

第3部

生命科学イノベーション

- 第1章 生命の動的システムを解明
- 第2章 生物の発生と再生のしくみを探る
- 第3章 心と脳のしくみを解明する
- 第4章 病気・薬剤とゲノムの関係を探る
- 第5章 免疫システムの統御機構を解明
- 第6章 人類に貢献する医療の未来を拓く

理研の第3期中期計画の二つ目の柱が、ライフ（生命科学）イノベーションである。

生命システムの複雑で巧妙な振る舞いを解明するためには、多要素が形成する複雑な系の動態を理解することが必須である（第1章）。受精卵から成体に至る機構を研究する多細胞システム形成研究センター（第2章）では、iPS細胞による網膜再生医療の臨床研究を実現させた。脳研究の目標は、未知なる脳のメカニズムを解明し、心の本質に迫り、未来社会の発展を支えることである（第3章）。

一塩基多型（SNP）の研究からは、心筋梗塞関連遺伝子や2型糖尿病関連遺伝子が発見された（第4章）。免疫系の研究では、アレルギー疾患や免疫疾患の解明およびワクチンや治療法の開発に向けて、努力が重ねられている（第5章）。生命現象の階層を超えたヒトの理解を達成し、一人ひとりに最適な治療や予防法を提供することを目指して、意欲的な統合医科学の研究も始まっている（第6章）。

第1章

生命の動的システムを解明

《生命システム研究センター》

1950年代から本格的に始まった分子生物学の発展は、マクロレベルで立ち現れるさまざまな生命機能の背後に存在する、ミクロレベルのDNA、RNA、タンパク質などの要素分子群が織りなす複雑な相互作用ネットワークが存在することを明らかにした。しかし、生命システムの複雑で巧妙な振る舞いの全容を解明するには程遠く、これらのしくみを理解し制御を可能とすることは、次世代の生命科学においても依然として中心的な課題の一つとして引き継がれている。

この解決のためには、これまでの分子生物学で中心的な役割を果たしてきた要素還元論的な研究を超えて、多要素の形成する複雑なシステムの動態を理解することが必須である。このようなアプローチは、20世紀末に始まるシステム生物学においても提唱されていた。生命動態システム科学、すなわち「生命を動的システムとして理解し操作する生命科学」においては、より精緻な定量計測と理論・計算を組み合わせ、総合的に生命の動的システムを理解して新しいライフサイエンスを開拓していくことが世界的な潮流となっている。

生命システム研究センター（Quantitative Biology Center：以下「QBiC」という）は、こうした世界的な潮流に沿ってライフサイエンスのパラダイムシフトを目指す「生命動態システム科学研究」を推進するため、2011（平成23）年4月1日に理化学研究所に設立された。

研究目標は、細胞をシステムとして動的に捉えて「計測」「計算」「デザイン」の最先端基盤技術を開発し、それを利用した先導的研究を実施して「細胞まるごとモデリング」を目指すことである。また、さまざまな生命の動態システムを解明しようとしている大学等とニーズや技術を共有し、研究の基盤を提供し、連携・協力することで日本の生命動態システム科学の発展に貢献するものである。

第1節 理研を中心としたセンター設立への動き

次世代スーパーコンピュータの整備と利用の将来構想

QBiCの生い立ちを考える上で、後に「京」コンピュータとして整備される次世代スーパーコンピュータ（スパコン）の開発計画は切り離すことはできない。「京」以前のスパコン開発は、何らかの特定の問題を設定し、それを解決するためのコンピュータを開発するというやり方が多かった。例えば数値風洞は、風洞の実験をコンピュータに置き換えることが目標で、地球シミュレータは地球環境のシミュレーションをすることが目標であった。一方、計算機シミュレーションは複雑系・多体問題における問題解決の有効な手法として広く認識され、科学技術におけるその対象分野は拡大を続けており、演繹的アプローチ・帰納的アプ

ローチのどちらとも異なる「第3の科学」として、その位置付けが確立しつつあった。今後、大型コンピュータによるシミュレーションの適用分野はますます増えると考えられ、中でもライフサイエンスやナノテクノロジーなど、高い計算性能を必要とする新分野が注目を集めていた。こうした将来のニーズに備え、特定の用途でなく、スーパーコンピュータを中核として幅広い科学技術に応用するセンターを作ろうという機運が高まるとともに、その構想が国策として重要度を増していたのである。

文科省 計算科学技術推進WG (2004.8-2005)

こうした問題を自覚していた理研の姫野龍太郎（情報基盤センター長）、NEC（日本電気（株））の渡辺貞らの働きかけもあって、2004（平成16）年8月、文部科学省内に計算科学技術推進ワーキンググループが発足した。ここは地球シミュレーター（2002年3月稼働）の後継計画策定を目的とした委員会、理研からは姫野と泰地真弘人が参画し、2005年半ばごろまで精力的に活動した。汎用計算機でペタフロップス級の演算性能を目標とすることが委員会にて決定され、その開発主体として理研と日本原子力研究所（当時）などが候補として提案をしていた。中でも理研は、汎用計算機として幅広い応用分野を目指すこと、また当初からのけん引役でもあった姫野による積極的な提案などもあって、開発主体の最有力候補であった。最終的に理研に打診があったのは、2005年の暮れであった。

科学者会議

理研では、この大型プロジェクトを受けるか否か、科学者会議で数多くの議論が重ねられた。特に、理研内の既存研究活動とどれだけ相乗効果を出せるのか、といった論点については簡単には結論が出なかった。2005年2月9日、科学者会議は姫野と茅幸二によるペタフロップス級汎用計算機開発の提議を受け、甘利俊一、泰地、姫野、延與秀人、鎌谷直之をメンバーとするワークグループを設置し、検討を開始した。

科学者会議では、ライフ系応用を軸に検討を進め、さらに応用については林崎良英が検討委員会を取りまとめることで、ペタ計算機ワークグループ答申を作成した。この答申を受け、理研としてペタフロップス級汎用計算機開発予算獲得の動きが始まり、総合科学技術会議（当時）による次世代スパコンの評価等を経て、2006年1月1日に次世代スーパーコンピュータ開発実施本部が発足したのである。こうした動きに呼応し、文部科学省は特定先端大型研究施設の共用の促進に関する法律（共用法）を改正し、この新計算機に適用することにより各種支援等のバックアップに尽力した。

基幹研究所に「先端計算科学研究領域」

他方、理研は2008年4月、中央研究所とフロンティア研究システムを統合し、基幹研究所を発足させた。新生の基幹研究所が目指したのは、理研内のセンター横断的な研究者間の連携や所外との連携を進めるために新たに「研究領域」を設

