

複雑系生命システム研究センター

Research Center for Complex Systems Biology, The University of Tokyo

従来生命科学では、生命現象の解明を分子にまでさかのぼり、DNA に書き込まれた遺伝子の機能と、その発現の制御方式を枚挙していく要素還元的アプローチにより急速に発展した。しかし、その一方で、システムの持つ安定性や不可逆性、制御可能性、創発性、進化など、特定分子の機能のみに還元できないような現象をどう扱うかという問題が顕在化してきている。

これに対し、当該専攻では、10 年ほど前から、生命がシステムとして働いているという視点に立った、分野横断的な生命科学研究の大きな流れが生じつつある。「複雑系生命システム研究センター」では、駒場キャンパスに生まれたこの独創的な学問を強力に推し進めるとともに、複雑系生命科学という新しい学問分野の創出を目指している。

センターの研究紹介

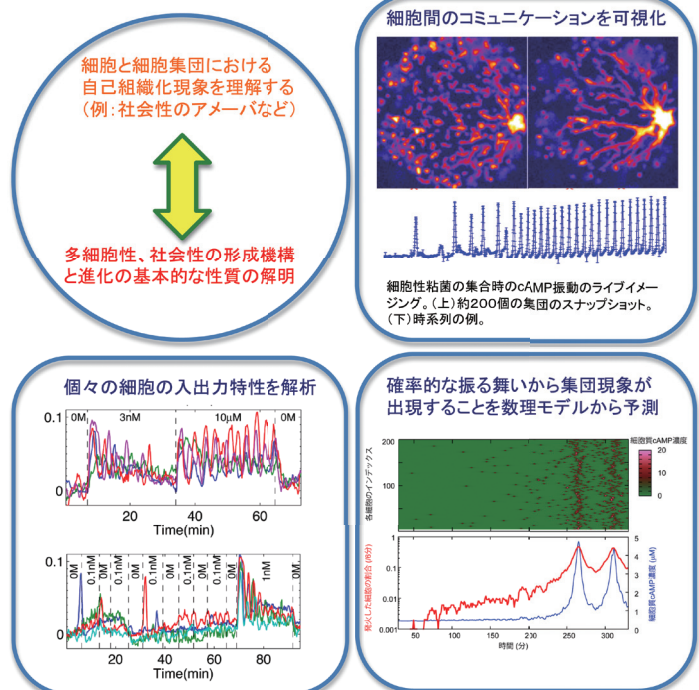
発生過程解析部門 澤井 哲

「粘菌にみる細胞集団の協同的なリズム現象」

細胞や多細胞といった複雑な系で階層を越えて出現する動態は、多くの場合とても解析と理解が困難なものです。その代表的な例である、細胞性粘菌の派生では、数十万個の細胞が走化性誘因物質であるサイクリックAMP(cAMP) を数分間のリズムで放出し、それによって形成される進行波に向かって集合し、多細胞体制（子実体）を構築します。cAMP の振動と波はアメーバが独立したままで餌を探し続けるか、もしくはお互いに協力し合って子実体を形成するか。生死をかけた選択の、集団的な意思決定とも言える現象です。サッカー試合の応援でみられる人間の波さながらの集団的な振る舞いが、細胞の集団でいかにして出現するのか。発生の共通原理に関わる問題として、その解明が長年望まれていました。

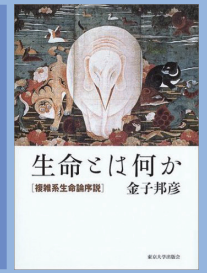
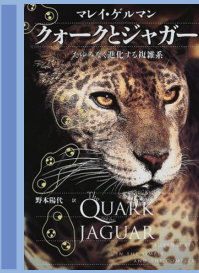
今回我々は、蛍光タンパクを利用した cAMP 測定用のプローブを細胞性粘菌で発現させ、生きた細胞内で cAMP 振動を可視化することに成功しました。そこで、隔離した細胞をこの測定法を用いて調べてみると、外部からの cAMP 刺激が除かれている場合、細胞は非常に稀に cAMP のパルスの上昇を示すだけで、自律的には振動できないことが明らかになりました。こうしたことから、予めリーダー的な役割を担っている固有の細胞は存在しないことが確認されましたが、一方で細胞を隔離した状態ではなく、ある程度以上の集団としてやると、細胞間で揃ったパルスが一齐に出現することも分かりました。こうした実験結果を総合した理論モデルに基づき、振動が生じる際の詳細を計算したところ、個々の細胞のランダムな発火が連鎖的に蓄積されていった結果、集団の発火が生じ、振動となることが強く示唆されています。

