

文部科学省 科学研究費助成事業 学術変革領域研究 (A)

競合的コミュニケーションから迫る多細胞生命システムの自律性

# Multicellular Autonomy Newsletter

冬号

2023. February



領域代表からの挨拶 / 研究成果プレスリリース

細胞競合研究 世界の動向 / 重要論文の紹介



公募班のご紹介 &  
インタビュー

シンガポール便り  
—キャリアパス—  
平島 剛志

研究者エッセイ 第3話～第5話

大切なことは目に見えない  
西村 栄美

細胞系譜をバーコードで追跡する  
池田 達郎

環境に適応する  
諸石 寿朗

連載

細胞競合について語るときに僕の語ること 井垣 達吏



Vol. 2  
No. 1

# Multicellular Autonomy Newsletter

## Contents

領域代表からのご挨拶	1
研究成果プレスリリース	2
公募班のご紹介	3
Wnt 2022 レポート	20
第 45 回 分子生物学会レポート	22
第 2 回 班会議レポート	24
シンガポール便り - キャリアパス -	28
研究者エッセイ 第 3 話～第 5 話	32
細胞競合について語る時に僕の語ること	45
細胞競合研究 世界の動向	48
重要論文の紹介	51
今後のお知らせ	54

表紙画像提供者 水野 皓介 (金沢大学・戸田班)

3次元培養系において、モルフォゲンによる細胞領域形成を再構成した様子  
( 緑 : GFP 分泌細胞 青 : GFP 受容細胞 赤 : 活性化した GFP 受容細胞 )

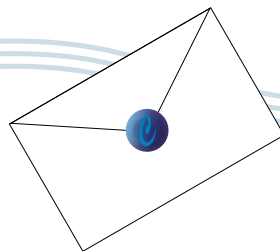


## 領域代表からのご挨拶

領域課題名	競合的コミュニケーションから迫る多細胞生命システムの自律性
略称	多細胞生命自律性 Multicellular Autonomy
領域代表	井垣 達吏 (京都大学 生命科学研究所)

まだまだ寒い日が続きますが、お元気でお過ごしでしょうか?年が明けると今年一年の新たな研究展開をあれこれ夢想して、いつもワクワクします。と同時に、残りの研究時間がまた一年減ってしまったと少し緊張するようになってきました。今から7年ほど前、私の師匠であり本領域のアドバイザーでもある三浦正幸先生に「グンキ (私のあだ名です)、今は自分は永遠に研究できているだろうけど、10年切ったら焦るよ」と言われました。65歳の定年まで残り10年を切ると、もうやれない研究が出てくるとのこと。確かに。そのとき45歳だった私は心の中で、「自分は15年を切るまでにやりたいことを全部決めよう」と密かに誓いました。それから5年をかけて、自分の研究人生でやり遂げたいことをじっくりと考えました。そして、残り15年となる50歳の誕生日を平静な気持ちで迎えることができました。自分なりに考え抜けたからです。今は、残り10年のカウントダウンが始まる前の軽快な助走中です。そう考えると余裕をもってとても気持ちよく研究に没頭できます。会議中にもついつい新しい実験を考えながら予想される免疫染色像を頭に浮かべてしまい、議長の話す内容が私の頭から次々と apical extrusion していきます (いや ... ウソです)。とにかく人生あつという間。今日も一日ラボメンバーたちと研究できる幸せを噛み締めながら、研究も雑用も全力でがんばります。

さて、昨年12月には無事金沢で第2回領域会議を開催することができ、公募班の皆さまも加わった領域全体で存分に交流ができたことを大変嬉しく思っております。どの発表もとてもエキサイティングで、10分間の質疑応答時間が全く足りないくらいに議論が白熱しました。若手の質問の圧倒的な多さはこのコミュニティの特徴でもあり、それこそが本領域の将来性を証明していると思います。ここからどんな新しいことが出てくるのか、本当に楽しみです。



2023年2月27日

領域代表  
井垣 達吏

細胞競合の初期に起こる正常細胞と変異細胞の新規相互作用を解明  
 — 正常細胞におけるカルシウムスパークが変異細胞の排除を促進する —

京都大学  
 医学研究科  
 (藤田班)

黒宮 敬介

近年、正常上皮組織にがん原性変異細胞が生じた際に、正常細胞と変異細胞との細胞競合現象を介して変異細胞が周囲の正常細胞によって管腔側へ排除 (apical extrusion) されることが分かっています。これまでに変異細胞が排除される際の分子機序については徐々に明らかとなってきました。しかしながら細胞競合の初期段階 (正常細胞と変異細胞が互いを認識し始める段階) において正常細胞と変異細胞の間でどのような変化が起こっているのか、その詳細な分子機序についてはほとんど明らかになっていませんでした。

細胞競合の初期段階に関与するタンパク質を同定するために定量的質量分析法であるリン酸化 SILAC スクリーニングを行いました。我々はイヌ腎尿管上皮細胞である MDCK 細胞を用いて、正常細胞と Ras または Src 変異体を発現する細胞を共培養し、それぞれの単独培養時を比較して、比較的早期にリン酸化レベルが変化するタンパク質を網羅的に探索しました。その結果、単独培養条件と比較して混合培養条件下において、AHNAK2 というタンパク質のリン酸化が上昇していることが明らかになりました。次に免疫染色法により共培養条件下におけるリン酸化 AHNAK2 を染色したところ、AHNAK2 のリン酸化が変異細胞と共培養した正常細胞側で亢進していることが分かりました。さらに阻害剤を用いた解析により、AHNAK2 のリン酸化がカルシウムによって活性化される conventional protein kinase C によって正に制御されていることが分かりました。そこで共培養条件下における正常細胞内のカルシウム濃度を蛍光カルシウムセンサーである GCaMP を発現させた細胞を用いて調べました。その結果、単独培養時と比較して変異細胞と共培養した正常細胞側でカルシウムスパークと呼ばれるカルシウムの一過的な上昇がより頻繁に起こっていることが明らかになりました。次に上流の分子について解析した結果、メカノセンシティブカルシウムチャネルの一種である Transient Receptor Potential (TRP) C1 を正常細胞側でノックダウンすると、カルシウムスパークの頻度および AHNAK2 のリン酸化が抑制されることが分かりました。また共培養条件下における細胞運動に着目したところ、それぞれの単独培養条件と比較して正常細胞および周囲の変異細胞の運動能が亢進していることが分かりました。さらに正常細胞側で TRPC1 をノックダウンすると、共培養条件下における正常細胞並びに周囲の変異細胞の動きが抑制されるとともに、変異細胞の排除効率も抑制されました。さらに本変革領域班である大阪大学の石谷研究室との共同研究により、ゼブラフィッシュ幼生の生体内において同様の現象が観察されることが分かりました。以上の結果より、細胞競合現象の初期において、正常細胞における TRPC1 を介したカルシウムスパークが上皮細胞層全体の流動性を亢進し、変異細胞の排除を促進していることが明らかになりました。

本研究成果は、2022年7月12日に、米科学誌「Cell Reports」に掲載されました。

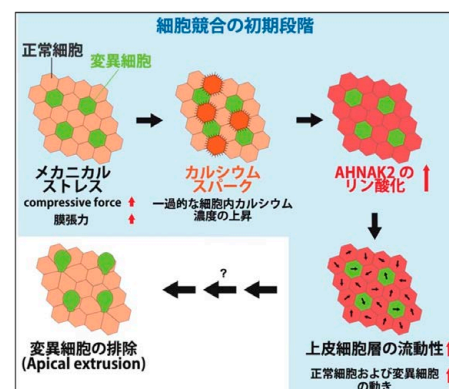


図1. 細胞競合の初期段階

# 公募班が新たに領域に加わりました

2022年6月から学術変革領域研究(A)「多細胞生命自律性」公募研究に加わっていただいた16名の研究者をご紹介します。領域の目的として「研究目標を達成すること」に加え、「人を知ること」という側面がありますので、今回、公募班の研究者に3つの質問をぶつけてみました。1つ目はこの領域での達成目標、2つ目は「研究で大事にしていること」、最後に何かひとつことあれば、とお願いしました。

## 公募班・研究課題一覧

- 大橋 一正 「上皮細胞の恒常性維持における力覚応答に関与する RhoGEF, Solo の機能解析」
- 西川 星也 「競合的コミュニケーションと細胞集団 - 細胞間相互作用の協調システムの解明」
- 小川 基行 「多細胞生命自律性を支える細胞競合制御因子の網羅的同定と分子基盤の解明」
- 佐藤 純 「力学的細胞間相互作用によるタイリングパターン制御機構の解明」
- 田所 優子 「造血の加齢変化における幹細胞競合パラドックスの解明」
- 高島 誠司 「精子幹細胞競合の *in vivo*・*in vitro* 解析システムの構築と分子基盤解明」
- 長澤 丘司 「幹細胞ニッチを介した競合的選択による細胞集団の最適化」
- 高岡 勝吉 「哺乳類発生休止の最適化における胚細胞の競合的コミュニケーション」
- 鈴木 淳史 「肝臓における幹細胞の多様性と競合的コミュニケーションの理解」
- 諸石 寿朗 「体外胚培養システムの構築による哺乳類器官形成期の組織自律性の解明」
- 川根 公樹 「細胞の組織からの離脱と組織の修復を両立させる、細胞社会における細胞終焉機構の解明」
- 佐野 浩子 「糖感知が細胞競合に果たす役割の解明」
- 池田 達郎 「生殖細胞の進化的競合がもたらす発生・遺伝の自律効果の検証」
- 森本 充 「ニッチ細胞スクリーニングで切り開く新しい幹細胞競合モデル」
- 高田 慎治 「細胞集団の自律性を司る競合的コミュニケーションと互恵的コミュニケーションの連携」
- 森 雅樹 「インプリンティング異質性の解消に細胞競合が果たす生物原理の解明」

# 公募班の研究代表者インタビュー

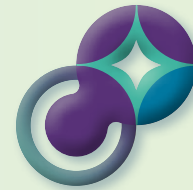
「上皮細胞の恒常性維持における力覚応答に関与する RhoGEF, Solo の機能解析」



大橋 一正

Kazumasa Ohashi

東北大学 生命科学研究科・教授



## 1. この領域での達成目標

層構造を形成する上皮細胞集団において、恒常性の維持や形質転換した細胞を感知して排除するための細胞骨格の再構築制御機構の解明を目指しています。細胞間接着部位における細胞骨格の再構築と RhoGEF である Solo に注目し、どのような分子機構で Solo を動かし、アクチン骨格と中間径フィラメントの再構築を共役させ、細胞間接着部位の力学的なバランスの制御や変異細胞の排除に働くのかを解明します。特に、テンションセンサープローブの開発とプロテオーム解析を行い、隣の細胞から受ける機械的力に対する順応に働く分子機構を探索します。

## 2. 研究で大事にしていること

新たな事実の発見は、ひらめきや斬新な発想などから導かれることはとても希なことで、日ごろの実験事実の積み重ねから見出せるものだと思っています。ですので、日々の実験の精度や再現性を大事にしています。積み重ねて得た熟練の技によって新たに見えてくるものがあると思っています。

## ひとこと

細胞内の力の発生を簡単にリアルタイムで可視化できる良い方法はないものかと常日頃考えていますが、なかなか思いつきません。蛍光寿命計測などの顕微鏡技術の進歩が解決するのかもしれない。

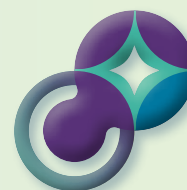


## 西川 星也

Seiya Nishikawa

東京大学

総合文化研究科・学振特別研究員 (PD)



### 1. この領域での達成目標

細胞競合が起きている時に限らず、生体内では複数種類の細胞種が混在している状況は数多くあります。しかし、そのような状況で力学的に何が起きているのかは未知の部分が多く残されています。他の要素を排した単純な数理モデルでこうした状況について解析することで、細胞競合についての普遍的な性質の理解を進めることがこの領域での達成目標です。また、共同研究等を通して数理の立場から領域全体の発展に貢献できればと考えています。

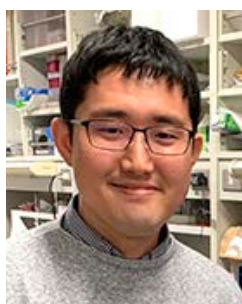
### 2. 研究で大事にしていること

私の研究は主に数理モデルの構築なので、対象の現象から離れすぎず、近づきすぎずなモデル構築を大事にしています。

## ひとこと

私の研究分野は数理生物学という分野なのですが、この分野では分子・細胞レベルの現象はもちろん魚や鳥レベルの行動や模様、人の集団行動、または車の交通流なども対象になってきます。そのため、普段から「あの現象はこういう数理モデルを作れば説明できるのでは?」、「あの模様はこういうメカニズムで形成できるのでは?」といったように妄想しています。

