「生命現象の統合的な理解と制御」を目指す
細胞・組織スケールでの科学研究の加速に必要な
アクションプランの提言

2008 年 9 月 3 日

公開シンポジウムと討論会
「細胞・発生研究への数理科学的アプローチ」
シンポジスト・座長一同

目次

【緒言】……p. 1

【総論：グランド・チャレンジの考え方】……p. 2
① 10 年後の到達目標の例……p. 2
② 20 年後までのグランド・チャレンジの例……p. 3

【現状の主要な問題点】……p. 5

【アクションプラン骨子】……p. 6

【アクションプラン各論】……p. 8

【結語：日本の当該研究領域でのポテンシャルと展望】……p. 14

シンポジスト・座長　一覧……p. 16

＜参考資料＞　プログラム……p. 18

【緒言】

今、生命科学研究では、基礎・応用の分野を問わず、要素（因子、制御）の詳細な記載を目指してきた「還元論的な研究」から、複雑な生命現象のシステム的な理解や制御を目指す「統合的な研究」への大きなパラダイムシフトを起こしつつある。全ゲノム配列決定などに代表される還元論的な研究成果は、システム的な生命理解の基盤となる知見を与える一方、そこで大きな威力を発した分子生物学的な方法論だけでは、実際に生きた細胞・組織が示す現象の動作原理やそれに関わる多数の因子の作用をシステム的に把握することには限界がある。それを乗り越えるためには、多様なウェット研究技術と数理的な解析方法を高いレベルで連結させ、シミュレーションをはじめとする方法論を進化させる集中的なエフォートが必要不可欠である。特に、次世代スーパーコンピュータの設置や次世代シーケンサーの利用などが計画されるなか、多量データの産出・取得による生命情報の過剰なまでの蓄積を意味のある形で、複雑な生命現象の理解に結びつけるには、合理的かつ系統的な戦略が不可欠である。

ここに、2008 年 9 月 2 日・3 日の両日に神戸市（理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター）で開催されたシンポジウム「細胞・発生研究への数理科学的アプローチ」（シンポジスト・座長 23 名、参加者計 158 名）で討論され、集約されたアイデア・考察をもとに、細胞・組織スケールの統合的な生命科学研究を加速するために必要な施策をアクションプランの形でまとめ、本邦における次世代生命科学研究の飛躍的発展のために提言するものである。

なお、細胞・組織スケールの基礎研究に特化したシンポジウムの性格上、この提言ではライフサイエンスへの数理・計算科学的アプローチの全般を網羅することは必ずしも意図していない。例えば、分子スケールや全身スケールのシミュレーション、脳科学、転写ネットワーク、ゲノム・インフォーマティクス、環境、行動科学、その他には、別途の検討も必要であろう。しかし、本提言で述べる多くの考え方は、これらの領域にも共通する課題・戦略が多く含まれていると思われる。それ故、「還元論的な研究」から複雑な生命現象の「統合的な研究」へと進み出しつつある世界的な潮流のなかで、特に最近の研究展開が著しい「細胞・組織スケール」を例にした本提言が、今後の「実験と理論」双方に立脚した次世代のライフサインエスのあり方・戦略を議論するうえのでのたたき台の１つになることを願うものである。

【総論： グランド・チャレンジの考え方】

5 年後ではなく、10 年～20 年後の中長期的視野でのグランド・チャレンジ設定により多様な専門性を有する研究者のエフォートを集約化する必要性について

「細胞・組織スケール」での数理生物学的研究やシミュレーションは、基礎科学・応用科学の両面で非常に大きな意義を持つ一方、下記の【現状の主要な問題点】に述べるように解決すべき課題も多いため、5 年間程度の短期間でのグランド・チャレンジを設定することは実効面で無理があり、戦略的な意味は小さい。むしろ、10～20 年後の中長期的視野でのグランド・チャレンジを考えるなかで、そのマイルストーンを 5 年ごとに設定することが有意義であり、国策として取るべき方針であろう。

以下に、今回のシンポジウム・討論会で挙げられた中長期的な達成目標の例を示す。（但し、本研究領域のグランド・チャレンジはこれらだけに限定されるものではない。）

① 10 年後の到達目標の例

◆細胞レベル◆

高度に統合的な細胞シミュレーションに必要な計測技術と数理的方法論の体系化

A）細胞内・細胞間の各種現象の素過程を制御する主要なパラメータを網羅的かつ定量的に多次元同時実計測できる方法論のモデル細胞での樹立

註 1. モデル細胞とは、特定の培養細胞など多くの研究者が共有し、しかも多くの細胞現象の素過程を観察可能な細胞であり、1～3 種程度の少数の標準株を研究者コミュニティで選定するなどが考えられる。素過程には分裂、伸長・収縮、細胞移動、接着・解離、力学応答、分泌、代謝、極性形成、細胞内輸送、転写、翻訳、分解、分化、細胞内シグナル伝達などが含まれる。

