

領域略称名：からだ工務店
領域番号：20A306

令和5年度
科学研究費助成事業「学術変革領域研究（A）」
に係る中間評価報告書

「素材によって変わる、『体』の建築工法（からだ工務店）」

領域設定期間

令和2年度～令和6年度

令和5年6月

領域代表者 京都大学・大学院工学研究科・教授・井上 康博

目 次

研究組織

1	総括班・総括班以外の計画研究	2
2	総括班・総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者	3
3	公募研究	6

研究領域全体に係る事項

4	研究領域の目的及び概要	10
5	審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	12
6	研究の進展状況及び主な成果	14
7	研究発表の状況	29
8	研究組織の連携体制	34
9	若手研究者の育成に係る取組状況	35
10	アウトリーチ活動に係る取組状況	36
11	研究費の使用状況・計画	37
12	今後の研究領域の推進方策	38
13	総括班評価者による評価	40

研究組織

(令和5年6月末現在。ただし完了又は廃止した研究課題は完了・廃止時現在。)

1 総括班及び総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数[2]
X00 総	20H05941 形態形成の原理の解明と工学への展開	井上 康博	京都大学 工学研究科 教授	10
A01 計	20H05942 針状ケイ酸体を細胞が産生、運搬、繋げるカイメン骨片骨格形成機構	船山 典子	京都大学 理学研究科 准教授	1
A01 計	20H05943 コラーゲン針状結晶の組み立てによる魚類ヒレの形成	近藤 滋	大阪大学 生命機能研究科 教授	1
A01 計	20H05944 『折り畳みと展開』による三次元形態形成機構の解明	新美 輝幸	基礎生物学研究所 進化発生研究部門 教授	2
A01 計	20H05945 昆虫外骨格形態を建築する ECM リモデリングとその分子機構の解明	大澤 志津江	名古屋大学 理学研究科 教授	2
A01 計	20H05946 表皮が分泌する動物性繊維によるハウスの3D建設	小沼 健	鹿児島大学 学術研究院 理工学域 理学系 准教授	1
A02 計	20H05947 生物の面構造を作る折り畳みと展開の力学	井上 康博	京都大学 工学研究科 教授	1
A02 計	20H05948 生物による針状素材を用いた建築原理の数理	秋山 正和	富山大学 理学部数学科 准教授	1
A02 計	20H05949 構造最適化による形態形成原理の解明とその工学応用	山崎 慎太郎	早稲田大学 理工学術院 大学院情報生産システム研究科 教授	2
総括班及び総括班以外の計画研究 計 9 件 (廃止を含む)				

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 総括班及び総括班以外の計画研究の研究代表者・研究分担者

研究項目：X00

研究課題名：形態形成の原理の解明と工学への展開

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	井上 康博	京都大学 工学研究科 教授	領域運営、予算管理
分担	船山 典子	京都大学 理学研究科 准教授	共通機器支援
分担	近藤 滋	大阪大学 生命機能研究科 教授	領域広報
分担	新美 輝幸	基礎生物学研究所 進化発生研究部門 教授	共通機器支援、国際交流
分担	大澤 志津江	名古屋大学 理学研究科 教授	国際交流、領域会議運営
分担	小沼 健	鹿児島大学 学術研究院 理工学域 理学系 准教授	領域会議運営
分担	秋山 正和	富山大学 理学部数学科 准教授	数理支援、ワークショップ運営
分担	山崎 慎太郎	早稲田大学 理工学術院 大学院情報生産システム研究科 教授	産学連携交流、数理支援
分担	田尻 怜子	千葉大学 大学院理学研究科 准教授	領域広報
分担	後藤 寛貴	静岡大学 理学部生物科学科 助教	領域広報
合計 10 名			

研究項目：A01

研究課題名：針状ケイ酸体を細胞が産生、運搬、繋げるカイメン骨片骨格形成機構

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	船山 典子	京都大学 理学研究科 准教授	研究代表者
合計 1 名			

研究項目：A01**研究課題名：コラーゲン針状結晶の組み立てによる魚類ヒレの形成**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	近藤 滋	大阪大学 生命機能研究科 教授	研究代表者
合計 1 名			

研究項目：A01**研究課題名：『折り畳みと展開』による三次元形態形成機構の解明**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	新美 輝幸	基礎生物学研究所 進化発生研究部門 教授	研究統括、角形成を制御する遺伝子解析
分担	後藤 寛貴	静岡大学 理学部生物科学科 助教	角原基の折り畳みパターンと3D形態の関係の解析
合計 2 名			

研究項目：A01**研究課題名：昆虫外骨格形態を建築するECMリモデリングとその分子機構の解明**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	大澤 志津江	名古屋大学 理学研究科 教授	研究統括、昆虫上皮シートの折り畳みの展開の解析
分担	田尻 怜子	千葉大学 大学院理学研究院 准教授	昆虫の外骨格ECM（クチクラ）の折り畳みと展開の解析
合計 2 名			

研究項目：A01**研究課題名：表皮が分泌する動物性繊維によるハウスの3D建設**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	小沼 健	鹿児島大学 学術研究院 理工学域 理学系 准教授	研究代表者
合計 1 名			

研究項目：A02**研究課題名：生物の面構造を作る折り畳みと展開の力学**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	井上 康博	京都大学 工学研究科 教授	研究代表者
合計 1 名			

研究項目：A02**研究課題名：生物による針状素材を用いた建築原理の数理**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	秋山 正和	富山大学 理学部 数学科 准教授	研究代表者
合計 1 名			

研究項目：A02**研究課題名：構造最適化による形態形成原理の解明とその工学応用**

代表／ 分担	研究者氏名	所属研究機関・部局・職	役割分担
代表	山崎 慎太郎	早稲田大学 理工学術院 大学院情報生産システム研 究科 教授	研究統括、形態形成の構造最適化モデルの構築
分担	坂下 美咲	東京理科大学 応用生物科 学科 助教	魚類椎骨形状の構造最適化モデルに基づく実験検証
合計 2 名			

3 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	21H05766 昆虫の耳小骨の建築工法の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	西野 浩史	北海道大学 電子科学研究 所 助教	1
A01 公	21H05767 キチンと多能性幹細胞の協調によるクラゲ触手枝分かれ機構の解析	令和3年度 ～ 令和4年度	熊野 岳	東北大学 生命科学研究科 教授	1
A01 公	21H05768 魚類ヒレ中に棒状骨と瓦状骨を作り分ける方法論	令和3年度 ～ 令和4年度	田村 宏治	東北大学 生命科学研究科 教授	1
A01 公	21H05773 「パルテノン神殿」工法と「中ぐり」加工による昆虫肢の「形」づくり	令和3年度 ～ 令和4年度	小嶋 徹也	東京大学 大学院新領域創 成科学研究科 准教授	1
A01 公	21H05775 ナノ・マイクロ凹凸格子界面を有する自己3次元化キューブモデルによる組織構造制御	令和3年度 ～ 令和4年度	古川 克子	東京大学 工学系研 准教授	1
A01 公	21H05779 細胞外マトリックスを基盤とする昆虫の羽化翅の建築原理の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	坪井 有寿	京都大学 生命科学研究科 特定助教	1
A01 公	21H05780 蛍光単分子イメージングによる微小環境感知メカニズムの可視化解明	令和3年度 ～ 令和4年度	山城 佐和子	京都大学 生命科学研究科 講師	1
A01 公	21H05782 胚の前後軸を真っすぐにするクチクラによる物理的拘束に関する研究	令和3年度 ～ 令和4年度	松野 健治	大阪大学 大学院理学研究 科 教授	1
A01 公	21H05783 非細胞素材の局在制御による消化管の形態形成機構の解明	令和3年度 ～ 令和4年度	稲木 美紀子	大阪大学 大学院理学研究 科 講師	1
A01 公	21H05784 輪状軟骨の ”形” は誰がつくるのか？	令和3年度 ～ 令和4年度	古川 可奈	大阪大学 基礎工学研究科 研究員	1
A01 公	21H05788 甲状腺の形態形成から見る内腔－細胞相互作用と球体集合体の構築	令和3年度 ～ 令和4年度	進藤 麻子	熊本大学 発生医学研究所 准教授	1
A01 公	21H05789 ホモキラル要素による左右相称骨格の構築技法	令和3年度 ～ 令和4年度	松尾 光一	慶應義塾大学 医学部 教授	1

A01 公	21H05791 細胞外での分子の自己組織化による感覚器官の形づくり	令和3年度 ～ 令和4年度	板倉 由季	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 研究員	1
A01 公	21H05794 多産を可能にする子宮：細胞外マトリクスを充填した脱落膜によるマウス胚の形作り	令和3年度 ～ 令和4年度	松尾 勲	大阪府立母子医療センター 病因病態部門 部長	1
A02 公	21H05781 非細胞素材を操作する職人細胞の形態力学モデル	令和3年度 ～ 令和4年度	立川 正志	横浜市立大学 理学部 准教授	1
A02 公	21H05793 組織スケールの細胞骨格配向が形成する3D形態形成解明のための理論研究	令和3年度 ～ 令和4年度	斉藤 稔	広島大学 統合生命科学研究科(理) 准教授	1
B01 公	21H05769 細胞凝集体の四次元制御を目指したバイオアダプティブ材料の開発	令和3年度 ～ 令和4年度	山本 雅哉	東北大学 工学系研・教授	1
B01 公	21H05777 嵐の中で家を建てる：珪藻は外力変化に打ち勝ちどのように体を成長させるのか？	令和3年度 ～ 令和4年度	松本 健郎	名古屋大学 工学研究科 教授	1
B01 公	21H05778 「線・面・空間」を生み出す非細胞ワイヤ構造体の創出と細胞集合体の挙動解析	令和3年度 ～ 令和4年度	安井 隆雄	名古屋大学 工学系研 准教授	1
B01 公	21H05785 薄く時間変化する生体建築部材の流体構造連成解析一からだ建築のCAEの方法	令和3年度 ～ 令和4年度	今井 陽介	神戸大学 工学研究科 教授	1
A01 公	23H04301 棘条ヒレ棒状骨を特殊形態に変形させる方法論	令和5年度 ～ 令和6年度	田村 宏治	東北大学 生命科学研究科 教授	1
A01 公	23H04302 細胞外プロテオグリカンによる植物のからだ作りの分子機構	令和5年度 ～ 令和6年度	小竹 敬久	埼玉大学 理工学研究科 教授	1
01 公	23H04304 粘菌の子実体建設におけるセルロースを塗り固める加工法の実態の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	橋村 秀典	東京大学 大学院総合文化研究科 特別研究員	1
A01 公	23H04303 昆虫肢の「形」づくりにおける「パルテノン神殿」工法と「中ぐり」加工の役割	令和5年度 ～ 令和6年度	小嶋 徹也	東京大学 大学院新領域創成科学研究科 准教授	1

A01 公	23H04306 外圧に抗し肥厚成長する脳原基の 壁強化工法：蓄エネ的自縛充満と 根張りスペーシング	令和5年度 ～ 令和6年度	宮田 卓樹	名古屋大学 医学系研究科 教授	1
A01 公	23H04309 細胞「内/外」マイクロ相分離によるゾ ウムシ鱗片フォトニック結晶形成	令和5年度 ～ 令和6年度	安藤 俊哉	京都大学 白眉センター 特 定准教授	1
A01 公	23H04310 蛍光単分子イメージングによる生 体内流動力の機能解明	令和5年度 ～ 令和6年度	山城 佐和子	京都大学 生命科学研究所 講師	1
A01 公	23H04312 非細胞素材の局在制御による消化 管の形態形成機構の解明	令和5年度 ～ 令和6年度	稲木 美紀子	大阪大学 大学院理学研究 科 講師	1
A01 公	23H04311 からだの前後軸を真っすぐにする クチクラによる物理的拘束に関する 研究	令和5年度 ～ 令和6年度	松野 健治	大阪大学 大学院理学研究 科 教授	1
A01 公	23H04314 アホロートルの真皮コラーゲンの 「基礎」と「柱」の建築を支える細 胞メカニズムの解明	令和5年度 ～ 令和6年度	佐藤 伸	岡山大学 異分野融合先端 研究コア 研究教授	1
A01 公	23H04317 押されたら押し返すYAPメカノホメ オスターシスによるからだ建築	令和5年度 ～ 令和6年度	清木 誠	山口大学 大学院医学系研 究科 教授	1
A01 公	23H04318 軟弱地盤上での羊膜形成機構ート ランススケール観察によるアプロ ーチ	令和5年度 ～ 令和6年度	佐藤 有紀	九州大学 医学研究院 准教 授	1
A01 公	23H04323 細胞外マトリックスの組み立てと 作り分けの分子機構	令和5年度 ～ 令和6年度	中邨 智之	関西医科大学 医学部 教授	1
A01 公	23H04324 自己組織化する細胞外マトリクス 分子による嗅覚器官表面ナノ構造 の形成	令和5年度 ～ 令和6年度	板倉 由季	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 研究員	1
A02 公	23H04300 作業員（細胞）の集団運動のメカニ ズムを明らかにするC o r t i c a l f l o wモデル	令和5年度 ～ 令和6年度	佐藤 勝彦	北海道大学 電子科学研究 所 准教授	1
A02 公	23H04316 トポロジカル欠陥に駆動される3 D形態形成解明のための数理研究	令和5年度 ～ 令和6年度	斉藤 稔	広島大学 統合生命科学研 究科（理） 准教授	1

A02 公	23H04320 力学モデルで理解する細胞集団の 協同現象としての非細胞素材操作	令和5年度 ～ 令和6年度	立川 正志	横浜市立大学 理学部 准教授	1
B01 公	23H04307 嵐の中で家を作る：珪藻が外力 変化に打ち勝ち安定した形態を形 成する秘密を探る	令和5年度 ～ 令和6年度	松本 健郎	名古屋大学 工学研究科 教授	1
B01 公	23H04313 からだ建築の流体構造連成解析— 建築後と建築前を結ぶ計算技術の 開発	令和5年度 ～ 令和6年度	今井 陽介	神戸大学 工学研究科 教授	1
B01 公	23H04319 発泡材料の高解像度成長パターニ ング	令和5年度 ～ 令和6年度	津守 不二夫	九州大学 工学研究院 教授	1
公募研究 計 40 件 (廃止を含む)					

[1] 公：公募研究

[2] 公募研究は研究代表者が1名で実施

研究領域全体に係る事項

4 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させる」ものであるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

全体概要

家を建てる時、建材を何にするかは重要な選択である。なぜなら、建材の物理的性質によって工法が選ばれ、それが最終的な家の形も決めるからである。この事情は、生物の後期以降の形態形成にも当てはまる。体を構築・維持するには、細胞だけでは剛性が足りない。だからこそ、カルシウム、コラーゲン、キチン等といったサポート素材が利用されるのだ。細胞は、これら素材によって工法を選び、組み立てることで「体」を建築する。それはまるで、建築現場で働く職人が、適切な素材と工法を選んで家を建てるのと同じだ。本領域では、「非細胞素材の加工」という新しいパラダイムを提示することで、解明が遅れている、後期発生以降の形態形成の原理に挑む。形態形成の本質を〈体＝工作物、細胞＝作業員〉と単純化することで、数理モデル化と大規模シミュレーションが容易になり、「マクロな形」と「細胞挙動」の関係が一気に明らかになるだろう。また、このパラダイムは「工業」そのものであるため、工業デザイン技術の生物への応用と、生物で得られた知見の産業応用が期待できる。

① 研究の学術的背景

生物の形態を作る原理の解明は、発生学の中心的な課題である。初期胚は、細胞が自律的に積みあがってできる集合体であり、その形は、細胞の積み重なり方によって決まる。このパラダイムは、形態形成を考えるうえで常識以前のもものと認識されているが、後期以降の形態形成、すなわち、成体の体には、必ずしも当てはまらない。なぜなら、細胞は剛性に乏しいため、細胞だけでは大きな形を維持できないからだ。例えば、ウニの胞胚が100倍の大きさになったら、細胞1個分の厚みでは壊れてしまう。



