



研究領域名 生体分子工学と低物理エネルギーロジスティクスの
融合による次世代非侵襲深部生体操作

東京大学・物性研究所・准教授

いのうえ けいいち
井上 圭一

領域番号：20B301 研究者番号：90467001

【本研究領域の目的】

本研究領域では従来の電気刺激、投薬、オプトジェネティクスなどを用いた生体操作法に代わる、光熱・超音波・磁気の三種類の低物理エネルギーが感知可能な新規分子ツール（レシーバ分子）開発と、最先端低物理エネルギーロジスティクス法による、新たな生体操作法の創出を目的とします。これにより生体内への器具の導入を必要としない、低侵襲かつ、深部組織を含めた細胞レベルでの部位特異的な生体操作に向けた学問領域の創成が期待されます。

【本研究領域の内容】

高等動物は体内にくまなく張り巡らされた神経ネットワークを持ち、なかでもヒトの脳は数百億もの神経細胞から成るといわれています。そしてこのネットワークが生み出す、高度な神経活動によって、私たちの感情や記憶、行動などが制御されています。これまでに電気刺激や形態観察、投薬刺激を用いた研究から、神経活動のメカニズムが分子レベルで明らかにされてきました。また近年、光依存的にイオンを輸送するタンパク質を用いたオプトジェネティクスの登場により、極めて高い時空間分解能で個々の回路の活動を操作し、より高次の神経活動の役割を調べる事が可能となりました。

このように神経生理学分野の研究は、新たな生体操作法の登場によって大きく発展した歴史を持っていますが、ヒトなどの大型の動物の個体深部に存在する神経回路を非侵襲的に操作することはまだ困難であり、神経ネットワークの完全な理解に向け大きな障害となっています。

そこで本研究領域では、従来の電気刺激、投薬、オプトジェネティクスなどを用いた生体操作法に代わる、生体への侵襲性がなく、深部組織まで届けることが容易な光熱・超音波・磁気の三種類の低物理エネルギーに着目することで、既存の手法では困難であった深部神経回路の非侵襲操作の実現を目指します。そのため、これら低物理エネルギーが感知可能な新規分子ツール（レシーバ分子）を開発し、遺伝学的にあらゆる細胞種に低物理エネルギー応答性を持たせることを可能にします。さらに低物理エネルギーによる生体操作を統合的に捉えた概念「低物理エネルギーロジスティクス」を提唱し、生体深部の任意の箇所へ多様な物理エネルギーを自在に届ける手法を確立します。これにより体内のレシーバ分子を高精度に操作し、神経活動の生理的役割やメカニズムを理解する新たな実験的研究手法を提案し、全脳や全身レベルの生体操作に立脚した新たな学問領域の創成を目指します。

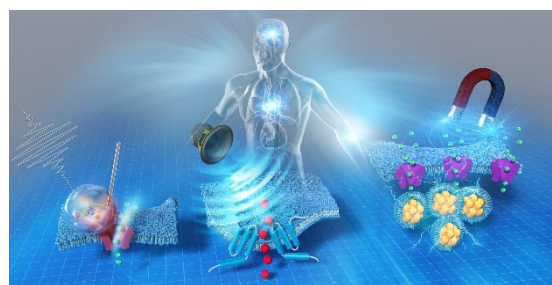


図 低エネルギー生体操作のイメージ図

【期待される成果と意義】

本研究領域では、独自コンセプトによる多数の分子システムの開発を行います。これにより、従来のタンパク質研究とは異なる観点から、外部刺激に対するタンパク質の応答と機能発現との関連について、多くの知見がもたらされます。またレシーバ分子を用いた生体操作という具体的なテーマのもと、物理エネルギーごとに細分化された知識と技術を体系化する試みは、各分野の最先端技術を他分野に応用する橋渡しのみならず、物理エネルギー技術の融合や新技術創出、物理エネルギーと生体の本質的な相互作用の理解を与えると期待されます。

その他、脳神経回路研究においても、自由行動下にあるマウスやサルなどの神経活動を、直接外部から操作できる、完全ストレスフリーな研究法の実現が可能となります。さらに将来的には本研究領域で開発する技術をヒトに対して応用することで、開頭や体内への器具導入手術の必要のない、極めて患者に負担の少ない治療法の創出につながると期待されます。

【キーワード】

レシーバ分子：本領域で新たに提案する光熱・超音波・磁気の三種類の低物理エネルギーを高感度に感知し、それに応じてイオンチャネルの開閉などを制御するアクティブな分子系
低物理エネルギーロジスティクス：レシーバ分子の操作のため、低物理エネルギーを体深部へ高効率・高精度・高時空間分解能で届けることを可能にする新たな物理概念と方法論