B）上記の各種現象の基本過程を記載する方程式あるいはモデルを開発・検討・整理し、それらと実計測値に基づく複合的なシミュレーション法を開発

註 2. このシミュレーションでは複数の現象を同時にカバーし、現象間の非線形的な相互作用などについて予測性を有することを目指す。

註 3. 細胞内・細胞間の複雑な現象の素過程には、転写制御など少数の方程式や基本モデルの一律な当てはめが必ずしも有効でないものも多く存在するため、慎重な整理・検討は重要である。したがって、以下の C)のアプローチを並行して推進すべきである。

C）<u>複雑な現象の全般的な時空間的挙動から、注目する現象を制御する主要なモデュールの定量的あるいは定性的な特性を概念的に抽出・モデル化し、実計測をリンクさせる数理科学的方法論の体系化</u>

註 4. ここでは個々の要素（タンパク、RNA など）の記載を前提としない、現象の挙動（例えば細胞運動や組織形態変化など）と現象の制御系のモデル化を直接つなげる方法論と言う点で、B)とは異なるアプローチである。しかし、生命体再現のシミュレーションの精度と効率の飛躍的向上のため、両者は補完的であり、その融合が不可欠である。

◆組織レベル◆

<u>5 種類程度のミニチュア臓器のin vitro形成法のシミュレーションに基づく設計と産生</u>

註 5. ミニチュア臓器とは初期胎児のサイズの臓器あるいは機能的組織を意味し、例えば肝臓組織、膵島組織、網膜、大脳皮質、肺胞・細気管支、気管、大血管など、比較的均一あるいは比較的単純な繰り返し構造を有するものが現実的な対象と考えられる。この段階の場合、シミュレーションは設計に資することが目的であり、すべての過程をカバーする必要はなく、また半経験的な要素を多く含んでもよい。

② 20 年後までのグランド・チャレンジの例　（7ページ 図1）

◆細胞レベル◆

<u>細胞の定量的なin silico再現による創薬・副作用研究などに役立つ予測性の実証</u>

註１. 微小ボクセル単位で主要タンパク質など（特に創薬や副作用などのターゲットになる可能性の高いもの）を実計測値に基づいて配置し、熱力学あるいは速度論的な個性付けを持たせたシミュレーション。多くの病態や薬理効果に関連した摂動による検証に耐えるものである必要がある。

註 2. 複数の特定の細胞を対象とし、例えば上皮細胞（肝・腎を含む)、免疫細胞、神経細胞、心筋・血管細胞、内分泌細胞、がん細胞なども候補として考えられる。

註 3. 分化の転写制御ネットワークなど多くの非線形反応を複雑に含む現象では、ゲノム・インフォーマティクスなどからの得られた半経験値からの推定の導入や、現象の概念化による制御モデュールのモデル化とも融合した、実効的なシミュレーションである必要がある。

◆組織レベル◆

Ａ）「形」を決める普遍性のある定量的な原理の解明

註 4. 複数の細胞、器官（内蔵、脳、骨など）などの形の決定原理を細胞内シグナル、細胞間相互作用、ゲノム、力学的因子の関係から解明する。また、こうした「形」の種間の違いも説明する。

Ｂ）複雑な力学的挙動や機能を持つ大型器官（心臓、腎臓など）の形成のシミュレーションとそれに基づくin vitro 臓器形成

註 5. A)、B)の達成には細胞・組織内の力学的制御と生化学的制御をリンクさせている原理の解明やその制御法の研究が必須であり、そのため後述のように、力学的パラメータの実計測や摂動のための技術開発が重要な課題となる。

Ｃ）シミュレーションに基づく新規の機能性を有する器官の創成・設計

註 6. 既存の器官の構成にとらわれずに、より高度な機能性やコンパクトさを持つ器官を、各種幹細胞などから創成する（例えば、本物より小さくしかも高性能で、耐久性に優れた腎臓など）。

