

## ERATO 長谷部分化全能性進化プロジェクト中間評価報告書

【研究総括】 長谷部 光泰 (自然科学研究機構基礎生物学研究所／教授)

【評価委員】(あいうえお順)

篠崎 一雄 (理化学研究所植物科学研究センター／センター長)

田坂 昌生 (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)

中村 研三 (名古屋大学大学院生命農学研究科／教授)

西村 いくこ (京都大学大学院理学研究科生物科学専攻／教授)

### 評価の概要

ERATO 長谷部分化全能性進化プロジェクトは、植物が有する高いリプログラミング能の根源を探求することを目的とし、基礎生物学研究所長谷部教授を研究総括として 2005 年 9 月にスタートした。リプログラミングに関わる重要因子の同定やそれに基づいた植物の高いリプログラミング能の原因の解明が期待され、大いに推進すべき研究プロジェクトである。

本プロジェクトは、高効率のリプログラミング能を有するヒメツリガネゴケを研究対象に据え、この植物をモデル植物として研究する為の技術基盤の確立と本植物を用いた系統的かつ網羅的な解析を行なうものである。中間段階における研究進捗は予想以上のものであり、プロジェクト発足からの 3 年間半を経過した現時点で、ヒメツリガネゴケの技術基盤の確立がほぼ終了している。生命科学における最先端の技術が同じ生物材料で一挙に利用できる体制を確立できたことは大きな成果であり、今後の研究の進展に大きなメリットとなることが予想される。また、創出された成果には汎用性の高い有用な技術が多く含まれており、その点においても重要な意義を有するものである。技術基盤整備の中には開発途上とも言える次世代シークエンサーの導入及び解析法の確立も含まれるが、いち早く導入に踏み切り、導入から 1 年弱の短期間で、強力な研究手法の確立に成功した点も高く評価できる。本プロジェクトでは、研究活動の一環として、こうした汎用性の高い技術を内外の研究者に積極的に広めていく努力を行なっているが、日本のサイエンスを発展させる上で極めて重要な活動であり、評価委員一同、敬意を表したい。

本プロジェクトの目標は分化全能性の理解にあり、上記のような基盤整備を進めつつ、それらの新しいモデル系と研究技術を使った分化全能性の解析を進め、特筆すべき優れた成果が創出され始めている。そうした成果の中には、今まで知られていなかった興味深い因子や現象についての成果など、プロジェクトの命題の解明に向けた重要な研究シーズが含まれている。

上記のようにプロジェクトの進捗は良好であり、技術基盤の整備状況及び研究シーズの創出状況、及びプロジェクトの人的リソースを総合的に評価すれば、残る 2 年で独創的かつインパクトの強い成果が創出されることが十分に期待でき、プロジェクトは今後もサポートされるべきものということができる。これらにより、本プロジェクトは優秀な水準にあるものと評価される。

## 1. 研究プロジェクトの設定および運営の現状と今後の見込み

### 1-1. プロジェクトの全体構想

高等生物の分化した細胞が、リプログラミングを経て多能性幹細胞に転換するメカニズムの解明は、再生医療や農作物品種改良などへの応用の期待もかかる生命科学の重要課題の一つである。特に、傷害などの単純な刺激によって葉や根の細胞が脱分化を経て個体を再分化する植物の高い分化全能性は、育種に利用され、古くから多くの研究者が多様な植物種を使って研究してきたが、決定的進展が得られないまま現在に至っている。

ヒメツリガネゴケ茎葉体の切断面の細胞が、高い効率で多能性幹細胞化することの発見に端を発した本研究プロジェクトでは、基礎生物学研究所の長谷部光泰教授を研究総括として、そのリーダーシップの下に、若手の植物細胞生物学者、分子生物学者、情報生物学者を集めた分野融合的な研究体制を構築した。1) 培養の容易さ、組織や細胞の均一性、多能性幹細胞への転換の高い効率と同調性、明暗などによる転換調節が可能など、リプログラミング研究の対象としてこれまでにない極めて有利な実験系を確立し、2) 代表者を含む国際チームで達成されたばかりのゲノム解読情報に加えて、可視化技術を使った個別細胞レベルでの解析法、幹細胞関連遺伝子カタログ化、digital expression、ChIP-seq、網羅的逆遺伝学手法などの最新の遺伝子レベルの解析法を導入し、全体として従来の分化全能性研究になかった極めて斬新で挑戦的な内容の研究となっている。加えて、3) 本研究のヒメツリガネゴケでの成果を基に、シロイヌナズナやイネなどのゲノム解析で先陣を切る高等植物や動物と比較することでリプログラミングの進化的側面までもが明らかになると期待され、戦略目標「代謝調節機構解析に基づく細胞機能に関する基盤技術の創出」に資する研究成果が期待できるものである。

