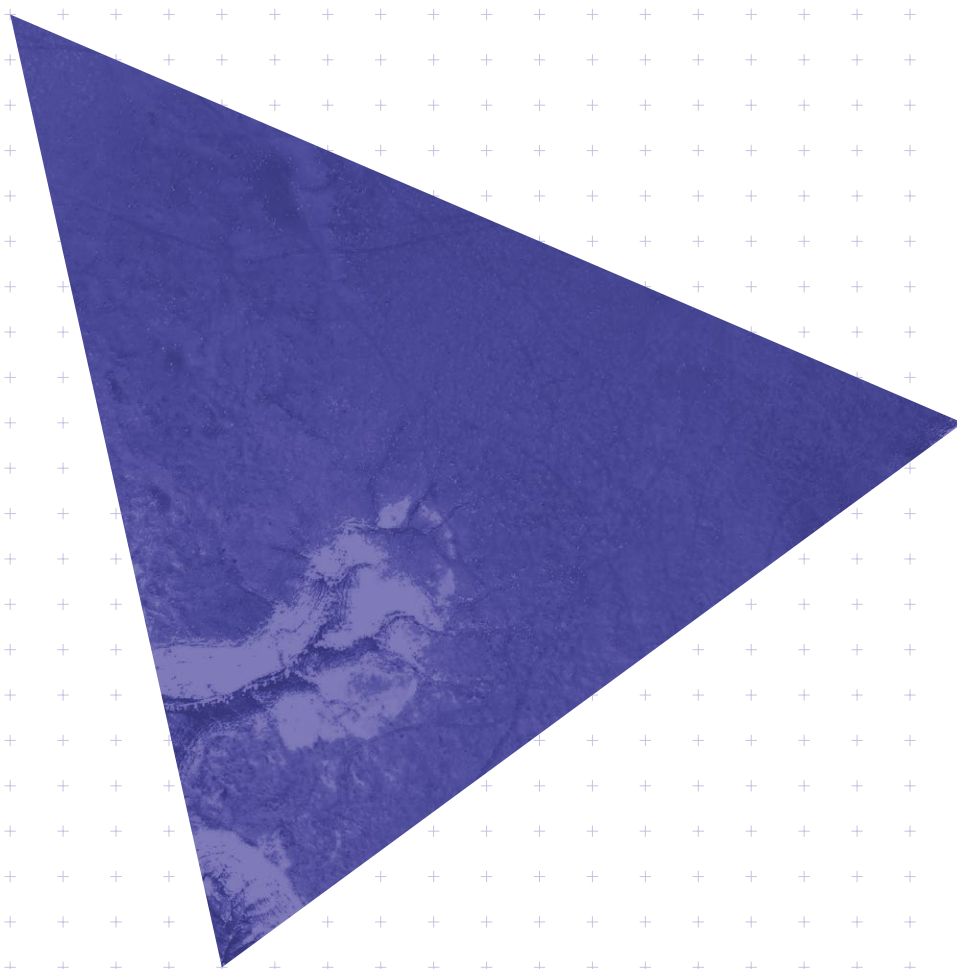


科学技術未来戦略ワークショップ報告書

細胞内反応の計算予測



エグゼクティブサマリー

本報告書は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）が令和7年8月8日に開催した科学技術未来戦略ワークショップ「細胞内反応の計算予測」の内容をまとめたものである。

本ワークショップ開催の背景として、昨今の科学技術の発展によって、細胞の中で何が起きているかを詳細に知り、高い精度で介入・操作するための基盤技術の研究開発が進んでいるということがある。例えば、人類は、遺伝的・化学的な介入によって生物が持つ機能を改変することで、疾患の治療・予防、有用物質の生産、品種改良など多くの恩恵を歴史的に享受してきた。しかし、想定外の影響を避け、望む特定の反応や機能だけを効率的に得るには、特定の細胞内反応や経路に正確に介入することが重要である。2000年代初頭から、ゲノム科学、分子生物学、オミクス科学の進展と、昨今のデータ科学やAI技術の飛躍的発展により、細胞内の分子メカニズムを単一細胞レベルで効率的に明らかにすることが可能になってきた。これに伴い、合成生物学やケミカルバイオロジー分野では、細胞内の特定の反応や経路に高い時空間精度で介入する技術の開発が進んでいる。

しかし、このような介入が、周辺環境、細胞間の相互作用、細胞の不均一性も含めて細胞内反応やその結果としての細胞機能にどのような効果や影響を及ぼすかを事前に予測・把握することは依然として難しく、生命科学・医科学における研究開発の加速を阻害している。これは、健康・医療に関わる医薬品開発や持続可能な開発に貢献すると考えられるバイオものづくりなどの応用面におけるボトルネックともなっている。これらの研究開発は依然として多くの実験的試行錯誤が必要で、その成功率の低さが課題となっている。

この課題に対して、計算科学・AI技術分野と生命科学・医科学の融合をいかにして成し遂げるかが世界的にも重要視されている。細胞内反応および機能に対する介入の影響を事前に計算機上で予測し、試行できる技術が発展すれば、生命科学・医科学の研究開発が大幅に加速される。更に、実験的試行のみでは難しい、未知の組み合わせや条件などの探索範囲の拡張や検証などが計算機上で可能になる。このような予測技術の発展は、生命現象の解明と理解の深化だけではなく、医薬品開発やバイオものづくりといった社会課題解決に資する研究開発においても極めて重要である。

こうした背景を受け、JST-CRDSでは、「細胞内反応の計算予測」に関する研究開発の戦略提言に向けた調査活動を進めている。その一環として、具体的な研究開発課題や研究推進体制について議論・検討するため、関連分野を先導する有識者を招聘し、クローズド形式のワークショップを開催した。ワークショップでは、各有識者から国内外の研究開発への取り組み状況や課題、最新動向についての情報共有が行われた。総合討論では、以下の観点に関する議論が行われ、今後の方向性が示唆された。

◆提案の妥当性と推進すべき研究開発戦略

- テーマの妥当性・適時性、何をターゲットとすべきか
- 取り組むべき開発課題と時間軸

◆科学技術や社会・経済への想定される効果

- 中期的（5～10年後）科学技術上の効果、社会・経済的效果
- 長期的（10～20年後、その後）に実現可能となる社会像

◆成果の最大化に向けた研究推進戦略

- 多様な分野の効果的な連携・融合に向けた戦略
- 既存施策との関係

これらの議論を踏まえ、CRDSでは今後、国として重点的に推進すべき具体的な研究開発課題および研究開発の推進方法を検討し、とりまとめたものを戦略プロポーザルとして関係府省や産業界、アカデミアへ提案する予定である。

目次

1	開催挨拶	1
2	趣旨説明	2
3	話題提供	9
3.1	細胞内反応の予測の活用①	9
3.2	細胞内反応の予測の活用②	12
3.3	細胞内反応の予測の活用③	16
3.4	細胞内反応の予測の活用④	20
3.5	シミュレーション①	24
3.6	シミュレーション②	28
3.7	シミュレーション③	32
3.8	シミュレーション④	38
3.9	基盤技術（計測・操作）①	43
3.10	基盤技術（計測・操作）②	46
3.11	基盤技術（計測・操作）③	51
3.12	基盤技術（計測・操作）④	55
4	総合討論	60
4.1	提案の妥当性と推進すべき研究開発戦略	60
4.2	科学技術や社会・経済への想定される効果	65
4.3	成果の最大化に向けた研究推進戦略	69
5	閉会挨拶	76
付録	開催概要	77

1 | 開催挨拶

永井 良三（JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット 上席フェロー）

本日は、「細胞内反応の計算予測」というテーマについて議論し、この領域における研究開発の在り方について、皆さまからご意見いただきたくワークショップを開催したい。

生成AIが台頭する時代となり、生命科学、基礎医学および臨床医学の研究開発の在り方が大きく変化している。そういう時代を見据えて、このような領域における研究開発はどのようにあるべきかをよく考える必要がある。

特に、「細胞内反応の計算予測」というテーマを扱った研究開発戦略を提案するにあたり、出口志向型研究が重視される昨今の時流の中で、以下の観点を踏まえた議論をお願いしたいと考えている。

- なぜ今このテーマを推進すべきなのか
- どの領域に焦点を絞るか
- 日本の強みはどこにあるのか
- 中堅・若手で牽引力のある研究者が日本に存在するのか
- どのような出口を見据えるべきか

このような観点を踏まえ、基礎研究から橋渡しの研究、さらには分かりやすい出口研究までを含め、この領域の設定や陣容および焦点の当て方について、忌憚のないところでの議論をぜひお願いしたいと思う。

2 | 趣旨説明

梶原 令（JST-CRDSライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー）

JST-CRDSは科学技術イノベーションに関する公的シンクタンクとして、科学技術動向や政策動向などから、今後、国として取り組むべき重要な課題を抽出し、各行政機関や科学技術コミュニティへの提言や情報発信を行っている。科学技術未来戦略ワークショップは、弊センターが新しく戦略提言を検討している内容について、有識者からの話題提供と討議をもって、検討チームで作成した仮説の検証や、提案する研究開発の方向性、課題の具体化、さらに推進方策の明確化を目的に開催するものである。本日は「細胞内反応の計算予測」に関してワークショップを開催したく、さまざまな所属の先生方にお集まりいただいた。

本提案のコンセプトについて述べる。われわれは、社会に対して科学技術が目指す姿として、医薬品が希少疾患や難治性疾患などに対して効果を発揮できる、バイオものづくりがさまざまな有用物質の大量生産や効率的な育種を実現できることとして、問題点、課題、達成すべき点、科学技術上の問題点などをチームで検討し、整理してきた（図2-1）。

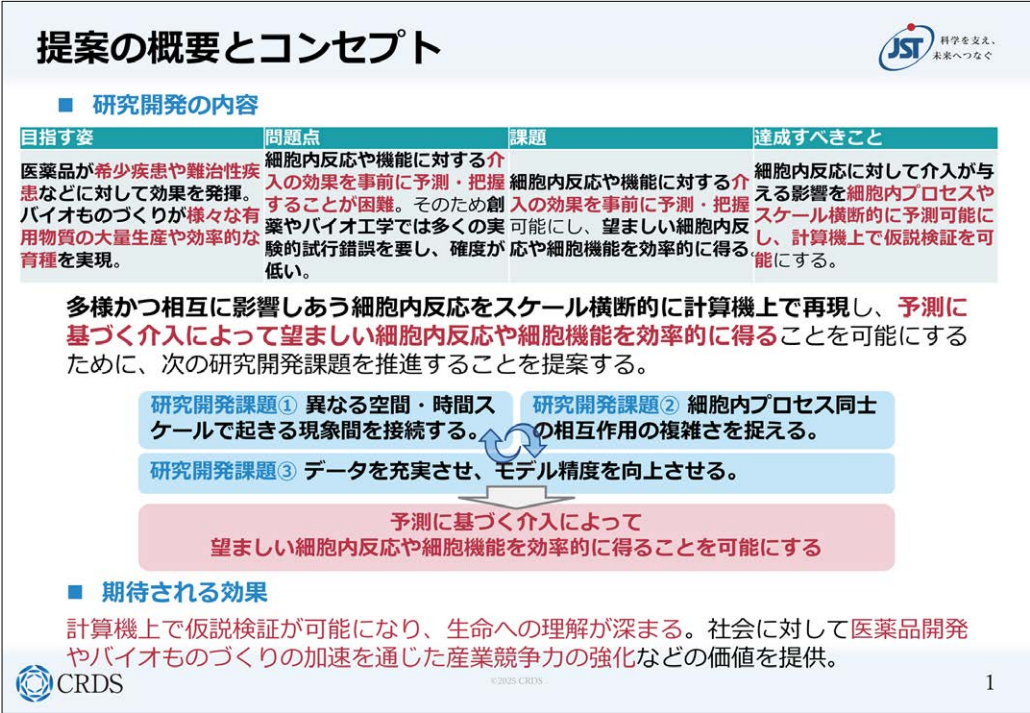


図 2-1 提案の概要とコンセプト

医薬品による作用やバイオ工学における遺伝子改変などの介入が、細胞内反応や細胞の機能に対してどのような効果や影響を及ぼすかということを事前に予測・把握することは困難である。それが、医薬品開発やバイオものづくりにおける研究開発のボトルネックになっていると考えた。それらを克服するために多様かつ相互に影響し合う細胞内反応をスケールおよびプロセス横断的に計算機上で再現することで、予測に基づく介入を可能にして、それにより特定の望ましい反応や機能だけを効率的に得ることを可能にする、そのための研究開発課題を推進することを提案している。

本ワークショップでは、「細胞内反応の計算予測」に関連して、細胞内反応の予測の活用、シミュレーション、基盤技術（計測・介入）の観点でそれぞれの有識者に話題提供いただいた後、本提案の妥当性、具体的な研究開発の内容、想定される効果、成果を最大化するための研究推進戦略などの論点で総合討論を行う。

検討の背景として、昨今の科学技術の発展によって、細胞機能が発現する分子的なメカニズムや細胞の中で何が起きているかを詳細に知り、高い時空間精度で介入するための基盤技術の研究開発が進んでいるということがある。例えば、人類は、遺伝的・化学的な介入によって生物が持つ機能を改変することで、疾患の治療・予防、有用物質の生産、品種改良など多くの恩恵を歴史的に享受してきた。これには細胞や標的レベルで特異的な介入によって想定外の影響を防ぎ、特定の望ましい反応のみを起こすということが重要である。

しかし、細胞内の多様な分子、例えばタンパク質や核酸など、また多様な反応・プロセスが異なる時空間スケールで動的に影響し合って、増殖、細胞死、物質生産などの細胞機能につながっている。周辺環境の変化や他の細胞との相互作用、医薬品投与などの外部刺激の受容から、シグナル伝達などが始まり、最終的に細胞機能の発現へと影響するが、多細胞生物であれば、細胞が組織、臓器、個体の状態を規定している。つまり、ある受容体タンパク質が活性化し、ある遺伝子に対して変異が入っていた場合、それぞれが相互作用して、どこがどこに寄与し、最終的にどのような細胞機能に影響するのかということを事前に把握することは非常に困難である。

これらを把握するためには、昨今の自動実験だけをもってしても、実験的に全てを網羅的に観測することには時間・コストもかかり現実的ではない。そのため、生命科学研究において計算科学・AIとの連携・融合が世界的にも重要な局面となってきた（図2-2）。

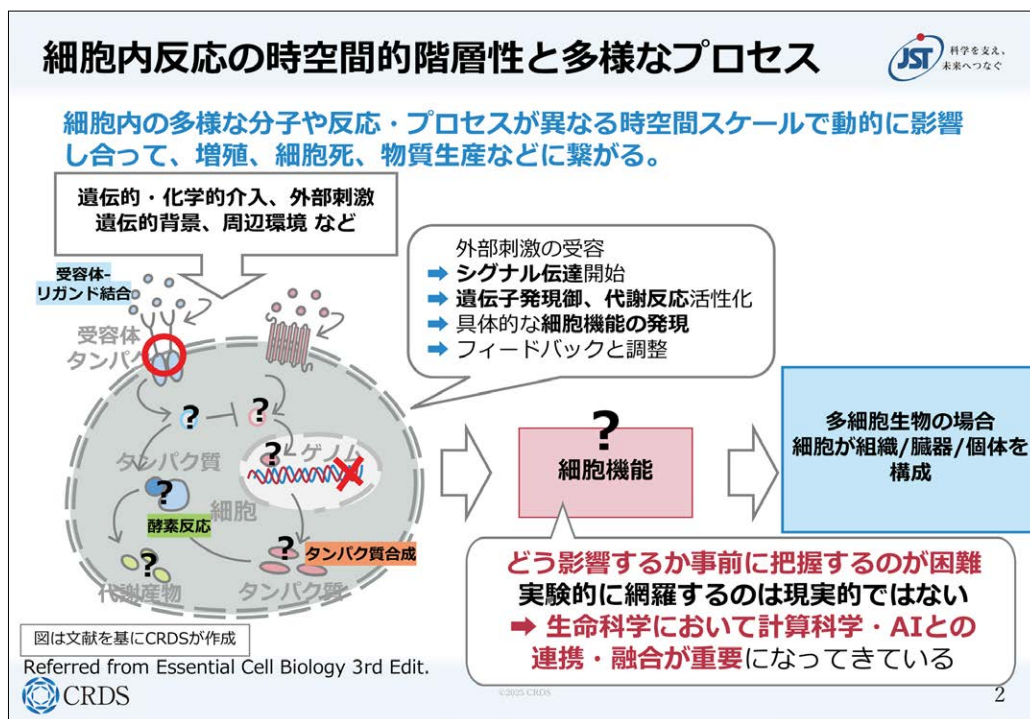


図2-2 細胞内反応の時空間的階層性と多様なプロセス

このように介入や変異の効果・影響が事前に把握・予測できないことが、基礎研究だけではなく、応用面である医薬品開発やバイオものづくりのボトルネックの一つとなっており、研究開発には経験を基にした多くの実験的試行錯誤が未だに必要であるが、これが成功率の低さにもつながっている。計算機上で事前に効果や影響を予測・試行可能にし、多くのシナリオを仮想的に試行・評価できれば、研究開発が加速するだけで

はなく未知の組み合わせの検証など実験的手法のみでは難しい範囲の探索も可能になると期待される。

諸外国でも、このようなコンセプトで、例えば基礎生命科学だけではなく、医学・創薬、バイオものづくりなど、出口を指向した大型の学際的研究プロジェクトや国家主導の取り組みが活発化している。一方で、国内においては関連プロジェクトが限定的で、今後この分野を強化する必要がある（表2-1）。

表 2-1 国内外の関連研究開発・政策動向

	研究プロジェクト・施策	期間		研究プロジェクト・施策	期間
欧州	Horizon Europe : PerMedCoE コンソーシアム	2020-2023	米国	国立衛生研究所 : 細胞システムのメカニズムモデリング	2020-2025
米国	国立衛生研究所 : Bridge2AI (課題名 : Functional Genomics)	2022-2026	米国	国立科学財団 : 定量細胞生物学科学技術センター	2023-2028
米国	国立科学財団 : 分子細胞科学における創発のための国立合成センター	2024-2029	米国	国防高等研究計画局 : 微生物システムのシミュレーション	2025-2027
中国	中国国家自然科学基金 第 14 次 5 カ年計画	2023-2027	日本	理化学研究所 科学研究基盤モデル 開発プログラム : オミクス計算モデル	2024-2031
日本	JST ASPIRE-BBSRC : Engineering Biology (課題名 : Data-driven multiscale engineering of cell fate decisions)	2024-2028			

細胞内反応から細胞機能への高精度の予測技術の研究開発が進み確立されることで、医薬品開発やバイオものづくりに関係する産業力強化という具体的な社会・経済的利益を享受可能である。また、科学技術上の観点からも、計測や操作といった基盤技術における日本独自の強みを生かした研究開発が可能な領域である。長期的展望としては、グローバルな影響力を持つ産業育成に寄与できるということが挙げられる。一方で、実施しないことで考え得るネガティブな影響としては、世界的にも計算科学と生命科学・医科学が融合し、その成果を挙げている中で、日本がこの潮流から取り残されることは、国際的な研究立場の弱体化、競争の遅れによる新たな技術革新や知識の発見を阻害するリスクを有する。こういった観点からも、本提案をわが国の施策として諸外国に取り残されることなく実施する意義を有する。

科学技術の最新動向からは、昨今では、個々の生命現象を単純化して説明する計算モデリングだけではなく、複雑な現象や条件を加味して記述するような計算モデルの構築が進められている。また、AI・データ科学の飛躍的發展によって、今までは難しかった高次バイオデータからの細胞機能の効率的な推測や細胞内反応ネットワークの全体の解析などが可能になってきている。さらに、ライフサイエンスに限らず、マテリアルインフォマティクスや気象予測などの広い分野で、予測モデルの時空間的スケールの拡張のための技術開発や、予測精度向上のための技術開発が進んでいる。こういった最新の技術開発動向も踏まえて、細胞内反応を記述する計算モデルの技術動向を俯瞰的に見るために、横軸：空間スケール、縦軸：時間スケールとして、マッピングを行った。主要な細胞内反応の二次元的なマッピングと対応する計算モデルの重ね合わせから、科学技術上の問題点として次の3つにまとめている（図2-3）。

- 問題点① 異なる空間・時間スケールで起きる現象間の接続が不十分
- 問題点② 細胞内プロセス同士の相互作用の複雑さを捉えきれていない
- 問題点③ それぞれの計算モデル精度が十分ではない

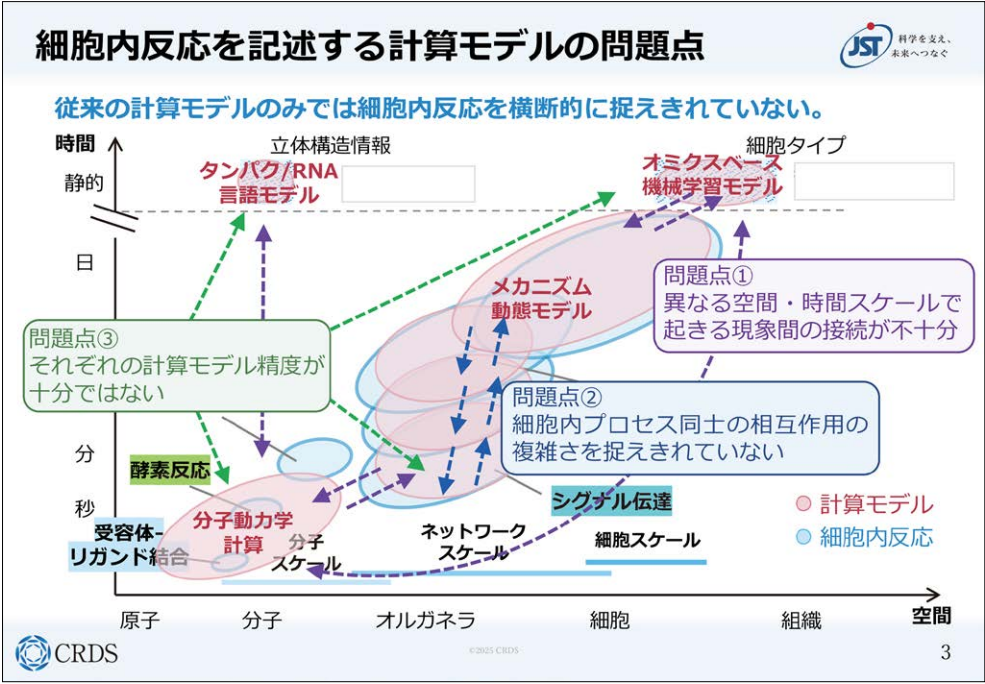


図 2-3 細胞内反応を記述する計算モデルの問題点

これらの問題点に対して次の研究開発課題の提案を検討している。

- 研究開発課題① 異なる空間・時間スケールで起きる現象間を接続する
- 研究開発課題② 細胞内プロセス同士の相互作用の複雑さを捉える
- 研究開発課題③ データを充実させ、モデル精度を向上させる

以上の研究開発課題を推進することが、計算機上で介入が細胞内反応に与える影響を細胞内プロセスやスケール横断的に予測可能にし、予測に基づいた介入により望ましい細胞内反応や細胞機能を効率的に得ることを可能にすると仮説立てている。なお、これらは生命科学、数学、化学、物理学、情報学など、多様な分野を包含する学際的研究推進体制によって推進すべきだと考えている（図 2-4）。

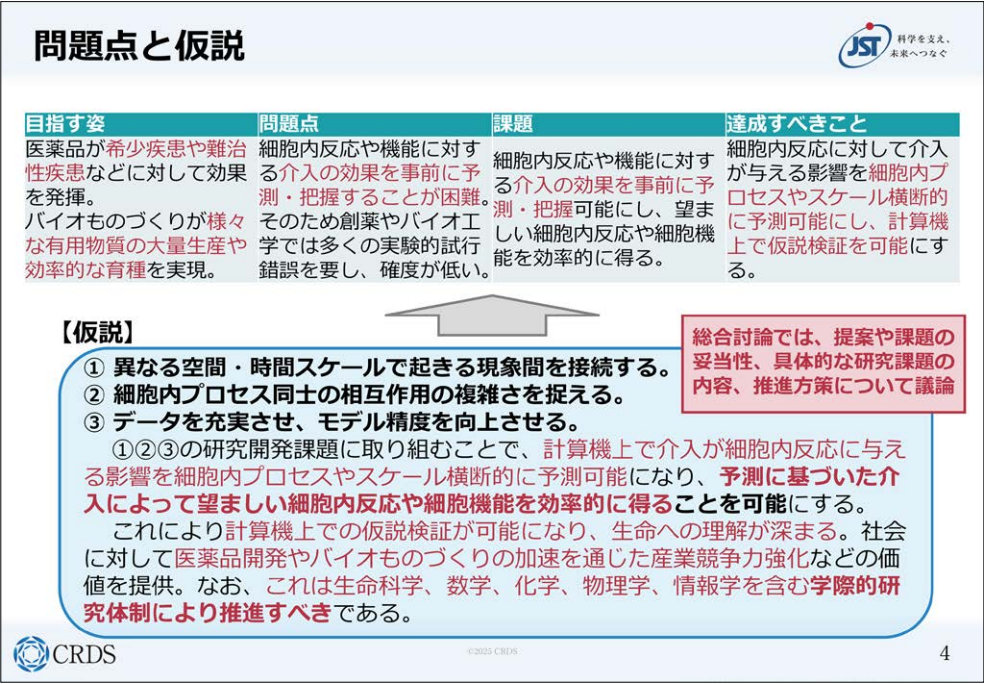


図 2-4 問題点と検証仮説

また、研究開発の推進体制としては、出口としての創薬やバイオものづくりを見据えて、その中で基盤研究を進めていくイメージを持っている（図 2-5、図 2-6）。研究開発推進の時間軸としては、中期的には必要な要素技術の開発、特定の出口に向けた限定的なプロセスや経路を中心につなぐような計算モデルに関する研究開発を進め、その後、長期的にはアプローチが汎用化できるようにプロジェクトを進めるとというのが望ましいのではないかと考えている（図 2-7）。

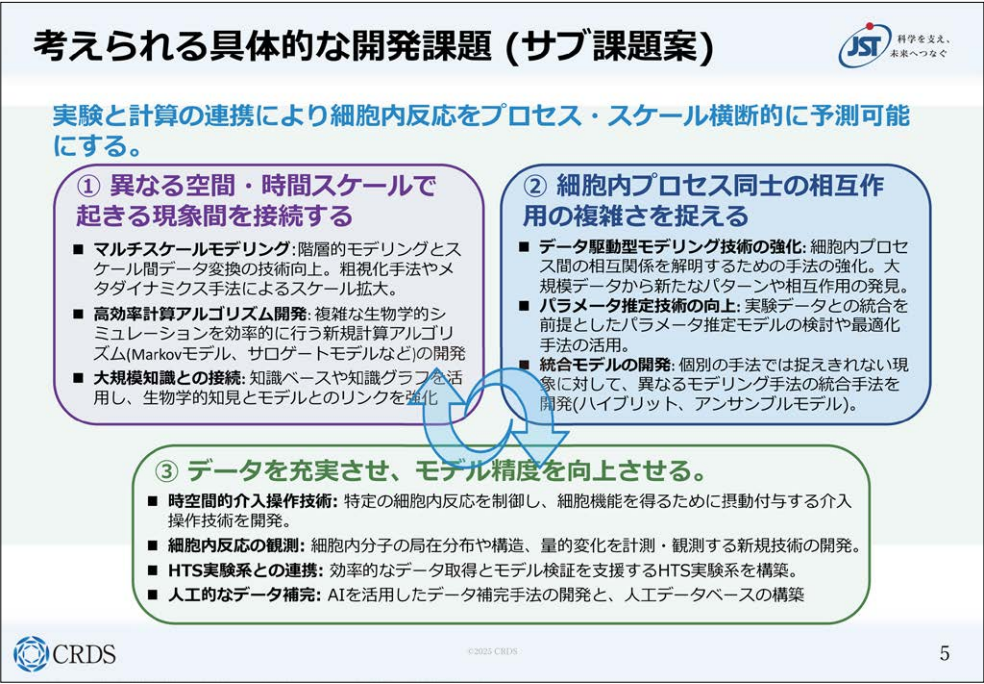


図 2-5 具体的な研究開発課題



図2-6 推進体制のイメージ

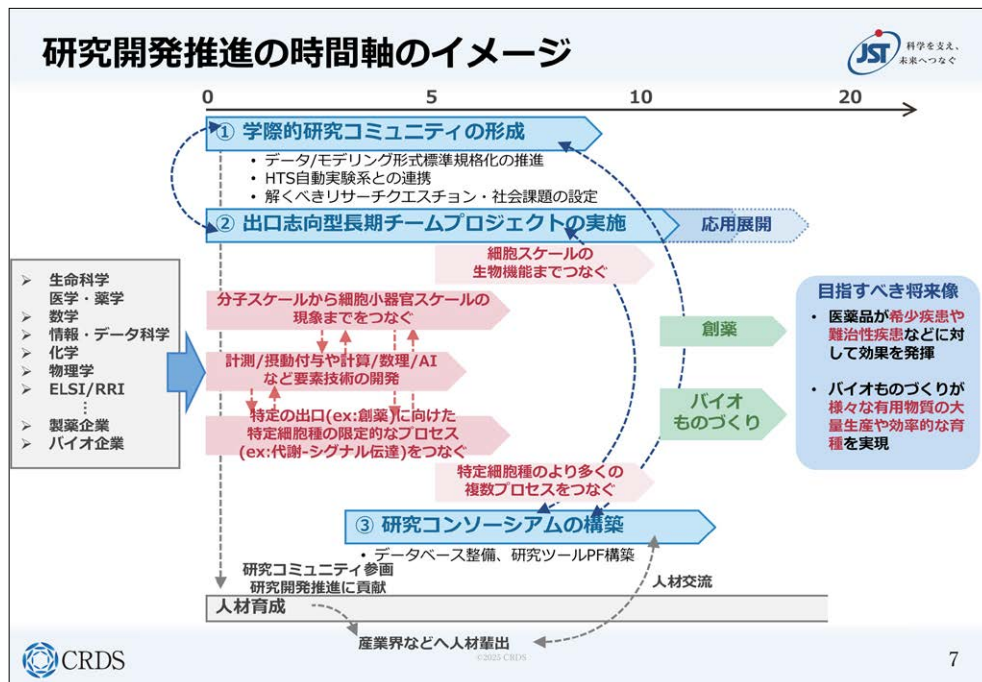


図2-7 研究開発推進の時間軸のイメージ

本提案を推進することによる社会・経済上の期待される効果として、医薬品開発やバイオものづくりなどの研究開発効率が向上することにより、産業競争力が強化されることを考えている。また、科学技術上の効果としては実験的試行のみでは難しい範囲での探索・検証が計算機上で可能になることで、生命科学・医科学研究が加速し、生命への理解が深化することを期待している。さらには、学際的研究コミュニティの創出から、今まで見られなかった協働的な発見の推進が期待できると考えている。

このような成果を最大化するためには、学際的なチームの構成、そのための環境整備、さらには合意形成、

それに加えて、成果を利活用するための環境整備など必要だと考える。こちらについても、具体的にどのような体制で推進すべきなのか、どういった時間軸で進めるべきなのかについて、総合討論で方向性の具体化ができればと思う。

最後に、本日は産業界から中外製薬の太田様にコメンテーターとしてご参加いただいている。産業界の目線から本提案に対してどのような期待を持つか、また中外製薬での取り組みやビジョンを含めて社会に対してどういった長期的なインパクトをもたらすかなど、そういった観点からもご意見をいただけたらと思う。

3 | 話題提供

3.1 細胞内反応の予測の活用①

秋山 泰身（理化学研究所 生命医科学研究センター チームディレクター）

われわれは免疫、特に基礎免疫学の研究に取り組んでいるが、計算予測を活用し行ったこれまでの研究をご紹介します。

最初に行ったのは、細胞間の相互作用を数理モデル化するという研究である。東京大学の小林徹也教授と研究を行ったもので、マウスが放射線障害を受けると胸腺が小さくなる、つまり細胞が死ぬが、そこから回復する機構を数理モデル化することを試みた。放射線照射後のマウスから胸腺細胞を取り、それらを時間軸に沿ってカウントし、微分方程式のモデルを作ったところ、最終的に面白い現象が見つかった。

一方、この方法の問題点は、大量の離散データが必要になることである。一個一個のデータ点がマウスの一匹一匹に相当するため、非常に労力を要する実験となり、実験的なモデルの検証も容易ではない。また、数理モデル化は、基本的に単純化する方向性になるが、あまりに単純化し過ぎると、組織中に存在する様々な細胞を考慮できないという問題点もある（図3-1-1）。