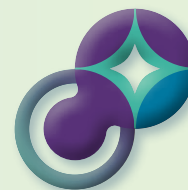
## 「多細胞生命自律性を支える細胞競合制御因子の網羅的同定と分子基盤の解明」



### 小川 基行

Motoyuki Ogawa

東京大学大学院 薬学系研究科・特任研究員



#### 1. この領域での達成目標

これまでに発見した FGF21 による細胞競合機構を足掛かりとした Candidate アプローチと哺乳類競合系を用いたスクリーニングによる網羅的なアプローチを統合することで、哺乳類における細胞競合制御機構の全貌を解明したいと考えています。

#### 2. 研究で大事にしていること

基本的なことではありますが予想通りの実験結果が得られなかった時に、残念に思うだけでなく原因をしっかりと考えて次の実験に生かすようにしています。実験条件が悪いのか、実験手技の問題か、そもそも仮説が違うのか…様々な可能性が考えられますが、実験結果は絶対に嘘をつかないはずですので、なぜそのような結果が得られたのか深く考えるようにしています。

#### ひとこと

普段は、今日何食べようかなとか、何か美味しい物食べたいなとか食べることはばかり考えています笑。本を読むのが好きで、面白い本があるとつい徹夜して最後まで読んでしまい、よく寝不足のまま実験しています。最近読んだ本の中では、井垣先生や藤田先生も登場される『遺伝子命名物語』が面白いのでお勧めです。この領域では、学生を含めているんな方と交流を深めることができたらと思っています。若輩者ではありますが、どうぞよろしくお願いいたします。

ご多忙の中大変恐縮なのですが、どうぞよろしくお願いいたします。



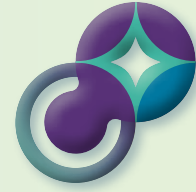
## 「力学的細胞間相互作用によるタイリングパターン制御機構の解明」



佐藤 純

Makoto Sato

金沢大学 新学術創成研究機構・教授



### 1. この領域での達成目標

#### 「押す力と引く力による細胞間コミュニケーション」

細胞が規則正しく敷き詰められたタイルパターンは様々な組織において見られますが、生物においては6角形パターンが一般的です。6角形は構造的に頑強で、タイルの周長が短く、空間充填度が高いため、物理的に最も安定な6角形パターンに落ち着くと考えられます。しかし、実際の生物においては常に6角形が見られるわけではなく、エビの複眼は4角形パターンを示しますし、4角形パターンを示すハエの変異体も存在します。私たちは組織全体の「張力」と細胞の成長による「圧力」によって6角形・4角形が切り替わる機構を明らかにしました。ですが、後者の「圧力」の実体は分かっていません。本研究では細胞の成長圧力の実体を明らかにし、張力と圧力という2つの力を介した力学的細胞間相互作用によるパターン形成機構を解明します。

### ひとこと

6角形・4角形という小学生でも理解出来る現象を最新の研究によって明らかにするという点にロマンを感じます。学生の頃から生命現象の数理モデルに興味を持っていましたが、当時はシミュレーションによる予測を確かめる実験技術がほとんどありませんでした。ですが、様々な技術革新によって数理科学を原動力とした生命科学研究が可能になってきました。今後とも数理科学を活用し、生命科学のさらなる進歩に貢献したいと思います。

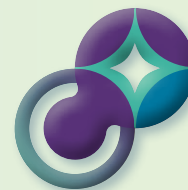
## 「造血の加齢変化における幹細胞競合パラドックスの解明」



田所 優子

Yuko Tadokoro

金沢大学 がん進展制御研究所・助教



### 1. この領域での達成目標

細胞間コミュニケーションによる組織の自律的最適化は、組織を構築する発生期における最適化、構築した組織を維持するための最適化、加齢に伴う変化に対応した最適化、とライフステージによって変化すると考えられます。特に加齢においては、発生・成長期と同様のシステムで異質な細胞を排除し最適化を行うと組織の恒常性が維持できなくなると考えられ、実際に、異質な細胞の排除よりも不完全なレベルでの組織の最適化を図り、組織・個体の維持を優先させる方向にシステムを変化させていると考えられます。このように、成熟期から老齢期への移行における組織最適化システムの変容メカニズムを、組織幹細胞・ニッチ間のコミュニケーション機構とその変化を理解することによって明らかにしたいと思っています。

### 2. 研究で大事にしていること

- ・シンプルなクエスチョンでワクワクする研究をする。
- ・「木を見て森を見ず」にならないように、時々初心にかえる。
- ・専門外の知識も積極的に取り入れ、様々な視点から物事を見るようにする。

### ひとこと

細胞社会の複雑さと面白さ、そして組織幹細胞とは何なのか?ということ。これらは、加齢とともに細胞機能の曖昧さが増しているせいではないかと空想し、そのモヤモヤと解決方法を考えています。

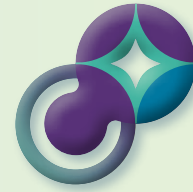


## 高島 誠司

Seiji Takashima

信州大学 繊維学部 応用生物科学科 /

先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・准教授



### 1. この領域での達成目標

精子幹細胞同士による幹細胞競合について、1. 勝敗決定に関わる新しい遺伝子を見つけること、2. 試験管内で幹細胞競合を再現すること、3. 試験管内再構成した幹細胞競合において、我々が見出した2つの幹細胞亜集団が、どのように振る舞い、幹細胞競合の勝敗に関わるかを明らかにすること、を目指します。これらを基盤に、ある種の遺伝病が発症する仕組みの解明に取り組めればと思っています。

### 2. 研究で大事にしていること

私のラボは学部生がメインであり、彼らがいかに興味を持って主体的に活躍してくれるかが、ラボの浮沈を左右します。ですので、彼らのモチベーションをいかに高めるか、に心を砕いています。そのために、(真偽のほどは別として)与えるテーマがいかに重要でオモロく斬新なのかをしつこく伝えるように心がけています。それにはまず、オモロい現象を見つけ、オモロい仮説を立て、それを立証するための堅実な計画を示す必要がありますが、それができていないので、学生の喰い付きもイマイチにとどまっている次第です。

## ひとこと

自分が見つけた現象や思いついた仮説をこねくり回してもっと面白くならないかなーと、ドライブ(寺社攻略)しながらぼんやり考えて過ごしています。残念ながら、自分でゼロからオモロいストーリーを思いつくことはほぼ無く、昔読んだ論文(・小説・マンガ)のストーリー展開に重ねてみて、それを起点に仮説・論文の流れを組み立てることが多いです。半端な(ふざけた)アプローチゆえになかなか大成しません。

## 「幹細胞ニッチを介した競合的選択による細胞集団の最適化」



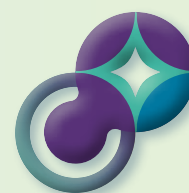
### 長澤 丘司

Takashi Nagasawa

大阪大学大学院 生命機能研究科 /

医学系研究科・医学部 /

免疫学フロンティア研究センター・教授



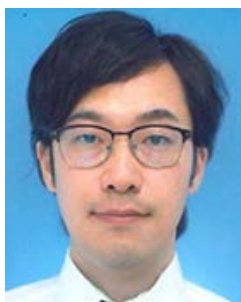
#### 1. この領域での達成目標

これまでの細胞競合の研究では、同一細胞種の集団内での細胞間相互作用が注目されてきた。一方、哺乳類の組織幹細胞と呼ばれる少数の細胞集団は、組織を構成する成熟細胞を生産にわたり供給する未分化な細胞で、組織の維持・再生・発がん等、運命決定の鍵となり、その多くは、ニッチ細胞という異なる細胞種の支持細胞と接着し、維持・調節されている。そこで、幹細胞同士が、ニッチ細胞との接着スペースを競合的に取り合っていると長く信じられてきたが、造血幹細胞のニッチ細胞 (CAR 細胞) を同定すると、その細胞数は造血幹細胞の 60 倍以上で、幹細胞同士がニッチを取り合う必要がないことが判明した。その一方で、造血幹細胞集団の一部に変異が生じた際、CAR 細胞が変容することで正常細胞に対する変異細胞の割合が増加する、すなわちニッチを介して競合的に選択されている可能性が示された。そこで、私たちは、変異造血幹細胞とその子孫細胞がニッチ細胞を介して、どの程度、どのようにして細胞集団を最適化するのかを明らかにしたい。

#### 2. 研究で大事にしていること

「本当に役に立つ応用は、本物の基礎研究の中から生まれる。」という師匠の教えに感服し、生体の営みを細胞・分子レベルで理解するために重要で正しい発見を目標にしています。

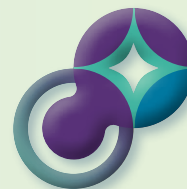
## 「哺乳類発生休止の最適化における胚細胞の競合的コミュニケーション」



### 高岡 勝吉

Katsuyoshi Takaoka

徳島大学 先端酵素学研究所・准教授



#### 1. この領域での達成目標

マウス発生休止現象における細胞コミュニケーションの一端を明らかにすること。そして魅力的な論文を発表することで、発生休止研究に参入する研究者が増えればと思います。金沢での活発な領域会議に出席して、多くのアイデアや刺激を頂きました。私からも領域に刺激を与えたいと思いました。

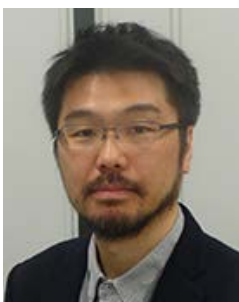
#### 2. 研究で大事にしていること

- ・ 10年後も引用されるような信頼性の高い論文を発表すること。そのために、できるだけ再現性の高い実験手法(世界中の誰でも簡単に再現できる)、生理的意義や分野における立ち位置を見失わないこと(重箱の隅はつつかない)、を心がけています。
- ・ 自主性をもった人が育つようなのびのびした研究環境にすること。

#### ひとこと

どうでもいい雑談：昔は発表の後の謝辞などは必要ないと思ってしてなかったのですが、最近、多くの人や研究費に支えられて研究できているのを実感していて、自然とするようになりました。これは加齢による自律的現象か?もしくは環境による他律的か?

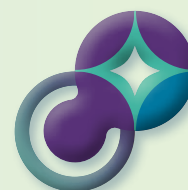
## 「肝臓における幹細胞の多様性と競合的コミュニケーションの理解」



### 鈴木 淳史

Atsushi Suzuki

九州大学 生体防御医学研究所  
器官発生再生学分野・教授



#### 1. この領域での達成目標

本研究では肝臓から分離した肝幹細胞の1細胞RNAシーケンス（scRNA-seq）解析を行うことで多様性の実態を解明し、さらに細胞系譜追跡実験（リネージトレーシング）によって肝幹細胞が競合的コミュニケーションを介してどのように肝臓の組織形成に寄与するのかを明らかにしたいと考えています。

#### 2. 研究で大事にしていること

「素直・謙虚・責任感」、それと少しの「忍耐」が、研究だけでなく、広く社会で活躍するために必要だと思います。研究室メンバーには初めに必ずこれを伝えていきます。

自分が面白いと思うだけでなく、他人に面白いと思ってもらえるような研究をすることを常に心がけています。

#### ひとこと

私達の研究成果が人々の健康増進や疾病治療に結びつくといいなあと考えています。

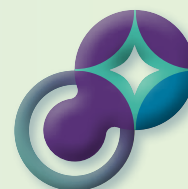
## 「体外胚培養システムの構築による哺乳類器官形成期の組織自律性の解明」



### 諸石 寿朗

Toshiro Moroishi

熊本大学大学院 生命科学研究部  
シグナル・代謝医学講座・教授



#### 1. この領域での達成目標

マウス体外胚培養システムを構築することにより、哺乳動物の器官形成期において細胞間で行われる様々な形態のコミュニケーションを捉え、その動作原理を解析するための手法を確立すること。また、その研究手法を用いて、Hippo 経路の状態の異なる細胞間で行われる競合的・共同のコミュニケーションを観察すること。

#### 2. 研究で大事にしていること

寝食忘れて没頭できるような、楽しい研究テーマに取り組むこと。仮説や解釈、アプローチに対して常にオープンであること。ラボ内外における、多様な背景・考え方を持つ研究者との多角的なコミュニケーション。生命システムの「美しさ」を感じられるような発見を追求すること。妥協せず全力で取り組むこと。

