

平成28年度 新学術領域研究（研究領域提案型）事後評価結果（所見）

領域番号	3306	領域略称名	少数性生物学
研究領域名	少数性生物学一個と多数の狭間が織りなす生命現象の探求一		
研究期間	平成23年度～平成27年度		
領域代表者名 (所属等)	永井 健治 (大阪大学・産業科学研究所・教授)		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>生命現象の本質の一つとして、“数個から数10個程度”の少数の要素分子から構成されるナノシステムが“協働的”に動作することが挙げられる。例えば、筋収縮において複数のアクチンとミオシンが協働して滑りが起きることなどがこれに該当する。これまでアクチン-ミオシンを含め“単分子”の素過程を観察した例は数多く報告されているものの、“少数分子間”で生まれる協働性の素過程を生きた細胞内において解析した報告は“皆無”であり、少数の要素分子が如何にして極めて高い協働性を生み出すのかについては全く分かっていない。少数分子が協働的に反応することで、出力の安定化に寄与する一方、分子の少数性に起因する不安定な出力も起こり得る。この反応の曖昧さが、ひいては、階層を越えたマクロな生命システムの動作安定性と一部の動作不安定性に結びつく可能性があり、生命の動作原理を理解する上で、極めて重要な観点といえよう。しかしながら、細胞内における少数の分子反応を扱う理論が未整備であったことに加え、少数分子の細胞内挙動を操作し計測する技術も無かったため、これまでほとんどアプローチされてこなかった。そこで本研究領域では、このような少数分子からなる生体システムを実験に供し、理論を構築するために、A01:少数性の生物学研究に必要な技術開発と整備、A02:少数性の生物学研究、A03:少数性の生物学の理論構築と <i>in vitro</i> 再構成による検証、において研究を展開する。</p> <p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>少数性生物学研究に必要な解析技術の構築：</p> <p>マイクロドロプレットアレイ技術を駆使して世界最高の検出感度（aM）を有する1分子デジタルELISA法を開発した。様々な細胞内微小領域で起こる生化学反応を高い精度で計測・操作することを可能にする蛍光・化学発光プローブ並びに光応答性分子ツールを開発した。集団に埋もれているマイノリティな要素が異なる空間階層にどのような影響を与えるかを理解するのに有用となる解析法として、全身透明化一細胞解析法や細胞の数を正確に定量し、全体の細胞数分布におけるマイノリティ細胞の寄与を評価する方法を開発した。データ駆動型アプローチによる解析手法の開発により、実験と理論が融合した分子・細胞個性の研究が進展した。さらに、拡散時系列から化学反応と関係した非熱的ゆらぎを評価する1分子拡散時系列解析理論を構築した。</p> <p>少数性の生物学研究：</p> <p>全ウイルスのうち感染性の粒子の割合が数%しかなく、少数のウイルス粒子が感染を引き起こすことを発見した。バクテリア走化性シグナル伝達において、分子間のコヒーレンスに起因する強い協働性を示すことを明らかにした。ヌクレオソームの揺らぎがゲノムDNAの情報探索を助けていることを明らかにし、細胞の情報探索が極めて少ないエネルギーで実施されていることを発見した。哺乳類概日時計は、細胞内に少数個数しか存在せず、個数の変動ではなく状態量の変化により、概日周期長が制御されていることを提唱した。</p>		

	<p>少数性生物学の理論研究：</p> <p>いくつかの条件を満たす2体触媒反応ネットワーク一般に対し、各成分の濃度の平均・分散といった量を求めることで反応系における少数性効果を予言する理論を構築した。また、分子のサイズによる排除効果が少数分子領域において分子分布の特徴的なパターン形成を引き起こすことを見出した。また、化学反応系の数理モデルにおいて、分子数が少数になると化学反応フローが逆流するという少数性効果を発見した。</p> <p>少数性生物学の in vitro 再構成による検証：</p> <p>少なくとも13種類、250以上のタンパク質サブユニットから成る巨大な分子複合体の in vitro 構築系の構築に成功し、分子数を制御しながらIII型分泌輸送体の構築解析する系を確立した。</p>
<p>科学研究費補助金審査部会における所見</p>	<p>A- (研究領域の設定目的に照らして、概ね期待どおりの成果があったが、一部に遅れが認められた)</p> <p>本研究領域の設定目的に向かい、技術開発や理論構築を推進し、細胞解析に関する新技術や概日時計を司る転写因子数に関する成果など、個別研究においては多くの優れた成果を上げた。</p> <p>領域代表者のリーダーシップが発揮され、本研究領域内の連携が進んだことにより、実験系と理論系の研究者の交流が深められた点や、若手研究者を含む共同研究が活発に進み、国際的に評価の高い学術雑誌へ多くの論文発表を結実させた点、さらには産学連携を活用して計測技術の開発を実現させた点も高く評価できる。</p> <p>一方で、大部分の成果が一分子観察や一要素レベルの揺らぎに留まり、「少数」要素分子の協働性との関連が必ずしも明確ではない点や、開発した計測技術が実験の補強や進展に十分に利用しきれていない点から判断すると、主目的である「少数性生物学」の創出に向けては、更なる取組が望まれた。</p> <p>本研究領域の研究対象が「観察・実験可能である」ことを示した成果を基盤として、今後も実験事実に基づいた「少数性生物学」の成果を世界に向けて発信し、分野の発展や定着に向けての努力の継続が期待される。</p>