



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

2024 ExCELLS リポート

2024 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

2024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、新たに創成研究領域に近藤 徹 教授が連関係光生物学研究グループ、および岡本 泰典 准教授が生命分子設計化学研究グループを設置し、研究活動を開始しました。また、前年度発足した「スピン生命科学ユニット」の研究活動の充実を図るため、連携研究グループとして、菊地 和也 客員教授がスピン化学生物学研究グループ、および宮ノ入 洋平 客員准教授がスピン細胞生物学研究グループを新たに設置し、研究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。

2024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「物質・生命の境界探査」および「オルガネラの時空間アトラス編纂」の研究活動を積極的に実施しています。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」、「先端創薬科学ユニット」、「スピン生命科学ユニット」、「量子生命科学ユニット」の連携活動を継続的に推進しています。また、本年度はExCELLSシンポジウムやExCELLSセミナーやアウトリーチ活動をオンサイトにて活発に実施しました。次代を担う若手が主体的に企画・運営した研究集会も盛況でした。

2024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。

生命創成探究センター長 根本知己

自然科学研究機構
(NINS)

国立天文台 (NAOJ)

核融合科学研究所 (NIFS)

基礎生物科学研究所 (NIBB)

生理学研究所 (NIPS)

分子科学研究所 (IMS)

アストロバイオロジーセンター (ABC)

生命創成探究センター (ExCELLS)



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
生命分子設計化学研究グループ
神経分子動態生物科学研究グループ
連関係光生物科学研究グループ
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
定量生物科学研究グループ
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
温度生物科学研究グループ

連携研究グループ

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
理論生物科学研究グループ
スピン化学生物学研究グループ
スピン細胞生物科学研究グループ

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	2024 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	17
1-4	生体分子相互作用計測グループ	19
1-5	生命分子動秩序創発研究グループ	20
1-6	バイオフィotonics研究グループ	22
1-7	心循環ダイナミズム創発研究グループ	25
1-8	認知ゲノム研究グループ	27
1-9	生命分子設計科学研究グループ	29
1-10	神経分子動態生物学研究グループ	30
1-11	連関係光生物学研究グループ	32
1-12	金属生命科学研究グループ	33
1-13	神経ネットワーク創発研究グループ	35
1-14	生命分子創成研究グループ	37
1-15	定量生物学研究グループ	39
1-16	生命時空間制御研究グループ	41
1-17	糖鎖構造機能解析グループ	42
1-18	温度生物学研究グループ	43
	連携研究グループ	
1-19	細胞シミュレーション研究グループ	45
1-20	染色体工学研究グループ	47
1-21	理論生物学研究グループ	48
1-22	スピン化学生物学研究グループ	51
1-23	スピン細胞生物学研究グループ	52
2.	極限環境生命探査室	
2-1	深海・地下生命研究グループ	54
2-2	極限環境生命分子研究グループ	56
2-3	極限環境耐性研究グループ	58
2-4	物質-生命境界領域研究グループ	60
3	ExCELLS イベント	63
4	共同利用研究	66

1 2024 年度 構成員一覽

2024 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）

青野重利（生命創成探究センター 副センター長）

東島眞一（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）
ZHENG Hangyu（特任研究員 2024.7.28～
2024.10.31）

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）
太多和克紀（総研大生）
鶴間 稜平（総研大生 2025.1.17～）
鈴木日奈子（特別共同利用研究員）
森 丈（特別共同利用研究員 2024.12.1～）
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））
猪股 晃介（特任准教授 2024.10.1～
2025.2.28）
齋藤 泰輝（特任研究員 ～2024.5.31）
立尾 清悟（特任研究員）
林 成一郎（特任研究員 IMS フェロー）
岩崎 美雪（研究員 ～2024.9.30）
高木 克樹（特別共同利用研究員）
西崎 竜平（特別共同利用研究員）
近藤 幸子（特任専門員）

磯野裕貴子（特任専門員）

西尾 美穂（技術支援員 ～2024.9.11）
新美しおり（技術支援員 2024.6.1～）
上條 真弘（技術支援員 2024.5.13～）
穂積知佳子（技術支援員 2024.9.9～）
笠原 裕子（事務支援員）
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（特任助教）
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）
張 菁圃（日本学術振興会特別研究員）
土屋 加奈（技術支援員）
渡邊 真規（技術支援員）
長村 礼花（事務支援員）
原 早苗（技術支援員）
古川 佐千子（技術支援員 2024.10.01～）

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）
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））
野口 京子（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）
中野 奈央（事務支援員）

生命分子設計化学研究グループ

岡本 泰典（准教授 2024.8.1～）
江藤 智子（技術支援員 2024.9.1～）
野田 彩加（事務支援員 2024.10.1～）

生命分子創成研究グループ

古賀 信康（教授（兼任））

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 ～2024.6.30）
赤岩 孝憲（特任研究員）
岡崎摩利矢（総研大生）
原田 茜（総研大生）
近藤 慈美（技術支援員）
小野田 香織（技術支援員 2024.10.1～）

定量生物学研究グループ

青木 一洋（教授（兼任））
向井 正哉（総研大生）
伊藤 冬馬（総研大生）
遠山 藍夏（総研大生）
Phuong NGOC Pham（総研大生）
海老根映美（研究員 2025.1.1～）
小野田香織（技術支援員）

連関係光生物学研究グループ

近藤 徹（教授 2024.6.1～）
小島 理沙（特任助教 2024.10.1～）
尾納 隆大（技術職員）
小野田香織（技術支援員 2024.10.1～）
新井 峻（特別共同利用研究員 2024.6.1～）
上家夕季（特別共同利用研究員 2024.6.1～）
増田真之介（特別共同利用研究員 2024.6.1～）
東條 義大（招聘研究員 2024.6.1～）

生命時空間制御研究グループ

野中 茂紀（准教授）
餘家 博（特任研究員）

金属生命科学研究グループ

青野 重利（教授）
野村 潤子（事務支援員）
川口 律子（事務支援員）

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

曾我部隆彰（准教授）
佐藤 翔馬（特任助教）
福田 直美（技術職員）
Deng Xiangmei（特任研究員）
Aliyu Mudassir Magaji（総研大生）
山中陽なた（総研大生）
小西 深恵（技術支援員）
伊藤 嘉美（事務支援員 ～2024.8.31）

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）
内海 秀子（技術職員）
福田 彩華（特任助教）
梶岡 拓己（学振研究員）
西海 望（学振研究員）
城倉 圭（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）
永岡 良太（総研大生）
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）

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 ～2024.12.31）
山崎匡太郎（特任助教）

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)）
村木めぐみ（研究員）
渡邊 佳恵（事務支援員 2023.12.1～）

スピン化学生物学研究グループ

菊地 和也（客員教授 2025.3.1～）

スピン細胞生物学研究グループ

宮ノ入洋平（客員准教授 2025.3.1～）

猪股 晃介（特任准教授 2025.3.1～）

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（特任研究員 ExCELLS フェロー）

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]

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 ～2024.9.30）

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 Nathaniel（特任助教）

LEE, Yuan-E（特任研究員）

島田 雄斗（研究員）

平賀健太郎（研究員）

Mounia Lahfa（特任研究員 2024.11.1～）

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）

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）

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 ～2024.5.15）

大塚ひとみ（事務支援員～2024.10.15）

宮本 紗希（事務支援員）

水野 怜衣菜（事務支援員 2024.8.1～）

渡邊 晴子（事務支援員/センター長秘書 2024.10.1～）

その他

岡田 知（事務支援員）

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、カニ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）〔兼任〕

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）

コラーゲン線維は皮膚、筋肉、骨など人体全体に広く分布しているが、酸化ストレス下で分解することが知られている。本研究ではグルコースオキシダーゼ（GOx）を添加することで酸化ストレス下でのコラーゲン線維分解過程のその場観察を試みた。わずか 0.01%（容量パーセント）という低濃度の GOx であってもコラーゲン線維に顕著な影響を与えることが確認された。1%の GOx ではほぼ完全に分解する様子が観察された。ビタミン混合物の添加により、1%の GOx 存在下でも線維の断片化を部分的に抑制することが可能であった。さらに、精製されておらず多様な関連タンパク質を含む豚由来コラーゲン線維では、GOx による酸化に対する耐性が認められ、0.1%の低濃度条件下でも安定性を示すことが判明した。

a-2) $\alpha 6/\alpha 7$ 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 α サブユニットは七量体リングあるいは二重リングの積層を形成する。異なる α サブユニットの組み合わせによるヘテロリング形成を高速 AFM で観察した。7 種類の異なるサブユニットを含む混合物について検討し、リング形成を確認した。しかしながら、リングの組成を決定することはできなかった。また、興味深いことに、 $\alpha 6$ と $\alpha 7$ を異なるリンカーで連結すると特異な構造が生じることが明らかになった。これらの構造は、複数のリングが積層して柱状体を形成したものや、より大きなサイズのリング（おそらく 11 量体から 15 量体）である可能性がある。HS-AFM はこれらの予想外の形状を同定する上で不可欠な手法であることが示された。

a-3) キシラン鎖の単一分子イメージング（オーストリア・グラーツ工科大学、Spirk 教授）

キシランは多糖類であり、いわゆるヘミセルロースの一種で、木材中に一般的に存在し、バイオ燃料として利用されることが期待されている。バイオ燃料として応用するにはヘミセルロースの分解が必要であり、これは通常酵素によって行われる。酵素による分解効率を明らかにするために、高速 AFM によるキシラン鎖の単一分子イメージングを行った。

DMSO からのドロップキャストリングによってマイカ表面にキシラン層を形成することを試みたところ、キシランは単一の孤立したポリマー鎖としてマイカ表面に結合する様子が観察された。しかし、酵素はおそらくマイカ表面による阻害のために、これらの単一鎖を標的にすることができないことが判明した。

一方、アミノキシランでマイカ表面に正電荷を付与すると、キシランは小さな凝集体を形成し、こ

れが酵素による分解に十分な露出結合部位を提供することがわかった。その結果、高速 AFM により、これらのナノメートルスケールの凝集体の分解過程を可視化することに成功した。

a-4) 北極変異型アミロイド β 42 および 40 線維の抗体相互作用と成長動態 (ExCELLS・加藤教授、名古屋市立大学・矢木 准教授)

アルツハイマー病患者の治療に使用される新規抗体レカネマブは、アミロイド β 線維形成を防ぐことによって疾患の発症を遅らせるのに顕著な効果を示している。この抗体は線維の成長端に結合し、線維のさらなる伸長を抑制する。北極変異型 A β 40 を用いた実験では、抗体が線維に結合することを確認した。しかし、北極変異型 A β 42 は完全に異なる線維形態を示した。主に線維はプロトフィブリル様構造であり、これに対する抗体結合は北極変異型 A β 40 や野生型 A β 42 と比較して減少していた。

北極変異型 A β 42 の詳細な解析により、線維成長は野生型と比較して著しく遅く、形成される線維はより複雑でプロトフィブリル様の特性を持つことが明らかになった。野生型 A β 42 および北極変異型 A β 40 線維の伸長は高速 AFM によって可視化できたが、北極変異型 A β 42 の線維成長過程を観察することはできなかった。このため現在、約 10 日間にわたるインキュベーション過程のスナップショット分析を通じて、北極変異型 A β 42 の長期的な線維形成メカニズムの解明を進めている。

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)

昨年に引き続き、接合部 Rab13 結合タンパク質 (JRAB) の研究をさらに進めたところ、液液相分離による液滴形成後に特異的な挙動が明らかになった。Rab13 と ACN4 の添加がアクチン束形成に強い効果を持つと考えられていたが、高速 AFM と TIRFM を組み合わせた測定ではこれを確認することができなかった。同様に、力学的特性の測定においても、液滴の弾性率の差は当初予想されたほど顕著ではないことが示された。これらの結果から、アクチン繊維束形成と力学的特性には相関があるという仮説が導かれた。これらの知見に基づき、今後は弾性率とアクチン束形成の関係性について詳細な調査を実施する予定である。

b-2) Tottori mutant アミロイド β 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)

鳥取型変異 A β 40 はアミロイド β の変異型の一つであり、野生型と比較して線維形成に顕著な相違を示す。通常、この変異型は少量の線維と主に不定形な凝集体を形成するが、微小重力条件下では野生型と同様に線維形成能を有することが明らかとなっている。高速 AFM を用いた解析により、微小重力環境下で形成された鳥取型変異線維は、左手らせん構造を持つねじれたシート構造を呈することを確認した。一方、地球上の標準重力条件下で形成された鳥取型変異体について TIRF を用いて評価を行ったところ、チオフラビン T(ThT)存在下での観察では、蛍光を発する小型凝集体 (線維と推定される) と、蛍光を示さないより大きな凝集体が共存していることが判明した。この結果から、鳥取型変異 A β 40 が形成する不定形凝集体は線維構造を持たないことが結論付けられた。

