領域略称名：３D 形態ロジック
領 域 番 号：3705

平成２９年度科学研究費補助金「新学術領域研究（研究領域提案型）」に係る中間評価報告書

「生物の３D 形態を構築するロジック」

（領域設定期間）

平成２７年度～平成３１年度

平成２９年６月

領域代表者　（大阪大学・生命機能研究科・教授・近藤　滋）

目　　次

研究領域全体に係る事項

１．研究領域の目的及び概要・・・

研究組織

研究 項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成 員数
X00 総括	15H05856 生物の３D　形態を構築するロジック	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	近藤　滋	大阪大学・生命機能研究科・教授	9
Y00 支援	15K21726 ３D形態ロジックの国際共同研究を加速するバーチャル研究所	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	近藤　滋	大阪大学・生命機能研究科・教授	9
A01-1 計画	15H05865 組織の折りたたみと管形成の力学制御－神経管形成をモデルとして	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	上野　直人	基礎生物学研究所・形態形成研究部門・教授	1
A01 計画	15H05862 折りたたみの細胞シートから構築される昆虫外骨格の３D 形態	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	大澤　志津江	京都大学・生命科学研究科・准教授	1
A01 計画	15H05864 細胞シートから３次元の分岐構造を作る原理の解明	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	近藤　滋	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A01 計画	15H05858 インビトロ系における細胞シートからの３D 形態	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	芳賀　永	北海道大学･先端生命科学研究科(研究院)・教授	1
A01 計画	15H05859 細胞集団の回転運動による３D 形態形成のロジック	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	武田　洋幸	東京大学・大学院理学系研究科（理学部)・教授	1
A01 計画	15H05863 ３D モデルで解明する管状組織の捻じれを生み出す細胞動態	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	松野　健治	大阪大学・理学研究科・教授	1
A01 計画	15H05861 多細胞組織に立体形状が作られる力学原理の数理	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	井上　康博	京都大学・再生医科学研究所・准教授	1

A01 計画	15H05857 ３次元形態を表現する数学的基盤の構築	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	秋山　正和	北海道大学・電子科学研究所・助教	1
A01 計画	15H05860 新鮮胚内部の応力分布可視化法の確立と形態形成原理の力学的理解	平成 27 年度 ～ 平成 31 年度	松本　健郎	名古屋大学・工学研究科・教授	1
統括・支援・計画研究　計 11 件					
A01 公募	16H01444 モルフォゲンに依存しない上皮の配向した力学的拘束による肢芽の伸長機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	鈴木 孝幸	名古屋大学・理学研究科・講師	1
A01 公募	16H01445 細胞作用の繰り返しで自律的に３次元形態を構築するカイメン骨片骨格形成	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	船山 典子	京都大学・理学研究科・准教授	1
A01 公募	16H01448 発生期腎臓における S 字体形成の 3D ロジック解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	西中村 隆一	熊本大学・発生医学研究所・教授	1
A01 公募	16H01449 単層上皮のシートから成る神経管に多様な形態を形成する機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	畠山 淳	熊本大学・発生医学研究所・助教	1
A01 公募	16H01450 昆虫外骨格の硬化システム:プログラムされた硬化パターンと形状･物理特性との関連性	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	朝野 維起	首都大学東京・理工学研究科・助教	1
A01 公募	16H01451 尾芽胚の曲がりを支える３D形態ロジック	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	堀田 耕司	慶應義塾大学･理工学部(矢上)･講師	1
A01 公募	16H01452 カブトムシ角の 3D 形態を自在に改変する技術の創出	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	新美 輝幸	基礎生物学研究所，進化発生研究部門，教授	1

A01 公募	16H01456 三次元形態構築に必要な表皮細胞の力学的特性とその分子機構の解明	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	松尾 勲	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター(研究所)・病因病態部門・部長	1
A02 公募	16H01442 接触追従と走化性から理解するアメーバ界の形づくり	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	澤井 哲	東京大学,　大学院総合文化研究科,准教授	1
A02 公募	16H01443 3D 連結したミクロ高分子液滴の相転移と形のパターン形成から生物形態を見る	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	柳澤 実穂	東京農工大学，工学(系)研究科(研究院)，特任准教授	1
A02 公募	16H01447 ERK 活性伝播による３次元形態形成制御の構成的理解	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	青木 一洋	大学共同利用機関法人自然科学研究機構(岡崎共通研究施設)・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授	1
A02 公募	16H01453 上皮組織の複雑な３次元変形動態と細胞メカニクスを定量的につなぐ	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	森下 喜弘	国立研究開発法人理化学研究所，生命システム研究センター，ユニットリーダー	1
A02 公募	16H01454 細胞内環境が内膜系の３D 形態を生み出すロジック	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	立川 正志	国立研究開発法人理化学研究所，望月理論生物学研究室，研究員	1
B01 公募	16H01455 フグが「ミステリーサークル」を建設するロジックを解明する	平成 28 年度 ～ 平成 29 年度	川瀬 裕司	千葉県立中央博物館・分館海の博物館・主任上席研究員	1
公募研究　計 14 件					

研究領域全体に係る事項

１．　研究領域の目的及び概要（２ページ以内）

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

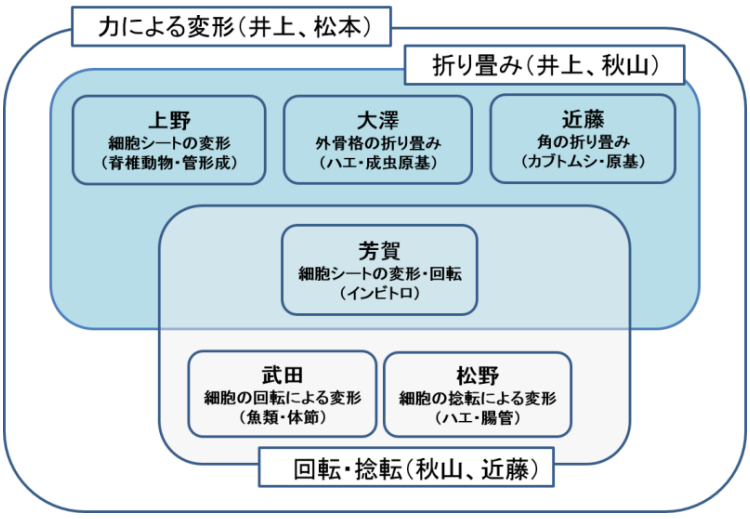
本申請領域「生物の３D形態を構築するロジック」は、発生現象の中でも、特に、３D形態を作る原理にフォーカスし、複雑な形態が、どのようにして自律的、かつ正確に作られるかを、実験生物学と数学の緊密な連携により解明する。

①研究の学術的背景

生物の臓器や器官の機能、あるいは個体の行動は、その形態に依存する。そのため、形ができる原理の解明は生物学の最重要課題の一つである。分子生物学の導入以降、形態形成原理の研究は飛躍的に進み、形態形成に重要な遺伝子・分子の特定と、それらの発現する時期・部位に関する詳しい情報は、既に手に入っており、今後はそれらのローカル（細胞レベル）の活動が、どのようにして機能のある３D構造を作るのかが、新たな基礎生物学のフロンティアとなる。また応用面においても、最近、この分野の重要性を認識させる報道があった。ハーバードの研究者が、特殊な３D プリンターを使い、細胞を任意の３D 構造に配置して臓器を再生した、というものである。Scientific Reports 6, Article number: 34845 (2016) この報道は、機能のある形態を作らせることの重要性が、応用面でも今後フォーカスされることを示唆している。しかしながら、３D の形態を自発的に作るロジックを無視した形で、３D プリンターを使って強引に「かたち」を作るだけでは、応用範囲も限られるうえに、基礎科学としての広がりには欠けると言わざるを得ない。やはり、正攻法で、３D 構造ができる原理を解明することの必要性は、基礎面でも・応用面においても揺るぎは無いと考える。

②計画の概要

常軌の目的を達成するため、下図のように、大きく分けて３つの課題を設定し、その解決に必要な人材を集めた。それぞれのテーマで、生物学実験・数理モデルによる計算、発生場における力の測定が組み合わされた構成となっている。実験系を持つチームと、「力による変形」、「折り畳み」、「回転」を物理的（井上）数学的（秋山）に解析する専門家が共同し、さらに細胞組織にかかる微小力を実測するチーム（松本）が協力する、という体制である。個々の研究テーマに関しては事項に譲るが、このような協力体制をしっかり作れたことが、この領域の特徴であり、かつ、他の研究グループに対しても、優位を保てる原因となっている。



計画研究グループの研究テーマを、わずか３つにフォーカスしたのは、連携による効率を上げるためである。研究遂行上の必然性があるため、班内の連携は極めて緊密に保たれ、研究の効率を上げることができる。しかしながら、３D 形態形成の原理はおそらく多様であり、これだけですべてが網羅できるわけではない。そのため、公募研究としては、できるだけ計画研究とはオーバーラップしない研究テーマを採用した。計画班のテーマと相補的なテーマが共

存することにより、新たな研究が芽生えることを期待する。そのためにも、計画班において密接に融合している実験と理論、力学測定を公募班員にも広げることは、本領域の重要な貢献であると認識しており、以前より行っていた夏の合宿（理論系と実験系が理解を深めるための合宿）は、年に２回行うようになっている。参加希望者が多すぎるのが問題となっているが、何とか公募班員にも、計画班員と同じ環境が与えられるように努力したい。

３）本領域の重要性・発展性

本領域は、前身となった新学術領域「モルフォロジック」から、テーマをより先鋭化させ、メンバーを入れ替えて構築された。領域終了時のヒアリングにおいても「新学術のお手本となるようなテーマ設定、運営であり、今後も続けていってほしい」（町田先生）というご意見を頂戴したので、それをそのまま行っている次第である。他の研究班と明らかに違うのは、各計画研究の班員の研究が、分野が同じ研究の寄せ集めでなく、最初から緊密な協力関係、あるいは同じ概念に基づく研究であることだ。このような班員に絞ったことで、計画班員の協調・一体感は自然に得られるため、研究の伸展にはもちろん、運営は非常に容易になっている。また、このような研究体制の構築が、本来の新学術領域の目的であろうと考えている。

本領域で構築された実験系と理論・技術系の融合は、今後の生命科学研究を進める上での、良い先行例になると考える。生命科学は、遺伝子・ゲノム解析を中心とした解析が成熟し、新たなフロンティアを模索しており、そのためには新しい技術との融合が必要である。従前から、数学との融合の必要性が叫ばれていたが、具体的に、数学と融合して意味のある研究対象が限られているため、現状ではそれほどうまくいっていない。本領域では、実験生物学者と理論系研究者の協調が有効に進められる理由は、３つの技術的な革新があったからである。それは、①３Ｄ計算用の計算機・アルゴリズムの進歩、②３Ｄ計測に適した計測機器の進歩（ライトシート顕微鏡、Ｘ線マイクロＣＴなど）、③３Ｄプリンターの普及、であり、これらが無ければ、実験と理論が手をつなぐことは難しかった。これらの技術は、生命研究者一般にとって敷居が高かったが、他の研究者が有効に使っているのを見れば、ハードルは簡単に下がるだろう。本領域がそのためのパイオニアとしての役目を果たせるよう、しっかりした成果を上げたいと、班員一同強く願っている。

