

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



研究領域名 免疫四次元空間ダイナミクス

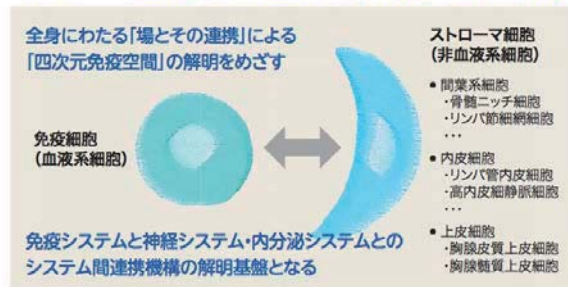
徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター・教授

たかはまようすけ
高濱 洋介

【本領域の目的】

免疫細胞の分化と免疫応答は、全身に配置された多様な免疫器官（骨髄・胸腺・リンパ節・脾臓など）を主な「場」とし、これらの「場」が血液系細胞等を介した高次の機能的ネットワークを形成することで始めて成立するダイナミックな事象である。血液系の免疫細胞は異なるリンパ器官を巡って産生・選別・活性化・維持されるため、リンパ器官が全身性のネットワークを形成し互いに連携することは、免疫システムの統御に不可欠である。それゆえ、免疫システムの全容解明と縦横な制御には、血液系細胞を対象とした研究のみならず、リンパ器官を主とする「免疫の場」とそれらのネットワークの本態解明は極めて重要である。本領域では、「免疫の場」を構築するストローマ細胞に光をあて、免疫細胞とその場が構成する「免疫空間」の四次元（三次元空間と時間）的な形成・連携・攪乱の本態解明をめざす。

ストローマ細胞に視点を定めて挑む免疫システム研究



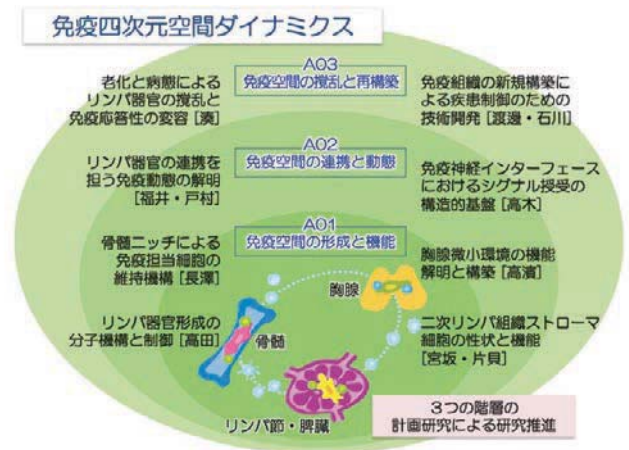
本領域の概要図

【本領域の内容】

本領域では、免疫細胞に「免疫の場」を加えた「免疫空間」の本態解明に向けて、リンパ器官の形成・連携・攪乱の機能解明をめざすとともに、解明された素材を組み合わせることで免疫空間の機能的再構築をめざす。

この目的で、リンパ器官形成機構を基盤に骨髄ニッチ・胸腺微小環境・二次リンパ組織ストローマ細胞の分子機能を解明する「免疫空間の形成と機能」の研究を推進するとともに、タンパク質機能の構造生物学的解析と細胞動態の体内イメージングを基盤に器官の連携による免疫応答の動的調節機構の解明を図る「免疫空間の連携と動態」の研究を推進する。また、老化や病的攪乱によるリ

ンパ器官変容機構の解明と人為的再構築技術の基盤開発を目指す「免疫空間の攪乱と再構築」の研究を推進する。



本領域の研究体制

【期待される成果と意義】

本領域の推進により、これまで主に血液系細胞を対象に研究されてきた免疫システムの四次元で動的な本質の解明、免疫系と内分泌系や神経系など高次生体システム間インターフェースの理解、発生や形態形成など多くの生命現象でみられる「場」に関する普遍的理解などへの貢献が期待される。応用的な側面では、老化や疾患などによる「場の攪乱」の理解や免疫空間の人工的再構築による疾患制御の技術基盤整備を通して、従来の血液系細胞研究では実現しなかった難治性疾患制御法の開発に展望が開かれると期待される。

