

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 オートファジーの集学的研究：分子基盤から疾患まで

東京大学・大学院医学系研究科・教授

みずしま のぼる
水島 昇

【本領域の目的】

生体を形作り、それを機能的な状態に維持するためには、構成成分を合成するとともに、それらを適切に分解処理することが重要である。細胞内には、タンパク質、脂質、糖質、核酸、およびそれらの集合体としての小器官などが存在しており、細胞内分解系は、これらの代謝回転や品質管理を担っている。オートファジーはリソソームを分解の場とする、細胞内の主要分解システムである(図1)。これまで我が国が中心となってオートファジー関連因子の同定や基本生理機能の理解を進め、その結果オートファジーが、飢餓時のアミノ酸プール維持、初期胚発生、細胞変性抑制、細胞内侵入細菌分解、がん抑制、炎症制御などの多彩な生命現象と関連することが明らかになった。

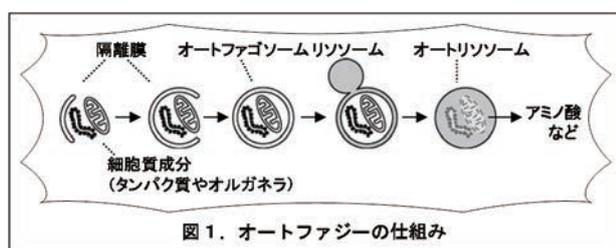


図1. オートファジーの仕組み

オートファジー研究は今後、メカニズムの全容解明、ヒト疾患との関連を含めた生理・病態生理学的意義の解明などの重要なフェーズに入っていくと考えられる。本計画では、無細胞系構成生物学、構造生物学、細胞生物学、マウス等モデル生物学、ヒト遺伝学、疾患研究を有機的に連携させたオートファジーの集学的研究体制を構築し、我が国発の独自性高い研究を総合的に推進させることを目的とする。

【本領域の内容】

本領域では、オートファジーを無細胞系からヒト疾患まで俯瞰的に扱う。項目は「A01：オートファジーの分子機構と膜動態」と「A02：オートファジーの生理・病態」の2つを設定する。

A01では、無細胞系～酵母～哺乳動物細胞を主たる対象として、オートファゴソーム形成場の構造と特徴、膜伸長機構、オートファジー関連因子の分子機能と構造、オートファゴソームとリソソームの融合機構などの解明を目指す。

A02はマウスモデルやヒト疾患の研究を主として行う。この項目には、オートファジーの代謝生理学的機能や新しい細胞内リモデリング機能、選択的オートファジー、新規リソソーム分解系などの解析、さらにオートファジー関連因子に異常を

もつヒト疾患の病態形成解析などを含む。

また、集学的センターとしての利点を生かし、選択的オートファジーの解析とオートファジー制御化合物の探索については、A01とA02の両方で扱い、分子機構と生理機能の両側面からアプローチする。

総括班では、領域全体の研究の支援・調整・評価、領域会議・シンポジウムの開催を行うと共に、WEBでの情報交換サイト「オートファジーフォーラム」の開設、オートファジーデータベース (<http://www.tanpaku.org/autophagy/index.html>) との連携によって領域外への情報発信を行う。

【期待される成果と意義】

オートファジーは約50年前に発見された細胞の基本的機能でありながら、本格的に研究が開始されるようになったのはこの10数年である。本領域の研究によって、オートファジーの分子機構と膜動態の総合的理解、および分子基盤に基づいた病態生理的役割の理解が進むことが期待される。また、オートファジーは、細胞生物学、生化学、代謝・栄養学、発生学、神経科学、免疫学、腫瘍学、炎症医学、抗加齢医学など、多岐にわたる基礎研究、応用研究、臨床研究と密接に関係するため、本領域の成果は生命科学・医学の発展、さらには関連疾患に対する新しい治療法の開発に大きく貢献すると考えられる。

【キーワード】

リソソーム：約60種類の加水分解酵素を含む細胞内小器官。

オートファジー：細胞質成分をリソソームへ輸送して分解する細胞機能。細胞質の一部がオートファゴソームという特殊な小器官によって囲まれ、それがリソソームと融合する(図1参照)。

