

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22127001

研究課題名（和文）秩序形成のロジックの総括研究

研究課題名（英文）Management of the research group on logic for biological pattern formation

研究代表者

武田 洋幸（TAKEDA, Hiroyuki）

東京大学・理学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：80179647

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 39,600,000 円

研究成果の概要（和文）：生命現象においては、ミクロレベルの要素の蓄積だけでは、マクロレベルの挙動を理解できない場合が多い。これが生命現象の総括的な理解を妨げる階層間のギャップである。本研究領域では動物の器官形成に着目し、細胞・組織の力学的パラメーターの測定と数理モデルを組み合わせた新たな方法論によって、ミクロからマクロへ階層を超えるロジックの構築を目指した。これを実現させるために総括班として、得意分野を異にする研究者が共同する研究環境（班会議、合宿、テクニカルセミナー）を実現した。

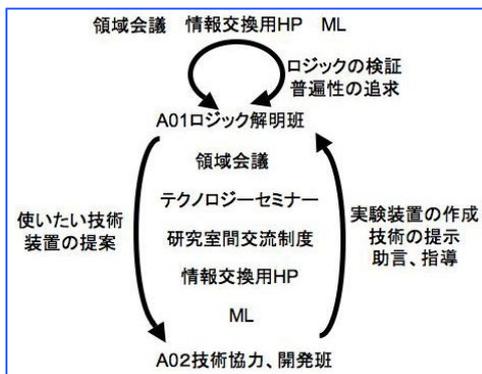
研究成果の概要（英文）：In a multi-cellular organism, groups of cells produce higher-order patterns and structures during development. To explore this order formation, we need logics that explain the processes of trans-hierarchy from the level of molecules and cells to entire organs. In our research group, we examined the logic for organogenesis and pattern formation by introducing mathematical modeling and as-yet-unknown parameters relating to physical properties of cells such as force and deformation. To facilitate intimate collaboration among wet biologists, theoretical biologists and engineers specializing in measuring physical properties of cells and tissues, the stirring committee provided various supports such as annual grant meetings, research camps and technical seminars.

研究分野：発生遺伝学

キーワード：器官形成 体軸形成 数理モデル 力学的パラメータ パターン形成

### 1. 研究開始当初の背景

多細胞生物では、細胞集団がいろいろなパターンを作り、さまざまな器官を発生させる。このような空間的な秩序形成の理解には、分子、細胞(ミクロ)と細胞集団(マクロ)のふるまいという異なる階層を超えるロジックを必要とする。そのためには、実験による検証可能な数理モデルと細胞の物理的特性などの新しいパラメーターの導入が不可欠である。本研究では、優れたモデル実験系を持つ研究者が新しい観測技術を開発する研究者と協力することで、これまで蓄積されたミクロな情報および新規パラメーターの中から本質的なものだけを抽出した数理モデルを構築し、モデルと実験の双方向の検証を行うことによって、パターン形成や器官形成などのマクロな秩序形成のロジックを明らかにする。そのために項目 A01 (階層を超える秩序形成のロジックの解明; 以下ロジック解明班)、A02 (階層を超える秩序形成を計測、解析する技術開発; 以下技術班)を設定する。A01 では階層を超えるロジックの発見のため、A02 の研究者の協力を受けながら、研究を遂行し、ロジックを構築する。A02 は A01 の研究者の研究のニーズに応じて、計測、観察、数理的手法を開発し、指導する。なお A01 の近藤は「ロジックの解明」に加えて数理手法の支援も担当し、この点で A02 班員としても活動する。



本領域の推進には、総括班を中心に計画研究班、公募班の緊密な情報交換、技術協力、共同研究による有機的な連携が不可欠である。

### 2. 研究の目的

総括班では班員内の情報交換を図るため、年1回の領域会議に加えて、年2回のテクノロジーセミナーを開催するほか、必要に応じて、海外の研究者を招へいしシンポジウムやワークショップを開催するなど、常に関連分野の世界の動向を注視し、情報や技術交流を促すよう支援を行う。

また、研究室に所属する若手研究者や大学院生がそれぞれの班員の研究室間を行き来し、新しい技術を習得することは本領域の研究推進ばかりでなく、将来の同分野の人材育成にもつながるものと確信する。この旅費に

