

1. 研究領域名：(3204) 細胞機能と分子活性の多次元蛍光生体イメージング

2. 研究期間：平成22年度～平成26年度

3. 領域代表者：松田 道行（京都大学・大学院生命科学研究科・教授）

#### 4. 領域代表者からの報告

##### (1) 研究領域の目的及び意義

蛍光生体イメージング技術の進歩には括目すべきものがある。様々な光学的特性をもつ蛍光タンパク質が出現し、新しい動作原理の蛍光分子プローブが開発され、細胞周期や情報伝達分子の活性状態など、これまで生化学的にしか知ることのできなかつた分子や細胞の機能情報が可視化できるようになった。また、二光子励起顕微鏡の開発により、組織を三次元的に観察することが可能となっている。さらに、自動焦点補正や追尾装置を備えた顕微鏡の開発は数日間に渡る観察を可能とし、時間情報が飛躍的に増大した。このように、時間、空間、機能と多次元的に観察することが可能になった蛍光イメージングは、いま急速な展開期を迎えている。このような背景のもと、蛍光バイオセンサーの開発および高度な顕微鏡イメージングに実績のある研究者と、様々な研究分野において生体イメージングを駆使している新進気鋭の研究者とが分野横断的に合力し、多次元蛍光生体イメージングを基礎とするヴィヴィッドライフサイエンスの創成を図る。

総括班では、研究者間の情報交換のために、Webを用いて関連する論文の紹介や技術上のアドバイス提供を行う。さらに、合宿形式の若手ワークショップ、合宿形式の技術講習会、短期技術講習会等を開催し、蛍光生体イメージング技術の敷衍を図る。これにより、本邦が世界をリードする蛍光生体イメージング技術を使った研究がますます発展し、新たな生命原理の解明につながるものと期待される。

##### (2) 研究の進展状況及び成果の概要

研究項目 A01 では、蛍光バイオセンサーと生体イメージング技術の高度化を行った。まず、長年の懸案であった FRET バイオセンサー発現トランスジェニックマウス作成法が確立され、生きたマウスで A キナーゼや MAP キナーゼを始めとする細胞内情報伝達分子の活性が顕微鏡観察できるようになった。また、細胞周期センサー-Fucci は、すでに全世界で広く使われるに至っている。一方、補償光学系の導入により、世界で初めて生きたマウスの海馬 CA1 ニューロンの観察に成功した。これらの技術開発は、均一な培養細胞を使った研究から、三次元細胞社会での研究へという流れを加速するものである。

研究項目 A02 では、多次元蛍光生体イメージングによる生命現象の解明を目指した。免疫系では新しい蛍光レポーターマウスと二光子イメージングの導入により、免疫組織や腫瘍組織で免疫応答を制御すると考えられる重要なイベントを見出した。骨・造血器系では古い骨組織を破壊・吸収する破骨細胞の骨髄内へのリクルート機構や、骨表面上での骨吸収機構を実体的に解明した。循環器系では血管新生における内皮細胞の“形態・運動”および“増殖”を制御する分子機構が明らかにされた。また公募班員と計画班員との多くの共同研究が開始されており、その成果が期待される。

総括班は多くの公募研究者間の情報交換に努力し、論文や技術情報の案内や若手研究者の育成などを行った。また、様々な技術講習会には常に多くの応募者があり、蛍光生体イメージング技術が広がりつつあるのを実感することができた。

#### 5. 審査部会における所見

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）

##### 1. 総合所見

本研究領域は、多次元蛍光生体イメージングを基礎とするサイエンスの創成を目的として、蛍光バイオセンサーと生体イメージング技術の高度化、ならびに生体イメージングによる生命現象の解明に取り組むものである。研究進展状況及び研究成果について、「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」、「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」、「当該領域の研究の発展が他の研究領域の発展に大きな波及効果をもたらすもの」とした当該領域は、いずれの観点からも高く評価できる内容である。領域代表者を中心に多くの先端的な研究成果が得られていることに加えて、技術講習会、ワークショップなどの活動を通じた若手研究者の育成活動も活発に行われている。

## 2. 評価の着目点毎の所見

### (1) 研究の進展状況

「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」及び「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、蛍光バイオセンサーと生体イメージング技術の高度化、さらには多次元蛍光生体イメージングによる生命現象の解明という明確な目的に対して、細胞周期センサーFucciを発現するマウスやFRETバイオセンサーを発現するマウス、細胞透明化技術など、インパクトの大きい成果が着実に出されている。また、「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」としては、研究者間の連携や共同研究も積極的に実施されており、技術講習会やバーチャルイメージングセンター活動などを通じた領域内外での活発な情報交換も評価できる。

### (2) 研究成果

「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」及び「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、高感度FRETバイオセンサーおよびこれを発現するトランスジェニックマウス、細胞透明化技術、intravital蛍光イメージングシステム、in vivo二光子顕微鏡の改良、またこれら技術を用いた生命現象の解明等、着実な成果が得られている。こうした国際的にも評価の高い技術が生み出されていることに加えて、技術講習会を通じた積極的な技術普及活動も評価できる。「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」として、研究者間の情報交換・意見交換も活発で、共同研究も複数進行しており、今後、共同研究成果の論文文化が期待される。

### (3) 研究組織

領域代表者のリーダーシップのもと、領域内共同研究や情報交換が順調に行われている点は高く評価できる。当初の計画にあった臨床への発展につながる研究に関して、積極的に公募研究により補填されることが望まれる。

### (4) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

### (5) 今後の研究領域の推進方策

計画研究と公募研究間、公募研究間でのリソースの共有に留まらないような共同研究がより一層推進されることが望まれる。また、本研究領域はバイオイメージング分野を先導する立場にあることから、バイオイメージング技術を研究に取り入れる際の注意点や工夫すべき点などについての情報発信も期待したい。