



研究領域名 マルチモードオートファジー：多彩な経路と選択性が織り成す自己分解系の理解

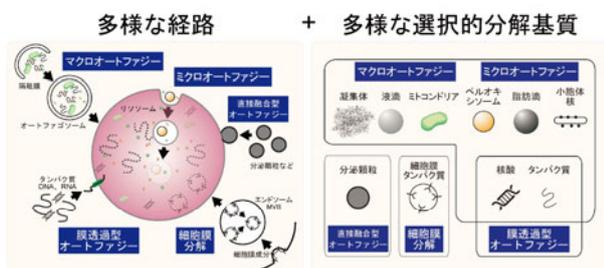
順天堂大学・大学院医学研究科・教授 こまつ まさあき
小松 雅明

研究課題番号：19H05705 研究者番号：90356254

【本研究領域の目的】

現在までに国内外のオートファジー研究は、未曾有の発展をした。しかし、現在、オートファジー研究は、収束に向かう状況にはない。むしろ、新しい発見が更に多くの未知を創出し、解明すべき課題が山積している。実際、これまでに多数のマクロオートファジー関連分子が同定されたが、それらが作動する基本フレームは不明である。さらに、従来の概念を超えた謎、つまり「多様なオートファジー経路」、そして「オートファジーの選択性」の存在が顕在化してきた。これら根源的な問題の統合的理解には、これまで日本が築いてきた質の高いオートファジー研究を戦略的に推進することが不可欠である。そこで、本研究領域では、オートファジーの多様な経路とそれらによる選択的分解を統合して「マルチモードオートファジー（多経路自食作用）」とし、その分子メカニズム及び生理機能を様々なモデル生物を用いて解明するとともに、各オートファジーの連携、誘導の時系列、分解寄与度、機能進化を明らかにし、包括的な自己成分分解の理解を目指す（図）。また、異分野融合によるオートファジー研究、若手育成、国際活動を推進できる具体的な体制を整え、オートファジー研究分野を拡大させる。

マルチモードオートファジー



1. 分子機構及び生理機能を様々なモデル動物を用いて解明
2. 連携、誘導の時系列、分解寄与度、機能進化を解明

【本研究領域の内容】

無細胞系から酵母、線虫、マウス、植物まで対応可能な研究者が、マクロオートファジー、ミクロオートファジー、膜透過型オートファジー、細胞膜分解などの多様なオートファジー経路、それらによる選択的基質分解に関わる研究をバランス良く推進する。また、X線構造解析、三次元電子顕微鏡法、オミクス解析などに対応する研究者が、原子レベルでのメカニズムの解明、膜動態の可視化、分解基質・産物の同定、遺伝子発現や代謝変動の解析、膜組成

の決定などをサポートする。

領域ホームページ、ウェブフォーラムを開設し、本研究領域の目的を明らかにするとともに、研究成果発信環境を整備する。公募研究や新たな異分野との共同研究を模索するために、領域ホームページ内にマルチモードオートファジーの未解明・未解決な課題を公開するとともに、計画研究だけでは解明が難しい問題や異分野領域の研究者の必要性を具体的に提示する。領域班会議をオートファジー研究会と連動して行う。

【期待される成果と意義】

本研究領域の終了時には、マルチモードオートファジーの複雑で多様な膜動態のメカニズム、自己成分分解の全体像の解明が進む。前者からは、これまでにない細胞生物学における膜動態の新基軸を生み出すことが、後者はユビキチンやその他の分解系と総合した細胞内分解全体の理解につながると考えられる。また、これらの情報は全身代謝や老化制御における細胞内分解の新たな役割の発見やがんや神経変性疾患といったオートファジー障害関連疾患の予防や治療に結び付くことが期待される。

