

科学研究費助成事業「新学術領域研究（研究領域提案型）」 研究概要  
〔令和4年度事後評価用〕

令和4年6月30日現在

機関番号：72602

領域設定期間：平成29年度～令和3年度

領域番号：4904

研究領域名（和文）細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御

研究領域名（英文）Integrated analysis and regulation of cellular diversity

領域代表者

藤田 直也 (FUJITA Naoya)

(公財)がん研究会・がん化学療法センター・所長

研究者番号：20280951

交付決定額（領域設定期間全体）：(直接経費) 1,194,400,000 円

### 研究成果の概要

本領域では生命科学の研究者と数学やバイオインフォマティクスの研究者が連携することで、生物学と数学の個別研究領域の統合に加え、臓器内微小環境の多様性やダイバーシティに富む細胞の相互作用、幹細胞を頂点とする階層性形成機構などを明らかにすることを目指した。ダイバーシティに富む細胞集団が外来刺激に対して強靱性を発揮するメカニズムを、最先端のシングルセル解析と組織透明化技術を利用することで時空間的に解明するとともに、そのデータから数理モデルを構築し、ダイバーシティに富む細胞間ネットワークの詳細や、細胞間ネットワーク破綻に伴う疾病発症、外的・内的刺激に対する適応機構などを明らかにすることを目標として異分野融合研究を遂行してきた。5年間の研究活動期間中を通して、本領域研究発足時に設定した A01 研究項目（生物学的アプローチで得られる細胞情報）、A02 研究項目（数理モデルの構築）、A03 研究項目（数理モデルの遺伝子改変動物、昆虫、オルガノイドなどを用いた生物学的な検証）を、総括班が主導する形で研究項目横断的に横串をさすようにチーム分けを行って研究を進めた結果、生命科学と数理学などを各々専門とする研究者間の相互理解と共同研究が想定以上に進展し、当初の計画を上回る成果を挙げるに至った。こうした領域内のチームを通じた融合研究の効率的な進展のために、技術講習会を開催して領域内で用いられる技術の統一化に注力してきたことも、異分野融合研究が進展できた要因の一つと考えている。実際に、臓器の透明化による病態時の各種細胞の空間的位置情報の可視化と数理モデル解析による客観的な評価手法の開発、さらには 3D 組織染色を組み合わせた臓器内の空間的位置情報と各種情報を組み合わせた定量細胞解析技術の開発、生体組織破綻に関与する分子に関する多次元時系列のタンパク質定量と数理モデル化、さらには数理モデルによるシミュレーション結果を元にした生物学的な検証、シングルセル解析データを迅速に解析できる最新解析プラットフォームの作成など、数多くの技術開発とその解析による新たな分子経路の解明などの成果を得た。また、計算機科学との融合によるコンピュータシミュレーションで、薬剤抵抗性がん細胞に対する新たな克服薬の推定と実証なども行われた。老化などの摂動に対する腸管や骨髄組織中の細胞の変動や分化を予測する数理モデルの確立と実証が行われるなど、細胞生物学や分子生物学の知見を元にした数理モデルの確立にとどまらず、その数理シミュレーションで明らかになった新たな知見から再び生物学へフィードバックして新たなシグナル経路や分子の発見につなげるなど、領域設定時に設定した生命科学と数理学の融合が想定以上に進展し、学術的にも社会的にも大きなインパクトを与えることができた。

研究分野： 腫瘍生物学、数理学、病態医化学、構造生物学、発生学

キーワード： 1 細胞解析、組織透明化、情報科学、数学、再生医療

#### 1. 研究開始当初の背景

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多種多様なダイバーシティに富む細胞から構成されている。こうしたダイバーシティに富む細胞が社会を形成していることが環境変化に耐えうる強靱な生体・臓器の維持と形成に重要な役割を果たしていることは疑いの余地がない。近年の分子生物