cAMP 振動は 1 細胞の閾値的な振る舞いに単純に還元されない協同的な現象で、細胞同士の相互作用の中から協同的に指揮者が作りあげているのです。このように階層を越えて自己組織化する現象は、多細胞性や社会性といった複雑な多体系の進化と生態の理解にとって、必要不可欠かつ重要な視点です。粘菌の研究から、我々はその本質的な理解への足がかりを得つつあります。



センター設立の経緯

複雑系生命システム研究センターは、平成 16 年度学内措置により総合文化研究科に設立され、本年度で 7 年目を迎えた。まず設立の経緯を紹介したい。本部局の中でも、基礎科学科は、かねてより複雑系研究の世界的研究拠点として注目されており、サンタフェ研究所の創設に参画したマレイ・ゲルマンの著書「クォークとジャガー」の中でも触れられている。約 10 年ほど前に、20 世紀 COE「複雑系としての生命システムの解析」(H11-15) が駒場で立ち上がったのを機に、実験と理論が密な連携をとりつつ、構成的アプローチにより生命システムの本質に迫り、様々な階層・スケールに貫く生命現象の基本原理の理解を目指すプロジェクト研究を早くから展開した。また、その後を受けて立ちあがった 21 世紀 COE「融合科学創成ステーション」においても、構成的アプローチを中心とした生命システム研究の方向性を受け継ぎ、優れた成果を上げるとともに、生命科学研究の新たな潮流を生み出した。このように、我が国で、しかも駒場キャンパスがその中核的拠点となり、成果を挙げてきた研究の方向性ではあるが、ここ数年のうちに、我々のアプローチと方向性が極めて近い国家的プロジェクトが、欧米で続々と立ち上がりつつある。黎明期から世界をリードしてきた我が国の本分野におけるイニシャチブを維持し、さらに、この新しい複雑系生命科学を発展させていくため、学内的措置により複雑系生命システム研究センターが設立された。



センター構成・メンバー

センター長：金子邦彦

副センター長：池上高志・太田邦史

(平成 22 年度)

複雑系理論部門 —— 金子邦彦・福島孝治

生命システムを、ミクロとマクロのダイナミックな循環を内包しているがために、発生や発達過程のように組織化ダイナミクスが可能なシステムであると定義する。このシステムでは、計算機プログラムのように、予め決められた規則が働くのではなく、むしろフレキシブルな規則が上記の 2 つのダイナミクスを通して形成されていく。このような考え方を通じて、生命システムの本質に迫る。

人工複製系合成部門 —— 豊田太郎・菅原 正

生命の起源や原始細胞の進化を理解するために、基本的有機分子から成る自己複製の化学反応系をつくり、それらが自律的に複製を行うことができるプロト細胞モデルを構築する。その過程において見られる超分子レベルでの分化・進化のプロセスを理解することを通じて、生命における分化・進化の構成的理解へと導く。

発生過程解析部門 —— 道上達男・澤井 哲

多数の細胞の相互作用を通じて、どのように統一のとれた多細胞個体が出来るのか、その組織化のメカニズムを明らかにする。また、人工的に全臓器を構築し、発生過程自体をつくりあげることを目指す。これらの成果をもとに、複雑系理論部門と共同して、発生における制御の限界、再生可能性などへの解答を提示する。

大学院総合文化研究科内の構成メンバー

佐藤 守俊 池内 昌彦 坪井 貴司 吉田 丈人 庄田 耕一郎 柴尾 晴信 石原 秀至

連携研究者 (学内)

合原 一幸 (生産研) 竹内 昌治 (生産研) 岡田 真人 (新領域)
菅 裕明 (先端学際理工) 神崎 亮平 (先端研) 佐野 雅己 (理) 多賀 厳太郎 (教育) 池谷 裕二 (薬)

連携研究者 (学外)