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度－4年度 121,900 千円

【ホームページ等】

<https://low-energy-manipulation.com/>
low-energy-manipulation@issp.u-tokyo.ac.jp

研究領域名 霊長類発生学研究の基盤構築



京都大学・白眉センター・特定准教授

なかむら ともり
中村 友紀

領域番号：20B302 研究者番号：90648429

【本研究領域の目的】

発生学とは、一つの受精卵から生物個体がどのようなメカニズムで構築されていくかを探求する学問である。ヒト胚は受精直後から発生を始めるが、ヒト胚発生の中でも着床直後は、ダイナミックな形態変化や原腸陥入、臓器原基形成といった“個”の起始に関わる重要な生命現象を開始する極めて根源的な時期である。にもかかわらず、母体が妊娠に気付かない時期であるため着床胚の採取が不可能なことから、さらに遺伝子改変研究も生命倫理議論が未成熟であることから、ヒト胚を用いた分子レベルでの知見はほぼない。モデル動物を用いた研究でも、主にマウスを用いた研究より顕著な成果が挙げられてきたが、近年の目覚ましい技術発展と知見の蓄積によりマウス-ヒトの種差が看過できないレベルに到達しつつある。またより近縁な非ヒト霊長類(non-human primate; NHP)においても、コストや長い世代時間、少ない産子数を始めとする様々な霊長類特異的な要因により、胚試料の採取は難しい。さらにメカニズム究明に必須である遺伝子改変動物の作出も、昨今の遺伝子編集技術をもってしても依然として困難であり、やはり包括的研究へのハードルは極めて高い。(図1)。

	マウス	非ヒト霊長類	ヒト
着床後胚試料	円筒型  採取可	胚盤構造  採取可能だが極めて困難	胚盤構造  採取不可
利用可能な着床後胚情報	形態情報 遺伝子発現情報 発生メカニズム	形態情報 遺伝子発現情報 のみ利用可能	100年前の 形態情報のみ 利用可能
発生工学技術	遺伝子工学 生殖工学 多種多様に利用可能	可能だが難あり 限定的 ↓ 分子レベル 限定的理解	生命倫理的議論 尽くされていない、 技術的にも難あり。 ↓ 分子レベル 不可能

図1. 霊長類着床後胚に関する発生学の現状

このように霊長類着床後の胚発生研究は、試料採取の困難さと分子レベルの究明実験の難しさにより長きにわたり進展がなく、100年ほど前に作成された組織学的試料による形態学的知見しかない。本研究領域では停滞した霊長類研究の現状を打開するため、NHPをモデルに霊長類発生研究の基盤創設を目指す。

【本研究領域の内容】

本研究領域では、我が国が誇る二種の NHP、カニ

クイザルとマーモセットを用いて、(A) 子宮内環境を含めた生理的発生現象を正確に再現した霊長類試験管内”疑似着床”胚発生モデル(ex vivo culture system)の構築と(B)霊長類のための革新的遺伝子工学技術の開発を行う。

(A)ではまず生理的発生条件の再構築に向けて、必要最小限の in vivo における胚発生の知見を取得する。そして性周期において成熟期に相当する機能的子宮内環境を再現し、試験管内にて霊長類胚着床モデルを構築する。そして(B)ではこれまでの受精卵に対する遺伝子改変法をベースに改良を行う方法と、遺伝子改変を施した ESC/iPSC を起点として機能的な生殖細胞を誘導するという幹細胞をベースとした方法の二つの方向から発生工学基盤の構築を目指す。

【期待される成果と意義】

我々が目指す霊長類胚の疑似着床モデルと新たな発生工学ツールが揃うことで、試験管内での経時的観察や遺伝子機能破壊実験等の介入実験など、他生物種で行われてきた伝統的な発生研究技法が現実的になり、分子レベルで霊長類胚発生の解明が可能になる。また疑似着床モデルのさらなる拡張により、これまで未知であった霊長類における臓器形成期の研究も、母体も含めた全ての関連細胞種が揃ったシステムとしての包括的研究が可能になると期待される。さらに NHP では in vivo 研究も不可能ではない。従って in vivo - ex vivo - in vitro を横断した研究展開が可能であり、霊長類着床後胚発生学を強力に推進することができるようになる。これらの目標が達成された暁には、霊長類発生学にパラダイムシフトを起こせるのではないかと期待している。

【キーワード】

実験可能な非ヒト霊長類；哺乳類サル目（霊長類）中でヒトを除いた生物種のうち、分子生物学的実験に用いることのできる霊長類。ヒトは霊長類の中でもオランウータン、ゴリラ、チンパンジーとともに大型類人猿(Great Apes)に含まれ、Great Apes は現在侵襲性のある研究に供与することが禁止されている。

