

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 複合領域



研究領域名 細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御

(公財) がん研究会・がん化学療法センター・所長

ふじた なおや
藤田 直也

研究課題番号： 17H06324

研究者番号： 20280951

【本領域の目的】

人体は約 37 兆個の細胞により構成されているが、その細胞集団は均一ではなく、組織幹細胞より分化したダイバーシティに富む細胞から構成されている。ダイバーシティに富むことで、環境変化に耐える強靱な生体・臓器が構築・維持されるが、その一方でダイバーシティが破綻するとがんを含む各種疾患の発症へとつながることが示唆されている。ダイバーシティに富む細胞間の相互作用は非常に複雑であるため、これまでは統合的な解析が十分にこなされてこなかった。シングルセルレベルでのオミクスデータ取得が安価に可能になり、膨大なデータをビッグデータとして処理する手法も大きく進展しつつあるこの機会を捉えて、個々の細胞を分類するとともにダイバーシティに富む細胞間の相互作用を解析するための数理モデルの構築が必要である。

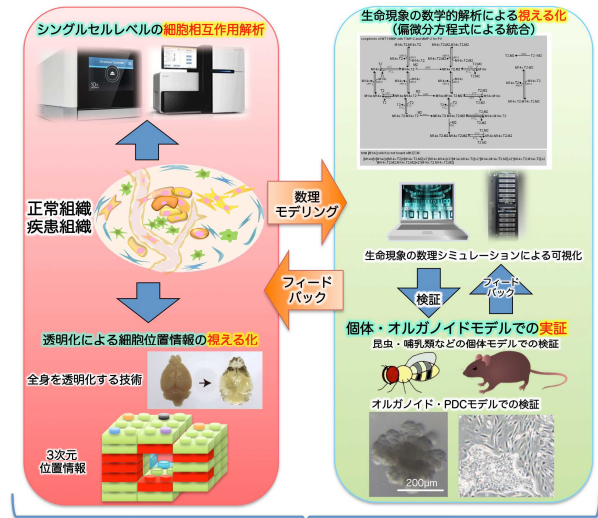
そこで本領域では、生物学の研究者だけではなく、数学・工学・情報科学・ゲノム生物学などの多様なバックグラウンドを持った研究者の領域横断的な連携により、生体・臓器の構築機構解明といった生命現象の根本原理解明につながる基礎的な解析や数理解析による理論構築を目指すとともに、基本分子や基本パスウェイの解明により疾病治療法を開発するといった応用的成果を挙げることを目指す。

【本領域の内容】

細胞社会ダイバーシティによりもたらされる細胞 1 個 1 個のゆらぎ（変化）や多種多様な細胞社会の相互作用やその維持機構を統合的に理解し、キーとなる分子やパスウェイを見出すためには、生物学者による個々の相互作用解析やシングルセルレベルでの定量的なオミクスデータの集積といった実験系研究だけでは不十分であり、多種多様な細胞間の相互作用といった複雑系を数学的に表現した数学者による数理モデルの構築といった理論系研究が不可欠である。

そこで、実験系研究である A01「細胞ダイバーシティ構築に関わる基本原理の解明」では、細胞社会ダイバーシティを生み出す幹細胞、分化、環境変化への適応機構に焦点を当てて、多種多様な細胞集団の相互作用による生体・臓器の形成・維持機構の解明を目指す。数理科学的な理論系研究である A02「細胞社会ダイバーシティの数理科学解析とモデリング」では、生物学的定量データに基づいたボトムアップ型の数理モデリングを行う。実験系研究である A03「数理細胞社会モデルの実証」では、構築された数理モデルの検証と最適化に向けて、数理モデルで見出されたキーとなる分子やパスウェイを変化させた際の組織・個体レベルでの変化を検証する。A01 から A03 に属する生物学・数学などを専

門とする研究者が一体となった連携研究により、生命現象に関わるデータ取得・数式に置き換えた数理モデリング・遺伝子改変動物・昆虫モデルによる検証といったサイクルを回し、生命現象を統合的に解析することが可能な数理モデルの構築を行う。



【期待される成果と意義】

本領域では、生物学と数学など多分野の研究者の共同研究により、多様な細胞間の相互作用といった複雑系の数理科学的解析と得られた数理モデルの検証をモデル動物・昆虫やオルガノイドモデルで検証していく。そのため、本領域の遂行により、個体・臓器の構築につながる細胞間相互作用ネットワークや細胞社会構築機構といった生命現象の根本原理につながる基礎的研究成果の創出が期待されるだけでなく、疾病治療法開発などにつながる基本分子や基本パスウェイといった手がかりを得ることや数理モデルを利用した革新的な医療技術開発といった応用的成果が得られることも期待される。

