

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、約 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

生体系計測部門 若本 祐一

「超長期 1 細胞計測で明らかになる細胞の成長ゆらぎの意義」

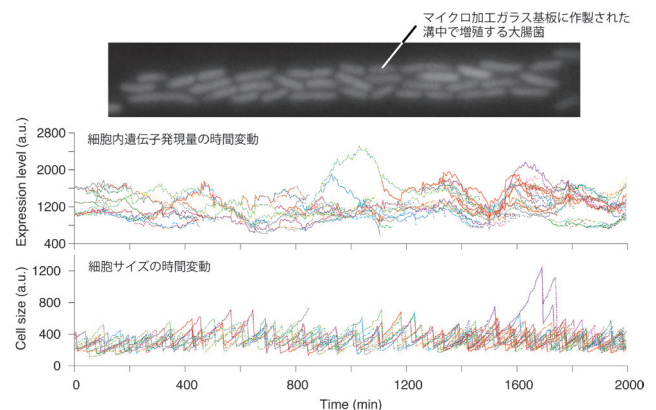
一般に細胞の状態は、定常的な環境下であっても時々刻々変化し、さまざまな状態のあいだを経巡ることになる。そのような細胞の状態変化は、たとえ同じ遺伝情報をもつ細胞間であっても、非同調的に進行することが多い。その結果、ある一時点の細胞集団内には多様な細胞状態が見出される。このような細胞状態の変動のなかで最も本質的なものは、成長速度や分裂時間といった「増殖」に関わる性質の変動であろう。

細胞レベルで見られる増殖能力の変動がもたらす帰結について、深い洞察を与える研究がおこなわれた時期が、今から 60 年ほど前にあった。特に注目すべき結果として「集団内の細胞の世代時間にばらつきがあり、ひとつの確率分布にしたがって分裂している場合、細胞集団は 1 細胞の平均増殖率よりも高い増殖率で成長できる」というものがある。これは Bellman-Harris 過程と呼ばれる確率モデルの一般的帰結である。細胞レベルと集団レベルの増殖能のあいだに差が生じることは「細胞が分裂し増殖する」「個々の細胞の増殖能力がゆらぐ」という非常に基本的な細胞の性質から導かれる。

しかしながらこの関係の実験検証は容易ではない。というのもこの検証には、細胞の内因的性質を反映した「増殖率差のバイアスをもたない細胞系列」における世代時間確率分布を取得する必要があるからだ。そのためには、このような 1 細胞系列を長世代にわたって定常条件下で計測し続ける必要がある。

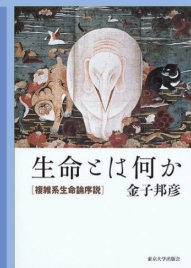
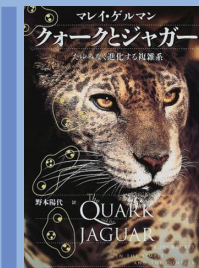
我々はこの技術的問題を克服する新たな細胞計測装置を開発した。この装置では、ガラス基板上に作製したマイクロメーターサイズの溝の中で細胞を観察する(図)。細胞周囲の環境条件は培養液を還流することで維持し、また観察に不必要な細胞は、増殖により溝の外に自動的に押し出され、装置外に洗い流される仕組みになっている。この装置を用いることで、大腸菌の 1 細胞系列を少なくとも 100 世代以上の長期にわたって連続的に観察し続けられるようになった。我々は実際に、集団の増殖率が 1 細胞系列の増殖率より大きくなること、そしてその増分が Bellman-Harris 過程から導かれる Euler-Lotka 方程式の予想と一致することを、この装置を用いた計測により明らかにしている。

