



研究領域名 **グリアデコーディング：脳-身体連関を規定するグリア情報の読み出しと理解**

東京大学・大学院医学系研究科・教授

おかべ しげお
岡部 繁男

領域番号： 20A301 研究者番号：60204012

【本研究領域の目的】

外界の影響により動物の体内環境は刻々と変化し、脳もその影響下にある。従来の脳科学は感覚器・運動器を介しての神経回路と外界との相互作用を重視してきた。一方で、代謝・循環・免疫などの体内環境と脳の相互作用の中心となるのはグリア細胞である。グリア細胞は神経回路と生体の内部環境の間に介在するインターフェースであり、両者の双方向性の相互作用を仲介している。またグリア細胞は脳実質内の神経回路に対して体内環境の情報を表現し、末梢臓器・組織に対しては逆に脳内環境の情報を伝達する。このようなグリア細胞が表現する情報を読み出すこと（デコーディング）ができれば、脳-身体連関の包括的な理解が可能となる。

本研究領域では従来の神経活動計測とは全く異なる計測手法や体内環境の専門家を呼び込み、グリア機能の解析技術の開発を通じてその包括的な読み出しを実現する。そのために次の三つの目標を設定する。

(1) 脳内のグリアと神経回路の間での情報処理を代謝・循環・免疫などの時空間的な動態とも関連させて理解する。

(2) 特にグリア由来のシグナルに注目して外部環境・内部環境・脳の間での多様な機能制御を解明する。

(3) グリア細胞の状態・機能・細胞間シグナル伝達を包括的に読み出す技術（デコーディング技術）を開発し、脳と身体の間での生体情報の統合の理解を目指す。

このような試みにより、グリア細胞の状態を読み出すことで脳-身体間の機能連関を解明し、従来の脳科学の枠に収まらない学問領域を形成する。

【本研究領域の内容】

以下の三つの研究項目を設定し、研究を実施する。

(A01) グリア・神経ネットワークの統合による脳機能発現

脳の発達過程でのグリアによる回路発達の制御機構、成熟脳でのグリアと血管によるエネルギー消費・代謝の制御機構、さらに、FRET バイオセンサーを活用したグリア細胞を含む細胞間での情報伝達の解析を実施する。これらの実験により、グリアと神経回路の機能統合のメカニズムを明らかにする。

(A02) グリアによる脳-身体連関の制御

末梢への侵害刺激の情報は複数の経路から脳に伝えられる。このような脳-身体連関では通常感覚器を介しての速い情報伝達とは異なった機構、特にグリア細胞や免疫細胞を介した機構が働いている。本

研究項目では末梢組織での免疫・炎症反応による脳機能の制御と全身臓器の機能への影響を解明する。

(A03) グリアによる脳-身体連関制御の包括的操作・解析

全脳レベルでの包括的なグリア機能の読み出しや操作を可能とする技術開発を行う。全脳レベルでのグリア細胞の置換技術の開発、組織透明化技術を用いた全脳での全細胞のイメージング手法をグリア機能の解析に応用する。また脳-身体連関に関するエクソソームによる遠距離での細胞間相互作用の役割を明らかにする。

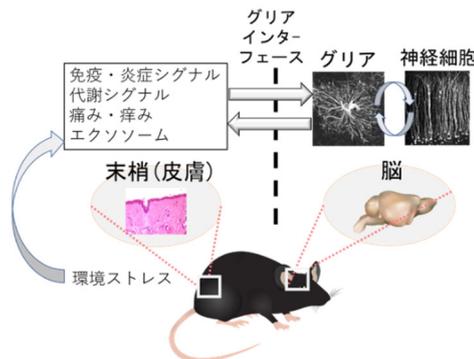


図1 脳-身体連関を制御するグリアインターフェース

【期待される成果と意義】

神経回路についての研究は米国や欧州の大型研究計画によって推進されているが、脳と体内環境を仲介するグリア研究においては組織的な研究開発はいまだ進んでいない。本研究領域によって脳と代謝・循環・免疫などの体内環境の間に介在するインターフェースとしてのグリア細胞の多様な機能が発見され、グリア細胞のコードする情報を読み出すための先進的な技術が開発されることが期待される。この研究領域で生み出されるグリアに関する新しいデータは従来の脳研究とは異なる新しい領域の開拓を実現する一方で、様々な精神・神経疾患の病態の解明にも役立つ情報を提供すると期待できる。

