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（先端的低炭素化技術開発及び先端的カーボンニュートラル技術開発（ALCA-Next）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. 評価対象個人研究者及び研究課題

2021年度採択研究課題

- (1) 朝光 世煌（理化学研究所生命医科学研究センター 研究員）
生きた脳でDNA高次構造を網羅的に捉える技術の開発
- (2) 家村 顕自（東北大学加齢医学研究所 助教）
染色体不安定性形質の細胞間伝播機構の解明
- (3) 池之上 達哉（東京大学大学院理学系研究科 特任研究員）
液液相分離誘導ペプチドを用いた標的分解オルガネラの創生
- (4) 遠藤 瑞己（東京大学大学院理学系研究科 助教）
超音波による細胞間シグナル伝達の熱遺伝学的制御
- (5) 呉 静（静岡大学農学部 特任助教）
高等菌類におけるホルモンの解明
- (6) 澤田 健（東京大学大学院医学系研究科 助教）
新しい化学的操作技術によるシナプス機能調査法の構築
- (7) 清水 康平（大阪公立大学大学院医学研究科 助教）
リニアユビキチンコードが制御する生体防御応答機構の解析と応用

- (8) 白石 晃将 (京都大学大学院農学研究科 助教)
有用物質生産性向上に向けたメタノール酵母のmRNA動態制御
- (9) 鈴木 千恵 (浜松医科大学光先端医学教育研究センター 助教)
補体活性化の画像化によるニューロン貪食のインビボ評価
- (10) 谷藤 涼 (東京大学大学院理学系研究科 助教)
化学-酵素ハイブリッド合成中分子群による転写制御
- (11) 角山 貴昭 (沖縄科学技術大学院大学膜協同性ユニット スタッフサイエンティスト)
定量的超解像法superPAINTの開発と細胞膜シグナル統合基盤の解明
- (12) 徳納 吉秀 (筑波大学生命環境系 助教)
溶菌を伴うバイオフィルム内導電機構の解明と制御
- (13) 仁子 陽輔 (高知大学教育研究部 准教授)
生体内エクソソーム動態を可視化する革新的蛍光プローブの創成
- (14) 原田 彩佳 (筑波大学生存ダイナミクス研究センター 助教)
細胞エネルギー利用および多細胞化への分子進化
- (15) 別所-上原 学 (名古屋大学高等研究院 特任助教)
第二のKleptoproteinの発見
- (16) 堀井 有希 (岐阜大学糖鎖生命コア研究所 助教)
冬眠様選択的スプライシング機構の応用法の開発
- (17) 榎谷 貴洋 (京都大学大学院農学研究科 助教)
化学修飾による“光-駆動型”ミトコンドリア複合体-Iの創製
- (18) 山上 龍太 (愛媛大学大学院理工学研究科 助教)
細胞内で機能する新規核酸触媒の開発
- (19) 横山 達士 (京都大学大学院生命科学研究科 研究員)
タンパク工学を基点としたオーファンGPCRの機能解明

2020年度採択研究課題

- (1) 田良島 典子 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 准教授)
抗体-核酸結合体によるimmunogenic cell death誘導法の開発
- (2) 橋本 翔子 (滋賀医科大学創発的研究センター 特任准教授)
棍棒型ミクログリアの神経変性における機能解析

- (3) 三浦 夏子 (大阪公立大学大学院農学研究科 准教授)
酵素群の細胞内集合による代謝制御機序の解明

(加速フェーズ課題)

2020年度採択研究課題

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 牧野 支保 (東京大学定量生命科学研究科 助教)
オートファジーによる選択的mRNA分解機構の解明
- (5) 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
- (6) 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

2-3. 事後評価の実施時期

- ・2023年12月～2024年1月 各研究者からの研究報告書に基づき査読評価
- ・2024年1月29日(月)、30日(火) 事後評価会開催

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 国立がんセンター発ベンチャー ARC Therapies株式会社 代表取締役社長/ARCHIMED GROUP オペレーティングパートナー