#### ひとこと

細胞や臓器の間で行われるコミュニケーションを知ったとき、人間社会や生態系とよく似ているなあと感じる場合があります。分子・細胞小器官・細胞・臓器・個体と、マルチスケールに展開される共通のコミュニケーション形態が最近の関心事です。

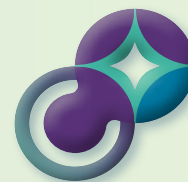
「細胞の組織からの離脱と組織の修復を両立させる、  
細胞社会における細胞終焉機構の解明」



## 川根 公樹

Kohki Kawane

京都産業大学 生命科学部・准教授



### 1. この領域での達成目標

細胞脱落は、除かれる細胞と周囲の細胞との相互協調作用によって実行される社会的細胞終焉です。除かれる細胞の存在及びその除去行程という、細胞社会の秩序における「ノイズ」を克服して恒常性を維持する点に細胞脱落の本質があると感じ、ここに「自律性」をみています。この細胞脱落の実行機構を明らかにし、その機構がノイズを克服する仕組みを理解することを目標としています。さらには、その機構の破綻がどのような不都合を生命にもたらすかも示していけると最高です。

### 2. 研究で大事にしていること

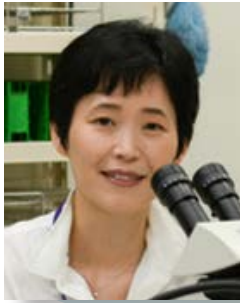
「面白い!」「不思議!」と思える「現象」、が根幹なヒトです。「現象」drivenで、そこに留学以来魅せられているイメージングの手法でアプローチできたなら至福です。加えて「きっちりさ」「誠実さ」を、育てて頂いた研究室でどこまでも教えて頂きました。今も研究の大事な要となっている頂きものです。

## ひとこと

研究、どこまでも好きだなあと常々思います。飽きません。醒めません。しんどいのはしんどいですけど。ドラクエ世代です。RPG、クリアするのが残念でした。小説好きですが、終わりが近づくとつらいです。未体験のことを体験したい、知らないことを知りたいヒトです。異文化に飛び込む旅が大好きです。以下、語弊はあるのでご容赦頂きたいのですが、研究は、自分にとって、「終わり」が来ない小説・ゲームであり、未知との遭遇を、一緒に取り組んでくれる人と共感しながら行える、究極・至高の行為なのでしょうね。そういった研究を、錚々たる皆様の一員に加えて頂き、目一杯の刺激を頂きながら行える機会を頂いて本当に感謝の思いで胸がアツイです。激しく多謝です。



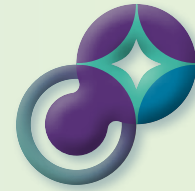
## 「糖感知が細胞競合に果たす役割の解明」



# 佐野 浩子

Hiroko Sano

久留米大学 分子生命科学研究所・講師



### 1. この領域での達成目標

私は細胞がどのようにグルコース取り込みを感知しているのかについて研究を行ってきました。グルコース量に応じた代謝調節は恒常性維持に必須です。そのため、細胞へのグルコース取り込みは常にモニターされ、代謝のマスター転写制御転写因子である Mondo/ChREBP に伝達されます。グルコース取り込みを Mondo/ChREBP に伝達する役割は、グルコース代謝の主要経路である解糖系が担うと考えられてきました。これに対し私たちは、ポリオール経路という従来注目されていなかった代謝経路の関与を見出しました。グルコース感知の程度が異なれば細胞の代謝状態に違いが生じ、エピゲノム修飾にも違いが生じるかもしれません。このようなばらつきを抑えて組織を均質化する機構が存在するかどうかを、ポリオール経路の関与を中心に解析しようと考えています。

### 2. 研究で大事にしていること

研究では「珍しさ」を大事にしています。あまり人がいないところで何か面白いことを見つけてぱっと視界が開けたり、思いがけない人とつながったりするような経験ができればと思っています。

## 「生殖細胞の進化的競合をもたらす発生・遺伝の自律効果の検証」

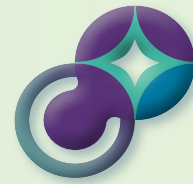


### 池田 達郎

Tatsuro Ikeda

基礎生物学研究所

生殖細胞研究部門・特任助教



#### 1. この領域での達成目標

これまで、マウス胎仔中の生殖細胞を多様な DNA バーコードで標識して追跡することにより、より多くの次世代を作り出せる winner クローンとそうでない loser クローンが存在することを見出してきました。本領域ではクローン間の遺伝子発現特性の違いを探索することで、クローンの勝敗を決める要因に分子レベルで迫り、その発生・遺伝における意義を見出したいです。

#### 2. 研究で大事にしていること

時間変化を想像しながら個体発生をよく観察することと、見出した現象がその個体・種にとってどのように重要なのか?という視点で考えることです。そのため、*in vitro* の実験系が発展した昨今ながらも、生物個体を用いた研究にこだわっています。

### ひとこと

研究をしていると「新しい実験はうまくいくのか」「仮説は正しいのか」「今後も独的な研究ができるのか」など、先が見えない不安が常に付き纏います。現在は「今面白い、やりたいと思うことを全力でやろう。その結果行き着いたところならば後悔はない!」という前向き思考（あきらめ?）と趣味（トランペット、バイク旅）で乗り越えています。生物の不思議を追求することで食べていけたら何より幸福です。本領域でも心から楽しんで議論していきたいです。

## 「ニッチ細胞スクリーニングで切り開く新しい幹細胞競合モデル」



### 森本 充

Mitsuru Morimoto

理化学研究所 生命機能科学研究センター  
呼吸器形成研究チーム・チームリーダー



#### 1. この領域での達成目標

基底膜を越えて上皮間葉相互作用を検出する *in vivo* レポーターシステムを新たに開発し、呼吸器の幹細胞を支えるニッチ細胞を網羅的にスクリーニングする。最終的に、マウス呼吸器の損傷再生をモデルに、ニッチ細胞による“競合の緩和”が幹細胞の数的な制御に関与し、組織を自律的に維持するために不可欠である、と言う新しい概念を立証する。

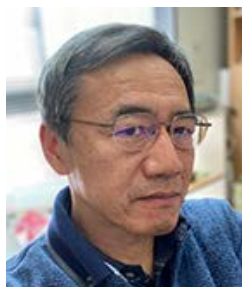
#### 2. 研究で大事にしていること

研究目標を立てるときは、その発見は教科書に新しい一文を加える価値を生むか、将来振り返ったときにエポックメイキングになりえるか、ということを考えています。

### ひとこと

近年の生命科学業界は予算、規模、期間が大型化し、図らずもビッグサイエンスに突き進んでいる。Human Cell Atlas や Brain Project などビッグサイエンスでこそ到達できる課題があるのは事実だが、個々の研究者がユニークの発想で創造するサイエンスにこそ新しさがあると思っている。学術変革はグループグラントという特性からすればビッグサイエンスも目指す必要があるが、計画班の皆さんを見ると個性を大切にしている研究者ばかり。この領域からユニークな研究が飛び出さだろうと期待している。

## 「細胞集団の自律性を司る競合的コミュニケーションと互恵的コミュニケーションの連携」

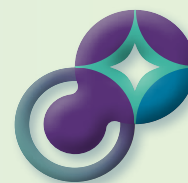


### 高田 慎治

Shinji Takada

自然科学研究機構

生命創成探究センター・教授



#### 1. この領域での達成目標

細胞集団が細胞の社会性を自律的に制御するためには、細胞同士のコミュニケーションが大きな役割を果たしているはずで、私の研究の達成目標はその仕組みの要点を解き明かすことであり、具体的には Wnt シグナルを介した細胞間コミュニケーションが、脊椎動物胚の尾芽に存在する前駆細胞集団や発生過程の神経管組織の社会性の確立に果たす役割を明らかにすることです。

#### 2. 研究で大事にしていること

大学院時代の恩師の一人である名取俊治先生から、「研究者は他人の禪で相撲を取るな」と言われました。一方、研究というのは先人が残してくれた体系の上に新たな知見を積み重ねていくものなので、他人の禪から完全に決別するわけにもいきません。自分にできることはせいぜい、自分の目で見たと自分が考えたものを教科書や論文よりも大事にしてみることかなと思っています。

### ひとこと

公募班員として最初の班会議に出席し、若い人たちが積極的に質問をする様を見て、この班は何なんだと衝撃を受けました。「問いが立つ」ということが自分で物事を考える上での基本だと思っていますので、負けないように頑張りたいと思います。

## 「インプリンティング異質性の解消に細胞競合が果たす生物原理の解明」

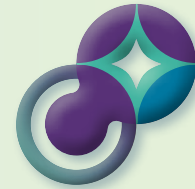


森 雅樹

Masaki Mori

国立循環器病研究センター・室長 /

滋賀医科大学 神経難病研究センター・客員准教授



### 1. この領域での達成目標

子どもの臓器が形作られるときに、どのようにして細胞間で協調するのかを知りたいです。分化の度合いや成長速度などがどのようにして同調するのか、またコンテキストに合わない病的な細胞にどのように対処するのか明らかにできればと考えています。

### 2. 研究で大事にしていること

個性を大切にすることです。クエスチョンの立て方は千差万別で、それぞれに固有のものであります。その研究に取り組むことが目標の1つではと思っています。学生の皆様を含めて細胞競合フィールドの多士済々の皆様に出会えることを楽しみにしています！

### ひとこと

「多細胞生命自律性」の領域でも重要な課題として設定されていますが、生物学の理論化についてです。領域には幅広い地点から多彩なアプローチが取られており、とても勉強になります。生物学の枠組みを越えた研究に自分も参戦できたらと思っています。



# Wnt 2022 レポート

EMBO Workshop co-supported by The Company of Biologists and Yamada Science Foundation

2022年11月15日 - 19日 淡路

大阪大学

微生物病研究所 (石谷班)

松本 かな子

研究対象が Wnt から少し逸れている私にとって、すべてが新たな学びであり、勉強尽くしの4日間であった。私が大学に入学した5年前の講義にて、「モルフоген勾配は局所的な細胞から分泌・拡散されることで濃度勾配を形成する」と習った。当時、生物の有する賢いシステムに感動しつつ、本当に教科書で示されるようなならかで、広範囲にわたる勾配が形成されるのか疑問に思った記憶がある。本ミーティングで、この疑問の一部が解消された。Wnt 分子はひとつの細胞 (①) の受容体に結合したままではなく、糖鎖修飾・細胞内輸送・エンドサイトーシスを経て隣接細胞 (②) へと放出される。①の細胞が仮足を伸ばし、②の細胞へと Wnt 分子を伝搬する動画は鮮明に記憶に残っている。これにより、分泌・拡散のみでは届かない範囲にまで Wnt 分子を輸送できるというのだ。エンドサイトーシスを抑制した場合、発生自体は正常に行われるものの組織サイズが小さくなる。現在はエンドサイトーシスに関わる経路や制御因子の探索が進んでいるようだ。一方で、この実験の多くは過剰発現系や培養細胞系でなされており、*in vivo* でも実際に起こりうる現象なのかは疑問が残

**EMBO Workshop**  
**Wnt 2022**  
15 - 19 November 2022 | Awaji, Japan

**Organising committee co-chairs**  
Akira Kikuchi  
Junichi Takagi  
Shinji Takada

**Organising committee members**  
Marianne Biernat  
Xi He  
Tohru Ishitani  
Eek-hoon Jho  
Yasuhito Minami  
Elizabeth Vincian  
Yi Arial Zeng

**Speakers**  
Stephane Angers  
Marianne Biernat  
Michael Boutros  
Hee-Jung Choi  
Feng Cong  
Xi He  
Eek-hoon Jho  
Yvonne Jones  
Marek Miodzik  
Elizabeth Vincian  
Ruediger Nusse  
Daniela Panakova

**Registration**  
Abstract submission deadline: 1 August 2022  
Student/Postdocs: 25,000 JPY  
Academic: 50,000 JPY  
Industry: 90,000 JPY  
Accompanying person: 35,000 JPY

**Contact**  
Junichi Takagi  
wnt2022@protein.osaka-u.ac.jp

[events.embo.org/20-wnt/](https://events.embo.org/20-wnt/)

