

領域略称名：秩序形成ロジック
領域番号：3218

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

「ミクロからマクロへ階層を超える秩序形成のロジック」

(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 東京大学・大学院理学系研究科生物科学専攻・教授・武田洋幸

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	2
2. 研究の進展状況	3
3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策	4
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	5
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	11
6. 研究組織と各研究項目の連携状況	24
7. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	30
8. 今後の研究領域の推進方策	31
9. 総括班評価者による評価の状況	32

1. 研究領域の目的及び概要

研究領域名：マイクロからマクロへ階層を超える秩序形成のロジック

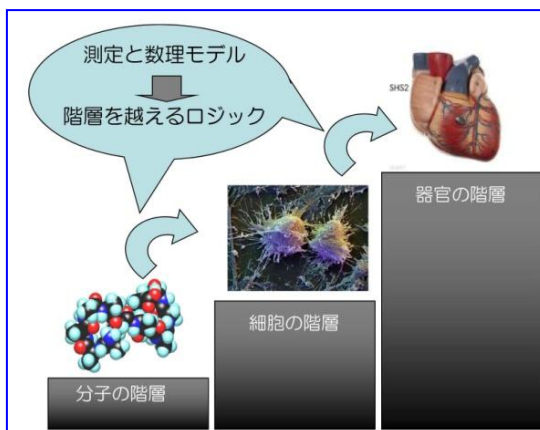
研究期間：平成 22 年度～平成 26 年度

研究代表者：東京大学・大学院理学系研究科・教授・武田 洋幸

補助金交付額(研究領域全体の直接経費の額 (単位：千円)):

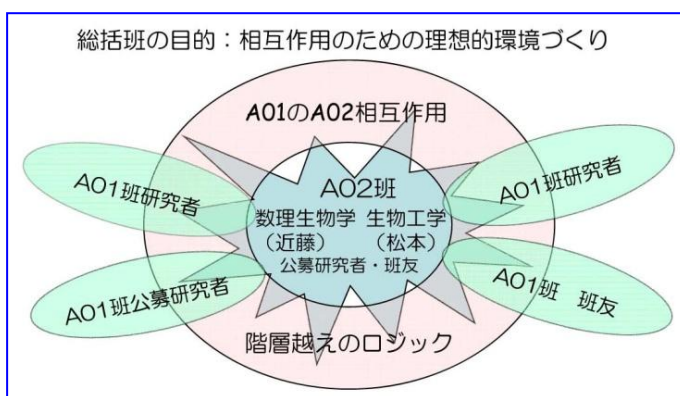
平成 22 年度：204,700、平成 23 年度：227,800、平成 24 年度：229,300

多細胞生物では、細胞集団がいろいろなパターンを作り、さまざまな器官を発生させる。このような空間的な秩序形成の理解には、分子、細胞 (マイクロ) と細胞集団 (マクロ) のふるまいという異なる階層を超えるロジックが必要となる。例えば器官が正常に機能するためには、器官を構成する個々の細胞が正常に働くことに加えて、細胞の秩序正しい空間的な配置、すなわち空間構造が正常であることが必須である。つまり、正常な細胞が一揃いあったとしても、それぞれの細胞が、三次元空間に正確



に配置されていないと、器官が正常に機能することは望めない。これまでの研究によって、器官を構成する個々の細胞の振る舞いや機能の理解は、既にかかなりのレベルに達している。つまり、マイクロなスケールの情報はかなりそろっているとよい。しかし、マイクロなスケールの情報を積み上げれば、すぐにマクロな構造 (形態) の形成が理解できるかという、ギャップが存在する。そのためには、実験による検証可能な数理モデルと細胞の物理的特性などの新しいパラメーターの導入が不可欠となっている。特に物理的特性は細胞の運動・形態に影響を与え、最終的に組織・器官の機能と形態を制御する重要なパラメーターであるにもかかわらず、生物学の分野でうまく取り入れられてこなかった。これは観測技術を持つ工学者と生物学者の連携不足が原因と考えられる。また、物理的な力を理解するためにも、微分方程式等を用いた数理的な手法は必須である。

本研究領域では、優れたモデル実験系を持つ生物研究者が新しい観測技術を開発する工学者と協力することで、これまで蓄積されたマイクロな情報および新規パラメーターの設定をおこない、さらにその中から本質的なものだけを抽出した数理モデルを理論生物学者と共同で構築し、モデルと実験の双方向の検証を行うことによって、パターン形成や器官形成などのマクロな秩序形成のロジック (モルフ



フォ・ロジック) を明らかにすることをめざす。具体的には、工学系、理論系の研究者 (AO2 班：計画研究 2 名 (1 名は AO1 と兼務)、公募研究 5 名)、が、各自の問題を解決するためのロジックを必要としている研究者 (AO1 班：計画研究 6 名、公募研究 8 名) を組織化して、密接に緊密な連携を保持して共同研究を実施できる理想的環境を実現する。

2. 研究の進展状況

本研究領域では、器官形成、パターン形成の理解に重要と思われる実験系を選抜して（項目 A01）、工学的観測、数理モデルを適応する工学・数理（項目 A02）との融合研究を目標としている。この 2 年間でそれぞれの実験系の解析は着実に進み、多くの研究成果、様々なレベルでの融合研究の開始およびその芽が生まれている。以下では計画研究全般および代表的な公募研究の状況を記述する。

研究項目 A01 階層を超える秩序形成のロジックの解明

動物の体表のパターン形成には表皮内の細胞間相互作用と真皮-表皮の相互作用が重要である。ゼブラフィッシュでは、異なる色素細胞でつくる体表の模様（近藤；Science, 2012）は、色素細胞が互いに突起を伸ばして直接接触することでシグナルのやり取りをしていることが判明した。この発見はこれまでの反応拡散モデルが現実の皮膚においては正しくなく、突起による相互作用を使ったモデルに修正しなければならないことを示唆する。一方、メダカにおいて体幹部表皮を裏打ちする真皮は、*zic* 遺伝子の発現により背腹の区画が胚期から成体まで存在し、色素や鱗のパターンを支配している（武田；Curr. Biol., 2012）が、長期の細胞ラベル法を開発して調べた結果、異なる区画の細胞が決して混合しないことが判明した。ショウジョウバエの消化管の捻転現象と力の関係は、工学者とのマッチングが最もうまくいっている例である。この捻転は個々の消化管上皮細胞の形態変化で説明できることを示した（松野；Science, 2011）が、捻転時に作用する力の実測値が A02・松本との共同により得られて、新たなシミュレーションの開発に着手している。同様に A02・松本と共同して、心臓形成において、せん断応力に応答する遺伝子（*miR-21*, *egr1*）の単離とそのプロモーターの特定（小椋；Mech. Dev., 2011）、およびアフリカツメガエル原腸形成過程で先行する中胚葉が中軸中胚葉を牽引する力の計測と神経管形成における上皮変形の重要性の発見（上野；Development, 2012）がなされた。線虫における体軸形成と Wnt シグナルの研究では、新規の Wnt シグナルの作用様式が見出され（澤；Cell, 2011, PLoS Genet., 2011）、そのロジックの解明に向けて Wnt 勾配、細胞の反応を定量することを今後試みる。A01 内でも、数理を得意とする秋山班員と遺伝学者の山崎班員（ショウジョウバエ）の連携は特筆すべきもので、「器官情報と細胞極性を繋ぐ機構」に関する数理モデルを構築している（論文投稿中および投稿準備中）。他に大澤班員と杉村班員は共同で、ライブイメージングによる細胞間競合の可視化に成功している（Methods Enzymol., 2012）。

研究項目 A02 階層を超える秩序形成を計測・開発する技術開発

計測技術・手法の開発にも大きな進展があり、それらを用いた成果が得られつつある。原腸陥入期のアフリカツメガエル胚を対象にした研究では、胚内部応力分布を推定する手法が確立されつつあり、中・内胚葉に圧縮力、外胚葉に引張力が作用し、特に原口付近でその程度が強いことが示唆された（松本）。松本らの工学技術を生かした観測・測定技術は A01 との融合研究に頻繁に用いられている（6. 研究組織と各研究項目の連携状況参照）。枝芽の形態形成においては、細胞集団のミクロな挙動を効率よく観測し、マクロな形態形成と関連付ける手法が確立された（鈴木）。また、井上班員と作村班員はアクチン繊維の構造変化とアクチン調節タンパク質（Myosin II）との親和性変化に関する研究情報の交換を行ない、分子構造変化と細胞運動変化に関する数理モデルについて共同研究を進めている。これらの技術・手法やモデルは、ミクロからマクロへつながるパターン形成の原理解明のため、A01 を中心に各実験系へ迅速に応用されている。

3. 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

本領域では、これまで顔を合わせる事が稀であった生物学者、工学者、数理生物学者が班会議、セミナー等で一緒に議論することが可能となった。しかし実験材料、研究に対するマインドのギャップは、時間的制約もあり、すぐには埋まるようなものではない。本領域が発足してからある程度時間が経ち、購入された機器も充実してきたが、新たな機器がどの研究室にあり、どのような実験が可能なのか、班員に十分周知することはなかなか難しい。さらに各班員の研究上の実際のニーズをタイムリーに知ることはさらに困難である。すでに同分野、異分野研究室間で共同研究が活発に進展しているが、よりいっそう交流を深めて技術提携を進めるためには以下のような対応策を検討している。

1) 掲示板等の有効利用による班員情報、実験情報の共有

よりいっそう交流を深めて技術提携を進めるため、共同研究として共有可能な機器も含め、新学術領域研究で購入した機器、可能な実験のリストを作成し、ホームページで班員に紹介する。さらに、各研究室が保持している実験技術、ユニークな実験系の紹介などを掲示板を通して、班員に再度行う。この際、例えば小椋研で同定した力刺激応答プロモーターを使って力刺激への応答を可視化するアイデアを掲示し、賛同者を募るなど、具体的なアイデアを周知するように努める。また、これから計画している実験、それに必要な機器、実験技術を知らせ、新しい共同研究を促進する方策を立てる。

2) 実験系研究者と数理・工学系研究者の共同研究のさらなる促進

実験系研究者、数理・工学系の研究者が共同研究をスタートさせるためには、互いのニーズや、提供可能な技法などについて相互に理解することが必要である。しかし、このような相互理解には、時間がかかることも事実である。したがって、これまでと同様に、このような相互のニーズを理解する、「マッチング」の機会を積極的に作っていく必要がある。今後、「マッチング」をさらに促進するために、次のような方策をとる。

- ・ 班会議、テクニカルセミナー以外に、班員同士が交流する機会を設ける。例えば「マッチング」を目的とした夏の合宿を実施し、数理モデル化、生物測定を導入したいと考えている実験系研究者と、数理・工学系研究者の間における共同研究の開始を支援する（8. 今後の研究領域の推進方策参照）。
- ・ 数理モデルを得意とする班員の掲示板を別途用意し、実験系の班員が具体的にモデル化したい現象を書き込めるようにする。これを読んだ理論系班員は、積極的に共同研究に発展させるか、もしくは班員以外で得意とする研究者を紹介する。
- ・ これまで総括班からは共同研究やセミナーに関する旅費を班員や班員の研究室に所属する学生に支出してきた。さらにインセンティブを与えるような支援（例えば、研究経費のさらなる支援）を考えたい。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）

本領域に参加している生物学者はいずれも器官・パターン形成の理解に重要な実験系を研究対象としており、最終的に数理モデルや工学的計測を導入することを目指している。工学的観測、数理モデルを適応するには、実験系での解析がある一定の段階に到達していることが必要である。したがって、解析の進展状況によって融合の段階、形態が大きく異なっている。この2年間でそれぞれの実験系の解析は着実に進み、以下および「6. 研究組織と各研究項目の連携状況」で書かれているような、多くの研究成果、様々なレベルでの融合研究およびその芽が生まれている。

研究項目 A01 階層を超える秩序形成のロジックの解明

・組織が創るマクロでロバストなコンパートメントの成立・維持のロジック（武田）

メダカ体幹部で発見された胚から成体まで維持される *zic1* 発現境界 (Cur. Biol., 2012) の成立および維持機構を真皮層に着目して解析している。これまでに境界付近の細胞動態の解析のため、*cre-lox* と熱ショック (IR-LEGO) を組み合わせた標識法を確立し、*zic1* 発現細胞 (背側) と非発現細胞 (腹側) は発生過程で決して混ざり合わないことを示した (図)。即ち、二種類の細胞群は背腹を分けるコンパートメントを形成している。数理の導入と背腹細胞の物理的性質の違いを A02 班と共同で解析する予定である。

