

研究領域「多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出」中間評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

本研究領域では、組織等における多細胞間の時空間的な相互作用を、分子レベルあるいは細胞レベルで解析し、動的な生命システムの理解に資する技術や理論の創出を目指します。

近年、1細胞レベルでのオミクス技術やイメージング技術、さらには大量データを処理する計算機科学等の発展に伴い、細胞や生体分子の網羅的かつ定量的な解析が可能になりつつあります。これにより、個別の遺伝子や分子に着目した研究から、遺伝子群や分子群の1細胞レベルでの変化を対象とするような、より複雑な解析へとライフサイエンスの方法論に変化が認められます。しかしながら、時空間を考慮した生命システムの研究では、細胞や分子の経時的解析や組織・生体の三次元解析などで多くの技術的な隘路が存在します。そのため、技術的なブレイクスルーにより、生体内やそれに近い状態における細胞内外の分子の挙動や細胞の動態変化などに関して、時間情報や位置情報を加味した定量性の高い計測手法やデータ解析技術等の創出が求められています。

このような背景を踏まえ、本研究領域では、細胞間や分子間のネットワークの時空間的な理解に資する新たな技術や理論を構築し、多細胞動態の解明に関する研究開発を推進します。また、これらの研究開発を通じて得られる質の高いデータやパラメーター等から、多細胞の動態を予測・操作するための技術基盤を構築します。

2. 中間評価の概要

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・CRESTにおける中間評価の目的、方法、評価項目及び基準に沿って実施した。

2-2. 評価対象研究代表者及び研究課題

2020年度採択研究課題

- (1) 榎本 秀樹（神戸大学大学院医学研究科 教授）
腸-脳機能コネクティクスによる腸内感覚の機能解明と操作
- (2) 武川 睦寛（東京大学医科学研究所 教授）
1細胞内分子振動と多細胞間相互作用によるストレス応答機構の解明
- (3) 豊島 文子（京都大学医生物学研究所 教授）
生理的組織リモデリング機構の解明と臓器操作技術の開発
- (4) 西田 基宏（九州大学大学院薬学研究院 教授）
超硫黄フラックス解析基盤の創出による筋頑健性構築
- (5) 森下 喜弘（理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー）
組織変形動態解析を起点とした種間・器官間で保存された形態形成則の解明

2-3. 中間評価会の実施時期

2023年10月25日（水曜日）

2-4. 評価者

研究総括

松田 道行 京都大学大学院生命科学研究所 教授

領域アドバイザー

青木 一洋	自然科学研究機構生命創成探究センター 教授
赤城 剛	エーザイ（株） OBGメディシンクリエーションディスカバリーオン コロジー筑波研究部 主幹研究員
井上 貴文	早稲田大学理工学術院 教授
今本 尚子	理化学研究所開拓研究本部 主任研究員
小林 博幸	塩野義製薬（株）ヘルスケア戦略本部 イノベーションフェロー
相賀 裕美子	国立遺伝学研究所遺伝形質研究系 教授
桜田 一洋	慶應義塾大学医学部 教授
佐野 雅己	上海交通大学自然科学研究院 教授／東京大学 名誉教授
鈴木 穰	東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授
楯 眞一	広島大学大学院統合生命科学研究科 教授
平井 優美	理化学研究所環境資源科学研究センター チームリーダー
山本 雅裕	大阪大学微生物病研究所 教授

外部評価者

該当なし

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 腸-脳機能コネクティクスによる腸内感覚の機能解明と操作

2. 研究代表者： 榎本 秀樹（神戸大学大学院医学研究科 教授）

3. 中間評価結果

臓器感覚や多臓器連関のネットワーク原理の解明を目指す独自性の高い研究であり、今後の大きな発展が期待できる。しかし、研究代表者のグループが進めている腸管内分泌細胞（EEC）のサブタイプ特異的な活性制御マウスについては、多大な努力を払って準備している点は大いに評価されるべきであるが、一方で、外国のグループが既に論文を発表したことや、技術的問題点からいくつか計画の変更を余儀なくされるなどの懸念材料もある。多数の組換えマウスを用いて行う研究であるだけに、残された時間を考えつつ、例えば、少数のマウスラインに絞って解析を先行して速やかに論文化するなどの工夫や、作出しているマウスを使わないでできる解析を進めていく、などの見直しが必要ではなかろうか。分担研究者の研究グループはほぼ予定通りに進捗していると評価される。今後、研究チーム全体として、細胞パスウェイの記述から、内包する遺伝子発現制御等の分子実体についての解析を進めること、また、領域の目指す定量的解析という点に留意して研究を進めていただくことを期待する。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 1 細胞内分子振動と多細胞間相互作用によるストレス応答機構の解明

