

拠点構想

※A4 25 ページ以内で作成すること。

拠点名：ヒト生物学-微生物叢-量子計算研究センター（略称：Bio2Q）

ホスト機関：慶應義塾大学

ホスト機関の長名：伊藤 公平 慶應義塾長

拠点長候補者：本田 賢也 慶應義塾大学医学部 教授

- ・添付資料1 「拠点長候補者個人票」を添付すること。
- ・添付資料2 「拠点が対象とする研究分野で世界的な業績のある研究者からの拠点長候補者の推薦状」を添付すること。

事務部門長候補者： Oltea Sampetean、慶應義塾大学医学部、専任講師

塩見 春彦、慶應義塾大学医学部、教授

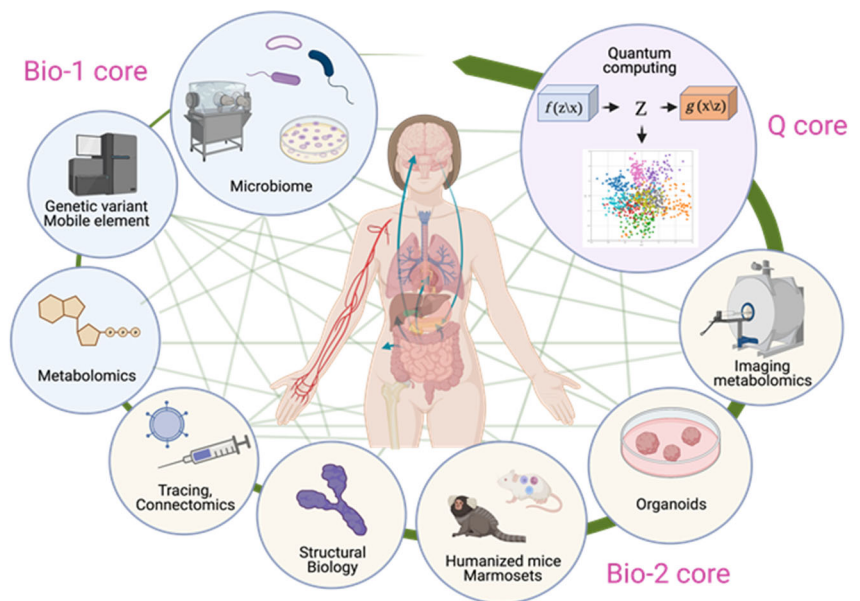
- ・添付資料3 「事務部門長候補者個人票」を添付すること。

1) 拠点形成の全体像

- ・WPI 拠点としてのミッションステートメント、拠点のアイデンティティ及び本プログラムにより達成すべき目標を、明確かつ簡潔に記載すること。

1.WPI 拠点としてのミッションステートメント:

生体の恒常性は、中枢神経系・免疫系・代謝系・消化器系といった多臓器の連関によって精妙に維持されており、その破綻によってさまざまな疾患が引き起こされる。そこで、ヒトが如何にして外部環境情報を処理し、細胞/臓器間が階層ごとに連動しながらシグナルを分散・統合・制御し恒常性を維持しているのかを理解する。これまでヒト生体において大きなブラックボックスとして残されていたマイクロバイーム（微生物叢, **Microbiome**）という重要な因子を加味しながら、粘膜上皮・免疫・神経・代謝系などによってヒト恒常性（**Human Biology**）がどのように統御されているかという問いに継続してチャレンジする。この取り組みによって、ヒト多臓器円環メカニズムを従来よりも数段高い解像度で理解する新しいライフサイエンスの形を実行する。収集した超マルチオミクスデータを、AI とともに量子コンピューティング解析し（**Quantum**）、ヒト表現型の背後に隠れた未知の多臓器連関経路を開拓する。更に浮かび上がってきたその経路（仮説）をリバーストランスレーションによってラボラトリーレベルで検証し、「因果」を明らかにするという作業循環を構築する。この **Human Biology** と **Microbiome** という **2つの Bio** と **Q** を組み合わせた、**Bio2Q 研究拠点**では、この作業循環構築において鍵となる精度の高い定量と測定を基本とする先端計測技術、ヒトマイクロバイーム解析技術、ゲノム・エピゲノミクス技術、メタボロミクス技術、コネクトミクス技術、オルガノイド技術、構造解析技術、ヒト化モデル動物、in situ 構造解析技術を更に磨き上げる。同時に、これまで極めて困難であった量子コンピュータの生物学への応用方法を確立する。それによって、ヒト生体恒常性制御メカニズムの解明を画期的に進展させる新しい融合研究領域を世界に先駆けて創出する。



2. 拠点のアイデンティティ

ヒトは、多臓器が複雑に連動して機能することで恒常性が維持されている。そこでは外的表面に存在するマイクロバイオームと継続的な相互作用が行われており、その情報が細胞/臓器の連動に適切に変換され制御もしくは活用されていると考えられる。本拠点の最大の特徴は、マイクロバイオームの世界的リーダーが拠点長としてリーダーシップをとり、ヒト多臓器円環を理解するために柱となる最先端技術をもつ研究者が集結して、2つの **Bio 研究コアユニット**を形成して、有機的に連動することにある。更に、これらの **Bio コア**を支える基盤として、量子コンピューティング (**Q**) **コア**を配置する統合化プラットフォームを構築することも大きな特徴である。Q コアは、ゲート方式とアニーリング方式の双方の量子コンピューティング技術を、一気通貫で活用することができる国内随一のチームであり、ヒト多臓器円環といった、多次元マルチオミクスデータからなる複雑系バイオロジーに挑戦する初めてのコアとして活動する。即ち本拠点は、世界トップレベルの強みを有する研究・技術群を一つの組織として統合することによって、ヒト多臓器円環メカニズムに正面から切り込み、新しい融合研究を生み出す、世界的にもユニークで競争力の高い研究拠点として機能する。

3. 本プログラムにより達成すべき目標

本研究拠点では、これまで明らかにされてこなかったヒト恒常的臓器円環メカニズム・臓器間ネットワークを発見し検証するという新しいライフサイエンスの方法論を確立する。このミッションを達成するため、以下の6つの目標に注力する。

1. ヒト多臓器およびモデル動物・細胞のマルチオミクスデータを蓄積し、多次元データベースを構築する。
2. マイクロバイオーム由来代謝物の構造と機能を、分子および細胞レベルで明らかにする。
3. イメージングメタボロミクス技術・構造解析技術を進化させ、臓器・細胞の *in situ* レベルで、宿主およびマイクロバイオーム由来代謝物の機能解析を進める。
4. 多次元データベースを用いて、多臓器間や多菌体間などの複雑な相互作用と因果関係を解析するための量子計算を用いた革新的アルゴリズムを開発する。
5. オルガノイド技術やヒトモデル動物を発展させ、環境と生体の境界面をモデルできる研究アプローチ法を確立し、外部環境変化の内部シグナルへの変換機構を理解する。
6. コネクトミクスと構造生物学を組み合わせる腸脳連関をはじめとする多臓器円環メカニズムを理解する。

これらの目標を達成することによって、従来の方法論では到達できなかった生命領域を開拓し、その因果関係を検証し、その制御法の開発に繋げる。将来的には、侵襲なしでは理解出来なかったヒト臓器間ネットワークの状態を、非侵襲サンプルを用いて把握できるシステムを構築し、人々が一生涯を通して健康である社会のための先制医療、健康長寿医療に資する知見を生み出し、持続可能な成長社会に貢献する。

2) 世界を先導する卓越研究と国際的地位の確立

2) -1. 研究領域

- ・ 研究領域の名称を記載すること。
- ・ 研究対象として取り組む重要性（当該研究領域及びその周辺領域における国内外の動向、科学的及び社会的意義）について記載すること。
- ・ 当該研究領域に WPI 拠点として取り組むに値する理由について記載すること。（我が国の優位性、科学技術上の世界的な課題に挑戦し、国際的な魅力があること、当該学問分野の将来性等）
- ・ 対象研究領域ないしは関連研究領域における他の世界的研究拠点を列挙し（5 機関まで）、それとの比較でどのようなレベルにあるかを評価すること。
- ・ 添付資料 4 「拠点構想に関係が深い英文の論文（10 件以内、レビュー論文も可）とそのリスト」を添付すること。

研究領域の名称： ヒト多臓器—微生物叢恒常的相互作用

研究対象として取り組む重要性（当該研究領域及びその周辺領域における国内外の動向、科学的及び社会的意義）：環境や医療の問題の解決を目指したバイオエコノミー社会の実現が求められている中、ヒトバイオロジーの一步進んだ理解が求められている。生体の恒常性は、中枢神経系・免疫系・代謝系・消化器系といった多臓器間を円環のように無限につなぐ「多臓器円環」によって維持されている。実際、複数の回路が連動して作動することで、ヒトバイオロジーは最適化されているというエビデンスが蓄積してきている。この臓器同士の複雑なネットワークによって、外的な変動に対しても、一定の生体機能を保持できるようなロバストネスが保証されている。一方、その破綻は、慢性疾患へと繋がるため、それを詳細に理解することは基礎的にも臨床的にも極めて重要である。しかし研究手法の限界から、多臓器円環メカニズムには多くのブラックボックスが残存している。特に従来の研究は、臓器レベルや単一ネットワークレベルでの解析を中心にしてきたという問題があった。個体は単なる部分の寄せ集めではない。ゲノム→細胞→組織・器官・臓器→個体へと階層が変わって行くたびに下部層の単なる集合が上部層の挙動に直接反映されるわけではない。その都度、下部層の情報を掘り上げて統合するシステムがある。しかも、これらはその階層の上下層に出力・反映され、それがまた元の階層にフィードバックされる。このような各階層間の極めて複雑な相互作用を理解するには、従来型の、例えばエフェクトサイズの大きい遺伝子の働きに着目するような研究手法には自ずと限界がある。

多臓器円環の典型的な事例として、腸管から中枢神経へ直接投射する神経があり、消化吸收後の代謝が中枢神経を介して調節されていることが明らかになってきている。しかし、こうした代謝制御ネットワーク一つをとっても、おそらくその経路は現在の理解を遙かに超えて複雑と考えられる。即ち、生体という限られた空間の中では、経路は複数に分散され、それによって最適化されロバストネスを獲得している可能性が高いと考えられる。しかしその経路はほとんど明らかにされていない。例えば、自律神経系は腸管・胸腺・脾臓・骨髄などのさまざまな末梢臓器を支配して代謝・免疫・炎症を制御するとともに、末梢臓器からの求心性シグナルを中枢神経系に送るといふ、まさに多臓器円環の要であるにも拘わらず、自律神経系と末梢臓器との間のシナプス構造についてはほとんどわかっていない。

さらに重要なこととして、個体のあらゆる外的表面には、何兆もの共生微生物（マイクロバイーム）が存在しており、その機能がヒト恒常性に深く影響していることが分かっている。米国 Human Microbiome Project をはじめとして、欧米で大型プロジェクトが実施され、様々な疾患とヒトマイクロバイームの状態との相関関係が見出された。炎症性腸疾患のみならず、がん、糖尿病、肥満や、パーキンソン病や認知機能障害、自閉スペクトラム症やうつ病などの神経精神疾患・発達障害など、以前の予測を遙かに超えて様々なヒトの状態・疾患に密接に関係していることが明らかになってきた。さらに幾つかの疾患において便移植治療の有効性が実証され、ヒトマイクロバイームが疾患の新しい治療標的となっている。しかしながら、マイクロバイームの作用機序はほとんど明らかにされていない。1種類の病原菌で発症する感染症とは異なり、マイクロバイームの生理機能は複数の細菌種の組み合わせからなるコミュニティによって発揮される。そのような多数の細菌とそれに由来する複数の代謝物による複合作用が、いかにして臓器間ネットワークに投影され、表現型に翻訳されるのかを高精度に解析するシステムは、今のところ存在していない。

即ち、こうした複雑な臓器ネットワークの詳細を明らかにするため、複数のモダリティを駆使した新しい解析システムを構築すると共に、大量に得られる情報を統合して理解し（要素に分解しながらシステムを理解し）、さらに発見へとつなげるワークフローの構築が必要である。

当該研究領域に WPI 拠点として取り組むに値する理由（我が国の優位性、科学技術上の世界的な課題に挑戦し、国際的な魅力があること、当該学問分野の将来性等）： 外部の環境変化（インプット）に対応し、生体内機能（アウトプット）は適切に制御されていると考えられるが、外的環境情報-個体内生物情報の信号変換メカニズムや、免疫・神経・代謝系を繋ぐ複雑なネットワークは、従来の解析システムでは十分に解くことが出来なかった。加えて個体のあらゆる外的表面には、何兆もの共生微生物が存在しているが、その機能が個体レベルの表現型に翻訳される仕組みを推論し検証することには大きな困難が伴う。特にこれまでの研究でボトルネックとなっているのは、マイクロバイームから産生される代謝物の分子構造と機能の理解である。腸内細菌分

