

領域略称名：3Dモルフォロジック  
領域番号：3705

令和2年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「生物の3D形態を構築するロジック」

領域設定期間

平成27年度～令和元年度

令和2年6月

領域代表者 大阪大学大学院生命機能研究科・教授・近藤滋

# 目 次

## **研究組織**

1 総括班・総括班以外の計画研究	2
2 公募研究	3

## **研究領域全体に係る事項**

3 交付決定額	6
4 研究領域の目的及び概要	7
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	9
6 研究目的の達成度及び主な成果	11
7 研究発表の状況	16
8 研究組織の連携体制	21
9 研究費の使用状況	22
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	24
11 若手研究者の育成に関する取組実績	25
12 総括班評価者による評価	27

## 研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	15H05856 生物の3D形態を構築するロジック	平成27年度 ～ 平成31年度	近藤 滋	大阪大学・生命機能研究科・教授	9
Y00 支援	15K21726 3D形態ロジックの国際共同研究を加速するバーチャル研究所	平成27年度 ～ 平成31年度	近藤 滋	大阪大学・生命機能研究科・教授	9
A01-1 計画	15H05865 組織の折りたたみと管形成の力学制御－神経管形成をモデルとして	平成27年度 ～ 平成31年度	上野 直人	基礎生物学研究所・形態形成研究部門・教授	6
A01 計画	15H05862 折りたたみの細胞シートから構築される昆虫外骨格の3D形態	平成27年度 ～ 平成31年度	大澤 志津江	京都大学・生命科学研究所・准教授 >名古屋大学・理学研究科・教授	3
A01 計画	15H05864 細胞シートから3次元の分岐構造を作る原理の解明	平成27年度 ～ 平成31年度	近藤 滋	大阪大学・生命機能研究科・教授	11
A01 計画	15H05858 インビトロ系における細胞シートからの3D形態	平成27年度 ～ 平成31年度	芳賀 永	北海道大学・先端生命科学研究科（研究院）・教授	6
A01 計画	15H05859 細胞集団の回転運動による3D形態形成のロジック	平成27年度 ～ 平成31年度	武田 洋幸	東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・教授	4
A01 計画	15H05863 3Dモデルで解明する管状組織の捻じれを生み出す細胞動態	平成27年度 ～ 平成31年度	松野 健治	大阪大学・理学研究科・教授	4
A01 計画	15H05861 多細胞組織に立体形状が作られる力学原理の数理	平成27年度 ～ 平成31年度	井上 康博	京都大学・再生医科学研究所・准教授 >京都大学・工学部・教授	2
A01 計画	15H05857 3次元形態を表現する数学的基盤の構築	平成27年度 ～ 平成31年度	秋山 正和	北海道大学・電子科学研究所・助教 >明治大学・先端数理科学インスティテュート・准教授	3
A01 計画	15H05860 新鮮胚内部の応力分布可視化法の確立と形態形成原理の力学的理解	平成27年度 ～ 平成31年度	松本 健郎	名古屋大学・工学研究科・教授	5
以上、総括、支援、計画研究 11件					

A01 公募	16H01444 モルフォゲンに依存しない上皮の配向した力学的拘束による枝芽の伸長機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	鈴木 孝幸	名古屋大学・理学研究科・講師	1
A01 公募	16H01445 細胞作用の繰り返しで自律的に 3 次元形態を構築するカイメン骨片骨格形成	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	船山 典子	京都大学・理学研究科・准教授	2
A01 公募	16H01448 発生期腎臓における S 字体形成の 3D ロジック解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	西中村 隆一	熊本大学・発生医学研究所・教授	1
A01 公募	16H01449 単層上皮のシートから成る神経管に多様な形態を形成する機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	畠山 淳	熊本大学・発生医学研究所・助教	2
A01 公募	16H01450 昆虫外骨格の硬化システム：プログラムされた硬化パターンと形状・物理特性との関連性	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	朝野 維起	首都大学東京・理工学研究科・助教	1
A01 公募	16H01451 尾芽胚の曲がりを支える 3 D 形態ロジック	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	堀田 耕司	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・講師	5
A01 公募	16H01452 カブトムシ角の 3D 形態を自在に改変する技術の創出	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	新美 輝幸	基礎生物学研究所, 進化発生研究部門, 教授	4
A01 公募	16H01456 三次元形態構築に必要な表皮細胞の力学的特性とその分子機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	松尾 勲	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター(研究所)・病因病態部門・部長	3
A01 公募	16H01446 (中途終了) 脳皮質の神経突起 3D 配列を制御する力学・分子基盤	平成 28 年度	見学 美根子	京都大学, 物質-細胞統合システム拠点, 教授	3
A02 公募	16H01442 接触追従と走化性から理解するアメーバ界の形づくり	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	澤井 哲	東京大学, 大学院総合文化研究科, 准教授	10
A02 公募	16H01443 3D 連結したマイクロ高分子液滴の相転移と形のパターン形成から生物形態を見る	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	柳澤 実穂	東京農工大学, 工学(系)研究科(研究院), 特任准教授	1

A02 公募	16H01447 ERK 活性伝播による 3 次元形態 形成制御の構成的理解	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	青木 一洋	大学共同利用機関法人自然 科学研究機構(岡崎共通研究 施設)・岡崎統合バイオサイ エンスセンター・教授	1
A02 公募	16H01453 上皮組織の複雑な 3 次元変形動態 と細胞メカニクスを定量的につな ぐ	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	森下 喜弘	国立研究開発法人理化学研 究所, 生命システム研究セン ター, ユニットリーダー	3
A02 公募	16H01454 細胞内環境が内膜系の 3D 形態を 生み出すロジック	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	立川 正志	国立研究開発法人理化学研 究所, 望月理論生物学研究 室, 研究員	1
B01 公募	16H01455 フグが「ミステリーサークル」を建 設するロジックを解明する	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	川瀬 裕司	千葉県立中央博物館・分館海 の博物館・主任上席研究員	8
公募研究 (第一期) 計 15 件					
A01 公募	18H04756 鰭から肢への形態進化を駆動した 上皮細胞形態変化の 3D 解析	平成 30 年度 ～ 令和元年度	田村 宏治	東北大学・生命科学研究科・教 授	2
A01 公募	18H04758 キチン繊維の 3D リアレンジメン トが駆動する外骨格の変形	平成 30 年度 ～ 令和元年度	田尻 怜子	東京大学・新領域研・研究員	1
A01 公募	18H04759 回転と伸張を駆動する接触追従と 走化性の構成ロジック - 細胞 性粘菌の頂端形成	平成 30 年度 ～ 令和元年度	澤井 哲	東京大学・総合文化研究科・准 教授	10
A01 公募	18H04760 神経幹細胞の回転運動と 3 次元フ ローを幾何学的に制御する	平成 30 年度 ～ 令和元年度	川口 喬吾	東京大学・理学系・研究員	1
A01 公募	18H04762 分子・細胞・組織におけるキラリテ ィ構造の定量解析と階層間変換原 理の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	玉田 篤史	新潟大学・医歯薬・研究員	1
A01 公募	18H04763 オタマボヤ幼生の開口による 3D 形成と分泌による摂餌フィルタ ーの 3D 構築	平成 30 年度 ～ 令和元年度	小沼 健	大阪大学・理学系・助教	3
A01 公募	18H04764 細胞極性と接着の制御による 3 次 元細胞選別機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	富樫 英	神戸大学・医学系研・助教	5

A01 公募	18H04766 カプトムシ角の3D形態を自在に 改変する技術の創出	平成30年度 ～ 令和元年度	新美 輝幸	基礎生物学研究所・教授	4
A01 公募	18H04767 大脳新規格子回路と皮質カラムの 構造と形成機構	平成30年度 ～ 令和元年度	細谷 俊彦	国立研究開発法人理化学研究 所	1
A01 公募	18H04771 マウス胚の三次元形態構築に必要 な空間構造の力学的性質とその機 能の解明	平成30年度 ～ 令和元年度	松尾 勲	地方独立行政法人大阪府立病 院機構大阪母子医療センター (研究所)	3
A02 公募	18H04768 ミトコンドリア・クリステ形態を構 築するロジック	平成30年度 ～ 令和元年度	立川 正志	理研・研究員	1
A03 公募	18H04765 3D計測・制御プラットフォーム による気管支分岐形成メカニズム 解析	平成30年度 ～ 令和元年度	萩原 将也	大阪府立大学・講師	2
A03 公募	18H04769 頂端収縮で細胞シートを变形させ る細胞内外条件の同定	平成30年度 ～ 令和元年度	戎家 美紀	国立研究開発法人理化学研究 所	1
B01 公募	18H04770 フグが「ミステリーサークル」を建 設するロジックを解明するー3D シミュレーション	平成30年度 ～ 令和元年度	川瀬 裕司	千葉県立中央博物館・研究員	8
公募研究（第二期）14 件					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 27 年度	262,860,000 円	202,200,000 円	60,660,000 円
平成 28 年度	290,160,000 円	223,200,000 円	66,960,000 円
平成 29 年度	282,230,000 円	217,100,000 円	65,130,000 円
平成 30 年度	345,540,000 円	265,800,000 円	79,740,000 円
令和元年度	344,890,000 円	265,300,000 円	79,590,000 円
合計	<b>1,525,680,000 円</b>	1,173,600,000 円	352,080,000 円

## 4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

本申請領域「生物の3D形態を構築するロジック」は、発生現象の中でも、特に、3D形態を作る原理にフォーカスし、複雑な形態が、どのようにして自律的、かつ正確に作られるかを、実験生物学と数学の緊密な連携により解明する。

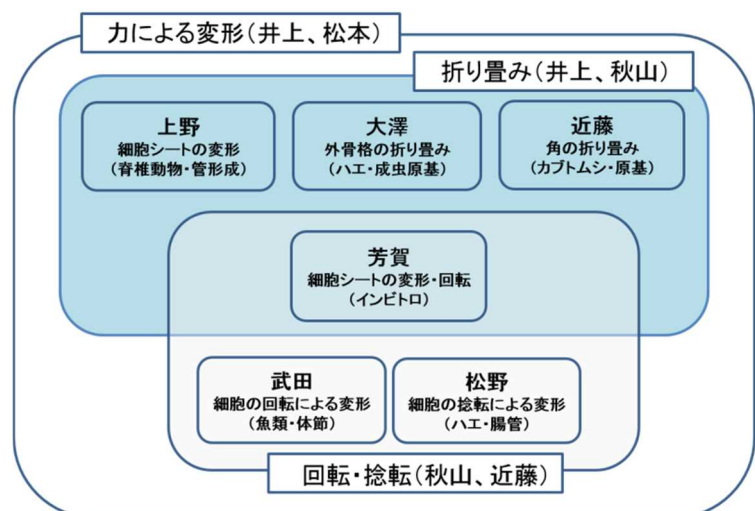
### ① 研究の目的と学術的背景

生物の臓器や器官の機能、あるいは個体の行動は、その形態に依存する。そのため、形ができる原理の解明は生物学の最重要課題の一つである。分子生物学の導入以降、形態形成原理の研究は飛躍的に進み、形態形成に重要な遺伝子・分子の特定と、それらの発現する時期・部位に関する詳しい情報は、既に手に入っている。本領域の前身となる新学術領域である「ミクロからマクロへ階層を超える秩序形成のロジック(2010~2014、武田洋幸代表)」では、ローカル(細胞レベル)の活動が、どのようにして生物のマクロな構造を作るのかについて、実験と数理の融合、という手法で取り組んだ。その計画は非常にうまく進み、中間、事後評価においてA+の評価を得ている。前領域発足から5年が過ぎ、発生研究に数理を使うことが珍しくなくなった状況で、新たな基礎発生学のフロンティアは何か、と考えた時、それは3Dの形態を、そのまま丸ごと理解することでは無いか、という考えに達した。