藤谷 秀章 (富士通研) 深津 武馬 (産総研)
大沼 清 (長岡技術科学大学)
Hanczyc, Martin
(Univ. of Southern Denmark)
Edo Kussell (New York University)

生体系計測部門 —— 小宮山進・太田邦史・若本祐一

ナノ・マイクロファブリケーションやイメージング技術、細胞ハンドリング法などをはじめとした、基幹計測技術を開発し、各部門の研究に提供する。さらに、生命現象の構成的理解に必要な、単一分子・細胞の定量計測と、それら要素の相互作用制御を可能にする、新しい実験技術の開発を目指す。

共生・進化解析部門 —— 磯崎行雄・嶋田正和

生命システムの振る舞いの中でも、特に、共生および進化現象に見られる普遍性を、動態観察や実験結果をもとに、数理モデル、シミュレーション解析を通じて解明し、進化や共生関係が生じるに至る進化過程を統合的に研究する。

脳情報システム部門 —— 池上高志・酒井邦嘉・岡ノ谷一夫

言語機能に関連する人間の脳内の活動についての脳計測による観測や、生命と意識の連続性を、自律的運動と能動的知覚に求める研究から、その統合的フレームワークを構築し、生命科学から言語科学にわたる新領域を確立する。



1 RCCSB symposium on cellular biophysics with guests from Niels Bohr Inst. and Bangalore

(2011 年 12 月 7 日～12 月 8 日、東京大学駒場 I キャンパス、アドバンストリサーチラボラトリー大会議室)

インド National Center for Biological Sciences の Sandeep Krishna 博士、デンマーク Niels Bohr Institute の御手洗菜美子博士をはじめとした、国内外の研究者をゲストとして招き、研究会を開催した。バクテリアとファージの共生関係の進化から、細胞分化、発生といった多岐にわたるトピックに関して、実験・理論の両面からの研究が紹介され、白熱した議論が交わされた。



RCCSB symposium on cellular biophysics with guests from Niels Bohr Inst. and Bangalore	
日 時	2010 年 12 月 7 日～12 月 8 日
場 所	アドバンストリサーチラボラトリー大会議室 (4010) (前 7 日 16 時以降の入室は 16 時を過ぎると)
Dec. 7 (Fri.) 10:30 S. Krishna Why do phages die? 11:30 S. Nielsen A Life on the Edge: Visited Phage Factors Coexistence on the Boundary of Self-organized Pathways 12:00 A. Kishimoto Origin of analysis of experimental evolution system with E. coli and P. aeruginosa Q2 Lunch 14:00 S. Sawai How phages engineer shape cells and cell populations 14:30 A. Hoshida Genetic flexibility of some microbial networks 15:00 Y. Wakamoto Microbial persistence as phenotypic natural selection based on growth-regulated gene expression noise coffee break 16:00 Y. Kondo Growth states of catalytic reaction networks with energy metabolism 16:30 A. Hoshida Reproduction of protocols by regulation of minority molecules 17:00 M. Yoshida Illumination structure of the evolution of cellular differentiation	
Dec. 8 (Sat.) 10:30 S. Nielsen Analysis of mechanical process in P. growing epithelial tissue 11:00 M. Imai Evolution of Cooperative Adaptive Response with Multi-regions of Protein 11:30 N. Mitarai Transition and critical phenomena 12:00 K. Kaneko Stochastic Dynamics in Gene Expression Implies Phenotypic	
<連絡先> 室本 (44056) 金子 (46746) 佐藤 (46732)	

2 学融合ビジュアルライゼーションシンポジウム

(2011 年 1 月 11 日、東京大学駒場 I キャンパス、アドバンストリサーチラボラトリー大会議室)

新領域基盤科学領域創成研究教育プログラム (CRETS) との共催で、「可視化」をキーワードにさまざまな分野の研究者が集まり、研究会を開催した。地球内部岩石の水分量分布の推定や、ロケット開発、1 分子計測といった広範なトピックが紹介され、異分野交流の場として意義のある研究会となった。