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る。

ACT-X 研究領域「生命と化学」では、本年度は第三期生を中心に通常実施課題 22 名、加速フェーズ課題 6 名の事後評価を実施した。加速フェーズ課題 6 課題は、1 年間の延長期間を経て着実に成果をあげている。また、通常実施課題のうち、選考の結果 8 課題が 2024 年度に加速フェーズを実施することになった。本領域では 3 期に亘る公募で 60 名の課題を採択してきたが、若い研究者特有のライフイベントによる研究の中断、そこからの研究復帰を経た研究者が複数居る。研究を継続させ、着実に成果を積み重ねていることを評価したい。

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 月の期間に、オンラインまたはリアル実施でのサイトビジットや、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る。アドバイザーと研究者の 1 対 1 だけでなく、複数研究者が集まって議論するといった形式で情報交流を進める取り組みも行っている。今年度は、2024 年 1 月に合宿形式での領域会議（兼事後評価会）を行った。2019 年に第 1 回領域会議を実施して以降、コロナ禍のため対面開催に制限がかかる状況が続いていたが、今年度は事後評価対象者全員が対面で集まることができた。また、何人かの卒業生も対面またはリモートで参加した。研究者と領域アドバイザー、領域運営アドバイザー間の有意義な意見交換に加え、研究者同士の情報交換や交流の場を実現できた。

2023 年度は、新たな企画として本領域主催の研究交流会を「生命と化学と情報科学」をテーマに開催した。ACT-X の他領域、さきがけの協力を得て、生物や化学を背景とする研究者と情報系の研究者が集まって互いに勉強し共同研究の種を探すきっかけとなる場を設けた。外部から講演者を招き基調講演、レクチャー講演、研究者によるポスター発表を行い、2 日間の有意義な会議となった。研究者自主開催の勉強会・情報交換会も継続されており、9 月には ACT-X とさきがけの合同で「機能」をキーワードにした研究交流会が開催され研究の幅を広げている。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たい。

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、94 報（国際 93 報、国内 1 報）の論文として発表し、延べ 10 件のプレスリリースを実施している。事後評価対象者のうち 9 名は ACT-X 研究期間中に昇任し、1 名は独立研究室を持つなど、それぞれにキャリアを築きつつあり、他の研究資金（創発的研究支援事業に 2 名、A-STEP 産学共同（本格型）に 1 名）にも採択されており、今後の研究の発展ならびに活躍が期待される。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る。

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する。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る。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 生きた脳で DNA 高次構造を網羅的に捉える技術の開発
2. 個人研究者名
朝光 世煌 (理化学研究所 生命医科学研究センター 研究員)
3. 事後評価結果

核酸の高次構造の一つであるグアニン四重鎖 (G4) 構造は、遺伝情報の発現において重要な役割を担っていることがわかり始めてきたが、まだそのメカニズムの詳細は明らかではない。そこで、生体マウス内で G4 構造を網羅的に捉える技術の開発を目指した研究を実施してきた。その結果、安定的に発現できるペプチド G4 プローブ (G4p) を作製し、そのプローブで細胞内の G4RNA が酸化ストレスに応答してできるストレス顆粒に蓄積することを見出した。また、蛍光 G4p を時期特異的に発現することができる遺伝子改変マウスを作出した。さらに初代培養神経細胞で G4 構造を網羅的に捉える技術を開発する成果も得られた。加速フェーズでは、G4p 発現マウスの生体脳におけるゲノムワイドな G4 構造プロファイリングなどが実施予定であり、それらの成果が期待される。さらに、G4 形成に関する分子環境効果の影響も明らかになれば、素晴らしい研究成果になるであろう。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 染色体不安定性形質の細胞間伝播機構の解明
2. 個人研究者名
家村 顕自 （東北大学 加齢医学研究所 助教）
3. 事後評価結果

がん細胞における染色体不安定性 (CIN) の伝播機構の理解を目指し様々な解析を行い、培養上清中の抗酸化代謝物が CIN を制御していることを見出したことを嚆矢として、転写因子 NRF2 がこのメカニズムに関与していることを見出した。またがん患者組織においても解析を行い、このメカニズムががん患者の予後と関連することも明らかにした。今後加速フェーズでは、この CIN 伝播メカニズムに関わる NRF2 及び下流シグナル経路の解明を目的としており、がんの悪性化・拡大に関わる新たな知見が得られ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： 液液相分離誘導ペプチドを用いた標的分解オルガネラの創生

