

研究領域「生命と化学」事後評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

近年、健康長寿社会の形成、食料の安定供給、生物を利用する産業の発展等に幅広く貢献する技術として、様々な生体分子に着目して生命現象を解明、応用する技術への期待がますます高まっています。これらの期待に応えるために、生命と化学の融合的な観点から、独創的なアイデアを持ち、次世代を担う多様な若手研究者を支援し輩出していくことが不可欠です。

本研究領域では、「生命と化学」における研究によって未来を切り拓く若手研究者を支援するとともに、新しい価値の創造につながる研究を推進します。具体的には、生体分子の観点から生命現象をとらえる生物学分野の研究や、化学的手法を用いて生命現象を解明・制御・応用する研究を含む幅広い専門分野において、新しい発想に基づいた挑戦的な研究構想を求めます。

研究推進においては、人材育成の観点を重視し異分野の若手研究者同士が交流し相互に触発する場を設けることで、未来に貢献する先端研究を推進する研究人材の育成や、将来の連携につながる研究者の人的ネットワーク構築をはかります。

2. 事後評価の概要

2-1. 評価の目的、方法、評価項目及び基準

「戦略的創造研究推進事業(先端的低炭素化開発を除く。)の実施に関する規則」における「第4章 事業の評価」の規定内容に沿って実施した。

2-2. 評価対象研究者及び研究課題

2021年度採択研究課題

(1) 余越 萌 (東京大学定量生命科学研究所 助教)

ゲノム構造化を司るインシュレーターの動的な転写制御機構の解明

2020年度採択研究課題

(1) 家田 直弥 (名古屋市立大学大学院薬学研究科 講師)

体外から血流を光で操る分子技術の構築

(2) 稲葉 央 (鳥取大学工学部 准教授)

タンパク質内包を基盤とした微小管の光制御による細胞操作

(3) 牛丸 理一郎 (東京大学大学院薬学系研究科 助教)

微生物農薬が生産する抗生物質の生合成機構に関する研究

(4) 木村 駿太 (宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所 特任助教)

多細胞性シアノバクテリアの細胞分化調節物質の探索

(5) 高橋 大輝 (東北大学大学院生命科学研究科 助教)

創薬展開を見据えた新たな方向性をもつオートファジー研究

(6) 友重 秀介 (東北大学大学院生命科学研究科 助教)

タンパク分解ツールボックスの確立

- (7) 野村 憲吾 (京都府立医科大学大学院医学研究科 助教)
食塩の美味しさを担う多細胞情報統合システムの解明
- (8) 福谷 洋介 (東京農工大学大学院工学研究院 助教)
共有結合修飾を伴う哺乳類嗅覚受容体の新規活性化機構
- (9) 本田 瑞季 (京都大学大学院医学研究科 特定助教)
化学的手法を用いて空間的な発現制御を解明する
- (10) 牧野 支保 (東京大学定量生命科学研究所 助教)
オートファジーによる選択的 mRNA 分解機構の解明
- (11) 松田 研一 (北海道大学大学院薬学研究院 講師)
短鎖環状ペプチドの酵素・生物合成
- (12) 森川 久未 (産業技術総合研究所生命工学領域 研究員)
光による胚発生の時空間制御技術の開発 - 1 細胞追跡と遺伝子操作
- (13) 森川 桃 (筑波大学医学医療系 国立大学法人筑波大学特別研究員)
神経難病における酸化ストレスの細胞間伝播機構の解明
- (14) 山岸 洋 (筑波大学数理物質系 助教)
細胞トラッキングのための生体適合性レーザー発振子の開発

2019年度採択研究課題

- (1) 金 水縁 (理化学研究所生命機能科学研究センター 研究員)
三次元光散乱顕微鏡による一分子プロテオミクス
- (2) 村田 慧 (東京大学生産技術研究所 助教)
有機金属フタロシアニン錯体の光線力学的効果に関する研究

(加速フェーズ課題)

2019年度採択研究課題

- (1) 相原 悠介 (名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 特任講師)
植物の特化代謝物による新規の翻訳後修飾機構
- (2) 黒田 浩介 (金沢大学理工研究域 准教授)
生命科学のためのジメチルスルホキシドを超えるUniversal solvent
- (3) 小松 直貴 (理化学研究所脳神経科学研究センター 研究員)
mTORC1活性動態の生物学的意義の解明
- (4) 中尾 章人 (京都大学大学院工学研究科 助教)

頸動脈小体における酸素センシング機構の解明

- (5) 堀 千明 (北海道大学大学院地球環境科学院 准教授)
炭素循環の先駆的分解者である腐朽菌の樹木分解機構の解明
- (6) 森廣 邦彦 (東京大学大学院工学系研究科 助教)
タンデムリピート長鎖DNAの細胞内化学構築
- (7) 渡邊 千穂 (広島大学大学院統合生命科学研究科 助教)
細胞モデルからみる疾病の時空間デザイン

2-3. 事後評価の実施時期

- ・2022年12月～2023年2月 各研究者からの研究報告書に基づき査読評価
 - ・2023年1月18日(水) 事後評価会開催
- ※早期終了課題は査読評価のみ