大きな体を、力学的な負荷に対抗して構築・維持するには、剛性の高いサポート素材が必要となり、出来上がる「形」を決めるのは、細胞よりも、むしろ、その素材のほうになる(図)。ここで問われるのは、その素材をどのように組み立てるのか、そして細胞はどのような役割を果たすのかということだ。

本領域で提示する新しいパラダイムは、「細胞が剛性の高い非細胞素材を加工することで形態を作る」というものである。つまり、体の形が非細胞素材で構築されている場合、細胞の役割は体の一部となることではなく、組み立て・加工の作業員であるということだ。

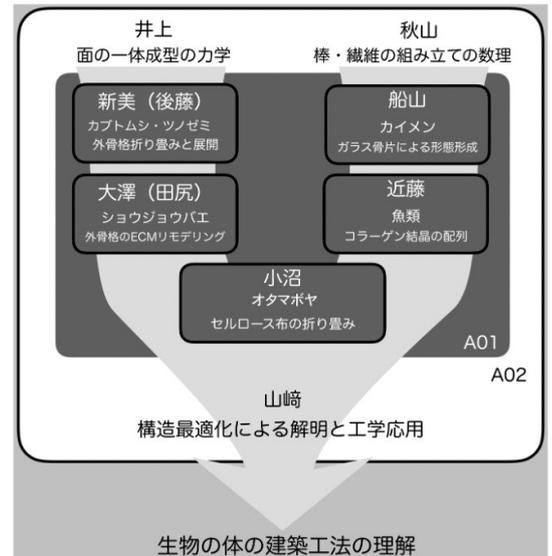
この観点からは、生物の形態形成は、建築や機械製造と全く同じである。建築では鉄筋や角材などの棒材、板材やシートなどの面材が基本部材となり、これらの材料の物理特性に応じて建築工法が選ばれ、それが最終的な形状を決定する。同様に、生物の形態形成においても、素材の物理的特性に応じて体の建築工法が選ばれ、その結果、形態に影響を与えているはずである。

この新しいパラダイムを探求する先駆けとして、計画班の実験系研究がいくつかの新しい原理を明らかにし始めている。これまでの一般的な形態形成のイメージを覆すものであり、詳細が解明されれば、大きな注目を集めるであろう。

② 領域計画の概要

形態形成の原理解明に向けた上記のパラダイムは、「棒」と「面」という二つの主要なサポート素材に焦点を当てている。これらの課題に取り組むために必要な研究者を集め、各テーマでは、生物学実験と数理モデルが組み合わせられたアプローチを採用した(図)。サポート素材を二つに限定することで、得られる知見を共有し、協力の効率を高めることが可能となる。

しかし、サポート素材の加工というパラダイムは、非常に幅広い応用が可能であり、素材や工法に関しても、未知のものが多数存在するはずである。そのため、公募班では、計画班とは可能な限り重複しないテーマ、例えば脊椎動物や植物などを募集してきた。計画班のテーマと相補的なテーマが共存することで、新たな研究の可能性が広がると期待している。



公募班のメンバーは、領域研究に参加の時点で、理論か実験のどちらかに重点を置いていることが多い。そのため、理論と実験の融合を望む公募班のメンバーに対しては、「合宿」に参加を促し、そこで研究の問題点やニーズ共有することを推奨している。その後、できるだけ早い段階で理論と実験のマッチングを行い、計画班員と同様の体制を組めるよう調整している。

また、合宿は、理論と実験の融合研究を目指す若手研究者にとって、その実践の最良の場となっている。実験系の研究者は、数理モデルやシミュレーションが何を意味し、何を教えてくれるのかを理解する機会となる。一方で、理論系の研究者は、現実の生命科学の問題設定や、どのような解決策が理論に期待されているのかを具体的に理解できる。領域では、合宿、領域会議、領域内留学など、研究者が自身の実力を養い、融合研究を実践できる研究者として成長できる仕掛けを用意している。

③ 領域設定期間終了後に期待される成果

形態形成の後期段階において、生物の形を担う主役が、細胞ではなく、細胞外にあるサポート素材であることは、ほとんどの研究者はわかっていたはずであるが、そのアイデアが、形態形成研究のパラダイムとして明確に意識されたことは無かった。その理由は、これまでの形態形成研究が、主に初期発生を対象にしていたことと、カワカイメン(計画班・船山)のような、新しい概念を明示する例が無かったためであろう。我々の領域では、サポート素材の加工が形態形成の中心であることが明白な現象を取り上げ、その原理を解明することを目的としている。十分な成果が上がり、形態形成の後期段階にこのパラダイムが適用可能であると広く認められれば、発生現象を理解する枠組み全体が大きく変革されるだろう。

それに加えて、本領域研究において開発される可視化手法や計測手法は、非細胞素材を対象にしているため、広範な生物種に適用可能であるという利点がある。実際に、近藤班で開発されたコラーゲンのイメージング手法は、計画班が扱うカイメンやゼブラフィッシュに留まらず、すでに、アホロートル、ウズラ、マウスなど、公募班や領域外研究で扱う動物においても活用されている。このことは、我々のパラダイムによる研究の汎用性と有用性を示しており、全ての動物種においてサポート素材の可視化による研究が広がっていくことを予見させる。これらの進展がまさに、本領域が提示する「体の形がサポート素材の組み立てによって成立する」というパラダイムを、形態形成の理解における中心的要素として強く浮き彫りにするだろう。

また、「剛性の高い素材の加工」は、製造業と非常に類似しており、その技術を、互いに利用し、発展させられることが期待される。これまでは、サメ肌からインスパイアされた水着や撥水性のフィルムなど、「素材」の性質を模倣することが主流であったが、今後は、生物が使用している「加工法」を産業応用できるかもしれない。

5 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

審査結果の所見（一部抜粋）

「一方で、本領域がうたっている発生工学の新しいパラダイムの構築を目指すには、単なるバイオミメティクスに陥ることなく、生物一般に対して普遍的に適応可能な形作りの原理の解明が何よりも必要となる。その点で、本研究領域の計画研究対象とする動物種が無脊椎動物に偏っている点には検討の余地がある。公募研究などにより、脊椎動物などの生物種の幅を広げることが望まれる。」

対応状況

ご指摘の点は、領域として補強したいと考えていたことであり、公募研究の募集要項にも、計画班にはない切り口の提案、例として脊椎動物を取り上げるなど、領域として求めるテーマ像の反映に努めた。その結果、領域立ち上げ時では、脊椎動物を対象とした実験テーマは1件のみであったが、第1期・第2期の公募研究では実験テーマ項目A01で、のべ11件（第1期5件、第2期6件）が脊椎動物の形態形成を対象とし、領域で扱う生物種の幅を広げることができた。

また、計画班の近藤班で開発されたコラーゲンの画期的なイメージング手法は、計画班の扱うカイメンやゼブラフィッシュだけでなく、全ての動物に適用可能であり、既に、複数の公募研究や領域外連携でも使用されている。組織内部のコラーゲン繊維の方向性が、形態形成に重要な役割を持つことは、古くから、多くの研究者が意識していた。しかし、コラーゲンの生体内における染色が上手くできないため、生体組織内部のコラーゲンの動態に注目した研究はあまり行われていない。今回発見された新しい手法により、種々の形態形成系におけるコラーゲンの動態が明らかになれば、「形は、細胞の積み重なりではなく、細胞外の資材の組み立てで起きる」という、本領域が目指す「学術変革」が達成されたことになるはずである。

参考意見（全文）

「現在試行中の新学術領域研究「植物構造オプト」は植物が対象ではあるが、本研究領域のコンセプトからすると相乗効果が期待されるので、領域間の連携により研究対象の生物種の視野を広げることも検討してはどうか。」

補足事項

個人レベルと領域レベルで研究交流を行っている。個人レベルでは、領域代表・井上が提供した細胞力学モデルのソフトウェアが領域外の植物を扱うテーマの研究に活用された。この研究成果は共同研究として英文誌に発表されている(7. 研究発表の状況[A02 計画-3])。共通の数理モデルを基にすることで、生物種間の共通の原理や違いを抽出し、考察することが可能となり、それらが数学的な関数として理解されるようになることが期待される。

この経験を踏まえ、公募2期では公募募集のキーワードの一つに「植物」を明記し、植物の細胞壁の専門家を公募班員として迎え入れることができた。この新メンバーは「植物構造オプト」の経験者であり、その深い知見により領域研究が豊かになり、植物生物学の視点の統合を通じて、生物の建築工法への理解が一段と深まることが期待できる。

領域レベルでは、他の学術変革領域研究との間で研究交流を開始している。2022年度には、「ジオラマ行動力学」および「データ記述科学」の学術変革領域研究と共に、若手研究者を中心にシンポジウムを合

同開催した。これにより、互いの先端的な研究情報を共有し、特に若手の数理研究者が他領域の専門家から新たな刺激を受けることができた。このような取り組みを今後も続けていく。

また、国際的なワークショップでも領域間交流が進んでおり、2023年度には基礎生物学研究所と学術変革領域研究「散乱透視学」と共に、EMBO ワークショップサテライトミーティングを開催する予定である。単一領域では簡単に実現できない、より多岐にわたるテーマのワークショップを提供でき、国際的なネットワーキングの観点からも海外研究者からの関心を広く集められることが期待される。

6 研究の進展状況及び主な成果

(1) 及び(2)について、計画研究及びそれと連携している公募研究ごとに、具体的かつ簡潔に記述すること。(一つの計画研究及び連携する公募研究で2頁以内)

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか

(2) 各計画研究で得られた成果、及びそれぞれの計画研究と連携している公募研究で得られた成果について、(計画研究・連携する公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。)

(A01 計画・近藤) コラーゲン針状結晶の組み立てによる魚類ヒレの形成

(1) 領域設定期間内の目的および中間評価実施時までの進展状況

船山班と近藤班は、互いに別個の生物系ではあるが「棒状構造の組み立て」という共通のロジックで形態形成が起きる現象を対象とし、連携して研究を進めている。魚類のヒレ先端には、アクチノトリキア(AT)というコラーゲンの棒状結晶が存在し、その製造配置組み立てにより、ヒレの骨格が作られる。本計画研究は、ヒレ形成における①ATと細胞の相互作用の完全な理解、②インビトロにおける再現、③インシリコ再構成、を目的としてスタートした。開始時点で完了していたのは、製造と整列に関する細胞の特定とインビトロでの再現のみであり、他の工程の *vivo* における詳細は、コラーゲンの可視化技術に限界があり、明らかになっていなかった。しかし、2021年に、近藤チーム内(黒田助教)でコラーゲンを蛍光染色する全く新しい方法を見出したことにより、研究が、想定を超えて進み、*vivo* におけるATの動態が、次々に明らかになっている。例えば、ATがヒレ中を移動する正確な軌跡や、移動中に起きる極性のある伸長、新規製造されたATの挿入、パターンを等間隔に保つために間引かれるATの融解、などが、それを行う細胞との相互作用も含めて、動画で観察できている。これらのデータは、これまでのヒレ形態形成のイメージを覆す結果となっている。

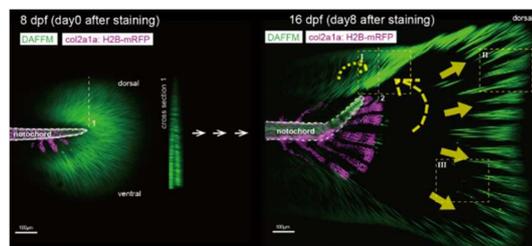
この新規染色手法は、コラーゲンを生きたままの生体内で、極めて明瞭に染色することができ、しかも蛍光が数カ月以上も退色しない。また、少なくとも2種類の蛍光波長で染色することができるため、*vivo* の状態で、長時間のパルスチェイス観察が行える。さらに重要なことに、この染色法は、カイメンから哺乳動物を含むすべての動物に用いることができる。組織内部のコラーゲン繊維の方向性が、形態形成に重要な役割を持つことは、古くから、多くの研究者が意識していた。しかし、コラーゲンの生体内における染色が上手くできないため、生体組織内部のコラーゲンの動態に注目した研究はあまり行われていない。今回発見された新しい手法により、種々の形態形成系におけるコラーゲンの動態が明らかになれば、「形は、細胞の積み重なりではなく、細胞外の資材の組み立てで起きる」という、本領域が目指す「学術変革」が達成されたことになるはずである。

(2) 研究成果

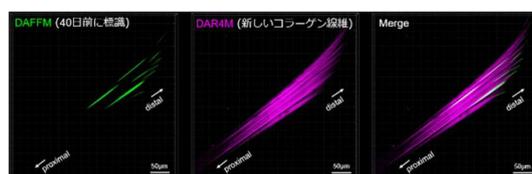
(2-1) 計画研究 新しいコラーゲン染色法を使うことで、以下のようなATの動態が、新規に明らかになった。(全て、動画による *in vivo* データによる)

①移動: 7 dpf の仔魚の尾ひれは、放射状に並ぶATで物理的に支持されているが、その後は、ATは先端部だけに存在し、基部から中心部にかけてのATは消滅すると考えられていた。しかし、パルスチェイスによる観察を行ったところ、仔魚のATは、消滅するのではなく、背部および先端部に移動していることが解った。移動を行うのは、ATに巻き付いている間葉系細胞である。(右図)

②成長: 2種類の蛍光色によるパルスチェイス実験により、小さく手細いATが成長する過程を観察できる。興味深いことに、ATは近位端のみが成長する。この事実は、近位端にコラーゲンを付加する細胞が存在することを示唆する。

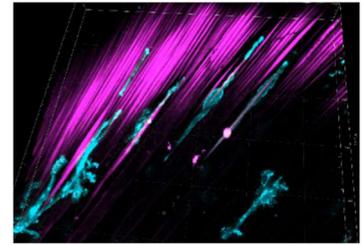


小さく手細いATが成長する過程を観察



③挿入：仔魚の AT は放射状に配向しているため、遠位に移動すると、隙間が空く。その隙間を埋めるように新しい AT が挿入される様子が観察できる。

④間引き：成魚のヒレの先端では、AT の束の密度には周期性があり、密度が濃いところだけにヒレ骨ができる。したがってその周期性がヒレ骨の位置を決めていることになるが、その原理はわかっていなかった。今回、破骨細胞が一定間隔で並び、AT を溶解させる様子が観察されたことから、AT の密度の周期性を作るのは破骨細胞である可能性が高い。
(右図)



①～④の新規データは、主に野生型のゼブラを用いたものであるが、現在、いくつかの変異系統を用いて、より詳細な観察を行っている。最終的には、全ての現象のインビトロ再構成を目指している。

(2-2) 公募研究との共同研究成果

(後藤・計画班) 後藤チームのカブトムシ形態形成に関して計算機シミュレーションを提供

Sci Rep. 2020, *Sci Rep.* 2021

(山崎・計画班) 骨の力学モデルの研究に関して、実際の骨の計測データを提供。*PLoS Comput Biol.* 2021

(船山・計画班) 3D イメージングに関して、船山班の協力を得た。コラーゲン染色法を供給。

(田村・公募班) コラーゲン染色法を供給。

(立川・公募班) AT のインビトロ動態のデータを共同で数理モデル化。

(A01 計画・船山) 針状ケイ酸体を細胞が産生、運搬、繋げるカイメン骨片骨格形成機構

(1) 領域設定期間内の目的および中間評価実施時までの進展状況

船山班と近藤班は、互いに別個の生物系ではあるが「棒状構造の組み立て」という共通のロジックで形態形成が起きる現象を対象とし、連携して研究を進めている。カワカイメンの骨格骨片(数百マイクロメートルのガラスの針)は、製造、運搬、組み立ての各工程を、別個の細胞が担っている。その過程を観察すると、工事現場の作業員が、分業体制で仕事を進めるようであり、各細胞が、どの様な分子原理での作業を行っているのかが解れば、生物における「棒状構造の組み立て」という未知の形態形成原理を明らかにすることができると思われる。

