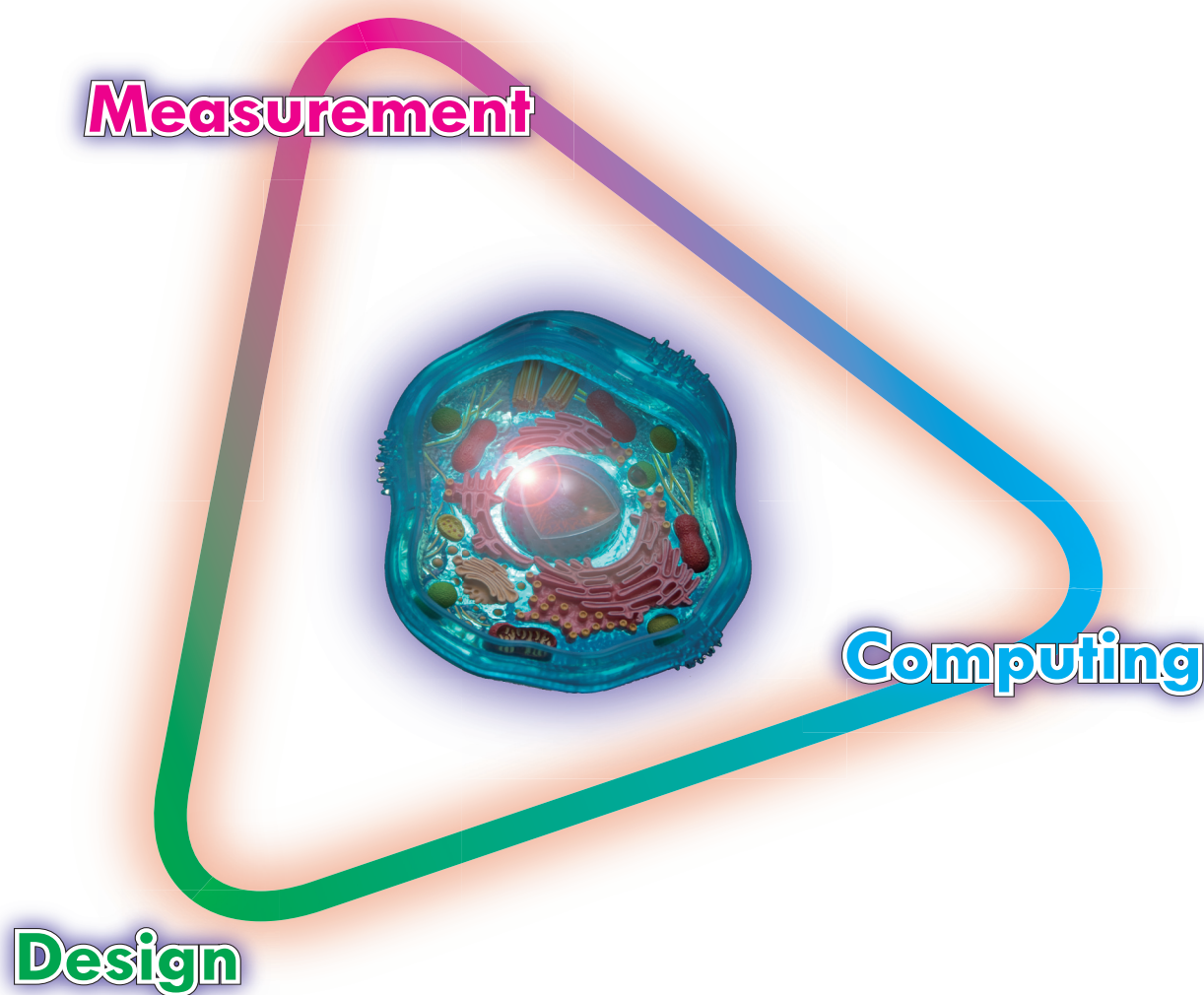


計算・定量生命科学

～生命のシステム科学～



独立行政法人 理化学研究所

国立大学法人 大阪大学

緒言



大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授
理化学研究所 特任顧問
柳田 敏雄

膨大な数の素子がネットワークを形成して相互作用する超複雑な生命システムの解明には、従来の生化学・分子生物学・構造生物学的研究手法をさらに一歩進めた新しい概念が必要となります。そのため、最先端の計測装置を用いた分子・細胞イメージング技術の開発と世界最高性能の計算性能を用いた最先端計算・モデル化手法の融合による新しい計測・計算・デザイン技術を開発し、生命システムの操作に挑戦したいと考えています。

このような意欲的な研究開発の推進には、広い研究分野を統合する必要があります。従って、一研究機関の枠を超えたオールジャパン・ワールドワイドの連携、協働的な研究体制の整備が必須です。研究の継続的な発展のためには、人材育成と研究の継続性に重きを置いた連携を重視したいと考えています。これらにより生命のシステム科学を実現し、生命理解の新しいコンセプトと方法論を提供し、今後の生命科学の発展に貢献することが究極の目標です。

本研究分野の総合的推進に向けた協力体制構築のため、今後活発な議論をおこない検討を進めていく所存です。皆さまの参加と協力をお願いいたします。

生命の動的理解を目指して

精密定量と計算に基づく新しい生命観の創出

生命の特徴の本質をつかむ

生命の不思議さ、生命の生命らしさとは何だろうか。これは永遠の問い、「生命とは何か」として繰り返し問われてきた。生命の見せる多様な側面を考えると、単純かつ正しい答を得るのは難しい。しかし、生命の2つの側面—自己複製と恒常性—は生命の特徴として最も重要なものである。

20世紀、生命科学はゲノムやタンパク質を始めとする生命の構成部品とその機能を明らかにしてきた。特に自己複製の原理についてはDNA構造の解明に始まる分子生物学の発展により解明が進んできた。同時に、集団遺伝学やバイオインフォマティクスなど、遺伝子を中心に生命の量的な理解を深めてきた。

一方、恒常性—複雑な生命システム、特に細胞システムがいかに自己を制御しているか—については、未だに十分に理解できてはいえない。細胞システムは動作環境が微小なため超低消費エネルギーであり、電子計算機で用いられるような高消費エネルギーの決定論的デジタル制御は不可能である。そこでは、従来の人工機械のアナロジーとは根本的に異なる生体特有の動作原理が働いているはずである。その解明には、細胞の活動を実験と理論・計算の両面から量的に理解することが必要であろう。

