

領域略称名：動く細胞と秩序
領域番号：3202

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」

(領域設定期間)
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 名古屋大学・大学院医学系研究科・教授・宮田 卓樹

目次（「項目2」）

	ページ
「項目3」 領域研究の目的及び概要……………	3
「項目4」 研究の進展状況……………	4
「項目5」 研究を推進する上での問題点と今後の対応策……	5
「項目6」 主な研究成果……………	6
「項目7」 研究成果の公表の状況	
(1) 主な論文等一覧について……………	15
(2) ホームページについて……………	18
(3) 公開発表について……………	18
(4) 「国民との科学・技術対話」について……………	22
「項目8」 研究組織と各研究項目の連携状況……………	23
「項目9」 研究費の使用状況……………	27
「項目10」 今後の研究領域の推進方策……………	28
「項目11」 総括班評価者による評価の状況……………	30

3. 研究領域の目的及び概要

<領域名> 「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」

<研究期間> H22年度～H26年度

<領域代表> 名古屋大学大学院医学系研究科・教授・宮田卓樹

<補助金交付額> H22年度＝150,600,000円, H23年度＝286,900,000円, H24年度＝291,200,000円

<大目的>

本新学術領域は、「動く細胞」が微小環境（「場」といかに対峙し作用し合うことで形態的・機能的な「秩序」が細胞集団・組織・器官にもたらされるか、について理解を深めるべく発足した。

<構成> 本領域は、既存概念を超える新しい理解境地を得るべく、越境的交流および相互反応の意図のもと、きわめてヘテロ度高く構成されている。計画研究6件および公募研究35件を推進する合計41名（女性4名を含む）の研究代表者からなり、方法論（培養、イメージング、機能実験手法、数理解析、シミュレーションなど）のバランス・補完性と、「場」や「秩序」の多様性（モデル動物、組織・器官・機能ユニット、病態、再生など細胞状況の種類についての）を併せ持つ。班員のこれまでの学会活動・専門性は、解剖学、細菌学、再生医学、細胞生物学、システム生物学、腫瘍学、神経科学、生物物理学、生理学、発生生物学、病理学、分子生物学、免疫学など、多岐にわたる。

<2方向の問い> 本領域は、（1）細胞が生来的にもつ「動く」という特性が、どのように「場」からの制御を受け、高次の調和状態へとまとめ上げられるのか、を問う。この問いには、「場」からの外的因子が「動く細胞」に対して指導的ないし拘束的に作用し「秩序」をもたらす可能性を探る意図が込められている。一方、（2）細胞の「動き」に認められるランダムさ・奔放さ・ゆらぎが、単に拘束されるだけではなく、むしろ積極的に「秩序」生成に貢献する可能性についても問う。この問いには、細胞自律性や自己組織化の観点、組織の柔軟性・可動性などに対する注目が含有されている。

<対象> 本領域は、具体的な解析の対象として、粘菌、リンパ球、ニューロン、ガン細胞、生殖巣細胞、血管細胞、表皮細胞、神経前駆細胞、管腔形成上皮、初期胚など、さまざまな「動く細胞」と、それによって成り立つ構造体・組織・器官・機能システムに注目する。そして、本領域が注目する「場」には、細胞外基質や、近隣細胞上の表面分子、拡散性の液性因子、力学的・電氣的などの物理的な要因が含まれる。

<手法・研究姿勢・明らかにすること> 以下の3軸を基本姿勢とする。（1）対象とする細胞・系ごとに、突起モデリング、方向転換、他者との接触、群への加入、集団中での並び、離脱、束なり、交叉、重積、組み替えなどさまざまな「動き」の様態について、「個」と「集団」の相互関係を含めて、高い時間空間分解能での観察・解析を通じ、詳細かつ定量的に把握する。（2）「動く細胞」と「場の対話」の実体、すなわち、液性因子、細胞表面分子、細胞外基質、力学的刺激などがいかに「場」から供給され、それが当該細胞にどう受容され、内的なまた細胞外に向けた反応性の発揮に至るのか、細胞外因子と細胞内のシグナル伝達やタンパク質局在化およびその動態との関係性などについて、定量性を意識して丹念に理解する。（3）領域内での相互補完的な議論、技術支援・共同研究などの連携的取り組みを通じて、上記（1）（2）で得られた情報にもとづいた数理モデル化を、系の特性に応じて生物学的な摂動実験と組み合わせつつ新規に行ない、「ゆらぎ・動きから多細胞ユニットの秩序がもたらされる原理」を明らかにする。

<期待される学術貢献・社会への貢献> 本領域の研究が抽出する生物学的な原理は、細胞種や系を越えて、例えば、各種の幹細胞、炎症細胞、ガン細胞などにもあてはまる可能性があるため、そうした細胞の制御を通じての治療・予防・再生など、さまざまなバイオメディカルな願いに対しての貢献が期待できる。一方、細胞の動きが集団の中でどう整えられ活かされているかとの「生物の知恵」の理解は、群衆、交通、情報の制御という社会的現象に関する求めに対しても、ヒントを与える可能性がある。

4. 研究の進展状況

以下に概説する。ここで個別の紹介をしない公募班員にも初回領域会議（2011年6月）から第2回領域会議（2012年1月）にかけて、それぞれの進捗があった（「成果」の項で説明）。領域内に新たに生じた連携的取り組み・共同研究についての詳細および全体像については、「8」において後述する。

A01「分子から細胞」

上田（計画）は、個々の粘菌細胞において分子局在が自己組織化的に変化することで細胞極性化・運動に至るとい原理を見だし報告したことを踏まえ、次いで、階層上昇的に、多細胞状態に対する研究を展開。細胞運動のゆらぎが障害回避をもたらすとのシミュレーション結果の出版も果たした。**上田**の1分子観察系および統計的解析手法は、支援イベント等を通じて班員に広く提供されている。**木梨（計画）**は、リンパ球動態の解析のためのリンパ節スライス培養系の開発を果たし、生体内における二光子観察と補完的な解析・実験を精力的に推進中。接着分子からのシグナルの一つの流れが細胞増殖の制御にも関与する事を見だし出版した。**木梨**の二光子顕微観察系は広く班員に技術指導が行なわれ、例えば、**福井（公募）**の樹状細胞に関する研究では共同での論文出版に至る成果を生んだ。**柴田（公募）**は、粘菌に対する定量的解析を順調に進め、論文、招待講演などで成果を発信。磁性細菌を問う**田岡（公募）**も論文出版を果たした。

A02「細胞から組織」

仲嶋（計画）は、脳形成過程に認められるニューロンの動きについて、移動様式ごとに、細胞内外の分子メカニズムを次々に明らかにし出版。ニューロンの「動き」および「場」の機構への注目は、病態理解の進捗とともに、大脳皮質進化についての新しい視点をもたらした。遺伝子操作実験のために同チームが開発した子宮内エレクトロポレーション法は、領域内外に対して技術支援されている。**西脇（計画）**は、線虫生殖巣の形成過程の細胞の動きと連動する核移動の機構を詳細なイメージングを遺伝学的手法と組み合わせる解析し出版を果たすとともに、細胞外基質の意義を明示する新たな成果も得た。西脇と線虫系を介して交流の深い**高木（公募）**、**伊原（公募）**も細胞外因子と細胞内反応系との接点についての貴重な成果をあげ出版。遺伝学的解析の強みは、**吉浦（公募）**によるショウジョウバエ神経幹細胞の極性化にあずかる外的因子の解明・出版にも発揮された。細胞集団のイメージングと定量的把握および細胞間相互作用の解析・実験が、血管（**西山、佐藤、飯田：公募**）、初期胚（**松井、熊野：公募**）、培養上皮細胞（**米村、榎本：公募**）などにおいて、また数理モデル化が粘菌多細胞体（**澤井：公募**）、ニューロン（**稲垣：公募**）、初期胚（**松井**）、血管（**西山と三浦 [公募 A03]**との連携）などにおいて進行中。

A03「組織から器官」

宮田（計画）は、神経前駆細胞の細胞間相互作用解明を目指し、細胞近隣性の変化を詳細に追うための全細胞イメージング系を立ち上げ、モデル化の基礎となる定量的解析を進めるとともに、接着因子など化学的因子の破綻が「場」における力学的刺激の変化を生むとの実験系の構築にも成功。**林（計画）**は、ショウジョウバエ気管上皮における個別の細胞および上皮シート全体の形状変化を詳細にライブ観察し、遺伝子改変やレーザー照射による力学的実験を組み合わせつつ、数理モデル化を通じた機構の解明に着実に進め、一方、上皮系細胞の関与する他の形態形成現象について複数件の出版を果たした（**米村 [A02]**との連携）。**辻（公募）**は、歯、毛を形成する細胞挙動を観察し、再生させることに成功。出版した成果は「天声人語」含むマスコミにも大きく注目された。**三浦（公募）**は肺上皮細胞が反応する液性因子の可視化に成功し、数理モデル化を進めつつある。

★総括

「3. 目的と概要 <明らかにすること>」で掲げた（1）細胞挙動の把握、（2）「場」との「対話」の実態把握は、それぞれの系において順調に進行している。一部の系・対象では、（3）数理モデル化との組み合わせを通じた原理解明の局面に向けて着実に進行中ないし準備中の段階にある。

5. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

★ 以下のような3つの問題点認識とそれへの対応に務めてきた。

問題1. 領域内での相互認知が不足していた → 紹介、支援ニーズの掘り起こし

当領域には、多くの異なる分野から研究者が集ったので、相互認識の度合いは当初低かった。公募研究代表者を迎えて最初に行なわれた領域班会議において、領域「内」でのニーズとシーズのマッチングのため、アンケート調査を行うことになった。それにあたり、まず総括班「支援」担当の木梨が中心になり計画研究代表者の提供できる技術・方法論のリストアップが行なわれた（H23年4月～）。次いでそれを班会議前に班員全員に配布した（領域HPに掲示し案内〔広報担当、西脇〕）。H23年6月の班会議（「企画」担当、仲嶋）では全員が口頭発表とポスター発表を「素人質問」推奨の空気のもと行い、計画班員は「支援可能技術」の紹介にも力を入れた。その結果、H23年度、公募研究代表および学生を含む若手による訪問型受講や技術修得の機会が多く持たれた。領域内交流の現状と班員に対する促しの取り組みに関しては、該当箇所においてより詳細に述べる。

問題2. 滞在型支援のサポートにかかわる予算執行が硬直的であった → 柔軟対応

アンケート集計で要望が多かったのが、可視化・ライブイメージング技術であった。また、ある程度イメージングを行ないつつある班員からは細胞運動の数値モデル化への戦略についての期待が挙げられた。この結果を受けて、蛍光一分子計測（上田チーム）、ランダムウォークの理論とモデル構築法の紹介（上田チーム）、二光子顕微鏡による細胞観察（木梨）などが「期日指定・参加者募集」の形式で行なわれたほか、個別の対応も随時なされた。こうした訪問型研究交流に際して、「若手支援」（担当、上田）の観点から旅費支援を行なうとの領域申請時の方針通り、総括班活動を進めた。H23年度当初には、どの程度の支援希望が出るか予測が困難だったために基本的に公募研究全般に対して公平に支援する方針としていたため、年度途中、数日間の訪問型研究交流に対する予算執行上の制約（総括班からの支援だけで全期間の旅費を賄うことができない）のために訪問・滞在を短期化せざるを得ないというケースが生じてしまった。そこで、H23年度後半に、柔軟な（必要に応じて、ある程度の集中〔複数の日数や回数〕も可との）支援対応をすることに修正した。こうしたメリハリのついた支援用の予算執行はH24年度も継続することにし、その旨、年度冒頭でHPを通じて領域内に周知した。

問題3. 領域内交流による弱点克服だけでは充分でないかもしれない → 領域間交流

領域の「外」へ向けて学び・教わりの機会を求めよう以下のように活動してきた。H23年度には、「数値モデル化」についての学びの場として貴重な「定量生物学の会」の年会の開催を支援し、当領域から多数の参加者が情報収集を行なったほか、三浦（公募）がオーガナイズする学会シンポジウムにモデル構築の専門家を招待するための支援も行なった。また、公開シンポジウム（1月）に大量画像情報処理や力学的問題の先端的講師を招き、交流した。一方、当領域のアンケートで浮かび上がった研究戦略上の欲求をほぼ共有すると判断された4つの新学術領域（「細胞コミュニティー [H21 発足]」、「蛍光生体イメージ [H22 発足]」、「秩序形成ロジック [H22 発足]」、当「動く細胞と秩序 [H22 発足]」）の連携的な取り組みにも加わった。まず、「多細胞動態イニシアティブ」の会合（H23年9月、京都）においてお互いの紹介と将来展開について議論がなされ、交流的ブレインストーミングやレクチャーコースを企画する等の合意を得た。そしてH24年度、「多細胞動態の力学的制御とそのモデル化」（6月26-27日、神戸：当領域から宮田、辻、米村が話題提供）、「数値生物学サマーレクチャーコース」（7月9-12日、神戸：当領域から三浦、柴田が講師として参加）開催。「秩序形成ロジック」とは、H24年度終盤（H25.1月）の国際シンポジウム（「企画」担当、林）を共同で行なうことも決まっている。別途、神経系を接点として「血管と神経 [H22 発足]」、「神経と糖鎖 [H23 発足]」との合同シンポジウムも開催（H24年7月、仙台、仲嶋、稲垣が話題提供）。

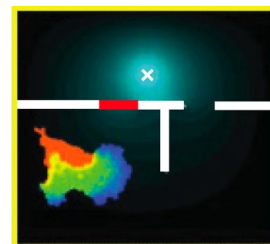
★ 不足の認識と助けの求めを、班員が積極的かつ柔軟に持ち、発し、それに対応し合えるよう、内外に対する関心と歩み寄りを強く意識した領域の運営を、今後も行なう予定である。

6. 主な研究成果

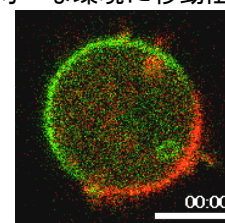
A01 「分子から細胞」

本項目は、「細胞が動く」ために、どのような細胞の内・表面・外の分子機構が備えられておりそれがどう制御されているのかについて、分子群による自己組織化の観点および「場」からの因子提供とそれに対する細胞の応答性という観点から、明らかにすることを目指している。計画研究2件、公募研究8件、合計10件の課題からなる。分子の可視化に関わるさまざまな技術開発、分子発現操作、細胞運動の定量とモデル化などを先鋭化させつつ各々の課題に取り組んできた。

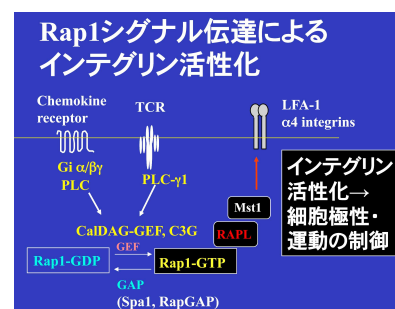
★上田昌宏（計画）「細胞運動の自発的なゆらぎを利用した柔軟な環境応答の分子メカニズム」 細胞性粘菌を対象として、細胞の動きがランダムである（細胞運動にゆらぎがある）ことが、環境の変調に対する細胞の効率的な応答に貢献するという可能性について研究を進めてきたが、最近、その成果として「cortical feedback 仮説」を論文出版した（Physical Review E, 2012）。具体的には、アクチン重合を抑える分子の流動性を独自の数理モデルに反映させる事で、粘菌細胞が実際に見せるランダムな運動を計算機上で再現できた（図）。粘菌細胞の見せる「ランダムな動き」は、ブラウン運動とは異なり、単なる拡散性ではなく「記憶性」を含有するのだが、計算機によって提供されたこの新モデルは、そうした「記憶性」を説明するのみならず、粘菌やその他の複雑な組織中でアメーバタイプの運動を見せる細胞たちによってゆらぎが有効利用されてうまく「障害物回避」が果たされる可能性という新しい示唆を領域全体に与える。上田チームは統計的解析法の指導・支援を幅広く行なっている。



一方、上田は、細胞運動のゆらぎがどのように発生するかの原理について、分子イメージングと数理解析を組み合わせ、フォスファチジルイノシトールリン脂質シグナルの自己組織化が細胞自律的な極性化と自発的運動を引き起こすことも明らかにした（PNAS, 2010, 招待講演多数）。従来の観察によって粘菌細胞が全く一様な環境の中でも自発的にランダムに方向転換することが知られていたが、この研究では、空間的に均一な環境に移動障害状態でおかれた細胞においても、細胞の前側と後ろ側でそれぞれ PI(3,4,5)P₃ と PTEN が相互排他的に細胞膜に局在する（PI3-kinase と PTEN が PI(3,4,5)P₃ の合成と分解反応を触媒する結果）ことを示した（右写真）。数理モデル（PI3-kinase と PTEN による代謝反応を含めた反応拡散方程式に基づいた）に、このウェット実験結果が再現でき、さらに、分子反応ゆらぎが時空間パターンの多様化に生かされていることが示唆された。この成果の延長として、「前」「後」に異なる発現パターンを示す細胞表面タンパク質分子タリンに注目した研究を展開し、米村 [公募 A02] との連携で論文出版に至った（PNAS, 2012）。また、インテグリンとアクチンの仲立ち（すなわち細胞外と内の接点）に注目する事で、単細胞から多細胞への階層上昇的な取り組みを推進中である。三次元モデル化の前提となる多細胞体中での細胞個別ライブトレース系も確立した。



★木梨達雄（計画）「細胞接着の時空間制御による免疫動態調節機構」 個々の免疫細胞が示す複雑かつダイナミックな動きがいかに統合的に調節され、高次細胞社会である免疫システムが機能しているか明らかにするべく研究を進めてきた（総説 Methods Mol. Biol., 2012 など）。「低分子量 G タンパク質 Rap1 がケモカイン受容をインテグリンシグナル活性化、細胞接着に結び付ける」とのこれまで自身が得てきた知見（図）をさらにリンパ球移動の動態に結び付けて理解するために、Rap1 センサー（Rap1-GTP 結合タンパク質 RAPL の Rap1 結合ドメインを用いた FRET プロブ）を開発し、ケモカイン刺激に応じて Rap1 が細胞先端膜で活性化することをとらえることに成功した。このことは細胞外リガンド ICAM-1 を受容する LFA-1（リンパ球インテグリン）の先端部での集積的誘導と活性化を説明する。同チームでは、さらに LFA-1 の分子動態を可視化すべく、一分子イメージングの系を新たに開発（上田 [計画 A01] との連携）し、ケモカインや TCR 刺激や Rap1 によ



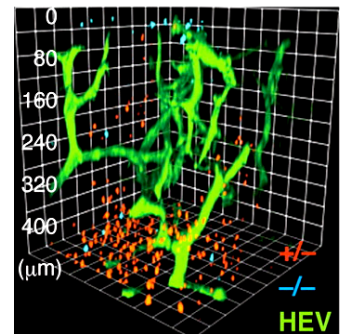
って細胞移動や停止接着が起こる際の LFA-1 の分子運動が変化するという新知見を得ている。

一方、**木梨**は、リンパ球とリンパ節内ストローマ細胞との間の、また、リンパ球と抗原提示細胞との間の接触・接着・相互作用の様態をライブイメージングする方法として、従来の intravital (in vivo) 法、リンパ節 explant 法に加えて、新たにスライス法 (写真) を確立し、ストローマ細胞のネットワーク上をリンパ球が飛び移るように移動するのを初めてとらえた。この方法は薬剤や抗体などの投与など実験的操作性に優れており、リンパ節のみならず、これまでブラックボックスであった胸腺組織における胸腺細胞の動態と選択についても応用し成果をあげた。これらの成果について論文を投稿中である。



さらに、**木梨**チームでは、RAPL が、リンパ球の接着のみならず、p27 の局在の制御を通じて増殖にも関与する事も見だし出版した (Immunity, 2011)。RAPL が欠損すると S 期へのエンタリーが促され過剰増殖に至る。同チームは、**★片桐晃子 (公募 A01 「免疫細胞の移動制御の分子機構」)** によって企画・実行されつつある、リンパ球が内皮細胞表面で「arrest」される機構に関する研究、およびインテグリンの集積化に対する Rab ファミリータンパク質の関与を問う研究に対して連携支援の役割を果たしている。また、細胞接着の解析方法等に関して**仲嶋 (計画 A02)** に対する技術的協力も行なっている。

さらに、in vivo 二光子顕微鏡観察系技術の提供 (右写真) 等を通じて、**★福井宣規 (公募 A01 「樹状細胞の 3 次元での動きを制御する分子ネットワークとその時空間ダイナミクス」)** による樹状細胞 (末梢組織に存在する抗原提示細胞) の三次元的な挙動の原理を追求する研究の出版 (Blood, 2012) に共著者として貢献した。この**福井**らによる研究は、cdc42 の制御にあずかる DOCK ファミリータンパク質が樹状細胞の三次元的な動きにとって不可欠であると明らかにした。**福井**は、DOCK ファミリータンパク質の分子構造に注目した成果の報告も**木梨**との連携を通じて果たした (PNAS, 2012)。これら一連の免疫系細胞の動態に関わる分子レベルでの成果は、免疫機能の制御を意図した創薬の基盤になり得ると期待される。



★松田知己 (公募) 「個体・組織での 1 細胞機能イメージングを可能にする光活性化機能センサータンパク質」 細胞応答の素過程としてカルシウム濃度変化が重要であることをふまえて、新型プローブの開発に取り組んできた。従来のセンサータンパク質の発現は、特定の遺伝子プロモーターによるドライブを必須としたために組織中一定の範囲の全細胞が蛍光を発したが、新型プローブは、光を照射されることでセンサー機能を発揮する。ゴードン会議での発表を経て論文投稿準備中。領域内共同研究も準備中 (**高鶴 [公募 A03]**らと)。

★佐藤 純 (公募) 「ショウジョウバエ視覚中枢において神経細胞の移動と形態を結びつける分子機構」 ショウジョウバエ視覚中枢の「メダラ」における 10 層に及ぶニューロン層の形成をつかさどる分子機構を探っており、転写因子による細胞アイデンティティの獲得機構に注目した論文発表 (Development, 2011) に引き続き、細胞移動制御に関わるシグナル分子の役割を明らかにしつつある。