【キーワード】

脳身体連関：免疫や代謝において独立した臓器である脳が、末梢臓器との複雑な機能調節をすることにより個体として機能が維持・発揮される機構。

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度－6年度 1,222,400千円

【ホームページ等】

<http://gliadecode.com/>



研究領域名 不均一環境変動に対する植物のレジリエンスを支える
多層的情報統御の分子機構

京都大学・大学院理学研究科・教授

まつした ともなお
松下 智直

領域番号： 20A302 研究者番号：20464399

【本研究領域の目的】

植物は、芽生えたその地で刻々と変動する環境に晒さらされます。植物を取り巻く環境は土壌栄養や木もれ日のようにモザイク状の空間的不均一性を示し、また乾燥具合の変化のように不規則な時間的変動を伴います。さらに、実際の自然環境では、これらが複合的に変動することも少なくありません。このような環境を生き抜くために、植物は広いダイナミックレンジの環境変動を受け止め、それらに頑健かつ柔軟に適応するという、独自のレジリエンス機構を備えています。しかし、従来の研究は均一条件下での単一な環境応答の解析に留まり、本来の不均一かつ複合的な自然環境への多層的な適応機構を理解するには至っていません。とりわけ、不均一環境条件を扱って初めて見えてくる現象やそこで働く分子機構はほとんど未解明のままです。本研究領域では、時空間的に不均一な環境情報を統御する分子機構とそれを支えるプロテオーム多様化機構に焦点を当てることで植物の環境レジリエンスの本質を解明し、生物の環境適応研究に変革をもたらすことを目指します。

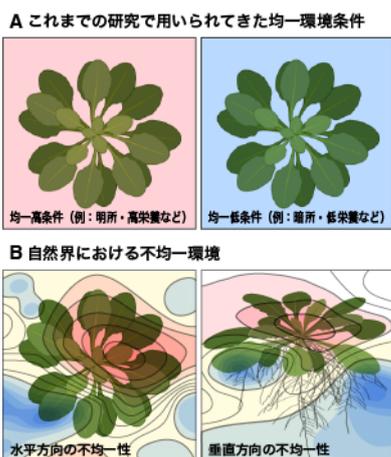


図1 従来の均一環境条件と自然界での不均一環境

【本研究領域の内容】

本研究領域では、不均一環境下において発揮される植物独自の頑健かつ柔軟でダイナミックな適応能力、すなわち環境レジリエンス機構の理解に向けて、これまでの均一環境での植物環境応答研究から一歩踏み出し、実際の自然環境で見られる①環境の空間的不均一性と、②不規則な経時変動、さらにこれらの時空間的に不均一な環境への適応能力を支える分子基盤として、③転写開始点変化を含めた多層的なプロテオーム多様化機構という、三つの独創的な視点

を導入することにより、植物の環境応答研究の方法や概念に変革をもたらすことを目指します。また、自然界で植物を取り巻く環境は、複数の不均一環境レイヤーが積み重なった状態であると考えられ、このような複雑な自然環境への応答の理解はこれまでほとんどなされてきませんでした。本研究領域では、それぞれ異なる環境刺激応答研究のスペシャリストが連携することで、様々な組合せの複合環境への応答機構の解明へと展開していきます。

