

信号伝播が途絶えた経路の縮退効果に着目し、初期状態として樹状経路を設定して、樹状の任意の複数点から入力が定期的に行われるとしてモデルを解析した。2 点から定期的な信号入力がある条件では、2 点を結ぶような経路が残り、その他の経路は徐々に縮退していたことから、入力信号の履歴が経路形状として記憶されていることが新たに示唆された[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

[1] Motoike I.N., Takigawa-Imamura H. “Branching pattern formation that reflects the history of signal propagation”, Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, 2010, 82(4), 46205.
[2] Motoike I.N., Nakata S., Iguchi Y., Takemura K.K., Hayashi K., Yoshikawa K. “Apex of a V-shaped cut field acts as a pacemaker on an oscillatory system”, Chemical Physics Letters, 2010, 490, 238-241.
[3] Motoike I. N. “Multi-Valued Operations with an Inhomogeneous Reaction-Diffusion Field”, Journal of Computer Chemistry, Japan, 2010, 9(3), 121-126.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後も樹状経路構造上の信号伝播様式に関する研究を、科研費挑戦的萌芽研究「複雑なネットワーク様信号伝播経路における経路刈り込みによる信号処理機能の顕在化」の研究資金などにより継続した[49]。最近では、東北メディカル・メガバンク機構のゲノム/オミクス情報解析の担当者として、本研究期間中の樹状パターンダイナミクス研究で得た、ダイナミクスのモデル化手法やパターン抽出概念を、多様なパターンを持つ大規模データのサンプル/条件間の差異抽出に応用し[1]、研究対象をシーケンサーの特徴探索[2]やバイオマーカーの最適化プロトコル探索[3],[4]などに発展させて、様々な応用問題に適用した。

①科学技術の進歩への貢献

樹状構造形成のダイナミクスに関する知見を基にして、樹状経路における信号伝播の履歴に応じた枝の刈り込みの様式を検討した。反応拡散系を基に離散ダイナミクスモデルを作成し、樹状経路が信号伝播履歴に応じて伸展・縮退する系に対して、特に縮退に焦点を当てて、経路・伝播パターンの変化を調べた。その結果、信号伝播履歴に応じて系が動的に変化するダイナミクスには、経路の初期状態をランダムネットワークとする減算型樹状変化系が適していることがわかった。さらに、神経細胞の初期形成過程に見られるような動的な経路変化を表現するには、経路の変化部分において、一領域での縮退に呼応した他の領域での伸展に拡散係数が異なるダイナミクスが存在すること、すなわち経路形成ダイナミクスへの空間的な局所性の反映が必要であることが明らかとなった[49]。

本研究期間中に得た情報処理手法やノウハウを適用し、ゲノム/オミクス研究を個別予防・医療に役立てるためのプロジェクトにも取り組んだ。

複数種類の次世代型シークエンサーによる一塩基置換の読み取り精度の特徴抽出に取り組んだ。近年ゲノム解読は一日で可能になり、国内でも2万円程度で疑似全ゲノム解析サービスを提供している。この技術は着床前スクリーニング検査などで応用される一方、精度の不完全さが問題視されていた。そこで、複数の解析機における結果の不一致に関する研究を

[49] 科研費データベース「複雑なネットワーク様信号伝播経路における経路刈り込みによる信号処理機能の顕在化」、https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-23650151/

行った。その結果、蛍光標識を用いるイルミナ社製 HiSeq によるヒト集団の全ゲノム解析においては、ライフテクノロジーズ社製の半導体型 Ion Proton シーケンサーによるエキソーム解析が、エクソン領域で補完的な役割を果たすことを確認した(図 3-24)[2]。

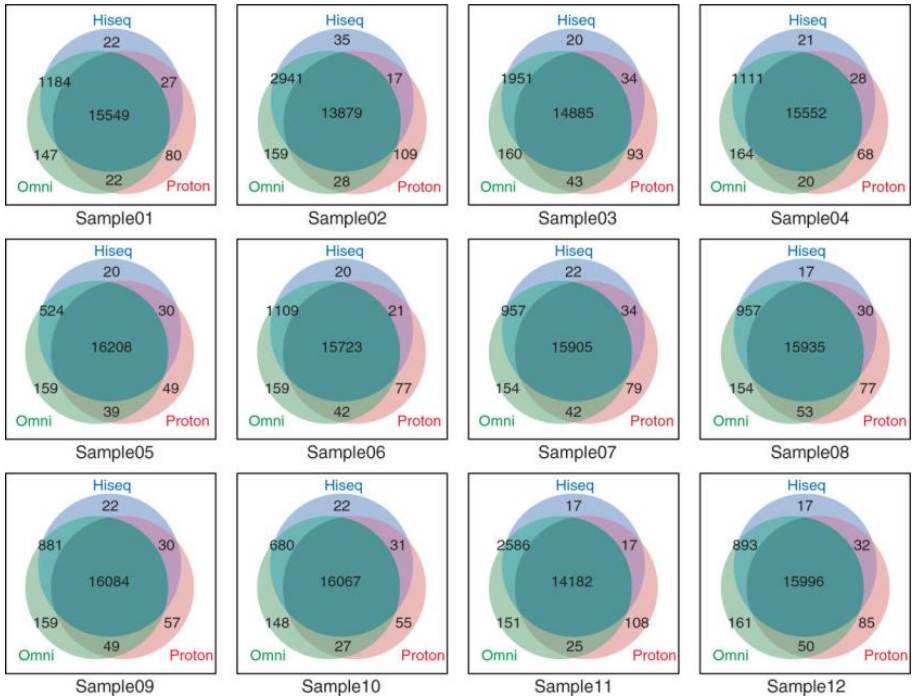


図 3-24　ゲノム解析プラットフォーム間での多型検出特性[50]

また、メタボローム分析、特に質量分析(MS)を使用するグローバルメタボロミクス(G-Met)データの標準プロトコル開発に貢献した。このプロトコルでは、自動液体ハンドリングシステムを使用し、続けて C_{18} 逆相カラムの U18P-QTOF/MS により解析する方法を採用することにより、バッチ内およびバッチ間の差異を補正し、正規化するとともに変動を大幅に減少させた。さらに、EDTA-血液標本の保存によって引き起こされるメタボロームプロファイルの変化について検査した。医療標本の分析前条件の評価のための高品質マーカー40 種を G-Met によって同定し、プロファイル変化を HILICpos アッセイによって検出された血漿サンプル中の化学的特徴に基づいて PCA(スコアプロット)により視覚化し(図 3-25)、品質スコアの計算式を確立した。このシステムは、より広範な疾患のためのさらなるバイオマーカーの発見および開発への有用性があるとして、期待されている[3]。

[50] 東北メディカル・メガバンク機構ニュース「複数種類の次世代型シークエンサーの組み合わせによる一塩基置換の読み取りの精度向上についての論文を発表しました。」2014 年 8 月 11 日、http://www.megabank.tohoku.ac.jp/news/5489

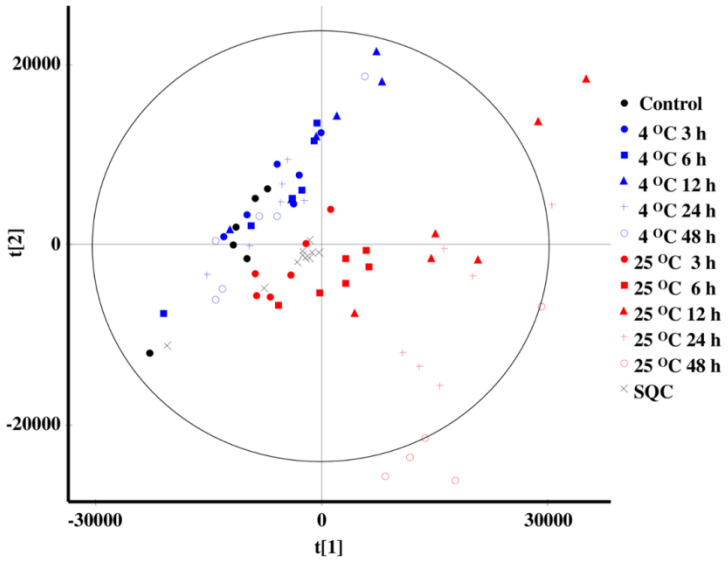


図 3-25　EDTA-血液の貯蔵によって引き起こされるメタボロームプロファイルの変化[3]

②社会・経済への波及効果

本研究で用いられた信号処理技術、非線形数理は、今後広い範囲の生命科学、あるいは社会・経済現象における大規模データ解析にそのまま用いることができる手法である。実際に、数理あるいは情報処理科学にとどまることなく大規模ゲノム解析に関した研究結果を出しており、この手法はより広範な疾患に適用可能なバイオマーカーの発見および開発に対する有用性があると考えられ、社会・経済への大きなインパクトが今後大いに期待される[4]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Obayashi T., Okamura Y., Ito S., Tadaka S., Motoike I.N., Kinoshita K. “COXPRESdb: A database of comparative gene coexpression networks of eleven species for mammals”, Nucleic Acids Research, 2013, 41(D1), D1014-D1020.

[2] Motoike I.N., Matsumoto M., Danjoh I., Katsuoka F., Kojima K., Nariai N., Sato Y., Yamaguchi-Kabata Y., Ito S., Kudo H., Nishijima I., Nishikawa S., Pan X., Saito R., Saito S., Saito T., Shirota M., Tsuda K., Yokozawa J., Igarashi K., Minegishi N., Tanabe O., Fuse N., Nagasaki M., Kinoshita K., Yasuda J., Yamamoto M. “Validation of multiple single nucleotide variation calls by additional exome analysis with a semiconductor sequencer to supplement data of whole-genome sequencing of a human population”, BMC Genomics, 2014, 15(1), 673.

[3] Saigusa D., Okamura Y., Motoike I.N., Katoh Y., Kurosawa Y., Saijyo R., Koshiba S., Yasuda J., Motohashi H., Sugawara J., Tanabe O., Kinoshita K., Yamamoto M. “Establishment of protocols for global metabolomics by LC-MS for biomarker discovery”, PLoS ONE, 2016, 11(8), e0160555.

[4] Koshiba S., Motoike I., Kojima K., Hasegawa T., Shirota M., Saito T., Saigusa D., Danjoh I., Katsuoka F., Ogishima S., Kawai Y., Yamaguchi-Kabata Y., Sakurai M., Hirano S., Nakata J., Motohashi H., Hozawa A., Kuriyama S., Minegishi N.,

Nagasaki M., Takai-Igarashi T., Fuse N., Kiyomoto H., Sugawara J., Suzuki Y., Kure S., Yaegashi N., Tanabe O., Kinoshita K., Yasuda J., Yamamoto M. “The structural origin of metabolic quantitative diversity”, Scientific Reports, 2016, 6, 31463.

④その他

東北大学大学院情報科学研究科・特任助教から、2014 年 4 月に東北大学大学院情報科学研究科生命情報システム科学分野・准教授を経て、2017 年 4 月に東北大学東北メディカル・メガバンク機構・准教授・COI 東北連携室副室長に昇格した。

3.1.10　形態形成ダイナミクスの新しいモデリング手法の構築(森下喜弘)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

多細胞生物における器官形態形成過程は、位置情報場の形成、細胞の位置依存的応答および組織の変形を通して実現される。これらの異なるスケールで見られる現象を、情報、幾何、力学の観点からデータ解析や数理モデルを用いることにより、器官形成プロセスについてシステム的に理解することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)位置情報の最適コーディング理論の構築と実験的検証

外形や骨格パターンを形成する際、各細胞は最初に自身の位置を拡散性分子(モルフォゲン)の濃度勾配により正確に認識する。発生過程がロバストに実現するためのモルフォゲンソースの最適配置を情報理論により定式化し、ニワトリ肢芽形成[51]およびショウジョウバエ初期発生[52]の解析への有用性を実証した。

(ⅱ)組織変形の幾何学的解析手法の構築と実験データへの応用

ダイナミックな器官形態の変形は、数学的には変形前後の組織内座標の対応関係である写像により記述される。発生生物学において組織変形に関する断片的な情報を Fate map 解析で求め、変形写像の推移を記述する微分幾何学的解析手法を構築し、不透明な組織や卵中で生じる変形過程を定量的に議論することを可能にした。この手法をニワトリ四肢データ(図 3-26 左)に適用し、各幾何学量の時空間変化の定量化(図 3-26 右)に成功した[1]。

(ⅲ)器官形成過程の力学モデリング

組織変形は本質的に力学過程であり、細胞増殖などを通じた組織内応力により引き起こされる。組織を粒の集合で表す Cell-center dynamics モデルと、格子空間によって表す Cellular Potts model を、脊椎動物の四肢形成過程[2]と腎臓の尿細管形成時の分岐過程にそれぞれ適用し、それらの突然変異形態を説明することに成功した。

(ⅳ)生化学反応ダイナミクスによる空間パターニングメカニズムのシステム的解析

---

[51] Morishita Y., Iwasa Y. “Optimal placement of multiple morphogen sources”, Physical Review E, 2008, 77, 041909.

[52] Morishita Y., Iwasa Y. “Accuracy of positional information provided multiple morphogen gradients with correlated noise”, Physical Review E, 2009, 79, 061905.

脊椎動物の肺発生時とショウジョウバエの胸背板形成時における位置情報源の安定局所化メカニズムとゼブラフィッシュの体節形成時に見られる時計遺伝子発現の時空間ダイナミクスに関する解析[3],[53]を行い、器官発生において生物が安定に遺伝子発現の空間パターニングを実現しているメカニズムを解明した。

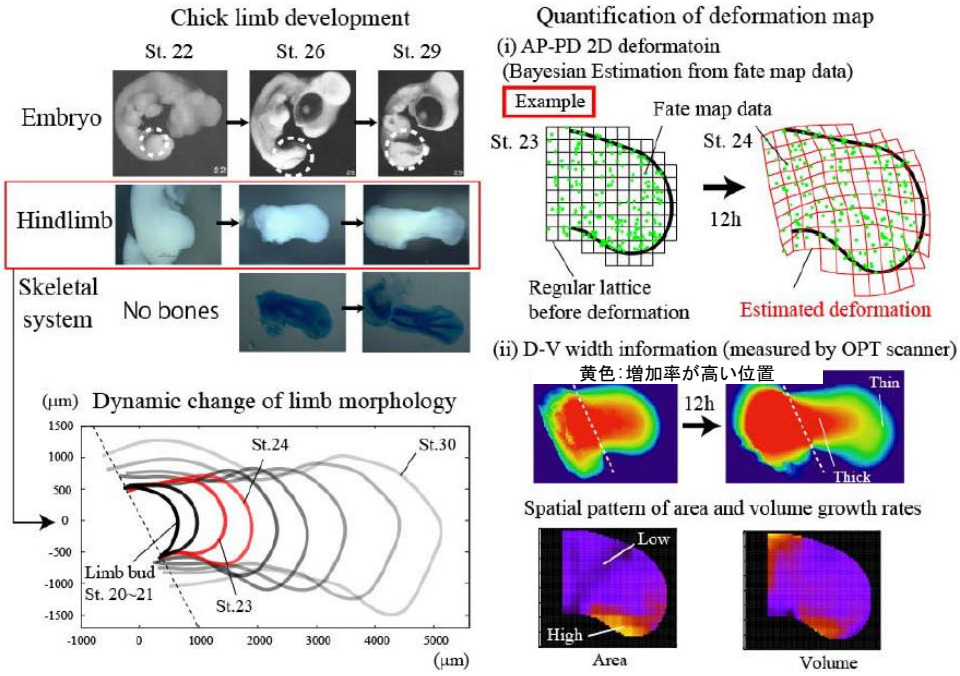


図 3-26　ニワトリ四肢の器官形成モデルの構築[7]

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Morishita Y., Iwasa Y. “Estimating the spatiotemporal pattern of volumetric growth rate from fate maps in chick limb development”, Developmental Dynamics, 2009, 238(2), 415-422.

[2] Morishita Y., Iwasa Y. “Growth based morphogenesis of vertebrate limb bud”, Bulletin of Mathematical Biology, 2008, 70(7), 1957-1978.

[3] Uriu K., Morishita Y., Iwasa Y. “Random cell movement promotes synchronization of the segmentation clock”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(11), 4979-4984.

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後には、科研費新学術領域研究の「上皮組織の複雑な 3 次元変形動態と細胞メカニクスを定量的につなぐ」(2016 年度～2017 年度)を始め、科研費基盤研究(B)「定量データに立脚した四肢形態形成過程の力学モデルの構築」(2016 年度～2019 年度)、同「器官立体構築原理をデータに基づく数理モデルによって解明する-心臓発生を例に」(2017 年度～2020 年度)、 JST さきがけ「高度情報処理技術を用いた器官発生過程の再構築、予測、操

[53] K. Uriu, Y. Morishita, Y. Iwasa, Traveling wave formation in vertebrate segmentation, Journal of Theoretical Biology 257, 385-396 (2009)

作」(2017 年度～2020 年度)などの多くの研究資金を獲得し、発生現象における異なるスケールや性質を持つ現象および現象間の動的かつ協調的な相互作用の定量的理解の研究に発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

本研究期間中に得た位置情報の最適コーディング理論を基にして、発生学において一般化した定式化を行い、モルフォゲン濃度勾配の生成と読み取り過程に関する定量データに対して、工学的最適デザインと生物現象の類似性を見極めるための解析基準を与えた[54]。

細胞の力学的モデルを直接シミュレートすることなく、組織適応度および細胞形質分布の時間発展を予測することができる、細胞競合力学を近似する数学的モデルも提案した(図 3-27)[1]。遺伝的に異なる細胞集団が混在すると、一方の細胞が組織から排除されるように細胞間の競合が起こる。このような細胞の排除は、遺伝的に均一な組織における正常な発生においても観察され、関連遺伝子や分子メカニズム、細胞/組織力学の関連性が共通の排除メカニズムとして報告されていた。組織成長効率およびホメオスタシスの観点から、これらのメカニズムおよび力学的細胞除去(MCE)が持つ機能を調べた。組織成長過程の力学的シミュレーションを用いて、排出速度または細胞適応度(細胞分裂および排除速度の差)を決定する細胞の機械的/増殖特性のパラメータを同定した。

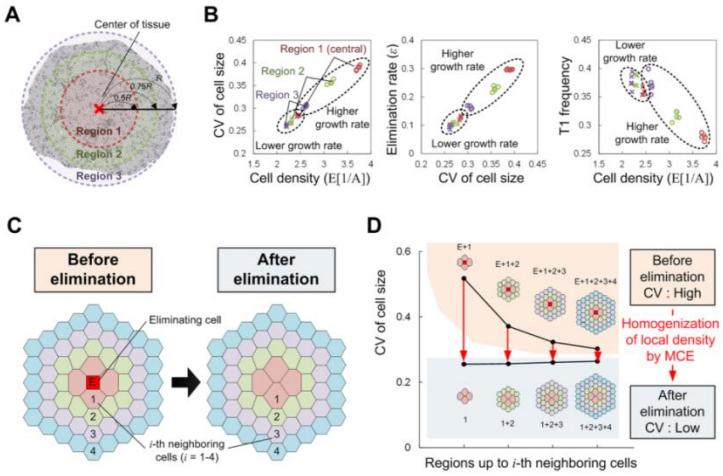


図 3-27　力学的な細胞排除[1]

これらの結果に基づいて組織増殖効率および密度/ストレス恒常性を改善し得る力学的フィードバック機構を提案した。さらに、異なる力学的特性を持つ細胞が混在している場合、MCE は細胞形質の劇的な変化を引き起こし、細胞形質の選択によって組織の増殖効率を改善することが可能であることも見いだした。これにより、細胞密度、応力状態、および表現型

[54] Morishita, Y. and Iwasa, Y. Coding design of positional information for robust morphogenesis, Biophysical Journal, 101: 2324-2335, (2011)

が均質化されることが示された。この結果から、力学的な細胞-細胞相互作用による特定の性質を持つ細胞の排除によって、異常細胞のみを選択的に排除する組織防御機構の解明へとつながる。

脳や心臓のような大部分の脊椎動物の器官の変形動態をよりよく理解するため、組織全体の 1〜10%の標識細胞の位置データから、全体的変形パターンを正確に再構築して湾曲した上皮シートの 3 次元形態形成を行う方法を提案した(図 3-28)。微分幾何学とベイジアンの枠組みを組み合わせることにより、この方法は任意の座標で記述された任意の形態に適用可能であり、多くの脊椎動物の器官を分析できることがわかった。ニワトリ胚における前脳の形態形成データに適用した結果から、この方法が組織の変形ダイナミクスの定量的記述だけでなく、臓器特異的形態を決定するメカニズムの予測にも有用であることが実証された。全体の組織変形パターンを定量化することにより、発生および再生過程で器官特異的形態が生成される様式についての理解が進んだ[2]。

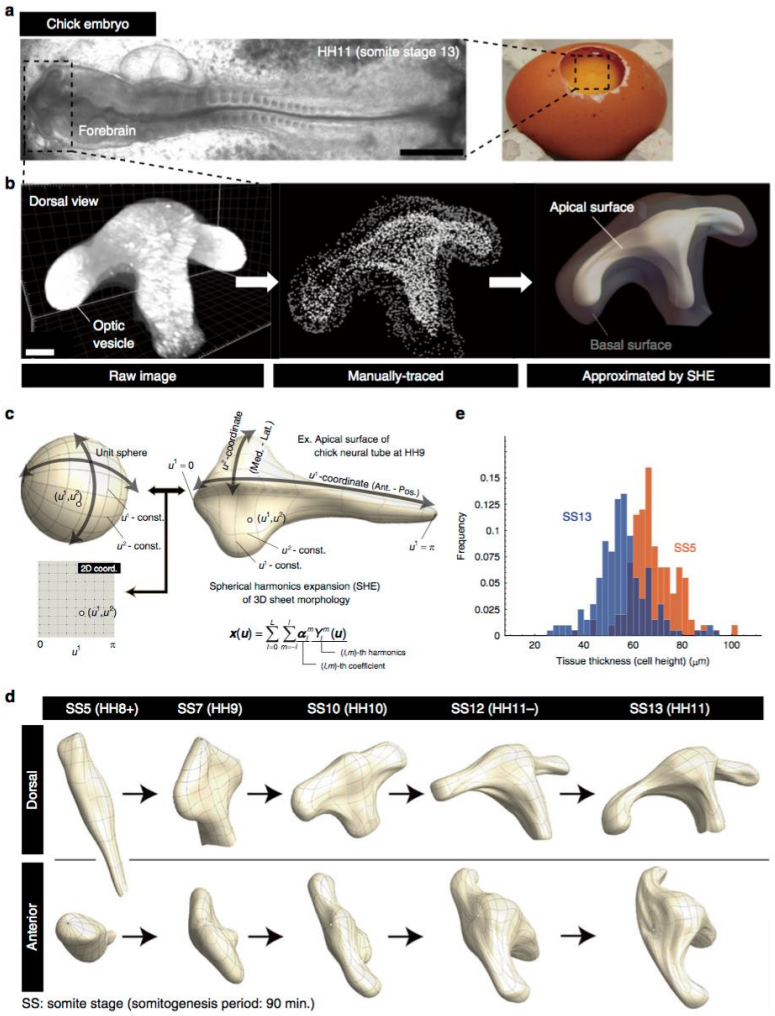


図 3-28　3D 上皮シートの形態形成:ニワトリ胚における前脳形成

②社会・経済への波及効果

情報・幾何・力学の異なる観点からの解析を統合的に扱う数学的定式化も可能になりつつあり、社会・経済への波及をより大きくするためには再生・オルガノイド研究などの医学へとつながる分野で本研究成果を適用することが考えられる。このとき、器官形成過程における組織変形動態解析[3]に関しては、脊椎動物の四肢や前脳初期発生、力学モデリングに関しては、脊椎動物の四肢や腎臓初期発生における尿細管の分岐現象、葉脈の成長[4]といった個別論的なモデリングに成功しており、より広く適用するために必要な一般的な物性(構成方程式)を表現する汎用モデリングの構築の足掛かりが得られ、今後の展開が期待される。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Lee S.-W., Morishita Y. “Possible roles of mechanical cell elimination intrinsic to growing tissues from the perspective of tissue growth efficiency and homeostasis”, PLoS Computational Biology, 2017, 13(7), e1005651.
[2] Morishita Y., Hironaka K.-I., Lee S.-W., Jin T., Ohtsuka D. “Reconstructing 3D deformation dynamics for curved epithelial sheet morphogenesis from positional data of sparsely-labeled cells”, Nature Communications, 2017, 8(1), 15.
[3] Hironaka K.-I., Morishita Y. “Encoding and decoding of positional information in morphogen-dependent patterning”, Current Opinion in Genetics and Development, 2012, 22(6), 553-561.
[4] Lee S.-W., Feugier F.G., Morishita Y. “Canalization-based vein formation in a growing leaf”, Journal of Theoretical Biology, 2014, 353, 104-120.

④その他

九州大学大学院理学研究院・助教から2012年1月理化学研究所発生再生科学総合研究センター発生幾何研究ユニット・ユニットリーダーに異動、昇進した。2014年11月の組織再編により現所属である理化学研究所生命システム研究センター(同ユニット・ポジション)に異動。

3.1.11　生物多様性の統合理論の構築：ゲノムから生態系まで(山内淳)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

遺伝子、個体から生物集団までの様々な生命現象の階層性に立脚しながら、生物の進化過程を理論的に解明することにより、生物多様性の統合理論を構築することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)細胞内共生体の二つの戦略における共存機構の解明

ミクロとマクロを双方的につなぐアプローチとして、真核生物の細胞に含まれるミトコンドリアやボルバキアなどの細胞内共生体が、「ゲノムサイズの小型化」や「寄主の性の操作」を行うことにより細胞内で存続できる条件を明らかにした。細胞質の両性遺伝と母性遺伝における進化の結果を比較し、図 3-29 の(1)のパラメータ領域では、両性遺伝で「小型化」が、母性遺伝で「性の操作」が進化した。(2)の領域では、両性遺伝で「小型化」が進化する一方、母性遺伝では二つの異なる性質を持つ共生体が共存した。

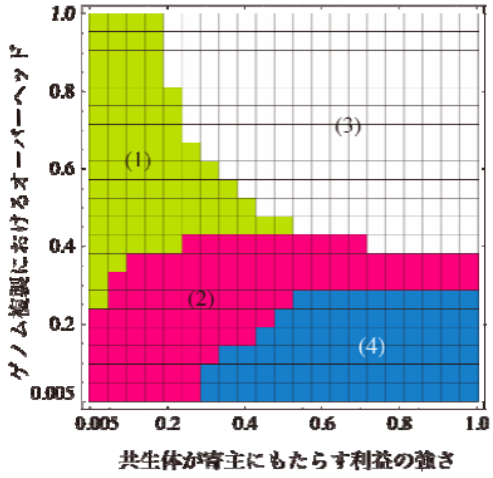


図 3-29　共生体の性質と進化の結果の関係[7]

(ⅱ)父親からの垂直伝搬が存在する共生体の性比操作の進化に関する理論的解析

母性遺伝に加えて父親からの感染によって子供に伝搬する経路を持つ細胞内共生体について、寄主の性比の操作に注目してその進化を解析した。その結果、共生体が母性遺伝のみをする場合には寄主の性比をメスに偏らせるように進化するのに対し、父親からの垂直伝搬が存在する場合には一定のオスを残すように進化した。さらに、細胞質内での共生体の競争能力が性比の操作能力に伴って低下する場合には、寄主をメスのみにする共生体と性比を全く操作しない共生体の 2 系統が共存する場合があることが明らかになった[1]。

(iii)近交弱勢を伴う局所的配偶競争における性比の進化に関する理論的解析

少数のメス個体が共に繁殖し、それらの子供の間で交配がなされる状況(局所的配偶競争)では、出生性比がメスに偏ることが知られていた。性比と繁殖集団サイズが同時に進化する場合の進化過程を理論的に解析し、性比を繁殖集団サイズに応じて柔軟に変えることが全くできない場合には、近交弱勢が存在すると繁殖集団の大きさは無限大に発散して任意交配となることが示された。一方、生物が繁殖集団サイズの変化に応じて性比をある程度可塑的に調整できる場合には、繁殖集団の大きさは必ずしも発散しなかった。また、繁殖集団の大きさと実現される性比との間には正の相関があり、結果として、性比の可塑性の強さは実現される性比そのものに影響を与えることもわかった[2]。

(iv)変動環境におけるニッチ空間上での多種共存と遺伝的多様性との関係

マクロな生物集団レベルでは、生物種がそれぞれ占めている最適なニッチ(生態的地位)における遺伝的な多様性がニッチ空間上での多種共存にどのような影響を及ぼすのかを、1次元のニッチ空間を想定した理論モデルによって調べた。その結果、遺伝的多様性が共存種数に正の効果をもたらすことを明らかにした[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

[1] Yamauchi A., Telschow A., Kobayashi Y. “Evolution of cytoplasmic sex ratio distorters: effect of paternal transmission”, Journal of Theoretical Biology, 2010, 266, 79-87.

[2] Yamauchi, A., Y. Kobayashi. “Joint evolution of sex ratio and reproductive group size under local mate competition with inbreeding depression”, Journal of Theoretical Biology, 2011, 270, 127-133.

[3] Yamauchi A., Miki T. “Intraspecific niche flexibility facilitates species coexistence in a competitive community with a fluctuating environment”, Oikos, 2009, 118, 55-66.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後は、科研費基盤研究C「植物における対被食防衛の集団内多様性の進化機構に関する理論的研究」(2011年度～2013年度)を獲得し、数理生態学の手法による進化生態学における生物多様性について強く研究を推進した。2015年に京都大学に発足した統合創造学創成プロジェクトにも参画し、個体群動態、進化動態の分野から、国際規模での研究ネットワークの構築に貢献している。

①科学技術の進歩への貢献

個々の生物種の性質がどのような要因を受けて成立しているのかを明らかにすべく、相互作用を持つ複数種の集合体を研究する群集生態学、より大きな単位の中で生物層の遷移や変化がどのように起こっているかを明らかにする景観生態学を中心に研究を進めている。

群集生態学に関しては、進化生態学において生物多様性の出現と維持を理解するため、共同体の集団化プロセスにおける、長期的な蓄積と共同体の多様性の潜在的な崩壊の根底にあるエコ・エボリューションプロセスを研究した。捕食者(consumer)と共同体のニッチを決定する一対の量的形質について、消費型相互作用および干渉型競争によって駆動される共進化ダイナミクスを記述する個体ベースモデルを開発し検証した。その結果、生態学的および進化的動態の相互作用は、共同体から捕食者の栄養レベル全体を除去する絶滅カスケードをもたらすことが示された。また、捕食者崩壊のプロセスとその後のリバウンドが自然界の生物多様性ダイナミクスを理解する重要な要素であることを明らかにした(図 3-30)[1]。

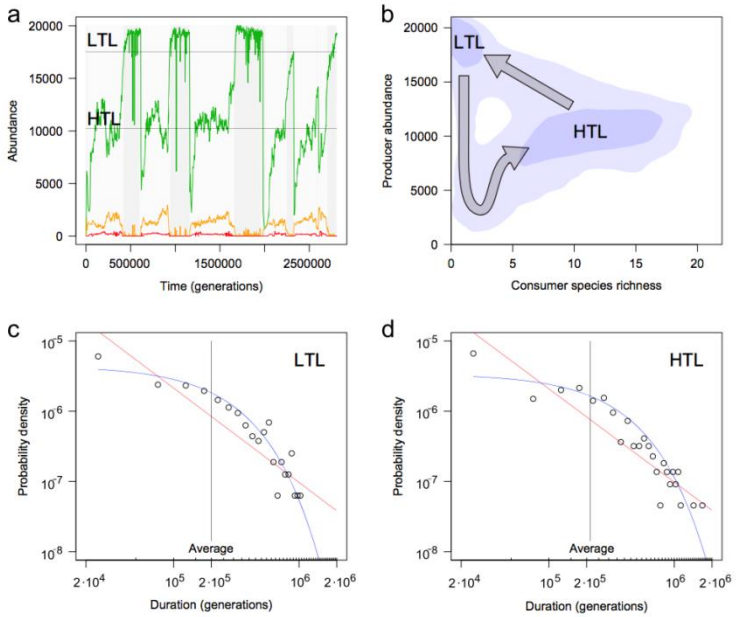


図 3-30　二つの共同体の状態の間での遷移[1]

また、草食動物誘引植物揮発性物質(HIPVs)が捕食者を誘引して節足動物に対する草食動物による被害を減らす現象に注目し、異種間でのシグナリングの進化を理論的に解析した。植物、草食動物、捕食者の間の共生的相互作用をモデル化し、仮定された植物草食動物の遭遇率と草食動物の個体群密度に応じて、食害に応じてシグナルの強さを変える「正直」型シグナルと、弱い食害でも強いシグナルを出す「クライウルフ」型シグナルの両方のタイプが植物で進化することが示された。将来の重大な被害の危険性を減らすために、「クライウルフ」戦略が進化した可能性があることが示唆された。本研究者等のモデルは、第 3 の種を含むエコ・エボリューション・フィードバック・ループが、この結果の安定性にとって重要な結果をもたらす可能性があることを示唆している[2]。

さらに、協力ゲームにおける多型の進化的条件についても検討した。この条件は、協力報酬が総投資額の関数であるという前提から、実際には投資がもたらす効果の相互関係に依存する可能性がある。報酬に対する投資の効果が相加的または相乗的な場合、効果の集

約が投資の段階で生じるか報酬の段階で生じるか、協力の効果が利益の促進であるか、不利益の抑制であるかといった三つの側面について、個人の報酬貢献の集約過程が協力の進化に及ぼす影響を調べた。その結果、この三つの側面から分類される集約過程のタイプによって、協力レベルにおける多型の出現の可能性が異なることが示された。集約過程が投資の集約または不利益の抑制による効果の相乗的集約でない限り、協力レベルでの多様性は決して現れないことがわかった。このことは、様々な分類群で観察される多型協力レベルの出現に必要な条件を示している[3]。

遺伝的変異の蓄積過程についても研究成果を出した。遺伝子型の適応度地形は、与えられた突然変異の数の全ての可能な組合せの適性を評価することによって構築される。適応度地形(図 3-31)は高次元であるため、実証的な研究ではその構造の簡単な尺度が統計量として使用される。それに対し、突然変異間の適応度の効果の相関に基づいて、新たなエピスタシスの自然な尺度を提案した。この尺度は、突然変異間の相互作用をうまく捉え、ほとんどの適応度地形モデルで解析的に解を得ることができた。適応効果の相関の変異距離への依存性は、エピスタシスのパターンに関する興味深い情報を含んでいたことから、この依存性により適応度地形におけるエピスタシス相互作用の量と性質の関係、あるいは異なる適応度地形の区別に使用できることが明らかになった[4]。

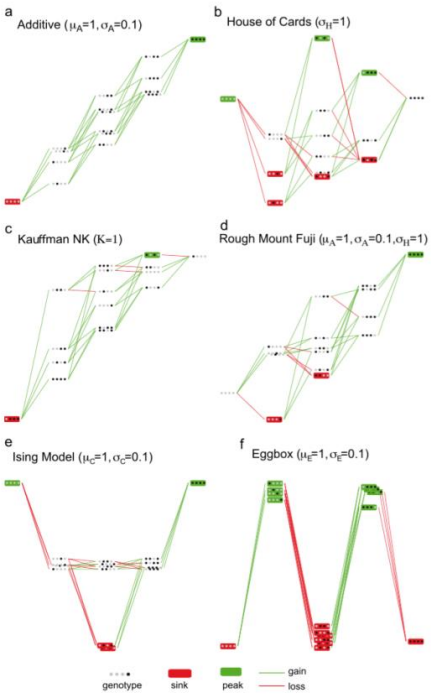


図 3-31　適応度のいろいろなランドスケープモデル[3]

②社会・経済への波及効果

ゲノムから生態系までの生物多様性の統合理論の構築が進めば、分子レベルからその生

物種の生存環境まで一挙に解析ができ、環境問題、気象、農学、医学などへ、実に多大な影響を与えるはずである。個別の問題についても、生物多様性への理解が深まることは、環境問題、医学などに本質的に関わることになり、社会・経済への波及効果は大きいと考えられる[55]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Takahashi D., Brännström A., Mazzucco R., Yamauchi A., Dieckmann U. “Abrupt community transitions and cyclic evolutionary dynamics in complex food webs”, Journal of Theoretical Biology, 2013, 337, 181-189.

[2] Yamauchi A., Van Baalen M., Kobayashi Y., Takabayashi J., Shiojiri K., Sabelis M.W. “Cry-wolf signals emerging from coevolutionary feedbacks in a tritrophic system”, Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 2015, 282(1818), 20152169.

[3] Ito K., Ohtsuki H., Yamauchi A. “Relationship between aggregation of rewards and the possibility of polymorphism in continuous snowdrift games”, Journal of Theoretical Biology, 2015, 372, 47-53.

[4] Ferretti L., Schmiegelt B., Weinreich D., Yamauchi A., Kobayashi Y., Tajima F., Achaz G., “Measuring epistasis in fitness landscapes: The correlation of fitness effects of mutations”, Journal of Theoretical Biology, 2016, 396, 132-143.

④その他

京都大学生態学研究センター・副センター長に 2016 年 4 月に昇進した。

[55] 朝日新聞「授業・野外観察、研究者と 京大生態研センター一般公開」、2015 年 11 月 8 日

3.2　2008 年度採択研究課題

3.2.1　形態形成を引き起こす力学過程の解明：分子・細胞・組織をつなぐ(石原秀至)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

ショウジョウバエの上皮組織をモデル系として、分子活性や細胞特性、組織の力学的物性といった異なる階層の関係を結び付け、多細胞生物の発生過程での形態形成の力学制御の原理を明らかにすることを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)画像データからの力推定手法の開発

多細胞生物の発生過程の研究は、神経発生における遺伝的ネットワークの研究[1]など分子レベルでの理解は進んできたが、組織の変形を促す物理的力についてはこれまで研究が進んでこなかった。そこで、画像データにおいて、各細胞内の圧力 P と細胞接着面で生じる張力 T を定義して(図 3-32 左)、それらの間に働く釣合いの式を求め、その解をベイズ統計に基づいた逆問題の定式化により推定する(図 3-32 右)という新たな手法を開発した[2]。

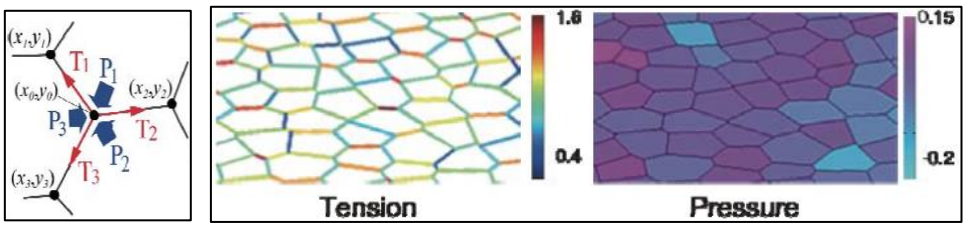


図 3-32　画像からの力推定手法[56]

(ⅱ)ショウジョウバエ翅形態形成を制御する新規メカニズム

上記で開発した手法をショウジョウバエの翅形態形成過程に適用し、翅が遠近軸に沿って引っ張られていること、また、この異方的な外力場が細胞再配置に重要な役割を果たしていることなど、細胞形態を制御する新規なメカニズムを明らかにした[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Nakajima A., Isshiki T., Kaneko K., Ishihara S. “Robustness under functional constraint: The genetic network for temporal expression in Drosophila neurogenesis”, PLoS Computational Biology, 2010, 6(4), e1000760.
[2] Sugimura K., Ishihara S. “The mechanical anisotropy in a tissue promotes

[56] 重定南奈子、「生命現象の革新モデルと展開」研究領域 領域活動・評価報告書－平成 23 年度終了研究課題－、http://www.jst.go.jp/kisoken/presto/evaluation/posteriori/32model_H23report.pdf

ordering in hexagonal cell packing”, Development (Cambridge), 2013, 140(19), 4091-4101.
[3] Otsuji M., Terashima Y., Ishihara S., Kuroda S., Matsushima K. “A conceptual molecular network for chemotactic behaviors characterized by feedback of molecules cycling between the membrane and the cytosol”, Science Signaling, 2010, 3(152), ra89.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後、科研費新学術領域研究「小さな反応拡散系における秩序形成から生物の機能へ」(2013 年度～2017 年度)などを獲得し、物理学に根ざした洞察に基づき、多細胞生物の発生過程の力学的動態に関する研究を発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

細胞の集団的運動や自己組織化を中心とした研究を推進した。細胞性粘菌アメーバの自発的な形状は、アクチンとそれに付随する膜上のイノシトールリン脂質(PIP3)シグナルの波(図 3-33A)が、並進波、反射波、らせん波の 3 要素から構成される幾何学的特徴により決定されていることを、生細胞イメージング計測によって初めて明らかにした(図 3-33B)。また、波パターンの生成機構と、伸張・反転・回転から成る細胞変形の動態を、数理モデルシミュレーションにより明らかにした。波の空間的な配置を明らかにするために、波の時間的周期性に基づいて位相を抽出し、回転する波の中心に位相の特異点が存在していることを突き止めた(図 3-33A)。二つのペアとなっている特異点はその間で維持される波面が比較的平面的に膜を押し出しており、一つに集約された特異点の周りでは、回転するらせん波によって膜も回転しながら押し出していた(図 3-33B)。このような細胞動態の背後にある自己組織化現象の知見を、アメーバ状運動の制御と操作へ応用することが期待された[1]。

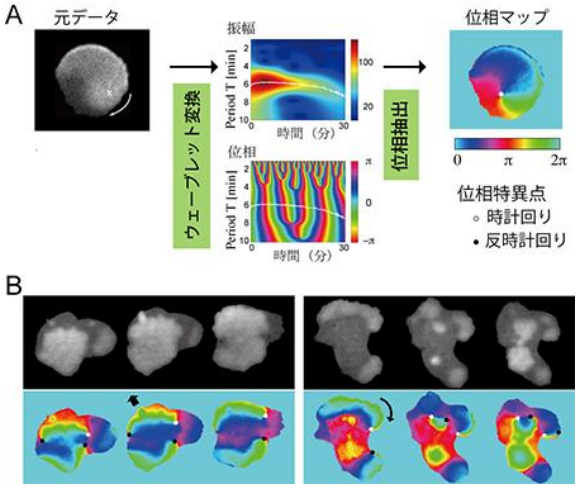


図 3-33　細胞端に到達したアクチンによる細胞の大規模な変形[57]

[57] 東京大学大学院総合文化研究科ニュース、アメーバ細胞の自由自在な形状を決定する仕組みを解明、2013 年 3 月 22 日、http://www.c.u-tokyo.ac.jp/info/news/topics/20130322050000.html

シグナル伝達系に関して、細胞が移動方向を決定する際に空間的および時間的な情報を統合するメカニズムを解析した。多くの真核細胞の走化性で、細胞はシグナル分子の濃度勾配を検知すると考えられている。細胞性粘菌は集合時に cAMP のスパイラル状の波を生成し(図 3-34a)、波が来る方向に進んで行くが、勾配の正負が時間的に変化するため、単純な勾配検知型では説明できないことが指摘されていた(走化性のパラドックス)。マイクロフルイディクスによって化学誘引物質の動的な波のプロファイルを人工的に生成し、周期を変えた実験を行った。その結果、細胞はある周期幅でだけ一方向に移動した。自然の周期では、細胞先端部における低分子 GTP アーゼの Ras の活性化が、化学誘引物質濃度が時間とともに低下するときに抑制されるという、適応応答の整流作用が働くからである。数理モデルを作成して解析し、細胞性粘菌が波の前面においてのみ移動できることは、適応応答の整流作用とそれが局所的な活性化と広域的な抑制に組み合わされていること、速過ぎる波、遅過ぎる波ではこのメカニズムが働かずに一方向に動けないことを明らかにした(図 3-34b, d)[2]。

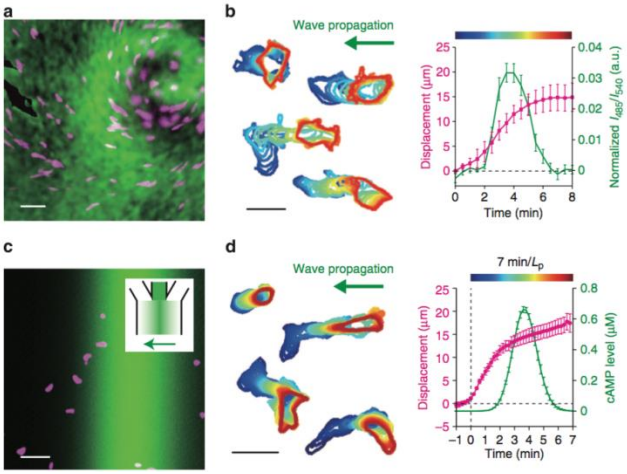


図 3-34　化学誘引物質 cAMP の天然および人工進行波における走化性[2]

また、上皮組織発生の統一的な定量的特徴付けを試みた。組織の発達・変形の制御機構を理解するためには、細胞分裂・再配置、細胞サイズおよび形状変化、アポトーシスの定量的な特徴付けが必要である。適切なテンソル量を定義することで、これらの形態発生事象を個別に定量化する手法を開発・提案し、ショウジョウバエの背側胸郭および翼蛹上皮に適用して細胞および組織の動態を結び付けるための包括的な統計的地図を作成した。また、これらの諸過程による変形間の相関、また、この定式化と応力測定を組み合わせることにより、組織の伸長、細胞分裂およびストレスパターンの間の予想外の相互作用を見いだした。これらの結果は、組織発生のメカニズムを明らかにするための斬新で厳密なアプローチとなることが期待される[3]。

さらに、この測定量間の関係を理解するために、上皮組織力学の連続体モデルを、細胞レベルの諸変形(細胞形態変化および細胞再編成)の幾何学的・力学的相互作用を考えることで定式化した。このモデルは細胞形態を表す自由度を持っており、Cell Vetex Model と弾

性体モデルの中間に位置付けられる(図 3-35)。このモデルには有限の変形、応力および変形テンソルを組み込んでおり、上で述べた手法で得られる実験データと比較することができる。等方性および異方性応力環境下で Cell Vertex Model の数値シミュレーションを行い、粗視化された連続体モデルで得られる応力値が真の応力値と一致することを確認した。このモデルを用いて、受動的緩和、能動的収縮-伸長、および組織せん断流の基となる力学的挙動を解明した。上皮組織の形態形成を達成するために個々の細胞において制御される形態形成プロセスのメカニズムを理解する、統合スキームを提供した[4]。

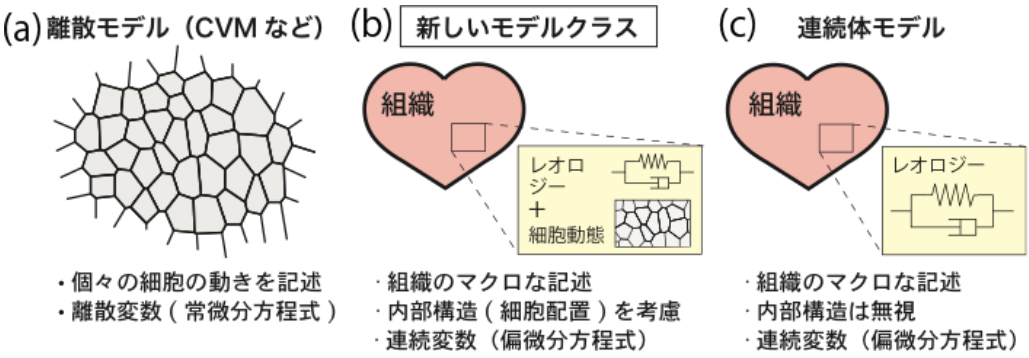


図 3-35　従来使われている離散モデルと連続体モデルの中間に位置する新規モデル[4]

②社会・経済への波及効果

研究対象とする生命科学の現象例として、ショウジョウバエ翅形態形成、粘菌の動き[58]や真核生物の微小管とタンパク質モータ・キネシンの自己組織的形成について[59]、物理学的なアプローチを取り入れて解析しており、その成果は材料科学や実際の建築構造など極めて幅広い応用が期待されている。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Taniguchi D., Ishihara S., Oonuki T., Honda-Kitahara M., Kaneko K., Sawai S. “Phase geometries of two-dimensional excitable waves govern self-organized morphodynamics of amoeboid cells” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(13), 5016-5021.
[2] Nakajima A., Ishihara S., Imoto D., Sawai S. “Rectified directional sensing in long-range cell migration”, Nature Communications, 2014, 5, 6367.
[3] Guirao B., Rigaud S.U., Bosveld F., Bailles A., López-Gay J., Ishihara S., Sugimura K., Graner F., Bellaïche Y. “Unified quantitative characterization of epithelial tissue development”, eLife, 2015, 4, e08519.

[58] 東大など、粘菌の「集まれ！」の合図への応答にはダイオードのような整流作用が働いていることを解明、日経速報ニュースアーカイブ、2014 年 11 月 6 日
[59] NICT(国立研究開発法人情報通信研究機構)など、微小管-タンパク質モータ相互作用によるネットワーク構築とその数理モデル化に成功～細胞骨格の操作に～、日経プレスリリース、日経速報ニュースアーカイブ、共同通信 PR ワイヤー、2016 年 7 月 27 日

[4] Ishihara S., Marcq P., Sugimura K. “From cells to tissue: A continuum model of epithelial mechanics”, Physical Review E, 2017, 96, 022418.

