

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： データ駆動型解析による多細胞生物の発生メカニズムの解明
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者

大浪 修一（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）

主たる共同研究者

川上 浩司（京都大学大学院医学研究科 教授）

小山田 耕二（京都大学学術情報メディアセンター 教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

本研究の最大の成果は、生物のオミックス解析において、これまでデジタル化と自動化の遅れから満足には取り扱われてこなかったフェノーム・データの自動取得を可能にし、発生過程やガン細胞、iPS細胞などの動態機構の解明に必要なオンリーワンの革新的基盤技術を構築したことであり、今後のこれらの分野での発展に大きく寄与する成果を達成したと高く評価する。これを用いて、線虫胚発生の64細胞期までのデータ駆動モデルを構築することに成功している。具体的には以下の成果が重要である。①4次元微分干涉顕微鏡画像の高度画像認識により、胚発生に必須な全遺伝子（350遺伝子）に対するノックダウン胚の細胞核分裂動態の4次元計測データ多重複度コレクションを構築した。細胞核と細胞膜を蛍光標識した線虫胚の4次元高速共焦点顕微鏡画像から細胞核と細胞膜の動態を自動計測する装置を開発し、1-90細胞期までの細胞核/細胞膜動態の4次元計測データ多重複度コレクションを構築し、1-64細胞期までの細胞核・細胞膜動態に関する表現型発現因果関係ネットワークの推定に成功した。これらのデータを統合データベースSSBDとして構築し公開し国際連携プロジェクトを立ち上げた。SSBDはNature誌の取材を受け国際的に高い評価を受けている。②これら表現型発現因果関係ネットワークと遺伝子ネットワークをインタラクティブに表示し科学的発見を支援すると共に、線虫統合データベースWormbaseより抽出した文献情報や、これらから推定した遺伝子間、細胞間の因果関係も同時表示する統合可視化システムPheGeNetを開発した。これを用いて、27,174種のRNAi表現型や18種の機能未知遺伝子の遺伝子機能を予測した。遺伝子発現の時空間制御に関するデータリソースの開発も行い、胚発生必須遺伝子130遺伝子に対して蛍光タンパク質で標識した線虫株を作成し、遺伝子発現時空間パターンを4次元高速共焦点顕微鏡で記録した大規模画像データコレクションも構築した。これらの手法により、遺伝子の時空間発現動態と表現型発現動態の因果関係推定が実現され、より予測精度の高いデータ駆動型発生モデルの構築が可能になる。線虫の一生を組織レベルの高解像度でライブ撮影するマイクロデバイスも開発し、これを、マウス等の高等生物やオルガノイド等に展開するための技術開発や、近年注目を集めている細胞核の4次元構造の生理機能の解明に展開するための技術開発も行った。③染色体の3次元構造に関するHi-Cデータから、4次元の染色体動態シミュレーションを可能にする理論とソフトウェアを開発した。これにより細胞核の構造と生理機能の解明の飛躍的前進が期待される。当初計画をはるかに上回る国際的にも顕著な成果が得られたと高く評価する。

（2021年12月追記）

本課題は、新型コロナウイルスの影響を受け、3ヶ月間期間を延長し、蛍光タンパク質標識線虫株の樹立と、4次元高速共焦点顕微鏡画像データの取得、および、これらのデータを活用した遺伝子発現動

態一細胞動態間の因果関係を推定する手法の開発を実施した。

その結果、新たに 43 遺伝子分の蛍光タンパク質標識株の作成に成功し、これらの GFP 標識株についても、時空間遺伝子発現パターンの撮影を行ない、CREST 全期間中では、合計 173 遺伝子分の蛍光タンパク質標識株の作成に成功した。これは胚発生必須遺伝子の約 50% (173/350)、第1分裂以降の胚発生に必須な遺伝子の約 64% (173/270) に相当する。これらをデータ・ライブラリ化したことにより、胚発生メカニズムの完全解明に至る重要な貢献を行った。