

領域略称名:細胞ダイバース
領域番号:4904

令和4年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究(研究領域提案型)」
に係る研究成果報告書(研究領域)兼
事後評価報告書

「細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御」

領域設定期間

平成29年度～令和3年度

令和4年6月

領域代表者 (公財)がん研究会・がん化学療法センター・所長・藤田直也

目 次

研究組織

1 総括班・総括班以外の計画研究	2
2 公募研究	3

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額	6
4 研究領域の目的及び概要	7
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	9
6 研究目的の達成度及び主な成果	11
7 研究発表の状況	16
8 研究組織の連携体制	21
9 研究費の使用状況	22
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	24
11 若手研究者の育成に関する取組実績	25
12 総括班評価者による評価	26

研究組織

(令和4年3月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	17H06324 細胞社会ダイバーシティの 統合的解明と制御	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	藤田 直也	公益財団法人がん研究 会・がん化学療法センタ ー・所長	10
A01 計	17H06325 1 細胞解析による幹細胞の多様 性創出機構の解明	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	秋山 徹	東京大学・定量生命科学 研究所・特任教授	2
A01 計	17H06326 TGF- β ファミリーによる細胞 分化とダイバーシティ獲得 の分子基盤	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	宮園 浩平	東京大学・大学院医学系 研究科・教授	4
A01 計	17H06327 細胞間相互作用による細胞ダ イバーシティ形成機構の解 明と疾患治療への応用	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	藤田 直也	公益財団法人がん研究 会・がん化学療法センタ ー・所長	3
A01 計	17H06328 網羅的 3 次元観察技術による 細胞のダイバーシティ検証	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	洲崎 悦生	順天堂大学・大学院医学 研究科・教授	1
A02 計	17H06329 生体組織の構築と破綻を制御 する分子機構の数理モデル解 析	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	越川 直彦	東京工業大学・生命理工 学院・教授	5
A02 計	17H06330 細胞間相互作用の数理科学的 なモデル構築と理論化	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	川崎 秀二	岩手大学・理工学部・准 教授	3
A03 計	17H06331 エピゲノム・シングルセル大 規模統合解析システムの構築	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	中戸 隆一郎	東京大学・定量生命科学 研究所・講師	1
A03 計	17H06332 ショウジョウバエを用いた細 胞ダイバーシティの個体レ ベルでの解析と検証	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	中嶋 悠一郎	東京大学・大学院薬学系 研究科・講師	1
A03 計	17H06333 哺乳動物消化管組織における 細胞社会ダイバーシティ	平成 29 年度 ～ 令和 3 年度	八尾 良司	公益財団法人がん研究 会・がん研究所・部長	1
総括班・総括班以外の計画研究 計 9 件 (廃止を含む)					

[1] 総:総括班、国:国際活動支援班、計:総括班以外の計画研究、公:公募研究

[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 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	18H05092 細胞社会をつなぐ血管内皮細胞のダイバーシティー獲得機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	樋田 京子	北海道大学・大学院歯学 研究院・教授	1
A01 公	18H05095 骨髄組織における細胞ダイバーシティーの理解と制御	平成 30 年度 ～ 令和元年度	山崎 聡	東京大学・医科学研究所・特任准教授	1
A01 公	18H05100 細胞ダイバーシティーを基盤とした腸上皮組織の恒常性維持機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	今城 正道	北海道大学・化学反応創 成研究拠点・特任准教授	1
A01 公	18H05101 外分泌腺形成過程における組織幹・前駆細胞の組織内配置にもとづく分化制御機構	平成 30 年度 ～ 令和元年度	菊池 章	大阪大学・医学系研究 科・教授	1
A01 公	18H05102 エピゲノム変化による機能性肝細胞ダイバーシティー形成原理の解明とその制御	平成 30 年度 ～ 令和元年度	鈴木 淳史	九州大学・生体防御医学 研究所・教授	1
A01 公	18H05105 舌・食道上皮幹細胞由来正常・異常オルガノイドの単一細胞 4 D動態・遺伝子発現解析	平成 30 年度 ～ 令和元年度	上野 博夫	関西医科大学・医学部・ 教授	1
A01 公	18H05106 EMT / ME T制御因子による細胞ダイバーシティー構築の原理を系統的に解析する	平成 30 年度 ～ 令和元年度	渡邊 和秀	国立研究開発法人理化学 研究所・生命医科学研究 センター・上級研究員	1
A01 公	18H05108 腎臓オルガノイドを用いた細胞成熟度多様性の理解と制御	平成 30 年度 ～ 令和元年度	高里 実	国立研究開発法人理化学 研究所・生命機能科学研 究センター・チームリー ダー	1
A02 公	18H05096 低次元化に基づく免疫受容体配列ダイバーシティー解析手法の改良と応用展開	平成 30 年度 ～ 令和元年度	小林 徹也	東京大学・生産技術研究 所・准教授	1
A02 公	18H05103 造血幹細胞が維持する細胞ダイバーシティーの数理科学的解析	平成 30 年度 ～ 令和元年度	岩見 真吾	九州大学・理学研究院・ 准教授	1

A02 公	18H05104 「動画中の多物体同時追跡技術」を用いた細胞社会のダイナミクスと広がりとの定量的把握	平成 30 年度 ～ 令和元年度	備瀬 竜馬	九州大学大学院システム情報科学研究所・准教授	1
A03 公	18H05097 腫瘍内ダイバーシティー生成過程のシミュレーション解析	平成 30 年度 ～ 令和元年度	印南 秀樹	総合研究大学院大学・先端科学研究科・教授	1
A03 公	18H05099 ショウジョウバエ視覚中枢をモデルとした組織の発生と腫瘍形成機構の理解	平成 30 年度 ～ 令和元年度	八杉 徹雄	金沢大学・新学術創成研究機構・准教授	1
A01 公	20H05025 人工骨髄の構築に向けた造血幹細胞を中心とした骨髄ダイバーシティーの理解	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	山崎 聡	筑波大学・医学医療系・教授	1
A01 公	20H05027 肺転移性がん細胞ダイバーシティーとそのエクソソームの多様性と機能解析	令和 2 年度	星野 歩子	東京工業大学・生命理工学院・准教授	1
A01 公	20H05029 幹細胞分裂過程リアルタイムイメージングによる細胞社会ダイバーシティー獲得機構の解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	後藤 典子	金沢大学・がん進展制御研究所・教授	1
A01 公	20H05031 物理的な力が生み出す神経前駆細胞ダイバーシティーとその原理の解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	岡本 麻友美	名古屋大学・大学院医学系研究科・日本学術振興会特別研究員 RPD	1
A01 公	20H05032 遺伝的細胞ダイバーシティーが駆動する”細胞非自律的”がん制御の遺伝的基盤	令和 2 年度	大澤 志津江	名古屋大学・大学院理学研究科・教授	1
A01 公	20H05033 腫瘍微小環境をドライビングフォースとする腫瘍内遺伝型不均一性の解析	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	原田 浩	京都大学・大学院生命科学研究所・教授	1
A01 公	20H05035 脳の細胞社会ダイバーシティーをもたらす複雑な神経ネットワーク形成メカニズム	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	八木 健	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授	1
A01 公	20H05037 強靱な 3 次元臓器構築に不可欠なメカノホメオスタシスの基本原理の解明	令和 2 年度 ～ 令和 3 年度	浅岡 洋一	山口大学・大学院医学系研究科・講師	1

A01 公	20H05039 多領域シークエンスと進化シミュレーションによる大腸がん腫瘍内ダイバーシティの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	三森 功士	九州大学・大学病院・教授	1
A01 公	20H05040 肝臓における幹細胞ダイバーシティの同定と時空間動態解析	令和2年度 ～ 令和3年度	鈴木 淳史	九州大学・生体防御医学研究所・教授	1
A01 公	20H05041 ゲノム編集細胞の蛍光+DNAバーコード二重標識技術開発による組織構築原理の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	川又 理樹	九州大学・生体防御医学研究所・助教	1
A01 公	20H05043 心室と大血管の間の解剖学的な配置と連結を形作る細胞社会	令和2年度 ～ 令和3年度	八代 健太	京都府立医科大学・生体機能形態科学・教授	1
A01 公	20H05024 魚類の四肢再生における細胞ダイバース過程の <i>in vivo</i> 単一細胞解析	令和2年度 ～ 令和3年度	田村 宏治	東北大学・大学院生命科学研究所・教授	1
A01 公	20H05036 網膜オルガノイドを用いた、細胞の光感受性と器官の頑強性を制御するメカニズムの解析	令和2年度 ～ 令和3年度	笹井 紀明	奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス領域・准教授	1
A02 公	20H05028 がん細胞-血管内皮細胞間相互作用に着目したがん転移の数理モデル	令和2年度 ～ 令和3年度	伊東 剛	東京大学・医科学研究所・助教	1
A02 公	20H05038 脊椎動物の全胚全細胞ライブ追跡と再構成による骨格形成多様性の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	齋藤 卓	愛媛大学・大学院医学系研究科・特任講師	1
A02 公	20H05042 造血幹細胞老化により変容する細胞ダイバーシティの数理科学的解析	令和2年度 ～ 令和3年度	岩見 真吾	名古屋大学・大学院理学研究科・教授	1
A03 公	20H05030 ショウジョウバエ視覚中枢をモデルとした数理予測の実証	令和2年度 ～ 令和3年度	八杉 徹雄	金沢大学・新学術創成研究機構・准教授	1
公募研究 計 31 件 (廃止を含む)					

[1] 総:総括班、国:国際活動支援班、計:総括班以外の計画研究、公:公募研究

[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。)

研究領域全体に係る事項

3 交付決定額

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

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「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」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。

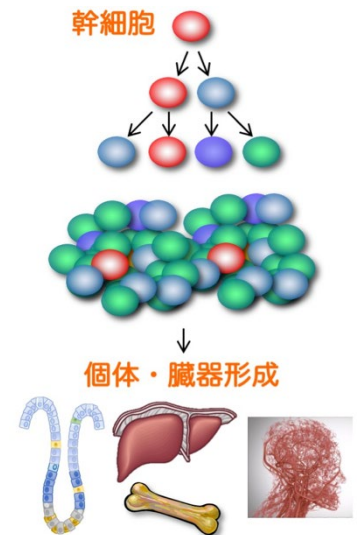
1) 研究開始当初の学術的背景

応募時において本研究領域の着想に至った経緯

人体は約 37 兆個の細胞により構成されているが、その細胞集団は均一ではなく、組織幹細胞より分化した多種多様なダイバーシティーに富む細胞から構成されている（右図参照）。こうしたダイバーシティーに富む細胞が社会を形成していることが環境変化に耐えうる強靱な生体・臓器の維持と形成に重要な役割を果たしていることは疑いの余地がない。現在に至る分子生物学的解析技術の急速な発展により、こうした細胞社会形成に関わる分子機構が個別研究により明らかにされつつあり、この分子機構を基にした ES・iPS 細胞などからの臓器・組織構築といった再生医療への応用が推進されている。しかし、多様な細胞から構成されている立体的かつ機能的な臓器を試験管内で再構成することは当時の技術では不可能であった。このことは、臓器を構成している「細胞社会ダイバーシティー」の解明が未だ不十分であり、多種多様な細胞より構築されている臓器の成り立ちを統合的に理解し、その相互作用を制御するという新たな視点での基礎研究を進めていく必要があることを示している。実際、腫瘍といった臓器に近い組織を構築する悪性新生物を例にとると、腫瘍組織はがん幹細胞から分化したがん細胞だけで組織構築されているわけではなく、非がん細胞である宿主由来の線維芽細胞、免疫細胞、血管内皮細胞などが混在して相互作用することで構築・維持されている。このことは、がん細胞を直接攻撃しない血管新生阻害剤など腫瘍内血管内皮細胞を標的とした治療薬に一定の腫瘍増殖抑制効果が認められることから明らかである。臓器内にある細胞は、たとえ同一環境に置かれていたとしても分裂や増殖などでその状態を絶えず変化させており、細胞間相互作用によってもその細胞状態は刻一刻と変化している。臓器は、こうした細胞 1 個 1 個のゆらぎ（変化）をも包み込む強靱（ロバスト）な組織であるが、そのゆらぎを支えきれなくなった時に臓器異常（疾患）が生じると考えると、各種病態や老化などにおいても、「細胞社会ダイバーシティー」の異常が関与している可能性が示唆される。よって、「細胞社会ダイバーシティー」を統合的に理解することは、未だ明らかになっていない生体・臓器の構築機構解明といった基礎的研究成果が見込まれるだけでなく、再生医療のさらなる進展や疾病治療薬の創成といった応用的研究成果へと発展していく可能性がある。しかし、「細胞社会ダイバーシティー」によりもたらされる細胞 1 個 1 個のゆらぎ（変化）や多種多様な細胞社会の相互作用やその維持機構を統合的に理解し、キーとなる分子やパスウェイを見出すためには、生命科学者による個々の細胞間相互作用解析やシングルセルレベルでの定量的なオミクスデータの集積だけでは不十分であり、多種多様な細胞間の相互作用といった複雑系を数学的に表現した、数学者による数理モデルの構築が不可欠であった。膨大なデータをビッグデータとして解析する技術的な裏付けが整いつつあり、京から富岳に至るスパコンの能力向上や人工知能ソフトウェアも目覚ましく進歩しており、電力システムや産業システムなどの複雑系の数理モデリングだけでなく、脳やがんなどの生命現象を対象にした数理モデリングも盛んに行われており、数学者による数理モデル構築は今後の生命科学の発展に大きく寄与することが期待された。

研究開始当初のメンバー（計画班）について

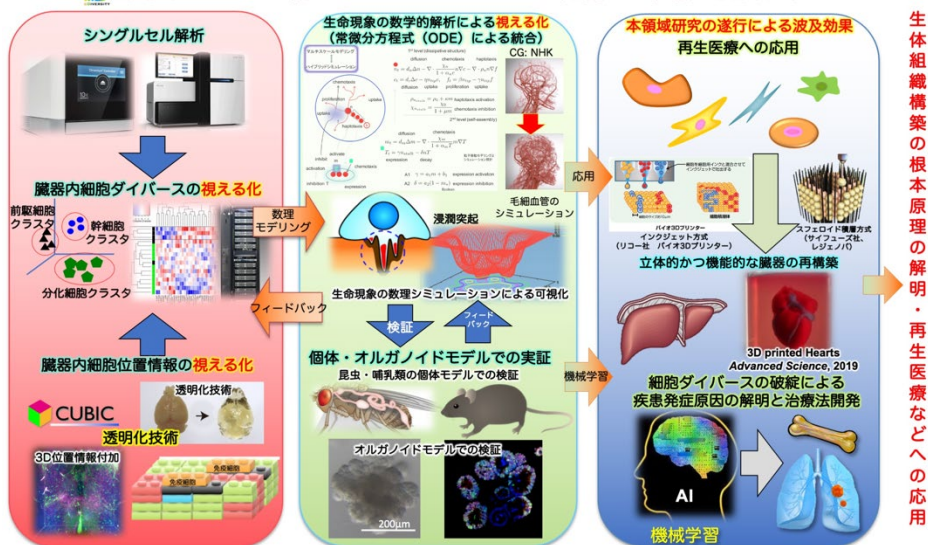
なお、本領域研究は過去の採択領域・採択課題を発展させるものではないが、研究開始にあたりそのメンバーを招集する際には、すでに終了していた文部科学省新学術領域研究「がん微小環境ネットワークの統合的研究」（平成 22～26 年度）と、科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業 CREST の「数理科学が拓く腫瘍形成原理解明と医療技術革新」研究班（平成 21～26 年度）に所属していたメンバーを候補として考えた。本領域研究で目指す「細胞社会ダイバーシティー」の解明には、「生体内微小環境」、「幹細胞」、「数理科学モデリング」、「バイオインフォマティクス」の研究を含める必要があり、国際競争力を高めるためにも必要不可欠であったため、新学術領域研究「がん微小環境」の班員であった 3 名（藤田、宮園、秋山）と、CREST に参加していた数理科学を専門とするメンバー 2 名（越川、川崎）を計画班員として設定することで、細胞ダイバーシティー創出機構やその数理科学モデリング、そしてそこから得られたキーとなる分子やパスウェイを組織・個体レベルで実証していくことが可能となった。臓器・組織構築を「視る」ことが臓器の 3 次元構造の解析には不可欠であるということで、当時急速に発展していた透明化手法の最先端を走っていた洲崎を計画班員として加えた。また、得られた大規模遺伝子情報解析や数理解析結果の検証も必要となることが予想されたため、バイオインフォマティクスの専門家である中戸とモデル生物としての昆虫やマウスや検体由来オルガノイドモデルを扱っている発生生物学の専門家である中嶋と八尾も計画班員として加え、臓器構築の根本原理の解明といった基礎的研究成果とともに、再生医療や疾病治療法開発につながる応用的研究成果が挙げられるものと期待して本領域研究の設定を行った。