④その他

東京大学大学院総合文化研究科・助教から、2014 年 4 月に明治大学理工学部・准教授への異動・昇進を経て、2017 年 4 月東京大学大学院総合文化研究科・特任准教授に異動した。

3.2.2　生物社会における協力的提携パターンの理論的解明(大槻久)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

動物社会における資源をめぐる闘争で、複数の個体が協調して行動する提携において、提携相手の選択や提携者間の資源分配が示す様々なパターンとその成立機構を理論的に説明する数理モデルを、協力ゲーム理論と進化ダイナミクスを融合することにより構築することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)二個体間における進化的に安定な資源配分パターンの導出

能力が対等な二個体間の資源分配パターンを探るため、Nash Demand Game に自然選択と突然変異を組み込んだ進化ゲームモデルを構築し解析した。戦略に突然変異が少しでも起きる場合には平等解である 1:1 の平等な分配量が進化することを明らかにした。それに対して、闘争能力が異なる二個体間では、資源の必要性がより高い個体がより少ない分配を得るという意外な結論を導いた[1]。

(ⅱ)二者間の協調関係におよぼす影響について

血縁関係は一般に協力を促進するが、同時に血縁者同士が繁殖をめぐる競争の位置にある場合について数理モデルを用いて解析した。協力行動の進化に関する血縁淘汰理論と Wright の島モデルにおける進化ゲーム理論の間をつなぐ新しい一般論を構築し、血縁と協力性は必ずしも単調な関係にないという新しい予測を生み出した[2]。さらに、罰行動を伴う間接的互恵性において進化的に安定な戦略を比較した結果、協力を拒絶するだけの「消極的な罰」が個体や集団に高い利得をもたらすことが示された[3]。

(ⅲ)三者間の提携形成ダイナミクスの分析

攻撃的提携におけるパートナー選択を分析するため、二つの異なる三者間闘争モデルを構築した。闘争能力の異なる三者 α、β、γ によるゲームを分析した。第一のモデルでは、第一ステージで各プレーヤーは他の誰かを攻撃し、その被攻撃量に応じて一人が敗退する。第二ステージでは残った二人がお互いを攻撃し合い、最終的な勝者が決定する。解析の結果、第一ステージでは α が β を攻撃し、β と γ が共に α を攻撃するパターンがそれぞれの最適行動であることがわかった。第二のモデルでは、α、β、γ の三者は自己の利得を大きくするように提携を形成・解消する。解析の結果、β と γ による劣位間提携が予測された。互いの闘争能力に関する情報が完全に手に入る場合、β が非常に優位な立場に立つこ

とを明らかにした(図 3-36)[60]。

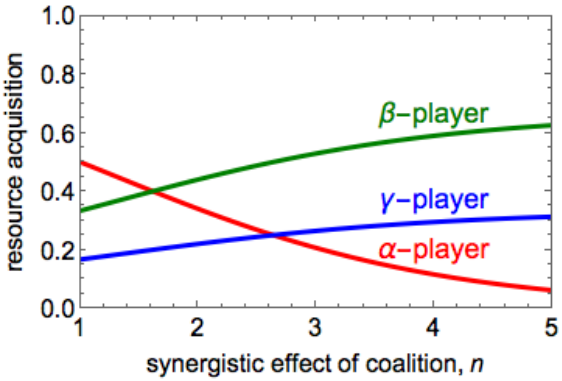


図 3-36　三者間の提携形成(大槻久より提供)

(iv)マイコドリの協力的求愛ディスプレイの起源の解明

オナガセアオマイコドリは、アリーナと呼ばれる場所で二羽の雄が求愛ディスプレイを披露し雌を引き付ける配偶行動をとる。雄には直線的な順位制が存在し、求愛ディスプレイはその中でも優位個体である支配者雄と追従者雄が披露するが、交尾権は支配者雄が独占する。この奇妙な協力的提携の説明として「追従者雄の求愛ディスプレイへの投資は、アリーナ自体の評判を高め、自らが支配者雄になった時の繁殖成功を高めるためである」という仮説があった。理論モデルを分析した結果、従来仮説では必ずしも追従者雄の協力行動の全てを説明できないことが示唆された[61]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Ohtsuki H. “Evolutionary dynamics of the Nash demand game: a diffusion approach”, Dynamic Games and Applications, 2011, 1(3), 449-461.
[2] Ohtsuki H. “Evolutionary games in Wright’s island model: kin selection meets evolutionary game theory”, Evolution, 2010, 64(12), 3344-3353.
[3] Ohtsuki H., Iwasa Y., Nowak MA. “Indirect reciprocity provides only a narrow margin of efficiency for costly punishment”, Nature, 2009, 457, 79-82.

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後は、科研費新学術領域研究「共感性の適応理論」(2013 年度～2017 年度)を獲得し、進化ゲーム理論、協力行動の進化、動物行動の理論モデルを柱として本研究の数理モデルを継続して発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

人が公的および私的な状況で相互作用する間接互恵性のモデルにおける、協力の進化に

[60]大槻　久 ″グループ形成と資源獲得モデル″、ゲーム理論ワークショップ 2011、2011 年 3 月 5 日、名古屋大学文系総合館 7 階カンファレンスホール
[61] 大槻久 ″マイコドリ Chiroxiphia linearis の奇妙な協力：アリーナ評判仮説の再検討″、ゲーム理論ワークショップ 2012、2012 年 3 月 6 日、静岡大学浜松キャンパス佐鳴会館

ついて研究した。このモデルでは、人は良い人を助けるが悪い人を助けない。また、他者からの見返りを受けるため自分の評判を良くしようとする。二次情報までを用いる社会規範下で、行動規則の進化的安定条件を探索した。その結果、「正直な」戦略と「偽善的な」戦略との競合を見いだした。「正直な」戦略では公的にも私的にも協力する(CDCD、C:協調 Cooperation、D:非協力 Defection)。しかし、「偽善的な」戦略では、多くの人が見守っている公共の場では協力するが、私的な状況では非協力で済まそうとする(CDDD)。「偽善的な」戦略では、私的な状況では誰も気付かない可能性が高いので協力は見合わない。「正直な」戦略の進化のためには戦略的に評判を構築することが、間接互恵性における行動ルールの進化にとって強力な原動力になることが示唆された(図 3-37)[1]。

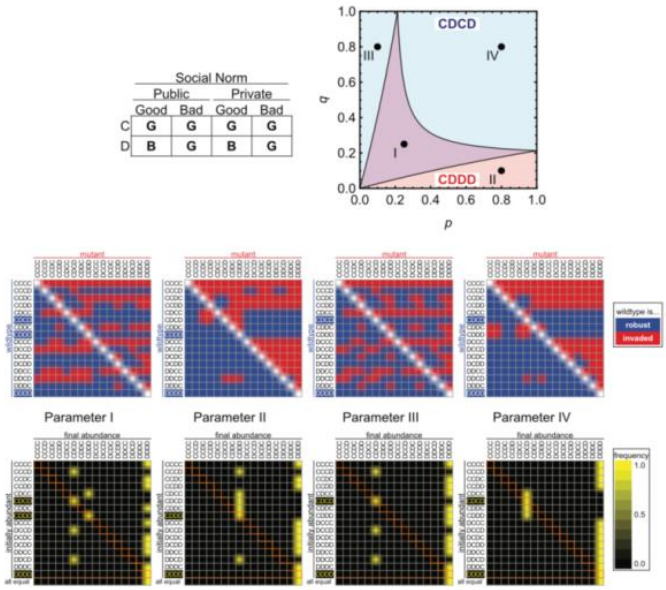


図 3-37　CDCD と CDDD の両方を安定にするある社会規範に対する進化動学シミュレーション[1]

公共財ゲームにおける協力と罰の分業モデルを検討し、安定的多型について解析した。従来のモデルでは協力と罰は別の形質であると仮定されていたが、協力と罰には資源的および心理的なトレードオフがあり、両方を同時に行うことはできないと仮定した。この場合に協力と罰の分業(安定共存)が起こるか否かを調べた。また、従来のモデルでは協力行動をした個体は罰を免れ、罰行動に参加しただけでは本人が非協力者ならば罰を免れないとの仮定があった。しかし分業では、罰を行使した者はそれだけで罰を免れるとの仮定を追加した。解析の結果、まず完全混合集団では決して協力と罰の分業は達成されないことがわかった。次に集団に空間構造がある場合には、協力、罰、フリーライダーの 3 戦略は 3 すくみ系を形成し、それら戦略の頻度は周期的に変化するが、この周期軌道は安定ではなく協力と罰の共存は達成されないことがわかった。最後にフリーライダーを生み出す突然変異が正の確率で起こると仮定して上述の空間構造モデルを解析したところ、これら 3 戦略の共存が頻度

空間上でサイクル若しくは安定平衡点となることがわかった[2](図 3-38)。

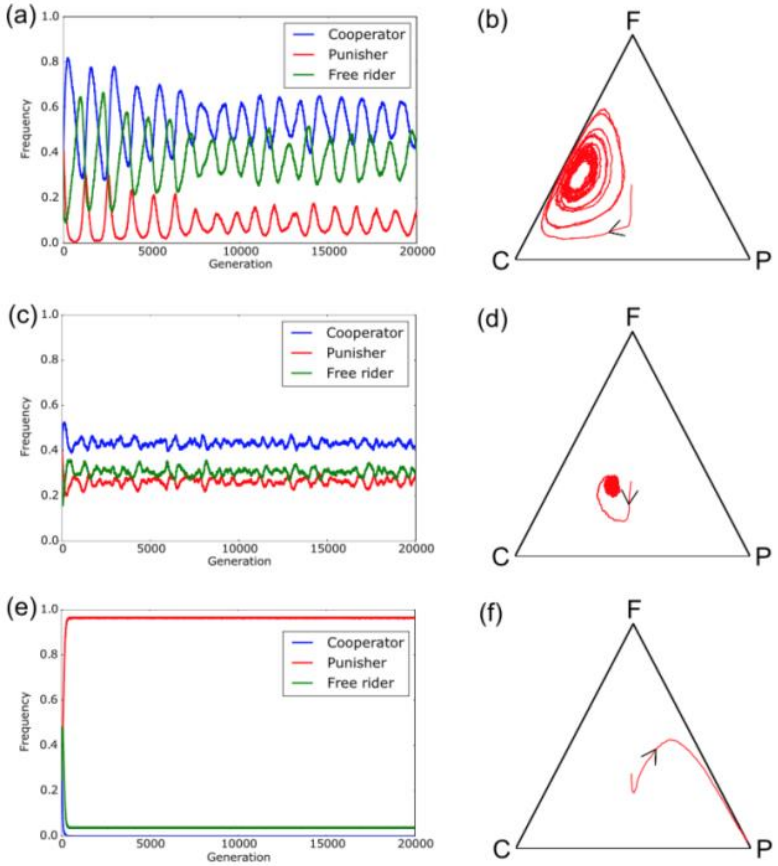


図 3-38　異なる突然変異率に対する進化動学の軌道[2]

社会的に学習された行動が次の世代に渡される前に個々の学習によって改善されれば、文化は累積的に成長することができる。このような学習戦略は、学習と繁殖の間のトレードオフの存在下で進化的に安定ではないことを以前示した。これは、文化は、そのモデル(文化社会的ジレンマ)において集団の任意のメンバーによって自由に利用される公共財であるからである。そこで、無限集団と有限集団の両方のモデルにおいて、累積文化の進化に及ぼす文化の公衆性を低下させる垂直伝達(親から子孫への伝達)の効果を調べた。無限集団モデルでは、文化伝達が純粋に垂直伝達である限り、文化が大部分蓄積することを確認した。しかし、斜行伝達が僅かでもあると、文化の平衡レベルが大幅に低下することがわかった。さらに、集団のサイズが有限である場合、純粋な垂直伝達の下でさえ、文化はほとんど蓄積しない。これは、ランダムな遺伝的ドリフトによる確率的な消滅が、学習戦略が十分な文化を蓄積するのを妨げるために起こった。全体として、垂直伝達を導入しても、文化的社会的ジレンマ問題を解決するのに実際には役立たないことが示唆された[3]。

また、女性に更年期が存在する進化的な理由を数理的手法で解析し、更年期の女性では父

由来の遺伝子が娘に早く閉経を導こうとする一方で、母由来の遺伝子は娘に繁殖を継続するよう働きかけることを予測した。通常は協調して働く二つの遺伝子が更年期にだけ対立を起こすことで、女性ホルモンのバランスが乱れ不快な症状が起こると考えられた。この予測は、現在知られている女性の繁殖に関わる遺伝子の発現パターンとも合致した[4]。

②社会・経済への波及効果

協力行動の進化条件の研究により、評判を通じた協力(間接互恵性)が成立する条件を明らかにするなど[1]、数学的な取扱いで我々が直感的に持つ行動規範の進化的起源を示した。この内容は書籍「協力と罰の生物学」として出版し、朝日新聞に写真入りで紹介され反響を呼んだ[62]。また、更年期障害の社会問題の原因解析[4]に取り組み、将来、更年期障害の予防医療や不妊治療の診断基準等に応用されることが期待され[63]、新聞[64]や放送[65]で報道された。このように、抽象的ではあるが直接に社会・経済への波及効果が大きな結果を多数得ている[66]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Ohtsuki H., Iwasa Y., Nowak M.A. “Reputation Effects in Public and Private Interactions”, PLoS Computational Biology, 2015, 11(11), e1004527.
[2] Oya G., Ohtsuki H. “Stable polymorphism of cooperators and punishers in a public goods game”, Journal of Theoretical Biology, 2017, 419, 243-253.
[3] Kobayashi Y., Wakano J.Y., Ohtsuki H. “A paradox of cumulative culture”, Journal of Theoretical Biology, 2015, 379, 79-88.
[4] Úbeda F., Ohtsuki H., Gardner A. “Ecology drives intragenomic conflict over menopause”, Ecology Letters, 2014, 17(2), 165-174.

④その他

総合研究大学院大学先導科学研究科・助教から総合研究大学院大学先導科学研究科・講師へ2015年4月に昇格した。また、平成24年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学賞を「進化ゲームを用いた利他性進化の研究」により2012年4月17日に受賞した。

---

62 「(書評)『協力と罰の生物学』 大槻久(著)」、朝日新聞、2014年7月27日
63 国立大学法人総合研究大学院大学プレスリリース、女性に更年期が存在する進化的な理由を解明、2013年12月10日、https://www.soken.ac.jp/news/6681/
64 「更年期障害はなぜ起こる？ - 父母の遺伝子対立の新説(ナゾ謎かがく)」、日本経済新聞、2014年8月31日
65 NHKニュース、2013年12月10日
66 大槻久研究室ホームページ、http://www.esb.soken.ac.jp/english/research/hisashi_ohtsuki.html

3.2.3　細胞間相互作用により双安定状態を維持する人工遺伝子回路の解析(木賀大介)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

細胞分化は細胞集団の状態が多様化することであると捉え、細胞を人工的に多様化させる人工遺伝子ネットワークを、数理モデルを介してデザインすることを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)人工プロモーターの設計

遺伝子発現状態を制御するために、複数の制御タンパク質のこれまでにない組み合わせにより転写のオン・オフを切り替えることができるプロモーターを創出することが重要である。制御タンパク質結合 DNA 配列の多様な組合せを簡便に構築できる配列デザインにより、2 種類の入力を統合できるプロモーターを設計し、その特性を確認することができた[1]。

(ⅱ)細胞種の多様化を示す遺伝子ネットワークの構築

生命の発生や再生プロセスにおいて重要な、細胞内・細胞間の遺伝子相互作用によって生じる細胞種の多様化について、関連する遺伝子ネットワークのうちコアな部分を抽出することは困難である。このため、合成生物学の研究手法で、細胞間の相互作用を変化させる実験操作が「地形」に与える影響を考慮することで、細胞集団の運命をデザインどおりに変化させることに成功した[2],[3]。

均一な細胞集団が「ワディントン地形」上を転がる玉のように二つの細胞種に多様化する機能を検証するため、Hybrid toggle switch を構成する四つの遺伝子を挿入した均一なバクテリア集団が、自らが生産する細胞間通信分子(AHL)を介して揺らぎを伴いながら細胞内・細胞間相互作用する結果、双安定な異なる二つの集団に分岐する可能性を理論的および実証的に明らかにした。具体的には、この人工ネットワークの機能は、2 種類の遺伝子(LacI、CIts)による細胞内での相互抑制と、別の二つの遺伝子を利用した細胞間通信から成る(図 3-39(a)。実験の結果、low 状態(AHL を僅かしか生産しない)だけであった細胞集団が、high 状態(ALH を生産する)と low 状態の二つの細胞種を含む集団へ変化することを確認した(図 3-39(b)。

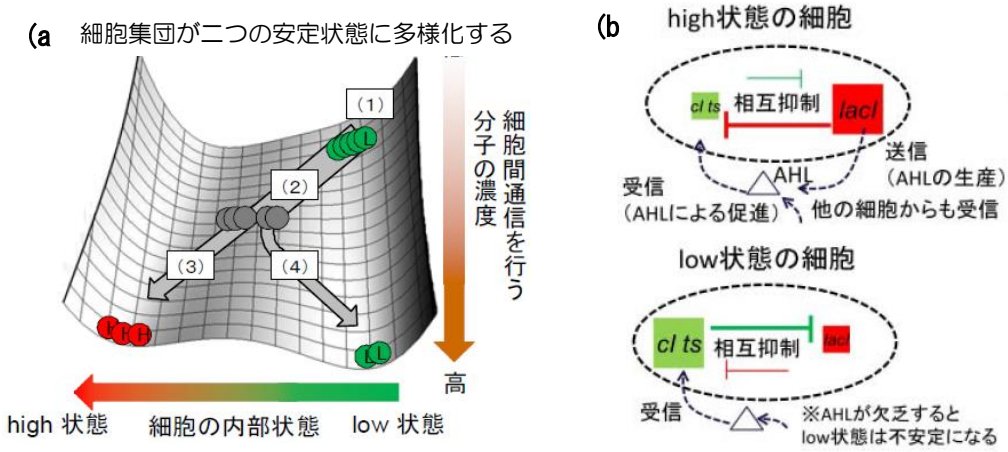


図 3-39　細胞の内部状態のモデルの概念図 [56]

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Ayukawa S., Kobayashi A., Nakashima Y., Takagi H., Hamada S., Uchiyama M., Yugi K., Murata S., Sakakibara Y., Hagiya M., Yamamura M., Kiga D. “Construction of a genetic AND gate under a new standard for assembly of genetic parts”, BMC Genomics, 2010, 11(4), S16.

[2] Sekine R., Yamamura M., Ayukawa S., Ishimatsu K., Akama S., Takinoue M., Hagiya M., Kiga D. “Tunable synthetic phenotypic diversification on Waddington’s landscape through autonomous signaling”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(44), 17969-17973.

[3] Ayukawa S., Takinoue M., Kiga D. “RTRACS: A modularized RNA-dependent RNA transcription system with high programmability”, Accounts of Chemical Research, 2011, 44(12), 1369-1379.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究期間最終年に、科研費新学術領域研究「人工遺伝子回路の機能向上のための進化分子工学による生体分子の改良」(2011 年度～2015 年度)など、本研究終了後には同基盤研究(B)「細胞集団内で遺伝子発現が空間分布により多様化されるための諸要素の相関の解明」(2016 年度～2018 年度)などを獲得し、合成生物学分野で研究を継続して、生命との親和性を持った DNA コンピューター生体高分子システムの作成へと研究を発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

トリプトファン(Trp)は、標準の 20 アミノ酸のうち最後のアミノ酸とされ、これを含まない 19 アミノ酸タンパク質の実験的進化によって、後期のタンパク質進化を模倣することができる。この手法を用いて、アミノ酸の種類がなぜ 20 かという生命起源の追究やタンパク質進化の理解およびタンパク質工学への応用を目指した。標的化された遺伝子配列全体に対してランダムに突然変異を誘発させ、有益な突然変異の蓄積を伴う形で 19 アミノ酸のタ

ンパク質の進化を模倣した。緑色蛍光タンパク質(GFP)の蛍光性の低い 19 アミノ酸変異体 S1-W57F には、2 回の突然変異誘発および選択を伴う有向進化を用いて、活性型 19 アミノ酸 GFP を作成した。N105I および S205T 突然変異は、S1-W57F 突然変異体に有益な効果を示した。実際にこれらの二つの突然変異を S1-W57F 上で組み合わせたところ、蛍光強度に相加的な効果を観察した。一方これらの突然変異は、20 個のアミノ酸から成る親 GFP 突然変異体に対しては、明らかな改善を示さなかった。この結果は、Trp を有さない 19 アミノ酸タンパク質の実験的進化の例を提供し、19 アミノ酸タンパク質の進化メカニズムの理解に役立つと考えられた[1]。

細胞内において複数の遺伝子を組み合わせた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を構築した。これを用いて、リプログラミングによって細胞型比を制御するための人工遺伝子過剰発現の一般的な適用性について調べた。任意の細胞型比を生成する目的で、大腸菌を用いて双安定トグルスイッチと組み合わせて単純な遺伝子過剰発現実験を行った。理論的には、過剰発現誘導は、双安定の系を一時的に単一安定の系に変化させ、過剰発現レベルを抑制することで多数の細胞を単一安定状態にし、かつ広い範囲にわたって単一状態を操作できる。このように誘導した細胞状態は、過剰発現を停止すると、元の双安定系の初期状態になる。このように過剰発現で単峰性細胞分布を誘導し、その後に過剰発現を止めることで二峰性分布が生じることを実験的に実証した。さらに、小数の分子の濃度を調節して過剰発現レベルを調節するだけで、理論的にデザインしたように系を任意の細胞型比にすることができた。初期の細胞状態の微小かつ微妙な操作による遺伝子過剰発現レベルの調節によって、任意の細胞型比の生成が可能になることを実証した。さらに、数理解析により、複合系の非線形性が緩和できることから、過剰発現戦略は様々なタイプの遺伝子ネットワークに適用できることが示唆された(図 3-40)[2]。

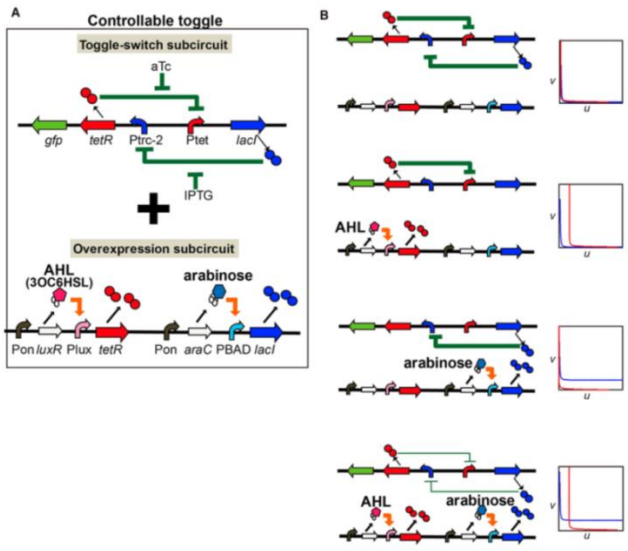


図 3-40　制御可能なトグルスイッチの設計と機能[2]

人工遺伝子回路への下流遺伝子の影響について調べた。生細胞の複雑な遺伝子ネットワークを理解し制御するため、下流のレポーター遺伝子が人工遺伝子回路の調節に関与する効果に焦点を当て、数学的モデリングおよびシミュレーションを含む合成生物学的手法を用いて回路を設計した。その結果、下流遺伝子が、人工遺伝子回路の調節に関与する遺伝子に、調節タンパク質の競合および細胞内のタンパク質分解の二つの主要な効果を及ぼすことが示された。この知見は、制御遺伝子に対する下流遺伝子の影響および大規模で複雑な遺伝子回路を駆動する際のインピーダンスの役割を示したものであり、より正確な遺伝子回路の設計を容易にすると考えられた(図 3-41)。この設計方法は、将来のシステムおよび合成生物学の研究に幅広く応用されることが期待された[3]。

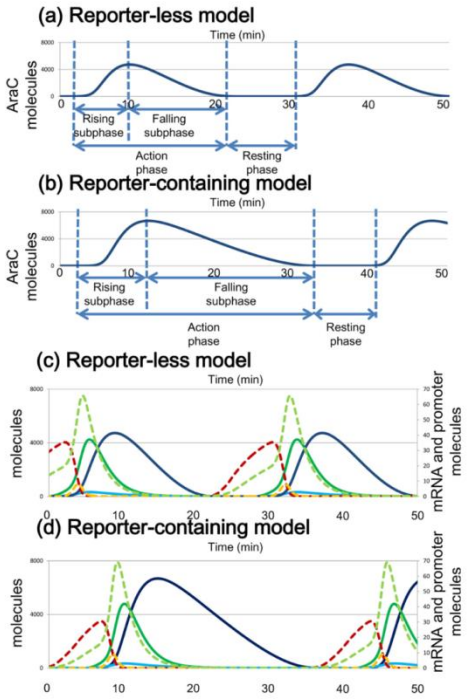


図 3-41　リポーター有無の時間経過における振動成分の決定論的シミュレーション[3]

②社会・経済への波及効果

複数の転写因子の組合せによって発現を制御できるプロモーターを提供する技術についての特許出願[67]は審査未請求で取下げとなったが、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[4]はまだ緒に就いたばかりであり、生体高分子システムを活用した診断キットの作製の設計研究の進展[68]などが期待されている。また、Nature 誌の 2012 年 4 月 19 日号には、将来に向けた産学連携の芽として本課題の合成生物学分野の研究などが紹介さ

[67] 特願 2012-118524、特開 2013-243947、発明者:木賀大介、石松愛、出願人:国立大学法人東京工業大学、発明の名称:新規プロモーター

[68] 早稲田大学先進理工学部木賀研究室ホームページ、http://www.f.waseda.jp/kiga/research.html

れた。その後も国際共同研究グループの一員としても活動しており[69]、この分野の牽引者として社会・経済の観点からも大きく期待されている[70]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Kawahara-Kobayashi A., Hitotsuyanagi M., Amikura K., Kiga D. “Experimental Evolution of a Green Fluorescent Protein Composed of 19 Unique Amino Acids without Tryptophan”, Origins of Life and Evolution of Biospheres, 2014, 44(2), 75-86.
[2] Ishimatsu K., Hata T., Mochizuki A., Sekine R., Yamamura M., Kiga D. “General Applicability of Synthetic Gene-Overexpression for Cell-Type Ratio Control via Reprogramming”, ACS Synthetic Biology, 2014, 3(9), 638-644.
[3] Moriya T., Yamamura M., Kiga D. “Effects of downstream genes on synthetic genetic circuits”, BMC Systems Biology, 2014, 8(4), S4.
[4] Ito M., Sugiura H., Ayukawa S., Kiga D., Takinoue M. “A bacterial continuous culture system based on a microfluidic droplet open reactor”, Analytical Sciences, 2016, 32(1), 61-66.

④その他

東京工業大学大学院総合理工学研究科・准教授から、2016年4月に早稲田大学理工学術院・教授に異動・昇進した。また、2012年12月に文部科学省科学技術・学術政策研究所のナイスステップな研究者(人材育成部門)に「iGEM(国際遺伝子工学マシン競技会)を通して次代を担う研究者の育成を牽引」により選ばれた。2014年3月に日本工学教育協会から工学教育賞を、2015年8月に竹田理化工業から竹田国際貢献賞を、2016年2月には日本学術振興会から日本学術振興会賞を受賞した。

[69] Beal J., et al. “Reproducibility of fluorescent expression from engineered biological constructs in E. coli”, PLoS ONE, 2016, 11(3), e0150182.
[70] Nature 日本語版、科学技術の産官学連携 環境・エネルギー・材料を例に日本の進むべき道を考える Nature 2012年4月19日号、http://www.natureasia.com/ja-jp/nature/ad-focus/detail/120419/3

3.2.4　栄養モジュール間相互作用に着目した食物網維持機構の解明(近藤倫生)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

複雑な自然の食物網を単純な栄養モジュールの相互作用系と捉え、その構造と系の安定性や生物多様性維持機構との関係を明らかにする新規な理論の構築を目指した。

②期間中の研究成果

以下に主要な成果の概要を示す。詳細は第4章に記述する。

(ⅰ)ギルド内捕食モジュール分析に基づく複雑食物網維持機構の研究

208種から成るカリブ海食物網は、内部に埋め込まれたギルド内捕食モジュールとそれを取り囲むモジュール外構造との相補的相互作用によって安定に維持されていることを明らかにした[1]。

(ⅱ)食物網に埋め込まれたネスト構造の発見

食物網が示す食物連鎖長の特性を適応的な食物網動態モデルを用いて説明し、それまでの議論に見直しを迫る結果を示した[2]。

(ⅲ)適応に基づく食物網構造と動態の理解

複雑な生物群集が安定に維持される原理について分析し、「複雑な生物群集ほど不安定である」というRobert Mayの理論予測を覆す成果を示した[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

[1] Kondoh M. “Building trophic modules into a persistent food web”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America”, 2008, 105, 16631-16635.
[2] Mougi A., Kondoh M. “Diversity of interaction types and ecological community stability”, Science, 2012, 337(6092), 349-351.
[3] Kondoh M., Kato S., Sakato Y. “Food webs are built up with nested subwebs”, Ecology, 2010, 91, 3123-3130.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究期間中に獲得した科研費基盤研究(B)「複雑食物網の構築・解析による生物群集維持機構の解明」(2010年度～2012年度)を継続するとともに、本研究終了後には、CREST研究領域「海洋生物多様性および生態系の保全・再生に資する基盤技術の創出」の研究課題「環

境 DNA 分析に基づく魚類群集の定量モニタリングと生態系評価手法の開発」(2013 年度～2017 年度)や科研費基盤研究(B)「ムダの生態学:種内競争による形質進化が多種共存に及ぼす影響の解明」(2016 年度～2018 年度)などの研究費を獲得し、環境 DNA を利用した生態系モニタリング手法の開発や種間相互作用による群集動態および多種共存の原理を探る研究に発展させている。

以下の効果や貢献を含めた詳細は、第 4 章に記述する。

①科学技術の進歩への貢献

環境 DNA を利用した生物群集の構造・動態研究に関しては、CREST の研究費などを基にして、環境水中の環境 DNA(eDNA)のメタゲノム解析により生息魚種を推定する新しい手法を開発した(図 3-42)[1]。また、舞鶴湾における環境 DNA の空間分布とマアジの実際の分布の関係を明らかにした[2]。理論的研究では、食物網の種の数と相互作用から測定したメタコミュニティの複雑さが、食物網の複雑性-安定性の向上につながることを見いだした[3]。さらに、魚類群集における種間相互作用ネットワークの構造と動態の関係に関する実証研究を行った[4]。

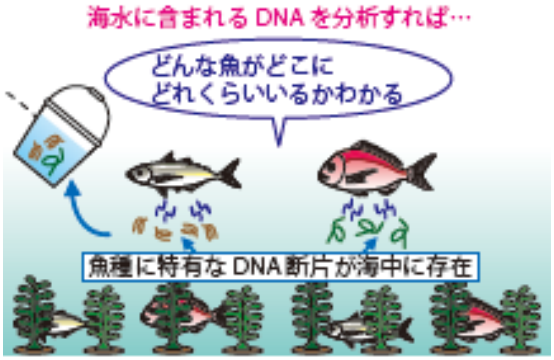


図 3-42　生息地の生産性と撹乱の強さに対する共存種数の変化予測結果[71]

②社会・経済への波及効果

海水中に含まれる魚由来の eDNA のメタゲノム解析から、迅速かつ定量的に魚類の生物量や種構成、遺伝的特徴を把握する新手法は、海洋保護区や汚染水域における魚類相の定量把握・生態系評価を可能にすることが期待されている[72]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Miya M., Sato Y., Fukunaga T., Sado T., Poulsen J.Y., Sato K., Minamoto T., Yamamoto S., Yamanaka H., Araki H., Kondoh M., Iwasaki W. “MiFish, a set of

[71] バケツ一杯の水で海洋生物の量や種類を知る、JST 明日へのトビラ、2014、16、12-13.、http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/project/33/33_13.html

[72] CREST ホームページ、【近藤倫生】環境 DNA 分析に基づく魚類群集の定量モニタリングと生態系評価手法の開発、http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/project/33/33_13.html

universal PCR primers for metabarcoding environmental DNA from fishes: Detection of more than 230 subtropical marine species”, Royal Society Open Science, 2015, 2(7), 150088.
[2] Yamamoto S., Minami K., Fukaya K., Takahashi K., Sawada H., Murakami H., Tsuji S., Hashizume H., Kubonaga S., Horiuchi T., Hongo M., Nishida J., Okugawa Y., Fujiwara A., Fukuda M., Hidaka S., Suzuki K.W., Miya M., Araki H., Yamanaka H., Maruyama A., Miyashita K., Masuda R., Minamoto T., Kondoh M. “Environmental DNA as a ’snapshot’ of fish distribution: A case study of Japanese jack mackerel in Maizuru Bay, Sea of Japan”, PLoS ONE, 2016, 11(3), e0149786.
[3] Mougi A., Kondoh M. “Food-web complexity, meta-community complexity and community stability”, Scientific Reports, 2016, 6, 24478.
[4] Ushio M., Hsieh C.-H., Masuda R., Deyle E.R., Ye H., Chang C.-W., Sugihara G., Kondoh M. “Fluctuating interaction network and time-varying stability of a natural fish community”, Nature, 2018, 554, 360-363.

④その他

龍谷大学理工学部・准教授から龍谷大学理工学部・教授に 2014 年 4 月に昇格した。また、文部科学省若手科学者賞を 2013 年 4 月に「生物群集ネットワークの構造と維持メカニズムの研究」により受賞した。なお、東北大学大学院生命科学研究科・教授に 2018 年 4 月に移籍する予定である。

3.2.5　花芽形成の遺伝子制御ネットワーク：一斉開花結実現象を分子レベルから解明する（佐竹暁子）

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

複雑な開花遺伝子ネットワークの本質を抽出した数理モデルを構築し、一斉開花結実現象について、環境変化–開花遺伝子制御様式の変化–開花・結実フェノロジー変化のプロセスを予測し、環境変化への生態系の応答を理論的に理解する基盤の構築を目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)ブナにおける豊凶現象:窒素資源による花芽分化制御モデル

典型的な一豊凶種であるブナにおいて、花成ホルモン遺伝子 *FLOWERING LOCUS T*(*FT*)と花芽分裂組織決定遺伝子 *LEAFY* の相同遺伝子(*LFY*)の発現量は、翌年春の開花量と強い正の相関があった。*LFY* と正のフィードバック関係にあり、花弁やがくの発生に関与する *APETALA1*(*AP1*)のブナ相同遺伝子も、顕著な発現量上昇を示した。これら遺伝子の発現量は当年枝の窒素量と高い相関を示したため、窒素肥料の施肥実験を行い花芽形成への窒素資源の影響を調べたところ施肥個体では *FT*、*LFY*、*AP1* の発現が著しく高まり翌年の春には開花が観察された。さらに、気温・光などの環境要因が開花や結実時期に及ぼす影響も明らかにした。

(ⅱ)冬の記憶:花成抑制遺伝子のエピジェネティックな制御モデル

植物は日照時間や温度などの環境変化に応答する。花成抑制遺伝子 *FLOWERING LOCUS C*(*FLC*)の発現は夏期には高く開花が抑制されるが、冬期の長期間の低温によって緩やかに発現が低下し、春先に花成が誘導される。この現象はエピジェネティック制御による冬季記憶と推測されていた。そこで *FLC* 遺伝子座におけるヒストン修飾ダイナミクスを捉えた数理モデルを作成し、細胞集団レベルでの安定的な *FLC* 発現抑制には、各細胞レベルで転写の抑制状態と活性化状態が力学的に双安定となることが必須であるという結果を得た。また、実際に低温処理により、ヒストン修飾活性が高まり *FLC* の発現が抑制されると、気温が上昇しても発現抑制は安定的に維持された。このことは、抑制的修飾を行う *FLC* 活性に応じて、冬の記憶の持続期間が変化することを意味していると考えられた[1],[2]。

(ⅲ)植物における生活史の多様性:春化経路制御の最適制御モデル

一年草と多年草の適応的意義について、*FLC* の発現制御ダイナミクスと光合成による炭水化物資源を考慮した数理モデルから解析した。生涯繁殖成功度に基づき進化的に有利な開花様式を推定すると、死亡率の増加に伴い、間欠的繁殖型多年草→毎年繁殖型多年草→一年

草へ連続的に遷移した[73]。一年生か多年生かの開花様式を、*FLC* の発現制御および貯蔵資源の蓄積と繁殖への配分の両者のバランスによって説明できた[3]。

(ⅳ)開花時期制御メカニズム

多年生草本ハクサンハタザオを対象に、数理モデルから、*FLC*、花成ホルモン遺伝子 *FLOWERING LOCUS T*(*FT*)、および日長応答遺伝子 *CONSTANS*(*CO*)の挙動を記述し、室内実験で得られたデータより推定された温度応答関数を当てはめた。低温になるほど *FT* 発現のタイミングが遅れ、開花時期の遅延と強い相関を持つことを示した(図 3-43)。

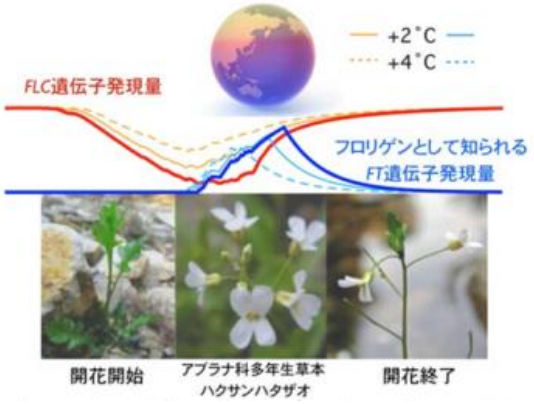


図 3-43　*FLC* および *FT* 遺伝子の発現と温度[56]

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Satake A., Iwasa Y. “A stochastic model of chromatin modification: Cell population coding of winter memory in plants”, Journal of Theoretical Biology, 2012, 302, 6-17.

[2] Satake A. “Diversity of plant life cycles is generated by dynamic epigenetic regulation in response to vernalization”, Journal of Theoretical Biology, 2010, 266(4), 595-605.

[3] Aikawa S., Kobayashi M.J., Satake A., Shimizu K.K., Kudoh H. “Robust control of the seasonal expression of the Arabidopsis FLC gene in a fluctuating environment”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(25), 11632-11637.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後には、科研費新学術領域研究「植物システム制御の数理モデリング」(2010 年度～2014 年度)、同「長寿命樹木にみられる幹細胞ゲノムの多様性分析」(2017 年度～2021 年度)、科研費基盤研究(A)「開花遺伝子発現量と土壌・植物養分条件の統合分析による一斉開花機構の解明」(2014 年度～2016 年度)、同「ブナ科樹木の繁殖形質多様性を生み出す開

[73] Satake, A “Diversity of plant life cycles is generated by dynamic epigenetic regulation in response to vernalization”, Journal of Theoretical Biology, 2010, 226, 595-605.

花遺伝子の発現制御戦略」(2017 年度～2020 年度)、環境省の環境研究総合推進費「遺伝子情報に立脚した開花時期予測モデルの開発:一斉開花現象の分子レベルでの解明」(2011 年度～2012 年度)を獲得し、植物の一斉開花結実現象に関する遺伝子発現量の研究を継続・発展させている。

① 科学技術の進歩への貢献

地球温暖化に対する植物の温度応答の分子メカニズムを明らかにするため、アブラナ科ハクサンハタザオの開花制御に係る主要遺伝子 *FLC* と *FT* の働きを、定量 PCR による遺伝子解析および栄養塩量分析により調べた。この二つの開花遺伝子発現量変化のダイナミクスをモデル化し、野外の複雑な変動温度環境下でモデルに基づいた予測をしたところ開花時期を精度良く予測できた。この手法により将来温暖化とともに開花時期が短縮され、植物によっては約 5 度の温度上昇によって最終的に開花できなくなることを予測した。この結果は地球温暖化が生態系に及ぼす新たなリスクを示した[1]。また、北海道羊ヶ丘植栽ブナ林および新潟県苗場天然ブナ林において、*FT*、*LFY* や *API* の発現量の季節変化および土壌中の栄養塩濃度の季節変化および年変化をモニターし、新潟個体群が生息する土壌では硝酸態窒素とリンが欠乏していることを示した。

この手法をさらに海外の熱帯多雨林の解析にも活用した。例えば、マレーシア森林研究所の設備を利用して *FT* および *LFY* 遺伝子発現を解析し、熱帯における一斉開花種フタバガキの花芽形成を調べた。植物体内と土壌中の栄養塩濃度データ、開花フェノロジー長期データ、気象データを用いた分析と開花遺伝子の発現解析を行った。低温と干ばつが開花遺伝子の活性化に及ぼす相乗効果を考慮した数学的モデルから、遺伝子発現パターンを予測した(図 3-44)結果、これらの種の繁殖フェノロジーが気候変動に敏感であることが示唆された[2]。

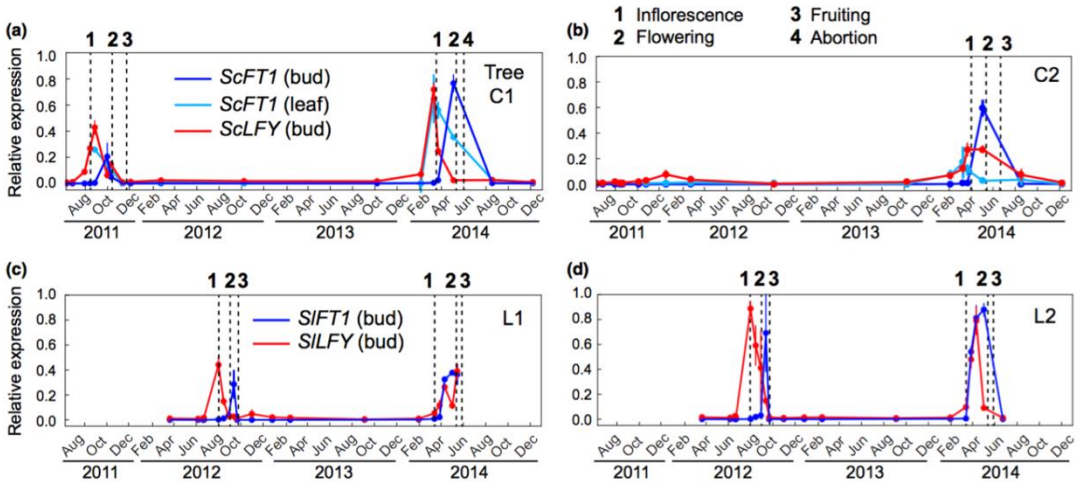


図 3-44　開花遺伝子の発現パターン[2]

イネの根の効率的なケイ素(Si)取り込みとカスパリー線の関係について検討した。イネの根における Si の取り込みは多く、*Lsi1* および *Lsi2* の 2 種類の輸送体タンパク質によっ

て媒介される。イネではこれらの Si 輸送体はカスパリー線を有する外胚葉および内胚葉細胞の原形質膜に局在し、これは他の植物と比べて特徴的であった。そこで、*Lsi2* による積極的輸送を考慮した単純な拡散方程式に基づく数理モデルを開発し、木部樹液中の Si 濃度と *in vivo* 実験のデータを用いてモデルパラメータを較正した。シミュレーションによりイネの根における Si 摂取を輸送体およびカスパリー線の位置と比較し、輸送体の局在化パターンおよび根の Si 輸送効率を推定した。その結果、カスパリー線の欠如した根では、正常な根と比較して Si 取り込みが低かった。このことは、カスパリー線の二重層構造が、イネが高 Si 摂取をする重要な要因であることを示唆した。また、野生型イネの局在パターンは、様々な局在パターンのうち最も効率的なものであることを見いだした。これらはイネの高い Si 摂取能力を説明すると考えられた[3]。

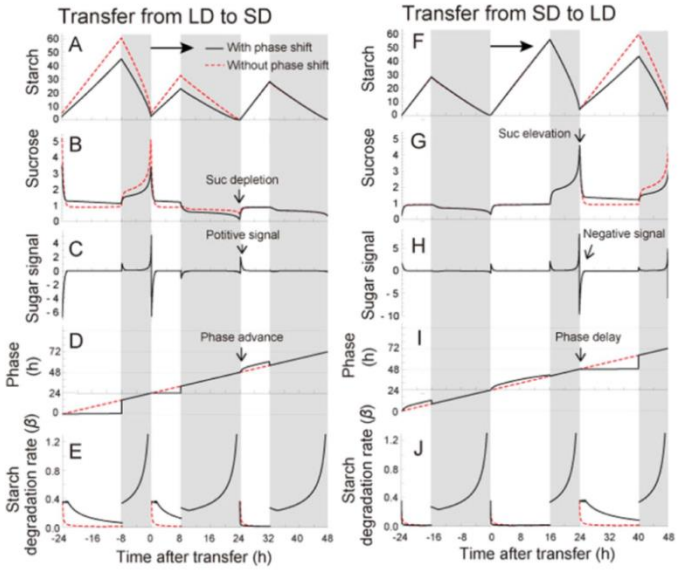


図 3-45　位相振動子モデルからのシミュレーション結果[4]

糖シグナル伝達によるシロイヌナズナの概日振動子の調節とデンプン代謝の調節についても検討した。シロイヌナズナは光合成によってデンプンを貯蔵し、夜間の成長を維持する。デンプン代謝による糖シグナルは概日振動にフィードバックされて、代謝回転のタイミングを動的に調整する。そこで、ショ糖の恒常性を維持するデンプン分解を調節する理想的な概日応答を導出するような、位相振動子モデルを提案した。糖非応答性の突然変異体を用いてモデル予測を検証した結果、デンプン代謝回転のダイナミクスは概日時計から測定され、細胞内のショ糖変化率に応答することが示された(図 3-45)。これらの理論と実験の結果から、デンプン代謝回転は、炭素恒常性を維持するためにショ糖シグナルに応答する動的恒常系として作用する概日時計によって制御されることが示唆された[4]。

②社会・経済への波及効果

地球温暖化の開花時期への影響の研究で開発した開花時期の予測手法[1]は、自然生態系や農業生態系の応答を予測するグリーンイノベーション技術として役立てられることが、大いに期待されている[74]。また、熱帯地域の分子フェノロジーアプローチは、異なる気候帯に生息する植物において保存されている開花遺伝子の役割を明らかにし、他の植物種における開花プロセスの検出に広く適用できることが示された[2]。

③ 上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Satake A., Kawagoe T., Saburi Y., Chiba Y., Sakurai G., Kudoh H. “Forecasting flowering phenology under climate warming by modelling the regulatory dynamics of flowering-time genes”, Nature Communications, 2013, 4, 2303.

[2] Yeoh SH., Satake A., Numata S., Ichie T., Lee SL., Basherudin N., Muhammad N., Kondo T., Otani T., Hashim M., Tani N. “Unraveling proximate cues of mass flowering in the tropical forests of Southeast Asia from gene expression analyses”, Molecular Ecology, 2017, 26(19), 5074-5085.

[3] Sakurai G., Satake A., Yamaji N., Mitani-Ueno N., Yokozawa M., Feugier F.G., Ma J.F. “In silico simulation modeling reveals the importance of the casparian strip for efficient silicon uptake in rice roots”, Plant and Cell Physiology, 2015, 56(4), 631-639.

[4] Seki M., Ohara T., Hearn TJ., Frank A., da Silva VCH., Caldana C., Webb AAR., Satake A. “Adjustment of the Arabidopsis circadian oscillator by sugar signalling dictates the regulation of starch metabolism”, Science Report, 2017, 7(1), 8305.

