



研究領域名 代謝アダプテーションのトランスオミクス解析

東京大学・大学院理学系研究科・教授 黒田 真也

研究課題番号：17H06299 研究者番号：50273850

【本領域の目的】

生命は環境に応じてダイナミックに代謝を調整し、恒常性を維持している。糖尿病を含むメタボリックシンドローム、がん、炎症性疾患などの疾患や薬剤耐性などの病理的現象で見られる特有の代謝状態は、それぞれの環境変化に対して、生体が代謝を調整してアダプテーションした結果（代謝アダプテーション）である（図1）。例えば、ヒトなどでは空腹時の血糖値は一定に維持されているが、糖尿病では血糖の恒常性が失われ持続的に高血糖となる。がん細胞では糖をエネルギーに変換する異化反応よりも、増殖に必要な材料を作り出す同化反応が亢進して高速増殖を可能にしている。これらの代謝アダプテーションは、1000種類以上の代謝物が織りなす複雑なネットワーク構造の適応であり、正常な基底状態から時間に伴って細胞の置かれた環境に対してアダプテーションして適応状態へと遷移する動的な現象である。

一方、代謝アダプテーションは、直接的な代謝物（メタボローム）の変化だけで制御されるわけではない。メタボロームの上位に位置するゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオームなど、複数のオミクス階層が密接に連動したトランスオミクスネットワークにより制御されている。つまり、状況に応じてトランスオミクスネットワークを動的に切り替えることにより代謝アダプテーションを実現している（図1）。代謝アダプテーションは複数のオミクス階層が密接に動的に連動して機能するため、従来の個別の代謝物や分子をターゲットとした解析をパッチワークのようにつなげるのではなく、各オミクスデータを同時に計測して、多階層のオミクスデータを階層をまたいで統合する技術（＝トランスオミクス解析）が必要である。

本領域では、これまで別々の分野の個別研究として扱われてきた現象を、トランスオミクスの観点から代謝アダプテーションとして統一して理解し、現象横断的な新領域を創生することを目指す。

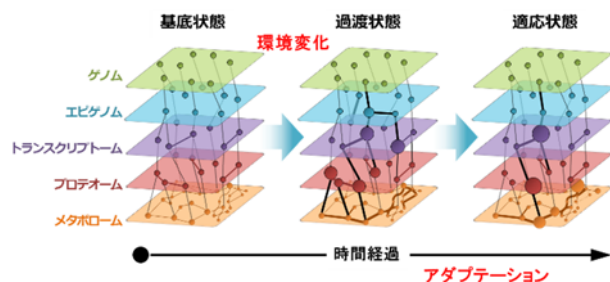


図1. 代謝アダプテーションの実態はトランスオミクスネットワークの切り替え

【本領域の内容】

2型糖尿病・がん・炎症疾患・薬剤耐性などの現象を対象に、それぞれ同一条件においてサンプルを調整して、ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームを計測・解析する。データベースなど事前知識をベースにネットワークを仮説駆動型に再構築する方法と統計的な解析を主とするデータ駆動型の方法の双方を用いてトランスオミクス解析を行い、代謝アダプテーションのメカニズムとその応用展開を目指す。また、トランスオミクス解析技術の開発として、エピゲノム、トランスクリプトーム、メタボローム計測の高速化・高感度化・定量化・多重化を行う。さらに、各種データベースに基づいた多階層を繋ぐ技術の開発および、多階層ネットワークを統計的・情報科学的手法で読み解く技術の開発を行う。

【期待される成果と意義】

従来代謝アダプテーションは個別の生命現象として解析されてきたが、トランスオミクスネットワークの視点から代謝アダプテーションとして一つの概念として捉えることでできる。さらに、個別の生命現象を超えた共通の戦略としてトランスオミクスを切り替えるマスタースイッチの同定や、バイオマーカー、多剤標的分子などの同定を行う。さらに、よりメタな視点から、分子が異なってもネットワーク構造として共通するロバストなネットワーク構造を明らかにする。

将来的には、ライフイノベーションとして、GWAS (Genome-Wide Association Study) に代わる Trans-OWAS (Trans-Ome-Wide Association Study) として、疾患メカニズムの遺伝因子と環境因子の両方の同定が期待される。また、グリーンイノベーションとしては、微生物を用いた有用物質生産や、気候変動耐性の植物の作物育種などへの展開が可能となる。

