

【新学術領域研究（研究領域提案型）】
生物系



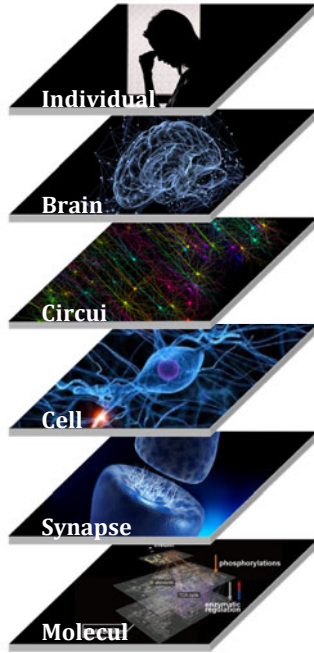
研究領域名 マルチスケール精神病態の構成的理解

群馬大学・生体調節研究所・教授 はやし たかぎ あきこ
林（高木） 朗子

研究課題番号：18H05428 研究者番号：60415271

【本領域の目的】

スケールが大きく異なる複数の階層の相互作用が本質的に重要な役割を果たすことを「マルチスケール現象」と定義するが、高次脳機能やその破綻である精神疾患は正にマルチスケール現象であり、ナノスケールからマクロスケールまでの各階層が原因であり結果でもある複合相関システムとして病態生理を実証しなければ、精神疾患の理解に到達することはできないと考える。すなわち、候補となる病態生理を階層縦断的に、そして構成的に理解することで、精神疾患の病態生理の因果律に迫ることが本領域の目的である。



(A03)が、仮説の検証を行う。例えば病因関連分子、シナプス、細胞を光操作などの摂動を加え、その結果生じる現象を分析し、仮説の尤もらしさを検証する。これらのアプローチ分類は各計画組織が主に開発を行うアプローチであり、各班は他のアプローチも必要に応じて柔軟に取り入れて、研究を推進する。このような自然科学における因果関係立証のプロセスを明確にすることで、各班の主となるアプローチの特長と限界を理解し、異種アプローチ班との有機的連携を強力に推進することが可能となる。具体的な研究計画としては、例えば、モデル動物や患者の死後脳から細胞種特異的に分取されたサンプルを、*in silico* モデリングで病態の要となり得る候補酵素を絞り込み、その酵素活性を光感受性に分子デザインし、モデル動物の脳内や疾患 iPS 細胞由来の目的細胞種で光操作し、多様な細胞種への波及効果を経時的に観察する。このような階層縦断的かつ種間横断的で多角的手法を用いたマルチスケール研究によって、ようやく精神疾患解明へ歩を進める可能性があると考えている。また、このような研究戦略は世界規模で見ても手つかずの領域であり、全く新しい次世代脳科学を展開することができるに留まらず、連結階層という異なる時空間をまたぐ新規の研究手法は、生物学としての革新性・創造性を持つと考える。

【本領域の内容】

領域目標を達成するために、異なるアプローチを用いる異種研究グループを効果的に配置する。データ駆動型アプローチ班 (A01) は、各階層のデータを総合的に採取・可視化する。データの中にはオミクス解析や大規模脳活動イメージングなどのビッグデータを含む。このようなデータを基に、アブダクションアプローチ班 (A02) が、病態生理の事象を最も適切に説明し得る仮説を *in silico* で導出する。すなわち、実験において観察された知見の集合から出発し、それらの事実についての最も確からしい、ないしは最良の説明へと推論する。ここで得られた仮説の真偽を検証するために必要となる新たな情報を得るため、仮説検証に力点を置いたアプローチ班

【期待される成果と意義】

これらの一連の研究により、統合失調症、うつ病、双極性障害、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 等の精神疾患の少なくとも一群について、分子・細胞・神経回路操作を行うことにより、個体レベルの行動という上位階層への因果関係が明らかになり、脳高次機能の作動原理にも迫ることができる。そして、精神疾患の病態生理を因果律に迫る研究デザインで探索するため、真に治療標的となり得る対象がボトムアップで提供できることが期待される。

