

領域略称名：細胞競合
領域番号：3605

令和元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）」
に係る事後評価報告書

「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

令和元年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

1. 研究領域の目的及び概要	7
2. 研究領域の設定目的の達成度	9
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	12
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	13
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	23
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	25
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	29
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
11. 総括班評価者による評価	31

研究組織 (総：総括班, 支：国際活動支援班, 計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公：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・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・教授	8
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・教授	2
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	26114006 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	平成 26 年度 ～ 平成 30 年度	石谷 太	大阪大学・微生物病研究所・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	26114005 Hippo 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	26114009 細胞競合に関与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・大学院薬学系研究科 (薬学部)・教授	1
A01 計画	26114007 上皮細胞の競合に関与	平成 26 年度 ～	高井 義美	神戸大学・医学研究科・特命教授	1

	する細胞間接着分子の同定と作用機構の解明	平成 30 年度			
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	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・センター長	1
統括・支援・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	1
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・特任講師	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・大学院理学系研究科(理学部)・教授	1
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・大学院医歯学総合研究科・教授	4
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・難治疾患研究所・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	滋賀医科大学・神経難病研究センター・特任准教授	1
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・がん進展制御研究所・教授	1
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・生命科学研究所・特定准教授	1

A01 公募	15H01490 細胞競合の数理解析： 増殖速度の差と極性崩 壊をもたらす多細胞力 学	平成 27 年度 ～ 平成 28 年度	藤本 仰一	大阪大学・理学研究科・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・医学系研究科・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	奈良先端科学技術大学院大学・先端 科学技術研究科・准教授	1
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・理学研究院・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 学的意義	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・准教授地域・地域間研究機構・客 員主任研究員(研究院客員准教授)	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	北海道大学・遺伝子病制御研究所・ 講師	1
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	国立研究開発法人理化学研究所・生 命機能科学研究センター・チームリ 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	国立研究開発法人理化学研究所・生 命機能科学研究センター・ユニット リーダー	1

A01 公募	17H05611 細胞競合現象の時空間的解析とその操作	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	大場 雄介	北海道大学・医学研究院・教授	1
A01 公募	17H05612 上皮細胞集団の細胞競合による変異細胞排除における力覚応答の機能解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	大橋 一正	東北大学・生命科学研究科・教授	1
A01 公募	17H05613 マウス発生分化における細胞競合を介した倍数体排除機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	堀居 拓郎	群馬大学・生体調節研究所・准教授	1
A01 公募	17H05614 表皮基底細胞の細胞競合におけるヘミデスモソーム構成因子の役割の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	松村 寛行	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教	1
A01 公募	17H05615 乳腺上皮・乳がんにおけるRB モザイシズムと細胞競合	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	高橋 智聡	金沢大学・がん進展制御研究所・教授	1
A01 公募	17H05616 大腸がんの多段階発がんプロセスにおける細胞競合システムの制御機構	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	大島 正伸	金沢大学・がん進展制御研究所・教授	1
A01 公募	17H05617 細胞競合力学制御の解明のための力推定法の開発と応用	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	杉村 薫	京都大学・高等研究院・特定拠点准教授	1
A01 公募	17H05618 マウス初期胚における多様な細胞競合機構とその役割	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	佐々木 洋	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A01 公募	17H05619 細胞競合の数理解析：適応度の差がもたらす多細胞力学	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	藤本 仰一	大阪大学・理学研究科・准教授	1
A01 公募	17H05620 蛍光生体イメージングによる細胞競合制御メ	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	菊田 順一	大阪大学・医学系研究科・助教	1

	カニズムの解明				
A01 公募	17H05621 細胞の持つ力学特性を利用した細胞競合機構の理解	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	松井 貴輝	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授	1
A01 公募	17H05623 細胞競合による肝臓の腫瘍抑制機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	鈴木 淳史	九州大学・生体防御医学研究所・教授	1
A01 公募	17H05626 老化による細胞競合能低下のメカニズム	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	田守 洋一郎	北海道大学・遺伝子病制御研究所・分子腫瘍分野・講師	1
A01 公募	17H05627 上皮バリアのホメオスタシスにおける細胞競合の役割とその分子機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	大谷 哲久	生理学研究所・生体機能調節研究領域・助教	1
A01 公募	17H05628 老化細胞分泌因子による細胞競合制御機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	高橋 暁子	公益財団法人がん研究会・がん研究所 細胞老化プロジェクト・プロジェクトリーダー	1
A01 公募	17H05629 応力状態の変化に基づく異常細胞のセンシングと排出機構～細胞競合の力学的シナリオ	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	森下 喜弘	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・ユニットリーダー	1
公募研究 計 34 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

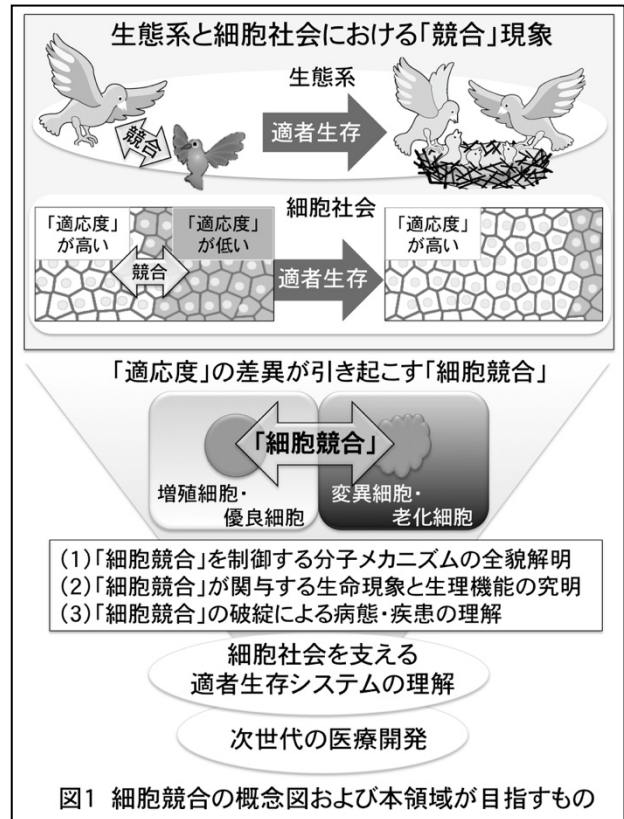
研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募研究領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

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。

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した。

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した。**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した。

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した。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・飛躍につながることを期待される。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. 研究領域の設定目的の達成度（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、どの程度達成できたか、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の達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

期間内の達成目標

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旨とし、以下の3つの研究体制を構築した。

I) 細胞競合を制御する分子メカニズムの解析（藤田、井垣、倉永、一條、高井）

II) 高次個体解析（藤田、井垣、倉永、石谷、鈴木、西田）

III) 数理解析 高松

これらの体制で得られた知見を領域全体で共有し、相互補完的・協調的に共同研究を推進することにより、領域研究を包括的に邁進し、予定通り、あるいは予定を超える研究成果を得ることができた。

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た。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」様の現象が起こることによって、変異細胞の上皮層からの排除を促進していることが分かった（Kon *et al.*, *Nature Cell Biology*, 2017）。この知見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。さらに、CK19 プロモーター細胞競合マウスモデルを用いて、高脂肪食を与えて肥満になったマウスでは、上皮組織に慢性炎症をきたすことによって Ras 変異細胞の排除効率が減弱することを見出した（Sasaki *et al.* *Cell Reports*, 2018）。これによって、環境要因が細胞競合現象に大きな影響を与えうることを哺乳類で初めて示すことができた。

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通じて、この細胞競合における勝者と敗者の細胞間相互作用に関わる細胞表面リガンド-受容体分子 Sas-PTP10D を同定し、勝者が敗者の EGFR シグナルを直接抑制することで敗者細胞の排除を促すことを明らかにした（Yamamoto *et al.*, *Nature*, 2017）。また、この細胞競合において敗者細胞の物理的排除を促す Slit-Robo2 シグナルが JNK の下流で活性化すること（Vaughen and Igaki, *Dev Cell*, 2016）、および Toll シグナルが Hippo 経路制御を介してこの細胞競合を負に制御すること（Katsukawa *et al.*, *Curr Biol*, 2018）を明らかにした。さらに、この細胞競合が生体内でインスリンを介したシステミックな制御を受けること（投稿中；現在 *Nature* 誌にて revision 中）、およびオートファジーを介した細胞死誘導が細胞競合全般に寄与していること（投稿中；現在 *Dev Cell* 誌にて revision 中）を明らかにした。一方、研究分担者の高松と共同で、細胞競合現象の数理解析モデルを世界に先駆けて構築するとともに（Nishikawa *et al.*, *J. Theor Biol*, 2016）、がん抑制性の細胞競合の勝敗は勝者と敗者の競合初期の集団サイズに依存することを遺伝学および数理解析により明らかにした（投稿準備中）。

計画研究3 「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上皮細胞再構築の過程を生理的細胞競合の一例と捉え、遺伝学的を用いることで非自立的細胞死を誘導する因子の探索を実施した。勝者細胞側の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 (Hayashi *et al.*, 投稿準備中)。敗者細胞側の因子として小胞輸送に関与するミオシン VI が同定され、エンドサイトーシスの関与について解析した結果、エンドサイトーシスは細胞競合における非自律的な細胞死を抑制し、生存維持に機能することが示された (Hoshika *et al.*, 投稿中)。加えて、その他の上皮細胞集団における細胞競合様現象も解析の対象に入れて研究を行った。生殖器原基を取り囲む上皮細胞集団が移動する際に集団内に一定の割合の細胞死が観察され、その細胞死を抑制すると移動が抑制された。細胞死は物理的負荷が高い領域に多く存在したことから、この細胞移動に伴う物理的負荷による細胞死が、周辺細胞からの圧力による細胞競合シグナルの活性化を伴うものと想定し、このシステムにおける張力・圧力の人工的操作法を開発し、論文報告を行った (Uechi and Kuranaga, *Dev Cell*, in press)。

