

【学術変革領域研究（B）】

フィロスタシス：多細胞組織におけるプログラムされた活動休止（多細胞休止）



領域代表者	徳島大学・先端酵素学研究所・准教授 高岡 勝吉（たかおか かつよし）	研究者番号:90551044
研究領域 情報	領域番号：23B306 キーワード：活動休止、多細胞、発生、がん、オミクス	研究期間：2023年度～2025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

哺乳類胚の発生休止、組織幹細胞、潜伏がんなどに代表される多細胞組織の見かけ上の活動休止は、生物種やタイムスケールを問わず幅広く見られる現象であり、その生物学的意義も実に多様である。従来の研究では、これらの活動休止現象は栄養状態の悪化などによる“結果”であると漠然と認識されてきた。しかしながら領域代表者は独自の予備実験を通じて、「生物が環境ストレスを克服するため、精緻な細胞間相互作用に基づいて、能動的に休止状態に移行している」可能性に気づいた。本提案では、プログラムされた多細胞の活動休止現象を「フィロスタシス(Philostasis)」(ギリシャ語の“philo-”(好む)と“-stasis”(休止)に由来する造語)と新たに名付け、多細胞組織の活動休止を包括的に捉えることで、多細胞組織が活動休止する細胞間コミュニケーションの本質的理解を目指す。

これまでの科学史を振り返ると、ノーベル生理学医学賞の対象となった細胞死の一種であるアポトーシスや、細胞内分解のオートファジーなどの研究は、一見異なるように見えた現象において基本原理を見出し体系化することにより学問領域として発展してきた。活動休止現象に関しても、“発生期のDiapause”“組織幹細胞のQuiescence”“がんのDormancy”など、これまで独立して個別に研究されているが、これらの現象は細胞増殖・分化の休止など外見上の共通した形質を示す。本領域では、それぞれ個別の現象として捉えられてきた多細胞組織の活動休止現象に対し、フィロスタシスの概念を適用し、階層を越えたフィロスタシスの共通原理を見出す。

活動休止現象は、生物種やタイムスケールおよび生物学的意義が多様なために個別の現象として捉えられており、これまで互いの関連性に着目されてこなかった。しかしながら本領域では、最新の多階層オミクス技術とゲノム編集技術、ライブイメージング技術、情報解析技術、光単離化学(PIC)法を駆使することで、様々な多細胞組織の休止現象の本質的理解につなげる。

上記のように本領域では、本領域独自の予備実験結果を基に、既存の学問体系に囚われない発想と最新の解析技術を融合することにより、プログラムされた多細胞組織の活動休止「フィロスタシス」という新たな生物学的概念を創成し、生物医学全般に新たな変革を促す。