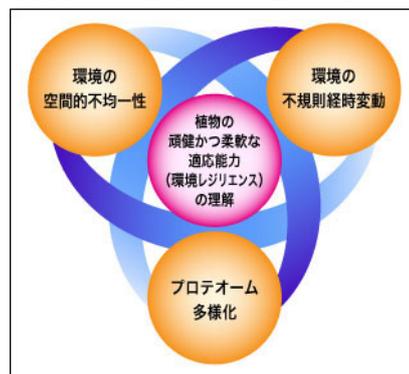


図2 本研究領域で導入する3つの独創的な視点

【期待される成果と意義】

植物の環境レジリエンスを支える分子機構を解明し、新たな研究潮流を生み出す概念の確立が期待されます。さらに、本研究領域を通じて、国際的に活躍する若手研究者の育成も進めていきます。また、将来的には、食糧・エネルギー問題解決への基盤技術構築に貢献する成果が生み出されることが期待されます。これらの研究は、生命の多様な環境情報統御システムの理解につながると考えられます。

【キーワード】

レジリエンス：一般に「絶えず変化する環境に対する、柔軟性と頑健性を兼ね備えたダイナミックな適応能力」のことを意味する。これはまさに、生存に適した環境を求めて移動する動物に対し、移動しないという戦略を選択した植物が見せる生き様そのものであると言える。

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度－6年度 1,204,200千円

【ホームページ等】

<https://plant-resilience.jp>
mat@gr.bot.kyoto-u.ac.jp



研究領域名 脳の若返りによる生涯可塑性誘導—iPlasticity—臨
期機構の解明と操作

東京大学・大学院医学系研究科・教授

かのう まさのぶ
狩野 方伸

領域番号： 20A303 研究者番号：40185963

【本研究領域の目的】

脳機能は生後発達期の経験に大きく影響される。それは、脳機能の基盤をなす神経回路が、生後発達期の特定の時期に外界からの刺激の影響を受けて、再編成されるためである。このような神経回路の可塑性が高い特定の時期を「臨界期 (critical period)」と呼ぶ (図1)。臨界期の経験が神経回路に刻み込まれ、一方、神経回路の可塑性は臨界期が過ぎると著しく低下するために、臨界期の影響は生涯残る。例えば、視覚野の臨界期に片目の視覚を剥奪するとその目は弱視になり、視力は回復しない。したがって、一旦終了した臨界期を大人の脳で再開することができれば、失われた神経機能の回復や新たな脳機能の獲得を促進することが期待できる。

最近、臨界期の時期を早めたり遅らせたりすることや、成熟動物において臨界期を再開できる可能性が示された (図1)。また、脳傷害の後の一定期間、神経回路の可塑性が上昇して機能回復が起きやすい、一種の臨界期が生ずる。本研究領域では、臨界期を、生涯にわたって生じ得る「神経回路の再編成と可塑性が亢進する時期」と捉え直し、臨界期のメカニズムを追及して脳と心の発達の理解を深め、臨界期への介入・操作法を開発して、「脳の若返り」による生涯可塑性誘導 (iPlasticity) の実現を目指す。

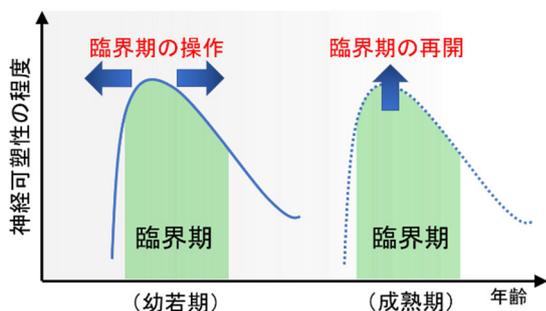


図1 臨界期とその操作・再開

【本研究領域の内容】

その目的達成に向けて、研究項目 A01「発達期の臨界期神経回路再編成のメカニズム」と、研究項目 A02「臨界期の操作・再開と脳傷害後の臨界期のメカニズム」を設定した。A01では、動物やヒトの乳幼児を対象にした独自のモデル実験系を用い、シナプス刈り込み (Synapse Pruning)、興奮性シナプスと抑制性シナプスの強さのバランス (E/I balance)、社会的相互作用 (Social Interaction) との関連に焦点を当てて臨界期のメカニズムを追及する。具体的には、狩野が発達期のマウスの小脳において、神経活動がシナプス刈り込みを制御するメカニズムの解

