

研究領域「多細胞システムにおける細胞間相互作用とそのダイナミクス」 事後評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

本研究領域では、組織・器官・個体等を構成する細胞集団を時空間的に解析することによって生命現象を1つのシステムとして理解することを目指します。このため、多種細胞を時空間的に識別し、その動態や相互作用を解析する技術の開発やデータサイエンス・数理科学による生命モデルの開発、また、それらの技術を活用した生命システムの解明を目的とする若手研究者を結集し、研究開発を推進します。

近年、1細胞レベルでの各種オミクス解析技術やイメージング技術などの発展に伴い、細胞や生体分子の網羅的かつ定量的な解析が可能になってきています。また、ヘテロジニアスな細胞からなる細胞集団が相互作用しながら変化してゆくダイナミズムを通して、生命を理解することが可能になりつつあります。このような動的な現象を対象とした研究開発では、特に空間情報や時間情報に着目しながら、生命科学と工学、化学、光科学、情報科学、数理科学などが連携することが有効です。多様な技術を糾合することでこれまで困難とされていた分子や細胞の生命現象における理解が深まることが期待されます。

以上を踏まえ、本研究領域では、多細胞システムの解明に向けて異分野の研究者が切磋琢磨し、オープンに議論する場を提供します。これにより各々の課題を洗練させるとともに、課題間のシナジー効果により新たな研究潮流の萌芽を形成し、創造性豊かな研究を通して、生命機能の本質に迫ることを目指します。

2. 事後評価の概要

2-1. 評価の目的、方法、評価項目及び基準

「戦略的創造研究推進事業(先端的低炭素化開発を除く。)の実施に関する規則」における「第4章 事業の評価」の規定内容に沿って実施した。

2-2. 評価対象個人研究者及び研究課題

2019年度採択研究課題

- (1) 岡部 泰賢 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授)
Heterogeneousな組織境界層を起点とした時空間的な細胞間相互作用
- (2) 沖 真弥 (京都大学大学院医学研究科 特定准教授)
位置情報レコーディングによる多細胞システム解析
- (3) 小口 祐伴 (科学技術振興機構 さきがけ研究者/理化学研究所開拓研究本部 研究員)
細胞間相互作用の理解に資するゲノムワイド1分子遺伝子空間分布解析
- (4) 木戸屋 浩康 (福井大学学術研究院医学系部門 教授)
高次血管網の形成を制御する微小環境ダイナミクス
- (5) 露崎 弘毅 (理化学研究所生命機能科学研究センター 基礎科学特別研究員)
テンソル分解を利用した細胞間相互作用の時空間解析
- (6) 富樫 英 (神戸大学大学院医学研究科 助教)
接着の偏在によるモザイク形成メカニズム
- (7) 豊島 有 (東京大学大学院理学系研究科 准教授)
線虫全神経の1細胞遺伝子発現解析と活動計測
- (8) 橋本 昌和 (大阪大学大学院生命機能研究科 准教授)
多能性不均質さ解消機構の理解と再生医療への応用

- (9) 平島 剛志 (シンガポール国立大学メカノバイオロジー研究所 助教授)
曲率に対する力学応答システムによる分岐形態形成
- (10) 真野 弘明 (科学技術振興機構 さきがけ研究者/自然科学研究機構基礎生物学研究所 特任助教)
オジギソウの運動を支える植物独自の細胞間情報伝達
- (11) 三井 優輔 (自然科学研究機構基礎生物学研究所 助教)
Wntによる平面細胞極性の動的形成機構の解明
- (12) 谷口 俊介 (筑波大学生命環境系 准教授)
光による消化管形成制御機構の解明
- (13) 吉田 聡子 (奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科 教授)
異種植物間ネットワーク解析による植物間相互作用の理解

