

領域略称名：細胞競合

領域番号：3605

平成28年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「(研究領域名) 細胞競合：
細胞社会を支える適者生存システム」

(領域設定期間)

平成26年度～平成30年度

平成28年6月

領域代表者 (北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授・藤田 恭之)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究の進展状況	8
3. 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	11
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	12
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	15
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	20
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	22
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	23
9. 総括班評価者による評価	24
10. 今後の研究領域の推進方策	26

研究組織 (総括：総括班, 支援：国際活動支援班, 計画：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公募：公募研究)

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	26114001 細胞競合：細胞社会を支える適者生存システム	平成26年度～ 平成30年度	藤田 恭之	北海道大学・遺伝子病制御研究所・ 分子腫瘍分野・教授	8
Y00 支援	15K21757 次世代の細胞競合研究者養成のための「細胞競合国際ネットワーク」構築	平成27年度～ 平成30年度	藤田 恭之	北海道大学・遺伝子病制御研究所・ 分子腫瘍分野・教授	8
A01 計画	26114002 ショウジョウバエを用いた細胞競合機構の遺伝学的解明	平成26年度～ 平成30年度	井垣 達吏	京都大学・生命科学研究科・教授	2
A01 計画	26114003 表皮組織のバリア機能を維持する細胞競合因子の同定と作用機序の解明	平成26年度～ 平成30年度	倉永 英里奈	東北大学・生命科学研究科・教授	1
A01 計画	26114004 腸上皮組織における細胞競合の役割	平成26年度～ 平成30年度	西田 栄介	京都大学・生命科学研究科・教授	1
A01 計画	26114005 H i p p oシグナル経路による細胞競合機構とその破綻病態	平成26年度～ 平成30年度	鈴木 聡	神戸大学・医学研究科・教授	3
A01 計画	26114006 S r c・W n t経路による細胞競合機構とその腫瘍形成における役割	平成26年度～ 平成30年度	石谷 太	九州大学・生体防御医学研究所・准教授	2
A01 計画	26114007 上皮細胞の競合に関与する細胞間接着分子の同定と作用機構の解明	平成26年度～ 平成30年度	高井 義美	神戸大学・医学研究科・教授	1
A01 計画	26114008 正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合の分子メカニズムの解明	平成26年度～ 平成30年度	藤田 恭之	北海道大学・遺伝子病制御研究所・ 分子腫瘍分野・教授	2

A01 計画	26114009 細胞競合に関するス トレス応答分子の探索	平成26年度～ 平成30年度	一條 秀憲	東京大学・薬学系研究科・教授	1
計画研究 計 10 件					
A01 公募	15H01481 骨髄異形成症候群の造 血抑制における、細胞競 合の役割の解明	平成27年度～ 平成28年度	黒川 峰夫	東京大学・医学部附属病院・教授	2
A01 公募	15H01482 ミュータジェネシスに よる脳腫瘍マウスモデ ルを用いた細胞競合の 解析	平成27年度～ 平成28年度	高祖 秀登	東京大学・医科学研究所・助教	1
A01 公募	15H01483 H i p p o - N D R シ グナルによる神経突起 間競合メカニズムの解 明	平成27年度～ 平成28年度	榎本 和生	東京大学・理学系・教授	3
A01 公募	15H01484 可視化がん幹細胞によ る細胞競合の解析と根 治的癌治療開発	平成27年度～ 平成28年度	田中 真二	東京医科歯科大学・医歯学総合研究 科・教授	1
A01 公募	15H01485 新規 i n v i v o 幹細胞競合モデルの創 成と分子基盤解明	平成27年度～ 平成28年度	樗木 俊聡	東京医科歯科大学・難治研・教授	1
A01 公募	15H01486 細胞競合の哺乳類成長 での役割と染色体異常 症への治療応用	平成27年度～ 平成28年度	森 雅樹	東京医科歯科大学・医歯薬・講師	3
A01 公募	15H01487 細胞競合を介したがん 幹細胞クローン維持機 構	平成27年度～ 平成28年度	高橋 智聡	金沢大学・がん進研・教授	4
A01 公募	15H01489 光遺伝学を用いた構成 的アプローチによる細 胞競合現象の解析	平成27年度～ 平成28年度	今吉 格	京都大学・白眉プロジェクト・准教 授	1

A01 公募	15H01490 細胞競合の数理解析:増殖速度の差と極性崩壊がもたらす多細胞力学	平成27年度～平成28年度	藤本 仰一	大阪大学・理学系・准教授	1
A01 公募	15H01492 蛍光生体イメージング技術を駆使した細胞競合現象の解明	平成27年度～平成28年度	菊田 順一	大阪大学・医学系研・助教	1
A01 公募	15H01493 ゼブラフィッシュ正常上皮での細胞競合モニター系の確立とその仕組みの理解	平成27年度～平成28年度	松井 貴輝	奈良先端科技大・バイオ研・助教	4
A01 公募	15H01494 力と力学特性による細胞競合メカニズム	平成27年度～平成28年度	水野 大介	九州大学・理学系・准教授	1
A01 公募	15H01495 線維芽細胞における細胞競合機構とその発生的意義	平成27年度～平成28年度	佐々木 洋	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A01 公募	15H01496 発生期腎臓上皮の細胞競合とその破綻による異常	平成27年度～平成28年度	西中村 隆一	熊本大学・発生医学研究所・教授	1
A01 公募	15H01498 競合する勝ち組-負け組細胞の代謝を介した相互感知と細胞特性獲得の分子基盤	平成27年度～平成28年度	松田 七美	早稲田大学・先端生命医科学センター・准教授	1
A01 公募	15H01500 老化による細胞競合能低下のメカニズム	平成27年度～平成28年度	田守 洋一郎	国立遺伝学研究所・助教	2
A01 公募	15H01501 アピカル面競合による上皮細胞の選別機構	平成27年度～平成28年度	林 茂生	独立行政法人理化学研究所・グループリーダー	1
A01 公募	15H01502 増殖する上皮細胞集団の力学が内在する自発的な細胞競合メカニズムの解明	平成27年度～平成28年度	森下 喜弘	独立行政法人理化学研究所・グループリーダー	1

公募研究 計 18 件

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

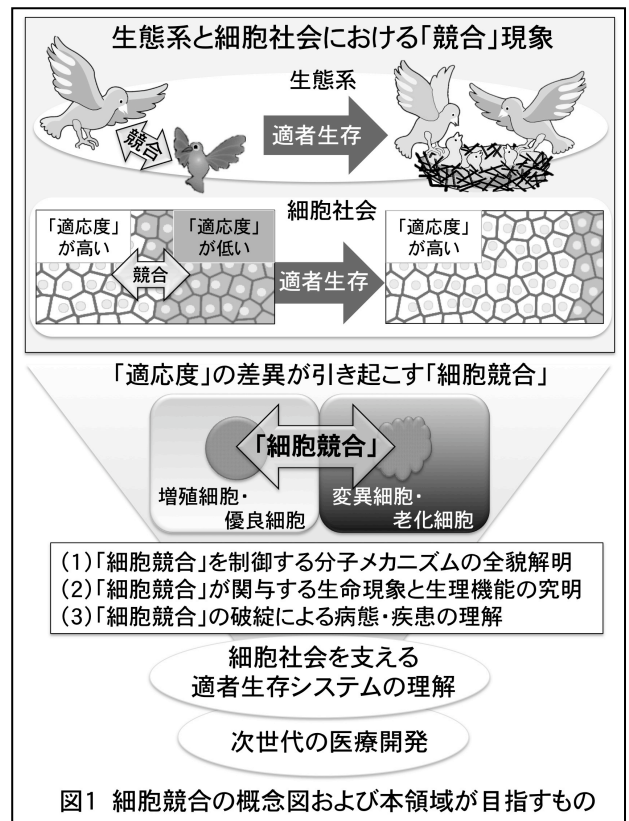
研究の学術的背景

生態系を構成する多様な生物個体が、限られた生息域内で互いに生存を賭けて争い、その結果「競合による適者生存」が起こることは広く知られている。一方、生物個体を構成する細胞社会においても、異なる性質を持った細胞間で多彩な「競合」現象が生じることが近年の研究によって明らかになってきた（図1）。

まずショウジョウバエを用いた Morata らの研究によって、野生型上皮細胞とリボゾームタンパク質が変異した上皮細胞が共存すると、野生型細胞に隣接した変異細胞が細胞死によって組織から排除され、野生型細胞のみからなる個体が形成されることが見いだされた。一方、変異細胞のみからなる組織では細胞死は起こらず、見かけ上の異常を伴わない個体が形成された。細胞競合 (cell competition) と名付けられたこの現象は、適応度の高い細胞と低い細胞が共存した際、異なる細胞間の境界で生じる相互作用によって、適応度の高い細胞が「勝者」として生き残り、適応度の低い細胞が「敗者」となって組織から排除されるという未知の細胞社会制御機構の存在を示唆するものであった

(図1)。その後、井垣や他のショウジョウバエ研究グループによって、リボゾームタンパク質の変異だけではなく、Myc、Src、Scribble などのがん原性変異上皮細胞と野生型上皮細胞の間でも互いに生存を争う細胞競合現象が起こることが示された。さらに倉永らは、ショウジョウバエの変態過程において、幼虫表皮細胞と成虫表皮細胞の境界で細胞競合が起こり、幼虫表皮細胞が細胞死によって組織から除かれ、成虫表皮細胞に置き換わっていくことを明らかにした。また数年前までは、細胞競合は増殖速度の高い細胞が低い細胞を駆逐していく現象であると考えられていたが、最近の研究によって、細胞増殖速度の差は競合の勝者と敗者を決定する絶対的なパラメーターではなく、細胞間の様々な相互作用が競合現象を制御していることがわかってきた。このように、ショウジョウバエにおいては細胞競合が関与する現象が多数報告されてきたが、哺乳類細胞においても同様の競合現象が存在するかについては最近まで明らかになっていなかった。

2009年に藤田は独自に確立した哺乳類培養細胞系を用いて、正常上皮細胞とがん原性変異細胞間で細胞競合現象が生じることを世界で初めて報告した。また藤田と仁科らは、腸あるいは肝上皮細胞層にがん原性変異をモザイク状に誘導する細胞競合マウスモデルシステムを用いて、正常上皮細胞に隣接する変異細胞が細胞競合によって上皮細胞層から排除されることを示した。これらの結果は、正常上皮細胞が保持する「免疫細胞を介さない抗腫瘍作用」という、生体恒常性維持における新たな分子メカニズムの存在を示唆している。さらに2013年、マウス発生初期の胚盤葉上層における優良細胞の選別に細胞競合が関与していることが報告された。また、ショウジョウバエ研究において観察されていた細胞死を伴う細胞競合に加え、哺乳類においては細胞死非依存性の組織からの排除、細胞老化、細胞増殖抑制など多彩な細胞プロセ



