

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 マウス嗅覚系を用いて  
遺伝子-神経回路-行動のリンクを解く

東京大学・大学院理学系研究科・名誉教授 さかの ひとし  
坂野 仁

研究分野：総合領域

キーワード：ニューロン、シナプス、神経回路

【研究の背景・目的】

本研究課題では、ヒトを含む高等動物の脳において感覚情報がどのように受容され、情動及び行動という出力にどう結びつくのかの解明を目指す。当グループではこれ迄、一次投射の研究を中心に、嗅覚神経地図形成のほぼ全貌を明らかにした。今回推進する研究課題では、二次投射の研究に軸足を移し、嗅神経回路とその機能について本能回路と学習回路を対比させながら、回路形成のメカニズムと情報統合のlogicsについて明らかにする。

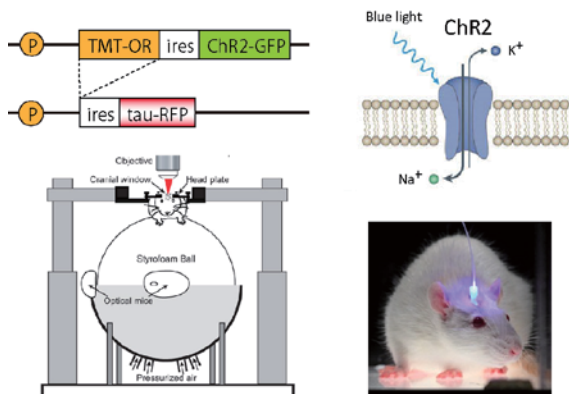
【研究の方法】

当グループでは最近、嗅細胞特異的な Sema3F ノックアウトマウスにおいて、嗅細胞の軸索投射のみならず、腹側に移動してくる僧帽細胞の位置にも異常の観察されることを見出した。本研究では、背側の嗅細胞軸索から持ち込まれる Sema3F が嗅細胞の投射位置と僧帽細胞の移動場所を共に制御することで両者のシナプス形成が保障されているという仮説を、遺伝子操作マウスを用いて検証する。

シナプス形成に関しては、神経活動依存的に嗅細胞で発現する分子として Sema7A を同定し、その受容体として PlxnC1 が発生初期の僧帽細胞の樹状突起で発現している事を見出している。本研究では、両分子が嗅細胞と僧帽細胞間のシナプス形成にどのような役割を果たしているのかを解析する。更にシナプス形成の特異性が僧帽細胞の嗅皮質への軸索投射の制御にどのように関わっているのかについても、遺伝子操作マウスを用いて解析する。

本研究課題では更に、天敵臭や腐敗臭など、先天的恐怖または忌避行動を引き起こす匂い物質に対する嗅球上の領野を特定し、そこに含まれる糸球群と本能行動との関係を明らかにする。先ず天敵臭 TMT と腐敗臭トリメチルアミンなどに対する OR 遺伝子

図1 天敵臭に対する恐怖神経回路の遺伝子操作

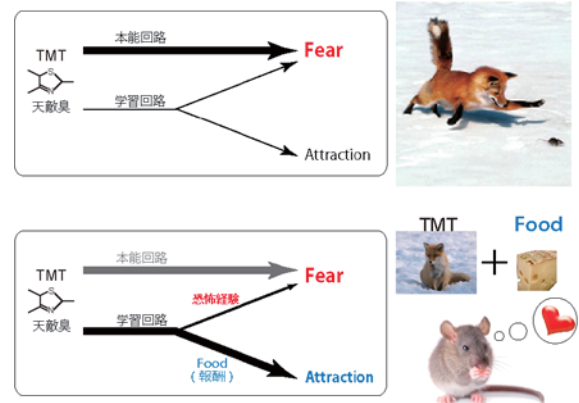


を同定する。次にこれらを嗅細胞においてノックアウトし、対応する糸球を欠損させることによって先天的行動にどのような影響が出るのかを調べる。また、チャンネルロドプシン (ChR2) を上記の OR 遺伝子と共に嗅細胞で発現させ、光によって嗅球上の特定の糸球を活性化させることで、対応する先天的行動を誘発することが出来るかどうかを検証する。

【期待される成果と意義】

ここで推進する研究によって、異なる機能を担う嗅球上の糸球体が、何を手がかりにパートナーとなる二次神経を見出し、それが対応する嗅皮質へと正しく軸索を投射するのかが解明される。これらの研究を通して、単一の感覚情報が本能判断と学習判断という二つの独立した回路によってプロセスされる際、二つの判断がどこでどう統合されるのか、また学習判断の為の記憶情報がどのように付加され入力情報の価値付けが行なわれるかという、神経科学の重要課題の解決に道筋が付くと考えられる。本研究で得られる知見は、嗅覚情報処理の基本原則を理解する上で有用であるのみならず、ヒトの心の葛藤や意識の理解に大きく寄与するものと期待される。

図2 天敵臭に対する本能判断と学習判断



【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Mori, K. and Sakano, H.: How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? *Ann. Rev. Neurosci.* **34**, 465-497 (2011).