2) 研究領域の研究目的と全体構想

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

細胞ダイバーシティ研究によりもたらされる基礎研究の革新と波及効果



- A01 研究項目**では、正常及び腫瘍組織のシングルセル RNA-seq により遺伝子発現プロファイルを取得し、数学者と共同で数理解析を行うことにより、幹細胞から細胞社会多様性が形成される機構を明らかにする。特に、組織透明化技術に3次元イメージング技術を組み合わせ、「細胞社会ダイバーシティ」を時空間的に観察・解析した。
- A02 研究項目**では、各研究班で遂行される幹細胞分化あるいは臓器・個体の形成等、多様な制御モードへスイッチする大規模分子経路ネットワークのモデル構築に向けて、数理科学的な解析およびシミュレーションを実施した。
- A03 研究項目**では、数理モデリングで得られたキーとなる分子あるいはパスウェイを欠損あるいは変化させたショウジョウバエ個体、オルガノイド、遺伝子改変マウスを用いて、細胞ダイバーシティの恒常性維持機構と、その変化により生じる病態解明に関わる実証実験を行った。

3) 研究領域の学術水準の向上・強化への貢献

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

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

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

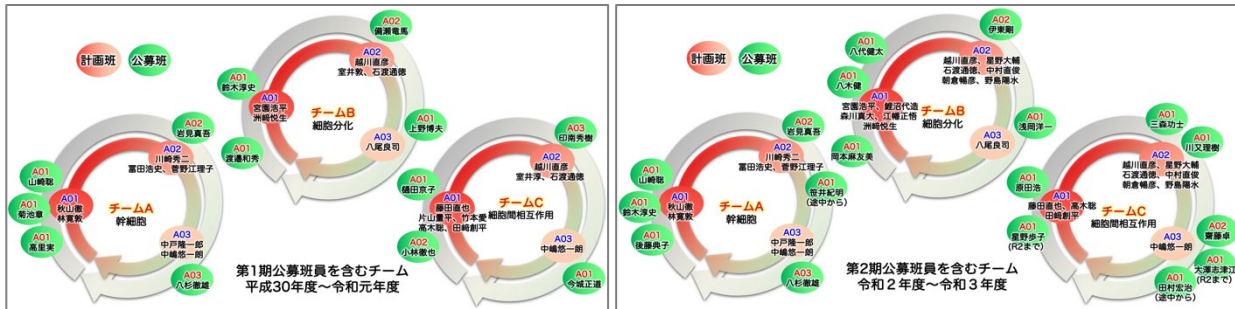
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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。

(審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

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

対応：生物学的アプローチで得られる細胞情報(A01担当)をもとに数理モデルを構築(A02担当)し、得られた数理モデルを遺伝子改変動物、昆虫、オルガノイドなどを用いて生物学的に検証(A03担当)するという一連の異分野融合研究を効率的に進めるために、下図に示すように、A01からA03の各研究項目を担当する公募研究班を含めて総括班主導で3つのチームに分け、有機的連携を促進するための環境を整えた。また、チームを超えた異分野融合研究を効率的に進めるため、技術講習会を開催して領域内で用いられる技術の統一化にも注力し(平成30年の3月にChromiumを用いた解析の技術講習会、平成30年4月に組織透明化の技術講習会、令和元年の10月に1細胞解析技術講習会を開催)、多面的な共同研究が進むように工夫した。その結果、公募研究を含めて、研究項目を横断した領域内異分野融合研究が令和4年3月現在で21件、同一研究項目内の連携研究が19件実施されており、連携は十分に取れたと判断している。



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

対応：計画研究班ならびに公募研究班の研究者を総括班主導で3つのチームに分けることにより、目標が共有された異分野融合研究が進むよう設定し、研究が発散しないよう工夫した。

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

対応：本研究領域には生物学や数学など専門領域のかなり異なる専門家が集まっているため、当初は専門用語の違いもあって、互いの研究を理解することに苦労する場面もあった。そこで、総括班主導でチーム分けを行い、領域内で目標を共有してスムーズに異分野融合研究が進む体制を構築した。また、これまでに9回開催してきた領域会議でも意見交換の機会を増やすとともに、これまでに6回開催してきた公開シンポジウム(7回目は令和4年7月開催予定)でも生物学と数学の演題をバランス良く設定し、互いの研究に対する理解が進むよう工夫した(下図残照)。さらに、透明化技術支援・シングルセル解析支援・数理解析支援・遺伝子改変昆虫・動物解析支援の4つの技術支援班を総括班に設置することで、研究手技の統一化と研究設備の有効活用も含めた有機的連携を確保した。



(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

所見(要約)：本研究領域では、生物学と数学の積極的融合を促す研究体制による活発な研究が行われている。とくに組織透明化技術やシングルセル解析技術といった、細胞社会ダイバーシティーの「見える化」を強力に推進する画期的新技術の開発に成功し、これら新技術に立脚した優れた生物学的成果が得られており、細胞社会ダイバーシティーの理解に関して期待どおりの進展が認められる。さらに、若手研究者が分野を超えた融合を行うよう研究領域として努力を行っていることは評価に値する。

その一方で、多くの研究領域内共同研究は進行中であるものの、現状では研究領域の個別の研究成果が中心であり、今後、研究領域の研究成果としてどのようなものが期待されるのかが見えにくい。とくに数理モデル構築とその実験的実証については、研究領域としての解析ターゲットと道筋が不明瞭であり、早急な研究方針の方向性の再検討と研究計画の具体案の策定が望まれる。

対応：本研究領域では、生物学的アプローチで得られる細胞情報(A01担当)をもとに数理モデルを構築(A02担当)し、得られた数理モデルを遺伝子改変動物、昆虫、オルガノイドなどを用いて生物学的に検証(A03担当)するという一連の異分野融合研究を効率的に進めるために、後述の「8 研究組織の連携体制」で示した通り、公募研究班を含めた全研究班を総括班主導で3つのチームに分け、有機的連携を促進するための環境を整えてきた。また、技術講習会を開催して領域内で用いられる技術の統一化にも注力することで、多面的な共同研究が進むように工夫してきた。その結果、中間評価時と比較して、コロナ禍にも関わらず領域内異分野融合研究が10件増加して21件、領域内連携研究が12件増加して19件実施されており、異分野融合はさらに進展させることができた。また後述の「11 若手研究者の育成に関する取組実績」で示した通り、コロナ禍もあり開催困難を極めたものもあるが、若手研究者の短期海外派遣(4名)、国際シンポジウムでの発表支援(5名)、若手ワークショップの開催(4回)、若手主体の学会共催シンポジウムへの支援(7件)を実行できた。

指摘を受けていた数理モデル構築とその実験的実証に関しては、中間評価後の領域会議(令和2年1月)にて計画班ならびに公募班の研究代表者・分担者で協議を行い、呼吸器と消化管と骨髄組織などの1細胞解析や組織透明化による解析の結果をもとに数理モデル構築に注力していくこととした。

留意事項1：個々の研究項目については一定以上の生物学的成果が上がっているが、本研究領域の目玉であるはずの細胞社会ダイバーシティーの数学的「見える化」(数理モデル構築)とその検証について、研究領域としての方針と道筋が不透明である。残された研究期間内に解決可能な具体的な数理モデル解析目標(実験的検証可能性を加味した上での解析ターゲットの絞り込み、解析手法の選定)の再設定が必要である。

対応：上記の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にも記載したが、領域内を3つのチームに分けて、呼吸器と消化器系と骨髄組織などの1細胞解析や組織透明化による解析の結果をもとに数理モデル構築をすすめていくことを再確認した。これまでに、肺の透明化による血管やリンパ管の可視化を元に、リンパ管変性を位相幾何学的にデータ解析することで疾病時における変動を「見える化」することに成功し、造血幹細胞の老化に伴う恒常性破綻についても、定式化してモデル駆動型定量的データ解析することでその分裂動態の解明に成功している。

留意事項2：上項のために、数理解析研究者の増員と拡充を図るとともに、公募研究の立ち位置について再考し、数理系研究者の公募研究としての増強と有機的連携体制を形成することを期待する。

対応：異分野融合協働研究が可能な数学者が日本に少なく、数理研究のマンパワーが足りていないというのは領域発足後からの問題であったため、計画班(越川)に本領域研究のような異分野融合研究の経験が豊富な大阪大学の数学者である石渡・朝倉・野島の3名と名古屋大学の中村の総勢4名を追加した。また、数理解析ができる星野(神奈川がんセンター)も研究分担者として追加することなどで増員に努めた。公募班については、最終的に審査会に残った応募課題数が少なく、第1期・第2期ともに数理系研究者の公募研究としての採択課題数は3で変動はなかった。しかし、第1期・第2期と連続して採択された岩見(名大)の研究室の研究協力者3名にも協力を仰ぐことで、生物学者との様々な有機的連携を進めることができています。また本領域では、数学と生物学の学際的研究を志向する若手研究者を育てることも目標としていたため、数理人材育成協会のスタディグループへの参加や米国バンダービルト大学システムズバイオロジーセンター所長のVito Quaranta教授の元に計画班研究分担者の名古屋大学の中村を派遣するとともに、国際シンポジウム「Fusion of Mathematics and Biology」(令和2年10月開催)を後援するなど啓蒙活動を積極的に行なった。また数理データ解析の専門家である米国バンダービルト大学のYu Shyr教授の招聘も行い、数理データ解析の最新情報のデータサイエンスと数理モデリングがどのように協働していくかについての方法論と具体例を示して頂き、国際的な枠組みで議論した。

6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・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。

総括班

(1) 総括班は、領域全体の研究推進に必要な国内外の情報収集を行うとともに、生物学や数学といった異分野の研究者が集う本領域研究での異分野融合研究を進展させることを目標に活動を行った。後述するように、総括班は本領域研究を順調に進展させるために大きな貢献を果たしたと考えられる。

(2) 領域会議をトータル9回開催するとともに、透明化技術支援・シングルセル解析支援・数理解析支援・遺伝子改変昆虫・動物解析支援の4つの技術支援班を総括班に設置することで、研究手技の統一化と研究設備の有効活用も含めた有機的連携を確保してきた。6回開催してきた公開シンポジウム(7回目は令和4年7月開催予定)でも生物学と数学の演題をバランス良く設定し、互いの研究に対する理解が進むよう工夫してきた。特に総括班では、本領域のような学際的な研究領域を志向するような次世代の研究を担う若手研究者の育成に注力した。これまでに開催してきた公開シンポジウムでは計画研究者などの口頭発表に加えて、若手研究者(班員の研究室の研究員や大学院生など)によるポスター発表を募り、若手研究者の短期海外派遣・発表支援、若手研究者4名の短期海外派遣や若手研究者主導の若手ワークショップ(4回開催)の開催支援を行うことで、領域内の密接な交流を図った(後述の11若手研究者の育成に関する取組実績参照)。アウトリーチ活動にも注力した。ホームページの定期的な更新やニュースレター(9号まで発刊)の発行・配布を行うとともに、領域内研究者が積極的に高校生などに向けた出前授業や学会での共催シンポジウムを開催することで、領域内外への広報活動を行った。

計画研究

研究項目 A01 細胞ダイバーシティー構築に関わる基本原理の解明

(1) 研究項目 A01 では、「細胞社会ダイバーシティー」を生み出す重要な機構である幹細胞、分化、細胞間相互作用に焦点を当て、A02 や A03 研究項目との異分野融合研究に必須な1細胞解析情報取得や透明化技術に基づく解析、分子細胞生物学的な研究に焦点を当てて研究を推進した。

(2) 研究項目 A01 で得られた成果について、研究項目ごとに具体的に記す。

A01-1 (計画・秋山) 1細胞解析による幹細胞の多様性創出機構の解明

秋山徹は、研究期間内に、細胞と組織の構築・機能の関係をシングルセルごとの遺伝子発現プロファイルから数理科学的手法によってアプローチし、生物学のみでは見出すことが難しい生命現象を記述するために必要な新規の因子や法則性、基本原理の発見を目指して研究を進めた。これまでに(1) 卵巣がん検体、(2) 新規治療薬を処理した腫瘍内免疫細胞(3) 膠芽腫幹細胞の血清分化による造腫瘍能消失モデル、を対象とした1細胞 RNA-seq の解析を進めてきた。その結果、(1)については、(1-i) 卵巣がんを構成する細胞が、卵巣がん幹細胞である可能性が示唆される細胞群を含む4つの細胞群に分類されること、(1-ii) この分類は卵巣がんの4つの組織型すべてに適用可能であること、(1-iii) 卵巣がん幹細胞の特徴を有する細胞群が多く、多様性が高い腫瘍ほど予後が不良なことを見出した(論文投稿準備中)。(2)については、薬剤処理によって腫瘍中の免疫細胞が抗腫瘍的に変化することが明らかとなった(右上の図1)。B細胞の運動・浸潤を制御する因子を産生するマクロファージの顕著な減少など様々な免疫細胞が量的・質的に変化していることを見出し、その分子機構の解析を進めている。1細胞 RNA-seq の解析についてはバイオインフォマティクスの専門家である中戸(A03 計画研究代表者)と密に相談し、最新の解析手法を試しつつ適切な手法を選択して解析パイプラインの基本構成を決定するとともに、(3)のデータを使用して新しい解析手法を開発し論文報告した(Nucleic Acids Res., 2021)。

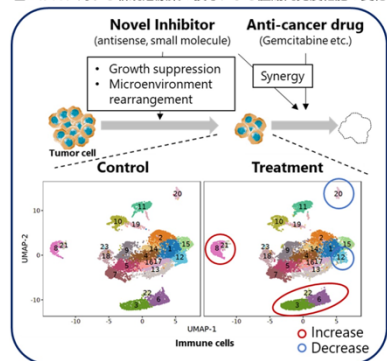
がん細胞の特質に関わる分子基盤の解明も進め、がん幹細胞の解析から脱アセチル化酵素 SIRT2 が膠芽腫幹細胞の造腫瘍能や未分化能の維持に重要な働きをしていること(EMBO Rep., 2018)、長鎖非コード RNA CALIC が大腸がん細胞の転移に必須であること(EMBO Rep., 2019)、UHRF1-KAT7-TSUC3 カスケードが大腸がんのがん化に関わる新しい分子機構であること(Oncogene, 2020)を論文報告した。

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

宮園浩平は、研究期間内に、細胞分化を制御する TGF- β ファミリー、特に BMP (bone morphogenetic protein) のシグナルに焦点を当て、微小環境によって制御され、ジェネティック、エピジェネティックな変化が加わることでダイバーシティーに富む細胞集団が作られる分子機構の解明を目指した。とくに BMP による脳腫瘍幹細胞の分化、同所性移植によるがん細胞の多様性獲得、マウス ES 細胞の BMP による分化、加えて組織透明化手法を用いた研究を行い、当初の計画を上回る成果を上げたと考えられる。

(1) BMP は脳腫瘍幹細胞(GIC)に作用してダイバーシティーに富む細胞群への分化を誘導する。BMP による GIC の分化誘導に関わる分子を探索し、EphA6、PRRX1、HVEM (TNFRSF14) を同定した。転写因子 PRRX1 は2つのアイソフォーム(pmx-1a と 1b)が BMP で誘導されるが、pmx-1b のみが幹細胞性維持に深く関