領域発足前の段階での計画：研究開始時には、骨格骨片の製造、移動、組み立ての、それぞれを行う細胞の同定と挙動の大まかな観察ができた状態であった。また、カワカイメンには、骨格骨片以外に、芽球(繁殖用の細胞塊を包む球状の構造)の表面を瓦の様に包む芽球骨片(下図)が存在し、そちらを組み立てる「もう一組の細胞チーム」が、同時進行で働いているという証拠も発見していた。

そこで、本領域研究では、2つのチームが働く各工程の作業の詳細を、特異的発現遺伝子の特定とタイムラプス観察によって明らかにしていくことを目的とし、研究を進めている。特に研究期間の後半においては、理論と連携し、細胞集団での骨格骨片運搬のロジック、さらには、それぞれの細胞が別個に行う作業がどの様に統率され、調和のとれたマクロ構造を作るか、すなわち骨片骨格形成全体を統率するロジックの解明に注力する予定である。

主な進展：骨格骨片チーム、芽球骨片チームのそれぞれに関して解析を進めているが、特に「運搬」に関して、両チームで共通の遺伝子を発見したことから、この工程の理解にかなりの進展があった。また、成体カワカイメン骨片骨格の撮影に初めて成功、3D解析手法を確立し、大構造を構築するロジックとして接合部位を「直角」させる原理が存在すると明らかにした。

(A01 計画・新美)『折り畳みと展開』による三次元形態形成機構の解明

(1) 領域設定期間内の目的および中間評価実施時までの進展状況(大澤班との連携説明を含む)

地球上の種の約80%を占める昆虫の外表面を覆うクチクラは、ほぼ一様な厚さの固い面構造である。内部にあるのは、ゲル状の体液と内臓・筋肉等の軟組織であるため、クチクラ以外に体の「形」を規定する組織はない。すなわち、昆虫の後期形態形成とは、クチクラ面の3D起伏をどのようにして作るか、なのである。クチクラは、非常に固く、変形や伸展が起きないため、昆虫は、成長時にクチクラを脱ぎ捨て、新しいものと入れ替える。新しいクチクラ面は、古いクチクラの下層で作られるが、通常、面に折り畳み構造(=皺)が存在する。脱皮後、この皺が展開されるため、拡大と変形が起きる。新美班と大澤班では、この「折り畳んで作り、脱皮と共に展開する」という仕組みによる3D形態形成の原理を、組織や分子レベルで解明することを目指している。

これまで、新美班は、カブトムシの角原基を対象に、「折り畳み形成の仕組み」と「折り畳みの展開の仕組み」についての理解を大きく進展させた(Matsuda et al. 2021, Matsuda et al. 査読中)。具体的には、「折り畳み」と「展開」に先行して、「接着」と「退縮」が重要な工程であることが明らかになった(図1)。この発見により、形態形成の工程は、「折り畳み・展開」から、「接着・退縮・折り畳み・展開」の4工程という新たな視点に全体像が更新された。大澤班は、分子・細胞レベルの機構についてショウジョウバエをモデルとしてこれらの工程の解析を進めている。さらには公募班との共同研究により、4工程で形成される面状素材の3D形態形成に隠された一般原理が徐々に明らかになりつつある。ここからは、新美班(①②)、大澤班(③④)と、これら計画班とともに研究を進める公募班(⑤⑥)の成果を順に説明する。



図1. カブトムシの蛹のツノの形成過程を例にした、「接着」「退縮」「折り畳み」「展開」の4工程での面状素材による形態形成

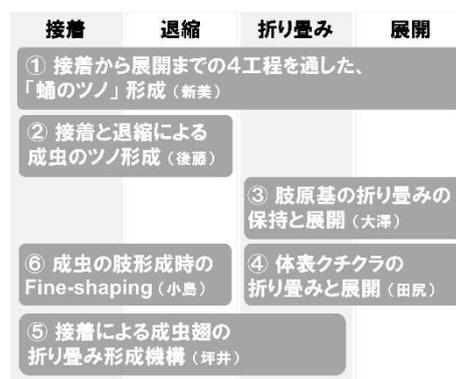


図2. 面状素材による形態形成における4つの「工程」と①~⑥の研究がこの工程の解析を示す模式図

(2) 研究成果

(2-1) 計画研究

① カブトムシの折り畳まれたツノ原基形成(幼虫→蛹・新美: 図2-①)

カブトムシのツノ形成のステップは、終齢幼虫の頭部内で始まり、上皮細胞シートが巧みに折り畳まれ、袋状のツノ原基が作られる。蛹化時に、ツノ原基が展開され、3Dのツノが形成される(図1)。ツノ原基のイメージベースドモデルを構築し、コンピュータ上で皺の改変とその展開後の3D形状を追跡した結果、ツノの部位ごとの折り畳みパターンとツノ3D形状との関係を解明した(Matsuda et al. 2021, Gotoh et al. 2021)。これは2Dから3Dへの変形のマクロなロジックそのものである。

残された主な課題は、皺形成と展開を担う分子レベルの原理、すなわちミクロなロジックの解明である。皺形成の機構については、関与する遺伝子の一部が解っていたが(Adachi et al. 2020)、全体像は依然として未解明のままであった。そこで、実験の解析基盤を得るため、カブトムシのゲノムを高精度に解読し、染色体レベルでアノテーションされた高品質のゲノムデータを得た(Morita et al. 2023)。また、井上班と共同で、ツノ原基形成の初期において顕著に面積拡大する領域を特定できた(Morikawa et al.

査読中)。これにより、皺形成における変形をより詳細に追えるようになっている。

さらに、マイクロフォーカス X 線 CT を用いて、ツノ原基に初めて刻まれる折り畳み (溝) の形成を観察し、興味深い現象を発見した。形成初期のツノ原基とヘッドカプセル (外殻) が接着しているのである。そして、特定箇所のみ接着が外れ、ツノ原基の体積が減少 (= 「退縮」) し、初めて溝が刻まれることを明らかにした (図 3)。この「接着」から「退縮」へ進む工程により、ツノ原基に初めて溝が刻まれると

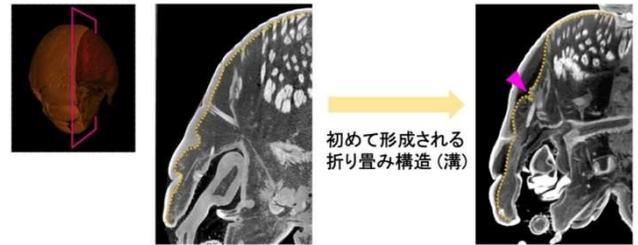


図3. カブトムシの角原基形成は、特定箇所 (溝) の接着がなくなることで開始されることを見出した

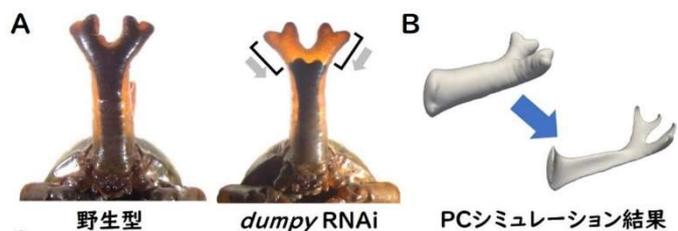
いう仮説を立て、対象部位の焼灼実験などの解析を進めている。さらに、「接着」・「退縮」・「折り畳み」の工程に関わる分子機構を RNA-seq を用いた大規模スクリーニングで解析中である。

② 鈍いツノから鋭いツノへの変化 (蛹→成虫・後藤：図 2-②)

蛹のカブトムシのツノは、どのようにして成虫の鋭いツノ形状へと変わるのか、その謎に迫っている。羽化によりツノは、鈍い丸みを帯びた袋状構造から、鋭く尖った形状へと変化を遂げる。この変化は「折り畳み形成の仕組み」だけでは説明することはできなかった。そこで、蛹期の詳細な観察に取り組み、驚くべき事実を発見した。蛹の古い外殻の内側に、成虫のツノの先端が接着しているのである。そして、この接着状態でツノの体積が減少 (= 「退縮」) することが、鋭い形状を生む鍵となることを突き止めた。

これは、新美の発見した幼虫期の「接着」「退縮」が蛹期にも重要であり、昆虫の成長過程で、一貫したメカニズムが働いていることを示している。さらに、近藤班と共同で、成虫のツノが外殻に「接着」し、「退縮」する二つの工程をシミュレーション上に再現した。その結果、シミュレーションは驚くべき精度で現実のカブトムシのツノの形状を再現した (図 4B)。これにより、ツノの接着部分が固定点となり、退縮によって表面に張力が生じることで、鋭く尖ったツノが形成されるとの理解を得た。

次に、外殻との接着を担う候補分子として *Dumpy* タンパク質を特定した。これは、カブトムシの蛹期において、*dumpy* の機能を阻害することにより、成虫のツノと外殻との接着が外れ、ツノが大きく退縮する表現型が観察されたことから明らかになった



(Matsuda et al. 査読中, 図 4)。そして、驚くべきことに、この結果はカブトムシだけにとどまらない。蛹期に鋭い大顎を作るクワガタムシに対しても、*dumpy* の機能阻



図4. カブトムシの成虫の角形成は *Dumpy* タンパク質による接着と退縮により生じることを見出した (A)。この形成は PCシミュレーションでも再現され (B) 磁気ビーズを用いた物理的操作でも再現することができた (C)

害実験により、大顎の先端部分が顕著に退縮しその鋭さが失われた。一方で、人工的に新たな接着部位を付加することも試みている。まず、蛹期のカブトムシのツノに磁気ビーズを注入し、磁場を作用させると、その部位は固定点となり、まるで外殻と接着しているような状況を再現できた。そして、磁気ビーズに固定された部位が、新たな突起の先端となって、成虫のツノに付加されて現れることが観察された (図 4C)。

これらの結果は、「接着」と「退縮」の工程が、鋭く尖った形態を獲得するための一般的な仕組みであることを示唆している。この仮説の検証を深めるため、現在、*Dumpy* およびその制御タンパク質の局在の時系列動態の解析を進めている。

(A01 計画・大澤) 昆虫外骨格形態を建築する ECM リモデリングとその分子機構の解明

(1) 領域設定期間内の目的および中間評価実施時までの進展状況

大澤・新美班では、外骨格生物の外部形態を担う「面」、すなわち上皮シートとクチクラに焦点をあて形態形成原理を探っている。大澤班の目的は、その原理を、モデル生物であるショウジョウバエを使うことで、分子・細胞レベルで明らかにし、さらに、その結果を他の実験系に適用して一般化することである。

研究開始の当初は、上皮シートとクチクラの「折り畳み」「展開」に関わる分子を列挙することから始めた。その時点では、それらの分子が具体的にどのような機能を果たすのかはまだ掴めていなかったが、モデル生物の利点を使うことで、これら各分子の働きがかなり明らかになっている。その一つは、上皮シートとクチクラの両方において ECM リモデリングが「展開」を誘導する共通の機構であることが判明したことである。この知見をもとに、ライブイメージングや細胞単位の遺伝学的操作などの実験を進めている。また、各分子の働きを制御する細胞の働きも徐々に明らかになっている。さらに公募研究との連携から、「面」の変形による形態形成の一般原理を分子レベルで明らかにすることが進んでいる。

(2) 研究成果

(2-1) 計画研究

③ コラーゲン動態変化による折り畳み保持と展開の機構 (成虫原基・大澤：図 2-③)

ショウジョウバエの成虫原基は上皮シートで作られた折り畳み構造である。折り畳みが展開することで大きな平面の翅に変化するが、各部位が適切な順序で展開しないと、正常な翅ができない。大澤は、この上皮シートの展開過程を制御する分子機構の解明を目指している。

これまで、成虫原基の器官培養系を用いて、上皮シートの基底膜の主成分である CollagenIV (ColIV) の分解が、折り畳まれた成虫原基の展開を引き起こすことを明らかにした。さらに、井上班のシミュレーションにより、折り畳まれた上皮シートの展開順序が最終形態を決める重要な要素の1つであることが示された。そこで、成虫原基の展開過程で、ColIV の分解がどのような場所やタイミングで起こるかを、新たに構築した器官培養系を用いて、ライブイメージングで解析した。その結果、この分解の仕事を担当する細胞を見つけ出した。ColIV は上皮シート基底側に膜状に広がっているが (ColIV 膜)、その一部には、気管細胞や筋芽細胞が、上皮と ColIV 膜との間に、潜り込むように存在していたのだ (図 5)。そして、ColIV 膜が分解される瞬間、その場に留まっていたこれらの細胞が大きく動き始め、その動きと一緒に、膜には穴が開き、破れていく様子が観察された。

このプロセスを解明するため、遺伝学的解析およびライブイメージング解析を進め、以下の2つの重要な結果が得られた。まず、a) 気管細胞や筋芽細胞が Matrix metalloproteinase (MMP) を発現し ColIV 膜を局所的に分解し穴を開けること、そして、b) 筋芽細胞群の Rac1 依存的な集団移動が、ColIV 膜の上皮シートからの剥離とそれに続く折り畳みの展開を引き起こすことを発見した。実際に、MMP の阻害を行うと、ColIV 膜に穴が開かず、折り畳みの展開も抑制され、さらに、筋芽細胞群による集団移動も著しく抑制されることが確認された。これらの結果は、筋芽細胞群による集団移動が ColIV の分解 (ECM リモデリング) と連動して引き起こされ、これにより、上皮シートの折り畳みの展開が非自律的に達成される興味深い可能性を示唆している (図 5)。

④ ハエのクチクラの折り畳み形成と展開の機構 (全身の体形・田尻：図 2-④)

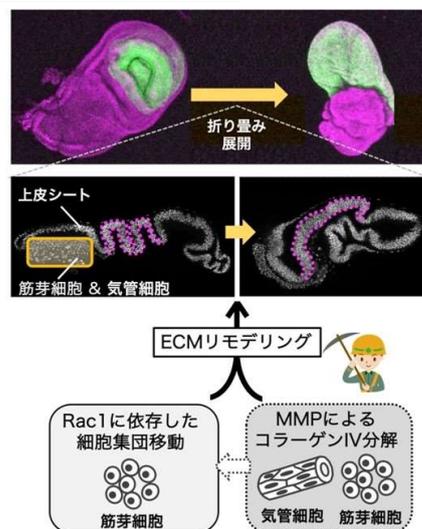


図5. “非自律的”ECMモデリングにより肢原基の上皮変形が誘導される

ショウジョウバエは幼虫期から蛹への変態時に体形の著しい変化が見られる。幼虫の細長い形状から蛹の短く太い形状への変化には、「折り畳み」と「展開」が重要な役割を果たす。田尻はこの変形に着目し、全身を覆う外骨格 ECM (クチクラ) そのものの折り畳みと展開によって、この体形変化をもたらすことを明らかにしてきた。

この体形変化は、キチン結合性クチクラタンパク質 **Obstructor-E (Obst-E)** が中心となる。**Obst-E** は折り畳みの「折り目」に局在し「糊」として働き、クチクラの形状を折り畳んだまま形成・維持する。そして折り目に集積した **Obst-E** が大幅に減少するタイミングと同期し、クチクラが展開される (図 6)。つまり、**Obst-E** の「糊」の分解がクチクラの展開を誘導すると考えられる。

