

領域略称名：細胞ダイバース
領域番号：4904

令和元年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御」

（領域設定期間）

平成29年度～令和3年度

令和元年6月

領域代表者 （(公財) がん研究会・がん化学療法センター・所長・藤田直也）

目 次

研究領域全体に係る事項

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. 研究領域の目的及び概要 | 5 |
| 2. 研究の進展状況 | 7 |
| 3. 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 | 10 |
| 4. 主な研究成果（発明及び特許を含む） | 12 |
| 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） | 15 |
| 6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況 | 20 |
| 7. 若手研究者の育成に関する取組状況 | 22 |
| 8. 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） | 23 |
| 9. 総括班評価者による評価 | 24 |
| 10. 今後の研究領域の推進方策 | 26 |

研究組織 (総：総括班, 計：総括班以外の計画研究, 公：公募研究)

| 研究項目 | 課題番号 研究課題名 | 研究期間 | 代表者氏名 | 所属機関 部局 職 | 構成員数 |
|----------|--|--------------------------|--------|---------------------------|------|
| X00 総 | 17H06324 細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御 | 平成 29 年度 ～ 令和 3 年度 | 藤田 直也 | 公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・所長 | 4 |
| A01 計 | 17H06325 1 細胞解析による幹細胞の多様性創出機構の解明 | 平成 29 年度 ～ 令和 3 年度 | 秋山 徹 | 東京大学・定量生命科学研究所・特任教授 | 2 |
| A01 計 | 17H06326 TGF-βファミリーによる細胞分化とダイバーシティー獲得の分子基盤 | 平成 29 年度 ～ 令和 3 年度 | 宮園 浩平 | 東京大学・大学院医学系研究科・教授 | 1 |
| A01 計 | 17H06327 細胞間相互作用による細胞ダイバーシティー形成機構の解明と疾患治療への応用 | 平成 29 年度 ～ 令和 3 年度 | 藤田 直也 | 公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター・所長 | 5 |
| A01 計 | 17H06328 網羅的 3 次元観察技術による細胞のダイバーシティー検証 | 平成 29 年度 ～ 令和 3 年度 | 洲崎 悦生 | 東京大学・大学院医学系研究科・講師 | 1 |
| A02 計 | 17H06329 生体組織の構築と破綻を制御する分子機構の数理モデル解析 | 平成 29 年度 ～ 令和 3 年度 | 越川 直彦 | 神奈川県立がんセンター・臨床研究所・部長 | 5 |
| A02 計 | 17H06330 細胞間相互作用の数理科学的なモデル構築と理論化 | 平成 29 年度 ～ 令和 3 年度 | 川崎 秀二 | 岩手大学・理工学部・准教授 | 3 |
| A03 計 | 17H06331 エピゲノム・シングルセル大規模統合解析システムの構築 | 平成 29 年度 ～ 令和 3 年度 | 中戸 隆一郎 | 東京大学・定量生命科学研究所・講師 | 1 |
| A03 計 | 17H06332 ショウジョウバエを用いた細胞ダイバーシティーの個体レベルでの解析と検証 | 平成 29 年度 ～ 令和 3 年度 | 中嶋 悠一郎 | 東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教 | 1 |

| | | | | | |
|----------------|--|--------------------------|-------|----------------------------------|---|
| A03 計 | 17H06333 哺乳動物消化管組織における細胞社会ダイバーシティー | 平成 29 年度 ～ 令和 3 年度 | 八尾 良司 | 公益財団法人がん研究会・がん研究所・部長 | 1 |
| 総括・計画研究 計 10 件 | | | | | |
| A01 公 | 18H05092 細胞社会をつなぐ血管内皮細胞のダイバーシティー獲得機構の解明 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 樋田 京子 | 北海道大学・大学院歯学研究院・教授 | 1 |
| A01 公 | 18H05095 骨髄組織における細胞ダイバーシティーの理解と制御 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 山崎 聡 | 東京大学・医科学研究所・特任准教授 | 1 |
| A01 公 | 18H05100 細胞ダイバーシティーを基盤とした腸上皮組織の恒常性維持機構の解明 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 今城 正道 | 北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任准教授 | 1 |
| A01 公 | 18H05101 外分泌腺形成過程における組織幹・前駆細胞の組織内配置にもとづく分化制御機構 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 菊池 章 | 大阪大学・大学院医学系研究科・教授 | 1 |
| A01 公 | 18H05102 エピゲノム変化による機能性肝細胞ダイバーシティー形成原理の解明とその制御 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 鈴木 淳史 | 九州大学・生体防御医学研究所・教授 | 1 |
| A01 公 | 18H05105 舌・食道上皮幹細胞由来正常・異常オルガノイドの単一細胞 4 D 動態・遺伝子発現解析 | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 上野 博夫 | 関西医科大学・医学部・教授 | 1 |
| A01 公 | 18H05106 EMT/ME T 制御因子による細胞ダイバーシティー構築の原理を系統的に解析する | 平成 30 年度 ～ 令和元年度 | 渡邊 和秀 | 国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・上級研究員 | 1 |

| | | | | | |
|-----------|---|----------------------|-------|-------------------------------------|---|
| A01 公 | 18H05108 腎臓オルガノイドを用いた細胞成熟度多様性の理解と制御 | 平成30年度 ～ 令和元年度 | 高里 実 | 国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー | 1 |
| A02 公 | 18H05096 低次元化に基づく免疫受容体配列ダイバーシティ解析手法の改良と応用展開 | 平成30年度 ～ 令和元年度 | 小林 徹也 | 東京大学・生産技術研究所・准教授 | 1 |
| A02 公 | 18H05103 造血幹細胞が維持する細胞ダイバーシティの数理科学的解析 | 平成30年度 ～ 令和元年度 | 岩見 真吾 | 九州大学・大学院理学研究院・准教授 | 1 |
| A02 公 | 18H05104 「動画中の多物体同時追跡技術」を用いた細胞社会のダイナミクスと広がりへの定量的把握 | 平成30年度 ～ 令和元年度 | 備瀬 竜馬 | 九州大学・大学院システム情報科学研究センター・准教授 | 1 |
| A03 公 | 18H05097 腫瘍内ダイバーシティー生成過程のシミュレーション解析 | 平成30年度 ～ 令和元年度 | 印南 秀樹 | 総合研究大学院大学・先導科学研究科・准教授 | 1 |
| A03 公 | 18H05099 ショウジョウバエ視覚中枢をモデルとした組織の発生と腫瘍形成機構の理解 | 平成30年度 ～ 令和元年度 | 八杉 徹雄 | 金沢大学・新学術創成研究機構・助教 | 1 |
| 公募研究 計13件 | | | | | |

研究領域全体に係る事項

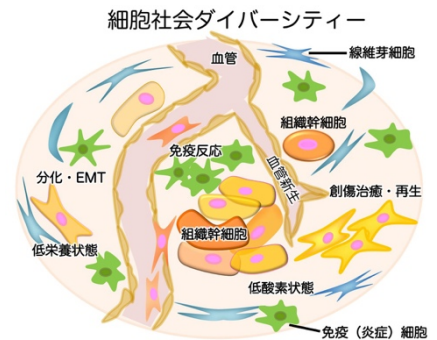
1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

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

1) 研究開始当初の学術的背景

応募研究領域の着想に至った経緯

人体は約 37 兆個の細胞により構成されているが、その細胞集団は均一ではなく、組織幹細胞より分化した多種多様なダイバーシティーに富む細胞から構成されている（右図参照）。こうしたダイバーシティーに富む細胞が社会を形成していることが環境変化に耐えうる強靱な生体・臓器の維持と形成に重要な役割を果たしていることは疑いの余地がない。近年の分子生物学的解析技術の急速な発展により、こうした細胞社会形成に関わる分子機構が個別研究により明らかにされつつあり、この分子機構を基にした ES・iPS 細胞などからの臓器・組織構築といった再生医療への応用が推進されている。しかし、多様な細胞から構成されている立体的かつ機能的な臓器を試験管内で再構成することは現在の技術では未だ不可能である。このことは、臓器を構成している「細胞社会ダイバーシティー」の解明が未だ不十分であり、多種多様な細胞より構築されている臓器の成り立ちを統合的に理解し、その相互作用を制御するといった新たな視点での基礎研究を進めていく必要があることを示している。実際、腫瘍といった臓器に近い組織を構築する悪性新生物を例にとると、腫瘍組織はがん幹細胞から分化したがん細胞だけで組織構築されているわけではなく、非がん細胞である宿主由来の線維芽細胞、免疫細胞、血管内皮細胞などが混在して相互作用することで構築・維持されている。このことは、がん細胞を直接攻撃しない血管新生阻害剤など腫瘍内血管内皮細胞を標的にした治療薬に一定の腫瘍増殖抑制効果が認められることから明らかである。臓器内にある細胞は、たとえ同一環境に置かれていたとしても分裂や増殖などでその状態を絶えず変化させており、細胞間相互作用によってもその細胞状態は刻一刻と変化している。臓器は、こうした細胞 1 個 1 個のゆらぎ（変化）をも包み込む強靱（ロバスト）な組織であるが、そのゆらぎを支えきれなくなった時に臓器異常（疾患）が生じると考えると、各種病態や老化などにおいても、「細胞社会ダイバーシティー」の異常が関与している可能性が示唆される。よって、「細胞社会ダイバーシティー」を統合的に理解することは、未だ明らかになっていない生体・臓器の構築機構解明といった基礎的研究成果が見込まれるだけでなく、再生医療のさらなる進展や疾病治療薬の創成といった応用的研究成果へと発展していく可能性がある。



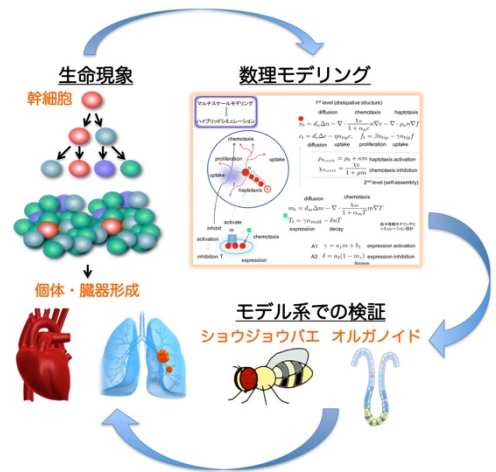
しかし、「細胞社会ダイバーシティー」によりもたらされる細胞 1 個 1 個のゆらぎ（変化）や多種多様な細胞社会の相互作用やその維持機構を統合的に理解し、キーとなる分子やパスウェイを見出すためには、生命科学者による個々の細胞間相互作用解析やシングルセルレベルでの定量的なオミクスデータの集積だけでは不十分であり、多種多様な細胞間の相互作用といった複雑系を数学的に表現した、数学者による数理モデルの構築が不可欠である。特に近年では、膨大なデータをビッグデータとして解析する技術的な裏付けが整いつつあり、スパコンの能力向上や人工知能ソフトウェアも目覚ましく進歩しており、電力システムや産業システムなどの複雑系の数理モデリングだけでなく、脳やがんなどの生命現象を対象にした数理モデリングも盛んに行われており、数学者による数理モデルの構築は今後の生命科学の発展に大きく寄与する可能性がある。

応募時までの研究成果を進展させる場合

本領域研究は過去の採択領域・採択課題を進展させるものではないが、あえて過去の研究領域を挙げるとすると、すでに終了している文部科学省新学術領域研究「がん微小環境ネットワークの統合的研究」(平成 22～26 年度)と、科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 CREST の「数理科学が拓く腫瘍形成原理解明と医療技術革新」研究班(平成 21～26 年度)が該当する。新学術領域研究「がん微小環境」の計画研究代表者を務めていたメンバーのうち 3 名(藤田、宮園、秋山)と、CREST に参加していた数理科学を専門とするメンバーのうち 2 名(越川、川崎)が本領域研究の計画研究代表者を務めているが、生命科学者を中心とする新学術領域研究と数理科学者を中心とする CREST の統合発展形として領域設定を行ったわけではない。本領域研究で目指す「細胞社会ダイバーシティー」の解明には、「生体内微小環境」、「幹細胞」、「数理科学モデリング」、「バイオインフォマティクス」の研究を含める必要があり、そのために過去の新学術領域研究「がん微小環境」や CREST に参加していたメンバーの参加が国際競争力を高めるために必要不可欠であったため、結果としてこのような数学と生物学を主とする異分野の研究者が参集する領域研究として設定された。本領域研究の全体目標はあくまでも「細胞社会ダイバーシティー」の統合的解析であり、数理科学やバイオインフォマティクスを専門とする研究者が計画研究代表者として本領域研究に加わることで、細胞ダイバーシティー創出機構やその数理科学モデリング、そしてそこから得られたキーとなる分子やパスウェイを組織・個体レベルで実証していくことが可能となり、臓器構築の根本原理の解明といった基礎的研究成果とともに、再生医療や疾病治療法開発につながる応用的研究成果が挙げられるものと期待している。

2) 研究領域の研究目的と全体構想

新学術領域研究「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」では、生物学の研究者に加えて、数学やバイオインフォマティクスの研究者も計画研究代表者として参集し、生物学・数学・情報科学・ゲノム生物学など各分野の密接な連携のもとで、細胞社会ダイバーシティ構築機構を異分野融合研究として統合的に解明することを目指している。また本領域研究には、数理モデリングで見出されたキーとなる分子やパスウェイを調節した場合の変化を組織・個体レベルで検証する発生生物学を専門とする研究者も加わっており、生物学と数学の研究者の共同研究により構築された数理モデルの実証も目指している点に特徴がある。具体的には、生物系研究者が主体の「A01 細胞ダイバーシティ構築に関わる基本原理の解明」研究項目、数理科学系研究者が主体の「A02 細胞社会ダイバーシティの数理科学解析とモデリング」研究項目、発生学やバイオインフォマティクスの研究者が主体の「A03 数理細胞社会モデルの実証」研究項目と便宜的に3つに分けた研究項目を設定し、各研究項目の個別的研究だけでなく、総括班が主導して領域横断的に連携しながら本領域研究を推進している。



- **A01 細胞ダイバーシティ構築に関わる基本原理の解明**：細胞社会ダイバーシティを生み出す幹細胞と分化、環境変化への適応機構に焦点を当て、多種多様な細胞集団の相互作用による生体・臓器の形成・維持機構の解明を目指す。具体的には、正常及び腫瘍組織のシングルセル RNA-seq により遺伝子発現プロファイルを取得し、数学者と共同で数理解析を行うことにより、幹細胞から細胞社会多様性が形成される機構を明らかにする。特に、組織透明化技術に3次元イメージング技術を組み合わせ、「細胞社会ダイバーシティ」を時空間的に観察・解析する。
- **A02 細胞社会ダイバーシティの数理科学解析とモデリング**：共同研究で得られた生物学的定量データに基づき、数理モデリングを行う。具体的には、各研究班で遂行される幹細胞分化あるいは臓器・個体の形成等、多様な制御モードへスイッチする大規模分子経路ネットワークのモデル構築に向けて、数理科学的な解析およびシミュレーションを実施する。
- **A03 数理細胞社会モデルの実証**：共同研究により構築された数理モデルの実証に向けて、数理モデルで見出されたキーとなる分子やパスウェイを変化させた際の組織・個体レベルでの変化を検証する。具体的には、数理モデリングで得られたキーとなる分子あるいはパスウェイを欠損あるいは変化させたショウジョウバエ個体、オルガノイド、遺伝子改変マウスを用いて、細胞ダイバーシティの恒常性維持機構と、その変化により生じる病態解明に関わる実証実験を行う。