【研究期間と研究経費】

平成25年度～29年度
1,232,300千円

【ホームページ等】

<http://proteolysis.jp/autophagy/>



研究領域名 生殖細胞のエピゲノムダイナミクスとその制御

京都大学・大学院医学研究科・教授

しのはら たかし
篠原 隆司

【本領域の目的】

生殖細胞は親からの遺伝情報を子孫に伝達する唯一の細胞である。このために生殖細胞には体細胞にはないユニークな性質があることが予想される。現在、生殖細胞研究の成果は *in vitro* fertilization や顕微授精などを用いたヒト不妊治療にも利用され、生殖細胞研究はその学問的価値にとどまらず我々の生活様式にも大きな影響を与えている。



個体の遺伝情報の伝達に伴う
エピゲノムリプログラミングの役割とは？

近年の生殖細胞研究の進展に伴い、急速に注目されるようになってきたのは生殖細胞の運命決定におけるエピジェネティック（後天的）な遺伝子制御の役割である。生殖細胞は次世代に遺伝情報を伝える際に、そのエピゲノムの情報をリセットする必要がある。これは体細胞には見られない特徴であり、このためにゲノムインプリンティングや核移植クローンの誕生をもたらすなど新たな生物現象の発見のきっかけとなった。このエピゲノムの研究はその後急速に進展し、特に過去5年においては、各国の競争の中で数多くのヒストンの修飾酵素の同定と機能解析が行われた。また DNA メチル化とヒストン修飾の連動や生殖細胞特異的な small RNA による DNA メチル化の誘導なども発見され、その詳細な分子メカニズムが明らかにされつつある。これからの研究では、これまで行われていたようなエピゲノム制御因子の同定やその機能解析を超え、時空間軸をふまえた4次元的な生殖細胞エピゲノムのダイナミクスを解析することが必要である。この研究の流れを文章に例えると、ちょうどアルファベットが読めて、単語が分かってきたところに相当するであろう。次には個々の細胞のエピゲノムの状態の解析とエピゲノムを構成する「文法」を見いだすことが最重要課題である。

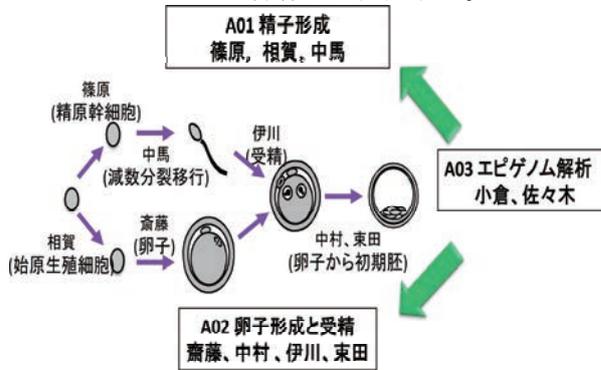
エピゲノム研究のもう一つの重要な流れはその操作である。エピゲノムの乱れによる遺伝子発現異常を外来操作により正常化・機能改善を行う可能性が現実化しつつある。こうした生殖細胞のエピゲノム操作は、生殖細胞の人為的制御も含めて生殖細胞のもつ可能性を引き出すためのもう一つの重要課題として位置づけられる。

そこで、本領域では生殖細胞研究者、エピジェネティクス研究者を結集して、生殖細胞のエピゲノムのダイナミクスを明らかにすると共に、その制御を目指す。

【本領域の内容】

本領域は、生殖細胞とエピゲノムを研究対象とする研究者を相互補完的なチームとしてまとめ、(1)精子形成、(2)卵子形成と受精、(3)エピゲノム解析の3つのグループが協力し、以下の二点を中心として、生殖細胞のエピゲノム研究に取り組む。

1. 生殖細胞の時間軸に注目し、エピジェネティックネットワークが生殖系列細胞の発生過程においてどのように形成・維持されるのか、その分子機構の解明を目指す。
2. エピゲノムの乱れによる遺伝子発現異常を外来操作により正常化・機能改善するために、生殖細胞のエピゲノム操作法を開発する。



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、生殖細胞のリプログラミング機構の分子メカニズムが明らかになり、生殖細胞と体細胞との違いの理解が深まる。さらにエピゲノム制御法の開発は、エピゲノム異常により生じる疾病や発生の異常の正常化・機能改善に繋がる。