【キーワード】

ストローマ細胞：リンパ器官を構築し、血液系の免疫細胞の分化や応答の場を提供する、上皮細胞、内皮細胞、線維芽細胞、細網細胞などの間質細胞。

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度－平成 28 年度
1,129,400 千円

【ホームページ等】

<http://immuneorgannetwork.org>
takahama@genome.tokushima-u.ac.jp

【新学術領域研究（研究領域提案型）】
生物系



研究領域名 ユビキチンネオバイオロジー
：拡大するタンパク質制御システム

京都大学・大学院医学研究科・教授 いわい かずひろ
岩井 一宏

【本領域の目的】

ユビキチン修飾系はタンパク質分解系の一部として発見された経緯から「ユビキチン」＝「分解」として研究が発展してきた。しかしながら現在では、分解に留まらず、多様な役割を果たすことが明確となっている。細胞内には図1に示すように「ユビキチンコード」と呼称できる如くに多様なユビキチン修飾が存在しており、それぞれの修飾により異なる様式でタンパク質を制御することが示されつつある。加えて、ユビキチン研究に必要な研究手法は多様化し、高度な解析手法が要求されつつある。したがって、もはや1つの研究室でその全てに対応するのは不可能な状況にある。そこで、本領域ではユビキチン研究者、ユビキチンが関連する多様な生命現象の研究者を結集してユビキチン研究を遂行するとともに、今後のユビキチン研究に不可欠な実験手技の開発を進める。

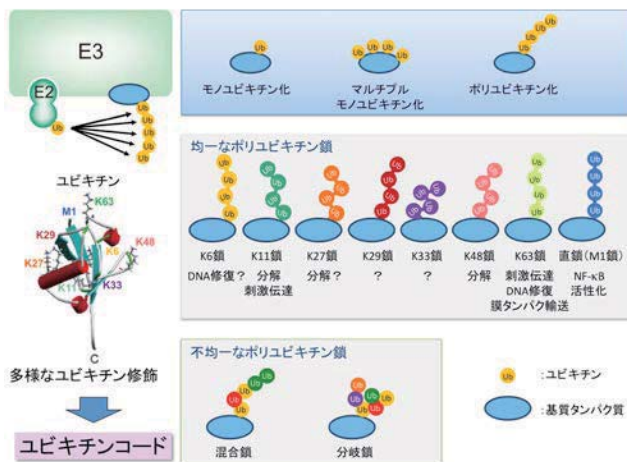


図1 多彩なユビキチン修飾とその機能

【本領域の内容】

本領域では、構造・機能の両面からのアプローチにより、以下の2点から新時代のユビキチン研究：ユビキチンネオバイオロジーを展開する。

1. これまで蓄積してきたユビキチン研究のノウハウを生かして研究を進めるとともに、将来のユビキチン研究に必須な世界トップレベルの新規ユビキチン研究試料・手法の確立を進める。
2. 本領域で確立する最先端の手法を用いた解析を行ってそれらの有用性の検討を進めるとともに、開発した新規解析技法を用いてユビキチン修飾系による生命現象制御機構の研究を深化させる。

【期待される成果と意義】

1. 我が国のライフサイエンス研究に不可欠な世界レベルのユビキチン解析手法の確立と、それを活用したユビキチンコードによる新たな生体制御機構の解明が期待される。
2. 本領域の発展は創薬シーズを生み出すばかりか、開発する研究インフラは創薬研究にとっても有益なツールを提供すると考えられる。

