



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

# 2023 EXCELLS リポート

# 2023年度 ExCELLSレポート

自然科学研究機構  
生命創成探究センター

## 2023年度 ExCELLSレ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。

今年度は、創成研究領域では、ExCELLS連携研究/生命分子動態計測グループを担当されていた内橋貴之客員教授が、2023年6月より新たに生命分子動態計測グループとして活動を開始しました。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、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、回転式ナトリウムポンプの中間構造を明らかにするなどの成果が得られました。

さらに、2023年度も引き続き、学際的な異分野融合研究を推進するために、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推進し、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新たに、「オルガネラの時空間アトラス編纂」を開始しました。また、連携強化プラットフォームではスピン生命科学ユニットと量子生命科学ユニットが発足しました。前者では、生理学研究所が中心となって採択した文部科学省・学際領域展開ハブ形成プログラム「分子・生命・生理科学が融合した次世代新分野創成のためのスピン生命フロンティアハブの創設」の一翼として分子科学研究所等と共に活動を開始し、後者では東京大学物質科学研究所が代表する文部科学省・学際領域展開ハブ形成プログラム「マルチスケール量子ー古典生命インターフェース研究コンソーシアム」に参加し活動を開始しました。また、本年度は新型コロナウイルス感染症の影響も低減され、ExCELLSシンポジウムやExCELLSセミナーやアウトリーチ活動は、適宜オンライン、オンラインを使い分け、活発に実施しました。次代を担う若手が主体的に企画・運営した研究集會も盛況でした。

2023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。本レポートを通じてExCELLSの活動をご高覧いただければ幸いです。

アストロバイオロジーセンター



- 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



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
- 生命分子動態計測グループ
- 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
- バイオフィotonics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
- 金属生命科学研究所グループ

- 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

- 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	2023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	生命分子動態計測グループ	14
1-3	生命分子動態シミュレーション研究グループ	18
1-4	生体分子相互作用計測グループ	20
1-5	生命分子動秩序創発研究グループ	22
1-6	バイオフィotonics研究グループ	24
1-7	心循環ダイナミズム創発研究グループ	28
1-8	認知ゲノム研究グループ	30
1-9	発生シグナル創発研究グループ	32
1-10	神経分子動態生物学研究グループ	35
1-11	金属生命科学研究グループ	38
1-12	神経ネットワーク創発研究グループ	40
1-13	生命分子創成研究グループ	43
1-14	定量生物学研究グループ	45
1-15	生命時空間制御研究グループ	48
1-16	糖鎖構造機能解析グループ	50
1-17	温度生物学研究グループ	52
	連携研究グループ	
1-18	細胞シミュレーション研究グループ	56
1-19	染色体工学研究グループ	58
1-20	理論生物学研究グループ	59
2.	極限環境生命探査室	
2-1	深海・地下生命研究グループ	63
2-2	極限環境生命分子研究グループ	65
2-3	極限環境耐性研究グループ	67
2-4	物質-生命境界領域研究グループ	69
3	ExCELLS イベント	72
4	共同利用研究	76

# 1 2023年度 構成員一覽

# 2023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]

太田 裕作 (特任助教)

### 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)

### 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 ~2023.11.30)

大多和克紀 (総研大生)

鈴木日奈子 (特別共同利用研究員)

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 ~2024.1.7)

齋藤 泰輝 (特任研究員)

立尾 清悟 (特任研究員)

岩崎 美雪 (研究員)

関 健仁 (総研大生 ~2024.1.31)

保科 明 (特別共同利用研究員)

中野 里音 (特別共同利用研究員)

磯野裕貴子 (特任専門員)

西尾 美穂 (技術支援員)

福富 幸代 (事務支援員)

### バイオフィotonics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)

李 明亮 (日本学術振興会外国人特別研究員  
~2023.09.30)

(特任助教 2023.10.01~)

渡我部ゆき (技術職員)

坂本 丞 (特任研究員)

安宅 光倫 (特任研究員 2023.04.01~)

張 菁圃 (日本学術振興会特別研究員  
2023.04.01~)

中田 開人 (総研大生)

廣 蒼太 (総研大生)

土屋 加奈 (技術支援員)

渡邊 真規 (技術支援員)

河内 美輪 (技術支援員 ~2023.06.15)

下村未代子 (技術支援員)

長村 礼花 (事務支援員 2023.08.01~)

### 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)

Tang Xiaokang (総研大生)

Zhou Liuchenzi (総研大生)

藤森 仁美 (技術支援員 2023.12.1~)

大村 幸恵 (技術支援員)

赤司 育子 (技術支援員)

認知ゲノム研究グループ

郷 康広 (教授 (兼任))  
辰本 将司 (特任研究員)  
野口 京子 (技術支援員)

西海 望 (学振研究員)

三木俊太郎 (特別訪問研究員)

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)

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 ~2023.6.30)

(研究員 2023.7.1~)

畠山 宙大 (技術支援員 ~2023.9.30)

Tran,Hong Nguyen (技術支援員)

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)

野畑 竜子 (事務支援員)

生命分子創成研究グループ

古賀 信康 (教授 (兼任))

小杉 貴洋 (助教)

鈴木 規子 (技術支援員)

鈴木 博子 (事務支援員)

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 (特任研究員)

吉田 将 (総研大生)

岡崎摩利矢 (総研大生)

近藤 慈美 (技術支援員)

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)

杉山 博則 (日本学術振興会特別研究員)

平野 咲雪 (日本学術振興会特別研究員)

酒井啓一郎 (日本学術振興会特別研究員)

井上 紘一 (日本学術振興会特別研究員)

Gembu Maryu (特別訪問研究員)

尾納 隆大 (技術職員)

向井 正哉 (総研大生)

鶴岡 樹 (総研大生 ~2023.9.30)

(技術支援員 2023.10.1~)

伊藤 冬馬 (総研大生)

遠山 藍夏 (総研大生)

中島早智也 (特別実習生)

海老根映美 (研究員)

後藤 瑤子 (研究員)

小野田香織 (技術支援員)

金属生命科学グループ

青野 重利 (教授)

東田 怜 (特任研究員)

Nam Dayeon (特任研究員)

中根 香織 (事務支援員 ~2023.9.30)

野村 潤子 (事務支援員 2023.10.1~)

川口 律子 (事務支援員 2023.10.1~)

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)

梶岡 拓己 (特任助教)

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)



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)  
曾我部隆彰 (准教授)  
加塩麻紀子 (特任准教授)  
丸山 健太 (特任准教授 ~2023.7.31)  
齋藤 茂 (助教 ~2023.6.30)  
(准教授 (兼任) 2023.7.1~)  
福田 直美 (技術職員)  
水藤 拓人 (特任研究員 ~2023.5.31)  
(特任助教 2023.6.1~2023.11.30)  
佐藤 翔馬 (特任助教)  
齋藤くれあ (特任研究員 ~2023.11.30)  
Deng Xiangmei (総研大生 ~2023.9.30)  
(特任研究員 2023.10.1~)  
Lei Jing (特任研究員)

Aliyu Mudassir Magaji (総研大生)  
山中陽なた (総研大生 2023.4.1~)  
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 ~2023.10.31)  
小西 深恵 (技術支援員 2024.3.1~)  
伊藤 嘉美 (事務支援員)

細胞シミュレーション研究グループ

海津 一成 (客員准教授)  
渡部 匡己 (特任准教授)

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)  
山崎匡太郎 (特任助教 2023.4.1~)

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 ~2023.6.30)  
村木めぐみ (研究員)

渡邊 佳恵 (事務支援員 2023.12.1~)

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)  
武藤 久 (ExCELLS フェロー 2023.4.1~)

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] ~2024.1.7)

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 ~2023.11.30)

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 ~2023.4.30)  
BURTON SMITH, Raymond Nathaniel (特任助教)  
陳 林 (研究員 ~2023.8.31)  
島田 雄斗 (研究員 2023.6.1~)  
平賀健太郎 (研究員 2023.9.1~)  
LEE, Yuan-E (研究員 2023.9.22~)  
渡邊 凌人 (総研大生)  
角田 潤 (総研大生)  
肥田 宗政 (技術支援員)  
香山 容子 (技術支援員)  
池田 充 (技術支援員)  
河口 美江 (事務支援員)  
横辻 雅世 (技術支援員 2023.4.1~)

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)

清水 智樹（特任准教授/研究連携コーディネータ  
2023.11.1～）

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）

大塚ひとみ（事務支援員 2023.4.1～）

宮本 紗希（事務支援員 2024.3.16～）

#### その他

岡田 知（事務支援員）

笠原 裕子（事務支援員 2023.7.1～）

## 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

東島 眞一（教授）[兼任]

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。胚盤胞の構成細胞を標識した共焦点レーザー顕微鏡画像から細胞ごとのマーカー発現量を定量し、胚盤胞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、カンクイザルの胚盤胞期胚の形態形成において胚盤胞を構成する個々の細胞がどのような経路を辿り、最終的にどの位置を占めるかについての詳細について解析した。胚盤胞細胞群を複数の細胞種マーカーで蛍光標識した生体について撮影した一連の3D画像からそれらの位置を深層学習によって検出・分類したデータベースを構築した。これをもとに胚盤胞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、機能的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）[併任]

researchmap: <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>

太田 裕作（特任助教）

researchmap: <https://researchmap.jp/yusakuhta>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-3332>

## 1-2 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) コラーゲン線維の解離過程の観察（獨協医科大学・小川 講師）

エーラス・ダンロス症候群（Ehlers-Danlos syndrome: EDS）は皮膚、関節、血管など全身的な結合組織の脆弱性に基づく遺伝性疾患であり、コラーゲン分子あるいはコラーゲン成熟過程に関与する酵素の遺伝子変異に基づいている。遺伝子変異により生じた変異コラーゲン分子のどのような質的・構造的変化が病態や重症度を規定するのか、詳細は不明である。そこでコラーゲンタンパク質関連タンパク質の分解挙動を高速 AFM で解析することを目的に実験を行った。まず、マイカ基板上でコラーゲン線維をイメージングし、67nm の周期構造を観察できることを確認した。イメージング中に酢酸を添加すると、線維は瞬時に糸状に解離し、この過程で周期構造が失われることがわかった。また、異なる濃度のグルコースオキシダーゼ（GOx）で処理したコラーゲン線維を観察したところ、GOx の濃度が増すにつれて線維の周期構造は失われるが、明確な線維状の特性は維持されることがわかった。今後変異体との比較を行い、コラーゲン線維の脆弱性と疾患との相関を明らかにしていく。

a-2) キネシン 6 量体の運動観察（分子科学研究所・飯野教授）

キネシンは微小管上を歩行するモータータンパク質で、通常は 2 つのモーター領域を持つダイマーで機能する。通常、キネシンは主に単一のプロトフィラメントに沿って歩行し、隣接するフィラメントに移り変わる頻度は低いと考えられている。6 つのキネシンモーター領域を人工的に結合した 6 量体キネシンを作製し、多脚キネシンの運動性がどのように変化するかを高速-AFM で計測した。天然の 2 量体キネシンとは対照的に、6 量体キネシンはしばしばプロトフィラメントを切り替え、一般的によりカオス的な動きの軌道を示しながら、2 量体キネシンよりも遅く移動する様子が見られた。また、このような off-axis 運動によって 6 量体キネシンでは 2 量体キネシンよりも容易にチューブリンの欠