2-3. 事後評価の実施時期

2023年1月27日(金曜日) 事後評価会開催

2-4. 評価者

研究総括

高橋 淑子 京都大学大学院理学研究科 教授

領域アドバイザー

井上 康博 京都大学大学院工学研究科 教授

入江 直樹 東京大学大学院理学系研究科 准教授

永樂 元次 京都大学医生物学研究所 教授

大川 恭行 九州大学生体防御医学研究所 教授

小石 龍太 第一三共RDノバーレ(株) トランスレーショナル研究部 主席

近藤 寿人 生命誌研究館 顧問/大阪大学 名誉教授

清田 純 理化学研究所医科学イノベーション推進プログラム チームリーダー

永井 健治 大阪大学産業科学研究所 教授

藤森 俊彦 自然科学研究機構基礎生物学研究所 教授

谷内江 望 ブリティッシュコロンビア大学 准教授

吉田 松生 自然科学研究機構基礎生物学研究所 教授

渡邊 力也 理化学研究所開拓研究本部 主任研究員

外部評価者

該当なし

3. 総括総評

本研究領域では、組織・器官・個体等を構成する細胞集団を時空間的に解析することによって、多細胞システムにおける細胞間相互作用とそのダイナミクスを理解することを目指した。生命システムの解明に取り組む生命科学の研究者に加え、多細胞の遺伝子発現情報に位置情報を加える技術の開発に取り組む研究者や、多細胞の動態や相互作用を解析する数理技術の開発に取り組む若手研究者を結集し、多彩な分野を専門とする領域アドバイザーからの多角的な意見を貰いながら主として生命科学分野における基盤形成に取り組んだ。

本年度は、1期生13名が課題を終了し、事後評価の対象となった。多くの課題ではさきがけ研究の目的を達成した。すでにその成果の一部は自身が責任著者となる研究成果として発表されており、他にも多数の成果について論文発表の準備中である。本さきがけ研究で得た経験と成果を足場として、研究者が各々の分野で生命科学を牽引していくことを期待する。一方、当初の目標に対して予想通りの結果が得られなかった課題もあるが、目的達成のために種々の努力をし、新たな方向を探った経験は、今後の研究者人生の重要な基礎となると期待する。

本領域では、多彩な研究者のバックグラウンドや、ヒトやモデル動物ばかりではなく非モデル生物であるオジギソウや寄生植物なども研究対象にしたことにより、多面的な意見交換を行うことができた。また、数理研究者を領域に加え、本さきがけ領域がなければ実現しなかったと思われる生命学者と数理学者の出会いの場をつくることによって、大量データから重要な生命科学情報を数理的に見出すデータドリブン型の共同研究を数多く生むことができたことも本領域の設立目的にかなう大きな成果である。この他にも研究者間での共同研究が盛んに行われており、ここで生まれた芽が今後大きく花開くことを期待している。

1期生のさきがけ研究は2019年10月に開始されたが、COVID-19感染拡大の中、研究が始まってまもない2020年度初頭から2021年度までは領域会議がオンライン開催となるなど、リアルの会合を持つことができなかった。しかし「多細胞フェス」として、アドバイザーによる研究紹介(AD-Duo)や、さきがけ研究者が自分の得意とする分野を俯瞰してわかりやすく紹介する「あるあるトーク」等、本領域ならではのユニークな企画を考案し、それらのWeb会議をほぼ毎月開催することによって、研究者同士だけでなく研究総括やアドバイザーとも交流して、その研究や考え方について深く知る機会を持つことができたことは意義深い。また、1期生は研究成果をさきがけ研究期間中に対外的に示す機会を持てなかったが、2023年度7月に海外研究者を招いた国際シンポジウムを開催し、1期生の成果報告の機会とする予定である。

1期生13名中6名が、研究期間中に異動もしくは昇任して独立し、独自の研究を切り拓いてゆく立場に就いた。さきがけ研究者の高い実力が認められたことは非常に喜ばしい。本領域に関連する研究のさらなる発展に繋がると期待する。今後、これらの研究者が、領域活動を通じて形成したネットワークを生かして、生命科学の大問題である多細胞システムにおける細胞間相互作用とそのダイナミクス研究をさらに探求し、発展させていくことを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： Heterogeneous な組織境界層を起点とした時空間的な細胞間相互作用

2. 個人研究者名

岡部 泰賢（大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授）

3. 事後評価結果

本研究者は、内臓とその周辺の空間である体腔を繋ぐ関門と考えられる中皮層部位（大網乳斑）で産生されるレチノイン酸が、体腔-内臓間の白血球の通過を制御することを示唆する知見を得ていた。これを基盤に、本研究課題では大網乳斑の形成機構とリンパ球の大網乳斑通過の制御機構の解明に取り組んだ。

