

様式 C-18

細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御
(細胞ダイバース)

領域番号 : 4904

平成29年度～令和3年度
科学研究費助成事業（科学研究費補助金）
（新学術領域研究（研究領域提案型））
研究成果報告書

令和5年5月

領域代表者 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

はしがき

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。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。現在に至る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当時の技術では不可能であった。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った。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、京から富岳に至る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構築は今後の生命科学の発展に大きく寄与することが期待されていた。

上記の目的の達成のため、生命科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班員として集まり、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ー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た。また本領域研究では、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た。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ー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ー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た。

- A01 研究項目では、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・解析した。
- A02 研究項目では、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した。
- A03 研究項目では、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った。

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複合領域研究として発足し、異分野融合研究を推進してきた。

研究組織

計画研究

領域代表者 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)

(総括班)

研究代表者 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)
研究分担者 宮園 浩平 (東京大学・大学院医学系研究科・卓越教授)
研究分担者 秋山 徹 (東京大学・定量生命科学研究科・特任教授)
研究分担者 越川 直彦 (東京工業大学・生命理工学院・教授)
連携研究者 洲崎 悦生 (順天堂大学・大学院医学研究科・教授)
連携研究者 川崎 秀二 (岩手大学・理工学部・准教授)
連携研究者 中戸 隆一郎 (東京大学・定量生命科学研究科・講師)
連携研究者 中嶋 悠一郎 (東京大学・大学院薬学系研究科・講師)
連携研究者 八尾 良司 (公益財団法人がん研究会・がん研究所・部長)
連携研究者 片山 量平 (公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター
基礎研究部・部長)

総括班評価者 清木 元治 (東京大学・名誉教授)

総括班評価者 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)

総括班評価者 鈴木 穰 (東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授)

(A01 班)

研究代表者 秋山 徹 (東京大学・定量生命科学研究科・特任教授)

研究分担者 林 寛敦 (東京大学・定量生命科学研究科・特任助教)

研究代表者 宮園 浩平 (東京大学・大学院医学系研究科・卓越教授)

研究分担者 鯉沼 代造 (東京大学・定量生命科学研究科・准教授)

研究分担者 森川 真大 (東京大学・定量生命科学研究科・助教)

研究分担者 江幡 正悟 (和歌山県立医科大学・医学部病理学講座・教授)

研究代表者 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)

研究分担者 高木 聡 (公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター
基礎研究部・研究員)

研究分担者 田崎 創平 (北海道大学・大学院理学研究院・准教授)

研究分担者 片山 量平 (公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター
基礎研究部・部長) (令和2年1月31日まで)

研究分担者 竹本 愛 (公益財団法人がん研究会・がん化学療法センター
基礎研究部・主任研究助手) (令和2年3月31日まで)

研究代表者 洲崎 悦生 (順天堂大学・大学院医学研究科・教授)

(A02 班)

研究代表者 越川 直彦 (東京工業大学・生命理工学院・教授)

研究分担者 星野 大輔 (神奈川県立がんセンター・臨床研究所・部長代理)

研究分担者 石渡 通徳 (大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授)

研究分担者 中村 直俊 (名古屋大学・大学院理学研究科・特任准教授)

研究分担者 朝倉 暢彦 (大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任准教授)

研究分担者 野島 陽水 (大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任講師)

研究分担者 室井 敦 (神奈川県立がんセンター・臨床研究所・研究員) (令和3年3月31日まで)

研究代表者 川崎 秀二 (岩手大学・理工学部・物理材料理工学科・准教授)

研究分担者 富田 浩史 (岩手大学・理工学部・化学・生命理工学科・教授)

研究分担者 菅野 江里子 (岩手大学・理工学部・化学・生命理工学科・准教授)

(A03 班)

研究代表者 中戸 隆一郎 (東京大学・定量生命科学研究所・講師)

研究代表者 中嶋 悠一郎 (東京大学・大学院薬学系研究科・講師)

研究代表者 八尾 良司 (公益財団法人がん研究会・がん研究所・部長)

公募研究

(平成30年度～令和元年度)

研究代表者 樋田 京子 (北海道大学・大学院歯学研究院・教授)

研究代表者 山崎 聡 (東京大学・医科学研究所・特任准教授)

研究代表者 今城 正道 (北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任准教授)

研究代表者 菊池 章 (大阪大学・医学系研究科・教授)

研究代表者 鈴木 淳史 (九州大学・生体防御医学研究所・教授)

研究代表者 上野 博夫 (関西医科大学・医学部・教授)

研究代表者 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)

研究代表者 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)

研究代表者 小林 徹也 (東京大学・生産技術研究所・准教授) (令和元年
6月30日まで)

研究代表者 岩見 真吾 (九州大学・大学院理学研究院・准教授)