3 RCCSB 研究セミナー

今年度は多数のゲストを海外から招聘し、研究交流セミナーを開催した。

講演者

- ・ Martin Hanczyc (University of Southern Denmark)
- ・ Michael Stumpf (Imperial College London)
- ・ Roeland M. H. Merks (Netherlands Institute for Systems Biology)
- ・ Marko Cosentino Lagomarsino (Universite Pierre et Marie Curie)
- ・ 谷口 雄一 (Harvard University)
- ・ Lee Cronin (Glasgow University)

国際連携

これまでに、サンタフェ研究所 (米) やルール大学ボッフム (独)、ISTC (認知科学技術研究所、伊) との提携が行われるなど国際連携の体制が整いつつある。

I. 共同研究

- 金子邦彦 「進化におけるゆらぎの意義」に関する研究
 連携先: Barcelona CRG (スペイン)
 内容: Lehner 博士、Isalana 博士との共同研究
- 澤井 哲 「発生する細胞の情報処理」に関する研究
 連携先: イリノイ大 (米国)、Ben-Gurion 大学 (イスラエル)
 Human Frontier Science Program - Research Grant (2008-2011)
 内容: 分化する細胞内の遺伝子発現のライブセルイメージングにより、確率的振る舞いの定量的な理解と、ダイナミクスの特性を解析する。
- 酒井邦嘉 「音楽認知の脳内過程」に関する研究
 連携先: リヨン第 1 大学 (フランス)
 内容: これまで東大側では脳の言語野のマッピングに成功している。音楽研究に関心のある欧州の研究者との連携により、人間の音楽認知の基礎過程を脳科学的に明らかにすることを目指した共同研究を行っている。
- 坪井貴司 「転写因子によるインスリン分泌制御機構」に関する研究
 連携先: インペリアルカレッジ (連合王国)
 内容: 転写因子 (FoxO1) によるインスリン分泌制御機構について、連携先は生化学的な解析を、東大側は、転写因子の細胞内動態を可視化解析し、共同研究を行っている。
- 若本祐一 「1 細胞系統樹解析」に関する研究
 連携先: ニューヨーク大学 (米国)
 内容: 1 細胞計測により得られる細胞系統樹の統計解析から適応様式を同定するための、理論的フレームワークの開発とその実験検証を行っている。

業績リスト

受賞

◆ 金子邦彦センター長が、2010 年度 仁科記念賞を受賞しました。
受賞理由：大自由度カオスの理論(<http://www.nishina-mf.or.jp/prize.html>)

著書

太田邦史,「自己変革するDNA」(みすず書房)。
菅原正,「現代生物科学入門 9 巻 合成生物学」第三章 生命らしさを分子システムで再構築する, 岩波書店, 浅島編・黒岩常祥・原雄治編。
菅原正, 豊田太郎, 鈴木健太郎,「生命の起源をさぐる一宇宙からよみとく生物進化」第 2 章 細胞のはじまり, 1. 分子システムで生命らしさに迫る, 東京大学出版会, 奥野誠・馬場昭次・山下雅道編。
澤井哲,「理論生物学・生命科学の新しい潮流」第 3 章 2 節 微生物の集団的な振る舞い, 共立出版, 望月敦史編。
石原秀至, 杉村薫,「理論生物学・生命科学の新しい潮流」第 1 章 2 節 理論生物学の眺め方, 共立出版, 望月敦史編。
飯島一樹, 酒井邦嘉,「発達と脳-コミュニケーション・スキルの獲得過程」ことばの獲得と脳, 医学書院, pp. 99-113, 岩田誠・河村満編。
酒井邦嘉,「学び合いで育つ未来への学力-中高一貫教育のチャレンジ」脳の発達と言語習得, 明石書店, pp. 150-157, 東京大学教育学部附属中等教育学校

編著

坪井貴司,「図説生物学」第 4 章 動物の情報処理, 第 5 章 動物の代謝, 東京大学出版会, 東京大学教養学部 図説生物学編集委員会編。
M. Asashima, T. Michiue, K. Ohnuma, Y. Nakajima, Y. Ito 'Mechanobiology During Vertebrate Organ Development', Part I, Chapter 3, In "Mechanosensing Biology" 1st Ed., Noda, M. (editor).

