

【基盤研究(S)】

大区分G



研究課題名 沿岸生態系における構造転換： 高度観測と非線形力学系理論に基づく実証アプローチ

東北大学・大学院生命科学研究所・教授

こんどう みちお
近藤 倫生

研究課題番号：19H05641 研究者番号：30388160

キーワード：環境DNA、生物多様性、レジリアンス、沿岸生態系、データ駆動型研究

【研究の背景・目的】

人為起源の攪乱や環境変動をきっかけに、生態系の生物種構成が大きく変化して、重要な生態系機能が損なわれてしまうことがある。このような現象を生態系の構造転換（レジームシフト）と呼ぶ。生態系の構造転換は、生態系の力学的な性質が変化することで生じると理論的には考えられてきたが、そのことを直接に野外で実証した研究はほとんど存在しない。また、応用面からは、どうしたら生態系に生じる構造転換を事前に予測できるか、科学者は長らく頭を悩ませてきた。

生態系の構造転換に関する実証的理解が容易ではない理由は2つある。第一に、実際に野外で種組成が急激に変化する構造転換のプロセスを捉えた生態系観測データが不足していることである。生態系変動の調査、特に生物群集の種組成変化を捉えるには大きな労力を要するため、実証研究の基礎をなす構造転換の観察自体が容易ではない。第二の理由は、生態系の力学的性質の評価手法の不足だ。仮に構造転換の現場が捉えられたとしても、その仕組みを明らかにしたり、生態系の力学的性質を評価したりすることは容易ではない。これら2つの困難が生態系の構造転換の理解を妨げてきたと言える。

私たちは、生態系の構造転換研究に伴うこれら2つの困難を、新しい生態系観測手法とデータ解析手法を組み合わせることで解消する。それによって、生態系の構造転換の実証的理解を大きく前進させるとともに、生態系観測に基づいて構造転換を野外で捉えたり、予測したりするための手法開発を行うことを本研究の目的とする。

【研究の方法】

本研究の基礎をなすのは環境DNAと呼ばれる生物調査技術である。この技術を利用すれば、水中に含まれる生物由来のDNAから、その水域における生物種組成を知ることができる（図1）。私たちは、全国数十地点の沿岸サイトにおいて環境DNA調査を高頻度（毎週～毎月）で実施し、数百から千種にもわたる魚種の時空間変動を捉えた高度生態系観測データを取得する。この大規模なデータを利用することで、日本列島スケールでの構造転換現象の時空間パターンを把握することができるだろう。

また、環境DNA調査等によって得た高度生態系観測データを非線形力学系理論に基づく新しい手法で解析し、磯焼けや赤潮、魚種交替等の構造転換が実際に生態系の力学的性質の変化を伴うかを実証する。さらに、私たちが開発したデータ解析手法を利用す

ることで、高度生態系観測データから生態系の力学的性質の変化を読み取る。これを利用することで、構造転換を早期に、正しく、あるいは敏感に検出するための手法を開発する。

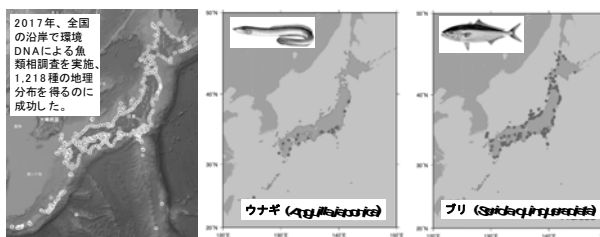


図1 環境DNA技術を利用することで日本沿岸における魚類群集の高度観測データが得られる

【期待される成果と意義】

基礎・応用にまたがる4つの成果が期待される。基礎分野では、日本沿岸の魚類群集において（1）いつどのようなタイミングで構造転換が生じているか、（2）構造転換が生態系の力学的性質の変化に伴って生じることを明らかにする。応用分野では、（3）沿岸生態系において構造転換が生じつつあるかを診断したり、（4）「構造転換」がこれから起きそうであると予測したりするための手法を提案したい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Miya et al. (2015) MiFish, a set of universal primers for metabarcoding environmental DNA from fishes: detection of > 230 species from aquarium tanks and coral reefs in the subtropical western North Pacific. *Roy Soc Open Sci* 2: 150088.
- Ushio et al. (2018) Fluctuating interaction network and time-varying stability of a natural fish community. *Nature* 554: 360-363.