3) 研究領域の学術水準の向上・強化への貢献

新学術領域研究「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」では、生物学と数学の個別研究領域の統合に加え、臓器内微小環境の多様性やダイバーシティに富む細胞の相互作用、幹細胞を頂点とする階層性形成機構などを明らかにすることも目指している。ダイバーシティに富む細胞集団が外来刺激に対して強靭性を発揮するメカニズムを、最先端のシングルセル解析と組織透明化技術を利用することで時空間的に解明するとともに、そのデータから数理モデルを構築することで、ダイバーシティに富む細胞間ネットワークの詳細や、細胞間ネットワーク破綻に伴う疾病発症、外的・内的刺激に対する適応機構などが明らかになるものと考えている。そのため、本領域研究の遂行により、臓器・生体の構築制御機構や強靭な臓器形成機構の解明につながる根本的原理が数理科学的に明らかにされ、その制御法が見出されるといった、「数理細胞社会学」とでも命名すべき、生物学と数学を主分野とする異分野融合による革新的・創造的な新学術領域の創成・発展に資することが期待される。

「細胞社会ダイバーシティ」の数理モデリングに関しては近年、国際シンポジウムが多数開催されており（例：Society for Mathematical Biology が主催する国際会議（毎年）、EMBO conference（2017年）、腫瘍組織内の多様性に関する国際シンポジウム（例：米国癌学会 AACR が主催する国際会議（2010年以降毎年）、Nature 誌後援のシンポジウム（2014年）など）が多数開催されている。さらに、本領域研究採択直前の2016年からは米国を中心として「Human Cell Atlas」プロジェクトというヒトの臓器内の全ての細胞種を分類・同定し、疾患を細胞種の変化・異常がもたらすものとして理解することを目指す研究が開始されており、「細胞ダイバーシティ」は国内外で大きな注目を浴びている。

このように、本領域研究の遂行により、生体・臓器構築につながる細胞間相互作用ネットワークや細胞社会構築機構の解明といった生命現象の根本原理につながる基礎的研究成果が創出されることが期待されるとともに、再生医療や疾病治療法開発への糸口になる基本分子や基本パスウェイの解明という応用的成果も期待されるため、生物学と数学との異分野融合につながる本領域研究は、我が国の学術水準の向上・強化へ大きな貢献を果たす領域研究である。

2. 研究の進展状況 [設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する] (3 ページ以内)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。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、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

研究項目 A01 細胞ダイバーシティー構築に関わる基本原理の解明

研究項目 A01 では、「細胞社会ダイバーシティー」を生み出す重要な機構である幹細胞、分化、細胞間相互作用に焦点を当て、以下の4つの計画研究班を設定して研究を推進している。

A01-1 (計画・秋山) 1 細胞解析による幹細胞の多様性創出機構の解明

秋山徹は、研究期間内に、細胞と組織の構築・機能の関係をシングルセルごとの遺伝子発現プロファイルから数理科学的手法によってアプローチし、生物学のみでは見出すことが難しい生命現象を記述するために必要な新規の因子や法則性、基本原理の発見を目指している。これまでに (1) 卵巣がん検体、(2) 膠芽腫幹細胞の血清分化による造腫瘍能消失モデルを対象とした scRNA-seq の解析を進めてきた。その結果、(1) 卵巣がんについては、(1-i) 卵巣がんを構成する細胞が、卵巣がん幹細胞である可能性が示唆される細胞群を含む4つの細胞群に分類されること、(1-ii) この分類は卵巣がんの4つの組織型すべてに適用可能であること、(1-iii) 卵巣がん幹細胞の特徴を有する細胞群が多く、多様性が高い腫瘍ほど予後が不良なこと、(2) 膠芽腫については、(2-i) 未分化状態を維持するための培養条件下においても一部の細胞は分化しており多様性がある状態であること、(2-ii) 血清添加による分化誘導によってバルクの RNA-seq では発現変動が検出されず scRNA-seq でのみ変動が認められる遺伝子が多数存在することを見出している。また、脱アセチル化酵素 SIRT2 が p73 の転写活性を制御することにより、膠芽腫幹細胞の造腫瘍能や未分化能の維持に重要な働きをしていることを明らかにした (EMBO Rep 2018)。さらに、scRNA-seq の解析についてはバイオインフォマティクスの専門家である中戸 (A03 計画研究代表者) と密に相談し、最新の解析手法を試しつつ適切な手法を選択して解析パイプラインの基本構成を決定した。また数学者である川崎 (A02 計画研究代表者) との共同研究を進めており、卵巣がん検体を対象とした scRNA-seq により明らかとなった卵巣がん幹細胞である可能性がある細胞群から上皮間葉転換 (EMT) によって間葉系細胞が生じる過程を、個々の細胞の TGF- β ターゲット遺伝子の発現変動に着目して数理的に評価する手法について検討している。

A01-2 (計画・宮園) TGF- β ファミリーによる細胞分化とダイバーシティー獲得の分子基盤

宮園浩平は、研究期間内に、細胞分化を制御する TGF- β ファミリー、特に BMP (bone morphogenetic protein) のシグナルに焦点を当て、微小環境によって制御され、ジェネティック、エピジェネティックな変化が加わることでダイバーシティーに富む細胞集団が作られる分子機構の解明を目指している。これまでに、BMP が脳腫瘍幹細胞 (glioma-initiating cell, GIC) に作用して分化を促進することを報告していたが、BMP の作用は一方向性ではなく、ダイバーシティーに富む細胞群への分化を誘導することを明らかにしている。また、膵臓がん細胞のマウス膵臓への同所性移植を行うことで、得られる細胞の特徴を解析した。同所性移植によって得られる細胞はがん幹細胞の表現型など興味深い特徴を有することが明らかとなった (Oncogene 2018)。また、マウス ES 細胞は初期状態では BMP と LIF の作用によって未分化性を維持されるのに対し、ES 細胞がエピプラスト幹細胞へとプライムされると BMP によって胚体外組織や中胚葉へと分化する。BMP は Smad 経路を介してエピプラスト幹細胞の分化誘導を促進するが、初期状態では MEK5-ERK5 経路を介して未分化状態を維持していることを見出している。さらに本研究過程において、難病に指定されている肺動脈高血圧症 (Pulmonary arterial hypertension, PAH) の病因の一つとして肺血管内皮細胞の生存が BMP-9 や BMP-10 の作用によって制御されることが重要であることを明らかにしている。また、洲崎 (A01 計画研究代表者) との連携研究により組織透明化手法を導入し、臓器組織レベルでマクロから1細胞レベルでの解析を行うことで、血管とリンパ管を臓器・組織レベルで解析する系とともに、疾患との関連を明らかにする系を確立している (Cell Rep 2018)。

A01-3 (計画・藤田) 細胞間相互作用による細胞ダイバーシティー形成機構の解明と疾患治療への応用

藤田直也は、研究期間内に、細胞間相互作用によるダイバーシティー形成・維持機構を、ヒト組織およびそのマウス移植モデルなどを用いて、シングルセルレベルで解析すること、細胞間相互作用解析から明らかとなった治療薬への抵抗性に関わる分子基盤を見出し、全く新しいコンセプトの治療薬耐性克服法を開発することを目指している。そこで、難治性がんの臨床検体を利用して腫瘍組織から取得したがん細胞・間質細胞・血小板等をシングルセルレベルで解析し、細胞社会ダイバーシティーの形成・維持機構の一端を解明し、さらにその得られた成果を元に異分野融合研究として計画班内の数学者である田崎と数理モデリングの共同研究を実施し、細胞社会ダイバーシティー維持形成機構のシミュレーションから腫瘍組織の「変化」や「治療」に対する応答を予測し、薬剤耐性・転移に関わる新規治療標的の同定を目指している。これまでに、腫瘍検体を用いた薬剤抵抗性・感受性の基盤となる試料、解析データが順調に収集できており、肺がんにおいては、様々な治療抵抗性機構の解明と抵抗性の多様性についての知見が集積され、複数の論文 (Nature Commun 2019, EBioMedicine 2019, J Thorac Oncol 2018 など) として発表している。また、ユニークな治療抵抗性の性質を有する肺がん患者の胸水由来の細

胞をシングルセルレベルで解析することで、治療薬暴露によるシングルセルごとの腫瘍細胞のダイナミックな変化とともに、治療前から存在する抵抗性細胞と類似した発現を示す低頻度の細胞集団を発見し、更なる解析を進めている。また、がん免疫療法における治療抵抗性獲得検体の解析から、新たな液性因子による耐性化機構を発見し、論文 (J Exp Med 2019) として発表した。さらに、数理モデルの構築と免疫微小環境のシングルセルレベルでの理解を目指した研究を継続している。また、中戸 (A03 計画研究代表者) や秋山 (A01 計画研究代表者) との共同研究として、シングルセル解析データの解析手法の確立を進めている。また、本計画班の研究分担者であり数学者である田崎は、中嶋 (A03 計画研究代表者) と共同でショウジョウバエにおける腸管組織の細胞ダイバーシティー変化の数理解析を進めている。

A01-4 (計画・洲崎) 網羅的 3 次元観察技術による細胞のダイバーシティー検証

洲崎悦生は、研究期間内に、本領域研究の基盤技術である臓器全体・全身を含む大型 3 次元組織の全細胞を網羅的に観察・解析する組織透明化技術 CUBIC (Clear, Unobstructed Brain/Body Imaging Cocktails and Computational analysis) と CUBIC 技術を利用した臓器・組織内細胞の位置情報・接続情報の網羅的取得技術 (Cell-omics) を確立し、本領域研究で目標としている細胞社会ダイバーシティーの時空間的解明へ大きく貢献している。これまでに、領域内で解析対象となる多様なサンプルへの適応が可能となるようケミカルカクテルを最適化することで、新しい組織透明化プロトコルを開発することに成功している。その結果、骨を含む動物組織、ヒト臓器を含む大きな霊長類サンプルの高度な透明化が可能になるとともに、化学的原理に基づく合理的な透明化試薬開発戦略へのパラダイムシフトを起こすという大きな成果が得られている (Cell Rep 2018)。また、ヒト病理組織、マウス腎臓、マウス膵臓、トリ胚等への適用を目指した共同研究も実施中であり、これまでに腎臓の透明化と構造マーカーでの染色手法の開発に成功している (Kidney Int 2019)。この他、ウイルスラベル系の導入と検証、さらに効率的な 3 次元染色技術の開発、臨床検体・オルガノイド・動物発生胚・昆虫等に対する組織透明化手法とイメージング法 (ライトシート顕微鏡、コンフォーカル顕微鏡など) の適応可能性を検討している。

研究項目 A02 細胞社会ダイバーシティーの数理科学解析とモデリング

研究項目 A02 では、細胞社会ダイバーシティーの構築に関わる細胞間相互作用を数式に置き換えて数理モデルを構築することを目標に、以下の 2 つの計画研究班を設定して研究を推進している。

A02-1 (計画・越川) 生体組織の構築と破綻を制御する分子機構の数理モデル解析

越川直彦は、研究期間内に、上皮間葉転換 (EMT) を誘導した上皮細胞に発現する関連分子群の経時的な定量化と細胞形態変化の時空間的な情報を網羅的に解析し、これら情報より数理モデルを構築し、EMT の統合的な理解を進めていくことを大目標に掲げている。目標達成のため、逆相タンパク質アレイ (Reverse Phase Protein Array: RPPA) 解析によって得られる多次元時系列データとタイムラプス顕微鏡による時系列画像データに対し、統計学的解析と数理科学的解析を行うことで、高精度の数理モデルを構築し、EMT、MET を介した生体組織の構築と破綻の制御を理解すべく研究を推進している。これまでに、RPPA 解析法の確立とその解析に必要な 40 種の EMT 関連抗体、および、正常上皮細胞の検討を完了した (投稿準備中)。また、新たに肝がん悪性化進展制御に寄与する細胞シグナルと、RPPA による多次元時系列情報を基にした数理モデルの構築に取り組み、悪性化進展制御シグナルのシミュレーションの予備的な検討を行った。現在、シミュレーションと実測値の乖離の検証を進め、その検証から肝がん悪性化進展を促進する新たな知見を見出している。このように、RPPA を用いたスモールスケールの時系列情報を用いた数理解析の予備的検討を行うことで、本領域研究が目指す数理解析を用いた不可視の生命現象の可視化につながる研究成果を得ることができたことは非常に大きい成果と考えている。

A02-2 (計画・川崎) 細胞間相互作用の数理科学的なモデル構築と理論化

川崎秀二は、研究期間内に、幹細胞分化や組織形成など時間発展結果を大きく異ならしめる多様な制御モードが同じ分子経路上に発現し得るようなプログラムをロジック化するため、「細胞外から受けた特別な刺激が核へ伝達され、それが遺伝情報に照らして新たな制御モードを指示するシグナルとして遡上フィードバックしたものが隣接細胞へ伝播する」等の仮説に基づき、その複雑な分子経路を「制御モードのスイッチングを有する制御ネットワーク系」として理論的に解析・定式化し、その知見をモデリングへ適用することを目標としている。また、領域内各班の数理科学的な解析/モデリングのニーズに応える事も目標とする。これまでに、Velocity というツール (細胞をクラスタリングし細胞系譜の指向性を「場の力」のように矢印のベクトルで表示させる機能を持つツール) を適用する事で、あるクラスタから EMT を引き起こしている事を示唆するクラスタへの推移が分かってきた。しかし、Monocle というツールを適用した際に得られる擬似時間については、必ずしも信頼性があまり高くないとの結果も得ている。そこで独自に順序関係付けを規定する特性量を考案して、現在その有効性を秋山 (A01 計画研究代表者) との共同研究のもとで検証しており、Velocity というツールを中核として遺伝子発現量ベクトルの順序付けに関するネットワーク構造推定そして挙動の推論に向けた定式化を進めている。

研究項目 A03 数理細胞社会モデルの実証

研究項目 A03 では、シングルセル解析のプラットフォーム構築と数理モデリング、さらにはその数理モデルにて

見出された、細胞社会ダイバーシティの構築においてキーとなる分子やパスウェイを変化させた遺伝子改変動物・昆虫モデルやオルガノイドモデルにて数理モデルを実証することを目標に、以下の3つの計画研究班を設定して研究を推進している。

A03-1 (計画・中戸) エピゲノム・シングルセル大規模統合解析システムの構築

中戸隆一郎は、研究期間内に、シングルセル解析・多細胞解析を含めた複数アッセイのデータセットを頑健かつ効率的に統合解析・可視化できるシステムを構築すること、構築したシステムを用いて本領域研究内で実施される多彩なシングルセルデータを解析し、細胞集団内に存在するサブグループの詳細を明らかにすること、シングルセルデータから得られる個々の細胞のプロファイルと多細胞解析に基づくエピゲノムプロファイルを統合し、数理モデリングを専門とする共同研究者との議論のもと、細胞間相互作用をモデル化することを目指す。これまでに、シングルセル解析のための既存法の導入を完了してシングルセル解析が自由に可能な環境を構築して領域内におけるシングルセル解析手法の統一化を進めるとともに、Data imputation (機械学習を用いたデータ再構築) によるシングルセルデータの高感度化、シングルセルデータに基づく遺伝子共発現ネットワークの推定法、及び2サンプル間ネットワーク比較解析による新規重要マーカー遺伝子群の同定法を考案している。特にData imputationによってクラスタリングの高精細化が期待でき、得られた細胞サブグループ特異的に発現している遺伝子群を、遺伝子共発現度に基づくスコア (CDI)、排他的発現度に基づくスコア (EEI) によって網羅的に同定することが可能となった (EMBO Workshop 2019, 論文準備中)。また秋山 (A01 計画研究代表者) との共同研究のもとでヒト腫瘍組織細胞に対してこれらの解析系を適用した結果、より精細なサブグループの同定、新規重要マーカー候補遺伝子の同定が可能であることを実証している。