冒頭でも述べたが、生物の臓器や器官の機能、あるいは個体の行動は、その形態に依存する。そのため、形ができる原理の解明は生物学の最重要課題の一つである。２次元のパターン形成に関しては、チューリング波という、ある程度一般化された解が提示され、発生学者の間で認められつつある。しかし、チューリング波は既存の場の区域分けに過ぎず、真の意味での形態形成原理としては十分なものではない。３Ｄ形態形成の原理が解明できれば、基礎生物学における非常に大きな貢献となるだろう。また、再生医療への応用の可能性も重要である。ｉＰＳ・ＥＳ・組織幹細胞から臓器を再生する場合にも、臓器の「構造・形態」を再現することは必須であり、そのためには、形のロジックを知る必要がある。従って、本研究の社会的意義も極めて大きい。

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

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

本新学術領域は、3D 形態形成の原理となりうる２つの要素（細胞集団の回転、細胞シートの折り畳み）に絞って研究を行っている。構成は以下のとおり。

細胞集団の回転：北海道大学・芳賀、東京大学・武田、大阪大学・松野

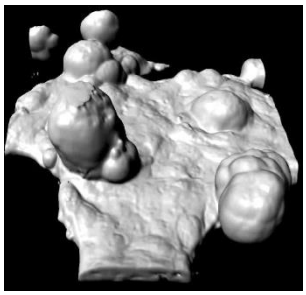
細胞シートの折り畳み：基礎生物学研究所・上野、京都大学・大澤、大阪大学・近藤

上記の研究をサポートする理論系、技術系：北海道大学・秋山、京都大学・井上室、名古屋大学・松本

北海道大学　芳賀研究室　インビトロ系での細胞集団の回転

目的：上皮細胞（MDCK 細胞）を軟らかい基質でインビトロ培養すると、細胞シートが様々な３D形態を自発的に作る。芳賀は、その際に細胞シート全体が回転運動することを発見した。本研究課題では，細胞シートに発生する力と粘弾性基質の変形を実験的に観察し，それを３Dの数理モデルで解析することで，細胞の回転と３D形態形成ロジックに迫る。

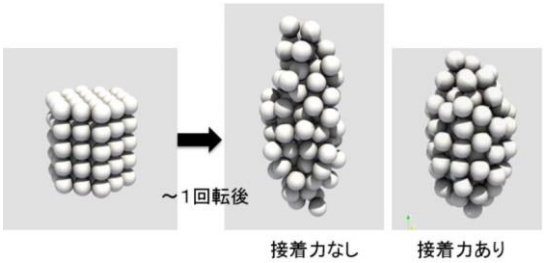
現在までの研究経過：シリコーンオイル上に細胞外基質をコートし、シリコーンオイルの粘性係数と細胞外基質の種類を変化させると、様々な3D 構造を再現性良く形成させることができた。（右図は、小腸の絨毛突起に類似した構造）．また、３D包埋培養した細胞集団の回転を観察したところ、回転方向が突然反転することを見出した．この結果は，秋山のシミュレーション結果に酷似していた。（共著論文あり）また，ゾル基質中で管状組織構造の形成を誘導することにも成功している。秋山のモデルでは、細胞回転により必然的に生まれる回転軸が、形態形成の基本になるとのことであり、今後は、その仮説の証明に向けて実験を進める。



東京大学　武田研究室　ゼブラフィッシュ体節細胞の回転

目的：組織が伸長する際に、細胞集団の回転運動を伴なうことがあるが、その原理や意義はわかっていない。武田は、ダイナミックな回転伸長運動が細胞分裂のない少数の細胞（200 個）により起きるゼブラフィッシュの体節をモデル系とし、回転運動による組織伸長のロジックを明らかにする。

現在までの研究経過：ライトシート顕微鏡により体節細胞約 200 個の正常な動態を、長時間にわたり記録した。核の位置を自動抽出・追跡し、すべての細胞の位置と形態変化を計算機上で再現した。その結果、細胞の回転移動と体節全体の伸長が連動していること、個々の細胞の移動軌跡にはゆらぎが大きいが、回転の軸と組織の伸長方向はほぼ一致していることが解ったこれは、秋山による仮説と一致する。また、体節細胞は間充織細胞様の形態を示し、移動方向にある細胞に仮足をのばして密に接着しつつ移動することがわかった。さらに体節の中心部において変形と同期してリン酸化ミオシンの局在がみられ、中心部が収縮することでここを足場にしながら集団的に細胞移動することが示唆された。以上の結果を基に、体節変形の 3D モデルを構築した。

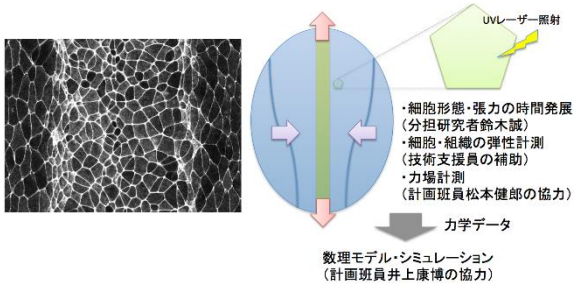


大阪大学　松野研究室　ショウジョウバエの中腸の回転

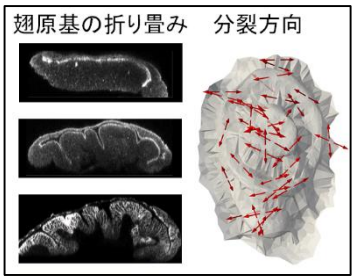
目的：ショウジョウバエの後腸は、後方から見て左向きに捻転して左右非対称化する。この回転力の源泉は謎だったが、数理モデルから、個々の細胞の頂端面と基底面の間の「ねじれ」が原因と示唆され、実際に、後腸の上皮細胞でも、細胞の頂端面と基底面の間のねじれが観察された。本研究では、遺伝学的手法に加えて、in vivo 3D ライブイメージングと 3D シミュレーションを併用することで、上皮細胞

のねじれが後腸の左ネジ捻転を誘発する機構を理解することを目的とする。
現在までの研究経過： 3D バーテックスモデルを、後腸に特有な条件を組み込んで改良し、シミュレーション上で、細胞のねじれが蝶のねじれに転換される条件を見出した。また、3D ライブメージング法を改良することで、上皮細胞の輪郭の明瞭な 3D 映像を取得した。この 3D 映像データから、上皮細胞の輪郭の座標データを得て、その数値をもとに上皮細胞のねじれを数学的に検出することに成功した。

基礎生物学研究所　上野研究室　両生類神経管の形成
目的：上野は、アフリカツメガエルの神経管形成をモデルとして、細胞シートの折り畳みによる上皮管構造の形成寄与する「力」の推定を行ってきた。本領域の研究ではそれらを発展させ、組織・胚内に存在する力を考慮した 3D 数理モデルを構築し、管形成を実現する力学制御の実体を明らかにする。
現在までの研究経過：神経管形成の細胞・組織ダイナミクスを理解するために、神経上皮細胞シート内の細胞内カルシウム動態を R-GECO を用いたライブイメージングで観察し、２つのモード（1 細胞レベル、伝播を伴う多細胞レベル）の一過的細胞内カルシウム上昇が見られた。その生理的な意義について胚操作実験と 3D シミュレーションにより、神経上皮細胞シートの折りたたみの機構についての考察を加えた。



京都大学　大澤研究室　ショウジョウバエ成虫原基の折り畳み
目的：完全変態昆虫の成虫原基に「折り畳みを作るメカニズム」や、「折り畳み構造と外部形態の因果関係」はほとんどわかっていない。本研究では、ショウジョウバエ成虫原基をモデルとし、（１）原基を折り畳むメカニズム、（２）折り畳む位置・順番を規定するロジック、および（３）折り畳まれた原基を外部形態へと展開するメカニズムを明らかにする。
現在までの研究経過：主に（１）（３）で進展があった。井上によるシミュレーションにより、成虫原基を構成する円柱上皮細胞層の折り畳みには、それを覆う扁平上皮細胞層との力学的な相互作用が必要であることが推定された。詳しく調べると、円柱上皮細胞層は、変形を起こさない扁平上皮細胞層に対し、突起様構造を介して領域特異的な接着性を保ちながら折り畳みを形成していくことが分かった。この突起が折り畳みのための力の源である可能性がある。
遺伝学的スクリーニングにより、扁平上皮細胞の基底膜に存在する Type IV Collagen の制御が、円柱上皮細胞層を特定方向へ展開させる上で重要な役割を果たすことが分かってきた。本研究においても、裏打ち構造の制御を介して、細胞非自律的に折り畳みの展開方向を制御するという予想外の結果が得られている。



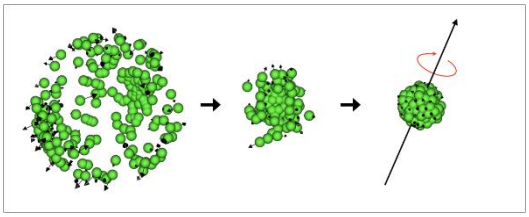
大阪大学　近藤研究室　節足動物（カブトムシ・ツノゼミ）の角原基の折り畳み
目的：外骨格生物は、脱皮前に細胞シートを折りたたんだ状態で作り、それを展開することで複雑な３D 構造を作るが、折り畳み作る原理、折り畳みと３D 構造の関係などは未解明である。本計画研究では、折り畳みと３D 形態との関係を調べるのに有利な特徴を持つカブトムシ、ツノゼミの角を研究対象にして、折り畳みと３D 形態の関係を明らかにすることで、この問題を解決したい。
現在までの研究経過：カブトムシに関しては、まず、原基から角への変形が、折り畳みの伸展のみが原因で起きることを、実験的・理論的に確認した。次に、原基の成長における折り畳みの過程を計測した。原基の折り畳みは、大きく分けて２段階に分かれる。最初、先端の分岐部分と柄の部分との間に、大きな溝が陥入し、次に、それぞれの場所で、２次的な細胞シートの陥入が起きる。折りたたまれるというより

も、皺の陥入に近い。折り畳みパターンにはある程度のランダムネスがあるが、伸展した３D 形態は安定しており、そのギャップが謎として浮かび上がっている。ツノゼミの角原基の３D データも取得しており、ほぼカブトムシと同様の原理でできていることが解った。ここまでの結果から、折り畳みと３D 形態をつなぐ単純な数学的なルールを推定された。残りの期間で、今後はその証明を完成したい。

