

# 平成25年度 新学術領域研究（研究領域提案型） 中間評価結果（所見）

## 研究領域名

少数性生物学—個と多数の狭間が織りなす生命現象の探求—

## 研究期間

平成23年度～平成27年度

## 領域代表者

永井 健治（大阪大学・産業科学研究所・教授）

## 研究領域の概要

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“協動的”に動作することが挙げられる。このような少数の分子が協動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超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も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、超解像顕微光学、光分子制御技術、細胞生物学、数理科学などの諸分野を融合することで、個と多数の狭間が織りなす生命現象にアプローチする新学術領域を形成し、生命現象一般を説明しうる統一的動作原理の提出を目指す。

## 領域代表者からの報告

### 1. 研究領域の目的及び意義

＜領域の研究目的＞

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“協動的”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。少数分子が協動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、階層を超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 少数性の生物学的研究に必要な技術開発と整備、A02 少数性の生物学的研究、A03 少数性の生物学的理論構築と *in vitro* 再構成による検証、において研究を展開する。

### 2. 研究の進展状況及び成果の概要

**少数性生物学的研究に必要な技術開発**については、極微量（検出限界： $\text{zM}$ ）の分子を計数可能な1分子デジタルエライザ法や超高感度化学発光性機能センサー、長時間超解像観察に資する高速光スイッチング蛍光タンパク質、飽和励起による細胞内3次元超解像法の開発などに成功した。また、技術開発支援企業の協力により阪大・産研内にバイオナノフォトニクスコンソーシアム(BNPC)を開設した。また、少数性生物学トレーニングコースなどによる啓蒙活動も順調である。

**少数性の生物学的研究**については、少数分子が少数しかないターゲットをどのように見つけるのかに関する生物学的

知見や、超解像イメージングによる細胞内微小コンパートメント内の分子数を可視化し、生理機能との相関を論じることができる知見が得られており、「分子数」や「1分子ダイナミクス」からマイクロスコピックな生理現象を論じることができつつある。

**少数性生物学の理論構築**については、生体分子間、生体分子内の情報伝達について反応の振動性や協調性について理論的評価を行った。その結果、10分子以下の分子で構成される反応系においても、自律的な振動が可能な条件や、少数個のドメインからなる生体分子機械の協調動作において、情報の伝達方向と強さの関係を見出すことなどに成功しており、再構成実験により検証する段階にきている。

**少数性生物学の in vitro 再構成による検証**については、人工膜小胞中での分子反応再構成実験により、反応の空間スケールと反応特性を関係が解析可能になった。また、MEMS技術を応用し、分子数を制御した実験システムの構築が終了し、生物学的研究への応用が始まろうとしている。

## 審査部会における所見

A- (研究領域の設定目的に照らして、概ね期待どおりの進展が認められるが、一部に遅れが認められる)

### 1. 総合所見

本研究領域は、一分子と多分子の狭間である少数個の分子が織りなす化学反応システムに依存する生命現象にアプローチするという新しい学問分野の創成を目指し、超解像顕微光学、光分子制御技術、細胞生物学、数理科学などの異分野融合研究が共同研究により積極的に行われている。また、多くの企業や企業研究者が参画しており、多くの産学共同研究が進んでいることは特筆に値する。その一方で、計画研究の一部に本領域の主旨である「少数性生物学」との関連を汲みにくい課題も含まれており、全体としては概ね期待どおりに進展しているが、一部に遅れが認められると評価した。1分子生物学でもなく多分子生物学でもない「少数性生物学」という新しい概念の理解をまずは領域内で共有できるよう領域代表者のリーダーシップに期待したい。

### 2. 評価に当たっての着目点ごとの所見

#### (a) 研究の進展状況

「少数性生物学」という新興・融合領域の創成に向けて、領域の確構成員が高いモチベーションを持って尽力し、着実に進展している。本領域は、分子の観察、定量解析、理論など様々な分野に関わる研究者により組織されており、異分野連携の共同研究により実験科学だけでは解決できない問題を数理科学者とともに解決しつつある。また、産学共同研究も積極的に進められ、新しい方法論などの開発も行われている。他領域への波及効果については、関連シンポジウムの開催や他領域との交流など、「少数性生物学」という新しい学問分野の浸透に向けた活動も評価できる。

#### (b) 研究成果

発表された論文などの成果は、少数性生物学のための準備段階のものが多く、これらをベースに今後の発展が期待される。領域内での共同研究も順調に進んでおり、「少数性生物学」の進展に不可欠な技術の開発に繋がっている。一方で、これまでの成果や技術の中には必ずしも「少数性生物学」と直接結びつかないものや関連性が見えにくいものが含まれており、今後、これらが実質的な「少数性生物学」に展開していくことを期待する。

#### (c) 研究組織

若手研究者を中心としたメンバー構成で活発に研究活動が行われているものの、「少数性生物学」という概念が必ずしも領域内で共有されておらず、今後、「少数性生物学」という新しい概念の共通理解を進めるべく、領域代表者のリーダーシップに期待したい。

**(d) 研究費の使用**

特に問題点はなかった。

**(e) 今後の研究領域の推進方策**

1 分子生物学でもなく多分子生物学でもない「少数性生物学」の本質に迫るべく、明らかにすべき点を明確にし、領域内で目標を共有する必要がある。

**(f) 各計画研究の継続に係る審査の必要性・経費の適切性**

本領域の主旨に沿った成果があがっていない一部の計画研究については、継続に係る審査が必要である。