計画研究4 「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→群馬大、大阪大）、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。また、Wnt 経路駆動性細胞競合の研究を行う過程で、細胞競合が発生プログラムのエラーを防ぐ発生ロバストネス制御機構であることを発見した。具体的には、発生プロセスで自然発生したシグナル異常細胞が細胞競合により排除されること、この排除を人為的に抑制すると胚の細胞配置があべこべになることを示した (Akieda *et al.*, 投稿中；現在 *Nat. Commun.*にて revision 中)。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 の活性亢進及び適切な細胞内局在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)細胞レベルでの細胞競合：YAP を発現する腎臓培養細胞株を樹立し、親株と混合培養したところ、YAP 発現細胞は上方突出され敗者となったが、Ras や Src 発現細胞に対しては勝者に転換し、周辺細胞の状態に応じ勝敗が決定された。YAP 発現細胞が親株細胞に対し敗者となることは、線維芽細胞株や皮膚上皮細胞株でもみられた。また、YAP 発現細胞は接着能が低く、親株が YAP 発現細胞の下に潜り込み親株の足場依存性増殖シグナルが増強し、YAP 発現細胞ではこのシグナルが抑制され敗者となった。一方低接着培養皿上では、YAP 発現細胞は勝者に転換した。このように、足場依存性と非依存性の増殖バランスで、競合の勝敗が決定された。(2)個体レベルでの細胞競合：肝臓で YAP 発現肝細胞は、肝障害がある時には肝臓から排除され敗者になり、肝障害の無い時は勝者となり増殖した。このように *in vivo* でも外部環境に応じて、競合の勝敗が変化することを示した。また、YAP 発現皮膚上皮は、接着性が低いため、周囲上皮に押され剥離した。このように Hippo 経路による細胞競合制御が移植効率を支配することを示した。さらに扁平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、組織構築や配置に必須なことも見出した。

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た。まず、どちらにも必要な技術として Scribble 欠損による細胞競合現象をハイコンテントイメージアナライザーにより定量的に評価する検出系を構築した。また、どのような時間推移で細胞競合が観察されるか、ライブイメージングにより詳細なプロファイルの解析を行った。（1）については適した細胞株が得られず、スクリーニングの実施には至らなかったが、代替として時間推移の情報を活用した網羅的トランスクリプトーム解析を行い、細胞競合に関与する新たな液性因子の同定に至った。また、この液性因子は（2）において対象としたストレス応答分子により誘導されることが明らかになり、網羅的アプローチ、Candidate アプローチの両方で細胞競合に関わる分子を明らかにするとともに、それらの関係性について解明した。

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行った（未発表）。細胞レベルの解析では、細胞間接着を介した細胞競合現象を解明することを目的として、ネクチンの裏打ちタンパク質であるアフアディンのノックアウト細胞を樹立し、その解析を行った（Sakakibara *et al.*, *Genes Cell*, 2018）。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、ネクチン-4 によるプロラクチン受容体の活性制御機構を解明した（Kitayama *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2016; Maruoka *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2017）。これらの研究を通して、細胞間接着分子が細胞競合に果たす機能の一端を明らかにした。

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して行った。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）。分化細胞の細胞競合・細胞脱落に関しては、機械刺激感受性イオンチャネルである Piezo1 に着目した。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、細胞脱落との関連を解析している。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、幹細胞間の細胞競合が果たす役割に着目して解析を行った。腸上皮幹細胞、前駆細胞、幹細胞ニッチにおける網羅的遺伝子発現解析を行い、細胞競合関連遺伝子である Vimentin の発現が加齢により上昇することを見出した。

公募研究班と計画研究班の間でも共同研究が数多く行われ、その結果、Tsuboi, *et al. Curr Biol* 2018; Liu *et al.*, *Nature*, 2019; Hashimoto & Sasaki, *Dev Cell* in press など目覚ましい成果を公募班からも挙げる事ができた。これについては、「5 主な研究成果」の項などで詳細に後述する。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

研究推進時に特に大きな問題はなく、組織変更も行わなかった。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価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。

<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>

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て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。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

(中間評価所見、原文)

評価結果： 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)

「本研究領域の「細胞競合」という生物学的概念の確立を目指すという設定目的に向けて、細胞生物学を中心に第一線の研究者を集合させることにより、細胞競合に關与する多くの因子が同定されつつあり、分子機構の解明に向けて広範な取組がなされている。細胞競合に共通するマーカーのスクリーニング系や *in vivo* における細胞競合の評価系が整いつつあるため、今後はこれらの実験系を活用して上記課題の解決に迫ることが期待される。

研究領域全体で積極的な論文発表が進んでいるほか、研究技術支援センターなどを中心に研究領域内での共同研究が活発に行われている。また、若手研究者の勉強会、海外派遣、国内短期留学の支援など、若手研究者育成のための努力がなされている。

一方で、採択時の審査結果所見において指摘された、「細胞競合」の定義付けや共通原理の有無については十分に説明がなされていなかったため、これらを明確化し、研究領域内で共有できるよう取り組むことが必要である。引き続き、「細胞競合」とそれ以外の現象の区別や、普遍的メカニズムの解明に向けた問題意識を研究領域内で共有し、領域設定期間終了時点までに「細胞競合」の定義を明確にした上で、新学術領域としてのメッセージを発信することが期待される。」

(指摘を受けた事項への対応)

細胞競合の定義や共通原理の有無については、領域内でディスカッションを重ねてきた。また、海外の細胞競合研究者とも連絡を取りながら、概念の共有化を図ってきた。そして、それらのディスカッションの結果を踏まえて、細胞競合班が主催した2回の国際シンポジウム(平成29年度:マドリッド、平成30年度:札幌)において「Definition of Cell Competition」というセッションを設け、領域班メンバーと海外の研究者が濃厚なディスカッションを重ねた。その結果、領域班が設定した以下の定義が世界的にも受け入れられ、細胞競合研究分野においてコンセンサスを得ることができた。

「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」であり、「敗者細胞の排除は勝者細胞の存在に依存する細胞非自律的な現象」である。

最近の研究によって、細胞競合のメカニズムについて、より多くが明らかにされてきた。これまで画一的に捉えられてきた競合現象も、1) 栄養分や成長因子の奪い合い、2) 細胞極性の異常が誘起するもの、3) 細胞間認識や敗者細胞の排除に物理的な力を介するもの、など様々なメカニズムによって制御されていることが分かりつつある。また、幹細胞間の競合については、幹細胞組織によってメカニズムが異なるかなりヘテロな現象であり、上記の定義に相当するものも少なからず存在していることが明らかになってきた。よって、(少なくとも当面は) 幹細胞間の競合も細胞競合の範疇に含め、それらの分子メカニズムをさらに解明することによって、それぞれの競合現象を分類する必要があるというコンセプトを細胞競合研究者間で現在共有するに至っている。新学術領域細胞競合班は、これらのコンセンサスの共有のプロセスを世界的にリードし、その確立に大いに貢献することができた。細胞競合の定義や共通原理の有無については、今後の研究の発展とともに、さらにディスカッションを重ねることによって、フレキシブルに真実に沿った形で合意形成を目指していく。

5. 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。

研究は順調に進展し、領域内共同研究を推進することによって、計画研究・公募研究ともに大きな成果を上げることができた。それぞれの研究項目における特記すべき研究成果を具体的に記述する。

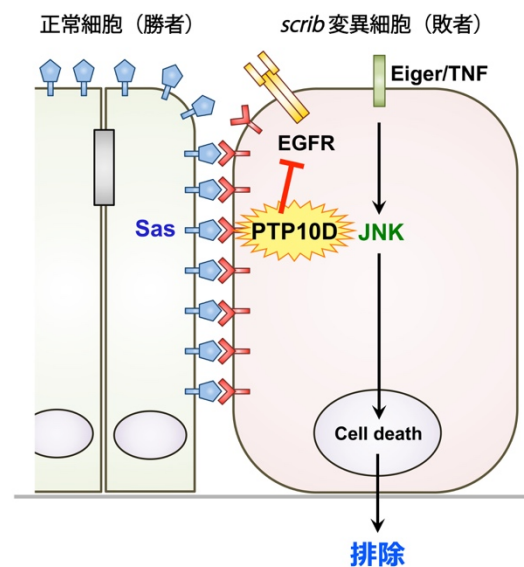
I) 細胞競合を制御する分子メカニズムの解析

細胞競合を制御する分子メカニズムについて、多くのことが明らかになり、その本質に迫ることができた。その中でも、特に大きなブレークスルーとなった2つの研究成果を紹介する。

【細胞競合の勝者と敗者の境界上で起こる細胞間相互作用のメカニズム】（計画研究：井垣班）

(Yamamoto *et al.*, *Nature*, 2017)

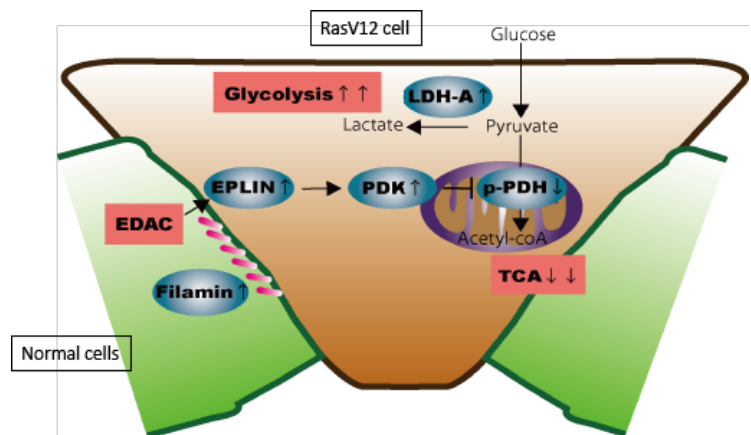
ショウジョウバエ上皮において、極性が崩壊したがん原性の *scribble* (*scrib*) 変異細胞は正常細胞に近接すると細胞競合の敗者となって排除される。このときの細胞競合の勝者（正常細胞）と敗者（*scrib* 変異細胞）の細胞間相互作用に関わる分子を同定するため、大規模なショウジョウバエ遺伝学的スクリーニングを行った。その結果、*scrib* 変異細胞の排除に必要な正常細胞側の遺伝子として、細胞表面リガンド分子 *Sas* を同定した。さらに、*Sas* に応答する *scrib* 変異細胞側の分子を RNAi スクリーニングにより探索し、*Sas* の受容体として機能する受容体型チロシンホスファターゼ *PTP10D* を同定することに成功した。これらリガンドおよび受容体は通常細胞のアピカル側に局在するが、細胞競合時に勝者と敗者の境界上でラテラル側に局在が変化し、これにより敗者細胞内で *Sas*-*PTP10D* シグナルがトランス活性化することがわかった。*PTP10D* は *EGFR* シグナルを直接抑制することから、敗者細胞内で *EGFR* シグナルが低下し、その結果敗者細胞が *TNF*-*JNK* シグナル依存的に排除されることが明らかとなった（図）。本研究は、細胞競合の勝者—敗者間で起こる直接的な相互作用を世界で初めて明らかにしたものである。*PTP10D* のヒトホモログ *PTPRJ* もがん抑制遺伝子として働くことから、ヒトにおいても同様の細胞競合を介したがん制御メカニズムが存在する可能性が示唆される。