北海道大学　秋山研究室　数理モデル担当

目的：細胞は細胞内の様々な要素が相互に作用しながら，全体として，組織のような秩序だった構造物をつくる．特に 3 次元の形態形成では複雑度が増すため，マクロな形を数量として表現し，細胞内のミクロなメカニズムと錬成させながら理解する方法を構築することは必要不可欠である．そこで，本研究では「3 次元形態を表現する数学的基盤の構築」を目指す．

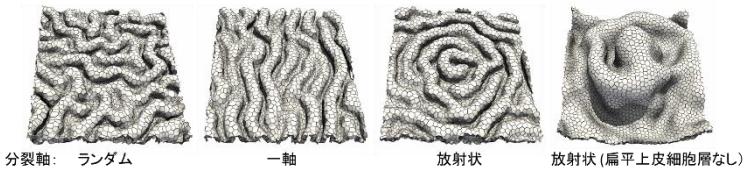
現在までの研究経過：ほぼすべての計画班と共同し、研究の方針に理論的な基盤を供給している。一例として、細胞の回転に関しては、細胞の回転が細胞集団に軸を生み出すことを指摘し、武田、芳賀の研究の指針となっている。



京都大学　井上研究室　３D バーテックスモデルによる細胞シート変形のシミュレーション担当

目的：井上等は、ローカルな力の集積から細胞シートの組織変形をシミュレーションできる３Dバーテックスモデルを開発した。このモデルをマクロな３D形態形成に対応できるように進化させ、様々な３D 形態の形成原理を明らかにする

現在までの研究経過：面外変形を引き起こすアピカル収縮の空間パターンと面外変形方向との関係について、３Dバーテックスモデルを用いたシミュレーションによる検討を行い、パターンのトポロジーや収縮作用の物理機構の違いに応じて、方向が変化すること、方向決定には非収縮細胞と隣接する収縮細胞の形状が重要であることを明らかにした。この結果は、近藤、大澤の実験の指針となる。また、細胞シート間の物理的接触、周囲組織・基質の粘弾性を扱うことの出来る**新しいモデルを開発**し、実際の神経管閉鎖現象の解析に応用することで、神経上皮細胞の力学のみならず、深部細胞層の運動が力学的に重要な役割を果たしていることを明らかにした。（上野との共同研究）



名古屋大学　松本研究室　生体内の微小な力の測定技術開発担当

目的：胚内部の３次元的力学状態を計測する手段は未だ無いに等しい．このため，原腸陥入のような大きな変形ですら，胚内部のどこの細胞がどのような力を発生することで生じるのか，殆ど判っていない。そこで本研究では，組織内の微視的応力分布を知る方法を確立すること，そしてこれを応用して胚内部の力学状態の変化と発生現象の関連を明らかにすることを目的とする．

現在までの研究経過：原腸胚内部に発生している力解析のため，新たに方法を考案した．即ち，内部に染料を満たしたマイクロピペットを胚に刺入・抜去し，胚内に染料の微小カラムを形成する．この３次元形態をクライオトームの連続断面から求め，力の向きを推定する方法である．本法に別途，粒子散布法(胚断面に金粒子を散布し，その沈み込み量からヤング率を計測する方法)で求めた原腸胚内部のヤング率分布を組合わせることで，胚内部の応力分布を見積もる．これらの方法により，胚内部の応力・ひずみ分布を細胞の大きさレベル，即ち，タンパクの分布に近い解像度で得られるようになる．そこで，尾芽胚については切断法，原腸胚については刺入法により胚内部各部の応力分布を求め，その発生段階に伴う変化を明らかにする．そしてこの結果と胚内部の各種シグナル分子の分布を比較して，マクロな３D形態形成に対するミクロな力と遺伝子の相互作用を明らかにできる。この手法を応用して、上野と共同で、神経管形成時に発生する力の測定を行っている。また、松野の研究対象である後腸の捻転を起こす力も実測し提供している。

３． 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（２ページ以内）

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

所見

本研究領域は、三次元形態を作る発生原理に焦点を当て、複雑な形態が自律的かつ正確に形成される仕組みを明らかにしようとする独創性・新規性のある提案である。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（秩序形成ロジック）」（平成 22～26 年度）の成果の上に立脚し、その成 果から新たに具現化した生命体形態における立体構築の問題を解決する領域研究であり、着実な成果が期 待できる。また、研究目的の妥当性は高く、発生生物学の長年の重要課題を解き明かすために必要である だけでなく、再生医療や工学など、他の幅広い学問分野にも大きな波及効果を及ぼす可能性がある。 研究組織は、著しい成果を挙げた「秩序形成ロジック」において中心となった研究者に加え、実験生物 学と数学を融合するために理論系研究者を補完した体制を構築している。加えて、研究支援やリソースの 共有、自発的な有機的連携の推進方策も計画されており、高く評価できる。また、領域代表者の広い視野 に立ったマネジメントも際立っており、領域全体の円滑な推進が期待できる。

ご評価いただいているように、当班では、あらかじめ緊密な研究協力体制を構築してあることが、運営上大いに役に立っている。ただ、これは計画班に対してのことであるので、前もって研究内容に関する調整が行えない公募班とどのように協調していくかに関しては、対応を模索中である。年に一度の班会議の場だけでは、有効な共同研究を構築するのは難しく、また、長時間議論するために開かれる夏・冬の合宿も、希望者が多すぎて、対応が限られるという現状である。公募班員が２年という短期間のため、ある程度仕方がないかもしれないが、できるだけ、計画班と同様の協調体制を組めるように努力したい。一つの可能性として、次回の公募で「実験と理論のコーディネート」を専業とする班員を確保することを考えている。

留意事項

・総括班において、研究期間の最終年度にまで設備備品費が計上され、機器の購入が計画されている。研究計画調書において説明はなされているが、その妥当性には引き続き留意し、必要に応じて計画を見直すこと。

計画書にも述べたように、先端機器の開発ペースは非常に早く、新機種の出現により旧機種が陳腐化する速度が速い。しかし、研究に十分な能力の機器であれば、安く手に入るということであり、常に状況を把握し、効率的な購入計画を立てなければならない。初年度、２年目に、ライトシート顕微鏡（武田研）、レーザー顕微鏡（芳賀研）、３D プリンター２台（秋山研、松本研）を整備し、共同利用することで、班の活動を活性化することに役立てている。３年目は、当初予定になかった X 線マイクロ CT の購入を計画している。X 線マイクロ CT は、昆虫のクチクラの３D 構造の計測に、非常の便利なものであるが、当初は高額すぎるため（５千万円以上）他機関で借りてデータを取得していた。しかし、その方法だと、使用時間が限定され研究の遂行に支障が出る状況であった。しかし、新機種が市場に投入されたことにより、従来機種（skyscan1172　分解能 0.7micron）が約半値となり、これは、カブトムシ、ツノゼミ、ショウジョウバエの解析には十分な分解能であることから、購入することに決めた。４年目も、コストパフォーマンスの高い機器が手に入る状況になれば積極的に購入したい。５年目はおそらく、研究成果の公開と海外でのシンポ開催のための費用を見込んでいるため、機器の購入は、あっても少額になると予想している。

参考意見

数理モデルと実際の三次元構築の間をつなぐメカニズム等が現時点では不明であるため、その点を懸念する意見が複数あった。

領域代表者の近藤が２次元パターンの問題にチャレンジしたときには、**Turing model** という、答えが存在したのに対し、今回は、その理論モデルから構築しなければならない。この困難があることは認識している。しかし、現時点で有効な数理モデルが存在しないということは、今回のチャレンジで得られるものは前回よりもはるかに大きいということができる。また、前回は、近藤一人でその問題に取り組んだのに対して、今回は、多くの研究者の集団の力で取り組むことができる。研究チームを組むことで、複数のテーマを取り上げることが可能となっており、さらにそれぞれのテーマに関して、複数の実験系を用意することで、互いに系の利点を相補できるようにしている。例えば、折り畳みによる **3D** 形態形成に関しては、ショウジョウバエの肢原基（大澤）、カブトムシ角原基（近藤・後藤）、ツノゼミの角（近藤・後藤）の３つの系を用意した。ショウジョウバエでは、豊富な遺伝学的手法を使い折り畳みに関する細胞レベルのメカニズムを、カブトムシでは、通常の遺伝学的な手法は使えないが、その変わり、その大きさを利用して、複雑な３**D** 形態と折り畳みの関係を調べることができる。また、ツノゼミでは、カブトムシとは比較にならないバリエーションができる原因を調べることができる。（研究の進展状況の項参照）

答えが無いことが懸念材料であることは理解したうえで、それを回避できる体制をとっていることにご理解いただけると幸いである。

本研究領域は、最終的には遺伝子操作により立体構造を作るところまで及ぶと思われるが、そこまでの道筋がやや不明確であるとの意見があった。

ゼブラフィッシュの模様形成の場合、模様形成に関与する変異体を使って、**Tuirng** 波の構成要素を探し出し、その遺伝子の機能を徐々に変化させることで、動物に存在するほぼすべての模様を作り出すことができた。**3D** 形態形成の原理が、同じようにシンプルかどうかはわからないが、現時点では、同じ方法で進める予定でいる。カブトムシの角の場合、**RNAi** を使うことで特定の遺伝子の効果を消すことができ、それにより角の３**D** 形態に関与する遺伝子を探すことができる。公募班員の新美（名古屋大）と共同で、既に３４個の遺伝子が角形態に関係していることが明らかになっている。それらの中には、角の長さ、太さ、先端の分岐の角度など、特異的な要素にのみ変異を与えるものがあり、それらを組み合わせるだけで、かなりのバリエーションが作れる可能性は高い。したがって、遺伝子操作である程度、形を操作できるのは、おそらく実現性は高い。むしろ、３**D** 形態と折り畳みの間に単純な法則性を見出す、理論パートの方が不確実であると認識している。もちろんそれを克服するためのあらゆる手段は尽くすつもりである。

４．主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]（３ページ以内）

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

研究項目 A01

A01-1　（計画・上野）

・アフリカツメガエル神経形成における神経管形成の細胞・組織ダイナミクス

アフリカツメガエル神経管閉鎖時の神経上皮細胞シート内における細胞内カルシウム動態を蛍光プローブ R-GECO を用いたライブイメージングで観察し、２つのモード（１細胞レベル、伝達を伴う多細胞レベル）の一過的細胞内カルシウム上昇が見られることを明らかにした。（2017）

・神経管形成現象を説明する３Ｄ数理モデルの構築：A01 計画・井上、松本と連携

力学制御の解析基盤として、細胞動態に基づいて神経管形成現象を扱うことができる数理モデルを計画班・井上との共同研究で構築した。頂端収縮と細胞伸長がそれぞれ上皮シート屈曲の方向決定と速度調節に機能すること、深層細胞の背側正中線への移動と協働した力学制御により管形成過程を最適化していることを提唱し、論文発表した。（Biomech Model Mechanobiol, 2016）