このように、細胞の内因的性質を反映する統計量と、細胞集団全体にわたって計測した統計量は、増殖率に限らず一般的には一致しない。しかしこれまでに蓄積されてきた膨大な分子生物学的知見の多くは、集団統計量が細胞の内因的性質と直接対応しているという前提のもとで理解されてきており、これまでの知見を 1 細胞レベルの内因的性質という観点から改めて再考することも重要であろう。我々はここで示したような細胞計測ツールを駆使して、これまで明示的に意識されて来なかった細胞レベルの性質と集団レベルの性質のあいだに成立するルールを明らかにしていきたいと考えている。



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8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15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

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） 藤谷 秀章（先端研）

連携研究者（学外）

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 複雑系生命システム研究センター 若手研究交流会

(2012 年 10 月 29 日、東京大学駒場 I キャンパス、生協食堂 2 階)

複雑系生命システム研究センターで展開される研究の多くは、分野横断的・統合的な性格をもつものであり、今後の発展には、次世代を担う若手研究者が参画し、異分野の研究に理解を深めていくことが必要不可欠である。これまでのセンター諮問委員会においても、センターの研究を全学に向けて発信すべきことが提言されている。このような活動を推進するため、駒場だけでなく、東大全学、さらに学外の大学院生、ポスドクなど若手研究者を中心とした研究交流会を開催した。



多岐にわたる分野の研究者が集まり、自発的な議論が活発になされ、またこれまでセンターの活動に関わりを持たなかった関連分野の研究者の参加も多数あり、若手研究交流の場として非常に意義のある研究会となった。さらに、定期的にこのような会を開催して欲しいとの意見が参加者から寄せられており、次回開催も現在検討中である。

2 RCCSB 研究セミナー

国内外からゲストを招聘し、研究交流セミナーを開催している。

講演者（抜粋）

- ・ Henrik Jensen (Imperial College London)
- ・ Julyan Cartwright (Spanish Research Council)
- ・ 前多 裕介 (Rockefeller Univ.)
- ・ Tamás Vicsek (Eötvös Loránd University)

国際連携

当センターの重要なミッションのひとつとして、世界を先導する研究を遂行すると同時に、国際的研究拠点として、海外で関連研究を行っている拠点との連携も進めている。これまでに、サンタフェ研究所（米）やルール大学ポフム（独）、ISTC（認知科学技術研究所、伊）、など多くの海外拠点と提携や共同研究を進めており若手の派遣や招聘も行っている。

国際共同研究

- 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
- 磯崎行雄 「古生代末の大量絶滅」に関する研究
連携先：地質科学院地質研究所（中国）
内容：中国四川省にて共同の野外調査を実施し、採取した岩石試料の化学分析を行なっている。
- 磯崎行雄 「カンブリア紀の爆発的進化」に関する研究
連携先：西北大学（中国）
内容：中国雲南省にて共同の野外調査を実施し、採取した岩石試料の化学分析を行なっている。
- 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 (2008-2012)
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。
- 若本祐一 「制限酵素修飾系の進化」に関する研究
連携先：ニューヨーク大学（米国）、IST オーストリア（オーストリア）
Human Frontier Science Program - Research Grant (2011-2014)
内容：制限酵素修飾系の進化的成功の背景を 1 細胞計測、理論解析を通して理解するための共同研究
- 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）
米国 National Institute of Health, RO1 Grant (2011-2015)
内容：1 細胞系統樹の統計解析から環境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。



業績リスト

著書

磯崎行雄「日本と中国・朝鮮の地質のつながり」石渡 明・磯崎行雄(編)：東北アジア大地のつながり, pp. 1-26, 東北大学出版会.

磯崎行雄(監修), 丸岡照幸, 上松佐知子「絶滅の大研究：過去の大量絶滅から現在の危機まで」PHP出版.

酒井邦嘉(作), 山田和明(絵)「脳でわかるサイエンス 1 - ことばの冒険」明治書院.

酒井邦嘉「脳を創る読書 - なぜ「紙の本」が人にとって必要なのか」実業之日本社.

酒井邦嘉「子どもの効果的な英語勉強法はあるか」インタビュー：滝順一, In: 『科学なぜ謎ミステリー』日本経済新聞科学技術部編, pp. 240-242, 日経ビジネス人文庫, 日本経済新聞出版社.

