

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い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(先端的低炭素化技術開発及び先端的カーボンニュートラル技術開発(ALCA-Next)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

2020年度採択研究課題

- (1) 秋山-小田 康子 (JT生命誌研究館 特別研究員)
縞パターン形成の多様性を生み出すネットワーク
- (2) 荒巻 敏寛 (奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 特任助教)
膜電位を介した細胞間相互作用による形態形成機構の解明
- (3) 磯村 彰宏 (京都大学医生物学研究所 特定准教授)
動的シグナル勾配と生物時計による組織構築原理の解明
- (4) 大谷 哲久 (東京都立大学大学院理学研究科 准教授)
接着と張力の操作で明らかにする上皮ダイナミクス
- (5) 京 卓志 (大阪大学産業科学研究所 特任研究員)
細胞間相互作用の可視化と操作のための技術開発
- (6) 石 東博 (ポツダム大学生化学・医学研究所 ジュニアグループリーダー)
継続的成長を支える形成層幹細胞の動態と細胞間相互作用
- (7) 高橋 望 (奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科 助教)
葉から始まる植物概日時計の長距離相互作用

- (8) 乗本 裕明 (北海道大学大学院医学研究院 准教授)
睡眠・冬眠を生み出す細胞間相互作用
- (9) 藤井 耕太郎 (フロリダ大学医学部 助教)
タンパク質合成の時空間制御から見た多細胞システムの理解
- (10) 村瀬 浩司 (東京大学大学院農学生命科学研究科 特任准教授)
植物の自家不和合性における細胞間相互作用のダイナミクス
- (11) 森本 雄祐 (九州工業大学大学院情報工学研究院 教授)
細胞の個性と共同性を統制する電気化学ポテンシャル
- (12) 山崎 正和 (秋田大学 大学院理工学研究科 教授)
細胞集団移動が駆動する体毛のコーミング機構の解明)
- (13) 米原 圭祐 (情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授)
コンタクトーム解析の基盤技術の確立

2-3. 事後評価の実施時期

2023年12月19日(火曜日) 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 総合研究大学院大学総合進化科学研究センター 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バイオメディカルエンジニアリング
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、生体の発生現象や組織・器官の環境応答等の生命現象を対象とし、器官・組織を構成する細胞間の相互作用とそのダイナミクスの理解に取り組んだ。多様な計測技術を活用して生体分子や細胞が作る不均一で非連続なシステム動態を時空間的に解析し、その制御機構を解明するとともに、これらの予測・操作技術の創出と、そして何よりも“こころを揺さぶるようなおもしろい生命科学の研究”を目指した。

本年度は、2 期生 13 名が課題を終了し、事後評価の対象となった。いずれの課題も高い目標をかかげ、多くの課題では当初は想定しなかった問題に遭遇しながら、あるものは正面から突破を敢行し、あるものは課題を再定義しながら粘り強くさきがけ研究に取り組む中で想定外の現象を見出し発展させることを通じて期待にたがわぬ研究成果をあげた。その成果の一部は既に学会や自身を責任著者として論文発表されており、今後も多数のさきがけ研究の成果が外部発表されていくと期待している。まだ、外部発表できる形にまでは至っていない研究もあるが、さきがけ研究期間での取り組みは今後の研究活動の大きな基盤となったと確信する。本さきがけ研究で得た経験と成果を足場として、本領域のさきがけ研究者が各々の分野で今後の生命科学研究を牽引していくことを期待する。

また、本領域は身近な分野の研究者と盛んに意見交換を行う場となるだけでなく、本さきがけ領域がなければなかなか実現しなかったと思われる全く異なる分野の研究者とも盛んに意見交換を行い、数多くの連携を育む場となった。本領域の設立目的にかなう大きな成果である。特に、生命科学の研究者が情報科学や計算科学をどのように自分の研究に取り入れていけばよいのか、これらの分野の研究者と親しく意見を交す場を提供することによって数多くの共同研究が生まれたことは意義深いと感じている。本領域で生まれたネットワークは、今後の研究活動の大きな糧となり、将来にわたってサイエンスを推進する力となると確信している。