【キーワード】

ダイバーシティ：多様性
オミクス：遺伝子・タンパク質・代謝物などの生体データを統合して俯瞰的に解析する研究

【研究期間と研究経費】

平成 29 年度～33 年度
1,189,600 千円

【Grant - in - Aid for Scientific Research on Innovative Areas(Research in a proposed research area)】
Interdisciplinary Area



Title of Project : Integrated analysis and regulation of cellular diversity

Naoya Fujita
(Japanese Foundation for Cancer Research,
The Cancer Chemotherapy Center, Center Director)

Research Project Number : 17H06324

Researcher Number : 20280951

【Purpose of the Research Project】

A human body is estimated to be composed of 3.7×10^{13} cells. The cell population is not homogenous but is composed of diversity-rich heterogeneous cells differentiated from tissue stem cells. Such cellular diversity is important for the construction and maintenance of robust organs and tissues enduring environmental changes. So, it is speculated the collapse of the cellular diversity causes the onset and development of various diseases including cancer.

Since the inter-cellular interactions among diversity-rich cells are very complicated, the integrated analysis of the interaction has not been done so far. Recent developments of the technologies and analyzers decrease the cost to acquire omics data at the single cell levels and make it possible to analyze numerous amounts of data as big data. Taking this opportunity, we need to make 3D cell atlas and to create mathematical model to analyze the inter-cellular interactions within the organs and tissues.

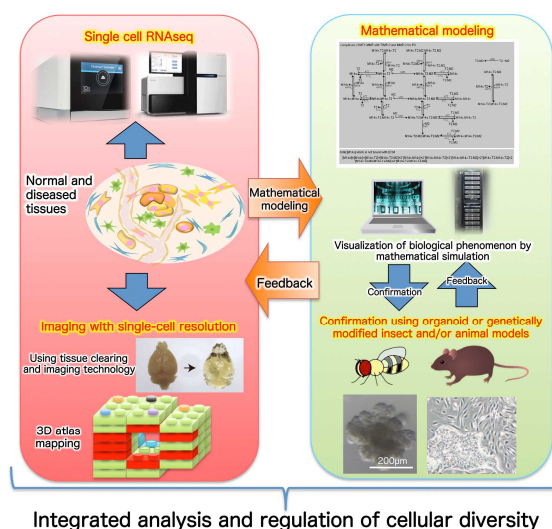
In this research project, we will clarify the basic principles of cellular diversity that are essential for the construction and maintenance of robust organs and tissues and their dysfunction in human disease through interdisciplinary collaborations among researchers who specialize in biology, mathematics, engineering, informatics and genomics. We will also develop novel mathematical models of cellular diversity and to identify therapeutic targets for treating diseases.

【Content of the Research Project】

Our research project consists of three research units: A01 “Analysis of basic principles of cellular diversity”, A02 “Mathematical analysis and modeling of cellular diversity” and A03 “Confirmation of mathematical model of cellular diversity”. In the A01 unit, we will perform molecular analysis of stem cells, cell differentiation and adaptation to environmental changes that are associated with construction and maintenance of robust organs and tissues. In the A02 unit, we will build mathematical models of cellular diversity using actual measurement data and will identify the key molecules and pathways by mathematical simulation. In the A03 unit, we will evaluate the accuracy of the key molecules and pathways identified in A02 unit by making genetically modified animals and insects.

Through interdisciplinary collaborations of the members in this research project, we are expecting to put forward the cycle of biological

studies, mathematical modeling and confirmation studies using animal or organoid models, to elucidate the novel key molecules and pathways involved in the onset and progression of disease.



【Expected Research Achievements and Scientific Significance】

Performing this interdisciplinary research project would enable us to achieve the comprehensive understanding of the fundamental principle of robust organ construction through cellular diversity. In addition, integrations of the research outcomes will lead to the identification of clues that are associated with disease onset, to the discovery of key therapeutic targets and to the innovation of therapeutic drug development and medical technologies.

【Key Words】

Omics: A research field focusing on the integrated analysis of biological molecules and metabolites.

【Term of Project】 FY2017-2021

【Budget Allocation】 1,189,600 Thousand Yen