

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

令和 5 (2023) 年度拠点構想進捗状況報告書

ホスト機関名	金沢大学	ホスト機関長名	和田 隆志
拠 点 名	ナノ生命科学研究所		
拠 点 長 名	福間 剛士	事務部門長名	岩見 雅史

作成上の注意事項：

※令和6(2024)年3月31日現在の内容で作成すること。

※文中で金額を記載する際は円表記とすること。この際、外貨を円に換算する必要がある場合は、使用したレートを併記すること。

拠点構想進捗状況の概要 (2 ページ以内に収めること)

1. 研究の進捗状況

ナノ生命科学研究所 (NanoLSI) では3つの主要プロジェクトを遂行している：(1) 生細胞イメージングに特化した新規ナノプローブ技術の開発、(2) 細胞機能とがんのナノレベルでの理解、および (3) 新たな学問領域「ナノプローブ生命科学」の創出である。

(1) 新規ナノプローブ技術の開発

生細胞の表面および内部のイメージング：新たに開発した生細胞イメージング技術の性能を向上させながら、様々な生物学的な応用を探索し、既存の方法では得られない知見をもたらす可能性が最も高い応用を絞り込んだ。細胞内イメージングにおいて、**福間**は、細胞接着斑の成長と崩壊に伴う弾性率分布変化の可視化に成功し、細胞核の弾性率の細胞周期依存性を測定した。細胞表面のイメージングでは、**渡邊**が高速 SICM を用いて、乳がん細胞の移動に伴うフィロポディア、ラメリポディア、微絨毛様構造の構造変化及び弾性率変化を可視化した。

ナノ内視鏡による解析と操作：ナノ内視鏡分析・操作に関する基盤技術の開発に引き続き取り組んだ。**高橋**はオルガネラの機能を制御するためのイノシトール脂質などの試薬を細胞内に注入する技術と、サブミクロンスケールの位置精度でオルガネラを収集する技術を開発した。**新井**は、ATP を始めとしたシグナル分子を検出できる定量的蛍光寿命イメージング (FLIM) をベースとするバイオセンサーの適用範囲を拡大した。**秋根、生越、前田、MacLachlan** は、分子センサーや分子機械として利用可能な新しい環状化合物やらせん状化合物を開発した。

ナノ生命科学のための数理モデリングとシミュレーション：AFM データを理論的に理解するため、タンパク質、細胞膜、染色体、細胞集団のような多階層の構造を対象として、いくつかの数理モデルを開発した。**Foster** は、ナノスケールの界面、有機材料、バイオミネラル、表面特性の解明のためのシミュレーションを行った (*Nat Chem* 2023a, b, *Phys Chem Chem Phys* 2023, *J Phys Chem Lett* 2023)。炭電は、高速 AFM の動画を解析し、ナトリウムチャネルなどの生体分子の生物学的機能を解析した (*PNAS* 2023a, *Sci Adv* 2023b, *Nat Commun* 2023b, c)。生体分子の原子レベルでの理解のための統合モデリングを進めるため、**Flechsigs** は新しいデータ同化手法を開発した (*Front Mol Biosci* 2023, *Algorithms* 2024, *ACS Nano* 2023a, *Sci Adv* 2023b, *Nano Lett* 2023a, *Nat Commun* 2024, *Int J Mol Sci* 2024)。奥田は、3次元多細胞動態を記述する新しい数理モデルを提案した (*EPJE* 2023, *Acta Biomater* 2023, *Sci Rep* 2023, *Plos ONE* 2024)。

(2) 細胞機能とがんのナノレベルでの理解

基本的な細胞機能：高速 AFM とタンパク質工学技術を用いて、**松本**は IgG-Fc とユビキチンを足場とする高性能の MET 活性化タンパクを開発した (*Nat Biomed Eng* 2023, *Angew Chem Int Edit* 2023h)。また、MET が抗ウイルス性自然免疫に不可欠であることを発見した (*PNAS* 2023b)。**Wong** は、膠芽腫 (GMB) での輸送における核膜孔複合体の重要性を示した (*Cell Rep* 2023)。また、高速 AFM を用いて SARS-CoV-2 ORF6 タンパクの構造動態を解析し (*J Phys Chem Lett* 2023)、バイオ SPM 研究で微小管の研究を行った (*Nat Phys* 2023)。**Wong、華山、安藤**は、抗スパイク中和抗体 (S Nab) の分子特性とその SARS-CoV-2 スパイクタンパクとの相互作用を調査した (*Nano Letters* 2023b)。**華山**は抗スパイク中和ナノボディーを発現する細胞外小胞 (EVs) を産生する研究を行い (*Pharm Res* 2023a)、現在は、腫瘍に対する免疫応答を強化するように特別に設計されたデザイナー EV の開発に焦点を置いている (*bioRxiv* 2023b)。**戸田と古寺**は Wnt-Afamin 複合体のナノスケール動態を可視化する共同研究を開始した。**宮成**は、クロマチンアクセシビリティとエピジェネティックな変化の同時可視化を達成 (*Methods*

