

領域略称名：秩序形成ロジック
領域番号：3218

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「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年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (東京大学・理学系研究科・教授・武田 洋幸)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	7
2. 研究領域の設定目的の達成度	9
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	12
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	13
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	14
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	17
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	23
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	25
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	29
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
11. 総括班評価者による評価	31

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	22127001 秩序形成のロジックの 総括研究	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	武田 洋幸	東京大学・理学系研究科・教授	7
A01 計	22127002 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	武田 洋幸	東京大学・理学系研究科・教授	2
A01 計	22127003 到達距離が異なる複数 の相互作用が生み出す マクロな構造	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	近藤 滋	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A01 計	22127004 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	松野 健治	大阪大学・理学研究科・教授	3
A01 計	22127005 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	澤 斉	国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究 センター・教授	1
A01 計	22127006 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	小椋 利彦	東北大学・加齢医学研究所・教授	1
A01 計	22127007 細胞形態・運動を基盤と した器官形成ロジック	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	上野 直人	基礎生物学研究所・形態形成研究部 門・教授	3
A02 計	22127008 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	平成 22 年度 ～ 平成 26 年度	松本 健郎	名古屋工業大学・工学研究科・教授	5
計画研究 計 8 件					

A01 公	23127502 器官情報と細胞極性を繋ぐ機構の数理モデル解析	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	山崎 正和	秋田大学・医学系研究科・准教授	2
A01 公	23127503 脊椎の分節性を生み出すロジックの解明	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	猪早 敬二	東京工業大学・生命理工学研究科・助教	1
A01 公	23127504 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	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	鈴木 孝幸	名古屋大学・理学研究科・助教	2
A01 公	23127505 カイメンの秩序立った骨片形成を可能にしているメカニズムの解明	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	船山 典子	京都大学・理学研究科・准教授	4
A01 公	23127507 左右決定が 99.99%のキヤナリゼーションを達成するしくみ	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	中村 哲也	The University of Chicago, Department of Organismal Biology and Anatomy・PD	3
A01 公	23127508 細胞競合を介した上皮の秩序形成ロジックの解明	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	大澤 志津江	神戸大学・医学系研究科・gCOE 研究員	1
A01 公	23127512 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	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	堀川 一樹	徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・特任教授	1
A01 公	23127513 隣接する細胞集団間に働く力学とパターン形成	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	杉村 薫	京都大学・物質・細胞統合システム拠点・助教	2
A01 公	25127701 多数の細胞の力と運動がもたらす管腔構造形成のロジック	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	芳賀 永	北海道大学・先端生命科学研究科・教授	1
A01 公	25127703 組織構築における細胞極性制御ロジックの解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	山崎 正和	秋田大学・医学系研究科・准教授	2

A01 公	25127704 外胚葉細胞群の形・張力の協調的な経時変化が初期杯の神経領域規程に果たす役割	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	道上 達男	東京大学・総合文化研究科・准教授	1
A01 公	25127705 耳石器官の有毛細胞集団が方向性の異なる複数の平面極性パターンを形成する仕組み	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	谷本 昌志	名古屋大学・理学研究科・助教	3
A01 公	25127706 カイメンの秩序立った骨片骨格形成を可能にしているメカニズムの解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	船山 典子	京都大学・理学研究科・准教授	4
A01 公	25127709 異種間キメラ動物を利用してミクロからマクロに至る秩序形成の仕組みを探る	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	岡部 勝	大阪大学・微生物病研究所・特任研究員	3
A01 公	25127710 細胞間接着と細胞骨格を介した表面張力の制御による細胞選別制御機構の解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	富樫 英	神戸大学・医学研究科・助教	1
A01 公	25127714 成長点の体内時計が自然形成する脱同期パターンの物理特性と生理機能の解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	福田 弘和	大阪府立大学・工学研究科・准教授	2
A01 公	25127715 脊索動物尾芽伸長のロジック	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	堀田 耕司	慶應義塾大学・理工学部・専任講師	1
A01 公	25127721 生物の階層構造における細胞の社会的ふるまいを利用した大きさと形の決定ロジック	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	別所 康全	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	4

A02 公	23127501 卵割パターンニングに関する数理的研究	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	秋山 正和	北海道大学・電子科学研究所・助教	2
A02 公	23127506 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	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	井上 康博	京都大学・再生医科学研究所・准教授	1
A02 公	23127509 神経配線のロジック解明と多層的階層構造の解析技術の開発	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	作村 愉一	愛知県立大学・情報科学部・准教授	1
A02 公	23127510 3次元 SHG 応力顕微鏡による細胞内外の応力歪分布計測	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	吉木 啓介	兵庫県立大学・工学部・助教	1
A02 公	23127511 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	平成 23 年度 ～ 平成 24 年度	高松 敦子	早稲田大学・理工学術院・教授	2
A02 公	25127702 3階層（分子・細胞・細胞集団）の力学環境をそれぞれ人為的制御する技術の開発と応用	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	出口 真次	名古屋工業大学・工学研究科・准教授	1
A02 公	25127707 力学 - 生化学連成から創発する形態形成ダイナミクスの数理モデリング	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	井上 康博	京都大学・再生医科学研究所・准教授	1
A02 公	25127708 血管網を作る内皮細胞の自己組織化現象の実験と理論による解明	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	三浦 岳	九州大学・医学研究科・教授	1
A02 公	25127712 細胞集団が形成する組織の非線形・非平衡メカニクスと自発生成力の観測	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	水野 大介	九州大学・理学研究科・准教授	1

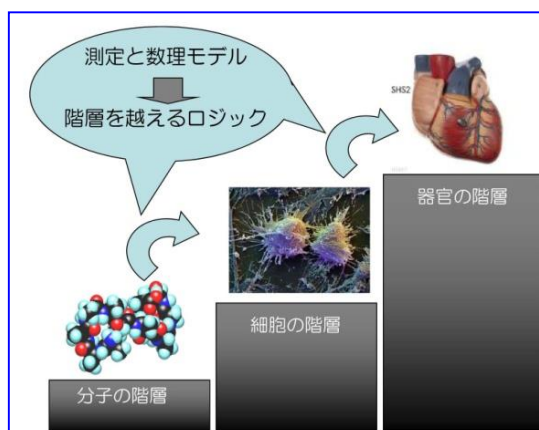
A02 公	25127713 細胞形態形成のための 多元的情報伝達の統合 技術開発	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	作村 愉一	愛知県立大学・情報科学部・准教授	4
A02 公	25127716 細胞間相互作用の解明 に向けたマイクロ流体 プローブ集積型アッセ イツールの構築	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	木村 啓志	東海大学・工学部・講師	3
A02 公	25127717 運動性シアノバクテリ ア集団の細胞間相互作 用と動的パターン形成	平成 25 年度 ～ 平成 26 年度	高松 敦子	早稲田大学・理工学術院・教授	1
公募研究 計 30 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

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

何を指すのか？—マイクロからマクロへのロジックの解明

生物の器官が正常に機能するには、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。したがって、空間構造を作り・維持する原理を知ることが、発生生物学だけでなく医学研究にも極めて重要である。現代の生命科学は、生体を作る分子・遺伝子に関する莫大な量の情報を蓄積してきた。そのおかげで、発生過程における細胞レベルの振る舞いの理解は既にかんが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既に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点、残念ながらそうではなかったというのが、発生生物学者の共通認識であろう（図）。原因はいくつかある。第1に形態形成にかかわる細胞の数、遺伝子の数が多すぎて、しかもそれらの相互作用が「双方向的」であるため、因果関係が生み出す「結果」を予測することが極めて困難であること。第2に、空間構造の形成には、分子生物学の主な研究対象であった化学的パラメーター以外に、物理的パラメーター（張力、圧力、剛性、粘性など）が重要な役割を持つこと、である。本新学術領域では、上記の問題を、以下に述べる方策で解決することで、マイクロからマクロへ階層を超えるロジックの解明を目指す。

何が必要か？—実効的な数理モデルと物理パラメーターの計測

物理学では、系を構成する要素の数が増えると、要素間の相互作用（マイクロ）からは、予測することのできないマクロレベルの挙動が発生することがある。同じことが生命現象にも当てはまり、それが形態形成の理解を難しくする階層間のギャップである。階層を超えるための手法として、数理モデル化や計算機シミュレーションを取り入れることの重要性が指摘されており、数物系研究者の生命科学の分野への進出も盛んである。この認識は多くの研究者により共有されており、さまざまな試みが始まっていた。米国では2003年2月に「数学と生物学の研究協力の促進」というテーマで、NSFとNIHの合同シンポジウムが開催され、数学と生命科学の境界領域の研究のための新たなファンドと国立センター設立の必要性が指摘された。すでに、さまざまな形で実行に移されている。その一例として2005年に設立されたオハイオ州立大学数理生物学研究所では、ほぼ月に一回の頻度で国際ワークショップが開かれており、この分野への注目の高さを物語る。国内でも2006年にJST さきがけ「生命システムの動作原理と基盤技術」領域、2007年に開始された「生命現象の数理モデルと展開」領域が始動した。また数理と生命科学の融合を目指した研究科（広島大学・1999年）の設立や、それを中心に据えたGCOE（明治大学、京都大学）も採択されている。さらに理化学研究所でも定量生物学センターの設立を準備している（現QBiC生命システム研究センター 理化学研究所）。これらのほとんどのプロジェクトで形態形成の仕組みの解明が、重要な柱として掲げられていた。

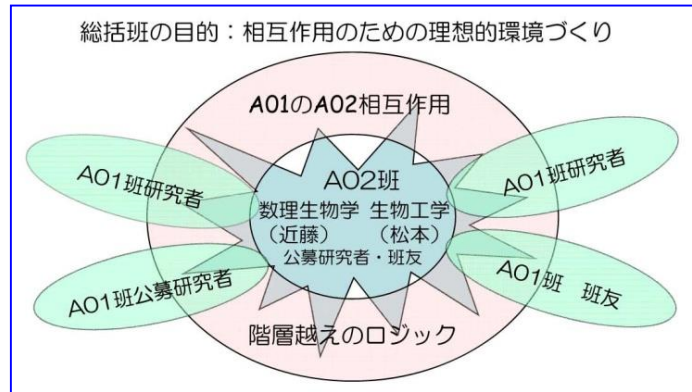
しかし、ここで問題になるのが、モデルは作っただけでは意味がなく、モデルが実験により実証され、実験研究の作業仮説として使われて初めて意味がある、ということである。残念ながら、数理モデルの多くが実験の現場から乖離したところで作られているために、実験的検証が難しく、実験と数理の間の共同作業はあまりうまくいっていないというのが実情である。この問題を解決するには、実験生物学者自らが、その経験と洞察力を活かしてモデルの構築を主導、あるいはモデル化に積極的に参加し、モデルと実験の双方向の検証を行うことが期待された。

一方、器官が形成されていく過程は、3次元的な変形を伴うことが多く、これらをモデル化し、生物学者の手で検証可能にするためには、「応力」や「ひずみ」、「弾性率」などの全く新しいパラメ

ーターを導入しなければならない。しかもそれらを、生きた状態の生体内部で測定することが必要であった。

どう実現するのか？－ 実験と数理モデルの融合を目指す生物学者と工学者による研究チーム

マイクロからマクロへ階層を超える原理を解明するには、通常の研究分野の枠にとらわれず、ニーズに合った情報・技術・手法を共有できるチームを作ることが望ましい。しかしここで、どのようなチーム構成にするかが極めて重要となる。例えば領域代表の武田の場合、単に「パターン形成」、「小型魚類」という枠でチームを作っても、学会等で既にそのような枠の集まりは多数存在し、新学術領域としてのメリットはない。また、ゲノム情報やイメージング技術なども、既に容易に手に入れられる状況にある。今どうしても必要なのは、上記の2つの要素（実効的な数理モデルと物理パラメーターの測定法）であり、それらを必要とする研究者と提供する研究者が集まって、情報交換と連携を常に行える環境である。



本研究チームは、上記の条件を満たすために、新たな原理の解明につながる可能性の高い実験系を持つ生物学者、測定技術を開発する工学者（松本）、モデル化・シミュレーションをサポートする数理生物学者（近藤）より構成されている（図）。様々なレベルで、濃密で継続的な討論、高度な観測技術（空間情報や力）の共有を行い、階層超えのロジック解明に向けての、最高の環境を実現する。実際、武田と近藤の分節時計の作動原理解明は、ゲノム特定・計画班内での密接な研究協力と情報交換により得られた成果である（Horikawa et al., Nature 2006）。また本研究チームは生物種や扱う現象が多様であることから、それぞれの生物の利点を活かして新原理を発見し、比較することで、より普遍性の高い原理が導き出されることが期待される。一方、計画研究だけではカバーできない分野もあり、ほ乳類などの実験系を持つ研究者、生物学的センスを持つ数理研究者、先端の観測技術を有する工学系研究者、本研究が切り開く新領域で活躍が期待される次世代の研究者を公募研究の形で積極的に取り込む。

