

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (総合生物)



#### 研究課題名 嗅覚系を用いた感覚情報の価値付けと出力判断の解明

福井大学・医学部・特命教授

さかの ひとし  
坂野 仁

研究課題番号： 17H06160 研究者番号： 90262154

研究分野： 神経科学、分子生物学

キーワード： 嗅覚神経地図、神経回路形成、扁桃体、出力判断、光遺伝学

#### 【研究の背景・目的】

嗅覚情報は基本的には attractive (好ましい)、aversive (嫌悪を感じる)、neutral (特に好みは無い) の3種類に分類出来る(図1)。一次入力情報を糸球の発火パターンとして表示する嗅球には、背側に aversive、腹側には attractive の領野の有る事が知られている。従って二次神経である mitral/tufted (M/T) 細胞の投射の役割は、嗅球の腹側に入力した情報を嗅皮質の attractive 領野に、背側に入力した情報を嗅皮質の aversive 領野へとつなぐ事である。本研究では嗅覚情報の価値付けを回路レベルで理解する為、嗅球の機能領野の同定と、対応する嗅皮質領域の特定を行う。更に、情報の質感を M/T 細胞が嗅皮質へと正しく配線する為、シナプス形成と軸索ガイダンスがどの様に制御されているのか、その解明を目指す。

本研究ではまた、記憶や経験に基づく匂い情報の価値判断、即ち学習判断についても回路レベルでの解明を目指す。この学習判断に於いては、匂いの特定と識別が重要で、嗅球の糸球マップに展開される糸球の活性化パターンが脳の中核においてどう認識されるのかの解明が必須となる。更に、記憶に基づく匂い情報の価値付けの解明も重要であり、同一感覚入力に対して本能判断と価値付けが異なる場合、その裁定がどの様に行われるのか殆んど解明されていない。

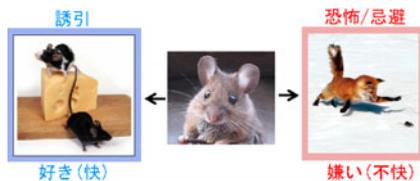


図1 感覚情報に対する質感の判断

#### 【研究の方法】

本研究では、匂い情報を嗅皮質の各領野に伝達する二次投射を中心に、嗅覚神経回路の解析を行う。具体的には、匂い地図の情報を中枢に伝達する M/T 細胞の軸索投射と、情報の入力先である嗅皮質各領野の機能を、光遺伝学の手法を用いて明らかにする。次に、記憶に基づく学習判断の回路レベルでの解明目ざし、本能判断と結果が拮抗する場合のバランスの現場と関与する神経回路の特定を目指す。これらの実験には、単一糸球体の光刺激によって、aversive および attractive の嗅覚情報が嗅皮質へと入力出来る遺伝子操作マウスを用いる。本研究では更に、嗅球の機能領野と嗅皮質とを結ぶ二次神経のサブタイプの同定を行う。当グループの最近の研究により、誘引的社会行動を支配する糸球の情報は、Nrp2 をマーカーに持つ mitral cell (MC) を介して、扁桃体

MeA の前方部に配信される事が明らかとなった(図2)。本研究ではこの誘引性回路に加えて、忌避を担当する MC サブセットとそのマーカーである軸索誘導分子を特定する。また、対立する2つの嗅覚判断の裁定については、単一糸球体にチャンネルロドプシを導入したノックイン (KI) マウスを作製し解析システムの構築を行う。当グループでは既に、キツネの匂い TMT で誘導される恐怖行動を光刺激によって誘導する KI マウスの作製に成功しており、同様の遺伝子操作マウスを、メスに誘引的社会行動を引き起こすオスの尿中物質、MTMT に対して作製中である。

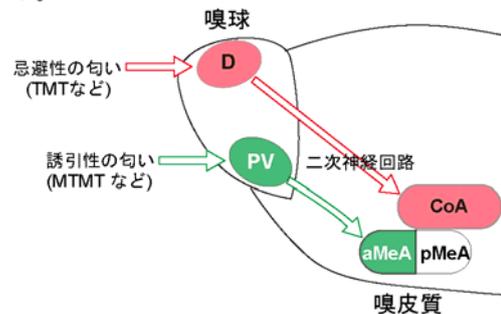


図2 先天的な匂い情報処理回路

#### 【期待される成果と意義】

本研究で得られる解析結果によって、二次神経を中心とする嗅覚神経回路形成の基本原理解が明らかになる。また、高等動物の情動・行動の decision making の回路レベルでの理解が大きく進む事が期待される。更にここで得られる知見が、ヒトの精神発達障害や神経疾患の理解及び改善に繋がるであろう事は言うまでもない。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Saito, H., *et al.*: Immobility responses are induced by photoactivation of single glomerular species responsive to fox odor TMT. *Nat. Comm.* 8, 16011 doi: 10.1038/ncomms16011 (2017)
- Inokuchi, K., *et al.*: Nrp2 is sufficient to instruct circuit formation of mitral cells to mediate odor-induced attractive social responses. *Nat. Comm.* 8, 15977 doi: 10.1038/ncomms15977 (2017)

#### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度 - 33 年度  
158,800 千円

#### 【ホームページ等】

<http://t-profile.ad.u-fukui.ac.jp/profile/ja.3c1e4d8f29d84458520e17560c007669.html>

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (総合生物)



## 研究課題名 大脳メタ記憶神経回路の解明：光遺伝学による内省の因果的制御

順天堂大学・大学院医学研究科・特任教授

みやした やすし  
宮下 保司

研究課題番号： 17H06161 研究者番号： 40114673

研究分野： 総合生物

キーワード： 認知神経科学

### 【研究の背景・目的】

ヒト高次認知機能解明は、「おのれ自身を知れ」とのギリシャ以来の格言に対して自然科学的方法により答えようとする神経科学研究における重要な目標である。記憶／想起自体を実現する実行機能である「狭義の記憶システム」についての研究は過去10年間に飛躍的な進歩を遂げた。しかし、記憶研究の究極の目標である「個人の意識体験の連続性」や「自己意識の基礎となるサブシステム」の解明には記憶プロセスを内省的にモニタする「メタ記憶システム」の解明が必須である。従来ヒトを被験者としてしか研究できなかった精神の内省的側面を、本研究ではサルを被験者としてつて厳密な精神物理学的方法によって統制し、「狭義の記憶システム」解析で開発された電気生理学的方法や磁気共鳴画像法等の侵襲的方法によりその神経機構を解明することを目的とする。

### 【研究の方法】

#### (1) サルを被験者としたメタ記憶課題の確立と磁気共鳴機能画像法・薬理学的神経活動抑制法による大脳メタ記憶大域神経回路の同定。

メタ記憶課題としては、1試行中に Yes/No 型視覚図形再認記憶テスト(Memory stage)と post-decision wagering 法によるメタ判断(Bet stage)を組み合わせた課題を採用する(図1)。このメタ記憶課題を遂行中のサルを被験者とした fMRI 解析によって「メタ記憶関連大脳領域」を同定する。メタ記憶関連脳領

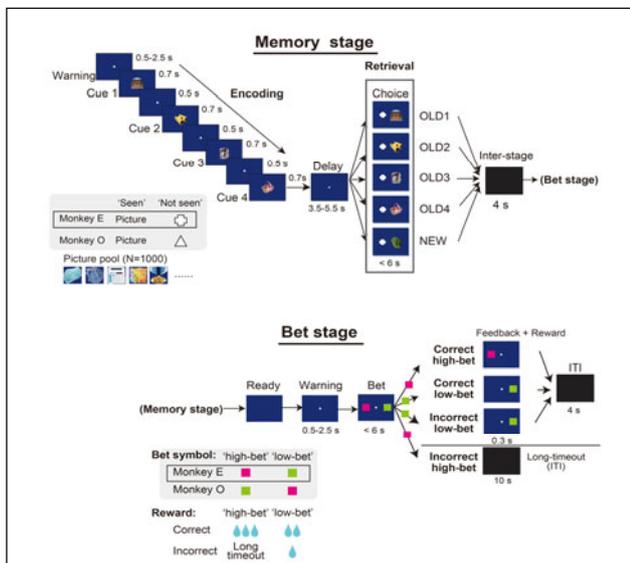


図1 メタ記憶課題

野同定には、再認記憶課題正解試行のうちの

「High-Bet」シンボル選択条件と「Low-Bet」シンボル選択条件のコントラストをとる方法、及び、メタ記憶行動指標 (meta-d' 指標やΦ指標) と fMRI 信号の相関を直接計算する方法を用いる。

#### (2) 「狭義の記憶システム」を対象としたサル大脳皮質に対する回路特異的光遺伝学的介入による制御法の開発。

AAV5.CAMKII.hChR2.GFP.WPRE.SV40 をマカクサル大脳側頭葉傍嗅皮質に注入する。視覚再認記憶課題においては、Old/New の Valence を連続的に変化させて、Old/New 判断に関する psychometric function 測定を行う。473nm レーザー光 (および対照として 594nm レーザー光) を照射して、Old/New 判断の psychometric function が有意にシフトするかどうか調べる。

(3) メタ記憶課題遂行中のサル大脳ネットワークへの光遺伝学的介入。(1) で同定されたメタ記憶関連脳領域に (2) の方法によって興奮性並びに抑制性光遺伝学素子を注入して行動表出へのインパクトを精神物理学的に計測し、神経回路レベルにおける因果的ダイナミクスを解析する。

### 【期待される成果と意義】

本研究によって、従来ヒトを被験者としてしか研究できなかった精神の内省的側面を、侵襲的な神経科学的方法によって解明することが期待される。ヒトをヒトたらしめる「意識」の内実に自然科学的・生物学的方法で迫る本研究は、学術的インパクトが極めて大きい。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takeuchi, D., Hirabayashi, T., Tamura, K. and Miyashita, Y.: Reversal of interlaminar signal between sensory and memory processing in monkey temporal cortex. *Science* 331, 1443-1447, 2011.
- Hirabayashi, T., Takeuchi, D., Tamura, K., and Miyashita, Y.: Microcircuits for Hierarchical Elaboration of Object Coding Across Primate Temporal Areas. *Science* 341, 191-195, 2013.

### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度 - 33 年度  
161,000 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.physiol.m.u-tokyo.ac.jp/>

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (総合生物)



#### 研究課題名 発がんの人種差と免疫応答の関わり の 解明

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

にしかわ ひろよし  
西川 博嘉

研究課題番号：17H06162 研究者番号：10444431

研究分野：総合生物、腫瘍学、腫瘍生物学

キーワード：発がん、がん免疫

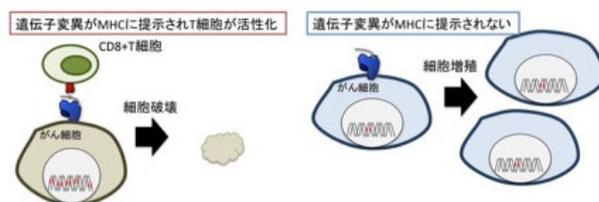
#### 【研究の背景・目的】

がんは発生過程において、ゲノム不安定性によりがん遺伝子・がん抑制遺伝子といった、がんの発生・進展に直接的に関わる遺伝子(ドライバー遺伝子)の変異により発がんする。発がんの誘発因子として、紫外線、放射線や一部の化学物質が挙げられるが、これらの誘因について人種間での差が少ないにも関わらず、ドライバー遺伝子異常に伴う発がんの頻度は人種間で大きな差があることが広く知られている。よって発がん誘因物質に比較して、がんから生体を防御している機構の差がドライバー遺伝子異常による発がん頻度の人種差の原因となっていることが示唆される。本研究では、ドライバー遺伝子異常による発がんの人種差が HLA 差に伴うという予備的検討に基づき、非小細胞肺癌でのドライバー遺伝子異常による発がん頻度への HLA 遺伝子座の関わりを明らかにする。HLA 遺伝子座の差は、異常タンパク質への免疫応答の関わりを示唆することから、ドライバー遺伝子異常に由来する異常タンパク質に対して発がんしやすい HLA としにくい HLA での抗原提示と免疫応答誘導を検討し、免疫監視に関わる抗腫瘍免疫応答を解明する。これにより、発がんの人種差という大きな課題に対する解決に取り組むとともに、免疫監視が作動している HLA タイプの T 細胞応答を再現することにより抗腫瘍免疫応答の本態を理解することを目的とする。

#### 【研究の方法】

1) GWAS 解析からの HLA 領域の解析と発がんに関連するドライバー遺伝子変異解析をもとに、ドライバー遺伝子変異による発がんの HLA アリルによる頻度の差を明らかにする。つまり発がんしやすい HLA としにくい HLA を明らかにする。  
2) 1)のドライバー遺伝子情報と HLA 情報をもとに、ドライバー遺伝子変異由来の異常タンパク質で抗原提示される部位を *in silico* で予測する。それらに対する免疫応答を発がんしやすい HLA とそうでない HLA をもつヒトから採取した末梢血で特異的 CD8+T 細胞を誘導し、分子発現、細胞機能を検討することで、免疫監視にかかわる抗腫瘍免疫応答の本態を解明する。

3) ヒト HLA のトランスジェニックマウスを作製し、T 細胞応答を検討する。また、HLA と遺伝子変異を導入したマウスの腫瘍株に対する抗腫瘍効果を確認することで、仮説を立証する。



#### 【期待される成果と意義】

発がんの人種差という課題が解決されれば、一定の HLA をもつヒトでの発がんの危険性が明確となり、がん予防の可能性が示唆される。  
発がん過程での免疫監視に関わる免疫応答の誘導及び抑制機構が明らかになれば、抗腫瘍免疫応答の本態が解明されることにつながり、新規がん免疫療法開発に展開できる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Saito T, Nishikawa H, et al; Two FOXP3+CD4+ T cell subpopulations distinctly control the prognosis of colorectal cancers. *Nat Med.* 22(6):679-84 2016.
- Maeda Y, Nishikawa H, et al. Detection of self-reactive CD8+ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals. *Science.* 346(6216):1536-40 2014.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度－33 年度  
161,700 千円

#### 【ホームページ等】

[https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical\\_J/laboratory/basic-med/micro-immunology/immunology/](https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/laboratory/basic-med/micro-immunology/immunology/)  
<http://epoc.ncc.go.jp/division/immunology/>

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (生物学)



#### 研究課題名 オルガネラ膜特異的脂質環境の細胞内情報発信プラットフォームとしての新機能の解明

東京大学・大学院薬学系研究科・教授 あらい ひろゆき  
新井 洋由

研究課題番号： 17H06164 研究者番号： 40167987  
研究分野： 生物学、生物科学、機能生物化学  
キーワード： 細胞情報伝達機構、脂質生物学

#### 【研究の背景・目的】

ヒトを含む真核生物は、細胞の中に生体膜で囲まれた細胞小器官（オルガネラ）を有する。この細胞内の各オルガネラはそれぞれ特徴的な膜脂質組成を持つことが近年明らかとなってきた。一方で、このオルガネラ特異的な脂質組成がどのような生命現象に関与するか、またどのようなメカニズムで機能を発揮するか、などに関してはまだ不明な点が多く残されている。一方で細胞内のオルガネラとは異なり、細胞膜表面においてはその解析のしやすさから、膜脂質環境が受容体やそのアダプタータンパク質の機能に重要な役割を果たすことが明らかになってきている。このことから、細胞内のオルガネラに関しても同様に膜脂質環境が様々な細胞内情報伝達に関与すると予想される。

申請者はこれまでに脂質生物学的手法と細胞生物学的手法を用いた解析から、リン脂質特異的新規プローブを開発し、細胞内のリン脂質の局在及びその機能を明らかにしてきた。本研究課題においては、申請者のこれまでの研究とプロテオミクスを用いた手法を組み合わせることで、「オルガネラ膜特異的脂質環境の細胞内情報発信プラットフォームとしての新機能」を解明し、細胞内オルガネラ膜の新たな機能を確立する。

#### 【研究の方法】

申請者は特異的脂質認識プローブを利用して、その脂質が局在するオルガネラのタンパク質を網羅的に同定する手法を開発している。この手法により、これまで生化学的単離が困難であった細胞内オルガネラ膜における局在分子、相互作用分子を網羅的に同定することが可能となった。本研究課題においては、その中で細胞内シグナル発信・伝達に関わる分子に焦点を当て、オルガネラ膜（あるいは膜の特定の脂質ドメイン）との相互作用を探りながら、シグナル発信・伝達におけるオルガネラ膜ドメインのプラットフォームとしての分子機構を解明する。

#### 【期待される成果と意義】

本研究は、「細胞内シグナル統合の場としてのオルガネラ膜脂質ドメイン」の細胞生物学的意義を探り、細胞内オルガネラおよび膜脂質の機能について新しい概念を確立するものである。本研究から癌、炎症を基盤とする疾患に対する新しい治療標的を開発で

きる可能性も大いに期待できる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- M Uchida, Y., Hasegawa, J., Chinnapen, D., Inoue, T., Okazaki, S., Kato, R., Wakatsuki, S., Misaki, R., Koike, M., Uchiyama, Y., Iemura, S., Natsume, T., Kuwahara, R., Nakagawa, T., Nishikawa, K., Mukai, K., Miyoshi, E., Taniguchi, N., Sheff, D., Lencer, W. I., Taguchi, T., and Arai, H. (2011). Intracellular phosphatidylserine is essential for retrograde membrane traffic through endosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 15846-15851.
- Lee, S., Uchida, Y., Wang, J., Matsudaira, T., Nakagawa, T., Kishimoto, T., Mukai, K., Inaba, T., Kobayashi, T., Molday, R. S., Taguchi, T., and Arai, H. (2015). Transport through recycling endosomes requires EHD1 recruitment by a phosphatidylserine translocase. *EMBO J* 34, 669-688.
- Mukai, K., Konno, H., Akiba, T., Uemura, T., Waguri, S., Kobayashi, T., Barber, G. N., Arai, H., and Taguchi, T. (2016). Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi. *Nat Commun* 7, 11932.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度－33 年度  
156,700 千円

#### 【ホームページ等】

<https://sites.google.com/site/eiseikagaku/>

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (生物学)



## 研究課題名 統合的多階層アプローチによるシアノバクテリア生物時計システムの新展開

分子科学研究所・協奏分子システム研究センター・教授

あきやま しゅうじ  
秋山 修志

研究課題番号： 17H06165 研究者番号： 50391842

研究分野： 生物物理学

キーワード： 生物時計、時計タンパク質、シアノバクテリア、KaiC

### 【研究の背景・目的】

生物時計は様々な生命活動が1日の中で盛衰するタイミングを制御する仕組みであり、バクテリアから哺乳類に至る多様な生物種について研究が行われてきた。しかし、「24時間」という周期がどのように実現されているのか依然として大きな謎である。本研究では、シアノバクテリアの生物時計の中核となる時計タンパク質を題材に、生物物理学、構造生物学、時間生物学、分子生物学、制御工学などを用いた統合的多階層アプローチにより、この謎の解明に挑戦する。

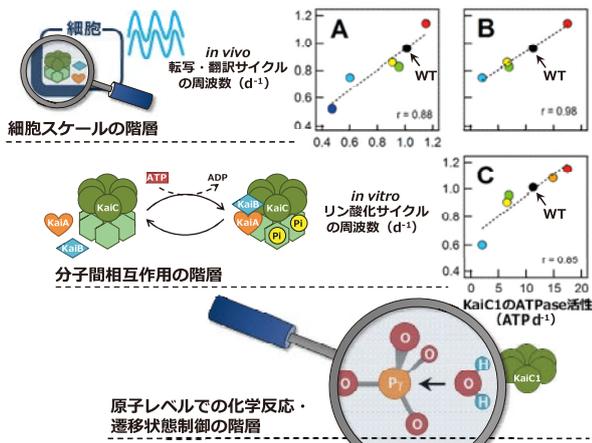


図1 シアノバクテリア生物時計システムの階層構造  
KaiCの野生型(WT)と変異体(他の○印)について、振動数・活性を階層ごとに整理し、階層間での相関をプロットした図。例えば、パネル(B)では縦軸が *in vivo* 転写翻訳サイクルの振動数、横軸は KaiC の N 末端ドメイン (KaiC1) の *in vitro* ATPase 活性。

### 【研究の方法】

シアノバクテリアの生物時計システムは階層間の連動が顕著であり、細胞システム全体の周波数(周期の逆数)や温度補償性は KaiC 単体の影響を強く受ける(図1)。本研究では、細胞から原子スケールにわたる多階層現象を統合的に解析し、計時システムのコア(KaiC)に秘められた24時間周期と温度補償の制御基盤の解明を目指す。次の5項目を研究する。  
<研究1> KaiC 変異株をスクリーニングし、変異型 KaiC を発現・精製して物理化学的測定に供する。  
<研究2> 我々が独自整備した実験系を用いて変異型 KaiC の解析を行い、固有振動数のエンコード先