2. 研究代表者： 武川 睦寛（東京大学医科学研究所 教授）

3. 中間評価結果

ストレス応答シグナルのアナログ-デジタル変換機構について質の高い細胞生物学的研究を遂行している。ストレス反応を制御する JNK 経路の活性が細胞密度依存性に、アナログ-デジタル変換を起こす現象が他のシグナル伝達経路とのクロストークに依存して起きていることを明らかにした。さらに、これらの細胞内情報伝達系を内包する数理モデルを構築し、正常細胞とがん細胞の増殖・細胞死の様式を再現した点も評価できる。このような MAP キナーゼ経路のシステム生物学的アプローチに向けて定量的データを蓄積している点は領域の目標に合致するものである。また、Ras-ERK 経路に関する質の高い論文をコンスタントに発表している点も高く評価される。将来的には、単一細胞の JNK シグナルのアナログ-デジタル変換が多細胞システムになったときにどのような機能を創発するのか、多細胞間相互作用によるストレス感受性調節の分子機構、その生理的・病理的意義の解明といった方向に研究を進め、癌や慢性炎症性疾患の新たな治療コンセプトの発見に繋がれば理想的である。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 生理的組織リモデリング機構の解明と臓器操作技術の開発

2. 研究代表者： 豊島 文子（京都大学医生物学研究所 教授）

3. 中間評価結果

妊娠期および高齢化動物における皮膚組織を研究対象として、力学特性が細胞の運命を決定する機構を研究している。皮膚組織に作用するニュートン力場がどのように組織のリモデリングを誘導するかを明らかにする多階層問題に向けた独創的なアプローチと位置付けられる。また、空間トランスクリプトーム技術や力学センサの開発など、「多細胞」領域にとって重要な技術開発を進めている点も高く評価できる。組織の形態・剛性、トランスクリプトーム、力場といった定量的データの取得と蓄積を意識的に進めており、システム生物学への展開も期待できる。また、研究代表者の研究テーマに各グループがそれぞれの技術を使って貢献しており、チームとして有機的に機能している点も評価できる。さらに、これらの研究成果をインパクトの高い雑誌に多く発表している点も称賛に値する。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 超硫黄フラックス解析基盤の創出による筋頑健性構築

2. 研究代表者： 西田 基宏（九州大学大学院薬学研究院 教授）

3. 中間評価結果

超硫黄分子の生体内での機能や疾患との関係について、独自の計測技術によって世界での研究をリードしている。今後、さらなる基礎研究の成果が期待できるのみならず、新たな治療法など社会実装（イノベーション）につながる成果も期待できる。細胞生物学的研究、疾患モデルに対するスルフィド操作の臨床的効果病態モデルの検証等の研究の成果は一流ジャーナルを含む国際論文が 50 報、5 件の特許出願、そして医師主導臨床試験として結実している。また、当初の目的である「スーパースルフィド量を定量的に可視化計測する基盤技術、汎用性の高いスーパースルフィド動態解析技術、顕微鏡レベルで簡便に実験できる半定量的スーパースルフィド動態解析システム、これらの技術に基づく多細胞間相互作用の統合的理解」という目標についても、着実に実行中であり、今後の論文化や特許化、さらには新たな治療法など社会実装（イノベーション）といった成果が期待される。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 組織変形動態解析を起点とした種間・器官間で保存された形態形成則の解明

2. 研究代表者： 森下 喜弘（理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー）

3. 中間評価結果

理論的背景から現象に迫る、という意味において戦略目標に極めてよく合致した研究である。発想が独創的であり、現代求められている新たな生命医科学を先導する研究と位置付けられる。空間トランスクリプトームデータから組織変形動態を再構成する技術の開発、両生類への遺伝子導入技術など、多細胞の解析に必要な新しい技術も生まれている。特に、本来は再生能が著しく制限されたカエル成体の四肢を完全再生できるようにするというアイデアは純粋に面白く、サイエンスの魅力を伝えるのにも最適の研究課題と思われた。研究成果を順調に論文として発表している点も高く評価される。なお、当初提案された研究提案の一部中止や、新規研究の追加については、研究を行う過程で必然的に発生するものであり、随時、計画を変更することでトータルとしての目標達成にはより近づいたと判断できる。