ついては、通常は各班員の研究費の中から執行するが、領域の研究推進にとくに必要と認められるもの、あるいは滞在が長期に渡るものについては総括班が支援する。

さらに、研究手法だけでなく、共通性の高い顕微鏡を含む各種機器、可視化プローブなどの遺伝子、タンパク質、抗体などについても、総括班の主導により、それらの情報を一元化した班員情報交換用ホームページをつくるなど、相互利用を促進し研究の効率化を図る。

得意分野を異にする研究者が共同する研究環境を実現し、さらに本研究領域で構築を目指すロジックの有効性を生命科学研究者や社会全体に発信するのが、総括班の目的である。

### 3. 研究の方法

代表の武田および連携研究者6名により以下のことが行われる。

< 共同研究体制の構築とその円滑な推進 >

- ・領域会議： 全体領域会議を開催し、各班員の研究進捗状況、他の班員から有益な情報を得る。(連携研究者・小椋担当)

- ・合宿：数理と実験の「マッチング」を目的とした夏の合宿を実施する。数理モデル化、生物測定を導入したいと考えている実験系研究者と、数理・工学系研究者の間における共同研究の開始を支援する。

- ・TV会議システム、メイリングリスト： 班員間の情報交換を促進するため、TV会議システムを購入し、またメイリングリスト(ML)を設定する。連携研究者松本(工学技術担当)、近藤(数理担当)および代表武田を中心として、TV会議システムを利用したface to faceの技術指導、助言が容易に行えるようにシステムを構築する。

- ・研究室間交流制度： 班員間の技術交流を促進するため、技術取得のための研究室訪問に関わる旅費のうち領域の研究推進にとくに必要と認められるもの、あるいは滞在が長期に渡るものについては総括班が支援する(武田担当)。

- ・数理モデル構築支援： 各班員の数理モデル構築の際には総括班近藤が積極的に協力する。そのため、TV会議システムおよび研究室間交流制度を最大限利用する。(連携研究者・近藤担当)

< 当該研究領域の活性化 >

- ・海外関連研究者の招聘： 海外研究者を招へいし、セミナーなどを開催する。(連携研究者・上野担当)

- ・テクノロジーセミナー： 数理解析や新技術について23年度以降の計画を策定する。(連携研究者・松野、澤担当)

< 研究成果の発信 >

- ・ホームページ： 各班員の研究計画、成果を紹介した一般公開用ホームページを開設

する。(連携研究者松本・担当)

#### 4. 研究成果

<共同研究体制の構築とその円滑な推進>

・領域会議：以下5年間で5回の領域会議を実施した(H22年は計画班員のみ)。

H22年度：2010年10月11-13日 たかみや瑠璃倶楽リゾート(山形県・蔵王)

H23年度：2011年6月19-21日 ラフォーレ修善寺(静岡県・伊豆)

H24年度：2012年6月17-19日 ルスツリゾート(北海道・虻田)

H25年度：2013年6月12-14日 淡路夢舞台(兵庫県・淡路)

H26年度：2014年6月18-20日 淡路夢舞台(兵庫県・淡路)

・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。

・TV会議システム、メイリングリスト：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、旅費の支出を削減することができた。

・テクニカルセミナー、研究室間交流制度、数理モデル構築支援：5年間で合計21回テクニカルセミナーを開催し、そのうち海外の研究者は以下であった。

2011年 Lance Davidson 博士(University of Pittsburgh)

2012年 Carl-Philipp Heisenberg 博士  
(Institute of Science and Technology Austria)

2012年 Philip W.Ingham 博士 (A\*STAR Institute of Molecular and Cell Biology, Singapore)

2012年 Antonio J.Giraldez 博士(Yale University, USA)

2013年 John Postlethwait 博士

(University of Oregon)

2014年 John Y. Kuwada 博士 (The University of Michigan)

2014年 Alexander F Schier 博士 (Dept Mol Cell Biol, Harvard Univ, USA)

2014年 Hsinyu Lee 博士(Department of Life Science, National Taiwan University, Taiwan)

2014年 Jeff S. J. Lee 博士(Department of Life Science, National Taiwan University, Taiwan)

