



|        |  |                    |
|--------|--|--------------------|
| 領域代表者  | 大阪大学・生命機能研究科・准教授                                 |                    |
|        | 菊田 順一（きくた じゅんいち）                                 | 研究者番号:60710069     |
| 研究領域情報 | 領域番号：22B307<br>キーワード：イメージング、細胞コミュニティ、情報科学、人文社会科学 | 研究期間：2022年度～2024年度 |

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

人は、出生の瞬間から社会との関わりをもつ。家族、近隣住民、学校、会社、そして友人など、人は様々な「コミュニティ」に加わったり離れたたりしながら、**他者とつながり**を持ちながら一生を過ごす。このコミュニティの中でつながりは、人の社会行動や意思決定に大きな影響をおよぼす。

近年、生命科学の分野において、「**細胞社会**」というキーワードをもとに、生体組織内の細胞集団を人間社会に見立てた研究が行われてきた。しかしながら、社会科学で注目されている「**コミュニティ**」の視点が欠如していた。領域代表者もこれまで、生体イメージング技術を駆使して、生体内の細胞動態ネットワークの解析を行ってきた。一方で、生体内での生きた細胞集団の挙動を詳しく解析すればするほど、それらが一体どのような“論理”で統制されているのか疑問を持つようになった。そこで本領域研究では、**人文社会科学**の理論を組み込むという新たな挑戦により、1細胞レベルでの細胞動態から細胞組織全体へと一気に分析的視野を拡大

する生命科学の階層における従来の考え方に、「**細胞コミュニティ**」という中間層を新たな概念として導入することで、より構造的に細胞社会を捉え、最終的に**動的多細胞コミュニティを支配する基本原理**を解明する（図1）。

近年の社会科学では、個々のエージェントの動きにより強く影響するのは、社会全体のマクロ的状況よりも、むしろ局所的近隣の状況だということが認識されつつある。これは細胞集団の問題に変換すると、細胞同士の「**つながり**」に注目することを意味する。本領域研究は、近年の社会科学で注目されている数理解析手法を応用することで、細胞コミュニティの構造に対して個々の細胞がどのように反応するかを解析し、**細胞間**の**つながり**を軸に、動的多細胞社会を理解する新しい学理「**細胞コミュニティ学**」の創出を目指す。

生命科学の階層

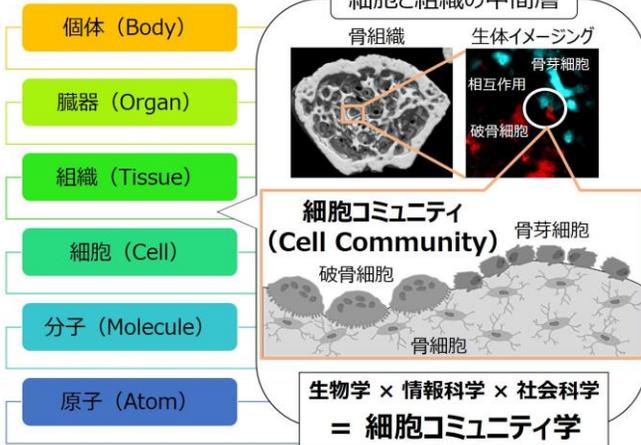
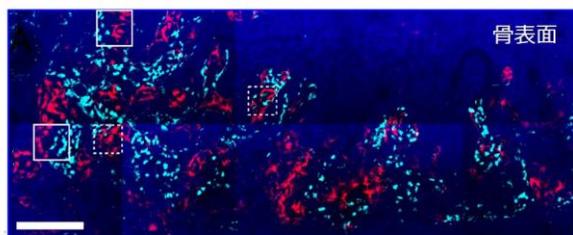


図1 動的多細胞社会の理解と「細胞コミュニティ学」の創出

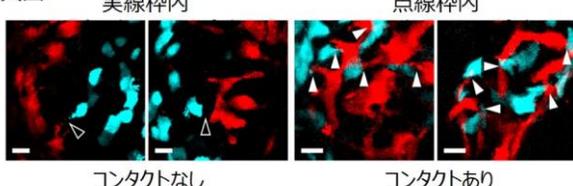
●研究の背景・目的

骨は、常に新しく生まれ変わるダイナミックな臓器である。古い骨を溶かす“破骨細胞”と新しい骨を造る“骨芽細胞”が互いに協調して働くことで、骨の構造が緻密に形作られている。私たちはこれまで、従来観察が困難であるとされてきた、生体骨組織内部を観察する生体イメージング技術を確立し、生きた破骨細胞（赤色）と骨芽細胞（水色）が**相互作用**する瞬間を捉えることに世界に先駆けて成功し、両者の物理的な細胞間接触が破骨細胞の機能を制御していることを解明した（Furuya, Kikuta, Seno, et al., *Nat Commun*, 2018）（図2）。さらに、生体イメージング画像を情報学的に処理し解析した結果、「破骨細胞と骨芽細胞は骨表面上でそれぞれ10細胞程度の**コミュニティ**を形成し、交互に局在すること」が分かった。