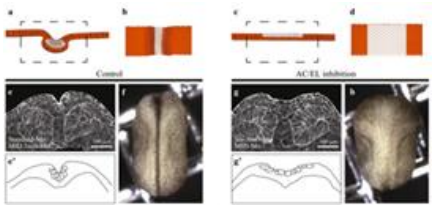


図 2　神経管形成形成の 3D 数理モデル

A01-2　（計画・大澤）

・折りたたみの細胞シートから構築される昆虫外骨格の３Ｄ形態

多細胞生物の３Ｄ形態を構築する過程では、その３Ｄ形態に影響を及ぼすような細胞を排除し、細胞集団の恒常性を維持すると考えられるが、いかにして３Ｄ形態に影響を及ぼし得る細胞を細胞集団が認識し、排除するのか、その仕組みはいまだ不明である。我々は、上皮細胞の頂底軸方向の極性が崩壊した細胞（極性崩壊細胞）が発生期の上皮シートである成虫原基から排除される現象に着目し、そのメカニズムの解析を行った。その結果、正常な上皮細胞において通常は頂端膜に局在する細胞表面のリガンド Sas が、極性崩壊細胞の出現に応答して側面膜へ移行して、極性崩壊細胞上の受容体 PTP10D と結合し、それにより細胞排除現象を誘発することを明らかにした。（Nature, 2017）

図 3　細胞競合による上皮 3D 形態の維持

A01-3　（計画・近藤）

・細胞シートから３次元の分岐構造を作る原理：A01 計画・秋山、井上と連携

二次元細胞シートが、どのような発生原理により「展開させたときに完成形となるような皺構造」を作り出しているのかを、カブトムシの角原基をモデルに解析した。シミュレーションを含む複数の手法により、皺構造の展開のみでほぼ完全な角原基形状を再現することを確認した。また、細胞シートに等間隔の皺を生じさせる原理の解析のため、Turing model の一般化理論を作った。（JTB,2016）

・ブロックフェイスイメージングによるカブトムシ角原基形成過程の解明：A01 計画・秋山、井上と連携

ブロックフェイスイメージングによる角原基形成過程の記載方法を確立し、角原基の連続断面画像より立体構築したバーチャル角原基をシミュレーションにより展開させるプログラムを計画班・井上との共同研究により構築した。（2016）

A01-4　（計画・芳賀）

・インビトロ系における細胞シートからの 3D 形態形成

粘性係数を任意に変えることができるシリコーンオイルを用いたゾル基質の開発を行い、コラーゲン、ラミニンなどの細胞外基質をコートすることで、上皮細胞シートの折り畳み構造を形成させることに成功した。ゾル基質の粘性係数と細胞外基質の組み合わせによって、小腸の絨毛突起に類似した構造を再現することにも成功した。また、細胞同士でお互いの運動方向を知覚する機構の探索を行い、ヒト食道扁平上皮がん細胞を用いて実験を行った結果、細胞間に局在するインテグリンβ１が細胞集団の協調的な運動に関与するという新しい知見を得た。（2016）

A01-5　（計画・武田）

・体節３Ｄモデルの構築：A01 計画・秋山、井上と連携

秋山班員の理論的考察および我々の観察（バーチャル体節）を元に、井上班員により、最初の体節３D モデルが構築された。（2017）

・体節３Ｄ画像データの取得とバーチャル体節の構築：A01 計画・秋山、井上、松本と連携

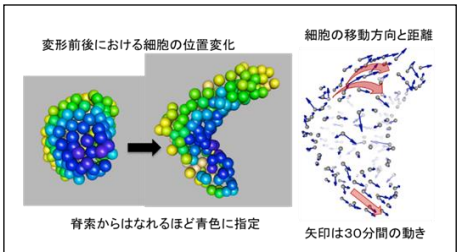


図４　3D で構築されたバーチャル体節

これまでの３D 形態の研究は、観察とモデル化が容易な上皮性細胞シートに限られていた。本研究は集団移動しながら形を変化させる非上皮組織の形態形成（変形）にチャレンジしている。ライトシート顕微鏡を用いて、体節伸長過程での細胞形態の変化と細胞核の位置の 3D イメージを取得し、バーチャル体節を完成させた。計画班・松本の有する３D プリンターでその過程を再現した。(2016)

A01-6　（計画・松野）

・後腸上皮細胞のねじれが後腸上皮の管の捻転させる機構：A01 計画・秋山、井上と連携

ショウジョウバエの後腸は左ネジ捻転して左右非対称化する。この捻転は、後腸を構成する個々の上皮細胞のねじれによって駆動されていると考えられる。3D バーテックスモデル後腸を改良し、モデル細胞に一定方向のねじれを導入することで、モデル後腸を捻転させることができた。モデル後腸は、計画班・秋山、井上との共同研究で構築した。また、*in vivo* の上皮細胞の明瞭な 3D 映像データから、上皮細胞のねじれを数学的に検出することに成功した。（2017）

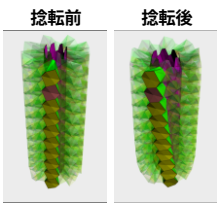


図５　3D モデルで後腸の捻転を再現

A01-7　（計画・井上）

・３Ｄバーテックスモデルによる上皮細胞シートの折り畳み形成の力学原理の：A01 計画・近藤と連携

我々が開発してきた３Ｄバーテックスモデルを、これまでに扱ってきた単純な組織変形から、それらが組み合わさって起きるマクロな３D形態形成に対応できるよう進化させた。成長する上皮細胞シートのシミュレーションから、成虫原基のとして、細胞分裂軸の配向性および周囲組織との物理的相互作用により、ローカルなパターンが、自発的に生成される機構に迫りつつある。(Dev Growth Diff 2017)

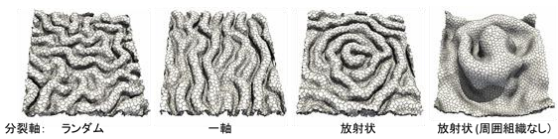


図６　ローカルな 3D パターンが、自発的に生成される機構

・神経管形成の３Ｄ数理モデルの構築：A01 計画・上野と連携

計画班・上野と共同研究を行い、開発してきた３Ｄバーテックスモデルを、実際の神経管形成過程の解析に応用し、神経管閉鎖には、アピカル収縮に加えて、異なる細胞層間の運動の協調が力学的に重要な意味を持つことを明らかにした。3D バーテックスモデルを実際の発生現象に応用した初めての成功例となった。(Biomech Model Mechanobiol, 2016)

A01-8　（計画・秋山）

・細胞の集団的な回転運動の運動モデルの構築：A01 計画・武田、芳賀と連携

計画班の武田・芳賀と継続して共同研究を行い、集団的な回転運動を引き起こす普遍的な要因を特定するため、運動モデルをよりシンプルな形に変更した。解析の結果、細胞がもつ普遍的な性質を導入した数理モデルが示すパラメータの相図において、実際の細胞群で観察される集団運動が確認された。（2017）

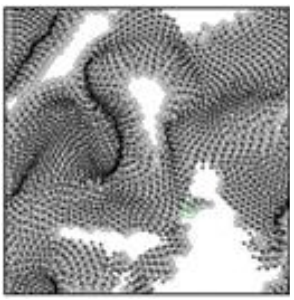


図 7　細胞回転運動モデル

・腸管の捻転の３次元の計算モデルの構築：A01 計画・松野、井上と連携

計画班の松野と継続して共同研究を行い、腸捻転に関する３次元の計算モデルを改変した。その結果、腸管全体の捻転を引き起こす幾つかの仮説を提案できた。（2017）

・海綿の骨片形成の３Ｄモデルの構築：A01 公募・船山と連携

公募班の船山とカイメンの形態形成に関する共同研究を行った。モデルを構築し、骨片の運搬細胞の動きはランダムではなく、ある方向へバイアスのかかった運動を行っていることを示した。（2017）

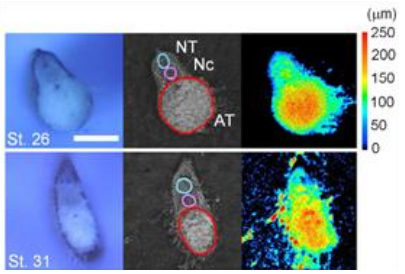


図 8　胚の圧縮力の測定

A01-9　（計画・松本）

・アフリカツメガエル尾芽胚の伸長を駆動する機械的力の計測

アフリカツメガエル尾芽胚の変形の駆動力を調べた。尾芽胚の切断面凹凸計測から、腹部組織などの 3 組織が圧縮力を発生していることがわった。これら 3 組織の伸長力が等しく胚の伸長に寄与していた。（2017）

A02　（公募・立川）

・ゴルジ体３Ｄ形態形成のシミュレーション

細胞内の込み合い環境の中で生体膜がどのような形態を生み出すかを、３Ｄ物理シミュレーションを用いて示した。（PNAS, 2017）

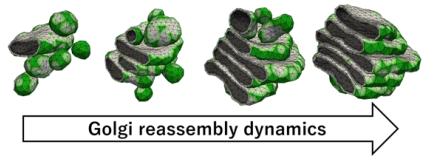


図 9　ゴルジ体３Ｄ形態形成モデル

A01　（公募・鈴木）

・３Ｄモデルによる肢芽の伸長機構：：A01 計画・上野、松本、公募・森下、青木と連携

肢芽の上皮内部には前後軸方向に沿った異方的な応力が存在していることが計画班・上野らとの共同研究により明らかとなった。（2017）

A01　（公募・松尾）

・神経管の三次元構築に関わる表皮細胞の物理的特性を計測

Grhl3 陽性の表皮細胞と陰性の表皮細胞について原子間力顕微鏡でヤング率を計測した結果、Grhl3 陽性の表皮細胞の方が陰性のそれと比べて高いことを明らかにした。（2017）

A01　（公募・新美）

・カブトムシ角の３Ｄ形態を自在に改変するための技術開発：A01 計画・近藤と連携

in vivo エレクトロポレーションと体細胞トランスジェネシスを利用した遺伝子導入法に有効な高発現をもたらすプロモーターとして、カブトムシ *actin A3* 遺伝子のプロモーター領域の同定に成功した。（2017）

A02　（公募・青木）

・ERK 活性伝播による３次元形態形成制御：A01 計画・芳賀、公募・堀田と連携

細胞集団運動において、ERK 活性の伝搬方向と逆方向に細胞が動くこと、また光遺伝学的な手法により ERK 活性の細胞間伝搬を再構成することで、細胞が集団で動くことを見出した。（2017）