【キーワード】

ユビキチン、タンパク質、翻訳後修飾

【研究期間と研究経費】

平成24年度－28年度
1,191,300千円

【ホームページ等】

<http://ubiquitin.jp>

新学術領域研究
（研究領域提案型）

【新学術領域研究（研究領域提案型）】
生物系



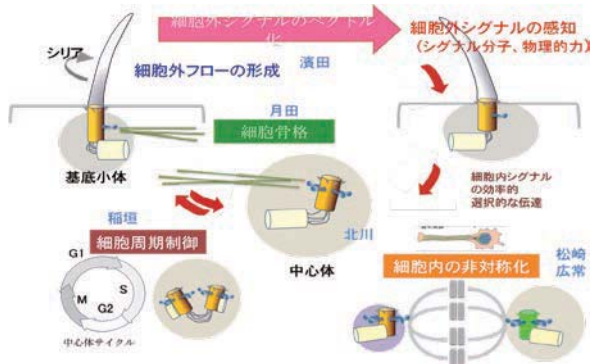
研究領域名 シリア・中心体系による生体情報フローの制御

大阪大学・大学院生命機能研究科・教授 **はまだ ひろし**
濱田 博司

【本領域の目的】

中心体は分裂期の細胞で紡錘体の形成中心として機能する一方、静止期の細胞では、その核である中心小体が基底小体としてシリア（繊毛）を形成する。シリア-中心体系は様々な生化学シグナルあるいは力学的シグナルの発生・伝達・整流・応答に重要な役割を果たす。とりわけ、一次シリアは細胞のアンテナとして働くことで多様な生理作用に関与し、その破綻は多彩な疾患・症状に結びつく。本領域では、細胞の内外を貫くシリア-中心体系という密接に関連した構造を、生体情報の流れを制御するダイナミックな細胞内小器官として捉え、その構造と動態に立脚した新たな視点から、細胞内外の情報フローの制御を体系的に理解することを目指す。

【本領域の内容】



本領域の研究内容の概要

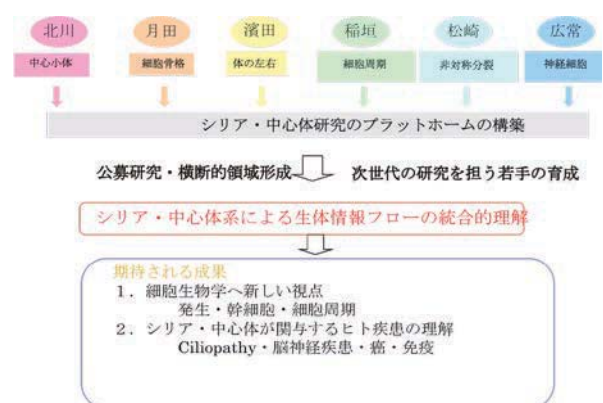
中心体とシリアは、中心小体という共通の構造を持つ。中心体は細胞周期がG0/G1になると、細胞膜へ移動し、片方の中心小体は基底小体へと変化し、そこからシリアが生える。従って、中心体とシリアは、密接に関係し相互に変換する細胞内小器官と言うことが出来る。ところが従来の研究では、中心体とシリアを別々のものと捉え、それぞれ異なる研究者が研究を行ってきた。そこで本研究では、中心体とシリアを一連の細胞内小器官として捉え、それが空間的、時間的な流れのなかで果たす役割を調べる。シリアは運動することで細胞外へ情報を発信し、また動かないシリアは、シグナル分子や物理的な力など、細胞外からの様々な情報をキャッチする。受け取った情報の一部は、細胞内の中心体へ達し、細胞周期を

制御しシリアの形成を制御する一方、中心体を介して細胞に非対称性を与える。このように見ると、中心体とシリアをひとつの連続した装置と考えることができる。そこで、本研究領域では、シリア・中心体が、一連の情報の流れを集約し選択するハブであるという、全く新しい視点を提供する。具体的には、以下のような課題に取り組む。

- 1) シリア・中心体、それぞれの構造と、相互変換のメカニズム、細胞骨格との相互作用
- 2) シリア・中心体が、情報の流れを時間的・空間的に制御するしくみ
- 3) そして、情報の流れによって、細胞の運命や機能がいかに制御されるのか？

【期待される成果と意義】

この研究により、発生の仕組み・幹細胞の分裂や分化・細胞周期の制御などの基礎的な細胞生物学に、新しい視点をもたらす。一方で、中心体・繊毛が関与する多くのヒト疾患の理解にも繋がる。以上より、この領域研究は、細胞生物学と医学に大きく貢献すると期待される。