何が得られるのか？－確立される新しい研究スタイル

生物の最大の特徴は細胞集団によるマクロレベルの自律的秩序形成である。この理解には、それぞれの研究チームの中で実験（分子生物+物理）と数理モデルが統合されている必要があり、これが本研究の開拓する新学術領域の研究スタイルである。本研究を立ち上げることにより、この研究スタイルが発生物学をはじめとする生命科学の分野全体へ普及する。ここでは細胞特性や相互作用のわずかな変化が集団全体に予想を超える劇的な変化を及ぼす現象や、逆に生命現象特有のロバスト性を確保する現象が様々な実験系で理論的に解析される。マクロな空間的秩序形成のロジックは、多分化能を有する細胞（iPS, ES 細胞など）から自由にかたちと機能を有する器官をつくる再生医療の研究にも、新しい視点と研究スタイルを与える。つまり、iPS, ES 細胞を特定の細胞に分化させる技術が確立した後は、これらの細胞を用いて器官を作ることを目指すことになるが、その制御には本研究領域の課題であるマクロレベルでの秩序形成ロジックが重要になる。さらに、からだの恒常性やその破綻によって生じる疾病は多数の要素が複雑に相互作用しているため、本研究の成果である高次のロジックがその理解に必要となる。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

本領域に参加した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を導入することを目指していた。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った。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。班会議、合宿、テクニカルセミナーなどを通じた研究連携のマッチングが功を奏して（「3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況」参照）、この5年間で領域内の連携が深まり、その結果として多くの研究成果が論文として発表された。さらに総括班による研究室交流促進の旅費支援がこれらの連携を促進する役割を果たした。実際、本領域が始まる前後から、形態形成の研究に数理モデルが取り入れられるようになり、生物と数理の融合がいわばトレンドようになってきた。本領域はそのトレンドを先取りしてきたと言える。そして、「6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況」の主催シンポジウムの欄に記載されているように、関連領域との共催シンポジウム、国内外でのシンポジウム（図）を通して、数理モデルを用いた形態形成の研究分野を牽引してきた。

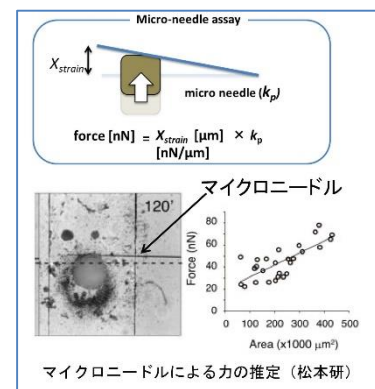
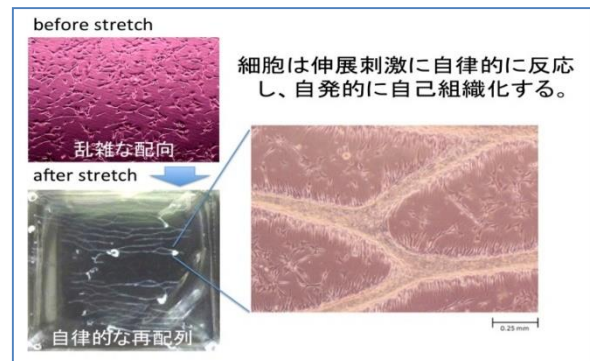


MBI (Singapore) と「モルフォロジック」班の共催
Mechanobiology of Development and
Multicellular Dynamics (Singapore, 2014)



工学系研究室見学会 松本研
名古屋工業大学 2011年10月19日

一方、本領域のもう一つ特徴は、工学者・松本グループ（A02）が計画研究として参画したことである。これまでのモデルでは、遺伝子発現や、シグナル因子の濃度などの化学的パラメーターが中心で、物理的なパラメーター（張力、圧力、剛性、粘性など）の実測が不可能な場合が多かった。3次元の構造を扱う場合、表面と内部の環境の違いや、表面の曲率と張力などが形態変化の原因となるため、これらのパラメーターの値を知り、それらの関係をモデルに組み入れることが必須である。しかし、細胞内・細胞間に発生する微小な力を、生きたままの形で測定するような技術は非常に少なく、あったとしても、生物種や器官、細胞ごとに測定すべき物理量もさまざまであるために、既存の技術を活用することがほとんど不可能であった。したがって、生物学者のニーズに合わせた測定システムを提供できる工学者との連携が重要と認識していた。班会議、合宿での交流や工学系研究室の訪問（図）を通して、領域内の生物学者が、工学者が様々な物理的計測技術と実験装置の加工技術を有しており、これらは生物実験には極めて有効であることを実感する場面が多かった。例えば、松本グループによる培養細胞用の簡便で安価な伸展チャンバーの作成により小椋グループの研究は一気に伸展した（図）（Nat commun, 2013）。またマイクロニードルによる簡便な力の測定法（図）も松本研で開発され、本領域の研究者に用いられている。もちろん生物学者からの工学者へのフィードバックもあり、工学者の生物への認識も深まった。その他の連携については、「7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況」で記載した。現時点で論文まで至っていないものも多いが、工学者と生物学者の連携の芽は着実に育っており、今後の展開が期待される。



以上のように本領域内では、研究項目 A01（階層を超える秩序形成のロジックの解明）で優れた実験系を有する研究者と工学者、数理生物学者が真に連携した研究が実現したと言える。特に、本領域の目標達成という意味では、特筆すべき成果としては、近藤グループの色素細胞間の相互作用を通じた模様形成原理の解明（Development, 2014; PNAS, 2014; Science, 2012 など）、松野グループのショウジョウバエの消化管の捻転現象の理論系、工学系とのマッチングによる理解（Science, 2011; Mech Dev, 2012, 2014; Genetics, 2015）、A01・山崎班員・A02・秋山班員の Wnt の新たな作用機序の解明（Cell Reports, 2014）があげられる。もちろん他の計画研究、公募研究もそれぞれ着実に成果をあげた。これらは、「5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）」および「6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況」に記載した。

本領域の運営にあたって、領域代表が特に求めたことは、班会議や合宿において様々な壁（分野、世代など）を取り払うことより、自由な討論を活発化することであった。班会議では、計画研究、公募研究を問わず、30分程度の口頭発表と同時にそれぞれポスター討論も行ってもらった。その際、領域代表および計画研究班員はマッチングを意識した討論へと導くことを心がけた。さらに合宿ではほとんど無制限に時間を使って、徹底討論を繰り返した。その結果、生物系と工学、理論系の研究者間の垣根はかなりの程度取り払われたと考えている。計画研究が関係する連携はもちろんのこと、公募研究間の共同研究も自然発生的に実現し、論文発表まで至っている。例えば上述の他に、A01・別所班員と A02・作村班員（Mol Biol Cell, 2011; Sci Rep, 2014）、A01・中村班員と A02・高松班員（Nat commun, 2012）、A01・大澤班員と A01・杉村班員（Methods Enzymol, 2012）などである。

領域終了までに領域内で行われた共同研究とその進行状況をまとめると以下のようなになる。

- ・小椋 — 松本：心筋細胞へのせん断力刺激の影響（Mech. Dev., 2011）
- ・中村 — 高松：左右軸形成のロバスト性の数理基盤（Nature Commun, 2012）
- ・大澤 — 杉村：ライブイメージングによる細胞間競合の可視化（Methods Enzymol, 2012）
- ・小椋 — 松本：心筋細胞へのせん断力刺激の影響（Nature Commun, 2013）
- ・上野 — 松本：原腸形成および神経管形成の力の測定（Dev. Biol., 2013）
- ・武田 — 猪早：体節細胞の細胞系譜の解析（Nature Commun., 2013）
- ・山崎 — 秋山・（近藤）：器官情報と細胞極性情報の統合モデル（Cell Reports, 2014）（Mol Biol Cell, 2011）
- ・別所 — 作村：体節形成の数理モデル（Scientific Reports, 2014）
- ・高松 — 大澤：細胞競合現象の数理モデル（投稿中）
- ・松野 — 松本：消化管捻転の力の測定（投稿準備中）
- ・上野 — 井上：神経管閉鎖の数理モデル（投稿準備中）
- ・船山 — 松本：骨片形成観察の技術支援（投稿準備中）
- ・武田 — 吉木：ヒレ間充織細胞の移動時の SHG 顕微鏡観察
- ・中村 — 吉木：軟骨形成時の SHG 顕微鏡観察
- ・船山 — 秋山：カイメンの形態形成に関する数理モデルの構築
- ・松野 — 木村：ショウジョウバエ胚を定量的に圧迫するマイクロデバイスの開発
- ・澤 — 木村：顕微鏡観察用に線虫を固定するマイクロデバイスの開発
- ・武田 — 道上：カプローブの体節形態形成への応用
- ・武田 — 秋山：体節細胞の移動のモデル化

もちろん本領域内では、このように目に見える形での連携に至らなかった研究も多く存在する。実験の進み具合によって、数理モデルの適応まで至らならない、または途中で思わぬ方向へ新展開した研究課題もあった。このような状況は基礎研究の研究グループとしては、ある程度予測されたことであっ

た。ただ本領域に参加した研究者は、異分野の研究者との交流によって、意識の変化を経験していると確信している。お互いに直接議論することによってはじめてそれぞれの立場を理解し、共通言語で話ができるようになったはずである。以下は最初の夏合宿（2012年8月）に参加した理論系研究者の感想の例である。

「本合宿で最も良かった点は実験系の人を感じる理論への印象を知ることができたということである（A02・秋山（公募）。）」

「(数学, 物理)理論系研究者と(生物)実験研究者間の互いへの期待感、会話手法にはまだまだズレがありますが、そのズレを認識できたこと、どのように埋めれば良いか考えるすばらしい機会になりました（A02・高松（公募）。）」

本領域が実現した自由な雰囲気での徹底討論の気風は、生命科学の今後を担う若手の育成にも十分貢献できたと思っている。詳細は、「10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況」に記述したが、特に前半の公募研究（平成23年から24年）から参加した若手の研究者の成長が著しく、研究期間後半（平成25年から26年）に入ると、彼らが議論を主導するまでになっていた。そしてその中から、現在提案・審査中の次期新学術「3D形態形成ロジック」の中心的メンバーが出てきたのである。

以上、本領域の目指した、生物学者、工学者、理論学者の相互理解の実現とそれによる新たな形態形成、秩序形成の研究は、当初の目標を十分に達成したと考えている。最後に、本研究の成果は平成24年に公開講演会を開催して、一般社会へのアウトリーチも行っている。今後もこのような機会を捉えて、成果の普及を図っていききたい。



3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ程度）

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

本領域では、これまで顔を合わせること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段階でも、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状況があった。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った。中間評価の時点で、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たが、よりいっそう交流を深めて技術提携を進める必要があった。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。通常の班会議、セミナーで顔を合わせる程度では時間が限られて、相互理解が進まないのが現状であった。そのような状況を打破して、「マッチング」を加速するために、当初計画した班会議、研究室交流支援、HP を活用した情報提供に加えて、「合宿」形式の密な会議を開催することとした。実はこれが非常に効果的であった。合宿は 2012 年から 3 回（各三日間）、通常の班会議の後に、理論系、工学系が残って（A02 班の班員は基本的に出席義務付け）、ブレイクスルーを求める実験系の研究者と議論した（下図）。この夏合宿では、実験サイドから出された「データ」に対し、5~8 人の理論系研究者が徹底的に議論し（1 テーマ当たり 3 時間程度）、現象のモデル化、解釈、さらには、実験研究の進むべき方向等を導き出すことを目的とし、その結果、いくつかの実験研究で劇的なプロGRESSが生み出された。特筆すべきこととして、A01 研究計画である松野グループの腸捻転の現象が 2 次元のモデルではどうしても説明できず、理論家からの指摘で 3 次元モデルリングを始めた。このような経験が現在提案中の新学術領域（生物の 3D 形態を構築するロジック）のコアを形成している。こういった切磋琢磨が、若手研究者（例えば大澤、井上、秋山班員）の育成にもつながったものと考えている。