2 期生のさきがけ研究は 2020 年 11 月に開始されたが、COVID-19 感染拡大の中、選考もすべてオンライン下での実施となり、領域会議も 2021 年度末までは Web 上でしか開催できなかった。しかし、本領域では、「多細胞フェス」という企画を独自に立ち上げ、Web 会議方式で総括や領域アドバイザーによる研究紹介や、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ランチ Meeting をほぼ毎月開催し、さきがけ研究者同士だけでなく研究総括やアドバイザーとも意見を交わし、その研究の進め方や考え方について深く学ぶことができる機会を設けてきた。この仕掛けは、後にリアル会議の解禁によって急速に進展することになった親密な連携の土壌となったと考えている。また、2024 年 2 月末に海外研究者を招いた国際シンポジウムを開催し、2 期生が堂々と自身の成果報告を行い、高いレベルの議論を通して国際的なプレゼンスを大いに主張することができた。

2 期生 13 名中 7 名が、研究期間中に昇任し、独自の研究をさらに切り拓いていくべき立場に就いた。さきがけ研究者の研究内容と成果が各方面から認められたことは非常に喜ばしい。同時に、その責任ある立場をよく理解し、さらなる精進に励むことを期待する。本領域で培った種々の財産を生かして、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、発展させていって欲しい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 縞パターン形成の多様性を生み出すネットワークの解明

2. 個人研究者名

秋山-小田 康子 (JT生命誌研究館 特別研究員)

3. 事後評価結果

発生時の分節構造の形成機構の研究はこれまで主に脊椎動物やショウジョウバエなどで行われてきた。秋山研究者はオオヒメグモという昆虫とも大きく隔たった節足動物・鋏角類の発生様式を解析し、ヘッジホッグシグナルの制御下でのユニークな極性形成と周期的縞状パターンの形成を明らかにしてきた。本さきがけ研究では、これらの過程を単一細胞の遺伝子発現レベルで解析することによって、このようなパターン形成を実現させる分子ネットワークを探り出し、さらにロックイン技術やライブセルイメージング技術を開発して各種の検証を進め、多様な生物間の発生様式の違いの理解につなげていくことを目標に掲げた。

本さきがけ研究における主な成果としては、胚盤期、胚帯期の胚からの単一細胞および単一核を調整しRNA-Seq解析する手法を確立し、各発生段階のデータの取得・解析を着実に進めたことがあげられる。いずれの発生段階からも前後軸に沿った細胞集団がUMAP上のプロットにも現れるなど、外胚葉・中胚葉・内胚葉の細胞集団を特定することができた。外胚葉には頭部・胸部・後体部に相当する部分を検出し、さらに外肺葉から中胚葉への分化過程と考えられる細胞集団を検出することができたことは素晴らしい成果である。兄弟胚からサンプリングした時系列データの解析も進んでおり、遺伝子発現の波の進行と分割のダイナミクスの関係や発生初期の極性形成機構の解明につながると期待される。

今後は、数理解析を含めた単一細胞（核）RNA-Seqデータの解析を進めるとともに、当初計画されていたロックイン技術やライブセルイメージング技術の開発にも取り組み、RNA-Seq解析から見えてきた発生制御メカニズムの検証と解析に本格的に取り組んでいくことを期待したい。

世界を見渡してみても非常にユニークな生物での研究である。本研究の成果がどのような形で生命科学全体の進展にインパクトをもたらすことができるのかをよく考えながら、今後の研究を進めて行って欲しい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 膜電位を介した細胞間相互作用による形態形成機構の解明

2. 個人研究者名

荒巻 敏寛（奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科 特任助教）

3. 事後評価結果

本研究課題では、形態形成にモルフォゲンなどの化学シグナルや力学的なシグナルだけではなく、電気シグナルが関与している可能性を提言している点が斬新である。ゼブラフィッシュを用いて膜電位による形態形成制御のメカニズムを解明し、神経・筋細胞以外の組織における生体内の電気シグナルの役割に対する理解を深めることに挑戦した。