落等の微小管構造欠陥を回避して運動できることがわかった。

a-3)  $\alpha 6/\alpha 7$  ヘテロリングの可視化 (ExCELLS・加藤教授、名古屋市立大学・矢木准教授)

20S プロテアソームの構成因子である  $\alpha 7$  サブユニットは 7 量体のリングや 14 量体のダブルリング構造を形成する。しかし、 $\alpha 7$  は  $\alpha 6$  と共存することで、7 量体のヘテロリングを形成することができると知られている。GFP を融合した  $\alpha 7$  を利用することで、高速 AFM 観察によりヘテロ 7 量体の量論比決定を試みた。高速 AFM で  $\alpha 6/\alpha 7$  ヘテロリングを観察したところ、 $\alpha 6$  と  $\alpha 7$  を識別することはできないことを確認した。次に  $\alpha 6$  と  $\alpha 7$ -GFP を観察すると、 $\alpha 7$  ユニットの隣に GFP が観察でき、これによりリング内の  $\alpha 7$  ユニットの位置と数を決定することが可能になった。

a-4) セルロース/キサラン ブレンドフィルムの観察 (Prof. Spirk, Graz University of Technology, Austria)

キサランは木材に豊富に存在する多糖類でバイオ燃料の原料となるが、バイオ燃料として利用するためには、酵素による分解が必須である。モデル酵素としてエンドキサナーゼを使用し、セルロース、キサラン、リグニン (木材の主要成分) で作られたブレンドフィルムの分解過程を探針走査型高速 AFM で観察した。キサナーゼを添加すると、全てのブレンド膜でキサランが連続して分解され、最終的に表面のキサランがすべて分解されることがわかった。興味深いことに、キサナーゼがフィルム内のリグニン粒子に動的に結合することが判明した。これは、リグニンがキサナーゼを部分的に捕捉することでキサランの分解を遅らせる能力を持っていることを示唆している

a-5) 脂質相分離の観察 (ExCELLS・加藤 教授、九州大学・谷中 講師)

温度可変高速 AFM を用いて DMPC/HCC 膜の温度依存的な相分離挙動を調べた。昇温により脂質膜が相分離し、室温まで冷やすと単一相に戻ることを確認した。さらに、観察中に DMPC:HCC-1 と DMPC:HCC-1-GalNAc にレクチンを添加したが、いずれの相にも結合は確認できなかった。脂質相の一方が疎水性であると考えられたので、疎水性タンパク質ハイドロフォビンを添加したが、やはり結合は確認できなかった。一方で、アミロイド  $\beta 40$  線維を添加すると、相分離が瞬時に解消される効果があった。今後、異なるバッファー条件 (アミロイド  $\beta 40$  の保存に通常使われる KPi など) が相分離の消失を引き起こすかどうかを調べる予定である。さらに、アミロイド  $\beta 42$  のモノマー、オリゴマー、フィブリルの添加も試みる。

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) JRAB 液滴と F-アクチンフィラメント束のマルチモーダルイメージング (徳島大学・坂根 准教授)

液液相分離により形成された junctional Rab13-binding protein (JRAB) 関連タンパク質から形成される液滴の力学的特性を調べた。蛍光顕微鏡で GFP を融合した JRAB により形成される液滴を確認し、同時に高速 AFM で力学特性のマッピングを行った。その結果、ACTN4 の添加は弾性率を大きく変化させないが、Rab13 の添加は弾性率を増加させることが明らかになった。また興味深いことに、液滴を F-アクチンと混合すると、すべての場合 (未修飾、+ACTN4、+Rab13) で弾性率が有意に増加する事がわかった。

b-2) アミロイド  $\beta$  40 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  $\beta$  40 線維の成長曲線の各段階を複合機で観察したところ、成長初期段階でも線維が形成されており、それらが蛍光を発することが確認された。個々の線維を注意深く調べた結果、蛍光が弱く見える異なる構造 (異なるらせんピッチ) の線維が存在することが明らかになった。さらに、洗浄および KOH 処理したガラス基板へのアミロイド  $\beta$  線維の固定を改善する方法を検討し、バッファをミリ Q 水から PBS に変えることで、線維の固定に大きな影響を与えることがわかった。アミロイド  $\beta$  40 の成長曲線に匹敵する高い線維濃度での蛍光と線維構造および密度の関係を引き続き調べる予定である。

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

大腸菌の分裂過程における個々の菌の硬さマッピングを行った。15 個の異なる細胞分裂イベントを観察した結果、分裂部位の硬直化が頻繁に観察され、分裂プロセスに固有の特徴であることが確認された。広範な接触力学的解析を行った結果、分裂過程における凹凸の変化が弾性率に与える影響はごくわずかであることがさらに確認された。このことから、分裂面の硬化は分裂過程に関係しているという結論に達した。さらなる観察から、バクテリアが損傷して破裂すると、その剛性が急激に低下することも明らかになり、これは内圧の解放を示唆している。この方法はバクテリア細胞のツルゴール圧を直接測定できる可能性がある。

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

高速 AFM/蛍光顕微鏡複合機のフォースマッピング機能を用いて、エーテルリン脂質 (ePL) 組成を変更したショウジョウバエ S2R+細胞の弾性率をマッピングした。光学顕微鏡で基板上の細胞の位置を特定し、細胞内の特定の位置を選択することが可能となった。野生型細胞とオクタデカノイルグリセロール (18-AG) で修飾した細胞を比較したところ、修飾細胞は弾性率の増加 (9.4kPa から 240kPa へ) を示し、細胞の張力に対する ePL の明確な効果を示した。このことから、ePL は PIEZO1 や TRPA1 などの感覚タンパク質の活性や感受性に影響を与える可能性があることがわかった。

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。

内橋 貴之 (客員教授)

researchmap: <https://researchmap.jp/read0201712>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0263-5312>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=BoBqnIAAAAAJ&hl=ja>



GANSER Christian (特任助教)

researchmap: <https://researchmap.jp/820321>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5558-3026>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?hl=ja&user=JuMz3TIAAAAJ>

### 1-3 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) ポリフェノールによるアミロイド  $\beta$  フラグメント凝集阻害効果の解明
- b) 新しい粗視化モデルによるアミロイド線維形成のモンテカルロシミュレーション法の開発
- c) アルギニンによるポリグルタミンタンパク質の凝集阻害効果を解明する分子シミュレーション
- d) 生体膜上の流れを再現する分子動力学シミュレーション手法の開発

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) ポリフェノールによるアミロイド  $\beta$  フラグメント凝集阻害効果の解明

アルツハイマー病はアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) ペプチドの凝集体が原因で発症する。ポリフェノールは  $A\beta$  ペプチドの凝集を阻害する効果がある。我々はレプリカ置換ソリュートテンパリング法を  $A\beta$  フラグメントとポリフェノールの系に適用して、凝集阻害のメカニズムを明らかにした。ポリフェノールにはミリセチン、ロスマリン酸の二種類を用いた。まず、ミリセチンやロスマリン酸が相互作用することで、 $A\beta$  フラグメントで分子間  $\beta$  シートを形成する残基が減少することを示した。ミリセチンのグルタミン酸は  $A\beta$  フラグメントの親水性残基と、フェニルアラニンは  $A\beta$  フラグメントの疎水性残基と相互作用をすることが見られた。一方、ロスマリン酸は、 $A\beta$  フラグメントのグルタミン酸およびリジンと親水性相互作用をすることがわかった。このことから、ミリセチンとロスマリン酸は異なるメカニズムで  $A\beta$  フラグメントの凝集を阻害していることを明らかにした。

b) 新しい粗視化モデルによるアミロイド線維形成のモンテカルロシミュレーション法の開発

アミロイド線維が伸長する過程は全原子モデルによるシミュレーションの時間スケールよりはるかに長い。そこでアミロイド線維伸長過程をシミュレーションするための粗視化モデルを提唱した。このモデルではタンパク質1分子を1つの球で表し、格子点上を移動する。一次元方向にこの球が吸着することでアミロイド線維の伸長を表す。この手法を用いて、 $A\beta$  ペプチドのアミロイド線維が一方向にしか伸長しないこと、伸長する局面と一時停止する局面があること、などの実験結果を再現することができた。

c) アルギニンによるポリグルタミンタンパク質の凝集阻害効果を解明する分子シミュレーション

ポリグルタミンタンパク質はグルタミンの繰り返しが異常に拡張したもので、ハンチントン病などのポリグルタミン病を引き起こす。これまでの実験研究から、アルギニンがポリグルタミンタンパク質の凝集を抑制することが明らかになっている。我々は、アルギニンのポリグルタミンタンパク質凝集抑制機構とアルギニンだけが凝集抑制効果を持つ理由を明らかにするために、レプリカ置換分子動力学シミュレーション

ュレーションを行った。その結果、アルギニンは同じく正電荷を持つリジンに比べてポリグルタミンタンパク質とよく水素結合を形成することが分かった。このことがアルギニンのポリグルタミンタンパク質凝集抑制機構を解明するうえでカギになると考え、さらに詳細な解析を進めている。

d) 生体膜上の流れを再現する分子動力学シミュレーション手法の開発

生体膜表面上に血液やリンパ液の流れがあるとそこでタンパク質の凝集が促進されることが最近明らかになった。しかし、その機構は分かっていない。そこで、生体膜表面で溶液の流れを発生させるための非平衡分子動力学シミュレーション法を開発した。この手法では生体膜の重心をラグランジュ未定乗数法で固定しながら、生体膜上の溶液には一定の加速度を加えることで生体膜上の流れを作り出している。この手法を用いてジミリストイルホスファチジルコリン (DMPC) 二重膜上の NaCl 溶液の流れのシミュレーションを行った。その結果、系内の温度を一定に保ちながら溶液に放物線状の流れ場を作ることに成功した。また、DMPC 二重膜の重心は固定されながらも揺らぎを生じさせることができた。

- 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。

奥村 久士 (准教授)

researchmap: <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)

researchmap: <https://researchmap.jp/sgitoh>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2638-663X>

## 1-4 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することが可能である。そのため、生体高分子複合体の質量を高い精度で決定でき、その質量に基づいた解析により複合体の化学量論の決定や結合分子の同定に大きな威力を発揮する。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 システムが導入されており、共同利用研究での運用を本グループが担っている。

近年、Native MS が取り組むべき分析としてヘテロ性が一つのキーワードとして挙げられており、我々のグループも高度なヘテロ性をもつ生体高分子複合体の分析手法の確立を目指している。その中でも特に難度の高い分析対象が、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 タンパク質複合体である。Kai タンパク質はそのヘテロ性が Kai 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、非常に多くの考慮すべき分子種の存在が分析を困難なものとする。そこで、我々は生命分子動秩序創発グループ（加藤グループ）のもつ高い同位体標識技術と、高分解能 Native MS が可能な Orbitrap を Analyzer としてもつ質量分析装置を組み合わせることによりその克服を目指している。その結果、ヘテロ KaiC 六量体の KaiA および KaiB との相互作用解析、そしてそれぞれの分子種のヌクレオチドの状態の決定が可能になってきている。今後は Kai タンパク質複合体の ABC 三者複合体の解析や、KaiC 六量体間のサブユニット交換の有無の決定を視野に入れて研究を発展させる。