本領域の研究体制と予想される成果

【キーワード】

シリア（繊毛）、中心体、細胞分化、細胞周期、Ciliopathy（繊毛病）

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度－28 年度
1,185,900 千円

【ホームページ等】

<http://www.nig.ac.jp/labs/NigPrjct/cilia-centrosome/>

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



研究領域名 植物細胞壁の情報処理システム

東北大学・大学院生命科学研究科・教授

にしたにかずひこ
西谷 和彦

【本領域の目的】

中枢神経系による一元的な個体統御を行う後生動物とは対照的に、植物は、各細胞が高い自律応答性を維持し、それらの総体として個体全体を統御するシステムを進化させてきた。この統御系は、発生や生体防御など、植物の生命過程の基盤となる重要な過程であるが、その分子機構は未解明である。本領域では、これらの過程が植物固有の細胞外構造である細胞壁およびその近傍、すなわちアポプラストにおける情報処理を介して進む点に着目し、この過程を「植物細胞壁の情報処理システム」として捉え、包括的に分子解剖し、植物固有の新しい情報システムの解明を目指す。これにより、解明への糸口すら得られなかった植物固有の高次機能の分子基盤の解明を目指す。



図1 細胞壁内における情報処理の概念図

我が国は、植物の発生や生体防御、アポプラストを介した情報伝達、更に細胞壁の生化学の分野で、それぞれ独自の実績を上げてきた。本領域では、これらの実績を持つ研究チームが結集し、連携を密にして研究を推進する体制を作ることにより、新しい視点から上記目的の達成を目指す。

【本領域の内容】

本領域では、植物細胞壁の情報処理システムの分子メカニズムを解剖し、植物の高次機能を制御する新しい情報処理システムの内容を構築し、理解することを目的としている。そのために、三つの研究目標を目指す3チーム(A01～A03)9研究代表者からなるコンソーシアムを作る。
A01: 細胞壁空間構築では、情報処理の場としての植物細胞壁を構築する仕組みの解明を目指す。
A02: 細胞壁機能発現では、植物細胞壁が情報処理機能を発揮する分子メカニズムの解明を目指す。
A03: インターフェイスでは、細胞間・生物間のインターフェイス機能の分子基盤の解明を目指す。

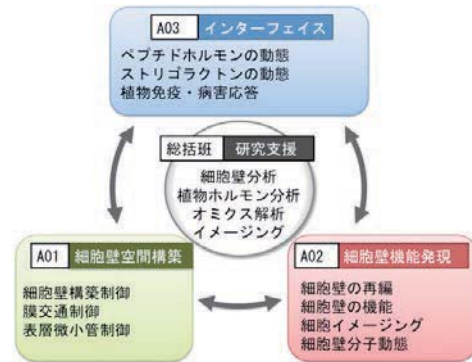


図2 本領域の研究体制と研究項目

【期待される成果と意義】

植物の情報処理に関する研究は、これまでは専ら転写制御を中心とした細胞内の分子過程に焦点を当て、生化学や分子遺伝学、情報学などの手法により個別に解析されてきた。これに対して本領域では、植物細胞壁という細胞周辺域に焦点を当て、異分野の研究者間での共同研究や情報共有を通して、未解明の「細胞壁における情報処理システム」の分子解剖を行い、植物の高次機能の制御に関わる、新規な研究領域の創出を目指す。

また、植物細胞壁はバイオマスの主要成分でもあり、その生産および利用技術革新は21世紀の人類の喫緊の課題の1つである。従って、細胞壁の構築と機能に関する本領域の成果は、バイオマス生産や利用技術開発に学術的基礎を与え、科学・技術水準の向上に寄与すると共に、それにより人類の福祉の向上に貢献すると期待できる。

【キーワード】

植物細胞壁：植物に固有の細胞外の高次構造で、植物の成長、分化、病害応答、環境応答などで中心的な役割を担う。

【研究期間と研究経費】

平成24年度～28年度
1,154,900千円

【ホームページ等】

<http://www.plantcellwall.jp/>
nishitan@m.tohoku.ac.jp

新学術領域研究
(研究領域提案型)

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 ウイルス感染現象における宿主細胞コンピテンシーの分子基盤