【キーワード】

生殖細胞、エピジェネティクス、受精、リプログラミング

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度－29 年度
1,119,200 千円

【ホームページ等】

<http://reprod-epigenome.biken.osaka-u.ac.jp>
tshinoha@virus.kyoto-u.ac.jp

（新学術領域研究
研究領域提案型）



研究領域名 植物発生ロジックの多元的開拓

東京大学・大学院理学系研究科・教授 つかや ひろかず
塚谷 裕一

【本領域の目的】

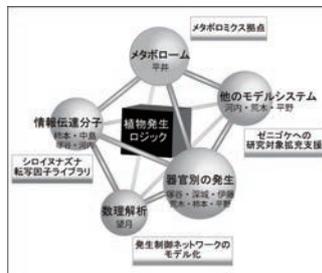
植物の発生・成長の本質的な発生ロジックは未だに明らかになっていない。本研究領域では、この〈植物の発生ロジック〉を細胞内および細胞間における鍵遺伝子や代謝の相互作用が織りなすシステムとして理解すべく、複数のモデル植物を扱う9つの計画研究班と4つの支援体制（メタボロミクス解析拠点整備、シロイヌナズナ転写因子の完全ライブラリー構築、ゼニゴケへの研究拡充支援、数理モデリング研究）を組織し、互いの連携を活かした多元的な解析研究を行なう。そのため総括班では、共同研究が円滑に進行するよう、各班員の研究内容、実験材料、技術などについて、互いに深く理解するための場を様々な形で提供する。また、研究の進捗状況を班会議などで互いに確認しあう。さらに、社会に対する広報、若手研究者の育成を積極的に行ない、当該分野における日本の研究レベルのさらなる発展に貢献する。

【本領域の内容】

本領域の目的は、植物の生命現象の本質的なロジックを解くことであり、ひいては発生生物学全体にわたる理解と研究スタイルとの双方にブレイクスルーをもたらすことが目標である。そのため班を分けず、9名の計画班班員が互いに協力し合う形での有機的連携研究を進め、多元的な解析を有機的・立体的に織りこんだ研究の場を形成する。ここで意識している多元性は、以下の5つである。

- 1：植物の生命現象の階層性を意識した、器官別の解析。
- 2：植物ホルモンや転写関連因子、ペプチド性シグナル分子、低分子RNAの解明という、分子遺伝学を軸とした第2次元。
- 3：イネやゼニゴケという別システムへの投射という第3次元。
- 4：メタボロームを使った、代謝と発生の接点という第4次元。
- 5：そして複雑なネットワーク網から本質的な経路を抽出するための、数理解析という第5次元。

これらが立体的に組み合わせられた研究の網の目を使って、計画班自ら世界をリードし、未開拓の



分野を切り開く。それと共に、この網の目状の研究の場に、優秀な若手を中心とした公募班研究をそこへ組み合わせ、一丸となって、植物の発生の本質的なロジックを解き明かす。また総括班では、各班員の研究が円滑に進むよう研究支援体制・支援ツールを整えるとともに、班会議やオンライン上でのフォーラム、ワークショップの開催など、領域の活動を推進させるための運営を行なう。これにより、植物の発生成長制御ネットワークの、その中でも本質的な経路を解き明かし、発生の背景にあるロジック、根幹的な経路を抽出する。端的には、植物の発生生物学に関する教科書に載る本質的な発見を進めたい。

【期待される成果と意義】

本領域は植物の本質的な発生ロジックについて、対象とする発生現象が異なる9つの計画班と4つの支援体制の強い協力体制によって解き明かすこと目指している点で、国内外に類のない植物発生に関する研究グループを構築する。この領域による多元的かつ開拓的な研究によって、植物発生戦略に留まらず、広く生物発生戦略の体系的理解に寄与することが期待される。また、本領域で得られる成果が、将来、生産環境農学分野の遺伝育種科学、作物生産科学、園芸科学、環境農学といった応用研究分野にも広くインパクトを与え、ひいては地球環境悪化や食料不足問題といった地球規模の問題解決に寄与することができれば、本領域研究の成功は非常に意義深いものとなるだろう。

【キーワード】

植物発生ロジック：植物が発生・成長していく際の内在的プログラム、環境に応答し最適化する成長プログラムの、その背景にある機構。しかもその本質的なシステム。

ゼニゴケ：陸上植物の基部に位置するタイ類のモデル種。遺伝子重複が極めて少なく、体制が単純であり、遺伝子ターゲティング等も容易のため、植物の根源的システムを抽出するのに適している。