離技術や代謝物解析では、我々も世界をリードする技術を有しており、そのノンターゲット代謝物解析によって、これまでに15万個ほどのマイクロバイーム由来代謝物を検出できている。しかし、多く見積もっても、その内の1000個程度しかその分子構造が決定できていない。更にはその機能（その受容体とその後の宿主表現系への変換メカニズム）が分かっている代謝物の数はもっと少ない。即ちマイクロバイーム由来の代謝物の99%は、その「構造」も「機能」もまったく解明されていない生体の「ダークマター」として存在している。このように、外部環境情報を個体がどのように処理しており、いかにして細胞/臓器間が階層ごとに連動しながらシグナルを分散・統合・制御するのか、技術的なボトルネックのために多くがブラックボックスのまま取り残されてきた。加えて、多臓器におけるマルチオミクスデータを真に統合解析する有効な情報解析手法も未だ確立されていない。最先端情報科学として、深層学習に代表される人工知能（AI）が威力を発揮しつつあるものの、多変数でサンプル数（患者数）が少なくかつモダリティの異なる、多臓器円環特有のデータをより発展的に解析するには、情報科学におけるさらなる技術革新が必須である。

しかし、この状況は近年の技術革新によって変革期を迎えつつある。次世代シーケンサーによるゲノム・トランスクリプトーム解析やシングルセル解析、高度な細菌培養技術とノトバイオ技術（無菌動物に特定の菌のみを植菌した動物）を組み合わせたヒトマイクロバイーム解析技術、生体機能調節に関わる代謝物の多様性や動態を捉えるメタボロミクス技術、並びにヒト組織幹細胞を半永続的に培養するオルガノイド技術は、ヒトバイオリジー研究に大きなブレークスルーをもたらした。さらに、トランスポゾンを用いたエピゲノム修飾解析技術、中枢神経系での神経回路解析を大幅に加速させたコネクトミクス技術（ヒト機能的脳イメージングや動物でのウイルスベクターによるトレーシング技術や光遺伝学）は、いずれも多臓器円環を解明するための強力な武器となっている。我が国、特に慶應義塾大学には、これらの技術の世界的なトップサイエンティストが、今のタイミングに集結しており、その融合によって世界をリードできるヒトバイオリジー研究を推進できる環境が整いつつある。また昨今、AIへの応用技術として、量子コンピューティングのバイオ研究への応用の可能性が注目されている。量子コンピューティングは0と1の重ね合わせ状態を取る量子ビットや量子力学原理を情報処理に利用する新しい計算技術であるが、従来型コンピュータによるAIと組み合わせることで、より複雑な問題の解決が期待される。例えば、多対多の組み合わせを表すネットワーク構造を、量子ビットによって表現し、従来型コンピュータに比べて圧倒的に表現力の高い超高次元の量子ヒルベルト空間上でAIによって解析することで、背後に隠れた新規の生物学的特徴を発見できる可能性がある。さらに、問題によっては従来型コンピュータよりも高速に問題解決できる点も期待されており、正当性の高い仮説を迅速に発見することで、よりスピーディーな研究推進に寄与する可能性がある。AIと量子コンピューティングそしてバイオリジーとの融合によって、バイオ研究者が直接抽出できなかった潜在的な因果関係をこれまで以上に素早く発見・推論し、再びオルガノイドや動物モデル等によって因果関係を検証する—こうした融合研究サイクルを、一つの組織として統合的に行う場はこれまで存在していなかった。

そこで、私たちはこれらのバイオ技術とコンピューティング技術を更に融合させ、一気に通貫で研究解析できる拠点を形成する。即ち、ヒトの様々な疾患や発達・老化にともなう多臓器マルチオミクスデータ（マイクロバイームを含む）を収集し、AIに加えて量子コンピューティング技術を組み合わせるヒト生物学-微生物叢-量子計算研究センター（Human biology x Microbiome x Quantum research center, 略称 Bio2Q）を設置する。Biology, Microbiome, Quantumのバイオニア研究者が集まり団結し、外部-生物シグナル変換の問題にチャレンジするとともに、体内の「ダークマター」とも言える未知の代謝物の構造と機能、細胞同士のコネクションを明らかにし、臓器円環・恒常性の維持・変容メカニズムの解明に基づく新しいライフサイエンス分野を構築する。

対象研究領域ないしは関連研究領域における他の世界的研究拠点：

1. スタンフォード大学, ChEM-H: 生物学、ワクチンと免疫システム、細胞エンジニアリング、感染症・抗生物質の7部門から構成されている。本拠点と同様に、ヒトのサンプルを扱い、研究室レベルで徹底的に解析す

という方針で運営されている。ChEM-H からは、Michael Fischbach が International collaborator として本拠点にも参画するので、Bio2Q と ChEM-H は連携しながら研究を進めることが出来ると考えている。

2. クリーブランドクリニック Discovery Accelerator: 診療からヘルスケア、研究、教育までを手掛ける米 Cleveland Clinic が、医療/ライフサイエンス分野の研究において AI (人工知能) や量子コンピューティング技術などを活用するために米 IBM と 10 年間の提携を結んだ。Bio2Q 拠点と同様の目標を掲げている。しかし、ゲート方式とアニーリング方式双方を駆使しようとする Bio2Q 拠点は、同等あるいはそれ以上の成果をあげることが出来ると考えている。

3. シカゴ大学 The Microbiome Center Argonne, MBL, UChicago: シカゴ大学を中心としたマイクロバイオーーム研究センター。環境マイクロバイオーーム研究も含む。しかし Human microbiome project と同様に、シーケンス解析を主とするマイクロバイオーーム解析センターであり、Bio2Q での causality 解析を主とする研究体制の方が、よりインパクトのある研究が推進できると考える。

4. Broad Institute (<https://www.broadinstitute.org>): マサチューセッツ工科大学、ハーバード大学の 5 つの教育機関・病院と提携した研究所。医師、遺伝学者、分子生物学者、化学者、計算生物学者が集結している。Broad Institute からは、Ramnik Xavier が International collaborator として参画するので、Bio2Q と Broad Institute は連携しながら研究を進めることが出来ると考えている。

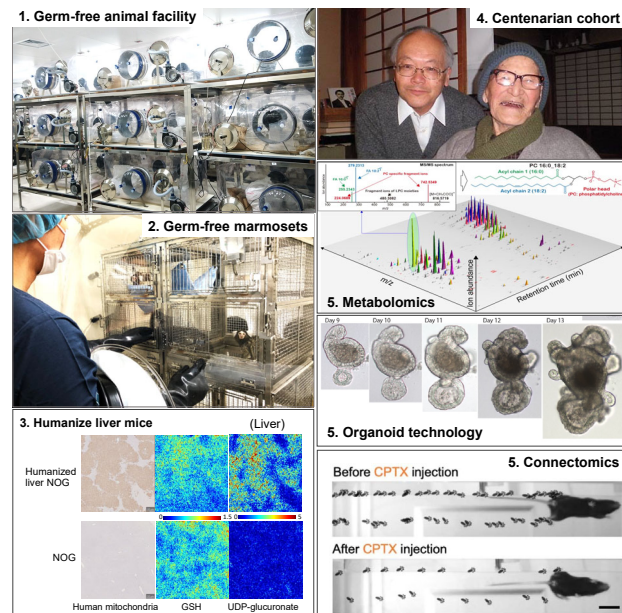
5. UCSF, The Benioff Center for Microbiome Medicine: ヒトマイクロバイオーームのユニークな可能性を活用して、健康上の転帰を予測し、消化器、皮膚、神経系のさまざまな疾患に対するマイクロバイオーームベースの治療法を生み出し、これらの治療法をできるだけ短期間で患者に届けることを目標としている。

Bio2Q は、以下の複数の強みを有している。こうした最先端技術やユニークなリソースは、上記の世界的な生命科学機関に匹敵するものである。

1. ノトバイオティクス・パイプライン: Bio2Q の特に優れた点の一つは、宿主の生理機能に影響を与える菌株や代謝物の因果関係を追跡するための効果的なノトバイオット・スクリーニングシステムを開発したことにある。Bio2Q には世界最大級の無菌動物施設があり、約 150 台のアイソレーターを維持している。専任の技術者と胚移植専門家が、月に 1,500 匹以上のノトバイオットマウスを生産できる。一般に、微生物叢を構成する細菌は集団として機能するため、微生物集団の機能を直接試験するためにはノトバイオットマウスを用いた in vivo 実験が不可欠である。

2. 無菌コモンマーモセット: 非ヒト霊長類は、げっ歯類とヒトとの間のギャップを埋めるトランスレーショナルリサーチに不可欠である。コモンマーモセットは、ヒトに似た脳の構造と機能を持ち、複雑な社会的・認知的行動をとるなど、いくつかの利点がある。さらに、マーモセットの腸内細菌叢の構成やメタボロームは、ヒトのそれと類似している。Bio2Q のサテライト機関である CIEA の佐々木は、無菌状態のマーモセットを作製し、無菌状態で長期間維持する効果的な方法を確立することに成功した。無菌マーモセットは、神経変性疾患や老化に伴う疾患に対する微生物叢の影響を解析するのに適している。

3. ヒト化モデルマウス: ヒト免疫化マウスに加え、CIEA は最近、単純ヘルペスウイルススチミジンキナーゼを免疫不全の NOG マウスの肝臓内に発現させ、ヒト肝細胞を安定的に移植した「ヒト肝臓化マウス」を開発した。このヒト肝臓化マウスは、ヒトの腸内・血漿中の代謝物や腸内細菌叢成分のプロファイルを模倣しており、



宿主-マイクロバイオーム相互作用を研究するための強力なツールとなり得る。

4. 百寿者コホート：百寿者は、加齢に伴う病気や慢性炎症に対する抵抗性が高く健康長寿の究極のモデルである。慶應義塾大学スーパーセンテナリアン医学研究センターでは、110 歳以上を含む 1,000 人以上の百寿者コホートを 20 年以上にわたり追跡し、臨床情報および血液・糞便サンプルの収集を行ってきた。

5. オルガノイド、コネクトミクス、メタボロミクス、計算機技術：佐藤は、オルガノイド技術を開発し、慶應義塾大学において健康な人や患者から得た 1,000 系統以上のヒトオルガノイドを確立した。このオルガノイドバイオバンクは、Bio2Q にユニークなものであり他のセンターと比較して大きな優位性を与えている。Augustine は、韓国で機能的コネクトミクス研究センターを設立し、コネクトミクスの分野をリードしてきた。柚崎は、C1q 補体ファミリーが中枢神経系で新しいシナプスオーガナイザーとして機能していることを最初に発見した一人である。柚崎は、コネクトミクスのツールを用いて、C1q ファミリータンパク質がシナプスの形成と成熟をどこで、どのように制御しているかを明らかにした。さらに、柚崎と Aricescu は、シナプスオーガナイザーの構造要素を組み合わせて、合成シナプスオーガナイザー (CPTX) を作製した。CPTX は、アルツハイマー病や脊髄損傷のマウスの症状を効果的に改善した実績を持つ。有田は、8,000 種を超える脂質の構造多様性（従来の 10 倍）を解明するためのノンターゲット質量分析プラットフォームを開発し、リピドームアトラスプロジェクトを主導している。また、慶應義塾はゲート&アニーリング量子コンピューティングが可能な世界でも数少ない研究機関の一つである。

Bio2Q は、マイクロバイオミクス、リピドミクス、イメージングメタボロミクス、コネクトミクス、オルガノイド、量子コンピュータなどの最先端技術を統合し、因果に基づいた基礎科学の実践を可能にする、世界をリードする研究所としてユニークなポジションを築いている。本田は、ChEM-H の Michael Fischbach、Broad Institute の Ramnik Xavier、シカゴ大学 The Microbiome Center の Eric Pamer と長年にわたりマイクロバイオーム研究において情報交換や国際共同研究を行っている（Fischbach と Xavier は国際共同研究者として Bio2Q に参加する）。Bio2Q はこれらの機関と連携してマイクロバイオーム研究およびヒト生物研究を加速できる。我々のアプローチは前例がなく、身体機能を見る新しい方法を提供することになると考えている。

2) -2. 研究達成目標及び計画

- ・ 助成期間終了時（10 年後）の研究達成目標を一般国民にも分かり易い形で明確に記載すること。その際、どのような科学技術上の世界的な課題の解決に挑戦するのか、またその実現により、将来、どのような社会的インパクトが期待できるのか、をできるだけ分かり易く記載すること。
- ・ 上記目標を達成するための研究活動面の具体的計画及び関連するこれまでの実績を記載すること。

助成期間終了時（10 年後）の研究達成目標

本研究センターでは、まだ解明されていないヒトの恒常性維持のための多臓器・マイクロバイオーム相互作用機構を発見・検証する新しい生命科学研究領域を確立する。マイクロバイオミクス、メタボロミクス、オルガノイド技術、in situ 構造生物学、コネクトミクスをさらに洗練させ、環境と人体のインターフェースをモデル化する研究基盤を確立する。さらに、マイクロバイオームを含む外部環境の変化を体内シグナルに変換するメカニズムを解明し、それに関連する多臓器制御ネットワーク（特に腸脳連関）を現在よりも高い解像度で検討する。また、多次元マルチオミクスデータから、これまで未開拓の生物学的経路を抽出するための計算機技術を革新していく。本センターの目標は、生物学と計算科学の新しい技術を統合することにより、多臓器および微生物叢の相互作用における新しい学際的なパラダイムを探求することである。これにより、従来の方法論では到達できない生命科学の新領域を確立し、特に腸脳軸と健康長寿の文脈で、恒常的な多臓器相互作用の「因果関係」を明らかにする。長期的には、マイクロバイオーム操作、バクテリアデザイン、食事介入、人工シナ