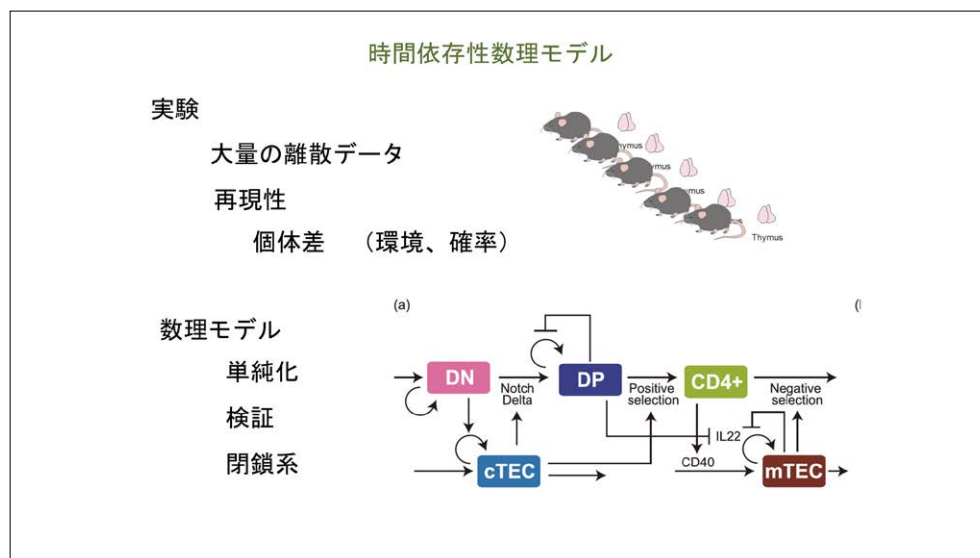


図3-1-1 時間依存性数理モデル

もう一つは、筑波大学の広川貴次教授と行ったスフィンゴシン-1-リン酸受容体1（Sphingosine-1-phosphate receptor 1: S1PR1）阻害剤の研究である。この阻害剤は、血液中のリンパ液を減少させる、免疫抑制剤として働くもので、実際に多発性硬化症の治療薬として使われている。共同研究先の製薬企業が創出したこのS1PR1阻害剤は、非常によく効く上に、さらに持続性があるということが分かった。この持続性は、通常、血中半減期で説明されるが、他の持続性の化合物と比べて、血中半減期が変わらないことから、この化合物の特性が重要と考えられた。

まずわれわれが行ったのは分子動力学計算で、これにより、ある程度、結合の強さや弱さが分かる。しかし、

対照薬、持続性のない薬剤と比較して、本阻害剤の結合の強さはほとんど変わらないという結論に至った。次に行ったのは、メタダイナミクス計算という分子動力学計算の亜法、別の方法である。これは、何かを結合から乖離させる状況を計算機上で再現する際に、結合している箇所のエネルギー準位を計算的に高めることで、人工的に乖離させる手法である。その結果、対照薬と比較して、本阻害剤の乖離が非常に遅いことが分かった。これを実験的に検証したところ、確かに本阻害剤の乖離が遅いということが実験的に明らかとなった。このことは、分子動力学計算が実験結果を正確に予測したことを示している（図3-1-2）。

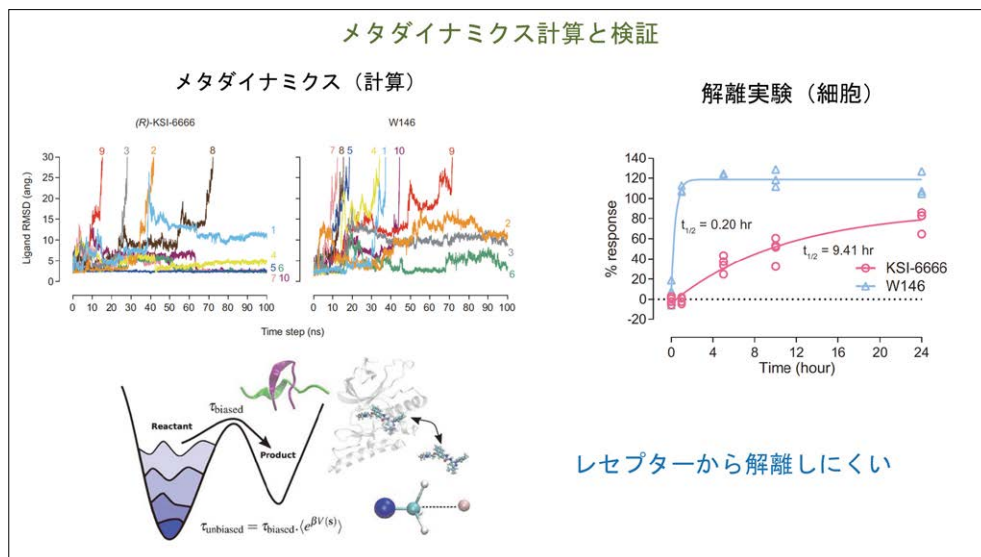


図3-1-2 メタダイナミクス計算と検証

さらに、この分子動力学計算で驚くべきことは、計算の結果、受容体タンパク質の内部に存在するアミノ酸のメチオニンと本阻害剤が強く相互作用しているという予測が得られたことである。半信半疑ではあったが、メチオニンを別のアミノ酸に置換した変異体を作製し、細胞を用いた変異体実験を行ったところ、実際にメチオニンを別のアミノ酸に変えることで本阻害剤が受容体タンパク質から乖離しやすくなることが明らかになった。これは非常に驚くべき結果であった（図3-1-3）。

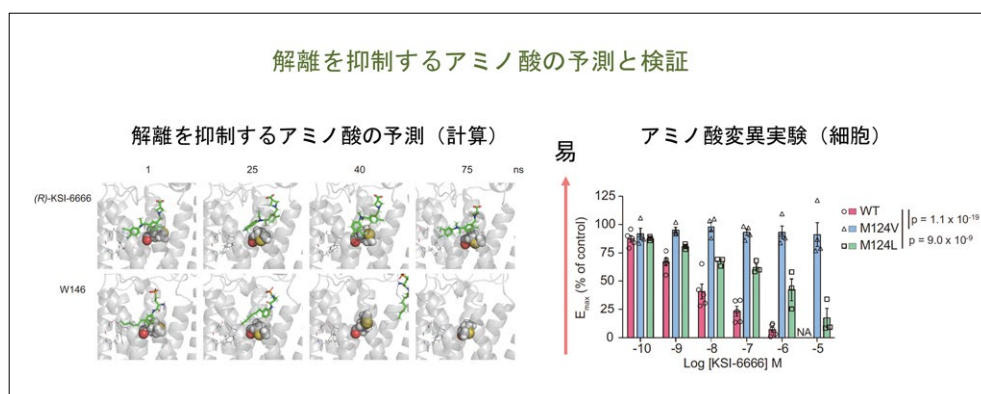


図3-1-3 解離を抑制するアミノ酸の予測と検証

阻害剤側についても検討を行い、化合物の構造を一部変更することで、乖離の性質が変化する可能性を計算で予測した。その結果、乖離抑制に重要な分子構造が予測され、実際にその部分を除去すると乖離が非常に速くなり、薬効が持続しなくなることが実験により確認された。つまり、本研究は計算予測を活用することによって、非常に高いレベルに到達したと考えている。

以上の結果から、メタダイナミクス計算が非常に有用であることは十分に理解できたが、分子動力学計算には限界が存在する。例えば、計算される物理量は、通常の状況とはかなり異なっている。自由エネルギー変化 ΔG から計算すると解離定数 K_d が 10^{-48} オーダーという現実的ではない値となり、また、人工的にエネルギー順位を高めるため、時間スケールも実際とは異なってしまう点が問題である。しかしながら、総じて、本研究は計算予測の活用によって、非常に顕著な進展を遂げた事例の一つと考えている（図3-1-4）。

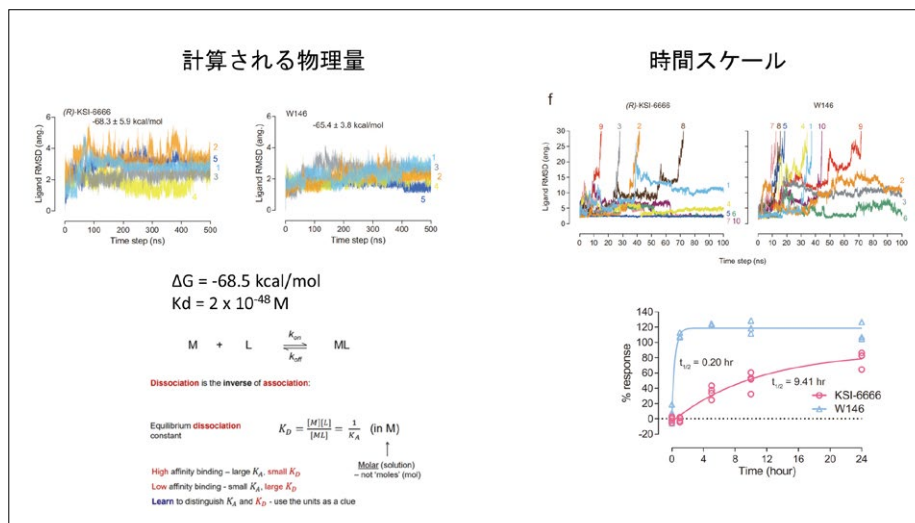


図3-1-4 分子動力学計算の限界

3.2 細胞内反応の予測の活用②

岡田 真里子（大阪大学 蛋白質研究所 教授）

私は元々バイオケミストリー分野の出身だが、25年ほど前から、数理モデルを用いたシグナル伝達系の解析や理化学研究所「オミックス基盤研究領域（2013年からライフサイエンス 技術基盤研究センター 機能性ゲノム解析部門に改組）」が主催していた国際研究コンソーシアム Functional Annotation of Mammals: FANTOM コンソーシアムにおいて大規模オミクスデータの解析などに貢献してきた。現在は、それらをさらに発展させて、自然言語処理、大規模言語モデル（Large Language Model: LLM）、深層学習などを活用した手法を研究室の学生と共に開発している。

特にわれわれが注目しているのはシグナル伝達系で、シグナル伝達系のタンパク質は天然変性領域（Intrinsically Disordered Region: IDR）と呼ばれる部分が多いため、それ自体を構造的に解析することは大きな課題になっている。それを補完するための数理モデルの役割は大きい。

数理モデルを作る際は、ネットワークの構造、反応パラメータ、初期値が必要になってくる。初期値は分子の濃度、パラメータは結合速度定数（ k_{on} ）や解離速度定数（ k_{off} ）、あるいはミカエリス・メンテン式におけるミカエリス定数や最大反応速度などである。昨今注目されているデジタルツインを作成する場合は、私たちは、初期値を変えることで、計算で得られたダイナミクスを基に、乳がん患者の分類を予測している。また、最近、複数の製薬会社に関心を示している定量的システム薬理学（Quantitative Systems Pharmacology: QSP）モデルでは、パラメータを中心に細胞間やサイトカインの相互作用を予測し、そのパラメータの違いを患者固有の違いとして説明していることが多い（図3-2-1）。

いずれにしても、シグナル伝達系に関しては、 k_{on} 、 k_{off} をタンパク質の構造から予測することが現状では不可能なため、ウェスタンブロットの時系列的データから予測している。数理モデルを構築する際は、パラメータ、初期値についても何らかの予測を行っていくが、一番問題になるのはネットワークの構造を最初に決めるところである。これまではボトムアップ式に文献情報を自ら精査して決定することが多かったが、この構造が決まらないと、デジタルツインや数理モデルは作成できない（図3-2-1）。

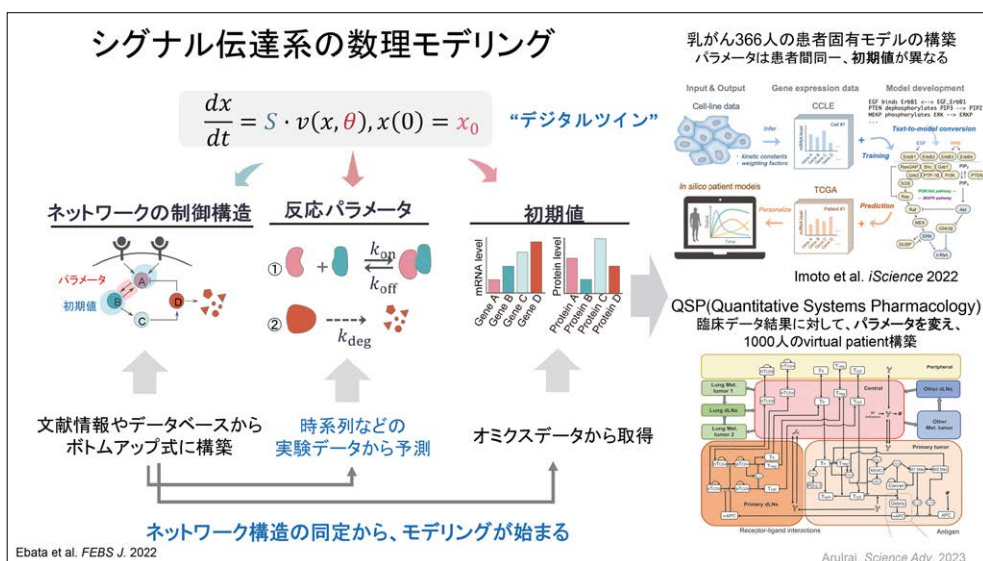


図3-2-1 シグナル伝達系の数理モデリング

そこを開くため、JST CREST「バイオ DX」領域の支援を受け、自然言語処理を用いて文献から直接遺伝子ネットワークを同定し、数理モデルを構築する、トップダウンアプローチを行っている。その中で注目したのは、Context-dependencyというものである。数理モデル一般に言えることだが、遺伝子やタンパク質、代謝、シグナル伝達などの分子間ネットワークに関する情報を集約したデータベースであるKyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 上で示されるネットワークに関しても、哺乳類と微生物というような違いはあるものの、種間や疾患間の違いを明示的に示し生成している遺伝子ネットワークは少なく、それを自動生成できる手法もまだ無い。そういった中で数理モデルを構築するためには、PubMedに登録されている研究概要の全件情報から、遺伝子の相互作用や、それに関連する組織、細胞の情報をコンテキストとして抽出し、そこからさらに遺伝子ネットワークを抽出して、それを基に、例えば疾患関連マップを作成する。その際、この抽出された文献情報のみでは正確かどうか懸念があるため、公共データを用いて発現変動遺伝子 (Differentially Expressed Gene: DEG) すなわち遺伝子発現の差異に関する情報と比較し、Context-dependency、すなわち疾患の違いとして得られた文献情報の差異に関する予測が実験データと大きく異なることを明らかにしている。また、この手法を薬剤の予測モデルに適用して、われわれのContext-dependentなアプローチが、既存の方法よりも薬剤標的遺伝子の予測に有用であることを明らかにした。さらに、当初の目的である数理モデルの構築については、公共データ、文献情報、DEGの情報などを統合し、われわれがこれまで作成してきた計算ツールを基に、計算機が直接実行可能なモデルを自動構築して、シミュレーションするところまで進めている (図3-2-2)。

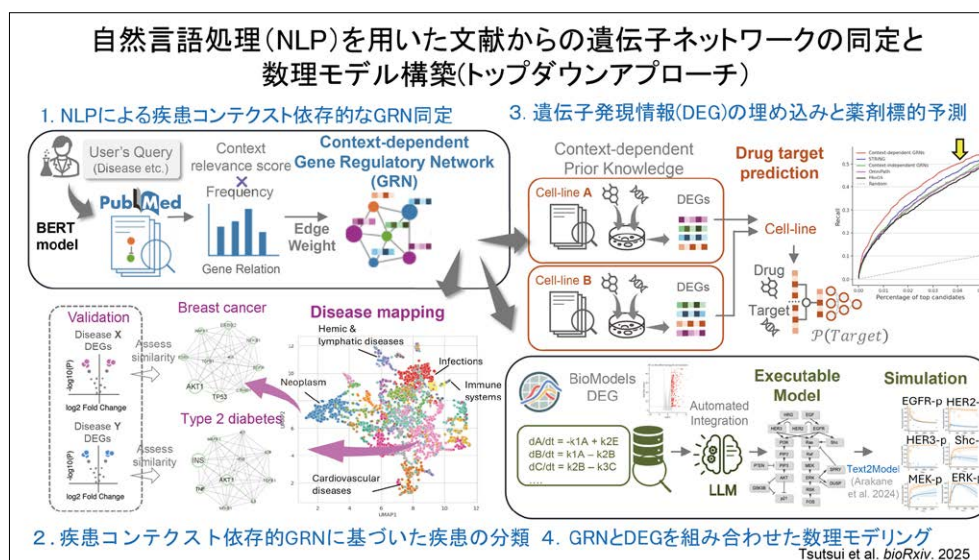


図3-2-2 自然言語処理 (NLP) を用いた文献からの遺伝子ネットワークの同定と数理モデル構築 (トップダウンアプローチ)

もう一つ、われわれはシグナル伝達系を数式化するにあたって k_{on} 、 k_{off} などのパラメータの予測に関して課題を感じている。パラメータは先述のウェスタンブロットなど細胞実験の時系列情報から予測するが、パラメータが非常に多く自由度が非常に高いため、信頼度が低い。例えば、大阪大学の信夫愛特任准教授と共同で取り組んでいる研究では、 k_{on} 、 k_{off} の値はタンパク質に変異が起こった場合には変化することが多いため、タンパク質のドメインごとに総当たりで、相互作用の自由エネルギー変化を予測し、細胞シミュレーションと分子動力学計算を組み合わせ、互いにフィードバックさせながら計算モデルを精緻化させていくという手法の開発を始めている。このアプローチでは、同一タンパク質上の異なる変異であっても相互作用領域が位置

的に近い場合には、自由エネルギー変化が似た傾向を示すこと、また、予測がこれまでの既報の実験結果とある程度一致するという検証結果が得られている。今までタンパク質の相互作用の解析は、Biacore™など熱力学的解析に基づいた実験機器を用いて行ってきたが、実験条件が異なると実験間での比較が難しくなり、1桁ほど算出されたパラメータの値が異なってくることが多かった。しかし、計算モデルを使うことで、網羅的かつ大規模な解析が同一条件で可能になると考えている。

合成生物学に関しては、現在、JST-ASPIREの支援を受け、英国との共同研究を実施している。このプロジェクトでは、DNAやRNAなどの分子、シグナル伝達系や細胞周期に関与する分子のデザインを変更することで、細胞周期の動態を変化させ、最終的には細胞運命を制御することを目指している。具体的には、現在、細胞内の液-液相分離（Liquid-Liquid Phase Separation: LLPS）上の分子集合体を操作する取り組みを進めている（図3-2-3）。

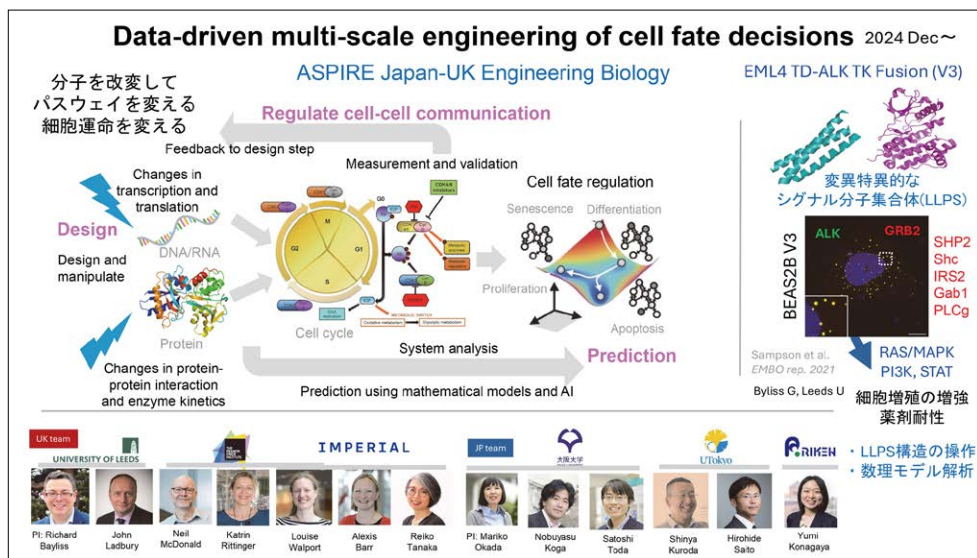


図3-2-3 Data-driven multi-scale engineering of cell fate decisions

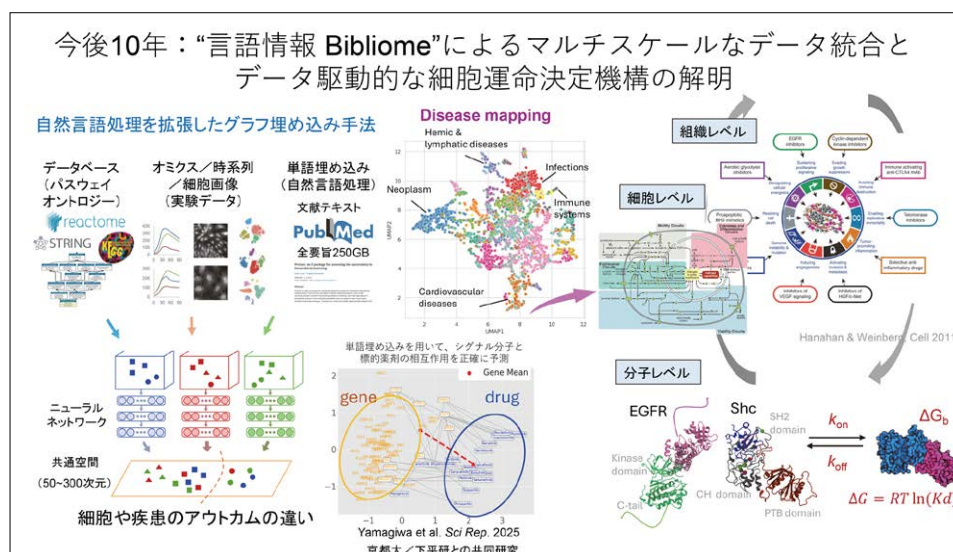


図3-2-4 今後10年：「言語情報 Bibliome」によるマルチスケールなデータ統合とデータ駆動的な細胞運命決定機構の解明

まとめとして将来展望を図3-2-4の通り、お示しする。これまでオミクスデータの統合は、十分に進めることが困難であった。それに対し、“Bibliome”と呼ばれる言語情報が、データ統合の「のりしろ」として大変有効であると考えている。分子、細胞、組織のデータは、この“Bibliome”を使うことで、より統合が進むと期待している。

3.3 細胞内反応の予測の活用③

藤尾 圭志（東京大学 医学部附属病院 教授）

遺伝子発現を用いた免疫細胞の機能解明のアプローチということでお話しさせていただく。

現在の臨床において大きなアンメットニーズの一つは、疾患の発症予測である。最近、ゲノムワイド関連解析（Genome-Wide Association Study: GWAS）データからポリジェニックリスクスコア（Polygenic Risk Score）¹が作られて、ある程度の発症の予測というのはできるようになった。しかし、精度は不十分であって、臨床応用は時期尚早といわれている。その理由の一つは、ゲノムが、疾患からある程度の距離があって、その間にある遺伝子発現、つまり免疫細胞などの細胞内の反応を捉えていないからである（図3-3-1）。

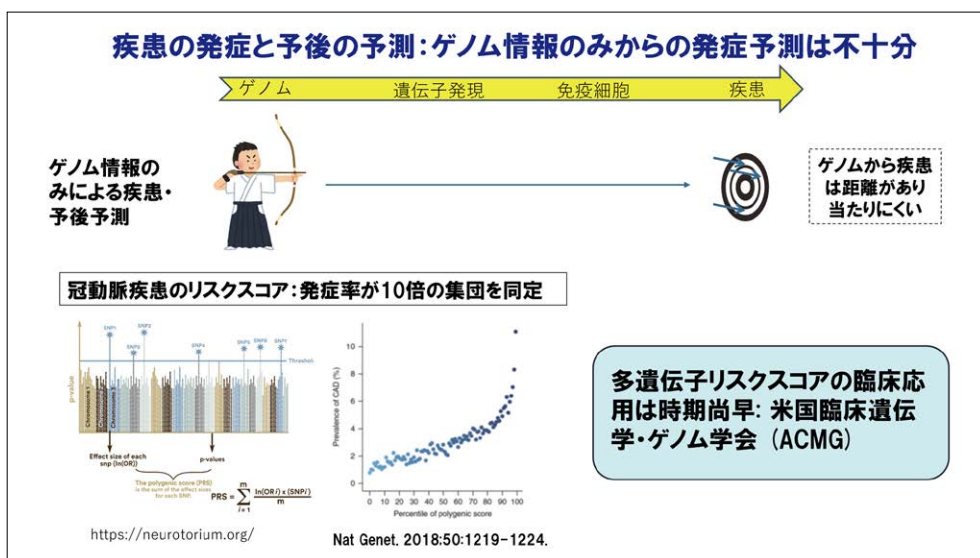


図3-3-1 疾患の発症と予後の予測

細胞内の反応については様々な捉え方があるが、一つは遺伝子発現のネットワークを見るアプローチである。近年では、大規模言語モデル（LLM）を用いた解析が行われている。例えば、Geneformer というトランスフォーマーベースのモデルが発表されている。Geneformer は約3,000万細胞のシングルセル RNA-seq データを用いて LLM のトレーニングをして、普遍的な遺伝子発現のネットワークを同定する。その後、特定の臓器の解析対象を置いた場合に、その臓器の細胞のシングルセル RNA シーケンスデータを取得してモデルをファインチューニングする。そうすると、ある形質に対して重要な遺伝子が分かる。

¹ ある個人が持つ、特定疾患の発症リスクを高めるすべての遺伝子バリエーションの数。

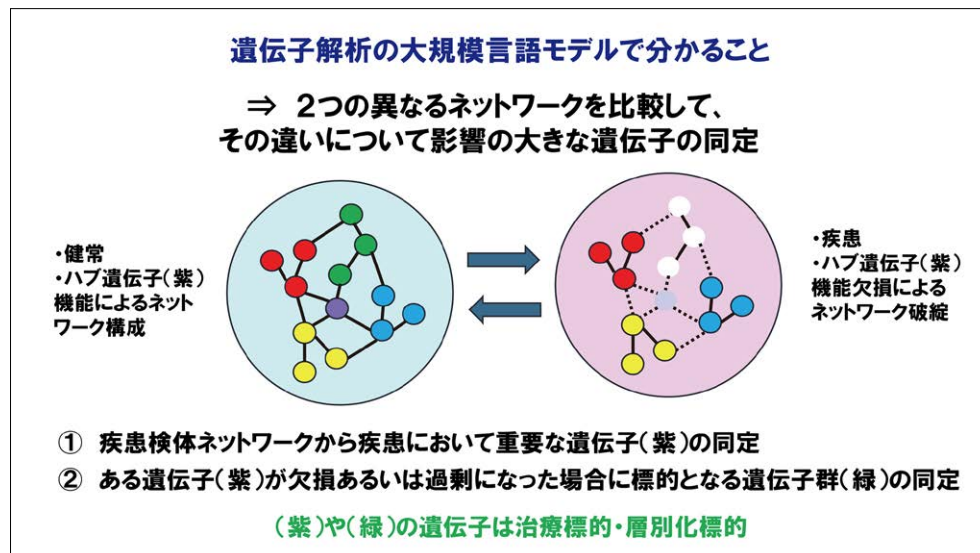


図3-3-2 遺伝子解析の大規模言語モデルで分かること

実際には図3-3-2のような形で行う。健常の場合にはハブ遺伝子（紫）を中心とした幾つかの経路がネットワークを構成している。次に、疾患の場合には、ハブ遺伝子（紫）がつぶれていて、それによって一部の経路が脱落し、ネットワークが破綻している。これが、言語モデルによって浮かんでくるのではないかと考えている。この場合は、紫や緑の遺伝子が治療標的や層別化標的になる。

ただ、われわれも実際に Geneformer を扱っているが、そこまで明確な結果ばかりではない。T細胞の中でヘルパーT1（Th1）細胞というサブセットがあって、このサブセットへの分化はTボックス転写因子21（T-box transcription factor 21: TBX21）という転写因子によって制御されている。実際に Geneformer を用いて、Th1 細胞の分化を誘導する遺伝子を同定すると、908 遺伝子が検出された。TBX21 は比較的上位には出てきているが、この908 遺伝子のなかの一つに含まれている。したがって、Geneformer によって同定できてはいるが、結果には非常にノイズがあるということになる。

そこで、こういった手法の中に遺伝子間の因果関係を持ち込むために、Perturb-seqという手法を活用することが考えられる。各遺伝子を網羅的にノックアウトするCRISPR スクリーニングとシングルセル RNAシーケンスを組み合わせる手法であるが、各細胞で異なった遺伝子の機能を欠失させるので、それぞれの遺伝子の働きやネットワークへの影響が解析できるというものである。

最近の研究の中で、Perturb-seq の結果が、ヒトにおける機能喪失型変異による形質と非常に一致することが分かってきた。例えば、われわれの講座に所属する太田峰人の研究²において平均赤血球ヘモグロビン量に対するヒトの機能喪失型変異との関連を調査した。その結果、平均赤血球ヘモグロビン量に影響する複数の遺伝子が同定された。さらに、ヒト培養細胞株に対してもPerturb-seqを行ったところ、ヘモグロビン遺伝子HBA1の発現に影響するさまざまな遺伝子が同定された。これはヒトにおける機能喪失型変異で同定された遺伝子群と非常によく一致した。この結果から、Perturb-seq の結果はヒトの機能喪失型変異のケースとリンケージがあると考えられた。すなわち、Perturb-seq から得られた遺伝子制御関係が複雑な形質を解釈する上で重要であることが明らかになった。

2 Ota, Mineto, et al. "Causal modeling of gene effects from regulators to programs to traits: integration of genetic associations and Perturb-seq." bioRxiv (2025) , <https://doi.org/10.1101/2025.01.22.634424>.