学的解析技術の急速な発展により、こうした細胞社会形成に関わる分子機構が個別研究により明らかにされつつあり、この分子機構を基にしたES・iPS細胞などからの臓器・組織構築といった再生医療への応用が推進されている。しかし、多様な細胞から構成されている立体的かつ機能的な臓器を試験管内で再構成することは当時の技術では不可能であった。このことは、臓器を構成している「細胞社会ダイバーシティ」の解明が未だ不十分であり、多種多様な細胞より構築されている臓器の成り立ちを統合的に理解し、その相互作用を制御するといった新たな視点での基礎研究を進めていく必要があることを示している。臓器内にある細胞は、たとえ同一環境に置かれていたとしても分裂や増殖などでその状態を絶えず変化させており、細胞間相互作用によってもその細胞状態は刻一刻と変化している。臓器は、こうした細胞1個1個のゆらぎをも包み込むロバストな組織であるが、そのゆらぎを支えられなくなった時に臓器異常(疾患)が生じると考えると、各種病態や老化などにおいても、「細胞社会ダイバーシティ」の異常が関与している可能性が示唆される。よって、「細胞社会ダイバーシティ」を統合的に理解することは、未だ明らかになっていない生体・臓器の構築機構解明といった基礎的研究成果が見込まれるだけでなく、再生医療のさらなる進展や疾病治療薬の創成といった応用的研究成果へと発展していく可能性がある。しかし、「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、生命科学を専門とする研究者による個々の細胞間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が不可欠であった。膨大なデータをビッグデータとして解析する技術的な裏付けが整いつつあり、スパコンの能力向上や人工知能ソフトウェアも目覚ましく進歩しており、電力システムや産業システムなどの複雑系の数理モデリングだけでなく、脳やがんなどの生命現象を対象にした数理モデリングも盛んに行われている研究開始当初の状況から、数学者による数理モデル構築は今後の生命科学の発展に大きく寄与することが期待された。

## 2. 研究の目的

本領域研究では、生命科学の研究者と数学やバイオインフォマティクスの研究者が連携し、生物学・数学・情報科学・ゲノム生物学など各分野を融合させることで、細胞社会ダイバーシティ構築機構を統合的に解明することを目的とする。また本領域研究では、数理モデリングで見出されたキーとなる分子やパスウェイを調節した場合の変化を組織・個体レベルで検証する発生学を専門とする研究者も加わっており、生物学と数学の研究者の共同研究により構築された数理モデルの実証も目指した。具体的には、生命科学系研究者が主体の「A01 細胞ダイバーシティ構築に関わる基本原理の解明」研究項目、数理科学系研究者が主体の「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」研究項目、発生学やバイオインフォマティクスの研究者が主体の「A03 数理細胞社会モデルの実証」研究項目と、専門性から便宜的に3つに分けた研究項目を設定し、各研究項目の個別的研究だけでなく、各研究項目を横断するような連携研究を促進するようなチームを総括班が主導する形で本領域研究を推進することを目標とした。

## 3. 研究の方法

A01 研究項目では、正常及び腫瘍組織のシングルセル RNA-seq により遺伝子発現プロファイルを取得し、数学者と共同で数理解析を行うことにより、幹細胞から細胞社会多様性が形成される機構を明らかにする。特に、組織透明化技術に3次元イメージング技術を組み合わせ、「細胞社会ダイバーシティ」を時空間的に観察・解析した。

A02 研究項目では、各研究班で遂行される幹細胞分化あるいは臓器・個体の形成等、多様な制御モードへスイッチする大規模分子経路ネットワークのモデル構築に向けて、数理科学的な解析およびシミュレーションを実施した。

A03 研究項目では、数理モデリングで得られたキーとなる分子あるいはパスウェイを欠損あるいは変化させたショウジョウバエ個体、オルガノイド、遺伝子改変マウスを用いることで、「細胞社会ダイバーシティ」の恒常性維持機構と、その変化により生じる病態解明の実証実験を行った。