ブスコネクター治療など、合理的デザインに基づく新しい治療・予防法を開発し、ライフコースに渡る健康長寿を支える社会づくりに貢献する。

期待される社会的インパクト

バイオロジーと計算科学の融合によって生み出される技術や成果は、様々な形で社会に貢献することが期待される。

- 1)高品質なヒトデータベースが構築できる。また、製薬・製剤メーカーとの連携によって rational design に基づく、細菌カクテル療法・細菌デザイン・オルガノイド療法・RNA 療法などによる新しい治療・予防モダリティ・新規バイオマーカーを開発できる。
- 2)多臓器・マイクロバイオーム相互作用の探索・検証ワークフローの確立、生物学における（あるいは生物学にとどまらない）量子コンピュータの活用事例を提供できる。
- 3)先制医療や健康長寿社会に貢献する知見を提供できる。がん、糖尿病、肥満、精神神経疾患（パーキンソン病・認知症・うつ病）、発達障害（自閉スペクトラム症）、アレルギー疾患、炎症性腸疾患などの疾患にマイクロバイオームが関与する証拠が蓄積しつつある。本研究を通して、マイクロバイオームを含む多臓器円環という非線形・非平衡・多階層の究極の複雑系の理解を飛躍的に向上させることによって、これまでにない知見を提供できる。

目標達成に向けた研究計画

慶應 Bio2Q 研究拠点には、多臓器円環研究において世界的に技術的アドバンテージと高い実績を持つ研究者が集結する。Bio-1: ヒト多臓器多次元データ解析コア（コア長：有田）、Bio-2: 多臓器円環機構解析コア（コア長：佐藤）、Q: 量子コンピューティングコア（コア長：田中）の3つの研究コアユニットで、それぞれがコアを越えた融合研究を推進する。具体的には、Bio-1 コアにおいて、ヒト多臓器サンプルおよびモデル動物・細胞を精度の高い定量と測定を基本とする先端計測技術を用いて解析する。特に、ヒトマイクロバイオーム解析技術、ゲノム・エピゲノミクス技術、メタボロミクス技術を駆使し、マルチオミクスデータを蓄積して多次元データベースを構築する。収集したマルチオミクスデータを、Q-コアで、AI とともに量子コンピューティング解析し、ヒト表現型の背後に隠れた未知の分子間相互作用の特徴量（量子シグネチャー）を発見する。更に浮かび上がってきたその特徴・経路（仮説）を、Bio-1 コアとも連携しながら Bio-2 コアが、コネクトミクス技術、オルガノイド技術、構造解析技術を用いてリバーストランスクリプションによってラボラトリーレベルで検証し、「因果」を明らかにするという作業循環を構築する。また、Bio-1,2 と Q の境界領域としてイメージングメタボロミクスチームを設け、代謝物由来の小さな核磁気シグナルを高い感度と空間分解能で検出することを目指すとともに、多臓器円環の相互作用を繋いでいる微生物コンソーシアムの空間多様性から推定される宿主の上皮細胞や免疫細胞における受容体同定を実施することによって、生体内の未知の代謝物の新しい機能性を解明する。このように、ヒトサンプル多次元解析—量子 AI による量子シグネチャーの同定と未知の因果の発見—オルガノイドや動物モデルを用いた検証—再度ヒトサンプルに戻っての確認、という作業循環を構築することにより、ヒトバイオロジー・量子技術・AI の融合を進め、多臓器円環の理解を深化させて新しい生命科学の展開を目指す。将来的には、侵襲なしでは理解出来なかったヒト臓器間ネットワークの状態を、非侵襲サンプルを用いて把握できるシステムを構築し、人々が一生涯を通して健康である社会のための先制医療、健康長寿医療に資する知見を生み出し、持続可能な成長社会に貢献する。

Bio-1: ヒト多臓器多次元データ解析コアでは、健康・疾患・老化に関連するヒト多臓器サンプルを多次元的に解析し、その情報を拠点内で共有する。

ヒト疾患解析チーム（関，吉野）：慢性疾患や病態の臨床像は極めて多様であり、疾患概念の全体像を把握するためには、大量の患者情報の包括的な解析が不可欠である。慶應義塾大学病院及び関連病院において、がん、

糖尿病、肥満、精神神経疾患（パーキンソン病、認知症、うつ病）、発達障害（自閉症スペクトラム）、アレルギー性疾患、炎症性腸疾患、老化に関する臨床サンプルと情報を経時的に入手する。Bio-1、Bio-2、Q の各コア間において、臨床情報や検体を共有し、多角的に解析する。例えば、関らは、1,000 人以上のパーキンソン病患者を含む多施設データベースを保有している（Seki, Parkinsonism Relat Disord 2013）。パーキンソン病は高齢化社会で急速に増加しており、マイクロバイオームが、パーキンソン病の病態や薬物代謝に影響を与えるとして注目されている。パーキンソン病患者の医療を向上させるためには、マイクロバイオームの評価に基づく治療の最適化、テーラーメイド医療の提供が必要である。パーキンソン病以外にも、本拠点では、1 万人以上の炎症性腸疾患患者や約 1,000 人の百寿者（110 歳以上を含む）の血液や臨床データを収集してきた。100 歳以上のセンテナリアンは、高血圧、糖尿病、肥満、がん、感染症など、加齢に伴う疾患に抵抗性を持つことが知られている。百寿者特有の腸内細菌叢メンバーも存在しており（Sato, Nature 2021）、それは単に加齢への適応の結果ではなく、むしろ恒常性の維持、回復力、加齢の成功に積極的に寄与している可能性がある。

マイクロバイオームチーム（本田, Huh, 新, Tuganbaev）：ヒトの体内には様々な種類の微生物が生息しているが、中でも消化管は微生物の密度と多様性が最も高い場所である。腸内細菌は、ヒトの数十倍の遺伝子を保有している。当然のことながら、この膨大な微生物の生態系は、宿主であるヒトと密接に（ほとんどの場合、相互作用的に）関わり合い、重要な機能を果たしている。菌叢シーケンス解析に基づく研究は、マイクロバイオームがヒトの健康や疾病に影響を与えるという概念を裏付ける結果を提供し続けているが、宿主とマイクロバイオームの相互作用の「因果関係」については明らかにできていない。これに対して我々は、ヒト恒常性維持に直接的に寄与する細菌種を特定する因果関係研究に重点を置いてきた（Atarashi, Science 2013; Atarashi, Cell 2015; Tanoue, Nature 2019; and Sato, Nature 2021 がある）。特に、ノトバイオーム技術とメタボローム解析を組み合わせた還元的アプローチによって、微生物を介した恒常性維持機構や多臓器システムとの相互作用の分子メカニズムの理解も可能になってきた。WPI プログラムでは、こうした技術を発展させ、疾患や特定の状態に関連する微生物由来代謝物を同定するための新たな方法を開発する。さらに、メタボロミクスチームと共同で、マイクロバイオームに特化したメタボロミクスデータベースを構築する。細菌株の分離、細菌ゲノムの配列決定、変異株の作成などの一連のステップを経て、標的となる代謝産物の産生に寄与する細菌酵素を決定する。さらに、他のチームとの共同研究により、腸-脳クロストークの分子・細胞機構、可動遺伝子との相互作用、粘膜バリア（腸や皮膚）や幹細胞に与える影響などを解明していく。腸脳連関は、多臓器ネットワークの典型的な例である。腸の情報、特に腸内細菌群の情報が中枢神経系に伝えられ、中枢神経系が末梢臓器に信号を送り、臓器の機能を制御していることが報告されている。近年、この腸脳連関がアルツハイマー病やパーキンソン病をはじめとする様々な疾患の病態に影響を及ぼすことが示唆されている。我々は、このような腸と脳のコミュニケーションの分子的、細胞的基盤を明らかにする。特に、腸管内分泌細胞に注目する。腸管内分泌細胞は、GPCR を介して腸の内容物を「化学感知」することが知られている。また、腸管内分泌細胞は neuropod と呼ばれる迷走神経とシナプス様構造を形成する構造体を持っている。このシナプス様構造を解明することが、腸-脳連関の基礎を解明するための最良の第一歩になると考えられる。私たちは、1) 解剖学的経路の追跡により、腸管（すなわち腸内細菌叢）から中枢神経系へのシグナル伝達経路を解明し、2) その生理機能を明らかにする。

また、概日時計生物学と微生物学を連結させ、身体の複数の器官が概日周期を通して微生物叢とどのように動的に相互作用するかを明らかにし、恒常性と疾患の定義に「時間」という次元を追加する。実際、上皮バリアを通過できる生理活性低分子の量は一定ではなく、日内変動があり、マイクロバイオームによって制御されている（Tuganbaev Cell 2020）。したがって、宿主とマイクロバイオームの時間依存的な相互作用の理解は、新しい疾患介入戦略の開発につながる可能性がある。微生物と宿主の日周リズムは、微生物由来の代謝物や経口投与された薬剤が宿主に及ぼす治療効果を合理的に最大化したり、副作用を最小化するために利用することができる。

また、Q コアとの連携により、AI と量子計算を用いた複数菌種の集団作用の理解に向けた新たなパイプラインを構築する。本田、新、Tuganbaev は、マイクロバイーム解析に必要な技術（細菌培養技術、ノトバイオート技術、常在菌遺伝子操作技術など）において世界的な強みを有している。Huh は、免疫学と腸脳軸研究の分野で世界をリードする科学者である。本田研究室の最先端のノトバイオートに関する専門知識と Huh 研究室の神経免疫学の強みを組み合わせることで、細菌集団が、如何にして上皮細胞や免疫細胞などと相互作用し、ヒトの健康や病気に影響を与えるかを明らかにする。さらに、本田が長年共同研究してきた Mucida (Rockefeller), Littman (NYU), Xavier (Broad Inst.), Fischbach (Stanford), Iwasaki (Yale), Kajimura (Harvard), Devlin (Harvard), Ya-Chieh Hsu (Harvard) が国際共同研究者として参画し、マイクロバイームの免疫系、代謝系、慢性炎症や発がんへの影響、さらには腸脳連関研究を加速する。

メタボロームチーム (有田, 曾我) : 有田らが開発したノンターゲットリピドミクス技術の進歩により、生体内には従来考えられていたよりもはるかに多様な脂質分子が存在することが明らかになった (Tsugawa, Nat. Biotechnol. 2020)。脂質の分子種や修飾の多様性は、機能性要素として多種多様な生物情報を生み出す可能性を秘めている。実際、新しい機能性脂質の同定は、生物学や疾患病態生理の新たな理解につながるが多い。本プロジェクトでは、ノンターゲット質量分析法と分子スペクトルネットワーク技術（未知分子の構造推定をサポート）を組み合わせることで、微生物が独自に作り出す新しい脂質分子種を同定する。機能性脂質の構造活性相関や得られた表現型との因果関係を検証するために、構造異性体を含む脂質を化学合成し、様々な検定を行うことで生物活性を評価する。さらに、collision cross-section と MS/MS スペクトルを統合し、代謝物のアノテーションを容易にする質量分析プラットフォームを開発する。加えて、質量分析イメージング技術を発展させ、1,000 種以上の脂質の局在を可視化する。この空間リピドミクスプラットフォームにより、生体内の細胞や臓器における機能性脂質の分布を可視化することが可能となる。

一方、炭素と窒素の代謝の中心にある分子の多くは親水性である（リン酸化糖、リン酸化カルボン酸、カルボン酸、アミン、アミノ酸、核酸、ヌクレオシド、ヌクレオチドなど）。これらの代謝物は重要であるにもかかわらず、極性が高く、不揮発性で、同定が困難なため、これらすべてをカバーする分析法は開発されていない。さらに、細胞内には物理的・化学的に類似した性質を持つ 1,000 種類以上の代謝物が共存しているため、その解析は困難を極める。これらの特性に着目し、曾我は極性・荷電代謝物のキャピラリー電気泳動質量分析法（CE-MS）に基づくメタボロームプロファイリング法を開発した (Soga, Proteome Res. 2003)。CE は高速で効率的な分析が可能であり、MS は高感度・高選択性である。CE-MS 法は、サンプル消費量が少なく、帯電した化合物を容易に検出できるなどの利点がある。この方法の有用性は、いくつかの疾患の低分子バイオマーカーの発見によっても示されている (Yoneshiro Nature 2019)。これらの手法を基盤として、高感度・高スループットのメタボロームプロファイリング法、シングルセルメタボローム法を開発する。細菌の代謝物（疎水性代謝物と親水性代謝物の両方）が介在する新たな生体制御機構を発見し、多臓器システムにおける宿主-微生物相互作用を包括的に理解することを目指す。

