大学共同利用機関法人 自然科学研究機構
生命創成探究センター

2022
ExCELLS
リポート

2022年度　ExCELLSリポート

自然科学研究機構
生命創成探究センター

2022年度ExCELLSリポートの刊行にあたって

生命創成探究センター（Exploratory Research Center on Life and Living Systems = ExCELLS）は、自然科学研究機構の更なる機能強化を目指すために、2018年4月に設置された機構直轄の組織です。

本センターでは、「生きているとは何か？」という人類の根源的な問いの解明に向けて、生命の仕組みを観察する新たな技術を開発するとともに、蓄積されていく多様な情報の中に隠されている意味を読み解き、さらに合成・構成的アプローチを通じて生命の基本情報の重要性を検証する活動を行っています。こうした「みる・よむ・つくる」のアプローチを基軸に、極限環境生命の研究者とも協力しながら異分野融合型の研究を進め、生命の設計原理を探究しています。この目的のもとに、国内外の大学・研究機関の連携によりコミュニティ横断型の共同利用・共同研究を推進しています。

生命創成探究センターは創成研究領域と極限環境生命探査室から構成されています。創成研究領域は「みる・よむ・つくる」の3つのアプローチ法を開拓するとともに、それらを1つの流れとして捉え、生命のダイナミズムの本質に迫る研究を展開しています。すなわち、「みる」ことで学ぶ生物研究から「よむ」さらには「つくる」ことで学ぶ生命科学への流れを実現し、上記の3つのアプローチを一体として研究を進めていくことで、生命の設計原理の解明を目指しています。こうした研究の発展に資するため、国内外の多様な分野の研究者による共同利用・共同研究が着実に進んでいます。生命分子のダイナミックな振る舞いの観測や人工タンパク質・人工核酸の設計・創成を通じた研究成果が次々と生み出されています。

2022年度は、創成研究領域に新たに海津一成客員准教授を迎えて細胞シミュレーション研究グループを立ち上げ、新たなExCELLS連携研究を開始しました。さらに、機構外の研究者のアイデアをExCELLSの複数のグループとともに具現化するExCELLS課題研究も進展し、クマムシの乾眠の仕組みの解明などに向けた分野融合研究が活発に行われています。また、ExCELLS計画研究、ExCELLS特別共同研究、ExCELLS若手奨励研究といった研究プロジェクトも活性化しています。一方、極限環境生命探査室では、深海、地下などにおける生命体の活動を探査・解析することを目指して生命の始原形態と環境適応戦略を理解する研究を実施しています。宇宙航空研究開発機構と共同で微小重力環境でのアミロイド形成に関する研究も進んでいます。特に、超高解像度クライオ電子顕微鏡の本格的な運用が開始され、巨大ウィルス粒子の内部構造を明らかにするなどの成果が得られました。

さらに、学際的な異分野融合研究を推進するために、新たに2022年度は、先端共創プラットフォーム及び連携強化プラットフォームを構築し、国内外の大学・研究機関との共同利用・共同研究を一層、強化するとともに、産業界等との共創も推進しています。先端共創プラットフォームでは物質-生命の境界探査プロジェクトを開始しました。また、連携強化プラットフォームでは糖鎖生命科学ユニットと先端創薬ユニットを発足させ、前者では東海国立大学機構並びに創価大学とともに糖鎖生命科学連携ネットワーク型拠点の一翼として共同利用・共同研究拠点として活動を開始し、ヒューマングライコームプロジェクトを推進しております。シンポジウムやセミナーやアウトリーチ活動もオンラインで活発に行っています。次代を担う若手が主体的に企画・運営した研究集会も盛況でした。

2022年度も共同利用研究を基軸とした優れた研究成果が次々と生み出されており、各種メディアを通じた成果発信も順調です。本リポートを通じてExCELLSの活動をご高覧いただければ幸いです。

生命創成探究センター長　根本知己

新分野創成センター
アストロバイオロジーセンター
国際連携研究センター

NINS
National Institutes of Natural Sciences

国立天文台
核融合科学研究所
基礎生物学研究所
生理学研究所
分子科学研究所

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構
生命創成探究センター

研究戦略室

創成研究領域 Department of Creative Research

- 生物画像情報解析グループ
- 生命分子動態シミュレーション研究グループ
- 生体分子相互作用計測グループ
- 生命分子動秩序創発研究グループ
- バイオフォトニクス研究グループ
- 心循環ダイナミズム創発研究グループ
- 認知ゲノム研究グループ
- 発生シグナル創発研究グループ
- 神経分子動態生物学研究グループ
- 金属生命科学研究グループ
- 神経ネットワーク創発研究グループ
- 生命分子創成研究グループ
- 定量生物学研究グループ
- 生命時空間制御研究グループ
- 糖鎖構造機能解析グループ
- 温度生物学研究グループ

連携研究グループ Collaborative Research Group

- 生命分子動態計測グループ
- 細胞シミュレーション研究グループ
- 染色体工学研究グループ
- 理論生物学研究グループ

極限環境生命探査室 Section for Exploration of Life in Extreme Environments

- 深海·地下生命研究グループ
- 極限環境生命分子研究グループ
- 極限環境耐性研究グループ
- 物質-生命境界領域研究グループ

目　　次

序　言

組織図

1　2022年度　構成員一覧 …… 7

2　研究領域の現状

1．創成研究領域

1－1　生物画像情報解析グループ …… 12
1－2　生命分子動態シミュレーション研究グループ …… 14
1－3　生体分子相互作用計測グループ …… 16
1－4　生命分子動秩序創発研究グループ …… 17
1－5　バイオフォトニクス研究グループ …… 19
1－6　心循環ダイナミズム創発研究グループ …… 23
1－7　認知ゲノム研究グループ …… 25
1－8　発生シグナル創発研究グループ …… 27
1－9　神経分子動態生物学研究グループ …… 29
1－10　金属生命科学研究グループ …… 32
1－11　神経ネットワーク創発研究グループ …… 34
1－12　生命分子創成研究グループ …… 36
1－13　定量生物学研究グループ …… 38
1－14　生命時空間制御研究グループ …… 41
1－15　糖鎖構造機能解析グループ …… 43
1－16　温度生物学研究グループ …… 44

連携研究グループ

1－17　生命分子動態計測グループ …… 48
1－18　染色体工学研究グループ …… 52
1－19　理論生物学研究グループ …… 53

2．極限環境生命探査室

2－1　深海・地下生命研究グループ …… 58
2－2　極限環境生命分子研究グループ …… 60
2－3　極限環境耐性研究グループ …… 62
2－4　物質-生命境界領域研究グループ …… 64

3　ExCELLSイベント …… 67

4　共同利用研究 …… 70

１　2022年度　構成員一覧

2022年度　構成員一覧

根本知己（ 生命創成探究センター　センター長 ）
青木一洋（ 生命創成探究センター　副センター長 ）
青野重利（ 生命創成探究センター　副センター長 ）

創成研究領域

生物画像情報解析グループ
　東島　眞一（教授）［併任］
　加藤　　輝（特任助教）
　太田　裕作（特任助教）
　兵藤　美和（技術支援員）

生命分子動態シミュレーション研究グループ
　奥村　久士（准教授）
　伊藤　　暁（助教）
　谷本　勝一（特任研究員）
　福原　大輝（総研大生）
　大多和克紀（総研大生）
　川口　律子（事務支援員）

生体分子相互作用計測グループ
　内山　　進（客員教授）
　兒玉　篤治（博士研究員）

生命分子動秩序創発研究グループ
　加藤　晃一（教授）
　矢木　真穂（准教授（兼任））
　谷中　冴子（准教授（兼任））
　神田　智哉（助教　2022.12.1～）
　西　栄美子（研究員　～2022.11.7）
　小櫃　冴未（研究員　2022.11.1～）
　関口太一朗（総研大生）
　西村　誠司（特別共同利用研究員）
　沈　　佳娜（特別共同利用研究員）
　山本　　栞（特別共同利用研究員）
　齋藤　泰輝（特別共同利用研究員）
　梅澤芙美子（特別共同利用研究員）
　磯野裕貴子（特任専門員）
　平峰　里菜（技術支援員　～2023.2.28）
　福富　幸代（事務支援員）

バイオフォトニクス研究グループ
　根本　知己（教授）
　榎木　亮介（准教授）
　大友　康平（准教授（兼任））
　堤　　元佐（特任助教）
　石井　宏和（助教）
　大橋　正人（助教）
　坂本　　丞（特任研究員　2022.05.01～）
　渡我部ゆき（技術職員）
　高橋　泰伽（日本学術振興会特別研究員 PD）
　安宅　光倫（総研大生）
　中田　開人（総研大生）
　廣　　蒼太（総研大生）
　張　　菁圃（特任研究員　～2022.07.31）
　　　　　　（ExCELLS フェロー　2022.08.01～）
　李　　明亮（日本学術振興会外国人特別研究員）
　兵藤智栄美（技術支援員）
　土屋　加奈（技術支援員）
　渡邉　真規（技術支援員）
　河内　美輪（技術支援員）

心循環ダイナミズム創発研究グループ
　西田　基宏（教授）
　西村　明幸（特任准教授）
　石原　博美（技術職員）
　下田　　翔（特別共同利用研究員　～2023.3.31）
　Tang Xiaokang（総研大生）
　Zhou Liuchenzi（総研大生）
　藤森　仁美（技術支援員　～2023.3.31）
　大村　幸恵（技術支援員）
　赤司　育子（技術支援員　2023.3.1～）

認知ゲノム研究グループ
　郷　　康広（特任准教授）

辰本　将司（特任研究員）
臼井　千夏（技術支援員）
野口　京子（技術支援員）

発生シグナル創発研究グループ
高田　慎治（教授）
矢部泰二郎（助教）
三井　優輔（助教）
内海　秀子（技術職員）
高田　律子（特別協力研究員）
畠山　宙大（総研大生　～2021.8.31）
（技術支援員　2022.9.1～）
Tran,Hong Nguyen（総研大生）
鈴木美奈子（総研大生）
高代加代子（技術支援員）
伊藤由紀子（技術支援員）
酒井貴美子（技術支援員　2022.2.16～）
野畑　竜子（事務支援員　～2021.4.30
2021.12.1～）

神経分子動態生物学研究グループ
椎名　伸之（准教授）
大橋　りえ（助教）
山下　　映（総研大生）
堀尾　朋世（総研大生）
吉田　　将（総研大生）
岡崎摩利矢（総研大生 2022.10.1～）
近藤　慈美（技術支援員 2022.12.16～）

金属生命科学研究グループ
青野　重利（教授）
村木　則文（助教　～2021.8.31）
東田　　怜（特任研究員）
Nam Dayeon（特任研究員）
中根　香織（事務支援員）

神経ネットワーク創発研究グループ
東島　眞一（教授）
木村有希子（助教）
谷本　昌志（助教）
竹内　　靖（技術職員）
西海　　望（学振研究員）
三木俊太郎（特別訪問研究員）
椙岡　拓己（総研大生）
清水　彩杏（総研大生）
片山　大成（特別共同利用研究員）
伊藤　浩子（技術支援員）
渡我部育子（技術支援員）
竹内　芳子（技術支援員）
瀬戸公美子（技術支援員）
渡部美穂子（技術支援員）
鶴丸真由美（技術支援員）
落合　奎太（技術支援員）

生命分子創成研究グループ
古賀　信康（准教授　～2022.9.30）
（教授（兼任）2022.10.1～）
小杉　貴洋（助教）
古賀　理恵（特任研究員）
鈴木　規子（技術支援員）
鈴木　博子（事務支援員）

定量生物学研究グループ
青木　一洋（教授）
近藤　洋平（助教）
後藤　祐平（助教）
Ellen Reed（研究員）
杉山　博則（日本学術振興会特別研究員）
平野　咲雪（研究員）
Gembu Maryu（特別訪問研究員 2022.7.8～）
尾納　隆大（技術職員）
谷猪　遼介（研究員　～2022.8.31）
向井　正哉（総研大生）
酒井啓一郎（総研大生）
鶴岡　　樹（総研大生）
伊藤　冬馬（総研大生）
中島 早智也（特別実習生 2022.9.1～）
海老根映美（研究員）
後藤　瑶子（研究員）
小野田香織（技術支援員）

生命時空間制御研究グループ
野中　茂紀（准教授）
餘家　　博（特任助教）

石橋　知子（技術支援員）

糖鎖構造機能解析グループ
矢木　宏和（客員准教授）
Kay-Hooi Khoo（来訪教授）

温度生物学研究グループ
富永　真琴（教授）
曽我部隆彰（准教授）
加塩麻紀子（特任准教授）
丸山　健太（特任准教授）
齋藤　　茂（助教）
福田　直美（技術職員）
水藤　拓人（特任研究員）
佐藤　翔馬（特任研究員　～2022.12.31）
（特任助教 2023.1.1～）
齋藤くれあ（特任研究員）
宇治澤知代（日本学術振興会特別研究員
～2022.10.31）
Deng Xiangmei（総研大生）
Deveci Aykut　（総研大生　～2022.9.30）
Lei Jing　（総研大生 ～2022.9.30）
（特任研究員 2022.10.1～）
Aliyu Mudassir Magaji（総研大生）
福岡　慶子（技術支援員）
橋本　照美（技術支援員）
泉地真由美（技術支援員 2022.6.16～）
伊藤　嘉美（事務支援員）

生命分子動態計測グループ
内橋　貴之（客員教授）
GANSER, Christian（特任助教）
西口　茂孝（特任研究員）

染色体工学研究グループ　2022.3.1～
香月　康宏（客員教授）
大関淳一郎（特任助教　2023.3.1～）

理論生物学研究グループ
本田　直樹（客員教授）
中江　　健（特任准教授）
斉藤　　稔（准教授(兼任)）
福山　達也（特任助教）

極限環境生命探査室

深海・地下生命研究グループ
高井　　研（客員教授）
中川　　聡（客員准教授）

極限環境生命分子研究グループ
加藤　晃一（教授）［併任］
矢木　真穂（准教授（兼任））［併任］
谷中　冴子（准教授（兼任））［併任］
神田　智哉（助教）［併任］

極限環境耐性研究グループ
荒川　和晴（客員教授）
田中　　冴（特任助教）
Esraa Hassan Ahmed Youssef
（技術支援員　2021.12.1～）

物質‐生命境界領域研究グループ
村田　和義（特任教授）
SONG, Chihong（特任助教）
BURTON SMITH, Raymond Nathaniel
（研究員　～2023.2.28）
（特任助教　2023.3.1～）
陳　　林（研究員 2022.10.1～）
渡邉　凌人（総研大生）
千原あかね（総研大生）
角田　　潤（総研大生）
川端　　悠（総研大生）
山田　幸子（技術支援員）
肥田　宗政（技術支援員）
竹市　祐介（技術支援員　～2022.11.1）
香山　容子（技術支援員）
池田　　充（技術支援員　2022.10.1～）
河口　美江（事務支援員）

研究戦略室
加藤　晃一（教授/室長）［併任］
上釜　奈緒子
（特任准教授/研究連携コーディネータ）
山口　拓実

（特任准教授（兼任）/研究連携コーディネータ
2022.9.1～）

蜂須賀　みどり（事務支援員）

蔭山　奈歩

（事務支援員/センター長秘書　2022.4.16～）

田中　実智

（事務支援員/副センター長秘書 2022.5.16～
2023.3.31）

その他

岡田　　知（事務支援員）

２　研究領域の現状

1-1　生物画像情報解析グループ

東島　眞一（教授）［併任］

加藤　　輝（特任助教）

太田　裕作（特任助教）

1)　専門領域：　発生生物学

2)　研究課題：

a) 生物画像データの定量的解析

b) 1細胞精度・全胚スケールでの全細胞機能解析を可能とするイメージング技術の開発

3)　研究活動の概略と主な成果：

a) 生物画像データの定量的解析

画像データとして得られた生命現象を客観的に記述・評価するためには、その現象を端的に表現する画像上の特徴を的確かつ確実に捉え計測する系が必要となる。このような視座の下、様々な生命現象を捉えた画像データについて解析を行なっている。

研究対象となるモデルの微小な表現型の差異を定量的に解析する系は，生命現象の基盤となる分子機構を解明する上で必須の技法となる．脳血管系を標識した共焦点レーザ顕微鏡画像から血管ネットワークを抽出し，そのネットワーク構造の構成について遺伝子型毎の差異を定量的に解析する系について開発を行っている．また，折り重なって標識される核内染色体の可視化像から個別の染色体を峻別・抽出し，その形態的特徴を評価可能とする系の開発を行っている．

複雑な器官において，その形態形成初期における細胞群の初期位置が最終的な器官形態において占める位置を追跡することは発生のプログラムを解明する上で重要な解析法となる．

ここでは，ニワトリ初期胚の脳の形態形成において脳原基を構成する個々の細胞がどのような経路を辿り，最終的に脳のどの位置を占めるかについての詳細について解析した．脳原基細胞群をランダムに蛍光標識した生体についてタイムラプス観察した一連の画像からそれらの位置を検出、移動の軌跡を収蔵したデータベースを構築した。これをもとに脳原基構成細胞群の局所的移動パターンを求め、可視化する技法について開発、解析を行なった。

b) 1細胞精度・全胚スケールでの全細胞機能解析を可能とするイメージング技術の開発

本研究の目的は、ゼブラフィッシュ初期胚の原腸形成時の細胞内動態情報を1細胞精度・全胚スケールで解析することを可能にするイメージング・画像解析技術を開発することである。初期発生において生物をかたちづくる大きな現象として原腸形成がある。原腸形成のような大規模な細胞集団の3次元リモデリングは、個々の細胞の分化・移動・変形が時間・空間的に精妙に協調することで達成される。そのため、原腸形成メカニズムの全容解明には、1細胞精度・全胚スケールで細胞内動態情報を理解する必要がある。しかしながら、この理解には以下3つの問題がボトルネックとなっている。1つ目は、細胞トラッキング技術が未熟であることである。これによって、1細胞単位での長時間の定量が困難となっている。

2つ目は、機能性蛍光指示薬の発現量の細胞間のばらつきである。これによって細胞間での細胞動態の比較が困難になっている。3つ目は、発生過程が3次元空間で進行することである。これによって、解析結果を感覚的に把握することが困難となっている。本研究では、この3つの問題を克服するイメージング・画像解析技術を開発している。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

東島眞一（教授）
Research Map: https://researchmap.jp/shinichihigashijima
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6350-4992
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=xmJjaVwAAAAJ&hl=ja&oi=ao

加藤輝（特任助教）
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4757-3773

太田裕作（特任助教）
Research Map: https://researchmap.jp/yusakuohta
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8167-3332