## 4. 研究の成果

領域研究発足時には、研究の専門性に応じた3つの研究項目を設定した。なお、領域研究の遂行に当たっては、総括班が主導する形で、研究項目横断的に異分野融合研究が進むようにチーム分けを行って研究を進めた。その結果、個別研究のみならず異分野融合研究が想定以上に進展し、当初の計画を上回る成果を挙げることに繋がった。主な研究成果を以下に記載する。

(1) 研究項目 A01:細胞ダイバーシティ構築に関わる基本原理の解明

A01 班では、A01 班内同士での共同研究だけでなく、後述する A02 あるいは A03 班と連携して研究を進めることで、1細胞解析技術を用いて新規分子/遺伝子の発見や阻害剤の発見につなげただけでなく、個体・臓器透明化技術の開発などで多くの成果を挙げた。

秋山班(分担:林)では、シングルセルごとの遺伝子発現プロファイルから数理科学的手法によって細胞と組織の構築・機能の関係にアプローチし、生物学のみでは見出すことが難しい生命現象を記述するために必要な新規の因子や法則性、基本原理の発見を目指して研究を進めた。こ

れまでに ①卵巣がん幹細胞の特徴を有する細胞群が多く、多様性が高い腫瘍ほど予後が不良なこと、②薬剤処理によって腫瘍中の免疫細胞が抗腫瘍的に変化すること、③中戸(A03 計画研究代表者)と協力して 1 細胞 RNA-seq の解析を進めることで、1細胞解析の解析パイプラインの基本構成を決定するとともに、新しい解析手法を開発した。

宮園班(分担:鯉沼、森川、江幡)では、細胞分化を制御する TGF- $\beta$  ファミリー、特に BMP のシグナルに焦点を当て、微小環境によって制御され、ジェネティック、エピジェネティックな変化が加わった場合のダイバーシティに富む細胞集団が作られる分子機構解明を目指した。BMP の下流の転写因子 pmx-1b が誘導され幹細胞性維持に関与することを発見した。また、腫瘍内在性炎症を担うスーパーエンハンサー構成分子を標的とした BET 阻害剤の投与により肺転移が抑制されることを見出している。また洲崎(A01 計画研究代表者)との連携研究により、血管・リンパ管の可視化に成功し、数理モデル解析を導入することで病態を客観的に評価する手法の開発にも成功している。

藤田班(分担:田崎、片山、高木、竹本)では、ヒト組織およびマウスに移植した PDX モデルなどを用いて、細胞間相互作用をシングルセルレベルで解析するとともに、細胞間相互作用解析から明らかとなった治療薬への抵抗性に関わる分子基盤を見出し、全く新しいコンセプトの治療薬耐性克服法を開発することを目指した。腫瘍検体から薬剤抵抗性・感受性の基盤となる試料、解析データを収集し解析することで、治療薬暴露による腫瘍細胞のシングルセルごとのダイナミックな変化とともに、がん免疫療法における治療抵抗性に新たな液性因子が関与して腫瘍微小環境を変化させることで耐性を誘導していること等を発見している。さらに、コンピューターシミュレーションにより、新たな克服薬の発見とその結合様式を推定している。岩見(A02 公募研究代表者)らとの共同研究により、治療薬耐性細胞出現時期の数理的な推定にも成功している。

洲崎班では、臓器全体・全身を含む大型 3 次元組織の全細胞を透明化する CUBIC 技術を元に、3 次元組織をシングルセル解像度で観察して細胞および細胞回路の階層におけるオミックス的アプローチを実現する研究を進めた。マウス組織、ヒト組織、オルガノイド、水生小生物(ヒドラ)を含む多様な検体を透明化して組織染色を行い、時空間情報を持った1細胞ごとの機能情報とリンクした 3 次元イメージングデータの取得に成功した。

## (2) 研究項目 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

A02 班では、A02 班内同士の共同研究だけでなく、前述の A01 班あるいは後述の A03 班と連携して研究を進め、細胞社会ダイバーシティの構築に関わる細胞間相互作用を数式に置き換えて数理モデルを構築する研究を遂行し、以下に記載する大きな成果を挙げた。