ゲノム動態解析チーム (塩見, 石垣) : トランスポゾンにより構成される特徴的な繰り返し配列（トランスポザブルエレメント、TE）は、哺乳類ゲノムの最も顕著な特徴の 1 つである。TE はゲノムのどこにでも移動して挿入され、宿主に有害な変異を引き起こすことがある。また、TE は「自己」の一部として遺伝子調節ネットワークを形成することにより、哺乳類の生理機能において大きな役割を担っている可能性がある。1940 年代後半に TE を発見したバーバラ・マクリントックは、TE が単なる移動性遺伝要素ではなく、隣接する遺伝子の発現や機能に調節的な影響を与えることから、「制御する要素」であることを示している。環境ストレスにตอบสนองして TE が活性化すると、突然変異やエピジェネティック修飾が誘発され、細胞内で高度にプログラムされた一連の事象が開始され、生物が新しい環境条件に適応するのに役立つと考えられている。最近の研究から、宿主免疫系が TE を利用して微生物叢と相互作用し、組織の恒常性と炎症を制御しているという仮説が提唱されている。本研究では組織オルガノイドやマイクロバイームなどと、最先端の（エピ）ゲノミクスツールとバイオインフォマティクスを使って、TE がマイクロバイームを感知して宿主免疫反応を開始する仕組みを明らか

にする。

また、ゲノム中の何百万もの遺伝子変異が各個人の表現型を決定している。細胞種特異的エンハンサーの変異は、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、そして最終的にはより複雑な表現型（例えば、免疫細胞機能、宿主-微生物相互作用など）に影響を及ぼす。したがって、遺伝子変異の機能的な読み出しを正確に理解することは、ヒト生物学の分子基盤を解明することにつながる。オルガノイド、単一細胞マルチオミクスプラットフォーム、CRISPR による塩基編集などの最先端技術を用いて、遺伝子変異が細胞種や組織特異的な分子表現型にどのように影響するかを明らかにする。

Bio-2: 多臓器円環機構解析コア

Bio-1 とともにオルガノイドや動物モデルを用いて、ヒト多臓器サンプルからリバーストランスクリプション研究を行うとともに、Q コアで得られる推論に基づいて、因果関係を検証する。

オルガノイドチーム (佐藤)：ヒト臓器のうち、いくつかの臓器は上皮管腔構造を形成し、外界とのインターフェースとなっている。こうした上皮インターフェースはマイクロバイオームやその代謝産物から構成される外部環境に対し、バリアー機能や栄養吸収、外部感知機構を発揮して恒常性を保っている。こうした上皮細胞の機能が破綻することによって、慢性炎症、肥満、発がんをはじめ、様々な多臓器円環の障害を引き起こすと考えられる。しかし、上皮細胞は素早い新陳代謝とともに体外異物との相互作用を絶えず繰り返すため、その複雑な動態を研究レベルに落とし込むことは困難であった。オルガノイド技術は上皮細胞の新陳代謝のエンジンとなる幹細胞の自己複製と成熟分化に関わる制御を模倣し、体外での組織様構造の再現を可能とした。細胞株とは異なり、オルガノイドは正常組織細胞を形質転換せずに培養・増殖させることができ、体外での組織細胞機能評価が可能である。従って、上皮細胞層とマイクロバイオームをはじめとする微生物との相互作用を、プロスペクティブな研究アプローチで理解できる。佐藤と国際共同研究者の Clevers (Roche)はオルガノイド研究のパイオニアであり、高い技術開発力と豊富な幹細胞生物学の洞察によって、国際的な競合の中で優位に研究を進めることができる。

腸管上皮に存在する腸管内分泌細胞は、腸内細菌が産生する様々な代謝産物を識別し、ユニークな神経内分泌代謝応答を示す。免疫細胞や神経細胞などの非上皮細胞との共培養によって、上皮細胞がどのように外部環境を感知し、神経・内分泌・代謝系を介した臓器機能制御を行っているかを検証できると期待される。従って、**Bio-1** コアのマイクロバイオームチーム、メタボロームチーム、**Bio-2** コアの神経制御チームと連携し、オルガノイドを用いた多臓器円環の新しい解析プラットフォームの構築を行う。また、**Bio-2** 構造解析チームと連携することにより、腸管内分泌を始めとするインターフェース上皮細胞上の受容体と腸内細菌由来代謝産物の構造レベルでの理解を深めていく。

多様な種類の上皮細胞と異なる腸内細菌、そしてそれに由来する代謝産物という多対多からなる相互作用が存在する。また、環境インプットからの機能や疾患形質の発現に至る過程では、エピゲノム変化やモバイルエレメントなどによる分子病変の固定化が起こると考えられる。こうしたゲノム-形質連関を解き明かすため、**Bio-1** ゲノム動態解析チームと **Q コア** チームと連携し、外部環境インプットから特定の生物学的形質に至る経路を分子生物学と計算科学を駆使して同定する。

Bio-1 ヒト疾患解析チームと連携して疾患組織を収集し、疾患オルガノイドの樹立を通して、疾患モデルを構築する。そのチーム内共有によって、病態解明や治療法開発を進める。さらに、in vitro 研究に留まらず、**Bio-2** ヒト化モデル動物チームとの連携によって、ヒト組織を実験動物体内に再構築し、in vivo レベルでの解析系をチーム内で利用できる基盤を作る。**Bio-1** メタボローム、**Bio-2** イメージングメタボロミクスチームと連携し、実際のヒト（患者）データ解析を行い、オルガノイドおよびヒト化動物モデルの解析結果との整合性をとる。

神経制御チーム (柚崎, 皆川, Augustine) : 腸内細菌が産生する様々な代謝産物は、栄養物・胆汁酸と同様に、腸管上皮に散在している腸管内分泌細胞が発現している受容体によって主に認識され、迷走神経求心枝の活性化を経て延髄弧束核に入る。その結果上位中枢においてさまざまな情報と統合され、認知機能・情動とともにさまざまな内臓機能が制御されると考えられている。この全容を解明するためには、1) 腸内細菌代謝産物→腸管内分泌細胞、2) 腸管内分泌細胞→迷走神経求心枝、3) 弧束核以降の脳内表現経路、のそれぞれを解明する必要がある。そこでまず、腸管内分泌細胞と迷走神経において遺伝子発現を特異的に操作できるためのツール(ウイルスベクター)キットを整備する。さらに迷走神経と中枢神経の構造と機能イメージング、腸内細菌情報と行動解析結果を統計科学的に解析していくためのパイプラインを **Q コア** と連携して確立する。次に腸管内分泌細胞と迷走神経求心枝に遺伝的な Ca^{2+} センサーを発現させ、代謝物投与の効果をイメージングにより明らかにする系をヒト化モデル動物チーム(佐々木)やオルガノイドチーム(佐藤)と連携して確立する。さらに化学遺伝学技術(DREADD)と腸内細菌投与を組み合わせ、腸管から中枢神経系への情報伝達機構の理解を進める。これら神経系や行動のデータ統合により認知症・自閉スペクトラム症モデル動物の認知や運動機能異常を定量化し、腸内細菌や代謝物との因果関係を解明する。柚崎グループはこれまでに、中枢神経系においてウイルスベクターを用いて神経細胞が作るネットワークをトレーシングする技術を開発してきた。また光遺伝学や化学遺伝学技術を用いて特定の神経回路の機能を変化させることによって、特定のシナプス機能と動物の行動レベルとの因果関係を明らかにしてきた。本計画ではこれらの技術基盤を活用して、腸内細菌から中枢神経機能の制御機構を明らかにする。

また、柚崎らはこれまでに中枢神経シナプスにおいて細胞接着部位に局在する分子群を近接標識プロテオミクスを用いて特異的にラベル化して質量分析法で網羅的に同定する技術(シナプトミクス法)を開発してきた。またこれらの知見を活かして構造解析チーム(Aricescu、鈴木)とともに、人工シナプスコネクタ-分子 CPTX を開発した。CPTX は、脳への局所投与によって強力にシナプス形成を誘導することによって、アルツハイマー病や脊髄損傷モデルマウスの症状を大幅に軽減させることが分かっている。迷走神経求心枝は従来考えられていたように腸管上皮の間にランダムに分布するのではなく、特定の腸管内分泌細胞とシナプス様の接着構造を作っていることが近年わかってきたがその分子実体は明らかではない。そこでシナプトミクス法を自律神経-多臓器間のシナプス様構造に適用することによって、迷走神経求心枝と腸管内分泌細胞、遠心枝と腸管神経系の接続部の構造とその構成分子を明らかにし、脳腸連関を人為的に修飾できるコネクタ-分子に基づく新しい治療モダリティを開発する。開発した介入法を疾患モデルへ適用し、データ統合に基づく予防や治療効果の予測を行う。構築する脳腸関連統合データベースを活用し、腸内細菌叢の介入が、末梢・中枢神経系に与える影響の予測シミュレーションを可能にする。

皆川はこれまで蓄積してきた光トポグラフィを用いた乳幼児における大脳皮質の脳活動測定技術を発展させて、自閉スペクトラム症児の大脳皮質の脳活動の測定データとともに、腸内細菌データを取得する。また国際共同研究者の Choi (MIT) は、炎症と自閉スペクトラム症の関連性を解析し、脳活動データと紐づいた形でさまざまな年齢層や疾患におけるマイクロバイームやメタボロームデータを取得し **Q コア**・**Bio-1 コア** に提供する。

構造解析チーム (Aricescu, 鈴木) : 腸管内分泌細胞にはリガンドが不明な孤儿受容体である数多くの G タンパク質共役受容体(GPCR)が発現している。したがって腸内細菌が産生する様々な代謝産物の受容体としての最大の候補は GPCR であると考えられている。Aricescu らはこれまでにさまざまな膜タンパク質の結晶構造解析を行ってきた。さらに近年ではクライオ電顕の改良を進めて 2 Å の解像度を切る技術を開発し、世界で初めて heteromeric GABA 受容体の構造を決定した。これらの基盤を活かして本拠点において **Bio-2 コア** の神経制御チーム(柚崎ら)と連携してマイクロバイームと宿主の interface、細菌の膜構造や新規同定分子の構造、新規分子と受容体との相互作用を明らかにする。

構造生物学は、高度に精製・濃縮した標本を用いた結晶解析の時代から、結晶化させない条件での単粒子解析の全盛期を迎えている。しかし、本来脂質や他のタンパク質の共存下において安定して機能する GPCR やシナプス形成分子などの膜タンパク質は、単粒子化することで構造が変化することが分かってきたことから、そのままの脂質環境で観察する *in situ* 構造解析技術開発が最先端の構造生物学研究室間で行われつつある。本拠点においても **Bio-2 コア** のオルガノイドチーム（佐藤）やヒト化モデル動物チーム（佐々木）と連携して、*in situ* 構造解析を進めていく。

Aricescu や鈴木はこれまでに柚崎らとともにシナプス形成分子の結晶構造に基づいた人工シナプスコネクタ分子 CPTX を開発した。本拠点においても **Bio-2 コア** の神経制御チーム（柚崎ら）とともに迷走神経求心枝と腸管内分泌細胞、遠心枝と腸管神経系の接続部の構造とその構成分子を元に腸管シナプスコネクタ開発を進め、脳腸連関を人為的に修飾できる新しい治療モダリティを開発する。

ヒト化モデル動物チーム（佐々木）：ヒトとマウスの腸内細菌叢の組成はかなり異なっており、ヒトの微生物叢のある種のメンバーは、移植してもマウスの腸に定着することができない。これは、肝臓由来の代謝物の差による可能性がある。実際、マウスとヒトでは、肝臓のシトクロム P450 のプロファイルだけでなく、腸内の胆汁酸組成やその他の肝臓由来の代謝物にも差がある。このような種特異性を克服するために、我々は、高度免疫不全の NOG マウスに単純ヘルペスウイルス 1 型チミジンキナーゼを肝臓内に発現させ、ヒト肝細胞を安定的に移植した「ヒト化肝臓マウス」を開発した（Hasegawa, BBRC 2011、Uehara, Drug Metab Pharmacokinet 2022）。ヒト化肝臓マウスは、腸内代謝物や血漿代謝物、腸内細菌叢のプロファイルが、コントロールマウスと大きく異なっていた。無菌ヒト化肝臓マウスを作製することで、微生物叢と腸肝循環によって制御される恒常性維持機構を解明することができる。

コモンマーマセットはヒトに近縁な真猿類でありながら、小型で取り扱いやすく、繁殖効率が良い。発達した大脳皮質を有し、脳高次機能解析に優れており、平均寿命も長く、慢性疾患、生活習慣病、老化のモデルとしても優れている。遺伝子操作や胚操作も可能であり、最近、遺伝子改変アルツハイマー病モデル（Sato, bioRxiv）や無菌マーマセット（Inoue, Research Square 2021）の作製にも成功した。また、自動行動モニタリングシステムも開発した（Yurimoto, bioRxiv）。さらに、胚分割技術を用いることで、アルツハイマー病モデルの遺伝的に同一の双個体を作成できる。これらを用いることで、マイクロバイームと神経変性疾患および行動変化の相互作用を解析することができ、遺伝的背景に依存しない非ヒト霊長類の腸-脳連関の基盤となる分子および細胞基盤を提供することが可能である。本研究では、マーマセットの健康・疾病・老化における全脳画像、fMRI、質量分析イメージング、行動テスト、メタボロミクスを用いたマルチモーダルなデータ収集を行う。