置し、戦略的研究分野として発展させ、最終的に研究センター化する、という流れであった。この方向性に沿い、基幹研究所は茅を領域長として2008年4月に先端計算科学研究領域をスタートさせた。この研究領域は、次世代スーパーコンピュータを駆使した生命科学研究の中核になることを目指し、2010年10月に神戸に研究拠点を設置することを目標とした。すなわち、わずか2年半の時限付きで立ち上がった研究領域であった。

ゲノム科学総合研究センター（GSC）の発展的解消

2008年4月のGSCの解散に伴い、システム情報生物学研究グループは、基幹研究所 先端計算科学研究領域 システム計算生物学研究グループ（泰地グループディレクター）として改組され、大浪修一らもここに加わった。また、計算生命科学の研究活動の組織化に向け、姫野の下で生体シミュレーションを行っていた横田秀夫らもこのグループに合流するとともに、基幹研究所に准主任研究員として着任していた杉田有治も兼務で加わることとなった。さらに、高橋恒一のチームも新規に立ち上げることとなった。

神戸研究所との連携

2007年3月、次世代スーパーコンピュータの立地が神戸に決定すると、計算科学を生命科学に応用するための体制を検討するため、当時の神戸研究所 発生・再生科学総合研究センター（CDB）との連携の模索が開始された。CDBの研究者の中からも、笹井芳樹（グループディレクター）を中心に計算生命科学分野と連携しようという機運が盛り上がっていた。茅とCDBの西川伸一（副センター長）および笹井との間で連携の方向を確認した後、2008年5月に泰地、姫野、竹森利忠（免疫・アレルギー科学総合研究センターグループディレクター）が神戸を訪問し、笹井とより具体的な方向性の検討に入った。

この時笹井から、計算機を中心とした研究センターと、既存の生命科学の実験分野を接続するための組織「ブリッジプログラム」が提案された。同月には半分非公開のライブ討論会「Bridging the gap between Computational Science and Cellular/ Developmental Biology」をCDBで開催し、計算機シミュレーションを、細胞生物学、発生生物学に活用するための方策を詳細に議論した。基幹研の泰地らのグループと、「次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発」（iSLiM）の研究者と、CDBの研究者が討論会に参加した。

一方で、泰地らも計算科学を理研の中でどのように発展させるかについて議論するため、理研内を中心とした計算科学関連プロジェクトの研究者を集めた「計算科学合同ワークショップ」を2008年（和光）と2009年（横浜）に開催した。議論の大半はライフサイエンス系の研究分野に対して、どのように計算科学を適用していくかであったが、物性等の非ライフ分野への応用についても議論がなされた。

さらに、2008年9月には、公開シンポジウム「細胞・発生研究への数理科学的アプローチ」が笹井を中心としてCDBで開かれた。ここではブリッジプログ

ラム等について議論を行い、アクションプランとしてまとめるなど、新拠点での研究に対する期待が高まった。

計算科学研究拠点構想検討委員会（2008.10-2009.3）

2008年10月14日に最初の拠点構想検討委員会が開かれた。委員長には大熊健司（理事）が就任し、茅（次世代計算科学研究開発プログラムディレクター）が副委員長になった。委員には姫野、笹井、泰地（基幹研究所 先端計算科学研究領域グループディレクター）らが就任した。この時点では、まだスパコンに関連する拠点体制は明確には決まっていなかったが、スパコンのハード面を整備・運営するセンター、スパコンを使った研究（主にライフサイエンス研究）を推進するセンターの2センター体制が経営側の有力案であった。

これを受けて委員会の下に以下の五つの作業部会が設けられた。

第1部会：（姫野、上田泰己、大浪、杉田、泰地ら）ライフサイエンス分野のシミュレーション

第2部会：（延興、泰地ら）共通基盤的な研究・分野連携

第3部会：（林崎、木川隆則、泰地ら）大規模データ解析

第4部会：（笹井、上田、大浪、泰地ら）細胞機能の定量化と計算科学への応用

第5部会：（大熊ら）「共通基盤・分野融合・運用」拠点長候補者選考

このうち第2部会と第5部会では、スパコンの整備と運用に関して検討した。これは、後の計算科学研究機構に相当し、第5部会は、機構長（平尾公彦機構長）の選定を検討した。

一方、残りの三つの部会（第1、第3、第4部会）においては、ライフサイエンス分野への取り組みが議論された。この段階では、これらライフ系の3部会の課題を統括するような、ライフサイエンス研究開発全体をカバーする広いシミュレーション・計算科学研究が必要だという認識で、議論が進められていた。

後のQBiCの構想に最も大きく影響を及ぼすのは、笹井がリードした第4部会である。ここでは事前から検討されていた「ブリッジプログラム」の実現に向けた案が検討された。ブリッジプログラムは必ずしも細胞機能だけがターゲットではなく、ライフサイエンス全体が対象であるが、その中でも中心的課題として、分子細胞生命科学シミュレーション研究の重要性が強調されることになった。最終的に計算生命科学センターと、共通基盤を担う計算科学研究機構の2センターを設立し、これに加え、ブリッジプログラムを作ることが提言された。

センター長の決定とセンター設立まで

第5部会では、共通基盤の拠点長候補者の選考を進めており、2009年4月には平尾が特任顧問として就任したが、計算生命科学センターのセンター長については未定であった。同時期の3-4月にかけて、大阪大学教授であった柳田敏雄に着任を要請しようという意見が何人かから出され、最適任であるという結論であった。5月に茅、竹市雅俊（CDBセンター長）、笹井の3人が、柳田と面会し、

センター長着任を要請した。柳田の前向きな反応を受け、5月の終わりごろに茅と泰地からより具体的な話を柳田に伝え、承諾を得た。

2009年6月に計算生命科学研究センター設立準備室（土肥義治準備室長、2010年4月より柳田に交替）が設置され、7月より柳田が特任顧問に就任すると、柳田、泰地、上田昌宏、上田泰己の間で連続的な議論が行われ、笹井も頻繁に議論に加わり、センターの基本コンセプトが固まっていた。この時に集まった主なメンバーが後にグループディレクターとなった。この時期の濃密な議論の中から、生命システムを定量的に測定し、計算機上で表現し、実験的に再現することで検証するという三つのプロセスを回しながら、生命システムの理解と制御に至るといふQBiCの基本コンセプトが誕生していった。

柳田を中心として検討を進める中で、計算と実験の融合体制の重要性が認識され、これまで検討されてきた計算生命科学研究センターとブリッジプログラムを一つに束ねた形がセンターの基本構想となった。もともとの計算生命科学研究センターが「計算コア」に相当し、それまでのブリッジプログラムというものが「計測コア」に相当する位置付けである。これら二つのコアに加えて「デザインコア」が追加されることで、三つのプロセスが有機的に連動するコンセプトの三つのコアとして組織に具現化されていった。「QBiC」（キュービック）という英語略称や「生命システム研究センター」という日本語名も、この時期の議論の中から誕生した。