2-4. 評価者

研究総括

袖岡 幹子 理化学研究所開拓研究本部 主任研究員

領域アドバイザー

浅見 忠男 東京大学大学院農学生命科学研究科 教授
荒井 緑 慶應義塾大学理工学部 教授
上杉 志成 京都大学化学研究所 教授
浦野 泰照 東京大学大学院薬学系研究科・医学系研究科 教授
島本 啓子 (公財) サントリー生命科学財団生物有機科学研究所 特任部長
杉本 直己 甲南大学先端生命工学研究所・大学院フロンティアサイエンス研究科 所長・教授
鈴木 蘭美 モデルナ・ジャパン株式会社 代表取締役社長
瀬原 淳子 京都大学医生物学研究所 名誉教授
竹山 春子 早稲田大学理工学術院 教授
富田 泰輔 東京大学大学院薬学系研究科 教授
永澤 秀子 岐阜薬科大学薬学部 教授
西山 真 東京大学大学院農学生命科学研究科 教授
深見 希代子 東京薬科大学 名誉教授・客員教授

外部評価者

該当なし

3. 総括総評

本研究領域では、生命と化学の融合的な観点から、新しい価値の創造につながる研究を推進することを目指して運営し、独創的なアイデアに基づき未来を切り拓く若手研究者を育成し、研究者としての個の確立と将来の連携の土台となる人的交流を支援しています。

ACT-X「生命と化学」研究領域では、本年度は第一期、二期生の課題(16名)、加速フェーズ課題(7名)、早期終了(1名)の事後評価を実施しました。加速フェーズ課題7課題は、1年間の延長期間を経て着実に成果をあげています。また、選考の結果7課題が2023年度に加速フェーズを実施することになりました。

本領域では、14人の領域アドバイザー・領域運営アドバイザーの先生方が、日常から担当研究

者のサポート役を担っており、毎年度8月～10月にオンラインまたはリアル実施でのサイトビジットや1月の領域会議で、研究進捗の確認と研究進展に向けたアドバイスなどを実施しています。今年度は、2023年1月にハイブリッド形式で3日間の領域会議を行いました。2019年に領域がスタートして以降、最大規模での開催で、研究者、領域アドバイザー・領域運営アドバイザーの7割強がリアル会場に参加し、リアル/リモートの参加形態の区別なく質の高い交流を実現できました。

また本領域の研究者は、領域会議等の行事以外にも日常的にチャットコミュニケーションツールの活用や自主開催のオンライン勉強会で、相互に情報交換し研究の幅を広げています。新しい試みとして、東京と名古屋の二拠点をオンラインで接続し、さきがけ「未来材料」領域と有志参加による研究交流会をハイブリッド形式で実施(2022年12月)するなど、他のプログラムとの交流も始まっています。今後も引き続き研究者による自発的な交流活動も支援していきます。

事後評価対象者は、研究実施期間2年半(加速フェーズ実施課題は3年半)の研究の成果を、73報(国際72報、国内1報)の論文として発表し、延べ11件のプレスリリースを実施しました。事後評価対象者のうち8名がACT-X研究期間中に昇任し、うち2名は独立研究者として自立するなど、それぞれ研究者としてのキャリアを築きつつあります。また、1名の研究者は、ACT-X研究課題の関連成果がもととなる大学発のスタートアップ起業にも貢献しています。さらに研究実施期間中に、さきがけに1名、創発的研究支援事業に1名採択されており、今後の活躍が期待されます。これらの結果は、ACT-X研究の実施を通じて、研究者それぞれが努力した結果であり、今後の研究の土台になるものと実感しています。

本領域を卒業する研究者も、領域で生まれた研究者ネットワークや知見を活用し、ますます研究が発展することを期待します。本領域での学術面での成果並びに若い研究者の成長が、今後の科学技術の発展の一助になると確信しています。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ゲノム構造化を司るインシュレーターの動的な転写制御機構の解明
2. 個人研究者名
余越 萌（東京大学 定量生命科学研究所 助教）
3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、ゲノムの構造変化が、転写のアウトプットに与える影響を個体レベルで可視化できる新たな定量的計測技術の開発に取り組み、ゲノムの三次元的な組織化を形成するメカニズムの解明を目指した。

その結果、MS2/PP7 多色ライブイメージングを用いて、ショウジョウバエゲノムに導入した人工遺伝子システムにおいて、挿入した2つのインシュレーターの相互作用によりループが形成されたことを示唆する転写アウトプットを確認した。さらに、インシュレーター配列の種類により配列特有の遺伝子発現パターンを示すことが明らかになり、配列の違いでループ形成能力が大きく異なる可能性が示唆された。

次に、インシュレーター結合タンパク質にも焦点を当て、ショウジョウバエの代表的な5種類のインシュレーター結合タンパク質を人工レポーター遺伝子に結合させたところ、特定のモチーフ配列をもつインシュレーター結合タンパク質が転写活性を制御していることを見出した。

今後、結合タンパク質の違いを考慮しつつ、ループ形成能力の詳細な定量解析を行うことで、これらの成果が、遺伝子発現におけるゲノム構造の重要性や因果関係の解明に大きく貢献することが期待できる。このように、短期間で良好な成果が得られたことは、研究者の力量を示すものとして評価できる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 体外から血流を光で操る分子技術の構築