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

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

採択時の所見で対応が必要と思われるのは以下であった。

「本研究領域は実験系のプロジェクトと理論系のプロジェクトの共同研究が既に行われ、成果を挙げていることから、新学術領域研究として展開することで異分野融合による更なる発展や、新規性の高い概念が構築されることが期待できる。...中略...さらに、本研究領域は公募研究において新たな研究手法を習得させることによる波及効果を狙っており、将来を見据えた研究者の育成が期待できる。

一方、モデル化できる系のみを扱うことになるため、どこまで普遍的な理論を導けるか危惧する意見や、シミュレーターの対象を明確にすることを求めた意見があった。また公募研究の取り組むべき目的、特に理論系研究者に期待する点を明確にするべきとした意見もあった。」（抜粋）

対応状況：

この指摘を受けて、公募研究の重要性を認識し、以下のテキストを公募要項「領域代表者の立場から見た公募研究への期待等」に追加した。

“項目 A01 では、「近い将来、理論等の導入で飛躍が期待できる実験研究も対象とします」、項目 A02 では、形態形成の理解に役立つ理論研究や、細胞・組織の物理量の観測技術の開発を目指す工学系の研究を歓迎します。領域内でそれぞれのニーズに合わせたマッチングを行う予定。”

これにより、目的とした多様性と生物学へチャレンジしている理論研究者、新技術を開発しようとしている工学者を採択することができた。

<中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

中間評価の結果は A+（21 課題中 3 件が A+）であり、「研究領域の設定目的に照らして、期待以上の進展が認められる」という評価であった。一方一部対応が必要な指摘は以下であった。

「領域代表者の強力なリーダーシップにより、領域内の異分野融合や共同研究が順調に進展している。また、革新的な研究成果も多く得られており、合宿などにより数理学者と生物学者の連携が図られていることや生物系の若手研究者の育成に力を入れている点は特筆して評価すべき点である。一方で、数理モデルから生物学へのフィードバックの戦略が必要であるとの指摘もあった。」（抜粋）

対応状況：

理論主導の研究が成功するためには、実験サイドに宝の存在を確信させねばならない。そのためには、如何に魅力的な理論であるかを、正確に実験サイドに伝える技術が必要であるが、理論系研究者の多くは、理論の核心を実験研究者に伝えるのが非常に苦手である。これを乗り越えるには、生物系研究者が、個別的・具体的な事例について、自らが心底納得できるまで質問を繰り返し、理論系研究者はそれに辛抱強く付き合うという、極めて時間と忍耐の必要な作業を進めるしかない。また、宝を掘るにはそれなりの道具立てが必要である。工学系研究者は、生物系研究者・理論系研究者との突っ込んだ深い議論を通じ、夢の道具を実際の物理現象で実現する方策を提供して行かなくてはならない。このような認識の上に、合宿などを繰り返し、理論から生物系へのフィードバックに努めた。

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

（3 ページ程度）

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

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5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た。ただし、公募研究後半（平成 25-26 年度）で新たに加わった班員については、班内での共同研究の成果は2年という時間的制限があり、これからを期待したい。以下では計画研究全般および代表的な公募研究の成果および現状を記述する。本領域の基本的運営方針として、諸事情により前半またはその一部の期間だけ参加の班員であっても、希望があれば全期間にわたって班会議や合宿に出席できた。結果的に、長い期間の相互作用が、例えば、大澤班員（A01 公募・前半1年のみ）、秋山班員（A02・公募・前期のみ）のように研究成果に結びついている。

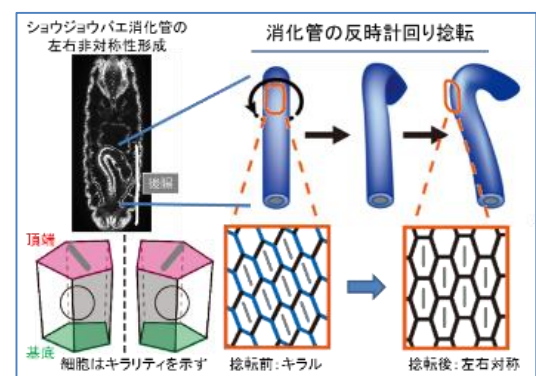
研究項目 A01 階層を超える秩序形成のロジックの解明

計画研究：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。ゼブラフィッシュを使い、色素細胞間の相互作用を分子レベルで解明して行くことで、模様形成原理の解明を試みた。インビトロ培養状態に於いて、黒・黄色素細胞の相互作用が誘導する細胞挙動から、黄色細胞、黒細胞は近距離で反発することが解り、関連遺伝子も特定された。また、チューリング理論が予測する長距離効果の実態も *deltaC-notch1a* であることが解った。これ等の相互作用ネットワークを計算機シミュレーションすることで、チューリング波と極めて似た状況ができていたことが明らかになり、模様形成原理はほぼ解明された（近藤グループ: *Trend Gent*, 2015（図、下は掲載号の表紙）; *Development*, 2014; *PNAS*, 2014; *Science*, 2012 など）。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が、異なる区画の細胞が決して混合しないこと、

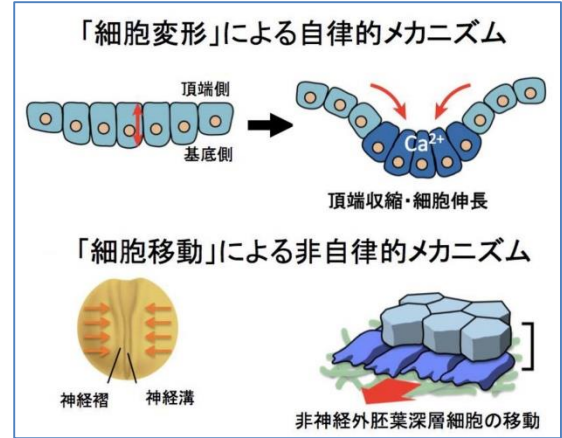


遺伝子発現が epigenetic に制御されていること、さらに背腹のコンパートメントの境界は特殊な境界細胞

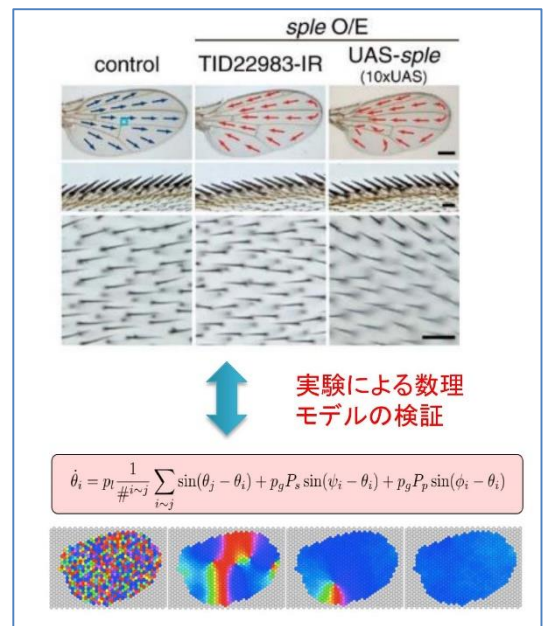
（boundary cell）によって制御されていること、その boundary cells のオリジンは脊索付近の体節深部にあった細胞で、その細胞が深部から発生過程で体節表層へ移動すること、最終的に紡錘状に変形・分化し、背側からの Wnt シグナル（体節では *zic1* の発現を誘導する）の拡散を遮断していることを突き止めた（論文準備中）（武田グループ: *Curr Biol*, 2012; *Development*, 2013, 2014）。また、小型魚類体節内の大規模な細胞の移動の記載とそれらをシミュレートするプログラムを A02・公募班員の秋山と取り組んだ。ショウジョウバエの消化管の捻転現象と力の関係は、理論系、工学系とのマッチングが最もうまくいった例である。シミュレーションを用いた解析から、細胞キラリティによって消化管の捻転が駆動されることを示した。また、細胞キラリティは、消化管が捻転する前に、個々の細胞に固有の性質として細胞ごとに形成されることを明らかにした（図）。さらに A02・松本グループと共同して、消化管の捻転を誘発する消化管自体が発生する作用力を定量できるシステムを構築した（松野グループ: *Science*, 2011; *Mech Dev*, 2012, 2014; *Genetics*, 2015）。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、さらに



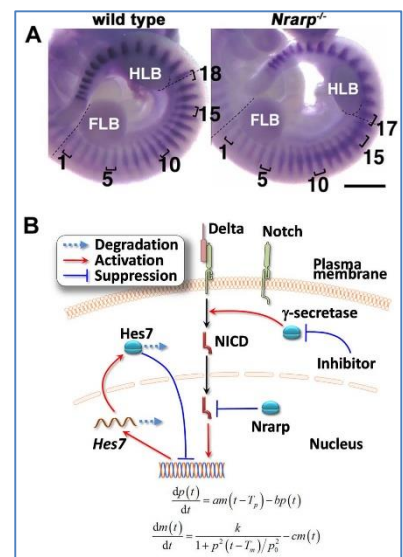
miR-21 が心臓形成に必須であることも突き止めた (小椋グループ ; Mech. Dev., 2011; Nat commun, 2013 など)。アフリカツメガエル原腸形成および神経管形成においては、前者では、A02・松本グループとの共同研究で、先行する中胚葉が中軸中胚葉を牽引する力の計測、後者では、A02・井上班員 (公募) との共同研究で、神経管形成を頂端収縮による細胞シート屈曲としてモデル化している。さらに頂端収縮に先だて、神経外胚葉のいたるところで、1 細胞規模から多細胞大規模の細胞内カルシウム濃度上昇が観察され、光刺激を用いた意図的なカルシウム上昇によって頂端収縮を誘導する系を確立した。一方頂端収縮に加え、非神経外胚葉の深層細胞が背側正中線に向かって移動することも、非組織自律的なメカニズムとして管形成に必要とされることが判明した (図) (上野グループ: Development, 2012; Dev Biol, 2013 など)。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た。線虫では Wnt シグナルが非対称分裂を制御しており、分裂後 β カテニンが片側の娘細胞核に非対称に局在する。この局在が表層の APC 蛋白の働きで非対称に形成された紡錘体によって制御されていることを発見し、細胞質の微小管を調節して核局在を制御するロジックが存在していることが判明した (澤グループ ; Cell, 2011, PLoS Genet., 2011; Development, 2013 など)。



公募研究 : 公募班員もそれぞれ成果をあげているが、班内連携という観点からは、A01 の遺伝学者の山崎班員 (公募) (ショウジョウバエ) と A02 で数理を得意とする秋山班員 (公募) との連携は特筆すべきものであった (図)。ショウジョウバエでは、組織毎に方向情報である非典型的カドヘリン Dachous (Ds) の発現勾配に対する Frizzled (Fz) の非対称局在の向きが異なっており、PCP の分子機構には不明な点が多い。そこで、定量的な遺伝子発現解析および再構成実験により Prickle (Pk) と Spiny-legs (Sple) と呼ばれる分子の発現比が上述の謎を解く鍵となることを見出した。さらに、この現象に関する数理モデルを構築し、実験とモデルの双方向の検証を行うことで、Pk と Sple の発現比の重要性を明らかにした「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 (山崎班員: Cell Reports, 2014)。この他に大澤班員 (公募) と杉村班員 (公募) 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



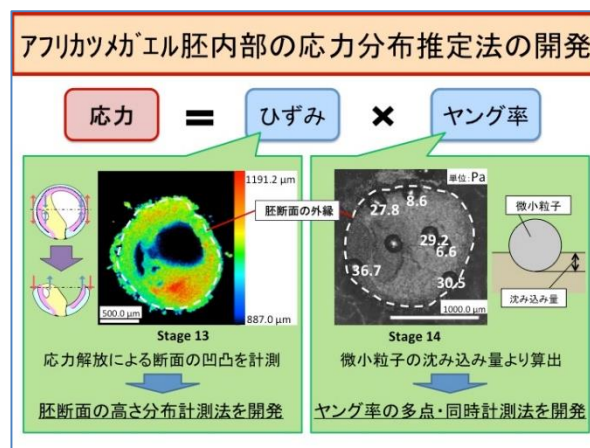
(大澤、杉村班員 : Methods Enzymol., 2012)。さらに、マウスの左右軸形成では中村班員 (公募) が非対称性を生み出すオーガナイザー領域で観察される Cerberus-like2 の非対称性発現は、細胞膜近傍における mRNA の分解によって作られる事を解明した。この研究の過程で、数理生物学者の A02・高松 (公募) と共同で、マウス胚を使った実験とコンピューターシミュレーションを組み合わせる事により、Cerberus-like2 と Wnt3 のフィードバック経路が、オーガナイザー脇での安定な左右非対称性を作り出す事を証明した (中村: Nat commun, 2012)。さらに体節形成の周期性を司る分節時計のメカニズムをゼブラフィッシュ胚を用いて解析している A01・別所班員 (公募) は、理論的考察で A02・作村班員 (公募) と共同研究を実施している (図)。この研究では、別所班員が Notch シグナルのフィードバックインヒビターである Nrarp のノックアウトマウスを作製し、



