科研費
KAKENHI

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６年度事後評価用〕

令和６年６月３０日現在

機関番号：14603
領域設定期間：　令和元年度～令和５年度
領域番号：7104
研究領域名（和文）　細胞システムの自律周期とその変調が駆動する植物の発生
研究領域名（英文）　Intrinsic periodicity of cellular systems and its modulation as the driving force behind plant development
領域代表者
中島　敬二（NAKAJIMA Keiji）
奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授
研究者番号：80273853
交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,164,480,000 円

研究成果の概要

植物は新たな組織や器官を作りながら成長する。このような発生特性は、植物の様々なスケールに周期的な繰り返し構造を作り出す。植物が示す周期構造の特徴は、繰り返し単位の数や頻度、あるいは大きさが、環境条件や遺伝情報に従って容易に変化し得る点にある。植物の形態が示すこのような周期性とその変調は、固着生活を営む植物の生存に重要な意味を持っている。植物の周期構造の最適化は、作物育種における主要なターゲットの1つであることから、その遺伝的制御系の理解は、食糧やエネルギー源としての植物の生産力の改善においても重要な意義を持つ。

このような背景を踏まえ、本領域では、植物における周期形態の形成とその変調機構の解明を目指して、情報学や数理生物学との組織的な異分野融合研究を展開した。細胞や細胞内構造に潜在するミクロな動態変化を高精細なライブイメージングで捉え、得られた画像データを、AIをはじめとした情報学の手法を駆使して解析した。さらに数理生物学の手法を用いて発生過程をモデリングした。このような異分野融合研究により、植物に周期形態を生み出す原理やその変調機構に対する理解が促進された。研究課題の推進に付随して、植物発生学の研究を加速するユニークな情報ツールが生み出され、異分野融合研究の新たな可能性が示された。本領域は、周期と変調を基軸とした植物の発生制御機構に関する理解を格段に深めたのみならず、組織的な異分野融合研究を通じた生物学研究の変革の可能性をも明示するものとなった。

研究分野：植物発生学、細胞生物学、数理生物学、情報学

キーワード：植物形態、周期、変調、イメージング、数理解析、深層学習、人間拡張工学

１．研究開始当初の背景

植物は一生を通じて組織や器官を作り続ける能力を有している。

このような能力の結実として、植物の形態には細胞から器官に至る様々なスケールに高度な繰り返し構造（周期形態）が現われる。植物の発生メカニズムを理解するためには、その基軸となっている周期形態の発現機構を明らかにする必要がある。また、植物が示す周期形態の特徴は、その周期自体が遺伝情報や環境条件によって容易に変調する点にある。例えば、植物の葉は種によって大きく異なる周期形態を示す（上図左）。また、ある種の水陸両生植物の葉は、水中において陸上とは全く異なる形態をとることで、水中の低いCO_2拡散に適応しながら光合成能力を維持している（上図右）。植物の形態が示すこのような周期性とその変調は、固着生活を営む植物の生存において重要な意義を持っている。

生物の形態に周期性が現れるメカニズムについては、脊椎動物の体節パターン形成の例が良く知られている。この系においては遺伝子発現の抑制的なフィードバックと体軸の伸長の相互作用が周期的な体節形成の基盤となっている。また魚の体表パターンでは、拡散速度の異なる活性化因子と抑制因子の相互作用によって作られる機構（チューリングモデル）が良く知られている。これに対し、植物に周期形態が現れる仕組みや、それらが環境に応じて変調する仕組みについては未知な点が多く、動物の研究から得られている知見では説明できない多様なメカニズムの存在が示唆される。また、有史以来の農作物の選抜や育種には、花序や葉の繰り返し構造の増加や最適化が大きな貢献を果たしてきた。植物の周期形態の形成と変調機構を明らかにすることは、基礎生物学の知見を深めるのみならず、食糧やエネルギー問題の解決を志向した応用研究においても重要な意義を持つ。