実験系を一から立ち上げるのに苦労した中で、膜電位をカルシウムイオンの動態を通じて観察するだけでなく、光遺伝学によるカルシウムチャンネル操作によって電位を操作する系を構築し、ヒレの骨芽細胞の骨の分節パターン形成を制御できることを明らかにした点は特に高く評価できる。さらに膜電位によって応答する遺伝子群（*evx1*、*kcnq*、*cx43* など）を同定しており、これらの機能を解析することで膜電位による形態形成制御機構の理解が深まると期待する。神経、筋以外の組織・細胞における膜電位の役割やその制御機構を明らかにしていくきっかけとなる正に先駆的な研究である。

ただし、本研究では、膜電位を直接計測するのではなく、カルシウムイオンレポーターの動きから間接的に推測するところに留まっており、より直接的に膜電位の変化をモニターすることが望まれる。また、膜電位を介した形態制御機構に正面から取り組むのであれば、膜電位という電気化学ポテンシャルがどのように利用されるのかを物理化学的な視点で理解しようとする取り組みも必要であろう。また、膜電位を変動させたときの遺伝子発現の増減の議論を超えて、本格的に形態形成の制御メカニズムの解明に取り組むことにも期待する。

今回の膜電位による形態形成制御という課題は、問題設定が非常にチャレンジングなテーマであり、実験系の立ち上げにも時間がかかることも良く理解できる場所であるが、研究成果をトップジャーナルでなくてもこまめに発表していくこともプロフェッショナルな研究者としては心がけるべきであることを指摘しておきたい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 動的シグナル勾配と生物時計による組織構築原理の解明

2. 個人研究者名

磯村 彰宏（京都大学医生物学研究所 特定准教授）

3. 事後評価結果

マウスES細胞から誘導した未分節中胚葉組織をモデルにして、光遺伝学を駆使して1細胞レベルの周期的遺伝子発現のダイナミクスと組織レベルのリズムの伝播の関係を解明しようとした研究である。本研究では、ES細胞由来の未分化中胚葉作成技術、Hes7転写リズムの解析技術、光による分節時計制御のための光遺伝学的発現誘導ツールの開発に取り組み成果をあげた。特に、既存技術の約10倍の誘導効率と高い時間分解能をもつxGAVPOの開発は大きな成果である。これらのツールを利用して未分節中胚葉組織でHes7の発現周期を局所的に光操作することで、周囲組織における振動周期の引き込み現象と、波の伝播を誘導することに成功している。さらに、FGFシグナルを光操作で活性化することでHes7の振動が変調される条件を見いだした。この結果は、FGFシグナルによる分節時計の制御様式に関する従来の仮説の修正を促す重要な知見をもたらしたと高く評価できる。

本さきがけ研究で開発した技術を活用して、どのようなシグナルがどのように協調して細胞に時間情報を与え組織構築につなげているのかという大問題の解明を期待したい。特に、本研究では多色で振動周期を観察できる実験系も確立しており、Hes7だけでなくFGF/Wnt/Notchの下流シグナルがどのように時間情報を与えているのか、分節時計の形成機構の詳細を明らかにして欲しい。

磯村研究者は、さきがけ研究期間中に特定准教授に昇任して研究を進めてきた。今後の益々の研究の進展を期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 接着と張力の操作で明らかにする上皮ダイナミクス