スが細胞競合によって誘起されることが明らかになってきた。2014年には、胸腺におけるTリンパ球間に生じる細胞競合の破綻が白血病様の病態を誘起することが報告された。このように、哺乳類の細胞競合研究は今まさに黎明期を迎えており、それとともに、細胞競合をより多彩なメカニズムを介する、より多様な生命現象を支える機構として捉え直す必要がでてきている。

実現する方法：細胞競合の分子メカニズムの解析—高次個体解析—数理解析の融合

多彩な細胞競合現象の分子機構を包括的に解明し、さまざまな生命現象における機能的関与を明らかにするには、個別研究の集まりではなく、統合的・戦略的な融合研究領域の構築が不可欠である。これを実現するため、本領域では以下の3つの研究体制を構築する。

I) 細胞競合を制御する分子メカニズムの解析 哺乳類において細胞競合の普遍性と多様性を実証した培養細胞系（藤田、一條、高井）と、細胞競合研究を開拓しこれを牽引してきたショウジョウバエ遺伝学系（井垣、倉永）を駆使して、細胞競合を制御する分子を網羅的に同定し、細胞競合現象を司る分子メカニズムを明らかにする。**II) 高次個体解析** 計画研究代表者らが独自に構築したショウジョウバエ（井垣、倉永）、ゼブラフィッシュ（石谷）およびマウス（西田、鈴木、藤田）の *in vivo* 競合モデルを用いて、組織・器官の構築、維持、破綻における細胞競合の分子機構とその生理的・病理的意義を解明する。**III) 数理解析** 高松は、生化学分子や空間の奪い合い、および性質・性状の異なる細胞集団間の境界上における相互作用などを想定した細胞競合の数理解析モデルを作成し、各計画研究で得られた知見と互いにフィードバックしながら、細胞競合現象の統一的理解を目指す。

我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域である点

前述したように、細胞競合研究はここ数年で大きく進展し始め、個体発生における組織構築過程、優良な幹細胞の選別、前がん細胞の排除やがん細胞による正常細胞の排除など、多様な生命現象に関わる可能性が示されてきた。しかし、細胞競合の分子機構、特に「細胞はどのように互いの適応度の差異を感知するのか」、「勝者と敗者を決定する分子メカニズムは何か」、「勝者はいかにして敗者を排除するのか」など、その本質的な問題はほとんど未解明のまま残されている。また、細胞競合マーカー分子がまだ同定されていないため、細胞競合の関与が見逃されている生命現象や疾患が数多く残されている可能性が高い。そこで本領域では、世界的にも類を見ない細胞競合の統合的融合研究拠点を構築し、多角的かつ包括的に細胞競合研究を強力に推進する。それによって、細胞競合を制御する分子メカニズムの全貌を解明し、それらがどのように多細胞生命体の成立原理すなわち個体発生や恒常性維持に関わっているのか、またその破綻がどのような疾患や病態を引き起こすのかを明らかにする。本領域研究を推進することにより、「細胞競合」の新たな概念を確立し、生命科学の様々な分野に大きな波及効果をもたらす新次元の研究領域へと発展・昇華させていく。

細胞競合を制御する分子メカニズムの全貌が解明され、普遍的に機能する分子が同定されれば細胞競合現象を捉えることが容易になり、新たな生命現象の解明や他の研究分野への応用が飛躍的に進むであろう。さらに、細胞生物学、発生生物学、生理学など基礎生物学の様々な分野や腫瘍学、内科学などの臨床医学に新しい概念と研究スタイルを提供し、我が国の生命科学研究の向上・飛躍につながると期待される。加えて、細胞競合を人為的に制御することにより、がん、再生・移植医療など、様々な医学研究にきわめて大きな波及効果を生み出し、次世代の医療開発につながるものと確信している。

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕(3ページ以内)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

本領域では、細胞競合現象を制御する分子メカニズムの全貌を解明し、細胞競合がどのように多細胞生命体の個体発生や恒常性維持に関わっているかを明らかにすることを目指し3つの研究体制を構築し、それぞれにおいてこれまで順調に研究が進展させてきた。その概要の一部を以下に簡潔に記載する。

I) 細胞競合を制御する分子メカニズムの解析：細胞競合を駆動するメカニズムとして Sas-PTP10D シグナルを同定した。また、「Warburg 効果」様の代謝変化が正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合を制御していることが明らかになった。

II) 高次個体解析：細胞競合現象を観察するための *in vivo* モデルシステムをショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスで確立した。またそれらを用いて、組織・器官の構築、維持、破綻における細胞競合の分子機構とその生理的・病理的意義についての解析を進めた。

III) 数理解析：細胞競合現象の数理解析モデルを構築することに世界で初めて成功した。

さらに、領域内における実験技術の共有や異研究分野間の融合研究など、様々な領域内共同研究を進展させてきた。現在 24 の領域内共同研究が進展中であり、共著の論文が複数投稿中であるなど、領域内の研究を有機的に融合・連携することによって成果も着実にあがってきた。このように、領域研究は当初の計画通り、あるいはそれ以上に、順調に進展している。

研究計画ごとの進展状況

計画研究1「正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合の分子メカニズムの解明」

研究代表者：藤田恭之（北海道大）、研究分担者：伊藤俊樹（神戸大）

本研究では哺乳類培養細胞系を用いて、正常上皮細胞と変異細胞間に生じる細胞競合を制御する分子メカニズムを探索している。これまでに得られた最も重要な知見としては、代謝経路による細胞競合の制御が挙げられる。正常上皮細胞に囲まれた Ras 変異細胞では、解糖系が亢進する一方、ミトコンドリアの活性が顕著に低下するという「Warburg 効果」様の現象が起こっていることが明らかとなった。またこのプロセスの上流において、PDK4 が重要な制御因子として機能していることも分かった (Kon et al., *Nature*, *in revision*)。これはがんの超初期段階で起こる現象を解明するものであり、がん予防薬の開発につながることを期待できる。また間質細胞が分泌する SIP の発現量が、上皮細胞における変異細胞の排除に大きな影響を与えることを報告した (Yamamoto et al., *Mol. Biol. Cell*, 2016)。さらに、CK19 プロモーター細胞競合マウスモデルを用いて、臓器毎に Ras 変異細胞の排除率が大きく異なるという興味深い現象を見出した (Kon et al., 投稿準備中)。また研究分担者伊藤と協力して、細胞競合を介した Ras 変異細胞のアピカルへの逸脱が PI(4,5)P2 の低下により抑制することを見出した。

計画研究2「ショウジョウバエを用いた細胞競合機構の遺伝学的解明」

研究代表者：井垣達吏（京都大）、研究分担者：高松敦子（早稲田大）

ショウジョウバエ上皮組織に誘導した極性崩壊細胞は、近接する正常細胞との細胞競合の敗者となって組織から排除される。大規模な遺伝学的スクリーニングを実施して、この細胞競合が破綻する突然変異体を複数単離し、その責任遺伝子として細胞表面リガンドタンパク質をコードする Sas を同定した。また、*in vivo* RNAi スクリーニングにより、敗者細胞で機能する Sas 受容体として受容体型チロシンホスファターゼ PTP10D を同定した。さらに、この Sas-PTP10D シグナルが細胞競合を駆動するメカニズムを遺伝学的に明らかにした (Yamamoto et al., 投稿中；現在 *Nature* にて *revision* 中)。また、細胞競合を駆動する鍵シグナルの一つである JNK シグナルの細胞死/細胞増殖制御のスイッチ機構を解析した結果、JNK シグナ

ルは単独では pro-apoptotic シグナルとして機能するのに対し、Ras シグナル活性が亢進した状況では細胞内 F-アクチンの蓄積を介して Hippo 経路を抑制して細胞増殖を促進することを明らかにした (Enomoto *et al.*, *Dev. Biol.*, 2015)。一方、研究分担者の高松と共同で、細胞競合現象の数理モデルを構築することに世界で初めて成功した (Nishikawa *et al.*, *J. Theor. Biol.*, in press)。

計画研究 3 「Src・Wnt 経路による細胞競合機構とその腫瘍形成における役割」

研究代表者：石谷太 (九州大)、研究分担者：岡田雅人 (大阪大)

本研究では、Src と Wnt 経路の活性化が誘発する細胞競合の機序と、その脊椎動物における機能的意義、および腫瘍進展における役割の解明を目指している。まず、ゼブラフィッシュにおいて細胞競合を可視化解析する系を確立した。ゼブラフィッシュ稚魚の皮膚に誘導された Src 異常活性化細胞は、既知の哺乳類細胞やショウジョウバエ上皮の系と同様に細胞競合の敗者として振る舞い、皮膚組織から排除された。一方で、予想外なことに、ショウジョウバエ上皮においては細胞競合の勝者として振る舞う Wnt 経路異常活性化細胞は、ゼブラフィッシュ初期胚においては敗者となり、組織から排除された。加えて、この異常細胞排除が初期胚発生を支える重要なシステムであることを示唆するデータを得た。また、新たに構築した培養細胞系を用いた解析により、Src 誘発性細胞競合の発動には生理的な Src の活性化では不十分であり、特定の閾値を超えた Src の活性亢進が必要であることを発見した。加えて、がん細胞集団の中でも Src 活性に依存した細胞競合が起き、Src 活性が高い細胞が集団から排除されることもわかった。さらには、Src 誘発性細胞競合マウスモデルの構築も完了し、哺乳動物個体における細胞競合動態の解析を進めている。

計画研究 4 「表皮組織のバリア機能を維持する細胞競合因子の同定と作用機序の解明」

研究代表者：倉永英里奈 (東北大)