本研究プログラムでは、こうした複雑な動的システムによる制御を実現する生物特有の機能メカニズムを解明するとともに、その操作を可能にすることを究極の目標として取り組む。

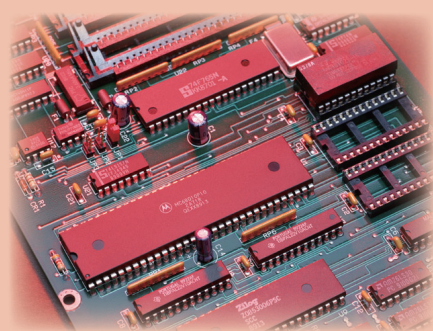
細胞システム



複雑・超多次元・ダイナミック
→ 厳密なモデル化・制御不可能

ゆらぎを前提としたシステム
→ 超低消費エネルギー

人工システム



階層毎の厳密なモデル化可能
→ 決定論的制御

厳密なデジタル的システム
→ 高消費エネルギー

生命のシステム科学

定量化・モデル化・計算に基づく生命現象の予測と制御

定量生命科学の潮流

蛍光タンパク質による分子標識技術(2008年ノーベル化学賞)や質量分析技術(2002年同)など、生命の定量化に向けた基盤技術が開発されると共に、1分子イメージングに代表される各種限外顕微鏡法による定量的計測技術や次世代シーケンサなどの開発が進み、生命現象を計測する技術は21世紀に入り驚異的に発達を続けている。この結果、複雑・膨大な定量的生命データの取得および解析を行い、物理・化

学的なモデルに基づき生命を動的システムとして研究することが可能になりつつある。

世界においても、生命と数理・モデル化研究を統合し、生命をシステムとして理解するというアプローチは大きな潮流となっており、アメリカ(NSF:NIMBioS、NIH:NIBIB、スタンフォード大学:Bio-Xなど)やヨーロッパ(ハイデルベルグ大学・EMBL: BioQuantなど)では附置研究所を設置し精力的に研究を行っている。



最先端精密定量計測



次世代スーパーコンピュータ

精密定量と大規模計算の連携

生命の定量化・モデル化・計算に基づく生命の新しいシステム科学

21世紀の生命科学の大きな課題の一つは、精密な計測結果に基づき生命、特に細胞レベルの活動をまるごと動的に理解することにより、新しい生命観の創出に挑戦することである。

そのためには、生命を記述する枠組にも、そのダイナミズムと複雑性を十分に表現できるものが必要になる。細胞システムのように複雑・非一様かつ動的に統御されている系を記述するには、単純な因果関係では表現しきれず、シミュレーション技術・数理科学・情報科学に基づく高度なモデル化が必須になる。本プログラムでは、精密計測と大規模計算を融合し、これ

までのシステム生物学でのモデルを超える理解を実現し、生命の動的理解に挑戦する。計測とモデルに基づく生命の動的理解は、生命の挙動のより精密な予測を可能にし、さらには生命の制御・設計をも可能にするであろう。

日本が世界をリードしてきたオリジナルな定量ナノ計測技術・プローブ開発技術、次世代スーパーコンピュータとその利用技術は諸外国に対しても大きなアドバンテージである。これらの情勢をふまえ、日本独自の最先端技術を緊密に連携させることにより、定量生命科学と計算生命科学を統合的に推進し、世界トップの生命システム研究による新しい生命観の創出を目指す。

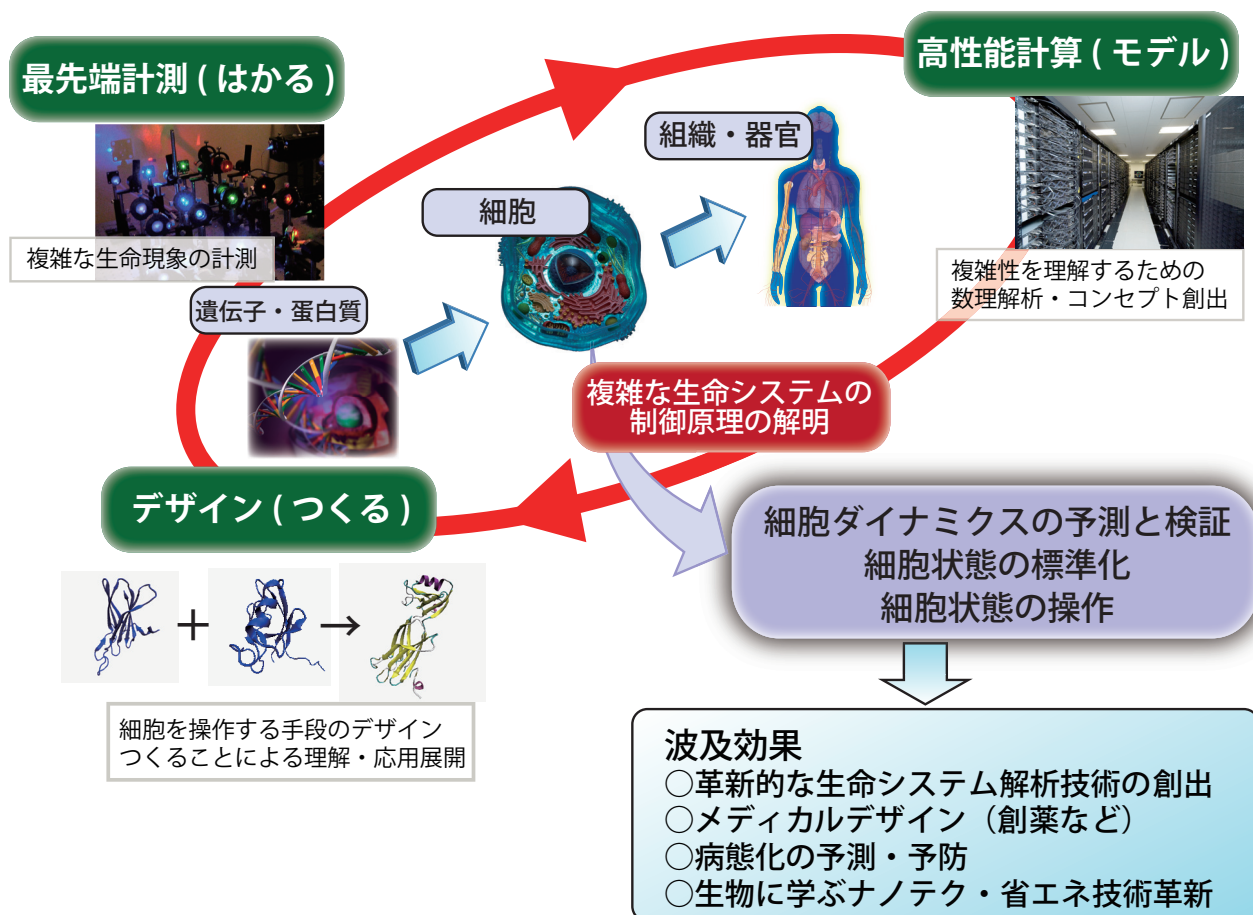
最先端計測(はかる)・高性能計算(モデル)・デザイン(つくる)の連携の輪による研究の推進