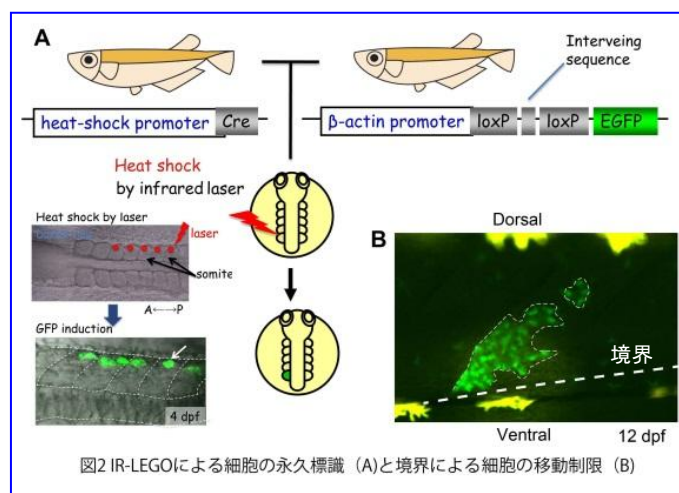


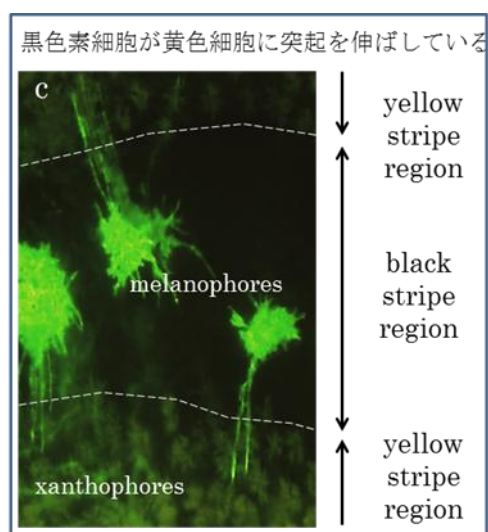
図2 IR-LEGOによる細胞の永久標識 (A)と境界による細胞の移動制限 (B)

・到達距離が異なる複数の相互作用が生み出すマクロな空間構造 (Turing 波) (近藤)

動物の皮膚において Turing Pattern を作る分子原理の詳細を解明することを目指している。これまでに2種の色素細胞の相互作用 (忌避) を *in vivo* で示し (Science, 2010) さらに、以下の結果を得た。

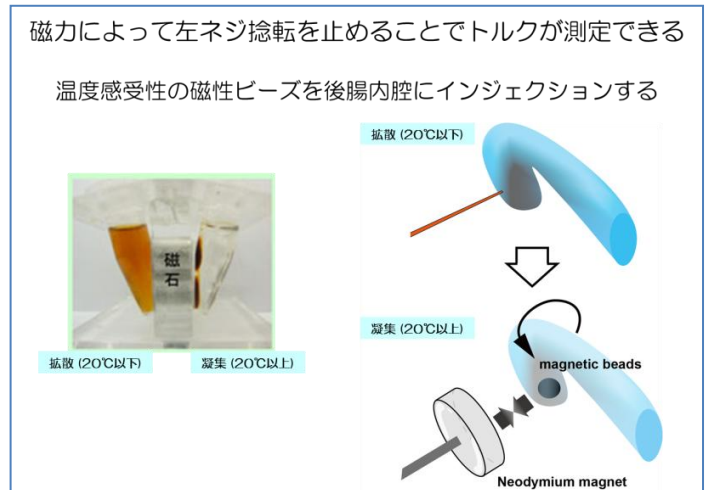
①模様に変異を与える新奇遺伝子2種 *seurat*, *dali* のクローニングに成功した。*seurat* 変異は縞の感覚が短くなるが、原因遺伝子は *igsf11* という immunoglobulin に相同性のある膜タンパク質であった。*dali* の原因遺伝子は、テトラスパニンである。

②色素細胞が互いに突起を伸ばして直接接触し、シグナルを送りあっている事が判明した (Science, 2012)。この発見は、これまでの反応拡散モデルが現実の皮膚においては正しくなく、突起による相互作用を使ったモデルに修正しなければならない事を示唆している。ただし、拡散による長距離の効果は突起の長さで代用できるので、数学的な構造は反応拡散モデルと相同であり、縞模様は Turing pattern である事実は変わらない。



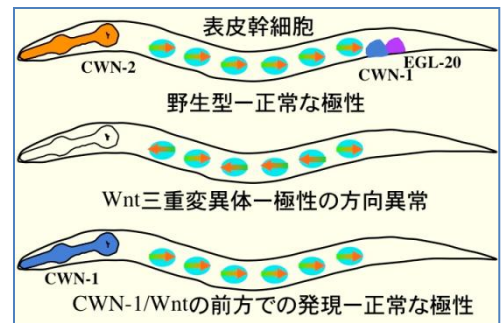
・細胞のキラリティによる左右非対称な組織形態形成のロジック (松野)

ショウジョウバエ胚の消化管が発生過程で左ネジ方向に 90 度捻転するメカニズムを探っている。これまでに消化管上皮細胞がキラル（鏡像がもとの像と重ならない）な形態をとり、これによって消化管の捻転が説明しうることを示した (Science, 2011)。次に A02・松本と共同して磁気ビーズをショウジョウバエ消化管に顕微注射し、磁気ピンセットで磁力を加え、捻転の回転を人為的に止める方法を用いて、個々の細胞の変形で発生していると考えられる消化管の捻転トルクの測定に成功した。



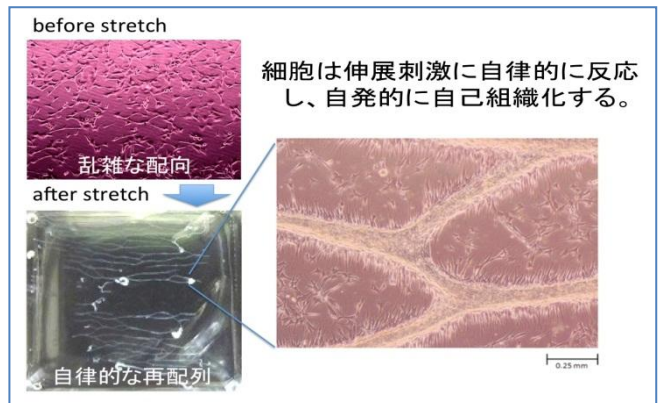
・体の前後軸極性が個々の細胞の極性を同調させるロジックの解明 (澤)

線虫の発生において、細胞は Wnt シグナル伝達の働きによって極性化し、非対称に分裂する。この過程で、Wnt シグナルが微小管の構造変換を介して、遺伝子発現を制御するという新たなロジックを発見した (Cell, 2011)。また、線虫の体全体での非対称分裂の協調機構を解明するため、表皮幹細胞は線虫の前後端で発現している Wnt の濃度勾配を認識して、極性方向を決定するという仮説を立てた。しかし本来後方で発現している Wnt を前方で発現させても、極性方向は正常であり、Wnt が極性方向を制御する単純な Wnt 勾配モデルとは異なる新規のロジックがあることが明らかになった (PLoS Genetics, 2011)。今後、Wnt の勾配形成と細胞の反応を定量し、この新規のロジックを解明する予定である。



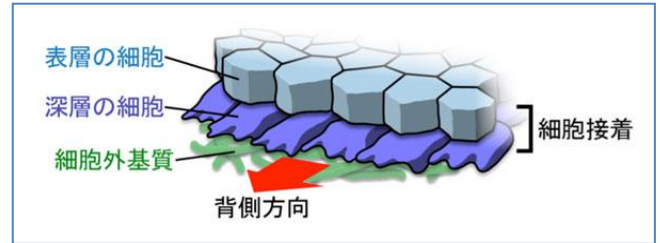
・細胞のマイクロな力学作用がマクロな心臓の形態を生み出すロジック (小椋)

ゼブラフィッシュ心臓形成における力学的力の役割の解明に加えて (Mech. Dev. 2011)、弁形成をモデルに、心内膜細胞、血管内皮細胞へのせん断応力で誘導される遺伝子、*miR-21*、*egr1* を単離し、せん断応力への反応を規定するプロモーター領域を特定した。このプロモーターを利用することで、せん断応力への反応を定量的に可視化できる可能性が出てきた。さらに、工学者と協力し C2C12 細胞に伸展刺激を加えることで、自己組織化（網目状の筋管形成）と筋肉分化誘導を起こせることを見出した (図)。現在、この自己組織化を利用して、微小筋管アクチュエーターの開発、拍動する筋肉組織の構築実験を進めている。



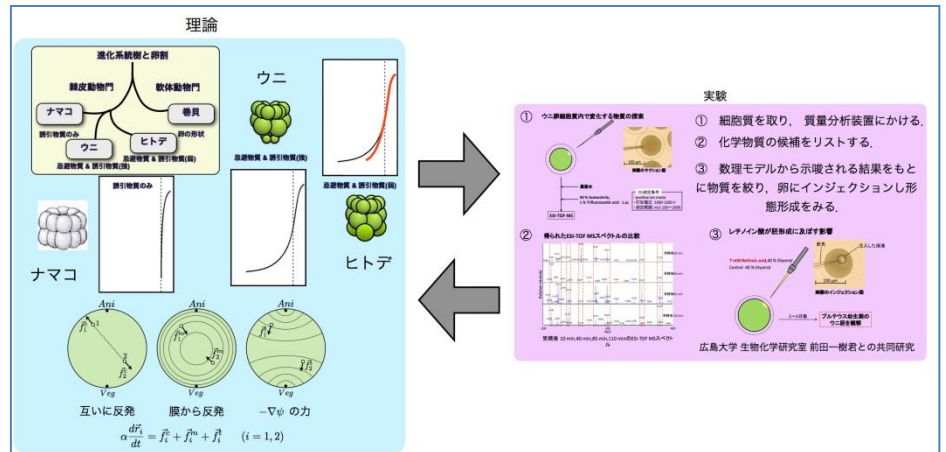
・細胞形態・運動を基盤とした器官形成のロジック（上野）

原腸形成過程では、先行する中胚葉が中軸中胚葉を牽引していると予想されたが、A02・松本との共同研究でマイクロニードルを用いた計測を行った結果、その力は20-50 nNであることがわかった。また、神経管形成においては神経板内の神経上皮細胞の細胞変形が重要であり、アクチンおよび微小管の再編成が細胞形態形成の鍵を握っていることを明らかにした。さらに、非神経上皮細胞も裏打ちする深層細胞の移動に伴って正中線側へ引っ張られていることをライブイメージングおよびレーザー焼灼法を用いた引張力の検証によって明らかにした (Development, 2012)。



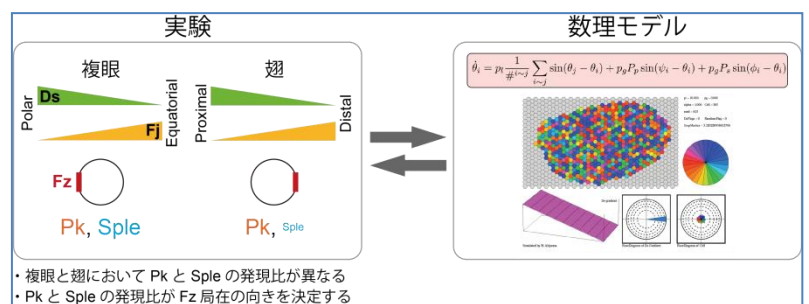
・卵割パターンニングに関する数理的的研究（秋山）

ウニ卵割において、中心体の位置取りを決定するメカニズムの解明を目指して、モデリングと実験的に関与する因子を同定する作業を進めた。その結果、ウニ卵において発生の初期段階から徐々に生成量が増えていき、さらに骨片形成に影響を与える化学物質（レチノイン酸）が見つかった（論文準備中）。