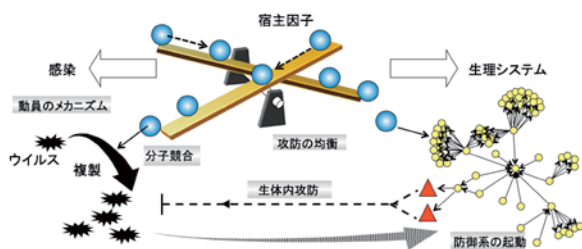
筑波大学・医学医療系・教授

ながたきょうすけ
永田 恭介

【本領域の目的】

ウイルスは、細胞の機能／因子群を自身の感染および複製過程に動員・奪取することで増殖することができる。従ってウイルスの増殖性は種や細胞特異的な宿主因子との適合性、多寡などに依存している。一方、宿主は感染状況の中ではウイルスに対する防御系を発動するが、その様式や起動の程度もやはり細胞特異的である。すなわちウイルス感染における宿主特異的な子孫ウイルス複製と病原性発現は、ウイルスの増殖能とこれを抑制する宿主細胞機能との攻防の末に、その均衡がウイルス複製側に偏った結果である。

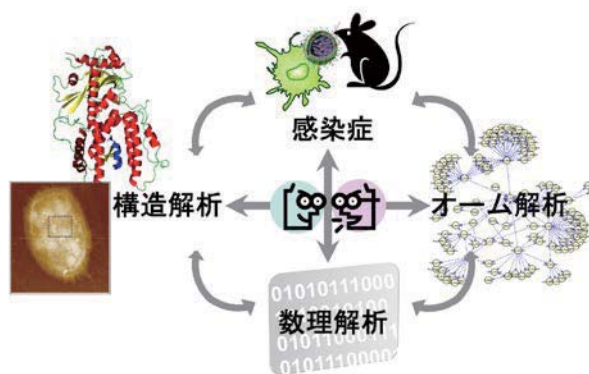
本研究領域では、このような病原性発現に帰結する宿主特異的なウイルス複製と細胞内防御メカニズムとの拮抗の分子基盤を「宿主細胞コンピテンシー」という概念で捉え、この均衡の中でウイルスが宿主を選択し、また宿主に適合した戦略的なメカニズム（感染の細胞・組織特異性、あるいは種特異性）を明らかにすることを目的とする。



ウイルスー宿主攻防の概念図

【本領域の内容】

本領域では、(1) ウイルスと宿主の細胞内攻防、(2) ウイルスと宿主の個体・生体内攻防、(3) ウイルスー宿主攻防とその帰結、の3点に焦点をあて、ウイルス複製過程のウイルス側因子と宿主側因子の相互作用の解析、及び宿主のウイルス増殖抑制応答の解析を行う。従来の遺伝学的／逆遺伝学的方法、生化学的方法を用いたウイルス学研究に加え、最新の構造解析、網羅的解析、及び数理モデル解析の考え方と方法を取り入れ、この研究分野の大きな革新を図る。



本領域研究の協業体制

【期待される成果と意義】

本研究により「宿主細胞コンピテンシー」によるウイルスの病原性発現の理解と宿主選択と宿主への適合のメカニズム解明において、新たなパラダイムが創出されることが期待できる。また、ウイルス研究者と構造生物学、オーム解析や数理モデル解析の専門家が協業することによって新たな解析方法や概念の創性が期待できる。数理モデルの導入等により、各ウイルスと宿主の攻防による個別論から一般論としてのウイルス感染現象の理解を確立することができ、これにより新たな感染制御の方策の考案や新たなウイルスベクターの利用法の開発等に貢献することが期待できる。

【キーワード】

宿主細胞コンピテンシー：ウイルス感染現象において、感染細胞が宿主因子の動員によりウイルス複製を許容する能力とウイルス複製を阻害する防御系の起動能力

【研究期間と研究経費】

平成24年度－28年度
1,024,100千円

【ホームページ等】

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/infco/competence/>
knagata@md.tsukuba.ac.jp