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

開発した高速フォースマッピング法により大腸菌（E. coli）の分裂過程を詳細に解析したところ、分裂部位を形成し横断するブリッジが破裂する前の様子が明確に観察され、このプロセスは小胞形成に類似していることがわかった。また、これらのブリッジが破裂する際には弾性率の低下が確認された。さらに、直径約 30 nm の孔が細胞膜上に多数存在することを発見し、生きた大腸菌においてこれらの孔の拡散、動的形成、および閉鎖過程を観察することに成功した。

また、既知の機械的特性を持つポリマーテストサンプルを用いた実験により、我々のフォースマッピング技術が定量的な情報を取得できることを確認でき、ヤング率が 5 MPa 程度の材料を高い信頼性で測定可能であることが示された。

c-2) シアノバクテリアの機械特性解析（東京農業大学・渡辺智、広島大学・准教授 廣田 隆一 教授）

シアノバクテリアは海洋および淡水環境に広く分布し、遺伝的変異により多様な形状を示すことが知られている。本研究では、機械的特性マッピング技術を活用し、異なる長さを示す 8 種類の変異株について詳細な力学特性の解析を行った。計 72 個体の細胞を観察した結果、細長い形態を持つ細胞は短い形態の細胞と比較して顕著に柔軟性が高い（柔らかい）傾向が明らかとなった。この知見は、細長い形態の細胞が通常形態の細胞と比較して構造的強度が低いことを示した先行研究の結果と一致している。

- 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。

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=JuMz3TIAAAAAJ>

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) 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と応用
- b) アミロイド触媒を模倣した β シート蛋白質の分子シミュレーション
- c) 人工核酸の分子動力学シミュレーション
- d) LEDGF の結合におけるヒストンメチル化の影響の解明
- e) 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の解明

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 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と応用

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。この問題を解決するため、我々は昨年度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、溶液には一定の加速度を加えて生体膜上の流れを作り出す。今年度はこの手法を用いてアミロイド β (16-22) ペプチドの凝集過程のシミュレーションを行った。その結果、流れがある場合には流れがない場合よりもアミロイド β (16-22) の凝集が促進されることが分かった。これは実験と一致する結果である。さらにその理由も解明した。流れよりずりが生じるので流れに乗って速く移動するペプチドと生体膜付近で流れに乗らずあまり早く移動しないペプチドが生じる。そのため流れに乗ったペプチドが流れに乗っていないペプチドに追いつき、出会う頻度が高まるため凝集が促進されるのである。

b) アミロイド触媒を模倣した β シート蛋白質の分子シミュレーション

山形大学の真壁教授らはアミロイド触媒構造を可溶性 β シート蛋白質 PSAM (Peptide Self Assembly Mimics) に移植し、従来の酵素とは異なるタンパク質触媒を開発している。具体的には PSAM の β シート部分に His 残基を 8 個導入した変異体 (Cat-H8) と His 残基を 24 個導入した変異体 (Cat-H24) を作製し、これらがエステル加水分解反応と脱リン酸化反応の触媒活性を有していることを示した。我々はその触媒機構を解明するため分子動力学シミュレーションを用いた理論研究を行っている。Cat-H8 とエステル加水分解反応を示す分子 (p-NPA: p-nitrophenyl acetate) を含む系および Cat-H8 と脱リン酸化反応を示す分子 (p-NPP: p-nitrophenyl phosphate) を含む系の分子動力学シミュレーションを行った。その結果これらのリガンドが近付きやすいアミノ酸残基を特定した。これらの情報を基に触媒活性機構解明のための解析を進めている。

c) 人工核酸の分子動力学シミュレーション

神戸薬科大学の神谷教授らは人工核酸であるアミノ酸型人工核酸に着目し、新規核酸医薬の開発に取り組んでいる。我々は神谷教授らと協力して分子動力学シミュレーションによる人工核酸の研究に取り組んでいる。本年度は量子化学計算によりアミノ酸型人工核酸の 1 つである L-aTNA の電荷パラメータを決定し、さらに 2 残基からなる人工核酸分子の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、低温 (300K) から高温 (450K) までの幅広い温度範囲を変化させることに成功し、十分な構造サンプリングデータを得ることができた。さらに主成分解析を行って自由エネルギー地形の計算も行った。比較対象として DNA についても同様のシミュレーションと解析を実行し、DNA よりも L-aTNA の方が構造揺らぎが大きいことを明らかにした。

d) LEDGF の結合におけるヒストンメチル化の影響の解明

水晶体上皮由来成長因子(LEDGF/p75/PSIP1)はクロマチン結合タンパク質であり、遺伝子の転写にかかわっている。様々なタンパク質とクロマチンとの結合を仲介する役割を担っており、後天性免疫不全症候群(AIDS)、白血病、癌などの疾患との関連も報告されている。LEDGF のクロマチン結合部位は PWWP ドメインであり、ヒストン H3 の 36 番目のリジン残基(H3K36)がジメチル化またはトリメチル化されている時のみ結合することが知られている。我々はこのメチル化に依存した結合親和性の詳細を明らかにするために、PWWP ドメインとヒストンフラグメントの分子動力学シミュレーションを行った。その結果、PWWP ドメインと H3K36 の結合には、疎水的相互作用だけでなく静電的相互作用も重要であることがわかった。また、水分子がモノメチル化または非メチル化状態の H3K36 との結合を不安定化する要因であることも見出した。

e) 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の解明

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。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、昨年度我々は1本のポリグルタミンを含む系のレプリカ置換分子動力学シミ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られた。今年度はその凝集に対する効果を検証するため、1本のポリグルタミンを含む系のレプリカ置換分子動力学シミュレーションを開始した。現在詳細な解析を進めている。

- 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。

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=vXddvAAAAAJ&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、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 SYNAPT G2-Si HDMS (Waters)が導入されており、今年度、高分解能かつ非常に大きな m/z 領域まで測定可能な Q Exactive UHMR Hybrid Q-Orbitrap MS (Thermo Fisher Scientific)が導入され、高いヘテロ性とウイルスカプシドのような非常に大きな超分子複合体にアプローチ可能な環境が整った。

本グループでは Native MS を基軸とした生体高分子複合体の化学量論の決定やそこに結合する分子の同定を通じて、リガンドによるタンパク質複合体形成のコントロールや免疫系タンパク質およびレクチンの分子認識の解明、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。

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、我々のグループも共同研究にて高いヘテロ性をもつ Dectin-1/Laminarin の複合体解析に成功した。Dectin-1 はレクチンの一種で真菌に対する防御を担う。Laminarin は β -グルカン的一种で Dectin-1 に結合することは知られているが、その化学量論についてはよくわかっていなかった。特に Laminarin は重合度が 20~30 と不均一であり、複合体の分析を困難なものにしていた。我々は 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ていたが、今年度は Dectin-1 に対し同位体標識を行い、その質量変化から複合体内の Dectin-1 の個数を決定し、複合体の化学量論の決定に成功した。

また、最近では新たに抗体薬物複合体（ADC）や非常に複雑かつ多様なグリコフォームをもつ血清由来のタンパク質の解析も進めている。

来年度はウイルスカプシドのような超分子複合体の分析に威力を発揮する Charge detection mass spectrometry (CDMS)や、多分子種の分析に強いオンラインでカラム分離を行いつつ Native MS を行う技術の導入を通じて分析技術の高度化を目指す。

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：

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：

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索する研究を進めた。本年度の主要な成果として、糖鎖構造機能解析グループとの連携のもと、細胞内における糖鎖修飾を制御する「パスポート配列」の働きを明らかにした。この配列を糖タンパク質に組み込むことで、エリスロポエチンなどの糖タンパク質が特定のゴルジ体領域を通過し、シアル酸やガラクトースを含む糖鎖の形成が促進されることを見出した。また、ゴルジ体内の糖転移酵素の局在を3次元超解像イメージングで解析し、同じゴルジ区画に存在すると考えられていた酵素間にも局在の違いがあることを発見した。さらに、糖転移酵素のN末端領域（細胞質ドメイン、膜貫通領域、ステム領域）が酵素の局在を決定する重要な因子であることを示した（理化学研究所・戸島拓郎博士との共同成果）。加えて、ゴルジ体を含む細胞小器官の3次元超微細構造解析を目的に、オスミウム浸軟法を活用した電子顕微鏡観察を実施した。本手法により、ゴルジ体、ミトコンドリア、小胞体の詳細な構造を直接観察し、ゴルジ体の立体構造と細胞・組織レベルでの分子局在の可視化を実現した（旭川医科大学・甲賀大輔博士との共同成果）。さらに、ヒトの糖鎖修飾に関する網羅的・体系的な情報を取得する「ヒューマングライコームプロジェクト」も、昨年度の着手段階から大きく進展し、精力的に推進している。加えて、国内外の共同研究を通じて、糖鎖修飾や糖タンパク質に関する研究を推進し、以下の成果を得た。

- ・ NGLY1 欠損症に関与する SCF/FBS2 ユビキチンリガーゼによる糖鎖認識の構造基盤（理化学研究所・鈴木匡博士との共同成果）
- ・ 糖タンパク質の小胞体品質管理機構における UGGT1 の役割の解明（神戸大学・蜷川暁博士との共同成果）
- ・ 免疫グロブリン C_L ドメインにおける補体系成分 C1 の結合部位の同定（大阪大学・宮ノ入洋平博士、生命分子動態計測グループとの共同成果）
- ・ プレセニン欠損によるタンパク質糖鎖修飾異常と NPC1 機能障害を介した細胞内コレステロール蓄積のメカニズム解明（国際共著論文）
- ・ COVID-19 のパンデミックを通じて明らかとなったウイルス感染症と糖鎖修飾の関係性、特に糖鎖がウイルス受容体認識や免疫応答に果たす役割に焦点を当て、パンデミック後の糖鎖研究の新たな課題と展望を議論（国際共著論文）

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 バイオフォトンクス研究グループ

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）

大橋 正人（助教）

堤 元佐（特任助教）

李 明亮（特任助教）

坂本 丞（特任研究員）

安宅 光倫（特任研究員）

張 菁圃（日本学術振興会外国人特別研究員）

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) 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、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共同研究者と共に開発・統合し、独自の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。本システムを用いることで、固定脳組織における神経樹状突起の微細構造を 100 nm 以下の空間分解能で可視化することに成功している（Ishii et al., PLOS ONE, 2023）。本年度は、緑色蛍光プローブに対応した 2 光子励起・STED 光源系と、3 次元超解像化を実現するための透過型液晶素子を新たに導入した。これにより、緑色蛍光ビーズを平面（xy）・深さ（z）方向共に 200 nm 程度の空間分解能で超解像イメージングすることに成功した（Ishii et al., 原著論文作成中）。また波長可変 STED 光源系を用いることで、一般的な STED 顕微鏡では利用困難であった蛍光プローブの STED イメージングにも成功した（Sakamoto et al., 原著論文作成中）。これら成果に関する解説を学術誌で公開した（大友他、実験医学、2024）。

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、これまでに共同研究・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、造礁サンゴといった組織・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てきた。本年度の研究成果として、当顕微鏡による観察により、アミロイド β ダイマー添加時に培養アストロサイトにおける局所的かつ高速な Ca^{2+} 応答が惹起されることを見出した (Nakata, Sakamoto et al., BioRxiv, 2024)。また、当顕微鏡を用いたタバコ培養細胞の高速3次元イメージングのプロトコル論文 (Murata, Tsutsumi et al., Methods Mol. Biol., 2024) および総説 (堤 他, 「生体の科学」, 2024) を発表した。

c) 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、顕微鏡観察用ツールの作成・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、Polyethylene oxide による表面の親水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。

d) 概日時計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。現在は、低温環境下での概日リズム発振メカニズムや、細胞内小器官レベルでのカルシウム振動、代謝リズムの可視化解析などが進行中である。

e) 哺乳類冬眠の生理機構の解明

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、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、脳内での産熱メカニズム、体温とグルコース代謝の関係、海馬スパインの形態変化に関する研究などが遂行中である。本年度は、体温がグルコース代謝と動物行動を制御することを見いだした (Lee et al., BioRxiv, 2024)。

- 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=3lLtqsAAAAJ&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

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>

大橋 正人（助教）

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8222-5304>

researchmap: <https://researchmap.jp/OM003099>

堤 元佐（特任助教）

researchmap: 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>

李 明亮（特任助教）

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3639-8439>

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

Google Scholar: https://scholar.google.com/citations?user=o_wUA8AAAAAJ&hl=zh-TW

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>

安宅 光倫（特任研究員, NIPS フェロー）

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5674-4944>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=Eg9hN-AAAAAJ>

張 菁圃（日本学術振興会外国人特別研究員）

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3639-8439>

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) 超硫黄カタボリズムを介した心不全発症機構
- b) プラズマ照射システインによる心筋の虚血耐性機構
- c) タバコ副流煙曝露による心筋老化機能の解析
- d) シルニジピンのミトコンドリア品質維持による糖代謝、肝機能改善機構