【細胞競合における代謝変化の重要な役割を解明】（計画研究：藤田班・西田班、公募研究：菊田班・大島班・大場班による共同研究）

(Kon *et al.*, *Nature Cell Biology*, 2017)

まず哺乳類培養細胞系およびマウス腸管器官培養を用いて、正常上皮細胞に囲まれた *Ras* 変異細胞において、ミトコンドリアの活性低下と解糖経路の活性化が生じていることを明らかにした。この代謝変化は *Ras* 細胞のみが存在した時には起こらないことから、周囲の正常細胞との相互作用によって誘起される細胞非自律的な現象であることが分かった。またミトコンドリアの活性低下は、*PDK* 4 の発現上昇によってもたらされていることを突き止めた。さら



に、*PDK* 阻害剤の添加によって、*Ras* 変異細胞の上皮層からの排除が抑制されることが明らかになった。これらのデータは、がんの超初期段階において Warburg 効果様の代謝変化が生じ、その代謝変化が細胞競合に重要な役割を果たしていることを示している。これは、細胞非自律的に生じる代謝変化が細胞競合

に関与していることを世界で初めて明らかにしたものである。

この研究は計画研究の藤田班が中心となって推進し、計画研究の西田班と公募研究の大島班がマウスの腸管器官培養における解析、公募班の菊田班と大場班がライブイメージングを担当し、領域内での共同研究をフルに活用することによって、大きな研究成果を達成することができた。

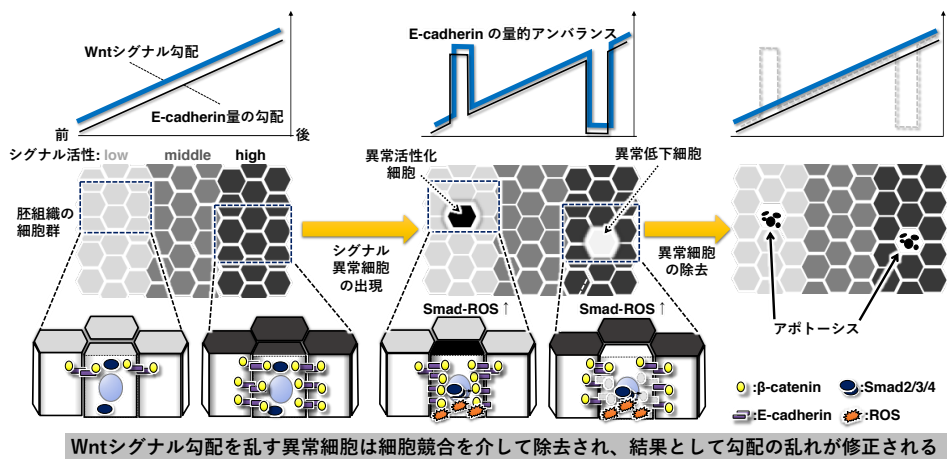
II) 高次個体解析

本研究領域では、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、マウスなど様々なモデル動物を用いて、細胞競合現象の *in vivo* における解析を行ってきた。その結果、細胞競合が胚発生、組織修復、老化など様々な生理的・病理的な現象に関与していることが明らかになった。 その中でも特筆すべき3つの研究業績について以下記述する。

【細胞競合がゼブラフィッシュ胚発生に関与】(計画研究：石谷班)

(Akieda *et al.*, 投稿中)

パターン形成は、動物の胚発生や組織再生の根幹をなすプロセスである。これまでの遺伝学的研究・生化学的研究により、Wntシグナルなどのモルフォゲンシグナルの活性勾配が組織パターンを生み出すことが明らかにされている。しかしながら、発生・再生過程の組織ではモルフォゲン

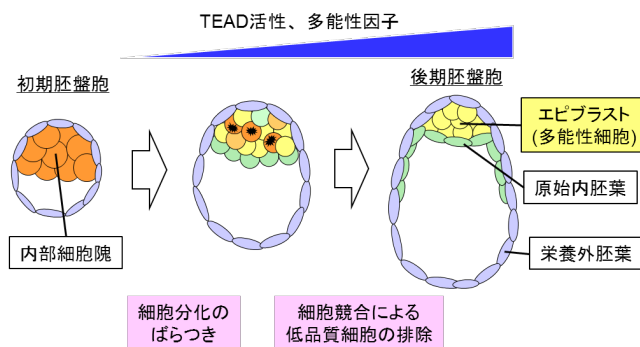


勾配によるパターン形成と並行して細胞の活発な増殖・運動が起きており、それらはシグナル活性勾配の形成を不安定にすると推測される。では、モルフォゲン勾配はどのようにしてこのような攪乱を乗り越えて正確なパターン形成を成し遂げるのだろうか？石谷班は、本領域の研究により、細胞競合がモルフォゲン勾配による組織パターン形成のロバストネス(頑強性)を支えることを発見した。まず、前後軸パターン形成時のゼブラフィッシュ初期胚における Wnt シグナル活性勾配形成過程をライブイメージング解析し、シグナル活性勾配に頻繁にノイズ(不適切な Wnt シグナル活性を持つ細胞)が生じることを確認した。さらにノイズ細胞の挙動を詳細に解析した結果、ノイズ細胞が隣接正常細胞の細胞接着因子を介した相互作用(細胞競合)の結果として細胞死を起こして除去されることを見出した。また、ノイズ細胞の細胞死を人為的に抑制するとシグナルノイズが蓄積して Wnt シグナル活性勾配が大きく乱れ、胚前後軸パターンが“あべこべ”になった。すなわち、細胞競合によるノイズ除去が正確な Wnt シグナル活性勾配とそれによる組織パターン形成を支えることが分かった。

【細胞競合がマウス初期胚発生に関与】(公募研究：佐々木班)

(Hashimoto & Sasaki, *Developmental Cell*, in press)

細胞競合がマウス初期胚発生に果たす新たな役割を明らかにした。マウス胚は着床前の発生で3種類の組織(細胞種)からなる後期胚盤胞を作る。その中の1つであるエピプラストは、初期胚盤胞期の内部細胞塊から作られる多能性細胞であり着床後には胚の体を作る。佐々木は、エピプラストの形成には中期胚盤胞期以降に内部細胞塊で Hippo シグナル経路の転写因子 TEAD が活性化し、SOX2 などの多能性因子の強い発現を誘導することが必要であることを見出した。しかしエピプラスト形成過程の内部細胞塊では、個々の細胞の TEAD の活性にばらつきがありエピプラスト細胞の分化状態にばらつきが生じる。そして多能性因子の発現レベルの差による細胞競合が起こることにより、多能性因子の発現が低く十分に分化していない細胞は細胞死により排除され、多能性因子の発現が高い細胞からなるエピプラストが形成される。エピプラストが着床前胚で最初に作られる時は約10個の細胞であり、



着床前胚のエピプラスト形成過程における細胞競合による品質管理

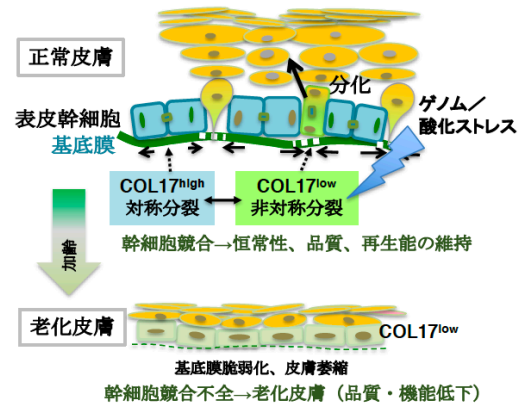
少数の細胞から生殖細胞を含む胚全体の細胞を作るため、これらの細胞には高い品質が求められる。一方で初期胚発生は非常にダイナミックであり細胞分化は大きなばらつきを持つため、このような細胞競合による品質管理機構が存在する事により、胚発生を正確に進めることを可能にしていることが分かった。

【細胞競合が皮膚の老化現象に関与】(公募研究：松村班)

(Liu *et al.*, *Nature*, 2019)

人体において最大の臓器である皮膚は、そのバリア機能を発揮することにより生涯にわたり生命を維持しており、極めて頑健な抗老化機構によって組織の疲弊を防いでいるが、その実体と仕組みは不明であった。また、これまで生涯にわたる組織・臓器の恒常性維持ならびに老化における『細胞競合』の生理的な関与や役割については殆ど明らかではなかった。本研究では、実際に生体内の幹細胞の動態と運命を解析することにより、幹細胞と基底膜を繋ぐヘミデスモソーム構成因子である XVII 型コラーゲン (COL17A1) の発現が、ストレス誘導性のタンパク質分解によって生理学的に変動

し、個々の幹細胞における COL17A1 の発現量に差異を生じさせること、COL17A1^{low} の幹細胞が非対称分裂により分化細胞を供給し続けることで基底膜との接着が減弱するのに対して、COL17A1^{high} の幹細胞が水平方向に拡大しながら対称分裂を行う結果、これら隣接する幹細胞の間で細胞競合を引き起こすことを明らかにした。これにより、表皮幹細胞における『細胞競合』が、皮膚において日々発生しているゲノム損傷やストレスを受けた幹細胞を選択的に排除しながら、COL17A1 を高発現する再生能力の高い表皮幹細胞を自己複製させることで、表皮角化細胞の品質 (若さ) を保っていると考えられた。さらに、この研究成果によって、細胞競合が単層上皮のみならず、多層上皮でも生じることが世界で初めて明らかになった。