2. 個人研究者名

池之上 達哉 (東京大学 大学院理学系研究科 特任研究員)

3. 事後評価結果

ACT-X 研究では、神経変性疾患に関わる α シヌクレイン (α Syn) のアミロイド線維化抑制を目的として、 α Syn が液液相分離 (LLPS) を起こすのを誘導するペプチドを開発し、ユビキチンリガーゼ結合タグペプチドとのキメラ化により、 α Syn を特異的に分解する技術の開発に取り組んだ。期間内に LLPS 誘導タグ、ユビキチンリガーゼ結合タグともに、高性能のペプチドを得ることに成功した。LLPS 誘導能の向上のため、ペプチド進化の技術を用い、網羅的なペプチドと LLPS 化能の相関が得られた。さらに、試験管内ではあるが、誘導ペプチドで α Syn を LLPS 化するとユビキチン化が活性化されることがわかった。今後は、これらの現象が細胞内の生理学的条件でも誘導されるのかを検証し、LLPS がアミロイド線維化に及ぼす影響を明らかにする。これが線維化抑制法の開発に繋がることを期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 超音波による細胞間シグナル伝達の熱遺伝学的制御

2. 個人研究者名

遠藤 瑞己 (東京大学 大学院理学系研究科 助教)

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、超音波を用いた熱遺伝学アプローチを可能とする、熱依存性結合・乖離モジュールの開発を目指し研究を遂行し、熱感受性 α ヘリックスペプチドを元にした新規モジュールの開発に成功した。またこの技術を利用したタンパク質発現誘導システムやゲノム操作技術の開発を進め、実際に超音波照射によるシステムの駆動も確認できた。生体内における新たな細胞操作技術の確立に成功したと言え、今後この技術を応用し新しい生物学的知見の発見につながるが大いに期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 高等菌類におけるホルモンの解明

2. 個人研究者名

呉 静 (静岡大学 農学部 特任助教)

3. 事後評価結果

高等キノコにおけるホルモンはいまだ証明されておらず、本 ACT-X 研究では、ホルモン候補化合物の子実体形成促進作用を見いだしており、そのホルモンとしての証明を目指した。ステロイド類を含むいくつかの化合物はホルモンとなる可能性を見いだした。これらは多数のキノコ類で見いだされており、ホルモンとしての可能性も高い。一方、キノコが子実体を発生させる直前に分泌する液体 Fruiting liquid に着目した天然物単離もオリジナリティーが高く、種々の新規天然物の単離に成功した。ホルモンとしての証明をするために、今後は化合物の標的タンパク質の同定と、そのタンパク質を含めた作用機序解析が重要となる。ACT-X で習得した知識と研究者間の交流を活かしながらさらなる発展が期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 新しい化学的操作技術によるシナプス機能調査法の構築
2. 個人研究者名
澤田 健 （東京大学 大学院医学系研究科 助教）
3. 事後評価結果

神経細胞のシナプスの機能を *in vivo* で検証するべく、シナプスの構造的基盤である樹状突起スパインを化合物依存的に操作する技術を確立し、その技術で前頭葉スパインの機能を明らかにすることを旨とした。戦略的・積極的な共同研究を展開し、スパインへの Rho GEF 分子の化合物依存的輸送により、人為的にスパイン増大・シナプス増強を誘導できるケミカルバイオロジー技術を開発し、*in vivo* マウスの前頭葉の興奮性神経細胞に適用することでノンレム睡眠が誘導されることも見出した。加速フェーズでは、スパインの増大・縮小を可能とする新たな技術を開発し、睡眠や学習との関連性を明らかにする事を旨としており、その成果が今後多方面へ応用され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： リニアユビキチンコードが制御する生体防御応答機構の解析と応用

2. 個人研究者名

清水 康平 (大阪公立大学 大学院医学研究科 助教)