本研究では、ショウジョウバエ蛹期にみられる腹部表皮細胞の入れ替わりを細胞競合の一例と捉え、遺伝学的スクリーニングを用いることで細胞間に介在する非自立的細胞死を誘導する因子の同定を行っている。*in vivo* RNAi スクリーニングにより、勝者細胞側の候補因子として血管内皮細胞増殖因子のショウジョウバエホモログである Pvf1 を同定した。Pvf1 の受容体として知られる Pvr が敗者細胞側で関与していることが確認されたことから、本細胞非自律的な細胞死は Pvf1/Pvr シグナルを介していることが示唆された (Hayashi *et al.*, 投稿準備中)。また、敗者細胞側の候補因子としてショウジョウバエミオシン VI ホモログである jar を同定し、jar::venus ノックインショウジョウバエを作製したところ、敗者細胞が押し出される頂端部収縮の際に、jar が接着結合付近に局在を示すことが明らかになった (Kawamoto *et al.*, 投稿準備中)。遺伝学的スクリーニングに並行して、細胞死誘導能を抑制した勝者細胞のトランスクリプトーム解析を行い、正常な勝者細胞と比較した。この生化学的スクリーニングによって得られた候補因子の機能解析を進行中である。

計画研究 5 「Hippo シグナル経路による細胞競合機構とその破綻病態」

研究代表者：鈴木聡 (神戸大)、研究分担者：仁科博史 (東京医科歯科大)

(1)細胞レベルでは、YAP、RAS や SRC を発現する細胞株(MDCK)を樹立し、親株と混合培養したところ、(A)YAP、RAS、SRC 発現細胞は野生型に比し上方突出割合が上昇する、(B) YAP 発現細胞の突出は TEAD や PI3K-mTOR 経路に依存性である、(C)YAP 発現細胞の突出には、周辺野生型細胞における filamin 発現が必須である等を見出した。また YAP 発現細胞は、RAS や SRC 発現細胞を周辺細胞とした場合は突出しないため、活性型 YAP 発現細胞は周辺細胞状態に応じて勝者が決定された(Chiba *et al.*, *Sci.Rep.*, 2016)。YAP 発現細胞が親株に対し敗者となることは、他の組織由来細胞株 (NIH3T3 や Pam212) でも認められた。(2) 個体レベルでは、肝臓でモザイク状に YAP を過剰発現させると、YAP 発現肝細胞は免疫非依存的に肝臓から排除された。また肝細胞で内因性 YAP が活性化するマウスの作製も完了した(Nishio *et al.*, *PNAS*, 2016)。さらに YAP が活性化した皮膚片を野生型マウスに皮膚移植すると、野生型皮膚片の移植時より移

植片が退縮した。その他メダカ変異体の解析から、YAPが細胞や組織張力の制御に関与することを見出し (Porazinski *et al.*, *Nature*, 2015)、これは細胞「適応度」差感知機構の解明に貢献する可能性がある。

計画研究6「細胞競合に関与するストレス応答分子の探索」

研究代表者：一條秀憲（東京大）

本研究では、哺乳類細胞における細胞競合現象を担う分子メカニズムについて、2つの方法（1）網羅的アプローチ（ゲノムワイド siRNA スクリーニング）と（2）Candidate アプローチ（既知のストレス応答分子の関与の検討）により明らかにすることを目的としている。まず、細胞競合現象を高い精度で定量的に評価する検出系が必須であったため、Scribble 欠損による細胞競合をモデルとして採用し、これまでにハイコンテンツイメージアナライザーを用いてハイスループットかつ高い精度で細胞競合を定量化するシステムの構築に成功した。また、並行してどのような時間経過で Scribble 欠損による細胞競合が観察されるかライブイメージングを利用して詳細なプロファイルの解析を行った。これにより、（2）において、どの時期にストレス応答分子を阻害すべきか情報を得た。（1）で用いる siRNA ライブラリーに合わせ、ヒトまたはマウスの細胞株で細胞競合のシステムを構築するため、MCF7、IMCD3 細胞で tet-on システムなどを用いて Scribble 欠損細胞を作成した。現在、構築した定量化システムにより、これらの細胞株における細胞競合現象の評価を行っている。

計画研究7「上皮細胞の競合に関与する細胞間接着分子の同定と作用機構の解明」

研究代表者：高井義美（神戸大）

本研究は、細胞競合に関わる細胞間接着分子の同定とその作用機構の解明を目的としている。哺乳類培養細胞競合モデルを用いた解析では、藤田と共同で、高井が見出した細胞間接着分子ネクチンや Necl を含む既知の細胞接着分子群の細胞競合における機能と作用機構の解析を進めている。個体レベルの解析では、がん細胞の休眠－覚醒の競合を制御する分子として膜受容体 CXCR4 の関与を見出した (Nobutani *et al.*, *PLoS One*, 2015)。また、乳腺におけるネクチン-1 と-4 の機能を解析し、ネクチン-1 と-4 が管腔上皮細胞と筋上皮細胞との間で物理的な接着装置を形成し、妊娠時乳腺の発達に重要なホルモンであるプロラクチンのシグナル伝達を提供していることを明らかにした (Kitayama *et al.* *J. Biol. Chem.*, 2016)。このネクチン依存性の新規接着装置が持つ機能は、細胞競合の一連の過程で必要とされる、隣接する細胞との質の違いを認識するためのセンサーとしての機能と、質の違いを認識した際に細胞内シグナル伝達を発生させるプラットフォームとしての機能を兼ね備えている可能性が考えられる。

計画研究8「腸上皮組織における細胞競合の役割」

研究代表者：西田栄介（京都大）

本研究は、腸上皮組織の分化細胞における細胞競合・細胞脱落と腸上皮幹細胞の維持に関わる細胞競合の2種類の細胞競合を対象とする。我々は世界に先駆けて腸上皮組織への遺伝子導入法 (iGT) を開発し、Hippo 経路が腸上皮幹細胞・前駆細胞の増殖とゴブレット細胞への分化の双方を制御していることを明らかにした (Imajo *et al.*, *Nat. Cell Biol.* 2015)。また、腸オルガノイド培養法における遺伝子ノックダウン及びノックアウト手法の改良を行った。マウスの小腸切片において、上皮組織からの細胞脱落を測定する実験系を確立した。機械刺激感受性イオンチャネルである Piezo1 に着目し、細胞脱落及び恒常性維持に果たす役割を解析している。Piezo1 ノックダウンが、腸オルガノイドの成長を抑制することを見出した。幹細胞の細胞競合に関しては、腸幹細胞特異的に発現する遺伝子 Lgr5 のレポーターマウス由来の腸オルガノイドを用いて、幹細胞にモザイク様に変異細胞を出現させるシステムの構築を進めている。さらに、時間の変化(老化)が腸上皮組織の恒常性維持機構に及ぼす影響について細胞競合の果たす役割に着目して解析を行うために、老齢マウス由来の腸オルガノイドの解析を開始した。

3. 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（2ページ以内）

審査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、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

領域運営にあたり下記の審査結果の所見を受けた。対応が必要な事項を下線で示している。

（審査結果所見、原文）

「本研究領域は、細胞競合を制御する分子メカニズムの全貌を解明し、それがどのようにして多細胞生命体の成立原理つまり個体発生や恒常性維持に関わっているのか、また、その破綻がどのような疾患や病態を引き起こすのかを明らかにしようとする提案である。適者生存の根源となる「細胞競合」のコンセプトは、生物発生の恒常性維持、破綻の重要な位置付けであり、最終的な疾患や病態との関連の解明に大きく波及する展開は興味深く、多面的な研究支援も評価できる。各計画研究代表者は優れた研究業績を有しており、着実な成果と当該研究領域の新たな展開が期待できる。また、研究者間の連携もよく考えられており、シグナル伝達、発生生物学、細胞生物学分野の専門家間での相互作用が期待される。

一方で、生物種を超えた「細胞競合」に共通原理があるかについては不確定であり、そのために個々の計画研究における「細胞競合」の概念が共通認識に至っていないことが懸念される。「細胞競合」の背景となる概念を計画研究代表者間で共有することが重要である。

総括班は、領域全体の研究方針の策定、企画調整、各計画研究及び公募研究の連絡調整、研究支援活動、研究評価及び成果の発信など、領域の運営を適切に行うマネジメント体制となっている。領域代表者は、領域を運営するための基本的な考え方を有し、個別研究間の有機的連携を図るためのリーダーシップを発揮する能力を有すると判断される。また、外部評価委員として国内外の研究者を招聘し、国際レベルで研究を進展させる体制が整っている。」

（指摘を受けた事項への対応）

「細胞競合」の概念については、これまで複数回開催した領域会議やシンポジウムにおいて計画研究代表者、研究分担者、公募研究代表者としっかりとディスカッションを行い、領域として統一した見解を共有してきた。

数年前までは、ショウジョウバエ研究によって得られた知見を基に、細胞死を主なフェノタイプとして細胞競合が定義されていた。しかし、哺乳類における最近の細胞競合研究によって、細胞死に加えて細胞死非依存性の組織からの排除、細胞老化、細胞増殖抑制など多彩な細胞プロセスが細胞競合によって誘起されることが明らかになってきた。また数年前までは、細胞競合は増殖速度の高い細胞が低い細胞を駆逐していく現象であると考えられていたが、最近の研究によって、細胞増殖速度の差は競合の勝者と敗者を決定する絶対的なパラメーターではなく、それ以外の様々な細胞間相互作用が競合現象を制御していることが明らかになってきた。そこで、当領域では、「細胞競合とは性質の異なる同種の細胞間で生存を争う競合現象」と定義し、細胞競合現象をより多角的かつ深層的に捉え、統合的な理解を進めることによって、細胞競合の新たな概念を創出し、より大きな研究領域へと昇華させることを目指している。ただ、上皮細胞と間質細胞など異なる細胞間にも同様の競合現象が起こる可能性があるなど、細胞競合の定義については今後の研究の進展とともにフレキシブルに捉えていかなければならない。この点については、領域内でのディスカッションを頻回に行うことによって今後も概念をしっかりと共有していく。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）【研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する】 （3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

以下に示す論文については全て査読あり。

（計画研究）

1) MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status.

Chiba T, Ishihara E, Miyamura N, Narumi R, Kajita M, Fujita Y, Suzuki A, Ogawa Y, *Nishina H *Sci. Rep.* in press
研究計画班鈴木（分担 仁科）と研究計画班藤田の共同研究による

仁科らは、細胞競合における Hippo-YAP シグナル系との役割を解明するため、哺乳動物培養細胞を用いた細胞競合実験を行った。その結果、1) YAP 活性化細胞は、敗者として正常細胞層から弾き出されること、2) 本現象には PI3K や mTOR などの代謝シグナルが関与すること、3) 隣接細胞内で Src や Ras シグナルが活性化されると、YAP 活性化細胞は勝者として振る舞うことを見出した。本知見は、**YAP 活性化細胞の勝敗の決定は絶対的ではなく、隣接する細胞環境に依存すること**を示唆する。

2) Mathematical model for cell competition: predator-prey interactions at the interface between two groups of cells in monolayer tissue.