これまでの発生学では、「生物の形」を対象にしても、それは、「パターン形成」と一般的に呼ばれるように、「既存の場を区分けする原理」の解明を目指すものや(チューリング波もその一つ)、次元を落として1次元や2次元のパターンに注目するものであった。なぜそうなるかという、3次元の「形」は表現することそのものが、難しいからである。例えば、「手の形」を、言葉や数値で正確に表現することを考えれば、それがどれほど困難であるかが解る。表現することができなければ、研究対象にはならない。しかし、近年のデジタル技術の進歩は、この困難を打ち破りつつある。具体的には、①3D計算用の計算機・アルゴリズムの進歩、②3D計測に適した計測機器の進歩(ライトシート顕微鏡、X線マイクロCTなど)、③3Dプリンターの普及、である。「新学術」の名のもとに、新しい分野を切り開くには、最適のタイミングであると確信し、領域をスタートさせた。

### ② 計画の概要

上記の目的を達成するため、下図のように、大きく分けて3つの課題を設定し、その解決に必要な人材を集めた。それぞれのテーマで、生物学実験・数理モデルによる計算、発生場における力の測定が組み合わせられた構成となっている。実験系を持つチームと、「力による変形」、「折り畳み」、「回転」を物理的(井上) 数学的(秋山)に解析する専門家が共同し、さらに細胞組織にかかる微小力を実測するチーム(松本)が協力する、という体制である。個々の研究テーマに関しては事項に譲るが、このよう



な協力体制をしっかりと作れたことが、この領域の特徴であり、かつ、他の研究グループに対しても、優位



を保てる原因となっている。

計画研究グループの研究テーマを、わずか3つにフォーカスしたのは、連携による効率を上げるためである。研究遂行上の必然性があるため、班内の連携は極めて緊密に保たれ、研究の効率を上げることができる。しかしながら、3D形態形成の原理はおそらく多様であり、これだけですべてが網羅できるわけではない。そのため、公募研究としては、できるだけ計画研究とはオーバーラップしない研究テーマを採用した。計画班のテーマと相補的なテーマが共存することにより、新たな研究が芽生えることを期待する。そのためにも、計画班において密接に融合している実験と理論、力学測定を公募班員にも広げることが、本領域の重要な貢献であると認識しており、以前より行っていた夏の合宿（理論系と実験系が理解を深めるための合宿）は、年に2回行うようになってきている。参加希望者が多すぎるのが問題となっているが、何とか公募班員にも、計画班員と同じ環境が与えられるようにした。

### ③ 本領域の重要性・発展性

本領域は、前身となった新学術領域「モルフォロジック」から、テーマをより先鋭化させ、メンバーを入れ替えて構築された。領域終了時のヒアリングにおいても「新学術のお手本となるようなテーマ設定、運営であり、今後も続けていってほしい」（町田教授・名古屋大）というご意見を頂戴したので、それをそのまま行っている次第である。他の研究班と明らかに違うのは、各計画研究の班員の研究が、分野が同じ研究の寄せ集めでなく、最初から緊密な協力関係、あるいは同じ概念に基づく研究であることだ。このような班員に絞ったことで、計画班員の協調・一体感は自然に得られるため、研究の伸展にはもちろん、運営は非常に容易になっている。また、このような研究体制の構築が、本来の新学術領域の目的であろうと考えている。

本領域で構築された実験系と理論・技術系の融合は、今後の生命科学研究を進める上での、良い先行例になると考える。生命科学は、遺伝子・ゲノム解析を中心とした解析が成熟し、新たなフロンティアを模索しており、そのためには新しい技術との融合が必要である。従前から、数学との融合の必要性が叫ばれていたが、具体的に、数学と融合して意味のある研究対象が限られているため、現状ではそれほどうまくいっていない。本領域では、実験生物学者と理論系研究者の協調が有効に進められる理由は、3つの技術的な革新があったからである。それは、①3D計算用の計算機・アルゴリズムの進歩、②3D計測に適した計測機器の進歩（ライトシート顕微鏡、X線マイクロCTなど）、③3Dプリンターの普及、であり、これらが無ければ、実験と理論が手をつなぐことは難しかった。これらの技術は、生命科学研究者一般にとって敷居が高かったが、他の研究者が有効に使っているのを見れば、ハードルは簡単に下がるだろう。本領域の使命はそのためのパイオニアとしての役目を果たすことである。

冒頭でも述べたが、生物の臓器や器官の機能、あるいは個体の行動は、その形態に依存する。そのため、形ができる原理の解明は生物学の最重要課題の一つである。2次元のパターン形成に関しては、チューリング波という、ある程度一般化された解が提示され、発生学者の間で認められつつある。しかし、チューリング波は既存の場の区域分けに過ぎず、真の意味での形態形成原理としては十分なものではない。3D形態形成の原理が解明できれば、基礎生物学における非常に大きな貢献となるだろう。また、再生医療への応用の可能性も重要である。iPS・ES・組織幹細胞から臓器を再生する場合にも、臓器の「構造・形態」を再現することは必須であり、そのためには、形のロジックを知る必要がある。したがって、本研究の社会的意義も極めて大きい。

## 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

中間評価の結果は以下の通り。大変高く評価していただき、感謝している。

A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる)

本研究領域は、3D 形態を作る原理の解明に向けて実験系、理論系、技術系の研究者が融合研究を行うことで、この謎の解明に取り組んでいる。力による変形、折り畳み、回転にフォーカスして取り組むという研究領域の設定目標は明確であり、領域代表者の 2D での成果も踏まえており、今後進展すべき時機を得た課題である。実験系と理論系との連携が積極的になされており、特に、カブトムシやツノゼミのツノの折り畳み構造と 3D 形態の関係は興味深い。既に 3D 構築における 2D 上の“しわ”の存在意義について実験、理論の両側面からの検証が進んでおり、独創性の高い研究領域が形成されつつあると評価できる。

一方、論文など具体的な成果はまだ進展途上であり、今後、計画研究組織同士、もしくは計画研究と公募研究をまたがる研究成果を積極的に発信する取組みが必要である。

今後更に研究が加速し、複雑な 3D 形態を形成する数理モデルの構築と 3D 形態形成のロジックを解明することで、形態形成分野での世界的なイニシアチブ獲得を期待したい。

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

評価結果本文より

「論文など具体的な成果はまだ進展途上であり、今後、計画研究組織同士、もしくは計画研究と公募研究をまたがる研究成果を積極的に発信する取組みが必要である。」

参考意見

「共同研究の成果発表に関する実績報告が少ないため、残りの研究期間での成果発表に期待したい。」

具体的な成果

具体的な成果が不十分という指摘は、金額、世間への責任を考えると、当然の指摘である。概念的にも新しいことにチャレンジしているので、論文による成果が出るにはある程度時間がかかるが、できるだけ早い成果の提出は、研究員にとっても重要である。幸い、研究そのものは、順調に進み、論文発表に関しては、顕著な改善があった。領域全体の査読アリ論文の数は、55から164に増加した。最も新奇な内容であったカブトムシ・ツノゼミの研究（近藤・計画班、新美・公募班）に関しても、中間評価までの論文発表は、4件であったが、その後の2年間でさらに7報出版された。折り畳みと3Dを繋ぐ原理はほぼ解明されたので、今後、発表の機会が飛躍的に増えることが期待される。

共同研究の促進

本領域では、計画班員間の協力体制は、最初から緊密に出来上がっていた。そのため、共同研究を促進するための工夫は、主に、計画班員＋公募班員、公募班員＋公募班員、に対して行われた。具体的には、班会議で集まった際に、領域代表、あるいは理論系の計画班員から共同研究を示唆することや、年2回の合宿のプレゼンターの枠を、若手、公募班員に優先的に与えることで、領域期間の後半に、いくつかの共同研究が始動している。（班員間の連携の図参照）

留意事項

「世界的イニシアチブを目指す観点から、バーチャル研究所による国際共同ミーティングの開催や個別研究支援などの国際活動はやや不十分である。今後は、本研究領域全体を活性化し、国際的コミュニティを牽引するための具体的な取組みが必要である。」

極めて重要な指摘であり、領域としても、最も苦慮した項目である。具体的な取り組みとしては、若手

研究員の派遣、年に1回の海外ジョイントシンポジウムの開催、研究内容をネイティブのライターにまとめてもらい読みやすくする、などを行ってきたが、労力や費用に対する効果がどのくらいあったのかが、定かでないのが、一番の悩みであった。シンポ開催などの「こちら側からの宣伝行為」を多数行ったとしても、一般の研究者に「その宣伝を視聴するニーズ」が無ければ、報告書に書くだけのアリバイ作りになってしまう。

多くの研究者・学生を引き付け、なおかつ、研究内容が伝わるコンテンツは何かと考えた末、研究に使った解析ソフトを<誰にでも>、<楽しく>使えるように改変し、公開することであろうと結論し、それを行っている。通常研究に使う解析ソフトは、その研究者には使えるが、他者には極めて使いにくいものである。しかし、それが誰もが使えるようになれば、近い分野の研究者にはとても便利であり、確実に「ニーズ」が存在するため、こちらの研究も必然的に伝わるはずである。また、幸いなことに、本領域で行っている研究は形態変化を伴うものが多いため、操作性が良ければ「ゲーム」としても遊べるものになる。問題は、そのためには解析ソフトをブラウザベース (google chrome や IE) で動くように改変する必要があり、それにかかなりの労力がかかることだが、3年ほど前から近藤、井上、秋山により、徐々にそれを進めている。

手ごたえはかなり感じている。近藤は、これまでに使ったパターン形成関係の解析ソフトを JavaScript に書き換え、公開したところ、海外の大学から学部学生の講義に使う許可を求めるメールを多数受け取るようになってきている。井上は、本領域の「折り畳みによる3D形成」をスマホで体験できるシステムを作り、最近公開した。まだ試作段階のため日本語バージョンではあるが、プレイヤーが、任意の折り畳みをデザインし、それが作る3D形態をゲームとして確認できるようになっている。図のQRコードから入れますので、是非、ご確認ください。今後も、領域成果を浸透させる手段として、この試みは続けていくつもりである。



### 参考意見 1

・限られた実験系(カブトムシ)から得られた結果をもって、3D 形態の統一原理だということに対しては、やや懐疑的な意見があった。

ヒアリングでの説明の仕方が、あまり良くなかったのではないかと反省している。すべての3D形態の統一原理ということではなく「クチクラで外骨格を作る生物の外部形態」に限った原理であり、脊椎動物の形態や、昆虫でも、クチクラでできていない内部臓器の形なども含まれない。しかし、脱皮により成長する全ての生物は、「新しい(大きい)クチクラを、古い(小さい)クチクラの内側に作らねばならない」という困難を抱えており、それを解決する方法として「クチクラの折り畳み」が必然的に生じる。外部形態を操作する方法としては最も簡単であり、今のところ、他に仮説な無い。

カブトムシとツノゼミ、さらにショウジョウバエでも、基本的な原理、作用する分子に共通性が認められるので、外骨格生物の外部形態の統一原理である、という点においては自信を持っている。ヒアリングにてご説明させていただければ幸いです。

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

本領域の計画研究の場合、理論と実験が強く結びついて同一目的にチャレンジしている。そのため研究項目は全てA01となっているが、研究対象が「折り畳みによる3D形態形成」と「回転による3D形態形成」の2つに分かれているため、その順に記載する。また、ほとんどの公募研究は、研究対象を広げる目的で、上記2つのテーマに含まれないため、「その他の形態形成」としてまとめて記載する。ただし、公募研究も上記のテーマに関連しているものに関しては、計画研究と並べて記載する。

### 研究テーマ①「折り畳みによる3D形態形成」

実験系参加グループ 近藤グループ (計画)、大澤グループ (計画) 上野グループ (計画)、新美グループ (公募)、田尻グループ (公募)、澤井グループ (公募)