★橋本 茂 (公募) 「乳腺組織リモデリングにおける細胞運動性の統合的制御機構の解明」 乳腺において乳管上皮細胞が成長や妊娠に際していかに増殖を伴って集団的リモデルを果たすか分子機構解明を目指しており、GEP100-Arf6-AMAP1 経路に注目している。ガン転移や血管形成におけるこの分子経路の知見報告 (PLoS One, 2011; J Cell Biol 2012) に続くべく、乳管上皮での解析を進めている。浸潤の分子機構について**榎本 (公募 A02)** と、小胞輸送で**田所 (公募 A02)** と情報交換。

★岩楯好昭 (公募) 「アメーバ運動の“力”による細胞の自律的な前後極性形成メカニズム」 細胞性粘菌が接地面に及ぼす牽引力を測定できる培養系を確立しており、牽引力の反作用によって細胞自律的に前後極性が形成されそれが進行方向の選択につながる可能性を研究している。アクチンフィラメントが力学的刺激を受けてミオシン II へのアフィニティを高める事を報告した (PLoS One, 2011)。上田 (計画 A01)、澤井 (公募 A02) と、力学的、光学的などアプローチについて相互支援的交流。

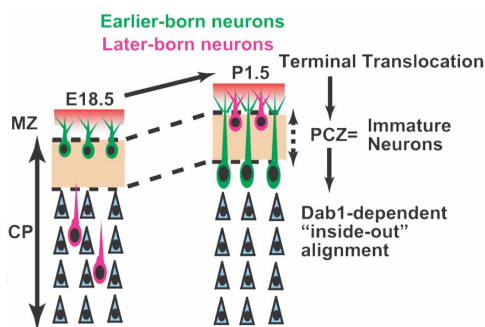
★田岡 東 (公募) 「磁場」を感じるバクテリアの磁気オルガネラを支える細胞骨格 磁性細菌が地磁気という「場」に対して見せる「走磁性」の細胞内分子機構を研究しており、マグネトソーム (磁鉄鉱結晶を包む膜小胞) の形成にあずかる骨格タンパク質の変異体を用いた解析を進めている。高速原子間力顕微鏡によって細胞表面上の分子動態をとらえ論文に報告した (J Mol Biol, 2012)。

★柴田達夫（公募）「動く細胞の情報プロセスによって、ゆらぎから生起する秩序の情報論的な解明」 ゾウリムシの細胞内シグナル反応に関する数理モデルの論文（*J Theor Biol*, 2011）を発表。そうした数理モデル化技法を通じて、粘菌細胞がランダムな運動から誘引物質に向けての走化性を示す場合に、それまでに細胞内に形成されていた極性やそれを担保する分子局在の秩序がどのように変化するかについて理解することを目指しているが、研究の結果、位相差顕微画像をもとにして細胞の縁取りをするアルゴリズムを新規に開発した。その過程で、細胞形態の「特徴付け」を試みたところ、一見千差万別に思える瞬間ごと（時間フレームごと）の細胞形態は、主要な2通りの形態パターンをもとに、いくつかのパターンの重ね合わせによって表されると分かった。柴田は、上田（計画A01）、林（計画A03）の研究に連携的貢献をしている一方、「数理生物学サマーレクチャーコース」（当領域と他領域との共催）に講師として参加（2012年7月）。

A02「細胞から組織」

本項目は、「動く細胞」と「場」の関わり合いがいかに関与するのかを理解することを目指す。対象・系の多様性をふまえ、計画研究2件、公募研究21件、合計23件という本領域で最大規模の項目として構成されている。

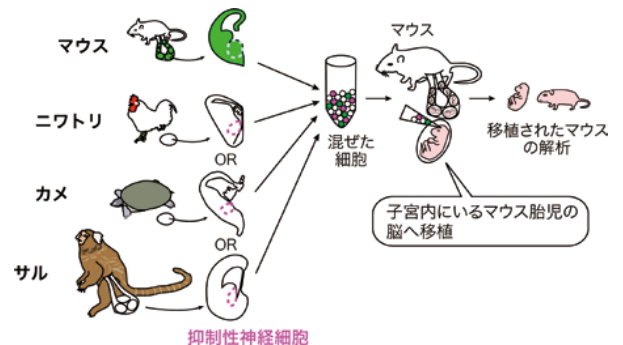
★仲嶋一範（計画）「動いて脳を作る細胞群の動態制御機構」 神経活動という高次機能を担う回路構造がニューロンの移動によって果たされる原理を理解すべく、ニューロンの種類、移動の規模が際立つ哺乳類（マウス）の大脳皮質に焦点を当てて研究している。子宮内エレクトロポレーション法を独自に開発した先行性を活かして *in vivo* の RNAi 実験を精力的に行ない、例えば「場」のひとつとしての細胞外分子リーリンを強制的に異所的に発現した実験では、ニューロンの配置のルールとして知られる「inside-out」（誕生日の遅いニューロンが、早生まれニューロンを追い越す）パターンが異所発現リーリンを困むように



に起きることを見いだした（*J. Neurosci*, 2010: 表紙採用[右写真]、同誌ニュース欄で紹介）。「場」のコントロールを通じて回路形成を制御もしくは治療できる可能性が示唆された。この「inside-out」ルールの詳細について、さらに生体内の微小環境においてリーリンに対する細胞内応答経路分子 Dab1 に注目して追究した成果も発表した（*J. Neurosci*, 2011a: 左図）。



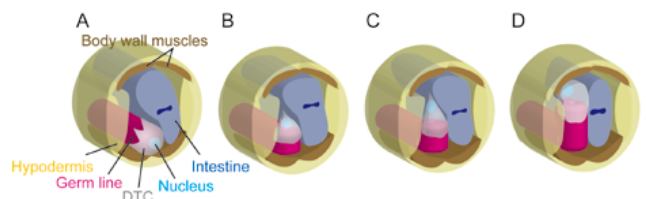
これらの成果はいずれも興奮性ニューロンの移動と層形成に関してであったが、仲嶋チームはさらに、抑制性ニューロンの移動の最終局面、すなわち皮質への進入の段階が、哺乳類と鳥類、爬虫類とは異なっていることを、マウス、マーモセット、ニワトリ、カメの細胞をマウス胎仔脳へ移植するという実験手法によって見いだした（*PNAS*, 2011: *Newton* 誌、科学新聞等で紹介）（右図）。これは哺乳類の大脳皮質の「場」の進化を表す成果である。進化に伴って興奮性ニューロンの数が増すことに対して抑制性ニューロンの供給をバランスさせる知恵と読み取ることができる。移動能を持つ抑制性ニューロンを細胞移植によって供給するという手法は、病態モデルマウスの行動の改善という医学的な成果にもつながった（*J. Neurosci*, 2011b）。



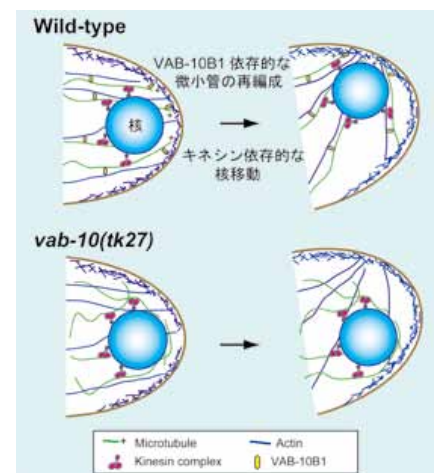
疾患に関連する分子に関する成果として、DISC1 および Lgi1 などの細胞内因子によるニューロン動態制御についても出版（*Hum. Mol. Genet*, 2011; *Nature*, 2011; *Eur. J. Neurosci*, 2012）。さらに移動終了後のニューロンが軸索を伸長させて回路形成を進める段階の分子機構として EphA3 の関与を明らかにした（*J. Neurosci*, 2011c）。この他にも5本の総説を出版するなど学術的展開に大きく貢献した。領域内外の学生や若手研究者（国外からの来客も含む）に対して、妊娠マウスに対する外科手術、遺伝子導入ならびにイメージング技術を広く普

及させている。木梨（計画 A01）、味岡（公募 A02）、宮田（計画 A03）らとの共同的研究も進展中である。

★西脇清二（計画）「線虫の生殖巣形成における上皮と基底膜のクロストーク」 線虫の生殖巣の形成に重要な役割を果たす事が知られる「先端細胞（distal tip cell, DTC）」の移動のメカニズムを明らかにするための研究を進めている。頭尾軸上に長い線虫の体内で生殖巣はコンパクトに「U」字型を呈して形成されるが、DTCは、伸長する生殖巣の先端でガイド役として働いていることが知られている（図）。DTCの動きの機序、それに対してどのような細胞内外の因子が関与しているかを理解することは、上皮管腔構造の形成の原理を解明する上で重要な意味を持つ。西脇らは、まず、細胞「外」の要因としての基底膜を構成する fibulin-1, collagen IV, ADAMTS ファミリーメタロプロテアーゼおよびインテグリンについて、遺伝学的関係性を明らかにした。すなわち、fibulin と ADAMTS が collagen の基底膜上への集積とインテグリンの発現をコントロールし、それがもし不適切であると DTC の移動が障害されると判明した（Genetics, 2012）。



西脇チームは、細胞「外」因子に反応して DTC の動きを制御する細胞「内」の機構にも成果を挙げた。きちんとした「U」字型になれない生殖巣を形成するミュータント (vab-10) で DTC の挙動をライブ観察したところ、本来、DTC が線虫の腹部から背側へと「ターン」を行なうべき局面でそれが果たされないことが分かった。正常なターンの直前に DTC 内では核が背側に急に偏ること、背側にラメリポディアが形成されることを見だし、さらに微小管の重合の動態を DTC 中でライブ観察する事に初めて成功した。野生型では、DTC 内での微小管形成は核移動の方向と一致して観察されたが、vab-10 ミュータントでは、微小管形成に本来の方向性が認められなかった。DTC の先端部のアクチンにリンクされた微小管上をキネシン依存的に核が動くうえで、vab-10 (スペクトラプキン) はアクチンと微小管をつなぐ役割を果たすと示唆された (Development, 2011) (図)。これまで DTC の背側へのターンに細胞外因子ネトリンが不可欠と知られてきたが、今回発表の研究は、ネトリン受容に引き続く応答を「外」と「内」の接点で今後解明していく上での貴重なステップとなった。管腔伸長過程における「tip cell」に共通する機構として、例えば、哺乳類の腎臓形成過程で尿管の tip 細胞などに同様の「ターン」制御機構の有無を問うヒントも与えた。同チームは、さらに高木（公募 A02）、伊原（公募 A02）、林（計画 A03）と連携して研究を展開中。



★米村重信（公募）「上皮シート維持の分子機構」 上皮シートの維持、修復・再生の過程に見られる細胞の動き、接着の機構を追求しており、自ら明らかにしてきたアドヘレンスジャンクションにおける α カテニンの張力感受性の知見 (総説 Curr. Opin. Cell Biol, 2011; Bioessays, 2011) をもとに、 α カテニンとアクチン繊維との結合原理について明らかにしつつある。電子顕微鏡技術などにより、林(計画 A03) (Dev. Cell, 2011; Development, 2011)、六車(公募 A03) (Nature, 2011; Cell Stem Cell, 2012) との共著論文の発表やその他の出版 (EMBO J, 2011) も果たした。また、移動細胞におけるアクトミオシンの制御へのタリンの関与に関して上田チーム(計画 A01) との共同研究で論文発表に至った (PNAS, 2012)。

★伊原伸治（公募）「基底膜のダイナミクス及びプロテオグリカンにより制御される細胞浸潤の解析」 基底膜を貫通する細胞浸潤の機構を解くモデル系として、線虫が産卵のために用いる上皮管先端の「アンカー細胞」がどう基底膜と関わり合い貫通するかの機構を探っており、基底膜のライブイメージング系を確立し、孔の形成・拡大に基底膜の「スライディング」が貢献することを見出した (Nat. Cell Biol., 2011) が、この「スライド」がアンカー細胞にとって基底膜をはさんで反対側にある上皮細胞によってドライブされ、また上皮細胞の発するネトリンがアンカー細胞の浸潤を促すことを明らかにし、さらに浸潤に異常をきたす変異体を同定した (選択的口演で発表)。西脇(計画 A02) と線虫遺伝学手法上の、また上皮管「先頭」細胞の挙動についての情報交換、連携を行っている。

★榎本 篤（公募）「細胞の集団的移動と接触阻害の分子メカニズムの解明」 ガン細胞の浸潤の機構の解明をめざして集

团的細胞移動を問うているが、先頭の細胞と後続の細胞でインテグリンの発現が異なること、その違いが転写調節因子によって制御されていることを見いだした。アクチン結合タンパク質 girdin (J. Neurosci, 2011) の制御との関係性を検討している。橋本 (公募 A01) と浸潤の分子機構について情報交換中。

★味岡逸樹 (公募) 「腫瘍神経細胞が無秩序に動き始める転移能獲得のメカニズム」 ガン転移の機構を解析するために網膜芽細胞腫発症モデル動物 (RB ファミリー分子の欠損マウス) を用いた研究を進め、RB と結合能を持つクロマチンリモデリング因子が「悪性化」に関与する可能性を検討している。一方「場」を問う手法として同モデルマウス由来細胞の増殖を人工的多孔性スポンジで三次元培養する手法を仲嶋 (計画 A02) との連携を通じて開発し発表した (Biomaterials, 2011)。また、神経細胞が無秩序に分裂しないしくみに関わる論文を仲嶋 (計画 A02) との共同研究として準備中。

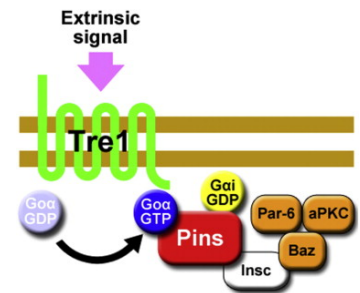
★菅生紀之 (公募) 「脳形成における細胞移動とクロマチン動態のイメージング解析」 大脳皮質ニューロンが分化し移動する過程で「場」に応答してクロマチン構造が変化するか問うているが、セントロメア領域結合タンパク質の蛍光可視化を細胞株で成功させたので in vivo での検討をめざしている。

★熊田竜郎 (公募) 「時空間的に変遷する GABA_A 受容体作用による大脳皮質の層依存的な細胞移動の調節」 発生中の脳原基を移動するニューロンの中でカルシウム濃度が変わり移動を修飾することに「場」の GABA とタウリンが関与する可能性を問うている。細胞外スペース中に放出された GABA 濃度を酵素反応法を用いて測定する事に成功し、成長因子など低分子の可視化に取り組む三浦 (公募 A03)、GABA を別の移動ニューロンで問う渡辺 (公募 A02) らと意見交換。

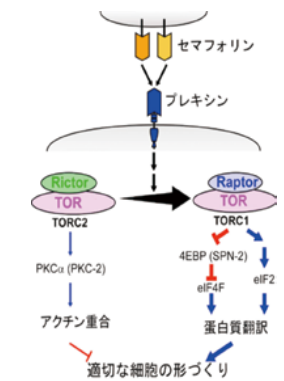
★渡辺美穂 (公募) 「GnRH ニューロンの鼻から脳への移動における GABA 興奮性作用の役割」 性周期を制御する生殖腺刺激ホルモン放出ニューロンの鼻原基から脳への移動と回路形成を研究しており、胎生期に GABA は、成体期におけるような抑制性ではなく、興奮性に作用するという事に注目して、GABA 入力の操作によってニューロン移動がどう影響を受けるか検討中である。熊田 (公募 A02) と情報交換。

★稲垣直之 (公募) 「細胞内シューティンのゆらぎと細胞外シグナル勾配のクロストークによる神経極性形成」 ニューロンが多数の短い突起を持つ状態から一本の軸索を伸ばし始める原理を、ウエット実験と数理モデルを組み合わせる追求している (総説 Dev. Neurobiol., 2011) が、「細胞外因子ネトリンによる PAK リン酸化→細胞内分子 shootin がリン酸化されアクチン繊維との結合を増し突起による牽引力増大→軸索伸長」との知見を得た。これまでの in vitro 系での解析に加えてスライス法で三次元環境のニューロン挙動も把握しつつある (宮田 [計画 A03] からの支援)。

★吉浦茂樹 (公募) 「神経/グリア相互作用による神経細胞の位置決定機構の解明」 ショウジョウバエ神経幹細胞の非対称分裂の機構を問うてきた。紡錘体が形成されて染色体が2つに分かれる (すなわち細胞分裂の) 「軸」が適切に決まることを通じて娘細胞に不均等な運命決定因子が分配することになるのだが、こうした「軸」の方向性がどのように決まるのかは不明であった。分裂の様式の異常をきたすミュータントのスクリーニングから tre1 (rhodopsin family orphan G protein-coupled 受容体 [GPCR] をコードする) を見だし、これまで謎であった「分裂軸の方向決め」がこの GPCR シグナリングすなわち「場」からの影響 (リガンドは不明) を通じて果たされることを突き止め、出版 (Dev Cell, 2012) した (図)。この発見は、細胞外要因による細胞内極性の制御の機構を具体的に示したとともに、それが娘細胞運命決定の根底となるメカニズムであることから注目されている。吉浦は、さらに「場」としてグリア細胞に注目しての研究を展開中である。



★高木 新 (公募) 「細胞配置を制御する多面的な細胞特性と外部シグナルの研究」 表皮の細胞がいかに配置され、また「陰門」など特殊化した組織構造を形成するのかに注目して、線虫をモデル生物として研究しており、表皮細胞にとっての「場」に反応する細胞内シグナルの解明をめざしている。軸索ガイダンス分子として知られるセマフォリンが表皮細胞においてタンパク質翻訳を活性化するとこのこれまでの知見を発展させ、セマフォリンのプレキシンの受容体を引き続き、TOR キナーゼを含有する複合体が Rictor をアダプターとするタイプから Raptor をアダプターとするタイプにシフトすること、そして細胞骨格不安定化と翻訳促進が同時進行することを見だし出版した (Nat Commun, 2011) (図)。また特定の細胞に任意の遺伝子の発現をもたらす「赤外レーザー照射システム」を用いたニューロン機能実験の成果につ



いても出版した (PLoS One, 2012).

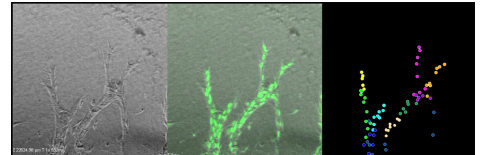
★玉田篤史 (公募)「神経細胞の自律的回転・旋回運動による神経回路形成の精緻化メカニズム」 ニューロンの軸索の先端の成長円錐フリポディアが自律的に右ネジ方向に回転することを見いだした(2010)にもとづき、この「右回転」の回路形成における意味を探っている。これまでにミオシンVの分子改変によって回転の様式を変えることに成功した。リンパ球移動の制御を問う片桐 (公募 A01) に対しミオシン分子に関する助言や支援を行なった。

★田所竜介 (公募)「色素細胞の表紙内空間配置とメラニン色素輸送のメカニズム」 色素細胞が動いて表皮内に一様に分布する機構および、色素細胞と表皮細胞がどう相互作用するのかを解明すべく研究しているが、ライブ観察によってメラニン顆粒が色素細胞から表皮細胞に受け渡される様子をとらえた (選抜的口演で発表)。輸送の分子機構を探求中であり、乳腺上皮内での小胞輸送を問う橋本 (公募 A01) と情報交換している。

★飯田敦夫 (公募)「赤芽球-血管内皮細胞の相互作用に基づいた血液循環の成立機構を解明する」 ゼブラフィッシュの赤芽球と血管内皮細胞が接着した状態から両者の間にプロテアーゼが作用する事で血液循環が始まると自身で見いだした(2010)ことを受け、本領域研究では「赤芽球-血管内皮」相互作用の意味を問うているが、新たに、赤芽球の接着が血管伸長を抑制する可能性をつかみつつある。接着因子の分子操作法について伊原 (公募 A02) から助言を受け連携的に研究中。

★佐藤有紀 (公募)「血管のトランスポジション現象をひき起こす血管-体節-内胚葉間相互作用」 大動脈形成過程における血管内皮細胞の移動に関して、トランスジェニックウズラ (Genesis, 2011) 胚に対するイメージングを通じて、体節から発されるフィロポディアに注目したユニークな研究を推進している。西山 (公募 A02)、三浦 (公募 A03) との連携シンポ企画にも参加している。

★西山功一 (公募)「樹状構造をつくる血管内皮細胞の集合運動とその制御システム」 組織培養系を利用して哺乳類の血管新生過程をライブ観察し、先頭 (遠位) の内皮細胞と近位の内皮細胞が集団の中で入れ替わることをとらえ、速度や方向性の変化について詳細な定量的解析を行ない、Delta-like 4 と Notch の相互作用が「入れ替わり」に重要であることを見だし出版した (Development, 2011)。さらに、領域内連携として三浦 (公募 A03) と共同研究を進めつつ、数理モデル化結果を含む成果を招待シンポジウム等で共同発表、また別途シンポジウムを共オーガナイズするなど積極的な交流的研究を展開している。



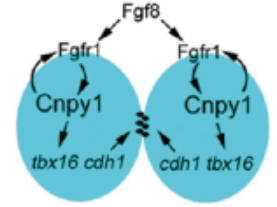
★長谷川明洋 (公募)「浸潤リンパ球による炎症巣形成過程のインビボライブイメージング解析」 アレルギー性喘息の病態解明を念頭に、2型Tリンパ球 (Th2 細胞) が肺の炎症の場で抗原刺激に対してどう反動的に動くのかをライブイメージングする独自の肺観察系 (Anticancer Research, 2011) を用いて研究しており、刺激後、Th2 細胞が集塊をなし炎症巣が形成されていくことを明らかにしつつある (招待講演, 複数)。In vivo イメージングで木梨 (計画 A01) と連携している。

★中村太郎 (公募)「コオロギのダイナミックな細胞移動を伴った胚形成に関与する細胞動態制御機構の解明」 コオロギの初期胚発生過程の全ての細胞の動きをライブ観察できる系 (2010) を用いて、Wnt や BMP など細胞外因子と下流シグナル系の操作によって細胞移動・胚発生がどう影響されるかについて成果を得つつある (シンポジウムや選抜口演で発表)。また、Zinc finger nuclease や TALEN を用いた標的部位変異導入法による機能解析系を利用して研究を行っている。画像解析ソフトの利用とショウジョウバエ遺伝学的手法のノウハウをコオロギでの実験に活かせるようにとの目的で、林 (計画 A03) と連携している。