研究室交流では、特に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。

具体的には、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。

その他、理論系研究者秋山班員(公募研究、広島大→北海道大)とショウジョウバエの実験発生学者山崎班員(応募研究、秋田大学)の研究室間交流などの旅費支援を行った。また、鈴木班員(公募研究、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。

<当該研究領域の活性化>

・海外関連研究者の招聘およびテクノロジーセミナーの開催：数理解析や新技術について、平成23年度以降、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。

以上の連携に向けた努力より領域終了までに、領域内で以下のような共同研究が実現した(進行中も含む)。

小椋 — 松本：心筋細胞へのせん断力刺激の影響 ( Mech. Dev., 2011 ) ( Nature Commun, 2013 )  
 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 )  
 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 ( Cur. Biol. 2016 )  
 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：カプロープ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

上記の内、8件についてはすでに論文発表に至っている。

#### <研究成果の発信>

・ホームページ：各班員の研究計画、成果を紹介した一般公開用ホームページを作成し公開した。  
 ( <http://www.morphologic.jp/> )

・公開講演会・シンポジウム：平成24年1月28日(土)に岡崎コンファレンスセンター(愛知県岡崎市)で本領域主催(日本発生生物学会、基礎生物学研究所共催)による一般講演会「動物の形・模様をめぐるミステリー」を開催した。この講演会は一般市民に、動物の形や模様はどのようにできるのかという素朴な疑問に答える研究成果が本領域から次々に生み出されていることを最近の生物学の進歩を交えてわかりやすく伝えることを目的として企画された。

平成25年1月22-23日に神戸において、新学術領域研究「動く細胞と場のクロスト

クによる秩序の生成」(細胞と場のクロストーク; 代表: 宮田 卓樹、名古屋大学大学院医学系研究科)との"Building multicellular systems from Cellular Cross-Talk"の合同国際シンポジウムを共催した。「細胞と場のクロストーク」では生体内でのゆらぎを持った細胞の移動が細胞外の環境によって秩序だった動きに変換される機構の解明を目標としており、私たちの「力」と「数理解析」のアイデアとの相乗的な効果を狙った。

平成26年11月16-19日には成果公開シンポジウムを基礎生物学研究所にて、The 62th NIBB conference "Force in developmental biology"を基礎生物学研究所と共催で開催した。

平成26年12/2-4に、シンガポール・メカノバイオロジー研究所と共催で行われたシンポジウム「Mechanobiology of Development and Multicellular Dynamics」において、計画研究代表2名が研究発表をおこなったほか、参加する公募班員と学生計7名に対して旅費支援を実施した。このシンポジウムでは、組織、細胞が発生する力と組織変形の相関、力の実測に関して、最先端の技術と研究手法について密な討論が行われ、領域内の研究がさらに活性化された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計11件)全て査読有

Miyagi, A., Negishi, T., Yamamoto, T.S., and Ueno, N., G protein-coupled receptors Flop1 and Flop2 inhibit Wnt/  $\beta$ -catenin signaling and are essential for head formation in Xenopus, *Developmental Biology*, vol.407, 2015, 131-144 DOI:10.1016/j.ydbio.2015.08.001.

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 Biomechanics*, 47, 1422-1429, 2014.

DOI:S0021-9290(14)00073-6 [pii]10.1016/j.jbiomech.2014.01.042

Yamanaka H, Kondo, S. In vitro analysis suggests that difference in cell movement during direct interaction can generate various pigment patterns in vivo. *PNAS* 111(5): 1867-72 (2014) DOI: 1315416111 [pii]10.1073/pnas.1315416111

Banjo T, Grajcarek J, Yoshino D, Osada H, Miyasaka KY, Kida YS, Ueki Y, 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. *Nature Commun* 4: 1978 (2013) DOI: ncomms2978 [pii]10.1038/ncomms2978

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. *Nature Commun* 4: 1639 (2013) Link DOI: 10.1038/ncomms2643

Ayukawa T, Matsumoto K, Ishikawa HO, Ishio A, Yamakawa T, Aoyama N, Suzuki T, 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(38): 15318-15323 (2012) DOI: 10.1073/pnas.1202369109