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
153,700千円

【ホームページ等】

<https://www.lifesci.tohoku.ac.jp/research/teacher/detail---id-45517.html>
michio.kondo.b8@tohoku.ac.jp



研究課題名 多階層光遺伝学による大脳皮質の認知・学習機構の解明

東京大学・大学院医学系研究科・教授 おおき けんいち
大木 研一

研究課題番号：19H05642 研究者番号：50332622

キーワード：大脳皮質、視覚野、イメージング、光遺伝学、神経回路、情報処理

【研究の背景・目的】

脳はどのようにして複雑な情報処理を行っているのだろうか？脳はどのようにして学習を通して神経回路を改変し、複雑な機能を獲得しているのだろうか？脳の情報処理の素過程として、個々の神経細胞がどのような情報の入力を受け、それを組み合わせて、複雑な情報を出力しているのかを解明することを第一の目標とする。次に、学習・記憶の素過程として、個々のシナプスに入力する情報がどのように変化するか、シナプス可塑性の学習則をとくに情報の視点から解明し、それがその細胞の機能の変化とどう関係しているのかを解明することを第二の目標とする。この両者を実行するため、光遺伝学を駆使してスパインレベルの機能イメージング法を開発し、個々のシナプスに入力する情報を可視化し、その変化を継続的に観察し、脳の情報処理の素過程と、学習・記憶の素過程をシナプスレベルで解明する。さらに、細胞集団のイメージングと組み合わせて、これらの素過程がネットワーク全体としての学習にどのように寄与しているのかを解明する。最後に、細胞集団を光遺伝学を用いて人工的に活性化し、細胞集団の活動が知覚・学習と因果関係を持つかどうかを検討する。以上、シナプスレベルから全脳レベルにいたる多階層で、脳の認知と学習の素過程から個体レベルでの認知・学習との因果関係を検証し、脳の情報処理と学習則の原理を解明する。

【研究の方法】

- (1) 光遺伝学を用いたスパインレベルの機能イメージング法の開発
個々の神経細胞に入力する数千のシナプスについて、どのような情報が入力しているのかを網羅的に調べる方法を開発する。
- (2) 脳の情報処理の素過程の解明
深層学習を用いて高次視覚野の神経細胞の非線形で複雑な受容野を系統的に調べる方法を開発し、項目(1)の方法を用いて、高次視覚野の神経細胞が、どのような入力を受け取り、それを組み合わせて物体の形等の複雑な情報を抽出しているのか、その素過程を解明する。
- (3) 脳の学習の素過程と学習則の解明
動物が新規図形を学習しているときの高次視覚野の神経細胞の反応性の変化を継時的に観察するとともに、その細胞の個々のスパインに入力する情報の変化を継時的に観察し、シナプスの学習則を情報という新しい視点から明らかにする。

- (4) 学習・記憶にともなう細胞集団による情報表現の変化
- (3)で、個々の神経細胞に入力する情報が、学習に伴ってどのように変化するかを解明するが、それがネットワーク全体としての学習にどのように寄与しているのかを解明する。
- (5) 全脳での領野レベルでの光抑制の方法の開発、領野内の細胞集団の光活性化
細胞集団の活動と知覚・学習の因果関係を検証するために、光抑制と光活性化の二つの方法を解発する。
- (6) 高次視覚野における細胞集団の活動と知覚・学習の因果関係の検証
- (5)で開発した2つの方法を用いて、細胞集団の活動と知覚の因果関係を検証する。

【期待される成果と意義】

高次視覚野の個々の神経細胞がどのような情報の入力を受け、それを組み合わせて、複雑な情報を出力しているのか、さらにシナプス可塑性の学習則が解明される。大脳皮質の情報処理と情報についての学習則の解明は、人工知能の新規アルゴリズム開発にもつながると期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ukita J, Yoshida T, Ohki K. Characterisation of nonlinear receptive fields of visual neurons by convolutional neural network. *Sci Rep.* 2019 Mar 7;9(1):3791.
- Yoshida T, Ohki K. Robust representation of natural images by sparse and variable population of active neurons in visual cortex. *bioRxiv* 300863.

