

【研究領域名】 「哺乳類初期発生細胞コミュニティー」
【研究期間】 平成21年度～平成25年度
【領域代表者】 藤森 俊彦（基礎生物学研究所・初期発生研究部門・教授）

【領域代表者からの報告】

（1）研究領域の目的及び意義

哺乳類の初期胚発生は、他の脊椎動物とは異なり調節性に富んでおり、その基盤は胚全体が一つの「細胞コミュニティー」を形成し、細胞間の相互作用により個々の細胞の挙動を胚全体で統制していることにある。個体発生というダイナミックに変動する細胞集団の十分な理解には、これまでの遺伝子を中心とした局所的・静的な理解だけでなく、細胞集団としての胚を時間的、空間的に連続的に変化する「細胞コミュニティー」として捉えなおし、現象を総体として連続的に理解する必要がある。研究対象となる受精から体軸形成にいたる哺乳類初期胚発生には、短い期間に、将来の体の基本構造を作り出す多くの重要なイベントが生じる。本領域では、従来の方法に加えて、ES細胞分化誘導法、遺伝子操作による細胞標識法、ライブイメージング法、画像解析、数理モデル化など新規の手法を取り入れると共に、胚内において個々の細胞を細胞生物学的に解析し、現象に潜む法則性の抽出をめざしている。

さらに、哺乳類胚発生で最も研究が遅れている、着床直後の胚を解析する手法を開発して各研究に適用する事により、哺乳類初期胚発生細胞コミュニティーに起こる形態形成過程を制御する分子機構を、受精卵から体軸形成まで連続的・包括的に解明することを目標とする。これによって、哺乳類の発生に特徴的である偏った情報を持たない受精卵から確実に「からだ」を作り上げるしくみについて、その分子基盤の理解を進められると考えている。

（2）研究成果の概要

受精から体軸形成にいたるまでの哺乳類初期胚発生の基盤を理解する為に、学問領域を超えた多面的なアプローチを進めている。着床前胚における細胞分化が細胞間接着および細胞極性を反映した位置依存的に決まる機構を明らかにした。また、転写制御因子の動的な挙動を解析するとともに、更に新規の分子の同定を進めている。着床直後から前後軸形成にかけての細胞移動と細胞系譜の解析により、新たな前後軸形成モデルを提唱した。細胞生物学的な手法により、胚の形態形成における細胞極性、細胞内骨格、細胞死の制御メカニズムを解析した。細胞外シグナル活性に関わる細胞内での小胞輸送、細胞外基質の分布の制御機構を解明した。体軸幹細胞の分化制御様式の解析から、中胚葉、神経外胚葉の発生運命決定においては、細胞系譜に由来するだけでなく空間的配置に基づく胚葉の定義が必要であることを示した。

ダイナミックな細胞コミュニティーの理解には、ライブイメージングによる観察と、その画像を用いた解析が重要となる。細胞の形態的特徴や、遺伝子発現、エピジェネティックな修飾等を可視化するレポーターマウスを順次作製し、共同研究に供すると共に、画像データを効率良く処理し必要な情報抽出するための技術開発を進めた。微細な環境を作り初期胚を自動解析するデバイスを作製した。哺乳類初期胚発生の理解を飛躍的に進めるべく、研究者間の連携を進めている。この2年間で各研究は着実に進展しており、その成果の一部は既に論文として発表した。

【審査部会における評価結果及び所見】

A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

（1）総合所見

本研究領域は、哺乳類初期胚発生を「細胞集団のコミュニティー」の視点から捉え、時空間的な解析を目的として、イメージングと数理解析を基盤に展開させるものである。とりわけ、細胞生物学的アプローチを積極的に取り入れることで、例えば細胞分化における細胞極性の関与の解明に至っており、有機的な連携が着実に実を結び始めている。さらに、困難とされていた着床直後の胚の解析方法の開発にも意欲的に取り組み、培養系を確立するなど順調な展開を見せている。また、初期発生過程のライブ観察を現実化させる為の重要なツールとなる様々なレポーターマウスを既に15系統作製し、領域内および他領域の研究者への提供を始めている。

一方で、取得された画像を自動解析するアルゴリズムの開発、観察の為の新規デバイスの開発などは着実に進行しているものの、領域内の連携に供される段階には至っていないことが指摘された。これらの技術開発を早急に完成させることや、細胞生物学分野との更なる緊密な連携が、当該領域全体の躍進の鍵を握ると考えられる。

(2) 評価に当たっての着目点ごとの所見

(a) 研究の進展状況

「異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの」とした本領域において、発生生物学分野に、細胞生物学的観点・研究者を取り入れる努力によって、細胞分化における細胞極性や細胞間接触の関与を解明するなど、研究が着実に進展している点は評価できる。さらに、イメージング技術との連携では、様々な初期発生事象を可視化するためのレポーターマウスの作成も順調に進行している。

また、「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」とした本領域において、着床前後の胚の培養に成功するという革新的な進歩が評価される一方で、画像の自動解析技術の開発や数理モデルの構築に関して、成果が判然としないという指摘があった。

さらに、「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」に関しては、前述の様々なレポーターマウスが既に論文として報告され、領域外の研究者からもリクエストが寄せられている状況は高く評価でき、さらに、これらのラインをES細胞化することにより使用用途が拡大されることが提案された。現在開発中であるライブイメージング関連技術についても、今後、他の研究領域にも大きな影響を与えることが期待できる。

(b) 研究成果

研究領域内メンバーのそれぞれの精力的な研究活動により、個別の研究成果が順調に得られている。一方で領域内の共同研究に基づいた研究成果は、まだ十分に見られていないという意見があった。特にA02班の、画像解析アルゴリズムの開発や、初期発生ライブイメージングの為の新規デバイスの開発については、その技術を基盤として領域内外での共同研究が活発になることが予想されるため、早期の確立・公開が不可欠であるとの意見が多かった。

(c) 研究組織

若手研究者を中心によくまとまっている点は評価できる。総括班に評価者を置いていないことで、定点観測的な外部の意見が入らないことを危惧する意見もあったが、若手研究者同士の自由闊達な議論を重視し、さらに必要に応じて外部意見を取り入れている領域代表の姿勢は評価できる。また、領域代表者自身が支援班活動の一端を担うレポーターマウスの作成を進めている点も評価できる。

(d) 研究費の使用

特に問題点を指摘する意見はなかった。

(e) 今後の研究領域の推進方策

A02班の技術基盤の開発が本研究領域全体の成果向上の鍵を握ることから、一層の注力が望まれるという意見が多数あった。また、広範な細胞生物学領域との緊密な連携が、さらなる領域発展に繋がるものと期待される。