メタボロミクス：生物がもつ代謝産物を網羅的に解析する解析手法。

【研究期間と研究経費】

平成25年度－29年度
1,210,000千円

【ホームページ等】

<http://logics.plantdev.biol.s.u-tokyo.ac.jp/>
tsukaya@biol.s.u-tokyo.ac.jp

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系

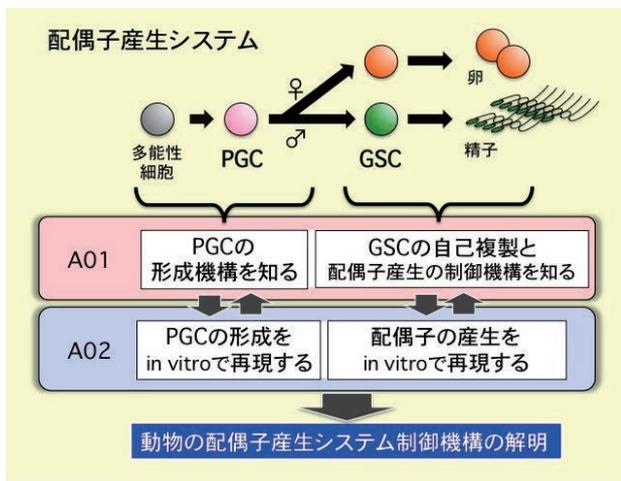


研究領域名 動物における配偶子産生システムの制御

自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授 **こばやし さとる**
小林 悟

【本領域の目的】

配偶子（卵と精子）を産生して次世代へ生命を伝えることは、生物の最も根源的な機能である。動物が安定して子孫を残すためには、配偶子の元となる始原生殖細胞（PGC）を作り出すこと、PGCに由来する配偶子幹細胞（GSC）の働きにより配偶子を継続して産生すること、が不可欠である。この配偶子産生システムを理解することは生物学にとって長年の中心課題であるが、未だその全容解明には及ばない。本研究では、本申請領域に参加する研究者によって得られた新たな研究成果に基づき、動物の配偶子産生システム制御機構を解明することを目的とする。このとき、動物種を越えてPGCやGSC中で機能する細胞自律的な共通メカニズムに注目すること、in vivoの解析とともにin vitroで配偶子産生過程を再現することを連携して行い、より深い理解を目指す。

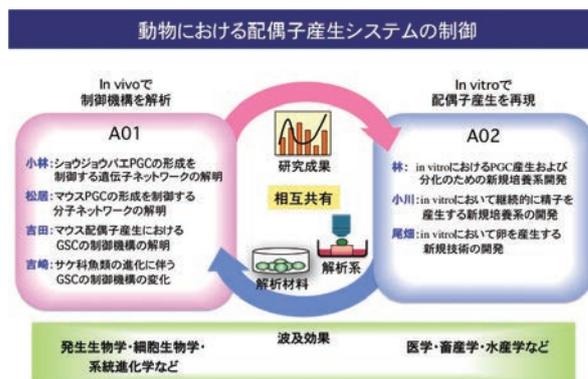


本領域の概要

【本領域の内容】

本領域は、配偶子産生システムの制御機構を明らかにする研究（A01）と、in vitroにおいて配偶子産生を再現する研究（A02）で構成される。A01で得られるin vivoにおける配偶子産生システム制御機構の研究成果を基盤とし、A02においてin vitroで配偶子産生を再現する。さらにその系をA01の解析系として使うことにより、胚や個体などin vivoで行われてきた研究に技術革新をもたらす。A01とA02の密な連携のもと、この研究の

サイクルを上手くまわすことで、二つの目的を共に達成する。



本領域の研究体制

【期待される成果と意義】

基礎と応用指向の研究間の相互連携、さらには様々な動物を用いている研究者を取り込むことにより、配偶子産生システムを制御する共通原理を明らかにする。本領域の研究成果は、基礎生物学や医学、畜産学、水産学等の広い分野に大きく貢献すると期待される。

【キーワード】

配偶子産生システムを制御する共通原理：多くの動物に共通するPGC形成および配偶子産生の制御機構。本領域では、共通の機能を持つ遺伝子のみならず、それらが構成する遺伝子ネットワークにも着目し、そのネットワークの普遍性を探る先駆的研究を目指す。