### 1-2. プロジェクトの枠組みや研究体制、および研究活動の状況

本プロジェクトは「バイオイメージング」、「逆遺伝学とケミカルジェネティックス」、「インフォマティクス」、「オミックス」といった手法を基にしたグループから構成される。「バイオイメージング」、「逆遺伝学とケミカルジェネティックス」、「オミックス」グループは基礎生物学研究所内のERATO研究実施場所に設置され、「インフォマティクス」グループは金沢大学に設置された。4つの研究グループが、「実験系」、「外部刺激」、「細胞内環境変化」、「細胞周期」の研究項目にそれぞれが得意とする切り口で取り組む本プロジェクトの研究体制は、領域融合的でユニークなものである。金沢大学のバイオインフォマティクスグループとはテレビ会議システム等により密な連携を取りながら一体として研究活動を推進している。その結果、これまでの3年間でヒメツリガネゴケをモデル植物として研究する為の技術基盤を確立するまでに至った。2007年度には次世代シーケンサーをいち早く導入し、その機能を最大限引き出す研究手法の開発にも成功した。ウェットの実験科学者と情報系の研究者とが一体になって取り組むことが功を奏したことが見て取れる結果である。

本プロジェクトで開発した技術は、他の生物にも適応できる汎用性の高いものである。これらの基盤整備を行いながらも、着実にその後の研究の発展につながる多くの新しい発見が行われてきた。4つの研究グループのアクティビティーは非常に高く、それぞれが思う存分に活躍して、それぞれ出身が異なる優秀な若手グループリーダーが密接なコミュニケーションのもとに研究を進め、本プロジェクトの目的にマッチした解析手法を開発しており、通常の研究環境では得られない分野融合的な成果を生み出したものといえよう。これは長谷部総括のリーダーシップが存分に発揮されたことの証しでもある。残る2年の研究期間で、独創的かつ影響力の大きい研究成果が創出されることが十分に期待できるので、ここで開発した技術基盤の上に、さらに強力に研究を推進することを期待する。

[研究プロジェクトの設定および運営と今後の見込み]

a (的確かつ効果的である)

[研究活動の状況]

a (良好な研究展開を示しており、今後にも期待できる)

## 2. 研究成果の現状と今後の見込み

### 2-1. バイオイメージンググループ

本グループは、可視化技術を使った個別細胞レベルでの解析法の構築により、幹細胞化を現象論的に解析することを目的とする。本グループは、現在までの間に、葉細胞幹細胞化の経時観察法、葉細胞幹細胞化実験法の確立を行い、さらに、ボンバードメントを用いたシステムックサイレンシング手法の確立も行うなど、植物発生生物学的手法、遺伝学的手法、イメージング手法を組み合わせ、本プロジェクト全体の基盤の確立に大きく貢献した。そして、それを基に、幹細胞化に光が重要な働きをすること、単細胞から幹細胞が形成できること、幹細胞は周りの細胞が幹細胞化するのを抑えることなどの基本的で非常に興味のある現象を明確に導出することに成功した。特に、幹細胞化抑制因子の探索では既に重要因子の同定に成功しており、他の生物では全く見つかっていない幹細胞形成に関する新しいパラダイムが見つかる可能性がある。また、イメージング技術を導入することで個別の1細胞レベルの追跡が可能とし、実際に多能性幹細胞に転換しつつある細胞をそれ以外の細胞と区別して解析することを可能にしたことは本プロジェクトにとって大きな強みとなっている。これらはヒメツリガネゴケならではの研究成果と考えられ、その点においてヒメツリガネゴケをモデル植物として採用した当初の目論見が功を奏した形となっている。

現在は、これらの現象の分子機構を明らかにする為に、光レセプターの同定、幹細胞抑制因子の探索を行っている。既に、転換過程での核膨潤、細胞間幹細胞化抑制機構、自律的オーキシンシグナルの発動など、多くの重要な発見があり、今後の展開が期待できる。

### 2-2. 逆遺伝学グループ

本研究グループは、基本的な分子遺伝学的実験法の確立と遺伝子ターゲッティングサイト探索手法の確立、条件的遺伝子欠失系の確立、遺伝子発現誘導系の確立を試み、リプログラミングに重要な因子を探索することを目的とする。従来ヒメツリガネゴケは順遺伝学的な手法が取りにくかった為に逆遺伝学的な手法の早急な確立が急務であったが、本研究グループにおいても、プロジェクト発足から中間評価までの期間の中で、およそ必要な全ての技術基盤を整えるに至っている。

本研究グループでは、上記手法に加えて、ケミカルジェネティクス的手法を用いた幹細胞化に関わる因子の探索も行なっている。既に幾つかの興味深い化合物の同定に成功しており、今後はその標的因子の探索を通して幹細胞化の分子メカニズムの解明に期待が高まる。得られた因子群を絞り込んで研究を深めていくことで残りの研究期間を有効に活用し、最大の成果を出すことを期待する。