遺伝子発現というのはネットワークとなっていて、複数の遺伝子の共発現があるため、この場合大体60ほどの機能的なプログラムに分類することができた（図3-3-3）。そこで、Perturb-seqによって変動が同定される遺伝子との関係を見てみると、特に転写因子を中心とするさまざまなプログラムやレギュレーターが見えてくる。ヘモグロビン遺伝子の場合には、レギュレーターとして細胞周期、オートファジー、およびヘモグロビン合成に関わる遺伝子が同定されてきた。

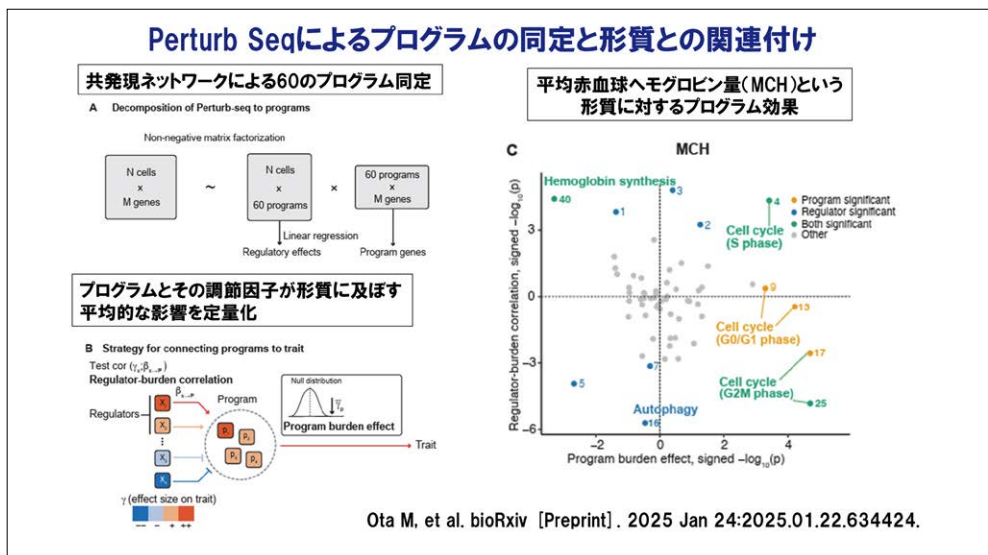


図3-3-3 Perturb-seq によるプログラムの同定と形質との関連付け

さらに、これらの遺伝子の作用の方向性は、Perturb-seqによって正か負が明確になり、その上流レギュレーターも分かる。したがって、ヘモグロビン合成に関しては、こういう細胞内の経路が遺伝子ベースで明確に正負の効果をもって分かってくるということになる。このアプローチによって、今までGWASなどで、ある遺伝子名としてだけ出てきていた関連付けというものが、細胞内の経路につながっていくことになる（図3-3-4）。

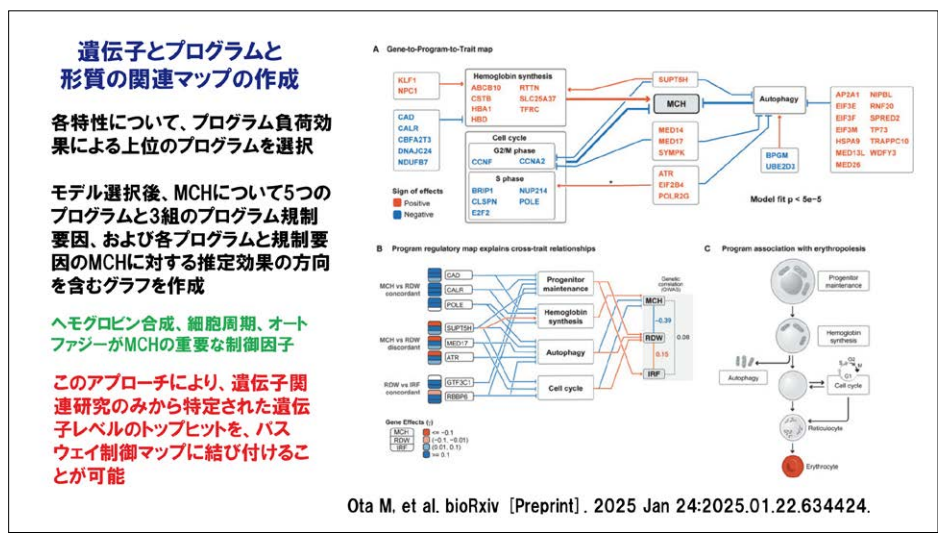


図3-3-4 遺伝子とプログラムと形質の関連マップの作成

こういった研究をこれからどのように推進していくかということを考える。現在、一つのサブセットに対して十分なPerturb-seqデータを取得するにはおよそ3億円ほどの費用が必要である。チャン・ザッカーバーグ・イニシアチブではここに莫大な費用をかけて、CD4 T細胞に対するPerturb-seqデータ取得を進め、公開予定としている³。このような公開された Perturb-seq データを使って、先述したUKバイオバンクのヒトの機能喪失型変異に関するデータや、われわれが以前発表したImmNexUTという機能ゲノムデータベースにおけるeQTL（発現量的形質座：expression Quantitative Trait Locus）効果⁴などを組み合わせていくと、おそらく細胞内反応の予測のベースになるような遺伝子と経路のマップができるのではないかと考える（図3-3-5）。

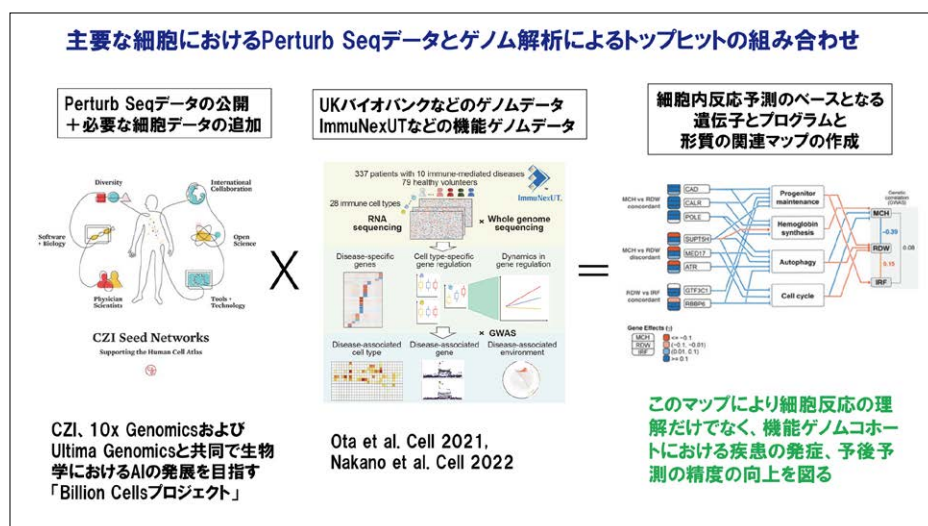


図3-3-5 主要な細胞における Perturb-seq データとゲノム解析による
トップヒットの組合せ

これを踏まえて、本ワークショップの話題提供でも触れられてきたような計測を行うことによって、さらに理解が深まる可能性がある。われわれも、グローバルの動向とは重複しないような、特定の興味深い免疫細胞サブセットに対して Perturb-seq データの取得を行い、細胞内のマップを作って疾患とリンクさせていきたい。

- 3 Scaling Cellular Perturbation Technologies,
<https://chanzuckerberg.com/science/programs-resources/cell-science/scaling-cellular-perturbation-technologies/> (2025年9月30日アクセス)
- 4 特定の遺伝子発現量に対するある遺伝子多型の影響。

3.4 細胞内反応の予測の活用④

清水 秀幸（東京科学大学 総合研究院M&D データ科学センター 教授）

創薬を概観すると、ここ数年でいろいろと大きく変わってきている。ここ数年でできるようになったこととしては、タンパク質のアミノ酸配列から立体構造を予測することである。これは、2024年のノーベル化学賞にも輝いている。昨今は、ある特定の低分子やペプチドに対して、意図したとおりに結合するタンパク質を設計することが可能になってきた。例えば、主要組織適合遺伝子複合体（Major Histocompatibility Complex: MHC）とT細胞受容体ペアに結合する人工タンパクの設計に関する研究の成果が、2025年7月に *Science* 誌にて連続3報報告された⁵。つまり、意図した通りに結合するペプチドや分子の設計はある程度可能になってきた（図3-4-1）。⁶しかし、現状の科学技術で未だ少し難しいこととしては、意図したとおりに機能する分子を設計することである（図3-4-2）。

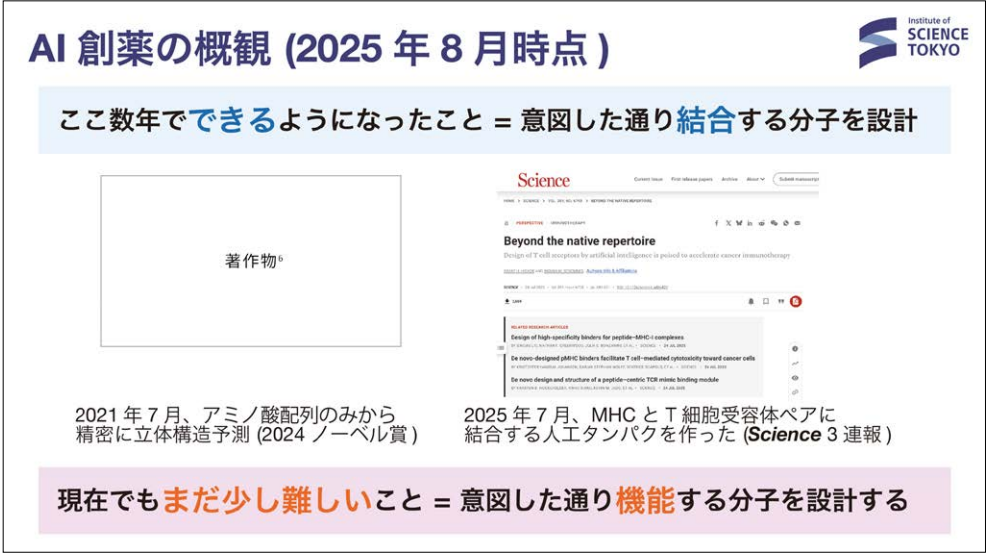


図3-4-1 AI創薬の概観（2025年8月時点）

5 Hickok, Grant H., and Ingunn M. Stromnes. "Beyond the native repertoire." *Science* 389.6758 (2025) : 349-351, <https://doi.org/10.1126/science.adz6423>.

6 「2024年ノーベル化学賞は、「タンパク質の計算による設計・構造予測」へ」, Chem-Station, <https://www.chem-station.com/blog/2024/10/nobel2024.html> (2025年10月8日アクセス)

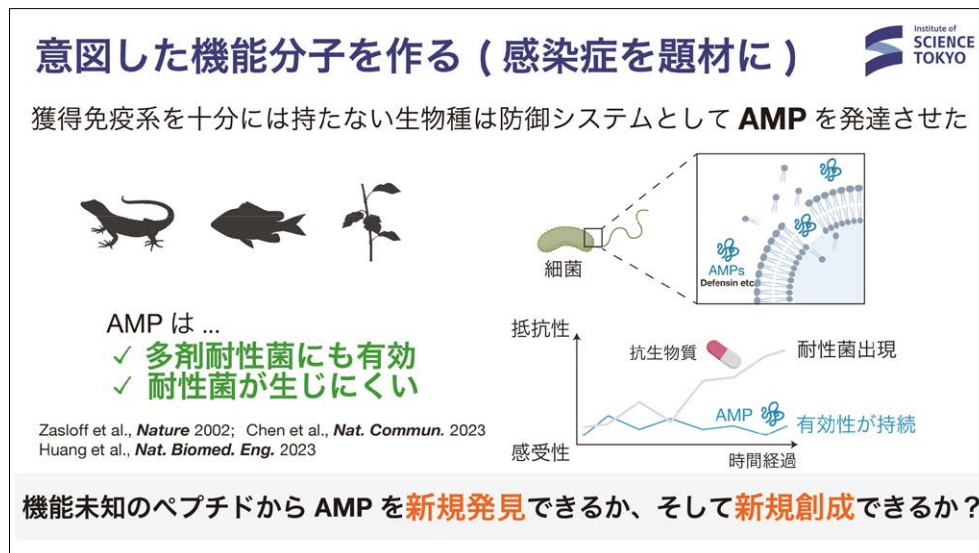


図 3-4-2 意図した機能分子を作る

本日は、その課題に対するわれわれの試みをご紹介させていただきたい (図 3-4-3)。われわれは JST さきがけの助成を受け、現在、感染症に対する治療薬の創薬研究に取り組んでいる。医療現場においては、薬剤耐性菌が非常に問題になっているが、薬剤耐性菌の種類は今後ますます増えていくといわれている。そこでわれわれは抗菌活性を持つペプチド、抗菌性ペプチド (Anti-Microbial Peptide: AMP) に着目している。獲得免疫を十分に持っていない生物たちは、いわゆる自然免疫のシステムとして、進化の過程で AMP を獲得してきた。様々な過去の研究から、AMP は薬剤耐性菌にも有効であることが分かっている。また、抗生物質は長く使っているとだんだん効かなくなるが、AMP は長く使っても有効であるということも分かっている。われわれは、未知の AMP を新規発見することと、そして、可能であれば作っていくことに取り組んでいる (図 3-4-3)。

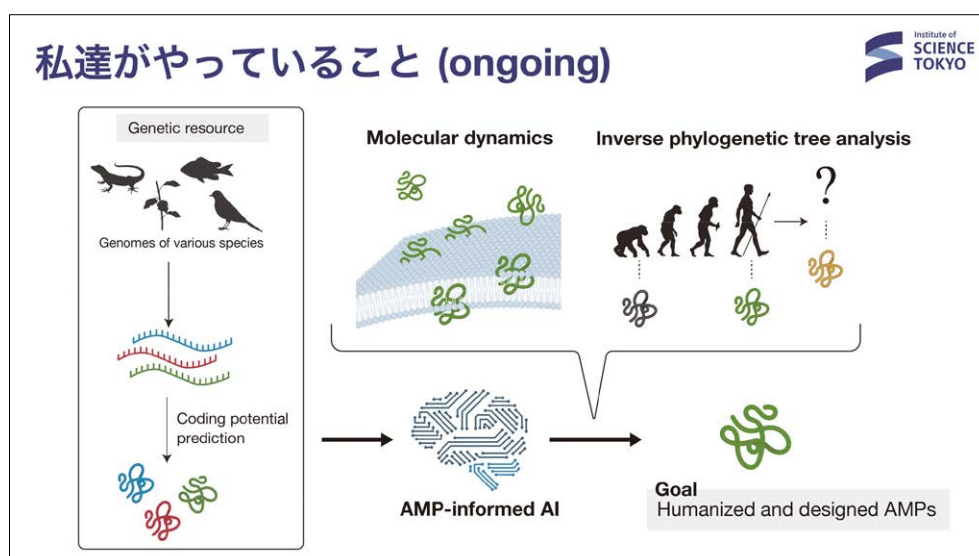


図 3-4-3 私たちがやっていること

具体的には、さまざまなタイプのゲノムの情報から、AMPの情報を取り込ませたAIと分子動力学シミュレーションなどを活用して、ヒトに特化したデザイナーAMPを開発することを試みている。その一例を示すと、UniProtと呼ばれるタンパク質情報のデータベースから、機能が全く分かってない機能未知ペプチドの情報を、われわれが開発したAIに取り込ませると、その機能未知ペプチドはAMPだろうと推測された。そこで、実験による検証を行ったところ、われわれが開発したAIが見いだした分子が確かに濃度依存的に、既知の抗生物質アンピシリンと同等の活性を持つことが示された。AIを用いてこういった機能未知ペプチドを網羅的にスクリーニングすることで、新しい機能を持つ分子が発見できるようになっている。

AMPというのは進化の過程で生物が獲得してきたものであることから、こういったマイニングだけではなく、われわれは計算機上でその進化を先に進めるようなシミュレーションを行うことで、より強い活性を持つAMPを開発し、そのいくつかの取り組みはすでに成功している。

現時点ではまだ展望の段階ではあるが、もう一つの取り組みとして、細胞内の多段階反応を制御するシステムを開発することに取り組んでいる。低分子医薬品は多くの標的に結合し作用してしまう。われわれは、これを克服するようなキメラタンパクを開発している。どのような分子かという、病気の細胞にのみ集積し、細胞内に移行した後は、病気を引き起こす目的のタンパク質の働きを効果的に抑えるようなキメラタンパク質である。特定の細胞に集積させるというのは抗体医薬でも可能ではあるが、従来の抗体医薬とは異なり、細胞の中に入っていく仕組みが入っている。まだ試験的ではあるが、われわれが設計したキメラタンパク質を脳梗塞のモデルマウスに投与すると、梗塞部位を小さくすることが出来るということが分かっている。

今後、こういった研究を進めるにあたり、5年から10年のスパンで考えた際、AIとは昔からある領域ではあるが、生命科学への応用自体は最近のことであるため、人材の育成も非常に重要となってくると考えている。当研究室は2022年にできたばかりだが、研究室の外に開かれた公開講座や情報オリンピックなどでのアウトリーチ活動を行っている。また、JSTには国家戦略分野の若手研究者及び博士後期課程学生の育成事業（Broadening Opportunities for Outstanding young researchers and doctoral students in Strategic areas: BOOST）があるが、私は旧・東京医科歯科大学におけるBOOSTの事業統括を担当している。研究開発を進めるためには、こういった人材育成への取り組みというのも非常に重要な観点だと考えている（図3-4-4、図3-4-5）。



図3-4-4 人材育成の試み（研究室のオープン講座）

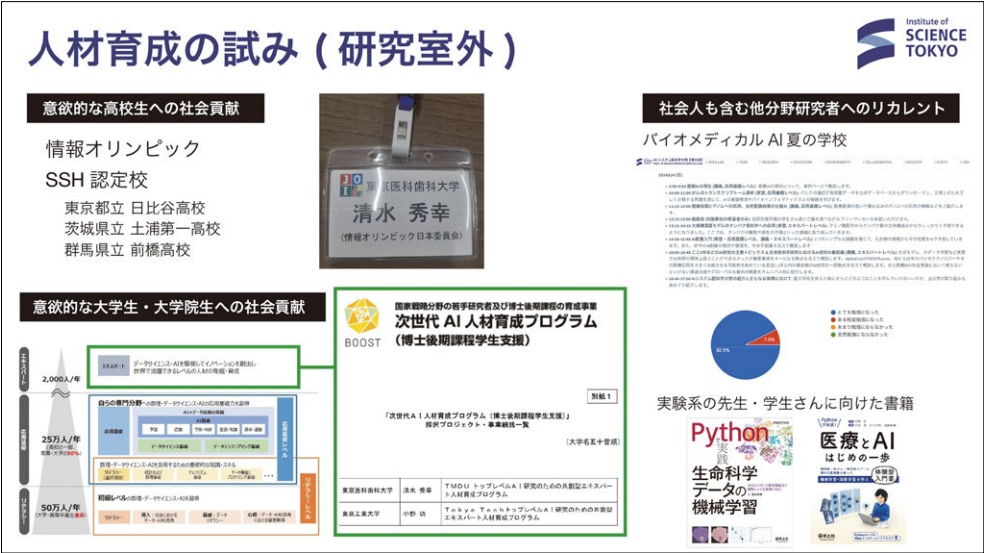


図 3-4-5 人材育成の試み (研究室外)

3.5 シミュレーション①

鈴木 貴 (大阪大学 数理・データ科学教育研究センター 副センター長)

数学者として考える計算生物学の方向性について述べる。計算生物学は理論の構築、モデル化、臨床応用のそれぞれの段階において重要な役割を担い、さまざまな研究領域と関連している (図3-5-1)。

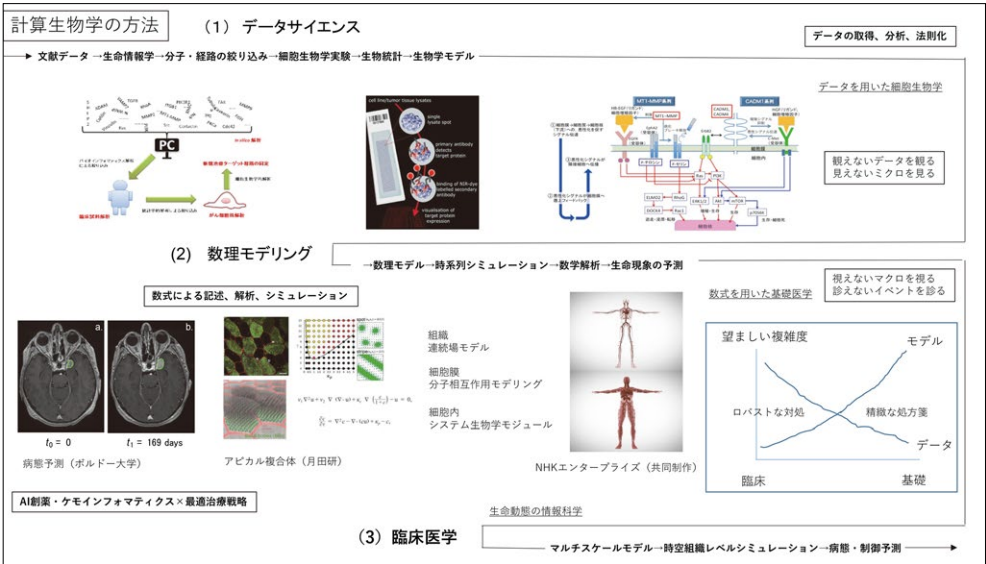


図 3-5-1 計算生物学の方法

図 3-5-2 に示した感染症に関してよく用いられるモデルは質量作用の法則に基づいており、感染者と未感染者の出会いを掛け算で表すが、これは数学的に見ると場合の数となる。システムバイオロジーとしてこの法則を用いることは、細胞内での巨視的な視点を表すことである。

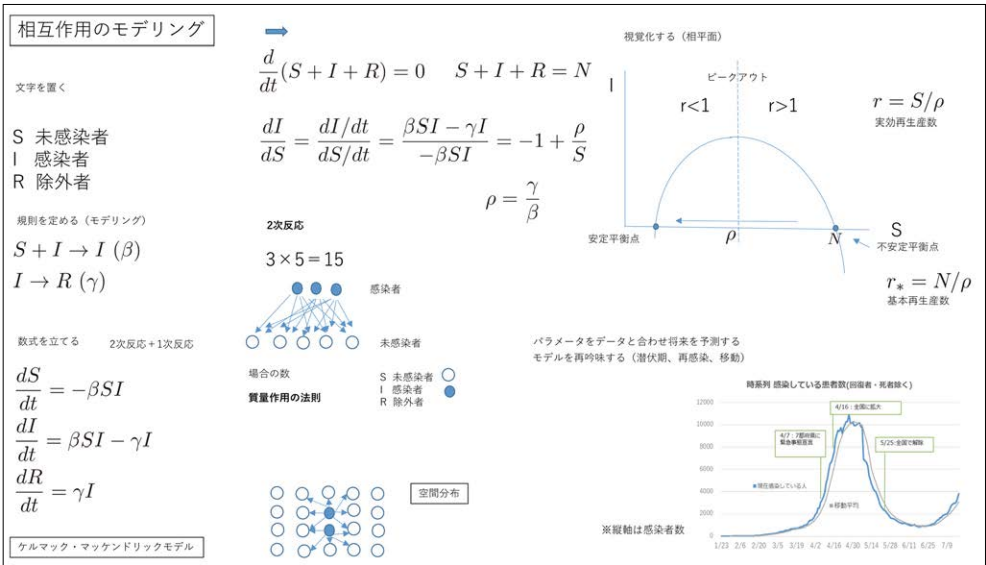


図 3-5-2 相互作用のモデリング

基本的な反応経路が決まると、ネットワークが芽づる式に形成される。このプロセスは理論的に構築される。パラメータについても、次元解析のような理論的枠組みに従っている必要がある。こうした点に加えて、図3-5-3で青い枠で囲っている箇所では、重合に由来する2倍速が適用されている。空間分布がある場合には、偏微分方程式を用いて場を記述して組織レベルで細胞の動態をモデル化する。

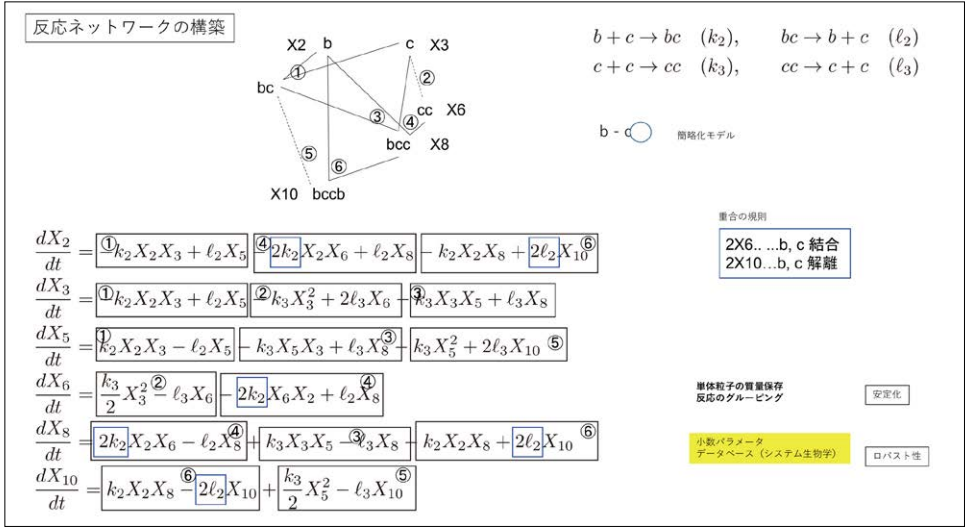


図3-5-3 反応ネットワークの構築

図3-5-4はこれらの数学的手法を用いて血管新生をモデル化した。過去に制作会社に依頼して動画を作成してもらい映像化したが、この動画を作った時点では、細胞内の集団連鎖やシグナル経路の動きといかにリンクさせるかが研究課題となっていた。

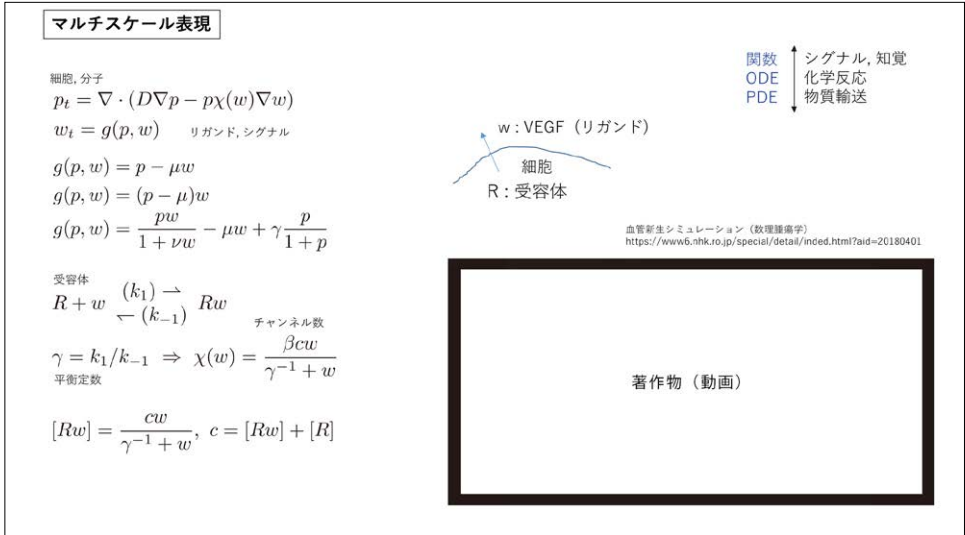


図3-5-4 マルチスケール表現

この課題に取り組むべく、細胞内のストレス応答のメカニズムを踏まえた、放射線治療や抗がん剤の併用効果の研究を進めている。ストレス応答にはさまざまなものがある。マップ経路には図3-5-5に示すように、

細胞外シグナル制御キナーゼ（Extracellular signal-Regulated Kinase: ERK）経路やc-Jun N末端キナーゼ（c-Jun N-terminal kinase: JNK）経路があるが、二つの異なる経路がある理由に着目している。特にJNK経路では、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ4（Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 4: MKK4）が細胞質で活性化し、転写誘導因子JNKも活性化するが、通常は常に核内に存在するのに、活性化するのは細胞質であるのはなぜか、さらには、いったんリン酸化するとフィードバックリン酸化が起こって、活性化が著しくなるのはなぜか、という課題を生物学や基礎医学の研究者から提起され、彼らの理論に基づいて数式を作ってシミュレーションを実施している。

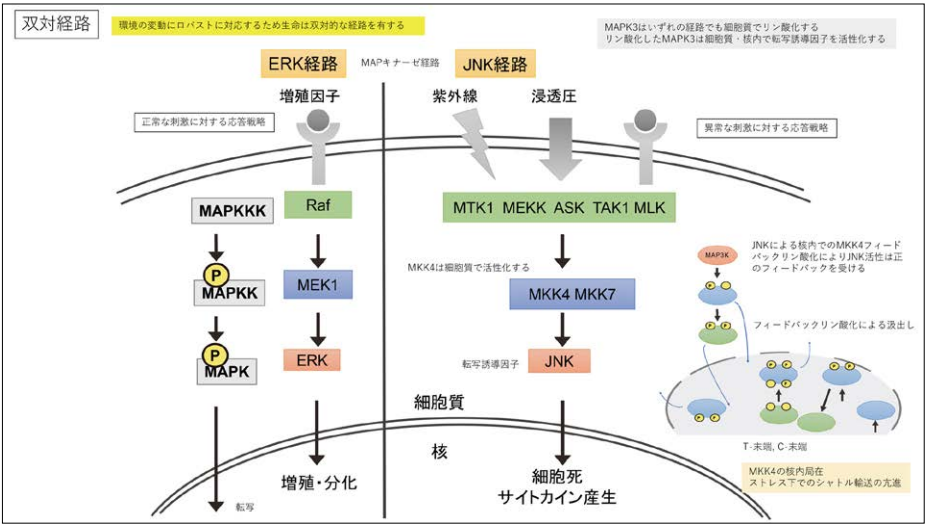


図3-5-5 双対経路

JNK 経路で細胞が増殖すると、細胞接触でHippoシグナル伝達経路（Hippo 経路）が起き出して、アポトーシスと細胞分裂停止が起こる（図3-5-6）。しかし、がん細胞ではHippo 経路が欠如しているため、アポトーシスと細胞分裂停止が生じず、増殖が続く。これをシステムバイオロジーとAgent-basedモデルによりシミュレーションすることで理解を深めている。Agent-basedモデルについては、分子動力学計算を参考に、細胞分子の上の階層である、細胞エージェントのモデルを作っている。

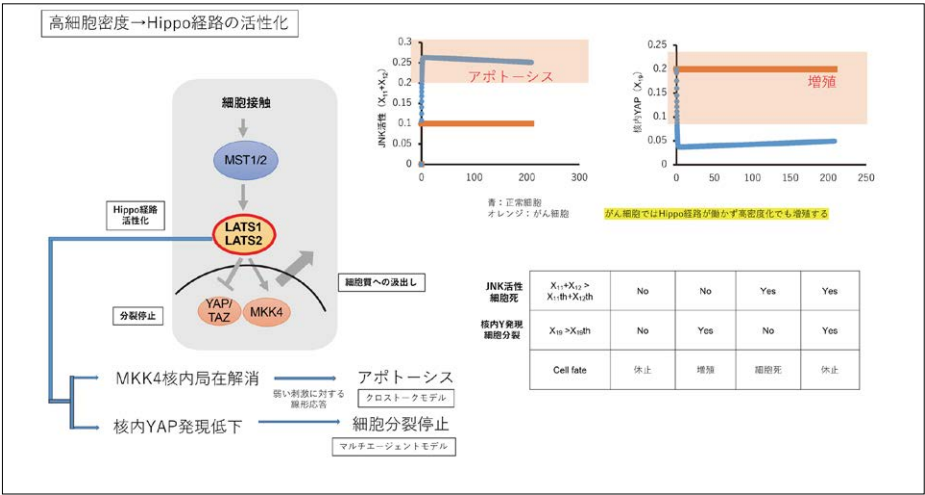


図3-5-6 高細胞密度からHippo 経路の活性化

ストレスを与えた際、正常細胞は増殖をストップするが、がん細胞はHippo経路がないので継続して増殖する。シミュレーションでも、ストレスとして放射線を与えると正常細胞の方が死んでしまい、がん細胞は生き残るのではないかとということが分かる（図3-5-7）。このようなシミュレーションが、臨床的に実現可能かどうかということを現在、薬学系の共同研究者と検討中である。

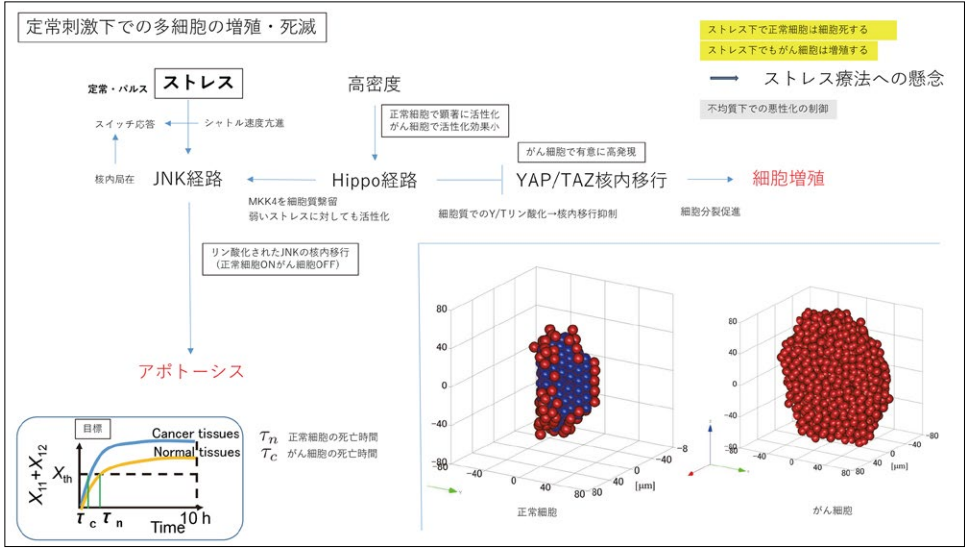


図3-5-7 定常刺激下での多細胞の増殖・死滅

3.6 シミュレーション②

海津 一成 (理化学研究所 生命機能科学研究センター 上級研究員)

統合細胞シミュレーション環境、細胞シミュレーションのためのソフトウェアであるE-Cellシステムというものの開発に携わってきており、その一環として最近取り組んでいる全細胞シミュレーションについて紹介する。

これまで、細胞シミュレーションとして、細胞内の機能やパスウェイなど特定のものを選び出して精緻なモデルを作ることが行われてきた。しかし、われわれは、大腸菌を丸ごとシミュレーションしたいと考えている。ただし、人間が直接モデルを作るのではなく、ゲノム配列を入力し自動的に解析することで、大腸菌のモデルが構築され、シミュレーションが可能となるようなものを目指して開発を進めてきた。

手順としては図3-6-1に示したように、FASTA ファイルに代表されるようなゲノムファイルを入力すると、どのような機能モチーフが存在するか、遺伝子があるかを解析し、遺伝子に関する情報をデータベースから集めたり、その生き物に関するオミクスデータを収集したりして、自動的にモデルを構築する。それを使って全細胞、全ゲノムという視点でシミュレーションすることを可能にした。

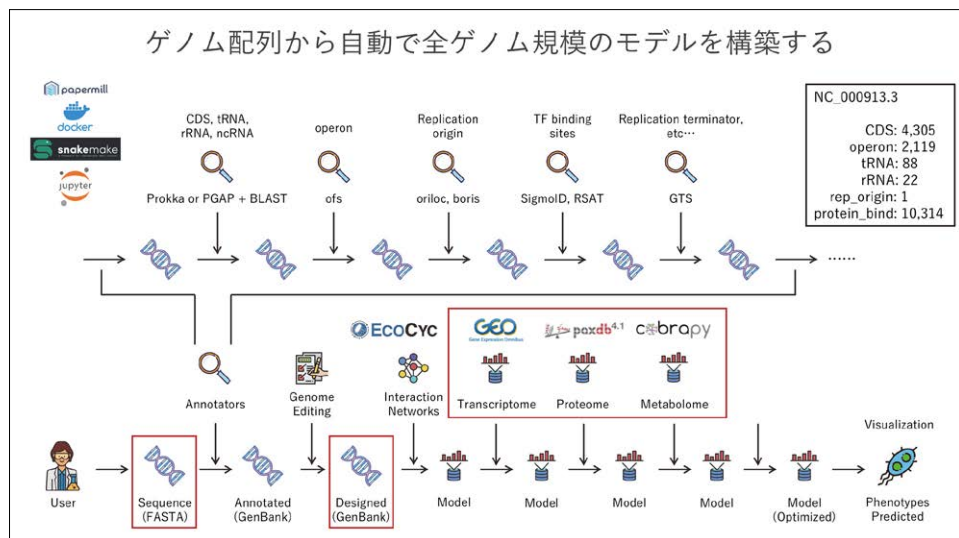


図 3-6-1 ゲノム配列から自動で全ゲノム規模のモデルを構築

図3-6-2に大腸菌の例を挙げている。例えば細胞体積が増えて分裂を行うということが普通に行われており、図の下側の三つはオミクス・トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームに対応している。おのおのの点がすべて遺伝子であり、4,000 遺伝子規模で定量的に比較できるモデルが構築される。