【研究期間と研究経費】

平成25年度－29年度
1,157,200千円

【ホームページ等】

<http://www.nibb.ac.jp/adventures-in-germlin-e-wonderland/>
skob@nibb.ac.jp

（新学術領域提案型）
新学術領域研究



研究領域名 多様性から明らかにする記憶ダイナミズムの共通原理

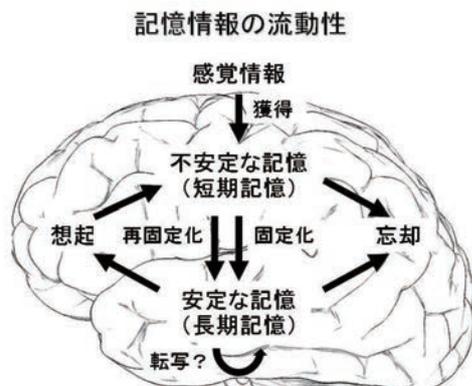
東京都医学総合研究所・運動・感覚システム研究分野・
参事研究員

さいとう みのる
齊藤 実

【本領域の目的】

記憶情報は例えば安定とされる長期記憶でも想起により動的に変化すること、さらに記憶形成・統合機構も、例えば空腹といった個体の生理状態に応じて変わり得ることが分かってきた。本領域ではこうした記憶情報の流動性と記憶機構の変化を「記憶ダイナミズム」として、その実体を解明するための新たな学術領域を創出する。

マルチユニットレコーディング、光遺伝学、超高速イメージング等を用いた分子・細胞・回路・行動レベルでの解析手法を、多様なモデル動物の傑出した実験システムに導入し、その成果を集約統合する。これにより「記憶ダイナミズム」の共通原理と、進化上獲得した独自の学習記憶システムを解明するとともに、脳高次機能研究の一つの先進的なモデルを提供する。



【本領域の内容】

これまで多くの医学・生物学上の重要な原理が、各種モデル動物の傑出した特徴を生かして発見されてきた。本領域では多様なモデル動物が示す記憶表現型の特徴と技術的アドバンテージを利用して、1. 記憶情報の獲得と安定化、2. 記憶情報の再固定化と消去、3. 記憶機構の変化を対象に研究を進め、その成果をモデル動物間で有機的に集約することで記憶ダイナミズムの仕組みと共通原理を解き明かす。

1. 記憶情報の獲得と安定化: 獲得過程では匂い、音といった感覚情報が記憶情報へと質的に変換される。また記憶の安定化では獲得直後の不安定な

記憶情報が安定な長期記憶情報へと変換される。こうした情報変換の場となる神経細胞、神経ネットワークと遺伝子ネットワークを同定し、学習記憶行動をベースとしたリアルタイム解析などにより動作原理を明らかにする。

2. 記憶情報の再固定化と消去: マウスでは想起により記憶情報の脆弱化と再固定化が起こり、再固定化されなかった記憶は消去される。一方線虫やショウジョウバエで記憶情報の消去を担う分子・神経ネットワークが見出されている。こうしたモデル動物からの知見を統合し、想起・再固定化・消去を担う分子・神経機構を解明し、その共通原理と各動物での独自性を見出す。

3. 記憶機構の変化: 加齢や摂食環境、睡眠などにより起こる記憶機構の変化を、分子・神経ネットワークの動態変化として捉え、各機構変化の仕組みを明らかにする。

【期待される成果と意義】

記憶研究は生理学、解剖学、分子生物学など多くの神経科学領域の成果を取り込むことで発展して来た。このことから、本領域で得られる研究成果や開発される研究の方法論が、これら神経科学の研究領域に効果を波及させることは明らかである。

また多様なモデル動物の記憶表現型の特徴と技術的アドバンテージを用いることで、単一モデルでは解明が難しかった研究課題のブレークスルーを見出すこと、また単一のモデル動物の研究だけでは見出せなかったであろう新たな研究課題の発見などが期待される。