定量生命科学と計算生命科学の一体的推進のため、本研究プログラムでは、「最先端計測(はかる)」・「高性能計算(モデル)」・「デザイン(つくる)」をキーワードとして新技術を開発し、複雑生命システムの統合的な理解と操作の実現を目標とする。まず、遺伝子・タンパク質レベルの生体分子から、臓器・脳に至る生体器官まで、幅広いレベルの生命現象のダイナミクスを高精度で検出できる計測技術を開発する。メインターゲットとする階層としては細胞を想定し、計測結果を基にした現象のモデル化および数理解析を行いその複雑なシステムの状態を定量化することにより制御原理の解明を目指す。これにより細胞ダイナミクスの予測と検証が可能

になり、細胞状態の標準化・操作を理論に基づき行えるようになると期待される。さらに分子・生命システムのデザインを可能とし、再構成による生命機能の理解に挑む。

波及効果としては新しい生命システム解析技術の創出のみならず、医療(病態化の予測・予防)、創薬(メディカルデザイン)、生体に学ぶナノテク・省エネ技術など多岐にわたると期待され、こうした研究の輪を有機的に循環させることにより、複雑な生命システムの制御原理を理解しその工学・医学的応用までを視野に入れて研究を遂行する。

各研究課題の具体的なテーマについては、以下順次説明する。



最先端計測(はかる)

細胞状態のダイナミクスを計測する技術

細胞内の1分子の動きの超精密測定などの最先端かつ日本オリジナルの計測技術をさらに高度化し、細胞・組織における生体分子(mRNA・蛋白質・イオン分子等)の発現量などの化学的特性、および分子情報・力学・電場等の特性について、その時間的・空間的变化を定量的に計測するための手法を開発する。これにより、「細胞内分子動態イメージング法」「1細胞分子検出法」「組織・器官内の1細胞解析法」を実現する。これらの技術を基に、細胞内の複雑な反応ネットワーク・力学応答のダイナミクスの特徴を数値データとして取得し、統計解析・数理モデル構築・大規模シミュレーション・摂動計算等を通して、細胞状態ダイナミクスの制御原理の解明を目指す。

細胞内分子動態イメージング法

生体運動を司る分子モーターの直接計測や細胞膜上の受容体の可視化など、日本は世界に先駆けて水溶液中における生きたタンパク質の1分子可視化・計測技術を発展させてきた。このユニークな技術をさらに



発展させ、細胞内情報伝達系や組織・器官など生体システムがダイナミックに機能している場における分子の時空間的な動態の計測を可能にする「細胞内分子動態イメージング法」の開発を進める。このためには、以下を実現する必要がある。

- 細胞内でのナノメータ空間分解能およびミリ秒時間分解能の実現
- 生きた細胞・組織内での分子の3次元分布・動態計測
- 広帯域マルチカラーイメージングによる多種分子間相互作用の同時計測

光源

超短パルス・高出力・広帯域レーザーの実現



フェムト秒レーザー
ファイバレーザー
軟X線レーザー

プローブ

高性能・高機能な生命現象計測の実現

素材：ナノダイヤモンド・量子ドット・有機色素・蛍光タンパク
機能：力・相互作用・分子状態のセンシング

検鏡法

ナノメータ・ミリ秒・3次元 in vivo イメージングの実現

多光子励起顕微鏡法
STED
微小レンズアレイを用いたエリア照明法
など

細胞内分子動態イメージング法の基盤技術

このような計測により、細胞内での遺伝子発現の可視化、刺激に反応している細胞の膜上における受容体分子の時空間分布や細胞骨格・細胞の極性の時間変化、興奮時の膜電位・静電相互作用、免疫反応などの高次生体反応を定量的に計測できると期待される。これらを実現するため、要素技術として光源・検鏡法・プローブについて集中的に開発する。

1 細胞分子検出法

最先端計測技術と、組織内の特定の細胞1個を捕捉・操作する技術とを融合することにより、細胞に刺激を加えた後の動態変化の瞬間の細胞内成分を網羅的に分析することが可能になる。例えば、ナノスプレー技術を用いた1細胞質量分析法により、細胞顆粒内の様々な代謝物も含めた生合成の様子が、短時間でモニター可能となっている。また、抗体によるより感度の高いタンパク質同定、次世代シーケンサによる遺伝

子発現量の計測においても、1細胞レベルでの計測は実現可能である。これらと前述の1分子動態計測などの組み合わせにより、関係分子群の質や量の変化・動きを同時に追跡し、細胞活動全体の把握を目指す。さらに、生きた細胞あるいは再構成系での動態計測の実現に向け、転写過程におけるmRNA分子の動態やタンパク質の発現過程をリアルタイムで連続観察することにより、mRNAの1分子単位での発現計測や、タンパク質-タンパク質・リガンド相互作用過程の追跡を可能にすることを目指す。

組織・器官内の1細胞解析法

現在iPS細胞に代表される再生医学分野の発展には目覚ましいものがあり、1日も早い臨床応用の期待が高い。しかし、細胞分化の多能性の獲得メカニズムにはまだ不明な点もあり、完全に安全な臨床応用にはさらなる知見の蓄積が必要な状況である。幹細胞がある特定の機能を持つ細胞に分化し、さらに周囲の細胞とネットワークを形成してより高次の機能を持つシステムを形づくり際の細胞や細胞内分子の動態を連続的に計測することは、生体機能発現のダイナミクスを理解しそれを制御する上で非常に重要である。