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 28 年度

385,000 千円

【ホームページ等】

<http://www.biochem.s.u-tokyo.ac.jp/sakano-lab/sakano@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp>

## 【特別推進研究】

### 生物系



#### 研究課題名 ラミダス化石等人類進化研究を中心としたマクロ形態研究の推進と基盤充実

東京大学・総合研究博物館・教授 **すわ げん**  
諏訪 元

研究分野：生物学

キーワード：人類学、進化

#### 【研究の背景・目的】

化石の記録に基づく人類の起源と進化に関する研究は野外調査による新たな化石資料の発見とその蓄積によって成り立ち、その上で進化仮説を導出し検証する必要がある。本研究では、1) エチオピアの化石調査地にて野外調査を実施し、人類起源期前後の時代の化石の発見を目指す。2) 新化石資料とチョローラピテクスとラミダスの既存化石標本を中心に、関連の化石資料を含めて形態解析ならびに進化的解釈を進める。特に、3D スキャンデータを活用した解析を含めたラミダスの研究により、諸進化仮説の検証を進める。3) コンソ遺跡群関連の調査を進め、標本資料情報をまとめ、成果公開を促進する。4) 人類のみならず他の霊長類・哺乳動物を含む広範な3次元形態情報を収集・分析し、マクロ形態進化研究を深化すると共に人類進化研究の基盤充実に寄与する。

#### 【研究の方法】

年度ごとにアファール地溝帯南西部のチョローラ地区を中心に野外調査の推進を図る。同調査地では、2006年～2007年に推定1000万年前の類人猿化石、チョローラピテクスを新たに発見し、その後2010年以来、調査を継続中である。本研究では系統だったサーベ調査と発掘調査を組み合わせ、人類もしくは類人猿化石のさらなる発見を目指す。このころの年代は、人類もしくは類人猿化石がほとんど発見されておらず、新たな化石の充実と共に、その年代学的枠組みの正確な構築が重要である。そのため、現地における地質年代学的調査と国内における分析的研究を推進する。



図1 アルディピテクス・ラミダスの頭骨のスキャンデータによる復原

チョローラピテクス、アルディピテクス・ラミダス、アウストラロピテクスから初期ホモ・エレクトスまでの各種の人類化石の比較形態学的研究、ならびに関連の動物化石の系統進化と古環境研究と先史考古資料調査を実施する。化石資料を直接扱う研究の多くはアディシアベバにある古人類学研究施設にて実施し、さらに世界各地にある化石ならびに現生の比較標本から適宜形態情報等を取得し、国内で総合的に解析する。

国内外で複数のCT装置を効果的に組み合わせ、化石資料と広範な比較現生標本資料の3次元データを推進し、チョローラピテクス、アルディピテクス・ラミダス等の重要標本の比較分析に資する。

#### 【期待される成果と意義】

チョローラピテクスのゴリラ系統仮説を検証し、人類と現生のアフリカ類人猿の分化について新たな知見をもたらす。ラミダスと他の初期人類化石の形態情報の進化的評価を向上し、人類の起源と各進化段階に関わる諸仮説を検証もしくは導出する。3次元形態情報を広く蓄積し、マクロ形態研究の基盤を充実する。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Suwa G, RT Kono, Katoh S, Asfaw B, and Beyene Y (2007) A new species of great ape from the late Miocene epoch in Ethiopia. *Nature* 448: 921-924.
- Suwa G, Kono RT, Simpson S, Asfaw B, Lovejoy CO, White TD (2009) Paleobiological implications of the *Ardipithecus ramidus* dentition. *Science* 326: 94-99.
- Suwa G, Asfaw B, Kono RT, Kubo D, Lovejoy CO, White TD (2009) The *Ardipithecus ramidus* skull and its implications for hominid origins. *Science* 326: 68e1-e7.