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 超硫黄カタボリズムを介した心不全発症機構

心臓は様々な外的負荷を受けると恒常性を維持するための代償機構として自身の構造や機能を変化させる。しかしながら、高血圧や虚血といった病的なストレスが持続すると線維化や心筋老化といった不可逆的な病的リモデリングが誘導されることで心不全へとつながる。心筋虚血時における硫黄代謝の変化を調べたところ、心筋梗塞モデルの心臓において超硫黄分子から硫化水素への異化反応（カタボリズム）が促進されていることが明らかとなった。超硫黄分子の減少は、ミトコンドリア分裂因子 Drp1 の Cys644 の超硫黄化を減少させることで Drp1 を活性化し、ミトコンドリアの過剰分裂を介して心筋細胞の収縮力を低下させることを見出した。加えて、酸化型のグルタチオンが Drp1 超硫黄化 Cys644 をグルタチオン化修飾することで Drp1 の活性化を抑制し、心保護的に作用することを見出した。

b) プラズマ照射システインによる心筋の虚血耐性機構

プラズマ照射によって、さまざまなラジカルや活性種が生み出され、近傍に存在する物質の分子結合は原子レベルで改変される。近年、この特異な化学反応様式が生命活動に及ぼす影響に注目が集まっており、これを応用した医学・農学研究を推進する機運が高まっている。今回、プラズマ照射に起因する化学反応が心筋細胞のエネルギー代謝に及ぼす影響について検証を進め、含硫アミノ酸であるシステインのプラズマ照射液を心筋細胞に処置することで低酸素状態時においても ATP 産生能が維持されることを見出した。また、システインプラズマ照射液をマウスに投与することで虚血・再灌流障害の病態が改善されることを明らかにした。

c) タバコ副流煙曝露による心筋老化機能の解析

喫煙は心血管系疾患の最も重大なリスク要因の 1 つである。今回、ラット新生児由来心筋細胞にタバコ副流煙を曝露させることで、心筋ミトコンドリア分裂を引き金とする心筋早期老化が誘導されることを見出した。タバコ副流煙曝露はミトコンドリア分裂制御 G タンパク質 Drp1 の Cys644 の超硫黄化修飾を阻害することで、アクチン結合タンパク質 Filamin A との病態特異的相互作用を促進し、ミトコンドリアの過剰分裂を引き起こすことが明らかとなった。また、超硫黄分子ドナーを投与することで Drp1-Filamin A 複合体形成が阻害され、タバコ副流煙曝露による心筋早期老化が抑制されることを見出した。

d) シルニジピンのミトコンドリア品質維持による糖代謝、肝機能改善機構

これまでにミトコンドリア形態異常を高血圧治療薬シルニジピンが正常化し、心不全を改善することを見いだしていた。高血糖モデルマウスにおいて、シルニジピンがミトコンドリアの過剰分裂を抑え、血糖値を減少させた。また、高脂質状態でシルニジピン処置を処置すると肝臓内での脂肪滴量が抑えられ、肝機能が改善することも明らかになった。

- 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。

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。ヒト精神・神経疾患関連遺伝子（1281 遺伝子）と相同な遺伝子をマカクザル・マーモセットゲノムを用いてプローブを合成し、ターゲット濃縮法により配列を決定した。同定した変異の中で表現型に対する効果が高い変異を絞り込むために、解析集団中の変異の頻度や遺伝子発現レベルなどを選抜基準として絞り込みを行なった。その結果、7 遺伝子（*CTC1*, *ITPR1*, *IDUA*, *CLPB*, *HDLBP*, *NUP155*, *PLD3*）に機能喪失と推定できる自然発生変異を同定した。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、得られた産子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、*in vivo* パッチクランプ法による神経活動と1細胞遺伝子発現を同一の細胞で計測する手法開発（Front Neurosci, 2024）、異種間交配による学習能力の向上とその分子基盤に関する研究（Science Advances, 2024）、野生チンパンジーの網羅的集団ゲノム解析（Sci Rep, 2025）、小頭症の新しい病態メカニズムの分子基盤に関する研究（EMBO J, 2025）など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 生命分子設計化学研究グループ

岡本 泰典（准教授）

1) 専門領域：生物無機化学、生体化学、タンパク質工学、錯体化学

2) 研究課題：

- a) 光駆動型人工金属酵素の開発と応用
- b) 生体内での自律構築に向けた人工金属酵素の開発
- c) 人工金属酵素の細胞内送達法の開発

3) 研究活動の概略と主な成果：

生命活動は連鎖的に繋がった幾多の化学反応によって維持されている。この生体内の化学反応のネットワークを人為的に再設計し、モノづくりや医薬応用に繋げる研究が進められている。この生体内化学反応ネットワークに、人類が見出してきた自然界には存在しない化学反応を統合することができれば、より多様な高付加価値化合物の生産や全く新しい作用機序の医薬の開発に繋がると期待される。このような背景のもと、我々は非天然の物質変換能を有する人工金属酵素を用いて生体内化学反応ネットワークに介入することをめざしている。

人工金属酵素とは、ホストとなるタンパク質の内部空間に非天然の合成金属錯体を導入する、あるいは非天然の金属中心をタンパク質のアミノ酸側鎖を用いて構築することで得られるものを指す。人工金属酵素では、酵素の持つ「温和な反応条件で高選択的な物質変換能」と、金属錯体の持つ「自然界に存在しない強力な化学変換能」の両方を兼ね備える触媒の開発を目指している。一方、我々は人工金属酵素の高い生体分子寛容性に注目してきた。生体分子寛容性とは、他の生体分子が存在する環境下でも失活しないことを意味する。我々のグループでは、この人工金属酵素の特性を活かし、人工金属酵素による生体内化学反応ネットワークの再編成・制御をねらった上記の3つの研究課題を並行して進めている。

人工金属酵素の開発では、触媒開発のための有機合成化学実験設備、タンパク質の構造・機能改変のための遺伝子工学・タンパク質工学実験設備が必要となる。さらに、構築した人工金属酵素の性能を評価するための各種物理化学的測定設備も求められる。2024年8月1日付で本研究グループが設置されて以降、有機化学から遺伝子工学、タンパク質工学の実験を行うための環境整備に取り組んできた。必要となる実験機器の導入はおおよそ完了しており、次年度以降の速やかな研究の実施が可能となった。

また、本研究グループの発足後、生命創成探究センターが進めている先端共創プラットフォーム事業内において、新たなExCELLSプロジェクト研究として「ネオ生命体の創成」を生命分子動秩序創発研究グループ、連関係光生物学研究グループ、生命分子創成研究グループ、染色体工学研究グループを中心として立ち上げる準備を行なった。本プロジェクト研究では①天然あるいは非天然に関わらず任意の機能を持つ生体分子の設計や未知の生体分子の探索、②それらを組み合わせた分子システムの開発を行う。さらに、③分子システムをまるごと細胞や個体内に大規模インストールするための方法論についても併せて研究を進める。このように「高次機能を発現する生体分子システム」を生命体に搭載するために必要となる①～③の方法論を一気通貫で開発することで、ネオ生命体の創成を目指している。

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。

岡本 泰典（准教授）

researchmap: https://researchmap.jp/y_okamoto

ORCID: 0000-0002-2442-6079

Google Scholar: <https://scholar.google.co.jp/citations?user=9y2fJFYAAAAJ&hl=ja>

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) Arf 制御因子 mRNA の神経樹状突起輸送・局所的翻訳の制御
- b) 翻訳因子 eIF3a の天然変性領域による神経 RNA 顆粒の動態と局所的翻訳制御
- c) 神経 RNA 顆粒の動態変化を介した局所的翻訳制御
- d) mRNA のメチル化修飾による神経局所的翻訳の制御

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) 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では、樹状突起への mRNA 輸送が低下し、シナプス長期増強と長期記憶が低下することを報告している（Nakayama et al., eLife, 2017）。輸送が低下する mRNA の解析により、Arf 制御因子（Arf GAPs, GEFs）の mRNA を特定し、特に Arf GEF である Psd の mRNA 輸送低下が顕著であった。

本研究では、Psd mRNA の輸送を担う cis エlementを 3'UTR 前半に同定し、これを欠損させたホモマウス（*Psd*^{ΔDTRS/ΔDTRS}）を作製した。その結果、Psd mRNA の翻訳量を維持しつつ、樹状突起輸送を選択的に低下させることに成功した。この変異マウス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した。本マウスは、mRNA 輸送と局所的翻訳がシナプス機能に与える影響を解析するための有力なモデルとなり、シナプス可塑性と記憶形成に新たな知見をもたらすことが期待される。

b) 翻訳因子 eIF3a の天然変性領域による神経 RNA 顆粒の動態と局所的翻訳制御

RNA 顆粒の流動性は、構成タンパク質の天然変性領域（intrinsically disordered region, IDR）のアミノ酸配列やパターンにより多様化し、その機能が調節されると考えられる。本研究では、RNA 顆粒を構成する翻訳開始因子 eIF3a に着目し、この仮説を検証した。

eIF3a は真核生物に広く保存されるが、脊椎動物では C 末端 IDR が酵母と比較して約 400 アミノ酸長く伸長し（vertebrate IDR, vIDR）、荷電アミノ酸がクラスター化している。本研究では、マウス神経初代培養細胞での解析により、静止状態の神経では vIDR が eIF3a の流動性を低下させ局所的翻訳を抑制する一方、KCl 刺激による神経活動でその抑制が解除されることを明らかにした。これらの結果は、脊椎動物特異的な eIF3a の IDR が神経活動依存的な RNA 顆粒の流動性を制御し、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する。さらに、vIDR およびその内部の繰り返し配列領域(RP)を欠損した 2 種類のマウスを CRISPR/Cas9 で作製し、ΔRP マウスについてはホモ欠損成体を得た。今後、神経活動依存的なシナプス可塑性や学習・記憶への影響を解析する予定である。

c) 神経 RNA 顆粒の動態変化による局所的翻訳制御

神経細胞の RNA 顆粒は mRNA とタンパク質の液-液相分離により形成され、その動態は神経活動や疾患により変化する。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る。本研究では、リン酸化プロテオミクス、近接標識プロテオミクス、photo isolation chemistry (PIC)を用いて神経活動依存的な RNA 顆粒の時空間変化をオミックスレベルで解析し、局所的翻訳と長期記憶の制御機構を解明することを目的とした。

今年度は、マウス神経初代培養細胞に KCl を添加して神経活動を誘導し、リン酸化プロテオミクス解析を行った。その結果、神経活動依存的にプロリン指向性キナーゼ群による IDR のリン酸化が顕著に低

下することを見出した。さらに、このリン酸化低下により、RNA 顆粒構成因子 Ataxin-2 の IDR における負電荷クラスター（負電荷ブロック）が消失することを見出した。静電相互作用が弱まることで、液-液相分離の変化が生じ、局所的翻訳制御に影響を与える可能性が示唆された。今後、Ataxin-2 の IDR リン酸化の影響を詳細に解析するとともに、さらなるオミックス解析を進める。

d) mRNA のメチル化修飾 (m^6A) による神経局所的翻訳の制御

m^6A 修飾は RNA の輸送や翻訳を制御するが、その神経細胞における役割は未解明である。本研究では、RNA 顆粒に含まれる mRNA のメチル化 (m^6A) 修飾が mRNA 輸送および局所的翻訳に与える影響を解明することを目的とした。

これまでに、 m^6A 修飾関連タンパク質および m^6A 修飾 RNA の局在解析を行い、 m^6A 修飾が RNA 顆粒外で付加され、その後 RNA 顆粒に取り込まれる可能性を示唆するデータを得た。今後、PIC を用いて RNA 顆粒内の m^6A 修飾 mRNA を網羅的に同定し、 m^6A 修飾酵素 METTL3 のノックダウン実験を行うことで、 m^6A 修飾が mRNA 輸送および局所的翻訳に与える影響を解析する予定である。

- 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。

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

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

1-11 連関係光生物学研究グループ

近藤 徹（教授）

小島 理沙（特任助教）

1) 専門領域： 光物理生物学

2) 研究課題：

- a) 1 分子過渡吸収分光法を用いた光合成光捕集アンテナ系の機能解析
- b) 時間分解蛍光スペクトルが測定できる顕微分光法の開発
- c) 点励起広視野蛍光顕微鏡を用いた人工光捕集アンテナの多粒子相関解析
- d) 可視域から近赤外域までの広帯域をカバーする励起・蛍光スペクトル顕微鏡の開発

3) 研究活動の概略と主な成果：

- a) 1 分子過渡吸収分光法を用いた光合成光捕集アンテナ系の機能解析
高感度の過渡吸収顕微鏡を開発し、緑色硫黄細菌がもつ光合成光捕集アンテナ・クロロソームの 1 粒子解析を行った。エネルギー移動の時定数や効率などを粒子ごとに測定して統計分布を調べ、それらの相関を解析することで、構造の不均一性を利用した光捕集機能を明らかにした。
- b) 時間分解蛍光スペクトルが測定できる顕微分光法の開発
共焦点型の蛍光顕微鏡に干渉光学系を導入し、時間分解蛍光スペクトルが測定可能な顕微分光装置を開発した。緑色硫黄細菌がもつ光捕集アンテナタンパク質・FMO の測定に成功した。
- c) 点励起広視野蛍光顕微鏡を用いた人工光捕集アンテナの多粒子相関解析
点励起かつ広視野蛍光イメージングが可能な光学顕微鏡を開発し、1 次元状の色素自己会合体である人工光捕集アンテナの励起エネルギー移動過程を解析した。エネルギー移動距離や励起子コヒーレント長などを励起点ごとに測定して統計分布を調べ、それらの相関を解析することで、励起子状態がエネルギー移動に与える影響を明らかにした。
- d) 可視域から近赤外域まで観測可能な励起・蛍光スペクトル顕微鏡の開発
広帯域のレーザー光源を分光し、可視域から近赤外域まで波長掃引できる波長可変光源を作製した。これを共焦点型の蛍光顕微鏡に導入し、広い波長域で励起・蛍光スペクトルが測定できる顕微分光装置を開発した。光合成光反応系の解析に用いる予定である。