【キーワード】

トランスオミクス解析：多階層のオミクスデータを階層をまたいで統合する解析手法

【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度
1,224,700千円

【ホームページ等】

<http://transomics.umin.jp/>
skuroda@bs.s.u-tokyo.ac.jp



研究領域名 進化の制約と方向性
～微生物から多細胞生物までを貫く表現型進化原理の解明～

理化学研究所・倉谷形態進化研究室・主任研究員

くらたに しげる
倉谷 滋

研究課題番号：17H06384 研究者番号：00178089

【本領域の目的】

生物は決してランダムに多様化しているのではない。発生プログラムの変更や形態進化の変更には、不均一さや変わりにくい部分が認められる。しかし従来、生物進化のこのような側面へのアプローチは容易でなく、まともに扱われてこなかった。本研究では、この制約と揺らぎをさまざまなレベルで検出し、個体間差や環境変化による表現型変化など短期的な時間スケールで観察される表現型揺らぎと、長期的な時間スケールで起こる表現型進化の制約や方向性がどのように相関するのかを実験的に解明する。その結果に基づいて制約進化学理論の適用範囲の検証と修正を行い、どのような要因が表現型進化に制約と方向性をもたらすのかを明らかにし、最終的には、

進化的な制約・方向性



表現型ゆらぎ

図1：研究目的の概略

自然淘汰理論、中立進化理論を包含し、生物進化をより包括的に説明できる理論の構築を目指す。

【本領域の内容】

[1] 表現型の揺らぎ、そして擾乱や環境摂動に対する表現型の応答を定量的に測定し、揺らぎ・応答関係を基盤とした遺伝子発現変動と表現型変動の関係について実証データを集積する。具体的には、遺伝子発現と表現型の揺らぎ、摂動に対する遺伝子発現と表現型変動の応答、胚形態の揺らぎと解剖学的パターンの揺らぎなどを記述、定量する。遺伝子発現に影響するエピジェネティック制御もこの解析対象となりうる。

[2] 異種間での表現型比較により、進化過程での表現型形成過程に制約が存在したかを推定する。それら表現型に関わる制御遺伝子や発生パターンを明らかにし、表現型創出プロセスがどのように揺らぎ・応答するかを解析する。また、可能な系については進化実験を行い、表現型進化の方向にかかる制約を定量的に解析し、さらにはそのような制約を生み出す遺伝子ネットワークを明らかにすることにより、遺伝子発現の揺らぎ・応答を解析する。

[3] [1&2]の結果と進化シミュレーションの統合により、生物進化における制約と方向性を説明する新たな進化理論を構築する。遺伝子、細胞、個体といった多数の要素が相互作用する多階層のシステ

ムの進化シミュレーションを行い、表現型の揺らぎと進化可能性の関係を求めることで、発生過程の進化可能性や共生可能性を理論的に表現し、実験データ解析の基礎を構築する。さらに、制約を生み出す分子的基盤や細胞ネットワークの理解を取り入れ、様々な階層において揺らぎ・応答関係が成り立つ条件を明らかにする。

【期待される成果と意義】

本領域の大きな特徴は、統計物理学を背景とした理論生物学研究（揺らぎ応答進化学理論）を取り込むことにより、これまで各論の域を超えることが困難であった表現型の制約や方向性に関する進化を、統一的な視点から理解しようとする点にある。すでに、計画班代表である金子と古澤による理論研究から、遺伝子発現揺らぎや環境応答などの表現型可塑性が、進化可能性と制約の出現に深く関与することが示唆されており、計画班の間での共同研究が大きな発展をもたらすと期待される。かつては、素粒子物理学も、宇宙全体の運命や全体像と直接関係するとは考えられていなかったが、理論と観測の統合が極微と巨大にまたがる2つの世界を結びつけた。本課題においても、階層を超えた統合を理論研究が担うことが極めて重要な柱となる。このように生物学や物理学、そしてそれらの融合領域を先導する研究者が丸となり、革新的な進化理論の構築をめざすのが本プロジェクトであり、分野融合研究の創成につながることで、進化学全般の地平を大きく広げるであろう。

【キーワード】

進化生物学、進化発生学、進化形態学、実験進化学、理論生物学

【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度
1,230,800千円

【ホームページ等】

<http://constrained-evo.org/>



研究領域名 植物の生命力を支える多能性幹細胞の基盤原理

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授

うめだ まさあき
梅田 正明

研究課題番号：17H06470 研究者番号：80221810

【本領域の目的】

植物は環境条件が整えば延々と生き続けることができます。一年生の植物でも、花を咲かせる制御システムを壊せば延々と生き続けます。これは、器官発生の源である幹細胞が長期にわたって維持されていることを意味しています。また、植物の幹細胞は新たな幹細胞集団を生み出し、それらが体中で新たな器官を作り出します。例えば、茎の先端の幹細胞から作られる幹細胞集団は、葉の付け根で腋芽の幹細胞として機能し、その数は成長とともに増えていきます（図1）。そして、腋芽幹細胞からは新たな茎や葉、花などの各種器官が作られます。つまり、これらの幹細胞は多能性をもっており、この性質により植物は一生を通じて成長を続けることができると考えられます。