Nishikawa S, *Takamatsu A, Ohsawa S, Igaki T *J. Theor. Biol.* in press

井垣(代表)と高松(分担)らは、細胞競合現象の数理モデルによる解釈を試みた。2 種集団間の競争モデルとして知られる Lotka-Vortella モデルという生態系モデルに、境界でのみ生じる捕食者-被食者型の相互作用を導入した。モデルの数学的解析から、集団適応度を定義し、**競合の結果正常細胞、変異細胞のどちらが勝者となるかという運命は、主に 2 種集団の環境収容力(単独増殖時の組織サイズ)の比と境界相互作用で決まること**を示した。このことは、増殖率差で運命が決まるとされていた古典的解釈を否定するものである。本モデルは、現時点で明らかとなっている競合後運命に関する主要な実験事実を矛盾なく説明できることから、細胞競合現象の普遍的な理解を助ける世界初の数理モデルとして期待できる。

3) A role of the sphingosine-1-phosphate (S1P)- S1P receptor 2 pathway in Epithelial Defense Against Cancer (EDAC).

Yamamoto S, Yako Y, Fujioka Y, Kajita M, Kameyama T, Kon S, Ishikawa S, Ohba Y, Ohno Y, Kihara A, and *Fujita Y *Mol. Biol. Cell* 27: 491-499, 2016

藤田は正常上皮細胞と Ras 変異細胞間に生じる細胞競合現象に脂質を介したシグナル伝達に関与している可能性を探索した。その結果、液性因子である sphingosine-1-phosphate (S1P)が正常上皮細胞上の S1P receptor 2 に結合し、その結果正常上皮細胞内の Filamin が変異細胞との境界に集積し、変異細胞の上皮層からの排除を制御することを見出した。さらに、S1P が上皮細胞ではなく、内皮細胞や繊維芽細胞などの間質細胞から放出されることを示唆するデータを得た。この知見は、**上皮細胞間に生じる細胞競合現象が、上皮細胞とは異なる他の細胞からの細胞非自律的な影響を受ける、すなわち取り巻く環境因子によって制御される**ことを示している。

4) The cell competition-based high-throughput screening identifies small compounds that promote the elimination of RasV12-transformed cells from epithelia.

Yamauchi H, Matsumaru T, Morita T, Ishikawa S, Maenaka K, Takigawa I, Semba K, Kon S, *Fujita Y *Sci. Rep.* 5: 15336, 2015

藤田は哺乳類培養細胞系を用いて、正常上皮細胞が Ras 変異細胞を駆逐するプロセスを促進する低分子化合物を同定するためのハイスループットスクリーニングプラットフォームを確立した。さらに、このスク

リーニン系を用いてヒット化合物として VC1-8 という Rebeccamycin の誘導体を同定することに成功した。この研究成果は、細胞競合研究ががんの予防的治療法の開発につながることを示しており、現在大きな注目を集めている（産経新聞、共同通信社、北海道新聞など報道多数）。

5) Dual role of YAP and TAZ in renewal of the intestinal epithelium.

*Imajo M, Ebisuya M, *Nishida E *Nat. Cell Biol.* 17: 7-19, 2015

西田は、腸上皮細胞特異的に複数の遺伝子を簡便かつ短期間で導入あるいはノックダウンすることができる遺伝子導入法（iGT 法）を開発し、Hippo 経路が腸上皮幹細胞・前駆細胞の増殖とゴブレット細胞への分化の双方を制御することにより、腸上皮恒常性の維持に必須の役割を果たしていることを明らかにした。本法の開発は、今後の細胞競合の分子機構の解明並びに腸上皮組織における細胞競合の役割解明の研究に大きく貢献するものである。

6) YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape.

Porazinski S, Wang H, Asaoka Y, Behrndt M, Miyamoto T, Morita H, Hata S, Sasaki T, Krens SF, Osada Y, Asaka S, Momoi A, Linton S, Miesfeld JB, Link BA, Senga T, Castillo-Morales A, Urrutia AO, Shimizu N, Nagase H, Matsuura S, Bagby S, Kondoh H, *Nishina H, *Heisenberg CP, *Furutani-Seiki M *Nature* 521: 217-221, 2015

仁科らは、扁平なメダカ変異体の解析から、YAP が細胞張力や組織張力の制御に関与して組織の構築や配置に必須の役割を果たすことを見出した。この発見は、YAP は力などの「適応度」の差を感知して細胞競合を作動させる可能性を提示するものであり、細胞競合感知・作動機構の解明に貢献する可能性を示した。

7) JNK signaling is converted from anti- to pro-tumor pathway by Ras-mediated switch of Warts activity.

Enomoto M, Kizawa D, Ohsawa S, *Igaki T *Dev. Biol.* 403: 162-171, 2015

井垣らは、細胞競合を駆動する鍵シグナルの一つである JNK シグナルの細胞増殖／細胞死誘導メカニズムをショウジョウバエ遺伝学を用いて解析し、JNK シグナルは単独では細胞死を促進するが、Ras シグナルが活性化した状況では Hippo 経路の抑制を介して細胞増殖を促進することを見いだした。この知見は、JNK シグナルが細胞状況依存的に細胞競合の勝者と敗者を決定づける機構の理解に貢献するものと期待される。

8) Mitochondrial defects trigger proliferation of neighbouring cells via a senescence-associated secretory phenotype in *Drosophila*.

Nakamura M, Ohsawa S, *Igaki T *Nat. Commun.* 5: 5264, 2014

井垣らは、上皮における細胞競合と細胞間協調のバランスによるがん制御メカニズムをショウジョウバエ遺伝学を用いて解析し、がん遺伝子 Ras の活性化とミトコンドリア機能障害を同時に起こした変異細胞が細胞老化を起こして SASP を誘導することで周辺細胞の増殖を促進することを見いだした。この知見は、細胞競合の勝者が細胞増殖を亢進する「代償性増殖」と呼ばれる現象のメカニズムの理解に貢献するものと期待される。

9) Hipk2 and PP1c cooperate to maintain Dvl protein levels required for Wnt signal transduction.

Shimizu N, Ishitani S, Sato A, Shibuya H, *Ishitani T *Cell Rep.* 8: 1391-1404, 2014

石谷らは、Wnt 経路の主要構成因子である Dvl のタンパク質安定性が Dvl の C 末端領域のリン酸化調節によって制御されることを発見した。さらに、哺乳類培養上皮細胞の細胞間相互作用が Dvl の C 末端領域のリン酸化レベルと Wnt 経路の伝達活性に影響を及ぼすことを見いだした。本研究は、細胞間相互作用による Wnt 経路の制御の理解を進めた、石谷らの細胞競合研究の基盤となる成果である。

(公募研究)

10) Analytical limit distributions from random power-law interactions.

Zaid I, *Mizuno D *Phys. Rev. Lett.* in press

細胞競合の勝者と敗者を決定付ける要因として、力学的な相互作用も重要である。しかしながら細胞や生体組織中に存在する力生成体（モーターたんぱく質）が生み出す力学場を解析することは、試料の不均一性もあり簡単ではないと考えられてきた。水野らは、連続体中で生み出される力学場は自己相似的なべき関数で減衰する特徴を持つために、その分布の非ガウス性は試料の不均一性よりも、力生成体の分布と動力学をより強く反映している可能性を理論的に示した。

1 1) Cell competition in mouse NIH3T3 embryonic fibroblasts is controlled by the activity of Tead family proteins and Myc.

Mamada H, Sato T, Ota M, *[Sasaki H](#). *J. Cell Sci.* 128: 790-803, 2015

佐々木は、マウス胚線維芽細胞株 NIH3T3 において Hippo 経路の転写因子 Tead の活性の差異により細胞競合が起こることを見出した。その細胞競合機構は Tead が Myc に協調的に作用する普遍的なものであった。新たな細胞競合モデルの樹立は哺乳類における細胞競合機構の研究に役立つことが期待される。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

【論文業績】

平成26年8月～平成28年6月までに発表された計画研究班8班の総論分数は145報で、公募研究班18班の総論分数は54報である。その中から主な論文について以下に示す（全て査読あり）。

（計画研究班）

▲ MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status.

Chiba T, Ishihara E, Miyamura N, Narumi R, Kajita M, Fujita Y, Suzuki A, Ogawa Y, *Nishina H *Sci. Rep.* (in revision)

研究計画班鈴木（分担 仁科）と研究計画班藤田の共同研究による

▲ Mathematical model for cell competition: predator-prey interactions at the interface between two groups of cells in monolayer tissue.

Nishikawa S, *Takamatsu A, Ohsawa S, Igaki T *J. Theor. Biol.* in press

▲ Nectin spot: a novel type of nectin-mediated cell adhesion apparatus.

Mizutani K, *Takai Y *Biochem. J.* in press

▲ A role of the sphingosine-1-phosphate (S1P)- S1P receptor 2 pathway in Epithelial Defense Against Cancer (EDAC).

Yamamoto S, Yako Y, Fujioka Y, Kajita M, Kameyama T, Kon S, Ishikawa S, Ohba Y, Ohno Y, Kihara A, *Fujita Y *Mol. Biol. Cell* 27: 491-499, 2016

▲ A novel nectin-mediated cell adhesion apparatus that is implicated in prolactin receptor signaling for mammary gland development.

Kitayama M, Mizutani K, Maruoka M, Mandai K, Sakakibara S, Ueda Y, Komori T, Shimono Y, *Takai Y *J. Biol. Chem.* 291: 5817-5831, 2016

▲ ASK1 signaling regulates brown and beige adipocyte function.

Hattori K, Naguro I, Okabe K, Funatsu T, Furutani S, Takeda K, *Ichijo H *Nat. Commun.* 7: 11158, 2016

Fer tyrosine kinase oligomer mediates and amplifies Src-induced tumor progression.

*Oneyama C, Yoshikawa Y, Ninomiya Y, Iino T, Tsukita S, Okada M *Oncogene* 35: 501-512, 2016

▲ Merlin/NF2-Lin28B-let-7 is a novel tumor-suppressive pathway that is cell density-dependent and Hippo-independent.