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度－4年度 122,000 千円

【ホームページ等】

<https://www.primate-dev-biol.ashbi.kyoto-u.ac.jp/>



研究領域名 冬眠生物学～哺乳類の低代謝・低体温による生存戦略

北海道大学・低温科学研究所・教授

やまぐち よしふみ
山口 良文

領域番号：20B303 研究者番号：10447443

【本研究領域の目的】

哺乳類は内因性の熱産生能と恒温性を有し、寒冷下でも体温を 37°C 付近に維持し活動が可能である。一方で、寒冷に見舞われ食料が枯渇する冬季には、体熱産生のためのエネルギー不足が問題となる。この問題に対し、熱産生を放棄し基礎代謝を下げた低体温状態となり生き延びる現象が、哺乳類の冬眠・休眠である（図 1）。冬眠・休眠は一部の種のみが行うが、霊長類を含めた幅広い分類で観察されるため、哺乳類が普遍的に備える恒温性機構のわずかな変更で冬眠・休眠という特殊な代謝状態が誘導されるとも考えられる。しかし、冬眠・休眠の分子機構の解明は、冬眠動物における因果関係追求実験の困難さから、これまで進んでこなかった。本研究領域では、既存の冬眠研究の困難さを打破する技術を導入することで、その分子機構理解への突破口を創出する。

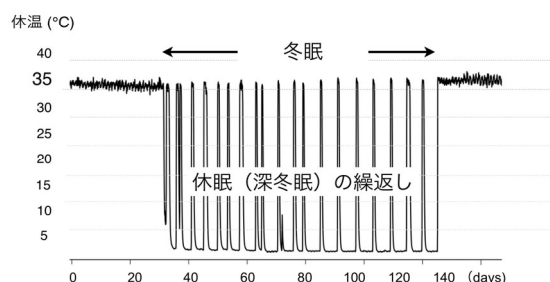


図 1. 哺乳類の冬眠・休眠

【本研究領域の内容】

冬眠動物の飼育、冬眠・休眠・冬眠様状態の誘導、温度受容体、概日時計、遺伝子改変動物作成、ライブイメージング等、独自の解析ノウハウと研究資源を

有する複数の計画研究が連帯して、冬眠・休眠の本質ともいえる能動的低代謝と低体温生理の発動を担う分子ネットワークに焦点を絞り、遺伝子機能・シグナル動態・膜分子動態等の観点から冬眠研究を行う。

領域では、革新性と創造性に富んだ研究会やシンポジウムの開催に尽力する。領域内および冬眠研究に興味を持つ分野外の研究者の理解の助けとなるウェブフォーラムを開設し、情報交換を促進する。

【期待される成果と意義】

長期間の低代謝・低体温状態は、ヒトやラットなどの非冬眠動物では細胞傷害や臓器障害を引き起こし致命的である。しかし、冬眠動物でそうした不具合は見られない。本研究領域は冬眠発動の分子機構に対して、解析の方法論と分子的な手がかりとを提供することでその解明への突破口を開くことで、いまだ黎明期の冬眠研究分野が大きく広がるだけでなく、幅広い分野への波及効果が期待される（図 2）。

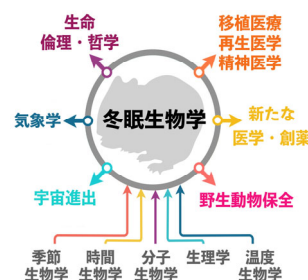


図 2. 期待される波及効果

【キーワード】

哺乳類の休眠(Torpor): 低温・飢餓といった極限環境下において、積極的に代謝を抑制する「能動的低代謝」により体熱産生に要するエネルギーを削減し、通常の恒温性から逸脱した低体温となった状態。

冬眠(Hibernation): 数日から数ヶ月にわたって休眠を繰り返し、冬季を生き延びる現象。

【領域設定期間と研究経費】

令和 2 年度－4 年度 122,100 千円

【ホームページ等】

<https://hibernationbiology.jp/>
bunbun@lowtem.hokudai.ac.jp

研究領域名 細胞内寄生性病原体の自己・非自己の境目を決める
PLAMP の創成



大阪大学・微生物病研究所・教授

やまもと まさひろ
山本 雅裕

領域番号：20B304 研究者番号：00444521

【本研究領域の目的】

ウイルス・細菌・寄生虫などの細胞内寄生性病原体の感染に対して、宿主には免疫系が備わっている。これら病原体に対して応答するのが自然免疫系や獲得免疫系である。これらの免疫系では宿主にはない病原体特有のパターンを「自己」と「非自己」の境界線としている。