・器官情報と細胞極性を繋ぐ機構の数理モデル解析（山崎）

ショウジョウバエにおいて、定量的な遺伝子発現解析および再構成実験により、平面内細胞極性が形成される際に、Prickle (Pk) とそのスプライシングバリエーションである Spiny-legs (Sple) と呼ばれる分子の発現比が「器官の位置情報」と「個々の細胞の極性」の関係を定める鍵となることを発見した。



さらに、この現象に関する数理モデルを構築し (A01・秋山班員との共同研究)、実験とモデルの双方向の検証を行っている（論文投稿中および投稿準備中）。

・左右決定が99.99%のキャナリゼーションを達成するしくみ（中村）

マウス胚では、受精後8.0日目に、ノードでの繊毛運動が左右非対称な体液の流れを作り、オーガナイザー周辺の遺伝子発現パターンを左右非対称性へと変換する。ノードで左右非対称に発現する分泌

因子 Cerberus like2 の 3' UTR に結合するタンパク質のスクリーニングを行い、Bicaudal C, Prmt2 という 2 つの RNA 結合蛋白を同定した。また、連携研究者である望月敦史氏、斉藤大介氏とともに数理モデルを作成し、Wnt と Cerberus like2 の連結したフィードバックカスケードがノイズに対して極めてロバストでありながら、入力する微小なシグナルに俊敏に応答する事を示した（論文投稿中）。

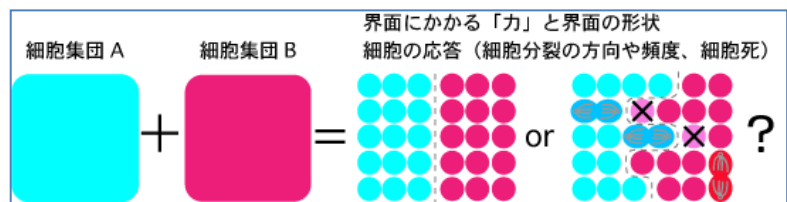
・細胞競合を介した上皮の秩序形成ロジックの解明（大澤、SPD に採用のため 2012 年度は辞退）

ショウジョウバエ上皮をモデル系として用い、遺伝学的解析および数理モデル解析を組み合わせることにより、細胞競合を介した上皮の秩序形成のメカニズムを解析している。細胞競合を介した細胞排除様式を数理モデル化する際のパラメーターの選択のために、杉村班員との共同研究により、まずは細胞間の力（tension）に着目し、細胞競合の“勝者”と“敗者”の相互作用や細胞排除様式を力学的に定量することで、数理モデルの構築を試みている。

・隣接する細胞集団間に働く力学とパターン形成（杉村）

ショウジョウバエ蛹期腹部上皮のヒストブラストによる幼虫期上皮細胞の置き換えをモデル系に、隣接する細胞集団間に働く力学とパターン形成について解析を進めた。その結果、幼虫期上皮細胞の細胞接着面は直線というより曲線に近く、これまでに開発した力推定手法を細胞接着面の曲率を考慮するように改変することを試みた（連携研究者の東大・石原秀至助教との共同研究）。また、ミオシンの細胞内局在やレーザーによる細胞集

団の破壊への応答などの予備的な解析から、腹部上皮では引っ張りより押しが重要な役割を果たしている可能性が示唆された（シンガポール国立大学・遠山祐典さんとの共同研究）。



・カイメンの秩序だった骨片形成を可能にしているメカニズムの解明（船山）

階層のある骨片骨格がカワカイメン個体形成中に 1 つ 1 つ組み上げられる仕組みを解明のため、複数個体のタイムラプスビデオ撮影を行い、1 段目 1 列目の骨片が立てられる順番、立てられた骨片の数、立てられた骨片の間隔について定量的な解析などを行った。その結果、骨片を立てる位置の間隔と体の中心からの距離は別の機構で制御されているのではないかとこの作業仮説を得る事が出来た。

A02・松本とのディスカッションにより、階層制のある骨片骨格形成解析に必須であるカイメンを側面から観察出来るシステムのアイデアが生まれ、現在顕微鏡システム及び培養法を試みている。

・脊椎の分節性を生み出すロジックの解明（猪早）

脊椎の分節性に異常を示すメダカ突然変異体の 1 つである、*fused-4* 変異体の原因遺伝子の同定を行った結果、体節の分節的な構造をつくるために必須である *her7* 遺伝子にナンセンス変異があることが分かった。本研究により、メダカにおいては、マウスやニワトリなどと同様に、脊椎の分節は胚発生期につくられた体節の分節性に依存することが強く示唆された。

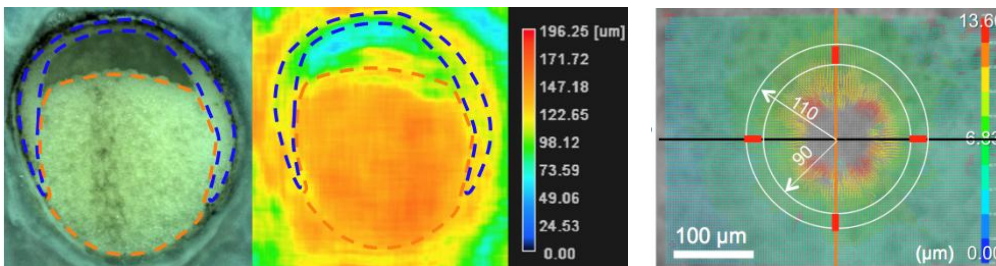
・多細胞社会の秩序形成を司る細胞個性のマルチスケール定量と操作（堀川）

遺伝的に均一なクローン細胞集団である社会性アメーバの行動は、同心円波か螺旋波状の集合流のいずれかを示す。これら二種類のマクロ秩序の選択について、「細胞単位での走化性能の違い」という集団内マイクロ不均一性がパターン選択をトリガーする主たる要因であるという仮説を立てている。cAMP 受容体、cAMP 合成酵素に加えこれらの制御因子群について発現変化の定量化をすすめたところ、多くの遺伝子が集団内での発現のばらつきを持たないことに対し、細胞単位での発現量が大きくばらつく遺伝子の候補を得つつある。

研究項目 A02 階層を超える秩序形成を計測・解析する技術開発

・細胞・組織内の応力分布可視化手法の確立と形態形成原理の力学的理解（松本）

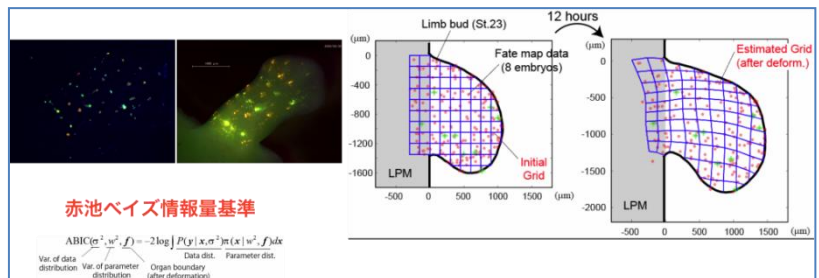
発生に伴う胚の複雑な形態変化がどのような力により生じているのか明らかにするため、主に原腸陥入期のアフリカツメガエル胚を対象に、胚内部応力分布を推定する手法の確立を進めた。胚切断面の凹凸の観察から中・内胚葉に圧縮力、外胚葉に引張力が作用し、原口領域付近でその程度が強いことが示唆された。また、アクチン分布の観察により、アクチンフィラメントの収縮力で力の分布が説明できる結果であった。また別の方法として、胚表面に紫外線レーザービームを当てることで熱変性を起こさずに胚に孔を開け、その際の周辺組織の変形から胚表面の張力分布を推定する系の確立も進めた。その結果、原口付近で応力が集中している傾向にあることが明らかとなった。



図アフリカツメガエル胚断面の高さ分布の例（左）とレーザー切断後の組織変形の様子（右）

・肢芽をモデルとした細胞集団から形態形成をつなぐロジックの解明（鈴木）

ニワトリ胚の肢芽をモデルとして、細胞集団のマイクロな挙動から手足の形態形成というマクロな形を説明できるような新しい研究手法、実験手法の構築を目指した。まず、数十個の細胞集団ごとのお互いの位置関係がどのように変化していくのかを統計推定学の手法を用いて解析する方法を新たに構築した（図）。この手法を用いると、すべての細胞系譜が分からなくても計算によって細胞の挙動を推定出来る。本解析方法を用いて計算した結果、肢芽は先端部分の細胞が特異的に増殖して伸長していくのではなく、驚くべき事に組織全体が前後軸に沿ってストレッチすることで結果として遠近軸方向に伸長することが判明した（図）（論文投稿中）。

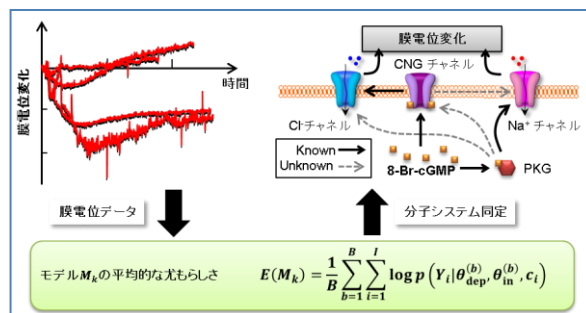


・形態形成ダイナミクスのマルチスケールメカノバイオロジー解析手法の構築 (井上)

形態形成過程のダイナミクスに対し、力学を軸とした階層を超える秩序形成ロジックの抽出のためマルチスケールに数理モデリングを行った。組織階層においては、細胞活動による力学的な効果と組織変形との関連を捉える新しい数理モデルを、細胞階層においては、細胞分裂の数理モデリングとして収縮環による細胞質分裂モデルを、分子集団階層においては、細胞収縮の源であるアクチオシンダイナミクスを表す数理モデルを構築した。

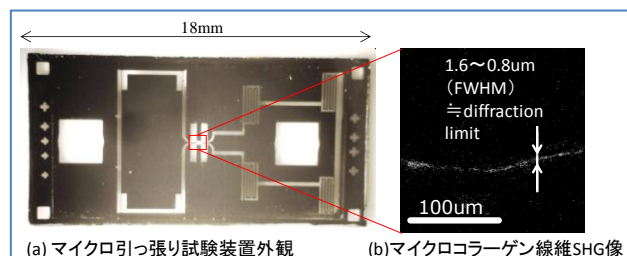
・神経配線のロジック解明と多元的階層構造の解析技術の開発 (作村)

細胞外の神経誘導因子 Sema3A に対する神経軸索の伸長方向が静止膜電位からの変化 (脱分極/過分極) と正の相関があることが示されている。実験膜電位データから多元的階層を越えて分子システムを同定することを目的とし、生化学反応とイオンチャネルの電流透過性を含めた全 81 パターンの分子システム候補の数理モデルを構築し、ベイズ推定により最適モデルが選択され、PKG による Cl-チャネル抑制という未知の経路が重要であることが分かった。



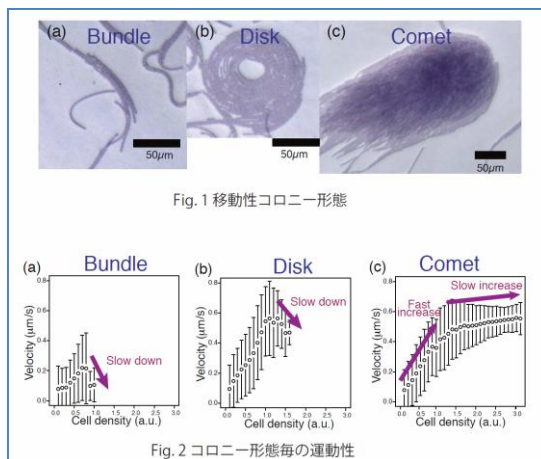
・3次元SHG応力顕微鏡による細胞内外の応力歪分布計測 (吉木)

顕微計測によって細胞内外の応力を担うタンパク質であるコラーゲン、微小管の力、歪などの力学的パラメータを非侵襲、非接触に計測し、数理モデルの実証に必要な実験値を提供するため、第2高調波発生 (SHG) 光顕微鏡下で引張試験を実施した。まずマイクロ引張試験機 (図) を開発し、SHG 顕微鏡上でコラーゲンの引張試験を行った。さらに、小角 X 線散乱による分析を行い比較検討した。SHG 強度と応力を対応付けるためには散乱角、透過/反射比等の計測が同時に必要であることが分かった。