1-2　生命分子動態シミュレーション研究グループ

奥村　久士（准教授）

伊藤　　暁（助教）

1) 専門領域：理論生物物理学、理論タンパク質科学

2) 研究課題：

a) アミロイドβペプチド凝集におけるカギとなるアミノ酸残基の発見

b) LAMMPSへのレプリカ置換法の実装

c) レプリカ置換ソルートテンパリング法における置換候補の並べ替えによるサンプリング効率の改善

d) クマムシの乾眠に関わるタンパク質の動的性質の解明

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) アミロイドβペプチド凝集におけるカギとなるアミノ酸残基の発見

アミロイドβペプチド（Aβ）のオリゴマーがアルツハイマー病の原因となっていることが知られている。Aβには40アミノ酸残基からなる Aβ40 と42アミノ酸残基からなる Aβ42 の2種類がある。Aβ40とAβ42の違いは、C末端に2残基追加されているか否かだけであるが、Aβ42はAβ40よりはるかに速く凝集する。C末端の2つの残基が凝集を促進する上でどのような役割を担っているかは不明であった。Aβ42 はAβ40 よりも毒性が強いため、その凝集過程の違いを明らかにすることは重要である。そこで、オリゴマー化の初期過程である二量体化過程を調べるために、Aβ40 と Aβ42 について、ハミルトニアンレプリカ置換分子動力学シミュレーションを実行した。その結果、Aβ42 の二量体化に重要な残基は5番目のアミノ酸残基 Argであることを理論的に予言した。Aβ42 の C 末端が静電引力により Arg5 とコンタクトを形成し、これが β-ヘアピン構造を安定化させることを可能にしていることも明らかにした。この β-ヘアピンは、分子間の β-ブリッジを介して二量体形成を促進する。そこで、加藤晃一グループに依頼してArg5 のアミノ酸置換の効果を実験で調べてもらったところ、この変異は Aβ42 の凝集を著しく抑制することが確認された。このことから我々の理論的予言が実証された。

b) LAMMPSへのレプリカ置換法の実装

レプリカ交換法よりもサンプリング効率の高い分子動力学シミュレーション手法として、我々は最近レプリカ置換法を提案した。レプリカ置換法は、3つ以上のレプリカ間で温度の置換を行いその際、諏訪・藤堂法を用いることで温度の遷移確率をレプリカ交換法より高くすることを可能にしている。我々はオープンソースの古典分子動力学パッケージであるLAMMPSにレプリカ置換法を実装した。真空中のポリエチレン鎖と水中のアラニンジペプチドにレプリカ置換法を適用し、実装されたコードをテストした。その結果、我々のコードによるレプリカ置換法は、レプリカ交換法よりも高い温度遷移比と物理量の高速収束を達成することが実証された。また、レプリカ置換法が正しく統計的アンサンブルを生成することも確認した。

c) レプリカ置換ソルートテンパリング法における置換候補の並べ替えによるサンプリング効率の改善

レプリカ置換ソルートテンパリング法（RPST法）では、系全体ではなく溶質の温度のみをレプリカ間

で置換することでレプリカ数を抑えることができる。我々は多くのレプリカを用いたRPST法の計算において、大きなレプリカ番号を持つレプリカで遷移確率が減少するという問題点を見つけた。各レプリカと各温度の組み合わせに対し状態の番号を与える。従来のリストの作り方では、温度とレプリカの組み合わせが状態の番号に対して系統的に並べられている。このリストでは、状態番号の遷移に伴って、レプリカ番号が小さいレプリカでは頻繁に温度の入れ替えが行われ、レプリカ番号が大きいレプリカでは温度の入れ替えが起きにくい。その問題を解決するため、状態番号に対して温度とレプリカの組み合わせをランダムに並び替えたリストを用い、RPST法を行うことを提案した。従来のリストを用いたRPST法では大きなレプリカ番号の遷移確率が減少した。しかし、改善したリストを用いることで、これらの遷移確率を上昇させることができた。この方法を用いることで、多くのレプリカ数を用いたRPST法により効率的な温度空間および座標空間のサンプルを行うことが可能になった。

d) クマムシの乾眠に関わるタンパク質の変異体の動的性質の解明

SAHSタンパク質は、クマムシ特有の熱可溶性タンパク質であり、クマムシの乾眠に必須の役割を果たしていると考えられている。昨年度は環境耐性が特に強いクマムシ Ramazzottius varieornatus (Rv) がもつSAHSタンパク質のひとつ RvSAHS1 の分子動力学シミュレーションを行い、その動的特性を明らかにした。今年度はRvSAHS1のI113F変異体とD146T変異体の分子動力学シミュレーションに取り組んだ。シミュレーションの結果、I113F変異とD146T変異によって，RvSAHS1 のリガンド取り込み口の性質が変化することが明らかになった。これらの変化はそれぞれ対照的であり、I113F変異体はリガンド取り込み口が閉まる傾向があるのに対し、D146T変異体は開く傾向があった。またその理由も明らかにした。これは、SAHSタンパク質のリガンド取り込み口の性質がアミノ酸配列に敏感であることを示している。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

奥村久士（准教授）
Research Map: https://researchmap.jp/read0102273
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3912-5604
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=vXxddvAAAAAJ&hl=ja&oi=ao

伊藤暁（助教）
Research Map: https://researchmap.jp/sgitoh
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2638-663X

1-3　生体分子相互作用計測グループ

内山　　進（客員教授）

1)　専門領域：　生物物理化学（溶液物性、分子間相互作用）、構造生物学、蛋白質科学

2)　研究課題：

a) 超分子質量分析によるタンパク質複合体の解析

3)　研究活動の概略と主な成果：

　ネイティブ質量分析（Native-MS）はタンパク質複合体に代表されるような非共有性結合により形成された生体高分子複合体をその構造を維持したまま質量分析可能である。そのため、生体高分子複合体の質量を高い精度で測定可能であり、その質量に基づいて複合体の化学量論を決定できる。これらのメリットから、近年では複合体の構造に化学量論からアプローチできる生体高分子複合体の強力な分析手法として認識されつつある。生命創成探究センターには、Native-MSが可能な装置としてWaters社製のSYNAPT G2-*Si* HDMSが導入されており、共同利用研究での運用を本グループが担っている。また、本装置にはUPLCが接続されており、LC-MS/MSによるタンパク質の翻訳後修飾の同定なども可能である。

　本年度は、シアノバクテリアの概日リズム発振機構の中枢を担う、Kaiタンパク質間相互作用の解析が大きく進展した。現在、特にヘテロな状態にあるKaiタンパク質間相互作用の解析に取り組んでいるが、この系の難しさとして、不均一性がタンパク質複合体レベル、KaiC六量体レベル、ヌクレオチドレベルと多階層に渡り、非常に多くの分子種の存在が想定されることが挙げられる。このような系を測定するには高い分解能を伴う質量分析が必要になるが、大阪大学側との連携によりその多階層に渡る化学量論の決定に成功しつつある。

　その他にも、Native-MSとしては天然変性タンパク質複合体の化学量論の決定、免疫系タンパク質およびレクチンの分子認識の解析、超分子の構造決定など、多岐に渡る系の分析に取り組んでいるところである。

　また、今年度は抗体のインタクトMSも実施したが、近年は共同利用研究においてNative-MSの対象の多様化と同時にNative-MS以外の質量分析技術が求められるケースが増えている。今後はこのような多岐に渡る質量分析のニーズに応えられるよう分析技術の向上、知見の集積に努めていく。

4)　学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

内山進（客員教授）

Research Map: https://researchmap.jp/read0090387

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5181-179X

Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=RsoCa54AAAAJ&hl=en

1-4　生命分子動秩序創発研究グループ

加藤　晃一（教授）

矢木　真穂（准教授（兼任））

谷中　冴子（准教授（兼任））

神田　智哉（助教）

1) 専門領域：生物物理学、生命分子科学

2) 研究課題：

a) 生命体を構成する多様な分子素子がダイナミックに秩序形成する仕組みの探究

b) 生命分子ネットワークが創発する高次機能のメカニズム探査と設計と制御

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 本グループが擁する構造生物学的手法を基軸に、ExCELLS 内外の共同研究ネットワークを強化発展し、生命分子の動秩序創発の仕組みを探究した。具体的には、アルツハイマー病の発症に関わるアミロイドβ（Aβ）タンパク質について、オリゴマー化の初期過程である二量体化過程を調べた。分子動力学（MD）シミュレーションと *in vitro* アッセイの結果、Aβ42 の二量体形成には Arg5 側鎖とカルボキシル末端の分子内静電相互作用が重要であることが明らかとなった（ExCELLS 奥村久士博士との共同研究）。Aβ は神経細胞膜に豊富に存在する糖脂質である GM1 ガングリオシドと強固に結合し、アミロイド線維形成を促進することが知られている。固体 NMR 法と MD シミュレーションを用いて、GM1-Aβ 複合体の 3 次元構造解析を実施した結果、二層の逆平行β構造を特徴とする新規な集合体構造であることを明らかにした。さらに、この Aβ 集合体自身は GM1 膜上においてアミロイド線維へと変換することはなく、β シートからなる疎水性表面を触媒場として GM1 糖鎖上に提示することにより、モノマー状態の Aβ のアミロイド線維形成を促進することが明らかとなった（分子研 西村勝之博士および ExCELLS 奥村久士博士との共同研究）。一方、タンパク質のフォールディング過程に関しても NMR 法を用いた解析を展開した。水素/重水素交換 NMR 法により、6M 塩酸グアニジンにより変性したタンパク質に残存する構造情報を捉えるとともに（東京大学 桑島邦博博士との共同研究）、球状の自己組織化錯体の内腔にタンパク質を捕捉することにより、タンパク質のフォールディング・リフォールディング過程におけるヒステリシスの挙動を捉えることができた（東京大学/分子研 藤田 誠博士との共同研究）。

b) タンパク質の糖鎖修飾機構に関する研究を糖鎖構造機能解析グループと共同で実施した。我々は、タンパク質分子の中に組み込まれた糖鎖修飾の制御コードを発見した。自然界に存在する多くのタンパク質は、タンパク質（ポリペプチド鎖）と糖鎖からなる分子である糖タンパク質として存在している。タンパク質の構造は遺伝子の情報を設計図として決定されるが、糖鎖の情報はゲノムが直接コードしているわけではない。我々は、LAMP-1 タンパク質のポリペプチド鎖の中に、ルイス X と呼ばれる特定の糖鎖の修飾を促進する 29 アミノ酸の配列を発見した。さらに、この配列を他の糖タンパク質（バイオ医薬品として用いられるエリスロポエチンなど）の一端に連結させることで、それらにルイス X 修飾をもたらすことを明らかにした。本研究の成果を活用すれば、バイオ医薬品の糖鎖構造を合理的に制御する知見につながり、次世代バイオ医薬品の開発に資することが期待される。一方、タンパク質の糖鎖修飾は、

疾患発症にも関わっている。我々は以前、マトリグリカンのコア部分にグリセロールリン酸（GroP）が結合し、その伸長を阻害するという新しい翻訳後修飾の存在を発見した。今回、この GroP 修飾は、ヒトの CDP-Gro 合成酵素である PCYT2 によって担われており、様々ながん組織において発現すること、さらには、大腸がんの悪性度が高まるにつれて、亢進していることを見出した。GroP 修飾が亢進することで、がん細胞の遊走能が高まるなど、GroP 修飾ががんの悪性化に関わることも明らかとなった。こうした成果は、GroP 修飾を対象としたがんの治療法の開発に資するものと期待できる。さらに、リツキシマブなどの治療抗体の機能に血清タンパク質が与える影響について調査し、ヒト血清アルブミン(HSA)と血清 IgG の Fab 領域が、リツキシマブと Fcγ受容体 III との相互作用を介した抗体依存性細胞傷害作用を非競合的に阻害することを明らかとした。また、NMR データにより、HSA がリツキシマブの Fab および Fc 領域、および FcγRIII の細胞外領域と相互作用することを示した。本研究の結果は、治療抗体の設計や適用において血清タンパク質との相互作用を考慮することが重要であることを示唆している。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など
以下のリンクを参照。

加藤晃一（教授）
Research Map: https://researchmap.jp/read0150486
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7187-9612
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=ihNXEykAAAAJ

矢木真穂（准教授（兼任））
Research Map: https://researchmap.jp/mahoyagi
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8144-740X
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=HO05AZcAAAAJ

谷中冴子（准教授（兼任））
Research Map: https://researchmap.jp/yanaka
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3513-5701
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=R2rx6NAAAAAJ

神田智哉（助教）
Research Map: https://researchmap.jp/tkanda1018
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1210-3069

1-5　バイオフォトニクス研究グループ

根本　知己（教授）

榎木　亮介（准教授）

大友　康平（准教授（兼任））

石井　宏和（助教）

堤　　元佐（特任助教）

大橋　正人（助教）

1) 専門領域： バイオイメージング、神経科学、細胞生理学

2) 研究課題：
   a) 高分子超薄膜の蛍光バイオイメージング応用
   b) 二光子スピニングディスク共焦点顕微鏡の技術開発と生物学応用
   c) 光ニードル顕微鏡
   d) 概日リズム中枢を司る神経回路の光イメージング
   e) 哺乳類冬眠の時間制御機構の解明
   f) 超解像イメージング

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 高分子超薄膜の蛍光バイオイメージング応用

“どこにでも貼れる”というユニークな性質を有する高分子超薄膜について、顕微鏡観察試料の作成・調製法への応用を試みている。これまでに、マウス脳のin vivoイメージングへの応用を図っており、PEOによる浸水表面化処理を行った高分子超薄膜を用いることで超広域の観察窓作成法を確立している。本年度は新規素材を従来の高分子超薄膜と併用することによって、従来手法の課題であった覚醒下マウスを長期観察可能な観察窓の作成に成功した。

b) 二光子スピニングディスク共焦点顕微鏡の技術開発と生物学応用

我々はこれまでにスピニングディスク共焦点スキャナを用いた高速二光子顕微鏡システムの開発に取り組んできた。二光子蛍光を観察する際、その励起領域は対物レンズの集光スポットに限局されるため、検出器に共焦点ピンホールを前置せずとも光学断層像を取得することが可能である。一方で本システムは、ニポウディスクに配したピンホールを通過した蛍光のみを二次元検出器に結像する。共焦点効果は二光子顕微鏡像にも有効であり、構築システムは通常の二光子顕微鏡より3割程度高い光軸方向分解能を実現する。本特徴は三次元イメージングにおいて有用性を発揮することから、本年度も共同研究・共同利用を通じ、ミカヅキモ、マウスオルガノイド等の様々な生体試料中の微細形態の三次元動態観察に供された。また、これまでの成果の一部を解説した総説記事を学術誌で公刊した（大友 他 生物物理, 2022, Otomo et al., Biophys. Physicobiol. 2023; 大友 他 分光研究, 印刷中)。

c) 光ニードル顕微鏡

生体標本における三次元構造と高速ダイナミクスを捉えるボリュームイメージング法は近年のホットトピックである。このうち、U. C. BarkleyのNa Ji博士の研究グループが報告した長焦点針状集光スポットを用いた手法 (Lu et al., Nat. Neurosci. 2017) は、生体マウス脳内において数十μm厚の空間に分布する複数の樹状突起スパインの [Ca^{2+}] 変動を一挙可視化し、神経科学分野に大きなインパクトを与えた。しかし、本法の達成にはベッセルビーム波面生成と適切なリレー光学系構築が必要であり、通常の顕微鏡システムでは実装が困難であった。システム一式としての市販化はされているものの、価格帯は高価であり、普及はごく一部にとどまっている。ここで我々は、リレー光学系の構築を省略して本法を成立させる大胆かつ簡易的な改変を着想した。具体的には、通常の顕微鏡には必ず備わっているフィルターキューブ位置にアキシコンレンズ等の複数光学素子を配することで、本法を実現した。提案手法は 200 μm厚の培養脳スライス中に三次元的に分布する神経細胞の [Ca^{2+}] 動態を、1 回のレーザー走査で可視化した (Chang C. -P. et al., Sci. Rep. 2022)。本成果の一部を解説した総説記事を学術誌で公刊した（Otomo et al., Biophys. Physicobiol. 2023; 大友 他 分光研究, 印刷中)。

d) 概日リズム中枢の光イメージング解析

哺乳類の概日時計の中枢は、脳の視床下部領域にある視交叉上核に局在し、脳の他領域や全身の末梢臓器へリズム情報を伝え、睡眠覚醒サイクルやホルモン分泌などの約24時間の生理機能を調節する。私たちはこれまでに長期間光イメージング計測法を確立し、視交叉上核の神経細胞における細胞内カルシウムや膜電位の概日リズムを報告してきた。本年度は、細胞核、小胞体、ミトコンドリアといった細胞内小器官内のカルシウム動態の実験に注力して研究を推進した。また、これまで行ってきた概日時計イメージング研究を解説した総説を公刊した(榎木, 生物物理, 2022)

e) 哺乳類冬眠の脳内制御機構の解明

ExCELLS計画研究の採択を受けて、山手キャンパス内に冬眠実験室を設置し、シリアンハムスターの深冬眠を誘導する実験を開始している。本年度は、冬眠誘導-維持に係わる脳内における遺伝子/タンパク発現の解析を行った。また冬眠様状態を任意のタイミングで惹起できる遺伝子改変マウスを用い、低体温・低代謝状態を惹起した際のグルコース代謝や大脳皮質神経活動を計測する実験を行っている。その他にも多チャンネル光ファイバー計測システムや、頭部装着型のミニスコープ顕微鏡を構築して、生体内の神経活動のリアルタイム計測を試みている。並行して、低温観察用タイムラプス顕微鏡を構築し、in vitroレベルで厳密な温度制御下で概日リズムを計測することが可能となった。これまでに低温下における概日時計中枢のリズム発振メカニズムの一旦を解明した(Enoki et al., BioRxiv, 2022)。

f) 超解像イメージング

生体深部をサブ細胞スケールで観察できる二光子励起顕微鏡法を応用し、神経科学をはじめとした広範な研究分野の発展に資する超解像 in vivo 3D イメージング法の実現を目的としている。我々はこれまでに、東北大学 横山教授、佐藤教授、小澤准教授らと共同研究を行い、半導体制御による超短パルスレーザー光の発生、透過型液晶素子を用いた光波面補正といった独自の光学技術を開発・統合した超解像二光子励起誘導放出制御（STED）顕微鏡を開発してきた。本年度は、更なる空間分解能の向上を目指し、飛翔時間計測型のサブナノ秒ゲート高感度蛍光検出器の導入と適用条件の検討を行った。二光子励起及び STED にパルス光源系を利用し、さらにサブナノ秒ゲート高感度蛍光検出器を導入した二光子励起 STED 顕微鏡は我々が知る限り世界初のシステムである。本システムを用いて、 固定マウス脳スライス