明とこれに関わる主要分子カスケードの同定を目指す。宮田は、発達期のマウスの視床における感覚経験に依存したシナプス刈り込みに関して、強化されるシナプスと刈り込まれるシナプスの違いを明らかにする。大木はマウスの一次視覚野と高次視覚野において、臨界期に神経細胞がその反応性の多様性を獲得するメカニズムを解明する。内ヶ島は樹状突起スパインの構造可塑性の分子動態の描出と解明を目指す。辻はヒトの乳幼児の母語獲得の臨界期に対して言語経験が与える影響について、定量的解析を行う。

A02では、臨界期の操作・再開と脳損傷からの回復の促進を目指す。ヘンシュは臨界期可塑性における、注意 (attention) や覚醒レベルの影響とそのメカニズムを解明し、成熟動物において臨界期の可塑性を再開する方策を開発する。金丸は臨界期において、ネットワークが注意状態を実現するような非線形ダイナミクスを獲得していくプロセスを数理的に追求する。高橋は脳卒中患者を対象に、縦断的に AMPA 受容体と GABA_A 受容体の脳内分布を PET imaging で測定して、E/I balance の変化を調べることにより、ヒトにおける脳損傷後の機能回復の臨界期の神経回路基盤を追求する。牛場はブレイン・マシン・インタフェースを亜急性期の脳卒中患者に適用し、機能代償回路の形成を促進することを目指す。

【期待される成果と意義】

様々なモデル実験系を用いて研究することで、臨界期の神経回路再編成のメカニズムの理解が格段に進展する。また、自閉スペクトラム症や統合失調症など、神経回路発達の障害が関係する精神神経疾患の病態の理解が進む。臨界期を操作・再開する方策を開発することで、弱視、聴覚障害、言語障害といった神経発達障害の新たな治療につながる可能性がある。特に効果的なリハビリテーションの方法と脳内の E/I balance の評価法の開発によって、脳卒中後の機能回復を飛躍的に促進することが期待できる。さらには、より良い教育や育児へ新たな示唆を与えることや、生体脳に近い新たな AI 開発への端緒を提供できる可能性がある。

【キーワード】

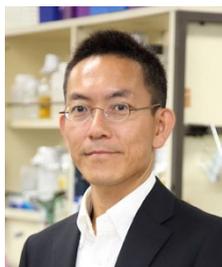
臨界期：神経結合の可塑性が著しく高く、外界からの影響によって神経回路の再編成が起こりやすい生後の限られた時期のこと

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度～6年度 1,247,500 千円

【ホームページ等】

<http://iplasticity.umin.jp/>
rinkaiki@m.u-tokyo.ac.jp



研究領域名 マルチファセット・プロテインズ：拡大し変容するタンパク質の世界

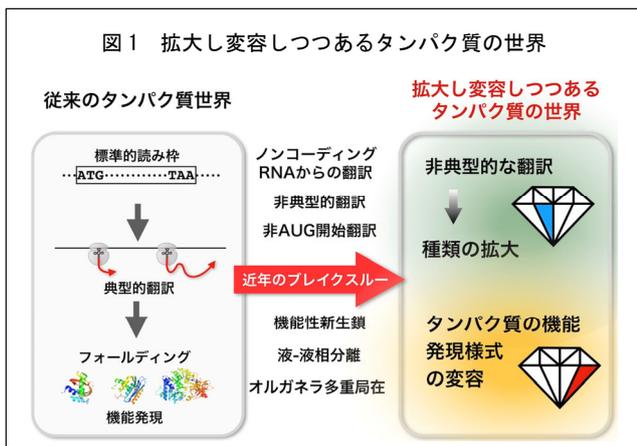
東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