通常であれば、オミクスに特化したモデルを考えるが、全細胞シミュレーションでは、例えばオミクスの発現と同時にゲノム複製もシミュレーションしている。図3-6-2の右上の図はゲノム複製のプロファイルで、複製オリジンから複製起点がフォークとして開いていって復元されていることが確認でき、複製の定量データと測定データとを直接比較できることを見だしている。

こういったものを用いる利点としては、ゲノム配列を直接入力しているので、ある遺伝子を欠損させた株の振る舞いを知りたい場合であれば、実際の欠損株のゲノム配列を入力しシミュレーションできる。パラメータは内部的には存在するが、それを理解しなくても欠損しているゲノム配列を入れることによってシミュレーションが可能である (図3-6-3)。

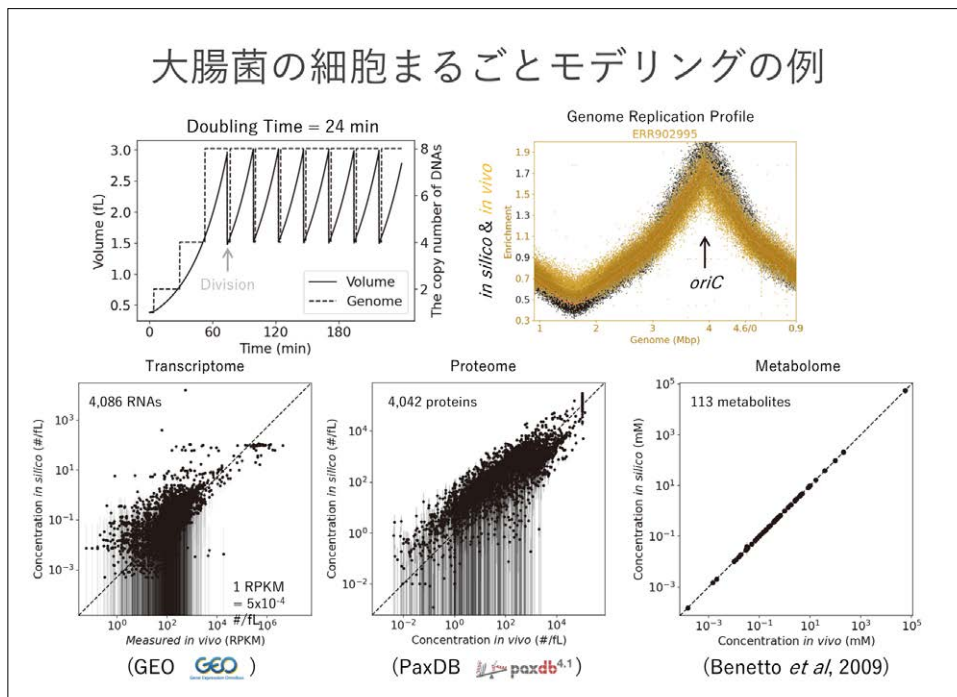


図3-6-2 大腸菌の細胞まるごとモデリングの例

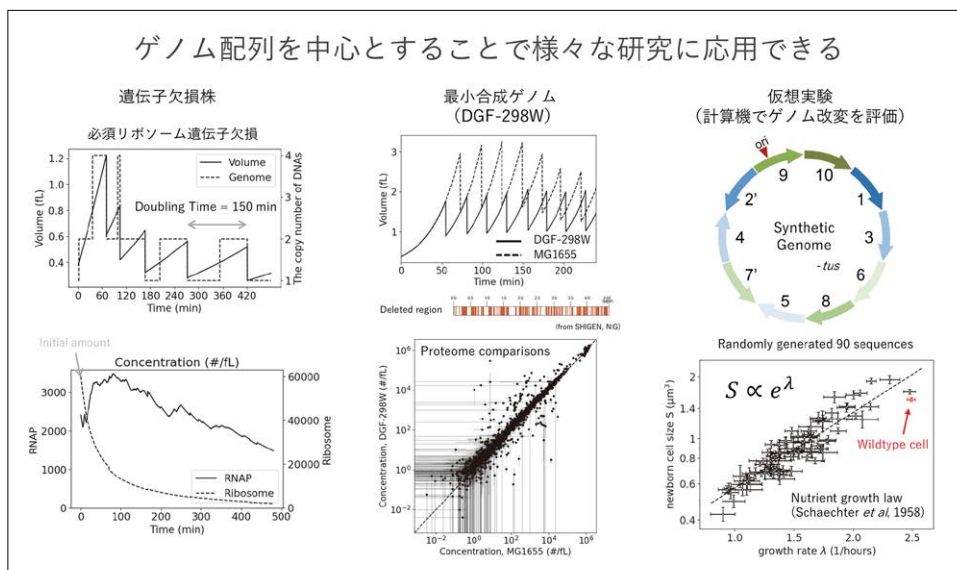


図3-6-3 ゲノム配列を中心とすることでさまざまな研究に応用

さらに、最小合成ゲノムや他種の近い近縁種の野生型も単にゲノム配列を入力することで、同じシステムでひな形モデルができることも確認している。また、実際にゲノムとしてはまだ作られていない場合でも、仮想的なゲノムを作って挙動をシミュレーションし、どういう属性を持つのかを解釈することもできる。ここまではゲノムに関する話であるが、われわれのシステムでは、複数種類のDNAが混じっていても良く、人工プラスミドのような配列系を同時に入れても解析することができ、どんな遺伝子や制御があるかをある程度シミュレーション可能である（図3-6-4）。図は環境からイソプロピル-β-チオガラクトピラノシドを取り除くと高感度黄色蛍光タンパク質EYFPが発現するNOTゲートに対応した人工プラスミドを、実際と同様にシミュレーションできていることを示している。このシステムでは、プラスミドだけでなく、バックグラウンドで先述の全ゲノム規模のシミュレーションが同時に動作している。

全細胞シミュレーションで作成されたモデルは非常に複雑で、代謝やシグナルデータ、遺伝子発現や複製

などが混在している。データを理解することが難しいため、データを解釈し利用するためのユーザーインターフェースを研究中である。専用ダッシュボードやメタバース、VR環境の利用でより分かりやすくなる可能性を試行し、AI エージェントと結合してモデルの理解を進める開発を行っている。

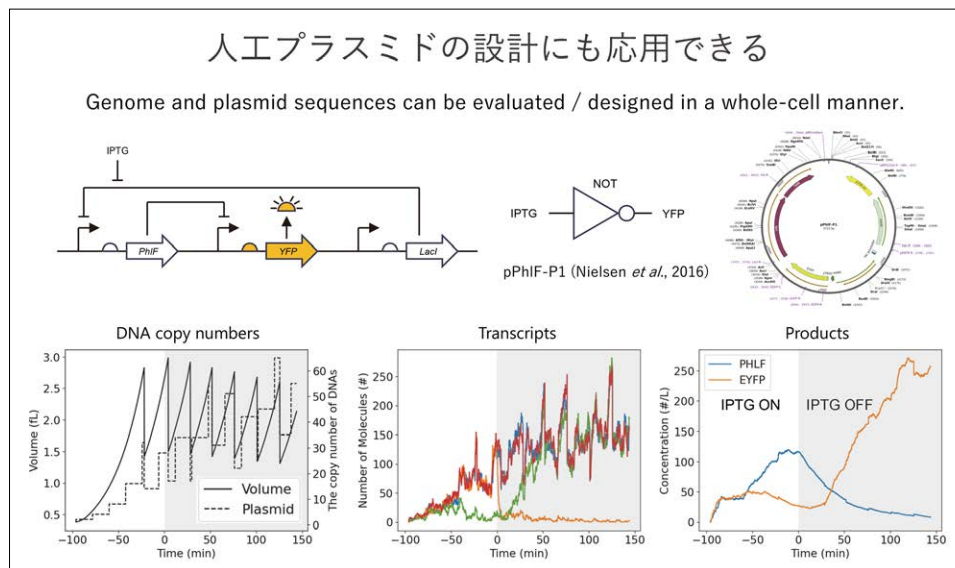


図 3-6-4 人工プラスミドの設計にも応用可能

全細胞シミュレーションの応用として、ガンマプロテオバクテリア種のように大腸菌に非常に近いものについては、そのまま利用できるのではないかと考えているが、例えば枯草菌のような異なる細菌も同じ枠組みでシミュレーションを進める考えである。異なるデータベースやデータリソースが必要だが、モデルは普遍化されており、細菌全般に適用可能なものを目指し開発を進めている。別トラックとして、アプローチが異なるが真核細胞に関しては分裂酵母の全細胞モデリングにも取り組んでいる。

他にも、図3-6-5に示すように、E-Cellシステムで1分子粒度のシミュレーションや三次元的な分子の動きのシミュレーションを行うことで、細胞シミュレーションを分子動力学法のレイヤーとか、多細胞のレイヤーとかと接続することも可能ではないかと期待している。

最後に、私の直接的な担当ではないが、実験連携に関しチームリーダーの高橋恒一氏はロボットによる自動実験を進めている。AIと連結したロボットに適切な実験を指示し、アクティブラーニングのように、測定データをモデリングにフィードバックことを目指して、この連結の部分について研究を進めている（図3-6-6）。

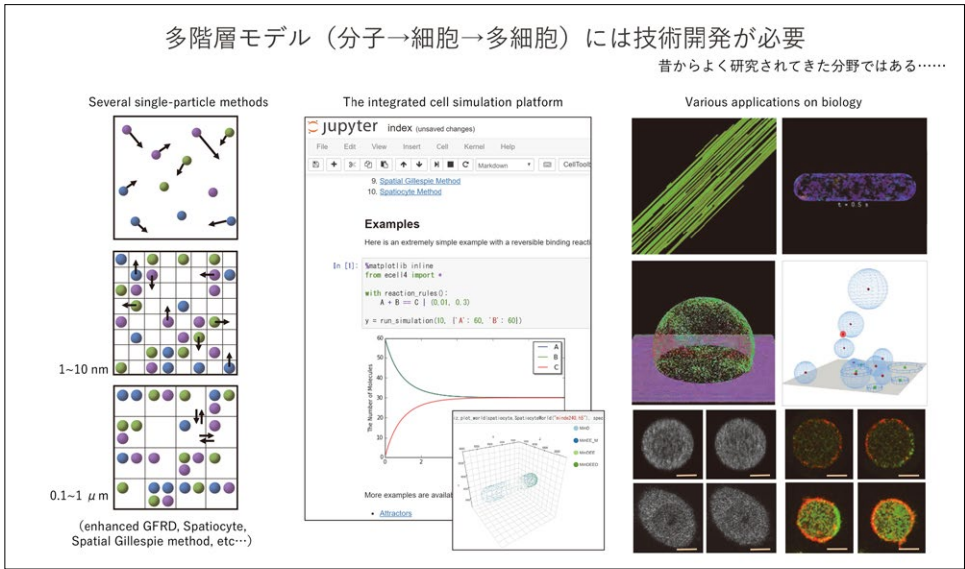


図 3-6-5 多階層モデルには技術開発が必要

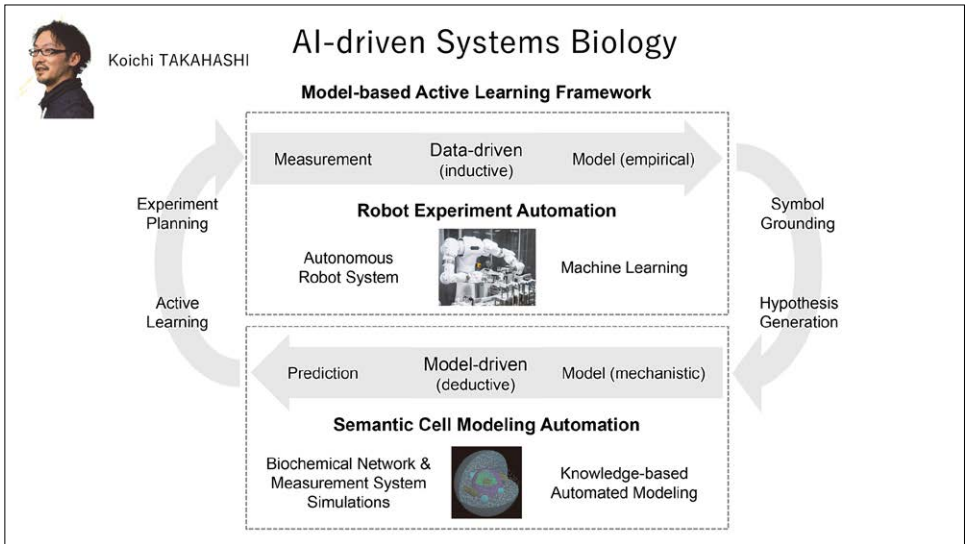


図 3-6-6 AI 駆動によるシステムバイオロジー

3.7 シミュレーション③

清水 浩（大阪大学 情報科学研究科 教授）

微生物を使ったモノづくりは日本の強みであり、古くは発酵産業から、最近では持続可能な社会を目指して、石油化学で作ってきたモノを微生物や植物の力で作りたいと考えられてきた。有用微生物をデザインして創生していくことが議論されているが、一般の機械工業、組み立て機械工業などと比べると、デザインから最終的に出来上がるまでのスピードが遅く、時間がかかる。それは、作って試してみないと分からない部分があるからである。図3-7-1に細胞内反応の予測精度の低さの要因をまとめた。

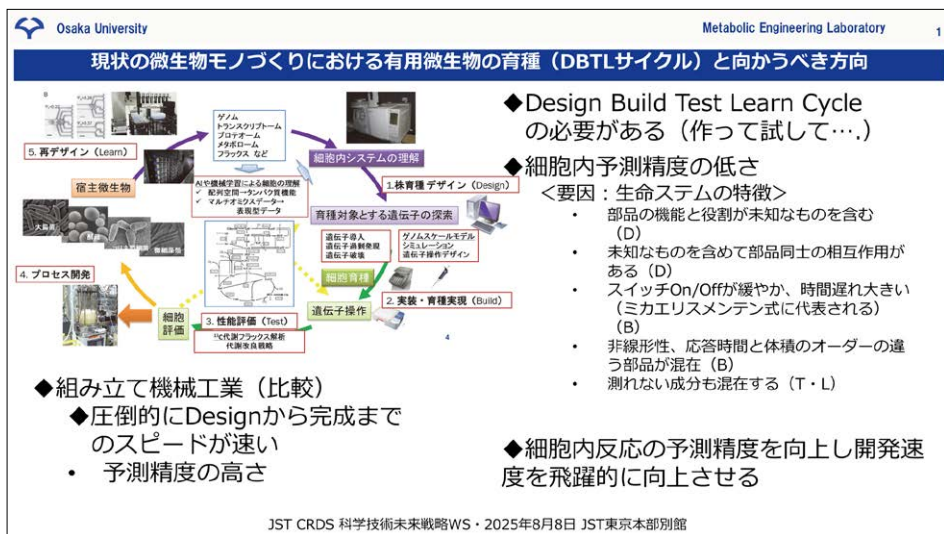


図3-7-1 現状の微生物モノづくりにおける有用微生物の育種と向かうべき方向

モノを作るという観点では、原料から目的物質まで、代謝物のフラックスがどのように活性化しているかが重要である。また、酸化還元力や細胞内エネルギーといったコファクターとの関連も重要であり、これらを基にしたモデリングというのが実質的に必要である (図3-7-2)。

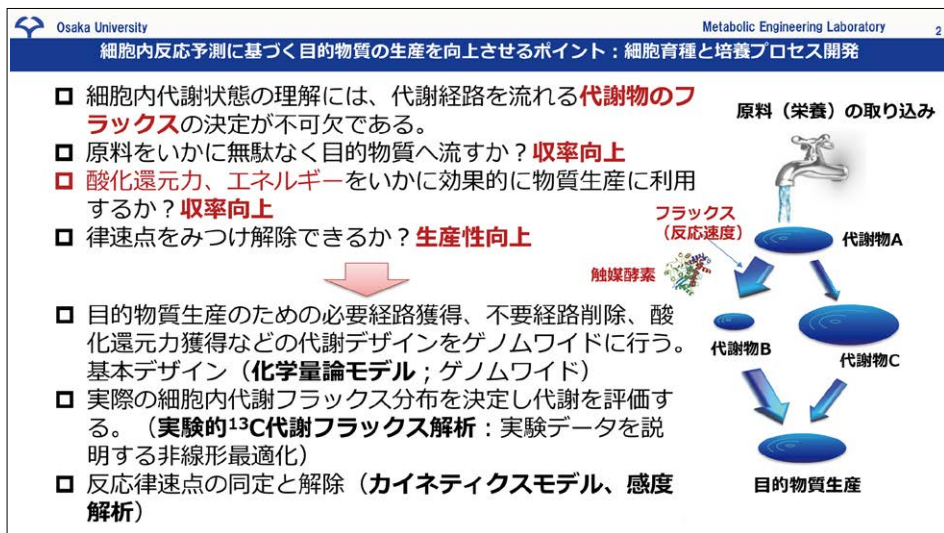


図3-7-2 細胞内反応に基づく目的物質の生産を向上させるポイント：細胞育種と培養プロセス開発

そこでわれわれは、実験と対になる計算機科学を開発してきた。以下、順に説明したい。

まず、細胞全体を見回した基本デザインを行うためには、大腸菌レベルでも1,000オーダーぐらいの反応の数を扱う必要がある。この動力学パラメータや初期状態を全て設定するのは難しい。そこで、いったん動力学の話は忘れ、量論モデルで線形システムの中で最適化問題としてモノづくりを進めるという手法が開発されている。これは世界で競って研究が進んでいる部分であり、最適化問題の線形計画法としていろいろと試みられている。(図3-7-3)

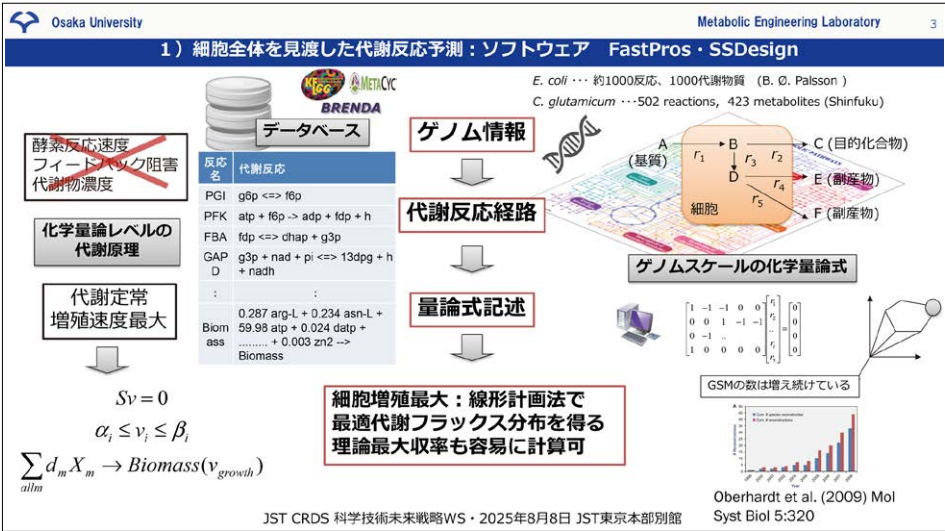


図3-7-3 細胞全体を見渡した代謝反応予測：ソフトウェア FastPros · SSDesign

われわれの研究室では酸素とグルコースの取り込みが特定の比の時に、どのぐらいシミュレーション結果と実験結果が一致するかを比較している。図3-7-4の一番右端のグラフが実験とシミュレーションの比較結果だが、良好に予測できており、これを使って育種することが可能なレベルであると言えるだろう。

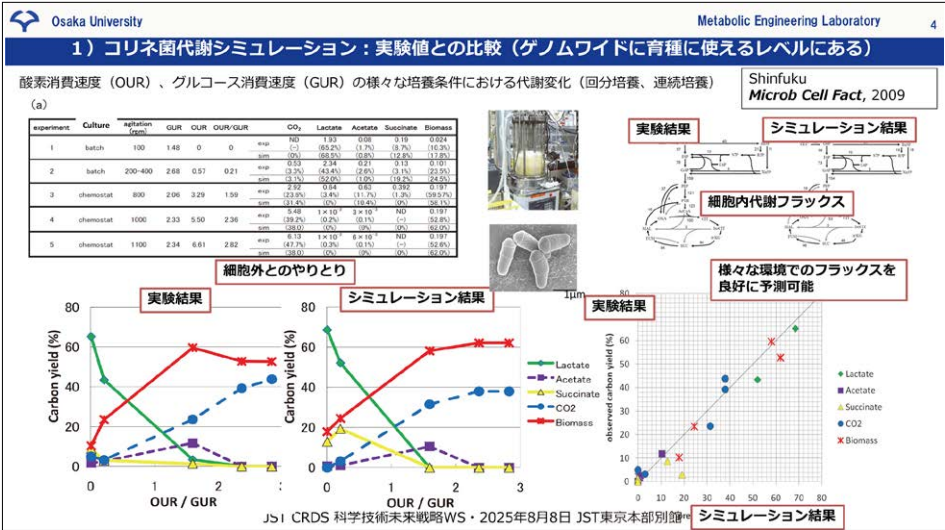


図3-7-4 コリネ菌代謝シミュレーション：実験値との比較

続いて、これを使って外挿、つまり幾つかの反応を削除したり導入したりするとモノができあがるか、というシミュレーションが可能となる。実際にグリセロールから3-ヒドロキシプロピオン酸 (3HP) と呼ばれる化

学物質を大腸菌に作らせる実験を行うと、予測された遺伝子の破壊に伴って生産性（図3-7-5の赤線）が向上していることが分かる。これは、シアノバクテリアのような光合成能を持つ微生物に対しても有効であった。

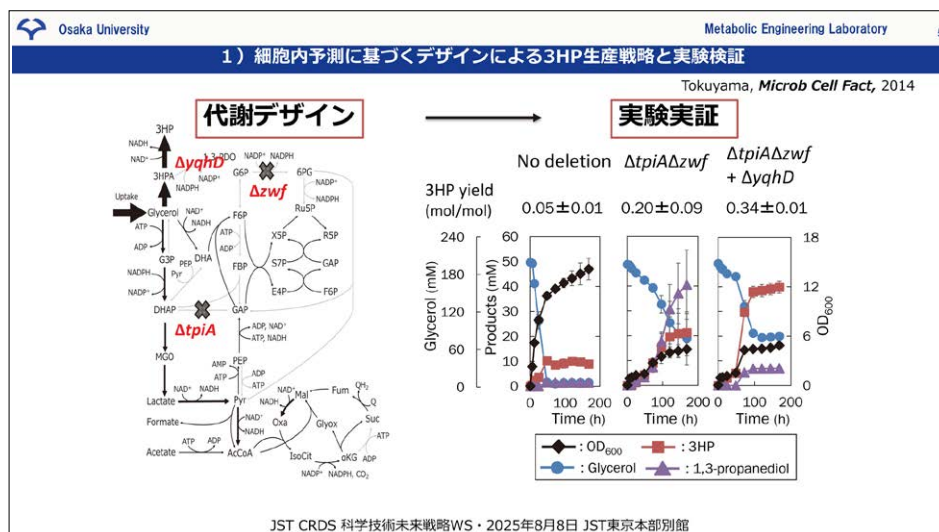


図 3-7-5 細胞内予測に基づくデザインによる3HP生産戦略と実験検証

一方、生きている細胞で本当にどういう代謝が起きているのかを正確に決めることが、対となって成し遂げられる必要があると、われわれは考える。実験的細胞評価として、先ほどのデザインがどれくらい確からしさを把握するために、安定同位体カーボン13 (^{13}C) を含んだ栄養を対象とする細胞に取り込ませ、その ^{13}C がどのような代謝物へと散っているか質量分析装置を用いて解析する (^{13}C -MFA解析)。その解析結果と細胞内外の排出量・取込み量をマッチングさせて、最終的に計算機上で、あるべき代謝を決定する手法が統計学も含めて完成されている (図3-7-6)。

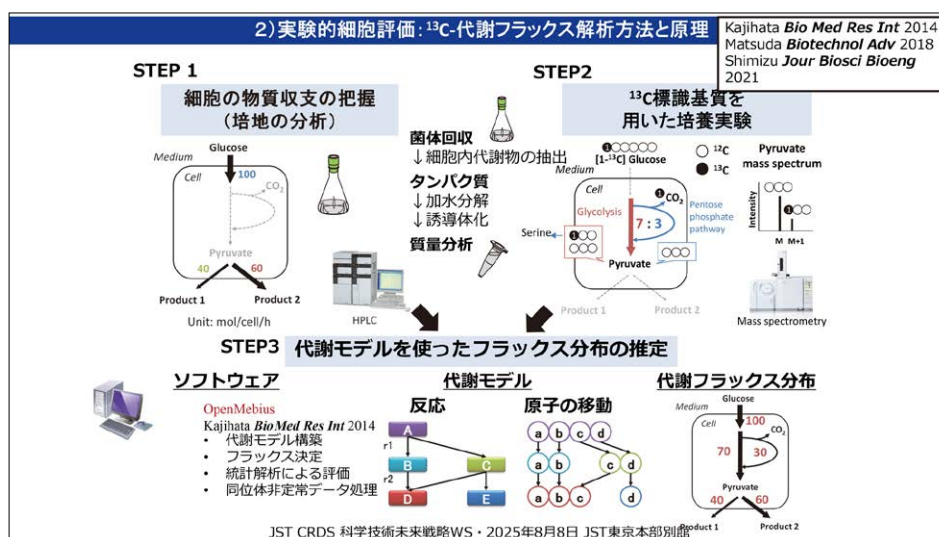
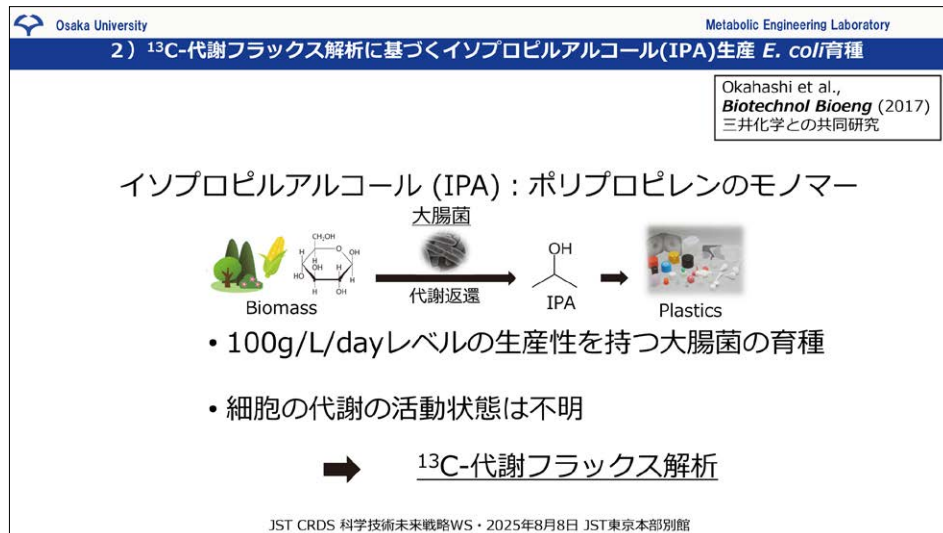
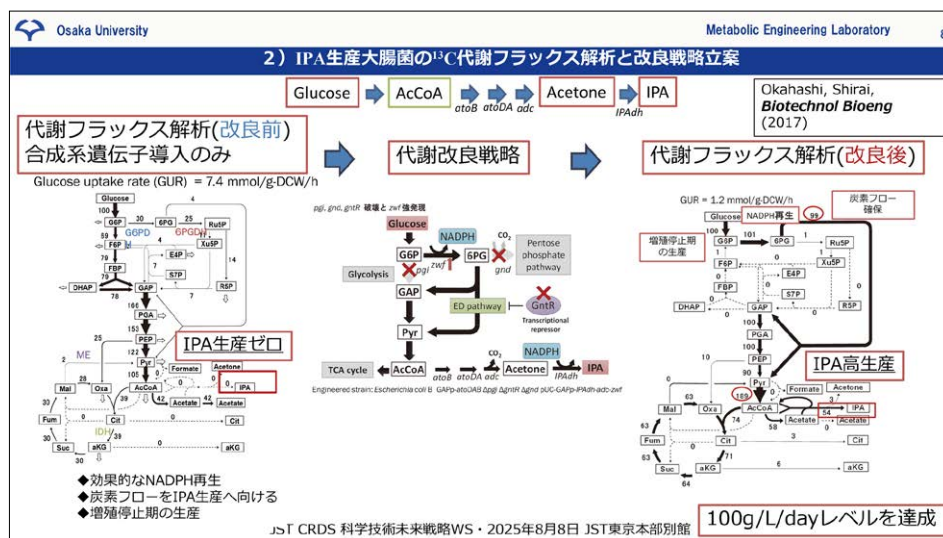


図 3-7-6 実験的細胞評価: ^{13}C -代謝フラックス解析方法と原理

このような方法を用いて、例えば、ポリプロピレンのモノマー材料であるイソプロピルアルコール (IPA) を対象に、ある化学会社と事業化が見えるレベルとして、100 g/L を数日で作製可能な細胞が創成されている (図3-7-7)。

図3-7-7 ^{13}C -代謝フラックス解析に基づくイソプロピルアルコール生産 *E.Coli* 育種

当初、合成経路導入のみでは目標の生産性を持つ株を作ることができなかったが、実際の代謝状態と見比べて、コファクターが足りないことを突き止め、それを育種の戦略に生かして、最終的にIPAの高生産が可能となっている (図3-7-8)。

図3-7-8 IPA生産大腸菌の ^{13}C -代謝フラックス解析と改良戦略立案

また、シミュレーションによる理想の状態と、現状の状態を見比べることができるので、あとどのぐらいの伸びしろがあるかなどが予想でき、改良の戦略を練ることが可能となるのである (図3-7-9)。

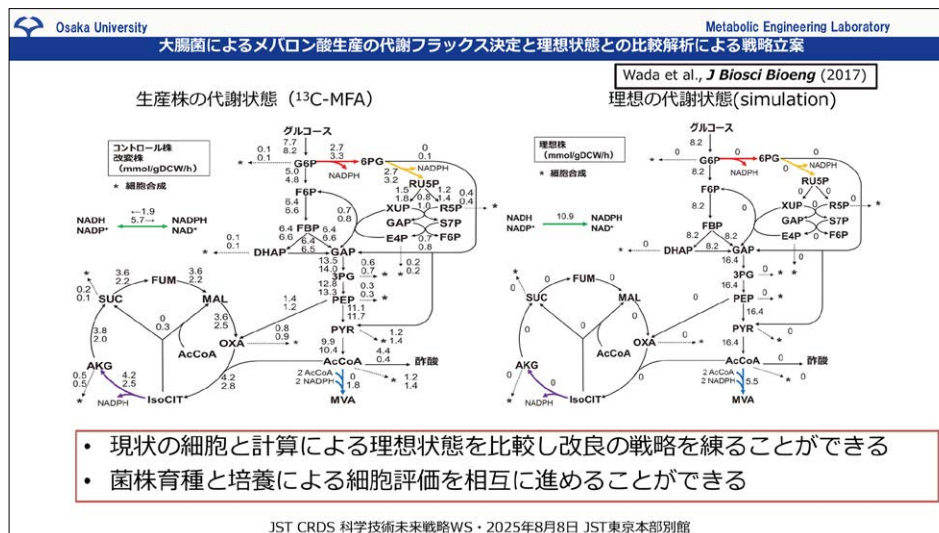


図3-7-9 大腸菌によるメバロン酸生産の代謝フラックス決定と理想状態との比較解析による戦略立案

最後に、ファインチューニングに必要な動力的なモデルについて述べたい。われわれは、細胞内の代謝物濃度、タンパク質量を絶対定量で測定し、先ほどの ^{13}C -MFA解析を行い、細胞内で動力学のデータがどれくらいになるか全て押さえた上で、モデルパラメータを決定することで、さらなる生産性の向上につなげることができると考えている (図3-7-10)。