越川班(分担:石渡、室井、星野、朝倉、中村)では、生体組織破綻時の分子機構の解明を、数理モデル、数理統計などの数理手法を導入して解析した。特に、肝細胞癌の悪性化進展を制御する幹細胞性獲得に寄与する分子シミュレーションと可視化を行った。具体的には、新たに開発した蛋白質逆相アレイ解析法により多次元時系列の定量情報を得て、室井(本班の研究分担者)と八尾(A03 計画研究代表者)と共同でシグナル経路の交差や相互作用、分子の発現、翻訳後修飾を考慮した 59 次元の偏微分方程式で構成される数理モデルを中村(本班の研究分担者)との連携で作成し、肝細胞癌悪性化を規定する新たなキープスウェイを見いだした。

川崎班(分担:富田、菅野)では、がん形成の遺伝子的メカニズムを数理科学的に解析すべく、TGF- $\beta$  を中心とする遺伝子相互作用系について主に解析した。秋山(A01 計画研究代表者)および伊東(A02 公募研究代表者)との共同研究により、悪性化に至るまで及び悪性化後の挙動を散布図的に描いたパターン図をとると悪性化の推移を可視化できることを見出した。さらに、遺伝子相互作用の橋渡しをする遺伝子の同定にも成功した。

## (3) 研究項目 A03:数理細胞社会モデルの実証

A03 班では、上述の A01 あるいは A02 班と連携して研究を進め、数理モデリングなどで見出された細胞社会ダイバーシティの構築においてキーとなる分子やパスウェイを変化させた遺伝子改変動物・昆虫モデル・オルガノイドモデルを作製し、以下の多大なる成果を挙げた。

中戸班では、シングルセルデータ、エピゲノムデータを含めた多種多様なデータセットを頑健かつ効率的に統合解析するシステムの構築を目指した。これまでに、秋山(A01 計画研究代表者)との共同研究で、ヒト膠芽腫幹細胞の幹細胞特異的に存在する遺伝子グループを同定することに成功するとともに、シングルセル解析の有用な最新ツール群をまとめたプラットフォームを Docker イメージとして公開した。さらに、大規模ゲノム解析データより、血管内皮細胞特異的なプロモーター・エンハンサー領域、関連する SNP 領域を多数同定した。

中嶋班では、臓器構造がシンプルで細胞種が少なく世代交代が早いというショウジョウバエの利点を活かして、細胞ダイバーシティの維持に必要な普遍的メカニズムの解明と数理モデルで予測された分子標的や経路の個体レベルでの実証を進めてきた。その結果、老化などの摂動に特徴的な細胞応答を見出すとともに、林(A01 計画研究分担者)、中戸(A03 計画研究代表者)および田崎(A01 計画研究分担者)との共同研究により、シングルセルデータから脱分化軌道を予測することに成功するとともに、数理モデルを確立して細胞数や腸管サイズのダイナミクスを予測することにも成功した。

八尾班では、ヒト消化管組織から樹立したオルガノイドを解析対象とし、刺激による細胞多様性の変化と細胞間相互作用による組織恒常性維持機構の解明を目指した。中戸(A03 計画研究代表者)や秋山(A01 計画研究代表者)と共同で1細胞遺伝子発現解析を行い、Ras 変異によりがん免疫を制御する免疫細胞が誘導されることを明らかにした。また、越川(A02 計画研究代表者)

との共同研究で Ras 変異の伴う細胞内シグナル経路の変化と、MEK 阻害剤に対する反応性に及ぼす影響を明らかにしただけでなく、中村(A02 計画研究分担者)との共同研究として細胞内シグナル経路の数理モデルを作成した。また、野島(A02 計画研究協力者)とはシングルセル遺伝子発現解析を行うことでがん組織に特異的な細胞集団を同定しており、オルガノイドが仮説検証の研究プラットフォームとして有用であることを示した。

#### (4) A01-A03 の公募班

平成 30 年～令和元年度および令和 2 年～3 年度の公募班として、廃止・追加を含めて各々 13 班・18 班が採択され、計画班と密接に連携を取りつつ研究をおこなうことで、多くの興味深い成果が得られ領域研究全体の発展に大きく貢献した。代表的な成果を以下に示す。