2. 個人研究者名

大谷 哲久（東京都立大学大学院理学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

当初の構想にあったランダムな配列のオリゴヌクレオチド鎖間のハイブリダイゼーションを利用した細胞間接着技術では、ヌクレオチドのリン酸基や細胞膜のリン脂質頭部などの負荷電に起因する静電反発のために弱い接着力が得られなかった。しかし、ランダムな配列のオリゴヌクレオチド鎖に代わりオリゴdA/dT鎖を用いることで、カドヘリン等の内因性の細胞間接着因子と比肩し得る強い細胞間接着の誘導に成功した。興味深いことに、他の繰り返し配列でも接着を誘導できることを見出し、さらにその接着力はオリゴヌクレオチド鎖の T_m 値と負の相関を示すという物理化学的な視点も加わった研究に発展させ、2つのDNA鎖は遠位からの結合・解離を繰り返し、DNA鎖が互いの鎖上をスライドすることで徐々により強固なハイブリダイゼーションが進み強固な細胞接着を生むという考察に至ったことは素晴らしい。さらに異なる繰り返し配列ペアを用いて、細胞の選別を人工的に設計し、細胞間の接着の特異性や親和性を制御できることも示した。新たな細胞間コミュニケーションの解析につながる興味深い技術開発が完成した。

さらに、この人工的な細胞間接着構造を解析した結果、人工細胞接着部位の裏打ち部分にはアクチン線維が集積することを見出している。本来の細胞間接着構造にアクチン線維が集積する仕組みとしてはカドヘリンなどの分子が細胞内シグナル伝達を惹起することによって形成されるものと考えられてきたが、本研究での観察からは、これとは異なる新たな感知機構の存在が示唆される。新しい生物学研究につながる重要な発見である。さらなる深掘りを期待する。

さきがけ領域内でもその細胞生物学に関する知識・見識は高く評価されており、領域内研究者達からアドバイスを求められ、共同研究を持ち掛けられる存在である。さきがけ研究期間中に、これまでの研究実績と細胞生物学における高い見識が認められ、東京都立大学大学院理学研究科の准教授として研究室を主宰する立場となった。これまで以上にオリジナリティーを発揮し、生命科学の発展に向けての活躍を期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞間相互作用の可視化と操作のための技術開発

2. 個人研究者名

京 卓志（大阪大学産業科学研究所 特任研究員）

3. 事後評価結果

細胞間接着タンパク質が多様な生命現象に関与することが遺伝子を破壊したり過剰発現したりする実験などによって明らかにされてきたが、実際に接着タンパク質がいつ、どこで接着し、どのくらいの長さで接着が維持され、いつ解離するのかしっかりと計測が行われていない。京研究者は、これらを可視化し、細胞接着の空間的・時間的情報を解析できる蛍光プローブの開発に取り組んだ。

具体的には、接着を解析する系としては、神経細胞の自己認識に関与するクラスター型プロトカドヘリン (Pcdh) 及び、発生から高次脳機能までに関わる N-カドヘリンの相互作用を可視化する蛍光プローブを開発した。また、従来の蛍光の発色に時間がかかる split 型 GFP にかえて、応答が速く可逆的な ddGFP を用いた細胞間相互作用解析系ツールを開発し、細胞同士が接触しその後離れていく様子をリアルタイムにモニターすることに成功した。さらに、ダイナミックに変化する細胞接触とそれに伴う sGTPase 活性とアクチンファイバー動態を同時にイメージングする系を開発した。この他、コンタクトインヒビションを担う Hippo シグナル経路の LATS1/2 キナーゼの活性をモニターできる蛍光プローブも開発した。一方、接着シグナルを操作する系としては、Hippo シグナル経路によって不活性化する転写制御因子 YAP を光によって活性化することで、細胞接触を細胞に感知させなくする光活性化 YAP の構築に成功した。これらの成果に基づき、さきがけ期間中に4報の論文を発表しており、成果をプレスリリースするなどアウトリーチ活動にも取り組んだ点は高く評価したい。

数多くのツール開発に取り組み成果を上げている点は京研究者の高い技術開発能力を示している。今後は開発されたツールを用いて神経細胞の自己認識をはじめとする各種生命現象の解明が行われることを期待したい。これからも大きな生命科学のビジョンに基づき目的意識が明確な新しいツールの開発を進め、自らも生命現象の解明につながる研究を進めていくことを期待する。それとともに、開発したツールをもっと第一線の生命科学研究者にも使ってもらえるような成果のアピールの仕方、仕掛けづくりにも腐心して行って欲しい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 継続的成長を支える形成層幹細胞の動態と細胞間相互作用