EMBO, MBSI, JW, EMBO Institute, EMBOpress

## Wnt 2022 のポスター

る。また、Wnt 分子を直接受け取った細胞と、隣接細胞からエンドサイトーシスにより受け取った細胞が同様の振る舞いをするのか気になる所である。“The more I study, the less I know.” 本ミーティングに参加し、Wnt 研究はこの言葉に尽きると感じた。

また、Wnt2022 は私にとって初の国際学会であり、国内学会とは違った学び・気づきが数多くあった。特に、世界的な研究者と話す機会が多くあることが印象的であった。日本には上下関係があり、敬語も

あるので教授たちと話すことに遠慮がちになってしまう。一方で、英語で話す際には年齢や立場による線引きがなく、敬語もないので、気軽に会話を始めることができる。そのため、本ミーティング中には積極的に様々な方々と話すよう、心がけた。ポスターセッションの際にサイエンストークをした方や、食事の席で世間話をした方が、実は大物研究者だった、ということもあり、国際学会の良さを体感することができた。世間話では、アメリカの中間選挙、ウクライナにおける戦争、北朝鮮の動向など国際ニュースに関することが多く、自身の知識不足を身に沁みて感じることもあった。また日本の歴史や日本語について聞かれても答えることができず、自身の教養の低さを痛感した。初日のディナーで“寿司”と“握り”の違いをうやむやに答えたことが今でも心残りである。

また、本ミーティングでは各国における研究動向の違いについても学ぶことができた。ドイツやイギリスをはじめとしたヨーロッパにおいては、Wnt シグナルに関わる因子の機能や制御機構、構造解明などに重点を置く傾向があった。一方で、日本やアメリカでは、Wnt シグナルと疾患発症の関連性に関わる研究がより多く為されている印象を受けた。アメリカの先輩研究者曰く、アメリカや日本はヨーロッパ諸国と比較して、社会的価値のある“成果”が求められているようだ。そのため、臨床寄りの研究が主流になりやすいらしい。興味深いことに、研究に対する考え方にも差があ

り、日本の研究者は、研究 = 人生と捉えている印象を受ける。一方で、海外の研究者は研究と私生活を切り離して考えており、ワークライフバランスが充実している。私が「週末でもラボに行く」と言うと、皆口を揃えて「働きすぎ！」と言い、自分の時間を大切にすよう、アドバイスをしてくれた。研究以外に自分の世界を持つことは、研究者として長く続けていくためのコツらしい。

本ミーティングは多方面から自身の研究モチベーションを上げる良い機会となった。多くの先輩研究者からいただいたアドバイスをもとに、今後も邁進していきたいと思う。



# 第45回 分子生物学会レポート

2022年11月30日 - 12月2日 千葉

京都大学

生命科学研究科 (井垣班)

永田 理奈

2022年11月30日～12月2日に千葉県の幕張メッセを会場として第45回分子生物学会年会が行われました。新型コロナウイルス感染症がまだ蔓延しているため、対面を中心としたオンラインとのハイブリッド開催となり、本領域のワークショップは密を避けるために国際展示場内に設けられた開放型の特設会場のひとつで行われました。私は体調不調のため残念ながらオンラインで参加させていただきましたが、朝9時開始のセッションにも関わらず開始後すぐに立ち見が出るほど盛況だったと聞きました。

セッション名『細胞間コミュニケーションの視点から紐解く多細胞生命の自律性』と題された本ワークショップの講演は、本領域の計画班・公募班の先生方を中心とした計9名によって行われました。発表内容は、ショウジョウバエやゼブラフィッシュ、マウスなどのモデル生物を用いた細胞間コミュニケーションのメカニズム解析や数学・力学的観点から見た細胞集団のふるまいに関する解析など多岐にわたりました。青木佳南先生(石谷班)は、ゼブラフィッシュのモルフォゲン勾配を制御する細胞競合の分子機構について発表しました。私(井



セッションの様子

垣班)はショウジョウバエを用いて行った細胞競合の分子機構について発表しました。渡邊正勝先生(阪大・生命)は、ゼブラフィッシュの縞模様を形成する細胞間相互作用のメカニズムについて発表しました。川根公樹先生は、哺乳類培養細胞およびショウジョウバエを用いて、細胞外小胞が細胞脱落を制御するメカニズムについて発表しました。諸石寿朗先生は、がんにおけるHippoシグナルが免疫応答を制御する仕組みについて発表しました。小田裕香子先生は、腸炎モデルマウスを用いて上皮組織の修復機構を解析した結果を発表しました。奥田覚先生(金沢大・ナノ研)は、上皮シートを変形させる力学的機構について発表しました。武田将輝先生(早大・先進理工)は、細胞集団の人工的な細胞運命決定のメカニズムについて発表しました。戸田聡先生は、人工受



容体を用いて細胞間相互作用が多細胞パターンを形成する仕組みについて発表しました。

本セッション名にふさわしい、多細胞生命自律性を解き明かすための「細胞間の直接的な相互作用」にかかわる最新の研究結果が多く見受けられました。また、本領域の計画班員の先生方との共同研究で得られたデータも複数紹介されており、領域の技術が多くの研究に貢献していることがわかりました。本ワークショップでは全講演終了後に総合討論の時間が設けられており、事前にオーガナイザーの小田先生・戸田先生が企画して下さった「多細胞生命の自律性」に関するいくつかの議題に対する討論が予定されていました。しかしなが

ら、喜ばしいことに全ての発表に対して多くの質問を頂き熱心なディスカッションが行われましたので、時間の制約により見送りとなりました（代わりに12月13日～15日に開催された領域班会議のセッション内で討論が行われました）。最後に、このような素晴らしいセッションをオーガナイズして下さった小田先生・戸田先生に深く感謝を申し上げます。

※本レポートの執筆にあたり、菅田先生（井垣班）から現場の状況を伺い、一枚目の写真を提供いただきました。ありがとうございました。



セッションを終えて



## 第2回 班会議レポート

2022年12月13日(火)～15日(木)

@ 金沢市文化ホール (石川県)



大阪大学

微生物病研究所 (石谷班)

あきえだ  
穂枝 佑紀

2022年12月13日～15日の3日間、石川県の金沢市文化ホールにて第2回班会議が開催されました。前回の淡路夢舞台国際会議場にて開催された第1回班会議・第9回細胞競合コロキウム(細コロ)の際は、コロナ禍のため対面・オンラインでのハイブリッド開催により実現しましたが、今回は完全対面形式で3日間と長めの日程で開催されました。開催された金沢市は、期間中には雪や霰(あられ)が降ったりと、非常に寒い天候でありましたが、それとは対照的に、会場は白熱した議論が展開されました。まず今回の第2回班会議では、16名の公募班が新たに加わり、完全体制での班会議となりました。全国各地から、またはるばるシンガポールから駆けつけてこられた領域メンバーも

おられました。細胞競合研究者だけでなく、さまざまなモデル動物を用いた、さまざまな細胞種や組織・臓器を対象とした研究者、最先端のオミクス技術を開発する研究者や数理モデルを駆使した研究者などあらゆるバックグラウンドをもつ研究者の方々が、多くの学生も含め参加されました。

前回の班会議・細コロでは対面形式での開催が久しぶりだったこともありエンジンがかかるまで少しだけ時間がかかりましたが、今回はスタートから既にエンジン全開で、本領域の特徴である恒例の長蛇の質問者の列が最初から見られました。さらに最後の3日目まで少なくなることなく継続していました。加えて、未発表データも分子名などを伏せずに多くの発表がなされて、熱い議論

がなされました。こうした取り組みは領域メンバー相互の信頼関係が基となるものであると同時に逆に信頼関係を強くすることにもプラスになっていると感じました。

計画班・公募班の口頭発表に加えて、ポスター発表も行われ、時間が短かったと不満が出るほど魅力的な発表が多く、議論が盛り上がったようでした。さらに足りなかった議論を深めるべく夜遅くまで意見交換会が開かれました。それでも足りずに意見交換会後にも議論が盛り上がり、解散した時には日付が変わっていたというグループもあったと伺っております。

さらに班会議内では第45回分子生物学会年会にて小田 裕香子先生（京大）と戸田 聡先生（金沢大）がオーガナイザーをされた本領域共催のワークショップにてできなかった総合討論が実施されました。この討論では多細胞生物がもつ「自律性」の定義とは？多細胞の自律性の進化がどのように起こったのか？などの問いについての討論がなされました。なかなか議論をするには難しい根源的な問いであります、こういう問いを頭の片隅に置きながら、研究を進

めていくことも重要だと実感させられました。こうした本領域の目的でもある、生物・生命らしさの根源である多細胞の自律性とは何か？という一見、哲学的な問いのようにも思えるものに対して、最先端科学で答えを出していくことに、私自身、非常にロマンを感じております。

班会議の最後には、ベストポスター賞とベストディスカッサー賞の授賞式が行われ、ベストポスター賞には、松本かな子さん（石谷班・大阪大学）、白土尚香さん（藤田班・京都大学）、今野花梨さん（佐々木班・大阪大学）が選出されました。また積極的に議論を盛り上げてくれた方にベストディスカッサー賞が、水野 皓介さん（戸田班・金沢大学）とベストポスター賞にも選ばれた白土尚香さんが選出されました。最後になりますが、3日間エキサイティングな時間を過ごさせていただきありがとうございました。また本班会議の運営を支えてくれた金沢大学の戸田先生をはじめ戸田研究室の方々には深く感謝申し上げます。また、本班会議に参加された全領域メンバーにも感謝いたします。





写真左から、井垣代表、今野さん、松本さん、白土さん、水野さん

### ベストポスター賞

松本 かな子さん  
白土 尚香さん  
今野 花梨さん

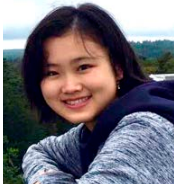
### ベストディスカッサー賞

水野 皓介さん  
白土 尚香さん

## ベストポスター賞受賞者コメント

### 大阪大学 微生物病研究所（石谷班）

#### 松本 かな子さん



この度はベストポスター賞を授与していただき、誠にありがとうございます。今回の発表を通して、多くの同世代の大学院生や先生方から有意義なご助言をいただくことができ、また、発表の仕方についてもアドバイスいただくことができました。皆さまのアドバイスをもとにより質の高い研究・発表ができるよう、邁進してまいります。今後ともご指導のほどよろしく申し上げます。

また、総括班・公募班の皆さまの発表や質疑応答は非常に刺激的で、学びの多い3日間となりました。「こんな現象にも細胞間相互作用が関与するのか!」、「細胞間相互作用にはこんな役割があるのか!」、と感嘆するとともに、自身の知識の狭さ・浅さを痛感し、今後の研究面における良いモチベーションとなりました。次回のコロキウムまでに積極的な discussion ができるよう、知識を増やしていきたいと思っております。

最後にはなりますが、本会議の開催にご尽力された皆さまに感謝申し上げます。

### 大阪大学 生命機能研究科（佐々木班）

#### 今野 花梨さん

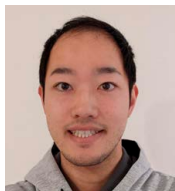


この度は、ベストポスター賞を賜りまして、誠にありがとうございます。大変光栄に感じると共に、日頃熱心にご指導くださる先生方に、改めて感謝申し上げます。本領域班会議は刺激に溢れた3日間でした。マウスをモデル生物として扱う私にとって、ショウジョウバエをはじめ様々な生物で起こる細胞競合現象やその分子機構について学べたことは新鮮で興味深く、非常に有意義な時間でした。さらに、数理モデルやシミュレーションといった機械工学の分野との連携により、これまでの研究では見えてこなかった新たな可能性に辿り着けることに大変驚き、感銘を受けました。このような多様な分野の最前線で研究をされている先生方や学生の皆様と交流し、客観的に自身の研究内容を見つめ直すことができたのはオンラインならではの感想です。今後も本会議での経験を糧に、日々精進していきたいです。

## ベストプレゼンテーション賞受賞者コメント

金沢大学（戸田班）

水野 皓介さん



3月の細胞競合コロキウムに続き、またもや、皆様の刺激的な発表によって興奮状態に陥ってしまった結果、このような賞を頂くことができました。

また、この3日間、分野やラボの垣根を越えて、たくさんの方々と様々なトピックについて議論でき、大変有意義な時間を過ごすことができました。今後も引き続き、交流できたら嬉しいです。

そして、私たちの取り組んでいる再構成系の魅力をもっともっと伝えていきたいです！

最後に、運営側が深刻な人手不足ということもあり、たくさんの方が会場設営や、物資の運搬を積極的に手伝ってくれました。本当に助かりました。この場を借りてお礼申し上げます。