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。

近藤 徹（教授）

researchmap: https://researchmap.jp/ababababab_c123

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4247-4103>

Google Scholar:

https://scholar.google.co.jp/citations?hl=ja&user=6neDO_8AAAAJ&view_op=list_works&sortby=pubdate

小島 理沙（特任助教）

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

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7325-0170>

Google Scholar: N/A

1-12 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説明
- 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説明

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説明

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、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、酸素に応答したシグナル伝達反応の分子機構説明を目的として研究を行なった。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 つの水分子を解して 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。現在、この仮説を検証するため、X 線結晶構造解析、およびクライオ電顕単粒子解析による全長型 HemAT の構造解析を進めている。

- 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説明

本研究では、NiFe 型ヒドロゲナーゼ活性中心の構築に必要な CO の生合成を触媒する酵素 HypX の構造機能相関説明を目的として研究を行なった。本研究において決定した HypX の結晶構造を基に、次に示すような CO 生合成反応機構を提唱した。HypX の N 末ドメインと C 末ドメインでは、それぞれ異なる二つの化学反応が進行すると考えられる。N 末ドメインでは、反応基質として N 末ドメイン中のキャビティーに結合したホルミルテトラヒドロ葉酸から CoA へのホルミル基転移反応が進行する。HypX の N 末ドメインに結合した N¹⁰-formyl-THF から CoA へのホルミル基転移反応が進行すると、ホルミル-CoA が反応中間体として生成する。生成したホルミル-CoA は、CoA 分子の末端部分に存在するホルミル基が、HypX の C 末ドメイン中の酵素活性サイトに位置するよう、キャビティー中で大きくそのコンフォメーションが変化すると考えられる。最終的に、C 末ドメイン中で、ホルミル-CoA からの CO 脱離反応が進行し、CO と CoA が生成する。ホルミル-CoA からの CO 生成反応は、これまでに全く報告例の無い、新規な反応である。

- 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。

青野 重利（教授）

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

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

1-13 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) ゼブラフィッシュ仔魚を用いた、運動系神経回路の動作機構の解明
- b) ゼブラフィッシュ仔魚を用いた、平衡感覚受容、および姿勢制御機構の解明
- c) ゼブラフィッシュ成魚を用いた、姿勢制御機構の解明

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) ゼブラフィッシュ仔魚を用いた、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いる。

b) ゼブラフィッシュ仔魚を用いた、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、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。自由行動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」という行動を発見した。下向き状態からの遊泳時には、尾の先端が背側に屈曲した一方、上向き状態からの遊泳時には、尾の先端が腹側に屈曲した。尾の先端の屈曲を伴う遊泳を行うことで、尾で生成される推進力が姿勢を変化させることが示唆された。

また、遊泳・静止状態に関わらず、下向き状態では前側胴体が背側に屈曲している一方、上向き状態では前側胴体が腹側に屈曲した。前側前方の屈曲により、頭部の安定性に寄与する他、遊泳方向にも関わると推測される。

次に、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、前側胴体の背側または腹側の屈曲を駆動する筋肉・神経回路の特定に成功した。現在は、尾の先端の屈曲の神経回路の探索を行っている。

c) ゼブラフィッシュ成魚を用いた、姿勢制御機構の解明

近年の研究により、ゼブラフィッシュ仔魚がロール方向に僅かに傾斜した際に鰾（うきぶくろ）付近の胴体を屈曲させて直立姿勢を保持することを明らかにしてきた。この行動の力学メカニズムは、気体で満たされた密度の極めて小さい鰾の体全体に対する相対位置が体の屈曲によって変位することで、重心に下向きに作用する重力と体積中心に上向きに作用する浮力の作用軸のずれが生じ、結果として傾斜姿勢から直立姿勢へ回復する方向の力のモーメントが発生するというモデルで合理的に説明された。実際に、実験的に鰾の気体を除去して体全体の密度をほぼ一定にすると、胴体屈曲を行うにもかかわらず姿勢回復が損なわれることからモデルの妥当性が支持された。この姿勢制御の行動戦略は多くの魚種が有している可能性がある。しかし、成魚は仔魚とは形態も行動も異なる点が多いため、このメカニズムの一般性について検証の余地がある。そこで仔魚と同様にゼブラフィッシュ成魚のロール方向の姿勢保持行動を解析したところ、成魚もロール傾斜時に鰾付近の胴体を屈曲させて直立姿勢を保持し、鰾の気体を除去すると姿勢回復が損なわれることを明らかにした。これらの結果は、鰾のような密度の異なる組織をもつ多くの魚種において上述の姿勢制御メカニズムが一般的な行動戦略であることを示唆する。

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>

1-14 生命分子創成研究グループ

古賀 信康（教授（兼任））

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) タンパク質構造の合理安定化法の開発
- e) 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, 5, 6量体を形成するタンパク質の人工設計に成功している。

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し、連結したドメイン間にヘム結合サイトを設計し、生化学実験による検証を行った。

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 μ 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) 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。

e) 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。開発した手法を用い、様々な形状の α ヘリカル構造を生成し、これらを用いて機能性タンパク質の創出を試みている。

- 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。

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

1-15 定量生物学研究グループ

青木 一洋（教授（兼任））

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、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)。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、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 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/

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7263-1555>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=q9S3S28AAAAJ&hl=en>

1-16 生命時空間制御研究グループ

野中 茂紀（准教授）

餘家 博（特任研究員）

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非対称な遺伝子発現を引き起こす機構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、右側では正中側に曲げられるため反応しない、という説がある。

これに関連して、我々はノード繊毛基部の構造に見られる極性を調べている。ノード繊毛の基部、髪の毛にたとえれば毛根にあたる場所には中心体の母中心子があり、その隣には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てみると、ノード形成時点では各細胞でランダムな向きなのだが、左向きの水流ができるのと同時に娘中心子が右側に偏る傾向が出現する。繊毛が動かず水流を作らない変異体ではこの偏りは生じなかった。しかし、野生型胚に人工的に右向きの水流を与えて遺伝子発現を逆転させる条件においても、娘中心子の位置の偏りは正常なまま保たれるという予備的な結果が得られつつある。これら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、我々は市販および自作のライトシート顕微鏡およびラティスライトシート顕微鏡を管理運用しており、これら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

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

Google Scholar: https://scholar.google.co.jp/citations?user=_I9uldAAAAAJ

餘家 博（特任研究員）

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

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

Google Scholar: <https://scholar.google.co.jp/citations?user=VWgu1RAAAAAAJ>

1-17 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。

本年度は特に、糖転移酵素の立体構造に基づいた分類を行い、触媒ドメインに加えて非触媒ドメインが機能的な役割を果たしていることを示した（Yagi et al, Biochim. Biophys. Acta 2024）。また、細胞内における糖鎖の生合成システムの解明に向けた研究の第一歩として、理化学研究所の戸島拓郎博士らとの共同研究のもと、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、同じトランス槽に局在すると考えられていた糖転移酵素であっても、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。さらに、この局在は膜貫通領域を含む CTS 領域によって制御されていることも見出した（Yagi et al, Cell Struct. Funct. 2024）。

一方、ゴルジ体内における糖転移酵素と基質の相互作用による糖鎖修飾制御機構も明らかにした。具体的には、血液凝固因子由来の 10 残基のパスポート配列が、MCFD2/ERGIC-53 受容体複合体によって認識され、特定の糖タンパク質を効率的にゴルジ体へ輸送することが知られていたが、ゴルジ体内での糖鎖修飾にどのような影響を与えるのかは不明だった。本研究では、パスポート配列が細胞内輸送を制御することで、糖タンパク質と糖転移酵素の相互作用が促進され、ゴルジ体内での糖鎖修飾が効率的に行われる仕組みを解明した（Yagi et al, iScience 2024）。

また、Kai-Hooi Khoo 来訪教授との共同研究として、クマムシ由来の糖鎖の構造解析にも取り組んでいる。

以上の研究は、生命分子動秩序創発研究グループとの連携による成果である。

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

Kai-Hooi Khoo（来訪教授）

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2906-406X>

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

1-18 温度生物学研究グループ

曾我部隆彰（准教授）

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) 感覚受容の分子機構に関する研究

3) 研究活動の概略と主な成果：

温度や機械刺激受容は全ての生物に備わった根源的な機能で、私たちはショウジョウバエを用いた感覚受容メカニズムの研究を進めている。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 チャン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遺伝子から行動まで多階層で明らかにしようとしている。また、TRP チャンネルが侵害刺激受容体であることから、害虫の TRP チャンネルに作用する新しい殺虫剤や忌避剤の開発を進めており、さらに神経のイオンチャンネルの作用を修飾する物質の探索と解析にも取り組んでいる。

2024 年度の主な研究成果：

1. 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：ジアシルグリセロールの合成に関わるモノアシル転移酵素(MGAT)をショウジョウバエで変異させると、幼虫が低温に集積する表現型が得られた。MGAT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、全身性変異と同等の低温集積の表現型が現れる。MGAT をノックダウンした低温受容神経は低温応答が低下すること、その原因は低温受容体 IR の発現低下によることを明らかにした。さらに、IR の発現低下に関わる転写因子を同定した。これにより、脂質代謝と遺伝子発現調節を結びつける情報伝達経路を発見し、脂質による温度走性制御の新たなメカニズムを突き止めた。
(BioRxiv, 2024, Commun. Biol. リバイス中)
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 チャン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ン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 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。これにより、温度および機械刺激受容体を統合的に制御する脂質を同定し、受容体-脂質の新たな機能関連を明らかにした（BioRxiv, 2023, Curr. Biol. リバイス中）。
また、RNA-seq 解析から、温度受容神経において脂肪酸合成に関わる遺伝子が多数高発現していることを見出した。これらの遺伝子について、温度受容神経特異的にノックダウンした体系的な行動スクリーニングを実施し、複数の遺伝子についてハエ幼虫の温度走性に異常を見出した。
2. 昆虫 TRP チャン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 チャン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 チャンネル 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)。本技術を JST 新技術説明会にて紹介し、現在複数の企業との協業に向けた打合せを進めている。

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た。現在はさらに他の農薬にも増強作用を持つかについて検討を進めている。また、本技術を特許出願するための準備を進めている。

3. 新たな温度受容体の同定

甲南大学との共同研究により、線虫モデルから温度馴化に関わる新たな G タンパク結合型受容体 (GPCR) を探索した。1000 以上の候補遺伝子の RNAi スクリーニングから候補遺伝子を絞り込み、そのうちの一つ (SRH40) に温度馴化の明らかな異常を見出した。SRH40 変異体の温度受容神経は温度上昇に対して応答が低下しており、下流のシグナル因子として Gq や PLC、TRP チャネルが関わることを突き止めた。SRH40 を温度応答しない神経に発現させると温度応答するようになること、さらに培養細胞にイオンチャネルと共に発現させると温度情報に応じたカルシウム流入を示すことを明らかにした。これにより、GPCR の温度感受性を初めて示し、新たな温度受容のメカニズムを提唱した (Nat. Commun. 2024)。

4. 研究成果に関連した活動

これまでの研究成果に関連した内容で、新たな温度受容メカニズムや新たな昆虫忌避剤の可能性についてまとめた総説を複数発表した (Bioessays 2024, 「膜」2024, 生物の科学 遺伝 2024, 昆虫と自然 2024)。また、Frontiers in Molecular Neuroscience 誌のゲスト編集者として昆虫の感覚機能に関する特集を組み、採択論文についてまとめた解説を発表した (Front. Mol. Neurosci. 2024)。

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。

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>

佐藤 翔馬 (特任助教)

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

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

1-19 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。

本研究では、原核細胞のモデル生物である大腸菌を対象としてゲノム配列から全細胞モデルを自動で構築する仕組みを開発している。本年度の研究では、モデリングワークフローを最新の技術とデータベースに合わせて改良し、大腸菌以外のゲノム配列、近縁ゲノムや合成プラスミド（昨年度実装）などにもより柔軟に対応できるようにした。また、大腸菌に加えて別の原核生物である枯草菌も包括できるように、利用可能なデータベースとゲノム解析技術について調査し、ワークフローの設計を行った。これらの研究は、従来、種別になされてきたモデリングを広く原核生物にまで拡張し、生命を包括的に理解するために非常に重要である。また予備的な研究として、真核細胞のモデル生物の一つである分裂酵母の全細胞モデリングに向けた調査と設計を行い、試作版を開発した。本研究は今後実験生物学者らとの共同研究に展開してゆく計画である。また、大腸菌全細胞モデルとの比較を通じて「生命とは何か」、特に原核・真核における共通点と相違点を明らかにすることを目指す。