★熊野 岳 (公募)「尾をつくるための表皮細胞の動きと秩序形成機構の解明」 全細胞の系譜が分かっているという利点のあるホヤの初期胚において、胴部と尾部が個別化するステップで胴尾間にくびれが生じる時の細胞挙動の機構を問うているが、「くびれ」予定域に帯状に細胞の整然とした配列域が生じることを見だし詳細に検討中。高分解能イメージングと上皮シートの定量解析を求め、林 (計画 A03) との連携を進めている。一方、転写抑制機構についての論文発表 (Curr. Biol., 2011; 総説 Dev. Growth & Differ, 2012)。

★木下典行 (公募)「Wnt シグナルは細胞間接着の調節を通して脊索形成での細胞運動を制御する」 アフリカツメガエル初期胚において体の前後軸を伸ばすことに貢献する中胚葉細胞による集団的な収斂伸長 (convergent extension) 運動を制御する機構を探っている。接着分子のプロトカドヘリンの関与を明らかにしつつあり、さらにプロトカドヘリンの細胞内局在のしくみが Wnt/PCP シグナル経路の関与などで説明できる事をつかみつつある。鈴木 (公募 A03) と密接に情報交換。

★松井貴輝（公募）「細胞移動を基礎とした器官形成のしくみ」ゼブラフィッシュ胚において左右軸決定のために重要と知られる「クッパー小胞」が20~30個の前駆細胞がクラスター化することを通じて形成される原理を問うているが、FGFとその受容を受けて働く細胞内分子であるCnpyが正のフィードバックループを構成することが重要である（「場」からのFGF提供や細胞内シグナル伝達が不十分であると、本来FGFシグナルで増強されるはずのカドヘリンを介する細胞間接着が不足し、小クラスターを形成するか分散してしまう）ということ、遺伝子発現阻害実験と数理シミュレーションを組み合わせる明らかにし、出版した(PNAS, 2011) (右下図)。さらに、小胞前駆細胞をライブ可視化できる系を構築したので、より詳細な細胞挙動の記載にもとづくシミュレーションをめざしている。フィードバックモデルに関して稲垣（公募A02）と情報交換・議論。



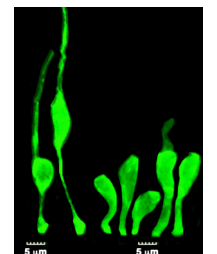
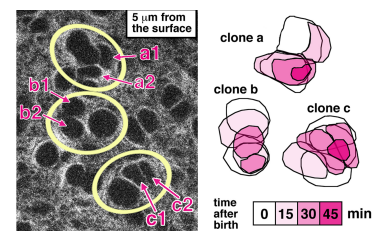
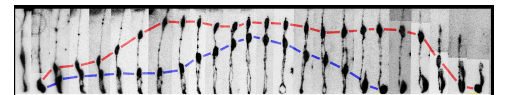
★澤井哲（公募）「細胞運動と誘因場の不整合性が生み出す乱れと自己組織化のダイナミクス」細胞性粘菌が、自身で周期的に発し合うcAMPの波の勾配を頼りに細胞塊組織を形成する過程の機構解明をめざしている。これまでに確立した観察系（自身による総説 Dev. Growth Differ., 2011）にFRET技術を加味して、cAMPの周期が6分から3分に切り替わるタイミングと細胞が集合を開始するタイミングとが一致することを見いだした。集合体をうまく作れない変異体では、3分のcAMP周期を維持できなく6分に戻ってしまい、cAMP進行波の時空間パターンが乱れ、正しい集塊形成と離散を繰り返す。従来はcAMP進行波の生成にはcAMP拡散による遠隔的な細胞間相互作用のみが注目されてきたが、この結果は、近接的な相互作用の重要性を示す。当領域の公開シンポジウムを含め国内外の複数の招待講演に臨んだ。細胞集合時の力学的問題を考えるにあたり岩楯（公募A01）と情報交換。

A03「組織から器官」

本項目は、「組織」のなかでの細胞の「動き」と「場」の意味を考え、「器官」のありように対する「動く細胞」の貢献を理解することをめざす。計画研究2件、公募研究6件、合計8件からなる。

★宮田卓樹（計画）「神経前駆細胞の動と静を制御する場と集団の原理」 神

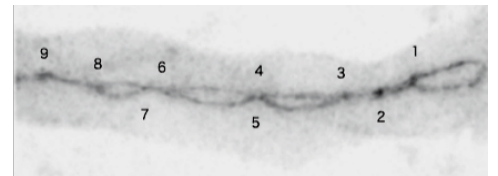
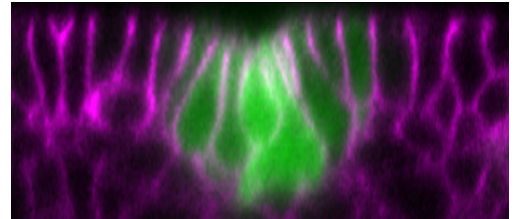
経前駆細胞は、発生中の脳原基において、脳原基壁のapical面とbasal面をつなぐ細長い形をしており、細胞周期進行依存的な核移動（interkinetic nuclear migration, INM）（右写真）を示す。INMの意義はこれまで不明であった。INMの理解に不可欠と考える「個」と「集団」の関係性をつぶさに明らかにするため、すべての核の、および全細胞の細胞膜のトレースを行い、核・細胞体の「流れ」の全貌、「細胞間の近隣性」の変化を観察できる（右写真・図）ようになり、INMが神経前駆細胞のコミュニティーのなかの力学的関係性の効率的な維持・変化に貢献する可能性が示唆された。INM阻止実験として、basal面のアンカリングを阻止する局所的遺伝子操作（細胞表面分子に対するRNAi）を行なった。神経前駆細胞は本来basal側に細長く伸びた突起（fiber）を有している（写真、左の2細胞）のに対して、この遺伝子操作によってbasal fiberが退縮的に失われ、apical側に背の低いズングリした前駆細胞が集積し（右の5細胞）、apical面近くで本来起きるべき「核・細胞体のbasal側への立ち退き」や近隣細胞同士のゆずれ合い（細いapical突起部分の「ゆらぎ」による空間緩衝）が果たされなくなった。この異常な「うっ滞・混み」に反応して、前駆細胞はapical面から離脱し、本来ニューロンが占めるべきbasal側の場所にまで移動して異所的な増殖域を形成し、脳の組織学的構築秩序は大きく破綻した。



本成果は、神経前駆細胞のINMが脳形成全般に果たす役割を初めて実験的に示した。今回浮かび上がった「混みに対する反応性」は、今後、ヒトの先天性疾患の病因、進化とともに増えるとされる「apical面につながっていない神経前駆細胞」の発生原理の解明や、上皮間葉転換の新たな原理の理解につながる可能性を持つ（シンポジウム等での発表に続き論文投稿準備中）。apical面の力学特性を知るためのレーザー外科操作で林（計画A03）

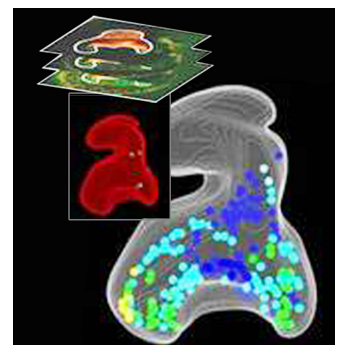
から、子宮内エレクトロポレーションによる RNAi 実験に関して仲嶋 (計画 A02) から支援・助言を受けた。宮田チームでは、前駆細胞の核・細胞体の集团的・三次元的な動きと細胞分化との関係性を明らかにすべく、全細胞イメージングで得た画像の統計学的解析(上田[計画 A01]との連携, 学会発表)やシミュレーションの試行(三浦[公募 A03]との連携)にも取り組んでいる。他に大脳, 小脳での細胞移動について論文発表 (Neural Dev, 2010; Science Signal, 2011)。

★林 茂生 (計画)「上皮細胞の動態を制御する場としての力の発生とその応答」 ショウジョウバエの気管を主な対象系として、上皮細胞の動態がいかにして管腔を形成するかについて、力学的性質とその「ゆらぎ」に留意して明らかにすべく、研究を進めている。共焦点顕微鏡観察画像をもとにして、細胞境界抽出・経時的座標データ取得(頂点の検出)を自動的に行なわせるソフトウェアの開発に取り組み、陥入予定域を含む上皮細胞の形態の三次元ジオメトリ計測系を確立した。上皮シートのある場所が陥入(写真)して管の形成に進む場合、緩徐な陥入局面においてまず力が蓄えられ、やがて解放的に一気の陥入が進むことが分かった。そして、「一気」の陥入には、apical-basal 軸に沿って起きる細胞分裂が力学的な貢献を果たしている事も初めて明らかとなった。陥入に際してミオシンが局所濃縮するが、薬剤投与実験、またレーザーによる顕微手術などによって平面方向の力が basal 方向への力と連関・協調しているか様子についても分かってきた。さらに、遺伝子破壊スクリーニングによって、力学的効果の制御因子の探索も進行中である。このようなウエットな実験によって得られた定量データにもとづいて力学モデルの作成にも着手(連携研究者の本多が専門とする三次元多面体モデルにもとづき)しており、力学モデルを用いて陥入過程のシミュレーションへと展開中である。さらに、陥入した管腔(右下写真)において、遠位-近位軸に沿って隣接する細胞間で伸びと縮みが交互に認められ、個の「ゆらぎ」が集団の協調に関与する可能性が示唆された。一方、先端同士が結びつき合って「開通」という局面について、微小管の制御に注目した新しい成果も挙げつつある。これらの成果はシンポジウム等で発表され、投稿中である。



一方、林チームは、気管以外のショウジョウバエ形態形成現象(精子形成、関節形成)について成果を出版した (Curr Biol, 2011; Development, 2011 [米村, 公募 A02]との共同; Dev. Cell, 2011 [米村, 公募 A02]との共同)。また、熊野 (公募 A02)、中村 (公募 A02)、宮田 (計画 A03) に対するイメージングやレーザー手術等に関する支援を行なうとともに、柴田 (公募 A01) との数理解析に関する連携も行なっている。

★辻 孝 (公募)「器官形態形成における細胞動態制御機構の解明」 上皮細胞が増殖しながら三次元的に器官を形成するモデル系として歯胚に注目し、三次元培養下、細胞周期のライブ可視化と全細胞(核)標識によるイメージングを行ってきた。全細胞の系譜追跡という分解能での画像データの解析を通じて、歯胚の中央部の上皮細胞が増殖を停止し移動もしないのに対して、周辺部の上皮細胞はさかんに増殖を続け、移動もすることが分かり、細胞の集団としての動態が、歯胚全体が「つりがね」型に形状を変えていくことに貢献する様子が理解できた。数理モデル(ワイヤーフレーム形状: 図)を作成中であり、正常・異常・再生状況等を想定したシミュレーションに発展させる予定。また、再生の観点で、歯 (PLoS One, 2011)、毛 (Nat Commun, 2012; 天声人語にて紹介) の細胞動態に関する論文を発表した。



★長澤丘司 (公募)「造血におけるニッチ間の造血幹細胞・前駆細胞の時間空間的挙動の解明」 骨髄での存在が想定されている造血幹細胞にとっての「ニッチ」として「ケモカインを高発現する細網細胞」が重要であることを提唱しており(総説 Immunity, 2001; Trends Immunol, 2011)、幹細胞が、長い突起を有する細網細胞に沿ってケモカイン依存的に「動く」ことの意義を問うている。

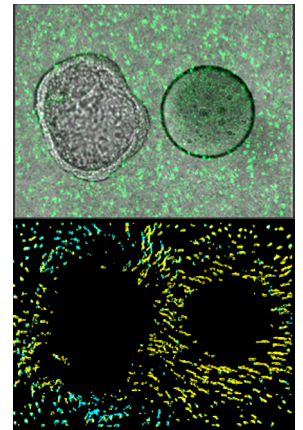
★六車恵子 (公募)「プルキンエ細胞の秩序ある配置のための細胞と場の動的相互作用」 ES 細胞からのニューロン産生技術 (Nature, 2011; Cell Stem Cell, 2012; 自身による総説 Dev Growth Differ, 2012) をもとにして脳疾患に

対する移植による再生治療を行なう事を将来目標と位置づけ、細胞生着・組織反応等の解析の基礎手段として、小脳発生過程の *in vivo* (子宮内マウス胎仔脳に対する) 観察系を開発してきた。妊娠マウスの麻酔や全身管理、胎仔の取り扱いについての基礎データ取得を経て、画像取得が進行中。

★高鶴裕介 (公募) 「ストレスホルモンによる場 (神経回路) の変化とマイクログリアの相互作用」 神経回路の「場」としてのマイクログリアの役目を慢性ストレスのモデルである「母親からの乖離」負荷を与えられたマウス仔に対して、ニューロンとマイクログリアが明確に区別できるような工夫を施した二光子顕微観察系を開発中。蛍光波長選択の目的で松田 (公募 A01)、二光子観察で六車 (公募 A03) と連携。

★鈴木 誠 (公募) 「神経形成における集団的細胞運動を支える非筋型ミオシンのダイナミクスと機能」 神経管が形成される機構 (自身による総説 *Dev Growth Differ*, 2012) のうち解析が遅れている「間充織細胞が凝集して上皮化に至る過程」に注目してゼブラフィッシュ胚をモデル系として研究している。細胞の並び替えが生じる際にミオシンがある周期性をもって集積してくるのを見いだした。レーザー焼灼法によって張力分布の解析も行なっている。木下 (公募 A02) と密接に情報交換。

★三浦 岳 (公募) 「肺の枝分かれ構造形成における細胞集団運動のメカニズムの解明」 肺の枝分かれ構造の形成にあずかる集団細胞運動の原理を問うている。まず、従来は想定されるにとどまっていた「場」としての FGF10 の拡散の実体を、蛍光標識した FGF10 のイメージングを通じて初めて明らかにした。その FGF10 に対して肺の上皮集団がどのように反応するのかを調べるために、蛍光微粒子を含有したゲル中で肺上皮 explant を培養し、explant が全体として誘引される際、どの箇所の微粒子が動くかを調べたところ、explant 側面部の細胞の動きが最も顕著であると判明した (写真)。一方、輪郭を可視化した全上皮細胞のライブ観察も進行中 (宮田 [計画 A03] との連携)。また三浦は、血管の形成・リモデリング解析に関して西山 (公募 A02) に支援。さらに管形成を含む形態形成に数理モデル化を活かすためのシンポジウム (H23 解剖学会, H24 数理生物学会) を西山と共同企画、また「数理生物学サマーレクチャーコース」(当領域と他領域との共催, H24) に柴田 (公募 A01) とともに講師として参加。



★以上のように、A01, A02, A03, それぞれの項目において、(1) 細胞挙動の把握、(2) 「場」との「対話」の実態把握が、順調に進行している。一部の系・対象では、(3) 数理モデル化との組み合わせを通じた原理解明の局面に向けて着実に進行中ないし準備中の段階にある。こうした進捗の過程で、領域発足によって生じた連携が随所になされ、共同研究として成果の論文あるいは学会での発表に至ったケースもある。

「連携」「共同研究」の具体例を「項目 8」で説明する。

7. 研究成果の公表の状況

(1) 主な論文等一覧について

(二重下線は研究代表者、下線は研究分担者、*はCorresponding author、ボールドは領域内共同研究による論文)

A01

1. 松岡里実, 上田昌宏, 確率的な細胞内シグナル処理の1分子イメージング解析 最新医学, 66, 100-106 (2011)
2. Tsujioka, M* Cell migration in multicellular environments *Develop. Growth Differ.* 53, 528-537 (2011) DOI: 10.1111/j.1440-169X.2011.01268.x.
3. Nishimura SI, Ueda M and Sasai M. Non-Brownian dynamics and strategy of amoeboid cell locomotion. *Physical Review E*, 85, 041909 (2012).
4. Arai Y, Shibata T, Matsuoka S, Sato MJ, Yanagida T and Ueda M Self-organization of the phosphatidylinositol lipids signaling system for random cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 107, 12399-12404 (2010)
5. **Tsujioka M, Yumura S, Inouye K, Patel H, Ueda M and Yonemura S, Talin couples the actomyosin cortex to the plasma membrane during rear retraction and cytokinesis., *Proc Natl Acad Sci USA*, in press (2012)**
6. Hanawa-Suetsugu K, Kukimoto-Niino M, Mishima-Tsumagari C, Akasaka R, Ohsawa N, Sekine SI, Ito T, Tochio N, Koshihara S, Kigawa T, Terada T, Shirouzu M, Nishikimi A, Uruno T, **Katakai T, Kinashi T, Kohda D, Fukui Y, Yokoyama S., Structural basis for mutual relief of the Rac guanine nucleotide exchange factor DOCK2 and its partner ELMO1 from their autoinhibited forms *Proc. Natl. Acad. USA.*, 109, 3305-3310 (2012)**
7. **Katagiri K, Ueda Y, Tomiyama T, Yasuda K, Toda Y, Ikehara S, Nakayama KI, Kinashi T. Deficiency of Rap1-binding protein RAPL causes lymphoproliferative disorders through mislocalization of p27kip1. *Immunity*, 34, 24-38 (2011)**
8. 木梨達雄 インテグリンファミリー (LFA-1, VLA-4/ICAM-1, VCAM-1) < Series モデル動物利用マニピュレーション> 疾患モデルの作成と利用—免疫疾患 (岩倉洋一郎 編) 1:515—522 (2011)
9. **Katagiri K, Kinashi T Rap1 and integrin inside-out signaling. *Methods Mol Biol.*, 757, 279-296 (2012)**
10. 木梨達雄 インテグリン制御によるリンパ球動態、感染 炎症 免疫 Vol. 42(1):20—31 (2012)
11. Menju T, Hashimoto S, Hashimoto A, Otsuka Y, Handa H, Ogawa E, Toda Y, Wada H, Date H, Sabe H. Engagement of overexpressed Her2 with GEP100 induces autonomous invasive activities and provides a biomarker for metastases of lung adenocarcinoma. *PLoS One*. 6 (9):e25301 (2011)
12. Hashimoto A, Hashimoto S, Ando R, Noda K, Ogawa E, Kotani H, Hirose M, Menju T, Morishige M, Manabe T, Toda Y, Ishida S, Sabe H. GEP100-Arf6-AMAP1-cortactin pathway frequently used in cancer invasion is activated by VEGFR2 to promote angiogenesis. *PLoS One*. 6(8):e23359 (2011)
13. 橋本あり, 杉野弘和, 橋本茂, 佐邊壽孝 乳癌レビュー2012 EMT-基礎的観点から *メディカルレビュー社* (2011)
14. Yasuhito Onodera, Jin-Min Nam, Ari Hashimoto, Jim C. Norman, Hiroki Shirato, Shigeru Hashimoto and Hisataka Sabe* Rab5c promotes AMAP1-PRKD2 complex formation to enhance β 1 integrin recycling in EGF-induced cancer invasion. *J. Cell Biol.*, in press (2012)
15. Kiwamu Takemoto, Tomoki Matsuda, Mark McDougall, Dieter H. Klaubert, Akira Hasegawa, Georgyi V. Los, Keith V. Wood, Atsushi Miyawaki, Takeharu Nagai* Chromophore-assisted light inactivation of HaloTag fusion proteins labeled with eosin in living cells. *ACS Chemical Biology*, 6, 401-406 (2011)
16. Yang, L., Matsuda T, Raviraj, V., Ching, Y.W., Braet, F., Nagai, T. and Soon LL.* Imaging the Dynamics of Intracellular Protein Translocation by Photoconversion of Phamret-Cybr/ROM. *Journal of Microscopy*, 242, 250-261 (2011)
17. Ohtsuka K, Sato S, Sato Y, Sota K, Ohzawa S, Matsuda T, Takemoto K, Takamune N, Juskowiak B, Nagai T and Takenaka ST Fluorescence imaging of potassium ions in living cells using a fluorescent probe based on a thrombin binding aptamer-peptide conjugate. *Chemical Communications*, 48, 4740-4742 (2012)
18. Yamashita H†, Taoka A†, Uchihashi T, Asano T, Ando T, Fukumori Y Single molecule imaging on living bacterial cell surface by high-speed AFM (†H.Y. and A.T. contributed equally to this work.) *Journal of Molecular Biology*, in press (2012)
19. Kawamori, H., Tai, M. Sato, M., Yasugi, T. and Tabata, T.* Fat/Hippo pathway regulates the progress of neural differentiation signaling in the Drosophila optic lobe. *Dev. Growth Differ.*, 53, 653-667 (2011)
20. Ogiso, Y., Tsuneizumi, K., Masuda, N., Sato, M. and Tabata, T.* Robustness of the Dpp morphogen activity gradient depends on negative feedback regulation by the inhibitory Smad, Dad. *Dev. Growth Differ.*, 53, 668-678 (2011)