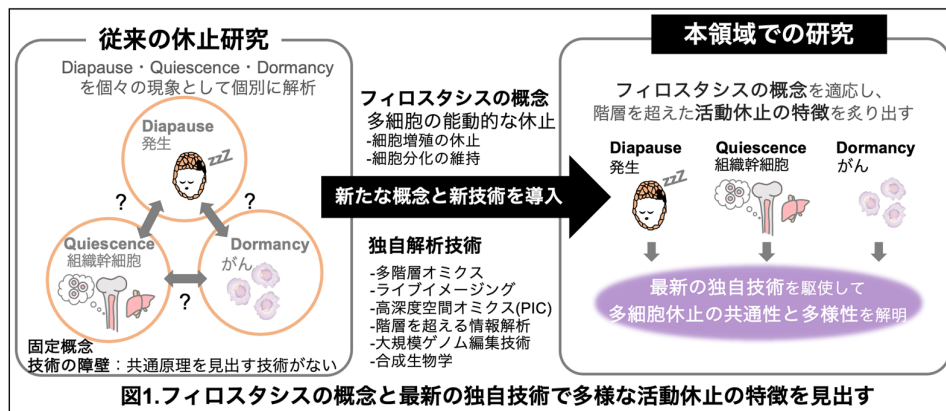


図1.フィロスタシスの概念と最新の独自技術で多様な活動休止の特徴を見出す

●多様な活動休止を理解するためには、既存の休止研究の枠組みを変革する必要がある。「活動」と「休止」の両側面を合わせ持つ生命現象に対して、従来の多くの生命科学研究は「活動」に注力し一定の成果をあげてきた。一方で、多細胞組織の活動休止機構は未だ不明な部分が多い。多細胞の活動休止は、脊椎動物、昆虫、植物、微生物など種を問わず生命現象に幅広く見られる現象であり、その生物学的意義も実に多様である。例えば、哺乳類胚の着床前期においては、母体の栄養環境や子宮の成熟度に応じて胚を発生休止(Diapause)させることで出産時期の最適化を行う。また、組織幹細胞の休止(Quiescence)は幹細胞の枯渇を防ぐことで組織恒常性の維持に貢献する。一方、がん細胞は低酸素・低栄養の過酷な微小環境に適応するため休止状態(Dormancy)に入り、治療薬剤に対して抵抗性を獲得する。これらの多細胞組織の活動休止は、各々の学問領域の固定観念の中で別々の事象として分断的に扱われてきており、かつ技術面の障壁により、生物種やタイムスケールなどの階層を超えた包括的な観点から共通原理に迫る研究は行われてこなかった。そこで、領域代表者の高岡は、マウス発生期における発生休止のメカニズムの研究をする中で、発生休止の特徴である細胞周期や分化の休止が、潜伏がん、造血幹細胞の維持システムの特徴と類似していることに気づいた。

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

●フィロスタシス概念の適用により、休止研究の個々の潜在能力を発揮する。

多細胞組織の休止現象は、哺乳類、昆虫、植物、がん細胞など、生物種を越えて幅広い生命現象に認められる。それぞれの領域における我が国の研究水準は高いが、これまで個別の分野において限定的に研究が行われてきたため、潜在的な研究力が十分に発揮されてこなかった。本領域では、多種多様なフィロスタシスに対して統合的にアプローチすることで、個々の研究を結集させ、その相乗効果により、フィロスタシスの本質的理解に迫る。このような類似研究は国内外になく、本領域の独創性は非常に高い。

具体的には、最新の多階層オミクス技術とゲノム編集技術、ライブイメージング技術、情報解析技術を駆使することで、多細胞組織の休止現象の共通原理を捉える。この計画を実行するため、発生胚、幹細胞ニッチ、がんの分野で世界を先駆ける若手研究者が知識と技術を統合して解析を進める。高岡は一貫してマウス初期胚発生と発生休止の研究で国際的な成果を上げ (Takaoka et al., Dev. Cell 2006, Nature Cell Biol. 2011, Dev. 2012, Nat. commun. 2017)、ゲノム編集技術に長けている。中西はこれまで幹細胞の多様性創出・自己組織化・細胞間相互作用を介した多様な恒常性維持メカニズムに注目した研究に一貫して取り組んできた (Nakanishi et al. Cell. 2019, Boyd et al. Nat. Cell Biol. 2017, Nakanishi et al. Elife. 2014)。

領域代表者のビジョンは「真に既存学問を変革する領域を創出するため、若手研究者の想像力と創造力、連携力を存分に活かす」ことである。つまり、分野を超えて研究者同士が密接に連携してサイエンスを追求する場の形成を目指す。

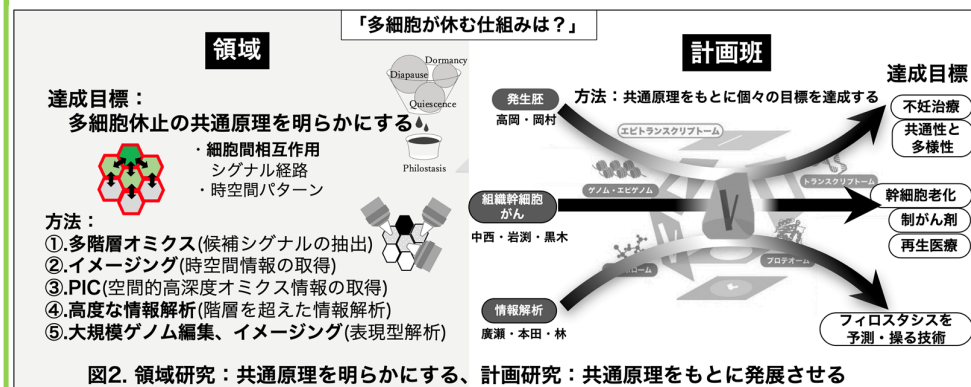


図2. 領域研究：共通原理を明らかにする、計画研究：共通原理をもとに発展させる

ホームページ等

<https://philostasis.weebly.com/>