3. 事後評価結果

直鎖状（リニア）ユビキチン鎖を特異的に生成する E3 リガーゼ複合体 LUBAC およびそれに結合することが見出されたタンパク質 LUBAC-associated protein 1 (LAP1) による生体制御機構の解明を目指している。ユビキチンコードに基づく LUBAC 機能制御の可能性を探究し、NF- κ B に加えて、アポトーシス、ネクロプトーシスの制御にまで広がった壮大な研究になってきている。LAP1 による LUBAC 依存性の NF- κ B 活性化の抑制、LUBAC・LAP1 による RIPK を介したネクロプトーシス制御など、分子機構の詳細を明らかにしており、本研究の成果は一流誌に掲載が期待される。

加速フェーズでは、炎症性腸疾患増悪やネクロプトーシスと出血との関連など、病態と関連した研究に加えて、LAP1 と LUBAC の相互作用を調整し炎症シグナルを制御する候補化合物の細胞内機能の検証を進める。リニアユビキチンコードの制御が可能になれば、疾患治療への可能性も期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 有用物質生産性向上に向けたメタノール酵母の mRNA 動態制御
2. 個人研究者名
白石 晃将 (京都大学 大学院農学研究科 助教)
3. 事後評価結果

メタノール酵母ではメタノールによってメタノール代謝遺伝子の mRNA が大量に誘導合成される。これらのメタノール誘導性遺伝子から転写された mRNA が細胞内で顆粒 mimRNAg (methanol-inducible mRNA granules) を形成することを見出したことを契機として、本研究では顆粒形成機構の基礎的な理解、および物質生産への応用を目指している。ジヒドロキシアセトンシンターターゼ (DAS) をコードする *DASI* 遺伝子の mimRNAg が P-body を始めとする様々な細胞内オルガネラに局在することを見出しており、細胞内に複数形成される顆粒の局在順序およびその顆粒局在とタンパク質生産との関連性の解明は基礎的にも応用的にも興味を持たれる。mimRNAg 形成には未知の点も多く、様々なアプローチで研究を行う必要があるため、フォーカスが少しブロードになっているようにも思われる。焦点を絞って研究を行うことで、mimRNAg の時空間的制御を物質生産に繋げることに期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 補体活性化の画像化によるニューロン貪食のインビボ評価
2. 個人研究者名
鈴木 千恵 (浜松医科大学 光先端医学教育研究センター 助教)
3. 事後評価結果

種々の精神疾患で起こる神経炎症では、ミクログリアにおけるニューロン貪食が関わることが知られている。本 ACT-X 研究では貪食に伴う補体活性化を、陽電子放出断層撮影法 (Positron Emission Tomography; PET) プローブを開発し、生体内で可視化することを目指した。

有機合成化学を用いて様々な PET プローブ候補をデザイン、合成し、血漿中で安定に存在しうる ^{11}C 標識体の合成に成功した。さらに本プローブがマウス脳内で補体特異的に集積する知見を得るなど、確実に成果を上げた。

本 ACT-X 研究を通して、化合物のデザイン、合成のための計算化学への取り組みなど、新しい実験手法を積極的に取り入れて研究者としての飛躍につながっている。今後は、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される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 化学-酵素ハイブリッド合成中分子群による転写制御
2. 個人研究者名
谷藤 涼 （東京大学 大学院理学系研究科 助教）
3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、強力な抗腫瘍活性を有する天然物エクテナサイジン 743 の DNA アルキル化に基づくユニークな作用メカニズムに着目し、その作用機構解明と標的分子探索のための分子プローブの開発に取り組んだ。まず、複雑なエクテナサイジン 743 の構造を合理的に改変・拡張し、ユニークな天然物様マクロ環状中分子群を設計・合成し、化学-酵素ハイブリッド合成による独自の迅速合成法を確立した。また、これらの新規化合物が天然物に匹敵する強い抗腫瘍活性を示し、DNA アルキル化作用を有することを明らかにした。次いで、これらの中分子を基盤として、DNA-核内タンパク質相互作用制御のための分子ツールの開発に取り組んだ。核内標的タンパク質の同定には至らなかったものの、天然物化学を基盤とする創薬のためのユニークで有用なプラットフォームの構築を果たした。