理論系参加グループ 井上グループ (計画)、秋山グループ (計画)、松本グループ (計画)

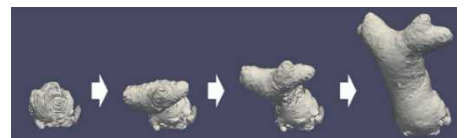
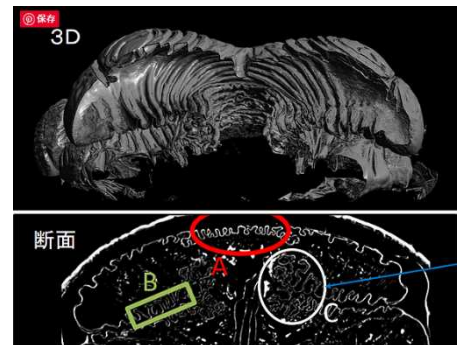
#### 目的と達成度

細胞シート (クチクラシート) の折り畳みが3D形態を構築するロジックを理解することが目的である。内容としては、④折り畳みパターンと3D形態の関係性の理解、と⑤折り畳みを作る細胞・分子レベルの原理の解明、の2つに分かれる。④に関しては、カブトムシ角を対象とした研究 (近藤、新美) により、基本的な原理が、既に、明らかになっている。⑤については、折り畳みを生む物理的な力の発生源の特定 (上野) から、折り畳みパターンの深さ・幅の決定因子 (近藤、新美)、折り畳みの方向性を決める原理 (田尻)、細胞シートの折り畳みに関わるECMの効果 (大澤) などについて、多くの重要な知見を発見しており、解明した、とは言えないが、ゴールに向けて着々と近づいている。

#### 得られた結果

##### ④折り畳みパターンと3D形態の関係性の理解 (近藤グループ、井上グループ、秋山グループ)

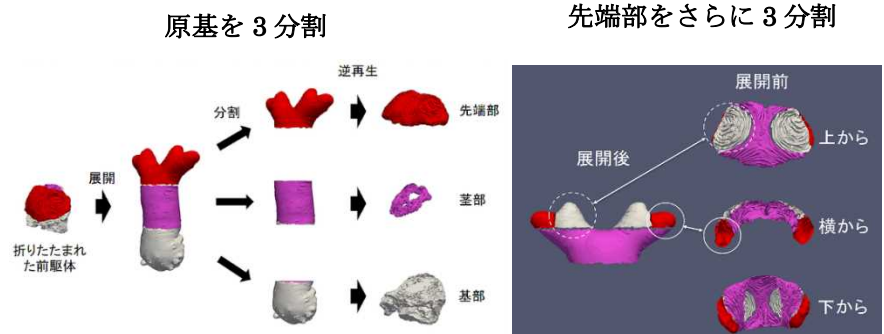
まず、角の3D形態が、本当に折り畳みの展開だけで起きるかを確認した。右図上が、原基のCT像である。この画像から、計算機内に3D形態を構築し、それを、内側から圧力をかけることによって展開させたのが下図である。このように、畳まれた形態から、蛹角の形態に正確に変化した。この結果は、予測されたように、変態過程においては、折り畳みの展開以外のミクロなレベルの現象は起きていないことを証明している。



計算機内での折り畳み展開

次に、折り畳みと3D形態を繋ぐロジックの解明に着手した。その過程を図3～6に示す。まず、展開後の角形態を3つに分け、それを逆再生して折り畳まれた状態を先端部、茎部、基部、の3つに分割し、

それぞれについて詳しく調べた。スペースの都合により、ここでは先端部についてのみ説明する。先端部を、折り畳みのパターンを基準に、さらに3つの領域に分けたものが図4である。この後それぞれの領域の折り畳みを人為的に消し、展開後の形態が正常な角と

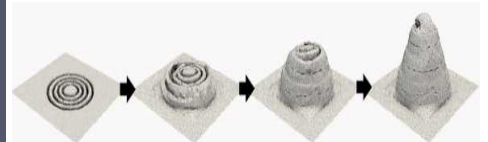




どの用に異なるかで、各部分の折り畳みの意味を調べていく。例として以下に2つ挙げる。上部の同心円状の折り畳みパターンを消した場合、内側の突起が低くなる。

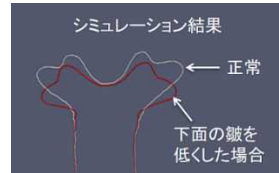


同心円折り畳みの削除

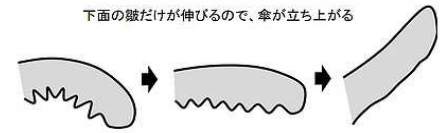


同心円の折り畳みは突起を作る

同心円状の折り畳みの形態変化をシミュレーションすると、円錐状の突起を作ることから、この部分の折り畳みパターンが、突起と対応していることが解る。次に、原基下面の折り畳みを消すと分岐部分の立ち上がりが小さくなる。上面と下面の折り畳みの向きの違いで、両側の立ち上がりを作っていることが解る。



底面の折り畳み削除



下面の折り畳みが立ち上がりを作る

このような解析により、角各部分の折り畳みパターンが異なるやり方で3D形態形成に関与していることが解った。これらのパターンをアレンジを変えて組み合わせることで、多様な形態の角が作れることが明らかとなっており、そのルールに従って任意の角形態を、折り畳みパターンを使ってデザインすることも、可能になっている。また、発見された原理がどの程度の形態的な多様性を作れるかを調べるため、コスタリカ産ツノゼミを研究対象としてさらに解析を進めている。

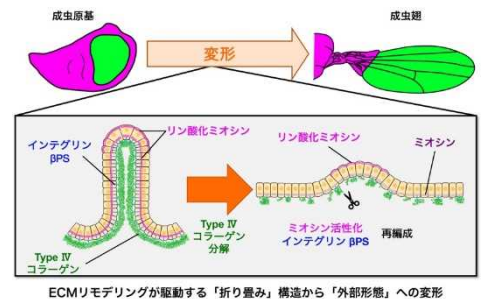


ヨツコブツノゼミの極めて複雑な角形態も、折り畳みの展開でできる (コスタリカで撮影)

### ◎折り畳みを作る細胞・分子レベルの原理の解明

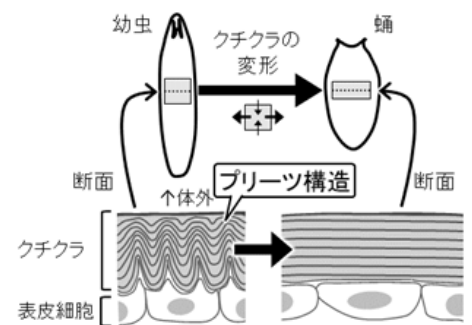
新美グループと近藤グループの共同で、RNAiの手法により (カブトムシでは、新美により技術が確立) 遺伝子スクリーニングを行い、20の関連遺伝子を特定した。これが、今後の分子レベルの研究の基礎となる。その中でも、特に興味深いのがnotchとサイクリンEである。notchをノックダウンすると、折り畳みが浅く、間隔も狭くなるが、方向性は変化しない。逆にサイクリンEのノックダウンでは、折り畳みの深さは変化しないが、方向性に異常が出る。

大澤グループは、ショウジョウバエを対象に折り畳み構造の安定化に、インテグリンがキーになっており、原基の展開のタイミングを決めることを示した。田尻グループは、クチクラを産生する細胞表面の働きが、クチクラの折り畳みを作ること、さらに、折り畳み構造の方向性を決めていていることを証明している。今後、詳細な分子メカニズムの解析は、実験の容易なショウジョウバエを中心に行う方が、効率的であろうと考える。



ECMリモデリングが駆動する「折り畳み」構造から「外部形態」への変形

上野グループ (井上、澤井と共同) は、脊椎動物の神経上皮細胞シートでの折りたたみの機構を解析し、細胞の先端に形成されるラメリポディアの性質 (長さ、方向性) と細胞の粘弾性の変化が、キーになることを発見した。培養細胞の実験は、実験システムとして昆虫の系と相補するため、今後、両社の実験を統合していくことで、さらなる理解につながるだろう。



### 研究テーマ②「回転・捻転による3D形態形成」

実験系参加グループ 武田グループ (計画)、松野グループ (計画)、芳賀グループ (計画)

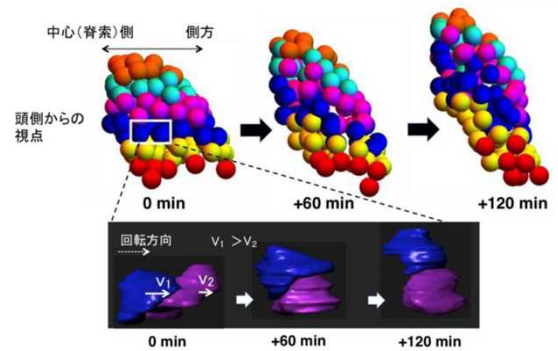
理論系参加グループ 井上グループ (計画)、秋山グループ (計画)、松本グループ (計画)

目的と達成度: 細胞集団の回転運動を伴って3D形態形成がおきる、3つの独立な生命現象 (ゼブラフィッシュの体節の回転、培養上皮細胞の自発的形態形成、ショウジョウバエ中腸の回転) を対象として、細胞レベルの動態、発生する力、細胞間相互作用、を解析し、何らかの共通原理の発見を目指した。下に述べるように、このうち、体節、培養細胞では、「回転する細胞速度の違いがZ方向の伸長を生む」とい

う共通点があることが解り、共通のモデルで記述できることが明らかとなった。また、ショウジョウバエ中腸の捻転に関しては、個々の細胞のキラリティが必要であり、原理的に他の系とは異なると結論した。5年間の研究成果としては、十分であると考える。

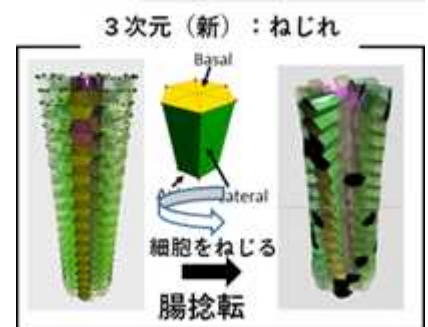
### 得られた結果

**武田グループ（理論系の秋山と共同）** ゼブラフィッシュ体節は約200個の細胞からなるほぼ球形の細胞塊である。各細胞が、全体として体節が自転するように移動し、同時に、ほぼ球形から背腹方向に長い構造に移行する。外部からの力がかかっていないため、細胞の回転移動が体節変形の原因であると予想された。ライトシート顕微鏡を用いて体節の全細胞核をトラッキングし、3次元動態を定量的に調べたところ、移動速度に違いがあり、速い細胞が遅い細胞の隙間に乗り上げるように入り込むことが、背腹方向の伸長の原因であることが解った。



**芳賀グループ（理論系の秋山と共同）** は、上皮細胞シートの3D構造を培養シャーレ内で作り出すことを目的としている。ゼラチンゲルの球殻状のカプセルの表面にヒト皮膚繊維芽細胞（HDF細胞）を播種すると、細胞が増殖するにつれてカプセルが原腸陥入そっくりの変形を起こすことを発見した。原腸陥入は、脊椎動物の初期発生で最も重要なプロセスであるが、それを単一の細胞がビトロの条件で再現できることで、これまでは未知であった原腸陥入の力学的な説明が可能になる。さらに、A431細胞をマトリゲルとコラーゲンゲルを混合したゲル中で培養すると、細胞塊が基質中で回転しながら長軸方向に伸長することを発見した。この現象は、体節形成の際に観察される回転伸長運動と酷似しており、秋山による数理モデル構築のベースとなった。また、この発見により、武田の解析していた体節の回転現象が、特異な現象ではなく、細胞集団がある一定の大きさになると必然的に生じるものであることを示唆している。