### 2-3. インフォマティクス・進化グループ

本研究グループはバイオインフォマティクスを担い、本プロジェクトの技術基盤を支えるグループである。現在までに、ゲノム情報整備、転写因子遺伝子の進化系統解析、幹細胞化関連遺

伝子カタログ化、SOLiD 配列解析、デジタル遺伝子発現解析（DGE 解析）による mRNA 動態、修飾ヒストン ChIP-seq とその解析のための NCAT、さらには、次世代シーケンサーから得られる情報を解析する為の基盤整備など、他のグループを情報学的手法により強力にサポートした。いずれも高い完成度で整備するに至っているが、網羅的に得られる膨大な生の情報を常にグループ内の皆が利用可能とするための基盤整備が行なわれていることも特筆すべきである。このような環境を整えてきたことが、プロジェクト全体の発展の基盤となったことは間違いなく、今後も、他のグループ、特にオミックスグループとタイアップして基盤整備を行うことが、本プロジェクトの発展にとって重要であると考えられる。

なお、インフォマティクスの人材養成は、いずれの国でも課題となっている。ここで培われてきた高レベルのノウハウ等をグループ外の人間にも伝えることは極めて重要かつ有効であると考えられ、これにより国全体のレベルアップに寄与することを期待したい。

#### 2-4. オミックスグループ

オミックスとは、ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクスなどの網羅的解析の総称である。本研究グループは特にオミックス解析によって分化に関わる細胞情報を網羅的に取得することを目的とする。解析に当たっては、インフォマティクス・進化グループとの密な連携をとりながら、SOLiD を駆使して DGE 解析や ChIP-seq 等のオミックス解析に精力的に取り組んでいる。幹細胞化過程での遺伝子発現パターンの変化についての DGE 解析では、切断後に発現が上昇する遺伝子を種々のヒストン修飾の ChIP-seq の結果と統合して解析を進めている。既に、幹細胞転換過程でのヒストンの特定のメチル化修飾と転写因子遺伝子発現の相関など、インパクトの強い成果が得られているが、これらの成果は他の刺激応答系の転写ネットワークやカスケードを明らかにしていく上でも威力を発揮すると期待される。なお、多数のヒストン修飾について ChIP-seq によるゲノムワイドな解析データは、シロイヌナズナでの現状を凌駕する植物で始めてのものであり、短時間にこのレベルにまで達成したことは特筆すべき進捗である。

本グループは4つのグループの中で最も研究員と技術員を多く抱えるグループであるが、グループリーダーは「研究グループをまとめるための役割」や「グループ間の連携を保つための要としての役割」を十分に果たせる能力を備えており、研究の推進力となっている様子が見える。また、開発した技術については、積極的に特許出願などを行っており、今後の利用促進にも期待したい。

[研究成果の現状と今後の見込]

- a (成果として良好であり、今後にも期待できる)

### 3. 総合所見

本プロジェクトでのテーマ設定、新しい領域への果敢な挑戦、各グループでの研究成果等を以上に述べてきたが、これらはヒメツリガネゴケのモデル植物としての可能性を明示し、基盤技術については一通りの整備が終了したものであり、今後のインパクトを期待できる成果となっている。本プロジェクトによって短時間でこれだけの最先端の技術が同じ生物材料で一挙に利用できる様に確立できた事は大きな成果であり、しかも本研究プロジェクトにこれらの技術が全て集約されていることは今後の研究の進展に大きなメリットである。

技術基盤の確立に加えて、プロジェクトの命題を解明するために重要な研究のシーズがいくつも見いだされており、研究プロジェクトの終盤に向けて、全ての条件が整ったと言える。このことに鑑みても、現時点が成果の収穫に向かっての研究の大きな転換点に位置付けられることは明らかであろう。今後は、これらの研究課題に対して効率よく研究を推進すると共に、その研究を通して得られた成果を公表することが重要であり、例えば、①各グループ間の連携を強めながら、確立した技術をそれぞれの研究グループで有効に使うことのできる研究体制の再構築を行うことに加えて、②研究テーマの絞り込みと重点化、研究グループ間の協調、流動化及び再編等による効率的な研究推進体制の再構築を行なうなど、研究体制についての戦略を明確にし、今まで同様あるいは今まで以上にリーダーシップを存分に発揮したプロジェクト運営を心がけることが必要となるであろう。

2009年2月28日に基礎生物学研究所で行なわれた成果報告により、研究の進捗状況ばかりでなく、各研究グループには優秀な研究者が揃っていることを伺うことができた。この研究グループが今までの蓄積を基に、さらに研究を効果的に展開すれば、期待を超える十分な成果が生まれるであろうことは評価委員一同が認めるところである。この意味で長谷部総括には、うまくプロジェクトをオーガナイズすることに期待する。そして、プロジェクト期間内に幾つかの突出した成果を公表することを期待したい。

〔総合評価〕 A (優秀な水準にある)

以上