【キーワード】

記憶ダイナミズム; 記憶情報の質的変換、記憶機構の内的・外的環境による変化

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
1,210,100 千円

【ホームページ等】

<http://memory-dynamism.jp>



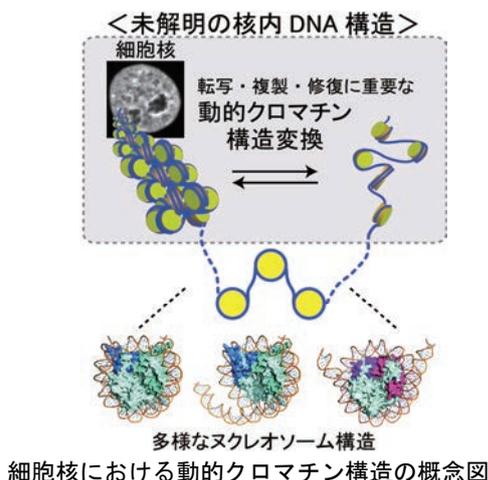
研究領域名 動的クロマチン構造と機能

早稲田大学・理工学術院・教授

くるみざか ひとし
胡桃坂 仁志

【本領域の目的】

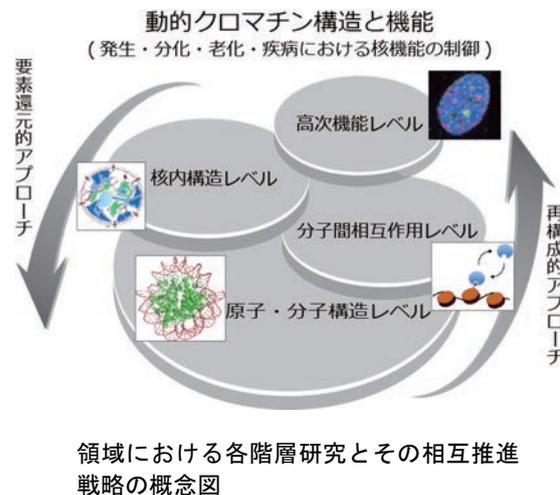
ヒト細胞では、細胞核というわずか体積100フェムトリットルの微小空間に、長さ2メートルにも及ぶ長大なゲノムDNAが収納されている。このようなゲノムDNAの収納は、ヌクレオソームを基盤構造とした、高度に凝縮した“クロマチン”と呼ばれる分子複合体構造によって成し遂げられている。クロマチンからDNAがほどけるためには、大きなエネルギーが必要である。そのためクロマチンは、複製、転写、組換えなどのDNAの機能発現に阻害的である。しかし生物は、クロマチンの動的な変動を介して、いとも簡単に複製、転写、組換えをやっている。この“動的クロマチン構造”は、ヒストンバリエーションや修飾による多様なヌクレオソーム構造、その並び方の多様性、タンパク質やRNA分子複合体との相互作用などによって生み出され、細胞核内構造体、核膜、核膜孔複合体などの相互作用によって制御されている。本領域では、DNA生物学最大の命題である動的クロマチン構造の実体を解明し、生物がDNAを遺伝情報として利用する仕組みについて新しい概念を創出することを目的とする。



【本領域の内容】

本領域は、動的クロマチン構造と機能を、原子・分子構造レベル、分子間相互作用レベル、核構造レベル、高次機能レベルといった各階層において研究を行う。立体構造解析、シミュレーション解析、イメージング解析、プロテオミクス解析、ゲノミクス解析などの手法によって、クロマチンの高次構造、ダイナミクス、生細胞動態、機能発現

機構などを明らかにする。また、再構成ヌクレオソームを用いた解析を基軸とした共同研究によって、各階層研究の連携を推進し、それらの成果を統合することにより領域目標の達成を計る。各計画研究班の有する独自の手法技術や材料を有機的かつ密接に連携させて研究を推進するため、領域の研究項目はひとつとする。



【期待される成果と意義】

クロマチンは、DNA 活動の根幹をなす構造である。クロマチンの動的構造変換と機能の解明は、転写・複製・組換えなど、生物が DNA を遺伝情報として利用する仕組みについて、新しい概念を創出できると期待される。さらに、クロマチン動構造の解明を通して、DNA 機能発現の分子機構の理解が進むことで、がんや遺伝病などの遺伝子疾患の原因解明と治療イノベーションへ大きく寄与できる。