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、市販の共焦点顕微鏡下での定量位相イメージング[Yoneda, Sakamoto *et al.*, *JBO*, 2024]の画像データをもとに位相情報から細胞内の光学情報に変換アルゴリズムの実装を進めてきた。具体的には、計測した位相を屈折率変化の分布と吸収や散乱の影響を表す減衰項の分布に変換することに成功した[Watabe[†], Sakamoto[†], *in preparation*]。この結果をもとに来年度は、温度計測アルゴリズムの実装を進めることを計画している。

- 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。

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>

1-20 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）

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編集し、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。

2024 年度は①に関連し、CRISPR-Cas9 ゲノム編集技術を適用し、従来よりも少ない操作と短い期間で目的のゲノム領域をマウス人工染色体に搭載できる新規手法を確立した。また、染色体導入効率を高めるための新規薬剤を用いることで、5～18 倍程度の導入効率の向上に成功し、さまざまな細胞種への応用も進めている。さらに、ヒトからマウスに導入した異種染色体が維持される機構を調査し、維持率を操作する手法の開発も進めた。これらの技術開発から、今後の染色体導入実験のさらなる加速と発展が期待される。

②③に関しても、外部の研究者と協力し、動物発生初期過程で見られる体節リズム発振機構の解明に向けた研究に加え、安定的な細胞内分子レポーターシステム、生体内細胞モニターシステム等の開発研究などを開始した。

加えて、④に関しては、ヒト薬物動態を反映した Tc 細胞/動物、ダウン症・筋ジストロフィー・神経変性疾患などのヒト疾患を再現した Tc 細胞/動物を作成しており、生物機能をマウスに賦与する系は着実に洗練・整備されつつある。

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。

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>

1-21 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））

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) 生物学的知識が不要な scRNA-seq データのクラスタリング法
- c) 生物システムにとってのシグナル重要度のデータ駆動的解読
- d) AFM ライブイメージングデータから細胞骨格のデータ駆動的再構成
- e) 動物モデルの構造機能のパイプライン構築とデータ公開
- f) 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
- 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

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の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の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、行動データから楽観－悲観バイアス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（*Macaca mulatta*）の行動データへと応用し、バルーンアナログ課題中のサルは認識があいまいなほど楽観的になることを明らかにした。現在、論文準備中である。この研究は京都大学の雨森賢一准教授との共同研究である。

b) 生物学的知識が不要な scRNA-seq データのクラスタリング法

現在生命科学では1細胞 RNA シーケンシング(scRNA-seq)は欠かせない技術となっているが、データ解析の基本であるクラスタリングを行うためには、どの細胞タイプにどの遺伝子が特異的に発現しているかなどの生物学的知識が必須である。専門家はその知識を元にして、パラメータ調整を繰り返し、生物学的に正しいクラスタリングを得る必要がある。そこで本研究では、variational autoencoder (VAE) を混合モデルへと拡張することで、次元削減とクラスタリングを同時に行う手法を開発した。この手法を公共 scRNA-seq データへと応用することで、全くパラメータ調整なしに、生物学的に妥当なクラスタリング結果を得られることを確認した。現在、論文準備中である。この研究は理化学研究所 BDR の小島諒介チームリーダーとの共同研究である。

c) 生物システムにとってのシグナル重要度のデータ駆動的解読

生物は、複雑で非定常な環境に適応するために、複数のシグナルを統合している。生物は文脈に応じて、関連するシグナルに柔軟に優先順位をつけると考えられているが、その制御メカニズムはほとんど解明されていない。正確に制御された条件下での実験室研究では、複雑なエクソソームから生物を分離することで、この適応性を捉えることができない。そこで本研究では、環境因子と生理学的応答の時系列データから、生物が外部からのシグナルをどのように優先するのかを推測するための機械学習フレ

ームワークを開発した。その手法を、屋外自然条件下におけるメダカの生殖腺サイズおよび環境シグナル（水温、日長、日射など）を2年間にわたって追跡したデータへと応用した。その結果、シグナル重要度は単純な環境周期性とは異なる複雑なダイナミクスを示し、特定の遺伝子発現パターンと有意に相関することを明らかにした。特に、温度に関連するシグナル重要度に関連する遺伝子は、屋外と管理された実験室の条件下で発現に差が見られ、環境適応における役割が示唆された。これらの結果は、提案手法が実環境で発揮される適応なダイナミクスを捉えていることを示している。現在、論文準備中である。この研究は名古屋大学吉村崇教授との共同研究である。

d) AFM ライブイメージングデータから細胞骨格のデータ駆動的再構成

移動性細胞において、アクチンフィラメント（F-アクチン）が個々のフィラメントのレベルでどのように動的に再編成されるかは未解決の問題である。その答えを見つけるために、高速原子間力顕微鏡（HS-AFM）システムが開発され、個々のF-アクチンの細胞内動態をライブで観察できるようになった。しかし、ノイズや低解像度のために、HS-AFM 画像から個々のF-アクチンを完全に認識することは困難であった。この問題に取り組むため、本研究では個々のF-アクチンを定量的に認識する新しい機械学習法を開発した。この方法は、解像度を向上させながら、画像からF-アクチンの配向を推定する。その結果、ラメリポディアではF-アクチンが膜に対して $\pm 35^\circ$ の方向に向いており、これはArp2/3複合体による分岐と一致することがわかった。さらに、細胞皮質では、4つの特定の角度で非ランダムな配向が見られ、F-アクチンの組織化の新しいメカニズムが示唆され、F-アクチンネットワークの構造ダイナミクスの理解を根本的に向上させる、新しく開発した方法の可能性が示された。本研究はiScience誌から出版された。

e) 動物モデル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

安静時機能的MRI（rs-fMRI）を用いた研究において、マーマセットの安静時ネットワーク（RSN）の共通性と多様性を明らかにするためのパイプラインを構築し、大規模データの解析を行った。100,000 ボリューム以上のrs-fMRIデータを前処理し、脳内のRSNを詳細に同定した結果、マーマセット脳のRSNには一定の共通性があるものの、個体差が見られることが示された。本研究は、マーマセットを用いた神経科学研究の基盤データとして重要な知見を提供し、今後の研究に貢献することが期待される。この成果はScientific Reports誌に掲載された。

統合情報理論（IIT）を用いて、古典的条件付け課題における神経活動を解析し、頭頂後部皮質が条件反応の維持に関与する可能性を示した。マウスを用いた実験において、学習と記憶の過程でこの領域の情報統合が顕著に見られ、課題遂行に寄与することが示唆された。本研究は、神経回路の動的特性を理解する上で重要な知見を提供し、今後の認知神経科学研究の発展に寄与することが期待される。この成果はFrontiers in Neuroscience誌に掲載された。

マウスのオペラント条件付け課題における広域カルシウムイメージングと行動データを統合したマルチモーダルデータセット「BraiDyn-BC」を構築し、公開した。このデータセットには、新皮質の広範な神経活動と行動データが含まれており、神経活動と行動の関係性を定量的に解析するためのリソースとして活用可能である。これにより、神経回路と学習・行動の相互作用に関する新たな研究の進展が期待される。この成果はbioRxivにプレプリントとして公開され、現在投稿中である。

f) 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。研究をまとめ、Science Advances 誌に掲載された(Saito&Ishihara 2024)。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。

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。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。

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。論文は npj systems biology & application 誌に掲載された(Itoh et al 2024)。

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-MT8AAAAAJ>

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=PTRVS7sAAAAAJ&hl=ja>

1-22 スピン化学生物学研究グループ

菊地 和也（客員教授）

1) 専門領域：ケミカルバイオロジー

2) 研究課題：疾患部位を特異的に検出可能な MRI ナノプローブの開発

a) がん組織送達能を有する ^{19}F MRI ナノプローブの開発

b) 疾患部位でシグナルが増大する ^{19}F MRI プローブの開発

3) 研究活動の概略と主な成果：

a) フッ素を核種とした核磁気共鳴画像法 (^{19}F MRI) は、生体深部において投与した造影剤由来のシグナルを高いコントラストで画像化できる。われわれのグループでは液体状のパーフルオロカーボン、シリカ、あるいはポリマーによって被覆したナノカプセルを開発し、 ^{19}F MRI 造影剤としての応用を進めている。本研究項目では粒子表面への高分子やリガンドの修飾により、がん組織に集積しイメージング可能な MRI プローブを開発する。現在プローブの表面修飾および精製法について検討しており、最適な方法が選択でき次第、プローブの作製と MRI 実験に移る予定である。

b) 疾患において特定の酵素の活性や発現が亢進していることが知られている。われわれはこれまでに常磁性緩和促進 (PRE) 効果を利用した ^{19}F MRI シグナルの制御原理を確立してきた。この知見を活かし、疾患に関与する酵素に応答して ^{19}F MRI シグナルが増大する Activatable ^{19}F MRI プローブを開発し、生体内における酵素活性検出を行う。現在対象酵素に対するプローブの設計を行っており、作製と活性検出評価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。

菊地 和也（客員教授）

researchmap: <https://researchmap.jp/kikuchilab315>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-1275>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=PnD8dbwAAAAJ&hl=en>

1-23 スピン細胞生物学研究グループ

宮ノ入洋平（客員准教授）

猪股 晃介（特任准教授）

- 1) 専門領域：構造生物学、生物物理学、細胞生物学
- 2) 研究課題：
 - a) 細胞内タンパク質複合体の構造動態解析に向けた安定同位体標識技術の開発
 - b) 室温超偏極 NMR 測定法の開発
 - c) in-cell/in vivo NMR 測定法の開発

- 3) 研究活動の概略と主な成果：

- a) 細胞内タンパク質複合体の構造動態解析に向けた安定同位体標識技術の開発

溶液 NMR 法では、観測対象の分子量が増大すると、信号同士の縮重や感度低下が顕著となる。そのため、NMR 法を用いた立体構造解析においては、分子量 30-50 kDa が上限となっており、適用範囲が大きく制限されている。この“分子量の壁”を打破すべく、我々は独自の安定同位体標識技術である立体整列安定同位体標識技術の高度化を進めてきた。これまで、主に分子量 500 kDa のペプチド分解酵素複合体や液滴形成状態におけるタンパク質を対象に、核緩和過程を最適化した SAIL アミノ酸を導入し、溶液 NMR 測定を行った。その結果、これら超分子複合体においても各種アミノ酸残基の ^1H NMR 信号を高感度かつ先鋭的に観測することに成功してきた。今後、in-cell NMR 測定法に導入し、細胞内タンパク質複合体や細胞内液滴形成領域におけるタンパク質の構造情報取得に向けて、開発を進める。

- b) 室温超偏極 NMR 測定法の開発

NMR では、核スピンを観測対象としているため、さまざまな分子について原子分解能の情報を得ることができるが、ラジオ波分光とも呼ばれるように、原理的に信号感度は微弱である。NMR 信号の高感度化に向けて、電子スピンの持つ高いポルツマン分極を核スピンの移す動的核分極法(DNP 法)が注目されている。我々は、これまでに DNP-溶液 NMR 法の高度化ならびに分子間相互作用解析への応用を進めてきた。その結果、超偏極分子と結合したタンパク質の NMR 信号を高感度に観測することに成功してきた。今後、独自の安定同位体標識技術と DNP 法を融合することで、創薬 NMR 法や in-cell NMR 法への応用を目指す。

- c) in-cell/in vivo NMR 測定法の開発

In-cell NMR とは、観察対象に対して非侵襲的かつ原子核選択的に計測可能という磁気共鳴法の特徴を活かすことにより、生きた細胞内におけるタンパク質の立体構造やその変化、動的挙動などを原子分解能で解析するための NMR 測定法の一つである。これまで、細胞内におけるタンパク質の構造安定性解析法や、常磁性効果を利用した細胞内蛋白質の立体構造解析法、NMR 試料管内で細胞を健全な状態に維持するための培養培地送液システム（バイオリアクターシステム）などの手法・技術の開発を進めてきた。現在、新たに発足された本研究グループ内で in-cell NMR 測定を円滑に行えるよう実験系の構築に努めており、それをほぼ完了した。今後、細胞内におけるタンパク質の構造動態と、細胞の代謝活動を同時に計測するための in-cell/in vivo NMR 測定法の開発に着手し、手法の確立を目指す。

- 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。

宮ノ入洋平（客員准教授）

researchmap: <https://researchmap.jp/7000006245>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6889-5160>

Google Scholar: <https://scholar.google.com/citations?user=K6Ngo3kAAAAJ&hl=ja&oi=ao>