山崎(A01 公募研究代表者)は、ポリヴィニルアルコールの添加により骨髄に存在する未分化細胞を培養可能であることを発見し、岩見(A02 公募研究代表者)とともに、数理シミュレーションと実験結果で、加齢に伴う造血幹細胞の対称、非対称分裂の変化が一致することを見出した。岩見(A02 公募研究代表者)は、領域内の多数の班員の数理モデリングを、ラボ内の研究協力者とともに担当した。その代表的な成果としては、加齢によって造血が骨髄球に偏ることを、HSC の能力の変化のレベルと細胞分化系譜全体としての造血システムのレベルで説明できることを、非線形混合効果モデルを用いて開発した数理モデルのパラメータ推定にて明らかにしている。また鈴木(A01 公募研究代表者)は、マウスの線維芽細胞から直接的に肝細胞の性質をもつ誘導肝細胞に誘導する機序を分子レベルで解明するとともに、ヒト血管内皮細胞を直接的に誘導肝前駆細胞へと誘導することにも成功した。また八杉(A03 公募研究代表者)は、Notch シグナルの時間的制御が神経幹細胞の運命決定に関与することを発見した。

#### 5. 主な発表論文等(受賞等を含む)(以下、論文は全て査読あり、左に\*印は corresponding author(s))

1. Soyama H, Mimori K, \*Suzuki A, *et al.* Hippo-TAZ signaling is the master regulator of the onset of triple negative basal-like breast cancers. *PNAS*, in press 2022
2. Sagawa R, Takagi S, Fujita N, \*Katayama R, *et al.* Soluble PD-L1 through alternative polyadenylation works as a decoy in lung cancer immunotherapy. *JCI Insight*, 7: e153323, 2022
3. \*Glaser AK, Susaki EA, \*Liu JTC, *et al.* A hybrid open-top light-sheet microscope for multi-scale imaging of cleared tissues. *Nature Methods*, 19:613-619, 2022
4. Makino K, Susaki EA, Endo M, \*Asanuma H, \*Kashida H. Color-changing fluorescent barcode based on strand displacement reaction enables simple multiplexed labeling. *J. Am. Chem. Soc.*, 144: 1572-1579, 2022
5. Nakajima N, Hayashi T, Fujiki K, Shirahige K, Akiyama T, Akutsu T, \*Nakato R. Codependency and mutual exclusivity for gene community detection from sparse single-cell transcriptome data. *Nucleic Acids Res.*, 49(18): e104, 2021
6. Takanezawa S, \*Saitou T, Imamura T. Wide Field Light-Sheet Microscopy with Lens-axicon Controlled Two-photon Bessel Beam Illumination. *Nature Commun.*, 12: 2979, 2021
7. Wang M, Han X, Liu C, Takayama R, Yasugi T, Ei SI, Nagayama M, Tanaka Y, \*Sato M. Intracellular trafficking of Notch orchestrates temporal dynamics of Notch activity in the fly brain. *Nature Commun.*, 12: 2083, 2021
8. Mizuta H, Fujita N, \*Katayama R, *et al.* Gilteritinib overcomes lorlatinib resistance in ALK-rearranged cancer. *Nature Commun.*, 12: 1261, 2021
9. Kok SY, Oshima H, Takahashi K, Nakayama M, Murakami K, Ueda HR, Miyazono K, \*Oshima M. Malignant subclone drives metastasis of genetically and phenotypically heterogeneous cell clusters through fibrotic niche generation. *Nature Commun.*, 12: 863, 2021
10. Kubota SI, Takahashi K, Mano T, Matsumoto K, Katsumata T, Shi S, Tainaka K, Ueda HR, \*Ehata S, \*Miyazono K. Whole-organ analysis of TGF- $\beta$ -mediated remodelling of the tumour microenvironment by tissue clearing. *Commun. Biol.*, 4: 294, 2021