#### 【研究期間と研究経費】

平成24年度～28年度  
376,500千円

#### 【ホームページ等】

[http://www.um.u-tokyo.ac.jp/people/faculty\\_suwa.htm](http://www.um.u-tokyo.ac.jp/people/faculty_suwa.htm)

【特別推進研究】  
生物系



研究課題名 シアノバクテリアの時計タンパク質による  
概日時間の生成機構

名古屋大学・大学院理学研究科・教授  
こんどう たかお  
近藤 孝男

研究分野：生物学

キーワード：概日時計、時計蛋白質、KaiC、ATPase

【研究の背景・目的】

我々が腕時計を利用するように、動物や植物あるいは微生物も概日時計を利用して地球上の昼夜環境下で効率的な生活を実現している。概日時計は「時計」として機能するための特性を備えており、我々ヒトも含め、生命が進化の過程で獲得した生命活動調節のための細胞内基本装置である。

本計画では試験管内で3つのKai蛋白質とATPによって再構成される概日時計を利用し、概日時計の最も根源的な発振機構を解明し、さらに広く生命科学におけるタンパク質の情報を処理する機能を解明することを目的とする。具体的には以下の解析を行う。

- 1)シアノバクテリアの時計蛋白質 KaiC の活性を様々な遺伝学的背景で解析し、タンパク質に潜む、安定した概日振動発生機構を解明する。
- 2)生命が24時間という地球の周期を蛋白分子内に記憶したかをタンパク質構造をもとに理解する。
- 3)原振動の解明を基礎として、細胞内でどのように多くの生理機能の時間的統合が実現されているかを解明する。
- 4)真核生物で同様の可能性をさぐる

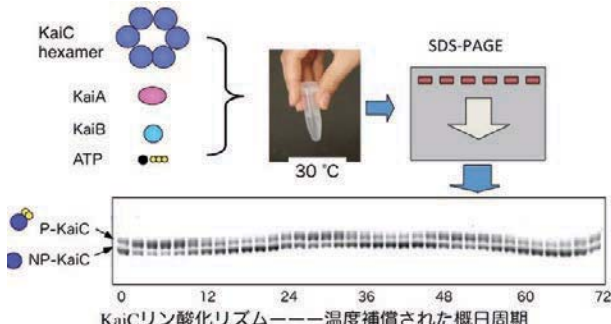


図1 概日時計の試験管内再構成実験 -2005

【研究の方法】

本研究計画は時計蛋白質の生化学的活性解析、物理化学的機能解析と構造生物学（X線構造解析、NMR）を組み合わせ時計機能の理解を目指す、生理学的解析を基礎とした変異体の利用も積極的に進める。具体的に以下の解析を行う。

- 1)KaiC の活性の解析に基づく時計モデルの検証。高感度ATPase活性測定と生物物理的モニターでKaiCのATPase活性の時間的特性を解析し、KaiCのATPase活性と概日周期との関係を明らかにする。またリン酸化サイクルとATPaseの共鳴による自励振動発生の検証めざす。

- 2)KaiC・タンパク質時計の生物物理的機能解析。KaiCの構造はその状況に応じてが躍動することが期待される。動的構造変化を解明するため、分光学やX線小角散乱を相補的に利用した研究を展開する。
- 3)新規の結晶化技術を導入し、KaiC時計タンパク質のX線結晶構造解析を可能として、多くの変異体も含め、構造と機能の相関を解明する。

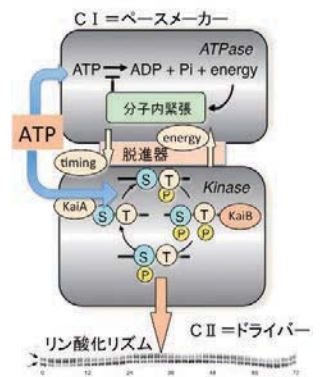


図2 KaiC振子時計モデル

- 4)細胞システムの時計機構の基礎として Kai タンパク質の持つ同調機構を明らかにする。

【期待される成果と意義】

生命の設計原理の解明

生命が進化の過程にいかにして地球の自転周期をタンパク質に記憶したかが明らかになれば、生命機能がいかに設計されているかが示され、これまでの仮説をこえた生命進化の実体を解明することになる。これは大きな知的財産といえよう。またシステム生物学のゴールが生命現象の設計であるとするれば、この概日時計の研究はその回答の良い例となる。

蛋白質の新たな機能

この研究が蛋白質の新たな機能の発見をめざしていることは前述したが、その活性がATPaseであることは、大きな意味を持っている。KaiCの解析は、これまで知られていなかった情報を扱うATPaseの機能を解明するきっかけになるかもしれない。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Nakajima M, et al. *Science* 308, 414-5 (2005)
- ・ Terauchi K, et al. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 104, 16377-81 (2007)