たぐち ひでき
田口 英樹

領域番号： 20A304 研究者番号：40272710

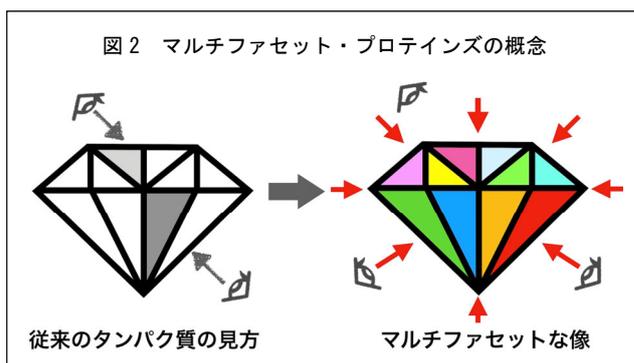
【本研究領域の目的】

ここ数年の間に従来のタンパク質像が大きく変革しつつある。これまでのタンパク質研究は、リボソームが mRNA 内の遺伝子読み枠（ORF）の開始コドンから終止コドンまでを翻訳し、完成したポリペプチド鎖が立体構造を形成して機能するという過程を前提としている。しかし、近年の様々な発見や技術革新によるブレイクスルーから、従来のタンパク質科学の常識が大きく揺らいでいる。例えば、翻訳は、想定されている遺伝子読み枠の開始コドン AUG から始まって淡々とアミノ酸を紡いで終止コドンで終わるだけではない。翻訳はしばしば AUG 以外から始まったり、翻訳伸長途中で止まったりする。質量分析に基づくプロテオミクス解析の技術革新などによってプロテオームを構成するタンパク質のレパートリーは増加の一途をたどっている。また、タンパク質はいつもフォールディングして機能するわけではないこと、特定の場所・特定の構造状態で機能を発揮するだけではないことも分かってきた（図 1）。さらに、こうした従来見過ごされていたタンパク質の世界が神経変性疾患など多くの病気に密接に関わる例が見いだされてきた。



このように、不変と考えられていた「タンパク質の世界」にはこれまで見えていなかった多くの面があり（multifaceted）、我々の認識する世界は拡大し変容しつつある。すなわち、タンパク質を真に理解するには、タンパク質の合成過程、種類、機能発現様式における従来の常識を疑い、これまで欠けていた新たな視点でタンパク質を見直す必要がある。

そこで本研究領域では、タンパク質の世界を多面的に、すなわちマルチファセットに捉え直すことで、従来のタンパク質に関する固定観念を刷新し、新たなパラダイムを構築することを目的とする（図 2）。



【本研究領域の内容】

目的達成のため、以下のような研究を推進する。

1. 非典型的な翻訳動態から産まれるタンパク質の普遍性とその機能
2. 未開拓プロテオームの探索と生理機能
3. 神経変性疾患に関与する非典型的な翻訳とその病態との関連
4. 細胞内タンパク質の機能発現様式
5. 新たな方法論の開発と応用

【期待される成果と意義】

本研究領域で実現するタンパク質研究のパラダイムシフトは基礎的な研究として大きなインパクトをもたらすが、それだけではない。あらゆる生命現象にタンパク質が関わることを考えれば、本研究領域によって新たな視点を導入されたタンパク質の世界はあらゆる生命科学全般へ大きな波及効果をもたらす。さらには、神経変性疾患の病態解明、疾患バイオマーカー、天然に存在しないタンパク質を合理的にデザインする人工タンパク質研究など医療・産業分野にもシームレスにつながり、飛躍的な発展をもたらすと期待される。