イメージングメタボロミクスチーム（末松、菱木）：イメージング質量分析（IMS）、機能的 MRI（fMRI, 11.7 テスラ/22cm ボア）、表面増強ラマンイメージング（SERS）という 3 つの異なるモダリティを用いて、集学的イメージングメタボロミクスを洗練・発展させることを目的とする。末松と菱木は 20 年にわたり、臓器の恒常性維持や免疫反応に関わる代謝物やホルモンを可視化する IMS 技術の開発に力を注いできた。¹³C や ¹⁵N で標識された基質を用いることで、IMS はグルコースやグルタミン酸などの空間的・時間的な生体内変化を明らかにすることができる。11.7 テスラ fMRI は、拡散テンソル画像により代謝物の解剖学的分布を明らかにすることができる。理論的には、100 μ m の空間分解能で代謝物分布のマッピングが可能である。水は身体の 70% 近くを占め、プロトン信号の主要な供給源となる。そこで、fMRI に水分抑制装置を搭載し、代謝物由来の NMR 信号を可視化する。これらの技術を無菌マウス、無菌マーマセット、ヒト化肝臓マウスと組み合わせることで、生理活性代謝物の分布を可視化し、微生物叢が宿主生理に与える影響を明らかにする。末松グループによって確立された金ナノ粒子ベースの大面積 SERS は、活性硫黄種、揮発性脂肪酸、CO、CO₂、NO_x、水素化物/水素（H-/H₂）などの低分子ガス状化合物を含むいくつかの代謝物の空間分布を可視化するために使用できる（Suematsu, JCI 1995; Shiota, Nat Commun 2018）。In vitro の研究により、これらの化合物が嫌気

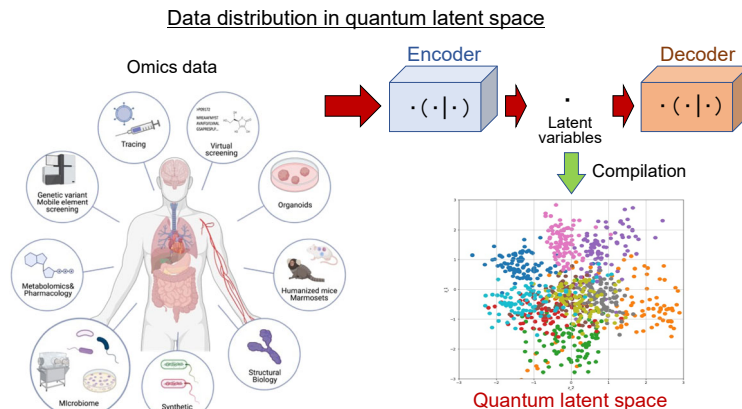
性微生物の栄養分や増殖因子として、また場合によっては宿主のシグナル伝達分子として活発に利用されていることが明らかになっている (Kabe, Nat Commun 2016)。これらのインフラに加え、IM チームは、腸管上皮細胞および/または免疫細胞と相互作用できる候補代謝物を採掘するために使用できるケミカルバイオロジー用の高性能アフィニティナノビーズなどの技術を提供する。それによって、個々の代謝物の受容体の特定を行うことができる。このように、イメージングメタボロミクスとケミカルバイオロジーを複合的に用いることで、健康や疾病における代謝物を介した多臓器制御ネットワークの解明を目指す。

量子コンピューティングコア

Bio-1/2 コアで得られるデータを統合し、ゲート方式とアニーリング方式の双方の量子コンピューティング技術を駆使し、新たなデータ解析手法による、高速・高精度な解析を行う基盤的役割を果たす。

量子コンピューティングは、問題によっては従来コンピュータよりも高効率に計算可能な点が期待を集めているが、全ての問題で高効率ではない。また、年々精度は向上しているものの、現状量子コンピュータ実機を使用する場合は外部ノイズによる計算エラーを避けられない。従って、急速に開発が進む量子コンピュータの実機性能を常に意識しつつ、量子コンピュータの優位性が発揮できる課題を見出すことが、実応用への喫緊の課題である。特に、医学生物学へのクリティカルな応用は未踏領域であり、本拠点の量子コンピューティングコアの取り組みは、医学領域のみならず量子コンピューティング領域への寄与も大きい。最初の 5 年では、ヒトバイオロジーに適用可能な、量子コンピュータを活用した新しい研究手法を開発する。例えば、下に記した田中の研究成果である、アニーリング式量子コンピューティングを用いたブラックボックス最適化を、ヒトバイオロジーに適用可能な手法に進化させたり、ゲート式量子コンピューティング向け量子アルゴリズムをヒトバイオロジーに適用する際のボトルネック抽出ならびに改善案提示を行う。次の 5 年では、開発した手法を積極的に Bio-1 コアから得られるデータに適用し、多臓器円環研究に資する発見的な研究成果を上げ、Bio-2 コアの研究へ接続する。

ゲート式量子コンピューティングを従来型の AI と組み合わせる「量子 AI」は、両者の長所を組合せることで、より高精度な発見的手法につながることを期待されている。これにより、多臓器円環の背後に潜む分子間相互作用の特徴量 (量子シグネチャー) の抽出や因果構造の推定を高速・高精度に実行する方法を確立する。ゲート式量子コンピュータは、年々扱える量子ビット数が急速に増加しており、問題で扱える変数の次元は指数関数的に増加していく。さらに、誤り訂正機能が強化されるにつれ、量子回路を複雑にできるため、実機で実装可能なアルゴリズムが増え、医学生物学に応用できる可能性が高まることが想定される。慶應義塾大学量子コンピュータセンターにおいては、ゲート式量子コンピューティングの活用を目指した多くの研究実績があり、そこで得られた量子 AI に関する研究知見 (K. Kishi, N. Yamamoto, Y. Sakakibara, et al. Kishi, IEEE J. Emerg. Sel. 2022, K. Nakaji and N. Yamamoto, Sci. Rep. 2021, etc.) や、心臓疾患、乳癌の実データを学習・予測する機械学習器を IBMQ 実機を使って実験的に構成した研究知見 (H. Yano, K. M. Itoh, and N. Yamamoto et al., IEEE Trans. Quant. Eng. 2021.) を活かし、研究を進める。榊原は、Bio-1 から得られる超多次元のヒト多臓器マルチオミクスデータを、量子ビットで定義される「量子空間」上での非負値行列因子分解による解析を行い、量子シグネチャーを抽出し、Bio-2 にフイ



Using variational Autoencoder (VAE) and quantum computing, the omics data obtained from clinical or basic research can be plotted in a quantum latent space. This may facilitate visualization of differences between data ("Quantum signature"), such as physiological vs. pathological conditions, or before and after taking medications.

ードバックする（下図）。ヒト多臓器マルチオミクスデータを構成するマイクロバイーム、メタボローム、ゲノムはスパースな数万次元の行列であり、量子空間上の行列因子分解は、高速に低次元の因子行列、即ち量子シングネチャーに分解可能である。川口、山本は、特徴空間での表現能力が従来計算技術より高い点を生かし、Bio-1 コアから得られるデータの特徴（少数かつ多変量のデータ構造）にも対応可能な探索的アルゴリズムを開発する。例えば、川口が提案した手法(H. Kawaguchi, arXiv, 2021)を拡張し、量子カーネルを活用し、変数間の関連性をより正確に捉え、既存アルゴリズムに応用することで、因果構造を従来手法よりも高精度に推定できるアルゴリズムの開発を進め、精度の良い仮説を提示した上で、Bio-2 との連携を行う。

アニーリング式量子コンピューティングは、組合せ最適化を高速実行すると期待されている。しかし現状のアニーリング式量子コンピュータの研究においては、数理最適化分野における教科書的な基礎問題に対する解法性能の調査に留まっているものが多い。田中はこれまで、産学連携研究を中心に、いくつかの応用における概念実証、例えば、ウェブ広告配信最適化(K. Tanahashi, S. Tanaka et al., J. Phys. Soc. Jpn. 2019)や、ネットワーク解析(N. Yoshimura, S. Tanaka et al., IEICE Trans. Inf. Sys. 2021)、複数種のポリマーの安定構造探索(K. Endo, S. Tanaka et al. under submission)を実施してきた。また、アニーリング式量子コンピュータの活用幅を飛躍的に拡大するブラックボックス最適化の手法を世界に先駆けて開発した(K. Kitai, S. Tanaka et al., Phys. Rev. Research 2020)。これらの研究知見に基づき、田中、川口はアニーリング式量子コンピューティングによって、多臓器円環の背後に潜む多対多の組合せ最適化問題を高速・高精度に実行する方法を確立する。例えば、Bio-1 コアと連携し、我々が提案したアニーリング式量子コンピューティングを用いたネットワーク解析の手法を拡張することで、対象とするある代謝物と類似の構造を有する別の代謝物の発見や、我々が提案したブラックボックス最適化の方法や安定構造探索の手法を拡張することで、代謝物最適反応経路予測を高速・高精度に実行する方法を構築する。多臓器円環の内部メカニズムに対する精度の良い仮説を提示し、Bio-2 との連携を行う。

これらの研究を通じ、量子コンピューティングによる医学生物学領域におけるクリティカルな応用事例を創出し、医学生物学領域における学問的貢献を果たす。医学生物学領域における対象は、非線形・非平衡・多階層の究極の複雑系であるため、医学生物学領域における量子コンピューティングの応用事例を創出することは、量子コンピューティング領域においても計り知れないインパクトである。

2) -3. 研究推進体制

- ・ 研究組織、支援組織、事務組織等の研究体制を、構築の考え方及び人員構成を含め記載すること。人員の構成については、ジェンダーバランスなどのダイバーシティについても記載すること。
- ・ 組織構築の最終目標を達成するための具体的計画（時期・手順など）を併せて記載すること。
- ・ サテライト的な組織を設置して国内外の他の機関との連携を行う場合は、当該連携先機関の名称、拠点構想における役割、人員構成・体制、ホスト機関と当該連携先機関の間の協力の枠組み（協定等の締結、資金のやりとりの考え方等）等について記載すること。
- ・ サテライト的な組織を設置しないものの、国内外の他の機関との連携を行う場合は、当該機関の名称、拠点構想における役割、連携の概要等について記載すること。
- ・ 添付資料5 「主任研究者リスト」を添付すること。（一次審査から変更があった場合は、変更理由とともに変更点を明記すること）
- ・ 添付資料6 「主任研究員個人票」を添付すること。
- ・ 添付資料7 「拠点を構成する人員」を添付すること。
- ・ 添付資料8 「海外、国内他機関から招へいする研究者の拠点構想参加の意思を示した書簡」を添付すること。

研究体制：

Bio2Qは、下記記載の7つのコアバリューのもと、拠点に常駐する外国人PIまたはJr PI5名以上を目指し、国際的な研究体制構築に取り組む。また、世界トップレベルの研究を推進できるメンバーを揃えることは当然のことながら、拠点の永続性を考え、世界中の有望な若手研究者を惹きつけることができる体制を構築し、若手研究者の受け入れ、育成を重視する。教育体制としては拠点内のみ閉じることなく、関係する医学研究科、薬学研究科、理工学研究科による合同の教育プログラムを構築し、拠点PIが指導を行うなどして、拠点に属さ

ない学生にも学問の裾野を広げ、将来の WPI 研究者を育成する。また、研究者が存分に研究に専念できるよう、研究支援組織、事務組織による支援を手厚くすることも重視している。研究者が自ら行っていた研究費管理のような事務手続き、イベント準備、外国人研究者の受け入れ手続きなどは支援組織が担う。

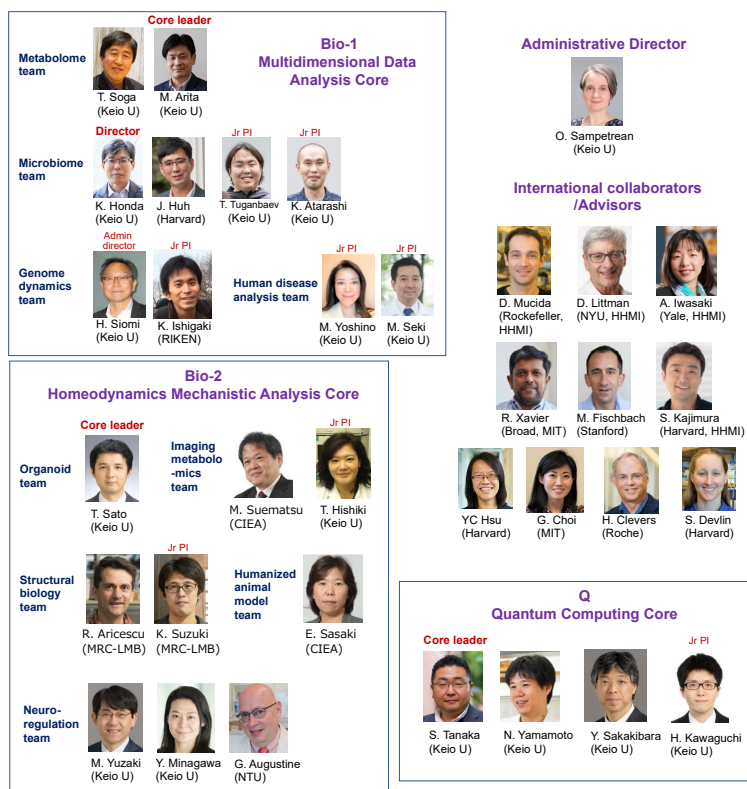
WPI を構成する研究員のうち外国人を常に 30%以上とし、女性を 50%とすることを目指すなど、様々な国籍、性別、年齢で構成し、拠点のダイバーシティを確保する。本拠点の規模としては、PI、Jr PI クラス約 30 名（5 名以上の常駐外国人 PI もしくは Jr PI を含む）、海外共同研究者（International Collaborator）10 名、ポスドクや大学院生など約 50 名、研究および事務支援職員約 30 名の、合計約 120 名体制を目指す。拠点内の公用語は英語とする。