A03-2 (計画・中嶋) ショウジョウバエを用いた細胞ダイバーシティの個体レベルでの解析と検証

中嶋悠一郎は、個体レベルの解析に適したショウジョウバエを用いて、研究期間内に細胞ダイバーシティの生理的な役割の解明を目指す。具体的な手法としては、生体内でのライブイメージングや細胞系譜および細胞間相互作用を遺伝学的に解析する。また、哺乳類と比べて臓器構造がシンプルで細胞ダイバーシティが少なく世代交代が早いという利点を活かして、領域内での「シングルセル解析 (A01)」や「数理モデル (A02)」と連携しながら、細胞ダイバーシティの維持に必要な普遍的なメカニズムの解明を目標に、数理モデルで予想された分子標的や経路を生体内で操作して個体レベルでのモデルの検証を進める。これまでに、がん病態を模したモデル系である、ショウジョウバエ個体に移植した悪性腫瘍を解析することで、腫瘍細胞は宿主腸管を取り込むように増殖するが、その際に非腫瘍組織である腸管においてストレスシグナル (JNK 経路と JAK/STAT シグナルと活性酸素種 (ROS) シグナル) が亢進することを見出した。これらストレスシグナルは悪性腫瘍との相互作用依存的であること、さらには腫瘍と宿主由来の免疫系細胞との相互作用も観察され、腫瘍—腸管—血球からなる細胞間ネットワークを見出した。ストレスシグナルは、腸管を構成する腸幹細胞や前駆細胞の割合の増大に貢献しており、悪性腫瘍との相互作用が腸管組織の細胞ダイバーシティ変化を誘導することを見出している。また、ショウジョウバエ上皮を用いて、腫瘍抑制因子 Scrib/Dlg による細胞分裂方向の新規制御メカニズムを見出し、報告した (J Cell Biol 2019)。

A03-3 (計画・八尾) 哺乳動物消化管組織における細胞社会ダイバーシティ

八尾良司は、研究期間内に、哺乳動物の消化管組織における幹細胞を頂点とする細胞多様性・階層性に関して、組織・個体レベルでの解析を行う。生体内の組織構造を維持し、細胞増殖・分化を再現することができるオルガノイド培養法を用いて *in vitro* で詳細な解析を行い、ゲノム編集による検証を行うとともに、遺伝子改変マウスを用いて、個体レベルの解析を行う事により、細胞社会ダイバーシティの構築と維持機構、更にそれらの変化・破綻により生じる細胞社会の変化を明らかにすることを目指す。これまでに、遺伝子改変マウスを用いた個体レベルの解析とそれらから樹立された3次元培養オルガノイドを用いた *in vitro* 解析を行うことで、ヒト大腸がんの強力なドライバー変異である Apc 遺伝子変異と Kras 遺伝子変異、さらにそれらの二重変異遺伝子改変マウスを樹立した。Deletor アリルには Lgr5-CreERT2 を用い、タモキシフェン(4OHT)投与により、それぞれ特徴的な病変が生じることを確認した。またそれぞれの遺伝子変異マウスの正常消化管から三次元培養オルガノイドを樹立した。Deletor には R26-CreERT2 を用いることにより、*in vitro* で効率的に変異を導入することが可能となり、特徴的な形態変化が誘導されることを見出している。このように、本領域研究で進められている細胞社会ダイバーシティの構築・維持に関する新たな知見と、数理モデルを検証することができる解析基盤が整備されている。また、細胞間相互作用による恒常性維持機構の解明を目的として、IRES-EGFP-P2A-iCas9 カセットを作製し、三次元培養オルガノイドの幹細胞にゲノム編集によりロックインすることができるシステムを構築するなど、特定の細胞の可視化と除去実験が可能となるモデル系を立ち上げた。並行して、ヒト消化管腫瘍からの APC 遺伝子と KRAS 変異をもつオルガノイドを樹立・解析し (Cancer Sci 2019)、さらにシングルセル解析にて遺伝子変異による細胞多様性の変化について解析を進めている。また洲崎 (A01 計画研究代表者) との共同研究として、オルガノイドに対する透明化条件や撮影条件について議論を重ね、検証実験へ進めている。越川 (A02 計画研究代表者)、菊池 (A02 公募研究代表者)、上野 (A02 公募研究代表者) との共同研究も進んでいる。

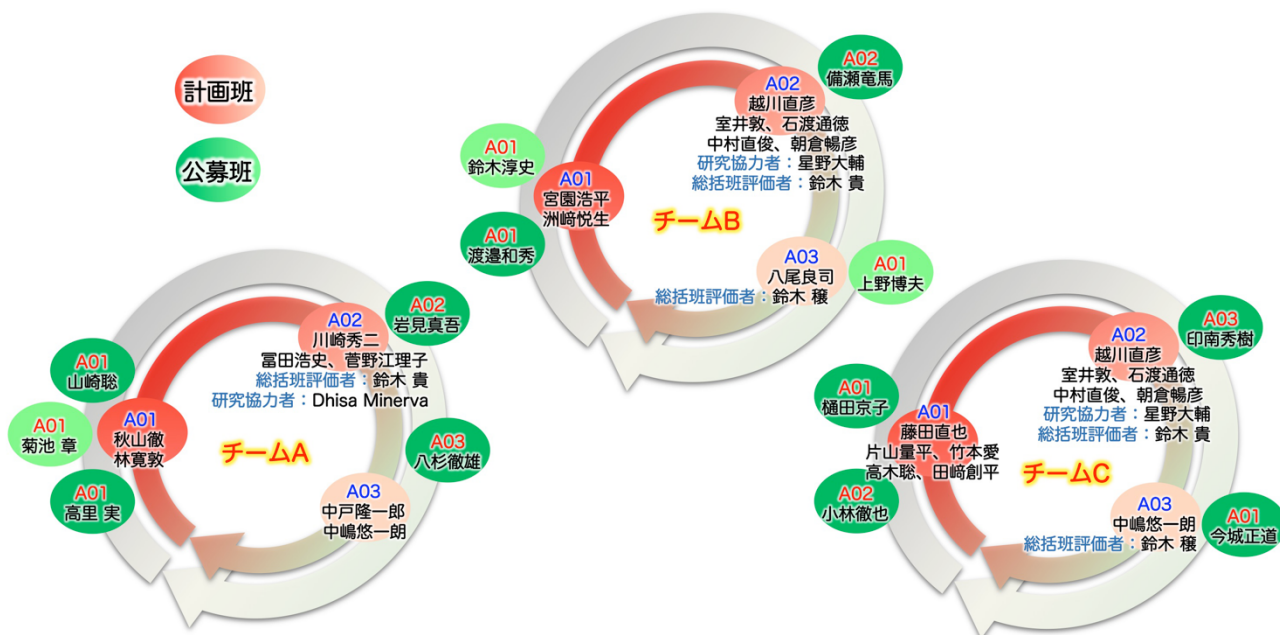
3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見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。

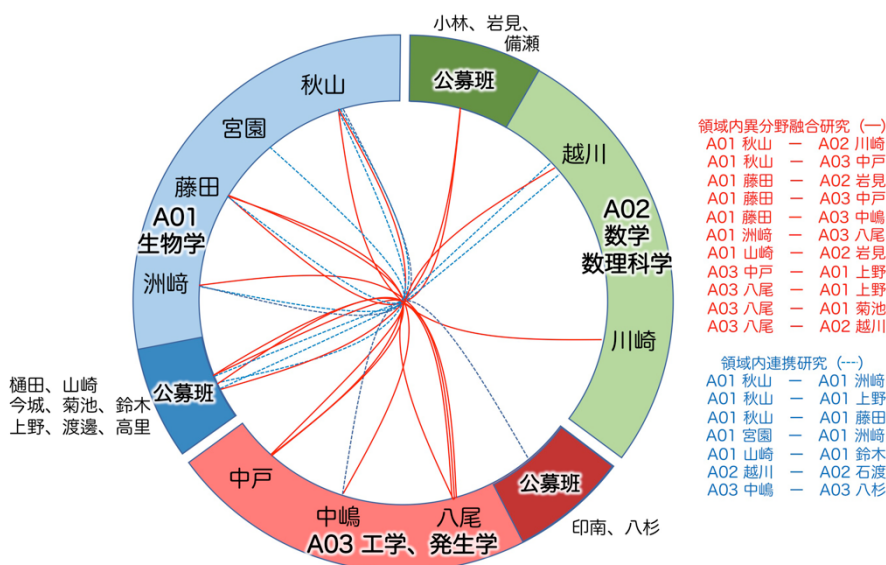
審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況

所見（要約）：本研究領域は、組織、個体を細胞社会集団と捉え、その細胞社会の多様性「細胞社会ダイバーシティー」を統合的に理解することを目指す独創的かつ挑戦的な提案である。組織や個体の形成メカニズムについて、生物学的実験や臨床検体より得られる情報を数理解析し、がんを含む各種疾病の重要な分子パスウェイを解明するという本研究領域で得られる成果は、創薬、再生医療、疾患治療などへの幅広い波及も期待できる。研究組織は、融合研究を行うよう適切に計画されているが、本研究領域の目標を共有しつつ、計画研究間の連携をさらに強化していくことが望まれる。

対応：生物学的アプローチで得られる細胞情報（A01 担当）をもとに数理モデルを構築（A02 担当）し、得られた数理モデルを遺伝子改変動物、昆虫、オルガノイドなどを用いて生物学的に検証（A03 担当）するという一連の異分野融合研究を効率的に進めるために、下図に示すように、A01 から A03 の各研究項目を担当する研究者を総括班主導で 3 つのチームに分け、有機的連携を促進するための環境を整えた。また、チームを超えた



異分野融合研究を効率的に進めるため、技術講習会を開催して領域内で用いられる技術の統一化にも注力し（平成 30 年の 3 月にシングルセル解析の技術講習会を、平成 30 年 4 月に組織透明化の技術講習会を開催）、多面的な共同研究が進むように工夫した。その結果、公募研究を含めて、研究項目を横断した領域内異分野融合研究が 11 件、同一研究項目内の連携研究が 7 件、本領域研究発足後に開始されており（右図参照）、連携は十分に取れていると判断している。



留意事項 1：1 細胞から個体まで多様なレベルで異なる多様性形成機構を解析するため、計画研究間の連携において研究が発散しないよう工夫が必要である。

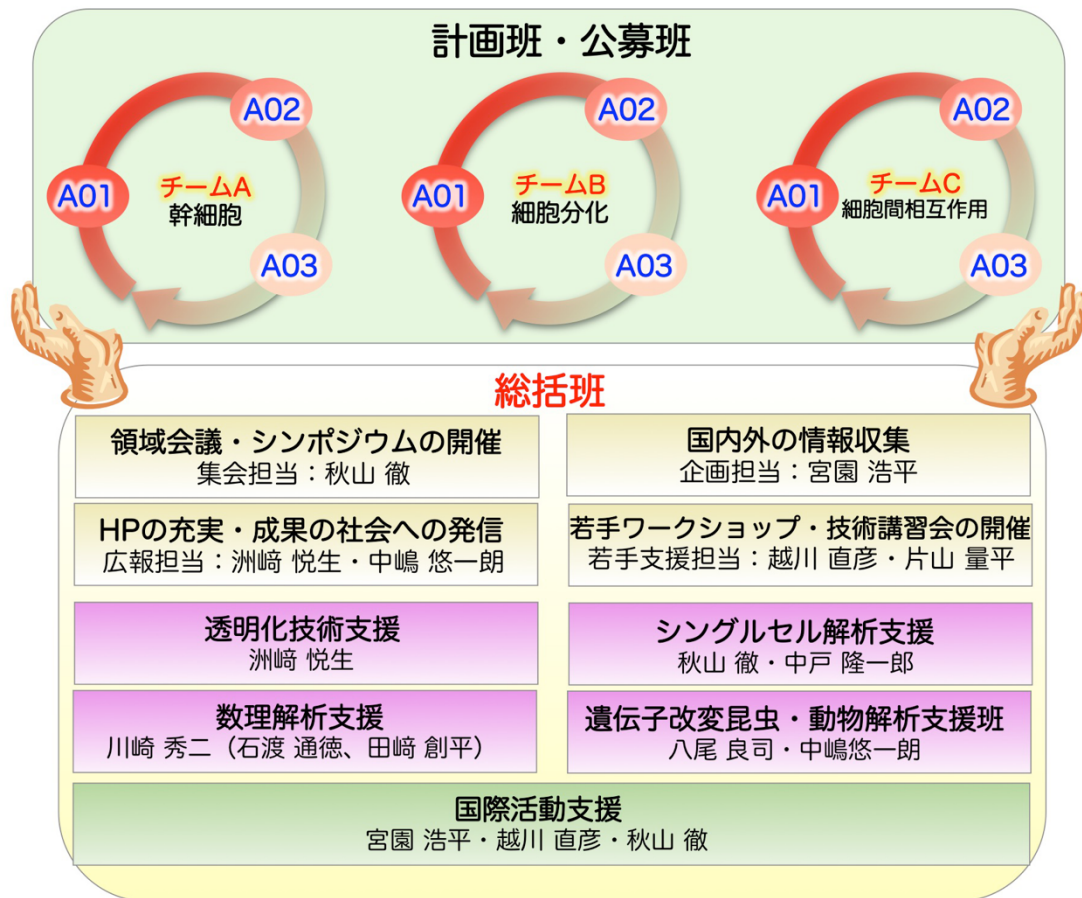
対応：生物学、数学・数理科学、発生学・細胞工学などを各々専門とする研究者が含まれる A01～A03 の各研究項目を担当する研究者を 3 つのチームに分け（上記のとおり）、「細胞社会ダイバーシティーの解明」という目標が共有された異分野融合研究が進むよう設定し、研究が発散しないよう工夫した。

留意事項 2：領域推進計画において、研究資料の共有化など計画研究組織の有機的連携を確保するための仕組みはあるが、領域会議などを介して、より効果的なマネジメント体制を構築するための工夫が必要である。

対応：本研究領域には生物学や数学など学問領域のかなり異なる専門家が集まっており、当初は専門用語の違いもあって、互いの研究を理解することに苦労する場面もあった。そこで、総括班の主導によりチーム分けを行い、領域内で互いを理解してスムーズに異分野融合研究が進む体制を構築した。また、年二回開催している領域会議（これまでに4回開催済みであり、令和元年（2019年）の6月27日に5回目を開催予定）ではチームごとに着席して意見交換の機会を増やすとともに、公開シンポジウム（これまでに3回開催済みであり令和元年（2019年）の6月に4回目を開催予定）ではA01～A03の各研究項目から成果発表を行うことで、互い