【研究期間と研究経費】

平成24年度～28年度  
315,500千円

【ホームページ等】

<http://clock.bio.nagoya-u.ac.jp/web/index.htm>

## 【特別推進研究】

### 生物系



## 研究課題名 フロリゲン（花成ホルモン）の分子機能解明と植物改良への展開

奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・教授

しまもと こう  
島本 功

研究分野：植物分子遺伝学、植物生理学、育種学

キーワード：植物分子機能、遺伝子・タンパク質、構造生物学、バイオイメージング

### 【研究の背景・目的】

フロリゲンは、「花咲かじいさんの灰」にも例えられる植物の花を咲かせるホルモンである。本研究はフロリゲンが働くメカニズムの解明とその応用を目指している。

フロリゲンは植物の花を形成させる決定的なスイッチとして 75 年前にその存在が提唱された。2007 年我々のグループはイネを用いた解析から、フロリゲンが *Hd3a/FT* 遺伝子のコードするタンパク質であることを明らかにした (図 1、*Science*, 2007)。フロリゲン Hd3a タンパク質は葉で合成され、その後維管束 (水、栄養分等の通り道) を通って茎の先端に移動し花を咲かせる。さらに我々は茎頂の細胞におけるフロリゲン受容体を特定し、フロリゲンが細胞の核内で「フロリゲン活性化複合体 (FAC)」と呼ばれる転写複合体を形成すること、またその結晶構造も解明した (図 1、*Nature*, 2011a)。また、フロリゲンが花成以外の器官誘導能を持つことを明らかにしつつあり、最近スペインのグループとの共同研究によってイネのフロリゲンがジャガイモの形成を促進することを報告した (図 2、*Nature*, 2011b)。

本研究では、1) フロリゲンの分子機能の解明、及び 2) フロリゲンの植物改良への展開、の 2 点に集中して研究を行い、世界に先駆けてフロリゲンに関する新しい重要な知見を得ることを目的としている。

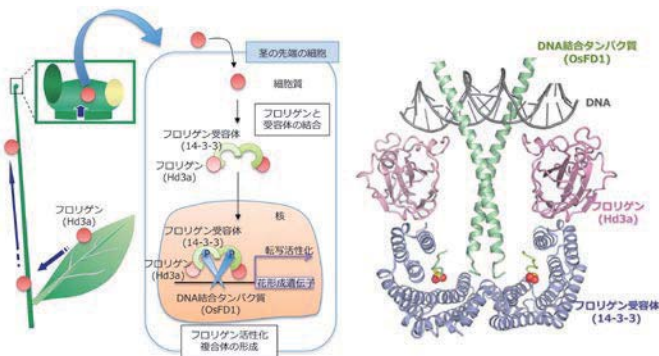


図 1 フロリゲンの情報伝達と FAC の構造モデル

### 【研究の方法】

フロリゲンのユニークな特徴は、植物で初めて発見されたタンパク質ホルモンである点であり、その長距離移動や転写活性化複合体の機能は未知の部分が多い。その分子機構を明らかにするために、最新のイメージング技術、構造生物学、次世代シーケ

ンシング技術などを組み合わせて研究を進める。

フロリゲンによる植物改良の試みとして、イネとジャガイモの収量、バイオマス増産の可能性を探る。

### 【期待される成果と意義】

- ①フロリゲンの分子機能の解明:新しい植物の生長と分化を制御するメカニズムの解明が期待される。タンパク質が生体内を長距離移動して発生・分化を制御するという新規な研究領域を開拓できる。
- ②フロリゲンによる植物改良への展開:フロリゲンの作用機構の理解や花以外の器官誘導能に関する知見に基づいてフロリゲン機能を改変することにより、将来の植物改良に直接つながる知見を得られる。



図 2 フロリゲンによるジャガイモ形成

- ③構造生物学、ジーンターゲットングなどこれまでの植物研究ではあまり取り入れられなかった方法を用いることで新しい植物科学研究の方向性を示す。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Taoka, K.-I., et al. (2011a) 14-3-3 proteins act as intracellular receptors for rice Hd3a florigen. *Nature*, 476: 332-335.
- Navarro, C. et al. (2011b) Control of flowering and storage organ formation in potato by FLOWERING LOCUS T. *Nature* 478: 119-122.
- Tamaki S., et al (2007) Hd3a protein is a mobile flowering signal in rice. *Science* 316: 1033-103.