【キーワード】

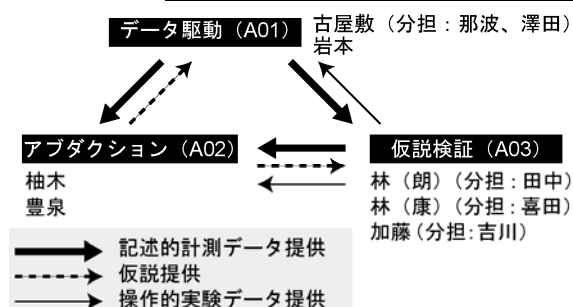
マルチスケール、精神病態、構成的理解、モデリング、トランスオミクス、因果律

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度～34 年度
1,212,900 千円

【ホームページ等】

<http://multiscale-brain.umin.ne.jp>
hayashitakagi888@gmail.com



【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



研究領域名 配偶子インテグリティの構築

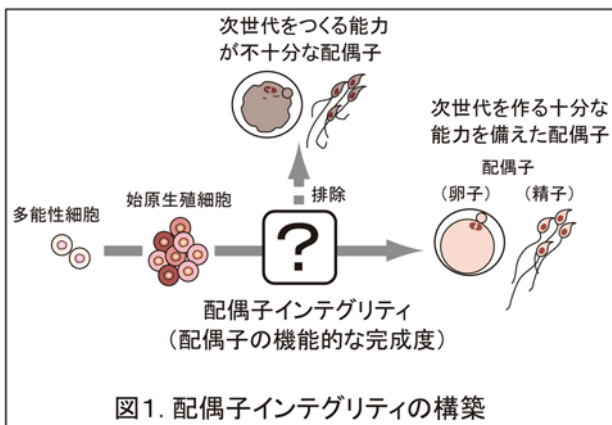
九州大学・大学院医学研究院・教授 **はやし かつひこ**
林 克彦

研究課題番号：18H05544 研究者番号：20287486

【本領域の目的】

生殖細胞系列は次世代の個体を作るために、様々な過程を経て、最終的に配偶子（卵子や精子）に分化する。配偶子は実質的には次世代の細胞であり、その品質は発生率や個体の健全性を左右する。本領域は、配偶子が形成される過程において、受精能や発生能を保證する機能的な完成度「配偶子インテグリティ」がどのように構築されるかを理解して、再構築することを目的とする（図1）。

最近、本領域の研究者らにより、体外培養で配偶子を産生する *in vitro* gametogenesis が報告された。しかしながら、産生される配偶子の受精能や発生能（いわゆる配偶子インテグリティ）は、生体内の配偶子に比べて極めて低いレベルにとどまる。本領域では、生体内の配偶子形成と *in vitro* gametogenesis との比較を通じて、配偶子インテグリティをつくる物質的基盤の解明、配偶子インテグリティを持つ細胞の選択機構の解明を行う。また、これらを体外培養で再構築することにより、高いインテグリティを持つ配偶子を産生する *in vitro* gametogenesis を確立する。このとき、配偶子インテグリティを（胚発生を必要とせず）予見的に評価する技術を開発し、これらの研究を加速させる。これらの革新的技術の確立により、基礎生物学・医学・畜産学・水産学等にまたがる新たな学術領域を創成する。



【本領域の内容】

本領域では、配偶子インテグリティを再構築する研究(A01)、配偶子インテグリティの予見技術の開発と物質的基盤を明らかにする研究(A02)、生体内において配偶子インテグリティを持つ細胞を選択する機構を解明する研究(A03)で構成される。

A01 では高いインテグリティを持つ配偶子を産生する *in vitro* gametogenesis を開発する。培養条件の検討のほか、生体内の生理活性物質の単離、新規培養デバイスの開発、支持細胞の再構築を行う。マ

ウスを基軸として、様々な動物種への応用を試みる。A02 では、最先端のイメージング技術や情報処理技術を用いた革新的な方法を開発し、配偶子のインテグリティを非破壊的に評価するシステムを開発する。これらの評価により仕分けされた配偶子を比較することにより、配偶子インテグリティの物質的基盤を解明する。A03 では、生体内の生殖細胞集団のサイズを、最新技術を用いて測定する。また、そのサイズの増減と相関する遺伝子発現を明らかにする。さらには、細胞集団サイズの制御の破綻が配偶子インテグリティに与える影響を明らかにする。

これらの研究を有機的に連動させることにより、生体内における配偶子インテグリティの構築機構への理解を深めるとともに、*in vitro* gametogenesis を革新的技術として確立する。

【期待される成果と意義】

配偶子インテグリティの物質的基盤の解明により、生殖細胞の品質を規定する分子の同定が期待される。また、細胞集団レベルでの配偶子インテグリティの構築機構の解明は、様々な動物種における生殖戦略や進化を考える上で重要な知見となる。一方で、*in vitro* gametogenesis が最適化され、多くの研究者が容易に再現できる培養システムが構築される。これにより配偶子の安定的な産生、発生率の向上が見込まれ、様々な実験に適合させることができる。これらは生殖細胞研究における新しい概念や方法論を確立するほか、ヒトの *in vitro* gametogenesis の是非を議論する上での科学的根拠を提供する。