【キーワード】

非典型的な翻訳：遺伝子読み枠の開始コドンから始まって終止コドンで終わるだけではない翻訳全般。病気に関わるリピート関連非AUG依存性翻訳(RAN翻訳)も含む。

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度－6年度 1,211,200 千円

【ホームページ等】

<http://proteins.jp>



研究領域名 DNA の物性から理解するゲノムモダリティ

名古屋大学・大学院理学研究科・准教授

にしやま ともこ
西山 朋子

領域番号： 20A305 研究者番号：90615535

【本研究領域の目的】

DNA 二重らせんの提唱に始まり、ゲノム配列の解読、そしてゲノム編集技術の普及に至る現代のゲノム研究の潮流は、塩基配列情報の複製・分配・修復・組換えの仕組みや、ヒストン修飾を中心としたエピゲノム制御を軸に、ゲノムの情動的側面の制御をハイライトする形で展開されてきた。一方で、DNA のポリマーとしての物理的性質は、ゲノム上で引き起こされるあらゆる現象の基盤となる重要な要素であるにもかかわらず、その理解はほとんど進んでいない。本研究領域では、DNA の構造物性的側面に着目し、DNA 物性理解を通して、ゲノムの真の姿を明らかにすることを目指す。塩基配列情報、DNA 物性、その他の環境諸因子によって多元的に制御されるゲノムの構造や機能の様式を「ゲノムモダリティ (Genome modality)」と定義し、DNA 物性を含む複眼的な視点からゲノムモダリティを理解する。このため本研究領域では、生物学が扱うゲノム研究と、高分子物理学が扱う DNA 物性研究、理論物理研究が融合した新しい学術体系の構築を目指す。

【本研究領域の内容】

本研究領域では、ナノスケールの DNA・ヌクレオソームから、組織や個体にまで及ぶ幅広いスケールを研究対象とする (図 1)。ゲノムモダリティを制御する要因として、DNA の物性に加えて、核内や細胞内環境、広い意味でのタンパク質物性、液-液相分離を代表とする物理化学反応等を想定し、これらの要因がそれぞれのスケールでゲノムモダリティをどのように制御し、染色体やクロマチンの振る舞いを規定するのか、その制御がどのように細胞機能に直結し、その破綻が発生異常や疾患を引き起こすのかを、

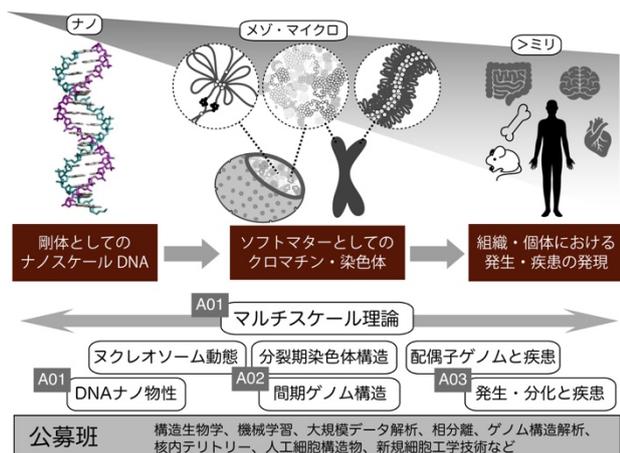


図1 本領域の研究構成

理論・計測・実験の再構成・ゲノミクス等の異なる手法を用いて解明していく。

本研究領域では、ゲノム構造の各階層に応じて三つの研究項目を設け、研究項目 A01「ゲノムモダリティの理論と基盤」では、高分子物理学に基づいたナノスケールゲノム構造形成原理の追求を行うとともに、周辺環境に応じた構造・機能制御原理を理解する。またナノスケールから高次ゲノム構造に至る各階層を理論的に連結するマルチスケール理論構築を行う。研究項目 A02「メゾスケールのゲノムモダリティ」では、ヌクレオソームや DNA ループ構造、クロマチンファイバー/ドメイン構造を含むメゾスケールのゲノム構造の形成・機能原理を DNA 物性的側面に着目して理解する。研究項目 A03「ゲノムモダリティの制御と疾患」では、疾患・生理現象に関連する染色体レベルのマクロスケールのゲノム構造に対して、物理学に基づく形成・機能原理の理解を行う。

【期待される成果と意義】

第一に、本研究領域でゲノム研究分野と高分子物理学研究分野の融合を加速させることにより、従来のゲノム研究では扱われなかった DNA 物性制御因子が新たにゲノム制御のアイコンとなり、DNA 物性を基盤としたゲノム制御の概念が確立される。第二に、本研究領域で得られた成果を集約する統合プラットフォーム「ゲノムモダリティ・スイート」を構築し、パブリックツールとして公開することにより、将来的には変異情報からゲノムの動態や疾患を予測できるツールの開発や、それを利用した疾患治療の可能性が期待される。第三に、本研究領域の推進により、生物・物理両分野に精通した若手研究者の育成が可能となる。新しい融合分野の若手研究者は今後の日本の科学技術の発展を担う重要な人材となることが期待される。