コアバリュー：

1. プロフェッショナリズム：最高の質とプロフェッショナルな基準をもって研究を遂行する。
2. 共同研究と知識の共有：3 つのコアが技術、専門知識、パイプラインを共有し、データの生成、マイニング、評価を効率化します。
3. 透明性と信頼性：Bio2Q は、科学における透明性、再現性を重要視する。また、機密保持が厳密に要求される場合を除き、意思決定プロセスの透明性を推奨する。
4. イノベーションとサステナビリティ：新しい才能と新しいアイデアを発見し、そこから学び、新しいアプローチと新しい思考法を刺激する。拠点の永続性を考え、世界中の有望な若手研究者を惹きつけることができる体制を構築し、若手研究者の受け入れ、育成を重視する。
5. 社会的実践：社会的実現に向けた研究活動を重視し、加速させる。
6. 多様性とグローバル化：性別や文化の多様性を確保しながら、優秀な人材を集める。多様性は、創的でイノベティブな研究環境の構築に不可欠な要素であり、国際舞台での競争力確保につながる。
7. 教育と次世代育成：大学院生や若手研究者が、分野を超えて自由に学び、協力し合える環境を整える。

研究者およびサテライト：

拠点長（本田）、副拠点長（有田、佐藤、田中）の下、11 名の主任研究者(PI)（PI 合計:15 名、うち外国人 PI:3 名、女性 PI:2 名）、8 名の Jr PI が 3 つの研究コアで連携し、研究活動を展開する。さらに、10 名の海外共同研究者（International Collaborator/Advisor）が海外サテライト研究者として拠点に参画する。海外共同研究者は、本拠点の研究コアメンバーが遠隔から活動を支援する形で、研究連携を進めることが可能である。また、すでに研究連携の協定の合意がなされている、実験動物中央研究所（CIEA）と理化学研究所が国内連携拠点として、研究連携だけでなく大学院生・ポスドクの人材育成機関としても機能する。Bio2Q の海外拠点としては、英国の The Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology（MRC-LMB）、米国の Harvard Medical School が機能する。さらに、国際研



究拠点やプログラムの開発・運営に豊富な経験を有している Augustine(Nanyang Technological University) が参画する。

事務部門長の Sampetrean と塩見は、拠点長や PI を幅広い視点から支える。2 名体制にすることで、3 つの研究コアとサテライトとの迅速な調整を可能とし、トータルの支援と機動力のある組織運営を実現する。対外業務を担当する Sampetrean は、脳外科医・脳腫瘍基礎研究者であり、日本語と英語の他に、6 カ国語に精通するマルチリンガルな研究者という極めて希有な存在である。学内業務を担当する塩見は、Sampetrean を常に支援して組織をまとめる。

Bio-1: ヒト多臓器多次元データ解析コア (コア長: 有田)

ヒト疾患解析チーム: 関守信 (慶應医, Jr PI)・吉野美保子 (慶應医, Jr PI)、倫理申請を含めた臨床サンプルの効率的な利活用のため、2 名の臨床コーディネーターを雇用する。

マイクロバイオームチーム: 本田賢也 (慶應医)・Jun Huh (Harvard)・Timur Tuganbaev (慶應医, Jr PI)・新幸二 (慶應医, Jr PI)・海外共同研究者 [Dan Littman (NYU), Daniel Mucida (Rockefeller), Ramnik Xavier (Broad Inst.), Michael Fischbach (Stanford), Akiko Iwasaki (Yale), Shingo Kajimura (Harvard), Sloan Devlin (Harvard), Ya-Chieh Hsu (Harvard)]

メタボロームチーム: 有田誠 (慶應薬)・曾我朋義 (慶應 IAB)

ゲノム動態解析チーム: 塩見春彦 (慶應医)・石垣和慶 (RIKEN, Jr PI)

Bio-2: 多臓器円環機構解析コア (コア長: 佐藤)

オルガノイドチーム: 佐藤俊朗 (慶應医)・海外共同研究者 [Hans Clevers (Roche)]

神経制御チーム: 柚崎通介 (慶應医)・皆川泰代 (慶應文)・George Augustine (Nanyang Technological University)・海外共同研究者 [Gloria Choi (MIT)]

構造解析チーム: Radu Aricescu (MRC-LMB)・鈴木邦道 (MRC-LMB, Jr PI)

ヒト化モデル動物チーム: 佐々木えりか (実験動物中央研究所)

イメージングメタボロミクスチーム: 末松誠 (実験動物中央研究所)・菱木貴子 (慶應医, Jr PI)

Q: 量子コンピューティングコア (コア長: 田中)

田中宗 (慶應理工)・山本直樹 (慶應理工)・榊原康文 (慶應理工)・川口英明 (慶應理工, Jr PI)

拠点全体のマネジメント:

企画運営担当は、拠点全体の運営管理を担当し、拠点の規程整備、スペースマネジメント、関係省庁への報告などを行う。また、DX 推進コーディネーターと連携して、オンラインでの研究集会等イベントを担当し、活動が拠点内に閉じない工夫を行う。財務担当は、拠点の年度収支を管理することにとどまらず、補助期間終了後の自立化に向けての方策を検討実施するとともに、外部資金の獲得支援、寄付金の募集など、財源の確保に努める。

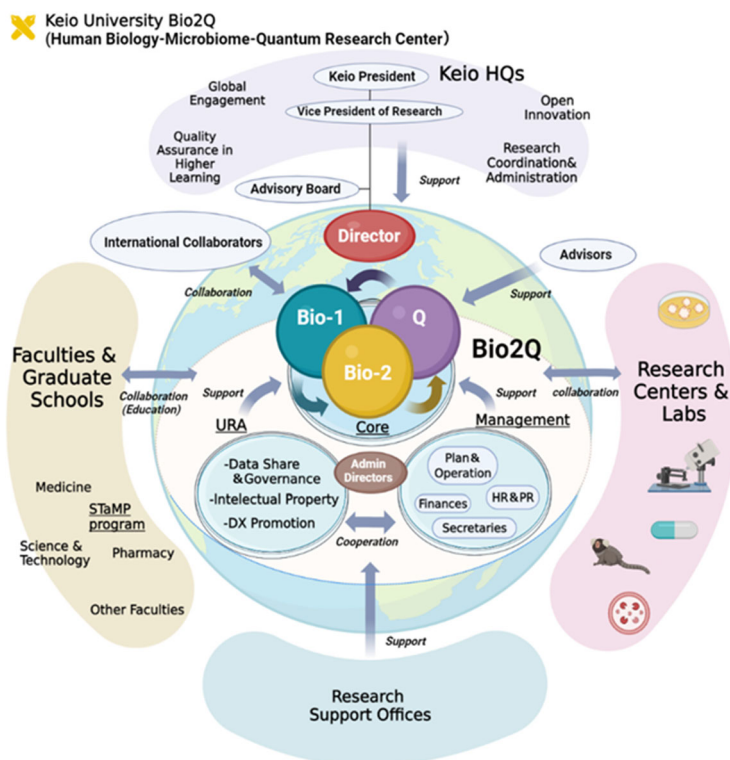
人事広報担当は、若手研究者の採用を主として担当する。拠点の広報活動が、国際公募、雇用契約交渉、採用までつながることを意図した、一貫した広報活動を担う。なお、外国人研究者の来日・帰国支援、来日後の生活立ち上げ支援については、業務委託によるプロフェッショナルサービスの活用を検討している。

秘書担当は、外国人 PI を含む PI の拠点での活動が円滑に進むよう全般的なサポートを行う。

データシェアリング・ガバナンス担当は、海外を含む研究者との円滑な連携を可能とするデータシェアリングのあり方を提示し、慶應義塾大学病院等の臨床データを活用した研究における、法規制を遵守した適切なデータマネジメント体制を構築する。

知財担当は、法規制に係わる確認、拠点自立化のための適切な知財の評価、ライセンス料等の査定、企業との共同研究契約締結の際のライセンス料交渉を行う。分野としては、創薬、IT（ライフサイエンス系のアプリなど）、医療機器を想定している。

DX 推進担当は、仮想空間を利用した研究活動の推進の他、他の担当と協力して、拠点の成果の発信、若手研究者の国際公募、アウトリーチ活動、事務作業のペーパーレス化に注力する。



アドバイザー・カウンスル:

拠点の科学的な達成状況を評価するためのアドバイザー・カウンスルを設置する。国際的な学者 5 名程度に依頼し、定期的に外部評価を行い、拠点の進むべき方向性を確認する。拠点長は、拠点に対して科学的な見地から評価し適切なアドバイスを行うアドバイザーを任命する。海外共同研究者は、アドバイザーとしても機能する。組織マネジメントについて本学商学部の吉田栄介、ELSI 担当として法学部の大屋雄裕、研究企画・出版等を支援するために、たとえば著名論文誌の編集者を採用する。

a) 主任研究者（教授、准教授相当）

- 添付資料 7 の表 a) を貼り込むこと。

(人)

	事業開始時点	令和 4 年度末時点	最終目標 (令和 7 年 3 月頃)
ホスト機関内からの研究者数	10	10	10
海外から招へいする研究者数	3	3	4
国内他機関から招へいする研究者数	2	2	2
主任研究者数合計	15	15	16

b) 全体構成

- 添付資料 7 の表 b) を貼り込むこと。

		事業開始時点		令和 4 度末時点		最終目標 (令和 7 年 3 月頃)	
		人数	%	人数	%	人数	%
研究者		32		32		90	
	外国人	13	40.6	13	40.6	28	31.1
	女性	8	25.0	8	25.0	45	50.0
	主任研究者	15		15		16	
	外国人	3	20.0	3	20.0	4	25.0
	女性	2	13.3	2	13.3	2	12.5
	その他研究者	17		17		74	
	外国人	10	58.8	10	58.8	24	32.4
	女性	6	35.3	6	35.3	43	58.1
研究支援員数		13		13		17	
事務スタッフ		6		6		11	
構成員の合計		51		51		118	

		事業開始時点		令和 4 度末時点		最終目標 (令和 7 年 3 月頃)	
		人数	%	人数	%	人数	%
博士後期課程学生		0		0		40	
うち雇用見込み		0	-	0	-	40	100.0

※b)全体構成の下表の博士後期課程学生の人数については b)全体構成の上表との重複計上を可とする。

2) -4. 研究資金等の確保

過去の実績

- 拠点構想に参加する主任研究者が過去に獲得した競争的資金等の研究費の年度別合計（平成 29 年度～令和 3 年度）を記載すること。

	H29(2017)	H30(2018)	R1(2019)	R2(2020)	R3(2021)	合計	年平均
日本人 PI	990	2,823	1,302	1,481	1,813	8,409	1,682
外国人 PI	780	2,959	829	334	540	5,442	1,088
合計	1,770	5,782	2,131	1,815	2,353	13,851	2,770

(百万円)

拠点設立後の見通し

- 上記実績を踏まえつつ、本プログラムからの支援額と同等程度以上のリソースを、どのようにして確保するのか、具体的な見通しについて記載すること。
- その際、競争的資金等の研究費については、拠点に参画する研究者の獲得した研究費のうち、当該拠点の研究活動に充てる額を参入すること。また、研究費の獲得の見通しについては、上記実績を踏まえた現実的なものとする（令和 4 年度～令和 8 年度）。

年度	R4 (2022)	R5 (2023)	R6 (2024)	R7 (2025)	R8 (2026)	R9 (2027)	R10 (2028)	R11 (2029)	R12 (2030)	R13 (2031)	合計

国際研究拠点形成促進事業費補助金額	650	700	700	700	700	679	658	637	616	595	6,635
ホスト機関からの措置額	256	534	536	538	512	531	551	570	589	608	5,225
競争的資金等の研究費	498	1,047	1,110	1,127	1,157	1,187	1,267	1,297	1,326	1,406	11,422

(百万円)

【国際研究拠点形成促進事業費補助金（WPI）】

①人件費

- ・PI/Jr PI/International Collaborator
- ・URA/事務職員
- ・ポスドク
- ・大学院生

②事業推進費

- ・研究環境整費（オープンラボ、PI の居室、拠点支援事務室、交流スペース、無菌マウス室、無菌マーマネット室、クライオ電子顕微鏡関連施設の改修・整備費）
- ・来日・帰国支援、生活支援業務委託費
- ・拠点 Web サイト整備費