図1 がんに対する新規治療薬の投与による腫瘍内免疫細胞の変化



与することを見出した。pms1b は DNMT3A と結合して部位特異的な DNA メチル化を制御することで細胞の多様性が産み出されることを見出した (Mol. Oncol., 2022)。一方、サイトカイン受容体 HVEM は BMP の標的分子であり、HVEM が活性化されると幹細胞性が維持されることが明らかとなったことから HVEM に対するアルパカ由来抗体を作製し、創薬に向けた研究を進めている (PCT 特許出願 2019)。

(2) マウスの膵臓や腎臓にヒトがん細胞の同所性移植を繰り返すと悪性度の高い細胞が得られる。腎がん細胞の同所性移植由来細胞株では、腫瘍内在性炎症により肺転移が増加した。炎症を担う転写制御機構としてスーパーエンハンサー形成が関与し、複数のケモカインの産生が亢進した。スーパーエンハンサー構成分子を標的とした BET 阻害剤の投与で肺転移が抑制された (Nature Cell Biol., 2020)。

(3) マウス ES 細胞の BMP による分化についてはヒストン脱メチル化酵素 Kdm1a と Smad1 との関係について研究を進めた。さらに本研究過程において、難病指定疾患の肺動脈高血圧症の病因の一つとして転写因子 ATOH8 が血管内皮細胞の生存を亢進すること (Science Signal., 2019)、高齢者などにみられる筋力低下を TGF- β ファミリーの阻害分子 FSTL3 で制御できることを報告した (iScience, 2021)。

(4) 洲崎 (A01 計画研究代表者) との連携研究により組織透明化手法を導入し報告した結果、BBC や Newsweek で取り上げられるなど大きな反響があった (Cell Rep., 2018)。本手法で臓器組織レベルから 1 細胞レベルで解析を行うことで、血管・リンパ管の可視化に成功、また多様な腫瘍細胞の存在ががん転移を促進することを明らかにするとともに (図 2)、数理モデル解析を導入して客観的に評価する手法の開発を行なった (Commun. Biol., 2021; Nature Commun., 2021)。

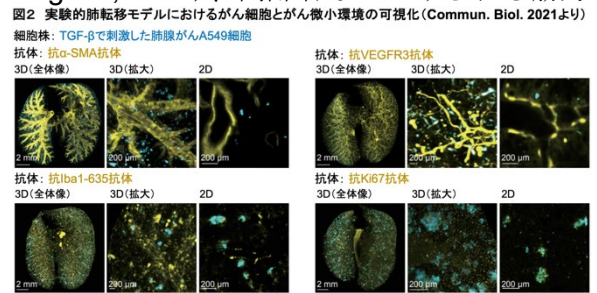


図2 実験的肺転移モデルにおけるがん細胞とがん微小環境の可視化 (Commun. Biol. 2021より)

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

藤田直也は、研究期間内に、細胞間相互作用によるダイバーシティ形成・維持機構を、ヒト組織およびそのマウス移植モデルなどを用いて、シングルセルレベルで解析すること、細胞間相互作用解析から明らかとなった治療薬への抵抗性に関わる分子基盤を見出し、全く新しいコンセプトの治療薬耐性克服法を開発することを目指した。そこで、難治性がんの臨床検体を利用して腫瘍組織から取得したがん細胞・間質細胞・血小板等をシングルセルレベルで解析し、細胞社会ダイバーシティの形成・維持機構の一端の解明を目指した。まず、腫瘍検体を用いた薬剤抵抗性・感受性の基盤となる試料、解析データを収集した。難治性のがんで小児に多い骨肉腫においては、腫瘍ががん微小環境において血小板と相互作用をし、血小板からの LPA や PDGF の放出等を促進することでがんの転移促進および原発巣・転移巣での腫瘍増殖を促進していることを発見し、その克服のために骨肉腫と血小板の相互作用を中和する分子の発見や血小板から放出された LPA 等からのシグナルを阻害する低分子阻害剤等を発見した (Oncogene, 2021 など)。肺がんにおいては、様々な治療抵抗性機構の解明と抵抗性の多様性についての知見が集積され、複数の論文 (Nature Commun., 2019, 2021; npj Precision Oncology, 2021, 2022; EBioMedicine, 2019; J. Thorac. Oncol., 2018; Cancer Sci., 2020, 2021、図 3) として発表した。また、治療抵抗性の性質を有する肺がん患者の胸水由来の細胞をシングルセルレベルで解析することで、治療薬暴露によるシングルセルごとの腫瘍細胞のダイナミックな変化とともに、治療前から存在する抵抗性細胞と類似した発現を示す低頻度の細胞集団を発見している。また、がん免疫療法における治療抵抗性獲得検体の解析から、新たな液性因子による腫瘍微小環境に影響し耐性を誘導していること等を発見し、論文 (J. Exp. Med., 2019; JCI Insight, 2022) として発表した。また岩見 (A02 公募研究代表者) らとの共同研究として、数理モデルを構築して耐性を獲得したわずかな腫瘍細胞が治療薬存在下で腫瘍中のドミナントな集団となっていく様子のシミュレーション等を実施し、耐性細胞の増殖速度を推定した条件下であるが、耐性細胞出現時期の推定を行った。また、中戸 (A03 計画研究代表者) や秋山 (A01 計画研究代表者) との共同研究として、シングルセル解析データの解析手法の確立を進めた。血管新生の系で血管内皮細胞の運動方程式と周囲微小環境・血管形態のフェーズフィールドを組み合わせた数理モデルを提案し、細胞混合などの細胞レベルの現象とマクロな血管網形成が同時に解析できる系を構築した (AIMS Bioengineering, 2022、図 4)。さらに、中嶋 (A03 計画研究代表者) と共同でショウジョウバエにおける腸管組織の細胞ダイバーシティ変化の数理解析も進めた。

図3 コンピューターシミュレーションによる新規薬剤の結合様式推定

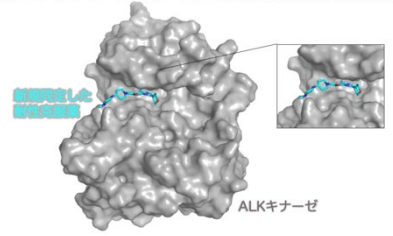
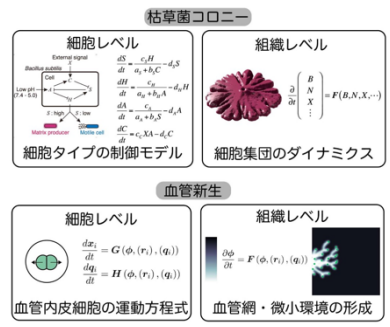


図4 細胞ダイバーシティ系のマルチレベル数理モデル



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

洲崎悦生は、研究期間内に、本領域研究の基盤技術である臓器全体・全身を含む大型 3 次元組織の全細胞を透明化する CUBIC 技術を元に、3 次元組織をシングルセル解像度で観察して細胞および細胞回路の階層におけるオミクスのアプローチ (Cell-omics) を実現する研究を進めた。

(1) CUBIC 技術における種々のラベリング手法の検証では、腎臓 3 次元染色を可能とする CUBIC-Kidney、汎用的な 3 次元組織染色を実現した CUBIC-HistoVision の開発に成功し、多数の応用例を示した (Kidney Int., 2019; Nature Commun., 2020)。

(2) 対象組織に合わせた透明化法・イメージング法の検討では、大規模ケミカルスクリーニングによる次世代 CUBIC 試薬を開発するとともに (Cell Rep., 2018) (図 5)、透明化組織専用の高速ライトシート顕微鏡 GEMINI や、国際共同研究によってハイブリッドオープントップライトシート顕微鏡を整備し、マウス組織、ヒト組織、オルガノイド、水生小生物 (ヒドラ) を含む多様な検体についてデータ取得を進めた (Nature Commun., 2020; Front. Cell Dev. Biol., 2021; Nature Methods, 2022)。また、領域内でのコンサルティングや技術講習会を通じ、共焦点顕微鏡等の一般的な顕微鏡を用いた撮影法についても検討を行った。

(3) 3次元取得画像の解析手法の検証では、3次元組織学によって検出された組織内細胞を定量解析するための細胞座標取得法、アトラスマッピング等の標準手法を構築し、ウェブベースで駆動するソフトウェアへと実装した (Nature Commun., 2020; Cell Rep. Methods, 2021)。

(4) 透明化組織中における核酸解析手法の検討では、オルガノイド等を例に組織中の全核蛍光ラベリングと位置情報取得法の開発に成功した (図

6)。さらに、透明化組織から single nuclei を分離する手法の開発を進めた (投稿準備中)。さらに、モデル生物として水生小生物 (ヒドラ) を新たに採用し、全細胞 3次元イメージングに成功するとともに、ゲノム情報と細胞空間情報を関連付けるために独自に whole genome sequence を実施し基礎データを収集した。

以上のように、開始段階での各計画について予定内容をすべて達成し、複数の項目について論文発表 (または発表準備中) の段階にある。これらの成果により、臓器・組織内におけるシングルセル空間情報を網羅的に取得することが可能となり、細胞ダイバーシティの統合的解明に大きく貢献した。

研究項目 A02 細胞社会ダイバーシティの数理科学解析とモデリング

(1) 研究項目 A02 では、細胞社会ダイバーシティの構築に関わる細胞間相互作用を数式に置き換えて数理モデルを構築することを目標に、A01 や A03 の研究項目との異分野融合研究を推進した。

(2) 研究項目 A02 で得られた成果について、研究項目ごとに具体的に記す。

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

越川直彦は、研究期間内に、生体組織破綻の分子機構の解明を数理モデル、数理統計などの数理手法を導入した新たな融合研究により、肝細胞癌 (HCC) の悪性化進展を制御する幹細胞性獲得に寄与する細胞シグナル経路、分子のシミュレーションによる可視化と生物学的な検証を行った。

まず、生命現象の細胞シグナルによる制御を数理モデルで表すために必須となる細胞シグナル分子の多次元時系列の高精度の定量情報を得るために、ハイスループットで定量できる新たな蛋白質逆相アレイ (RPPA) 解析法を開発した (Proteomics Clin. Appl., 2020)。RPPA は、約 100 種のシグナル分子とその活性が定量できるプロテオミクス手法である。室井 (A02 計画研究分担者) と八尾 (A03 計画研究代表者) との連携研究も遂行した (Sci. Rep., 2020)。さらに、18 種の HCC 細胞株を用いて、幹細胞性の獲得や維持に寄与する受容体チロシンキナーゼ (EGFR, EphA2) とそれら下流シグナル経路、分子の時系列における活性を定量し、これら経路の交差や相互作用、分子の発現、翻訳後修飾を考慮した 59 次元の偏微分方程式で構成される数理モデルを、中村 (A02 計画研究分担者) との連携で作成した。この数理モデルを用いたシミュレーションにより、悪性化進展に寄与する Akt→pEphA2-Ser⁸⁹⁷ 経路を含む複数のシグナル経路を見いだした (図 7)。また同時に、RPPA 解析から得られた細胞シグナルの定量情報を基にして HCC の幹細胞性に関与する分子、シグナル経路を朝倉 (A02 計画研究分担者) とともに生物統計解析したところ、シミュレーションで可視化した当該経路の関与が強く示唆された (IJJ, 2021; Hepatol., 2021)。さらに、これら数理解析から得られた結果の生物学的な検証を進めており、当該経路の遮断が HCC の悪性化を有意に抑制することを見いだしている (投稿準備中)。

以上より、既存の簡便な数理モデルでは可視化が困難であった細胞内の複雑な細胞シグナル制御を高精度化した数理モデルによるシミュレーションで可視化することに成功し、新たな HCC 悪性化を規定する鍵経路を見いだした。現在、HCC 組織を用いて細胞シグナルの定量解析、数理モデリングでの検証を進めており、定量情報を用いた数理解析手法が HCC 診断・治療に応用できる可能性を検証している。

A02-2 (計画・川崎) 細胞間相互作用の数理科学的なモデル構築と理論化

川崎秀二は、研究期間内に、がん形成の遺伝子的メカニズムを数理科学的に解析すべく、遺伝子発現量の一細胞解析データを対象として、TGF-β を中心とする遺伝子相互作用系についてその悪性化に至るまで及び悪性化後の挙動までを明らかにする事を目標とした。遺伝子発現量マトリクス (遺伝子約 1 万 3 千種 × 細胞約 400 個) に対して、従来主流の細胞系譜過程推定とは異なる新しい観点として、遺伝子相互作用の推移過程を秋山 (A01 計画研究代表者) および伊東 (A02 公募研究代表者) との共同研究として解析実施した。各遺伝子に対しある 2 つの統計量を計算し、それらを横軸及び縦軸として各遺伝子を散布図的に描いたパターン図をとる

図5 世界最高性能の3D組織染色と全脳全細胞解析

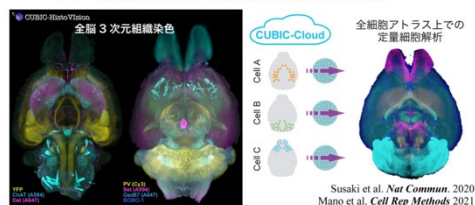


図6 オルガノイドの透明化による全細胞の構造・機能状態の解析

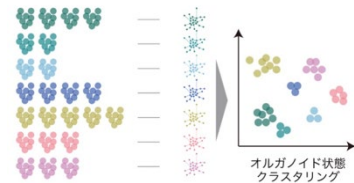


図7 肝細胞癌のシグナル経路のArchetype解析

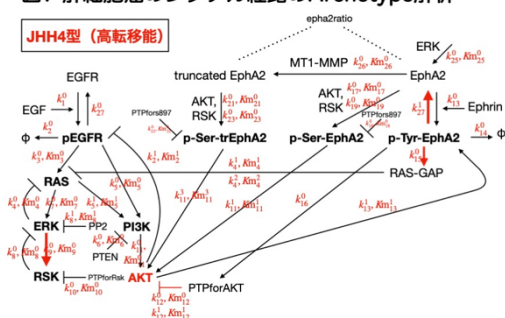
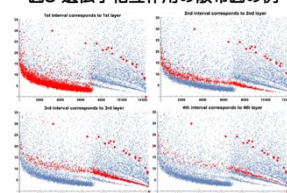


図8 遺伝子相互作用の散布図の例



事で上記の推移を可視化した (図 8)。その統計量は発現量ベクトルに対しベクトルの幾何学的関係性を含め定式化するという理論的なバックグラウンドに基づいて考案・選定されている。TGF- β の悪化に至るまでの過程はその遺伝子相互作用がパターン図上で複数本のストリームラインとして観察する事ができており、またそれらの間の相互作用の橋渡しをする遺伝子を観察する事ができている。

研究項目 A03 数理細胞社会モデルの実証

(1) 研究項目 A03 では、シングルセルの解析プラットフォーム構築と数理モデリング、さらには数理モデルにて見出された、細胞社会ダイバーシティの構築においてキーとなる分子やパスウェイを変化させた遺伝子改変動物・昆虫モデル・オルガノイドモデルでの実証を目標とした。
 (2) 研究項目 A03 で得られた成果について、研究項目ごとに具体的に記す。