第2節 アカデミアと国の動き

国内外での基盤形成・発展の動き

21世紀の生命科学の大きな課題の一つは、膨大な種類と数の素子が反応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を、動的に理解することによって、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みにも、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。生命システムのように複雑で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切れず、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である。

また、複雑な生命システムのありようを、精度よく網羅的に捉えるための新しい計測技術が必要となる。事実、21世紀に入って生命現象を計測する技術が驚異的に発達し、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年ノーベル化学賞）など、生命の定量化に向けた基盤技術が開発されるとともに、1分子イメージングや超解像顕微鏡に代表される各種顕微鏡法による定量的計測技術や次世代シーケンサーなどの開発が進んだ。これにより、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いて生命を動的システムとして研究する基盤が整えられていった。

2011（平成23）年にQBiCが発足する少し前、こうした生命科学の新しい潮

流を踏まえ、生命システムの動的側面を捉えて計算機内で再現し、複雑な生命の振る舞いを自在に操作する技術体系の構築を目指す科学として、「生命動態システム科学」の必要性が国内の生命科学コミュニティにおいて、広くさまざまな形で議論されるようになっていた。世界においても、生命科学と数理・モデル化研究を統合して生命をシステムとして理解するというアプローチが、大きな潮流となった。アメリカではNSFのNIMBioS、NIHのNIBIB、スタンフォード大学のBio-Xなどが、またヨーロッパではハイデルベルグ大学とEMBLによるBioQuantなどが、附置研究所を設置して精力的に研究が展開されようとしていた。

こうした国内外の状況を踏まえ、国内の生命科学コミュニティの議論の場として、次に述べる「生命動態システム科学」シンポジウムが開催された。

日本学術会議による「生命動態システム科学」の初シンポジウム

2010年5月7日から8日にかけて、柳田、中西重忠、郷通子が発起人となり、日本学術会議主催で、「生命動態システム科学」の初のシンポジウムが東京で開催された。390名の参加者が集まる盛況であった。中でも、若い研究者の参加が目立ち、新しい生命科学の息吹が感じられた。

シンポジウム1日目の第1部では「計測による定量化への挑戦」について升島努（広島大学教授）や理研の宮脇敦史（脳科学総合研究センター副センター長）らが講演した。第2部「数理・情報・計算による挑戦」では、金子邦彦（東大教授）、泰地、平尾らが講演した。2日目の「分子細胞生物学からの展開」のセッションでは、近藤孝男（名古屋大学教授）、松田道行（京都大学教授）らが講演した。引き続きパネル討論が行われ「生命の動的理解に向けたアクションプラン」と「生命動態システム科学の推進」について話し合われた。

そして、シンポジスト・パネリスト・座長一同の総意として、「生命動態システム科学」推進のためのアクションプランが提言された。すなわち、従来の「分析的な理解」を超えて、複雑な生命現象の「統合的な理解と制御」を次世代の挑戦課題として提言したのである。

そして、とうとう総合科学技術会議の答申「科学技術に関する基本政策について」において、生命動態システム科学の推進がうたわれることとなった。

2010年6月に最先端研究基盤整備補助金が予算措置され、その予算の一部で研究実施場所となった大阪大学バイオ関連多目的研究施設（OLABB）に研究設備・機器の整備を行い、11月よりOLABBの借用がスタートした。一部は神戸地区を研究実施場所としながら、横浜にいたチームも大阪・神戸に移動を開始したのである。

生命動態システム科学を巡る国の動き

国の動きとしては、文科省ライフサイエンス委員会での検討を経て、QBiC設立1年前に第4期科学技術基本計画（2010年度）が策定されると、生命動態システム科学は、第4期科学技術基本計画の中に再生医療における一つの学問として

行程表に位置付けられることとなった。

2011年1月からは、ライフサイエンス委員会の下に生命動態作業部会が設置され、そこで、柳田はQBiC準備室長としてQBiC構想について説明を行った。大阪大学とQBiCは中核拠点となり、それで補えない部分も拠点化して、オールジャパン体制で生命動態の拠点事業を進める必要性がうたわれて、報告書としてまとめられることとなった。2011年には、生命動態科学分野の若手研究者育成を行うJSTによるさきがけ「細胞の構成的な理解と制御」（上田泰己総括）が開始され、2012年にはシニア研究者の研究支援を行うCREST「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」（山本雅総括）が開始された。また、同年に文科省委託事業として、「生命動態システム科学推進拠点事業」が設置され、オールジャパンで生命動態システム科学を推進する体制が確立されていった。

以上の経緯を経て、2011年3月をもって計算生命科学センター設立準備室が廃止され、同年4月1日に理化学研究所生命システム研究センターとしてスタートすることとなった。

第3節 生命システム研究センターの研究概要

QBiCでは、計測、計算、デザインのアプローチにより生命動態システム科学研究を実施し、細胞で起こるさまざまな現象を予測できるようなモデルを構築することを目指す。それにより、細胞とその集団を自在に操る技術体系を構築し、再生医療や病態予測など21世紀のライフイノベーションに貢献する。以上が研究センターのミッションである。

2016（平成28）年5月時点での研究体制を図1に示す。以下、「計測」、「計算」、「デザイン」それぞれの研究概要について述べる。

「計測」：細胞動態計測

細胞内の1分子の動きの超精密測定など、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、タンパク質、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。それにより、細胞内の分子動態から組織内での細胞動態までを、階層を超えて高感度に計測する技術を開発する。これによって、「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。

また、これらの技術を基に、細胞内の複雑な反応ネットワーク・力学応答の動態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、細胞動態の制御原理の解明を目指す。