・バクテリア集団が生成するマクロな秩序構造と生物機能 (高松)

運動性シアノバクテリア細胞集団は、ディスク型、彗星型などの多様なマクロ形態をとる。魚群や自動車の渋滞などに用いられる自己駆動粒子系モデルと対比するために、各コロニー形態の運動について流体解析で用いられる手法で解析し定量的なデータを得た。その結果、細胞密度や形態に応じて集団の振る舞いが全く異なることを見出した (図)。さらに、細胞増殖期には環境中の栄養分摂取効率によりその形態が自発的に変化することが示唆された。



発明・特許

松本健郎, 宮野真一, 長山和亮: 軟試料弾性率分布計測方法および軟組織弾性率分布計測装置 (PCT/JP2010/69568), 2010年11月4日出願, 2011年5月12日公開 (特願2011-539377)

5. 研究成果の公表の状況 (主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等)

1) 主な論文等一覧 (計73件, 重複除く)

武田洋幸 (研究代表者)

Moriyama Y, Kawanishi T, Nakamura R, Tsukahara T, Sumiyama K, Suster ML, Kawakami K, Toyoda A, Fujiyama A, Yasuoka Y, Nagao Y, Sawatari E, Shimizu A, Wakamatsu Y, Hibi M, Taira M, Okabe M, Naruse K, Hashimoto H, Shimada A, *Takeda H, The medaka *zic1/zic4* mutant provides molecular insights into teleost caudal fin evolution. *Curr Biol.* 22(7):601-607 (2012)

Kobayashi D, Takeda H, Ciliary motility: the components and cytoplasmic preassembly mechanisms of the axonemal dyneins. *Differentiation* 83(2):S23-9 (2012)

Ishioka A, Jindo T, Kawanabe T, Hatta K, Parvin MS, Nikaido M, Kuroyanagi Y, Takeda H, Yamasu K, Retinoic acid-dependent establishment of positional information in the hindbrain was conserved during vertebrate evolution. *Dev Biol.* 350(1):154-68 (2011)

Kamura, K., Kobayashi, D., Uehara, U., Koshida, S., Iijima, N., Kudo, A., Yokoyama T. *Takeda H, Pkd111 complexes with Pkd2 on motile cilia and functions to establish the left-right axis. *Development* 138: 1121-9 (2011).

Kobayashi D, Iijima N, Hagiwara H, Kamura K, Takeda H, Yokoyama T, Characterization of the medaka (*Oryzias latipes*) primary ciliary dyskinesia mutant, jaodori: Redundant and distinct roles of dynein axonemal intermediate chain 2 (*dnai2*) in motile cilia. *Dev Biol.* ;347(1):62-70 (2011)

*Takeda H. & Shimada, A. The art of medaka genetics and genomics: what makes them so unique? *Ann Rev Genet.*; 44: 217 - 241. (2010)

近藤滋 (研究代表者)

Inaba M, Yamanaka H, Kondo S*, Pigment pattern formation by contact-dependent depolarization. *Science.*;335(6069):677 (2012)

Watanabe M*, Kondo S, Changing clothes easily: connexin41.8 regulates skin pattern variation. *Pigment Cell Melanoma Res.*;25(3):326-330 (2012)

Economou AD, Ohazama A, Porntaveetus T, Sharpe PT, Kondo S, Basson MA, Gritli-Linde A, Cobourne MT, GreenJB*. Periodic stripe formation by a Turing mechanism operating at growth zones in the mammalian palate. *Nat Genet.* 2012 Feb 19;44(3):348-351 (2012)

Yoshimoto E and Kondo S*, Wing vein patterns of the Hemiptera insect *Orosanga japonicus* differ among individuals. *Interface Focus* doi: 10.1098/rsfs.2011.0112 (2012)

Kondo S* and Miura T. Reaction-diffusion model as a framework for understanding biological pattern formation. *Science* 329, 1616 (2010)

Miyazawa S*, Okamoto M, Kondo S. Blending of animal colour patterns by hybridization. *Nat Commun.* 2010 Sep;1(6) (2010)

松野 健治 (研究代表者)

Nakazawa N, Taniguchi K, Okumura T, Maeda R, *Matsuno K. A novel Cre/*loxP* system for mosaic gene expression in the *Drosophila* embryo. *Dev. Dyn.* 241(5):965-974 (2012)

Kuroda J, Nakamura M, Yoshida M, Yamamoto H, Maeda T, Taniguchi K, Nakazawa N, Hatori R, Ishio A, Ozaki A, Shimaoka S, Ito T, Iida H, Okumura T, Maeda R, *Matsuno K Canonical Wnt signaling in the visceral muscle is required for left-right asymmetric development of the *Drosophila* midgut. *Mech. Dev.* 128:625-629 (2012)

Yamakawa T, Yamada K, Sasamura T, Nakazawa N, Kanai M, Suzuki E, Fortini ME, *Matsuno K. Deficient Notch signaling associated with neurogenic *pecanex* is compensated for by the unfolded protein response in *Drosophila*. *Development* 139:558-567 (2012)

Taniguchi K, Maeda R, Ando T, Okumura T, Nakazawa N, Hatori R, Nakamura M, Hozumi S, Fujiwara H, *Matsuno K Chirality in planar cell shape contributes to left-right asymmetric epithelial morphogenesis. *Science* 333:339-341 (2011)

Nakayama M, Sato H, Okuda T, Fujisawa N, Kono N, Arai H, Suzuki E, Umeda M, Ishikawa HO, *Matsuno K *Drosophila* carrying *Pex3* or *Pex16* mutations are models of zellweger syndrome that reflect its symptoms associated with the absence of peroxisomes. *PLoS ONE* 6(8):e22984 (2011)

Yamada K, Fuwa TJ, Ayukawa T, Tanaka T, Nakamura A, Wilkin MB, Baron M, *Matsuno K Roles of *Drosophila* *Deltex* in Notch receptor endocytic trafficking and activation. *Genes to Cells* 16:261-272 (2011)

*Sawamura K, Maeharam K, Mashino S, Kagesawa T, Kajiwara M, Matsuno K, Takahashi A, Takano-shimizu T. Introgression of *Drosophila simulans* *Nup160* (nuclear pore protein 160) in *Drosophila melanogaster* Alone Does Not Cause Inviability but Does Cause Female Sterility. *Genetics* 186:669-678 (2010)

Ishikawa HO, Ayukawa T, Nakayama N, Higashi S, Kamiyama S, Nishihara S, Aoki K, Ishida N, Sanai Y, *Matsuno K Two pathways for importing GDP-fucose into the ER lumen function redundantly in the *O*-fucosylation of Notch in *Drosophila*. *J. Biol. Chem.* 285:4122-4129 (2010)

Okumura T, Fujiwara H, Taniguchi K, Kuroda J, Nakazawa N, Nakamura M, Hatori R, Ishio A, Maeda R, *Matsuno K. Left-right asymmetric morphogenesis of the anterior midgut depends on the activation of a non-muscle myosin II in *Drosophila*. *Dev. Biol.* 344:693-706 (2010)

Simon MA, Xu A, Ishikawa HO, *Irvine KD. Modulation of fat:dachsous binding by the cadherin domain kinase four-jointed. *Curr Biol.* 20(9):811-817 (2010)

澤 齊 (研究代表者)

Sugioka K, *Sawa H. Formation and functions of asymmetric microtubule organization in polarized cells. *Current*

Opinion in Cell Biology in press

- Shibata Y, Uchida M, Takeshita H, Nishiwaki K. *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 (2012)
- Yamamoto Y, Takeshita H, *Sawa H. Multiple Wnts redundantly control polarity orientation in *Caenorhabditis elegans* epithelial stem cells. *PLoS Genetics* 7, e1002308 (2011)
- Sugioka K, Mizumoto K, *Sawa H. Wnt regulates spindle asymmetry to generate asymmetric nuclear β -catenin in *C. elegans*. *Cell* 146, 942-954 (2011)
- Yang X, Huang S, Lo M, Mizumoto K, *Sawa H., Xu W, Robertson S, Lin R. Distinct and mutually inhibitory binding by two diverged β -catenins coordinates TCF levels and activity in *C. elegans*. *Development* 138, 4255-4265 (2011)
- 杉岡賢史、*澤齊 Wnt シグナルは非対称分裂時に非対称な微小管の制御を介して β -catenin の非対称な核局在を形成する細胞工学 30, 1294-1295. (2011)

小椋 利彦 (研究代表者)

- Yuki Hirota, Masato Sawada, Yasuyuki S. Kida, Shi-hui Huang, Osamu Yamada, Masanori Sakaguchi, Toshihiko Ogura, Hideyuki Okano, *Kazunobu Sawamoto. Roles of planar cell polarity signaling in maturation of neuronal precursor cells in the postnatal mouse olfactory bulb. *Stem Cells* in press
- Kota Y. Miyasaka, Yasuyuki S. Kida, Toshihiro Banjo, Yosuke Ueki, Kazuaki Nagayama, Takeo Matsumoto, Masaaki Sato, *Toshihiko Ogura. Heartbeat regulates cardiogenesis by suppressing retinoic acid signaling via expression of *miR-143*. *Mechanism of Development* 128, 18-28, 2011
(placed as the top 2% of published articles in biology and medicine by Faculty of 1000 Biology)
- Gene manipulation of chick embryos in vitro, EC culture, and long survival in transplanted eggs. Jun Tanaka, Hidekiyo Harada, Kodai Ito, Toshihiko Ogura, *Harukazu Nakamura. *Development, Growth & Differentiation* 52, 629-634, 2010.
- Makiko Ikeda, Yuki Hirota, Masanori Sakaguchi, Osamu Yamada, Yasuyuki S. Kida, Toshihiko Ogura, Takanobu Otsuka, Hideyuki Okano, *Kazunobu Sawamoto. Expression and proliferation-promoting role of Diversin in the neuronally committed precursor cells migrating in the adult mouse brain. *Stem Cells* 28, 2017-2026, 2010.
- Yuki Hirota, Alice Meunier, Shihhui Huang, Togo Shimosawa, Osamu Yamada, Yasuyuki S Kida, Masashi Inoue, Tsubasa Ito, Hiroko Kato, Masanori Sakaguchi, Takehiko Sunabori, Masa-aki Nakaya, Shigenori Nonaka, Toshihiko Ogura, Hideo Higuchi, Hideyuki Okano, Nathalie Spassky, and *Kazunobu Sawamoto. Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II. *Development* 137, 3037-3046, 2010.

上野 直人 (研究代表者)

- Suzuki, M., Morita, H. and *Ueno, N. Molecular mechanisms of cell shape changes that contribute to vertebrate neural tube closure. *Dev. Growth Differ.* 54, 266-276 (2012) review.