Nrarp による Notch のフィードバック抑制が失われると Notch シグナルが増強され、分節時計の周期が延長することを発見したが、作村班員が数理モデルを構築し、Notch シグナル強度と分節時計の周期が正比例することを示し、ノックアウトマウスの結果の解釈に貢献した（別所班員: Mol Biol Cell, 2011; Sci Rep, 2014）。実際、数理解析の予言どおり、別所グループがノックアウトマウスでの Notch シグナル強度が変化していることを見出している。この他に、A01・道上班員（公募）は、アフリカツメガエル胚の外胚葉細胞をグラフ化してトポロジー解析を行った結果、細胞形状のみから神経-表皮境界の記述が可能であること、そして FRET を利用した分子プローブを用いて胚にかかる張力を実測した結果、神経・表皮各外胚葉で、細胞にかかる張力が明確に異なっていることを明らかにした（道上班員: J Theor Biol, 2014）。この研究の過程で開発された FRET 分子プローブは、現在、共同研究として小型魚類の体節変形過程での組織内応力分布（武田グループ）や培養細胞系での応力の観察に使用されている。

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

計画研究：A02 の研究ではそれぞれの班員が自身の持っている系で、技術開発、生物現象の理論的考察等を行うと同時に A01 の研究代表者と連携することが求められていた。近藤グループ（計画）は唯一、A01 と A02 を兼ねる立場にあり、班会議、合宿などで、生物と工学、理論系とのマッチングに努めた。一方、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た。松本の研究では、発生過程では遺伝子だけでなく、力やひずみのような力学因子の影響が無視できないことが明らかとなって来ている。発生における力学因子の影響を知るには胚内部の微視的



応力分布計測法を確立する必要がある。胚を切断した際の断面の凹凸とその面の弾性率分布を計測し、これらを組合せて断面を平面に戻すのに必要な力を求めると、これは断面近傍の胚内応力分布と見做せる

（図）。松本はこの原理に基づき、アフリカツメガエル胚を対象として試料切断直後の断面の凹凸と弾性率分布を計測する方法を構築した。即ち、ヤング率 10Pa 程度と極めて柔らかい胚をダメージ少なく切断し、その後 30 秒以内に断面の凹凸を計測すること（図左）、断面に散布した粒子の組織へのめり込み量から多点で弾性率分布を求めること（図右）に成功した。その結果、原腸胚期の胚内部には圧縮、胚表面には引張力が作用しており、張力は原口付近で高く、また、発生と共に変化することなどが明らかとなった。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。上述の通り、ショウジョウバエの消化管捻転の力の実測（松野グループ）、培養細胞に対して力を付加する装置開発（小椋グループ）、移動中の中胚葉が出す力の計測（上野グループ）などである。

公募研究：公募班員間の理論と実験の融合も見られた。例として、上述の A01 の別所班員の研究（ゼブラフィッシュ体節形成）と理論的考察をサポートした作村班員（公募）、さらに井上班員（公募）と作村班員（公募）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行った。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

主な論文（研究項目 A01：階層を超える秩序形成のロジックの解明）【全て査読有り】

《計画研究》

Yamamoto T, Tsukahara T, Ishiguro T, Hagiwara H, Taira M, *Takeda H: The medaka *dhc2* mutant reveals conserved and distinct mechanisms of Hedgehog signaling in teleosts. *BMC Dev Biol* 15: 9 (2015)

Hojo M, (10 authors), *Takeda H: Unexpected link between polyketide synthase and calcium carbonate biomineralization. *Zoological Letters* 1: 3 (2015)

Tsuda S, (10 authors), *Takeda H: FAK-mediated extracellular signals are essential for interkinetic nuclear migration and planar divisions in the neuroepithelium. *J Cell Sci* 123: 484-496 (2010)

Watanabe M, *Kondo S: Is pigment patterning in fish skin determined by the Turing mechanism? *Trends in Genetics* 31: 88-96 (2015)

Yamanaka H, *Kondo S: Rotating pigment cells exhibit an intrinsic chirality, *Genes to Cells* 20: 29-35 (2015)

Okumura T, (8 authors), Maeda R, Yamakawa T, *Matsuno K: Class I myosins have overlapping and specialized functions in left-right asymmetric development in *Drosophila*. *Genetics* 199: 1183-1199 (2015)

Ishio A, Sasamura T, Ayukawa T, Kuroda J, Ishikawa HO, Aoyama N, Matsumoto K, Gushiken T, Okajima T, Yamakawa T, *Matsuno K: O-fucose monosaccharide of *Drosophila* Notch has a temperature-sensitive function and cooperates with O-glucose glycan in Notch transport and Notch signaling activation. *J Biol Chem* 290: 505-519 (2015)

Kai M, Ueno N, *Kinoshita N: Phosphorylation-dependent ubiquitination of paraxial protocadherin (PAPC) controls gastrulation cell movements. *PLOS ONE* 10: e0115111 (2015)

Nakamura R, (10 authors), Morishita S, *Takeda H: Large hypomethylated domains serve as strong repressive machinery for key developmental genes in vertebrates. *Development* 141: 2568-2580 (2014)

Hamada Y, Watanabe M, Hiu Eunice Lau, Nishida T, Hasegawa T, Parichy DM, *Kondo S: Involvement of Delta-Notch signaling in zebrafish adult pigment stripe patterning. *Development* 141: 318-324 (2014)

Yamanaka H, Kondo S: In vitro analysis suggests that difference in cell movement during direct interaction can generate various pigment patterns in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 1867-1867 (2014)

Inoue S, Kondo S, Parichy DM, Watanabe M: Tetraspanin 3c requirement for pigment cell interactions and boundary formation in zebrafish adult pigment stripes. *Pigment Cell Melanoma Res* 27: 190-200 (2014)

Hatori R, Ando T, Sasamura T, Nakazawa N, Nakamura M, Taniguchi K, Hozumi S, Kikuta J, Ishi, M, *Matsuno K: Left-right asymmetry is formed in individual cells by intrinsic cell chirality. *Mech Dev* 133: 146-162 (2014)

Arata Y, Takagi H, Sako Y, and Sawa H: Power law relationship between cell cycle duration and cell volume in the early embryonic development of *Caenorhabditis elegans*. *Front Physiol* 5: 529 (2014)

Inoue SI, (7 authors), Ogura T, Matsubara Y, *Aoki Y: New BRAF knockin mice provide a pathogenetic mechanism of developmental defects and a therapeutic approach in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Hum Mol Genet* 23: 6553-6566 (2014)

◎Saito AC, Ogura T, Fujiwara K, Murata S, *Nomura SM: Introducing Micrometer-Sized Artificial Objects into Live Cells: A Method for Cell-Giant Unilamellar Vesicle Electrofusion. *PLOS ONE* 9: e106853 (2014)

Huynen L, Suzuki T, Ogura T, (6 authors), *Lambert D: Reconstruction and in vivo analysis of the extinct *tbx5* gene from ancient wingless moa (Aves: Dinornithiformes). *BMC Evol Biol* 14: 75 (2014)

Hashimoto M, Morita H, *Ueno N: Molecular and cellular mechanisms of development underlying congenital diseases. *Congenit Anom* 54: 1-7 (2014)

Yajima H, Suzuki M, Ochi H, Ikeda K, Sato S, Yamamura K, Ogino H, Ueno N, *Kawakami K: Six1 is a key regulator of the developmental and evolutionary architecture of sensory neurons in craniates. *BMC Biol* 12: 40 (2014)

Matsuo M, Shimada A, Koshida S, Saga Y, *Takeda H: The establishment of rotational polarity in the airway and ependymal cilia: analysis with a novel cilium motility mutant mouse. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 304: L736-745 (2013)

Shimada A, Kawanishi T, Kaneko T, Yoshihara H, Yano T, Inohaya K, Kinoshita M, Kamei Y, Tamura K, *Takeda H: Trunk exoskeleton in teleosts is mesodermal in origin. *Nat Commun* 4: 1639 (2013)

Kawanishi T, Kaneko T, Moriyama Y, Kinoshita M, Yokoi H, Suzuki T, Shimada A, *Takeda H: Modular development of the teleost trunk along the dorsoventral axis and *zic1/zic4* as selector genes in the dorsal module. *Development* 140: 1486-1496 (2013)

Sato A, *Takeda H: Neuronal subtypes are specified by the level of neurod expression in the zebrafish lateral line. *J Neurosci* 33: 556-562 (2013)

Sasamura T, Matsuno K, *Fortini ME: Disruption of *Drosophila melanogaster* lipid metabolism genes causes tissue overgrowth associated with altered developmental signaling. *PLOS Genetics* 9: e1003917 (2013)

Aoyama N, (7 authors), Ueda R, *Matsuno K: Loss- and gain-of-function analyses of vacuolar protein sorting 2 in Notch signaling of *Drosophila melanogaster*. *Genes Genet Syst* 88: 45-57 (2013)

Nakamura M, (6 authors), Maeda R, and *Matsuno K: Reduced cell number in the hindgut epithelium disrupts hindgut left-right asymmetry in a mutant of *pebble*, encoding a RhoGEF, in *Drosophila* embryos. *Mech Dev* 130: 169-180 (2013)

Shibata Y, Sawa H, Nishiwaki K: HTZ-1/H2A.z and MYS-1/MYST HAT act redundantly to maintain cell fates in somatic gonadal

cells through repression of *ceh-22* in *Caenorhabditis elegans*. *Development* 141: 209-218 (2013)

Weinberg P, Flames N, Sawa H, Garriga G, Hobert O: The SWI/SNF Chromatin Remodeling Complex Selectively Affects Multiple Aspects of Serotonergic Neuron Differentiation. *Genetics* 194: 189-198 (2013)

Sawa H, Korswagen HC: Wnt signaling in *C. elegans*. *WormBook*, ed. The *C. elegans* Research Community (2013)

*Aoki Y, (20 authors), Inoue S, Watanabe Y, Ogura T, Matsubara Y: Gain-of-Function Mutations in RIT1 Cause Noonan Syndrome, a RAS/MAPK Pathway Syndrome. *Am J Hum Genet* 93: 173-180 (2013)

Banjo T, (6 authors), Nagayama K, Kawakami K, Matsumoto T, Sato M, *Ogura T: Haemodynamically dependent valvulogenesis of zebrafish heart is mediated by flow-dependent expression of miR-21. *Nat Commun* 4: 1978 (2013)

Hara Y, Nagayama K, Yamamoto TS, Matsumoto T, Suzuki M, *Ueno N: Directional migration of leading-edge mesoderm generates physical forces: Implication in *Xenopus* notochord formation during gastrulation. *Dev Biol* 382: 482-495 (2013)

Takagi C, Sakamaki K, Morita H, Hara Y, Suzuki M, Kinoshita N, *Ueno N: Transgenic *Xenopus laevis* for live imaging in cell and developmental biology. *Dev Growth Differ* 55: 422-433 (2013)

Moriyama Y, (18 authors), Shimada A, *Takeda H: The medaka *zic1/zic4* mutant provides molecular insights into teleost caudal fin evolution. *Curr Biol* 22: 601-607(2012)

Eom DS, (4 authors), Kondo S, Watanabe M, Parichy DM: Melanophore migration and survival during zebrafish adult pigment stripe development require the immunoglobulin superfamily adhesion molecule Igsf11. *PLOS Genetics* 8: e1002899 (2012)

Yoshimoto E, Kondo S: Wing vein patterns of the Hemiptera insect *Orosanga japonicus* differ among individuals. *Interface Focus* 2: 451-456 (2012)

Ayukawa T, Matsumoto K, Ishikawa H, O, Ishio A, Yamakawa T, Aoyama N, Suzuki T, and *Matsuno K: Rescue of Notch signaling in cells incapable of GDP-L-fucose synthesis by gap junction transfer of GDP-L-fucose in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 15318-15323 (2012)