研究代表者 備瀬 竜馬 (九州大学・大学院システム情報科学研究所・准教授)

研究代表者 印南 秀樹 (総合研究大学院大学・先端科学研究科・教授)

研究代表者 八杉 徹雄 (金沢大学・新学術創成研究機構・准教授)

(令和2年度～令和3年度)

研究代表者 山崎 聡 (筑波大学・医学医療系・教授)
 研究代表者 星野 歩子 (東京工業大学・生命理工学院・准教授) (令和2年11月18日まで)
 研究代表者 後藤 典子 (金沢大学・がん進展制御研究所・教授)
 研究代表者 岡本 麻友美 (名古屋大学・大学院医学系研究科・日本学術振興会特別研究員 RPD)
 研究代表者 大澤 志津江 (名古屋大学・大学院理学研究科・教授) (令和2年11月18日まで)
 研究代表者 原田 浩 (京都大学・大学院生命科学研究科・教授)
 研究代表者 八木 健 (大阪大学・大学院生命機能研究科・教授)
 研究代表者 浅岡 洋一 (山口大学・大学院医学系研究科・講師)
 研究代表者 三森 功士 (九州大学・大学病院・教授)
 研究代表者 鈴木 淳史 (九州大学・生体防御医学研究所・教授)
 研究代表者 川又 理樹 (九州大学・生体防御医学研究所・助教)
 研究代表者 八代 健太 (京都府立医科大学・生体機能形態科学・教授)
 研究代表者 田村 宏治 (東北大学・大学院生命科学研究科・教授) (令和2年11月20日から)
 研究代表者 笹井 紀明 (奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス領域・准教授) (令和2年11月20日から)
 研究代表者 伊東 剛 (東京大学・医科学研究所・助教)
 研究代表者 齋藤 卓 (愛媛大学・大学院医学系研究科・特任講師)
 研究代表者 岩見 真吾 (名古屋大学・大学院理学研究科・教授)
 研究代表者 八杉 徹雄 (金沢大学・新学術創成研究機構・准教授)

交付決定額 (配分額)

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 29 年度	319,800,000 円	246,000,000 円	73,800,000 円
平成 30 年度	306,670,000 円	235,900,000 円	70,770,000 円
令和元年度	306,670,000 円	235,900,000 円	70,770,000 円
令和 2 年度	312,910,000 円	240,700,000 円	72,210,000 円
令和 3 年度	306,670,000 円	235,900,000 円	70,770,000 円
合計	1,552,720,000 円	1,194,400,000 円	358,320,000 円

研究発表

主な雑誌論文 (全て査読あり)

二重下線は計画研究代表者、一重下線は計画研究分担者、点線の下線は公募研究代表者、*は責任著者を示す。

1. Soyama H, Nishio M, Otani J, Sakuma T, Takao S, Hara S, Masuda T, Mimori K, Toyokuni S, Lydon JP, Nakao K, Nishina H, Fukumoto T, Maehama T, *Suzuki A. Hippo-TAZ signaling is the master regulator of the onset of triple negative basal-like breast cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 119: 2022, e2123134119
2. Sagawa R, Sakata S, Gong B, Seto Y, Takemoto A, Takagi S, Ninomiya H, Yanagitani N, Nakao M, Mun M, Uchibori K, Nishio M, Miyazaki Y, Shiraishi Y, Ogawa S, Kataoka K, Fujita N, Takeuchi K, *Katayama R. Soluble PD-L1 through alternative polyadenylation works as a decoy in lung cancer immunotherapy. *JCI Insight*, 7: 2022, e153323
3. *Glaser AK, Bishop KW, Barner LA, Susaki EA, Kubota SI, Gao G, Serafin