まず、蛍光標識したレチノイン酸合成酵素基質を用いて高いレチノイン酸合成能を有する細胞群が大網乳斑を被う中皮層近傍に存在することを見出した。さらに、このレチノイン酸が大網乳斑の血管内皮細胞に CXCL12 を産生させリンパ球の大網乳斑への浸潤を誘導するなど、大網乳斑の形成に重要な働きをすることを明らかにし、原著論文にまとめて発表した。内臓とその周辺の空間である体腔との境界を起点とした細胞間相互作用の理解につながる目覚ましい成果である。

一方、体腔-内臓間のリンパ球移動の機構の解明については、大網乳斑のリンパ球が大網を被う中皮層の特徴的な穴構造（小孔）を通過することで腹腔（体腔）内へと移動することを示唆する興味深い電子顕微鏡や免疫染色の観察データを得ている。しかし状況証拠的な知見に留まっており、今後ライブイメージングを含めた様々な解析によって、リンパ球の大網乳斑通過における細胞間相互作用とそのダイナミクスが明らかになることを期待する。

本研究者は、さきがけ研究期間中に大阪大学免疫学フロンティア研究所に特任准教授として異動し、ラボを立ち上げた。COVID-19 感染拡大の中、多数の遺伝子組み換えマウスを伴う異動であり苦勞もあったと想像するが、着実な成果をあげており、今後さらに研究が発展することを期待する。腹腔（体腔）における免疫細胞の挙動には未解明なことが多く、その制御機構を解明することは医学や創薬の観点からも重要であり、基礎生物学的な観点からその解明に取り組み大きなブレークスルーを生み出して欲しい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 位置情報レコーディングによる多細胞システム解析
2. 個人研究者名
沖 真弥（京都大学大学院医学研究科 特定准教授）
3. 事後評価結果

本研究課題では、Single Cell RNA-Seq (scRNA-Seq) に用いられる逆転写用プライマーに特定波長の光で開裂する化学修飾を付加することによって、光照射領域だけで *in vitro* transcription によるライブラリ増幅が起こる Photo-Isolation Chemistry (PIC) — RNA-seq 法の開発に取り組み、空間情報付きの scRNA-Seq 解析技術を完成させた。細胞内器官レベルの空間情報もサブミクロンの高い解像度を与えることが確認された。

さらにはオープンクロマチン解析技術 (ATAC-seq) や、少数細胞でタンパク質-DNA 相互作用をゲノムワイドに検出できる ChIL-seq 法にも適用可能であることを示し、局所領域のトランスクリプトームとレギュローム情報を同時に取得し解析することを可能とした。当初の目標を十分に満たす技術開発を達成しており、非常に高く評価できる。凍結切片だけでなく PFA 切片にも PIC-RNA-seq 法を適用可能なプロトコルを作り、基礎生物学に留まらず臨床検体の病理解析等、医学分野にも広く応用し易くして、共同研究の輪を広げていることも評価できる。

本さきがけ研究に続く競争的研究資金の獲得にも成功し、PIC RNA-seq 開発の成功に安住することなく、本さきがけ研究で開発した 2 次元の PIC 技術を高次元方向にも発展させようと研究を進めていることは喜ばしい。今後も、継続的に革新的な技術開発に挑戦し続けることを期待する。今後の技術開発には、早い段階からインパクトの大きい生命現象に取り組む研究者とともに技術開発を進める、あるいは発表と同時にキット化にして販売するというような、競争が激しい分野で研究成果の認知度を押し上げ、さらには標準的な手法として広く受け入れられるための仕掛け作りも期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞間相互作用の理解に資するゲノムワイド1分子遺伝子空間分布解析

2. 個人研究者名

小口 祐伴 (科学技術振興機構 さきがけ研究者/理化学研究所開拓研究本部 研究員)