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

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

研究項目 A01

＜発表論文＞

A01-1　（計画・上野）　計６件（査読有６件、査読無０件）

1. “SHISA6 confers resistance to differentiation-promoting Wnt/β-catenin signaling in mouse spermatogenic stem cells”, Tokue M, Ikami K, Mizuno S, Takagi C, Miyagi A, Takada R, Noda C, Kitadate Y, Hara K, Mizuguchi H, Sato T, Taketo MM, Sugiyama F, Ogawa T, Kobayashi S, Ueno N, Takahashi S, Takeda S, and *Yoshida S, *Stem Cell Reports*, **査読有**, 8 (3): 561-575 (2017)
2. ▲“Distinct intracellular Ca^{2+} dynamics regulate apical constriction and differentially contribute to neural tube closure”, *Suzuki M, Sato M, Koyama H, Hara Y, Hayashi K, Yasue N, Imamura H, Fujimori T, Nagai T, Cambell RE, and *Ueno N, *Development*, **査読有**, 144: 1307-1316 (2017)
3. ◎” Mechanical roles of apical constriction, cell elongation, and cell migration during neural tube formation in *Xenopus*”, *Inoue Y, Suzuki M, Watanabe T, Yasue N, Takeo I, Adachi T and Ueno N, *Biomech Model Mechanobiol*, **査読有**, 15: 1733-1746 (2016)
4. ▲“Physical association between a novel plasma-membrane structure and centrosome orients cell division”, *Negishi T, Miyazaki N, Murata K, *Yasuo H and *Ueno N, *eLife*, **査読有**, 5: e16550 (2016)
5. “Differences in the Mechanical Properties of the Developing Cerebral Cortical Proliferative Zone between Mice and Ferrets at both the Tissue and Single-Cell Levels”, Nagasaka A, Shinoda T, Kawaue T, Suzuki M, Nagayama K, Matsumoto T, Ueno N, Kawaguchi A and *Miyata T, *Front Cell Dev Biol.*, **査読有**, 4: 139 eCollection (2016)
6. “G protein-coupled receptors Flop1 and Flop2 inhibit Wnt/β-catenin signaling and are essential for head formation in *Xenopus*”, Miyagi A, Negishi T, Yamamoto TS and *Ueno N, *Dev. Biol.*, **査読有**, 407: 131-144 (2015)

A01-2　（計画・大澤）　計３件（査読有３件、査読無０件）

1. ◎” Mathematical model for cell competition: Predator-prey interactions at the interface between two groups of cells in monolayer tissue”, Nishikawa S, Takamatsu A, Ohsawa S, *Igaki T., *J Theor Biol*, **査読有**, 404: 40-50 (2016)
2. ▲“The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumour-suppressive cell competition”, #Yamamoto Y, #Ohsawa S (# equal contribution), Kunimasa K, *Igaki T., *Nature*, **査読有**, 542 (7640): 246-250 (2017)
3. “JNK signaling is converted from anti- to pro-tumor pathway by Ras-mediated switch of Warts activity”, Enomoto M, Kizawa D, Ohsawa S, *Igaki T., *Dev. Biol.*, **査読有**, 403 (2): 162-171 (2015)

A01-3　（計画・近藤）　計２件（査読有２件、査読無０件）

1. ▲”Suture pattern formation in ammonites and the unknown rear mantle structure”, Inoue S, Kondo S, *Science Report*, 6:33689 (2016)
1. An updated kernel-based Turing model for studying the mechanism of biological pattern formation.,Kondo, S.,J Theor Biol. (2016)

A01-4 （計画・芳賀） 計５件（査読有５件、査読無０件）

1. ▲“Data Set for Comparison of Cellular Dynamics between Human AAVS1 Locus-modified and Wild-type Cells”, *Mizutani T, Haga H, and Kawabata K, *Data in Brief*, **査読有**, 6: 793–798 (2016)
2. “Conformational plasticity of JRAB/MICAL-L2 provides ‘Law and Order’ in collective cell migration”, Sakane A, Yoshizawa S, Nishimura M, Tsuchiya N, Matsushita N, Miyake K, Horikawa K, Imoto I, Mizuguchi C, Saito H, Ueno T, Matsushita S, Haga H, Deguchi S, Mizuguchi K, Yokota H, *Sasaki T, *Molecular Biology of the Cell*, **査読有**, 27:3095-3108(2016)
3. ▲“Three-dimensional morphogenesis of MDCK cells induced by cellular contractile forces on a viscous substrate”, Imai M, Furusawa K, Mizutani T, Kawabata K, and *Haga H, *Scientific Reports*, **査読有**, 5, 14208: 1-10 (2015)
4. “Transgene Integration into the Human AAVS1 Locus Enhances Myosin II-Dependent Contractile Force by Reducing Expression of Myosin Binding Subunit 85”, *Mizutani T, Li R, Haga H, and Kawabata K, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **査読有**, 465: 270-274 (2015)
5. “Leader Cells Regulate Collective Cell Migration via Rac Activation in the Downstream Signaling of Integrin Beta1 and PI3K”, Yamaguchi N, Mizutani T, Kawabata K, and *Haga H, *Scientific Reports*, **査読有**, 5, 7656: 1-8 (2015)

A01-6 （計画・松野） 計５件（査読有５件、査読無０件）

1. “Left-right asymmetric morphogenesis in *Drosophila* and other invertebrates: the discovery of intrinsic cell chirality and its functions”, Inaki M, Yang LJ, and *Matsuno K, *Reviews in Cell Biology and Molecular Medicine*, **査読有**, in press (2017)
2. ▲“Cell chirality: its origin and roles in left-right asymmetric development”, Inaki M, Yang LJ, and *Matsuno K, *Phil Trans B*, **査読有** 371, 20150403 (2016)
3. “Dual roles of O-glucose glycans redundant with monosaccharide O-fucose on Notch in Notch Trafficking”, Matsumoto K, Ayukawa T, Ishio A, Sasamura T, Yamakawa T and *Matsuno K, *J. Biol. Chem.*, **査読有**, 291, 13743-13752 (2016)
4. “Class I myosins have overlapping and specialized functions in left-right asymmetric development in *Drosophila*”, Okumura T, Sasamura T, Inatomi M, Hozumi S, Nakamura M, Hatori R, Taniguchi K, Nakazawa N, Suzuki E, Maeda R, Yamakawa T, and *Matsuno K, *Genetics*, **査読有**, 199 (4) 1183-1199 (2015)
5. “O-fucose monosaccharide of Drosophila Notch has a temperature-sensitive function and cooperates with O-glucose glycan in Notch transport and Notch signaling activation”, Ishio A, Sasamura T, Ayukawa T, Kuroda J, Ishikawa HO, Aoyama N, Matsumoto K, Gushiken T, Okajima T, Yamakawa T, and *Matsuno K, *J. Biol. Chem.*, **査読有**, 290, 505-519 (2015)

A01-7 （計画・井上） 計２件（査読有２件、査読無０件）

1. ▲“Mechanical role of the spatial patterns of contractile cells in invagination of growing epithelial tissue”, *Inoue Y, Watanabe T, Okuda S, Adachi T., *Dev Growth Diff*, **査読有**, in press, (2017)
2. ◎▲”Mechanical roles of apical constriction, cell elongation, and cell migration during neural tube formation in Xenopus”, *Inoue Y, Watanabe T, Yasue N, Tateo I, Adachi T, Ueno N, *Biomech Model Mechanobiol*, **査読有**, 15(6):1733-1746 (2016)

A01-8 （計画・秋山） 計１件（査読有１件、査読無１件）

1. ◎"A mathematical model of collective cell migrations based one cell polarity", Akiyama M, Sushida T, Ishida S, Haga H, *Dev Growth Diff*, **査読有**, in press, (2017)

A01-9 （計画・松本） 計８件（査読有８件、査読無０件）

1. ◎▲” Measurement of surface topography and stiffness distribution on cross section of *Xenopus laevis* tailbud for estimation of mechanical environment in embryo”, Murakami F, Ando Y, Miyagi A, Sugita S, Ueno N, *Matsumoto T., *Development, Growth Diff*, **査読有**, in press (2017)
2. “Multiphoton microscopy observations of 3D elastin and collagen fiber microstructure changes during pressurization in aortic media”, *Sugita S, *Matsumoto T., *Biomech Model Mechanobiol* 16, **査読有**, in press (2017)
3. ▲“Effects of cyclic compression on the mechanical properties and calcification process of immature chick bone tissue in culture”, Maeda E, Nakagaki M, Ichikawa K, Nagayama K, *Matsumoto T., *Bone Rep*, **査読有**, 6:120-8 (2017)
4. “Effect of loading rate on viscoelastic properties and local mechanical heterogeneity of freshly isolated muscle fiber bundles subjected to uniaxial stretching”, *Tamura A, Hayashi S, Matsumoto T., *J Mech Med Biol*, **査読有**,16(6):1650086 (2016)
5. ◎▲“Observations of intracellular tension dynamics of MC3T3-E1 cells during substrate adhesion using a FRET-based actinin tension sensor”, Wang J, Ito M, Zhong W, Sugita S, Michiue T, Tsuboi T, Kitaguchi T, *Matsumoto T., *J Biomech Sci Engng*, **査読有**,11(4):16-00504 (2016)
6. ◎“Differences in the mechanical properties of the developing cerebral cortical proliferative zone between mice and ferrets at both the tissue and single-cell levels”, Nagasaka A, Shinoda T, Kawaue T, Suzuki M, Nagayama K, Matsumoto T, Ueno N, Kawaguchi A, *Miyata T., *Front Cell Dev Biol (Sect Cell Adhesion & Migration)*, **査読有**, 4:Article 139, 13 pages (2016)
7. ▲“Dynamics of actin filaments of MC3T3-E1 cells during adhesion process to substrate”, Wang JF, Sugita S, Nagayama K, *Matsumoto T., *J Biomech Sci Engng*, **査読有**, 11(2):15-00637 (2016)
8. ◎“Dynamic transport and cementation of skeletal elements build up pole-and-beam structured skeleton of sponges”, Nakayama S, Arima K, Kawai K, Mohri K, Inui C, Sugano W, Koba H, Tamada K, Nakata YJ, Kishimoto K, Arai-Shindo M, Kojima C, Matsumoto T, Fujimori T, Agata K, *Funayama N., *Curr Biol*, **査読有**, 25:1-6 (2015)

A02 （公募・立川） 計３件（査読有３件、査読無０件）

1. “Golgi apparatus self-organizes into the characteristic shape via postmitotic reassembly dynamics”, *Tachikawa M, Mochizuki A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **査読有**, 114(20):5177-5182 (2017)
2. “Controlling segregation speed of entangled polymers by the shapes: A simple model for eukaryotic chromosome segregation”, *Sakai Y, Tachikawa M, Mochizuki A., *Phys. Rev. E*, **査読有**, 94:042403 (2016)
3. “Flat leaf formation realized by cell-division control and mutual recessive gene regulation”, Hayakawa Y, Tachikawa M, *Mochizuki A., *J. Theo. Bio.*, **査読有**, 404:206-214 (2016)