Hikasa H, Sekido Y, *Suzuki A *Cell Rep.* 14, 2950-2961, 2016

▲ Dysregulated YAP1/TAZ and TGF-beta signaling mediate hepatocarcinogenesis in Mob1a/1b-deficient mice.

Nishio M, Sugimachi K, Goto H, Wang J, Morikawa T, Miyachi Y, Takano Y, Hikasa H, Itoh T, Suzuki SO, Kurihara H, Aishima S, Leask A, Sasaki T, Nakano T, Nishina H, Nishikawa Y, Sekido Y, Nakao K, Shin-ya K, Mimori K, *Suzuki A *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113: E71-80, 2016

▲ EPLIN is a crucial regulator for extrusion of RasV12-transformed cells.

Ohoka A, Kajita M, Ikenouchi J, Yako Y, Kitamoto S, Kon S, Ikegawa M, Shimada T, Ishikawa S, *Fujita Y *J. Cell*

Sci. 128: 781-789, 2015

▲ EDAC: Epithelial defence against cancer- cell competition between normal and transformed epithelial cells in mammals.

Kajita M, *[Fujita Y](#) *J. Biochem.* 158: 15-23, 2015

◎ ▲ The cell competition-based high-throughput screening identifies small compounds that promote the elimination of RasV12-transformed cells from epithelia.

Yamauchi H, Matsumaru T, Morita T, Ishikawa S, Maenaka K, Takigawa I, Semba K, Kon, S, *[Fujita Y](#) *Sci. Rep.* 5: 15336, 2015

▲ Left-right asymmetric cell intercalation drives directional collective cell movement in epithelial morphogenesis.

Sato K, Hiraiwa T, Maekawa E, Isomura A, Shibata T, *[Kuranaga E](#) *Nat. Commun.* 6: 10074, 2015

◎ Synthetic lateral inhibition governs cell-type bifurcation with robust ratios.

Matsuda M, Koga M, Woltjen K, [Nishida E](#), *Ebisuya M *Nat. Commun.* 6: 6195, 2015

Dual role of YAP and TAZ in renewal of the intestinal epithelium.

*Imajo M, Ebisuya M, *[Nishida E](#) *Nat. Cell Biol.* 17: 7-19, 2015

Non-autonomous overgrowth by oncogenic niche cells: cellular cooperation and competition in tumorigenesis.

Enomoto M, Vaughn J, *[Igaki T](#) *Cancer Sci.* 106, 1651-1658, 2015

JNK signaling is converted from anti- to pro-tumor pathway by Ras-mediated switch of Warts activity.

Enomoto M, Kizawa D, Ohsawa S, *[Igaki T](#) *Dev. Biol.* 403, 162-171, 2015

In vivo gene manipulation reveals the impact of stress-responsive MAPK pathways on tumor progression.

Kamiyama M, Naguro I, *[Ichijo, H](#) *Cancer Sci.* 106: 785-796, 2015

Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 (ASK1)-p38 pathway-dependent cytoplasmic translocation of the orphan nuclear receptor NR4A2 is required for oxidative stress-induced necrosis.

Watanabe T, Sekine S, Naguro I, Sekine Y, *[Ichijo, H.](#) *J. Biol. Chem.*, 290: 10791-10803, 2015

Feedback regulation between plasma membrane tension and membrane-bending proteins organizes cell polarity during leading edge formation.

Tsujita K, Takenawa T, *[Itoh T](#) *Nat. Cell Biol.* 17: 749-758, 2015

MicroRNAs as the fine-tuners of Src oncogenic signalling.

*Oneyama C, [Okada M](#) *J. Biochem.* 157: 431-438, 2015

YAP is essential for tissue tension to ensure vertebrate 3D body shape.

Porazinski S, Wang H, Asaoka Y, Behrndt M, Miyamoto T, Morita H, Hata S, Sasaki T, Krens SF, Osada Y, Asaka S, Momoi A, Linton S, Miesfeld JB, Link BA, Senga T, Castillo-Morales A, Urrutia AO, Shimizu N, Nagase H, Matsuura S, Bagby S, Kondoh H, *[Nishina H](#), *Heisenberg CP, *Furutani-Seiki M *Nature* 521: 217-221, 2015

▲ Mitochondrial defects trigger proliferation of neighbouring cells via a senescence-associated secretory phenotype in *Drosophila*.

Nakamura M, Ohsawa S, *[Igaki T](#) *Nat. Commun.* 5: 5264, 2014

▲ Hipk2 and PP1c cooperate to maintain Dvl protein levels required for Wnt signal transduction.

Shimizu N, Ishitani S, Sato A, Shibuya H, *[Ishitani T](#) *Cell Rep.* 8: 1391-404, 2014

The DEAH-Box RNA helicase DHX15 activates NF- κ B and MAPK signaling downstream of MAVS during antiviral responses.

Mosallanejad K, Sekine Y, Ishikura-Kinoshita S, Kumagai K, Nagano T, Matsuzawa A, Takeda K, Naguro I, *[Ichijo H.](#) *Sci. Signal.*, 7: ra40, 2014

Roquin-2 promotes ubiquitin-mediated degradation of ASK1 to regulate stress responses.

Maruyama T, Araki T, Kawarazaki Y, Naguro I, Heynen S, Aza-Blanc P, Ronai Z, Matsuzawa A, *[Ichijo, H.](#) *Sci. Signal.*, 7: ra8, 2014

(公募研究)

▲ Proteasome activity is required for the initiation of precancerous pancreatic lesions.

Furuyama T, *[Tanaka S](#), Shimada S, Akiyama Y, Matsumura S, Mitsunori Y, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Fukamachi H, Arii S, Kawaguchi Y, Tanabe M. *Sci. Rep.* in press

▲ Analytical limit distributions from random power-law interactions.

Zaid I, *[Mizuno D](#) *Phys. Rev. Lett.* in press

Adiponectin enhances antibacterial activity of hematopoietic cells by suppressing bone marrow inflammation.

Masamoto Y, Arai S, Sato T, Yoshimi A, Kubota N, Takamoto I, Iwakura Y, Yoshimura A, Kadowaki T, *[Kurokawa M](#) *Immunity*, in press.

Microtubule-dependent balanced cell contraction and luminal-matrix modification accelerate epithelial tube fusion.

Kato K, Dong B, Wada H, Tanaka-Matakatsu M, Yagi Y, *[Hayashi S](#) *Nat. Commun.* 7: 11141, 2016

▲ Dominant expression of DCLK1 in human pancreatic cancer stem cells accelerates tumor invasion and metastasis.

Ito H, *[Tanaka S](#), Akiyama Y, Shimada S, Adikrisna R, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S, Yamaoka S, Tanabe M. *PLoS One* 11: e0146564, 2016

DNMT3A R882 mutant interacts with polycomb proteins to block hematopoietic stem and leukemic cell differentiation.

Koya J, Kataoka K, Sato T, Bando M, Kato Y, Tsuruta-Kishino T, Kobayashi H, Narukawa K, Miyoshi H, Shirahige K, *[Kurokawa M](#) *Nat. Commun.* 7: 10924, 2016.

Identification of RNA-binding protein LARP4B as a tumor suppressor in glioma.

*[Koso H](#), Yi H, Sheridan P, Miyano S, Ino Y, Todo T, Watanabe S. *Cancer Res.*, 76: 2254-2264, 2016

▲ Real-time imaging of bHLH transcription factors reveals their dynamic control in multipotency and fate choice of neural stem cells.

*[Imayoshi I](#), Ishidate F, *Kageyama R *Front. Cell. Neurosci.* 9: 288, 2015

Cell competition in mouse NIH3T3 embryonic fibroblasts is controlled by the activity of Tead family proteins and Myc.

Mamada H, Sato T, Ota M, *[Sasaki H](#) *J. Cell Sci.* 128: 790-803, 2015

Undifferentiated state induced by Rb-p53 double inactivation in mouse thyroid neuroendocrine cells and embryonic fibroblasts.

Kitajima S, Kohno S, Kondo A, Sasaki N, Nishimoto Y, Li F, Mohammed SA, Muranaka H, Nagatani N, Suzuki M, Kido Y, *[Takahashi C](#) *Stem Cells* 33: 1657-1669, 2015.

Adult *Drosophila* sensory neurons specify dendrite territories independently of dendritic contacts through the Wnt5-Drl signaling pathway.

Yasunaga K, Tezuka A, Ishikawa N, Dairyo Y, ~~Togashi K, Koizumi H~~, *[Emoto K](#) *Genes Dev.* 29: 1763-1775, 2015

Cell collectivity regulation within migrating cell cluster during Kupffer's vesicle formation in zebrafish.

*[Matsui T](#), Ishikawa H, ~~Bessho Y~~ *Front. Cell Dev. Biol.* 3: 27, 2015

A cortical instability drives periodic supracellular actin pattern formation in epithelial tubes.

Hanezo E, Dong B, Recho P, Joanny JF, *[Hayashi S](#) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112: 8620-8625, 2015

Transport and retention mechanism for the sustained distal localization of Spn-F/ IKKε during *Drosophila* bristle elongation.