III) 数理解析

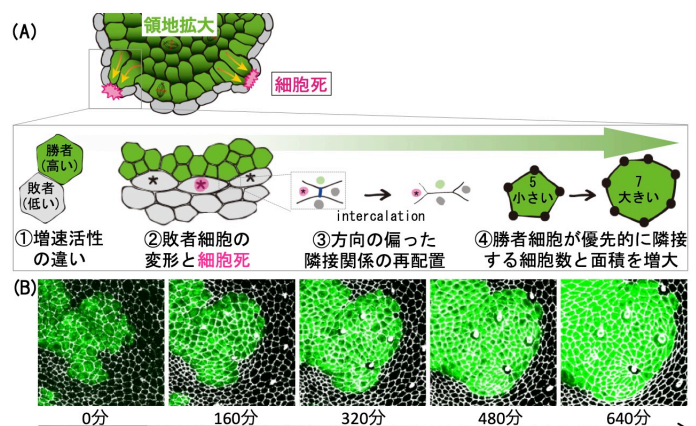
本領域では、数理解析モデルの作成、物理的力学の測定など様々な数理解析を行い、細胞競合現象の統一的理解を目指した。その結果、今後の細胞競合研究における数理解析の基盤を築くことができた。以下に、領域内共同研究によって成果を上げることができた数理解析の研究成果を一つ紹介する。

【細胞競合が皮膚の老化現象に関与】(計画研究：井垣班・倉永班、公募研究：藤本班)

(Tsuboi *et al.* *Curr. Biol.*, 2018)

腫瘍形成の初期段階において、生体内に生じた変異細胞は周囲の正常細胞による空間的制約を受けながら拡大していく。変異細胞がその面積を拡大する過程を、多細胞力学シミュレーションと細胞競合ライブ観察(ショウジョウバエ上皮)とその定量画像解析を統合することで、明らかにした。正常細胞の死直後に、細胞死で空いた場所を上皮細胞同士の隣接

関係を変化させること (cell intercalation) で変異細胞の面積だけが選択的に拡大し、組織という限られた領地を優先的に占拠していた (図 A)。この仕組みは細胞競合過程で長期間維持され、細胞数百個分の正常細胞の領地が数時間で Hippo 経路 Yki/Yap 過剰発現細胞に占拠された (図 B)。Ras 過剰発現細胞でも同様な仕組みが観察されたことから、細胞死に伴う勝者拡大は遺伝型の詳細によらず、腫瘍拡大に関与する細胞競合系に広く成立することが示唆された。本研究により、上皮組織に共通する cell intercalation を介して、勝者細胞の面積拡大に有利な形で細胞間の隣接関係が変化し、細胞死で失われた領地を適切に埋めることが示された。本研究で明らかにした細胞死後の勝者優先的な組織占有メカニズムは、腫瘍が空間的な制約を受けつつも急速にその陣地を広げる原理の理解につながると考えられる。多細胞組織の力学シミュレーションによる予測と実験的検証が連携した研究方法は、生体の正常な発生から病気の発症まで幅広い応用が期待される。



本領域の支援を受け、固定実験は井垣班 (計画) で、ライブ観察は倉永班 (計画) で、数理モデルと実験データ定量画像解析は藤本班 (公募) で行った領域内共著論文である。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（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）について記載したのものについては、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～令和元年5月までに発表された計画研究班8班の総原著論分数（査読あり）は234報（藤田班29、井垣班18、西田班2、高井班35、鈴木班56、石谷班31、倉永班15、一條班48）で、公募研究班（のべ）34班の総原著論分数（査読あり）は229報である。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論文（82報）から主なものについて以下に示す（全て査読あり）。

（計画研究班）

(2019)

▲ The tricellular junction protein Sidekick regulates vertex dynamics to promote bicellular junction extension.
Uechi H and *Kuranaga E, *Dev. Cell*, in press

▲ Hippo pathway controls cell adhesion and context-dependent cell competition to influence skin engraftment efficiency.

Nishio M, Miyachi Y, Otani J, Tane S, Omori H, Ueda F, Togashi H, Sasaki T, Mak TW, Nakao K, Fujita Y, Nishina H, Maehama T and *Suzuki A, *FASEB J.*, 33, 5548, 2019

▲ Src mediates TGF- β -induced intraocular pressure elevation in glaucoma.

Tsukamoto T, Kajiwara K, Nada S and *Okada M, *J. Cell Physiol.*, 234: 1730-1744, 2019.

▲ Mathematical Modeling of Tissue Folding and Asymmetric Tissue Flow during Epithelial Morphogenesis

*Hiraiwa T, Wen F-L, *Shibata T, *Kuranaga E, *Symmetry*, 11(1), 113, 2019

▲ Apical Junctional Fluctuations Lead to Cell Flow while Maintaining Epithelial Integrity.

*Okuda S, Kuranaga E and *Sato K, *Biophys J.*, 116(6):1159-1170., 2019

(2018)

▲ Cell extrusion: a stress-responsive force for good or evil in epithelial homeostasis.

Ohsawa S, Vaughn J and *Igaki T, *Dev. Cell*, 44: 284-296, 2018

▲ A PP6-ASK3 module coordinates the bidirectional cell volume regulation under osmotic stress.

Watanabe, K., Umeda, T., Niwa, K., Naguro, I. and Ichijo, H, *Cell Rep.*, 22, 2809-2817, 2018

▲ Obesity suppresses cell competition-mediated apical elimination of RasV12-transformed cells from epithelial tissues.

Sasaki A, Nagatake T, Egami R, Gu G, Takigawa I, Ikeda W, Nakatani T, Kunisawa J and *Fujita Y, *Cell Rep.*, 23(4):974-982, 2018

▲ Mutant p53-expressing cells undergo necroptosis via cell competition with the neighboring normal epithelial cells.

Watanabe H, Ishibashi K, Mano H, Kitamoto S, Sato N, Hoshiba K, Kato M, Matsuzawa F, Takeuchi Y, Shirai T, Ishikawa S, Morioka Y, Imagawa T, Sakaguchi K, Yonezawa S, Kon S and *Fujita Y, *Cell Rep.*, 23(13):3721-3729, 2018

▲ Loss of Mob1a/b in mice results in chondrodysplasia due to YAP1/TAZ-TEADs-dependent repression of SOX9.

Goto H, Nishio M, To Y, Oishi T, Miyachi Y, Maehama T, Nishina H, Akiyama H, Mak TW, Makii Y, Saito T, Yasoda A, Tsumaki N and *Suzuki A, *Development*, 145, pii: dev159244, 2018

▲ Serpin facilitates tumor-suppressive cell competition by blocking Toll-mediated Yki activation in *Drosophila*.

Katsukawa M, Ohsawa S, Zhang L, Yan Y and *Igaki T, *Curr. Biol.*, 28: 1756-1767, 2018

▲ JNK and Yorkie drive tumor progression by generating polyploid giant cells in *Drosophila*.
Cong B, Ohsawa S and *Igaki T, *Oncogene*, 37: 3088-3097, 2018

▲ Mechanisms of unusual collective cell movement lacking a free front edge in *Drosophila*.
Uechi H and *Kuranaga E, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 51:46-51., 2018

▲ The paxillin-plectin-EPLIN complex promotes apical elimination of RasV12-transformed cells by modulating HDAC6-regulated tubulin acetylation.
Kasai N, Kadeer A, Kajita M, Saitoh S, Ishikawa S, Maruyama T and *Fujita Y, *Sci. Rep.*, 8(1):2097. doi: 10.1038/s41598-018-20146-1, 2018

▲ ADAM-like Decysin-1 (ADAMDEC1) is a positive regulator of Epithelial Defense Against Cancer (EDAC) that promotes apical extrusion of RasV12-transformed cells.
Yako Y, Hayashi T, Takeuchi Y, Ishibashi K, Kasai N, Sato N, Kuromiya K, Ishikawa S and *Fujita Y, *Sci. Rep.*, 8(1):9639. doi: 10.1038/s41598-018-27469-z, 2018

▲ Roles of the third Ig-like domain of Necl-5/PVR and the fifth Ig-like domain of the PDGF receptor in its signaling.
Ueda Y, Kedashiro S, Maruoka M, *Mizutani K, *Takai Y, *Genes Cells*, 23: 214-224, 2018

(2017)

▲ The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumor-suppressive cell competition.
Yamamoto M, Ohsawa S, Kunimasa K and *Igaki T, *Nature*, 542: 246-250, 2017

▲ Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes.

Kon S, Ishibashi K, Katoh H, Kitamoto S, Shirai T, Tanaka S, Kajita M, Ishikawa S, Yamauchi H, Yako Y, Kamasaki T, Matsumoto T, Watanabe H, Egami R, Sasaki A, Nishikawa A, Kameda I, Maruyama T, Narumi R, Morita T, Sasaki Y, Enoki R, Honma S, Imamura H, Oshima M, Soga T, Miyazaki J, Duchon M R, Nam J-M, Onodera Y, Yoshioka S, Kikuta J, Ishii M, Imajo M, Nishida E, Fujioka Y, Ohba Y, Sato T, and *Fujita Y, *Nat. Cell Biol.*, 19(5):530-541, 2017

▲ Structural basis for the assembly of the Regulator-Rag GTPase complex.
Yonehara R, Nada S, Nakai T, Nakai M, Kitamura A, Ogawa A, Nakatsumi H, Nakayama KI, Li S, Standley DM, Yamashita E, Nakagawa A and *Okada M, *Nat. Commun.*, 8: 1625, 2017.