- RB, Balaram P, Turschak E, Nicovich PR, Lai H, Lucas LAG, Yi Y, Nichols EK, Huang H, Reder NP, Wilson JJ, Sivakumar R, Shamskhou E, Stoltzfus CR, Wei X, Hempton AK, Pende M, Murawala P, Dodt HU, Imaizumi T, Shendure J, Beliveau BJ, Gerner MY, Xin L, Zhao H, True LD, Reid RC, Chandrashekar J, Ueda HR, Svoboda K, *Liu JTC. A hybrid open-top light-sheet microscope for multi-scale imaging of cleared tissues. *Nature Methods*, 19: 2022, 613–619
4. Makino K, Susaki EA, Endo M, *Asanuma H, *Kashida H. Color-changing fluorescent barcode based on strand displacement reaction enables simple multiplexed labeling. *J. Am. Chem. Soc.*, 144: 2022, 1572–1579
 5. Nakajima N, Hayashi T, Fujiki K, Shirahige K, Akiyama T, Akutsu T, *Nakato R. Codependency and mutual exclusivity for gene community detection from sparse single-cell transcriptome data. *Nucleic Acids Res.*, 49(18): 2021, e104
 6. Takanezawa S, *Saitou T, Imamura T. Wide Field Light-Sheet Microscopy with Lens-axicon Controlled Two-photon Bessel Beam Illumination, *Nature Commun.*, 12: 2021, 2979
 7. Wang M, Han X, Liu C, Takayama R, Yasugi T, Ei SI, Nagayama M, Tanaka Y, *Sato M. Intracellular trafficking of Notch orchestrates temporal dynamics of Notch activity in the fly brain. *Nature Commun.*, 12: 2021, 2083
 8. Mizuta H, Okada K, Araki M, Adachi J, Takemoto A, Kutkowska J, Maruyama K, Yanagitani N, Oh-Hara T, Watanabe K, Tamai K, Friboulet L, Katayama K, Ma B, Sasakura Y, Sagae Y, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Takagi S, Simizu S, Nishio M, Okuno Y, Fujita N, *Katayama R. Gilteritinib overcomes lorlatinib resistance in ALK-rearranged cancer. *Nature Commun.*, 12: 2021, 1261
 9. Kok SY, Oshima H, Takahashi K, Nakayama M, Murakami K, Ueda HR, Miyazono K, *Oshima M. Malignant subclone drives metastasis of genetically and phenotypically heterogeneous cell clusters through fibrotic niche generation. *Nature Commun.*, 12: 2021, 863
 10. Kubota SI, Takahashi K, Mano T, Matsumoto K, Katsumata T, Shi S, Tainaka K, Ueda HR, *Ehata S, *Miyazono K. Whole-organ analysis of TGF- β -mediated remodeling of the tumour microenvironment by tissue clearing. *Commun. Biol.*, 4: 2021, 294
 11. Takagi S, Sasaki Y, Koike S, Takemoto A, Seto Y, Haraguchi M, Ukaji T, Kawaguchi T, Sugawara M, Saito M, Funauchi Y, Ae K, Matsumoto S, Fujita N, *Katayama R. Platelet-derived lysophosphatidic acid mediated LPAR1 activation as a therapeutic target for osteosarcoma metastasis. *Oncogene*, 40: 2021, 5548–5558
 12. *Yamashita T, Yamashita T, Koshikawa N, Shimakami T, Terashima T, Nakagawa M, Nio K, Horii R, Iida N, Kawaguchi K, Arai K, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kitao A, Kobayashi S, Takahara S, Imai Y, Yoshimura K, Murayama T, Nakamoto Y, Yoshida E, Yoshimura T, Seiki M, Kaneko S. Serum laminin γ 2 monomer as a novel diagnostic and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 74: 2021, 760–775
 13. Wang J, *Nakato R. HiC1Dmetrics: framework to extract various one-dimensional features from chromosome structure data. *Brief Bioinform.*, 23: 2021, bbab509
 14. Nakajima N, Hayashi T, Fujiki K, Shirahige K, Akiyama T, Akutsu T, *Nakato R. Codependency and mutual exclusivity for gene community detection from sparse single-cell transcriptome data. *Nucleic Acids Res.*, 49: 2021, e104
 15. Ochi K, Morita M, Wilkinson AC, Iwama A, *Yamazaki S. Non-conditioned bone marrow chimeric mouse generation using culture-based enrichment of hematopoietic stem and progenitor cells. *Nature Commun.*, 12: 2021, 3568