Otani T, Oshima K, Kimpara A, Takeda M, Abdu U, [Hayashi S](#) *Development* 142: 2338-2351, 2015

【和文雑誌編集】

藤田企画：生体の科学、2016年4月号「細胞の社会学—細胞間で繰り広げられる協調と競争」

井垣企画：医学のあゆみ、2016年4月号「細胞競合の基本原則とその破綻」

仁科企画：実験医学、2015年11月号「発生・器官形成、がん悪性化に関わる Hippo シグナル」

【ホームページ】

領域ホームページ cell-competition.com

本ホームページに班員の研究成果や業績を掲載するとともに、年1-2回発行される領域ニュースレターが掲載されている。

【受賞】

今吉 格 平成28年度 文部科学大臣表彰・若手科学者賞、2015年度 日本神経科学学会奨励賞

鈴木 聡 平成28年度 文部科学大臣表彰・科学技術賞（研究部門）

一條 秀憲 平成27年度 高峰記念第一三共賞

倉永 英里奈 Editor-in-chief Prize 2014 (*Development, Growth & Differentiation*)

井垣 達吏 平成26年度 日本学術振興会賞

石谷 太 平成26年度 日本生化学会 柿内三郎記念奨励研究賞

高井 義美 2014年度 武田医学賞

【主催シンポジウム】

第5回細胞競合コロキウム（オーガナイザー：井垣、藤田）、2016年3月17-18日、北海道大学

2nd Cell Competition International Symposium（オーガナイザー：井垣、藤田）、2016年4月12日、京都大学

第38回日本分子生物学会年会 第88回日本生化学会大会 ワークショップ「細胞競合-その本質と生理的意義に迫る」（企画：井垣、藤田）、2015年12月2日神戸ポートピアホテル

1st Cell Competition International Symposium Cell Competition in Development and Cancer（オーガナイザー：井垣、倉永）、2015年9月10日京都大学

第67回日本細胞生物学会 シンポジウム「細胞社会を支える適者生存システム-細胞競合の分子基盤とその役割-」（企画：井垣、藤田）、2015年6月30日タワーホール船堀

第4回細胞競合コロキウム（オーガナイザー：井垣、藤田）、2015年3月14-15日、北海道大学

第37回日本分子生物学会年会 ワークショップ「組織恒常性を維持する適者生存-細胞競合と協調」（企画：井垣、倉永）、2014年11月27日パシフィコ横浜

【一般向けのアウトリーチ活動】（全9件。うち主のものを以下に記す。）

田守（公募研究）

国立遺伝学研究所の公開講演会2015「研究者と語ろう」のパネル展示にて、細胞競合に関する研究紹介を行った。（2015年11月7日、学術総合センター一橋講堂）。

藤田（計画研究）

Next Forum というニコニコ動画によるサイエンス特集で一般向けに細胞競合について研究紹介を行った。（2014年10月24日、ニコファーレ）

鈴木（計画研究）

大阪教育大学附属池田中学において「がんはどうしておこるのか」について細胞競合研究も含め講演を行

った。(2014年9月13日)

仁科 (計画研究 鈴木班)

文京区市民公開講座(最先端生命科学講座シリーズ第15回)で、一般向けに細胞競合に関する研究紹介を行った。(2016年6月17日、文京区シビックセンター)。

藤本 (公募研究)

高校生への講義を合計3回行った(各45分)。和歌山県私立開智高校(H26年7月、H27年7月)、大阪大学理学部オープンキャンパス(H27年8月)。上皮組織の恒常性維持において力学的な作用があり、物理学と生物学の融合研究から理解が進みつつあることを本領域で得られた成果を交えて話した。

【マスメディア】

藤田 (計画研究)

NHK おはよう日本(2014年8月16日)(細胞競合研究について)

北海道医療新聞(2014年10月24、31日および11月7、14日)(細胞競合研究について連載)

産経新聞、毎日新聞、北海道新聞、共同通信社など多数(2015年10月27日)(Yamauchi et al., 2015, *Sci. Rep.* について)

井垣 (計画研究)

マイナビニュース、ヤフーニュース、財經新聞、ライブドアニュースなど多数(2014年10月29日から11月7日にかけて)(Nakamura et al., 2014, *Nat. Commun.* について)

鈴木 (計画研究)

NHK や民放の全国テレビニュース(2015年12月22日)(細胞競合に関与する Hippo pathway と肝内胆管がん・混合性肝がんについて)

日本テレビ(2016年2月22日)(研究紹介)

伊藤 (計画研究 藤田班)

毎日新聞、神戸新聞、時事通信社(2015年5月15日)(Tsuji et al., 2015, *Nat. Cell Biol.* について)

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

◆ 組織運営と方針

組織構成と運営

本領域では、各計画研究間の垣根をなくすため、研究項目はA01のみを設定した。このような研究戦略の実施にあたり、その推進に最も適した研究背景と実績・研究手法をもつ8名の計画研究代表者を配置し、本領域の支柱を形成した。これに加えて、様々な細胞競合現象に独自の研究手法で取り組む研究者を公募研究として取り込み、総括班による戦略的な支援を加えることで、本領域の目標達成を目指している。各計画研究はそれぞれ独自のアプローチから細胞競合現象を捉えるも

のであり、領域全体で得られた未発表の成果を含む全ての知見を共有し、互いにフィードバックさせることで融合研究推進上の相乗効果を図っている。情報の共有には、直接の会合だけでなくインターネットを介した連絡や討論を頻回に行っている。また、若手研究者を対象とした国内短期留学の支援など、領域内の新たな人的交流や連携研究を積極的に仲介する場を設けている。

共同研究の推進

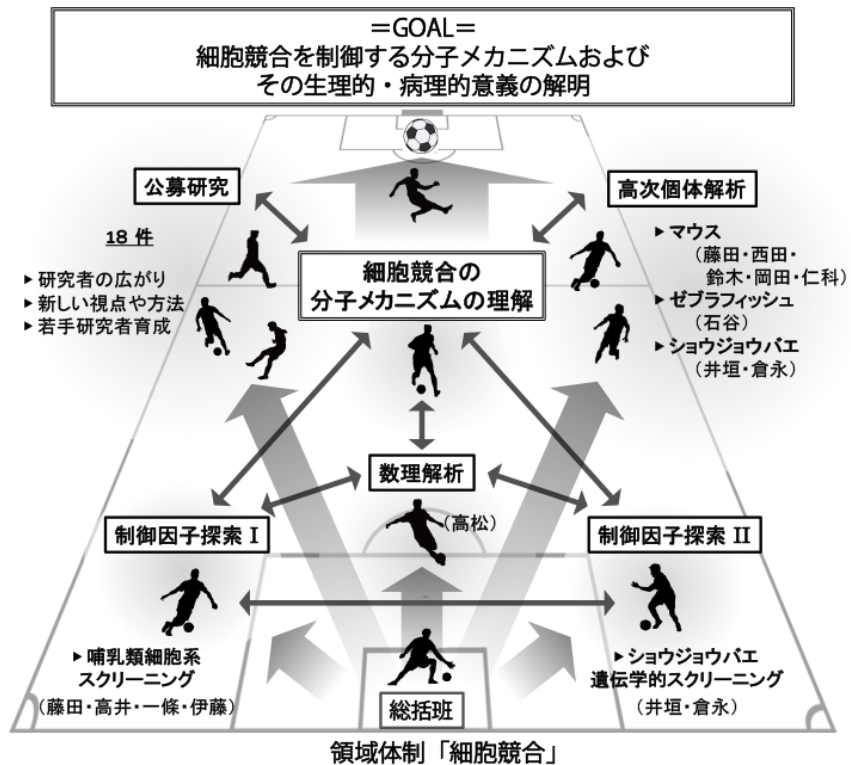
本領域は、「細胞競合」という新しい研究分野の我が国における興隆および統合的発展を目指したものであり、領域の立ち上げにあたって新たに細胞競合研究に取り組む研究者が多いという特徴を有している。そのため、初年度、および次年度に参入した公募班の研究者に対して、細胞競合研究をすでに進展させていた藤田と井垣が中心になって細胞競合研究に必要な技術（e.g. 正常上皮細胞と変異細胞をコラーゲン上で混合培養するための実験手技）を習得するための国内短期留学を頻回に行った。さらに、領域会議、領域若手の会、インターネットを介した討論などを通じて、領域内における実験技術の共有や異研究分野間の融合研究など、様々な領域内共同研究を進展させてきた。現在24の領域内共同研究が進展中であり、共著の論文が複数投稿中であるなど、領域内の研究を有機的に融合・連携することによって成果も着実にあがってきた。

◆ 領域内共同研究

平成27年度は、若手研究者のサポートと領域内共同研究の推進を目指して、「領域内若手研究者共同研究推進費」を総括班費から捻出（若手研究者一人あたり10-20万円のサポート）して領域内公募を行い、書類審査を経て以下の3組の若手研究代表者を含む共同研究をサポートした。

★ 倉永（計画研究）－藤本（公募研究）

ショウジョウバエ上皮のライブイメージングを精力的に進める倉永とともに、藤本が細胞競合の数理モ



デルで予測した以下の2つの現象を実験的に検証している。1) 細胞競合における細胞死に先立ち、細胞が細長くなる異常が現れる。2) 細胞死の進行に伴って生じる Cell intercalation にバイアスを持つことが必要である

★ 森（公募研究）－水野（公募研究）

本研究課題では、森が細胞競合の *in vitro* モデルとして扱っている Hippo 経路分子 YAP および TAZ 恒常発現細胞が Winner として振る舞う現象の機序として、細胞のレオロジー的性質が細胞競合の勝敗の決定要因である可能性について、マイクロレオロジー技術を有する水野との共同研究により検討する。

★ 高祖（公募研究）－藤田（計画研究）

本研究の目的は、RasV12 によるグリオーマのマウスモデルを用いて、細胞競合現象の有無を検討することである。藤田らにより開発された、Cre による組換え依存的に GFP-RasV12 融合タンパクを発現するマウス (*LSL-GFP-RasV12*) と高祖が樹立したグリオーママウスモデルを用いて、現在グリオーマ形成において細胞非自律的な競合現象が存在するかを検討している。

その他にも多くの領域内共同研究が進行中である。以下に主なものを記載する。

★ 藤田（計画研究）－菊田（公募研究）：マウス腸管において正常上皮細胞と Ras 変異細胞間に生じる細胞競合現象を多光子顕微鏡によるライブイメージングにて解析した (*Nature*, in revision)。

★ 藤本（公募研究）－井垣（計画研究）：細胞競合の数理モデルを構築し、細胞間に働く力学的作用が細胞競合に果たす役割を共同研究から明らかにした（論文投稿準備中）。

★ 仁科、鈴木（計画研究）－藤田（計画研究）：細胞競合における Hippo-YAP シグナル系の役割を調べた結果、YAP 活性化細胞は、敗者として正常細胞層から弾き出されるが、YAP 活性化細胞の勝敗の決定は絶対的ではなく、隣接する細胞環境に依存することを明らかにした (*Scientific Reports*, in press)。

★ 石谷（計画研究）－仁科（計画研究）：マウス肝臓における Wnt 経路誘導性細胞競合の解析を進めている。

★ 今吉（公募研究）－菊田（公募研究）：光応答性転写因子を用いた立体組織中の細胞の遺伝子操作法について共同研究を進めることによって、生体組織内での細胞競合現象の研究に使用できる技術として確立することを目指す。

★ 西田（計画研究）－藤田（計画研究）：西田が確立したマウス腸管上皮における *in vivo* 遺伝子導入技術 (iGT) と藤田が樹立した細胞競合マウスモデルを融合させることで、腸管上皮で起こる細胞競合現象について分子レベルの解析を行う。