## ベストポスター&プレゼンテーション賞 ダブル受賞者コメント

京都大学 医学研究科（藤田班）

白土 尚香さん



この度は、ベストポスター賞およびベストディスカッサー賞を頂き誠にありがとうございます。初めて領域班会議に参加させていただき不安もありましたが、朝から夜までサイエンス漬けの大変刺激的な3日間を過ごすことができました。細胞競合という共通の分野においても、異なる分子・モデル・アプローチを用いる多様な研究発表を聞くことができ大変興味深かったです。各班の最新の知見をオープンにすることで新たな方向性を検討することもでき、非常に有意義な時間となりました。質疑応答では、予定時間に収まらないほどの熱い議論が本当に印象的で、改めてサイエンスの楽しさ・面白さを感じました。発表後の意見交流会においても、細胞競合分野に熱い想いを持った先生方や同世代の学生の皆様と密に交流することができ研究生活において非常に良いモチベーションとなりました。今回の班会議で頂いた貴重なコメントやアドバイスをもとに自身の研究をブラッシュアップして、細胞競合分野の発展に少しでも貢献できればと思います。

最後になりましたが、今回の領域班会議の運営にご尽力いただいた先生方・学生の皆様に心より感謝を申し上げます。



Tsuyoshi Hirashma presents

# シンガポール便り



## ーキャリアパスー

シンガポール国立大学

メカノバイオロジー研究所 (MBI)

**平島 剛志**

シンガポール国立大学メカノバイオロジー研究所 (MBI) の平島剛志です。2022年6月に京都大学白眉センターを離れ、主任研究員 (研究室主催者) として MBI に着任しました。2023年の年初めにこの原稿を書いています。日本では冷え込む毎日だと思いますが、こちらシンガポールは常夏で、まさか冷房をつけて正月を過ごすなんて少し前までは想像もしていませんでした。

日本国外の研究機関に所属を移したため科研費の受給資格がなくなり、この学術変革領域には班友というかたちで関わらせていただいております。このような立場であるにも関わらず、新たな環境で研究を始めたということで、執筆の機会をいただきました。この機会に、自己紹介を踏まえつつ、こういった心境で研究場所を海外に移そうと考えたのかについて記したいと思います。

思い返せばその原点は大学院生時代に遡ります。所属していた九州大学の数理生物学研究室では、さまざまな生物現象の数理モデル研究を進めていました。私は発生過程の形態形成現象に興味をもっていて、自ら設定したテーマに沿って理論的研究を進めていたのですが、そのうち、自ら実験して現象を観察したい、データを取得したいと思うようになりました。指導教員の巖佐庸先生はたびたび「将来どんな研究室をもちたいか考えとくんやで」とおっしゃっていました。当時はその言葉が自分に不相応な気がしてしっくりこない感触があったのですが、それでも、あり得る自分の姿を想像しました。学位取得後は実験を始めたいと考え、一から挑戦する覚悟をしました。

2011年に学位を取得した後は、職位を変えながら京都大学内の4つの研究室（三浦岳先生、影山龍一郎先生、安達泰治先生、松田道行先生）にお世話になりました。行く先々で新たな環境に慣れる術を身につけましたし、周りの人に恵まれたおかげで充実した研究生生活を送ることができました。お世話になった先生方に言われたことは、将来のキャリアパスについて具体的に考えておくこと。これは、自分のやりたい研究を進めるため、そして理想の研究者像に近づくためにも大事なことだと思います。私は楽観的なほうなので将来の不安はあまり考えずに、自分に起こりうる複数の良い未来だけを思い描いていました。

学位をとって10年が経とうかという頃、独立を考え始めました。自分にとっての大きな転機になるので、あり得そうなキャリアパスを慎重に振り返っていました。そんな中、突如新型コロナウイルスが広がり、状況が一変しました。世界中が困惑する間、ずっと心の中にひっかかっていたことがあります。それは、大学院生時代に研究室のメンバーで輪読した「感染症の数理モデル（培風館）」についてです。この本は感染症疫学に関する数理モデルや解析法について詳しく書かれたもので、時間をかけて何度も読み込んだことを覚えています。学術的に充実した内容に満足する一方で、正直なところ、これは感染症の専門家向けでなく数理の専門家のための本だ、パンデミックなど現代ではまず起こらないだろう、と浅はかに考えていました。2008年頃のことです。実際にはその後新型コロナウイルスの大流行が起こり、感染症の数理は活躍します。学問においても普段の生活においても、不確実な世界を受け入れなければならないことを強く意識したショッキングな出来事でした。

不思議なことにこの経験はある種の覚悟に変わり、どんな道を選んだとしても不確実な世界が広がっているのなら大胆な未来を描きたい、現在の延長線上にはない刺激的な人生を模索したい、と一層強く考えるようになりました。





この頃ふと思い出して読み直した「濁ったほうへ」にも勇気づけられました（日本細胞生物学会誌「細胞生物」Vol.24 July & August (1) の巻頭言：[https://www.jscb.gr.jp/jscb/preface/preface.html?vol\\_id=212&no=1&id=191](https://www.jscb.gr.jp/jscb/preface/preface.html?vol_id=212&no=1&id=191)）。

シンガポールを生活の拠点にし、研究室を持つということは少し前まで想像もしていないことでした。2021年からは京都大学白眉センターに所属し、独立した研究環境で居心地よく研究していましたが、移ることを決めました。もちろん実質的なメリットに惹かれた点もあるのですが、最終判断は「かつて想像もしなかった濁ったほう」に従ったまでです。そのほうが人として大きく成長できるだろうし独創性の高い研究を進める事ができると信じているからです。



## 研究員募集のお知らせ

発生と生殖における多細胞動態システムの研究を一緒に進める博士研究員を募集しております。当研究室は、2022年6月よりシンガポール国立大学メカノバイオロジー研究所 (MBI) にて始まりました。



多細胞ダイナミクスの力学・生化学的側面に着目し、生体内外における生殖細胞・上皮細胞集団運動と生殖機能との関連を明らかにする研究を進めています。主にマウスや培養細胞を用いたイメージング実験と数理モデルを組み合わせ研究を進めておりますが、マウス実験や数理モデルの経験は問いません。基本的な分子生物や顕微鏡の手技を身につけている方を募集しています。分野横断的で多様性のある研究環境で新たなサイエンスに共に挑戦してくださる意欲的な方を募集しています。

研究内容や応募に興味のある方は、平島 剛志 ([thira \[at\] nus.edu.sg](mailto:thira@nus.edu.sg)) までお気軽にお問い合わせください。研究室のHPはこちら (<https://sites.google.com/view/hirashima-group/home>) です。ご応募お待ちしております。



## 研究者エッセイ 第3話



東京大学医科学研究所 老化再生生物学分野  
西村 栄美

### 大切なことは目に見えない：幹細胞のせめぎ合いと日本の伸び代

新型コロナウイルス感染症（Covid-2019）がもたらした長いトンネルから抜け出したかと感じる今日この頃である。mRNA ワクチンの革新的な基盤技術が人類を救ってくれた。開発者のカタリン・カリコさんは、祖国のハンガリーを離れ背水の陣で渡米して基礎研究を継続したという。彼女の勇気と活躍、その発明がもたらした知財がドライブする創薬ベンチャーの開発競争、そして女性や移民の活躍。ウイルスだけでなく国も人類も進化を遂げているのだと感動した。

『肝心なことは目に見えないんだよ。』と教えてくれる『星の王子さま』は、フランス人飛行士のサン＝テグジュペリの名著。世界中で読まれる名著として知られる。小学校の低学年の頃にはピンとこなかったが、大人になってから読むと何とも味わい深い。

世界で何がおこっているのか。日本はどうなのか。ラボの中のことも含め、大切なことは見ようとしないと見えてこない。私たちの行う生命科学研究においても、しかり。バイアスがかかって見えないこともある。

私たちが研究している表皮の幹細胞は、表皮のバリアとなる細胞を生み出して絶えず表皮の細胞を入れ替えている。日々、紫外線を浴びたり、擦れたり。盛んに分裂を繰り返すなかで、老いた幹細胞を細胞競合によって効率よく排除していることが明らかになってきた。

まずはじめに、幹細胞を可視化すべくマウス生体内の表皮幹細胞クローンをマルチカラーの蛍光蛋白の発現で識別できるようにして、その子孫細胞の分布・動態を長期にわたって追跡してみた。

よく見ると、つい先日までニッチ（基底膜）に居た幹細胞とその子孫の集団からなるクローンは、ストレスによってその命綱となる XVII 型コラーゲンを失うと縦に分裂しては表層へと一層ずつ移動し、カラムのように連なったまま基底層を離れ、皮膚の表面から剥がれていく。一方、隣で横方向に分裂する新株幹細胞が足を伸ばし、XVII 型コラーゲンを失ったクローンを追い出している（原著：Liu N. *et al.* Nature, 2019）。

うっかり紫外線を浴びて大きな傷を負った幹細胞は、そのまま細胞老化し仲間に肩を叩かれ基底層から追い出されてしまう（原著：Kato T *et al.* Developmental Cell, 2021）。上皮としての品質管理は見事であり、自然選択を経て適者とその子孫が繁栄している。

この 2-3 年、コロナ禍においても大学の教室・研究室の世代交代が進んでいたことに気付かされたりするが、アカデミアにおいてはまだまだシングルカラーで、残念ながら国際色に富む Diversity はまだ遠い。

そこで、星の王子さまになったつもりで、表皮の現在と未来について聞いてみた。

若い表皮では全体としてカラフルで綺麗だよ（[下図参照](#)）。そこで、大きなバイアスがかからない自然選択なら層の厚いマルチカラー。老いた表皮では古株幹細胞クローンによってシングルカラーとなりターンオーバーせず層も浅くなる。

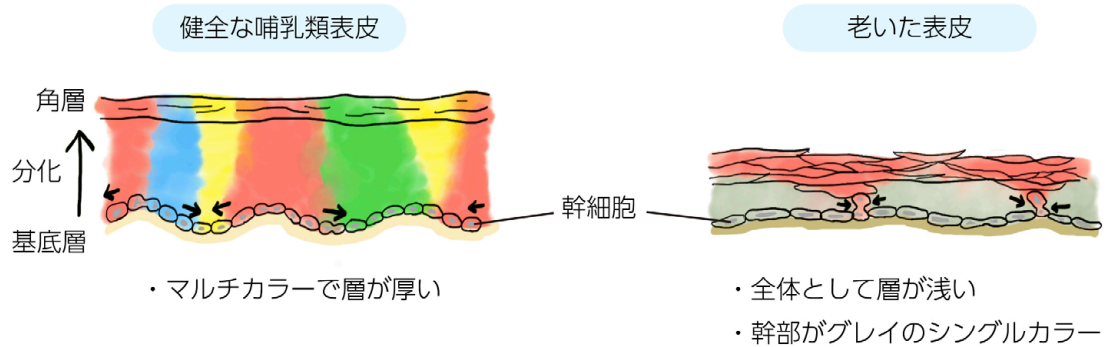
今の日本はまだグレイのシングルカラーに近いかもしれない。生まれたときには女子が半分。しかし decision-making を伴う 5 回のクリティカルなステップにおいて、女子には男子の 2 倍のリスクとなるバイアスがかかると想定する。その際の Survival rate を 0.5 と仮定すると、5 回めに  $0.5^5 = 0.03125$  の 3% となり、ほぼシングルカラーで紅一点になってしまう。

しかし、考えてみれば、これは日本人の意識の問題であり、日本の大きな伸び代の 1 つかもしれない。日本だって本気を出せば、欧米と同じように出産以外の倍率は 1 に近づけうるはずで、1 でなくても互いに尊重しあうパートナーシップのスタイルがマジョリティーになれば、集団全体としての適応度も幸福度も Up するように思う。

大学においてもようやく女性の教授や准教授を増やすための数値目標が具体的に掲げられるようになり、“アンコンシャスバイアス”に関する研修も始まっている。グラントの採択における Diversity も数値の開示が必要だ。Gap ファンドやスタートアップが増え、キャリアパスも多様化しつつある。そして人が動けばイノベーションが起こりやすくなる。

私たちがアンコンシャスバイアスから解放され、王子様のバラが微笑んでくれるようになれば、日本の科学の未来もきっと明るくなるに違いない。

### 日本の科学の未来は？





## 研究者エッセイ 第4話



基礎生物学研究所 生殖細胞研究部門

池田 達郎

(写真は12月、某ビッグバンドにて)

