



公益財団法人 山田科学振興財団

# 2022 年度長期間派遣者研究交歓会 次第・講演要旨

2022 年 6 月 18 日 (土)

オンライン (Zoom)

公益財団法人山田科学振興財団  
2022年度長期間派遣者研究交歓会 次第

2022年6月18日(土)

Web (Zoom) 開催

(敬称略)

	開会挨拶	理事長	石川 冬木	13:30
	諸注意		専務理事	13:35
講演順	演題・演者		座長	
1	超高磁場機能的磁気共鳴画像法を用いたヒト脳活動の高分解能計測		鍋倉 淳一 (生理研)	13:40 14:05
	電気通信大学大学院情報理工学研究科	みやわき よういち 宮脇 陽一		
2	植物特異的な細胞分裂様式の分子的解明		河内 孝之 (京都大)	14:05 14:30
	国立遺伝学研究所	ささき たけま 佐々木 武馬		
休憩				
3	対称性の破れに誘起されたトポロジカル磁性相の創成と異常伝導物性の開拓		北岡 良雄 (大阪大)	14:40 15:05
	東京大学大学院新領域創成科学研究科	くるまじ たかし 車地 崇		
4	咽頭と心臓は同じ発生源に由来するのか？		森 郁恵 (名古屋大)	15:05 15:30
	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科	あだち のりたか 足立 礼孝		
休憩				
5	骨髄異形成症候群の病初期におけるクローン進化の同定		石川 冬木 (京都大)	15:40 16:05
	日本医科大学	ながた やすのぶ 永田 安伸		
6	1細胞RNAシーケンスによる炎症性皮膚疾患の新たな樹状細胞の同定		石川 冬木 (京都大)	16:05 16:30
	京都大学大学院医学研究科	なかみぞ さとし 中溝 聡		
	閉会挨拶	選考委員長	飯野 正光	16:30

(終了予定 16:35)

※諸事情により、講演順序は要旨と異なる可能性がございます。

発表順が変更になりました(1番目と6番目を入れ替えました。)

2022.5.30 現在 ver.2

## 超高磁場機能的磁気共鳴画像法を用いたヒト脳活動の高分解能計測

電気通信大学大学院情報理工学研究科 宮脇陽一

派遣援助期間	2018年8月30日～2019年3月31日
研究機関	National Institute of Mental Health, National Institutes of Health 9000 Rockville Pike, Bethesda, MA 20892, USA
研究指導者	Dr. Peter Bandettini

ヒトの脳活動を高時空間分解能で計測し、解析する技術の研究は、脳を中心とした病態の診断を通して人類の健康増進に役立つのみならず、ヒト脳機能の理解という生物学における根本問題の解決において極めて重要である。現存するヒト脳活動計測のうち最も高精度である機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 計測を用いれば脳活動を高空間分解能で計測できるが、脳内の血流変化を計測対象とするため秒単位の低い時間分解能しかないというのがこれまでの定説であった。しかしながら、近年利用が活発になってきた静磁場強度 7T 以上の超高磁場 fMRI 計測を用いると、信号対雑音 (S/N) 比が向上するので、これに伴い高速な fMRI 信号計測できる可能性がある。こうして計測された fMRI 信号に統計的信号処理を適用することにより、一見遅いと思われている fMRI 信号から、高速な神経活動に対応する情報をどこまで抽出できるのか、その限界に迫るとともに、ヒト脳研究の根幹技術の向上に貢献することを本研究の目的とし、米国国立衛生研究所 (NIH) へ渡航し、研究を開始した。

NIH 附置の 7T fMRI 装置を用いて、実効的に高い S/N 比を保ちつつ高速計測できる条件を探索した結果、従来は 2-3 s であった繰り返し時間を 125 ms まで短縮し、約 16-24 倍高速な fMRI 信号計測に成功した。こうして高速計測された fMRI 信号を用いて、視覚刺激画像に応答する脳部位の同定を試みたところ、従来 40-60 分程度の実験で得られるのと同程度の結果がわずか 5 分程度の計測で得られることを確認した。

