

1. 研究領域名：(3218) ミクロからマクロへ階層を超える秩序形成のロジック
2. 研究期間：平成22年度～平成26年度
3. 領域代表者：武田 洋幸（東京大学・大学院理学系研究科・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

多細胞生物では、細胞集団がいろいろなパターンを作り、さまざまな器官を発生させる。このような空間的な秩序形成の理解には、分子、細胞（ミクロ）と細胞集団（マクロ）のふるまいという異なる階層を超えるロジックが必要となる。そのためには、実験による検証可能な数理モデルと細胞の物理的特性などの新しいパラメーターの導入が不可欠である。特に物理的特性は細胞の運動・形態に影響を与え、最終的に組織・器官の機能と形態を制御する重要なパラメーターであるにもかかわらず、生物学の分野でうまく取り入れられてこなかった。これは観測技術を持つ工学者と生物学者の連携不足が原因と考えられる。

本研究領域では、優れたモデル実験系を持つ生物研究者が新しい観測技術を開発する工学者と協力することで、これまで蓄積されたミクロな情報および新規に設定されるパラメーターから、本質的なものだけを抽出した数理モデルを理論生物学者と共同で構築し、モデルと実験の双方向の検証を行うことによって、パターン形成や器官形成などのマクロな秩序形成のロジック（モルフォ・ロジック）を明らかにすることをめざす。具体的には、工学系、理論系の研究者が、各自の問題を解決するためのロジックを必要としている研究者を組織化して、密接に緊密な連携を保って共同研究を実施できる理想的環境を領域内に実現する。

##### (2) 研究の進展状況及び成果の概要

本領域発足以来、それぞれの実験系の解析は着実に進み、多くの研究成果、様々なレベルでの融合研究の開始およびその芽が生まれている。具体的には、ゼブラフィッシュの体表の模様形成において、異なる色素細胞間の色素細胞の接触による相互作用の実態（近藤；Science 2012）が明らかになり、従来の反応拡散モデルの修正が必要とされている。また、線虫において新規のWntシグナルの作用様式が見出され、また表皮幹細胞の極性協調現象において、単純なWnt勾配モデルでは説明できない新規ロジックの存在が示唆された（澤；Cell, 2011; PLoS Genet., 2011）。さらにショウジョウバエの消化管のダイナミックな捻転現象において、個々の細胞の変形が器官全体の捻転の原動力になっていることの発見（松野；Science, 2011）などである。この捻転時に作用する力の実測値が班内の共同研究によって得られ、新たなシミュレーションの開発に着手している（松野、松本）。同様に、心臓における「力学的力」の役割と応答する遺伝子（miR-143）の単離も発生学者と工学者の共同でなされた（小椋、松本；Mech. Dev., 2011）。この他にも各実験系への数理モデルの導入、パラメーターの検討、細胞・組織の物理的特性の計測などが領域内で始まっている。このような成果は、本研究領域が主催する一般講演会（武田、近藤、上野、2012年1月、岡崎）を通して社会へ発信されている。

#### 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、期待以上の進展が認められる）

##### 1. 総合所見

本研究領域は、優れたモデル実験系を持つ生物研究者が新しい観測技術を開発する工学者と協力することで、数理モデルを理論生物学者と共同で構築し、モデルと実験の双方向の検証を行うことによって、パターン形成や機能形成などのマクロな秩序形成のロジック（モルフォ・ロジック）を明らかにすることを目指すものである。領域代表者の強力なリーダーシップにより、領域内の異分野融合や共同研究が順調に進展している。また、革新的な研究成果も多く得られており、合宿などにより数理学者と生物学者の連携が図られていることや生物系の若手研究者の育成に力を入れている点は特筆して評価すべき点である。

##### 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」として、多細胞集団の器官構築に関して、数理と生物、工学と生物の連携が図られ、新たな研究領域を創成しようとしている。「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、数理解析やシ

ミュレーション等の新規手法が取り入れられており、これらの手法は他の多細胞集団の振る舞いにも応用可能である。異分野融合に積極的に取り組んでいるのと同時に、論文発表もレベルの高い雑誌に多く行われており、研究の進捗も順調である。現時点では、論文発表による成果から、数理モデル、物理量測定及び力学的攪乱による有効性を示すことで異分野連携の研究が進んでいると評価できる。

## (2) 研究成果

「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、多細胞集団の器官構築に関して、ウェットな生物学的アプローチと数理生物学的解析の融合が図られた研究成果や多くの新規の手法を取り入れた研究成果が上がっており、新技術は今後論文として発表されればより波及効果があると思われる。力学的特性の計測技術は、領域内の新たな展開を生み出し、新規の融合領域の発展に成果が上がっていると理解できるが、公募研究による新たな技術の取り込みによる成果はこれからであろう。また、数理と実験系に関してこれまで検討されることがほとんどなかった力学的「力」というパラメーターに着目した融合がうまく進みだしていると評価できる。

一方で、明らかになった数理モデルから生物学に還元可能な新しい発見を得ることが今後の検討課題である。

## (3) 研究組織

研究代表者は異分野融合や共同研究へ特に強く配慮し、極めて良好な運営を行うとともに、夏合宿での長時間のディスカッションを実施するなど新学術領域研究ならではの試みを行っている。今後、理論系の研究者のインセンティブを確保し、領域として定着させていくことが必要である。

## (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

力学特性の測定技術及び物理的刺激による研究は異分野融合や共同研究の推進により着実に研究成果が上がっている。これまでの成果の公開と共有により、これらの成果が他の領域へ波及していくことが期待される。

大変困難なテーマに対して挑戦的な研究を行っている点や異分野連携に積極的に取り組んでいる点は評価されるが、今後、数学的な理論から生物現象を予言しさらに応用につなげる戦略が望まれる。