前述の細胞内分子動態イメージング技術、1細胞分子検出技術、その他の技術を組み合わせることにより、多細胞体での個々の細胞動態の連続計測の実現を目指す。このためには特に組織の深部に対する非侵襲の計測や、3 + 1次元での遺伝子発現量・タンパク質発現量の計測を、極力1細胞を分解できるようなスケールで実現することが望まれる。本技術は細胞の状態を制御する原理の解明に繋がるとともに、生命科学の広い分野に適用可能であり、世界的な研究競争でリードを奪うための基盤的な技術となりうる。



高性能計算(モデル)

シミュレーション・統計解析による生命現象の解析

最先端計測により得られた膨大な生命動態の定量的データを高性能計算機を用いて数値モデル化し、複雑な生命システムを定量的に取り扱う手法を確立する。実験と比較可能なシミュレーションを実現し、分子から細胞・組織までを統合した理解・予測・設計を可能にする。

生命は多階層にわたる複雑性を持ち、動的な非平衡・非線形系である。こうした系は理論的な解析が困難であり、本来計算機シミュレーションとの相性がよい。しかし、これまでの生命科学においては、計算機シミュレーションの適用は限定的であった。その最大の理由は、生命の複雑性のために、信頼に足る計算モデルの作成のためのデータが不十分であったためである。この点については前述のような精密計測により今後解決していくであろう。

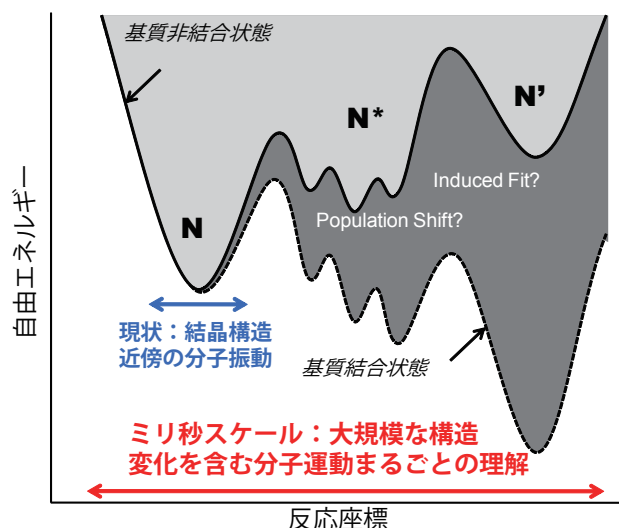
さらに計算量の不足も大きな理由である。例えば、タンパク質の分子シミュレーションでは、基本となる時間刻みは約1フェムト秒であり、生物学的に興味のある大規模な構造変化はミリ秒スケールで起こる。従って、その間を埋めるには1兆ステップが必要となり、膨大な計算量が必要となる。また分子ネットワークのシミュレーションを考えると、細胞内では多様な分子が大きな濃度差で存在するために、濃度の概念では分子単位の揺らぎを十分に捉えることができない。このために1分子単位で取り扱う計算手法が必要である。さらに組織内の単一細胞の挙動に関しても同様に、多種の細胞間の多様な相互作用を考慮した計算手法が必要である。次世代スーパーコンピュータや専用計算機に代表される近年

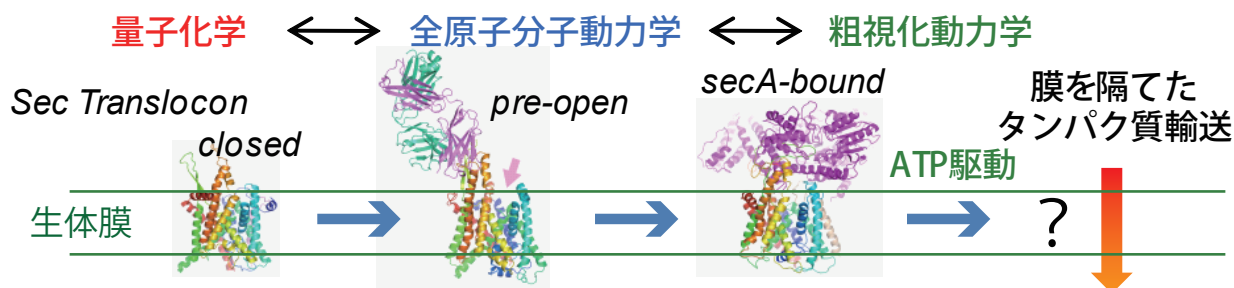
の計算能力の向上に加え、マルチスケール計算手法などのアルゴリズム上の取り組みにより、生命科学の諸問題を計算機シミュレーションで解決できるレベルに到達しつつある。ここでは特に「ミリ秒スケール分子シミュレーション」「1分子粒度細胞計算」「1細胞粒度組織計算」の3つのブレークスルーに取り組む。

ミリ秒分子シミュレーション

これまで蛋白質の動的な性質の理解は、計算量の限界から結晶構造の近傍のみのスナップショット的な描像に基づいていた。生体反応場で機能する際に必要な構造変化を時間軸情報も含めてまるごと捉えるためには、ミリ秒スケールの時間までその動力学を追跡する必要がある。次世代スーパーコンピュータや専用計算機の計算能力を最大限利用し、マルチスケールシミュレーション手法などを取り入れることにより、分子動力学計算の時間スケールを数桁上げミリ秒スケールのシミュレーションを実現

ミリ秒スケール分子動力学計算によるシミュレーションの質的变化





大規模マルチスケール分子シミュレーションによるタンパク質運動のまると解析

する。これにより in vivo での蛋白質の構造計算、1 分子計測情報との比較・検証が可能になり生体分子の反応時間に合わせた分子ダイナミクスが明らかになると期待される。さらに、量子効果を取り入れた酵素反応の解析や、タンパク質の多様な状態を基にした薬剤設計など大規模シミュレーションに基づく創薬基盤技術の開発を行う。