「計算」：生命モデリング

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

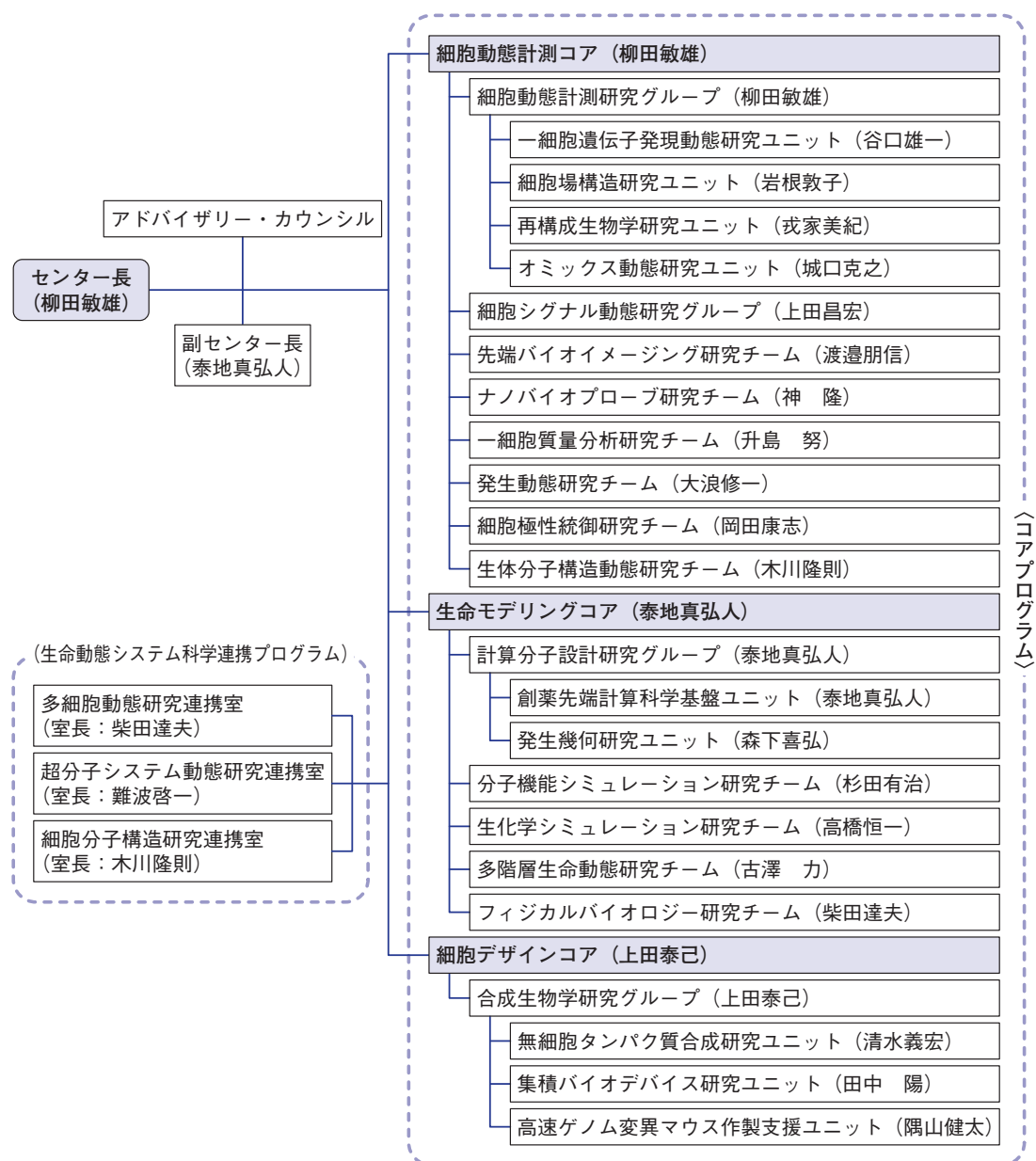


図1 QBiCの研究組織体制 (2016年5月1日時点)

用いて数理モデル化し、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。

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」「一分子粒度細胞計算」「一細胞粒度組織計算」の三つのブレークスルーに取り組む。

「デザイン」：細胞デザイン

動的で複雑な生命現象を理解するためには、生体内の種々のシステムを個別に制御可能な形で人工的に再構成し、微小な摂動を与えたときの応答と照合することで、システムの理解を深めるアプローチが有効である。そこで「計測」「計算」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理モデルを基に、大規模計算を用いた分子複合体・遺伝子ネットワーク・細胞ネットワークのデザインを行う。さらに、機能的な分子複合体・遺伝子ネットワーク・細胞ネットワークを制御可能な系として再構成・設計し、分子・細胞機能の動態計測・変調操作を可能とする。

こうした生命システムの再構成・設計により、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。具体的には、周期現象や老化などを含めた時間制御システム、細胞における極性の自律的発生などの発生過程に見られる細胞の空間制御システム、細胞の「状態」を定義する論理制御システム、などの構成的な理解を目指す。

第4節 これまでの主な研究成果

生命システム研究センター (QBiC) のこれまでに得られた成果のうちから、特に注目されるものを紹介する。

シャッター速度世界一の超解像蛍光顕微鏡開発

岡田康志チームリーダーは、オリンパス (株) と共同で、世界最高速のシャッター速度で、生きた細胞内の微細構造の観察ができる超解像蛍光顕微鏡を開発し (図2)、従来の光学顕微鏡の分解能限界の2倍に相当する約100ナノメートルの空間分解能を実現した。この顕微鏡により、1秒間に100コマ、1/100秒のシャッター速度で細胞内の微細構造が動く様子の撮影に成功した。

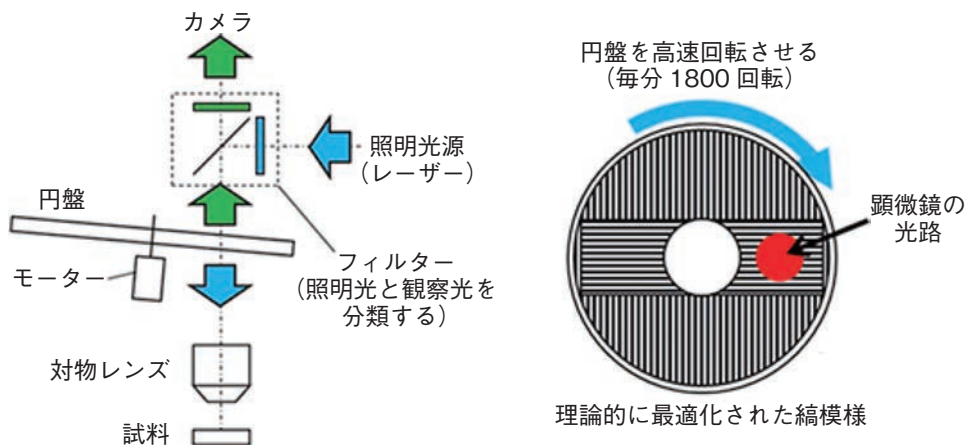


図2 スピニングディスク超解像蛍光顕微鏡の模式図
左：光路の模式図
右：円盤の縞模様の模式図

エイズウイルスやインフルエンザウイルスなど多くのウイルスの大きさは100ナノメートル程度で、従来の光学顕微鏡では観察できなかったが、開発した顕微鏡を用いれば生きた細胞内の動態観察ができる。したがって、ウイルスの感染や増殖の様子を直接見ることが可能となる。つまり、ウイルスの感染や増殖の様子が直接見える世界で唯一の顕微鏡であり、疾患の理解や治療法の開発につながると期待される。(Molecular Biology of the Cell、2015年5月1日号に掲載)

細菌の抗生物質耐性を予測する新手法

古澤力チームリーダーらの研究チームは、複数の抗生物質に対して耐性を持つ大腸菌の解析を行い、少数遺伝子の発現量データだけで、抗生物質への耐性を定量的に予測できる新手法を開発した(図3)。この手法によって、細菌が抗生物質への耐性を獲得する際、カギとなるのはどの遺伝子の発現量変化なのか、膨大な数の遺伝子から抽出することが可能となる。