この「糊」の分解機能を持つ候補分子として注目したのが **Sona (ADAMTS Sol narae)** である。*sona* 機能欠損変異体では、前蛹化時の展開が阻害されることから、「糊」の分解に何らかの異常があることが考えられた。実際に、*sona* 変異体のクチクラを調べた結果、前蛹化後も **Obst-E** の集積＝「糊」が残り、クチクラが未展開のままの状態であった (図 6)。さらに、ショウジョウバエ発生過程の RNA-seq データ (modENCODE) で *sona* の発現レベルを調べると、展開が起こる前蛹化の直前に一過的に上昇していた。そこで、RFP タグ融合 **Sona** タンパク質で発現を調べると、糊付けされた折り目 (**Obst-E** の集積サイト) に局在することが観察された。これらの結果から、**Sona** は「糊」を適切に分解し、折り畳まれた構造からの展開を可能にするとともに、その分解プロセスが時間と場所によって厳密に制御されていることが示された。

このように大澤班の研究により、上皮細胞シートとクチクラの両方で、適切に制御された接着の分解 (ECM リモデリング) が折り畳みの展開を誘導するという共通性を明らかにしてきた。

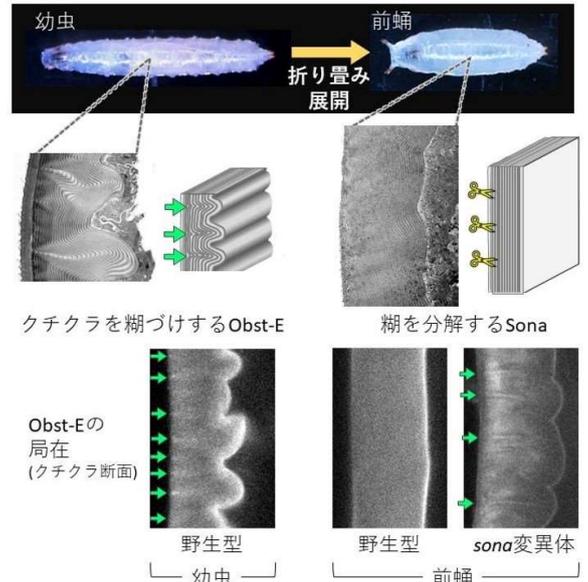


図6. ハエは体表クチクラの折り畳みと展開の制御により、細長い体形 (幼虫) から太短い体形 (蛹) へ変化する

(2-2) 公募研究との共同研究成果

⑤ ハエの成虫翅の折り畳み形成 (坪井：図 2-⑤)

公募班・坪井は、蛹期に形成される成虫翅の折り畳み形成機構、特に「折り位置」の制御の解明に取り組んでいる。ライブイメージング観察により、翅の山折りとなる予定領域で **Dumpy** が外殻と翅上皮を接着していること、また、**Dumpy** 機能阻害により折り畳みが不規則になることが示された。これらの発見は、成虫の翅形成においても上皮と外殻との「接着」、これに続く「退縮」が重要であることを示している。

⑥ ハエの成虫肢の径の制御 (小嶋：図 2-⑥)

ハエの長い肢の成形は、蛹期に、**Dumpy** が外殻と肢先端を接着することで実現される。これは、新美班・後藤のカブトムシ角の **Dumpy** 機能阻害実験と符合し、肢の成形においても特定の「接着」と「退縮」が重要であることを示している。さらに、公募班・小嶋は、**Dumpy** が肢の先端だけでなく、肢の表面全体を満遍なく覆っていること、また、**Dumpy** 機能阻害実験から、肢径の制御において「接着」と「退縮」が重要であることを示している。

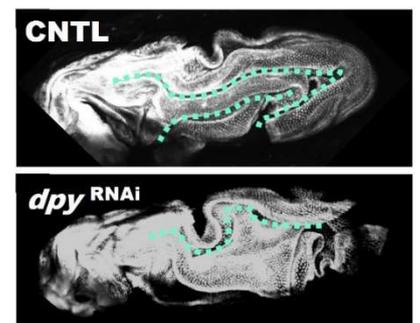


図7. ショウジョウバエの成虫の翅の折り畳みも **Dumpy** タンパクによる接着箇所が重要で、*dumpy* を RNAi した個体 (下) では折り畳みが大幅に乱れる

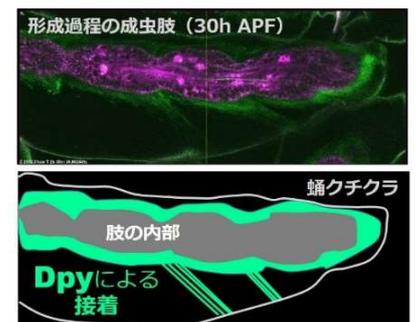


図8. ショウジョウバエの成虫の肢形成では形成過程の肢全体が **Dumpy** タンパクで覆われており **Dumpy** による接着が成虫形状の形成に関与している

(A01 計画・小沼) 表皮が分泌する動物性繊維によるハウスの 3D 建設

(1) 領域設定期間内の目的および中間評価実施時までの進展状況

オタマボヤは「ハウス」と呼ばれる、主にセルロースでできた家の中に棲む(図 1)。ハウスには餌を漉しとる機能があり、そのために、内部には、ダクトとフィルターが 3 次元的に、複雑に配置されている。ハウスは使い捨てであり、オタマボヤは、ハウスを「コンパクトに折り畳んだもの」を常に 2-3 枚体表の外側に保持しており、最も外側のものを、順次、膨らませて使用する。スペアのハウスは数分で膨らむことから、折り畳んだ状態で、ハウスの構造は完成していると考えられる(図 2)。だが、このハウスをどうやって作るかは、全くわかっていない。ハウスの材料であるセルロースを分泌するのは、平坦な体表の細胞である。分泌されたセルロースが、体の外側でなんの助力も無く、突然、複雑な構造に変化しているのであり、既知の工作方法では、不可能な現象である。だからこそ、この原理の解明は、全く新しい工作技術の開発につながる可能性がある。申請者は、この大きな謎に、ハウスはセルロースの「編み物」でできている、という新しい仮説の下に挑戦している。

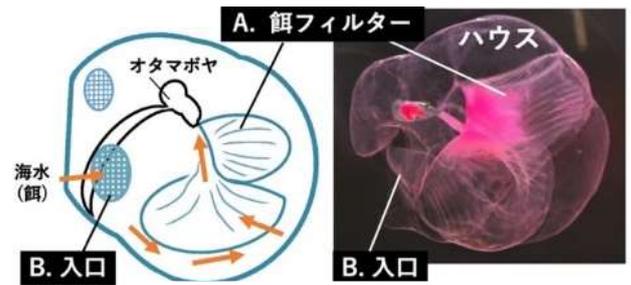


図 1 オタマボヤとハウス
(側面から撮影)

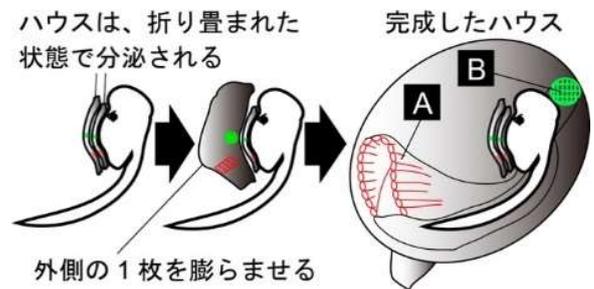


図 2 ハウスの展開

中間評価時までの進展としては、「繊維の方向のそろえ方」と「ハウスの全体構造」に関して、大きな進展があった。

(2) 研究成果

(2-1) 計画研究

ハウスのフィルター部分では、セルロース繊維が正方格子状の網目を作っている。表皮細胞からの分泌直後、無方向に配向しているセルロース繊維を正方格子状の構造を取らせる方法を、計画班・山崎は数理モデルにより解析した。その結果、X 方向と Y 方向に交互に張力が発生するとき、セルロース繊維の自己集合作用により正方格子状の網目ができることが解った。そこで、表皮細胞における張力の方向を知るため、表層の F アクチンを観察すると、正方格子フィルターの X 方向と平行に配向していた (図 3)。阻害剤によって細胞表面上の F アクチンの配向を攪乱すると、餌を濃縮できないハウスが現れるようになり (図 4A)、入口の網目も崩壊していた (図 4B)。

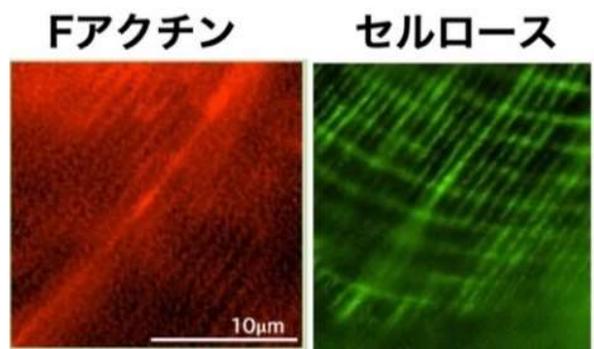


図 3 縞状 F アクチンとセルロース

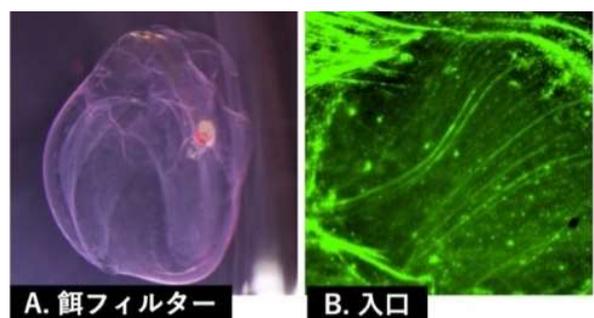


図 4 アクチン阻害による網目崩壊

さらに、網目形成の初期を詳しく観察すると、セルロース分子がFアクチンに沿って、ドット状に整列する興味深い現象を発見した(図5)。これらの結果から、Fアクチンによって生み出される方向性のある張力、あるいは、Fアクチンが作る方向性のある表面構造が、正方格子状の網目を作り出すという仮説を得た(図6)。この仮説を確かめるために、網目形成時のセルロース繊維の動態と、細胞表面の3D形状との関係を、走査電顕、ライブイメージング等で調べている。

次に、ハウスの3D構造に関してであるが、実は、ハウスがあまりに薄く脆弱であるため、正確なハウスの3D構造は、本計画研究の開始時には世界のだれも正確に記録することができていなかった。小沼は、薄いハウスの壁をイメージングできる条件を模索し、ライトシート顕微鏡(QuVi SPIM)による撮影手法を確立した(図7)。得られた3Dデータを3Dプリンターで出力することで、ハウスの立体構造を手にとって、複雑なダクト構造を詳細に観察できるようになった(図8)。このことは、全体構造の理解を進めるとともに、以下に述べる折りたたまれた状態からの変形のプロセスを理解するためにも大いに役に立っている。

折り畳みの各部分と展開後の立体構造の部位との対応を解明するため、折り畳み部分が展開後どの部位に対応するかを追跡可能な手法を新たに開発した(図9)。ハウスの繊維は、疎水性であることから、ゴマ油を折り畳まれたハウスに顕微注入すると、表面に定着することが解った。油滴の位置を追跡することで、折り畳み構造と完成形との対応関係を明らかにすることが可能である。すでに、展開前後での、大まかな位置関係と、一部、展開途中で表裏が逆転する部位があること、などが解っている。

また、計画班・井上と連携し、展開プロセス全体を数理モデル化し、アニメーションとして出力する作業にも取り掛かっている。この数理手法は、カブト角原基の折り畳みと展開の研究に開発されたものを応用している。解析に必要な展開前の折り畳み構造の情報は、折り畳まれたスペア(図10左)を取り外す技術を活用し、撮影して入手する(図10右)。この連携により、折り畳み形状と展開後のハウス形状との対応関係が明らかになるだろう。

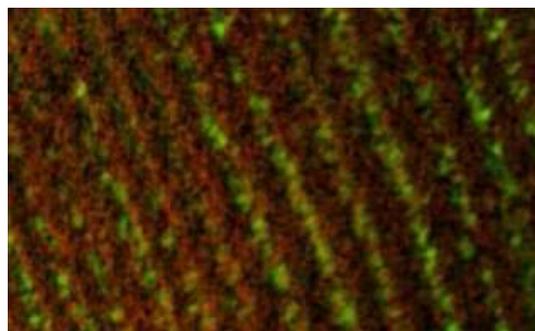


図5 セルロースがドット状に整列

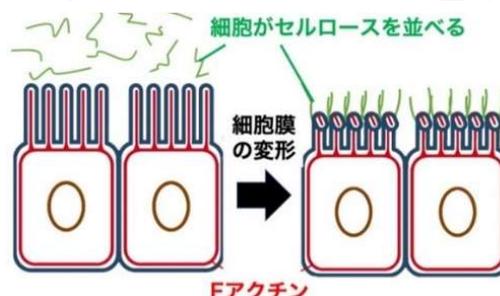


図6 細胞表面の網目形成仮説

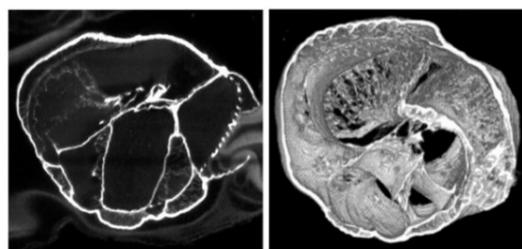


図7 ハウス断面像(左) 内部構造(右)



図8 3Dプリンターによる模型

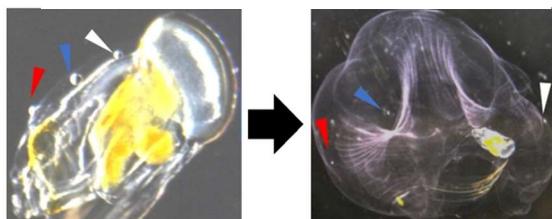


図9 折り畳み標識。注入ゴマ油(矢頭)

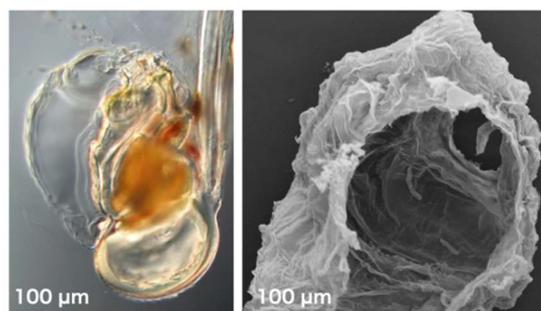


図10 スペア(左)とその内部(右)

(A02 計画・井上) 生物の面構造を作る折り畳みと展開の力学

(1) 領域設定期間内の目的および中間評価実施時までの進展状況

生物の発生では、マイクロな要素（細胞）が、多数集合して相互作用した結果、マクロな形態が生じる。マイクロな挙動の集合が、どのようにしてマクロで複雑な「形態」を創出するかを知るために必須なのが、数理モデルやシミュレーションである。しかし、シミュレーションには、要素の数が極端に多くなると、計算負荷が上がりすぎ、事実上、解析できなくなるという問題が存在する。また、組織の部分ごとの成長や変形過程など、実験サイドで必要とされるデータを詳細に解析するツールも限られていた。

井上班では、実験班の研究に参加し、彼等の問題に取り組むことで、上記の課題を実用的なレベルで解決することを目指し、これまでに二つの成果を得た。一つ目は、多細胞系の変形に汎用されている 3D バーテックスモデルに代わる、新たな数理モデルの開発である(Mimura T. and Inoue Y., JTB, 2023)。この新奇モデルは、計算効率を大幅に向上させつつ、細胞から組織レベルまでの複雑な相互作用を捉えることができる。二つ目は、シート状組織が成長し変形する過程での面積変化を推定できる強力な解析ツールの開発である。この手法により、面積変化が最も顕著な領域を特定し、その領域を中心に細胞の動きを詳細に調べるといった新たな戦略が可能となる。曲面の成長に依存する形態形成を示す現象は、非常に幅広いことから、この手法の汎用性は非常に高いと考えている。