④その他

2014 年 10 月に、文部科学省科学技術・学術政策研究所の科学技術分野のナイスステップな研究者に「植物の開花時期の予測や豊凶現象のメカニズム解明」により選定された。また、2013 年に第 16 回守田科学研究奨励賞を受賞した。植物の開花時期や期間、温暖化の影響予測については、日本経済新聞[75]、毎日新聞[76]などの主要紙や全国の新聞 15 紙に掲載された。

[74] 京都大学プレスリリース、温暖化による開花時期の短縮 - たった二つの開花遺伝子によって開花時期を高精度に予測、2013 年 8 月 14 日、http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2013/130814_1.htm

[75] 遺伝子の働きから開花の時期を予測、北大などが手法、日経産業新聞、2013 年 8 月 20 日

[76] 開花予測：2 遺伝子から 北大チーム開発、温暖化進行時に、毎日新聞、2013 年 8 月 14 日

3.2.6　生体 3 次元特有の形態の解明手法の構築(昌子浩登)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

細胞の方向性は組織配置に重要である。しかし、3 次元空間上の配置についての理解は簡単ではない。そこで実際の肝細胞についてその方向性を共焦点顕微鏡を用いて調べ、数理的な指標化を行ってその方向性を明らかにすることを目指した。また、肝細胞に必ず接する 2 種の管の配置解析、その配置が疾患によりどのように変化するかを調べた。観察を基に数理モデルを用いた解析を行い、構造制御の性質や形態形成の仕組みを解明することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)肝細胞 - 類洞 - 胆管の方向性の計測

マウス肝小葉の 3 次元形態を観察するために、摘出した肝臓サンプルを多重免疫染色し、共焦点顕微鏡により観察して 3 次元像を取得した。類洞と毛細胆管と肝細胞一つを 3 次元プロットし(図 3-46(b))、肝上皮細胞の極性について数理的指標化を行った。肝細胞の重心から種々の方向に距離を離し、最初に当てはまる別の構造を球面上に表した。次に、球面を球面調和関数の分布が異なる球面への重ね合わせで表した(図 3-46(c))。類洞、胆管、隣の肝細胞の球面調和関数の係数ベクトルを平均し、球面調和関数を用いて表した結果、類洞は直線的な方向とともにその垂直方向に存在しやすく、胆管は類洞の存在しやすい隙間方向に存在しやすい傾向が見られた。

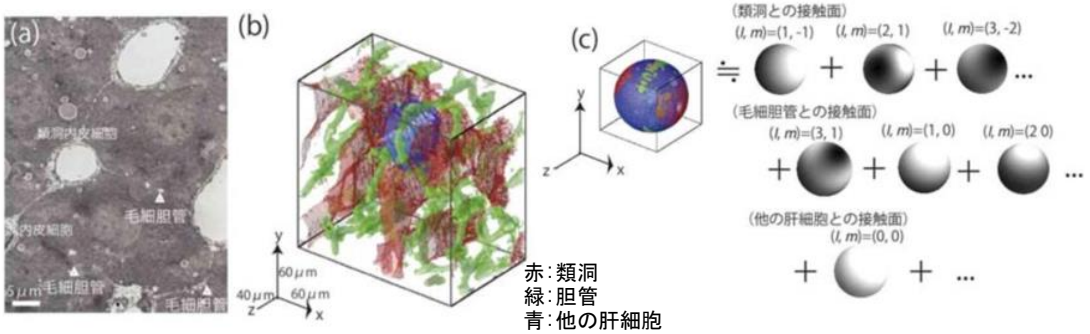


図 3-46　肝小葉の 3 次元表現

(ⅱ)疾患による 3 次元形態変化

現在、生活習慣病として新たな問題になってきている脂肪肝が進んだ症状である非アルコール性脂肪肝炎(NASH)について、疾患による肝小葉の 3 次元形態変化を解析した。ヒトの NASH 症状に類似した疾患モデルラットを作成し、4 週ごとに採取した肝細胞の共焦点像を得た。立体構造の解析、およびケア時などの仮想的状況を考察するため、数理モデルを構築

した。解析の結果、脂肪性肝疾患が進んだステージまで達すると、さらにケアを行っても予後不良になり重症化することが再現された。NASH の理解には、分子的なメカニズムの解析に加え、肝小葉内の 3 次元形態の解析も必要であることが示された。

また、走化性反応拡散システムによって生成された 2 次元パターンを調べ、3 次元 Keller-Segel モデルから得られる 3 次元パターン構造とその安定性も明らかにした[1],[2],[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Shoji H., Saitoh K. “Pattern formation in chemotaxic reaction-diffusion systems”, International Journal of Biomathematics, 2012, 5(3), 1260013.
[2] Shoji H., Nonomura M., Yamada K. “Three-dimensional specific atterns based on the Keller-Segel model”, Forma, 2012, 27(1), 19-23.
[3] Shoji H., Nonomura M., Yamada K. “Three-dimensional aggregation patterns in Keller-Segel models”, Pioneer Journal of Advances in Applied Mathematics, 2011, 3(1), 59-72.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後は、科研費新学術領域研究「医用画像に基づく計算解剖学の多元化と高度知能化診断・治療への展開」の「肝小葉内の類洞-毛細胆管の 3 次元ネットワークデザイン解析」(2015 年度～2016 年度)、科研費新学術領域研究「医用画像に基づく計算解剖学の多元化と高度知能化診断・治療への展開」の「肝疾患における肝小葉内全体での形態変化の数理メカニズム解析」(2017 年度～2018 年度)を獲得し、生体 3 次元特有な形態の解明手法をさらに発展させている。複雑な構造の特徴を表現する数学的指標を提案し、形態変化の現象の数量化を引続き推進するだけでなく、生理的な条件と形態変化との比較を数理指標を基にして行っている。

①科学技術の進歩への貢献

本研究期間中に検討した肝疾患ラットモデルによる形態変化の解析を更に進めた。ラット肝臓片の疾患による形態変化を様々な観察像の取得方法を併用して、多角的に検討した。例えば、同一サンプルを用いて、光干渉断層法と共焦点顕微鏡により得られる合成観察像、並びに HE 像などの染色法と共焦点像の合成像を作成した。つまり、同一サンプルについて何種類かの観察法で像を取得し、ランドマークによって立体構造を重ね合わせることにより 3 次元合成像を作成する方法を用いて、様々な種類の組織全体の中での局所的形態を、物理指標を用いて指標化してきた。また、共焦点像の血管のセグメンテーション処理を行う際に指標付けられる指標と、脂肪肝の疾患進行具合とを関連づけられる統計指標を作成し、検証した[1]。

一方で、行動についての指標作成にも取り組んだ。薬剤影響の評価では、マウスやラットのオープンフィールドでの挙動および歩行活動の特徴付け試験が広く使用されている。ま

ず、円形のオープンフィールド(図 3-47 実験手順(a))を用いて行う実験について、その装置サイズの影響を検証した。すると、試験装置の直径が 75cm より大きい場合、自由歩行行動の休止および移動期間の持続時間は、限定された、べき乗則分布関数に従った。試験装置の直径が 75cm を超えると、スケーリング指数がモデル選択の特性と一致することを見いだした(図 3-47)。これらの結果は、マウスのオープンフィールド挙動の研究で使用する試験装置のサイズを選択する際の指針となることが示唆された[77,[2]]。

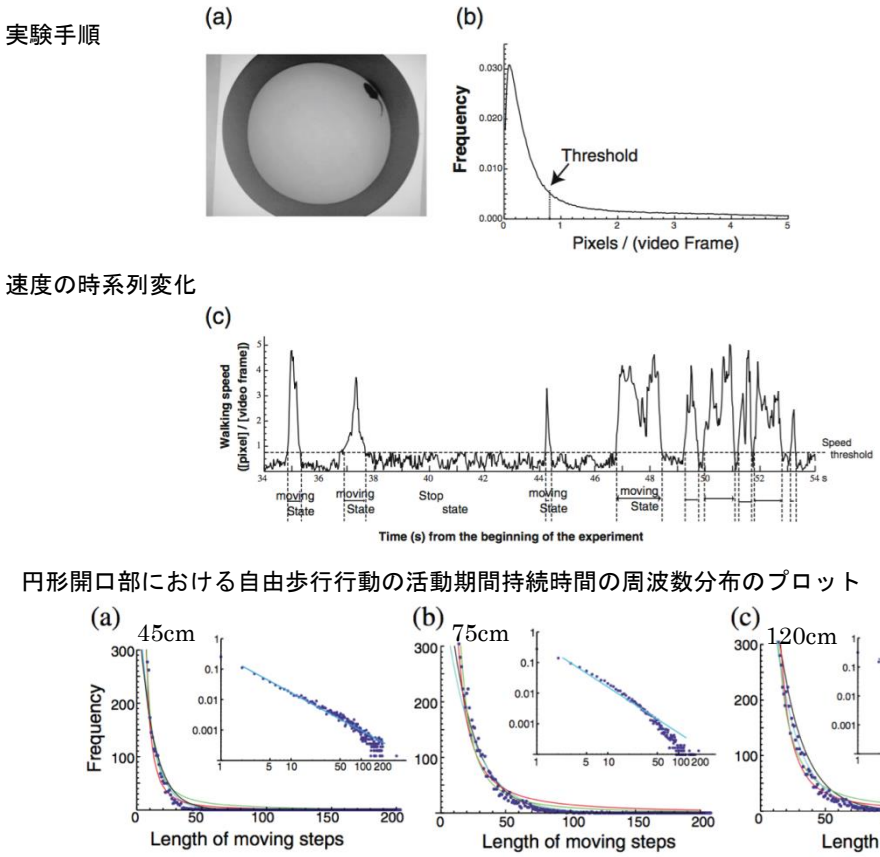


図 3-47　オープンフィールド試験の概要と結果[2]

また、薬剤による行動異常検出のための行動指標作成を行った。マウスを用いてコカインの行動への影響を特徴付けるため、歩行運動の物理的分離に基づく新しい指標を提案した。3 種の近交系マウス(C57BL/6、DBA/2、BALB/c)に濃度の異なるコカインを投与し、行動をオープンフィールド試験により評価したところ、3 指数モデル[78]が異なる確率密度関数で得られたデータに最もよく適合していた。その指数ごとに歩行行動を運動の持続時間に応じて三つのカテゴリーに分け、二相性運動方程式モデルによって得られた抗力項の係数の比に関するヒューリスティックな議論に基づいて、運動制御における変化の指標を開発した。こ

[77] 科研費データベース、肝疾患サンプルを用いた肝細胞の細胞極性の数理的解明、2015 年度実績状況報告書、https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-26800225/
[78] 3 個の指数項の和から成るモデル

の指標は高濃度薬剤において有意な容量反応関係を有し、マウスにおける運動活性に対する薬剤影響を調べるために有用であった。さらに、既知の他の特徴を評価しても、提案した指標は有利であって、しかも近郊系 3 種のマウスにおいて試しても有利であることがわかった[3]。

生体のような非平衡系において一様な場所から周期パターンが自発的に形成されるチューリング機構が知られていて、実際の化学反応でこのパターン形成の機構が働いていることが示されてきた。この実験系を模した数理モデルとして、化学物質の濃度勾配や反応率の空間変化の反応拡散モデルが考えられるが、実験系で得られる 3 次元パターンにはどのような種類のバリエーションが考えられるかは明らかではなく、数値的に解析した。解析には、Chlorite-Iodide-Malonic Acid (CIMA)反応をモデル化した 2 変数モデルである Lengyel-Epstein 反応拡散モデルを用いた。まず、一様な系でどのようなパターンが得られるかを検証すると、これまで得られているパターンだけでなく、シュワルツ P 構造も得られた。そうして、実験系のような勾配系で得られるパターンを調べたところ、一軸対称性を有する有孔ラメラ構造[79]と Fddd 構造[80]が現れることがわかった(図 3-48)[4]。生体内部において、生体分子の空間勾配やその反応の方向性によって重要な構造が作り出されていることが知られており、本 3 次元パターンがこれらの解析に役立つことが期待された[81]。

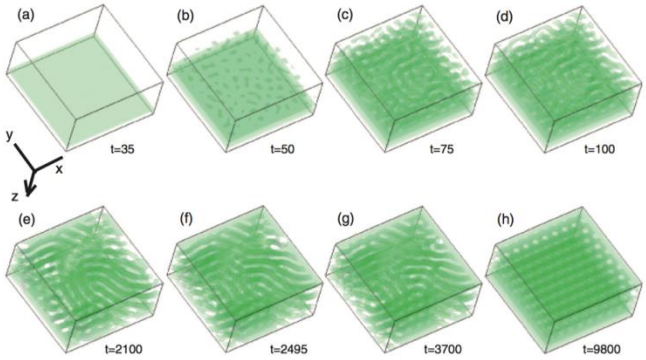


図 3-48　有孔ラメラ構造の形成[4]

②社会・経済への波及効果

科研費の研究資金を活用し、疾患モデル動物を用いた解析では他大学との共同研究による肝臓試料の観察を進め、生体試料を基にして、肝疾患における肝小葉内全体での形態変化の数理メカニズム解析を行っている。これらの結果を通して、さらに医用画像に基づく計算解剖学を多次元化して医療機器の開発・改良等を可能にしていくことが期待される[77]。

[79] 有孔ラメラ構造とは、各ラメラドメインに円形の穴が開いておりそれが三角格子に配置しているもの。
[80] Fddd 構造とは、共連結構造で一軸性の対称性しか持っていないもの。
[81] 昌子浩登、3 次元チューリングパターンの再考察、数理解析研究所講究録、2014、1917、94-101.

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Shoji H. “A Reaction-diffusion Algorithm for Segmentation of Confocal Laser Scanning Microscope Image”, Forma, 2016, 31, 23-25.
[2] Shoji H. “Scaling law in free walking of mice in circular open fields of various diameters”, Journal of Biological Physics, 2016, 42(2), 259-270.
[3] Shoji H., Nakatomi Y., Yokoyama C., Fukui K., Hanai K. “New index based on the physical separation of motion into three categories for characterizing the effect of cocaine in mice”, Journal of Theoretical Biology, 2013, 333, 68-77.
[4] Shoji H., Ohta T., “Computer simulations of three-dimensional Turing patterns in the Lengyel-Epstein model”, Physical Review E, Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, 2015, 91(3), 032913.

④その他

京都府立医科大学大学院医学研究科・助教から、2016 年 4 月に同研究科・講師へ、そして 2017 年 4 月に関西学院大学理工学部・准教授へ異動・昇進した。

3.2.7　化学反応から細胞集団までをつなげる数理モデルの構築と応用(野々村真規子)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

細胞集団に見られる細胞の再配置やセルソーティングを再現する数理モデルとしてバーテックスモデルやセルソーティングモデルが有名である。再配置やセルソーティングに加えて、細胞接着、細胞分裂、走化性などを同時に組み込んで体系的に扱うことができる新規な数理モデルを、フェーズフィールドモデルを基盤にして構築することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)細胞集団を表す数理モデルの提案

フェーズフィールドモデルは結晶成長のモデルとして考案され、細胞集団への応用は他に例を見なかったが、化学反応を表す反応拡散方程式と相性も良く、個々の細胞の性質や細胞膜の位置も容易に表すことができると考えた。数理モデルの骨子として、各細胞の形と位置を表す偏微分方程式を連立させて多細胞系を表現した。

フェーズフィールドで表現された 1 個の細胞の形状(図 3-49、左)では、ある値より大きな領域を細胞内、それ以外を細胞外とみなす。それらの領域の境界が有限の厚みを持つため、細胞の形と同時に、細胞膜の位置も表現することができる(図 3-49、右)。各細胞は、基本的に体積を一定に保ちつつ表面積を減らす方向で変化し、また、細胞間では、系のフリーエネルギーが減少する方向に排除体積効果や細胞間接着が進行するよう反応項を設定した。これにより、パラメーターに依存して様々な細胞配置パターンが自発的に再現された。また、このシミュレーションは、全ての細胞の形態変化を記載しているため細胞数の増加とともに計算量も急上昇するが、アルゴリズムの工夫により短時間で結果が得られた[1]。

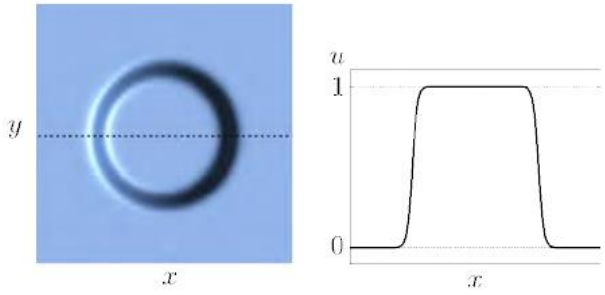


図 3-49　フェーズフィールドモデルによる 1 個細胞の計算結果

(ⅱ)細胞間接着や細胞の基板への付着および細胞運動に関する数値計算

細胞間接着と同様の方法で、細胞の基板への細胞付着の効果に関しても数値計算を行った。また、同種の 2 個細胞の数値計算結果も得た。さらに、細胞の走化性による集合や、ラ

ンダム運動する細胞のセルソーティングなどのプロセスも、細胞の形と相対位置が直接視覚的に把握できる形で再現した。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Nonomura M. “Study on Multicellular Systems Using a Phase Field Model”, PLos ONE, 2012, 7, e33501.

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後、科研費基盤研究(C)「細胞集団の数理的研究」(2016 年度～2020 年度)を開始し、細胞の形の数理モデリング、細胞運動のモデリング、細胞集団性の定量化法などに研究テーマを発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

人の身の回りには、構造・パターンが自発的に形成されるような現象が多々ある。中でも、対流・蒸発・相分離等で得られるパターンや生物の形作り等を対象にして、現象の数理モデル化と数値計算を行い、形成過程とそのメカニズムを明らかにしようと研究を行っている。細胞の形の数理モデリングに取り組み、細胞集団を形成する細胞一つ一つの形を表すモデルを考え、細胞分裂、細胞成長、細胞死、走化性、細胞接着などを表現できるように改良を加えている[82]。

国立研究開発法人物質・材料研究機構の中西淳らや千葉大学の菅原路子らとの共同研究では、光応答基板を使い、細胞集団性の定量化を行っている。粒子画像流速測定法(PIV 法)で計算される移動ベクトルを用いた指標を提案し、生化学解析より短時間での集団性評価が可能になった(図 3-50)[1],[2]。

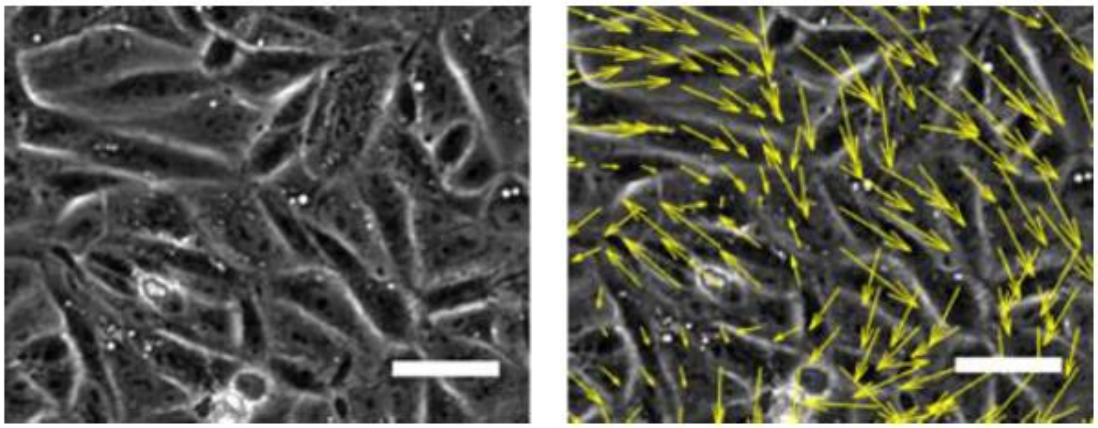


図 3-50　PIV による細胞集団移動解析[1]

[82] 日本大学生産工学部　野々村真規子ホームページ、
http://www.su.cit.nihon-u.ac.jp/staff/m-nonomura/index.html

②社会・経済への波及効果

現在は基礎研究を行っているが、数理モデルや数値計算手法を改良することで、将来は基板のパターニング等の工学的応用やガン転移等の医療応用への発展を目指している。モデルに含まれるパラメーターを実際の系と対応させながら、モデルの汎用性・普遍性を得ることによって、バイオテクノロジー、医療、創薬などの進歩を通して社会・経済への波及効果が期待される[83]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] 山崎信忠、野々村真規子、菰田貴文、深山達也、菅原路子 “粒子画像流速測定法による細胞集団の解析における粗視化の影響”、日本大学生産工学部第 49 回学術講演会公演概要、2016、P-50、809-810.
[2] 深山達也、菅原路子、中西淳、野々村真規子 “数理解析による細胞集団性の定量化 -上皮間葉転換の検出への応用-”、日本大学生産工学部第 50 回学術講演会公演概要、2017、8-1、763-764.

④その他

日本大学生産工学部・助教から 2016 年 4 月に日本大学生産工学部・准教授に昇格した。

[83] 日本大学生産工学部数理情報工学科研究室紹介、
http://www.cit.nihon-u.ac.jp/research/researchers/mathematical-information-engineering

3.2.8　グループ構造をもつネットワーク上の感染症伝播モデル(増田直紀)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

感染を媒介する個体の複雑なつながりが成すネットワーク上の、家庭や学級のように小さく密なグループが比較的疎に結合しているグループ構造に注目し、感染症とその防止対策に関する数理モデルの構築と解析手法の確立を目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)グループ構造を持つネットワークにおける予防接種アルゴリズム

予防接種では対象者の選び方で感染症の流行の大きさが異なる。モジュラーネットワークをグループレベルに粗視化し、その上でグループ間をつなぐノードの中から伝播に最も貢献するノードを解析的に求め、それを除去(予防接種)するプロセスを繰り返すことにより、効果的な予防接種の優先順位を決めるアルゴリズムを提案した。粗視化に基づく本アルゴリズムは計算時間を大幅に節約できるため巨大ネットワークにも適用可能である[1]。

(ⅱ)ネットワーク上のダイナミクスの数理計画法を用いた最適化

ネットワーク上のダイナミクスの多くの問題は、与えられたネットワークに一対一対応する隣接行列やラプラシアン行列などの行列の固有値問題に帰着できる。そこで、同期現象やランダム・ウォークの場合のダイナミクス最適化問題についても、ネットワークのラプラシアンの固有値最適化問題として解析した。与えられた制約下で同期が起こりやすい、または、ランダム・ウォークが速く定常状態に行き着きやすいことを最適化の目的とした(これらは、同じ固有値問題に帰結する)。開発したスキームは多くの場合に既存のスキームよりも高いパフォーマンスを示した[2]。

(ⅲ)メタポピュレーションの構造を持つネットワーク上の感染症数理モデルの解析

感染症を媒介する人のネットワークは、ある時間範囲で存続する場合と、特定の時間と場所だけで存在する場合がある。後者はメタポピュレーション構造といわれ2007年頃から注目された(図3-51)。モジュラーネットワークをメタ個体群とみなし、SISモデル[84]を用いて感染症の流行閾値を効率的に求める手法を開発した。これにより、個体の拡散がかえって流行伝播を抑える可能性があることを発見した[85]。さらに、人と人との対面相互作用を取り入

[84] 伝染病の伝播を表す確率モデルの一つ。健常者や患者の数の変化速度を感染確率や治癒確率を用いて微分方程式で表したモデル。

[85] Naoki Masuda, “Effects of diffusion rates on epidemic spreads in metapopulationnetworks”, New Journal of Physics, 2010, 12, 093009.

れたテンポラルネットワークにも取り組み、会話パターンの予測可能性について情報理論を用いて解析した[3]。

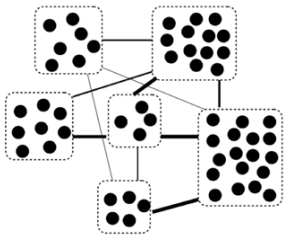


図 3-51　メタポピュレーション構造を持つネットワーク

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Masuda N. “Immunization of networks with community structure”, New Journal of Physics, 2009, 11, 123018.

[2] Watanabe T., Masuda N. “Enhancing the spectral gap of networks by node removal”, Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, 2010, 82(4), 46102.

[3] Takaguchi T., Nakamura M., Sato N., Yano K., Masuda N. “Predictability of Conversation Partners”, Physical Review X, 2011, 1(1), 1-16.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究期間中に獲得した科研費新学術研究領域「移動運動と学習記憶の確率モデルによる数理解析」(2008 年度～2012 年度)を継続し、本研究終了後は、科研費若手研究(A)「間欠的な相互作用に基づく社会ダイナミクスの数理モデリング」(2011 年度～2013 年度)を獲得した。2014 年 3 月からブリストル大学 Department of Engineering Mathematics 上級講師に移籍し、感染症の伝播に限らず、ネットワーク科学、進化ゲーム、脳の活動に関するテーマを中心に発展させている[86]。

①科学技術の進歩への貢献

間接互恵の神経基盤について解析した。人は直接的な見返りが期待できない相手にも協力する(間接互恵)ことがある。間接互恵には 2 種類がある。一つ目は、個人の評判に基づくもので、良い評判を保つために相手に協力する現象である。二つ目は、他人から厚意を受け取ると見ず知らずの他人に対しても協力する恩送り現象である。既存の理論研究では、評判型の間接互恵は理論的に起こり得るが恩送りは起こり得ないと示唆されていた。そこで、機能的脳機能画像法と集団行動実験を組み合わせることにより、評判と恩送りを支える脳のメカニズムを調べた。恩送り型の協力行動では、脳の前島皮質が、評判型の協力行動では脳の背側楔前部がそれぞれ特異的に活動していた。前島皮質は主に他者への感情的な共感に、背側楔前部はより論理的な推論や自らの損得の推測に関わっていると報告されていた。ま

[86] ブリストル大学増田直紀ホームページ、http://www.naokimasuda.net/index_j.html

た、脳で計算される報酬を実際の行動に結び付けるとされる脳の尾状核は、両方の協力行動で活動していた。これらのことから、評判型の協力行動と異なり、恩送りでは他者への感情的な共感を何らかの報酬と捉え、自分に金銭や評判の形では利益をもたらさない恩送り行動を引き起こしていることが示唆された(図 3-52)[1]。

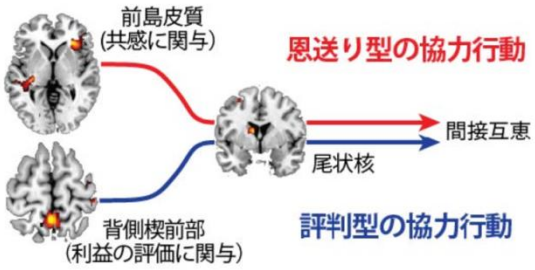


図 3-52　間接互恵と脳の活動の様子 [86]

錯視現象における脳内ダイナミクスを解析した。錯視は、同じ刺激を見て知覚が入れ替わる現象である。これは、二つのお椀が連結したような地形(適応度地形)の中をボールが移動する描像が以前から提案され、エネルギーが極小の状態を表すことで説明されてきた。錯視刺激が起こっている人から取得した機能的磁気共鳴像データから、先行研究で用いた最大エントロピー法を用いて脳の適応度地形を構成し、適応度地形内での脳状態のダイナミクスを解析した。その結果、エネルギーの三つの極小値が得られた(図 3-53)。図のピンク色の極小値は視覚野が優勢で知覚の安定な状態、青色の極小値は前頭野が優勢で知覚の切替えに関係する状態、また黄色の極小値は二つの状態の中間の状態を示していた[2]。

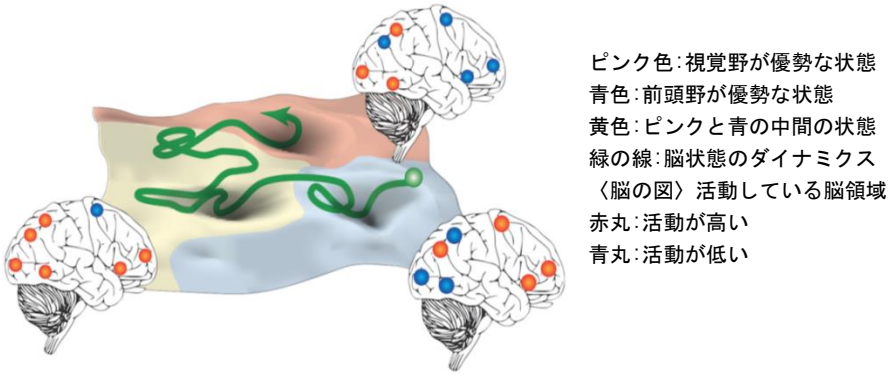


図 3-53　双安定な視覚現象における脳内ダイナミクスの模式図[2],[86]

人の社会行動の解析に強化学習を導入する方法を検討した。協力行動が一見起こりにくいという囚人のジレンマの状況の下では、どのようにすれば協力的な社会を達成できるかについて、進化ゲームを用いて分析した。進化ゲームは、うまくやっている隣人のしていることをまねる行動ルールを持つ。従来、行動実験において、隣人が前回多く協力するほど自分は次回に多く協力するような条件付協力については、進化ゲームでは説明ができなかった。そこで、異なる行動ルールで成り立つ強化学習によって数理分析した。強化学習は、相

手がうまくやっているかどうかは見ず、自分の得た利益だけを考慮に入れる行動ルールである。得られた利益が多ければ次回も続けるが、少なければ次回は逆のことをしてみるという条件を加えた結果、実験結果で見られた条件付協力が実証された[3]。

多くのテンポラル・ネットワークデータに共通する性質の一つに、バースト性がある。例えば会話イベントでは、全くランダムなタイミングで起こるのではなく、イベントの塊が短い間に起こる(バースト)一方、会話イベントが全く起こらない長い時間間隔があり、イベントの時間間隔は「ベキ則」で分布している。ギレスピー・アルゴリズムは、生化学反応、スパイクニューロンのネットワーク、社会ネットワーク上の流行および意見形成プロセスを含む離散事象の相互作用シーケンスとしてモデル化された、確率的動力学をシミュレートする統計的方法を提供する。基本的にはバースト的ではないイベントを数値計算するための道具であるギレスピー・アルゴリズムをバースト的なイベント時系列の場合にも適用できるように、ラプラス変換と完全単調関数を利用して新しいアルゴリズムを作成した。このアルゴリズムでは、ポイント・プロセスのクラスが、異なるイベント・レートを持つポアソン・プロセスの混合として表されることを利用している。この方法はイベント間時間の関数が完全に単調である多変量更新プロセスに適用できる。プロセスが無限に続くときに正確になり、一般的な更新プロセスのために提案されたギレスピー・アルゴリズムよりも高速である。イベント間の時間に正の相関の調整可能な量でイベント時間の順序を生成する方法も提案した。このアルゴリズムでネットワーク上の感染過程を正確にシミュレーションできることを実証し、事象間時間における正の相関の現実的な量が流行動態に僅かにしか影響しないことを見いだした[86,[4]]。

②社会・経済への波及効果

人の社会行動のネットワーク解析、脳科学、計算アルゴリズムを通して、数理モデリング、データ解析、時には社会実験を組み合わせて、種々の社会行動について「理解、予測、介入」の研究を行い、その成果を一般にも分かりやすい著書で紹介している。それらの研究結果は、ソーシャル・メディア、ビッグデータ、計算社会科学という新しい研究分野の興隆も示すように、社会を理解するためにますます重要になると考えられている[86]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Watanabe T., Takezawa M., Nakawake Y., Kunimatsu A., Yamasue H., Nakamura M., Miyashita Y., Masuda N. “Two distinct neural mechanisms underlying indirect reciprocity”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(11), 3990-3995.
[2] Watanabe T., Masuda N., Megumi F., Kanai R., Rees G. “Energy landscape and dynamics of brain activity during human bistable perception”, Nature Communications, 2014, 5, 4765.
[3] Ezaki T., Horita Y., Takezawa M., Masuda N. “Reinforcement Learning Explains

Conditional Cooperation and Its Moody Cousin”, PLoS Computational Biology, 2016, 12(7), e1005034.
[4] Masuda N., Rocha L.E.C. “Gillespie algorithm for non-Markovian stochastic processes”, SIAM Review, 2018, 60(1), 95-115.

④その他

東京大学大学院情報理工学系研究科・准教授からブリストル大学 Department of Engineering Mathematics・上級講師へ2014年3月に異動した。また、2013年4月に平成25年度科学技術分野の文部科学大臣表彰を「生物群集ネットワークの構造と維持メカニズムの研究」により受賞した。

2016年11月に、時間的に変化するネットワークの数理やデータ解析手法についての専門書「A Guide to Temporal Networks」を刊行した。ネットワーク科学の主要な国際会議であるNetwork Scienceの2016年5月30日～6月3日の開催において、二つのワークショップ「Competition networks and centrality」および「Network science research in Asia: Fundamentals and applications」を共催した。

3.2.9　ランダムグラフによるゲノム進化の確率モデリング(間野修平)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

ゲノムには多様性があり、その時間発展のことをここではゲノム進化と呼ぶ。それは、世代継承における突然変異、自然選択、遺伝子変換、組換えといった様々な現象により生じる。統計的推測には標本分布が必要になるが、上のような現象を表現する複雑なモデルについて標本分布を直接導くことはほぼ不可能と考えられる。本研究は、複雑なモデルであっても母集団を拡散過程としてモデリングすることは比較的容易なことから、まず拡散過程を導き、その双対をとれば標本の関係が従うランダムグラフを導出できるという着想に基づいた。ランダムグラフをシミュレートすれば標本分布は数値的に得られると考えられ、これを実証することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)母集団のモデリングとランダムグラフの導出

ゲノムは 1 次元に配置された点の集合である。各点は、遺伝子座を指すときは対立遺伝子、塩基サイトを指すときは一塩基多型と呼ばれる複数の状態をとる。有限母集団の状態を各点の状態の相対頻度で指定し、同時頻度の進化的現象による時間発展をモデル化し、その拡散極限をとることで拡散過程を導出した。この手続には相対頻度の 2 次のモーメントまで求めれば十分であるから、複雑なモデルであっても比較的容易と考えられる。幾つかのモデルについてこれを行い、そのマルコフ過程の意味での双対をとることで、標本の系統関係が従うランダムグラフを導出した。

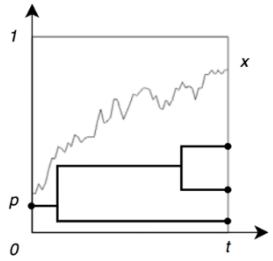


図 3-54　拡散の双対としての系図[56]

ここでいう双対は、図 3-54 により直観的に説明される。滑らかでない線は拡散の経路の実現を表し、時間 t をかけて母集団頻度が ρ から χ に推移したことを示す。木は時刻 t に得られた標本の 3 つの標本点を遡った「系図」の実現を示す。標本を抽出する確率は χ^3 であるが、これは時刻 0 で一つの標本点を抽出することに等しい。このことから、拡散のモーメントが系図の時刻による断面の枝の数を与えることがわかる。この意味で拡散と木を双対

といい、本研究で導出したランダムグラフは、このような系図の一般化である。そのうちの一つはある偏りのある投票者モデルの拡散極限の双対であり、Ancestral Bias Graph[1] (ABG)と名付けた。それは、遺伝子変換と呼ばれるゲノムのある部分が別の部分に複写される現象において A-T から G-C の塩基への変換が逆よりも多いことを表現したモデルから導出したランダムグラフである。その性質として、遺伝子変換の頻度が大きいと Ancestral Selection Graph (ASG)と呼ばれる自然淘汰のモデルから導出されるランダムグラフ[2]に似ることを示した。このことから、進化的現象の偏りは自然淘汰と区別しにくいという示唆が得られた[1]。また、組み換えを考慮したランダムグラフである Ancestral Recombination Graph(ARG)の性質についても考察した[3]。

(ⅱ)統計的推測に関わる計算手法の開発

研究のねらいで示したように、ランダムグラフをシミュレートすれば標本分布を数値的に得ることができると考えられる。それを尤度として進化的現象を表す母数を推定できる。より正確には、抽出確率を拡散の定める分布で混合するという意味で、標本分布はベイズ統計でいうところの周辺尤度である。ただし、拡散の定める分布を陽に求めることが不可能であるため、数値的に計算する必要がある。本研究では、ランダムグラフのシミュレーションと計算代数に基づく統計的推測の方法論を実際に構成し、尤度の漸化式を立てて、各項を状態とするマルコフ連鎖を導出した。可能な推移はランダムグラフにより定まるが、収束性を考慮して推移確率を適切に定めてインポータンス・サンプリングにより周辺尤度を数値的に求めるアルゴリズム[2]や、拡散のモーメントを求めるアルゴリズムを導出した[3]。一般に、マルコフ連鎖モンテカルロ法では定常分布からの抽出を保証することが難しいが、本研究では coupling from the past と呼ばれる手法を用いて、定常分布からの抽出を保証した[2]。さらに、標本分布に基づく正確検定についてマルコフ基底に基づくマルコフ連鎖モンテカルロ法を導出するとともに、直接抽出のアルゴリズムを導出した。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Mano S. “Ancestral graph with bias in gene conversion”, Journal of Applied Probability, 2013, 50(1), 239-255.

[2] Mano S. “Duality, ancestral and diffusion processes in models with selection”, Theoretical Population Biology, 2009, 75, 164-175.

[3] Mano S. “Duality between the two-locus wright-fisher diffusion model and the ancestral process with recombination”, Journal of Applied Probability, 2013, 50(1), 256-271.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後も、周辺の数学的知見をデータ解析のためのモデリングと方法論に導入する挑戦を続けている。さきがけ研究の継続は基礎研究として進めており、科研費基盤研究

(C)「分割の確率モデルとベイズ的データ解析への展開」(2015 年度～2018 年度)の補助を受けている。実際のデータ解析に近い課題としては、科研費基盤研究(B)「確率分割による個人ゲノム漏洩におけるリスク評価と秘匿の方法の確立」(2012 年度～2014 年度)の補助を受けて社会・経済の要請の高い課題に取り組むとともに、科研費新学術研究公募研究「重力波[87]データ解析における統計的方法論の整備」(2015 年度～2016 年度)を受けて重力波望遠鏡のプロジェクトにも参画し、計測技術の進歩にも貢献した。

①科学技術の進歩への貢献

多様性の表現として分割は有効である。その確率モデルはベイズ統計や本研究のような分類に関わるデータ解析の基礎となる。Dirichlet 過程と呼ばれるモデルがよく知られており、そのサイズの分布は、ある測度値拡散過程の定常分布である。それを母集団とする標本分布は Ewens 抽出公式と呼ばれる。前述で標本分布を直接導くことは「ほぼ」不可能としているのは、例外として Ewens 抽出公式と呼ばれるものがよく知られているからである。それは、自然数分割の確率過程である Kingman's Coalescent の定常分布である。これらの確率モデルの周辺については、主に確率論の視点から議論されており、データ解析の視点からの議論が、ノンパラメトリック・ベイズに関連して議論されることを除いては、不足していると本研究者らは考えた。このような認識の下で、具体的な問題設定の下で分割の確率モデルにデータ解析の視点を持ち込むことを目指した。上記の研究成果で述べた内容以外に本研究の継続と発展と位置付けられる成果を以下に簡単に示す。

前世紀末に Jim Pitman などにより Lambda-coalescent と呼ばれる自然数分割の確率過程のクラスが考案され、分枝を支配する de Finetti 測度を選ぶことで様々な過程を導出できることが指摘された。上述の拡散過程に関する古典的結果として直交多項式による推移確率密度の展開があり、ベイズ更新に関係する。Lambda-coalescent においても同様な結果が望まれる。そこで、ある Lambda-coalescent の双対をなす跳躍過程の推移確率密度の双直交展開を超関数により陽に与えた。これは、Lambda-coalescent に関連した推移確率密度を陽に与えた初めての例である[1]。

交換可能性は Bruno de Finetti 以来のベイズ統計の重要な指導原理である。Dirichlet 過程を交換可能性に基づいて一般化したものの標本分布として、偏ベル多項式により特徴付けられる自然数分割のクラスであるギブス型のランダム分割がある。そのサイズの順序統計量や極値(最大と最小)の漸近分布は組合せ論だけでなく素因数分解との関係もあり、研究者らは数学的に興味深いと考えた。その考察には確率論的アプローチが多いが、母函数の解析によるアプローチを試みた。本研究のアプローチはモデル固有の性質に依拠する部分が少なく、場合によってはより平易であることを示した[2]。

また、研究成果で示した統計的推測に関わる計算手法の開発に関して、より一般化した枠

[87] 重力波とは、アインシュタインの一般相対性理論から予測された物理現象で、質量を持つ物体の運動によって起きる光速で広がる時空の歪み。新しい天体観測手段として期待されている。

組みと問題意識の基に論文として発表した[3], [4]。

②社会・経済への波及効果

さきがけ研究の継続である基礎研究にとどまらず、実用研究に近い領域でも、社会・経済への波及効果が大きいと考えられる公的大規模データのプライバシー保護に関するプロジェクトや、先端計測技術の進歩に貢献すると考えられる重力波望遠鏡のプロジェクトに参加している。そのほかにも様々な実際のデータ解析に関与しており、データ解析に資するモデリングと方法論を追求することが期待される。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Griffiths R., Mano S. “The star-shaped lambda-coalescent and Fleming-Viot process”, Stochastic Models, 2016, 32(4), 606-631.

[2] Mano S. “Extreme sizes in Gibbs-type exchangeable random partitions”, Annals of the Institute of Statistical Mathematics, 2017, 69(1), 1-37.

[3] Mano S. “Partion structure and the A-hypergeometric distribution associated with rational normal curve”, Electronic Journal of Statistics, 2017, 11(2), 4452-4487.

[4] Nakagome S., Fukumizu K.,Mano S. “Kernel approximate Bayesian computation in population genetic inferences”, Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology, 2013, 12, 6, 667-678.

3.2.10　神経系の過渡応答特性から神経系における情報キャリアを解明する(山野辺貴信)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

神経系では情報がスパイク列に変換されるが、そのパターンや生起頻度などのうちどの統計量が情報キャリアを担うのか、未解決であった。この脳科学の基本問題について、神経系の過渡応答特性を実験と理論の両面から解析して明らかにすることを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)イカ巨大軸索の過渡的パルス列入力に対する応答

神経回路を構成する神経細胞は他の神経細胞から時間変化するシナプス入力を受ける。この入力の変化が、神経細胞が定常状態へ収束するスピードより速ければ、神経細胞は過渡状態で動作する。そこで、神経細胞の過渡応答特性を調べるため、ケンサキイカ、ヤリイカやアオリイカの巨大軸索を用いて実験を行った。イカ巨大軸索に、振幅が一定で、かつ瞬時周波数(パルス間隔の逆数)が固定された範囲内で単調増加または単調減少するパルス列入力を加え、イカ巨大軸索の応答を調べた。その結果、時間変化するパルス列を入力して得られた過渡応答特性が過去の神経活動に依存することを見いだした。さらには入力と出力が入力瞬時周波数の変化とともに緩く同期する応答が見られた。

(ⅱ)ノイズを持つ非線形システムの過渡応答解析法の開発

神経細胞はイオンチャネルやシナプスなど様々なノイズ源を持つ非線形システムであるが、このようなシステムの過渡応答特性を調べる理論は整備されていなかった。そこで内在性ノイズ項(Wiener 過程で記述される項)を含む確率微分方程式で表される神経細胞モデルを用い、このモデルがパルス入力を受けるとき、相空間全体で状態点の密度関数がどのように発展するかを示すマルコフ作用素を構築した。マルコフ作用素は入力パルス振幅およびパルス間隔に依存することから、マルコフ作用素を過去に遡って逐次かけ合せた合成に関する固有値を調べることにより、過渡状態成分の定量化を行った(図 3-55)[1]。

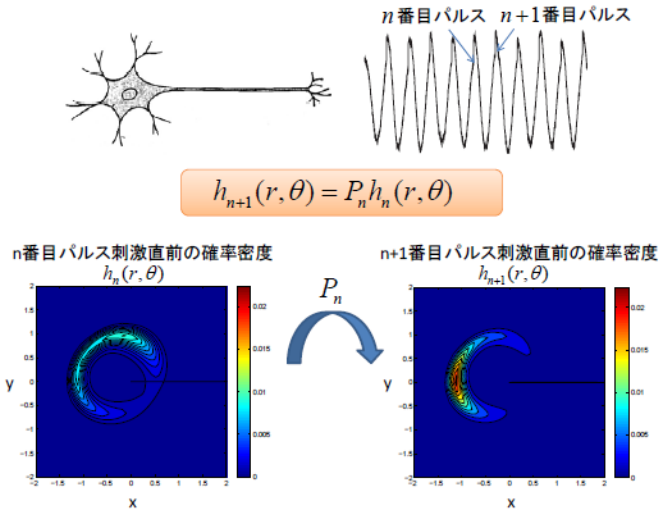


図 3-55　ノイズを持つ非線形システムの解析法[56]

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Yamanobe T. “Stochastic phase transition operator”, Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, 2011, 84(1), 11924.

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後は、科研費基盤研究(C)「過去の神経活動がスパイク生成に与える影響から神経系の情報キャリアを探る」(2015 年度～2017 年度)および同新学術領域研究「スパースモデリングによる確率的神経細胞モデルダイナミクスの縮約研究」(2016 年度～2017 年度)を獲得し、神経系の過渡応答特性の研究を実験と理論の両面から継続している。

①科学技術の進歩への貢献

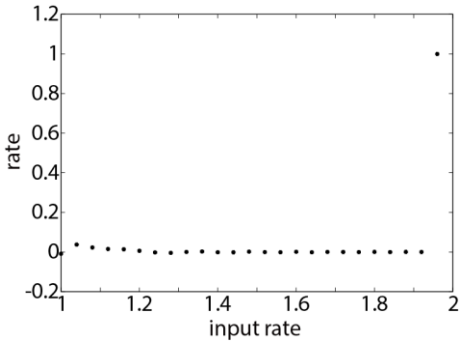
神経系において情報がスパイク列に変換されるが、スパイク列のパターンや生起頻度など、スパイク列のどの統計量が情報キャリアとなり得るかという問題の解決を目指している。イカ巨大軸索に加えたパルス入力に対する応答が過去の神経活動に依存しているという実験結果について、ノイズを持つ神経細胞モデルの過渡応答解析を通して、過渡状態成分の定量化を進めている。

神経回路網理論では、神経回路網のモデルにおいて情報キャリアは各素子の出力関数に依存する。一方、神経細胞はノイズを含む素子である。この出力関数を求めることは、ノイズを持つ神経細胞モデルの相空間全体の動態を調べることと同じである[88]。その一つとして、シナプスノイズおよびイオンチャネルノイズを持つ確率的神経振動子の動態を調べた。このために、確率的神経細胞モデルの振る舞いを解析するために本研究期間中で用いたマル

[88] 科研費データベース、過去の神経活動がスパイク生成に与える影響から神経系の情報キャリアを探る、2015 年実施状況報告書、https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-15K00391/

コフ作用素をジャンプ-拡散ノイズを含む場合で構築する必要があった。本研究期間中では、マルコフ作用素の構築のために、確率過程の漸近展開理論を用いたが、この理論の枠組みでは確率的神経細胞モデルのような非線形でノイズを持つシステムへの適用に関し、その数学的枠組みに不十分なところがあった。そこで、この理論が確率微分方程式のドリフト項が非線形で、有限個のジャンプノイズおよび拡散過程で記述されるノイズを含む場合でも適用できることを保証する十分条件を数学的に導き出した。これにより、本研究期間中に行った研究の数学的基礎を構築し、理論の適用範囲を広げることができた。これを元にマルコフ作用素を拡張した。さらに、直交関数系で Wiener 過程をノイズ項として持つ確率的神経細胞モデルの大域挙動を表すマルコフ作用素を展開し、マルコフ作用素を縮約した。また、確率的神経細胞モデルの統計的大域挙動を表すマルコフ作用素の解析結果から、実験で出力関数を同定できるかを検討している。

本研究期間中に得られた、神経細胞モデルの相空間全体のダイナミクスを記述するマルコフ作用素を用い、定常状態における出力スパイク間隔の変化に関する研究を行った。神経細胞の活動が緩和時間、ノイズの強さ、および加えるパルス入力パラメータにどのように依存するかを計算し、定常状態におけるスパイク間隔密度の結果を得た。この結果から、定常スパイク間隔密度の入力パラメータ、緩和率、および雑音強度への依存関係を明らかにした[1]。



横軸は入力瞬時周波数、縦軸が過去のモデルの応答が作り出す確率的回転数の成分を表す。入力瞬時周波数を 1 から 2 まで単調増加させた場合の各入力に対する確率的回転数の成分を表す。各点の縦軸の値の総和が現在の確率的回転数(表示無し)となる。確率的回転数への寄与は直前の入力による影響が最大である。また、初期の入力に対する応答も現在の確率的回転数に影響を与えているのがわかる。

図 3-56 パルス列入力に対する確率的神経細胞モデルの過去の応答で決まる確率的回転数成分
(山野辺貴信より提供)

また、本研究者らはスパイク列解析における重要な統計量である発火率に着目した。発火率を表す量として神経細胞モデルの瞬時および定常の確率的回転数を用い、ノイズ強度、初期状態密度、パルスの数、パルスの振幅、入力瞬時周波数の変化率を変え、確率的回転数を解析した。これで定常応答と過渡的応答の違いを評価し、発火率の過渡応答成分が過去の神経活動に依存し変化することを見いだした(図 3-56)。また、この解析を通じ、様々な神経細胞およびそれらのモデルの過去の活動への依存性を評価することで、神経系における情報キャリアへの知見が得られる可能性を示した[1]。

②社会・経済への波及効果

本研究の材料に適した、日本近海で捕れる巨大軸索を持つイカは、ヤリイカ、ケンサキイカ、アオリイカである。これらのイカが捕れる時期はそれぞれ限られており、一年中実験を途切れなく行うためには、イカを人工海水が入ったパックに入れ、航空便で調達する必要があった。本研究期間中には、研究に用いるイカのパック輸送に必要な条件を調べ、パック内の人工海水の温度と pH が重要であることを見いだしていた。本事業終了後も実験材料の通年確保について検討し、イカを空輸した後に水槽で飼育する条件を確定した。これにより、ほぼ季節に関係なくイカを用いた実験ができるようになった。今後イカを生きた状態で確保する必要のある研究分野や食品産業に貢献することが期待される(図 3-57)。

図 3-57　九州から空輸されたケンサキイカ[89]

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Yamanobe T. “Global dynamics of a stochastic neuronal oscillator”, Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, 2013, 88(5), 052709.

[89] 山野辺貴信ホームページ、http://takayamanobe.sakura.ne.jp/index.html

3.3　2009 年度採択研究課題

3.3.1　細胞内シグナル伝達の定量的数理モデリング(青木一洋)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

細胞の癌化に深く関与するシグナル伝達ネットワークの反応素過程をバイオイメージングにより可視化し、定量的な時空間パラメーター測定して数値解析を行うことで、入力と出力の時間的・空間的システム構造の関係を、数理モデルとして記述することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)細胞内反応素過程の数理モデル

上皮細胞成長因子(EGF)シグナル伝達ネットワークは、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)伝達経路の一つである細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)経路が主な出力であり、細胞増殖に関与する。哺乳類細胞の EGF-ERK 経路では入力刺激に対して段階的応答が示されたため、ERK リン酸化における定量的なシグナル伝達モデルを構築した。ERK リン酸化反応に関連する 30 以上の反応パラメーターを実験により取得してシグナル伝達モデルを作成し、数値シミュレーションを行った結果、ERK では従来 MAPK で示された分配的リン酸化モデルではなく、一連リン酸化モデルに従ったリン酸化が行われた(図 3-58 左)。さらに、これは細胞内の分子混み合い環境により実現しているという新知見が得られた[1]。

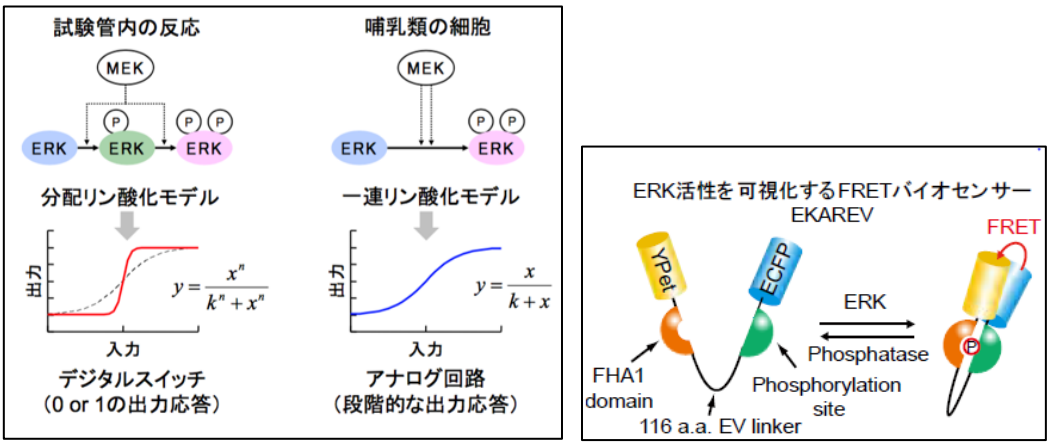


図 3-58　ERK リン酸化モデル(左)と蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)バイオセンサー(右)[90]

[90] 重定南奈子、「生命現象の革新モデルと展開」研究領域 領域活動・評価報告書－平成 24 年度終了研究課題－、www.jst.go.jp/kisoken/presto/evaluation/posteriori/h24/JST_1112043_2012.pdf

(ⅱ)細胞増殖の数理モデル構築

ERK/MAPK 経路が制御する細胞増殖に必要な ERK 分子の活性について、生細胞で長期間観察するための、高感度な ERK の FRET バイオセンサー[91](図 3-58 右)を安定的に発現させる手法[92]を開発した。これを用い、各上皮細胞において細胞増殖速度と相関する ERK 活性の確率的な振動を見いだした。反応パラメーターから Raf と ERK の 2 因子の興奮系に関する数理モデルを作成して解析し、確率的なパルスの発生頻度が細胞密度に応じて増加することを予測した。イメージング結果からこれを検証し、従来の生化学的手法では得られなかった、ERK 活性の多細胞動態がその表現型に影響を及ぼしている現象を発見した[2]。

(ⅲ)細胞遊走の数理モデル構築

細胞運動は、Rho ファミリー低分子量 G タンパク質によって、アクチン細胞骨格が時間的かつ空間的に適切に制御されて引き起こされる。この G タンパク質により制御される細胞遊走の定量的な数理モデルを構築し、アクチン細胞骨格から Rho ファミリー低分子量 G タンパク質の一種である Rac1 の活性および細胞膜進展速度の可視化と定量化に成功した[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Aoki K., Yamada M., Kunida K., Yasuda S., Matsuda M. “Processive phosphorylation of ERK MAP kinase in mammalian cells”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108, 12675-12680.

[2] Komatsu N., Aoki K., Yamada M., Yukinaga H., Fujita Y., Kamioka Y., Matsuda M. “Development of an optimized backbone of FRET biosensors for kinases and GTPases”, Molecular Biology of the Cell, 2011, 22, 4647-46561.