における神経樹状突起の観察を行ったところ、ゲート検出によって二光子超解像の空間分解能を更に 1.4 倍も向上させることに成功した（Ishii et al., in revision）。並行して、緑色蛍光プローブの超解像観察を念頭においた新規パルスレーザー光源系の開発、焦点面（xy 面）だけでなく深さ方向（z 方向）に対しても高い空間分解能を与える新たな透過型液晶素子の開発と導入を進めた。これら成果の一部について解説した Review を学術誌で公刊した（Ishii, Otomo et al., Neurosci. Res. 2022; Ishii et al., Microscopy 2022; 大友 他 生物物理, 2022, Otomo et al., Biophys. Physicobiol. 2023; 大友 他 分光研究、 印刷中）。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

根本知己（教授）
Research Map: https://researchmap.jp/read0096725
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6102-1495
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=dN_rho4AAAAJ&hl=ja

榎木亮介（准教授）
Research Map: https://researchmap.jp/enoki
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0546-0167
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=9oHiACUAAAAJ&hl=ja&oi=ao

大友康平（准教授（兼任））
Research Map: https://researchmap.jp/kotomo1109/?lang=japanese
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5322-6295
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?view_op=list_works&hl=ja&user=6AKfcToAAAAJ

石井宏和（助教）
Research Map: https://researchmap.jp/hki
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8391-194X
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=VINm7t0AAAAJ&hl=en

堤　元佐（特任助教）
Research Map: https://researchmap.jp/Motosuke_T
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5832-3828
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=qfiX6mAAAAAJ&hl=ja&oi=ao

坂本　丞（特任研究員）
Research Map: https://researchmap.jp/jsakamoto
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2295-0659
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=sAOZYQQAAAAJ&hl=ja

高橋泰伽（日本学術振興会特別研究員 PD）
Research Map: https://researchmap.jp/tt_takahashi

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8821-2125
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=WYNuQswAAAAJ&hl=ja&oi=ao

李　明亮（日本学術振興会外国人特別研究員）
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3639-8439

張　菁圃　（ExCELLS フェロー）

1-6　心循環ダイナミズム創発研究グループ

西田　基宏（教授）

西村　明幸（特任准教授）

1)　専門領域：　生理学、薬理学

2)　研究課題：

a) Sulfide catabolismを介した心筋早期老化機構

b) 酸化型グルタチオンによるDrp1グルタチオン化を介した心筋保護作用の解明

c) Echinochrome Aによる心筋保護作用の解明

d) 末梢循環におけるTRPC6チャネルの役割

3)　研究活動の概略と主な成果：

a) Sulfide catabolismを介した心筋早期老化機構

近年、超硫黄分子と呼ばれる硫黄原子が複数個連なった硫黄代謝物が生体内から次々に同定された。これら超硫黄分子は従来の硫黄代謝物とは異なり電子の授受に優れたユニークな化学的特性を示すと共に、タンパク質システイン側鎖に取り込まれることでタンパク質の活性や性質に影響を与える。蛍光プローブを用いて心臓組織切片での超硫黄分子とその還元代謝産物である硫化水素をイメージング解析する技術を確立した。この方法を用いて心筋梗塞モデルマウスの心臓では超硫黄分子から硫化水素へのSulfide catabolismが促進されていることを見出した。超硫黄分子の枯渇はミトコンドリア分裂促進因子（Drp1）のシステイン644番の超硫黄化を抑制することでミトコンドリアの異常分裂および心筋細胞の早期老化を誘導することを明らかにした。

b) 酸化型グルタチオンによるDrp1グルタチオン化を介した心筋保護作用の解明

タンパク質のグルタチオン化修飾は最も重要なレドックス依存性翻訳後修飾の1つであり、様々なグルタチオン化修飾タンパク質が心筋細胞内で同定されているものの心不全との関連性は不明であった。ミトコンドリア品質制御に関与するDrp1のシステイン644番は酸化型グルタチオンによってグルタチオン化修飾されることで自身の活性を負に制御することを見出した。マウスモデルおよび初代培養心筋細胞モデルの両方において酸化型グルタチオンはDrp1のグルタチオン化を介して虚血ストレスによるミトコンドリア異常分裂および心筋早期老化を改善することを明らかにした。Drp1のシステイン644番に超硫黄化やグルタチオン化といったかさ高い修飾が入ることで活性が抑制される分子モデルを分子シミュレーション解析から構築した。

c) Echinochrome Aによる心筋保護作用の解明

Echinochrome A（Ech-A）は主にウニから抽出される海洋天然物であり、虚血性疾患に対する治療効果が複数の臨床試験から証明されている。マウス心疾患モデルを用いて、Ech-Aの作用機序の解明を行った。低酸素刺激によって起こる心筋細胞内での超硫黄分子から硫化水素へのSulfide catabolismはEch-A処置により改善されることを見出した。また、In vitro実験と同様に心筋梗塞処置1週後のマウスにEch-Aを4週間投与したところ、心臓非拘束領域での硫化水素の蓄積は抑制され、心機能の改善も確認できた。以上の

結果から、Ech-Aは低酸素ストレス時に起こるSulfide catabolismを抑制する作用を持つことが明らかとなった。

d) 末梢循環におけるTRPC6チャネルの役割

末梢血管の閉塞によって正常に血液が循環しなくなる末梢循環障害は、内皮細胞を標的とする治療薬が使用されるが、加齢等により既に血管内皮機能が低下している場合その治療効果を発揮することは困難であった。本研究では、血管平滑筋細胞に発現している受容体作動性チャネルタンパク質TRPC６に着目し、TRPC6チャネル阻害薬が、血管内皮機能に関係なく下肢虚血後の末梢循環障害を改善させることをマウスで明らかにした。さらに、TRPC6チャネル阻害活性をもつ化合物の中から、下肢虚血後の血流回復を最も強く促進する1-BPを見いだし、この化合物は虚血後の運動機能も回復させることを明らかにした。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

西田基宏（教授）
Research Map: https://researchmap.jp/read0057226
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2587-5458

西村明幸（特任准教授）
Research Map: https://researchmap.jp/nishi47
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2309-3994

1-7 認知ゲノム研究グループ

郷　　康広（特任准教授）

1) 専門領域： ゲノム科学、神経科学

2) 研究課題：

a) 医学研究に資する霊長類モデル動物開発にむけた実験動物学的研究

b) 「ヒトとは何か？」を明らかにする進化人類遺伝学的研究

c) ゲノムや細胞の「個性」を定量化する技術開発

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 医学研究に資する霊長類モデル動物開発にむけた実験動物学的研究

ヒト精神・神経疾患の霊長類モデル動物の開発のために、マカクザルとマーモセットを対象とした実験的認知ゲノミクス研究を行った。2022年度は、1281個のヒト精神・神経疾患関連遺伝子を対象とし、マーモセット1832個体を用いた遺伝子機能喪失（Loss-of-Function:以下LoF）変異保有個体の同定を行った。その結果、27遺伝子おいて、精神・神経疾患との関連性が非常に高い遺伝子において稀な（集団アリル頻度5%以下）LoF変異を持つ可能性のある個体を同定した。また、精度の高いSNV変異を用いて日本国内のマーモセット集団の多様性解析を行った。その結果、大きく３つのクラスターに大別することができた。

自閉スペクトラム症の霊長類モデルを用いた1細胞遺伝子発現解析を行った。抗てんかん薬でありクロマチン脱アセチル化阻害剤であるバルプロ酸母体投与マーモセットの発達期の脳から1細胞核を調整し、数千から1万細胞核を対象とした遺伝子発現解析を行い、30種類の超える細胞タイプを同定し、バルプロ酸投与による薬理学的摂動を加えた際の分子動態を定量化した。さらに、先行研究より明らかになっているヒト自閉症スペクトラム患者脳の1細胞遺伝子発現データと比較解析を行ったところ、多くの細胞タイプにおいて、遺伝子発現動態変化が類似していること、特に自閉症関連遺伝子において類似傾向が高いことを明らかにした。このことは、遺伝子・細胞タイプ特異的な疾患克服のための遺伝子治療に向け、本動物モデルの有用性の高さを示している。

また、認知ゲノミクス共同研究の一環として、自閉症様行動や神経生理学的性質を持つニホンザルを複数同定し、遺伝子解析の結果、セロトニン受容体に遺伝子機能異常を持つ可能性を示唆する論文を発表した(*Sci Rep,* 2022)。

b) 「ヒトとは何か？」を明らかにする進化人類遺伝学的研究

「ヒトとは何か？」を明らかにするためにヒト以外の霊長類におけるゲノム・トランスクリプトーム解析を行った。ヒト以外で未だゲノム配列未決定の霊長類種の新規ゲノム解読によるゲノム情報の整備を行った。具体的には、チンパンジーの亜種であるヒガシチンパンジー、テナガザル3種、ニホンザル、スローロリスの新規ゲノム解読、遺伝子情報の整備を行うとともに、それら大規模情報を公共データーベースに登録・公開した。特にニホンザルに関しては、異なる3種のライブラリから得られる情報を用いた染色体レベルの新規ゲノム解読を行った。

トランスクリプトーム解析としては、ヒトと非ヒト霊長類の死後脳を用いた複数脳領域における比較

遺伝子発現解析を行った。具体的には、一分子長鎖シーケンサーを用いたアイソフォームレベルの完全長転写産物の種間（ヒト、チンパンジー、ゴリラ）比較を行い、論文投稿準備中である。また、細胞の個性を1細胞ごとに定量化するための技術開発を行った。ヒト、チンパンジー、ゴリラの死後脳から数万の1細胞遺伝子発現情報を解析したところ、ミクログリアにヒト特異的な細胞タイプの存在を示唆する結果を得た（論文投稿準備中）。さらに、1細胞における完全長転写産物を網羅的に同定し、ヒト・チンパンジー・ゴリラの種間比較、細胞タイプ特異的なアイソフォームの同定も行った。

c) ゲノム・細胞の「個性」を定量化する技術開発

生物の個性や多様性創出のみなもとであるゲノムや細胞の差（個性）を定量化する技術開発を行った。具体的には、ヒト以外の霊長類、哺乳類、脊椎動物でゲノム情報が整備されていない非モデル生物に関して、新規ゲノム解読によるゲノム情報の整備を行った。

また、細胞の個性を1細胞ごとに定量化するための技術開発を行った。数万の1細胞の遺伝子発現情報を網羅的に取得できる技術開発を推進した。対象とする細胞種として、免疫系、神経系などを中心としてヒト、霊長類、マウス、鳥類などの動物を対象として、単一細胞レベルでの遺伝子発現情報を取得する実験および解析系を構築することに成功した。関連する共同研究として、ウズラの卵殻形成に関する分子基盤の解明(*PLoS ONE*, 2022)、霊長類における腱細胞へのメカニカルストレスに関する研究に関する遺伝子発現解析を論文として公表した(*PLoS ONE*, 2023)。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

郷康広（特任准教授）

Research Map: https://researchmap.jp/yago

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4581-0325

Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=7-Y0E0cAAAAJ&hl=ja

1-8　発生シグナル創発研究グループ

高田　慎治（教授）

矢部泰二郎（助教）

三井　優輔（助教）

1) 専門領域： 発生生物学、分子生物学

2) 研究課題：

a) 細胞間シグナルによる組織形成の時空間的制御機構の研究

b) 体節形成をモデルにした時間周期性を空間周期性に変換する機構の研究

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 細胞間シグナルによる組織形成の時空間的制御機構の研究

脊椎動物の組織や器官は特有の形や大きさを有する。そのような構造が秩序正しくできあがる上では、細胞間シグナルによる協調的な細胞間コミュニケーションが重要であると考えられる。組織の発生過程においては、細胞間シグナルが産生細胞から分泌され、周囲の細胞に対して働きかけるが、シグナルの拡散が如何にコントロールされるのか、またその制御機構の特性が組織や器官の形態形成にどのように反映されているのかといったことは興味深い問題であるが、未だに十分な理解が得られていない。我々は、脊椎動物の形態形成に関わる代表的なシグナルの一つであるWntに着目し、Wntタンパク質の空間動態の解析と、それを制御する分子的要因について研究を進めている。

そのような取り組みの一つとして、組織内において細胞が相互に分泌し合うシグナル因子が組織の発生や維持にどのように関わるのかという問題に注目した。具体的には、体幹部と尾部の細胞の前駆細胞が存在する尾芽に注目し、各前駆細胞が産生するWnt3aリガンドが相互に作用し合うことが尾芽の発生や維持にどのように関わるのかを検討した。その目的のために、内在性Wnt3aタンパク質を非分泌型に置換し、パラクリン機能のみを特異的に欠落させたマウス（以下、Wnt3a-Fzd5 KIマウスと記す）を作成し、各前駆細胞においてWntシグナルの活性化は起きるものの、隣接する細胞同士でのWntの供給は起きない状況下において前駆細胞からの細胞分化と形態形成を解析した。Wnt3a-Fzd5 KIマウスは胚性致死となる一方で、Wnt3aの機能欠失変異体に比べて発生が有意に進行していることから、Wntのパラクリン機能は尾芽からの細胞分化に基づく形態形成に必須であるものと考えられた。個々の前駆細胞におけるWntシグナル活性を定量した結果、Wnt3a-Fzd5 KI胚ではコントロール胚に比べて隣接細胞間でのシグナル活性のばらつきが大きく、前駆細胞集団はレチノイン酸による外的ストレスに対して脆弱であった。これらのことから、分泌リガンドを介した細胞間コミュニケーションは前駆細胞集団の均一性を維持し、外的ストレスに対して集団を堅牢にする上で重要であることがわかった。

また、別な取り組みとして、アフリカツメガエル胚組織の平面内極性がWntにより確立する過程で、極性形成に及ぼすWntの機能の詳細と、Wntの空間分布の制御機構についての解析を進めた。今年度はWntおよび極性化分子との相互作用によって、極性化が進むメカニズムが明らかになると同時に、そのプロセスに細胞膜上の糖鎖修飾が重要であることが明らかになった。

b) 体節形成をモデルにした時間周期性を空間周期性に変換する機構の研究

脊椎動物の発生過程の初期においては、特徴的な反復構造が複数出現し、それらの持つ反復性はその後の器官形成に大きな影響を与えることが知られており、本グループにおいては特に体節の反復構造の形成機構に着目して研究を進めている。体節は動物の発生過程において中軸組織の側方部に一過的に形成される繰り返し構造であり、上皮細胞に包まれた細胞塊が数珠状に連なった構造をしている。 個々の体節ユニットは、その前駆細胞である未分節中胚葉(PSM)が一定周期で区分されることにより逐次的に形成される。このような体節形成の周期性は、PSMの個々の細胞が持つ分節時計により作り出される時間情報がPSM前方部において体節の分節構造という空間パターンへと変換されることが知られているが、その変換機構の詳細については不明な点が多い。我々はこの変換過程において中心的な役割を果たすRipplyというタンパク質を同定し、Ripplyを中心とする遺伝子ネットワークにより如何にして分節構造が形成されるかを解明しようとしている。

今年度は、Ripplyをコアとする遺伝子制御ネットワークの全貌を明らかにし、それを元にした数理モデリングによって、時間情報から空間パターンへ変換される仕組みを明らかにした。これは確実な遺伝学的知見を基盤にして、体節の分節形成の仕組みを明らかにした画期的な成果であり、この研究によって提示されたモデルはこの分野の今後の発展に寄与することが期待される。

一方、体節形成に異常を呈するゼブラフィッシュの突然変異体をスクリーニングする過程で得られたある変異体において、細胞が組織から遊離しやすいという興味深い異常を呈することを発見したことから、発生期における組織の維持機構にも興味を持ち解析を進めている。今年度は、この変異体における細胞分裂期の異常を詳細に解析し、それが組織の維持にどの様に関わるかについての理解を深めた。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

高田慎治（教授）

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4125-6056

Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=5xOluZ4AAAAJ&hl=ja&oi=ao

矢部泰二郎（助教）

Research Map: https://researchmap.jp/taijiro

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0843-7472

三井優輔（助教）

Research Map: https://researchmap.jp/miiy

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1907-5665

Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=JxrF13IAAAAJ&hl=ja&oi=ao

1-9　神経分子動態生物学研究グループ

椎名　伸之（准教授）

大橋　りえ（助教）

1)　専門領域：　細胞生物学、神経科学

2)　研究課題：

a) ILF3のプリオン様ドメインによる慢性ストレス下での遺伝子発現・不快記憶の制御

b) 神経変性疾患原因タンパク質によるRNG105ダイナミクス制御を介したシナプス減弱

c) Arf制御因子mRNAの神経樹状突起輸送・局所的翻訳の制御

d) 翻訳因子eIF3aの天然変性領域による神経RNA顆粒でのeIF3aダイナミクス及び翻訳制御

3)　研究活動の概略と主な成果：

a) ILF3のプリオン様ドメインによる慢性ストレス下での遺伝子発現・不快記憶の制御

特定の三次元構造を持たないタンパク質天然変性領域（intrinsically disordered region, IDR）は、様々なタンパク質やRNAとの相互作用を介して、複合体形成、液-液相分離、細胞内局在等を調節する。IDRの一種であるプリオン様ドメイン（prion-like domain, PrLD）は、哺乳類では約240種類のタンパク質に挿入されており、その凝集化しやすいという性質は神経変性疾患との関連から注目を集めている。しかし、PrLDを持つ多くのタンパク質の生理的意義はほとんど知られていない。我々はPrLDが選択的スプライシングによって脱着される*Ilf3*遺伝子に注目した。*Ilf3*遺伝子から産生されるNFAR1（PrLDなし）及びNFAR2（PrLDあり）は共にRNA結合タンパク質であり、共通のストレス応答性転写・翻訳調節に関与する。しかし、PrLDの挿入によりどのような相違がもたらされたかは不明である。本研究ではPrLD欠損マウスを作製、解析することによりその解明に迫った。

感情と不快を司る脳の扁桃体の細胞において、PrLDの欠損によりmRNAの発現と翻訳のゲノムワイドなプロファイルが変化した。すなわち、PrLD欠損マウスは通常時でも既に慢性ストレスを受けたかのようなmRNA発現・翻訳プロファイルを示し、慢性ストレスに誘発されるプロファイル変化パターンは野生型マウスと全く相関しなかった。さらに行動レベルでは、野生型マウスは慢性ストレスを受けても不快記憶を正常に形成したのに対し、PrLD欠損マウスは慢性ストレスへの耐性が低下し、ストレスにより不快記憶の形成が低下した。これらの結果は、NFAR2へのPrLDの挿入が、ストレス応答性遺伝子発現調節及び不快記憶形成におけるストレス耐性を付与するという生理的意義を明らかにした。

b) 神経変性疾患原因タンパク質によるRNG105ダイナミクス制御を介したシナプス減弱

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）及び前頭側頭葉変性性認知症（frontotemporal lobar degeneration, FTLD）の神経変性疾患の原因遺伝子産物TDP-43及びFUSは、通常は核内に存在するが、疾患においては細胞質に移行し、RNA顆粒に集積・凝集化する。このことがシナプス形成・増強の障害という疾患病態の原因になると考えられている。RNA顆粒は、神経樹状突起上のシナプス近傍へのmRNA輸送、及びシナプス入力に応じた局所的翻訳制御を担い、シナプス長期増強及び長期記憶形成に関与する。RNA顆粒は液-液相分離によって形成されるが、その構成因子のダイナミクスがTDP-43及びFUSの集積・凝集化によって受ける影響、またそれがシナプス形成・増強へ及ぼす影響は不明な点が多い。