では動物ではどうでしょうか？動物の多能性幹細胞は初期胚以降すぐに消滅します。そして、成体では限られた種類の細胞にのみ分化することができる組織幹細胞が組織の恒常性維持に働きます（図1）。このような動物の多能性幹細胞の特徴と比較すると、植物の幹細胞がいかに特異な性質をもっているかがよくわかります。植物が一生を通じて成長を続けるのに対し、動物が途中で成長を止めるのは、このような多能性幹細胞のあり方の違いによるものと考えられます。そこで、本新学術領域では植物がどのように多能性幹細胞を体中に増やし、それらを長期にわたって維持しているのか、という本質的な問いに答えることを目標としています。

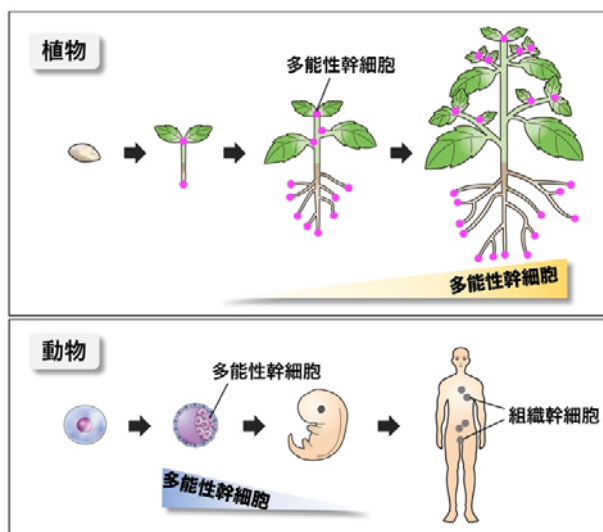


図1. 植物と動物の多能性幹細胞の違い

【本領域の内容】

*in vivo*において植物が多能性幹細胞を増やし維持するメカニズムを明らかにするために、植物幹細胞の分裂や新生を制御するシステムと、幹細胞の多能性やゲノム恒常性を維持する制御系を解明します。まず、ホルモンによる幹細胞分裂の制御、中でも非対称分裂の制御機構を明らかにします。また、体細胞のリプログラミングにより幹細胞を新生する分子機構に迫ります。幹細胞性に関しては、多能性の消失を阻止する鍵因子の解析、および一過的幹細胞と恒久的幹細胞の比較により、クロマチン動態の制御系を解明します。さらに、幹細胞のゲノム恒常性を維持するための幹細胞再生機構、およびゲノム変異の蓄積を許容する植物独自の制御系の理解を目指します。これらの研究を推進することにより、植物幹細胞を体内で規則的に増やすシステムを明らかにするとともに、多能性幹細胞を *in vivo* で維持するための制御メカニズムを解明します。

【期待される成果と意義】

植物幹細胞は体細胞から容易にリプログラミングにより生成されます。また、多能性をもったまま長期にわたって維持されます。多能性幹細胞が分化へと向かうプロセスを坂道に例えると、植物の場合はその傾斜が動物よりも緩やかなため、脱分化や多能性の維持を比較的容易にできると考えられます。しかし、その傾斜を決める決定的要因は、多能性幹細胞を維持できない動物の研究からだけでは理解することができません。本領域で植物幹細胞とそれを取り巻くニッチの特性について理解すれば、このような多能性を支える基盤原理を明らかにできると考えられます。そして、永続的かつ旺盛な生命力を発揮する植物の生存システムの理解につながると期待されます。