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

Kuroda J, (13 authors), Maeda R, and *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, (6 authors), *Matsuno K: Deficient Notch signaling associated with neurogenic *pecanex* is compensated for by the unfolded protein response in *Drosophila*. *Development* 139: 558-567 (2012)

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)

Sawa H: Control of Cell Polarity and Asymmetric Division in *C. elegans*. *Current Topic in Dev Biol* 101: 55-76 (2012)

Sugioka K, Sawa H: Formation and functions of asymmetric microtubule organization in polarized cells. *Current Opinion in Cell Biology* 24: 517-525 (2012)

Watanabe Y, Zaffran S, Kuroiwa A, Higuchi H, Ogura T, Harvey RP, Kelly RG, *Buckingham M: Fibroblast growth factor 10 gene regulation in the second heart field by *Tbx1*, *Nkx2-5*, and *Islet1* reveals a genetic switch for down-regulation in the myocardium. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 18273-18280 (2012)

Hirota Y, Sawada M, Kida YS, Huang S, Yamada O, Sakaguchi M, Ogura T, Okano H, *Sawamoto K: Roles of planar cell polarity signaling in maturation of neuronal precursor cells in the postnatal mouse olfactory bulb. *Stem Cells* 30: 1726-1733 (2012)

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

Tao H, Inoue K, Kiyonari H, Bassuk AG, Axelrod JD, Sasaki H, Aizawa S, *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, *Ueno N: Cell movements of the deep layer of non-neural ectoderm underlie complete neural tube closure in *Xenopus*. *Development* 139: 1417-1426 (2012)

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: 1121-1129 (2011)

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* 44: 348-351 (2011)

Inaba M, Yamanaka H, *Kondo S: Pigment pattern formation by contact-dependent depolarization. *Science* 335: 677 (2011)

Lee JM, Miyazawa S, Shin JO, Kwon HJ, Kang DW, Choi BJ, Lee JH, Kondo S, Cho SW, Jung HS : Shh signaling is essential for rugae morphogenesis in mice. *Histochem Cell Biol* 136: 663-675 (2011)

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, (7 authors), 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: e22984 (2011)

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

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)

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: 18-28 (2011)

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

Sato A, Koshida S, *Takeda H: Single-cell analysis of somatotopic map formation in the zebrafish lateral line system. *Dev Dyn* 239: 2058-2065 (2010)

Ishimatsu K, Takamatsu A, *Takeda H: Emergence of traveling wave in the zebrafish segmentation clock. *Development* 137: 1595-1599 (2010)

Tsuda, S, (10 authors), *Takeda H: FAK-mediated extracellular signals are essential for interkinetic nuclear migration and planar divisions in the neuroepithelium. *J Cell Sci* 123: 484-496 (2010)

Ishikawa HQ, (8 authors), *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, (7 authors), 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 M. A, Xu A, Ishikawa HQ, *Irvine KD: Modulation of fat:dachsous binding by the cadherin domain kinase four-jointed. *Curr Biol* 20: 811-817 (2010)

Arata Y, Lee J.Y, Goldstein B, Sawa H: Extracellular control of PAR protein localization during asymmetric cell division in the *C. elegans* embryo. *Development* 137: 3337-3345 (2010)

Tanaka J, Harada H, Ito K, Ogura T, *Nakamura H: Gene manipulation of chick embryos in vitro, EC culture, and long survival in transplanted eggs. *Dev Growth Differ* 52: 629-634 (2010)

Ikeda M, (4 authors), Ogura T, Otsuka T, Okano H, *Sawamoto K: 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)

Hirota Y, (12 authors), Ogura T, Higuchi H, Okano H, Spassky N, *Sawamoto K: Planar polarity of multiciliated ependymal cells involves the anterior migration of basal bodies regulated by non-muscle myosin II. *Development* 137: 3037-3046 (2010)

Morita H, (4 authors), *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)

Suzuki M, Hara Y, Takagi C, Yamamoto TS, *Ueno N: MID1 and MID2 are required for *Xenopus* neural tube closure through the regulation of microtubule organization. *Development* 137: 2329-2339 (2010)

《公募研究》

Chen YC, Auer-Grumbach M, Matsukawa S, (51 authors), Michiue T, Bennett DLH, Woods CG, *Senderek J. Transcriptional regulator PRDM12 is essential for human pain perception. *Nat Genet* (in press, 2015)

*Matsui T, Ishikawa H, Bessho Y: Cell collectivity regulation within migrating cell cluster during Kupffer's vesicle formation in zebrafish. *Front Cell Dev Biol* (in press, 2015)

*Morishita Y, Kuroiwa A, *Suzuki T: Quantitative analysis of tissue deformation dynamics reveals three characteristic growth modes and globally aligned anisotropic tissue deformation during chick limb development. *Development* 142: 1672-1683 (2015)

*Horikawa K: Recent progress in the development of genetically encoded Ca²⁺ indicators. *J Med Invest* 62: 24-28 (2015)

*Nakamura M, (5 authors), Horikawa K: Identification of polyethylene glycol-resistant macrophages on stealth imaging in vitro using fluorescent organosilica nanoparticles. *ACS Nano* 9: 1058-1071 (2015)

Takemoto K, Ishihara S, Mizutani T, Kawabata K, *Haga H: Compressive Stress Induces Dephosphorylation of the Myosin Regulatory Light Chain via RhoA Phosphorylation by the Adenylyl Cyclase/Protein Kinase A Signaling Pathway. *PLOS ONE* 10: e0117937, 1-17 (2015)

Yamaguchi N, Mizutani T, Kawabata K, *Haga H: Leader Cells Regulate Collective Cell Migration via Rac Activation in the Downstream Signaling of Integrin Beta1 and PI3K. *Scientific Reports* 5: 7656, 1-8 (2015)

Matsukawa S, Miwata K, Asashima M, *Michiue T: The requirement of histone modification by PRDM12 and Kdm4a for the development of pre-placodal ectoderm and neural crest in *Xenopus*. *Dev Biol* 399:164-176 (2015)

©*Murakawa H, Togashi H: Continuous model for cell-cell adhesion. *J Theor Biol* 374: 1-12 (2015)

©Ohara T, Fukuda H, *Tokuda IT: Phase Response of the *Arabidopsis thaliana* Circadian Clock to Light Pulses of Different Wavelengths. *J Biol Rhythms* 30: 95-103 (2015)

©Higashi T, Nishikawa S, Okamura N, *Fukuda H: Evaluation of Growth under Non-24 h Period Lighting Conditions in *Lactuca sativa* L. *Environ Cont Biol* 53: 7-12 (2015)

Matsubara Y, Atsushi S, Kuroiwa A, *Suzuki T: Efficient embryonic culture method for the Japanese striped snake, *Elaphe quadrivirgata*, and its early developmental stage. *Dev Growth Differ* 56: 573-582 (2014)

*Morishita Y, Suzuki T: Bayesian inference of whole-organ deformation dynamics from limited space-time point data. *J Theor Biol* 357: 74-85 (2014)

Dong F, Shinohara K, (6 authors), Takeda H, Shiratori H, Nakamura T, *Hamada H. Pih1d3 is required for cytoplasmic preassembly of axonemal dynein in mouse sperm. *J Cell Biol* 204: 203-213(2014)

*Nakamura M, *Ohsawa S (#equal contribution), *Igaki T: Mitochondrial defects trigger proliferation of neighboring cells via senescence-associated secretory phenotype in *Drosophila*. *Nat Commun* 5: 5264 (2014)

*Takino K, *Ohsawa S (#equal contribution), *Igaki T: Loss of Rab5 drives non-autonomous cell proliferation through TNF and Ras signaling in *Drosophila*. *Dev Biol* 395: 19-28 (2014)

*Nagai T, Horikawa K, Saito K, Matsuda T: Genetically encoded Ca²⁺ indicators; expanded affinity range, color hue and compatibility with optogenetics. *Front Mol Neurosci* 25: 90-93 (2014)

Kanemaru K, Sekiya H, (9 authors), Horikawa K, Matsui K, Nagai T, Iino M, *Tanaka KF : In vivo visualization of subtle, transient, and local activity of astrocytes using an ultrasensitive Ca²⁺ indicator. *Cell Rep* 8: 311-318 (2014)

Ishida S, Tanaka R, Yamaguchi N, Ogata G, Mizutani T, Kawabata K, *Haga H: Epithelial Sheet Folding Induces Lumen Formation by Madin-Darby Canine Kidney Cells in a Collagen Gel. *PLOS ONE* 9: e99655, 1-11 (2014)

Ishihara S, Mizutani T, Kawabata K, *Haga H: An Improved Method for Western Blotting When Extracting Proteins from Mammalian Cells Cultured on a Collagen Gel under Serum-free Conditions. *Cytotechnology* 09 Jul: 1-8 (2014)

Masuda H, (5 authors), *Haga H: An Improved Glass Substrate for Cell Culture: Coating of Extracellular Matrix on a Glass Substrate by (3-aminopropyl)triethoxysilane Treatment. *BioTechniques* 56: 172-179 (2014)

Mauri F, Reichardt I, Mummery-Widmer JL, Yamazaki M, *Knoblich JA: The Conserved Discs-large Binding Partner Bandaruola Regulates Asymmetric Cell Division in *Drosophila*. *Curr Biol* 24: 1811-1825 (2014)

©Ayukawa T, Akiyama M, (6 authors), *Yamazaki M: Dachsos-dependent asymmetric localization of Spiny-legs determines planar cell polarity orientation in *Drosophila*. *Cell Rep* 8: 610-621 (2014)

Yamashita S, *Michiue T. Quantitative analysis of cell arrangement indicates the early differentiation of neural region during *Xenopus* gastrulation. *J Theor Biol* 346: 1-7 (2014)

Yagi H, Nagano T, Xie MJ, Ikeda H, Kuroda K, Komada M, Iguchi T, Tariqur RM, Morikubo S, Noguchi K, Murase K, Okabe M, Sato M: Filamin A-interacting protein (FILIP) is a region-specific modulator of myosin 2b and controls spine morphology and NMDA receptor accumulation. *Sci Rep* 4: 6353 (2014)

Morioka Y, Fujihara Y, Okabe M: Generation of Precise Point Mutation Mice by Footprintless Genome Modification. *Genesis* 52: 68-77 (2014)

Okabe M: Lessons Learned in Andrology: Seeing is believing. *Andrology* 2: 3-4 (2014)

Fukuda T, Kominami K, Wang S, Togashi H, Hirata K, Mizoguchi A, Rikitake Y, *Takai Y: Aberrant cochlear hair cell attachments owing to nectin-3 deficiency cause hair bundle abnormalities. *Development* 141: 399-409 (2014)

Toyoshima D, (3 authors), Togashi H, Inoue T, Mori M, *Takai Y: Afadin regulates puncta adherentia junction formation and presynaptic differentiation in hippocampal neurons. *PLOS ONE* 9: e89763 (2014)

Higashi T, (4 authors), Tezuka T, *Fukuda H: Characterization of circadian rhythms through a bioluminescence reporter assay in *Lactuca sativa* L. *Environ Cont Biol* 52: 21-27 (2014)

Yokoyama TD, *Hotta K, Oka K: Comprehensive Morphological Analysis of Individual Preiheral Neuron Dendritic Arbors in Ascidian Larvae using the Photoconvertible Protein Kaede. *Dev Dyn* 243: 1362-1373(2014)

*Manni L, Gasparini F, Hotta K, Ishizuka KJ, Ricci L, Tiozzo S, Voskoboynik A, Dauga D: Ontology for the asexual development end anatomy of the clonal chordate *Botryllus schlosseri*. *PLOS ONE* 9: e96434(2014)

©Fujimuro T, Matsui T, Nitanda Y, Matta T, Sakumura Y, Saito M, Kohno K, Nakahata Y, *Bessho Y: Hes7 3'UTR is required for somite segmentation function. *Sci Rep* 4: 6462 (2014)

Nitanda Y, Matsui T, Matta T, Higami A, Kohno K, Nakahata Y, *Bessho Y: 3'-UTR-dependent regulation of mRNA turnover is critical for differential distribution patterns of cyclic gene mRNAs. *FEBS J* 281: 146-156 (2014)

Akiyama R, Masuda M, Tsuge S, Bessho Y, *Matsui T: An anterior limit of FGF/Erk signal activity marks the earliest future somite boundary in zebrafish. *Development* 141: 1104-1109 (2014)