T. Ikegami "Living Technology" Automatic Press, pp 95-104.

発表論文 (抜粋)

Aihara, Y., Hayashi, Y., Hirata, M., Ariki, N., Shibata, S., Nagoshi, N., Nakanishi, M., Ohnuma, K., Warashina, M., Michiue, T., Uchiyama, H., Okano, H., Asashima, M. and Furue, M. K. (2010) 'Induction of neural crest cells from mouse embryonic stem cells in a serum-free monolayer culture', *Int J Dev Biol*, **54**(8-9), 1287-94.
Aoki, R., Inui, M., Hayashi, Y., Sedohara, A., Okabayashi, K., Ohnuma, K., Murata, M. and Asashima, M. (2010) 'An in vitro reconstitution system for the assessment of chromatin protein fluidity during *Xenopus* development', *Biochem Biophys Res Commun*, **400**(2), 200-6.
Aoki, R., Kitaguchi, T., Oya, M., Yanagihara, Y., Sato, M., Miyawaki, A. and Tsuboi, T. (2010) 'Duration of fusion pore opening and the amount of hormone released are regulated by myosin II during kiss-and-run exocytosis', *Biochem J*, **429**(3), 497-504.
Gregor, T., Fujimoto, K., Masaki, N. and Sawai, S. (2010) 'The onset of collective behavior in social amoebae', *Science*, **328**(5981), 1021-5.
Hanczyc, M. and Ikegami, T. (2010) 'Chemical Basis for Minimal Cognition', *Artificial Life*, 233-243.
Hayashi, Y., Chan, T., Warashina, M., Fukuda, M., Ariizumi, T., Okabayashi, K., Takayama, N., Otsu, M., Eto, K., Furue, M. K., Michiue, T., Ohnuma, K., Nakauchi, H. and Asashima, M. (2010) 'Reduction of N-glycolylneuraminic acid in human induced pluripotent stem cells generated or cultured under feeder- and serum-free defined conditions', *PLoS One*, **5**(11), e14099.
Iijima, K. and Sakai, K. L. (2010) 'Subliminal priming for the syntactic judgment: An MEG study', *Neurosci. Res. Suppl.*, **1**, P3-124.
Jang, K., Sato, K., Tanaka, Y., Xu, Y., Sato, M., Nakajima, T., Mawatari, K., Konno, T., Ishihara, K. and Kitamori, T. (2010) 'An efficient surface modification using 2-methacryloxyethyl phosphorylcholine to control cell attachment via photochemical reaction in a microchannel', *Lab Chip*, **10**(15), 1937-45.
Kamimura, A. and Kaneko, K. (2010) 'Reproduction of a protocell by replication of a minority molecule in a catalytic reaction network', *Phys Rev Lett*, **105**(26), 268103.
Kaneko, K. (2011) 'Proportionality between variances in gene expression induced by noise and mutation: consequence of evolutionary robustness', *BMC Evol Biol*, **11**, 27.
Kinno, R., Muragaki, Y., Hori, T., Maruyama, T., Kawamura, M. and Sakai, K. L. (2010) 'The effect of a glioma in the left frontal regions associated with syntactic processing: Two distinct networks revealed by fMRI', *Neurosci. Res. Suppl.*, **1**, P3-123.
Kurihara, K., Takakura, K., Suzuki, K., Toyota, T. and Sugawara, T. (2010) 'Cell-sorting of robust self-reproducing giant vesicles tolerant to a highly ionic medium', *Soft Matter*, **1888**-1891.
Kurikawa, T. and Kaneko, K. (2011) 'Learning Shapes Spontaneous Activity Itinerating over Memorized States', *PLoS ONE*, **6**, e17432.
Kurosawa, K., Lin, W. and Ohta, K. (2010) 'Distinct roles of HDAC1 and HDAC2 in transcription and recombination at the immunoglobulin loci in the chicken B cell line DT40', *J Biochem*, **148**(2), 201-7.
Lin, W., Kurosawa, K., Murayama, A., Kagaya, E. and Ohta, K. (2011) 'B-cell display-based one-step method to generate chimeric human IgG monoclonal antibodies', *Nucleic Acids Res*, **39**(3), e14.
Morita, T., Yamada, T., Yamada, S., Matsumoto, K. and Ohta, K. (2011) 'Fission yeast ATF/CREB family protein Atf21 plays important roles in production of normal spores', *Genes Cells*, **16**(2), 217-30.