全体像



拡大図



コンタクトなし

コンタクトあり

図2 生体骨組織内部のイメージング解析

骨の生体イメージング研究により、従来の研究手法では知り得なかった知見が次々と明らかになり、骨代謝研究に新たな1ページが加わった。しかしながら、「破骨細胞と骨芽細胞のコミュニティはなぜ混ざらないのか」、「そもそも、なぜコミュニティを形成するのか」、など、**細胞コミュニティ間の「つながり」**に関しては依然として不明な点が多い。

従来の生体イメージング研究では、個々の1細胞の挙動を解析した研究がほとんどであったが、「**細胞コミュニティ**」の視点で俯瞰的に観察すると興味深い。1細胞毎の動きは複雑で一見ランダムに見えるが、全体としては実にうまく統率されているように見える。また、現在細胞の種類や状態は連続体（スペクトラム）として捉えられるようになってきている。これはすなわち、細胞を観察する技術の解像度が、何か単独の因子によって表現型を分類することが困難な水準まで高まりつつあることを示している。細胞社会の営みは要素還元的な方法のみで理解するには十分以上に複雑であり、適度に抽象化された方法によって行うことも重要であると考えられる。

本研究では、菊田と瀬尾がこれまで開発してきた生体イメージング画像の定量的・情報科学的解析手法の経験を活かし、(1) 生体内の時間の流れや細胞の隣接関係の情報を保持したまま、多細胞間でどのように遺伝子の働きが変化しているか、どのような方法でコミュニケーションが行われているかを量的・質的に解析するための基盤を確立するとともに、数理社会科学分野で集団の意志決定過程の数理モデリングを専門とする加藤が、(2) 社会変数構築と社会進化ダイナミクスの技術を用いて、細胞コミュニティの数理社会解析を試みる。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

### ● 研究領域の達成目標

骨は、骨格の維持にとどまらず、骨代謝、造血・免疫など生体機能の恒常性を維持する上で極めて重要な役割を担う。骨髄内には、役割の異なる多種多様な細胞が存在し、複雑な細胞間ネットワークを形成することで、日々多彩な生命現象が営まれている。例えば、骨の再構築(骨リモデリング)は、破骨細胞が古い骨を溶かすことから開始する。その後、骨芽細胞は溶かされた領域に新しい骨を形成し、自ら産生した骨基質に埋まって骨細胞へと分化して、骨リモデリングが終了すると考えられている。しかしながら、破骨細胞・骨芽細胞・骨細胞は互いにどのように協調して骨を形作っているのだろうか(図3)。

骨は、生体で最も硬い組織であるがゆえにシングルセル解析が難しく、骨の細胞社会が一体どのような“論理”で統制されているのかはよく分かっていない。本領域研究では、従来の個々の1細胞レベルでの解析を越えて、「**細胞コミュニティ**」という概念を導入し、生体内の生理的な環境を保持したまま、多細胞間の「**つながり**」を定量的に評価する新たなイメージング解析基盤技術を開発する。確立した技術を用いて、骨リモデリングに関わる各細胞コミュニティの時空間的相互作用を解析するとともに、社会科学の視点を取り入れた情報学的解析により、骨社会における細胞コミュニティを俯瞰的に理解し、**骨リモデリングを支配する基本原理**の解明を目指す。

### ● 研究領域の波及効果

#### 細胞コミュニティ学といった新たな潮流：

これまでの生命科学は、多彩な生命現象を要素還元的に「分子の言葉」で理解することを目指してきたが、本研究領域では発想を大きく転換することで、細胞と組織の中間層である「細胞コミュニティ」という概念を創出し、その挙動や集団内での意思決定様式を人文社会科学の知恵を取り入れて解析する新しい学問の潮流を生み出す。いまや生物学は様々な学問領域が重なりあい融合する“学問のるつぼ”である。本研究領域によって人文社会科学との本格的な連携を進めることにより、新たなライフサイエンスのトレンドにつながると期待できる。

#### 社会科学への波及効果：

「細胞コミュニティ」の解析を通じて、社会科学におけるコミュニティ理解を進展させることが期待される。コミュニティのメカニズムを理解することは、移民やマイノリティをいかに融和させるかといった社会課題に重要だが、これまで社会科学だけの知見では解決の糸口が十分には得られていない。多様性によって“るつぼ”化が一層進む社会を動かす、「見えざる手」の普遍的原理を、本研究領域によって可視化することで、問題解決に近づくことが期待できる。

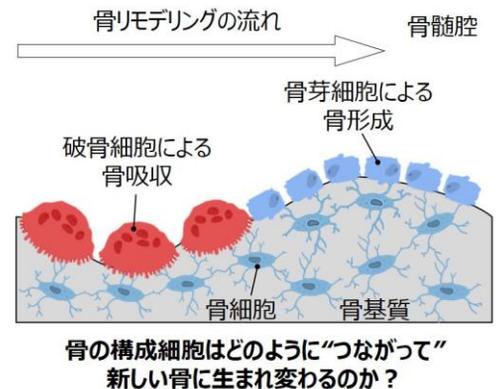


図3 骨リモデリングの概念図と本研究の問い