21. Hasegawa, E., Kitada, Y., Kaido, M., Takayama, R., Awasaki, T., Tabata, T. and Sato, M. Concentric zones, cell migration and neuronal circuits in Drosophila visual center. *Development* 138, 983-993, 2011
22. Uyeda Q.P.T, Iwadate Y, Umeki N, Nagasaki A and Yumura S. Stretching actin filaments within cells enhances their affinity for the myosin II motor domain. *PLoS ONE* 6(10): e26200 (2011)
23. Ippagunta SK, Subbarao Malireddi RK, Shaw PJ, Neal GA, Walle LV, Green DR, Fukui Y, Lamkanfi M, Kanneganti T-D* The inflammasome adaptor ASC regulates the function of adaptive immune cells by controlling Dock2-mediated Rac activation and actin polymerization. *Nat. Immunol.*, 12, 1010-1018 (2011) DOI: 10.1038/ni.2095
24. Nishikimi A, Uruno T, Duan X, Cao Q, Okamura Y, Saitoh T, Saito N, Sakaoka S, Du Y, Suenaga A, Kukimoto-Niino M, Miyano K, Gotoh K, Okabe T, Sanematsu F, Tanaka Y, Sumimoto H, Honma T, Yokoyama S, Nagano T, Kohda D, Kanai M, Fukui Y* Blockade of inflammatory responses by a small-molecule inhibitor of the Rac activator DOCK2. *Chem. Biol.*, 19, 488-497 (2012)
25. Harada Y, Tanaka Y, Terasawa M, Pieczyk M, Habiro K, Katakai T, Hanawa-Suetsugu K, Kukimoto-Niino M, Nishizaki T, Shirouzu M, Duan X, Uruno T, Nishikimi A, Sanematsu F, Yokoyama S, Stein JV, Kinashi T, Fukui Y* DOCK8 is a Cdc42 activator critical for interstitial dendritic cell migration during immune responses. *Blood*, 119, 4451-4461 (2012)
26. Shunsuke Ooyama and Tatsuo Shibata Hierarchical organization of noise generates spontaneous signal in Paramecium cell. *J Theor Biol*, 283, 1-9 (2011)
27. Kayo Hibino, Tatsuo Shibata, Toshio Yanagida, and Yasushi Sako, Activation Kinetics of RAF Protein in the Ternary Complex of RAF, RAS-GTP, and Kinase on the Plasma Membrane of Living Cells: SINGLE-MOLECULE IMAGING ANALYSIS. *J Biol Chem*, 286, 3640-36468 (2011)

A02

1. Gonda Y, Andrews WD, Tabata H, Namba T, Parnavelas JG, Nakajima K, Kohsaka S, Hanashima C and Uchino S. Robo1 regulates the migration and laminar distribution of upper-layer pyramidal neurons of the cerebral cortex. *Cereb. Cortex*, in press.
2. Kusuzawa S, Honda T, Fukata Y, Fukata M, Kanatani S, Tanaka D.H, and Nakajima K, Leucine-rich glioma inactivated1 (Lgi1), an epilepsy-related secreted protein, has a nuclear localization signal and localizes both to the cytoplasm and nucleus of the caudal ganglionic eminence neurons. *Eur. J. Neurosci.*, in press
3. Nochi R, Kato T, Kaneko J, Itou Y, Kuribayashi H, Fukuda S, Terazono Y, Matani A, Kanatani S, Nakajima K, and Hisatsune T., Involvement of mGluR5-signaling in activity-related proliferation of adult hippocampal neural stem cells. *Eur. J. Neurosci.*, in press
4. Tanaka D.H and Nakajima K GABAergic interneuron migration and the evolution of the neocortex. *Dev. Growth Differ.*, 54(3), 366-372 (2012)
5. Tanaka D.H and Nakajima K Migratory Pathways of GABAergic interneurons when they enter the neocortex. *Eur. J. Neurosci.*, in press
6. Kubo K, Tomita K, Uto A, Kuroda K, Seshadri S, Cohen J S, Kaibuchi K, Kamiya A and Nakajima K, Migration defects by DISC1 knockdown in C57BL/6, 129X1/SvJ, and ICR strains via in utero gene transfer and virus-mediated RNAi (K. Kubo and K. Tomita are co-first authors). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 400, 631-637 (2010)
7. Kubo K, Honda T, Tomita K, Sekine K, Ishii K, Uto A, Kobayashi K, Tabata H and Nakajima K. Ectopic Reelin Induces Neuronal Aggregation with a Normal Birthdate-Dependent "Inside-Out" Alignment in the Developing Neocortex. *J. Neurosci.* 30, 10953-10966 (2010)
8. Nishikimi M, Oishi K, Tabata H, Torii K, and Nakajima K Segregation and pathfinding of callosal axons through EphA3 signaling. *J. Neurosci.* 31, 16251-16260 (2011)
9. Tanaka D.H, Toriumi K, Kubo K, Nabeshima T, and Nakajima K, GABAergic precursor transplantation into the prefrontal cortex prevents phencyclidine-induced cognitive deficits. *J. Neurosci.* 31, 14116-14125 (2011)
10. Sekine K, Tabata H, and Nakajima K Cell polarity and initiation of migration (Chapter 24) *Developmental Neuroscience: A Comprehensive Reference, Elsevier*
11. Sekine K, Honda T, Kawachi T, Kubo K and Nakajima K, The outermost region of the developing cortical plate is crucial for both the switch of the radial migration mode and the Dab1-dependent "inside-out" lamination in the neocortex. *J. Neurosci.*, 31 (25), 9426-9439 (2011)
12. Tomita K, Kubo K, Ishii K and Nakajima K, Disrupted-in-Schizophrenia-1 (Disc1) is necessary for migration of the pyramidal neurons during mouse hippocampal development (K. Tomita and K. Kubo are co-first authors.) *Hum. Mol. Genet.*, 20 (14), 2834-2845 (2011)
13. Ajioka I, Ichinose S, Nakajima K, and Mizusawa H Basement Membrane-like Matrix Sponge for the Three-dimensional Proliferation Culture of Differentiated Retinal Horizontal

- Interneurons. *Biomaterials*, 32, 5765-5772 (2011)**
14. Tamura Y, Matsumura K, Sano M, Tabata H, Kimura K, Ieda M, Ara Ti, Ohno Y, Kanazawa H, Yuasa S, Kaneda R, Makino S, Nakajima K, Okano H, and Fukuda K. Neural crest-derived stem cells migrate and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 31, 582-589 (2011)
 15. Tanaka D. H, Oiwa R, Sasaki E, and Nakajima K. Changes in cortical interneuron migration contribute to the evolution of the neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 108 (19), 8015-8020 (2011)
 16. Ishizuka K, Kamiya A, Oh E. C, Kanki H, Seshadri S, Robinson J. F, Murdoch H, Dunlop A. J, Kubo K, Furukori K, Huang B, Zeledon M, Hayashi-Takagi A, Okano H, Nakajima K, Houslay M. D, Katsanis N, and Sawa A. DISC1-dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex. *Nature* 473, 92-96 (2011)
 17. Yip YP, Zhou G, Kubo K, Nakajima K, and Yip JW, Reelin inhibits migration of sympathetic preganglionic neurons in the spinal cord of the chick. *J. Comp. Neurol.* 519 (10), 1970-1978 (2011)
 18. Shikanai M, Nakajima K, and Kawachi T N-Cadherin regulates radial glial fiber-dependent migration of cortical locomoting neurons. *Communicative & Integrative Biology*, 4 (2), 326-330 (2011)
 19. Honda T, Kobayashi K, Mikoshiba K and Nakajima K. Regulation of cortical neuron migration by the Reelin signalin pathway. *Neurochem. Res.* 36 (7), 1270-1279 (2011)
 20. Takemoto M, Hattori Y, Zhao H, Sato H, Tamada A, Sasaki S, Nakajima K and Yamamoto N. Laminar and areal expression of *Unc5d* and its role in cortical cell survival. *Cereb Cortex* 21 (8), 1925-1934 (2011)
 21. Sawamoto K, Hirota Y, Alfaro-Cervello C, Soriano-Navarro M, He X, Hayakawa-Yano Y, Yamada M, Hikishima K, Tabata H, Iwanami A, Nakajima K, Toyama Y, Itoh T, Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM and Okano, H. Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain. *J. Comp. Neurol.* 519 (4), 690-713 (2011)
 22. Tabata H, Yoshinaga S, and Nakajima K. Cytoarchitecture of mouse and human subventricular zone in developing cerebral neocortex Exp. *Brain Res.*, 216, 161-168 (2012)
 23. Katsutoshi Sekine, Hidenori Tabata, and Kazunori Nakajima*, Cell polarity and initiation of migration (Chapter 24) *Developmental Neuroscience: A Comprehensive Reference, Elsevier* (2012)
 24. Kubota Y, Nagata K, Sugimoto A, and Nishiwaki K. Tissue Architecture in the *Caenorhabditis elegans* Gonad Depends on Interactions among Fibulin-1, Type IV Collagen and the ADAMTS Extracellular protease. *Genetics*, 190, 1379-1388 (2012)
 25. Ogawa H, Shionyu M, Sugiura N, Hatano S, Nagai N, Kubota Y, Nishiwaki K, Sato T, Gotoh M, Narimatsu H, Shimizu K, Kimata K and Watanabe H., Chondroitin sulfate synthase-2/chondroitin polymerizing factor has two variants with distinct function. *J Biol Chem.* 285, 34155-34167 (2010)
 26. Shibata Y, Uchida M, Takeshita H, Nishiwaki K, and Sawa H., Multiple functions of PBRM-1/Polybromo- and LET-526/Osa-containing chromatin remodeling complexes in *C. elegans* development. *Dev Biol.* 361, 349-357 (2011)
 27. Kim H-S, Murakami R, Quintin S, Mori M, Ohkura K, Tamai K, Labouesse M, Sakamoto H, and Nishiwaki K. VAB-10 spectraplakins acts in cell and nuclear migration in *Caenorhabditis elegans*. *Development* 138, 4013-4023 (2011)
 28. Arima SS, Nishiyama KS*, Ko T, Arima Y, Hakozaki Y, Sugihara K, Koseki H, Uchijima Y, Kurihara Y, and Kurihara H. (The authors contributed equally to this work) Angiogenic morphogenesis driven by dynamic and heterogeneous collective endothelial cell movement. *Development* 138, 4763-4776 (2011)
 29. Taro Kitazawa, Takahiro Sato, Koichi Nishiyama, Rieko Asai, Yuichiro Arima, Yasunobu Uchijima, Yukiko Kurihara, Hiroki Kurihara. Identification and developmental analysis of endothelin receptor type-A expressing cells in the mouse kidney. *Gene Expr Patterns*, 11(7), 371-377 (2011) DOI: 10.1016/j.gep.2011.04.001
 30. Kazuo Tonami, Yukiko Kurihara, Satoshi Arima, Koichi Nishiyama, Yasunobu Uchijima, Tomochiro Asano, Hiroki Kurihara Calpain-6, a microtubule-stabilizing protein, regulates Rac1 activity and cell motility through interaction with GEF-H1. *J Cell Sci*, 124(Pt8), 1214-1223
 31. Kamino K, Fujimoto K and Sawai S. Collective oscillations in developing cells: Insights from simple systems. *Develop. Growth Differ.* 53, 503-517 (2011). "
 32. 澤井 哲『細胞工学』Vol. 30 12月号「パターン形成リズムのデザイン」秀潤社, 1262-1267 (2011)
 33. 澤井 哲『理論生物学 - 生命科学の新しい潮流』(望月敦史・編) 第3章2節「微生物の集団的な振る舞い」共立出版, 116-136 (2011)
 34. 澤井 哲『JT生命誌研究館 生命誌季刊号』65-68号「RESEARCH 研究を通して - 粘菌のふるまいに見る自己組織化の始まり」新曜社, 133-140 (2012)
 35. Tatsuro Kumada, Yutaro Komuro, Ying Li, Yoav Littner, Hitoshi Komur Handbook of Behavior, food and Nutrition, Chapter 182 "Neuronal cell migration in fetal alcohol syndrome" *Springer*, 16頁(全3600頁) (2011)
 36. Tatsumi Hirata, Tatsuro Kumada, Takahiko Kawasaki, Tomonori Furukawa, Atsu Aiba, François Conquet, Yumiko Saga, Atsuo Fukuda*, Guidepost neurons for the lateral olfactory tract: Expression of metabotropic glutamate receptor 1 and innervation by glutamatergic olfactory bulb axons. *Developmental Neurobiology*, in press (2012)
 37. Koichi Inoue*, Tomonori Furukawa, Tatsuro Kumada**, Junko Yamada, Tianying Wang, Rieko Inoue, Atsuo Fukuda*, Taurine inhibits the K⁺-Cl⁻ cotransporter KCC2 to regulate embryonic Cl⁻ homeostasis via the with-no-lysine (Wnk) protein kinase signaling pathway. *Journal of Biological Chemistry*, in press (2012)
 38. Yutaro Komuro, Jennifer K. Fahrion, Kathryn D. Foote, Kathleen B. Fenner, Tatsuro Kumada, Nobuhiko Ohno, Hitoshi Komuro, Handbook of the Cerebellum and Cerebellar Disorders. Chapter 11 "Granule Cell Migration and Differentiation," *Springer*, 19頁/全1200頁 (2012)
 39. Atsuo Fukuda, Yasuhiko Nakanishi, Tatsuro Kumada, Tomonori Furukawa, Comprehensive Developmental Neuroscience. (in press), Chapter 182, "Multimodal GABAA Receptor Functions on Cell Development.", *Elsevier*, 61頁 (2012)
 40. Kuroda K, Yamada S, Tanaka M, Iizuka M, Yano H, Mori D, Tsuboi D, Nishioka T, Namba T, Iizuka Y, Kubota S, Nagai T, Ibi D, Wang R, Enomoto A, Isotani-Sakakibara M, Asai N, Kimura K, Kiyonari H, Abe T, Mizoguchi A, Sokabe M, Takahashi M, Yamada K, Kaibuchi K*, Behavioral alterations associated with targeted disruption of exons 2 and 3 of the *Disc1* gene in the mouse. *Hum Mol Genet*, 20, 4666-4683 (2011)
 41. Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, Muteliefu G, Enomoto A, Nishijima F, Dateki M, Niwa T*, NF-κB plays an important role in indoxyl sulfate-induced cellular senescence, fibrotic gene expression, and inhibition of proliferation in proximal tubular cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 301, C1201-1212 (2011)
 42. Namba T, Ming GL, Song H, Waga C, Enomoto A, Kaibuchi K, Kohsaka S, Uchino S*, NMDA receptor regulates migration of newly generated neurons in the adult hippocampus via Disrupted-In-Schizophrenia 1 (DISC1). *J Neurochem*, 18, 34-44 (2011) DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07282.x.
 43. Wang Y, Kaneko N, Asai N, Enomoto A, Isotani-Sakakibara M, Kato T, Asai M, Murakumo Y, Ota H, Hikita T, Namba T, Kuroda K, Kaibuchi K, Ming GL, Song H, Sawamoto K, Takahashi M*, Girdin is an intrinsic regulator of neuroblast chain migration in the rostral migratory stream of the postnatal brain. *J Neurosci*, 31, 8109-8122 (2011)
 44. Miyake H, Maeda K, Asai N, Shibata R, Ichimiya H, Isotani-Sakakibara M, Yamamura Y, Kato K, Enomoto A, Takahashi M, Murohara T*, The actin-binding protein Girdin and its Akt-mediated phosphorylation regulate neointima formation after vascular injury. *Circ Res*, 108, 1170-1179 (2011)
 45. Shimizu H, Bolati D, Adijiang A, Adeliebieke Y, Muteliefu G, Enomoto A, Higashiyama Y, Higuchi Y, Nishijima F, Niwa T*, Indoxyl sulfate downregulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor-κB. *Am J Nephrol*, 33, 319-324 (2011)
 46. Nukazuka A, Tamaki S, Matsumoto K, Oda Y, Fujisawa H and Takagi S. A shift of the TOR adaptor from Rictor towards Raptor by semaphorin in *C. elegans*. *Nature Communications*. (2011 Sep 27.) Volume:2, Article number:484, DOI:DOI:10.1038/ncomms1495. "
 47. Ayako Okazaki, Yuki Sudo, & Shin Takagi*, Optical silencing of *C. elegans* cells with Arch proton pump. *PLoS ONE*. DOI:10.1371/journal.pone.0035370, 7 (2012)"
 48. 飯田 敦夫、瀬原 淳子, ADAM8プロテアーゼによる血液循環開始の制御, 日本臨床増刊号 冠動脈疾患(上)-診断と治療の進歩-, 37-41頁 (2011)
 49. Kumano, G*, Takatori, N., Negishi, T., Takada, T. and Nishida, H., A maternal factor unique to ascidians silences the germline via binding to P-TEFb and RNAP II regulation. *Curr. Biol.* 21, 1308-1313 (2011) DOI: 10.1016/j.cub.2011.06.050
 50. Kumano, G*, Polarizing animal cells via mRNA localization in oogenesis and early development. *Dev. Growth and Differ*, 54, 1-18, (2012), DOI: 10.1111/j.1440-169X.2011.01301.x."
 51. Nishide, K.*, Mugitani, M., Kumano, G and Nishida, H, Neurula rotation determines left-right asymmetry in ascidian tadpole larvae., *Development*, 139, 1467-1475 (2012) DOI:10.1242/dev.076083
 52. Kim W, Matsui T, Yamao M, Ishibashi M, Tamada K, Takumi T, Kohno K, Oba S, Ishii S, Sakumura A Y and Bessho Y., The period of the somite segmentation clock is sensitive to Notch activity. *Molecular Biology of the Cell* 22, 3541-3549 (2011). "
 53. Matsui T*, Thitamadee S, Murata T, Kakinuma H, Nabetani T, Hirabayashi Y, Hirate Y, Okamoto H, and Bessho Y, Canopy1, a positive feedback regulator of FGF signaling, controls progenitor cell clustering during Kupffer's vesicle organogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108: 9881-9886 (2011)
 54. Matsui T* and Bessho Y., Left-right asymmetry in zebrafish. *Cellular and Molecular Life Sciences*, [Epub ahead of print]
 55. 松井貴雄*, 平手良和, 岡本仁, 別所康全 Canopy1を介したFGFシグナル

56. Hirano Y, Hatano T, Takahashi A, Toriyama M, Inagaki N and Hakoshima T., Structural basis of cargo recognition by the myosin-X MyTH4-FERM Q1 domain., *EMBO J* 30, 2734-2747 (2011) DOI: 10.1038/emboj.2011.177."
57. Inagaki N, Toriyama M and Sakumura Y., Systems biology of symmetry-breaking during neuronal polarity formation. *Dev. Neurobiol.* 71, 584-593 (2011) DOI:10.1002/dneu.20837 "
58. 鳥山道則, 作村論一, 稲垣直之* 神経細胞が突起の長さを検知する仕組みと神経細胞の対称性の破れ 遺伝, 65, 80-8 (2011)"
59. 吉田互, 鳥山道則, 稲垣直之* プロテオミクスを基礎にした神経細胞が非対称性を獲得する機構の解析 生物物理化学, 56, in press (2012)
60. Sakumura Y, Inagaki N, Biomedical Engineering and Cognitive Neuroscience for Healthcare: Interdisciplinary Applications. *IGI Global*, in press (2012)
61. Ogino H, Azuma Y, Hosoyama A, Nakazawa A, Matsutani M, Hasegawa A, Otsuyama K, Matsushita K, Fujita N, and Shirai M., Complete genome sequence of NBRC 3288, a unique cellulose-nonproducing strain of *Gluconacetobacter xylinus* isolated from vinegar. *J. Bacteriol.* 193, 6997-6998 (2011)
62. Hayashi K, Kimura H, Yamauchi K, Yamamoto N, Tsuchiya H, Tomita K, Kishimoto H, Hasegawa A, Bouvet M, and Hoffman R M., Comparison of cancer cell seeding, viability and deformation in the lung, muscle and liver, visualized by subcellular real-time imaging in the live mouse. *Anticancer Res.* 31, 3665-3672 (2011)
63. Tetsuya Bando, Taro Mito, Taro Nakamura, Hideyo Ohuchi, Sumihare Noji, Regulation of leg size and shape: involvement of the Dachshous-fat signaling pathway. *Developmental Dynamics*, 240, 1028-1041 (2011) DOI: 10.1002/dvdy.22590."
64. Noha Dabour, Tetsuya Bando, Taro Nakamura, Katsuyuki Miyawaki, Taro Mito, Hideyo Ohuchi, Sumihare Noji, Cricket body size is altered by systemic RNAi against insulin signaling components and epidermal growth factor receptor. *Dev. Growth & Diff.*, 53, 857-869 (2011) DOI: 10.1111/j.1440-169X.2011.01291.x
65. Taro Mito, Yohei Shinmyo, Kazuki Kurita, Taro Nakamura, Hideyo Ohuchi and Sumihare Noji, Ancestral functions of Delta/Notch signaling in the formation of body and leg segments in the cricket *Gryllus bimaculatus*. *Development*, 138, 3823-3833 (2011)
66. Akira Takagi, Kazuki Kurita, Taiki Terasawa, Taro Nakamura, Tetsuya Bando, Yoshiyuki Moriyama, Taro Mito, Sumihare Noji, Hideyo Ohuchi, Functional analysis of the role of eyes absent and sine oculis in the developing eye of the cricket *Gryllus bimaculatus*, *Dev. Growth & Diff.*, 54, 227-240 (2012) DOI: 10.1111/j.1440-169X.2011.01325.x
67. Danielle V. Bower, Yuki Sato, Rusty Lansford#, Dynamic lineage analysis of embryonic morphogenesis using transgenic quail and 4D multispectral imaging. *Genesis*, 49, 619-643 (2011)
68. Ihara S, Hagedorn E. J, Morrissey M. A, Chi Q, Motegi F, Kramer J. M, and Sherwood D. R., Basement membrane sliding and targeted adhesion remodels tissue boundaries during uterine-vulval Attachment in *C.elegans*., *Nature Cell Biology*, 13, 641-651 (2011)
69. 伊原伸治, David R. Sherwood, 線虫の子宮・陰門形成における組織境界は基底膜の移動と接着分子により制御される 実験医学, 羊土社, 5頁 (2011)
70. Inada H, Watanabe M, Uchida T, Ishibashi H, Wake H, Nemoto T, Yanagawa Y, Fukuda A, Nabekura J, GABA regulates the multidirectional tangential migration of GABAergic interneurons in living neonatal mice. *Plos One*, 6, e27048 (2011)
71. Eto K, Wake H, Watanabe M, Ishibashi H, Noda M, Yanagawa Y, Nabekura J, Inter-regional contribution of enhanced activity of the primary somatosensory cortex to the anterior cingulate cortex accelerates chronic pain behavior. *J. Neuroscience*, 31, 7631-7636 (2011)
72. 玉田篤史, 言語中枢はどのようにして左半球に局在するのか, *JOHNS (Journal of Otolaryngology, Head and Neck Surgery)*, VOL.27, 1190-1194 (2011)"
73. Yoshiura S, Ohta N, and Matsuzaki F., TrE1 GPCR signaling orients stem cell divisions in the *Drosophila* central nervous system. *Dev. Cell*, 22, 79-91 (2012)
74. Yonemura S, Cadherin-actin interactions at adherens junctions. *Curr Opin Cell Biol.* 23, 515-522 (2011)
75. Yonemura S, A mechanism of mechanotransduction at the cell-cell interface: Emergence of α -catenin as the center of a force-balancing mechanism for morphogenesis in multicellular organisms. *Bioessays*. 33, 732-736 (2011)
76. Wada K, Itoga K, Okano T, Yonemura S, Sasaki H., Hippo pathway regulation by cell morphology and stress fibers. *Development* 138, 3907-3914 (2011)
77. Sansores-Garcia L, Bossuyt W, Wada K, Yonemura S, Tao C, Sasaki H, and Halder G., Modulating F-actin organization induces organ growth by affecting the Hippo pathway. *EMBO J.* 30, 2325-2335 (2011)
78. Tanaka-Okamoto M, Hori K, Ishizaki H, Itoh Y, Onishi S, Yonemura S, Takai Y, and Miyoshi J., Involvement of afadin in barrier function and homeostasis of mouse intestinal epithelia. *J. Cell Sci.* 124, 2231-2240 (2011)
79. Obata Y, Takahashi D, Ebisawa M, Kakiguchi K, Yonemura S, Jinnohara T, Kanaya T, Fujimura Y, Ohmae M, Hase K, Ohno H., Epithelial cell-intrinsic notch signaling plays an essential role in the maintenance of gut immune homeostasis., *J Immunol.*, 188, 2427-2436 (2012)
80. Inoko A, Matsuyama M, Goto H, Ohmuro-Matsuyama Y, Hayashi Y, Enomoto M, Ibi M, Urano T, Yonemura S, Kiyono T, Izawa I, Inagaki M., Trichoplein and Aurora A block aberrant primary cilia assembly in proliferating cells., *J Cell Biol.* 2012 Apr 30;197(3):391-405. Epub (2012)
81. Yanagihashi Y, Usui T, Izumi Y, Yonemura S, Sumida M, Tsukita S, Uemura T, Furuse M., A novel smooth septate junction-associated membrane protein, Snakeskin, is required for intestinal barrier function in *Drosophila*., *J Cell Sci.* 2012 Feb 10. [Epub ahead of print]