その他、核酸の分子同定、免疫系タンパク質およびレクチンの分子認識の解析、人工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。特にレクチンの分子認識の解析である Dectin-1/Laminarin の複合体解析では、高分解能 Native MS によりおよそ 5000 Da の質量範囲に 30 分子種の複合体を捉えることに成功し、複合体の化学量論や結合する Laminarin の鎖長依存性の解明を進めている。

今後、グループとしてより大きく複雑な生体高分子の分析への対応を進めていく。ウイルス粒子のような超分子の解析に威力を発揮する CDMS、多分子種の分析に強い SEC-Native MS などの技術導入を通じて分析技術を高度化していく方針である。

- 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。

内山 進（客員教授）

researchmap: <https://researchmap.jp/read0090387>

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

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

## 1-5 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））

1) 専門領域：生物物理学、生命分子科学

2) 研究課題：

- a) 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
- b) 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

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 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

多ドメインタンパク質は、それを構成するドメインの空間的な再配置によって、協調的な分子間相互作用とアロステリックな活性調節を達成し、複雑な機能を発現している。本年度は、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ (PDI) のドメイン配置の変化を利用して細胞内の酸化還元環境を反映する FRET バイオセンサーを設計・創成した（定量生物学研究グループ、計算科学研究センター・岡崎圭一博士との共同研究）。また、高速原子間力顕微鏡を用いて抗体医薬と Fc $\gamma$  レセプターの相互作用を定量評価する方法を確立した（生命分子動態計測グループとの共同研究）。

さらに、ExCELLS 共同利用研究として以下の国際共同研究を展開し、成果発信を行った。

- ・ ヒト由来のヒストンシャペロンの動的構造解析を通じたサブユニット間のコミュニケーション機構の解明（韓国科学技術院・Ji-Joon Song 博士、生命分子動態計測グループとの共同成果）
- ・ 高密度に糖鎖修飾を受けた受容体型タンパク質チロシンホスファターゼ  $\alpha$  の構造ダイナミクスの解明（中央研究院、糖鎖構造機能解析グループ、生命分子動態計測グループとの共同成果）
- ・ 抗菌ペプチドの膜破壊作用の直接可視化による抗菌メカニズムの解明（中央研究院・Rita P.-Y. Chen 博士、生命分子動態計測グループとの共同成果）
- ・ HIV-1 逆転写酵素との阻害剤の複合体の高次構造の評価（カセサート大学・Kiattawee Choowongkomon 博士との共同成果）

b) 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

糖鎖修飾の舞台としてのゴルジ体に着目し、その微細構造の時空間ダイナミクスと糖タンパク質の輸送経路を探究するための研究を行っている。本年度はこの目的に向けて、糖鎖構造機能解析グループとの連携のもとで、以下の技術基盤を構築した。

- ・ 走査電子顕微鏡技術によるゴルジ体の微細形態の観察と糖転移酵素のマッピング（旭川医科大学・甲賀大輔博士との共同研究）

- ・ 超解像顕微鏡による糖転移酵素のゴルジ体内の局在解析（理化学研究所・戸島拓郎博士との共同研究）
- ・ 近接依存性標識およびゴルジ体断片分画を用いた糖転移酵素を取り巻く分子ネットワークの同定さらに、ヒトの糖鎖修飾に関する網羅的・体系的な情報取得を目指す「ヒューマングライコームプロジェクト」に参画して、糖鎖の精密構造解析と生合成アトラスの構築に着手した。

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。

加藤 晃一（教授）

researchmap: <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））

researchmap: <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））

researchmap: <https://researchmap.jp/yanaka>

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3513-5701>

Google Scholar: <https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=R2rx6NAAAAAJ>

## 1-6 バイオフィotonics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）

坂本 丞（特任研究員）

李 明亮（日本学術振興会外国人特別研究員、特任助教）

張 菁圃（日本学術振興会外国人特別研究員）

安宅 光倫（特任研究員）

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
- c) 概日リズム中枢を司る神経回路の光イメージング
- d) 哺乳類冬眠の時間制御機構の解明
- e) 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。本年度は従来の高分子超薄膜と UV 効果レジンを用いることによって、従来手法の課題であった覚醒下マウスを長期間に渡り観察可能な観察窓の作成に成功した、原著論文として出版した (Takahashi, et al., Commun. Biol., 2024, 岡村他「バイオマテリアル」2023)。



#### b) 二光子スピニングディスク共焦点顕微鏡

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局限されるため、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、ヒトやタバコの培養細胞からシロイヌナズナといった組織・個体レベルまでの様々な生体試料の三次元動態観察に供された。また、本年度は本法に液体レンズによる軸方向のスキャン機構を導入した正立型の体積イメージングシステムを構築した。これを用いて、マウス大脳皮質の深部において複数の神経細胞の3次元位置情報とともに *in vivo* カルシウムイメージングが行えることを実証した (Ataka et al., Biomed. Opt. Express. 2024)。

#### c) 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、視交叉上核の神経細胞における細胞内小器官内のカルシウム動態の可視化解析を行い、核内における概日カルシウムリズムを見だし、そのカルシウム流入経路を同定した (Hiro et al., Front Neurosci. 2023)。

#### d) 哺乳類冬眠の脳内制御機構の解明

哺乳類の冬眠は、21世紀の生命科学の分野で未解決のまま残された大きな謎の一つである。現在、ExCELLS 計画研究(冬眠)のサポートを受け、哺乳類の冬眠の本質を構成する冬眠・休眠を担う分子-細胞-組織-個体レベルの作動原理を、光計測技術や遺伝子工学技術などを駆使して解明することを目指しており、低温環境下における概日時計の解析、脳における温度感知と産熱のメカニズム、体温とグルコース代謝の関係に関する研究などが遂行中である。本年度は、様々な温度環境下で概日時計中枢のリズムを *in vitro* で測定したところ、概日時計中枢の神経細胞は15度程度の低温で停止し、35度への復温によりリズム位相がリセットして再開することを見いだした (Enoki et al., iScience, 2023)。

#### e) 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、東北大学多元研・佐藤俊一教授、小澤祐市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., PLOS ONE, 2023)。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。これら成果について解説を学術誌で公刊した (大友他、分光研究、2023 ; 坂本他「医学のあゆみ」2023)。また、超解像二光子観察のための別のアプローチとして、画像解析による超解像法 SRRF の 2 光子顕微鏡観察への適用 (2P-SRRF) を進めた。撮像・画像処理条件を最適化することでアーティファクトを抑制し、固定脳組織深部、さらには in vivo 観察でナノスケールの樹状突起スパイン形態が観察可能であることを実証した (Tsutsumi et al., Front. Cell. Neurosci. 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。

根本 知己 (教授)

researchmap: <https://researchmap.jp/read0096725>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6102-1495>

Google Scholar: <https://scholar.google.co.jp/citations?user=3IILtqsAAAAJ&hl=ja>

榎木 亮介 (准教授)

researchmap: <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))

researchmap: <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](https://scholar.google.com/citations?view_op=list_works&hl=ja&user=6AKfcToAAAAJ)

石井 宏和 (助教)

researchmap: <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)

researchmap: [https://researchmap.jp/Motosuke\\_T](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)

researchmap: <https://researchmap.jp/jsakamoto>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2295-0659>

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

李 明亮（日本學術振興会外国人特別研究員、特任助教）  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3639-8439>

張 菁圃（日本學術振興会外国人特別研究員）

安宅 光倫（特任研究員）

## 1-7 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) Echinochrome A による心筋保護作用の解明
  - b) 超硫黄分子による NO 分解代謝制御を介した心保護機構
  - c) Echinochrome A による心筋保護作用の解明
  - d) 新型コロナウイルス感染症における心筋障害のメカニズムの解明

### 3) 研究活動の概略と主な成果：

#### a) 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。単離心筋細胞を用いた実験において、低酸素刺激による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、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。Ech-A は硫化水素と直接反応してその代謝を促進する活性を有することも明らかにしつつある。

#### b) 超硫黄分子による NO 分解代謝制御を介した心保護機構

アルコール脱水素酵素 5 (ADH5) は NO シグナルを抑制する S-ニトロソグルタチオン (GSNO) 還元酵素活性とホルムアルデヒドを無毒化するホルムアルデヒド脱水素酵素活性を併せ持つ二機能性酵素であるが、両酵素活性を制御する分子メカニズムは未だ不明である。今回、超硫黄分子は「超硫黄触媒反応」を介して ADH5 の GSNO 還元酵素活性を担っていることを明らかにした。この超硫黄触媒反応に関与するシステイン 174 番に変異を加えた Adh5 C174S マウスは NO の生物学的利用能が高まることで心機能が向上することを見出した。

#### c) 非アルコール性脂肪肝炎における P2Y6R の関与

P2Y6R は炎症促進性の G タンパク質共役型受容体であり、腸炎症や心線維化に関与することをこれまでに見出してきた。今回、炎症と線維化を特徴とする非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に P2Y6R が関与するかについて検討を行った。ヒトゲノムデータベース解析から、NASH 患者では P2Y6R の発現が増加することが予想された。そこで、P2Y6R 欠損マウスと NASH 病態モデルを掛け合わせ、肝機能の評価を行った。しかしながら、野生型マウスと P2Y6R 欠損マウス間で肝機能に優位な変化が見られな

ったことから、P2Y6R は NASH の進行に関与しないことが明らかとなった。

d) 新型コロナウイルス感染症における心筋障害のメカニズムの解明

これまで、COVID-19 感染後の心機能障害が報告されていた。精製スパイクタンパク質を用いた SARS-CoV-2 偽感染 in vitro モデルにて、心筋細胞へのスパイクタンパク質の取り込みが活性酸素種産生を誘導し、心機能障害、ミトコンドリア機能障害を引き起こすことを明らかにした。また、COVID-19 治療薬として使用されていたレムデシビルにおいて報告されていた洞性徐脈や QT 時間延長といった心機能への副作用が、レムデシビルによるウロテンシン受容体の活性化によるものであることを見いだした。

- 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)

researchmap: <https://researchmap.jp/read0057226>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2587-5458>

西村 明幸 (特任准教授)

researchmap: <https://researchmap.jp/nishi47>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2309-3994>

## 1-8 認知ゲノム研究グループ

郷 康広（教授（兼任））

1) 専門領域：ゲノム科学、神経科学、生物情報科学

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。2023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遺伝子において、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（集団アレル頻度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。また、マーモセットの持続的繁殖・安定供給のための海外産マーモセット遺伝子資源の導入に向けて、米国NIHから輸入された精子サンプル2個体と輸入精子を用いて得た産仔1個体の全ゲノム解析を行い、国内飼育マーモセットと遺伝的バックグラウンドを比較した。その結果、米国NIHのマーモセットは国内マーモセットとは明確に異なる遺伝的バックグラウンドを持つこと、得られた産仔において遺伝的多様性の向上（ヘテロ接合度の上昇）が認められた。

