

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2018～2022

課題番号：18H05474

研究課題名（和文）コントロール可能な生物リズム・パターンの創成

研究課題名（英文）Creation of controllable biological rhythm and pattern

研究代表者

伊藤 浩史（Ito, Hiroshi）

九州大学・芸術工学研究院・准教授

研究者番号：20512627

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 75,000,000円

研究成果の概要（和文）：リズムやパターン現象を示す生命現象を対象に、コントロール可能な機能を付与することで、既存のロボットの枠を広げる研究を推進した。主要な成果として、回転運動する線虫の大量培養によって動的なパターン形成がおこることを示し、そのパターンが環境の光遺伝学的操作によって制御可能であることを示した。振動する能力をもつイカ色素胞を利用した物理リザーバー計算機として音声認識が可能であることを示した。また生物が自発的に24時間周期の自律振動性を獲得するシナリオに関する理論的研究や、周期ゆらぎを低減するための手法に関する理論的提案を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は生物そのものがやわらかいロボットとして機能しうることの実例を動物・植物・微生物を用いて明らかにした。また工学的なアプローチが生物理解そのものに貢献することを実例とともに示した。工学と生物学の融合によって、既存の生物学の枠組みおよびロボット学の枠組みを双方押し広げることに成功した。

研究成果の概要（英文）：The group promoted research on biological phenomena that exhibit rhythm and pattern phenomena, expanding the boundaries of existing robots by providing them with controllable functions. As a major achievement, we showed that dynamic pattern formation occurs by mass culture of rotationally moving *C. elegans*, and that the patterns can be controlled by optogenetic manipulation of the environment. We showed that a physical reservoir computer using squid chromatophores, which have the ability to oscillate, is capable of speech recognition. We also conducted a theoretical study of a scenario in which organisms spontaneously acquire autonomous oscillatory 24-hour cycles, and proposed a theoretical method for reducing periodic fluctuations.

研究分野：時間生物学

キーワード：概日リズム パターン 植物 クラゲ 線虫 イカ

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生命現象の中には繰り返し引き起こされるリズム現象や、空間上にパターンを形成する自己組織化現象がしばしば見られる。人工物と比較して限られた材料と微小なスケールで実現される生物リズム・パターン現象はしばしば生物学の対象となり長い研究の歴史をもつ。例えば「細胞はなぜ周期的に分裂できるのか」「無個性の細胞集団が胚へと発生する際

いかにして自身の位置を知るのか」などは生物学上の重要な課題である。研究代表者は生物のリズム・パターンに関してこれまで従事してきており、特に概日リズムに関する貢献を行った。試験管内の体内時計再構成：原核生物であるシアノバクテリアに存在する3つのタンパク質 KaiA, KaiB, KaiC を試験管内で ATP と共に混合すると約 24 時間周期でリン酸化 KaiC タンパク質の量が変動することを見つけた(Nakajima et al. Science 2005, 図 1)。この生化学反応のみからなるリズム現象は通常の体内時計と同様に、周期の温度不依存性をもつ。また温度サイクルを与えることによって同調現象がおこり、周期を変更することができる(Yoshida et al. PNAS 2008)。リン酸化 KaiC タンパク質量を検知する細胞内の仕組みは明らかになっており(SasA-RpaA 二成分制御系 Takai et al. PNAS 2006)KaiC リン酸化リズムを遺伝子発現のリズムに変換することも可能である。

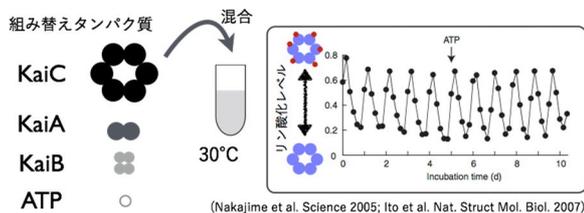


図1 試験管内体内時計再構成系：シアノバクテリアが持つ3つのタンパク質KaiA, KaiB, KaiCを混合すると24時間周期でリン酸化KaiCの割合が増加する。