【キーワード】

マクロオートファジー：小胞体近傍で形成されるオートファゴソームにより分解基質を隔離し、リソソーム/液胞に輸送するタイプのオートファジー。

ミクロオートファジー：リソソームや液胞が変形し、細胞質にあるタンパク質あるいは脂肪滴やペルオキシソームなどのオルガネラを直接、包みこんで分解するオートファジー。

膜透過型オートファジー：基質がリソソーム膜に存在するトランスポーターを介してリソソームに輸送され分解されるオートファジー経路。

細胞膜分解：エンドサイトーシスを介して細胞膜成分をリソソームにおいて分解するオートファジー経路。

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
1,199,600 千円

【ホームページ等】

http://proteolysis.jp/multimode_autophagy/
mkomatsu@juntendo.ac.jp



研究領域名 全能性プログラム：デコーディングからデザインへ

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソース研究センター・室長

おぐら あつお
小倉 淳郎

研究課題番号：19H05749 研究者番号：20194524

【本研究領域の目的】

終末分化した生殖細胞である精子と卵子は、ゲノム再プログラム化を受け、受精卵へと変化する。このゲノム再プログラム化は、生殖サイクルの中で最も大規模なゲノム状態の変化であり、この結果、受精卵のゲノムは「全能性 (totipotency)」を獲得する。全能性は、未分化なゲノムの状態であり (図 1)、1 個の細胞から発生途上で生じる組織 (胎盤など) を含めた全ての細胞系列へ発生する能力と定義される。本研究領域では、「全能性＝完全な発生成能」を保証する各階層・因子の同定、そしてこれらの制御・再構築系の研究を進める。これらの活動により、最新の解析技術と独創的な発生工学技術を融合させた世界初の全能性研究の一大拠点を創出する。

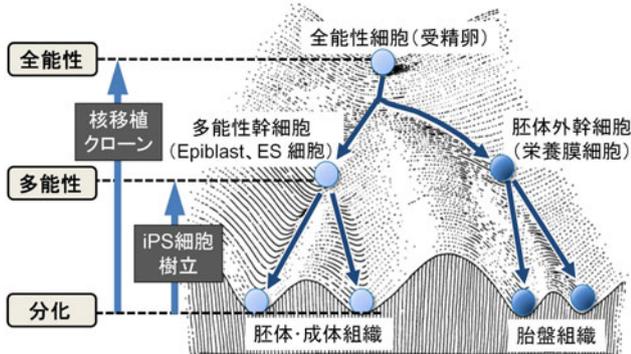


図 1. 哺乳類の発生における全能性。全能性細胞 (受精卵) は胚体と胚体外組織 (胎盤) に寄与する能力を持つ。一方、ES 細胞・iPS 細胞などの多能性細胞は、この能力を持たず、胚体への分化を運命付けられた細胞である。

【本研究領域の内容】

全能性の概念が提唱されて 100 年以上を経たにもかかわらず、今日なお、それは一概念から脱していない。全能性が各階層や他因子群の複雑な因果関係によって成立する表現型であることから、その維持に必要な条件を一つ一つ同定していくことが、全能性の本質に迫るベストの方法であると考えられる。そこで本研究領域では、解析系の A01「全能性プログラムの解読 (デコーディング)」と応用系の A02「全能性の制御と構築 (デザイン)」の二つの研究項目を設定した。A01 では、受精卵・核移植卵の完全な発生成能を保証するゲノム、エピゲノム、遺伝子発現、母性因子、胚性因子、核構造の各階層・因子群の条件と相互作用を同定し、その時間軸に沿った動態を解析する。A02 では、これらの結果を実証するために、各階層・因子の制御・再構築系の研究を進める。さら

に、時間軸に沿って「①全能性獲得」「②全能性の発揮」「③全能性消失」の三つのステージ分けを行った。これら研究項目内及び研究項目間の連携を強化し、各研究者の総合力を結集させることにより、「全能性プログラム」の包括的な理解、そして将来の応用展開の基盤を構築する (図 2)。