Moriyama Y, Kawanishi T, Nakamura R, Tsukahara T, Sumiyama K, Suster ML, Kawakami K, Toyoda A, Fujiyama A, Yasuoka Y, Nagao Y, Sawatari E, Shimizu A, Wakamatsu Y, Hibi M, Taira M, Okabe M, Naruse K, Hashimoto H, Shimada A, Takeda H: The medaka *zic1/zic4* mutant provides molecular insights into teleost caudal fin evolution. *Curr Biol* 22(7): 601-607 (2012) DOI:10.1016/j.cub.2012.01.063

Inaba M, Yamanaka H, Kondo S: Pigment Pattern Formation by Contact-Dependent Depolarization. *Science* 335 (6069): 677 (2012) DOI: 10.1126/science.1212821

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(8): 1417-1426 (2012) DOI: 10.1242/dev.073239

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 (6040): 339-341 (2011) DOI: 10.1126/science.1200940

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 Biomechanics* 44(15): 2699-2705 (2011) DOI:10.1016/j.jbiomech.2011.07.023

[学会発表](計10件)

Takeda H. Establishment of robust DV compartments in fish somites, Seminar "Cell- and tissue communication in organogenesis" 2015年9月23日,

Tourtour(France)

Ueno N. Cell and Tissue Dynamics of Neural Tube Formation, iCeMS International Symposium, 2015年9月23日, 京都大学(京都府京都市)

松野健治. Cell chirality derives the left-right directional torsions *Drosophila* gut, MBI-Japan Joint Symposium2014, 2014年12月3日, Singapore(Singapore)

松本健郎. Engineering approaches toward estimation of stress and strain distributions in *Xenopus laevis* embryos, MBI-Japan Joint Symposium2014, 2014年12月3日, Singapore(Singapore)

松野健治. Cell Chirality Induces Mechanical Force Driving the Left-Right Directional Rotations of the Gut in *Drosophila*, FORCE IN DEVELOPMENT, 2014年11月18日, 岡崎カンファレンスセンター(愛知県岡崎市)

武田洋幸. Establishment of robust compartments in fish somites along the dorsoventral axis, FORCE IN DEVELOPMENT, 2014年11月18日, 岡崎カンファレンスセンター(愛知県岡崎市)

松本健郎. Biomechanical analysis of *Xenopus laevis* embryo: Toward estimation of stress and strain distributions during morphogenesis, FORCE IN DEVELOPMENT, 2014年11月18日, 岡崎カンファレンスセンター(愛知県岡崎市)

上野直人. Ca<sup>2+</sup> dynamics during neural tube formation of *Xenopus*, FORCE IN DEVELOPMENT, 2014年11月17日, 岡崎カンファレンスセンター(愛知県岡崎市)

小椋利彦. Hemodynamic Forces as a Regulator of Cardiogenesis and Circulatory Homeostasis, FORCE IN DEVELOPMENT, 2014年11月17日, 岡崎カンファレンスセンター(愛知県岡崎市)

Takeda H. From molecules and cells to organs: trans-hierarchical logic for higher-order pattern and structures, JSDB-GFE Joint meeting of Developmental Biokogy, 2011年3月24日, ドレスデン(ドイツ)

[その他]  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

武田 洋幸 (TAKEDA, Hiroyuki)  
東京大学・大学院理学系研究科・教授  
研究者番号: 80179647

### (3) 連携研究者

近藤 滋 (KONDO, Shigeru)  
大阪大学・大学院生命機能研究科・教授  
研究者番号: 10252503

小椋 利彦 (OGURA, Toshihiko)  
東北大学・加齢医学研究所・教授  
研究者番号：60273851

松本 健郎 (MATSUMOTO, Takeo)  
名古屋工業大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号：30209639

松野 健治 (MATSUNO, Kenji)  
東京理科大学・基礎工学部・教授(現 大阪大学)  
研究者番号：60318227

澤 斉 (SAWA, Hitoshi)  
独立行政法人理化学研究所・細胞運命研究チーム・チームリーダー(現 国立遺伝学研究所)  
研究者番号：80222024

上野 直人 (UENO, Naoto)  
基礎生物学研究所・形態形成研究部門・教授 H26 年のみ分担者  
研究者番号：40221105