２．研究の目的

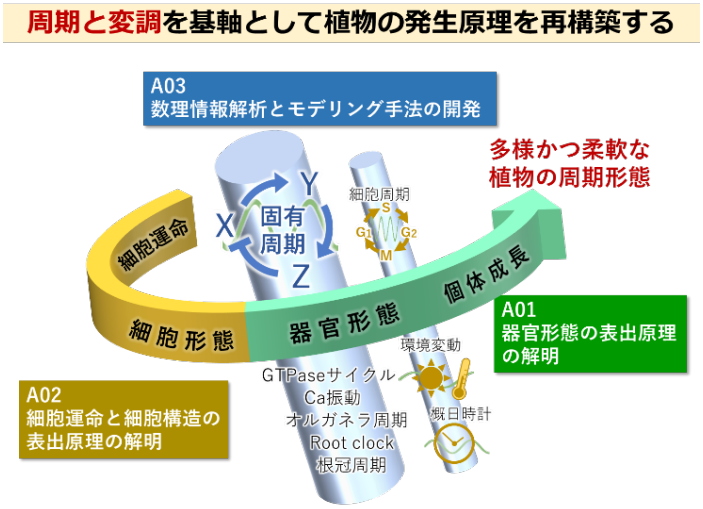
本領域の第１の目的は、植物発生の基盤となる周期形態の発現と変調機構を分子・遺伝子レベルで明らかにし、「周期と変調」を基軸として植物の発生原理を再構築することであった。また、第２の目的は、上記を達成する手段として、植物発生学・細胞生物学、情報学、数理生物学の学際融合スキームを確立することであった。

生物が個体や器官のレベルで特有の形態を獲得する過程を、その要素過程である細胞レベルの動態制御や遺伝子の発現制御に結び付けるには、植物の内部で繰り広げられるミクロな動態変化を精密に可視化し、定量的に解釈する必要がある。一生を通じて器官新生を続ける植物は、広範なスケールの発生過程をライブ観察するのに適した材料であり、実際に本領域の構想段階において、既に領域メンバーが独自のイメージング技術を開発して植物の内部動態を可視化しつつあった。一方で、大規模化・複雑化したイメージングデータを、迅速かつ高い信頼度で定量化することは人間の処理能力を超えており、これを解決する技術の開発が喫緊の課題となっていた。そこで本領域では、AIを始めとした情報学や数理生物学、さらには人間拡張工学と組織的な融合研究を展開し、植物の形態形成と発生制御に潜む原理を「周期と変調」の視点から再構築することを目指した。

高精細なライブイメージングにより記録された細胞動態を基に、情報学や数理生物学の技術を駆使して定量化やモデリングを行うことで、細胞レベルの動態と形態発現を結ぶメカニズム明らかにすることを目指した。