こうして高速計測された fMRI 信号に対し、統計的信号処理の手法を適用して fMRI 信号に反映されている情報の高速読み出しを試みたところ、提示した画像の情報を非常に高い成績で解読できることが確認された。また情報の読み出しは、fMRI 信号が大きな振幅を示すより早いタイミングで可能であったことから、fMRI 信号の高速計測と統計的信号処理の技術を適切に組み合わせることにより、実効的に fMRI を用いた脳活動解析の時間分解能を高めることができる可能性を示すことができた。

以上の研究成果を通し、fMRI 信号計測および解析の実効的時間分解能を高め、高効率で脳活動を解析する技術基盤が確立できつつある。これまであまり実施されてこなかった高速 fMRI 計測だが、その潜在性は極めて高いといえよう。「fMRI 信号は遅い」という先入観を打破し、今後の発展が大きく期待できる新分野開拓の足がかりとなる実り多い渡航であった。

### 【参考文献】

- Miyawaki, Y., Handwerker, D., Gonzalez-Castillo, J., Huber, L., Khojandi, A., Chai, Y., Bandettini, P.A., "Time-resolved fast neural decoding independent of variation in hemodynamic response latency," 2020 Organization for Human Brain Mapping, Online, June-July 2020.
- Miyawaki, Y., Handwerker, D., Gonzalez-Castillo, J., Huber, L., Khojandi, A., Chai, Y., Bandettini, P.A., "Event-related decoding of visual stimulus information using short-TR BOLD fMRI at 7T," International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2020, Online, August 2020.

## 植物特異的な細胞分裂様式の分子的解明

国立遺伝学研究所 佐々木 武馬

派遣援助期間 2019年6月3日～2020年1月4日  
研究機関 Center for Plant Molecular Biology–ZMBP,  
Developmental Genetics, University of Tübingen,  
Auf der Morgenstelle 32-72076, Tübingen, Germany  
研究指導者 Group leader Dr. Sabine Müller

多くの生物と同様に陸上植物も水中に暮らす祖先をもつ。水中で暮らしていた緑藻類の一部は新しい細胞分裂様式を獲得することで複雑な体の形を作り出すに至った。この新規細胞分裂様式の獲得により駆動される形態的進化が、植物の陸上への進出を促す一因となったと考えられている。本研究は、植物の細胞分裂様式について遺伝子、タンパク質レベルで解析を進めており、植物細胞分裂を分子的に、また進化的に理解することを目的としている。

陸上植物細胞の分裂様式は動物細胞と大きく異なる。動物細胞が細胞の外部からくびれて分裂する一方で、陸上植物は内側から細胞板を作り細胞質を二分することで分裂する。細胞板形成は中学校の教科書にも記載されている有名な植物細胞分裂過程ながら、その形成機構の理解は十分ではない。陸上植物における細胞板の形成にはフラグモプラストと呼ばれる微小管構造が中心的な役割を果たす。フラグモプラストは細胞板成分輸送のレールとして働くことで、適切な位置に細胞板成分を輸送し細胞板を建設する。陸上進出前の植物は、フラグモプラストを獲得したことで、緻密に細胞板の形成位置を制御することを可能とした。しかしながら現在までに植物細胞がどのようにフラグモプラストを形成するのか、その分子的な解析は進んでいない。そこで本研究ではフラグモプラスト形成機構の解析に取り組むことで、植物細胞分裂様式の理解を進めている。

微小管の構造や動態は様々な種類の微小管付随タンパク質（微小管に結合するタンパク質群）が制御する。フラグモプラストを構成する微小管も微小管付随タンパク質がその構造形成に関わっている。我々は近年、陸上植物のみが持つ新規微小管付随タンパク質「CORD」を同定している (Sasaki et al., 2017)。今回の派遣期間中には CORD が細胞分裂中にフラグモプラスト微小管の長さを適切に整えることで効率的な細胞板形成を促すことを見出し報告した (Sasaki et al., 2019)。加えて原始的な陸上植物の一種であるコケ植物を用いた解析も開始し、植物が陸上進出した直後の細胞分裂様式の特徴についての解析を進めている。本講演では、派遣期間中に得られた研究結果により明らかとなった植物特異的な細胞分裂様式の仕組みと、その結果から推察される植物の陸上化進化に関して考察・発表する。