- Tao, H., Inoue, K., Kiyonari, H., Bassuk, AG., Axelrod, JD., Sasaki, H., Aizawa, S. and *Ueno, N.
Nuclear localization of Prickle2 is required to establish cell polarity during early mouse embryogenesis. *Dev. Biol.* 364, 138-148 (2012)
- Morita, H., Kajiura-Kobayashi, H., Takagi, C., Yamamoto, TS., Nonaka, S. and *Ueno, N. Cell movements of the deep layer of non-neural ectoderm underlie complete neural tube closure in *Xenopus*. *Development* 139, 1417-1426 (2012)
- Suzuki, M., Hara, Y., Takagi, C., Yamamoto, T.S. and *Ueno, N. MID1 and MID2 are required for *Xenopus* neural tube closure through the regulation of microtubule organization. *Development* 137, 2329-2339 (2010)
- Morita, H., Nandadasa, S., Yamamoto, T.S., Terasaka-Iioka, C., Wylie, C. and *Ueno, N. Nectin-2 and N-cadherin interact through extracellular domains and induce apical accumulation of F-actin in apical constriction of *Xenopus* neural tube morphogenesis. *Development* 137, 1315-1325 (2010)

松本 健郎 (研究代表者)

- *Nagayama K, *Matsumoto T. Estimation of Single Stress Fiber Stiffness in Cultured Aortic Smooth Muscle Cells under Relaxed and Contracted States: Its Relation to Dynamic Rearrangement of Stress Fibers. *J Biomech.* 43(8):1443-1449 (2010)
- *Sugita S., Murase T, Sakamoto N, Ohashi T, Sato M. Size sorting of kinesin-driven microtubules with topographical grooves on a chip. *Lab on a Chip.* 10(6):755-761 (2010)
- *Sugita S., Adachi T, Ueki Y, Sato M: A novel method for measuring tension generated in stress fibers by applying external forces. *Biophys J.* 101(1):53-60 (2011)
- Miyasaka KY, Kida YS, Banjo T, Ueki Y, Nagayama K, Matsumoto T., Sato M, *Ogura T. Heartbeat regulates cardiogenesis by suppressing retinoic acid signaling via expression of miR-143. *Mech Dev.* 128(1-2):18-28 (2011) 【小椋の2つ目の業績と同一】
- *Matsumoto T., Yamamoto M, Seo S, Sato J, Kato Y, Sato M. Effects of hypertension on morphological, contractile and mechanical Properties of rat aortic smooth muscle cells. *Cell & Mol Bioeng.* 4(3):340-347 (2011)
- *Nagayama K, *Matsumoto T. Dynamic Change in Morphology and Traction Forces at Focal Adhesions in Cultured Vascular Smooth Muscle Cells during Contraction. *Cell & Mol Bioeng.* 4(3): 348-357 (2011)
- *Nagayama K, Adachi A, *Matsumoto T. Heterogeneous Response of Traction Force at Focal Adhesions of Vascular Smooth Muscle Cells Subjected to Macroscopic Stretch on a Micropillar Substrate. *J Biomech.* 44(15):2699-2705 (2011)
- *Nagayama K, Yahiro Y, *Matsumoto T. Stress fibers stabilize the position of intranuclear DNA through mechanical connection with the nucleus in vascular smooth muscle cells. *FEBS Letters.* 585(24):3992-3997 (2011)
- *Matsumoto T., Nagayama K. Tensile properties of vascular smooth muscle cells: Bridging vascular and cellular biomechanics (Review). *J Biomech.* 45(5):745-55 (2012)
- *Nagayama K, Adachi A, *Matsumoto T. Dynamic Changes of Traction Force at Focal Adhesions during

Macroscopic Cell Stretching Using an Elastic Micropillar Substrate: Tensional homeostasis of aortic smooth muscle cells. *J Biomech Sci & Engng.* 7(2):130-140 (2012)

*Nagayama K, Kimura Y, *Matsumoto T. Strain waveform dependence of stress fiber reorientation in cyclically stretched osteoblastic cells: Possible effects of viscoelastic compression of stress fibers during stretch cycle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 302:C1469-78 (2012)

山崎 正和 (研究代表者)

Watanabe H, Hongu T, Yamazaki M and *Kanaho Y. Phospholipase D2 activation by p38 MAP kinase is involved in neurite outgrowth. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 413(2): 288-293 (2011)

船山 典子 (研究代表者)

Okamoto K, Nakatsukasa M, Alié A, Masuda Y, Agata A, and Funayama N. The active stem cell specific expression of sponge Musashi homolog *EfMsiA* suggests its involvement in maintaining the stem cell state *Mec. Dev.* 129:24-37 (2012)

中村 哲也 (研究代表者)

*Nakamura T, Hamada H. Left-Right asymmetry: Conserved and Divergent mechanism. *Development*, 2012 (in press)

Kawasumi.A, Nakamura T, Iwai N, Yashiro K, Saijoh Y, Belo J, Shiratori H, *Hamada H. Left-right asymmetry of Nodal activity in the node is translated into left-right asymmetry in the lateral plate of mouse embryos. *Developmental Biolog* , 15; 353(2):321-30,2011

大澤 志津江 (研究代表者)

Ohsawa S, Sugimura K, Takino K, *Igaki T. Imaging cell competition in Drosophila imaginal discs. *Methods Enzymol.* 506:407-413 (2012) (Invited Review)

杉村 薫 (研究代表者)

Nakajima Y, Kuranaga E, Sugimuar K, Miyawaki A, *Miura M. Non-autonomous apoptosis is triggered by local cell cycle progression during epithelial replacement in Drosophila. *Molecular and Cellular Biology* 31(12): 2499-2512 (2011)

Ohsawa S, Sugimuar K, Takino K, *Igaki T. Imaging cell competition in Drosophila imaginal discs. *Methods in Enzymology* 506: 407-413 (2012)

*Uemura T, Sugimuar K. Yoshiki Hotta's Challenge from 2004 onwards. *Journal of Neurogenetics* 26(1): 22-24 (2012)

鈴木 孝幸 (研究代表者)

Maas S. A[#], Suzuki T[#], *Fallon J. F. Identification of spontaneous mutations within the long-range limb-specific Sonic hedgehog enhancer (ZRS) that alter Sonic hedgehog expression in the chicken limb mutants oligozeugodactyly and silkie breed. *Dev Dyn.* 240(5):1212-1222 (2011). [#]These authors are contributed to be equal to this work.

井上 康博 (研究代表者)

Matsushita S, Inoue Y, Adachi T. Quantitative Analysis of Extension-torsion Coupling of Actin Filaments,

Biochem. Biophys. Res. Commun. 420(4):710-713 (2012).

*Okuda S, Uneyama T, Inoue Y, Masubuchi Y, Hojo M. Soft-core Interaction Between Entanglement Segments for Primitive Chain Network Simulations, *Nihon Reoroji Gakkaishi* 40(1), 21-30 (2012).

*Long M, *Sato M, *Lim CT, Wu J, Adachi T, Inoue Y. Advances in Experiments and Modeling in Micro- and Nano-Biomechanics: A Mini Review, *Cell. Mol. Bioeng.* 4(3):327-339 (2011).

Matsushita S, Inoue Y, Hojo M, Sokabe M, *Adachi T. Effect of tensile force on the mechanical behavior of actin filament, *J. Biomech.* 44(9):1776-1781 (2011).

*Inoue Y, Tsuda S, Nakagawa K, Hojo M, Adachi T. Modeling myosin-dependent rearrangement and force generation in an actomyosin network, *J. Theor. Biol.* 281:65-73 (2011).

*Inoue Y, Adachi T. Coarse-grained Brownian ratchet model of membrane protrusion on cellular scale, *Biomech. Model. Mechanobiol.* 10(4):495-503 (2011).

作村 諭一 (研究代表者)

* Sakumura Y, Inagaki N. Quantitative Modeling of Neuronal Polarization, IGI Global Book Development Process Phase 1, (in press).

Kim W, Matsui T, Yamao M, Ishibashi M, Tamada K, Takumi T, Kohno K, Oba S, Ishii S,

* Sakumura Y, and *Bessho Y, The period of the somite segmentation clock is sensitive to Notch activity, *Mol. Biol. Cell*, 22:18 3541-3549, 2011.

Inagaki N, Toriyama M, Sakumura Y, Systems Biology of Symmetry-Breaking during Neuronal Polarity Formation, *Dev. Neurobiol.*, 71(6), 584-593, 2011.

鳥山道則, 作村諭一, 稲垣直之: 神経細胞が軸索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, 80-86, 2011.

2) 受賞等

小椋利彦、東京工業大学 手島精一記念研究賞 (研究論文賞)、平成 23 年 2 月 23 日

松本健郎、2009 年度日本機械学会賞 (論文)、2010 年 4 月 23 日

松本健郎、2010 年度日本機械学会東海支部賞奨励賞、2011 年 3 月 14 日

中村哲也、PaperPicks of *Developmental Cell*, 2011

大澤志津江、平成 22 年度神戸大学医学部優秀学術論文賞。

大澤志津江、2011 年 第 23 回高遠・分子細胞生物学シンポジウム・最優秀ポスター賞。

大澤志津江、2011 年 第 63 回日本細胞生物学会大会・若手最優秀発表賞。

3) ホームページ

URL として <http://www.morphologic.jp/> を取得し、2010 年 9 月より「モルフォ・ロジック：秩序形成ロジック」(和文)、「MorphoLogic: Logic of Biological Pattern Formation」(英文) というページを開設している。内容は本領域の紹介と最近のトピックス、研究概要 (目的、内容、期待される成果) の紹介、研究組織 (計画班、公募班) の紹介、会議・セミナーのお知らせ、研究成果の紹介等から構成され、また、班員同士の連絡用に班員専用ページを設けている。「モルフォ・ロジック」で検索

すると第1位に表示され、現在のところ、おおよそ毎月600のアクセスを得ている。

4) 公開発表等

計画班

武田 洋幸(研究代表者)

Takeda, H., “Shaping the vertebrate body by Zic1/Zic4” Keynote speaker in Singapore Zebrafish Symposium 2010. Singapore, November 8, 2010.

島田敦子、河西通、守山裕大、武田洋幸 “発生後期における zic1/zic4 を介した背腹パターン決定機構” 第84回日本生化学会大会（招待講演）、京都（2011年9月22日）

Takeda, H. “Origin of scales and fin rays in fish” JSDB-GFE Joint Meeting of Developmental Biology, Dresden, Germany, March 23-26, 2011

Takeda, H. “Casting Genetic Light on Morphological Diversity in the Fish Body Shape” 22nd Pacific Science Congress. Kuala Lumpur, Malaysia, June 14-17, 2011

Takeda, H. “Mesodermal origin of scales and fin rays in teleosts” The 5th Asia-Oceania Zebrafish Meeting. Beijing, China, August 26-29, 2011

Takeda, H. “Epigenetic regulation of key developmental genes in medaka”, Commemorative Symposium for the 27th International Prize for Biology “Genetic Regulation of Development” 国際生物学賞シンポジウム 2011, Kyoto, Nov 30 -Dec 1, 2011

Tsukahara, T., Nakamura, R., Takeda, H. “Epigenetic regulation of key developmental genes from embryos to adult oranges” Symposium on “Epigenetic control of animal development and organogenesis” 第34回日本分子生物学会年会、横浜（2011年12月13日～16日）

Takeda, H. “Epigenetic regulation of key developmental genes - genome wide approaches in medaka fish” The first bilateral India-Japan Developmental Biology Workshop. Bangalore, India, January 8-10, 2012

近藤 滋(研究代表者)

近藤 滋, “波”が生み出す多彩な生命機能, 第89回日本生理学会大会, 長野県松本市, 3月31日, 2011
Shigeru Kondo, Mechanism of Zebrafish Skin Pattern Formation, CDB SYMPOSIUM 2012, Kobe, March 27, 2011

Shigeru Kondo, Periodic pattern formation in the skin of animals, International Symposium on Complex Systems 2011, Tokyo, December 1, 2011

Shigeru Kondo, Turing pattern in the real biological system, BIRS Workshop (Localized Multi-Dimensional Patterns in Dissipative Systems: Theory, Modeling, and Experiments), Banff (Canada), July 26, 2011

Shigeru Kondo, How experiment and mathematics can cooperate in the study of Turing patterns of real biological systems?, 8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, Krakow (Poland), June 29, 2011

Shigeru Kondo, Interactions between zebrafish pigment cells responsible for the generation of Turing patterns, 16th Meeting of the European Society for Pigment Cell Research, Cambridge (UK), September 7, 2010

Shigeru Kondo, Turing model, a framework for explaining biological pattern formation, 第43回日本発生生物

学会大会, Kyoto, June 23, 2010

Shigeru Kondo, Pattern formation in fixed 2D fields vs morphogenesis in growing 3D fields, Development of Pattern in the Nervous System, Minerve (France), May 15, 2010

松野 健治(研究代表者)

Matsuno K, Enzymatic activity-independent functions of *O*-fucosyltransferase 1 in the folding and endocytosis of the Notch receptor in *Drosophila*, 第 33 回日本分子生物学会、シンポジウム ”Frontiers in glycobiology: novel glycan structure, metabolisms and function”、神戸、平成 22 年 12 月 10 日

Matsuno K, Mechanisms of left-right asymmetric development in *Drosophila*: approaches involving genome-wide screens and computer simulations, 第 63 回日本細胞生物学会大会、シンポジウム “How much cell biological approaches elucidate the mechanism of developmental dynamics”、北海道大学 (札幌)、平成 23 年 6 月 29 日