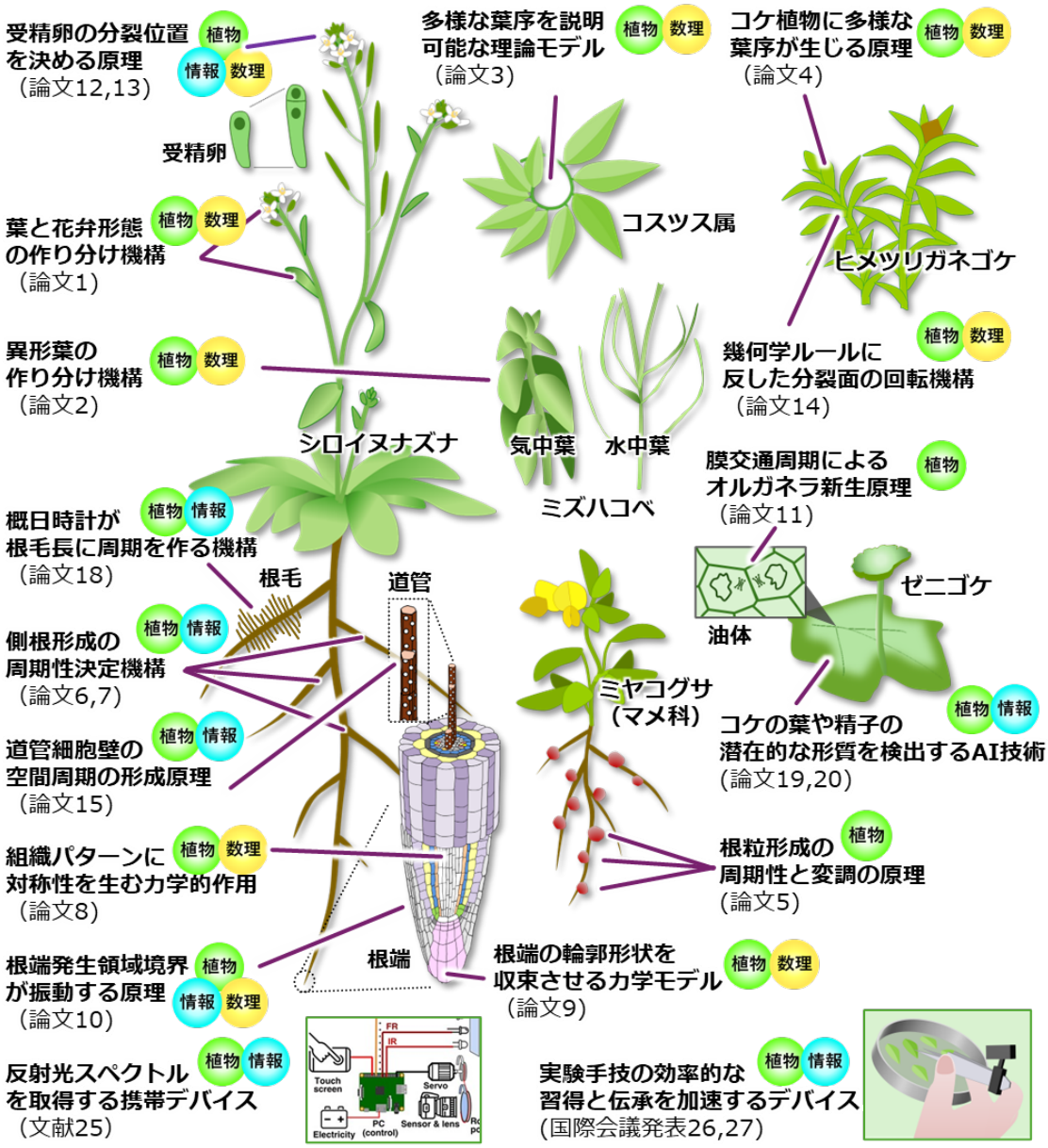
３．研究の方法

上記の目的を達成するため、植物分子遺伝学の基本的な研究手法に、(1)植物の内部や発生動態の周期性を可視化するライブイメージング技術、(2)画像データを定量化しデータに潜在する周期性とその変調に気づきを与えるAI技術や人間拡張技術、(3)周期動態と形態発現の関係をモデル化する数理生物学、を連携させた組織的な学際融合研究を展開した。具体的には、A01-A03の3つの研究項目を組織して、項目内あるいは項目間の共同研究を強力に推し進めた（右図）。A01項目では、器官や個体レベルの形態発現機構を探求した。またA02項目では、主に細胞下や細胞レベルの形態発現機構を探求した。A03項目では、上記の研究課題の解決を志向した情報学、人間拡張工学、数理生物学の技術を開発した。A03項目の研究班が、A01項目やA02項目の研究班と異分野融合研究を展開することで技術的障壁を突破した。またA01項目とA02項目の研究班が協働することで、細胞や細胞下の動態が器官レベルの形態を発現させる機構を明らかにした。領域代表者のリーダーシップのもと、総括班メンバーが協働して異分野の研究者を積極的にマッチングした。また、総括班のイニシアチブによる解析道場や、若手研究者のグループがアイデアを競った「異分野融合コンペ」の開催等を通じて、領域メンバーの意識改革を促した。



４．研究の成果

異分野融合研究の成果を中心に、本領域で得られた主要な成果の全体像を下の図に示す。また、各研究項目で得られた成果の概要を以下の(1)-(3)に、研究成果と領域活動の総括を以下の(4)に記す。



(1) A01器官形態の表出原理の解明

研究項目A01では、個体や器官に周期形態が現れる原理とその変調機構の解明を目指し、A03の研究班との異分野融合研究を通じて多くの重要な成果を得た。まず器官の形態については、分裂領域の空間的な変化によって、葉と花弁に特徴的な形態を作り分ける原理[1]や、水陸両用植物が水中葉と気中葉の形態を作り分ける「異形葉性」の原理[2]が解明された。また、茎の周りに特定の空間周期で葉が形成される現象（葉序）について、器官原基の相互抑制を前提とした従来のモデルに促進的効果を追加することで、自然界に存在する広範な葉序の形成が説明可能となるモデルを提示した[3]。さらに、種子植物とは異なるコケ植物の多様な葉序が、細胞分裂面の旋回と葉原基の重心変化により形成されることを明らかにした[4]。根については、マメ科植物において、根端部におけるホルモン応答や制御遺伝子の発現振動が根粒の空間周期を決定する機構[5]や、側根形成の周期性が極長鎖脂肪酸や細胞骨格因子により変調することを明らかにした[6,7]。また、維管束の組織パターンの周期性や根端の輪郭形状が、細胞間の力学的相互作用により形成されることを明らかにした[8,9]。さらに、イメージング、深層学習、数理生物学の協働により、従来定常的とみなさていた根端の発生領域境界が、同調的な細胞分裂が作る細胞クラスタにより振動する原理を明らかにした[10]。

