

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

2019年度採択研究課題

- (1) 今吉 格（京都大学大学院生命科学研究科 教授）
力学場と生化学場の相互作用の計測・操作と予測
- (2) 永樂 元次（京都大学医生物学研究所 教授）
遺伝子制御ネットワークの理解に基づく臓器創出技術の開発
- (3) 澤井 哲（東京大学大学院総合文化研究科 教授）
細胞動態スペクトラムから紐解く多細胞秩序の創発規則
- (4) 土屋 雄一郎（名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 特任教授）
植物ホルモンフローアトラスの構築
- (5) 藤田 克昌（大阪大学大学院工学研究科 教授）
多細胞の包括的分子イメージング技術基盤の構築
- (6) 藤原 裕展（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）
体表多様性を創発する上皮一閃充織相互作用の動的制御機構の解明
- (7) 若本 祐一（東京大学大学院総合文化研究科 教授）
ライブセルオミクスと細胞系譜解析によるパーシスタンスの理解と制御

2-3. 中間評価会の実施時期

2022年10月19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科 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メディス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 新規事業推進部 部長

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： 力学場と生化学場の相互作用の計測・操作と予測
2. 研究代表者： 今吉 格（京都大学大学院生命科学研究科 教授）
3. 中間評価結果

技術開発の観点からはいずれの研究チームも順調に進捗している。今吉グループはさまざまなセンサーや光遺伝学ツールの開発に成功している。また、当初の予定にはなかった新たな全脳イメージングシステムの構築も高く評価できる。磯部グループは今吉研究室に高出力レーザを導入し、深部イメージングや三光子イメージングの準備を進めるなど、協力してプロジェクトを進めている。COVID-19の影響がありやや進捗に遅れが認められるが許容範囲内である。浜松ホトニクスグループも高感度PMTを提供するなど、研究進捗に貢献している。奥田グループは、上皮組織からの細胞脱離や多層化、細胞の集団運動、さらには大変形などさまざまな力学機構の解明に実験とモデルの両面から取り組んでいる。これらの成果を多数の論文として発表している点も評価される。

技術開発は進んでいるが、1、その技術で何か新しいことがわかるのか、2、その技術は本当にユニークで生物試料に適応可能なものかの点にはやや不安が残る。1については、オリジナルな発見がでるか、2については、製品として実装化されるかどうか指標となろう。

研究の進め方については、研究課題名である力学場と生化学場の相互作用の計測についての共同研究はあまり進んでいないように思われる。一方で、他の研究チームと積極的に共同研究を進めている点は高く評価できる。

なお、若手の育成は、若手がどれだけ論文を書いたかが一つの指標になる。後半に期待したい。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 遺伝子制御ネットワークの理解に基づく臓器創出技術の開発
2. 研究代表者： 永樂 元次（京都大学医生物学研究所 教授）
3. 中間評価結果

hPSC(ヒト多能性幹細胞) から、誘導法が確立していなかった複数の組織誘導法(脊索、神経板境界、栄養外胚葉)を新たに開発することに成功している。さらに、hPSCの未分化性および分化を制御するために有用な足場材の開発にも成功しているほか、CRISPRを用いた遺伝子制御についても進歩があった。また、hPSC培養系に最適な1細胞CRISPR解析法を確立するとともに、そのデータから遺伝子制御ネットワークを推定するための新規手法RENGEの開発に成功している。

上記のように、発生・再生や遺伝子工学の研究分野で一定の成果を上げているとみなせるが、いずれも競争が激しい分野であり、今後どれくらいのインパクトが見込めるのかは予断を許さない。ネットワークから状態の遷移をモデル化することは、生命医科学のドメイン知識を推論に導入するために不可欠であり、基礎研究に大きく貢献する可能性を秘めているため、今後、より多くのPOCを期待したい。

中間評価の時点で多くの論文業績を求めるものではないが、大学院生や博士研究員の育成という観点からはコンスタントに論文を発表する姿勢が必要で、その点に、若干の問題を感じる。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 細胞動態スペクトラムから紐解く多細胞秩序の創発規則

2. 研究代表者： 澤井 哲（東京大学大学院総合文化研究科 教授）

3. 中間評価結果

細胞の動態データから変形を表現するテンソル量を抽出するなど、領域で目指す生命現象を記述する定量値を取得するという目標に沿った研究展開がされている点は高く評価できる。また、細胞形態から細胞運動の予測へとつなげる理論の構築にも成功しつつある点も領域の方向に沿った成果として高く評価できる。一方、粘菌を対象とし、数理モデル構築を主眼とするチームであることから、直接的には産業創出やイノベーションに繋がる成果は少ないが、基礎科学の分野では広く影響を与える可能性を持っている。今後、計測技術や数理モデルを一般生物学者が使える仕様にできれば、インパクトはより大きくなるだろう。また、領域内の二階堂グループとの共同研究による細胞性粘菌の形態形成時のトランスクリプトーム解析や、若本グループとの共同研究によるラマンスペクトル解析なども評価できる。発表論文は量・質ともに十分である。特記すべきは多くのメンバーがプロモーションしたり、研究員が長期の研究費を獲得したりするなど、研究活動を通して優秀な人材が育っている点にある。Lyon 大学、Sorbonne 大学、Curie Institute、Zurich 大学と、ヨーロッパを中心に重厚なネットワークが形成されている点も評価できる。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 植物ホルモンフローアトラスの構築
2. 研究代表者： 土屋 雄一郎（名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 特任教授）
3. 中間評価結果