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

中戸隆一郎は、研究期間内に、シングルセルデータ、エピゲノムデータを含めた多種多様なデータセットを頑健かつ効率的に統合解析するシステムの構築を目指してきた。シングルセル解析は疎なデータであることから、従来のゲノム解析手法が適用できないという問題があった。そこで、機械学習を用いたデータ再構築によるデータの高感度化、疎なシングルセルデータから頑健に遺伝子共発現ネットワークを推定する手法開発に取り組んだ。後者においては、遺伝子共発現度に基づくスコア (CDI)、排他的発現度に基づくスコア (EEI) により、細胞間で協調的・あるいは相互排他的な発現を示す遺伝子ペア群を網羅的に同定可能である (図 9)。秋山 (A01 計画研究代表者) との共同研究のもと、ヒト膠芽腫幹細胞に対してこれらの解析系を適用し、得られた遺伝子ネットワークをサンプル間で比較解析した結果、幹細胞特異的に存在する遺伝子グループを同定した (Nucleic Acids Res., 2021)。更に、発展著しいシングルセル解析分野の最先端の手法を数多くサーベイし、有用な最新ツール群をまとめたプラットフォームを Docker イメージとして公開した (図 10)。本イメージは scRNA-seq、scATAC-seq、空間的トランスクリプトーム、軌道解析など様々な目的に対して利用可能であり、深層学習に必須である GPU 演算にも対応している。本イメージを利用するための解析初心者用チュートリアルサイトも併せて公開した (<https://singlecellanalysisutorial.readthedocs.io/en/latest/>)。エピゲノム解析について、心臓・肺など 9 つの部位の血管内皮細胞を対象に取得された大規模なエピゲノムデータを対象に網羅的な大規模ゲノム解析を行い、血管内皮細胞特異的なプロモーター・エンハンサー領域、関連する SNP 領域を多数同定した (Epigenetics Chromatin, 2019)。更に、ゲノム立体構造を取得する Hi-C 法のための新規手法を開発し、計算量の面からこれまで困難であった大規模立体構造比較解析を可能とした (Brief Bioinform, 2021)。

図9 シングルセルデータより遺伝子ネットワークの構築 (CDI) と排他的発現を示す遺伝子ペアの同定 (EEI)

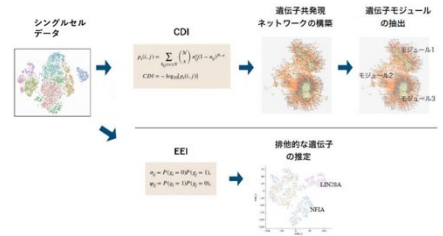
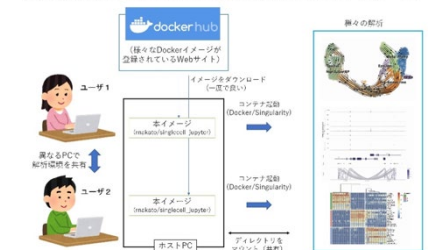


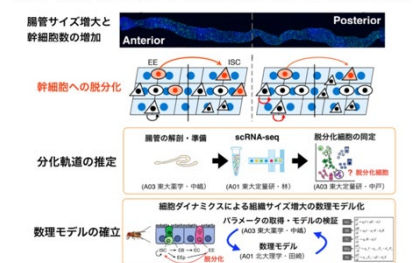
図10 Dockerによるシングルセル解析プラットフォーム



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

中嶋悠一郎は、哺乳類と比べて臓器構造がシンプルで細胞種が少なく世代交代が早いというショウジョウバエの利点を活かして、領域内の A01 研究項目や A02 研究項目と連携しながら、細胞ダイバーシティの維持に必要な普遍的メカニズムの解明と数理モデルで予測された分子標的や経路の個体レベルでの実証を進めてきた。これまでに、ショウジョウバエ中腸を生体モデルとして、幹細胞を起点とした細胞ダイバーシティを維持する仕組みの解明とその生理的な役割の解析を行ってきた。1) 栄養変化、2) 腫瘍移植、3) 老化という異なる摂動を与えた前後の腸管における組織レベルの応答や細胞種ごとの動態を解析したところ、それぞれの摂動に特徴的な細胞応答を見出すことができた。特に、栄養環境の変動に伴う組織サイズの変化に注目して、細胞系譜解析や scRNA-seq 解析から分泌性細胞の細胞可塑性 (脱分化) の存在を同定することができた (EMBO-FEBS lecture course 2021; 論文準備中)。また、林 (A01 計画研究分担者)、中戸 (A03 計画研究代表者) および田崎 (A01 計画研究分担者) との共同研究として、シングルセルデータを元にした RNA velocity 解析から脱分化軌道を予測すること、細胞動態をパラメータとして導入した数理モデルを確立して細胞数や腸管サイズのダイナミクスを予測すること、がそれぞれ可能となった。一連の成果は、細胞ダイバーシティの生理機能について新たな仕組みを提唱するものであり、領域内での連携を十二分に活用することで達成できたものである (図 11)。並行して、ショウジョウバエを用いて、がん抑制因子 Scrib/Dlg による細胞分裂方向の制御メカニズムの解明や解析手法を報告した (J. Cell Biol., 2019; Methods Mol. Biol., 2021)。

図11 ショウジョウバエを用いた1細胞解析と数理モデル構築

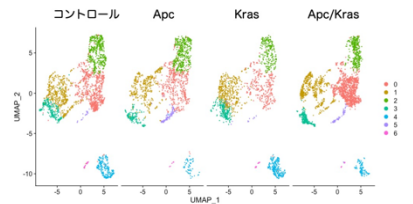


A03-3 (計画・八尾) 哺乳動物消化管組織における細胞社会ダイバーシティ

八尾良司は、消化管組織を解析対象とし、内因性因子・外的要因による細胞多様性の変化と細胞間相互作用による組織恒常性維持機構の解明を目指した。マウス消化管組織の解析では、細胞の増殖・分化を制御し、その遺伝子変異ががんを誘導することが知られる Apc 遺伝子と Kras 遺伝子に着目し、コンディショナルノックアウトマウスを作成し、それぞれの消化管組織からオルガノイドを樹立し、in vitro で変異を導入した。得られた野生型、Apc 変異、Kras 変異、Apc/Ras 二重変異の 4 つのジェノタイプをもつオルガノイドについて、中戸 (A03 計画研究代表者) や秋山 (A01 計画研究代表者) との共同研究とし

て1細胞遺伝子発現解析を行い、遺伝子変異により生じる細胞多様性の変化を明らかにした(図12)。さらに、Ras変異により誘導される分化細胞が分泌する特異的な液性因子が存在することを見出し、生体組織で解析を進め、がん免疫を制御する免疫細胞が誘導されることを明らかにしている。一方で、消化管細胞自身の免疫制御シグナルが造腫瘍性に関わることを見出し、Apc欠損マウスのゲノム編集による遺伝子破壊を行い実証することができている(Cancer Sci., 2019)。越川(A02計画研究代表者)との共同研究では、逆相プロテインアレイ(RPPA)解析により、Ras変異の伴う細胞内シグナル経路の変化と、MEK阻害剤に対する反応性に及ぼす影響を明らかにした(Sci. Reports, 2020)。これらの結果をもとに、中村(A02計画研究分担者)との共同研究として細胞内シグナル経路の数理モデルを作成し、また、野島(A02計画研究協力者)とはシングルセル遺伝子発現解析を行い、がん組織に特異的な細胞集団を同定している。本研究課題では、マウス遺伝子改変マウスおよびオルガノイドを作成し、領域内の共同研究として解析を加速化することにより、哺乳動物組織における細胞多様性と遺伝子変異による変化、さらにはがん細胞と免疫細胞との細胞間相互作用について新たな知見が得られた。また、数理モデルの専門家との共同研究では、オルガノイドが仮説検証の研究プラットフォームとして有用であることが示された。

図12 マウス消化管由来オルガノイドの1細胞解析結果
コントロール、Apc、Kras、Apc/Krasコンディショナルノックアウトマウス由来のオルガノイドを用いた解析結果



本領域研究では、臓器内細胞ダイバーシティーを「見る」ことをテーマとして掲げ、生物学的アプローチで得られる細胞情報(A01担当)をもとに数理モデルを構築(A02担当)し、得られた数理モデルを遺伝子改変動物、昆虫、オルガノイドなどを用いて生物学的に検証(A03担当)するという一連の異分野融合研究を進めてきた。総括班主導で公募研究班を含めて3つのチームに分けることで、生物学と数学を代表とする異分野の専門家が有機的に連携して研究を進めることができた。その結果、公募研究を含めて、研究項目を横断した領域内異分野融合研究が21件、同一研究項目内の連携研究が19件実施されたなど、想定以上の成果が得られた。特に生物学などの研究では、1細胞解析データなどの大規模なデータを効率よく解析して分析することが必須となり、こうした大規模ゲノム解析技術の共有化や時間軸も取り込んだデータによる数理モデリングも、応募時に設定した目標は過大かとも発足当時に思われたが、「データを視れるようにする」ことが必須となってきた現在の国際的な潮流もあり、想定以上に早く異分野融合研究に班員が取り組むことで達成できた。さらに、これまで「見る」ことができなかった臓器・組織内の細胞ダイバーシティーを組織透明化によって観察できるようになったことのインパクトは凄まじく、公募研究を含めて多くの班員が取り組み、疾患発症に関わる動態変化をもとに新規治療法の開発に役立つ複数の研究成果も得られ、応募時に設定した目標は達成できたと考えている。

公募研究

(1) 公募研究は平成30年～令和元年度は13班(令和元年途中で他の新学術計画班として移った1班を含む)、令和2年～3年度は18班(令和2年途中で他の学術変革A計画班として移った2班と令和2年途中から加わった2班を含む)が採択された。公募研究は計画研究と密接に連携を取りつつ研究が行われ、多くの興味深い成果が得られ、領域全体の発展に大きく貢献した。なお、令和2年の途中から加わった公募班2班は、COVID-19の感染再拡大によりface-to-faceの協議ができず、思ったようには連携研究が進まなかったことは残念であった。

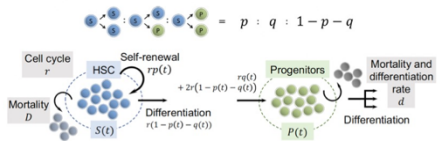
(2) 得られた成果について、具体的に以下に記す。第1期(H30～R元年度)と第2期(R2～R3年度)の2期連続で助成を受けた公募研究者のうち、山崎聡は、1)ポリヴィニルアルコールを培養液中に添加することで、FBSやBSAを用いなくても骨髄に存在する未分化細胞を培養可能であることを発見した(Nature, 2019)。

2) マウスを用いた造血幹細胞における加齢に伴う対称、非対称

分裂の変化を同じく公募班の岩見(A02公募研究代表者)とともに解析することで、数理シミュレーションと実験結果が一致していることを見出している(図13)。岩見真吾は、領域内の多数の班員の数理モデリングを、ラボ内の研究協力者とともに担当した。その主な成果としては、加齢によって造血が骨髄球に偏る(myeloid shift)ことを、HSCの能力の変化のレベルと細胞分化系譜全体としての造血システムのレベルで説明できるのではないかということ、非線形混合効果モデルを用いて開発した数理モデルのパラメータ推定にて明らかにしている。また鈴木淳史は、マウスの線維芽細胞から直接、肝細胞の性質をもつ誘導肝細胞(iHepC)へと誘導する機序を分子レベルで解明し(Mol. Cell, 2020)、ヒト血管内皮細胞をダイレクトリプログラミングして誘導肝前駆細胞(iHepPC)を作製することにも成功

(Nature Commun., 2020; 特許出願済み)するなど顕著な成果を挙げている。また八杉徹雄は、領域内の他研究班との共同研究を積極的に進めるとともに、細胞内輸送機構によるNotchシグナル活性化の時間的制御が神経幹細胞の運命決定に関与することを発見している(Nature Commun., 2021)。

図13 マウス造血幹細胞の加齢に伴う対称・非対称分裂の変化の数理シミュレーション



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、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和4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 X00 細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御

総括班

〈ホームページ〉

- 1 新学術領域「細胞ダイバース」ホームページ： URL: <http://cdiversity.umin.jp/index.html>

〈主催シンポジウム〉

公開シンポジウム

- 1 第一回公開シンポジウム 平成30年2月18日 大阪大学・シグマホール 参加者数43名
- 2 第二回公開シンポジウム 平成30年6月29日 岩手大学・銀河ホール 参加者数64名
- 3 第三回公開シンポジウム 令和元年1月15日 東京大学・弥生講堂 参加者数82名
- 4 第四回公開シンポジウム 令和元年6月27日 理化学研究所・BDRセンター 参加者数69名
- 5 第五回公開シンポジウム 令和2年1月29日 がん研究会・吉田記念講堂 参加者数86名
- 6 第六回公開シンポジウム 令和3年9月6日 完全オンライン開催 登録者数124名
- 7 研究成果報告公開シンポジウム 令和4年7月12日 AP日本橋 + オンライン (開催予定)

若手ワークショップ

- 1 第一回若手ワークショップ (平成30年3月5日~6日@湯河原) 実行委員長: 片山量平 (がん研究会、計画班分担者)、参加人数: 34名
- 2 第二回若手ワークショップ (令和元年2月28日~3月1日@仙台) 実行委員長: 中嶋悠一郎 (東北大学、計画班代表者)、参加人数: 58名
- 3 第三回若手ワークショップ (令和2年2月12日~2月13日@熱海) 実行委員長: 中戸隆一郎 (東京大学、計画班代表者)、参加人数: 47名
- 4 第四回若手ワークショップ (令和4年1月26日~1月28日オンライン) 実行委員長: 高木聡 (がん研究会、計画班分担者)・田崎創平 (東北大学、計画班分担者)、参加人数: 86名

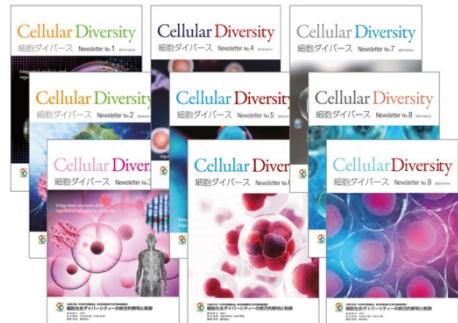
後援シンポジウム・ワークショップ

- 1 第22回国際がん化学療法シンポジウム 未来館ホール (東京) 平成29年12月13~14日
- 2 第27回日本がん転移学会総会・学術集会 メルパルク横浜 (横浜) 平成30年7月19~20日
- 3 第91回日本生化学会大会 国立京都国際会館 (京都) 平成30年9月24~26日
- 4 12th International BMP conference 東京大学伊藤謝恩ホール (東京) 平成30年10月24~28日
- 5 第41回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜 (横浜) 平成30年11月28~30日
- 6 第23回国際がん化学療法シンポジウム 未来館ホール (東京) 平成30年12月13~14日
- 7 第3回国際免疫学ワークショップ 秋田にぎわい交流館 (秋田) 令和元年1月24~25日
- 8 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会合同年次大会 神戸国際会議場 (神戸) 令和元年6月24日~26日
- 9 第42回日本分子生物学会年会 神戸国際会議場 (神戸) 令和元年12月2~4日
- 10 第24回国際がん化学療法シンポジウム 未来館ホール (東京) 令和元年12月13~14日
- 11 第4回国際免疫学ワークショップ HOTEL 芙蓉倶楽部 (大分) 令和2年1月10~11日
- 12 第43回日本分子生物学会年会 オンライン 令和2年12月2~4日開催
- 13 第44回日本分子生物学会年会 パシフィコ横浜 (横浜) 令和3年12月1~3日
- 14 第25回国際がん化学療法シンポジウム 未来館ホール (東京) 令和3年12月8~9日

〈ニュースレター〉

- 1 ニュースレター: 第1号 平成29年12月発行・配布
- 2 ニュースレター: 第2号 平成30年8月発行・配布
- 3 ニュースレター: 第3号 令和元年3月発行・配布
- 4 ニュースレター: 第4号 令和元年9月発行・配布
- 5 ニュースレター: 第5号 令和2年3月発行・配布
- 6 ニュースレター: 第6号 令和2年8月発行・配布
- 7 ニュースレター: 第7号 令和3年3月発行・配布
- 8 ニュースレター: 第8号 令和3年9月発行・配布
- 9 ニュースレター: 第9号 令和4年3月発行・配布

〈一般向けアウトリーチ活動〉上記のHP公開と公開シンポジウム開催が該当



研究項目 A01 細胞ダイバーシティ構築に関わる基本原理の解明

主要論文の謝辞に課題番号を含め記載したものには▲を、融合研究論文であるものには◎を付した。

A01-1 (計画・秋山)