2. 個人研究者名

石 東博（ポツダム大学生化学・医学研究所 ジュニアグループリーダー）

3. 事後評価結果

植物の二次成長においては、形成層に存在する幹細胞が新しく組織を作り出すと考えられてきたが、幹細胞の正体や、そこからどのように二次成長が起きるのかについては全く不明であった。石研究者は、形成層幹細胞が自らの維持とともに木部細胞への分化と師部細胞への分化の両方を行っていることを明らかにしてきた。本さがけ研究では、このように複雑な細胞の運命決定が時空間的にどのように制御されているのかについて細胞レベルで明らかにすることを目的に、シロイヌナズナをモデルにリアルタイムイメージングシステムの構築を行うとともに、二次成長中の胚軸の形成層幹細胞の遺伝子発現を単一核から解析する技術を開発した。これらの遺伝子発現解析から、詳細な遺伝子発現アトラスを得ており、形成層幹細胞が配置や形態だけではなく、遺伝子発現の観点からも特異的な状態を持つことを明らかにした。更にこれらの組織特異的な遺伝子群の解析から、ストリゴラクトンシグナルが二次成長に重要な働きをすることを解明したり、組織間相互作用に寄与する因子とその受容体の組み合わせ候補を見出したりしている。単なる1細胞（核）遺伝子発現解析を超えて、植物の二次成長の機構の本格的な解明に向けて研究が進展・展開しており、今後の成果が期待される。

石研究者が植物の二次成長における幹細胞の役割に関する研究成果を次々と発表し、この分野を国際的にも visible な研究分野として確立されることに大きく貢献したことも指摘しておきたい。今後も石研究者ではないとできない独自の研究を進めていって欲しい。

ハイデルベルグ大学、理研と異動を繰り返しながら、さがけ研究期間中にドイツのポツダム大学で junior faculty として独立した研究室を立ち上げており、今後の研究の進展をますます期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 葉から始まる植物概日時計の長距離相互作用

2. 個人研究者名

高橋 望（奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科 助教）

3. 事後評価結果

接ぎ木というユニークな手法を用いて、植物の概日時計の組織間コミュニケーションを解析する技術を種々の変異体を利用できるシロイヌナズナにおいて確立した。正常な概日リズムを持つ葉をリズムが喪失した個体に接ぎ木することによって、個体本体の概日リズムを回復し、逆に、リズムを喪失した葉を正常なリズムをもつ植物体に接ぎ木すると、葉の概日リズムが回復することを見出し、葉と植物本体の概日時計の間で双方向のコミュニケーションが行われていることを示した。植物の概日リズムは、哺乳動物などでみられる個体の概日時計を管制する中枢組織を持つ中央集権型ではなく、器官同士の概日時計が互いに影響を与え合う非中央集権型ネットワーク型であることが示唆された。非常に、重要な研究である。国際会議で発表を行い、国内外の様々な方々から評価を得られていることは喜ばしい。器官間の概日時計のコミュニケーションについてさらに詳細な検討が進行しており、これらの成果が近い将来にまとまり研究論文として報告されることを期待している。

更に、時間情報の伝達に使われる物質を同定し、コミュニケーションの本体に迫るために、葉から本体への情報物質が含まれていると考えられる篩管液の解析を試みた。シロイヌナズナの系では解析に十分な篩管液を集めることが困難であったが、篩管液の大量確保を図る新たな研究手法の開発が進んでいるとのことである。いろいろな方向から情報伝達物質の絞り込み、同定を進め、組織間ネットワークの詳細を解明していくことを期待したい。微量解析技術も日々進歩しており、上手く利用して成果につなげて欲しい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 睡眠・冬眠を生み出す細胞間相互作用

2. 個人研究者名

乗本 裕明（北海道大学大学院医学研究院 准教授）

3. 事後評価結果

乗本研究者は、睡眠や冬眠の背景にある神経の仕組みを明らかにすることに取り組んでいる。オーストラリアドラゴンがレム睡眠とノンレム睡眠のサイクルを有し、摘出した脳をそのまま培養でき、冬眠が誘導できることを見出し、本モデルを研究材料に据えた。この着眼点が大変素晴らしい。