松野健治, 細胞のキラリティによる左右非対称的な器官形態の形成機構、シンポジウム “モデル生物が拓く体づくりのメカニズム”、第 84 回日本生化学会大会、国立京都国際会館 (京都)、平成 23 年 9 月 22 日

Matsuno K, Functions of a neurogenic gene, *pecanex* in Notch signaling, The Notch meeting V, アテネ (ギリシャ)、平成 23 年 10 月 3 日

松野健治, 細胞の左右非対称な歪みが生み出す「力」による形態形成の新しい機構、加齢研シンポジウム “発生生物学の適応放散”、東北大学 (仙台)、平成 23 年 10 月 21 日

松野健治, 細胞の左右非対称な歪みが生み出す「力」による形態形成の新しい機構、新学術領域域研究「動く細胞の場とクロストークによる秩序の生成」第 1 回公開シンポジウム “動く細胞と場を読む”、名古屋大学 (名古屋)、平成 24 年 1 月 27 日

松野健治, 細胞の左右非対称な歪みが生み出す「力」による形態形成の新しい機構、シンポジウム “器官の左右非対称性形成の分子機構”、第 153 回日本獣医学会学術集会、大宮ソニックシティ (大宮)、平成 24 年 3 月 27 日

Matsuno K, Planar cell polarity contributes to left-right asymmetric epithelial morphogenesis on *Drosophila*, Conferences Jacques-Monod “Emergence and evolution of developmental patterns”、Roscoff (フランス)、平成 24 年 4 月 26 日

澤 齊(研究代表者)

澤 齊, Regulation of asymmetric cell division by Wnt signaling, APDBC 2012 台北 2012 年 10 月 4 日 (予定)

澤 齊, Regulation of asymmetric cell division by Wnt signaling, 日本ースイス発生生物学ミーティング 京都 2012 年 11 月 5-8 日 (予定)

小椋 利彦(研究代表者)

小椋利彦, Physical forces generated by cells and sensed by cells, 日仏発生生物学会ジョイントシンポジウム (2010 年 5 月 25 日~28 日、パスツール研究所、パリ)

小椋利彦、Physical forces generated by cells and sensed by cells, 日本発生生物学会 (2010年6月21日～23日、京都)

小椋利彦、Physical forces generated by cells and sensed by cells, 日本生物物理学会 (2010年9月20日～22日、仙台)

小椋利彦、Physical forces generated by cells and sensed by cells, 日本血管生物医学会学術集会(2010年12月1日～3日、大阪)

小椋利彦、Physical forces generated by cells and sensed by cells, フロンティア生命化学研究会シンポジウム (2011年1月7日～8日、仙台)

小椋利彦、Hemodynamic force is a physical regulator of cardiac valvulogenesis., 日本分子生物学会 (2010年12月7日～10日、神戸)

小椋利彦、Hemodynamic force is a physical regulator of cardiac valvulogenesis., 日本分子生物学会ワークショップ (2011年12月16日、神戸)

小椋利彦、物理的力が支配する生命現象-- 発生、循環、代謝を力学的に再解釈するために - 量子ビームを用いた物質、生命科学の新展開 (2011年12月20日～21日、金属材料研究所、東北大学)

上野 直人(研究代表者)

上野直人、Tissue dynamics during early Xenopus development、熊本大学発生医学研究所リエゾンラボ研究会講演、熊本市、平成24年4月25日、午後1時

上野直人、神経管閉鎖：神経および非神経上皮細胞の形態形成と運動、和歌山県立医科大学「基礎セミナー」、和歌山市、平成24年2月24日、午後6時

Naoto Ueno and Hitoshi Morita, Cellular Mechanism of Neural tube Closure, JSDB-GFE Joint Meeting of Developmental Biology, Dresden, Germany, March 24, 2011, 3:00 pm

上野直人、ヒト先天異常と発生生物学 -遺伝子機能と細胞の振る舞いから考える-、第1回愛媛大学医学部TRセミナー、松山市、平成23年7月6日、午後5時

Makoto Suzuki, Yusuke Hara, Masanao Sato, Takeharu Nagai, Robert E. Campbell and Naoto Ueno, The role of intracellular calcium signaling in apical constriction during Xenopus neural tube closure, Joint Meeting of The 45th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists & The 64th Annual Meeting of the Japan Society for Cell Biology, Kobe, Japan May 30, 2012, 6:00 pm

松本 健郎(研究代表者)

Matsumoto T: Is the uniform stress hypothesis true? Heterogeneous mechanical environment in the aortic wall at a cellular level, the Sixth World Congress of Biomechanics (2010/8/1-6, Singapore) 【Keynote lecture】

松本健郎：循環器における生物と機械の性能比較(Performance comparison between biological and mechanical systems in circulation), 日本機械学会2010年度年次大会 (2010/9/6-8, 名古屋) 【特別企画ワークショップ・依頼講演】

松本健郎：生命を探る新たな視点：バイオメカニクス, 2010年度秋季日本歯科保存学会(2010/10/28-29, 長良川国際会議場) 【特別講演】

Matsumoto T: Multi-scale Mechanical Analysis of Aortic Tissues Toward Understanding of Their Mechanical Adaptation, 2011 Spring Conference of Bioengineering Division, Korea Society of Mechanical Engineers (2011/4/28-30, Pohang, Korea) 【招待講演】

松本健郎：生体組織の力学的適応反応解明を目指したマルチスケール力学解析，第20回バイオフィジオロジー研究会 (2012/2/25, 京都) 【招待講演】

公募班

秋山 正和(研究代表者)

秋山正和，手老篤史，小林亮，“卵割の数理モデル”，生命数理セミナー，北海道大学地球環境科学研究院，2011.1.10

秋山正和，手老篤史，小林亮，“卵割の面白さとその数理的アプローチ”，第114回臨床化学セミナー，九州大学医学部，2011.11.15

秋山正和，手老篤史，小林亮，“卵割の数理モデル”，九州大学数値解析セミナー，九州大学工学部，2012.4.17

秋山正和，手老篤史，小林亮，“卵割の数理モデル”，九州大学組み合わせ数学セミナー，博多西新プラザ，2012.6.2

船山 典子(研究代表者)

中山創平、有馬和志、中田裕大、船山典子。「カイメン骨片骨格形成：細胞の協調作業による、常に体を支えながら骨片を組み上げる仕組み」第24回バイオエンジニアリング講演会（日本機械学会）2012年1月7日（土）-1月8日（日） 大阪大学 豊中キャンパス 基礎工学部棟

中村 哲也(研究代表者)

Tetsuya Nakamura, “The Mechanism To Establish Robust Left-Right Asymmetry”, 8th European Conference on Mathematical and Theoretical Biology, Krakow Poland, June 28-July 2, 2011

Tetsuya Nakamura, “Generation of Robust Left-Right Asymmetry in the Mouse Embryo”, CDB SYMPOSIUM; Quantitative Biology, RIKEN KOBE JAPAN, 28th Feb, 2012

中村哲也，「小さく曖昧な水の流れを遺伝子発現の左右差に変換するしくみ」，第153回日本獣医学学会学術集会、2012年3月27日、埼玉大宮ソニックシティ

堀川 一樹(研究代表者)

堀川一樹、Spontaneous network activity visualized by ultrasensitive Ca²⁺ indicators, yellow Cameleon-Nano、2011年分子生物学会大会、横浜、2011年12月13日

井上 康博(研究代表者)

Yasuhiro Inoue, Molecular Dynamics Simulation of actin filament, KSME-JSME Joint Symposium on CM & CAE 2012, Kanazawa, 2012/9/12.

Yasuhiro Inoue, Rearrangement dynamics of contractile actomyosin networks, 10th World Congress on

Computational Mechanics, Sao Paulo Brazil, 2012/7/11.

井上 康博、アクチン細胞骨格の動力学シミュレーション、第4回 JSBi 応用システムバイオロジー研究会（日本バイオインフォマティクス学会(JSBi)）、神戸市、2011/11/7.

Yasuhiro Inoue、Particulate-based simulation of myosin-dependent rearrangement dynamics of actomyosin networks, International Symposium on Mechanobiology (Shanghai Society of Biophysics), Shanghai China, 2011/11/06.

井上 康博、アクチン細胞骨格のバイオメカニクスシミュレーション、信州大学超精密技術研究センター第14回講演会（信州大学超精密応用解析研究グループ）、長野市、2011/09/02.

作村 諭一(研究代表者)

作村諭一、Rho GTPases による細胞形態制御の数理モデル --- 定量データと力の導入、日本植物学会第76回大会シンポジウム、兵庫県立大学、2012年9月15日

Yuichi Sakumura、Biochemical and Mechanical Regulation of Cellular Morphogenesis, Growth Cones and Axon Regeneration: Entering The Age of Informatics, Hilton New Orleans, 2012年10月10日

高松 敦子(研究代表者)

H. Iwasaki、Survival strategies of unicellular organisms -from a cell to population-, 日本分子生物学会、パシフィコ横浜(神奈川県)、2011.12.15

岩崎秀雄、シアノバクテリアの時空間パターン形成、種生物学シンポジウム、富士 Calm, 2011.12.11

5) 国民との科学・技術対話

・公開講演会---本領域主催

平成24年1月28日(土)に岡崎コンファレンスセンター(愛知県岡崎市)で本領域主催(日本発生生物学会、基礎生物学研究所共催)による一般講演会「動物の



形・模様をめぐるミステリー」を開催した。この講演会は一般市民に、動物の形や模様はどのようにできるのかという素朴な疑問に答える研究成果が本領域から次々に生み出されていることを最近の生物学の進歩を交えてわかりやすく伝えることを目的として企画された。

武田洋幸領域代表は魚(メダカ)をモデルとして、魚の形態の多様性が背腹のパターンを決める *zic* 遺伝子の働きで説明できることを明らかにしたという研究成果を紹介した。ベタ、ランチュウといった特徴的な背腹構造をもつ身近な観賞魚の話は聴衆の興味を引きつけるものであった。



近藤滋計画班員は反応拡散波で動物の模様がどのようにできるかという話をし、数奇な運命をたどった天才数学者アラン・チューリングの紹介から、自身が作ったプログラムでの模様づくりのシミュレーション実演、そして交配実験や体表のレーザー焼灼実験、黄色と黒色の色素細胞の興味深い挙動を写真、動画をふんだんに用いて小学生にも分かりやすい話をした。

本講演会は愛知県を中心に、小学生から、高校生、そして 70 代の高齢者まで合計 105 名が参加し、講演後も参加者が残り個別に質問が続くなど大きな反響があった。

・上記以外の公開講演会および新聞発表など

近藤滋

産経新聞、2012 年 2 月 10 日、しま模様の謎解明

毎日新聞、2012 年 2 月 10 日、色素“反発”してシマ模様

ISCS 公開講座、2011 年 12 月 3 日、キリンの模様がつなぐ物理学と生物学

第 16 回ユニバーサルソーラーセル研究会、2011 年 10 月 24 日、Turing Pattern とそれを実現する分子細胞メカニズム

日本分子生物学会春季シンポジウム市民講座、2011 年 4 月 24 日、波が作る生物の模様と形
ー生物と数学の不思議な関係ー

松野健治

『日本経済新聞』2011 年 7 月 15 日付、東京理科大 左右非対称な器官形態誘発の仕組み解明

『日経産業新聞』2011 年 7 月 15 日付、東京理科大 左右非対称な器官形態誘発の仕組み解明

『化学工業日報』2011 年 7 月 15 日付、東京理科大 左右非対称な器官形態誘発の仕組み解明

平成 22 年 11 月 7 日（於千葉大学）千葉大学理学部公開講座「多様性の生物学」

演題「モデル生物があきらかにする生物の普遍性と多様性」

澤齊

科研費 NEWS 2011 vol.4 p13、APC と微小管による β カテニンの非対称な核局在制御、澤 齊

国立遺伝学研究所公開講演会 2011、2011 年 11 月 5 日、東京秋葉原、澤 齊、

「非対称な細胞分裂の不思議」

上野直人

神経管形成に必要な細胞内のアクチン集積を引き起こす仕組みを発見 (Hitoshi Morita et al.