[3] Kunida K., Matsuda M., Aoki K.. “FRET imaging and statistical signal processing reveal positive and negative feedback loops regulating the morphology of randomly migrating HT-1080 cells”, Journal of Cell Science, 2012, 125, 2381-2392.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後、科研費新学術研究領域「反応速度論的パラメーター測定のためのイメージング基盤技術構築」(2013 年度～2014 年度)、同「ERK 活性伝播による 3 次元形態形成制御の構成的理解」(2016 年度～2017 年度)、科研費基盤研究(B)「KRas 遺伝子、または BRaf 遺伝子変異癌細胞における薬剤抵抗性のシステム解析」(2014 年度～2016 年度)、同「癌細胞の脆弱性と頑強性の構成的理解」(2016 年度～2019 年度)などを獲得し、がん征圧に貢献できる定量的な数理モデルの構築を中心に、研究を発展させている。

---

[91] ERK によるリン酸化反応を 1 分子内で検知して FRET 原理に基づいて検出するバイオセンサー。

[92] 国立大学法人京都大学から特許出願「蛍光共鳴エネルギー移動の原理に基づく一分子型 FRET バイオセンサーのリンカー」を行い登録に至った。(2011 年 9 月 26 日出願、登録番号:特許第 05802674 号)

①科学技術の進歩への貢献

本研究期間中に構築した Raf と ERK の 2 因子による興奮系の数理モデルを基に、結合振動子系による ERK 活性伝搬機構を加味して多細胞動態モデルに拡張した。このモデルから、細胞密度に依存的な ERK 活性振動の周波数変化は、ERK 活性頻度による影響の方が ERK 活性伝搬よりも重要であることを明らかにした。さらに、トランスジェニックマウスを用いた解析から、マウス個体内においても ERK 活性が振動し伝搬することを見いだした[1]。

また、細胞の集団移動の方向性を決める仕組みについても検討した。肺発生や創傷治癒、癌細胞浸潤などでは、細胞が周辺の細胞と接着して移動する「細胞集団運動」が見られる(図 3-59 上)。ERK の FRET バイオセンサーを発現するトランスジェニックマウスを用い、耳の傷口が治癒する過程を二光子励起レーザー顕微鏡で観察した。その結果、傷口から ERK 活性の細胞間伝搬が観察され(図 3-59 中央)、上皮細胞はその伝搬方向とは逆方向に傷口を埋めるように移動することが分かった(図 3-59 下)。MDCK 細胞を用いた実験でも同様の現象が観察され、細胞は集団運動をする際に ERK 分子の活性の伝搬方向とは逆方向に向かって移動することが示唆された。数理モデルとコンピューターシミュレーションにより、この細胞集団運動に必要な二つの因子を特定し、コンピューター上で再現することに成功した。このとき、各細胞は方向性を持つ必要がなく、単なる物理的な性質の時空間変調だけで集団運動が引き起こされることも明らかにした[2]。

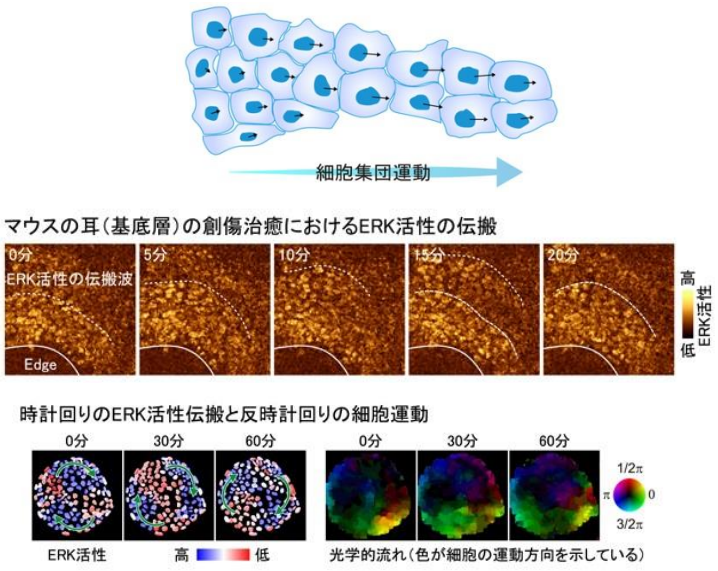


図 3-59　マウスの耳の創傷治癒における ERK 活性伝搬と細胞運動[93]

[93] 自然科学研究機構基礎生物学研究所プレスリリース、細胞の集団移動の方向性を決める仕組みの発見 ～ERK 分子活性の細胞間伝搬とは逆方向に細胞が動く～、2017 年 11 月 7 日、http://www.nibb.ac.jp/press/2017/11/07.html

単一細胞における ERK および Akt 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も開発した。Akt リン酸化による調節において核と細胞質との間を往復する Akt-FoxO3a-KTR、ERK-KTR、細胞周期レポーター、核レポーターの発現系を構築し、各分子の発現を示す四つの画像を用いて、ERK-KTR および Akt-FoxO3a-KTR の特異性と感受性を定量的に分析した。その結果、ERK および Akt が高度に協同的かつ細胞周期依存的に調節されることを見いだした。この方法は、生存細胞における ERK および Akt 活性、さらに細胞周期のダイナミクスを定量化することにより、分子標的薬物に対する本質的耐性のメカニズムの検出を可能にする有用なツールである[3]。

また、癌検出への応用に関しては、癌関連シグナル伝達経路について PI3K-Akt 経路の定量的シミュレーションモデルを構築し、Eevee バックボーン(Eevee-iAkt と呼ばれる)に基づく Akt 同定のための特異的な FRET バイオセンサーを開発した。異なる細胞内区画で Akt 活性を視覚化するため、Eevee-iAkt を HeLa と Cos7 細胞の原形質膜、ミトコンドリアと核のラフトおよび非ラフト領域にターゲッティングした。Akt の上流および下流のキナーゼを標的とする阻害剤を用いて、Eevee-iAkt が生存細胞における Akt 活性を特異的にモニターできることを示した[94]。

さらに、RAS-ERK シグナル伝達系の異常による癌に対して、新規抗癌ターゲットの選定を試みた。RAS-ERK シグナル伝達系と PI3K-Akt-mTOR シグナル伝達経路をモデル化して解析し、ERK から EGFR へのネガティブフィードバック、PI3K-Rac-Raf のフィードフォワード活性化ループ、RSK を介したネガティブフィードバックの制御反応が寄与していることが分かった(図 3-60)。また、これらの反応のシミュレーションモデルに、発癌遺伝子変異とそれに対する分子標的薬を導入し、二つの経路に与える影響を調べた。その結果、BRaf または KRas 変異の癌細胞株に分子標的薬を単剤投与および併用した際の反応が再現できた。このことから、これらのフィードバック制御が遺伝子の転写や翻訳を伴わない薬剤耐性に関与していることが示唆された。このように定量的シミュレーションモデルの構築が、癌の個別医療において最適な抗癌剤の組み合わせを予測する技術につながることが期待されている[4]。

[94] Miura H., Matsuda M., Aoki K. “Development of a FRET biosensor with high specificity for Akt”, Cell Structure and Function, 2013, 39(1), 9-10.

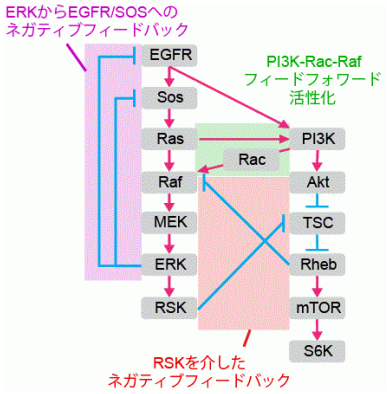


図 3-60　大規模データからの情報検証によるシグナル経路[95]

②社会・経済への波及効果

胚発生や創傷治癒、癌細胞の浸潤などに見られる重要な細胞機能の一つである細胞集団運動やがん細胞モデルなど、医学、創薬の基礎となる研究を進め、その観察、数理的評価技術の開発を通して、国際特許を出願した。これは、癌や RAS/MAPK 症候群等の治療に有効かつ安全な Ras 活性阻害薬を提供する技術であり、今後の技術活用が期待される[96]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Hiratsuka T., Fujita Y., Naoki H., Aoki K., Kamioka Y., Matsuda M. “Intercellular propagation of extracellular signal-regulated kinase activation revealed by in vivo imaging of mouse skin”, eLife, 2015, 2015(4), e05178.
[2] Aoki K., Kondo Y., Naoki H., Hiratsuka T., Itoh E.R., Matsuda M. “Propagating wave of ERK activation orients collective cell migration”, Developmental Cell, 2017, 43(3), 305-317.
[3] Maryu G, Matsuda M, Aoki K. “Multiplexed Fluorescence Imaging of ERK and Akt Activities and Cell-cycle Progression”, Cell Structure and Function, 2016, 41(2), 81-92.
[4] Komatsu N., Fujita Y., Matsuda M., Aoki K. “mTORC1 upregulation via ERK-dependent gene expression change confers intrinsic resistance to MEK inhibitors in oncogenic KRas-mutant cancer cells”, Oncogene, 2015, 34(45), 5607-5616.

④その他

京都大学大学院医学研究科・特定准教授を経て、2016 年 4 月に自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター基礎生物学研究所・教授に異動・昇進した。また、「確率的な ERK ダイナミクスによる細胞増殖制御」により日本細胞生物学会 若手最優秀発表賞を 2013 年 6 月に受賞し、「細胞内情報伝達系の定量的研究」により文部科学省 若手科学者賞を 2015 年 4 月に受賞した。

---

[95] 科研費研究成果報告書「FRET イメージングによる Ras/ERK シグナル伝達系の系統的摂動解析」、2015 年 6 月 1 日、https://kaken.nii.ac.jp/ja/report/KAKENHI-PROJECT-23701052/23701052seika/

[96] 「Ras 活性阻害薬およびその用途」特願 2016-523518、 WO15/182625(出願日：2015 年 5 月 26 日)、発明者：松田道行、齋藤勝広、大石真也、小松直貴、青木一洋、李春杰、出願人：国立大学法人京都大学

3.3.2 AIDS ワクチン開発への理論的介入－SHIV 感染実験と数理モデル－(岩見真吾)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の拡大阻止には効率的な AIDS ワクチンの開発が不可欠である。数理モデルと培養細胞・動物実験を用いることで、HIV、サル免疫不全ウイルス(SIV)、サル/ヒト免疫不全ウイルス(SHIV)感染アカゲザルでの病態・免疫反応を実験的・理論的に理解・整備し、次世代改良型ワクチン開発の手掛かりを得ることを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)培養細胞を用いたウイルス感染ダイナミクスの定量化系の開発

培養細胞を用いた種々の高頻度の感染実験からウイルス感染ダイナミクスを定量化し、ウイルスが持つ特徴を詳細に解析するための数理科学と実験科学の融合系を構築した[1],[2]。試験管内のウイルス感染を再現し得る数理モデルを開発し、ウイルス感染に関連するパラメーターの推定や感染細胞の半減期・ウイルスバーストサイズ・基本再生産数等の定量的な計算を可能にした。また、本融合系を応用してエンテロウイルスの感染ダイナミクスの定量化にも成功した[3]。

(ⅱ)試験管内の高病原性株と低病原性株の感染ダイナミクスの違いに関する研究

アカゲザルを用いた感染実験において高病原性を示す SHIV-KS661 株と低病原性を示す SHIV-#64 株の感染ダイナミクスの違いを[97]、上記で開発した融合系を用いて解析した。その結果、2 株間の決定的な違いは感染性ウイルスの産生率であり、総ウイルスの産生率や感染細胞の死亡率には大きな違いはないことが分かった。ウイルスタンパク質の Env 領域において 2 株の配列が異なることから、SHIV-#64 は SHIV-KS661 に比べて細胞に効率良く侵入できないため産生率が異なっていると考えられた。

(ⅲ)アカゲザルに対する SHIV-KS661、SHIV-#64 およびその他の SHIV 株の病原性の理解

アカゲザル 57 頭へのウイルス接種後約 21 日目までの感染初期ウイルス量および標的細胞 CD4T の細胞数の時系列データを用い、ウイルス増殖率および標的細胞減少率を推定した。この推定値から、CXCR4 指向性 SHIV の病原性(図 3-61a、赤：高病原性、青：低病原性)については、長期のウイルス病原性が CD4T 細胞の減少パターン依存的に(図 3-61b:感染後)CD4T 細胞が減少することが明らかになった。

---

[97] ここでいう高病原性、および、低病原性とは、末梢血中の CD4T 細胞の動態に基づいた定義とする。末梢血中の CD4T 細胞数が非常に少ない状態まで非可逆的に減少した状態を「CD4T 細胞の枯渇」と考え、CD4T 細胞を枯渇させるウイルスを高病原性、そうでないウイルスを低病原性と定義した。

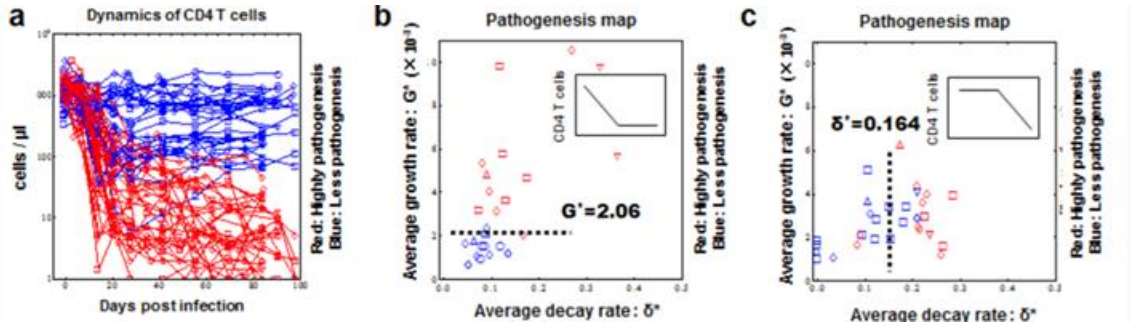


図 3-61　CXCR4 指向性 SHIV の病原性を決定付ける要因

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Iwami S., Sato K., De Boer R.J., Aihara K., Miura T., Koyanagi Y. “Identifying viral parameters from in vitro cell cultures”, Frontiers in Microbiology, 2012, 3, 319.

[2] Iwami S., Holder B.P., Beauchemin C.A.A., Morita S., Tada T., Sato K., Igarashi T., Miura T. “Quantification system for the viral dynamics of a highly pathogenic simian/human immunodeficiency virus based on an in vitro experiment and a mathematical model”, Retrovirology, 2012, 9, 18.

[3] Horiike M., Iwami S., Kodama M., Sato A., Watanabe Y., Yasui M., Ishida Y., Kobayashi T., Miura T., Igarashi T. “Lymph nodes harbor viral reservoirs that cause rebound of plasma viremia in SIV-infected macaques upon cessation of combined antiretroviral therapy”, Virology, 2012, 423(2), 107-118.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後は、さきがけ研究領域「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」の研究課題「ウイルス感染に伴い変化する生体システムの力学的理解と制御」(2014 年度～2017 年度)などを獲得し、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。

①科学技術の進歩への貢献

階層的な細胞内ウイルス感染動態を、詳細なデータにより詳細な数理モデルを構築することで定量的に記述することを試みた。従来は常微分方程式を用いることが主流であったが、タンパク質発現時間分布を考慮して偏微分方程式を用いた数理モデルを開発した(図 3-62)。この数理モデルからウイルス感染を特徴付ける動的指標の定式化を行い、力学系的構造と安定性を調べて分布定量システム(PDE)モデルを構築した。培養細胞を用いた SHIV 感染実験から、感染細胞内のタンパク質発現時間の累積を求めて、発現時間の分布を推定した[1],[98]。

[98] 科研費研究成果報告書「ウイルス感染動態中のタンパク質発現時間分布モデリングとデータ解析理論の構築」2015 年 5 月 14 日、https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-25800092/25800092seika.pdf

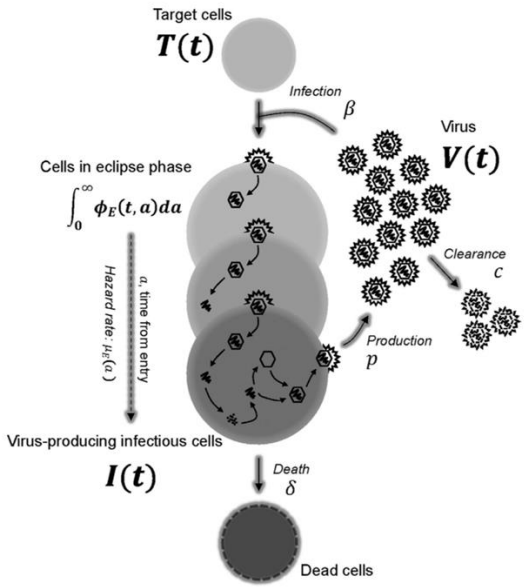


図 3-62　高病原性 SHIV 株の感染のエクリプス期間を決めるウイルス感染の数理モデル[1]

また、数理モデルにより、培養細胞内の HIV-1 複製動態を再現し、インターフェロンの抗ウイルス効果を計算機内で定量できることを検証した[2],[99]。

さらに、抗ウイルス薬の多剤投与における最適な組合せの決定法の構築にも取り組んだ。HCV に対する直接作用型の抗ウイルス薬(DAA)の単剤および多剤併用時における瞬間阻害能(IIP)を、細胞培養系での抗 HCV プロファイルを基にして分析した。薬剤 15 種のうちソホスブビルが、効率良くウイルス複製を阻害することを確認した。さらに 2 種併用の DAA 治療に対して 3 種併用の DAA 治療の利点も示し、薬剤併用の治療デザインに定量的情報を提供する枠組みを作った[3]。

また、体内で HIV が増殖する基本的メカニズムを理解するため、HIV 感染の主要部位であるリンパ組織全体への感染の広がりを記述する新しい数理モデル(図 3-63)を提案した。そのシミュレーション結果から、薬物が十分に送達されないリンパ組織が存在し、それが HIV 治療が阻害される要因となることがわかった[4]。

[99] 科研費「マルチスケールモデルを用いた効果的な抗ウイルス治療戦略開発のための理論構築」、2015 年実施状況報告書、https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-15KT0107/

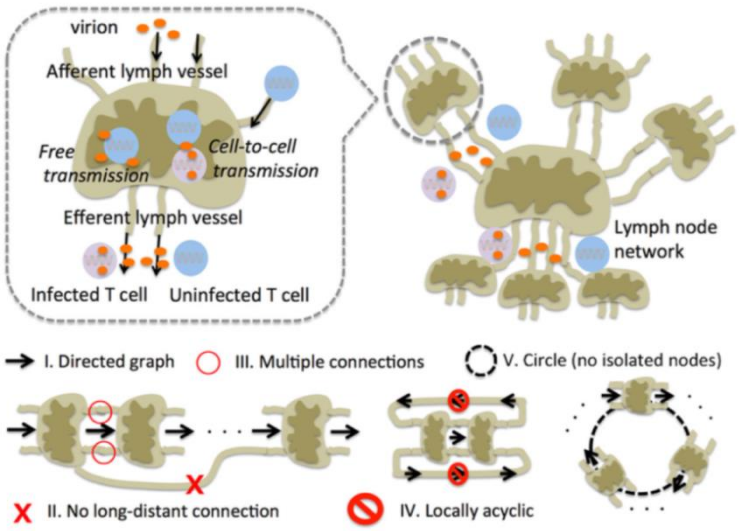


図 3-63　HIV 感染の広がりを記述する新しい数理モデル[4]

②社会・経済への波及効果

HIV や肝炎ウイルスの感染、治療については、世界的に社会の関心が高い。特に、HIV の感染様式の定量化については、薬事日報[100]、日経速報ニュースアーカイブなどで報道された。また、C 型肝炎治療薬の効果的な組合せを定める手法の開発については、MONOist、日経産業新聞、科学新聞、日経速報ニュースアーカイブ[101]などで広く報道され、予防上、治療上も関心が高いことが示された。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Kakizoe Y., Nakaoka S., Beauchemin C.A.A., Morita S., Mori H., Igarashi T., Aihara K., Miura T., Iwami S. “A method to determine the duration of the eclipse phase for in vitro infection with a highly pathogenic SHIV strain”, Scientific Reports, 2015, 5, 10371.
[2] Ikeda H., Godinho-Santos A., Rato S., Vanwalscappel B., Clavel F., Aihara K., Iwami S., Mammano F. “Quantifying the Antiviral Effect of IFN on HIV-1 Replication in Cell Culture”, Scientific Reports, 2015, 5, 11761.
[3] Koizumi Y., Ohashi H., Nakajima S., Tanaka Y., Wakita T., Perelson A.S., Iwami S., Watashi K. “Quantifying antiviral activity optimizes drug combinations against hepatitis C virus infection”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(8), 1922-1927.
[4] Nakaoka S., Iwami S., Sato K. “Dynamics of HIV infection in lymphoid tissue network”, Journal of Mathematical Biology, 2016, 72(4), 909-938.

[100] HIV-1 感染様式を定量化 - 実験と数学の融合研究で解明 九州大学大学院理学研究院、京都大学ウイルス研究所、東京大学生産技術研究所、薬事日報、2015 年 10 月 26 日
[101] 九大など、C 型肝炎治療薬の効果的な組み合わせを定める方法を開発する事に成功、日経速報ニュースアーカイブ、2017 年 2 月 7 日

3.3.3　遺伝子重複による生命システム複雑化の進化モデル(印南秀樹)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

生命システムが複雑化していく進化のプロセスを、遺伝子重複と適応選択を通して理論的に理解することにより、生命システムの形成と維持の機構を解明することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)重複遺伝子の進化モデルの体系化

遺伝子が重複すると、生成した新規のコピーは自然選択の力にさらされる。新規重複遺伝子が生まれ、それが集団中に固定し、固定した遺伝子が長期にわたって維持されるという三つの期間を考え、数ある遺伝重複の進化理論の整理、分類を行い、一つのフレームワーク上で体系化して今後の理論の方向付けを行った[1]。

(ⅱ)マイクロ RNA が主導する遺伝子発現制御システムの進化

一つの遺伝子が二つになるという最も単純なケースを拡張し、三つのタンパク質からなるシステムを解析して、複雑な生命システムが進化する背景には、遺伝子重複と突然変異による DNA レベルの適応進化があることを見いだした。具体的には、RNA 干渉による遺伝子発現制御システムが、遺伝子重複と適応選択により複雑化していくプロセスのモデル化を行い、植物のアラビドプシスにおけるマイクロ RNA 遺伝子のコピー数とターゲット遺伝子数の間に見られる強い負の相関を説明した[2]。

(ⅲ)遺伝子重複によって引き起こされる遺伝子配置の変化

遺伝子が重複すると、ほとんどはどちらか一方を捨ててしまう。これが短時間に複数回起これば、ゲノム中の遺伝子の秩序を乱すことになる。そこで、遺伝子重複が秩序を乱したとき、ゲノム上に並ぶ遺伝子配置が変化して遺伝子間領域を保つというルールをモデルにより予測(図 3-64)し、パン酵母ゲノムにおいてその正当性を検証した[3]。

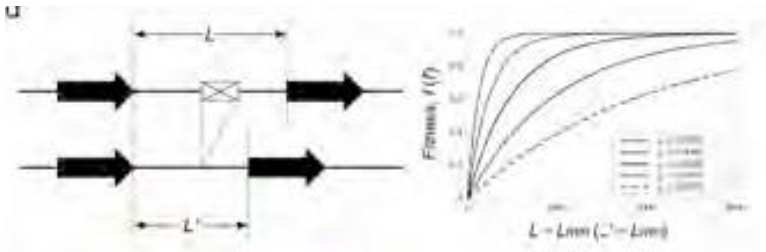


図 3-64　遺伝子間領域の長さにおける進化過程のモデル化 [90]

③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

[1] Innan H., Kondrashov F. “The evolution of gene duplications: Classifying and distinguishing between models”, Nature Reviews Genetics, 2010, 11(2), 97-108.
[2] Takuno S., Innan H. “Selection fine-tunes the expression of MicroRNA target genes in arabidopsis thaliana”, Molecular Biology and Evolution, 2011, 28(9), 2429-2434.
[3] Sugino R.P., Innan H. “Natural selection on gene order in thegenome reorganization process after whole-genome duplication of yeast”, Molecular Biology and Evolution, 2012, 29(1), 71-79.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究期間中に獲得した科研費新学術領域研究「集団遺伝学理論と比較ゲノムによる非コードDNA領域の進化メカニズム」(2011年度～2015年度)を継続し、本研究終了後には、科研費基盤研究(B)「ゲノムの脆弱部位を利用した適応進化」(2015年度～2017年度)などを獲得して、DNAレベルでの複雑化の進化モデルの解析から、自然選択の力が働いた時期、ゲノム中の位置、進化の内容、現存する多様な生物種の形成への寄与について研究を発展させた。

①科学技術の進歩への貢献

ゲノムの脆弱部位の存在意義について、数理モデルによる解析を行った。脆弱部位は突然変異のホットスポットであるため基本的には有害であると考えられ、進化的には淘汰によってすぐに消滅すると考えられていた。しかし、脆弱部位が進化的に有益に働く局面が多々存在することが分かり、脆弱部位は進化的に極めて長期間、ゲノムに維持されるという仮説を立てた[1]。ゲノムデータの収集と解析を行い、いもち病菌、マラリア原虫、バクテリアでこの仮説を立証した[2],[102]。

また、分裂酵母Schizosaccharomyces pombeの集団遺伝学的解析を行った。分裂酵母は、生物学的研究におけるモデル真核生物として広く使用されているが、そのゲノム形成の進化過程と選択圧についてはほとんど知見がなかった。分裂酵母の野生株38株の全ゲノム塩基配列を次世代シークエンサーで決定し、種内変異の分布を解析して、機能的な重要性を指数化した。また、機能的制約の強い特定の非コード配列として数塩基から成るモチーフも探索した。分裂酵母の野生株のうち、32株のゲノム配列における多型のパターンを調べたところ、イントロンおよび非翻訳領域に加えて、遺伝子間領域でも低いヌクレオチド多様性を示した。この結果から、非コードDNAのかなりの量が選択的拘束下にあり、したがって機能的である可能性が高いことが示唆された。また、32株のうち5株と27株の間で第3染色体の末端に近い領域で極めて高い分岐が観察された(図 3-65、赤枠)。この成果は、酵母の遺伝子進化を解明し、集団ゲノミクスアプローチを使用する際の重要な出発点となることが

[102] 2015年度科研費実績報告書、「ゲノムの脆弱部位を利用した適応進化」、https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-15H04403/

期待された[3]。

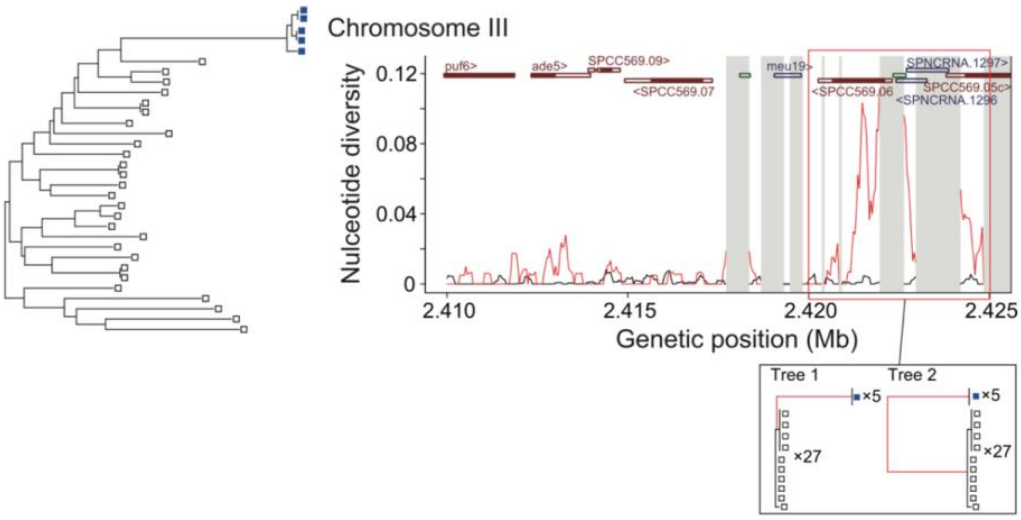


図 3-65　酵母の高頻度な分岐が観察された第 3 染色体の末端領域[3]

染色体凝集部位における減数分裂組換えのコールドスポットについても解析した。「軸-ループ構造」と呼ばれる転写集結点近傍の減数分裂染色体構造およびヒストン修飾は、減数分裂組換えを引き起こす DNA 二本鎖切断(DSB)が Spo11[103]依存的に調節していることが知られていた。クロマチン免疫沈降に続きディープシーケンシングを行い、軸タンパク質 Rec8(減数分裂停止コリンのクライシンサブユニット)と DSB 部位を示す Spo11 に共有結合したオリゴマーDNA とのゲノム全体の分布を比較した。その結果、軸上の Spo11 活性の不活性化と組み合わせたヒストン H3K4me3 の減少または欠如している軸上の Rec8 結合部位周辺の染色体領域は軸-ループ複合体をほとんど形成せず、DSB ホットスポット形成を抑制することが分かった。一方、軸部周辺では H3K4me3 レベルが低いために、Spo11 と SPP1 と Mer2 を介しての軸部とループ部の連結が起こりにくく、それによって DSB が起こりにくい領域、すなわち DSB コールドスポットが形成されていることが示唆された(図 3-66)[4]。

[103] DNA 複製開始では、タンパク質キナーゼ Cdc7 が Mer2 をリン酸化し、このリン酸化が Spo11 とその補助因子を組み換えのホットスポットに誘導し、遺伝子を切断する。

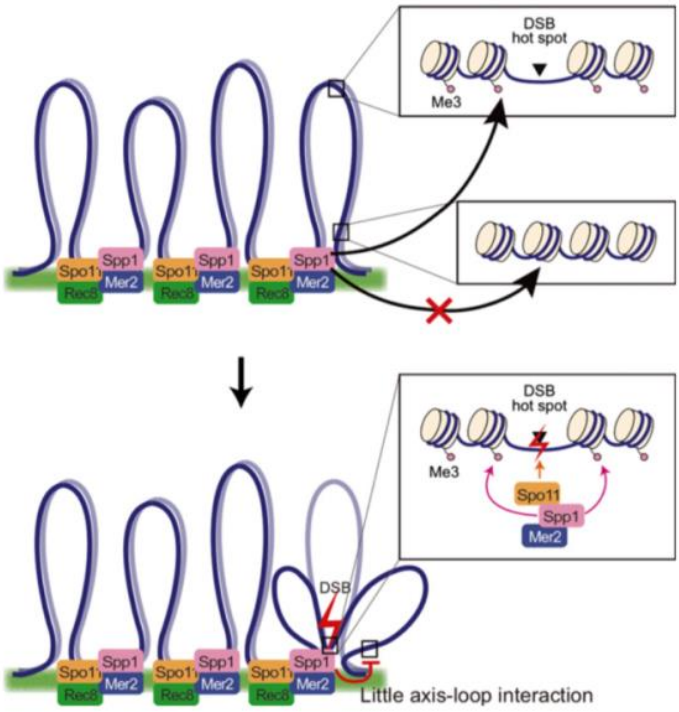


図 3-66　軸部周辺における DSB コールドスポット形成モデル[4]

②社会・経済への波及効果

真核生物の大部分を占める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、分裂酵母、イネ、シロイヌナズナなどの植物、ヒトなどの霊長類を含む多種多様なゲノムに適用しており、従来はジャンク領域と思われていた非コード領域も非常に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、今後、農業や医療など幅広い分野で応用されることが期待されている。特に重複遺伝子の理論は、今後の生物学分野への大きな貢献が期待されている[104]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Takeuchi, Y., Innan H. “Evaluating the performance of neutrality tests of a local community using a niche-structured simulation model”, Oikos, 2015, 124(9), 1203-1214.
[2] Fawcett J.A., Innan H. “Spreading good news Gene conversion has a central role in the evolutionary fine-tuning of regulatory elements in the fruit fly Drosophila miranda”, eLife, 2015, 2015(4), e07108.
[3] Fawcett J.A., Iida T., Takuno S., Sugino R.P., Kado T., Kugou K., Mura S., Kobayashi T., Ohta K., Nakayama J.-I., Innan H. “Population genomics of the fission yeast Schizosaccharomyces pombe”, PLoS ONE, 2014, 9(8), e104241.
[4] Ito M., Kugou K., Fawcett J.A., Mura S., Ikeda S., Innan H., Ohta K. “Meiotic

[104] 第 10 回(平成 25 年度)日本学術振興会賞の受賞、http://www.jsps.go.jp/jsps-prize/ichiran_10th/20_innan.html

recombination cold spots in chromosomal cohesion sites”, Genes to Cells, 2014, 19(5), 359-373.

④その他

2014 年 2 月に「ゲノム情報を用いた進化メカニズムの一般法則の理論的解明」により、第 10 回(平成 25 年度)日本学術振興会賞および第 10 回日本学士院学術奨励賞を受賞した。

3.3.4　有殻原生生物骨格の力学特性解明とモジュラー構造物への展開(岸本直子)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

重力や空気力から解放される宇宙構造物の設計には幾何学的対称性やモジュール化、自立性等が要請される。水中で浮力によって重力から解放され、5億年以上も進化してきた有殻原生生物の構造特性や力学特性を解明し、宇宙構造物の設計に応用することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)マイクロCTを使った有殻原生生物骨格の3次元形態取得

有殻原生生物には石灰質の殻を持つ有孔虫(動物プランクトン)と円石藻(植物プランクトン)、主に珪酸質の殻を持つ放散虫(動物プランクトン)と珪藻(植物プランクトン)の4種類がある。微化石として岩石中に残った有孔虫と放散虫の骨格の形態の変遷や分布、殻の機能の詳細な分析には3次元形態が必要であるが、約5μm/pixelの解像度しかない従来の汎用マイクロX線CTでは観測できなかった。そこで、電子顕微鏡用のマイクロCTを導入し、最終的に最高解像度0.3μm/pixelで3次元形態を取得することに成功し、非破壊で内部構造を含む3次元構造の取得を可能にした。

(ⅱ)有殻原生生物骨格形態の数理モデルの提案

有殻原生生物に属する有孔虫について、成長の際に追加する構造体のチェンバー球の場所などを規定することにより、形態数理モデルを構築した。同様に原生有孔虫のほとんど全ての形態をモデル化し、形態を数値パラメータ化により表現できることを検証した[1]。一方、放散虫には非常に多様な形態があるため個別に数理モデル化に取り組み、実際の放散虫骨格と類似した形態を創出した[2]。例えば、中生代のPantanellium属は形態のバリエーションが多く、電子顕微鏡写真による分類が複雑であったため、成長や変形の影響を受けにくいと考えられる殻孔の形と数に着目し、マイクロCTで得られた3次元情報を基に製作した石膏製実体模型や平面グラフを使って分析を進めた[3](図3-67)。

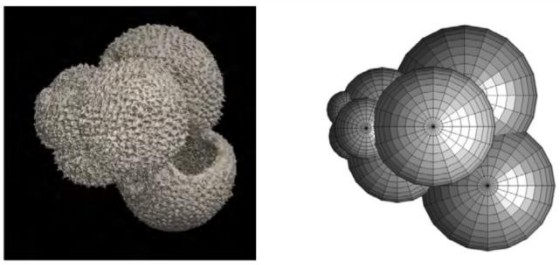


図3-67　Globinoides ruber(Pink)の実際の骨格の3次元CG(左)と近似連結球モデル(右)[90]

③研究成果に関連した主な成果論文リスト3報以内

[1] Matsuoka A., Yoshino T., Kishimoto N., Ishida N., Kurihara T., Kimoto K., Matsuura S. “Exact number of pore frames and their configuration in the Mesozoic radiolarian Pantanellium: An application of X-ray micro-CT and layered manufacturing technology to micropaleontology, Marine Micropaleontology”, 2012, 88-89, 36-40.
[2] Yoshino, T., Matsuoka, A., Kurihara, T., Ishida, N., Kishimoto, N., Kimoto, K., Matsuura, S. “Application of Voronoi tessellation of spherical surface to geometrical models of skeleton forms of spherical radiolarian”, Forma, 2012, 27, 45-53.
[3] Yoshino, T., Kimoto, K., Kishimoto, N., Matsuoka, A., Kurihara, T., Ishida, N., Matsuura, S. “A simple model for chamber arrangement of planktic foraminifera”, Forma, 2009, 24, 87-92.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後も、科研費基盤研究(C)「動的変化を伴う結合力学系の不変項抽出による機能共創に関する研究」(2016年度～2018年度)、A-STEP FSステージ「紫外線を用いた格子投影法による大型構造物の3次元形状計測」(2014年度)などを獲得し、有殻原生生物の構造構築を宇宙構造物に活用する研究を継続している。

①科学技術の進歩への貢献

プランクトンは無重力に近い海中で過ごすため、骨格構造が人工衛星など宇宙構造物の設計に応用できる可能性を秘めていると考え、無重力空間で使用する宇宙構造物を改良する技術として、小型・軽量化、マイクロ単位での精巧さを追求した。まず、格子投影法を用いた3次元測定システムの改良により、マイクロX線CTスキャナから正確な表面形状を測定する技術を確立した。改良点は、高解像度カメラの使用、剛性と精度の高い支持治具の設定、測定パラメータの調整とした。この方法により有殻プランクトンを3次元で分析し、幾何学的特性および力学特性を解析した[1]。宇宙工学で広く用いられているハニカムサンドイッチパネルの表面形状測定の結果を、データ点数とパネルの設置位置を補正して比較した結果、両者の計測値はよく一致し、確立した新法により実用が可能であることが示唆された[2]。

大空間構造の表面形状を高精度かつ空間分解能で捕捉するために、表面測定法と点測定法を組み合わせた全面表面形状測定法を提案した。この手法では、表面測定された部分表面形状データを接続することにより、大空間構造の全視野表面形状を再構成した。接続は、部分的な表面形状データの参照フレームへの座標変換によって行った。座標変換マトリックスは較正としての点測定によって決定した。座標変換行列導出式を作成し、その計算式に基づいて格子投影法とレーザートラッカー測定システムを用いた写真測量システムを合成して表面形状測定システムを構築した。球面鏡モデルの表面形状測定を行うことにより、

0.05×10^{-3}mRMS[105]の精度で測定することができた(図 3-68)。このように、大型宇宙構造物の表面形状をその大きさに関係なく短時間・高精度かつ高解像度で取得する技術を確立した[3]。

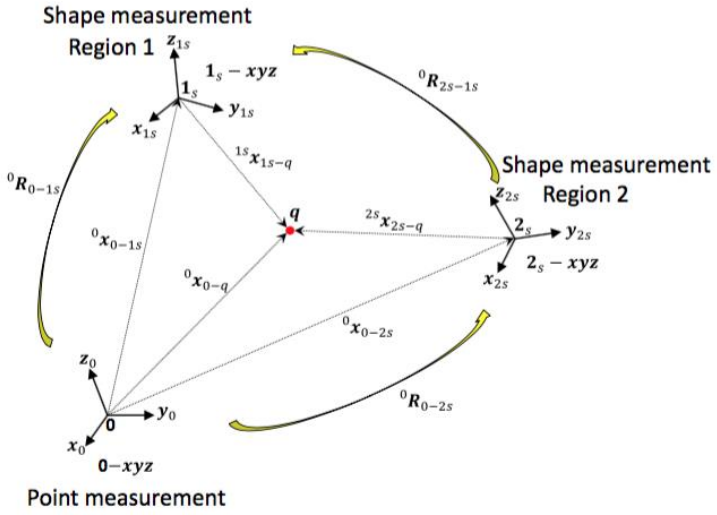


図 3-68　面計測法と点計測法の空間座標系の関係

また、宇宙空間での太陽電池パネルの形状についても検討した。打ち上げ時はコンパクトに折り畳まれ、宇宙空間で使用するときは大きく展開できる技術が必要であることから、昆虫の羽化過程やコウモリの翼膜の展開挙動の観察結果を構造物へ応用することを目指した[106]。構造物は、複合膜面構造や高伸縮性膜を利用し、インフレータブルチューブと膜面とから構成した。提案した複合膜面構造に対する数値シミュレーションの結果、遠心力による展開力とインフレータブルチューブの展開力をうまく調整することで展開挙動の制御が可能になった。さらに、生物の膜面展開挙動を 3 次元で計測してその仕組みを定量的に評価し、力学的に合理的な宇宙膜面構造物の設計法へとつなげる試みとしては、折り畳んだ紙や開花する花などゆっくりとした挙動を示す計測対象物について撮影・計測を行い、ゆりの花弁が開いていく 3 次元形状の変化の計測に成功した(図 3-69)[107]。

[105] 格子投映法による計測精度の単位。二乗平均平方根(Root Mean Square)値で示される。
[106] 摂南大学ホームページ、http://www.setsunan.ac.jp/laboratory/detail02.html
[107] https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-24560980/

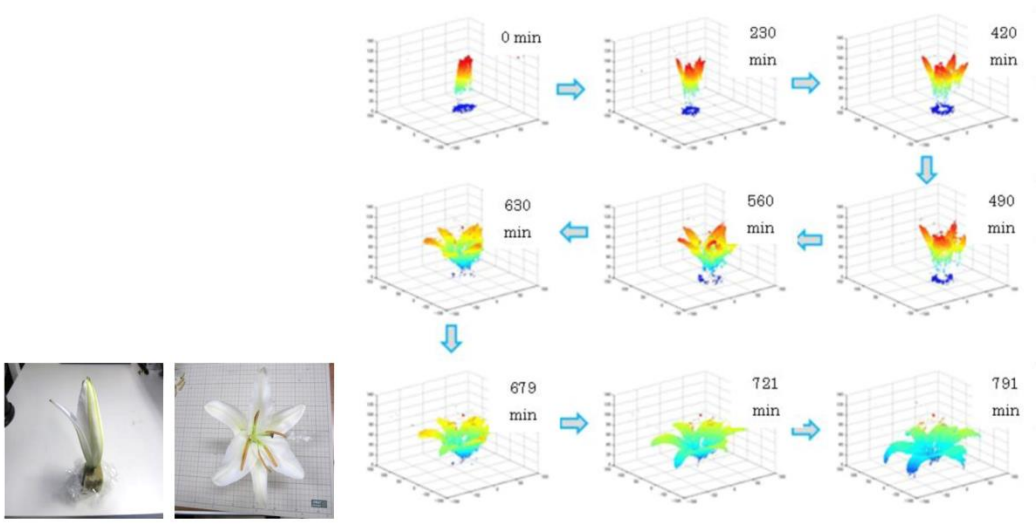


図 3-69　ゆりの開花(カサブランカ)

3 次元形状計測の数理科学的解析を古代韓国の屋根瓦の形状測定にも応用し、二つの計測方法を用いて性能の比較を行った。一つは宇宙空間の宇宙アンテナなどの大型構造物の形状測定などで開発した格子投影法で、非接触で 3 次元の表面形状を高速かつ高精度に取得できる方法である。二つ目は、コンピュータービジョンや考古学で使われている写真測量システム SfM(Structure from Motion)と MVS(Multi-Vision Stereo)方式である。いずれも、ハードウェア構成は市販のデジタルカメラやプロジェクタなど、単純で低コストであった。二つの測定結果の一致度を定量的に評価した結果、使用したカメラの画素数の違いを反映して、格子投影法で得られた点群数は SfM-MVS 法で得られた点群数に比べて 10 倍以上高かった。十分な密度の点群が得られた領域では、形状計測の精度は同程度であることがわかった。

②社会・経済への波及効果

本研究期間中に嵌合型シートの生産性を高め、取扱いを容易にし、湾曲に対する自由度を高める技術を川上産業株式会社と共同で開発して特許出願し、本研究終了後に特許登録された[108]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Yoshino T., Matsuoka A., Kurihara T., Ishida N., Kishimoto N., Kimoto K. Matsuura S. “Polyhedron geometry of skeletons of Mesozoic radiolarian Pantanellium”, Revue de Micropaleontologie, 2015, 58(1), 51-56.
[2] 岸本直子、亀井宏貴、原田卓、岩佐貴史、樋口健、“格子投影法を用いたハニカムサン

[108] 特許 05765774 号、特願 2011-134518、特開 2013-000982、「嵌合型シート」、発明者：森島敏之、佐藤浩司、二橋勇気、石村康生、樋口健、青木隆平、宮崎康行、斉藤一哉、片山範将、岸本直子、出願人：川上産業株式会社、国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構

ドイッチパネルの表面形状計測”、航空宇宙技術、2014、13、61-70.
[3] 岩佐貴史、岸本直子、樋口健、藤垣元治、小木曽望“面計測と点計測を統合した大型宇宙構造物の高精度形状計測法の提案”、航空宇宙技術、2015、14、95-103.

④その他

摂南大学理工学部・講師から摂南大学理工学部・准教授へ 2013 年 4 月に昇格した。

3.3.5　表現型の進化モデルと系統種間比較から適応進化を明らかにする計算行動生態学（沓掛展之）

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

進化生物学的妥当性に基づき、表現型の進化モデルによって妥当性・信頼性が保障された新しい系統種間比較の理論・分析手法を創出し、開発した分析手法を進化・行動生態学の実証的研究に適用することにより、従来の研究では実現できなかった適応進化のパターンとプロセスの解明を目指した。

②期間中の研究成果

(ｉ)表現型の進化シミュレーションによる尤度計算とパラメーター推定のアルゴリズム

表現型の進化シミュレーションに基づき、新しい系統種間比較のアルゴリズムを作成した。この手法では、集団遺伝学の概念を取り入れ、既知の系統樹の上で考案した進化モデルに基づいて表現型を進化させた。その結果、末端節や内部節の形質値が生み出された。この値と、対応する実際の形質値を比較し、ある進化モデルの下で実際の形質値が得られる確率(尤度)を求めた。種内変異の情報は、末端節のデータを平均値とするデータ分布(例：量的形質の場合は正規分布など)中での、実証データの値が得られる確率を算出することによって、重み付けを行った。パラメーター推定は、最尤法と近似ベイズ計算(ABC)によって行い、既存の系統種間比較を広くカバーする、柔軟性の高い包括的な手法を開発した[109]。類人猿への適用結果を図 3-70 に示す[1]。

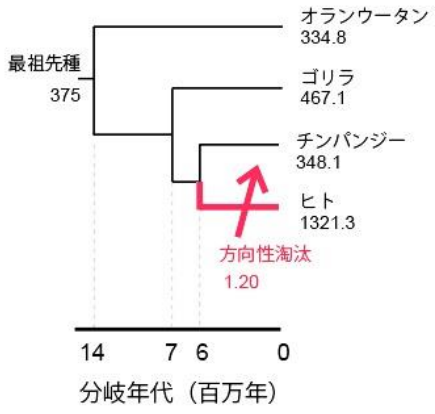


図 3-70　類人猿の脳の大きさの比較。ヒトに至る枝でのみ方向性淘汰が検出された。

[109] Kutsukake N., Innan H. “Detecting phenotypic selection by approximate Bayesian computation (ABC) in phylogenetic comparative methods”, In: Modern Phylogenetic Comparative Methods and their Application in Evolutionary Biology - Concepts and Practice, ed. Garamszegi LZ (Springer), 2014, 409-424.