3. 事後評価結果

Single cell RNA-Seq に空間情報を付加する技術は非常に注目される分野であり、多くの研究者が取り組む競争の激しい研究分野である。本研究者は、これまでに開発を進めてきた非増幅シーケンス原理を応用し、非増幅シーケンサーと既存の次世代シーケンサーを併用することによって網羅性と1分子単位の空間精度を兼ね備えた空間遺伝子発現解析技術の開発に取り組んだ。

まず、独自の1分子シーケンスプラットフォーム技術を活用し、バーコード配列解析技術の開発に成功し、論文発表を達成したことは評価できる。次に、mRNA 補足プローブの密度を高くすることで遺伝子発現の高感度検出を達成した。しかし、mRNA を未補足の補足プローブによるバックグラウンドの回避に想定以上の時間を要した。最終的に非増幅シーケンス基板外で mRNA の cDNA 化とバーコーディングを行い、後から基板上に転写して解析する方法を確立した。現在、細胞由来の高密度の cDNA を1分子単位の解析するという問題も解決しつつある。

競合技術が次々と生まれている状況であるが、これら競合情報を良く吟味し、開発したオリジナルな技術のメリットを生かせる場を、さきがけ研究として提案した枠組みだけにとらわれることなく産学を含めた幅広い選択肢に求めてイノベーションにつなげていって欲しい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 高次血管網の形成を制御する微小環境ダイナミクス

2. 個人研究者名

木戸屋 浩康（福井大学学術研究院医学系部門 教授）

3. 事後評価結果

本研究課題では、高次構造として形成された血管群が組織中を移動する現象を「血管束移動」と名付け、この血管束移動に血管制御好中球と名付けた好中球サブセットの関与を見出した。また、それらの細胞群から分泌される血管束移動を誘導する分子の同定まで達成している。組織内で血管制御好中球が血管束移動を誘導する一連の過程を明示するために、血管制御好中球を可視化するイメージングマウスを作成して取り組んだ血管束移動のメカニズム解明において、大きな研究成果が上がっており、高く評価される。さらに、既存の血管から新たな血管の芽が生じる血管発芽における組織微小環境の役割に着目し、種々の検討を行う中で、血管発芽の場には適度な硬さが必要であることを *in vitro* での解析から見出し、*in vivo* でも証明を進めている。

これらの研究成果は、血管形成とその制御機構の研究に新たな展開をもたらすものであり、今後、基礎生物学のみならず、腫瘍環境における血管形成機構の解明や治療薬の開発等、医学・創薬領域への展開も期待される。

本研究者は本さきがけ研究領域に加わる前から高い評価を受けていたが、本さきがけ研究においても成果を着実に積み上げた。福井大学学術研究院医学系部門の教授に着任し、独立した研究室を運営することによって、これまで以上にオリジナリティーを発揮し、重要な生命科学の根本問題をかぎ分け、その解明に邁進することを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： テンソル分解を利用した細胞間相互作用の時空間解析

2. 個人研究者名

露崎 弘毅（理化学研究所生命機能科学研究センター 基礎科学特別研究員）

3. 事後評価結果

本研究課題では、数学的手法であるテンソル分解を、種々のコンテキストのデータに基づく生命現象の理解に貢献するツールとして開発することに取り組んだ。

当初の目標では、研究者が作成した細胞×細胞×リガンド・受容体ペアを解析する scTensor を時空間 scRNA-Seq データに拡張することに取り組むことを計画していたが、後発の手法 Tensor-cell2cell (Erick Armingol et al., 2022) に先を越されたこと、領域内共同研究の機運が高まったことにより、領域内の様々な生命科学データにテンソル分解を適用する方向に研究方針の主軸を変更した。

1 期生豊島有研究者の複数個体の線虫時系列神経活動データから、特定の機能を持つ神経細胞同士の相互作用をテンソル分解で抽出する WormTensor という解析手法を開発・公開し、細胞間相互作用や遺伝子発現に関わる重要なパターンを抽出できることを示した。