### 【参考文献】

- Takema Sasaki, Motosuke Tsutsumi, Kohei Otomo, Takashi Murata, Noriyoshi Yagi, Masayoshi Nakamura, Tomomi Nemoto, Mitsuyasu Hasebe, Yoshihisa Oda. A Novel Katanin-Tethering Machinery Accelerates Cytokinesis. *Current Biology* 29(23) 4060 – 4070, 2019
- Takema Sasaki, Hiroo Fukuda, Yoshihisa Oda. CORTICAL MICROTUBULE DISORDERING1 is Required for Secondary Cell Wall Patterning in Xylem Vessels. *The Plant Cell* 29(12) 3123 – 3139, 2017.

## 対称性の破れに誘起されたトポロジカル磁性相の創成と

### 異常伝導物性の開拓

東京大学 車地崇

派遣援助期間 2017年10月1日～2018年4月30日  
研究機関 Department of Physics, Massachusetts Institute of Technology  
77 Massachusetts Avenue, Cambridge, MA 02139, USA  
研究指導者 Prof. Joseph G. Checkelsky

最近の物性物理学における基礎的問題は物質の状態の理解にトポロジーの概念を適用することである。この概念は近年非散逸電子伝導をもたらす電子状態を理解するカギになることが分かり、省消費電力デバイス開発への興味から研究が加速している。特に2000年代のトポロジカル絶縁体の理論的・実験的発見が本研究領域を爆発的に進展させた。アメリカは特にこの研究分野が盛んに研究されており、最近の研究動向としては磁性ドーピングした薄膜における量子化異常ホール効果の観測、トポロジカル結晶絶縁体・トポロジカル近藤絶縁体といった新規電子相発見といったものがある。トポロジーの概念の物性物理における重要性はサウレス、ハルデー、コスタリッツの3人のトポロジーに関する発端的研究に対して2016年にノーベル物理学賞が授与されたことからわかる(1)。

発表者の研究対象は単結晶育成を起点とした新規な磁性材料の開発およびそれらの物性解明である。これまでの研究では、主にマルチフェロイクスやスキルミオンと呼ばれる磁性材料の開発に携わってきた。マルチフェロイクスとは強磁性と強誘電性をあわせもつ物質のことで、このような物質では磁性と誘電性が結合することにより電気磁気効果という非自明な物理現象が起きることが興味を持たれている(2)。スキルミオンとはトポロジーで分類できるナノメートルサイズの磁気構造のことでトポロジカル数を0, 1に割り当てることができることから新規メモリ素子への応用が期待されている(3)。本派遣援助に応募した経緯としては、これら磁性材料開発の視野をさらに広げるため、自身の研究領域を金属や半導体に拡張したかったからである。特に電子相関、磁気フラストレーション、強いスピン軌道相互作用といったトポロジカルな電子物性に大きな影響を与えるパラメータを利用した新規物質開発を目指して、これら物質探索に指針を与えることを目的に研究を行った。

本発表では本派遣中にMITで行った物質開発やアメリカ国立標準技術研究所(NIST)で行った中性子散乱実験、国立高磁場研究所(NHMFL)で行った量子振動観測などを取り上げながら、アメリカでの研究生活などを踏まえて長期派遣での成果をお話したい。

#### 【参考文献】

1. 長谷川修司：『トポロジカル物質とは何か』（講談社, 2021）
2. 有馬孝尚：『マルチフェロイクス』（共立出版, 2014）
3. パリティ編集委員会：『物理科学, この1年2022』（丸善出版, 2022）, p47 車地崇：「史上最小の磁気渦粒子」

## 咽頭と心臓は同じ発生起源に由来するのか？

東京医科歯科大学 足立 礼孝

派遣援助期間 2017年12月1日～2018年11月31日  
研究機関 Contrôle génétique du développement cardiaque, Aix-Marseille  
Université, Institut de Biologie du Développement de Marseille  
CNRS UMR 7288, Campus de Luminy Case 907  
研究指導者 Prof. Robert G. Kelly