ここで開発した手法により、どの遺伝子がどの抗生物質への耐性獲得に寄与しているかを定量的に解析することが可能となり、耐性獲得を抑制する手法の開発や新規抗生物質の開発への貢献が期待される。(Nature Communicationsオン

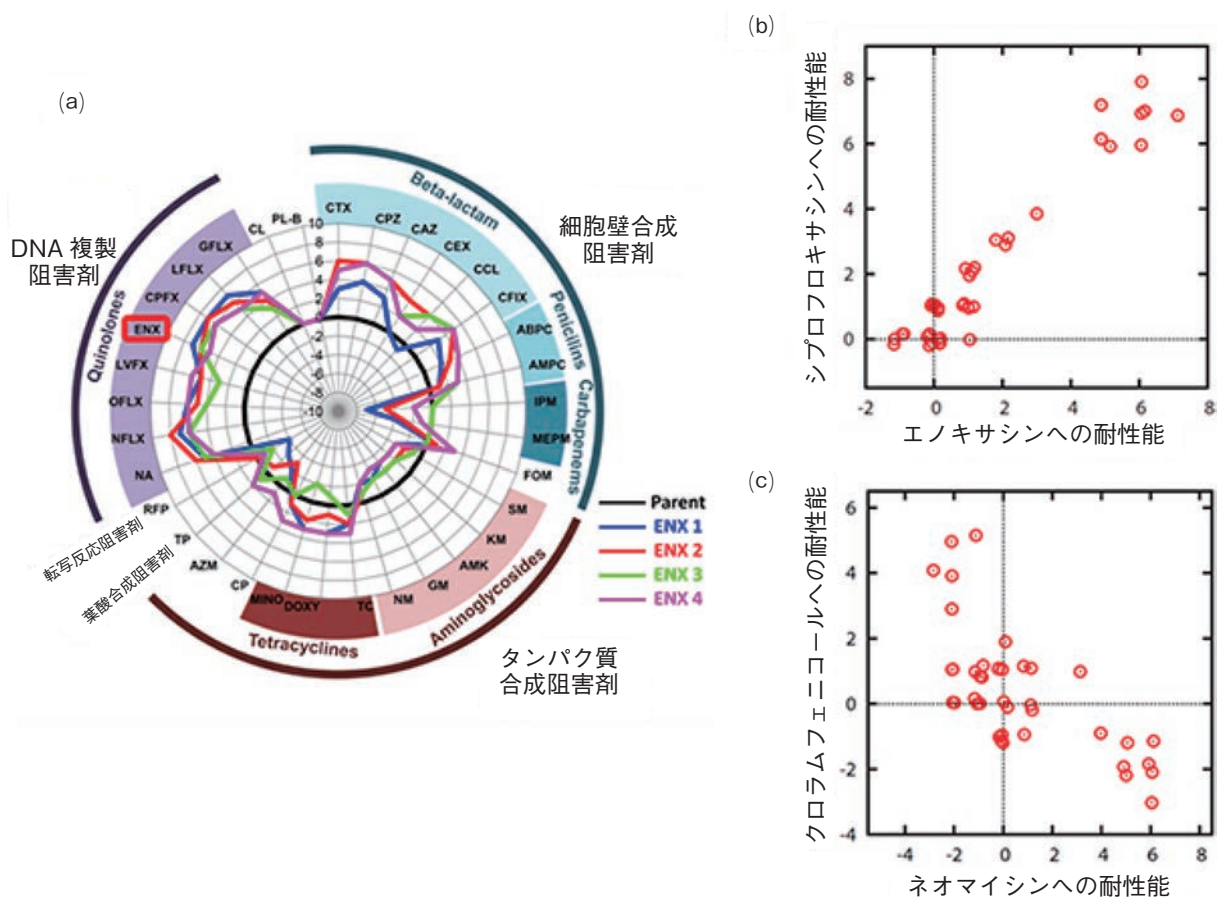


図3 さまざまな抗生物質への耐性を解析した例

- (a): エノキサシン (ENX) 耐性株が、他のさまざまな抗生物質に対してどのように耐性の上昇・低下を変化させたかを定量的に解析した例
 (b): シプロフロキサシン (CPFX) とエノキサシン (ENX) (共にDNA複製阻害剤) の耐性能の関係
 (c): クロラムフェニコール (CP) とネオマイシン (NM) (共にタンパク質合成阻害剤) の耐性能の関係

ライン版、2014年12月17日付に掲載)

成体の脳を透明化し1細胞解像度で観察する新技術

上田泰己グループディレクターらは、脳全体の遺伝子の働きやネットワーク構造を3次元データとして取得し、サンプル間で定量的に比較するための基盤技術CUBIC (Clear, Unobstructed Brain Imaging Cocktails and Computational Analysis) を開発した。これにより、成体のマウスと小型のサルの脳 (マウス脳の約10倍の大きさ) を透明化し、1細胞解像度で観察することに成功した (図4)。(Cell、2014年4月24日号)

これら一連の技術 (CUBIC) は、マウス脳だけでなく小型のサルの脳にも適用可能で、遺伝学的に組み込んだ蛍光タンパク質を検出するだけでなく、免疫組織化学的な解析にも適応でき、CUBICを用いて光を当てたマウスと当てていないマウスの脳の全脳イメージング像を取得し (図5)、光に反応して活性化する脳領域を全脳レベルで定量的に同定することができた。半年後には、この技術をマウス全身に適用し、マウス全身の透明化が実現した (Cell、2014年11月号)。これらの成果は、生物学だけでなく、医学分野においても大きな貢献が期待される。