16. Horisawa–Takada Y, Kodera C, Takemoto K, Sakashita A, Horisawa K, Maeda R, Shimada R, Usuki S, Fujimura S, Tani N, Matsuura K, Akiyama T, Suzuki A, Niwa H, Tachibana M, Ohba T, Katabuchi H, Namekawa SH, Araki K, *Ishiguro KI. Meiosis–specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis. *Nature Commun.*, 12: 2021, 3184
17. Takeuchi Y, Kimura N, Murayama T, Machida Y, Iejima D, Nishimura T, Terashima M, Wang Y, Li M, Sakamoto R, Yamamoto M, Itano N, Inoue Y, Ito M, Yoshida N, Inoue JI, Akashi K, Saya H, Fujita K, Kuroda M, Kitabayashi I, Voon D, Suzuki T, Tojo A, *Gotoh N. The membrane–linked adaptor FRS2beta fashions a cytokine–rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 118(43): 2021, e2103658118
18. Maruoka M, Zhang P, Mori H, Imanishi E, Packwood DM, Harada H, Kosako H, *Suzuki J. Caspase cleavage releases a nuclear protein fragment that stimulates phospholipid scrambling at the plasma membrane. *Mol. Cell*, 81: 2021, 1397–1410
19. Taniue K, Hayashi T, Kamoshida Y, Kurimoto A, Takeda Y, Negishi L, Iwasaki K, Kawamura Y, Goshima N, *Akiyama T. UHRF1–KAT7–mediated regulation of TUSC3 expression via histone methylation/acetylation is critical for the proliferation of colon cancer cells. *Oncogene*, 39: 2020, 1018–1030
20. *Hoshino A, *Jarnagin WR, *Lyden D, *et al.* (他 114 名) Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers. *Cell*, 182: 2020, 1044–1061
21. Nishida J, Momoi Y, Miyakuni K, Tamura Y, Takahashi K, Koinuma D, *Miyazono K, *Ehata S. Epigenetic remodelling shapes inflammatory renal cancer and neutrophil–dependent metastasis. *Nature Cell Biol.*, 22: 2020, 465–475
22. Nosol K, Romane K, Irobalieva RN, Alam A, Kowal J, Fujita N, *Locher KP. Cryo–EM structures reveal distinct mechanisms of inhibition of the human multidrug transporter ABCB1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 117: 2020, 26245–26253
23. Inada H, Udono M, Matsuda–Ito K, Horisawa K, Ohkawa Y, Miura S, Goya T, Yamamoto J, Nagasaki M, Ueno K, Saitou D, Suyama M, Maehara Y, Kumamaru W, Ogawa Y, Sekiya S, *Suzuki A. Direct reprogramming of human umbilical vein– and peripheral blood–derived endothelial cells into hepatic progenitor cells. *Nature Commun.*, 11: 2020, 5292
24. Liu C, Trush O, Han X, Wang M, Takayama R, Yasugi T, Hayashi T, *Sato M. Dscam1 establishes the columnar units through lineage–dependent repulsion between sister neurons in the fly brain. *Nature Commun.*, 11: 2020, 4067
25. *Susaki EA, Shimizu C, Kuno A, Tainaka K, Li X, Nishi K, Morishima K, Ono H, Ode KL, Saeki Y, Miyamichi K, Isa K, Yokoyama C, Kitaura H, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Saito T, Saido TC, Fukayama M, Onoe H, Touhara K, Isa T, Kakita A, Shibayama M, *Ueda HR. Versatile whole–organ/body staining and imaging based on electrolyte–gel properties of biological tissues. *Nature Commun.*, 11: 2020, 1982
26. *Miyawaki T, Morikawa S, Susaki EA, Nakashima A, Takeuchi H, Yamaguchi S, Ueda HR, Ikegaya Y. Visualization and molecular characterization of whole–brain vascular networks with capillary resolution. *Nature Commun.*, 11: 2020, 1104
27. Tanaka S, Ise W, Inoue T, Ito A, Ono C, Shima Y, Sakakibara S, Nakayama M, Fujii K, Miura I, Sharif J, Koseki H, Koni PA, Raman I, Li QZ, Kubo M, Fujiki K, Nakato R, Shirahige K, Araki H, Miura F, Ito T, Kawakami E, *Baba Y, *Kurosaki T. Tet2 and Tet3 in B cells are required to repress CD86 and prevent autoimmunity, *Nature Immunol.*, 21(8): 2020, 950–961