本研究では、マウス大脳皮質由来神経初代培養細胞にTDP-43及びFUSを過剰発現し、RNA顆粒の主な構成因子RNG105、FMRP、Stau1、Stau2、Pum2のダイナミクス解析を行った。その結果、TDP-43及びFUSの過剰発現によって、唯一RNG105のみがRNA顆粒における流動性を上昇させ、顆粒から離散した。それに伴い、RNA顆粒に含まれる総mRNA量が低下し、RNA顆粒周辺での局所的翻訳も低下した。TDP-43及びFUSに対して感受性を示すのはRNG105のN末端RNA結合ドメインであり、このドメインを他のRNA顆粒構成因子のRNA結合ドメインに置換することによって、顆粒から離散しないRNG105（非離散型RNG105）に変換することを見出した。非離散型RNG105は、TDP-43及びFUSによって引き起こされるRNA顆粒でのmRNA量及び局所的翻訳の低下を抑圧し、さらにシナプス形成・増強の障害を抑圧したことから、RNG105の離散がTDP-43及びFUSによる影響を仲介することが示された。従って、TDP-43及びFUSによるRNA顆粒におけるRNG105のダイナミクス変換が、mRNA輸送ひいては局所的翻訳の低下を介して神経機能・認知機能の障害につながる可能性が考えられた。

c) Arf制御因子mRNAの神経樹状突起輸送・局所的翻訳の制御

RNG105ノックアウトマウスにおける樹状突起へのmRNA輸送の低下及びシナプス長期増強・長期記憶の低下を我々は既に報告した（Nakayama et al., eLife, 2017）。輸送が低下するmRNAとして、一連のArf制御因子（Arf GAP, GEF）のmRNAを見出している。その中でも特に、Arf GEFであるPsdのmRNA輸送低下は顕著であり、その輸送を人為的にコントロール可能なマウスの作製を我々は目指している。

本研究では、Psd mRNAの輸送を担うcis責任領域が3’UTRであることを見出した。さらに、この3’UTRの5’末端側半分と3’末端側半分がそれぞれmRNA輸送と翻訳活性化を担うことを突き止めた。そこでPsd 3’UTRの5’末端側のみを欠損させたマウスを作製したところ、Psd mRNAからの翻訳量をほぼ変えることなく、樹状突起への輸送のみを低下させることに成功した。Arfは神経細胞において膜輸送やアクチン形成を制御することにより、シナプスにおける神経伝達物質受容体の量を調節すると考えられている。現在、このマウスを用いてシナプス形成・増強や学習・記憶の解析を進めている。

d) 翻訳因子eIF3aの天然変性領域による神経RNA顆粒でのeIF3aダイナミクス及び翻訳制御

タンパク質の液-液相分離によって形成される凝縮体のダイナミクス・物性は、個々のタンパク質で異なるものの、その多様性を生み出すメカニズム及びその生理的意義は不明な点が多い。我々は、液-液相分離を担う天然変性領域（IDR）のアミノ酸配列・組成・パターンの特徴の中にそれらを解く手がかりが存在すると考え、RNA顆粒を構成する翻訳開始因子eIF3aを対象として解析を進めた。

eIF3aは真核生物に広く保存されているが、脊椎動物ではC末端のIDRが酵母に比べ約400アミノ酸も長く伸長し、極性アミノ酸がクラスター化している（vertebrate IDR, vIDR）。vIDRは静止状態の神経において、RNA顆粒におけるeIF3aの流動性を低く保つために必要であることを明らかにした。この低い流動性は、RNA顆粒における局所的翻訳を抑制した。一方、神経が活動状態に移行した場合、vIDRはeIF3aの流動性の上昇及び局所的翻訳の上昇に必要であった。以上の結果は、生物の複雑化に伴って伸長したeIF3aのIDRが、RNA顆粒におけるeIF3aの流動性ひいては局所的翻訳に神経活動依存的制御を付与して、シナプス可塑性の新たな調節メカニズムをもたらした可能性を示唆した。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

椎名伸之（准教授）

Research Map: https://researchmap.jp/nobuyukishiina

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1854-4239
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?hl=ja&user=njPkeyMAAAAJ

大橋りえ（助教）
Research Map: https://researchmap.jp/_ro
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4179-2599

1-10　金属生命科学研究グループ

青野　重利（教授）

村木　則文（助教 ～2022.8.31）

1)　専門領域：　生物無機化学、生態機能関連化学

2)　研究課題：

a)　バクテリアの走化性制御系における酸素センサーシステムの構造機能相関解明

b)　鉄イオンセンサータンパク質の構造機能相関解明

3)　研究活動の概略と主な成果：

a)　HemAT は細菌の酸素に対する走化性制御系を担っている酸素センサータンパク質である。細菌の走化性制御系は、外部シグナルである誘引/忌避物質のセンサーとして機能するシグナルトランスデューサータンパク質（methyl-accepting chemotaxis protein (MCP)）と、シグナル伝達・制御に関与する Che タンパク質（CheA、CheW、CheY 等）から構成されている。本研究では、HemAT による酸素センシングおよび、酸素に応答したシグナル伝達反応の分子機構解明を目的として研究を行なった。これまでの研究で、HemAT、CheA、CheW が安定な三者複合体（HemAT/CheA/CheW 複合体）を形成することを明らかにした。生成した HemAT/CheA/CheW 複合体を用い、クライオ電子顕微鏡単粒子解析による複合体の構造解析を行なった。その結果、7.6 Å分解能で HemAT/CheA/CheW 複合体の構造解析に成功した。現在、より高分解能での構造決定に向けて、各種実験条件の検討を行っている。

b)　鉄は、全ての生物に必須の微量元素である。しかし、過剰な鉄は細胞毒性を示すため、細胞内の鉄の濃度は厳密に調節する必要がある。生物が最適な鉄濃度を感知するためには、外部環境および細胞内の鉄濃度をセンシングするためのシステムが必要である。本研究では、細胞内鉄濃度の制御に関与する新規な二成分制御系（VgrR-VgrS）を研究対象として、その構造機能相関解明を目的として研究を行なった。本系でレスポンスレギュレータとして機能する VgrR は、VgrS によるリン酸化のみならず、細胞内の鉄イオンによっても機能制御されると推定されている。本研究では、鉄イオンによる VgrR-標的DNA 複合体形成への影響を確認した。DNA 結合能を有する、リン酸化 VgrR を DNA に結合した後、鉄を加え相互作用解析を行った。鉄の濃度が上昇するにつれ、VgrR-DNA 複合体形成が阻害されることが確認できた。また、ICP 測定の結果、鉄センサーとして機能する VgrS には、Fe(III)が 2当量結合することが分かった。現在、VgrS、VgrRの結晶構造解析のため、結晶化条件の検討を行っている。

また、前年度までの研究に引き続き、イネの細胞内鉄イオンセンサーとして機能すると考えられているユビキチンリガーゼ HRZ による鉄イオンセンシング機構、および鉄イオンによる HRZ の機能制御機構の解明を目的とした研究も進めている。

4)　学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

青野重利（教授）

Research Map: https://researchmap.jp/read0096775

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2870-3694

村木則文（助教）
Research Map: https://researchmap.jp/murakinononononononono

1-11　神経ネットワーク創発研究グループ

東島　眞一（教授）

木村有希子（助教）

谷本　昌志（助教）

1)　専門領域：　神経科学

2)　研究課題：

a) ゼブラフィッシュを用いた、運動系神経回路の動作機構の解明

b) ゼブラフィッシュを用いた、平衡感覚受容、および姿勢制御機構の解明

3)　研究活動の概略と主な成果：

a) ゼブラフィッシュを用いた、運動系神経回路の動作機構の解明

行動を作り出す際の中枢神経系神経回路の動作様式を、単一神経細胞レベルの解像度で明らかにすることは、神経科学の大きな目標の1つである。当研究部門は、シンプルな中枢神経系を持つ小型魚類ゼブラフィッシュ仔魚を用い、動物の行動が作り出される際の、脊髄・脳幹運動神経系の動作様式の解明を目指して研究を進めている。

シンプルなゼブラフィッシュ仔魚といえども、脊髄・脳幹には非常に多種多様の神経細胞が存在する。回路の動作様式を理解するためには神経細胞のタイプごとにその配線、および活動パターンを調べる必要がある。この目的のため、当部門は、特定の種類の神経細胞で蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックゼブラフィッシュを作製して、それら神経細胞を生きたまま可視化することを方法論の中心に据えて研究している。CRISPR-Cas9による高効率ノックイン法を独自に開発し、多数のトランスジェニックフィッシュを作製し、それらを用いて、神経回路の解析を進めてきた。2022年度は、胸びれリズム運動を司る脊髄内神経回路の解析を中心に研究を進めた。以下、この研究について記載する。

ゼブラフィッシュ仔魚の胸びれは外転筋と内転筋の二種類の筋肉で運動が制御される単純な構造を持つ。それにも関わらず、胸びれリズム運動は、複雑な構造を持つ哺乳類の四肢を用いた歩行運動と共通した特徴を持つ。例えば、左右の運動器の協調や、四肢の屈筋と伸筋に類似する外転筋と内転筋の交替制活動などである。これらの運動パターンを作り出す神経回路は、複雑な四肢を持つ哺乳類では詳細な解析が難しく、解明が遅れている。我々は単純なゼブラフィッシュ仔魚の胸びれを用いて、この制御神経回路の解明を目指している。

これまでの研究で、ゼブラフィッシュ仔魚胸びれの外転筋と内転筋をそれぞれ制御する二種類の運動ニューロンの発火タイミングとシナプス入力のパターンを明らかにした。これらの情報を元に、本年度は胸びれ運動ニューロンの直接の上流ニューロンとなる介在ニューロンの同定に取り組んだ。上流ニューロン候補は多種類あるが、その中で、転写因子gata3を発現する抑制性介在ニューロン(V2bニューロン)の解析を詳しく行った。電気生理学的手法で胸びれ運動ニューロン近傍のV2bニューロンの遊泳中の活動パターンを調べると、一部のV2bニューロンは内転筋運動ニューロンが受ける抑制性入力のタイミングに一致してリズミカルに活動していた。また光遺伝学を用いた実験により、V2bニューロンの一部が内転筋運動ニューロンに抑制性のシナプス結合をすることを明らかにした。以上の結果から、V2bニューロ

ンが内転筋運動ニューロンのリズミックな活動を制御する直接の上流ニューロンのひとつである可能性が示された。今後、V2bニューロンを遺伝学的に除去した遺伝子組み換え魚を用いて、制御の詳細を解析する。

b) ゼブラフィッシュを用いた、平衡感覚受容、および姿勢制御機構の解明

姿勢を保つためには、内耳で受容される前庭（頭部の傾きや加速度）感覚入力を適切な運動出力に変換することが極めて重要である。その神経回路は従来考えられていたよりも多様で複雑であることが報告されてきているが、個々の細胞を同定したうえで活動を生体内で記録することが難しく詳細な理解には及んでいない。本研究では、透明で生体イメージングに適したゼブラフィッシュ仔魚を対象として姿勢制御に関わる神経回路の構成と動作機構を調べた。特に、本年度は、姿勢制御機構の解明に重点をおいて研究を進めた。

まず、魚の姿勢制御の動作機構を調べた。ロール方向への傾斜中のゼブラフィッシュの行動を観察したところ、傾斜姿勢からの立て直しに胴体の屈曲が重要であることを示した。力学的な観点から胴体の屈曲による姿勢制御の作用機構モデルを立てた。これは、胴体の屈曲は浮き袋の相対的位置を横方向へ移動させ、これにより重心と浮力中心を横方向にずらすことで姿勢を立て直す方向への力のモーメントを生じさせ、魚は姿勢立て直している、というモデルである。そして、浮き袋内の気体を抜いた魚で行動実験を行うことにより、このモデルが正しいことを実証した。次に胴体の屈曲を司る神経回路の特定を試みた。神経回路の仮説を経て、それぞれの細胞群に対し、傾斜刺激中の活動イメージングや細胞破壊後に行動実験を行うことで、神経回路（前庭神経核－網様体脊髄路ニューロン－脊髄運動ニューロン－浮き袋脇に位置する特殊な筋肉）を明らかにした。今回の神経回路の解明は、感覚系から運動出力までの一連の神経回路を非常に明瞭に解明した稀有な例である。特に解明した神経回路のうち、網様体脊髄路ニューロンを介した経路は、これまで哺乳類で姿勢制御に関わると推測されていたものではあるが直接的な証拠が乏しい状態であった。今回の研究は、網様体脊髄路ニューロンを介した経路が脊椎動物の姿勢制御に重要な役割を果たしていることをもっともクリアに示したものである。今回の知見は、魚だけではなく哺乳類の姿勢制御機構にも生かされることと期待される。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

東島眞一（教授）
Research Map: https://researchmap.jp/shinichihigashijima
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6350-4992
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=xmJjaVwAAAAJ&hl=ja&oi=ao

木村有希子（助教）
Research Map: https://researchmap.jp/read0125106
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8381-8622

谷本昌志（助教）
Research Map: https://researchmap.jp/tanimoto
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7653-1081
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=1EAB-RQAAAAJ

1-12　生命分子創成研究グループ

古賀　信康（准教授）

小杉　貴洋（助教）

1) 専門領域： 生物物理学、タンパク質分子デザイン

2) 研究課題：

a) 回転対称多量体タンパク質のデザイン

b) ヘム結合タンパク質のデザイン

c) ATP結合タンパク質のゼロからのデザイン

d) 動的機能を発現する自然界のタンパク質F-ATPaseおよびV-ATPaseの改造

e) タンパク質構造の合理安定化法の開発

f) αヘリカルタンパク質構造のゼロからのデザイン

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 回転対称多量体タンパク質のデザイン

多くのタンパク質は３次構造を形成した後に４次構造を形成することで機能を発現する．これまでにデザインしたタンパク質をビルディングブロックとして組み合わせることで，多様な形状の新規回転対称多量体をデザインする技術を開発する．これまでに開発した技術を用いて、2量体および５量体の設計に成功し、６量体に関してもデザインしたタンパク質のひとつが，6量体を形成していることを示唆する結果を得ている．

b) ヘム結合タンパク質のデザイン

これまでにデザインしたタンパク質をビルディングブロックとして組み合わせることで，望みの小分子に結合するタンパク質分子をデザインする手法の開発を行う．特に、ヘム結合タンパク質を例として研究を行っている．これまでにデザインしたタンパク質を，2量体のコイルドコイルを形成するαヘリックスのNC末端それぞれに連結させることで，連結したドメイン間に小分子結合サイトが形成されるか計算機シミュレーションを行い調べている．

c）ATP結合タンパク質のゼロからのデザイン

自然界にはATPを加水分解して動的機能を発現するタンパク質が存在する．タンパク質がATPを加水分解するためのミニマムな装置を明らかにすることを目的とし，まずATPを結合するタンパク質のゼロからのデザインを行った．これまでに発見した３つのルールとヌクレオチド結合に重要とされるP-loopモチーフを用いることで，計算機上でATP結合タンパク質のデザインを行った．生化学実験により，デザインしたタンパク質は安定な構造を形成し，ATPに対して800uMくらいの結合親和性を示した．さらに，結晶化して構造を解くことにより，設計通りの構造をしていることを確認した。今後は、より活性を向上させることを目指す．

d) 動的機能を発現する自然界のタンパク質F-ATPaseおよびV-ATPaseの改造

自然界には，ATP加水分解のエネルギーを利用して構造変化することで機能を発現するタンパク質が存在する．このようなタンパク質がどのようにして動的機能を発現しているのか，回転モータータンパク質であるF-ATPaseおよびV-ATPaseを改造することで，そのメカニズムに迫った．分子動力学シミュレーション，１分子観測，ATPase活性測定，cryo電子顕微鏡構造解析，結晶構造解析等あらゆる手法を駆使して, 構造変化のメカニズムに迫ったところ, F-ATPaseの構造変化に重要な部位を特定した. また, V-ATPaseの非触媒活性部位に，ヌクレオチド結合サイトを設計することで、V-ATPaseに新規アロステリック機構を付与し，V-ATPaseの回転を加速することに成功した．さらに、ここで設計したV-ATPaseと天然のV-ATPaseを比較することで、天然のV-ATPaseの複合体状態に関する知見も得られている。

e) タンパク質構造の合理安定化法の開発

タンパク質の耐熱性を向上させることは，タンパク質を産業利用する上で重要である．タンパク質をゼロからデザインする技術を応用して，自然界のタンパク質を合理的に安定化する手法の開発を行った．開発した手法を用いて， PET製品のバイオリサイクルに重要なPET分解酵素の安定化に成功した．

f) αヘリカルタンパク質構造のゼロからのデザイン

αヘリカル構造を自在にデザインするための手法の開発を行った．まず自然界のタンパク質構造を解析し，ヘリックス同士をつなぐ典型的なループパターン１８種を明らかにしている．これらのループパターンを組み合わせることで, 計算機上で疎水性コアパッキングを形成し、加えて表面形状が多様なαヘリカル構造を構築する手法を開発した．さらに，これらαヘリカル構造に対して、側鎖-側鎖もしくは主鎖-側鎖水素結合が形成されるよう側鎖設計の手法を開発した．

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

古賀信康（准教授）
Research Map: https://researchmap.jp/nykoga/?lang=english
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8457-0809
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=1L_VYg8AAAAJ&hl=en

小杉貴洋（助教）
Research Map: https://researchmap.jp/takahirokosugi
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6289-5319
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=wVbdz70AAAAJ&hl=en