同じく 1 期生の吉田聡子研究者が寄生生物コショガマと、その宿主シロイヌナズナとで行った（バルク/単核）RNA-Seq データを解析し、寄生に関する寄生・宿主側の細胞間相互作用に関わる遺伝子群を特定した。また、同じく 1 期生の谷口俊介研究者と共同で、バフンウニの（バルク/1細胞）RNA-Seq データを解析し、バフンウニの発生・分化に関連した細胞間相互作用や、光と消化管形成の関係性の解析を実施中である。この他にも領域内の研究者に scTensor のデータの準備方法や使い方の指導を行った。領域内研究者との共同研究を通じて、実際の生命科学のデータを扱うソフトウェアが作製されたことの意義は大きい。現在も解析が続いており、今後、さらに興味深い細胞間相互作用が見出されていくと期待される。

また、より汎用的に様々なデータを統合し、テンソル解析できる手法 (DelayedTensor, mwTensor) を開発し、R パッケージのソフトウェアとして公開した。丁寧な説明書とともに実行例が明示されており、データが取得されるあらゆる分野において、基礎研究の進展に貢献することが期待される。非営利的な活動の中で、ソフトウェアの開発や普及活動に取り組んでいる点についても評価したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 接着の偏在によるモザイク形成メカニズム

2. 個人研究者名

富樫 英（神戸大学大学院医学研究科 助教）

3. 事後評価結果

本研究課題では、聴覚器内耳蝸牛管の聴覚上皮などで、2種の細胞の間で割り込みが起こりモザイクパターンを形成するメカニズムの解析と割り込み現象を記述する数理モデルの作成と関係する生理機能の解明に取り組んだ。

ネクチンとカドヘリンが2つの同等の接着力を持つ接着面の中で、一方の細胞辺だけに強く偏って局在するメカニズムを明らかにするために、細胞界面のネットワーク運動を記述する数理モデル（Interfacial network dynamics model）を数学者らと創出した。これにより、従来は表現できなかった「曲線」を含む多様な上皮構造を再現することを可能とし、細胞間の接着力よりも界面張力がパターン形成に重要であることを明らかにしたことは、大きな成果である。

さらに、ネクチンノックアウトマウスなどの表現型の解析から、内耳蝸牛管の聴覚上皮における感覚細胞と支持細胞がモザイク配列をとることが蝸牛有毛細胞の生存と聴覚機能の構造的基盤となっていることを見出した。モザイクパターンの形成が生体の機能に重要な役割を担っていることが示されたことも大変興味深い。

また、毛包オルガノイドの形成の際に、細胞の接着力を操作することで、オルガノイドの形成効率が劇的に上昇することを示した。医学的な応用も考えられる興味深い発見である。

細胞の割り込み機構の解析については研究のさらなる進展を期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 線虫全神経の1細胞遺伝子発現解析と活動計測

2. 個人研究者名

豊島 有（東京大学大学院理学系研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究課題では、自由に動き回る線虫の頭部の全神経細胞の神経活動情報を取得することによって、行動中の線虫の神経系の動作原理に迫ることを目指した。この目標を達成するために、全神経細胞を自動追尾する電動ステージと高倍率と低倍率の顕微鏡を組み合わせた独自の正倒立顕微鏡を完成させた。さらに、保定された線虫の全脳神経活動データを用いて、複数個体間で共通した神経活動を検出する手法を開発し、自由行動中の線虫の前進や後退、首振りといった要素行動と強く相関する神経活動を見つけている。素晴らしい研究の進展ぶりである。

また、取得した神経活動を個々の神経細胞に結び付けるため、自身で作成した各種神経細胞特異的プロモーターによる蛍光発現をベースにした神経細胞のアノテーション情報に加えて、Seq-FISG等の手法によるアノテーション情報の整備を進めている。神経活動情報の取得技術とともに、神経活動の動作原理の解明を支える重要な情報となると期待する。

これらに加えて、本領域の露崎弘毅研究者と共同で、テンソル分解を用いて保定された線虫の多階層の全脳神経活動データから、機能的な神経モジュールを抽出する新規クラスタリング技術を開発していることも高く評価できる。

生命現象を多角的に詳細に解析する手法を開発して実際に大量の定量的なデータを取得し、それらを解析する研究手法の開発を並行して進めるというデータ駆動型のサイエンスを着実かつ統合的に進めてきたことは高く評価できる。本研究で開発された研究プラットフォームは他の生物学研究、情報科学研究にも波及効果を及ぼすことが期待される。