【現状の主要な問題点】

グランド・チャレンジの達成を念頭にいれた場合、現状で解決すべき一般的な課題（研究面および研究体制面）には例えば以下のようなものが挙げられる。

１） 実験細胞生物学（ウェット研究）と数理科学との不十分な連携：人材、方法論、研究ネットワークなど

２） 細胞・組織スケールの生命現象を記載する基本方程式、基本モデルの体系化の欠如

３） これまでの細胞・組織スケールの数理研究では、単純化に適した生物モデル系に対象が集中する傾向があり、現在飛躍的に進んでいる細胞・組織の複雑な生命現象とは、研究対象の乖離がしばしば存在

４） 細胞・組織シミュレーションでの数理モデル研究とデータ駆動型研究の融合的アプローチの未整備

５） 次世代シーケンサーにより急速に蓄積するゲノム情報などのスナップショット・データと生きている細胞・組織のライブ情報との統合への方法論の開発が未だ不十分であること

６） 細胞・組織スケールの数理生物学や細胞計測などが、個々の研究室での研究・開発に留まり、より複雑な生命現象の理解のために必要な技術的および方法論的な統合や体系化が十分でないこと

７） 細胞・組織のダイナミックな形態形成や３次元的構成を理解するうえで、力学的動態と生化学的動態（細胞骨格タンパクや細胞内シグナル等）の相互作用の解析は必須であるが、それらをつなぐ解析法の整備が未だ不十分であること

８） 次世代スーパーコンピュータによる計算力の大きな向上を細胞・組織スケールの生命研究に十分活かすために必要なアプリケーション、細胞計測・摂動技術などの整備と人材育成が未だ不十分であること

【アクションプラン骨子】（７ページ 図２）

１）「定量的細胞計測と数理解析に基づいた生命プログラムの再構築」を目指す細胞・組織スケールで生命科学研究を推進するため、研究体制の総合的な整備を政府および研究者コミュニティの両方のレベルで強力に行うべきである。

２）上記を達成するためには、以下の項目での早急な施策が特に不可欠である。

a)ウェット研究（実験細胞生物学；がん、発生、脳、免疫科学などを含む）とドライ研究（理論、計算科学）の両者の有機的な連携を促進する研究費等の戦略的強化

b)「定量的細胞計測と数理解析に基づいた生命プログラムの再構築」のための多領域融合型の研究拠点（研究センター）の整備、および拠点と大学等の研究室をつなぐネットワーク化や共同開発のためのプラットフォーム整備

c)ウェット研究とドライ研究の dual specialty を有する研究者の育成システムの整備

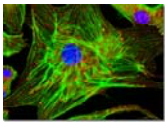
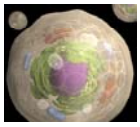
d)細胞・組織スケール研究での数理解析や次世代計算科学応用に適した細胞計測技術、摂動技術の集約的な開発

e)定量生物学におけるモデル駆動型研究とデータ駆動型研究のバランスの良い進展と、両者の融合のための方法論の開発

ｆ)次世代スーパーコンピュータの効果的かつ幅広い利用のためのブリッジ・プログラムや窓口機能の整備

図1：細胞・組織スケール研究での20年後のグランド・チャレンジ例

細胞の定量的なin silico再現による
創薬・副作用研究などに役立つ予測性の実証

「形」を決める普遍性のある定量的な原理の解明

形や大きさを規定する原理の解明
により、形の制御を可能に
進化や多様性の理解も

心臓、腎臓等の臓器形成のシミュレーション
による幹細胞からの in vitro 産生デザイン

複雑な力学的挙動や機能を持つ大型器官
をつくる次々世代の再生医学

シミュレーションに基づく
新規の機能性を有する器官の創成・設計

既存の器官の構成にとらわれずない、より高度な機能性を持つ器官を創成

図2：アクションプラン骨子

「定量的細胞計測と数理解析に基づいた生命プログラムの再構築」
を目指す細胞・組織スケールで生命科学研究の推進

政府・公的機関 ⟷ 研究者コミュニティ

- ウェット研究とドライ研究（理論、計算科学）の連携研究費等の戦略的強化
- 多領域融合型の研究拠点（研究所）の整備
- 細胞計測技術、摂動技術の集約的な開発
- 拠点と大学等をつなぐネットワーク化や共同開発体制の整備
- ウェット研究とドライ研究のDual Specialty研究者の育成システム
- モデル駆動型研究とデータ駆動型研究の両者の進展と融合
- 次世代スーパーコンピュータ活用のための
ブリッジ・プログラムや窓口機能の整備