懸案であった蛍光ホルモンを放出するケージ化合物の開発を成功させ、ホルモンの組織内動態の観測に成功したのは大きな成果である。さらに、得られた技術を他のホルモンにも適用して成果を出し始めている点も評価できる。また、イメージング技術の開発という観点から長蛍光寿命の色素開発にも成功しており、広い科学分野へ影響を与える研究成果が出ている。この蛍光プローブを使って動態モデルも作成しているが、まだプローブができたばかりであるので、今後のデータの蓄積を待って、より詳細なモデルの開発を期待したい。一方、研究代表者のグループは、寄生植物による宿主生物の誘因機構について新規の分子を同定しつつあり、今後が大いに期待される。さらに、領域内外の研究グループとの共同研究が進んでいる点や、情報発信に努めている点なども高く評価された。一方、研究代表者のグループからの研究成果が外部発信されていない点がやや物足りない。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 多細胞の包括的分子イメージング技術基盤の構築

2. 研究代表者： 藤田 克昌（大阪大学大学院工学研究科 教授）

3. 中間評価結果

蛍光顕微鏡における計測精度の向上や、ラマン顕微鏡の高感度化など、光学顕微鏡に関わる様々な技術において重要な進歩が認められた。また、高感度ラマン顕微鏡での利用を念頭に重水素をラマンタグとして用いるプローブの開発も進めた。これらの技術を使った生物学的アウトプットとして、心筋のシグナルとアクチンの高精度イメージングや、ラマン散乱と蛍光の同時計測に成功している。さらに、任意のタイミングで心筋を凍結するシステムを開発し、拍動後の正確な時間に組織を固定して観察する技術を開発した点も評価できる。一方、COVID-19による研究資材の納入の遅れなどから、全体に計画が遅れている点は憂慮される。成果という点に関しては、高精度蛍光顕微鏡の論文はドイツのグループに先を越されたとはいえ、ほぼ完成しており、特許も3件ある点は高く評価できる。論文も毎年コンスタントに発表しており評価できる。また、領域内外の研究者との交流や海外の研究グループとの交流も活発であり、情報発信は高いレベルで遂行されている。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 体表多様性を創発する上皮-間充織相互作用の動的制御機構の解明
2. 研究代表者： 藤原 裕展（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

マウス毛包発生の長期ライブイメージング法と、高精度1細胞トランスクリプトーム法を組み合わせることで、毛包上皮細胞の動態、系譜、遺伝子発現状態の変化を網羅し、毛包発生の4Dアトラスを作成した。これらのデータに基づき、皮膚附属器発生に関して「テレスコープモデル」を提唱した。この新しいモデルは学会のコンセンサスとなりつつあり、優れた研究成果と認められる。一方、この動態を理解する数理モデルはまだ現象の追従に留まっている感があり、今後期待したい。また、最近開発した細胞外基質を蛍光タンパク質で標識する技術も今後の進展が期待される。ヒトの皮膚疾患との関連、テレスコープモデルの破綻による疾患の可能性など医学的な導出への可能性も期待される。技術面からは、高精度1細胞トランスクリプトームの進展や、データベース構築で期待以上の成果がでている。

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： ライブセルオミクスと細胞系譜解析によるパーシスタンスの理解と制御

2. 研究代表者： 若本 祐一（東京大学大学院総合文化研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究は、「パーシスタンス」という現象を理解するために、ラマン分光を利用したライブセルオミクス技術と細胞系譜計測・解析技術の確立を目指している。これまでに、ラマンスペクトルとマルチオミクス（トランスクリプトーム、メタボローム、プロテオーム）の対応を確認するとともに、高次元統計によりオミクス推定精度を向上させられることを明らかにしてきた。哺乳類培養細胞を用いてトランスクリプトームとの対応については、ncRNA のデータを取り込むことにより、精度が向上することを示した。メタボロームに関しては、複雑な処理をせずとも、高い精度で予測できることを示している。さらに、プロテオームについても推定できるかを解析したが、一転して、ほとんどできないということが分かった。一方、大腸菌においては絶対定量プロテオーム解析がなされていることから、ラマンとプロテオームとの相関について詳細な解析がなされ、恒常性に関わる分子群と環境反応性の分子群との挙動の違い等が明らかになるなど、大変興味深い。ラマンスペクトルとマルチオミクスを結ぶ画期的な研究として高く評価できる。企業や国内外アカデミアとの共同研究を積極的に進めている点も評価できる。