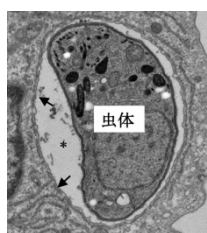


図1：感染細胞内で「寄生胞」(*)の中にあるトキソプラズマ原虫の電子顕微鏡写真。矢印が寄生胞膜。

一方、細胞内の病原体を直接攻撃するセルオートノマス免疫系では、「自己」と「非自己」を何が決定しているのかよく分かっていない。なぜなら、細胞内に侵入した病原体の多くが宿主細胞由来の膜に包まれて存在しており（図1）、『自己に由来する』膜構造を「非自己」と認識している。そこで我々は、この現象が病原体のライフサイクルによって細胞内に作り出された独特のパターンを『非自己』と認識したと考え、この非自己パターンをPLAMP (Pathogen Life cycle Associated Molecular Pattern)と名付けた。

本研究領域ではPLAMPの解析を通じて、自己・非自己の認識機構に新たな概念を作り出すことを目的とする。

【本研究領域の内容】

セルオートノマス免疫が標的とする「非自己」は元々「自己」に由来するものと考え『PLAMP』という概念を提唱した。一方、病原体には「非自己」を隠すために様々な病原因子を持ち、自身の生存にとって都合の良い環境を細胞内に作り出す。それゆえ、病原体が自身の生存のために細胞内に作り出す分子パターンも広義の『PLAMP』と位置づけられる。そこで、様々な病原体が織りなすPLAMPを実証する。なお、病原菌のPLAMPでは東京薬科大学の新崎博士が、ウイルスのPLAMPでは京都大学の橋口博士が本研究領域に参画する。

また、具体的な研究内容は以下の通りである。

山本)：細胞内寄生性原虫トキソプラズマ・マラリア原虫の非自己化過程のセルオートノマス免疫系による認識機構を様々な手法で解析し、細胞内寄生性病原体の自己・非自己の境目を決めるPLAMPとセルオートノマス免疫系の生理的な重要性を証明する。

新崎)：細胞内発症型細菌であるレジオネラの宿主細胞における生存機構を様々な多角的な手法により解析し、レジオネラによる宿主内自己化PLAMPの分子機構を明らかにする。

橋口)：ウイルス感染の細胞侵入（自己化）と出芽

（非自己化）によるPLAMP生成機構を多角的な手法で解析し、他の生命現象との関連も含めて、病原性ウイルスであるパラミクソ・コロナウイルスに対する病原性制御機構を解明する。

【期待される成果と意義】

本研究領域は、宿主側のセルオートノマス免疫系の解明を通じて、病原体と宿主間に存在する新規のPLAMPの同定と新規病原性メカニズムの解明が期待でき、宿主—病原体間の相互作用の理解が格段に発展することが期待される。さらに、ウイルス・細菌・寄生虫など感染症研究を多角的に推進することで、日本の感染症に対する基礎研究の大きな底上げができ、本邦の感染症分野の国際競争力強化と新型感染症の出現に備える体制構築が期待できる。

また感染免疫学のみならず、「自己」・「非自己」の境目決定に関わる膜融合/分裂は微生物から高等植物・生物まで生体恒常性維持・破綻において極めて重要な役割を果たしている。感染・受精/発生・細胞内外輸送・神経間伝達など非常に大きな生命領域を網羅する現象であり、本研究領域の成果は、生命科学全般に波及効果を持つと期待される。

【キーワード】

セルオートノマス免疫系：病原体が感染した細胞において、細胞内で積極的に病原体の増殖を止め、殺傷する免疫系。自然免疫系や獲得免疫系の活性により放出されたインターフェロンが感染細胞に作用することで強く誘導される。

PLAMP (Pathogen Life-cycle Associated Molecular Pattern)：自然免疫系が認識する非自己としての病原体特有のパターン (Pathogen Associated Molecular Pattern; PAMP) と異なり、病原体が感染した細胞内に作り出される宿主由来の非自己パターン。