2. 個人研究者名

家田 直弥 (名古屋市立大学 大学院薬学研究科 講師)

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、小分子を用いて生体内の血流を光によって制御できる系を構築することを目指し、循環器系疾患の治療や血流変化により誘発される現象の解析に応用することを目指した。

一酸化窒素 (NO) は血管内皮弛緩因子として機能することが知られている。可視光照射により NO を放出する独自の光制御 NO ドナーの開発に取り組み、ホスフィンやテルルを導入した新たな NO ドナー分子を創成した。また、添加剤やケージド基での NO 放出性制御にも取り組み、光誘起電子移動 (PeT : photoinduced electron transfer) をトリガーとする NO ケージドドナーでの放出効率の向上、放出化学種の解析などを達成した。

本 ACT-X 研究を通じて、眼や脳血管など疾患モデル系への適用などについて学内外の共同研究を積極的に展開し、in vivo 実験を加速させることで研究者としての飛躍につながっている。今後は、がんなどの部位特異的 NO ドナーの開発が期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： タンパク質内包を基盤とした微小管の光制御による細胞操作

2. 個人研究者名

稲葉 央（鳥取大学 工学部 准教授）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、微小管内部に結合する独自に開発したタウ由来ペプチド（TP）を用いて微小管内部にペプチドおよびタンパク質を導入し、光刺激で内壁への結合を制御することで、微小管の構造変化の機構理解と制御を目指した。その結果、四量体タンパク質 Azami-Green と TP を融合した TP-AG を微小管に結合させることで、様々な超構造体を形成することを発見した。更に、TP 末端に光アフィニティラベル化剤を導入し光刺激することで、共有結合による微小管構造の安定化にも成功した。この系を HepG2 細胞に適用し、正常機能を阻害して細胞死を誘導できることを明らかにしている。

加速フェーズでは、微小管構造のさらなる光制御に取り組み、細胞の形態や運動性への影響を検証するなど、微小管構造制御技術の深化を目指す。これらの研究は、微小管が関連する様々な疾患の理解や新たな治療法につながる基盤技術となることが期待される。研究者は、研究期間中に、JST 創発的研究支援事業に採択されており、個を確立していくことを期待している。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 微生物農薬が生産する抗生物質の生合成機構に関する研究

2. 個人研究者名

牛丸 理一郎（東京大学 大学院薬学系研究科 助教）

3. 事後評価結果

アグロバクテリウムは、独自の抗生物質を生産することから生物防除剤として広く利用されている。本 ACT-X 研究では、アグロバクテリア由来ヌクレオシド天然物のアグロシン 84 に着目し、その生合成酵素の触媒機能と反応メカニズムを同定し、生合成システムを利用した非天然型ヌクレオシド分子合成法の開発を目指した。その結果、NADPH 依存型還元酵素がアグロシン 84 の側鎖 2,3-ジヒドロキシ-4-ペンタンアミドの形成に関わっていることや、この側鎖のヌクレオシド骨格への連結反応に関わる酵素を推定できた。難易度が高い探索のため合成経路全体の解明には至っていないが、研究の方向性に間違いはなく、丁寧な解析は評価できる。アグロシン 84 が標的とするアミノアシル tRNA 合成酵素阻害剤の探索につながる研究であり、今後のブレイクスルーを期待している。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 多細胞性シアノバクテリアの細胞分化調節物質の探索

2. 個人研究者名

木村 駿太 (宇宙航空研究開発機構 宇宙科学研究所 特任助教)

3. 事後評価結果

細胞休眠メカニズムについての研究が世界的に遅れている中で、本 ACT-X 研究では、シアノバクテリアをモデル生物として、細胞分化の活性解析に基づいて休眠からの発芽を調整する分子の単離、同定を目指してきた。研究の結果、発芽促進活性と発芽抑制活性に関する化合物を単離、精製する方法を整え、活性画分を特定することができた。未経験であった物質探索の実験に挑戦し、単離の煩雑なステップを地道に重ねて候補物質を見出したことは評価できる。今後、構造決定を進めて独創的な成果を発表することで、新たなバイオロジーにつながることを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 創薬展開を見据えた新たな方向性をもつオートファジー研究

2. 個人研究者名

高橋 大輝 (東北大学 大学院生命科学研究科 助教)

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、研究代表者が開発したオートファジーを利用して細胞内の異常分子を選択的に排除する薬剤「AUTAC」の創薬への展開をめざし、AUTAC の作用機構の解明に取り組んだ。

その結果、新たなオートファジー制御起点として、有望な標的タンパク質を同定し、分解基質がこの標的タンパク質と結合すると液滴を形成することで分解過程が進むことを明らかにした。この結果を踏まえ、同定した標的タンパク質と基質の結合を媒介する薬剤が新たなオートファジー制御薬となることを提案し、医療応用に向けた検討として、多くの標的基質に対する有効なリガンドの設計・合成にも挑戦した。

加速フェーズでは、AUTAC ならびに本研究で同定された標的タンパク質により誘起されるオートファジーのメカニズム解明を更に進め、オートファジーの際に発生する相分離についても分子レベルでの解明に取り組む。これらの研究は、神経変性疾患などに有効な新たな創薬手法の確立に貢献することが期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： タンパク分解ツールボックスの確立