1-13　定量生物学研究グループ

青木　一洋（教授）

近藤　洋平（助教）

後藤　祐平（助教）

1)　専門領域：　細胞生物学、分子生物学、生化学、システム生物学、非平衡物理学

2)　研究課題：

a) 細胞内シグナル伝達系の可視化法の開発

b) 細胞内シグナル伝達系の定量法の開発

c) 細胞内シグナル伝達系の摂動技術の開発

3)　研究活動の概略と主な成果：

細胞は、細胞外からの刺激を感知し、「細胞内シグナル伝達系」と呼ばれるシステムによって情報処理し、適応的な表現型を出力することで恒常性を維持している。我々の研究グループは、細胞内シグナル伝達系を定量的に理解することを目的として研究している。哺乳類培養細胞や分裂酵母、線虫の細胞内シグナル伝達系を蛍光イメージングにより可視化、定量化、操作することで、細胞内シグナル伝達系の情報処理特性を理解し、悪性腫瘍といった病態を制御したいと考えている。

a) 細胞内シグナル伝達系の可視化法の開発

我々は蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)の原理に基づくバイオセンサーを開発し(Komatsu, MBoC, 2011; Miura, Cell Struct Funct, 2014)、細胞内シグナル伝達系を可視化してきた。FRETバイオセンサーを用いた場合、2種類以上の分子の活性を可視化することは技術的に難しいが、この問題に対処するために、我々は単色でキナーゼ活性を測定することができるバイオセンサー、Kinase translocation reporter (KTR) と呼ばれるキナーゼバイオセンサーを開発してきた(Regot, Cell, 2014; Maryu, Cell Struct Funct, 2018; Miura, Cell Rep, 2018)。さらに、単色の蛍光バイオセンサーとして、赤色蛍光の輝度値が変化するタイプのドーパミンセンサーを開発した。これは、ドーパミン受容体DRD1の三番目の細胞内ループにmAppleの円順列変異体を導入することで、ドーパミンが結合した時の構造変化を蛍光輝度値の変化として変化するようなバイオセンサーである。この赤色蛍光ドーパミンセンサーR-GenGAR-DAと緑色蛍光ノルアドレナリンセンサーGRAB-NAを併用することで、ドーパミンとノルアドレナリンの同時可視化に成功した (Nakamoto, Goto, Mol Brain, 2021)。また、5種類のドーパミン受容体と12種類のセロトニン受容体（これらはすべてGPCR）を細胞がどうやって見分けるのかという点に対し、GPCRシグナル伝達の動的な特性を利用しているという動的符号化の可能性を検討した。GPCR下流シグナルのcAMP、Ca2+、ERK、RhoAの活性化の動態を蛍光タンパク質を利用したバイオセンサーを利用して定量化し、これらのシグナルによって惹起される下流シグナルの動態が多様なパターンを示すことを示すことに成功した (Tany, Biochem J, 2022)。

b) 細胞内シグナル伝達系の定量法の開発

細胞内シグナル伝達系のシミュレーションモデルを作る上で、定量的な反応パラメーター（タンパク

質濃度、解離定数、酵素反応速度など）の用いることは予測可能性を上げるためには必須である。しかしながら、シグナル伝達系の反応パラメーターは現状ではほとんど測定されていない。そこで、CRISPR/Cas9を用いて蛍光タンパク質遺伝子をノックインし、内在性のタンパク質濃度や解離定数を測定するための手法を開発した。CRISPR/Cas9を用いて、蛍光タンパク質遺伝子を効率よくノックインするためのドナーベクターを開発した。さらにMAPK1遺伝子とRSK2遺伝子にそれぞれGFP、HaloTag遺伝子をノックインし、蛍光相関分光法(FCS)と蛍光相互相関法分光法(FCCS)を用いてそれぞれの遺伝子産物の内在性のタンパク質濃度と解離定数を測定することに成功した(Komatsubara, JBC,2019)。

c) 細胞内シグナル伝達系の摂動技術の開発

細胞内シグナル伝達系の動態と表現型の因果関係を直接的に検証するためには、シグナル伝達系の操作や摂動技術が必要不可欠である。我々は化合物や光遺伝学の手法を用いてシグナル伝達系の操作・摂動技術の開発とその応用を行ってきた(Aoki, JCB, 2007; Aoki, Mol Cell, 2013)。青色光に応答するCRY2-CIBやiLID-SspBといった光二量体化系を用いて、アクトミオシンの収縮力を下げることができる光遺伝学ツールOptoMYPTの開発に成功した。このツールを用いて細胞質分裂時における細胞表層と収縮環の間につり合いを定量的に見積もることができた (Yamamoto, Nat Comm, 2021)。さらに、赤色／近赤外光により細胞内シグナル伝達系を時空間的に制御する手法の開発に取り組んでいる。赤色／近赤外光に応答し、結合／乖離するPhytochrome B (PhyB) -PIF二量体化系は、Phycocyanobilin (PCB)などの発色団が必要であるが、光合成生物以外にPCBは細胞内に存在しないため、外部から添加する必要があった。最近、当研究グループでは、シアノバクテリア由来のPCB合成にかかわる4伝子を哺乳類培養細胞のミトコンドリア内に発現させると、PCBが合成できることを報告した(Uda, PNAS, 2017)。また、PCBの合成系をさらに最適化したベクターの開発とその応用にも成功している(Uda, ACS Chem Biol, 2020)。このPCB合成系をPCBが容易に浸透しない分裂酵母に適用した。分裂酵母においてPhyB-PIF系を利用したG2/M期チェックポイントやM期チェックポイント（スピンドルアセンブリチェックポイント）の光操作に成功し、プレプリントサーバーに原稿をデポジットしている(Goto, bioRxiv, 2020)。またこのPCB合成系を用いることで、分裂酵母において近赤外蛍光タンパク質iRFPの蛍光輝度をこれまでに比べて数倍明るくすることに成功している (Sakai, JCS, 2021)。線虫においてもPCB合成系を導入した。線虫にPCB合成系を導入することで神経や筋肉など様々な組織においてPCBの合成に成功し、さらに線虫の行動を光で制御することに成功した (Oda, ACS Syn Biol, 2023, in press)。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など
以下のリンクを参照。

青木一洋（教授）
Research Map: https://researchmap.jp/kazuhiro_aoki/
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7263-1555
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=q9S3S28AAAAJ&hl=en

近藤洋平（助教）
Research Map: https://researchmap.jp/7000009439
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2801-4522
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=Fb-4bVgAAAAJ&hl=en

後藤祐平（助教）

Research Map: https://researchmap.jp/yuheigoto

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5597-158X

Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=dxp1Qt4AAAAJ&hl=en

1-14　生命時空間制御研究グループ

野中　茂紀（准教授）

餘家　　博（特任助教）

1)　専門領域：　発生生物学・バイオイメージング

2)　研究課題：

a) 発生における左右性の初期決定機構

3)　研究活動の概略と主な成果：

a) 発生における左右性の初期決定機構

脊椎動物の体は特に内臓配置に著しい左右非対称を有するが、その起源が興味の中心である。哺乳類の場合、発生の一時期、胚表面に現れる「ノード」と呼ばれる小さな凹みにおいて、回転運動する繊毛が胚体の左に向かう水流を作り、それが左右非対称な遺伝子発現のトリガーとなり、将来の形態形成の左右を決めることがわかっている。しかし左向きの水流がどうやって非対称な遺伝子発現につながるかについては諸説あり、現在いくつかの作業仮説を検証している。

提唱されているモデルのひとつに、一部の繊毛は自身では運動せず水流を受け取るセンサーとして働く、そのような繊毛は正中—外側に沿った極性を持つため、ノード左側では外側に曲げられ刺激を受け取る、正中側に曲げられる右側では反応しない、というものがある。しかしながら、ノード繊毛は中心対微小管を欠く9+0構造であり構造的な異方性はみつかっていない。

これに関連して、我々はノード繊毛基部の極性を調べている。ノード繊毛は中心体の母中心子から伸びていて、その隣に娘中心子が付属している。胚の体軸と母—娘中心子の位置関係を調べたところ、ノード形成時には各細胞でばらばらな向きなのが、左向きの水流ができる時期に左右非対称な分布をとる、水流を作らない変異体ではこの非対称も生じないことがわかってきている。この結果は前述のモデルとは一見矛盾する結果であり、両者の整合性についてさらに解析を進めようとしている。

これに加えて、ライトシート顕微鏡での観察を中心としたイメージングの共同研究を所内外の研究者と進めている。

4)　学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

野中茂紀（准教授）

Research Map: https://researchmap.jp/shigenori_nonaka

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8093-0325

Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=_I9uIdAAAAAJ

餘家博（特任助教）

Research Map: https://researchmap.jp/h-yoke

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6036-4701

Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=VWgu1RAAAAAJ

1-15　糖鎖構造機能解析グループ

矢木　宏和（客員准教授）

Kai-Hooi Khoo（来訪教授）

1)　専門領域：糖鎖科学、細胞生物学、構造生物学

2)　研究課題：
糖鎖の構造機能解析

3)　研究活動の概略と主な成果：
　糖鎖は細胞の表面を覆っており、ウイルスの感染やがんの浸潤・転移をはじめ、細胞の認識やコミュニケーションを媒介している。このように糖鎖は“細胞の顔”として様々な生命現象に関与しており、医学・薬学分野においても注目されている。しかしながら、糖鎖はゲノムに直接コードされていないことから、糖鎖の構造を予測することや、発現を制御することは困難ある。本研究グループは、糖鎖構造解析に立脚したアプローチ法を駆使して、糖鎖の生合成システムを包括的に理解するとともに、糖鎖が担う生命情報を解読することを目指している。

　本年度は、糖鎖のグリセロールリン酸（GroP）修飾が、さまざまながん組織において発現すること、さらには、大腸がんの悪性度が高まるにつれて、GroP 修飾が亢進していること見出した。くわえて、GroP 修飾が亢進することで、がん細胞の遊走能が高まるなど、GroP 修飾ががんの悪性化に関わることも明らかにした。こうした成果は、GroP 修飾を対象とした、がんの治療法の開発に資するものである。

　もう１つの成果として、特定の糖鎖である LewisX 糖鎖によって修飾されるタンパク質である LAMP-1 に着目し、その分子構造の中に組み込まれた糖鎖修飾の制御コードと言うべきアミノ酸配列を見出した。さらに、この分子コードを組み込むことで、バイオ医薬品として働くタンパク質に LewisX 糖鎖修飾を施すことができることを示した。このことは、糖タンパク質分子の中において、タンパク質部分の特定の配列が、糖鎖部分の形成に深く関わっていることを意味するものである。

　これら両研究とも生命分子動秩序創発研究グループと連携した研究成果である。

4)　学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など
以下のリンクを参照。

矢木　宏和（客員准教授）
Research Map: https://researchmap.jp/read0149155
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9296-0225
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=F_AAZ2EAAAAJ&hl=ja

Kai-Hooi Khoo（来訪教授）
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2906-406X
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=LcSPcIUAAAAJ&hl=ja

1-16　温度生物学研究グループ

富永　真琴（教授）

曽我部隆彰（准教授）

加塩麻紀子（特任准教授）

丸山　健太（特任准教授）

齋藤　　茂（助教）

佐藤　翔馬（特任助教）

1) 専門領域： 分子細胞生理学

2) 研究課題：

a) 温度受容・侵害刺激受容の分子機構

3) 研究活動の概略と主な成果：

カプサイシン受容体TRPV1は初めて分子実体が明らかになった温度受容体であり、現在までにTRPイオンチャネルスーパーファミリーに属する11の温度受容体(TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM3, TRPM4, TRPM5, TRPM8, TRPA1, TRPC5)が知られている。TRPV1, TRPV2, TRPM3は熱刺激受容、TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM4, TRPM5は温刺激受容、TRPM8, TRPA1, TRPC5は冷刺激受容に関わる。これらは、「温度感受性TRPチャネル」と呼ばれている。43度以上、15度以下の温度は痛みを惹起すると考えられており、その温度域で活性化するTRPV1, TRPV2, TRPM3, TRPA1は侵害刺激受容体と捉えることもできる。TRPV3, TRPV4, TRPM2, TRPM4, TRPM5は温かい温度で活性化して、感覚神経以外での発現が強く、皮膚を含む上皮細胞、味細胞、膵臓、中枢神経系等で体温近傍の温度を感知して、種々の生理機能に関わることが明らかになりつつある。つまり、感覚神経だけでなく、私たちの身体の中の様々な細胞が温度を感じており、普段ダイナミックな温度変化に曝露されることのない深部体温下にある細胞も細胞周囲の温度を感じながら生存していることが明らかになってきた。また、私たちは、感覚神経だけでなく皮膚の細胞の温度感受性TRPチャネルも環境温度を感知していることを明らかにしてきた。温度感受性TRPチャネルの異所性発現系を用いた機能解析（パッチクランプ法やカルシウムイメージング法)、変異体等を用いた構造機能解析、感覚神経細胞を用いた電気生理学的な機能解析、組織での発現解析、遺伝子欠損マウスを用いた行動解析などを通して温度受容・侵害刺激受容のメカニズムの全容解明とともに、細胞が温度を感知する意義の解明を目指している。また、生物は進化の過程で、温度感受性TRPチャネルの機能や発現を変化させて環境温度の変化に適応してきたと考えられ、温度感受性TRPチャネルの進化解析も進めている。

温度受容は全ての生物に備わった機能で、私たちはショウジョウバエを用いた感覚受容の研究も進めている。ハエの豊富な分子遺伝学ツールを活用した行動解析を中心に、膜タンパク質であるTRPチャネルとその周辺で働く脂質制御遺伝子の温度や光、機械刺激などの物理刺激受容における働きを明らかにしようとしている。さらに、TRPチャネルが侵害刺激受容体であることから、害虫のTRPチャネルに作用する新しい殺虫剤や忌避剤の開発、ならびにそれらの作用を修飾する脂質の同定にも取り組んでいる。

2022年度の主な研究成果：

1.蚊 TRPA1 の活性化温度閾値を決定するアミノ酸の同定

熱帯の蚊 TRPA1 は 32-34 度の、温帯の蚊 TRPA1 は約 22 度の活性化温度閾値を有する。熱帯に生息するネッタイシマカと温帯に生息するアカイエカの TRPA1 のアミノ酸配列の比較から活性化温度閾値の決定に関わるアミノ末端アンキリンリピートドメインの 2 つの電荷アミノ酸を同定した。熱帯の蚊 TRPA1 ではこのグルタミン酸とアルギニンの間で塩橋が形成され、構造の熱耐性がもたらされていると考えられた（J. Biol. Chem. 2022）。

2. オタマジャクシが生育環境にあわせて温度依存性行動を変化させる分子メカニズム

異なる生態的ニッチに適応した種間の温度受容および温度応答行動の多様化機構を解明するため、繁殖時期および産卵に利用する水環境が異なる日本在来の 5 種の無尾両生類を対象に野外調査、行動解析、温度センサー分子の機能解析を通した統合的な調査を行った。その結果、生息地において高温に曝されやすい種ほど忌避温度が高いことが分かった。また、高温センサーとして機能する TRPA1 の機能を種間で比較したところ、高温に鋭敏に応答し低めの温度で忌避行動を示す種ほど、TRPA1 の温度応答性が高く維持されており、高温逃避行動に TRPA1 が関わっていることが示唆された（Mol. Biol. Evol. 2022）。

3. TRPM2 の温度感受性がカルシウムとリン酸化で調節されていることを発見

温かい温度で活性化する TRPM2 の活性化温度閾値は、細胞内カルシウム濃度が高いと低くなることが分かった。また、TRPM2 が PKC によってリン酸化されることが分かり、リン酸化されるアミノ酸を同定した。このアミノ酸スレオニンは TRPM2 のカルシウム結合部位に近く、カルシウムによる TRPM2 の活性化温度閾値の制御に影響を与えることも明らかになった（J. Physiol. 2022）。

4. ショウジョウバエ視細胞の光応答における脂質代謝物の役割

ハエの視細胞ではロドプシンが光刺激で活性化し、Gqやホスホリパーゼ C(PLC)を介してTRPチャネルを開口させることが知られているが、PLCの下流でどの脂質がTRPチャネルの活性制御に直接関わるのか、はっきりした結論が出ていない。そこで光刺激を与えたハエの複眼を用いて脂質分析を行ったところ、内因性カンナビノイドである2-linoleoylglycerol(2LG)などのリノール酸を抱合した代謝物がPLC活性依存的に産生されることを見いだした。これらのリノール酸抱合脂質は、S2培養細胞に発現させたTRPLチャネルや単離したハエ視細胞のTRPおよびTRPLを活性化した。さらに、2LGは低浸透圧による機械刺激でさらなる活性上昇が観察されたことから、2LGとDAG産生にともなう膜変形による機械刺激が協働的にTRPチャネルの活性を制御することを示した。（Sci. Signal. 2022）。

5. ショウジョウバエの物理刺激応答に寄与する脂質制御遺伝子の同定

ハエの温度走性に関わる脂質の探索について、1)脂肪酸合成・代謝遺伝子に着目した解析と、2)感覚神経に発現する脂質制御遺伝子の網羅的解析の2つのアプローチで取り組んでいる。

1) 脂質合成遺伝子が温度走性に果たす役割：ある種のアシル転移酵素(AT)を変異させると、幼虫は低温に集積する表現型が得られた。ATは複数のパラログがゲノム上でクラスターを形成しており、このうち2つの遺伝子を低温受容神経でノックダウンすると低温集積の表現型が現れる。さらに、TRPA1陽性神経でそのうちの1つの遺伝子をノックダウンすると、逆の高温選好性が見られた。低温受容神経でATをノックダウンすると低温応答が低下し、その原因は低温受容体Irの発現低下によるものだった。

2) 物理刺激応答に関わる脂質制御遺伝子の探索：ハエ幼虫の感覚神経を単離し、RNA-seq解析により発現プロファイルを得た（認知ゲノム研究グループ　郷康広博士との内部連携）。その中から55遺伝子について感覚神経で有意な発現上昇を認めた。このうち機能未知のある脂質Xの合成遺伝子をノックダウンすることで温度走性や機械刺激応答の異常が生じた。培養細胞において、TRPA1チャネルの温度応答性が脂質Xの有無で変化することを見出した。機械刺激受容体についても同様の検討を行っている。ま

た、脂質Xが膜の物理特性に与える影響についてAFMを用いた解析を進めている（生命分子動態計測グループ　内橋貴之博士との内部連携)。

6. 昆虫TRPチャネルに作用する新規忌避剤や脂質による殺虫剤の増強作用

1) 感染症害虫のTRPチャネルに作用する新規化合物：デング熱などを媒介するネッタイシマカから侵害刺激受容に関わるTRPチャネルPainlessをクローニングし、5万種以上の化合物を用いて機能的スクリーニングを実施した結果、チャネル活性化を引き起こす複数の化合物を同定した。そのうちCM2と名付けた物質は濃度依存的にPainlessとTRPA1を活性化し、構造と性質の類似した既知の活性化剤より強い活性化を引き起こした。UCSBのCraig Montell博士と連携し、ネッタイシマカの化合物応答を解析したところ、CM2を濃度依存的に避けること、PainlessおよびTRPA1の機能欠損体では忌避が弱まることを明らかにした。現在、投稿準備中である。