線虫は古典的なモデル生物であり、行動や神経活動についても多くの知見の蓄積があり、行動と神経ネットワークの関連を解く上で多くの利点がある。これを活かして、大きな生物学的問題に取り組み、「とがった」インパクトのある成果をあげてゆくことを期待したい。

これまでの実績に加えて本さきがけ研究の成果が認められ、准教授に昇任し、独立した研究室を立ち上げるに至ったことも大変喜ばしい。益々の研究の発展を期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 多能性不均質さ解消機構の理解と再生医療への応用

2. 個人研究者名

橋本 昌和（大阪大学大学院生命機能研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究者は、マウス着床前胚の内部細胞塊において、個体を形成する高い多能性を有するエピブラストが形成される際に多能性の低い細胞も生まれ、これらの細胞が排除されることを見出していた。

本研究課題では、内部細胞塊細胞が隣接細胞の多能性状態を認識し、多能性の低い細胞を排除する機構の解明に取り組んだ。内部細胞塊を Caspase 阻害剤によって細胞死を抑制した状態で 1 細胞遺伝子発現解析を行い、排除される低多能性細胞の遺伝子発現パターンが発生の遅れた細胞と類似していることを見出した。さらにエピブラストになる細胞と排除される細胞との間で細胞間認識に関わる可能性のある分子を探索する中で、一方の細胞にリガンドが発現し、もう一方の細胞がその受容体が発現する関係にあるようなリガンド-受容体ペアについて、本領域 1 期生の露崎弘毅研究者が開発した scTensor を利用して見出した。これをきっかけにして、発生に伴ってエピブラストから発現されるそのリガンドが、発生の遅れた細胞に発現する受容体に作用し細胞死を誘導することが、多分化能の低い細胞の排除に重要な働きをしていることを見出した。これらの知見は初期発生期にとどまらず、臓器形成期の組織発生や成体組織の品質保証といった問題にも発展してゆく可能性があり、非常に興味深い。

これらの研究成果は、本研究者の高い胚操作技術に支えられており、その研究能力は高く評価できる。加えて領域内での議論等を通じて、当初のドグマに拘泥せずいろいろな可能性を考え中立的にデータと向き合う姿勢を身に着け、研究者として成長したと評価している。今後も、生データを虚心坦懐に眺めることをベースに生命科学の本質的な問題に取り組んで欲しい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 曲率に対する力学応答システムによる分岐形態形成

2. 個人研究者名

平島 剛志（シンガポール国立大学メカノバイオロジー研究所 助教授）

3. 事後評価結果

本研究課題では、上皮シートにおける組織曲率に対する力学応答システムと自律的な形態形成の理解に向けて、細胞間相互作用が生み出す形-カーシグナルの関係の解明に取り組んだ。

FRET の原理に基づく ERK 活性のライブイメージング測定技術と、細胞が基質に対して及ぼす牽引力を測定するイメージング手法を組み合わせ、細胞集団における細胞牽引力と ERK シグナル活性の同時測定系を世界で初めて確立し、力学刺激が ERK 活性を通じてアクチン重合を制御し細胞が生み出す力にフィードバックされることを腎臓上皮系細胞の培養系で見出した。さらに、成長する組織の生体外培養法と二光子顕微鏡ライブイメージング法を組みあわせ、実際の器官形成過程において上皮細胞が曲率に依存して ERK 活性を制御し、また ERK 活性がアクチン重合を介して組織の曲率を制御することを示した。また、得られた実験結果を基に、生化学反応と多細胞間の力学を含めた数理モデルを構築してシミュレーション解析を行うことにより、ERK 活性と組織曲率の間に負のフィードバック制御が存在し、上皮組織が自律的に形態形成を駆動できることを示した。形態形成についてシグナル伝達や力学を貫いて統一的に理解を進めた論理構成のしっかりした非常に意義深い研究である。