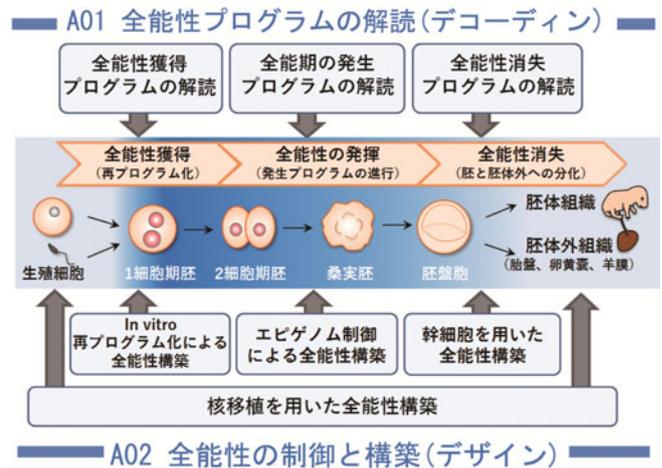


図 2. 本研究領域における研究項目、時間軸と研究者の関係

【期待される成果と意義】

全能性獲得のメカニズムにおける種間差は少ないと予想されることから、本研究領域の成果は、種間を超えた全能性の普遍的原理に迫ると期待される。また、全能性の人為的制御を可能にすることで、産業・医学領域応用まで多岐に渡る波及効果が生じる可能性がある。例えば、新たな発生工学技術の開発による畜産・創薬などの産業応用、霊長類のヒト疾患モデルの開発、絶滅危惧種の保全が挙げられる。さらに、より安全な生殖補助医療のための知的基盤の構築、そして着床前診断やゲノム編集技術など新規技術における倫理性・安全性保証に関する基本情報の確立に貢献することも期待される。

【キーワード】

全能性：受精卵など 1 個の細胞から発生途上で生じる組織 (胎盤など) を含めた全ての細胞系列へ寄与し、最終的に完全な個体を形成する能力

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和 5 年度
1,139,100 千円

【ホームページ等】

<https://totipotency.biken.osaka-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 多様かつ堅牢な細胞形質を支える非ゲノム情報複製機構

東京大学・医科学研究所・教授

なかにし まこと
中西 真

研究課題番号：19H05739 研究者番号：40217774

【本研究領域の目的】

遺伝情報は、ゲノム情報だけでなく、DNAメチル化やヒストン修飾などの共有結合修飾性コード、非コードRNA、高次クロマチン構造、さらには広義の転写因子ネットワークを含めた“非ゲノム情報”により構成されています。非ゲノム情報は、各階層における化学修飾などの多様性だけでなく、階層間の相互作用によっても媒介されると考えられます。しかしながら、このような非ゲノム情報がどのように複製され、生命現象を制御するのか、その理解に向けた取組は端緒に付いたばかりです。本研究領域は、非ゲノム情報が複製される機構の全貌を明らかにし、それらが細胞分裂や減数分裂に伴って起こる細胞の分化や自己複製などの生命現象をどのように制御するかを解明することを目的とします。

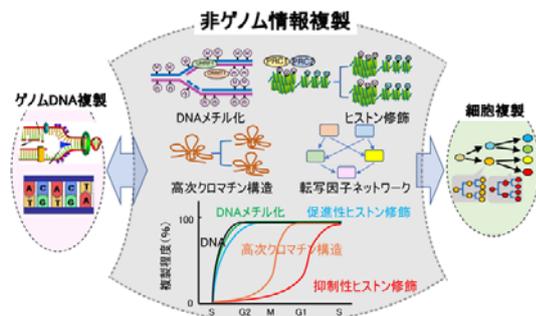


図1. 非ゲノム情報複製機構による細胞複製制御

【本研究領域の内容】

非ゲノム情報の複製機構と、それらにより制御される多細胞形質を俯瞰的、かつ体系的に理解するために、本研究領域にA01:非ゲノム情報の基本的複製機構と、A02:非ゲノム情報複製機構による細胞機能制御の各研究項目を設けて推進します。研究項目A01では、DNAメチル化、ヒストン修飾（H3K27me3、H3K9me3）、非コードRNA及び高次クロマチン構造、広義の転写因子ネットワークがどのように複製されるのかの基本分子機構や、それらの構造的基盤を解明します。さらに、1細胞、あるいは微量・高感度での解析を可能にする技術開発も目指します。ヒストン修飾の複製機構については、最終的には無細胞系

での解析システムの確立を目指します。研究項目A02では非ゲノム情報複製機構による細胞機能制御、とりわけ細胞分化、幹細胞自己複製・幹細胞性維持を中心に研究を推進します。多様な非ゲノム情報複製機構が、相互干渉的に制御されると考えられますので、各複製機構の解析から得られたビッグデータを統合して解析できる技術の開発を行います。