【研究期間と研究経費】

令和元年度－令和5年度
156,200 千円

【ホームページ等】

<https://physiol1.m.u-tokyo.ac.jp/ern24596/>



研究課題名 脊椎動物の季節適応機構の解明とその応用

名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授

よしむら たかし
吉村 崇

研究課題番号：19H05643 研究者番号：40291413

キーワード：光周性、季節適応、メダカ、ケミカルゲノミクス

【研究の背景・目的】

日長、温度、降水量など、生物をとりまく環境は季節に応じて変化する。毎年繰り返される厳しい環境の季節変化に適応するために、生物は外界の変化を感知し、繁殖、渡り、冬眠などの生理機能や行動を制御している。アリストテレスは著書「動物誌」の中で、様々な動物の行動の季節変化を詳細に記述していたが、カレンダーを持たない動物が日長と温度の季節変化を感知する仕組みは未解明である。さらに身体の様々な生理機能には年周変動がみられるが、この年周リズムを駆動する仕組みも明らかにされていない。

また高緯度地方では10人に1人が冬季にうつ病に罹患することから大きな社会問題となっている。冬季うつ病の典型的な症状として、気分の落ち込み、社会性の低下（ひきこもり）、疲労感、食欲の変化、性欲の低下、睡眠・概日リズムの異常などがあるが、これらの表現型は季節繁殖や冬眠のそれと類似しているため、古くから冬季うつ病は季節繁殖や冬眠の名残りであると指摘されてきたが、発症機序は不明である。

本研究では洗練された季節応答性を示すだけでなく、生息地域の緯度によって遺伝的に異なる季節適応能を示すメダカをモデルとすることで、動物の季節適応の遺伝基盤を解明する。また、摂食、代謝、繁殖活動などの生理機能や行動の年周リズムを支える分子基盤を明らかにする。さらにケミカルゲノミクスのアプローチから、うつ様行動など冬季の機能低下の仕組みを解明するとともに、それらを克服する分子を開発することを目的とする。

【研究の方法】

高緯度と低緯度に由来するメダカでは日長や温度を感知する仕組みが遺伝的に異なることを見出している。そこでそれらの違いを制御する遺伝基盤を明らかにすることで、動物が日長と温度の変化を感知して、季節の変化に適応する仕組みを明らかにする。

また屋外の自然条件下で飼育したメダカから2年間にわたって採材した時系列試料を用いてRNA-seq解析を行った結果、多数の遺伝子の発現が年周リズムを示すことを見出している。そこで様々な生理機能の年周リズムを駆動する網羅的遺伝子発現地図を明らかにし、季節適応の分子基盤を明らかにする。

さらに冬になるとメダカは社会性が低下するとともに不安様行動を示し、様々な生理機能の機能低下を示した。そこでケミカルゲノミクスのアプローチから、冬季の機能低下の発現機序を明らかにすると

ともに、季節適応を制御する分子を開発する。

【期待される成果と意義】

本研究により、動物が日長や温度の季節変化を感知する遺伝基盤が解明されることが期待される。また季節によってダイナミックに変化する様々な生理機能や行動の分子基盤の解明が期待できる。さらに冬季に低下する様々な生理機能を改善する分子の開発が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Shimmura T, et al., Dynamic plasticity in phototransduction regulates seasonal changes in color perception. *Nature Communications* 8, 412 (2017)
- Tamai TK, et al., Identification of circadian clock modulators from existing drugs. *EMBO Molecular Medicine* 10, e8724 (2018)
- Nakayama T et al., Seasonal regulation of the lncRNA *LDAIR* modulates self-protective behaviors during the breeding season. *Nature Ecology & Evolution* 3, 845-852 (2019)