24時間周期で振動する生化学反応を試験管内で再構成した

2. 研究の目的

生命現象には、体内時計に代表される時間的に繰り返し引き起こされるリズム現象や、魚の体表の縞模様に見られるようなくり返しの空間的なパターンが見られる。これらは高機能素子による厳密なプログラムに基づいているのではなく、単純なルールに従ういくつかの生体素子が自己組織的に生み出す構造である。人工物と比較して限られた材料と微小なスケールで実現される生物リズム・パターンのメカニズムは生物学上の大きなミステリーであり、長い研究の歴史をもつ。リズム・パターンを産む生体素子をソフトロボットとみなし、工学へ応用しようというのが本研究の挑戦である。

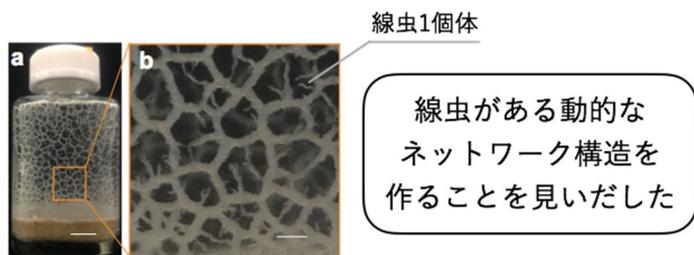


図2 線虫の動的ネットワーク形成：ドッグフード培地で大量培養された線虫は時間変化するネットワーク構造を形成する。

3. 研究の方法

代表的な研究テーマとして以下の4つをかかげた。

線虫のネットワーク形成

線虫 *Caenorhabditis elegans* は 1960 年代から利用されている体長約 0.5mm 程度の「小さい動物」で、雌雄同体 1 個体からわずか 3 日で成虫になり卵が 200 個以上得られるため、大量の個体を準備できる。すなわち線虫は実験室で準備できる動物のアクティブマターとして大きなポテンシャルを秘めていた。しかし大量の線虫を得られるとはいえ、通常用いられる寒天培地に塗布した大腸菌を餌とする飼育法の場合、大腸菌がなくなれば増殖は止まってしまい、個体密度には上限があった。過去の研究から、*C.elegans* と異なる線虫種をドッグフードで培養した場合、ドッグフードの富栄養のため温度補償性を有する化学振動子の探索に長期間にわたって線虫を培養でき、寿命の長い Dauer と呼ばれる耐久型幼虫を大量に得られることが報告されていた。そこで、この方法を *C. elegans* へ応用して、線虫が大量に集まったときに何が起きるのかを観察した。

概日時計進化に関する研究

概日リズムは24時間周期でおこる自律的生理学的なリズム現象である。これが進化の過程でどのように形成されてきたか、メカニズムは不明であった。我々は、提案されていた小林-Mikahiolvモデルを改良し、進化的アルゴリズムを用いて、自己持続的振動の進化シナリオを検討する。特に、地球上に純粋に一定の明暗条件が存在することは稀であることを考慮し、LDサイクル下でのダイナミクスに基づくフィットネスを設計した。つまり、フィットネスの計算には、一定条件下での自己持続性は明示的に考慮せず、自己持続性振動子が減衰性振動子や砂時計よりも適切に振る舞う条件を探索した。このような進化的な計算機的探索を通して、我々はクロノバイオロジーにおける古くからの疑問、すなわち「何が自己持続的振動の進化を促すのか」という疑問に取り組んだ。

ケンサキイカによる物理リザーバー計算機

フィジカル・リザーバー・コンピューティングとは、リザーバー・コンピューティング・システムのリザーバー層を物理オブジェクトに置き換えた機械学習手法の一つである。フィジカル・リザーバー・コンピューティングの例は、スピントロニクスやタコの足を模したソフトボディなど、最近数多く報告されている。さらに、生きたバイオマテリアルを用いたフィジカル・リザーバー・コンピューティングは、フィジカル・リザーバー・コンピューティングのコンセプトがマテリアルに「インテリジェンス」を実装できることから、ロボット工学、特にソフトマテリアルを用いたロボット工学の観点から、研究者の関心を集めている。しかし、物理的リザーバー・コンピューティングを生体材料に実装した試みはほとんどない。本プロジェクトでは、イカの色素胞を用いた物理リザーバコンピューティングシステムを実装した。人間の声から変換した電気信号を入力とし、音声認識器を開発し、その性能を評価した。