2. 個人研究者名

友重 秀介（東北大学 大学院生命科学研究科 助教）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、創薬手法として、新たなタンパク質分解経路や機構を利用する複数のタンパク質分解技術を開発し、標的タンパク質に合わせて最適なメカニズムのタンパク質分解薬を選択できるツールボックスを確立することを目指した。

オートファジーの一種で分子シャペロン Hsc70 により不要なタンパク質がリソソームへ輸送され分解される経路である CMA の誘導薬開発に取り組んだ結果、CMA とは異なる経路ではあるものの、リソソーム依存的に標的とした人工タンパク質 HaloTag の分解を誘導できた。また、ミトコンドリアや細菌が持つプロテアーゼ複合体 ClpP を用いたタンパク質分解の誘導技術の開発にも取り組み、標的タンパク質のリガンドと ClpP 活性化剤を連結した化合物を用いることで、*in vitro* で標的タンパク質の分解を誘導できた。今後は、ClpP 利用分解薬を創薬へ展開することや、リソソームを利用するタンパク質分解機序の解明が期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 食塩の美味しさを担う多細胞情報統合システムの解明
2. 個人研究者名
野村 憲吾（京都府立医科大学 大学院医学研究科 助教）
3. 事後評価結果

ヒトは塩味をおいしく感じることで塩分を摂取し生命に必要な NaCl を確保しているが、本 ACT-X 研究では、塩に対する味覚がナトリウムとクロライドそれぞれに対する情報統合で生まれるという仮説の検証を目指し、クロライドを感知する味蕾細胞の同定と、ナトリウムとクロライドの感知情報を脳内で情報処理する機構の解明を試みた。

ナトリウム感知細胞の神経伝達を担う機能を細胞特異的に欠損する遺伝子組み換えマウスを用いて、ナトリウムとクロライドの感知細胞はまったく別であるという非常に興味深い結果を見出した。また、塩味由来のおいしさを伝達する可能性がある神経回路を同定した。これまでの研究では、丹念な実験を積み重ねて塩味感知に関する発見の端緒を掴んでいると思われ、今後は味蕾におけるクロライド感知細胞を同定して、研究成果を展開することが期待できる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 共有結合修飾を伴う哺乳類嗅覚受容体の新規活性化機構
2. 個人研究者名
福谷 洋介（東京農工大学 大学院工学研究院 助教）
3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、哺乳類のニオイ分子センサーである嗅覚受容体とニオイ分子との相互作用、その活性化機構を解明することを目的とし、小さく扱いが難しいニオイ分子と嗅覚受容体の相互作用について多くの重要な知見を得ることができた。

ヒトとマウスの嗅覚受容体ライブラリーと独自の細胞を組み合わせて用いる受容体応答評価系を開発し、小さなニオイ分子であるアセトアルデヒドとアンモニアの受容体を同定することに成功した。チアゾリン分子については、嗅覚受容体内の重要なシステイン残基の同定に成功した。また、嗅覚受容体の発現量が動物種間で異なるという知見を得ることができた。今後は、嗅覚受容体の活性化機構の解明を更に進め、生物の嗅覚がもつ高い機能性の解明につなげることが期待される。あわせて、嗅覚を模倣した次世代の疾病診断や香りを利用する様々な産業分野の技術革新にも貢献することが期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 化学的手法を用いて空間的な発現制御を解明する

2. 個人研究者名

本田 瑞季 (京都大学 大学院医学研究科 特定助教)

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、遺伝子の空間的な発現制御の仕組みを解明するための技術として、光開裂型ケージド化合物を利用し光照射領域に限定した遺伝子発現情報やエピゲノム情報を抽出する光単離化学 (Photo-Isolation Chemistry, PIC) の開発を目指してきた。その結果、光照射領域に限定したエンハンサー領域の解析や全ゲノム解析が可能な実験系を確立し、タンパク質-DNA 相互作用解析への応用も実現した。PIC レギュローム解析の高感度化により 1 細胞からでもシーケンスに十分な量のライブラリ合成に成功するなど、確実に成果を上げている。加速フェーズでは PIC レギュローム解析の可能性をさらに広げる検討や光照射のさらなる分解能向上などに取り組む。これまでに多くの共同研究者と実績を積んでいることから、実用に即した技術深化が期待でき、この分野のスタンダード技術としての発展も期待できる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： オートファジーによる選択的 mRNA 分解機構の解明

2. 個人研究者名

牧野 支保（東京大学 定量生命科学研究所 助教）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、タンパク質の分解機構として解析が進んできたオートファジー研究において、オートファジーと RNA 分解の関係に着目して研究を進めてきた。その結果、栄養飢餓条件において選択的に分解される mRNA を網羅的解析によって明らかにし、その分解機構を解明した。また、その実験系によって、細胞が飢餓の種類に応答して異なる mRNA をオートファジーで分解することを見出した。さらに、tRNA についても網羅的解析によって選択的に分解される事を明らかにした。また、tRNA を可視化する実験系を構築し、オートファジー依存的に液胞内に蓄積する tRNA を観察することにも成功した。加速フェーズでは、オートファジーの胚発生における生理機能を mRNA 分解という観点から理解することを目指した研究を行い、ACT-X で生まれたネットワークを活用し研究をさらに発展させることが期待できる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 短鎖環状ペプチドの酵素・生物合成