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
153,500千円

【ホームページ等】

<https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~aphysiol/>



図1 洗練された季節適応能力を持つメダカ



研究課題名 光のリアルタイム時空間操作による行動制御機構の解明

名古屋大学・大学院理学研究科・教授 もり いくえ
森 郁恵

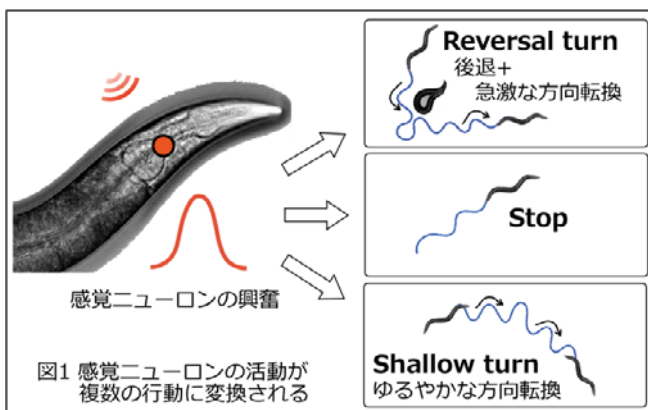
研究課題番号：19H05644 研究者番号：90219999

キーワード：神経生物、情報処理、行動

【研究の背景・目的】

脳はしばしばコンピュータと比較されますが、脳が行う計算はコンピュータと比べてはるかに柔軟で複雑だと考えられます。面白いことに、脳で行われる計算は完全な再現性を持たず、たとえ同じ刺激を受けたとしても、行動は個体や試行ごとにばらつきます。この「行動のばらつき」は、生物が不確実な環境で生存していくために重要な役割を果たしていると考えられますが、その神経メカニズムは依然として明らかにされていません。

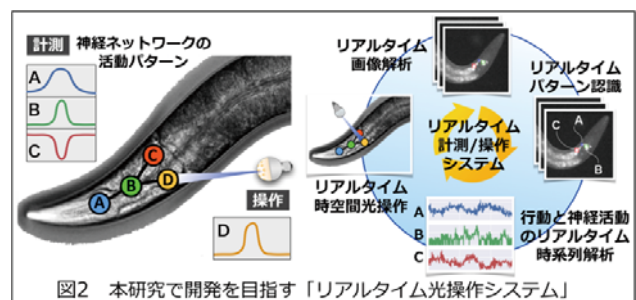
我々は最近、線虫 *C. elegans* を用いた光遺伝学的実験から、温度感覚ニューロンを興奮させると、ばらつきのある多様な行動が出力されることを発見しました。そこで、神経回路と行動を詳細に解析したところ、この温度感覚ニューロンは、異なる神経ネットワークを介して複数の行動を出力することに関与しており、これらの神経ネットワーク内には、刺激がない状況でも自発的に活動するニューロンが含まれることがわかりました。これらの結果は「感覚ニューロンの興奮や抑制が、神経系の動的な内部状態に依存して処理され、複数の行動出力に変換されている」ことを示唆します。本研究では、この仮説を検証し、行動のばらつきをもたらす神経メカニズムを明らかにすることを目的とします。



【研究の方法】

線虫 *C. elegans* の神経系を構成する302個のニューロンは個体差がなく、すべて同定可能であることから、神経活動の計測と操作を単一ニューロンレベルで行うことができます。本研究では、自由に行動する線虫を顕微鏡下で追尾しながら、カルシウムセン

サーによる神経活動のイメージングと光遺伝学による神経活動の操作を行います。そして、神経ネットワークの活動を計測しながら、その活動状態に応じて特定の感覚ニューロンの光操作を行う「リアルタイム光操作技術」の開発を目指します。これらの挑戦的な研究を通じて、単一の感覚ニューロンの活動が、他のニューロン群の動的な状態に依存して、複数の異なる行動出力に変換されるまでの一連のロジックを明らかにします。



【期待される成果と意義】

同一の刺激に対して応答がばらつく現象は、コンピュータとは一線を画す生物特有の計算様式によるものです。本研究で生物がもつ一見曖昧な情報処理のプロセスとロジックを明らかにすることは、脳神経科学にパラダイムシフトをもたらすと期待されます。また、本研究で得られた知見は、ソフトコンピューティングの発展に貢献できる可能性も高いと考えられます。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

[1] Muneki Ikeda, Shunji Nakano, Andrew C. Giles, Wagner S. Costa, Alexander Gottschalk and Ikue Mori, "Circuit Degeneracy Facilitates Robustness and Flexibility of Navigation Behavior in *C. elegans*", *bioRxiv* 385468 (2018).