A01 （公募・鈴木） 計４件（査読有４件、査読無０件）

1. ◎▲” A quantitative approach to understanding vertebrate limb morphogenesis at the macroscopic tissue level”, *Suzuki T, *Morishita Y., *Curr Opin Genet Dev.*, **査読有**, 11(45):108-114 (2017)
2. “Upstream regulation for initiation of restricted Shh expression in the chick limb bud”, Matsubara H, Saito D, Abe G, Yokoyama H, Suzuki T, *Tamura K., *Dev Dyn.*, **査読有**, 246 (5): 417-430 (2017)
3. ▲“Inactivation of Sonic Hedgehog Signaling and Polydactyly in Limbs of Hereditary Multiple Malformation, a Novel Type of Talpid Mutant”, Matsubara Y, Nakano M, Kawamura K, Tsudzuki M, Funahashi JI, Agata K, Matsuda Y, Kuroiwa A, *Suzuki T.. *Front Cell Dev Biol.*, **査読有**, 4(149). (2016)

4. “Efficient harvesting methods for early-stage snake and turtle embryos”, Matsubara Y, Kuroiwa A, *Suzuki T., *Dev Growth Differ.*, 査読有, 58(3): 241-249 (2016)

A01 （公募・松尾） 計２件（査読有２件、査読無０件）

1. ◎” Mechanical perspectives on the anterior-posterior axis polarization of mouse implanted embryos”, *Matsuo I, Hiramatsu R., *Mech Dev.*, 査読有, 144(Pt A):62-70 (2017)
2. “Coordinately Co-opted Multiple Transposable Elements Constitute an Enhancer for wnt5a Expression in the Mammalian Secondary Palate”, Nishihara H, Kobayashi N, Kimura-Yoshida C, Yan K, Bormuth O, Ding Q, Nakanishi A, Sasaki T, Hirakawa M, Sumiyama K, Furuta Y, Tarabykin V, Matsuo I, *Okada N., *PLoS Genet.*, 査読有, 12(10): e1006380 (2016)

A01 （公募・新美） 計３件（査読有３件、査読無０件）

1. ▲” Molecular cloning and functional characterization of the sex-determination gene *doublesex* in the sexually dimorphic broad-horned beetle *Gnatocerus cornutus* (Coleoptera, Tenebrionidae)”, Gotoh H, Ishiguro M, Nishikawa H, Morita S, Okada K, Miyatake T, Yaginuma T and *Niimi, T., *Sci. Rep.* , 査読有, 6: 29337 (2016)
2. “Endocrine control of exaggerated trait growth in rhinoceros beetles”, Zinna R, Gotoh H, Brent CS, Dolezal A, Kraus A, Niimi T, Emlen D and *Lavine LC., *Integr. Comp. Biol.*, 査読有, 56: 247-259 (2016)
3. “Histone deacetylases control module-specific phenotypic plasticity in beetle weapons”, Ozawa T, Mizuhara T, Arat M, Shimada M, Niimi T, Okada K, *Okada Y and *Ohta K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 査読有, 113: 15042-15047 (2016)

A02 （公募・青木） 計４件（査読有４件、査読無０件）

1. ◎” Two New FRET Imaging Measures: Linearly Proportional to and Highly Contrasting the Fraction of Active Molecules”, Yamao M, Aoki K, Yukinawa N, Ishii S, Matsuda M, *Naoki H., *PLoS One*, 査読有, 11:e0164254 (2016)
2. “Visualization of Neuregulin 1 ectodomain shedding reveals its local processing in vitro and in vivo”, Kamezaki A, Sato F, Aoki K, Asakawa K, Kawakami K, Matsuzaki F, *Sehara-Fujiwara A., *Scientific Reports*, 査読有, 6:28873. (2016)
3. “Multiplexed fluorescence imaging of ERK and Akt activities and cell-cycle progression”, Maryu G, Matsuda M, *Aoki K., *Cell Structure and Function*, 査読有, 41:81-92 (2016)
4. “Synergistic antitumor effects of combination of PI3K/mTOR and MEK inhibition (SAR245409 and pimasertib) in mucinous ovarian carcinoma cells by fluorescence resonance energy transfer imaging”, Inaba K, *Oda K, Aoki K, Sone K, Ikeda Y, Miyasaka A, Kashiyama T, Fukuda T, Makii C, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Kawana K, Yano T, Osuga Y, Fujii T., *Oncotarget*, 査読有,7:29577-91 (2016)

A01 （公募・畠山） 計３件（査読有３件、査読無０件）

1. “Developing guinea pig brain as a model for cortical folding”, #Hatakeyama J, #Sato H, *Shimamura K., *Develop. Growth Differ.*, 査読有, in press (2017) # equal contribution
2. “Significance of Stat3 signaling in epithelial cell differentiation of fetal mouse lungs”, Kameyama H, Kudoh S, Hatakeyama J, Matsuo A, *Ito T., *Acta Histochemica et Cytochemica*, 査読有, 50(1):1-9 (2017)
3. “The Retinal Pigment Epithelium Is a Notch Signaling Niche in the Mouse Retina”, Ha T, Moon KH, Dai L, Hatakeyama J, Yoon K, Park HS, Kong YY, Shimamura K, *Kim JW., *Cell Rep.*, 査読有, 19(2): 351-363 (2017)

A01 （公募・堀田） 計１件（査読有１件、査読無０件）

1. “AMPA glutamate receptors are required for sensory-organ formation and morphogenesis in the basal chordate”,

Hirai S, Hotta K, Kubo Y, Nishino A, Okabe S, Okamura, Y, and * Okado H., *PNAS*, **査読有**, 114 (15), 3939-3944 (2017)

A02　（公募・澤井）　計３件（査読有３件、査読無０件）

1. ▲"Fold-change detection and scale-invariance of cell-cell signaling in social amoeba", Kamino, K, Kondo Y, Nakajima A, Honda-Kitahara M, Kaneko K and *Sawai S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **査読有**, in press (2017)
2. ◎▲"Self-organization of chemoattractant waves in Dictyostelium depends on F-actin and cell–substrate adhesion", Fukujin F, Nakajima A, Shimada N and *Sawai S., *Journal of The Royal Society Interface*, **査読有**, 13(119):20160233 (2016)
3. ◎" The Microfluidic lighthouse: an omnidirectional gradient generator", Nakajima A, Ishida M, Fujimori T, Wakamoto Y. and *Sawai S., *Lab on a Chip*, **査読有**, 16: 4382-4394 (2016)

＜書籍＞

A01-7　（計画・井上）

・"上皮形態形成のメカニズム解明に向けた数理モデル" *井上康博, 実験医学増刊号, 35(5): 203-206 (2017)

A01　（公募・澤井）

・"時空間的なシグナルの検出とは何か―這いまわる細胞の走化性を例に" *澤井哲　実験医学増刊号，35(5): 195-199 (2017)

＜ホームページ・新聞＞

A01-3　（計画・大澤）

・読売新聞：２０１７年1月２７日

・日本経済新聞：２０１７年1月１７日

・産経新聞：２０１７年1月２０日

・京都新聞：２０１７年1月１７日

＜主催シンポジュウム等の状況＞

A01-2　（計画・上野）

・The 1st ABiS Symposium "Towards the Future of Advanced Bioimaging for Life Sciences" Feb. 19-20, 2017, Okazaki, Japan

A01-6　（計画・松野）

・4th Asia-Pacific Drosophila Research Conference, May 8-11, 2017, Osaka, Japan

＜アウトリーチ活動＞

A01-3　（計画・近藤）

・NHK Eテレ「ミミクリーズ：動物のもようのふしぎ」、2015 年 11 月 2 日、23 日

A01-2　（計画・上野）

・国立科学博物館「卵から始まるかたちづくり–発生生物学への誘い」平成 29 年 4 月 4 日～6 月 11 日

A01-7　（計画・井上）

・「生物の形の折り線図」，京都大学アカデミックデイ 2016（研究者と立ち話）平成 28 年 9 月 18 日

A01-8　（計画・秋山）

・サイエンスカフェ、"数学のメガネで生物を見てみよう！", 講演　紀ノ国屋書店札幌本店 2015.11.19

・WEBRONZA（朝日新聞社）"科学者討論@北海道大学"、2016.1.26 **掲載**

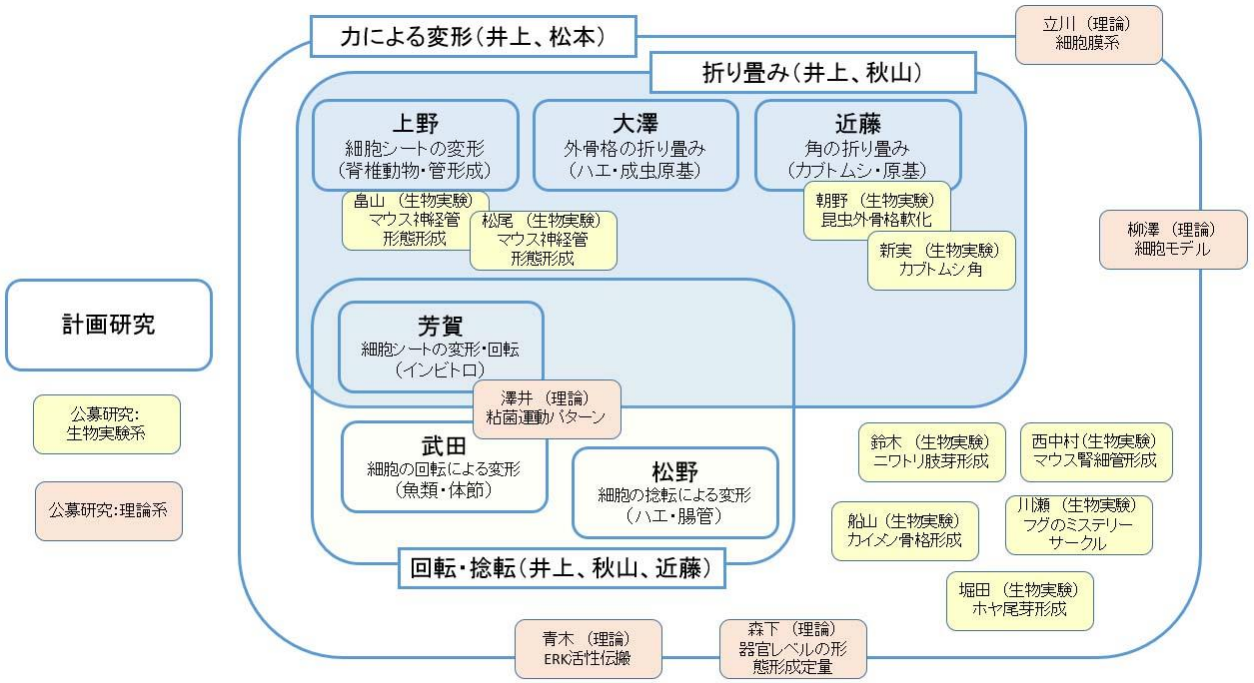
A01　（公募・新美）

・朝日カルチャーセンター・名古屋教室（一般を対象）:「昆虫の形作りの秘密を探る」に関する講義 2016.7.24

・岡崎市制 100 **周年記念事業ＨＯＰＥプロジェクト「昆虫のカラダのしくみを理解する科学教室」**2016.8.18

６． 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（２ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。



