

## ERATO「長谷部分化全能性進化」プロジェクト

### 追跡評価報告書

#### 総合所見

本プロジェクトは、高い分化全能性を持つヒメツリガネゴケを研究対象として傷害により誘起される再生の高い能力に注目して、リプログラミングの分子機構を解明することを大きな目標として実施された。研究開始当時はヒメツリガネゴケのゲノム情報、形質転換系、遺伝子発現解析などの方法論が未整備であり、その実験系を立ち上げるどころから本プロジェクトに取り組んだ。ヒメツリガネゴケ細胞の実験系の整備に関して、ゲノム解析、トランスクリプトーム解析、バイオインフォマティクス、バイオイメージング技術の導入など幅広い技術基盤を確立して、非モデル植物のヒメツリガネゴケを優れた実験系とする研究基盤を作り上げた。本プロジェクト終了後、さらに、これらの技術基盤を用いて解析した結果、リプログラミングに関わる重要な機能を持つ鍵因子の幾つかを同定することに成功した。特に、幹細胞誘導因子 *STEMIN* の発見とその相同性遺伝子の機能解析や、哺乳動物の多能性幹細胞誘導因子 *Lin28* の相同性遺伝子の *PpCSP1* が幹細胞誘導に関わる因子であることを示すことができたことは動物と植物の幹細胞化に必要な共通のメカニズムを理解することにつながる大きな成果であると高く評価できる。また、本プロジェクトの期間中および終了後の成果は、*Science* 誌など多くのトップジャーナルに発表され、米国、ドイツとの国際的な共同研究も大いに発展したことから、世界的に目に見える成果を上げることに成功したと言える。

本プロジェクト終了後、研究を進めるにあたって整備されたゲノム解析基盤、エピゲノム解析基盤、そして細胞観察のイメージング基盤は本プロジェクト以外の研究者にも広く利用されて植物科学の発展に貢献した。さらに、長谷部研究室の植物の進化研究にも活用されて大きな成果に発展した。また、ヒメツリガネゴケは遺伝子破壊の実験系が確立したことから植物遺伝子の機能解析に広く利用されるようになった。その後、苔類のゼニゴケの実験系の研究も日本で発展して、コケ植物を用いた進化発生学における遺伝子機能の解析に広く利用されるようになった。

本プロジェクトは、基礎生物学研究所において4名のグループリーダーと研究員、技術員を組織して進められたが、参画した研究者の多くは本プロジェクト終了後にアカデミックポジションに就き活発に研究を進めている。また、PI についての研究者もおり当該分野の発展に貢献している。

以上、本プロジェクトは、研究期間中の技術基盤の構築と利用により国際的な成果を挙げ

ることに成功し、終了後も順調に発展しておりレベルの高い成果を上げて新研究領域を切り開く成果になったと評価できる。

## 1. 研究成果の発展状況や活用状況

本プロジェクトは、終了後も継続して多くの研究成果が挙げられている。プロジェクト関連の研究成果が *Science*, *Nat. Commun.*, *Dev. Cell*, *Development* などの一流誌に発表されていることは国際的に大きなインパクトを与えたプロジェクトであったことを示している。本プロジェクト終了後の2017年に *Nature Communications* に発表された論文で *PpCSP1* 遺伝子が動物と植物で共通するリプログラミング因子であることを示した報告は画期的な成果である。幹細胞研究において動物と植物の共通の因子が関わることはリプログラミングの基本的な理解につながる成果であると高く評価できる。また、リプログラミングに関わる因子として、*STEMIN*、*オーキシン*などの関与を示す成果も得られており、本プロジェクト終了後も当該分野を牽引する成果を上げていることを示している。

また、発生プログラムの研究に関しても大きな成果が得られており、幹細胞の種類を決める AP2 型転写因子の発見、単相世代と複相世代の発生の切り替えに関わる *class2 KNOX* 転写因子の発見、*オーキシン*シグナルを介した原糸体の伸長制御への関与の発見など大きな成果が得られている。これらの成果は、本プロジェクト期間中に整備したゲノム解析基盤や幹細胞関連遺伝子の同定に関する成果が基礎となって、その後の新たな発展につながっていると評価できる。さらに本プロジェクトで開発された解析基盤は、*ヒメツリガネゴケ*の研究だけでなく植物科学の一般的な解析技術として広く利用されて当該分野の研究の発展の一翼を担った。

本プロジェクト終了後、長谷部を代表として発足した新学術領域研究において、生物の複合適応形質の進化の解明に関する研究プロジェクトが実施された。その中で食虫植物の葉の形態形成に関して興味ある成果が上げられており、*Nat. Commun.* に発表されており、形態形成に関するユニークな研究として高く評価されている。

さらに、*ヒメツリガネゴケ*のゲノム情報解析を基盤として遺伝子機能解析の基盤的な技術解析、細胞解析のイメージング技術の解析技術はさらに発展して、苔類の*ゼニゴケ*のゲノム研究に発展しており、*コケ*をモデルとした植物の進化研究、比較ゲノム研究が発展している。本プロジェクトで利用された方法論の有効性が他の非モデル植物の系でも有効であることが示された。非モデル植物の実験系開発の方法論のさきがけとなった。