本さきがけ研究ではオーストラリアドラゴンの脳の Neuropixel 測定系の構築を進め、頭部にフィットするマイクロドライブを開発・改良することで長時間安定して局所場電位を記録することに成功した。この系を用いて、ドラゴンの睡眠時の前障の局所場電位を計測し、レム、ノンレム睡眠の切替え速度が外気温に大きく影響されることを見出すだけでなく、冬眠時でも神経活動を発する脳領域を特定した。また *ex vivo* 標本を用いて低温条件における神経活動が伝播する様子を捉え、眼球・脳標本を用いて *ex vivo* 標本上で徐波睡眠様、レム睡眠様、覚醒時の状態を再現することに成功した。非モデル動物であるオーストラリアドラゴンを材料に高い目標を掲げ、各種の障害がある中で粘り強く研究を進め、当初設定されたほぼ全ての課題を達成したことは、非常に高く評価できる。

本研究の成果を元にして、今後は、レム睡眠、ノンレム睡眠、覚醒の切り替え機構や、概日リズムについて新しい切り口での研究成果が生まれてくることを大いに期待する。また、視覚だけでなく他の感覚器との神経接続を残した *ex vivo* 研究によって、オーストラリアドラゴンを用いた知覚情報処理の研究が大きく発展する可能性を感じている。

さきがけ研究が始まってすぐに北海道大学医学研究院の准教授に昇任し、様々なレベルの困難に直面しつつもラボを立ち上げ、これらの研究を進展させてきた実績を高く評価する。さらに大きく研究を飛躍させていくことを期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： タンパク質合成の時空間制御から見た多細胞システムの理解

2. 個人研究者名

藤井 耕太郎（フロリダ大学医学部 助教）

3. 事後評価結果

mRNA からタンパク質への翻訳の誤りと発生、老化、疾患の関係を組織間、細胞間、細胞内で深めることを目指した提案であった。タンパク質の翻訳の正確さを解析する技術基盤技術として、ストップコドンのリードスルーをモニターするリポーター系を考案した。本リポーター系を導入したトランスジェニックマウスを作成し、経時的に各種の臓器におけるリードスルーをモニターすることによって、リードスルー頻度やその経時的な変化が臓器間で異なることを見出している。このトランスジェニックマウスを用いた共同研究がドイツやフロリダ大の他のグループとも始まっているとのことであり、研究の広がり期待している。更にリードスルーの検出感度を高めたモニター系を導入したトランスジェニックマウスを3期生の高岡研究者と共同で作成中であるとのことである。先に得られた結果の再現性という観点からも本系での解析結果が待たれる。

また、並行して翻訳エラーが起きるメカニズムについても取り組み、新生タンパク質のN末からメチオニンが切り落とすメチオニンアミノペプチダーゼ活性の低下が、リボソームタンパク質のリボソームへの組み込みに影響し、翻訳の正確さの低下をもたらすことを示唆するデータを得ている。現在、どのリボソームタンパク質のN末にメチオニンが残ると翻訳エラーが増えるのかをストップコドンリードスルーを指標に解析を進めているとのことでありその進展に期待する。

1 分子ペプチドシークエンスに良い手法がないため、翻訳の正確さをモニターする手法は限界がある。そうした中で翻訳の正確さと完全に同義ではないがストップコドンリードスルーという手法を用いて目指すものに何とか近づこうとする姿勢は高く評価できる。ただし、ストップコドンリードスルーと翻訳のエラーの違いをよく認識して、本手法でどこまで目指すところにたどり着けるのか、慎重に考察と議論を進めて行くことを期待する。

藤井研究者はさきがけ研究の開始と同時期にフロリダ大学で Assistant Professor のポジションを獲得し、全く新しい環境下でラボを一から立ち上げ研究を進めてきた。テニユア獲得に向けてぜひ頑張ってもらいたい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 植物の自家不和合性における細胞間相互作用のダイナミクス