を KaiC 分子内にマッピングする。

<研究3> KaiC の ATP 加水分解反応はシステム全体の振動数を規定する要素の一つである(図1)。中性子結晶構造解析により、水分子が ATP を求核的に攻撃する遷移過程とプロトン還流経路を検証する。

<研究4> KaiC の X 線結晶構造解析を行い、温度補償制御を担う相互作用を原子スケールで検証する。

<研究5> 溶液中における KaiC の構造や状態を分光学もしくはイメージングにより捕捉し、結晶構造解析から得た知見との整合性向上を図ると同時に、KaiC の構造空間を隅々までマッピングする。

### 【期待される成果と意義】

24時間周期やその温度補償を実現している KaiC の制御基盤を検証することにより、「生命がいかにして地球の自転周期をその内に取り込み、それを用いて時を計るのか」という時間生物学における最終回答に迫ることができると予想される点、そして他の生物種におけるタンパク質時計システムの探索に新しい潮流を生み出し得る点に学術的意義がある。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Abe, J., Hiyama, T. B., Mukaiyama, A., Son, S., Mori, T., Saito, S., Osako, M., Wolanin, J., Yamashita, E., Kondo, T., and Akiyama, S. Atomic-scale Origins of Slowness in the Cyanobacterial Circadian Clock. *Science* 349, 312-316 (2015).
- Akiyama, S. Structural and dynamic aspects of protein clocks: How can they be so slow and stable? *Cellular and Molecular Life Sciences* 69, 2147-2160 (2012).
- Murayama, Y., Mukaiyama, A., Imai, K., Onoue, Y., Tsunoda, A., Nohara, A., Ishida, T., Maéda, Y., Terauchi, K., Kondo, T., and Akiyama, S. Tracking and visualizing the circadian ticking of the cyanobacterial clock protein KaiC in solution. *The EMBO Journal* 30, 68-78 (2011).

### 【研究期間と研究経費】

平成29年度-33年度  
157,400千円

### 【ホームページ等】

<http://bms.ims.ac.jp/AkiyamaG/index.html>

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (生物学)



#### 研究課題名 生殖細胞の性分化機構

国立遺伝学研究所・系統生物研究センター・教授

さが ゆみこ  
相賀 裕美子

研究課題番号：17H06166 研究者番号：50221271

研究分野：発生生物学

キーワード：生殖細胞

#### 【研究の背景・目的】

生殖細胞が精子になるか、卵子になるかという性決定の機構に関しては、不明の点が多い。基本的に生殖細胞の性は個体の性、すなわち精巣・卵巣の環境下で決まる。しかし、生殖細胞の性が、精巣・卵巣のなかでどのように決まるのかという問題に対しては、あまり研究されてこなかった。

我々は、生殖細胞の性分化機構に焦点をあて、オス化、メス化に必要な分子機構の解明を目指す。オス化に関しては、RNA 制御のマスター因子である Nanos2 とそのインタラクター CNOT 複合体及び DND1 が標的 RNA を認識し抑制する分子機構の全容を明らかにする。特に生殖細胞特異的な RNA マシナリーの、体細胞における再構成系の確立を目指す。メス化機構に関しては、メス化決定因子である Smad4 と Stra8 の標的を明らかにし、性転換を指標とした *in vivo* 機能解析を行うことで、これらの遺伝子が介するメス化の分子機構を明らかにする。

#### 【研究の方法】

**研究計画 1**：オス化に関わる RNA 制御機構の解析  
Nanos2 とその共役因子 DND1 及び CNOT 複合体と RNA 制御の中心として機能する P-body に着目し以下の実験を行う。1) Nanos2 の機能発動における P-body の必要性を明らかにする。

2) Nanos2-DND1-CNOT の生殖細胞における機能発現に必要な因子を同定し、標的 RNA 認識機構を明らかにする。最終的には体細胞における再現実験により生殖細胞特異的な RNA 制御機構を明らかにする。

**研究計画 2**：メス化、すなわち、生殖細胞の性分化決

定機構の解明を目指す。メス化因子 Stra8 及び Smad4 の標的を同定し、これらの因子の欠損がどのような遺伝子の変動を誘起することにより、メスからオスへの性転換を誘起するか、ES 細胞を介したキメラ解析系を用いて責任因子を同定する。

#### 【期待される成果と意義】

哺乳類生殖細胞のオス化には Nanos2 を介した生殖細胞特異的な RNA マシナリーが必要である。RNA 制御機構を掘り下げ、その RNA マシナリーを体細胞で再現することが可能になれば、標的 RNA の同定や、検定も容易になり、体細胞から RNA 制御を介して生殖細胞化することが可能になるかもしれない。さらに他の RNA 結合タンパク質への応用や RNA の操作技術の革新にも貢献する。

メス化機構の解明は生殖細胞の性決定の理解につながると考えられる。これまで、Y 染色体にコードされる SRY 遺伝子が体細胞のオス化を誘導し、その結果として生殖細胞がオス化すると理解されてきた。しかし、我々の最近の結果（卵巣で生殖細胞をオス化できる）は、生殖細胞のオス化に必要な因子があるとしてもそれはオス特異的ではないことを示した。このことは、生殖細胞においてメス化誘導が性決定の要であることを示唆しており、その分子機構の解明は生殖細胞の性決定機構の理解に大きく貢献することが期待できる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

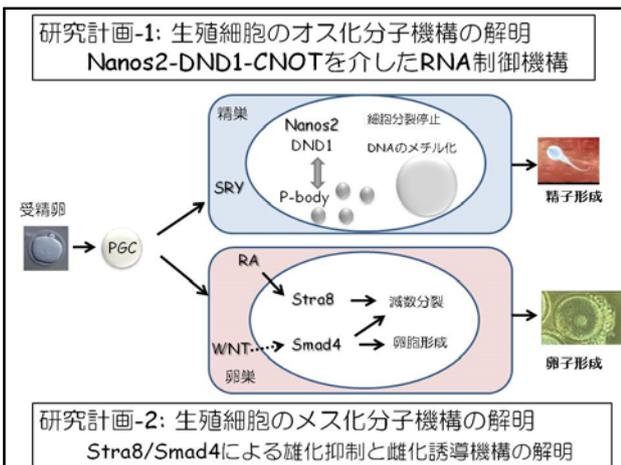
- ・ Suzuki A, Niimi Y, Shinmyozu K, Zhou Z, Kiso M, Saga Y. Dead end1 is an essential partner of NANOS2 for selective binding of target RNAs in male germ cell development. *EMBO Rep.* 17(1):37-46 (2016).
- ・ Wu Q, Fukuda K, Kato Y, Zhou Z, Deng C-X, Saga Y. Sexual Fate Change of XX Germ Cells Caused by the Deletion of SMAD4 and STRA8 Independent of Somatic Sex Reprogramming. *PLOS Biol.* 14(9):e1002553 (2016)

#### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度－33 年度  
156,200 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.nig.ac.jp/labs/MamDev/home-j.html>  
>.3



## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (生物学)



#### 研究課題名 染色体分配に必須なセントロメアの形成機構の解明

大阪大学・大学院生命機能研究科・教授

ふかがわ たつお  
深川 竜郎

研究課題番号：17H06167 研究者番号：60321600

研究分野：遺伝・染色体動態

キーワード：染色体再編・維持、染色体構築・機能・分配、エピジェネティクス

#### 【研究の背景・目的】

生物が生命を維持するためには、ゲノム情報を包括する構造体である染色体が安定に保持・増殖される必要がある。染色体の分配過程に異常が生じると、染色体構造や染色体数が変化して（染色体不安定化）、細胞に対する悪影響が生じる。したがって、染色体の分配が正確に遂行されるために必要な分子機構を解明することは、遺伝学における本質的かつ重要な課題の一つである。

本研究では、代表者の深川らがこれまで推進してきたセントロメアに関する基礎研究をベースに、さらにそれを発展させて、セントロメアの分子基盤及びそれが形成される分子制御の解明を目指す。

#### 【研究の方法】

I) 細胞周期に依存したセントロメア構成タンパク質ネットワークの理解

セントロメアを構成するタンパク質群は、安定でなく、細胞周期の進行に伴い動的に、タンパク質間の相互作用ネットワークが変化していることを、我々は、見出している。本研究では、どのようにそのネットワークが変化しているのか、その分子基盤を明らかにする。具体的には、セントロメアタンパク質のリン酸化に注目し、リン酸化を通じたネットワーク制御の実体を明らかにする。

また、図1に示すように、セントロメアのクロマチンタンパク質は、複数の経路で微小管結合タンパク質複合体である Ndc80 複合体をリクルートする。

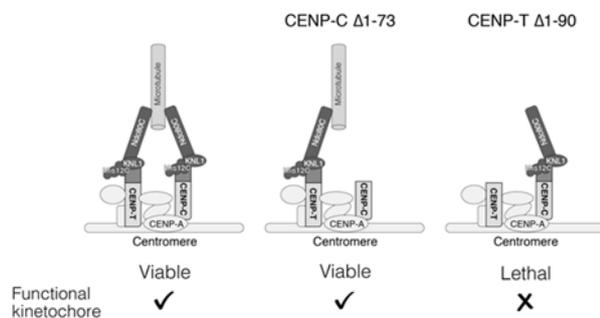


図1. 動原体構築のモデル。動原体は、CENP-T および CENP-C のパスウェイで構築される（左）CENP-T パスウェイのみが活用される CENP-C Δ1-73 細胞では、動原体は、構築されるが（中）、CENP-C パスウェイのみが活用される CENP-T Δ1-90 細胞では、動原体は、構築されない（右）。

この分子機構及び生物学的意義についても明らかにする。

II) セントロメアが形成されるゲノム基盤の理解

深川らは、反復配列を含まないネオセントロメアを活用して、セントロメアに特異的なヒストン修飾を同定してきた。本研究では、セントロメアが形成されるために必要なゲノム基盤を理解するために、さらなるセントロメアに特異的なヒストン修飾や、それらがどのようにセントロメア形成に関与しているのかを明らかにする。

III) 電子顕微鏡を活用したセントロメアタンパク質複合体の構造基盤の理解

セントロメア複合体の動的基盤を理解するためには、*in vitro* で再構成したスナップショットの原子構造の情報は、きわめて重要である。本研究では、セントロメアの複合体構造について、クライオ電子顕微鏡を用いて解析する。

#### 【期待される成果と意義】

本研究は、深川らのこれまでの実績をベースに立案した研究提案である。特に、細胞周期に依存したセントロメアタンパク質群のネットワークの変化に関しては、この重要性を認識している研究者が内外に少なく、学術的に意義のあるユニークな研究が展開できる。また、セントロメアのゲノム基盤の解析に関しても、深川らが確立したネオセントロメア確立の実験系を活用しており、独創的な研究を行える。いずれの計画も、独自の視点に基づいた独自の手法で遂行され、セントロメア研究の分野で世界をリードする研究が推進できると考えている。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Fukagawa T et al., The centromere: chromatin foundation for the kinetochore machinery. *Dev. Cell*, 30, 496-508 (2014).
- Nishino T et al., CENP-T-W-S-X forms a unique centromeric chromatin structure with a histone-like fold. *Cell*, 148, 487-501 (2012).