11. Takagi S, Fujita N, \*Katayama R, *et al.* Platelet-derived lysophosphatidic acid mediated LPAR1 activation as a therapeutic target for osteosarcoma metastasis. *Oncogene*, 40: 5548-5558, 2021
12. \*Yamashita T, Koshikawa N, *et al.* Serum laminin  $\gamma$ 2 monomer as a novel diagnostic and predictive biomarker for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 74: 760-775, 2021
13. Wang J, \*Nakato R. HiC1Dmetrics: framework to extract various one-dimensional features from chromosome structure data. *Brief Bioinform.*, 23: bbab509, 2021
14. Nakajima N, Hayashi T, Fujiki K, Shirahige K, Akiyama T, Akutsu T, \*Nakato R. Codependency and mutual exclusivity for gene community detection from sparse single-cell transcriptome data. *Nucleic Acids Res.*, 49: e104, 2021
15. Ochi K, Morita M, Wilkinson AC, Iwama A, \*Yamazaki S. Non-conditioned bone marrow chimeric mouse generation using culture-based enrichment of hematopoietic stem and progenitor cells. *Nature Commun.*, 12: 3568, 2021
16. Horisawa-Takada Y, Suzuki A, \*Ishiguro K, *et al.* Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis. *Nature Commun.*, 12: 3184, 2021
17. Takeuchi Y, \*Gotoh N, *et al.* The membrane-linked adaptor FRS2beta fashions a cytokine-rich inflammatory microenvironment that promotes breast cancer carcinogenesis. *PNAS*, 118(43): e2103658118, 2021
18. Maruoka M, Zhang P, Mori H, Imanishi E, Packwood DM, Harada H, Kosako H, \*Suzuki J. Caspase cleavage releases a nuclear protein fragment that stimulates phospholipid scrambling at the plasma membrane. *Mol. Cell*, 81:1397-1410. 2021
19. Taniue K, Hayashi T, \*Akiyama T, *et al.* UHRF1-KAT7-mediated regulation of TUSC3 expression via histone methylation/acetylation is critical for the proliferation of colon cancer cells. *Oncogene*, 39: 1018-1030, 2020
20. \*Hoshino A, \*Jarnagin WR, \*Lyden D, *et al.* Extracellular vesicle and particle biomarkers define multiple human cancers. *Cell*, 182: 1044-1061, 2020
21. Nishida J, Momoi Y, Miyakuni K, Tamura Y, Takahashi K, Koinuma D, \*Miyazono K, \*Ehata S. Epigenetic remodelling shapes inflammatory renal cancer and neutrophil-dependent metastasis. *Nature Cell Biol.*, 22: 465-475, 2020
22. Nosol K, Romane K, Irobalieva RN, Alam A, Kowal J, Fujita N, \*Locher KP. Cryo-EM structures reveal distinct mechanisms of inhibition of the human multidrug transporter ABCB1. *PNAS*, 117: 26245-26253, 2020
23. Inada H., I \*Suzuki A, *et al.* Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells. *Nature Commun.*, 11: 5292, 2020
24. Liu C, Trush O, Han X, Wang M, Takayama R, Yasugi T, Hayashi T, \*Sato M. Dscam1 establishes the columnar