計画研究、公募研究の位置付けと連携

本領域は、バーチャル研究所構想の下、研究室として、計画研究９（生物実験系６、理論系 3）および 14 公募研究を有している。全ての計画研究は、数理モデルを前提として設計されており、「シートの折り畳み」と「回転・捻転」による組織変形に焦点をあて、領域発足当初から実験と理論が一体となった研究が続いている。さらに公募研究が加わり、研究の多様性が増大した。計画研究と公募研究の位置付けと連携は上の図に示した。

共同研究、研究者間連携の推進の仕掛けてとしては、領域班会議（全体会議、2015 年 10 月（計画研究のみ）、2016 年 5 月）に加えて、比較的少人数の合宿を実施している。実際年一回の班会議では時間が限られており、深い議論を行うのは難しい。一方合宿では、班会議等で理論、工学とのさらなるマッチングが必要と思われる研究グループをピックアップして、理論系、工学系研究者の前で発表し、無制限に時間を使って徹底討論を繰り返すものである。これにより生物系と工学、理論系の研究者間の垣根が取り払われ、両者の意識が確実に変わる。理論系が実験系をリードするところまで行けば成功したと言える。この合宿方式は、理論系研究者にかなりの負荷をかけることになるが、前新学術領域（秩序形成ロジック）での成功体験に基づくもので、本領域の重要な活動となっている。以下のようにすでに 3 回実施し、今後も最低年 2 回は実施する予定である。参加希望の研究室が多く対応に苦慮するほどである。

・27 年度春合宿（2015 年 3 月 14、15 日。京都平安ホテル。参加者 31 名、9 研究室）（図）
・28 年夏合宿（2016 年 9 月 4、5 日。淡路夢舞台国際会議場。参加人数 53 名 10 研究室）
・28 年度春合宿（2017 年 3 月 28、29 日。白髭ホール（滋賀県白浜）参加者 50 名、12 研究室）

このような活動を通して、現在進行中の共同研究は以下のようになっている。特に、理論系、工学系が

実験系研究の核となって共同研究や連携が進んでいる点を強調したい。

（１）井上班員を中心として（３D シミュレーションを主に担当)。

・上野グループと連携し、神経管形成における細胞ダイナミクスのシミュレーションを進め、細胞伸長、頂端収縮、細胞移動の力学的な役割をシミュレーションで明らかにした。

・大澤グループと連携し、成長する上皮組織のシミュレーションを行い、折り畳みパターンの生じる力学的原理の１つに座屈モードが重要であることを明らかにした。

・武田グループと連携し、体節伸長における細胞運動について、実験と理論から導かれた仮説の検証を行うシミュレーションモデルの開発を進めている。

・近藤、大澤グループと連携して、角形成の大局的な皺パターンを解析し、ローカルなパターンの生成原理を理論的に明らかにした。

（２）秋山班員を中心として（回転、捻転の理論を中心に)。

・松野グループと連携し、腸管の捻転に関する３次元の計算モデルの構築している。

・武田および芳賀グループと連携し、形態形成と細胞の回転運動について、鳥や魚などの集団行動を記述する Vicsek モデルから着想を得て、細胞運動モデルを構築した。

・芳賀、武田、澤井（粘菌、公募）グループと回転に関する 4 研究室勉強会（写真、2017 年 2 月、本郷）を開催し、細胞集団の回転運動の普遍性と特殊性を考察している。

・近藤、大澤グループと連携して、肢や角の形態形成において、細胞の分裂や移動によるしわ構造形成の数理モデルを作製した。

・船山班員（公募）と連携して、カイメンの形態形成に関する形態形成モデルの構築を行った。

・実験系研究者の数理的解析技術の向上のために、定期的に班員に対してレクチャーを行っている（図)。例えば、2016 年 6 月 6-10 日には船山グループの大学院生 ２名に対して“現象に対する数理的考察方法に関する集中レクチャー”、2017 年 3 月 20-22 日には、近藤、武田グループの大学院生２名に対して、“生物の３D 形態を構築するロジックに関するレクチャー”。

・理論シミュレーションで使用しているグラフィックソフトを構築・開発して、講習会を開催し（2016 年広島大学、2017 年明治大学（予定))、班員及び一般に提供した。

（３）松本班員を中心として（力学的観測、３D 模型作成など中心に)。

・近藤グループに関連して、カブトムシの幼虫の角原基の形態を詳細に観察するために、角原基のシリアルセクションデータから原基の約 20 倍の拡大モデルを作製。

・武田グループの体節形成に関連して、体節の形態と核の位置を埋め込んだモデルを作成した。

・鈴木班員（公募）と共同で、ニワトリ肢芽組織の伸長方向を決める因子を探るために、肢芽組織上皮の力学特性の異方性を解析中。

・堀田班員（公募）とホヤの尾芽胚の曲がりの要因、および船山班員（公募）とカイメン内部の骨片の力学環境や内部構造の観察方法について、工学的立場から助言やディスカッションを継続している.

以上のような連携は、日常的な PC 会議や研究室間相互訪問で実現し、さらに講義による若手の指導、ソフトウェアの提供など、バーチャルではあるが、まさに one roof の下で多くの研究室が活動している状況を実現している。今後はこれらの活動をさらに多くの公募研究に拡大していく予定である。

７． 若手研究者の育成に係る取組状況（１ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

総括班においては「領域計画書」に記載の通り、若手育成として以下の３つを主に行っている。

（１）班会議や夏合宿、冬合宿に参加する若手研究者の旅費・宿泊費を総括班で支援する。
（２）班会議において、「ポスターセッション」の時間を設け、計画班員／公募班員グループ内の若手スタッフや大学院生が自ら議論をする場を設けている。
（３）理論系、実験系研究者間の共同研究のために若手スタッフや大学院生が研究室を訪問する際、必要な旅費を総括班で支援する。

班会議や夏合宿、冬合宿において、旅費・宿泊費のサポート制度を導入したことで、若手研究者の参加が増大した。なかでも、実験から得られたデータについて、理論系研究者が徹底的に議論する夏合宿・冬合宿においては、種々のバックグランドの若手研究者が集い、それにより、実験研究のプログレスを引き起こし得るアイディアが生まれた。また、このような若手が積極的に議論する場は、若手研究者の切磋琢磨につながっていると考えている。

「国際活動支援班」においては、若手研究者の長期派遣（東京大学武田研（計画班員） → ハーバード大学 Megason 研へ２年間の予定）を行っている。また残りの研究期間において、計画班員・公募班員グループ内で希望を募り、若手研究者を積極的に短期派遣する予定である。若手研究者に対して、海外の研究スタンス・研究技術に触れ、また、情報収集を行う機会を与えることは、若手研究者の技術向上やキャリア形成、人材育成につながり、ひいては本研究領域の推進に還元されるものと考えている。
その他、本領域の真髄である「実験生物学と物理・数学の緊密な連携による、３D形態形成原理の理解」を担う若手研究者育成と領域内共同研究の強化を行うために、領域内の実験系グループの大学院生に対し、数理モデリングやシミュレーションの集中セミナーを秋山が開催した。なお、公募班員グループの旅費・宿泊費は、総括班費で支援した。

- 2016 年 6 月 6 日～10 日（北海道大学）
  船山典子（公募）グループの大学院生（荻田豪士氏, 向井友規氏）に対して
- 2016 年 6 月 6 日～10 日（北海道大学）
  武田洋幸（計画）グループの大学院生（仝悦氏）および、近藤滋（計画）グループの大学院生（坂下美咲氏）に対して

また、本領域の若手研究者に対する育成セミナーの一環として、本領域で構築・開発している「理論シミュレーション用グラフィックソフト」の講習会を、秋山が広島大学にて開催した（2017年5月13日）。このような理論用ソフトの講習会を行い、実験系の若手研究者が比較的容易に理論を導入し得る環境を作ることで、実験・理論の融合型研究を行う若手研究者の育成を目指している。

一方で、領域代表である近藤は、領域外の学部生・大学院生および高校生に対して「３D形態形成ロジック」に関する講義・講演も積極的に行っている（右の表を参照）。学生に対して本領域の研究内容を分かりやすく伝えることで、将来的に我が国の科学に貢献する若手研究者の参入が促進され、それにより本領域がさらに発展していくものと考えている。

講演日	公演先、講演会の名称など	講演タイトル
2015年10月8日	宮崎日本大学高等学校	生物学の宝を探す
2015年10月9日	宮崎学園高等学校・宮崎第一高等高校	生物学の宝を探す
2015年11月17日	山田研究会「生物と非生物をつなぐ」（ラフォーレ修善寺）	反応拡散の修行を極めると、どんな悟りに到達するか
2015年12月25日	ミニワークショップ, 多変数反応拡散系の数理とその周辺（神戸大学海事科学部）	反応拡散による安定なパターン形成原理の一般化
2015年1月26日	首都大学東京 公開シンポジウム「ソフトマターを基盤とするバイオ系の構築」	動物の模様が解き明かす生物と数学の深い関係
2015年2月21日	第79回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会（京王プラザホテル）	動物の皮膚に模様を描くしくみ
2016年5月16日	慶應義塾大学医学部MCBII講義	細胞自律的な形態形成の原理
2016年8月28日	日本進化学会第18回大会（東京工業大学）	「シマウマは、縞模様を得たウマ、ではなく、均一中間色を失ったウマ、である」というお話し。
2016年1月11日	東北大学医学部 研究サークルARTs	生命科学でインディジョーンズしよう
2016年1月19日	第29回バイオエンジニアリング講演会（ウインクあいち）	シマウマの模様をヒョウ柄に変える方法
2016年3月25日	第１１回「女子中高生のための関西科学塾」（大阪大学）	生き物の形づくりをコンピュータで再現する
2017年5月31日	先端薬学特論（博士前期課程・講義）（岡山大学）	かたちをつくる原理について
2017年5月31日	セミナー（学部1，2年生向け）（岡山大学）	かたちをつくる原理について
2017年6月1日	先端薬学特論（博士前期課程・講義）（岡山大学）	かたちをつくる原理について
2017年6月1日	公開セミナー（博士後期課程・教員対象）（岡山大学）	かたちをつくる原理について