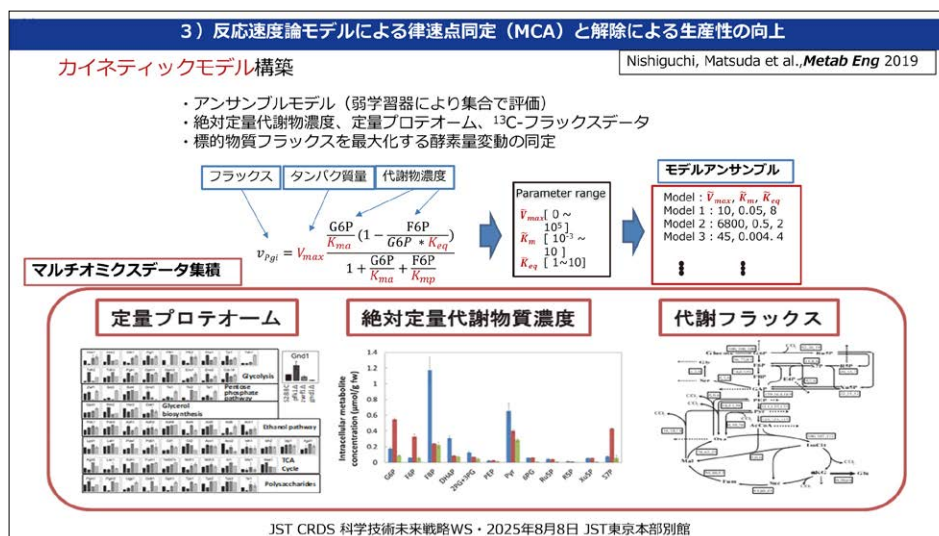


図3-7-10 反応速度論モデルによる律速点同定と解除による生産性向上

以上のように、基本デザイン、そして ^{13}C -MFA解析で現状の細胞を観測し、制御がどうかかっているかというようなファインチューニングに持ち込み、最終的に酵素の律速点があれば、これを改良しなければならない。さまざまな物質生産に対する要求があり、現在、その要求に対して個々のモデルがそれぞれに整理され、工学的な需要に応じて使い分けているのが現状である。プロセスをつくる、大きなプロセスになっていく、今後リアクターになっていくときには、そのAIモデルも作られていく (図3-7-11)。

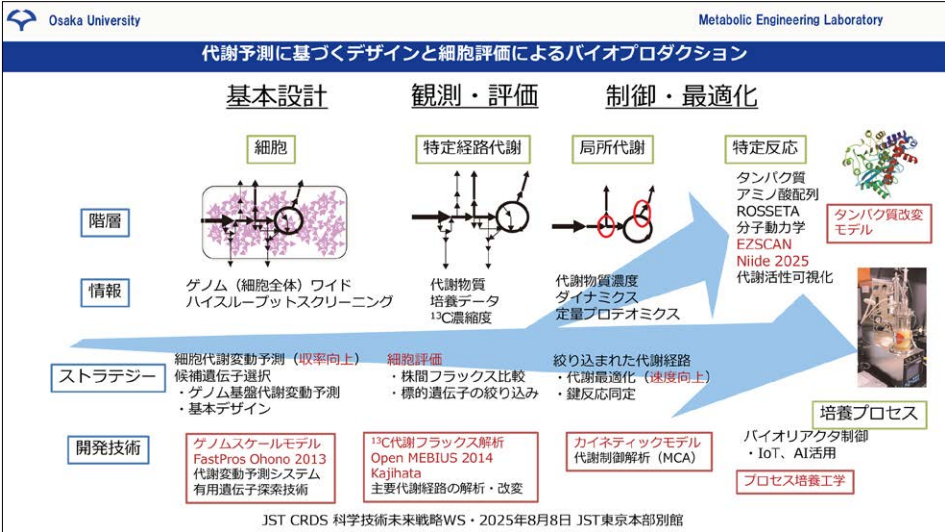


図3-7-11 代謝予測に基づくデザインと細胞評価によるバイオプロダクション

3.8 シミュレーション④

杉田 有治（理化学研究所 開拓研究所 主任研究員）

われわれの研究室でターゲットとしているのは、細胞まるごとではなく、細胞内環境の計算である。それを、原子レベルからボトムアップで構築していこうと考えている。細胞というのは非常に複雑過ぎる系で、一個の分子を計算することに留まるのが通常だが、それを少し拡大して計算に環境を入れ込んでいくことに取り組んでいる点が、私の研究の特徴である。特に、混雑環境という形で細胞内の影響を入れたり、細胞内にある液滴に注目したり、という点が今フォーカスしている研究である（図3-8-1）。

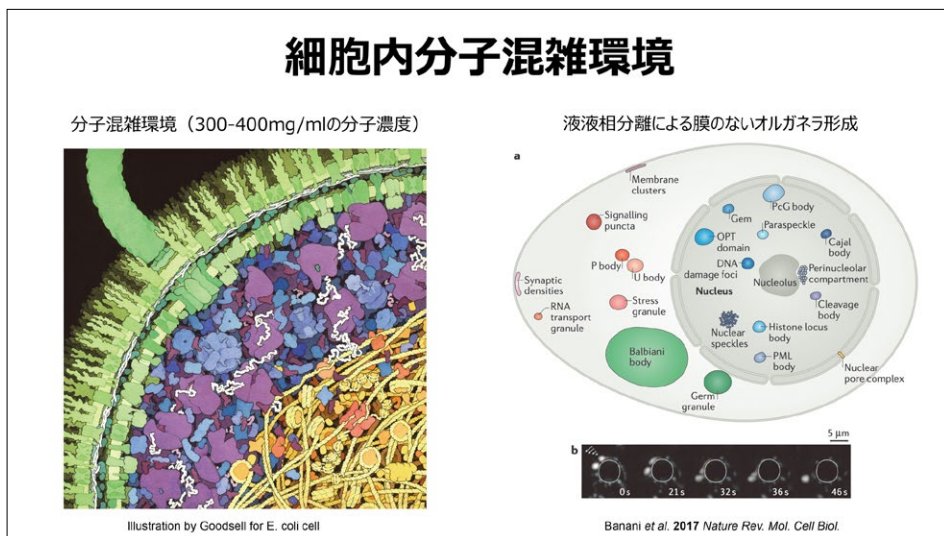
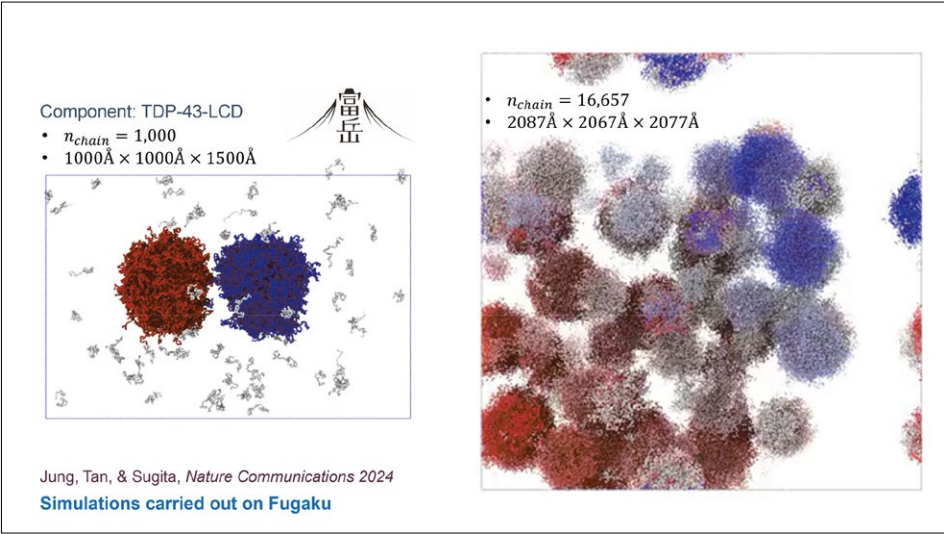
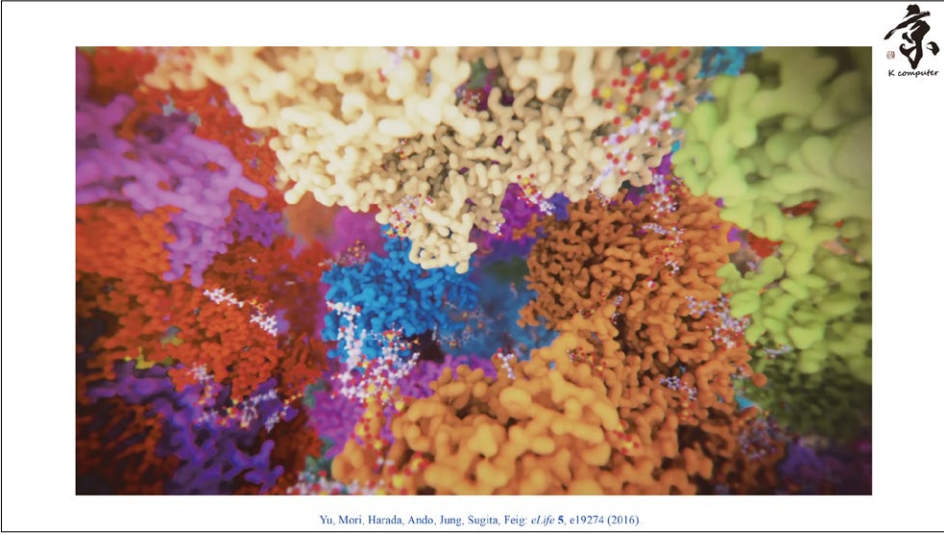
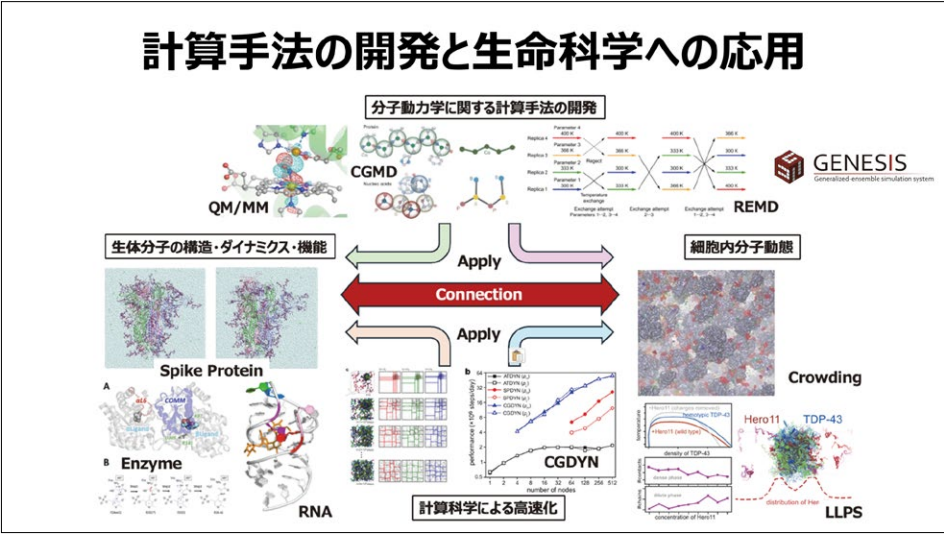


図3-8-1 細胞内分子混雑環境

アプリケーションを作るだけではなく、理論化学として量子化学を入れたモデル、粗視化モデル、全原子モデルを組み合わせたり、われわれ独自の方法としてレプリカ交換分子動力学（Molecular Dynamics: MD）計算を開発したりしており、理研中心でGENESISというソフトウェアとして開発してきている。さらに、わが国の有利な点として、京や富岳などのスーパーコンピュータが利用できるのも、その性能を最大限に発揮できるような最適化、すなわち計算科学による高速化も実施している。もちろん一つの分子、タンパク質や核酸の研究もしているが、今日は細胞内の環境を入れた計算についてお話したい（図3-8-2）。

一つの例として、スーパーコンピュータ「京」を用いた、当時世界最大級のMD計算によって、細胞内におけるタンパク質や代謝物の相互作用や拡散挙動を、原子レベルで解析した研究成果を図3-8-3に示す。

また、図3-8-4はスーパーコンピュータ富岳による、粗視化モデルを用いた計算結果だが、複数の液滴が存在し、それらが融合して、どのようにして大きな液滴ができるかが観察できる。図右側のシミュレーション動画は、液滴形成のシミュレーションを示した中で、おそらく世界最大級の計算であり、わが国の計算環境を用いることで、このような計算が可能となる。



さて、ここからは問題提起も含めてお話ししていきたい。JSTが作成した図3-8-5は、大変よくまとまっている。ただ左下にあるMD計算だが、われわれは、もう少しできるのではないかと、今あるギャップをどうしたら越えられるかを考えている。今、計算できていないのは事実だが、今できていない計算は、誰かが実現するまで、できないという考えに囚われてしまいがちと感じている。時間スケールの面では厳しいものの、サイズスケールの面では、オルガネラを目指した計算が始まっている。

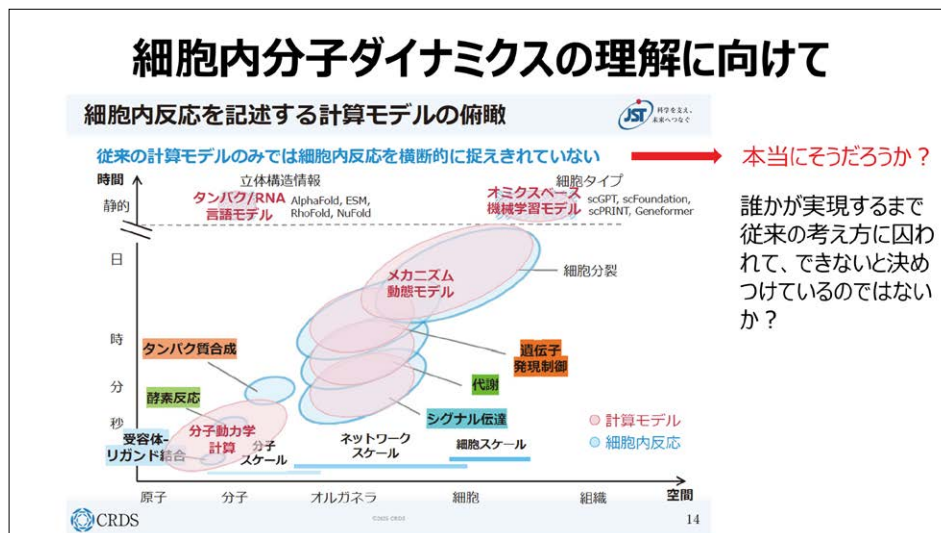


図3-8-5 細胞内分子ダイナミクスの理解に向けて

それまでできていなかったことができた例として、今では当たり前だが、タンパク質の構造予測がある。細胞まるごとの計算も10年以上前に数理モデルが研究されており、今ではMD計算を用い、粗視化モデルでバクテリア細胞に関する細胞まるごとモデルの研究が、欧米にて始まっている。クライオ電子顕微鏡（cryo-electron microscopy: cryo-EM）によるタンパク質の構造解析についても、今では当たり前だが20年ほど前までは、高解像度な構造解析はX線回折装置を用いなければできないと考えられていたことを思い出していただきたい（図3-8-6）。

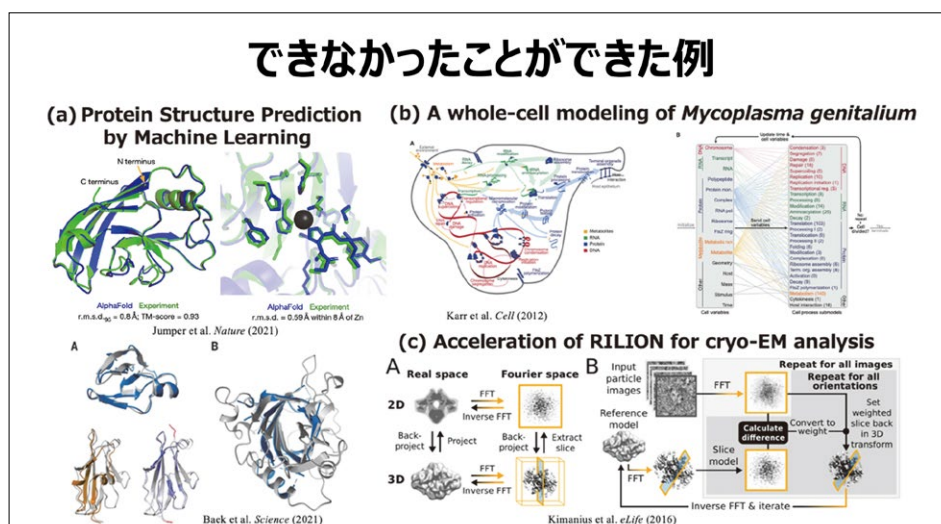


図3-8-6 できなかったことができた例

例えばMD計算は非常に短くて小さいものしか扱えないと思われているかもしれないが、最近、われわれはGraphics Processing Unit（GPU）を使うことで、以前よりも高速に計算できるようになった。先ほどの図3-8-3のシミュレーション動画は、2016年に雑誌「e-Life」で報告したが、当時、スーパーコンピュータの待ち時間も含めると計算に2年ぐらいかかった。しかし、今では、フィンランドのスーパーコンピュータLUMIを用いることで、大体1日以内に計算が終わる。計算は加速しており、富岳NEXTなどでさらに計算が加速できればと考えている。

われわれは、このような基盤を用いて、分子から細胞へのギャップを越えたい、シグナル伝達系や細胞の機能に迫るような研究をしたい、と考えている（図3-8-7、図3-8-8）。

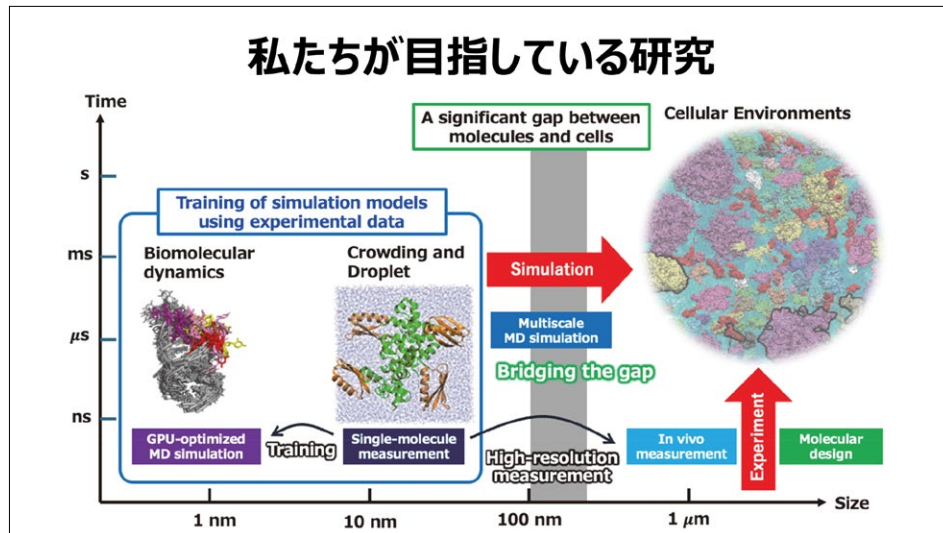


図3-8-7 私たちが目指している研究 (1)

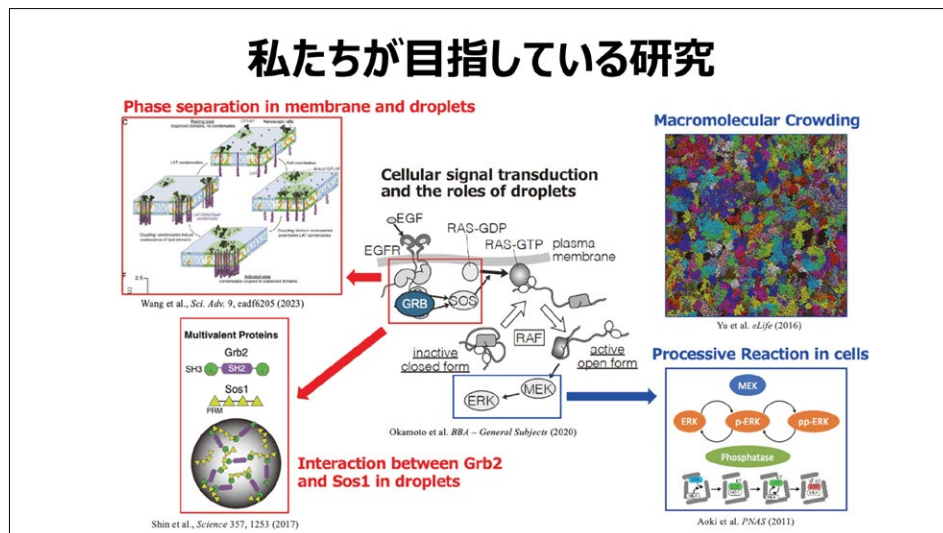


図3-8-8 私たちが目指している研究 (2)

実現のための意見についてお話したい。階層統合を考える場合、分子スケールの研究は重要だが、時間がかかり、目立つ成果が出にくいがために、弱くなることが危惧される。また、生命と情報の研究については、開発されたAI技術の応用に偏りがちだが、このような研究テーマでは使いやすいデータベース整備が最も重要と考えている。さらに、情報科学の導入については、既に他で利用されている技術をただ導入するのではな

く、どうしたら最先端の技術を生命科学に導入できるかが大事だと考える。

最後に、世界中の人たちの悩みとして、一度技術を開発するとサポートが止まってしまうことが頻繁に起きるが、開発した技術のアップデートも重要である。そのため、どのようにして長期的に技術開発を支えていくかを考えることも必要であると考え（図3-8-9）。

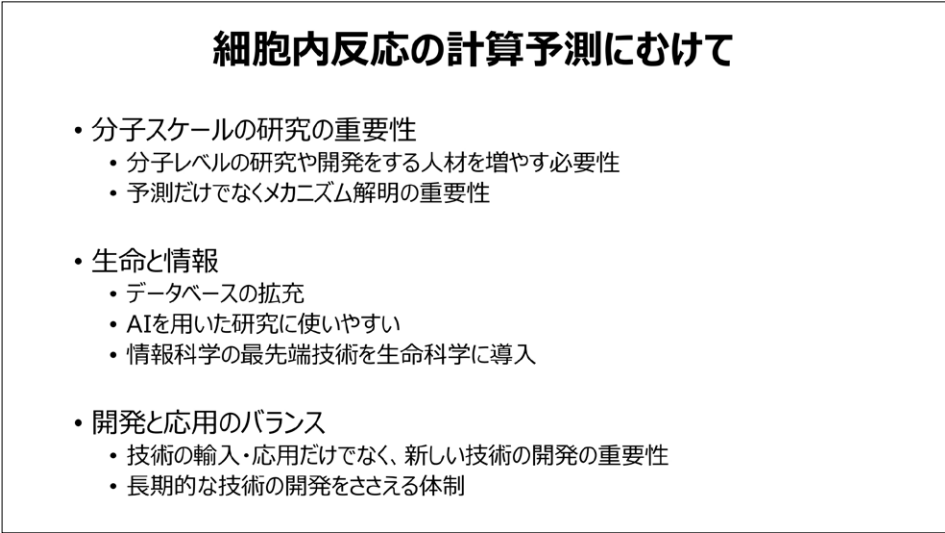


図3-8-9 細胞内反応の計算予測にむけて

3.9 基盤技術（計測・操作）①

大川 恭行（九州大学 生体防御医学研究所 所長）

ここでは、モデリング研究に必要なデータ取得および計測技術の動向について述べたい。

オミクス解析には、単一細胞レベルの解析から、複数の分子種の情報を統合するマルチオミクス解析まで、多様な手法が存在する。解析の基本的な流れとしては、例えば均一マニホールド近似投影（Uniform Manifold Approximation and Projection: UMAP）のような非線形次元圧縮法を用いてデータを低次元に写像し、クラスタリングによって「どのような細胞が存在するのか」「それらがどのような状態にあるのか」を可視化していく。しかし、これは世界的にもよく知られた問題であるが、このような次元圧縮による可視化は本来のデータの構造を正しく反映していない。例えば単一細胞の遺伝子発現データは約20,000遺伝子に及ぶ高次元空間を構成しており、その構造は非常に複雑である。そのため、次元圧縮による可視化は、あくまで人間が理解しやすい形に加工したものであり、データ本来の形を忠実に再現しているわけではない。その結果、面積や体積といった本質的な情報が失われ、人間の理解を優先するがゆえに「データの本質を踏まえた予測や再現」には結びつかないという課題がある（図3-9-1）。

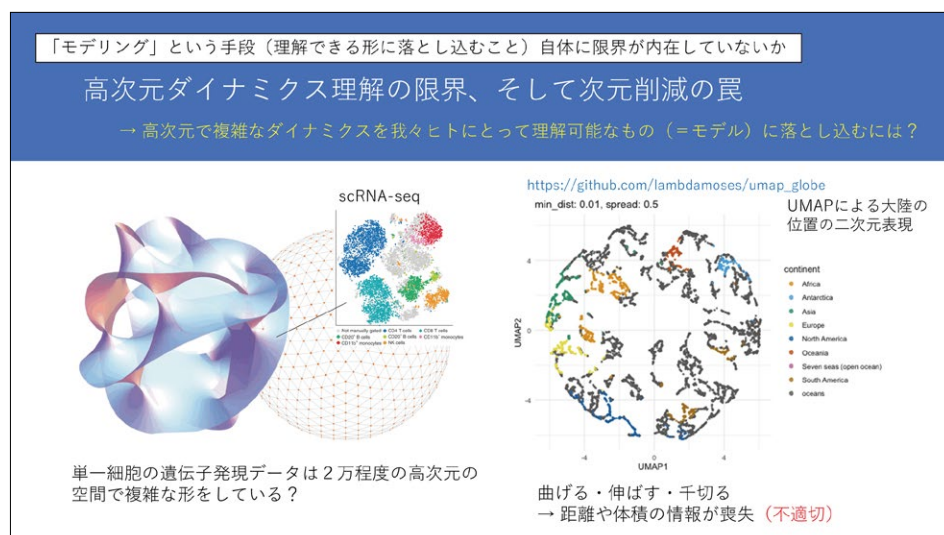


図3-9-1 高次元ダイナミクスの限界、そして次元削減の罠

この問題意識のもと、われわれは測定技術の開発だけでなく、この5年ほどは解析技術の開発にも取り組んできた。具体的には「高次元データを次元圧縮せずにそのまま扱う解析手法」の開発である。アイデアとしては、複雑な形をしたデータ空間を、小さな次元の単位（例えば正方形）に分割し、それをパッチワークのように貼り合わせることで、データの構造を保ったまま解析する手法である。この方法により、もとの数値データを壊さずに取り扱うことが可能になる（図3-9-2）。

ひとつのアイデア：高次元データの幾何構造ときちんと向き合う

各データ点近傍の小さい次元の空間を張り合わせる



→ 局所的な低次元ダイナミクスの貼り合わせで、高次元ダイナミクスが破綻なく表現できる

図3-9-2 高次元データの幾何構造と向き合うひとつのアイデア

こうして元データの情報を保持することで、ダイナミクスを直接読み解くことができる。どの細胞がどの方向へ変化しやすいのか、そこに関与する因子は何か、といったことを、重みづけを含めて推定できる。すなわち、元データから本当に知りたかった制御因子を抽出できるわけである。このようにデータの本質に向き合い、必要な情報を着実に引き出すことによって、細胞運命決定や発がんといった臨床的課題にも迫ることが可能になると考えている（図3-9-3）。

3
話題提供

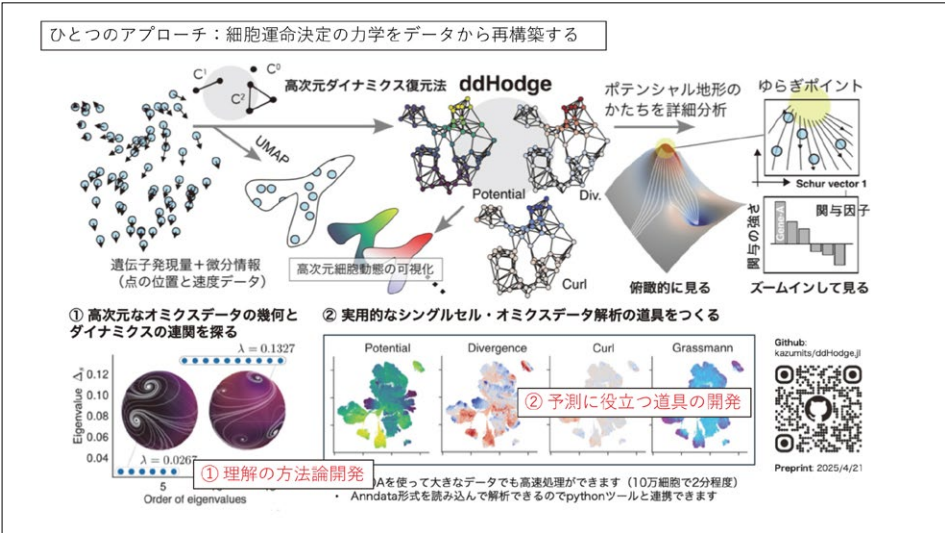


図3-9-3 細胞運命決定の力学をデータから再構築するひとつのアプローチ

ただし、この流れの中でわれわれが直面している最大の問題は「データの質」である。論文上では「一細胞から単一細胞レベルの解析を行った」と記載されていても、実際にはどの程度の細胞で、どの程度の遺伝子が観測されているのかが重要である。例えば、現在注目を集めている10x Genomics社のXeniumは、高額なコストを要するにもかかわらず、一細胞あたり5,000遺伝子が検出可能とされながら、実際に得られるのは50遺伝子程度にとどまる。このような制限ではダイナミクスの復元や将来予測は困難であり、大きな課題となっている。

そこでわれわれは、一つ一つの細胞の本来の姿を高精度に捉える測定技術の開発へと立ち返っている。具体例としては、一細胞から約16,000遺伝子のmRNA発現量を網羅的に検出し、さらに遺伝子の位置や染色体構造までも可視化できる技術を開発した。このような技術を確立することによって、日本が世界に対して優位性を示すには、「独自の技術」か「独自のデータ」のいずれか、あるいはその両方を確実に持つことが必要不可欠となる。実際、世界のトップ機関・大学との連携においては、「われわれの技術でなければならない」「われわれのデータでなければ見えない」という価値を発揮することが極めて重要である。現在、オーストラリア・シドニーのセンテナリー研究所と連携を深め、互いの強みを生かしながら老化といった大きな生物学的課題に取り組んでいるのも、その一例である。

最終的に、データから理解・予測・再現・介入へとつなげることは、サイエンスのあるべき姿であり、われわれの重要な課題である。しかし、高次元データは本質的に複雑であり、人間が直接理解することは難しいため、モデリングという手法が不可欠となる。現在の状況は、AIを介して複雑なデータを解釈させ、人間はその内部構造を完全に理解できていないまま、予測や介入が「なんとなく」成功している段階にある。これに対し、数理統計の研究者らは「AIが何を理解したのか」を明らかにする試みを進めており、JST CREST「予測数学基盤」領域などで研究が進展している。そのような中で、われわれが果たすべき役割は「質の高いデータをしっかり取得すること」であり、それを大規模に推進するには国のプロジェクトによる支援が不可欠である。AI時代を牽引するには、大規模かつユニークなデータの創出こそが最も重要である。逆に、海外と同様の商用技術を単に導入して大規模化を図っただけでは競争に埋没し、日本の立場は弱体化してしまうだろう。したがって、独自の手法・技術に基づき大規模データを取得することこそ、われわれの最大の強みになると確信している。

3.10 基盤技術（計測・操作）②

青木 一洋（京都大学 生命科学研究科 教授）

細胞のような複雑なシステムを理解する上で、摂動を与え、その応答を解析するというのは非常に有効な方法である。制御工学においてももちろんだが、細胞も同様で、ERK MAPキナーゼ（細胞増殖に関するようなシグナル伝達系）でも、蛍光共鳴エネルギー移動（Fluorescence resonance energy transfer: FRET）イメージングを使うことで非常にダイナミックに活性が変動する様子を観察することができる。しかし、活性変動が実際にこの細胞増殖に効いているのか、その因果関係を示すには摂動を与えることが必要である。図3-10-1では、光遺伝学を使いダイナミクスを再構成した時に細胞が増殖することを示している。このような細胞集団の運動に関しては時空感的なダイナミクスが必要になるため、細胞集団で見られるような活性の伝搬を光で再現し、実際に細胞の集団運動を引き起こせることをもって、因果関係を証明している。細胞だけでなく個体に関しても、例えば線虫の周期的な排出リズムに腸のカルシウムが寄与していると言われていたが、実際にそれを検証した研究者がいなかった。われわれは、赤色光に応答するような光遺伝学ツールを使ってカルシウムを操作すると、実際に線虫の行動を制御することが可能であると示した。こういった操作というのは因果関係を示せる非常に強力なツールになっている。

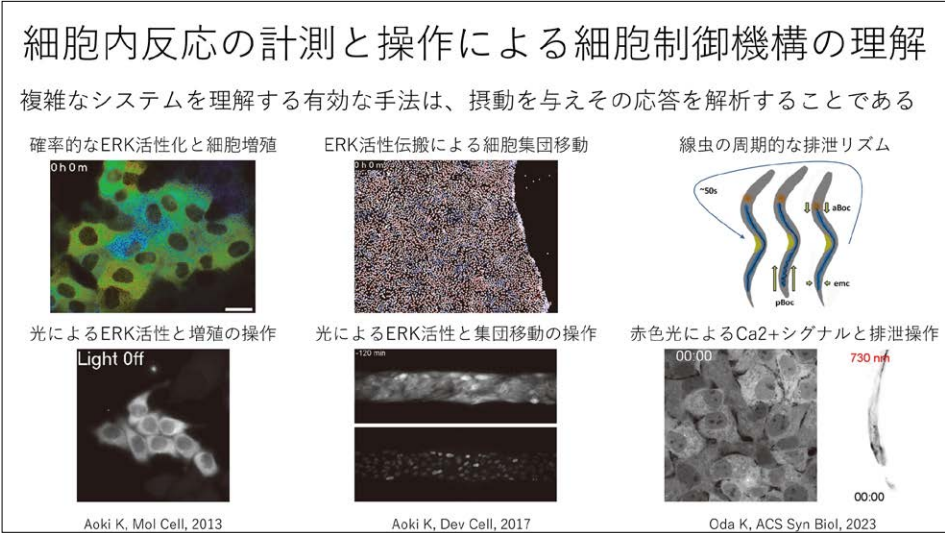


図3-10-1 細胞制御機構の理解

ただ、ここ数年、操作できる標的や手法に限界も感じている。どの分子をどのタイミングで操作することが最適なのかや、もしくは、単一の分子を制御できればいいが、複数の分子を操作しなければ分からないような問いにどのようにアプローチするか、という問題がある。最も理想的な手法というのは、コンピュータ上で全ての反応などをモデル化し、全ての因子や全ての反応に摂動を与え、最適な候補遺伝子を提案し、それらに対して実験的に摂動を与えて検証する、というアプローチを繰り返すことだろうと考える（図3-10-2）。