A03

1. 宮田卓樹, 小脳皮質形成メカニズムの解明をめざして:ブルキン細胞の移動と配置の過程に関する新発見 プレインサイエンス・レビュー2011, 91-110 (2011)
2. Nakamuta, S., Funahashi, Y., Namba, T., Arimura, N., Picciotto, M.R., Tokumitsu, H., Soderling, T.R., Sakakibara A, Miyata T, Kamiguchi, H., Kaibuchi, K., Local application of neurotrophins specifies axons through inositol 1,4,5-trisphosphate, calcium, and Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinases., *Sci Signal*, 4(199):ra7, (2011) DOI: 10.1126/scisignal.2002011
3. Yamada, Y., Michikawa, T., Hashimoto M, Horikawa, K., Nagai, T., Miyawaki, A., Hausser, M., Mikoshiba, M., Quantitative comparison of genetically encoded Ca^{2+} indicators in cortical pyramidal cells and cerebellar purkinje cells., *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 5, 18 (2011)
4. Hashimoto M, Ito, R., Kitamura, N., Namba, K., Hisano, Y., EphA4 controls the midline crossing and contralateral axonal projections of inferior olive neurons., *J. Comparative Neurology*, in press (2011) DOI: 10.1002/cne.23008
5. Xie, M.-J., Yagi, H., Kuroda, K., Wang, C.-C., Komada, M., Zhao, H., Sakakibara A, Miyata T, Nagata, K., Iguchi, T., Sato, M., WAVE2-Abi2 complex controls growth cone activity and regulates the multipolar-bipolar transition as well as the initiation of glia-guided migration., *Cereb. Cortex*, in press (2012)
6. Hashimoto M, Hibi, M., Development and evolution of cerebellar neural circuits., *Dev. Growth & Diff.*, in press (2012)"
7. Miyata T, Ono Y, Okamoto M, Masaoka M, Sakakibara A, Kawaguchi A, Hashimoto M and Ogawa M., Migration, early axonogenesis, and Reelin-dependent layer-forming behavior of early/posterior-born Purkinje cells in the developing mouse lateral cerebellum., *Neural Development* Vol.5, AN.23 (1 September 2010)
8. Noguchi T, Koizumi M, and Hayashi S, Sustained elongation of sperm tail promoted by local remodeling of giant mitochondria in *Drosophila*., *Curr Biol.* 21, 805-814 (2011)
9. Tajiri R, Misaki K, Yonemura S, and Hayashi S, Joint morphology in the insect leg: evolutionary history inferred from Notch loss-of-function phenotypes in *Drosophila*., *Development* 138, 4621-4626 (2011)
10. Otani T, Oshima K, Onishi S, Takeda M, Shinmyozu K, Yonemura S, and Hayashi S, IKK ϵ regulates cell elongation through recycling endosome shuttling., *Dev. Cell* 20, 219-232 (2011)
11. Yamasaki Y., Lim YM, Niwa N, Hayashi S,* Tsuda L., Robust specification of sensory neurons by dual functions of charlatan, a *Drosophila* NRSF/REST-like repressor of extramacrochaetae and hairy., *Genes Cells*, 16, 896-909, (2011) DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01537.x
12. Collins L. L, Simon G., Matheson J, Wu C., Miller M. C., Otani T., Yu X., Hayashi S, Prekeris R., Gould G. W., Rab11-FIP3 is a cell cycle-regulated phosphoprotein., *BMC Cell Biology*, 13, No.4(P.1-P.15), (2012) DOI: 10.1186/1471-2121-13-4
13. Lim Y.M., Hayashi S, Tsuda L., Ebi/AP-1 suppresses pro-apoptotic genes expression and permits long-term survival of *Drosophila* sensory neurons., *PLoS ONE*, in press, (2012)"
14. Noguchi, T., Koizumi, M., Hayashi S, Mitochondria-driven cell elongation mechanism for competing sperms., *Fly*, 6 (2012)"
15. Shen J, Ishii Y, Xu G, Dang TC, Hamashima T, Matsushima T, Yamamoto S, Hattori Y, Takatsuru Y, Nabekura J, Sasahara M., PDGFR- β as a positive regulator of tissue repair in a mouse model of focal cerebral ischemia., *J Cereb Blood Flow Metab.*, 32, 353-367 (2012) DOI: 10.1038/jcbfm.2011.136
16. 三浦 岳 上皮細胞の極性をいいた in vitro における三次元組織構造形成 数理解析研究, 1748, 125-133 (2011)
17. Miura T, Modeling periodic aspect of limb pattern formation, *Forma*, in press (2012)
18. Ryuzo Arai, Masahiko Kobayashi, Yoshinobu Toda, Shinichiro Nakamura, Takashi Miura, Takashi Nakamura, Fiber components of the shoulder superior labrum. *Surgical and Radiologic Anatomy*, in press (2012), DOI: 10.1007/s00276-011-0840-8"

19. Oshima M, Mizuno M, Imamura A, Ogawa M, Yasukawa M, Yamazaki H, Morita R, Ikeda E, Nakao K, Takano-Yamamoto T, Kasugai S, Saito M, Tsujii T, Functional Tooth Regeneration Using a Bioengineered Tooth Unit as a Mature Organ Replacement Regenerative Therapy., *PLoS ONE* 6(7): e21531 (2011)
20. Kiriko Hirano, Masayuki Izumi, Derek Macmillan, Katsunari Tezuka, Takashi Tsujii, Yasuhiro Kajihara*, Semisynthesis of erythropoietin analogue having three oligosaccharides., *J. Carbohydr. Chem.*, 30, 306-319 (2011)"
21. Masahiro Saito, Misaki Kurokawa, Masahito Oda, Masamitsu Oshima, Ko Tsutsui, Kazutaka Kosaka, Kazuhisa Nakao, Miho Ogawa, Ri-ichiroh Manabe, Naoto Suda, Ganburged Ganjargal, Yasunobu Hada, Toshihide Noguchi, Toshio Teranaka, Kiyotoshi Sekiguchi, Toshiyuki Yoneda and Takashi Tsujii*, ADAMTSL6& β rescues fibrillin-1 microfibril disorder in Marfan syndrome mouse model through the promotion of fibrillin-1 assembly., *J. Bio. Chem.*, 286, 38602-38613 (2011)"
22. 齋藤正寛, 辻 孝* 蘇る臓器、再生医療の実現化への挑戦 科学フォーラム, 28, 34-35 (2011)
23. 大島正充, 齋藤正寛, 辻 孝* 次世代の歯科治療システムとしての歯科再生治療～組織修復再生治療と臓器置換再生治療としての歯の再生～ 日本歯科医師会雑誌, 64, 23-34 (2011)"
24. 大島正充, 辻 孝* 次世代の歯科再生治療の実現に向けて 歯界展望, 118, 774-778 (2011)"
25. 大島正充, 辻 孝* 歯の再生治療の実現に向けて 臨床麻酔, 35, 1623-1632 (2011)
26. 齋藤正寛, 辻 孝* マルファン症候群における歯根膜治癒不全の回復機構 CLINICAL CALCIUM, 22, 35-42 (2011)
27. 蘇志鵬, 李勝揚, 辻 孝* 認識有關「牙齒再生」之幹細胞發展的基本專有名詞 *J. Taiwan Orthodontic Society*, August 2011, 3, 73-80 (2011)
28. Toyoshima K, Asakawa K, Ishibashi N, Toki H, Ogawa M, Hasegawa T, Iruie T, Tachikawa T, Sato A, Takeda A and Tsujii T., Fully functional hair follicle regeneration through the rearrangement of stem cells and their niches., *Nat. Commun.*, 3:784. DOI: 10.1038/ncomms1784 (2012)
29. Akio Sato, Koh-ei Toyoshima, Hiroshi Toki, Naoko Ishibashi, Kyosuke Asakawa, Ayako Iwadate, Tatsuya Kanayama, Hirofumi Tobe, Akira Takeda, and Takashi Tsujii*, Single follicular unit transplantation reconstructs arrector pilomuscle and nerve connections and restores functional hair follicle piloerection., *J. Dermatology*, 39, 1-6 (2012)
30. Izumi Sakamoto, Katsunari Tezuka, Kazuhiro Fukae, Kazuyuki Ishii, Keisuke Taduru, Masatoshi Maeda, Masaki Ouchi, Kenta Yoshida, Yuri Nambu, Jun Igarashi, Naohiro Hayashi, Takashi Tsujii, Yasuhiro Kajihara*, Chemical Synthesis of homogeneous human glycosyl-interferon- β that exhibits potent anti-tumor activity in vivo., *J Am Chem Soc*, 134, 5428-5431 (2012)
31. Masahiro Saito and Takashi Tsujii*, Extracellular matrix administration as a potential therapeutic strategy for periodontal ligament regeneration, *Expert Opinion on Biological Therapy*, 12, 299-309 (2012)
32. 大島正充, 辻 孝* 歯の再生治療から臓器置換再生医療の実現へ 日本歯科評論, 72, 9-11 (2012)
33. 辻 孝 器官原基の再生からアプローチした器官再生、再生医療製品の許認可と組織工学の新しい試み シーエムシー出版, 125-135 (2012)"
34. Suzuki M, Morita H and Ueno N., Molecular mechanisms of cell shape changes that contribute to vertebrate neural tube closure., *Dev. Growth Differ.*, 54(3), 266-276 (2012)
35. Suga H, Kadoshima T, Minaguchi M, Ohgushi M, Soen M, Nakano T, Takata N, Wataya T, Muguruma K, Miyoshi H, Yonemura S**, Oiso Y, and Sasai Y., Self-formation of functional adenohypophysis in three-dimensional culture, *Nature*, 480,57-62 (2011)
36. Muguruma K and Sasai Y., In vitro recapitulation of neural development using embryonic stem cells: From neurogenesis to histogenesis, *Dev. Growth Differ.*, 54(3), 349-357 (2012)
37. Tokushige Nakano, Satoshi Ando, Nozomu Takata, Masako Kawada, Keiko Muguruma, Kiyotoshi Sekiguchi, Koichi Saito, Shigenobu Yonemura, Mototsugu Eiraku and Yoshiki Sasai., Self-formation of optic cups and storable stratified neural retina from human ESCs. Cell Stem Cell 2012 in press
38. Nagasawa T*, Omatsu, Y., Sugiyama, T, Control of hematopoietic stem cells by the bone marrow stromal niche: the role of reticular cells, *Trends Immunol.*, 32, 315-320 (2011)
39. Sugiyama, T, Nagasawa T*, Emergency evacuation! Hematopoietic niches induce cell exit in infection., *Immunity*, 34, 463-465 (2011)
40. Kubota, Y, Takubo, K., Hirashima, M., Nagoshi, N., Kishi, K., Okuno, Y., Nakamura-Ishizu, A., Sano, K., Murakami, M., Ema, M., Omatsu, Y., Takahashi S., Nagasawa T*, Shibuya, M., Okano, H., Suda, T., Isolation and function of mouse tissue resident vascular precursors marked by myelin protein zero, *J. Exp. Med.*, 208, 949-960 (2011)
41. Sugiyama, T., Nagasawa T*, Bone marrow niches for hematopoietic stem cells and immune cells, *Inflamm. Allergy Drug Targets*, in press

(2012)

(2) ホームページについて

当領域の研究班員全員による論文発表リストの詳細は研究業績として各年毎に取りまとめて公表し、また、プレスリリースや班会議の詳細、シンポジウム・セミナーの開催状況、共同研究、技術支援、アウトリーチ活動等の実施内容、ニュースレターについてもホームページで公開している。ホームページ立ち上げ後のアクセス数は9975回。
http://sci-tech.ksc.kwansei.ac.jp/d_biosci/cross-talk/

(3) 公表発表について

招待講演による発表の状況

A01

1. 上田昌宏 「ゆらぎを利用した柔軟な細胞応答」 理研シンポジウム「生物を律する揺らぎのメカニズムを追い求めて」平成23年4月20日 理化学研究所和光研究所 鈴木梅太郎ホール
2. Ueda M “Self-organization of the PtdIns lipids signaling system for spontaneous motility in Dictyostelium cells” “Morphogenesis based on cell polarization”, 44th Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists May 18-21, 2011 Okinawa Convention Center, Okinawa
3. Ueda M “Self-organization of chemotactic signaling system for spontaneous random migration in Dictyostelium cells,” Gordon Research Conference, Gradient sensing and directed cell migration June 5-10, 2011 Les Diablerets Conference Center, Les Diablerets, Switzerland.
4. 上田昌宏 「細胞内自己組織化による自発的な運動シグナルの生成」神戸大学のグローバルCOE統合的膜生物学の国際教育研究拠点・シンポジウム『細胞膜シグナル伝達と細胞骨格制御』平成23年7月21日～22日 ウェスティンホテル淡路, 兵庫県淡路島
5. 上田昌宏 「細胞における自発的シグナル生成と柔軟な環境応答」第49回日本生物物理学会年会・シンポジウム『生命システムの情報処理』平成23年9月16日～18日 兵庫県立大学姫路書写キャンパス, 兵庫県姫路
6. 上田昌宏 「イノシトールリン脂質代謝系の細胞内自己組織化による自発的な運動シグナルの形成」第84回日本生化学会大会・シンポジウム『脂質生化学の新展開 - 脂質機能に迫る新しい構成的アプローチ』平成23年9月21日～24日 国立京都国際会館, 京都
7. 上田昌宏 「細胞内自己組織化による自発的な運動シグナルの生成」生理研研究会『超階層シグナル伝達研究の新展開』平成23年9月29日 岡崎コンファレンスセンター, 岡崎
8. 上田昌宏 「細胞内の確率的シグナル伝達の1分子イメージング解析」第4回JSBi応用システムバイオロジー研究会, ワークショップ『細胞環境の測定とモデリング』平成23年11月7日 神戸国際会議場, 神戸,
9. Ueda M “Self-organization of the PtdIns lipids signaling system for spontaneous random motility in Dictyostelium cells,” 国際シンポジウム New Aspect of Phospholipid Biology and Medicine 2011 平成23年11月14日 ホテル・ルイガンズ スパ&リゾート, 福岡市
10. Ueda M “Intracellular signalling oscillators for random cell migration and chemotaxis in Dictyostelium cells,” 国際シンポジウム “Designing the Circadian Clock” (名古屋大学 GCOE システム生命科学: 生命機能の設計) 平成23年11月25日 名古屋大学東山キャンパス 野依記念学術交流館
11. Kinashi Tatsuo “Regulation of immune cell trafficking and antigen recognition through Rap1 signaling,” The 21st Hot Spring Harbor Symposium jointly with 9th Global COE International Symposium: Cell Migration in Biology and Medicine, Jan 2012. Fukuoka Japan,
12. 木梨達雄, 「イメージングによるリンパ球組織内移動の調節とその破綻の解析」第61回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011年11月 東京
13. Tatsuo Kinashi, Koko Katagiri, Katakai Tomoya, Yoshihiro Ueda, Katsuyoshi Habiro, “Crucial roles of Mst1 and RAPL (RASSF5) in lymphocyte adhesion and proliferation,” 2nd International RASSF Symposium, July 2011 Oxford UK,
14. Tatsuo Kinashi, Koko Katagiri, Katakai Tomoya, Yoshihiro Ueda, Katsuyoshi Habiro, “Cell migration and antigen recognition within lymph nodes and thymus,” London Research Institute Cancer Research, July 2011 UK, London
15. Tatsuo Kinashi, Koko Katagiri, Katakai Tomoya, Yoshihiro Ueda, Katsuyoshi Habiro, Department of Molecular Genetics, Kansai Medical University, Osaka, Japan. “Crucial roles of Mst1 and RAPL (RASSF5b) in lymphocyte adhesion and proliferation,” The second workshop on the HIPPO tumor suppressor pathway, Nov 2-5, 2010 Rome, Italy
16. T. Kinashi, K. Katagiri, T. Katakai, Y. Ueda, K. Habiro, “Distinct signaling processes in regulation of lymphocyte arrest and adhesion strengthening under shear flow,” The 16th International Vascular