2. 個人研究者名

松田 研一（北海道大学 大学院薬学研究院 講師）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究は、放線菌の非リボソーム性環状ペプチド生合成経路において、新規ペプチド環化酵素ファミリー「ペニシリン結合タンパク質型チオエステラーゼ（PBP-type TE）」を見出し、代表的な PBP-type TE である SurE が、構造の全く異なる 2 種の短鎖環状ペプチドの生合成に関与し、非常に寛容な基質選択性を有することを見出した。その上で、SurE の基質選択性や改変に成功し、短鎖環状ペプチドの効率的な生物学的合成法の開発に成功した。また、この過程で、基質の効率的な新しい合成方法も開発しており、これによって酵素による環状ペプチド合成方法の開発を促進させ、新たな大環状化合物の合成を可能にしている。

加速フェーズでは、多様な環状化合物の合成を可能にする技術開発と高効率の合成手法の開発に取り組む。将来的には、中分子合成技術につき新たな展開をもたらし、創薬シーズ探索への貢献や、有機合成では供給できない高付加価値の化合物群を供給する基盤技術への発展が期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 光による胚発生の時空間制御技術の開発 -1 細胞追跡と遺伝子操作

2. 個人研究者名

森川 久未 (産業技術総合研究所 生命工学領域 研究員)

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、光操作型 Cre 組換え酵素 (PA-Cre) を用いて単一細胞レベルで時空間特異的に細胞系譜追跡や遺伝子ノックアウトが可能な発生解析システムの構築を目指した。マウス初期胚では、青色光照射による Cre-loxP 組換えと細胞系譜追跡が可能であることを示した。PA-Cre を恒常発現するヒト iPS 細胞株の樹立にも成功し、青色光照射により PA-Cre の活性化と Cre-loxP 組換えをおこすことなどを示した。これらの結果から、光操作ツール PA-Cre をマウス初期胚やヒト iPS 細胞に応用し、時空間特異的に細胞系譜を追跡する研究手法として使用できることを示した。時間を要する研究過程で成果を出したことは評価できる。今後はヒト疾患研究への展開など、生命現象の解明に適用する研究への発展が期待できる。競争の激しい分野ではあるが、成果の論文化など精力的に研究を推進する事を期待している。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 神経難病における酸化ストレスの細胞間伝播機構の解明

2. 個人研究者名

森川 桃（筑波大学 医学医療系 国立大学法人筑波大学特別研究員）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究は、進行性の神経変性疾患であるシャルコー・マリー・トゥース病（CMT 病）において、発症メカニズムの解明を目指した。このため、CMT 患者において新たに同定したキネシン分子モーターの変異を導入したマウスを解析し、ヒト患者の表現型を再現することと、この表現型が神経細胞の異常に起因することを見出し、モデルマウスとして神経機能の解析に取り組んだ。

その結果、変異キネシン分子モーターの発現によりミトコンドリアの酸化ストレスが過剰となり、ミトコンドリア含有小胞（MDVs）として細胞外に放出され、放出された MDVs は他の細胞に取り込まれて神経細胞間で過剰酸化ストレスが伝播し、大量の神経細胞死を引き起こすことを明らかにした。この過程では、学外との共同研究を推進し、超解像顕微鏡システム Elyra7 を用いて、海馬一次培養系のミトコンドリアとキネシン分子モーターの高解像度観察を行い、変異キネシン分子モーターはミトコンドリアに局在することを見出している。これらの研究成果は、現状では治療法のない CMT 病の発症メカニズムの全体像の解明に寄与し、新たな創薬研究につながる可能性がある。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞トラッキングのための生体適合性レーザー発振子の開発

2. 個人研究者名

山岸 洋 (筑波大学 数理物質系 助教)

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、生体適合性に優れる有機化合物を、自己組織化によってバイオ用途に利用可能な光共振器とし、光タグと光センサーへの展開を目指した。

100%シルクタンパク質の微小球体が、パルスレーザーでの外部からの強励起によって光共振器としてレーザー発振することを実証した。また、固有微細孔性高分子を用い、揮発性有機化合物 (VOC) の細孔内への吸着と低い光散乱を両立させた、1ppm 以下の VOC を検出できる PIM 系高分子の発光マイクロ共振器や、ポリスチレンの膨潤を利用した WGM (Whispering Gallery mode) によるベンゼン・トルエン・キシレンの高性能検知光センサーの開発にも成功している。他に、棒状の微小結晶粒子からなる光共振器を開発し、機械的な曲げを検出できることも実証した。

これらの研究成果は、光センサーとしての機能が極めて有望であることを明らかにしており、加速フェーズでは、多様な機能を持つ有機分子材料を利用した光共振器センサーのバイオ応用に取り組む。実現されれば波及効果は大きく、未知の生命機構の解明に応用されることを期待できる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 三次元光散乱顕微鏡による一分子プロテオミクス
2. 個人研究者名
金 水縁（理化学研究所 生命機能科学研究センター 研究員）
3. 事後評価結果