咽頭は摂食や呼吸、発声などマルチな機能をもち、脊椎動物の陸上進出においてはエラからノドへと大幅なリモデリングを経験した重要な器官である。咽頭は発生時に一時的に形成される咽頭弓に由来する。その内部には頭部骨格筋と心筋に分化する **Cardiopharyngeal mesoderm (CPM)** と、骨格や結合組織などに分化し、周辺組織の発生を制御して形態パターン情報を与える神経堤細胞が含まれている。これらの派生物と役割から、神経堤細胞が咽頭の発生と進化において根幹をなす胚組織であるというのが現在の通説である。しかし形態形成に重要なホメオボックス遺伝子変異マウスには、神経堤細胞に由来する全ての咽頭骨格に異常がみられるわけではない。また一部の研究は中胚葉の咽頭骨格への寄与を示唆しているが、咽頭形成における中胚葉貢献領域やその正確な由来などは不明である。発表者は CPM が咽頭発生に貢献すると推測し、それを検証するために CPM を特異的に標識する *Mef2c-AHF-Cre* マウスを YFP レポーターマウスとかけ合せ、その派生物を観察した。その結果、咽頭のより内側にある骨格、間葉組織、血管、脂肪、咽頭筋とその結合組織、そして体節由来の舌骨下筋の結合組織がラベルされた。CPM を標識する別のマウス *Tbx1-Cre* でも同様の組織がラベルされたが、神経堤細胞を特異的に標識する *Wnt1-Cre* ではラベルされなかった。したがって CPM は咽頭筋と心筋だけでなく、骨格や結合組織をふくむ幅広い細胞タイプに分化することがわかったと同時に、咽頭と心臓は発生においてより密接な関係にあることが示された。さらに CPM 発生に重要な *Tbx1* のヘテロ変異マウスや CPM 特異的ヘテロ変異マウスには、骨格筋の形態パターン異常が観察された。これらの結果は CPM が咽頭の発生と進化に重要であることを示唆している。

### 【参考文献】

・ **Adachi N\***, Bilio M, Baldini A and Kelly RG\*. Cardiopharyngeal mesoderm origins of musculoskeletal and connective tissues in the mammalian pharynx. *Development* 147. (3). 1-13. 2020.

\*Corresponding author.

・ Heude É, Tesařová M, Sefton E, Jullian E, **Adachi N**, Grimaldi A, Zekmund T, Kaiser J, Kardon G, Kelly RG and Tajbakhsh S. Unique morphogenetic signatures define mammalian neck muscles and associated connective tissues. *eLife* 7. 1-26. 2018.

## 骨髄異形成症候群の病初期におけるクローン進化の同定

日本医科大学 永田安伸

派遣期間 2016年4月1日～2017年3月31日

研究機関 Department of Translational Hematology and Oncology Research  
at the Taussig Cancer institute, Cleveland Clinic, Cleveland,  
OH 44195, United States

研究指導者 Prof. Jaroslaw Maciejewski

骨髄異形成症候群 (Myelodysplastic Syndromes:以下 MDS) は造血クローンが出現・増大し高率に白血病に移行する難治性の造血器腫瘍である。次世代シーケンサーを用いた網羅的解析により高頻度な遺伝子異常を同定し、遺伝子改変動物モデルにて機能的な特徴を明らかにしたが、どのようなメカニズムでクローン構造が変化し白血病に進展してくのかは未だ明らかとなっていない。本研究では、MDSで認められた多数のゲノム異常がどのように病態形成に関わるのかについて、i) 詳細な遺伝学的異常と ii) 病型、治療反応性や予後など臨床学的特徴との関連、について明らかにすることを目的とした。

クローン進化の多様性は MDS の特徴であり、複数の遺伝子変異が蓄積することでクローンが拡大し病勢が進行するモデルが提唱されている。多くの腫瘍細胞が有する変異 (ドミナント変異) と一部の腫瘍細胞が有する変異 (セカンダリ変異) が混在しているため、初期のクローン拡大に関わる遺伝子と後期のクローン拡大 (e.g., サブクローン) に関わる遺伝子が異なる可能性を示唆している。パイクローンと呼ばれる単一細胞シーケンス技術を用いて検証がされているクローン推定法を用いて 1,809 症例の MDS に対してクローン推定を行い遺伝子変異の序列に関しての解析をおこなった<sup>1</sup>。3,971 個の変異が同定され、これらがクローン構造の推定に用いられた。859 症例が複数クローンを有しておりクローンを 2 個有する症例が 512 例、3 個が 226 例、4 個以上は 121 例であった。