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
121,700千円

【ホームページ等】

<https://nsi.bio.nagoya-u.ac.jp/en/>
<http://elegans.bio.nagoya-u.ac.jp/~lab/index.html>



研究課題名 マルチスケール分子動力学シミュレーションによる細胞内分子動態の解明

理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員

すぎた ゆうじ
杉田 有治

研究課題番号：19H05645 研究者番号：80311190

キーワード：マルチスケールシミュレーション、細胞内環境、液液相分離、蛋白質構造柔軟性、酵素反応

【研究の背景・目的】

タンパク質などの生体高分子は細胞内において高濃度で混み合っている。この環境において非特異的な分子間相互作用が多く、細胞機能に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。

この研究では、我々は混み合った細胞環境における特異的・非特異的な分子間相互作用や生体分子ダイナミクスを研究する。この目的のため、我々は粗視化分子モデル、全原子モデル、QM/MM モデルを組み合わせたマルチスケール分子動力学シミュレーション法を開発する。異なるスケールのシミュレーションは情報科学的な手法で連結する。

【研究の方法】

マルチスケールシミュレーション手法は、GENESIS 分子動力学ソフトウェア上で開発し、新しいバージョンに導入する。GENESIS はスーパーコンピュータ「京」や「富岳」などで大規模な全原子分子動力学シミュレーションを実行するために開発されてきた。

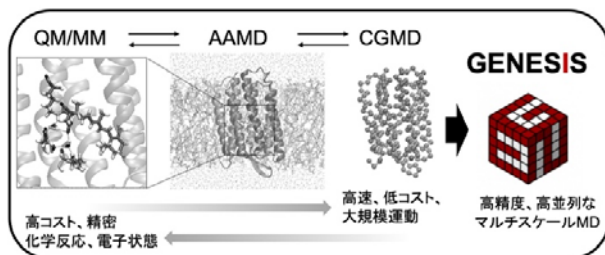


図1 マルチスケールシミュレーション

この研究では、主に粗視化シミュレーションとQM/MM シミュレーションの開発を行う。階層連結を行うためには、機械学習やベイズの定理など情報科学の手法を用いる。

ここで開発した手法を用いて、主に二つの生物学的課題に適用する。まず、最初の課題は、信号伝達経路に存在するタンパク質が引き起こす液液相分離である。我々は特に、タンパク質の構造柔軟性と安定性が液液相分離形成に果たす役割を理解するために、マルチスケール分子動力学シミュレーション、溶液 NMR、in-cell NMR を組み合わせた研究を実施する。このようにしてシミュレーション結果を実験的に検証することで、方法やモデルの信頼性を高めていく。

次の課題は、酵素反応における細胞環境の役割である。酵素は細胞内で生体化学反応を触媒する。触媒反応以前に、基質と酵素の結合が必要であり、この過程は酵素の周囲の環境の影響を受けるとされる。まず研究対象として tryptophan synthase による基質チャネリングという現象に着目して、全原子分子動力学と QM/MM 計算を行い、実験結果と比較する。

【期待される成果と意義】

開発される手法は独自性が高いだけでなく多くのユーザーに使いやすいものである。GENESIS は GPLv2 ライセンスのもとでフリーソフトウェアとして公開しており、開発した機能は新しいバージョンに導入して公開する。また、マルチスケールシミュレーションは「富岳」や GPU クラスタなどの新しい計算環境で利用できる。

細胞内で生じる生体反応を理解するために、基質結合、タンパク質間あるいはタンパク質基質間相互作用、酵素反応などは基本的な要素である。この研究から、我々は詳細な分子機構を解明するだけでなく、このような複雑な反応を解析する研究手法自身を開拓し、計算科学と実験科学の新しい共同研究を提案していく。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yu, I. et al., Biomolecular interactions modulate macromolecular structure and dynamics in atomistic model of a bacterial cytoplasm. *eLife* **5**, e19274 (2016).
- Sakakibara, D. et al., Protein structure determination in living cells by in-cell NMR spectroscopy. *Nature* **458**, 102-105 (2009).

【研究期間と研究経費】

令和元年度—令和5年度
152,400 千円

【ホームページ等】

<http://www2.riken.jp/TMS2012/tms/ja/index.html>
sugita@riken.jp

【基盤研究(S)】

大区分G



研究課題名 記憶の動態を明らかにする

理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー

トーマス マックヒュー
Thomas McHugh

研究課題番号：19H05646 研究者番号：50553731

キーワード：海馬、皮質、記憶、神経振動

【研究の背景・目的】

脳の中では情報は神経細胞のスパイクによって伝達され、このスパイクが時空間的に組織化されることで脳は計算をし、記憶を実現しています。この組織的な活動はリズムカルな神経振動(oscillation)と呼ばれ、脳内で神経細胞同士がコミュニケーションをとるための普遍的なメカニズムです。本研究で私たちは、記憶をコントロール・解読した近年の研究をさらに発展させ、海馬と皮質の神経回路において記憶に必要な情報が神経振動によってどのように組織化されるのか、また脳の機能不全や神経疾患によって時空間的に組織化された情報伝達がどのように変化するかを調べます。具体的には、光遺伝学と in vivo 電気生理学および計算解析技術を駆使して、以下の普遍的な問いに取り組みます。