【アクションプラン各論】

a）ウェット研究とドライ研究（理論、計算科学）の両者の有機的な連携を促進する研究費等の戦略的強化：

・細胞・組織レベルの「複雑な生命現象のシステム的な理解と制御」研究のための研究者の集約化を可能とする重点予算化（国家プロジェクト、CREST などの大型予算など）が必要である。

・専門性の異なる研究者間の共同研究に特化した新規枠の研究費プログラムの整備が望まれる。

・細胞・組織レベルに留まらず、幅広い「数理・計算科学とライフサイエンスの融合研究推進」のための戦略を議論する政府系の専門部会の設置。あるいは同等の機能を有する専門部会の独立行政法人（JST、理研など）での設置。それにより文科省の担当部署を越える立案を、オールジャパンでの広い領域の専門家を集結して行うことが望まれる。

b)「定量的細胞計測と数理解析に基づいた生命プログラムの再構築」のための多領域融合型の研究拠点（研究センター）の整備、および拠点と大学等の研究室をつなぐネットワーク化や共同開発のためのプラットフォーム整備：

・多領域の融合研究（生物科学系、工学系、物理系、数理系、情報系など）を強力に推進する研究拠点を、理化学研究所（スパコン連携を考慮する場合など）あるいはその他の公的研究機関等に早急に整備すべきである。

・研究拠点は、自ら先導的な研究開発を進めるとともに、国内の本領域研究の推進をサポートするインフラ機能をも持つ必要がある。例えば、細胞・組織スケールでの統合的生物学に必須の数理・計測・摂動などの汎用技術開発や提供、および次世代スーパーコンピュータとの連携窓口機能をも担うことが望まれる。

・また、研究拠点は、次世代シーケンサーなどによる大量ゲノム情報解析拠点との十分な連携を行い、高次に統合的な生命情報の構築に寄与するものである必要がある。

・研究拠点は、大学等の研究室との共同開発や共同利用に対してオープンな機構（ネットワーク連携型拠点）であるべきで、また情報発信や人材育成・講習などにも責任を持つ国内研究の総合的な推進に寄与することが望まれる。

・研究者コミュニティはポータルサイトの整備などの相互の情報交換を促進する

エフォートを行うべきである。ニーズとシーズのマッチングは特に重要な課題であり、理想的にはそのためのコンサルテーション機能を上記拠点あるいはそれと連携した公的な機関が担うことが望ましい。

・ほかにも、幅広いライフサイエンスの領域での数理・計算科学と融合した統合的な生命現象の理解のため、研究者コミュニティは、多面的なプラットフォームを形成するべきである。関連する学会間での、「緩やかでしかも有機的な連携」を進め、例えば連絡会、共同のシンポジウム、年会、研修会などを通して、実質的な人的交流や人材育成に寄与するべきである。

c)ウェット研究とドライ研究の dual specialty を有する研究者の育成システムの整備：

・ウェット細胞研究と数理・計算科学研究の両面を行う人材の育成のために on-the-job トレーニングを行う施設や予算の整備が必要である。

・そのための方策の一つとしては、2 つの研究室にまたがる研究を行うポスドク（ダブル・メンター制）の人件費予算（例えば、科学振興調整費など）を新たに創設することが挙げられる。

・また、こうした dual specialty の人材を活かすキャリアパスの工夫、特に安定したポストの整備が望まれる。

・研究者コミュニティのエフォートとして、まず１週間程度の合宿型導入講習会（サマースクール形式等）を行い、実験研究者には理論を、理論家には計測などの実験法などをそれぞれ集中講義することが考えられる。

・上記の合宿型導入講習会の開催地の候補としては、例えば、大規模な細胞科学研究機関（理化学研究所・神戸）と次世代スーパーコンピュータが同居する神戸市などが挙げられる。