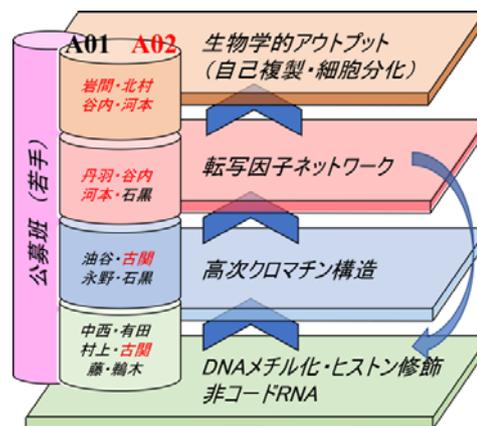


図2. 本研究領域の研究推進体制

【期待される成果と意義】

非ゲノム情報複製研究をフラッグとした新たな融合的な学問体系は、多細胞生物学の根幹となると考えられます。膨大かつ多様な研究成果を統合・検証する作業は、単に非ゲノム情報複製研究を成熟させるだけでなく、データ科学や数理学を推進する力として、発生学・腫瘍学・再生医学・加齢医学などの既存の実験生物学諸領域を変容させると期待できます。また細胞分化・自己複製に関する基本事象が明らかになると期待できます。

【キーワード】

非ゲノム情報: DNA塩基配列によらず遺伝子の活性を制御する情報。DNAメチル化などが含まれる。

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
1,168,000千円

【ホームページ等】

<http://www.non-genome.com/>
mkt-naka@ims.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 細胞システムの自律周期とその変調が駆動する植物の発生

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授

なかじま けいじ
中島 敬二

研究課題番号：19H05670 研究者番号：80273853

【本研究領域の目的】

植物は、一生を通じて組織や器官を作りながら成長を続ける独特の性質を持っています（図1）。この特性に起因して、植物の体内には細胞から器官に至る様々なスケールに周期的な繰り返し構造が現れます。植物の形態形成を理解するためには、その基軸となっている周期構造の形成メカニズムを明らかにする必要があります。



図1 植物は、細胞から器官や個体に至る様々なスケールに周期形態を示す

植物の周期構造の特筆すべき点は、その周期性自体が容易に変調することです。脊椎動物の椎骨は、胚発生において細胞の塊が一定の間隔で区切られることで作られ、この過程の異常は奇形を生み出します。一方で、植物は周期構造を変調させることで、種に固有の形態を作り、それを環境に応じて変化させます。植物の形態や生存に重要な役割を果たす周期構造がどのように作られ、どのように変形されるのか、これらは一見単純に見えて、実は細胞内の情報伝達や細胞間の分子的・力学的コミュニケーションを含む非常に複雑な問題です。本研究領域では、この課題を異分野間の緊密な共同研究を通じて明らかにしていきます。

【本研究領域の内容】

本研究領域では、植物発生学者、理論生物学者、情報科学者の密接な共同研究を通じて、植物の細胞や組織が示す自律的な周期動態を精密に解析し、それらが植物の多様で柔軟な周期形態を作り出す機構を明らかにします（図2）。

植物発生学者は、イメージングや遺伝学を駆使して周期動態を観察し、制御因子を探索します。理論生物学者は周期性の数理解析とモデリングを担当し、情報科学者はコンピュータビジョン、機械学習、拡張現実感、人間拡張工学などを駆使して、生物学者

の発見とデータの解釈を支援する技術を開発します。植物発生学の課題を情報学との組織的な連携を通じて解く試みはこれまで行われておらず、本新学術領域で展開する挑戦的な課題の一つです。



図2 周期と変調を基軸とし植物の形態形成原理を再構築する

【期待される成果と意義】

植物発生学はもともと我が国が強みを発揮してきた分野です。植物が示す周期形態の形成メカニズムという植物発生学の根源的な課題を解決することにより、本研究分野における我が国の国際的なプレゼンスが更に強化されます。また本研究領域で開発する解析ツールは、様々な生体画像にそのまま応用することができます。また異分野間の協働を通じて課題の解決を達成する人材が輩出されます。

作物の生産性は、植物の周期ユニットを増加させる遺伝的変異の選抜を通じて劇的に改善されてきました。本研究領域で達成される定量化技術や、周期形態の形成機構の解明は、食糧やバイオマス資源の増産を通じ、持続可能な社会の構築に貢献します。

【キーワード】

自律周期：外的干渉を受けずに自発的に振動を続ける機構。その成立要件は数学的に説明できる。概日時計は、このような条件を満たす分子間相互作用が作る遺伝子発現の振動に起因する。植物の形態に現れる周期性も特有のリズムを基に作られていると考えられるが、分子レベルの機構は明らかでない。

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
1,159,900 千円

【ホームページ等】

<http://plant-periodicity.org>