澤井哲「微生物の集団的な振る舞い」In: 『理論生物学 - 生命科学の新しい潮流』望月敦史編, 第3章2節, pp. 116-136, 共立出版.

豊田太郎, 菅原正, 鈴木健太郎, 高倉克人, 栗原顕輔「生体膜モデルから増殖型人工細胞へー膜分子設計からのアプローチ」実験医学増刊, Vol.29, 26-34.

福島孝治「モンテカルロ法」In: 『数理工学事典』朝倉書店.

吉田丈人, 鏡味麻衣子, 加藤元海(編著)「シリーズ現代の生態学 9：淡水生態学のフロンティア」共立出版

Kinno, R., Muragaki, Y. and Sakai, K. L. "Gray or white? - The contribution of gray matter in a glioma to language deficits." *Advances in the Biology, Imaging, and Therapies for Glioblastoma*, Ed. Chen, C. C., InTech, pp. 107-122.

Toyota, T., Wakamoto, Y., Hayashi, K. and Ohnuma, K. "Controlling Cell Migration with Micropatterns." In: *Innovations in Biotechnology*, Intech, pp. 187-207.

Ueda, T. and Komiya, S. "Charge-sensitive Infrared Phototransistors: Single-photon Detectors in the Long-Wavelength Infrared." *Sensors & Transducers Journal (International Frequency Sensor Association)*, 10, Special Issue, pp. 60-70, 2011.

Ueda, T. and Komiya, S. "Far-infrared Single-photon Detectors Fabricated in Double-quantum-well Structures." In: *Photodetector*, InTech.

発表論文 (抜粋)

岩田誠, 河村満, 酒井邦嘉, 西谷信之「Leborgne報告から 150 年 - 人間の本质をみつめたBroca」*Brain and Nerve* 63, 1087-1098, 1361-1368, 2011.

太田邦史, 小田有沙, Josephine Galipon, 竹侯直道, 三好知一郎, 廣田耕志「長鎖ncRNAによるクロマチン・転写活性化の制御」*実験医学* 29, 1722-1727, 2011.

太田邦史「環境応答とエビゲノム」*Endocrine Disrupter News Letter* 14(6), 2011.

澤井哲「パターン形成リズムのデザイン」*細胞工学* 30, 1262-1267, 2011.

豊田太郎, 伴野太祐, 藤浪真紀「油中水滴エマルションを用いたジャイアントベシクル型人工細胞の器づくり」*オレオサイエンス* 12, 77-84, 2012.

宮下紘幸, 酒井邦嘉「言語機能の局在論をめぐって」*Brain and Nerve* 63, 1339-1345, 2011.

安井拓也, 酒井邦嘉「言語と音楽の脳科学」*Journal of Otolaryngology, Head and Neck Surgery (JOHNS)* 27, 1212-1216, 2011.

若本祐一「確率的表現型変化によるがん細胞構成比の安定性」*実験医学* 29(18), 2980-2981, 2011.

Aoki, K., Maruyama, S., Isozaki, Y., Otoh, S. and Yanai, S. "Recognition of the Shimanto HP metamorphic belt within the traditional Sanbagawa HP metamorphic belt: New perspectives of the Cretaceous-Paleogene tectonics in Japan." *Jour. Asian Earth Sci.* 42, 355-369, 2011.

Banno, T., Kuroha, R. and Toyota, T. "pH-Sensitive Self-Propelled Motion of Oil Droplets in the Presence of Cationic Surfactants Containing Hydrolysable Ester Linkages", *Langmuir* 28, 1190-1195, 2012.

Horibe, N., Hanczyc, M. M. and Ikegami, T. "Mode Switching and Collective Behavior in Chemical Oil Droplets." *Entropy* 13(3), 709-719, 2011.