### 細胞系譜をバーコードで追跡する

このたびはエッセイ執筆の機会をいただきありがとうございます。まだほぼポストドクの私が執筆するのは恐れ多いですが、現在の研究に至った経緯などを書きます。特に、これから新しい研究を始める若い方の参考になれば幸いです。

#### ホヤからマウスへの転向

私は学部の卒研から博士まで、京大・理学研究科の動物発生学研究室（佐藤 ゆたかグループ）で、ホヤの発生を研究していました。ホヤ（[図1](#)）のオタマジャクシ型幼生はたった3000個ほどの細胞で構成されていて、1日で卵から幼生が生じます。この発生過程の細胞系譜は個体間で不変であり（線虫と同様）、胚のどの細胞から

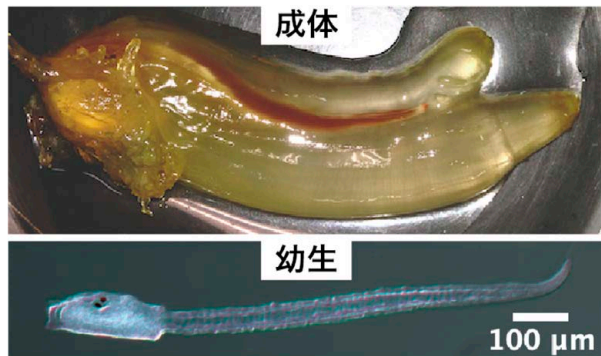


図1. カタユウレイボヤ

どのような細胞種が何個作り出されるかが厳密にコントロールされています。そのため、系譜を追跡しながら、様々な細胞種が運命決定されるメカニズムを解析できます。決まった分裂をしながらダイナミックに変化する発生の過程に私は魅了されました。この系を用いて私は、脳、感覚器官、および脊索の発生運命を精密に区別するしくみを明らかにできました（Development 2013, 2017）。

ホヤのような生物とは対照的に、胚を構成する細胞の数が多い脊椎動物では、このような不変な細胞系譜は用いておらず、個体間で変化します。私は脊椎動物でも細胞系譜を追跡することができれば、これまで見逃されていた系譜を調節するメカニズムを発見できるのではないかと漠然と考えていました。

大学院の集中講義で出会っていた現在のボスである吉田松生さんのラボを、D3になった2016年の春にふらっと訪問しました。その際、松生さんから「細胞集団を多様なDNAのバーコードで標識する実験系（[図2](#)）ができつつある」という話を聞きました。全く想像もしなかった実験系に鮮烈な衝撃を受けました。そのような実験ができれば、以前まで集団のレベルで解析されていた細胞の分化過程がまったく異なった様態を見せるかもしれません。聞けばバーコードを使った研究のアイデアを温めているとのこと。この実験系が使えたらきっと面白いに違いない。バーコードのシステムはまだ論文にもなっていませんでしたが、せっかく一度の研究人生なのでワクワクするものに賭けてみようと考え、学位を取得した2017年に吉田研に参加しました。

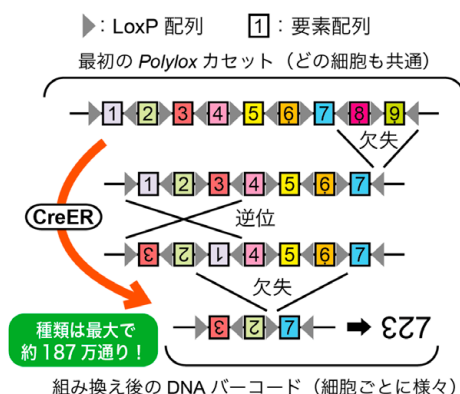


図2. Polylox バーコーディング法

新たな研究対象は、マウスの生殖細胞でした。マウスでは、胎仔に生じた始原生殖細胞（PGCs）が成体のすべての配偶子（精子・卵）の元となります。PGCsは数十～数千の集団として発生しますが、個々のPGCの子孫細胞（クローン）が配偶子を作り出すまでの詳細な動態は不明でした。バーコードを用いることで、この動態の究明に取り掛かることにしました。

ホヤからマウスへの大きな変更。最初は様々な違いに困惑しました。特に大変だったのが、①発生がホヤでは1日だったのがマウスでは19日かかること、②交配がマウスの気分次第のうえ必ずしも妊娠しないこと、③発生が母体内で起こるので様子が分からないこと、でした。また、吉田研は成体の研究が中心だったため他に胎仔を研究する人がおらず、まったく手探りでのスタートでした。しかし生物を変えたことで、自分の狭かった視野が大きく広がったと思います。

## 運命を左右した PGCs へのバーコード導入

そうこうしているうちにバーコードマウスの論文が発表され、ドイツからマウスがやってきました。私たちが用いている *Polylox* マウス (Pei et al., Nature 2017) は、共同研究者であるドイツ癌研究センター/ハイデルベルク大学の Hans-Reimer Rodewald 教授、Thomas Höfer 教授らのグループによって開発されました。*Polylox* (図 2) は 10 個の LoxP 配列が互い違いの向きで等間隔にタンデムに並んだ構造の DNA カセットで、これがゲノムに導入されたマウスを用います。マウスに薬剤 (Tam) を投与することで、細胞内で CreER (Tam 誘導型 Cre 組み換え酵素) が一過的に活性化すると、LoxP 配列間でランダムな組み換えが部分的に生じて、細胞ごとに異なる多様な DNA バーコードが生成されます。このバーコードを次世代シーケンサーで読み出すことでクローンの分布を測定します。

私たちは早速、PGCs 特異的に CreER を発現する既存マウスと *Polylox* マウスを交配させました。すると、Tam の投与なしにバーコードが組み換わってしまいました。*Polylox* は LoxP 配列が 10 個も近接しているため、CreER による Tam 非依存的な組み換え漏れ (リーク) が非常に起こりやすかったのです。全部で 4 系統を試しましたが、最初のマウスは CreER を着床前の初期胚でも強く発現するため、そこでリークが生じてしまいました。次のマウスは成体まで継続して CreER を発現するため、またもやリークが蓄積してしまいました。あえなく全滅。解決するために私は、初期胚でほぼ発現せず、PGCs のみで一過的に発現する遺伝子の下流で MerCreMer (より厳密な CreER) を発現する Tg マウスを一から作成しました。すると、妊娠中に母体に Tam を投与した場合だけ仔の生殖細胞にきれいなバーコードのラダーパターンが現れました (図 3)。これは、PGCs で厳密に Tam 依存的な組み換えが生じたことを意味します。やりました! 2 年かかりましたが、求めていた実験系が完成しました。PCR して泳動結果を見るまでは本当に心臓がバクバクしていて、求めていたパターンを見たときは大喜びでラボの中を回って全員に報告しました。苦節を乗り越えた瞬間でした。

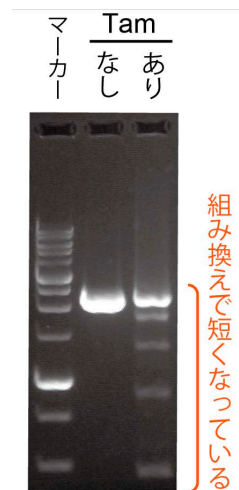


図 3. PCR 増幅した精巣バーコード

CreER が完成した後は非常に安定したバーコードの導入が可能となり、結果を数理統計学的に評価できるようになりました。それでも、大量のバーコードデータを取得したり、次世代の仔に現れるバーコードを1年かけて計測したり、後の解析もド根性が必要でした。論文発表前のため、見つけた現象の詳細はこの誌面上ではまだ具体的に記載できませんが、ぜひ領域会議等で話を聞いていただけますと幸いです。この研究によって世界で初めて、胎仔に生じた生殖細胞が次世代に至るまでをクローンのレベルで追跡することができました。

### バーコード系譜追跡の未来

これまで CreER の検討を含めて5年半、当初の想像より約2倍の時間がかかっています。*in vitro* の系や比較的シンプルなモデル生物の研究よりもマウス個体の研究は時間がかかるため、もどかしさも感じます。しかし、マウス研究だからその価値があるし、時間がかかるぶん簡単には真似できない研究になっていると思います。また、バーコードの実験系はバーコード導入、サンプリング、次世代シーケンシング、情報処理、数理統計学的評価と、乗り越えるハードルが多いです。このような研究で大事なものは、何としてもこの実験系を動かして現象を観察したいという執念ではないかと思います。

私たちが得たデータは *Polylox* 開発者の Höfer 教授らのグループと共有して密接に議論しながら解析を進めており、バーコードの評価方法の改善にも貢献しています。互いの強みを結集することでより遠くが見えることを実感しています。このような国を越えた共同研究は今後さらに必要とされるでしょう。

私たちはやっと最初の論文の執筆を始めていますが、その派生として色々な研究のアイデアが生まれ、中々手が追いつかない状況となっています（仲間を大募集中!）。今後は様々な細胞種でバーコードを用いた研究がおこなわれ、クローン調節がもつ機能の理解が発展するだろうと予想します。今回、多細胞生命自律性領域に加えていただけたことを機縁に、細胞競合とクローンの関係を結びつけることで、更にまだ見ぬ大波が生まれることを期待しています。





## 研究者エッセイ 第5話



熊本大学 大学院生命科学研究部 分子薬理学講座  
諸石 寿朗

### 環境に適応する

みなさま、こんにちは。公募班の熊本大・諸石です。この度、領域ニュースレターの研究者エッセイを寄稿する機会をいただき、何を書こうかあれこれ思案しましたが、良いトピックが思いつかないまま、とうとう締め切り前日を迎えてしまいました。私自身、まだ研究者としての経験も浅くネタの引き出しがスカスカで、さらに、活字が苦手（小説より映画派です!）で文才もないため、趣あるストーリーも期待できません。そこで、領域ニュースレターの主な読者と考えられる大学院生・若手研究者の方々に向けた雑談として、研究の世界に飛び込んでから独立するまでの経験談をそこはかとなく書かせていただくことにしました。乱文ご容赦ください。

### 医学部から基礎研究者の道へ

高校2年生の時、大学への進学先として医学部を選びました。当時、物理や数学が好きで生物は選択すらしていなかったのですが、「生命ほど不思議なものはない」という思いと、病める人に寄り添える医師という職業への憧れから、医学部に進学しました。医学生としての勉強も順調に進み、いざ臨床の現場へ、と5、6年生の実習に臨んだのですが、その中で、治る病気と治らない病気があることを改めて痛感させられました。特に、進行がんに対する自身の非力さには心が打ちのめされる思いがあり、将来の医学・医療の発展のために自分に何かできることはないだろうかと考えるようになっていきました。

そんな中、医学部6年生の時に基礎配属の実習があり、「どうせ基礎に行くのなら、一番厳しいところにおいてどれだけできるか試してやろう」と思い、4月と5月の2ヶ月間、九州大学生体防御医学研究所の中山敬一教授の研究室に受け入れていただくことになりました。配属期間中の2ヶ月は、ラボメンバーが話している単語（科学的な専門用語）が理解できず外国に来たかのような感覚でしたが、丁寧に指

導していただいたおかげで研究を楽しむことができました。そこで、基礎配属終了後も放課後や夏休みを利用して研究を続けるようになり、次第に研究の面白さにのめり込んでいきました。6年生の初夏というのは研修病院のマッチングを控えた時期であり、臨床に進むかこのまま研究を続けるかかなり悩みましたが、とりあえず4年間、真剣に基礎研究をやってみて、それからその後の進路を考えようという楽観的な考えのもと、医師免許取得後にそのまま大学院博士課程へと進学することにしました。

### 激動の大学院博士課程

大学院では、医師として病める人に寄り添うという使命を放り出して研究を始めましたので、自分自身に「大学院4年間でサイエンスとして意義のある研究を達成する」というタスクを課しました。一方、私の場合、ピペットマン操作によく慣れたくらいの状態で博士課程が始まりましたので、目標と実力には大きなギャップがあります。そこで、とりあえず「研究指導をしてきている先輩研究者に追いつく」という目標のもと、「実力の差を縮めるためには、少なくとも上の人より多く努力する」という方略を立て、1年間ほぼ休みなしで全身全霊、研究に打ち込みました。この甲斐あって、博士2年生になる頃には実験手技も安定し、サイエンスの議論もある程度できるようになり、次第に研究が前に進むようになっていました。