猪股 晃介（特任准教授）

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6816-7961>

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

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、極限環境に生息する難培養アーキア（古細菌）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。深海底に由来し、真核生物の祖先的特徴を有するアーキアにおいては、細胞表層に存在するオリゴペプチドトランスポーターが高度な糖鎖修飾を受けていることを見出した。本アーキアに見出された糖鎖の構造は、既知のアーキアや真核生物のものとは異なる独自のものであった。さらに、陸上温泉に由来する寄生性アーキアにも独自の構造の糖鎖を見出し、それらが宿主との相互作用に重要な役割を担っている可能性を示唆した。これらの論文は 2 報とも分類学上「界」レベルの新規な微生物での初の糖タンパク質・糖鎖構造の解析例であり、新規性が高い成果である。

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、沿岸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 報発表した。

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、理化学研究所の酒井基礎科学特別研究員との共同研究を進めるなど、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、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

中川 聡（客員准教授）

researchmap: 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>

武藤 久（ExCELLS フェロー）

researchmap: 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）[兼任]

矢木 真穂（准教授（兼任））[兼任]

谷中 冴子（准教授（兼任））[兼任]

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・機能を解析することで、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く生物工学的な応用研究を展開することを目指している。本年度は、生命分子動態計測グループおよび生命分子動態シミュレーション研究グループとの共同研究を通じて、アミロイド β ($A\beta$) 線維の成長過程における抗体との相互作用を 1 分子レベルで動的に観察し、抗体が線維形成を抑制する分子機構の解明に取り組んだ。その結果、 $A\beta$ の線維成長は、2 本のプロトフィラメントが交互に伸びる「伸長期」と、線維の成長が一時的に停止する「停止期」が断続的に繰り返されることが明らかとなった。特に、伸長期には $A\beta$ モノマーが 2 本のプロトフィラメントに交互に付加する様子が観察され、一方で、2 本のプロトフィラメントの先端が揃った状態では、線維の成長が一時的に停止することを見出した。さらに、特異的抗 $A\beta$ 抗体 4396C が、この停止状態にある線維の先端に選択的に結合し、線維のさらなる伸長を効果的に阻害することを明らかにした。高速原子間力顕微鏡によるこれらの観察結果と分子シミュレーションを組み合わせることで、 $A\beta$ 線維形成過程における動的な集合メカニズムを分子レベルで深く理解することができた。本研究の成果は、 $A\beta$ 線維形成過程の基盤的な理解を進めるとともに、アルツハイマー病の進行を阻止する新たな予防法および治療法の開発につながる可能性を示唆している。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、地上で形成された野生型 $A\beta$ 線維におけるユニークな J 字型プロトマー構造を決定し、論文として発表した。現在、野生型に加えて家族性変異型 $A\beta$ 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に関する成果を論文として発表した。また、さらに、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 の機能解析を進めるとともに、東京理科大学の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引き続き取り組んでいる。

- 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）〔兼任〕

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））〔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））〔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>

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

Gilbert Rahm によって 1937 年に記載されて以降存在が確認されていないオンセンクマムシをタイプ産地である雲仙温泉において環境 DNA 法を用いて探索するフィールドワークを行った。雲仙温泉の 3 つの水系において網羅的に pH2 付近の温泉水を採取し、Nanopore シークエンサーによる解析を行ったところ、中クマムシ綱と推定される配列は得られなかったが、ユスリカやワムシなどの強酸環境で生息することが知られる生物の存在が確認された。また、おそらく周辺環境から流れ出たものと思われるが、極めて僅かに陸生クマムシ（真クマムシ綱及び異クマムシ綱）の配列も得られ、当該手法の高い感度が示された。他にも、福島県和久観音鉱山第四鉱体のペグマタイト表面から分離された菌 (Yamamoto et al. 2024 MRA) のゲノム解析、クマムシ性決定メカニズムのマルチオミクス解析による解明 (Sugiura et al. 2024 Zool. Lett) など行なった。

- b) クマムシの極限環境適応及び耐性機構の解明

クマムシは乾眠状態において極限環境耐性を持つが、多くの種は活性状態においても高い放射線耐性を示しており、これは乾眠メカニズムを介した交差耐性を示唆する。先行研究では、間接的な DNA 損傷剤を用いて、乾燥休眠能力の高い種における交差耐性機構の中核的要素を同定してきたが、転写変動が DNA 損傷に特有のものか、または乾眠と共有されるものかを区別するのは困難であった。そこで、我々はブレオマイシンに曝露した *Hypsibius exemplaris* に対しトランスクリプトーム解析を実施した。その結果、従来同定された抗酸化ストレスファミリーを含む、クマムシ特有の複数の遺伝子ファミリーが誘導されることが観察され、これらが交差耐性機構の中核的要素である可能性が示唆された。また、トリプトファン代謝経路遺伝子のエンリッチメントが認められ、メタボロミクス解析によりこの経路がストレス耐性に関与していることが示された。これらの結果は、交差耐性の中核的要素および乾燥休眠機構の候補となる複数の構成要素を提供するものである (Yoshida et al. 2024 Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci)。

クマムシは脱水に対する複数の保護機構を有しており、特に *Ramazzottius varieornatus* においては、細胞質に豊富に存在する熱可溶性 (CAHS) タンパク質が恒常的に発現されている。CAHS タンパクはこれまでゲル化によって可逆的に細胞を保護する可能性が示されてきたが、哺乳類細胞における凝集および高浸透圧ストレス耐性における役割を解析することにより、CAHS タンパク質の機能性をさらに探究した。生細胞イメージングを用いて、高浸透圧ストレスに応答した際の複数の CAHS および LEA タンパク質の細胞内局在を検討した結果、CAHS1、CAHS3、および CAHS8 の発現は、高浸透圧条件に対する耐性を増強する傾向が認められた。これらの知見は、乾燥休眠の分子機構に対する理解を深めるとともに、CAHS タンパク質が凍結保護剤として有用である可能性を示している (Bino et al. 2024 Cell Struct Funct)。

c) クマムシ空間トランスクリプトーム解析

近年クマムシ内で任意の遺伝子発現を可能にするベクター系 TardiVec を開発したことで、これらクマムシ固有タンパクのクマムシ内での働きもライブイメージングが可能となった (Tanaka et al. 2023 PNAS)が、その結果多くのタンパクにおいて組織特異的な発現パターンが存在する可能性が示唆されてきた。そこで、我々は乾眠クマムシにおける組織的な遺伝子発現パターンを明らかにするために、空間トランスクリプトーム解析を Stereo-Seq を用いて実施した。その結果、乾眠関連遺伝子の発現には強い組織特異性があることが明らかとなってきた。

- 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。

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）

LEE, Yuen-E（特任研究員）

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。

a) 巨大ウイルスの構造研究

“巨大ウイルス「メドゥーサウイルス」の粒子形成過程に伴うカプシドの構造変化を解析”

小型の細菌（直径約 200 nm）よりも大きなサイズのウイルスは一般に巨大ウイルスと呼ばれる。巨大ウイルスの中には、その大きさにかかわらず幾何学的な正二十面体構造をしたカプシド（殻）で覆われたものがあり、そのような巨大なウイルス粒子がどのように形成されるかは諸説があるものの現在のところよくわかっていない。我々の共同研究グループが国内で発見し 2019 年に報告したメドゥーサウイルス（MedV）(1)も正二十面体構造をした巨大ウイルスの一つであり、興味深いことに、このウイルスに感染したアメーバは成熟ウイルス粒子に加えて多数の未成熟な粒子も同時に放出する(2)。本研究では、クライオ電子顕微鏡単粒子解析において、Block-based reconstruction (Zhu et al. 2018) という方法を用いることでウイルス粒子全体の分解能をこれまでの 20Å から 7Å に飛躍的に向上させることに成功し（図 1 A）、MedV の粒子形成過程におけるカプシドの構造変化（図 1 B～D）を明らかにすることができた(3)。

MedV では、最初にカプシドだけが形成され、続いてウイルス DNA を覆うための脂質の膜がその内部に形成される(2)。この時に、脂質膜（核膜）を支えるタンパク質因子として、PC-III と PC-IV が新たに形成されることがわかった（図 1 C）。そして、その直後に膜内にウイルス DNA が格納されるが、この時に核膜は正二十面体の 5 回対称軸頂点（図 1 の 5-fold）から少し離れ、同時に PC-IV も消失した（図 1 D）。本成果により、複雑な巨大ウイルス粒子形成の一端が明らかになった。

1) Yoshikawa et al. J Virol 93(8), e02130-18, 2019

2) Watanabe et al. J Virol 96(7), e0185321, 2022

3) Watanabe et al. J Virol 98(9), e0043624, 2024

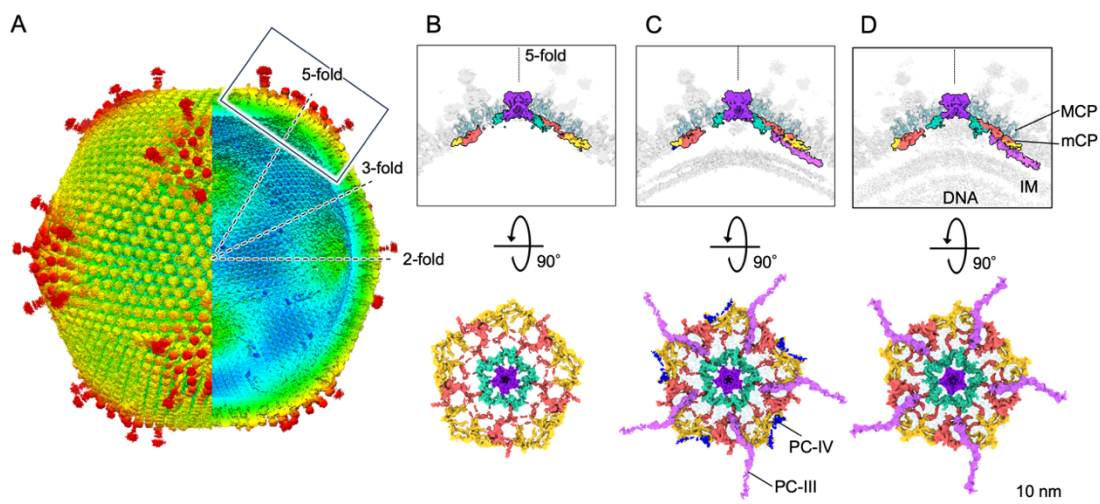


図1 メドゥーサウイルスの7Å分解能カプシド構造（A：左側が外見、右側が内部構造）と、ウイルス粒子形成過程“カプシドのみ（B）、核膜（IM）あり（C）、核膜とDNAあり（D）”の、各5回対称軸（5-fold）付近（Aのボックス）のカプシド構造の変化。

- 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

2024 年度 シンポジウム

1) 第 7 回 ExCELLS シンポジウム

- ・ 開催日：2025 年 1 月 30 日（木）～31 日（金）
- ・ 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：中江 健・奥村 久士・榎木 亮介・近藤 徹・村田 和義・加藤 晃一
- ・ 口頭講演者：椎名 伸之・沖 真弥・小迫 英尊・片岡 研介・岡本 泰典・松林 英明・橋本 講司・榎木 亮介・村田 和義・青木 航・青野 重利・荒川 和晴・加藤 晃一・竹村 浩昌・井上 圭一・青木 一洋・姫岡 優介・守屋 央朗・杉本 昌弘

2) 第 7 回 ExCELLS 若手リトリート ※若手啓発事業

- ・ 開催日：2025 年 2 月 20 日（木）～21 日（金）
- ・ 開催形態：会場（西浦温泉 ホテル龍城）
- ・ 世話人：木村 有希子・坂本 丞・梶岡 拓己・立尾 清悟・山崎 匡太郎・山中 陽なた・餘家 博（スーパーバイザー）野中 茂紀・岡本 泰典
- ・ 招待講演者：標葉 隆馬・塩見 春彦

3) 2024 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 25 日（月）～26 日（火）
- ・ 開催形態：会場（九州大学馬出病院キャンパス）
- ・ 世話人：西田 基宏・谷中 冴子・西村 明幸

2024 年度 ExCELLS セミナー

1) 第 42 回 ExCELLS セミナー

- ・ 題目：アクティブ流体で解き明かす細胞内対称性の力学的原理
- ・ 演者：前多 祐介（京都大学大学院工学研究科化学工学専攻）
- ・ 日時：2024 年 10 月 11 日（金） 16:30～17:30
- ・ 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

2) 第 43 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：同位体標識と情報科学を活用した細胞環境での NMR 計測とスピン生命科学
- ・ 演者：木川 隆則（理化学研究所 生命機能科学研究センター）
- ・ 日時：2024 年 10 月 22 日（火） 16:00～17:00
- ・ 開催形態：会場（山手 3 号館 2 階西 大会議室）

3) 第 44 回 ExCELLS セミナー

- ・ 題目：Designing tuneable synthetic biomolecular condensates to facilitate protein degradation
- ・ 演者：Janet Kumita（MRC Career Development Award Fellow Dept. of Pharmacology, University of Cambridge）
- ・ 日時：2024 年 12 月 3 日（火） 16:00～17:00
- ・ 開催形態：会場（山手 3 号館 2 階西 大会議室）