概日リズムゆらぎ制御理論の構築

サーカディアンリズムとは、約24時間の周期を持つ生物学的リズムのことで、毎日の環境の手がかりがない一定の条件下でも持続する。分子概日時計機構は生理的リズムを生成し、そのリズムは下流の出力系に伝達される。生化学反応と細胞外環境の確率的性質のために、個々の生物または細胞が示す概日リズムの振動周期は、変動係数に反映されるように、1日単位で一定ではなく、10%もの高い変動がある。概日リズムの変動は、出力系の一例である生物発光や蛍光などのレポーター系によって測定されるが、レポーター系で見られる変動が概日時計の変動と同じかどうかを実験的に確認することは困難である。本研究では、概日時計とその出力系の連成系を数値的・解析的に調べ、両者の発振周期のゆらぎを比較した。

BZ反応への温度補償性の付与

概日リズムは、様々な生物にとって基本的な生理機能である。リズムを生み出す分子機構は、ここ数十年で解明されてきた。それにもかかわらず、概日リズムの顕著な特性である発振周期の温度補償機構については、いまだに論争が続いている。本研究では、化学合成的アプローチ(すなわち、Belousov-Zhabotinsky (BZ)ゲルによる温度補償の実現)を通じて、新たなメカニズムを提案する。

4. 研究成果

主な研究成果として4つの研究成果を得た。

線虫のネットワーク形成

線虫 *C. elegans* は大量に集まると図2のように、棒状のバンドルからなる網目構造、つまりネットワーク状のパターンを形成することを見出した。この構造は網目の生成と消滅を繰り返しながら動的に変化した。1個体レベルの観察結果によれば、線虫が回転速度を長時間維持すること・2体衝突によりネマチック相互作用が働くこと・体に付着した水を通じて接触している個体同士に引力が働くことが示された。これらの要素がパターン形成に有効であることを見出した。また光遺伝学を用いることにより、このパターンを操作できることを見出した。

ケンサキイカによる物理リザーバー計算機

我々イカの色素胞を物理的リザーバー層として機能させるシステムを開発した。このシステムは、日本語の母音を識別することができた。我々は、物理的リザーバーコンピューティングの概念が、エソロジーの研究者の見方を変えることができると信じている。我々は、色素細胞自体のダイナミクスが情報を処理できることを示した。このことは、高次の神経系がなくても体色パターンを制御できることを示唆している。開発したシステムの改良は、倫理学者の間で議論されて

いる体色パターン制御機構の解明に貢献できる。

概日リズムゆらぎ制御理論の構築

概日時計とその下流の出力系では、発振周期の変動量が異なることを数値的に示した。さらに、出力系における分子の分解速度が変動量を制御していた。分解速度の広い範囲において、出力系の変動は、リズムを生成する概日時計の変動よりも小さかった。さらに、位相モデルのゆらぎの低減は、解析結果と一致した。解析計算では、ノイズ源と系全体の位相面上の方向から、揺らぎ量を6つの成分に分けた。そのうちの1つである位相の負の相互相関と、中心時計に印加されたノイズに由来する揺らぎの振幅は、揺らぎの低減に寄与した。出力系がリズムをより正確にするメカニズムは、サーカディアンリズム以外の生物学的発振器でも発見される可能性がある。さらに、出力によって精度が向上するという概念は、合成発振遺伝子回路にも応用できる出力系を最適化することで、より正確な合成生物時計を実現できる。このように、本研究は正確な発振を行う生物学的回路の設計原理を提供するものである。