・講習会は統計数理研究所や大学等の G-COE などとの共催や既存の細胞イメージング講習会との連携も視野に入れて行うことも有意義である。

・また、Mathematica など基本プログラミング・ツールの普及や汎用のアドイン・ソフトなどのライセンスフリーな提供なども重要である。

d)細胞・組織スケール研究での数理解析や次世代計算科学応用に適した細胞計測技術、摂動技術の集約的な開発：

ア）計測技術

・リアルタイムの細胞情報計測技術、特に多因子の同時計測を定量的に行うための技術開発を、多領域の専門技術を集結して行うべきであり、そのためのオープン型拠点形成や共同研究の組織化が必須である。
・多因子の同時計測の中で、光イメージング技術はその中核をなすものであるが、形態、タンパク局在、細胞内シグナル、マーカー発現などの情報に加えて、細胞の動きや組織の形態形成に関わる「力学的なパラメータ」の同時測定は、今後、特に強力な開発を必要とされる技術の一つである。
・特に、力学的なパラメータ動態と生化学的な諸因子の動態をつなぐ制御系の理解は重要であり、応用物理系研究者等との連携でこうした mechano-chemical process に対応した計測・摂動技術の開発が望まれる。
・力学計算に必要な細胞内部の構造データセットを、まずモデル細胞系などで構築することも有意義である。
・多因子の同時測定は、生命らしさを理解する上で重要な「揺らぎ・ノイズ」などの情報を取り込むためにも重要であり、それらに適した計測パラメータの至適化が必要である。
・現在可能な 2～3 までの因子の同時計測から、6～8 程度の因子の同時計測を目指すべきであり、プローブ・光学系設計の両面から技術進化が必要である。
・一分子イメージングから細胞内小器官、細胞、組織と多階層をつなぐ計測技術を開発するべきである。例えば、一分子イメージングから細胞内小器官をつなぐ解像度のある STED 光学系は最近急速に時間解像度も向上してきているが、それ以外も含めた新たな計測技術やその発展は大きな威力となるであろう。
・光学的計測でデータ取得とともに必須なのは、得られた多量の実計測画像データの処理による意義付けや定量性の細密化である。こうした高度で高速の「画像処理」も重要な技術開発課題である。
・また同時に、計算力のコスト・パフォーマンスを考慮し、現実的な階層ごとの細胞情報の「丸め」やモデリングによる単純化・概念化も工夫すべきである。
・光技術による計測のほか、ナノテクノロジーで多用されている様々な工学的技術の利用や、単一細胞遺伝子発現プロファイリングなどの技術も融合させる必要がある。
・これまで、細胞情報の計測は主にウェット実験の研究者によることが多かった

が、今後の高度に複雑な生命現象への数理的・計算科学的アプローチの発展のためには、実験研究者と数理・計算科学研究者が一緒にデータ取得の時点から協力し、検証を含めた精密な計画をもとに研究を進める体制が必要であり、そのための拠点化、共同研究促進、人材育成が必須である。

・ また、蛍光相関分光法などの向上によるタンパクなどの分子の絶対量の定量イメージングの開発も強化されるべきである。

・ 本邦の優れた顕微鏡技術を有する企業と研究者コミュニティの共同開発を促す組織的及び資金的なプラットフォームの形成促進が必要である。

イ）摂動技術

・ 細胞・組織レベルのシミュレーションの妥当性の検証のためには、それに適した優れた摂動技術の開発が必要であり、そのためには生物系実験研究者に加え、工学系や物理系の研究者との連携が必須である。

・ 摂動には、細胞内微量注入、ピエゾ素子などによる物理的な力学摂動、レーザーなどによる細胞骨格等の微小制御（subcellular レベル）、MEMS などによるマイクロ環境の制御、チャンネルロドプシン、各種 G タンパク共役型ロドプシンやケージ化合物などによる光制御のイオン・細胞内シグナルの擾乱など、目的に合せて様々な技術の集結が必要不可欠である。

・ 摂動技術と計測技術を上手く連動させ、速度論に耐えうる定量データを測定することで、細胞・組織レベルのシミュレーションでの非線形的あるいは非連続的な振る舞いなどの予測や検証を可能とする努力が必要である。

e)定量生物学におけるモデル駆動型研究とデータ駆動型研究のバランスの良い進展と、両者の融合のための方法論の開発：

・ 数理科学的なアプローチの中で、モデル駆動型研究とデータ駆動型研究の両者の研究の強化と連携が必要である。それらの発展方向は、最新の計測技術や細胞科学研究を強く念頭に入れたものである必要がある。

・ 両者の連携により、細胞・組織スケールの生命現象を記載する複数の基本方程式、基本モデルの創出、整理、検証、体系化がさらに進められる必要があり、そのためには研究者の有機的なネットワーク化が必須である。

・ 同時にモデルの複雑化と単純化へのエフォートには、それぞれ中期的なメリッ

トがあることも認識すべきである。長期的にはその融合的な解析ツールへの進化が期待される。

・ 含まれる要素（分子など）の種類と数が膨大である「細胞・組織スケール」では、複雑な現象の挙動の特性から「数理科学的解析が有効である制御系」を抽出しモデル化する考え（即ち、「何のために、何を計算すべきか」）を、研究対象ごとに強く意識して研究を進めることが極めて重要である。その点でも、数理モデル研究とデータ駆動型研究の両者の連携・融合が必須である。