- 無数にある神経細胞の中から記憶を保存する神経細胞がどのように選ばれるのか？
- 選ばれた神経細胞はどのように接続し合っているのか？またそれは時間や経験とともにどのように変化するか？
- 記憶の固定や想起に、これらの神経細胞はどう関わるのか？
- 神経細胞の同調的な活動を人工的に起こすことで、加齢や疾患による記憶障害を治療することが出来るか？

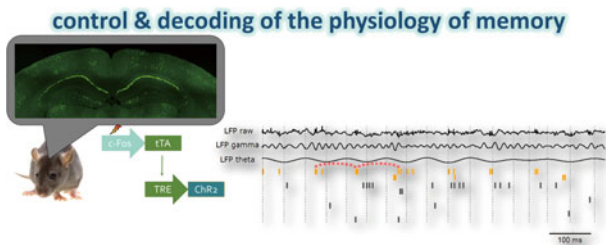


図 1

【研究の方法】

私たちは近年、専門である電気生理学と記憶エンゲラムの標識という最初期遺伝子および光遺伝学を駆使した最新の技術を組み合わせ、任意の記憶の記録に関わった神経細胞を標識、同定、操作しました(図1)。この技術を発展させ、海馬や皮質の複数部位から神経活動を同時記録し、記憶の固定および想

起時の脳領域間相互作用を解析します。さらに記憶に関わる神経細胞に見られる生理学的特質を同定することで、光遺伝学的操作無しでも生理学的な活動データのみから記憶の痕跡を同定するアルゴリズムを開発します。この取り組みから、生理学的な性質に基づいて記憶の年齢や質を評価するモデルを生成し(図2)、神経疾患患者の脳において神経活動の時空間的な組織化がどのように記憶能力の改善に繋がるのか、そのメカニズムのより深い理解をもたらすことが期待されます。

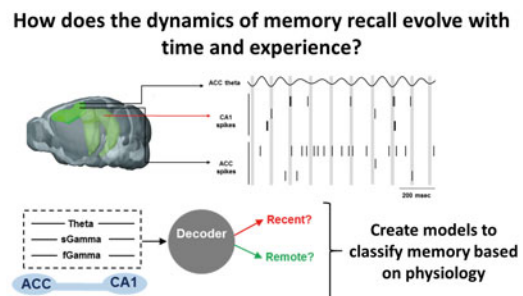


図 2

【期待される成果と意義】

本研究計画は、任意の記憶の記録・固定・想起における情報(スパイク)と神経振動それぞれの役割を明らかにするものであり、まさにそうしたアプローチを専門とする私たちは本研究を遂行する上で最も適したチームであると言えます。本研究成果は、神経動態の異常により引き起こされる様々な神経疾患の治療へと繋がるのが期待されます。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

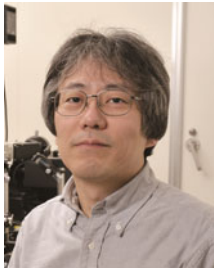
Tanaka et al (2018). Science, 361(6400):392-397.
Middleton et al (2018). Nature Neuroscience, 21(7):996-1003.
Middleton and McHugh (2016). Nature Neuroscience, 19(7): 945-951.

【研究期間と研究経費】

令和元年度ー令和5年度
127,900 千円

【ホームページ等】

<http://cbs.riken.jp/en/faculty/t.mchugh/>



研究課題名 細胞膜・膜脂質環境動態と共役した受容体機能制御の包括的理解

理学化学研究所・開拓研究本部・主任研究員 **さこう やすし**
佐甲 靖志

研究課題番号：19H05647 研究者番号：20215700

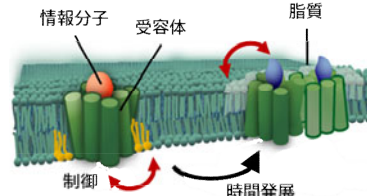
キーワード：受容体、1分子計測、細胞内情報伝達、細胞膜

【研究の背景・目的】

細胞と外界を区切る細胞膜では、脂質の2重層に膜蛋白質が埋めこまれている。様々な細胞膜蛋白質の中でも、膜受容体は外界からの信号を受け取り、処理して細胞内へ伝える重要な役割を果たす。