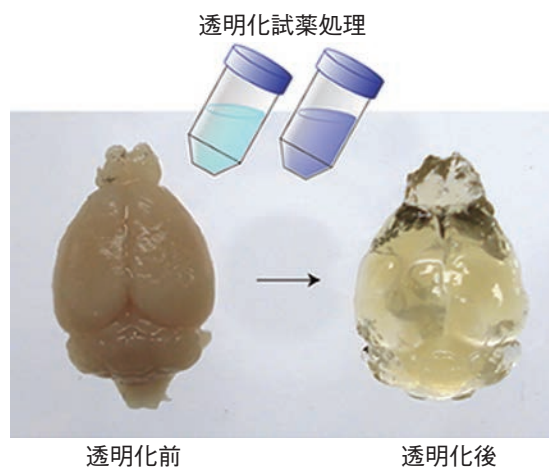


図4 成体マウス全脳の透明化

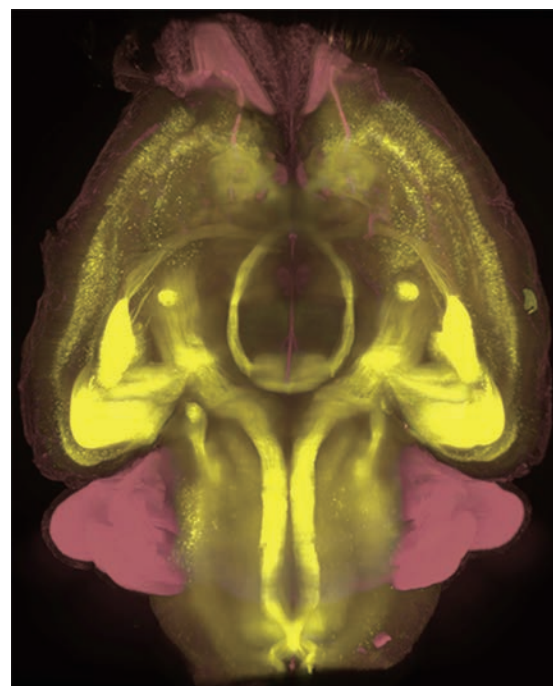


図5 シート照明顕微鏡を用いた成体マウス脳の3次元イメージング

第5節 QBiCのマネジメント

センターの運営体制

2011 (平成23) 年4月1日付でQBiCが設立され、計算生命科学研究センター

設立準備室長であった柳田がセンター長に就任し、泰地（その後2013年9月に副センター長に就任）、上田昌宏、上田泰己がグループディレクターに就任し、センターの運営体制を確立するため、センター発足月より以下のセンターの会議を定めた。

【意思決定のための会議】：拡大運営会議

役割：生命システム研究センターの運営に関する重要事項を審議・決定するとともに、必要な情報を報告する。

頻度：月1回

出席者：センター長、副センター長、グループディレクター、担当PI（研究室主宰者）、連携研究室長、研究推進室長

【主に報告のための会議】：PIミーティング（2014年4月以降は名称をPI・事務連絡会に変更）

役割：拡大運営会議での決定事項、その他事項を全PIに報告する。

頻度：月1回

出席者：センター長、副センター長、グループディレクター、全PI、事務

【研究活動報告のための会議】：QBiC Meeting

役割：研究発表を行い、議論を行う。

頻度：月1回

出席者：センター長、副センター長、グループディレクター、全PI、研究者等

そのほか、2013年4月より毎週、センター長、副センター長、サイエンスコミュニケーション担当者、生命システム研究推進室員および必要に応じて関係するPI等をメンバーとする打ち合わせを設定し、速やかな情報伝達を実施している。

研究実施場所の変更

QBiCの研究実施場所については、上述のとおり2010年6月に最先端研究基盤整備補助金という補助金が予算措置されたことを受けて、その予算の一部で大阪大学バイオ関連多目的研究施設（OLABB）に研究設備・機器を整備し、11月より借用してメインの研究実施場所とした。そのほかには、OLABBを借用した時点で、泰地が横浜から神戸の計算科学研究機構内の研究スペースに移り、細胞デザインコアおよび大浪は神戸CDBを研究実施場所とした。その後、泰地は計算科学研究機構の研究スペースから、神戸CDB近くにある国際医療開発センター（IMDAビル）に移転し、杉田とともに研究を実施した。

また、生命分子システム基盤研究領域の廃止に伴い、2013年4月より木川がQBiCに加わり、横浜研究所を研究実施場所とし、2014年11月よりCDBより3研究室（柴田達夫、戎家美紀、森下喜弘）がQBiCに加わり、神戸研究所を研究実施場所とした。

大阪府吹田市周辺への集約

一方で、大阪大学は、吹田キャンパス内に理研との連携を念頭に生命システム

棟を建設し、2014年10月に竣工した。この建物は理研との融合を目的としており、2015年1月から2月にかけて、神戸よりデザインコアの上田泰己、田中陽、隅山健太および大阪大吹田キャンパスにあるナノサンエンス棟より岩根敦子が生命システム棟に移転した。その後2015年5月には、生命システム棟の開所式典を行い、平野俊夫大阪大学総長、松本紘理事長らが出席した。

また、大阪市の市政改革の一環で、隣接する公益財団法人大阪バイオサイエンス研究所（OBI、中西理事長兼所長）が閉鎖することに伴い、理研、大阪市、大阪大学およびOBIの間で、OLABB・OBIの土地・建物の取り扱いについて協議を行い、2014年2月13日に4者で協定を結び、OBI・OLABBの土地・建物およびOBI清算後の残余財産を、理研へ無償で譲渡されることとなった。これにより2015年4月1日よりOLABBおよびOBIは理研の所有となり、それぞれ生命システム研究棟A棟および同B棟と改称した。

その後、2015年9月までのOBIの清算業務を経て、10月には神戸より泰地、清水義宏らが生命システム研究棟B棟に移転し、QBiCは吹田の地を主たる研究実施場所として再スタートすることになった。同年10月27日には後藤圭二（吹田市長）や小西禎一（大阪府副知事）、西尾章治郎（大阪大学総長）、松本（理研理事長）ほか理研の理事、センター長らが出席して開所記念式典を行った。

第6節 人材の育成・教育

若手人材の育成

QBiCでは、研究分野間の融合を進めるため、古澤、渡邊朋信ら、若手の積極的登用を進め、発足初期は、PIの約4割、研究員の約7割が30歳代以下と、若手の新たな発想を生かして新領域を切り拓く体制をとった。また、若手研究者等に対し、研究室主宰者として研究する機会を提供することにより、人材の育成および研究センターの研究推進に資することを目的とした研究ユニットを設置して、若手人材の育成を図っている。具体的には、2011（平成23）年4月より国立循環器病研究センターに在籍していた川原敦雄が研究ユニットを設置し、2014年2月に山梨大学医学部医学教育センター教授として転出した。

一方、国際的に優れた研究業績を有する若手研究者に、理研において独立して研究を推進する機会を提供するために設置された国際主幹研究ユニット制度も利用している。QBiCにおける研究との親和性が高いという理由から、2011年4月より、チューリッヒ工科大学（スイス）に在籍していたフレイ（Urs Frey）が国際主幹研究員として研究室を主宰し、任期満了となる2016年3月まで研究を実施した。その後、古巣のチューリッヒ工科大学に転出した。