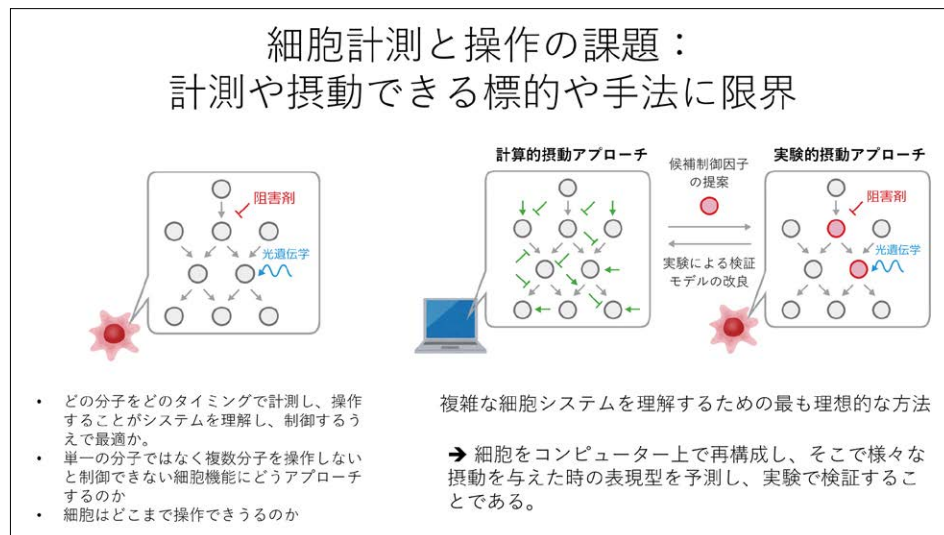


図3-10-2 細胞計測と操作の課題

これは、いわゆるシステム生物学的なアプローチに近い。前述のERK MAPキナーゼでは、反応経路のパラメータを全て定量し、それに基づく定量的なモデルを使い、プロセス的なリン酸化モデルを発見した。理化学研究所の海津先生や、岡山大学の守屋先生は細胞周期のモデルを作り、一個一個に摂動を加えることでモデルの改良へとつなげている。最近では代謝モデルを活用し、細胞の生と死を定義しようというような試みもある（図3-10-3）。

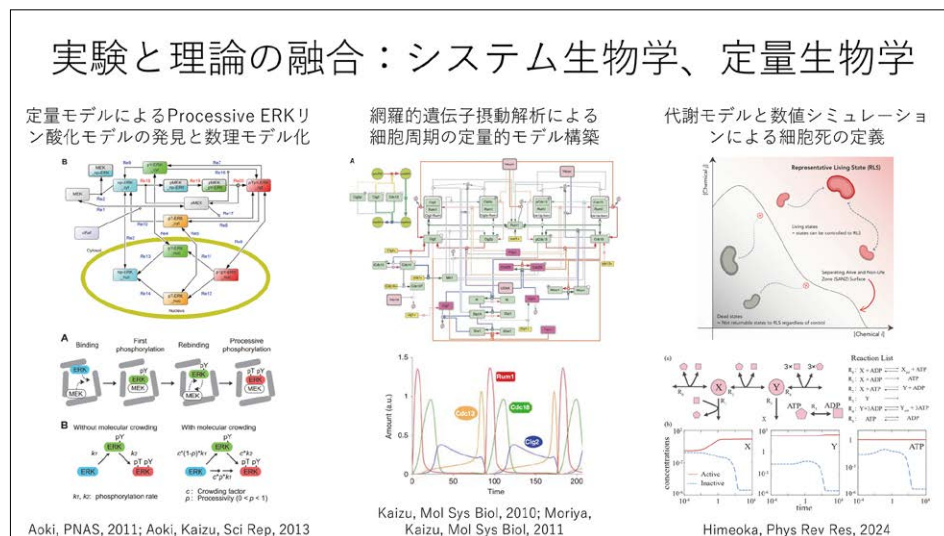
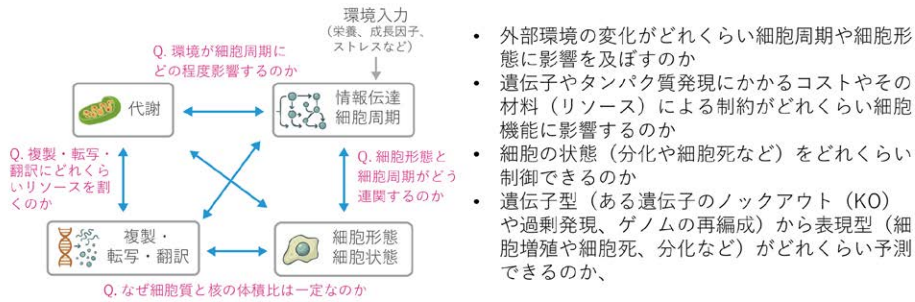


図3-10-3 実験と理論の融合

ただ、ヒトに関する研究は基本的にはシグナル伝達あるいは代謝のみに焦点が置かれており、複数の階層をまたがなければ解くことができない問いには、まだ十分に答えられていない。例えば、環境が細胞周期にどの程度影響するのかは、細胞周期だけでなく、細胞の形態や代謝を考えなければならず、複製や転写、翻訳にどれぐらい細胞リソースを割くのか、どのように割けるのか、という制約のようなものに関しても、こういった代謝、複製のようなものと細胞の状態をカップルさせたような問いを解く必要がある（図3-10-4）。

細胞を理解するためのツールとしてのモデルの課題

複製-遺伝子発現-シグナル伝達-代謝といった階層をまたぐ必要がある問題に十分に答えられていない。



このような問題に取り組むには、「細胞まるごとモデリング」が有効である

図 3-10-4 細胞を理解するためのツールとしてのモデルの課題

こういった問いに取り組むために、細胞まるごとモデル（whole cellモデル）の開発が重要と考えている。真核生物のwhole cellモデルはまだほとんど開発が進んでいないが、バクテリアに関しては2012年にMarkus. W. Covertのグループが報告しており、同グループが2020年に大腸菌モデルを報告している。真核生物のwhole cellモデリングについては、世界的には胚性幹細胞や出芽酵母で試みる流れがある（図3-10-5）。

3

話題提供

細胞まるごとモデリング Whole cell modeling

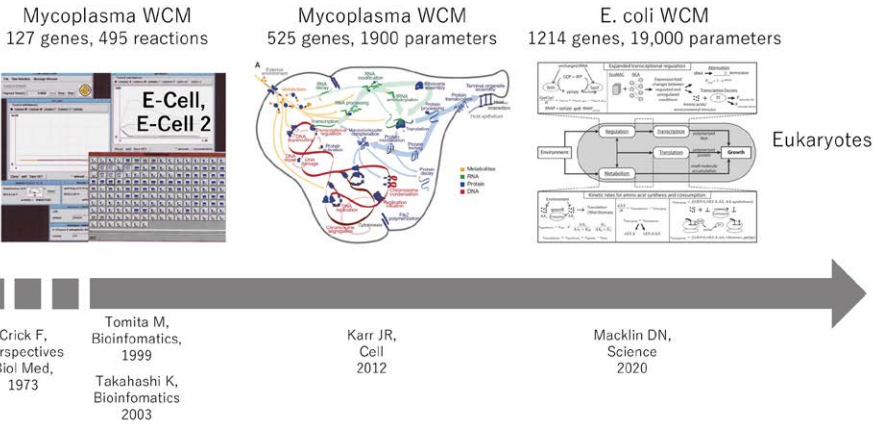


図 3-10-5 細胞まるごとモデリング

現在、われわれは、以前所属し、現在も兼任する自然科学研究機構生命創成探究センター（ExCELLS）で生命体のシミュレーションを行っている。そこでは分裂酵母を使い、世界で初めての真核生物のwhole cellモデルを作ろうと取り組んでいる（図3-10-6）。真核生物はとても複雑だが、同じく真核生物である分裂酵母は単細胞で遺伝子も少なく、遺伝子編集も比較的簡単で、出芽酵母よりヒトに近い。わが国で研究されている先生が非常に多いなどの強みもある。実験的データ取得とモデル化、実験的検証とモデルの改良をぐるぐる回すことで生命を理解したいと考えている。

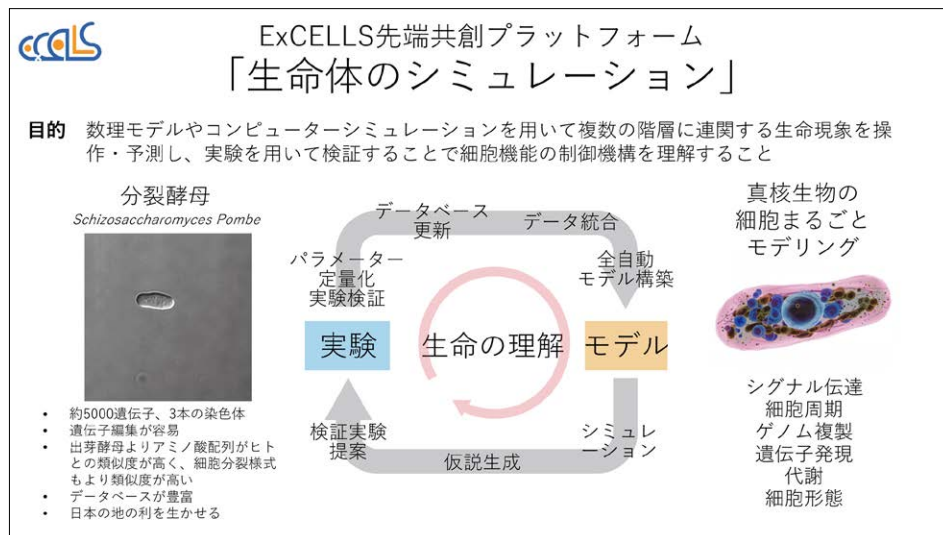


図3-10-6 生命体のシミュレーション

われわれの基盤技術によって、例えば細胞内で起こっている反応を、バイオセンサーを作って可視化することで、細胞周期を調節するサイクリン依存性キナーゼ（Cyclin-dependent kinase: CDK）活性を一細胞レベルで定量的に見ることができる。その細胞内の分子の濃度や解離定数も蛍光相関分光法（Fluorescence Correlation Spectroscopy: FCS）や蛍光相互相関分光法（Fluorescence Cross-Correlation Spectroscopy: FCCS）といった手法を活用することで一細胞レベルの定量が可能である。操作に関しても、光遺伝学アプローチを活用することで、細胞周期を停止したり、速めたりすることが可能である（図3-10-7）。

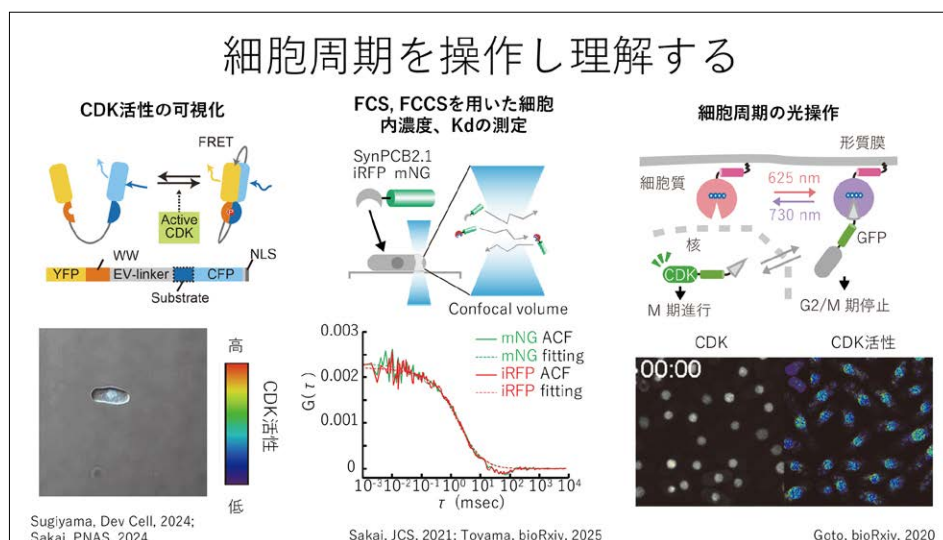


図3-10-7 細胞周期を操作し理解する

現状と課題としては、今まで真核生物の whole cell モデリングや特にヒトのがんのシグナル伝達系に取り組んできたのだが、まだまだ難しい点が多いと感じていた。より単純な生物である分裂酵母であれば、whole cell モデリングが可能なのではないかと、分裂酵母の研究にも取り組み始めた次第である。しかし、真核生物には真核生物特有の難しさがあり、例えば、真核細胞は原核生物に比べて細胞周期が非線形かつ順序立っているため複雑である。また、細胞内のオルガネラによるコンパートメントの問題、パラメータが実測されて

ない部分も多く、実測データのデータベースも不足しているといった問題もある。実験系と理論系の研究者がうまく協働し、実測値のデータベースを作り、フィードバックを回すという実験とモデル間の検証・改善サイクルのためのプラットフォーム自体も存在していないということもハードルとして痛感している。われわれとしては、理化学研究所の海津先生と一緒にそういったことに対してうまく取り組めないかと検討しているところである。

最終的にはヒトを対象として、例えば、このがんの患者に対しては、こういう薬剤とこういう薬剤を、こういうタイミングでこういう組み合わせで投与すると良いだろう、といった予測へと展開したいとも考えている（図3-10-8）。

細胞まるごとモデリングの現状の課題

研究動向：世界的には出芽酵母やES細胞の細胞まるごとモデルが進んでいるが、どちらも課題が残っている。日本国内からは個別研究が散見される程度で大きな流れには至っていない。

- ゲノム複製、遺伝子発現、代謝、シグナル伝達などをすべて取り込んだ**真核生物の細胞まるごとモデル**はまだ報告されていない。
 - 細胞周期に見られる際立った非線形反応
 - 真核生物特有の細胞内オルガネラ構造
 - パラメータ（反応速度、代謝速度、濃度など）の実測データの不足
 - 実験とモデルの間の検証・改善サイクルの仕組みがない

中長期的な将来展望（5-10年）：分裂酵母の細胞まるごとモデルをさらに改善し、演繹的に生命現象を説明することができることを目指す。
より長期的な将来展望：ヒトを含む高次真核生物の細胞まるごとモデルへの展開が期待できる。将来的には、ヒトの細胞まるごとモデルへとつなげることで、個別改良や薬効予測、最適な抗がん戦略の策定に貢献しうる潜在性を持つ。

図 3-10-8 細胞まるごとモデリングの現状の課題

3.11 基盤技術（計測・操作）③

谷口 雄一（京都大学 高等研究院 教授）

われわれの研究グループでは、細胞機能の精密制御を目指して、計測の基盤技術開発を行っている。特に遺伝子ネットワークに注目し、これが分化や免疫などの細胞機能にどのような関わりを持つかを明らかにし、さらには、様々な遺伝子の働きを変えた時に細胞機能がどのように変わるかを予測するために、細胞機能の制御方法を見つけ出すことを目標にしている。

現状、遺伝子ネットワークと細胞機能のつながりはよく分かっておらず、機能の予測は十分に行えていない。特に、外的環境や細胞の複雑な構造などを含む、膨大な因子が機能に影響を及ぼすことが、その振る舞いの正確な予測を困難にしている。さらに、細胞ごとの（遺伝子発現の）ばらつきや、確率的・動的な振る舞いがあることが、一層予測を難しくしている（図3-11-1）。

こうした特徴を持つ細胞機能を正確に予測するには、遺伝子ネットワークについてできるだけ多くの情報を取得し、それを細かくモデル化していくことが必要である。そこで、われわれのグループでは、こうした多次元情報を取得するための計測技術の開発を一つのテーマとして取り組んでいる。

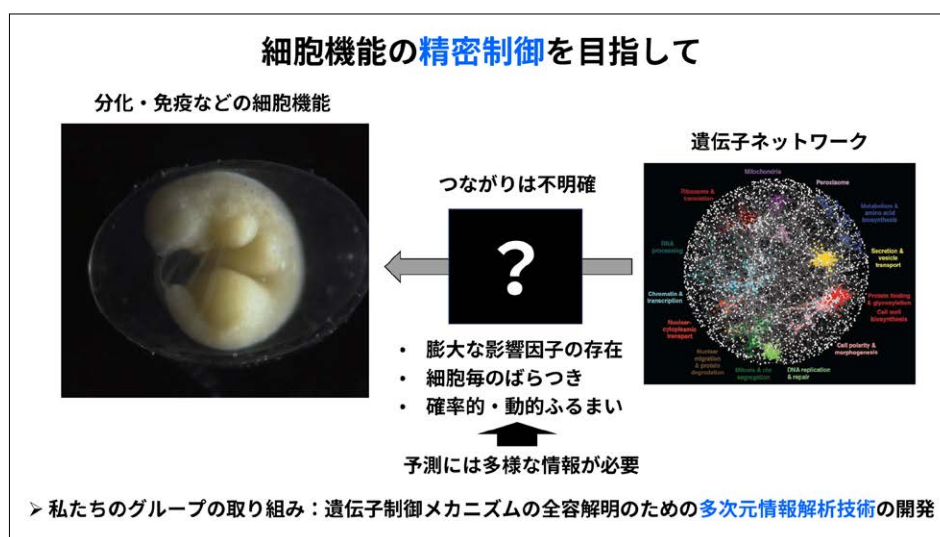


図3-11-1 細胞機能の精密制御を目指して

こうした問題意識のもと、これまでに一細胞レベルの遺伝子発現レベルのばらつきの定量化に関する研究を行ってきた。研究当初（2010年ごろ）は、まだ一細胞解析が現在のように注目されていない時代であったが、一細胞レベルの解析が生命現象を精密に理解する上で重要だと見込んで行ったものである。われわれは、単一細胞の遺伝子発現を一分子感度かつ網羅的に開発するシステムの開発を行った。大腸菌内の遺伝子発現の変化を、蛍光顕微鏡で観察される光のスポットからタンパク質一分子レベルで調べることができる。さらに、こうした一分子レベルの解析をハイスループットに行うための全自動システムを開発した。このシステムを用いて、1,000以上の遺伝子に対する動態解析を実現した。

一分子レベルの測定結果から、細胞の遺伝子発現に関する様々な一般的な性質が明らかになった。特に、遺伝子の分子レベルの発現頻度と細胞レベルでの多様性が相互に関連すること、さらに、単一細胞のメッセンジャーRNAとタンパク質の発現量の間には相関性が存在しないことを示した。これらの結果は、遺伝子発現の精密な制御のためには、こうした確率的な性質を踏まえた制御が必要ということを示唆している（図3-11-2）。

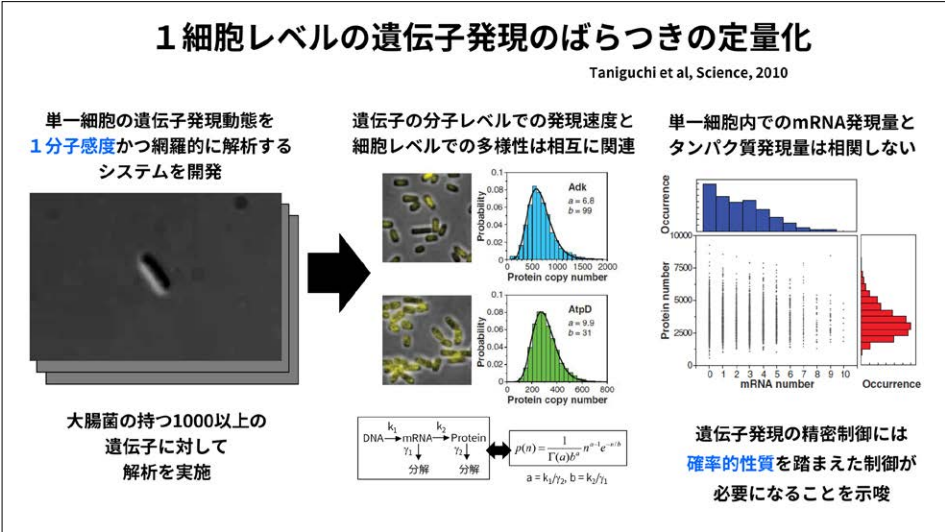


図3-11-2 一細胞レベルの遺伝子発現のばらつきの定量化

さらにわれわれは、こうした一分子解析を汎用的に行うための新しい顕微鏡の開発を行っている（図3-11-3）。一般に、一分子顕微鏡は分子の可視化ができる強力な手法である一方、観察が適用できる試料に大きな制約がある。例えば、代表的なエバネッセント顕微鏡では、カバーガラス上でレーザーを全反射させて観察を行うため、観察可能な領域がカバーガラスのごく近傍に限られ、細胞の厚み方向の観察が十分に行えない。また、最近注目されている光シート顕微鏡では、円柱状のゲルの中に試料を埋め込み、横方向からレーザーを照らす。深部領域の観察は可能であるが、試料をゲルに埋め込む必要があるため、ハイスループットの測定が難しいという欠点がある。

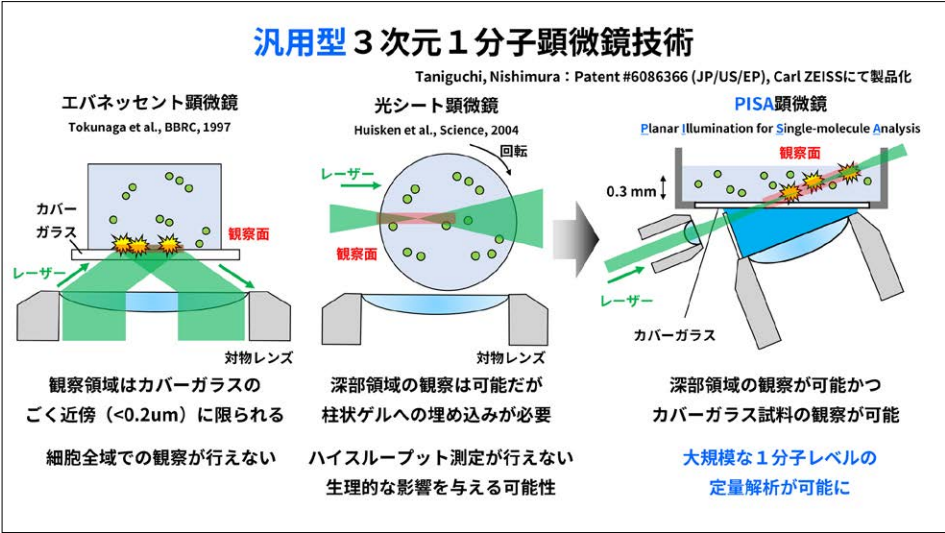


図3-11-3 汎用型三次元一分子顕微鏡

こうした欠点を克服するためにわれわれが開発したのが、Planar Illumination for Single-molecule Analysis（PISA）顕微鏡である。PISA 顕微鏡では、試料の下部から斜めにレーザーを透過させて観察を行う。この方式であれば、深部領域の観察に加えて、マルチウェルプレートなどの一般的なカバーガラス試料の観察が可能になるため、大規模な一分子レベルの定量解析を様々な試料に対して汎用的に行うことができる。

また、われわれは遺伝子発現が起こる分子基盤であるゲノムの三次元的な構造を、その構造単位であるヌクレオソーム分解能で解析する技術を開発した。この方法では、染色体の全ての領域におけるゲノムの詳細な三次元的構造を導出することができる。例として、図3-11-4に出芽酵母ゲノムの一部の領域の構造を示す。一つ一つの球体が構造単位であるヌクレオソームであり、このヌクレオソーム分解能での解析を始めて実証した。図中の野線で囲まれた領域はそれぞれ異なる遺伝子を表しており、また矢印は発現の開始点であるプロモーターである。それぞれの遺伝子が独自の構造を取り、独自の制御を行っているということが分かる。このように、開発した解析技術によって、各遺伝子の発現の分子論的な背景を実験的に導くことが可能になった。

上記の解析にあたっては、次世代シーケンサー技術と分子動力学計算を融合させた新しい手法を開発した。まず、次世代シーケンサーを用いて各ヌクレオソーム間の近接性を解析する。続いて、大規模な分子動力学計算を行って、近接性の解析結果を最もよく説明するヌクレオソーム配列候補を探索することで、最適な三次元構造を導く、という方法である（図3-11-5）。

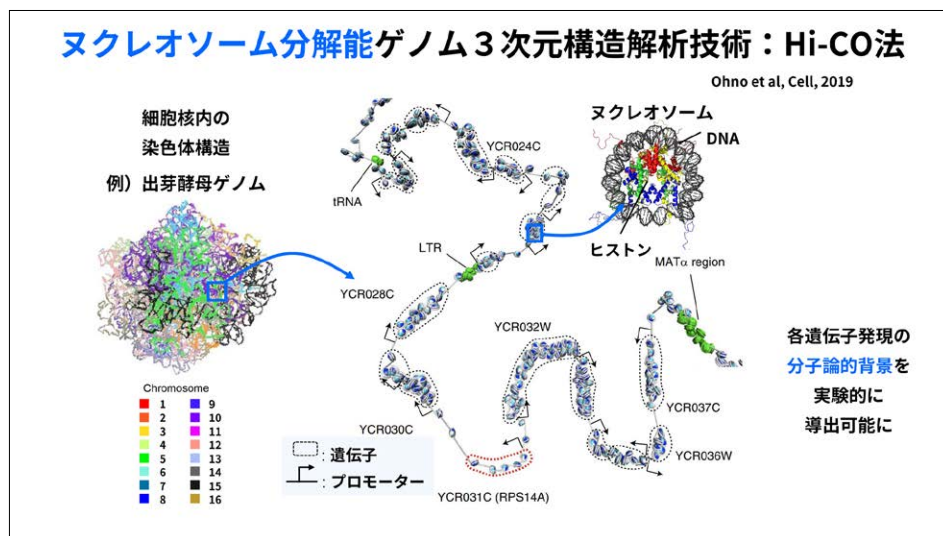


図3-11-4 ヌクレオソーム分解能ゲノム三次元構造解析技術：Hi-CO法

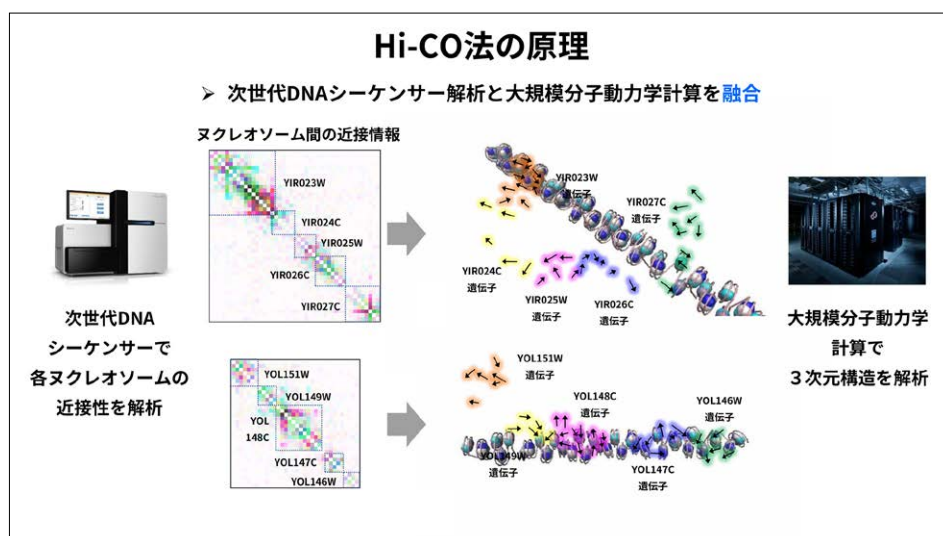


図3-11-5 Hi-CO法の原理

今後5年から10年先のビジョンは、上述のような解析で得られる分子レベルの知見を基に、分子メカニズムに基づく形での高精度な細胞機能の予測を実現することである。現在、ノックダウンや薬剤などの様々な入力に対して、どの遺伝子が応答するか（出力）に関する網羅的な情報を取得し、そしてAIを用いてさらに広い条件でそれらを予測する、という研究が急速に進展している。

こうした現状に対し、分子レベルの知見を加えることで、さらに予測を高度化できると考える。例えば、ゲノム構造などの様々な分子構造を基にして、細胞内部で起こる分子メカニズムを予測し、これを用いた遺伝子発現の予測を行うことで、未知の入力や未知の応答の予測、さらにはばらつきや動的変化の予測も可能になるだろう（図3-11-6）。

予測精度の向上のためには、直接的なRNA-Seqの情報だけでなく、直接は関係していないように見える様々なデータを統合していく必要がある。今後、ユニークなデータの取得や統合がより重要になるであろうと考え、現在、JST CREST 領域「社会課題解決を志向した革新的計測・解析システムの創出」領域の採択課題の中で、そうした方向の取り組みを進めている。

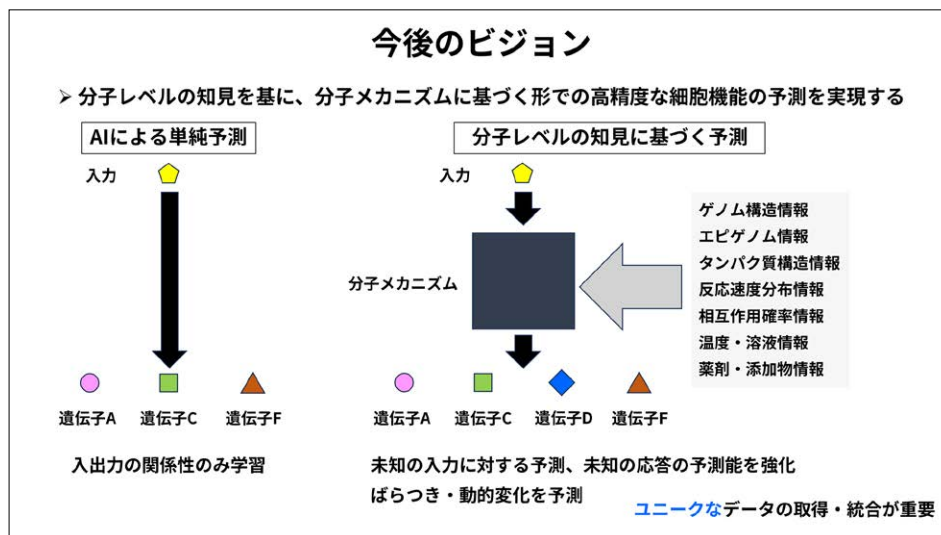


図 3-11-6 今後のビジョン

3.12 基盤技術（計測・操作）④

平井 優美（理化学研究所 環境資源科学研究センター 部門長）

私は質量分析装置を用いたメタボローム解析の技術開発の部門を預かっており、自身では代謝システムの研究をしている。植物の代謝を研究対象としており、代謝とその制御の分子メカニズムの理解が目標である。メタボロミクスをツールとし、これまでに統合オミクス解析や数理モデリングを行ってきた。

植物の代謝は、動物の代謝のイメージとは異なる。植物も栄養を吸収して成長するが、その際に無機物からの「同化代謝」によりタンパク質や糖、脂質などを生産する。同時に、その場から動かない植物は、環境変動に対応するために、非常に複雑な構造を持つ代謝物を作る。これを「特化代謝」という。成長のための同化代謝と環境適応のための特化代謝の間でバランスを取るには、それぞれの反応がどれくらいの速度や量で進むか、フラックスの調整が必要となる。私はこのメカニズムを明らかにしたいと考えている。ヒトの社会にとってみると、この特化代謝産物は薬に使われることもあるし、植物自体がヒトの栄養源になることもある。ゆえに、植物の代謝はモノを作る働きであると言える（図3-12-1）。