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 マイクロエンドフェノタイプによる精神病態学の創出

東京農業大学・応用生物科学部・教授

きだ さとし
喜田 聡

【本領域の目的】

精神疾患が国内五大疾患の一つと位置付けられた今、その克服が急務である。精神疾患はゲノム要因のみならず、環境要因との複合的要因による高次脳機能障害を原因とする。しかも、精神活動の基盤となる分子・シナプス・細胞・回路レベルの脳内現象は未だブラックボックスの状態である。従って、精神疾患の機構解明は、基礎から臨床に至る多段階の解析を必要とする高い難易度の生命科学の課題である。しかし、現在の精神疾患研究は臨床研究とモデル動物等を用いた基礎研究の足並みが揃っていないと言いが難い。特に、ヒトとモデル動物に共通し、精神疾患の心理・生理・行動レベルの表現型であるエンドフェノタイプですら、期待が大きかったものの、基礎研究の対象になり難かった。また、国内の精神疾患研究のほとんどが医学系研究機関で行われており、基礎研究者数は生活習慣病やガン研究に比べ、遥かに少ない。そこで、本領域では、以上の国内外の現状を打破し、多様な基礎研究者が結集し、基礎研究と臨床研究が有機的に統合された新たな精神疾患研究領域を国内に創出することを目的とする。この実現に向けて、精神疾患研究と基礎生物学研究を結ぶ接点となる、分子動態・細胞・回路レベルで可視化された精神病態、すなわち、「マイクロエンドフェノタイプ」を共通概念として、マイクロエンドフェノタイプを同定し、この分子基盤と病態機序の解明を進める。



【本領域の内容】

本研究領域では、ゲノム要因と環境要因を再現した動物モデルと、ヒト由来試料（iPS細胞と死後脳）を用いた解析から、精神疾患群に特異的あるいは共通するマイクロエンドフェノタイプを同定する。さらに、モデル動物・細胞を用いて、マイクロエンドフェノタイプの分子基盤・病態機序を解明する。研究項目 A01 では細胞・シナプスレベル、A02 では回路・個体レベルのゲノム要因によるマイクロエンドフェノタイプの同定・解析をそれぞれ進める。一方、研究項目 A03

では、環境要因により病態を表出するマイクロエンドフェノタイプの同定・解析を進める。また、マイクロエンドフェノタイプ同定のための新規技術、新規モデル動物の開発も試みる。さらに、領域内共同研究として、患者由来 iPS 細胞を脳内に導入したマイクロ精神病態モデルマウスを作製し、計画班員が専門性を生かして共同解析を進める。

【期待される成果と意義】

世界的にも、精神病態の分子動態・回路レベルの解析、また、ゲノム解析から同定された候補遺伝子群の in vivo における機能と分子動態の解析は進んでいない。一方、精神病態のマイクロエンドフェノタイプは、精神疾患に従事してこなかった研究者に対して「何を研究すれば精神疾患研究に貢献できるか」を具体化し、基礎研究と臨床研究とのインターフェース的役割を果たす。そこで、マイクロエンドフェノタイプを共通概念とすることによって、我が国の世界屈指の神経科学者、分子生物学者、細胞生物学者などの精神疾患研究領域への参入を促し、分子基盤研究を飛躍的に強化することによって、世界的な精神疾患研究領域を国内に誕生させることが可能となるものと考えられる。

マイクロエンドフェノタイプが創造する革新的精神疾患研究



本領域進展による将来の展望

【キーワード】

マイクロエンドフェノタイプ；分子動態・細胞・回路レベルの可視化された精神病態

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度－28 年度
1,135,000 千円

【ホームページ等】

<http://microend.umin.ne.jp/>
micro@nodai.ac.jp

（新学術領域研究）
研究領域提案型

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



研究領域名 運動超分子マシナリーが織りなす調和と多様性

大阪市立大学・大学院理学研究科・教授 **みやた まこと**
宮田 真人

【本領域の目的】

“コンベンショナルなモータータンパク質”（以下、“モータータンパク質”という）、すなわち、ミオシン、キネシン、ダイニンについてはこれまでに多くの優れた研究が行われ、分子レベルの力発生メカニズムには一定の理解が得られるようになった。しかし生体運動の中には、細菌や原生動物の表面運動や遊泳運動などのように、“モータータンパク質”のみでは説明できないメカニズムが多数存在している。それらの動きは、運動超分子マシナリーとも言える高度に組織化された構造が内部の調和を保ちながら大きく動くことで生じ、その多様性には地球生命進化の歴史が刻まれている。本領域では、生体運動のメカニズムの中でこれまでにあまり理解の得られていないものを、最新の解析技術を駆使した原子レベルから超分子複合体レベルの研究により解明する。