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、約10万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との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。

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、新生児壊死性腸炎の腸管免疫反応に関する1細胞遺伝子発現解析（*Pediatr Surg Int*, 2023）、インドネシアスラウェシ島ポソ湖の固有種のメダカ属に関する生物地理学的研究（*J Evol Biol*, 2023）、有袋類ポッサムの新規ゲノム解析研究（*Nat Commun*, 2023）、歌鳥の歌学習過程における個性創発の脳内分子メカニズムの解析（*PNAS*, 2024）を論文として公表した。

- 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。

郷 康広（教授（兼任））

researchmap: <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>

## 1-9 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、細胞外に分泌された Wnt3a がどのように輸送され、組織内の Wnt シグナル分布を制御するかという問題に注目した。我々は培養細胞から分泌された Wnt が自らもしくは細胞外タンパク質である sFRP2 との間で複合体を形成し、このような複合体形成が Wnt 輸送に重要であることを既に報告している。その一方で、Wnt は分泌小胞のエキソソームに取り込まれて細胞外を輸送されるというモデルが提唱されている。そこで、Wnt3a/sFRP2 複合体とエキソソームの関連性を、培養細胞とアフリカツメガエルの初期胚を用いて検討した。その結果、Wnt3a/sFRP2 複合体が一旦細胞に取り込まれた後に、その一部がエキソソームとともに細胞外に分泌されることが明らかになった。Wnt 複合体が細胞に取り込まれる際には、Wnt 受容体である Frizzled や細胞膜表面にあるヘパラン硫酸が必要であったことから、複合体から解離した Wnt がこれら分子と結合した後に細胞内に取り込まれるものと考えられた。また、Wnt3a は sFRP2 と類似のタンパク質である sFRP3 や sFRP4 とは複合体形成を形成せず、sFRP3 や sFRP4 はエキソソームによる Wnt3a の分泌を亢進しなかった。さらに、sFRP2 と複合体を形成できない Wnt3a 変異体もエキソソームによる Wnt3a の分泌を亢進しなかった。以上の結果をもとに、sFRP2 と複合体を形成した Wnt が細胞表面上の Frizzled やヘパラン硫酸を介して細胞内に取り込まれた後に、エキソソームによって細胞外に再分泌されるというモデルを提唱した。このような分泌システムの変換は、組織内での Wnt の拡散距離を制御する上で重要な役割を果たすのではないかと推測された。



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行っている。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の詳細について解析を進めた。その結果、極性化分子と Wnt との相互作用によって隣り合う細胞間で極性化分子の分布の偏りが生まれ、さらにその偏りがポジティブフィードバックにより増大される仕組みを明らかにするとともに、そのプロセスにおいて細胞膜上のヘパラン硫酸の糖鎖修飾が重要であることを明らかにした。

#### 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という問題に取り組んできた。これまでに、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、それらを論文としてまとめ今年度に発表した。

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来た。この変異体の原因遺伝子が Greatwall という細胞分裂期の進行に重要な PP2A の機能を制御するキナーゼであったことから、組織からの細胞の遊離と細胞分裂期の関係性を中心に検討を行った、その結果、この変異体における細胞分裂の異常が細胞の遊離を引き起こしている可能性が強く示唆され、正常な細胞分裂の進行が組織のインテグリティの維持において重要であることを提唱した。

- 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。

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)

researchmap: <https://researchmap.jp/taijiro>

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

三井 優輔 (助教)

researchmap: <https://researchmap.jp/miiy>

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

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=JxrF13IAAAJ&hl=ja&oi=ao>

## 1-10 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) 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
- b) Arf 制御因子 mRNA の神経樹状突起輸送・局所的翻訳の制御
- c) 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
- d) 神経 RNA 顆粒のダイナミクス変換による局所的翻訳制御

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 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

神経変性疾患の原因遺伝子産物である TDP-43 と FUS は、ALS や FTLD などの疾患において核内から細胞質に移行し、RNA 顆粒に集積・凝集化する。これにより、シナプス形成・増強が障害されると考えられている。通常、RNA 顆粒は神経樹状突起上のシナプス近傍への mRNA 輸送と局所的翻訳制御に関与し、シナプス長期増強に役割を果たしている。

本研究では、マウス脳神経初代培養細胞における TDP-43 と FUS の過剰発現が RNA 顆粒の構成要素である RNG105 を離散させ、その結果、RNA 顆粒内の mRNA 量が減少し、局所的翻訳も低下することを明らかにした。RNG105 の N 末端 RNA 結合ドメインが TDP-43 と FUS に感受性を示し、このドメインを他の RNA 顆粒構成要素のものと置換することで非離散型 RNG105 に変換され、これにより RNA 顆粒から離散しなくなることを見出した。非離散型 RNG105 は TDP-43 と FUS による影響を抑制し、さらにシナプス形成・増強の障害を軽減した。これらの結果から、TDP-43 と FUS による RNA 顆粒内の RNG105 のダイナミクス変換が、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示された。

b) 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 を特定している。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。この変異マウス (Psd  $\Delta$ 3'UTR)

由来の神経初代培養細胞では、シナプス強化の指標であるスパイン形成が顕著に低下することを明らかにした。一方で、AMPA 受容体の樹状突起表面局在は維持されたことから、Psd mRNA の樹状突起輸送とそれに伴う翻訳制御は特にスパイン形成に影響を及ぼすことが示唆された。スパインの形成と肥大化には、アクチン繊維の重合・安定化・クロスリンク等の制御が必須であることから、Psd がこれらのステップの制御に関与するか解析を進めている。

c) 翻訳因子 eIF3a の天然変性領域による神経 RNA 顆粒での eIF3a ダイナミクス及び局所的翻訳の制御  
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が、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未解明の点が多い。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 が酵母に比べて約 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。一方で、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。これらの結果は、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、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ている。そこで現在、vIDR を欠損した eIF3a 変異マウスを CRISPR/Cas9 により作製している。F<sub>0</sub> キメラマウスが得られたところであり、今後 F<sub>1</sub> 世代が得られ、交配に問題がなければ、シナプス可塑性等の解析を進める予定である。

d) 神経 RNA 顆粒のダイナミクス変換による局所的翻訳制御

神経細胞内で形成される RNA 顆粒は、mRNA とタンパク質の液-液相分離により形成され、神経活動や神経疾患によって構成因子やダイナミクスが変化する。これらの変化が局所的翻訳および長期記憶の制御に寄与すると考えられている。本研究では、photo isolation chemistry (PIC) や近接標識プロテオミクスを利用して、RNA 顆粒の時空間変化をオミックスレベルで詳細に解明し、その知見をもとに局所的翻訳の制御機構および長期記憶の制御機構を解明することを目指す。今年度は、マウス脳由来神経初代培養細胞に対して神経活動を誘導する方法として、ケミカル LTP および KCl 刺激の検討を行った。今後、これらの神経活動誘導法を用いて、神経活動による RNA 顆粒内の mRNA 及びタンパク質の修飾や再編成をオミックス解析によって明らかにし、RNA 顆粒のダイナミクス変換による局所的翻訳活性化機構を解明していく予定である。

- 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。

椎名 伸之 (准教授)

researchmap: <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)

researchmap: [https://researchmap.jp/\\_ro](https://researchmap.jp/_ro)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4179-2599>

## 1-11 金属生命科学研究グループ

青野 重利 (教授)

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) NiFe 型ヒドロゲナーゼ生合成に関与する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) 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

HemAT は、細菌の酸素に対する走化性（生育に適した酸素濃度環境に向けて移動する現象）制御系において酸素センサーとして機能しているタンパク質であり、センサードメインとシグナリングドメイン、二つのドメインから構成されている。HemAT 中のセンサードメインは、グロビン構造を有しており、分子中に含まれるヘムが酸素センサーの本体として機能している。酸素分子が HemAT 中のヘムに結合することにより、走化性シグナル伝達が始まるが、HemAT センサードメイン内でどのようにして特異的に酸素を認識しているのか、酸素をセンシングした情報をどのようにしてシグナリングドメインに伝達しているのか等についてはよく分かっていない。そこで我々は、シグナル ON 状態である酸素結合型 HemAT、およびシグナル OFF 状態である還元型 HemAT の分子構造を明らかにし、両者の構造を比較することにより、HemAT による酸素センシング、および酸素センシング後のシグナル伝達機構解明を行った。酸素化型および還元型 HemAT センサードメインの X 線結晶構造解析を行い、酸素化型は 2.50 Å 分解能、還元型は 2.36 Å 分解能でそれぞれ構造を決定した。酸素化型 HemAT、還元型 HemAT いずれの場合も、His119 が軸配位子としてヘムに配位している。酸素化型 HemAT の近位側ヘムポケットでは、軸配位子である His119 の近傍に存在する Tyr129 が、3つの水分子を介して Glu168 との間で水素結合ネットワークを形成している。一方、還元型 HemAT では、この水素結合ネットワークは形成されていない。酸素化型 HemAT では、この水素結合ネットワークが存在することによりセンサードメインの C 末端ヘリックスが固定化されているのに対して、水素結合ネットワークが存在しない還元型 HemAT では、C 末領域がフレキシブルになっているものと推定される。センサードメインの C 末端ヘリックスは、センサードメインとシグナリングドメインを連結するリンカーとして機能している。このことは、HemAT 中のヘムに酸素が結合する（酸素がセンシングされる）ことにより、リンカー部分のコンフォメーション変化が誘起されることを示唆しており、このコンフォメーション変化が HemAT による酸素特異的なシグナル伝達に重要な役割を果たしていると考えられる。

- b) NiFe 型ヒドロゲナーゼ生合成に関与するタンパク質の構造機能相関解明

[NiFe]型ヒドロゲナーゼには、酵素ではなく水素センサーとして機能する regulatory hydrogenase と呼ばれるものも存在している。[NiFe]型ヒドロゲナーゼの活性中心は、鉄イオンとニッケルイオンから構成される複核錯体であり、鉄イオンには CO、CN<sup>-</sup> が配位子として配位している。我々のこれまでの研究では、[NiFe]型ヒドロゲナーゼの活性中心を構成している CO の生合成に関与する HypX、および Fe(CN)<sub>2</sub>CO 錯

体のアセンブリーに関与する HypC、HypD それぞれの構造を明らかにするとともに、HypX、HypC、HypD が溶液中で安定な三者複合体を形成することが明らかになっている。本研究では、クライオ電顕単粒子解析による HypC/HypD/HypX 複合体の構造解析を行なった。HypX は、 $\text{Fe}(\text{CO})(\text{CN})_2$  ユニット生合成の足場タンパク質として機能する HypCD 複合体中に存在する Fe 結合サイトの背面側に結合していた。HypCD 複合体中に存在する Fe 結合サイト側には、 $\text{CN}^-$  合成を触媒する HypE が結合する。 $\text{Fe}(\text{CO})(\text{CN})_2$  ユニット生合成は、HypCDEX 複合体中で進行し、その際には HypX により合成された CO と HypE により生合成された  $\text{CN}^-$  が、協奏的に Fe 結合サイトに供給されることで  $\text{Fe}(\text{CO})(\text{CN})_2$  が合成されるものと考えられる。