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度—4年度 122,300 千円

【ホームページ等】

<http://plamp.biken.osaka-u.ac.jp/>
myamamoto@biken.osaka-u.ac.jp



研究領域名 クラスタ/ハブダイナミズムの決定剛軟因子

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー

むらやま まさのり
村山 正宜

領域番号：20B305 研究者番号：30578901

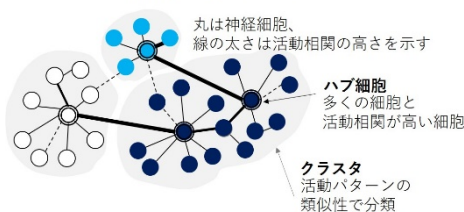
【本研究領域の目的】

脳の各領域において、機能的順位が高い細胞が存在し、これはハブ細胞であると考えられています。この細胞は多数の細胞に対して影響力を有することから脳領域間相互作用の効率化に関連していると考えられます。私たちは、脳機能発現の謎を解き明かすためには、ハブ細胞を軸とした脳領域間相互作用メカニズムの解明が必須であると考えます。この目的のためには、単一細胞レベルでの領野間活動の観察が必要ですが、技術的な限界によりそのような手法はこれまで存在していませんでした。本研究領域ではこれを可能とする独自開発した顕微鏡を用い、革新的な問い、すなわち、ハブ細胞が真に領野間情報伝達の効率化に関連するのか、どのような要因によってハブ細胞と運命づけられるのか、ハブたらしめる形態特徴(剛的特徴)と遺伝子発現特徴(軟的特徴)の解明を目指します。

【本研究領域の内容】

本研究領域では、広視野 2 光子顕微鏡を用いて、大規模神経活動記録を行います。統計解析により見出されるハブ細胞を決定する剛軟因子、すなわち神経細胞形態(剛)と遺伝子発現変動(軟)を多角的に探索し、脳機能の発現へのハブ細胞の寄与を明らかにするため、以下三つを領域達成目標とし、神経生理・統計物理・バイオインフォマティクス分野の密な連携により研究を推進していきます。

ニューロンをハブたらしめる要因の解明から
脳機能発現の謎に迫る



脳領域間の情報伝達はハブ細胞を介すと効率的になる？なぜ？
新規イメージングシステムを用いた広域・高密度な大規模神経活動記録によって多数のクラスタ/ハブ細胞を同定し、その特性(活動・形態・遺伝子)を解明する。

領域目標

①大規模データ対応クラスタ/ハブ同定アルゴリズム開発：[A] データ取得・ハブ細胞抑制による検証 [B] 神経ネットワーク・クラスタ構造とハブ細胞の推定

②ハブ細胞を規定する要因(形態・遺伝子)の多角的探索：[A] 剛軟因子を抽出する技術基盤開発 [B] ハブ

性決定要因の抽出と生物学的解釈

③疾患モデル応用に向けたトランスクリプトームファーストアプローチによるハブ細胞推定：[A] ハブ/非ハブ細胞分類器の構築 [B] 分類器によるハブ細胞増減疾患の探索

【期待される成果と意義】

精神疾患などに見られる脳機能の破綻の責任因子は未だ同定されておらず、発症機序が解明されていません。領域間コミュニケーションに関わるハブ細胞の決定因子が解明されれば、精神疾患において、ハブ細胞に着目した発症機序解明や新たな治療法の提案が可能となり、精神疾患の早期診断に役立てることが期待されます。また、これまで同定されていなかった精神疾患関連遺伝子群の発見にもつながると期待されます。本領域研究で得られた個々の遺伝子の分子実体を細やかに明らかにしていくという生化学的アプローチを含みます。新たに発見された遺伝子群の分子実態を生化学的に検証することで、これまで知られていなかったマーカー遺伝子の同定につながります。また本研究は、知覚・認知機能・記憶などの脳機能におけるハブ細胞の役目を探索する生理学的アプローチなども含むため、多くの分野の研究者の参画が期待できます。

【キーワード】

広視野 2 光子顕微鏡：生体内の神経活動を蛍光変化として捉える従来の 2 光子顕微鏡の視野は、0.5 x 0.5 mm² 程度でした。領域代表は、この視野を 36 倍まで拡大した広視野 2 光子顕微鏡を開発しています。この顕微鏡を用いることで、16,000 個程度の神経細胞から活動を記録することができます。この細胞数は、現時点では世界最大規模となります。この大規模な記録により、希少なハブ細胞を精度よく、多数記録することができ、細胞レベルでのネットワーク解析が可能になります。

【領域設定期間と研究経費】

令和 2 年度－4 年度 122,400 千円

【ホームページ等】

<https://cluster-hub-dynamism.com/>
https://twitter.com/ClusterHub_D



研究領域名 細胞運命操作による植物生殖システムの リモデリング

横浜市立大学・木原生物学研究所・助教

まるやま だいすけ
丸山 大輔

領域番号：20B306 研究者番号：80724111

【本研究領域の目的】

配偶子は受精によって次世代を作り出す半数体細胞であり、あらゆる生物はこの配偶子を経て新個体を生み出し繁殖する。動物では雌雄の配偶子である卵子と精子が対となって受精する。一方、被子植物では卵細胞と中央細胞という2種類の配偶子が、独立かつほぼ同時に受精する重複受精が起こる。この複数の配偶子による特有の生殖が可能なのは、オス・メスいずれもまず半数体の生殖組織（配偶体）が形成され、その一部が増殖・分化して配偶子が作られるためである。つまり、植物の生殖システムを理解するには、配偶子と、その機能を支える配偶体を含めた生殖組織全体で細胞の分裂や分化の仕組みを解明する必要がある。動物では幹細胞から精子や卵子の作出が可能となり、配偶子形成過程を *in vitro* で解析できるモデル系が確立している。本研究領域ではこのアプローチを植物の生殖組織へと適用し、配偶子を含む各細胞の細胞運命操作に挑むことで、配偶子を生み出す植物独自の原理の理解を目指す（図1）。