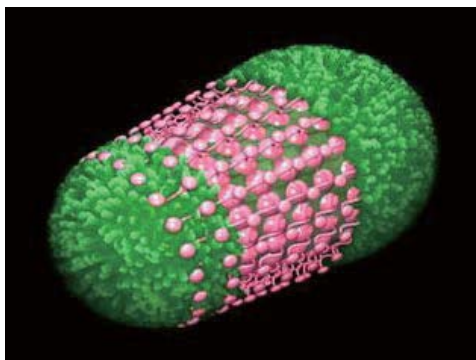


図1 マイコプラズマ細胞表面構造の模式図
（ピンク部分が運動超分子マシナリー）

【本領域の内容】

これまでそれぞれ全く別の分野で活躍していた運動超分子マシナリーの研究者が一堂に会し、微生物学、遺伝学、生化学、生物物理学、構造生物学などで用いられる技術をマルチスケールに用いて、研究を展開する。これまでにあまり注目されたことのない運動マシナリーを萌芽研究として育てる一方で、モータータンパク質研究エキスパートの本分野への参入を推進する。本分野の発展に不可欠な、サブナノメートルスケールで生体構造を可視化する3つの技術、すなわちクライオ電子線トモグラフィ、急速凍結レプリカ電子顕微鏡法、高速 AFM（原子間力顕微鏡）の、本分野への

応用技術を開発・支援する。”新奇の生体運動”という親しみやすさを前面に出すと同時に、新しいメディアを積極的に取り入れて、研究者と国民に対する啓発活動を有効に展開する。

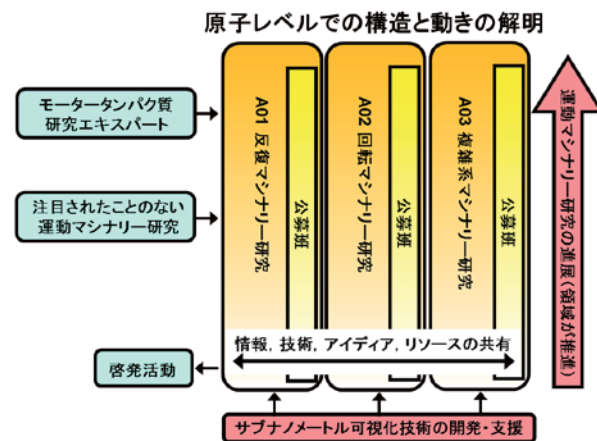


図2 領域概観図

【期待される成果と意義】

様々な生体運動メカニズムの存在を具体的に示すことで、生体運動の発生とその進化に対する理解が飛躍的に進むことが期待される。また、多数の運動マシナリーを比較することで、モータータンパク質を含めた運動マシナリーの本質が理解できることが期待される。

【キーワード】

コンベンショナルなモータータンパク質：生体運動において力発生を担うタンパク質で、以前から知られている、ミオシン、キネシン、ダイニンを指す。これらは ATP を加水分解することでエネルギーを得て、アクチン繊維や微小管の上を滑るように動く。