・ 次世代シーケンサーなどで得られるゲノムワイドで大量のスナップショット・データと、パラメータ数は有限だが生きた細胞から得られる連続的なライブイメージングデータとは、ともに重要かつ補完的な細胞情報のカテゴリーである。データ駆動型研究では、それらの統合的な解釈を可能とする方法論の確立は重要な課題である。

・ 複雑な３次元の組織形成やパターン形成シミュレーションに細胞内シグナルや力学的な情報を加えた場合など、現在いまだ十分なモデル化に至らず、計算アルゴリズムが不整備なものなどは、特に集約的な数理科学的な研究開発が必要である。

・ これらは、同時に、次世代スーパーコンピュータの利用の対象としても重要な領域である。

・ 各々の生命現象の実時間という軸を強く念頭に入れた数理モデル化も重要であり、それらの意義付けや素過程レベルでの制御機能の解明もウェット・ドライの両面からの連携で行う必要がある。

f)次世代スーパーコンピュータの効果的かつ幅広い利用のためのブリッジ・プログラムや窓口機能の整備：

・ 細胞・組織レベルでは多数かつ多次元の因子の相互作用を解析する必要があり、次世代スーパーコンピュータはそのために強力なリサーチツールとなると期待される。

・ 一方で、細胞現象の素過程を記載する基本方程式や基本モデルの限界から、現時点の「細胞・組織スケール」研究においては、次世代スーパーコンピュータの利用に直ちに直結する研究と中長期的につながる研究とが混在する。

・ 後者でも、上に述べた様々なエフォートにより、実計測と数理モデル化の融合

が進む中で、次世代スーパーコンピュータの効率的な利用を必要とすることが中期的には強く期待される。

- そのため、次世代スーパーコンピュータの幅広い利用者に対応する窓口機能を持つ、プラットフォームの形成が必要であり、b)で述べた共同利用・研究拠点がこうした機能を兼ねることが望ましい。
- 多様な利用者に合わせた利用申請への柔軟な対応や導入講習が必要である。
- 次世代スーパーコンピュータの威力を最大限引き出すことが可能で、かつユーザーフレンドリーな汎用アプリケーションの開発も重要である。
- 非同期分散プログラミングなど、一つずつの分子を多量かつ高速に扱うのに適したアプリケーションの開発などもその一つである。
- 「分子スケール」「細胞・組織スケール」「臓器・全身スケール」を横断するマルチスケールの研究開発も重要であり、各スケールの研究者間の積極的な交流を促進する必要がある。
- 次世代スーパーコンピュータの利用については、産官学連携も含め、理化学研究所や地元自治体による「財団法人 計算科学振興財団」などによるきめ細かいコンサルテーションや情報発信も肝要である。

【結語：日本の当該研究領域でのポテンシャルと展望】

iPS 細胞研究を例に挙げるまでもなく、「細胞・組織スケール」での昨今のライフサイエンス研究の飛躍的な進展は目を見張るものが多く、病気の原因や治療法の根本に直結するなど国民的な期待も大きい。

しかし、上記のように、程度の差はあれ、実効的な基本方程式が存在する「分子スケール」「全身スケール」とは異なり、「細胞・組織スケール」での「生きた細胞・組織の現象」に挑む数理科学的なアプローチによる研究では、理論面・技術面・人材面・研究体制（資金・拠点化・ネットワーク化等）面などに解決すべき課題は多い。

これらの状況は世界的にも同様であり、今まさにいくつかの先行的な取り組みが欧米で計画あるいは開始されだしているところである。例えば、ドイツのハイデルベルク大学では、生物・数理・物理・計算科学の専門家の有機的な連携による定量的な生物学の研究開発を目指したBioQuant（http://www.bioquant.uni-heidelberg.de/）と呼ばれるプロジェクトを州政府の援助で先行的に開始し、EMBLなどとも連携して、研究および教育の拠点化を進めている（実質的には2007年度に拠点研究を開始したところである）。

一方、米国政府（NSFなどが中心）は、テネシー大学に中規模のモデルケース的な研究センターとして、National Institute for Mathematical and Biological Synthesis (NIMBioS；環境／感染・生物学・数理を統合的に研究)の設置をごく最近決定したところである。施設の研究の対象は「細胞・組織スケール」とは完全には一致しない部分も含むが、同研究所長（Dr Louis Gross）の下記の言葉は、本提言に述べた考え方、特に「複雑な生命現象を統合的かつ定量的に研究することへのパラダイムシフトとそのための集約的な取り組みの重要性」が、ライフサイエンス研究者の意識の中で国際的にも広く共有されつつあることを如実に語っている。