BZ 反応への温度補償性の付与

BZ ゲルは、BZ 反応の金属触媒をゲルポリマーに埋め込んで作製した。感温性高分子ゲルを用いて BZ ゲル本体を作製し、体積の温度依存性を利用して振動の温度補償を可能にした。さらに、感温性ゲル中の BZ 振動の簡単な数理モデルを構築した。このモデルは、すべての反応がアレニウス則に従って温度感受性であるにもかかわらず、BZ ゲルの温度補償を再現することができる。この発見は、概日リズムを含む温度補償された生物学的機能の根底に、ソフトボディ結合が存在する可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Amikura K, Ito H, & Kitazawa MS	4. 巻 11
2. 論文標題 Discovery of spatial pattern of prickles on stem of <i>Rosa hybrida</i> 'Red Queen' and mathematical model of the pattern	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13857
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-93133-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kawamoto N, Ito H, Tokuda I, Iwasaki H	4. 巻 11
2. 論文標題 Damped circadian oscillation in the absence of KaiA in <i>Synechococcus</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 2242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-020-16087-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 杉拓磨 伊藤浩史 永井健	4. 巻 60
2. 論文標題 個体集団が生み出す動的秩序～線虫の集団運動による動的ネットワーク形成	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生物物理	6. 最初と最後の頁 6-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sugi T, Ito H, Nishimura M, Nagai KH	4. 巻 10
2. 論文標題 <i>C. elegans</i> collectively forms dynamical networks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 683
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-08537-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 伊藤浩史 杉拓磨 永井健	4. 巻 122
2. 論文標題 生物リズム・パターンのソフトロボティクスへの応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本機械学会誌	6. 最初と最後の頁 32-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugi Takuma, Ito Hiroshi, Nishimura Masaki, Nagai Ken H.	4. 巻 10
2. 論文標題 C. elegans collectively forms dynamical networks	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-08537-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Waditee-Sirisattha Rungaroon, Ito Hiroshi, Kageyama Hakuto	4. 巻 12
2. 論文標題 Global transcriptional and circadian regulation in a halotolerant cyanobacterium Halothece sp. PCC7418	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17406-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Seki Motohide, Ito Hiroshi	4. 巻 289
2. 論文標題 Evolution of self-sustained circadian rhythms is facilitated by seasonal change of daylight	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 20220577
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rspb.2022.0577	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Yuhei, Ito Hiroshi, Maeda Shingo	4. 巻 12
2. 論文標題 Artificial temperature-compensated biological clock using temperature-sensitive Belousov-Zhabotinsky gels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-27014-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uemoto Kyohei, Mori Fumito, Yamauchi Shota, Kubota Akane, Takahashi Nozomu, Egashira Haruki, Kunimoto Yumi, Araki Takashi, Takemiya Atsushi, Ito Hiroshi, Endo Motomu	4. 巻 64
2. 論文標題 Root PRR7 Improves the Accuracy of the Shoot Circadian Clock through Nutrient Transport	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Plant And Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 352 ~ 362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pcp/pcad003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Imamura Ryuki, Nakane Yurina, Jiajing Hu, Ito Hiroshi, Sugi Takuma	4. 巻 198
2. 論文標題 The Large-Scale Cultivation of Nematodes to Study Their Collective Behaviors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 65569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/65569	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaji Hotaka, Mori Fumito, Ito Hiroshi	4. 巻 574
2. 論文標題 Enhanced precision of circadian rhythm by output system	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Theoretical Biology	6. 最初と最後の頁 111621 ~ 111621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtbi.2023.111621	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okada Masahiro, Ito Hiroshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Phase characteristics of vocal tract filter can distinguish speakers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Applied Mathematics and Statistics	6. 最初と最後の頁 1274846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fams.2023.1274846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計23件(うち招待講演 2件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 森史, 岩見貴弘, 郡宏, 伊藤浩史