(2) 研究成果

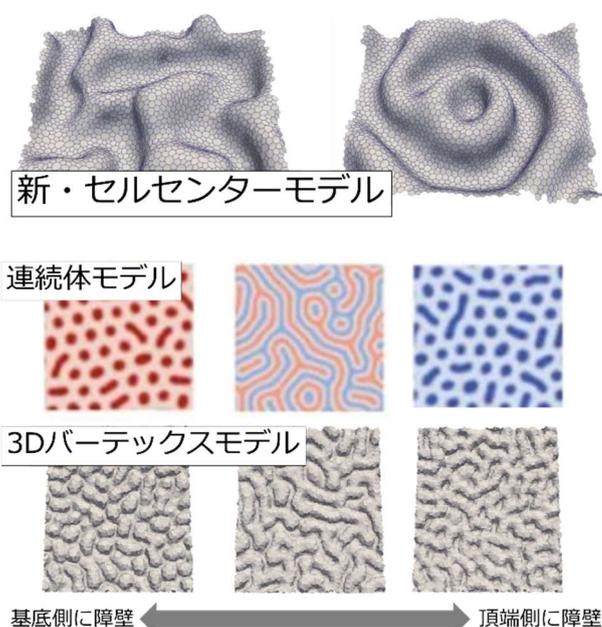
(2-1) 計画研究

大規模スケールの多細胞力学にアプローチする新しい数理モデルの開発

我々が前身の新学術領域から開発してきた 3D バーテックスモデルは、細胞形状を多面体として表し、組織の変形を細胞レベルの多面体の変形として力学解析できる優れた数理モデルである。しかし、この詳細な幾何学的情報を扱うがゆえに、器官レベルの大規模解析には計算時間の観点から適していない。そこで、我々は計算効率を高める新しいモデル、セルセンターモデルを開発した。このモデルは細胞の重心、すなわちセルセンターを用い、組織変形を細胞重心の運動から解析できる。そのうえ、隣接細胞の重心情報を利用して細胞形状を復元できるため、形状を多面体として保持する必要がなく、3D バーテックスモデルよりも効率的である。ただし、既存のセルセンターモデルは細胞形状の復元に制限があり、3D 空間中の曲面状組織（例えば本領域研究で扱う上皮シートの折り畳み）には適用ができなかった。このことから、セルセンターモデルの解析対象は、これまで 2D 平面に限定されていた。それは立体の世界を平面に投影するようなもので、多くの情報が失われていた。

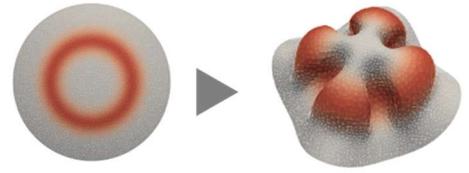
我々はその制約を克服し、世界で初めて、セルセンターモデルの 3D 化に成功した(Mimura T. and Inoue Y., J. Theor. Biol. 2023)。この新・セルセンターモデルの優位性は、細胞重心の動きから多細胞組織の 3D 変形を解析できること、計算速度が 3D バーテックスモデルの約 50~100 倍という驚異的な高速性にある。現在、この高速性を活かし「データ同化」手法の開発を進めている。これは、シミュレーションと観測データを融合させるものである。これが完成すれば、発生過程を記録したイメージングデータから細胞 1 つ 1 つの力学状態の変化を推定可能になる。

さらにもう 1 つ、より大規模で、細胞の離散性が見えなくなるような連続スケールの解析に適した新たな数理モデルを開発した (Morikawa K. et al., Sci. Rep. 2022)。このモデルは、上皮シートの変形に見られる皺の複雑なパターン形成を効率的に計算でき、様々な力学的条件の影響を研究するのに適している。現在、このモデルを用いて、上皮シートの皺形成の原理の解明に、新たな視点（トポロジー）から取り組んでいる。



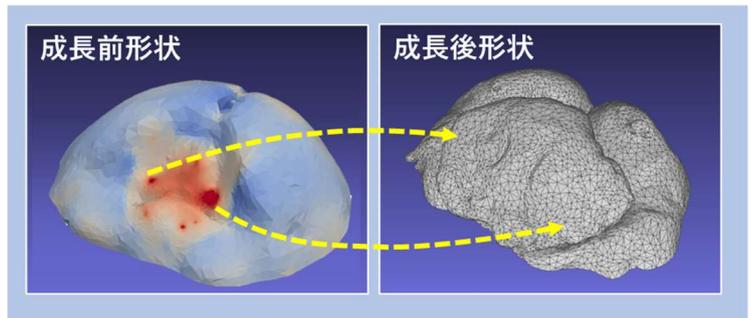
成長する曲面形状における面積変化の定量推定手法

生物における曲面形状は、人の肺や網膜などの器官・組織の表面形状から昆虫の外骨格や植物の葉・花などの外形状に至るまで幅広く見られ、生物の機能と深く結びついている。しかし、これらの曲面形状がどのように形成されたのかと問われても、これら完成形からは、どの部分がどのように成長したかを直感的に推測することは難しい。例えば、右図は、平面状の円盤の赤いリング部分が成長（面積拡大）した結果であるが、リングが成長すると、まるで四つ葉のクローバーのような形状になると、いったい誰が想像できるだろうか。このような単純な形においてさえ、完成形から時間を遡って成長前の面積拡大を想像することは不可能である。



この課題を解決するため、我々は成長後の 3D 形状から、時間を遡って成長前の各部分がどれだけ面積拡大したかを推定できる新しい手法を開発した。この手法を利用すれば、面積拡大が顕著な領域を特定し、その領域を中心に細胞の動きを詳細に分析するという新たなアプローチが可能だ。

新美班と協力し、この手法をカブトムシの角原基形成に適用し、顕著に高い面積拡大率を示す領域を特定した。この領域は、角原基の左右の縁に位置し、細胞分裂が特に活発であることが実験的に確認されている。これは我々の手法が形態形成のプロセスを解明する有力なツールとなる可能性を示している。



(A02 計画・山崎) 構造最適化による形態形成原理の解明とその工学応用

(1) 領域設定期間内の目的および中間評価実施時までの進展状況

構造最適化は、工学的な設計要求を満たすように、構造物の最適な形態を数理的根拠に基づき創成する方法論である。この計算手法を用いると、特定の物理量を最小にする空間構造(=3D形態)が設計できる。面白いことに、椅子のフレームや2次蓄電池の電解液流路を構造最適化で設計すると、それぞれ、骨梁構造やカワカイメンの水管と似た「生物的な」構造が得られる。(図1) このことは、生物進化により獲得された形態が、ある種の最適化の結果として理解可能であることを示唆している。本研究ではこの点に着目し、実験系班員が対象とする生物の形態が、単純な物理量(水流の抵抗、表皮のテンション、筋肉による圧縮など)の構造最適化で生まれるかどうかを試す。正確な形態が、最適化の単純な計算で生まれることが解れば、実験を進めるにあたり、有用且つ大きな指針となるはずである。また、その知見は、複雑な(生物的な)形態を自動的に生み出す新しい工業技術に応用できるはずである。



図1 工業製品の最適構造と生物の相同関係

これまでの、構造最適化モデルを用いて、以下の具体的な形状を、かなり正確に再現することに成功している。

- ①オタマボヤハウスの流入口フィルター=体表の力に抵抗する最適構造
- ②カイメンの水管構造=カイメンの栄養吸収量の最適構造
- ③魚類椎骨の外形状=魚類椎骨の荷重を支える最適構造

これらの例は、上記の各要素が、形態形成のキーになるという新しい仮説を提示するとともに、素材の物理特性に対して最適化された加工法=生物の建築工法という考え方を具体的に示すものである。

(2) 研究成果

(2-1) 計画研究

① オタマボヤハウスのフィルター形成の構造最適化モデル

オタマボヤハウスの流入口フィルターには、生物の形態とは思えないほど正確な直交格子状の網目が備わっている(図2a)。この直交格子は、平面状の表皮細胞から分泌されたセルロースが自己集合により生じるが、周囲に直交するような構造は存在しない。そのため、どの様にしてこの直交格子ができるのかについては、未知であり、仮説すら存在してなかった。

構造最適化による推定を行うため、まず、どの様な物理的な過程が存在しうるかを調べた。フィルター部分のセルロースを分泌する表皮は平面状であることから、可能性のある物理過程としては「引っ張り」のみである、と考え、平面状の場で自己集合するセルロースに、縦横の引っ張り力を与えることで、格子構造が出現するかどうかを、様々なパラメータ値を変更しつつ計算した。その結果、図2(c)に示すように、縦と横の方向の変形に抗するようセルロースを付与すると、図2(b)に示す正方格子が出現した。すなわち、縦横の格子は、引っ張り操作に対抗するために「最適化された構造」であることが証明される。この仮説を実験系に当てはめて考えると、「正方格子に沿った方向に張力を発生する装置が存在するはず」という可能性が導かれる。実際に、小沼による検証実験が行われたところ、予想通り、アクチンファイバーが、正方格子と同じ方向に整列していることが解った。(計画班・小沼を参照)。

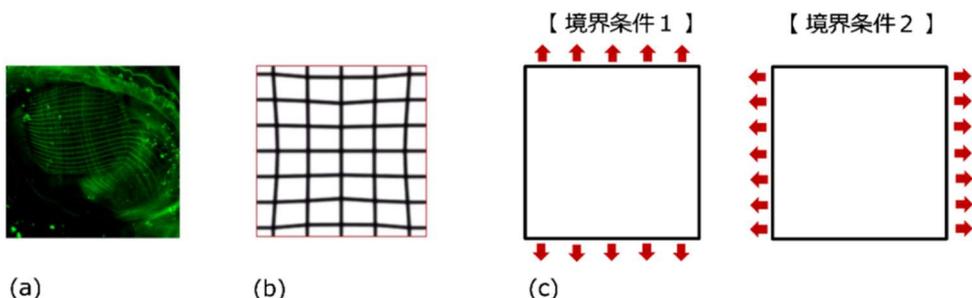


図2(a)オタマボヤハウスの流入口フィルターの写真(b,c)その形成を説明する構造最適化モデル

② カイメンの水管形成の構造最適化モデル

カイメンの体には網目状に広がる水管システムが存在し、これによって体外から栄養を摂取している。この水管は大小に分岐し、驚くべきことに、全体としては美しいフラクタル構造を形成している(図 3a)。カイメンのような進化的にも古い生物がどのようにしてこのフラクタル構造を生み出しているかは長らく不明であった。

しかし、構造最適化モデルを適用することで、これを解明する手掛かりを得ることができた。水の流れを模したモデルにおいて、水管が伸びる際に水中の栄養素が水管の壁を透過して最大の栄養吸収量を得られるようにすると、図 3(b)で見られる最適構造が形成される。これは、カイメンの水管のフラクタルな特性をうまく捉えている。この結果から、**カイメンの水管システムのフラクタル構造が、栄養吸収効率を最大化するための高度に最適化された仕組み**であることが示唆される。これは生物学において、形態と機能がどのように緊密に連携して進化してきたかを示す魅力的な例となるかもしれない。

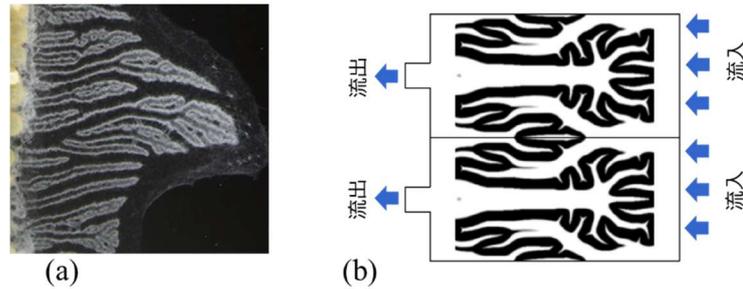


図3 (a)実物のカイメンの水管と(b)構造最適化モデル

(A02 計画・秋山) 生物による針状素材を用いた建築原理の数理

(1) 領域設定期間内の目的および中間評価実施時までの進展状況

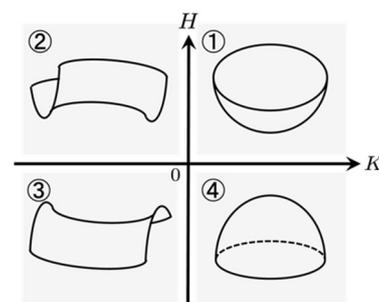
秋山班の本学術領域に存在する意義は、他の 2 つの理論班とは、やや異なる。近年、数理モデルを使った研究が、注目されているが、汎用されている数理モデルの種類は、実はそれほど多くはなく、各理論研究者も、それらの汎用モデルのどれかひとつの使い手であることがほとんどである（反応拡散、3D パーテックス、構造最適化など）。しかし、生物の形態形成現象は非常に多様であり、既存のモデルでは対応できない性質を持つ現象が多く、そのような実験系を持つ研究者は、協力してくれる理論学者を探すことが難しい。一方、数学者である秋山は、特定の計算手法に特化したエキスパートではなく、**幅広い数学的知識を利用して、誰も、モデル化したことのない現象の数理モデルを提供する。**（井上、山崎は工学者であり、秋山は数学者である。）具体的には、計画班・船山と連携し、棒状構造の形態形成プロセスを数理的に解析する取り組みを重点的に進めている。さらに秋山は、公募班を含む数理チームのコーディネータと統括を担当し、幅広く共同研究を展開している。これにより、本計画研究は、多岐にわたる研究テーマを数学的に統合した視点から捉え、新しい知見と解決策を生み出すプラットフォームとして機能している。以下に列挙するように、これまでに、様々な成果を挙げており、これは本計画研究が目指す実験系の課題解決へのコミットメントを具体的に示している。これらの研究活動を領域内外で広範囲に展開しており、生物学分野において、数学によって切り拓く新たな道を示している。

(2) 研究成果

(2-1) 計画研究

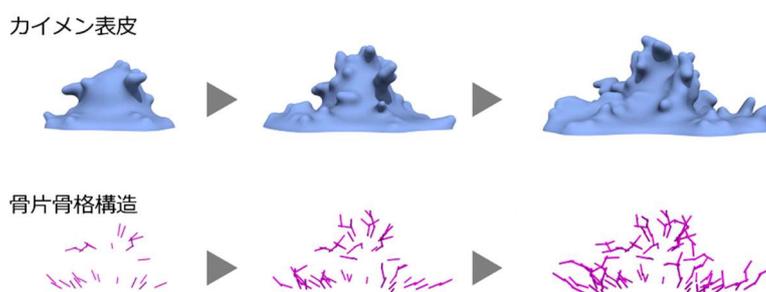
棒状素材を用いたカイメンの形態形成に迫る 3D モデル構築

骨片運搬細胞が、中央の現場監督の指示もなく、カイメン表皮を支える骨片骨格構造をどのように構築するのか、その謎の解明に数理的にアプローチしている。これまでに開発してきた 2D カイメンモデルによれば、骨片が連結して骨格構造を形成する条件は、骨片が凸形状の表皮に刺さるときであることが示唆されていた。しかし、3D の現実的な環境では、表皮は曲面となるため、「凸形状」の定義は一義的ではない。右図でみるように、曲面上では、骨片運搬細胞の移動方向に応じて、条件④だけでなく、条件②や③も凸形状となり得る。したがって、3D 空間では、骨片がどの条件下で連結するのかが単純ではなく、これを解明するために数理モデルの利用が重要である。



この問題に取り組むため、条件①～④を骨片配置条件として 3D カイメンモデルを構築し、シミュレーションを実施した。その結果、**骨片同士が連結する頻度が高い条件は、最も多いのが凸形状の条件④**であり、次いで鞍形状の条件③であることが明らかとなった。

骨片が表皮に刺さり、その骨片に沿って表皮が持ち上がることで、骨片の先端近くの表皮は、条件④に示される凸形状となることが解った。これは、凸形状部分には既に骨片が存在し、新たに骨片が配置されることで、骨片同士が自然と連結し、骨片骨格構造が形成されることを意味する。この発見は、船山が提唱する凸形状の重要性を数理的に裏付けるものである。加えて、今