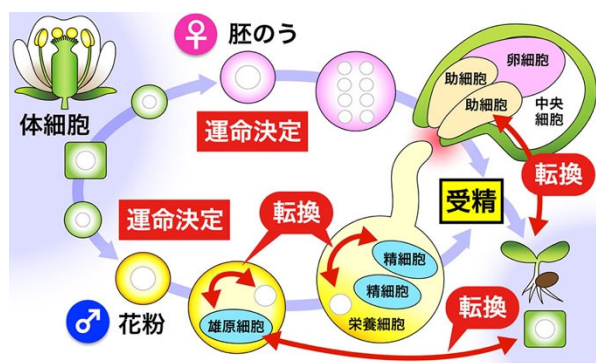


図1 被子植物の有性生殖過程と本領域の目的

【本研究領域の内容】

本研究領域では各計画研究において発見した因子や開発した技術、並びに生物材料を用い、それぞれが異なるアプローチで配偶体の細胞運命操作に挑戦する。山岡班では、体細胞にオス側の生殖細胞としてのアイデンティティを付与する bHLH 転写因子(BNB)の解析を中心に、ゼニゴケとシロイヌナズナという2つのモデル生物を駆使することで、体細胞から配偶子系列細胞を異所的に作り出す細胞運命の操作に挑む。オス側の生殖組織である花粉に注目する水多班では、ベンサミアナタバコをモデルに、遺伝子銃で遺伝子発現を誘導して、前駆細胞から花粉形成の一連の過程を継続観察するライブイメージング手法、さらに、種類別に分取した花粉細胞のオーム解析など、

花粉をターゲットとした独自性の高い技術を基盤とし、精細胞の形成時期や数の操作を試みる。丸山班では、メス側の生殖細胞に注目し、細胞融合によって引き起こされる、これまでにないタイプのプログラム細胞死を助細胞が示すことを発見。この助細胞のプログラム細胞死を抑制した上で、助細胞を体細胞である胚へと転換する現象の理解を目指す。

【期待される成果と意義】

本研究領域では配偶子形成のカギを握る因子を本来発現しない細胞で発現させることで、細胞の分化運命への影響を評価する。この異所的発現を用いる手法によって、従来の変異体解析では示すことが難しかった、特定の細胞を生殖細胞へ転換するための十分条件を明らかにできることが期待される。植物の生殖組織は、各細胞で特異的に発現する遺伝子が同定されつつあり、培養観察や一過的遺伝子発現など *in vitro* の解析系も確立されているため、1細胞を対象とした研究に優れている。このような利点を活かして配偶子を生み出す原理を理解し、さらに細胞の分化運命システムを自在に改変できれば、動物の配偶子形成誘導の成功が導いた生殖技術の変革を、植物育種分野にも起こす契機となる。

【キーワード】

- ・配偶体 減数分裂後の半数体細胞が分裂することで形成され、配偶子を形成する植物組織。二倍体の孢子体組織と対を成す。コケ類などの基部植物では孢子体よりも配偶体のほうが大きく、生活環の大半を占めている。陸上進化とともに雌雄の配偶体は小さくなり、被子植物ではわずかな細胞で構成される生殖に特化した組織となった。
- ・重複受精 被子植物のメス側の配偶体では卵細胞と中央細胞と呼ばれる形も役割も異なる2種類の配偶子が作られる。一方で、オス側の配偶体である花粉では2つの精細胞が作られる。これらの配偶子がほぼ同時に受精し、種子形成の起点となる現象が重複受精である。受精した卵細胞は次世代の植物体である胚を作り、受精した中央細胞は栄養組織である胚乳を形成する。