2) ハエTRPA1を活性化する新規化合物の同定：マウスTRPA1の活性化物質として報告されたチアゾリン化合物2MTがハエの忌避剤として機能することを行動解析で見出した。これは高濃度ではハエのTRPA1-C/Dの活性化を、低濃度では嗅覚受容体Orの活性化を介していた。培養細胞発現系で2MTはTRPA1-C/Dを活性化し、活性化に必要な特定のアミノ酸を同定した。現在、投稿準備中である。

3) 殺虫剤の作用を修飾する脂質の探索：殺虫剤の標的となるイオンチャネルは多くが内在性の脂質によって機能制御を受けることから、殺虫剤の作用を増強する脂質を探索した。殺虫剤と脂質を混合して行動解析スクリーニングを実施し、複数の殺虫成分においてハエの生存率が低下させる脂質を同定した。既存の増強剤との組み合わせで相乗的な殺虫効果をもたらすこと、殺虫成分抵抗性を持つ系統にも効果的であることを明らかにした。脂質の添加によって中枢神経の農薬による活性化が促進されることも見出しつつある。

7. 冷涼環境に適応したアマゴの高温応答行動およびTRPV1の機能特性

冷涼環境に適応し高温に対して脆弱なサケ科のアマゴを用い温度応答行動および高温センサーTRPV1の機能を調べた（鳥取大学、太田利男博士との共同研究）。アマゴTRPV1は高温刺激に対して約28℃から活性化される特性を持ち、これまで調べられた脊椎動物のTRPV1の中で最も低い温度で活性化されることが分かった。また、アマゴTRPV1はカプサイシンによっても活性化された。次にアマゴの高温に対する行動応答を調べたところ約26℃から活動量が上昇し、更にカプサイシン存在下で活動量が上昇する温度が低下することが分かり、アマゴにおいてTRPV1が高温センサーとして機能していることが示された。これらの結果から低温環境に適応したアマゴでは生理的、生態的な特性に合わせてTRPV1の温度感受性が大きく増強されたことが明らかとなった（B.B. Reports 2022)。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

富永真琴（教授）
Research Map: https://researchmap.jp/makototominaga
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3111-3772

曽我部隆彰（准教授）
Research Map: https://researchmap.jp/temperature
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1280-9424

Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=fgY1Yj0AAAAJ&hl=ja

加塩麻紀子（特任准教授）

Research Map: https://researchmap.jp/mkashio

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6404-2339

丸山健太（特任准教授）

Research Map: https://researchmap.jp/read0133961

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5781-7930

Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=T7E22NwAAAAJ&hl=en

齋藤茂（助教）

Research Map: https://researchmap.jp/SSaito

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6237-8979

佐藤翔馬（特任助教）

Research Map: https://researchmap.jp/ShSato

ORCID: https://orcid.org/0009-0008-3782-2725

連携研究グループ
1-17　生命分子動態計測グループ

内橋　貴之（客員教授）

GANSER Christian（特任助教）

1)　専門領域：生物物理学、原子間力顕微鏡、一分子計測

2)　研究課題：

a) 高速 AFM を用いた生体分子の機能動態解析

b) 高速 AFM/二色蛍光顕微鏡 複合計測システムの開発

c) 生細胞の機械特性マッピング機能の開発

d) 高速 AFM の高解像化に向けた基盤技術開発

3)　研究活動の概略と主な成果：

a) 高速 AFM を用いた生体分子の機能動態解析

高速 AFM を用いたタンパク質の動態観察に関して、ExCELLS 内外の研究グループと共同研究を推進している。以下、本年度の共同研究の成果概要を記す。

a-1) 抗体の Fc ドメインと補体成分 C1 複合体/C1q の結合数の解析（ExCELLS・加藤 教授）

高速 AFM を用いて、網羅的に作製した抗体の Fc ドメイン変異体と C1 複合体/C1q の結合数を解析した結果、異なる Fc ドメイン変異体間において補体成分の結合数が異なることがわかった。さらに、CL ドメイン変異体に対して、C1 複合体/C1q 間でも結合数が異なることがわかった。

a-2) 抗菌ペプチドによるモデル脂質膜の孔形成過程の観察（アカデミアシニカ・Ji-Joon Song 教授)

ヒト、分裂酵母、出芽酵母の持つヒストンシャペロンはそれぞれ ATAD2、Abo1、Ytato と呼ばれる AAA-ATPase であり、ATP の加水分解エネルギーによる構造変化を利用して、ヒストンと DNA の結合や解離を行 う。これらヒストンシャペロンの構造変化を直接高速 AFM 観察して機能動態の解明を行っている。まず、ATP 存在下での Abo1 の動的な構造変化を確認し、さらに C 末端の His タグをつけることで、ヒストン結合側（N 末端側）を観察できるように表面上の Abo1 の配向を制御することができた。この系を用いて、今後 Abo1 へのヒストン結合動態の観察を進める。一方、Yta7 に対しては、既に報告した Abo1 と同様の ATP 依存的な構造変化を示すことが明らかになった。

a-3) カドヘリンの動的構造解析

多細胞動物に必須の細胞間接着分子であるカドヘリンの構造は 40 年以上にわたって研究されているが、カドヘリンの結合メカニズムは未だに不明な点が多い。カドヘリンの高速 AFM 観察、ダイマー変異体の網羅的解析、構造シミュレーションの結果、カドヘリンダイマーが、過去に X 線結晶構造解析で報告されているストランドスワップダイマー、X ダイマーと、これまでに報告されていない新規の S 形状ダイマーの 3 種類の状態で共存していることがわかった。さらに、異なるダイマー間の構造遷移が頻繁に生じる D1A 変異体を見出し、D1A 変異体の観察により、S 形状ダイマー、X ダイマー、ストランドスワップダイマーの順に、ダイマー構造を変形することで、カドヘリンダイマーが安定状態に遷移することがわかった。（論文発表済）また、カドヘリンを介した細胞間接着を模倣するために、人工脂質膜と精製カドヘリンを用いた再構成手法を開発し、カドヘリンのクラスター形成の誘導とクラスター構造の

高速 AFM 観察に成功した。

a-4) 接着 GPCR CELSR の動的構造解析（岐阜大・笠井 特任准教授）

接着 GPCR である CELSR（セルサー）は、細胞外領域に 9 個の細胞外カドヘリンドメイン（EC ドメイン）を有し、平面内細胞極性等のシグナル伝達に関与する。CELSR の細胞外領域全長および一部のドメインを欠損させた分子の精製と高速 AFM 観察手法を確立し、CELSR がフレキシブルに屈曲する EC ドメインを介してダイマーを形成することを発見した。CELSR のダイマーは逆平行に結合していることから、相対する細胞間で形成されるトランスダイマーであることが示唆された。CELSR のダイマー構造を高分解能で解析するために、近年開発された局在化 AFM 法を適用し、8 個の EC ドメインがプロトマー間でオーバーラップしていることがわかった。8 個の EC ドメインを介したダイマー構造は、これまでに知られているカドヘリンファミリーの中で最も広範囲な相互作用による結合様式である。さらに、CELSR の細胞外領域全長および一部のドメインを欠損させた分子でコートしたビーズの集合実験により、8 個の EC ドメインの内、膜遠位側の 4 個の EC ドメインがカルシウム依存的なトランス結合に必要であることがわかった。（論文投稿中）

a-5) 天然クモ糸の構造解析（慶応大学・河野 特任講師）

生体材料としての応用を目的として、人工クモ糸の物性や構造解析が精力的に行われているが、天然クモ糸の微細構造に関しては知見が限られている。天然クモ糸の表面構造を高速 AFM で観察した結果、数十ナノメートルの球状の構造体で覆われていることがわかった。さらに、天然クモ糸の内部構造を観察するために、天然クモ糸の切片作製および高速 AFM 観察手法を確立し、天然クモ糸の内部では小さな顆粒と孔がランダムに分布していることを明らかにした。

a-6) キネシン KlpA の微小管結合状態の観察（オレゴン州立大学・Qiu 教授、分子科学研究所・飯野 教授）

微小管をレールとするモータータンパク質であるキネシンは通常微小管上の一方向にしか移動しない。一方、Aspergillus nidulans 由来のキネシン 14 である KlpA の運動方向は頭部と尾部の間のリンカーに依存する。そこで、HS-AFM を用いて KlpA の微小管への結合を観察し、その立体構造、特にテールドメインの結合方向を特定することを試みている。KlpA をマイカ上の単一分子として観察し、ヘッドドメインとテールドメインの間に柔軟なリンカーがあることを明らかにした。KlpA の微小管への結合も観察したが GFP がテールドメインに存在し、結合コンフォメーションの詳細を可視化することが困難であった。GFP を含まないサンプルを用意し、次のステップでは、KlpA の微小管への結合と、ATP の存在下での KlpA の歩行過程の観察を進めていく。

b) 高速 AFM/蛍光顕微鏡 複合計測システムの開発

高速 AFM/蛍光顕微鏡複合機の開発は完成し、今年度は相関計測に関していくつかの共同研究を実施した。

b-1) 微小管群リングの構造決定（北海道大学・角五 教授）

DNA で修飾された微小管は、キネシンで覆われた表面で群れを形成するように互いに作用して、自発的にリングを形成し、ATP が存在する限りキネシンの基板上で回転し続けることが知られている。表面上の微小管の構造がどのようになっているのか、すべての微小管がキネシンと相互作用しているのか、それとも一部の微小管だけが相互作用しているのかは蛍光顕微観察のみでは決定できなかった。蛍光標識された微小管は TIRFM で観察することができ、AFM カンチレバーで群環を正確に位置決めして接近することができた。その結果、微小管は 2 次元シート状ではなく、複雑な 3 次元構造で積み重なっており、キネシンで覆われた表面と相互作用する微小管はごく一部であることがわかった。(論文発表済)

b-2) 相分離した JRAB 液滴とアクチンフィラメント束界面のマルチモーダルイメージング
（徳島大学・坂根 准教授）

Rab13 結合タンパク質（JRAB）は相分離した液滴を形成し、さらにアクチンフィラメントとすると、液滴からアクチンフィラメントのバンドルが形成されることが見出されている。TIRFM で GFP-JRAB から形成される液滴を観察し、高速 AFM カンチレバーで液滴にアプローチして液滴から伸びるアクチンバンドルの形態イメージングを行った。その結果、JRAB 液滴はアクチンフィラメント束の上部に位置することがあきらかにでき、さらにメカニカルマッピング機能を用いて、液滴の弾性率を 100 kPa の範囲に推定することができた。さらに、Rab13 を含む液滴では、JRAB および JRAB+ACTN4 のみを含む液滴に比べて、弾性率が約 3 倍高くなる傾向があることがわかった。これは、JRAB と JRAB+ACTN4 では太いアクチンフィラメント束を形成する能力があるが、JRAB+Rab13 では観察されないことと相関していると考えられる。今後、機械的特性に関するより多くのデータを収集し、また液滴とアクチンフィラメントの界面をより詳細に観察する予定である。

b-3) 様々な成熟状態のアミロイドβ40 線維のマルチモーダルイメージング（ExCELLS・加藤 教授、名古屋市立大学・矢木 准教授）

アミロイドβ40 線維の形成過程は、通常、蛍光色素であるチオフラビン T を用いてモニターされる。この色素は、単量体ではなくアミロイド線維に結合すると励起および発光の極大値を変えるため、線維を容易に可視化することが可能である。一般的なアッセイでは、最初は暗状態が続き、しばらくすると強度が急激に上昇する S 状曲線を示すことが知られている。これはアミロイドが非常に遅いプロセスである核形成後に、線維が急激に成長するためであると考えられている。高速 AFM/TIRFM 複合機によって、強度が上昇する前後でのアミロイド線維の違いや、この強度な急激な上昇が単に線維構造の形成の増加によるものかどうかを明らかにすることを目的に実験を行った。高速 AFM による観察では強度上昇前の暗い状態でも線維構造を明瞭に観察されることがわかった。しかし、線維の形や大きさは暗状態と明状態でことなることが示唆される結果が得られた。現在、これらの観察結果を確認しており、さらに、線維の成長過程を高速 AFM と蛍光顕微鏡で同時観察を行い、線維の直径や長さを定量化するための統計解析も行う。

c) 生細胞の機械特性マッピング機能の開発

本課題では、細胞の硬さや粘弾性等の機械特性の変化、細胞表面の形状変化、細胞内分子の局在等の変化を、同時に解析可能な高速 AFM と蛍光顕微鏡の複合機の開発に取り組んでいる。

c-1) 大腸菌の細胞分裂時の機械特性マッピング

バクテリア（大腸菌・枯草菌）の細胞壁を蛍光染色し、細胞壁の蛍光イメージング、表面構造の高速 AFM 観察、フォースマッピングの同時計測に成功した。同時計測の結果、大腸菌の細胞分裂面では新たな細胞壁が供給されることで蛍光が減衰していく一方で、細胞分裂面が固くなる過程を高速・高分解能で計測した。また、リゾチームの添加によって枯草菌の表面が柔らかくなる過程も上記の同時計測手法で計測することが出来た。上記の結果により、本課題で開発した新規計測手法の有用性が示され、現在論文投稿を進めているところである。

c-2) ショウジョウバエ S2R+細胞の機械特性マッピング（ExCELLS・曽我部 准教授)

昆虫細胞（ショウジョウバエ S2R+細胞）の細胞膜の張力に細胞膜組成がどのように影響するかについて明らかにするために、まずコントロール細胞でのヤング率測定法の確立を行なった。細胞の比較的平坦な領域ではフォースマッピングと同時に形態観察が可能であることが確認でき、短時間で大量の機会特性データを収集することができた（1 フレームで 2500 の弾性率値）。今後、この弾性率測定を応用して、細胞膜組成のばらつきを含むよう特異的に改変された細胞の違いを明らかにしていく。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など
以下のリンクを参照。

内橋貴之（客員教授）
Research Map: https://researchmap.jp/read0201712
ORCID: https://researchmap.jp/read0201712
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=BoBqnIAAAAAJ&hl=ja

GANSER Christian（特任助教）
Research Map: https://researchmap.jp/820321
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5558-3026
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?hl=ja&user=JuMz3TIAAAAJ

1-18　染色体工学研究グループ

香月　康宏（客員教授）
大関　淳一郎（特任助教）

1)　専門領域：　染色体工学

2)　研究課題：
　生命システム理解に向けたネオ生命体創成を可能とする染色体工学技術の開発

3)　研究活動の概略と主な成果：
　本研究の目的は、染色体スケールで異種ゲノムを導入したトランスクロモソミック（Tc）細胞・動物モデルの作製など、染色体工学基盤技術の確立により、生命システムを統合的に理解するためのプラットフォームを確立することである。具体的には①様々な生物種のゲノムおよび染色体を自在に目的細胞・動物に導入することで、デザイン細胞・動物作製を実現する基盤技術を確立する。これを活用し、全生命現象に関わる「時間」を理解する目的で、②マウスとヒトの発生時間の解明、③ゾウとマウスの寿命の違いの解明を実施する。④また、種々の生物機能をマウスに賦与することで、ネオ生命体設計原理を解明する。2022 年度は①の中の染色体工学基盤技術の確立を進め、効率的な染色体導入のための基盤を整備した。今後も①を中心に支援に活用できる基盤整備を構築するとともに②③の研究を進める予定である。

4)　学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など
　以下のリンクを参照。

香月康宏（客員教授）
Research Map: https://researchmap.jp/ykazuki
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4818-4710

大関淳一郎（特任助教）
Research Map: https://researchmap.jp/Ohzeki

1-19　理論生物学研究グループ

本田　直樹（客員教授）

斉藤　　稔（准教授（兼任））

中江　　健（特任准教授）

福山　達也（特任助教）

1)　専門領域：　理論生物学、データ駆動生物学

2)　研究課題：

a) 幹細胞ダイナミクスの数理モデリング

b) 免疫システムの有害・無害の識別

c) 報酬と好奇心との葛藤のデータ駆動的解読

d) scRNA-seqデータから空間的遺伝子発現の解読

e) 細胞輪郭のフーリエ級数展開を基礎とした多細胞数理モデルの開発

f) レアイベントサンプリングを用いた遺伝暗号の適応度地形解析

g) 機械学習を用いたマクロな生物形態の計測と定量化

h) 生体ネットワークにおけるbow-tie構造の進化原理の解明

i) 大規模マーモセットMRIデータのパイプライン構築とデータ公開

j) 曲面上を運動する細胞のモデル構築・シミュレーションと実験の準備

3)　研究活動の概略と主な成果：

a) 幹細胞ダイナミクスの数理モデリング

多細胞組織において幹細胞がどのように分化細胞を供給しているのか、そのメカニズムは生物学における長年の謎であった。数十年来の仮説は「組織の階層性」によるもので、少数のマスター幹細胞がひとつずつ分化細胞を生み出すというものである。最近では、その対立仮説として、「幹細胞同士の中立的な競争」が重要であるというモデルが提唱されている。しかし、どちらのモデルが正しいのか決着がついていない状況であった。本研究では、これら二つのモデルが必ずしも相反するものではないことに注目し、これらを包括する数理モデルを構築した。この数理モデルによって、一つのマスター幹細胞から生じた細胞の数が一過的な増加と減少を繰り返す(細胞数のバースト)という動態を予言した。そして、造血幹細胞の公開データを解析することで、実際の幹細胞が数理モデルからの予言に従っていることを確認し、本モデルの妥当性を示した。この成果は論文として出版された(Nakamuta et al., Communication Biology, 2022)。

b) 免疫システムの有害・無害の識別

免疫系は、体内に存在するあらゆる異物（タンパク質など）を抗原として認識し、適切な免疫応答を誘導する。具体的には、病原体などの宿主にとって有害な抗原に対しては強い免疫応答を誘導することでそれを除去し、一方で、食物などの無害な抗原に対しては強い免疫応答を誘導しない（抑制する）ことで不必要な炎症を防ぐ。また、アレルギーの発症においては無害な抗原に対して突然強い応答が誘導