の研究に対する理解が進むよう工夫した（上図参照）。さらに、透明化技術支援・シングルセル解析支援・数理解析支援・遺伝子改変昆虫・動物解析支援の4つの技術支援班を総括班に設置することで、研究手技の統一化と研究設備の有効活用を図っている（下図参照）。



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

（3 ページ以内）

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

研究項目 A01 細胞ダイバーシティ構築に関わる基本原理の解明

A01-1（計画・秋山）

- 卵巣がん幹細胞の可能性のある細胞群の同定：A03 計画・中戸、A02 計画・川崎と連携

組織の多様性構築や頑健性、恒常性の維持に関わる分子基盤を解明するために、腫瘍検体を対象としたシングルセル解析を行なった。良好なシングルセルトランスクリプトーム解析データ（scRNA-seq データ）を取得するために、腫瘍組織より短時間で効率よく、細胞に対するダメージも少ない細胞懸濁の調製手法を開発した。さらに、シーケンス後の解析パイプラインを A03 計画班の中戸らと共に構築した（図 1）。また、Trajectory 解析や Imputation といった scRNA-seq に特有の手法についても A02 計画班の川崎らと検討し、解析パイプラインに組み込んだ。

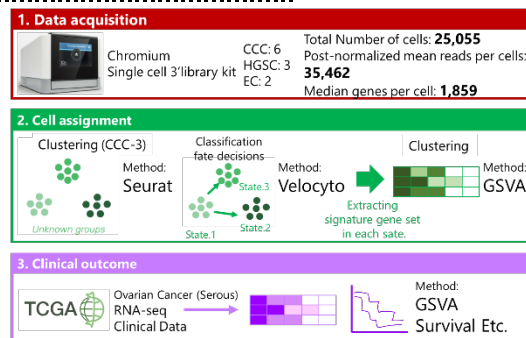


図 1 scRNA-seq 解析のワークフロー例

卵巣がん 12 検体の scRNA-seq を行い、解析ツール Velocityto を使用して細胞の運命方向を推定したところ、ある細胞群を中心に 3 つの方向に分岐することが明らかとなった。次に、それぞれの運命方向について遺伝子発現の変化を解析したところ、Mes（間葉系）、Epi（上皮系）、Prol（増殖）の細胞群に分化している可能性が示唆された。また、分岐の中心に存在する細胞群は、他の細胞と比べて未分化性の維持に関わる遺伝子や薬剤排出に関わる遺伝子など多くの幹細胞でマーカー遺伝子とされる遺伝子の発現が亢進している細胞群（Stem）であった。他の検体についても同様の解析を行ったところ、いずれの検体においても、Stem、Mes、Epi、Prol の細胞群が様々な比率で存在することが示唆された。さらに、その結果をもとにバルクの RNA-seq から検体を分類した結果、分類結果と予後との関連性が認められた。

A01-2（計画・宮園）

- BMP を介した脳腫瘍幹細胞の分化と多様性誘導の分子機構の解明：組織透明化は A01 計画・洲崎と連携

BMP (bone morphogenetic protein) は、初期胚の分化、種々の組織の形態形成、血管・リンパ管の分化や恒常性の維持、多くのがんの進展に重要である。これまで、BMP は脳腫瘍幹細胞 (glioma-initiating cell, GIC) に作用して分化を促進することを報告していたが (Raja et al, *Oncogene* 2017)、BMP はダイバーシティに富む細胞群への分化を誘導することが明らかとなってきた。そこで、BMP による GIC の分化誘導に重要な制御分子を探索し、転写因子 PRRX1、エフリン受容体の一つ EphA6 などを同定した。転写因子 PRRX1 は 2 つのスプライシングアイソフォーム (pmx-1a と 1b) が存在し、両者が BMP で誘導されるが、pmx-1b のみが幹細胞性の維持に深く関与しており、pmx-1b のノックダウンで CD133 の発現が促進された (右図 1)。本研究成果は、ある種の転写因子においては mRNA のスプライシングパターンの相違により、がん幹細胞の多様性が産み出されるという画期的な成果が得られたものと考えられる (論文投稿準備中)。

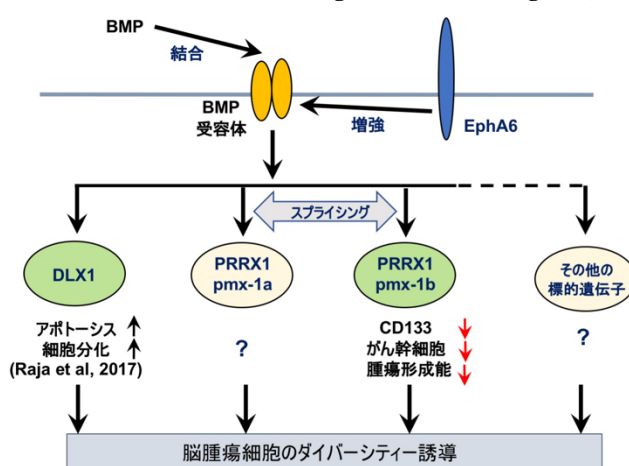


図 1 BMP による脳腫瘍細胞の分化とダイバーシティ誘導機構

同所性移植を用いた各種がん細胞由来の高悪性細胞の解析の研究成果として、腎細胞がん細胞の同所性移植で認められる腫瘍内在性炎症を担う転写制御機構として super-enhancer 形成が関与し、super-enhancer 構成分子 BRD4 を標的とした BET 阻害剤の投与で肺転移が抑制されることを発見するとともに、原発性肺高血圧症の病因として、ATOH8 による HIF2 α の作用の抑制、血管内皮細胞の生存亢進の重要性を明らかにしている (特許出願中)。また、A01 計画・洲崎と連携し、全身組織透明化手法により血管・リンパ管などを

視ることに成功し、疾患との関連を明らかにする系の確立に成功している。本成果は **BBC** や **Newsweek** で取り上げられるなど大きな反響があった (右図)。

A01-3 (計画・藤田)

- 腫瘍組織内微小環境変化に伴うがん免疫療法への耐性化機構の解明：現在進行中のがん免疫微小環境の変化は **A03 計画・中戸、A01 計画・秋山と連携**
腫瘍組織ではがん細胞だけでなく多種多様な宿主正常細胞 (間質細胞、血管内皮細胞、免疫細胞など) とがん細胞が相互作用することであたかも臓器のようにその維持がなされている。そこで難治性がんにおける原発巣と再発病変におけるがん細胞・宿主細胞の相互作用に関わる分子基盤解明を目指して、臨床検体を主に用いて検討を進めた。がん免疫療法 (免疫チェックポイント阻害薬) によりいったん腫瘍縮小が認められたものの、耐性となり再発した症例を詳細に解析して抵抗性機構を明らかにするとともに、その抵抗性をマウス同系移植モデルでも検討した結果、スプライシング異常により生じた分泌型の PD-L1 バリエントが抗 PD-L1 抗体への獲得耐性を生むこと等を発見し発表した (右図 1、Gong et al, **J Exp Med** 2019)。本研究成果は、日経産業新聞 (2019年3月15日朝刊6面) にて報道されるとともに、**Oncology Tribune** (2019年3月15日)、**QLifePro 医療ニュース** (2019年3月19日)、**がん+プラス** (2019年3月20日) などのネットニュースでも配信された。現在、研究の過程で見出された分泌型の免疫抑制性リガンド PD-L1 が、がん免疫微小環境にどのように影響しているのかを、シングルセル解析の実績がある **A03 計画・中戸、A01 計画・秋山と連携**して進めるとともに、数理モデルの構築を目指して領域内数学者と打ち合わせを行いながらさらなる検討を進めている。

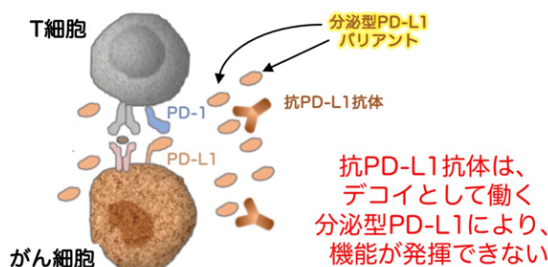


図1 分泌型 PD-L1 による T 細胞の機能阻害

A01-4 (計画・洲崎)

- 組織透明化技術を駆使したヒト病理組織・腎臓などの3次元免疫染色法の開発： **A01 計画・宮園と連携**
生体内の細胞集団は均一でなく、幹細胞から分化した多種多様なダイバーシティに富む細胞種から構成されている。近年では様々なシングルセル解析技術の発展により、これらの多様性に対してアプローチする基盤が整いつつあるが、臓器・組織の3次元構築におけるコンテキストで細胞社会ダイバーシティを真に理解する技術基盤は乏しい。そこで、3次元で細胞や細胞回路を網羅的に観察するために、臓器全体・全身を含む大型3次元組織の全細胞を透明化する CUBIC (Clear, Unobstructed Brain/Body Imaging Cocktails and Computational analysis) 技術を活用し、3次元組織をシングルセル解像度で観察して細胞および細胞回路の階層におけるオミクスのアプローチ (Cell-omics) を実現する研究を進めた (CUBIC による Cell-omics 技術)。これまでに、開発した組織透明化試薬を最適化するとともに新しい組織透明化プロトコルを開発することで、骨を含む動物組織、ヒト臓器を含む大きな霊長類サンプルの高度な透明化が可能になった (Tainaka et al, **Cell Rep** 2018, 上図1)。さらに、開発した「第2世代 CUBIC」試薬は東京化成工業から市販化されて誰でも購入が可能となるようにした。また、構造マーカーで腎臓を3次元組織学染色し、腎臓全体の交感神経の構造を把握することに成功した (右図2)。その結果、交感神経は動脈の周囲を取り巻くように走行していることが明らかとなり、交感神経が動脈の収縮を制御していることが裏付けられた。また、腎臓の虚血再灌流障害後に、交感神経の機能異常が長期間にわたって遷延していることを明らかにし、急性腎虚血後の腎交感神経の機能異常が病態に影響している可能性を示した (Hasegawa et al, **Kidney Int** 2019)。これらの成果は、臓器・組織内におけるシングルセルの位置

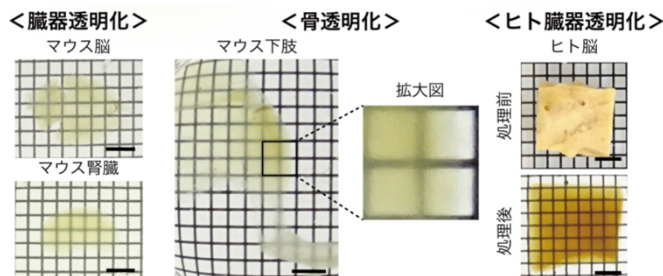


図1 動物・ヒト臓器や骨を透明化するプロトコルの開発

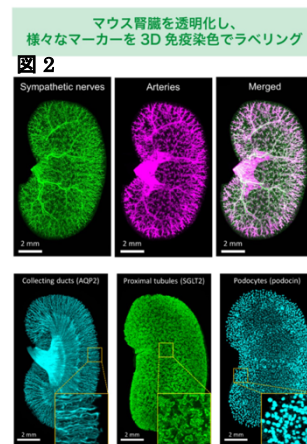


図2

情報を得ることに繋がるものであり、本領域研究の目標である細胞ダイバーシティの統合的解明につながる大きな成果であると考えている。

A01 (公募・山崎)

骨髄には間葉系幹細胞や様々な未熟な未分化細胞などが含まれるが、これら未分化細胞をポリ ヴィニルアルコールの培養液中への添加により、非科学的な因子である FBS やウシ由来アルブミンを用いなくても培養可能であることを発見した (Wilkinson et al, **Nature** 2019 印刷中)。

A01 (公募・今城)

腸上皮腫瘍の形成過程では、EGFR-ERK 経路の機能亢進が腫瘍細胞の増殖と生存を特異的に促進することを見出し、腫瘍形成過程と分泌系細胞分化の過程では、ERK のパルス状活性の意義が異なることを明らかにした (Muta et al, **Nature Commun** 2018)。

A01 (公募・鈴木)

ダイレクトリプログラミングにより作製されたマウス誘導肝細胞 (iHep 細胞) に細胞凝集塊を形成させると Hippo シグナルが活性化して成熟肝細胞へ分化することを見出した (Yamamoto et al, **Cell Rep** 2018)。

研究項目 A02 細胞社会ダイバーシティの数理科学解析とモデリング

A02-1 (計画・越川)

- 多次元時系列解析を元にした数理科学的解析

ハイスループットな細胞シグナルの多次元時系列解析法である逆相蛋白質アレイ (Reverse Phase Protein Array: RPPA) 法を最適化し、多次元時系列情報を基にした肝がん悪性化進展制御の数理シミュレーションを行った。その結果、肝がん悪性化シグナル制御の数理モデル構築に成功し、シミュレーションによる予測を行うことが実現された。

A02 (公募・備瀬)

「細胞社会および個々の細胞の広がり」を明らかにするため、個々の細胞のダイナミクスの自動定量化を可能とする自動細胞トラッキング技術の開発を行い、個々の細胞の挙動指標の算出や幹細胞分化プロセスにおける Cell Fate 解析のための指標の自動算出を可能とする技術の開発に成功した (右図)。

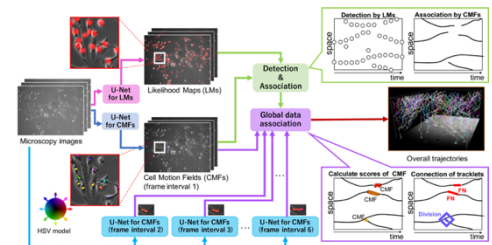


図 1. 細胞追跡手法概要図. AI (深層学習) を用いた細胞検出及び細胞の移動推測手法の概略

研究項目 A03 数理細胞社会モデルの実証

A03-1 (計画・中戸)

- シングルセル解析のワークフロー確立: A01 計画・秋山と連携

既存の解析プログラムの中で最先端かつ更新頻度の高い Seurat パッケージをベースに、データの高感度化 (Data imputation)、遺伝子ネットワーク構築、ネットワークの比較解析などのステップを加味したパイプラインが構築でき、公開する準備を進めている。

A03-2 (計画・中嶋)

- ストレスシグナルによるショウジョウバエの腸管組織変化の解明: A01 計画・田崎 (分担者) と連携

ショウジョウバエ腸管を用いて幹細胞を起点とした細胞社会の形成や細胞ダイバーシティ維持の制御機構および生理的意義を解明することを目指している。これまでの検討の結果、ストレスシグナルに応答して、腸管を構成する腸幹細胞や前駆細胞の割合が顕著に増大したことから、悪性腫瘍との相互作用によって腸管組織の細胞ダイバーシティ変化が誘導されることが明らかとなった。

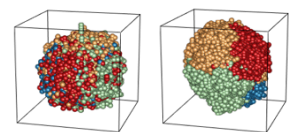
A03-3 (計画・八尾)

- 細胞自律的な細胞多様性、階層性制御機構を明らかにするためのプラットフォームの確立

哺乳動物の生体組織における「細胞社会ダイバーシティ」の役割を明らかにするために、遺伝子改変マウスやヒト臨床検体由来オルガノイド等のリソースを樹立・整備し、CRISPR/Cas9 法を用いたゲノム編集による様々な遺伝子変異を効率的に動物個体や 3 次元オルガノイドに導入する技術基盤を確立した。