28. Kikuchi H, Maishi N, Annan DA, Alam MT, Dawood RIH, Sato M, Morimoto M, Takeda R, Ishizuka K, Matsumoto R, Akino T, Tsuchiya K, Abe T, Osawa T, Miyajima N, Maruyama S, Harabayashi T, Azuma M, Yamashiro K, Ameda K, Kashiwagi A, Matsuno Y, Hida Y, Shinohara N, * Hida K. Chemotherapy-induced IL-8 upregulates MDR1/ABCB1 in tumor blood vessels and results in unfavorable outcome, *Cancer Res.*, 80: 2020, 2996–3008
29. Horisawa K, Uono M, Ueno K, Ohkawa Y, Nagasaki M, Sekiya S, * Suzuki A. The dynamics of transcriptional activation by hepatic reprogramming factors. *Mol. Cell*, 79: 2020, 660–676
30. Omori H, Nishio M, Masuda M, Miyachi Y, Ueda F, Nakano T, Sato K, Mimori K, Taguchi K, Hikasa H, Nishina H, Tashiro H, Kiyono T, Mak TW, Nakao K, Nakagawa T, * Maehama T, * Suzuki A. YAPI is a potent driver of the onset and progression of oral squamous cell carcinoma. *Science Advances*, 6: 2020, eaay3324
31. Glass NR, Takasato M, Er PX, Titmarsh DM, Hidalgo A, Wolvetang EJ, Little MH, * Cooper-White JJ. Multivariate patterning of human pluripotent cells under perfusion reveals critical roles of induced paracrine factors in kidney organoid development. *Science Advances*, 6: 2020, eaaw2746
32. Wilkinson AC, Ishida R, * Nakauchi H, * Yamazaki S. Long-term ex vivo expansion of mouse hematopoietic stem cells. *Nature Protoc.*, 15: 2020, 628–648
33. Chen B, Dragomir MP, Fabris L, Bayraktar R, Knutsen E, Liu X, Tang C, Li Y, Shimura T, Ivkovic TC, De Los Santos MC, Anfossi S, Shimizu M, Shah MY, Ling H, Shen P, Multani AS, Pardini B, Burks JK, Katayama H, Reineke LC, Huo L, Syed M, Song S, Ferracin M, Oki E, Fromm B, Ivan C, Bhuvaneshwar K, Gusev Y, Mimori K, Menter D, Sen S, Matsuyama T, Uetake H, Vasilescu C, Kopetz S, Parker-Thornburg J, Taguchi A, Hanash SM, Girnita L, Slaby O, Goel A, Varani G, Gagea M, Li C, Ajani JA, * Calin GA. The long noncoding RNA CCAT2 induces chromosomal instability through BOP1-AURKB signaling. *Gastroenterology*, 159: 2146–2162. 2020, e33
34. Kawasaki Y, Miyamoto M, Oda T, Matsumura K, Negishi L, Nakato R, Suda S, Yokota N, Shirahige K, * Akiyama T. The novel lncRNA CALIC upregulates AXL to promote colon cancer metastasis. *EMBO Rep.*, 20: 2019, e47052
35. Morikawa M, Mitani Y, Holmborn K, Kato T, Koinuma D, Maruyama J, Vasilaki E, Sawada H, Kobayashi M, Ozawa T, Morishita Y, Bessho Y, Maeda S, Ledin J, Aburatani H, Kageyama R, Maruyama K, * Heldin CH, * Miyazono K. The ALK-1/SMAD/ATOH8 axis attenuates hypoxic responses and protects against the development of pulmonary arterial hypertension. *Science Signal.*, 12: 2019, eaay4430
36. * 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. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nature Commun.*, 10: 2019, 3604
37. 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: 2019, 982–1000
38. 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.*, 218: 2019, 1824–1838
39. Weng JS, Nakamura T, Moriizumi H, Takano H, Yao R, *Takekawa M. MCRIP1 promotes the expression of lung-surfactant proteins in mice by disrupting CtBP-mediated epigenetic gene silencing. *Commun. Biol.*, 2: 2019, 227
 40. Matsumoto S, Yamamichi T, Shinzawa K, Kasahara Y, Nojima S, Kodama T, Obika S, Takehara T, Morii E, Okuyama H, *Kikuchi A. GREB1 induced by Wnt signaling promotes development of hepatoblastoma by suppressing TGF β signaling. *Nature Commun.*, 10: 2019, 3882
 41. *Tan JL, Li F, Yeo JZ, Yong KJ, Bassal MA, Ng GH, Lee MY, Leong CY, Tan HK, Wu CS, Liu BH, Chan TH, Tan ZH, Chan YS, Wang S, Lim ZH, Toh TB, Hooi L, Low KN, Ma S, Kong NR, Stein AJ, Wu Y, Thangavelu MT, Suzuki A, Periyasamy G, Asara JM, Dan YY, Bonney GK, Chow EK, Lu GD, Ng HH, Kanagasundaram Y, Ng SB, *Tam WL, *Tenen DG, *Chai L. New high-throughput screen identifies compounds that reduce viability specifically in liver cancer cells that express high levels of SALL4 by inhibiting oxidative phosphorylation. *Gastroenterology*, 157: 2019, 1615–1629
 42. Phipson B, Er PX, Combes AN, Forbes TA, Howden SE, Zappia L, Yen HJ, Lawlor KT, Hale LJ, Sun J, Wolvetang E, Takasato M, Oshlack A, *Little MH. Evaluation of variability in human kidney organoids. *Nature Methods*, 16: 2019, 79–87
 43. Wilkinson AC, Ishida R, Kikuchi M, Sudo K, Morita M, Crisostomo RV, Yamamoto R, Loh KM, Nakamura Y, Watanabe M, *Nakauchi H, *Yamazaki S. Long-term ex vivo haematopoietic-stem-cell expansion allows nonconditioned transplantation. *Nature*, 571: 2019, 117–121
 44. Ito T, Kumagai Y, Itano K, Maruyama T, Tamura K, Kawasaki S, Suzuki T, *Murakami Y. Mathematical Analysis of gefitinib resistance of lung adenocarcinoma caused by MET amplification. *BBRC*, 511: 2019, 544–550
 45. 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: 2018, e45587
 46. 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: 2018, 5233–5247
 47. 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: 2018, 915–925
 48. 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: 2018, 2174
 49. Niida A, Iwasaki WM, *Innan H. Neutral theory in cancer cell evolution. *Mol. Biol. Evol.*, 35: 2018, 1316–1321
 50. *Suzuki T, Minerva D, Nishiyama K, Koshikawa N, Chaplain MAJ. Study on the tumor-induced angiogenesis using mathematical models. *Cancer Sci.*, 109: 2018, 15–23
 51. 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: 2018, 2932–2944
 52. 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 Lett.*, 10: 2018, 33–36