- units through lineage-dependent repulsion between sister neurons in the fly brain. *Nature Commun.*, 11: 4067, 2020
25. \*Susaki EA, \*Ueda HR, et al. Versatile whole-organ/body staining and imaging based on electrolyte-gel properties of biological tissues. *Nature Commun.*, 11: 1982, 2020
  26. \*Miyawaki T, Morikawa S, Susaki EA, Nakashima A, Takeuchi H, Yamaguchi S, Ueda HR, Ikegaya Y. Visualization and molecular characterization of whole-brain vascular networks with capillary resolution. *Nature Commun.*, 11: 1104, 2020
  27. Tanaka S, Nakato R, \*Baba Y, \*Kurosaki T, et al. Tet2 and Tet3 in B cells are required to repress CD86 and prevent autoimmunity. *Nature Immunol.*, 21(8): 950-961, 2020
  28. Kikuchi H, \*Hida K, et al. Chemotherapy-induced IL-8 upregulates MDR1/ABCB1 in tumor blood vessels and results in unfavorable outcome. *Cancer Res.*, 80: 2996-3008, 2020
  29. Horisawa K, Udono M, Ueno K, Ohkawa Y, Nagasaki M, Sekiya S, \*Suzuki A. The dynamics of transcriptional activation by hepatic reprogramming factors. *Mol. Cell.*, 79: 660-676, 2020
  30. Omori H, Mimori K, \*Maehama T, \*Suzuki A, et al. YAP1 is a potent driver of the onset and progression of oral squamous cell carcinoma. *Science Advances*, 6: eaay3324, 2020
  31. Glass NR, Takasato M, \*Cooper-White JJ, et al. Multivariate patterning of human pluripotent cells under perfusion reveals critical roles of induced paracrine factors in kidney organoid development. *Science Advances*, 6: eaaw2746, 2020
  32. Wilkinson AC, Ishida R, \*Nakauchi H, \*Yamazaki S. Long-term ex vivo expansion of mouse hematopoietic stem cells. *Nature Protoc.*, 15: 628-648, 2020
  33. Chen B, Mimori K, \*Calin GA, et al. The Long Noncoding RNA CCAT2 Induces Chromosomal Instability Through BOP1-AURKB Signaling. *Gastroenterology*, 159: 2146-2162.e33, 2020
  34. Kawasaki Y, Miyamoto M, Oda T, Matsumura K, Negishi L, Nakato R, Suda S, Yokota N, Shirahige K, \*Akiyama T. The novel lncRNA CALIC upregulates AXL to promote colon cancer metastasis. *EMBO Rep.*, 20: e47052, 2019
  35. Morikawa M, \*Heldin CH, \*Miyazono K, et al. The ALK-1/SMAD/ATOH8 axis attenuates hypoxic responses and protects against the development of pulmonary arterial hypertension. *Science Signal.*, 12: eaay4430, 2019
  36. \*Katayama R, Fujita N, \*Isoyama T, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. *Nature Commun.*, 10: 3604, 2019
  37. Gong B, Fujita N, \*Katayama R, et al. Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer. *J. Exp. Med.*, 216: 982-1000, 2019
  38. Nakajima YI, Lee ZT, McKinney SA, Swanson SK, Florens L, Gibson MC. Junctional tumor suppressors interact with 14-3-3 proteins to control planar spindle alignment. *J. Cell Biol.*, 218: 1824-1838, 2019
  39. Weng JS, Nakamura T, Moriizumi H, Takano H, Yao R, \*Takekawa M. MCRIP1 promotes the expression of lung-surfactant proteins in mice by disrupting CtBP-mediated epigenetic gene silencing. *Commun. Biol.*, 2: 227, 2019
  40. Matsumoto S, Yamamichi T, Shinzawa K, Kasahara Y, Nojima S, Kodama T, Obika S, Takehara T, Morii E, Okuyama H, \*Kikuchi A. GREB1 induced by Wnt signaling promotes development of hepatoblastoma by suppressing TGF  $\beta$  signaling. *Nature Commun.*, 10: 3882, 2019
  41. \*Tan JL, Suzuki A, \*Tam WL, \*Tenen DG, \*Chai L, et al. New high-throughput screen identifies compounds that reduce viability specifically in liver cancer cells that express high levels of SALL4 by inhibiting oxidative phosphorylation. *Gastroenterology*, 157: 1615-1629, 2019