## 2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

### (1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

1990年代からシロイヌナズナやイネなどのモデル植物の遺伝学、ゲノム研究が発展して、2000年にはシロイヌナズナゲノム解読、2004年のイネゲノム解読が達成して、その後のゲノム機能研究による遺伝子の機能解析、遺伝子ネットワークの解析が格段に進んだ。本プロジェクトでは、2005年に非モデル植物のヒメツリガネゴケを積極的に取り上げ、ゲノム解読と遺伝子破壊変異体による機能解析、イメージング技術を用いた細胞解析技術などを用いてリプログラミングに関わる遺伝子の探索に取り組み、その後、本プロジェクトで進められたゲノム解読、遺伝子発現解析と探索、遺伝子破壊変異体の作製と機能解析、細胞解析のためのイメージング技術などの解析基盤技術は他の植物のゲノム科学の推進に役立った。

本プロジェクト終了後、植物細胞のリプログラミングの制御因子の解析が進み、動物の幹細胞誘導因子の相同性因子が関わることを示されたことから、動物と植物のリプログラミングに共通したプロセスがあることが示されたことは大きな成果である。また、シロイヌナズナの研究から提唱された幹細胞の維持には特異的な微小環境が必要とされるとする仮説とは異なり、ヒメツリガネゴケでは単細胞でリプログラミングされることが示され、初期のリプログラミングは幹細胞の維持とは異なったメカニズムで行われることが示された点は大きな成果である。

### (2) 研究成果の応用へ向けての発展

本プロジェクトで解明されたリプログラミングの制御因子の解析は、植物の幹細胞の機能、特に全能性発動にかかわる基本的な知見として、植物細胞の増殖の制御に利用可能である。また、植物体細胞の効率良いリプログラミングと全能性の獲得に関する重要因子の同定により、形質転換細胞から個体の再生の技術開発に役立っている。

本プロジェクトで開発された解析技術は幅広い研究開発に利用されている。幹細胞化とヒストン修飾の相関関係の解析、植物細胞の解析のための透明化技術、RNA シークエンス技術や顕微鏡技術なども独自技術を開発し広く使われている。

広報活動も積極的に進めており、各種プレスリリース、国立博物館での展示とトークショーなど成果を優しく幅広く解説したことは、植物科学の成果を広く社会に発信する活動として高く評価される。

### (3) 参加研究者の活動状況

長谷部は本プロジェクト終了後、植物の進化の分野で活躍を続けており、米国植物学会ペルトン賞、進化学会賞、木村資生賞などを受賞し、新学術領域の代表として、複合適応形質

の進化に関する研究を推進して研究を発展させている。その後も多くの国際会議で招待講演を行っており国際的に活躍している。

また、本プロジェクトに参加した研究者は、植物科学の研究分野でのアカデミア職で研究活動を進めている。4名のグループリーダーに関しては、久保は特任准教授、佐藤は特任講師、西山は助教としてアカデミア職でそれぞれ研究を発展させ、それぞれ競争的資金を獲得して活発に研究を進めている。一方、倉田は特任准教授などアカデミア職で研究を続けた後、民間企業に移籍して産業界でプロジェクトの経験を生かしている。さらに、技術参事だった榎原は、プロジェクト終了後には准教授となり学会賞を受賞するなど目に見える活躍をしている。プロジェクトに参加した他の研究者もそれぞれ新たな研究の場を得て活躍しており、ゲノム機能解析、バイオイメージング技術などの普及に大きく貢献した。

### 3. その他特筆すべき事項

本プロジェクトの成果を振り返ると、シロイヌナズナやイネなどのモデル植物の発展の成果を受けて、非モデル植物であったヒメツリガネゴケを国際協力により、ゲノム解析、遺伝子破壊による遺伝子機能解析、細胞のイメージング解析など新たな技術開発とゲノム解析技術基盤を構築することによって、優れた実験系として発展させて植物科学研究の裾野を大きく広げる役割を果たした。

長谷部は、本プロジェクト期間中は分化全能性に関わるリプログラミングに関わる制御遺伝子の解析を進め、本プロジェクト終了後は基礎生物学研究所の共同利用機関の役割を最大に利用して、研究所で整備した解析基盤技術を用いて進化学的な視点で、発生学、細胞生物学など、より広範な研究課題に取り組んで研究を発展させた。

また、ヒメツリガネゴケのプロジェクト研究は、京都大学大学院生命科学研究科の河内孝之の苔類のゼニゴケ研究の発展にも大きな影響を与えており、日本のコケ研究と比較ゲノム研究を牽引したと高く評価されるべきである。

一方、研究成果を挙げたプロジェクト関連の研究者の多くが現在でも任期付のポジションを続けており、このことは重要な論文が発表されるまでにプロジェクト終了後しばらく時間が必要であったことも一因であるが、研究員の身分の安定化、企業との人材交流などを促進することも研究開発を持続させるためには重要であると思われる。