されることや、少量の抗原を投与するアレルゲン免疫療法によってその応答が弱まることから、この抗原の有害／無害識別は抗原経験依存的に変化することが知られている。しかしながら、免疫系がどのようにして有害な抗原と無害な抗原を識別しているのか、そして、この識別が抗原経験依存的に変化するメカニズムは未だ明らかとなっていない。そこで本研究は、細胞集団レベルで実現される抗原の有害／無害識別メカニズムを明らかにするために、T細胞の集団動態を記述する数理モデルを構築した。さらに、免疫系を抗原経験に基づきその識別を更新する学習システムと捉え、この数理モデルにPredictive codingに基づく記憶形成を導入した。その結果、抗原濃度の絶対値および変動率依存的な有害－無害判別や、抗原の履歴依存的な有害－無害判別の変化を統一的に説明した。この成果は論文として出版された(Yoshido, Honda, iScience, 2022)。

c) 報酬と好奇心との葛藤のデータ駆動的解読

人間や動物は常に合理的に意思決定している訳ではない。報酬を効率的に取得する場合もあれば、好奇心に任せて環境を探索ばかりすることもある。しかし、このような好奇心による非合理的な行動のメカニズムはほとんど分かっていなかった。そこで本研究では、認識と行動選択を統合した理論である自由エネルギー原理に基づいて、二者択一課題に対する新しい意思決定モデルを提案した。このモデルにより、好奇心の程度に応じて非合理的な行動を記述することができる。このモデルを基に、行動データから好奇心の時間的揺らぎを解読する機械学習法を開発した。この手法をラットの行動データに適用したところ、ラットは負の好奇心を持ち、より確実な選択肢に固執する保守的な意思決定を行っていることを明らかにした。さらには、好奇心のレベルが、不確実な環境から期待される情報量によって上昇することを見いだした。この成果は学術雑誌に採択されている(Konaka, Honda, Nature Computational Science, in press)。

d) scRNA-seqデータから空間的遺伝子発現の再構成

1細胞RNAシーケンシング(scRNA-seq)データから空間的な遺伝子発現パターンを計算論的に再構成することは、多細胞システムを理解するための基本的な技術となっている。しかし、既存の手法には再構成精度や生物学的解釈において問題があった。昨年度は、scRNA-seqおよびin situハイブリダイゼーション(ISH)のデータ間の違いを較正し、二種のデータを統合する手法であるPerlerを開発し、論文として出版した(Okochi et al., Nature Communications, 2021)。今年度は、この手法を大幅に改良することで、ISHデータのない変異体のscRNA-seqデータから、空間的な遺伝子発現パターンを再構成する手法の開発を行い、その手法の妥当性をゼブラフィッシュ胚での実験で確認した (Okochi et al., bioRxiv 2022)。この研究は奈良先端科学技術大学院大学の松井貴輝准教授との共同研究である。

e) 細胞輪郭のフーリエ級数展開を基礎とした多細胞数理モデルの開発

アクティブマター物理学における研究では、鳥や魚の運動を極めて単純化し「群れ」の集団的秩序現象がどのように自己組織化するかを明らかにしてきた。しかし細胞の集団運動の場合は、個々の細胞の形が変形しうるという点で従来のアクティブマター研究とは大きく異なる。特に、細胞集団による組織の形成・恒常性・破綻などの現象の普遍的法則を理解するためには、細胞の運動を極めて単純化しつつも変形を許す「ソフト」なアクティブマターの研究が非常に重要となるが、こういった研究は発展途上である。そこで、細胞輪郭のフーリエ級数展開を基礎として、千〜万オーダーの細胞数を同時に計算可能な多細胞数理モデルの開発を行った。これを、ソフトアクティブマター分野の基礎となるモデルと位置づけ、変形可能であることで初めて顕れる集団的秩序現象を探っている。このモデルを用いて、細胞が２次元平面上で高密度にパッキングされている状況のシミュレーションをおこなっている。このよう

な状況で、個々の細胞の変形しやすさを変化させると、(i)細胞集団全体の流動性が急激に変化する相転移現象が起こる、(ii) 細胞張力・遊走性のパラメータによって二種類の流動状態が現れる、(iii) 二種類の流動状態はトポロジカル欠陥のパーコレーションによって区別可能である、などを発見している。現在は研究をまとめ、論文投稿中である。この研究は東京大学、石原秀至准教授との共同研究である。

f) レアイベントサンプリングを用いた遺伝暗号の適応度地形解析

現在確認されているほぼ全ての生物は同じ遺伝暗号を共有しており、これを標準遺伝暗号という。標準遺伝暗号は翻訳エラーに対する頑健性が高くなるように進化してきたことが様々な理論研究から示唆されてきた。これらの研究ではランダムな遺伝暗号をシミュレーション上で構築し、標準遺伝暗号と比較する事で、標準暗号の翻訳エラーに対する頑健性を議論した。しかし、これらの従来研究では、計算時間の制約により、標準遺伝暗号と構造が似通ったランダム遺伝暗号のみを扱っていた。そこで本研究ではマルチカノニカル法という効率的なレアイベントサンプリング手法を用いることで、標準遺伝暗号に構造を縛られない母集団を比較対象とし、網羅的にランダムな遺伝暗号のサンプリングを行った。その結果、このような母集団の中では標準遺伝暗号よりも頑健な遺伝暗号の割合は僅か約10の20乗分の1であり、従来議論されてきたよりも遥かに標準暗号が最適化されていることがわかった。また、標準遺伝暗号と同程度に頑健な遺伝暗号の構造は4種類あることなど、遺伝暗号の適応度地形の構造を明らかにした。この研究は東京大学古澤力教授と古澤研の学生である大町祐史氏との共同研究であり、現在は論文をPlos Computational Biology誌にてrevise中である。

g)　機械学習を用いたマクロな生物形態の計測と定量化

形態は生物にとって重要な表現型の一つであり、種によって異なる形態を有し、それらが様々な生体機能と関連している。種ごとの形態の違いや形と機能の関連を理解するためには、形態を定量化することが重要となる。しかしながら、「かたち」の測定は容易ではない。骨などの生物形態を定量するために従来からよく用いられている手法がランドマーク法であり、形態上にランドマークと呼ばれる幾何学的または解剖学的に特徴的な点を配置し、その点の位置情報に基づいて定量化する。しかしながらこの手法はランドマークの位置に関する明確な定義が無いためランドマークを決める恣意性が残る。また、種によっては対応するランドマークが無いため、しばしば種間の比較が困難になるなどの問題点が存在している。

我々はこの問題点を解決すべく、新たな生物形態の定量化手法として 変分オートエンコーダ(以下、VAE)を応用したMorpho-VAEを開発した。この手法ではランドマークを定義することなく、画像のみをinputデータとして形態の計測が可能となる。提案手法の性能を霊長目の下顎骨を対象にして検証し、分類能力、特徴量抽出能力、欠如した骨の部位の再構成の力などが従来手法より優れていることを示した。この研究は現在論文投稿中である。また現在は、提案手法をアカガイ属の貝の形状測定に応用し解析を進めている。この研究は東京大学古澤力教授と古澤研の学生である堤真人氏との共同研究である。

h) 生体ネットワークにおけるbow-tie構造の進化原理の解明

シグナル伝達ネットワークや遺伝子制御ネットワークなどの生体ネットワークでは、しばしば中間層が狭い階層的構造であるbow-tie構造が現れる。先行研究ではネットワーク進化のシミュレーションを行い、bow-tie構造出現の条件を求めた。本研究では、先行研究の仮説は進化シミュレーションの初期相互作用が弱い場合にのみ有効であることを指摘し、より蓋然性の高いbow-tie構造出現のメカニズムの提案などを行った。この研究はExCELLS青木教授グループとの共同研究である。

i) 大規模マーモセットMRIデータのパイプライン構築とデータ公開
磁気共鳴画像法（MRI）は、正常な発達や老化過程の同定、データ共有に有益な非侵襲的な神経画像法である。コモンマーモセットは、成長や老化が速いため、人を含む他の霊長類よりも比較的寿命が短いとされており、老化研究において有効なモデルとされている。本研究では、マーモセットの脳の老化過程を調べ、広い年齢範囲を持つマーモセットのMRIデータベースを公開するためのパイプラインを構築し、データを公開した(https://doi.org/10.24475/bminds.mri.thj.4624)。Brain/MINDSマーモセット脳MRIデータセットには、1歳から10歳までの216匹のマーモセットの脳MRI情報が含まれており、マーモセットMRIでは世界最大のオープンデータセットとなっている。さらに、このデータセットには多重コントラストMRI画像が含まれており、216匹のうち91匹には対応する高解像度diffusion MRIデータも含まれています。このMRIデータベースは、年齢、性別、体サイズ、固定方法など、様々な要因が脳に与える影響を理解するのに役立つと考えられ、世界中の脳科学研究を加速することが期待される。以上の成果はScientific Data誌に投稿し現在revise中である。この研究はRIKEN CBS岡野教授グループとの共同研究である。

j) 曲面上を運動する細胞のモデル構築・シミュレーションと実験の準備
　生体組織のほとんどは曲がりや突起など曲率を持った構造をしており、形態形成などの現象も曲率の影響を受けていると考えられる。３次元空間内で曲率を持った平面上における細胞集団運動に関する研究は理論・実験ともに未開拓な部分が多く、曲率と生体機能に対する理解は乏しい。本研究では１軸方向のみに曲率を持った曲面の上に相互作用する粒子を考慮したモデルを構築し、曲率のほかに速度・密度などを変えてシミュレーションを行った。その結果、曲率が最大になる部分が密、最小になる部分が疎になる相分離が見られた。現在は論文の執筆に向けて、以上の結果をまとめつつ相分離が起きるときの曲率と粒子の運動の関係を解析している。また同様の曲面を実験系で検証するため、基盤作成・細胞株の作成にも取り掛かっている。本研究はExCELLS青木教授グループとの共同研究である。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など
以下のリンクを参照。

本田直樹（客員教授）
Research Map: https://researchmap.jp/n-honda
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-6816-9126
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=UjYkg3AAAAAJ&hl=en

斉藤稔（准教授（兼任））
Research Map: https://researchmap.jp/nen
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8317-9389
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=PTRVS7sAAAAJ&hl=ja

中江健（特任准教授）
Research Map: https://researchmap.jp/ken.nakae
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4183-1532
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?hl=ja&user=XOE-MT8AAAAJ

福山達也（特任助教）

Research Map: https://researchmap.jp/tfukuphys

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9169-1817

Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=8Msu1HgAAAAJ&hl=ja&oi=ao

２．極限環境生命探査室

2-1　深海・地下生命研究グループ

高井　　研（客員教授）

中川　　聡（客員准教授）

1)　専門領域：　地球生物学、宇宙生物学

2)　研究課題：

a) 深海や海底下といった極限環境における生命（圏）の限界探査およびその条件下での生命機能のメカニズム解明

3)　研究活動の概略と主な成果：

今年度は、海洋研究開発機構の超先鋭研究開発部門の研究として、伊豆・小笠原弧の深海底熱水活動域(Hashimoto et al., 2022)の探査を通じて、現場の特異な環境条件に依存した微生物代謝・進化特性や生物地球化学的機能についての成果を研究論文として発表した。本論文では、独自に分離した新属新種の硫黄不均化細菌を対象とし、主に増殖生理解析や分類学的解析に加え、全ゲノム・プロテオーム解析を行った。硫黄不均化は、分子機構未解明のエネルギー代謝であり微生物学における難問の 1 つとして古くから知られているが、本論文では特に比較プロテオームやオルソログ解析を通じて、硫黄不均化に関与する鍵タンパク質群を同定するとともに、種々の硫黄化合物の新規代謝経路を構築するなど、硫黄循環に関わる特異な微生物の遍在性や機能多様性の理解を大きく前進させた点は特筆すべき成果といえる。

その他、極限環境生命探査室 深海・地下生命研究グループでは、2022 年 9 月から開始した創価大学の酒井助教らとのプロジェクト研究（物質-生命の境界探査）を含め、極限環境微生物の環境適応機構や生物間相互作用の分子的理解を目指した糖鎖生物学的研究を進めており、深海底熱水活動域や陸上温泉に生息する特異な微生物が有する糖鎖の構造やタンパク質の修飾様式の決定し、生物間相互認識機構に関わると考えられる糖鎖を発見するなど、画期的な成果を得つつある。

4)　学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

高井研（客員教授）

Research Map: https://researchmap.jp/kentakai

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4043-376X

Google Scholar:

https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=sO00XHoAAAAJ&view_op=list_works&authuser=1&sortby=pubdate

中川聡（客員准教授）

Research Map: https://researchmap.jp/Satoshi_Hokudai
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0215-8154
Google Scholar:
https://scholar.google.co.jp/citations?user=yl3YnUUAAAAJ&hl=ja&oi=ao

2-2　極限環境生命分子研究グループ

加藤　晃一（教授）

矢木　真穂（准教授（兼任））

谷中　冴子（准教授（兼任））

神田　智哉（助教）

1)　専門領域：　生物物理学、生命分子科学

2)　研究課題：

a) 極限環境において生命活動を司る分子集団の構造・動態・機能の解析

3)　研究活動の概略と主な成果：

　極限環境生命分子研究グループは、極限環境において生命活動を司る分子集団の構造・動態・機能の解析を通じて生命の環境適応の仕組みを理解するとともに、得られた知見に基づいた生物工学的な応用研究を展開することを目指している。2022年度は、極限環境耐性研究グループとの共同研究により、クマムシの乾眠の分子機構の解析に関して成果論文を発表した。トランスクリプトーム解析により、ヨコヅナクマムシにおいて紫外線ストレスへの曝露後に急速に誘導された遺伝子ファミリーを同定した。さらに、同定されたタンパク質のX線結晶構造解析および生化学実験を実施した結果、本タンパク質が新規のマンガン依存性ペルオキシダーゼであることが判明した。また、これらのタンパク質が主にゴルジ体に存在していることから、乾燥耐性時の酸化ストレスに対処する新しいメカニズムとして、ゴルジ体におけるストレス応答が不可欠であることが示唆された。こうした発見は、水のない過酷な環境に対する生命体の適応戦略の理解につながると考えられる。一方、微小重力環境下で形成されたアミロイド線維の構造研究においては、物質-生命境界領域研究グループと共同で、野生型に加えて家族性変異型アミロイドβについてもクライオ電子顕微鏡を用いた精密構造解析を行いつつある。また、深海・地下生命研究グループとの共同研究として、深海微生物の糖鎖構造解析を実施しているほか、東京理科大学 武村政春博士との共同研究として、ミミウィルスにおける糖鎖修飾メカニズムの解明にも取り組んでいる。

4)　学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など

以下のリンクを参照。

加藤晃一（教授）

Research Map: https://researchmap.jp/read0150486

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7187-9612

Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=ihNXEykAAAAJ

矢木真穂（准教授（兼任））

Research Map: https://researchmap.jp/mahoyagi

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8144-740X

Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=HO05AZcAAAAJ

谷中冴子（准教授（兼任））
Research Map: https://researchmap.jp/yanaka
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-3513-5701
Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=R2rx6NAAAAAJ

神田智哉（助教）
Research Map: https://researchmap.jp/tkanda1018
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1210-3069

2-3　極限環境耐性研究グループ

荒川　和晴（客員教授）

田中　　冴（特任助教）

1) 専門領域： システム生物学、極限環境生物学

2) 研究課題：

a) マルチオミクス解析による極限環境生物の耐性機構の解明

b) クマムシの極限環境適応及び耐性機構の解明

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) マルチオミクス解析による極限環境生物の耐性機構の解明

クマムシの乾眠関連遺伝子の進化と多様性をマルチオミクス解析するためには高精度なゲノム情報の整備が不可欠であるが、飼育できるクマムシはまだ限定的であり、野外から採取できる超微量サンプル(約50pgのゲノムDNA) からのゲノム解析手法が求められる。そこで、我々はマイクロ流体デバイスを用いてDNA断片を個別に液滴に閉じ込め、液滴中でMultiple Displacement Amplification反応を行うことでバイアスなく長鎖DNAを増幅するDroplet MDA法を開発した (Arakawa 2023 *Methods. Mol. Biol.*)。本手法を用いて海産種を含め飼育が困難な複数のクマムシのゲノムを決定し、比較解析によって数百のクマムシ固有の非ドメイン型タンパクの存在を明らかにした。また、さまざまな環境に生息する1000種のクモのトランスクリプトーム及びその使用する糸の物性解析を行い、データベース化した (Arakawa et al. 2022 *Science Adv.*)。

b) クマムシの極限環境適応及び耐性機構の解明

乾眠は脱水やそれに伴う DNA ダメージ、細胞膜の損傷、各種細胞内分子の酸化など多要因が絡む複雑な系である。例えば、クマムシは強い放射線耐性を持つが、これは当然ながら自然環境中の放射線に対する適応として獲得したものではなく、乾眠における DNA ダメージに対して交差耐性として獲得したものと思われる。よって、逆に特定のダメージを与えることで、乾眠の個別の摂動に対する応答が見られると考えられる。そこで、我々はクマムシに 500Gy の放射線を照射した後の転写変動を時系列で解析し、DNA 損傷及び酸化ストレスによって誘導される遺伝子を解析した (Yoshida et al. 2022 *Data in Brief*)。その結果、CAHS などの乾眠関連遺伝子に加え、これまで UV 照射によって誘導が確認されているクマムシ独自の Mn 依存ペルオキシダーゼ AMNP や、同様に誘導が見られる g241 の有意な発現変動が見られた。これらの遺伝子は乾眠からの復帰過程でも誘導が見られているため、細胞の修復に不可欠な因子であることがあらためて示唆された。

c) クマムシ内発現ベクターの開発

クマムシ内で任意の遺伝子を発現することを可能にするベクター発現系 TardiVec を開発し、筋肉・表皮・神経・貯蔵細胞など、組織ごとに発現するプロモーターセットや、各種乾眠関連遺伝子、カルシウムセンサーGCaMP などのインジケータータンパクなどのツールキットを整備した (Tanaka et al. 2023 *PNAS*)。TardiVec は緩歩動物門真クマムシ綱において、種をまたいで利用可能であることが確認でき、クマムシ

内で我々が発見してきた乾眠関連遺伝子の挙動を観察することが可能になった他、有用なタンパクマーカーをツールとして活用できるようになった。これまで RNAi しか使えなかったクマムシにおいて蛍光タンパクを用いた *in vivo* での観察が可能になり、クマムシ学において革命的な技術である。さらに、TardiVec によって、クマムシ乾眠関連遺伝子は組織特異的な発現をするため、クマムシ内においても組織ごとに乾眠の仕組みが多少異なること、そして、乾眠誘導型クマムシにおける遺伝子発現制御はプロモーターではなく、より大域的制御に基づくことが明らかとなった。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など
以下のリンクを参照。

荒川和晴（客員教授）
Research Map: https://researchmap.jp/read0137330
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2893-4919
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=01j3jnIAAAAJ&hl=en