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度－28 年度
1,162,600 千円

【ホームページ等】

<http://bunshi5.bio.nagoya-u.ac.jp/~mycmobile/index.html>

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



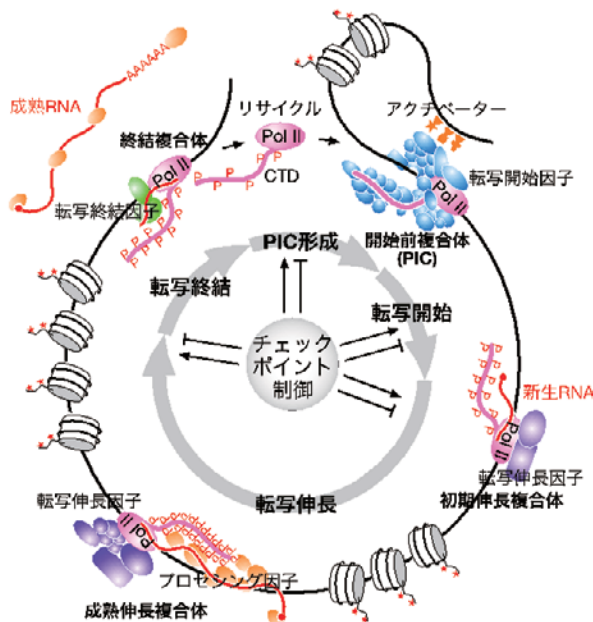
研究領域名 高精細アプローチで迫る転写サイクル機構の 統一的理解

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・准教授

やまぐち ゆうき
山口 雄輝

【本領域の目的】

本領域の目的は「転写サイクル」の制御機構を明らかにし、その知見を高次生命現象の理解に繋げることである。転写研究の難しさは、その高度な階層性にある。転写制御のメカニズムを本当に理解するには「何がどうなると、こうなる」という因果の連鎖を論理の隙なく理解するには、個体・細胞レベルから分子・原子レベルに至るまで、各階層の知識を統合する必要がある。しかし技術的困難さのため、これまで各階層の研究はバラバラに進められてきた。本領域では、既存の研究アプローチと先端技術や情報・計算科学を組み合わせた「高精細アプローチ」によって、転写の各ステップ・各階層の統一的理解を目指す。定性的な理解から定量的な理解へのシフト、静的な理解から動的な理解へのシフトを実現することで、生命機能を支える転写制御機構の全容を解明し、その知見を高次生命現象の理解に繋げる。



転写サイクルの概念図

【本領域の内容】

本領域では、転写複合体のリモデリングサイクル、チェックポイント制御、遺伝子ルーピング等の新たな転写制御機構を解明し、転写サイクルという概念を定式化する。さらに、個々の遺伝子の転写サイクルが積み重なってできる細胞・個体レ

ベルの転写サイクルを、高精細アプローチによって結びつけ、高次生命現象の理解を深める。

転写サイクルのような複雑な対象を統一的に理解するには、生化学や遺伝学といった既存の研究アプローチでは不十分であり、先端技術の開発・導入が欠かせない。具体的にはゲノムワイドの解析手法や動的制御を解析する手法、その他の定量的な解析手法が必要となる。さらに、大量に生み出される情報を処理するバイオインフォマティクスや、動的解析を支援する計算科学の導入も必要となる。本領域では、生細胞1分子イメージングや動的構造解析、次世代シーケンサーを用いたChIP-seqやRNA-seq解析等を実施する国内拠点を立ち上げ、これらを統合した「高精細アプローチ」によって転写サイクル研究を推進する。

【期待される成果と意義】

本領域のユニークな点は、単に、転写に関する定性的なモデル図を描くことではなく、定量的解析・包括的解析を通じてその全体像を詳細に描き出すことを目標に設定しているところである。転写サイクル全体の詳細な理解は、その次に待ち受ける、システム生物学的アプローチによる遺伝子発現変化のシミュレーション・予測に欠かせない。そして、さらにその先にはゲノム創薬やエピゲノム創薬への道が開かれている。

【キーワード】

転写サイクル：これは最近浮上してきた転写と細胞周期の類似性に基づく言葉で、転写の全過程を表している。細胞周期と同様、転写サイクルも外的環境に応じて時空間的な制御を受け、サイクルの様々な段階にチェックポイントが存在する。これらのチェックポイントが損なわれると発生や分化、成長に異常が生じ、がん等の疾患に至る点でも両者は似通っている。さらに、両者は実際に一部の制御因子を共有しており、生命の基幹を支える2つのシステムは機能的に関連し合っていると考えられる。

【研究期間と研究経費】

平成24年度～28年度
1,198,300千円

【ホームページ等】

<http://transcriptioncycle.org>
yyamaguc@bio.titech.ac.jp

新学術領域研究
(研究領域提案型)