**松野グループ（理論系の秋山と共同）** は、後腸上皮の *in vivo* 3次元（3D）ライブイメージングと、3Dモデル後腸を用いた消化管回転のシミュレーションから、細胞キラリティが後腸の回転を誘発する機構を理解することを目的とした。3Dデータとシミュレーションから、個々の細胞の「捻じれ」が、腸全体の回転の原動力であろう、という予測を立て、後腸上皮の *in vivo* 3Dライブイメージングを実施し、*in vivo* でも細胞のねじれを確認した。結果として、ショウジョウバエの腸の回転原理は、ほぼ理解された。



### ③その他の研究テーマ（公募）

項目 A-01（実験系）

**松尾 勲、三次元形態構築に必要な表皮細胞の力学的特性とその分子機構の解明：**哺乳動物胚のライヘルト膜の機能を明らかにするため、ラミニン欠損胚を使い、子宮内部の微細構造、子宮筋収縮・弛緩による圧力、原子間力顕微鏡のカンチレバーを用いた押し込み実験等を行った。その結果、ライヘルト膜子宮内の物理的な圧迫から胚を守ることが明らかとなった。

**鈴木 孝幸、モルフォゲンに依存しない上皮の配向した力学的拘束による枝芽の伸長機構の解明：**ニワトリ胚の枝芽を用いて3次元の枝芽の遠位方向への伸長と、力学的な拘束の関係を調べた。その結果、上皮細胞内において前後軸方向に沿って異方的な応力があることが分かり、その作用を弱めると枝芽の遠近軸に沿った伸長も阻害されることが分かった。

**船山 典子、細胞作用の繰り返りで自律的に3次元形態を構築するカイメン骨片骨格形成：**カイメン細胞が、骨片を組み上げて体を構築する原理の解明を目的とした。表皮の蛍光可視化と光シート型顕微鏡に依る詳細な解析の結果、骨片運搬細胞が移動する行程と、運搬された骨片を直立させる過程を明らかにすることができた。

**西中村 隆一、発生期腎臓におけるS字体形成の3Dロジック解明：**腎臓の機能単位は、まず球状の腎胞が形成され、続いてC字体、S字体に変形し、最終的にネフロン（糸球体や尿管）に分化す



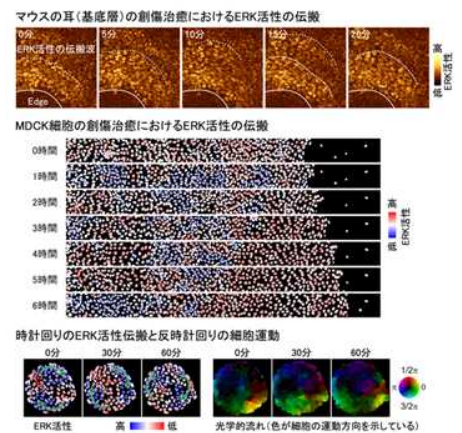
る。この過程で、どのような力学的機構が働いているかを解析した。透明化したサンプルを、画像処理することによって S 字体の下部は、これまで考えられてきたような屈曲した細い管ではなく、船の底のように扁平で丸みをもった構造であることを見出した。

**畠山 淳、単層上皮のシートから成る神経管に多様な形態を形成する機構の解明：脳**の発生過程で「くびれ、突出、隆起」などの形態形成が起きる原理の解明を目的とした。大脳基底核の隆起に着目し境界細胞が細胞の移動を制限することを確認した。さらに、境界細胞が形成されない Hes 欠損マウスでは、大脳基底核領域に留まるべき細胞が拡散していることが解った。このことから、境界細胞は、細胞の移動を制限する仕切りとして働き、形態形成に貢献していることが明らかになった。

**朝野 維起、昆虫外骨格の硬化システム：プログラムされた硬化パターンと形状・物理特性との関連性：**外骨格硬化に関わるラッカーゼ活性の時間空間的な制御と役割について明らかにすることを目的とした。ショウジョウバエを使い、活性化因子の発現パターンや遺伝子機能を明らかにした他、活性化のプログラムを人為的に変えることによって翅形状を変更させることに成功した。(非公開希望)

**堀田耕司、尾芽胚の曲がりを支える 3D 形態ロジック：**ホヤ尾芽胚の曲がり制御する分子機構を明らかにしようとし、尾芽胚の腹側への曲がりには背腹の正中表皮の伸長タイミングが異なること (Fig. 1) を明らかにし、その原因が腹側表皮に働く力であることをレーザーアブレーション法において直接確かめた

**青木 一洋、ERK 活性伝播による 3 次元形態形成制御の構成的理解：**胚の発生や損傷治癒、癌細胞の浸潤などで観察される細胞の集団運動が、どのように生み出されるかを解明する。細細胞の増殖や分化を制御する ERK MAP キナーゼの活性を FRET バイオセンサーにより可視化し、細胞集団運動時に ERK 活性化が集団運動とは逆方向に細胞間伝搬することを見出した。さらに、ERK 活性の細胞間伝搬は細胞集団運動に必要な十分であることを示した。



**田村 宏治、鰭から肢への形態進化を駆動した上皮細胞形態変化**

**の 3D 解析：**本研究では、鰭と四肢の形態差がどのような上皮細胞の変化によるものかを解明する。AER-AF 転換時に AER 内の上皮細胞形態が変化していることを見出し、その変化をシミュレーションすることで、シート状の上皮組織に変形が起こせることを示した。また、鰭の再生において、元通りの形態が再生する原理を推定できた。

**田尻 怜子、キチン繊維の 3D リアレンジメントが駆動する外骨格の変形：**(計画班の項に記述)

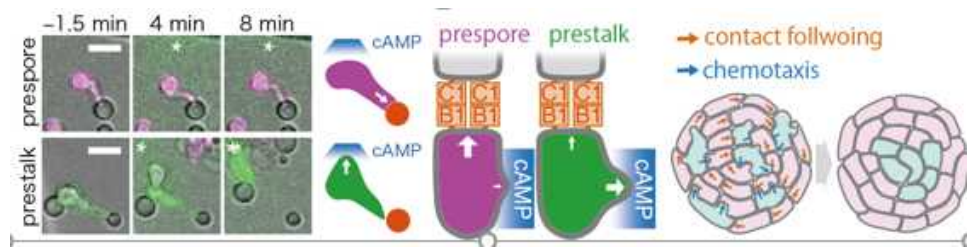
**川口 喬吾、神経幹細胞の回転運動と 3 次元フローを幾何学的に制御する：**神経幹細胞の細胞集団運動の観察を行い、細胞集団回転運動のメカニズム解明と、立体流路での培養と観察による 3 次元的な細胞ストリームの制御を目指した。細胞のキラリティにより、らせんパターンが生じる現象を発見し、そのキラリティがアクトミオシン系の阻害剤により定量的に制御できることも示した。また、基板コーティングを任意の形状で設置することで、細胞集団の回転運動を制御する手段を見出した。

**小沼 健、オタマボヤ幼生の開口による 3D 形成と分泌による摂餌フィルターの 3D 構築：**脊索動物ワカレオタマボヤを使い、(1) 内胚葉と外胚葉の上皮がつながり「くち」ができるしくみ (2) 表皮細胞が 3D 構造をもったハウスを分泌する原理の解明を目指した。開口過程が見えるイメージング技術を開発し、開口部を決める細胞の特定に成功した。また、フィルターの全体構造、微細構造を明らかにした。

**富樫 英、細胞極性と接着の制御による 3 次元細胞選別機構の解明：**嗅上皮の層形成を、細胞自身の移動による Z 軸方向への細胞選別と捉え立体組織内での細胞選別を制御する分子メカニズムの解明を目指した。その結果、2 種類の細胞間で割込みを起こして並び替えを起こす際には、割込みを起こす細胞と割込まれる細胞の間でつくられる 2 つの接着面のうち一方の面に一過的に接着分子と細胞骨格が非対称に分布すること、さらに、接着面の非対称な構造が形成されることで、割込みが進むことがわかった。

**細谷 俊彦、大脳新規格子回路と皮質カラムの構造と形成機構：**大脳新皮質第 5 層に繰り返す構造 (MC 構造) をもつ事を見出しているが、今研究では、MC の普遍性と古典的な皮質カラムとの比較を試みた。神経活動のイメージングと抗体染色により、6 層にも同じ MC があることが明らかとなった。また、発見された MC は、古典的ながん有意性絡カラムと共通点を持つことも明らかにした。(非公開希望)

澤井 哲、接触追従と走化性から理解するアメーバ界の形づくり：細胞集団における3次元形態の新生において集団的な回転運動の効果について、細胞性粘菌を用いて解析した。



細胞選別の仕組みは、走化性速度の大きさの違いや、接着性の違いによる機構がこれまで考えられてきたが、走化性誘引物質と細胞間接着の二つのシグナルで一方向的な遊走が誘導される場合、その優先順位を変えることで分離するという新たな仕組みであることが解った。

立川 正志、細胞内環境が内膜系の3D形態を生み出すロジック：細胞内のような混雑状況において障害物が脂質膜の3D形態形成に与える影響を明らかにした。混雑粒子や脂質膜自身のエントロピーの変化と曲げ弾性エネルギーが補償しあうよう脂質膜が変形し、ディスク構造やチューブネットワーク構造へと変化することを見出した。さらに、境界膜を通じてミトコンドリア外膜の形態と力学的バランス状態にあることがわかり、ミトコンドリア形態の包括的な力学モデルへと発展した。

柳澤 実穂、3D連結したマイクロ高分子液滴の相転移と形のパターン形成から生物形態を見る：マイクロ高分子液滴を規則配列させた細胞組織モデルを用いて、3D形態形成原理の探求に寄与することが目的である。当初想定していた細胞間接着力や細胞形態だけでなく、「細胞サイズ閉じ込め」が高分子の相転移パターン形成へ及ぼす影響を解明する必要があると分かった。これは、細胞サイズは分子サイズより3桁以上大きいことから、予想を大きく裏切る結果である。

森下 喜弘、上皮組織の複雑な3次元変形動態と細胞メカニクスを定量的につなぐ：前脳形成過程における組織レベルの変形動態の定量解析と、それを担う細胞動態を明らかにする事を目標としたその結果、組織レベルの異方的変形を引き起こすのが細胞再配列であることも明らかとなった。上記で明らかとなった組織変形動態および方向性を持った細胞再配列のdriving forceをも明らかになりつつある。

玉田 篤史、分子・細胞・組織におけるキラリティ構造の定量解析と階層間変換原理の解明：生物の様々な階層におけるキラリティ・左右非対称構造を明らかにし、階層間をつなぐキラリティ構造の変換原理を探ることを目指した。神経系と細胞性粘菌の形態形成を対象として用いて、アクチンフィラメント等の細胞骨格分子およびミオシン等のモーター分子のキラリティが細胞のキラリティに変換され、組織・器官・個体レベルでの左右非対称性に変換される」という、分子キラリティから脳の左右非対称性形成に至る階層的な仮説を「キラルニューロンモデル」として提唱した。

萩原 将也、3D計測・制御プラットフォームによる気管支分岐形成メカニズム解析：独自に開発した三次元培養装置を改良し、mmサイズの大域高解像イメージングを可能にすることを目的とした。3次元培養Cube内において細胞初期位置を厳密に制御する手法を確立し、Cube内において細胞の三次元初期位置を厳密に制御することを達成した。気管支上皮細胞で試したところ、分岐パターンのばらつきが、初期位置を制御しないとときと比較して飛躍的に低減されており、3次元培養実験系における制御・計測系の構築を達成した。3次元計測の可能な新しいシステムとして多くの研究に役立つ手法が確立した。