本 ACT-X 研究を通じて、積極的な異分野の研究者との交流に取り組み、生命科学実験に関する技術の修得や設備の拡充を図った。これにより、生命と化学の融合研究を加速・発展させる研究基盤を構築できた。今後は、上記分子ツールのさらなる機能の向上を果たし、新規創薬標的の同定及び抗腫瘍中分子薬の創生へと発展させることを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 定量的超解像法 superPAINT の開発と細胞膜シグナル統合基盤の解明
2. 個人研究者名
角山 貴昭 (沖縄科学技術大学院大学 膜協同性ユニット スタッフサイエンティスト)
3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究においては生細胞における新規超解像顕微鏡技術 superPAINT の確立に成功し、その技術によって膜直下の液滴性シグナル伝達複合体 iTRVZ プラットフォームを同定した。またそのイメージング解析から、iTRVZ がこれまでに知られているシグナル伝達会合体とは異なる液体的な性質を持ち、液液相分離による制御を受けていることや、多種の下流シグナル分子がリクルートされてくることを見出し、新たなシグナル伝達メカニズムを制御する複合体であることを見出した。加速フェーズにおいては superPAINT の高度化やオプトジェネティクス技術の併用による iTRVZ の人工的操作の開発、in vivo での解析を進めていく予定となっており、新たなシグナル伝達機構の同定につながる成果が期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 溶菌を伴うバイオフィルム内導電機構の解明と制御

2. 個人研究者名

徳納 吉秀 (筑波大学 生命環境系 助教)

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、バイオフィルムに代表される微生物集団の制御を目指した。電気化学的解析手法により微生物コロニー内の電子の流れを測定することに成功し、微生物制御に資する知見を得た。これより、集団深部の微生物が電子伝達を利用して最終的には表層の酸素へ電子を受け渡すことで、代謝の駆動に必要なエネルギーを獲得するモデルを提唱し、抗生物質の感受性制御に資する電気化学的な知見を得ることができた。

一部の抗生物質に対して微生物の耐性制御につながる結果を得られたことから、加速フェーズでは、抗菌活性評価との相関解析を行い、抗生物質評価手法の開発を目指す。これらの研究成果は、抗菌薬の創薬に新たな方法論をもたらすことが期待される。

また、現場との連携によって実証を進めることで、実用化研究としても一層大きな成果につなげる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： 生体内エクソソーム動態を可視化する革新的蛍光プローブの創成

2. 個人研究者名

仁子 陽輔 (高知大学 教育研究部 准教授)

3. 事後評価結果

ACT-X 研究では、ガン転移等に関わる生体内エクソソーム動態を高い分解能で非侵襲的に観測するための高輝度色素の開発を行った。二光子顕微鏡で用いる長波長励起可能な色素開発を着実に進め、特許を取得した。血球細胞を染色して、生体深部の血流と周辺組織のマルチカラーイメージングに成功した。さらに、この色素を用いて光が透過しにくい皮膚深部が観測できたことから、医療的な応用も見込まれている。開発した蛍光色素の物性を詳細に調べると、既存の脂質プローブとは異なる脂質ドメイン指向性を示し、今後、細胞生物学的な膜研究に応用される可能性を秘めている。一方、現有の色素では微小なエクソソーム観察は難しいと判断し、今後は蛍光色素を充填したナノ粒子にエクソソーム膜を被覆する方策に挑む。チャレンジングな課題だが、生物個体内での情報送達機構解明に繋がると期待できる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞エネルギー利用および多細胞化への分子進化

2. 個人研究者名

原田 彩佳 (筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 助教)

3. 事後評価結果

進化研究において多細胞化と遺伝子の多様化との関連に関してはまだ多くの謎が残されている。本 ACT-X 研究では、単細胞から多細胞への進化の過程でエネルギー利用の制御機構も変化しているという仮説に立ち、その謎の解明に果敢に挑む研究を展開した。特に ATP と GTP に対する応答性の違いを明らかにするために GTP センサーとして機能する PI5P4K の立体構造解析、動物が多細胞化する過程で最も近縁にある単細胞生物を用いた PI5P4K 遺伝子の存在の有無や ATP/GTP 添加による遺伝子発現変化などの実験を重ね、それぞれの研究項目においてデータの蓄積をすることができている。一方、センサー遺伝子が単細胞生物にも存在することが見出されたことから、仮説を立証するには至らなかった。しかしながら、仮説検証を通じて貴重な経験ができたと思われる。今後の新たな展開に是非とも役立ててほしい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 第二の Kleptoprotein の発見
2. 個人研究者名
別所一上原 学 （名古屋大学 高等研究院 特任助教）
3. 事後評価結果