【キーワード】

多能性幹細胞：生体を構成する様々な細胞に分化する能力をもつ細胞。
リプログラミング：すでに分化した細胞が未分化な多能性幹細胞の状態に戻ること。

【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度
1,166,500千円

【ホームページ等】

<http://www.plant-stem-cells.jp/>

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



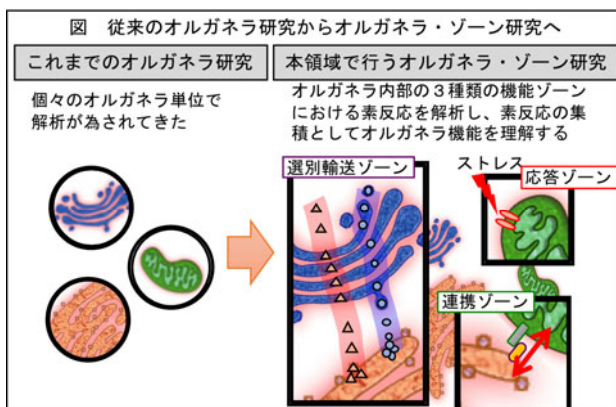
研究領域名 細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解説

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 しみず しげおみ
清水 重臣

研究課題番号：17H06413 研究者番号：70271020

【本領域の目的】

真核生物の細胞内に存在するオルガネラは、各々が高度に専門化された役割を分担している。イメージング技術などの急速な発展により、オルガネラ動態を精密に観察できるようになった結果、(1)1つのオルガネラの中に、異なる機能を担う複数の領域がダイナミックに形成されること、(2)オルガネラ機能の多くは、これらの領域における素反応の集積として発揮されること、が明らかにされつつある。本領域では、このようなオルガネラの限局された機能領域を「ゾーン」と命名し、従来のオルガネラ研究をオルガネラ・ゾーン研究へと深化させる。具体的には、個々のオルガネラ・ゾーンでの素反応やゾーン間の相互作用を明らかにすることによって、オルガネラの機能や役割をより深く、より正しく知ると共に、様々な細胞現象や生体応答をオルガネラ・ゾーンから読み解く。



【本領域の内容】

本領域では、各オルガネラ内部に形成される「応答ゾーン」「連携ゾーン」「選別輸送ゾーン」の3種類のオルガネラ・ゾーンを解析する。「応答ゾーン」は、様々なストレスに対応してオルガネラの一部に形成され、特定の機能を有する領域である。「連携ゾーン」は、ミトコンドリアと小胞体など、複数の異なるオルガネラが接触し、物質交換や情報交換を行なう領域である。「選別輸送ゾーン」は、小胞体やゴルジ体の内部に存在し、分子輸送を担う領域である。これまで、蛋白質の修飾と選別輸送は、小胞体から、*cis*, *medial*, *trans* とゴルジ体を経由する間に糖鎖などの修飾が付与され、トランスゴルジ

ネットワーク (TGN) で輸送先が決定されると漠然と考えられてきた。ところが、実際の小胞体やゴルジ体の内部は、個々の分子修飾を行う複数の選別輸送ゾーンが槽を跨いで存在しているものと考えられる。即ち、個々の分子は、これらの選別輸送ゾーンを経由することによって、適切な場所に運搬されるのである。

本領域では、これらのゾーンを形成する分子の同定、ゾーン形成機構の解明、ゾーン形成の時空間解析、ゾーンの生物学的役割の解明を行う。さらに、様々な細胞機能の発現において、複数のゾーンがどのように有機的に連携しているかを明らかにし、これらの連携が破綻して生じる生体制御の異常あるいは病態形成機序を解明する。これらの研究によって、オルガネラ機能／動態の本質的な理解を目指す。

【期待される成果と意義】

本研究によって、オルガネラ応答の実態や、複数のオルガネラ間の有機的連携の実態を明らかにできる。また、小胞体やゴルジ体を複数の選別輸送ゾーンの集合体として捉え直すことにより、細胞内分子輸送システムを解明する。さらに、オルガネラ・ゾーンという概念を確立することにより、オルガネラ解析のスタンダードを、オルガネラそのもののから、オルガネラ・ゾーンの解析へと深化させる。本研究の成果は、細胞の機能ユニットであるオルガネラの役割を、よりミクロの立場から定義し直すものであり、細胞生物学に格段の発展と飛躍的な展開をもたらす。

【キーワード】

オルガネラ、超解像顕微鏡、細胞生物学

【研究期間と研究経費】

平成 29 年度－33 年度
1,214,600 千円

【ホームページ等】

<http://www.organellezone.org>

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



研究領域名 性スペクトラム - 連続する表現型としての雌雄 -

徳島大学・先端酵素学研究所・教授 たちばな まこと
立花 誠

研究課題番号：17H06423 研究者番号：80303915

【本領域の目的】

雌雄は一般的に二項対立的な表現型、すなわちオスとメスとの異なる二つの表現型と捉えられてきた。ところが、遺伝子改変動物の表現型、ヒト性分化疾患の症例、そしてさまざまな野生動物の観察の結果から、典型的な雌雄の間に位置する性の表現型の存在が浮き彫りになってきた。このような観点から本領域では、雌雄を旧来の二項対立的な表現型ではなく、連続する表現型（スペクトラム）として捉える新たな見方を提唱する。この見方を裏付ける、性スペクトラム上の定位（オス化・メス化の度合いの決定）とその位置の移動（性転換など）をもたらす分子機構を明らかにする。