2. 発表標題 振動子間の非対称な結合強度をスパイク時刻データだけから推定する
3. 学会等名 日本物理学会 2021年秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梶穂高, 森史, 伊藤浩史
2. 発表標題 概日リズムの出力系のゆらぎ
3. 学会等名 第127回日本物理学会九州支部例
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森史, 岩見貴弘, 郡宏, 伊藤浩史
2. 発表標題 同期している振動子間の非対称な結合強度の推定
3. 学会等名 第127回日本物理学会九州支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤浩史
2. 発表標題 概日時計のゆらぎ
3. 学会等名 MIMS研究集会「現象と数理モデル」
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤浩史
2. 発表標題 数理モデルは概日リズム研究のガイドになる
3. 学会等名 生物統計と数理生物：似ているようで異なる生物へのアプローチ
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤浩史
2. 発表標題 生物リズム、パターンの生まれ方
3. 学会等名 創造する天然知能としての「わたし」の理論と実践・研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ruki Sho, Toma Yamagawa, Honoka Moribe, Kohei Nakajima, Hiroshi Ito
2. 発表標題 Speech recognition by chromatophores of squid via reservoir computing
3. 学会等名 MHS (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Ito
2. 発表標題 Soft clock: fabrication and control of biological clock
3. 学会等名 MHS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 國弘暉, 今井圭子, 伊藤浩史
2. 発表標題 分裂速度の速いシアノバクテリアの概日リズム
3. 学会等名 時間生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森史, 岩見貴弘, 郡宏, 伊藤浩史
2. 発表標題 Which clock is master? : inference of asymmetric interaction intensities in coupled oscillators
3. 学会等名 時間生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村光洋, 上妻多紀子, 梅津晏奈, 小山時隆, 伊藤浩史
2. 発表標題 低温下におけるシロイヌナズナ1細胞の概日リズム
3. 学会等名 時間生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤浩史
2. 発表標題 時計のゆらぎ
3. 学会等名 CyanoClock
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tetsuhiro Hataekyama, Irina Miahlcescu, Hiroshi Ito
2. 発表標題 Frequency-Amplitude relation in circadian rhythm
3. 学会等名 日本時間生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤浩史
2. 発表標題 概日リズムの3要素を関係づける
3. 学会等名 九州山口沖縄リズム研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤浩史
2. 発表標題 体内時計を冷やす
3. 学会等名 MIMS 現象と数理モデル
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤浩史, 杉拓磨, 永井健
2. 発表標題 生物リズム・パターンの制御
3. 学会等名 自律分散シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤浩史
2. 発表標題 たよりないものをあつめてたよりがいのあるものを作る
3. 学会等名 共創学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Ito, Takuma Suigi, Ken H Nagai
2. 発表標題 Reconstitution of biological rhythms and pattern with living matter
3. 学会等名 Robo Soft (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Ito
2. 発表標題 Individual cyanobacterial circadian rhythms under low temperature conditions
3. 学会等名 European Biological Rhythms Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤浩史
2. 発表標題 理論は実験のガイドになる
3. 学会等名 時間生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Ito
2. 発表標題 Reconstituted cyanobacterial circadian clock in cold conditions
3. 学会等名 Malaysia International Genetics Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤浩史, 杉拓磨, 永井健
2. 発表標題 生物リズム・パターンの制御
3. 学会等名 自律分散シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤浩史
2. 発表標題 振幅からみた時間生物学
3. 学会等名 時間生物学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Ito H, Murayama Y, Kawamoto N, Seki M Iwasaki, H.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 349
3. 書名 Circadian Rhythms in Bacteria and Microbiomes	

1. 著者名 伊藤浩史	4. 発行年 2023年
2. 出版社 NTS出版	5. 総ページ数 384
3. 書名 温度ストレスによる生体応答ダイナミクス	

1. 著者名 Hiroshi Ito	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 252
3. 書名 Cyanobacterial Physiology	

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.design.kyushu-u.ac.jp/~hito/ 伊藤浩史研究室 http://www.design.kyushu-u.ac.jp/~hito/ 杉拓磨ホームページ http://takumasugi.com/ 永井健ホームページ https://www.jaist.ac.jp/areas/bb/laboratory/nagai.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	杉 拓磨 (Sugi Takuma) (70571305)	広島大学・統合生命科学研究科(理)・准教授 (15401)	
研究分担者	永井 健 (Nagai Ken) (40518932)	北陸先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・講師 (13302)	削除：2021年8月16日

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関