Retnoaji B, Akiyama R, Matta T, Bessho Y, *Matsui T: Retinoic acid controls proper head-to-trunk linkage in zebrafish by regulating an anteroposterior somitogenetic rate difference. *Development* 141: 158-165 (2014)

Inácio JM, Marques S, Nakamura T, (3 authors), *Belo JA: The dynamic right-to-left translocation of Cer12 is involved in the regulation and termination of Nodal activity in the mouse node. *PLOS ONE* 8: e60406 (2013)

Matsuda T, Horikawa K, Saito K, *Nagai T: Highlighted Ca²⁺ imaging with a genetically encoded 'caged' indicator. *Sci Rep* 3: 1398 (2013)

Ishihara S, Yasuda M, Harada I, Mizutani T, Kawabata K, *Haga H: Substrate Stiffness Regulates Temporary NF-κB Activation via Actomyosin Contractions. *Exp Cell Res* 319: 2916-2927 (2013)

Tanaka R, *Mizutani T, Haga H, Kawabata K: Tempo-Spatial Change of Cellular Stiffness and Geometry in the Process of Developing Epithelial Cell-Cell Adhesion Measured by Atomic Force Microscopy. *J Appl Phys Conf Proc* 1: 011004 (2013)

Inoue M, *Tanimoto M, *Oda Y: The role of otolith size in hair cell acoustic sensory transduction. *Sci Rep* 3: 2114 (2013)

Fujihara Y, (4 authors), Ikawa M, Okabe M: Expression of TEX101, regulated by ACE, is essential for the production of fertile mouse spermatozoa. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 8111-8116 (2013)

Komaki R, Togashi H, Takai Y: Regulation of Dendritic Filopodial Interactions by ZO-1 and Implications for Dendrite Morphogenesis. *PLOS ONE* 8: e76201 (2013)

Nakamura MJ, *Hotta K, Oka K: Raman spectroscopic imaging of the whole *Ciona intestinalis* embryo during development. *PLOS ONE* 8: e71739 (2013)

Tahara N, Bessho Y, *Matsui T: Celf1 is required for formation of endoderm-derived organs in zebrafish. *Int J Mol Sci* 14: 18009-18023 (2013)

*Nakamura T, Saito D, (7 authors), *Mochizuki A, Hamada H. Fluid flow and interlinked feedback loops establish left-right asymmetric decay of Cer12 mRNA. *Nat Commun* 3: 1322 (2012)

*Nakamura T, Hamada H. Left-right patterning: conserved and divergent mechanisms. *Development*. 139: 3257-3262 (2012)

Lei Z, Maeda T, Tamura A, Nakamura T, (4 authors), *Hamada H. EpCAM contributes to formation of functional tight junction in the intestinal epithelium by recruiting claudin proteins. *Dev Biol* 371: 136-145 (2012)

Ohsawa S, Sato Y, Enomoto M, Nakamura M, Betsumiya A, *Igaki T: Mitochondrial defect drives non-autonomous tumour progression via Hippo signalling in *Drosophila*. *Nature* 490: 547-551 (2012)

Saito K, Chang Y, Horikawa K, (6 authors), *Nagai T. A luminescent protein for high-speed single-cell and whole-body imaging. *Nat Commun* 3: 1-9 (2012)

Nishimura K, Ishiai M, Horikawa K, (3 authors), *Kanemaki MT: Mcm8 and Mcm9 Form a Complex that Functions in Homologous Recombination Repair Induced by Interstrand Crosslinks. *Mol Cell* 47: 511-522 (2012)

Sano H, Kunwar PS, Renault AD, Barbosa V, Clark IBN, Ishihara S, Sugimura K, Lehman R: The *Drosophila* actin regulator ENABLED regulates cell shape and orientation during gonad morphogenesis. *PLOS ONE* 7: e52649 (2012)

*Ishihara S, *Sugimura K: Bayesian Inference of force dynamics during morphogenesis. *J Theor Biol* 313: 201-211 (2012)

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

Kawasimi A, Nakamura T, (5 authors), *Hamada H: Left-right asymmetry in the level of active Nodal protein produced in the node is translated into left-right asymmetry in the lateral plate of mouse embryos. *Dev Biol* 353: 321-330 (2011)
Nakajima Y, Kuranaga E, Sugimura K, Miyawaki A, Miura M: Nonautonomous apoptosis is triggered by local cell cycle progression during epithelial replacement in *Drosophila*. *Mol Cell Biol* 31: 2499-2512 (2011)

主な論文（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）【全て査読有り】※

※研究項目 A01 の班員との共著論文は A01 に掲載

《計画研究》

*Nagayama K, Hamaji Y, Sato Y, *Matsumoto T: Mechanical trapping of the nucleus on micropillared surfaces inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells but not cervical cancer HeLa cells. *J Biomech* (in press, 2015)

*Nagayama K, Saito S, *Matsumoto T: Multiphasic Stress Relaxation Response of Freshly Isolated and Cultured Vascular Smooth Muscle Cells Measured by Quasi-In Situ Tensile Test. *Bio-Med Mat Engng* (in press, 2015)

◎*Nagayama K, Yamazaki S, Yahiro Y, *Matsumoto T: Estimation of the mechanical connection between apical stress fibers and the nucleus in vascular smooth muscle cells cultured on a substrate. *J Biomech* 47: 1422-1429 (2014)

*Nagayama K, Yahiro Y, *Matsumoto T: Apical and basal stress fibers have different roles on mechanical regulation of the nucleus in vascular smooth muscle cells. *Cell Mol Bioeng* 6: 473-481 (2013)

Sugita S, *Matsumoto T: Quantitative measurement of the distribution and alignment of collagen fibers in unfixed aortic tissues. *J Biomech* 46: 1403-1407 (2013)

*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)

*Matsumoto T, Nagayama K: Tensile properties of vascular smooth muscle cells: Bridging vascular and cellular biomechanics (Review). *J Biomech* 45: 745-755 (2012)

*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: 348-357 (2011)

*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: 340-347 (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: 3992-3997 (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: 2699-2705 (2011)

*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: 53-60 (2011)

*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: 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: 755-761 (2010)

《公募研究》

◎Katsuno H, Toriyama M, Hosokawa Y, Mizuno K, Ikeda K, Sakumura Y, *Inagaki N: Actin migration driven by directional assembly and disassembly of membrane anchored actin filaments. *Cell Rep* (in press, 2015)

*Okuda S, *Inoue Y, Watanabe T, Adachi T: Coupling intercellular molecular signalling with multicellular deformation for simulating three-dimensional tissue morphogenesis. *Interface Focus* 5: 20140095 (2015)

*Okuda S, Inoue Y, Eiraku M, Adachi T, Sasai Y: Vertex dynamics simulations of viscosity- dependent deformation during tissue morphogenesis. *Biomech Model Mechanobiol* 14: 413-425 (2015)

*Takamatsu A, Kudo R, Saito T, Kimura T: Colony pattern switching in motile cyanobacteria through cell-environment interaction. *Adv Sci Technol Environmental* B11: 179-180 (2015)

Nishikawa S, *Takamatsu A: A mathematical model for cell-cell interaction at interface. *Adv Sci Technol Environmental* B11: 155-156 (2015)

Yokoyama S, Kamei Y, Matsui TS, *Deguchi S: Low-power laser processing-based approach to plasma lithography for cell micropatterning. *J Bioanal Biomed* 7: 81-86 (2015)

◎Saito AC, Matsui TS, Ohishi T, Sato M, *Deguchi S: Contact guidance of smooth muscle cells is associated with tension-mediated adhesion maturation. *Exp Cell Res* 327: 1-11 (2014)

◎Yokoyama S, Matsui TS, *Deguchi S: Microcontact peeling as a new method for cell micropatterning. *PLOS ONE* 9: e102735 (2014)

*Deguchi S, Nagasawa Y, Saito AC, Matsui TS, Yokoyama S, Sato M: Development of motorized plasma lithography for cell patterning. *Biotechnol Let* 36: 507-513 (2014)

Saito AC, Matsui TS, Sato M, *Deguchi S: Aligning cells in arbitrary directions on a membrane sheet using locally formed microwrinkles. *Biotechnol Let* 36: 391-396 (2014)

◎Head D, Ikebe E, Nakamasu A, Zhang P, Villaruz LG, Kinoshita S, Ando S and Mizuno D*: High-frequency affine mechanics and nonaffine relaxation in a model cytoskeleton. *Phys Rev E* 89: 42711 (2014)

Okuda S, Inoue Y, Eiraku M, Sasai Y, *Adachi T: Apical contractility in growing epithelium supports robust maintenance of smooth curvatures against cell-division-induced mechanical disturbance. *J Biomech* 46: 1705-1713 (2013)

Okuda S, Inoue Y, Eiraku M, Sasai Y, *Adachi T: Modeling cell proliferation for simulating three-dimensional tissue morphogenesis based on a reversible network reconnection framework. *Biomech Model Mechanobiol* 12: 987-996 (2013)

*Inoue Y, Adachi T: Role of the Actin-Myosin catch bond on actomyosin aggregate formation. *Cell Mol Bioeng* 6: 3-12 (2013)

- Okuda S, Inoue Y, Eiraku M, Sasai Y, *Adachi T: Reversible network reconnection model for simulating large deformation in dynamic tissue morphogenesis. *Biomech Model Mechanobiol* 12: 627-644 (2013)
- Toriyama M, Kozawa S, Sakumura Y, *Inagaki N: Conversion of a Signal into Forces for Axon Outgrowth through Pak1-mediated Shootin1 Phosphorylation. *Curr Biol* 23: 529-534 (2013)
- *Head D, Mizuno D: Local mechanical response in semiflexible polymer networks subjected to an axisymmetric prestress. *Phys Rev E* 88: 22717 (2013)
- Matsushita S, Inoue Y, *Adachi T: Quantitative analysis of extension-tension coupling of actin filaments. *Biochem Biophys Res Commun* 420: 710-713 (2012)
- *Kaneko-Kawano T, Takasu F, Naoki H, Sakumura Y, Ishii S, Ueba T, Eiyama A, Okada A, Kawano Y, Suzuki K: Dynamic Regulation of Myosin Light Chain Phosphorylation by Rho-kinase. *PLoS ONE* 7: e39269 (2012)
- *Long M, *Sato M, *Lim CT, Wu J, Adachi T, Inoue Y: Advances in Experiments and Modeling in Micro- and Nano-Biomechanics: Mini Review. *Cell Mol Bioeng* 4: 327-339 (2011)
- Kim W, Matsui T, Yamao M, Ishibashi M, Tamada K, Takumi T, Kohno K, Oba S, Ishii S, *Sakumura Y, *Bessho Y: The period of the somite segmentation clock is sensitive to Notch activity. *Mol Biol Cell* 22: 3541-3549 (2011)

領域ホームページ

<http://www.morphologic.jp/> にて本研究領域研究内容の概要を紹介すると共に、『研究組織』で構成員が自らの研究を紹介する Web サイトにリンクを貼っている。本研究領域終了後も対外的情報発信のために、維持し続けている。

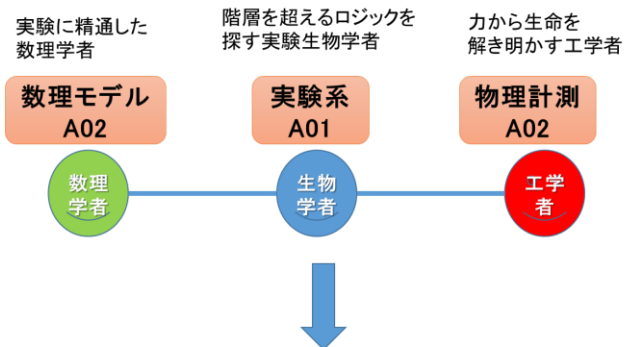
主催シンポジウム（含む一般向けアウトリーチ活動）

- ・ 一般講演会「動物の形・模様をめぐるミステリー」（2012/1/28, 岡崎コンファレンスセンター）
日本発生物学会・基礎生物学研究所との共催。小学生からお年寄りまで 105 名が参加。
- ・ The 23rd CDB Meeting “Building Multicellular Systems from Cellular Cross-Talk” (2013/1/22-3, 理研 CDB)
理研 発生・再生科学総合研究センター, 新学術領域研究『動く細胞と場のクロストーク』との共催。
- ・ The 62nd NIBB Conference “Force in Development” (2014/11/17-9, 岡崎コンファレンスセンター)
基礎生物学研究所, 新学術領域研究『動く細胞と場のクロストーク』, 『哺乳類初期発生の細胞コミュニケーション』との共催。
- ・ MBI-Japan Joint Symposium 2014 “Mechanobiology of Development and Multicellular Dynamics” (2014/12/1-4, Singapore)
国立シンガポール大学 Mechanobiology Institute との共催。

