

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(生命動態システム科学推進拠点事業)
2. 補助事業課題名：転写の機構解明のための動態システム生物医学数理解析拠点
3. 研究開発代表者：国立大学法人東京大学 先端科学技術研究センター/大学院数理科学研究科
特任教授 井原茂男

4. 研究開発の成果

推進体制の構築と維持

国立大学法人東京大学として総長のもとに生命動態システム科学タスクフォースを置き、医学／情報・システム科学／数理の特性をいかしたサイクルを構築し、情報数理解析と実験結果を相互に受け渡しつつ生命動態システム科学を研究する融合的な人材育成を進める拠点「生物医学と数学の融合拠点 (iBMath)」を維持・発展させた。本年度も大学院数理科学研究科（数理科学研究科と略記）に新設した数理科学研究科附属数理科学連携基盤センターに拠点の中心を据え、先端科学技術研究センター、大学院医学系研究科、アイソトープ総合センターの協力を得て生命科学と数理科学の融合を進めた。

人材育成

本拠点では、数理科学研究者に関しては数理科学のコミュニティでも評価されつつ生命科学に対して数理解析を通して大きな寄与ができる人材を育成し、生命科学研究者に関しては進んだ数学的手法を積極的に活用して実験結果を合理的に解釈し、生命科学の分野で発見ができる人材の育成をめざすことを明文化した。研究開発を推進するとともに、下記のように人材育成を推進した。

① プロジェクトの総合的推進のための人材確保に努め、昇格、転出を行った。若手を中心に企業との共同研究を視座に入れた議論を推進した。

② 人材育成・融合教育・研究の強化と推進を下記のように進めた。

昨年度に引き続き、大学の教育課程における融合教育は各部局の制度を活用し、融合教育を展開した。中間評価で強く望まれたシステムティックな融合教育の推進のため、生命科学と数理科学の融合教育としての講義内容をより精査し改善していく体制を構築し機能させた。さらに従来から用意されている各部局での科目や教科書を系統的に活用するなど、よりシステムティックな融合教育を戦略的に実行した。

・サマープログラム、個別のセミナーを用いた融合教育の継続的推進：昨年度に引き続き、東京大学医学部医学科および数理科学研究科の学生を対象に、本プロジェクト関係者全員で東京大学玉原国際セミナーハウスにてサマープログラムを実施した。医学系研究科にて開催してきた「ミニ数理デザイン道場」を本年度も引き続き行った。サマースクール成果として医学部の学生の論文が本年度、米国物理学会誌、*Physical Review E* に掲載され、学生も学内の奨励賞を受賞した。

・大学院生や MD-研究者コースの学部学生を主たる対象とした融合的研究指導：昨年度と同様に、毎週木曜日の夕方、定例の連絡会を数理科学研究科にて行い生命科学と数理科学の研究者大学院生が必然的に連絡し合う環境を設定し、同時に学部生も参加できるかたちで輪講を行った。本拠点の活動が他大学の数理科学専攻の学生に受け入れられ、当拠点の輪講への参加希望者が増えた。同時にシステムティックな融合教育を推進の一助として、数理科学研究科の研究者・大学院生が生命科学での実験方法を理解するため、本年度から医学系研究科の大学院の半期の科目の聴講の機会を準備し多数の参加を得た。

③ 国際化と男女共同参画を下記のように進めた。

・昨年度と同様に Penner 教授（カリフォルニア工科大学）、Andersen 教授（オーフス大学）、Ghys 教授（フランス高等師範学校 ENS リヨン）をはじめとする海外の生命科学と数理科学の融合研究者、およびフランス高等科学研究所（IHÉS）などの研究機関と共同研究を推進しコミュニティを継続して形成した。