(2) A02細胞運命と細胞構造の表出原理の解明

研究項目A02では、オルガネラや細胞の構造が示す周期性や細胞周期や概日時計といった普遍的な振動とその変調が、植物の形態や生理応答を決定する機構の解明に取り組んだ。これにより、定説の修正を含めた多くの重要な成果を得た。まず、細胞内膜交通の周期的な方向転換が新たなオルガネラを作り出す原理[11]や、先端成長する受精卵の内部構造の偏在化が非対称分裂の位置を決める原理を提示した[12,13]。また、コケ植物の葉原基の非対称分裂の解析から、根端幹細胞の並層分裂の制御系とみなされていたSHR-SCR制御系が、幾何学ルールを上書きして分裂面を回転させる進化的に保存された機構であることを示した[14]。また深層学習を用いた細胞壁パターンの自動検出プログラムを開発し、微小管付随タンパク質が細胞壁パターンの配向を調節する機構を明らかにした[15]。細胞周期や概日時計などの内的振動系の周期と変調に関しては、時計の周期を変調させる新たな制御系を発見したほか、植物体の地上部と地下部に存在する概日時計の相互作用が、根毛や根系形態の周期性を生み出す機構を明らかにした[16-18]。

(3) A03数理情報解析とモデリング手法の開発

研究項目A03では、上記の成果の基盤となる情報学と数理生物学の手法を開発した。上記以外の特筆すべき成果として、深層学習ネットワークや説明可能なAI技術(Explainable AI)を用いてゼニゴケの葉や精子の潜在的な形質の違いを検出した研究[19,20]、深層学習を用いた植物再生過程の細胞パターンの検出[21]、深層学習と幾何学的アルゴリズムの組み合わせによる２次元画像からの３次元形態の定量化手法の開発[22-24]等が挙げられる。また、人間拡張工学と協働した表現型の可視化や細胞分裂の同調性に気づきを与える可聴化技術[10]、表面反射光のスペクトルデータを網羅的に取得する携帯型デバイスP-MIRUの開発[25]、ピンセットや指先により実験手技の効率的な習得と伝承を促進するデバイスの開発[26,27]など、有用かつユニークな技術が開発された。

(4) 研究成果の総括

以上のように、植物が作る周期とその変調に関する新規な原理の提示や、定説を修正する成果を得たことから、「周期と変調」を基軸として植物の発生原理を再構築する本領域の第１の目標は十分に達成されたと考える。また、領域期間を通じて発表された372報の論文のうち、120報以上が異分野融合研究による成果であることや、領域期間終了後も多くの共同研究が継続されていることから、学際融合スキームを確立する本領域の第２の目標も期待以上のレベルで達成されたと考える。

５．主な発表論文等（受賞等を含む）

原著論文を国際誌に372編、国内誌に3編発表した。また、総説論文を国際誌に83編、国内誌に49編発表し、査読付き学会発表を28件行った。主な成果を以下にリストする。*印は責任著者。