- 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。

青野 重利 (教授)

researchmap: <https://researchmap.jp/read0096775>

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

## 1-12 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。2023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。

現在、遊泳に伴って起こる胸びれの外転筋と内転筋のリズミックな交互収縮を制御する神経回路を解明するために、内転筋及び外転筋胸びれ運動ニューロンの直接の上流ニューロンとなる抑制性脊髄介在ニューロンの同定に取り組んでいる。前年度までの研究で、3種類の抑制性介在ニューロンを同定し、胸びれ運動ニューロンが受けるリズミックな抑制性入力への寄与度を明らかにした。しかし、内転筋運動ニューロンが受ける抑制性入力の一部を担うニューロンが分かっていなかった。本年度は、このニューロンを同定する試みを行い、転写因子 En1 を発現する V1 ニューロンに着目した。電気生理学的手法



で胸びれ運動ニューロン近傍の V1 ニューロンの遊泳中の活動パターンを調べると、一部の V1 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タイミングに一致してリズムカルに活動していた。また光遺伝学を用いた実験により、V1 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、V1 ニューロンが内転筋運動ニューロンのリズム的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、これまでに判明した各種抑制性ニューロンを遺伝学的に除去した遺伝子組み換え魚を解析し、胸びれ運動ニューロンの直接の上流ニューロンとなる抑制性介在ニューロンによる胸びれリズム運動制御の全貌を明らかにする。

#### 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。魚のピッチ（頭が下／上となる傾斜）は、頭尾方向に非対称な構造のため、常に制御が必要とされる軸である。そのため本年度は、ピッチ方向の姿勢制御機構の解明に重点をおいて研究を進めた。

まず、魚のピッチ方向の姿勢制御の動作機構を調べるために、自由行動下の魚の行動を観察したところ、遊泳を伴う姿勢立て直しを観察し、これは先行研究の知見と一致していた。遊泳時の行動の詳細な観察によって、「尾の先端の背／腹側への屈曲」と「前側胴体の背／腹側への屈曲」という行動に関わることを発見した。遊泳を伴って下向き状態から水平方向に戻る場合には、尾の先端と前側胴体がともに背側に屈曲しており、反対に上向き状態から水平方向に戻る遊泳時には、それぞれの部位は腹側に屈曲していた。力学的な観点から尾の先端や前側胴体の屈曲による姿勢制御の作用機構モデルを立てた。1つ目は、尾の先端の屈曲を伴う遊泳により作られる推進力によって、姿勢立て直し方向への力のモーメントが生み出されるというモデルである。2つ目は、尾の先端や前側胴体の屈曲により U 型または逆 U 型の体となり、そこに水流を受けることで、姿勢立て直し方向への揚力が生じるというモデルである。ピン固定魚を用い遊泳しても水流が発生しない条件においても姿勢立て直しが見られたことから、少なくとも尾による推進力が姿勢制御に関わることを示唆された。

次に、尾の先端の屈曲と前側胴体の屈曲を担う筋肉・神経回路の特定を試みた。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、これまでそれぞれの屈曲を駆動する筋肉の特定に成功した。現在は神経回路の特定に迫っており、近い将来解明されると予期する。さらに得られた知見が、他の生物の姿勢制御機構の解明にも貢献することが期待される。

- 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）

researchmap: <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)

researchmap: <https://researchmap.jp/read0125106>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8381-8622>

谷本 昌志 (助教)

researchmap: <https://researchmap.jp/tanimoto>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-1081>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=1EAB-RQAAAAJ>

## 1-13 生命分子創成研究グループ

古賀 信康（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・加水分解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 V-ATPase の改造
  - e) タンパク質構造の合理安定化法の開発
  - f)  $\alpha$  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量体につい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 $\alpha$ 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・加水分解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に対しておよそ800 $\mu$ M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。また、設

計したタンパク質は ATP 加水分解活性も持っていることも明らかになった。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 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 V-ATPase を改造することで、そのメカニズムに迫った。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)  $\alpha$  ヘリカルタンパク質構造のゼロからのデザイン

$\alpha$  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  $\alpha$  ヘリカル構造を構築する手法を開発した。さらに、これら  $\alpha$  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。また、これまでは 5、6 本の  $\alpha$  ヘリックス構造しか設計することができなかったが、それ以上の本数の  $\alpha$  ヘリックスからなる  $\alpha$  ヘリカル構造を設計するための手法を開発した。

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 (教授)

researchmap: <https://researchmap.jp/nykoga>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8457-0809>

Google Scholar: [https://scholar.google.com/citations?user=1L\\_VYg8AAAAJ&hl=en](https://scholar.google.com/citations?user=1L_VYg8AAAAJ&hl=en)

小杉 貴洋 (助教)

researchmap: <https://researchmap.jp/takahirokosugi>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6289-5319>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=wVbdz70AAAAJ&hl=en>

## 1-14 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、Ca<sup>2+</sup>、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)。また、細胞周期の制御に重要な役割を果たすサイクリン依存性キナーゼ CDK の活性

を可視化するバイオセンサーを開発し、分裂酵母や哺乳類培養細胞の細胞周期進行過程における CDK 活性の動的な変化を 1 細胞レベルでとらえることに成功した(Sugiyama, Dev Cell, 2024)。

#### 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）を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。また、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と光遺伝学ツール 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/近赤外光に反応し、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 遺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 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)。

- 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)

researchmap: [https://researchmap.jp/kazuhiro\\_aoki/](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)

researchmap: <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)

researchmap: <https://researchmap.jp/yuheigoto>

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

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

## 1-15 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、その起源が興味を中心である。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一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。胚の体軸と母一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)

researchmap: [https://researchmap.jp/shigenori\\_nonaka](https://researchmap.jp/shigenori_nonaka)

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

Google Scholar: [https://scholar.google.co.jp/citations?user=\\_I9uIdAAAAAJ](https://scholar.google.co.jp/citations?user=_I9uIdAAAAAJ)



餘家 博（特任助教）

researchmap: <https://researchmap.jp/h-yoke>

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

Google Scholar: <https://scholar.google.co.jp/citations?user=VWgu1RAAAAJ>

## 1-16 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である。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。

特に本年度は、細胞内における糖鎖の生合成システムの解明を目指した研究の第一歩として、糖転移酵素のゴルジ体内における局在解析に取り組んだ。まず、旭川医科大学の甲賀大輔博士らと協同で、培養細胞のゴルジ体を対象としたオスミウム浸軟法および 3D-SEM 法のプロトコルの最適化を行い、高分解能でゴルジ体の電子顕微鏡像を得る技術基盤を構築した（Koga et al. *Microscopy* 2023 in press）。これにより、糖転移酵素のゴルジ体内における分子のマッピングの技術基盤を整えることができた。一方で、理化学研究所の戸島拓郎博士らとの協同研究により、超解像蛍光顕微鏡を用いたヒト培養細胞における糖転移酵素の局在解析を実施した。その結果、これまで同じトランス槽に存在していると考えられていた糖転移酵素でも、槽内で異なる局在を形成していることが明らかになった。また、糖転移酵素の局在やそれを取り巻く分子ネットワークを捉えることを目的として、ビオチン化酵素による近接依存性標識を利用した方法や、断片化したゴルジ体を対象にしたプロテオミクスやおよび画像解析などの基盤技術の開発にも着手した。特に、太田祐作博士（生物画像情報解析グループ）と共同でゴルジ体断片の画像解析を効率的に行う手法を開発することができた。また、Kai-Hooi Khoo 来訪教授によって、ヒト由来のヒストンシャペロンの動的構造解析を通じたサブユニット間のコミュニケーション機構を明らかにした。

こうした研究は、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）

researchmap: <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](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>

## 1-17 温度生物学研究グループ

富永 真琴 (教授)

曾我部隆彰 (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 (准教授 (兼任))

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。

2023 年度の主な研究成果：

1. 皮膚表皮細胞の TRPV3 が温かい温度を感知していることの証明

皮膚表皮細胞には温かい温度を感知する TRPV3 と TRPV4 が発現しているが、それらが感知した情報が脳まで伝わっているかは明らかではなかった。TRPV3 ともう一つの膜蛋白質 TMEM79 を HEK293T 細胞に共発現させると 2APB による TRPV3 電流が小さくなることが分かった。生化学的な解析で、TRPV3 が TMEM79 と形質膜で結合して、TRPV3 を細胞内へ移動させていることが分かった。細胞質内へ移動した TRPV3 はリソゾームで分解された。それと一致して TMEM79 を欠損するマウスの皮膚表皮細胞では TRPV3 の電流が大きかった。Thermal Gradient Ring を用いたマウスの温度依存性行動解析で、TMEM79 欠損マウスはよりすばやくより温かい温度帯に移動することが分かった。これは、マウスの皮膚表皮細胞に発現する TRPV3 が温かい温度を感知して行動を起こしていることを意味する (Nat. Commun. 2023)。

2. TRPV4, ANO1 の機能連関が発汗に関与することの証明

TRPV4 とカルシウム活性化クロライドチャネル anoctamin 1 (ANO1) はさまざまな細胞での水分分布に関わっていることを報告してきた。マウス足底の汗腺腺房細胞でも TRPV3, ANO1, 水チャネルの共発現を観察し、機能も確認した。マウス足底でミノールデンブンプン反応による発汗を解析したところ、野生型マウスでは外気温依存的発汗増大を観察したが、TRPV4 欠損マウスではそれがなかった。マウス足底での発汗の生理的意義は摩擦力の増大にあると考えて、マウスがツルツルの坂を登れるかどうか観察したところ、TRPV4KO マウスでは坂を登る成功率が有意に低かった。よって、マウス足底でも温度依存的な発汗があり、それに TRPV4, ANO1, 水チャネル複合体が関わっていることが明らかになった (eLife preprint 2023)。

3. TRPV1 と ANO1 の機能連関が炎症性疼痛に関わっていることの証明

TRPV1 とカルシウム活性化クロライドチャネル anoctamin 1 (ANO1) の機能連関は侵害刺激の増強に関わっている。PKC で刺激すると TRPV1 を介して流入したカルシウムによって活性化した ANO1 の電流が著しく増大した。PKC で炎症状態をミミックすると、ANO1 電流は低濃度のカプサイシン刺激や体温程度の温度刺激で大きな ANO1 電流を生じさせた。これは、TRPV1/ANO1 機能連関が炎症性疼痛にも関わっていることを示している (Pain Res. 2024)。

4. 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をロ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エーテル脂質の合成遺伝子をロ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エーテル脂質の有無で変化することを見出した。さらに、機械刺激受容体ピエゾチャネルについてもエーテル脂質による活性増強が見られた。また、エーテル脂質が膜の物理特性に与えることを AFM を用いた解析（生命分子動態計測グループ 内橋貴之博士との内部連携）および蛍光プローブを用いた解析（バイオフィotonics 研究グループ 堤元佐博士との内部連携）で明らかにした（BioRxiv, 2023）。