1 分子粒度細胞計算

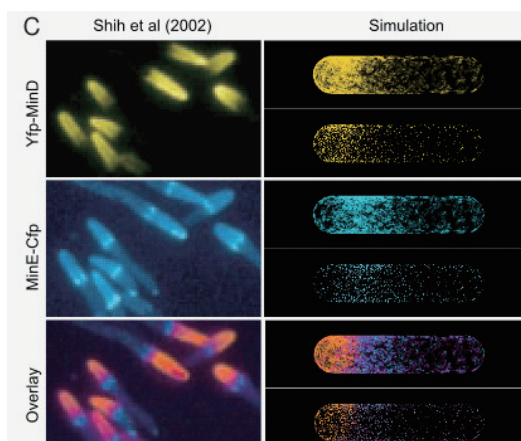
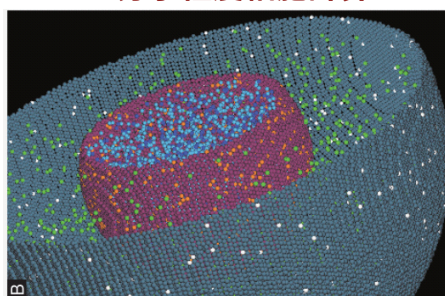
細胞内分子動態イメージングやミリ秒分子シミュレーションなどの新技術群は細胞内分子間相互作用の同定に新たな地平を開く。この新たな地平の元に、分子 1 つ 1 つ

の運動のレベルから細胞内反応ネットワークを再構築する 1 分子粒度細胞シミュレーションを展開する。細胞内空間は、タンパクなどの巨大分子が高密度でひしめく巨大分子混雑の状態にあり、これがどのように細胞内反応ネットワークに影響するか計算することも重要な課題である。最終的に、細胞システムの挙動を計算に基いて予測・制御・設計・解析する技術確立する。

1 細胞粒度組織計算

1 分子粒度細胞計算をさらに高性能化、粗視化することで、組織や器官の発生や機能、疾患などの細胞の集合レベルでの現象と、細胞の分化、癌化、形態変化、プログラム死などの 1 細胞レベルの状態変化とを関連付ける 1 細胞粒度組織計算への道が開ける。細胞間の相互作用の生化学的・力学的動態計測に基づき構築された数理モデルを用い、細胞・組織ダイナミクスの予測・制御・設計へ向けたシミュレーション技術を開発する。

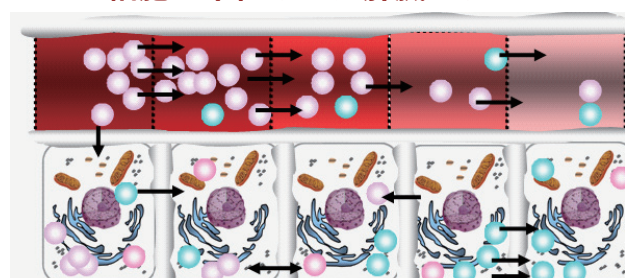
格子気体モデルに基づく 1 分子粒度細胞計算



線虫の発生過程



細胞を単位とした肝臓モデル



デザイン(つくる)

細胞機能のデザイン・再構成を通じた生命の理解

「はかる」「モデル」により得られた生命反応システムの動作データおよびその数値モデルを基に、大規模計算を用いた分子複合体・遺伝子ネットワークのデザインを行う。さらに、ナノ製造技術を活用し機能的な分子複合体・遺伝子ネットワークを制御可能な系として再構成し、分子・細胞機能の動態計測・変調操作を可能とする。こうした細胞機能の再構成により、生命システムに特徴的な動作・設計原理の構成的な理解を目指す。

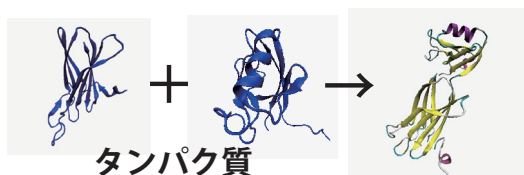
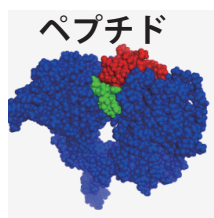
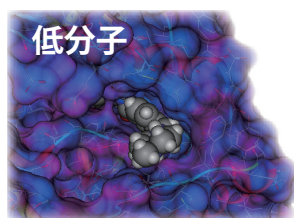
再構成技術は生命システムの理解の上で将来非常に重要な技術になると考えられる。生命体は非常に複雑で非線形なシステムである。すなわち、膨大でヘテロな要素が複雑に絡み合って相互作用を行い生命機能を発現するため、それらを単一要素に分解していくとシステムとしての特性が失われてしまう。また、各要素の微小な変化が結果的にシステム全体の振る舞いに大きな変化を生み出す。これらの特性のため、システム全体の振る舞いからタンパク分子やその集合体などの各要素の単純な特性へと

分解・還元することでは、生命の特徴は捉えきれない。一方で、生命そのままでは複雑性が高すぎ、何が本質的であるのかを往々にして見失ってしまう。この問題を解決するためには、システムを制御可能な形で人工的に再構成し、微小な変調（摂動）を与えたときの応答を計測し、その結果をさらにフィードバックして再構築を行うサイクルが有効である。

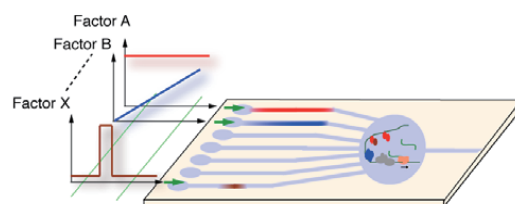
生命のデザインに向けた技術的挑戦

生命システムのデザインを実現するために必要な技術は何だろうか。まず第一に、生命の基本構成部品である分子、およびその分子が形成する複合体を設計できる必要がある。典型的には、生命システムを制御するための分子の設計として薬剤の設計がある。さらにより高次の複合体構造、光制御などの機能を付加したタンパク質の設計、タンパク質の動的な性質の制御などを目指す。系統的な変異の導入やフラグメントアセンブリ手法により得られる大量の候補化合物に対し、大規模シミュレーションを用いて構造・機能予測を行うことで合理

生命デザイン実現のための基盤技術



生体分子・複合体の
計算機支援による合理的設計



MEMS による微小反応場での
生命システム制御・再構成

的な設計を実現する。後述の翻訳システムの再構成によるタンパク質発現系を活用し、結果を確認しながら方法論を確立することが必須である。

次に、生命システムを構築する場として、微小場での反応の実装と制御を実現する必要がある。生命システムの再現には、一部は試験管のようなマクロな系でできるものもあるだろうが、マイクロメートルスケールのメゾ系で反応を実現することが重要である。