本研究者は本課題の研究成果を多数の原著論文や総説論文として発表し、関連する国際研究集会を主宰してきた。これらの活動を通じて、国際的にも認知度が上がり、理論生物学分野での重要国際誌である Journal of Theoretical Biology 誌の編集委員となり、シンガポール国立大学メカノバイオロジー研究所に研究室主宰者として招致され 2022 年 6 月に着任するに至っている。今後もこの分野の国際的なフロントランナーとして活躍することを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： オジギソウの運動を支える植物独自の細胞間情報伝達

2. 個人研究者名

真野 弘明 (科学技術振興機構 さきがけ研究者/自然科学研究機構基礎生物学研究所
特任助教)

3. 事後評価結果

本研究課題では、オジギソウのおじぎ運動において、多数の葉の運動が高速かつ同調して起こるメカニズムの解析に取り組んだ。まず、オジギソウのおじぎ運動の解析の為、非モデル植物であるオジギソウのトランスジェニック技術を確立し、CRISPR/Cas9 による遺伝子破壊や Ca^{2+} 動態のライブイメージングによって、 Ca^{2+} の関与を示した。さらに、葉を動かす器官である葉枕の収縮側に高発現する遺伝子として、機械刺激受容型陰イオンチャネル MSL10 とグルタミン酸受容体様チャネル GLR3 を同定し、これらの変異体がおじぎ運動の速度や可動範囲に異常を示すことを突き止めた。非モデル生物において分子生物学的な研究基盤を築いたことは一定の評価ができる。

その後、各種のセンサー蛍光タンパク質を発現するトランスジェニック植物体を作製し、運動細胞における動態観察を試みた。しかしながら、刺激直後の急速な pH 低下によって pH センサー以外の様々な蛍光タンパク質の蛍光が非特異的に減弱し、 Ca^{2+} シグナルの立ち上がりと pH 変動以外の細胞内シグナルのライブイメージングを行うことができなかったことは残念であった。

さらに GLR3 がアミノ酸を受容して活性化されるリガンド依存性チャネルであると予測し、そのリガンド探索にアフリカツメガエルの卵母細胞を用いて取り組んだ。しかし、種々のリガンド候補についてトライしたものの、目的のチャネル反応は検出できず、電圧の変化に対しても応答が得られなかった。

おじぎ運動のメカニズム解明に至らなかったことは残念であるが、MSL10 変異株に野生型 MSL10 を導入して表現型の回復が見られたこと、また MSL10 のおじぎ運動への関与は GLR3 ではレスキューが見られないことから、GLR3 変異体の効果はオフターゲットである可能性が示唆されたこと、そして葉枕の収縮側に高発現する機能未知遺伝子 ITI が刺激応答に関わることを特定したことなどは、今後の研究につながると期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： Wnt による平面細胞極性の動的形成機構の解明

2. 個人研究者名

三井 優輔（自然科学研究機構基礎生物学研究所 助教）

3. 事後評価結果

従来 Wnt11 はいわゆるモルフォゲンとして濃度勾配を作ることで、平面細胞極性を制御すると考えられてきたが、本研究者は濃度勾配には従わない Wnt の局在性を明らかにしてきた。本研究課題では分泌性シグナル蛋白質 Wnt の可視化を基盤として、Wnt11 蛋白質による平面細胞極性の形成を、先端的イメージング技術を活用して解析し、分子・細胞レベルでの相互作用として理解することに取り組んだ。

細胞サイズが大きいアフリカツメガエル胚細胞の利点をいかして、Wnt11 および平面細胞極性関連分子の可視化と細胞接着面での高解像度イメージングの組み合わせにより、まず、分泌された Wnt11 タンパク質の分布が、これを係留する足場分子の分布を反映することを示した。次いで平面細胞極性のコアグループと分類されていた遺伝子・タンパク質が、足場分子の合成や分布を制御することを明らかにした。これらは、Wnt/平面細胞極性シグナルによる組織内細胞極性の決定に関わる機構を解明する先駆的な研究であり、これまで考えられて来たモルフォゲンの概念を書き換える成果である。今後、そのダイナミクスについても解析が進むことを期待したい。さらに、培養系で平面細胞極性を少なくとも部分的に再現できる系を構築したことも注目される。従来の *in vivo* での解析系では迫ることができなかった詳細な Wnt/平面細胞極性形成のメカニズムの解明や、平面細胞極性をもったオルガノイドの実現などに結びついて再生医療等への展開の可能性も秘めている。