A03 (公募・印南)

これまでに開発していた細胞ベースの増殖シミュレーションプログラムを用いて、さまざまなパラメータセットを与えながらシミュレーションを実行し (例: 右図)、腫瘍内多様性の生成過程における細胞分化、細胞移動、分裂様式、栄養勾配、自然選択の相対的役割を定量的に評価した。



5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開發表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

〈主要発表論文〉

研究項目 A01 細胞ダイバーシティ構築に関わる基本原理の解明

A01-1（計画・秋山） 計4件（査読有4件、査読無0件）

- ▲ Funato K, Hayashi T, Echizen K, Negishi L, Shimizu N, Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Morishita Y, Tabar V, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, *Akiyama T. SIRT2-mediated inactivation of p73 is required for glioblastoma tumorigenicity. **EMBO Rep.**, 19: e45587, 2018. 査読有
- ▲ Oda T, Yamazumi Y, Hiroko T, Kamiya A, Kiriya S, Suyama S, Shiozaki-Sato Y, *Akiyama T. Mex-3B induces apoptosis by inhibiting miR-92a access to the Bim-3'UTR. **Oncogene**, 37: 5233-5247, 2018. 査読有
- ▲ Morikawa A, Hayashi T, Kobayashi M, Kato Y, Shirahige K, Itoh T, Urashima M, Okamoto A, *Akiyama T. Somatic copy number alterations have prognostic impact in patients with ovarian clear cell carcinoma. **Oncol Rep.**, 40: 309-318, 2018. 査読有
- ▲ Morikawa A, Hayashi T, Shimizu N, Kobayashi M, Taniue K, Takahashi A, Tachibana K, Saito M, Kawabata A, Iida Y, Ueda K, Saito M, Yanaihara N, Tanabe H, Yamada K, Takano H, Nureki O, Okamoto A, *Akiyama T. PIK3CA and KRAS mutations in cell free circulating DNA are useful markers for monitoring ovarian clear cell carcinoma. **Oncotarget**, 9: 15266-15274, 2018. 査読有

A01-2（計画・宮園） 計1件（査読有1件、査読無0件）

- ▲ *Miyazono K, Katsuno Y, Koinuma D, Ehata S, Morikawa M. Intracellular and extracellular TGF- β signaling in cancer: some recent topics. **Front. Med.**, 12: 387-411, 2018. 査読有

A01-3（計画・藤田） 計11件（査読有10件、査読無1件）

- ◎▲ *Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, Kamai Y, Tominaga Y, Takeda Y, Kagoshima Y, Shimizu Y, Seto Y, Oh-hara T, Koike S, Nakao N, Hanzawa H, Watanabe K, Yoda S, Yanagitani N, Hata AN, Shaw AT, Nishio M, Fujita N, Isoyama T. DS-6051b, a next-generation selective ROS1/NTRK inhibitor, overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. **Nature Commun.**, 印刷中, 2019. 査読有
- ▲ Gong B, Kiyotani K, Sakata S, Nagano S, Kumehara S, Baba S, Besse B, Yanagitani N, Friboulet L, Nishio M, Takeuchi K, Kawamoto H, Fujita N, *Katayama R. Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer. **J. Exp. Med.**, 216: 982-1000, 2019. 査読有
- ◎▲ Okada K, Araki M, Sakashita T, Ma B, Kanada R, Yanagitani N, Horiike A, Koike S, Oh-Hara T, Watanabe K, Tamai K, Maemondo M, Nishio M, Ishikawa T, Okuno Y, Fujita N, *Katayama R. Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance. **EBioMedicine**, 41: 105-119, 2019. 査読有
- ▲ Ukaji T, Takemoto A, Katayama R, Takeuchi K, *Fujita N. A safety study of newly generated anti-podoplanin-neutralizing antibody in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). **Oncotarget**, 9 : 33322-33336, 2018. 査読有
- ▲ *Katayama R. Drug resistance in anaplastic lymphoma kinase-rearranged lung cancer. **Cancer Sci.**, 109: 572-580, 2018. 査読有
- ▲ Gong B, Oh-Hara T, Fujita N, *Katayama R. 3D culture system containing gellan gum restores oncogene dependence in ROS1 rearrangements non-small cell lung cancer. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 501: 527-533, 2018. 査読有
- ▲ Uchibori K, Inase N, Nishio M, Fujita N, *Katayama R. Identification of mutation accumulation as

resistance mechanism emerging in first-line osimertinib treatment. **J. Thorac. Oncol.**, 13: 915-925, 2018. 査読有

- 8 ◎▲ *Tasaki S, Nakayama M, Shoji W. Morphological changes and their advantages in *Bacillus subtilis* colonies responding to environmental pH variation. **RIMS Kokyuroku**, 2087: 24-30, 2018. 査読無
- 9 ▲ Ariyasu R, Nishikawa S, Uchibori K, Oh-Hara T, Yoshizawa T, Dotsu Y, Koyama J, Saiki M, Sonoda T, Kitazono S, Yanagitani N, Horiike A, Inase N, Kasahara K, Nishio M, *Katayama R. High ratio of T790M to EGFR activating mutations correlate with the osimertinib response in non-small-cell lung cancer. **Lung Cancer**, 117: 1-6, 2018. 査読有
- 10 ▲ Ogura H, Nagatake-Kobayashi Y, Adachi J, Tomonaga T, Fujita N, *Katayama R. TKI-addicted ROS1-rearranged cells are destined to survival or death by the intensity of ROS1 kinase activity. **Sci. Reports**, 7: 5519, 2017. 査読有
- 11 ▲ Fuse MJ, Okada K, Oh-hara T, Ogura H, Fujita N, *Katayama R. Mechanisms of resistance to NTRK inhibitors and therapeutic strategies in NTRK1-rearranged cancers. **Mol. Cancer Ther.**, 16: 2130-2143, 2017. 査読有

A01-4 (計画・洲崎) 計 2 件 (査読有 2 件、査読無 0 件)

1. ▲ Hasegawa S, Susaki EA, Tanaka T, Komaba H, Wada T, Fukagawa M, *Ueda HR, Nangaku M. Comprehensive three-dimensional analysis (CUBIC-kidney) visualizes abnormal renal sympathetic nerves after ischemia/reperfusion injury. **Kidney Int.**, 印刷中, 2019. 査読有
2. ◎▲ Tainaka K, Murakami TC, Susaki EA, Shimizu C, Saito R, Takahashi K, Hayashi-Takagi A, Sekiya H, Arima Y, Nojima S, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Murakami M, Tanaka KF, Iino M, Kasai H, Sasaoka T, Kobayashi K, Miyazono K, Morii E, Isa T, Fukayama M, Kakita A, *Ueda HR. Chemical landscape for tissue clearing based on hydrophilic reagents. **Cell Rep.**, 24: 2196-2210, 2018. 査読有

A01 (公募・山崎) 計 1 件 (査読有 1 件、査読無 0 件)

1. ▲ Wilkinson AC, Ishida R, Kikuchi M, Sudo K, Crisostomo RV, Yamamoto R, Loh KN, Nakamura Y, Watanabe M, Nakauchi H, *Yamazaki S. Long-term ex vivo hematopoietic stem cell expansion allows nonconditioned transplantation. **Nature**, 印刷中, 2019. 査読有

A01 (公募・今城) 計 3 件 (査読有 3 件、査読無 0 件)

1. ▲ Muta Y, Matsuda M, *Imajo M. Divergent dynamics and functions of ERK MAP kinase signaling in development, homeostasis and cancer: Lessons from fluorescent bioimaging. **Cancers**, 11: 513, 2019. 査読有
2. ◎▲ Muta Y, Matsuda M, *Imajo M. Dynamic ERK signaling regulation in intestinal tumorigenesis. **Mol. Cell. Oncol.**, 5: e1506684, 2018. 査読有
3. ▲ Muta Y, Fujita Y, Sumiyama K, Sakurai A, Taketo MM, Chiba T, Seno H, Aoki K, Matsuda M, *Imajo M. Composite regulation of ERK activity dynamics underlying tumour-specific traits in the intestine. **Nature Commun.**, 9: 2174, 2018. 査読有

A01 (公募・鈴木) 計 2 件 (査読有 2 件、査読無 0 件)

1. ▲ Takashima Y, Horisawa K, Udono M, Ohkawa Y, *Suzuki A. Prolonged inhibition of hepatocellular carcinoma cell proliferation by combinatorial expression of defined transcription factors. **Cancer Sci.**, 109: 3543-3553, 2018. 査読有
2. ▲ Yamamoto J, Udono M, Miura S, Sekiya S, *Suzuki A. Cell aggregation culture induces functional differentiation of induced hepatocyte-like cells through activation of Hippo signaling. **Cell Rep.**, 25: 183-198, 2018. 査読有

A01 (公募・渡邊) 計 1 件 (査読有 1 件、査読無 0 件)

1. ▲ *Watanabe K, Liu, Y., Noguchi, S., Murray, M., Chang, J.-C., Kishima, K., Nishimura, H., Hashimoto, K., Minoda, A., and *Suzuki, H. OVOL2 induces mesenchymal-to-epithelial transition in fibroblasts and enhances cell-state reprogramming towards epithelial lineages. **Sci. Reports**, 印刷中, 2019. 査読有

研究項目 A02 細胞社会ダイバーシティの数理科学的解析とモデリング

A02-1 (計画・越川) 計 5 件 (査読有 4 件、査読無 1 件)

1. ▲ Yasuda H, Nakagawa M, Kiyokawa H, Yoshida E, Yoshimura T, *Koshikawa N, Itoh F, Seiki M. Unique biological activity and potential role of monomeric laminin- γ 2 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma: Review. **Int. J. Mol. Sci.**, 20: 226, 2019. 査読有

2. ▲ Kikuchi K, Kozuka-Hata H, Oyama M, Seiki M, *Koshikawa N. Identification of proteolytic cleavage sites of EphA2 by membrane type-1 matrix metalloproteinase on the surface of cancer cells. **Methods Mol. Biol.**, 1731: 29-37, 2018. 査読無
3. ◎▲ Suzuki T, Minerva D, Nishiyama K, Koshikawa N, and Chaplain MAJ. Study on the tumor-induced angiogenesis using mathematical models. **Cancer Sci.**, 109: 15-23, 2018. 査読有
4. ▲ *Mori T, Suzuki T, Yotsutani S. Numerical approach to existence and stability of stationary solutions to a SKT cross-diffusion equation, **Math. Models Methods Appl. Sci.**, 28: 2191-2210, 2018. 査読有
5. ▲ *Koshikawa N, Minegishi T, Kiyokawa H, Seiki M. Specific detection of soluble EphA2 fragments in blood as a new biomarker for pancreatic cancer. **Cell Death Dis.**, 8: e3134., 2017. 査読有

A02-2 (計画・川崎) 計 4 件 (査読有 4 件、査読無 0 件)

1. ◎ *Ito T, Kumagai Y, Itano K, Maruyama T, Tamura K, Kawasaki S, Suzuki T, Murakami Y. Mathematical Analysis of Gefitinib Resistance Caused by MET Amplification. **Biochem. Biophys. Res. Comm.**, 511: 544-550, 2019. 査読有
2. ◎ *Kawasaki S, Ito K. Data Analytic Study of the Homothermal Maintenance Mechanism of Skunk Cabbage: Capturing Pre-Equilibrium Characteristics Using Extended Poisson Model. **Biophys. Physicobiol.**, 15: 235-250, 2018. 査読有
3. ◎ *Itano K, Ito T, Kawasaki S, Murakami Y, Suzuki T. Mathematical Modeling and Analysis of ErbB3 and EGFR Dimerization Process for the Gefitinib Resistance, **JSIAM Letters**, 10: 33-36, 2018. 査読有
4. ◎ You M, Yamane T, Tomita H, Sugano E, *Akashi T. A novel rat head gaze determination system based on optomotor responses. **PLoS One**, 12: e0176633, 2017. 査読有

A02 (公募・岩見) 計 4 件 (査読有 4 件、査読無 0 件)

1. ◎ Iwamoto M, Saso W, Sugiyama R, Ishii K, Ohki M, Nagamori S, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Yun J-H, Park S-Y, Ohtani N, Muramatsu M, Iwami S, Tanaka Y, Sureau C, Wakita T, *Watashi K. Epidermal growth factor receptor is a host entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 116: 8487-8492, 2019. 査読有
2. ▲ Kitagawa K, Kuniya T, Nakaoka S, Asai Y, Watashi K, *Iwami S. Mathematical analysis of a transformed ODE from a PDE multiscale model of hepatitis C virus infection. **Bull. Math Biol.**, 印刷中, 2019. 査読有
3. ◎▲ Ito Y, Tauzin A, Remion A, Ejima K, *Mammano F, *Iwami S. Dynamics of HIV-1 coinfection in different susceptible target cell populations during cell-free infection. **J. Theor. Biol.**, 455: 39-46, 2018. 査読有
4. ◎ Kitagawa K, Nakaoka S, Asai Y, *Watashi K, *Iwami S. A PDE multiscale model of hepatitis C virus infection can be transformed to a system of ODEs. **J. Theor. Biol.**, 448: 80-85, 2018. 査読有

研究項目 A03 数理細胞社会モデルの実証

A03-1 (計画・中戸) 計 1 件 (査読有 1 件、査読無 0 件)

1. ▲ *Nakato R, Shirahige K. Sensitive and robust assessment of ChIP-seq read distribution using a strand-shift profile. **Bioinformatics**, 34: 2356-2363, 2018. 査読有

A03-2 (計画・中嶋) 計 2 件 (査読有 2 件、査読無 0 件)

1. ▲ *Nakajima YI, Lee ZT, McKinney SA, Swanson SK, Florens L, Gibson MC. Junctional tumor suppressors interact with 14-3-3 proteins to control planar spindle alignment. **J. Cell Biol.**, 印刷中, 2019. 査読有
2. ▲ *Nakajima YI. Mitotic spindle orientation in epithelial homeostasis and plasticity. **J. Biochem.**, 164: 277-284, 2018. 査読有

A03-3 (計画・八尾) 計 1 件 (査読有 1 件、査読無 0 件)

1. ▲ Sakahara M, Okamoto T, Oyanagi J, Takano H, Natsume Y, Yamanaka H, Kusama D, Fusejima M, Tanaka N, Mori S, Kawachi H, Ueno M, Sakai Y, Noda T, Nagayama S, *Yao R. IFN/STAT signaling controls tumorigenesis and the drug response in colorectal cancer. **Cancer Sci.**, 110: 1293-1305, 2019. 査読有

A03 (公募・印南) 計 3 件 (査読有 3 件、査読無 0 件)

1. ◎ Niida A, Iwasaki WM, Innan H. Neutral theory in cancer cell evolution. **Mol. Biol. Evol.**, 35: 1316-1321, 2018. 査読有

2. ◎ Okamoto Y, Iwasaki WM, Kugou K, Takahashi KK, Oda A, Sato K, Kobayashi W, Kawai H, Sakasai R, Takaori-Kondo A, Yamamoto T, Kanemaki MT, Taoka M, Isobe T, Kurumizaka H, Innan H, Ohta K, Ishiai M, Takata M. Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes. **Nucleic Acids Res.**, 46: 2832-2944, 2018. 査読有
3. ◎ Akita T, Takuno S, Innan H. Coalescent framework of prokaryotes undergoing interspecific homologous recombination. **Heredity**, 120: 474-484, 2018. 査読有