戎家 美紀、頂端収縮で細胞シートを変形させる細胞内外条件の同定：本研究では、頂端収縮で細胞シートを大きく変形させるための、細胞内外の条件を同定することを目指した。Shroom3というROCK結合分子長短収縮の制御に最も効果が大きいとわかり、Shroom3を用いたオプトジェネティクスツールを開発した。ゲルの検討に関しては、100%マトリゲルを短時間酸で処理した特製ゲルを使ったところ、MDCK細胞シートのコロニーが、カップ状に大きく変形する様子が観察できた。（非公開希望）

項目 B-01 細胞による形態形成以外のもの

川瀬 裕司、フグが「ミステリーサークル」を建設するロジックを解明する：アマミホシゾラフグが砂底に作る円形幾何学造物の形成原理を解明することを目的とした。フィールド調査により、作り始めから完成までのフグの谷掘り行動パターンと構造物の形状変化を明らかにした。そのデータを基にシミュレーションを行い、一定の条件下で掘削行動を繰り返すと幾何学的な放射状構造が生じることが明らかになった。



## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和2年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

【雑誌論文】中間審査時点では、総論文数が42であったが、その後順調に増え、現時点で164となっている。以下に主要な論文を記す。

### 計画研究

- Kinoshita N, Hashimoto Y, Yasue N, Suzuki M, Cristea MI. and \*Ueno N: Mechanical Stress Regulates Epithelial Tissue Integrity and Stiffness through the FGFR/Erk2 Signaling Pathway during Embryogenesis. *Cell Rep.*, 30, 3875-3888, 2020
- \*Inoue Y, Tateo I, Adachi T: Epithelial tissue folding pattern in confined geometry. *Biomech. Model. in Mechanobiol.*, 19, 815-822, 2020
- Adachi H, Matsuda K, Nishida K, Hanson P, Kondo S, \*Gotoh H: Structure and development of the complex helmet of treehoppers (Insecta: Hemiptera: Membracidae), *Zoological Lett.*, 6, 3, 2020
- Abe K, Shimada A, Tayama S, Nishikawa H, Kaneko T, Tsuda S, Karaiwa A, Matsui T, Ishitani T, \*Takeda H: Horizontal Boundary Cells, a Special Group of Somitic Cells, Play Crucial Roles in the Formation of Dorsal/ventral Compartments in Teleost Somite. *Cell Rep.*, 27, 928-939, 2019
- Inatomi M, Shin D, Lai YT, \*Matsuno, K: Proper direction of male genitalia is prerequisite for copulation in *Drosophila*, implying cooperative evolution between genitalia rotation and mating behavior. *Sci. Rep.*, 9, 210, 2019
- Inaki M, Hatori R, Nakazawa N, Okumura T, Ishibashi T, Kikuta J, Ishii M, \*Matsuno, K, \*Honda, H: Chiral cell sliding drives left-right asymmetric organ twisting. *eLife*, e32506, 2018
- Yamaguchi H, Oda T, Kikkawa M, \*Takeda H: Systematic studies of all PIH proteins in zebrafish reveal their distinct roles in axonemal dynein assembly. *eLife*, e36979, 2018
- Koh I, \*Furusawa K, Haga H: Anisotropic Multi-channel Collagen Gel (MCCG) Guides the Growth Direction of the Neurite-like Processes of PC12 Cells. *Sci. Rep.*, 8, 13901, 2018
- Adachi H, Matsuda K, Niimi T, Inoue Y, \*Kondo S, \*Gotoh H: Anisotropy of cell division and epithelial sheet bending via apical constriction shape the complex folding pattern of beetle horn primordia. *Mech Dev.*, 152, 32-37, 2018
- Ohsawa S, Vaughn J, \*Igaki T: Cell Extrusion: A Stress-Responsive Force for Good or Evil in Epithelial Homeostasis. *Dev. Cell*, 44, 284-296, 2018
- #Yamamoto M, #Ohsawa S (# Equal contribution), Kunimasa K, \*Igaki T: The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumour-suppressive cell competition. *Nature*, 542, 246-250, 2017,
- Suzuki M, Sato M, Koyama H, Hara Y, Hayashi K, Yasue N, Imamura H, Fujimori T, Nagai T, Campbell RE, \*Ueno N: Distinct intracellular Ca<sup>2+</sup> dynamics regulate apical constriction and differentially contribute to neural tube closure. *Development*, 144,1307-1316, 2017
- \*Akiyama M, Sushida T, Ishida S, Haga H: Mathematical model of collective cell migrations based on cell polarity. *Dev. Growth Differ.*, 59, 471-490, 2017
- Murakami F, Ando Y, Miyagi A, Sugita S, Ueno N, \*Matsumoto T: Measurement of surface topography and stiffness distribution on cross section of *Xenopus laevis* tailbud for estimation of mechanical environment in embryo. *Dev. Growth Differ.*, 59, 434-443, 2017
- \*Inoue Y, Watanabe T, Okuda S, Adachi T: Mechanical role of the spatial patterns of contractile cells in invagination of growing epithelial tissue. *Dev. Growth Differ.*, 59, 444-454, 2017
- Matsuda K, Gotoh H, Tajika Y, Sushida T, Aonuma H, Niimi T, Akiyama M, Inoue Y, \*Kondo S: Complex furrows in a 2D epithelial sheet code the 3D structure of a beetle horn. *Sci Rep.*, 7,13939, 2017
- \*Inoue Y, Suzuki M, Watanabe T, Yasue N, Tateo I, Adachi T, Ueno N: Mechanical roles of apical constriction, cell elongation, and cell migration during neural tube formation in *Xenopus*. *Biomech. Model Mechanobiol.*, 15, 1733-1746, 2016
- Nagasaka A, Shinoda T, Kawaue T, Suzuki M, Nagayama K, Matsumoto T, Ueno N, Kawaguchi A, \*Miyata T: Differences in the mechanical properties of the developing cerebral cortical proliferative zone between mice and ferrets at both the tissue and single-cell levels. *Front. Cell Dev. Biol.*, 4, 139, 2016
- Nakayama S, Arima K, Kawai K, Mohri K, Inui C, Sugano W, Koba H, Tamada K, Nakata YJ, Kishimoto K, Arai-Shindo M, Kojima C, Matsumoto T, Fujimori T, Agata K, \*Funayama N: Dynamic transport and cementation of skeletal elements build up pole-and-beam structured skeleton of sponges. *Curr. Biol.*, 25, 2549-2554, 2015
- Imai M, Furusawa K, Mizutani T, Kawabata K, \*Haga H: Three-dimensional Morphogenesis of MDCK Cells Induced by Cellular Contractile Forces on a Viscous Substrate. *Sci Rep.*, 5,14208, 2015

### 公募研究

- Ueda Y, Kimura-Yoshida C, Mochida K, Tsume M, Kameo Y, Adachi T, Lefebvre O, Hiramatsu R, \*Matsuo I: Intrauterine pressures adjusted by Reichert's membrane are crucial for early mouse morphogenesis. *Cell Rep.*, 31, 107637 (2020)
- \*Onuma TA, Hayashi M, Gyojya F, Kishi K, Wang K and Nishida H. A chordate species lacking Nodal utilizes calcium

oscillation and Bmp for left-right patterning. *PNAS*, 117, 4188-4198, 2020

#Kinoshita K, #Suzuki T (# Equal contribution), #Koike M, Nishida C, Koike A, Nunome M, Umemura T, Ichiyanagi K, \*Matsuda Y: Deletion of IHH and NHEJ1 causes the dominant semi-lethal trait of the Creeper chicken. *Commun. Biol.*, 3, 144, 2020

Uemoto T, \*Abe G, Tamura K: Regrowth of zebrafish caudal fin regeneration is determined by the amputated length. *Sci. Rep.*, 10, 649, 2020.

Watanabe C, Oda A, Aoki N, \*Yanagisawa M: Liposomal adhesion via electrostatic interactions and osmotic deflation increases membrane tension and lipid diffusion coefficient. *Soft Matter*, 16, 4549-4554, 2020

Fujimori T, Nakajima A, Shimada N, \*Sawai S: Tissue self-organization based on collective cell migration by contact activation of locomotion and chemotaxis. *PNAS*, 116, 4291-4296, 2019

Morita S, Ando T, Maeno A, Mizutani T, Mase M, Shigenobu S, \*Niimi T: Precise staging of beetle horn formation in *Trypoxylus dichotomus* reveals the pleiotropic roles of doublesex depending on the spatiotemporal developmental contexts. *PLOS Genet.*, 15, e1008063, 2019

\*Hatakeyama J, Shimamura K: The pace of neurogenesis is regulated by the transient retention of the apical endfeet of differentiating cells. *Cereb. Cortex*, 29, 3725-3737, 2019

\*Funayama N: Produce, Carry/position, and Connect: Morphogenesis Using Rigid Materials. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 57, 91-97, 2019

#Mesa KR, #Kawaguchi K (# Equal contribution), #Cockburn K, Gonzalez D, Boucher J, Xin T, Klein AM, Greco V: Epidermal Stem Cell Self-Renewal Is Driven by Local Differentiation. *Cell Stem Cell*, 23, 677-686, 2018

\*Kimura-Yoshida C, Mochida K, Nakaya MA, Mizutani T, \*Matsuo I: Cytoplasmic localization of GRHL3 upon epidermal differentiation triggers cell shape change for epithelial morphogenesis. *Nat. Commun.*, 9, 4059, 2018

Mizotani Y, Suzuki M, \*Hotta K, Watanabe H, Shiba K, Inaba K, Tashiro E, Oka K, \*Imoto M: 14-3-3 $\epsilon$  directs the pulsatile transport of basal factors towards the apical domain for lumen growth in tubulogenesis. *PNAS*, 115, E8873-E8881, 2018

Sakai A, Murayama Y, Fujiwara K, Fujisawa T, Sasaki S, Kidoaki S, \*Yanagisawa M: Increasing elasticity through changes in the secondary structure of gelatin by gelation in a micro-sized lipid space. *ACS Central Science*, 4, 477-483, 2018

Ohde T, Morita S, Shigenobu S, Morita J, Mizutani T, Gotoh H, Zinna RA, Nakata M, Ito Y, Wada K, Kitano Y, Yuzaki ., Toga K, Mase M, Kadota K, Rushe J, Lavine LC, Emlen DJ, \*Niimi T: Rhinoceros beetle horn development reveals deep parallels with dung beetles. *PLOS Genet.*, 14, e1007651, 2018

Sakai Y, Mochizuki A, Kinoshita K, Hirano T, \*Tachikawa M: Modeling the functions of condensin in chromosome shaping and segregation. *PLOS Comp. Biol.*, 14, e1006152, 2018

Mizuuchi R, Kawase H, Shin H, Iwai D, \*Kondo S: Simple rules for construction of a geometric nest structure by pufferfish. *Sci. Rep.*, 8, 12366, 2018

\*Hagiwara M, Nobata R, Kawahara T: High repeatability from 3D experimental platform for quantitative analysis of cellular branch pattern formations. *Integr. Biol.*, 10, 306-312, 2018

Kawasumi-Kita A, Ohtsuka D, \*Morishita Y: Morphometric staging of organ development based on cross sectional images. *J. Theor. Biol.*, 440, 80-87, 2018

\*Aoki K, Kondo Y, Naoki H, Hiratsuka T, Itoh RE, Matsuda M, Propagating Wave of ERK Activation Orients Collective Cell Migration. *Dev. Cell*, 43, 305-317, 2017

\*Morishita Y, Hironaka K, Lee SW, Jin T, Ohtsuka D: Reconstructing 3D deformation dynamics for curved epithelial sheet morphogenesis from positional data of sparsely-labeled cells. *Nat. Commun.*, 8, 15, 2017

Matsubara Y, Hirasawa T, Egawa S, Hattori A, Suganuma T, Kohara Y, Nagai T, Tamura K, Kuratani S, \*Kuroiwa A, \*Suzuki T, Anatomical Integration of the Sacral-Hindlimb Unit Coordinated by GDF11 Underlies Variation in Hindlimb Positioning in Tetrapods. *Nat. Ecol. and Evol.*, 1, 1392-1399, 2017