Nakajima, A., Isshiki, T., Kaneko, K. and Ishihara, S. (2010) 'Robustness under functional constraint: the genetic network for temporal expression in *Drosophila* neurogenesis', *PLoS Comput Biol*, **6**(4), e1000760.
Nakajima, K. and Ikegami, T. (2010) 'Dynamical Systems Interpretation of Reversal of Subjective Temporal Order Due to Arm Crossing', *Adaptive Behavior*, 189-210.
Ohta, S., Fukui, N. and Sakai, K. L. (2010) 'The selective modulation of the frontal activations by embedding depths in sentences: An fMRI study', *Neurosci. Res. Suppl.*, **1**, P3-122.
Otsuji, M., Terashima, Y., Ishihara, S., Kuroda, S. and Matsushima, K. (2010) 'A conceptual molecular network for chemotactic behaviors characterized by feedback of molecules cycling between the membrane and the cytosol', *Sci Signal*, **3**(152), ra89.
Saito, N., Iba, Y. and Hukushima, K. (2010) 'Multicanonical sampling of rare events in random matrices', *Physical Review E*, **82**, 031142.
Sakata, A. and Hukushima, K. (2011) 'Partial annealing of a coupled mean-field spin-glass model with an embedded pattern', *Physical Review E*, **83**, 021105.
Sato, M., Mori, Y., Matsui, T., Aoki, R., Oya, M., Yanagihara, Y., Fukuda, M. and Tsuboi, T. (2010) 'Role of the polybasic sequence in the Doc2alpha C2B domain in dense-core vesicle exocytosis in PC12 cells', *J Neurochem*, **114**(1), 171-81.
Shimada, N., Inouye, K., Sawai, S. and Kawata, T. (2010) 'SunB, a novel Sad1 and UNC-84 domain-containing protein required for development of *Dictyostelium discoideum*', *Dev Growth Differ*, **52**(7), 577-90.
Sunami, T., Caschera, F., Morita, Y., Toyota, T., Nishimura, K., Matsuura, T., Suzuki, H., Hanczyc, M. M. and Yomo, T. (2010) 'Detection of association and fusion of giant vesicles using a fluorescence-activated cell sorter', *Langmuir*, **26**(19), 15098-103.
Suzuki, H. and Sato, M. (2010) 'Genetically encoded fluorescent indicators to visualise protein phosphorylation by c-Jun NH2-terminal kinase in living cells', *Supramolecular Chemistry*, 434-439.
Suzuki, K. and Ikegami, T. (2010) 'Allometry and catastrophic regime shifts in food chains', *Journal of Theoretical Biology*, 121-128.
Takahashi, H., Kageyama, Y., Kurihara, K., Takakura, K., Murata, S. and Sugawara, T. (2010) 'Autocatalytic membrane-amplification on a pre-existing vesicular surface', *Chemical Communications*, 8791-8793.
Toyota, T., Kimura, T., Miyoshi, K. and Fujinami, M. (2010) 'Time-resolved quasi-elastic laser scattering study demonstrating heterogeneity of interfacial tension at the water/nitrobenzene interface after introduction of sodium alkylsulfate', *Journal of Colloid and Interface Science*, 632-636.
Tsuboi, T., Kitaguchi, T., Karasawa, S., Fukuda, M. and Miyawaki, A. (2010) 'Age-dependent preferential dense-core vesicle exocytosis in neuroendocrine cells revealed by newly developed monomeric fluorescent timer protein', *Mol Biol Cell*, **21**(1), 87-94.

連絡先：cwaka@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp (若本祐一)



複雑系生命システム研究センター

平成 23 年 3 月 31 日

発行：東京大学大学院総合文化研究科
複雑系生命システム研究センター
<http://rcis.c.u-tokyo.ac.jp/index.html>
住所：〒 153-8902
東京都目黒区駒場 3-8-1

デザイン・印刷
株式会社双文社印刷
<http://www.sobun-printing.co.jp>

掲載の文章・画像写真などを無断で転載・複製することは法律
で禁じられています。すべての著作権は著作者および使用を許
可した第三者に帰属します。

© 2011 Research Center of Life Science as Complex Systems, The University of Tokyo.
Printed in Japan