A03 (公募・八杉) 計 3 件 (査読有 3 件、査読無 0 件)

1. ▲ *Sato M, Yasugi T, Trush O. Temporal patterning of neurogenesis and neural wiring in the fly visual system. **Neurosci. Res.**, 138: 49-58, 2019. 査読有
2. ◎▲ Suzuki T, Liu C, Kato S, Nishimura K, Takechi H, Yasugi T, Takayama R, Hakeda-Suzuki S, Suzuki T, *Sato M. Netrin Signaling Defines the Regional Border in the Drosophila Visual Center. **iScience**, 8: 148-160, 2018. 査読有
3. ◎▲ Tanaka Y, Yasugi T, Nagayama M, *Sato M, *Ei SI, JAK/STAT guarantees robust neural stem cell differentiation by shutting off biological noise. **Sci. Reports**, 8: 12484, 2018. 査読有

〈ホームページ・新聞等〉

1. 新学術領域「細胞ダイバース」ホームページ： URL：<http://cdiversity.umin.jp/index.html>
2. 全身透明化技術に関するメディア報道（10報以上）：宮園浩平（計画研究代表者）2017年7月6日（BBC、Newsweek、GIZMODO、Smithsonian、WIRED、朝日新聞、毎日新聞、日本経済新聞など）、2017年7月10日（産経新聞）、2017年7月14日（科学新聞）
3. 耐性メカニズム発見 がん研究会 がん免疫薬の一種で：片山量平（計画研究分担者）2019年3月15日 日経産業新聞 朝刊6面

〈主催シンポジウム等の状況〉

公開シンポジウム

1. 第一回公開シンポジウム 2018年2月18日 大阪大学・大学院基礎工学・シグマホール 「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」 参加者数 43名
2. 第二回公開シンポジウム 2019年6月29日 岩手大学・理工学部・銀河ホール 「臓器構築システムの解明に向けた細胞社会ダイバーシティ研究の最前線」 参加者数 64名
3. 第三回公開シンポジウム 2019年1月15日 東京大学・弥生キャンパス・弥生講堂 「1細胞統合解析を駆使した組織内ダイバーシティ解明への挑戦」 参加者数 82名
4. 第四回公開シンポジウム（予定） 2019年6月27日 理化学研究所・生命機能科学研究センター・オーディトリウム（神戸） 「1細胞解析と数理モデリングの融合がもたらす細胞社会ダイバーシティの理解」

若手ワークショップ

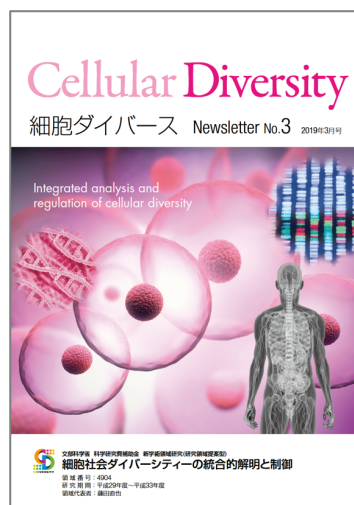
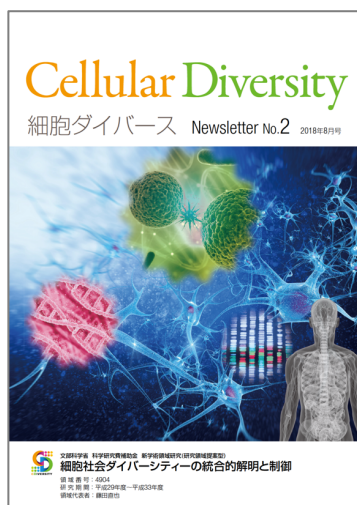
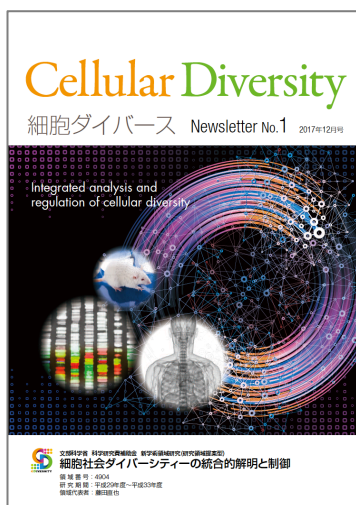
5. 第一回若手ワークショップ 2018年3月5日～6日 ニューウェルシティー湯河原 実行委員長：片山量平（がん研究会）参加者数 34名
6. 第二回若手ワークショップ 2019年2月28日～3月1日 仙台秋保温泉岩沼屋 実行委員長：中嶋悠一郎（東北大学）参加者数 58名

領域内研究者が主催したシンポジウム・学会など

7. 理論免疫学ワークショップ 秋田にぎわい会館（秋田） 2019年1月24日～25日 岩見真吾（公募研究代表者）が実行委員長として大会を主催 参加者 30人、うち1人が海外からの参加
8. 第23回国際がん化学療法シンポジウム 未来館ホール（東京） 2018年12月13日～14日 藤田直也（領域代表者・計画研究代表者）がChairmanとして主催 参加者 200名、うち7人が海外からの参加
9. 12th International BMP conference 東京大学伊藤謝恩ホール（東京） 2018年10月24日～28日 宮園浩平（計画研究代表者）が国際学会を主催 参加者 209人、うち112人が海外からの参加
10. 第91回日本生化学会大会 国立京都国際会館（京都） 2018年9月24日～26日 菊池章（公募研究代表者）が会頭として大会を主催 参加者 3000人、うち100人が海外からの参加
11. 第27回日本がん転移学会総会・学術集会 メルパルク横浜（横浜） 2018年7月19日～20日 越川直彦（計画研究代表者）が会長として大会を主催 参加者 300人、うち10人が海外からの参加
12. 第22回国際がん化学療法シンポジウム 未来館ホール（東京） 2017年12月13日～14日 藤田直也（領域代表者・計画研究代表者）がChairmanとして主催 参加者 180名、うち9人が海外からの参加

〈アウトリーチ活動・受賞など〉

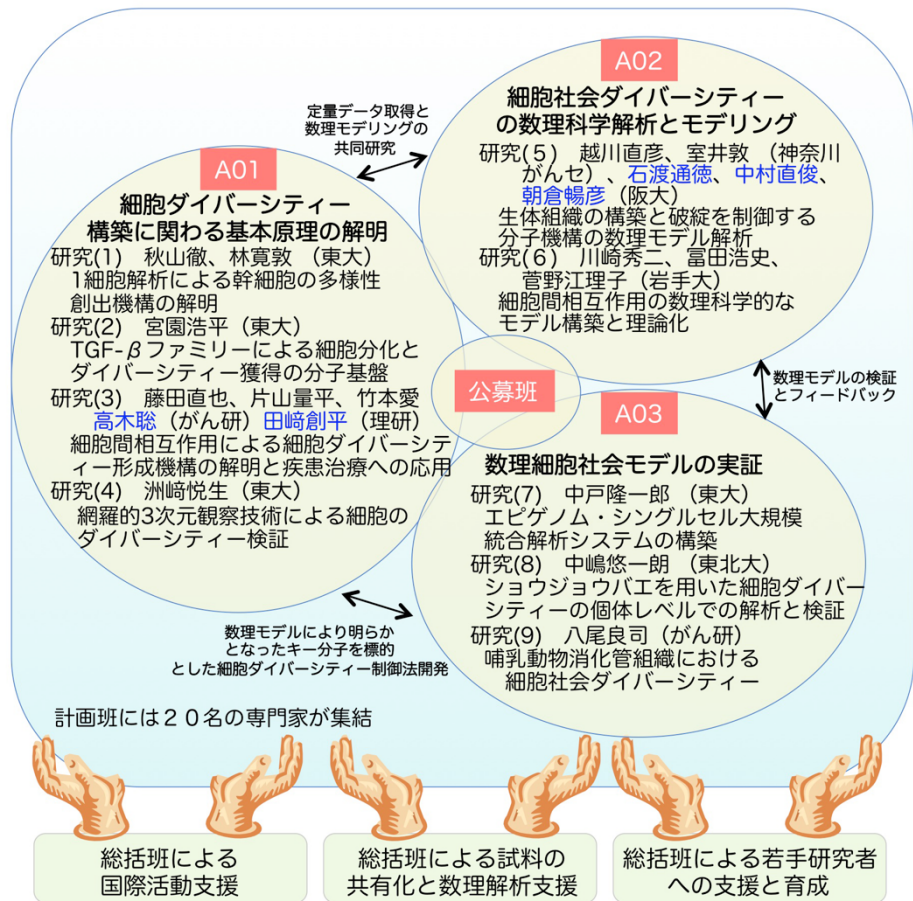
1. 受賞：宮園浩平（計画研究代表者）日本学士院会員認定 2017年12月12日
2. 受賞：宮園浩平（計画研究代表者）日本癌学会 吉田富三賞 受賞 2018年9月29日
3. 受賞：片山量平（計画研究分担者）文部科学大臣表彰 若手科学者賞 受賞 2018年4月17日
4. 受賞：高里実（公募研究代表者）文部科学大臣表彰 若手科学者賞 受賞 2018年4月17日
5. 受賞：上野博夫（公募研究代表者）日本再生医療学会賞 受賞 2019年3月22日
6. アウトリーチ：藤田直也（領域代表者・計画研究代表者）、片山量平（計画研究分担者） がんを知る！がん研サマーセミナー 2017年8月4日 参加者：高校生11名（がんや分子標的薬についての講義を行うとともに、コンピューターを用いた創薬に関する実習を実施した。）
7. アウトリーチ：宮園浩平（計画研究代表者） 特別講演「世界のがん研究の現状と将来の方向性」 塾の日シンポジウム 2017 佐賀大会— 故きを温ねて新しきを知る — 2017年10月9日 ホテルニューオータニ佐賀 主催：公益社団法人全国学習塾協会 参加者：320人（高校生が多く詰めかける会場で講演し、がん研究の面白さなどを紹介した。）
8. アウトリーチ：洲崎悦生（計画研究代表者） 高校生との対談 2018年1月16日 参加者：高校生4名 URL: <https://www.terumozaidan.or.jp/labo/future/03/index.html>（高校生を研究室に招待し、組織透明化による新たな生物学について紹介した。）
9. アウトリーチ：宮園浩平（計画研究代表者） 講演「希少・難治性疾患研究のこれからと若手研究者教育」 Rare Disease Day 2018—世界希少・難治性疾患の日 2018年2月28日 新丸の内ビルディング 主催：NPO法人アスリッド 参加者：230人（希少がん・難治性がんについての啓発イベントで講演し、研究者や行政と繋がる方策を討議した。）
10. アウトリーチ：竹本愛（計画研究分担者）、高木聡（計画研究分担者） 江東区高校生サマーセミナー in がん研 2018年7月31日 参加者：高校生4名（がんや分子標的薬についての講義やがん細胞の形態観察を行う実習を実施した。）
11. アウトリーチ：越川直彦（計画研究代表者） サイエンスワークショップ in 神奈川県立柏陽高等学校 2018年11月6日 参加者：高校生100名（高校1年生に、研究紹介を行った。）
12. アウトリーチ：藤田直也（領域代表者・計画研究代表者） 国際数学会議 2018（参加者数1万人超）にて放映された本領域研究の内容を含む紹介ビデオの作製に協力 URL: <https://www.youtube.com/watch?v=pj2CpUngg08&feature=youtu.be>
13. アウトリーチ：中戸隆一郎（計画研究代表者） 兵庫県・私立滝川第二中学校の東京研修 2019年3月28日 参加者：中学生35名（引率2名）
14. ニュースレター：第一号 2017年12月発行・配布
15. ニュースレター：第二号 2018年8月発行・配布
16. ニュースレター：第三号 2019年3月発行・配布



6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について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。

10～11 ページの「3. 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」の項にも記載したが、本領域研究には、生物学の研究者だけではなく、数学・システム生物学・発生生物学・バイオインフォマティクスなどの多様なバックグラウンドを持った研究者が集結しており、生物学的アプローチで得られる細胞情報をもとに数理モデルを構築し、得られた数理モデルを遺伝子改変動物、昆虫、オルガノイドなどを用いて生物学的に検証するという一連の異分野融合研究を進めることを目的としている。こうした研究目的の効率的な遂行のため、細胞社会ダイバーシティーを生み出す機構として幹細胞、細胞分化、細胞間相互作用に焦点を絞り、下図に示す「A01 細胞ダイバーシティー構築に関わる基本原理の解明」研究項目を設定している。また、A01 の研究者と連携し、細胞社会ダイバーシティーに関わる生物学的な定量データを基盤としたボトムアップ型の数理モデリングを行う研究項目として「A02 細胞社会ダイバーシティーの数理科学解析とモデリング」を設定している。しかし、この数理モデリング過程で決定された各種パラメータは、個々のモデルにフィットするように設定されたものであるため、一般化という観点からは問題が残る。そこで、数理モデルの検証と最適化のために、「A03 数理細胞社会モデルの実証」研究項目も設定し、計画研究班を配置した。このように、本領域研究では、「細胞社会ダイバーシティー」を個別研究として各側面から明らかにするだけでなく、計画研究なら

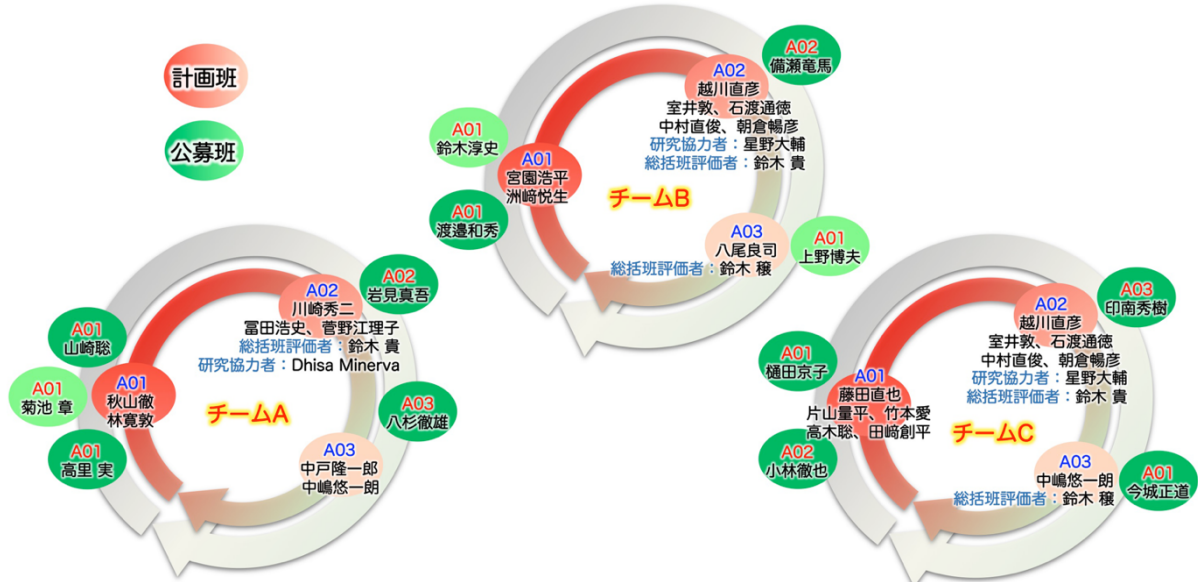


びに公募研究の枠を超えて生物学と数学の研究者の共同研究を推進し、生命現象を数式に置き換える数理モデリングを行う。さらに、数理モデルで見出されたキーとなる分子やパスウェイを遺伝子改変動物・昆虫モデルやオルガノイドモデルを作製することで、数理モデルの確からしさを実証する。こうしたサイクルを回すことで、数理モデルのブラッシュアップと、「細胞社会ダイバーシティー」のシミュレーションを進め、新学術分野の開拓・展開と、世界に先んじた研究の進展を目指している。