本研究者は、生命現象に幅広く興味を持ち、領域内での各種の議論を活性化してきたことも高く評価される。本さきがけ研究でジュニア PI として大学院生を指導してきた経験も、今後研究室を主宰するのに役立つと期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 光による消化管形成制御機構の解明

2. 個人研究者名

谷口 俊介（筑波大学生命環境系 准教授）

3. 事後評価結果

本研究課題では、体が非常に透明で、生きたままでも消化管を外側から丸ごと観察することができるバフンウニ幼生というユニークな系を地道に観察する中で、光に応答して消化管の幽門が開口することを見出し、そのシグナル伝達経路の解明と分子実態の解明に取り組んだ。

精緻な観察と熟練した顕微操作やノックダウン技術を駆使し、脳の Go-Opsin 細胞がセロトニン神経を介して、幽門近傍に NO 産生を誘導して開口を起こすことを見出した。さらにこれらの Go-Opsin 細胞とセロトニン神経の配置が幼生の成長に伴って変化してゆく様子を明らかにした。研究対象の注意深い観察をきっかけとする興味深い知見であり、高く評価できる。同時に、棘皮動物幼生の光応答の包括的な理解に取り組んでおり、また光刺激に応答する遺伝子の網羅的な探索を本領域の露崎弘毅研究者と共同で取り組むなど、今後の進展が期待できる。さらに、ハリサンショウウニにおけるゲノム編集技術を開発し、アルビノの作成に成功したことは、限られたモデル生物に偏りがちな生物学研究において、多様な生物の理解に貢献する優れた業績である。

設定した目標を十分に超える成果を示しており、本研究者の研究能力の高さがうかがえる成果である。素晴らしい成果であるが、ウニでの個々の生命現象の詳細な解析だけではなく、一步引いて、ウニから得られた生命現象に関する知見を生物-生命現象全体の理解に結びつけてゆく高い視点を持った研究者として成長してゆくことを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 異種植物間ネットワーク解析による植物間相互作用の理解

2. 個人研究者名

吉田 聡子（奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究課題では、異種植物である宿主に侵入し、細胞を隣接させながら細胞のアイデンティティを変遷させて寄生を成立させる寄生植物コシオガマに着目し、寄生植物が宿主にどのように侵入しているかについて、組織学と遺伝学を利用したシグナル伝達の解析を行った。

まず、宿主感染時の侵入部における連続切片画像の解析から、進入細胞を形態と細胞内部構造とを指標にマーキングし三次元再構築することによって、吸器の内部細胞と宿主細胞の空間配置を示し、導管の接続様式を明らかにした。さらにレーザーダイセクションを駆使したマーカー遺伝子の発現から、宿主の師部は侵入植物の師部とは接続しないことを明らかにした。地道な作業をベースに、寄生植物が宿主細胞に侵入する様子を精緻に解析しており、素晴らしい業績である。さらに、寄生植物の変異体作成による遺伝学的な解析から、植物ホルモナーエチレンのシグナル経路や、宿主の維管束の形成能が寄生植物の道管連結に必要であることを見出した。また変異体に感染したコシオガマ吸器の時系列トランスクリプトームおよびシングルセルトランスクリプトーム解析に取り組み、オーキシシンとサイトカイニンにより制御される宿主の維管束分化シグナルが寄生植物吸器内の維管束幹細胞分化に必要であることを明らかにしている。新しい解析技術も積極的に取り入れて異種植物の寄生という現象の解明に取り組んでいることは高く評価できる。

今後は、個々の現象に分け入って詳細な記述と解析を行うことに加えて、見た現象を生命科学の大きな問題につなげて展開してゆくことも期待したい。例えば、植物の自己/非自己認識機構については、受粉時などの生殖過程や植物病原体侵入過程が良く研究されているが、寄生植物の進入過程における自己/非自己認識機構を明らかにすることができれば面白いであろう。さらに応用面も含めて、次なる大きな展開につながることを期待できる。寄生植物の枠を超え、植物界に広く見られる共生を含むエコシステムに視点を広げた研究を展開するのも面白いと思われる。