★ 井垣（計画研究）－藤田（計画研究）：井垣がショウジョウバエの遺伝学的スクリーニングで見出した新規細胞競合制御因子 Sas-PTP10D の進化的保存性を検証するため、哺乳類培養細胞系を用いた細胞競合モデルにおける Sas-PTP10D システムの役割の解析を開始した。

◆ 研究支援活動

高度な技術や設備を要する共同研究を推進するため、以下の4つの研究支援活動を行っている。

- 1) ショウジョウバエ RNAi スクリーニング・*in vivo* 遺伝子導入支援センター（井垣、西田、倉永）
- 2) 遺伝子改変動物作製解析・*in vivo* イメージング支援センター（鈴木、石谷）
- 3) 哺乳類ゲノムワイド RNAi スクリーニング支援センター（一條）
- 4) 細胞競合哺乳類培養系指導センター（藤田）

それぞれのセンターにおいて、計画研究班、公募班に解析サービス、技術指導などを行い、領域活動の円滑な運営の一助となっている。各センターにおける活動については、「総括班」の報告書に記載する。

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

領域内の若手研究者の育成に係る取り組みとして以下を行っている。

1) 若手研究者の勉強会

平成26年度、27年度と細胞競合を研究している若手研究者の育成を目的とした「細胞競合コロキウム」を札幌で開催した。両年度ともに2日間にわたる合宿形式の研究会で、80名近い細胞競合研究者が一同に会した。非常に活発な質疑応答とともに数多くの口頭発表、ポスター発表が行われ、かなりの盛況を呈した。領域の研究代表者を中心としたシニアな研究者とポスドク、大学院生、学部学生など若手研究者の間で垣根を越えたりベラルな雰囲気のもとさまざまなディスカッションが交わされ、若手研究者の素晴らしい教育の機会になっただけでなく、多くの新たな共同研究が始まるきっかけとなり、領域の発展にも大きく寄与している。

2) 領域内若手研究者共同研究推進費

若手研究代表者あるいは分担研究者の研究のサポートとともに、領域内共同研究の推進を目指して、「領域内若手研究者共同研究推進費」を総括班費から捻出し、若手研究代表者を含む3組（「倉永-藤本」、「森-水野」、「高祖-藤田」太字が若手）の共同研究を支援した。これらの共同研究は現在順調に進んでおり、今後も同様の取り組みを行っていく予定である。

3) 若手研究者の国内および国際共同研究滞在支援

領域内において細胞競合に係るさまざまな実験手技を共有するため、若手研究者が他研究室に滞在し技術の習得を行う国内短期留学を総括班費から支援してきた。特に、藤田が有している異なる細胞をコラーゲンゲル上で混合培養し、相互作用を解析する実験系は多くの研究グループにとって習得が必須のものであったため、多くの若手研究者を対象に講習を行った。

4) 若手支援担当による若手相談窓口

高井が若手支援担当として若手研究者の相談窓口となり、海外との共同研究の展開、申請書の作成方法、研究の高次展開、などキャリアアップに必要な様々な物事についての的確なアドバイスを行い、若手研究者のサポートを行っている。

5) その他

計画研究の若手研究代表者である倉永英里奈グループリーダー（理研 CDB）が本領域での研究成果が認められ、教授（東北大学）に昇任した。鈴木班（分担研究者仁科研）の浅岡洋一助教が山口大学講師に昇任した。鈴木班の西尾美希助教が神戸大学講師に昇任し、後藤裕樹（ポスドク）が九州大学助教に昇任した。高井班の水谷清人特命助教が神戸大学特命講師に昇任した。藤田班（分担研究者伊藤研）の辻田和也助教が神戸大学講師に昇任した。

第2回領域班会議（平成26年度）では、32名の若手研究者がポスター発表を行い、活発なディスカッションを行った。また素晴らしいプレゼンテーションを行った6名（ポスドク部門3名、博士部門1名、修士部門1名）にポスター賞を授与し表彰した。さらに、第1回細胞競合国際シンポジウム（平成27年度）でも32名の若手研究者がポスター発表を行い、海外演者らを交えて活発に情報交換を行った（右：写真）。



8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

領域研究を効率的かつ円滑に推進するために総括班が中心となって以下のように研究費を活用した。

◆ 領域内共同研究の促進・実験手技の共有

- ・ 若手研究代表者あるいは分担研究者の研究のサポートとともに、領域内共同研究の推進を目指して、「**領域内若手研究者共同研究推進費**」を総括班費から捻出して公募し、審査を経て若手研究代表者を含む3組の共同研究を支援した（若手研究者一人あたり10-20万円のサポート、合計750千円）。
- ・ 領域内において細胞競合に係るさまざまな実験手技を共有するため、**若手研究者が他研究室に滞在し技術の習得を行う国内短期留学**を領域内公募し、総括班費から支援した（現在までのべ12人に対して、合計237千円）。
- ・ 4つの技術支援班の運営に必要な経費を総括班費からそれぞれ担当の計画研究代表者に支弁した（年間合計約2,527千円）。

◆ 研究情報の共有・発信

領域内の多様な研究情報を共有し、さらに領域内外に発信するため、さまざまな活動に総括班の研究経費を活用した。主なものを以下に記す。

（平成26年度）

領域ホームページの開設（199千円）

第2回領域班会議の開催（653千円）

（平成27年度）

第1回細胞競合国際シンポジウム、第3回領域班会議の開催（3,864千円）

（平成28年度）

日本細胞生物学会共催費（100千円）

◆ 計画研究の推進および領域全体での活用

各計画研究の推進に必要な設備・装置を設置した。代表的な設備について、以下に記載した。これらの中のいくつかのものは、領域の研究支援センターの運営に使用されている。また、これらの**全ての設備の利用を計画研究と公募研究に開放し、領域全体での研究の推進に活用している。**

藤田班：光ピンセット顕微鏡一式（シグマ光機、オリンパス・8,399千円）

井垣班：共焦点レーザー顕微鏡システム一式（ライカ・24,721千円）

石谷班：IR-LEGOユニット IR-LEGO-200/mini/E（シグマ光機・2,410千円）

鈴木班：セルソーターLE-SH800ZFP（SONY・22,261千円）

一條班：マルチスペクトルマイクロプレートリーダー一式（合算）（Varlioskan Flash 4,999千円の内1,999千円）

倉永班：リアルタイムPCRシステム（アプライド・6,524千円）

高井班：多光子パルスレーザー MAITAI Deep SeeHP-OL（オリンパス・単価24,742千円（うち7,200千円を拠出））

西田班：凍結切片作製装置クリオスターNX70VD一式（サーモフィッシュャーサイエンティフィック・5,999千円）

9. 総括班評価者による評価（2 ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

外部評価委員による評価コメント

Gines Morata (Universidad Autonoma de Madrid)

Cell competition is a major biological process implicated in the identification and subsequent elimination of unusual or aberrant cells from animal tissues. It plays a critical role in maintaining the general homeostasis of the organism. It is worth noting that the surveillance mechanism includes the targeting of oncogenic cells that may appear in development: a tumour-suppressing role. Although originally reported in *Drosophila*, more recent work has shown that cell competition also occurs in vertebrates where it performs similar functions thus emphasizing the general interest of the phenomenon. One aspect of cell competition that is presently under intense investigation is the tumour-suppressing role. Here, there have been very significant Japanese contributions, notably by the Fujita's group in vertebrates and the Igaki's group in *Drosophila*.

I have started my evaluation highlighting the biological interest of the phenomenon in order to emphasize the importance and the potential impact of the work being done by the group of Japanese scientists involved in the "Grant in Aid for Scientific Research on Innovative Areas" specifically devoted to cell competition. The interactions and collaborations among the many groups participating in the comprehensive project will undoubtedly facilitate rapid progress, thus putting the Japanese scientific community in the forefront of this highly competitive field.

Within the context of the generality of the phenomenon, and to foster new synergies, the group of Japanese scientists involved in the grant mentioned above organised last year in Kyoto an international symposium on Cell competition in Development and Cancer. Five foreign experts were invited, but the rest of the participants were Japanese scientists.

The symposium covered all the major problems in the field; the analysis of winner/loser cell interactions at the molecular/genetic levels (a key, yet unresolved, issue), the involvement of various pathways in cell elimination, the role of cell extrusion in the process, the phenomena at the interface between tumour and normal cells, etc. The overall level was very high, but nevertheless there were two aspects of the symposium that called my attention. First, the number of presentations about cell competition in vertebrates, mice, zebrafish, in vitro cell lines, etc. Until now the great majority of studies on cell competition have been performed in *Drosophila*. The contribution of the Fujita's group in this area has been particularly important. Second, some reports contained novel and significant results. I was very interested in the genetic screen by the Igaki's group reporting the identification of new genes specifically required in the winner or the loser cells and that are necessary for the elimination of the losers. I also found very appealing the observation by Fujita about the decrease of mitochondrial activity (a sort of Warburg effect) triggered in transformed cells when surrounded by normal cells. This metabolic alteration may play a role in the apical elimination of transformed cells.

Finally, I would like to point out the high productivity of the team members, as indicated by the numerous publications in high-ranking journals.