なお、こうした異分野融合研究を効率的に進めるために、下図に示すように、まずはA01からA03の各研究項目を担当する計画班を総括班主導で3つのチームに分け、有機的連携を促進するための環境を整えた。また、公募研究班(13班)が加わった平成30年(2018年)4月に、計画班のみで構成されていた3つのチームに公募

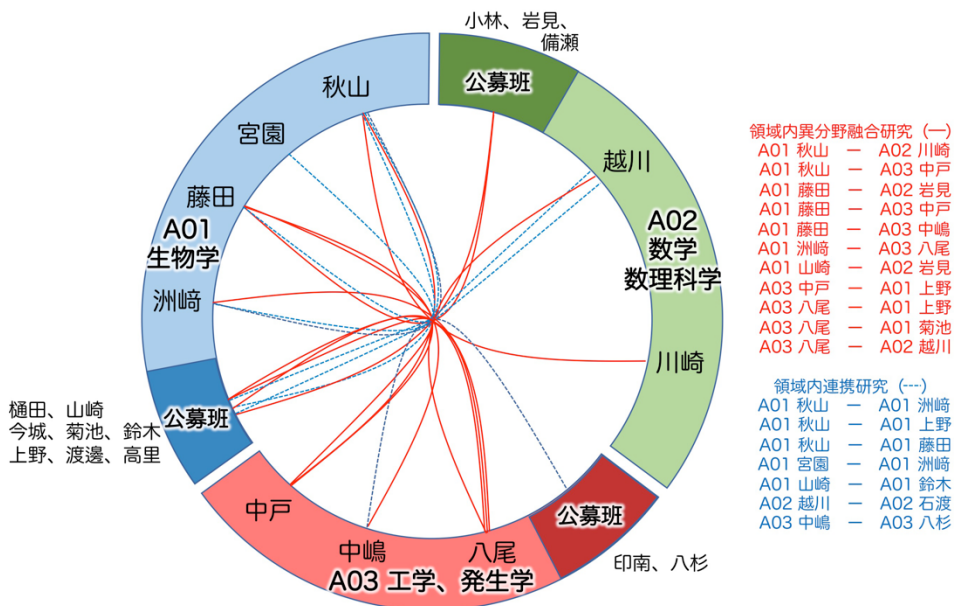
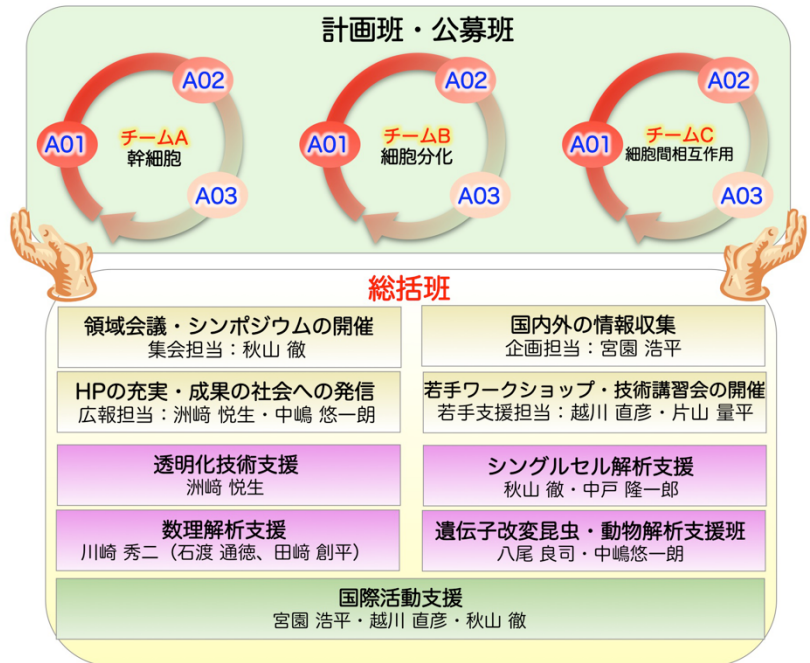


班をそれぞれ配置し、計画班と公募班が連携して研究ができる体制を整えた（下図）。



また、チームを超えた異分野融合研究を効率的に進めるため、技術講習会を開催して解析手法の統一化にも注力し（平成 30 年の 3 月にシングルセル解析の技術講習会、平成 30 年 4 月に組織透明化の技術講習会を開催）、多面的な共同研究が進むように工夫した。さらに右図に示すように、総括班に透明化技術支援・シングルセル解析支援・数理解析支援・遺伝子改変昆虫・動物解析支援の 4 つの技術・解析支援班を設置することで、技術・手技の統一化と研究設備の有効活用を図っている。

こうした体制構築の結果、公募研究を含め、研究項目を横断した領域内異分野融合研究 11 件、同一研究項目内の連携研究 7 件が実施中となっており（下図）、領域内連携は十分に取れていると判断している。



7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

本領域研究では、異分野が融合している学際的な研究領域を研究するような次世代研究者の育成にも注力しており、若手育成のために様々な取組を実施している。本取組の成果だけではないと思われるが、これまでに、以下の若手研究者のステップアップ（昇進・異動）が報告されている。

- ※ 中戸隆一郎（計画研究代表者、当時 35 歳）東大・定量研・助教から講師（独立 PI）に昇進（2019 年 4 月付け）
- ※ 片山量平（計画研究分担者、当時 38 歳）がん研・化療センター・主任研究員から部長（独立 PI）に昇進（2017 年 10 月付け）
- ※ 田崎創平（計画研究分担者、当時 35 歳）東北大・学際研・助教から理研・生命機能科学研究センター・研究員として異動（2018 年 5 月付け）
- ※ 今城正道（公募研究代表者、当時 36 歳）京大・院生命科学・助教から北大・ICReDD 特任准教授に昇進（2019 年 4 月付け）

● 若手研究者の技術レベル向上を目的とした技術講習会の開催

- 「組織透明化」講習会 開催日時：2018 年 4 月 11 日～13 日、開催場所：東京大学
- 「Chromium を用いた 1 細胞発現解析」講習会 開催日時：2018 年 3 月 5 日、開催場所：湯河原

● 国際的に通用する若手研究者の育成

若手研究者の短期海外派遣

- 高橋恵生（東京大学大学院医学系研究科）
派遣先：AACR-SNMMI Joint Conference（San Diego, USA）における発表と議論
派遣日時：2018 年 2 月 14 日～17 日
- 久保田晋平（東京大学大学院医学系研究科）
派遣先：Keystone Symposia 他（Florence, Italy）における発表とライデン大学（The Netherlands）における Dr. Peter ten Dijke との議論
派遣日時：2019 年 3 月 15 日～19 日
- 高木舜晟（九州大学大学院システム生命科学府） 近日中に派遣予定

若手研究者の国際シンポジウムでの発表支援

- 第 22 回 JFCR-ISCC シンポジウム（2017 年 12 月 13 日～14 日、東京）
発表者：高橋恵生（東京大学大学院医学系研究科）
発表者：岡田康太郎（がん研究会がん化学療法センター）
- 第 23 回 JFCR-ISCC シンポジウム（2017 年 12 月 13 日～14 日、東京）
発表者：田中敏宏（関西医科大学第 3 内科）

● 若手研究者間のネットワーク形成支援・若手研究者に集会開催経験を積ませるための支援

若手ワークショップの開催（若手研究者主導によるワークショップ）

- 第一回若手ワークショップ（2018 年 3 月 5 日～6 日@湯河原）実行委員長：片山量平（がん研究会、計画班分担者、若手研究者）、参加人数：34 名、特別講演：鈴木 貴（大阪大学）「細胞から組織へ～数理腫瘍学の方法と実践」
- 第二回若手ワークショップ（2019 年 2 月 28 日～3 月 1 日@仙台）実行委員長：中嶋悠一朗（東北大学、計画班代表者、若手研究者）、参加人数：58 名、特別講演：谷内江 望（東京大学）「Recording of cellular events in DNA」、基調講演：宮園 浩平（東京大学）「TGF- β シグナル研究を通じた細胞ダイバーシティーの解明」

若手研究者がオーガナイザーを務める学会共催シンポジウムの開催支援（予定を含む）

- 第 42 回日本分子生物学会年会における共催シンポジウム（2019 年 12 月 6 日開催予定）
オーガナイザー：中戸隆一郎（計画班代表者）、岩見真吾（公募班代表者）両者とも若手研究者
「細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御に挑む 1 細胞・1 分子計測の数理科学」
- 第 19 回日本蛋白質科学会年会・第 71 回日本細胞生物学会大会合同年次大会における共催シンポジウム（2019 年 6 月 25 日開催予定）
オーガナイザー：洲崎悦生（計画班代表者）、片山量平（計画班分担者）両者とも若手研究者
「総力戦でのぞむ細胞社会ダイバーシティー解明への挑戦」
- 第 41 回日本分子生物学会年会における共催シンポジウム（2018 年 11 月 28 日開催）
オーガナイザー：中戸隆一郎（計画班代表者）、片山量平（計画班分担者）両者とも若手研究者
「異分野融合で切り拓く細胞ダイバーシティー —若手研究者が挑む統合解析アプローチ—」

8. 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）（1 ページ以内）

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

物品費：主な物品費に関しては、下記に記載した。高額な機器が早期に購入された。いずれもシングルセル解析に必要なセルソーターやイメージング機器などであり研究遂行に必須なものである。なお、本領域内における研究技術の統一のため、シングルセル解析装置などは同一機種を購入するなど、得られたデータの汎用性に注意を払った。また、購入した機器や物品を研究者間での共有を推奨した。消耗品や試薬などは、一般的な研究遂行に必要なものが購入されている。

旅費：各計画班の班員による国内・海外学会における研究発表や、共同研究に必要な打ち合わせ旅費、さらには領域会議や公開シンポジウムなどの旅費として適切に使用されている。特に、日米癌合同シンポジウム（ハワイ）や **Keystone** シンポジウムなどいくつかの国際学会には本領域の研究者が参加して発表した。

人件費・謝金：本領域研究の円滑な進行のために、特任研究員・技術補佐員などを随時雇用した。また数理モデリングなどでは大学院生の研究協力も重要であり、謝金の形で研究協力への謝礼を行なった。

その他：Gene Chip 解析、NGS 解析、病理解析など、外注が可能なものを有効活用した。また購入した機器などの修理や保守点検なども随時実行し、高額機器の整備・運用が効率よく行われた。

・計画研究において購入した主な物品

| | | |
|----------------------------------|-------------|-------|
| (秋山、H29) セルソーター (BD FACS Melody) | ¥18,878,400 | 東京大学 |
| (宮園、H29) セルソーター (SONY SH800SAP) | ¥20,141,573 | 東京大学 |
| (藤田、H29) セルソーター (BD FACS Melody) | ¥31,104,000 | がん研究会 |
| (川崎、H29) シーケンサー (Ion S5) | ¥ 9,493,200 | 岩手大学 |
| (中戸、H29) サーバー (NAS サーバーなど) | ¥ 8,391,600 | 東京大学 |
| (中嶋、H29) 共焦点レーザー顕微鏡 (LSM880) | ¥12,000,000 | 東北大学 |
| (八尾、H29) 内視鏡システム (COLOVIEW) | ¥10,152,000 | がん研究会 |
| (藤田、H30) シングルセル解析装置 (Chromium) | ¥18,900,000 | がん研究会 |
| (中嶋、H30) 電動ズーム顕微鏡 (AxioZoom.V16) | ¥ 3,975,480 | 東北大学 |

総括班

総括班では、(1) 領域運営、技術支援班の運営、(2) 若手研究者育成、(3) 領域内有機的連携の推進、(4) 研究成果の発信、(5) 国際活動支援を進めた。

- (1) 領域運営、技術支援班の運営**：領域内の異分野融合研究を推進するために、領域運営方針の討議を行う領域会議を4回（がん研、大阪大学、岩手大学、東京大学）開催し、公開シンポジウムを3回（大阪大学、岩手大学、東京大学）開催した。開催にあたり、プレゼンテーション用プロジェクターやモバイルPCを購入するとともに、会場費などを支出した。また、領域内の融合研究を促進するために、技術講習会を2回（東京、湯河原）開催し、講習会で使用する試薬も総括班経費で購入した。
- (2) 若手研究者育成**：若手研究者が主催する若手ワークショップ2回（湯河原、仙台）の開催を支援し、開催費などを支出した。特に、各ワークショップ開催時に若手研究者の互選により選ばれた最優秀発表者の短期海外派遣を、総括班が派遣費用を負担する形で2名を対象に実施し、国際交流と国際共同研究を支援した。また第41回日本分子生物学会年会と連携して、若手研究者をモデレータとするシンポジウムの開催を支援し、共催費などを支出した。
- (3) 領域内有機的連携の推進**：領域内の研究班同士の異分野融合研究が進みやすくなるように、各研究班を幹細胞・細胞分化・細胞間相互作用を主とする3チームに分けた。さらに、各チーム内での研究設備の共有化と得られるデータの同等性を確保するため、透明化技術支援・シングルセル解析支援・数理解析支援・遺伝子改変昆虫・動物解析支援の4つの技術・解析支援班を設置して解析手法の統一化を行なった。
- (4) 研究成果の発信**：領域ホームページを開設するとともに、ニュースレターを3回発行して、関係各所に配布して、本領域の広報を行なった。これらHP制作・ニュースレター印刷費などの広報費は総括班経費より支出した。なお、ホームページではイベント情報や最新研究成果などを掲載した。
- (5) 国際活動支援**：国際共同研究を支援するため、渡航費を総括班が支援する形で、これまでに2名の若手研究者を短期海外派遣した。また、国内開催の国際シンポジウムでの若手研究者3名の発表を支援した。さらに、領域内研究者が主催する学会や国際シンポジウムに、本領域の研究内容と関係の深い4名の海外研究者（2名は数学者、2名は生物学者）を招聘し、その招聘費を総括班経費として支出した。

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

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

清木元治（東京大学・名誉教授）

細胞社会のダイバーシティーの理解に基づく組織の構築原理とがんを始めとする病理を解明しようとするチャレンジングなテーマに取り組んでいる。分子レベルでの理解を細胞、3次元的な組織、そして個体レベルに統合することを目指しており、異分野の研究者の連携によりそれを達成しようとしている。主として細胞レベルでの研究者で構成されるA01領域、数理学解析とモデリングを中心とするA02領域、組織・個体レベルへの研究展開を目指すA03領域の有機的な連携が目標達成の肝となる。領域間の壁を乗り越える仕組みとして関連性の高い領域横断的なチームを作り、横軸として展開することで融合的な研究を促進しようとしている。その他にも組織透明化技術、シングルセル解析技術、RPPA、3次元培養オルガノイドなど革新的技術へのアプローチも融合研究を効果的に促進するプラットフォームとして機能している。これらは更に、ワークショップ、技術講習会、支援班活動によって加速される。総括班のこのような積極的な取り組みの成果は中間評価での班員の研究業績に現れている。特に、異分野融合研究が11件、連携研究が7件と数多く実施中であることは着目に値し、総括班の戦略の目に見える成果と言える。