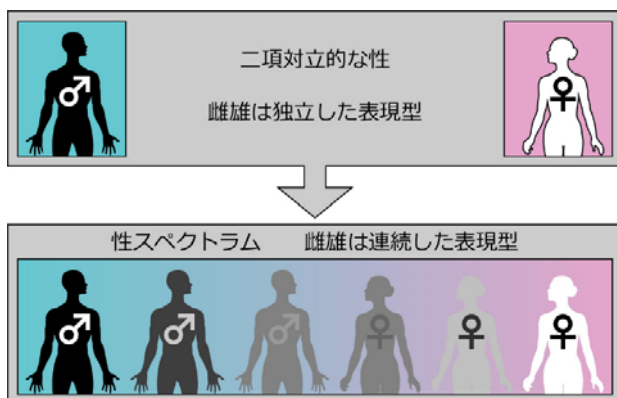


図1 性スペクトラム

【本領域の内容】

本領域では、性を連続した表現型（スペクトラム）と捉え、定量的に性を評価するパラメーターを設定し、その成立機構を明らかにする。例えば、性染色体上の遺伝子や性分化関連遺伝子の転写産物の量、それらのエピゲノムの構造、性ステロイドの産生量やその受容体の活性、性差を示す代謝活性など、研究対象に応じたパラメーターが設定可能であり、これらの値に基づいてオス化あるいはメス化の度合いを定量的に解析する。このようにして定量的に示される性は、遺伝・内分泌・環境によって影響を受けると想定され、A01 遺伝要因と性スペクトラム、A02 内分泌要因と性スペクトラム、A03 環境要因と性スペクトラムの三つを研究項目に設定した。細胞レベルの性は主に性染色体上の遺伝子による遺伝的基盤によって自律的に成立し、器官や個体レベルの性は内分泌による作用で同調する。遺伝要因と内分泌要因によって成立する性スペクトラムは、様々な環境刺激によって修飾・攪乱される。これら三つの要因が細胞・器官・個体の各階層における性をスペクト

ラム上の定位と移動をもたらす分子機構を明らかにする。

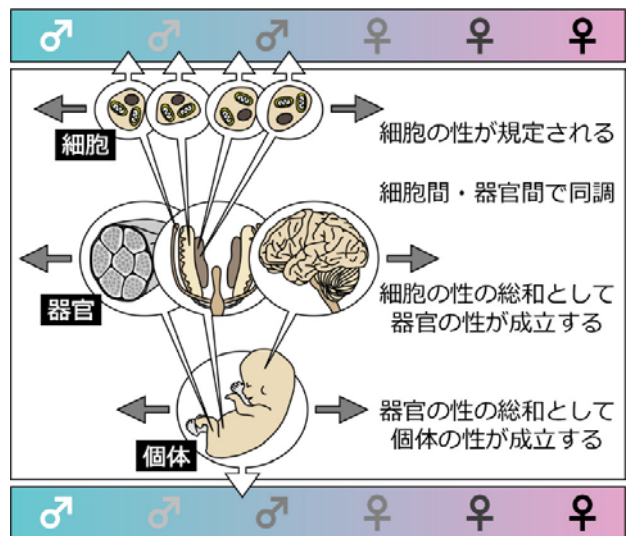


図2 性スペクトラムにみられる階層性

【期待される成果と意義】

連続する表現型として性を理解することで、魚類の性転換など、二項対立的な性の理解からは説明が難しかったさまざまな性の現象にも普遍的な説明を与えることが可能となる。連続する表現型として定量的に性を解析することは、性の再定義にもつながる。このような学術的な意義に加え、以下の2点の波及効果が望まれる。第1は、性の文化的・社会的な理解を科学的根拠によって促進することが期待される点、第2は、性分化疾患の発症機序の解明、性差医学・医療の推進によって臨床医学に大きく貢献すると期待される点である。

【キーワード】

連続する表現型（スペクトラム）としての雌雄、性スペクトラム

【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度
1,144,600 千円

【ホームページ等】

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/sexspectrum/>