#### 【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度  
157,100千円

#### 【ホームページ等】

[http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/fukagawa/index\\_j.html](http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/fukagawa/index_j.html)  
tfukagawa@fbs.osaka-u.ac.jp



## 研究課題名 アミノ基キャリアタンパク質を介する生合成機構の 解明と二次代謝産物構造多様性の拡張

東京大学・生物生産工学研究センター・教授

にしやま まこと  
西山 真

研究課題番号： 17H06168 研究者番号：00208240

研究分野： 応用微生物学, 応用生物化学

キーワード： 微生物代謝, 酵素化学

### 【研究の背景・目的】

化合物のカルボキシル基に結合し、生合成を効率よく進めるキャリアタンパク質は、脂肪酸合成系、ポリケチド合成系に見いだされるが、我々はアミノ基に結合し生合成のキャリアタンパク質として機能するタンパク質(アミノ基キャリアタンパク質:AmCP)を好熱菌のリジン生合成やアルギニン生合成に見出した。さらには放線菌の二次代謝にもAmCPが関わる類似のシステム存在することを見出し、AmCPが生体物質変換系において重要な位置を占めていることを示してきた。

本研究では、リジン・アルギニン生合成を担う各酵素を対象として結晶構造の解明を目指す。放線菌等におけるAmCPが関わる生合成系の全体像を明らかにする。さらに、新規反応を担う酵素、新規骨格形成に関わる酵素については反応機構の詳細を明らかにする。一連の研究により、構造多様性創出機構の一端を明らかにすると共に、化合物ライブラリーの拡張を目指す。

### 【研究の方法】

AmCPを介した生合成系が、リジン・アルギニン生合成、さらには二次代謝産物生合成で担う機能を、分子、原子レベルで詳細に解析し、AmCPが関わる生合成・代謝機構の全容を解明する。構造生物学的研究は主に、結晶構造解析に適した好熱菌のリジン、アルギニン生合成酵素について行い、各酵素の基質特異性の獲得形式、酵素-AmCP複合体構造を解明する。二次代謝反応の多くが未知であることから、最先端の機器を駆使した解析を行い、生合成系の全体像を明らかにする。特に、新規反応を担う酵素、新規骨格の形成に関わる酵素群について注視して研究を行う。

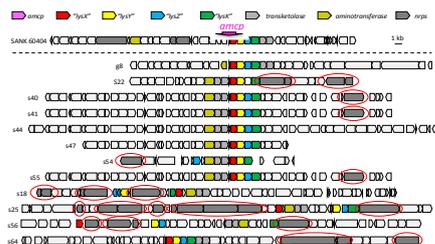


図1 amcpを含む二次代謝生合成遺伝子クラスター。赤丸囲みはnrps遺伝子を表す。

### 【期待される成果と意義】

AmCPは、リジン・アルギニンといった一次代謝だけでなく、二次代謝の生合成においても重要な機能を果たすことが明らかとなっており、申請者らのこの発見は学術的に極めてオリジナリティが高く、学術誌をはじめ当該研究領域で高い評価を得ている。本研究は、AmCPが関わる生合成酵素群について結晶構造を用いて、原子レベルで統合的かつ詳細に解析するとともに、その生合成産物の化学構造を1つずつ決定しながら推し進めるものである。新規構造を生み出す仕組みは生物学としても意義深いものであるが、新規酵素で行われる新しいケミストリーの発見につながる予想される本研究は、全く新たな研究領域を開拓する独創的なものと位置づけられる。AmCPが関わる生合成は申請者が見出し、それに関する研究は世界で最先端に位置しているが、本研究をさらに強力に推し進めることにより、国際的なイニシアティブを確保し続けることにつながるものと期待される。また、本研究は、有用生体物質の生合成を研究するものであり、学術的な見地のみならず、応用的な見地からも極めて意義深く、大きな波及効果を生み出す基礎となることが期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- T. Ouchi, T. Tomita, A. Horie, A. Yoshida, T. Kuzuyama, M. Nishiyamaら17名. (2013) Lysine and arginine biosyntheses mediated by a common carrier protein in *Sulfolobus*. *Nat Chem Biol*, **9**, 277-283.
- F. Hasebe, K. Matsuda, T. Shiraiishi, T. Tomita, T. Kuzuyama, M. Nishiyamaら13名. (2016) Amino group carrier protein-mediated secondary metabolite biosynthesis in *Streptomyces*. *Nat Chem Biol*, **12**, 967-972

### 【研究期間と研究経費】

平成29年度-33年度  
160,700千円

### 【ホームページ等】

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/biotech-res-ctr/saiboukinou/>

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (農学)



#### 研究課題名 動植物酵素の異種宿主における可溶性発現技術の開発とそれらの有用物質生産への利用

富山県立大学・生物工学科・教授

あさの やすひさ  
浅野 泰久

研究課題番号：17H06169 研究者番号：00222589

研究分野：酵素化学工学

キーワード：遺伝子発現、酵素、可溶性変異、節足動物

#### 【研究の背景・目的】

我々は、微生物のみならず植物および動物のシアン代謝系を遺伝子および酵素レベルで詳細に解明し、「アルドキシム-ニトリル経路」を提案した。この代謝系にある酵素として発見したニトリルヒドラーゼ (NHase) に続いて、微生物、動植物において、アルドキシムやニトリルの代謝に関する種々の酵素を明らかにした。さらに、節足動物ヤスデに新しいヒドロキシニトリルリアーゼ (HNL) 類を見出した。トランスクリプトーム解析からヤスデは未知タンパク質・酵素の宝庫であると想定される。

一方、大腸菌において封入体として不溶性にしか発現されない植物酵素が、変異型酵素は活性を有する酵素として可溶性に発現される現象を発見した。このような可溶性変異を多くの遺伝子にランダムに引き起こし、変異箇所を統計的に解析することにより、構造上の規則性を見出しつつある。

本研究は、酵素工学の分野において、お互いに連関している2つの大きな課題を解決することを目的とする。課題1：動植物などのタンパク質・酵素を変異によって、異種宿主での可溶性発現させる際に、我々が提案している「 $\alpha$ -ヘリックス則」および「INTMSAlign-HiSol」プログラムを用いる改善手法について、その有効性と一般性を確立する。課題2：ヤスデのタンパク質の多くが、新しい構造を有することが確実であることから、ゲノム解析を行いシアン代謝に関与する「アルドキシム-ニトリル経路」や一次代謝に関与する酵素遺伝子などの発見と帰属を行う。ヒドロキシニトリルリアーゼ (HNL) のX線結晶構造解析、酵素改変による光学活性シアノヒドリン合成などへの高度利用を行う。

#### 【研究の方法】

可溶性変異をランダムに引き起こし、変異箇所を統計的に解析することにより、構造上の規則を見出す。その結果から、変異箇所を指摘しどのアミノ酸に変異すれば可溶性発現するかを予測する「 $\alpha$ -ヘリックス則」および「INTMSAlign-HiSol」などのプログラムを発展させる。本技術を用いれば、動植物由来のタンパク質の大腸菌などでの可溶性発現が可能となり代謝・酵素研究に威力を発揮することが期待される。

ヤスデのトランスクリプトーム解析などからシアン代謝に関与するアルドキシム-ニトリル経路など

の遺伝子の帰属を行う。数多くのタンパク質 cDNA を可溶性に発現させ、質量分析法を用いて代謝産物からの生成物を検出し酵素遺伝子を同定する。ヤスデ由来 HNL 類の結晶構造解析により反応機構を明らかにする。タンパク質工学による酵素の改変により、HNL の基質特性を改善させる。さらに光学活性シアノヒドリン合成などに利用する。

#### 【期待される成果と意義】

一次配列の変異情報から、可溶性を引き起こす変異部位および変異アミノ酸、その他の諸性質などの法則性を確認し、予測に利用する。従来、そのような顕著な研究分野や、研究者は知られていなかった点、本研究構想は挑戦的であると言える。

ヤスデのゲノム解析からシアン代謝や一次代謝に関与する酵素遺伝子を中心にして、それらの帰属を行う。そのタンパク質の多くは、新しい構造を有していると考えられる。可溶性発現技術を縦横に使い、質量分析機等を用いて酵素の生成物を網羅的に同定し、多くの新規構造の酵素タンパク質を同定することは、前人未踏の領域である。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Y. Asano, M. Dadashpour, M. Yamazaki, N. Doi, and H. Komeda, Functional expression of a plant hydroxynitrile lyase in *Escherichia coli* by directed evolution: Creation and characterization of highly *in vivo* soluble mutants, *Protein Engineering Design and Selection*, **24** (8), 607-616 (2011).
- S. Nakano, and Y. Asano, Protein evolution analysis of *S*-hydroxynitrile lyase by complete sequence design utilizing the INTMSAlign software, *Scientific Reports*, **5**, 8193 (2015).

#### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度 - 33 年度  
157,700 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.pu-toyama.ac.jp/BR/asano/homepage.html>  
<http://www.jst.go.jp/erato/asano/index.html>

【基盤研究(S)】  
生物系(農学)



研究課題名 食を起源とする短寿命分子種の生命基盤

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

うちだ こうじ  
内田 浩二

研究課題番号：17H06170 研究者番号：40203533

研究分野：農芸化学、食品科学

キーワード：短寿命活性種、自然免疫、ポリスルフィド、タンパク質フォールディング

【研究の背景・目的】

食品素材としての植物は、ビタミンやミネラルなどの供給源であることはいうまでもなく、老化や疾病に対する予防効果のあるポリフェノールや含硫化合物など様々な生体調節機能成分を含むなど、機能性成分の宝庫である。一方、これらの食品成分は、代謝などを介して様々な中間体を生成する。また、その多くは極めて不安定であるため、その化学構造を含めて実態が不明なものが多い。こうした“短寿命分子種”の生成は、それ自体が機能性の起源である可能性があり、細胞機能の制御だけでなく、病気の発症や進展の制御など、私たちの健康とも密接に関連していることが予想される。また、それらの多くは、反応性に富み、電子が豊富な官能基をもつ生体成分と反応する。特に、こうした不安定中間体によるタンパク質の修飾は、他の翻訳後修飾のようなタンパク質の活性制御を伴うほか、最近では内因性代謝物に起因した修飾タンパク質が自然免疫のリガンドとして作用することが明らかになってきた。本研究では、食を起源とする不安定な短寿命分子種に関して、それらの分子種の特定および特異的検出系の開発とともに、翻訳後修飾を伴うセンサータンパク質の同定やタンパク質機能制御機構の解明、さらに疾病や健康に関わるタンパク質の新しい機能獲得(gain-of-function)に関する独創的研究を展開する(図1)。

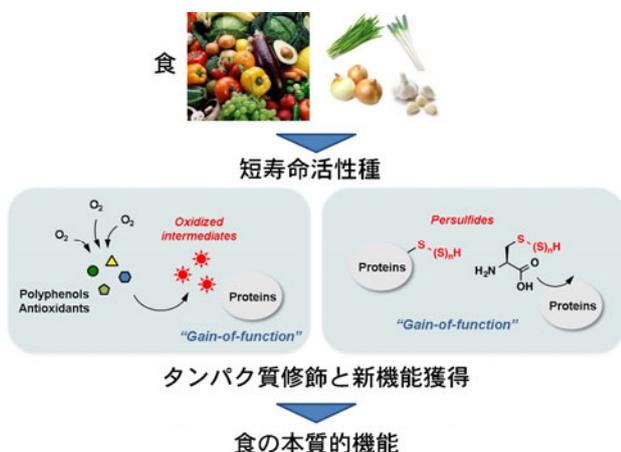


図1. 食の本質的機能解明に向けた本プロジェクトの概念図

【研究の方法】

本研究では、短寿命分子種としての抗酸化性植物成分の酸化代謝中間体および過硫黄分子パースルフィドに関して、それらの高感度検出法の構築、タンパク質との相互作用により生成した修飾タンパク質構造の化学的解析、修飾タンパク質の新規機能獲得に関する研究を行う。具体的には、以下の4項目に関し重点的に研究を実施する。

1. 抗酸化剤に由来する短寿命分子種の同定・検出
2. 短寿命抗酸化剤代謝物によるタンパク質の新機能獲得
3. 過硫黄分子によるタンパク質パースルフィド化
4. 短寿命分子種による細胞内タンパク質機能制御

【期待される成果と意義】

ポリフェノールなどの抗酸化剤において、健康に貢献するとされる本質的機能の少なくとも一部は、それらの不安定な短寿命分子種に起因するものであることが立証され、さらにその自然免疫系活性化機構の詳細が明らかになることが期待される。また、新規硫黄活性種パースルフィドを新しいシグナル分子として確立し、その生成を基軸にした食の健康機能に関する研究領域を創出する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hatasa *et al.* (2016) Oxidative deamination of serum albumins by (-)-epigallocatechin-3-O-gallate: A potential mechanism for the formation of innate antigens by antioxidants. *PLoS ONE* 11(4):e0153002.
- Miyashita *et al.* (2014) Lysine pyrrolation is a naturally-occurring covalent modification involved in the production of DNA mimic proteins. *Sci. Rep.* 4:5343.

【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度  
157,100千円

【ホームページ等】

<http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/foodchem/index.html>  
E-mail: a-uchida@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp

【基盤研究(S)】  
生物系 (農学)



研究課題名 「ミニмум・ロスの農業」実現を目指して

京都大学・大学院地球環境学堂・教授 ふなかわ しんや  
舟川 晋也

研究課題番号：17H06171 研究者番号：20244577

研究分野：環境農学

キーワード：環境調和型農業、生態系、伝統農耕、土壌微生物

【研究の背景・目的】

本研究では、近代農業の拡大に伴い顕在化してきた「農業生産の持続性の危機」および「農業起源の環境問題の拡大」を回避・解決するために、「ミニмум・ロスの農業」を構想する。ミニмум・ロスとは、1) 下層土からの溶存成分の流出、2) 土壌表層からのガス成分としての放出、3) 土壌侵食を通じた土壌粒子・有機物の物理的除去、を最小にすることである。具体的には、生態学や地域研究（農耕技術論）の手法を大胆に取り込んだ上で、ミニмум・ロスの文脈で規範となり得る自然生態系、および比較的長期間にわたって持続性を担保されてきた伝統的農耕における生態学的・農耕技術的プロセスを広く探索・解明し、これらを近代農業の文脈で適用可能な技術要素として再構築した上で、提示する。

【研究の方法】

本研究では、「ミニмум・ロスの農業」実現へ向け、まず段階1では個別生態系におけるプロセス解明を目的として、アジア・アフリカ各地の森林および農耕地生態系において、以下の課題を設定する。1) 生態系の資源獲得戦略（対窒素・リン）から見た植物／微生物共生成立過程と窒素フラックス規定要因の解明、2) 植物／微生物共生等によるエネルギー変換・生化学反応の解明、3) 在来作物品種の養分要求特性の解明、4) 水収支等水文過程の詳細実測および在来農耕における降雨特性・土壌特性に対する適応としての異なる表土管理の評価、5) 在来農耕／多品種同時栽培の再評価の5課題である。次にここまで得られたプロセス群に技術的解釈を加えこれらを整理した上で、「ミニмум・ロスの農業」の文脈における技術要素の再構築を行う。

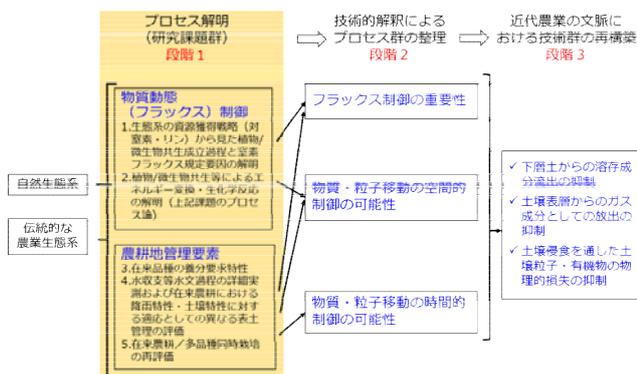


図1 研究の進め方

【期待される成果と意義】

本研究では、環境農学分野の中心課題を取り扱っているが、その問題解決のために生態学や地域研究の手法・知見を併用する。「農業の持続性の危機」や「農業起源の環境問題の顕在化」に対する問題意識はすでに明確でありながら、未だ問題の解決が展望できない大きな理由は、これまでその対応が近代農業側の技術改変の視点でしか語られてこなかった、すなわち近代農業の宿命である多収・経済的合理性を優先させる中で限定的に試みざるを得なかった、という限界にあったと思われる。本研究におけるアプローチは、そのような限界を打破するために、意識的にとられたものである。中～長期的に期待される成果・波及効果としては以下の4点を挙げたい。

- 1) 「生物地球化学的・生態学的適応」としての地域農業の理解
- 2) 生態学的合理性に基づく持続的かつ環境低負荷型「ミニмум・ロスの農業」の構築
- 3) 増収・利益重視から持続可能性・環境重視の農業技術開発へのパラダイム・シフト
- 4) グローバル化する世界における（科学的知見に裏付けされた）地域性再認識の契機として

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Funakawa S (Ed) 2017: Soils, Ecosystem Processes, and Agricultural Development: Tropical Asia and Sub-Saharan Africa. Springer, pp.392.
- ・Funakawa S, Watanabe T, et al. 2011: 4 Soil resources and human adaptation in forest and agricultural ecosystems in humid Asia and 5 Pedogenetic acidification in upland soils under different bioclimatic conditions in humid Asia. *In* World Soil Resources and Food Security. Eds. R. Lal and B.A. Stewart. p.53–269, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, London, New York.

【研究期間と研究経費】

平成 29 年度－33 年度  
148,500 千円

【ホームページ等】

<http://www.soils.kais.kyoto-u.ac.jp/funakawa@kais.kyoto-u.ac.jp>



## 研究課題名 植物と病原体の攻防における分子機構

理化学研究所・環境資源科学研究センター・  
グループディレクター

しらす けん  
白須 賢

研究課題番号：17H06172 研究者番号：20425630

研究分野：農学・境界農学・応用分子細胞生物学

キーワード：分子間相互作用、生物間相互作用

### 【研究の背景・目的】

植物や動物は“自然免疫系”と総称される高度に発達した細胞ベースの防御システムを進化させ、非自己であるウイルス、細菌、カビ、線虫など多種多様な病原体由来の物質を感知し、身を守っている。これに対し病原体は、様々な低分子化合物やタンパク質を宿主細胞内に多数注入することにより、この自然免疫系を抑制し感染の確立を狙う。病害抵抗性を示す植物は、このような物質を分解することで感染力を弱め、あるいは特定の病原性蛋白質を認識することで、さらに強い防御反応（感染部位のプログラム細胞死や抗菌物質の蓄積、加水分解酵素の分泌等）を誘導できる。また、初期感染の情報は他器官へと伝えられ、二次感染に備える“全身獲得抵抗性”と呼ばれる免疫システムが存在する。これらの複雑な免疫機能に関与する多くの因子が明らかになってきているものの、それぞれの因子が必ずしも生化学的な機能として繋がってはならず、植物免疫システムは依然として不明な部分が多い。また、この植物免疫システムを凌駕するために多種多様に進化した病原体は、ユニークな攻撃戦略を確立しているはずだが、その理解はごく一部に限られている。

本研究では植物免疫機構を司る重要タンパク質およびその複合体の同定と、その構造決定を通して、植物がいかに身を守っているかの全容を解明することを主目的とする。本研究室において同定された活性酸素発生酵素複合体、キナーゼ複合体、ユビキチンリガーゼ複合体を軸に、それらの構成因子を高感度質量分析器等を用いて同定し、その複合体の構造機能解析を実施する。また変異体解析やオミックス解析を用いて、新規免疫関連因子を同定する。さらに病原体のデノボゲノム解析および機能解析等から病原性因子を同定し、その植物ターゲットを同定することで、病原性獲得の本質を理解する。