Kurokawa C, Fujiwara K, Morita M, Kawamata I, Kawagishi Y, Sakai A, Murayama Y, Nomura SM, Murata S, \*Takinoue M, \*Yanagisawa M. DNA cytoskeleton for stabilizing artificial cells. *PNAS*, 114, 7228-7233, 2017

\*Tachikawa M, Mochizuki A: Golgi apparatus self-organizes into the characteristic shape via postmitotic reassembly dynamics. *PNAS*, 114, 5177-5182, 2017

Kamino K, Kondo Y, Nakajima A, Honda-Kitahara M, Kaneko K, \*Sawai S: Fold-change detection and scale-invariance of cell-cell signaling in social amoeba. *PNAS*, 114, E4149-E4157, 2017

Uda Y, Goto Y, Oda S, Kohchi T, Matsuda M, \*Aoki K: Efficient synthesis of phycocyanobilin in mammalian cells for optogenetic control of cell signaling. *PNAS*, 114, 11962-11967, 2017

\*Tachikawa M, Morone N, Senju Y, Sugiura T, Hanawa-Suetsugu K, Mochizuki A, \*Suetsugu S: Measurement of caveolin-1 densities in the cell membrane for quantification of caveolar deformation after exposure to hypotonic membrane tension. *Sci. Rep.*, 7, 7794, 2017

Akahoshi T, \*Hotta K, Kotaro Oka: Characterization of Calcium Transients during Early Embryogenesis in the Ascidian *Ciona robusta* (*Ciona intestinalis* type A) and *Ciona savignyi*. *Dev. Biol.*, 431, 205-214, 2017

Takano Y, Numata M, Fujishima K, Miyake K, Nakao K, Grove WD, Inoue R, \*Kengaku M, Sasaki S, \*Mori Y, Murakami T, \*Imahori H: Optical control of neuronal firing via photoinduced electron transfer in donor-acceptor conjugates. *Chem. Sci.*, 7, 3331-3337, 2016

Nakajima A, Ishida M, Fujimori T, Wakamoto Y, \*Sawai S: The Microfluidic lighthouse: an omnidirectional gradient generator. *Lab Chip*, 16, 4382-4394, 2016

Gotoh H, Ishiguro M, Nishikawa H, Morita S, Okada K, Miyatake T, Yaginuma T, \*Niimi T: Molecular cloning and functional characterization of the sex-determination gene doublesex in the sexually dimorphic broad-horned beetle *Gnatocerus cornutus* (Coleoptera, Tenebrionidae). *Sci. Rep.*, 6, 29337, 2016

**【学会発表】**総数は 446 件。以下に班員一人につき主なものを 1 件ずつ記す。

計画研究

大澤 志津江：“Epithelial cell-turnover ensures morphogenetic robustness in *Drosophila*” Joint Meeting of the German and Japanese Societies of Developmental Biologists: GFE2017, Kiel ドイツ, 2017.3.17

上野 直人：A novel membrane invagination controls oriented cell division in ascidian embryo. (Plenary Lecture) The 18th International Conference of Developmental Biologists. Singapore, 2017.5.19

芳賀 永：Collective Movement and 3D Morphology of Epithelial Cells on Viscoelastic Substrates, GSS International Symposium (invited speaker), 札幌, 2019.7.17

松野 健治：Three-dimensional simulation of epithelial tube revealed distinctive chiral cellular behavior that may account for the directional tissue rotation 第 42 回日本分子生物学会年会, 福岡, 2019.12.4

井上 康博：Multiscale interplay between intracellular and multicellular dynamics in tissue morphogenesis, 2017 Cellular and Molecular Bioengineering Conference, Hawaii, 2017.1.7

松本 健郎：“Estimation of stress distribution in developing *Xenopus* tail bud”, Japan-Austria joint meeting “Understanding the logic behind developmental dynamics”, Klosterneuburg, Austria, 2016.11.29

近藤 滋：KT model and the Origami Method to form the beetle horn, Titisee meeting, Titisee, ドイツ、2019.3.28

公募研究

青木 一洋：“Propagation wave of ERK activity orients collective cell migration”, 第 50 回発生生物学会, タワーホール船堀, 東京, 2017.5.12

萩原 将也：“CUBE IN A CHIP: ONE TOUCH 3D TISSUE INTEGRATION AND REMOVAL SYSTEM FOR BODY ON A CHIP PLATFORM”, The 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, Basel, 2019.10.28

堀田 耕司：Comparative Anatomy of Ascidian Miniature Tailbud. 10th International Tunicate Meeting, Villefranche sur mer, France, 2019.7.8

松尾 勲：Intrauterine mechanics for mouse egg-cylinder morphogenesis 52nd Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists, Osaka, 2019.05.17

川瀬 裕司：Three-dimensional structure, sand particle distribution and building simulation of the ‘mystery circle’ constructed by a pufferfish *Torquigener albomaculosus* (Tetraodontidae). 10th Indo-Pacific Fish Conference. Maison de la culture de Tahiti, Tahiti, French Polynesia. 2017.10.4.

田尻 怜子：“Control of whole body shape by a single constituent of the apical ECM in *Drosophila melanogaster*”, Joint Annual Meeting of 51st JSDB and 70th JSCB, Tokyo, 2018.6.7

富樫 英：異なるネクチンの細胞間相互作用は、カドヘリン・カテニン複合体の偏在を作り出すことで 2 種類の細胞のモザイクパターンを形成する 第 72 回 日本細胞生物学会シンポジウム、京都市, 2020.6.10 招待講演

小沼 健：A chordate species lacking Nodal utilizes calcium oscillation and Bmp4 for left-right patterning. The 10th International Tunicate Meeting, Onuma TA (Villefranche-sur-mer, Citadelle de Villefranche-sur-mer, 2019.7.7-12

戎家 美紀：Mouse time vs. Elephant time: in vitro segmentation clock as a model EMBO meeting: Size and shape, Bangalore, India, 2018.9.4

立川 正志：“PHYSICAL MODELING OF FORMATION OF CELLULAR ORGANELLE”, 4th Africa International Biotechnology and Biomedical Conference, Mombasa Kenya, 2019.8.27

見学 美根子：Molecular basis of the mechanical force driving neuronal migration in the developing brain. Joint Meeting of the German and Japanese Societies of Developmental Biologists, Kiel, Germany, 2017.3.15

鈴木 孝幸：第 52 回日本発生生物学会年会“後肢の位置を決定する Gdf11 のエンハンサーの同定とトランス因子の重要性”大阪 2019.5 特別講演

澤井 哲：Microfluidic analysis of collective cell migration during contact-following in *Dictyostelium*, The 26th IUPAP International conference on Statistical Physics (STATPhys26), Palais des Palais des Congres, Lyon, France, 2016.7.21.

新美 輝幸：カブトムシの角形成機構から新規形質の進化を探る. 日本動物学会 第 90 回 大阪大会 シンポジウム「動物形態のパターン進化：アロモルフォーゼ再考」大阪市, 大阪市立大学 2019.9.13

朝野 維起：Laccase activation during molting process”, at Symposium “Insect Biocomposites: Cuticles and Peritrophic Matrices”, in International Congress of Entomology, Orlando, USA. 2016.9.27

畠山 淳：A novel role of Fgf signaling for the roof plate formation in chick hindbrain. 第 52 回日本発生生物学会 大阪市, 2019.5.15

玉田 篤史：コンピュータービジョンに基づく形態・運動解析技術の神経回路形成機構研究への応用

第41回日本神経科学学会,神戸,2018.7

森下 喜弘：“A quantitative and systems approach to vertebrate forebrain and heart morphogenesis”, 2018 Annual

Meeting of the Society for Mathematical Biology & the Japanese Society for Mathematical Biology, Sydney, 2018.7.9

川口 喬吾：“Applying condensed matter concepts to collective cell dynamics and tissues”, ASHBI Retreat, 淡路夢舞台,2020.2.7

柳澤 実穂：“Membrane adhesion of liposomes increases membrane tension and regulates in-membrane molecular diffusion”, The 5th International Soft Matter Conference (ISMC2019), Edinburgh, United Kingdom, 2019.6.5

船山 典子：Skeleton construction of sponges: the simple and accordingly robust mechanisms underlying both their plastic growth and phenotypic plasticity, Keil Germany 2017.3.17

田村 宏治：Re-patterning and re-sizing in regeneration of vertebrate appendages. EMBL Barcelona, Barcelona, Spain, 2019.7.3

#### 【書籍】合計21件。主なものを以下に挙げる

##### 計画研究

大澤 志津江：“Non-autonomous tumor progression by oncogenic inflammation”, Springer, 211-222, 2016

松野 健治：“遺伝子発現制御機構” 東京化学同人 2017

井上 康博：実験医学増刊 生命科学で使える はじめての数理モデルとシミュレーション(第4章・11),羊土社 2017.3.6

##### 公募研究

川瀬 裕司：フグが海底につくる「ミステリーサークル」の謎を解く p13, 房総の海の幸. 平成29年度マリンサイエンスギャラリー展示解説書, 千葉県立中央博物館分館海の博物館. 勝浦, 2018.2.23

鈴木 孝幸：Transgene introduction into the chick limb bud by electroporation. Ueda S., Suzuki T., \*Mikiko Tanaka. Methods in Molecular Biology: Avian and reptilian Developmental Biology. Springer, doi: 10.1007/978-1-4939-7216-6\_13,2017.9

澤井 哲：“Dissecting Spatial and Temporal Sensing in Dictyostelium Chemotaxis Using a Wave Gradient Generator”, Chemotaxis: Methods and Protocols 2nd Ed. (ed. Dale Hereld, Tian Jin) Methods in Molecular Biology 1407, p.107-122. Springer, 2016.7.

新美 輝幸：「昆虫たちの不思議な性の世界」(大場裕一 編),一色出版,2018.6.25

朝野 維起：“Tyrosine Metabolism for Insect Cuticle Pigmentation and Sclerotization" in "Extracellular Composite Matrices in Arthropods", Arakane, Y., Noh, M. Y., Asano, T., Kramer, KJ., Springer, ISBN-10: 3319407384, 2016.9.12

川口 喬吾：“物理科学,この1年 2020 (Parity) - アクティブマター生物学”, 丸善出版,2020.1.24

田村 宏治：“ゲノム情報を用いた発生過程の進化研究” 工藤栄大、阿部玄武,(代)田村宏治『遺伝子医学 (メディカルドゥ)』印刷中

#### 【ホームページ】

領域 HP

<https://www.3d-logic.info/>

ブルーバックスで紹介された川瀬公募班員の研究

<https://gendai.ismedia.jp/articles/-/57613>

井上計画班員による折り畳みが作る3D形態の計算ができるHP

<https://bit.ly/3cWKMX5>

#### 【主催シンポジウム】16件 (領域が海外で行った4回のシンポジウム以外を下に挙げる)

上野 直人：The 2nd NIBB - Princeton Symposium "Imaging and Quantitative Biology" Naoto Ueno, Kazuhiro Aoki, Michael Levine, and Danelle Davenport, Okazaki, Japan, 2019.9.28-30.

Joint Meeting of the German and Japanese Society of Developmental Biologists. Naoto Ueno and Thomas Bosch. Kiel, Germany, 2017.3.15-17

松野 健治：Looking to the future of Developmental Cell Biology、大阪大学、2018.8.25

Fine tuning of Notch signaling activity: its importance and mechanisms、国立遺伝学研究所、2016,10.5-6

秋山 正和：A mathematical model of somite elongation, M. Akiyama, T. Sushida, Y.Tong, H. Kametani, A.