研究代表者は世界で初めて発光魚キンメモドキが餌生物の発光性甲殻類から発光酵素タンパク質であるルシフェラーゼを取り込み利用することで発光していることを見出し、Kleptoprotein (盗タンパク質) と命名している。本研究ではこの独創性に富んだ研究を背景として発光生物であるアカイボトビムシならびにオキクラゲを対象として Kleptoprotein の 2 例目の発見を目指した。その結果、アカイボトビムシに関しては安定した飼育系を確立し新種を発見しており、発光メカニズムの解明についての期待がもてる知見を得ている。今回は 2 例目の Kleptoprotein の発見には達しなかったものの、これまで不確実だった発光生物に関する基盤を構築できたことで、この分野の研究の進展に大きく寄与することとなった。また ACT-X をステップとして次の研究予算の獲得に成功したことから、さらに研究者個人の飛躍だけでなくこの分野の研究を飛躍させる成果が期待できる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 冬眠様選択的スプライシング機構の応用法の開発

2. 個人研究者名

堀井 有希 (岐阜大学 糖鎖生命コア研究所 助教)

3. 事後評価結果

冬眠特異的な Cold-inducible RNA-binding protein (CIRP) のスプライシングに注目し、機能解析と病態との関連性を解明することを目的とした。ゲノム編集により冬眠型マウスやバリエーション型マウスの作製を行い、冬眠時のスプライシングが、急性温度変化に対する心機能維持に重要であることを見出すなど面白い結果を得られつつある。マウスの解析を今後更に進めることで、スプライシングの意義の解明につなが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： 化学修飾による“光-駆動型”ミトコンドリア複合体-I の創製
2. 個人研究者名
榎谷 貴洋 （京都大学 大学院農学研究科 助教）
3. 事後評価結果

ミトコンドリアでは、呼吸鎖電子伝達系と呼ばれる一連の酸化還元反応を駆動力とするプロトン輸送によって、生命活動に必須の ATP の生合成を実現している。本研究では、合理的に設計した光スイッチをミトコンドリア複合体-I に導入することで、光照射によってミトコンドリアでのエネルギー生産に必須のプロトン輸送を誘導することを目的とした。実際に光スイッチを2種類設計、合成することができた。所望の機能を発揮することは出来なかったが、分子のかさ高さが問題となって複合体-I に入り込めていない可能性や、プロトン輸送に関与しそうなターゲットアミノ酸に摂動をかける方法について考察することで、現状の大きな問題点を解決できる可能性はあると考えられる。本研究によって複合体-I の光制御が実現できれば、酵素の作動メカニズムの解明や、新たなエネルギー産生技術の創製にも繋がることを期待されるため、今後上記の問題点を是非克服して、化学の力を存分に活用した成果をあげて欲しいと強く願っている。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞内で機能する新規核酸触媒の開発
2. 個人研究者名
山上 龍太 (愛媛大学 大学院理工学研究科 助教)
3. 事後評価結果

本研究は、新規核酸触媒の開発を行い、それを細胞内で機能させることによって細胞を制御する新しい技術の構築を目指したものである。この技術の開発により、新しい創薬モダリティ・治療方法として細胞内で核酸触媒を機能させ、RNA の機能を制御・改変することで RNA の機能破綻に関連する疾患を抑制・治療することを目指している。具体的には 7-メチルグアノシン (m7G) 合成リボザイム (新規メチル基転移リボザイム) の研究を背景として、独自の視点からの課題解決と新規機能改良を行った。この過程で核酸触媒のハイスループット分析法の開発に成功し、この方法を用いて *in vitro* でのメチル化リボザイムの設計を行い、実際に生体内に存在する S-アデノシル-L-メチオニンをメチル化源として、グアノシンのメチル化を試みている。今後は m7G が生成されていること、核酸触媒の活性を高めることを目指した研究を遂行することで大きく発展することが期待できる。実用化に向けては mRNA ワクチンのようなシェードウリジンや最新の知見を取り入れることで大きな注目を集める可能性のある研究である。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： タンパク工学を基点としたオーファン GPCR の機能解明
2. 個人研究者名
横山 達士 (京都大学 大学院生命科学研究所 研究員)
3. 事後評価結果