  42. Phipson B, Er PX, Combes AN, Forbes TA, Howden SE, Zappia L, Yen HJ, Lawlor KT, Hale LJ, Sun J, Wolvetang E, Takasato M, Oshlack A, \*Little MH. Evaluation of variability in human kidney organoids. *Nature Methods*, 16: 79-87, 2019
  43. Wilkinson AC, Ishida R, Kikuchi M, Sudo K, Morita M, Crisostomo RV, Yamamoto R, Loh KM, Nakamura Y, Watanabe M, \*Nakauchi H, \*Yamazaki S. Long-term ex vivo haematopoietic-stem-cell expansion allows nonconditioned transplantation. *Nature*, 571: 117-121, 2019
  44. Ito T, Kumagai Y, Itano K, Maruyama T, Tamura K, Kawasaki S, Suzuki T, \*Murakami Y. Mathematical Analysis of gefitinib resistance of lung adenocarcinoma caused by MET amplification. *BBRC*, 511: 544-550, 2019
  45. Funato K, Hayashi T, Echizen K, Negishi L, Shimizu N, Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Morishita Y, Tabar V, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, \*Akiyama T. SIRT2-mediated inactivation of p73 is required for glioblastoma tumorigenicity. *EMBO Rep.*, 19: e45587, 2018
  46. Oda T, Yamazumi Y, Hiroko T, Kamiya A, Kiriya S, Suyama S, Shiozaki-Sato Y, \*Akiyama T. Mex-3B induces apoptosis by inhibiting miR-92a access to the Bim-3' UTR. *Oncogene*, 37: 5233-5247, 2018
  47. Uchibori K, Inase N, Nishio M, Fujita N, \*Katayama R. Identification of mutation accumulation as resistance mechanism emerging in first-line osimertinib treatment. *J. Thorac. Oncol.*, 13: 915-925, 2018
  48. Muta Y, Fujita Y, Sumiyama K, Sakurai A, Taketo MM, Chiba T, Seno H, Aoki K, Matsuda M, \*Imajo M. Composite regulation of ERK activity dynamics underlying tumour-specific traits in the intestine. *Nature Commun.*, 9: 2174, 2018
  49. Niida A, Iwasaki WM, \*Innan H. Neutral theory in cancer cell evolution. *Mol. Biol. Evol.*, 35: 1316-1321, 2018
  50. \*Suzuki T, Minerva D, Nishiyama K, Koshikawa N, Chaplain MAJ. Study on the tumor-induced angiogenesis using mathematical models. *Cancer Sci.*, 109: 15-23, 2018
  51. Okamoto Y, Innan H, \*Takata M, et al. Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes. *Nucleic Acids Res.*, 46: 2932-2944, 2018
  52. Itano K, Ito T, Kawasaki S, Murakami Y, Suzuki T. Mathematical Modeling and Analysis of ErbB3 and EGFR Dimerization Process for the Gefitinib Resistance. *JSIAM Lett.*, 10: 33-36, 2018
  53. Uchibori K, Inase N, Araki M, Kamada M, Sato S, Okuno Y, Fujita N, \*Katayama R. Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Nature Commun.*, 8: 14768, 2017
  54. Yamamoto J, \*Imai J, Susaki EA, et al. Neuronal signals regulate obesity induced  $\beta$ -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nature Commun.*, 8: 1930, 2017
  55. 計画班代表者: 宮園浩平 東京大学特別荣誉教授 令和4年4月1日
  56. 計画班代表者: 宮園浩平 東京大学卓越教授 令和3年9月30日
  57. 計画班分担者: 高木聡 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞 令和3年5月27日
  58. 計画班代表者: 中嶋悠一郎 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 令和3年4月14日
  59. 公募班代表者: 鈴木淳史 日本再生医療学会賞 令和3年3月11日
  60. 公募班代表者: 星野歩子 輝く女性研究者賞(科学技術振興機構理事長賞) 令和2年11月15日
  61. 公募班代表者: 山崎聡 日本医療研究開発機構理事長賞 令和2年1月10日
  62. 計画班分担者: 竹本愛 日本がん分子標的治療学会研究奨励賞 令和元年6月13日
  63. 公募班代表者: 上野博夫 日本再生医療学会賞 令和元年3月22日
  64. 計画班代表者: 宮園浩平 日本癌学会 吉田富三賞 平成30年9月29日
  65. 計画班分担者: 片山量平 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 平成30年4月17日
  66. 公募班代表者: 高里実 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 平成30年4月17日