Shimada(Univ. of Tokyo), H. Takeda(Univ. of Tokyo), 2019 A3 Workshop on Mathematical Life Science, 北京大学(中国, 北京市), 2019/05/10-2019/05/12 (国際研究集会オーガナイザー)

A mathematical model of 3D collective cell migrations using phase-field model, , The 3rd A3 International workshop for Mathematical and Life Sciences, 広島大学, 2018.05.17-2018.05.20

Mathematical Modeling living organisms and pattern formation. JSPS A3 Foresight Program A3-NIMS Joint Workshop on 「Interdisciplinary Research Connecting Mathematics and Biology」, (Daejeon, Korea, 2017.5.12-13).  
(国際研究集会オーガナイザー)

川瀬 裕司：フグが「ミステリーサークル」を建設するロジックを解明する.早稲田大学, 2017.3.14

鈴木 孝幸：日本遺伝学会第 91 回大会、ワークショップ“脊椎動物の発生における遺伝子発現調節機構” 主催 福井,2019.9 第 52 回日本発生生物学会（国際学会）においてシンポジウム“Enhancer function explaining morphological diversity”主催 大阪,2019.5 発生生物学会 秋季シンポジウム オーガナイザー,2018.11 第 24 回小型魚類研究会 特別講演オーガナイザー,名古屋,2018.8

澤井 哲： 第 54 回生物物理学会年会 シンポジウム「細胞同士の絡み合いから理解する集団運動の生物物理学」（オーガナイザー；澤井哲 青木一洋）つくば国際会議, 2016.11.25

第 56 回生物物理学会年会 シンポジウム「いたた形の新規生成に挑む、理論モルフォダイナミクス」（オーガナイザー：澤井哲 井上康博） 岡山大学, 2018.9.15

新美 輝幸：日本進化学会第 19 回大会 シンポジウム “エボデボから見る非モデル生物研究の魅力”，京都大学 2017.8.25

田村 宏治：“第二回再生学異分野融合研究会”、基礎生物学研究所（岡崎）,2019.8.26-27

#### 【一般向けアウトリーチ活動】主なものを以下に挙げる

近藤 滋：TV 出演「所さんの目がテン」日本テレビ, 2015.5.30

上野 直人：企画展「卵からはじまる形づくりー発生生物学への誘い」国立科学博物館 2017.4.4-6.11

秋山 正和：“数学のメガネで生物を見てみよう！”，サイエンス・カフェ, 札幌市, 2015.11.19

堀田 耕司：“緊急企画 続・ホヤの謎に迫る！”，NHK ラジオ[ラジオ第 1] すっぴん, 2020.2.5

小沼 健：第 5 回 ユニーク会「不思議の向こう側を分子生物学で覗く」京都, 京都大学 2019.8.29-30

畠山 淳：天草高等学校スーパーサイエンスハイスクール分子生物学実習 熊本, 2019.2.4,2018.8.7,2016.8.28

見学 美根子：第 39 回日本神経科学大会「脳科学の達人」プレゼンプレビュー-part2, 日本科学未来館 2016.6.17

川瀬 裕司：企画展示：魚がつくる模様と形～アマミホシゾラフグのつくるミステリーサークルの秘密に迫る！～, 清水則雄, 広島大学総合博物館, 東広島市, 2019.11.2-12.21

新美 輝幸：NHK文化センター講座, NHK名古屋放送センタービル, 名古屋市, 2019.7.10 “発生学おもしろ Duo トーク「ペットの発生学ーカブトムシ vs キンギョー」” 国立科学博物館, 台東区, 2017.4.8

#### 【受賞】計画、公募班員による受賞の主なものを以下に挙げる

大澤 志津江：科学技術分野の文部科学大臣表彰（2017）

松本 健朗：Papers of the Year 2016, Journal of Biomechanical Science and Engineering (2016.)

柳澤 実穂：お茶の水女子大学 第 2 回保井コノ賞(2018)

大学女性協会 第 20 回守田科学研究奨励賞(2018)

日本物理学会 第 1 回米沢富美子記念賞(2020)

科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞(2020)

田村 宏史：日本動物学会賞「脊椎動物付属肢の発生・再生・進化の研究」（2018）

日本進化学会賞「脊椎動物の付属肢を対象とした進化発生的研究」（2018）

堀田 浩司：Oral Presentation Award The 9th International Tunicate Meeting, New York, USA (2017)

Best Poster Award 10th International Tunicate Meeting, France (2019)

小沼 健：日本動物学会奨励賞 (2020)

萩原 将也：第 39 回化学とマイクロナノシステム学会優秀発表賞 (2020)

戎家 美紀：第 1 回輝く女性研究者賞（ジュン アシダ賞）(2019)

鈴木 孝幸：日本遺伝学会奨励賞 (2019)

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域では、計画班員同士の共同研究体制は、開始時に既に密接に出来上がっており、成果も着実に出ています。公募班員を含めた連携体制作りにも積極的に活動し、以下の図に示すような連携が出来上がっており、いくつか成果も出ている状態である。

図 1 領域開始時の連携状態

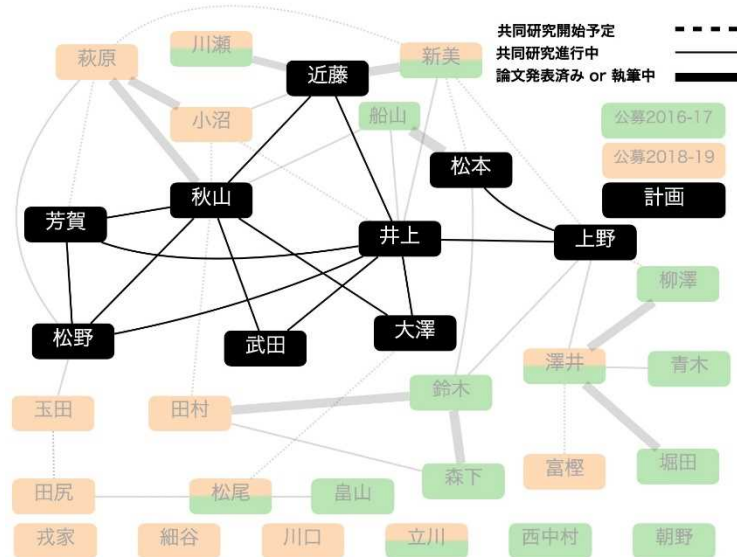
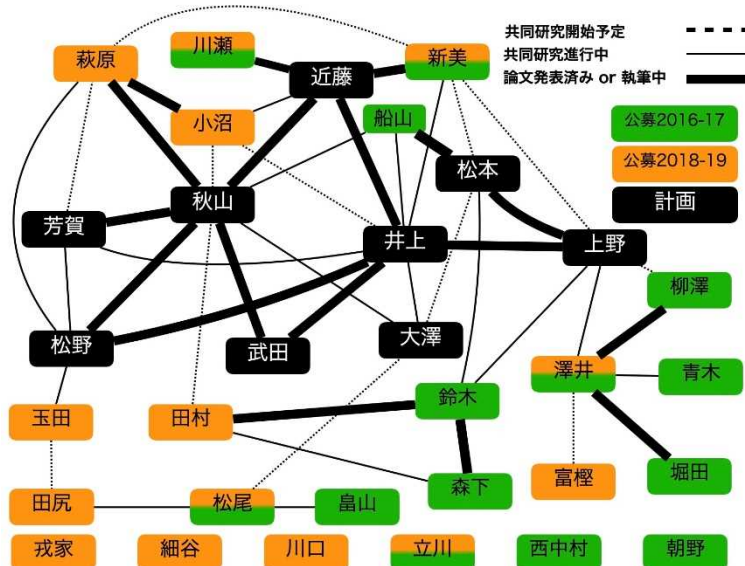


図 2 領域終了時の連携状態



2つの図から、理論系の秋山、井上、澤井（公募）がハブとなり、共同研究が作られているのが解る。また、近藤は、自身の実験系計画研究に関しては、理論系の秋山、井上と共同し、公募班員（新美、小沼）に対しては理論系として共同研究を進めている。残念ながら、公募班員全員を共同研究の輪に入れることはできなかったが、それぞれの研究チームとのコンタクトは維持しており、将来的に、さらに連携を広げられると考えている。

## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況、研究費の使用状況や効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

### 全体的な方針

研究費を有効に使用するために、非常に高価な機器を共通機器として購入しても、実際には、近距離にある研究室のみの専有物となる可能性が高い。そうなった場合、班としてのお金の使い方としてあまり適当ではない。そのため、共通機器として購入するものは、(1) 遠隔での使用が可能であり、オペレータの設置が必要となる機器、(2) 計画班員の所属する各部署に存在する大型機器の性能をアップするために付属機器、の2通りに絞ることにした。また、技術の進歩が著しいものに関しては、リースを積極的に利用した。(1)の属するものは、3Dプリンター、マイクロCTである。3Dプリンターは、デジタル情報で注文することが可能であり、また、製品を郵送できる。マイクロCTも、基本的に乾燥標本が対象となるので、遠隔地でのデータ取得が可能である。実際に、多くの研究室が有効に利用した。(2)は、比較的少ない金額で、研究力のアップを図るために、有効に使われたと考えている。

もう一つの総括班費の用途であるが、当初の計画としては、バーチャル研究所として本領域を運営するために、データのやり取り、会議、装置の状況の告知、など、ありとあらゆる相互の連絡を一つのHPで行えるようにするシステム作りを行う予定であり、総括班費の3分の1ほどはそれに使用する予定であった。しかし、この5年間に、そのようなシステムは、google, zoom, などにより、無料で、しかもきわめてハイレベルのものが供給されるという、予想していなかった状況となったため、かなり早期に方針を転換し、そちらを積極的に使うことにした。結果として、費用をかけずに、事実上のバーチャル研究所が実現してしまっている。浮いた資金は、主に(2)の機器の購入に充てることで有効に使用することができた。

### これまでに総括班費で購入した共有設備

- ① 3Dプリンタシステム（米/イスラエル国 Stratasys 社製）6,458,400 円、
- ② 3次元画像解析ソフトウェア（VGSTUDIO MAX2.2）4,100,000 円  
北海道大学秋山研究室に設置。秋山に3Dデータを送ると3Dプリントが送付されるように運用している。のべ6研究室が利用
- ③ 顕微鏡画像解析用ワークステーション（カールツァイス）3,763,776 円  
東京大学武田研のライトシート顕微鏡に設置。システム全体を共用設備として運用している。新学術班内の3研究室が使用
- ④ 超音波ステージ（オリンパス BX3-SSU）1,555,200 円  
名古屋大松本研に設置 のべ2研究室が使用
- ⑤ レーザーユニット（㈱ニコン社製、LU-N4）9,999,900 円  
北海道大学芳賀研究室所有の顕微鏡に設置。システム全体を共用設備として運用している。のべ1研究室が使用
- ⑥ ズーム顕微鏡（カールツァイス社、AxioZoom. V16）2,997,000 円  
基礎生物学研究所上野研に設置。のべ4研究室が使用
- ⑦ 共焦点レーザー顕微鏡 独国ライカマイクロシステム社製、SPE-II 4,995,000 円  
名古屋大、大澤研究室 ほぼ毎日使用 1研究室
- ⑧ 独国ライカマイクロシステム社製、M165 FC 2,376,000 円  
名古屋大、大澤研究室 ほぼ毎日使用 1研究室

- ⑨ 国産高精細 3D プリンタ「アジリスタ」リース 200 万円/年  
名古屋大、松本研究室に設置（新学術班内… 4，班外… 3）
- ⑩ マイクロ CT Burkur skyscan1172 約 リース 6 0 0 万円/年  
大阪大学、近藤研究室に設置（新学術班内… 6，班外… 4）