(ⅱ)実証研究への応用

開発したアルゴリズムを用いて従来の研究ではできなかった系統樹内での不均一な進化の検出を行った。

近縁種間に見られる表現型の変異には、特定の種の形質が、他種と大きく異なる事例(evolutionary singularity)が存在する。この現象は中立進化のみでは説明できず、系統樹の一部において何らかの淘汰圧がかかっている可能性を示唆している。そこで、evolutionary singularity の検証例として、テナガザル科におけるシアマンの体の大型化を分析した。シアマンは体サイズが他の 16 種と比較してやや大きい。シアマンに至る枝で体サイズが大きくなる方向性淘汰に関するパラメーターを導入し、その他の進化の枝では中立進化を想定したブラウン運動による進化モデルを構築した。ABC を用いたパラメーター推定の結果、祖先型はシアマンよりも他種と近いものであり、テナガザル科ではシアマンにおいて体サイズの増加が特異的に起きたという仮説が初めて支持された。

約 20 種から成るデバネズミ科は社会進化の研究に使用される分類群で、単独性、社会性、真社会性と異なる社会形態が混在し、しかも真社会性が系統樹内に 2 回独立に進化している。群れのサイズには社会システムに対応した大きな種間変異が見られ、同時に種内変異も大きい。開発したアルゴリズムを用いて、種内変異の情報を取り入れた進化シミュレーションを行った。その結果、社会進化のプロセスでは、共に真社会性に分類されている 2 種であっても、群れサイズによる進化プロセスが質的に異なることが判明し、この分類群における複雑な社会進化の過程を推測することができた[2]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Kutsukake N., Innan H. “Simulation-based likelihood approach for evolutionary models of phenotypic traits on phylogeny”, Evolution, 2013, 67(2), 355-367.
[2] Kutsukake N., Inada M., Sakamoto S.H., Okanoya K. “A Distinct Role of the Queen in Coordinated Workload and Soil Distribution in Eusocial Naked Mole-Rats”, PLoS ONE, 2012, 7(9), e44584.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後に、科研費若手研究(A)「哺乳類における個体の社会的変遷：行動戦略・適応度・個体群動態を解明する統合生態学」(2013 年度～2016 年度)、同基盤研究(B)「協同繁殖種における装飾の性差と同性内変異：社会淘汰理論の検証」(2017 年度～2020 年度)などを獲得して、引き続き、動物の行動、生態を適応論的な見地から分析している。

①科学技術の進歩への貢献

本研究期間に開発した手法を、無脊椎動物から脊椎動物まで幅広く、野外調査、飼育実験、動物園での研究を行っている。研究テーマも多岐にわたり、動物の社会行動、性の進化、系統種間比較を用いた適応進化の検出、人間行動進化学を推進している。

霊長類や鳥類などの多くの動物において、棒を使って届かないものを引き寄せることが知られている。茨城県日立市の動物園のアジアゾウ 2 頭が自発的に鼻息を使って食べ物を引き寄せる行動を科学的に検証した。まず、食べ物を放飼場の届かない場所に置き、食べ物の位置と、ゾウの行動(息を吹くか、鼻でつかむか)の関係を調べた。その結果、食べ物がゾウから遠くにあるほど「吹く」という行動が多く、近いほど「つかむ」という行動が多く見られた(図 3-71)。さらに、対象個体の 1 頭は、食べ物の距離に応じて息の長さを変化させ、食べ物が遠くにあるほど長い息を吐いていた。これらの結果より、息を吹きかけることで食べ物が転がることをゾウが理解していたこと、すなわちゾウの因果関係の理解が証明され、ゾウの周囲物理環境に関する高い認知能力の存在が明らかにされた[1]。

図 3-71　食べ物の距離と行動の関係の予測[110]

文献調査によってデータベース化された 40 種以上の哺乳類の生活史パターンを基に、種間の普遍性と独自性に関する特徴抽出を行い、系統種間比較によって生活史形質の進化パターンの把握、進化プロセスの理解、社会的形質との関連を検証した。また、鳥類研究者と共同で、生活史パラメーターと社会構造に関する分類群比較を行った[2]。

個体の闘争能力(資源保持力：resource holding potential; RHP)は、順位を決定する主要因である。寿命が長い動物では、個々の RHP は年齢とともに変化するため、野生のオスのチンパンジーにおける個々の年齢に関連する RHP の軌跡をベイズ推定し、推定 RHP がオスの順位の入れ替わりを予測できるかどうかを調べた。年齢と RHP との間の二次関係を含むモデルはオス順位の縦断的な変化によく適合した。オスの順位の入れ替わりが起こったとき、新しく高順位となるオスの推定 RHP は、年齢の高い以前の高順位であったオスよりも高かった。ただし、オスが連合を形成したケースはこのパターンに当てはまらなかった。これらの実例から、年齢によらないオスの RHP の一時的な上昇が順位の入れ替わりのために必要であったことが示唆された。クロスバリデーション分析から、オスが連合形成を通じた場合を除いて、オスの順位の入れ替わりが予測可能であることが示された。この例外は、この

[110] 総合研究大学院大学プレスリリース、届かない食べ物に息を吹きかけて獲得するアジアゾウの発見、2015 年 11 月 5 日、https://www.soken.ac.jp/news/23468/

種の連合パートナーの不安定性のためと考えられた。このように、長期データと統計的操作から優位性の順位交代の発生を予測するベイズ統計学的手法を提供した[3]。

鳥の競争力の評価について、多数個体の各競争力を判断する方法を確立した。ベイズ統計学的推定と、個体が一連の対戦を経験したときに形成される仮説的競争集団を用いて、オスのハウスフィンチの社会的競争力を推定した。まず、対になった競争者への競争力のベイズ推定から、4 個体の将来の競争の結果(社会的順位)を予測することができた。次に、全ての順位組合せデータの解析の結果、将来の高順位となるオスは、将来低順位となるオスよりも平均して高い競争力推定値を有していた。同様に、ベイズ統計学的推定および仮説競争集団は、四つの各集団のオス(ここでは、都市部および農村部のカラフルなオス、カラフルでないオス)を正確に特定し、全てが同じケージに入れられたときの直接的な競争の結果と一致した。さらに、小さなくちばしのオスは、闘争の動機付けが高いため、より大きなくちばしのオスよりも競争力があった。ベイズ統計学を用いた競争力の推定は、2 匹の競争にも複数の競争にも、社会的および個人的な競争力を幅広く理解する上で有効な手法であることが分かった(図 3-72)[4]。

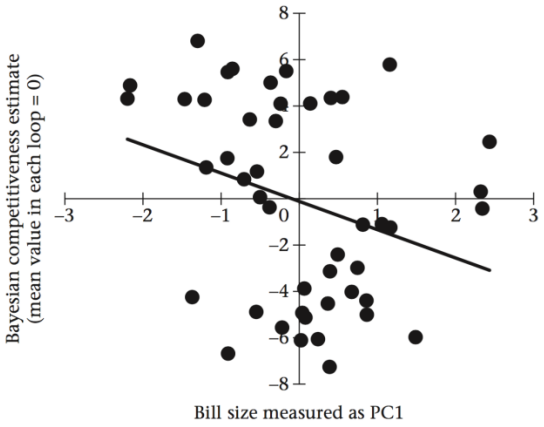


図 3-72　くちばしのサイズを基にしたオスの競合性のベイズ推定の例[4]

②社会・経済への波及効果

哺乳類における社会進化を系統種間比較によって分析し、社会性の獲得と喪失に関する進化プロセスを統計モデリングによって明らかにした。特に、社会性に関する変数の特性を複合的に捉える分析手法を開発、提案するなど、ヒトの動物としての社会性をも包含する研究を推進した。また、計算時間が短縮され、系統樹や枝長の不確実性を考慮できるパラメーター推定方法として、近似ベイズ計算を開発し、アルゴリズムを公開するなど、今後の統計情報処理にも貢献している。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Mizuno K., Irie N., Hiraiwa-Hasegawa M., Kutsukake N. “Asian elephants acquire inaccessible food by blowing”, Animal Cognition, 2016, 19(1), 215-222.
[2] Hasegawa M., Arai E., Kutsukake N. “Evolution of tail fork depth in genus Hirundo”, Ecology and Evolution, 2016, 6(3), 851-858.
[3] Hasegawa M., Kutsukake N. “Bayesian competitiveness estimation predicts dominance turnover among wild male chimpanzees”, Behavioral Ecology and Sociobiology, 2014, 69(1), 89-99.
[4] Ito MH, Yamaguchi M, Kutsukake N. “Redirected aggression as a conflict management tactic in the social cichlid fish *Julidochromis regani*.” Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences, 2018, 285(1871), pii20172681.

④その他

総合研究大学院大学先導科学研究科・助教から、2013 年 4 月に総合研究大学院大学先導科学研究科生命共生体進化学専攻・講師に昇格した。

3.3.6　情報処理の最適性からとらえる分子・細胞・発生現象(小林徹也)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

統計推定と学習理論を基に情報処理の最適性の観点から、環境や素過程のゆらぎや不確定性が存在する場合でも細胞が適応的・合目的に振る舞う現象を捉えるための理論的枠組みを構築することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)確率的シグナルから情報を復元する反応機構の解明

ノイズを含むシグナルから環境情報を復元する基本的な反応機構にねらいを定め、逐次ベイズ推定理論を用いて細胞外のリガンドの有無を推定する逐次式を求め、これに時間の連続極限をとることで、微分方程式の形でリガンドの存在確率の推定式を導出した。この微分方程式は自己触媒的な化学反応式の形をしており、最適な情報の復元が生化学的に実現できることを示唆した(図 3-73)[1]。

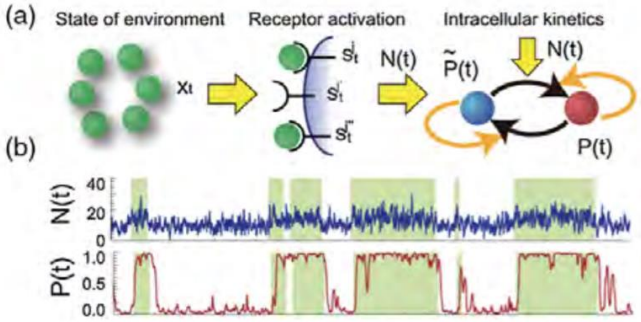


図 3-73　自己触媒化学反応系(a)と、その振る舞い(b)[90]

(ⅱ)確率シグナルからの環境分子の勾配方向推定

理論と実験との間をつなぐ上で重要と考えられる勾配感知の問題を扱うため、上記で確立した手法を拡張し、細胞膜上に分布する複数のレセプターの情報を統合して空間センシングを行う系に使用した。比較的単純なフィードバック構造で生化学的に実現できることを示し、細胞の走性や細胞内極性形成の問題への応用も検討した[2]。

(ⅲ)ノイズ励起現象と最適情報復号動態との双対性

確率性やノイズを積極的に活用した細胞集団によるノイズ援用の情報処理は、いわゆるノイズや確率性を最大限抑制する工学的な情報処理と対極に位置する生体特有の戦略である。研究成果(ⅰ)で得られた確率微分方程式の力学的構造を精査することにより、ノイズを抑制し情報を最適に復号するダイナミクスが、ノイズによって対称性の破れを生み出すノ

イズ励起転移の構造を有することを見いだした[2]。ノイズ励起転移はノイズによりマクロな対称性の破れが引き出されるため、その振る舞いはノイズによって情報が増幅されるとも捉えられる。ノイズを最大限抑制する工学的な情報処理の戦略と、ノイズを活用して情報を増幅する(ように見える)生体システムの情報処理戦略とは、必ずしも背反するものではなく、同じ現象の別の側面に対応する双対的関係があることを明らかにした[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Kobayashi T.J. “Implementation of dynamic bayesian decision making by intracellular kinetics”, Physical Review Letters, 2010, 104(22), 228104.

[2] Kobayashi T.J. “Connection between noise-induced symmetry breaking and an information-decoding function for intracellular networks”, Physical Review Letters, 2011, 106(22), 228101.

[3] Kobayashi T.J., Kamimura A. “Theoretical aspects of cellular decision-making and information-processing”, Advances in Experimental Medicine and Biology, 2012, 736, 275-291.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後は、さきがけ研究領域「社会的課題の解決に向けた数学と諸分野の協働」の研究課題「増殖系に内在する変分構造とその増殖制御問題への応用」(2015 年度～2018 年度)、科研費若手研究(A)「発生系譜のインフォマティクス技術の構築と、胚の生きの良さの定量化への応用」(2016 年度～2018 年度)、同基盤研究(B)「免疫恒常性の定量生物学」(2017 年度～2019 年度)などを獲得し、ノイズを含むシグナルから細胞外の環境情報を復元する基本的な反応機構に対して安定で柔軟なシステムを作る道筋を明らかにするため、統計学・情報理論などの枠組みと力学系的な枠組みとの融合を継続し発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

生体システムのモデル化に用いられる力学系理論や確率過程理論では、状態の時間変化を発展方程式で記述するのが一般的である。さきがけ研究では、経路積分を用いてシステムの動態を時間空間全体の中で捉えるアプローチを展開することで、一見ノイジーなシグナルを用いても細胞がロバストな情報処理をできるメカニズムを明らかにした。この経路を用いた生体システムの表現(図 3-74)をさらに発展させることで、1 細胞の情報処理に基づく適応だけでなく、自然選択に基づくダーウィン的な集団適応についても、その情報処理としての側面が捉えられることを明らかにした。そして、この理論に基づき 1 細胞レベルでの予測的な適応と集団レベルでの進化的な適応が統合できることを初めて明らかにした

[1], [2], 111, 112。

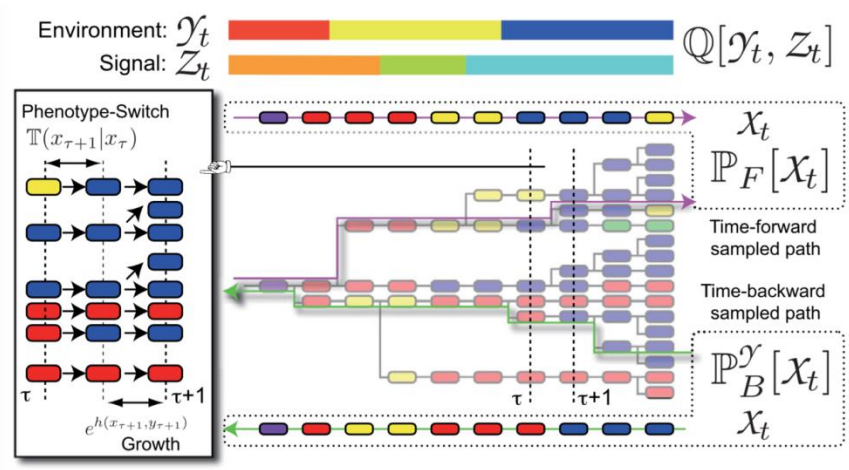


図 3-74　進化の過程の経路レベル表現[2]

また経路積分に基づく表現から、細胞増殖系に内在する変分構造を明らかにした[1], [2]。この構造は、統計物理・情報理論・ベイズ統計・最適制御など多様な数理分野に共通して現れる変分構造と同一のものであり、数理諸分野の知見を生体適応の問題に接続・応用することを可能とするだけでなく、逆に生体適応の知見を数理諸分野に応用する道を開く[113]。その一つの応用として、適応度と情報のゆらぎ関係の発見とその情報熱力学との関連性を解明した[1], [3]。

また、細胞内確率反応におけるゆらぎの起源やフィードバック(FB)の影響をより正確に定量化する方法として、Elowitz Michael B らによって提案されていたフィードフォワード(FF)型のデュアルレポーターシステムを拡張して、FB のゆらぎ制御に関わる効率を定量することが可能な FF-FB 共役ネットワーク(図 3-75)を提案し、このネットワークのゆらぎの統計のみから非摂動的に FB 効率を推定できることを示した。またその有効性を、数値シミュレーションを用いて示した[4]。

上記で構築した理論の応用として、適応免疫系の適応学習機構の解明や、ハイスループッ

111 東京大学 生産技術研究所 定量生物学研究室ホームページ、生体情報処理の数理理論　生体における情報の生成・処理・活用の情報論的理解、http://research.crmind.net/Project_InfoTheory_jp.html
112 東京大学 生産技術研究所 定量生物学研究室ホームページ、進化と適応の統一理論　情報、エントロピー、適応度の統合、http://research.crmind.net/Project_Evolution_jp.html
113 さきがけ【小林　徹也】増殖系に内在する変分構造とその増殖制御問題への応用、https://www.jst.go.jp/kisoken/presto/project/1112067/15655359.html

トシーケンスデータを用いた免疫状態推定の技術開発が進められている[114,115]。

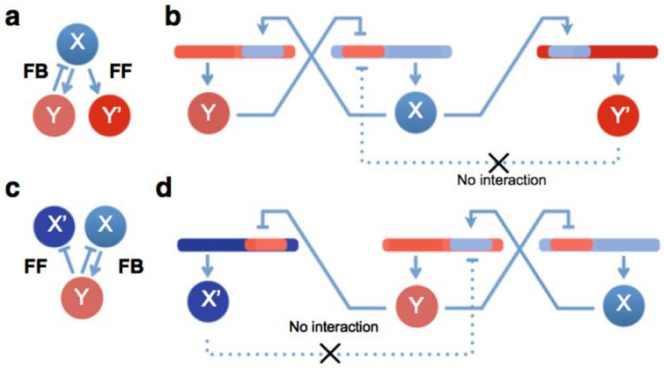


図 3-75　FF と FB 共役ネットワークの概要

②社会・経済への波及効果

上記の普遍的数理構造に基礎を置く分野横断的な生命科学研究を推進するとともに、さらに定量解析などへの理論の応用にも研究を展開し、理論および実験の両面から研究を行っている。これらの成果は、今後も大きく進展すると考えられる生命工学分野の技術開発と生命科学の発展を通して、医療、創薬などの面で社会・経済へ大きく貢献することが期待されている[111]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Kobayashi T.J., Sughiyama Y. “Fluctuation Relations of Fitness and Information in Population Dynamics”, Physical Review Letters, 2015, 115(23), 238102.
[2] Sughiyama Y., Kobayashi T.J., Tsumura K., Aihara K. “Pathwise thermodynamic structure in population dynamics”, Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, 2015, 91(3), 32120.
[3] Kobayashi T.J., Sughiyama Y. “Stochastic and information-thermodynamic structures of population dynamics in a fluctuating environment”, Physical Review E, 2017, 96(1), 12402.
[4] Kobayashi T.J., Yokota R., Aihara K., “Feedback Regulation and Its Efficiency in Biochemical Networks”, Journal of Statistical Physics, 2016, 162, 1425-1449.

④その他

第 9 回日本生物物理学会 若手奨励賞(日本生物物理学会主催)を「細胞システムの内因的・外因的ゆらぎに対するロバスト性に関する理論的基礎」により 2013 年 10 月に受賞した。

[114] Yokota R., Kaminaga Y, Kobayashi T.J. “Quantification of Inter-sample differences in t-Cell Receptor Repertoires Using sequenceBased Information”, Frontier Immunology, 2017, 8, 1500.
[115] 科研費実施状況報告書、シーケンスデータに基づく、免疫レパートリ構造の統計的解析手法の構築、2015 年、https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-15K14433/

また、論文および[1]および[2]はいずれも、Editors’ suggestion に選定された[116,117]。

[116] Physical Review Letters Editors’ Suggestion “Fluctuation Relations of Fitness and Information in Population Dynamics”、https://journals.aps.org/prl/abstract/10.1103/PhysRevLett.115.238102
[117] Physical Review E Editors’ Suggestion “Stochastic and information-thermodynamic structures of population dynamics in a fluctuating environment”, https://journals.aps.org/pre/abstract/10.1103/PhysRevE.96.012402

3.3.7　環境適応から解き明かす代謝ネットワークの設計原理(竹本和広)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

生命情報学の技術を駆使して数理モデルを構築し、代謝ネットワークの形成機構や環境との相互作用を明らかにし、その設計原理を明らかにすることを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)代謝物種間分布における特徴的なパターンの発見とそれを記述する数理モデルの構築

植物における二次代謝物の一種であるフラボノイドに注目しデータ解析を行った結果、代謝物種間分布には、不均一性、入れ子構造やモジュール構造があることを見いだした。また、形質(この場合、代謝物組成)の継承と分岐のような一般的な進化過程から、不可避的にこの不均一な分布パターンが生成されることを示し、この起源を説明する簡潔なモデルを提案した[1]。

(ⅱ)シャペロニン GroEL を介した代謝ネットワーク拡張仮説の提唱

シャペロニンとはタンパク質の折り畳みを手助けするタンパク質の一種である。代謝系における GroEL の役割を考察する第一歩として、GroEL 基質の代謝ネットワーク上での分布を調査し、折り畳みに GroEL を必要とする酵素は、GroEL を全く必要としないタンパク質と比べると、代謝ネットワークの周辺(外側)に分布することを見いだした。また、比較ゲノム解析から、GroEL によって酵素の多様性が促進され、結果として代謝ネットワークが拡張されたという仮説を導き、この仮説が既存の実験結果によって支持されたことから、シャペロンが代謝の進化に関与することが明らかになった[2]。

(ⅲ)代謝ネットワーク構造を記述する数理モデルの構築と環境相互作用理解への応用

代謝ネットワークにおいて広く支持されてきた「環境変動性がネットワークのモジュール性を増加させる」という仮説に対し、アーキア(古細菌)においてはその仮説が適用できないことを見いだした。そこで、環境変動がない条件下で、むしろ生育温度や栄養要求性などの比較的単純な成長ルールに従って進化するネットワークモデルを考案してシミュレーションした結果、実際の代謝ネットワークのモジュール性を定量的に再現できることを示した(図 3-76(A))[3]。

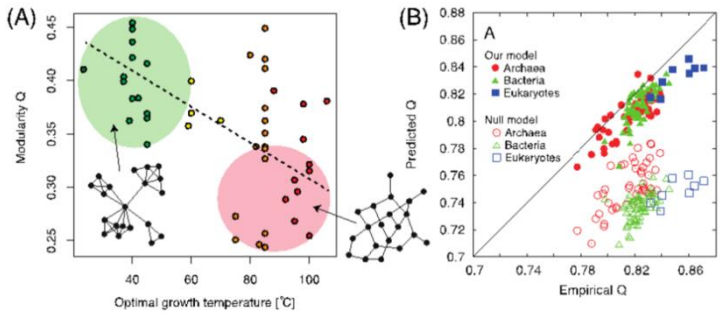


図 3-76　最適生育温度と代謝ネットワークのモジュール性スコアの負の相関 [90]

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Takemoto K., Borjigin S. “Metabolic network modularity in archaea depends on growth conditions”, PLoS ONE, 2011, 6(10), e25874.
[2] Takemoto K. “Metabolic network modularity arising from simple growth processes”, Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, 2012, 86(3), 36107.
[3] Takemoto K., Niwa T., Taguchi H. “Difference in the distribution pattern of substrate enzymes in the metabolic network of Escherichia coli, according to chaperonin requirement”, BMC Systems Biology, 2011, 5, 98.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後、科研費若手研究(A)「代謝ネットワークから解き明かす生物ー環境相互作用：解析基盤の確立と応用」(2013 年度～2016 年度)、同若手研究(A)「代謝ネットワークを通して可能にする微生物生態系の機能評価とデザイン：理論と応用」(2017 年度～2020 年度)を獲得し、代謝ネットワーク情報から自然環境中やヒト腸内の微生物群の構造やその代謝能を捉える手法の構築とその応用に取り組んでいる。

①科学技術の進歩への貢献

代謝ネットワークと環境との関係性に関連して、日本の蝶に関する公的に利用可能なデータに焦点を当てたケーススタディを実施した。植物と草食動物の関係に対して分類学と統計的分析を組み合わせることで、異なる科の幾つかの蝶の亜科が同じ植物群を餌としていることを見いだした(図 3-77)。さらに偶然以上にこの現象が起こることから、同じ宿主に適応する表現型を独立に獲得したことが示唆された。ここでは、草食動物と植物-化合物の関係データを統合し、特定の蝶の科に対して、宿主植物特有の化合物を同定するための統計分析を行った。同定された植物化合物の中には、特定の蝶群を誘引し、他の群を忌避することが知られているものもあった。昆虫-化合物関係データを組み込んで、宿主植物選択に関連する可能性のある代謝過程を明らかにした。特定種間の相互作用に関与する化合物をコンピューターにより検出することが可能になり、宿主植物の選択に関与する分子メカニズムの解明が容易になることが示された[1]。

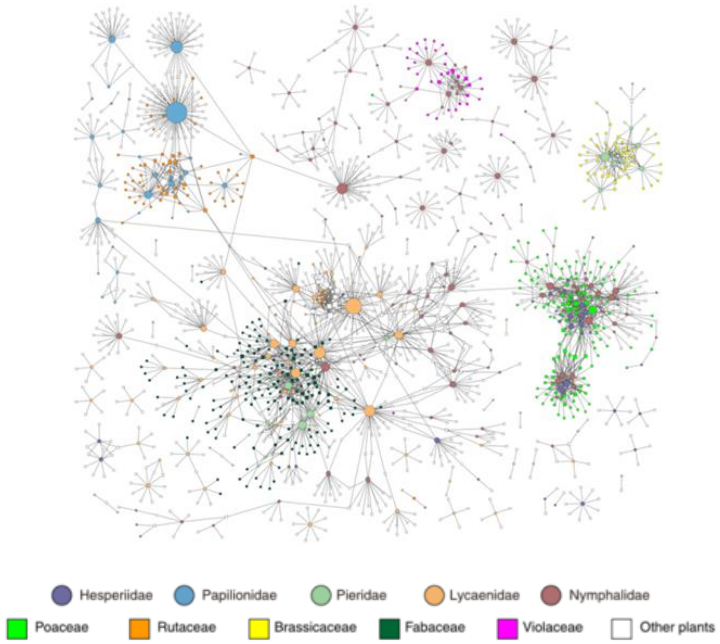


図 3-77　日本の蝶と食草のネットワーク[1]

代謝速度および寿命は、様々な研究分野で研究されている重要な生物学的パラメータで、体重と相関することが知られている。遺伝子やタンパク質機能との関連を明らかにするため、様々な生物の代謝率と寿命に関するデータを収集し、これらのパラメータとゲノムとの関係を調べた。その結果、質量特異的代謝率および最大寿命は、ゲノムサイズではなく機能的カテゴリーにおける遺伝子の割合と相関することが示された。特に、酸素の存在下で起こる催奇形性反応における遺伝子の割合は、これら二つの生物学的パラメータと有意に関連していた。一方、温度、分類学、および生活様式の形質は、これらにほとんど影響しないことを見いだした。これらの発見は、ゲノム、代謝率、および寿命の間の関係を調べる際に、遺伝子の生物学的機能を考慮する重要性を強調している。さらに、体重測定とゲノムデータの組合せを用いて個人および生態系における代謝率および寿命を推定するのに有用である[2]。

理論的研究では、生態系ネットワークのネスト性とモジュール性-非ランダムな構造パターンが生態系の安定性に影響を与えることを示した。気候変動や人間の活動、その他の環境摂動源が、生態学的ネットワークの入れ子性(ネスト性)やモジュール性などの構造パターンに影響することを調べるため、空間分析手法を用いて解析した。その結果、現在の気候に加えて気候変動や人間の影響によって生態系ネットワークの構造が世界的に影響を受けることを見いだした。例えば、受粉ネットワークでは、人為的影響の増加に応じて入れ子性が増加し、モジュール性が低下した。種子分散ネットワークにおけるモジュール性は、温度変化(加温)に伴って減少したが、地球温暖化に応じて食物網のネストが増加し、モジュール性

は低下した。これらの結果は、環境変化が生態系共同体に及ぼす影響についての理解を高めるものである[3]。

また、ネットワークの制御性についての研究では、制御可能性とネットワーク構造との関係を明らかにするため、ネットワーク制御性の指標である最小支配集合(MDS)の大きさに焦点を当て、実際のネットワークで普遍的に観測される程度相関(degree-degree correlation)の影響を調べた。分析処理と数値シミュレーションにより、不均衡がネットワークの制御性を高めることが示唆された。さらに、ここで開発した解析技術は、程度相関を有する複雑なネットワークを分析する新しい方法である[4]。

②社会・経済への波及効果

微生物は代謝物などを介して相互作用することで生態系を構成しており、この生態システムを解明することは医療、環境分野において重要であることから、微生物生態系ネットワークが注目されている。そこで、代謝ネットワークを用いて微生物生態系構造を推定する新たな手法 Estimator of COmmunity Structure based on MetabOlic networkS (ECOSMOS)を提案し、ウェブ上で広く公開して利用可能とした[118](図 3-78)。代謝ネットワークにおけるグラフ理論的なアルゴリズムから栄養素を同定し、栄養素の供給や奪い合いから協力、競争関係を推定した。さらに生態系構造の安定性を評価するためにランダム行列理論を導入した。ECOSMOS は微生物間の代謝物相互作用を考慮し、少なくとも一つの観測データから、生態系ネットワークを推定することが可能である。ECOSMOS を実際のサンプルに適応し、健康なヒトの腸内細菌の生態系構造は極めて安定であることや、土壌微生物生態系における協力関係や安定性は環境的な摂動が与えられると増加することなどを見いだした。ECOSMOS は微生物生態系構造の理解に役立つと期待されている[119,120]。

[118] ECOSMOS は http://takemoto08.bio.kyutech.ac.jp/ecosmos-lite/ において利用可能
[119] 竹本 和広、代謝ネットワークを用いた微生物生態系構造の推定、環境微生物系学会合同大会、2017 年 8 月 28 日～9 月 1 日、http://environmental-microbiology.org/2017/pdfs/要旨集/要旨集_口頭.pdf
[120] 竹本和広、代謝ネットワークを用いた微生物生態系の可視化、実験医学増刊、2017、35(5)、211-214.

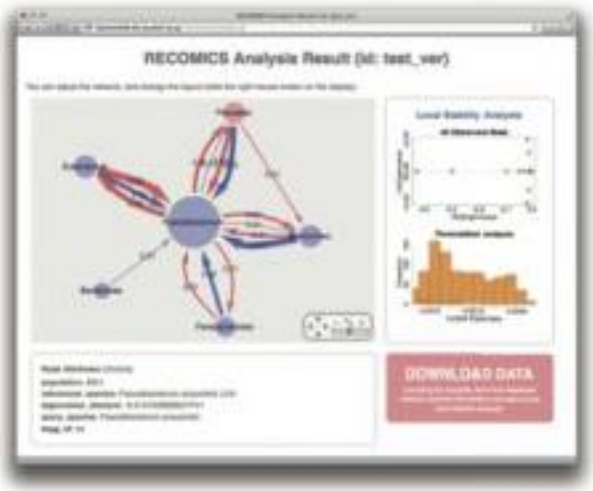


図 3-78　ECOSMOS データベース開発と公開[121]

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Muto-Fujita A., Takemoto K., Kanaya S., Nakazato T., Tokimatsu T., Matsumoto N., Kono M., Chubachi Y., Ozaki K., Kotera M. “Data integration AIDS understanding of butterfly-host plant networks”, Scientific Reports, 2017, 7, 43368.

[2] Takemoto K., Kawakami Y. “The proportion of genes in a functional category is linked to mass-specific metabolic rate and lifespan”, Scientific Reports, 2015, 5, 10008.

[3] Takemoto K., Kajihara K. “Human Impacts and Climate Change Influence Nestedness and Modularity in Food-Web and Mutualistic Networks”, PloS one, 2016, 11(6), e0157929.

[4] Takemoto K., Akutsu T. “Analysis of the effect of degree correlation on the size of minimum dominating sets in complex networks”, PLoS ONE, 2016, 11(6), e0157868.

④その他

九州工業大学大学院情報工学研究院・助教から九州工業大学大学院情報工学研究院生命情報工学研究系・准教授へ 2015 年 7 月に昇格した。

[121] 九州工業大学ホームページ、生命情報工学研究系　准教授：竹本和広、
http://www.ccr.kyutech.ac.jp/professors/iizuka/i5/i5-3/entry-1292.html

3.3.8　歴史統計を活用した非特異的感染症対策の予防効果推定(西浦博)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

予防接種のような効果推定や政策策定がいまだ十分に確立していない、新興の感染症の検疫、隔離、接触者追跡調査などのいわゆる非特異的公衆衛生対策の有効性について、過去の膨大な感染症流行の歴史統計を利用することにより定量的に推定することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)非特異的対策の効果推定のための定量的データ分析とシミュレーション

非特異的対策の観察データの統計学的分析を行い、新型インフルエンザ(H1N1-2009)の世界的大流行時に集まったデータをリアルタイムで分析・発表し、WHO や厚生労働省において研究成果を説明するなど政策判断の一助として貢献した[1]。

(ⅱ)非特異的対策の評価を目的とした数理モデルの利用

非特異的対策の評価のための研究デザインの設定および最小サンプルサイズを推定する枠組みを考案し、インフルエンザ H1N1-2009 や肺ペストの歴史統計の分析に応用した[2]。また、ウイルス伝播の研究で利用される動物実験のサンプルサイズの決定に関する研究手法を提案した[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Nishiura H., Kamiya K. “Fever screening during the influenza (H1N1-2009) pandemic at Narita International Airport, Japan”, BMC Infectious Diseases, 2011, 11, 111.
[2] Nishiura H., Inaba H. “Estimation of the incubation period of influenza A (H1N1-2009) among imported cases: Addressing censoring using outbreak data at the origin of importation”, Journal of Theoretical Biology, 2011, 272(1), 123-130.
[3] Nishiura H., Yen H.-L., Cowling B.J. “Sample Size Considerations for One-to-One Animal Transmission Studies of the Influenza A Viruses”, PLoS ONE, 2013, 8(1), e55358.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後には、RISTEX 研究開発プログラム「科学技術イノベーション政策のための科学」の研究開発プロジェクト「感染症対策における数理モデルを活用した政策形成プロセスの実現」(2014 年度～2016 年度)、CREST 研究領域「科学的発見・社会的課題解決に向けた各分野のビックデータ利活用推進のための次世代アプリケーション技術の創出・高度化」

の研究課題「大規模生物情報を活用したパンデミックの予兆、予測と流行対策策定」(2014年度～2018年度)、AMED感染症実用化研究事業「感染症対策に資する数理モデル研究の体制構築と実装」(2017年度～2019年度)などの研究費を獲得し、非特異的感染症対策の政策策定に貢献する研究を継続して発展させている。

以下の効果や貢献を含めた詳細は、第4章に記述する。

①科学技術の進歩への貢献

インフルエンザやエボラ出血熱、デング熱など新興感染症の病原体のゲノム情報や実験データを含む大規模な生物情報を利用して、パンデミック予兆の捕捉と流行予測を行い、最も望ましい感染症対策の提案を目的として研究を進めている(図3-79)。

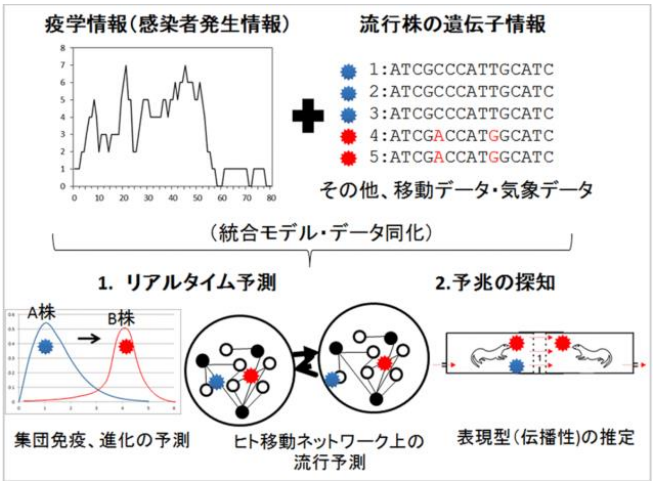


図3-79　大規模生物情報を活用したパンデミックの予兆捕捉・予測の模式図[90]

韓国における2015年の中東呼吸器症候群(MERS)の集団感染においては、日本での流行対応の検討や[1],[122]、致死率と死亡リスク要因のリアルタイム分析法を確立して実践した[2],[123]。また、韓国内のMERSスーパースプレッダーの疫学的特徴から、医療環境における接触制限や早期の臨床検査の重要性を示した[3]。ブラジルにおける大規模なジカ熱流行では、各国のジカ熱の輸入確率と国内伝播確率を推定した[4]。

②社会・経済への波及効果

MERSなどの世界におけるウイルス感染について、数理モデル研究成果をリスク評価につなげる作業に貢献した。その他、感染症行政や予防接種行政の政策形成過程において参考と

[122] 西浦博“数理モデルを用いたMERS輸入後の二次感染発生リスクの推定”、IASR, 2015, 36 , 244-245.
[123] 東京大学プレスリリース、MERS(中東呼吸器症候群)の致死率および死亡リスク要因をリアルタイムで推定する統計学的手法を開発～患者数が少なくても推定可能に～、2015年9月30日、http://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20150930.pdf

なる数理モデル研究を推進している。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Nishiura H., Miyamatsu Y., Chowell G., Saitoh M. “Assessing the risk of observing multiple generations of middle east respiratory syndrome (MERS) cases given an imported case”, Eurosurveillance, 2015, 20(27), 6-11.
[2] Mizumoto K., Endo A., Chowell G., Miyamatsu Y., Saitoh M., Nishiura H. “Real-time characterization of risks of death associated with the Middle East respiratory syndrome (MERS) in the Republic of Korea, 2015”, BMC Medicine, 2015, 13(1), 228.
[3] Nishiura H., Endo A., Saitoh M., Kinoshita R., Ueno R., Nakaoka S., Miyamatsu Y., Dong Y., Chowell G., Mizumoto K. “Identifying determinants of heterogeneous transmission dynamics of the middle east respiratory syndrome (MERS) outbreak in the Republic of Korea, 2015: A Retrospective epidemiological analysis” BMJ Open, 2016, 6(2), e009936.
[4] Nah K., Mizumoto K., Miyamatsu Y., Yasuda Y., Kinoshita R., Nishiura H. “Estimating risks of importation and local transmission of Zika virus infection”, PeerJ, 2016, 2016(4), e1904.

④その他

香港大学李嘉誠医学院公共衛生院・助理教授から2016年4月に北海道大学医学研究院社会医学系部門社会医学分野・教授に異動・昇進した。

3.3.9　体内時計に見る植物システムの創発原理(福田弘和)

(1) 研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

植物においては、ほぼ全ての細胞が体内時計によって自律振動子として振る舞い、それらが維管束によってつながった階層性のある複雑な結合振動子系になっているとして、数理モデル化し、植物特有の自己組織化現象をつかさどる創発原理を見いだすことを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)成長点が生み出す特異的な脱同期パターンの発見

シロイヌナズナを対象に、イメージング解析を用いて時計遺伝子の器官形成過程における時空間ダイナミクスの精密な観察を行った。その結果、特に根の先端における成長点の体内時計は常に位相のリセットを受け、しかも、リセット効果は根全体に波及し2階層の“脱”同期パターンを自発形成することを見いだした。移動境界条件を持つ位相振動子ネットワークモデルを用いてこの現象を再現した[1]。

(ⅱ)個体レベルの体内時計の挙動解明

器官レベル(葉)における体内時計の時空間ダイナミクスの解析では、*in situ* での概日リズムの時空間計測に成功し、器官間の同期が自身では維持できないこと、つまり維管束を介した長距離の相互作用が個体全体を同期させるほど強くないことを明らかにした。この事実は、個体全体のモデル構築において重要な知見となった[2]。

(ⅲ)環境摂動による体内時計の制御法の開発

環境摂動による体内時計の制御法を開発した。まず短時間の暗期(ダークパルス)に対する位相応答関数(図 3-80b)と位相振動子モデルを利用して数値シミュレーションによって細胞集団の同期応答を予測した(図3-80d)。また複数回のダークパルスによる、リズムの消失、リズムの減衰と回復、短周期(長周期)外力による引き込み現象を予測した。次にその予測に基づいて、シロイヌナズナの遺伝子導入培養細胞系(*CCA1::LUC*)を用いた実験を行い、理論の精度が高いことを実証した。この知見は、人工光を用いてレタス等を水耕栽培する植物工場での応用に結び付ける基礎となった[3]。

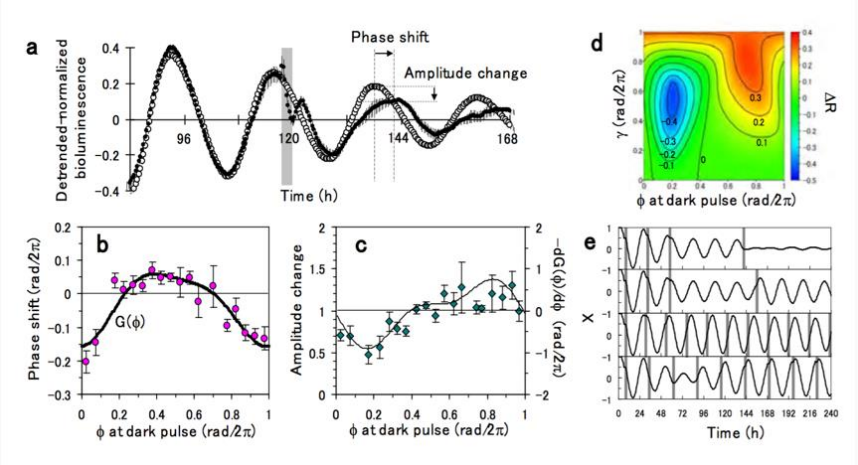


図 3-80　ダークパルスによる概日リズムの制御[3]

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Fukuda H., Ukai K., Oyama T. “Self-arrangement of cellular circadian rhythms through phase-resetting in plant roots”, Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics, 2012, 86(4), 41917.

[2] Fukuda H., Tokuda I., Hashimoto S., Hayasaka N. “Quantitative analysis of phase wave of gene expression in the mammalian central circadian clock network”, PLoS ONE, 2011, 6(8), e23568.

[3] Fukuda H., Murase H., Tokuda I.T. “Controlling circadian rhythms by dark-pulse perturbations in arabidopsis thaliana”, Scientific Reports, 2013, 3, 1533.

(2) 研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後には、さきがけ研究領域「情報科学との協働による革新的な農産物栽培手法を実現するための基盤技術の創出」の研究課題「精密環境オミクスデータに基づく植物生産不安定性の解明」(2015 年度～2018 年度)、科研費若手研究(A)「細胞から個体までの全階層を繋ぐ包括的代謝制御体系「体内時計制御工学」の基盤研究」(2013 年度～2015 年度)、同基盤研究(B)「無相関多元環境栽培試験による環境応答モデルの高速同定」(2016 年度～2018 年度)などを獲得し、細胞を自立振動子として捉えてそ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に結び付ける活動を継続・発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

大規模植物工場における優良苗診断システムを開発した。

大阪府立大学・植物工場研究センター(2009 年の経済産業省「先進的植物工場施設整備事業」ならびに農林水産省「モデルハウス型植物工場実証・展示・研修事業」、2013 年の経済産業省「先端技術実証・評価設備整備費等補助金」)の事業において概日リズムを用いた優

良苗診断システムを開発した(図 3-81)。

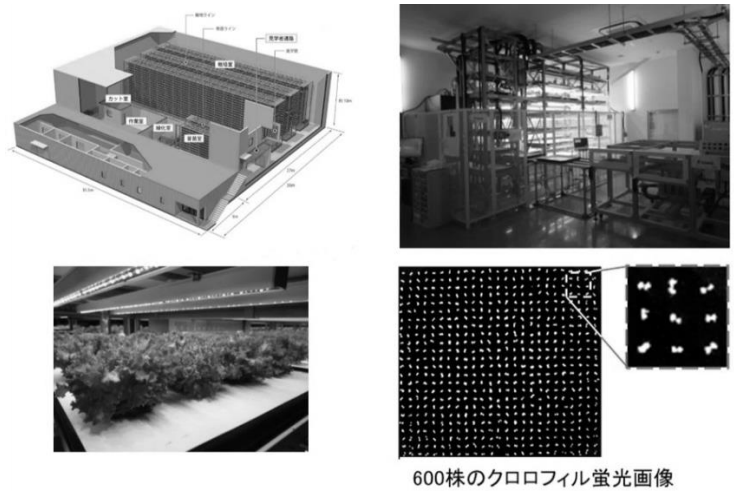


図 3-81　大規模植物工場における優良苗診断システム[1]

また、ダイナミックな多元環境条件下におけるオミクス診断システムを開発した。人工光型植物工場における葉菜類(レタス)ならびに太陽光利用植物工場における果菜類(トマト)(図 3-82、白：遺伝子発現量の増加、黒：遺伝子発現量の低下)、薬用植物(大葉)を対象に、300 検体以上の網羅的遺伝子発現解析を行った。概日リズム成分について解析し、モデル植物シロイヌナズナと作物(レタス、トマト)におけるストレス応答遺伝子群の相違点を見いだし、レタス・トマト・大葉・シロイヌナズナにおける概日リズムの相違点を見いだした[2],[124]。

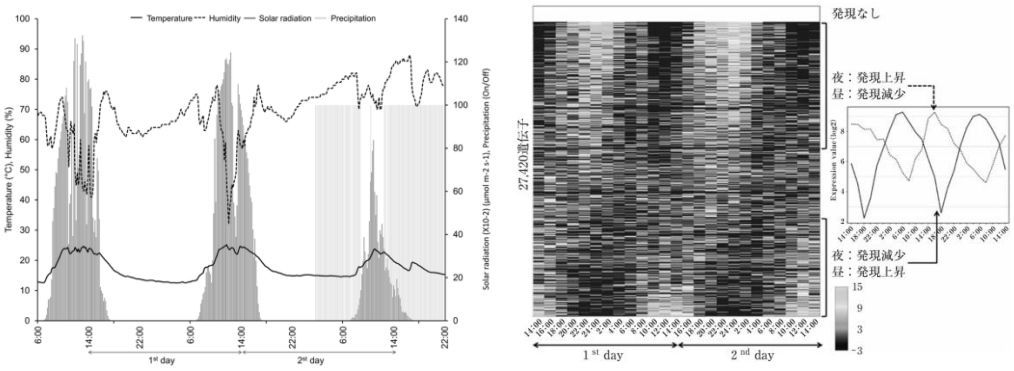


図 3-82　太陽光利用植物工場におけるトマト葉の網羅的遺伝子発現解析[2]

多くの遺伝子発現の周期性は、外的要因としての環境変動および内部要因としての概日時計によって生じる。概日時計は、光合成や開花などの生理学的事象を編成し、成長と増殖性を高め、農業への適用の可能性がある。そこで、日光型植物工場のトマト葉について分子

[124] 科研費データベース、細胞から個体までの全階層を繋ぐ包括的代謝制御体系「体内時計制御工学」の基盤研究、研究成果報告書、2016 年 6 月 21 日、https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-25712029/

時刻表法によるトランスクリプトームの日内変動を調べた。発現が周期的に示された 143 の時間指示遺伝子を選択し、これらの発現プロファイルから植物の内部時間を推定したところ、概して外部環境時間と同じであった。しかし、幾つかのサンプリング点では、二つの間に 1 時間以上の差があった。さらに、ストレス応答性遺伝子も弱い周期的発現を示し、外来因子としての明暗周期または内部因子としての体内時計によって調節された。この結果から、体内時計が農場での環境変化を緩和して最適化することが示された。光の補給と温度制御によって概日時計を制御することにより、ストレスや花の誘導に対する耐性を高める技術の可能性が示唆された[3]。

野生トランスクリプトームの数理モデリングを行い、植物工場に応用した。野生の植物に固有の遺伝子発現パターンで記述される生命状態を、人工環境システムによって再現する手法を提案し、検証を進めた。特に生物環境応答のクロストーク(複合的な環境応答の相互作用)を活用して野生環境と人工環境の環境パラメータ変換を行う手法を考案するため、野生の薬用植物を主な対象とした。また、モデル植物のシロイヌナズナ(1 年草)も副対象とすることで、手法を一般化した。さらに野外に自生する多年草の薬用植物を対象として、トランスクリプトームに基づいた伝統農業のデジタル継承や次世代農業(植物工場)の高度化への貢献を推進した。

②社会・経済への波及効果

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将来の成長を予測する技術について、株式会社椿本チエインと共同で国内および PCT による国際特許出願を行った[125]。これらの栽培システム技術により、植物工場で栽培される植物の品質向上および均質化、コスト抑制が実現することが期待されている。環境摂動による体内時計の制御法を開発して大阪府大の植物工場に応用する活動も進めている。

また、レタスにおける制御工学の確立のため、概日リズムの基本的性質を調べ、若年レタス実生において概日遺伝子発現レポーターを有するトランスジェニックレタスを作成した。その生物発光を測定し、昼夜サイクルのない一定条件下でのフリーランニングの概日リズム、12 時間の明暗、12 時間の暗赤色および青色光サイクルへの同調、3 種のレタス品種におけるフリーランニング期間の温度補償(図 3-83、太線は生物発光リズムを示し、細い正弦曲線は青色 LED 照明の光強度)を示した。この結果から、LED 照明による非 24 時間周期の光サイクルによってレタスの概日リズムを制御することが可能であり、適切な制御により工場の生産性が上がることが示唆された[126,[4]]。

---

[125] 栽培システム、特願 2014-77212(2014 年 4 月 3 日)、特開 2015-195786、特許 06151663、PCT/JP2015/060064(2015 年 3 月 31 日)、発明者：伊藤豪、堤一弘、平井達也、岡崎由、大原均、福田弘和、守行正悟、出願人：株式会社椿本チエイン、公立大学法人大阪府立大学

[126] Higashi T., Kamitamari A., Okamura N., Ukai K., Okamura K., Tezuka T., Fukuda H.

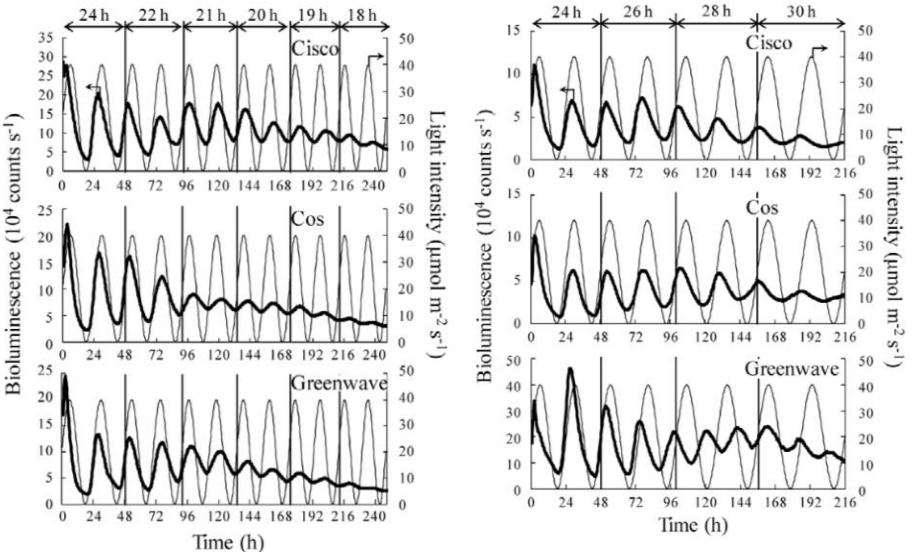


図 3-83　Cisco、Cos、Greenwave の 3 種のレタスの概日性における違いの実験[4]

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Moriyuki S., Fukuda H. “High-Throughput Growth Prediction for Lactuca sativa L. Seedlings Using Chlorophyll Fluorescence in a Plant Factory with Artificial Lighting”, Frontiers in Plant Science, 2016, 7(42430), 394.

[2] Tanigaki Y., Higashi T., Takayama K., Nagano A.J., Honjo M.N., Fukuda H. “Transcriptome analysis of plant hormone-related tomato (*Solanum lycopersicum*) genes in a Sunlight-Type plant factory”, PLoS ONE, 2015, 10(12), e0143412.

[3] Higashi T., Tanigaki Y., Takayama K., Nagano A.J., Honjo M.N., Fukuda H. “Detection of diurnal variation of tomato transcriptome through the molecular timetable method in a sunlight-type plant factory”, Frontiers in Plant Science, 2016, 7, 87.

[4] Higashi T., Nishikawa S., Okamura N., Fukuda H. “Evaluation of growth under non-24 h period lighting conditions in lactuca sativa l”, Environmental Control in Biology, 2015, 53(1), 7-12.

④その他

大阪府立大学大学院工学研究科・助教から大阪府立大学第 3 学系群機械系・准教授へ 2013 年 4 月に異動・昇格した。また、2014 年 9 月に「植物における概日時計の時空間解析と制御」により日本生物環境工学会国際学術賞(日本生物環境工学会主催)を受賞した。また、大阪府立大学植物工場研究センターにおける栽培技術は、「苗選び・空調、稼げる技術(解剖先端拠点)」として、2017 年 2 月 21 日に日経産業新聞などで広く紹介された。

“Characterization of circadian rhythms through a bioluminescence reporter assay in lactuca sativa L.”, Environmental Control in Biology, 2014, 52(1), 21-27.