▲ Rab5-regulated endocytosis plays a crucial role in apical extrusion of transformed cells.
Saitoh S, Maruyama T, Yako Y, Kajita M, Fujioka Y, Ohba Y, Kasai N, Sugama N, Kon S, Ishikawa S, Hayashi T, Yamazaki T, Tada M, and *Fujita Y, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114 (12), E2327-E2336, 2017

▲ YAP determines the cell fate of injured mouse hepatocytes in vivo.
Miyamura N, Hata S, Itoh T, Tanaka M, Nishio M, Itoh M, Ogawa Y, Terai S, Sakaida I, Suzuki A, Miyajima A and *Nishina H, *Nat. Commun.*, 8, 16017, 2017

▲ Cold stress-induced ferroptosis involves the ASK1-p38 pathway.
Hattori K, Ishikawa H, Sakauchi C, Takayanagi S, Naguro I and Ichijo H, *EMBO Rep.*, 18, 2067-2078, 2017

▲ Cell competition in mammals—novel homeostatic machinery for embryonic development and cancer prevention.
Maruyama T and *Fujita Y, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 15:48:106-112, 2017

▲ Planar polarized contractile actomyosin networks in dynamic tissue morphogenesis.
Umetsu D and *Kuranaga E, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 45:90-96., 2017

▲ Nectin-4 co-stimulates the prolactin receptor by interacting with SOCS1 and inhibiting its activity on the JAK2-STAT5a signaling pathway.
Maruoka M, Kedashiro S, Ueda Y, *Mizutani K and *Takai Y, *J. Biol. Chem.*, 292: 6895-6909, 2017

▲ Mechanisms of collective cell movement lacking a leading or free front edge in vivo.
Uechi H and *Kuranaga E, *Cell Mol. Life Sci.*, 74(15):2709-2722., 2017

▲ ASK1 facilitates tumor metastasis through phosphorylation of an ADP receptor P2Y12 in platelets.

Kamiyama M, Shirai T, Tamura S, Suzuki-Inoue K, Ehata S, Takahashi K, Miyazono K, Hayakawa Y, Sato T, Takeda K, Naguro I and Ichijo H, *Cell Death Differ.*, 24, 2066-2076, 2017

▲ Nectin-like molecule-4/cell adhesion molecule 4 inhibits the ligand-induced dimerization of ErbB3 with ErbB2. Mizutani K, Kedashiro S, Maruoka M, Ueda Y and *Takai Y, *Sci. Rep.*, 7: 11375, 2017

▲ Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells.

Kadeer A, Maruyama T, Kajita M, Morita T, Sasaki A, Ohoka A, Ishikawa S, Ikegawa M, Shimada T and *Fujita Y, *Sci. Rep.*, 7:44328. doi: 10.1038/srep44328, 2017

▲ Caspase-dependent non-apoptotic processes in development.

Nakajima YI and *Kuranaga E, *Cell Death Differ.*, 24(8):1422-1430., 2017

(2016)

▲ Slit-Robo repulsive signaling extrudes tumorigenic cells from epithelia.

Vaughen J and *Igaki T, *Dev. Cell*, 39: 683-695, 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 and *Suzuki A, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 113, E71, 2016

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

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

▲ 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 and *Nishina H, *Sci. Rep.* 6, 28383, 2016

▲ 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(3):491-9, 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 and *Takai Y, *J. Biol. Chem.*, 291: 5817-5831, 2016

▲ 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 and Igaki T, *J. Theor. Biol.* 404: 40-50, 2016

▲ The Rho guanine nucleotide exchange factor ARHGEF5 promotes tumor malignancy via epithelial-mesenchymal transition.

Komiya Y, Onodera Y, Kuroiwa M, Nomimura S, Kubo Y, Nam JM, Kajiwara K, Nada S, Oneyama C, Sabe H and *Okada M, *Oncogenesis* 5: e258, 2016.

(2015)

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

Sato K, Hiraiwa T, Maekawa E, Isomura A, Shibata T and *Kuranaga E, *Nat. Commun.*, 6:10074, 2015

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

Yamamoto S, Yako Y, Fujioka Y, Kajita M, Kameyama T, Kon S, Ishikawa S, Ohba Y, Ohno Y, Kihara A, and *Fujita Y

Y. Sci. Rep., 5:15336. doi: 10.1038/srep15336, 2015

▲ 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 and *Fujita, Y. J. *Cell Sci.* 128: 781-789, 2015

(2014)

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

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

(公募研究班)

(2019)

▲ Epiblast formation by Tead-Yap-dependent expression of pluripotency factors and competitive elimination of unspecified cells.

Hashimoto M, *Sasaki H. *Dev. Cell*, in press

▲ Retinoblastoma inactivation induces a protumoral microenvironment via enhanced CCL2 secretion.

Li F, Kitajima S, Kohno S, Yoshida A, Tange S, Sasaki S, Okada N, Nishimoto Y, Muranaka H, Nagatani N, Suzuki M, Masuda S, Thai T C, Nishiuchi T, Tanaka T, Barbie D A, Mukaida N and *Takahashi C. *Cancer Res.*, in press

▲ Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing.

#Liu N, *Matsumura H. Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis A, Georges-Labouesse E, Nanba D and *Nishimura E K, *Nature*, 658, 344-350, 2019

▲ Juvenility-associated lncRNA Gm14230 maintains cellular juvenescence.

Tano A, Kadota Y, Morimune Y, Jam FA, Yukiue H, Bellier JP, Sokoda T, Maruo Y, Tooyama I and *Mori M. *J. Cell Sci.*, doi: 10.1242/jcs.227801, 2019

(2018)

▲ Competition for space is controlled by apoptosis-induced change of local epithelial topology.

Tsuboi A, Ohsawa S, Umetsu D, Sando Y, Kuranaga E. Igaki T and *Fujimoto K. *Curr. Biol.* 28: 2115-2128, 2018

▲ Light control of the Tet-gene expression system in mammalian cells.

Yamada M, Suzuki Y, Nagasaki C S, Okuno H and *Imayoshi I. *Cell Reports*, 25: 487-500, 2018

▲ Identification of juvenility-associated genes in the mouse hepatocytes and cardiomyocytes.

Jam FA, Kadota Y, Mendsaikhani A, Tooyama I and *Mori M. *Sci. Rep.*, 8, 3132, doi:10.1038/s41598-018-21445-3, 2018

▲ Combined mutation of Apc, Kras and Tgfr2 effectively drives metastasis of intestinal cancer.

Sakai E, Nakayama M, Oshima H, Kouyama Y, Niida A, Fujii S, Ochiai A, Nakayama KI, Mimori K, Suzuki Y, Hong CP, Ock CY, Kim SJ and *Oshima M. *Cancer Res.*, 78: 1334-1346, 2018

▲ Ras activation in retinal progenitor cells induces tumor formation in the eye.

Koso H. Tsuhako A, Matsubara D, Fujita Y and *Watanabe S, *Exp. Eye Res.*, 180:39-42, 2018

▲ Spontaneous development of intratumoral heterogeneity in a transposon-induced mouse model of glioma.

Sumiyoshi K, *Koso H and Watanabe S, *Cancer Sci.*, 109(5): 1513-1523, 2018

(2017)

▲ Inference of Cell Mechanics in Heterogeneous Epithelial Tissue Based on Multivariate Clone Shape Quantification.

Tsuboi A, *Umetsu D, Kuranaga E and *Fujimoto K. *Front. Cell Dev. Biol.*, 5:68., 2017

▲ Non-muscle myosin II deletion in the developing kidney causes ureter-bladder misconnection and apical extrusion of the nephric duct lineage epithelia.

Haque F, Kaku Y, Fujimura S, Ohmori T, Adelstein RS, and *Nishinakamura R. *Dev Biol*, 427(1):121-130, 2017

▲ Tissue-intrinsic tumor hotspots: terror for tumorigenesis.

*Tamori Y and Deng W-M, *Trends Cancer*, 3: 259-268, 2017

(2016)

▲ Epithelial tumors originate in tumor hotspots, a tissue-intrinsic microenvironment.

*Tamori Y, Suzuki E and Deng W-M, *PLoS Biol.*, 14: e1002537, 2016

(2015)

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

*Imayoshi I, Ishidate F and *Kageyama R, *Front. Cellular Neurosci.*, 4:9:288, 2015

▲ A novel Aurora/VEGFR dual kinase inhibitor as treatment for hepatocellular carcinoma.

Nakao K, *Tanaka S, Miura T, Sato K, Matsumura S, Aihara A, Mitsunori Y, Ban D, Ochiai T, Kudo A, Arii S and Tanabe M. *Cancer Sci.*, 106: 1016-1022, 2015

【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】

西田 栄介 2016年度 日本学士院賞

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、平成28年度 上原賞

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

井垣 達史 平成26年度 日本学術振興会賞、2017年 SGH 特別賞、2019年 井上学術賞

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】 主催した主な国際シンポジウム

UK-Japan Symposium (JSPS との共催) (co-organizer : 藤田) 2018年2月14日、University College London

3rd Cell Competition International Symposium (オーガナイザー : 藤田)、2017年8月29日、北海道大学

International Symposium 'Cell competition, apoptosis and cancer' (Ramon Areces 財団との共催) (co-organizer : 藤田) 2016年10月25-26日

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

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

【一般向けのアウトリーチ活動】 (合計98回。主のものを以下に記す。)

田守 (公募研究) は、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) は、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)

仁科 (計画研究 鈴木班) は、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) は、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。

7. 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）

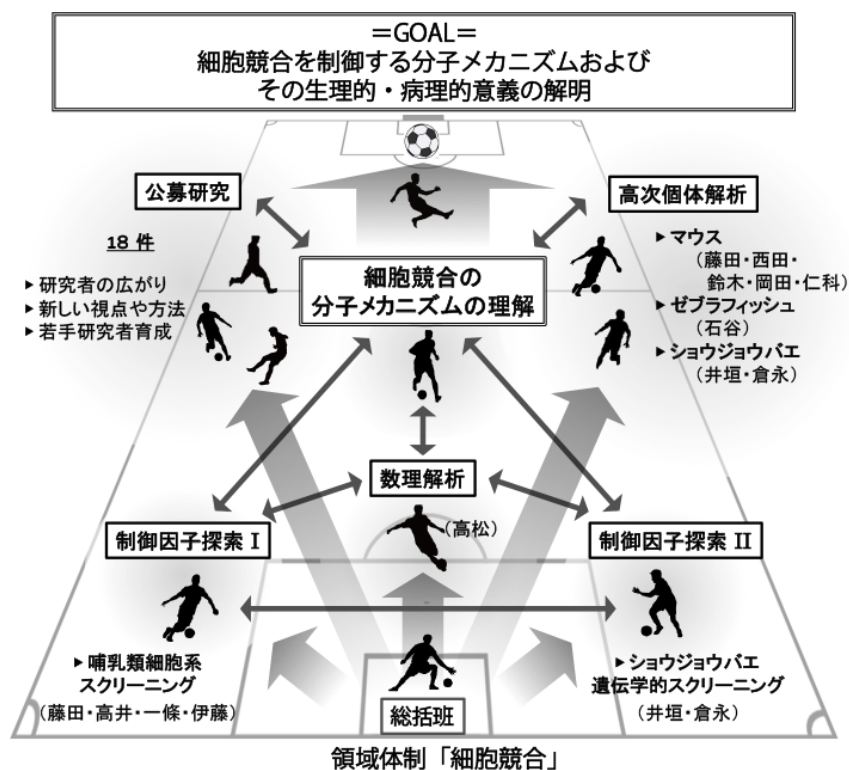
領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