【キーワード】

配偶子インテグリティ、発生能、体外培養、細胞の非破壊的評価、細胞選択

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度－34 年度
1,181,700 千円

【ホームページ等】

<https://www.gamete-integrity.com>

【新学術領域研究（研究領域提案型）】
生物系



研究領域名 遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授 きむら ひろし
木村 宏

研究課題番号：18H05526 研究者番号：30241392

【本領域の目的】

多細胞生物で一つの個体を構成する全ての細胞は基本的に同一の DNA 塩基配列を持っていますが、個々の細胞で異なる遺伝子が発現することにより、異なる形質を持つようになります。遺伝子発現の制御は、発生・分化のみならず、ほとんど全ての生命現象の基盤であり、そのメカニズムの解明は生物学の最重要課題の一つであるといえます。

真核生物の細胞核 DNA はヒストンとともにヌクレオソーム構造を形成し、それが集まってクロマチンを形成しています。最近、遺伝子発現の制御にこのクロマチンの構造が重要であることがわかってきました。しかし、実際に生きた細胞の中でどのように遺伝子が制御されるのか、という問題はまだ未解明であり、国際的にも大きな課題として残されています。それは、生細胞でのクロマチン状態を計測する技術がほとんど無かったことによります。本領域では、独自に開発した計測技術を用いて、この問題に答えていきます。特に、クロマチンが潜在的に持つ遺伝子制御能力を「クロマチンポテンシャル」という新しい概念で捉えて、その実体を明らかにすることを目的としています（図1）。つまり、不活性化状態や待機状態にあるクロマチンがどのように形成され、それらがどのように転写のされやすさを規定するのかということを実験的に明らかにすることで、遺伝子発現制御のメカニズムを理解していきます。

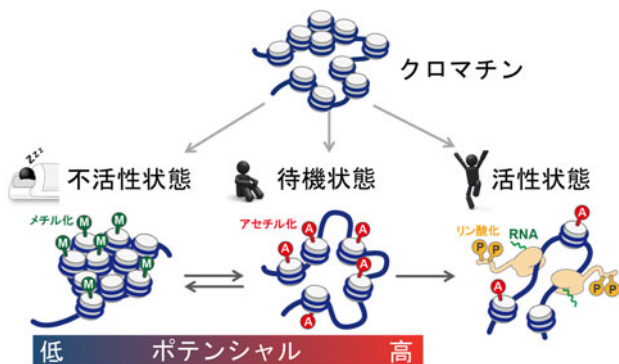


図1. クロマチンポテンシャルの概念図

【本領域の内容】

クロマチンの状態は様々な階層で制御されると考えられます。例えば、ヒストンの翻訳後修飾やバリエーション置換、凝縮状態、クロマチンドメインや核内コンパートメント、核内構造体との相互作用、あるいは、細胞核内の物理的要因などです（図2）。そこで、本領域ではそれぞれの階層における専門性と高度な解析技術を持つ研究者を結集して、研究を進めます。これらのクロマチン状態と転写との因果関係

を示す定量データが現在圧倒的に不足しているため、本領域では、計測を最も重視します。各階層でのクロマチン状態と転写の計測を行い、また、クロマチン構造の再構成や理論モデルの構築を行いながら、それぞれの階層の重要な因子の同定や転写制御への寄与度合いを明らかにしていきます。遺伝子発現が大規模に変化する初期胚発生や細胞分化に着目し、クロマチンポテンシャルの解明を目指します。

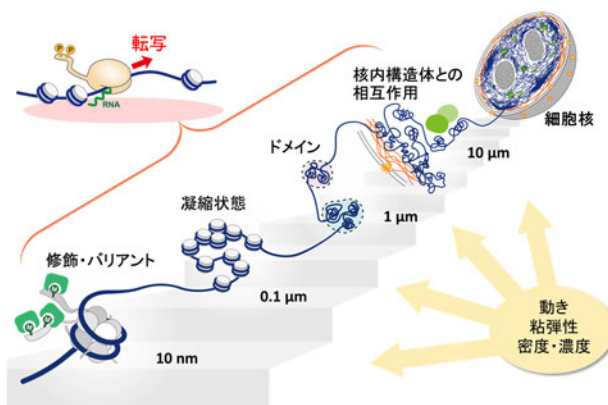


図2. クロマチンポテンシャルを規定する様々な階層

【期待される成果と意義】

クロマチンポテンシャルの実体解明により、クロマチン状態から発現が予測できるようになることを目指しています。これにより、遺伝子発現制御の普遍的メカニズムの理解に大きく貢献し、さらに、細胞運命の予測や人為的な遺伝子制御を介した分化や脱分化など細胞の自在な制御や設計に道を拓くことができると考えています。また、本研究による計測定量データは、学術的にも、発現制御の理論構築や細胞核のモデリングなどに貢献します。

【キーワード】

クロマチン：真核生物の細胞核の大部分を占めるDNA、蛋白質、RNA などからなる高次複合体。主な成分はDNA とヒストン蛋白質。

【研究期間と研究経費】

平成30年度－34年度
1,181,500千円

【ホームページ等】

<http://www.nibb.ac.jp/potential/>
hkimura@bio.titech.ac.jp