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度－4年度 106,100千円

【ホームページ等】

<https://www.remmod-reprod.com>
rprjim@yokohama-cu.ac.jp



研究領域名 翻訳速度調節機構を基盤とした パラメトリック生物学の創成

京都大学・大学院薬学研究科・教授

どい まさお
土居 雅夫

領域番号：20B307 研究者番号：20432578

【本研究領域の目的】

生物はゆるやかな変化に対応する能力として「パラメトリック型」分子機構を備えている。これは0か1のON/OFF制御ではなく、連続的な反応の「velocity」の変化が担う繊細な制御であり、これまでは往々にして見逃されてきた。本研究はパラメトリック生物学という新分野の中核として、現在刷新されつつある「翻訳速度の可変性」という概念に着目して翻訳パラメトリック生物学の創成を行う。物理化学から生理学まで大きな階層多様性を持つ4計画研究がそれぞれ翻訳速度の定量化・可視化を実現する新規技術を開発し、相互に活用することで翻訳速度を制御する未だ謎の分子機構を多面的な視点から明らかにし、生命の柔軟な機能制御に果たす役割を解明する。

【本研究領域の内容】

分子生物学により生体構成要素が同定され、オミックスによりそれらの量的変動が網羅される中、生命の“しなやかさ”の原理の背後にある生命機能のパラメトリック制御の謎が大きな課題として残されている。

自然環境の変化は天変地異でなければ通常連続的で穏やかであり、生物がそのような変化に適応する機構は、0か1のON/OFF制御ではなく、連続的に進む反応のvelocityの変化により担われる。これまでは急激な細胞状態の「リセット」応答が主に研究されてきたが、生命の真の理解のためにはパラメトリック制御を解明することが重要である。

今回我々はこの生命機能のパラメトリック制御の解明に向け、「翻訳」に注目する。

今回我々はこの生命機能のパラメトリック制御の解明に向け、「翻訳」に注目する。

分子生物学の黎明期から翻訳はベルトコンベヤーのような定常的製造装置であるという思い込みが世界的にも支配的であったが、現在そのような考え方が見直され始めている。次世代シーケンサーを用いた昨今の技術革新により、翻訳はむしろ細胞内外の状況に応じて速度を変えるダイナミックレンジの広い可変装置である可能性が浮上してきた。とりわけ、翻訳中のリボソームの数をリード数としてカウントするRibo-Seq法の登場と、RNAの化学修飾を同定する次世代シーケンサー技術、RNA-蛋白質集合体による液-液相分離に基づく翻訳制御や細胞内局

所制御という概念が、mRNAの制御を従来の「コピー数による制御」から翻訳速度の調節を介した「物理化学的なパラメトリック制御の場」へと変革させるデータをもたらしつつある。

このような現況において本研究領域ではパラメトリック制御の理解に向け次の4課題を行う：1) 翻訳速度制御を介した睡眠・代謝・体内時計のパラメトリック制御（京大・土居）、2) 新規Disome-Seq：パラメトリックナリボソーム渋滞の網羅的探索（理研・岩崎）、3) 細胞内局所パラメトリック翻訳における物理化学的調節機構の解明（阪大・原田/東大・岡部）、4) 柔軟な神経らしさを作り出すパラメトリック翻訳制御の解明（東大・池内）。翻訳速度の定量化・可視化を可能にする新技術を領域内で共同開発し、その基盤の上に立って上記の研究課題を4計画研究の協働連携体制によって実施する計画である。

【期待される成果と意義】

翻訳速度に可変性をもたらす細胞内機構の本態とそれを構成する複数の制御因子がわかり、生命機能のパラメトリック制御の一端が明らかになると期待される。翻訳は進化的に保存された高度システムであることから、本研究領域で得られる知見や解析技術は他の生命機構の理解にも活用できる可能性が高い。老化、がん、脳神経、免疫、組織再生、エネルギー代謝、さらには植物、菌類、細菌にまで広がる生物種を超えた生命機構の理解に貢献する可能性があると考えられる。

【キーワード】

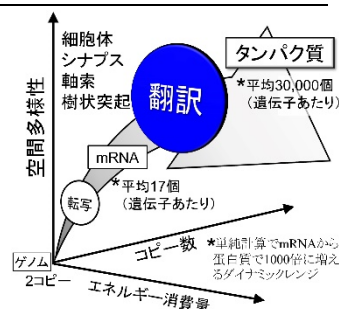
パラメトリック（parametric）：パラメトリック制御とは、連続的でゆるやかに変化する変化への生命機能のスピード調節による適応機構をさす。

【領域設定期間と研究経費】

令和2年度－4年度 122,000 千円

【ホームページ等】

<http://parametric-translation.pharm.kyoto-u.ac.jp/>
<https://www.youtube.com/channel/UCL7n9ND9qnpXL>
 CgVHGDpCyQ
 doimasao@pharm.kyoto-u.ac.jp