③旅費

- ・International Collaborator の国内外旅費および新規採用ポスドクの赴任旅費

④設備備品費

- ・クライオ電子顕微鏡関連設備

【ホスト機関からの措置額（経常費/拠点間接経費）】

①人件費

- ・ホスト機関に専任として雇用されている拠点長/PI/Jr PI/事務部門長/研究支援組織教員
- ・URA/事務職員

②事業推進費

- ・拠点スペースの借上げ費用
- ・本拠点事業に使用するスペースの光熱水費

【競争的資金等の研究費】

①人件費

- ・本拠点に関連した競争的資金プロジェクトのために雇用した研究者および研究支援者

②事業推進費

- ・本拠点に関連した競争的資金プロジェクトのために必要な事業推進に関する費用

③旅費

- ・本拠点に関連した競争的資金プロジェクトのために必要な国内外旅費

2) -5. 融合研究

- ・研究対象において融合される研究領域と、異分野融合の必要性和重要性、この異分野の融合等によりどのような新領域の開拓が期待

されるのかについて記載すること。また、異分野融合とそれによる新たな領域の開拓を推進する戦略についても具体的に記載すること。

バイオロジー、マイクロバイーム、コンピューターサイエンスの融合により、多くの技術や成果が生み出されることが期待される。ヒューマンバイオロジー、マイクロバイーム、計算科学が融合し、且つ多様で国際的な研究環境は、まず我々自身の研究をさらに活性化し、向上させると考えられる。加えて融合によって生み出される技術や成果は、他の分野にも、そして社会にも、多面的に影響を与えることが期待できる。第一に、新しい疾患治療法や予防法、バイオマーカーの確立が期待できる。第二に、生物学と量子コンピューティングの研究分野全体を底上げし、いくつかの革新的な技術を生み出すことにもつながると考えている。多臓器やマイクロバイームの相互作用を特定する方法や、生物学的知識を深めるために量子コンピュータを利用する方法などのワークフローを確立することは、他の分野にも応用でき、学際的融合の新しい事例を生み出す前例となると考えられる。第三に、先制医療や健康長寿医療に貢献する知識を創出できる。生体の恒常性は、中枢神経系・免疫系・代謝系・消化器系といった多臓器の連関によって精妙に維持されており、その破綻によってさまざまな疾患が引き起こされることが明らかとなっている。マイクロバイームを含む多臓器円環に対して、量子コンピュータを最大限に活用することによって、多臓器円環と生体恒常性との間のブラックボックスを解き明かし、科学的因果関係を確立し、それが先制医療や健康長寿医療に貢献する重要な知識基盤となると考えられる。

分野融合のためには、個々の研究のみではなく、分野を跨いで活躍できる若手人材の育成が必須である。その信念に基づき、バイオロジー領域（Bio-1, Bio-2）や計算科学領域（Q）の学生・大学院生・ポスドクが、各コア間を跨いで複数のラボによるメンターリングを受けることによって、融合研究推進の中軸を担う人材を育成する。

3) 国際的な研究環境と組織改革

3) -1. 国際的研究推進体制(拠点構成する研究者等)

- ・ 拠点における外国人研究者の構成、海外機関へのサテライト的な機能の設置等、国際的研究拠点の構築に向けた具体的計画（時期的なものを含む）を記載すること。
- ・ 研究者（ポスドク等）を国際公募により採用するためどのような措置をとるのか、手順も含め具体的に記載すること。
- ・ 人的交流が制限される状況下でも研究のアクティビティの維持・強化を図るための、外国人研究者に関する取組等について記載すること。

国際的研究拠点の構築に向けた計画

本拠点を構成する研究員の多様性を確保するため、国籍、性別、年齢を問わず、外国人を常に30%以上とし、女性研究者を50%とする。日本での生活を円滑に開始できるよう、外国人研究者およびその家族へ十分な支援を行う。外国人PIに対しては、拠点での研究活動を速やかにスタートできるように、スタートアップ資金を支給する。給与面では学内の慣例にとらわれることなく、世界標準（米国・国立衛生研究所（NIH）が適用している水準）を反映させる。このような施策により、優秀な外国人研究者が集う魅力的な拠点とする。事業開始後、3年度内に拠点体制を整備する。国際共同研究者とは、海外財団グラントを積極的に共同申請するなど、国外の研究費の獲得の機会を増やし、拠点の活動の国際性を高める。

研究者の国際公募と採用に関する措置

広報活動もおこなう専門の採用チーム（人事広報担当）を設置し、年間を通して世界から優秀な人材を採用できる体制を構築する。初年度から人事広報担当が、拠点が定める人事計画や採用ルールに則り、国際公募の内容の整備、受付体制の構築等の実務を行う。事業開始後2年のうちに海外から4-5名のJr PIを採用できるよう、計画的かつ戦略的に人事採用を進める。

外国人研究者に関する取組

海外PIなど、採用されてもCOVID-19の状況等で日本に物理的に来ることができない場合が想定される。

その際には、WEB 会議、ヴァーチャル空間での交流など最先端の DX 技術を利用し、遠隔地から研究活動に取り組めるようにする。また、本拠点との兼業が難しい世界トップレベルの研究者も参画できるよう、「サイバーワンルーフ」を構築し、仮想空間での研究所環境を構築して、研究者間の日々のコミュニケーションを綿密に図る。SNS などを含めた様々なメディアを活用して拠点の研究成果をリアルタイムで発信し、拠点をハブとした研究者のネットワーク化し、世界中から関心を集める仕掛けを作る。

3) -2. 国際標準の研究環境

- ・ 国際的な研究環境、事務体制の整備及び海外からの研究者支援の方策（例：英語による職務遂行が可能なスタッフ機能の整備、スタートアップのための研究資金の提供等）を具体的に記載すること。
- ・ 研究者から教育研究以外の職務を減免するとともに、研究者が快適に研究できるような環境を提供するため、どのような措置をとるのか（例：種々の手続き等管理事務をサポートするスタッフ機能を充実させるなど）、時期・手順も含めて具体的に記載すること。
- ・ 世界トップレベルの研究者を集めた国際的な研究集会を定期的（原則、年に一回以上）に開催するため、どのような措置をとるのか、時期・手順も含めて具体的に記載すること。

研究活動を支援する事務部門におけるグローバル化促進のために、英語力と研究支援活動のスキルを備えた人材の確保・育成をすすめる。また、事務部門の DX を推進し、業務プロセス改善などの合理化を行う。研究費管理、イベント準備、外国人研究者の受け入れ手続きなどの事務手続きは支援組織が担う。初年度、2 年度目は、拠点の施設整備、拠点内のルール制定、研究支援、事務部門の体制構築を行う。

本拠点では、毎年定期的に世界トップレベルの研究者が集う国際的な研究集会を開催する。WEB 会議ツール（Zoom 等）による研究集会の場合は、より多くの参加者を集め、準備の負担を軽減し、経費も削減できるため、各種集会、交流会等については WEB を積極的に活用する。また、世界トップレベルの研究者が物理的に拠点に集う機会には、研究者のみの会合のほか、学部・大学院の学生が、トップレベルの研究者とともに研究活動を体験できるワークショップ等を計画し、若手研究者の育成に活用する。

3) -3. 運営

- ・ 拠点長、事務部門長の役割について記載すること。
- ・ 事務部門の構成の考え方、拠点内の意思決定システム、拠点長とホスト機関側の権限の分担等について具体的に記載すること（運営責任者と研究・教育に関する責任者が異なる場合、意思決定機構にそれぞれの者の責任関係を具体的に記載すること）。
- ・ 研究成果に関する厳格な評価システムと能力に応じた俸給システム（例：年俸制等）を導入するため、どのような措置をとるのか、時期・手順も含め具体的に記載すること。

拠点長、事務部門長の役割

拠点は慶應義塾大学直轄の研究所として位置付ける。拠点長の任免は学長と理事長を兼ねる慶應義塾長が行う。また、拠点運営全般に関する意思決定については、決定権を拠点長の裁量に委ねることで、機動性と柔軟性の高い拠点運営を実現する。日々の運営面においては拠点長が任命する PI、研究コア、部門それぞれの権限を明確にし、研究面での自由闊達な活動を最優先する。副拠点長は拠点長を支援、PI や他の研究者とともに研究目標を達成し、新しい研究分野を創出する。事務部門長は学内外の関係者との協力体制を強化するとともに、ホスト機関や学外組織と連携し、研究資金の調達戦略と計画を立て、拠点を安定的に管理・運営していく。

一方で、研究倫理、バイオセーフティ等のコンプライアンス対応や会計処理等については、医学部や事務室の支援を受ける体制とする。拠点内で解決できない課題があれば、研究連携推進本部「分野融合特別推進室」が汲み上げ、全学の問題として解決にあたる。また、拠点内での成功事例についても、研究連携推進本部が全学展開を図ることができるように支援する。このように、拠点長が大きな裁量権を持つとともに、拠点長が安心して拠点活動を遂行できる体制を構築する。また、研究連携推進本部「分野融合特別推進室」は、定期的に活動状況を確認し、必要があれば改善のアドバイスをを行う。拠点長の過度の独善を防ぐためにホスト機関は関与を行い、事態の改善の見込みがない場合は、慶應義塾長の判断のもと、拠点長の交代が検討される。

研究成果の評価と業績評価に応じた俸給

本拠点において、研究者と研究成果の評価を年に1回階層的に行う。拠点長は副拠点長を評価し、研究コア長を兼ねる副拠点長はPI および Jr PI、ポスドクの評価をする。論文や研究発表、研究費獲得、若手研究者育成の実績や、社会への貢献などを総合的に評価する。給与面では、学内の慣例にとらわれることなく、労働諸法の範囲内において、業績評価に応じて給与額を決めることができる。また、制度的支援としては、本学における特区特任教授の雇用に関する内規をもとに定年制度の適用除外を行い、さらに、獲得した資金から本人のインセンティブを得ることができる褒賞制度を導入するなど、国内外の優秀な研究者が集まる魅力的な雇用環境を整備する。

3) -4. 環境整備

- ・「世界トップレベル研究拠点」としてふさわしい研究室、居室等の施設・設備環境を整備するため、どのような措置をとるのか、時期・手順も含めて具体的に記載すること。
- ・人的交流が制限される状況下でも研究のアクティビティの維持・強化を図るための研究環境に関する取組等について記載すること。
- ・研究者の大学院教育への参画について、どのような配慮に努めるのか具体的に記載すること。
- ・拠点の研究環境の最適化のために新たに取り組むホスト機関等の既存制度の改善や慣習の撤廃などについて記載すること。
- ・上記のほか、世界から集まるトップレベルの研究者が、国際的かつ競争的な環境の下で快適に研究に専念できるようにするための取組があれば記載すること。

居室等の施設・設備環境

研究開始時点においては、信濃町キャンパス内の総合医科学研究棟内の 1300 m²を「目に見える研究拠点」の中核設備として、オープンラボ、PI の居室、拠点支援事務室、交流スペース等を整備し、合計で 3000 m²以上を確保する。また、最新の研究設備を有する共同利用研究室 (540 m²) を整備し、WPI 研究者全員が自由に利用できる場とする。まずは初年度に本拠点活動において核となるクライオ電子顕微鏡関連設備を整備するところから始め、構造解析の実装を加速させる。その後、ラボの整備と併行して無菌マウス室、無菌マーマネット室も用意する。

並行して膨大なバイオ関連ビッグデータを解析処理する世界トップの計算機環境の開発にも注力する。本学は、2018 年にアジア圏で初めて米 IBM 社が開発を続ける最先端の量子コンピュータへのクラウドアクセスができる IBM Q Network Hub を構築し、7 社の民間企業とともに毎月のペースで進化する IBM の最新量子チップをこれまで例がないレベルで使いこなすことで、世界で最もインパクトのある量子コンピュータソフトウェア・アルゴリズム開発拠点として認められてきた。欧米の大学・研究機関との共同研究も盛んなだけに、本拠点で取得される膨大なバイオデータの解析を最先端の AI に加えて量子コンピューティングによる加速に取り組む。IBM が開発するのはゲート式量子コンピュータであるが、組み合わせ最適問題を得意とするアニーリング式量子コンピュータを拠点内でクラウド利用する仕組みも整備する。

拠点開設後は、研究の発展に応じて、既存スペースの再配置を行い、必要に応じて拠点スペースを拡大、発展させる。慶應義塾中期計画 2022-2026 に基づき、本拠点が設置される信濃町キャンパスの整備を行い、本拠点が「世界から目に見える拠点」として発展し、事業終了後も将来にわたって慶應義塾を牽引する活動として発展させる。WPI 事業の発展とともに、研究者がアンダーワンルーフで活動できる理想的な設備のあり方を検討し、信濃町キャンパスでの新棟建築を視野に入れた研究環境変革を検討する。

人的交流が制限される状況下での研究活動の維持

COVID-19 の状況等で拠点に物理的に滞在できない場合であっても、研究者は、隔週で、定期的なミーティングを実施し、研究活動の維持・強化を図る。研究の情報共有方法を初年度の早い時期に取り決め、研究の生データをクラウド上で共有する体制や、dropbox や slack などの情報ツールを最大限に利用し、いわば仮想空間研究所 (サイバーワンルーフ) を構築して、日常的に連絡をとり研究状況を発表しあう運営体制を作る。

他キャンパスに所属している研究者に対しては、拠点内に居室を設け、信濃町キャンパス所属の研究者とのスムーズな連携を実現する。海外 PI については、担当アシスタントを設けるとともに、同じ研究コアの日本居住の研究者が、その研究活動をサポートする形をとることで、遠隔・来日時両方での WPI の研究活動を滞りなく推進させることができる仕組みを作る。海外研究者の来日時には拠点事務室において、来日手続きや、来日後の生活をサポートする。