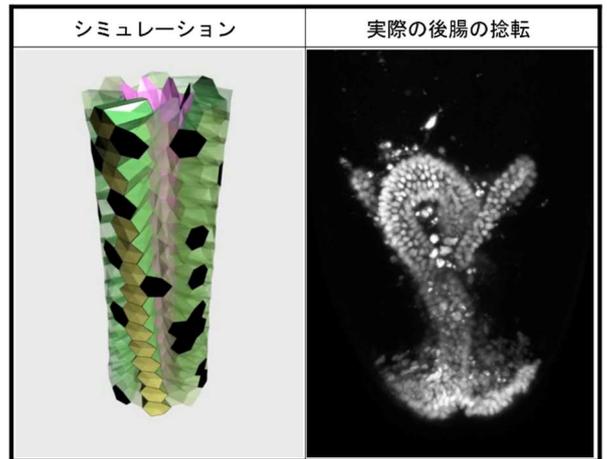
回の研究で驚くべき新たな発見として、条件③の鞍形状でも骨片同士が連結することが判明した。鞍形状の部分には、骨片運搬細胞の移動経路である可能性が考えられ、これが生物学的にどのような意味を持つのかは、今後の船山の研究によって明らかにされるだろう。

一方、船山が見出した直交する柱と梁の構造（計画班・船山の項を参照）は、現在の数理モデルでは偶然にしか生じない。この事実を別の角度から捉えたと、実際のカイメンには、この偶然性を安定させる何らかのメカニズムが存在する可能性がある。今後の研究期間では、どのような細胞操作がこの直交構

造を生み出すのか、その謎に数理的にアプローチする。

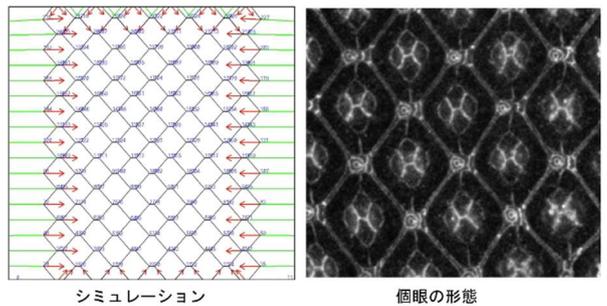
(2-2) 公募研究との共同研究成果

(公募班・稲木) ショウジョウバエの後腸の捻転を解析する **3D Vertex Dynamics Model** を提供している。これまで、2次元的な解析により、腸管の捻転運動は、頂端側の細胞形状のキラリティが解消されることが原因とされてきた。しかし、腸管の構造から、内腔側にある頂端面は基底面に比べて非常に小さいため、3Dでの腸管捻転を引き起こす主要な力の発生源としては考えにくいことが課題であった。この課題に答えるため、頂端面のキラリティを結果として再現するような細胞のねじれを導入したシミュレーションにより、我々は基底面のねじれが腸管捻転の方向をも決定する重要因子であることを突き止めた。現在、稲木と連携して実験観察による検証を進めている。



(公募班・松野) ショウジョウバエの腸の左右非対称性の決定因子は明らかになっていなかった。松野とともに、数理予想を活かした研究立案を行い、細胞核位置のデータ解析を行った。この結果、左右非対称性には核の位置決めが重要であることを松野とともに明らかにした。(Shin, D. et al Development 2021).

(領域外連携・佐藤純教授-金沢大) 同じ形状が隙間なく敷き詰められたタイルパターンは様々な生物において見られるが、その中でも昆虫の複眼に見られる物理的に安定な六角形のタイルがよく知られている。しかしながら、エビやロブスターでは四角形のタイルパターンが見られ、ハエの一部の変異体も同様に四角形を示す。これは物理的な安定性だけがタイルの形状を決定するわけではないことを示している。本計画研究では、シミュレーションによる研究から、複雑なパターン形成における幾何学的なメカニズムの解明に貢献した。(Hayashi, T. et al. Current Biology 2022).



7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、主催シンポジウム等の状況。令和5年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

研究項目 A01

計画研究

<発表論文・査読有：以下を含む31件>

1. Hagiwara J, Nozawa L, Ohtsu I, Shinohara T, *Gotoh H. Pupal RNAi methods for analyzing adult development in stag beetles. *Entomological Science*, in press, (2023).
2. Nakagawa H, Aramaki T, Kondo S, *Kuroda J Collagen9a1c localizes to collagen fibers called actinotrichia in zebrafish fins. *MicroPubl Biol.*, 2023:10.17912. (2023).
3. Morita, S., Shibata, T. F., Nishiyama, T., Kobayashi, Y., Yamaguchi, K., Toga, K., Ohde, T., Gotoh, H., Kojima, T., Weber, J. N., Salvemini, M., Bino, T., Mase, M., Nakata, M., Mori, T., Mori, S., Cornette, R., Sakura, K., Lavine, L. C., Emlen, D. J., *Niimi, T. and *Shigenobu, S., The draft genome sequence of the Japanese rhinoceros beetle *Trypoxylus dichotomus septentrionalis* towards an understanding of horn formation. *Sci. Rep.*, 13, 8735. (2023).
4. Tajiri R, Hirano A, Kaibara Y, Tezuka D, Chen Z, *Kojima T, Notch signaling generates the "cut here line" on the cuticle of the puparium in *Drosophila melanogaster*, *iScience*, in press, (2023).
5. Kondo S. The present and future of Turing models in developmental biology. *Development*. 149(24):dev200974. (2022).
6. Morita S, Sakura K, Gotoh H, Emlen DJ, *Niimi T, Recent advances in understanding horn formation in the Japanese rhinoceros beetle *Trypoxylus dichotomus* using next-generation sequencing technology. *Current Opinion in Insect Science*, 51: 100901. (2022).
7. Nakagawa H, Kuroda J, Aramaki T, *Kondo S, Mechanical role of actinotrichia in shaping the caudal fin of zebrafish. *Dev Biol.* 481:52-63. (2022).
8. Ohtsu I, Chikami Y, Umino T, *Gotoh H, Evaluation of Body Size Indicators for Morphological Analyses in Two Sister Species of Genus *Dorcus* (Coleoptera, Lucanidae). *Journal of Insect Science*, 22(5), 7. (2022).
9. *Onuma TA and Nishida H, Developmental biology of the larvacean *Oikopleura dioica*: Genome resources, functional screening, and imaging. *Development Growth and Differentiation*. 64: 67-82. doi: 10.1111/dgd.12769 (2022).
10. #Akai N, *#Ohsawa S(#Equal Contribution), Sando Y, *Igaki T., Epithelial cell-turnover ensures robust coordination of tissue growth in *Drosophila* ribosomal protein mutants *PLoS Genetics*, 17, e1009300 (2021).
11. Kondo S, Watanabe M, Miyazawa S. Studies of Turing pattern formation in zebrafish skin. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 379(2213):20200274. (2021).
12. Matsuda K, Gotoh H, Adachi H, Inoue Y, *Kondo S. Computational analyses decipher the primordial folding coding the 3D structure of the beetle horn. *Sci Rep.* 11(1):1017. (2021).
13. *Onuma TA, Nakanishi R, Sasakura Y and *Ogasawara M, Nkx2-1 and FoxE regionalize glandular (mucus-producing) and thyroid-equivalent traits in the endostyle of the chordate *Oikopleura dioica*. *Developmental Biology*. 477:219-231 doi: 10.1016/j.ydbio.2021.05.021. (2021).
14. *Tajiri R, Fujiwara H, *Kojima T "A corset function of exoskeletal ECM promotes body elongation in *Drosophila*." *Communications Biology* 4, 88 (2021).
15. Adachi H, Matsuda K, Niimi T, Kondo S, *Gotoh H. Genetical control of 2D pattern and depth of the primordial furrow that prefigures 3D shape of the rhinoceros beetle horn. *Sci Rep.*10(1):18687. (2020).

<学会発表：以下を含む 22 件>

(内) 招待講演・基調講演 14 件

1. Ohsawa S “ECM remodeling triggers the deformation of the folded epithelial tissues during *Drosophila* development” 第 74 回 日本細胞生物学会シンポジウム “New perspective in adhesion phenomena underlying multicellular systems” (招待講演) (2022)
2. 後藤寛貴、萩原仁、野澤怜温, クワガタムシにおける「ピン留め&退縮」による形態形成, 日本昆虫学会第 82 回 (招待講演) (2022)
3. Niimi, T. and Morita, S.: Towards the elucidation of the horn formation mechanism in the Japanese rhinoceros beetle using NGS analyses. The 43rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, Workshop 1AW-14, “Adaptive evolution and genome-wide analysis of fish and insects”, (招待講演)(2020).

<書籍 3 件>

1. 数理科学 カイメンの形作りとその数理的アプローチに関して 秋山正和 船山典子 2021 9 月号
2. いきものカタチ 続・波紋と螺旋とフィボナッチ-多彩なデザインを創り出すシンプルな法則 近藤滋 学研 2021/9/30
3. Morita, S., Sakura, K. and *Niimi, T. (2022) Spectrum of Sex in a Horn of the Japanese Rhinoceros Beetle. In *Spectrum of Sex: The Molecular Bases that Induce Various Sexual Phenotypes.* (Tanaka, M. and Tachibana, M., eds.), pp. 3-12. Springer Nature Singapore Pte Ltd., Singapore.

<主催シンポジウム等：以下を含む 11 件>

1. 第 46 回 日本分子生物学会年会ワークショップ “Mechanisms of morphogenesis by non-cellular materials”(2023 年 12 月)
2. 第 75 回日本細胞生物学会シンポジウム “New directions in the role of cell adhesion in multicellular systems” (2023 年 6 月)
3. 第 43 回日本分子生物学会年会ワークショップ “Bridging the gap between upstream and downstream mechanisms on morphological diversification in insects” (2020 年 12 月)
4. 第 43 回日本分子生物学会年会ワークショップ The architectural style of the body depending on the physical properties of the materials (2020 年 12 月)

公募研究

<発表論文・査読有：以下を含む 43 件>

1. Ghosh K., Takahashi D., *Kotake T. (2023) Plant type II arabinogalactan: Structural features and modification to increase functionality. *Carbohydr. Res.*, in press (2023).
2. Lai YT, Sasamura T, Kuroda J, Maeda R, Nakamura M, Hatori R, Ishibashi T, Taniguchi K, Ooike M, Taguchi T, Nakazawa N, Hozumi S, Okumura T, Aigaki T, *Inaki M., *Matsuno K. The *Drosophila* AWP1 ortholog Doctor No regulates JAK/STAT signaling for left-right asymmetry in the gut by promoting receptor endocytosis. *Development* 150(6): dev201224 (2023).
3. Sakamura, S., Hsu, F.-U., Tsujita, A., Abubaker, M. B., Chiang, A.-S., *Matsuno, M. Ecdysone signaling determines lateral polarity and remodels neurites to form *Drosophila*'s left-right brain asymmetry. *Cell Reports* 112337-112337 doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112337 (2023).
4. Kawabata K, Kim J, Chang M, Kimura T, Kishida A, Ushida T, *Furukawa K. Narintadeach Charoen sombut, Internal radial perfusion bioreactor promotes decellularization and recellularization of rat uterine tissue, *J Biosci Bioeng.*;133(1):83-88. doi: 10.1016/j.jbiosc.2021.09.007. (2021).
5. *Kimura-Yoshida C, Mochida K, Kanno S and *Matsuo I USP39 is essential for mammalian epithelial morphogenesis through upregulation of planar cell polarity components. *Communications Biology* 55 (1): 378 doi: 10.1038/s42003-022-03254-7 (2022).
6. Kurihara K., Ito T., Sato Y., Uesugi T., Yamauchi S., Komatsu M., Saito S., Domae M., *Nishino H. Management of Nuisance Macromoths in Expressways through Academic-Industrial Collaboration: Lig

- ht Trap Designed on the Basis of Moths' Preferences for Light Attributes. *Zoological Science* 39: 307-319 (2022).
7. Takagishi M, Aleogho B, Okumura M, Ushida K, Yamada Y, Seino Y, Fujimura S, Nakashima K, and *Shindo A Nutritional control of thyroid morphogenesis through gastrointestinal hormones. *Current Biology* 32(7): 1485–1496 (2022).
 8. *Matsuo K, Tamura R, Hotta K, Okada M, Takeuchi A, Wu Y, Hashimoto K, Takano H, Momose A, Nishino A. Bilaterally asymmetric helical myofibrils in ascidian tadpole larvae. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 9:800455. DOI: 10.3389/fcell.2021.800455. (2021)
 9. Shin, D., Nakamura, M., Morishita, Y., Eiraku, M., Yamakawa, T., Sasamura, T., Akiyama, M., *Inaki, M. and *Matsuno, K. Collective nuclear behavior shapes bilateral nuclear symmetry for subsequent left-right asymmetric morphogenesis in *Drosophila*. *Development* 148 (18), dev198507 doi.org/10.1242/dev.198507 (2021).

<学会発表：以下を含む 52 件>

(内) 招待講演・基調講演 11 件

1. Yamashiro, S. et al., Force transmission via dynamic stretching of Talin as revealed by live-cell single-molecule imaging, American Physical Society March Meeting (招待講演), (2023).
2. 古川可奈, 輪状軟骨の"パターン"と"形"を生み出す謎を解く, 日本機械学会第 35 回バイオエンジニアリング講演会 (招待講演) (2023).
3. Matsuo I. et al., Intrauterine pressures cushioned by Reichert's membrane are crucial for early mouse morphogenesis, 第 44 回日本分子生物学会年会 MBSJ2021 (招待講演), (2021).

<書籍：以下を含む 6 件>

1. 田村宏治. 進化の謎をとく発生学：恐竜も鳥エンハンサーを使っていたか. 岩波ジュニア新書. 2022. 岩波書店
2. 「細胞内蛍光単分子イメージングによるミオシン張力依存的なアクチン線維安定化の証明」、*山城佐和子、渡邊直樹：生体の科学（医学書院）、第 72 巻 3 号、234-238 ページ、2021 年 6 月
3. *Miyata T Mechanical and physical interactions involving neocortical progenitor cells (Chapter 7), In *Neocortical Neurogenesis in Development and Evolution*, Huttner W. B., ed., Wiley, 2023 (in press, 10 月刊行予定)

<主催シンポジウム等：4 件>

1. 第 44 回日本分子生物学会年会ワークショップ「細胞骨格・細胞運動研究のフロンティア」（2021 年 12 月）
2. 第 75 回日本細胞生物学会年会シンポジウム「メカノバイオロジー研究で迫る細胞-微小環境の相互作用」（2023 年 6 月）
3. Institute for Protein Research (IPR) International Seminar “Towards controlling the Notch signaling pathway?” (2022 年 1 月)
4. 第 45 回 分子生物学会年会 ワークショップ主催 「細胞外環境を起点とした力による形態形成」（2022 年 12 月）

研究項目 A02

計画研究

<発表論文・査読有：以下を含む 7 件>（実験チームとの共著は A01 に集計）

1. Mimura T., *Inoue Y., Cell-center-based model for simulating three-dimensional monolayer tissue deformation, *Journal of Theoretical Biology*, doi:10.1016/j.jtbi.2023.111560 (2023).
2. Hayashi T, Tomomizu T, Sushida T, Akiyama M, Shin-Ichiro Ei, *Sato M. Tiling mechanisms of the *Drosophila* compound eye through geometrical tessellation, *Current Biology*. 32: 2101-2109.e5 (2022).