- ・同様に、内外の著名な研究者の講演者を招聘する数理科学研究科における iBMath 連続講義を継続して開催した。

- ・女性のコアメンバーの比率は 40%であるが、リーダー的な活躍が顕在化した。

研究

概要：国内外の生命システム科学拠点および数理科学研究施設との連携を加速し、民間との研究協働による拠点の発展的な定着を確実にする目的で、この拠点では、独創的かつユニークなアプローチを展開し、すでに数理科学との融合手法を展開して実用化に近く世界的にも優位な基盤となると期待される転写の動的機構解明に関わる研究テーマ（下記 (1)-(3)）をコアに研究・人材育成を進めた。本年度に新規の転写制御の方法を提案し、実験-理論-実験の検証サイクルからその有効性を実証し、創薬開発、新規計測機器の新たな発展を可能とすることを目指し成果を上げた。転写メカニズムを明らかにすべく 10 倍以上の分解能の精密な転写モデルを作成した。また実験による検証を進めた。新規創薬候補の抽出を目指し、従来では不可能な規模でリガンドによる変化の予測を可能にすべく、トポロジーと代数幾何を合わせた代表者等の全く新規の方法論を適用し、新規の転写因子の結晶構造の改変の解析を網羅的に行った。これらの結果について、学会発表、論文投稿を積極的に行った。

(1) 転写過程の高分解能時系列実験と数理モデリングとシミュレーション

中間評価の指摘を受け、ブレイクスルーの早期実現を加速し、最終年度として成果として結実させるため研究活動を強力に加速した。特にクロマチン構造変化が遺伝子発現に及ぼすメカニズムを数理モデルから追求した。その結果、エピジェネティック修飾に基づくクロマチンの動態を 3 次元構造の配置および形状によって表現する方法論を確立することができた。このブレイクスルーにより創薬にかかわる新しい発見につなげることが可能になった。実験技術においても、ロボットによる時系列計測のための試料作製技術を展示会等で発表し、好評であった。本技術については産学が連携し特許化を進めた。

(2) 細胞の集団運動の実験とシミュレーション

細胞の集団運動の移動については細胞の移動を高精度に観測し、数理モデルとの相互比較を進めた。これにより、血管の伸長を担う多細胞運動のしくみとして、細胞が自発的に自らを制御して自律的に動く過程と、隣接した細胞から適宜影響を受けて協調的に動く過程がうまく共存することで、全体の動きが巧みに統制されていることを明らかにし、論文発表を行った。さらに、細胞に代表される多粒子の複雑な運動追跡の自動化システムを作成し実用に供した。これによりマウス内皮細胞株を用いてマトリゲル内での *in vitro* 血管新生実験を行い、細胞の追い越しや逆行などの現象の再現が可能になった。一方、シングルセルレベルの動態解析で細胞運動変化について内皮細胞に特徴的な 2 細胞間の協調運動を見出した。これらによりテーマ(1)の転写過程と関連して細胞運動の研究を推進することを可能にした。

(3) 転写因子のタンパク質構造解析

テーマ(1)でクロマチン構造に対して独自の 3 次元モデル化の方法を見出したので、従来開発してきた蛋白質構造のモデルをクロマチン構造が扱えるように拡張を進めた。これによってテーマ(1)における RNAPII、エンハンサー、インスレーター等の 3 次元のクロマチン構造上での形状分布等、局在構造の動的変化について、より一層の理解を進め画期的な成果としてまとめていくことが可能になった。

全体の推進について

数理出身者が構造に関する新しい計算方法を考案するなど融合の成果が具体化してきた。計算モデルの高精度化、計算の高速化、および最適化等、これまでの成果の革新性を拡大かつ強固にすることで新たなブレイクスルーを起こし得る可能性がでてきた。そこで必要な専門性を有する人材を雇用しつつ、拠点内が一丸となって連携し革新的な結果としてまとめられるように転写研究を中心にテーマを統合し

研究体制を強化した。数学協働プログラムによるワークショップを開催し研究を加速した。主なアウトリーチ活動として、1)ジャーナリスト向けセミナーを開催の活動を行った。2)ウェブの更新を頻繁に行い情報発信に腐心した。3)一般向け講演会を開催した。4)挿絵を多用したパンフレットを作成した。本拠点の活動が日刊工業新聞で2週にわたりとりあげられることとなった。