原著論文（全て査読付き国際誌論文）

1. Kinoshita, A., Naito, M., Wang, Z., Inoue, Y., Mochizuki, A., and *Tsukaya, H. (2022). Position of meristems and the angles of the cell division plane regulate the uniqueness of lateral organ shape. ***Development*** 149, dev199773.
2. Koga, H., Kojima, M., Takebayashi, Y., Sakakibara, H., and *Tsukaya, H. (2021). Identification of the unique molecular framework of heterophylly in the amphibious plant *Callitriche palustris* L. ***Plant Cell*** 33, 3272-3292.
3. *Yonekura, T., and *Sugiyama, M. (2024). A new mathematical model of phyllotaxis to solve the genuine puzzle spiromonostichy. ***J Plant Res*** 137, 143-155.
4. Kamamoto, N., Tano, T., *Fujimoto, K. and *Shimamura, M. (2021) Rotation angle of stem cell division plane controls spiral phyllotaxis in mosses. ***J Plant Res*** 134, 457-473.
5. *Soyano, T., Akamatsu, A., Takeda, N., Watahiki, M. K., Goh, T., Okuma, N., Suganuma, N, Kojima, M., Takebayashi, Y., Sakakibara, H., Nakajima, K., and Kawaguchi, M. (2024). Periodic cytokinin responses in *Lotus japonicus rhizobium* infection and nodule development. ***Science***, in press.
6. Vilches Barro, A., Stockle, D., Thellmann, M., Ruiz-Duarte, P., Bald, L., Louveaux, M., von Born, P., Denninger, P., Goh, T., Fukaki, H., Vermeer, J.E.M., and *Maizel, A. (2019). Cytoskeleton Dynamics Are Necessary for Early Events of Lateral Root Initiation in Arabidopsis. ***Curr Biol*** 29, 2443-2454 e2445.
7. Uemura, Y., Kimura, S., Ohta, T., Suzuki, T., Mase, K., Kato, H., Sakaoka, S., Uefune, M., Komine, Y., Hotta, K., Shimizu, M., Morikami, A., and *Tsukagoshi, H. (2023). A very long chain fatty acid responsive transcription factor, MYB93, regulates lateral root development in Arabidopsis. ***Plant J*** 115, 1408-1427.
8. Fujiwara, M., Imamura, M., Matsushita, K., Roszak, P., Yamashino, T., Hosokawa, Y., Nakajima, K., *Fujimoto, K., and *Miyashima, S. (2023). Patterned proliferation orients tissue-wide stress to control root vascular symmetry in Arabidopsis. ***Curr Biol*** 33, 886-898 e888.
9. Fujiwara, M., *Goh, T., Tsugawa, S., Nakajima, K., Fukaki, H., and *Fujimoto, K. (2021). Tissue growth constrains root organ outlines into an isometrically scalable shape. ***Development*** 148, dev196253.