3. Kinoshita A, Naito M, Wang Z, Inoue Y, Mochizuki A, *Tsukaya H, Position of meristems and the angles of the cell division plane regulate the uniqueness of lateral organ shape, *Development* (2022).
4. Morikawa K, Kuroda D, *Inoue Y, Impact of environmental asymmetry on epithelial morphogenesis, *Sci. Rep.* 12:11326 (2022).
5. *Sakashita M., Yamasaki S., Yaji K., Kawamoto A., and Kondo S., Three-dimensional topology optimization model to simulate the external shapes of bone, *PLOS Computational Biology*, Vol. 17, No. 6, p. e1009043 (2021).

<学会発表：以下を含む 40 件>

(内) 招待講演・基調講演 15 件

1. 坂下美咲, 脊椎の形態多様性と外力の関連を理解する数理・実験の協働的アプローチの構築, 日本機械学会第 35 回バイオエンジニアリング講演会(招待講演), (2023).
2. 森川 健太郎, 森田 慎一, 左倉 和喜, 後藤 寛貴, 新美 輝幸, 井上 康博, 調和写像法を用いた上皮形態形成における面積拡大率分布の推定, 日本機械学会 第 33 回バイオフィロンティア講演会(博士学生招待講演), (2022).
3. Akiyama M., A three-dimensional vertex dynamics model for understanding the twisting phenomenon of the hindgut of *Drosophila*", *Society for Mathematical Biology Annual Conference* (招待講演) (2021).

<主催シンポジウム等：以下を含む 7 件>

1. 日本機械学会第 35 回バイオエンジニアリング講演会オーガナイズドセッション「非細胞素材の加工による形態形成」 2023 年 6 月 4 日
2. 9th World Congress on Biomechanics, *Computational Methods in Cell Mechanics 1*, (2022)
3. 非細胞素材の加工による「からだ」の形づくりの数理, 日本数理生物学会年会, (2021)
4. *Methods and Applications in Mathematical Life Sciences* : 変革 A:3G+∞ Fusion Meeting (2022)

公募研究

<発表論文・査読有：3 件>

1. Tsutsumi, M., Saito, N., Furusawa, C., A deep learning approach for morphological feature extraction based on variational auto-encoder: an application to mandible, *npj systems biology and applications*, in press (2023).
2. Omachi, Y., *Saito, N., & *Furusawa, C., Rare-event sampling analysis uncovers the fitness landscape of the genetic code, *PLOS Comp. Biol.* 19, e1011034 (2023).
3. Hatakeyama, Y., *Saito, N., Mii, Y., Takada, R., Shinozuka, T., Takemoto, T., ... & *Takada, S., Intercellular exchange of Wnt ligands reduces cell population heterogeneity during embryogenesis, *Nat. Comm.* 14(1), 1924 (2023).

<学会発表：以下を含む 26 件>

(内) 招待講演・基調講演 8 件

1. Imai Y., Ishida, S., and Matsunaga, D., Escape of small capsules from large capsules aligned in confined shear flow: a computational study, 9th World Congress of Biomechanics, (招待講演), (2022)
2. Tachikawa M, Physical modeling for the self-organization the Golgi apparatus morphology, 9th World Congress of Biomechanics (招待講演), (2022)
3. 斉藤 稔, “マクロピノサイトーシス動態の 3D 数理モデリング” 数理生物学会シンポジウム「細胞内小器官ダイナミクスの数理」(招待講演) (2022)

<主催シンポジウム等 1 件>

1. 国際会議 “Statistical Physics and Information-Processing in Living Systems” (2023 年 8 月)
<http://webpark1926.sakura.ne.jp/biophys/>

研究項目 B01

公募研究 (本研究項目は公募研究のみに設定)

<発表論文・査読有：以下を含む 12 件>

1. *Chattrairat K, *Yasui T, Suzuki S, Natsume A, Nagashima K, Iida M, Zhang M, Shimada T, Kato A, Aoki K, Ohka F, Yamazaki S, Yanagida T and Baba Y, All-in-One Nanowire Assay System for Capture and Analysis of Extracellular Vesicles from an ex Vivo Brain Tumor Model, ACS Nano, 17, 2235-2244. (2023).
2. Maeda E, Ando Y, Takeshita K, *Matsumoto T. Through the cleared aorta: three-dimensional characterization of mechanical behaviors of rat thoracic aorta under intraluminal pressurization using optical clearing method, Sci. Rep. 12:8632 (2022).
3. Fan Y, Wang JF, Kim J, Maeda E, *Matsumoto T. Dependency of the deformation of cell nucleus on stretch direction of tissue: Possible mechanotransduction pathway to anisotropic response of aortic media to hypertension, J Mech. Behav. Biomed. Mat. 133:105326 (2022).
4. *T. Yasui, P. Paisrisarn, *T. Yanagida, Y. Konakade, Y. Nakamura, K. Nagashima, M. Musa, I. A. Thiodorus, H. Takahashi, T. Naganawa, T. Shimada, N. Kaji, T. Ochiya, T. Kawai and *Y. Baba, Molecular profiling of extracellular vesicles via charge-based capture using oxide nanowire microfluidics, Biosens. Bioelectron., 194, 113589. (2021).
5. Maeyama, K., Ishida, S., and *Imai, Y., Peristaltic transport of a power-law fluid induced by a single wave: a numerical analysis using the cumulant lattice Boltzmann method, *Physics of Fluids*, Vol. 34, 111911 (2022).

<学会発表：以下を含む 124 件>

(内) 招待講演・基調講演 23 件

1. Ito K. and Tsumori E., "Magnetic-Pneumatic Hybrid Soft Actuator", The 40th International Conference of Photopolymer Science and Technology (ICPST-40) (招待講演) (2023).
2. Matsumoto T, Microscopic Estimation of Mechanical Environment in Soft Biological Tissues to Elucidate Biological Response Driven by Force and Deformation, The 9th World Congress of Biomechanics, (基調講演), (2022).
3. 安井隆雄, ナノデバイスによる細胞外小胞の包括的解析, 第 9 回日本細胞外小胞学会, (招待講演), (2022)

<書籍：2 件>

1. キム・ジョンヒョン, 前田英次郎, 松本健郎：第 5 章 力で組織・細胞を制御する, 最先端ナノライフシステム研究 (最先端ナノライフシステム研究編集委員会編), 丸善プラネット, 30-35 (2022/3/29), 全 221 ページ
2. 安井隆雄, in *疾患バイオマーカーとしてのマイクロ RNA と診断応用*, eds. 落谷孝広 and 松崎潤太郎, シーエムシー出版, 2022, pp. 246-254.

<発明・特許：3 件>

1. 脂質ナノ粒子を融合する方法; 安井隆雄, 馬場嘉信; 特願 2022-168904; 令和 4 年 10 月 21 日
2. 微小液滴を形成する方法; 安井隆雄, 馬場嘉信; 特願 2022-151862; 令和 4 年 9 月 22 日
3. 対象液体に含まれる対象物質を分離する方法; 安井隆雄, 横井暁; 特願 2022-078243; 令和 4 年 5 月 11 日

以上

8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

計画班			面					棒					
			新美	大澤	小沼	船山	近藤	井上	秋山	山崎			
山城	橋村	小竹	西野	坪井	熊野		田村	松尾(勲)	齊藤	立川	今井	松本	
			安藤	松野			清木	古川(可)	佐藤(勝)			津守	
				小嶋			進藤	松尾(光)				山本	
				稲木			佐藤(伸)	宮田				安井	
				板倉			佐藤(有)	中邨				古川(克)	
培養細胞	原生生物	植物	無脊椎動物			脊椎動物		理論	設計理論	技術応用			
公募班			A01					A02		B01			

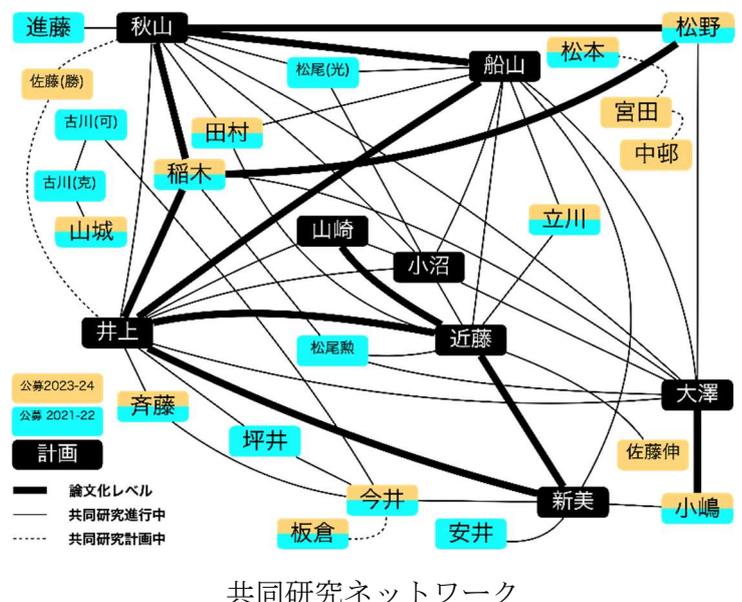
計画班と公募班の相乗的（縦方向）・相補的（横方向）な協力関係・活発な異分野間での共同研究

本領域研究は、計画研究 8 件（A01-5 件、A02-3 件）、公募研究 40 件（公募 1 期、2 期の合計）からなる。A01 班は生物の体の建築工法の実験研究を行う専門家で構成し、新たな原理の解明につながる可能性の高い実験系を保有する。A02 班は、生物学的観点から数理モデル化を行う数学・物理工学の専門家で構成し、A01 班が必要とする数理モデルを提供する。B01 班は、計測技術の新規開発を行う工学者と工学応用を目指すエンジニアで構成し、A01 班の技術支援や工学応用による社会実装を目指す。

領域全体の研究成果・価値の向上には、理論チームと実験チームの間の持続的な協力体制が不可欠である。その推進役となるのが、総括班である。既に計画班員間の協力体制は機能しており、主に公募班員を対象に、年に一度の領域会議に加え、年に二度の合宿形式のワークショップを実施して、協力体制の強化維持を行っている。

合宿は春と夏にそれぞれ 2~3 日間行われ、実験から得られたデータを参加者全員で議論する。その目的は現象のモデル化や解釈を行い、実験研究が進むべき方向性を見つけ出すことである。これらの議論には、研究課題ごとに約 3 時間、全員が協力して知恵と技術を出し合う。合宿期間中に、理論チームがプログラムの作成とシミュレーションを担当し、問題解決したこともある。全員が一つの目標に向かい知恵を絞るといふ合宿での体験を共有することで、チーム間の結束力が強化される。

このような活動により、公募班の 26 件の領域内共同研究（計画班と公募班間が 17 件）が生まれ、理論チームや工学チームが共同研究や連携の中核を担っている。



9 若手研究者の育成に係る取組状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、本研究領域が育成に取り組んだ「若手研究者」の定義を始めに示すこと。

「若手研究者」の定義：本研究領域では、大学院課程在籍者および博士号取得後8年内の非PI研究者に対して育成に取り組んでいる。

合宿形式ワークショップ（合宿）

実験チームが抱える課題の解決を目指して、総括班では年2回の合宿形式のワークショップを開催している。これは、若手研究者の育成においても大きなインパクトを与えている。コロナ禍でも対面議論を重視したこの合宿では、若手研究者が異分野間でのコミュニケーションを取るための技術、そして共同研究の立ち上げに必要な実験データの分析やアイデアの具体化について実践的に学べる機会となっている。この学びは、領域内留学による新たな技術獲得や、若手研究者が主導する共同研究の立ち上げに直接的に繋がっており、本領域研究の後半期間ではこれらが論文成果として結実するケースが増えると予想される。これらの進展状況は、我々が提供する合宿が若手研究者の成長と領域研究の発展に対して重要な役割を果たしていることを示している。このような育成の場の提供を引き続き行う計画である。

2021年度夏合宿(2021年 6月 23-24日 ハートンホテル京都 対面 20名 内：若手 11名)

2021年度冬合宿(2021年 12月 20-21日 ハートンホテル京都 対面 25名 内：若手 12名)

2022年度夏合宿(2022年 9月 25-27日 淡路夢舞台国際会議場 対面 24名 内：若手 9名)

2022年度春合宿(2023年 3月 9-10日 ハートンホテル京都 対面 21名 内：若手 10名)

領域内留学・人事交流

共通機器を設置している機関（京大、基生研）で数週間滞在して研究を行う領域内留学や、ポスドク・特定助教制度を通じた研究室間の人事交流を総括班としてサポートしている。この取り組みは、若手研究者が自分の研究室で学んだ技術に加えて、他の研究室で新たな技術やノウハウを習得する機会を提供している。また、理論系の若手研究者が実験系ラボで研究を経験することにより異分野間の理解が深まり、その結果、共同研究の進行がスムーズになっている。これらの結果は、総括班の取り組みが若手研究者の技能向上や共同研究の進展に大きな貢献を果たしていることを示している。



領域内留学の一例：井上班学生(D3,数理)が新美班に2カ月弱留学。数理解析対象のカプトムシの実験を学び、本物の角原基のサイズや物性を実感。実際のデータを解析に組み込む方法を磨き、新しい数理解析手法を開発。

海外挑戦へのエンカレッジ

総括班では、本領域研究の関連分野で活躍する日本人の海外PIのオンラインセミナーをこれまで2回企画した。これが若手研究者の成長とキャリアパスに大きな影響を与えている。当該研究者の最新の研究内容の紹介に加えて、留学から海外PIの地位を獲得するまでの体験談も共有された。これらの講演は若手研究者にとって海外での研究挑戦への励みとなり、その効果は具体的な成果としても現れている。実際、コロナ禍が落ち着き始めた段階で、領域内の若手研究者がスイスのETHへの海外研修に積極的に参加した。これらは、我々の育成プログラムが若手研究者のキャリア進展に対して有意義な影響を与えていることを示している。

International Seminar（オンライン）

2022年10月22日 Dr. Teiya KIJIMOTO (West Virginia University Davis College, USA)

2023年 6月 8日 Dr. Tetsuya NAKAMURA (Rutgers University, USA)

10 アウトリーチ活動に係る取組状況

研究領域全体を通じ、一般向けのアウトリーチ活動に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域のコンセプトを一般向けに紹介する取り組みとして、対話を根幹とした活動を重視している。これまでの取組状況を下記に挙げる。

サイエンスアゴラ

科学技術振興機構(JST)が主催するサイエンスアゴラにおいて、本領域の活動を一般の皆さんに理解しやすい形で提供することを目指し、「PCシミュレーションで生物の『からだ作り』を解き明かす」の企画でブース出展した。

アウトリーチ活動に向けて開発したアプリ「カブトムシ角の皺シミュレーター」や「貝の形態シミュレーター」を用いて、来場者に「体の建築工法」をゲームとして体験してもらう仕掛けを用意した。



サイエンスアゴラでは、子どもから大人まで「体の建築工法」体験アプリが大盛況（2022年11月・東京台場）

訪問者数は200名を超え、特に子どもたちに人気のブースとなった。ゲーム体験後に、参加者にはカブトムシの幼虫が配布され、自宅でその成長と角の形成を観察することで、我々がブースで説明した「体の建築工法」を実体験する機会につなげた。さらに、参加者によるSNSでの発信により、本領域の活動が広く知られることとなった。

高校出前講義(13回) / 高校生見学交流・実験体験(12回)

高校からの直接依頼や高大連携を通じて、積極的なアウトリーチ活動を高校生に対して展開している。これまでに、13回の高校出前講義と12回の高校生の見学交流・実験体験を実施した。領域代表・井上が行った高校出前講義(兵庫)では、高校生から「生物と工学の繋がりに驚いた」、「生物に興味がなかったが、科学の様々な部分に関わっていて講義をきっかけに生物を深めたいと思った」といった感想が寄せられ、本領域研究が高校生の興味や意欲を喚起し、将来の学習や研究への希望を育てていることがうかがえる。今後もこのようなアウトリーチ活動を継続し、より多くの若い世代に科学と研究の魅力を伝えたい。