53. Uchibori K, Inase N, Araki M, Kamada M, Sato S, Okuno Y, Fujita N, * Katayama R. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Nature Commun.*, 8: 2017, 14768
54. Yamamoto J, *Imai J, Izumi T, Takahashi H, Kawana Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Asano T, Kalinichenko VV, Susaki EA, Kanzaki M, Ueda HR, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H. Neuronal signals regulate obesity induced β -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nature Commun.*, 8: 2017, 1930

主な学会発表

- 1 藤田直也、がん患者検体を用いた腫瘍組織の統合解析と新薬開発、理研・生命医科学シンポジウム「新たな生命医科学の融合 ～ゲノム・免疫・疾患システムを究める～」(2018年、東京) など多数

主な図書

- 1 藤田直也 編、羊土社、実験医学増刊号「がん微小環境に1細胞レベルで挑む」Vol. 39、No.12、2021年、総ページ数220 (ISBN: 9784758103961)

産業財産権

特記すべきものなし

研究成果

(総括班)

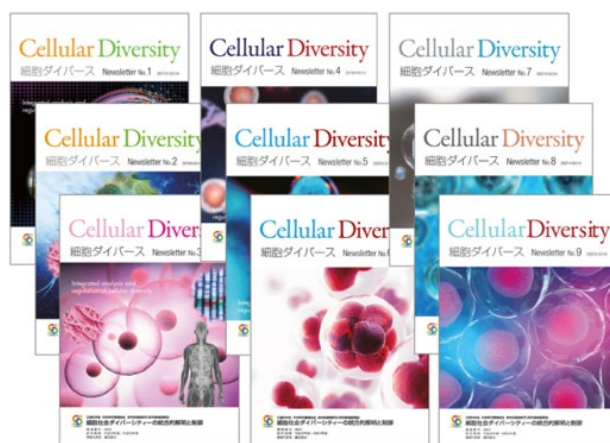
本領域研究では、当初の予定通りに総括班を設置し、領域全体の研究推進に必要な国内外の情報収集を行うとともに、生物学や数学といった異分野の研究者が集う本領域研究での異分野融合研究を進展させる役割を担った。後述するように、総括班は本領域研究を順調に進展させるために大きな貢献を果たした。

その総括班が主催する形で、領域会議をトータル9回開催(下図)するとともに、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し、研究手技の統一化と研究



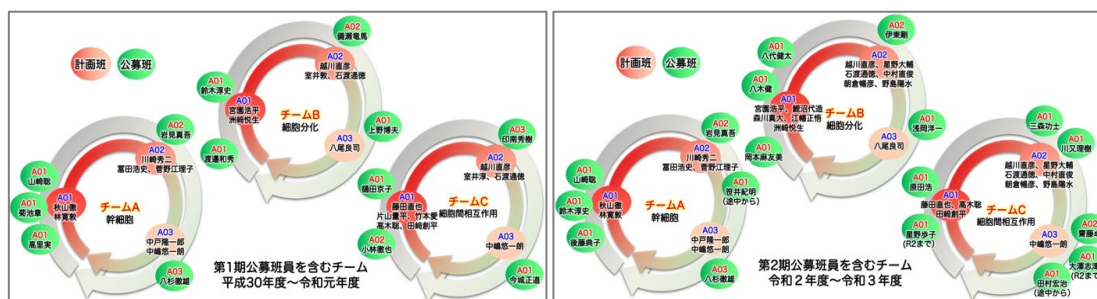
設備の有効活用も含めた有機的連携を確保してきた。7回開催してきた公開シンポジウムでも生物学と数学の演題をバランス良く設定し、互いの研究に対する理解が進むよう工夫してきた。特に総括班では、本領域のような学際的な研究領域を志向するような次世代の研究を担う若手研究者の育成に注力した。これまでに開催してきた公開シンポジウムでは計画研究者などの口頭発表に加えて、若手研究者(班員の研究室の研究員や大学院生など)によるポスター発表を募り、若手研究者の短期海外派遣・発表支援、若手研究者4名の短期海外派遣や若手研究者主導の若手ワークショップ(4回開催)の開催支援を行うことで、領域内の密接な交流を図った。アウトリーチ活動にも注力した。ホームページの定期

的な更新やニュースレター(9号まで発刊、右図)の発行・配布を行うとともに、領域内研究者が積極的に高校生などに向けた出前授業や学会での共催シンポジウムを開催することで、領域内外への広報活動を行った。



(計画研究)