7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

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

(1) 領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係



パターン形成・器官形成のマクロな秩序形成のロジック

領域全体の研究組織と、領域内で設定した研究項目（A01：階層を超える秩序形成のロジックの解明、A02：階層を超える秩序形成を計測・解析する技術開発）との関係。

本新学術領域研究で構築した研究組織においては、生物系と数理・工学系のグループの連携を活性化することに主眼がおかれている。この方針に則って、領域で設定した A01（階層を超える秩序形成のロジックの解明）と A02（階層を超える秩序形成を計測・解析する技術開発）の研究項目について、左のような研究組織で研究を実施した。

計画班、公募班の各研究者は、複数の共同研究者と協力してプロジェクトを実施した。各計画班と、共同研究が有効に機能した代表的公募班員の連携状況を下図に示す。これらの研究グループの連携は効果的に機能し、多くの成果が得られた。

(2) 研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和

本新学術領域研究の研究推進において最重要項目として位置づけられていたのが、生物系と数理・工学系のグループ間での共同研究の推進である。公募班員を研究組織にスムーズに取り込めるように、総括班によって研究交流経費に関する支援がなされた。特に、生物系、数理・工学系の公募班員それぞれについて、生物系－数理・工学系間の共同研究を成立させるためのマッチングが、次にあげる方法によって実施された。

●班会議における生物系、数理・工学系の公募班員のマッチング

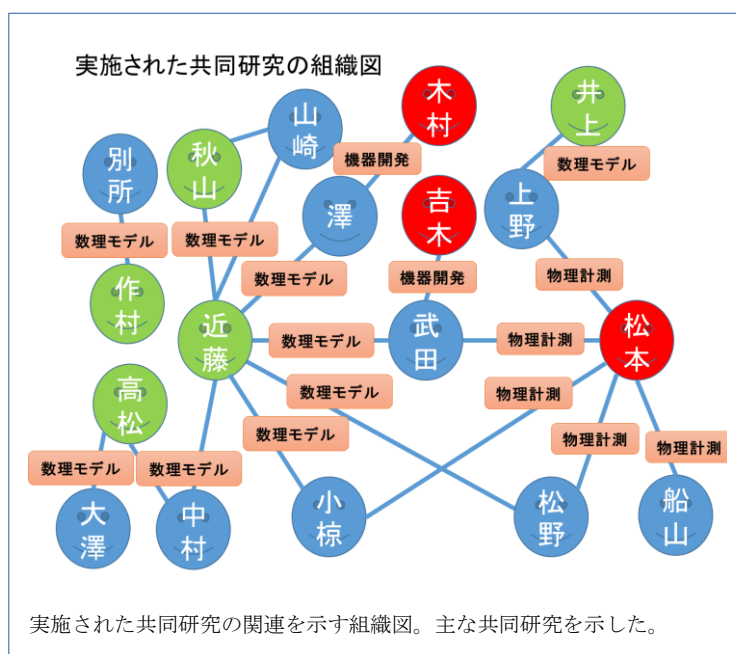
2011年6月の班会議において公募班の研究全体の研究発表を行い、特に数理解析が必要な段階にある実験系をピックアップし、実験グループと理論グループのマッチングを行った。その結果、5つの連携を開始することができた。これらはいずれの場合も、「単に実験側がデータを与え、それを理論側が解析する」、という一方通行の共同ではなく、「どのようなデータを取ることが重要か」から一緒に議論していくという形を取った。

●夏合宿

夏合宿は、平成24、25、26年度に1回ずつ実施された。夏合宿では、生物系から提示された「データ」に対し、5～8人の数理・工学系研究者が徹底的に議論し（1テーマ当たり3時間程度）、現象のモデル化の方法について議論し、参加した数理・工学系研究者のうち希望する者があれば、発表された生物系研究と共同研究を開始した。これらの共同研究では、「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、「どのようなデータを取ることが重要か」から一緒に議論していくという形を取った。

●テクニカルセミナー

生物系－数理・工学系の融合研究を実施している、またはその参考になると判断される研究者を招いてテクニカルセミナーを実施した。テクニカルセミナーは、平成22-26年度において、合計21回実施さ



実施された共同研究の関連を示す組織図。主な共同研究を示した。

れた。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することとなった。

●テクニカルセミナーに伴う研究機器見学、使用説明会

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生物系の研究者に実際に見て理解してもらおうとともに、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。

●若手班員による研究会の支援

鈴木班員（名古屋大学）の提案で、2011年8月5-6日に「みんなで建設的に考える会」が実施され、その開催に必要な経費を総括班で支援した。

これらの試みの結果、**2. 研究領域の設定目的の達成度**で示したように多数（19件）の共同研究が誕生し、8件についてはすでに論文発表に至っている。このうち15件は、公募班員を含んだ共同研究であった。さらに、公募班員間の共同研究が7件スタートし、そのうちの4件は論文発表にまで至っている。この事実は、計画研究と公募研究を含んだ密接な連携が成り立っていたことを示している。

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

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

備品等の活用状況

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。このため計画班員は高解像の顕微鏡を購入している。特に、共焦点レーザー顕微鏡は6研究室で購入された。扱う動物によって顕微鏡の仕様が異なること、使用頻度が非常に高いこと（ほぼ毎日使用されている）を考え、共同利用するよりも、各研究室で購入することがより効率的であった。このため、結果的に研究費は効果的に使用されたと判断された。

環境制御型操作型電子顕微鏡装置（松本グループ、名古屋工業大学）、マイクロポイントレーザーシステム（上野グループ、基礎生物学研究所）、形状測定レーザーマイクロスコプ（松本グループ、名古屋工業大学）、超音波血流計（松本グループ、名古屋工業大学）、ズーム顕微鏡（松野グループ、大阪大学）などの高価な装置が購入された。これらの装置は、汎用性は高くないが、個々の班員の研究には必須であった。また、ズーム顕微鏡は、松野 - 松本グループの共同研究で使用された。

小椋グループは、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。また、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）。これらの対応によって、小椋グループの研究の遅延を最小限に抑えることができたと考えられた。

松野グループは、本研究領域の研究期間に、東京理科大学から大阪大学に研究室を移設した。移設に必要な経費が平成24年度に計上されている。これによって、大阪大学での研究室の開設を迅速に行うことが可能となった。

研究費の効果的使用

本研究領域において生物系-数理・工学系共同研究を促進するには、生物系のデータ取得や数理解析を効率的に実施することができる研究者と、その補助となる技術補佐員の雇用が必要、かつ、有効であった。各年度で以下の人数の研究者（機関によっては特任研究者）が雇用され、大きな成果につながった。以下に、雇用された研究者数と所属研究室をあげる。

平成22年度：研究者1名（近藤）

平成23年度：研究者6名（近藤、澤、上野、松野）

平成24年度：研究者8名（近藤、澤、上野、松野）

平成25年度：研究者8名（近藤、澤、上野、松野）

平成26年度：研究者7名（近藤、澤、上野、松野）

旅費には、厳選された国内外の学会への出張経費が含まれ、研究成果の発信と情報収集が効果的に行われた。これに加えて、夏合宿参加や研究室間の交流のための旅費が含まれ、多くの班員が参加できたことで共同研究が活性化された。このように、旅費は効果的に使用されたと考えられる。

総括班研究課題の活動状況

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1台設置）。この会議システムを利用して、総括班の松本グループ（工学技術担当）、近藤グループ（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、旅費への支出を削減することができた。

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）を支出した。これらの経費によって、生物系-数理・工学系共同研究を効果的に活性化することができた。特に、夏合宿に若手研究者が参加するための旅費は、総括班から支援された。総括班からの旅費の支給によって、公募班員の研究室に所属する学生、若手研究者がこれらの会に参加できたことは、若手の育成につながったと考えられた。

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た。

・研究費の使用状況

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

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	環境制御型 操作型電子 顕微鏡装置	FEI 社製 QUANTA250	1	25,200,000	25,200,000	名古屋工業大学
	共焦点顕微 鏡システム	横河電機株式会 社製	1	23,913,750	23,913,750	基礎生物学研究所
	共焦点レー ザースキャ ン顕微鏡シ ステム	カールツァイス社 製 LSM700	1	19,992,000	19,992,000	大阪大学
2 3	共焦点レー ザースキャ ン顕微鏡	カールツァイスマ イクロイメージ ング社製・LSM700GB アップグレード	1	13,408,500	13,408,500	国立遺伝学研究所
	マイクロポ イントレー ザーシステ ム	英国アンドール・ テクノロジーPLC 社製	1	8,153,460	8,153,460	基礎生物学研究所
	共焦点レー ザー顕微鏡 ユニット	カールツァイス社 製 LSM700	1	8,099,700	8,099,700	千葉大学
2 4	共焦点レー ザー走査型 顕微鏡ユニ ット	オリンパス社製 FV1200-MKM-SET	1	11,737,845	11,737,845	名古屋工業大学
	形状測定レ ーザーマイ クロスコー プ	キーエンス社製 VK-X100/X105	1	9,933,000	9,933,000	名古屋工業大学
	ズーム顕微 鏡	カールツァイス社 製 AxioZoomV16	1	3,654,000	3,654,000	大阪大学
2 5	倒立顕微鏡	DM16000B システム	1	8,524,950	8,524,950	基礎生物学研究所
	超音波血流 計	トランソニックシ ステムズ社製 2CH コンソール T402 外	1	2,969,400	2,969,400	名古屋工業大学
2 6	共焦点ユニ ット	ライカマイクロシ ステムズ社 TCS SP8	1	12,474,000	12,474,000	基礎生物学研究所

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

【平成22年度】

・旅費

- University of Texasにてセミナー参加(近藤滋): 810,350円(研究発表-Turing waves in the living system および情報収集)
- 13rd International Xenopus Conference 参加(上野直人): 357,920円(最新の情報収集)

・人件費・謝金

特任研究員1名(近藤滋): 3,132,110円(熟練した実験動物維持・管理のため)

・その他

英文校正(松野健治): 92,141円(論文原稿英文校正のため)

【平成23年度】

・旅費

- University of Zurich/Jagiellonian Universityにてセミナー参加(近藤滋): 881,980円(University of Zurichでの皮膚模様形成の研究について情報収集およびJagiellonian UniversityでCMTB2011に参加)
- サマーバイオエンジニアリングカンファレンス(SBC2011)参加(松本健郎): 440,713円(研究発表と最新の研究動向収集)
- Xenopus Resource Meeting 参加(上野直人): 295,120円(最新の情報収集)

・人件費・謝金

- 特任研究員2名、技術補佐員3名(澤斉): 11,416,304円(専門的な技術を要したり情報収集を行ったり、研究に必要な寒天培地作成を行うため)
- 特任研究員2名(近藤滋): 9,868,384円(熟練した実験動物維持・管理およびインビトロでの細胞挙動研究のため)
- 研究員1名、技術支援員1名、特任専門員1名(上野直人): 5,954,803円(熟練したDNA、RNA抽出と遺伝子解析技術を要したため)

・その他

DNAシーケンス解析(澤斉): 556,120円(遺伝子情報についてのデータを得るため)

【平成24年度】

・旅費

- Colby College, WatervilleでのGordon Research Conferencesに参加(近藤滋): 868,690円(研究発表-Turing pattern without diffusion および情報収集)
- EMBO Conference Wnt 30 years of Wnt Signalling 参加(澤斉): 619,070円(情報収集と研究打合せ)
- National University of Singapore Shaw Foundation Alumni Houseに参加(小椋利彦): 379,440円(研究発表と情報収集)

・人件費・謝金

- 特任研究員3名、技術補佐員1名(近藤滋): 13,696,101円(熟練した実験動物維持・管理、インビトロでの細胞挙動研究およびゼブラフィッシュへの遺伝子導入法開発のため)
- 特任研究員2名、技術補佐員3名(澤斉): 11,787,610円(専門的な技術を要したり情報収集を行ったり、研究に必要な寒天培地作成を行うため)

・その他

- 東京理科大学(千葉県)~大阪大学 移設作業費(松野健治): 3,465,000円(東京理科大学から大阪大学に研究室を移設したため)
- DNAシーケンス解析(武田洋幸): 1,069,950円(BACクローン配列解析のため)