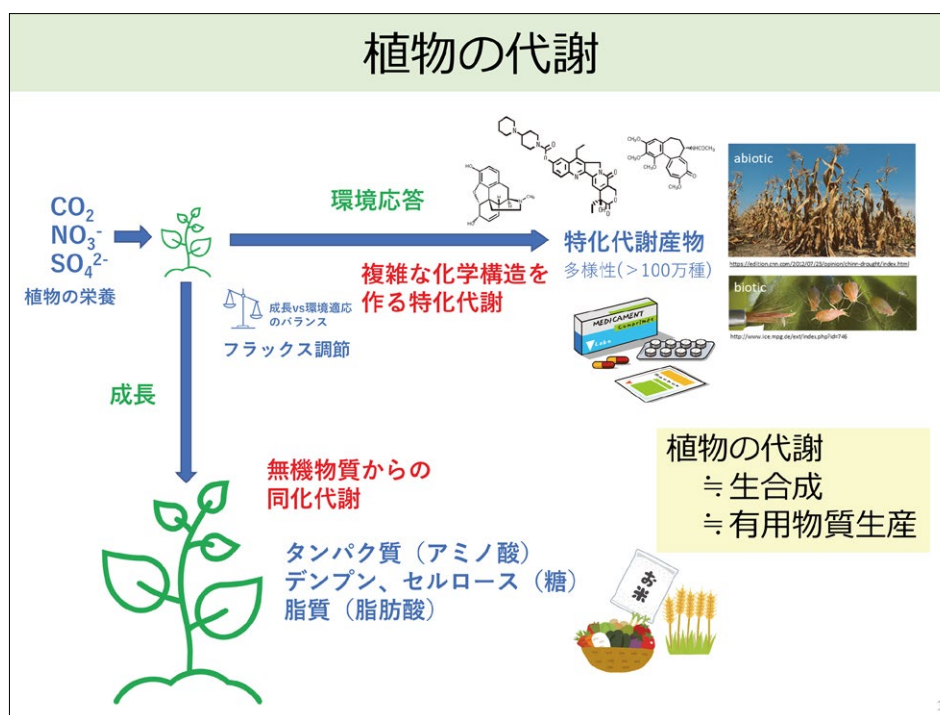


図3-12-1 植物の代謝

メタボロミクスは、細胞や組織内の数千種類の代謝物を網羅的に解析する手法であり、サンプルから成分（代謝物）を抽出、クロマトグラフィなどで個々の代謝物を分離したのち、質量分析装置を用いて各代謝物の種類と量を検出、という手順で行う。代謝物の性質や研究の目的によって解析方法が異なるため、多様な機器を揃えて初めて網羅的な解析が可能になる。メタボロミクスは、ターゲット分析と非ターゲット分析に大きく分けられる。ターゲット分析は、トランスクリプトームで例えると、予め設計したプローブで検出できるものだけを検出するマイクロアレイのようなものである。非ターゲット分析は、まずシグナルを検出し、そのあとその同定を行うもので、同定の難しさが技術的なチャレンジの一つになっている（図3-12-2）。



図 3-12-2 メタボロミクス

私自身は、統合オミクス解析という、メタボロミクスとトランスクリプトミクスを統合して行う共発現/共蓄積解析に取り組んできた。当初は遺伝子機能の同定を目的としない実験デザインであったが、結果として網羅的な遺伝子機能の同定や予測を行うことができた。これにより、データ駆動型の仮説構築を進める方法論を確立できたと考えている (図 3-12-3)。

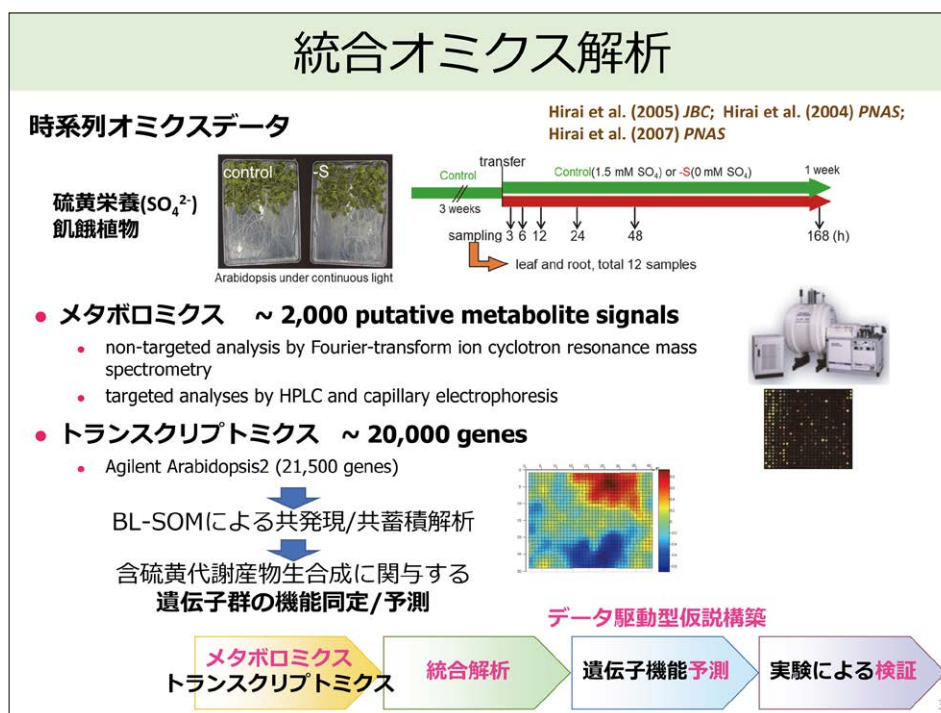


図 3-12-3 統合オミクス解析

他方、数理モデリングについては、植物では例えば代謝工学における数理モデリングがある。（トウモロコシやダイズといった）穀物は単一のタンパク源としてリジンやメチオニンなどのアミノ酸が不足することがあり、代謝工学ではこの改良を目的にシミュレーションが行われる。ミカエリス・メンテン式を使ったモデルが作られることが多いが、モデル中のパラメータは生化学実験により個々に決める必要があるために取得が容易でなく、比較的小さなモデルしか作れない。かつ、既存の生化学パラメータの多くは*in vitro*のデータであり、必ずしも生体内の条件を表していない。

また、モデルを作る目的としてはシミュレーションや代謝のボトルネック同定などが考えられるが、私自身は未知の代謝制御メカニズムの予測を行いたいと考えている。つまり、モデルを作り、それに基づくシミュレーションを行う、これを実験データと比較して、合わない部分についてモデルを改良する、これを繰り返していく中で、未知の分子メカニズムの予測につなげられないかと考えている。これを実践する方法論として、メタボロームデータを使い、パラメータの決定とモデル構築を進めている（図3-12-4）。

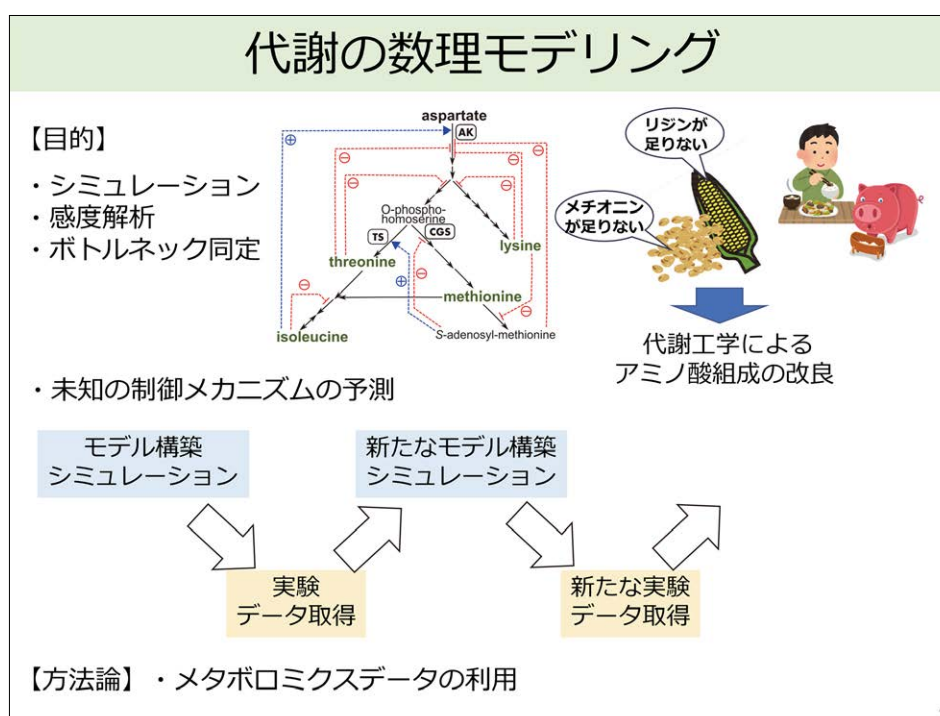


図3-12-4 代謝の数理モデリング

九州大学 白石文秀教授との共同研究を紹介する。バイオケミカルシステム理論を用いると、代謝マップから微分方程式モデルを立てることができる。図3-12-5左下において、 X_n はそれぞれの代謝物の濃度を示しており、ピンクのハイライトが決めるべきパラメータである。植物に摂動（特定の化合物の添加）を与えて代謝変動を起こさせ、各代謝産物の濃度の時系列データを取得し、パラメータの推定とモデルの構築を行った。このとき構築されたモデルは、42の代謝物と57の反応のみから成るものであったが、それでも130程度のパラメータがあり、そのままでは解くことができなかった。そこで、パラメータを減らすためのアルゴリズム（PENDISC法、U-system法）を開発し、パラメータを半分程度に減らしたうえで、パラメータの計算とモデル構築を行った（図3-12-6）。

CRDS-FY2025-WR-05

ルガネラの寄与を十分に表現できていなかったり、記述できていない代謝反応がまだまだあったりする現状である。さらに、ある種のゲノムスケールモデルのような定常状態を仮定したモデルだけでなく、動的モデルの構築も行っていく必要があると考えている。

4 | 総合討論

司会：栞原 令（JST-CRDSライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー）

4.1 提案の妥当性と推進すべき研究開発戦略

司会：総合討論では、①提案の妥当性と推進すべき研究開発戦略、次に、②科学技術や社会・経済へ想定される想定される効果、特に、5年から10年の中期的にどのような効果があり、それによってどのような社会的なインパクトが得られるのか、また、長期的なプロジェクトを見据えて、われわれは中期的に何を達成すれば、次の段階に行けるだろうかというような観点でご議論いただきたい。そののち、③成果の最大化に向けて、どのような推進体制、推進戦略が必要なのかについて、ご議論いただく。

まず初めに、コメンテーターとしてお越しいただいている中外製薬の太田様より話題提供を受けてのご感想や企業目線での本課題に対する期待などコメントをいただきたい。

太田：皆さまからの話題提供を伺い、こういうことが将来できるようになるとすごいなと率直に感銘を受けた。中外製薬は製薬会社であるが、普段は実用的な研究に終始しており、比較的短期的なところでの成果に集中してしまいがちであるため、そういった点で、このような研究領域が、特に日本で推進されると非常に素晴らしいイノベーションが生まれるのではないかと考える。

簡単に自己紹介も兼ねてお話しすると、私は、中外製薬のモダリティ基盤研究部で部長をしている。モダリティ基盤部では、大きく二つ、一つがAIを使ったモノづくり、もう一つが中分子、特に環状ペプチドの創薬に取り組んでいる。環状ペプチドは、細胞の中に入ることが出来る擬似抗体のような働きを持たせた分子モダリティである。中分子創薬に取り組む中で非常に感じるのが、細胞の外のことは比較的よく分かって創薬研究が進むが、細胞の中となるとよく分かっていない。世の中を見ても、細胞の中で今まで薬にできなかったものに対して、様々な薬を作る技術は発展してきているが、その中で何を標的としたらよいかはまだよく分かっていない。そういった点で、皆さまの今回の議論を通じて私も勉強させていただきたい。僥越ながら、特に薬を作るという観点でコメントをさせていただき、皆さまと一緒に議論ができるとよいと思う。

司会：それでは、まず初めに九州大学の大川先生から、テーマの妥当性、適時性、あるいは計測や解析の観点から取り組むべき研究開発課題についてコメントいただきたい。

大川：データを取得し、解析する立場として、本研究開発提案に賛同する。サイエンスの究極的なゴールとして重要なのは「理解すること」である。しかし一方で、その「理解」を応用へとつなげようとする、しばしば齟齬が生じる。真に求められるのは、正確な予測につながるような理解であり、その方向に現状のモデリングが十分に進んでいるかといえば、必ずしもそうとは言い難い。もし既にその段階に達しているのであれば、具体的な成果がすでに実現しているはずである。

現在のAIの流れは、この「理解」の過程を飛び越えて進展しており、その内部で何が起きているのかを解析する取り組みが数理科学者によって進められている。したがって、「AIは何を理解しているのか」を明らかにし、そこから生物学者として何を拾い上げられるか、という点が第一の重要な課題であ

る。もう一つの課題は、AIの開発が急速に進む一方で、その基盤となる「高品質なデータ取得」には依然として大きな変化がなく、取得コストが依然として重要な制約となっている点である。

研究開発課題としては、まず「質の高いデータを適切なタイミングで取得すること」が挙げられる。短期的（5～10年のスパン）には、具体的なテーマを設定し、確実に予測可能なデータを収集する必要がある。その際、どのようなデータを取得すべきかについても議論を深めるべきであり、疾患治療に直結するテーマはもちろん、モデル動物を用いた基礎研究なども有力な選択肢となり得る。中長期的には、こうしたアプローチを積み重ねることで科学的理解が深化し、従来の計算モデルを発展させた新しいモデルが見えてくるだろう。将棋の世界でAIが人間の知の進化を促したように、生物学の分野でもAIを通じて人間の理解がさらに洗練されていくことが期待される。

成果の最大化に向けた戦略としては、既存施策との整合性を踏まえつつ、今後もインフォマティクス分野や計算機性能の進展との連携を図ることが不可欠である。また、データのプラットフォーム化に向けて産業界との協働も求められる。加えて、生物学者が不得手としがちな数理研究者・統計研究者との協働をいかに促進するかが、今後の鍵となる。そのためには、異分野連携を実効的に進めるための具体的な戦略を構築することが必要である。

司会：大川先生の話に即し、テーマの妥当性、特に5年10年の具体的なテーマ設定が必要ということで、どういったものをターゲットとすべきかという観点で、岡田先生、東京科学大学の清水先生、何かご意見はあるか。

岡田：わが国の研究は諸外国の後追いになりがちのため、短期的というよりも今からでも中長期的な取り組みを見据える方がよいのではと考えている。哺乳類のモデリングはやはり難しく、海外の研究者も多く挫折している。今後、創薬研究への展開を考えても、そういった難しいところに長期的な視点で取り組んだほうがよいと思っている。例えば、Broad 研究所が免疫細胞のオミクスデータを大規模に取得した際に、何故わが国が最初になれなかったのだらうと思ったことがある。免疫研究のためのモデルマウスは多くいるし、研究者人口も多いため、何かそういった既存のところを新しい手法と併せながらやっていくのはよいのではないかと思う。

タンパク質の構造解析としてAlphaFoldが輩出されたが、シグナル伝達系に限っていえば相互作用部位には天然変性領域が多く、タンパク質の相互作用に関しては予測が全然確からしくない。相互作用を構造的に実測的に解析していくには時間がかかるため、予測技術の研究開発は今後重要になってくると考えている。それと同時に、わが国の今の研究人口をうまく使って、オミクス計測あるいは構造生物学なども取り入れることで、かなり質の高い予測系やデータが集まるのではないかと考えている。私がシグナル伝達分野に取り組んでいるのは、予測部分がすごく必要であり、細胞の寄与やその多様性がたくさんあるからってということで取り組んでいる。

まとめると、フォーカスする生物種は哺乳類がよいのではないかという点、加えて短期的な課題としてではなく、中長期的な課題として、今から取り組むのがよりよいのではと考えている。

清水：これまでのAMEDプロジェクトなどにより、様々な病気や患者データの蓄積があり、また、日本由来（秀）のiPS細胞や日本独自のバイオバンクも多々整備されてきている。欧米のデータではCaucasianのデータが多く、人種が違うという問題もある。日本独自のデータも技術もあるため、短期的には、まずは、AMEDのゲノムデータなど、これまでの蓄積を利活用できるようにすることが大事なことだと考えている。まずは、そういったところからスタートするといいいのではと考えている。

司会：大阪大学の清水先生に、微生物によるモノづくりや、より基礎的な視点からもお話をいただきたい。テー

マや適時性、取り組むべき開発課題、また、先生は企業との協業的な取り組みもされていると承知している。その成果も踏まえて、お話しいただきたい。

清水：微生物でモノをつくるという時には、育種に対してどのような予測性、それからシミュレーションであれば、シミュレーション結果だけではなく、この遺伝子を破壊しましょう、あるいは導入しましょうということだけではなくて、それがどういう具合に微生物代謝、物質生産に影響をもたらしているのかという説明性や可読性がマッチすると、実験系研究に取り組む研究者のモチベーションも俄然上がると考えている。「なるほど、そうだったのか」や「そうなるのか」ということが分かる、ということが非常に重要だと思う。数理モデルを作る際にも、予測性・可読性・操作性があることがモノづくりや工学にとっては圧倒的に重要である。しかし、それを達成するために、モデリングにものすごく労力割かなければいけないというところに留まっていると、いつまで経っても株づくりという目的が達成できないということに陥るため、最初はざっくりと細胞全体を見まわして、これとこれとに関して取り組みましようということがさっとできるという意味で、化学量論モデルについて話題提供で紹介させていただいた。

ただし、今後どう取り組んでいくべきかという話をする、どんな代謝物がどの酵素に反応しているか、実は分かってないものがまだたくさんある。中枢代謝と呼ばれる、炭素中枢代謝過程においても、様々な遺伝子を壊していったときに、違う働きをしている酵素があるということをわれわれは実験的にも見いだしている。これはつまり、分かっている事実からのみモデリングをやったとしても予測結果が当たらないことがあるということの意味する。取り組まなければいけないのは、システムティックに摂動を与え、その際にシステムティックな時系列な測定を行うことである。モデリング側としては、相互作用も含めて、ネットワークの構造がどうなっているのか、未知のものも含めて解明できるというところが基盤的に方法論として出来上がれば、哺乳類であれ、植物であれ、展開できるのではないかと思う。その意味では、大腸菌、バクテリアから取り組んでもいいし、オルガネラを持っている、比較的単純な微生物、酵母などに取り組むのもいいと考える。

司会：「よい計算モデル」を作るためには、摂動を付与する技術の開発も必要であり、それを時系列で広く計測・観測する技術も必要だということだと理解した。それについて、青木先生、平井先生、谷口先生、それぞれのご知見から、ご意見を伺いたい。

青木：ダイナミクスはとても大事ではある。われわれが現在、細胞周期系に特に取り組んでいるのは、真核生物の細胞周期が非常に複雑でダイナミックであるというところがある。摂動付与技術に関しても、例えば、制御工学に関して言及すると、あるシステムがあった時に摂動を与えてその応答を見るためには、そのシステムが持っている特徴的な時定数よりも最低2倍ほど速いサンプリングレートでデータを取得しなければ、情報はきちんと取れない。そういった観点で、摂動付与技術だけでなく、ダイナミクスを見る技術もシステムを理解するという意味で、非常に重要だと思う。

ターゲットを絞るかという点については、私はボトムアップ的なアプローチとトップダウン的なアプローチの両方から取り組むべきだと考えている。ボトムアップ的には、例えば、米国防高等研究計画局（Defense Advanced Research Projects Agency: DARPA）では微生物、特に大腸菌の全細胞モデル化に取り組んでいたり、米国国立科学財団（National Science Foundation: NSF）では出芽酵母のモデル化研究に大規模な予算が付けられていたり、世界的にもボトムアップで細胞まるごとモデリングに取り組もうという考え方がある。これは演繹的にシステムを理解する上では、避けて通れない点であり、私が分裂酵母の研究を始めた理由でもある。例えば、哺乳類細胞の細胞周期のモデルは多く存在するが、様々な条件式が入っていることが多い。現状では、例えば、DNAの複製が終わったから、次はこの反応を始めるといった、条件式がたくさん入っているモデルが多く存在するが、細

胞周期そのものを正確に理解するためには、DNA複製を含めたような丸ごとモデルの構築に取り組まなければならないと考える。

トップダウン的なアプローチとして、実際に私も癌に関わるシグナル伝達に関する研究に取り組んでいたが、シグナル伝達で例えばどこの遺伝子がどのぐらい脆弱かといった話はやはり重要であるし、昨今発展するAI技術を使って、理解には及ばなくても、予測ができればヒトへの応用という意味では役に立つと考える。だから、ボトムアップ的なアプローチに加えてトップダウン的なアプローチも並行して進め、どこかの時点でマージしたいと考えている。つまり、両輪で取り組まなければ、中長期的に最大化した成果が得られないのではと考えている。

谷口：計測の立場からの話になるが、テーマの妥当性、適時性としては非常に重要なテーマだと考えている。何をターゲットとすべきか、という点については、狭めないほうがよいのではないかと感じている。個人的には、ポストドク時代、ハーバード大学に5年間在席し、米国の勢いのある研究を目の当たりにしてきた。こういったテーマの研究も米国のほうでは先進的に取り組みが行われてきている。それに対して、いかに日本が張り合うかは難しい問題である。そのためには、かなり画期的なアイデアが必要になると考えており、そのまま真っすぐ研究を大規模化していくとか、真っすぐ進めるような形だと米国などにも既にやられてしまっていて負けてしまうのではという危機感を常に持っている。

全く別の軸なのではと思えるようなぐらいに、今までにない全く別角度からアプローチをするような、そういう画期的なアイデアが大事になってくるのではないかと。そういう点で、ターゲットを絞らずに、かなり広い立場から新しいアイデアが生まれてくるのを待つのがよいと感じている。

司会：平井先生には以前、こういったテーマを推進して細胞内反応の計算予測が可能になればすごくインパクトがあるが、まだまだ困難な部分が多くあるだろう、というご意見をいただいた。その困難な点を研究開発課題でどう越えていくのかという、問題提起としてのご意見をいただきたい。

平井：本日、先生方のお話を伺って、対象は違っても抱えている問題の根は同じだと強く感じた。ターゲットをどうするかという話もあったが、植物科学の話をする、出口を考えた時に、薬の原料となるものを産生する植物の生産性を上げるとか、バイオプラスチックの原料になるものを作らせるとか、出口としての利用を様々考えただけでも、多様性というものがある。植物種によって代謝のポテンシャルは違っており、また代謝だけでなく、発生でもそれは同様である。植物科学分野では、ここ何十年とモデル植物であるシロイヌナズナを使うことで、共通原理が分かってきた一方で、発生などでも多様性があるため、例えば形質転換技術に関していえば何故この植物ではうまくいって、別の植物ではうまくいかないのかについても、多様性を理解するための統一的な原理のようなことが理解できればよいと思う。その多様性を理解するための統一原理の解明というところが大きな課題だと思っている。どうしたらそれを解明できるのかというと、非常に難しい。個々のメカニズムの理解がまだ全然足りておらず、研究人口も足りなくなりつつあるという話もあったが、トップダウンアプローチだけでなくボトムアップアプローチの研究ができる力も必要だと考える。

司会：フォーカスを決めないで広く取り組むべきという議論もありながら、出口を見据え絞るべきだろうというご意見もあると思う。藤尾先生と永井先生それぞれに一言いただきたい。

藤尾：私は臨床医であるが、細胞自体のシミュレーションの話を伺って、様々な可能性があると感じた。一方、その中で、言及されたように、わが国のサイエンスが必ずしも世界に先行していない状況である。総合討論の冒頭で中外製薬の太田様がお話したような、中外製薬が持っている中分子創薬の技術はわが国

にある数少ないアドバンテージだと考えている。そういった独自の技術をもって創薬をしていかなければ、どんどん特許料などが海外に流れるばかりで、国としての発展性が失われてしまう。

どういう経路をどのように捉えたら創薬標的化が可能なのかという議論を続けたほうがよい。細胞周期や代謝、老化などの生命現象を理解する上で、どのようなところが捉えられると創薬に役立つのかという議論は続けていく必要がある。もちろんそれは、哺乳類に限らず、大腸菌などいわゆる原核生物の情報も参考になる。短期的、中期的、長期的にも、新しい薬を創出するというのを一つのキーワードにしながら取り組んでいくという部分も、日本の現状を考えると、必要なのではないかと考える。

永井：私もさまざまな大型研究予算を自分で獲得し、指導したりしてきた。予算に余裕のある時代なら、自由な放牧場でよいが、特にこの数年の状況を見ると、何らかの説明、つまりイノベーションの出口が求められる状況である。ただし、皆が同じことに取り組んでもうまくいかないだろう。大事なものは研究体制のフォーメーションだと考えている。例えば、サッカーのフォーメーションに準えて、直接的・具体的な成果を目指すメンバー、コミュニケーションを促進し、全体のバランスの調整役としてチーム全体の協働やチームとしての機能を促進するようなメンバー、テーマに関する基盤技術の研究開発に取り組み、テーマの推進を支えるメンバー、などといったチーム体制を作りつつ、一方で、当事者はかなり自由にそれぞれの研究開発にも取り組んでいけるようなフォーメーションづくり、そこにテーマの選び方の重要性が出てくると思う。そういう意味では、藤尾先生が言及された創薬、分子創薬、AI創薬というのは出口として一つのカードになると思う。

しかし、それを全員が取り組んだとしても、プロジェクトが単純になってしまう。何よりも想定外の成果が出るのが重要である。オープンなマインドセットがあって、好奇心が強く、人をより好みせず、苦手な人達とも協働して研究に取り組むことが出来るマインドセットを持った研究者を集め、チームを組むのが良いと考える。

各自は独立的に取り組んでいるように見えても、テマリーダーはきちんと研究を構造化でき、成果や目的を外部へ説明しつつ、なるべくメンバーが自由に取り組めるようなチーム体制がよい。また、共同研究を半ば強制することで想定外の成果が生まれてくることがあり、共同研究することで何よりも一体感を持つことが出来る。このようにすればバーチャル研究所が実現するだろう。

このアプローチは、長期的にはわが国の科学の裾野を広げ、科学研究の在り方を変えていくと思う。JSTもかつては研究領域を特定の領域に限定して、がん、免疫、転写など、その専門の研究者たちが集まっていたこともしばらくあった。そうすると、非常に重苦しく、本音を言わなくなったという話も聞いたことがある。専門家同士が集まるだけではなく、様々な領域の代表的な専門家が少しずつメンバーに加わり、初めて出会って、初めて一緒に仕事をする、そういう体制をつくると良い。

また、この領域には、情報科学の研究者たちも参入してきており、計算科学やデジタルにも強い実験系研究者もこの10年で随分増えてきた。以前、物理学分野の先端的な研究者に聞いた話だが、おそらく15年後ぐらいには量子計算機が活用できるだろうと言われるその時には、この世界はまた様変わりするだろう。全員が量子計算の研究する必要はないが、その時に、テーマとして取り上げるわが国の強みとなるようなテーマを今のうちに深掘りしておく。あの領域は日本が先行している、というものを今の時代の技術を使って先行的に研究しておけば、今後様々な科学技術が進歩した時にそこに脚光が当たるし、日本がフロントに立てる。そんな考えで体制づくりをされたらよいだろうと思う。

司会：量子計算というワードが出てきたが、複雑で色々な相互作用を見るという研究では量子計算が活用できるのではと考えている。

ここまでの議論をまとめると、テーマの妥当性、適時性に関しては、今だからできるだろう、始めるべきだろうというご意見で一致していると理解した。様々な課題をクリアする必要はあるが、妥当性と

適時性があると考え。

ターゲットに関しては、この後議論する論点にも関わるので、そこでもまた議論させていただくが、出口を見据えつつ、どのように基盤的な研究を進めるかというところを検討する必要があると考える。

4.2 科学技術や社会・経済への想定される効果

司会：次に、2つ目の論点、科学技術や社会・経済への想定される効果、特に5年10年での科学技術上の効果、あるいは5年10年でどこまで達成すべきなのかという点について、プレーヤーとなる研究者層という観点も含めて、杉田先生と鈴木先生にご意見をお伺いしたい。

杉田：シミュレーション技術の研究開発は、期待と失望の連続である。この種の技術は、やっていることはそれほど変わらなくても、計算機やデータなどによって期待通りに成果が出るか、あるいは、そうでもないかという曲線を描く。AIも今回が3回目のブームであるが、GPUなどの演算性能とデータの集積が向上して、実際に使えるものになってきたというのが現状である。

シミュレーションも同様であり、私が学生になる前には期待値が高まったが、その後、思ったほど活用できないとなって、すごく盛り下がった。その後、計算機が速くなり、少しは使えるかもしれないとなって、社会実装が進んだこともあり、今は活用していこうという潮流が出てきた。しかし、最近はやはりAIの方が活用しやすそうだということで、また盛り下がりがつつある状況だと個人的には感じる。

しかし、ここで研究開発を止めたらいいかというそうではなく、計算機は速くなる一方であり、量子計算機ができた時に、莫大な計算が可能な状況が生まれると、何故あの時止めたのかということになる。だから、そういうことも含めて、基礎的な基盤や開発人材を常に育成、輩出していくことは非常に重要である。中長期的に考えると、開発を止めないということが大事である。

司会：計算機の処理速度の発展もあると思うが、先生の研究において、5年から10年でどれぐらいの大規模なシミュレーションができるようになるか、という点についてはどうお考えか、ご意見をお聞かせいただきたい。

杉田：細胞まるごとを分子動力学でやるのは、5年10年では難しいと思っている。取り組んでいる研究者はいるが、そこからあまり意味のあるデータは出てこないと思っている。話題提供ではシグナル伝達について特にお話をしたが、それ以外でも、細胞内で起こっている現象を、環境も含めて計算することはできるようになってくるはずだし、できなければならないと考えている。

実際に、世界には、そのように思っている研究者は決して多くはないが、シミュレーションに強いグループはそう考えていて、そのような海外の研究者と来年の5月頃に理研で研究会を開催しようと相談をしている。ただ、それがすぐ直接的に創薬に結び付くかということ、そこは10年20年かかるかもしれないが、それが役に立つと分かった時にはもう手遅れという感じがする。例えば、既にAIが役に立つと分かっているのに、例えば今から予算を投下しても、DeepMind社が開発したものをを使うことはできてもDeepMind社に勝つことは非常に難しい。だから、そこをどのように考えて、先行投資をするべきかということは考える必要がある。

個人的には相分離という現象が見えてきてから、特に変性状態やRNAを含めて、計算でできることが非常に増えている。その部分については、まだデータがあまり蓄積されてないので、AIですぐに全てに取り組むこともできない。AIでできるところ、つまりデータが蓄積されているところは十分にやる

べきだが、そうでないところはシミュレーションでも取り組むという両面からアプローチが5年から10年のスパンでは必要かもしれないと考えている。

鈴木：5年10年先を目指すにはまず成果が必要であろう。先ほど、平井先生から細胞を中心に、分子、組織の間でマルチスケール性という話題があったが、私もアプローチが近いので、同じようなことを考えている。もう一つ、多様性と普遍性があり、それをどう考えるのかということであるが、それは層別化ということではないかと思う。

細胞の層別が明確になると、医療のイノベーションが起こる。創薬に限らず、既存の薬剤の全く新しい使い方が見つかったり、既存の放射線や、薬剤の使い方でどれが最適なのかが数理的に示されたりして、実験で確認できるようになる。そういう成果は、5年10年後には、産業に結び付けなければいけないと思う。最初の10年間で、産業に結び付ける見込みをきっちりと付ける。その後、このような領域に特化した人材を育成していくと、10年、20年で次のステップにつながるのではないかと考えている。

このテーマによって、学術的な世界、個別の学術領域と異なる新しい分野を作ることが必要である。研究者は所属しているコミュニティに対する顔だけ見ているが、このプロジェクトによってお互い向き合い、新しい学問を作っていくという機会が与えられると思う。私の専門である数学のコミュニティで言うと、計算生物学を支えて、指導的な立場に立つ、国際的な研究者が10人はいる。そして、その10人の下に付いている研究者たち、これが10人ずついる。この100人は本当に世界のトップに立てるような研究者たちである。この方々がまた10人育てて1,000人、それからまた10人育てて10年20年後に1万人ぐらいになれば、本当に領域が広がっていくこととなる。そのあたり、3代目の1,000人くらいまで、この事業に絡んでいけるようにできればよいのではというのが個人的な意見である。

司会：こういった新しい、特に生命科学と計算科学であったり、医療とAIであったり、そういう新しい融合領域では、実際にそれが科学技術として興味ドリブンで始まっているのではないかということは問題点として挙げられてしまうが、社会実装下での評価は着実に作っていく必要があると思っている。そういった観点で、岡田先生からこの5年から10年、あるいは長期的に、こういった成果を作るべきかについてコメントを頂きたい。

岡田：20年ぐらい前にモデリングやシミュレーションを始めた時には、ゲノムが全盛であり、そんなことやってどうするのかという意見がゲノムセンターでもすごく多かった。その後、JSTやAMEDで異分野融合に対する予算が付き始めてからは、先生またそんなことやってどうするのかといったことはあまり言われなくなった。それでも計算モデルに対する信頼度、計算結果に対する信頼度はやはり実験科学と比べて低いように感じている。

そのため、短期的にも実績を作らないと、今後領域の先行きがないのではないかと感じている。現在私は、インペリアルカレッジ・ロンドンの教授としてクロスアポイントだが、「英国の経済はインペリアルが回す」とインペリアルカレッジ・ロンドンの学長が言うほどで、異分野融合に関しても学内でもいろいろな取り組みを行っている。それに加えてEarly Career Researcherなど、若い研究者の育成は、英国全体で取り組んでいるようなところがある。主張していることはわが国と似ているが、実行力が全く違うと感じている。人材育成は中長期的な取り組みになると思うが、研究者は目の前の予算を取るために、すごく短期的なところで予算を取ってしまうところがある。そこをどうやって繋げていくかという観点で、予測側も何かを証明しないといけないと強く思っている。