研究代表者は、これまで三次元一分子蛍光観察ができる光シート顕微鏡（PISA）を用いた分子蛍光イメージングによるバイオ分析法を開発してきたが、本 ACT-X では PISA で散乱光イメージングを行うことにより、タンパク質の物性を一分子レベルで解析することで微量試料の高感度プロテオーム解析を実現する技術の開発を目指した。

まず改良型 PISA を開発し、散乱光の測定で直径数十ナノメートルのポリスチレンビーズの明瞭な三次元撮影が可能であること、一定以上の大きさを持つタンパク質一分子のイメージングが可能であることを確認した。一細胞プロテオーム解析への応用については、原理検証に最適な生命現象についての模索を継続している。これまでの研究で、観察場での水のゆらぎの影響など、基礎的データを獲得しており、着実に成果を得ている。将来、生細胞内での一分子プロテオーム解析が実現できれば、極微量に存在するバイオマーカー検知技術等の診断技術の創出につながることを期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 有機金属フタロシアニン錯体の光線力学的効果に関する研究

2. 個人研究者名

村田 慧（東京大学 生産技術研究所 助教）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、金属-炭素結合を介して種々の薬物分子前駆体を結合する有機金属フタロシアニン/ポルフィリン錯体を用いて、赤色光照射によって薬物分子を放出（光アンケーシング）させる高効率な新しい光がん治療法の原理開拓を目指した。その結果、新規な有機ロジウムフタロシアニン類の合成を達成し、赤色光アンケーシング反応に関する化学的な基礎データを取得するとともに遷移金属錯体の光反応機構について量子化学的な解析も行った。また赤色光アンケーシングによるアポトーシス誘導化合物の放出を達成している。加速フェーズでは、触媒反応への展開と細胞内反応への応用を行う。化学だけでなく生物への応用にも踏み込んだ研究展開により、一層の飛躍が期待できる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 植物の特化代謝物による新規の翻訳後修飾機構

2. 個人研究者名

相原 悠介（名古屋大学 トランスフォーメティブ生命分子研究所 特任講師）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、植物細胞内での機能が未解明な特化代謝物について、植物自身の標的タンパク質を修飾・制御するメカニズムと、その生理的役割を解明すべく研究を推進し、標的タンパク質候補を複数取得することができました。またその過程で、他研究機関との共同研究により、生理活性や選択性を増大させた高活性誘導体の開発にも成功し、産業への応用可能性を実証することができました。これらの成果をもとに、高活性誘導体の実用試験を、商社・農業企業との協働で開始しています。

これらの成果は、研究者のポテンシャルの高さを示しており、加速フェーズでのさらなる研究により、標的タンパク質の同定と詳細なメカニズム解明を行い、植物の様々な生理機能に作用する植物新薬の社会実装に繋がることが期待されます。

(加速フェーズ)

上記の評価を受けて研究実施期間を1年間延長し、加速フェーズを実施しました。

加速フェーズでは、イソチオシアネート (ITC) の修飾標的となる候補因子を探索し、ITCプローブの分子改良とプルダウン精製の改良により、複数の新規標的候補キナーゼファミリーを再現性良く取得しました。また、活性を増強したスーパーITCを開発し、効果の特異性と長期毒性を検証の結果、将来の実用に支障のない性質を示すことを確認し、複数の商社・農業企業との協働により、植物活性制御材として実用化検討を進めました。また、ITC 標的候補の多面性から、標的への作用特異性を最適化する”テーラーメイド ITC”の着想に至り、JST さきがけ「植物分子」領域へ採択され、研究者としての飛躍につながっています。今後は、どの標的タンパク質がどの ITC の効果に対応するかを戦略的に確定し、更なる学術的成果をあげることが期待されます。また、研究成果の知財化、技術公開、共同研究を積極的に推進しており、本格的な社会実装に繋がる可能性があります。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 生命科学のためのジメチルスルホキシドを超える Universal solvent

2. 個人研究者名

黒田 浩介（金沢大学 理工研究域 准教授）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、細胞凍結保存剤としてなど生物学的な研究で使用されるジメチルスルホキシド (DMSO) の代わりとして双性イオン液体を用いることを目指して、研究が進められました。DMSO が一部の細胞の細胞周期を止めたり幹細胞の誤分化を起こすのに対して、開発した双性イオン液体は幹細胞の誤分化を引き起こさないなど、細胞に対して低毒性であることを示しました。また、細胞の凍結保存剤としては市販の凍結液と同等であるものの、タンパク質フリーの凍結剤として今後の波及が期待できます。研究推進においては共同研究にも積極的に取り組み、化合物合成から生物学への展開を通して大きく世界を広げてきたことは、評価に値します。

加速フェーズでは、凍結保存や溶媒としての機能を発揮するメカニズムの解明を期待するとともに、新たな凍結保存剤の開発、合成した双性イオン液体への薬剤の溶解性の検討による体系的な知見の構築などの応用展開をさらに進め、将来は医療・生命科学へ貢献する成果が上がることを期待しています。

(加速フェーズ)