〈主要発表論文〉計18件(査読有18件、査読無0件)、主な査読有りの発表論文を以下に記す。

- 1 ◎▲ Nakajima N, Hayashi T, Fujiki K, Shirahige K, Akiyama T, Akutsu T, *Nakato R. Codependency and mutual exclusivity for gene community detection from sparse single-cell transcriptome data. *Nucleic Acids Res.*, 49(18): e104, 2021. doi: 10.1093/nar/gkab601. (IF=16.971)

- 2 ▲Taniue K, Hayashi T, Kamoshida Y, Kurimoto A, Takeda Y, Negishi L, Iwasaki K, Kawamura Y, Goshima N, *Akiyama T. UHRF1-KAT7-mediated regulation of TUSC3 expression via histone methylation/acetylation is critical for the proliferation of colon cancer cells. **Oncogene**, 39(5): 1018-1030, 2020. doi: 10.1038/s41388-019-1032-y. (IF=9.867)
- 3 ▲Kawasaki Y, Miyamoto M, Oda T, Matsumura K, Negishi L, Nakato R, Suda S, Yokota N, Shirahige K, *Akiyama T. The novel lncRNA CALIC upregulates AXL to promote colon cancer metastasis. **EMBO Rep.**, 20(8): e47052, 2019. doi: 10.15252/embr.201847052. (IF=8.807)
- 4 ▲Funato K, Hayashi T, Echizen K, Negishi L, Shimizu N, Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Morishita Y, Tabar V, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, *Akiyama T. SIRT2-mediated inactivation of p73 is required for glioblastoma tumorigenicity. **EMBO Rep.**, 19(11): e45587, 2018. doi: 10.15252/embr.201745587. (IF=8.807)
- 5 ▲Oda T, Yamazumi Y, Hiroko T, Kamiya A, Kiriya S, Suyama S, Shiozaki-Sato Y, *Akiyama T. Mex-3B induces apoptosis by inhibiting miR-92a access to the Bim-3'UTR. **Oncogene**, 37(38): 5233-5247, 2018. doi: 10.1038/s41388-018-0336-7. (IF=9.867)

〈学会発表〉計 4 件

〈書籍〉計 3 件

A01-2 (計画・宮園)

〈主要発表論文〉計 16 件 (査読有 16 件、査読無 0 件)、主な査読有りの発表論文を以下に記す。

- 1 ▲Kok SY, Oshima H, Takahashi K, Nakayama M, Murakami K, Ueda HR, Miyazono K, *Oshima M. Malignant subclone drives metastasis of genetically and phenotypically heterogeneous cell clusters through fibrotic niche generation. **Nature Commun.**, 12: 863, 2021. doi: 10.1038/s41467-021-21160-0. (IF=14.919)
- 2 ©▲Kubota SI, Takahashi K, Mano T, Matsumoto K, Katsumata T, Shi S, Tainaka K, Ueda HR, *Ehata S, *Miyazono K. Whole-organ analysis of TGF- β -mediated remodelling of the tumour microenvironment by tissue clearing. **Commun. Biol.**, 4: 294, 2021. doi: 10.1038/s42003-021-01786-y. (IF=6.268)
- 3 ©▲Takahashi K, Kubota SI, Ehata S, *Ueda HR, *Miyazono K. Protocol for imaging and analysis of mouse tumor models with CUBIC tissue clearing. **STAR Protoc.**, 1: 100191, 2020. doi: 10.1016/j.xpro.2020.100191.
- 4 ▲Nishida J, Momoi Y, Miyakuni K, Tamura Y, Takahashi K, Koinuma D, *Miyazono K, *Ehata S. Epigenetic remodelling shapes inflammatory renal cancer and neutrophil-dependent metastasis. **Nature Cell Biol.**, 22: 465-475, 2020. doi: 10.1038/s41556-020-0491-2. (IF=28.824)
- 5 ▲Morikawa M, Mitani Y, Holmborn K, Kato T, Koinuma D, Maruyama J, Vasilaki E, Sawada H, Kobayashi M, Ozawa T, Morishita Y, Bessho Y, Maeda S, Ledin J, Aburatani H, Kageyama R, Maruyama K, *Heldin CH, *Miyazono K. The ALK-1/SMAD/ATOH8 axis attenuates hypoxic responses and protects against the development of pulmonary arterial hypertension. **Science Signaling**, 12: eaay4430, 2019. doi: 10.1126/scisignal.aay4430. (IF=8.192)

〈学会発表〉54 件

〈書籍〉1 件

〈産業財産権〉1 件

〈ホームページ・新聞等〉10 件 主なものを以下に記す。

- 1 全身透明化技術に関するメディア報道 (10 報以上) : 宮園浩平 平成 29 年 7 月 6 日 (BBC、Newsweek、GIZMODO、Smithsonian、WIRED、朝日新聞、毎日新聞、日本経済新聞など)、平成 29 年 7 月 10 日 (産経新聞)、平成 29 年 7 月 14 日 (科学新聞)

〈主催シンポジウム〉3 件 主なものを以下に記す。

- 1 12th International BMP conference 東京大学伊藤藤謝恩ホール (東京) 平成 30 年 10 月 24 日～28 日 宮園浩平 が国際学会を主催 参加者 209 人、うち 112 人が海外からの参加

〈一般向けアウトリーチ活動・受賞など〉17 件 主なものを以下に記す。

- 1 受賞 : 宮園浩平 東京大学特別荣誉教授 令和 4 年 4 月 1 日
- 2 受賞 : 宮園浩平 東京大学卓越教授 令和 3 年 9 月 30 日
- 3 受賞 : 宮園浩平 日本癌学会 吉田富三賞 平成 30 年 9 月 29 日
- 4 受賞 : 宮園浩平 日本学士院会員認定 平成 29 年 12 月 12 日

A01-3 (計画・藤田)

〈主要発表論文〉計 24 件 (査読有 24 件、査読無 1 件)、主な査読有りの発表論文を以下に記す。

- 1 ▲Takagi S, Sasaki Y, Koike S, Takemoto A, Seto Y, Haraguchi M, Ukaji T, Kawaguchi T, Sugawara M, Saito M, Funauchi Y, Ae K, Matsumoto S, Fujita N, *Katayama R. Platelet-derived lysophosphatidic acid mediated LPAR1 activation as a therapeutic target for osteosarcoma metastasis. **Oncogene**, 2021, 40:5548-5558, doi: 10.1038/s41388-021-01956-6. (IF=9.867)
- 2 ©▲Mizuta H, Okada K, Araki M, Adachi J, Takemoto A, Kutkowska J, Maruyama K, Yanagitani N, Oh-Hara T, Watanabe K, Tamai K, Friboulet L, Katayama K, Ma B, Sasakura Y, Sagae Y, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Takagi S, Simizu S, Nishio M, Okuno Y, Fujita N, *Katayama R. Gilteritinib overcomes lorlatinib resistance in ALK-rearranged cancer. **Nature Commun.**, 12: 1261, 2021. doi: 10.1038/s41467-021-21396-w. (IF=14.919)
- 3 ▲Nosol K, Romane K, Irobalieva RN, Alam A, Kowal J, Fujita N, *Locher KP. Cryo-EM structures reveal distinct mechanisms of inhibition of the human multidrug transporter ABCB1. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 117: 26245-26253, 2020. doi: 10.1073/pnas.2010264117. (IF=11.205)
- 4 ▲*Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, Kamai Y, Tominaga Y, Takeda Y, Kagoshima Y, Shimizu Y, Seto Y, Oh-hara T, Koike S, Nakao N, Hanzawa H, Watanabe K, Yoda S,

Yanagitani N, Hata A, Shaw AT, Nishio M, Fujita N, *Isoyama T. The new-generation selective ROS1/NTRK Inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. **Nature Commun.**, 10: 3604, 2019. doi: 10.1038/s41467-019-11496-z. (IF=14.919)

- 5 ▲Gong B, Kiyotani K, Sakata S, Nagano S, Kumehara S, Baba S, Besse B, Yanagitani N, Friboulet L, Nishio M, Takeuchi K, Kawamoto H, Fujita N, *Katayama R. Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer. **J. Exp. Med.**, 216: 982-1000, 2019. doi:10.1084/jem.20180870. (IF=14.307)
- 6 ▲Uchibori K, Inase N, Nishio M, Fujita N, *Katayama R. Identification of mutation accumulation as resistance mechanism emerging in first-line osimertinib treatment. **J. Thorac. Oncol.**, 13: 915-925, 2018. doi: 10.1016/j.jtho.2018.04.005. (IF=15.609)

〈学会発表〉 84 件

〈書籍〉 1 件

- 1 藤田直也 編 「がん微小環境に 1 細胞レベルで挑む」 実験医学増刊号 Vol. 39 No. 12 (ISBN: 9784758103961)

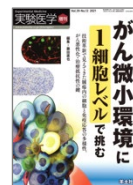
〈ホームページ・新聞等〉 2 件

〈主催シンポジウム〉 4 件 主なものを以下に記す。

- 1 第 25 回国際がん化学療法シンポジウム 未来館ホール+WEB 令和 3 年 12 月 8 日~9 日

〈一般向けアウトリーチ活動・受賞など〉 6 件 主なものを以下に記す。

- 1 受賞: 高木聡 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞 令和 3 年 5 月 27 日
- 2 受賞: 竹本愛 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞 令和元年 6 月 13 日
- 3 受賞: 片山暁平 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 平成 30 年 4 月 17 日



A01-4 (計画・洲崎)

〈主要発表論文〉 計 17 件 (査読有 17 件、査読無 0 件)、主な査読有りの発表論文を以下に記す。

- 1 ◎▲*Glaser AK, Susaki EA (38 名中 4 番目), *Liu JTC, et al. A hybrid open-top light-sheet microscope for multi-scale imaging of cleared tissues. **Nature Methods**, 19:613-619, 2022. doi: 10.1038/s41592-022-01468-5. (IF=28.547)
- 2 Omori S, *Johmura Y, Susaki EA (33 名中 7 番目), *Nakanishi M, et al. Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16high Cells In Vivo. **Cell Metab.**, 32(5):814-828, 2020. doi: 10.1016/j.cmet.2020.09.006. (IF=27.287)
- 3 ◎▲*Susaki EA, Shimizu C, Kuno A, Tainaka K, Li X, Nishi K, Morishima K, Ono H, Ode KL, Saeki Y, Miyamichi K, Isa K, Yokoyama C, Kitaura H, Ikemura M, Ushiku T, Shimizu Y, Saito T, Saido TC, Fukayama M, Onoe H, Touhara K, Isa T, Kakita A, Shibayama M, *Ueda HR. Versatile whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissues. **Nature Commun.**, 11(1):1982-1982, 2020. doi: 10.1038/s41467-020-15906-5. (IF=14.919)
- 4 ▲*Miyawaki T, Morikawa S, Susaki EA, Nakashima A, Takeuchi H, Yamaguchi S, Ueda HR, Ikegaya Y. Visualization and molecular characterization of whole-brain vascular networks with capillary resolution. **Nature Commun.**, 11(1):1104-1104, 2020. doi: 10.1038/s41467-020-14786-z. (IF=14.919)
- 5 Yamamoto J, *Imai J, Izumi T, Takahashi H, Kawana Y, Takahashi K, Kodama S, Kaneko K, Gao J, Uno K, Sawada S, Asano T, Kalinichenko VV, Susaki EA, Kanzaki M, Ueda HR, Ishigaki Y, Yamada T, Katagiri H. Neuronal signals regulate obesity induced β -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. **Nature Commun.**, 8(1):1930-, 2017. doi: 10.1038/s41467-017-01869-7. (IF=14.919)

〈学会発表〉 33 件

〈書籍〉 22 件

〈ホームページ・新聞等〉 7 件

〈一般向けアウトリーチ活動・受賞など〉 1 件

研究項目 A02 細胞社会ダイバーシティの数理科学的解析とモデリング

主要論文の謝辞に課題番号を含め記載したのものには▲を、融合研究論文であるものには◎を付した。

A02-1 (計画・越川)

〈主要発表論文〉 計 15 件 (査読有 15 件、査読無 0 件)、主な査読有りの発表論文を以下に記す。

- 1 ◎▲Daisuke H, Kato H, Fukumura K, Mayeda A, Miyagi Y, Seiki M, *Koshikawa N. Novel LAMC2 fusion protein has tumor-promoting properties in ovarian carcinoma. **Cancer Sci.**, 112(12): 4957-4967, 2021. doi: 10.1111/cas.15149. (IF=6.716)
- 2 ◎▲Asakura N, Nakamura N, Muroi A, Nojima Y, Yamashita T, Kaneko S, Ikeda K, *Koshikawa N, Suzuki T. Expression of Cancer Stem Cell Markers EpCAM and CD90 is correlated with anti- and pro-oncogenic EphA2 signaling in hepatocellular carcinoma. **Int. J. Mol. Sci.**, 22(16): 8652, 2021. doi: 10.3390/ijms22168652. (IF=5.923)
- 3 ◎▲*Yamashita T, Koshikawa N, Shimakami T, Terashima T, Nakagawa M, Nio K, Horii R, Iida N, Kawaguchi K, Arai K, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Honda M, Kitao A, Kobayashi S, Takahara S, Imai Y, Yoshimura K, Murayama T, Nakamoto Y, Yoshida E, Yoshimura T, Seiki M, Kaneko S. Serum laminin γ 2 monomer as a novel diagnostic and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma. **Hepatology**, 74(2): 760-775, 2021. doi: 10.1002/hep.31758. (IF=17.425)
- 4 ◎▲Suzuki M, Muroi A, Nojima M, Numata A, Takasaki H, Sakai R, Yokose T, Miyagi Y, *Koshikawa N. Utility of a Reverse Phase Protein Array to Evaluate Multiple Biomarkers in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **Proteomics Clin. Appl.**, 14(1): e1900091, 2020. doi: 10.1002/prca.201900091. (IF=3.494)
- 5 ◎▲*Yasuda H, Nakagawa M, Kiyokawa H, Yoshida E, Yoshimura T, *Koshikawa N, Itoh F, Seiki M. Unique biological activity and potential role of monomeric Laminin- γ 2 as a novel biomarker for

hepatocellular carcinoma. **Int. J. Mol. Sci.**, 20(1). 226, 2019. doi: 10.3390/ijms20010226. (IF=5.923)

〈学会発表〉 48 件

〈書籍〉 8 件

〈産業財産権〉 1 件

〈ホームページ・新聞等〉 5 件

〈主催シンポジウム〉 3 件 主なものを以下に記す。

1 第 27 回 日本がん転移学会学術集会を越川直彦が主催 メルパルク横浜、2018 年 7 月 19-20 日

〈一般向けアウトリーチ活動・受賞など〉 5 件

A02-2 (計画・川崎)

〈主要発表論文〉 計 28 件 (査読有 28 件、査読無 0 件)、主な査読有りの発表論文を以下に記す。

- 1 Watanabe Y, *Sugano E, Tabata K, Hatakeyama A, Sakajiri T, Fukuda T, Ozaki T, Suzuki T, Sayama T, *Tomita H. Development of an optogenetic gene sensitive to daylight and its implications in vision restoration. **NPJ Regenerat. Med.**, 6(1): 64, 2021. doi: 10.1038/s41536-021-00177-5. (IF=10.364)
- 2 ©▲*Itano K, Ito T, Kawasaki S, Murakami Y, Suzuki T. Mathematical Modeling and Analysis of ErbB3 and EGFR Dimerization Process for the Gefitinib Resistance. **JSIAM Lett.**, 10: 33-36, 2018. doi: 10.14495/jsiaml.10.33.
- 3 ©▲*Kawasaki S, Ito K. Data analytic study of the homothermal maintenance mechanism of skunk cabbage: Capturing pre-equilibrium characteristics using extended poisson model. **Biophys. Physicobiol.**, 15: 235-250, 2018. doi: 10.2142/biophysico.15.0_235.