さらに再構成した微小系を前述の最先端計測を用いて「はかる」ことが必須である。構成要素が明確で厳密な摂動を与えやすい再構成系での計測により、複雑な生命システムの一面を取り出した精密な理解を可能にする。このような技術は、生命現象の再現に止まらず、微量な分子の計測や生命現象のリアルタイム観測などにも有用である。

生命デザインによる新しい生命科学への挑戦

上述の技術的な課題を解決した先には様々な応用が考えられ、新しい生命科学の実現に向けた挑戦を開始したい。具体的な課題としては、以下が考えられる。

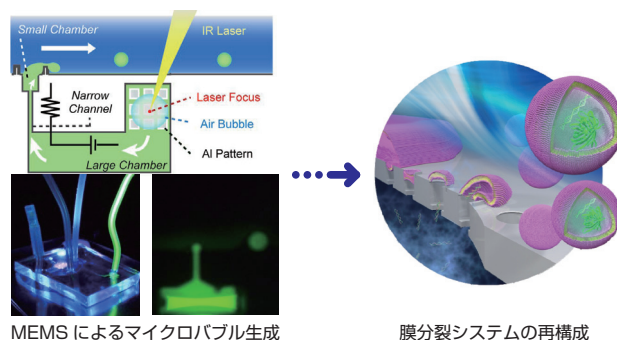
(1) 翻訳システムの再構成

翻訳システムについては、これまでも試験管内での再構成に成功している。タンパク質は生命システムの基本構成部品であり、これを合成可能にすることはデザインの実現に必須の部分でもある。今後更に効率を上げ、多くのタンパクを合成可能にすることが求められる。

(2) 膜分裂システムの再構成

細胞分裂は、細胞がもっとも生命らしさを発揮する瞬間の一つである。人工的な膜分裂の実現は、分裂し増殖する人工生命システムの実現の基盤であると同時に、生命の

膜分裂システムの再構成



起源にヒントを与えてくれる可能性がある興味深い対象である。MEMS 技術を用いて膜分裂システムを実現し、究極的には細胞分裂の再現を目指す。

(3) 空間制御システムの再構成

発生過程などに見られる細胞の空間制御は、再生医療などでも必須の要素である。分子レベルの反応拡散に基づく空間制御システムを再構成することにより、そのメカニズムを解明し、実際の細胞でのコントロールの実現を目指す。具体的には、細胞における極性の自律的発生などを題材とする。

(4) 時間制御システムの再構成

生体時計は動的なふるまいを示す分子システムの典型である。既にシアノバクテリアの概日周期の再構成などに成功しているが、分子の改変による周期制御や、全く新しい分子システムを用いた振動系の実現などと共に、周期現象以外の老化なども含めた生命システムの動的な性質の制御を目指す。

(5) 論理制御システムの再構成

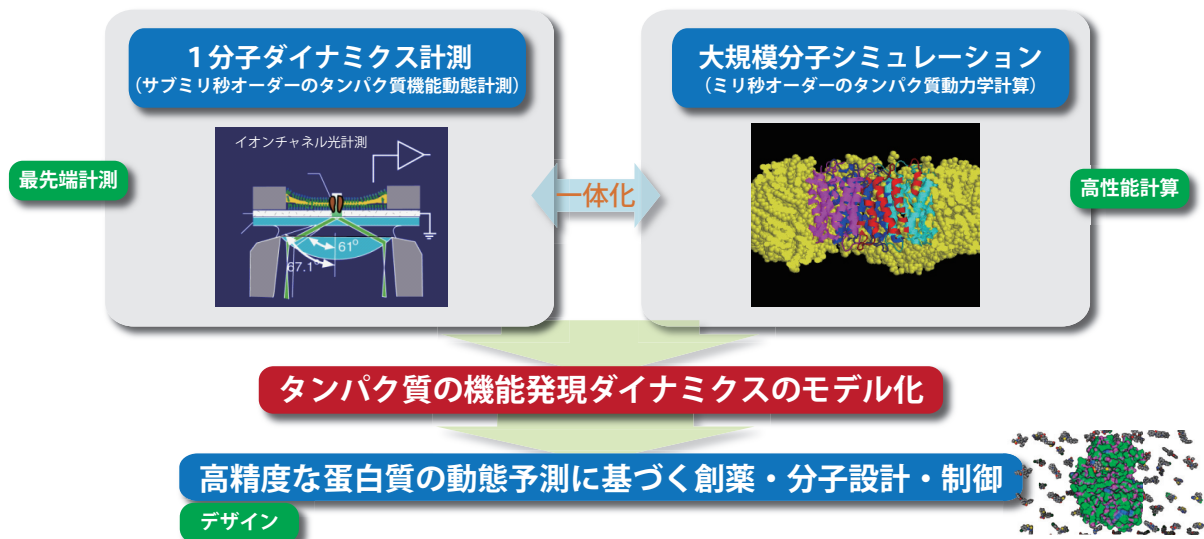
細胞の「状態」は遺伝子ネットワークにより制御されており、オートマトンのふるまいを示す。細胞の中には、ある種の論理・記憶・学習回路が埋め込まれていると言える。そこで、遺伝子ネットワークの再構成により、新たな論理回路の実現や、細胞の「状態」制御を目指す。

はかる・モデル・つくるの連携による研究課題例(1)

タンパク質分子のダイナミクス

1 分子計測と分子シミュレーションの融合

サブミリ秒オーダーのタンパク質機能動態計測とミリ秒オーダーのタンパク質動力学計算を統合し、タンパク質が機能を発現する際の集団運動ダイナミクスを、熱浴からの影響も含めてモデル化する。これにより、タンパク質機械の高エネルギー効率の原理を解明すると共に、タンパク質の構造多形を反映した正確な分子設計を実現し、医療・創薬に応用する。



最先端計測（はかる）： 1 分子ダイナミクス計測

タンパク質の機能発現に伴う構造変化・変位・分子間相互作用などを、これまでより時間分解能を 10^3 倍向上したマイクロ秒オーダーの時間分解能で観測し、時系列・統計解析から 1 分子の確率的ダイナミクスを明らかにする。

例えば重要な創薬分野ターゲット分子であるイオンチャネルをターゲットとした場合、リガンドや pH、膜電位などの外部環境変化に応じた開閉・構造変化を 1 分子ナノイメージング法と電気生理学的計測法を組み合わせた実験系により実時間計測する。またモータータンパクの場合、ナノ操作法により外力の形で摂動を加えることにより、分子システムの応答過程を精密に計測する。