Development, 2010 に基づく報道発表)、平成 23 年 3 月 30 日および日経産業新聞 11 面、4 月 9

日 科学新聞 6 面

松本健郎

中日新聞 (2010 年 9 月 5 日・朝刊 1 面) 『大動脈瘤、弾力で破裂予測』

中日新聞 (2011 年 1 月 6 日・朝刊 1 面) 『動脈硬化 早期に発見』

中部経済新聞 (2011 年 11 月 8 日号) 研究現場発『機械工学で健康を守るバイオメカニクス』

秋山正和

秋山正和, 手老篤史, 小林亮, "A Mathematical Model of Cleavage" (ポスター発表), ヨーロッパ

数理生物学会(ECMTB), ポーランド

船山典子

生命誌研究館の 季刊 生命誌 70 (2011 秋) <http://www.brh.co.jp/seimeishi/backnumber/>
「カイメンの幹細胞から見る多細胞化の始まり」

中村哲也

「Conserved of Divergent?」

TED x OSAKA U, STARTUP, 大阪大学 中之島センター、2012 年 6 月 2 日

USTREAM による Real time 配信、後日 TED による編集を経て Youtube へ Upload 予定

杉村薫

研究成果を研究代表者の web page (<http://www.koolau.info/>)で発信した。

鈴木孝幸

2011 年 4 月 26 日掲載、中日新聞 (37 面)、「烏骨鶏 1 本多い指解明 人間の多指症研究にも期待」

2011 年 4 月 26 日掲載、朝日新聞 (37 面)、「5 本指の謎解けた 烏骨鶏原因遺伝子を発見」

2011 年 5 月 1 日掲載、日本経済新聞 (2 面)、「烏骨鶏 5 本指の謎解明、塩基配列 1 個違い」

2011 年 5 月 1 日掲載、北海道新聞 (27 面)、「烏骨鶏の 5 本指 遺伝子に違い」

6. 研究組織と各研究項目の連携状況

計画班

A01：階層を超える秩序形成のロジックの解明

武田 洋幸（東京大学・大学院理学系研究科）

組織が創るマクロでロバストなコンパートメントの成立・維持のロジック

近藤 滋（大阪大学・大学院生命機能研究科）

到達距離が異なる複数の相互作用が生み出すマクロな空間構造（Turing 波）

松野 健治（大阪大学・大学院理学研究科）

細胞のキラリティによる左右非対称な組織形態形成のロジック

澤 齊（国立遺伝学研究所）

体の前後軸極性が個々の細胞の極性を同調させるロジックの解明

小椋 利彦（東北大学・加齢医学研究所）

細胞のミクロな力学作用がマクロな心臓の形態を生み出すロジック

上野 直人（基礎生物学研究所）

細胞形態・運動を基盤とした器官形成のロジック

A02：階層を超える秩序形成を計測・解析する技術開発

近藤 滋（大阪大学・大学院生命機能研究科）

・・・ A01 班と兼任 ・・・

松本 健郎（名古屋工業大学・大学院工学研究科）

細胞・組織内の応力分布可視化手法の確立と形態形成原理の力学的理解

公募班

A01：階層を超える秩序形成のロジックの解明

秋山 正和（九州大学・マス・フォア・インダストリ研究所）

卵割パターンニングに関する数理的研究

山崎 正和（秋田大学・生体情報研究センター）

器官情報と細胞極性を繋ぐ機構の数理モデル解析

猪早 敬二（東京工業大学・大学院生命理工学研究科）

脊椎の分節性を生み出すロジックの解明

船山 典子（京都大学・大学院理学研究科）

カイメンの秩序だった骨片形成を可能にしているメカニズムの解明

中村 哲也（大阪大学・大学院生命機能研究科）

左右決定が99.99%のキャナリゼーションを達成するしくみ

大澤 志津江（神戸大学・大学院医学研究科）【2011年度のみ】

細胞競合を介した上皮の秩序形成ロジックの解明

堀川 一樹（国立遺伝学研究所・新分野創造センター、現 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス

研究部)

多細胞社会の秩序形成を司る細胞個性のマルチスケール定量と操作

杉村 薫 (京都大学・物質-細胞統合システム拠点 iCeMS)

隣接する細胞集団間に働く力学とパターン形成

A02: 階層を超える秩序形成を計測・解析する技術開発

鈴木 孝幸 (名古屋大学・大学院理学研究科)

枝芽をモデルとした細胞集団から形態形成をつなぐロジックの解明

井上 康博 (京都大学・再生医科学研究所)

形態形成ダイナミクスのマルチスケールメカノバイオロジー解析手法の構築

作村 諭一 (愛知県立大学・大学院情報科学研究科)

神経配線のロジック解明と多元的階層構造の解析技術の開発

吉木 啓介 (兵庫県立大学・大学院工学研究科)

3次元SHG応力顕微鏡による細胞内外の応力歪分布計測

高松 敦子 (早稲田大学・理工学術院)

バクテリア集団が生成するマクロな秩序構造と生物機能

研究班内での共同研究等は数理、工学の両面に互って活発に行われている。数理と生物、工学と生物、生物と生物、に分けて以下に記述する。今後、情報交換を密にすることで、さらに共同研究が進むと予想される。特に、理論化、モデル化、新技術の応用について、大きな発展が見込まれる。

・数理と生物の連携

2011年6月の班会議において公募班の研究全体の研究発表を行い、特に数理解析が必要な段階にある実験系をピックアップし、実験グループと理論グループのマッチングを行った。その結果以下の4つの連携が進んでいる。これらはいずれの場合も、「単に実験側がデータを与え、それを理論側が解析する」、という一方通行の共同ではなく、「どんなデータを取ることが重要であるか」から一緒に議論していくという形を取っている。当然、分野を異にする両者が密接にコンタクトする事が必要であり、同時に時間もかかるが、総括班としては、焦らずに共同研究を進められるようにできるだけ配慮(技術、数理のマッチングと旅費の支援など)を続ける予定である。

1) 秋山研—山崎研

近藤班員の助言を受けながら、器官情報と細胞極性モデルを繋ぐ機構の数理解析が進行している。研究室の相互訪問も活発で、PCPのモデル化は、驚くほど早く達成されつつある。

2) 中村研—高松研

ノード流について、高松研から流体解析の手法を提供された。流体解析は、本研究組織で高松研のみが保持しており、その応用が期待される。

3) 大澤研—杉村研

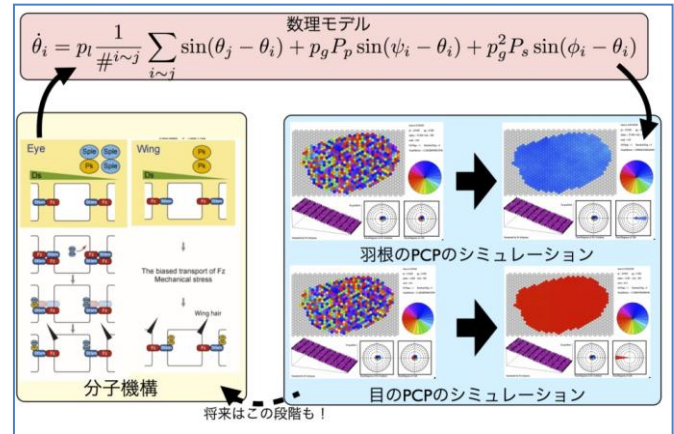
細胞競合を介した細胞排除について、細胞間の力 **tension** に注目した力学モデルの構築が行われた。

また、ショウジョウバエ成虫原基の器官培養系、ライブイメージングについても、密接な共同研究が行われている。

4) 井上研—作村研

アクチン繊維の構造変化、MyosinII との親和性変化について共同研究が行われており、分子構造変化と細胞運動の変化の関連に関して数理モデル構築の試みが行われている。

上記連携の中で特に、山崎・秋山の研究交流は非常に活発で、既に山崎のショウジョウバエ神経毛パターンの分布に関する実験結果を出し、それを簡潔に説明しうる数理モデルを秋山が提示、さらにそれを元に山崎が次の実験を進める、というような理想的な実験と理論のコラボレーションが成立している。詳細は山崎・秋山の成果報告に譲るが、このコラボの成功の要因は、場全体の方向性（ベクトル）と個々の細胞が獲得する方向性を、単純な1変数のモデルにまと



めた事である。分子的な情報がある程度存在する場合、それらを取り込んだモデルを立てることが多く、その様な場合、数式は多変数になり、その複雑さが理論的な解析や予測を困難にする場合が多い。一方秋山のモデルは、抽象的ではあるが、本質をとらえていることが実験サイド（山崎）にもよく理解できる。実験は、モデルの変数を具体的に表しているのは何か、という方向で進んでいる。コラボレーションが始まって1年足らずであるが、既に、論文の提出も視野に入った状態である。

・工学と生物の連携

1) 松本研—松野研

ショウジョウバエ消化管に温度感受性磁気ビーズを注入し、磁石ピンセットで消化管捻転の力測定を行った。このような微小磁気ビーズを用いた実験は、力測定、力による制御を行う上で画期的な方法となり得る。また、力の実測値を得たことで、モデル化にも大きく貢献すると考えられる。

2) 松本研—小椋研

小椋研では細胞への伸展刺激、せん断応力刺激の実験を行っており、特に、伸展刺激を用いた実験系は松本研からの助言無くしては行うことができなかった。松本研のシステムを元に、新たな技術開発を進めており、他の班員にも提供できる手法の開発につながっている。また、伸展刺激に反応するプロモーターを同定することができたので、これを用いて力刺激への反応を可視化するプロジェクトにも発展している。これが成功すれば、本研究領域に提供する予定である。両研究室の連携により、既に論文1編を公表している。

3) 松本研—上野研

原腸陥入過程で中胚葉細胞が作る引張り力を、松本研でマイクロニードルを用いて測定することに成功した。また、この共同研究は、原子間力顕微鏡（AFM）を用いた力学測定にも発展している。松本研から上野研への技術提供とは逆に、カエル胚内の応力分を測定する試みが松本研で行われている。

この研究では、上野研からカエル胚の提供を受けて行われており、双方向の研究が進展している。

4) 松本研—船山研（顕微鏡システム）

船山研の研究者が松本研を訪問し、工学的立場からの助言を受けた。この助言を元に、プリズムを用いた顕微鏡システムを構築するプロジェクトが開始されている。

5) 中村研—吉木研

吉木研の第2次高調波顕微鏡を用いてウーパールーパー前肢形成時の軟骨を観察する試みが行われた。吉木研では、第2次高調波顕微鏡、フェムト秒レーザー、マイクロ引張試験機、小角 X 線散乱分析を用いた実験系が可能で、分子から組織まで、広い階層にまたがった研究が可能である。今後、研究班で、これらの技術を共有することが可能となっている。

・生物と生物の連携

1) 中村研—近藤研

ゼブラフィッシュを用いた実験技術に関し、同じキャンパスにあるという地の利を生かして、近藤研から多くの技術提供を受けている。

2) 武田研—猪早研

武田研究室で開発された組織（体節）移植法、BAC トランスジェニック法が猪早班員の脊椎の分節性の研究に応用され、脊椎の分節と体節の分節の関係が明らかになった。

・その他

1) 吉木班員海外短期留学

松本班員による紹介で National University of Singapore、Mechanobiology Institute 遠山研に4ヶ月滞在することができた。Mechanobiology Institute は研究班全体としても密に連携する必要がある、これを機に共同研究に発展させ、人的、物的、技術的交流を深めたい。

2) 班員が企画する関連集会への支援

2011年8月5-6日：みんなで建設的に考える会（名古屋大学）

A02・鈴木班員（名古屋大学）の提案で行った研究連絡会（若手の研究者間でみっちり議論してさらに友好を深める会）を総括班で支援した。

3) テクニカルセミナー

本領域の研究を発展させるために、新しい解析技術を持つ国内外の研究者を招聘したテクニカルセミナーを6回開催した。テクニカルセミナーの情報は広く班員へ周知し、公募班員やその研究室の学生が参加する場合は、総括班から旅費、滞在費の支援を行ってきた。これらは班員への技術の普及にとどまらず班員間の連携を活性化している。