Mol Bio 2023) し、ヌクレオソーム占有を正確に調べるため low-input MNase-seq 技術を開発した (**Gens & Dev 2023**)。

がん研究：大島は腫瘍由来オルガノイドのイメージング研究により、がん細胞群の分子プロセスを発見した (**Cancer Res 2024**)。中島は、異なるアプローチでがん細胞から単離された EV がマクロファージにおいて炎症性サイトカインの活性化活性化に対して異なる反応を示すことを発見した (**Pharm Res 2023b**)。平尾は、ミトコンドリア形成タンパク Opa1 により媒介される肺がんの治療抵抗性の背後にある分子経路を同定した (**Cell Death Disease 2023**)。また、悪性腫瘍における NAD⁺代謝の重要性を確認した (**Nat Comm 2023d**)。矢野は、肺がんの ROS1 の再配列による治療戦略を考案した (**Cancer Med 2023**)。佐藤は、遺伝子発現の根底における分子間相互作用の空間的、時間的協調が重要であることを示した (**Nat Rev Genet 2024**)。

(3) 新たな学問領域「ナノプローブ生命科学」の創出

さまざまな Bio-SPM 技術の可能性の拡大：ナノプローブ生命科学分野で世界をリードする現在の地位を維持するため、最先端のバイオ SPM 技術の性能と機能の向上に引き続き取り組んだ。高速 AFM では、安藤はカンチレバーの質量コントロール装置を開発し、光熱励振により更なる高い共振周波数を実現した。先に開発した OTI モードとダイナミック PID モードの組み合わせによる、より高速かつより低侵襲な高速 AFM イメージング法を用い、回転分子モータータンパクである F₁-ATPase の新規な中間状態を明らかにした。古寺は、超小型カンチレバーのたわみを正確に測定するための光学系の改良を行った。SICM 技術に関しては、渡邊が高 S/N 比の低キャパシタナノピペットプローブを開発して高速 SICM 走査を可能にし、高橋がナノピペットを用いて細胞やオルガネラを自動的に採取するバイオブシー技術を開発した。FM/3D-AFM 技術では、福岡は原子分解能のイメージング性能を損なうことなく 2D と 3D のスキャン速度を向上させ、生体系を含む様々な物質上の水やイオンの動的特性の解析を可能とした。

様々な生命現象に関するナノプローブ研究：ナノプローブ生命科学分野の発展を先導するため、ナノ計測学、生命科学、超分子化学、計算科学の 4 つの主要分野間の様々な学際的コラボレーションに取り組んだ。発表された例としては、HGF 受容体作動薬 (**Nat Biomed Eng 2023**)、CaMKII ホロ酵素 (**Sci Adv 2023b**)、ペプチド自己組織化 (**ACS Nano 2023b, Small 2024**)、根毛表面構造 (**Plant Cell 2023**)、共有結合有機骨格の表面合成 (**Nat Chem 2023a**)、転移性腸オルガノイドの力学特性 (**Small 2023a**)、SARS-CoV-2 タンパク質のセンシング (**Nat Commun 2023d**)、ペプチドのらせん反転制御 (**Nat Commun 2023a**) などのバイオ SPM 研究がある。

2. 融合領域の形成

引き続き、トップダウン型とボトムアップ型、双方のアプローチで、融合研究を推進している。トップダウン型では新しいテーマを設定し、2024年度から実施する。

3. 国際的研究環境の実現

2017年-2023年のNanoLSIの総論文数は1,014報あり、内426報(42.0%)が国際共著論文だった。外部研究者へのアウトリーチプログラム、若手外国人研究者の研究費獲得支援、若手研究者の流動性とキャリアパスの確保など、様々な対策を講じている。

4. 組織改革

研究に専念するためのリサーチプロフェッサー制度、厳格な評価に基づく給与制度、テニュアトラック-ジュニアPI制度、英語による運営など、NanoLSIの改革は成功裏に継続されている。NanoLSI研究者のジェンダーバランスは着実に改善されている。

5. 中長期的発展に向けての取組

ナノテクノロジー6分野とライフサイエンス7分野のロードマップを更新した。NanoLSIの研究者が2023年度に獲得した外部資金の総額は13億100万円であった。

6. その他

研究成果のプレスリリースを31件、うち21件は英語でも行った。スーパーサイエンスハイスクールの生徒を対象としたアウトリーチ活動を実施した。