- 4) 第 45 回 ExCELLS セミナー 共催：J-GlycoNet
- ・ 題目：6th Glycoscience Frontier Seminar 45th ExCELLS Seminar
 - ・ 演者：李 秀栄（National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition）・ 武村 政春（東京理科大学）
 - ・ 日時：2024 年 12 月 24 日（火） 17:00～18:30
 - ・ 開催形態：オンライン（Zoom）
- 5) 第 46 回 ExCELLS セミナー
- ・ 題目：細胞間接着制御から理解する上皮組織の構築・維持機構と疾患制御
 - ・ 演者：小田 裕香子（京都大学 生命科学研究科 高次生体統御学）
 - ・ 日時：2025 年 2 月 25 日（金） 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	哺乳類の冬眠/休眠実行の分子ネットワークの解明	榎木 亮介 准教授 (生命創成探究センター)
2	真核生物の細胞まるごとモデル構築に向けて	青木 一洋 教授 (生命創成探究センター)
3	プロジェクト研究「ネオ生命体の創成」の立ち上げに向けて	岡本泰典 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
24-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)
24-S2	植物特有のオルガネラ機能発現機構の解明	上田 貴志 教授 (基礎生物学研究所)
24-S3	原始的後生動物モデル <i>Bolinopsis mikado</i> (有櫛動物：カブトクラゲ) の細胞・オルガネラアトラスの構築	重信 秀治 教授 (基礎生物学研究所)
24-S4	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)
24-S5	生命における対称性の破れの起源の探査：宇宙起源シナリオの探求	小林政弘 准教授 (核融合科学研究所)
24-S6	複合微生物系任意菌種への「内在性」「メタ」ゲノム編集システム駆動の挑戦 ―任意細胞の一塩基置換で細胞集団の性質を書き換える―	鎌田 芳彰 助教 (基礎生物学研究所)
24-S7	無水生物学を開拓する技術基盤の構築とその展開	荒木 暢 主任研究員 (分子科学研究所)
24-S8	アクティブマターとしての細胞変形による初期胚の配向性秩序形成メカニズム	林 健太郎 特任助教 (基礎生物学研究所)

一般共同利用研究

課題番号	研究課題	提案代表者
24EXC301	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)
24EXC302	糖鎖改変抗体の $\text{Fc}\gamma\text{R}$ に対する結合解析および構造解析	眞鍋 史乃 教授 (星薬科大学)

24EXC303	多光子顕微鏡を用いたキイロショウジョウバエの神経細胞活動計測	戸田 浩史 助教 (筑波大学)
24EXC304	小胞体タンパク質品質管理機構がどのように糖鎖に影響を与えるか	蜷川 暁 助教 (神戸大学)
24EXC305	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)
24EXC306	出産後の心臓発達における交感神経支配の重要性の解明	富田 拓郎 准教授 (信州大学)
24EXC307	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)
24EXC308	AMPA 型グルタミン酸受容体機能を制御するタンパク質群の超解像顕微鏡を用いたナノスケール局在・機能解析	深田 正紀 教授 (名古屋大学)
24EXC309	もやもや病の分子メカニズム解明および創薬基盤構築	森戸 大介 講師 (昭和大学)
24EXC310	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)
24EXC311	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 准教授 (名古屋市立大学)
24EXC312	超解像度顕微鏡（赤外 STED）を利用した細胞小器官の数十 nm 精度での観察	加藤 薫 主任研究員 (産業技術総合研究所)
24EXC313	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)
24EXC314	種特異的な発声学習行動生成に関わる一細胞レベルでの遺伝子発現制御の解明	和多 和宏 教授 (北海道大学)
24EXC315	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 特任准教授 (大阪大学)
24EXC316	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)
24EXC317	自己集合中空錯体への閉じ込めを活用したタンパク質ーリガンド相互作用の NMR 解析	中間 貴寛 特任助教 (東京大学)
24EXC318	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)
24EXC319	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)
24EXC320	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)

24EXC321	脳神経・結合組織の疾患タンパク質のリアルタイム分子ダイナミクス解析	小川 覚之 講師 (獨協医科大学)
24EXC322	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)
24EXC323	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)
24EXC324	受容体作動性 Ca チャネル阻害剤の腎機能に対する影響	坂口 怜子 講師 (産業医科大学)
24EXC325	Dynamics of Huntington's disease protein complexes	Ji-Joon Song Professor (Korea Advanced Institute of Science and Technology)
24EXC326	Development of glycoproteomics technologies aimed at obtaining a comprehensive structural information	Kay-Hooi Khoo Distinguished Research Fellow (Academia Sinica)
24EXC327	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)
24EXC328	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)
24EXC329	抗 GM1-A β 抗体によるアミロイド β タンパク質の重合阻害機構の解明	柳澤 勝彦 客員教授 (筑波大学)
24EXC330	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)
24EXC331	タンパク質複合体の機能解明に向けたマルチスケール動態解析	守島 健 助教 (京都大学)
24EXC332	ハリネズミにおける体毛の針化に関わる遺伝的メカニズム解明に向けた 1 細胞遺伝子発現解析	二階堂 雅人 准教授 (東京工業大学)
24EXC333	適応行動の発達・最適化における線条体内神経細胞の遺伝子発現ダイナミクス	加藤 成樹 准教授 (福島県立医科大学)
24EXC334	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)
24EXC335	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)
24EXC336	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)
24EXC337	光学・機械学習と網羅的分子情報解析の融合による恐怖記憶特異的ハブ因子の同定	揚妻正和 主任研究員 (量子科学技術開発研究機構)
24EXC338	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)
24EXC339	心拍数依存的な心筋バイオメカニクス変化における電位非依存性チャネル TRPC6 の役割の解明	山口 陽平 助教 (名古屋市立大学)

24EXC340	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 助教（東京工業大学）
24EXC341	物理化学的手法を用いた抗体医薬品と Fc 受容体の相互作用の精密解析	Caaveiro Jose 教授（九州大学）
24EXC342	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）
24EXC343	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）
24EXC344	ショウジョウバエ上皮細胞による熱侵害受容メカニズムの解明	榎本 和生 教授（東京大学）
24EXC345	鉄栄養素の生体内動態に関わるタンパク質の構造機能解析	澤井 仁美 准教授（長崎大学）
24EXC346	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）
24EXC347	上皮構造のトモグラフィー解析	吉川 雅英 教授（東京大学）
24EXC348	アメーバ運動における仮足動態の解明	西上 幸範 助教（北海道大学）
24EXC349	有殻アメーバ <i>Paulinella micropora</i> における細胞外珪酸質鱗片の 4D ライブイメージング解析	野村 真未 助教（山形大学）
24EXC350	蛋白質水酸化酵素の反応産物の化学構造決定	藤浪 大輔 助教（静岡県立大学）
24EXC351	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）
24EXC352	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）
24EXC353	オートファジー関連液滴の細胞内構造解析	福田 善之 准教授（徳島大学）
24EXC354	海産無脊椎動物由来レクチンの多量体化条件の解析	郷田 秀一郎 教授（創価大学）
24EXC355	ツメガエルとイモリにおける皮膚再生の完全さの比較	横山 仁 准教授（弘前大学）
24EXC356	高濃度塩化グアニジニウム中の蛋白質残存構造に及ぼすアミノ酸変異の影響	桑島 邦博 名誉教授（東京大学）
24EXC357	センサータンパク質の構造機能解析によるシグナル伝達機構の解明	澤井 仁美 准教授（長崎大学）
24EXC358	物理化学的手法を用いた二重結合性抗体の相互作用解析	妹尾 暁暢 助教（九州大学）
24EXC359	DNA 修復に関わるタンパク質の機能構造解析	沼田 倫征 准教授（九州大学）
24EXC360	聴平衡器有毛細胞リボンシナプスを対象とした新規イメージング法の開発	大島 知子 特任研究員（東京大学）
24EXC361	ラットの報酬情報を担う腹側被蓋野 VTA 細胞のトランスクリプトーム解析	磯村 宜和 教授（東京科学大学）
24EXC362	メダカの臨界温度の制御機構	吉村 崇 教授（名古屋大学）
24EXC363	メダカ <i>hrame</i> 変異体の神経管扁平化のイメージング解析	浅岡 洋一 講師（山口大学）

24EXC364	タンパク質間相互作用を阻害する新規ペプチドの創製	梅澤 直樹 教授（名古屋市立大学）
----------	--------------------------	-------------------

一般共同利用研究（特別プロジェクト）

課題番号	研究課題	提案代表者
24EXC901	溶液 NMR 法による糖鎖の動的立体構造解析	山口 拓実 准教授 （北陸先端科学技術大学院大学）

ExCELLS プロジェクト研究（報告書は P72～76 参照）

課題番号	研究課題	提案代表者
24EXC601	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）
24EXC601-1	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）
24EXC601-2	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）
24EXC601-3	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）

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
24EXC201	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）
24EXC202	全ゲノム搭載染色体シャトルベクターと細胞操作に基づく酵母の生命創成の試み	石井 浩二郎 教授（高知工科大学）
24EXC203	極限環境における蘚類の繁殖機構の解明	浅井 智広 准教授（中央大学）
24EXC204	光ニードル走査型顕微鏡法に基づく 3 次元動的マルチスケール観察	小澤 祐市 准教授（東北大学）
24EXC205	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）
24EXC206	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）
24EXC207	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）

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
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）
21-103	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）

課題番号 24EXC-60X ExCELLS プロジェクト研究

村田和義（物質-生命境界領域研究グループ・特任教授）

1) 研究課題：物質と生命の境界探査

2) 主要メンバー

チームリーダー 村田和義（物質-生命境界領域研究グループ・特任教授）

計画班 サブチームリーダー

村田和義（物質-生命境界領域研究グループ・特任教授）

加藤晃一（極限環境分子動態計測グループ・教授）

青野重利（金属生命科学研究グループ・教授）

奥村久土（生命分子動態シミュレーション研究グループ・准教授）

荒川和晴（極限環境耐性研究グループ・客員教授）

中川 聡（深海・地下生命研究グループ・客員准教授）

内橋 貴之（生命分子動態計測グループ・客員教授）

内山 進（生体分子相互作用計測グループ・客員教授）

* 参加者全員を記入

公募班 サブチームリーダー

真壁幸樹（山形大・教授）

武村政春（東京理科大・教授）

青木 航（大阪大学・教授）

* 参加者全員を記入

3) 研究概要

物質と生命の境界探査チームは、生命機能を維持するために必要な本質的あるいは最小の機構や原理を解き明かすため、極限環境に生きる生物やウイルス等における生物間相互作用や、環境応答に関する分子複合体の形態・機能・動態を観測し、物質-生命の境界の体系的理解を目指す。本チームは発足から4年目に突入し、原始酵素活性の起源を探る研究からはじまり、生命体を巧みに利用するウイルス、極限環境に生息もしくはその生を一時的に止めることができる生命体の分子機構を明らかにすることで、物質と生命の境界を探索するとともに、これらを解明するための研究技術開発を進めることができた。今後、これらの知見をもとにプロジェクトの成果をまとめていく。

課題番号 23EXC-601 ExCELLS プロジェクト研究

椎名伸之（神経分子動態生物学研究グループ・准教授）

2) 研究課題：オルガネラの時空間アトラス編纂

2) 主要メンバー

チームリーダー 椎名伸之（神経分子動態生物学研究グループ・准教授）

計画班 サブチームリーダー

椎名伸之（神経分子動態生物学研究グループ・准教授）
矢木真穂（生命分子動秩序創発研究グループ・准教授）
根本知己（バイオフィotonics研究グループ・教授）
西村明幸（心循環ダイナミズム創発研究グループ・特任准教授）
青木一洋（定量生物学研究グループ・教授）
野中茂紀（生命時空間制御研究グループ・准教授）
矢木宏和（糖鎖構造機能解析グループ・客員准教授）
東島眞一（神経ネットワーク創発研究グループ・教授）

公募班 サブチームリーダー

中津史（新潟大学大学院医歯学総合研究科・准教授）
七野悠一（理化学研究所開拓研究本部・研究員）
小迫英尊（徳島大学先端酵素学研究所・教授）
吉村成弘（京都大学大学院生命科学研究所・准教授）
沖真弥（熊本大学生命資源研究・支援センター・教授）

3) 研究概要

本プロジェクトでは、膜オルガネラおよび非膜オルガネラを対象に、時空間オミックス解析や時空間イメージング技術を統合することで、構成要素の網羅的理解、ダイナミクス変換の分子機構の解明、さらには細胞・組織・個体レベルにおける機能的意義の理解を目指している。

今年度は、各サブチーム間での技術と知見の連携が進み、複数の共同研究が実施された。例えば、椎名・片岡・吉村と小迫の連携により、コンデンセートのダイナミクス変換に関するリン酸化および近接標識プロテオミックス解析が進展した。片岡と沖の協働では、Photo-Isolation Chemistry (PIC)法を用いたコンデンセート局在 RNA の同定が進行し、沖はさらに生命分子動秩序創発研究グループおよびバイオフィotonics研究グループと協力して、二光子顕微鏡 PIC に適した新規修飾プライマーの開発も行った。中津と吉村は、ORP6 の液-液相分離(LLPS)機構の解析に取り組んだ。