領域代表によるアウトリーチ活動

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

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

これまでに総括班費で購入した共有設備

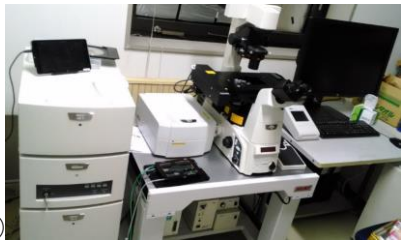
①3D プリンタシステム（米/イスラエル国　Stratasys 社製）6,458,400 円
3 次元画像解析ソフトウェア（VGSTUDIO MAX2.2）4,100,000 円
北海道大学秋山研究室に設置。秋山に３D データを送ると３D プリントが送付されるように運用している。のべ６研究室が利用

②顕微鏡画像解析用ワークステーション（カールツァイス）3,763,776 円
東京大学武田研のライトシート顕微鏡に設置。システム全体を共用設備として運用している。
のべ３研究室が使用

③超音波ステージ（オリンパス BX3-SSU）1,555,200 円
名古屋大松本研に設置　のべ２研究室が使用

④レーザーユニット（㈱ニコン社製、LU-N4）9,999,900 円
北海道大学芳賀研究室所有の顕微鏡に設置。システム全体を共用設備として運用している。
のべ１研究室が使用

⑤ズーム顕微鏡（カールツァイス社、AxioZoom．V16）2,997,000 円
基礎生物学研究所上野研に設置
のべ４研究室が使用
設置状況

①
②
③
④ 

資金を有効に使うように、高価なイメージング機器は全体のシステムを購入するのではなく、できるだけ既存の装置へ付加するものとして購入している。②，③，④，⑤

９． 総括班評価者による評価（２ページ以内）

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

２件の評価書を添付する。

１）オーストリアの IST の教授である Carl-Phillip Heisenberg のもの。氏は、EU における発生生物学における権威であり、また、昨年１１月に、当班と共同で国際シンポジウムを主催した。

２）徳島大学学長の野路澄晴氏のもの。野路氏は、日本の分子発生学の草分けの一人で、コウロギを使った極めて独創的な研究手法を切り開いたことで著名。

１）

私は近藤滋教授が率いる「3D モルフォロジック」の目的や研究活動を高く評価しています。私がこのプロジェクトの概要を初めてお聞きしたのは 2015 年の 12 月にサンディエゴで行われた米国細胞生物学会（ASCB）で近藤教授とお会いした時でした。私はすぐにこのプロジェクトは複雑な器官形成を理解するための現在の、とくに 2D のアプローチが主流であった発生生物学が必要としていることに非常に良く合致すると感じました。3D のアプローチを可能にするには高いレベルの顕微鏡観察、データ解析、数理モデルなどが必要であることは明らかです。しかし、近藤教授がそれらを実現する素晴らしい研究チームを作り上げたことを祝福したいと思います。私はまた、形態形成の理解には物理的な力を考慮する必要があるという考えに賛同しそれを強く支持します。

さらに、この研究チームは新進気鋭の研究者から確立したシニア研究者までの細胞・発生生物学者、工学者、数理モデルのエキスパート９名で組織されています。私はこの良いバランス構成が持続的に高いレベルの研究を行い、同時に次代を担う若い研究者を育成するために必須であると信じています。

私の研究所と「3D モルフォロジック」は、昨年 11 月にオーストリアクロスターノイブルグで合同ミーティングを開催しましたが、私や同僚はメンバーの発表から多くのことを学びました。大学院生も大変刺激を受けたようです。研究発表は全て独創性が高く、形態形成を理解するために重要な研究ばかりであると感じました。私はこのミーティングが将来私たちとの国際共同研究という形で実を結ぶことを祈っています。最後にツノゼミのヘルメット構造の形態形成メカニズムを明らかにするという計画は驚くべきもので、強い印象を受けました。非常に挑戦的な研究だとは思いますが、彼らはいずれこの生物学の興味深い問題を解決してくれると期待しており、私はこれこそが純粋なサイエンスであると感じています。

IST オーストリア教授

Carl-Phillip Heisenberg

（原文）I highly evaluate the purpose and research activities of “3D Morphologic” led by Prof. Shigeru Kondo. I first learned about the project at the ASCB meeting when I met Prof. Kondo in San Diego in December, 2015 and immediately felt that the goal of the project perfectly meets the necessity of current developmental biology to understand the complex mechanism underlying organogenesis, for which 2D approach has mostly been applied in the past. To achieve 3D approaches, it is obvious that higher level microscopic observation, data analysis, modeling and so on are necessary. However, I congratulate Prof. Kondo for his success of organizing a superb team with sufficient capacities to accomplish the purpose. I also agree with and strongly support their concept that physical force needs to be considered to understand morphogenesis.

Furthermore, I would like to point that the research team consisting of nine principle investigators from emerging young scholars to rather established senior scientists, has a good mixture of cell and developmental biologists and an engineer and a few experts in mathematical modeling. I believe that this well-balanced composition of scientists is essential for the sustainable research development as well as for the cultivation of young scientists in the next

generation.

When my institute had a joint meeting with 3D Morphologic in Klosterneuburg in November, 2016, I and my colleagues learned many things from the presentations of the members and young members including Ph.D. students of the institute were so much stimulated. The presentations were all highly original researches and important for understanding morphogenesis. I do hope the meeting will bear a fruit in the form of international collaborations with us. Finally, their plan to understand the morphogenesis of treehopper's helmets was astonishing and very much impressed. Although it must be challenging to understand the phenomenon completely, I hope they will eventually solve the intriguing problem in biology, from which I feel the taste of pure science.

Carl-Philipp Heisenberg

Professor, IST Austria

２）

文部科学省価額研究費補助金新学術領域研究（研究領域提案型）「生物の 3D 形態を構築するロジック」の中間評価にあたって意見を述べさせていただきます。

我が国の発生生物学はこの 30 年の間欧米と比肩する研究成果をあげ、その国際的地位を築いてきました。ホメオボックス遺伝子による前後軸形成機構、細胞増殖因子とその阻害因子による背腹軸決定機構、モルフォゲン（morphogen）の濃度勾配による指や神経細胞のパターン形成機構など、発生基本原理の重要な発見に多くの日本人研究者が関わり、ある時は先導してそれら研究の発展に貢献してきました。また、そのような研究の結果として、受精から器官形成に至るまでの発生制御を司る数多くのシグナル経路が明らかにされています。これらの進歩は 1970 年代から始まった分子生物学の勃興によるところが大きく、今日では「発生を分子の言葉で語る」ことができるようになってきました。

一方、「発生を分子だけで説明できるのか？」という大きな問題が残りました。分子は細胞の増殖、分化、移動などに必須ですが、複雑な形態形成を実行するのは分子だけではなく、物理的な環境や制約が重要であることも徐々に明らかにされつつあります。こうした問題に真っ向から取り組むのがこの領域の特徴であり、この点は学問的にも時宜を得たものであると高く評価し、またこの領域の立ち上げを喜ばしく思っています。このタイミングで発足しなければ海外の研究の後塵を拝することになったのではとすら思えます。形態形成現象の３次元での理解は人間の頭で考え、実験的に検証することは非常に困難であることは想像に難くありませんが、それを近藤領域代表が得意とする数理モデルやシミュレーションを駆使して、理論的な裏付けを取りながら実験生物学を進める手法は現在の生物学に益々求められているのだと思います。ホームページを拝見しますと、実績ある研究者また将来が期待される若手研究者による学際的な研究組織が構築されており、「バーチャル研究所」というユニークな連携体制が取られています。多くの大学では運営費交付金の削減により、新たな研究所、センターなどを設置することが難しい状況にありますが、このようなやり方で情報や技術、ツールを共有することは、連携によって限られたリソースを活用する新しい研究スタイルを提唱するものであるととらえています。

近藤領域代表は魚の紋様形成メカニズムをチューリングモデルで解くという画期的な研究成果で知られています。今回の研究領域の目玉の一つでもある昆虫のツノなど多様な構造の形態形成メカニズムの解明においても、その直感力、洞察力を発揮し領域を先導して下さるものと期待しております。

徳島大学長

野地澄晴

10． 今後の研究領域の推進方策（２ページ以内）

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

基本的には、計画班の運営はうまくいっていると考えており、特に大きな変更はない。しかし、公募研究を加えて、全体がバーチャル研究所として機能するという目的は未だに達成されておらず、また、公募班員は３０年度に新しくなるため、以下の方針で臨みたい。

次回の公募方針

前回の公募では、A01 の実験系グループに非常に多くの応募があり、そのため、A02 の理論系を若干減らし、その分、実験系を多めに採用した。また、理論系の応募でも、自身で実験系を持っているものがあった。その結果、人材が実験系に偏りすぎている感がある。前回のモルフォロジックの時には、特に実験テーマを持たない純粋な理論系研究者がかなり存在し（特に今回計画班員として参加している秋山、井上）、彼らが、多くのグループとコラボすることで、領域の活性化を推進できた。しかし、今回はそのような人材はいまのところ公募班員にはおらず、公募班員間の理論と実験のペアリングはできていない。

既に１期目の公募班は残り１年以内となってしまっているため、２期目に関しては、以下の方針で臨みたい。

１） 実験系のラボとコラボする意欲のある理論系の研究者を採用するため、公募の告知でその旨を明確にする。

２） ２９年度に行われる数理生物、生物物理系の学会に、本領域から数人を参加させ、意欲のありそうな理論系研究者に、公募申請を促す。

３） ４月の交付発表ご即座に、公募の理論系研究者を招集し、本領域の方針を説明し実験系との共同研究を促す。

４） 理論系と実験系のブレインストーミングである夏・冬の合宿に事項のような変更を加える。

夏・冬の合宿（班内のブレインストーミング）

班内で長時間一つのテーマについて話し合うこのイベントは、理論系と実験系が有効に協力するために非常に重要な活動であり、前回の班でも有効であったし、高い評価も得たが、やや、人気が高いため、参加希望者が増えすぎるという新たな問題ができてしまった。希望者のみの参加にすることで、少ないテーマに対して、時間を取り、じっくり議論することができることがメリットだったが、今年の春（2017）に行ったイベントでは、参加者が１５０人近くになってしまい、テーマごとの議論時間も短くなり、本来の役目を果たせたとはいいがたかた。（もちろん、通常の研究交流の場としては有効であった）そのため、今年度以降は、やり方を多少変えようと思っている。具体的には、①計画班員の間では、既に密接な協調関係にあるので、公募班を中心とする。②あつかうテーマも、事前に近藤、井上、秋山の３人（＋公募班員の中から選んだ理論系研究者）で吟味し、議論する価値の高いものだけに絞る。