Igisu, M., Takai, K., Ueno, Y., Nishizawa, M., Nunoura, T., Hirai, M., Kaneko, M., Naraoka, H., Shimojima, M., Hori, K., Nakashima, S., Ohta, H., Maruyama, S. and Isozaki, Y. "Domain-level identification and qualification of relative prokaryotic cell abundance in microbial communities by Micro-FTIR spectroscopy." *Environmental Microbiology Reports* 4, 42-49, 2012.

Isozaki, Y., Aljinovic, D. and Kawahata, H. "The Guadalupian (Permian) Kamura event in European Tethys." *Palaeogeogr. Palaeoclim. Palaeoecol.* 308, 12-21, 2011.

Kajihara, Y., Kosaka, K. and Komiya, S. "Thermally excited near-field radiation and far-field interference." *Opt. Express* 19(8), 7695-7704, 2011.

Kajihara, K., Kosaka, K. and Komiya, S. "Probing thermal evanescent waves with a scattering-type near-field microscope." *Meas. Sci. Tech.* 22, 085102(1-5), 2011.

Kamino, K., Fujimoto, K. and Sawai, S. "The collective oscillations in developing cells: Insights from simple systems." *Dev. Growth Diff.* 53, 503-517.

Kano, F., Arai, T., Matsuto, M., Hayashi, H., Sato, M. and Murata, M. "Hydrogen peroxide depletes phosphatidylinositol-3-phosphate from endosomes in a p38 MAPK-dependent manner and perturbs endocytosis." *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Res.* 1813, 784-801, 2011.

Kim, S. B., Suzuki, H., Sato, M. and Tao, H. "Superluminescent Variants of Marine Luciferases for Bioassays." *Anal. Chem.* 83, 8732-8740, 2011.

Komiya, S. "Single-Photon Detectors in the Terahertz Range." *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 17(1), 54-66, 2011.

Kurihara, K., Tamura, M., Shohda, K., Toyota, T., Suzuki, K. and Sugawara, T. "Self-reproduction of supramolecular giant vesicles combined with the amplification of encapsulated DNA." *Nat. Chem.* 3, 775-781, 2011.

Kurosawa, K. and Ohta, K. "Genetic diversification mediated by unidirectional gene conversion." *Genes* 2, 48-58, 2011.

Matsuzaki, S. S., Terui, A., Kodama, K., Tada, M., Yoshida, T. and Washitani, I. "Influence of connectivity, habitat quality and invasive species on egg and larval distributions and local abundance of crucian carp in Japanese agricultural landscapes." *Biological Conservation* 144, 2081-2087, 2011.

Oya, M., Suzuki, H., Watanabe, Y., Sato, M. and Tsuboi, T. "Amino acid taste receptor regulates insulin secretion in pancreatic β -cell line MIN6 cells", *Genes Cells* 16, 608-616, 2011.

Sakata, A. and Hukushima, K. "Partial annealing of a coupled mean-field spin glass model with an embedded pattern." *Phys. Rev. E* 83, 021105, 2011.

Silverman, E. and Ikegami, T. *Journal of Bio-Inspired Computation.* 3(3), 179-186, 2011.

Suzuki, K. and Ikegami, T. "Adaptability and Homeostasis in the Game of Life Interacting with the Evolved Cellular Automata." *J. Natural Computing Research* 1(3), 40-50, 2011.

Tagawa, M., Shohda, K., Fujimoto, K. and Suyama, A. "Stabilization of DNA nanostructures by photo-cross-linking." *Soft Matter* 7, 10931-10934, 2011.

Tomita, T., Sugawara, T. and Wakamoto, Y. "Multitude of morphological dynamics of giant multilamellar vesicles in regulated nonequilibrium environments." *Langmuir* 27(16), 10106-10112, 2011.

Wakamoto, Y., Grosberg, A. Y. and Kussell, E. "Optimal lineage principle for age-structured populations." *Evolution* 66(1), 115-134, 2012.

Yamamichi, M., Yoshida, T. and Sasaki, A. "Comparing the effects of rapid evolution and phenotypic plasticity on predator-prey dynamics" *The American Naturalist* 178, 287-304, 2011.

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