司会：社会実装という点では、こういった領域で中外製薬の取り組みが進んでいると思う。今の岡田先生の

意見に即して太田様から何かコメントを頂きたい。

太田：こういった試みに関して、弊社は特に実用化をすごくシビアに考えている。そういう点で、まずは、中長期的な大きなビジョンを議論していただくことも非常に大事ではあるが、やはり短期的にキャッチーな成果というのがすごく大事だと思う。特に、このAIに関しては、弊社も含めて、現状で創薬においてどれくらい役に立つのかと議論も分かれている。実績ができると、がらっと変わるので、逆に言うと、実績がないと分からないところも多い。先ほどからご議論いただいているように、実績にこだわるというのも、一つ大きな大志を描きながら進めるのに大事なのではないかなと思う。

清水：今、創薬の世界は大きく変わっているということは先ほどお話をしたが、例えば、臨床の薬を一つ開発（秀）するのに、今は10年15年ぐらいの期間掛かっている。いくらシミュレーションが発達しても、この5年10年で臨床治験をせずにシミュレーションだけで承認されることにはならないとは思っているが、前臨床試験の前段階、薬のターゲット見つけて、化合物見つけて、化合物を最適化してというところ、前臨床試験まではどんどん加速すると考えている。

例えば、米国では（香港に拠点を置く）insilico medicine 社などの新興企業がすごく泥臭いウェットな実験と、すごくしっかりしたAIを組み合わせて、薬がほとんどない肺線維症という難しい病気を対象に、わずか1年半で、RNA-seqからターゲットを見つけて、化合物を作って、動物実験まで全部完了した、という研究成果が「Nature Biotechnology」に今年発表されている。

そうすると、臨床治験がその後数年掛かるが、トータルでは10年ではなくて、7年とか、今よりも短期間で薬が開発され、世界的な競争になってくる。日本がどこまでアドバンテージを出せるかは、また別に考える必要があるが、短期的にはそのようなアドバンスメントが期待できると考えている。

秋山：私の研究は、どちらかというとメカニスティックに極めていく研究だったが、それに取り組んでいる時に、筑波大学の広川先生のご指導のもとで分子動力学計算、特にメタダイナミクスを用いた研究にも取り組んだ。逆にそういう知見を利用して薬が開発できるのではないかなということを、今、思った。実績という観点では、例えば、免疫細胞であれば、CAR-T細胞は実績以上のものが出ているように、あれはある意味で、合成の細胞だと考えてもよいと思うが、そういったものが今の研究から生まれてくるのではないかなと思うと、将来的には非常に夢があり、そういったことが実現可能になるのではないかなと思った。

司会：中長期的成果に関して創薬中心的な議論になってしまったが、成果を出すにあたって、自動化や自動モデリングとの連携も成果創出を早める、そこからバイオものづくりなどに展開できる、ということも一つの見せられる科学技術の成果、社会・経済効果なのではないかと考える。海津先生、それについてご意見・展望などについてコメントをいただきたい。

海津：自動化はもちろん必要だと思う。というのも、皆さんが興味持っている対象が違うため、それぞれに対して、同じぐらいの努力で同じような精緻のものを作るとするのは、現実的ではなく、難しい。ある程度、積み上げることができる研究開発をしていく必要があると思っている。

例えば、今までのモデルも、ある特定のデータセットが取られた時に、それに対して説明するようなモデルを作ることがメインであって、それで全く別の人がデータを取得した、全く別の現象の同一対象の現象を予測できるかということ、それはフォーカスになかった。それに取り組もうと思ったら、また新しいモデルを作るといった形で、その都度モデルを作って説明してきたというのがあって、それがこれまでのモデル研究の一つの問題点であった。

そこで、今までに取得してきたデータや、使ってきたデータを基にモデルを更新していき、積み上げていけることを、まずどのようなアプローチ、メソッドロジーとして確立するかということも含めて示し、積み上げていくことが可能であるということを示していくことが重要である。それが可能になれば、他の対象に関しても、自分たちの分野でも同じようなことが可能なのではないか、こういうやり方を真似すれば成果があるのではないか、ということに自然になっていくのだろうと思う。また、AIの最近の発展を見ると、特定データに対する予測は、ある程度可能になってきている。何がまだできないかというと、かなり大きな外挿であるとか、全く別の種の現象に対しても説明できるような、いわゆる基盤モデル的なアプローチ、そういったことができるモデルの構築をどう目指すのかというのが一つの課題と考えている。

様々な現象を一つのモデルで説明できるということになれば、例えば、私の関わっている大腸菌や酵母の分野でも、分子生物学的なものからいろいろな領域で研究されている幅広い研究者がいる。そういう研究者がみんな興味を持って、自分ごととして、このモデルは自分も使える、というようになっていけば、そういう人たちを巻き込んで、一つのアプローチとして、生物学におけるモデリングの活用法を確立できる。それを達成するために必要になる一つの技術として、自動化は、そういった研究者たちが簡単にモデリングに参入できるとか、簡単にまず使ってもらえることを目指すものとして、非常に重要だと思う。

司会：今はライフサイエンス、特にバイオの話が中心になっているが、他の気象予測の分野やマテリアルインフォマティクスの分野との相互作用というのも一つ重要なところではないかと思う。

海津：先ほどは分子生物学の研究だけに触れたが、私の行っている大腸菌のシミュレーションでも、既に、例えばゲノムを解析するのであれば、パイオインフォマティクスの配列解析のように領域から分子機能を予測するという話になれば、清水先生が研究されている分子的な話も入るし、一つの分野に限って研究開発に取り組むということはもうできなくなっている。例えば、抗菌剤を試してみたい場合には、薬剤の構造も入るし、いろいろな分野のものが融合していく、つまりどれだけの分野をその一つのモデルの中に巻き込んでいけるのかというのが、その予測性や価値につながっていくと考えるので、自然にそういう風になっていくとよいと思う。

司会：特に、米国のDARPAが呼び掛けている大腸菌の全細胞モデル化研究も、他の分野における大規模な予測モデル、例えば流体力学などのモデルを活用するという観点らしいので、そういう分野融合は必要になっていくと考えている。今まで中期的な展望、中期的にこういうことをしていこう、こういう効果があるだろうという議論であったが、長期的に、もう少し社会展望として、このような領域が推進されることで、どういう社会が実現可能になっていくだろうかということで、バイオものづくり、物質生産というところも含めて大阪大学の清水先生にコメントを頂きたい。

清水：医療は一つのターゲットであるし、創薬に関して議論が多くあったところだが、持続可能な社会を形成（造）していく、CO₂の排出を削減するために、今までのモノづくりの構造をサプライチェーンなど含めて改善していく必要がある。その一つのキーテクノロジーとしては、バイオテクノロジーにより、植物資源、あるいはCO₂からダイレクトにモノが作れるような微生物開発というのが重要である。それに対して、今足りないものは、圧倒的に開発速度が遅いということだ。つまり、飛躍的な開発効率の向上が望まれているということであり、開発のための期間短縮には、本日ここで議論している、細胞の行く末を予測できるような技術が必要だということになる。

さまざまなバイオテクノロジーの技術は、ゲノム編集を含めて可能になってきているし、種々のオミク

スを精緻に測定するという技術もかなりレベルがアップしているため、今こそ、このテーマを推進すべきと考えている。化学会社なども含めて、石油ではなくて、CO₂からモノを作るというのは、非常に喫緊の課題になっている。それが可能になれば、非常に大きい社会変革をもたらせるということで経済性にもインパクトは大きいと思う。

モデリングということ言えば、一番難しいのは、相互作用によく分からないものがあり、部品の中にどうしても測れないものがある、そういう状況であっても、やはりディシジョンできる方法を作ることが工学としては重要である。そのためには属人的にならないモデルづくりも重要であるという、海津先生のご指摘に賛同する。そのために、機械工学、ロボティクスなどを使って自動化しようというのもよいと思う。その先に誰でもが使えるようなプラットフォームがあって、それによって予測ができる、あるいは、ここまでしか予測できないというような、台風予測のような、「今ここにいる」が分かり、「1週間後にはこの範囲には必ずいるだろう」という不確定性も含めて、「ここまでは分かる」、「ここからはまだ分からない」といったことがちゃんと説明できるということが重要である。

相互作用や未知のものも含めて、どれくらい当てられるかというのに5年掛ければ、情報科学側と生命科学側がマッチして取り組めば、いろいろなアイデアや成果がきっと出てくるし、その後に、それを含めてアウトプットを出していけばよいのではないかと思う。

4.3 成果の最大化に向けた研究推進戦略

司会：ここまで、本提案を推進する上で、中長期的にはどういったことを成し遂げるべきかという観点も含めて、想定される科学技術上の効果や社会・経済上の効果、長期的に実現可能となる社会像に関して議論いただいた。

では、ここからはその成果を最大化するためには、どのような研究推進体制や推進戦略を取るべきかという論点でご議論いただきたい。まず初めに、永井先生から既存施策で分野融合研究を推進されたご経験や、第三期戦略的イノベーション創造プログラム(SIP)におけるプログラムディレクター(PD)のご経験も踏まえ、取るべき研究推進方策や本提案と既存施策との相乗効果などについてご意見を伺いたい。

永井：現在、実施されている、本提案に関連するような生命科学・医科学と計算科学の分野融合施策としては「富岳」成果創出加速プログラムがあるが、この施策は規模がそこまで大きくないと聞いている。昨今のAI技術の発展の時流も踏まえて、規模という観点からも、これがよい提案になればと考えている。

大阪大学の清水先生からもあったように、本提案において領域や対象を限定的に絞る必要性は必ずしもないが、一方で、われわれは共通の大きな課題認識を持つべきである。それは現在の地球環境、つまり持続可能な開発目標(SDGs)に関わる課題である。例えば、食料問題、健康問題、これら全ての社会課題解決に資する研究開発には今後、ますます計算科学が関わってくるだろう。したがって、本提案にかかる領域・テーマを国として推進することで、今の内からしっかりと学際的研究体制の土台を築き、その中で非常に先鋭的な研究者の何人かが社会課題解決という大きなゴールへ到達することを支援する必要がある。

全ての研究者が同じ出口・ゴールを目指す必要はないが、基盤としていずれ必要となるものは、遅かれ早かれと着実に取り組んでいくべきである。生命の起源であれ、グリーンエネルギーであれ、食料問題であれ、健康・医療であれ、全て基盤として生命科学が関係する。こういった生命科学・医科学とAIや計算科学の学際的領域を立ち上げ推進するには、基礎科学の基盤だけでなくそれらが社会に

展開していくようなイメージの体制づくりを進めることが望ましいと考えている。

司会：イメージとしては健康問題、エネルギー問題など持続可能な開発という社会課題を見据えた創薬、バイオものづくりなどの出口戦略を想定した中で、基盤的な研究もやっていくという推進体制ということだと思う。中期的には要素技術や特定の出口に向けたものからはじめ、長期的には生命への理解、生命とは何かも含めて、広範にアプローチを汎化できるような長期プロジェクトを推進する体制が成果の最大化につながるのではないかと、本ワークショップの話題提供や総合討論を受けて考えているところだ。

こういったことも踏まえて、特に本テーマにそった分野融合的な研究のご経験からも、秋山先生と平井先生からご意見を伺いたい。

秋山：私が基礎的な免疫学研究を進めている中で、数理・情報科学研究者との共同研究を始めたのは随分前のことである。その際にこれからは基礎的な免疫学における探求だけでなく、研究成果を何かしらのアプリケーションに繋げる、あるいはもっと違う軸で研究を進めていくということが重要になるだろうと感じた。数理・情報科学研究者との共同研究を始めるきっかけというのは、JSTが実施する戦略的創造研究推進事業に参加したことから得られた機会であり、現在も共同研究者として関係が続いている。JSTの事業によってそのような機会が得られたということは非常にありがたいことだった。

しかし、数理・情報科学研究者と基礎免疫学研究者とでは、研究を進める上で明らかにしたい・解明したい部分に少し相違があり、噛み合わないところがある。そのギャップは未だに埋まっていない部分があるように感じ、どのようにギャップを埋めていけばいいのか、悩ましいところである。特に、学際的、分野融合・連携的な研究体制を推進する上での困りごととして、従来の共同研究体制ではどちらかが主になってしまい、主たる研究者に対し、もう一方が手伝うというような形式となる傾向が強い点である。研究者たちが主担当と分担という形ではなく、同じ研究費に対して同等のイニシアチブと責任を持つ形での研究体制でなければ、なかなか連携というのが進まないのではないかと感じている。

もちろん、実験系研究と理論系研究を同時に自身で進めている研究者が多くいることも把握しているが、実際に出口としてアプリケーションするときに不足する部分が必ず出てくると考えられる。そういった部分を補うような良い推進体制の方策が立てられると、学際的な研究による協働的な発見がもっと進むのではないかと考えている。

平井：私からは二点。一点目は、秋山先生と同じ意見で、実験系研究と理論系研究でどちらが主体となるかではなく、同じ方向を向いて、いつでも協働していただけるような場の設計や提供が絶対的に必要だと考える。

もう一点は、永井先生からも言及があった食糧問題やSDGsに関して、私から申し上げるところとしては、出口・アプリケーションについては、今回の提案で挙げられている創薬やバイオものづくりだけでなく、食料問題にも非常に大きな課題意識を持っている。昨今のコメの供給不足やそれによる価格高騰の問題もあるが、深刻な気候変動・環境問題によって従来のように食料の生産ができなくなっていると感じる。

食料問題の課題解決に関して、内閣府主導の「経済安全保障重要技術育成プログラム」があると把握しているが、例えば近年の酷暑に耐え得るコメを生産し供給するためには、植物の生長発生を理解し、代謝を理解することで、そういった望ましい機能を持つ植物を開発する必要がある。従来であれば、分子育種や掛け合わせ育種などの手法によって時間をかけて開発してきた。昨今では、ゲノム編集などの最新の科学技術によってそういった介入が容易になってきている。そこで、何をターゲットとして遺伝子改変やゲノム編集すれば、目的とする形質が得られるのかということに対して、本提案にある高精

度な予測技術の確立が重要となってくると思う。そういったところから食糧問題も出口としてターゲットにしていけたらいいのではないかと考える。

気候の予測に関しても言及があったと思うが、例えば温度が何度上がると収量が何%落ちるかといった研究は今でも進められているが、そういった研究でAIや計算科学を用いたシミュレーションを活用することができれば、気候予測と関連させた育種が可能になるのではないかと考えている。

司会：植物科学における育種でもゲノム編集が活用できるようになったとのことだが、介入技術のさらなる発展というのが食糧問題や創薬、バイオものづくりといったアプリケーションを考える上で、非常に重要な技術課題だと考える。本提案に関しても、生命現象の記述としての計算モデルの構築だけではなく、実際に構築した計算モデルを検証し、改良するためには特定の摂動を与えられるような介入手法が必要と考えているが、その点について、青木先生からコメントを頂きたい。

青木：藤尾先生が言及された Perturb-seq も非常に有効な手法の一つである。またわれわれは共同研究として「遺伝子綱引き法 (genetic Tug-Of-War: gTOW)」と呼ばれる手法を用いて、ゲノムワイドに各遺伝子を限界まで過剰発現させる手法の活用を考えている。この手法により、特定の遺伝子がどれほどロバストか、あるいはシステムに対して脆弱かを明らかにすることができる。このアプローチは実験 (in cell) でも可能だが、計算機上 (in silico) でも実施可能であるため、in cell での gTOW 法の結果と in silico での gTOW 法の結果を組み合わせることで、構築した計算モデルを改良し検証するアプローチを取ろうと考えている。

いずれにせよ、このようなテーマでは摂動を与えて計算モデルを実験的に検証し改良するというのは非常に重要な手法である。構築した計算モデルの検証や改良は必須であるから、摂動の付与技術は要素技術の開発としても今後、発展が望ましい基盤技術である。また、化学遺伝学や光遺伝学もとても有用かつ重要な手法ではあるが、ターゲットに対して網羅的に摂動を与えることは難しい。予め重要な因子を特定し、ある特定の分子に対して焦点を絞っていれば、有用な手法ではあるが、ランダムに摂動を与えられるかと問われるとそうではないため、その点は克服すべき技術的な課題と考えている。

司会：臨床医学において、このような研究テーマでの成果を活用ということだけではなく、協働して進めていくという点で、分野融合的な基盤の構築が重要だが、そういった観点で、例えば学際的な人材の育成や分野融合・協働可能な場の設定など、そういった観点で藤尾先生、東京科学大の清水先生からご意見を頂きたい。

藤尾：臨床医学においては、臨床での業務を色々と持つ若手臨床医に基礎研究にコミットしてもらうには、高いモチベーションを持ってもらう必要があるため、臨床医にとってこういった基礎研究への参画の意義がどこにあるのかを明確にする必要があると考える。

例えば、現状では、ポリジェニックリスクスコア（多数の遺伝的変異を考慮して、ある病気の発症リスクを数値で評価する指標）からは、心筋梗塞になりやすさはこれぐらいだろうという指標が算出されるが、ただそれだけでは不明な点がまだ多くある。しかし、今後5年10年のスパンで研究が進めば、そこからさらに重要なパスウェイ、例えば血管内皮や代謝などが重要なパスウェイだと分類できるようになるだろう。個別の患者に対して、個別のプロファイルが分かってくると、一般の方々も自分自身で何かリスクがある、亢進しやすいと言われて、例えばミトコンドリアとは何か、細胞周期とは何かと、基礎的なことに興味を持たれるようになってくる。それに対して臨床医も答えていく必要があり、シミュレーションから出た予測がどういったものなのかということも説明できた方が良さだろう。基礎研究への参画には、そういった社会へのアカウンタビリティというモチベーションがあると考えている。

臨床医の中には数理・情報科学に非常に強く、こういったシミュレーションに関するテーマに貢献できる人材がいる。こうした人材にゲノムを入り口として各々の興味を広げてもらい、基礎研究を進めている先生方との交流をさせていただく中でスキルを高めながら、出口に近いところを担当させていただくというのが一つの理想的な形ではないかと思う。

清水：まず、異分野融合についてお話ししたい。私の所属する東京科学大学は、東京医科歯科大学と東京工業大学が2024年10月に統合し、今まさに異分野融合を進める方針である。しかし、大学が統合されても、それぞれの施設や組織などが分かれたままであると、お互い変わらず別々のままになってしまう。そこで、現在、工学系の先生方、特に医学に関係する研究をされている工学系の先生方が旧医科歯科大学病院の敷地内に移ってきて、同じ場所でディスカッションできる環境を整えている。学際的な協働を推進する上では、統合的な組織をつくるということも非常に重要ではあるが、例えば、JST戦略的創造研究推進事業における領域会議やJST創発的研究支援事業における創発の場などの形式が存在するが、バーチャルな場だけではなく、face to faceでディスカッション可能な機会を多く作っていくことが大事なことだと思っている。

学際的な人材の育成に関して、昨今の医療系の学生には、数理・情報科学に興味のある学生がどんどん増えており、私自身もライフサイエンス系バックグラウンドの方への勉強会やセミナーなどを開いているが、1回につき大体200名ほどの応募が来ることから、自身の専門性とは異なる分野について学ぶことに対するモチベーションが高い学生が多くいると理解している。

また、推進体制からは論点が少しずれるが、生命科学・医科学研究への量子計算の活用にも期待している。量子計算には量子アニーラ方式とゲート方式という2つの方式がある。このうち、アニーラ方式はすでに実用化されており、医療の組み合わせ問題などに応用できる状態である。この度、量子アニーラ方式に関する講座を開講したのだが、生命科学における量子計算に特化したコースには、わずか10名程度しか応募がなかった。私は、この分野が10年から20年後には重要になってくると考えているが、現在の人々の関心はAIに集中している。量子計算の普及をどのように進めていくべきかについても検討する必要がある。一方で、量子ゲート式については技術的にはまだ難しく、10年から15年ほど、基盤的な技術開発に時間を要すると理解している。

永井：私はSIP以外にJST CREST「マルチセンシング」領域のPDをしている。この領域は、AMEDが実施する革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST/PRISM、JSTが実施するCREST/さきがけ、これらすべてを含む初めての例である。その後、同様の取り組みが生まれたと聞いているが、この規模のプロジェクトでは、一つの領域において、様々な研究者が事業を超えて共同で研究する機会を大規模に支援することが出来る。このような活性化したような状況をつくることができれば、ファンディングエージェンシーも継続してプロジェクトを支援することが可能になる。

故に、研究者たちがいかにしてお互いに協働して研究を推進していくかということが非常に重要である。事業をはじめから大規模かつ継続的に進めるのは難しいかもしれないが、目を見張るような発想や成果を生み出しているグループやプロジェクトは、さらに支援を受けて、広がりやすくなる。私自身、AMEDが発足する前にJST-CREST「恒常性」領域でPDを担っていたが、当時その領域に参加していた研究者たちは、現在様々な分野で活躍している。そういった研究者たちの一部とその後進の研究者たちが少し加わり、マルチセンシング領域で再びPDのご依頼をいただいた。ただ、こういった取り組みは非常に時間がかかるものであるから、先ほど言及された量子計算の時代についても考えれば、今から着実に準備を進めておくことが重要である。すぐに大規模に展開することは難しいが、機会が来たときには、変わりゆく世界の流れに乗れるような体制・基盤を整えておく必要がある。そのためには、研究者のメンタリティや意識改革も重要である。われわれのコミュニティでは、誰が主導して誰が

サポートするかに関わらず、どれだけ協力・協働して取り組むかが大切である。領域が盛り上がれば、誰の功績であっても、とにかくやろうという姿勢になっていく。そのような領域の活性化が、継続的な支援へとつながるのではないかと思います。

司会：いかにして効果的な学際的研究コミュニティを形成し、協働を促進していくかという論点で、本ワークショップでは特に理論系研究と実験系研究における橋渡しの役割も牽引していただけるような先生方にお集まり頂いている。本ワークショップが目線合わせや合意形成の場の一つになればと思う。一方で、計算科学の分野において、理論系の研究者同士での協働や交流に関しても一定のハードルがあるのではないかと感じている。その点について現状などお聞かせいただきたい。

杉田：京コンピュータが開発されているときに、計算科学の分野で本提案に近いコンセプトで「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」といったものがあった。そのプロジェクトに参画しているときに、はじめて分子レベルや細胞レベルの研究者、あるいは量子研究者など、多様な専門家がいることを知った。その結果、分野間で多くの交流が生まれ、実はその時から海津先生やその他の先生方と一緒に取り組むという機運が高まっていた。しかし、そのような大型支援や事業が終了してしまうと、やはり、そういった研究者同士の関係性が弱くなってしまうのが現状のところだと感じている。こういった連携を継続できるように支援するような仕組みがあると、今後のモチベーションを維持しやすいのではないかと考えている。

鈴木：計算生物学研究の中でも実測データに重きを置いてそこから計算モデルを構築する研究者と、理論の構築そのものに重きを置く研究者では、文化が少し違うというところがあると思う。同じ計算生物学分野の中でもデータとモデルの研究者を融合して、チームを組んでいくような取り組み自体がなかなかいたため、国家プロジェクトの機会が活かされるとよいと考える。それぞれの分化を熟知して、理論と実験のモジュールを適切に組み合わせることが重要である。

協働する上で、理論系研究者や実験系研究者が主側となったりサポート側となったりしてしまうことがハードルの一つという話があったが、計算生物学を日本の中で打ち立てていくにあたり理論系研究者や実験系研究者それぞれの専門家が集まって、それぞれの領域の基盤を作り上げていくという状況だと考えられる。そうすると、それぞれのモチベーションがあって、その中でできること、できないこと、やりたいこと、やれないことにとどまることになる。そうではなく、研究者たちがお互いにパートナーとなって、研究を推進していく中で、計算生物学研究がエマージしてくることを期待したい。

司会：今年度開催された数理生物学会年会に参加させていただいたが、年会の構成からも新しいデータ科学などの分野と数理科学との融合など、新たな科学との創発をどのように進めていくかというモチベーションと課題を学会全体で共有していると感じた。

最後に、本日は文部科学省研究振興局 ライフサイエンス課 淵上様に現地でご参加いただいている。また、同じく研究振興局 参事官（情報担当）付 計算科学技術推進室の池田様からもオンラインでご参加いただいている。順に本ワークショップや提案に関して、コメントを頂きたい。

淵上：私はライフサイエンス課で主にAMED事業を担当しており、特にバイオバンクやゲノム研究の予算事業に関わっている。

その他の業務として研究動向の調査等も担っており、例えば疾患におけるシグナルの予測や破綻の予測、さらに標的化が難しい創薬標的に対する制御アプローチの調査などに取り組んでいる。それらが政策や事業に反映されることを目指している。

私自身、サイエンスの背景を持ち、特にGタンパク質共役受容体に関する研究を行っていた経験がある。その際に、様々なリガンドがさまざまなタンパク質に結合して、その後、共通項があるものの、細胞内でどうやって機能に関わり、また違いがでてくるのか、分子レベルで考えていた。今では計算科学の進展により、これまで理解が進まなかったことも理解が進むようになってきて、また生成AI等の登場もあり、数年かかっていたものが数日でわかるようになってきている。それでも現場の研究では、まだまだ多くの努力と試行錯誤を必要としているのだと感じている次第である。

行政の立場としては、こういったコミュニティおよび研究開発の発展、さらにはどのような出口を見据えるべきかという点をしっかりと見据えつつ、取り組んでいきたいと考えている。今回の内容について個別具体的なコメントは控えるが、研究コミュニティや個別の先生方の研究がますます発展することを祈念している。

池田：私はライフサイエンスの基礎研究畑で育った人間だが、文部科学省では基礎研究推進室で戦略創造の担当をしており、本日、永井先生の話にもあったマルチセンシング領域やバイオDX領域が立ち上がった時に在任していた。その後、宇宙分野にも関わりつつ、本日のワークショップを通じて痛感したこととしては、戦略目標を設定するにあたり、科学者としてのサイエンスへのモチベーションとシミュレーションやモデリングといったエンジニアリング要素の兼ね合いをどのようにバランスを取り、戦略へと落とし込んでいくかという点を踏まえ、目標をデザインする必要があるということだ。

富岳の加速事業も規模が小さいという話があったが、こういった研究領域では短期的な成果も出しつつ、その成果を国民理解に繋げながら長期的な支援を行うことが必要である。例えば大掛かりなツールやアプリケーションを作るばかりでなく、ベータ版でもオープンに使える形で早急に提供することを経繰り返すことで、仮に論文にはならなくともコミュニティ全体のプレゼンス向上にはつながるような取組を並行して行っていくべきだと考える。

米国エネルギー省をはじめ、諸外国で多くの計算資源と研究資源を費やしている中で、わが国がそれに対抗するにはユニークな手法を取ることも考えなければならない。しかし、ユニーク過ぎると誰もツールとして使わないリスクもあるため、例えば国際的な枠組みの中で、特定の部分については、わが国が技術や研究資源の優位性を示せるような、ポートフォリオ、戦略的な展開を想定した狙いを持つことが重要である。こうした考え方で進めていけば、長期的に見て、世界的に大きなブレイクスルーが起きた際に、「この部分は日本が先行している」という評価を受けることができるのではないかと考えている次第である。

本ワークショップの中ではデジタルツインやシミュレーションに関する話題提供があったが、2030年代にはデジタルツインが約150兆円規模の市場になるとも予測されている。現在、デジタルツインは主に工場の管理やインフラ監視に使用され、事前の設計段階から活用されている。これをライフサイエンス分野で応用しようとする、新しい科学的知見の追求という壮大な話になると思われるが、それだけではなく、もう少しエンジニアリング的な要素にも寄せて、例えば、実験を行う前から、その実験系が妥当に機能するかを予測が可能、使い勝手の良いツール開発から始めていくという開発戦略も必要と考える。研究者の方々にとっては、そうしたツール開発にはあまり興味を感じないかもしれないが、短期的成果としてこうした取り組みを通じて成果を積み上げ、手元で使えるようなツールを提供しつつ、長期的なブレイクスルーを国際的な循環の中で狙っていくというような、設計ができればいいのではないかと考えている。この目標を設計していく可能性がある担当の一人として、このような考えを持っている。

ライフサイエンスに限らず、本提案は全ての分野に横断的に関わることだと思われるため、計算室でも今回のワークショップの知見を今後の検討に活かしていきたいと思う。

司会：研究開発の成果物をツールとして提供することを推進することに加え、それらを広く利活用できるプラットフォームをいかにして構築していくかということも非常に重要な観点であると考えている。今後、その方策や戦略を検討チームでしっかりと検討していきたいと思っている。

5 | 閉会挨拶

永井 良三（JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット 上席フェロー）

私自身、総合討論で言及された研究者間の文化の違いについて深く考えさせられた。数理科学においても、モデルを扱う研究者とデータを扱う研究者の間にも文化の違いがあり、さらに出口戦略や社会的な応用に取り組む計算科学者との間では、より大きな違いが存在する。これらの異なる文化でどのように協力し、体制を整えていくべきか、アカデミアのコミュニティにおける意識改革が必要であると思う。

これは、科学研究の進め方が随分と変化していることを意味すると考える。実際、多くの計算機が既に出場に出ており、様々な企業やスタートアップに活用されており、計算科学者もまた、アカデミアだけでなく、そうした企業やスタートアップに関わって活動している状況である。そのような計算科学者たちもまた、異なった文化の中で活動している。そういった人材が混ざり合う中で、いかに協働しつつ、お互いにとってよい関係を築いていくかが、この領域を発展させる上で非常に重要な要素である。

このようなヘテロジェナイティを受け入れ、多様な人材の存在を許容しなければ、領域の拡大は難しいと思う。また、そうした方々に開発を任せることで、社会に実装される成果も期待できる。相当なヘテロジェナイティを受け入れつつ、ダイバーシティの中でこの領域が進展していき、これからの時代において、この領域が先兵となって日本の科学技術イノベーションを牽引するであろう。

そういう観点からも、是非長い目で気長に取り組んでいただければと考えている。

付録 開催概要

開催概要

日時：2025年8月8日（金）11:30～15:00
場所：JST東京本部別館2階会議室A①及びオンラインによるハイブリッド開催
主催：国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）研究開発戦略センター（CRDS）

プログラム

- 1 開会挨拶
 - 永井良三 JST-CRDS 上席フェロー / 自治医科大学 学長
- 2 趣旨説明
 - JST-CRDS ライフサイエンス臨床医学ユニット事務局
- 3 話題提供
 - 【細胞内反応の予測の活用】
 - 秋山 泰身 理化学研究所 生命医科学研究センター チームディレクター
 - 岡田 眞里子 大阪大学 蛋白質研究所 教授
 - 藤尾 圭志 東京大学 医学部附属病院 教授
 - 清水 秀幸 東京科学大学 総合研究院 M&D データ科学センター 教授
 - 【シミュレーション】
 - 鈴木 貴 大阪大学 数理データ科学教育研究センター 副センター長
 - 海津 一成 理化学研究所 生命機能科学研究センター 上級研究員
 - 清水 浩 大阪大学 情報科学研究科 教授
 - 杉田 有治 理化学研究所 開拓研究所 主任研究員
 - 【基盤技術（計測介入）】
 - 大川 恭行 九州大学 生体防御医学研究所 所長
 - 青木 一洋 京都大学 生命科学研究科 教授
 - 谷口 雄一 京都大学 高等研究院 教授
 - 平井 優美 理化学研究所 環境資源科学研究センター 部門長
- 4 総合討論
ファシリテーター：
 - JST-CRDS ライフサイエンス臨床医学ユニット事務局
コメンテーター：
 - 太田 敦 中外製薬株式会社 研究本部 モダリティ基盤研究部 部長
- 5 閉会挨拶
 - 永井良三 JST-CRDS 上席フェロー / 自治医科大学 学長

総括責任者	永井 良三	上席フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
リーダー	栞原 令	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
メンバー	青木 孝	フェロー	システム・情報科学技術ユニット
	小泉 聡司	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
	杉村 佳織	フェロー	横断・融合グループ
	杉本 光衣	フェロー	STI基盤ユニット
	高村 彩里	フェロー	ナノテクノロジー・材料ユニット
	丸 智香子	フェロー	ライフサイエンス・臨床医学ユニット
	柳沼 義典	フェロー	STI基盤ユニット/システム・情報科学技術ユニット
	本間 紀美	研究開発マネジメント専門員	
			未来創造研究開発推進部 低炭素研究推進グループ

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

CRDS-FY2025-WR-05

細胞内反応の計算予測

令和 7 年 11 月 November 2025
ISBN 978-4-86829-017-9

国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency
〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町
電話 03-5214-7481
E-mail crds@jst.go.jp
<https://www.jst.go.jp/crds/>

本書は著作権法等によって著作権が保護された著作物です。
著作権法で認められた場合を除き、本書の全部又は一部を許可無く複写・複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。
なお、本報告書の参考文献としてインターネット上の情報が掲載されている場合、当該情報はURLに併記された日付または本報告書の発行日の1ヶ月前に入手しているものです。
上記以降の情報の更新は行わないものとします。

This publication is protected by copyright law and international treaties.
No part of this publication may be copied or reproduced in any form or by any means without permission of JST, except to the extent permitted by applicable law.
Any quotations must be appropriately acknowledged.
If you wish to copy, reproduce, display or otherwise use this publication, please contact crds@jst.go.jp.
Please note that all web references in this report were last checked on the date given in the link or one month prior to publication.
CRDS is not responsible for any changes in content thereafter.

FOR THE FUTURE OF
SCIENCE AND
SOCIETY



CRDS

<https://www.jst.go.jp/crds/>