領域研究発足時には、研究の専門性に応じた3つの研究項目(チームA~チームC)を設定した。なお、領域研究の遂行に当たっては、総括班が主導する形で、研究項目横断的に公募研究を含む形で異分野融合研究が進むようにチーム分けして研究を進めた。その結果、個別研究のみならず異分野融合研究が想定以上に進展し、



当初の計画を上回る成果を挙げることに繋がった。主な研究成果を以下に記載する。

- 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 班では、A01 班内同士での共同研究だけでなく、後述する A02 あるいは A03 班と連携して研究を進めることで、1 細胞解析技術を用いて新規分子/遺伝子の発見や阻害剤の発見につなげただけでなく、個体・臓器透明化技術の開発などで多くの成果を挙げた。

秋山班(分担: 林)では、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細胞と組織の構築・機能の関わりにアプローチし、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研究を進めた。これまでに ①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不良なこと、②薬剤処理によって腫瘍中の免疫細胞が抗腫瘍的に変化すること、③中戸(A03 計画研究代表者)と協力して1 細胞 RNA-seq の解析を進めることで、1 細胞解析の解析パイプラインの基本構成を決定するとともに、新しい解析手法を開発した。

宮園班(分担: 鯉沼、森川、江幡)では、細胞分化を制御する TGF- β ファミリー、特に BMP 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った場合のダイバーシティに富む細胞集団が作られる分子機構解明を目指した。BMP の下流の転写因子 psmx-1b が誘導され幹細胞性維持に関与することを発見した。また、腫瘍内在性炎症を担うスーパーエンハンサー構成分子を標的とした BET 阻害剤の投与により肺転移が抑制されることを見出している。また洲崎(A01 計画研究代表者)との連携研究により、血管・リンパ管の可視化に成功し、数理モデル解析を導入することで病態を客観的に評価する手法の開発にも成功している。

藤田班（分担：田崎、片山、高木、竹本）では、ヒト組織およびマウスに移植した PDX モデルなどを用いて、細胞間相互作用をシングルセルレベルで解析するとともに、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た。腫瘍検体から薬剤抵抗性・感受性の基盤となる試料、解析データを収集し解析することで、治療薬暴露による腫瘍細胞のシングルセルごとのダイナミックな変化とともに、がん免疫療法における治療抵抗性に新たな液性因子が関与して腫瘍微小環境を変化させることで耐性を誘導していること等を発見している。さらに、コンピューターシミュレーションにより、新たな克服薬の発見とその結合様式を推定している。岩見（A02 公募研究代表者）らとの共同研究により、治療薬耐性細胞出現時期の数理的な推定にも成功している。

洲崎班では、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 技術を元に、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を実現する研究を進めた。マウス組織、ヒト組織、オルガノイド、水生小生物（ヒドラ）を含む多様な検体を透明化して組織染色を行い、時空間情報を持った 1 細胞ごとの機能情報とリンクした 3 次元イメージングデータの取得に成功した。

- (2) 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 班では、A02 班内同士の共同研究だけでなく、前述の A01 班あるいは後述の A03 班と連携して研究を進め、細胞社会ダイバーシティ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研究を遂行し、以下に記載する大きな成果を挙げた。

越川班（分担：石渡、室井、星野、朝倉、中村）では、生体組織破綻時の分子機構の解明を、数理モデル、数理統計などの数理手法を導入して解析した。特に、肝細胞癌の悪性化進展を制御する幹細胞性獲得に寄与する分子シミュレーションと可視化を行った。具体的には、新たに開発した蛋白質逆相アレイ解析法により多次元時系列の定量情報を得て、室井（本班の研究分担者）と八尾（A03 計画研究代表者）と共同でシグナル経路の交差や相互作用、分子の発現、翻訳後修飾を考慮した 59 次元の偏微分方程式で構成される数理モデルを中村（本班の研究分担者）との連携で作成し、肝細胞癌悪性化を規定する新たなキーパスウェイを見いだした。

川崎班（分担：富田、菅野）では、がん形成の遺伝子的メカニズムを数理科学的に解析すべく、TGF- β を中心とする遺伝子相互作用系について主に解析した。秋山（A01 計画研究代表者）および伊東（A02 公募研究代表者）との共同研究により、悪性化に至るまで及び悪性化後の挙動を散布図的に描いたパターン図をとると悪性化の推移を可視化できることを見出した。さらに、遺伝子相互作用の橋渡しをする遺伝子の同定にも成功した。

- (3) 研究項目 A03：数理細胞社会モデルの実証

A03 班では、上述の A01 あるいは A02 班と連携して研究を進め、数理モデリングなどで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・オルガノイドモデルを作製し、以下の多大なる成果を挙げた。