動機付けや運動開始といった脳機能を担うドパミンシステムの機序解明のため、cAMP の生細胞内産生の可視化を目指し、高感度の cAMP-GFP センサー「cAMPinG1」の開発に成功した。高感度赤色 Ca²⁺センサーRCaMP3 も開発し、マウス大脳皮質内で脳神経細胞内の Ca²⁺と cAMP 変動の同時計測を実現することで、運動時の個々の神経細胞内での Ca²⁺依存的・非依存的なセカンドメッセンジャーcAMP の動態をとらえ、後者がノルアドレナリンと GPCR の一つであるアドレナリン受容体によるシグナル伝達を仲介することを示した。さらに、視覚刺激により脳内で cAMP が低下する細胞の存在も発見している。数十秒間に起こるこれらの生体反応を可視化できるシステムの構築に成功したことは画期的であり、極めて優れている。この可視化システムの成功は種々の分野へのインパクトも大きく、波及効果も期待される。

加速フェーズでは、ドパミンシステムのさらなる解明に取り組む。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 抗体－核酸結合体による immunogenic cell death 誘導法の開発

2. 個人研究者名

田良島 典子 （徳島大学 大学院医歯薬学研究部 准教授）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、核酸のグアニン 4 重鎖 (G4) 構造に着目し、光免疫療法のための「抗体－G4 DNA」の開発に取り組んだ。その結果、光刺激で G4 構造を形成する DNA 及び抗体複合体を合成し、構造－機能相関を明らかにした。これに基づいて構造最適化を行い、光照射で凝集する抗体－G4 DNA (AOC) を創製し、細胞死を誘導することに成功し、概念実証を完了した。光免疫療法は新たながん治療戦略として注目されているが、核酸化学を基盤とするユニークな光応答機構を備えた AOC は、他に類を見ない独創的な機能性分子と言える。本 ACT-X 研究領域内での研究成果も認められ、研究実施機関で准教授に昇任し、独自のアイデアに基づく研究を推進するための基盤を固め、研究者としての飛躍につながった。今後は、AOC 分子のドラッグライクネスの向上を図り、in vivo 解析を進めることで、新規光免疫療法治療薬の創生、並びに未だ不明な点が多い免疫原性細胞死のメカニズム解明にも資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： 棍棒型ミクログリアの神経変性における機能解析

2. 個人研究者名

橋本 翔子 (滋賀医科大学 創発的研究センター 特任准教授)

3. 事後評価結果

脳の萎縮に先行して現れる、棍棒型ミクログリアに着目し、その機能や脳萎縮における役割を解明しようとするユニークな研究である。網羅的な発現解析を中心に、目標とするミクログリアの特徴を探り、それが DAM (disease associated microglia) 様の活性化ミクログリアであることを示唆する結果を得た。神経細胞からのなんらかのシグナルがその活性化に関わっているのではないか、という仮説を検証しようとしており、その発展性も期待される。論文発表や講演などの実績もあり、活動の場を広げている。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 酵素群の細胞内集合による代謝制御機序の解明
2. 個人研究者名
三浦 夏子 (大阪公立大学 大学院農学研究科 准教授)
3. 事後評価結果

自らが発見した低酸素時に形成される解糖系酵素群集合体 G-body の形成の機構を理解し、それを制御することを目指した。各酵素が集合体を形成する順序が厳密に制御されていること、さらには低酸素状態で最も早く形成するエノラーゼの集合体形成が RNaseA 処理や非基質アナログ阻害剤添加により阻害されることを見出した。加速フェーズでは、低酸素状態で誘導される RNA 分子の同定、非基質アナログ阻害剤によるエノラーゼ集合体形成抑制機序、G-body 構成におけるエノラーゼの役割解明の解析を行い、集合体形成の機序が明らかになることが期待される。集合体形成を人為的に制御することによる物質生産については、現在までのところ僅かなプラスに留まっているが、生産させたい対象などを検討することで、将来によりプラスの効果が得られることを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 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。