〈学会発表〉 24 件

〈書籍〉 2 件

〈産業財産権〉 2 件

〈ホームページ・新聞等〉 3 件

研究項目 A03 数理細胞社会モデルの実証

主要論文の謝辞に課題番号を含め記載したのものには▲を、融合研究論文であるものには◎を付した。

A03-1 (計画・中戸)

〈主要発表論文〉 計 14 件 (査読有 13 件、査読無 1 件)、主な査読有りの発表論文を以下に記す。

- 1 ▲Wang J, *Nakato R. HiC1Dmetrics: framework to extract various one-dimensional features from chromosome structure data. **Brief Bioinform.**, 23(1): bbab509, 2021. doi: 10.1093/bib/bbab509. (IF=11.622)
- 2 ©▲Nakajima N, Hayashi T, Fujiki K, Shirahige K, Akiyama T, Akutsu T, *Nakato R. Codependency and mutual exclusivity for gene community detection from sparse single-cell transcriptome data. **Nucleic Acids Res.**, 49(18): e104, 2021. doi: 10.1093/nar/gkab601. (IF=16.971)
- 3 Tanaka S, Nakato R (25 名中 18 番目), *Baba Y, *Kurosaki T. Tet2 and Tet3 in B cells are required to repress CD86 and prevent autoimmunity. **Nature Immunol.**, 21(8): 950-961, 2020. doi: 10.1038/s41590-020-0700-y. (IF=25.606)
- 4 ©▲*Nakato R (36 名中 1 番目), *Kimura H, *Shirahige K, et al. Comprehensive epigenome characterization reveals diverse transcriptional regulation across human vascular endothelial cells. **Epigenetics Chromatin**, 12(1): 77, 2019. doi: 10.1186/s13072-019-0319-0. (IF=4.954)

〈学会発表〉 10 件

〈書籍〉 4 件

〈ホームページ・新聞等〉 3 件

〈一般向けアウトリーチ活動・受賞など〉 1 件

A03-2 (計画・中嶋)

〈主要発表論文〉 計 7 件 (査読有 7 件、査読無 0 件)、主な査読有りの発表論文を以下に記す。

- 1 ▲*Nakajima YI. Scrib module proteins: control of epithelial architecture and planar spindle orientation. **Int. J. Biochem. Cell Biol.**, 136: 106001, 2021. doi: 10.1016/j.biocel.2021.106001. (IF=5.085)
- 2 ▲*Nakajima YI. Analysis of epithelial architecture and planar spindle orientation in the *Drosophila* wing disc. **Methods Mol. Biol.**, 2346: 51-62, 2021. doi: 10.1007/7651_2020_340. (IF=1.37)
- 3 ▲*Nakajima YI, Lee ZT, McKinney SA, Swanson SK, Florens L, Gibson MC. Junctional tumor suppressors interact with 14-3-3 proteins to control planar spindle alignment. **J. Cell Biol.**, 218(6): 1824-1838, 2019. doi: 10.1083/jcb.201803116. (IF=10.539)

〈学会発表〉 26 件

〈書籍〉 2 件

〈ホームページ・新聞等〉 6 件

〈主催シンポジウム〉 2 件

〈一般向けアウトリーチ活動・受賞など〉 6 件 主なものを以下に記す。

- 1 受賞：中嶋悠一朗令和 3 年度文部科学大臣表彰 若手科学者賞 令和 3 年 4 月 14 日

A03-3 (計画・八尾)

〈主要発表論文〉 計 9 件 (査読有 9 件、査読無 0 件)、主な査読有りの発表論文を以下に記す。

- 1 ▲Okamoto T, Natsume Y, Yamanaka H, Fukuda M, *Yao R. A protocol for efficient CRISPR-Cas9-mediated knock-in in colorectal cancer patient-derived organoids. **STAR Protocols.**, 2(4): 100780, 2021. doi: 10.1016/j.xpro.2021.100780. (査読あり)
- 2 ▲Okamoto T, duVerle D, Yaginuma K, Natsume Y, Yamanaka H, Kusama D, Fukuda M, Yamamoto M, Perraudeau F, Srivastava U, Kashima Y, Suzuki A, Kuze Y, Takahashi Y, Ueno M, Sakai Y, Noda T, Tsuda K, Suzuki Y, Nagayama S, *Yao R. Comparative Analysis of Patient-Matched PDOs Revealed a

Reduction in OLFM4-Associated Clusters in Metastatic Lesions in Colorectal Cancer. **Stem Cell Rep.**, 16(4): 954-967, 2021. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.02.012. (IF=7.765)

- 3 ▲ Osumi H, Muroi A, Sakahara M, Kawachi H, Okamoto T, Natsume Y, Yamanaka H, Takano H, Kusama D, Shinozaki E, Ooki A, Yamaguchi K, Ueno M, Takeuchi K, Noda T, Nagayama S, Koshikawa N, * Yao R. Evaluation of the RAS signaling network in response to MEK inhibition using organoids derived from a familial adenomatous polyposis patient. **Sci. Reports**, 10(1): 17455, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-74530-x. (IF=4.379)
- 4 Weng J S, Nakamura T, Moriizumi H, Takano H, Yao R, * Takekawa M. MCRIP1 Promotes the Expression of Lung-Surfactant Proteins in Mice by Disrupting CtBP-Mediated Epigenetic Gene Silencing. **Commun. Biol.**, 2(1): 227, 2019. doi: 10.1038/s42003-019-0478-3. (IF=6.268)

〈学会発表〉 40 件

〈書籍〉 3 件

〔公募班〕

計 160 件 (査読有 160 件、査読無 0 件) 主なものを以下に記す。

Nature (1 報 IF=49.962)、**Cell** (1 報 IF=41.582)、**Nature Methods** (1 報 IF=28.547)、**Gastroenterology** (2 報 IF=22.682)、**Mol. Cell** (2 報 IF=17.97)、**Nucleic Acids Res.** (1 報 IF=16.971)、**Mol. Biol. Evol.** (1 報 IF=16.24)、**Nature Commun.** (8 報 IF=14.919)、**Science Advances** (2 報 IF=14.136)、**Nature Protocols** (1 報 IF=13.491)、**Cancer Res.** (1 報 IF=12.701)、**Biomaterials** (1 報 IF=12.479)、**PNAS** (2 報 IF=11.205) など

〈代表論文〉

1. Wang D, Mimori K, * Oshima M, et al. Nano-scale physical properties characteristic to metastatic intestinal cancer cells identified by high-speed scanning ion conductance microscope. **Biomaterials**, 280: 121256, 2022. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121256. (査読あり) (公募第 2 期-三森)
2. Maruoka M, Harada H, * Suzuki J, et al. Caspase cleavage releases a nuclear protein fragment that stimulates phospholipid scrambling at the plasma membrane. **Mol. Cell**, 81: 1397-1410, 2021. doi: 10.1016/j.molcel.2021.02.025. (査読あり) (公募第 2 期-原田)
3. ▲ Wilkinson AC, Ishida R, * Nakauchi H, * Yamazaki S. Long-term ex vivo expansion of mouse hematopoietic stem cells. **Nature Protoc.**, 15: 628-648, 2020. doi: 10.1038/s41596-019-0263-2. (査読あり) (公募第 1・2 期-山崎)
4. Kikuchi H, * Hida K, et al. Chemotherapy-induced IL-8 upregulates MDR1/ABCB1 in tumor blood vessels and results in unfavorable outcome. **Cancer Res.**, 80(14): 2996-3008, 2020. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-3791 (査読あり) (公募第 1 期-樋田)
5. ▲ Horisawa K, * Suzuki A, et al. The dynamics of transcriptional activation by hepatic reprogramming factors. **Mol. Cell**, 79(4): 660-676, 2020. doi: 10.1016/j.molcel.2020.07.012 (査読あり) (公募第 1・2 期-鈴木)
6. * Hoshino A, * Jarnagin WR, * Lyden D, et al. Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers. **Cell**, 182(4): 1044-1061, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.07.009. (査読あり) (公募第 2 期-星野)
7. Chen B, Mimori K, * Calin GA, et al. The Long Noncoding RNA CCAT2 Induces Chromosomal Instability Through BOP1-AURKB Signaling. **Gastroenterology**, 159(6): 2146-2162.e33, 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.018. (査読あり) (公募第 2 期-三森)
8. ▲ Wilkinson AC, * Nakauchi H, * Yamazaki S, et al. Long-term ex vivo haematopoietic-stem-cell expansion allows nonconditioned transplantation. **Nature**, 571(7766): 117-121, 2019. doi: 10.1038/s41586-019-1244-x. (査読あり) (公募第 1・2 期-山崎)
9. * Tan JL, Suzuki A, * Tam WL, * Tenen DG, * Chai L, et al. New high-throughput screen identifies compounds that reduce viability specifically in liver cancer cells that express high levels of SALL4 by inhibiting oxidative phosphorylation. **Gastroenterology**, 157(6): 1615-1629.e17, 2019. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.022. (査読あり) (公募第 1・2 期-鈴木)
10. Phipson B, Takasato M, * Little MH, et al. Evaluation of variability in human kidney organoids. **Nature Methods**, 16: 79-87, 2019. doi:10.1038/s41592-018-0253-2. (査読あり) (公募第 1 期-高里)
11. Niida A, Iwasaki W M, * Innan H. Neutral theory in cancer cell evolution. **Mol. Biol. Evol.**, 35: 1316-1321, 2018. doi:10.1093/molbev/msy091. (査読あり) (公募第 1 期-印南)
12. Okamoto Y, Innan H, * Takata M, et al. Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes. **Nucleic Acids Res.**, 46: 2932-2944, 2018. doi: 10.1093/nar/gky058. (査読あり) (公募第 1 期-印南)

〈学会発表〉 90 件/公募班全体

〈書籍〉 25 件/公募班全体

〈産業財産権〉 6 件/公募班全体

〈ホームページ・新聞等〉 21 件/公募班全体

〈主催シンポジウム〉 3 件/公募班全体

〈一般向けアウトリーチ活動・受賞など〉 30 件/公募班全体 主なものを以下に記す。

- 1 受賞: 鈴木淳史 日本再生医療学会賞 令和 3 年 3 月 11 日
- 2 受賞: 星野歩子 輝く女性研究者賞 (科学技術振興機構理事長賞) 令和 2 年 11 月 15 日
- 3 受賞: 山崎聡 日本医療研究開発機構理事長賞 令和 2 年 1 月 10 日
- 4 受賞: 上野博夫 日本再生医療学会賞 令和元年 3 月 22 日
- 5 受賞: 高里実 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 平成 30 年 4 月 17 日

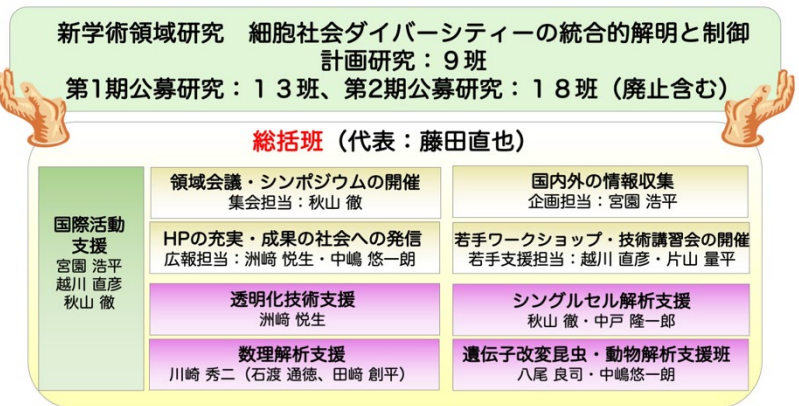
8 研究組織の連携体制

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。

本領域研究では、生物学の研究者だけではなく、数学・システム生物学・発生生物学・バイオインフォマティクスなどの多様なバックグラウンドを持った研究者が集結しており、生物学的アプローチで得られる細胞情報をもとに数理モデルを構築し、得られた数理モデルを遺伝子改変動物、昆虫、オルガノイドなどを用いて生物学的に検証するという一連の異分野融合研究を進めてきた。こうした異分野融合研究を効率的に進めるために、まずはA01からA03の各研究項目を担当する計画班を総括班主導で3つのチームに分け、有機的連携を促進するための環境を整えた。また、第1期公募研究班(13班)が加わった平成30年4月、ならびに第2期公募研究班(18班(途中廃止含む))が加わった令和2年4月に、計画班のみで構成されていた3つのチームに公募班をそれぞれ配置し、計画班と公募班が連携して研究ができる体制を整えた。また、チームを超えた異分野融合研究を効率的に進めるため、右写真のように技術講習会を3回開催(平成30年の3月にChromiumを用いた解析の技術講習会、平成30年4月に組織透明化の技術講習会、令和元年の10月に1細胞解析技術講習会)して解析手法の統一化にも注力し、同一の技術的背景に基づく共同研究が進むように工夫した。さらに、右図に示すように、総括班に透



明化技術支援・シングルセル解析支援・数理解析支援・遺伝子改変昆虫・動物解析支援の4つの技術・解析支援班を設置し、技術・手技の統一化と研究設備の有効活用を図ってきた。こうした体制構築の結果、公募研究を含め、研究項目を横断した領域内異分野融合研究21件(下左の赤文字ならびに右下図の赤実線で示す)、同一研究項目内の領域内連携研究19件(下左の青文字ならびに右下図の青破線で示す)が実施され、設定した研究項目間での連携体制は十分に機能を果たしたと判断している。

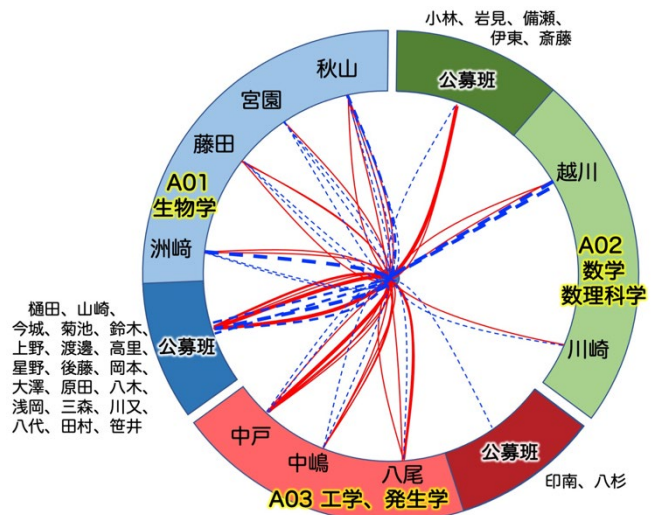


領域内異分野融合研究成果 21件

- 領域内異分野融合研究(一)
- A01 秋山 — A02 川崎
 - A01 秋山 — A03 中戸
 - A01 秋山 — A03 八尾
 - A01 藤田 — A03 中戸
 - A01 藤田 — A03 中嶋
 - A01 洲崎 — A03 八尾
 - A03 中戸 — A01 洲崎
 - A03 中戸 — A02 越川
 - A03 中嶋 — A01 秋山
 - A03 中嶋 — A01 宮園
 - A03 八尾 — A02 越川
 - A01 藤田 — A02 岩見(公募)
 - A03 中嶋 — A01 川又(公募)
 - A03 中戸 — A01 上野(公募)
 - A03 中戸 — A01 後藤(公募)
 - A03 中戸 — A01 岡本(公募)
 - A03 八尾 — A01 上野(公募)
 - A03 八尾 — A01 菊池(公募)
 - A01 山崎 — A02 岩見(公募同士)
 - A01 渡邊 — A02 備瀬(公募同士)
 - A01 八代 — A02 齊藤(公募同士)