当時私が行っていたのはFBXL5というユビキチンリガーゼの機能解明で、FBXL5は私が研究を始めた当初、論文が1報も出ていないような機能未知のタンパク質でした。これに対して、プロテオミクスを用いた結合分子の探索からIRP2と呼ばれる鉄代謝制御因子がFBXL5の基質であることを見出し、その生物学的意義について、ノックアウト（以下、KO）マウスを用いた実験で証明しようと試みていました。ところが、博士2年生の秋、いつものように日曜にラボに行って論文を読んでいると、FBXL5がIRP2を分解するという趣旨の論文がScience誌に連報で報告されていました（Science 326, 718-21, 2009; Science 326, 722-6, 2009）。完全に丸かぶりの内容で、あまりの衝撃にその日は論文を読んだ後そっとパソコンを閉じ、そのまま帰宅して遊びに出かけました。数日間のリカバリーの後、この研究を完遂するためにはどのような軌道修正を行えば良いか、よく考えました。Science誌の報告は生化学的な内容が主であり、FBXL5による

IRP2 分解の生体における重要性は解明できていませんでしたので、研究の焦点をマウスに絞り、FBXL5 と IRP2 の遺伝学的関係性の解明に取り組みました。その結果、FBXL5 KO マウスは胎生致死の表現型を呈するのに対し、FBXL5/IRP2 ダブル KO マウスは生きて生まれてくるのが分かり、FBXL5-IRP2 系による鉄代謝の厳密な制御が生体恒常性の維持に必要な不可欠であることが明らかになりました (Cell Metab. 14, 339-51, 2011)。通常、ユビキチンリガーゼは複数の基質を標的としますので、ユビキチンリガーゼ欠損の表現型が単独の基質の追加欠損でレスキューされることはほとんどありません。それだけに、FBXL5/IRP2 ダブル KO マウスが生まれてくることを知った時は大きな衝撃で、遺伝子型を確認した PCR の電気泳動結果が今でも忘れられません。大学院でのこれらの経験から、研究の意義をよく考えること、独自の視点を大切に論理を展開すること、本当に重要なことを発見したときは全速力で (かつ厳格に!) 研究を進めること、などの重要性を学びました。

### 視野が広がった留学

先送りしていた進路の決定ですが、本格的に研究に打ち込んだ経験から、大学院卒業時には研究者としてももう少し挑戦したいと考えるようになっていました。また、新しい環境に飛び込んで成長することの重要性を感じ、博士の学位取得後は海外に留学することにしました。さらに、留学を機に研究テーマも変更して見識を広げようと思い、大学院生の時に勉強した中で最もエキサイティングだった Hippo 経路の研究を選びました。

一方、留学先選びは悩みました。これまでの経験から、新しい環境に適応しようとする自分の成長はだいたい 5 年でピークを迎えるように感じたため、留学期間は 5 年以内と決め、その中で、① Hippo 経路の発見から分野を牽引してきたラボ (ショウジョウバエの実験系)、② マウス実験系を用いて Hippo 経路の生物学的意義を解明してきたラボ、③ 生化学を用いて Hippo 経路の制御機構を解明してきたラボ、の 3 つで悩みました。① の場合は研究テーマも手法も共に大きく変わるため十分な実力を発揮できない危惧があり、② は手法として時間がかかるため 5 年で結果を残すのが難しいと感じました。③ は Hippo 経路の研究における重要な question であること、また、発見さえできれば比較的短時間で研究が完遂できること、などから、最終的には Hippo 経路の制御機構解明に取り組んでいるカリフォルニア大学サンディエゴ校の Kun-Liang Guan 教授の研究室でポスドクとして受け入れていただ

くことになりました。留学先を決めたもう一つの理由は、サンディエゴの住環境が素晴らしかったこともあります（写真）。



留学先の研究所から見える La Jolla の景色：  
この景色に何度癒されたことか

渡米してからは、試練の連続でした。まず、情けないほど英語が話せない。Yes しか言えず変なものを買わされたり、アパートの水漏れトラブルをうまく伝えられず修理に時間がかかったり、**negotiation** が出来ずに様々な場面で損をしたり、と多くの経験をさせていただきました。また、サイエンスにおいても同様に、言いたいことが伝えられず、頭の中の論理を周囲の研究者が理解してくれません。そこで、(自宅以外では)「英語で考え、英語を話し、英語で記録する」というタスクを自らに課すことにしました。最初は大変でしたが、Kun-Liang とラボの同僚が暖かく支えてくれたおかげで、ポスドク 3 年目には何とかストレスなく英語で議論することができるようになっていました。しかし、相変わらず発音や文法は無茶苦茶で、英語力が向上したというよりは、英語で議論する度胸と伝える工夫が身についたという気がします。ポスドク 5 年目には、独立に向けて日本の研究費に申請したのですが、その時の申請書はまず英語で書いてそれから日本語訳するなど、サイエンスを進める上では英語の方がやりやすいと感じるようになっていました（今はまた日本語に戻ってしまいましたが...）。

さて、留学先では Hippo 経路の上流制御機構の解明に取り組みましたが、Hippo 経路の新規エフェクター分子を探索していた時に免疫関連分子が多く取れてくることが分かりました。当時、Hippo 経路と免疫応答の関連性は未解明でしたので、この現象に興味を持ち、腫瘍免疫における Hippo 経路の役割を調べることにしました。当初、Hippo 経路は細胞増殖を抑制するがん抑制経路と考えていたため、Hippo 経路が阻害され細胞増殖が亢進した細胞は免疫応答を抑制することによりがんの増大に寄与するとの仮説を立て、実験を行いました。ところが結果は予想と正反対で、Hippo 経路を阻害した腫瘍はその成長が著しく抑制されることが分かりました。おそらくサンプルの取り違いだと思い、細胞を凍結バイアルから起こし直して実験を繰り返したところ、全く同じ結果が観察されました。目を疑いました。と同時に、よく理解できないからスルーしようかとも考えました。しかし、この結果を隣のラボの腫瘍免疫の研究をしている PI に話したところ、そんな面白い表現型を何で放っておくんだ、と言われ半信半疑でメカニズムを調べることにしました。研究を進めていく中で、この現象が免疫応答の誘導によるものであることが分かり (Cell 167, 1525-39, 2016)、KO マウスを用いた証明ができたあたりから自分自身も結果を信じられるようになってきました。すなわち、個々の細胞における表現型と生体(細胞集団)における表現型とは必ずしも一致しないことがあり、この経験が、私が多細胞生命システムの自律性に興味を持つきっかけにもなりました。このような留学先での経験を通して、仮説や解釈に対して常にオープンであり、目の前のデータを先入観なく解釈することの重要性を再認識させられた気がします。また、留学では多くの困難がありましたが、その経験が、自分自身を人間としても研究者としても、大きく変えてくれたように感じています。特に、留学先での多様なバックグラウンドを持つ研究者との出会いや、異文化との触れ合いは、かけがえのない財産です。

## 次のチャレンジへ向けて

帰国後は運良く独立するチャンスに恵まれ、ようやく自分のサイエンスを追求するスタートラインに立てた気がしています。独立から現在に至るまでもたくさんの試練がありましたが、書き出したらキリがないため、ここでは割愛させていただきます。

タイトルの「環境に適応する」は、私の研究テーマである Hippo 経路が担う重要な生物学的役割の一つですが、こうしてこれまでの経験を振り返ると、私自身、「環境に適応する」ことで研究者として成長してこられたように思います。大学院で基礎

研究を始めた時、留学した時、独立した時、それぞれの場面において様々なチャレンジが必要でしたが、自身が置かれた環境にうまく適応しようと努力することで、それまで自分に欠けていたものを見出し、変化しながら、人間として研究者として成長できたように思います。このような経験を踏まえ、私が大切にしていることの一つは、多少困難に見えても思い切ってその環境に飛び込み、チャレンジしてみることです。結果はどうであれ、環境変化に適応しようと努力することが人生を豊かにしてくれるように思います。研究者の実験の都合により過酷な環境にさらされる培養細胞も、Hippo 経路を介して変化に適応しようと努力しながら成長していると思うと、妙な親近感が湧いてきた今日この頃です。

# 細胞競合について

## 語るときに 僕の語ること

京都大学  
生命科学研究科

井垣 達吏  
Tatsushi Igaki

研究で成功するのに必要なのは才能か努力か、といった議論は昔からありますが、答えは明白だと思っています。少なくとも僕の中では、曲がりなりに今日まで研究を続けられてきた理由を努力以外のものに見つけることができません。努力というと、何か嫌なことを我慢して無理やりがんばっているような印象があるかもしれませんが、そういう意味ではありません。研究が面白くて、その先が知りたくて、ひたすら没頭して自分の時間とパワーを捧げ続けるという行為が、努力ということになると思います。どんなに苦しいことがあっても、それも含めて研究というプロセスを楽しみ続けるということです。その結果大きな成果を挙げることができれば、新たな知を開拓したという感動と達成感だけでなく、研究費が取れたりポジションが見つかったりもするかもしれません。いいこと尽くめですね。これなら誰もが努力をして、みんなもれなく成功することになるはずですが、しかし実際には、研究の世界で生き残るのは難しいとい

う考え方がはびこっています。なぜでしょう。

こういう議論は研究の世界に限らず、ありとあらゆるプロフェッショナルの世界に存在します。野球のイチロー氏が大リーグ記録を次々と塗り替えていた現役の頃、スポーツ記者たちに野球選手の中で誰が一番練習するかと尋ねたら誰もがイチローと答えたとそうです。あの才能のかたまりのような人が、実際には誰よりも努力していたのです。陸上の100メートルと200メートルで飛び抜けた世界記録を残したウサイン・ボルトは、天から授かったあの体格とスピードのせいでレース中は子供のかげっこの中に大人が1人ズルして混ざっているようにしか（僕には）見えませんでした。つまりボルトは才能だけで走っていると思っていましたが、彼がインタビューで「一番努力した人が頂点に立つ」と答えていて驚いたことがあります。彼は自分が一番努力をしたという自覚があったということです。スポーツの世界だけ

ではありません。棋士の永瀬拓矢さん（現在は王座）は、「自分は棋士人生を通して才能よりも努力の方が大切だということを証明したい」と言っています。僕は小学生の頃、将棋は（多分校内では）無敵で、棋士に憧れて将棋の本を読み漁りながら一般の大会にも出ていましたが、大人に立て続けに負けてあっさり夢を諦めました。将棋は才能だけの世界だと思っていたので、永瀬さんの言葉を読んで驚愕しました。極めつけは芸術家の岡本太郎氏の言葉。芸術に取り組む際に、「いかに才能によらない仕事をするか、と絶望的に自分を追いつめ」ていたそうです。「才能のないというポイントに自分を賭ければいい」とも言っています。まさかのあの超前衛的な芸術家までもが、才能によらないところで勝負してきたというのです。もはや才能って何なんだろう、とってしまいます。



結局どんな世界でも、成功した人は「自分が一番努力をした」という自覚があるようです。では、どのくらい努力をすればいいのでしょうか。先ほど、研究での努力は「研究が面白くて、その先が知りたくて、ひたすら没頭して自分の時間とパワーを捧げ続けるという行為」と書きました。成功するかしないかという点では、この中で一番大事なものは「続ける」というところだと思います。続けることは、実は簡単なことではありません。人間、ここぞという時には1ヶ月くらいは不眠不休でがんばれますし、ここが人生勝負という時期には1年くらいはがむしゃらに突っ走れます。しかし、研究の世界では何十年もの時間を全力で走り続けなければいけません。そのためモチベーションを開拓し続け、難題に挑戦し続け、楽しみ続けなければいけません。決して冷めず、ひたすら好きでなくてははいけません。そうでいられるか?ということだと思います。もしそうであるならば、実力は嫌でも勝手についてしまうものだと思います。研究室での日々の実験は、アスリートが毎日練習するのと同じだと思っています。経験上、実験から学ぶことは圧倒的に多いので、誰よりも実験をすればその分誰よりも研究の実力がつきます。そしてそのプロセスの中で、ボスや周りの研究者と議論することの重大さ、そして自分の時間をコントロールすることの重大さが見えてきます。実はこれまで多くの学生さんた



ちを見てきて、1つの法則を発見しました。毎日同じ時間にラボにきて同じ時間に帰宅する学生は、必ず成果が出るというものです。おそらくそういう人は上に書いたようなことをすでにクリアしていて、自分の時間をきちんとコントロールできているのだと思います。そういう人が研究の世界で生き残るのは、全然難しいことではないと思います。

さて、細胞競合の話に戻りたいと思います。僕は2007年11月に神戸大学医学部で研究室を立ち上げさせていただき、がん原性の極性崩壊細胞が野生型細胞に囲まれるとなぜか排除されるという不思議な現象（現在は tumor-suppressive cell competition と呼ばれています）の分子機構を、ショウジョウバエ遺伝学を用いて明らかにしたいという研究を始めました。この現象は僕がポスドクとしてアメリカ留学中に見つけたものですが、当時のラボのフォーカスとは全く異なるテーマだったので、ボスの Tian Xu は僕に全部もって帰って日本で続きをやればいいよと言ってくれました。決して意図してやっていた訳ではないのですが、結果的にラボの方向性から外れるテーマをポスドク時代に開拓できたことは、独立後の研究の大きな後押しになりました。研究室の改装や立ち上げに数ヶ月を費やし、年が明けた2008年1月31日、

神戸大医学部主催の国際ワークショップ「Cell Adhesion and Epithelial Morphogenesis」が開催されました。このワークショップで、ロンドンから招待された藤田恭之（ヤス）さんと初めて出会いました。まだお互いに「細胞競合」というキーワードではなく、なんか似た現象を研究しているなあということで意気投合しました。まさかその後、一緒に細胞競合の領域を日本で切り拓いていくことになるとは想像もしていませんでした。出会いというのは、本当に大きなものです。それから約1年後の2009年3月、ヤスさんと僕の最初の細胞競合論文がそれぞれ Nature Cell Biology と Developmental Cell にわずか2日違いで掲載されました。

## Synthetic mammalian signaling circuits for robust cell population control

Ma Y, Budde MW, Mayalu MN, Zhu J, Lu AC, Murray RM, Elowitz MB.  
Cell. 2022 Mar 17;185(6):967-979.e12.