研究者の大学院教育への参画

医学研究科・薬学研究科・理工学研究科という 3 つの大学院研究科による**横断連携大学院英語プログラム** (Science and Technology [理工学]、and Medicine [医学]、Pharmacy [薬]; **STaMP** [仮称]) を新設することによって、3 つの研究科に属する教員・研究者・学生が直接に交流できる「共鳴の場」を本 WPI 拠点に形成する。本拠点に属する PI は STaMP の研究科委員として、医・薬・理工学研究科のいずれの大学院生の指導資格をもつ。このことにより、一人の大学院生が研究科を越えた複数のメンターによる指導を受けることが可能となる。このような措置によって、本拠点に属する博士課程の学生が増え、研究コアユニットでの研究成果が増え、結果として拠点に参加する学生や若手研究者がさらに増えるという好循環が期待される。また、拠点の Jr PI やポスドクは、日常的に大学院生と研究活動を進めることによって教育・指導業績を積むことができる。大学院教育は研究科横断的に行われるので、PI や若手研究者は、大学院教育に参画することを通じて、他の学問領域への知識を拡充することや新たな連携を生み出すことが期待される。

既存制度の改善や慣習の撤廃

本学では、本拠点を、研究環境の最適化のために新しい取り組みを実践する場と位置づける。拠点を特区化し、国内外の優秀な研究者（定年を超えた者を含む）の雇用を可能とする。WPI 特任教員の給与額は、業績に応じて柔軟に決定する。研究員の給与額については、PI の評価に基づき拠点長が決定する。この組み合わせにより、年齢に関係なく、世界トップレベルの研究者を雇用することができる。全学組織である研究連携推進本部は、本拠点研究の連携を拡大・推進させる役割を持ち、本拠点をプラットフォームにして全学部・研究科が繋がれる仕組みを作る。本学では、世界トップレベルの研究大学にふさわしい、総合的な研究環境の構築に取り組んでいる。

4) 次代を先導する価値創造

4) -1. 基礎研究の社会的意義・価値の創出・発信

- ・ 基礎研究の成果の社会意義や価値を老若男女問わず広く一般に発信していくための方策について、具体的・定量的に記載すること。

知財によるイノベーション:

本拠点では、未知のヒト恒常的臓器円環メカニズム・超臓器間ネットワークを発見し検証するという新しいライフサイエンスの方法論を確立する。この基礎研究は、人々が一生涯を通して健康である社会のための先制医療、健康長寿医療に資する知見を生み出し、持続可能な成長社会に貢献する。基礎研究成果の知財化、ライセンスアウトのプロセスを強化する。生まれた知財については、企業とのマッチングを促進し、大学病院内にある臨床研究推進センターの協力により臨床研究へと発展させる。企業との共同研究や研究者の起業を推進し、知財の社会実装を促進させる。この取り組みは拠点の URA と大学組織であるイノベーション推進本部、学術研究支援部との連携により推進される。また、COI-NEXT「誰もが参加し繋がることでウェルビーイングを実現する都市型ヘルスコモンズ共創拠点（代表機関：慶應義塾大学）」との連携によってもこれらの取り組みは促進される。これらの活動により、基礎研究の重要性が社会に改めて認識され、人材育成にかかる経費の原資を生むサイクルを生み出す。

アウトリーチ:

研究活動や成果や価値を発信することは最重要項目である。アウトリーチには研究経験や専門知識を有する URA が率いる専門チームを作り、コンテンツマネジメントに通じた人材を雇用し、魅力的で注目されるコンテンツや Web サイトを作成する。本拠点で得られる新たな知見のうち、公開できる情報については、積極的にプレプリントジャーナルや SNS などのあらゆるメディア媒体を活用して、環境や医療の問題の解決を目指したバイオエコノミー社会の実現への貢献を発信する。また、本拠点での研究アプローチは、これまでの研究手法にない量子コンピューティング技術をバイオと結びつける取り組みである。この世界初のチャレンジで得られた成果を報告することがヒントになって、量子コンピュータの活用方法の開拓につながることも貢献する。さらに、中高生を対象としたオープンキャンパスや、講義とワークショップを組み合わせたイベントなどを通じ、若い世代から研究に興味をもってもらえる仕掛けを作る。

4) -2. 高等教育とも連動した次代の人材育成

- ・ 拠点だからこそ可能となる新たな融合領域研究や国際性に富む研究体制に、博士後期課程学生を含む若手研究者を参加させ、育成していくために必要な取組について、具体的・定量的に記載すること。

学問領域がますます多様化・専門化するとともに、未来に向けて破壊的イノベーションを生み出していくためには、学問領域を越えた「共鳴の場」を作ることによって学際的かつ融合的研究を推進することが必須である。そこで高等教育と連動させ、医学研究科・薬学研究科・理工学研究科という 3 つの大学院研究科による**横断連携大学院プログラム (Science and Technology [理工学]、and Medicine [医学]、Pharmacy [薬]; STaMP [仮称])**を 2023 年度から新設する(使用言語: 英語)。慶應義塾大学ではこれらの研究科はそれぞれ地理的に離れたキャンパスに存在していたために、これまで連携プログラムの実施にはさまざまな制限があった。しかし、本拠点を最大限に活かし、3 つの研究科に属する教員・研究者・学生が直接に交流できる「共鳴の場」を形成する。STaMP の計画・運用に当っては全学組織である教学マネジメント推進センターが全面的に支援する。重要なことは、大学院生や若手研究者が、自らの意思で自由に研究科の枠を越えて活動していくような自由な雰囲気をもった共鳴の場を育成することにある。また、本学は理化学研究所と 2008 年に基本協定書を締結して共同研究、人材育成の枠組みを定めており、実験動物中央研究所とは、2016 年に包括的な連携協力協定を締結している。従って、3 つの研究科のみでなく、これらの連携協定を活用して、将来的にはさらに大きな共鳴の場を築いていく。さらに後述するように STaMP は将来的には本 WPI 拠点をモデルとした国際的・分野融合型研究所群で構成する「高等研究所(仮称)」へ統合していく予定である。

1) 共通メンター制度

博士課程の大学院生に対して、研究科を越えて複数のメンターが指導できる制度を設定する。メンターは研究指導に参加するのみでなく、学位審査に参加したり、それぞれの研究科での研究室や海外拠点の研究室での研究を推進したりする。この制度によって、分野をまたいだ学際研究者の育成を促進するのみでなく、大学院生を介してメンター間での学際的・融合的研究の推進が期待される。WPI に属さない医学研究科・薬学研究科・理工学研究科委員についても、本拠点の発展とともに積極的に STaMP 連携研究科委員として登録し、学部を越えた大学院生の研究指導と人的交流を進めていく。

2) 研究室インターンシップ制度

博士課程の大学院生が、最長 6 ヶ月で他研究室(同一研究科内、異なる研究科、海外拠点研究室いずれも対応)でインターンシップを行える制度を整備する。研究室の選択に当っては、PI や WPI 事務局がサポートするが、大学院生の自発的かつ主体的な意思を尊重する。

3) 大学院生・若手研究者が主催するシンポジウム、リトリート

大学院生およびポスドク等若手研究者のイニシアティブによって国際シンポジウムやリトリートをそれぞれ年 1 回程度を目安として企画・開催する。PI および WPI 事務局はそれをバックアップする。このようなシンポジウムの開催やリトリートの実施を通して、学問領域を越えた将来にわたる研究者間ネットワークの形成が期待

される。

4) 大学院共通 workshop

学問領域を越えて若手研究者に必須の技術・知識を獲得するためのプログラムとして、座学に加えて演習をセットした Workshop を設置する。大学院生のみでなく、学部学生・若手研究者が受講できるようにし、修了者には STaMP として 3 研究科委員長名で Certificate を発行する。例えば、Presentation Workshop では、英語でのプレゼンテーション（口頭・ポスター・オンライン）の仕方について、外国人講師によって講義+小グループ（5 名 x 4 グループ、各年）での実習を行い、それぞれのグループには 3 研究科の PI がチューターとして参加する。また、Medical Bioinformatics Workshop では、データサイエンティスト育成を目的として、ゲノム解析、遺伝子発現解析、画像解析などの講義と実習を行う。3 研究科の PI が講義・オンライン実習を担当する。

5) 理工学部・薬学部の学部学生の卒業研究の医学部への受け入れ

理工学部・薬学部では、医学部とは異なり、学部学生による卒業研究が行われる。これまででも不定期的に受け入れてきたが、本拠点の下で、医学部の医学教育統括センターと協力して年 20 名程度の学部学生の受け入れを行う。この学部横断の卒業研究を経験した修士課程や博士課程の大学院生が、本拠点の次代を担うことが期待される。

6) 高大接続プログラム

既に本学で各学部において行われている高校生を対象とした高大接続プログラムを本拠点の下で、学部を越えて連携して進めることによって、本拠点の研究のさらに次代を担う次世代の人材の育成を行う。

4) -3. 自立化を見据えた拠点運営、拠点形成後の持続的発展

- ・当該拠点が 10 年間の支援終了後に自立化するよう、新たな研究拠点形成に際して、組織の整理合理化の取組、拠点へのテニユアポストの重点配分などの人的支援、ホスト機関から拠点への基盤的経費や土地・建物等の物的支援などを含む、ホスト機関の中長期的な組織運営の計画・スケジュールについて、具体的・定量的に記載すること。

組織の整理合理化の取組

本拠点を慶應義塾大学直轄の独立した研究所として位置付け、将来的には、本 WPI 拠点をモデルとした国際的・分野融合型研究所群で構成する「高等研究所（仮称）」制度を設立し、発展させる。学内特区として研究の高度化と自立的運営確保のための諸施策を大胆に試行し、研究の質、研究環境・支援体制および資金獲得力の点で、世界中の研究者の注目が集まる突出した高等研究所を形成する。このような総意を形成した上で、本学に既存の部局横断/国際研究拠点を標榜する研究所/センターにおける再編を図り、これらの経常費予算、人員枠やスペース配分の組み替えにより、高等研究所にリソースを集約し、最適化する。社会的基盤、価値観が大きく変貌する現状に対して、日本の将来を創り上げる核となる文理融合型「総合知」を提案し、世界の先導者を育成する総合大学として進化させる原動力とする。高等研究所への参入は、本 WPI 拠点と同様「世界中の最先端研究者を魅了するインパクト、存在感をもつこと」を基準とする。その認定には厳格な参入要件を設定する反面、所属研究者には様々なインセンティブを用意する。この高等研究所制度とそこでの諸施策を大学全体へ波及、昇華させることにより、慶應義塾が研究大学としてさらに飛躍する原動力として機能させる。

拠点へのテニユアポストの重点配分などの人的支援

本拠点に所属する研究者は、各出身部局にも籍を置くことができる制度とする（兼担制）。一方、上述の組織の整理合理化・統廃合により、テニユアポストの移管または増員のための予算捻出を実現し、高等研究所に学長裁量枠のテニユアポストを設置する制度も整備する。当該ポストは、若手研究者のテニユア・トラック、気鋭の研究者の学外・海外からの受入れ時等、特に PI の世代交代、飛躍的なレピュテーション向上による外部資金獲得などを通じて拠点の持続的発展に資することを目的として充当する。

また、既存ルールである「特区特任教員（定年制度等が適用されない、外部資金による有期教員）」制度をさらに推し進め、拠点収入（外部資金）を財源として学内・外から「世界の知」を本拠点に集結させ、さらな

る外部資金の獲得を促進する機能を併用する。教学マネジメント推進センターによる若手研究者育成プログラムを経て本拠点に参画する大学院生を一研究者として処遇し、適正な給与を支払うことにより、拠点の裾野を広げて拠点の持続的発展を図る。

ホスト機関の中長期的な組織運営の計画・スケジュール

高等研究所の新設・運営は、「中期計画 2022-2026」に明記された 3 つの目標、「1. 人文社会科学と自然科学の協同、研究科連携による社会を先導する総合知の創成」、「2. 自律的に成長する研究大学の実現」、「3. 優れた研究者が世界中から集う「目に見える」国際研究拠点の構築」をトータルで具現化するものであり、上述の組織の整理合理化を行った上で、必要な基盤的経費（経常費等）を投資していくべき本学の中核的事業の 1 つとする。これは本拠点への支援期間終了後も適用され、本拠点は高等研究所という形で持続する。本拠点には、研究成果の社会還元や競争的研究費獲得を円滑に実践できる研究環境を提供する。さらに、国際的な研究拠点として外国人研究者が支障なく研究遂行できる、時代に即したソフト/ハードの研究環境を重点的に整備する。研究者が、自身の研究活動に専念できる場を提供する理想的な組織運営を行う。具体的には、拠点として研究・運営資金確保のための多様な新規の取組みを大学としてもバックアップするほか、ホスト機関としては、拠点開設時点では、PI 等人件費の一部（約 1.5 億円/年）ほか、信濃町キャンパス総合医科学研究棟において 3,000 m²以上の借上げ費用（約 3 億円/年）を負担する。公的資金の間接経費は、全額本拠点研究基盤の整備、改善のために使用する（企業等からの民間資金については、30%の間接経費を徴収する）。これらにより、最終年度には約 2 億円を拠点に措置できる。本補助金による拠点の研究・事務支援チームの person 費の負担は 6 年目以降漸減させ、最終年度には半減させる（約 3.6 億円/年を見込む）。上記のとおり確保する外部資金および間接経費・オーバーヘッドへと順次財源を移行させることにより、本拠点への支援期間終了後も拠点を維持することが可能となる試算であるが、事業計画達成のために必要な大学経常費は投入する。