"We want to become the place people think of first in linking mathematics and biology. Mathematical biology has traditionally been one little corner of biology. We want to move it to a central role." （Nature誌によるインタビューより引用。http://www.nature.com/news/2008/080901/full/455011a.html）

本邦のライフサイエンス研究、特にウェット実験を中心とした分子細胞生物学（発生学、脳科学、癌科学、免疫学などを含む）領域での基礎研究は世界の最高水準であり、質的には欧米と肩を並べるまでに発展した。また、細胞計測技術についても、各種光関連技術も世界をリードするものが多く、例えば一分子計測（大阪大学)、蛍光タンパク

質による細胞情報計測（理化学研究所・脳科学総合研究センター）などは独創性の高い研究成果として評価を受けている。また、レーザー計測や顕微鏡技術の高さも、世界の4大顕微鏡会社のうち2つが日本企業（オリンパス、ニコン）であることからも自明である。また、本邦の数理・情報科学研究者や応用物理系研究者、工学系開発技術者のレベルも世界最高水準を誇っている。したがって、「細胞・組織スケール」の統合的な研究は、本邦独自の集約的エフォートによる体系的な研究開発の発展次第で、日本が世界をリードする可能性も高い領域だとも言えよう。

こうした大きな前進は、これらの質の高い研究者が、共通の目標のために異分野の垣根を乗り越えて、一緒に「複雑な生命現象の数理科学的理解と制御」に挑むプラットフォームを日本で形成できるか否かにかかっていると言えるだろう。

世界最速の次世代スーパーコンピュータの設置は、それを一気に加速する千載一遇の機会であり、ここで重点的かつ体系的な政府レベルの投資と研究者コミュニティのネットワーク化が行われることが必要不可欠である。また、次世代シーケンサーの到来によるゲノム・インフォーマティクス関連研究の進化とも相まって、ウェット研究と数理・情報科学研究を融合的に推進する機は熟したと言えよう。

こうした投資とエフォートのタイムリーな実現が、20年後にライフサイエンスの分野で日本が、「科学技術創造立国」として世界をリードする存在でありつづけるかどうかを決める重要な決定因子となるであろうことを強調して、提言を締めくくりたい。

シンポジスト・座長　一覧（50 音順）

安達　泰治　京都大学大学院　工学研究科機械理工学専攻　准教授
理化学研究所　知的財産戦略センター　VCAD システム研究プログラム
細胞シミュレーションチーム　チームリーダー

上田　泰己　理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター
システムバイオロジー研究チーム　チームリーダー

大浪　修一　理化学研究所　基幹研究所　先端計算科学研究領域　チームリーダー

小椋　利彦　東北大学　加齢医学研究所　神経機能情報研究分野　教授

茅　幸二　　理化学研究所　次世代スーパーコンピュータ開発実施本部　副本部長
同　基幹研究所　先端情報科学研究領域　領域長
同　次世代計算科学研究開発プログラム　プログラムディレクター

神崎　亮平　東京大学　先端科学技術研究センター　教授

近藤　滋　　名古屋大学　理学研究科　教授

斎藤　通紀　理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター　哺乳類生殖細胞研究チーム　チームリーダー

佐甲　靖志　理化学研究所　基幹研究所　細胞情報研究室　主任研究員

笹井　芳樹　理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター　細胞分化・器官発生研究グループ　グループディレクター

澤井　哲　　東京大学　大学院総合文化研究科　准教授
JST-ERATO 金子複雑形生命プロジェクト　グループリーダー

柴田　達夫　広島大学大学院　理学研究科　准教授

竹内　昌治　東京大学生産技術研究所　マイクロメカトロニクス国際研究センター
准教授

寺北　明久　　大阪市立大学大学院　理学研究科　教授

徳永 万喜洋　東京工業大学大学院　生命理工学研究科生命情報専攻　教授
理化学研究所　免疫・アレルギー科学総合研究センター　分子システム研究ユニット　ユニットリーダー

中野　明彦　　理化学研究所　基幹研究所　中野生体膜研究室　主任研究員

姫野 龍太郎　理化学研究所　情報基盤センター　センター長
同　次世代スーパーコンピュータ開発実施本部　開発グループ　グループディレクター
同　基幹研究所　先端計算科学領域生体シミュレーション研究グループ　グループディレクター
同　次世代計算科学プログラム　副プログラムディレクター