### 【研究の方法】

本研究では植物免疫における重要タンパク質、およびその複合体の同定、そしてその構造決定をし、植物免疫システムの分子メカニズムを解明することを主目的とする。最重要ターゲットとしては過酸化水素のセンサー候補とその複合体、その下流因子の同定とその遺伝学的・生化学的機能解析により、レドックスシグナルの本質的な理解を目標とする。さらに免疫レセプター複合体、ユビキチンキナーゼ複合体、オキシダーゼ複合体、スーパーオキシドディスムターゼ複合体等、申請者の研究室において単離

された生化学的機能の不明なものを中心にその機能の関連性を理解し、伝達系を理解する。また、病原体の多様性から病原因子を同定するため、これまでに本研究室で確立した解析法を用いて、各種病原体のゲノム・トランスクリプトームをおこない、病原体解析の分子解析基盤確立を推進する。

### 【期待される成果と意義】

植物免疫の研究分野では、主に遺伝学的な研究から、病原体レセプター・センサーが単離されてきた。しかしながら、多種多様な病原体からの防御を考えるに、単離されたレセプター・センサーの数は非常に少ないといえる。また、それらレセプター・センサーからのシグナルが、その下流にある細胞内、そして細胞外でのシグナル伝達系に集約されるはずだが、いまだに多くが不明である。このシグナル伝達系で鍵を握ることが長い間示唆されてきたレドックスシグナルの本質を理解することで、植物免疫を理解し、動物の免疫システムとの共通性や特異性を明らかにすることができる。これまで予想されなかったタイプのシグナル伝達のあり方を提示できる可能性を示唆しており、得られる生物学的意義は大きい。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Gan, P., et al., Genus-wide comparative genome analyses of Colletotrichum species reveal specific gene family losses and gains during adaptation to specific infection lifestyles. (2016) Genome Biology and Evolution. 8: 1467-1481.
- Kadota, Y., et al., Direct regulation of the NADPH oxidase RBOHD by the PRR associated kinase BIK1 is required for ROS burst and plant immunity. (2014) Mol. Cell 54: 43-55.

### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度－33 年度  
156,100 千円

### 【ホームページ等】

[http://plantimmunity.riken.jp/index\\_ja.html](http://plantimmunity.riken.jp/index_ja.html)

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (医歯薬学)



#### 研究課題名 物質と生命を光でつなぐ分子技術の開発

東京大学・大学院薬学系研究科・教授

うちやま まさのぶ  
内山 真伸

研究課題番号：17H06173 研究者番号：00271916

研究分野：有機化学、元素化学、理論化学

キーワード：分子変換、材料化学、分光学

#### 【研究の背景・目的】

$\pi$  共役系有機分子は、光を利活用する物質科学・生命科学において、重要な基本電子構造を有する分子群です。しかしながら、現在でも  $\pi$  共役系化合物の合理的設計・合成・置換基導入、ならびに機能（吸光発光特性、量子収率、熱安定性など）の制御には大きな制限があり、生命科学・物質科学への展開が阻まれています。本研究では、代表者らがこれまで培ってきた有機合成化学・理論化学・分光学・元素化学を結集し、光を利活用するための新奇  $\pi$  共役系有機化合物の提案と設計・合成法の開発、多様化、ならびに電子と構造・機能の自在制御を目指します。本研究を通じて、物質と生命を光でつなぐ分子技術に挑みます。

本研究課題において目標とする成果の一つに、新たな近赤外有機色素分子の創製が挙げられます。近赤外光とは、可視光線と遠赤外線との領域の光です。この新たな近赤外色素は、癌の光化学療法や分子イメージングに大変期待されています。近赤外光は、体の奥底まで浸透して細胞の隅々まで届かせることができるからです。次世代有機太陽電池の世界でも、近赤外光を利活用できる分子の創製が求められています。これまで、近赤外光を利活用できる安定な有機分子が存在しなかったからです。

#### 【研究の方法】

本研究課題では、有機化学・物理化学・理論化学・分光学・元素化学などを結集して、次世代の生命科学・物質科学研究を光によって切り拓くための分子科学の創製、光応答性  $\pi$  分子の創出、応用・展開を目指し、以下の4つの課題を中心に取り組みます。

- (1) 新奇  $\pi$  共役系有機化合物の設計・合成・置換基導入のための有機化学・分子技術の創出
- (2) 光を利活用するための分子科学の創成
- (3) 光を利活用するための理論化学の開発
- (4) 光を利活用する応用研究の開拓

#### 【期待される成果と意義】

生体ライブイメージング（診断）、光線力学療法（治療）、有機太陽電池（資源）、電子材料（エネルギー）、など広く生命科学・物質科学に、『光応答性

$\pi$  共役有機分子』の需要はますます高まってきています。上記研究における今後の技術進展の障害としては、既存の光応答性  $\pi$  有機分子の数の制限であり、限られた分子の中でやりくりしているのが現状です。化合物には固有の性質があり、技術にも個々の必要要件（溶解性、発光波長、発光（蛍光・燐光）収率、三重項収率、熱失効率、熱安定性など）が存在します。光応答性  $\pi$  分子の創出・多様化・ライブラリー構築と電子構造の理論設計を目指す本研究は、我が国の光分子技術の大きなブレークスルーになると確信しています。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- N. Toriumi, A. Muranaka, E. Kayahara, S. Yamago, M. Uchiyama “In-plane Aromaticity in Cycloparaphenylene Dications: A Magnetic Circular Dichroism and Theoretical Study” *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 82-85 (2015)
- D.-Y. Wang, M. Kawahata, Z.-K. Yang, K. Miyamoto, K. Yamaguchi, C. Wang, M. Uchiyama, “Stille Coupling *via* C-N Bond Cleavage” *Nature Commun.*, **7**, 12937 (2016)
- N. Tezuka, K. Shimojo, K. Hirano, C. Wang, T. Saito, R. Takita, M. Uchiyama, “Direct Hydroxylation and Amination of Arenes *via* Deprotonative Cupration” *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 9166-9171 (2016)
- M. Tanioka, S. Kamino, A. Muranaka, Y. Ooyama, H. Ota, Y. Shirasaki, J. Horigome, M. Ueda, M. Uchiyama, D. Sawada, S. Enomoto, “Reversible Near-Infrared/Blue Mechano-fluorochromism of Aminobenzopyranoxanthene” *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 6436-6439 (2015)

#### 【研究期間と研究経費】

平成29年度-33年度  
163,300千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kisoyuki/>

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (医歯薬学)



#### 研究課題名 直鎖状ユビキチン鎖を生成する LUBAC リガーゼの統括的研究

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

研究課題番号：17H06174 研究者番号：60252459

研究分野：医化学一般

キーワード：ユビキチン、炎症制御、B細胞リンパ腫、LUBAC リガーゼ、ミオパチー

#### 【研究の背景・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もあり、ユビキチン=分解として研究が進捗してきた。しかし、研究代表者らが発見した直鎖状ユビキチン鎖、同ユビキチン鎖を選択的に生成する LUBAC ユビキチンリガーゼ (3種のサブユニットから構成される) は分解ではなく、刺激依存的な NF- $\kappa$ B 活性化、プログラム細胞死抑制などの刺激伝達に寄与する可逆的な翻訳後修飾系として世界的に認知されている。

さらに、LUBAC の機構亢進、低下がガン、自己炎症性疾患と免疫不全の合併疾患の発症に関与することも報告され、直鎖状ユビキチン鎖は臨床的にも注目を集めている。研究代表者は直鎖状ユビキチン鎖、LUBAC の発見、命名者であり、サブユニットのコンディショナルノックアウト、トランスジェニックマウスを作出しているメリットを活かし、本研究ではその普遍化と疾患研究への展開の基礎を築くことを目指す。具体的には、機能解析を中核におきつつ、LUBAC リガーゼ複合体の構造、活性調節の解析に加え、創薬研究も展開し、直鎖状ユビキチン鎖の統括的理解と LUBAC の新機能の解析を進める。

#### 【研究の方法】

構造生物学、生化学、マウス遺伝学などの多彩な研究手法を用いて、主に以下の4点から研究を推進する。

1. LUBAC ユビキチンリガーゼの活性調節と機能発現機構の解析
2. 直鎖状ユビキチン鎖による新規炎症、免疫調節機構の検索
3. LUBAC サブユニット欠損マウスを用いた新規バイオロジーの開拓
4. LUBAC 活性化による発ガンイニシエーション機構と LUBAC 阻害剤の開発

具体的な研究計画は図1に示したとおりである。

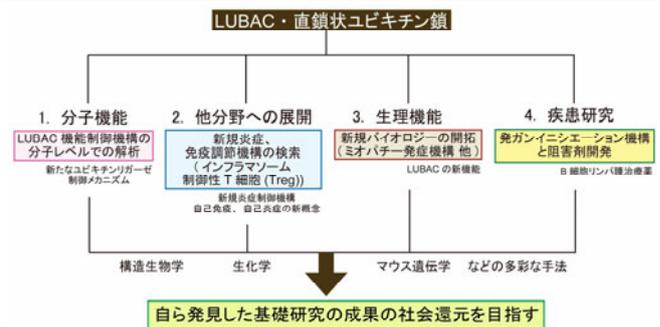


図1 研究の推進方法と目標

#### 【期待される成果と意義】

本研究により以下の4点の成果が期待される。

1. ユビキチンリガーゼの活性制御機構の解明
2. LUBAC 異常による疾患発症メカニズムの解明
3. LUBAC、オートファジー協調的なインフラマソーム制御の解明
4. 制御性 T 細胞の機能発現における LUBAC の役割の解明

さらに、以下の2点への進展も期待される

1. 抗がん剤治療薬としての LUBAC 制御薬の開発
2. 自己免疫疾患、自己炎症性疾患研究の新展開

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Iwai, K., Fujita, H., and Sasaki, Y. Linear ubiquitin chains: NF- $\kappa$ B signalling, cell death, and beyond. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 15(8):503-508, 2014.
2. Tokunaga, F., Nakagawa, T., Nakahara, M., Saeki, Y., Taniguchi, M., Sataka, S.-I., Tanaka, K., Nakano, H., and Iwai, K. SHARPIN is a component of the NF- $\kappa$ B activating linear ubiquitin chain assembly complex. *Nature* 471:633-636, 2011.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度—33 年度  
157,100 千円