オープンサイエンス

領域研究開始の段階から積極的に計画班で開発したソフトウェアは論文発表後に公開している。これにより、誰もが同じシミュレーションを行うことが可能となり、将来的にSSH採択の高等学校などの理科部などでの活用も期待される。また公開による副次的な効果として、領域外での共同研究の可能性も広がっている。

その他のアウトリーチ活動

TV出演4件

- ・ NHK-BS プレミアム「ヒューマニエンス 40億年のたくらみ(“数字”世界の秘密を読み解くチカラ)」(2022, 11/15 午後10:00-11:00 放送)
- ・ NHK 大阪「ほっと関西」(2021, 12/10)
- ・ 奄美テレビ「ほっとけトーク」 小さな脊索動物、オタマボヤ (2023, 2/9, 19:00-初回放送)
- ・ 奄美テレビ「ほっとけトーク」オタマボヤのハウス建築 (2023, 2/16, 19:00-初回放送)

市民公開講座 11件(内:小学生~高校生向け4件)

11 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

研究費の使用状況（主だった使用状況として下記5項目を挙げる）

共用設備

領域内でニーズの高い3D形態の観察用の共用設備を導入した

- ① ex vivo 用広領域・超高分解能3D X線顕微鏡（ブルーカー・ハイオプティクス社製 SKYSCAN 1272）39,160,000円
計 11 研究室が利用
- ② 正立型双方向ライトシート顕微鏡システム（Luxendo 社製 QuVi SPIM 3L40x）67,485,000円
計 5 研究室が利用

なお、共用設備の運用には専門知識のある支援職員を雇用。人件費 200 万/年/名（x2 名）。

領域会議等

研究進捗の共有と連携強化のため、年1回の領域会議と年2回の合宿形式ワークショップを開催している。なお、コロナ禍明けの第4回領域会議から研究代表者による口頭発表に加え、若手研究者が中心のポスター発表を会議期間に開催している。会議費として、おおよそ計 200 万円/年。

第1回領域会議(2020年12月15-16日 京都ガーデンパレス 21名 内：現地16名 若手9名)

第2回領域会議(2021年11月4-5日 京都ブライトンホテル 81名 内：現地40名 若手24名)

第3回領域会議(2022年6月6-7日 ハートンホテル京都 66名 内：現地55名 若手31名)

第4回領域会議(2023年6月7-8日 ハートンホテル北梅田 78名 内：現地78名 若手43名)

国際会議

コロナ禍の明けた2023年から本格的に始動し、対面交流による国際ネットワーキングに力を入れている。2023年にEMBOワークショップおよびサテライトミーティングを共同開催 120 万円。

学会共催

関連分野の学術講演会等において、本領域のコンセプトの有効性を広めるため、シンポジウム・ワークショップを開催。共催費用や領域外講演者の旅費支援などに、おおよそ年間 50 万円。

アウトリーチ活動

国民との対話を根幹としたアウトリーチ活動のため、JST 主催サイエンスアゴラに出展（2022年）。出展準備等諸費用 30 万円。

今後の使用計画

研究を滞りなく進めるために、引き続き、共用設備の支援職員の雇用を継続する。多数の共同研究が生まれている要因として、領域会議や合宿形式ワークショップが効果を上げていると認識しており、この取り組みを続ける。最終年度となる2024年度には、領域研究の成果を強調する国際シンポジウムを予定する。アウトリーチ活動としてサイエンスアゴラへの出展を継続する。

効果的使用の工夫

3D形態の直感的な理解を深める上で3Dプリンターはきわめて有効である。ただ、3Dプリンターは日々高機能化していることから、総括班として購入せず、外部委託によって実体モデルを作製している。

学術界の広範な進化に対応すべく、基礎生物学研究所(計画班・新美)や他の学変領域(散乱透視学)と連携し、EMBO サテライトミーティングを共同企画した(2023年7月)。この結果、より広範なテーマでワークショップを提供でき、幅広い海外研究者の関心を集められる機会となることが期待される。

12 今後の研究領域の推進方策

研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「これまでの学術の体系や方向を大きく変革・転換させることを先導する」観点から、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後実施する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

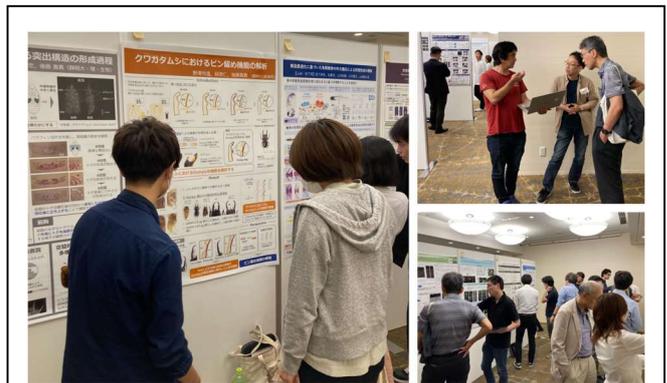
本領域内における計画班の協力体制は、領域の始まりから強固であり、公募1期目の班員との連携強化においては、合宿形式の対面議論が有効に機能している。そのため、後半の期間においても、基本方針を継続するとともに、コロナ禍が明けた今、人の文化的能力を根幹とした対面による積極的な交流と情報発信の取り組みを行うことを予定している。具体的には、総括班として、以下の推進方策を挙げる。

領域内の連携強化・維持

領域会議

領域会議は、メンバー全員が一堂に会し、研究進捗を共有し、討論する重要な機会である。しかし、全ての研究代表者が発表するため、討論に十分な時間を割くことが難しいという課題があった。その解決策として、夜間時間帯を継続討論の場として確保し、班員間で十分な討論の機会を持てるように会議を編成している。この場では、適度に休息を取りつつ、公募班とのマッチングや共同研究の調整などのネットワーキングも行われている。

さらに、領域会議は計画班・公募班の代表だけでなく、各ラボの若手研究者が集まる場でもある。そのため、コロナ禍が明けた2023年度からは、若手研究者を中心としたポスターセッションを領域会議で開催している。ポスターを通じて、現場で研究を行う若手自身がノウハウを共有する良い機会となっている。さらに、普段それぞれが参加する学会等では出会わない異分野の研究者との議論が活発に行われ、お互いに目を見開くような驚きをもたらしている。これらの取り組みは今後も継続して行う予定である。



大盛況のポスターセッション45件（うち若手43件）。異分野間の討論により若手研究者たちは新たな視点からの学びを得た。多くの班員が会場ホテルに滞在し、連携の具体的な調整を行った。
(2023年6月・大阪)

合宿形式ワークショップ

これまでに、4回開催してきた合宿では、参加者全員が一つのテーマを長時間に渡って議論し、集団知で課題解決の方向性を示してきており、班員同士が互いに有効に協力しあう活動となっている。2023年度から公募2期目の班員が合流したので、年2回の合宿形式ワークショップを活用して、引き続き、連携強化を進めていく。

提案するパラダイムの普及拡大

国内学会・他の学変領域との交流

国内学会講演会では計画班による企画OSの申請を積極的に行い、国内研究者に本領域が提案するパラダイムへの理解を広める。2023年度にはすでに、日本機械学会バイオエンジニアリング講演会（6月）、日本数理生物学会年会（9月）、日本分子生物学会年会（12月）でOS企画が予定されている。今後も国内学会でのOS企画を通じて、領域外の研究者との交流を深める。

また、関連する他の学術変革領域研究との交流を進めている。2022年度には、学術変革領域研究（A）ジオラマ行動力学およびデータ記述科学との合同シンポジウム“Methods and Applications in Mathematical Life Sciences:変革A:3G+∞ Fusion Meeting”を開催した（京都大学ASHBi）。この取り組みにより、互いの先端的な研究情報を共有できるようになった。また、本領域からは数理の若手研究者が参加し、他領域の数理研究者から新しい気づきを得ることができ、数理面の強化にもつながっている。

る。今後もこのようなシンポジウムを開催し、領域間交流を進める予定である。

国際ネットワーキング

2021年に予定されていた国際会議（International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering）では、領域代表・井上とカタルーニャ工科大学の研究者が多細胞力学に関するOSを企画し、計画班からも登壇予定であったが、コロナ禍により実現しなかった。しかし、コロナ禍が明けた現在、再び計画班の関連分野の国際会議でOS企画を申請予定であり、本領域が提案するパラダイムによる研究成果を国際的に示す機会を積極的につかみにいく方針である。

さらに、最終年度には領域成果を強調する国際シンポジウムを企画予定である。このシンポジウムでは、計画班が扱うテーマとカウンターパートとなる世界的に著名な研究者や注目の若手研究者を日本に招へいし、対となる形で講演を行う。このような形式は、我々が扱う多様な生物種に対する広範な興味を共有するための最善の方法であると考えている。

合宿形式ワークショップでのノウハウを活かし、会場滞在型シンポジウムを企画し、空き時間も有効に活用できるよう検討している。これにより、本領域が提案するパラダイムをもとに、国際的な共同研究への発展や領域終了後の国際的な学術潮流の一つとなることを目指す。

さらに、公募班からの口頭発表を招待し、若手研究者には国際的な交流を目的にポスター発表の場を提供する。これらの取り組みを通じて、我々の研究が広範な生物種の形態形成の原理の解明に有効であることを示すことができるだろう。

アウトリーチ活動

本領域で扱う生物種は、子どもを中心に広く国民からの関心が高いものも含まれている。これまでも、高校への出前講義の依頼が多数寄せられ、各地でアウトリーチ活動を行ってきた。さらに、総括班が司令塔となり、領域全体の成果を広く伝える活動として、サイエンスアゴラに出展している。2022年度のサイエンスアゴラでは、非常に多くの来場者に恵まれ、その関心の高さを参加研究者全員で共有することができた。今後も、このような直接対話を根幹としたアウトリーチ活動を積極的に行う予定である。

13 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

濱田 博司（National Center for Biological Science）

『細胞外の素材が、生体の形を作り出す』という、斬新な考えに基づいて計画された研究は、すでに新たなパラダイムを産み出しつつある。個々の研究は、期待通りに、あるいは期待以上に進展している。例えば、近藤チームによる、コラーゲンを生きたままで観察できるという革新的な方法の開発は、形態形成・広く生物学の研究に画期的な展開を生むと期待できる。汎用性が極めて高く、すでにこの研究領域の中でいろいろな生物種（船山チームのカイメンや大澤チームのショウジョウバエ成虫原基など）に応用されているようであり、公開させれば多くの研究者が利用するだろう。また船山チームによる、カイメン骨片骨格形成機構というユニークな研究も見事に発展しており、本研究領域の代表的な成功例である。他の研究においても、実験生物学・理論生物学・エンジニアリングが目的に応じて適度に使われ、新しい概念が生まれようとしている。研究代表者が提示した本研究領域の狙いが、各メンバーに浸透していることが伺える。

公募研究のメンバー構成も、多彩で素晴らしい。このように新しい（が一見マニアックにも見える）研究計画に、これだけ多様な研究者が集まるのを見ると、日本の研究の裾野はまだまだ広いと感動を覚えた（少なくともこの学術変革研究を見る限りでは）。領域全体の運営も、異分野融合を促すための試みがなされており、また高校への出前講義など積極的なアウトリーチ活動も好感が持てる。以上、総合的に見て、ここまで予想以上の展開を見せており、後半の期間における更なる進展に大きな期待が持てる。

上野 直人（基礎生物学研究所超階層生物学センター）

本領域研究は、生物学の根幹をなす重要なテーマである形態形成の原理に迫る領域研究であり、関連する過去の新学術領域研究「ミクロからマクロへ階層を超える秩序形成のロジック」（武田洋幸領域代表）、「生物の3D形態を構築するロジック」（近藤滋領域代表）それぞれの、組織形成の分子・細胞メカニズム、数理モデルを駆使した組織・器官形成の原理の解明という命題への取り組みを継承しながら、新たに「素材」と「組み立て」の原理に着目してさらに発展させる独創性の高い研究領域である。計画班員のそれぞれは無脊椎動物を中心としてユニークなモデルを使った研究を展開しているが、建築工法というパラダイムを共有しながら独自の視点で問題に迫ることにより、質の高い研究成果を生み出している。また、計画班員間の協力関係が明確でそれが研究の推進力となっていることは高く評価する。公募研究では計画班員だけではアプローチが困難なテーマを選び、広い分野の研究者を参画させることに成功しており、すでに計画班との相補的な共同研究も立ち上がっている。

本領域は過去の関連領域での実績やネットワークを活かしつつ、比較的若い研究者を中心に斬新な視点で形態形成原理に取り組む挑戦的なグループ研究で、とくにコロナ禍が去ったのちには国際的な学術交流や発信により、同分野における我が国のプレゼンスを高めることが大いに期待される領域である。

小林 亮（広島大学統合生命科学研究科 名誉教授）

本プロジェクトは、第一にそのテーマの設定自体に大きな価値があると考えている。

細胞が剛性の高い非細胞素材を加工することによって形態を作る。その過程を探ろう。

生物がある程度以上のサイズになれば、この過程こそが重要であることは考えてみれば当然のことであるが、なぜか形態形成研究の文脈においてはその意識は希薄であった。このことを明確に宣言し、一つの研究分野として立ち上げようという意欲的な試みである。細胞たちを作業員とする見立ても秀逸。

まず形態形成過程の可視化ということが研究の出発点となる。生体で起こっている過程を映像化することの難しさは想像に難くないが、さまざまな形の技術的進展が見られ、インパクトのある映像が得られている。一方、多様な生体材料とその絡み合いの動力学を記述することが、数理系・工学系研究者には求められる。これらの要求に対し、さまざまなタイプの数理的記述が提案されており、数学的にも面白い内容となっている。また、シミュレーション技術に関しても非常にパワフルなメンバーが揃っており、興味深い結果が得られつつある。

やはり本プロジェクトの特徴は、生物系・数理系・工学系の研究者が適切に配置され、自然な形で協力関係ができあがっているという点にある。形態形成を記述し深く理解するには数理モデルとそのシミュレーションが必須であるということが、参加者全体の意識として共有されている。それゆえ、ごく自然に生物系の研究者が数理系・工学系の研究者と協力しあっており、その結果さまざまな成果がでてきている点を高く評価したい。また公募班の参加により研究のレンジが広がっている。合宿においては、実験系・理論系間で徹底的な議論が行われ、それが共同研究進展の大きな駆動力となっている。以上、評価者としてはこれまでの成果を高く評価すると同時に、後半での大きな研究の進展を期待するものである。

Seungjae Min (Professor, Hanyang University, Seoul, Korea)

The goals and research efforts of Professor Yasuhiro Inoue's KAKENHI project, "Material properties determine body shapes and their constructions," are much appreciated. Optimal structures that are strikingly similar to the morphology of biological organisms are frequently produced while optimizing the shape and topology of functional structures from an engineering perspective utilizing structural optimization, especially topology optimization. For instance, topology optimization can be used to create lightweight, high-stiff structures that have internal structures resembling those of bones. It can also be used to create fish-shaped structures that minimize fluid resistance in water.

In light of these facts, this study seeks to understand the mechanism of morphogenesis in living things by applying topology optimization, which is essentially a design methodology for getting the ideal shape and topology of functional structures from an engineering perspective. This is both really creative and fascinating. I have high hopes for topology optimization as a novel strategy to clarify the many facets of the morphogenesis of living things that are currently poorly understood. On the other hand, if it is conceivable to view the morphogenesis of biological things as a form of topology optimization, it might be possible to apply the findings to engineering and create novel functional structures.

Experts in biology, engineering, and mathematics collaborate closely on this initiative to address the broad topic that unites science and engineering. Because of this, I think this project is the best one for organizational management. The fact that this project conducts in-depth discussions in the form of training camps twice or three times a year is another reason why I think it is the best project for teaching up-and-coming researchers.

I anticipate that this initiative will result in significant advancements in both engineering and science.