領域内連携研究成果 19件

- 領域内連携研究(二)
- A01 秋山 — A01 藤田
 - A01 秋山 — A01 洲崎
 - A01 宮園 — A01 洲崎
 - A01 宮園 — A01 秋山
 - A01 藤田 — A01 宮園
 - A02 越川 — A02 石渡
 - A02 越川 — A02 中村
 - A02 越川 — A02 朝倉
 - A03 中戸 — A03 中嶋
 - A03 中戸 — A03 八尾
 - A03 中嶋 — A03 八杉
 - A01 秋山 — A01 上野(公募)
 - A01 秋山 — A01 後藤(公募)
 - A01 洲崎 — A01 高里(公募)
 - A01 洲崎 — A01 八木(公募)
 - A01 洲崎 — A01 上野(公募)
 - A02 川崎 — A02 伊東(公募)
 - A01 山崎 — A01 鈴木(公募同士)
 - A01 岡本 — A01 浅岡(公募同士)



9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や効果的使用の工夫、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2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究(総括班・国際活動支援班を含む。)がある場合は、その内容を記述すること。

物品費：主な物品費に関しては、下記に記載した。高額な機器が早期に購入されたが、それらはシングルセル解析に必要なセルソーターやイメージング機器や、数理・インフォマティクス解析環境構築のためであり研究遂行に必須なものであった。なお、本領域内における研究技術の統一のため、シングルセル解析装置などは同一機種を購入するなど、得られたデータの汎用性に注意を払った。また、購入した機器や物品を研究者間での共有を推奨するとともに、高性能の解析サーバを購入して解析環境を構築後、領域内研究者の希望者には利用許可を与えたうえで解析法を指南することで領域内研究を支援した。消耗品や試薬などは、一般的な研究遂行に必要なものが購入されている。なお、高額な1細胞解析・空間発現解析・ION PI ChiPの試薬キットなどは毎年購入されていた。他には、コロナ禍において各研究機関での研究活動が著しく制限されて研究室に設置されたPCを自由に使うことができない期間があった為、本領域研究の数理科学的解析推進を効率的に進めるためにノートPC等の購入もあった。

旅費：令和2年2月以前は、計画班・公募班の班員による国内・海外学会における研究発表や、共同研究に必要な打ち合わせ旅費、さらには領域会議や公開シンポジウムなどの旅費として適切に使用されている。特に、日米癌合同シンポジウム(ハワイ)やKeystoneシンポジウムなどいくつかの国際学会には本領域の研究者が参加・発表してきた。コロナ禍のために、令和2年2月以降は旅費の計上は国内旅費のみでほとんど計上されていない。

人件費・謝金：本領域研究の円滑な進行のために研究協力者として特任研究員・技術補佐員など(69名/5年分の延べ人数)を随時雇用了。また数理モデリングや、進展の速いシングルセル情報解析分野の最先端をフォローするためを最新論文のサーベイを大学院生に依頼し、謝金を支払った。

その他：Gene Chip解析、NGS解析、病理解析など、外注が可能なものに関しては外注を活用した。また購入した機器などの修理や保守点検なども随時実行し、高額機器の整備・運用が効率よく行われた。高度計算資源の利用料なども計上した。論文発表では、研究成果の普及のためにオープンアクセスとするための費用なども計上した。

・本領域研究において購入した主な設備・装置

(計画：秋山、H29) セルソーター (BD FACS Melody)	¥18,878,400	東京大学
(計画：秋山、H29) NGS用解析サーバー (Takeru)	¥6,955,200	東京大学
(計画：秋山、H29) 自動組織分散・破砕装置 (gentleMACS)	¥2,896,560	東京大学
(計画：宮園、H29) セルソーター (SONY SH800SAP)	¥20,141,573	東京大学
(計画：藤田、H29) セルソーター (BD FACS Melody)	¥31,104,000	がん研究会
(計画：越川、H29) 自動免疫組織化学染色装置 (ヒストステイター)	¥4,752,000	神奈川がんセ
(計画：川崎、H29) シーケンサー (Ion S5)	¥9,493,200	岩手大学
(計画：中戸、H29) サーバー (NASサーバーなど)	¥8,391,600	東京大学
(計画：中嶋、H29) 共焦点レーザー顕微鏡 (LSM880)	¥12,000,000	東北大学
(計画：八尾、H29) 内視鏡システム (COLOVIEW)	¥10,152,000	がん研究会
(計画：秋山、H30) リアルタイムPCR装置 (LightCycler 96)	¥2,808,000	東京大学
(計画：宮園、H30) レーザーアップグレード	¥5,281,740	東京大学
(計画：藤田、H30) シングルセル解析装置 (Chromium)	¥18,900,000	がん研究会
(計画：藤田、H30) 超低温槽 (レブコ RLE60086D)	¥2,851,200	がん研究会
(計画：中嶋、H30) 電動ズーム顕微鏡 (AxioZoom.V16)	¥3,975,480	東北大学
(計画：藤田、R1) 自動組織分散・破砕装置 (gentleMACS)	¥3,056,400	がん研究会
(計画：藤田、R1) サーバーPC (リアルコンピューティング)	¥4,999,320	がん研究会
(計画：越川、R1) 生細胞イメージング装置 (ライオンハート)	¥3,996,000	神奈川がんセ
(計画：中戸、R1) サーバー (解析用サーバー)	¥3,758,400	東京大学
(計画：藤田、R2) ImageQuant 800UV (Amersham)	¥3,697,529	がん研究会
(計画：洲崎、R2) 蛍光実体顕微鏡 (Nikon SMZ18)	¥2,291,575	東京大学
(公募：三森、R2) 核酸抽出機 (KingFisher Duo Prime)	¥2,970,000	九州大学

総括班

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

(1) **領域運営、技術支援班の運営**：領域内の異分野融合研究を推進するために、領域運営方針の討議を行う領域会議を10回(がん研、阪大、岩手大、東大、理研、がん研、WEB、AP日本橋で3回(最後の1回は令和4年7月12日に予定)開催した。開催に必要なプレゼンテーション用プロジェクターやモバイルPCを購入するとともに、会場費、WEB配信費や感染防止対策費などを支出し

た。また、領域内の融合研究を促進するために、技術講習会を3回（湯河原、東大、東大）開催し、その講習会で使用する試薬は総括班経費で購入した。

- (2) 若手研究者育成（後述の11：若手研究者の育成に関する取組実績にも記載）：若手研究者間のネットワーク形成支援・若手研究者に集会開催経験を積ませるための支援の一環として、若手研究者主導で若手ワークショップを4回開催してもらい（湯河原、仙台、熱海、WEB）、その開催費などは総括班より支出した。特に、各ワークショップ開催時に若手研究者の互選により選ばれた最優秀発表者の短期海外派遣を、総括班が派遣費用を負担する形で3名を対象に実施した。さらにもう1人はコロナ禍のため、海外学会のWEB参加費用を支援した。また、5名の若手研究者の国際シンポジウムでの発表も支援するなど、国際交流と国際共同研究を支援した。また、若手研究者に集会開催経験を積ませるために、学会における共催シンポジウム（第41～44回日本分子生物学会年会など7件）を若手研究者がオーガナイザーとなって開催するよう総括班が開催費用などを支援した。
- (3) 領域内有機的連携の推進（上記の8：研究組織の連携体制にも記載）：領域内の研究班同士の異分野融合研究が進みやすくなるように、各研究班を幹細胞・細胞分化・細胞間相互作用を主とする3チームに分けた。さらに、各チーム内での研究設備の共有化と得られるデータの同等性を確保するため、透明化技術支援・シングルセル解析支援・数理解析支援・遺伝子改変昆虫・動物解析支援の4つの技術・解析支援班を設置して解析手法の統一化を行なった。
- (4) 研究成果の発信（上記の7：研究発表の状況の総括班の部分にも記載）：領域ホームページを開設するとともに、ニュースレターを9回発行して、関係機関・関係者に配布することで本領域の広報を行なった。また、研究成果をより強く発信するために、公開シンポジウムを7回（阪大、岩手大、東大、理研、がん研、WEB、AP日本橋（令和4年7月12日開催予定））開催した。これらホームページ制作・ニュースレター印刷費・公開シンポジウム開催費などは総括班経費より支出した。なお、ホームページではイベント情報や最新研究成果などを掲載した。
- (5) 国際活動支援：上述のように、国際共同研究を支援するため、渡航費を総括班が支援する形で、これまでに3名の若手研究者を短期海外派遣するとともに、コロナ禍となったためにもう1名はWEB開催となった海外シンポジウムへの参加を支援した。また、国内開催の国際シンポジウムでの若手研究者5名の発表を支援した。さらに、領域内研究者が主催する学会や国際シンポジウムに、本領域の研究内容と関係の深い6名の海外研究者（2名は数学者、4名は生物学者）を招聘し、その招聘費を総括班経費として支出するとともに、残念ながらWEB開催となってしまった数理学の国際シンポジウムには領域内の研究者が積極的に参加するよう支援した。



繰越が承認された計画研究について（公募研究に関しても2件繰越があったため追記）

- 総括班 領域代表者：藤田直也 令和3年度の研究費（1,000,000円）を繰越
令和3年度に開催を予定していた研究成果報告公開シンポジウムが、COVID-19感染症の再拡大によって開催困難となり繰越した。令和4年12月まで繰越して成果を取りまとめることとした。
- 計画班 研究代表者：宮園浩平 令和3年度の研究費（3,000,000円）を繰越
当初の想定に反し、脳と骨への転移細胞株に、細胞の形態や転移能の特異性など、その特質に大きな違いがあることが判明した。研究遂行上、遺伝子発現解析を追加で行うことが不可欠となったため繰越した。令和4年9月まで繰越して研究を継続し成果を取りまとめることとした。
- 公募班 研究代表者：八木健 令和3年度の研究費（3,600,000円）を繰越
令和4年3月までに、シングルセル解析の実施2回目、研究協力者との議論、研究成果取りまとめを行う予定であったが、COVID-19感染症の再拡大によって研究協力者とのシングルセル解析の日程調整が必要となり繰越した。令和4年5月まで繰越し、9月までに成果を取りまとめることとした。
- 公募班 研究代表者：岩見真吾 令和3年度の研究費（2,400,000円）を繰越
令和3年度に参加を予定していた国際学会がCOVID-19感染症の再拡大の再拡大によって開催困難となり繰越した。令和5年3月まで繰越して成果を取りまとめることとした。

10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の各分野発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

本領域研究では、生体・組織の恒常性維持に関わる「細胞社会ダイバーシティー（略称：細胞ダイバース）」を、生物学者や数学者など異分野の専門家らにより統合的に解明することを目指した。さらに、これまでのような臓器全体をまとめてすりつぶして解析するといった手法や長く継代された細胞株を用いた解析だけでなく、同意取得済みの臨床検体やモデル動物・モデル昆虫の臓器から分離したシングルセルのゲノム・エピゲノム解析でのアプローチと、遺伝子改変動物・昆虫を用いたオルガノイド・個体解析系での検証も予定していた。本領域には、国際的にも非常に注目されている組織透明化試薬 CUBIC の共同開発者（洲崎）や多くの先駆的な業績のあるバイオインフォマティクスの専門家（中戸）や数理モデリングの専門家である岩見も参集することで新興・融合領域の創成を目指した。様々な学問分野を融合することでしか「細胞ダイバース」の研究を進展できないということで、「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」を選択していた。

なお、細胞ダイバースの研究領域設定期間である平成 29 年度から令和 3 年度の期間内において、令和 2 年 2 月からはコロナ禍のために多くの研究機関で研究活動に制限が加えられるとともに、学会などの学術交流を図る各種イベントも中止あるいはオンライン開催となってしまう、異分野融合に欠かせない



対面での研究内容の相互理解の機会が減少してしまったことは残念である。特に、令和元年 11 月には別の新学術領域（シンギュラリティ）との合同ワークショップを東大医科研講堂で開催（右写真）するなど、知名度が高まってきた時期であっただけに残念ではあった。しかし、オンラインも活用することで異分野融合研究の継続・再活性化に腐心し、以下のインパクトと波及効果を与えることができたと考えている。

(1) 組織を構成する細胞の多様性とその多様性の創出機構の分子基盤を解明するために、新しい 1 細胞 RNA-seq の解析手法について提案するだけでなく、その有用な最新ツール群をまとめたプラットフォームを Docker イメージとして公開するとともに、解析初心者用チュートリアルサイトも併せて公開している (<https://singlecellanalysis.tutorial.readthedocs.io/en/latest/>)。また、実際に解析を進めることで、従来のバルクの解析では見出すことが難しかったがん幹細胞の維持に重要な遺伝子の同定や同一組織内でのがん細胞の分化過程の可視化、がん組織の進展に重要な新たな細胞集団の同定など、1 細胞解析だからこそ可能であった新規の知見を多数見出すことができている。

(2) また、組織透明化技術・3次元イメージング技術 CUBIC を駆使して、網羅的細胞解析セルオミクスを実施可能な現実的なスキームと要素技術を確立した。これは、シーケンス解析に代表されるハイコンテント解析と相補的に位置付けられるユニークな解析方法であり、本新学術領域の重要な達成点の一つである。実際に、ヒト iPS 細胞由来腎臓オルガノイドの透明化と 3次元イメージングに応用することで、全細胞位置を座標として取得することに成功しており、この位置情報と上記の 1 細胞 RNA-seq を組み合わせることで、オルガノイドの特定の構造と相関する遺伝子発現プロファイルや細胞種・細胞状態プロファイルを紐づけることが可能になると期待されており、CUBIC 技術は組織化学、神経科学、疾患生物学を含む生体組織を対象とするあらゆる研究分野へのインパクトを与えている。実際に、宮園

(A01 計画研究代表者)らの疾患との関連を明らかにした発表は BBC や Newsweek でも取り上げられ、大きな反響があった。また洲崎 (A01 計画研究代表者)の 3次元組織学実現の論文 (Nature Commun., 2020) では、2年で3万件をこえる閲覧があり、掲載誌の Life science 分野の Top50 論文となるなど多数の分野から高い注目を集めている。さらに、血管・リンパ管の組織透明化技術で可視化した画像を数理工学的に評価することも可能であることを証明できたこと (宮園 (A01 計画研究代表者) : 論文投稿中) も本領域の特筆すべき成果の一つである。個体から 1 細胞レベルまでの解像度をもって 3 次元的に観察できる手法は、今後の医学・生命科学分野で広く応用されることが期待される。

(3) 新興領域創成への貢献としては、超高精度コンピュータシミュレーションによる薬剤耐性の予測研究も挙げられる。現在では富岳が稼働したことで一段と解析性能は向上しているが、藤田 (A01 計画研究代表者)らは、京コンピュータの頃からスパコンを用いた分子動力学シミュレーションによる薬剤耐性予測研究を行っており、これまで構造の解かれていなかった分子がどのように変異することで薬剤耐性となるかを精度高く予測することに成功し、計算機科学の薬学領域への応用への展開が進んだ。

(4) 生命現象を常微分方程式 (ODE) で数理モデルに書き表しコンピューター上でシミュレーションすることはこれまでも報告されている。しかし実際の生体内で起こる複雑を可視化するためには膨大な時間軸なども含めた高精度な定量情報が必要である。越川 (A02 計画研究代表者) RPPA 技術を開発し、さらには生命現象の複雑な過程を数理モデルによるシミュレーションで可視化することに成功しており、生物学と数理科学の融合に大きなインパクトを与えた。

(5) 欧米では生物学部や医学部に数学者や情報科学者が常駐していることは一般的であるが、我が国ではそのような組織体制となっていないところは少なく、協働研究が進みにくい。こうした現状を打破して協働体制を構築して融合研究を開始できたことが本領域の最も大きな成果と考えている。さらに、このような学際研究を志向する若手研究者の育成に取り組めたことも大きな成果と考えている。

11 若手研究者の育成に関する取組実績

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（令和4年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