10. Goh, T., Song, Y., Yonekura, T., Obushi, N., Den, Z., Imizu, K., Tomizawa, Y., Kondo, Y., Miyashima, S., Iwamoto, Y., Inami, M., Chen, Y.W., and *Nakajima, K. (2023). In-Depth Quantification of Cell Division and Elongation Dynamics at the Tip of Growing Arabidopsis Roots Using 4D Microscopy, AI-Assisted Image Processing and Data Sonification. ***Plant Cell Physiol*** 64, 1262-1278.
11. Kanazawa, T., Morinaka, H., Ebine, K., Shimada, T.L., Ishida, S., Minamino, N., Yamaguchi, K., Shigenobu, S., Kohchi, T., Nakano, A., and *Ueda, T. (2020). The liverwort oil body is formed by redirection of the secretory pathway. ***Nat Commun*** 11, 6152.
12. Kang, Z., Matsumoto, H., Nonoyama, T., Nakagawa, S., Ishimoto, Y., Tsugawa, S., and *Ueda, M. (2023). Coordinate Normalization of Live-Cell Imaging Data Reveals Growth Dynamics of the Arabidopsis Zygote. ***Plant Cell Physiol*** 64, 1279-1288.
13. Hiromoto, Y., Minamino, N., Kikuchi, S., Kimata, Y., Matsumoto, H., Nakagawa, S., Ueda, M., and *Higaki, T. (2023). Comprehensive and quantitative analysis of intracellular structure polarization at the apical-basal axis in elongating Arabidopsis zygotes. ***Sci Rep*** 13, 22879.
14. Ishikawa, M., Fujiwara, A., Kosetsu, K., Horiuchi, Y., Kamamoto, N., Umakawa, N., Tamada, Y., Zhang, L., Matsushita, K., Palfalvi, G., Nishiyama, T., Kitasaki, S., Masuda, Y., Shiroza, Y., Kitagawa, M., Nakamura, T., Cui, H., Hiwatashi, Y., Kabeya, Y., Shigenobu, S., Aoyama, T., Kato, K., Murata, T., Fujimoto, K., *Benfey, P.N., Hasebe, M., and *Kofuji, R. (2023). GRAS transcription factors regulate cell division planes in moss overriding the default rule. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 120, e2210632120.
15. Higa, T., Kijima, S.T., Sasaki, T., Takatani, S., Asano, R., Kondo, Y., Wakazaki, M., Sato, M., Toyooka, K., Demura, T., Fukuda, H., and *Oda, Y. (2024). Microtubule-associated phase separation of MIDD1 tunes cell wall spacing in xylem vessels in *Arabidopsis thaliana*. ***Nat Plants*** 10, 100-117.
16. Mase, K., Mizuno, H., Nakamichi, N., Suzuki, T., Kojima, T., Kamiya, S., Takeuchi, T., Kondo, C., Yamashita, H., Sakaoka, S., Morikami, A., and *Tsukagoshi, H. (2023). AtMYB50 regulates root cell elongation by upregulating PECTIN METHYLESTERASE INHIBITOR 8 in *Arabidopsis thaliana*. ***PLoS One*** 18, e0285241.
17. Uemoto, K., Mori, F., Yamauchi, S., Kubota, A., Takahashi, N., Egashira, H., Kunimoto, Y., Araki, T., Takemiya, A., Ito, H., and *Endo, M. (2023). Root PRR7 Improves the Accuracy of the Shoot Circadian Clock through Nutrient Transport. ***Plant Cell Physiol*** 64, 352-362.
18. Ikeda, H., Uchikawa, T., Kondo, Y., Takahashi, N., Shishikui, T., Watahiki, M.K., Kubota, A., and *Endo, M. (2023). Circadian Clock Controls Root Hair Elongation through Long-Distance Communication. ***Plant Cell Physiol*** 64, 1289-1300.
19. Tomizawa, Y., Minamino, N., Shimokawa, E., Kawamura, S., Komatsu, A., Hiwatashi, T., Nishihama, R., Ueda, T., Kohchi, T., and *Kondo, Y. (2023). Harnessing Deep Learning to Analyze Cryptic Morphological Variability of *Marchantia polymorpha.* ***Plant Cell Physiol*** 64, 1343-1355.
20. Minamino, N., Fujii, H., Murata, H., Hachinoda, S., Kondo, Y., Hotta, K., and *Ueda, T. (2023). Analysis of Plant-Specific ANTH Domain-Containing Protein in *Marchantia polymorpha*. ***Plant Cell Physiol*** 64, 1331-1342.
21. *Ikeuchi, M., Iwase, A., Ito, T., Tanaka, H., Favero, D.S., Kawamura, A., Sakamoto, S., Wakazaki, M., Tameshige, T., Fujii, H., Hashimoto, N., Suzuki, T., Hotta, K., Toyooka, K., Mitsuda, N., and Sugimoto, K. (2022). Wound-inducible WUSCHEL-RELATED HOMEOBOX 13 is required for callus growth and organ reconnection. ***Plant Physiol*** 188, 425-441.
22. Nakatani, T., *Utsumi, Y., Fujimoto, K., Iwamura, M., and Kise, K. (2024). Image recognition-based petal arrangement estimation. ***Front Plant Sci*** 15, 1334362.
23. Murata, H., and *Noshita, K. (2024). Three-Dimensional Leaf Edge Reconstruction Combining Two- and Three-Dimensional Approaches. ***Plant Phenomics*** 6, 0181.
24. Iwamasa, K., and *Noshita, K. (2023). Network feature-based phenotyping of leaf venation robustly reconstructs the latent space. ***PLoS Comput Biol*** 19, e1010581.
25. Balandra A., Doll Y., Hirose S., Kajiwara T., Kashino Z., Inami M., Koshimizu, S., Fukaki, H., and Watahiki M.K. (2023). P-MIRU, a polarized multispectral imaging system, reveals reflection information on the biological surface. ***Plant Cell Physiol*** 64, 1311–1322.

査読付国際会議発表

26. *Obushi, N., Wakisaka, S., Kasahara, S., Hiyama, A. and Inami, M. (2019). MagniFinger: magnified perception by a fingertip probe microscope. ***SIGGRAPH2019 Emerging Technologies,*** Los Angeles, USA
27. *Obushi, N., *Oshiro, S., Imai, Y., Matsudaira, C., Kijima, S., Kanazawa, T., Tsukaya, H. and Inami, M. (2024). SkillPicker: Tweezers for Recording and Training Dexterous Operations. ***SIGGRAPH2024 Emerging Technologies***, Denver, USA

ホームページ等

https://plant-periodicity.org/