### 【研究期間と研究経費】

平成 24 年度 - 28 年度  
438,000 千円

### 【ホームページ等】

<http://bsw3.naist.jp/simamoto/simamoto.html>

## 【特別推進研究】

## 生物系



## 研究課題名 光合成系 II における水分解反応の学理解明

岡山大学・大学院自然科学研究科・教授 しん けんじん  
沈 建仁

研究分野：生物学、生物物理学

キーワード：光合成、膜タンパク質、光エネルギー変換、水分解反応

## 【研究の背景・目的】

本研究の目的は、植物や藻類が行う酸素発生型光合成において、最大で最後の謎である太陽光を利用した水分解・酸素発生反応の機構を構造生物学、赤外分光や電子スピン共鳴などの各種物理測定法、変異株の作成と構造・機能解析、及び理論計算により電子・原子レベルで解明し、その学理を究明することである。

光合成において、太陽の光エネルギーを利用して水を酸素、水素イオン、電子に分解する反応を触媒しているのが光化学系 II (PSII) 複合体であり、これは 20 種のサブユニットと多数の補欠因子からなる、分子量 350 kDa の超分子膜タンパク質複合体である。我々はこれまで好熱性シアノバクテリア由来の PSII の高分解能結晶作成に成功し、その構造を 1.9 Å 分解能で報告した。しかし、この構造は水分子反応開始前の  $S_1$  状態に対応するものであり、水分解反応は、図 1 に示したような S 状態遷移を経て行われるので、その機構を完全に解明するには、反応中間体である  $S_2$ ,  $S_3$  状態の構造、及び反応パスのエネルギー変化を理論計算で解明する必要がある。そのため、本研究では実験と理論のアプローチを組み合わせることによって、各中間状態の構造、反応に伴う構造・エネルギー変化を明らかにし、さらに PSII の各構成サブユニットの機能を、変異体の構造・機能解析により明らかにする。これによって自然界で行われる水分解・酸素発生反応の機構を解明し、人工光合成による太陽光エネルギーの高効率利用に貢献する。

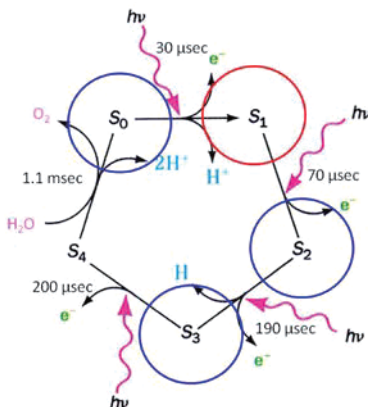


図 1. 光化学系 II における水分解反応 S-state 遷移

## 【研究の方法】

これまで高分解能を与える PSII 結晶の作製に成功しているため、それを用いた中間体や各種変異体の構造解析が本研究の最大の特徴であるが、結晶構造解析と合わせて、変異体の構造・機能解析、各種分光・蛍光測定による電子伝達活性や酸素発生活性の測定、赤外分光や電子スピン共鳴などの物理測定法、

及び量子力学、分子力学などの理論計算を組み合わせ、水分解・酸素発生反応の全貌を解明する。

## 【期待される成果と意義】

PSII による水分解・酸素発生反応は大気中に酸素を供給し、光エネルギーを生物が利用可能な化学エネルギーに変換する点で、人類を含む全ての好気的生物の生存に欠かせないものなので、その反応機構の解明は極めて重大な学問的意義を持っている。また、光エネルギーの高効率人工利用を目指した、将来のエネルギー問題、地球環境問題の解決に重要な人工光合成系の開発にも、可視光を利用した PSII の水分解反応機構は重要な指針を与える点で重要な意味を持っている。これまで 2.0 Å を超える分解能で構造解析された膜タンパク質及びその複合体の中で、PSII は最大のものとなっており、その詳細な構造・機能解析は他の膜タンパク質、特に巨大膜タンパク質の高分解能結晶化・構造解析にも重要な知見を提供することになる。

## 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Umena Y., Kawakami K., \*Shen J.-R., \*Kamiya N. Crystal structure of oxygen-evolving photosystem II at 1.9 Å resolution. *Nature* **473**, 55-60, 2011.

Kawakami K., Umena Y., Kamiya N., Shen J.-R. Location of chloride and its possible functions in oxygen-evolving photosystem II revealed by X-ray crystallography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 8567-8572, 2009.

## 【研究期間と研究経費】

平成 24 年度－28 年度  
399,500 千円

## 【ホームページ等】

<http://www.biol.okayama-u.ac.jp/shen2/トップ.htm>  
[shen@cc.okayama-u.ac.jp](mailto:shen@cc.okayama-u.ac.jp)