3.3.10　数理モデルを利用した植物ウイルス生態の理解と応用(宮下脩平)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

ウイルスが適応的なゲノム選択を行う確率的なメカニズムを数理モデル化して解析し、進化に適した最適なゲノム数を実験とモデルから検証することにより、ウイルスの防除や利用に有効な手段を提案することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)細胞間移行後の感染ゲノム数とウイルスの適応戦略における意義

細胞内のウイルス集団は一部の遺伝子産物や因子を共有利用するため、不利な変異を持つゲノムが生き残り逆に有利な変異を持つゲノムが有効に選択されない可能性があるが、これはウイルスの進化が非常に速いことと一見矛盾する。この謎を解明するため、ウイルスはあえて少ない数で細胞に感染することで、適応的なゲノムと適応的でないゲノムを確率的に分離し、細胞内集団単位での選択を可能にしているという仮説を立てた。

植物 RNA ウイルスを用いた感染実験により、細胞間移行後の感染ゲノム数は 5、6 個であることを統計的に推定した。このボトルネック効果と細胞内ウイルス集団間の競争を組み入れた数理モデルを作成し、感染ゲノム数が 5〜10 であれば 10 回程度の細胞間移行の間に適応的でないゲノムは排除されることを示し、上記の仮説の妥当性を証明した(図 3-84)[1]。

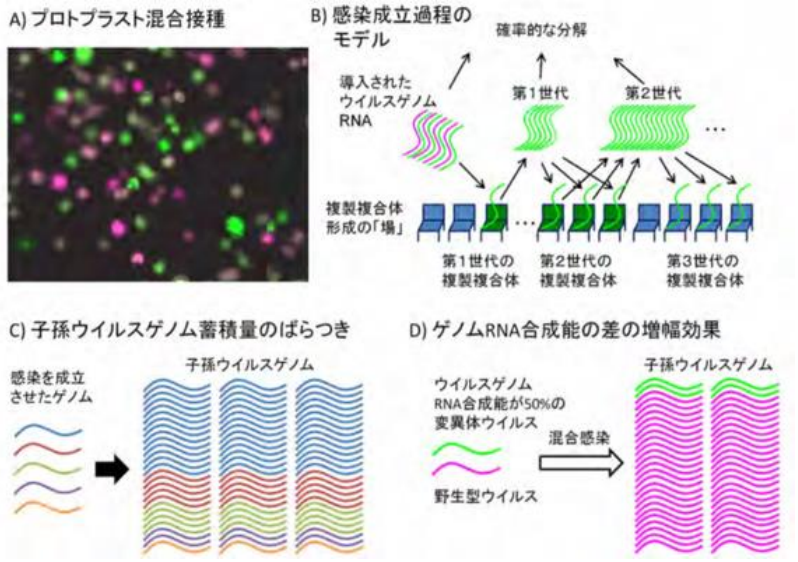


図 3-84　感染のモデル [90]

(ⅱ)感染ゲノム数が決定する機構

上記の現象の生物学的メカニズムを解明するため、放射性標識したウイルス RNA のタバコプロトプラスト接種実験を行い、それを数理モデルにより解析した。その結果、細胞には 10^3 オーダーのウイルスが入るが、ほとんどは複製を始める前に分解され、平均 5〜6 個だけが複製を開始するという、感染ゲノム数が決定する仕組みを提案した[2]。

(ⅲ)ウイルスと宿主植物の共進化

Tm-1 抵抗性を打破するトマトモザイクウイルス(ToMV)について研究を行った。*Tm-1* 抵抗性を持たない植物体(感受性植物体)における野生型および複数の抵抗性打破株ウイルスの相対的な適応度を、数理モデルを用いて推定した。その結果、いずれの抵抗性打破株も野生型ウイルスに比べて適応度が低く、特に抵抗性を打破できる範囲が広がった新規ウイルス株で適応度が低かった。抵抗性打破は元の宿主における適応度の低下をもたらすプロセスであり、これが自然環境において感受性を含む複数のアリルが共存する原因であることが示唆された[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Miyashita S., Kishino H. “Estimation of the Size of Genetic Bottlenecks in Cell-to-Cell Movement of Soil-Borne Wheat Mosaic Virus and the Possible Role of the Bottlenecks in Speeding Up Selection of Variations in trans-Acting Genes or Elements”, Journal of Virology, 2010, 84(4), 1828-1837.

[2] Miyashita S., Ishibashi K., Kishino H., Ishikawa M. “Viruses Roll the Dice: The Stochastic Behavior of Viral Genome Molecules Accelerates Viral Adaptation at the Cell and Tissue Levels”, PLoS Biology, 2015, 13(3), e1002094.

[3] Ishibashi K., Mawatari N., Miyashita S., Kishino H., Meshi T., Ishikawa M., “Coevolution and hierarchical interactions of Tomato mosaic virus and the resistance gene Tm-1”, PLoS Pathogens, 2012, 8(10), e1002975.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後、科研費若手研究(A)「植物ウイルスの社会システムを標的とする防除技術開発」(2016 年度〜2019 年度)などを獲得し、ウイルスの防除や利用に有効な方法を見いだすための研究を数理モデリングを利用して推進している。

①科学技術の進歩への貢献

植物は獲得免疫を持たない代わりに、NB-LRR 型 *R* 遺伝子が免疫レセプターとして病原体を特異的に認識し、抵抗性反応を誘導する。シロイヌナズナのエコタイプ C24 由来のキュウリモザイクウイルス黄斑系統[CMV(Y)]抵抗性遺伝子 *RCY1* をエコタイプ Col-0 で過剰発現すると、細胞死を起こさない抵抗性(ER)を示す。この *RCY1* による ER のサプレッサー(*src*)突然変異体を探索し性状解析を行ったところ、*RCY1* 転写物とタンパク質の量が低下したこと

で ER が起きなくなったことが分かった。このとき、*RCY1* プロモーター領域のシトシンが過剰メチル化されていた。*RCY1* のプロモーター領域の過剰なシトシンメチル化が *RCY1* の発現を低下させたことが示唆された[1]。

研究期間中に提案した、細胞感染を確立するウイルスゲノムの数が決まる機構を解明するために、ToMV の細胞感染のシミュレーションモデルを開発し、複製と細胞間移行による感染拡大の動態を、ウイルスゲノム分子の挙動に基づいて記述する数理モデルを構築した(図 3-85)。また、このモデルから、細胞で感染を成立させるウイルスゲノム数は細胞間で確率的にばらつくこと、各細胞におけるそれぞれの子孫の蓄積量は確率的にばらつくことが予測された。配列タグを挿入した ToMV ライブラリーをタバコ培養細胞に接種し、各細胞で蓄積したウイルスゲノムを分析する実験により、これらの現象は、実際のウイルス感染で観察されることを示した。また、これらの現象が組織感染中のウイルス選択をさらに促進することを、シミュレーションにより明らかにした。これにより、各細胞内のウイルスゲノム分子の確率論的な挙動に基づく、複製、細胞間移行、および進化を含むウイルス感染プロセスを包括的に描くことができた[127]。この細胞感染モデルはパラメータ値の変化に強い。他のウイルスも同様の適応メカニズムを採用している可能性が考えられた。

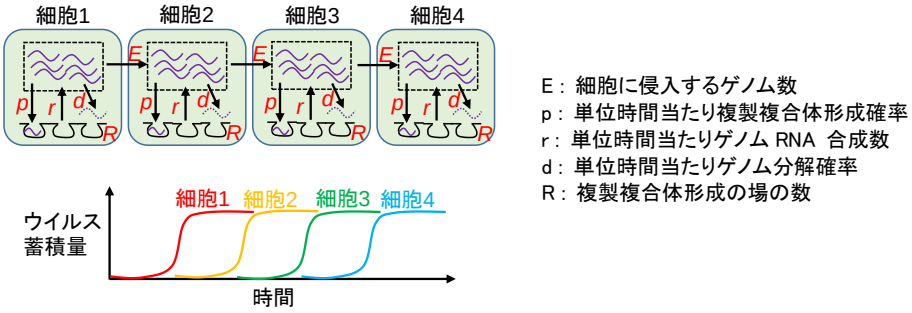


図 3-85　ウイルス感染過程の数理モデル [90]

ToMV の二つの複製タンパク質(130K、180K)が持つメチルトランスフェラーゼ様ドメイン(MT)・ヘリカーゼ様ドメイン(HEL)・ポリメラーゼ様ドメイン(POL)の活性中心に変異を持つ変異体を複数作製し、プロトプラストおよびインビトロウイルス複製系における相補実験を行った。その結果、180K の POL 機能はインビトロ複製系においては trans に寄与し得るが、プロトプラスト接種時はほぼ完全に cis に寄与すること、マイナス鎖合成あるいはそれ以前の複製複合体形成過程に 130K の HEL 機能は必須であるが 180K の HEL 機能は必要でないこと、その HEL 機能は cis にのみ寄与すること、MT 機能は 130K か 180K いずれのものもインビトロ複製系では trans に寄与し得るが、プロトプラスト接種時は少なくとも初期には trans での寄与が小さいこと、などが明らかになった。これらの結果から、複製タンパク

[127] Miyashita S., Ishibashi K., Kishino H., Ishikawa M. “Viruses Roll the Dice: The Stochastic Behavior of Viral Genome Molecules Accelerates Viral Adaptation at the Cell and Tissue Levels”, PLoS Biology, 2015, 13(3), e1002094.

質遺伝子は少なくとも細胞感染初期には cis に機能するものとして細胞内レベルで強い選択を受けるものと考えられた[2]。また、タバコモザイクウイルス(TMV)の 126kDa 複製タンパク質が翻訳の最中に鋳型 RNA の 5'末端の約 70 塩基の領域に結合してウイルス複製をすることを共同研究により突き止めた[3]。

②社会・経済への波及効果

農業生産現場において植物ウイルス病害は糸状菌による病害に次いで大きな被害をもたらしている。植物ウイルスに有効な農薬は存在しないことから、抵抗性遺伝子を導入した作物が利用されているが、ウイルスゲノムの変異により抵抗性が打破される例も多い。さきがけ研究ではウイルスの進化機構において、細胞に感染するゲノム数が重要であることを明らかにしたが、現在は感染ゲノム数を人為的に操作するための実験に取り組んでいる。また、さきがけ研究で得たアイデアから、ウイルスの「社会性」に着目して新たな弱点の探索も進めている。これらの研究は、これまでにない持続可能な植物ウイルス防除手段の開発につながるものであり、将来的に農業分野への大きな波及効果が期待される。また、これらの研究から得られる知見は動物ウイルス生態の理解にも寄与することから、医療への波及効果も期待される。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Sato Y., Miyashita S., Ando S., Takahashi H. “Increased cytosine methylation at promoter of the NB-LRR class R gene RCY1 correlated with compromised resistance to cucumber mosaic virus in EMS-generated src mutants of Arabidopsis thaliana”, Physiological and Molecular Plant Pathology, 2017, 100, 151-162.
[2] Chujo T., Ishibashi K., Miyashita S., Ishikawa M. “Functions of the 5'- and 3'-untranslated regions of tobamovirus RNA”, Virus Research, 2015, 206, 82-89.
[3] Kawamura-Nagaya K., Ishibashi K., Huang Y.-P., Miyashita S., Ishikawa M. “Replication protein of tobacco mosaic virus cotranslationally binds the 5′ untranslated region of genomic RNA to enable viral replication”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(16), 1620-1628.

④その他

科学技術振興機構・さきがけ研究者から、日本学術振興会特別研究員-PD(農業生物資源研究所)を経て、東北大学農学研究科・助教へ 2015 年 4 月に異動した。

3.3.11　サンゴメタ集団の存続可能性と環境変動への応答予測(向草世香)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

海水温上昇や海洋酸性化等の環境変動下のサンゴ礁の存続可能性や効率的な移植計画、高水温化や台風等の環境撹乱に対する応答について、長期野外観察データの収集とその解析結果に基づいた数理モデルの構築によって、理論的予測や提言を行うことを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)沖縄・慶良間海域のサンゴメタ個体群の存続可能性

海洋生物の大半は、生活史の初期を浮遊幼生として過ごし、海流に乗って別の生息地へと分散する。野外観測データを基にサンゴの生活史を再現する個体ベースモデルを作成し、慶良間や沖縄本島海域のメタ個体群の存続可能性を推定した。トゲサンゴは、外部からの幼生の供給率が高ければ個体群は維持されるが、自己加入率が高い場合はやがて消滅することが示された。また、裸地から個体群が回復するためには継続的な幼生供給が必要であることから、沖縄本島では今後もトゲサンゴの回復は望めないと考えられた(図 3-86)[128]。

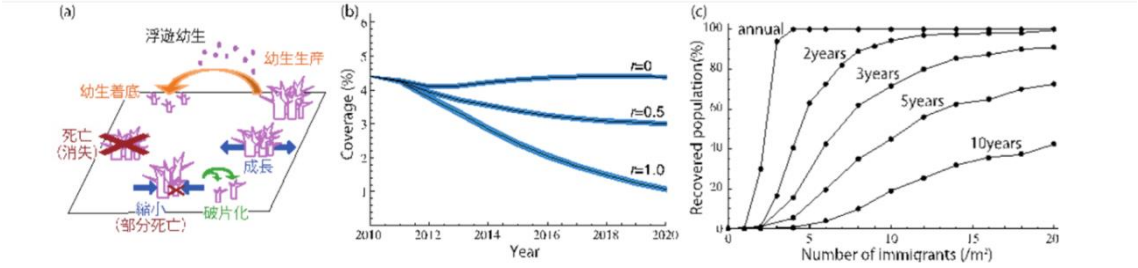


図 3-86　トゲサンゴの生活史(a)、個体群の時間変化(b)、個体群の回復(c)

(ⅱ)サンゴ群集の回復を促進する有効なサンゴ移植方法

サンゴ群集の人為的回復手段として注目されているサンゴ移植において、有効なサンゴ移植方法をメタ個体群モデルから提案した。幼生の分散距離が長いミドリイシ科サンゴは沖縄本島でも幼生加入が観測されたが、同じ地域内でも加入量の地点差が大きかった。地域の孤立度が高い、あるいは近隣生息地との交流度が低い、幼生分散ネットワークを持つメタ個体群では、局所個体群が撹乱から回復しにくいことを理論解析から明らかにした[1]。また、岩盤に固着するサンゴの移転について、限られたコストでサンゴメタ個体群の存続を満たす最適解を求め、移転事業における指針を提示した。サンゴのサイズと生存率、移植コストを考慮して解析した結果、移転先の被度を最大にするには、移植効率(被度増加量／移植労

[128] Muko S., Arakaki S., Tamai R., Sakai K. “An individual-based model for population viability analysis of the brooding coral Seriatopora hystrix” Ecological Modelling, 2014, 277, 68-76.

力)の高い種とサイズクラスの順に労力の限り移植することが最適となった[2]。

(iii)今後予想される環境変動へのサンゴ群集の応答

地球温暖化に伴う環境変動によってサンゴ群集が今後どのように変化するかを予測するため、台風、白化、海洋酸性化等などの撹乱に対する応答を統計学的に分析した。ミドリイシ属サンゴでは、白化と台風に対する応答は群体形状によって大きく異なった。白化若しくは台風の発生頻度が少ない場合は酸性化が最も被度を減少させた[3]。100 年後の被度予測では、樹枝状ミドリイシの場合、100 年間に 6 回以上の台風が起これば、他の環境変動よりも顕著に被度が減少した。一方、テーブル状ミドリイシでは、100 年に 10 回の高頻度でも白化、台風、酸性化の影響に顕著な差は見られなかった。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Muko S., Iwasa Y. “Optimal choice of species and size class for transplanting coral community”, Journal of Theoretical Biology, 2011, 273, 130-137.
[2] Muko S., Iwasa Y. “Long-term effect of coral transplantation: Restoration goals and the choice of species”, Journal of Theoretical Biology, 2011, 280, 127-138.
[3] Muko S., Arakaki S., Nagao M., Sakai K. “Growth form-dependent response to physical disturbance and thermal stress in Acropora corals”, Coral Reefs, 2013, 32(1), 269-280.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究終了後も、科研費(研究活動スタート支援)「石西礁湖のサンゴメタ群衆のコネクティビティ構造の解明」(2014 年度～2015 年度)、科研費基盤研究(C)「中・長期モニタリングデータの解析によるサンゴ群集の時空間動態の解明」(2016 年度～2018 年度)などを獲得し、サンゴ群集の存続可能性などについて、環境・水産資源の観点から理論的予測や提言を行った。

①科学技術の進歩への貢献

サンゴ被度の年変化やその要因を明らかにするため、14 年間の長期野外観測データによるサンゴ群集の時空間動態に関し、石西礁湖、石垣島および西表島の周辺で実施された定点モニタリング結果を収集し、サンゴ群集の状況や諸要因をまとめたデータベースを構築した。2000 年から 2013 年までの 196 地点のサンゴ被度年変化のクラスター解析の結果から、サンゴ平均被度の年変化パターンは高被度グループ、2007 年減少グループ、低被度グループの三つに分けられた。高被度グループは、ミドリイシ科稚サンゴ加入量が多く、オニヒトデ大発生により 2012 年に被度が減少した地点でも速やかなサンゴ被度の回復が期待できると予測された。2007 年減少グループは、2007 年の大規模サンゴ白化により被度が大きく減少し、その後サンゴ被度の増加が見られない地点ではサンゴの回復力が低下した。その要因

は、連続して生じたオニヒトデの大発生およびミドリイシ科の少ない加入量と考えられた。低被度グループでは、ミドリイシ科の加入量が相対的に少なく、幼生の着底や成長が妨げられる環境であることが示唆された[129]。

海流を再現した海流流動モデルを用いて 3 年間の海水流動シミュレーションを平均し、得られた幼生分散確率を解析した。幼生の着底確率が高くシンクとなり得る領域は西表島北部や石垣島西部、名蔵湾奥部であった。幼生の供給率が高くソースとなり得る領域もほぼ同様で、西表島北部と名蔵湾奥部であった。西表島周辺は、石西礁湖中央部と一つのコミュニティを形成して幼生分散が密であったが、石西礁湖東部や石垣島周辺とは顕著な交流は見られなかった。

海水流動モデルの精度を向上し、モニタリングサイト 1000 観測地点間でのデータ(図 3-87)を基に幼生分散確率の計算を進め、石西礁湖のメタ群集構造の解明と保全海域の特定を行った。サンゴ被度クラスター解析の結果から、サンゴ被度が高く幼生供給能力が高い海域は、石西礁湖北側外縁部や西表島北側、ヨナラ水道などであった(図 3-87、青、水色)。これらの海域ではミドリイシ科加入量が多く、加入成功率も高かった。一方、2007 年以降サンゴ被度が回復していない地点は、全体の約 3 割を占めていた(図 3-87、赤)。これらの地点では相対的にミドリイシ科加入量が少なかった。西表島北部周辺は、幼生分散パターンでも高い幼生供給率を示すことから、ソース個体群として重要な保全海域になり得ると予測された。また、石西礁湖中央部は西表島周辺と幼生分散が密に生じており、ミドリイシ科幼生加入のポテンシャルが高いと考えられた。

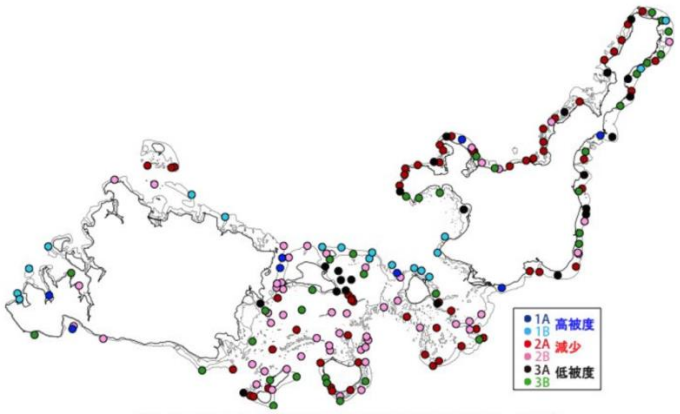


図 3-87　モニタリングサイト 1000 実施地点でのサンゴ被度の年変化

国際的な連携によって大規模なサンゴ加入の研究を行った。集計された稚サンゴの量は、太平洋では時間変化がないがカリブ海では減少していた。これらの分析を基に、カリブ海(セントジョン、ボネール)および太平洋(モーレア、沖縄)で長期間調査された稚サンゴ(J)、サンゴ加入量(R)およびサンゴ被度のうち、J と R の密度の比率を着底成功率を測る指標と

[129] 科研費データベース、石西礁湖のサンゴメタ群集のコネクティビティ構造の解明、研究成果報告書、https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-26891007/

した。カリブ海では、サンゴ被度は安定していたが J/R が 0.10 であった。モーレアでは、3 年前の稚サンゴの密度に応じてサンゴ被度の回復が見られ、J/R は 0.40 であった。沖縄では 1998 年からサンゴの減少が続き、J/R は 0.01 と回復が遅れた。セントジョンではサンゴ被度は稚サンゴ密度と正の相関があり、沖縄では稚サンゴ密度は前年の加入サンゴ密度と正に関係があった。研究場所により J/R は多様で、カリブ海では標準化された稚サンゴ密度は減少したが、太平洋では増加した。これらの結果は、着底成功率の差がサンゴ群集構造の違いを生み出す可能性があることを示唆した[1]。

データ解析方法の研究成果も出された。個体の空間分布は、サンゴのように互いに重なり合わずに広がりかつサイズに変異がある場合、個体間の距離は中心部ではなく、相互作用が生じる縁辺部で考慮することが重要である。そこで、被覆状サンゴ群集を例として、個体間の最短距離を用いた新しい 2 点間統計量を考案した。従来どおり個体を点とみなす統計量とグリッドベースの統計量を計算し、各手法の利点と限界を明らかにした。これらの計算ではサンゴ群体は円で近似した(図 3-88)。最短距離を用いて計算したところ、ほとんどのサンゴ種は 1～25cm の範囲に集まっていることが明らかになった。これは、遺伝的に同一な群体のフラグメンテーションが主要原因であることが示唆された。一方、点過程の統計量では個体間距離は大きく算出された。グリッドベースの統計では、個体集合の空間スケールを適切に算出することが可能であるが、そのスケールは群体サイズに強く影響を受けていた。ここで用いた手法により、攻撃的な属と競争に弱い属の反発的な分布が定量的に示された。個体間の最短距離に基づいた空間統計量は、サイズが異なる重複しない個体の空間パターンを理解するのに有用であった[2]。

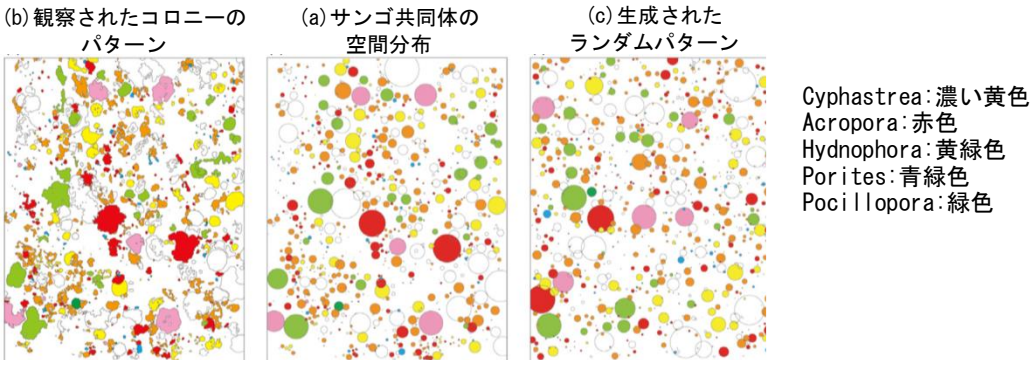


図 3-88　サンゴの共同体の空間分布[2]

②社会・経済への波及効果

本研究課題は、環境保全の指標として国際的にも国内的にも注目されているテーマである。サンゴメタ群集のコネクティビティ構造研究は、米国、フランス、中国、タイなどと共同研究を行い、成果を公表した[1]。また、浮魚類対馬暖流系群の資源評価にも参加し、資源量指標値を考慮したコホート解析によって資源量を計算した。その結果、マサバ対馬暖流系

群の資源量は比較的安定して 100 万トン程度で推移したが、2015 年の親魚量は 77 万トンと推定され、資源水準は低位、動向は 2011 年～2015 年の 5 年間の資源量の推移から増加と判断し、この内容を報告した。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Edmunds P.J., Steneck R., Albright R., Carpenter R.C., Chui A.P.Y., Fan T.-Y., Harii S., Kitano H., Kurihara H., Legendre L., Mitarai S., Muko S., Nozawa Y., Padilla-Gamino J., Price N.N., Sakai K., Suzuki G., Van Oppen M.J.H., Yarid A., Gates R.D. “Geographic variation in long-term trajectories of change in coral recruitment: A global-to-local perspective”, Marine and Freshwater Research, 2015, 66(7), 609-622.

[2] Muko S., Shimatani I.K., Nozawa Y. “Spatial analyses for nonoverlapping objects with size variations and their application to coral communities” Journal of Animal Ecology, 2014, 83(4), 980-990.

④その他

科学技術振興機構・さきがけ研究者から、2014 年 4 月に東京工業大学・情報理工学(系)研究科・産学官連携研究員を経て、2015 年 4 月に水産研究・教育機構西海区水産研究所・研究支援職員ならびに長崎大学水産・環境科学総合研究科(水産)客員研究員に異動した。

3.3.12　生態と適応のフィードバック関係における新たな展開(吉田丈人)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

個体群や群集レベルの現象を扱う「生態学」と、生物の適応現象の解明に取り組む「進化学」の統合が、新たな課題として近年認識されている。代表的な生態現象である生物の数の変化(個体群動態)と、進化や表現型可塑性といった適応現象の関係の解明を目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)異なる適応過程(表現型可塑性と進化)が個体群動態に及ぼす影響の比較

捕食者–被食者系において、進化については被食者の防衛形質が遺伝的に多様であること、また、表現型可塑性については被食者が捕食者の存在下で防衛的形態をスイッチすることを組み入れた個体群動態モデルを構築し、進化と可塑性がそれぞれ系の安定性に及ぼす効果を比較した。その結果、表現型可塑性の方が振動のない安定な定常状態に落ち着くパラメーター領域が広いことが示された。さらに進化と可塑性の両者を組み込んだ系では、間欠性のある個体数振動や進化動態が出現するという結果を得た[1]。

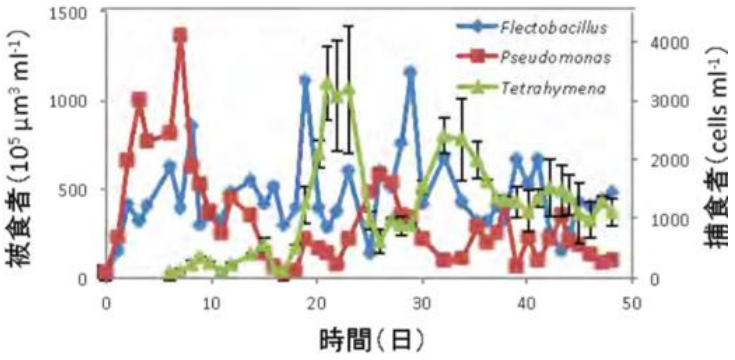


図 3-89　表現型可塑性が群集の動態に及ぼす影響

(ⅱ)移動分散と遺伝子流動が個体群動態と進化動態に与える影響の評価

移動分散が個体群動態に与える影響について、移動分散によりつながる二つの群集の個体群動態を数理モデルにより評価した。その結果、群集のどの栄養段階が移動分散するかによって、個体群動態への影響が大きく異なること、移動分散の影響は群集が置かれた環境条件にも依存することが明らかとなった(図 3-89)[2]。また、この研究で見付かった多重安定な個体群動態について研究を進め、一般のレジームシフト理論に貢献するような成果も得られた。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Yamamichi M., Yoshida T., Sasaki A. “Comparing the effects of rapid evolution and phenotypic plasticity on predator-prey dynamics”, The American Naturalist, 2011, 178, 287-304.
[2] Suzuki K., Yoshida T. “Non-random spatial coupling induces desynchronization, chaos and multistability in a predator-prey-resource system”, Journal of Theoretical Biology, 2012, 300, 81-90.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

本研究期間中も、環境省環境研究総合推進費環境問題対応型研究領域「福井県三方湖の自然再生に向けたウナギとコイ科魚類を指標とした総合的環境」(2009 年度～2011 年度)を推進した。また、科研費基盤研究(B)「種内多様性の具体性に着目した生態－適応フィードバック研究の新展開」(2014 年度～2016 年度)、同基盤研究(B)「湖沼年稿堆積物を利用したプランクトン相互作用系の共進化－生態ダイナミクスの解明」(2017 年度～2020 年度)を獲得して、捕食者-被食者系についての実践的な方向の研究に発展させている。

①科学技術の進歩への貢献

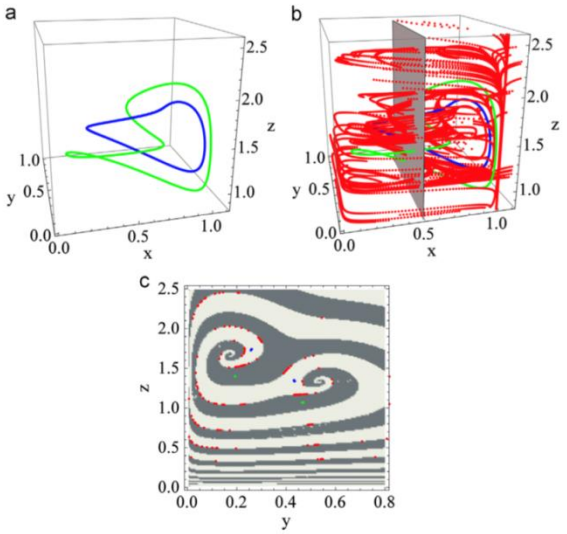
実験生態系を用いた生態ダイナミクスと進化ダイナミクスの研究を行い、自然生態系の生物個体数が変化するパターンに関する生物学的メカニズムの由来を追究した。生物の個体数は自然のバランスによって一定に保たれているという直感的な予想に反し、現実の生物個体数は様々な変化パターンを見せるが、自然環境では幾つもの要因が複雑に影響するため、野外で見られる個体数変化パターンの原因を説明することは難しい。そこで、人工的に小さな生態系を実験室内に作成し、個体数変化の原理を探った。淡水環境に住む動植物プランクトンから成る実験生態系を用い、生態と進化のダイナミクスから、防衛している餌食と捕食者の間で捕食が成功する上でタイミングが重要であることを示した。数理モデルでは、捕食者と無防備な獲物の存在量が振動しているとすると、そこに防衛している獲物がコミュニティに導入された場合には、捕食者の侵攻の成功は、振動している個体の数だけでなく、リミットサイクルのどの段階かに依存する、すなわち、侵略の成功は振動する個体数の変化の時期に依存することが明らかになった[1]。

適応のダイナミクスと生態のダイナミクスが密接に関連する「生態－適応フィードバック」の理解を、「種内多様性の具体性」の新しい視点から深化させた[130]。フィラメント形成は一般的な細菌防御機構であり、微生物のコミュニティ動態に広範な影響を及ぼす。集団動態に及ぼすフィラメント形成の影響を調べるため、糸状菌および繊毛虫捕食者テトラヒメナを用いたところ、糸状菌の防御によりテトラヒメナは絶滅した。カイロモン実験の結果、

[130] 科研費「種内多様性の具体性に着目した生態－適応フィードバック研究の新展開」、2014 年度実績報告書、https://kaken.nii.ac.jp/report/KAKENHI-PROJECT-26291088/262910882014jisseki/

フィラメント形成のための化学信号の存在が示唆された。そのメカニズムを調べるため定量的な力学モデルを開発し、シミュレーテッドアニーリング法による計算からモデルを最適化した。このモデルは糸状菌のマクロな集団の力学と細胞サイズの力学を共に再現し、糸状菌の栄養摂取およびフィラメント形成の傾向に敏感であった。実験で使用した条件でのテトラヒメナの絶滅は、パラメータにほとんど依存することなく予測された。また、より高い栄養条件での平衡状態から集団周期への移行を予測した。以前の研究ではフィラメント形成のための化学シグナルの存在が裏付けられたが、対照的に、捕食者密度が少ない時の化学信号の重要性が示唆され、捕食者-餌食相互作用の異なる段階で作用する細菌耐性機構には多様性があることが示唆された[2]。

個体数循環の生態学的回復についてレジームシフト[131]のダイナミクスを検討した。従来は、壊滅的レジームシフトの研究でも、大部分が単純な平衡状態を考慮し、二つの安定した平衡状態が不安定な平衡状態によって分割されると考えていた。しかし、自然界の人口や共同体は複雑なダイナミクスを示すことが多い。多種多様なコミュニティにおける準安定状態の分割の構造を数値的方法により解析した。次にこの方法を、振動ダイナミクスを示す異なる 3 種の系に適用し、不可逆な状態変化を引き起こす摂動からの回復について調べた。その結果、準安定状態の分割が複雑な構造であるため直接理解はできないが、回復する可能性の時間的変化が存在することが示唆された。また、準安定状態のどれが摂動に対してより脆弱で、レジームシフトを示すのが容易であるかは、摂動の大きさに依存して変化し得る。単純な平衡状態では、これらのレジームシフトの属性は見いだされていないことから、個体数循環の回復可能性には動的な側面が必要であることが示唆された(図 3-90)[3]。



青線と緑線のリミットサイクルで示される(図の a)が、赤線で示された流域境界は 3 次元での複雑な構造(図の b)を有し、その 2 次元断面も複雑なスパイラル上に広く分布(図の c)している。これは、集団密度の単純な振動を観測する場合でも、その安定状態の変動も同様の単純な振動のパターンを必ずしも示さず、複雑な振る舞いになる。

図 3-90　アトラクタの位相空間プロットと 3 種の食物連鎖モデルの流域境界解析の結果

[131] 魚類などの生態系や気候などが準安定状態から他の準安定状態に大変動すること。

②社会・経済への波及効果

湖沼とその周辺に広がる川や水辺の生態系は、淡水は飲み水や農業に欠かせない資源であり、淡水の魚介類は古くから食料でもある。しかし現在では、富栄養化や土地利用の変化などの人為的影響を大きく受け、多くの湖沼生態系からは昔のように豊かな恵みを享受できない。今後、持続的に湖沼の生態系から恵みを享受するには、今までとは違った観点で湖沼に対峙しなければならない。そのために、具体的な保全効果を調べる基礎的な環境研究を実際に行うため、福井県三方湖や茨城県霞ヶ浦を対象にして、湖沼にすむ生物群集のダイナミクスを研究している。環境条件と生物との関わり、人の振る舞いと生物群集との関係にも注目して湖沼の周辺に広がる水辺生態系を研究している。

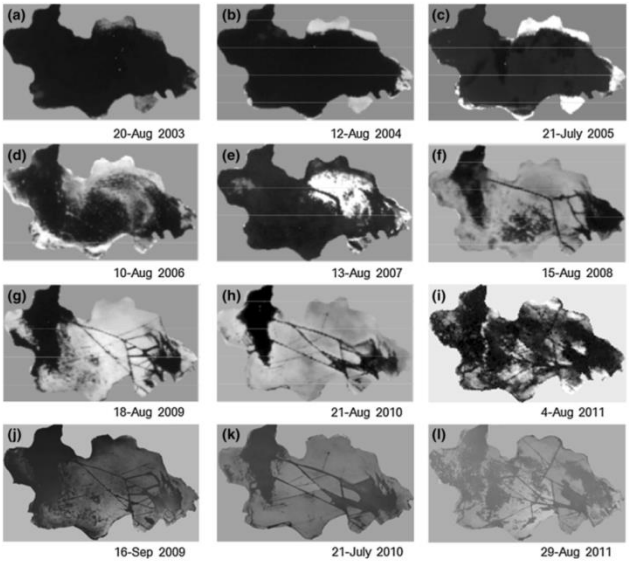


図 3-91　三方湖のリモートセンシング画像[4]

例えば、三方湖は、ラムサール条約登録湿地三方五湖の最上流に位置する湖である。天然ウナギや地域固有のコイ科魚類を含む多様な魚類相は、三方五湖の生物多様性を特徴付ける生物群である。しかし近年、魚類を始めとした生物の多様性が顕著に低下しつつある。ほかの湖沼生態系と同様、人間による自然再生の介在無しには、豊かな生物多様性や健全な生態系の回復が難しいほどに環境改変が進行している。数理モデルの構築を進める一方で、三方湖の自然環境や生物多様性の現状を様々な側面から評価し(図 3-91)、その成果は、地域住民に現状を正確に認識できるように情報公開した。また、地域住民と協働して自然再生の具体的方策を試験的に実施し、科学的評価を取り込んだ順応的管理のきっかけも提供している[4]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Yamamichi M., Yoshida T., Sasaki A. “Timing and propagule size of invasion determine its success by a time-varying threshold of demographic regime shift”,

Ecology, 2014, 95(8), 2303-2315.
[2] Suzuki K., Yamauchi Y., Yoshida T. “Interplay between microbial trait dynamics and population dynamics revealed by the combination of laboratory experiment and computational approaches”, Journal of Theoretical Biology, 2017, 419, 201-210.
[3] Suzuki K., Yoshida T. “Ecological resilience of population cycles: A dynamic perspective of regime shift”, Journal of Theoretical Biology, 2015, 370, 103-115.
[4] Kato Y., Nishihiro J., Yoshida T. “Floating-leaved macrophyte (Trapa japonica) drastically changes seasonal dynamics of a temperate lake ecosystem”, Ecological Research, 2016, 31(5), 695-707.

④その他

第30回個体群生態学会大会ポスター優秀賞を「The form of an evolutionary tradeoff affects eco-evolutionary dynamics in a predator-prey system」のタイトルで2014年10月に受賞した。日本生態学会で第62回大会ポスター優秀賞を「適応トレードオフの違いが生態と進化のフィードバックに与える影響:ミクロコズムによる実証と理論」で日本生態学会から2015年3月に受賞した。

3.3.13　生物進化の２大理論の統一的理解(若野友一郎)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

生物行動の進化に関する代表的な一般理論である包括適応度理論(IFT)と Adaptive Dynamics 理論(ADT)をめぐって激しい論争がなされてきた。両理論の基礎構造を数学的に明確にし対比することにより、互いの長所を組み合わせて 2 大理論の統一的理解を目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)IFT の数学的基礎付けと一般化

IFT は空間構造のある有限集団を扱えるが数学的には未整備な理論である。空間構造のある集団において、従来モデルに含まれず自然選択が存在しない中立過程の詳細な記述も含め、進化モデルの完全な数学的記述を行った。特に、「次世代を構築するとき、個体 i の親として個体 j が選ばれる確率」に着目して、この量を「系図の実現確率」と名付けた(図 3-92)。従来の IFT では別個に導出されていた血縁度の計算と適応度関数の計算を、この系図の実現確率というただ一つの関数の集合から記述する統一的な数学的枠組みを構築した[1]。これにより、Wright の島モデルにおける種子の最適分散率等が自然な形で求まる等の大きな成果があった。

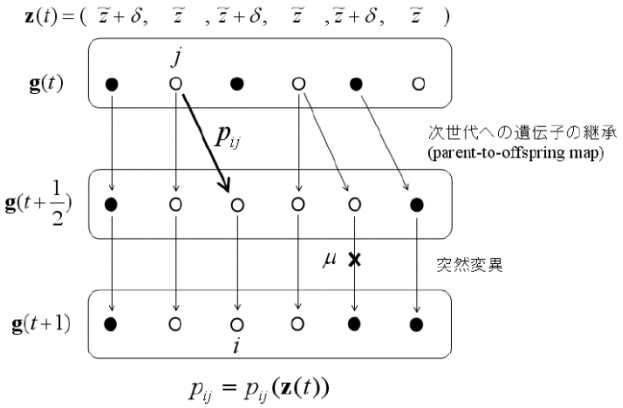


図 3-92　包括適応度理論の数学的基礎付けと一般化のためのフレームワーク [90]

(ⅱ)有限集団における ADT の 2 形質近似と遺伝的浮動

有限集団における ADT の進化的分岐について新しいモデルを解析した。ADT は、自然選択によって遺伝形質の分布が自発的に多様化するという進化的分岐を予測する。通常は、集団中の多数派である resident に極少量の mutant が侵入した場合を考える。有限集団で解析した結果、resident-mutant 系における固定確率の２次係数は、従来の理論における ES 条件とは一致せず、むしろ CS 条件と一致することが分かった[2]。

ADT は対象が一般に無限集団に限られるが数学的な枠組みは整っている。ADT については、集団サイズが進化にもたらす効果に着目し、まず、集団サイズを減らしていくとそれまで起きていた進化的分岐(種分化)が出現しなくなることをシミュレーションで見いだした。この現象を説明するために、従来の無限集団モデルに遺伝的浮動を取り入れた斬新なモデルを構築して、進化的分岐が起こる一般的な条件と分岐までの待ち時間を予測する式を導いた(well-mixed finite population model)[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Wakano J.Y., Ohtsuki H., Kobayashi Y. “A mathematical description of the inclusive fitness theory”, Theoretical Population Biology, 2013, 84(1), 46-55.

[2] Wakano J.Y., Lehmann L. “Evolutionary and convergence stability for continuous phenotypes in finite populations derived from two-allele models”, Journal of Theoretical Biology, 2012, 310, 206-215.

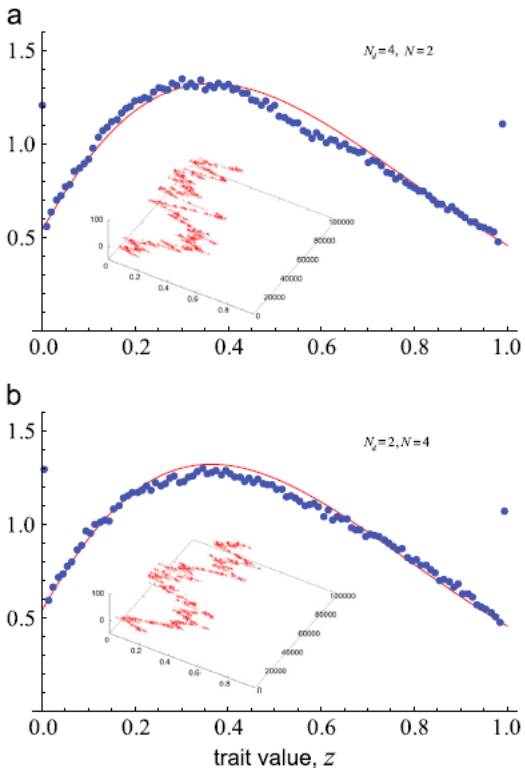
[3] Wakano J.Y., Iwasa Y. “Evolutionary branching in a finite population: Deterministic branching versus stochastic branching”, Genetics, 2013, 193, 229-241.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

研究終了後は、科研費新学術領域研究「人類集団の拡散と定着にともなう文化・行動変化の現象数理学的モデル構築」(2016 年度～2020 年度)などを獲得し、進化ゲーム理論に基づいて協力行動の進化、人類における学習能力の進化、パターン形成、行動生態学などにおける課題について研究を推進している。

①科学技術の進歩への貢献

形質分布の平均と分散が従うモーメント方程式を用いた解析手法を、本研究期間中に構築した well-mixed finite population model だけでなく、有限な島サイズを持つ構造化集団に発展させた。生物の適応度が量的な遺伝形質値で決まるとき、自然選択の結果、形質分布は初期の一山分布から自発的に二山以上の分布へと発展することがある。これを進化的分岐と呼び、生物多様性の進化モデルの一つとして研究されてきた。モデルに空間構造があり、同じ島にいる個体からより強い影響を受ける場合に、一山分布が移動する先は包括適応度理論などから予測することができる。空間構造がある場合における進化的分岐について解析した。集団の連続的な多様性は長時間維持され、近似的には正規分布に近いことを仮定した上で、その平均と分散の発展方程式を考えた。その結果、空間構造がない場合に、ADT を用いてよく研究されてきたモデル(図 3-93a)と同様に、進化的分岐が起き得ることを示し(図 3-93b)、その条件式を近似的ではあるが解析的に求めた[1]。



図中のパネルは 108 世代の形質分布の平均で、最初の 105 世代の進化的ダイナミクスを表す。曲線は解析的に得られた条件式の分布を示す。

図 3-93　進化的分岐に関するシミュレーション結果と解析予測

ADT の各概念の背景には、個体が量的形質値を持ち、個体間のゲーム的相互作用によって生まれる自然選択により個体が増殖と死亡を繰り返しつつ、同時に突然変異個体の侵入を繰り返しながら、量的形質値の分布が変化していく個体ベースシミュレーションがある。このシミュレーションにおける形質分布の時間発展は、どのような条件において、Replicator-Mutator 方程式における形質分布の時間発展の解で近似できるかを明らかにすることは、AD の基礎付けを与える重要な課題であった。進化のシミュレーションで用いたマルコフ連鎖から Replicator-Mutator 方程式を作成し、それが内在的に持つ問題点を検討した。その結果、シミュレーションでの個体の形質値を確率変数とするとき、その任意の統計量(平均、分散など)の値は、対応する Replicator-Mutator 方程式の解から得られる値に収束した。これにより、数学的生物学の理論で採用されている適応力学の定式化における数学的基盤を確立した[2]。

生物多様性の進化的起源を探るモデルとして、島構造の下で進化的分岐を起こすモデルを考え、モーメント方程式を用いた解析と meta-population fitness 法を用いる解析の比較検討を行った。その結果、どちらの手法でも極めて複雑な解析解を導出できること、およびその二つが完全に一致することを明らかにした。さらに、結果を既存の研究のように適応度関数の微分係数で表現する代わりに、繁殖力関数の微分係数で表現することで、従来明らかでなかった様々な結果を得た。特に、ペアワイズゲームと進化的分岐との一般的関係性を

明らかにした[3]。

種が絶えず供給されている共通資源を消費するケモスタット型モデルを通じて、資源の競争モデルを研究した。ここでは、種と資源は連続的な特性によって特徴付けられると仮定した。資源競争では独立した要因が競争効率と同程度重要になり、直接競争モデルがケモスタットの良い近似となる。連続的な特性を持つ資源競争モデルが直接競争モデルに収束することを示した。また、有限個の種と資源のみから成るモデル(1970 年)に対応する古典的な結果を数学的に正当化するには、二つの時間スケールの仮定が必要であることも示した[4]。

②社会・経済への波及効果

パレオアジア文化史の研究に参加し、約 20 万年前にアフリカ大陸で誕生したホモ・サピエンス(新人)によるネアンデルタールの交替劇の真相について、生態的文化的な側面から取り組んでいる(図 3-94)。この交替は、人類史的事件として日本列島人の直接の由来とも関わっており、その原因や経緯は人類学・考古学諸分野において最も注目されるテーマの一つである。ここでは、人類集団の拡散や定着、他集団との接触によって文化や行動に生じる現象数理学的所見を多面的に分析し、文化の変化に与えた鍵要因およびその多様性を探っている。それに基づき、新人定着期に生じた文化変化の論理的パターンを提示した。

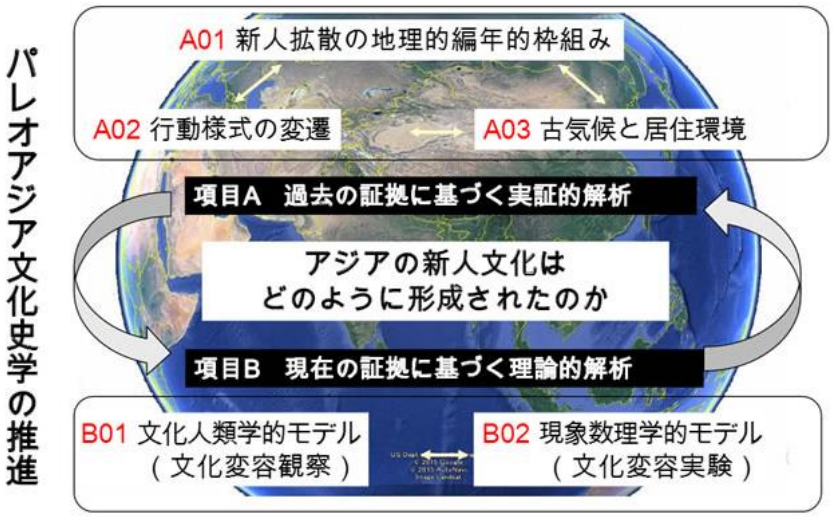


図 3-94 パレオアジア文化史学の推進 [132]

2017 年のパレオアジア文化史学第 2 回研究大会では、「新人によるネアンデルタールの交替または同化に関する生態的文化的な分布拡大シナリオ」および「生態文化的文化拡大モデ

ルにおける遺伝的交雑と非一様環境のモデリング」について発表し、反響を得た[132]。前者では、新人が優れた適応的な石器を持っており、その結果として旧人集団を絶滅へ追いやったのか、あるいは旧人集団の人口の減少が、新規の適応的な文化の獲得を阻害したのかを検討した。新人の分布拡大はユーラシア大陸全体にわたったプロセスであり、そのため空間を陽に記述した数理モデル(反応拡散方程式系)を構築し、解析した。シミュレーションの結果、分布拡大のダイナミクスは、複数の進行波となることが分かった。これらは、反応拡散方程式系の等速進行波解として数学的に解析することができ、進行波の向きや速度などを解析的に評価した。パラメータの違いによってダイナミクスは、旧人が絶滅する交替シナリオと、旧人が同化されることに対応する共存シナリオに分けられることが分かった。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト4報以内

[1] Wakano J.Y., Lehmann L. “Evolutionary branching in deme-structured populations”, Journal of Theoretical Biology, 2014, 351, 83-95.

[2] Wakano J.Y., Funaki T., Yokoyama S. “Derivation of replicator-mutator equations from a model in population genetics”, Japan Journal of Industrial and Applied Mathematics, 2017, 34(2), 473-488.

[3] Parvinen K., Ohtsuki H., Wakano J.Y. “The effect of fecundity derivatives on the condition of evolutionary branching in spatial models”, Journal of Theoretical Biology, 2017, 416, 129-143.

[4] Mirrahimi S., Perthame B., Wakano J.Y. “Direct competition results from strong competition for limited resource”, Journal of Mathematical Biology, 2014, 68(4), 931-949.

[132] 科研費新学術領域研究「パレオアジア文化史」ホームページ、http://paleoasia.jp/research_overview/

3.3.14　バクテリアのパーシスタンス現象と原始的な表現型適応(若本祐一)

(1)研究のねらいと研究期間中の達成状況

①研究のねらい

微生物のクローン集団が抗生物質などの致死的ストレスを与えられても、大多数は死滅するものの極少数が遺伝子変異を伴わずに生き残るパーシスタンス現象に注目し、理論と実験の両面からそのメカニズムを解明することを目指した。

②期間中の研究成果

(ⅰ)1 細胞計測系および生存関連因子を発現する細菌細胞株の構築

微生物集団を 1 細胞レベルで連続観察できるマイクロ流体デバイスを開発してパーシスタンス現象を解析し、抗生物質活性化酵素の発現揺らぎが原因であることを突き止めて、従来のドーマント細胞仮説[133]を覆した。パーシスタンス現象の原因を理解するため、クローン細胞群を 1 細胞レベルで解析することが可能なマイクロ流体デバイスを、マイコバクテリア計測用および大腸菌計測用の 2 種、開発した(図 3-95(A))[1],[2]。

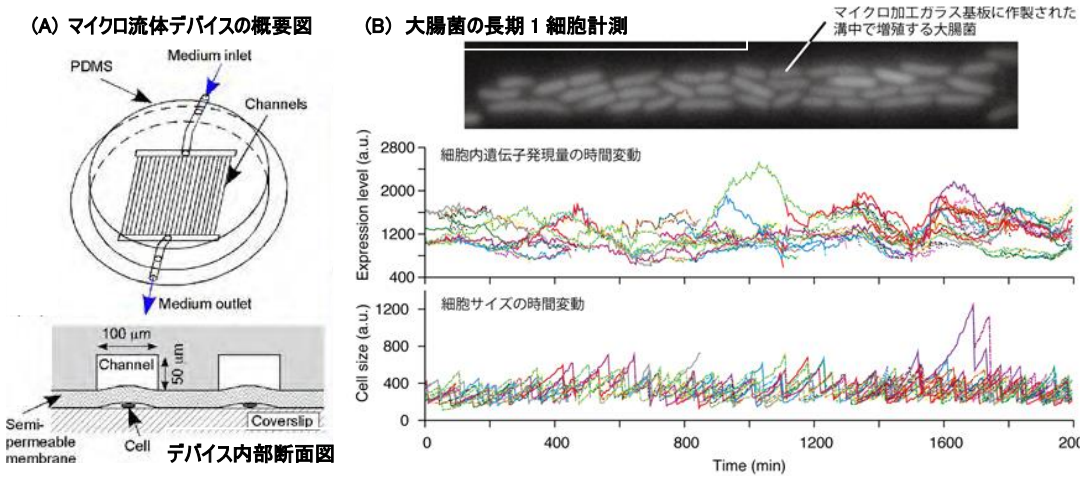


図 3-95　パーシスタンス現象の 1 細胞計測

パーシスタンス現象だけでなく 1 細胞と細胞集団の性質をつなぐ一般的な数理モデルを構築するため、100 世代以上にわたって計測可能な新たな大腸菌の細胞計測デバイス「ダイナミクス・サイトメーター」を開発し(図 3-95(B))、国際出願を行った[134]。

(ⅱ)原始的表現型適応モデルの検証・改良

---

[133] パーシスタンスは、クローン集団内には抗生物質を投与する前から成長も分裂もほとんどしない「ドーマント細胞」が存在し、これが抗生物質投与下で生き残り続けることで生じるとする、従来の仮説。

[134] 特願 2012-552173 (2012 年 7 月 13 日出願)、国際公表番号 WO13/011962、特許第 05231684 号、細胞培養装置、細胞培養長期観察装置、細胞長期培養方法、および細胞培養長期観察方法、発明者：若本祐一、橋本幹弘

マイコバクテリアを用いた 1 細胞計測により、パルスを起こさない細胞は生存率が高いこと、パルスゆらぎに姉妹細胞間で相関があることを突き止めた。発現揺らぎと適応効率の関係は大腸菌でも確認され、原始的表現型適応モデルの予想とも一致したことから、パーシスタンス現象は細胞内部の遺伝子発現の揺らぎに起因するという新しいメカニズムを提唱した[3]。

③研究成果に関連した主な成果論文リスト 3 報以内

[1] Tomita T., Sugawara T., Wakamoto Y. “Multitude of morphological dynamics of giant multilamellar vesicles in regulated nonequilibrium environments”, Langmuir, 2011, 27(16), 10106-10112.