金沢大学  
ナノ生命科学研究所（戸田班）  
修士2年  
水野 皓介

環境に応じた細胞の数（密度）の制御は、単細胞生物からヒトの体内の細胞に至るまで、あらゆる細胞に共通するシステムである。例えば、単細胞生物である細菌は、自らが分泌するシグナル分子を介したコミュニケーションによって、細胞自律的に増殖を制御し、細胞密度を正確にコントロールしていることが知られており、これをクオラムセンシングと呼ぶ。

しかしながら、多細胞生物である私たちに目を向けると、細胞数の制御機構は極めて複雑化し、正確なパターン形成や免疫系の適切な活性化、器官サイズの調節など、発生から恒常性維持まで広く関わる現象にも関わらず、その全容は明らかにされていない。また、近年、CAR-T療法を始めとした細胞治療が注目を集めており、体内で細胞が自律的に細胞密度を制御できるような人工遺伝子回路の開発が望まれている。

そこで、本論文で筆者らは、合成生物学的手法を駆使し、細菌に備わるクオラムセンシングの仕組みを模倣した人工遺伝子回路を哺乳類細胞に導入することで、*in vitro*系において42日間連続培養可能な細胞間コミュニケーションシステムの構築に成功した。

筆者らはまず初めに、細胞に、オーキシンと呼ばれる植物ホルモン由来のシグナル分子を合成、分泌させ、さらにオーキシンを感知した細胞が抗生物質であるブラストサイジンの薬剤耐性タンパク質を分解する細胞間シグナル系を構築した。ブラストサイジン存在下で培養すると、細胞数の増加と共にオーキシン濃度も上

がるため、徐々に薬剤耐性を失い、やがて細胞は死滅する。よって、この細胞を培養すると、増殖→死滅（細胞数減少）→増殖を繰り返し、細胞数の振動現象が確認された。しかし、培養開始から16日後には、コンフルエントにも関わらず細胞死の誘導が停止し、細胞数の制御システムが破綻した。これらの細胞は、培養中に変異を獲得つまり環境に適応することで、シグナル分子に反応しなくなってしまった。

そこで筆者らは、これらの変異細胞を除去できるような遺伝子回路（Paradoxical feedback 回路）を設計、構築した。その際、数理モデルを使ったシミュレーションから、遺伝子の至適発現量やシグナル分子の至適濃度の推定を行うことで、合理的に実験系を作っている。このシステムでは、オーキシンの受容によって、ブラストサイジン耐性タンパク質（生存因子）とカスパーゼ（自殺因子）の両方を分解するという、同時に「生」も「死」も制御する逆説的な回路となっている。

この回路では、

- ① 低濃度のシグナル分子（低い細胞密度）：自殺因子→細胞死
- ② 高濃度のシグナル分子（高い細胞密度）：薬剤耐性の消失→細胞死

となり、細胞は特定の範囲のオーキシン濃度でしか生存できない。つまり、シグナル分子に反応できなくなった変異細胞は、①の環境と同等であるため、自殺因子によって除去される。そして、このシステムを導入した細胞を長期培養したところ、42日間連続培養（培地交換は行っている）できることが確認され、最初のシステムに比べ、有意に培養期間を延長させることができた。

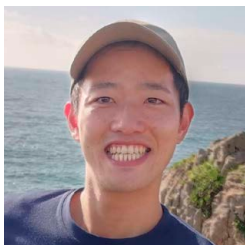
筆者らは、このシステムを将来的に細胞医薬に応用させることができれば、がんや病変組織など標的部位の特異的な認識に加えて、標的細胞の密度やシグナル分子が一定量を超えたときだけ活性化することが可能となり、正常組織への非特異的作用をさらに抑制できるのではないかと述べている。

しかし、個人的には、培養中の細胞数の変化は大きく42日間で数回振動が見られることや、培養中に人為的な培地交換が必要なことから、このシステムは自律的な細胞数の制御機構としてはまだ不完全であると感じた。今後はフィードバックの遅延時間の短縮や、このシステムとCdkのような細胞周期の制御因子を連動させることで、細胞数の変化を抑えた、より高い恒常性を有する生命システムの開発を期待したい。

## こちらの記事を書ってくれた方

---

---



水野 皓介さん

金沢大学 ナノ生命科学研究所

修士2年

運動と食べることに幸せを見出して生きています！  
しかし、運動するために食べているのか、食べるために運動しているのか訳がわからず、ATPと食費が勢い良く吹っ飛び続けています。

## Stem cell-derived synthetic embryos self-assemble by exploiting cadherin codes and cortical tension

Bao M, Cornwall-Scoones J, Sanchez-Vasquez E, Chen DY, De Jonghe J, Shadkhoo S, Hollfelder F, Thomson M, Glover DM, Zernicka-Goetz M.  
Nat Cell Biol. 2022 Sep;24(9):1341-1349

大阪大学

生命機能研究科（佐々木班）

修士2年

柴田 留衣

哺乳類の着床前胚は、エピブラスト、栄養外胚葉、原始内胚葉の3種類の細胞からなる。着床前のマウス胚からこれらの3種類の細胞の性質をもった幹細胞株を樹立でき、それぞれ胚性幹細胞（ES細胞）、栄養膜幹細胞（TS細胞）、胚体外内胚葉幹細胞（XEN細胞）と呼ばれる。また近年、これらの幹細胞を用いて胚様の構造を作成する研究が進んでおり、3種類の幹細胞を凝集させると、自己組織化して着床後の初期胚に類似した卵筒胚の形態を持つ合成胚（3つの細胞の英語略称の頭文字をとってETX胚と呼ばれる）を形成することが示された。しかし、これらの3種類の幹細胞の凝集塊が胚と同様の配置や構造を獲得できるメカニズムについては明らかにされていない。本論文では、ES細胞、TS細胞、XEN細胞それぞれの細胞で発現するカドヘリンの種類（カドヘリン=コード）の違いにより、細胞が選別され、正確な配置や組織の形態を獲得することを明らかにした。

これまでに、カドヘリンは様々な系で細胞間接着を制御しており、異なる種類やレベルのカドヘリンを発現する細胞は異なる細胞間接着と選別（sorting）を示すことが知られている。本論文では、まず、ES細胞、TS細胞、XEN細胞で発現しているカドヘリン=コードが異なっており、細胞間の接着の強さもそれに依存していることを明らかにした。細胞間の接着力を、原子間力顕微鏡（AFM）を用いて測定し、そこから得られた接着力のデータを用いて Cellular Potts モデル（CPM）により3種類の細胞の凝集塊がどのような形態をとりやすいのかシミュレーションしたところ、自然発生の胚でみられるような正確な配置を獲得するパターン

が約 40%と最も予測されるパターンであることが分かった。このことは、ETX 胚が細胞間の接着の条件だけで正確な配置を獲得しうることを示唆する。しかし、実際に 3 種類の細胞から作った ETX 胚が正確な配置を獲得する割合は 15.4%と非常に低く、細胞がうまく配置できていない胚の多くは TS 細胞集団の中に ES 細胞が混ざり込んでいるもの (38.2%) や、ES 細胞区画の中に TS 細胞が混ざり込んでいるもの (30.8%) であった。また、ETX 胚の自己組織化には細胞の表層張力 (cortical tension) も関与していた。自己組織化過程は、細胞の選別と組織の固定化の 2 段階からなっており、XEN 細胞の外側への選別には表層張力が低いことが重要であり、組織の固定化には細胞が表層張力を持つことが必要であることが分かった。

ETX 胚の正確な細胞の配置にはそれぞれの細胞で発現するカドヘリン=コードが重要であり、TS 細胞同士、ES 細胞同士の接着は ES-TS 細胞間の接着より強いことで、それぞれの凝集塊を作り、その後、両者の外側を接着力の弱い XEN 細胞が包み込む。カドヘリン=コードを乱すと正確な細胞配置を全く獲得できなかった。また、筆者らは ES 細胞と TS 細胞で発現しているカドヘリンの量が細胞ごとに大きければつきがあることに気づき、これが ETX 胚が正確な配置を獲得できない要因であると考えた。実際、カドヘリンを過剰発現させてカドヘリン=コードを最適化した ES 細胞と TS 細胞を用いると ETX 胚が正確な細胞配置を獲得する割合は約 42%に大きく増加した。さらに、正確な細胞配置は基底膜の獲得、内腔形成などのその後の形態形成に必要であり、カドヘリン=コードを最適化した ETX 胚ではこれらの形態形成の割合も上昇した。

本論文では、3 種類の幹細胞から ETX 胚を作成する際に、カドヘリンの発現を最適化することが細胞の正確な配置・形態の獲得に重要であり、正確な配置がその後の形態形成に必要であることが示された。また、CPM を用いたシミュレーションにより 3 種類の細胞の凝集塊がどのような配置を獲得しやすいのか、それぞれの細胞同士の接着の情報のみで予測できたことで、実際の実験結果で正確な配置を獲得する効率がかかなり低くなっていることが分かった。さらに、カドヘリンの発現量を変化させたときの結果を容易に予測でき、効率よく実験が進められることも CPM をはじめとする数理モデルを用いる利点であると考えられた。本論文により、カドヘリンを介した細胞間のコミュニケーションによる細胞選別は、細胞競合と同様に多様な細胞集団を持つ多細胞生物が自律性を獲得するうえで重要な機構の一つであることが再確認された。

## こちらの記事を書ってくれた方

---



柴田 留衣さん

大阪大学大学院 生命機能研究科  
修士2年

マウス着床前胚における細胞競合の生理的意義について研究を行っています。



## 今後のお知らせ

2023年3月14～15日

第10回細胞競合コロキウム

会場：淡路夢舞台（オーガナイザー：藤田）

---

2023年6月28日～30日

日本細胞生物学会ワークショップ

会場：奈良（オーガナイザー：石谷、井垣）

---

2023年夏（8月末 - 9月初旬）

第3回領域会議

会場：福岡（予定）



## 編集後記

第3号の今回は公募班の方の紹介が加わって、これまでよりかなりボリュームのある号となりました。「研究で大事にしていること」「ひとこと」など普段なかなか話すことのない話題について、いろいろな方の頭の中を垣間見ることができたような気がしています。全編にわたり原稿執筆にご協力いただきました皆様と、ちょうど私がダウンする中で編集・編纂作業をしていただいた研究室の浦田悠子さんに感謝申し上げます。

(小田裕香子)



## **Multicellular Autonomy Newsletter Vol. 2 No.1**

発行日

2023年2月27日

発行者

学術変革領域研究 (A) 「多細胞生命自律性」領域事務局  
(領域代表者 井垣 達史)

編集

Multicellular Autonomy Newsletter 編集委員会  
(編集責任者 小田 裕香子)

装丁・デザイン・編集補佐

浦田 悠子

領域URL

<https://www.multicellular-autonomy.lif.kyoto-u.ac.jp>

本誌の記事・写真・イラストの転載を禁じます。