【平成25年度】

・旅費

- Workshop on Patterns and Hydrodynamic Instabilities in Reactive Systemsに参加(近藤滋): 748,335円(研究発表-Turing Pattern Formation without diffusion および情報収集)
- 19th C.elegans meeting 参加(澤斉): 527,631円(情報収集と研究打合せ)
- 17th International Congress of Developmental Biology 参加およびUniversity of California, San Diegoにて研究打合せ(上野直人): 375,920円(最新の情報収集と研究打合せ)

・人件費・謝金

○特任研究員 3 名、技術補佐員 2 名、学生アルバイト 1 名（近藤滋）：14,231,300 円（熟練した実験動物維持・管理およびインビトロでの細胞挙動研究のため）

○研究員 2 名、技術支援員 1 名、特任専門員 1 名（上野直人）：11,448,884 円（初期胚の細胞極性形成因子の機能解析技術を要したため）

○特任研究員 2 名、技術補佐員 2 名（澤齊）：9,620,448 円（専門的な技術を要したり情報収集を行ったり、研究に必要な寒天培地作成を行うため）

・その他

○共焦点レーザー顕微鏡 LSM700 保守契約（松野健治）：2,356,200 円（本研究で購入した共焦点レーザー顕微鏡の保守契約のため）

○DNA シークエンス解析（澤齊）：2,052,170 円（遺伝子情報についてのデータを得るため）

【平成 26 年度】

・旅費

○ソーク研究所 Ronald M Evans 教授と研究打合せ（小椋利彦）：1,002,879 円（最新の情報収集と研究打合せ）

○EMBO workshop on Wnt signalling 参加（澤齊）：534,525 円（招待を受け講演を行うため）

○世界バイオメカニクス会議-WCB2014-参加（松本健郎）：417,917 円（研究発表と最新の研究動向収集）

・人件費・謝金

○特任研究員 2 名、技術補佐員 2 名、学生アルバイト 1 名（近藤滋）：13,850,350 円（熟練した実験動物維持・管理、インビトロでの細胞挙動研究およびインビボの遺伝子制御法開発のため）

○特任研究員 2 名、技術補佐員 3 名（澤齊）：10,941,445 円（専門的な技術を要したり情報収集を行ったり、研究に必要な寒天培地作成を行うため）

・その他

○共焦点レーザー顕微鏡 LSM700 保守契約（松野健治）：2,423,520 円（本研究で購入した共焦点レーザー顕微鏡の保守契約のため）

○DNA シークエンス解析（澤齊）：1,224,080 円（遺伝子情報についてのデータを得るため）

○HEPA フィルター交換作業（松本健郎）：599,600 円（フィルターの劣化のため無菌操作に差し障りが生じたため）

(3) 最終年度（平成 26 年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

武田洋幸(東京大学)：26 年度 9 月に、体節内全細胞の動態を追跡する過程で、当初の予想に反し、細胞の移動が直線的なものではなく、回転運動を含む複雑で大規模なものであることが明らかとなったため、この現象のすべてをデジタルデータとして取得する必要が生じ、研究期間を 6 ヶ月延長した。そのための実験器具・試薬の購入として、12,000,000 円を繰越した。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

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

本領域の特徴を示す2つの要素は、

1：数学と生物学実験との組み合わせ

2：物理力に注目した変化を扱う

である。この2つは、この5年間で「新しい概念」から、「当然考えるべき一般的な概念」になったことは注目に値する。

この分野の発展に関して、この変化に関して、本領域がどの程度貢献したかの定量的なデータは無く、絶対的評価はむずかしい。なぜなら、数理生物学やメカノバイオロジーは既に以前から国際学会として存在し、一般にも、重要性が指摘されていたからである。また、この数年間に、多くの研究機関が上記2つ項目に特化した研究チームの立ち上げ、国際会議の主催を行っており、現在国際的なブームの中にも、評価を難しくしている。しかし、本領域の班員は各種学会等で活発に活動し（**国際学会における招待講演22件、基調講演5件**）、存在感を発揮したことは確かであり、一定の貢献は果たしていると考えられる。また、国内に於いて、公募班員の多くが研究期間中に昇任を果たしたことは、活動の成果が大きかったことの証左でもある。

以下、特に影響が大きかったものと考えられる例を挙げる。

近藤グループ（A01, A02・計画）による Turing 波形成原理の分子細胞レベルでの解明は、長年のこの分野の議論に終止符をうつものであった。2014年に出版された **Trends in genetics** の総説はその集大成である。既に、形態形成を考える時に Turing 波を考慮に入れることは、常識化している。これは、形態形成学全体に及ぶパラダイム変異である。近藤の Turing pattern simulator は既に多数の海外の生物学の講義で使われている。

井上班員（A02・公募）による3Dバーテックスモデルの開発と、その実験生物学への応用は、現在注目の的となっている。力と器官の変形の関係を知るには、現時点では3Dバーテックスモデルに頼るしか方法が無く、その点で井上の仕事は、世界に先んじてこの世界をリードするものであった。

杉村班員（A01・公募）によるユニークな細胞の張力測定と細胞シートの変形予測法は、その後、多くの他の実験でも使われる手法となっている。

上野グループ（A01・計画）による神経管形成時に細胞が発する力の測定は、メカノバイオロジーを基礎的は発生学と融合させる重要な研究となった。その後、変形と力と関係を測定する研究が相次いでいる。

武田グループ（A01・計画）による、脊椎動物の体に、ショウジョウバエと同様のコンパートメントが存在するという発見は、これまでの概念を覆すものであり、発生分野に衝撃を与えた。

小椋グループ（A01・計画）は、細胞に機械的な刺激を与えた時にのみ発現する miRNA を発見し、それが心臓形成に必須であることを証明した。力と転写を直接結びつけるユニークな結果である。これまで、転写因子間の相互作用を中心に考えられていた細胞内環境に、「力」という新しい因子を加える必要性を認識させた。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

本領域に参加した公募班員はのべ24名だが、そのうち、参加時に教授であった者を除くと19名になる。そのうち、参加期間、あるいは終了後に昇進したものは8名であり、概ね順調に育成が進んでいると評価している。（非公開部分にリストを添付）

以下、特筆する研究成果を挙げると、

A01・船山典子班員：

カイメンに於いて、今までの発生学の概念に無いやり方で形態形成が起きていることを発見した直後に本領域に参加。初期には、どのように纏めるかで紆余曲折があったが、領域内の議論により研究を進め、研究を完成させることができた。海外の学会でも注目され、本領域での採用後にさきがけに採用されるなど、注目度は高い。

A02・秋山正和班員：

生物学者の立場に立って数理的な議論を展開できる稀有な数学者。本領域の夏の学校に於いて、しばしば議論をリードし、また、議論がこう着した時には、即座に概念的シミュレーションを行い、実験家との理解を深めるなどの柔軟性がある。同じ公募班員の山崎（実験）と組むことで、PCPの安定な成立に関する理論を展開し、実験で証明することができた。本研究領域における公募研究成功の典型例と言える。

A02・井上康博班員：

3Dバーテックスモデルの専門家であり、本領域とは非常に相性が良く、やはり、夏の学校でも特筆すべき活躍を示した。主に計画班員との間に多くの共同研究を成立させており、次期新学術で申請した「3D形態形成ロジック」の中心的な存在となった。

A01・大澤志津江班員：

本申請領域に採用後に *nature* に筆頭著者で論文発表し、各種の賞を受賞。細胞間の競合により器官を構成する細胞シートの変形にテーマを定め、研究を展開している。准教授ではあるが、既に研究者としては独立している。

11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

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

本領域の最終報告にあたり、外部評価者として新美輝幸、遠山祐典博士の2名に本領域の進捗や成果についてコメントをいただいた。

新美博士（当時名古屋大学・大学院生命農学研究科）は2014年6月18～20日に淡路夢舞台国際会議場で開催された第5回班会議での特別講演者の一人である。新美博士はカブトムシやテントウムシなど昆虫の形態や斑紋の多様性について原基（イマジナルディスク）における遺伝子発現パターン形成や進化におけるその改変に着目して独創的な研究成果を上げ、加えて農学における害虫駆除の観点から遺伝子改変昆虫を作出するなど応用研究の視線をも併せ持つ研究者である。班会議での講演タイトルは「カブトムシの角形成の分子基盤を探る」であったが、同講演が本領域を「3D形態形成」として発展・継続をする際の新規テーマのひとつとしてカブトムシの角の形態形成機構解明という挑戦的テーマを計画するきっかけともなった。

遠山博士は本領域の中心的なテーマで、計画中の継続領域「3D形態形成」でも引き続き推進することを計画している「形態形成における力学制御」に関する研究者であり、アポトーシスがショウジョウバエ胚の組織再編においてどのような力学的意義があるかを物理学的な視点から解析し、先駆的研究成果を上げている。本領域の発足から継続的に情報交換や技術指導をしていただいております。2012年6月17～19日に開催された第3回班会議で特別講演を行っていただいたほか、2014年12月にシンガポールで開催された国立シンガポール大学・メカノバイオロジー研究所（MBI）と本領域との合同シンポジウムのオーガナイザーとして、本領域の国際発信、若手研究者育成に大きな貢献をいただいた本領域の研究活動の進捗を最も良く知る外部研究者の一人である。

新美 輝幸（自然科学研究機構基礎生物学研究所・進化発生研究部門・教授）

本領域は、実験生物学、工学、数理生物学の異分野融合により、新たな視点から多細胞生物の器官形成やパターン形成などの空間的な秩序形成のロジックの理解を目指したものである。本領域での課題は実験と数理・工学の融合の実現であったが、総括班のリーダーシップのもと、異分野間のマッチングを促進させる画期的な試みがなされてきた。特筆すべきは、実験系研究者によるデータに対し理論系研究者が徹底的な議論（1テーマ当たり3時間）を行う夏合宿の実施である。この夏合宿を定期的に実施したことにより、理論と実験の相互理解が領域全体で進み、領域会議では分野の壁を越えた活発な議論が展開されていた。その結果、15件の実験と数理・工学間での共同研究が実施され、「器官情報と細胞極性モデル」、「心筋細胞へのせん断力刺激の影響」、「原腸形成および神経管形成の力の測定」、「左右軸形成のロバスト性の数理基盤」などの先駆的な研究成果を挙げることに成功した。さらに、異分野連携を目指した徹底した議論は、若手班員の育成にも貢献し、今後の「モルフォロジック」分野の発展が大いに期待される。

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

多細胞生物の発生における細胞集団のふるまいでは、分子・細胞といったミクロの構成要素の性質からは予測できない、細胞集合体特有のマクロな性質を示す事が知られている。近年、このマクロな性質がミクロのふるまいに影響を及ぼす事例も報告もされている通り、全体論的視点と要素論的視点の融合は、多細胞動態を理解する上でひとつの重要課題であると共に生物学の新しい知見に繋がると考えられる。本研究領域では、多細胞生物のパターン形成や器官形成の解明、特にこれまで考慮される事が少な

かった機械的「力」を軸としたミクロからマクロへ階層を超える秩序形成の解明を目指した。物理的なパラメーターである機械的力を扱う為、生物系・工学系・理論系研究者間での共同研究が精力的に行われた。例えば、工学系研究者は細胞・組織の力学特性を計測する技術や物理的摂動の技術を開発し、遺伝的・分子生物的手法を用いた分子的摂動実験を生物系研究者が行い、理論系研究者は実験系研究者と連携しながら実験によって得られた定量的なデータや知見を取り入れた数理モデルを構築してきた。発表論文実績が示すように、各研究室からの論文に加え共同研究の成果が複数挙がっているという事実は、領域会議や夏合宿をはじめ異分野の研究者同士が緊密な連携を保って共同研究を実施できる環境が本領域内に育まれてきた成果である。さらに特記すべきは、数理モデルから提案されたアイデアが実験の新たな方向性を示す事に至った事であろう。一般的に多くの数理モデルは実験の再現を行うまでで終結するものが多く、生物学への新しいコンセプト・アイデアの提案が行われる事が理想であるが現実には希有である。これまで力学的・数理モデル的観点から2次元的に扱われてきた細胞を3次元的に扱う事によって未解決問題の解決につながるという数理モデルからの提案は、現在審査中の新学術領域「生物の3D形態を構築するロジック」の起点にもなった。本研究領域で培われた高度な異分野融合を実現させる環境とそれを支える体制が継承され、引き続き革新的な研究成果と新しい研究領域を創り出していく事が期待される。