細胞膜は2次元の流体で、数百の脂質分子種が不均一かつ動的に集合状態を変えながら存在している。膜構造や特定脂質との相互作用は膜受容体の機能を制御し、逆に膜受容体は機能発現と共に近傍の脂質・膜環境を変化させていることが分かってきた。この遷移的な相互作用から、細胞膜が動的に自己組織化し情報処理機能が生まれると考えられる。

本研究は、最新の1分子計測法などを用いてヒトの主要な膜受容体のほぼ全ての分子種について近傍脂質を含めた機能・構造動態の計測・解析を行い、膜の自己組織化による機能制御機構を明らかにすることを目的とする。



【研究の方法】

我々は細胞膜上の受容体に蛍光標識を施し、1分子ごとの運動や会合状態、さらに細胞内外の分子との相互作用を可視化計測する方法を開発してきた。1分子計測法は従来の顕微鏡の分解能を越える分子集合体の構造観察や、精製した膜受容体と脂質で再構成した膜中での分子の構造変化・反応計測にも応用できる。これらの方法を使って研究を進める。

膜受容体蛋白質の中でも3量体G蛋白質共役型受容体(GPCR)と呼ばれる一群は、ヒトでは嗅覚受容体を除いても約300種類が知られ、最大の遺伝子群である。チロシンリン酸化酵素型受容体(RTK)はそれに次ぐ受容体群で約60種が知られている。本研究では、GPCR、RTKのほぼ全ての分子種について、近傍脂質を含めた動態・機能を比較して、情報伝達経路の分岐や、経路間の選択性、異なる受容体間の相互干渉などの分子機構を膜・脂質との動的相互作用という観点から整理し、一般論に到達することを目指す。

主要な研究項目は以下の4つである。

1. 膜受容体の細胞膜動態の網羅的な1分子計測

我々はいくつかの膜受容体の運動が複数の状態間を遷移しており、それぞれの状態が異なった機能と結びついていることを明らかにした。このような動態-機能関係の一般性を網羅的な計測により検証する。

2. 膜脂質と受容体の空間分布の超解像可視化

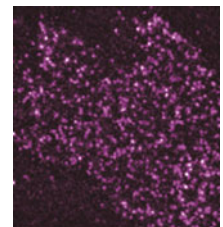
最近、特定脂質を認識する蛋白質標識が多数開発され、受容体と脂質の共局在を10 nmレベルで可視化することができるようになった。受容体の機能発現と近傍脂質の空間関係を細胞膜上で可視化する。

3. 膜受容体の境界脂質の分析

細胞膜から直径10 nmの円盤膜を切り出して行うことができる。特定受容体の近傍膜を集めて脂質組成と受容体機能によるその変化を分析する。

4. 再構成膜における膜受容体脂質制御の詳細解析

特定の脂質組成をもつ人工円盤膜に受容体を埋めこみ、1分子計測によって受容体の構造変化や蛋白質認識反応を計測する。



受容体の1分子計測

【期待される成果と意義】

本研究の特徴は、受容体が情報分子を受け取ってから細胞応答が起こるまでの遷移的な状況で、膜ダイナミクスがどのように変化し利用されているかを明らかにしようとする点にある。多種の受容体を比較計測し、一般論の確立を目指す。網羅的な比較は我々の最近の技術開発によって初めて可能になった。

GPCRやRTKは薬剤の主要な標的であり、医学・薬理学との関係も深い。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Yanagawa M, Hiroshima M, Togashi Y, Yamashita T, Shichida Y, Murata M, Ueda M, Sako Y. Single-molecule diffusion-based estimation of GPCR activity. *Sci. Sig.* 11, eaaa01917 (1-16) (2018)
- Hiroshima M, Pack C-g, Kaizu K, Takahashi K, Ueda M, Sako Y. Transient acceleration of epidermal growth factor receptor dynamics produces higher-order signaling clusters. *J. Mol. Biol.* 430, 1386-1401 (2018)