中戸班では、シングルセルデータ、エピゲノムデータを含めた多種多様なデータセットを頑健かつ効率的に統合解析するシステムの構築を目指した。これまでに、秋山（A01 計画研究代表者）との共同研究で、ヒト膠芽腫幹細胞の幹細胞特異的に存在する遺伝子グループを同定することに成功するとともに、シングルセル解析の有用な最新ツール群をまとめたプラットフォームを Docker イメージとして公開した。さらに、大

規模ゲノム解析データより、血管内皮細胞特異的なプロモーター・エンハンサー領域、関連する SNP 領域を多数同定した。

中嶋班では、臓器構造がシンプルで細胞種が少なく世代交代が早いというショウジョウバエの利点を活かして、細胞ダイバーシティの維持に必要な普遍的メカニズムの解明と数理モデルで予測された分子標的や経路の個体レベルでの実証を進めてきた。その結果、老化などの摂動に特徴的な細胞応答を見出すとともに、林 (A01 計画研究分担者)、中戸 (A03 計画研究代表者) および田崎 (A01 計画研究分担者) との共同研究により、シングルセルデータから脱分化軌道を予測することに成功するとともに、数理モデルを確立して細胞数や腸管サイズのダイナミクスを予測することにも成功した。

八尾班では、ヒト消化管組織から樹立したオルガノイドを解析対象とし、刺激による細胞多様性の変化と細胞間相互作用による組織恒常性維持機構の解明を目指した。中戸 (A03 計画研究代表者) や秋山 (A01 計画研究代表者) と共同で 1 細胞遺伝子発現解析を行い、Ras 変異によりがん免疫を制御する免疫細胞が誘導されることを明らかにした。また、越川 (A02 計画研究代表者) との共同研究で Ras 変異の伴う細胞内シグナル経路の変化と、MEK 阻害剤に対する反応性に及ぼす影響を明らかにしただけでなく、中村 (A02 計画研究分担者) との共同研究として細胞内シグナル経路の数理モデルを作成した。また、野島 (A02 計画研究協力者) とはシングルセル遺伝子発現解析を行うことでがん組織に特異的な細胞集団を同定しており、オルガノイドが仮説検証の研究プラットフォームとして有用であることを示した。

(公募研究)

平成 30 年～令和元年度および令和 2 年～3 年度の公募班として、廃止・追加を含めて各々 13 班・18 班が採択され、計画班と密接に連携を取りつつ研究をおこなうことで、多くの興味深い成果が得られ領域研究全体の発展に大きく貢献した。代表的な成果を以下に示す。

山崎 (A01 公募研究代表者) は、ポリヴィニルアルコールの添加により骨髄に存在する未分化細胞を培養可能であることを発見し、岩見 (A02 公募研究代表者) とともに、数理シミュレーションと実験結果で、加齢に伴う造血幹細胞の対称、非対称分裂の変化が一致することを見出した。岩見 (A02 公募研究代表者) は、領域内の多数の班員の数理モデリングを、ラボ内の研究協力者とともに担当した。その代表的な成果としては、加齢によって造血が骨髓球に偏ることを、HSC の能力の変化のレベルと細胞分化系譜全体としての造血システムのレベルで説明できることを、非線形混合効果モデルを用いて開発した数理モデルのパラメータ推定にて明らかにしている。また鈴木 (A01 公募研究代表者) は、マウスの線維芽細胞から直接的に肝細胞の性質をもつ誘導肝細胞に誘導する機序を分子レベルで解明するとともに、ヒト血管内皮細胞を直接的に誘導肝前駆細胞へと誘導することにも成功した。また八杉 (A03 公募研究代表者) は、Notch シグナルの時間的制御が神経幹細胞の運命決定に関与することを発見した。

本領域研究では、臓器内細胞ダイバーシティを「見る」ことをテーマとして掲げ、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進めてきた。総括班主導で公募研究班を含めて 3 つのチームに分けることで、生物学と数学を代表とする異分野の専門家が有機的に連携して研究を進めることができた。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 21 件、同一研究項目内の連携研究が 19 件実施されたなど、想定以上の成果が得られた。特に生物学などの研究では、1 細胞解析データなどの大規模なデータを効率よく解析して分析することが必須となり、こうした大規模

ゲノム解析技術の共有化や時間軸も取り込んだデータによる数理モデリングも、本領域研究の設定時には過大な目標かとも思われたが、「データを視れるようにする」ことが必須となってきた現在の国際的な潮流もあり、想定以上に早く異分野融合研究に班員が取り組むことで達成できた。さらに、これまで「視る」ことができなかった臓器・組織内の細胞ダイバーシティーを組織透明化によって観察できるようになったことのインパクトは凄まじく、公募研究を含めて多くの班員が取り組み、疾患発症に関わる動態変化をもとに新規治療法の開発に役立つ複数の研究成果も得られ、本領域研究の設定時の目標は達成された。