◆ 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、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、本領域の目標達成を目指した。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た。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きた。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た。



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。その結果、これまで合計39の領域内共同研究を遂行あるいは進展中であり、共著の論文を複数発表・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挙げることに成功した。

◆ 領域内共同研究

平成27、30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6組の若手研究代表者を含む共同研究をサポートした。

- 1) 倉永（計画研究）－ 藤本（公募研究）、
- 2) 森（公募研究）－ 水野（公募研究）、
- 3) 高祖（公募研究）－ 藤田（計画研究）、
- 4) 梶原（計画研究岡田班）－ 藤本（公募研究）、
- 5) 秋山（公募研究松井班）－

竹内（計画研究藤田班）、6）梶原（計画研究岡田班）－辻田（計画研究伊藤班）

その他にも多くの領域内共同研究を推進し、共著論文として研究成果を発表することができた。以下に領域研究者が共著者として論文に発表した共同研究の成果を中心に記載する。

★ 仁科、鈴木（計画研究）－藤田（計画研究）：Hippo シグナル系が細胞競合を介して皮膚移植の効率に大きな影響を与えうることを示した(Nishio *et al.*, *FASEB J.*, 2019)。

★ 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(Kon *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, 2017)。

★ 藤本（公募研究）－井垣（計画研究）－倉永（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 (Tsuboi *et al.*, *Cur. Biol.*, 2018)。

★ 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った(Kon *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, 2017)。

★ 藤本（公募研究）－倉永（計画研究）：上皮組織における異質な細胞集団の形状からその予定運命を推測できる解析プログラムを構築した(Tsuboi *et al.*, *Front. Cell Dev. Biol.*, 2017)。

★ 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 (Chiba *et al.*, *Sci. Rep.*, 2016)。

★ 大場（公募研究）－藤田（計画研究）：細胞競合時における Ras 変異細胞の ATP 濃度を測定し、代謝状態が細胞非自律的に制御されていることを示した(Kon *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, 2017)。さらに、細胞競合時における Ras 変異細胞内でのエンドサイトーシスを測定し、細胞競合とエンドサイトーシスの関係を明らかにした(Saitoh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017)。

★ 高祖（公募研究）－藤田（計画研究）：神経系のモデルとして網膜に着目し、網膜前駆細胞でモザイクに Ras シグナルを活性化したところ、Ras 活性化細胞は基底側へと移動し、アポトーシスにより消失するという細胞競合様の現象が生じることを示した(Koso *et al.*, *Exp. Eye Res.*, 2018)。

★ 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推進。

★ 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している。

★ 高松（計画研究）－仁科（計画研究）：仁科が確立した哺乳類培養細胞系を用いて、高松が数理モデル解析を行った結果、変異細胞の接着力と変異細胞の排除の関係や異種細胞間の細胞骨格による押し出し力の役割が明らかになった。

◆ 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た。

- 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を推進した。

8. 研究経費の使用状況（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記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

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6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1,500千円）。
- ・ 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（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）細胞競合・ダイニングコード合同若手ワークショップ（200千円）、第3回領域班会議の開催（534千円）

（平成29年度）第3回細胞競合国際シンポジウム（597千円）、細胞競合・ステムセルエイジング合同若手の会（203千円）

（平成30年度）第5回領域班会議の開催（426千円）、第91回日本生化学会大会共催費（76千円）

◆ 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きた。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た。

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7,200千円を抛出））

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

・研究費の使用状況（（１），（２），（３）を合わせて３ページ以内）

（１）主要な物品明細（計画研究において購入した主要な物品（設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。）について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。）

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価（円）	金額（円）	設置(使用)研究機関
26	共焦点レーザー顕微鏡システム一式	FV1200 オリジナル社製	1	11,934,000	11,934,000	北海道大学
	共焦点レーザー顕微鏡システム一式	TCS SP8 オリジナル社製	1	24,721,200	24,721,200	京都大学
	セルソーター	LE-SH800ZFP SONY	1	26,190,000	26,190,000	九州大学
	オールインワン蛍光顕微鏡	BZ-X700 キーエンス社	1	9,676,692	9,676,692	東京医科歯科大学
	凍結切片作製装置クリオスターNX70VD	NX70VD サーモフィッシャーサイエンティフィック社製	1	5,999,400	5,999,400	京都大学
	リアルタイムPCR解析システム	CFX96Touch バイオラド社	1	4,989,600	4,989,600	東京医科歯科大学
	リアルタイムPCRシステム	アプライド社製	1	6,524,000	6,524,000	国立研究開発法人理化学研究所
	光ピンセット顕微鏡一式	シグマ光機 LMS-M1064-2000/E/1S、オリンパス IX73P2-33FL/DIC	1	8,393,328	8,393,328	神戸大学
	倒立型リサーチ顕微鏡	IX73 システム（オリジナル社製）	1	3,948,000	3,948,000	九州大学
	実体蛍光顕微鏡	ライカ M205FA	1	2,660,000	2,660,000	九州大学
27	IR-LEGO ユニット	IR-LEGO-200/mini/E シグマ光機	1	2,410,000	2,410,000	九州大学
	高速自動細胞分取装置	S3e セルソーター Bio-Rad	1	9,199,000	9,199,000	国立研究開発法人理化学研究所
28	オールインワン蛍光顕微鏡	キーエンス製 BZ-H3XF	1	4,190,400	4,190,400	神戸大学
	マイクロプレート読取装置	Thermo Scientific Multidrop	1	1,857,600	1,857,600	九州大学
29	MicroPoint 光刺激装置	アンドール社製	1	7,959,000	7,959,000	東北大学
	共焦点レーザー顕微鏡一式	TCS SP8 アップグレード一式	1	7,649,640	7,649,640	京都大学
	ホログラフィック顕微鏡	HoloMonitor M4S	1	4,998,000	4,998,000	神戸大学
30	超高感度ケミルミネージングシステム一式	FUSION SOLO. 7S. WL/VilberLourmat	2	3,666,600	7,333,200	東京大学
	超低温フリーザー	MDF-1156AT/ パナソニック	1	2,862,000	2,862,000	東京大学
30	微量分光光度計システム	DeNovix 社 DS-11+	1	1,620,000	1,620,000	東京医科歯科大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成26年度】

・旅費：EMBO Workshop on Wnt signalling に参加 428,242 円（石谷班）；学会参加等（第1回領域会議、第2回領域会議参加等）199,500 円（仁科班）；出張費、学会参加など 1,698,760 円（井垣・高松班）；班会議参加 176,040 円（一條班）；学会参加等（第1回領域会議、第2回領域会議参加等）199,500 円（鈴木・仁科班）；学会参加など 634,252 円（伊藤班）；新学術領域班会議への参加 132,120 円、細胞競合コロキウム参加 66,140 円（高井班）；班会参加議旅費 393,450 円、国内学会参加旅費など 410,980 円（藤田班）
・人件費・謝金：ポストドク雇用など 3,648,187 円、派遣職員人件費 948,604 円（井垣班）；研究補助員人件費 261,510 円（高松班）；研究支援者2名 3,587,529 円、派遣職員人件費 2,035,584 円（石谷班）；研究指導・セミナー招聘費 117,620 円（一條班）；ポストドク雇用など 3,461,677 円（伊藤班）；実験補助員人件費 2,271,564 円（高井班）；特任助教及び博士研究員人件費など 5,887,280 円、実験補助員（派遣）人件費 1,276,008 円（藤田班）
・その他：遺伝子配列決定用機器の修理費 614,520 円、遺伝子発現定量用機器の修理費 495,720 円（西田班）；国際宅配の請負 97,057 円（井垣班）；動物実験施設・中央実験室利用料: 2,402,880 円、オープンアクセスジャーナル論文: 553,778 円（石谷班）；遺伝子改変マウス作成など 3,129,300 円、動物実験施設利用料 899,872 円（高井班）；DNA マイクロアレイ受託解析サービスなど 687,650 円、実験施設利用料 179,008 円（藤田班）

【平成27年度】

・旅費：細胞競合コロキウム 239,060 円、BMB2015 209,940 円、領域会議、国際シンポジウムに参加 192,840 円（石谷班）；出張費、学会参加など 848,666 円（井垣・高松班）；班会議参加 1,310,197 円（一條班）；学会参加費（新学術国際シンポジウム参加 共同研究の打ち合せ等）（鈴木・仁科班）；領域会議に参加など 112,220 円（伊藤班）；細胞競合国際シンポジウム出席 38,980 円、日本癌学会学術総会 18,760 円、研究打合わせ（東京大学）30,700 円（高井班）；海外出張など 893,074 円、若手研究者海外派遣 181,530 円（藤田班）
・人件費・謝金：研究支援者3名人件費 6,453,334 円（石谷班）、ポストドク雇用など 5,431,712 円（井垣班）；研究補助員人件費 980,000 円（高松班）；特定研究員（助教相当）2名、研究員（プレドク相当）2名人件費 8,011,338 円（西田班）；学術研究員、技術補佐員、テクニカルスタッフ人件費 7,832,269 円（鈴木班）；技術補佐員雇用 1,127,075 円（仁科班）；ポストドク雇用 2,480,785 円（伊藤班）；実験補助員人件費 3,284,269 円（高井班）；特任助教及び博士研究員人件費 15,112,636 円、実験補助員（派遣）人件費 3,149,640 円（藤田班）
・その他：サイト作成の請負 486,000 円、飲食費支出 312,000 円（第1回国際シンポジウム Cell Competition in Development and Cancer に係る分）（総括班）；英文校正など 105,737 円（井垣・高松班）；動物実験施設・中央実験室利用料等: 2,554,340 円、論文英文校正: 88,300 円（石谷班）；実験機器修理、学会参加費、論文投稿料 1,100,308 円（一條班）；カラバ イ Agilent Expression Array 解析受託 Zebrafish 1,188,000 円、解析受託一式 及び データマイニングサービス 896,400 円、動物実験施設使用料 1,096,485 円（仁科班）；動物実験施設利用料 1,682,979 円、実験動物解析費用など 471,735 円、DNA シークエンス解析（29件）639,018 円、レーザー電源修理費用 287,280 円、質量分析費用 200,000 円（高井班）；実験施設利用料 907,612 円、解析サービス 125,950 円、論文掲載料 344,703 円（藤田班）