高性能計算（モデル）： 大規模分子シミュレーション

計測により得られたタンパク質の動作メカニズムと同じ時間スケールで原子レベルの MD 計算シミュレーションを行う。このために現在のナノ秒レベルの計算時間から、ミリ秒レベルのタイムスケールまでを追跡可能にすべく、 10^6 倍の性能向上を目指す。そのためには次世代スーパーコンピュータなどの高性能計算機をフルに活用するための技術を開発すると共に、粗視化—全原子階層連結シミュレーションや、量子動力学などの反応シミュレーションなど、最先端の計算手法を取り込み、タンパク質の運動全体を計算機上で表現することを可能とし、実験と計算のより現実的な比較を行う。

デザイン（つくる）： 蛋白質の動態予測に基づく 創薬・分子設計・制御

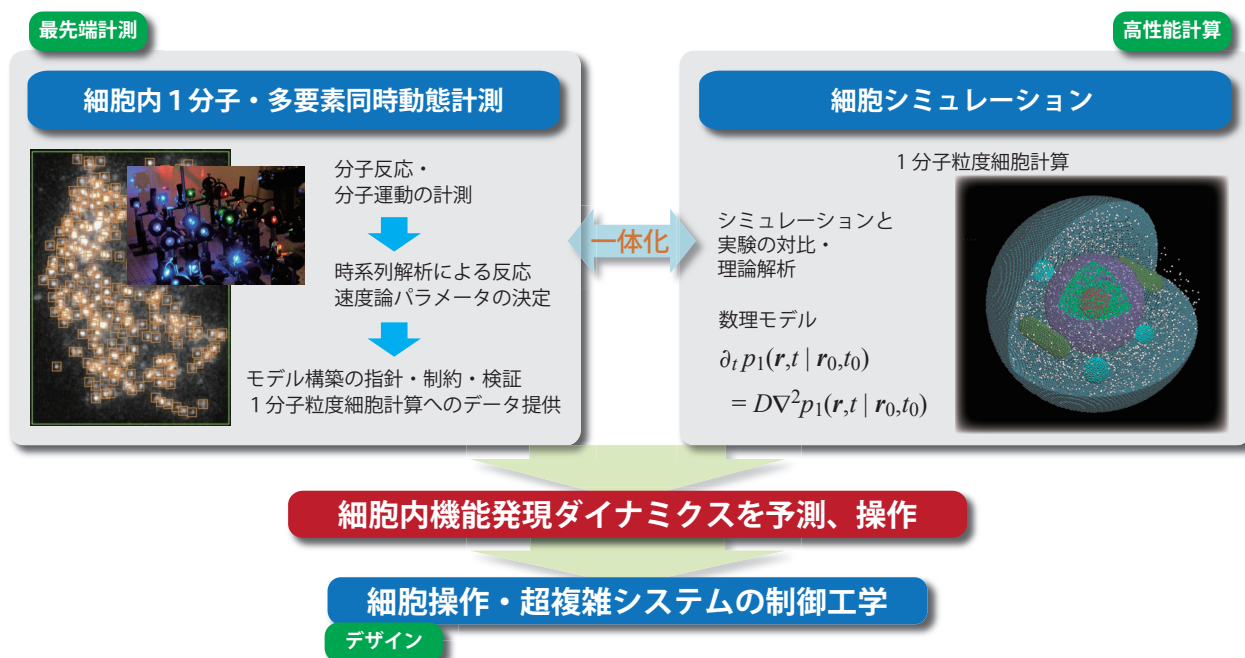
現在の創薬においては、タンパク質の静的な結晶構造から動態予測を行い薬効の解析を行う手法が一般的である。それをさらに一歩進め、実際に機能する場である溶液中でのタンパク分子のゆらぎ・ダイナミクスを考慮したシミュレーション・分子設計技術を、最先端計測の結果を利用して確立することにより、効果的かつ安全性の高い薬剤の開発のための基盤的な技術を確認する。さらに、タンパク質のダイナミクスを操作する薬剤やタンパク質検出用プローブの開発を、計算による合理的設計を援用して推進することにより、生命の制御と高度な計測を実現し、より高次の細胞や組織研究に貢献する。

はかる・モデル・つくるの連携による研究課題例(2)

細胞内素過程のダイナミクス

1 分子計測と1 分子粒度シミュレーションの融合

細胞の分裂・増殖・運動・接着・力学応答・分泌・極性形成・輸送・転写・翻訳・分化・信号伝達といった各種素過程を制御する主要構成要素を定量的に実時間計測できる実験手法およびシミュレーション・数理解析方法論の確立を目的とする。



最先端計測（はかる）：

細胞内1分子・多要素同時動態計測

非常に複雑で多岐にわたる各種細胞内素過程を担う主要構成要素分子の分子反応・分子運動の計測および分子局在の時空間ダイナミクスの計測を行うためには、各構成要素を明確に分離して検鏡する技術が必要不可欠である。このため新規広帯域蛍光プローブやマルチカラー検鏡法などの要素技術の開発を推進する。計測により得られた時系列データを統計解析することにより、細胞内での分子間反応の速度論パラメーターを決定し1分子粒度細胞計算への実データ提供を行う。またそれを基に数理モデル構築の際の指針や制限条件の設定、計算結果の妥当性を検証する。

高性能計算（モデル）：

細胞シミュレーション

1分子単位の分子動態の計測結果と、1分子粒度の細胞シミュレーション技術を統合し、分子レベルからの細胞機能理解を実現する。例えば信号伝達経路などを対象に、主要分子の同時時空間計測の結果とシミュレーションの結果とを比較することで、細胞内で行われている確率的情報処理の原理の解明を目指す。また計測とシミュレーションの食い違いから、未知の要因・経路の発見なども期待できる。さらに数理解析から、細胞内ダイナミクスのより抽象的な数理モデルを抽出し、特定要素にピンポイントに着目した機能発現ダイナミクスの予測を実現する。