三浦正幸（東京大学）

ショウジョウバエの遺伝学的な研究から、個体間での生存競争と似た細胞間の競合が Morata らによって現象として見出された。世界的にはショウジョウバエの研究が先行する研究領域だが、本研究領域で哺乳類の細胞競合モデルが多く作成され解析された結果、普遍的な細胞競合の理解に向けた研究はむしろ日本で集中的に行われている。当初細胞競合は栄養の取り込み、細胞増殖能の違いを細胞が感知して勝者と敗者が決まると考えられていたが、本研究班の解析によってこれらの要因は必ずしも決定要因ではなく、広く細胞の質的な差が関わる現象であることがわかってきた。当然、その差を認識する細胞表面でのシグナルの受け渡しの実態解明がそれぞれの細胞競合モデルにおいて明らかにすべき課題であるが、すでにその実態に迫る研究が展開されている。また、細胞競合を制御するシステム的な新しい仕組みも提示され、免疫系を介さない生体における細胞の質的チェック機構と、全身性の生体応答とをつなぐ新しい研究に発展する可能性を秘めている。また、がん原性上皮の振る舞いの解析からがんの最初期の姿も浮かび上がってきている。細胞競合の第一回国際シンポジウムは、この研究班のプレゼンスを国際的に示すことに成功した。領域内の共同研究が盛んになされており、A01 のみの設定が功を奏していると思われる。細胞競合モデルでの分子機構の解明が順調に進んでいる一方で、発生やがん病態と直接的に細胞競合現象が結びついた例は未だ少ない。後半の研究期間では、生体で起こる様々な細胞排除機構と細胞競合現象とが直接結

びつく研究として結実することを期待している。

宮園浩平（東京大学）

細胞競合はショウジョウバエの研究分野で注目を浴びて発展して来た分野で、我が国では井垣らを中心に先駆的な研究が進められてきた。一方で、領域代表者の藤田らによって哺乳類細胞でも細胞競合現象が生じることが証明され、脊椎動物の研究分野においても我が国で大きく発展しつつある研究領域である。細胞競合の研究成果の波及効果は広汎にわたることが期待され、がん生物学や発生・再生生物学などの分野に新たな知見をもたらすことが期待されている。本領域ではショウジョウバエや哺乳類細胞だけでなく、ゼブラフィッシュなどをもちいた研究を推進し、さらに数理解析を行うことによって新たな知見を得ることを目的としており、魅力ある研究領域である。

研究は開始3年目であり、まだ進行中の研究が多いがいくつかの研究が英文一流誌に投稿中であり、今後の進展が期待できる。領域の審査で指摘された、「生物種を超えた細胞競合の共通原理」の解明については今後の領域推進における重要な課題となろうが、領域全体で多岐にわたって共同研究を推進し、技術交流を活発に行っていることが伺われ、成果が期待される。共同研究は研究技術や研究情報の交流にとどまらず、哺乳類の研究者とショウジョウバエの研究者の間でも進められており、今後の発展に期待したい。また、若手研究者育成のために勉強会を毎年開催し、他の新学術領域との交流を図る等の工夫も見られていること高く評価したい。

竹市雅俊（理化学研究所、発生・再生科学総合研究センター）

まずは、「細胞競合」という意欲的な新テーマを研究班として立ち上げたことを高く評価したい。また、多くが未発表とはいえ、着実な成果が得られている点も評価できる。班全体の活動として、若手の国内短期留学、共同研究の促進、海外研究者との交流等が積極的に行われており、組織としての効果が現れている。一方、本テーマが未だ黎明期であるが故に、種々の問題が未整理と感じられる。テーマ全体に対し気付いた点をまとめておきたい。

1. 審査結果の所見でも述べられているが、「細胞競合」という概念は多様な現象を包括しているので、個々の研究においては、対象とする現象の問題点をさらに明確化・整理する必要があると感じる。たとえば、偶発的に変化・変異していく細胞間の「競合」と、発生関連現象においてしばしばみられる「予定された（一方的な）排除」とでは、排除機構に共通性があるかもしれないが、生物学的意味がまったく異なる。そもそも、後者が「競合」といえるのかどうか、議論が必要と思う。

2. 排除の機構について、アポトーシス等の生理的変化の誘導か、あるいは、機械的な細胞の排除かでは、研究すべき視点が異なろう。たとえば、前者の場合はシグナル機構の実体の解明が優先するだろうし、機械的排除が先行する場合は、接着装置の不全、極性・運動能の変化等が気になる。個々の研究者はこれらの問題を意識しているはずだが、報告書全体としては未整理で、分野を正しく導くために、より綿密な総括が望ましい。

3. 本分野における研究の多くは、がん遺伝子等の導入を介した細胞の人為的操作によるモデル系により成り立っている。このような系で発見される競合機構それ自体は興味深いのが、本分野が生命科学の中で持続的な地位を確立するには、同様な機構が、自然現象として重要な役割を果たしていることの確固たる証拠を増やすことが必要と思う。例えば、「細胞競合」が予想される生体内現象について、これを阻害したらどうなるかといったタイプの研究。概念が先行する研究は、ともすればドグマティックになるので、自然現象と真摯に向かい合っていただきたい。

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

研究領域の推進方策

本領域は、「細胞競合」という最近世界的に黎明期を迎えた研究分野に、様々なバックグラウンドを持つ多様な研究者を結集することによって統合的融合研究拠点を構築し、多角的かつ包括的に細胞競合現象を解明することを目指している。細胞競合が新しい研究分野であることもあり、領域の立ち上げにあたって新たに細胞競合研究に取り組む研究者が多かったが、細胞競合に係る実験手技の共有を進め、領域内共同研究を推進することによって、全体として順調に領域研究は進展してきた。特に今年度に入って、領域内の共同研究を基にした研究成果が着実に挙っており、現在投稿中の論文も数多くあることから、今後さらに細胞競合研究が加速度的に発展していくことが期待できる。今後は、領域内の共同研究をさらに強化しながら、それぞれの研究者が有する研究技術、実験系、研究成果を領域全体で共有できるように、十分なサポートを行っていきたい。さらに、領域で得られた研究成果を世界に発信し、国際共同研究を推進することによって、この新たな研究領域で世界をリードしていく。

（1）領域内共同研究の推進

領域内共同・融合研究をさらに活性化することによって、本研究領域の新展開と優れた研究成果の結実を促進する。これまでに行ってきた「若手研究者が他研究室に滞在し技術の習得を行う国内短期留学」と「領域内若手研究者共同研究推進費」については引き続き継続し、若手の育成と領域内共同研究を推進していく。さらに、領域会議、若手研究者の勉強会、スカイプによるディスカッション会議など様々な機会を通じて、領域内で得られた研究成果や新たな実験系・モデルシステムに関する情報を共有することによって、さらなる新規の共同研究を創出していく。

（2）領域内での研究技術支援

これまでに、領域内技術支援として4つのセンター（ショウジョウバエ RNAi スクリーニング・*in vivo* 遺伝子導入支援センター、遺伝子改変動物作製・*in vivo* イメージング支援センター、哺乳類ゲノムワイド RNAi スクリーニング支援センター、プロテオミクス・マイクロアレイ解析支援センター）を運営し、様々な技術支援と研究指導を行ってきた。今後も同様の技術支援を行うとともに、領域の全ての研究グループが有する設備の利用を計画研究と公募研究に開放し、領域全体での研究の推進に活用していく。さらに、その他に領域が有する様々な研究技術（e.g. マウス腸管上皮への遺伝子導入 iGT（西田）、多光子顕微鏡による *in vivo* live imaging（菊田）、光応答性転写因子を用いた遺伝子操作法（今吉）など）について領域会議や領域ホームページを通じて周知を図り、領域研究の相乗的発展を目指す。

（3）若手研究者の育成

平成26、27年度に引き続き、若手研究者勉強会として細胞競合コロキウムを毎年度末に開催し、若手研究者に口頭発表、ポスター発表の場を与える。また若手研究者勉強会としてはそれに加えて、平成28年度は新学術領域の「ダイニングコード」領域と、平成29年度は「ステムセルエイジング」領域との合同若手研究会を開催し、他研究領域との相互交流によって、新たな共同研究や研究コンセプトの創出を目指していく。さらに、若手研究者が国内外での共同研究に従事するための費用を国際共同研究加速基金や総括班費を用いてサポートする。

公募研究による重点的な補充

細胞競合の統合的かつ包括的理解を目指して、1期目の公募研究では計画研究ではカバーできない技

術・解析系・モデル生物を用いて研究する実験家や理論家、および細胞競合と疾患の関連を解析する臨床医学研究者などを公募研究の形で取りこんできた。来年度から始まる2期目においても、同様に領域研究の進展を大局的に判断しながら、バランスを考慮して新たなメンバーを選別していく。特に、**新たなモデル生物を用いた細胞競合現象の探求やがん以外の疾患への細胞競合の関与の探索は、重点的に補充したい分野である。**

研究成果の国内外への発信

平成27年度に開催した細胞競合国際シンポジウムは、**世界で初めての細胞競合を冠した国際シンポジウム**となった。招待した5名の著名な海外細胞競合研究者に領域の細胞競合研究の研究成果を発表することができたことは、**我が国において世界的にも類を見ない細胞競合の統合的融合研究拠点を構築したことを海外に強くアピールする絶好の機会になった。**実際にこの国際シンポジウムが引き金となり、平成28年10月にはスペインの研究財団(Fundación Ramón Areces)と**当領域班との共催でマドリッドにおいて第2回細胞競合国際シンポジウムを行うこととなった。**さらに、同じく平成28年度のThe Allied Genetics Conference (Orland, USA)においても当領域の**井垣と藤田**が演者として招待され、細胞競合のワークショップが開催されることとなっている。このように**当細胞競合班の活動は世界の細胞競合研究者の周知するところとなり、大きな注目を集めている。**今後も**平成29年度に国際シンポジウムを札幌にて開催すること**などによって、世界の細胞競合研究をinspireしながら牽引していく。

また、国内においても平成26、27年度の分子生物学会、癌学会、細胞生物学会のシンポジウムあるいはワークショップで、**藤田、井垣、倉永**がオーガナイザーとなって「細胞競合」のセッションを開き、研究成果を発表してきた。その結果、我が国における細胞競合研究の認知度は大きく高まり、細胞競合の研究人口が飛躍的に増えてきたことを実感している。今後も積極的に、国内外の学会で細胞競合研究を強く発信し、そのさらなる普及を推進していく。

海外の研究者との連携による組織の強化

当領域の研究をさらに発展し、細胞競合の全貌を解明するには、領域内の班員を含む国内の研究者の連携を強化することに加え、海外の研究者との共同研究や情報・研究成果の共有を推進することが不可欠である。本領域では、国際共同研究加速基金の開始に先立って、細胞競合研究を世界トップレベルで展開している海外研究者にコンタクトをとり、**5カ国、10名の研究室から、若手研究者の相互派遣、国際共同研究の促進に積極的に関与することに同意を得ることができた。**これらの海外研究者は、現在の世界における細胞競合研究のトップランナーであり、我が国の領域メンバーもあわせると、世界の有力な細胞競合研究者を網羅している。「細胞競合国際共同研究ネットワーク」と命名したこのスキームを利用して、今後、海外の研究機関との相互派遣によって、領域の若手研究者の国際性・国際的センスを磨くとともに、若手研究者自身の国際的な人的ネットワークの構築を推進し、将来世界で活躍できる人材の育成を目指す。さらに、海外トップクラスの研究者が独自に有する実験技術を共同研究によって共有・習得し、相互派遣を通じて実際にディスカッションを重ねることによって、国境を超えたサイエンスのレベル向上や新たな概念の創出を目指していく。