#### 予算の繰り越し

**国際活動支援班の繰り越し (5, 019, 889 円) :** 2019 年 10 月にバルセロナの EMBL で国際会議を開くことを準備していたが、直前になり、バルセロナでカタルーニャ州の独立を求めるゼネストが起き、空港が群衆に占拠された、先方より「安全を保障できないため、会議は中止にする」という連絡が入り、会議は開催されなかった。最終年度ということもあり、かなり大きな会議を用意し、また、開催後に情報公開のためのまとめを行う予定であったため、その分の予算が執行できなかった。次年度にシフトして行う予定だったが、今度はコロナのために、確定した予定はたっていないが、2 月か 3 月に国際会議を開く予定で準備している。

**総括班の繰り越し (2, 860, 000 円) :** 最終年度の 3 月に、領域のまとめとなる会議を淡路島で開催する予定であったが、コロナのために不開催となった。コロナの状況を見て、秋ごろに開催する予定。

#### 計画班の繰り越し

武田班 (9, 500, 000 円) : 回転運動による組織伸長のメカニズムを提案するために、領域特異的なデータの再解析と例数の積み増しを行う必要が生じたため。



## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本領域は、その前身であるモルフォロジック（2010年～2014年）のテーマである、形態形成研究における理論と実験の融合、を引き継ぎ、さらにより先鋭的に「3次元の形態形成」に的を絞って研究を行ってきた。極めて基礎的な内容であるため、学問分野へのインパクトや波及効果などを論ずるのは難しいが、約10年も経過しており、「手ごたえ」は十分に感じている。

10年前の段階では、理論と実験を完全に融合させて研究を進めている研究者は、少数であったが、現在はそれが当たり前になっている。たとえば、計画班員である上野は、古典的な発生学者であるが、理論系の井上、秋山、澤井（公募）と組んで、胚を移動する細胞の力を測定する研究で世界をリードしているが、そのようなスタイルが、特に珍しくなくなっている。また、パターン形成の基本的な理論としての「反応拡散系」も10年前は奇異なテーマであったが、現在は、常識となりつつある。公募班員の戎家は反応拡散波のインビトロ再現の研究で話題となり、現在、バルセロナ EMBL 研究所で PI となっている。また、本領域で特に「細胞にかかる力」にフォーカスしたが、3、4年前から、世界的にも細胞レベルの力の測定がブームとなり、多数の研究プロジェクトが立ち上がっている。

ただ、これらの変化は、全体的な分野の潮流でもあるため、本領域の貢献であると断言できない。また、実績の豊富な班員は多数の国内外の学会、シンポジウムで招待講演を行っているが、それも、長年の積み重ねの結果でもあり、あまり適切とは言えない。そこで、ある程度客観的な評価を含む指標として、本領域発足時に「教授で無かった」計画班員3名が、その後、どのような評価を受けたか、を述べたいと思う。

井上は、公募班員として前領域に参加したときは、准教授ではあったが、純粋な物理学者としての業績が少なく、生物学への進出は未知数であった。その後、領域の中心的存在となり活躍した結果、2017年に米国で行われたバイオエンジニアリング学会の国際会議では、日本からの唯一の招待講演者（世界中から選出された39名のみが口頭発表）となっている。国内外からの共同研究の誘いも多く（本領域期間中に13件）、レイジアナ州立大学 Chung 助教、パデュー大学 Kim 助教との国際共同研究を行っている。本領域での交流がきっかけとなり、発生生物学の分野における力学の専門家としての活躍の場も広がり、2017年には日本発生生物学会英文誌から特集号編集者に指名され、同誌初めての数理物理学・工学特集号を秋山とともに企画、2019年には、JST・さきがけの多細胞領域アドバイザーに指名されている。また、昨年には京都大学工学部の教授に昇進している。

秋山は、前領域に公募班員として参加した当時は、博士取得直後の研究員であったが、井上同様、多数の共同研究（本領域期間中に計14件）のオファーを受けており、現在2つの crest に参加している。また、オックスフォード大の Eamon 教授との国際共同研究も研究資金を得て行っている。秋山は、昨年より、明治大学の准教授に昇進している。

大澤も、本領域の公募班に参加したときは、京都大学の研究員であったが、領域の中心的存在として活躍し、1昨年より、名古屋大学理学部の教授に就任している。

上記3名（特に井上と秋山）の生物分野における研究評価は、前領域、本領域の発展と強く関係しており、彼らの現状は、本領域が分野にインパクトを与え、領域の目的は達成されたと考える。

## 11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和2年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本研究領域では、下記の支援を行い、若手研究者の育成に取り組んだ。

### ○若手研究者の国際派遣支援

若手研究者の長期的な国際派遣を行い、新しい技術の取得や考え方に習熟するとともに、派遣先において信頼できる仲間として活躍したことにより、将来にわたる国際的な研究コミュニティ形成に寄与し、若手研究者の一層の飛躍に大きな役割を果たした。また、これらの海外での活躍経験を領域班会議で紹介してもらうことにより、若手研究者において、キャリア設計を考える契機とした。本領域の主催した国際ジョイントミーティングにおいて、大学院生を含む若手研究者の講演機会(2016 IST Austria, 2018 University of Toronto)を用意し、研究意欲の向上に寄与した。

### ○若手研究者の異分野融合の研究支援

本研究領域の計画研究は、研究立案の段階から数理と実験が融合し、共同でプロジェクトをデザインしている。この新しい研究スタイルを、領域に参加する公募班や計画班の若手研究者に実践的に身につけてもらうための企画を積極的に開催した。まず、年2回、実験系の課題解決を図る合宿を行なった（右図）。ここでは、実験系班員から持ち込まれた研究課題に対し、シニアな研究者から大学院生まで、缶詰めになって議論し、課題解決の糸口を見出すことを行うが、若手研究者に対しては次の教育的役割があった。それは、現象の何に着目し、どのように数理と実験を融合して、研究を進めるのか、その計画立案のプロセスを合宿で体験することである。多くの若手の公募班員は、合宿を経ることにより、当初の申請計画とは大きく異なるが、生物学として、より本質的な概念や問いへ至る気づきを得ることができた。この成功体験により、領域終了後にも、この研究スタイルで確信をもって継続することができ、将来的には、その指導する学生へと世代を超えて継承されていくことが期待される。



さらに、若手の実験系班員が自ら数理に取り組むことができるように、同世代の数理の若手研究者である秋山が数理講習会を定期的で開催した。講習会後もフォローアップし、シミュレーションをしたことがない研究者でも、最終的には数式を立てて、それをコンピュータにプログラムし、解析できるようになった。特に、実験と数理を融合させた研究を行う上での重要な資質は、数理に何ができるのか（できないのか）の素地を知っていることであり、数理の使い方の勘所を押さえた若手研究者の育成に大きく寄与した。

### ○若手研究者の動向

以上の取り組みにより、本研究領域の活動5年間で23名の若手研究者が常勤研究職に、18名が非常勤研究職に就いた。領域発足時に39歳以下だった3名の計画研究代表者は、准教授から教授への昇任2名、助教から准教授への昇任1名となった。研究領域内の受賞は、文部科学大臣表彰・若手科学者賞（H28）、第18回守田科学研究奨励賞を始め、国際的な賞1件、国内学会等29件、国内財団等8件となった。

## 12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

理研 BDR 濱田チームリーダー（前センター長）による評価

=====

評価書（理化学研究所、濱田博司）

○構想：これまで形態形成の理解は2Dに留まっており、3Dレベルで起こる形態形成の原理を明らかにしようという試みは、極めて新しい発想である。これを、実験生物学と理論生物学の両面からアドレスする考えは他にも見られるが、両者に精通した領域代表者によって初めて実現できたことである。

○マネージメント：計画研究は、1)折り畳みによる3D形態形成と2)細胞集団の回転による3D形態形成という2つの問題に焦点を当てつつ、公募研究では多様な3Dレベルでの形態形成の問題を自由に引き上げており、非常にバランスが取れている。実験系と理論系の共同研究も、非常に有機的に行われ、融合研究のお手本になるだろう。実験系の班員に対する理論生物学の講習会は、この領域ならではの試みである。領域全体のマネージメントは、斬新で自由。

○研究成果：カブトムシの角に代表される『折り畳み原理』の発見、ゼブラフィッシュの体節やショウジョウバエの後腸の回転の原理の解明などは、どれも先鋭的で、生物学に大きなインパクトを与える成果である。また、公募研究においても、多様な生物において器官形成の3Dレベルでの理解が進んでおり、計画研究に負けない成果を挙げている。おそらく研究成果の多くは未発表であり、今後の論文発表が飛躍的に増えると期待できる。

○総合評価：形態形成の仕組みを3Dの視点から理解しようとする新しい発想を、多様かつバランスがとれた研究組織が実験と理論生物学から挑み、生物学に大きなインパクトを残す普遍性をもつ原理を見出している。領域代表者のリーダーシップが随所に発揮されており、当初の構想が十分に達成されただけでなく、当初の計画以上の進展を挙げたと評価する。



=====

University of California Irvine, Systems Biology of Embryogenesis、Ken Cho 教授による評価

UNIVERSITY OF CALIFORNIA, IRVINE

BERKELEY • DAVIS • IRVINE • LOS ANGELES • MERCED • RIVERSIDE • SAN DIEGO • SAN FRANCISCO

SANTA BARBARA • SANTA CRUZ



KEN W. Y. CHO, PH. D.  
PROFESSOR  
DEVELOPMENTAL AND CELL BIOLOGY  
SCHOOL OF BIOLOGICAL SCIENCES  
IRVINE CA 92697-2300

TEL: (949) 824-4067  
FAX: (949) 824-9395  
EMAIL: KWCHO@UCI.EDU  
June 24, 2020

RE: Evaluation of 3D Morphologic Project.

I have been asked to review this program as an independent scientist and the following assessment is based on the project summary report provided to me.



**Overall Summary:**

The goal of the project was to investigate the physical parameters involved in 3D structures arising in development. The project combined both mathematical and experimental approaches, and paved a way to initiate a new project in biology to understand the contribution of tissue folding and rotational force to form 3D organ structures. The topic is timely and the overall project achievements in terms of publication have been outstanding.

**Accomplishments:**

Major new discoveries in sciences take place at the interface of two disciplines. Only selected visionaries will have such insights, and will lead a group of scientists to a new mission. This project addresses the physical parameters associated with 3D morphogenesis by combining quantitative biology and mathematical modeling. Addressing the issue of morphogenesis at 3D is an order of magnitude more difficult than dealing with 2D morphogenesis. In order to meet the goal, access to technologies to capture and analyze the images of developing tissues and organs at single cell resolution is needed. Furthermore, the project team should include diverse talents in quantitative biology, mathematics and computational biology to push the project forward. An additional challenge is the area of project focus. If the program is too broad, it loses the impact to be insightful. If the project is too narrowly defined, it may lose the usefulness. The project team had made a conscientious decision to focus on two projects that related, but deal with distinct issues associated with 3D morphogenesis. These are the folding patterns and the role of rotational forces to create 3D structures.

The project was met with great success as revealed by the list of publications and the insightful analyses. Publications by team members are high in both quality and quantity. Impressive aspects of many of the published work are the resolution and thoroughness of analyses, often including temporal data to follow morphological changes. Combined use of *in vivo* animal model together with an *in vitro* explant culture system has proven to be useful. While the project had significant impact, a weakness was noted. The project had a component to support many research projects related to 3D morphogenesis. While this reviewer admires the effort, the underlying themes of these projects may have been overly broad. This is apparent, as many of these projects were not incorporated into the part of the major themes of the project. It is yet to be seen whether the effort has implanted enough seeds to foster these other projects.

Lastly, this project has been very successful in mentoring young generation scientists and providing the opportunities for the broader community of both theoretical and wet bench scientists to consider the projects that were previously difficult to entertain due to the lack of access to new technologies or finding collaborative projects. I believe that this project made important impacts in the field of morphogenesis at system level analysis, and the accomplishment is impressive.

In sum, this has been a hugely successful project in terms of productivity and I look forward to seeing the future success of an equally challenging project.

Sincerely,



Ken W.Y. Cho, Ph.D.  
Professor