デザイン（つくる）：

細胞操作・超複雑システムの制御工学

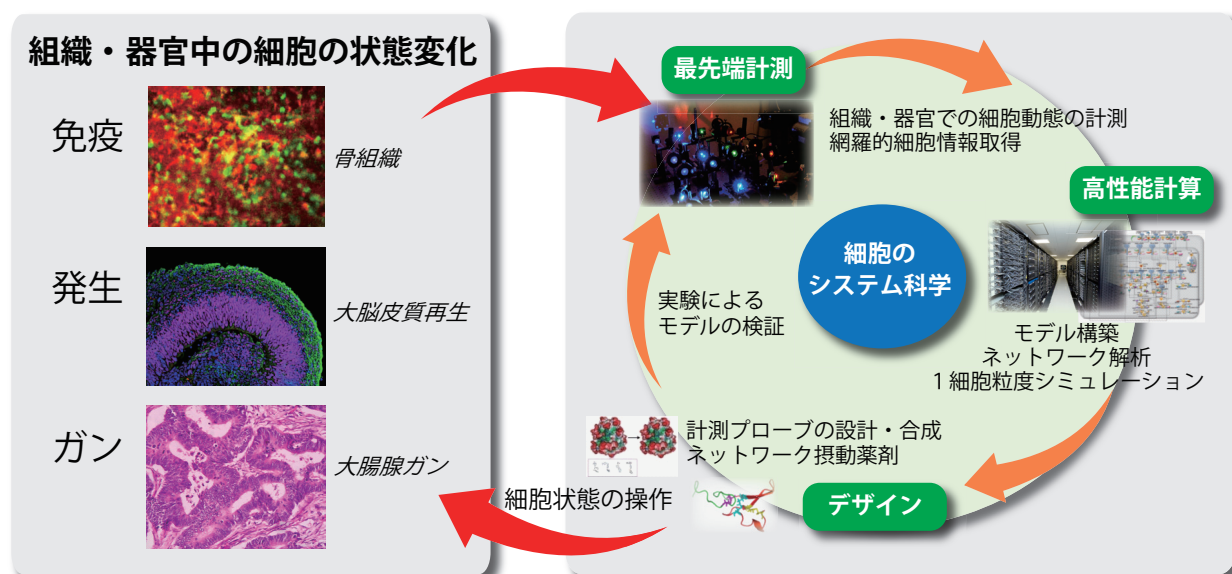
細胞内過程の直接計測・細胞シミュレーション・数理モデルの統合により、これまで主流であった、タンパク質など一つのターゲットを阻害することによる薬剤開発でなく、細胞内の複雑に絡み合った様々な素過程のダイナミクスを変動することにより、細胞システム全体の人為的な操作を可能にする低分子・ペプチドなどの設計・合成の実現を目指す。さらに、こうした多様な摂動法を実現することにより、発生・免疫系といった複雑な過程がネットワーク的に連鎖して構成されているような、より高次の生命システムの理解と制御を目指す。

はかる・モデル・つくるの連携による研究課題例(3)

多細胞系への応用

開発技術の総合による実用的研究の推進

組織・器官中の1細胞の状態変化を計測する技術を開発し、単一細胞から複雑なシステムへの制御原理を解明することにより再生医療の基盤技術創成・システムの創薬技術の開発を行う。



超複雑な細胞システムの制御原理の解明

多細胞体の操作（再生医療の基盤）・システムの創薬技術

最先端計測（はかる）：

組織・器官での細胞動態の計測、網羅的細胞情報取得

発生過程や免疫反応などの高次生体機能発現には非常に多数の細胞がその動態を時々刻々変化させながら関わっている。また組織の癌化のメカニズムなどは健常細胞集団における病態の拡大という観点からのアプローチが有効であろう。このため本研究では生きた組織・器官での特定の細胞動態の時空間計測および網羅的な細胞情報の取得技術の開発を目的とする。計測対象としては組織切片から動物個体までを想定し、大深部・多色での計測技術を開発する。

高性能計算（モデル）：

シミュレーション・数理モデル構築

多細胞システムの細胞レベルからのシミュレーションは、まだ一部を除き実現されていない課題であり、まずは1分子粒度細胞シミュレーションから接続可能な有効な多細胞モデルの構築を目指す。さらに細胞のモデル化の場合と同様に、抽象化・数理モデル化し再び実計測にリンクさせる数理科学的方法論を確立する。このようなサイクルを導入することにより、複雑な多細胞システムの機能発現ダイナミクスを明らかにする。

デザイン（つくる）：

多細胞体の操作・予測

上述した組織内過程の直接計測とネットワーク解析手法の統合により、組織や細胞間ネットワークのダイナミクスを変調する薬剤の設計・合成することが可能となり、より高次の細胞集積システム全体の人為的な操作が可能になることが期待される。iPS細胞に代表される多能性細胞のメカニズム解明により望ましい機能獲得のための予想・操作手法が開発されればさらに高度な再生医療の基盤技術創成やシステムの創薬技術の開発に繋がると期待される。

結語

先達の努力により推進されてきた生命のミクロスケールからの理解は、今や当然のものとなっており、原理的には生命を機械論的に記述できるはずであるということに疑問を持つ人は少ない。しかし、現状では生命システムを他の物理・化学系と同じレベルで精密に記述することはできておらず、そこにはまだ解くべき課題が多く残されている。特に細胞のように、ナノスケールの複雑な構造を持つシステムの動作機構の解明は、今後も長期にわたって挑戦的な課題であり続けるであろう。

ここで提案する研究プログラムは、この大目標に向けた一つの取り組みである。最先端計測・高性能計算の技術開発とその応用により、生命システム、特に細胞システムの動的なふるまいの解明のための基盤を形成し、その中長期的な発展に資する。特に計測・計算・理論の有機的連携により生命システムの予測・制御・設計の実現を目指す。

このためには、密な協同の下に計測・計算を一体として推進する研究拠点を構築すると同時に、幅広い分野との連携を実現する全国的・全世界的な研究推進・人材育成体制が必須であり、多くの研究者の方々の参加、また次世代の研究者の卵である方々の参入が望まれる。

本プログラムの総合的推進に向け、皆さまのご参加とご協力をお願いしたい。

文責

大阪大学	柳田 敏雄	上田 昌宏	野地 博行
理化学研究所	泰地 真弘人	上田 泰己	笹井 芳樹
	佐甲 靖志	杉田 有治	大浪 修一
	高橋 恒一		
かずさDNA研究所	小原 収		
広島大学	升島 努		
東京大学	竹内 昌治		

協力

石井 優 (大阪大学) 末松 誠 (慶応義塾大学)