田中冴（特任助教）
Research Map: https://researchmap.jp/tanakasae

2-4　物質-生命境界領域研究グループ

村田　和義（特任教授）

ソン　チホン（特任助教）

レイモンド　バートンスミス（特任助教）

1) 専門領域：構造生物学・電子顕微鏡学

2) 研究課題：

a) 巨大ウイルスの構造研究

b) 極限環境におけるウイルス表面タンパク質の構造解析

c) 極限環境における線維性タンパク質の構造解析

d) 巨大膜タンパク質複合体の構造解析

3) 研究活動の概略と主な成果：

本グループでは、巨大タンパク質複合体や極限環境におけるタンパク質複合体ついて、クイラオ電子顕微鏡を中心とした構造生物学研究を推進する。そして、物質と生命との境界を明らかにする。以下に本年度特に成果の合った課題について紹介する。

a) 巨大ウイルスの構造研究

正二十面体巨大ウイルスの1種でマルセイユウイルス科に属するトーキョーウイルス（TkV）の粒子構造を7.7Å分解能で明らかにした。本構造解析では大阪大学超高圧電子顕微鏡センターに設置された加速電圧1000kVの超高圧クライオ電子顕微鏡が用いられた。本顕微鏡を用いることで粒子を部分的に分割することなく粒子全体を一度に構造解析することができた。結果、TkVのカプシド（殻）は他のウイルスとも共通するメジャーカプシドタンパク質（MCP）とその直下に張り巡らされた新規なマイナーカプシドタンパク質（mCP）のネットワークによって形成されていることがわかった。mCPのネットワークはその構造的・機能的な分類から８つの構造要素に分類することができた。TkVではさらにその下に裏打ちタンパク質（ScP）が正二十面体粒子の12個の5回頂点を結ぶように張り巡らされていることがわかった。TkVに特徴的な5回頂点直下の角膜の隆起は、このScPのフレームワークによって維持されていた。さらに、粒子表面を覆うMCP三量体の中心には糖修飾の可能性のあるタンパク質が結合していることが明らかになり、これが宿主細胞の認識に関わっていることが示唆された。本結果により、巨大ウイルスの多様な粒子形成機構の一端が明らかになった（Chihara et al. Scientific Reports 2022）。

b) ウイルス表面タンパク質の構造解析

ウイルス性集団下痢症の原因物質の一つであるヒトサポウイルスのカプシド構造を、クライオ電子顕微鏡粒子解析を用いて2.9Å分解能で明らかにした。結果、サポウイルスのカプシド上の突起が同種のノロウイルスなどとは異なるアーチ状をした2量体構造から形成されていることがわかった。さらに、その先端にはハイパーバリアブル領域と呼ばれる抗原決定領域がクラスター上に固まって存在していることがわかった。さらに、カプシドのほぼ全長の構造が明らかになったことで、ブタサポウイルスで明らか

になっている受容体と相互作用するアミノ酸残基を今回得られた構造に当てはめることで、ヒトサポウイルスにおける受容体結合領域を推定することができた。以上の結果は、サポウイルスが引き起こす集団下痢症の予防および治療薬の開発を加速すると期待された（Miyazaki et al. J. Viol. 2022）。

4) 学術論文、著書、招待講演、学会および社会的活動、獲得研究費、特許など
以下のリンクを参照。

村田和義（特任教授）
Research Map: https://researchmap.jp/KazuyoshiMurata
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9446-3652
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=Aehf3z0AAAAJ&hl=ja&oi=ao

ソンチホン（特任助教）
Research Map: https://researchmap.jp/chsong
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8628-4267
Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?view_op=list_works&hl=ja&user=SK8uSd4AAAAJ

３　ExCELLS イベント

2022 年度 シンポジウム

1）第5回ExCELLSシンポジウム
- 開催日：2022年12月12日（月）
- 開催形態：口頭発表：オンライン（Zoom）・ポスター発表：山手地区
- 主催：自然科学研究機構 生命創成探究センター（ExCELLS）
- 世話人：曽我部隆彰・田中冴・谷本昌志・福山達也・青木 一洋・西村 明幸
- 口頭講演者：杉　拓磨、加納　ふみ、黄川田　隆洋、藤島　皓介、野中　茂紀、
西村　明幸、青野　重利、榎木　亮介

2）第 5 回 ExCELLS 若手リトリート　※若手啓発事業
- 開催日：2022 年 9 月 1 日（木）
- 開催形態：オンライン開催（Gather）
- 世話人：近藤 洋平、村木 則文、南 多娟、大橋 りえ、廣 蒼太、中村 凜子、大多和 克紀
（スーパーバイザー）古賀 信康、榎木 亮介

2022 年度 セミナー

1） 第 21 回 ExCELLS セミナー
- 題目：ボトムアップアプローチによる神経回路機能の探求と応用
- 演者：山本 英明（東北大学）
- 日時：2022 年 8 月 1 日（月） 15:30～16:30
- 開催形態：会場（山手 3 号館 2 階 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド

2） 第 22 回 ExCELLS セミナー
- 題目：クライオ電子顕微鏡法の新展開 クライオ電子線トモグラフィーによる構造解析ソリューション
- 演者：Alex Rigort (Thermo Fisher Scientific)
Radostin Danev (The University of Tokyo)
- 日時：2022 年 10 月 7 日（金） 16:00～17:30
- 開催形態：会場（山手 3 号館 2 階 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド

3） 第 23 回 ExCELLS セミナー
- 題目：Photo-isolation chemistry による局所的高深度トランスクリプトーム解析
- 演者：沖　真弥（京都大学大学院 医学研究科）
- 日時：2022 年 11 月 15 日（火） 17:00～18:00
- 開催形態：オンライン（Zoom）

4） 第 24 回 ExCELLS セミナー
- 題目：近接ビオチン標識法などの先端プロテオミクス技術による細胞内タンパク質間相互作用の解析
- 演者：小迫　英尊（徳島大学　先端酵素学研究所）
- 日時：2022 年 11 月 15 日（火） 18:00～19:00
- 開催形態：オンライン（Zoom）

5） 第 25 回 ExCELLS セミナー

・ 題目：How cells coordinate growth and division

・ 演者：Dr. Jan Skotheim (Department of Biology, Stanford University)

・ 日時：2023 年 1 月 16 日（月） 16:00～17:00

・ 開催形態：会場（山手 3 号館 2 階 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド

6） 第26回ExCELLSセミナー

・ 題目：ストレスによって誘引される睡眠の分子・神経メカニズム

-新規睡眠誘引因子'Nemuri'の作用機序の解明-

・ 演者：戸田 浩史（筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構）

・ 日時：2023年1月25日（月） 15:00～16:00

・ 開催形態：会場（山手3号館2階 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド

7） 第27回ExCELLSセミナー

・ 題目：高速超解像顕微鏡によるゴルジ体の時空間動態解析

・ 演者：戸島 拓郎（筑波大学 理化学研究所 光量子工学研究センター）

・ 日時：2023年3月14日（火） 16:00～17:00

・ 開催形態：会場（山手3号館2階 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド

8） 第28回ExCELLSセミナー

・ 題目：1. ゲノム配列から大腸菌をまるごとモデリングする

2. 現象論的細胞モデリング

・ 演者：1. 海津 一成

（ExCELLS細胞シミュレーション研究グループ／理化学研究所 生命機能科学研究センター）

2. 渡部 匡己（理化学研究所 生命機能科学研究センター）

・ 日時：2023年3月17日（金） 15:00～16:30

・ 開催形態：オンライン（Zoom）

4　共同利用研究

ExCELLS計画研究

	研究課題	提案代表者
１	哺乳類の冬眠/休眠実行の分子ネットワークの解明	富永 真琴　教授 （生命創成探究センター）
２	哺乳類冬眠の作動メカニズムの解明	榎木 亮介　准教授 （生命創成探究センター）

ExCELLS特別共同研究

課題番号	研究課題	提案代表者
22-S1	植物細胞の未知の膜交通経路 液胞からのリサイクリング経路を暴く	上田 貴志　教授 （基礎生物学研究所）
22-S2	分子動力学法とプラズマ照射実験によるがらくた分子生成の素過程解明	中村 浩章　教授 （核融合科学研究所）
22-S3	再生遺伝子群の核内配置のカタログ化を目指した新規 in situ 遺伝子座可視化技術の開発	鈴木 賢一　特任准教授 （基礎生物学研究所）
22-S4	細胞イメージングの高度化に資する赤外レーザー頭蓋骨除去技術の確立	上原日和　助教 （核融合科学研究所）
22-S5	TORキナーゼを中心とするストレス応答機構の定量解析と光操作	大坪 瑶子　特任助教 （核融合科学研究所）
22-S6	南極藻類の光捕集システムに見つかったアップヒル型エネルギー移動の解明	小杉 真貴子　特任助教 （基礎生物学研究所）

一般利用共同研究

課題番号	研究課題	提案代表者
22EXC301	糖転移酵素をプローブとした哺乳動物細胞 におけるゴルジ体ゾーンの解析	後藤　聡 教授 （立教大学）
22EXC302	遊離糖鎖によるアミロイド繊維形成抑制活性の解析	前田　恵 准教授 （岡山大学）
22EXC303	マルチスケール動態解析によるタンパク質の機能発現機構の解明	杉山　正明 教授 （京都大学）
22EXC304	Development of glycoproteomics technologies aimed at obtaining a comprehensive structural information	Kay-Hooi Khoo Distinguished Research Fellow (Academia Sinica)

22EXC305	Structural and dynamic study on ATPases involved in nucleosome dynamics	Ji-Joon Song Professor (Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST))
22EXC306	もやもや病責任遺伝子産物ミステリンの構造—活性—機能相関解明	森戸　大介 講師 （昭和大学）
22EXC307	超解像度顕微鏡を利用した細胞小器官の観察	加藤　薫 主任研究員 （産業技術総合研究所）
22EXC308	心筋バイオメカニクス制御機構における機械受容チャネルTRPC6とTRPC3の役割の解明	山口　陽平 助教 （旭川医科大学）
22EXC309	ミトコンドリア過剰分裂に着目した慢性疾患治療への応用研究	加藤　百合 助教 （九州大学）
22EXC310	受容体作動性Caチャネル阻害剤の腎機能に関する研究	坂口　怜子 講師 （産業医科大学）
22EXC311	FCSを用いたFibronectinおよびNodalタンパク質の細胞外空間における拡散動態の定量的解析	河西　通 特任助教 （東京大学）
22EXC312	探針走査型高速原子間力顕微鏡による、非クラシックカドヘリンの会合体形成の仕組みの解明	笠井　倫志 特任准教授 （岐阜大学）
22EXC313	種特異的な発声学習行動生成に関わるゲノム発現機能の解明	和多　和宏 教授 （北海道大学）
22EXC314	小胞体タンパク質品質管理因子によるジストログライカンのラミニン結合性O型糖鎖構造形成寄与への新奇分子機構の解明	蜷川　暁 助教 （神戸大学）
22EXC315	高濃度塩化グアニジニウム中の蛋白質残存構造の解析	桑島　邦博 名誉教授 （東京大学）
22EXC316	糖鎖の立体構造揺らぎの系統的解析	山口　拓実 准教授 （北陸先端科学技術大学院大学）
22EXC317	細胞内輸送に関わるタンパク質の潜在的基質の探索	鈴木　達哉 助教 （青森大学）
22EXC318	α4-ガラクトース転移酵素の哺乳動物細胞における細胞内局在の解析	鈴木　詔子 研究員 （名古屋市立大学）
22EXC319	新奇自己集合性ナノケージの構築と機能創出を指向したNMR構造解析	堂本　悠也 助教 （東京大学）
22EXC320	Working mechanism of antimicrobial peptides on bacterial membrane	Rita PY　Chen Research Fellow & Deputy Director (Academia Sinica)
22EXC321	細胞外刺激に伴う細胞間シグナル伝達機構の解明	雲林院　宏 教授 （北海道大学）

22EXC322	シャジクモ藻類ヒメミカヅキモにおける蛍光タンパク質を利用した分子動態解析	関本　弘之 教授 （日本女子大学）
22EXC323	ライブイメージングによるナノ・プロドラッグの生体内動態の解明	笠井　均 教授 （東北大学）
22EXC324	統合型超高速三次元ロボット顕微鏡システムの開発	木村　幸太郎 教授 （名古屋市立大学）
22EXC325	多様な生命現象を制御するmRNA代謝複合体の解明	稲垣　佑都 助教 （名古屋市立大学）
22EXC326	マウス神経管発生におけるWntの分泌の役割についての研究	大久保　直 准教授 （北里大学）
22EXC327	超解像顕微鏡を用いた核小体の構造と機能の研究	堀　優太郎 助教 （東京大学）
22EXC328	神経疾患・精神疾患関連タンパク質の溶液中分子病態解析	小川　覚之 講師 （獨協医科大学）
22EXC329	分子間相互作用解析によるバルトネラ血管新生因子BafAの受容体認識機構の解明	塚本　健太郎 講師 （藤田医科大学）
22EXC330	レム睡眠中枢細胞の進化的起源の解明	林　悠 客員教授 （筑波大学）
22EXC331	次世代抗体医薬品の実用化に向けた品質評価及び管理手法に関する技術的研究	木吉　真人 主任研究官 （国立医薬品食品衛生研究所）
22EXC332	機械感受性チャネルPiezo1の温度依存的分子メカニズムの検討	高山　靖規 講師 （昭和大学）
22EXC333	7回膜貫通型の温度受容体候補分子の培養細胞を用いた生理学的解析	久原　篤 教授 （甲南大学）
22EXC334	ハリネズミの全ゲノム決定と体毛の針状化に関わる遺伝子探索	二階堂　雅人 准教授 （東京工業大学）
22EXC335	糖タンパク質をターゲットとした大腸癌の新規バイオマーカーの開発とその発現機構の解明	志村　貴也 講師 （名古屋市立大学）
22EXC336	モグラ類のゲノム多様性解析による多様性の評価と集団成立の歴史に関する研究	長田　直樹 准教授 （北海道大学）
22EXC337	非対称均一糖鎖抗体の構造生物学的解析	眞鍋　史乃 教授 （星薬科大学）
22EXC338	ガングリオシド膜上におけるアミロイドβタンパク質の重合機構の解明	柳澤　勝彦 客員教授 （筑波大学）
22EXC339	三次元走査型顕微鏡観察技術を用いたシナプス結合の定量的微細構造解析法の確立とその応用	深澤　有吾 教授 （福井大学）
22EXC340	糖尿病性神経障害の温度感覚障害における行動変容とその分子機構の解明	笹島　沙知子 助教 （愛知学院大学）
22EXC341	多様な変異株に有効な新型コロナウイルス中和抗体の中和機構の解析	山本　瑞生 特任講師 （東京大学）

22EXC342	蛋白質工学と相互作用解析に基づく創薬研究	Caaveiro　Jose 教授 （九州大学）
22EXC343	イヌ変性性脊髄症の発症に関わるタンパク質の構造解析	古川　良明 教授 （慶應義塾大学）
22EXC344	マルチプレックス蛍光寿命イメージングによる並列・定量ライブイメージングの確立	佐藤　昌直 准教授 （北海道大学）
22EXC345	免疫調節活性を持つ複合糖質および関連化合物の構造·機能解析	藤本　ゆかり 教授 （慶應義塾大学）
22EXC346	JRABとその関連分子群によるアクチンダイナミクス制御機構の解析	坂根　亜由子 准教授 （徳島大学）
22EXC347	MicroED法を用いた結晶スポンジ法による微量試料の構造解析	佐藤　宗太 特任教授 （東京大学）
22EXC348	定量生物学と理論生物学の協働による細胞周期チェックポイントの独立制御の機構解明	望月　敦史 教授 （京都大学）
22EXC349	リン酸化サイトを一つにした単純化したKaiCを用いた、シアノバクテリア概日周期の解明	成田　哲博 准教授 （名古屋大学）
22EXC350	ノロウイルス様粒子の表面修飾についての分子機構	朴　龍洙 教授 （静岡大学）
22EXC351	ベータグルカン結合タンパク質のリガンド結合の物理化学的解析	山口　芳樹 教授 （東北医科薬科大学）
22EXC352	心筋型リアノジン受容体変異体のクライオ電子顕微鏡による立体構造解析	小川　治夫 准教授 （京都大学）
22EXC353	新規回転対称多量体タンパク質の人工設計	古賀　信康 教授 （大阪大学）
22EXC354	クライオ電子顕微鏡を用いたアミロイド線維の精密構造解析	矢木　真穂 講師 （名古屋市立大学）

ExCELLSプロジェクト研究

課題番号	研究課題	提案代表者
22EXC601	物質ー生命の境界探査	村田 和義 特任教授 （物質ー生命境界領域研究グループ）
22EXC601-1	リボソーム自己複製プロセスの構成的理解による物質と生命の境界探査	青木 航 助教 （京都大学）
22EXC601-2	極限環境に生息する極小微生物の生存戦略を分子的に理解する	酒井 博之 助教 （創価大学）
22EXC601-3	アミロイドの触媒作用に着想した人工蛋白質から明らかにする原始酵素活性の起源	真壁 幸樹 准教授 （山形大学）

22EXC601-4	巨大ウイルスが感染した細胞の細胞核ならびにウイルス工場に関する形態学的研究	武村 政春 教授（東京理科大学）

ExCELLS課題研究（シーズ発掘）

課題番号	研究課題	提案代表者
22EXC201	巨大ウイルスの複製・感染メカニズムならびに極限環境における生態的役割の解明	武村　政春　教授（東京理科大学）
22EXC202	極端な低体温時に体熱を保持・産生する機構の解析	山口　良文　教授（北海道大学）
22EXC203	可視光応答型ケージド化合物の二光子励起分解特性の評価	菊地　和也　教授（大阪大学）
22EXC204	非環状型人工核酸の分子認識特性の解明と人工分子の開発	神谷　由紀子　准教授（名古屋大学）
22EXC205	人工受容体システムによるWntシグナルの勾配形成とその応用	戸田　聡　助教（金沢大学）
22EXC206	脳神経細胞ネットワークの理解と人工再構築に向けて	木村　幸太郎　教授（名古屋市立大学）

ExCELLS課題研究（一般）

課題番号	研究課題	提案代表者
22EXC501	乾眠機構の解明を基軸とした生命の極限環境適応戦略の探究	荒川 和晴　教授（慶應義塾大学）

連携研究

課題番号	研究課題	提案代表者
22EXC101	高速原子間力顕微鏡を基盤とした生命構成要素のマルチモーダル・マルチスケール動態解析技術の開発	内橋 貴之　教授（名古屋大学）
22EXC102	生体情報処理のデータ駆動的解読と数理モデリング	本田 直樹　教授（広島大学）
22EXC103	生命システム理解に向けたネオ生命体創成を可能とする染色体工学技術の開発	香月 康宏　教授（鳥取大学）

22EXC104	細胞のまるごとモデリング	海津 一成　上級研究員 （理化学研究所）

2022 年度 ExCELLS リポート

2023 年 4 月発行

大学共同利用機関法人
自然科学研究機構
生命創成探究センター

愛知県岡崎市明大寺字東山 5-1
電話： 0564-59-5201
ホームページ： http://www.excells.orion.ac.jp

大学共同利用機関法人　自然科学研究機構　生命創成探究センター

〒444-8787　愛知県岡崎市明大寺町字東山５-１
http://www.excells.orion.ac.jp