- 本領域研究では、異分野が融合している学際的な研究領域を志向する次世代若手研究者の育成にも注力するために、若手育成のために様々な取組を実施した。本取組の成果だけではないと思われるが、これまでに、下記の本領域に属した若手研究者（令和4年3月末現在39歳以下に限って示す）である研究代表者・研究分担者のステップアップ（昇進・異動）が報告されている。
 - ※ 中嶋悠一郎（計画研究代表者、令和4年3月末現在39歳）東北大・学際研・助教から東大・院・薬学・講師に昇進（令和3年6月付け）
 - ※ 田崎創平（計画研究分担者、令和4年3月末現在39歳）東北大・学際研・助教から理研・BDR・研究員（平成30年4月付け）、京大・高等研究院・特定助教（令和元年10月付け）を経て、北大・院・理学・准教授に昇進（令和3年4月付け）
 - ※ 岩見真吾（公募研究代表者、令和4年3月末現在39歳）九大・院・理学研究院・准教授から名古屋大・院・理学研究科・教授に昇進（令和3年4月付け）
 - ※ 星野歩子（公募研究代表者、令和4年3月末現在39歳）東大・IRCN・講師から東工大・生命理工学院・准教授に昇進（令和2年4月付け）

なお、本領域研究の研究協力者に関しても、数多くの昇進や異動が報告されている。具体的には国内外の助教・特任助教への昇進・異動が10名、国内外の研究員・特任研究員などへの昇進・異動が10名報告されている。計画班研究協力者の野島陽水は、医薬基盤・健康・栄養研究所・特任研究員から阪大・MMDS・特任講師に昇進（令和2年9月付け）が、公募班研究協力者（はこだて未来大学システム情報学部講師）では准教授への昇進（令和元年4月付）が報告されている。また、本領域研究の遂行に携わった博士課程・修士課程大学院生などに実験・研究を指導することで、学位を取得させてきた。これら大学院生は、そのまま進学または製薬企業や試薬メーカーなどの企業へ就職している。

- 若手研究者の技術レベル向上を目的とした技術講習会の開催

- 「Chromiumを用いた1細胞発現解析」講習会 開催日時：平成30年3月5日
- 「組織透明化～CUBIC～」講習会 開催日時：平成30年4月11日～13日
- 「1細胞解析技術」講習会 開催日時：令和元年10月2～4日



- 国際的に通用する若手研究者の育成

若手研究者の短期海外派遣

- 高橋恵生（東京大学大学院医学系研究科）派遣先：米国、日時：平成30年2月14～17日
- 久保田晋平（東京大学大学院医学系研究科）派遣先：イタリア・オランダ、日時：令和元年3月15～19日
- 高木舜晟（九州大学大学院システム生命科学府）派遣先：米国、日時：令和2年1月9～18日
- 長井広樹（東京大学大学院薬学系研究科）派遣先：WEB、日時：令和3年9月6～10日

若手研究者の国際シンポジウムでの発表支援

- 第22回～第25回のJFCR-ISCCシンポジウムにてトータル5名の若手研究者の発表を支援

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

本領域研究で主催した若手ワークショップの開催（若手研究者主導によるワークショップ）

- 第一回若手ワークショップ（平成30年3月5～6日@湯河原）参加人数：34名
- 第二回若手ワークショップ（令和元年2月28日～3月1日@仙台）参加人数：58名
- 第三回若手ワークショップ（令和2年2月12～13日@熱海）参加人数：47名
- 第四回若手ワークショップ（令和4年1月26～28日WEB）参加人数：86名

若手研究者がオーガナイザーを務めた学会における共催シンポジウムの開催支援

- 第41回日本分子生物学会年会における共催シンポジウム（平成30年11月28日に開催）
- 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会合同年次大会における共催シンポジウム（令和元年6月25日に開催）
- 第42回日本分子生物学会年会における共催シンポジウム（令和元年12月6日に開催）
- 第4回理論免疫学ワークショップ（令和2年1月10～11日に開催）
- 第43回日本分子生物学会年会では2件の共催シンポジウム（令和2年12月2と4日に開催）
- 第44回日本分子生物学会年会（パシフィコ横浜、横浜）（令和3年12月2日に開催）

12 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。

領域全体の評価は、清木元治先生（東京大学・名誉教授）、鈴木貴先生（大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任教授）、鈴木穰先生（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授）の3名の先生に依頼して継続して総括班評価者を務めていただいた。なお、総括班評価者の先生には、ほとんどの領域会議に出席いただき、様々なアドバイスをいただいていた。

(1) 総括班の活動について

清木元治先生（東京大学・名誉教授）：連携を促進する総括班の役割がとりわけ重要であることは、審査及び中間評価に際しての留意点としても強調されているところである。研究者間の連携を深めるためには時宜を得た情報交換が重要であり、ホームページの作成、9回のニュースレターの発行、10回の領域会議の開催、7回の公開シンポジウム開催など精力的な活動を展開している。また、3回の技術講習会を行なっているが技術基盤をプラットフォーム化して融合研究を促進するためには特に有効と考えられる。さらに、4つの技術支援班を総括班に設置することで、研究手技の統一化と研究設備の有効活用も含めた有機的連携の仕組みを確保している点は大きい評価できる。

鈴木貴先生（大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任教授）：本領域研究は、多様で不均一な細胞集団を「細胞社会ダイバーシティー」としてとらえ、新しい視点から生命現象の解明を進めたものである。当初の目的は、ニュースレターの発行、ホームページの開設と更新、領域会議、公開シンポジウム、若手ワークショップ、若手研究者の海外派遣、学会発表、セッションの運営、ウェブを活用した研究交流などにより十分果たされ、独創的な研究業績として結実してきた。

鈴木穰先生（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授）：本領域の総括班ではHPの更新やニュースレター発行を通じて情報の発信を精力的に行い、その内容の充実は他の新学術領域のホームページに比しても傑出したものである。実際、最新のシステムバイオロジーを駆使したがん研究の新展開を俯瞰的な立場から紹介したサイトは国内にはここにしか存在せず、私自身も評価者を離れた個別研究者の立場で、本領域のホームページ/ニュースレターから情報収集を行ったことが複数回ある。本領域は令和3年度に終了したが、総括班は令和4年度も同様の活動を継続している。一般向けのコーナーに新情報を加えるなど、規模の縮小はやむを得ないとしても今後も更新を継続してほしい。

また本総括班では、異分野融合研究も積極的に促進した。分野をまたぐ形でそれぞれの研究班が蓄積したノウハウを共有する技術講習会を3回、実践的演習の形で開催している（評価者自身も参加し実験の機会をいただいたことに感謝したい）。若手ワークショップも4回開催されたが、特に優秀な業績を上げた若手研究者については海外派遣の機会が与えられた。個々の研究を領域融合的に発展させる試み、その人材育成には大きな成果があがったと思われる。これら成果が実際の学術成果・人材育成として結実するにはまだ時間がかかると思われるが、今後の波及効果についても引き続き総括班で追跡調査を行うべきであると考えられる。

(2) 計画研究者・公募研究者の研究成果に関する評価

清木元治先生（東京大学・名誉教授）：当該領域研究では専門性に応じてA01～A03の3つの研究項目に計画研究と公募研究を振り分けているが、それらを横断的に融合と連携を促進させるよう配慮している。その結果として個別の連携・融合研究の成果が見えやすくなっている。たとえばA01からの主要論文発表リストを見ると、21件中6件が融合研究成果とされている。A02では8件中7件、A03では11件中2件となっている。研究組織の連携体制をまとめたイラスト表示も大変わかりやすい。それによれば異分野融合研究成果が公募も含めた全体で21件、連携研究成果が19件となっている。これは班員による研究が総括班による調整によって細胞社会のダイバーシティーの理解を統合するベクトルに沿って調整されていることをよく示している。

鈴木貴先生（大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任教授）：コロナ禍にもかかわらず、領域内での個別研究、共同研究は活発に遂行され、結果として顕著な成果が挙げられている。特筆される成果を挙げると、微小環境における骨肉腫と血小板との相互作用の解明（藤田）、数理モデルとデータサイエンスを援用した、RPPAデータ解析による肝がん悪性化シグナル経路のクロストーク解明（越川）、機械学習を用いたヒト膠芽種幹細胞特異的な遺伝子群の発見（中戸、秋山）、分泌性細胞の細胞可塑性（脱分化）の同定（中嶋）、哺乳動物由来オルガノイド構築によるがん組織特異的な細胞集団の同定（八尾）、脳腫瘍幹細胞に作用するHVEMの特定と制御（宮園）などが挙げられる。

鈴木穰先生（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授）：それぞれの研究については多くの優れた成果が発表されており、この点は高く評価できる。国際的にインパクトの高い雑誌に掲載された成果も特に多い。例えば、計画研究では宮園班はエピゲノム阻害剤（BET阻害剤）の投与で肺転移が抑制されることを報告している（Nat Cell Biol 2020）。また医学生物学的発見だけでなく方法論の技術開発を積極的に進めた点も評価されるべきである。例えば、洲崎班からは透明化イメージング技術についてこれまでの手法を革新的に拡大する手法を提案している（Nat Methods 2022）。さらに領域融合的な研究の成果として、秋山班-中戸班はシングルセル解析より得られたデータの数理モデリングによって、細胞に特徴的な遺伝子ネットワークを同定、解析する手法を開発している（NAR 2021）。その他、個別の研究や領域横断研究の成果については、本評価書のスペースに入りきらないが、さらに長いリストになるものと思われる。また公募班、特に若手研究者の主導で成果が挙げられている点も特筆に値する。本研究領域の研究期間後半はコロナ禍のため、世界的にも多くの研究活動が計画変更を余儀なくされたが、その渦中であげた成果は望外のものであったと思われる。残念な点は、多くの学術的成果が上がる一方で、研究成果がマスコミに取り上げられた例はそれほど多くない。市民講座/高校生を対象とした講義の盛況を考えると、発信の方法を工夫すればより大きな社会的インパクトを与えられたかもしれないと感じた。

(3) 領域内の連携・対外活動について

清木元治先生（東京大学・名誉教授）：当該研究は領域内の連携が重要であるだけでなく、周辺の学問領域や想定外の領域との連携も重要である。令和元年11月には別の新学術領域（シンギュラリティ）との合同ワークショップを開催するなどして多くの注目を集めている。その後はコロナ禍もあったが、オンライン会議の手法を活用するなどして活動を続けている。本領域研究の強みである新しい1細胞RNA-seq解析手法をまとめてプラットフォーム化しオンライン公開して当該領域の成果を周辺領域に波及させている。また、当該領域で開発されたオリジナル性の高い組織透明化技術・3次元イメージング技術CUBICを駆使した網羅的細胞解析セルオミックスを可能とした点も注目に値する。実際に本技術を応用した宮園（A01）の研究はBBCやNewsweekで取り上げられるなど大きな反響を得た。開発者の洲崎（A01）の3次元組織学を実現した論文はNature Commun誌に掲載され2年で3万件を超える閲覧があった。固体や臓器を丸ごとや1細胞レベルの解像度で観察できる手法の開発は医学・生命科学分野全体に大きなインパクトを与えると予想される。領域代表の藤田はシミュレーションを用いて薬剤耐性克服の研究に応用し、A02の越川は細胞内タンパク質リン酸化の網羅解析を可能にするRPPA技術を確立して、数理モデルと融合することで細胞現象の可視化に成功した。

鈴木貴先生（大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任教授）：融合的な研究領域の開拓とその中核となるべき研究者の育成という面では、薬剤耐性に関する多細胞シミュレーション（岩見、藤田）、血管新生シミュレーション（中戸、秋山、岩見、藤田）、3次元組織染色、細胞座標取得、全核蛍光ラベリングと位置情報取得法など関連技術を取り込んだ、臓器全体・全身を含む大型3次元組織全細胞透明化法の高度化（洲崎）、統計解析によるTGF- β 遺伝子相互作用系の悪性化経路の視覚化（川崎、秋山、伊東）、遺伝子解析の細胞内シグナル伝達数理モデルへの反映（越川班、八尾）である。また、本領域の数理・情報・データサイエンス系の研究者が本研究を通して生命科学研究に取り組み、成果が評価されることで永続的な職位を得て中核的な研究者として自立している例、逆に生命科学研究者が数理的手法に習熟して指導的な立場につく例も多々見られ、人材育成の側面からも本研究が新学術の創成に貢献したことがわかる。

鈴木穰先生（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授）：領域内の連携は、毎年の領域会議あるいは年複数回の個別グループ会議、各種講習会での発表や情報共有を通じて密接に行われていた。外部研究者との交流も関連諸学会を通じて活発であった。さらには若手研究者が主導した関連学会・シンポジウムでの企画も多い。公開シンポジウム、ワークショップを通じて一般の方との交流も積極的に促進された。実際に評価者も各イベントに参加して、特に領域内の連携に向けて、総括班員を中心に積極的な企画が行われ、領域構成員全体を縦横に取りまとめる工夫が随所になされていた。これら点は高く評価し、献身的に尽力された領域運営側の各位に敬意を表したい。シングルセル解析あるいは空間解析などの計測技術はこの5年間で目覚ましいスピードで進歩した。本領域ではこれらの最新技術を円滑に研究に取り入れ、領域全体が大きく発展した。特に生体イメージング、特に透明化技術に関しては本領域の特徴的技術として研究手技が領域内でも広く使われるようになった。世界的にも注目が高いこれらの技術にさらにシングルセル解析、空間解析等のオーミクス計測技術を取り組む形で、該当技術のさらなる発展が期待される。その端緒は既に開始されていると考えられる。また、本研究領域が嚆矢となった細胞とその微小環境の多様性、その解明に向けての数理解析の応用は、今後とも目覚ましい学術的変革を遂げていく分野と思われる。

全体的に、本研究領域は新しい学術分野を開拓するのに大きく貢献したと思われる。ここで形成された人的・物的交流のネットワークは今後にもなにより貴重な財産となるであろう。

(4) 領域全体の総括

清木元治先生（東京大学・名誉教授）：領域全体として見ると、研究成果への外部からの評価は受賞歴や国内外の学会での招待講演の多さからも見てとれる。しかしながら本研究の最も大きな成果は人材育成に見てとれる。報告書類上でも4名の研究代表者及び分担者の昇進や移動を伴うステップアップが記載されているが全体として13名以上にも及ぶ昇進のケースがあったと聞かされている。なかでも特にPIポストを獲得した研究者は今後も継続して当該領域研究の我が国での中核を担うことが期待されるだけでなく、国際的な連携研究のキーマンとなることを期待する。これら以外にも研究に加わったポストドクの中に新たにアカデミアでのポストを得たものも多いと想像するが新たな融合型の新学術領域を開拓する原動力となることを期待している。以上の成果を達成するために使われた交付金の内訳は妥当なものであり、本成果創出につながったと考える。

鈴木貴先生（大阪大学・数理・データ科学教育研究センター・特任教授）：総じて、本研究は、新規性のある視点と方法論を継続し、顕著な研究業績を上げるとともに、融合的な研究と研究者を育成し、当初の期待通りの成果を上げたものと認められる。

鈴木穰先生（東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授）：領域全体として優れた研究成果が発表され、新たな連携が生まれた。特に若手研究者の活躍は目覚ましく、その活躍の場を醸成した総括班をはじめ本領域の全ての班員に感謝したい。領域内参加機関をまたぐ若手の登用も相次いだ。異分野融合が推進され、それが着実な成果へとつながった証左と思われる。当然、領域外へのプロモーションに成功した若手も多く、この短い期間に合計で、准教授クラスから教授クラスに昇進した者を7名、助教クラスから准教授クラスへ昇進した者を6名輩出している。また学術賞の受賞対象となる数多くの研究成果が生まれた。これは特筆に値するものであると考えている。

本領域の学術的成果としても、細胞多様性・微小環境を解析する新たな実験的・情報学的手法が開発され、がんをはじめとして多くの医学生物学的な知見が提出された。開発された技術基盤についても後続する関連個別研究に対して将来にわたって強力な武器になることが期待される。本領域では実際の臨床検体を用いた解析さらにはその創薬・新規治療法開発といった応用面での成果に結実するにはあまりに時間の制約が厳しかったと思われる。本分野が今後ますます発展して、最終的に新たながんあるいは関連疾患の克服につながることを期待したい。少なくとも本領域の成果は、ゲノム科学、発生生物学、血管生物学など様々な分野と密接に関わっており、これらの分野への今後のますますの波及効果が近日中に実現されることには現状においても疑いはない。