Biology Meeting, June 20 – 24, 2010 Los Angeles, USA

17. **岩橋好昭** 「アメーバ 運動の“力”による自律的な前後極性形成」第1回日本細胞性粘菌学会 2011年11月4-5日 大阪大学
 18. **福井宣規** 「免疫系細胞高次機能を司る CDM ファミリー分子 DOCK2-その分子基盤と創薬への応用-」平成23年度ターゲットタンパク研究プログラム公開シンポジウム 2012年3月12日 学術総合センター(東京)
 19. **福井宣規** 「樹状細胞の遊走・活性化における DOCK ファミリー分子の役割とその制御」第32回和漢医薬学総合研究所特別セミナー「和漢薬治療のターゲットとしての粘膜免疫機構」2011年12月9日-10日 富山大学(富山)
 20. **Fukui Y., Sanematsu F., Nishikimi A.,** “Role of phospholipid in DOCK family protein-mediated cellular functions” 第10回日本生化学会 JBS バイオフロンティアシンポジウム 2011年11月15日-16日 Hotel Luigans(福岡)
 21. **Tatsuo Shibata** “Self-Organized Signaling System in Chemotactic Cells,” CDB Symposium 2012 “Quantitative Developmental Biology” 6-28 March, 2012 RIKEN CDB Center for Developmental Biology, Kobe, Japan
 22. **Tatsuo Shibata** “Self-organization of signaling system in chemotactic cells,” East Asia Joint Seminars on Statistical Physics 2012, 18-20 March, 2012 Center for Soft Condensed Matter Physics & Interdisciplinary Research, Soochow University, Soochow, China
 23. **Tatsuo Shibata** “Mathematical mechanisms underlying cell polarization and asymmetry,” The first bilateral Indo-Japan Developmental Biology Workshop, 9-10 January, 2012 National Center for Biological Sciences, Bangalore, India
 24. **柴田達夫** 「走化性シグナル伝達系の自己組織化と応答に実験と理論からアプローチする」日本発生物学会 秋期シンポジウム2011, 2011年12月19日 岡崎カンファレンスセンター
 25. **柴田達夫** “Self-organization in signaling system of chemotactic cells,” Modeling and Analysis in the Life Sciences, 2011年11月28日 東京大学
 26. **柴田達夫** 「細胞の走化性シグナル伝達系の自己組織化と応答」第21回日本数理生物学会 年会, 2011年9月13日 明治大学
 27. **柴田達夫** “Progress in the understanding of intracellular signaling networks of molecules,” 第49回日本生物物理学会年会, 2011年9月16日 兵庫県立大学姫路書写キャンパス
 28. **柴田達夫** “Spontaneous symmetry breaking and signal processing in chemotactic response of eukaryotic cells,” International conference Engineering of Chemical Complexity, 2011年7月7日 Berlin
 29. **柴田達夫** 「走化性細胞における細胞の自発的な極性形成と勾配認識」CBI/JSBi2011, 2011年11月8日 神戸国際会議場
 30. **柴田達夫** 「リズムと生物学」RIMS 研究集会 第8回生物数学の理論とその応用, 2011年11月16日 京都大学数理解析研究所
 31. **柴田達夫** “Inherent Polarity and Gradient Sensing of the Self-organized Signaling System in Chemotactic Cells,” Towards Innovation in Developmental Cell Biology: The impact of Emerging Technologies, 2011年7月1日 理化学研究所 CDB
- A02**
1. **仲嶋一範** 「子宮内胎児脳電気穿孔法を用いた大脳皮質形成機構の解析 (Analyses of cerebral cortical development using in utero electroporation)」ランチョンセミナー:「エレクトロポレーション法が開拓する新しい脳機能研究 (Frontiers of brain research developed by electroporation)」第34回日本神経科学大会, 2011年9月14-17日 パシフィコ横浜(神奈川県)
 2. **仲嶋一範** 「大脳新皮質形成の分子・細胞機構」第27回 Wako ワークショップ「記憶の形成と障害～基礎から臨床まで」2011年11月22日 コクヨホール(東京都)
 3. **Koichi Nishiyama** “Collective endothelial cell movement in angiogenic morphogenesis,” The 9th Japan-Korea Joint Symposium on vascular biology, 2011年8月25日 ウェスティン朝鮮ホテル釜山(韓国)
 4. **Koichi Nishiyama, Satoshi Arima, Hiroki Kurihara.** “Morphogenetic cell movement in sprouting angiogenesis,” 日蘭二国間交流セミナー(招待講演), 2011年11月4日 昭和薬科大学(東京都町田市)
 5. **Koichi Nishiyama, Hiroki Kurihara** “Mechanism involving dynamic and heterogeneous endothelial cell movement during angiogenesis,” 第19回日本血管生物医学学会学術集会 2011年12月9日 東京ステーションコンファレンス(東京都千代田区)
 6. **Koichi Nishiyama, Satoshi Arima, Hiroki Kurihara,** “Angiogenic morphogenesis driven by collective endothelial cell behavior” 第34回分子生物学会年会(招待講演) 2011年12月13日 横浜パシフィコ(神奈川県横浜市)
 7. **西山功一・栗原裕基** 「Ex vivo 血管新生における血管内皮細胞の集団的運動」第117回日本解剖学会総会・全国学術集会(招待講演) 2012年3月26日 山梨大学(山梨県甲府市)
※京都大学大学院医学研究科の三浦岳先生との協同研究のデータが発表内容に含まれる。
 8. **西山功一** 「血管構造をつくる血管内皮細胞動態の可視化と理解」第34回日本血栓止血学会学術集会(招待講演) 2012年6月8日 ハイアットリージェンシー東京(東京都 新宿)
※京都大学大学院医学研究科の三浦岳先生との協同研究のデータが発表内容に含まれる。
 9. **澤井哲** “Information Processing and Self-organization in Developing Cells,” CDB Symposium 2012 on Quantitative Developmental Biology, 2012.3.28 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター, 神戸
 10. **澤井哲** 「アメーバの自発的形態変化とリン脂質シグナルの自己組織化パターンとの関係」分子ロボティクス研究会2月月例会 2012.2.13 東京工業大学田町キャンパス
 11. **澤井哲** “Imaging analysis of self-organization in moving amoebae,” The Joint Symposium by JST/BBSRC Molecular Imaging and Systems Biology, 2012.1.30 東京大学弥生講堂
 12. **澤井哲** 「アメーバ運動を誘起する場のリズムと波」新学術領域研究「動く細胞と秩序」公開シンポジウム 2012.1.27 名古屋大学
 13. **澤井哲** “Adaptive fold-change detection in chemotactic cells and its underlying network topology,” 第49回日本生物物理学会年会シンポジウム「生命システムの情報処理」2011.9.17 兵庫県立大学書写キャンパス(姫路)
 14. **澤井哲** 「いきいきした状態の物理学を目指して」生物物理若手の会夏の学校メインシンポジウム『生物における運動とエネルギーの物理』2011.8.26 関西セミナーハウス(京都)
 15. **澤井哲** 「細胞と細胞集団にみる自己組織化現象」基礎研究会2011 非平衡系の物理『ミクロとマクロの架け橋』2011.8.19 京都大学基礎物理学研究所
 16. **Satoshi Sawai** “Spatial phase singularities and cell shape dynamics,” International conference on Engineering of Chemical Complexity Mini-symposium - Applications to Cell Biology, 2011.7.7 ダーレム・ベルリン・ドイツ
 17. **Enomoto, A.** “Mechanisms for neurogenesis in the postnatal and adult brains and psychiatric disorders,” T5th International Symposium on Nanomedicine, 2012.3.15 名古屋
 18. **高木新** 「セマフォリンによる翻訳制御を介したC. elegans 表皮形態形成の調節」第84回日本生化学会大会 シンポジウム『翻訳制御の多様性』2011年9月22日(木) 京都国際会議場
 19. **飯田敦夫** “Metalloprotease-Dependent Onset of Blood Circulation In Zebrafish,” 7th Aso International meeting, 2011/6/30 熊本
 20. **Kumano, G., Negishi, T., Takatori, N. and Nishida, H.** “Roles for maternally-localized PEM in ascidian germline development,” Joint meeting of JSDB 45th and JSCB 64th, 2012/5/31 Kobe, Japan
 21. **松井貴輝, 岡本仁, 別所康全** 「ゼブラフィッシュの左右非対称性を規定するクッペル細胞の形成メカニズム」第153回日本獣医学会 2012年3月27日 埼玉県さいたま市
 22. **稲垣直之** “A quantitative description of neurite length-sensing and neurite outgrowth involved in neuronal symmetry breaking,” 20th Annual Computational Neuroscience Meeting, 2011年7月27日 Stockholm, Sweden
 23. **稲垣直之** “A quantitative description of neurite length-sensing and neurite outgrowth involved in neuronal symmetry breaking,” EMBO Conference on Systems Dynamics of Intracellular Communication, 2011年5月15日 Engelberg, Swiss
 24. **稲垣直之** “Mechanism of Neuronal Polarization Mediated by Shootin and Its Roles in the Brain,” 第34回 日本神経科学大会 2011年9月16日 横浜
 25. **稲垣直之** 「Shootin1による軸索形成とリン酸化によるその制御」第84回 日本生化学会大会, 2010年9月21日 京都
 26. **稲垣直之** “A Positive Feedback between Neurite Length-sensing and Neurite Outgrowth Involved in Neuronal Symmetry Breaking,” 第54回 日本神経化学大会 2011年9月29日 加賀
 27. **長谷川明洋** 「炎症の誘導にともなうリンパ球浸潤のバイオイメージング」第20回日本バイオイメージング学会学術集会 2011年8月31-9月2日 千歳
 28. **長谷川明洋, 白井睦訓, 中山俊憲*** 「喘息肺での浸潤リンパ球のリアルタイムイメージング」第85回日本細菌学会総会 2012年3月27-29日 長崎
 29. **Nakamura, T.,** “Involvement of Wnt and BMP signaling pathways in the regional specification of early blastoderm in the cricket *Gryllus bimaculatus*,” The 2nd international conference on the Cricket / RNAi symposium for medicine-agriculture-engineering collaboration project (joint meeting), 2012年3月22日 徳島大学(徳島県・徳島市)
 30. **Nakamura, T.,** “Role of Wnt and BMP signaling pathways in the regional specification of early blastoderm in the cricket *Gryllus bimaculatus*,” International Congress of Entomology, 2011年8月19日-25日 The EXCO-Daegu Convention Center(Korea, Daegu)

31. 佐藤 有紀 「トランスジェニックウズラ胚のタイムラプス観察からわかった血管内皮細胞のふるまい」 日本顕微鏡学会第55回シンポジウム 2011年9月30-10月1日 かがわ国際会議場(高松市)
32. 佐藤 有紀 「血管のトランスポジション現象を支える血管内皮細胞の動き」第117回日本解剖学会総会・全国学術集会 2012年3月26-28日 山梨大学(甲府市)
33. 渡部美穂 「GnRHニューロンの機能制御」第17回「性と生殖」公開シンポジウム エストロゲンと本能行動, 2011年12月4日 早稲田大学(東京)
34. 玉田篤史・河瀬聡・村上富士夫・上口裕之 「ミオシンモーターによる神経細胞の回転運動」第63回日本細胞生物学会大会, 2011年6月27日 北海道大学(札幌市)
35. 吉浦茂樹 “Non-cell-autonomous control of the orientation of stem cell polarity and division,” 第1110回ウイルス研究所セミナー 2011年6月24日 京都大学ウイルス研究所(京都市)
36. 吉浦茂樹 “Non-cell-autonomous control of the orientation of stem cell polarity and division,” The 1517th Biological Symposium(招待講演)2011年7月29日 国立遺伝学研究所(静岡県)
37. 米村重信 “Perception of the death of an adjacent cell in an epithelial sheet and the mechanism of cell junction development according to forces applied during wound closure movement,” 第34回日本分子生物学会 2011年12月16日 パシフィコ横浜(神奈川県)
38. Tadokoro, R., “Ex vivo live-imaging to directly visualize melanin transfer from melanocytes to keratinocytes in the skin,” Top Runners–Women’s Life in science-, 2012.1.19 奈良

A03

- Havashi, S. 「エンドソームシャットリングによる細胞成長の制御」第5回膜生物学グローバルCOE研究討論会 2011年7月21日 淡路市
- Havashi, S. “Force coupling in three-dimensional epithelial morphogenesis in Drosophila,” 第49回日本生物物理学会年会 2011年9月16日 姫路市
- Havashi, S. “Imaging and quantitative approaches or the study of epithelial morphogenesis in Drosophila,” RIKEN-Taiwan National Science Council Workshop on Biomedical Imaging and Image Processing, 2011年11月18日 神戸市
- Havashi, S. “Cell and tissue morphogenesis in Drosophila India-Japan Workshop,” 2012年1月9日 バンガロール、インド
- Takaki Miyata “Cross-talk between moving cells and microenvironments as a basis of emerging order in multicellular system,” 日独発生生物学会合同大会 2011年3月24日 ドレスデン(独)
- 宮田卓樹 “Neural stem cells and early-born neurons collaborate for neocortical histogenesis,” 最先端研究開発支援プログラム「心を生み出す神経基盤の遺伝子学的解析の戦略的展開」国際シンポジウム「幹細胞から見た神経発生」2012年1月 慶應義塾大学三田キャンパス(東京都)
- 三浦岳 「上皮間葉間相互作用による肺の枝分かれ構造形成」日本数理生物学会(招待講演) 2011.9.13 明治大学(東京)
- 三浦岳 「フェーズ フィールド 法を用いた肺の枝分かれ構造形成のモデル化」日本解剖学会(招待講演) 2012.3.26 甲府大学(山梨)
- Takashi Tsuji “Tooth Regenerative Therapy as a Future Organ Replacement Regenerative Therapy,” Taiwan Orthodontic Society 2011 Annual Session, 2011年8月13日 Taipei, Taiwan
- Takashi Tsuji “Fully Functional Bioengineered Tooth Replacement as a Future Tooth Regenerative Therapy,” Program for 4th Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry, 2011年10月9日 広島・広島国際会議場
- 辻孝 「歯の発生における細胞のダイナミクスと歯の再生」第117回日本解剖学会総会・全国学術集会 2012年3月26日 山梨・山梨大学甲府キャンパス
- 辻孝 「次世代再生医療としての機能的な器官再生」こうよう会近畿地域行事講演会 2012年1月22日 大阪・大阪第一ホテル
- 辻孝 「器官原基再生からアプローチした機能的な器官再生」京都大学再生医学研究所平成23年度学術講演会 2011年12月26日 京都・芝蘭会館稲森ホール
- 辻孝 「未来の歯科治療としての歯科再生医療」新潟県歯科医学大会講演 2011年10月30日 新潟・新潟県歯科医師会館
- 辻孝 「未来の歯科治療としての歯科再生医療」日本学術会議歯学委員会シンポジウム 2011年10月18日 愛知・名古屋国際会議場
- 辻孝 「未来の歯科治療としての歯の再生」九州大学創立百周年記念講演会 2011年7月23日 福岡・九州大学
- 辻孝 「未来の歯科治療としての歯科再生医療研究の現状と将来展望」長田中央研究所講演 2011年6月2日 東京・長田中央研究所
- 辻孝 「未来の歯科治療としての歯科再生医療研究の現状と展望」鶴見大学歯学部口腔病理学講座セミナー 2011年5月24日 神奈

川・鶴見大学

- 辻孝 「器官原基の再生からアプローチした器官再生—外胚葉性器官の再生をモデルとして」再生医学研究所講演 2011年5月10日 京都・再生医学研究所
- 辻孝 「未来の歯科治療としての歯科再生医療」大阪口腔インプラント研究会総会特別講演 2012年5月20日 大阪・大阪国際会館
- Keiko Muguruma “Neural induction and self-organization in three-dimensional ES cell culture,” Key Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine, 2011年9月8日 熊本大学(熊本市)
- Keiko Muguruma “Neural induction and self-organization in three-dimensional ES cell culture,” 「ES細胞からブルキンエ細胞への分化誘導—発生過程の再現と移植の試み」, 第34回日本神経科学大会 (Neuro2011) 2011年9月15日 パシフィコ横浜(横浜市)
- Takashi Nagasawa “CXCL12 and reticular niches for hematopoietic stem and progenitor cells,” 40th Annual Scientific Meeting of the ISEH -Society for Hematology and Stem Cells, 2011年8月26日 バンクーバー(カナダ)
- Takashi Nagasawa “Adipo-osteogenic progenitors constitute reticular niches for hematopoietic stem and progenitor cells,” The 23th Korean Society of Bone Metabolism Autumn Scientific Congress, 2011年11月19日 ソウル(韓国)
- Takashi Nagasawa “Bone marrow niches controlling behavior of hematopoietic stem and progenitor cells,” The 21st Hot Spring Harbor Symposium jointly with 9th Global COE international Symposium, 2012年1月22日 九州大学(福岡)
- Takashi Nagasawa “Bone marrow niches for hematopoietic stem and progenitor cells,” 日本炎症・再生医学会, 2011年6月3日 国立京都国際会館(京都府)

シンポジウム

- 「動く細胞と秩序」主催 公開国際シンポジウム 日時:平成25年1月22日(火)ー23日(水) 場所:理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター(CDB) オーディトリウム
- 日本数理生物学会第22回大会 企画シンポジウム「血管形成のイメージングと数理モデル」(共催:新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の形成」) 日時:平成24年9月12日(水) 場所:岡山大学大学院自然科学研究科棟、スピーカー:三浦岳(京都大学)、西山功一(東京大学)、小林亮(広島大学)、佐藤有紀(熊本大学)、福原茂朋(国立循環器病研究センター)
- 2012年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ 「糖鎖神経生物学」「血管と神経」「動く細胞と秩序」3領域合同シンポジウム(共催:新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の形成」) 日時:平成24年7月27日(金) 場所:仙台国際センター、スピーカー:宮田卓樹(名古屋大学)「動く細胞と秩序の願い」、稲垣直之(奈良先端科学技術大学院大学)「神経極性形成のメカニズムのシステムバイオロジー」、仲嶋一範(慶應義塾大学)「動く神経細胞の挙動を制御するメカニズム」
- 第1回数理生物学サマーレクチャーコース「数理モデリングの基礎とその応用」(共催:新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の形成」)場所:理化学研究所神戸研究所C棟1F オーディトリウム 日時:平成24年7月9日(月) 講師:柴田達夫(理研CDB)「動力学モデリング」7月10日(火) 講師:柴田達夫(理研CDB)「動力学モデリング特論」、三浦岳(京都大学)「シミュレーションの基礎」
- 第1回多細胞動態研究のためのブレインストーミング・ワークショップ「多細胞動態の力学的制御とそのモデル化・生化学場との統合的理解を目指して」(共催:新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の形成」) 場所:理化学研究所神戸研究所C棟1F オーディトリウム 日時:平成24年6月26日(火)、スピーカー:宮田卓樹(名古屋大学)、辻孝(東京理科大学)「細胞運動・組織形成での力学・化学応答」6月27日(水)、スピーカー:米村重信(理研CDB)「力学場と化学場の測定・可視化と摂動技術の開発」
- 第117回日本解剖学会シンポジウム「枝分かれ構造の形成原理」(共催:新学術領域「動く細胞と場のクロストークによる秩序の形成」) 日時:平成24年3月26日(月) 場所:山梨大学甲府キャンパススピーカー:小林亮(広島大学)「フェーズフィールド法とその応用」、三浦岳(京都大学)「フェーズフィールド法を用いた肺の枝分かれ構造形成のモデル化」、伊藤正孝(防衛医科大学)「涙腺細胞の増殖と分枝形成におけるFGFの働きについて」、西山功一(東京大学)「ex vivo 血管新生における血管内皮細胞の集団的運動」、門谷裕一(北里大学)「唾液腺分枝形態形成における細胞ダイナミクス」、辻孝(東京理科大学)「歯の発生における細胞のダイナミクスと歯の再生」
- 「動く細胞と秩序」主催 第1回国際公開シンポジウム 「動く細胞と場を読む」 日時:2012年1月27日(金)13:30~18:05 場所:名古屋大学医学部講堂(中央診療棟3階) 〒466-8550 名古屋市中区鶴舞町5 鶴舞キャンパス、スピーカー:池谷裕二(東京大学 薬学

系研究科)「メソコピック回路から眺めた脳システム」、高橋淑子(奈良先端科学技術大学院大)「発生における管組織の形成:伸張と上皮化の協調メカニズム」、松野健治(東京理科大)「細胞の左右非対称な歪みが生み出す「力」による器官形態の新しい形成機構」、横田秀夫(理研 基幹研究所)「ライブセルイメージングからライブセルモデリングに向けた画像処理技術の開発」、澤井哲(東京大学 総合文化研究科)「アメーバ運動を誘起する場のリズムと波」、木梨達雄(関西医



科大学)「Rap1 シグナルによるリンパ球動態の制御機構」、仲嶋一範(慶應義塾大学)「大脳皮質発生における移動神経細胞のダイナミクス」

- 「生命をシステムとして見る一ゆらぐ分子が生命現象を担えるのはなぜか？」 日時:2011年10月6日(木)9:00~16:15 場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス新教育研究等講堂3
9:00~10:30、10:45~12:15:「細胞の1分子生物学 ゆらぎと細胞機能」 上田昌宏(大阪大学大学院生命機能研究科特別研究推進講座 特任教授)、13:00~14:30、14:45~16:15:「シグナル伝達のシステム生物学 生命をシステムとしてとらえる」 黒田真也(東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻 教授)、概要:生物を構成する分子や細胞はそれ自体が“ゆらいで”おり、生化学反応や細胞間相互作用などにおいて、ある確率で必ず“エラー”が発生するはずである。すべての反応にエラーがあるなら、個体全体の過程がプログラム通り動くことはほぼ絶望的であろう。また、例えば個々の細胞は、個体や組織の中ではごく小さな一部に過ぎず、それぞれの細胞が組織全体を眺めながら自らの行動を決めているとはとても考えられない。それにも関わらず、システムとしての生命は全体として秩序ある見事な振る舞いを見せ、個体や世代を超えて“よく似た”組織を作り上げることができる。構成要素が“ゆらぐこと”にどのような意義があるのか、そして、その“ゆらぐ”構成要素が相互作用することによっていかにして“生きたシステム”が生じるのかを、本分野のリーダーであるお二人の先生の講義を通して考えてみたい。
- 日本発生生物学会 第44回大会 日時:平成23年5月19日(木)09:00~11:30 本領域共催のシンポジウム「Morphogenesis based on cell polarization」が開催されました。

セミナー

- 「神経細胞の対称性の破れと極性形成のメカニズム」 日時:平成24年2月28日(火)16:00~ 場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟 1階ラウンジ 稲垣直之(奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科)
- 「Cdk5を基盤とした精神疾患発症機構の解明」 日時:平成24年2月24日(金)16:30~ 場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟 1階ラウンジ 林周宏(武蔵野大学薬学部)
- 「脳の形成におけるリーリンの機能とその制御機構解明を目指して」 日時:平成23年12月27日(火)13:30~場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟3階会議室 服部光治(名古屋市立大学大学院薬学研究科病態生化学分野 教授)
- 「遺伝子にコードされた分子スパイによる生命現象の解明に向けて」 日時:平成23年9月28日(金)17:00~場所:名古屋大学鶴舞キャンパス基礎研究棟1階会議室2 永井健治(北海道大学電子科学研究所ナノシステム生理学研究分野 教授)
- 「Role of guidance receptors in cortical radial migration」 日時:平成23年9月17日(土)18:30~ 場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟3階会議室3 Dr. Xiaobing Yuan(Laboratory of Neural Circuit Development, Institute of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences(SIBS),Chinese Academy of Sciences(CAS))
- 「Cortical Interneuron Development」 日時:平成23年9月13日(火)17:00~場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟1階ラウンジ Prof. John L.R. Rubenstein (Nina Ireland Distinguished Professor in Child Psychiatry, Nina Ireland Laboratory of Developmental Neurobiology, Center for Neurobiology and

Psychiatry, Department of Psychiatry, University of California, San Francisco (UCSF))

- 「肺の枝分かれ構造の形成機構」 日時:平成23年7月15日(金)17:00~18:00 場所:名古屋大学鶴舞キャンパス基礎研究棟1階会議室2 三浦岳(京都大学大学院医学研究科形態形成機構学 准教授)
- 「臓器形成と細胞外タンパク質移送のチェック機構」 日時:平成23年6月13日(月)17:30~場所:関西学院大学神戸三田キャンパス4号館311号教室 川野武弘(Samuel Lunenfeld Research Institute Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada)
- 「神経軸索形成における細胞極性転換を支える分子機構 ~ DLK-JNK 経路と微小管制御 ~」 日時:平成23年6月2日(木)17:00~18:30 場所:名古屋大学鶴舞キャンパス基礎研究棟1階会議室 平井秀一(横浜市立大学・分子細胞生物学)
- 「Role of microtubules and acto-myosin in the tangential migration of cortical interneurons」 日時:平成23年3月10日(木)18:00~ 場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟3階会議室 Dr. Christine Métin (Chargée de Recherche 1ere Classe, INSERM, Team leader in Institut du Fer à Moulin, INSERM U839)
- 「小型魚類を用いた体軸形成・神経発生機構の解析」 日時:平成23年2月9日(水)16:30~ 場所:名古屋大学鶴舞キャンパス修士講義室(基礎研究棟別館3F) 日比正彦(名古屋大学生物機能開発利用研究センター大学院理学研究科・動物器官機能学分野 教授)
- 「しっぽの科学:もう一つの神経管-Secondary Neurulation-のしくみ」 日時:平成23年1月26日(水)17:00~場所:名古屋大学鶴舞キャンパス基礎研究棟第二会議室 高橋淑子(奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 教授)
- 「Opposing Nodal/Vg1 and BMP signals mediate axial patterning in embryos of the basal chordate amphioxus.」 日時:平成23年1月22日(土)13:30~場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟5階会議室 Dr. Takayuki Onai (Marine Biology Research Division, Scripps Institution of Oceanography, University of California San Diego)
- 「細胞の挙動の解析からほ乳類初期発生を考える」 日時:平成22年12月21日(火)16時30分~ 場所:名古屋大学鶴舞キャンパス基礎研究棟1階会議室2 藤森俊彦(基礎生物学研究所-初期発生研究部門 教授)
- 「Genetic regulation of the development of cortical interneurons and principal cells」 日時:平成22年12月6日(月)14:30~場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟4階会議室 Dr. Goichi Miyoshi (Neuroscience Program and the Department of Cell Biology, Smilow Research Center, New York University School of Medicine)
- 「Overlapping function of Lmx1a and Lmx1b in anterior hindbrain roof plate formation and cerebellar growth」 日時:平成22年12月3日(金)13:30~場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟3階会議室 Dr. Yuriko Mishima (University of Chicago, RIKEN BSI)
- 「DNA複製の非対称性が生み出す進化の駆動力 -実証性ダーウインニズム批判-」 日時:平成22年11月24日(水)16:50~ 場所:関西学院大学神戸三田キャンパスIV号館2階205号室 古澤満((株)ネオ・モルガン研究所 最高科学顧問)
- 「マウス精子幹細胞の正体にどこまで迫れるか？」 日時:平成22年11月24日(水)16:30~場所:名古屋大学鶴舞キャンパス基礎研究棟1階会議室2 吉田松生(基礎生物学研究所生殖細胞研究部門)
- 「哺乳類概日振動ネットワークにおける時計遺伝子の発現位相差の解析」 日時:平成22年10月29日(金)17:00~ 場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟4階会議室4 小川雪乃(慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科先端生命科学プログラム)
- 「The regulation of intermediate filaments: a new function for the tumor suppressor Adenomatous Polyposis Coli」 日時:平成22年10月21日(木)17:00~場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟2階会議室 Dr. Yasuhisa Sakamoto(Institut Pasteur, Cell polarity and migration group)
- 「マウス成体脳室下帯における細胞移動と平面極性決定」 日時:平成22年9月28日(火)17:00~場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟3階 廣田ゆき(名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野)