[2] Wakamoto Y., Grosberg A.Y., Kussell E. “Optimal lineage principle for age-structured populations”, Evolution, 2012, 66(1), 115-134.

[3] Wakamoto Y., Dhar N., Chait R., Schneider K., Signorino-Gelo F., Leibler S., McKinney J.D. “Dynamic persistence of antibiotic-stressed mycobacteria”, Science, 2013, 339(6115), 91-95.

(2)研究領域終了後の継続と発展状況

研究領域終了後、科研費若手研究(A)「細胞世代時間の平均-分散関係と環境に依存しない固有成長性質の抽出」(2013 年度～2016 年度)や基盤研究(B)「遺伝子発現ゆらぎの適応的意義-ゆらぎと遺伝性の構成による理解」(2015 年度～2018 年度)などを獲得し、細胞の系譜から細胞現象を捉えるという観点をさらにバクテリアの致死的環境への適応、がん細胞の抗がん剤に対する適応、耐性菌進化の研究へと発展させている[135]。また、研究期間中に受賞した国際的研究助成制度のヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム(HFSP)の若手研究グラント(2011 年度～2013 年度)を基に「制限修飾系の進化のダイナミクスにおけるマルチレベルのコンフリクト」に関して米国およびオーストリアの研究者と共同研究を継続し、成果を上げた[136]。

①科学技術の進歩への貢献

研究期間中に開発した大腸菌の 1 細胞計測用に開発したダイナミクス・サイトメーターを改良し[134]、分裂酵母や動物細胞などで広く利用できる長期 1 細胞計測技術を確立した。分裂酵母のマイクロ流体デバイスによる計測については高効率の自動画像解析技術を開発し、細胞の成長動態の大規模データを速やかに得る技術の確立に成功した。これを用いて、大腸菌と同様に分裂酵母でも少なくとも 100 世代程度の時間スケールで細胞加齢(老化)が生じないことを明らかにした。また、分裂率と死亡率の線形関係が分裂酵母において成立し、

[135] 東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 相関基礎科学系若本研究室ホームページ、http://webpark1706.sakura.ne.jp/research/

[136] HFSP ホームページ 日本人研究者の成果紹介、2016.04.04、Rare events of autoimmunity in bacteria shape prokaryotic genomes(若本 祐一博士・研究グラント受賞者)、http://www.hfsp.org/frontier-science/awardees-articles/rare-events-autoimmunity-bacteria-shape-prokaryotic-genomes

老化しない細胞系列であっても細胞死は確率的に生じることを確認した。さらに、成長率が高い好環境ほどむしろ死亡率が高く生存期間が短くなるという、成長率と死亡率のトレードオフがあることも明らかにした。一方、細胞質内部の蛋白質凝集体のダイナミクスを定量測定し(図 3-96)、蛋白質凝集が細胞死の直前に突然加速するが、この加速反応の開始はその時点での凝集体量と関係なく生じることを突き止めた。この結果から、従来支持されていた蛋白質凝集体は細胞成長や細胞死の誘導に直接影響するため、蛋白質凝集体が細胞老化のマーカーになるという仮説は成立しないことが示唆された[1]。このような細胞の成長と死のバランスという新たな観点から、一見複雑な細胞の生理状態をシンプルに記述する現象論的ルールが得られることが期待された[137,138]。

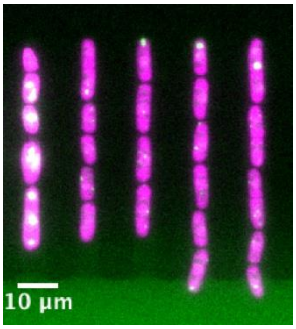


図 3-96　ダイナミクス・サイトメーターのマイクロ流体デバイス中の分裂酵母細胞(若本祐一より提供)

細胞表現型に対する適応度地形と選択強度の定量評価の研究も行った。1 細胞計測により観察された表現型ゆらぎを解析するために、分岐構造を持つ細胞系列上のダイナミクスデータから有用な情報を取り出す新しい解析手法を開発した。その手法を用い、例えば細胞内での特定遺伝子の発現量などの注目する表現型の差に対して、適応度がどう変化するかという情報(「適応度地形(Fitness landscape)」)と、観察された表現型の差と集団内で起こる自然選択がどれだけ強く相関しているかという情報(「選択強度(Selection strength)」)を実験データから直接評価する解析手法を開発した[2]。この手法により、増殖系の解析において細胞ヒストリーに着目することが有用であること、さらに、この見方を拡張すれば、細胞ヒストリー上で定義される遺伝子発現量などのあらゆる表現型統計量の適応度や選択強度を定量的に評価できることが考えられた(図 3-97)。この解析手法を実験データに適用し、表現型ゆらぎの各現象での役割や一般的な解析手法への拡張を目指している[135]。

[137] 東京大学大学院総合文化研究科ニュース「【研究発表】1 細胞レベルの成長ゆらぎがクローン集団をより速く成長させる」2016 年 3 月 8 日、http://www.c.u-tokyo.ac.jp/info/news/topics/20160308133646.html
[138] 日本経済新聞プレスリリース、東大、分裂酵母における成長と死のトレードオフを発見、2017 年 6 月 21 日、https://www.nikkei.com/article/DGXLRSP448603_Q7A620C1000000/

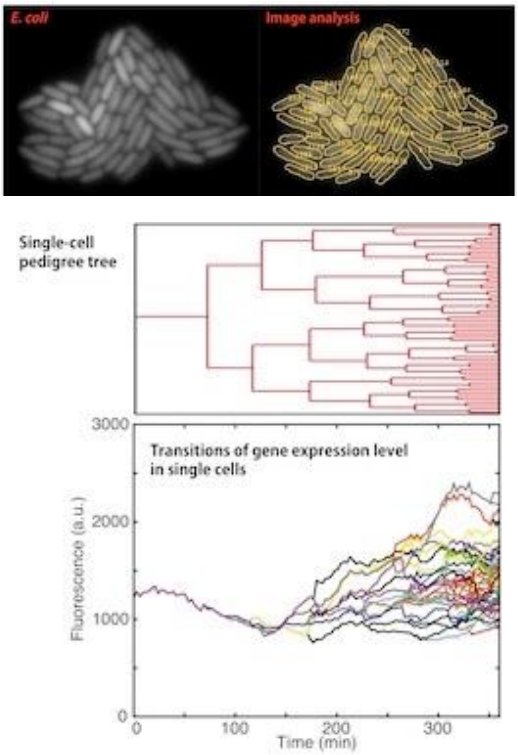


図 3-97　1 細胞計測によって得られる細胞系統樹や発現推移ダイナミクスの例 [135]

HFSP 助成による国際共同研究では、長期 1 細胞計測技術を用いて、大腸菌の自己免疫の頻度と効果に関する集団および 1 細胞レベルの測定を行った。細菌の宿主防御機構である制限修飾系は自己/非自己識別において不完全であり、微生物集団の一部で自己 DNA 切断(自己制限)により自己免疫に至ることがある。研究の結果、自己制限は確率的プロセスであり、細胞に SOS を出すことにより続いて DNA 修復が起こり、細胞の生存率が維持されることを見いだした[3]。また、原核生物ゲノムのバイオインフォマティクス分析により制限部位の減少という強い進化的シグナルが検出されていたが、この自己免疫現象への適応コスト(fitness cost)は遺伝的および環境的に依存することを明らかにした[139]。

②社会・経済への波及効果

本研究領域で国際特許出願 [134] したダイナミクス・サイトメーター技術は、本研究終了後に日本、米国、欧州、韓国などで登録された。研究面でも国内外に波及して成果を上げている。スイスの研究グループと共同で本技術を用いて実施したマイコバクテリアの染色体複製および細胞分裂サイクルの単一細胞動態に関する研究成果は Nature Communications に掲載された[4]。また、ニコン Ti-E 顕微鏡とマイクロ流体デバイスを組み合わせて、細胞の

[139] HFSP ホームページ、HFSP Young Investigator Grant holders Calin Guet, Edo Kussell and Yuichi Wakamoto and colleagues authored on Mon, 04 April 2016、http://www.hfsp.org/frontier-science/awardees-articles/rare-events-autoimmunity-bacteria-shape-prokaryotic-genomes

タイムラプス計測から遺伝子発現量の時間変化、成長・分裂ダイナミクスなど、1 細胞レベルで起こる様々な状態変化の情報が経時的に得られることを、2016 年に開催された第 54 回日本生物物理学会年会の株式会社ニコンインステックランチョンセミナーなどで研究者に広く周知した[140]。

③上記、継続と発展状況を示す研究成果に関連した主な成果論文リスト 4 報以内

[1] Nakaoka H., Wakamoto Y. “Aging, mortality, and the fast growth trade-off of Schizosaccharomyces pombe”, PLOS Biology, 2017, 15(6), e2001109.

[2] Nozoe T., Kussell E., Wakamoto Y. “Inferring fitness landscapes and selection on phenotypic states from single-cell genealogical data”, PLoS Genetics, 2017, 13(3), e1006653.

[3] Pleška M., Qian L., Okura R., Bergmiller T., Wakamoto Y., Kussell E., Guet C.C. “Bacterial Autoimmunity Due to a Restriction-Modification System”, Current Biology, 2016, 26, 404-409.

[4] Santi I., Dhar N., Bousbaine D., Wakamoto Y., McKinney J.D. “Single-cell dynamics of the chromosome replication and cell division cycles in mycobacteria”, Nature Communications, 2013, 4, 2470.

④その他

2015 年度には、本計測技術の構築およびそれを用いた大腸菌の成長ゆらぎの定量や増殖法則の実験検証、細菌のパーシスタンス現象における遺伝子の確率的発現に関する役割の解明についての研究「1 細胞動態計測技術の構築と細胞表現型ゆらぎの研究」の成果により、平成 27 年度文部科学大臣表彰若手科学者賞を受賞した[141]。

[140] ニコンインステックランチョンセミナー「ダイナミクス・サイトメーター － マイクロフルイディクス・タイムラプス顕微観察法で得られる細胞動態の高精度統計情報」2016 年 11 月 27 日、http://www.aeplan.co.jp/bsj2016/LSinfo/3LF_nikon.pdf

[141] 東京大学大学院総合文化研究科ニュース「【受賞】広域科学専攻相関基礎科学系の若本祐一准教授が平成２７年度科学技術分野の文部科学大臣表彰(若手科学者賞)を受賞」2015 年 4 月 15 日、http://www.c.u-tokyo.ac.jp/info/news/topics/20150415153810.html

第 4 章　科学技術イノベーションの創出に資する研究成果

4.1　生体分子相互作用のネットワーク構造の力学的解明(望月敦史)

4.1.1　研究の概要

(1)研究テーマの状況(国内)

分子生物学の発展により、多数の生体分子が相互作用の複雑なネットワークを作り、そのシステム全体から機能が生まれることが、様々な生命現象で解明されてきた。つまり制御ネットワークに基づき、遺伝子や蛋白質などの活性のダイナミクスが走り、それらが生み出す時間変動や空間パターンが、生物らしい現象の起源だと考えられている。しかし、生体分子制御から生命機能までの間には、ダイナミクスの理解が立ちはだかっている。制御関係が情報として与えられたときに、分子活性がどのようなダイナミクスを示すか、ということに関しては、理解が進んでいなかった。

本研究では、「生体分子の制御ネットワークの構造と、そこから生じるダイナミクスとの関係」を明らかにする理論の確立を目的とした。制御構造から決まる動態に対する制約を、数学的に定式化することにより、構造とダイナミクスを結び付ける一般的な理論の構築を行った。これを基に様々な生命システムの複雑なネットワークを実際に解析し、その動態を解明した。理論の構築とその一般化、および生命現象への適用による有用性の実証、という二つの方向で研究を進めた。本研究を通じて、生命の複雑なシステムを理解する新しい方法を確立することを目指した。

(2)海外での共同研究の状況

本研究期間やその後に構築した生体分子のネットワーク解析理論を数学的側面からも確実に検証するために、ドイツ、ベルリン Freie 大学の数学者 Bernold Fiedler との共同研究を行ってきた。構築した制御ネットワークおよび反応ネットワークについて数学的に検討し、その成果を 4 報の論文に公表した。化学反応系の理論は台湾の数学者とも共同研究を行っている。これらの共同研究の成果は数学分野から広く興味が持たれ、米国の研究会に招聘された。また、オハイオ州立大学、ウィスコンシン州立大学の生物現象における生体分子のダイナミクスを研究しているグループにも年に一回招待講演を行っており、大きな反響を受けている。本研究期間中に採択されたヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム(プログラムグラント)では、カリフォルニア大学の Volker Hartenstein および欧州分子生物学研究所の Eileen Furlong と共同でショウジョウバエの心臓発生過程における細胞運命のモデル化に関する研究を行った。

4.1.2　研究成果の波及と展望

(1)科学技術への波及と展望

①研究期間中の成果

(ⅰ)制御ネットワークの構造と活性ダイナミクスに関する一般理論の構築

制御ネットワークに基づき生命システムのダイナミクスを理解することが、大きな目標として期待されている一方で、ネットワークはダイナミクスを決定するための十分な情報を持たない。制御ネットワークは「どの分子がどの分子に影響しているか」という依存関係、すなわちダイナミクスを記述する方程式系の引数の情報だけを与える。であれば、「引数の情報だけから可能なダイナミクスを絞り込む」という数理的問題を解けば良いのではないか？と本研究者らは考えた。このアイデアに基づき、制御ネットワークの構造だけから、力学的に重要な性質を決定できる数学理論を、初めて構築した。本研究期間中には、制御ネットワークにおける生体分子の活性状態は二つの力学的制約があることを示し、「不和合性(compatibility)」および「独立性(dependency)」と名付け、制御ネットワークの構造とそこから生成する分子の活性ダイナミクスとを結び付けることを試みた。そして、制御ネットワークが、分子活性のダイナミクスの依存関係の情報を与えること、すなわち各生体分子の活性ダイナミクスはそれを制御する因子の関数であるという自明の論理のみに基づき、生体分子相互作用の制御ネットワークの構造だけから分子活性のダイナミクスを予測する一般理論“Linkage Logic”を開発することに成功した[1],[2]。

(ⅱ)実際の制御ネットワークへのLinkage Logicの適用

Linkage Logicを適用して、ホヤの初期発生に関わる76の遺伝子を含むネットワークの中から、遺伝子発現多様性に重要な16の遺伝子を抽出するとともに、未知の制御遺伝子の存在を予測した。このように、Linkage Logicは、複雑なネットワークに対しても手続的な操作で、全体の力学的挙動を代表する一部の分子(Informative nodes)を抜き出しネットワークの単純化を行えること、さらに実験的に観測された定常状態の集合とネットワーク構造との整合性を判別でき、データによっては未知の制御を予測できることが示された(図4-1)[1]。

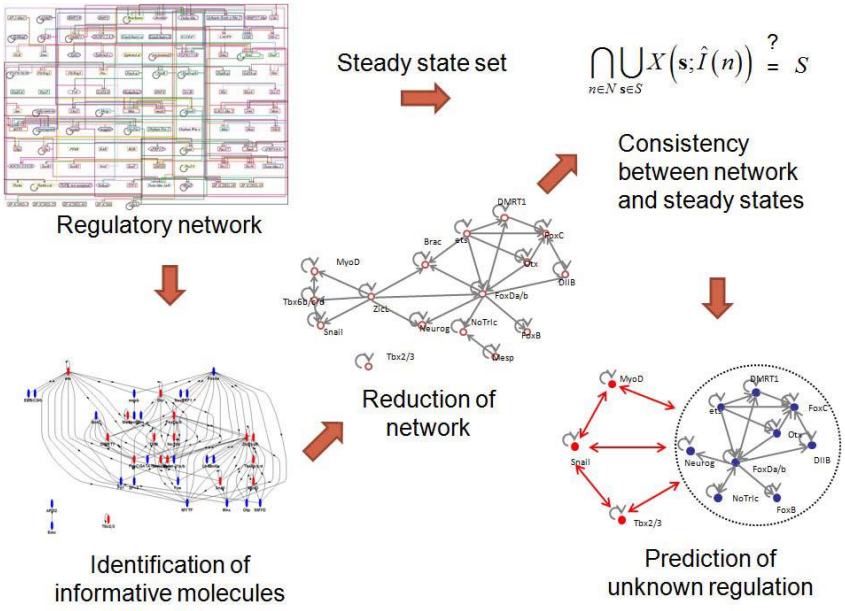


図 4-1　ホヤの遺伝子ネットワークの解析

また、上皮細胞成長因子(EGF)レセプター下流のシグナル伝達系における生体分子間制御は、細胞外から受け取ったシグナルを基に細胞が行動を切り替える、いわば行動決定を行う重要な系で、100 以上の分子が相互作用する複雑なネットワークを構築している。Linkage Logic を適用することで、このネットワークの振る舞いが、僅か五つの分子の動態に帰着され、合理的に単純化できることがわかった(図 4-2)。

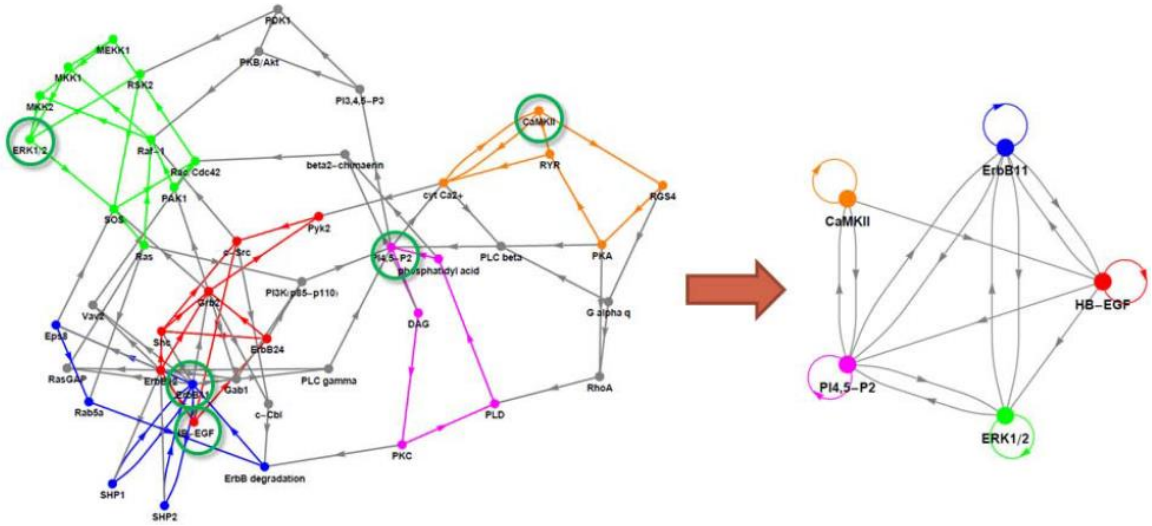


図 4-2　EGF レセプター下流のシグナル伝達系ネットワークの解析

(iii)その他のネットワークシステムの解析

マウスの左右非対称性を作り出す遺伝子制御回路とその作動原理について、この回路が

遺伝子発現において二つの安定状態(双安定性)を作り出し、左右で切り替えている可能性を明らかにした。脊椎動物の体節形成で働く遺伝子の時空間ダイナミクスに関し、新たに発見された体節形成遺伝子の制御について論理モデルを構築し、生成される時空間ダイナミクスを解析した。従来の仮説に従うモデルでは変異体の発現パターンを説明できないことが分かり、この制御経路の存在は、基礎生物学研究所教授の高田慎治との共同研究により実験的にも実証した[3]。また、線虫の温度走性行動における多数の個体移動の画像データから各個体を追跡する画像解析技術と、そこから行動の特徴を抽出する技術を開発した[4]。

②研究領域終了後の継続と発展状況

(ⅰ)Linkage Logic の数学的な拡張および実験的な検証

本研究期間中には、制御ネットワークの Linkage Logic は微分方程式系の定常状態に対する理論であると、本研究者らは考えてきた。共同研究により数学的な観点からこの理論を検討し、微分方程式のクラスを一般化することで、定常状態以外の周期振動や準周期的振る舞いに対しても適用可能であることを明らかにした。つまり、この理論は、広いクラスの微分方程式系の全ての漸近解に対して適用可能であることを導き出した[5],[6]。理論の拡張により、以下の事柄が証明された。(1)システムから作り出されるあらゆるダイナミクスは、ネットワークに含まれる一部の分子の振る舞いで捉えられ、(2)それらの分子は制御ネットワークの構造だけから Feedback Vertex Set (FVS)として決定できる。(3)またこれらの分子を操作することで、システム全体のダイナミクスを任意に操作できる。

また、本研究期間中に解析したホヤの初期発生に関わる最新の遺伝子ネットワークについて、実証実験を進めた。ホヤは、ネットワークに基づく遺伝子活性のダイナミクスから初期発生過程で 7 種の細胞分化状態により制御されている。Linkage Logic によりネットワークの構造のみから五つの重要な遺伝子を予測した。ホヤの一細胞多核系胚についてモルフォリノアンチセンスオリゴを用い、各遺伝子の発現を制御して発生ダイナミクスを操作した。その結果、期待されたほぼ全ての細胞分化状態を再構築できた[142]。また、このネットワークでは筋肉への分化が見られなかったことから、未発見の新たな経路が存在することが推察された。

(ⅱ)化学反応ネットワークに対する新規構造理論と新原理「限局則」の発見

さきがけ研究期間中は制御ネットワークに対する構造理論を押し進めてきた。本研究終了後に生体分子の化学反応ネットワークという異なるクラスの生命情報に対して、やはりネットワーク構造だけから振る舞いの性質を導き出す、全く新しい数理理論 Structural Sensitivity Analysis を構築した。

生体内で働く化学反応は連鎖的につながり、ネットワークを形成することが知られてい

[142] CREST「ネットワーク構造とダイナミクスを結ぶ理論に基づく生命システムの解明」平成 27 年度実績報告書、https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research/nenpou/h27/JST_1111070_13415362_2015_PYR.pdf

る。このシステム全体のダイナミクスから細胞の生理機能が生まれ、さらに反応を司る酵素の量や活性が変化することで生理機能の調節が行われると考えられている。化学反応系のダイナミクスや調節を理解する目的で、各酵素に操作的撹乱を与え、化学物質の濃度変化を測定する実験がなされているが、ネットワークに基づく化学反応系の合理的理解は、これまでほとんどなされてこなかった。

これに対して本研究者らは、化学反応ネットワークの構造だけから、酵素の量や活性が変化したときのシステムの応答を予測する数理理論を構築した。その結果、(1)酵素変化に対する化学反応系の定性的応答(増加、減少、変化無し)がネットワークの形だけから決められること、(2-1)酵素の変動に対する応答の範囲はネットワーク上の限られた部分にとどまること、(2-2)化学反応系の様々な場所に摂動を与えた時、応答の範囲は階層的な入れ子パターンを示すことを発見した。そして、これらの特徴的パターンを全て説明する一般的な原理(限局則)を発見した。ネットワークの任意の部分構造に含まれる、分子種の数、反応の数、ループ構造の数が、次の算術条件：(分子種の数)－(反応の数)＋(ループ構造の数)＝０、を満たしているとき、その部分は「緩衝構造」となる。すなわち、構造内の反応に与えられた変動の影響は内部のみにとどまり、外部の濃度や反応には全く影響を与えないことを明らかにした[7],[8]。

例えば大腸菌の中心代謝系(図 4-3、A)では、黄色の反応に変動を与えると黄色分子だけが応答し、赤色の反応には赤と黄の分子、橙色の反応には橙と黄の分子が応答するなどの階層構造が存在した(図 4-3、B)。この理論は、生命現象における生体分子のダイナミクスを理解する際の基本指針になると考えられている[7],[8],[143]。

この理論の実験的な実証として、シロイヌナズナの既知の植物代謝ネットワークを解析して不完全性を推測した。ネットワーク上の未知の反応の存在を理論的に推論することができた[142]。

[143] 理化学研究所プレスリリース、化学反応ネットワークの新原理「限局則」を発見－酵素変化に対する応答の範囲は構造で決まる－、2016 年 7 月 21 日、http://www.riken.jp/pr/press/2016/20160721_1/

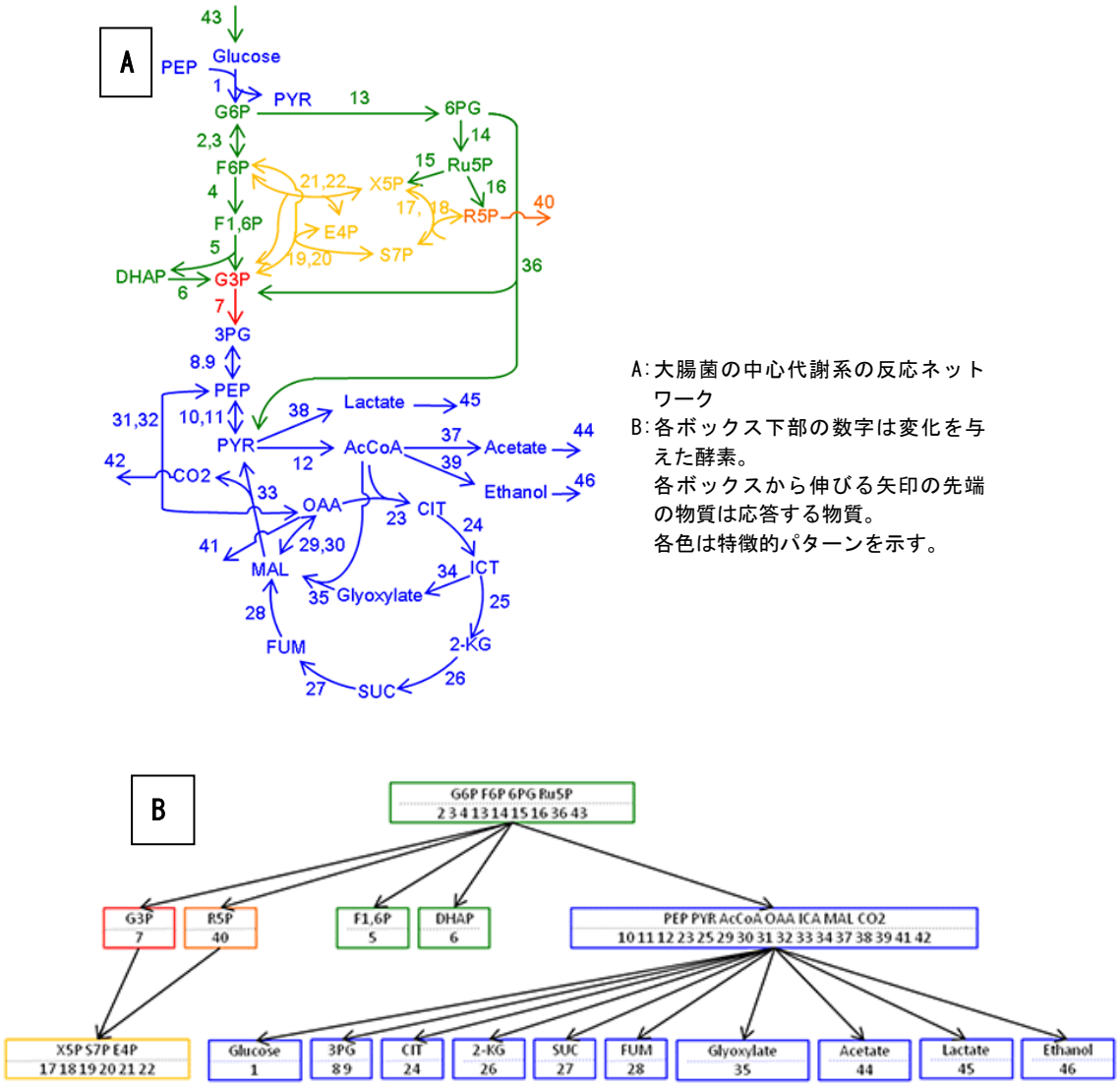


図 4-3　バクテリアの中心代謝系の摂動応答ネットワーク [143]

(iii)様々な生命現象の解析

生命現象を数理的に解明する研究室を主宰し、研究室員との共同研究により、ネットワークシステムに限らず様々な生命現象に取り組んできた。

(a)細胞内膜構造の物理的理解(立川正志との共同研究)

細胞内にはゴルジ体、小胞体、ミトコンドリアなどの様々な細胞小器官があるが、極めて小さく、顕微鏡等で溶液内の挙動を直接観察することは困難である。そこで、数理モデルにより細胞内膜構造を理解することを試みた。

哺乳類細胞のゴルジ体は、細胞分裂のたびに分解、集合して再び槽が積み重なった形を生み出すという、劇的な変形過程(ゴルジ体再集合ダイナミクス)を繰り返すことが知られている(図 4-4)。このゴルジ体を構成する脂質膜の物理的性質に注目し、ゴルジ体の物理モデルを作成した。モデルに基づいたシミュレーションを行ってゴルジ体再集合ダイナミクス

を再現し、少数の膜小胞が融合した段階で平らな構造が作られ、それを足場として全体の構造が自己組織化的に作られることを発見した(図 4-5)[9],[144]。

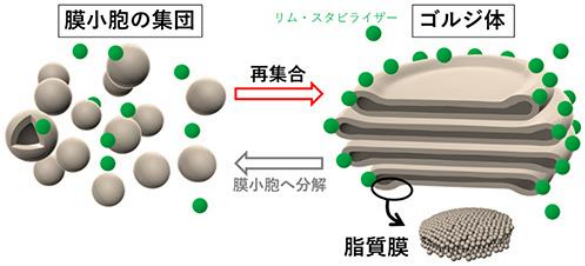


図 4-4　ゴルジ体再集合ダイナミクスの模式図[144]

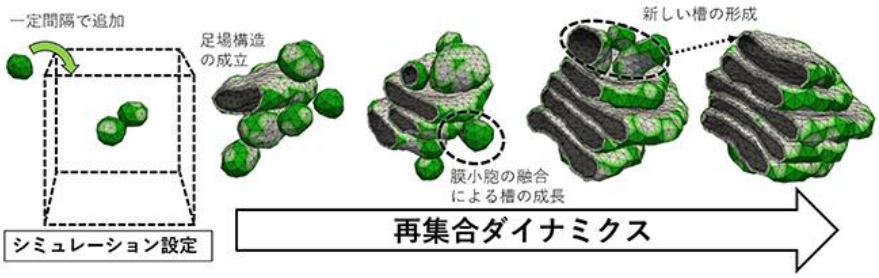


図 4-5　ゴルジ体再集合ダイナミクスのシミュレーション結果[144]

(b) 画像解析による細胞移動の解析(中里研一との共同研究)

発生により機能的形態が実現されるメカニズムを解明するためには、形態形成における細胞の移動や細胞分裂、細胞死を同定し、そこに働く力や制御を理解することが必要である。形態形成過程を捉えた 3 次元時間発展の動画から、細胞の移動や細胞分裂、細胞死を抽出する画像解析技術と、そこから細胞に働く制御を推測する数理モデル研究を融合させることにより、大変形における個々の細胞の役割を解析した。

ヒトを含む動物の胚は、基本的な三胚葉の構造が作られ、さらに複雑な組織を形成する過程で大きく細胞が運動する。共同研究者の基礎生物学研究所 野中茂紀らは、デジタルスキャンライトシート型顕微鏡を用い、この時期のマウス胚を生きたまま高時間解像度で長時間観察することに成功した。そこで、得られた大容量の 4 次元画像データに対して 3 次元での画像解析と統計解析を行って個々の細胞を追跡するソフトウェアを開発した。エピブラストの核と中胚葉細胞の運動パターンを解析し、エピブラストの核が頂端から基底軸に沿って細胞内を移動し頂端側で分裂する運動が起こっていること(図 4-6、(A))、その運動パターンは隣接する細胞が集団となるのではなく、個々の細胞がばらばらに移動しながら、

[144] 理化学研究所プレスリリース、ゴルジ体形成過程の再現－生体膜物理モデルによるゴルジ体再集合シミュレーション－、2017 年 5 月 2 日、http://www.riken.jp/pr/press/2017/20170502_1/

全体としては原始線条のある胚後方から前方へ広がっていくこと(図 4-6、(B))を明らかにした[10],[11],145。

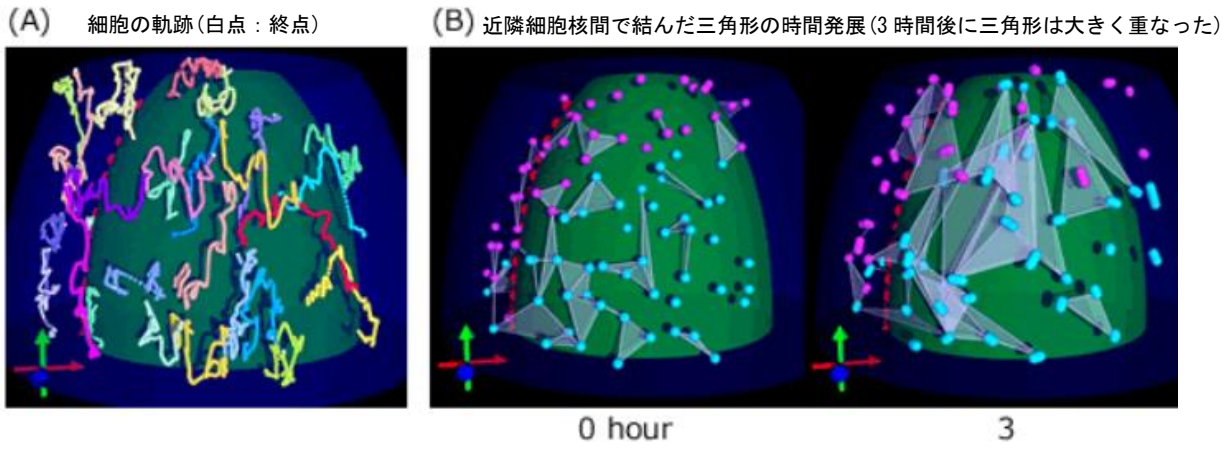


図 4-6　中胚葉細胞核の 3 次元トラッキング[145]

(2)社会・経済への波及と展望

ネットワークの理論については、本研究期間や終了後に構築した生体分子のネットワーク解析理論を用い、基本骨格が分かっている化学反応ネットワークを数理モデルにより解析して、従来提案されているネットワークの修正やネットワーク上の新たな反応経路の提案を進めている。現在、シロイヌナズナのメタボロームを中心に、実験系で作成されたネットワークを検討している。実際に計測されたメタボロームのデータを数理モデルによる理論値と比較すると、大きく変化した部分は一致しており、この新たな数理モデルの有用性が示された。数理モデルにより、蓄積された知見ではあり得ない反応が得られた場合、それは未知の反応経路の存在を示していると考えることができる。数理モデル理論は、従来の実験結果を説明するためだけでなく、新規反応経路の発見を目的としたアプローチであることが証明された。今後、メタボロームを含めた種々のオミクスデータを基にした検討が産業界からも期待されている。

二つの構造理論 Linkage Logic と Structural Sensitivity Analysis は、ネットワーク上で動くダイナミクス一般に適用可能である。そのため、生命現象に限らず交通システムや送電システムなどの社会や経済に関する様々な動的システムの解明に利用できると期待されている。

この分子化学ネットワーク解析理論については、利便性を高める検討も行っている。広い分野でデータ解析を簡易に行えるアプリケーションを開発し、既存の実験データや新規の実験事実に対して随時、作業仮説の導出に利用できるツールとして使えるものを目指している。

---

[145] 大学共同利用機関法人自然科学研究機構基礎生物学研究所プレスリリース、マウス胚の体づくりの様子を高精度で捉えることに成功、2013 年 07 月 16 日、http://www.nibb.ac.jp/press/2013/07/16.html

その他、数理モデリングにより開発した解析技術はいずれも一般性が高く、広い発展が期待されている。形態形成の再現に関する研究では、ゴルジ体形成過程の研究で開発した物理モデルシミュレーションによる再現・可視化の手法について、ゴルジ体形成にとどまらず、観察が難しい様々な細胞小器官の形成メカニズムや機能を研究する上で強力な武器になると期待される画期的な成果と評価された[144]。膨大な画像解析で開発した技術は、マウス胚を使った研究に幅広く応用可能であるだけでなく、ヒトの奇形や先天性疾患の原因解明につながることも期待されている[145]。

得られた成果は、科学者個人および研究結果が日経新聞、科学新聞、マイナビニュースなどで広く取り上げられ、科学及びネットワーク分野への社会の関心を喚起している。

(3)その他特筆すべき事項

「生命の複雑制御ネットワークの構造とダイナミクスの関係に関する数理的研究」についての研究業績が高く評価され、2014 年 12 月に第 11 回日本学術振興会賞を受賞した。

引用文献

[1] Mochizuki A., Saito D. “Analyzing steady states of dynamics of bio-molecules from the structure of regulatory networks”, Journal of Theoretical Biology, 2010, 266(2), 323-335.

[2] Mochizuki A. “Structure of regulatory networks and diversity of gene expression patterns”, Journal of Theoretical Biology, 2008, 250(2), 307-321.

[3] Takahashi J., Ohbayashi A., Oginuma M., Saito D., Mochizuki A., Saga Y., Takada S. “Analysis of Ripply1/2-deficient mouse embryos reveals a mechanism underlying the rostro-caudal patterning within a somite”, Developmental Biology, 2010, 342(2), 134-145.

[4] Nakazato K., Mochizuki A. “Steepness of thermal gradient is essential to obtain a unified view of thermotaxis in C. elegans”, Journal of Theoretical Biology, 2009, 260, 56-65.

[5] Fiedler B., Mochizuki A., Kurosawa G. Saito D. “Dynamics and Control at Feedback Vertex Sets. I: Informative and Determining Nodes in Regulatory Networks”, Journal of Dynamics and Differential Equations, 2013, 25(3), 563-604.

[6] Mochizuki A., Fiedler B., Kurosawa G., Saito D. “Dynamics and control at feedback vertex sets. II: A faithful monitor to determine the diversity of molecular activities in regulatory networks”, Journal of Theoretical Biology, 2013, 335, 130-146.

[7] Mochizuki A., Fiedler B. “Sensitivity of chemical reaction networks: A structural approach. 1. Examples and the carbon metabolic network”, Journal of Theoretical Biology, 2015, 367, 189-202.

[8] Okada T., Mochizuki A. “Law of Localization in Chemical Reaction Networks”, Physical Review Letters, 2016, 117(4), 48101.

[9] Tachikawa M., Mochizuki A. “Golgi apparatus self-organizes into the

characteristic shape via postmitotic reassembly dynamics”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(20), 5177-5182.
[10]Ichikawa T., Nakazato K., Keller P.J., Kajiura-Kobayashi H., Stelzer E.H.K., Mochizuki A., Nonaka S. “Live Imaging of Whole Mouse Embryos during Gastrulation: Migration Analyses of Epiblast and Mesodermal Cells”, PLoS ONE, 2013, 8(7), e64506
[11]Ichikawa T., Nakazato K., Keller P.J., Kajiura-Kobayashi H., Stelzer E.H.K., Mochizuki A., Nonaka S. “Live imaging and quantitative analysis of gastrulation in mouse embryos using light-sheet microscopy and 3D tracking tools”, Nature Protocols, 2014, 9(3), 575-585.

4.2　栄養モジュール間相互作用に着目した食物網維持機構の解明(近藤倫生)

4.2.1　研究の概要

(1)研究テーマの状況(国内)

地球上では総数一億にも上る様々な生物種が複雑な相互作用で結ばれて存在しているが、生息地破壊、外来種問題といった人間活動のため急速に生物多様性が失われ、人類の生存の大きな脅威になり得ることが示唆されている。また、人類の増加や生活様式の変化に伴い、生物資源を持続可能な形で利用することが求められている。これらの問題の解決には、生態系における生物群集の振る舞いを理解することが不可欠であるが、生態系は様々な生物が作用し合う複雑系であるため、シンプルな系から得られた推論を単純に適用できない。そのため、コンピューターシミュレーションなどを用いた数理的な手法を利用し、本研究期間中から継続して、多様な生物種同士がどのような相互依存の関係にあるのか(食物網の複雑性)、あるいは、生物の多様性の喪失は生態系にどのような悪影響があるのか(種の絶滅の減少)を理論的に解明する研究を進めている[146]。

理論研究では複雑な生態系を表現する数理モデルを作成して比較的簡単に実験することが可能である。しかし、実際の生態系では個体数や相互作用数を評価できないため、複雑さや安定性を野外実証することは極めて難しい。そこで、川や海の水に生息する生物の種類を分析する環境 DNA(eDNA)を用いた実験技術に着目した。CREST や科研費の研究助成を研究代表者として獲得し、理論モデルを実証する手法として eDNA 分析を使用し、多くの生物の個体数がどのように変動しているかという安定性と、個体数から生物同士が関わっている相互作用の複雑さの導出を進めている。龍谷大学と神戸大学、京都大学、北海道大学、千葉県立中央博物館などの研究者から成る研究グループを組み、eDNA 分析による生態系の状態を知る実験手法の確立を行っている[147]。

(2)海外での共同研究の状況

海外の研究者と、海洋における食物網の構造・動態解析について共同研究を行っている。CREST「海洋生物多様性および生態系の保全・再生に資する基盤技術の創出」の一環として、生態系モニタリングの統計的手法開発のため、後述の CCM を利用した時系列データ解析に必要な研究環境を国立台湾大学海洋研究所の謝志豪と共同で整え、eDNA を利用した数理モデルによる魚群の動態理解(EDM、Empirical Dynamic Modeling)に取り組んでいる。この共同研究では、環境-生物多様性-生態系機能の関係の定量的評価手法の開発も行っており、環

[146] 龍谷大学理工学部 教員・スタッフ紹介、http://www.rikou.ryukoku.ac.jp/teachers/est10.html
[147] 龍谷大学ホームページ、生態系における生物群集の振る舞いから生物多様性の維持機構を解明する、http://rec.seta.ryukoku.ac.jp/iag/seeds_digest/michio_kondoh/#1

境撹乱に対する生態系の安定性や頑健性を維持するための生態系管理の方法を研究した。その結果、陸域生態系および水域生態系における一次生産と有機物分解のフィードバック機構の理論を開発した[148]。また、EDM を世界で最初に生態学に取り入れたカリフォルニア大学サンディエゴ校・スクリプス海洋研究所の George Sugihara らとも共同研究を行っている。

4.2.2 研究成果の波及と展望

(1)科学技術への波及と展望

①期間中の研究成果

(ⅰ)ギルド内捕食モジュール分析に基づく複雑食物網維持機構の研究

自然界の複雑な食物網を栄養モジュールの相互作用する装置と捉えることで、安定化メカニズムを明らかにする解析方法を検討した。208 の魚種から成る巨大カリブ海食物網内に埋め込まれている IGP モジュール(三種[149]から成る食物網)を抽出して数理モデルによりその安定性と安定化機構を解析し、複雑食物網は、個々の IGP モジュールの内部構造による安定化(内的要因)と不安定な IGP モジュールを他の安定な IGP モジュールが外部より安定化する(外的要因)という二つの安定化機構が相補的に働くことで維持されていることを初めて明らかにした(図 4-7)[1]。

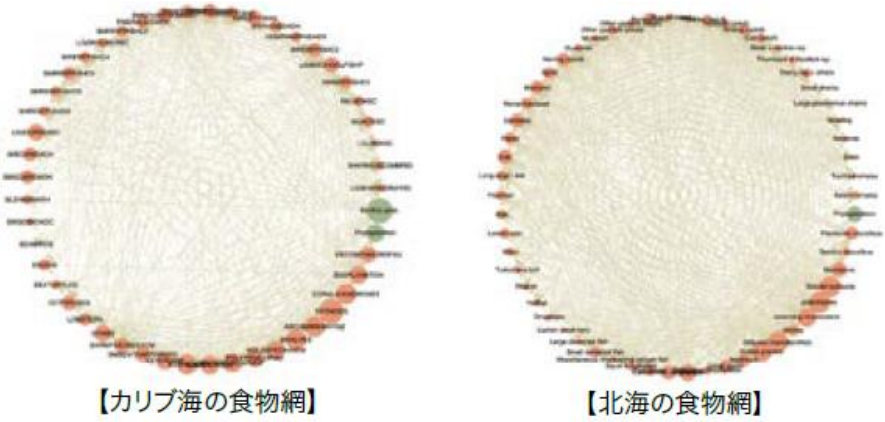


図 4-7 複雑な食物網構造[147]

(ⅱ)食物網に埋め込まれたネスト構造の発見

食物網に埋め込まれた栄養モジュールの構造的パターンに関する研究を行った。ネスト

[148] 国立台湾大学海洋研究所数理生態学研究室ホームページ、
http://homepage.ntu.edu.tw/~tksmiki/ri_ben_yu_%28ri_wen%29.html
[149] 種 1 と種 2 が共に種 3 を捕食し、さらに種 1 が種 2 を捕食するような三種

構造[150]は、当初、陸域に特有な「送粉・種子散布系」において発見された相利系一般に特有のネットワーク構造で、食物網においてはネスト構造がまれにしか見られないことが前提に議論が進められていた。そこで、過去に報告された陸域・水域の 31 の食物網データと 59 の相利ネットワークのネスト度(NODF)を解析し、食物網は相利系と同程度のネスト構造を持った栄養モジュールの集合であることを初めて明らかにし(図 4-8)、それまでの議論に見直しを迫るものであった[2]。

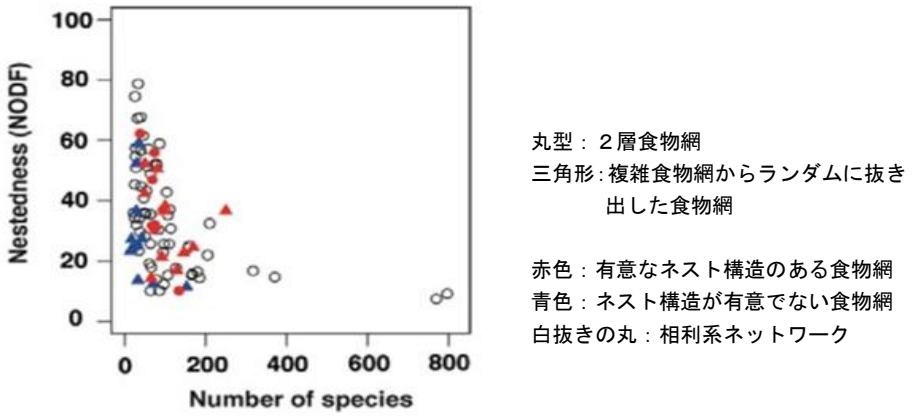


図 4-8　生態系ネットワークにおけるネスト構造[2]

(iii)適応に基づく食物網構造と動態の理解

複雑な生態系が実際に存続しているにもかかわらず、多くの種が相互作用する生態系は不安定であると予測されてきた。そこで、複雑な生物群集がいかにして安定に維持されるかという生態学における基本問題に挑戦し、群集構造と生態系過程の関係に関する研究に取り組んだ。その結果、生物種間の関係が「敵対(食う－食われる関係)」(図 4-9 左)や「相利(互いを助け合う関係)」(図 4-9 右)のいずれかに偏ると多種共存の安定性が低くなるが、両方が適度に混ざり合い(種の数が多い、関係を結んでいる種ペアの数が多い)生態系に多様な生物種間関係が存在することで、個体数変動が小さくなり、生態系の安定性が高まることを世界で初めて突き止めた(図 4-9 中央、図 4-10)[3],[151]。

[150] 入れ子構造。カッコの中にカッコがあり、さらにその中にカッコがあるというようなマトリョーシカ人形のような構造。

[151] FIRST ライフサイエンス新着論文レビュー、種間関係の多様性が生態系をささえる、2012 年 8 月 3 日、http://first.lifesciencedb.jp/archives/5414

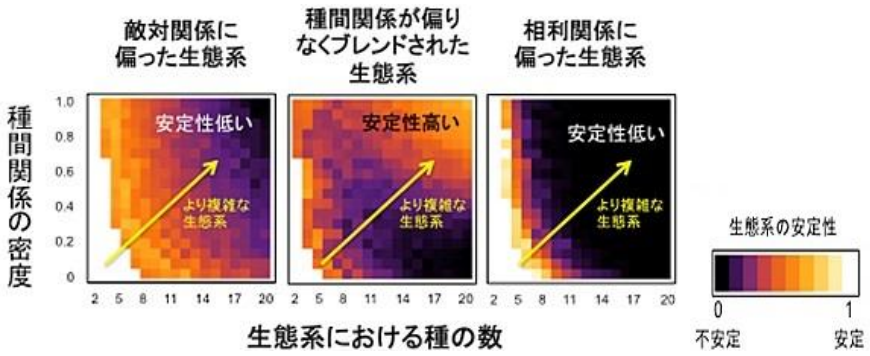


図 4-9　生態系の複雑性と安定性の関係[3]