本多　久夫　　兵庫大学　健康科学部　教授

松本　健郎　　名古屋工業大学大学院　工学研究科　教授

三浦　岳　　京都大学大学院　医学研究科　生体構造医学講座　准教授
JST　さきがけ研究員

望月　敦史　　理化学研究所　基幹研究所　主任研究員
基礎生物学研究所　教授

森下　喜弘　　九州大学　理学研究院　助教
JST　さきがけ研究員

横田　秀夫　　理化学研究所　知的財産戦略センター　ＶＣＡＤシステム研究プログラム生物基盤構築チーム　チームリーダー
同　基幹研究所　先端計算科学研究領域生体シミュレーション研究グループ生体シミュレーション研究チーム
同　次世代計算科学研究開発プログラム　次世代生命体統合シミュレーション研究推進グループ細胞スケール研究開発チーム　チームリーダー

以上

＜参考資料＞

「細胞・発生研究への数理科学的アプローチ」先端研究から探るアクションプラン
プログラム

開催：2008 年9 月2 日（火）、9 月3 日（水）
場所：理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター　オーディトリアム
主催：独立行政法人理化学研究所
後援：文部科学省、神戸市、財団法人先端医療振興財団、神戸バイオメディカル学術交流会

【１日目】 9月2日（火）
10:00-10:05　開会のご挨拶　（茅 幸二）
10:00-10:15　イントロダクション　（笹井 芳樹）

セッションⅠ
10:15-12:00 Data-driven approach を中心に I　（座長：大浪 修一）
大浪 修一　初期胚の構造と形態のダイナミクスに対する定量的計算科学的アプローチ
澤井 哲　　細胞と細胞集団の自己組織化
三浦 岳　　発生における自発的パターン形成：Toy model と定量

12:00-12:50　ランチタイム・ディスカッション

12:50-14:40 Data-driven approach を中心に II　（座長：小椋 利彦）
松本 健郎　　細胞・発生研究へのバイオメカニクス的アプローチ
小椋 利彦　　Epigenetic morphogen としての力学的、機械的刺激
竹内 昌治　　マイクロ流体デバイスを利用した先端計測

14:40-15:00　コーヒー・ブレイク

セッションⅡ

15:00-16:45 Model-based approach を中心に Ⅰ （座長：近藤 滋）

近藤 滋　　Turing の先には何がある？

本多 久夫　　形態形成研究のための３次元細胞モデル

安達 泰治　　生体組織・細胞力学構造の機能的適応：システムバイオメカニクス

16:45-17:00　コーヒー・ブレイク

17:00-18:50 Model-based approach を中心に II （座長：望月 敦史）

柴田 達夫　　細胞スケールの自己組織化現象：イメージ・データ解析 と数理モデル

森下 喜弘　　形態形成過程を理解するために必要な理論とは？
－脊椎動物の肢芽形成・伸長過程を例に－

望月 敦史　　生物学的に有意義な理論を目指して

【２日目】 9月3日（水）

セッションⅢ

9:00-10:40 計測・摂動技術の cutting edge Ⅰ （座長：上田 泰己）

上田 泰己　　定量的な計測・摂動および設計による生命システムの理解

寺北 明久　　ロドプシン類のシグナル伝達の多様性と生命システムの制御への応用の可能性

徳永 万喜洋　　分子１個と細胞システム

10:40-10:50　コーヒー・ブレイク

10:50-12:40 計測・摂動技術の cutting edge II （座長：中野 明彦）

斎藤 通紀　　単一細胞マイクロアレイ法：応用、発展、課題

佐甲 靖志　　細胞内反応の１分子計測

神崎 亮平　　分析と統合による昆虫の適応能の理解と活用

12:40-13:30　ランチタイム・ディカッション

セッションⅣ

13:30-14:30　次世代計算機構想と生命科学分野への応用：理研の取り組みと研究例
（座長：笹井 芳樹）

姫野 龍太郎　次世代スーパーコンピュータ開発と生命科学でのグランド・チャレンジ

横田 秀夫　　シミュレーションのための生物の数値化と情報処理に関する取り組み

姫野 龍太郎　組織モデリングへの挑戦 ～血管形状決定のメカニズムの解明に挑む～

14:30-14:40　ショート・ブレイク

14:40-15:30　討論テーマ１　　アクションプラン　総論

15:30-15:40　ショート・ブレイク

15:40-16:30　討論テーマ２　　アクションプラン　各論

16:30-17:00　アクションプランの総合討論