上記の評価を受けて研究実施期間を1年間延長し、加速フェーズを実施しました。

加速フェーズでは幹細胞への適用について研究を進めました。DMSO を用いずに幹細胞の凍結保存効率を向上させることに成功し、また、双性イオン液体の化学構造を変更することで、既知のイオン液体では溶解できなかった薬剤の溶解を実現しました。細胞凍結剤と薬剤溶解媒体としてのイオン液体の適用範囲を拡大させるとともに、共同研究でも進展がありました。採択時は化学合成中心でしたが、ACT-X 研究を通じて生物の知識を増やし共同研究を積極的に行うなど、研究の幅を著しく広げたことは評価できます。今後の展開に期待しています。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： mTORC1 活性動態の生物学的意義の解明

2. 個人研究者名

小松 直貴（理化学研究所 脳神経科学研究センター 研究員）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、細胞内シグナル伝達分子の一つ mTORC1 (mechanistic target of Rapamycin complex1) による情報処理の原理を新たに解明することを目指し、生細胞イメージングにより mTORC1 の活性動態と細胞周期を同時に計測すること、さらに mTORC1 の活性を光により操作する系を開発しそれを利用して活性動態と細胞周期の関連を計測することを目指してきました。その結果、独創性の高いマルチカラーイメージング技術を確立することで mTORC1 活性と細胞周期を1つの生細胞で同時に可視化することに成功した点、更に細胞周期依存的な mTORC1 活性の時間パターンを明らかにした点が評価できます。

長期的な研究テーマであることから、ステップごとの目標を定めて、加速フェーズでも着実に研究を深化させることを期待しています。

(加速フェーズ)

上記の評価を受けて研究実施期間を1年間延長し、加速フェーズを実施しました。

加速フェーズでは、細胞周期進行と mTORC1 の活性化の因果関係を明らかにするため、人為的な活性化系の開発、ならびに細胞周期の休止期 (G0 期) から G1 期への移行における mTORC1 活性の可視化を行いました。mTORC1 活性化機構の構成因子数種類の変異体を作製し、内在性の活性化とは区別して評価可能な実験系を構築したうえで、変異体の組み合わせの中から mTORC1 を強く活性化できるペアを同定しました。また、構築した系を用いて mTORC1 活性化誘導時の表現型を解析した結果、M 期における mTORC1 不活性化が細胞周期の正常な進行に必要であることの可能性を示すなど、細胞周期制御因子としての mTORC1 の役割を示すことができた点は、大きな成果として評価します。今後、念願である mTORC1 活性の光操作が可能になることが期待できます。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 頸動脈小体における酸素センシング機構の解明

2. 個人研究者名

中尾 章人（京都大学 大学院工学研究科 助教）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、好気性生物にとって必要不可欠な生体における急性の酸素センシング機構を明らかにすべく研究を推進しました。そして、延髄呼吸中枢領域のアストロサイトの特定の集団が、低酸素状態におかれると TRP (Transient Receptor Potential) A1 カチオンチャネルを細胞表面膜に集積させて数秒から数分の時間スケールで酸素センサーとして働くという、酸素依存的なチャネルタンパク質の代謝が関与する全く新しい酸素センシングメカニズムを明らかにすることができました。本研究成果は、論文だけでなく数社の新聞記事にも取り上げられました。さらに共同研究も積極的に行い、研究を推進しています。

本研究成果は加速フェーズにおいて、生命活動の根幹をなす酸素に対する新たな生物学的理解を与え、生物学全体に飛躍的な進歩をもたらすことが期待されます。

(加速フェーズ)

上記の評価を受けて研究実施期間を1年間延長し、加速フェーズを実施しました。

加速フェーズでは、前年度までに発見した急性の酸素センシング機構である TRPA1-PHD-NEDD4-1 経路の、脳高次機能における生理学的意義について、脳内の酸素センサーTRPA1 を欠損させたマウスの行動学的スクリーニングで探りました。その結果、この遺伝子が脳内の酸欠状態を認識していることが判りつつあり、また、記憶や学習への関与も示されつつあります。また、急性の酸素環境変化への適応における酸素センシングを担う酸素受容器として重要と考えられている頸動脈小体の酸素センシング機構において、本経路の探索を実施し、自らの提唱する仮説について普遍性を示唆する結果を得ることができました。本研究で得られた頸動脈小体の知見を基に、国際的な共同研究に繋がっています。今後は、生命活動の根幹をなす酸素センシングに対して、普遍的な分子メカニズムの理解と生物学的意義のさらなる解明が進むことが期待されます。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 炭素循環の先駆的分解者である腐朽菌の樹木分解機構の解明

2. 個人研究者名

堀 千明 (北海道大学 大学院地球環境科学院 准教授)

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、寄生性腐朽菌（キノコ）の樹木分解機構について、宿主側の防御機構との関連にも着目して分子メカニズムを解明することを目指しました。その結果、構築が難しいと予想していた樹木と腐朽菌の *in vivo* の培養系を確立して、菌による浸食を可視化することに成功しました。また、宿主が生成する防御物質の主成分がタンニン酸であることを解明するとともに、その防御物質を腐朽菌が無毒化する酵素を見出し、本酵素によるタンニン酸無毒化の分子メカニズムも解明するという成果が認められました。