- 「Pattern formation in the cerebellum」 日時:平成22年8月31日(火) 15:00～場所:名古屋大学鶴舞キャンパス基礎別館3階修士講義室 Dr. Richard Hawkes (Professor, University of Calgary)
- 「Animal models of major mental disorders for gene pathways and circuitry: Genetic risk factors in proliferation, migration and other developmental cellular processes」 日時:平成22年8月30日(月) 13:30～場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟1階ラウンジ Dr. Atsushi Kamiya (Assistant Professor, Johns Hopkins University, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences)
- 「細胞外マトリックスの多様性とその細胞識別機構」 日時:平成22年8月27日(金) 17:30～場所:慶應義塾大学信濃町キャンパス総合医科学研究棟1階ラウンジ 関口清俊(大阪大学蛋白質研究所 教授)
- 「Interkinetic Nuclear Migration in the Vertebrate Neural Tube」 日時:平成22年8月24日(火) 17:00～場所:名古屋大学鶴舞キャンパス基礎研究棟1階会議室 Dr. Philip Spear (Teaching Staff, University of California Davis)

(4) 「国民との科学・技術対話」

- 2012年3月10日(土) 京都大学アカデミックデイ「サイエンスカフェ」
内 容: 一般入場者と研究に関する議論を行う
参加者: 一般市民約350名(アンケート回収41名中、男性23、女性18、10歳代10、20歳代4、30歳代6、40歳代8、50歳代5、60歳代5、70歳以上3、わかりやすかった15、ややわかりやすかった19、どちらともいえない6、その他1、満足できた20、やや満足できた13、どちらともいえない6、全く満足できない1、他1)
場 所: 百周年時計台記念館(百周年記念ホール国際交流ホール)
開館時間: 10時00分～16時00分 担当者: 三浦 岳
- 「動く細胞と秩序」主催 第1回国内公開シンポジウム 「動く細胞と場を読む」 日時:2012年1月27日(金)13:30～18:05 場所:名古屋大学医学部講堂(中央診療棟3階) 〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65 鶴舞キャンパス、会場でニュースレター配布。



(写真は、公開シンポジウムポスター、研究紹介パネル展示も行った)。
参加者:133名(アン



ケート回収23名中、男性17、女性6、20歳代以下8、30歳代9、40歳代2、50歳代2、60歳代以上2、とても良い14、良い8、未回答1、とても分かりやすい13、まずまず分かりやすい8、普通2、新学術領域を知っていた16(70%)、知らなかった7(30%)

- 2011年9月15日(木)～2012年1月31日(火) 東京大学医学部・付属病院 健康と医学の博物館 第二回企画展 “血管のひみつ”
内 容: 展示企画閲覧、体験
参加者: 入場者数10731名(アンケート回収1806名中、男性865、女性928、未回答13、10歳代以下193、20歳代271、30歳代264、40歳代321、50歳代280、60歳代266、70歳以上183、未回答28、とても良い912、良い676、ふつう180、あまり良くない13、良くない3、未回答22)
場 所: 東京大学医学部総合中央館 健康と医学の博物館
開館時間: 10:00～17:00、毎週月曜日休館
担当者: 西山 功一



- 2011年8月3日(水) 第211回やさしい科学技術セミナー「光る魚で細胞を"視"る～バイオイメージングの最前線～」
主 催: 国際科学技術財団
共 催: 京都大学再生医科学研究所、ライカマイクロスシステムズ
内 容: 講演および施設見学
場 所: 京都大学iPS細胞研究所、再生医科学研究所
参加者: 合計45名(アンケート回収45名中、10歳代24、20歳代5、30歳代4、40歳代3、50歳代4、60歳代3、70歳代2、とてもおもしろかった38、おもしろかった7、とてもわかりやすかった36、わかりやすかった9)
担当者: 飯田 敦夫、他

- 2011年7月30日(土) 18:30～20:00 ウィークエンド・カフェ・デ・サイエンス(WEcafe)vo.18 僕らほ乳類の脳は、鳥やカメとは何が違うのか? 神経細胞の歩き方 in 脳 ゲスト: 田中大介(仲嶋グループ連携研究者) ファシリテーター: 蓑田裕美(国立科学博物館認定サイエンスコミュニケーター)
参加者: 10名(定員)
場所: cafe&bar さんさき坂(東京・谷中)
<国立科学博物館認定サイエンスコミュニケーター武田計測先端知財団によるサイエンスカフェ>

- 2011年7月30日(土) NHKサイエンスZERO 「シリーズ細胞の世界④ 見えた! 神経細胞の変幻自在」 VTR及びスタジオゲスト出演
放送(教育):2011年7月30日(土)0:00～0:30
再放送(教育):2011年8月4日(木)18:55～19:25
再放送(デジタル教育2):2011年8月11日(木)14:00～14:30
担当者: 仲嶋一範

- 2011年6月11日(土)、12日(日) 内容:研究室公開(研究技術体験型) 場所:名古屋大学大学院医学系研究科細胞生物学分野
参加者:合計39名(アンケート回収25名中、小学生1、中学生1、高校生7、大学生2、一般20歳代2、30歳代3、40歳代4、50歳代4、60歳代1、おもしろかった22、ややおもしろかった3)
担当者: 富田卓樹、榊原明、岡本麻友美ら



- 2011年2月9日(水) 内容:動く細胞たちが作る脳という細胞社会 —正常とその“破綻” 場所:栄光学園(鎌倉市) 参加者:一般市民、男子中学生、男子高校生、教員 合計約30名 担当者: 仲嶋一範
- 2011年2月9日(水) 内容:“進化の最高傑作”大脳皮質の形づくり(高校1年生向け) 場所:栄光学園(鎌倉市) 参加者:高校1年生男子28名、教師1名、学園卒業生1名 担当者: 仲嶋一範

8. 研究組織と各研究項目の連携状況

研究組織は以下の一覧図の通りである（計画研究代表者と同じ所属地である連携研究者は省略）

<p>計画</p> <p>細胞運動の自発的なゆらぎを利用した柔軟な環境応答の分子メカニズム 上田 昌宏 大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授 代表所属地外の連携研究者：高木拓明 (奈良県立医科大学 講師)</p> <p>細胞接着の時空間制御による免疫動態調節機構 木梨 達雄 関西医科大学生命医学研究所 教授</p> <p>乳腺組織リモデリングにおける細胞運動性の統合的制御機構の解明 橋本 茂 北海道大学医学系研 准教授</p> <p>細胞運動の自発的なゆらぎを利用した柔軟な環境応答の分子メカニズム 松田 知己 大阪大学産業科学研究所 助教</p> <p>細胞運動の自発的なゆらぎを利用した柔軟な環境応答の分子メカニズム 佐藤 純 金沢大学 脳・脳インターフェースメディスン研究 教授</p> <p>「磁場」を感じるバクテリアの磁気オルガネラを支える細胞骨格 田岡 東 金沢大学理工学域自然システム学系 助教</p> <p>アメーバ運動の“力”による細胞の自律的な前後極性形成メカニズム 岩橋 好昭 山口大学理学部 准教授</p> <p>樹状細胞の3次元での動きを制御する分子ネットワークとその時空間ダイナミクス 福井 宣規 九州大学生体防御医学研究所 教授</p> <p>細胞運動の自発的なゆらぎを利用した柔軟な環境応答の分子メカニズム 柴田 達夫 理化学研究所 CDB ユニットリーダー</p> <p>免疫細胞の移動制御の分子機構 片桐 晃子 北里大学理学部生物科学科 教授</p> <p>A01</p> <p>計画</p> <p>動いて脳を作る細胞群の動態制御機構 仲嶋 一範 慶應義塾大学医学部 教授</p> <p>線虫の生殖巣形成における上皮と基底膜のクロストーク 西脇 清二 関西学院大学理工学部 教授</p> <p>樹状構造をつくる血管内皮細胞の集合運動とその制御システム 西山 功一 東京大学大学院医学系研究科 助教</p> <p>細胞運動と誘因場の不整合性が生み出す乱れと自己組織化のダイナミクス 澤井 哲 東京大学大学院総合文化研究科 准教授</p> <p>腫瘍神経細胞が無秩序に動き始める転移能獲得のメカニズム 味岡 逸樹 東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター 准教授</p> <p>時空間的に変遷するGABA_A受容体作用による大脳皮質の層依存的な細胞移動の調節 熊田 竜郎 浜松医科大学医学部 助教</p> <p>細胞の集団的移動と接触阻害の分子メカニズムの解明 榎本 篤 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授</p> <p>細胞配置を制御する多面的な細胞特性と外部シグナルの研究 高木 新 名古屋大学大学院理学研究科 准教授</p> <p>赤血球-血管内皮細胞の相互作用に基づいた血液循環の成立機構を解明する 飯田 敦夫 京都大学再生医科学研究所 研究員</p> <p>尾をつくるための表皮細胞の動きと秩序形成機構の解明 熊野 岳 大阪大学大学院理学研究科 助教</p> <p>A02</p>	<p>計画</p> <p>神経前駆細胞の動と静を制御する場と集団の原理 宮田 卓樹 名古屋大学大学院医学系研究科 教授</p> <p>上皮細胞の動態を制御する場としての力の発生とその応答 林 茂生 理化学研究所 CDB グループディレクター 代表所属地外の連携研究者：本多久夫 (兵庫大学 教授)</p> <p>ストレスホルモンによる場(神経回路)の変化とマイクログリアの相互作用 高鶴 裕介 群馬大学大学院医学系研究科 助教</p> <p>肺の枝分かれ構造形成における細胞集団運動のメカニズムの解明 三浦 岳 京都大学大学院医学研究科 准教授</p> <p>公募</p> <p>器官形態形成における細胞動態制御機構の解明 辻 孝 東京理科大学総合研究機構 教授</p> <p>神経形成における集団的細胞運動を支える非筋型ミオシンのダイナミクスと機能 鈴木 誠 基礎生物学研究所形態形成研究部門 助教</p> <p>造血におけるニッチ間の造血幹細胞・前駆細胞の時空間的挙動の解明 長澤 丘司 京都大学再生医科学研究所 教授</p> <p>A03</p> <p>ブルキンエ細胞の秩序ある配置のための細胞と場の動的相互作用 六車 恵子 理化学研究所 CDB 専門職研究員</p> <p>脳形成における細胞移動とクロマチン動態のイメージング解析 菅生 紀之 大阪大学大学院生命機能研究科 助教</p> <p>細胞移動を基礎とした器官形成のしくみ 松井 貴輝 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 助教</p> <p>浸潤リンパ球による炎症形成過程のインビボライブイメージング解析 長谷川 明洋 山口大学大学院医学系研究科 准教授</p> <p>細胞内シユエーティンのゆらぎと細胞外シグナル勾配のクロストークによる神経極性形成 稲垣 直之 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 准教授</p> <p>コオロギのダイナミックな細胞移動を伴った胚形成に関する細胞動態制御機構の解明 中村 太郎 徳島大学 産学官連携推進部 研究員</p> <p>血管のトランスポジション現象をひき起こす血管-体節-内胚葉間相互作用 佐藤 有紀 熊本大学大学院先導機構 特任助教</p> <p>基底膜のダイナミクス及びプロテオグリカンにより制御される細胞浸潤の解析 伊原 伸治 国立遺伝学研究所構造遺伝学研究センター 助教</p> <p>Wntシグナルは細胞間接着の調節を通して脊索形成での細胞運動を制御する 木下 興行 基礎生物学研究所 形態形成研究部門 准教授</p> <p>GnRHニューロンの鼻から脳への移動におけるGABA興奮性作用の役割 渡部 美穂 群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット 助教</p> <p>神経細胞の自律的回転・旋回運動による神経回路形成の精緻化メカニズム 玉田 篤史 新潟大学研究推進機構超域学術院 准教授</p> <p>神経-グリア相互作用による神経細胞の位置決定機構の解明 吉浦 茂樹 理化学研究所 CDB 研究員</p> <p>上皮シート維持の分子機構 米村 重信 理化学研究所 CDB 室長</p> <p>色素細胞の表紙内空間配置とメラニン色素輸送のメカニズム 田所 竜介 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 助教</p>
---	---

1. 「計画研究」同士の連携

計画研究代表者（A01 上田、A01 木梨、A02 仲嶋、A02 西脇、A03 宮田、A03 林）の間で連携を相互希求するディスカッションは、領域の申請の段階から行なわれ、それが領域立ち上げの動機・原動力となった。

領域発足と同時に、仲嶋（A02）および仲嶋チームの大学院生が木梨（A01）研究室を訪問（H22年7月14-15日）し、膜分子の活性化検出法について技術指導を受けた（右）。9月3



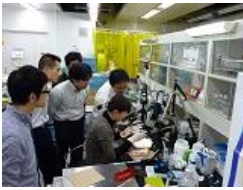
27-28日には、仲嶋（A02）チームの若手研究者が上田（A01）研究室を訪問し、移動細胞の観察・

解析法について技術指導を受けた（左）。H23年1月14日には木梨（A01）

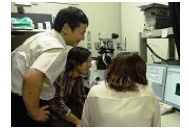
および木梨チームの若手研究者が上田（A01）研究室を訪問し、細胞運動の

統計解析法に関する指導を受けた（右）。同1月20日には、宮田（A03）および宮田チームの若手が仲嶋（A02）研究室を訪問し、スライス作成法や遺伝子導入技術を相互に紹介し合





った(左)。H24年度6月3日には宮田(A03)および宮田チームの若手が林(A03)研究室を訪問し、レーザー手術の支援を受けた(右下)。



こうした直接の訪問の機会に加えて、領域発足年度の第1回班会議(名古屋, H22年8月17日)、第2回班会議(名古屋, H22年12月18-19日)での交流が促された。特に第2回会議では、研究代表者のみならず、連携研究者も発表し、さらに、学生を含む若手出席者が皆、めいめいのポスターを貼り、ディスカッションを行なった(右)。

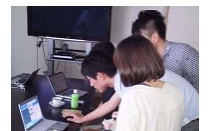


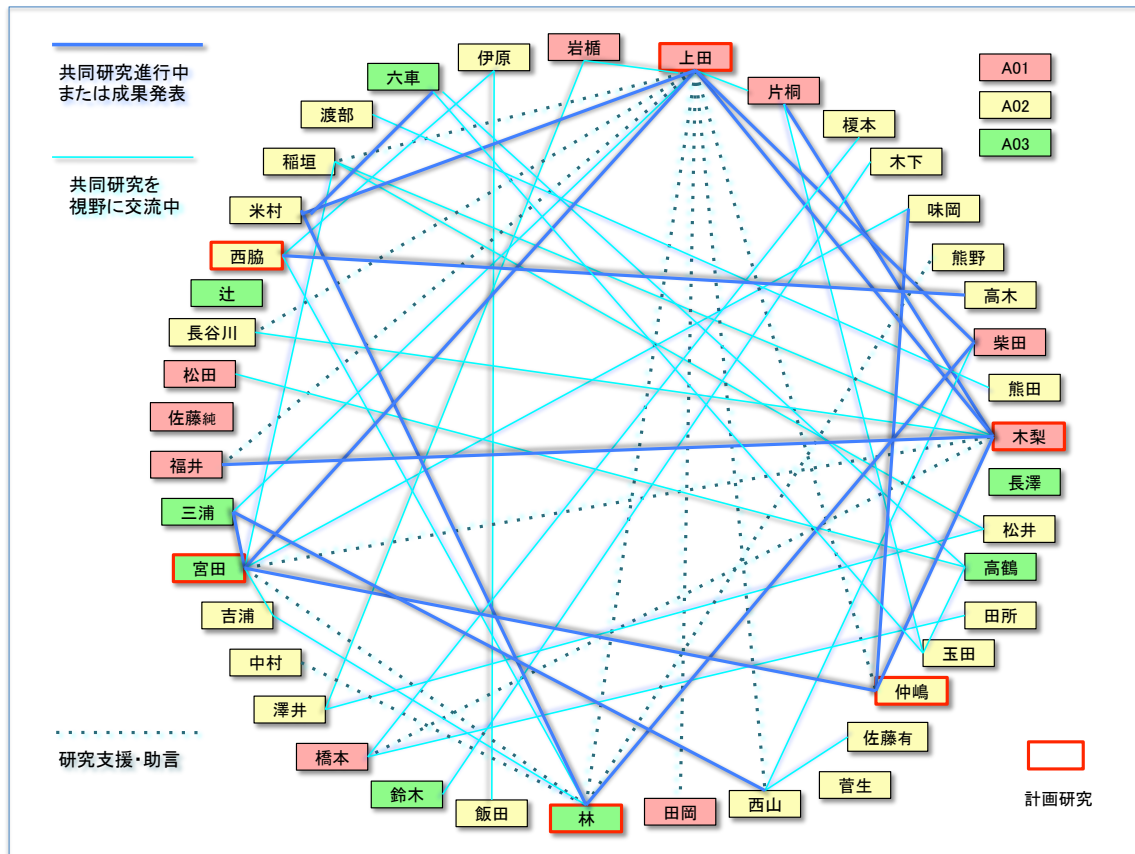
このような若手を中心とする交流を経つつ、計画研究間で以下に例示するような共同研究(添付の「領域内連携関連一覧図」のなかで太ブルー実線で示す)が進行中である。

(1) **木梨チーム(計画A01)**では、リンパ球の移動のメカニズムを分子レベルから組織レベルに至るまで追及している。(a)リンパ組織中のTリンパ球の移動は間葉系細胞と相互作用しながら非常に活発に起こることから、その動態の特徴を把握する必要がある。そこで、**木梨、片貝智哉(連携研究者)**は、**上田(計画A01)、高木拓明(連携研究者)**を訪ね、動画をもとに討論し、動態解析手法について助言を得た。イメージング取得の詳細を工夫し、**高木**らがその動画をもとに粘菌動態との相違を抽出することができた。粘菌モデルで提唱された**上田・高木**の運動方程式をどのようにリンパ球動態に関連付けられるか今後の課題である。(b)リンパ球はケモカイン刺激による移動から灌流や抗原刺激による停止接着に至るまで多彩な動態を示す。これらの過程ではインテグリンLFA-1がすべての過程で関与しており、細胞外領域のコンフォメーションが刺激に応じて変化していることが従来の解析から予想される。そこで接着・動態変化とLFA-1とICAM-1の結合動態がどのように関連しているか明らかにするため、**上田、石橋宗典(連携研究者)**らと連携し、LFA-1の一分子解析に取り組んでいる。**木梨**らが一分子観察に適した細胞系を構築し、**石橋**らとともにイメージングが行えるようになった。今後、ICAM-1上でのLFA-1分子の拡散動態から結合速度に関する情報を抽出し、数理モデルに基づいた結合動態を明らかにする予定である。

(2) **仲嶋チーム(計画A02)**では、マウス大脳皮質を構築するニューロン群がその誕生部位から最終配置部位に移動する過程が、周囲の構造や細胞外基質等との相互作用を通じていかなる機構で制御されているかを明らかにすべく取り組んでいる。仲嶋らが独自に探求してきた「場」からの因子に対するニューロン内の応答を解析する過程で、ニューロンの細胞内シグナル経路に、リンパ球が外的因子に反応する際に用いるシグナル経路と類似ないし共通する部分があることが分かってきた。そこで、**仲嶋と大学院生が木梨(計画A01)**の研究室を訪ねて**木梨研究室**が開発した細胞内センサーを用いた実験手技等の指導を受けた。さらに頻回のメールや電話での意見交換、直接、生データを見ながらの討論の他、さまざまなサンプルの提供を受けて精力的に共同研究を遂行中である。このようにして得られた研究結果は、現在論文として発表すべく準備中である。一方、**木梨チーム**がスライス培養系を確立するにあたり、**仲嶋**による神経系組織に対するスライス作成プロトコルおよびトラブルシューティングなどが非常に役立った。双方向的な連携の例として挙げることができる。

(3) **宮田チーム(計画A03)**では、神経前駆細胞の挙動に対して、ライブ観察や機能実験によって取り組んでいる。その中で、細胞の大集団の中での特定の細胞の「分布」の様子を定量的、統計的に理解する必要に迫られた。**宮田、岡本麻友美(連携研究者)**が**上田(計画A01)、高木拓明(連携研究者)**を訪ね、手持ち動画を示し、アプローチ法について上田・高木、および上田チームの若手研究者たちから助言を得た(右)。その後、高木による解析ソフト作成・提供を経て、目的とする細胞の「分布」のしかたに「ランダムである」、「ややクラスター化の傾向にある」などの評価を与える事ができるようになった。このようにして得たデータも含む内容で学会発表(2011年9月日本神経科学会 岡本他、2012年5月日本発生生物・細胞生物 合同学会 篠田他)を行うに至った。