2. 個人研究者名

村瀬 浩司（東京大学大学院農学生命科学研究科 特任准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、アブラナ科の不和合性を決める S 遺伝子座がどのように多数のハプロタイプを持つに至ったのかについて、MD シミュレーションを用いた SRK-SP11 相互作用の解析やナノポアシーケンス技術による各ハプロタイプの S 遺伝子座の構造解析等を通じて解明することを目指した。SRK と SP11 の祖先配列を GRASP ソフトウェアで予測し、その相互作用を MD シミュレーションにより検討したところ、いずれも強い相互作用を示すとの計算結果を得た。さらに祖先型から新しく独立したハプロタイプへの移行過程を MD シミュレーションを利用して推察しようとするアプローチは興味深い。また、S46 とその推定祖先型である SB の SPK、SP11 遺伝子を導入したシロイヌナズナで自家不和合成を起こすことに成功し、SB から S46 へのハプロタイプ移行をシロイヌナズナモデルでの検証できるモデル系を構築したことは評価できる。この他、野生種から多様なハプロタイプのゲノムを収集してハプロタイプ成立とゲノム構造の変遷との関係の解析にも取り組んでおり、この方面からもハプロタイプ成立の過程が見えてくることを期待したい。

もともと実験科学者であった村瀬研究者が計算科学の研究手法を習得し、両者を融合させた成果を上げていることは高く評価できる。両者の連携は科学技術の進展に必要不可欠であり、そのような領域で村瀬氏が活躍することを期待している。取得した計算科学を生かして石研究者と植物の二次成長機構について共同研究を進めていることも喜ばしい。1 期生の露崎研究者との共同研究による情報科学的アプローチによる SRK 様受容体・リガンドペア予測技術の開発にも期待している。

一方で報告書では、さきがけ研究で進めた解析から得られた個々の成果を、より総括的な課題の解決にどのように結びつけようとしているのかについて、その筋道をもう少し丁寧に説明する必要があると思われる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞の個性と共同性を統制する電気化学ポテンシャル

2. 個人研究者名

森本 雄祐（九州工業大学大学院情報工学研究院 教授）

3. 事後評価結果

本研究課題では、生物全ての細胞が保持する電気化学ポテンシャルの1細胞毎のふるまいや、多細胞システムにおける役割を解明するために細胞性粘菌を用いて取り組んだ。

まず、細胞性粘菌の多細胞期と単細胞期で刺激感受のチャンネルや機械刺激応答に関わるカルシウムシグナル経路が異なることを明らかにした。各々のカルシウムシグナルの生体内での意義の解明に向けた新たな研究展開が期待できる成果であり、今後の進展に期待する。

さらに1細胞内でのシグナル伝搬の計測における時空間分解能を、細胞質分裂を阻害し、細胞のサイズを巨大化させることで向上させ、cAMP および Ca^{2+} が1細胞内で勾配を形成して伝搬することを明らかにした。昨今、エキスパンション顕微法による超解像イメージングが多数行われ、ハイインパクトジャーナルを賑わしているが、いずれも固定した細胞の観察に留まっている。森本研究者の手法では生きた細胞をエキスパンドして超解像イメージングすることに成功しており、技術的にエポックメイキングな成果である。さらなる発展を期待する。

ツール解析でも大きな成果を挙げている。細菌サルモネラのタンパク質輸送タンパクを用いて新規高感度膜電位センサープローブの開発を進めている。また、新規のレプトスピラ属バクテリア由来のタンパク質 LprA が、光照射に応答して cAMP を合成し、バクテリアの運動を瞬時に加速することを明らかにした。既知の光活性化アデニル酸シクラーゼとは異なる新規なタンパク質である。膜電位センサープローブも LprA も大腸菌の系において機能することが確認されており、ほ乳類細胞などを含む系でも幅広く利用される研究ツールとなる可能性がある。特に膜電位センサープローブはこれまでにない高感度の測定ツールとなる可能性があり、今後の発展に期待したい。