【研究期間と研究経費】

令和元年度-令和5年度
117,700千円

【ホームページ等】

<http://www2.riken.jp/cell-info/sako-lab@riken.jp>



研究課題名 糖アルコールリン酸修飾のバイオロジー

東京都健康長寿医療センター・

東京都健康長寿医療センター研究所・シニアフェロー

えんどう たまお
遠藤 玉夫

研究課題番号：19H05648 研究者番号：30168827

キーワード：糖鎖、糖アルコールリン酸、翻訳後修飾

【研究の背景・目的】

糖鎖は、細胞表面や細胞間に存在する多くの分子の機能制御を司る重要な翻訳後修飾体のひとつであり、分子間の相互作用や細胞間情報伝達などにおいて多様な生理機能を発揮する。我々は、哺乳類の糖鎖に糖アルコールリン酸（リビトールリン酸、グリセロールリン酸）という新たな翻訳後修飾体を発見した（文献 1,3）。さらにその修飾に関わる一連の酵素群を同定した。その結果、リビトールリン酸修飾の異常が先天性筋ジストロフィー症や滑脳症など重篤な疾患の原因となることが明らかとなった（文献 1,2）。

一般的に糖鎖は、単糖がグリコシド結合により繋がったものであるが、糖アルコールリン酸修飾は、リビトールあるいはグリセロールがリン酸を介して糖に結合するリン酸ジエステル結合である。こうした糖アルコールリン酸による修飾は、これまで細菌類の細胞壁成分としては知られていたが、哺乳類では初めての発見であった。細菌類とは異なる形で哺乳類に保存されており、しかも重篤な疾患に関わる修飾体として存在していたことは驚くべきことであった。しかし、哺乳類における糖アルコールリン酸の前駆体や代謝経路などの基礎的な情報やリン酸ジエステル結合を利用して糖鎖に結合するメリットなどは不明である。本研究では、新たな翻訳後修飾体としての糖アルコールリン酸の生物学的意義を確立することを目的とする。

【研究の方法】

本研究では、以下の5点に焦点を当て研究を推進する。

①物理化学的特性：糖アルコールリン酸を含むモデル糖鎖を有機化学的に合成し、物理化学的手法および計算科学を駆使し動的立体構造を解析する。

②修飾メカニズム：糖アルコールリン酸修飾に関わる酵素の構造生物学により修飾反応の分子メカニズムを解明する。

③代謝経路：糖アルコールリン酸の前駆体の生合成・代謝に関わる酵素を生化学的に同定する。

④修飾標的分子：抗体・レクチン様分子やケミカルバイオロジーにより糖アルコールリン酸修飾の特異的検出法を開発する。

⑤生物学的意義：遺伝子組み換えにより糖アルコールリン酸を欠損した細胞や動物を作製し、生物機能への影響や疾患との関連を解析する。

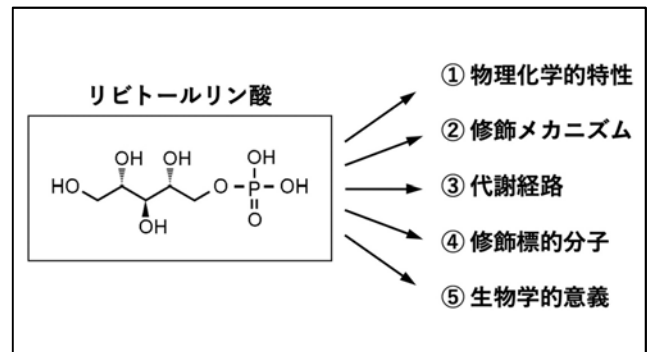


図 研究項目

【期待される成果と意義】

本研究により、哺乳類における新たな翻訳後修飾体である糖アルコールリン酸の生物学的意義を統合的・多階層的に明らかにし、翻訳後修飾の学術的理解を深め、基礎生物学分野の発展に貢献することが期待される。さらに、先天性筋ジストロフィー症という難病の克服に向けた基礎的知見が得られることで、病態解明や治療法開発などへの波及効果も得られ、社会的貢献も期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Kanagawa M. et al. (2016) Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep.*, 14, 2209-2223
2. Kuwabara N. et al (2016) Carbohydrate-binding domain of the POMGnT1 stem region modulates O-mannosylation sites of α -dystroglycan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 9280-9285
3. Imae R. et al. (2018) CDP-glycerol inhibits the synthesis of the functional O-mannosyl glycan of α -dystroglycan. *J. Biol. Chem.*, 293, 12186-12198

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度
135,000 千円

【ホームページ等】

<https://www.tmghig.jp/research/>