研究領域名 pH 応答生物学の創成

京都大学・白眉センター・特定准教授

たかはし のぶあき
高橋 重成

領域番号：20B308 研究者番号：70604635

【本研究領域の目的】

本研究領域では「pH 応答生物学の創成」を掲げ、生理・医学と海洋生物・進化研究から得られた知見を統合的かつ横断的に理解するという独創的発想の下、pH に対する「生物学的」理解に変革を起こす。すなわち、がん、発生、老化、海洋生物学、進化という学術変革領域研究ならではの非常にユニークな若手トップランナーを集結し、これまで十分に注目されてこなかった pH ストレス適応機構やシグナル因子としての pH（図 1）等、生物が進化上獲得した本質的機能を解明することで、エネルギー産生のための電気化学的駆動力や pH がきたす毒性・病態に留まっていた旧来の pH の概念を革新する。

pH ストレス適応機構 (A01, A02)

生体内 pH 場 (A03)

がん(A01)

サンゴ(A02)

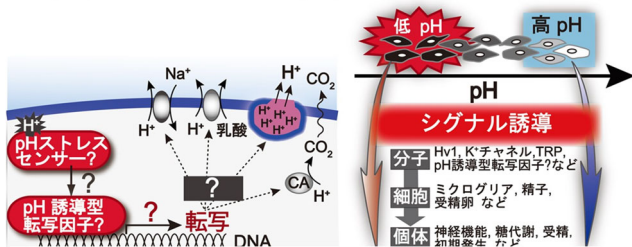


図 1. pH 応答生物学の重要課題

【本研究領域の内容】

本研究領域では、「pH 適応」と「シグナル因子としての pH」という、生物が進化の過程で獲得してきた生命基盤となる機能について、既存の学問分野の枠を超えて解明する。各計画研究（図 2）の達成目標は以下の通りである。

A01 班：高等生物における pH 応答/適応機構の解明
[高橋、船戸 (分担：圓岡)]

高等生物における pH 応答/適応機構について、強固な pH ストレス耐性を示す、がん細胞を起点に解明する。

A02 班：pH 耐性海洋生物群から迫る pH 適応獲得機構の解明
[栗原 (分担：久保田)]

CaCO₃ を骨格にする海洋生物は低 pH に対して脆弱である点、また我々の血液 pH は脊椎動物誕生時の海水と一致している点から、pH が局所的に低下しているパラオのサンゴや古代有孔虫という「pH 耐性モデル生物」を使用し、低 pH 耐性機構の探索を行う。

A03 班：シグナル因子としての生体内 pH 場の実証
[岡村 (分担：荻沼)]

生体内 pH 場がもたらすシグナル機構と生物学的意義の解明を行う。

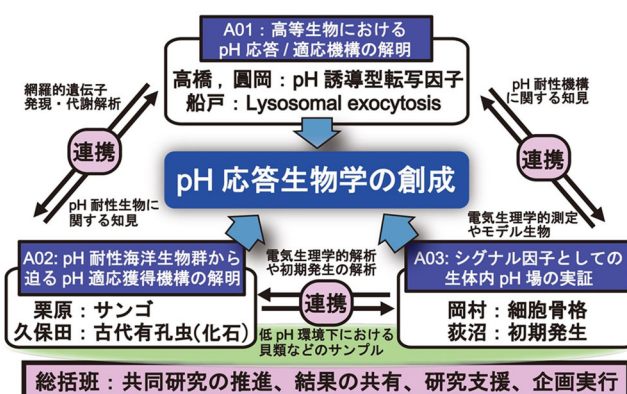


図 2. 領域の組織図

【期待される成果と意義】

(A) 基礎医学への波及効果

低酸素ストレスおよび酸化ストレスの感知・応答機構は、がん、血管新生、発生・幹細胞制御など様々な生命現象の根幹に関わっていることが明らかにされている（低酸素感知機構：2019 年ノーベル賞）。このように、pH 応答の分子機構が解明されれば、それを分子基盤として現代の学問の常識を超えた新規生命現象が見えてくるのは間違いない。

(B) 海洋酸性化問題への波及効果

化石燃料の使用に伴い、海洋 pH は今後 100 年で 0.4～0.6 低下すると予測されている。しかし、海洋酸性化が群集構造の改変や進化という生態系全体への影響を予測することは、現時点では困難である。本研究領域で得られる pH 変動に伴う CaCO₃ 生物の選択と進化の歴史、及び pH 適応機構という生物学的情報は、全く新しい切り口で生物と環境の共生・共進化を議論する第一歩になる。

【キーワード】

ストレス：一般社会においては「苦痛」や「苦悩」を意味する言葉であるが、生命科学においては「生体の恒常性を破綻しうる因子」として使われる。

【領域設定期間と研究経費】

令和 2 年度－4 年度 122,000 千円

【ホームページ等】

<https://www.ph-biology.net/>
takahashi@sbchem.kyoto-u.ac.jp