## 5. 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。

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（Front. Mol. Neurosci. 2023）。

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を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。

## 6. 高温耐性を持つ両生類幼生の温度受容機構

温度受容機構の進化と環境適応の関連性を調査するため、高温耐性を持つ両生類種の研究を進めている。リュウキュウカジカガエルは南西諸島に広く分布し、繁殖に多様な水場を利用する。一部の地域では、水温が 40°C を超える温泉が流れる沢にも幼生が育成する。本種の温度受容機構に特異性があるかを調べるため、リュウキュウカジカガエルと近縁種のカジカガエルの幼生の温度応答特性および高温受容体の機能特性を比較した。行動実験により幼生の忌避温度を調べたところ、室温 (26°C) で飼育した場合に約 36°C 以上を忌避することが分かった。この忌避温度はカジカガエルと同程度であった。ところが、リュウキュウカジカガエルの幼生を 36°C で 1 日だけ飼育すると、忌避温度は 42°C 程度まで上昇した。この現象はカジカガエルでは認められないことから、リュウキュウカジカガエルにおいて獲得された生理機能であることが示唆された。次に、高温センサー分子である TRPV1 と TRPA1 の

チャンネル特性を調べたところ、リュウキュウカジカガエルではどちらのチャンネルも高温に対する活性をほぼ失っていた。それに対して、カジカガエルでは TRPV1 は高温に応答しないのに対して、TRPA1 は約 39°C以上の高温により明瞭に活性化された。TRPA1 の高温の感受性が進化の過程で減弱することでリュウキュウカジカガエの忌避温度が高くなったと考えられる。ところで、リュウキュウカジカガエルの幼生は一般的に高温耐性を有している。野外調査により幼生が生息する浅い水たまりの水温を経時的に測定したところ、晴天の日には日射により水温が 40°C程度に達することがあった。本種の幼生は、温泉以外の生息地でも高温に暴露されることが分かった。そのような環境に適応する過程で、高温を忌避すべき危険な温度と感じないように進化したと推察される。

- 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。

富永 真琴 (教授)

researchmap: <https://researchmap.jp/makototominaga>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3111-3772>

曾我部隆彰 (准教授)

researchmap: <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)

researchmap: <https://researchmap.jp/mkashio>

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

丸山 健太 (特任准教授)

researchmap: <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 (准教授 (兼任))

researchmap: <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

### 1-18 細胞シミュレーション研究グループ

海津 一成（客員准教授）

渡部 匡己（特任准教授）

1) 専門領域： システム生物学、生物物理学

2) 研究課題：

a) 細胞まるごとモデリング

b) 物理情報による細胞モデリング

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 細胞まるごとモデリング

システム生物学は、生命現象や細胞機能を個別の分子や遺伝子の機能に還元するのではなく、分子の相互作用ネットワークの包括的なふるまいとして理解しようとするアプローチである。一方で、システム生物学においても細胞システムは、遺伝子制御ネットワークや代謝ネットワーク、シグナル伝達ネットワークなどいわゆるパスウェイ（経路）ごとに分割して個別に研究されてきた。これに対して先のパスウェイを統合し、細胞全体をまるごとモデル化しようというのが細胞まるごとモデリング（全細胞モデリング）である。しかし細胞をまるごと扱うには、全く性質の異なるシステムを統合し、数千遺伝子からなる全ゲノム規模の巨大なネットワークのモデルを構築しなければならない。このように本質的に多様であり巨大、複雑なシステムを人の手でモデル化することは非常に困難であり、そのシミュレーションにおいても新たな技術の開発が不可欠である。

本年度の研究では、我々が開発する大腸菌のゲノムから自動で全細胞モデリングを行うことのできるワークフローを拡張し、プラスミドを含んだ細胞のモデリングとシミュレーションを実現した。これにより様々なゲノムとプラスミドの DNA 配列の組み合わせを計算機上で再現することができる。大腸菌をはじめ細菌にはプラスミドを有する株も多く、また合成生物学分野では遺伝子回路を設計した合成プラスミドの研究が盛んであり、今後これらの分野における展開が期待できる。また、全細胞モデリングにおける過去の研究と関連する技術についてまとめたミニレビューを発表した(Kaizu and Takahashi, Dev. Growth. Diff. 2023)。また、こうした大規模なモデルの可視化を目的として代謝ネットワークを対象とした VR（仮想現実）アプリケーションを開発した(Jacopin et al., npj Syst. Biol. Appl. 2024)。本アプリケーションは可視化にとどまらず、複数の研究者が仮想空間（メタバース）でモデルの設計やシミュレーションを共同で行うことが可能であり、今後全細胞モデリングへの拡張も可能であると考えられる。



#### b) 物理情報による細胞モデリング

システム生物学による細胞モデリングでは、細胞を一つのシステムとして捉え、生体分子のネットワーク情報を基に数理モデル化し予測してきた。しかし、細胞は、生体分子の情報だけでなく、物理学における各分野で導出された支配方程式と多様な物理パラメータも同時に内包している。本研究課題では、細胞内で成り立つべき物理法則や支配方程式（波動方程式や熱伝導方程式など）に基づき、生命情報と物理情報を同時に取り扱うことのできる新しい細胞モデリングの手法を開発する。特に、細胞内の「生化学情報（生体分子間の結合／解離定数、ヒル係数など）」「光学情報（屈折率、散乱係数など）」「熱学情報（温度分布、熱容量、熱伝導率など）」「流体力学情報（速度場、圧力場、粘性係数など）」をモデル化し統合するだけでなく、各パラメータの相関を実験的に明らかにすることを目標としている。

本年度の研究では、細胞内の光学特性に焦点を当てて細胞モデリングを行った。具体的には、細胞内の屈折率乱流を表す光学フラクタルモデルを用いて、光学系における波動関数の「振幅」と「位相」の数学的相関を表す強度輸送方程式（TIE）を再公式化した(M. Watabe et al., Phys. Rev. Research, 2023)。広範囲の波長領域(10nm~1 $\mu$ m)において TIE を数値シミュレーションすることで、強度分布がどのようにしてフラクタル構造と相互作用して分散・減衰するのかを明らかにした。また、細胞内の位相差と Whittle-Matern 光学相関を数学的に結ぶ関数を導出することに成功し、細胞内の屈折率ゆらぎ・フラクタル次元・散乱係数などの光学的特性を蛍光画像から再構築することが可能になった。

- 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。

海津 一成（客員准教授）

researchmap: <https://researchmap.jp/kaizu>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1982-538X>

渡部 匡己（特任准教授）

researchmap: <https://researchmap.jp/masakiwatabe>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9683-7635>

## 1-19 染色体工学研究グループ

香月 康宏（客員教授）

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。2023年度は①の中の染色体工学基盤技術の確立を進めに関連し、ヒト培養細胞で効率よく微小核を作らせる条件を見出した。さらに、目的染色体を可視化する技術を開発することで、これを直接マウス受精卵に注入することで迅速に Tc マウスを作製することにも成功した。これらの技術開発により②③④のマウスへの染色体導入実験の加速が期待できる。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、②③④の研究を進める予定である。加えて、ボトムアップ型ヒト人工染色体上に、非脊椎動物のゲノム・染色体配列を搭載する手法の開発も進めており、これらの配列を支援や生命創成研究に役立てる方法も模索している。

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。

香月 康宏（客員教授）

researchmap: <https://researchmap.jp/ykazuki>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4818-4710>

大関淳一郎（特任助教）

researchmap: <https://researchmap.jp/Ohzeki>

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3831-4489>

山崎匡太郎（特任助教）

researchmap: <https://researchmap.jp/zackey>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6696-6890>

## 1-20 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）

1) 専門領域： 理論生物学、データ駆動生物学

2) 研究課題：

- a) 報酬と好奇心との葛藤のデータ駆動的解読
- b) scRNA-seq データから空間的遺伝子発現の解読
- c) 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
- d) 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
- e) 機械学習を用いたマクロな生物形態の計測と定量化
- f) 生体ネットワークにおける bow-tie 構造の進化原理の解明
- g) 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
- h) 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) 楽観と悲観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。楽観的に考えハイリスクーハイリターン of 行動を選択する場合もあれば、悲観的に考えローリスクーローリターン of 行動ばかりを選択することもある。しかし、このような楽観—悲観との葛藤を伴う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、バルーンアナログ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、楽観—悲観バイアス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。この手法をサル of 行動データへと応用し、サルが抱く楽観—悲観バイアスの移り変わりを明らかにした。

b) 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) of 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。

c) 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す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の石原秀至准教授との共同研究である。

d) 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の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る。

e) 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化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場合、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。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の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。

f) 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 の青木教授グループとの共同研究である。

g) 大規模マーモセットの構造機能データのパイプライン構築と解析、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\*。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 誌に掲載された。この研究は RIKEN CBS 岡野教授グループとの共同研究である。この機能 MRI データに対して、線形や非線形の生成モデルを作成しサロゲートデータを生成する手法を提案し Neuroimage 誌に掲載された。また、構造データからのマーモセットの FlatMap 上でのシミュレーションについて、Lecture Notes in Computer Science で掲載された。さらにマーモセットのてんかんモデルと、今回の正常個体の大規模データを比較しそのネットワーク上の差異を発見し、この成果について bioRxiv にプレプリントとして公開し、現在投稿中である。

マーモセットの MRI だけではなくウイストレイサーによる脳構造ネットワークについて特に前頭前野領域の詳細なマップをデータベースと合わせて公開し、これを Neuron 誌に掲載された。また、データベースに関わるパイプラインとソフトウェアに関しては PLoS Computational Biology 誌に掲載された。

\* <https://doi.org/10.24475/bminds.mri.thj.4624>

h) 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 の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)

researchmap: <https://researchmap.jp/n-honda>

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6816-9126>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=UjYkg3AAAAAJ&hl=en>

中江 健 (特任准教授)

researchmap: <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>

齊藤 稔 (准教授 (兼任))

researchmap: <https://researchmap.jp/nen>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8317-9389>

Google Scholar: <https://scholar.google.co.jp/citations?user=PTRVS7sAAAAJ&hl=ja>

福山 達也 (特任助教)

researchmap: <https://researchmap.jp/xfukuphys>

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）

武藤 久（ExCELLS フェロー）

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、様々な極限環境微生物の糖鎖生物学的特性の解析に重点を置き、大きな特筆すべき進展を遂げた。沖縄の深海底熱水活動域に特異的に生息する甲殻類の共生微生物において、これまでに報告されていない構造の新規多糖を見出した。その構造は深海環境への適応を反映したものと解釈される。さらに培養可能な微生物については、グライコプロテオーム解析を時系列で実施することにより、極限環境における微生物の糖鎖生物学的特性に関して独自性の高い成果を得た。