開所記念国際シンポジウム

2012年11月5日から7日に、ポートアイランドにある神戸国際会議場でQBiC開所記念の国際シンポジウムを開催した。柳田センター長、上田昌宏、泰地、上

田泰己、各グループディレクターがオーガナイザーを務め、計測、計算、合成の各分野から国際的に著名な研究者を招聘した。QBiCが掲げるミッションすなわち“Towards whole-cell modeling”（細胞まるごとモデリングに向けて）を全体のテーマに据えた。国内外の研究機関から300人を超える聴衆が集まる中、12名の招待講演者と14名のQBiC研究者が講演した。基調講演はシンガポール大学メカノバイオロジー研究所のシート（Michael P. Sheetz）初代所長とアイオワ大学のエルコック（Adrian H. Elcock）教授であった。講演内容はいずれも細胞内環境における情報の受容と機能発現に関するもので、シート所長は主に実験的アプローチから、エルコック教授は数理的アプローチから議論を展開した。後に2014年のノーベル化学賞に輝くマックスプランク研究所のヘル（Stefan W. Hell）教授も、招待講演者として講演した。シンポジウム期間中、熱のこもった議論が繰り広げられ、質疑応答の時間のみならず、昼食時や休憩時間にも研究者同士が活発に意見を交換する場面が見られた。異なる分野の研究者が参画し、多角的な視点から新しい分野の研究が推進される、QBiCらしい雰囲気のある3日間であった。

QBiCシンポジウム

その後の国際シンポジウムについては、2015年からQBiCのPIが持ち回りでオーガナイザーを務め、毎回異なるテーマの下で、毎年開催することとなった。2015年は古澤チームリーダー、大浪チームリーダー、金子（東京大学教授）がオーガナイザーを務め、8月24日から26日まで、生命システム研究棟B棟を会場として、開催された。会議のテーマを“High-dimensional data for the design principles of life”とし、生命システムの動作原理の理解を目指し、ビッグデータを用いた実験的、計算科学的、そして理論的研究アプローチについて議論した。基調講演はロックフェラー大学のリーブラー（Stanislas Leibler）教授とカリフォルニア大学サンディエゴ校のポールソン（Bernhard Palsson）教授で、海外から7名、国内から8名の招待者による講演が行われた。あわせて、一般参加者によるポスターセッションも行われた。また、海外からの若手研究者のシンポジウム参加を奨励するため、旅費、滞在費をサポートした。

大学等との連携について

QBiCは設立検討時より、大阪大学との間の連携を想定しており、設立前年に当たる2010年10月13日付で、当時の野依良治（理研理事長）、鷲田清一（大阪大学総長）との間で基本協定が締結された。その下で、生命動態システム科学に関する研究を推進することを目的として共同研究、研究実施場所の利用、研究基盤の整備・運用・相互利用等を通じた研究協力をうたった「生命動態システム科学」に関する連携に係る研究協力協定が締結された。この協定に基づき、QBiCのPIは、大阪大学生命機能研究科の招聘教授または招聘准教授の身分を付与され、大阪大学における教育活動に参加するとともに、大阪大学より多くの学生がQBiCにやってきて研究を実施している。

また、大阪大学免疫学フロンティア研究センター（IFReC）とも密接な研究協力を進めており、QBiCの研究実施場所にIFReCが研究室を構え、常勤で数名の研究者がQBiCの研究者と一体となって研究を実施している。

2016年4月よりQBiCのチームリーダーである岡田と古澤が東京大学理学系研究科物理学専攻の教授に就任したことを受けて、東京大学との間でクロスアポイントメント協定を締結した。その後、東京大学大学院理学系研究科に2016年10月1日付で生物普遍性研究機構（UBI）が設置されたことを受け、QBiCとUBIの間で融合・連携を図るべく、2016年10月1日付で共同研究、研究実施場所の利用、研究基盤の整備・運用・相互利用等を通じた研究協力をうたった連携・協力を係る協定書を締結した。

第7節 複雑で動的な系として生命を理解する

さらに独自のアプローチが必要

生命動態システム科学では、これまで要素還元論的な視点を中心に行われてきた生命科学を発展させ、遺伝子・タンパク質などの多数の要素が複雑にからまるシステムとしての生命理解を発展させるべく研究を進めてきた。特に、生命にとって非常に重要な動的性質を理解するには、諸量の間関係性が重要になり、そのために定量的・システムのなアプローチが必須となる。そして具体的には、「計測」・「計算」・「デザイン」の三つのアプローチによる研究を推進してきた。

成果としてすでに述べたように研究面・組織整備面の双方において大きな進歩を達成することができた。これらの成果を次世代の生命科学研究に切れ目なくつなげていくためには、引き続き生命動態システム科学を強力に推進することはもちろんであるが、今までの延長線上の研究だけでは不十分である。この間の科学技術の進歩を踏まえて、研究の方向性を絶えず見直し、わが国独自の新たなアプローチを開拓し、研究戦略の立案を行うことが、先導的かつ創造的な研究成果・イノベーションの達成に必須である。

これまでの生命動態システム科学では、計測技術としては、生命活動の動きを直接的に生体を傷つけることなく（非侵襲的に）観測できるイメージングの研究開発に重心をおいて進めてきた。その結果として、高速な超解像イメージング、多色同時観測による多次元イメージングなど、生命科学研究のための強力な技術を生み出すことに成功している。

一方、生命活動全体を扱うためには、これだけでなく、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなどの網羅的なデータとの組み合わせが今後必須になると考えられる。これらについては、一細胞質量分析によるメタボローム解析などを代表に、すでに生命動態システム科学で一部取り組んできたが、近年の一細胞遺伝子解析技術の発展などの成果を一層取り入れる必要がある。

イメージングとオミックスの統合解析

イメージングの特徴は、非侵襲的に生きたままの状態を捉えることができる点である。しかし、同時に観測できる分子種は限られており、網羅的な解析は難しい。一方、オミックス計測は、網羅的であるが侵襲的であり、動的な計測には限界がある。このように、イメージングとオミックスは、互いに一長一短の正反対の特徴を持っている。そのため、これらを統合できれば、より高次な情報が得られると期待できる。

イメージングとオミックスの統合研究の重要性は、これまで認識されてこなかったわけではない。近年の多くの生命科学の成果は、計測やシミュレーションなど、複数の結果を研究者自身が統合した結果が多い。しかし、生命の全体像を把握するには、研究者が個別課題で行う範囲では限界がある。多様な細胞を網羅的に統合解析することで、例えばイメージング結果からオミックス状態を推定するなど、新次元の展開が期待できる。

このような網羅的な統合解析ができる条件が整いつつある。イメージング技術の向上により、核を含む細胞の詳細な状態のダイナミクスが計測できるようになった。また、1細胞オミックス技術の進展により、個々の細胞のオミックスデータで網羅的解析が可能になった。つまり、両者を対応付ける必要条件が整ったのである。また、ロボット利用が一般化して実験のオートメーション化が進み、大量の実験データの取得が可能となりつつある。これらで得られた異種ビッグデータの解析には、近年発達してきた機械学習・人工知能技術を適用することができる。