【キーワード】

クロマチン：ヌクレオソームを基本構造とした、タンパク質や RNA などを含む細胞核内高次複合体。

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度－29 年度
1,156,400 千円

【ホームページ等】

<http://nucleosome.kyushu-u.ac.jp>
kurumizaka@waseda.jp

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



研究領域名 グリアアセンブリによる脳機能発現の制御と病態

自然科学研究機構・生理学研究所・教授

いけなか かずひろ
池中 一裕

【本領域の目的】

われわれの脳内には神経回路が縦横無尽に張り巡らされており、神経細胞間での情報伝達が脳機能発現に重要な働きをしています。ところが脳内には神経細胞以外にもグリア細胞があり、これらも相互に連絡を取り合っています。しかしこの連絡は神経細胞間と比べて緩慢で、アナログ的の通信を用います。またその通信範囲は、脳の特定領域全体に及ぶ広範囲なものであり、神経回路と連絡を取りながらも、神経回路とは独立して相互連絡していると考えられます。

本研究領域ではグリア細胞がグリアアセンブリを形成する過程を明らかにし、成熟脳でどのように神経回路の活動に影響を及ぼしているのか、またその結果高次機能を含む多様な脳活動をどのように制御しているか明らかにします。さらにグリアアセンブリがどのように精神・神経疾患の病因に関与するかを解き明かします。

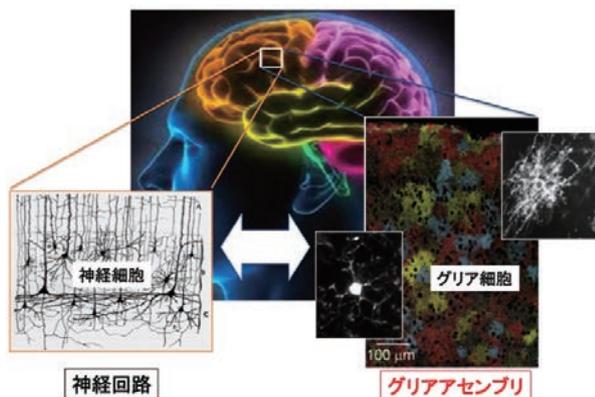


図1 脳内における神経回路とグリアアセンブリの相互作用が脳機能発現に重要である。

【本領域の内容】

本研究領域は3班から構成されます。

A01 班：グリアアセンブリによる脳機能制御

正常脳におけるグリア細胞間連絡の分子実体を明らかにし、その集合体としてグリアアセンブリがどのように脳神経回路と相互作用するのか解明します。

A02 班：グリアアセンブリによる脳機能成熟

脳の発達と成熟に伴い、グリアアセンブリと神経回路の間の密接な相互作用がどのように起こるのか、そしてそのような相互作用の結果と

して脳機能が発現していく機構を調べます。

A03 班：グリア病

病因・病態が不明で、診断・治療面で解決すべき問題の多い、統合失調症、発達障害、疼痛性障害、脱髄性疾患などの病因に関与するグリア機能分子を探索し、精神・神経疾患の病因および病態進行過程におけるグリアアセンブリの役割を解き明かします。

【期待される成果と意義】

1) グリアアセンブリによる脳機能成熟過程の調節機構を明らかにします。

神経系が機能的であるためには、適切な神経細胞間にシナプス結合の形成が必要です。脳成熟過程では神経回路の再編成が活発に起こりますが、最近この再編にグリア細胞の関与がきわめて重要であることが報告されています。本領域ではグリアアセンブリの実態を理解し、神経回路再編成のしくみを解明します。

2) グリアアセンブリ作動原理を明らかにします。

グリア細胞は各種液性因子を放出して神経回路の活性を調節しますが、その放出様式について明らかにすることにより、グリアアセンブリの活動変化がどのように神経回路の活動を制御するのか明らかにします。

3) 「グリア病」という新たな概念を提起します。

グリアアセンブリの機能不全による疾患を「グリア病」と呼び、その病態解明と治療法の開発を行います。脱髄性疾患、疼痛性障害においては、グリア細胞の異常や強い活性化に関与し、統合失調症や自閉症スペクトラム障害にはグリア細胞の増殖・分化期に一致してシナプス密度の異常が発生すると考えられています。以上を踏まえ、病因にグリアアセンブリが関与している一群を精神・神経疾患から単離同定し、病態進行においてグリアアセンブリの機能不全が果たす役割を明らかにします。

【キーワード】

グリアアセンブリ：巨大なグリア細胞間ネットワークで神経回路の活動に大きな影響を与える。

【研究期間と研究経費】

平成25年度～29年度

1,193,300 千円

【ホームページ等】

<http://square.umin.ac.jp/gliallasembl/>