また、機械学習法を用いた新たな統合解析を行った。細胞形態学を含む臨床的特徴と現在の分子遺伝学的アプローチによって判明する遺伝学的異常と高精細に関連付けることに成功した<sup>2</sup>。MDS は遺伝学的に多様なクローン進化という特徴を有しており、形態学など臨床所見と相関を見ることは通常の統計解析手法には限界が生じていた。そのため、近年の人工知能、機械学習法を用いることにより網羅的な相関解析が可能となった。詳細は講演にて議論する。

## 【参考文献】

- 1) Nagata Y, Makishima H, Kerr CM, et al. Invariant patterns of clonal succession determine specific clinical features of myelodysplastic syndromes. *Nat Commun.* 2019;10(1):5386.
- 2) Nagata Y, Zhao R, Awada H, et al. Machine learning demonstrates that somatic mutations imprint invariant morphologic features in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2020.

## 1 細胞 RNA シークエンスによる炎症性皮膚疾患の新たな樹状細胞の同定

京都大学 中溝聡

派遣援助期間	2016年4月1日～2017年3月31日
研究機関	Institute of Medical Biology, A*STAR 8A Biomedical Grove, #06-06 Immunos, Singapore 138648
研究指導者	Prof. Kenji Kabashima

皮膚は生体を外界と隔てる最大の臓器であり、病原微生物や抗原などに常にさらされている。そのため、皮膚にはさまざまな免疫細胞が存在しており、それぞれの細胞が相互作用することで、外来抗原に対応した皮膚炎反応が誘導される。例えば、感染症や接触皮膚炎では1型ヘルパーT細胞、アトピー性皮膚炎では2型ヘルパーT細胞、乾癬では17型ヘルパーT細胞により炎症が引き起こされる。抗原提示細胞は自然免疫と適応免疫の橋渡しとして働き、炎症性皮膚疾患においてこのT細胞を介した反応を促進する重要な役割を担っていると考えられている。しかし、皮膚抗原提示細胞分画の特徴や、疾患の発症あるいは維持への寄与については、未だ明らかにされていない。そこで、我々は、炎症性皮膚患者の皮膚病変部における抗原提示細胞分画の特徴を明らかにするために、1細胞RNAシークエンスを行った。フローサイトメトリー解析と1細胞RNAシークエンス解析を組み合わせ、ヒト皮膚樹状細胞をDC1(CD141+, XCR1+), DC2(CD1C+, CD14-), DC3(CD1C+, CD14+, CD88-), 活性化DC(LAMP3+, BIRC3+)の4つの集団に、マクロファージをCCR1陽性、MARCO陽性、TREM2陽性マクロファージの3つの集団に分類した。活性化DCはアトピー性皮膚炎と乾癬とともに増加しており、皮膚炎に重要なIL-15を産生していた。DC3は乾癬でのみ増加し、乾癬発症に必須のIL-1βとIL-23Aを産生していた。これらの結果は、新たに同定された活性化DCやDC3が炎症性皮膚疾患に極めて重要な役割を担っている可能性を示唆している。

## 【参考文献】

- Single cell analysis of human skin identifies CD14+ type 3 dendritic cells co-producing IL1β and IL23A in psoriasis. **Nakamizo S**, Dutertre CA, Khalilnezhad A, Zhang XM, Lim S, Lum J, Koh G, Fen CSF, Yong PJA, Tan KJ, Sato R, Tomari K, Yvan-Charvet L, He H, Guttman-Yassky E, Malleret B, Shibuya R, Iwata M, Janela B, Goto T, Tan SL, Tang MBY, Theng C, Julia V, Hacini-Rachinel F, Kabashima K, Ginhoux F. *J Exp Med*. 218(9):e20202345. 2021