また、第 76 回日本細胞生物学会大会では、本プロジェクトの進捗を広く発信するため、ExCELLS 共催のシンポジウムを開催した（オーガナイザー：椎名、小迫）。沖、七野、片岡、吉村、小迫研究室の茂谷、矢木宏和、石井が登壇し、各サブチームの最新成果について活発な議論が行われた。

以下に、各サブチームの今年度の主な研究成果をまとめる。

椎名サブチーム：椎名：神経活動に応答した RNA 顆粒構成因子の翻訳後修飾と天然変性領域 (IDR) の変化について、網羅的解析を実施した。マウス大脳由来の神経初代培養細胞に刺激を加え、定量的リン酸化プロテオミックスによりリン酸化部位の変化を同定した。さらに、IUPred3 による IDR 予測と PhosphoSitePlus を用いたキナーゼ推定を組み合わせた解析から、フォールディング領域では多様なキナーゼ依存のリン酸化が上昇する一方、IDR では CMGC ファミリー依存のリン酸化が神経活動によって低下する傾向が見出された。特に RNA 顆粒構成因子 Ataxin-2 の IDR では、複数部位の脱リン酸化による負電荷ブロックの消失が LLPS の低下と顆粒流動性上昇に寄与する可能性が示唆された。今後、これらの変化が RNA 顆粒における局所翻

訳やシナプス可塑性に与える影響を解明することを目指す。

片岡（分担者、基礎生物学研究所）：テトラヒメナの有性生殖過程で形成される核内コンデンセート「ダンボソーム」を対象とし、その形成と分解によるトランスポゾン排除機構の解明に取り組んだ。HP1 様タンパク質 Pdd1 を用いた APEX 近接標識により、ダンボソーム形成時に Pdd1 に近接する 79 種のタンパク質を同定した。その中には、トランスポゾン切除に関与する Tpb2 も含まれており、今後の機能解析が期待される。また、PIC 法を用いた RNA 局在解析のため、UV 照射条件や non-polyA RNA に対応した条件最適化を進めた。加えて、Pdd1 と合成 RNA を用いた in vitro でのダンボソーム様液滴の再構成にも成功し、今後の再構成系構築に向けた基盤を確立した。

矢木真穂サブチーム：クマムシ固有タンパク質 CAHS-1 のストレス応答機構を解析した。CAHS-1 は高濃度条件でファイバーやハイドロゲルを形成し、細胞内で脱水ストレスに応答して可逆的なコンデンセートを形成する性質を有する。近接依存性標識法により、CAHS-1 コンデンセートに共局在するタンパク質群を同定し、その中に細胞間接着に関与するデスモソーム関連因子が含まれることを見出した。現在は、これらの因子との詳細な相互作用メカニズムを解明中であり、細胞構造およびストレス応答における CAHS-1 の機能解明が進んでいる。

根本サブチーム：榎木（分担者）：オルガネラ概日リズムおよび脳内産熱の光イメージング解析に取り組んでいる。視交叉上核において神経細胞内 ATP 濃度に概日リズムが存在することを示し、 Ca^{2+} との二色イメージングにより両者が逆位相で変動することを発見した。現在、ミトコンドリアの形態変化や代謝指標（グルコース、プロトンなど）を用いた可視化解析を進めており、細胞内エネルギー代謝と概日時計の関係解明が期待される。また、ハムスター脳視床下部の解析から、産熱に関与する UCP1 タンパク質が室傍核の神経細胞や第三脳室周囲のアストロサイトに局在することを示し、脳内でのエネルギー動態と体温調節機構の関係解明に取り組んでいる。

石井（分担者）：独自に開発した超解像二光子顕微鏡の改良を進め、細胞内オルガネラの陰影可視化手法の確立を目指している。蛍光プローブをサイトゾルに均一に分布させ、オルガネラを「陰」として描出するアプローチを採用している。本年度は STED 光を球殻状に成形する新たな波面操作技術を確立し、xyz 全方向で約 200 nm の空間分解能を実現した。現在、この技術の改良とともに生物試料への応用を進めており、細胞内構造の高精細観察法としての確立が見込まれる。

西村サブチーム：虚血や環境化学物質によるストレスが心不全を引き起こす際に、硫黄代謝異常が関与することを明らかにした。低酸素や親電子性物質によるミトコンドリア膜電位低下は、超硫黄分子の硫化水素への異化を促進するとともに、SQOR 発現低下を引き起こし、硫化水素から超硫黄分子の再生が阻害された。その結果、ミトコンドリア分裂因子 Drp1 の Cys644 における超硫黄化が減少し、Drp1 が活性化、ミトコンドリアの過剰分裂を介して心筋細胞の収縮能が低下することが判明した。さらに、酸化型グルタチオンが Drp1 Cys644 のグルタチオン化を介してその活性を抑制し、心保護効果を示すことも明らかとなった。

青木サブチーム：コレステロールの定量を目的とし、FRET 型プローブを開発した。細菌毒素 Perfringolysin O のコレステロール結合ドメイン（D4）を基に、コレステロール結合時に CFP と YFP 間で FRET が生じる構造を設計した。細胞膜(PM)局在型プローブでは、 $\text{M}\beta\text{CD}$ 処理によるコレステロール減少に伴い FRET シグナルの低下が確認された。さらに、小胞体(ER)局在プローブを作製し、このプローブが ER からトランスに PM に結合し、ER-PM コンタクトを誘導することを見出した。細胞集団の運動中における動態観察では、リーダー細胞の先端で局所的なコレステロール濃度の上昇が検出された。

野中サブチーム：哺乳類初期発生におけるノードの繊毛運動が、左右非対称の起点となることに着目し、繊毛の基部構造である中心子の位置（母中心子に対する娘中心子の位置と体軸との関係）の変化を解析した。その結果、ノード形成直後には娘中心子の位置に偏りはなかったが、経時的に体の右側へと偏位することが判明した。この偏りは、繊毛が動かない iv/iv 変異体マウスでは消失した一方、逆向きの外部水流を与えても正常胚では維持された。これにより、繊毛運動に依存するが水流には依存しない、細胞内左右非対称性の存在が示された。

矢木宏和サブチーム：糖鎖生合成機構の解明に向けて、戸島拓郎博士（理研）らと共同で、ヒト培養細胞内の糖転移酵素の超解像局在解析を行った。トランス槽内でも酵素ごとに異なる局在が確認され、これは CTS 領域によって制御されていた。さらに、血液凝固因子由来の 10 残基からなる糖タンパク質の「パスポート配列」が MCFD2/ERGIC-53 複合体に認識されてゴルジ体輸送を促進し、同時に糖転移酵素との相互作用を強化することで、ゴルジ体内での糖鎖修飾効率を高める仕組みを明らかにした。

東島サブチーム：クシクラゲは最初期に分岐した動物でありながら高度な神経系を有し、神経ネットワークの進化に関する理解を深める上で重要な動物である。本研究では、繊毛と神経シナプス間の新規シグナリング機構の解明を目指し、トランスジェニック技術の確立に取り組んだ。特殊水槽による飼育環境の最適化により、継代飼育系を確立し、受精卵の安定供給が可能となった。また、マイクロインジェクション法の改良により、高効率な mRNA 導入系を構築した。さらに、筑波大学との共同研究により、繊毛細胞特異的プロモーターを同定し、下流に mNeonGreen を付加することで組織特異的な発現を確認した。今後は、遺伝子導入の効率化とシグナリング機構の分子基盤の解析を進める予定である。

中津サブチーム：中津：神経細胞の成長円錐におけるメンブレンコンタクト動態をライブイメージングで解析し、メンブレンコンタクトの形成過程の可視化に成功した。ORP タンパク質は、メンブレンコンタクトを形成後、細胞骨格との協奏により細胞中央に移動し、その過程でメンブレンコンタクトが動的な構造変化が起こる様子が観察された。さらに、このメンブレンコンタクトの動的特性は、ORP タンパク質の翻訳後修飾と、それに伴う物理化学的特性が深く関与する可能性が、吉村サブチームとの共同研究により示唆された。

築地（分担者、名古屋工業大学）：メンブレンコンタクトの操作技術と PI4P プローブの開発を進めた。ORP5 の PH ドメインを eDHFR に置換したキメラ分子（mScarlet-DHFR-ORP5 Δ PH）を ER に、HaloTag 融合 KRas4B を PM に局在させた細胞を用い、eDHFR リガンドと Halo リガンドを融合した小分子（TMP-HL）を添加することで、ER-PM コンタクトの人工誘導系を構築した。さらに、free-TMP の添加によりこのコンタクトを可逆的に崩壊できることを示した。また、ORP9 の PH ドメインが高い PI4P 親和性と特異性を持つことを見出し、ER-PM コンタクトの形成・崩壊に伴う PM 上の PI4P の消失・回復をリアルタイムに可視化可能とした。

七野サブチーム：非膜オルガネラの精製と構成因子同定を目指し、セルソーター技術「FAPS 法」による蛍光標識顆粒の精製系を構築した。GFP 標識マーカーを発現させた細胞を破碎後、蛍光強度に基づき顆粒を単粒レベルで分取することで、トランスクリプトームおよびプロテオーム解析を実施した。これまで比較的安定な P-body を対象に解析を進めていたが、今年度は構造が不安定なストレス顆粒をモデルとし、低濃度ホルムアルデヒドによるクロスリンク処理により構造保持と精製を実現した。また、GFP 標識が困難な場合に備え、破碎液中での抗体染色による精製条件も確立し、P-bod への応用を成功させた。今後、多様な非膜オルガネラへの展開を図る。

小迫サブチーム：近接依存性ビオチン標識を基盤とした相互作用プロテオミクスの改良に取り組んだ。Tamavidin 2-REV を用いた精製ワークフローを自動化し、IP-MS やストレプトアビジンによるプルダウンに DIA (data-independent acquisition) 法を導入することで網羅性を向上させた。また、翻訳後修飾の網羅的解析では、修飾特異的抗体と timsTOF 質量分析計を組み合わせることで、リン酸化・ユビキチン化に加え、メチル化やカルボキシメチル化/カルボキシエチル化（CM/CE）の比較定量を実現した。これらを基盤に、椎名・吉村サブグループとの共同研究を推進した。さらに、STING のオルガネラ間移行を制御する ACBD3 に注目し、APEX2-ACBD3 安定発現細胞を用いた DIA-MS を実施した。5910 種類のタンパク質を定量し、STING アゴニスト刺激により ACBD3 と STING の相互作用が約 20 倍増加することを見出した。現在、ACBD3 の新たな相互作用因子の同定と機能解析を進めている。

吉村サブチーム：抗 HIV-1 宿主因子 ZCCHC3 の機能解析を進めた。ZCCHC3 はウイルスキャプシドタンパク質 GagNC とともに細胞内でコンデンセートを形成し、in vitro ドロップレットアッセイでも両者の共局在

を確認した。また、ZCCHC3 が HIV-1 ゲノム RNA を P-body に隔離することを見出し、抗ウイルスタンパク質が RNA-タンパク質コンデンセート形成を含む複数の分子メカニズムを通じて抗ウイルス効果を発揮することを示した。さらに、非膜オルガネラである核小体に着目し、翻訳後修飾がその崩壊・再構成に与える影響を解析した。分裂期に M 期キナーゼによる核小体タンパク質の過リン酸化が起こり、核小体は内部の GC から崩壊が始まる。この際、電荷ブロック変化を伴うリン酸化模倣変異体の解析から、核小体崩壊のタイミング制御機構を解明した。

沖サブチーム：局所的なトランスクリプトーム解析を可能にする新技術「PIC」の開発を進めた。本法では、光ケージ化合物 NPOM で修飾した逆転写プライマーを組織切片に適用し、UV 照射によって目的領域からのみ cDNA を合成・増幅できる。従来法の課題であった Z 軸方向の空間分解能には、二光子励起に対応する DEACM 修飾プライマーを開発して対応した。さらに、ポリ A 非依存的な RNA 検出を可能にするため、切片内で RNA を人工的にポリアデニル化しつつ rRNA の逆転写を抑制する手法を構築した。これにより、miRNA や lncRNA を含む広範な RNA 種に対応した、RNP 凝集体の高精度な局所トランスクリプトーム解析が可能になると期待される。

【総括】本年度の研究活動を通じて、膜および非膜オルガネラの構成要素・動態・制御機構に対する理解が着実に深まった。特に、オルガネラの形成・崩壊・再構成を制御する分子機構や、それらに関わる翻訳後修飾、分子間相互作用、細胞ストレス応答との関連について多くの新知見が得られた。また、オルガネラの機能を組織・器官レベルで捉える研究や、個体発生・進化との関連を探る高次階層の解析も進展した。これらを推進する技術基盤として、構成要素の網羅的解析を可能にする手法の開発・改良に加え、オルガネラ操作ツールや高感度のイメージングプローブ、ならびにイメージング技術の開発・高度化も進められた。さらに、複数のサブチーム間での連携・共同研究が行われ、プロジェクト全体の研究基盤も一層強化された。

2024 年度 ExCELLS リポート

2025 年 6 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



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>