【平成28年度】

・旅費：International Cell Competition Symposium へ参加 415,060 円、国際ゼブラフィッシュ学会へ参加 401,571 円（石谷班）；出張費、学会参加など 1,304,809 円（井垣・高松班）；班会議、若手WS参加 236,100 円（一條班）；学会参加等（新学術領域会議参加、日本血液学会学術集会、細胞競合若手ワークショップ参加等）1,286,250 円（鈴木・仁科班）；学会参加など 399,600 円（伊藤班）；新学術領域班会議参加 44,100 円、細胞競合・ダイニングコード合同若手WS5,880 円（高井班）；若手研究者国内派遣 66,020 円、海外学会参加など 519,007 円、班会議参加旅費 216,900 円（藤田班）
・人件費・謝金：研究支援者6名人件費 9,340,877 円（石谷班）；ポストドク雇用など 8,736,054 円（井垣班）；研究補助員人件費 1,500,020 円（高松班）；特定研究員（助教相当）1名人件費 4,838,293 円（西田班）；技術補佐員雇用 877,841 円（仁科班）；技術補佐員、テクニカルスタッフ雇用 6,529,893 円（鈴木班）；ポストドク雇用など 2,974,212 円（伊藤班）；実験補助員人件費（2件）6,122,980 円（高井班）；特任助教及び学術研究員人件費など 11,920,699 円、実験補助員（派遣）人件費 1,412,880 円（藤田班）
・その他：シークエンス解析一式の請負 1,294,596 円、論文別刷・投稿など（430,773 円）（井垣班）；動物実験施設・中央実験室利用料等: 1,519,350 円（石谷班）；実験機器修理、動物施設使用料、班会議参加費 385,209 円（一條班）；動物実験施設利用料 763,945 円、論文投稿料 183,600 円、英文校正料等 132,600 円（仁

科班)；論文投稿料 571,058 円、解析費等 434,484 円、英文校正料等 250,098 円 (鈴木班)；シーケンス解析利用料など 204,053 円 (伊藤班)；実験施設使用料 792,000 円、DNA シーケンス解析 (11 件) 153,484 円 (高井班)；実験施設利用料 954,157 円、機器保守契約 1,328,400 円 (藤田班)

【平成 29 年度】

・旅費：領域会議、国際シンポジウム (クラーク会館) に参加 256,000 円、細胞競合・ステムセルエイジング合同若手の会に参加 137,960 円、発生生物学会大会へ参加 119,820 円 (石谷班)；出張費、学会参加など 2,350,670 円 (井垣班・高松班)；班会議参加 360,680 円 (一條班)；学会参加等 (新学術領域国際シンポジウム参加、新学術領域「若手の会」、日本血液学会学術集会、生命科学系合同年次大会、ローマ EMBO Workshop、蘇州 Cold Spring Harbor Asia2017 等) 1,059,608 円 (鈴木・仁科班)；領域会議に参加など 435,100 円 (伊藤班)；細胞競合国際シンポジウム 84,787 円、細胞競合コロキウム 63,468 円、細胞競合・ステムセルエイジング合同若手の会 41,680 円 (高井班)；若手研究者国内派遣 638,260 円 (藤田班)

・人件費・謝金：研究支援者 3 名人件費 3,529,803 円 (石谷班)；ポストドク雇用など 12,303,786 円 (井垣班)；研究補助員人件費 1,799,000 円 (高松班)；博士研究員 1 名 5,470,000 円 (倉永班)；特定研究員 (助教相当) 1 名人件費 807,002 円 (西田班)；学術研究員、技術補佐員雇用 6,678,829 円 (鈴木班)；特任助教雇用 2,313,427 円 (仁科班)；ポストドク雇用など 2,923,454 円 (伊藤班)；実験補助員人件費 (1 件) 5,397,723 円 (高井班)；特任助教及び学術研究員など人件費 6,874,805 円 (藤田班)

・その他：顕微鏡 T S C S P 5 保守点検の請負 1,415,988 円 (井垣班)；動物実験施設・中央実験室利用料等: 1,519,350 円、研究サンプル輸送費: 177,208 円、論文英文校正: 106,875 円 (石谷班)；実験機器修理、学会参加費、動物施設使用料 1,365,482 円 (一條班)；マイクロアレイ機器の保守契約料 1,519,560 円 (西田班)；動物実験施設利用料 778,050 円 (仁科班)；動物実験施設利用料 1,218,609 円、機器等修繕費 373,809 円、解析費等 352,350 円 (鈴木班)；シーケンス解析利用料など 126,799 円 (伊藤班)；機器修理費 (8 件) 3,386,717 円、動物実験施設使用料 190,862 円、論文投稿料 223,970 円、論文印刷代 162,502 円、試料送付費用 11,448 円 (高井班)；解析サービス 282,700 円、実験施設利用料 492,024 円、機器保守契約 1,656,000 円、論文掲載料 468,068 円 (藤田班)

【平成 30 年度】

・旅費：国際ゼブラフィッシュ学会への参加 607,940 円、分子生物学会への参加 159,640 円、細胞生物学会・発生生物学会合同大会への参加 122,960 円 (石谷班)；出張費、学会参加など 2,417,971 円 (井垣班・高松班)、学会、班会議参加 364,950 円 (一條班)；学会参加等 (新学術領域会議、日本分子生物学会年会、厦門 The Hippo Signaling Pathway 2018) 530,750 円 (鈴木・仁科班)；学会参加など 73,700 円 (伊藤班)；研究打合わせ (29 件) 409,380 円 (高井班)；若手研究者国内派遣 73,940 円 (藤田班)

・人件費・謝金：研究支援者 3 名人件費 2,300,291 円、実験動物飼育管理補助員 6 名 1,079,550 円 (石谷班)；ポストドク雇用など 12,741,093 円 (井垣班)；博士研究員 1 名 5,568,000 円 (倉永班)；常勤職員・有期雇用教職員人件費 11,021,234 円 (一條班)；学術研究員、学生研究支援員 6,467,200 円 (鈴木班)；特任助教雇用 3,452,677 円 (仁科班)；実験補助員雇用など 413,052 円 (伊藤班)；実験補助員人件費 (1 件) 2,738,217 円 (高井班)；特任助教人件費 7,493,021 円 (藤田班)

・その他：T S C S P 8 レーザー交換作業 1,458,000 円、顕微鏡保守点検 945,324 円 (井垣班)；動物実験施設・中央実験室利用料等: 1,925,530 円、論文英文校正: 142,510 円 (石谷班)；実験機器修理、動物施設使用料、学会参加費、論文投稿費用 1,260,169 円 (一條班)；動物実験施設利用料 2,739,005 円、解析費等 350,190 円、機器等修繕費 431,784 円 (鈴木班)；解析費等 999,000 円 (仁科班)；受託解析料など 784,006 円 (伊藤班)；動物実験施設使用料 1,340,204 円、論文印刷代 (3 件) 307,407 円、実験動物解析費用など 221,356 円、英文校正費用 91,261 円、試料送付費用 29,203 円、発生工学サービス使用料 960,000 円 (高井班)；実験施設利用料 828,152 円、解析サービス 278,300 円、論文掲載料 653,784 円、機器の保守契約 1,661,112 円 (藤田班)

(3) 最終年度 (平成 30 年度) の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

A01 計画 (高井班)

平成 30 年 11 月に実施した結果解析で、当初は予想していなかった分子が上皮細胞の競合に関与することが明らかとなった。研究遂行上、この分子が細胞競合に及ぼす影響を見極めることが不可欠であるため、この分子の KO 細胞株の樹立やその細胞にドメイン欠失変異体を入れ戻した細胞株を樹立し、これらの細胞の免疫染色、細胞競合における細胞の動態解析、およびシグナル伝達機構の解析等の実験を追加で実施する必要性が生じた。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

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た。加えて、平成29年度に国際シンポジウムを札幌にて開催し、世界の細胞競合研究をinspireしながら牽引することができた。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。また、国内においても平成26～30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。

関連学問分野への波及効果

今回の新学術領域を立ち上げた当初は、細胞競合については、ショウジョウバエと哺乳類細胞培養系で正常細胞とがん原性変異細胞の間で起こる現象について主に研究が行われてきた。それらに加えて、この5年間でゼブラフィッシュやマウスのような脊椎動物モデルにおいても、細胞競合現象についての解析が精力的に行われた。その結果、石谷班（計画研究）と佐々木班（公募研究）が、それぞれゼブラフィッシュとマウスにおいて、細胞競合が初期胚の発生に重要な役割を担っていることを明らかにした。さらに西村班（公募研究）は、マウスモデルを用いて、皮膚基底層の幹細胞間に生じる細胞競合が皮膚の老化現象に関与していることを示した。このように、細胞競合が様々な生理的・病理的な現象に関与することが明らかになり、現在、多くの研究分野において細胞競合現象の関与を探る取り組みが加速している。

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、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取り組みを積極的に行った。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た。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。
※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

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きた。

1) 若手研究者の勉強会

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た。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ベラ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た。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た。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した。

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6組（「倉永-藤本」、「森-水野」、「高祖-藤田」、「梶原-藤本」、「秋山-竹内」、「梶原-辻田」太字が若手）の共同研究を支援した。これらの共同研究は順調に進展し、着実に研究成果を挙げることができた。