#### 【ホームページ等】

<http://mcp.med.kyoto-u.ac.jp/>  
[kiwai@mcp.med.kyoto-u.ac.jp](mailto:kiwai@mcp.med.kyoto-u.ac.jp)

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (医歯薬学)



#### 研究課題名 炎症の終息と組織修復に関する免疫細胞システムの 解明

慶應義塾大学・医学部・教授

よしむら あきひこ  
吉村 昭彦

研究課題番号：17H06175 研究者番号：90182815

研究分野：基礎医学、免疫学

キーワード：炎症、免疫シグナル伝達、サイトカイン、免疫寛容・自己免疫

#### 【研究の背景・目的】

当グループではマウス実験的脳虚血（脳梗塞）モデルを用いて発症後 7 日以内の自然免疫応答による炎症の拡大スキームを明らかにしてきた(図 1)。すなわち発症 1 日以内の急性期に浸潤マクロファージが死細胞由来のペルオキシレドキシニンなどの DAMPs(danger associate molecular patterns)の刺激を受けて IL-23 や IL-1 $\beta$  などの炎症性サイトカインを放出することで梗塞巣の拡大と神経症状の悪化に寄与すること、さらに発症後 2~3 日に  $\gamma\delta$  T 細胞が浸潤し、 $\gamma\delta$  T 細胞からの IL-17 が病態の悪化を促進する。一方で炎症を終結させるメカニズムの解明にも取り組み、DAMPs を処理する新規の受容体としてスカベンジャー受容体群をクローニングし、炎症の終息に関わるマクロファージを同定した。さらにそれ以降の慢性期には脳内に T 細胞が大量に集積することを見出した。本研究では修復性マクロファージおよび脳浸潤型 T 細胞の脳内炎症の終息と組織修復への意義の解明とこのサブセットを規定する因子の同定をめざす。

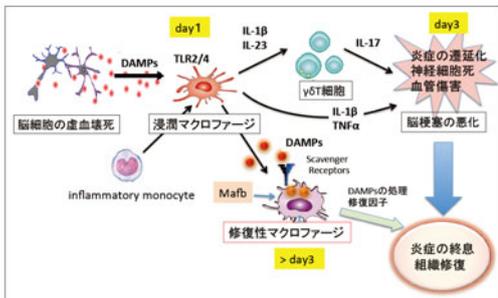


図 1: 脳梗塞後の自然免疫応答における炎症と抗炎症スキーム

#### 【研究の方法】

(1)脳梗塞部位に存在する修復性マクロファージ誘導因子の同定

脳内にはマクロファージに *Igfl* や *Msr1* の発現を誘導する活性があると考えられる。そこで①脳抽出液から精製を進めて本因子の実態を明らかにする。また②本因子で処理したマクロファージが修復性かどうか全遺伝子発現をアレイや RNA-seq で実際の脳内マクロファージと比較する。③修復性マクロファージの分化を規定する転写因子を検索する。

(2)脳梗塞慢性期の T 細胞の増幅と浸潤のメカニズムの解明

脳梗塞マウスの脳内に浸潤した CD4 陽性 T 細胞の多くは Th1 と制御性 T 細胞(Treg)であった。それぞれの細胞の意義を明らかにするために、IFN $\gamma$  欠損マウスや Treg 除去マウスを用いて脳梗塞後のアストロサ

イトの活性化、グリア瘢痕形成、および神経症状の改善を検討する。また浸潤 T 細胞のケモカイン-ケモカイン受容体および T 細胞受容体を解析し、T 細胞の脳内への浸潤および増幅のメカニズムを明らかにする。

(3)T 細胞とミクログリア、アストロサイトの関係の解明

試験管内での T 細胞、ミクログリア、アストロサイトの共培養系を確立し T 細胞が脳内細胞を制御する分子機構を解明する。

(4)他の組織傷害における T 細胞の意義の解明

本研究で明らかにされた T 細胞の組織損傷における修復メカニズムが心筋梗塞モデルやアルツハイマーモデル等の他の慢性炎症系にもあてはまるか検討する。

#### 【期待される成果と意義】

これまで炎症は組織障害との関連で語られることが多かったが、実際には炎症は組織修復にも重要で、特に慢性期では獲得免疫系を含めたダイナミックな平衡状態にあることが明らかにされつつある。本研究の進展により『障害を受けた細胞の除去』からさらに『組織修復』へと至る炎症過程が理解され、さらにこれらに関与する新しい細胞や液性因子が同定されることで、脳梗塞をはじめとする慢性期の組織傷害の新たな治療法の開発が期待できる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Shichita T, Yoshimura A et al. Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain *Nature Medicine* 2012 Jun;18(6):911-917.

Shichita T, Ito M, Yoshimura A et al. MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. *Nat Med.* 2017 Jun;23(6):723-732

#### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度-33 年度  
158,300 千円

#### 【ホームページ等】

<http://new2.immunoreg.jp>

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (医歯薬学)



## 研究課題名 オルガノイドライブラリーの構築による消化器疾患形質の統合的理解

慶應義塾大学・医学部・准教授

さとう としろう  
佐藤 俊朗

研究課題番号： 17H06176 研究者番号： 70365245

研究分野： 消化器内科学

キーワード： 下部消化管 (小腸・大腸)

#### 【研究の背景・目的】

消化器上皮性腫瘍の多くは加齢に伴う遺伝子変異の蓄積により発生すると考えられている。分子生物学の進歩によって、多くのがんの原因となる遺伝子変異が同定された。近年の遺伝子解析技術の向上は、がんの複雑なゲノム異常の理解を深化させていった。一方、腫瘍の致死性を規定する浸潤や転移能などの細胞生物学的な性質は現在の医学においても十分に理解されていない。これは、従来の分子遺伝学的アプローチは、細胞から抽出した(死んだ細胞の)ゲノムの解析に焦点を置き、生きた細胞の生物学的挙動を解析する技術革新がなかったためである。(図1)

我々は、オルガノイド培養と呼ばれる3次元組織培養技術を確立し、ヒトの消化器疾患組織を効率的に体外で培養することに成功した。さらに、ゲノム編集技術を用いることにより、遺伝子異常のヒト組織腫瘍化プロセスへの関わりを研究することが可能になった。

本研究では、最新のオルガノイド技術を駆使し、多様な臨床形質を示す消化器腫瘍オルガノイドを樹立し、ゲノム解析、遺伝子発現、薬剤感受性などのデータ解析を行う。これら臨床形質と連動した情報に立脚し、国内外の研究者と連携して研究を進めることにより、消化器腫瘍の悪性化メカニズムの理解を深めていく。

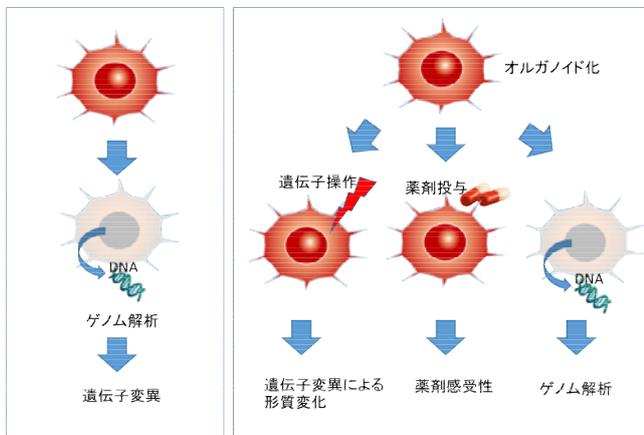


図1 オルガノイドによって“生きた細胞”の解析が可能に

#### 【研究の方法】

疾患組織を体外で培養するため、これまでの培養プロトコルをさらに最適化し、効率的なオルガノイド培養技術を確立する。樹立したオルガノイドはゲノム・エピゲノム異常および薬剤感受性試験を行い、遺伝子異常と薬剤の治療効果の相関性を中心としたデータベースを構築する。

また、上記解析によって着目したゲノム・エピゲノム異常について、ゲノム編集を用いて遺伝子変異の再構築や遺伝子発現変化を誘導し、腫瘍悪性化への寄与を調べる。さらに、構築したオルガノイドライブラリーを国内外の機関に分譲できる倫理研究計画とバイオバンクとしての基盤を整備する。

#### 【期待される成果と意義】

本研究の遂行により、従来の大規模な消化器腫瘍のゲノム解析プロジェクトとは異なった細胞生物学的な洞察を得られることが期待される。さらに、国内外の機関による多角的な研究によって、視野の広い研究を提供できる基盤を整備することは、医科学研究の効率化の観点から意義が大きい。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T\*. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. **Nature Medicine**. 2015;21:256-62.
- Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Ohta Y, Nanki K, Kawasaki K, Nakazato Y, Uraoka T, Watanabe T, Kanai T, Sato T\*. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements. **Cell Stem Cell** 2016;18:827-38.

#### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度—平成 33 年度  
159,000 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.keio-med.jp/gastro/index.html>  
t.sato@keio.jp

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (医歯薬学)



## 研究課題名 試験管内ネフロン誘導法に基づくヒト腎臓の病態解明と再構築

熊本大学・発生医学研究所・教授 にしなかむら りゅういち  
西中村 隆一

研究課題番号： 17H06177 研究者番号： 70291309

研究分野： 腎臓学、発生生物学

キーワード： 腎臓発生、iPS細胞、ネフロン前駆細胞

### 【研究の背景・目的】

腎臓は、ネフロン前駆細胞、尿管芽、間質前駆細胞という3つの前駆組織の相互作用によって形成される。我々は以前に多能性幹細胞からネフロン前駆細胞を試験管内で誘導できることを報告した。そこで本計画は、マウス ES 細胞及びヒト iPS 細胞から、ネフロン前駆細胞に加えて尿管芽の誘導法を開発し、これを基盤にヒト遺伝性腎臓疾患の初期病態を解明するとともに、第3の前駆組織である間質前駆細胞も誘導して3次元腎臓組織を再構築することを目的とする。これらによってヒト腎臓発生学と呼ぶべき領域を開拓し、病態解明とともに、移植治療を視野に入れた腎臓作成に向けて大きく前進したい。

### 【研究の方法】

ヒト iPS 細胞からのネフロン前駆細胞誘導法を用いて糸球体を作成し、その成熟機構を明らかにするとともに、糸球体が障害される遺伝性腎臓疾患由来の iPS 細胞を使って病態を再現し、そのメカニズムを解明する。

尿管芽に関しては、マウス ES 細胞を使って誘導法を開発し、それをヒト iPS 細胞に応用して誘導法を調整する。それを遺伝性腎臓疾患に適用することで、病態を再現し、メカニズムを解明する。

さらにマウス ES 細胞から間質前駆細胞の誘導法を開発し、ネフロン前駆細胞、尿管芽との組み合わせ法を検討して、生体に近い腎臓構造を再構築する。これらの知見をヒトに応用して、3次元のヒト腎臓組織を作成することを目指す。

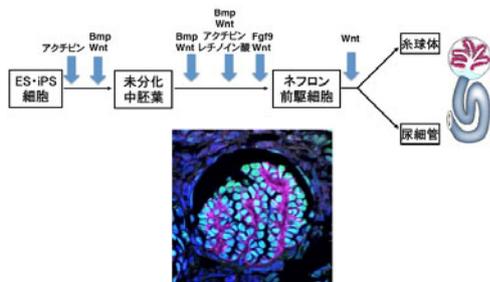


図1 試験管内で誘導された腎臓の糸球体

### 【期待される成果と意義】

本計画によって、入手が極めて困難なヒト胎児の

腎臓組織が容易かつ頻回に回収できるため、ヒトの腎臓発生学が進展し、マウスとの違いを含めた新たな知見が生まれる可能性がある。また遺伝性腎臓疾患の病態再現・解明は、治療用化合物スクリーニングに向けた基盤となることが期待される。さらに3つの前駆組織を組み合わせることによって、生体に近い腎臓構造の再構築が可能になれば、移植治療を目的とした腎臓の作成に向けた大きな前進となる。

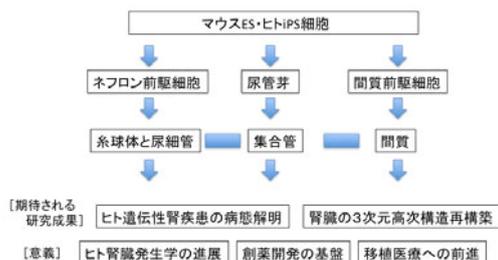


図2 期待される研究成果と意義

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Sharmin S, Taguchi A, Kaku Y, Yoshimura Y, Ohmori T, Sakuma T, Mukoyama M, Yamamoto T, Kurihara H, and Nishinakamura R. Human induced pluripotent stem cell-derived podocytes mature into vascularized glomeruli upon experimental transplantation. *J Am Soc Nephrol* 27: 1778-1791, 2016
- Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, Sharmin S, Ogawa M, Sasaki H, and Nishinakamura R. Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* 14: 53-67, 2014

### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度—33 年度  
157,100 千円

### 【ホームページ等】

[http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya\\_top/kidney\\_development/](http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/kidney_development/)

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (医歯薬学)



#### 研究課題名 神経回路修復医学の創成

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

やました としひで  
山下 俊英

研究課題番号：17H06178 研究者番号：10301269

研究分野：医歯薬学

キーワード：神経科学、脳・神経

#### 【研究の背景・目的】

脳血管障害、脳・脊髄の外傷などの局所中枢神経障害、高次脳機能障害、神経障害性疼痛などの神経疾患においては、神経系のみならず免疫系、脈管系、様々な臓器からなる生体システムに時空間的变化をきたし、病態が形成される。本研究では、中枢神経回路の障害、その後の修復過程を、生体システムの機能ネットワークの観点から解析し、生体システムの時空間ダイナミクスによる一連の過程の制御機構の統合的解明に取り組む。特に、「神経系と各臓器」の連関による制御機構を見いだすことを本研究の到達目標とする(図1)。中枢神経回路障害と機能回復の過程を、生体システム全体のダイナミクスとして捉え、神経系と各システムの連関を統合的に解析することで、中枢神経回路障害における生体の動作原理を明らかにする。



図1 本研究目的概要

#### 【研究の方法】

生体システムが中枢神経回路障害と修復の過程をどのように制御しているかについて明らかにし、中枢神経回路障害における生体の動作原理を解明することが、本研究の到達目標である。片側大脳皮質損傷、局所脳脊髄炎(EAE)、およびADHDのモデルマウスを用いる。これらの病態モデルを用いて、各種臓器細胞群の動態と遺伝子発現の時空間的变化を解析する。さらに、免疫系細胞、脈管系細胞、各臓器がどのように神経回路の障害と修復を制御しているか、そのメカニズムの解析を進める。得られた知見とともに、各細胞群の活性化による神経回路修復機構を見だし、生体の反応の動作原理を解明する(図2)。

#### 【期待される成果と意義】

これまでの研究の潮流は、中枢神経を独立した臓器として捉え、神経系細胞同士の連関を明らかにするものであった。中枢神経系を生体システムにおけ

る1臓器として捉え、生体システム全体が、神経回路の障害と修復にどのように関わるかという観点からの研究は未だ発展途上にある。神経回路の障害とそれに続く修復の過程における生体の反応を、「スクラップ・アンド・ビルド」の戦略と捉え、一連の反応の機構と意義を明らかにする研究を創成しつつあり、生命科学において新たな潮流を作り出すものと期待される。



図2 期待される成果

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Fujita, Y., Masuda, K., Nakato, R., Katou, Y., Tanaka, T., Nakayama, M., Takao, K., Miyakawa, T., Shirahige, K. and Yamashita, T. (2017) Cohesin regulates formation of neuronal networks in the brain. *J. Exp. Med.* 214, 1431-1452.
- Fujitani, M., Zhang, S., Fujiki, R., Fujihara, Y. and Yamashita, T. (2017) A chromosome 16p13.11 microduplication causes hyperactivity through dysregulation of miR-484/protocadherin-19 signaling. *Mol. Psychiatry* 22, 364-374.
- Hayano, Y., Takasu, K., Koyama, Y., Ogawa, K., Minami, K., Asaki, T., Kitada, K., Kuwabara, S. and Yamashita, T. (2016) Dorsal horn interneuron-derived Netrin-4 contributes to spinal sensitization in chronic pain via Unc5B. *J. Exp. Med.* 213, 2949-2966.

#### 【研究期間と研究経費】

平成29年度-33年度  
158,600千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molneu/index.html>

## 【基盤研究(S)】

### 生物系 (医歯薬学)



## 研究課題名 重症ウイルス感染症における高次エピゲノム作動原理の解明と新規治療基盤の確立

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・  
感染症態制御ワクチンプロジェクト・プロジェクトリーダー

いまい ゆみこ  
今井 由美子

研究課題番号： 17H06179 研究者番号： 50231163

研究分野： 集中治療学

キーワード： ウイルス、エピジェネティクス

### 【研究の背景・目的】

近年、H5N1 鳥インフルエンザ、新種のコロナウイルスによる中東呼吸器症候群 (MERS)、エボラ出血熱などの重症型のウイルス感染症が発生している。これらの感染症が重症化すると、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) や多臓器不全が引き起こされ、集中治療室 (ICU) において人工呼吸などの集中治療が必要となるが、今のところ救命に繋がる有効な治療法がない。

インフルエンザウイルスは、宿主細胞の核内でウイルスゲノムの転写・複製を行う RNA ウィルスである。これまで研究代表者は宿主核内システムに焦点を当てた研究を進めてきた (論文 1)。それらを通して、インフルエンザの感染病態に宿主エピゲノムが関わっていることを示唆する知見を得た。ところで最近、染色体は Topological associated domains (TADs) を形成することによって高次構造をとって、遺伝子発現を制御することがわかってきた。各ドメインは、ヒストン修飾でマークされ、CTCF などの染色体構造タンパク質が境界を形成する。近年のゲノム解析技術の進歩によって高次エピゲノムの全体像を捉えることが可能となってきた (論文 2)。

そこで、本研究では病原性の異なるインフルエンザウイルスに対する宿主の高次エピゲノム修飾変化の動態を体系的に解析し、インフルエンザの分子病態・重症化機構を解明し、これに基づいた先制医療や新しい治療法の確立を目指す。

### 【研究の方法】

①弱毒および強毒型ウイルス感染に伴う宿主細胞のエピゲノム修飾変化 (クロマチン免疫沈降法)、染色体構造変化情報 (染色体構造捕獲法 3C を基にした 4C-seq や Hi-C) をゲノムワイドに取得する。またウイルスタンパク質と相互作用する宿主核内タンパク質、宿主染色体相互作用プロファイルを明らかにする。これらを通して、インフルエンザウイルス感染の高次エピゲノム動態を明らかにする。次いで②ゲノム編集細胞・マウス、変異ウイルスなどを駆使して、高次エピゲノム変化が病態形成や重症化につながる分子基盤を明らかにする。以上を基に③重症化につながる高次エピゲノム修飾変化を同定し、重症化の予測を行い、早期診断、先制医療への応用の可能性を探る。さらに、④病態に関わるたエピゲノム修飾に関して、これを標的とした抗インフルエンザ薬の候補化合物の探索を行い治療の可能性を探る。

### 【期待される成果と意義】

本研究は、世界に先駆けてインフルエンザウイル

スに対する高次エピゲノムの作動原理、さらに病態との関わりを明らかにしようという研究である。得られた情報は、重症インフルエンザの早期診断、先制治療、新しい治療薬の開発につながるものが期待される。また環境因子による高次エピゲノムの可塑性の本質的理解に繋がり、学術的効果が期待される。



図 1 研究の概要

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Morita M, Kuba K, Ichikawa A, Nakayama M, Katahira J, Iwamoto R, Watanebe T, Sakabe S, Daidoji T, Nakamura S, Kadowaki A, Ohto T, Nakanishi H, Taguchi R, Nakaya T, Murakami M, Yoneda Y, Arai H, Kawaoka Y, Penninger JM, Arita M, Imai Y. The lipid mediator protectin D1 inhibits influenza virus replication and improves severe influenza. *Cell*. 2013 28:153(1):112-25.
- Haarhuis JHI, van der Weide RH, Blomen VA, Yáñez-Cuna JO, Amendola M, van Ruiten MS, Krijger PHL, Teunissen H, Medema RH, van Steensel B, Brummelkamp TR, de Wit E, Rowland BD. The cohesin release factor WAPL restricts chromatin loop extension. *Cell*. 2017 169(4):693-707.

### 【研究期間と研究経費】

平成 29 年度 - 33 年度  
150,900 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.nibiohn.go.jp/>