これらの成果が認められ、複数の国際誌 Editor や、国内の学会での委員を任されるようになるなど、自身の研究のみでなく、関係する分野の研究の進展に貢献することを求められる責任ある立場となった。職位も、助教から准教授へ、さらには教授にと順調に昇任し、新しいラボを運営している。今後の一層の活躍を期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞集団移動が駆動する体毛のコーミング機構の解明

2. 個人研究者名

山崎 正和（秋田大学大学院理工学研究科 教授）

3. 事後評価結果

組織平面において体毛や繊毛などの向きが特定の方向に揃う平面内細胞極性（planar cell polarity: PCP）を司ると考えられてきたコア因子群が、ショウジョウバエの遺伝学などを利用して明らかにされてきた。こうした中で、山崎研究者はショウジョウバエ背板の感覚毛がPCP コア因子に依存せず、「櫛のように機能する細胞外物質の中を組織が通過することにより、通過方向と反対方向に配向される」という仮説をPCP コア因子機能欠損変異体を用いたバイオイメージングを利用して明確に検証し、これらの研究成果を論文発表した。PCP コア因子が機能しなかった際にも代償的に組織の極性を整える仕組みがあることを見出したことは、極性形成研究に新たな局面をもたらす大きな研究成果である。

今後は、感覚毛の方向性の配向の一端を担う Tissue flow が何故生じるのかについてアプローチして欲しい。また、もう少し「物理学的」にアプローチすることも期待される。そのためには単に流れとそれに伴う感覚毛の配向を可視化し描写的に説明するだけでなく、流れという外力によって生じる応力を物理単位（ N/m^2 ）で表現し、また、それを操作できるようにして欲しい。これらを可能にする計測技術・操作技術の開発は、内耳有毛細胞の不動毛への応用など医療・創薬を含む分野へと大きく展開していく可能性がある。今後の進展に期待したい。

山崎研究者は、これらの研究成果を含め数々の研究成果が評価され、さきがけ研究期間中に秋田大学大学院理工学研究科の教授に昇任し、独立した研究室をスタートさせている。益々の研究の発展を期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： コネクトーム解析の基盤技術の確立

2. 個人研究者名

米原 圭祐 (情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授)

3. 事後評価結果

バクテリアから単離されたペプチド転移酵素ソルターゼはドナー分子中のソート配列を認識し、ドナー細胞表面タンパク質のN末にグリシンを有するターゲットタンパク質に共有結合で付加する。本研究ではこの技術を利用して、配列を付加して狂犬病ウイルス受容体 (TVA 受容体) を細胞から細胞へ転移させることで、それまでは良い方法がなかった順行性のコネクトームを解析できるウイルスベクターを開発して、さらには2光子イメージングや1細胞遺伝子発現解析や機械学習と組み合わせ、神経細胞間相互作用を網羅的に同定することを目的とした。

まず、培養細胞を用いて当初の想定通り細胞間でソルターゼを介してTVA受容体が転移することを実証し、マウスを用いた *in vivo* の実験でも網膜神経節細胞から上丘への順行性投射をTVA受容体の転移を介して特異的にラベルできることを示した。世界で初めての順行性コネクトーム技術の開発に成功した点は高く評価できる。

一方で、コネクトーム技術の開発に時間がかかり、本技術に基づいて研究計画の後半部分で予定されていたアマクリン細胞の発生過程における細胞間相互作用を明らかにするという計画や、脳の *in vivo* イメージングと組み合わせた視覚情報処理に参与するローカルな神経回路網の解析についてはほとんど進展がなかったことは残念である。

米原研究者はこれまでの数々の業績が認められオース大学医学部准教授から遺伝学研究所教授に昇任した。異動やコロナ禍が重なったことにより、予定していた以上に研究の進展に時間がかかったということであるが、今後は、本研究プロジェクトで行った技術開発の論文化や知財化と同時に、本技術を活用して米原研究者の科学的興味の対象である視覚系神経回路の網羅的同定とその動作原理の解明に取り組んでいくことを期待したい。