上記のような研究進展に加えて今年度は、深海底熱水活動域に生息する微生物の新規分離培養法に関する論文を1報、赤外分光法を用いたシングルセルレベルでの微生物大分類群識別法に関する論文を1報、新規に分離した微生物の生理や進化特性についての論文を2報発表した。特に、沖縄の深海底熱水活動域から分離した超好熱性アーキアは、当該系統群における20数年ぶりの新属として提唱された。未知の極限環境微生物の多様性解明に貢献する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、海洋研究開発機構の調査航海への参加や、理化学研究所理研の酒井特別研究員との共同サンプリングを実施しに参加するなど、深海底熱水活動域や陸上温泉におけるサンプリングを実施しに生息する、新たな微生物株を取得するとともに環境マルチオミクス解析を進めるなどの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研究を展開した。ており、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）

researchmap: <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](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）

researchmap: [https://researchmap.jp/Satoshi\\_Hokudai](https://researchmap.jp/Satoshi_Hokudai)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0215-8154>

Google Scholar:

<https://scholar.google.co.jp/citations?user=y13YnUUAAAAJ&hl=ja&oi=ao>

武藤 久（ExCELLS フェロー）

researchmap: [https://researchmap.jp/h\\_muto](https://researchmap.jp/h_muto)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4835-5516>



## 2-2 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]

1) 専門領域： 生物物理学、生命分子科学

2) 研究課題：

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。2023年度は、極限環境耐性研究グループおよび定量生物学研究グループとの共同研究により、クマムシ固有タンパク質 CAHS-1 の機能解析に取り組んだ。これまでの研究により、CAHS-1 タンパク質は細胞内において、脱水ストレスに応答して可逆的にコンデンセートを形成することを見出している。本研究では、近接依存性標識法を利用し、こうしたコンデンセートに含まれるタンパク質群の同定を試みた。その結果、細胞間接着に関わるデスモソーム関連因子と CAHS-1 の関係が浮き彫りになった。こうした研究成果は、水の無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  $\beta$  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進めている。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、巨大ウイ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）[併任]

researchmap: <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））〔併任〕

researchmap: <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））〔併任〕

researchmap: <https://researchmap.jp/yanaka>

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3513-5701>

Google Scholar: <https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=R2rx6NAAAAAJ>

## 2-3 極限環境耐性研究グループ

荒川 和晴（客員教授）

田中 冨（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

南極に生息するクマムシ *Acutuncus antarcticus* のゲノムを決定し、その凍結耐性や寒冷耐性について RNA-Seq やメタボローム解析などのマルチオミクス解析や、比較ゲノム解析によって明らかにした。*A. antarcticus* は他の寒冷地適応生物と同様に、有意にタンパクコード領域にメチオニンを増加させる変異を有しており、細胞内の遊離なメチオニンと共に、低温時に増加する酸素濃度に適応するための抗酸化作用を担っていると考えられる。また、30年の凍結から復活した SB1 及び SB2 のゲノム解析から *A. antarcticus* の遺伝的多様性が極めて高いことが示された。*A. antarcticus* はクマムシにおける南極大陸における優占種であるが、単為生殖によって増殖するため、かなり長期に渡って南極大陸を占めていることが想定される。また、多数のクマムシゲノムの解析から、クマムシの乾眠関連遺伝子である CAHS や SAHS の進化がクマムシの陸上進出イベントと連関している可能性を示した (Fleming et al. 2023 Genome Biol. Evol.)。他にも、海底から単離された PET 分解酵素を持つ菌 (Suzuki et al. 2023 MRA) のゲノム解析なども行なった。

#### 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 (Michalczyk et al. 2024 Zool. J. Linnean Soc.)。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。これまでの放射線照射による解析は主に酸化ストレスを介して作用することが明らかになってきたため、我々は特に DNA 損傷からの修復を解析するために DNA 損傷誘導剤である Bleomycin 投与後の転写変動を時系列で解析し、DNA 損傷によって誘導される遺伝子を解析した。その結果、核移行シグナルを持つクマムシ固有の遺伝子を 255 個同定し、このうちの多くが他の乾眠関連遺伝子同様に構造をとらない非ドメイン型タンパク (Arakawa et al. 2023 Genes to Cells) であることを見出した。既知のタンパクにおいても、乾眠や放射線からの復帰時に誘導する遺伝子が多数共通してみられた他、一般的な DNA 損傷応答パスウェイの変動が確認されている。

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タンパクなどのツールキットを整備した (Tanaka et al. 2023 PNAS)。この TardiVec を用いてクマムシ細胞内で乾眠時に網目用構造ができることを報告した (Tanaka and Arakawa 2023 PNAS)他、乾眠関連タンパクの組織特異性についてより詳細な解析を進めている。具体的には CAHS の各パラログの局在や、ミトコンドリア局在タンパクである MAHS や LEAM の局在や保護作用を個別に TardiVec により観察している他、Stereo-Seq による高解像度空間トランスクリプトミクスを実施し、クマムシ個体内において1細胞粒度で細胞種ごとの発現分布を明らかにした。また、CAHS3 タンパクに関しては詳細なプロモーター領域を 5bp 粒度で詳細に分析し、結果遺伝子の上流-300bp 付近に作用するモチーフ配列を同定するに至った。

- 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)

researchmap: <https://researchmap.jp/read0137330>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2893-4919>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=01j3jnIAAAJ&hl=en>

田中 冴 (特任助教)

researchmap: <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）

BURTON-SMITH, Raymond（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について、クライ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あった課題について紹介する。

b) ウイルス表面タンパク質の構造解析

ネゲウイルス科ウイルスの一種タナイウイルスの多様な構造変化の様子を、クライオ電子顕微鏡を用いて明らかにした。最初に、楕円型の外殻に糖タンパク質からなる突起構造が付いたタナイウイルスの詳細な粒子構造を解析した。次に、タナイウイルスは、弱酸性（pH5）溶液で処理すると、表面の突起が外れて楕円型の一端が広がり、弾丸型を示す。一方、低濃度の界面活性剤（0.01% NP40）を加えて弱酸性（pH5）で処理するとチューブ型を示した。構造解析の結果、楕円型の本体は、外殻を構成する膜タンパク質が渦巻き状に並んで形成されることがわかった。一方、弾丸型では、この一端が開いた構造になっており、チューブ型では、さらに両端が開いて再配列し、らせん状の円筒構造を示した。ネゲウイルス科ウイルスのうち、植物を宿主とするものは突起を構成する糖タンパク質遺伝子を持たないことから、表面の突起が蚊の細胞を認識して感染し、細胞内で外れて内部のウイルス RNA が放出されると考えられた。一方、他のネゲウイルスでは感染細胞内に多数のチューブ状の構造体が見られることが知られており、今回、発見したチューブ型構造体は、ウイルス粒子形成初期の外殻の構造を表していると考えられた。これらの結果は、ネゲウイルスの生活環における構造変化の様子を初めて明らかにするとともに、植物から動物（昆虫）へと広がっていく進化の過程を明らかにした(Okamoto et al. JGV 2023)。

d) 巨大膜タンパク質複合体の構造解析

腸球菌が持つ回転式ナトリウムイオンポンプがイオンを輸送する際に示す6つの中間構造すべてを、クライオ電子顕微鏡を用いて明らかにした。本イオンポンプでは、これまで金ナノ粒子標識による1分子計測実験から、主となる3つの構造の各あいだにそれぞれ副となる状態が観測され、合計6つの中間構造があると予想されていたが、その実態は不明であった。また、動力部とポンプ部とをつなぐ細いシ

ャフト（回転子）がこれよりもサイズの大きなナトリウムイオン輸送リングをどのように回転させているのかも謎であった。今回の解析により、（１）回転子は固定子と一部構造的に干渉し合うことで不均一な回転挙動を示すこと、（２）回転子が大きなイオン輸送リングの縁に結合しリングをかき混ぜるように回転させること、がわかった。これにより、回転式ナトリウムポンプのユニークな分子メカニズムが明らかになった(Burton-Smith et al. Commun Biol 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。

村田 和義（特任教授）

researchmap: <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>

### 3 ExCELLS イベント

## 2023年度 シンポジウム

### 1) 第6回 ExCELLSシンポジウム

- ・ 開催日：2024年1月22日（月）～23日（火）
- ・ 開催形態：会場（自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター）
- ・ 主催：自然科学研究機構 生命創成探究センター（ExCELLS）
- ・ 世話人：村田 和義・中江 健・海津 一成・椎名 伸之・渡部 匡己・曾我部 隆彰・加藤 晃一
- ・ 口頭講演者：椎名 伸之、吉村 成弘、七野 悠一、中津 史、海津 一成、末次 正幸、岡田 眞里子、村田 和義、伊藤 暁、武藤 久、兒玉 篤治、加藤 晃一、木下 フローラ 聖子、高橋 恒一、石田 綾、光山 統泰

### 2) 第6回 ExCELLS若手リトリート ※若手啓発事業

- ・ 開催日：2023年10月19日（木）
- ・ 開催形態：会場（自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター）
- ・ 世話人：大橋 りえ、南 多娟、大多和 克紀、神田 智哉、餘家 博、山中 陽なた（スーパーバイザー）榎木 亮介、野中 茂紀
- ・ 招待講演者：奥山 輝大、川越 聡一郎、西口 茂孝、原 佑介

### 3) 2023年度 ExCELLSファカルティディベロップメント

- ・ 開催日：2023年11月27日（月）～28日（火）
- ・ 開催形態：会場（慶應義塾大学 先端生命科学研究所（山形県鶴岡市））
- ・ 世話人：榎木 亮介、荒川 和晴

## 2023年度 ExCELLSセミナー

### 1) 第29回 ExCELLSセミナー

- ・ 題目：Towards open-ended evolution in artificial systems
- ・ 演者：岡 瑞起（筑波大学大学院 システム情報工学研究科）
- ・ 日時：2023年5月16日（火） 13:00～14:00
- ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド

### 2) 第30回 ExCELLSセミナー 共催：生命の情報物理学

- ・ 題目：Efficient information usage by cells – and cell biologists
- ・ 演者：神野 圭太（Institute of Molecular Biology, Academia Sinica, Taipei, Taiwan）
- ・ 日時：2023年6月26日（月） 16:00～17:00
- ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド



- 3) 第31回 ExCELLSセミナー
- ・ 題目：走査電子顕微鏡によるゴルジ装置の3D形態解析
  - ・ 演者：甲賀 大輔（旭川医科大学 解剖学講座 顕微解剖学分野）
  - ・ 日時：2023年7月19日（水） 16:00～17:00
  - ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド
- 4) 第32回 ExCELLSセミナー
- ・ 題目：Quantitative biology from a physics perspective: is it really worth the effort?
  - ・ 演者：Paulo Casagrande Godolphim（Universidad de Chile）
  - ・ 日時：2023年8月3日（木） 16:00～17:00
  - ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 共通セミナー室）
- 5) 第33回 ExCELLSセミナー
- ・ 題目：－ExCELLS 連携研究 完了報告会－
  - ・ 演者：内橋 貴之（ExCELLS・名古屋大学）、岡嶋 孝治（北海道大学）、阿部 真之（大阪大学）、  
山下 隼人（大阪大学）、Christian Ganser（ExCELLS）、西口 茂孝（大阪大学/ExCELLS）
  - ・ 日時：2023年10月27日（金） 14:00～16:55
  - ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 大会議室）
- 6) 第34回 ExCELLSセミナー 共催：学際ハブプログラム「スピン生命フロンティア」
- ・ 題目：Small molecules triggering transmembrane signaling and interfering with aggregation important in neurodegeneration
  - ・ 演者：Christian GRIESINGER（Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences）
  - ・ 日時：2023年11月10日（金） 13:30～14:30
  - ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド
- 7) 第35回 ExCELLSセミナー
- ・ 題目：Constraints of protein expression
  - ・ 演者：守屋 央朗（岡山大学 学術研究院・環境生命自然科学学域）
  - ・ 日時：2023年12月18日（月） 16:00～17:00
  - ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 大会議室）
- 8) 第36回 ExCELLSセミナー 共催：生命の情報物理学
- ・ 題目：Self-organization of MAPK signaling in the epithelium
  - ・ 演者：Olivier Pertz（Institute of Cell Biology University of Bern, Switzerland）
  - ・ 日時：2024年1月10日（水） 16:00～17:00
  - ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 大会議室）