これらの技術を統合し、生命の状態を動的なイメージングと網羅的なオミックスの両面から同時に捉えることが可能になれば、生命の理解が飛躍的に進むことは間違いないだろう。その成果は、生命科学諸分野の発展とともに、再生医療、がん免疫の実用化、医薬品開発を加速させ、医療・健康に貢献するはずである。また、複雑系から得られる異質なデータの統合解析手法の開発は、情報科学の重要な進展をもたらすとともに、社会・経済、脳など、他の複雑系にも適用可能になるであろう。さらには、脳に学ぶことにより人工知能が発展してきたように、生命の動作原理を活用することによって、エンジニアリング全般や省エネルギー技術にも多大な貢献をもたらす可能性を秘めている。

生命動態システム科学の次世代化に向けて、統合解析以外にも多くの推進すべき課題がある。まず細胞レベルでは、特にタンパク質の動態解析・プロテオミクスをハイスループット化していくことが重要である。これまでとは別次元の多数のタンパク質やその修飾状態を同時計測する技術があれば、細胞内情報処理システムの全貌を解明し、その数理解理解を可能にし、疾患の理解につなげていくことができる。特にオミックスとの結合においては、転写因子の発現と核内動態を網羅的に計測すると同時に、クロマチン・エピゲノム状態の動的計測技術を引き続き発展させていく必要がある。これらの計測技術の充実は、統合解析に必須な基盤ともなるであろう。

また、イメージングやオミックスの時間分解能向上と、分子シミュレーション、

生化学シミュレーションの高性能化により、タンパク構造など原子レベルの情報と細胞レベルの機能をつなげていくことも必要である。

さらに、近年急速に研究が進みつつある、組織・器官レベルでの細胞間相互作用についての分子レベル計測も重要な課題である。前述の統合解析技術も、組織・器官レベルでのオミックス状態の動的推定が大きな一つの目標になっている。しかしそれ以外にも、深部イメージング技術や透明化技術により、多様な細胞が混在したシステムの計測技術を確立していく必要がある。これらにより、神経系・免疫系等にまたがる複雑な多細胞システムの解析を可能にすることは、疾患メカニズムの理解や器官再生等、医療に大きく貢献するであろう。

DECODE計画

次に、イメージング技術とオミックス解析技術の統合の例を示す。イメージング技術の進展により、細胞を100ナノメートル以上の分解能で動的に観察することが可能になった。これらの超解像データの持つ情報量は、これまでの共焦点顕微鏡からのデータに比べて数十倍以上になる。これらの情報には、遺伝子発現など、何らかの形で細胞のミクロな状態に対応する情報を含んでいると考えられる。例えば、核内の遺伝子一個分が占める平均体積相当を、超解像イメージングは分解可能であり、その中には遺伝子の転写活性と関連する情報を含んでいると期待される。

しかし、イメージングからミクロな状態を読み解くためには、多数の細胞・細胞種をターゲットとし、さらに複数の計測技術、情報技術を含めた系統的なアプローチが必須であり、一研究室で行うのは困難である。そこで、イメージングなどの動的なデータから細胞のオミックス状態を推定するプロジェクト「DECODE (DEcoding Cell from Omics and Dynamic Expression) 計画」を提案している。

この計画では、複数のオミックスやイメージングなど高次元の異質なデータを統合することが必要である。また、統合・分類だけでなくイメージングからオミックス状態の推定を可能にするためには、いったん低次元の特徴空間を構成する必要があると考えられる。そこでまず、イメージングデータと紐付けされたオミックスデータに機械学習を適用し、細胞種などの事前知識を活用しながら特徴空間を構成する。そしてイメージングデータをこの特徴空間にマップする予測器を、機械学習等により作成する。

これによって、「イメージングデータ→特徴空間上での状態→オミックス状態の推定」が可能になり、オミックス状態が未知のイメージングデータから、オミックス状態を推定することが可能になる。さらに、この特徴空間は、それ自身、生物学的な意味を持っていると期待される。つまり、特徴空間の構造やその上での細胞のダイナミクスは、細胞分化を理解したり制御したりする上で大きな意味を持つであろう。

用いるイメージングの手法としては、複数のアプローチが考えられる。例えば、前述の細胞核の超解像イメージングは有力である。解析の手法としてもさまざま

な方法があり得る。また、細胞核のイメージの変化をディープ・ニューラル・ネットワークなどによる機械学習技術で認識することで、特徴空間にマップすることも一案である。

近年進んできたクロマチンの立体構造モデルに基づく方法も考えられる。遺伝子の位置を測定し、それを立体構造モデルと組み合わせシミュレーションを行う。これにより、配列まで含んだクロマチン立体構造を作成し、超解像イメージングをマップすることで、遺伝子の活動を推定する。細胞核の超解像イメージング以外にも、転写因子の一分子イメージング、分子機能イメージング、高次光学過程の利用、MRI、またこれらを組み合わせたマルチモーダルイメージング等を活用していく選択肢もある。

DECODE計画の実現に向けて、超解像技術や一細胞オミックス技術をさらに発展させる必要があるが、それとともに時系列データ等の大量のデータを取得し解析する技術が必須となる。そのため、実験のオートメーション化の推進、機械学習・人工知能など応用情報技術の推進が必須である。具体的には、脳科学分野でのデコーディング研究を強力に推進する脳情報通信融合研究センター(CiNet)など、分子生物学以外の研究機関とも積極的に連携を進める必要がある。

DECODE計画は、生命科学のあらゆる分野に波及し得る技術であり、その応用はさまざまに考えられる。細胞レベルでの解析においても、万能細胞の運命決定や薬剤効果のメカニズムなどの研究への貢献が期待されるが、何といてもその強みは多細胞システムの解析にある。組織内における各細胞の状態は、周囲の環境によって相互制御された結果といえる。そのため、組織として理解するという目標に対して、1細胞のイメージングから細胞のミクロ状態を推定できることの意義は大きい。深部組織のイメージングが困難な場合には、近年わが国で研究が進んでいる組織の透明化技術を活用することができる。この場合は生きたままでの観測は難しいが、がんや免疫疾患などの組織診断の高精度化に適用することで、診断面・治療面に飛躍的な進歩をもたらすことが期待される。

階層を超えた生命現象の本質を求めて

QBiCは、生命システムをモデル化し、生命をシステムとして捉え、細胞などの状態を予測し自在に操作することを目指している。センター設立当初は、細胞をシステムとして動的に捉えて、最先端基盤技術を開発し、それを利活用した先導的研究を実施して「細胞まるごとモデリング」の実現を目指していたが、今後は、こうした細胞状態の予測と制御に加えて、研究開発の対象範囲を原子や分子まで広げ、細胞内での分子構造・状態を予測することを目指していく。

こうした取り組みを大学や企業、研究機関との連携によって拡大させ、原子・分子から細胞、多細胞へと階層を超えて生物の本質的理解に迫ることにより、再生医療、病態予測、創薬などといった21世紀のライフイノベーションに大きく貢献していくであろう。