若手育成についても、ワークショップ、シンポジウム、海外派遣などでサポートが企画されており、当該領域を持続的に発展させるための礎を形成しつつある。世代間の交流、更には領域外の研究者との交流は各種のシンポジウム企画によって達成されつつあり、特に学会との共催によるシンポジウムは当該領域のvisibilityを高め、新しい共同研究を呼び込むことにも寄与する。

アウトリーチ活動もホームページの充実、ニュースレター、公開シンポジウム、出前事業などにより適切に推進されている。国際化も研究者の招聘と派遣により適切に図られている。

これまでの進捗は順調であり、中間評価後もこれまでの基本方針を踏襲しつつ、一段と高い目標に向けた模索を続けるべきだろう。特に、組織レベル及び個体レベルでの統合的理解には、分子間相互作用の理解から細胞間相互作用の数理モデル構築やキープラスウェイの定量的変動なども考慮されることを期待したい。

鈴木貴（大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任教授）

数理・データサイエンスの手法を開発することによって、組織レベルにおける生命科学研究が着実に進展していることが認められる。特に総括班によって、上皮間葉変換で細胞をクラスタリングし細胞間系譜系譜の場の変化を分析する手法が導入されたこと、エピゲノム・シングルセル大規模統合解析システムが構築されたこと、逆相たんぱく質アレイ分析において統計的手法と数理モデルを組み合わせることによって細胞内未知経路を明らかにし細胞膜分子制御の有効性解明の道を拓かれたことは、本研究における大きな成果として着目される。これらについてさらに研究を進め、国際的なトップジャーナルへの論文掲載等、卓越した研究業績として確立することを強く期待する。2018年度（平成30年度）に加わった公募班では数理学の取り組みに温度差や深度差があるが、全体として数理系人材が不足気味であることが見て取れる。成果を急ぐことなく、交流を密にし、自然な形の融合を継続して企画することを望みたい。

鈴木穰（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授）

領域全体として、業績リストに表されるように多くの学術的成果を上げている。論文発表にとどまらず広報・学会活動等を通じて多くの情報発信を行っている。公開シンポジウムにおいても、外部特別講演者の招待講演を行い領域内への情報提供を行うと同時に、領域内研究発表については、領域外からも多くの研究者の参加への情報共有を行っており、双方向的に情報交換ができています。「細胞社会ダイバーシティーの統合的解明と制御」というますます重要性の高まるこの困難な研究分野において、科研費・AMED等の該当分野他研究班あるいはさらに多くの関連分野を全体的に盛り上げるハブたる活動となっていくことと思われる。この点も高く評価したい。特に、実験的手法を中核としながらもがんの数理モデリング等の理論研究を融合すべく、研究班横断的に取り組まれた研究が大きな成果として結実しつつあることは特筆に値する。計測からその理解、さらにはモデルの構築と制御へ、正の循環が大きく回り始めているように感じる。

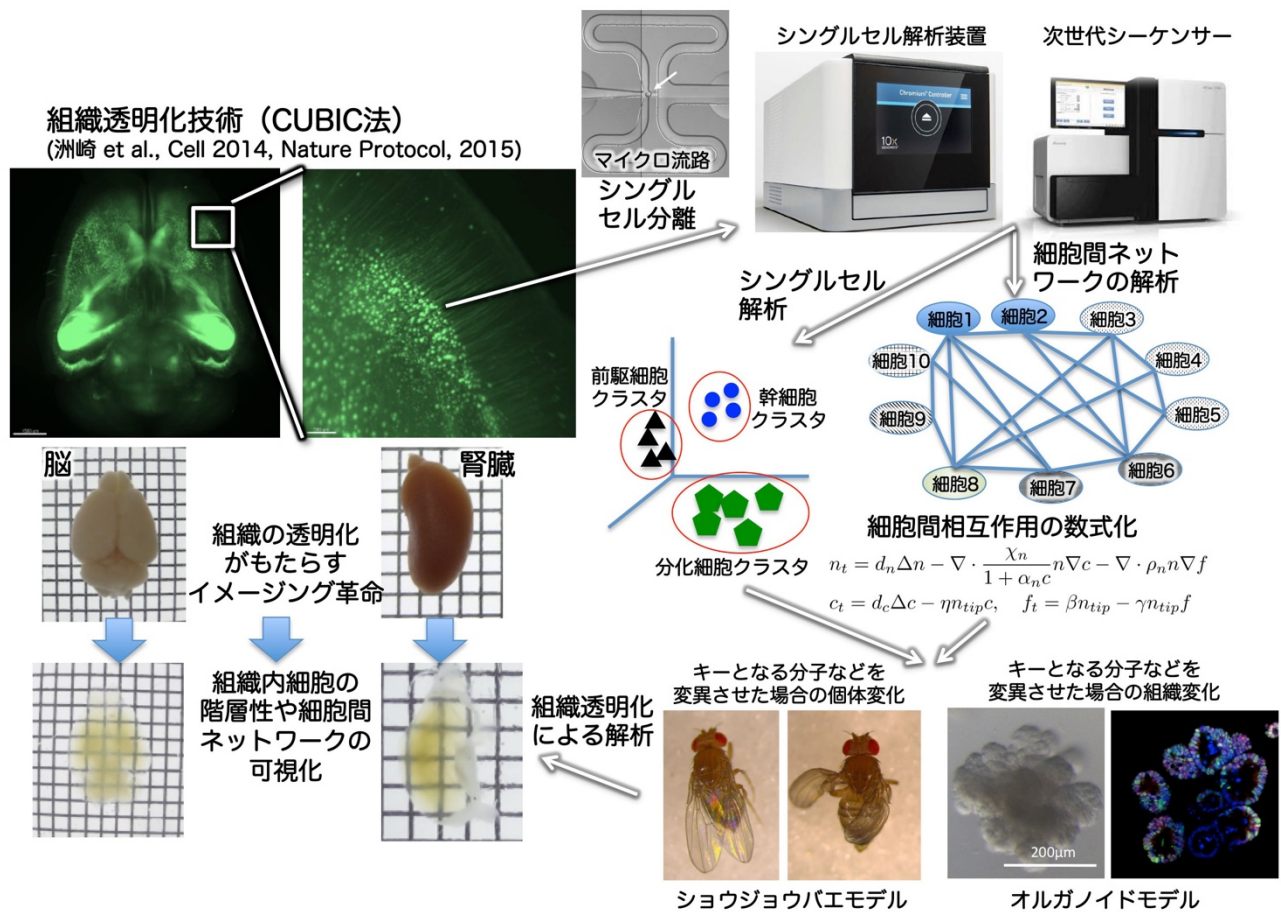
また、若手研究者育成の観点からも、大きな成果を上げていると考えられる。若手ワークショップにおいては積極的な領域横断的・世代縦断的な活発な議論が展開されていた。実際、本領域で中心的な役割を果たした若手研究者が、その成果を基盤に独立研究室を主宰するに至った事例も発生している（東京大学定量生命科学研究所中戸講師の昇任など）。領域内連携についても、定期的な実験手法（透明化マウス等）および情報学的手法について各班の有する解析技術についての講習会を開催しており、技術普及に努めている。その結果、発生した共同研究も多い。

中間評価の評としては、全体として非常に良好に活動が推移していると評価される。異分野融合・革新的・創造的新学術の形成という本科研費種目の目指すところを実現する領域として、他の新学術領域の範たるべく今後のますますの発展に期待するものである。

10. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ以内）

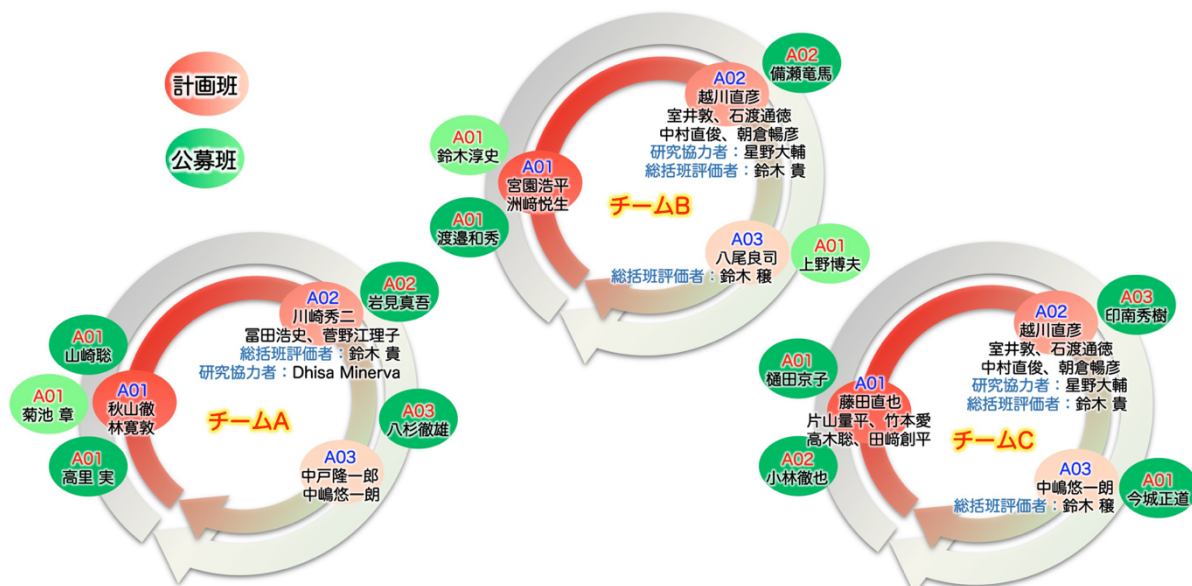
今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

本領域研究では、外的・内的環境変化に耐える強靱な生体・組織の構築機構を分子生物学的に明らかにするだけでなく、個別の定量的研究データを統合して数理モデルを構築することを目標に研究を進めている。そこで本領域研究では、最先端の**シングルセル（1細胞）解析技術**を用いて、シングルセルレベルでの定量的なオミクスデータを取得して解析することを目指し、技術支援班を総括班内に設定して、領域全体でシングルセル解析が行えるようにして連携研究を進めている。しかし、単なるシングルセル解析だけでは、生体・組織の構築に関わるダイバーシティに富む細胞同士の相互作用がいつどこで起きているのかという時空間的な情報を得ることができず、細胞社会の統合的理解が進むとは言い難い。そこで本領域研究では、世界的にも注目されている**組織透明化技術 CUBIC**（下図参照）の開発者の1人である洲崎も計画研究代表者となっていることから、



この組織透明化技術により深部に存在するシングルセルの3次元における位置情報も得ることが可能となっている（上記図のマウス脳の組織透明化後のシングルセルレベルでの観察結果参照）。このようにシングルセル解析装置で得られるシングルセルごとの遺伝子発現情報と組織透明化技術による3次元位置情報を統合することで、組織・臓器におけるダイバーシティに富む細胞同士の相互作用の解明に近づくことが可能になるように領域設定して研究を推進しており、CUBICの技術講習会を開催するなどにより、領域全体として様々な検体や組織の組織透明化を進めている。さらに最近では、シングルセル解析や細胞間ネットワーク解析で得られる膨大なデータをビッグデータとして処理する手法が大きく進展している。ダイバーシティに富む細胞同士の相互作用を生物学的実験の定量データを元に数式で表すことができれば、スパコンなどを用いたコンピューターシミュレーションなどが可能になる。そこで本領域研究には、審査結果の所見において参考意見として付記された数理解析担当者が少ないというコメントに対応して、数理解析を専門とする数学者を計画班だけでも4人（石渡、中村、朝倉、田崎）追加し、生物学を専門とする研究者とチームを組むことにより（次ページ図）、領域として設定した**幹細胞（チームA）、細胞分化（チームB）、細胞間相互作用（チームC）**に焦点を当てた異分野融合研究を進めている。このように、細胞社会ダイバーシティに関する数理モデルの理論構築を行うことは、個体・臓器構築につながる細胞間相互作用ネットワークや細胞社会構築機構の根本原理の解明といった生命現象の根本原理につながる基礎的研究成果が期待される。また、本領域研究では、生物学と数学の研

研究者の共同研究により構築された数理モデルをショウジョウバエや遺伝子改変マウス、さらにはオルガノイドモデルを用いて実証することも目指している。数理モデルの理論構築だけでなくその数理モデルの検証を行う

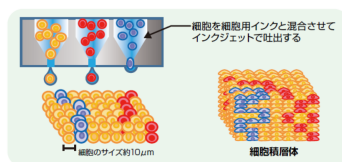


ことにより、個体・臓器構築につながる細胞間相互作用ネットワークや細胞社会構築機構の解明といった**生命現象の根本原理**につながる基礎的研究成果が創出されるだけでなく、**再生医療や疾病治療法開発**への糸口になる基本分子や基本パスウェイの解明という応用的成果も得られることが期待され、我が国が得意とする再生医療や疾病治療法開発へと展開できるものと考えている。

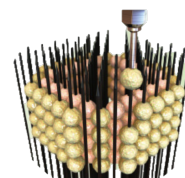
これまでの本領域研究の活動は、研究目標に沿って順調に進んでいるため、今後も現在の体制を維持しながら研究を進める予定である。

なお、多様な細胞間の相互作用を検討するためには、数理モデルによる**1対1**の細胞間相互作用解析だけでは不十分と考えている。近年のスパコンの能力向上、さらには人工知能ソフトウェアの目覚ましい進歩といった最新の技術進歩も考慮して、**多対多**の細胞間相互作用ネットワーク解析手法の開発にもパイロット的に取り組んでいく必要があると考えている。

また、立体的かつ機能的な組織・臓器を再構築するために、3次元細胞プリント(右図参照)などにより実証していくことも必要と考えている。これら技術はまだ萌芽の段階であり、現在は先駆的技術として一部の企業などで研究開発が進められている段階である。そこで、これら人工知能を用いた検討や3D printingに関しては、企業との共同研究にて挑戦し、領域の強化につなげたい。



バイオ3Dプリンター
インクジェット方式
(リコー社 バイオ 3D プリンター)



スフェロイド積層方式
(サイフーズ社、レジェノバ)

さらに、シングルセルレベルの遺伝子発現解析だけでなく、タンパク質や代謝物などを含むシングルセルレベルのマルチオーム解析も今後必要になると考えている。そこで、令和2年度(2020年度)に新たに加わる公募研究として、シングルセルのマルチオーム解析を進めている研究者を重点的に補充して、領域全体の強化につなげたい。

国際共同研究の推進や国際的な研究者ネットワークの形成・国際的な研究者コミュニティのリードを目指して、これまでに取り組んできた若手研究者の短期海外派遣(これまでに2名派遣しており、近日中にもう1人派遣予定)や海外研究者の招聘(これまでに4人招聘)を継続していく。