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) 若手の昇進・受賞

（若手の主な昇進）

倉永英里奈（計画研究代表）：チームリーダー（理研CDB）⇒教授（東北大学）
石谷太（計画研究代表）：准教授（九州大学）⇒教授（群馬大学）⇒教授（大阪大学）
今吉格（公募研究代表）：准教授（京都大学）⇒教授（京都大学）
森雅樹（公募研究代表）：助教（東京医科歯科大学）⇒部門長（卓越研究員PI）（滋賀医科大学）
松井貴輝（公募研究代表）：助教（奈良先端大学）⇒准教授（奈良先端大学）
堀居 拓郎（公募研究代表）：助教（群馬大学）⇒准教授（群馬大学）
大澤志津江（井垣班）：准教授（京都大学）⇒教授（名古屋大学）
萬代研二（高井班）：特命准教授（神戸大学）⇒教授（北里大学）
下野洋平（鈴木班）：准教授（神戸大学）⇒教授（藤田保健衛生大学）
平山 順（仁科班）：准教授（東京医科歯科大学）⇒教授（公立小松大学）
小根山千歳（岡田班）：准教授（阪大）⇒分野長（愛知県がんセンター）
村上史織（一條班）：助教（東京大学）⇒Assistant Professor (University of Pittsburgh)
昆俊亮（藤田班）：講師（北海道大学）⇒テニュアトラック講師PI（東京理科大学）

（若手の主な受賞）

今吉格（公募研究代表）：日本神経科学学会奨励賞、文部科学大臣表彰・若手科学者賞、
菊田順一（公募研究代表）：日本リウマチ学会総会・国際ワークショップ賞
名黒功（一條班）：日本生化学会奨励賞
佐奈喜祐哉（井垣班）：発生物学会・細胞生物学会合同大会 若手最優秀発表賞
昆俊亮（藤田班）：細胞生物学会 若手最優秀発表賞

11. 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。

Gines Morata (Universidad Autonoma de Madrid)

During the past few years I have followed with great interest the progress of the Japanese teams implicated in the “**Grant in Aid for Scientific Research on Innovative Areas**” devoted to Cell Competition. As I stated in my first report, cell competition plays a major homeostatic role in animal tissues. Unlike the Immune System, which functions at the organismic level, cell competition is a tissue-intrinsic process aiming to eliminating cells that for a variety of reasons are unfit for the resident tissue and that may endanger the viability of the organism. One important aspect of the surveillance function of cell competition is the elimination of oncogenic cells that may appear during the development or life of the organisms: a tumour-suppressing role. For many years cell competition had been a specialty of the fruitfly *Drosophila* but gradually it become clear (in good part due to Japanese scientists, and particularly Prof. Y. Fujita) that it also plays a role in mammalian tissues.

Realising the biological significance of the phenomenon and its biomedical implications a group of Japanese scientists joined to combine efforts to characterise cell competition from different angles. The seed of the project was based on the work of some outstanding scientists like Prof. Y. Fujita on mammalian cells or Prof. T. Igaki on *Drosophila* imaginal cells. The project was financially supported by the grant mentioned above.

The group, coordinated by Prof. Fujita, included about 30 scientists from different institutions and one of the principal aims was to promote collaborations among the scientists. It has been achieved by personal contact, visits to the different labs and the organization of meetings attended by the scientists participating in the grant together with some foreign experts. There have been three such meetings, two in Japan and one in Madrid. All the meetings were successful and contributed greatly to the visualisation of Cell competition and to the establishment of collaborations among the participants. The last of such meetings was held in Sapporo in the summer of 2017. One consequence of these interactions is a number of publications including members of different teams, for example Kon et al *Nat. Cell Biol* (2017) or Tsuboi et al *Current Biol* (2018).

Of course the major outcome of the grant has to be measured in terms of published results and of their quality. During the last five years the participating groups have published about 500 experimental articles and reviews, indeed a very high productivity, and as I detail below in top biology journals. No surprise then that a foreign speaker in one of the meetings said that *“if the cell competition field is becoming glamorous is mostly due to the work of the Japanese workers”*

Among those publications there are some that are especially significant and represent major advances in the field. I would like to comment briefly on some of them.

Yamamoto et al *Nature*, 542: 246-250, 2017. Katsukawa, et al. *Curr Biol* 28: 1756-1767 (2018)

Two important papers, related to one of the major unsolved questions in the field: the molecular mechanism by which the apoptotic function of the Jun N-Terminal Kinase pathway is triggered in the loser cells to cause their demise. In the first one the Igaki's group shows here that the Sas/PTP10D ligand receptor system is activated in the loser causing a down regulation of EGFR and subsequent up regulation of JNK. In the second paper the same group suggests the implication of the Innate Immune system via Spz/Toll signalling in the elimination of loser cells.

Kon S. et al, *Nat. Cell Biol.*, 19:530-541, 2017

Here the Fujita's group shows that when surrounded by normal cells transformed Ras^{V12} cells suffer metabolic Warburg effect –like alterations that result in metabolic and eventually in their elimination from the epithelia

Liu et al., *Nature*, 658, 344-350, 2019

Here the Nishimura group shows that cell competition occurs between stem cells within the skin basal layer, triggered by different expression levels of the hemidesmosome component Col17A1. An example of the function of cell competition in normal development. Interestingly, cell competition may also have a role in ageing. This work deserved a News and Views article in the same issue.

While noteworthy, this sample of significant papers is far from describing the scientific outcome of the research performed by the Japanese groups. Much of the work done is being elaborated for publication or is already in the press. The full outcome of the research will be published within the next two years.

Finally, a sign of the international impact of the work performed in Japan is the numerous invitations to Japanese scientists in the field to participate in international. Prof. Fujita or Prof. Igaki are recognised leaders in the field and as such mandatory invitees to any meeting in which cell competition is discussed. In summary, my evaluation of the work performed under the auspices of the “**Grant in Aid for Scientific Research on Innovative Areas**” devoted to Cell Competition could not be more positive. Science of the highest quality and with important implications in Human Biology and Disease.

三浦正幸（東京大学）

細胞競合現象はショウジョウバエ遺伝学を用いた Morata らの 1970 年代の研究に遡る。その後、この現象が一般的に注目を集めるようになったのはショウジョウバエにおけるモザイク解析が容易になったことで、様々な遺伝子変異の影響を個体でクローンを作成して行えることになったことに加え、領域代表である藤田らが開発した異なる遺伝子を発現する哺乳類細胞の混合培養系での細胞競合現象の発見である。領域が発足した当初は細胞競合現象がどのような生理的な機能を有するのか、どのくらい一般的に見られる現象なのかについても知見が限られていた。しかし、藤田代表、井垣計画班員らの研究を中心に基本メカニズム解明が進み、細胞競合現象の理解が大きく進んだ。藤田代表のリーダーシップは特筆すべきで、細胞競合を冠した国際シンポジウムを世界に先駆けて行い、この分野の推進に世界的にも貢献した。また領域内で若手を中心にした密度の濃いコロキウムを継続的に行ってきたが、それがきっかけとなり実質的な共同研究が大きく進んだ。高度な生体イメージングや数理モデルを取り込んだ共同研究がなされ完成度の高い論文として発表・投稿されている。正常発生でも細胞の品質管理に細胞競合現象が関わる例が発見されてきたことも重要な進展である。細胞競合の再定義がなされたが、発生や病態で隣接する細胞の性質が異なるのが細胞競合の原因か結果なのかは、これからも注意深く扱う必要がある。細胞競合の考えは古くは個体間の生存競争にも例えられるものだが、生物集団にとって重要なことはその多様性を維持することである。細胞競合はともすると細胞集団の均一化をもたらす仕組みとも考えられてきたが、今後の研究の進展によって細胞競合の細胞集団での新しい機能が見出されることが期待される。

宮園浩平（東京大学）

細胞競合はショウジョウバエの研究で注目を浴び、その後哺乳類をはじめ種々の動物でもその重要性が明らかとなってきた分野である。ショウジョウバエの研究では本領域の計画研究代表者井垣達吏が、哺乳類の研究では本領域の研究代表者藤田恭之が先駆的成果をあげ、この分野を世界的にリードしてきた。本新学術領域研究は我が国における細胞競合の研究に携わる多くの研究者が集まって進められたもので、「生物種を超えた細胞競合の共通原理」の解明に迫ることが期待される、極めてタイムリーなものであった。

領域内の研究は当初の予定を超えて大きな成果が得られた。それまで藤田、井垣両博士の研究が中心で進められてきた本分野の研究が我が国の多くの研究者によって共有され、革新的な知見が得られたことは大きな成果であったと言える。藤田、井垣らの研究成果はがんの発生・進展の分子機構の解明を中心に行われてきたが、本新学術領域により、発生・再生生物学など多様な分野に細胞競合という概念が拡大し、共有されたことは大きな成果である。その結果、細胞競合をテーマとした研究集会在国際会議を含めて開催されたことは特筆すべきことである。

本研究領域のもっとも大きな成果は、それまで研究者の間で必ずしも共通の概念として捕らえられていなかった「細胞競合の定義付け」を行ったことであり、それが世界的にも受け入れられたことである。この結果、細胞競合に関与し、これを制御する様々な生命現象についても整理され、多様な角度から研究が進められたことは、この分野の研究の発展に大きく貢献したと思われる。

領域の運営は極めて円滑にかつ活発に行われた。数多くの共同研究や技術交流が積極的に行われ、成果が得られた。数理モデルの導入の成果は限定的であったようにも見受けられるが、生命現象の数理モデル解析は今後も大きく発展していくと考えられる。本領域は若手研究者の育成にも貢献したことが伺え、生命科学全体の発展に貢献したと言えよう。近年の新学術領域研究の中でも時期的に最もタイムリーな時期にスタートし、最も成果を上げた領域の一つであると思われる。

竹市雅俊（理化学研究所、発生・再生科学総合研究センター）

本新学術領域研究は、「細胞競合」という生物現象の重要性にいち早く着目し、研究班を組織したものである。発足当初は、「細胞競合」の定義が未整理である等の指摘を評価者から受けていたが、この問題は熟慮・検討され、本報告書では、関連する多様な生物現象が整然と論議され、研究分野の成熟が認められる。そして、scribble や Ras 変異細胞を使ったモデル系では細胞の排除機構について詳細な分子機構が明らかにされ、また、当初の課題であった自然現象としての「細胞競合」問題については、モルフォゲン勾配に非応答な細胞の排除、エピプラスト細胞集団における異質細胞が除去される現象、また、皮膚幹細胞間の細胞競合など、期待以上の新発見があった。さらに、班内の交流が奨励された模様で、班員間の共著論文の出版が複数あり、研究組織としての成功を物語る。この間、国際的にも「細胞競合」分野は盛り上がったが、本新学術領域研究班の努力によって、本分野における我が国の優位性を示すことができたことは高く評価できる。