9) 第37回 ExCELLSセミナー

- ・ 題目：機能性RNAワールド —その基盤、分類、進化、応用
- ・ 演者：金井 昭夫（慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科／先端生命科学研究所／環境情報学部）
- ・ 日時：2024年1月15日（月） 13:30～14:30
- ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド

10) 第38回 ExCELLSセミナー

- ・ 題目：多細胞生命の時間変容を支える未知機構を暴く
- ・ 演者：石谷 太（大阪大学微生物病研究所）
- ・ 日時：2024年2月2日（金） 15:00～16:00
- ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 共通セミナー室）

11) 第39回 ExCELLSセミナー

- ・ 題目：ターコイズキリフィッシュの発生休眠機構の解明
- ・ 演者：萩沼 政之（大阪大学微生物病研究所）
- ・ 日時：2024年2月2日（金） 16:00～17:00
- ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 共通セミナー室）

12) 第40回 ExCELLSセミナー 共催：学際ハブプログラム「スピン生命フロンティア」

- ・ 題目：Targeting the untargetable: RAS in cancer がん標的タンパク質RASのメカニズムに迫る
- ・ 演者：Mitsuhiko Ikura（Princess Margaret Cancer Centre, University Health Network and Department of Medical Biophysics, University of Toronto）
- ・ 日時：2024年3月4日（月） 16:00～17:00
- ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド

13) 第41回 ExCELLSセミナー

- ・ 題目：細胞デザイン・細胞編集に資するプラットフォーム解析技術：リシール細胞技術とPLOM-CON解析技術
- ・ 演者：加納 ふみ（東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター）
- ・ 日時：2024年3月25日（月） 16:00～17:00
- ・ 開催形態：会場（山手3号館2階西 大会議室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド

## 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
23-S1	栄養状態に依存した細胞内グルコース感知システムの選択ロジック	吉田 松生 教授 (基礎生物学研究所)
23-S2	睡眠調節におけるアストロサイトの役割:視床下部Orexin細胞上の三者間シナプス構造の可塑性研究	窪田 芳之 准教授 (生理学研究所)
23-S3	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)
23-S4	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)
23-S5	植物の細胞極性形成に関わる細胞壁成分の同定とその機能解析	四方 明格 助教 (基礎生物学研究所)
23-S6	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)
23-S7	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
23EXC301	Development of glycoproteomics technologies aimed at obtaining a comprehensive structural information	Kay-Hooi Khoo Distinguished Research Fellow (Academia Sinica)
23EXC302	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)
23EXC303	もやもや病責任遺伝子産物ミスチリンの構造—活性—機能相関解明	森戸 大介 講師 (昭和大学)
23EXC304	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)

23EXC305	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)
23EXC306	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)
23EXC307	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)
23EXC308	Working mechanism of antimicrobial peptides on bacterial membrane	Rita PY Chen Research Fellow & Deputy Director (Academia Sinica)
23EXC309	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)
23EXC310	糖転移酵素の哺乳動物細胞における細胞内局在と活性調節機構の解明	鈴木 詔子 研究員 (名古屋市立大学)
23EXC311	免疫調節機構の理解を目指した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)
23EXC312	医薬品開発を指向したOX40-OX40L間蛋白質相互作用制御剤の開発	Caaveiro Jose 教授 (九州大学)
23EXC313	糖鎖改変抗体のFcγRに対する結合解析	眞鍋 史乃 教授 (星薬科大学)
23EXC314	自己組織化巨大中空錯体に包接されたタンパク質のNMR構造解析	中間 貴寛 特任助教 (東京大学)
23EXC315	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)
23EXC316	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)
23EXC317	受容体作動性Caチャン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)
23EXC318	ミトコンドリア機能障害を標的とした新規慢性疾患治療薬の研究	加藤 百合 助教 (九州大学)
23EXC319	心筋バイオメカニクス制御機構におけるTRPC6チャンネルの役割の解明	山口 陽平 助教 (名古屋市立大学)
23EXC320	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)
23EXC321	駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) 発症予防に対する各種薬剤の有効性に関する研究	河野 有華 助教 (金城学院大学)
23EXC322	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)
23EXC323	動物の年周リズム形成における内因性リズムと環境情報の寄与に関する研究	吉村 崇 教授 (名古屋大学)
23EXC324	給餌条件の変化が脳内伝達物質NPYへの影響	沼野 利佳 教授 (豊橋技術科学大学)

23EXC325	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)
23EXC326	小胞体シャペロンと $\alpha$ ジストログリカンに関連させる分子機構の解明	蜷川 暁 助教 (神戸大学)
23EXC327	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)
23EXC328	生体温度センサー分子の活性調節分子の探索並びに活性に対する温度変化の影響	内田 邦敏 准教授 (静岡県立大学)
23EXC329	脳神経・結合組織の疾患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)
23EXC330	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)
23EXC331	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)
23EXC332	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)
23EXC333	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)
23EXC334	金属酵素が成熟化する分子機構の解明	村木 則文 准教授 (慶應義塾大学)
23EXC335	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)
23EXC336	アルツハイマー病プレセニリン機能障害のタンパク質糖鎖代謝への影響	及川 尚人 助教 (北海道大学)
23EXC337	高分子超薄膜による広範囲観察窓を用いたマウス生体脳の高分解能かつ広視野イメージング法の開発	高橋 泰伽 助教 (東京理科大学)
23EXC338	脳変容メカニズムの解明のための転写因子活性センサス	安部 健太郎 教授 (東北大学)
23EXC339	iPS細胞の未分化状態の維持に重要な役割を担うFGFR1-bFGF-Integrin間の相互作用解析	柚木 康弘 特定研究員 (京都大学)
23EXC340	インフルエンザウイルスと宿主因子間の核内への輸送機構解明	朴 三用 教授 (横浜市立大学)
23EXC341	Visualizing enzymatic processes using atomic force microscopy to study the degradation of biopolymer blend films	Spirk Stefan Professor (Graz University of Technology)
23EXC342	造礁サンゴの骨格形成メカニズムの基礎研究	大野 良和 特任助教 (北里大学)
23EXC343	Conformational study of the Lewis antigens	Darón I. Freedberg Senior Scientist (U.S. Food and Drug Administration)

23EXC344	溶液中でのタンパク質複合体の安定性の評価	田中 良和 教授 (東北大学)
23EXC345	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)
23EXC346	バイオポリエステル合成酵素の解析	松本 謙一郎 教授 (北海道大学)
23EXC347	TRPV1の遺伝子変異の機能解析	三好 寛二 講師 (広島大学病院)
23EXC348	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)
23EXC349	糖鎖切断酵素の基質特異性の解明	鎌田 勝彦 専任研究員 (理化学研究所)
23EXC350	シアノバクテリア概日時計システムにおけるタンパク質解離会合制御機構の解明	杉山 正明 教授 (京都大学)
23EXC351	取り下げ	
23EXC352	脂肪化マクロファージの機能解析	吉田 優 教授 (兵庫県立大学)
23EXC353	摂食・代謝・精神機能における内臓感覚神経に発現するTRPチャネルの役割の検証	岩崎 有作 教授 (京都府立大学)
23EXC354	ヒト検体・マウスモデル・ショウジョウバエモデルを用いたアルツハイマー病発症前・早期に起こる脳内病理の解析	廣田 湧 研究員 (学振PD) (国立長寿医療研究センター)
23EXC355	物理化学的手法を用いた単ドメイン抗体の高機能化研究	妹尾 暁暢 助教 (九州大学)
23EXC356	レム睡眠中枢細胞の進化的起源の解明	林 悠 教授 (東京大学)
23EXC357	Calcein蛍光試薬を用いたサンゴ骨格の新しい観察手法の開発	大野 良和 特任助教 (北里大学)
23EXC358	ゼブラフィッシュ小脳神経回路の電気生理学的な解析	日比 正彦 教授 (名古屋大学)
23EXC359	ゼブラフィッシュを用いたHox遺伝子群の機能解析	川村 哲規 准教授 (埼玉大学)
23EXC360	遅い2状態交換をしている蛋白質分子のCPMG緩和時間解析	神田 大輔 教授 (九州大学)
23EXC361	上皮構造のトモグラフィー解析	吉川 雅英 教授 (東京大学)
23EXC362	Gタンパク質共役型受容体の新規リガンド認識機構の解明	加藤 英明 教授 (東京大学)
23EXC363	新規トランスポーターの立体構造解析	加藤 英明 教授 (東京大学)

## 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－生命の境界探査	村田 和義 特任教授 (生命創成探究センター)
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 教授 (大阪大学)
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)

課題番号	研究課題	提案代表者
23EXC601	オルガネラの時空間アトラス編纂	椎名 伸之 准教授 (生命創成探究センター)
23EXC601-1	多機能性動的構造体としてのメンブレンコンタクトの統合的理解	中津 史 准教授 (新潟大学)
23EXC601-2	広汎な非膜オルガネラの精製手法開発に基づくオルガネラ構成の網羅的解明	七野 悠一 研究員 (理化学研究所)
23EXC601-3	近接標識および翻訳後修飾プロテオミクスによるオルガネラタンパク質の時空間制御機構の解明	小迫 英尊 教授 (徳島大学)
23EXC601-4	タンパク質翻訳後修飾による細胞内非膜オルガネラの構造・機能制御機構の解明	吉村 成弘 准教授 (京都大学)
23EXC601-5	神経細胞の長期記憶形成や、テトラヒメナのDNA削減を制御するRNP凝集体の時空間変化	沖 真弥 特定准教授 (京都大学)

## ExCELLS課題研究（シーズ発掘）

課題番号	研究課題	提案代表者
23EXC201	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)
23EXC202	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 教授 (神戸薬科大学)
23EXC203	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)



23EXC204	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 (名古屋大学)
23EXC205	人工細胞の運動・変形・分裂を統一するアクティブゲル物理学の構築	前多 裕介 准教授 (九州大学)
23EXC206	極限環境における蕨類の繁殖機構の解明	浅井 智広 准教授 (中央大学)

## ExCELLS課題研究（一般）

課題番号	研究課題	提案代表者
19-501	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
18-101	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)
19-102	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)
21-101	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)

2023 年度 ExCELLS リポート

2024 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>