・ 2011年10月14、19日 第1回テクニカルセミナー（基礎生物学研究所、名古屋工業大学）

10月14日テクニカルセミナー（基礎生物学研究所）Lance Davidson 博士（University of Pittsburgh）“The physical mechanics of convergent extension: from actomyosin dynamics to

the forces of elongation”（基礎生物学研究所）

10月19日 Lance Davidson 博士講演会（名古屋工業大学）および松本研ラボツアー（班員が工学部の研究室を訪れ、スタッフ、院生と生物試料の計測についての情報交換を行った（詳細は4）で記述）。

- ・ 2011年12月27日 第2回テクニカルセミナー（基礎生物学研究所）、木田泰之博士（ソーク研究所） “Apdiolome and metabolic Reprogramming in FAT reprogramming”



（写真）木田博士を囲んで、小椋、松本、松野、武田、上野の各計画班員が次世代シーケンスを用いた RNA-seq, Epigenetic 解析等の応用の可能性を議論した。

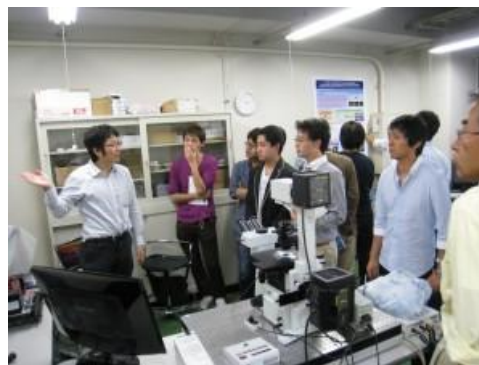
- ・ 2012年1月25日 第3回テクニカルセミナー（東京大学）、王丹博士（京都大学）” Spatially Restricting Gene Expression in Neurons during Long-term Plasticity”
- ・ 2012年2月21日 第4回テクニカルセミナー（東京大学）、山本卓博士（広島大学）「人工ヌクレアーゼを利用した様々な生物での標的遺伝子の改変」
- ・ 2012年5月16日 第5回テクニカルセミナー（東京大学）、柴田達夫博士（理化学研究所・発生再生科学総合研究センター）「走化性細胞における自発的な極性形成と走化性応答に、実験と理論からアプローチする」
- ・ 2012年6月1日 第6回テクニカルセミナー（国立基礎生物学研究所）、Carl-Philipp Heisenberg 博士（Institute of Science and Technology Austria） “Cell and tissue mechanics in zebrafish gastrulation”

4) テクニカルセミナーに伴う名工大・松本研見学会

2011年10月19日に名古屋工業大学でピッツバーグ大学 Lance Davidson 博士を講師として第1回テクニカルセミナーを開催した。これに先立ち、本領域の計画班に工学の立場から参加している名工大・松本研の見学会を開催し、工学の立場からどのようなアプローチができるのかを生物系の研究者に実際に見て理解してもらうとともに、講演会後には懇親の場を設け、生物系と工学系の連携を深める機会とした。研究室見学会には21名（うち班員10名）、Lance Davidson 博士の講演会には50名、懇親会には29名の参加を得た。



研究室概要の説明



研究室見学の様子

5) 他研究領域との連携

研究技術を共有することが可能な他の3つの新学術領域、「初期胚細胞コミュニティーにおける遺伝子と細胞の挙動の解析：藤森俊彦領域代表」、「動く細胞と場のクロストークによる秩序の生成」（宮田卓樹領域代表）、「細胞機能と分子活性の多次元蛍光成体イメージング」（松田道行領域代表）や、理化学研究所発生・再生科学総合研究センターとの合同で、生命現象の力学的解釈を目指す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-、および実験研究で論文をまとめた経験者を対象にした数理生物学のサマーレクチャー第1回「数理モデリングの基礎とその応用」、をそれぞれ2012年6月、7月に開催した。

7. 研究費の使用状況(設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む)

・総括班

総括班で購入した備品は平成 22 年度の TV 会議システムのみである(計画班員各一台設置)。この会議システムを利用して、総括班の松本(工学技術担当)、近藤(数理担当)および代表武田を中心として、班員間の連携(マッチング)、テクノロジーセミナー等での招待者の選定などを迅速に決定でき、旅費、時間も節約できている。

総括班からは他に、事務補佐経費、テクニカルセミナーの必要経費、研究室間交流旅費、班員主催の研究会関係費、共通性の高い試薬(抗体、キット類)を支出している。特に小椋研では、2011年3月11日の東日本大震災で壊滅的な被害を受けた(仙台市青葉区で震度6強)。冷蔵庫、deep freezerを含む冷凍庫、薬品棚はほとんどが転倒、もしくは扉が開いて保存してあったサンプルが散乱した。また、その後の停電で温度が上昇し、凍結サンプルはすべて失われた。さらに、ゼブラフィッシュ飼育水槽も崩壊し、その後の停電、断水ですべてのラインを失った。このため、基礎生物学研究所サポートで小椋研の学生が班員の上野研で研究を震災後一定期間行ったが、その活動を総括班としてもできるだけ支援した(共通試薬の優先的使用、旅費など)。

・計画研究代表者研究室での備品購入

当研究領域の目標の達成のためには生命現象をライブで観察し、細胞や分子の挙動についての定量データを取得することが必須である。このため以下のリストのように多くの計画班員は高解像の顕微鏡を購入している。例えばコンフォーカル顕微鏡は3研究室で購入されているが、扱う動物によって細かい仕様が異なること、使用頻度が非常に高いこと(三台ともほぼ毎日使用されている)、を考えると、共同利用するよりも各研究室で購入することが妥当である。

共焦点レーザー顕微鏡 3研究室(澤、松野、上野研)、全反射顕微鏡(小椋研)

オールインワン蛍光顕微鏡(武田研)、倒立型電動リサーチ顕微鏡(松野研)

顕微鏡用デジタルカメラ(小椋研)、環境制御型走査型電子顕微鏡(松本研)

実体蛍光顕微鏡(武田研)、顕微鏡資料作成用クライオスタット(松本研)

また分子間の相互作用や遺伝子発現についても定量データを取得する必要があり、以下の機器が購入されている。

ルミノイメージアナライザ 2研究室(武田研、小椋研)

リアルタイム定量PCR(武田研)、マルチビーズショッカ(小椋研)

これらの機器の研究班内での共有使用実績はまだ無い。今後班員専用ホームページに機器の情報を掲載し、共有使用を促進する。

以上のように本領域の目標の達成のため、研究費は効果的に使用されている。

8. 今後の研究領域の推進方策

本領域の研究者間で共有するアプローチとして、実験系の研究に、数理モデルや生物計測を導入することがあげられる。上述のように（2. 研究の進展状況、6. 研究組織と各研究項目の連携状況）、数理や工学系の研究者と、実験系の研究者との間の共同研究によって、このようなアプローチを用いた研究が進展し始め、すでに成果が得られているものもある。しかしながら、このような共同研究がスタートするには、実験系研究者、数理・工学系の研究者が、互いのニーズや、提供可能な技法などについて、相互に理解することが必要である。このような「マッチング」の過程が自発的に起こるのは、時間を要する。

実際昨年（2011年6月）の時点では、実験系サイドのデータが、まだ理論を導入するのに機が熟していない（ある程度の情報がないと、そもそも理論の使いどころが不明である）場合が多く、それらに関しては、現象の本質的な性質を明確にする実験を続けるように助言をするのにとどめた。1年が経ち、今年度の班会議に向けての各班員の状況を集めると、新たに理論的な解析を必要としている班員が多いことが解った。2012年6月17-19日の班会議では、数理とのマッチングをさらに行った。一方、人的、時間的に考えて班会議の場だけでは難しいと考えている。そこで、2012年8月28日から30日までの3日間（淡路夢舞台）、理論と実験のマッチングに特化した合宿を企画している。そこでは、理論サイドの班員（近藤、秋山、杉村、作村、高松）が、数理モデル等の助力を必要とする班員（鈴木、船山、中村、井上、大澤、澤、武田）と十分な時間を取って議論を重ねる予定である。この試みが有効であれば、今後は半年に一回程度同様の合宿を企画するつもりである。

一方、技術革新や研究の進展に伴って、すでに立ち上がっている新学術領域研究間の連携も重要になってきている。以前の特定領域に比べると現在の新学術領域の研究班は規模が小さく、焦点を絞ったものになっている。それぞれの分野の発展には有効であるが、得意分野を活かした連携がさらに学術を発展させることにつながる場合もある。その試みとして、平成25年1月22-23日に神戸において、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」（細胞と場のクロストーク）との合同国際シンポジウムを計画している。「細胞と場のクロストーク」では生体内でのゆらぎを持った細胞の移動が細胞外の環境によって秩序だった動きに変換される機構の解明を目標としている。「細胞と場のクロストーク」側では、当研究領域の理念である「力」と「数理解析」の概念を取り込むこと、また当領域側では、われわれの理念をより広く普及させることで、相乗的な効果を狙っている。現在までの計画では、海外から9名の演者を招待し、両領域の班員が参加する公開シンポジウムとなる予定である。

9. 総括班評価者による評価の状況

本領域では、総括班内に評価者をおいていない。その為、本領域の分野に関連があり、2011年、2012年の班会議に招待した演者の方に、中間評価資料および班会議での説明をもとにコメントを頂いた。

木村 暁（国立遺伝学研究所・准教授）

組織の運営について： 本領域では公募研究者に優秀な若手研究者を積極的に登用しており、5年後だけでなくさらに将来をも見通した分野リーダーの輩出が期待できる。領域会議では、その若手研究者がのびのびと発表・議論しており、互いに刺激し合う雰囲気作りに配慮が見られる。また、領域会議では口頭発表に加えて、各研究代表者がポスター発表も行うことにより、じっくりと議論がなされるよう工夫されている。さらに、関連する分野の他の新学術領域との連携を積極的に模索する等、領域内にとどまらず、広い視野からの運営を行っている。

研究の進展について： 領域発足3年目にしてすでに、計画研究代表者を中心に質の高い成果が多数論文発表されており、順調に研究が進展している。今後、公募研究者がこの流れに続いて成果をあげることを期待する。本領域は、数理と生物、工学と生物との連携に力を入れており、総括班が積極的にマッチングを行っている。このことは、領域を組織した意義を活かす取り組みであり、本領域で生まれた異分野共同研究の進展が期待できる。今後も、より多くの班員がこの取り組みに参加することを期待する。この領域で生まれた異分野共同研究が実を結ぶには公募研究の研究期間（2年）は短すぎる。ぜひとも、異分野共同研究については長期的視野からサポートしてほしい。

今後さらに期待する点について： さらに若い世代に生物と数理・工学が連携する現場を見せるために領域会議により多くの同伴者を参加させるとよいのではないかと感じた。また、生物と数理・工学の連携分野では、他の分野に比べて一般的に女性研究者の活躍が少ない印象をもっているため、この領域から同分野をリードするような女性研究者が育ってほしいと期待する。

遠山 祐典（シンガポール国立大学/テマセック生物科学研究所/メカノバイオロジー研究所・助教/主任研究員）

様々な生命現象を分子レベルのふるまいとして説明ができるようになりつつある現在、細胞、組織、器官、個体といった各階層で得られた膨大な知識と情報を再構築し、生体をシステムとして理解する事が生物学のひとつの重要課題であると言える。本研究領域では特に「数理解析」と「力学的力」をキーワードに据え、パターン形成や器官形成などの秩序形成の理解を目指している。領域目的達成の為には、領域内外の生物系・工学系・理論系研究者同士の緊密な連携を構築・推進・継続・支援する環境を作る事が必要不可欠となる。この共同研究への取り組みは、中間評価資料と班会議での研究報告を通して顕著であった。特記すべきは、領域発足後、領域内で開始された複数の共同研究が成果を挙げつつあり、またこれまで以上の連携推進の為の合宿等が提案されていることであろう。一方、共同研究のアンバランスさも見受けられた。数理と生物の連携が様々な研究者間で行われているが、工学と生物の連携を担う工学系研究者が極端に偏っているのが現状である。次期公募研究の募集・採択を機に、異なる技術を持った工学研究者との連携を図る事も重要であると考えます。平成22年以降の発表論文が示す通り、各研究者の研究成果は目覚ましい。今後、この領域内外で構築された研究者間の連携により「全体は部分の総和に勝る」の体現を期待すると共に、それが可能であると確信する。