領域内「連携」相関一覧図 (H24 年 4 月時点) * 図の説明: H23 年度末時点で、「領域内連携・共同研究に関する調書」を研究代表者全員が提出し、「縁組み」の段階について状況のとりまとめを行なった。初期相談段階・話し合い程度やラボ・実験装置等の見学のレベルから、徐々に具体的な研究実行に進んでおり、「共同研究」段階の(太いブルー実線で結んだ)ものは、学会での発表や論文執筆中ないし準備中の段階にあるものが多い。計画研究代表者と公募研究者の間での交流, A01, A02, A03 という項目を越えた連携の例も, それぞれ多い。

2. 公募研究が加わってからの連携

★公募にあたっての努力:

前もって, 各種学会の抄録集を通覧し, 各方面に幅広く当領域の資料を送付した。その結果, 応募が 160 件, 採択の倍率は 4.57 倍であった。「越境的」, 「相互反応的」, 「多様」, との目標が十分に達成できた。

(1) 計画研究と公募研究の間の連携の例

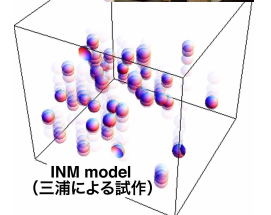
H23 年 6 月 西脇 (計画 A02) グループが共同研究の一環として高木新 (公募 A02) グループの田中洋希 (大学院生) を受け入れ, 線虫 *C. elegans* 細胞のライブイメージングを行った (右)。また, 蛍光標識したタンパク質分子の表皮細胞内における動態をライブ観察した。



H23 年 7 月 宮田 (計画 A03) チームが, 稲垣 (公募 A02) チームの鳥山道則研究員を受け入れ, スライス培養とライブイメージングの技術支援を行なった (右)。



H23 年 7 月 宮田 (計画 A03) チームが, 三浦 (公募 A03) を受け入れ, 肺上皮細胞のイメージング支援を行なった。一方, 三浦は, 宮田チームのイメージングを参考にして核移動モデルの試作 (右) を行なった。すなわち, 両方向性の連携が成り立った。



H23 年 8 月 上田 (計画 A01) グループが, 西山 (公募 A02), 長谷川 (公募 A02), お

よび稲垣（公募 A02）チームの大学院生（柴田浩孝）を受け入れ、高木拓明（連携研究者）による「細胞運動軌跡の統計解析手法」講義と、個別事例についての討論を行なった（右）。



H23年11月 上田（計画 A01）チームが、田岡（公募 A01）および同チームの大学院生（島尻翔）、福井（公募 A01）チームの助教（実松史幸）、稲垣（公募 A02）チームの大学院生（中澤瞳、前野貴則）を受け入れ、「全反射照明蛍光顕微鏡を用いた蛍光一分子計測」の講義および実習を行なった。参加者が試料を持ち込み、実際に観察を試みながら、助言や議論を重ねた（右）。



H23年12月宮田（計画 A03）チームが、三浦（公募 A03）チームの研究者（平島剛志）を受け入れ、肺上皮細胞のイメージング支援を行なった。

H24年2月 木梨（計画 A01）チームが、長谷川（公募 A02）、橋本（公募 A01）および同チームの学生2名、福井（公募 A01）チームの大学院生を受け入れ、二光子顕微鏡による *in vivo* イメージングについて、マウスの管理から顕微鏡周辺環境の整備に至るまで、個別のニーズに応じた技術支援を行なった（右）。福井チームと木梨チームの連携は論文出版につながった。



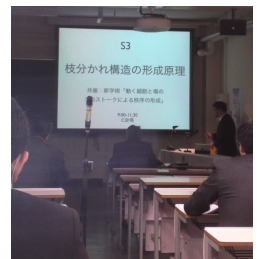
H24年4月 木梨（計画 A01）チームが、稲垣（公募 A02）チームと共同研究を開始。稲垣チームの大学院生（東口泰奈）が木梨当研究室を訪問し、樹状細胞の移動、接着における役割を解析中。

仲嶋チーム（計画 A02）は、人工的多孔性スポンジによる三次元培養手法についての味岡（公募 A02）の論文発表（*Biomaterials*, 2011）に共著者として貢献。味岡と、神経細胞が無秩序に分裂しないしくみに関わる共同研究も展開中。

林（計画 A03）チームは、柴田（公募 A01）と、上皮細胞の挙動の定量解析、力学的モデル構築について共同研究中。

（2）公募研究同士の連携の例

西山（公募 A02）の取得した血管内皮細胞の挙動のトレース情報をもとにして、三浦（公募 A03）が数理モデル作成で協力する共同研究が始まり、その成果が、シンポジウム（2012年3月解剖学会「枝分かれ構造の形成原理」写真）、ワークショップ（2012年5月発生生物細胞生物合同年会）で発表され、さらに西山・三浦は、共同で数理生物学会（2012年9月）のシンポジウムをオーガナイズ。そのシンポジウムには佐藤（有）（公募 A02）も参加。



橋本（公募 A01）が乳腺上皮細胞のリモデリングについての研究で注目しているシグナル経路が、田所（公募 A02）がメラノサイトの顆粒分泌の分子機構を考える過程で注目し始めた経路と関係が深いことが、班会議における議論で明らかになり、連携が始まった。

飯田（公募 A02）がゼブラフィッシュの血球と血管内皮細胞との関係性を問う上で注目する分子機構をさらに追求する上で伊原（公募 A02）から接着因子に関する助言を受け、連携している。



高鶴（公募 A03）と玉田（公募 A02）、松田（公募 A01）、六車（公募 A03）が共同研究案の意見交換・立案に向けて総合討論の場を設け、連携が始まった（2012年6月：右写真）。

3. 「若手の会」

若手研究者や学生を中心として、1泊2日の泊まり込み形式で研究発表を行い、交流を深めた（2012年3月）。現場での技術的な問題の他、ラボでの生活や研究哲学など、多岐にわたる話題を通じてお互いに身近になり合うことができた。



9. 研究費の使用状況（設備の有効利用，研究費の効果的使用を含む）

1. 計画研究における予算執行

計画研究における予算執行のなかで「設備備品費」に該当するものは、ほとんどが、当領域の「研究軸1」に沿った解析，すなわち細胞の動きやその原理を探ることをめざして高い時間空間分解能でイメージングを行なうためのものである。

例えば，上田昌宏は時間分解能に優れた性能を発揮する CCD カメラを購入し，分子ダイナミクスの測定や細胞運動計測に用いている。また，木梨達雄は，細胞接着の動態を分子レベルの解像度で把握するために全反射ユニットを導入し，細胞追跡のための顕微鏡ステージ環境の整備を充実させることを達成した。仲嶋一範も，ダイナミックセルカウント機能や計測機能を有する蛍光顕微鏡を導入し，定量的な解析を再現性良く実施する系を構築し得た。西脇清二は共焦点顕微鏡を導入して細胞骨格などの分子のライブ可視化を果たした。宮田卓樹も，共焦点顕微鏡を購入し，網羅的な細胞観察に役立てている。

これらはいずれも H22 年度（当領域の発足年度）に導入され，計画研究の推進にタイムリーに貢献し一部の成果はすでに論文出版に至っている（仲嶋，西脇）。

また，総括班が担当する「技術支援」の実施項目としてこうして導入された設備を用いて行なうイメージング支援が公募研究代表者に対して明示され，募集に応じた公募研究代表者やチームの学生を含む若手研究者の迎え入れ，細胞可視化技法やイメージングについての支援・指導が頻繁に行なわれている（上田，木梨，仲嶋，西脇，宮田：23～26 ページ）。

上記の「設備備品」以外の予算としては，実験等に必要の消耗品，研究推進のための人員雇用の費用，成果発表・情報交換のための国内外への出張旅費，論文投稿に要する費用などに充てられている。

2. 総括班における予算執行

総括班では，領域内の交流的活動を支えるための事務人員の雇用費，会議開催に関わる費用，事務連絡全般についての郵送費，技術支援や相互訪問，講師等の招聘のための旅費，ホームページ関連費用，ニュースレター作成に関する費用，シンポジウム開催案内に要する費用等が予算執行されている。

また，公募研究同士による共同研究の促進のために物品購入支援も行なっており，その目的で消耗品費の予算執行も行なっている。

交流促進・支援に関する旅費執行については，「項目5」（5 ページ）に示したとおり H23 年度，当初やや使用の円滑さに難があったため，より柔軟対応をし，効果的な交流促進に役立てることができるよう務めている。

10. 今後の研究領域の推進方策

「動く細胞」が「場」といかに対峙し作用し合って形態的・機能的「秩序」が細胞集団・組織・器官にもたらされるかについて理解を深めることを大目的（「項目3」, 3ページ）とする本領域は、以下の2方向の問い（「項目3」, 3ページ）、すなわち（問1）いかに「場」・外的因子が「動く細胞」に対して指導的・拘束的に作用し「秩序」をもたらすか、（問2）細胞の「動き」・ランダムさ・奔放さ・ゆらぎが積極的に「秩序」生成に貢献するのではないか、という問いを抱き、以下の3つの研究軸（「項目3」, 3ページ）、すなわち（研究軸1）「動き」の定量的・分析的把握、（研究軸2）「動く細胞」と「場」の「対話」の実体把握、（研究軸3）数理モデル化を通じた秩序生成の理解、に沿った努力が研究代表者それぞれの系に対して行なわれてきた。さらに、そうした個別の営みを相互補完的・越境的に結び付け合って（「項目8」, 23~26ページ）、本領域ならではの新しい理解境地への到達と学術・社会に対する波及的貢献をめざしている。

「項目4」（4ページ）、「項目6」（6ページ）、「項目7」（15~22ページ）に進捗・成果を示したように、こうした領域活動はおおむね順調であると考えている。特に「研究軸1」については、「時間空間分解能の高いイメージングの計画研究チームによる先導的推進→公募研究に対する支援・共同研究による普及」という領域全体としての運用様態が、総括班による旅費サポートを含むバックアップを通じて成立している。そのことが「問2」として掲げた「動き・ゆらぎ」の探査というミッションに成果をもたらしつつある。「定量的・分析的把握」は、動きを観察する細胞のタイプ、その細胞の属する組織・器官、動きの起きる状況、また動きの観察をするための可視化の方法など、ケースバイケースの考慮点があり、そうした問題の解決には、「現場に乗り込み合って生の対象物や実験装置、細胞分析ソフト等を見ながら議論を行なう事が重要である」、「訪問し合っよかった」との感想が当事者同士から頻繁にあがっている。よって、交流のための旅費支援の方針は、後半も続ける予定である。

「研究軸2」についても、異なる系で分子機構の類似性が見いだされ共同研究で「問1」についての成果が出るなど、当領域の発足がきっかけとなった知的努力が確かに始まっており、そうした事例がさらに進展し、あるいは新たに発見されるよう総括班が配慮する。

「研究軸3」については領域内のいくつかの系で進捗があり、今後他の系でも「研究軸1」「研究軸2」での成果に応じてこの「研究軸3」への展開が増えると期待される。そうした進展を期待する上で、数理モデル化の現時点での敷居の高さは否めない。数学的素養、モデル構築のノウハウに長けた人材は領域内にいるが、事例ごとの扱いが求められ、また1件当たりには要する作業や教育に要する量的問題もあり、全般をカバーできる訳ではないと予想される。そこで、同様の問題意識を共有する研究者が多く参加する「定量生物学の会」年会開催を当領域の総括班からサポートし、当領域班員が領域外の数理モデル作成のエキスパートと知り合い助言を得る機会を増やす努力を行なっている（H23年度、H24年度）。参加者は同会のメーリングリストを通じて随時「Q & A」を実施または傍聴できる。また、別途「数理生物学会」会員との交流のチャンスを念頭に、当領域メンバーからのシンポジウム企画・発表にも総括班からサポートを行なう。さらに、当領域など複数の新学術領域を含有して発足した「多細胞動態イニシアティブ」が、「多細胞動態の力学的制御とそのモデル化」（H24年6月26-27日）、「数理生物学サマーレクチャーコース」（H24年7月9-12日、神戸）などのワークショップを通じて「どこの誰に相談すれば良いか」という疑問解決のための間口拡げを積極的に進めている。このようにして醸成しつつある数理モデル化への基盤をもとに、当領域の後半において「研究軸3」の幅広い展開をめざしたい。

総括班では、「若手の交流」にも力を入れてきた。例えば、班会議において領域代表のみならず学生がポスター発表を行なう機会を設け（H22年度）、また「若手の会」の開催支援（企画以外の事務手続きを担当）を行なってきた（H23年度3月、H24年度[3月頃に予定]）。ただ、複数の学会、大学の行事、班会議（「若手研究代表者」の場合）などとの日程的兼ね合いから「意義大きいが大変」との声もあり、効果的な実施法を検討している。一方、当領域で出会った若手同士が自発的に共同でシンポジウムや研究会を企画する例も現れ始めており、そうした取り組みを励ましサポートするよう総括班として一層の目配りを心がけたい。

追記： 評価者からの助言を受けて

上記「今後の方策」を含む本「評価資料（項目 1～10）完成版」を予め当領域評価委員に送付し、次の「項目 11」に示すようなコメント、助言を受けた。

評価委員からのエンカレッジメントに対する当領域のレスポンスを以下に述べる。

（１） 「見ればわかるという風潮に支配されて、科学的論理の構築がおろそかになったりするのはと少し危惧」（西川委員）

よく見ない事には知り得ない生物の知恵・原理があることを信じて領域発足をめざしたが、その直感は正しかったと確信できつつある。むしろ、「見えてくるもの」があまりに大量であり、人間が眼でとらえ脳を一瞬だけ使って即座に「わかる」などとは決して言えはしないような、そんな「大規模」の「見え」を私たちは相手にしている。100年も昔の研究者には、一枚のスライド標本に対する観察から無限の考察と「論理」を引き出した巨人が多かったが、現代には現代で、そういう先人に対して恥ずかしくないよう、テクノロジーの進歩、インプットの多さに見合った対象への真摯な向き合い方、徹底して意味するところを「読み解く」姿勢があるはずで、私たちはそれについて現代のベストを、探しながらではあるが、尽くしている。しかし、「危惧」は、研究者全体に対する戒めとして、しっかりと肝に銘じたい。

（２） 「あまりにお互いの異なった biological system」（岡野委員）、「比較的多くの研究者によって進められており、ややもすると纏まりのない個別研究の集団となることを危惧」（藤森委員）、「なぜ班を組織する事により新領域が開拓できるのかについては、報告書からだけでは明確でない」「あまりにも多様な実験システムや対象を脈絡なく抱えている……多分本当の意味での共通性を求める事がほとんど不可能な班構成になってしまっているのではないだろうか」「テクノロジーの共有などを目的に研究者が集る緩い形をとる現在の班構成に、十分焦点の絞られた課題を共有してその解明にあたるグループを設定するという構造はどうだろうか」（西川委員）

この領域を特徴づける問い2つのうち、「場による動きの制御」（問1）は、分子シグナル経路に関する共通性発見や、イメージングや摂動実験の技術支援などを図るところに「連携」の意義が大きい。この「緩い」（西川委員）連携は、比較的近縁性のある研究者同士で成立する可能性が高いので、もしこの目的のみを考慮するならば、たしかに領域全体は「あまりに多様」（西川委員）であると言えるかもしれない。

しかし、「動きのランダムさ・細胞のゆらぎの意義」（問2）の問題は、中途半端に類似性のある細胞系のみを集めるのでは「本当の意味での共通性」（西川委員）を議論できないかもしれない。むしろ、いっそ一見「脈絡なく」「多様」であるほどに普遍性を問うための膨張的な態勢（知的旺盛さあるいはランダムさ）を持つべきではないかと考え、研究期間前半の領域構成に至った経緯がある。つまり、この「多様」さは、本領域の論理として企図されたものである。

研究期間前半をほぼ終えて「動きのランダムさ・細胞のゆらぎの意義」（問2）を示せる糸口を少なくとも一部の系において見いだしつつあると考えているので、前半の終盤に向けて、また後半期間でこの点について多くの系の参集をこれまで以上に積極的に求める。項目分類修正や追補説明を通じて「ゆらぎ活用」に切り込む公募研究を呼び掛けるなど、具体的な「焦点の絞られた」（西川委員）取り組みの方法を総括班内で検討している。

11. 総括班評価者による評価の状況

評価者： 岡野栄之（慶應義塾大学・教授）

本新学術領域研究「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」（以降・宮田班と略す）では、粘菌、リンパ球、ニューロン、癌細胞、生殖巣細胞、血管細胞、表皮細胞、神経前駆細胞、管腔形成上皮、初期胚など細胞も違えば、生物種も異なるが、動く細胞をテーマとしたユニークな着眼点からなる研究班である。当初は、あまりにお互いの異なったbiological systemをなんとか理解しようということにエネルギーを使っていた感があったが、最近になりこのギャップを乗り越え、方法論をシェアし、動く細胞についての共通のメカニズムの解明と共通のコンセプトの構築の理解を目指したこの本新学術領域研究のメンバーの一体感が高まってきている感が強い。これも共通の連携を深める努力の成果が現れているものと評価できる。新学術領域研究に求められている「連携」については、研究計画メンバー同士、研究計画メンバーと公募研究メンバー間、公募研究メンバー同士、さらには新学術領域同士といった異なる階層ごとに進んだものと思われる。メンバー同士の共著の論文も出つつあり、投稿準備中のものも多い。若手の会、数理計算科学の研究者との交流など、魅力的なアクティビティーが目立っている。宮田班独自の成果として、Chemoattractantとその受容シグナルと細胞骨格系の動態制御といった教科書に書いてあるコンセプトを色々な生物系で検証することにとどまらず、新しく教科書に載るような新しいコンセプト/セオリーを創出したものと評価する。

評価者： 西川伸一（理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター・副センター長）

イメージング技術の大きな進歩により、細胞の動態をモニターする事があらゆる生物学分野で行われている。個人的には、見ればわかるという風潮に支配されて、科学的論理の構築がおろそかになったりするのはと少し危惧している。しかし、本プロジェクトでは最初から様々なレベルでの「動き」を対象とする事で、イメージングを中心においた研究計画になっている。

メンバーとしては、細胞の移動や形態形成時の細胞の動態を研究して来た能力の高いメンバーが選ばれている。論文発表として現れる成果についてはそれぞれ個人でバリエーションがあるものの、これは仕方がない事で最終年度を迎えた時点で評価すれば良いと思う。報告書として書かれた個々の研究者の成果については、概ね満足している。

従って、今回の助言は、個々の成果ではなく、新領域班として研究を進める意義と、運営について述べてみたいと考える。

率直に言って、なぜ班を組織する事により新領域が開拓できるのかについては、報告書からだけでは明確でない。実際2つの目的としてあげられている「細胞の動くという特性が場の影響で高次の調和状態にまとめられるのか」と「細胞の動きに認められるランダムさが積極的に秩序形成に貢献するのか」を本来統合的に理解する事が、この領域の目指す新領域であるなら、扱われている系が多様で全く共通性に欠けるのではという疑問がのこる。一方、開拓されるべき新領域が新しいイメージング技術による measurement のためのテクノロジーとすると、全く新しいテクノロジーを開発するという方向性はあまり感じられない。一方、「動く細胞の場」で班を組織する事で、いくつかのテクノロジーを共有し、研究のレベルをあげるという目的については比較的達成されている。いずれにせよ、あまりにも多様な実験システムや対象を脈絡なく抱えているため、テクノロジー、分子ネットワーク等々、各研究の共通性が言葉だけになり、多分本当の意味での共通性を求める事がほとんど不可能な班構成になってしまっているのではないだろうか。勿論、他の新領域研究でも同じ問題があるはずで、このプロジェクトだけを責めるのは気が引ける。また、様々な研究者が一つの班で交流を持つ事の意義については勿論否定するものではない。私たち自身も同じ事を繰り返して来た。

ではこの班の枠内でどんな事が可能であろうか。これからは、私の私的な助言として考えていただければ良い。

もともと、「動く細胞と場」と言ってしまうと、生命の基本機能の一つであり、多様なメカニズムが共存するのは当然である。従って、もし共通性を求めるとすると、少なくとも班内の一部の研究者が共同して取り組む事が出来る焦点が絞られた対象を設定する事が必要になる。勿論対象は現象でも、分子でもよい。いずれにせよ、テクノロジーの共有などを目的に研究者が集る緩い形をとる現在の班構成に、十分焦点の絞られた課題を共有してその解明にあたるグループを設定するという構造はどうだろうか。

勿論、そのような焦点が絞られた共通の課題を選ぶのは困難だろう。そのようなとき、もう一つの可能性は、進化の視点の導入である。例えば、チューブリンのホモログが原核生物にも存在する事が明らかになったとき、新しい視点が生まれた事は記憶に新しい。同じように、例えば管腔上皮の進化を考えてみれば、細胞の集合が、上皮を作り、上皮から管腔や中胚葉が生まれるというプロセスが見られる。この変化の背景にある分子進化などの視点を導入すると、問題を本当に共有する事が可能になるかもしれない。

今思いつくのはこの程度だが、是非運営員会で何か本当にチャレンジできる課題があるか議論してみればどうだろう。

評価者： 藤森俊彦 (基礎生物学研究所・教授)

本領域は、宮田卓樹代表のもと多岐にわたる生物現象を研究対象として計画研究 6 課題、公募研究 35 課題という比較的多くの研究者によって進められており、ややもすると纏まりのない個別研究の集団となることを危惧したが、領域代表の幅広い興味とリーダーシップ、運営上の工夫によって領域研究として成立している。本領域開始前には交流がなかった研究者同士が本領域活動を通して相互に認知しあうようになり、総括班を中心とする積極的な活動により共同研究へと進められている点に関して領域としての意義が認められる。個々の研究は十分な成果を挙げており、それぞれの研究において重要な発見に至っている。特に、ゆらぎによってもたらされる秩序形成に貢献するという概念は大きな成果である。一方で、本領域の目標である「動く細胞が環境と作用しあうことで秩序をもたらず原理」の解明については、今後強く意識して目標達成されるべき項目であろう。個々の生物現象の記載や理解が本領域内で進みつつあるので、そこからの共通原理に到達できることが期待される。本領域で開始されている学問領域を超えたアプローチが生物学にとって今後重要となってくることから、本領域に限らず生物学に多大な影響を及ぼし、広く新しい生物学のあり方を示す活動となることが楽しみである。