加速フェーズでは、確立した培養系を利用して樹木防御物質と腐朽菌との相互作用の分子メカニズムについて研究を更に深化させ、将来は樹木保護を目指した阻害剤の開発などに成果がつながることを期待しています。

(加速フェーズ)

上記の評価を受けて研究実施期間を1年間延長し、加速フェーズを実施しました。

加速フェーズでは、腐朽菌の生産している酵素について詳細な生化学的解析を行い、一般的に多くの菌が保有している酵素との基質特異性の違いを明らかにしました。更に、外部機関との共同研究により、化合物ライブラリーを用いた腐朽菌の無毒化酵素に対するスクリーニングを行い、本酵素の阻害剤の開発に成功し、既知の阻害剤とは異なる化合物5種類を特定しました。この成果は、樹木保護を目指した阻害剤の開発につながっています。本研究は、感染メカニズムの解析と感染防除の両面から更なる発展を遂げて、街路樹の保護、樹木バイオマス生産の効率化などに寄与し、持続型社会の構築に向けた産業界の発展に貢献することが期待されます。

本研究者は、ACT-X 実施中に准教授に昇任しており、独立研究者として個を確立し、今後研究成果を発展させることを期待しています。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： タンデムリピート長鎖 DNA の細胞内化学構築

2. 個人研究者名

森廣 邦彦（東京大学 大学院工学系研究科 助教）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、長鎖 DNA を細胞内で効率よく構築する技術の確立を目標として、核酸ナノ技術の 1 つである Hybridization Chain Reaction (HCR) を活用して研究を実施しました。その結果、長鎖 DNA の構築に関して、miR-21 に応答するヘアピン型 HCR プローブを設計することで、長鎖 DNA を自在に構築することが可能となり、RNA の長鎖二重鎖の構築にも応用範囲を広げることができました。また設計した核酸プローブを用いることで、miR-21 発現量によって細胞生存率が大きく変化し、がん細胞選択的な細胞死を誘導できることを明らかにしました。細胞死は生成した長鎖 DNA 二重鎖が認識されることによる免疫反応によるものであることも突き止めました。この機構は、当初の予想とは異なるものだったにもかかわらず、その発見をもとに新たな研究展開を行ったことは、高く評価できます。

得られた成果を加速フェーズでさらに発展させ、今後核酸ナノ技術の活用例として創薬分野に波及していくことを期待しています。

(加速フェーズ)

上記の評価を受けて研究実施期間を 1 年間延長し、加速フェーズを実施しました。

加速フェーズではさらに医療応用への展開を進めて、別の核酸ナノ技術である Catalytic Hairpin Assembly (CHA) も活用して、核酸創薬の研究を行いました。その結果、miR-21 によって CHA が進展し、がん細胞中の転写因子 NF- κ B の捕捉と機能阻害が可能となるなどの素晴らしい成果が得られています。これらの成果は、標的に対する高い選択性の抗腫瘍効果を示しており、次世代創薬への展開が期待できる研究成果といえます。ACT-X の研究では領域内外の研究者との共同研究によって、核酸化学の基盤技術の開発と社会実装を含めたその応用展開で成果を上げておられ、高く評価できます。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞モデルからみる疾病の時空間デザイン

2. 個人研究者名

渡邊 千穂 (広島大学 大学院統合生命科学研究科 助教)

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、神経変性疾患との関わりが指摘されている凝集体の細胞内相分離との相関を、脂質膜によるマイクロ空間への閉じ込めと細胞内環境を再現した細胞モデルを用い、分子拡散等の測定を介して明らかにすることを目標としました。その結果、脂質膜閉じ込めのサイズおよび脂質膜組成が、閉じ込め内部の分子挙動を制御することを明らかにすることができました。この過程においては、他の研究者とのネットワーク形成も積極的に行いました。

これまでに得られた成果は、小さな膜閉じ込めによって特定の高分子が高濃度に存在することを示唆するものであり、加速フェーズにおいては、これまでに得られた成果をもとに、細胞モデルと神経変性疾患の特徴タンパク質の凝集体形成との相関を明らかにすることが期待されます。将来的には、凝集体形成の物理化学的基礎になるだけでなく、アルツハイマー病に代表されるアミロイド蓄積性疾患等の治療法の開発に繋がることも期待できます。

(加速フェーズ)

上記の評価を受けて研究実施期間を1年間延長し、加速フェーズを実施しました。

加速フェーズでは、神経疾患の特徴的タンパク質として、神経原繊維変化の主成分のタウタンパク質で膜との相互作用が知られる 2N4R を用い、細胞モデル中における凝集体形成の可視化方法の探索に挑戦しました。この結果、アミロイド凝集体の可視化で一般的に用いる色素では油相へ移行してしまうといった可視化での課題を明らかにしました。また、脂質二分子膜を用いて安定的に高分子リボソームを作製する実験系の準備を進め、また、今後の凝集体形成タンパク質を継続的に確保するため、タウタンパク質の発現と精製に関する技術蓄積と体制を整えるなど、効率的な研究推進のため環境構築を開始しています。研究実施においては、学内外の研究者ネットワークを活用して、精力的に課題解決に取り組みました。本研究テーマは、引き続き、凝集体形成の物理化学的な基礎の解明や、人工細胞を用いた医薬品開発への貢献が期待されます。