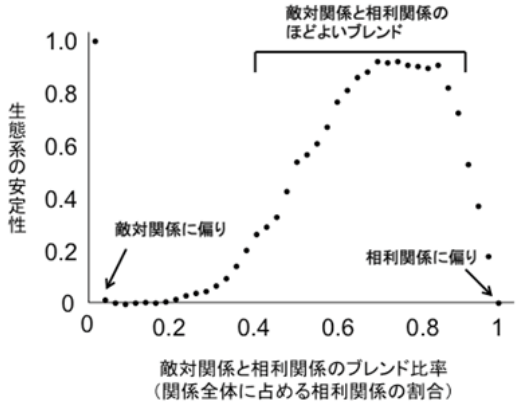


図 4-10　生態系における相利関係と敵対関係のブレンド比率と生態系の安定性の間の関係[3]

適応的餌選択の存在下での食物連鎖長[152]の決定機構について、理論的解明に取り組んだ。食物網動態モデルを作成して解析し、生産性、種数、結合度が食物連鎖長に及ぼす影響を調べた。その結果、捕食者が適応的に餌を選択する複雑食物網では、生産性は食物連鎖長にほとんど影響を及ぼさないか、連鎖長を短くする可能性が示唆された。また、生産性–食物連鎖長の間に正の関係が生じるには捕食者の適応性が低いか、食物網が単純でなければならないことが予測された。従来、実証研究から得られた生産性–食物連鎖長に関するパターンは、適応的餌選択から生じた可能性が示された[4]。

これらの知見をさらに発展させ、進化過程を明示的に仮定した適応的食物網モデルを利用した「複雑性–安定性」関係に関する研究[5]や、分解者における「適応」が物質循環への影響を通じて多種共存を促進する機構に関する理論[6]の成果が得られた。これらは、「生物の種類が増えるほど、生物間の関わり合いが複雑になるほど、生態系は不安定になり維持されにくくなる」というロバート・メイの理論予測を覆す画期的な成果であった。

このほか、魚類における捕食者と被食者の脳サイズおよび体サイズにどのようなパター

[152] 食物網において基底種から最上位捕食者に至る食物連鎖に含まれる捕食・植食者の数。

ンがあるかを解析し、被食者の方が捕食者よりも体サイズに比して大きい脳を持つこと、大きい脳を持つ被食者を利用する捕食者は脳サイズまたは体サイズが大きいことを示した[7]。

②研究領域終了後の継続と発展状況

(ⅰ)競争・敵対・相利によるコミュニティの安定化とネットワーク構造の推定

本研究期間中の理論的研究では、「敵対」と「相利」が共存することがコミュニティを安定させ、さらには複雑性–安定性の明確な関係をもたらすという仮説を立てた。この仮説に三つ目の主要な相互作用タイプとして「競争」を含めて数理モデルを拡張し、相互作用タイプの多様性が複雑なコミュニティの安定性を高めることを示した。さらに、複雑なコミュニティにおいてこの相互作用タイプの多様性が安定化効果を持つためには、敵対の相互作用ネットワークを階層的に構成することが重要であることを見いだした[8]。

(ⅱ)種間相互作用ネットワーク構造解析による複雑食物網の維持機構の解明

多種の生態系において生物が共存してバランスを保つために、生息地が備える特徴について検討した。従来の研究で見逃されてきた生息空間の複雑性に着目し、生態系を特徴の異なった多様な生息場所が互いに連結された、生息地ネットワークとして設定した(図 4-11)。複数の生息空間が生物の移動を通してつながるような、食物網のメタコミュニティモデルを作成し、生物の移動率を可変とした。このモデルでは、生物種が互いに食う–食われるの関係を持っており、その影響により個体数が増減する様子が再現された。モデルの解析により、人間活動によって生息地数が減少したり、類似の均質な環境に偏ったり、生息地の間の行き来が困難になると、生物それ自体に人間が手を下さなくとも自然のバランスは崩れ、生物多様性が失われる危険性が示唆された。さらに、食物網の数とそれらのつながりによって測定されたメタコミュニティの複雑さは、食物網の複雑性–安定性の向上をもたらす可能性も指摘した[9]。

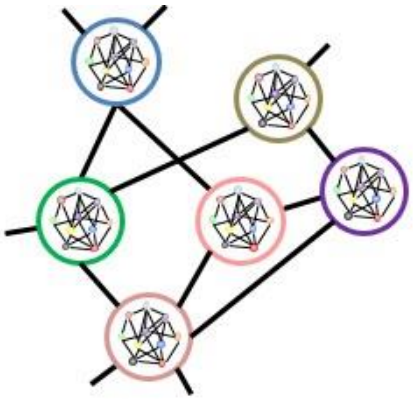
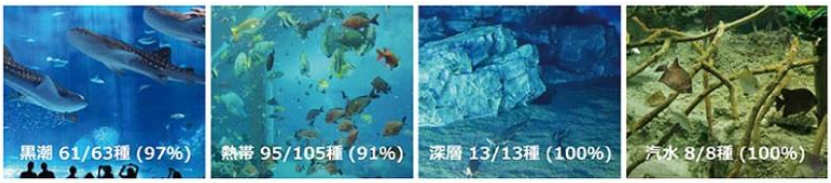


図 4-11　生息地のネットワーク[9]

(ⅲ)eDNA を利用した生物群集の構造・動態研究

群集生態学における理論予測を実証的に検討するには、種の多様性や種構成、群集構造のモニタリング技術を開発することが不可欠である。海洋の魚などの水産有用種の調査には、従来は網を用いた捕獲や魚群探知機による計測が用いられてきた。しかし、いずれも調査に多大な時間やコストが掛かることや、調査結果にばらつきが大きいなどの問題があった。そこで、魚などの体表粘液や糞などとともに放出されて水中に浮遊しているか浮遊粒子に吸収された eDNA を収集してメタゲノム解析を行うことにより、水生脊椎動物の種類と分布、量(バイオマス)を推定する新手法を開発した。この手法では、バケツ 1 杯分数リットルの採取水をろ過して eDNA を分析するだけで魚種を判定できる。魚類 880 種のミトコンドリアゲノムの全長配列を比較して、全ての魚に共通する DNA 領域に対するユニバーサル・プライマー(MiFish-U/E)を設計した。これを用いて PCR により DNA 可変領域を増幅し、次世代シーケンサーで大量のサンプルを並列分析する実験系を確立した。次に、世界の魚類 30,000 種から多様性を代表する 96 種を選定し、この実験系により解析が可能であることを検証した。この方法を用い、沖縄美ら海水族館の四つの水槽に飼育されていた魚類の 93.3%に当たる 168 種(図 4-12)、および隣接するサンゴ礁域の天然海水中の亜熱帯性魚類 93 種を検出し、サンゴ礁から深海にかけての広い環境に生息する魚類合計 232 種(70 科 152 属)を検出することに成功した[10]。



項　目	黒潮	熱帯	深層	汽水
シーケンサで読まれたDNAの数	2,568,008	1,301,723	240,508	212,643
各水槽で飼育されている種数(A)	69	155	15	8
飼育種(A)のうちリファレンスがある種	63	105	13	8
シーケンサで検出された種数(一致率97%以上)	61 (97%)	95 (91%)	13 (100%)	8 (100%)
各水槽の容積(㎥)	7,500	700	230	35.6

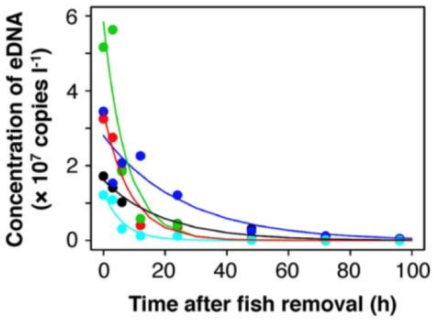
Miya et al. (2015)を改変

図 4-12　リファレンスとなる DNA の塩基配列を持つ種の比 [147]

また、eDNA 量測定から採水箇所周辺の魚群規模を定量的に推定する方法を用いて、舞鶴湾の 47 箇所で魚群探知機による計測と採水による調査を行った。舞鶴湾に生息するマアジの実際の分布と、eDNA の空間分布の関係を調べ、高濃度の eDNA が検出される地点では、周囲 200m 程度の範囲にマアジが多く分布することを明らかにした[11]。

eDNA の放出速度に関する基本的な情報については、ブルーギルを用いて、魚の発達段階が eDNA 放出速度に及ぼす影響を調べた。集団が幼生群によって支配されている場合には、バイオマスを過大評価しないよう定量的 eDNA データを注意深く解釈する必要性が示された。そこで、魚除去後の eDNA 濃度の経時変化の曲線(図 4-13)を解析し、eDNA 分解速度は、5.1

～15.9%/時間(半減期:6.3 時間)と推定された。定量的 eDNA データは、標的領域で得られた分解曲線を用いて補正すべきであることを示した[12]。



黒丸および薄水色：成魚

その他の色：幼魚

図 4-13　魚除去後の eDNA 濃度の経時変化[12]

西湾の面積は 11km^2 と東京ドームの約 235 倍の規模であり、網による捕獲や潜水による目視調査には大きなコストが必要となる。この範囲について、eDNA 解析法では僅か 6 時間で調査を完了した。この方法により、広範囲における魚類資源の分布をスナップショット写真のように記録することができ、これまで把握できなかった短時間の分布の変化を把握できることが示唆された(図 4-14)[13]。

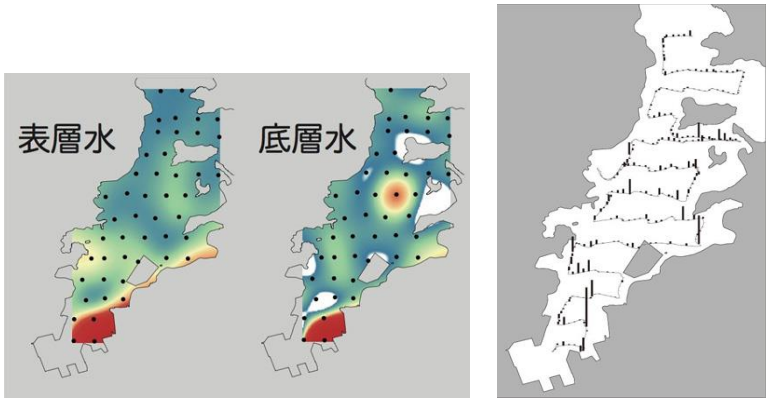


図 4-14　マアジ eDNA 量の分布推定(左)と魚群探知機で検出された魚の分布(右)[13]

この調査では、舞鶴湾において 128 種もの魚類の DNA を検出することに成功した(図 4-15 左)。この 128 種には 2002 年から 14 年間、計 140 回の潜水目視調査で観察された種(図 4-15 右)の 6 割以上が含まれた。ある年だけ偶然舞鶴湾へ回遊してきた魚種を除くと、8 割近くを 1 日の調査で確認できた。目視では確認されていない魚種も検出し、目視では区別しにくい仔稚魚期を調査海域で過ごす魚種を初めて検出した(図 4-16)。

図 4-15　eDNA 測定で検出された魚種数(左)と目視で観察できる魚類(右)[13]

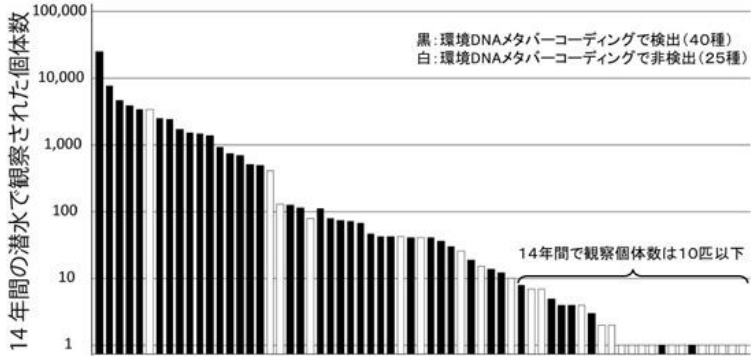


図 4-16　潜水目視調査で観察された種と eDNA 解析で検出された種[13]

これらの結果から、魚種が多い場所でも、短期間で多地点の魚類相を eDNA 測定により調査が可能になることがわかった。広域にわたる外来種の侵入や分布拡大の調査、アクセスが難しい深海や地底湖、危険な汚染水域や生物の採集が禁止されている保護区でも活用が期待されている[13]。

eDNA による同様の手法の森林動物への適用も検討した。陸上生物は飲み水や水浴びを通じて水と接触することに着目し、哺乳類の違いを検出可能な DNA 領域を選択的に増幅するプライマー(MiMammal)を開発し、動物園のトラやゾウなどの飲み水や水浴び場の水で eDNA を検出できることを検証した。また、北海道の森林に生息する哺乳類の検出にも成功した[14]。この手法により、従来の手法では実現が難しかった広範囲での森林哺乳類調査や継続的なモニタリングが可能になると期待されている。

(iv)時間変動データによる群集ネットワーク構造と動態予測(EDM)法の開発

生態系における種間相互作用の検出は一般に容易ではないため、観察された個体間の相互作用が個体群動態や群集動態を駆動するかどうかを判定することは極めて困難である。そこで、Convergent Cross Mapping(CCM)という非線形動態理論を基にした時系列データ解

析法を発展させ、多種の個体群の時系列データから群集ネットワークの構造や動態を推定するための新たな数理的手法を開発した[3],[15]。この手法を種間相互作用が既知で種数の少ないミクロコズム実験系やマメゾウムシ-寄生蜂実験系の時系列データに適用し、実際に種間相互作用を正しく推定できることを確認した。また、沖縄における農業害虫とその寄生者の時系列データに同手法を適用し、種間相互作用の検出を行った。また、S-map という解析手法を応用して、種間相互作用の安定性などを検出する手法も開発し、舞鶴湾での 20 年に及ぶ潜水調査から得られた魚類 eDNA 時系列データに適用した[15]。種間相互作用の強度や符合が季節変動する様子を得ることにも成功した[15]。

さらに、安定同位体解析などの既存の群集解析手法の実証研究に適用したほか、関連する群集理論を提案した[3],[9],[16]-[19]。

(2)社会・経済への波及と展望

海洋の漁業資源を持続的に利用し、魚種の生物多様性を守るためには、どのような魚種がどこにどの程度生息しているかを知ることが不可欠である。eDNA 分析は、今後以下のような分野での応用が期待できる。

1. 生物資源管理

   漁業資源管理を的確に行うには、漁場の生物がどのような状態にあるかを把握することが必要である。産卵や成長する場所や回遊状況も明らかにする必要がある。これらの情報は全て eDNA 技術により入手可能であり、資源管理を適切かつ効果的に行うために利用可能である。今後、有用種の資源量推定や分布推定、またそれらの時間的変動を明らかにし、持続可能な漁業の推進にも役に立つと考えられている。

2. 有害生物(外来種)の管理

   有害生物は、増加した後に駆逐することは極めて困難であるため、新たに侵入した時に直ちに対応することが重要である。eDNA 分析では、少ない個体数でも検出が可能であり、駆除作業の効果を調べることができる。最近、陸上生物でもこの技術が応用できることがわかってきた。

3. 生物多様性の保全

   我が国の生物多様性保護の方針として、2008 年に生物多様性の保全や持続可能な生物資源の利用に関する施策を推進することを目的として「生物多様性基本法」が制定され、それを受けて 2010 年に「生物多様性国家戦略 2010」が閣議決定された。この施策を推進する基盤技術の一つが生物多様性モニタリングである。国内で生息が確認されている魚は 4,000 種以上あり、その生態を把握するには高度に専門的な知識と経験が必要である。生態系モニタリングにより、種の多様性を維持するための働きかけが成功したか失敗したかを調べたり、生態系に影響の少ない開発プランを立てることができる。

これらの応用のため、生態系の観測がそのまま社会に役立つ仕組みを構築している。従来は、生態学分野で産業に結び付く活動はほとんど行われていなかったが、実データと EDM 法を合わせ、リモートセンシングや衛星画像の利用などにより、気象観測のように多地点の魚類の異常検出や移動予測を行い、資源の保全や活用につなげる。漁獲の行えない海洋保護区や、生物試料採取が困難な汚染水域における魚類相の定量把握・生態系評価も可能となることが期待される。環境 DNA 学会を立ち上げる準備も進めており、産官学がそれぞれの目的、すなわち eDNA 分析プロトコル標準化(産)、資源利用・管理(官)、それらを達成するための手法や技術の開発(学)、を担って社会実装を行う。特に、産学の連携が重要であり、業界団体のシンポジウムに招聘されるなど、活動への気運も高まっている。

このような理論生態学の視点から行った予測は今日の社会経済的な指標となりつつあり[153]、研究成果の進捗ごとに、2016 年 7 月 12 日の NHK E テレ「サイエンス ZERO」「水の生態調査の大革命！環境 DNA」[154]、日経プレスリリースおよび日経速報ニュースアーカイブ[155]や科学新聞[156]を始め、多くの新聞等で紹介され反響が広がった。

また、沖縄や舞鶴湾など広域での eDNA 解析では、多地点で一斉に採水とろ過を行う必要があり、複数の大学の学生が携わった。多くの学生が試料調整する技術を習得すると同時に世界先端の研究に携わる誇りや意欲をも得ることができ、大きな教育的効果が認められた。今後、環境・生態系保全を目的とした行政の継続的調査が行われる必要性も指摘されており、市民参加型の調査による国民主導の環境維持が達成することも期待されている。

(3)その他特筆すべき事項

2013 年に「生物群集ネットワークの構造と維持メカニズムの研究」により、平成 25 年度文部科学省若手科学者賞を受賞した。2014 年には龍谷大学理工学部准教授から龍谷大学 理工学部教授に昇進した。また、日本生態学会の理事(2016 年～)、日本数理生物学会の大久保賞選考委員(2013 年～2016 年)および研究奨励賞選考委員(2016 年)を歴任している。2018 年に一般社団法人環境 DNA 学会の代表理事へ着任予定である。なお、東北大学大学院生命科学研究科・教授に 2018 年 4 月に移籍する予定である。

引用文献

[1] Kondoh M. “Building trophic modules into a persistent food web”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105, 16631-16635.
[2] Kondoh M., Kato S., Sakato Y. “Food webs are built up with nested subwebs”,

[153] CREST ホームページ、【近藤倫生】環境 DNA 分析に基づく魚類群集の定量モニタリングと生態系評価手法の開発、http://www.jst.go.jp/kisoken/crest/project/33/33_13.html
[154] 龍谷大学ホームページ、近藤倫生教授、山中裕樹講師の TV 出演について、2016 年 7 月 12 日、http://www.rikou.ryukoku.ac.jp/news/detail.php?id=8287
[155] JST など、わずか１日の調査で魚種の８割を検出、日経速報ニュースアーカイブ、2017 年 1 月 13 日
[156] 「DNA で判別」 1 日で魚の多様性調査、科学新聞、2017 年 1 月 27 日

Ecology, 2010, 91, 3123-3130.
[3] Mougi A., Kondoh M. “Diversity of interaction types and ecological community stability”, Science, 2012, 337, 349-351.
[4] Kondoh M., Ninomiya K. “Food-chain length and adaptive foraging”, Proceedings of the Royal Society of London, Series B., 2009, 276, 3113-3121.
[5] Yamaguchi W., Kondoh M., Kawata M. “Effects of evolutionary changes in prey use on the relationship between food web complexity and stability”, Population Ecology, 2010, 53, 59-72.
[6] Miki T., Ushio M., Fukui S., Kondoh M. “Functional diversity of microbial decomposers facilitates plant coexistence in a plant-microbe-soil feedback model”, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107, 14251-14256.
[7] Kondoh M. “Linking learning adaptation to trophic interactions: a brain size-based approach”, Functional Ecology, 2010, 24, 35-43.
[8] Mougi A., Kondoh M. “Stability of competition-antagonism-mutualism hybrid community and the role of community network structure”, Journal of Theoretical Biology, 2014, 360, 54-58.
[9] Mougi A., Kondoh M. “Food-web complexity, meta-community complexity and community stability”, Scientific Reports, 2016, 6, 24478.
[10]Miya M., Sato Y., Fukunaga T., Sado T., Poulsen J.Y., Sato K., Minamoto T., Yamamoto S., Yamanaka H., Araki H., Kondoh M., Iwasaki W. “MiFish, a set of universal PCR primers for metabarcoding environmental DNA from fishes: Detection of more than 230 subtropical marine species”, Royal Society Open Science, 2015, 2(7), 150088.
[11]Yamamoto S., Minami K., Fukaya K., Takahashi K., Sawada H., Murakami H., Tsuji S., Hashizume H., Kubonaga S., Horiuchi T., Hongo M., Nishida J., Okugawa Y., Fujiwara A., Fukuda M., Hidaka S., Suzuki K.W., Miya M., Araki H., Yamanaka H., Maruyama A., Miyashita K., Masuda R., Minamoto T., Kondoh M. “Environmental DNA as a ’snapshot’ of fish distribution: A case study of Japanese jack mackerel in Maizuru Bay, Sea of Japan”, PLoS ONE, 2016, 11(3), e0149786.
[12]Maruyama A., Nakamura K., Yamanaka H., Kondoh M., Minamoto T. “The release rate of environmental DNA from juvenile and adult fish”, PLoS ONE, 2014, 9(12), 114639
[13]Yamamoto S., Masuda R., Sato Y., Sado T., Araki H., Kondoh M., Minamoto T., Miya M. “Environmental DNA metabarcoding reveals local fish communities in a species-rich coastal sea”, Scientific Reports, 2017, 7, 40368.
[14]Ushio M., Fukuda H., Inoue T., Makoto K., Kishida O., Sato K., Murata K., Nikaido M., Sado T., Sato Y., Takeshita M., Iwasaki W., Yamanaka H., Kondoh M., Miya M. “Environmental DNA enables detection of terrestrial mammals from forest pond water”, Molecular Ecology Resources, 2017, 17(6), 63-75.
[15]Ushio M., Hsieh C.H., Masuda R., Deyle E.R., Ye H., Chang C.W., Sugihara G., Kondoh M. “Fluctuating interaction network and time-varying stability of a natural fish community”, Nature, 2018, 554, 360-363.
[16]Mougi A., Kondoh M. “Instability of a hybrid module of antagonistic and mutualistic interactions”, Population Ecology, 2014, 56, 257-263.
[17]Mougi A., Kondoh M. “Adaptation in a hybrid world with multiple interaction types : a new mechanism for species coexistence”, Ecological Research, 2014,

29, 113-119.
[18]Koehncke A., Telschow A., Kondoh M. “Invasibility as an emergent property of native metapopulation structure”, Oikos, 2013, 122(3), 332-340.
[19]Kondoh M., Mougi A., Ushimaru A., Nakata K. “Adaptive movement and food-chain dynamics: towards food-web theory without birth-death processes”, Theoretical Ecology, 2016, 9(1), 15-25.

4.3　歴史統計を活用した非特異的感染症対策の予防効果推定(西浦博)

4.3.1　研究の概要

(1)研究テーマの状況(国内)

20 世紀以降、世界の先進国では感染症による死亡者数が激減してきた。その背景要因として、予防接種のような医学的知見に基づく特異的感染症の対策があり、これらはその効果推定や政策策定が基本的に確立されつつある。一方、新興感染症では検疫、隔離、接触者追跡等など非特異的な(非医学的な)公衆衛生対策に頼らざるを得ない場合が多く、定量的な評価は進んでいない。このような非特異的感染症対策の効果を、感染症数理モデルを利用した流行データの分析により定量的に推定する研究を進めてきた。その手法として過去の膨大な感染症流行の歴史統計を利用している。現在も、インフルエンザやエボラ出血熱、デング熱など新興感染症の病原体のゲノム情報や実験データを含む大規模な生物情報を利用して、パンデミック予兆の捕捉と流行予測を行う実践的研究を多数扱い、最も望ましい感染症対策の提案を行うことを目的としている[157]。

CREST 研究課題「大規模生物情報を活用したパンデミックの予兆、予測と流行対策策定」(2014 年度～2018 年度)では、ビッグデータの利活用として人移動ネットワークやゲノムデータを活用し、感染症流行モデルの精度を上げ予測を容易にする研究を展開している。RISTEX「感染症対策における数理モデルを活用した政策形成プロセスの実現」(2014 年度～2016 年度)では、数理モデルをより政策決断に受け入れられるよう、社会実装に挑戦している。予防接種政策では、各種ワクチンの定期接種の必要性の要否などを厚生労働省に提案して社会の仕組みをも変えていくような試みを行っている。AMED の感染症実用化研究事業「感染症対策に資する数理モデル研究の体制構築と実装」(2017 年度～2019 年度)では、新型インフルエンザが流行した場合の被害規模の想定や対策の効果について、客観性を持たせたシミュレーションを行っている。

さらに、人口学や非感染性疾患の推定・予測モデルの構築も進めており、感染症流行の問題や予防接種に関する課題だけでなく、人口減少問題などに対峙できる知見を国および地方公共団体などに学術的エビデンスとしてフィードバックを行い、行政対策に貢献している。

(2)海外での共同研究の状況

感染症の数理モデルの研究基盤と専門家の保健医療政策への関わりにおいては、英国とオランダが最先端の取組を展開しており、研究面や政策形成で先行していたことから、本研究領域の採択時はオランダのユトレヒト大学理論疫学講座に滞在して共同研究を行った。

---

[157] 北海道大学大学院医学研究院社会医学分野衛生学教室ホームページ、
http://hygiene.med.hokudai.ac.jp/research/

本研究終了時は香港大学公衆衛生領域の大学院(2011 年 4 月～2013 年 4 月)、その後、東京大学大学院 医学系研究科 国際社会医学講座(2013 年 6 月～2016 年 3 月)に在籍し、さらに海外との共同研究を行ってきた。ユトレヒト大学とは感染症の数理モデル研究を行い、感染症疫学分野の大規模な国際学会 Epidemics を、オランダや英国ロンドンにおいて 2 年ごとに主催しており次回は北海道大学で主催することを検討している。香港大学とは継続的にジョイントプロジェクトを実施し、日本での講演を依頼するなどの交流がある。共同研究者の Ben Cowling とも研究成果を共著論文にて公表している。ジョージア州立大学の Gerardo Chowell とは米国科学財団(NSF)と日本のビッグデータを用いた研究を共同で実施しており、その後も研究員の交換留学を行って論文公表に至っている。また、国際学会を 2013 年度以降に日本で毎年主催し、感染症対策に貢献する研究成果や課題について世界の情報交換を行う場を構築しており、海外との結び付きを強固にしている。

4.3.2 研究成果の波及と展望

(1)科学技術への波及と展望

①研究期間中の成果

(ⅰ)非特異的対策の効果推定のための定量的データ分析とシミュレーション

非特異的対策の観察データの統計学的分析を行い、データ生成過程を捉えたモデリング時のパラメータ推定値を提供した。新型インフルエンザ(H1N1-2009)の 2009 年の世界的大流行時には、日々集まるデータをリアルタイムで分析し結果を公表して、WHO や厚生労働省の政策判断に貢献した。H1N1-2009 対策として成田空港検疫所で実施されたサーモスキャナーによる発熱スクリーニングのみによってインフルエンザ感染者の入国検査に効果を期待することが困難なことを示した(図 4-17 左)。また、渡航抑制の効果の推定から、子供の渡航を完全に抑制してもパンデミックは不可避であると考えられた(図 4-17 右)。本解析は厚生労働省の求めで実施し、共著論文として結果を公表した国の対策に係る貢献例である[1]。

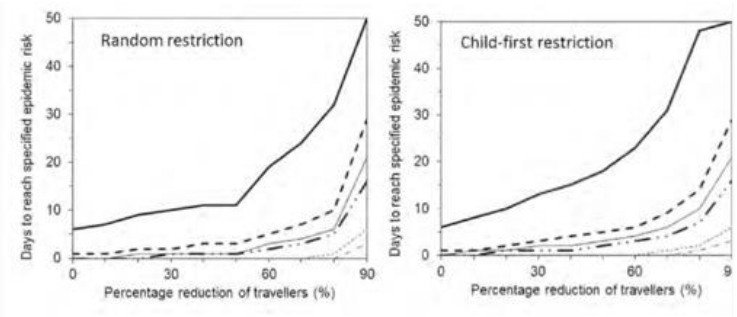


図 4-17 パンデミック 2009 での成田空港使用旅客の体温[1]

(ⅱ)非特異的対策評価を目的とする数理モデルの利用

非特異的対策の評価のための数理モデルを導出し、過去のデータから数学的解析を行うための研究デザインの最適化および最小サンプルサイズを推定する枠組みを作成した。このうち集団全体のサンプルサイズ推定をインフルエンザ H1N1-2009 に応用し、それまでの血清疫学的調査に基づく研究の最終規模では、基本再生産数(R_0)[158]の精緻な比較ができないことを明らかにした。同様に小規模流行のデータ生成過程をモデル化して過去の肺ペストの歴史統計に応用し、他の手法での推定値と同程度の範囲で R_0 が推定されることを検証した[2]。

また、ウイルス伝播に影響を及ぼす要因の研究などで利用される動物実験のサンプルサイズについて、フェレットを用いた A 型インフルエンザウイルスの伝播試験からモデルを解析した。その結果、動物 1 対 1 の試験に基づいて伝達率を推定することが重要であり、感染伝播の疫学的尺度である R_0 に感染で伝搬が観察された割合を関連付けることで、動物伝染実験の適切なサンプルサイズが得られることを示した[3]。

②研究領域終了後の継続と発展状況

(ⅰ)MERS が海外から侵入した後の二次感染発生リスクの評価

韓国における 2015 年の中東呼吸器症候群(MERS)の集団感染から、日本の MERS 流行対応の必要性が認識されることとなった。MERS の輸入感染者が二次感染者を生み出すリスク、さらに感染世代を生み出すリスクを、確率過程モデルを用いて推定する手法を構築した。研究を行った 2015 年 6 月までに認められた世界での全 36 の輸入イベントを対象に、輸入ごとの総感染者数および総感染世代数のデータを基に推定した。その結果、MERS の感染性は必ずしも高くないが、二次感染者数のバラつきが大きく不確実性が高い感染症であり、韓国と同程度の大きなクラスターが発生するリスクが常にあることを念頭に置いてリスクアセスメントや流行対策の構築を進めることが望ましいことが示唆された[4],[159]。

(ⅱ)少ない患者数でのリスク評価をリアルタイムで推定する統計学的手法の開発

感染症の大規模な流行において利用されてきた従来の統計学的手法は、分析に千人を超える患者数を必要としたが、韓国の MERS 流行では確定患者数が 185 人であった。そこで、患者数が少ない場合でも致死率と死亡リスクの要因をリアルタイムで推定できる統計学的手法を世界に先駆けて提案した。この手法を使用して韓国の MERS 患者情報を分析した結果、基礎疾患(慢性的な病気)を持たない青年の死亡リスクは 10%未満である一方、基礎疾患を持つ高齢者の死亡リスクが約 50%と高いことを、流行中に明らかにした(図 4-18)。高齢社会である日本では、高齢者の多い医療施設、介護施設やデイケアなどで MERS 感染が拡大しない

[158] 一人の感染者が生み出す二次感染者数の平均値
[159] 西浦博“数理モデルを用いた MERS 輸入後の二次感染発生リスクの推定”、IASR, 2015, 36, 244-245.

よう流行対策を実施することが極めて重要と考えられた[5],[160]。本成果は医学分野のトップジャーナルである BMC Medicine 誌に掲載された。

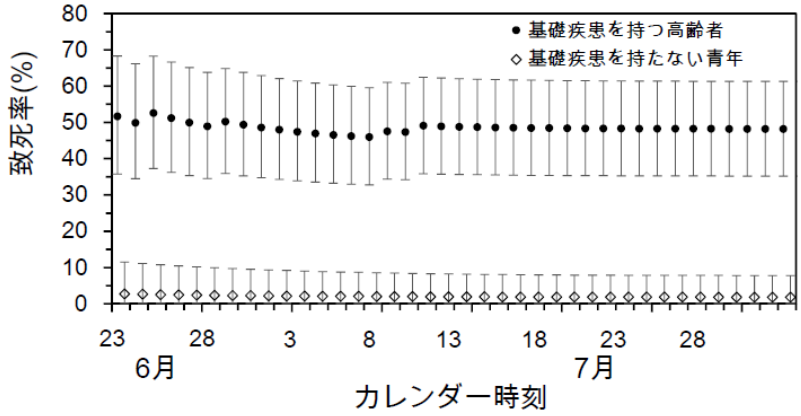


図 4-18　患者の特性によって分けた MERS の致死率のリアルタイム推定結果[5]

(iii)スーパースプレッダーによる感染拡大推定に対する統計学的手法の開発

MERS に関する研究では、異種伝達パターン、特に、多くの人に感染させてしまう特定の患者(スーパースプレッダー)の疫学的特徴に焦点を当てた調査も行った。遡及的疫学分析のため、2 次および 3 次ケアセンターといった複数の医療施設を現地に設置した。症例 185 人のうち 5 人のスーパースプレッダーが特定され、平均 4.0 か所の医療施設を訪れ、平均 28.6 人に接触していた。これらの結果から、医療環境における接触を制限する必要性や、接触を追跡して早期の臨床検査および診断の実施に役立てることの重要性が示された[6]。

(iv)ジカウイルスの輸入リスクと国内伝播リスクの予測統計モデル開発

ジカウイルス感染症は、デングウイルス感染症やチクングニアウイルス感染症などと同様にシマカの媒介によって、ヒトからヒトへ伝播する。2015 年 4 月以降にブラジルを起点に南米地域での流行が始まり、飛行機などによるヒトの移動で北米大陸以外の世界各地で感染が確認された。このジカ熱の大規模流行では相当数の小頭症が報告され、妊娠初期女性のジカウイルス感染との強い因果関係が示唆された。そこで、CREST の枠組みで、人が国から国へ移動する航空機を利用したヒトの移動について国際航空運送協会(IATA)が持っているビッグデータを利用して、ジカ熱の国固有の輸入リスクを推定する新しい統計モデルを開発し、過去の輸入状況データから各国のジカ熱の輸入確率を推定した(図 4-19A)。さらに、各国での国内伝播リスクの統計モデルを構築し、デングウイルスとチクングニアウイルスの過去の流行データから国内伝播のリスクを推定した(図 4-19B)。

推定の結果、国内伝播リスクは過去にこれらのウイルスの流行が認められた熱帯・亜熱帯

[160] 東京大学プレスリリース、MERS(中東呼吸器症候群)の致死率および死亡リスク要因をリアルタイムで推定する統計学的手法を開発～患者数が少なくても推定可能に～、2015 年 9 月 30 日、http://www.m.u-tokyo.ac.jp/news/admin/release_20150930.pdf

地域でより高くなる傾向があった。日本でもデング熱の小規模流行が認められており、2016年中にジカ熱の国内伝播を認めるリスクは16.6%と推定された。提案したモデルはジカ熱の国際的流行拡大に関するリスクアセスメントを実施する上で重要な科学的根拠となることが示唆された(図4-19)[7],[161]。

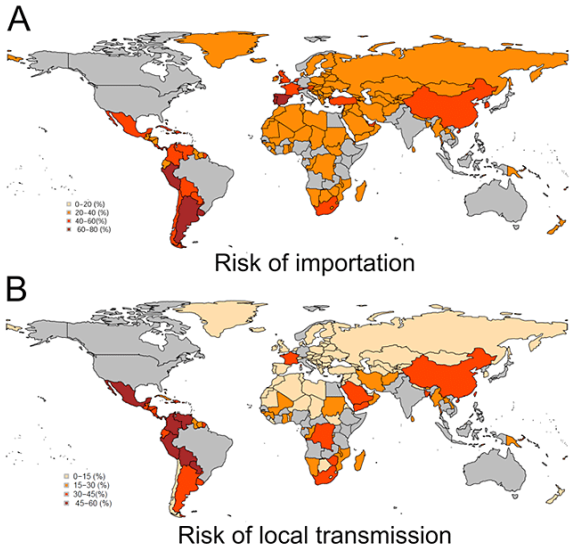


図4-19　ジカ熱およびデングウイルスとチクングニアウイルスの疫学データによる国内伝播リスク推定[7]

(v)イエメンにおけるコレラ伝播率予測

アラビア半島のイエメンでは長引く内戦の影響で衛生状態が悪化して2017年4月からコレラの流行が拡大した。これについて、報告の遅れと診断バイアスの補正機能を取り込んだ新しい数理モデルによりリアルタイム予測を実施し、世界保健機関(WHO)による同年4月16日～7月1日までのデータから感染症の拡大を解析した。感染が疑われる人や死亡者数のデータを週ごとに分析した結果、ピークは過ぎたものの、流行は12月まで続く可能性のあることがわかった。また、感染が疑われる人の数は流行の終息までに2倍以上の最大で91万人ほどになると推定された。この結果は、コレラ流行としては世界的に見ても最大規模であるとし、医師の派遣や清潔な飲料水の提供などの国際的支援を継続する必要があるとして公表した[8],[162],[163]。

(vi)マダガスカルにおけるペスト流行予測

[161] 北海道大学・JSTプレスリリース、ジカウイルスの輸入リスクと国内伝播リスクの予測統計モデル開発、2016年4月5日、https://www.jst.go.jp/pr/announce/20160405/index.html
[162] 北海道大学プレスリリース、イエメンの大規模コレラ流行が2017年6月最終週までに減少に転じたことを証明～大規模流行時の悲観的な心情の軽減にも貢献～、2017年8月2日、https://www.hokudai.ac.jp/news/170802pr.pdf
[163] 日経産業新聞、2017年7月31日

西インド洋の島国であるマダガスカルでは、2017 年 8 月から肺ペスト感染者数の報告が増加し、21 世紀に入って最大規模と考えられた[164]。WHO やユニセフなどの国連機関、国境なき医師団(MSF)等の大型 NGO はこの流行を受け、同国への支援を拡大していた。この感染性の強さや感染時の死亡リスク、国外への流出リスクについて、2017 年 8 月 1 日から 10 月 31 日までの観察データを利用して数理モデルを適合させ、基本再生産数 R_0 は 1.73、死亡リスクは 5.49%と推定した。また、国連世界観光機関から入手したマダガスカルの出入国者数を用いて肺ペスト流行が国外まで拡大するリスクを推定したところ、この 92 日間で肺ペスト症例の最も高い輸入リスクを示したフランスでも、その期待値は 0.1 人未満であった。このように、マダガスカルにおけるペスト流行の疫学動態を、学術的に妥当な方法論を用いて世界で初めてリアルタイムで検証した。その感染性は先行研究と比較して大きな差異を認めるものではなく、国際的な流行の拡大リスクはその時点では非常に低いと推測された(図 4-20)[9],[165]。

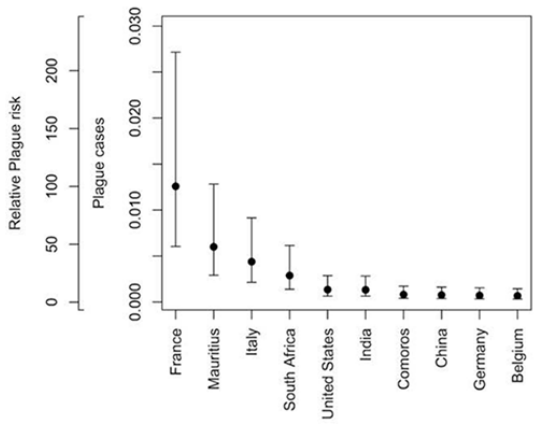


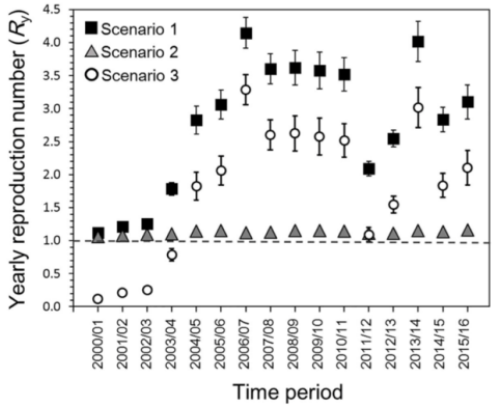
図 4-20　国ごとに予測される肺ペスト輸入患者数[9]

(vii)ノロウイルスの伝播率予測統計モデルの開発

日本におけるノロウイルス流行の推定も行った。2000 年～2015 年のノロウイルス流行の時系列サーベイランスデータを分析することにより、ある年の効果的再生産数(Ry)[166]を推定した。Ry はヒトからヒトへの伝達に起因する流行の割合から推定し、三つの統計シナリオを採用したところ、Ry の推定値は 0.14～4.15 の範囲であった(図 4-21)。Ry のパラメトリックモデリング解析では、Ry の経年パターンはステップ関数単独ではなく、ステップ関数と線形傾向によってよく記述されており、2001 年に開始され 2003 年にガイドラインが改訂された逆転写酵素リアルタイム PCR 法による検査診断は、2007 年以降に広く使用されていることを、初めて統計解析により示した。また、日本でのノロウイルス流行は、調査した 16

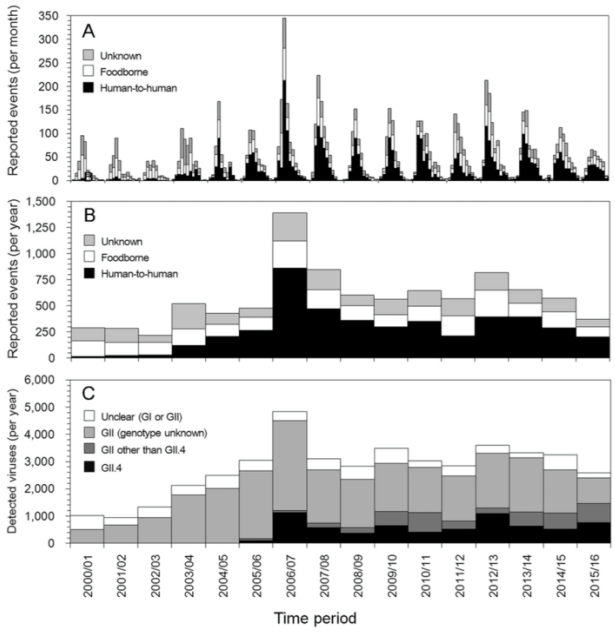
[164] 2017 年 10 月、パスツール研究所マダガスカル支部発表。
[165] 北海道大学・JST プレスリリース、マダガスカルの肺ペスト流行の国際的流行リスクが極めて限定的であることを証明～リアルタイムで社会へ還元、初の実践的理論疫学研究～、2017 年 11 月 17 日、https://www.jst.go.jp/pr/announce/20171117/index.html
[166] ある年 y における一定の対策下での、一人の感染者が生み出す二次感染者数の平均。

年間で増加傾向を示した。増加の時期は遺伝子群 II 遺伝子型 4(GII.4)の増加と一致しており、ノロウイルス感染流行の増加の要因の一つは GII 遺伝子群であると推定された(図 4-22)。ノロウイルスは選択的にヒトに適合する型が、ヒトからヒトへの感染を引き起こすことが示された[10]。



シナリオ 1:主なヒトからヒトへの流行
シナリオ 2:感受性の喪失や対策の効果無しには消滅しなかった流行
シナリオ 3:少なくとも一つの二次感染を含む流行

図 4-21　ノロウイルスの効果的再生産数 Ry のシナリオごとの年次変化[10]



A,B(流行数)
　黒：ヒト-ヒト感染
　白：食中毒感染
　灰色：原因不明
C(検出されたノロウイルス遺伝子群/遺伝子型の報告数)
　白：不明瞭(GI または GII)
　明るい灰色：GII(遺伝子型不明)
　濃い灰色/黒：GII(GII.4/GII.4 を除く)

図 4-22　日本におけるノロウイルスの流行(2000 年～2015 年)[10]

(2)社会・経済への波及と展望

大規模データを効率的に分析することで、パンデミックの予兆捕捉と流行拡大の予測を世界で初めて日常的に実現する手法を開発し、実際に世界で起こった感染症に適用する実践的研究を行ってきた。2015 年に起きた MERS、2016 年のジカ熱、2017 年の鳥インフルエンザ対策、ノロウイルス、中東のコレラや肺ペストなどの流行予測をそれぞれリアルタイム分析により実施し、即座に結果を発信した。MERS の対策時は流行のできるだけ早期から提案

した推定モデルを利用して致死率を推定し、死亡リスク要因を特定することを可能にすることが期待されており、それに対応して国民への発信につながった[160]。その後のコレラ感染症(イエメン)や肺ペスト(マダガスカル)の流行時には、それぞれの感染に合った手法を開発しつつ、流行の状況がどの段階にあるのかを時々刻々確認し、適切な対策を行っていくことの重要性を示した。一般に、次々と更新されていく情報を前にこの流行は今後一層拡大していくのではないかと悲観的に解釈してしまうおそれがあるが、リアルタイム予測を通じて専門家と市民のコミュニケーションを可能とし、現在と未来の流行動態の状況認識と対応策の考案のための科学的根拠づくりに大いに役立った。今後、新興感染症の数理モデルを利用したリアルタイム分析の自動化に取り組んでいる。

また、ジカ熱流行時には各国内の伝播リスクを明らかにして、リスクの高い国では媒介蚊の制御の必要性を示し、リスクの低い国は過度の社会的不安を煽る必要はなく、渡航に伴う妊婦の感染を避けることに注力するよう示唆した。いずれの予測も新聞等に広く取り上げられた。

パンデミックを予測する手法に関しては、従来の外挿と機構モデルを行う折衷案を科研費のプロジェクトで開発し、イエメンのコレラ感染症で実証した。

RISTEX や AMED で実施している予測シミュレーションの定量的結果によっては、厚生労働省などが行う感染症に対応する政策に伴って、ワクチンの備蓄や国内の地域で準備すべきベッド数などに大きな影響が出る可能性がある。そこで、シナリオ分析を行う客観的手法の研究を行った。専門家にあり得るシナリオについてインタビューを行い、データのパラメーター分布を出す新しい方法を考えている。また、パンデミックの被害想定の研究では、日本の新型インフルエンザの諮問会議の委員となっている専門家などに伝播性や感染性に関するアンケート調査を行い、パンデミックを低位・中位・高位に分けて、各シナリオを客観的に作成する仕組みを構築した。来年度には内閣府の専門家会議においてパンデミックの被害想定を書き換えるところであり、その前に、この方法を基にして新型インフルエンザの科学的に妥当な流行シナリオと対策(予算配分)を厚生労働省とともに検討している。

インフルエンザのシナリオ分析の実績から、HIV/AIDS や鳥インフルエンザなどの感染者推定数の予測を厚生労働省から受けるようになった。このような社会実装を目的とする研究成果について、プレスリリースを出すとともに政策の検討に資するという流れを、国立感染症研究所等の国内の専門家とのネットワークを強化して構築した。このように、論文として海外の科学誌に投稿してピアレビューを受けた手法を政策に実装するというフォーマルな流れが日本に新しくできつつあり、そのバックアップを担っている。高齢者へのインフルエンザワクチン接種に関する解析などについても、政策に組み込むことができるよう、国との連携を視野に入れて取り組んでいる。

人材育成面では、感染症流行の数理モデルの学術的基盤を支える若手研究者の育成と数

理モデルの疫学・公衆衛生現場における実用化を目指し、2014 年から、統計数理研究所夏期大学院において夏期集中講座「入門:感染症数理モデルによる流行データ分析と問題解決」を連続 10 日間で開講している。2016 年以降は英語開催として国際化し、2017 年は 77 名の受講生のうち 32 名が外国人、講師及びチューター参加 32 人のうち 11 人が外国人という大規模な開催で好評を得て、約 330 名の修了者を輩出している。

(3)その他特筆すべき事項

厚生労働省エイズ動向委員会の委員を務めた。教育面では、北海道大学教育改革室室員(2017 年 4 月～2019 年 3 月)。また、2014 年 2 月に東京顕微鏡院の遠山椿吉記念にて第 3 回健康予防医療賞を受賞した。

また、本研究課題に参加した研究者の活躍も認められる。本研究期間には学生であった大森亮介は理論疫学と進化疫学を行っており、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター助教となり、2013 年に第 8 回日本数理生物学会研究奨励賞を受賞し、現在さきがけ研究も行っている。また、当時、東京大学生産研究所の学生であった江島啓介はインディアナ大学アシスタントプロフェッサーとなった。2016 年に肥満症の世代間伝播モデルの数理研究を行って第 11 回日本数理生物学会研究奨励賞を受賞した。ジョージア州立大学公衆衛生大学院 特別招聘研究員の水本憲治は 2018 年に同奨励賞を受賞することが決定している。

引用文献

[1] Nishiura H., Kamiya K. “Fever screening during the influenza (H1N1-2009) pandemic at Narita International Airport, Japan”, BMC Infectious Diseases, 2011, 11, 111.
[2] Nishiura H., Inaba H. “Estimation of the incubation period of influenza A (H1N1-2009) among imported cases: Addressing censoring using outbreak data at the origin of importation”, Journal of Theoretical Biology, 2011, 272(1), 123-130.
[3] Nishiura H., Yen H.-L., Cowling B.J. “Sample Size Considerations for One-to-One Animal Transmission Studies of the Influenza A Viruses”, PLoS ONE, 2013, 8(1), e55358.
[4] Nishiura H., Miyamatsu Y., Chowell G., Saitoh M. “Assessing the risk of observing multiple generations of middle east respiratory syndrome (MERS) cases given an imported case”, Eurosurveillance, 2015, 20(27), 6-11.
[5] Mizumoto K., Endo A., Chowell G., Miyamatsu Y., Saitoh M., Nishiura H. “Real-time characterization of risks of death associated with the Middle East respiratory syndrome (MERS) in the Republic of Korea, 2015”, BMC Medicine, 2015, 13(1), 228.
[6] Nishiura H., Endo A., Saitoh M., Kinoshita R., Ueno R., Nakaoka S., Miyamatsu Y., Dong Y., Chowell G., Mizumoto K. “Identifying determinants of heterogeneous transmission dynamics of the middle east respiratory syndrome (MERS) outbreak in the Republic of Korea, 2015: A Retrospective epidemiological analysis” BMJ Open, 2016, 6(2), e009936.

[7] Nah K., Mizumoto K., Miyamatsu Y., Yasuda Y., Kinoshita R., Nishiura H. “Estimating risks of importation and local transmission of Zika virus infection”, PeerJ, 2016, 2016(4), e1904.
[8] Nishiura H., Tsuzuki S., Yuan B., Yamaguchi T., Asai Y. “Transmission dynamics of cholera in Yemen, 2017: A real time forecasting”, Theoretical Biology and Medical Modelling, 2017, 14(1), 14.
[9] Tsuzuki S., Lee H., Miura F., Chan YH., Jung SM., Akhmetzhanov AR., Nishiura H. “Dynamics of the pneumonic plague epidemic in Madagascar, August to October 2017”, Eurosurveillance, 2017, 22(46), pii=17-00710.
[10]Matsuyama R., Miura F., Nishiura H. “The transmissibility of noroviruses: Statistical modeling of outbreak events with known route of transmission in Japan”, PLoS ONE, 2017, 12(3), e0173996.