(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た。

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てきた。本加速フェーズ研究においては、光による微小管構造形成制御技術を更に進め、in vitro における微小管安定性の制御や、バンドル化・アスター構造形成の制御に成功した。培養細胞系においても光依存性のチューブリン動態の制御に成功した。今後これらの研究は微小管の細胞内機能の理解や新たな材料開発、治療法につながることを期待される。世界的に見てもかなりオリジナリティの高い研究といえ、今後大きな発展が期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 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。

(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た。

加速フェーズでは、AUTAC の作用機構解明に力をいれた。前年度までに発見した標的タンパク質 X がどのように AUTAC に関わるのかを詳細に調べた結果、タンパク質 X はオートファジー受容体 p62 と相互作用してタンパク質 X-p62 ゲルを作ることを見だし、そのゲルに集積した RNA が AUTAC の作用に関与していることを発見した。さらに A 群連鎖球菌 (GAS) のオートファジーにおいて、タンパク質 X の集積がオートファジー開始系に影響することが示唆される結果を得た。AUTAC の作用機序解明において多くの知見を得ることができた。インパクトの高い論文報告にも繋がることを期待でき、新たな研究分野を開拓しつつある。今度の研究者としての大いなる飛躍を期待する。

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。

(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た。

加速フェーズでは、PIC ChIL-seq (Chromatin Integration Labeling、クロマチン挿入標識) からのマルチプレックス化を進め、複数のヒストン修飾と遺伝子発現を同時検出できる PIC multi ChIL-seq の技術基盤の確立という成果が出ており、多くの共同研究も進んでいる。先行している PIC ChIL-seq では、1 細胞レベルでは検討が必要であるが、順調に進んでいると評価できる。光感受性プローブを用いた光開裂を起こさせられる二光子励起について研究を継続しており、3 次元的な空間情報をとらえることができる可能性があり、非常に期待するところである。

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。

(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た。

加速フェーズでは、初期胚発生におけるオートファジーを介した RNA 分解とその生理機能を明らかにすることを目的に、RNaseX25 欠損変異体の初期胚を用いて、mRNA 量の変化を RNA-seq により解析した。その結果、ごく少数の mRNA の発現が野生型と比較して RNaseX25 欠損変異体で増加すること及び特徴的な機能をもつ一群の mRNA が RNaseX25 によって分解されることが見出された。また、一群の遺伝子の転写が遅れて起こっていることも示唆された。さらに、他のオルガネラの混入がほとんどなく精製度の高いリソソームを個体から単離できる手法の構築にも成功した。今後は、これらの成果や開発できた新技術を活用して、胚発生過程でのオートファジーを介した選択的 RNA 分解の分子メカニズムの解明が進むことが期待される。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 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。

(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た。

ACT-X 研究において代表者は独創性の高い環化酵素の発見に基づき本研究を展開することでこれまで大きな成果を得てきており、今後の実用化の可能性も見えている。加速フェーズではそれら成果を背景として、基質一般性の拡張を目指し、非ペプチド性の分子の環状化に成功するという画期的成果を挙げている。またこれら反応はすべて *in vitro* 系における反応であり、そのスケールアップにも取り組むことで今後の応用・発展性の高まりが期待できる状況にあり、製造プロセスの開発においても順調な進展が見られる。

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。

(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た。

加速フェーズでは、シルク微小球体を利用した生体適合性のレーザー共振器を一細胞レベルのバイオセンサーに応用する技術開発に取り組んだ。細胞内への取り込みに成功し、バイオ用途へ可能性が示された。今後は、光検出条件の最適化に取り組む。また、均一なサイズの光共振器の作成に成功した。これらの基礎技術を組み合わせることで、細胞内の特定の反応モニターやタンパク質特異的な検出に繋がることを期待できる。ACT-X 内の生物研究者との連携により研究が著しく促進したことは評価できる。