【キーワード】

ゲノムモダリティ：塩基配列情報、DNA 物性、その他の環境諸因子によって多元的に制御されるゲノムの構造や機能の様式

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度－6年度 1,140,400 千円

【ホームページ等】

<https://www.genome-modality.com>
nishiyama@bio.nagoya-u.ac.jp



研究領域名 素材によって変わる、『体』の建築工法

京都大学・大学院工学研究科・教授

いのうえ やすひろ
井上 康博

領域番号： 20A306 研究者番号：80442929

【本研究領域の目的】

家を建てる時、建材を何にするかが重要です。なぜなら、建材の物理的性質によって加工方法や組立て方法が選ばれ、それが最終的な家の形も決めるからです。この事情は、生物の形態形成にも当てはまります。体を構築・維持するには、細胞だけでは剛性が足りないため、サポート素材（カルシウム、コラーゲン、キチン等）が利用されます。このとき、細胞は、素材によって工法を選び、「体」を建築します（図1）。本研究領域では、「非細胞素材の加工」という新しいパラダイムを提示することで、形態形成の原理に挑みます。形態形成の本質を「体＝工作物、細胞＝作業員」と捉えることで、数理モデル化と大規模シミュレーションが容易になり、「マクロな形」と「細胞挙動」の関係が一気に明らかになると考えています。また、このパラダイムは「工業」そのものであるため、工業デザイン技術の生物への応用と、生物で得られた知見の産業応用が期待できます。



『棒』『面』の素材を加工、細胞はその作業員

図1 「形態形成＝非細胞素材の加工」と捉える

【本研究領域の内容】

本研究領域では、総括班の支援の下、三つの研究項目を推進します。

研究項目 A01 では、新たな原理の解明につながる可能性の高い実験系を持つ生物系の研究者から構成され、扱う現象は多様ですが、非細胞素材の加工の点から形態形成の原理に迫ります。研究項目 A02 では、体の形作りを素材の加工の点から数理モデル化・シミュレーションし、形態形成の原理に迫ります。研究項目 B01 では、素材や細胞に対する計測・操作技術の開発から領域研究を促進するとともに、生物の形態形成の原理を工学の理論構築や技術開発に応用します。特に、生物の形が作られる原理やプロセスに着目した新しい工学応用を目指します。

【期待される成果と意義】

「非細胞素材の加工」という新しいパラダイムから、形態形成を理解することにより、本研究領域で扱う対象を超えて、発生現象全般の理解が大きく変革されると期待しています。細胞の貢献は、体の一部とな

ることだけでなく、むしろ、サポート素材の加工、組立てを行う作業員として捉えられ、その挙動を分子レベルから理解することができるようになるでしょう。

また、本研究領域の特徴として、形態形成を素材の加工と規定したことで、工学との親和性が高いことが挙げられます。本研究領域では、発見した生物の原理の工学応用を探っていきます。オタマボヤのハウス形成に見られるような、3D構造をコンパクトな平面として製造・保存する原理は、建築や機械の新しい設計・製造技術につながると期待されます。カイメンの細胞作業員の挙動からは、分業体制で働く多数のドローンなどのシステムへ、新しい分散型制御理論の展開が期待できます。

さらに、本研究領域の研究は、幅広い分野間の連携により進みますので、基礎科学から応用までを俯瞰し、多様な観点で課題発見と解決ができる若手研究者の育成にもつながると期待します。

【キーワード】

サポート素材:形を保つために必要な素材。例えば、柔らかい団子をピラミッドのように積み上げても、自重で崩れてしまいます。串があれば、こんなタワーも作れます（図2）。このとき、形を作っているのは、サポート素材の串です。



図2 形を保っているのはサポート素材

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度－6年度 1,147,300千円

【ホームページ等】

<https://www.architect-bio.info>