

○戦略目標「細胞内構成因子の動態と機能」の下の研究領域

## 細胞の動的な高次構造体

研究総括：野地 博行（東京大学 大学院工学系研究科 教授）

### 研究領域の概要

細胞が示す多彩な機能は、分子複合体からオルガネラに至る動的な高次構造体によって支えられています。本研究領域は、そのような動的な高次構造体の性質を分子の視点に基づいて解析し、機能発現の普遍的メカニズムの解明を目指します。

近年、ライフサイエンス分野では、分子から分子複合体、オルガネラ、細胞にわたる階層間での生命現象の理解が飛躍的に進展しようとしています。例えば、オルガネラの内外を区別する境界は脂質二重膜によって定義されることが一般的であると考えられてきましたが、細胞内相分離現象によって生体分子が自己集合した膜のない構造体やオルガネラを形成する例が多数報告されています。技術においても、超解像顕微鏡や分子特異的プローブの発展により高時空間分解能の画像が得られるようになり、動的な高次構造体の微細構造が観察できるようになりました。このような新たな知見は、生物学のみならず物理学や化学などの概念が契機となって生み出されていることが多いことから、今後も異分野融合研究の推進により新概念の提唱や新技術の創出が期待されています。

以上を踏まえ、本研究領域は、高い時空間分解能で細胞内の動的な高次構造体を計測する手法を開発するとともに、数理的解析や理論的考察も加え、生命機能の発現・制御のメカニズム解明を目指します。

### 募集・選考・領域運営にあたっての研究総括の方針

#### 1. 背景

ライフサイエンス分野では、これまで多くのアプローチにより様々な生命現象が解明されてきました。例えば、分子生物学の分野では、核酸やタンパク質を自在に設計、合成、制御することでそれらの分子の機能と作動機構が明らかになりました。また、構造生物学や生物物理学的研究によって、多様なタンパク質やその複合体の立体構造が明らかにされ、そのダイナミクスや反応機構が解明されてきました。さらに、細胞生物学の分野では、顕微鏡技術やプローブ技術などの進展により、注目する生体分子の細胞内動態および他の分子や細胞内構造体との相互作用が可視化され、細胞をベースとしたより高次の生物学が発展しています。

近年、これらに加え、分子とオルガネラの間位置づけられる階層や、オルガネラ間の

ネットワークに関する研究の萌芽が認められます。例えば細胞内では、タンパク質の天然変性領域や RNA などの生体分子が相分離して液滴や凝集体を形成することが明らかになり、多彩な生命機能との関係が活発に議論されています。このように動的な高次複合体の構造や機能を解明することは、非生命である分子から細胞という生命システムを統合的に理解するうえで、今後ますます重要になると考えられます。

## 2. 期待される達成目標と具体的な研究開発課題例

本研究領域では、分子論に立脚して細胞内における多様な現象を計測するための革新的な技術を開発し、自発的に離合集散する動的解析から細胞機能が発現するメカニズムを解明します。細胞内の高次構造体は、複雑な構造様式が多く従来技術での解析が困難と予想されることから、本研究領域では新しい発想に基づくイメージング技術やプローブ技術に加え大規模データの数理科学的解析手法等を開発し、その構造や動態を多角的に分析します。また、計測と解析から生み出される作業仮説を検証するために動的な高次構造体を制御する新技術を創出し、その機能解明に挑みます。さらに、仮想空間もしくは物理空間における分子シミュレーション(\*)による仮説やモデルの検証により高次構造体を統合的に理解します。

以下に、より具体的な研究開発課題例を示します。これらはあくまでも例であり、これら以外の新技術の積極的な提案を期待します。

(\*) 物理空間におけるシミュレーションとは、*in vitro*再構成系など実験的検証を指します。

### (1) 細胞内の動的な高次構造体を観察・計測する革新的基盤技術の開発

細胞内の分子やその複合体、超分子やオルガネラの定量、局在、形態、動態、相互作用等を計測し、機能を予測する革新的な技術開発を推進します。

- ア 細胞内分子の空間座標・構造状態・反応状態などを高分解能で計測・イメージングする技術
- イ 非膜型オルガネラ等のやわらかい構造体を対象とした計測技術
- ウ 分子・分子複合体・オルガネラ等の数・形状・機能などの定量化技術
- エ 構造・動態情報に干渉しないイメージングプローブの開発
- オ 動的な高次構造体の非染色定量イメージング
- カ 動的な高次構造体の網羅的かつ超高速計測・解析技術

### (2) 細胞の動的な高次構造体を操作・制御するための基盤技術の開発

分子や超分子複合体、オルガネラや細胞に摂動を与えて、それらの機能を解明する技術開発を推進します。

- ア 動的な高次構造体の数・形状・機能をリアルタイムで制御する技術

- イ 操作技術を用いたオルガネラ・非膜型オルガネラの機能発現メカニズムの解明
- ウ 合成化学分子を用いた動的な高次構造体の制御技術

(3) 細胞の動的な高次構造体の数理解析およびシミュレーション

数理科学・物理学・情報科学・デバイス工学などを用いた現象のモデル化やシミュレーションなどの研究開発を推進します。

- ア ソフトマター物理学・高分子化学からの細胞内相分離現象の理解と体系化
- イ 動的な高次構造体の構造・機能情報を集積・解析・体系化するための機械学習技術
- ウ 動的な高次構造体の計算解析
- エ 動的な高次構造体の微小空間への再構成系による物理シミュレーション

(4) 動的な高次構造体による生命機能発現の普遍的理解と応用

生命機能理解のために、超分子複合体やオルガネラ、非膜型オルガネラなどの高次構造体の動態や機能を明らかにする研究開発を推進します。

- ア 非膜型オルガネラの生成・消失メカニズムの解明
- イ オルガネラ間コミュニケーションの生理的意義の解明
- ウ 動的な高次構造体の機能不全を起因とする疾患メカニズムの解明
- エ 動的な高次構造体による機能発現メカニズムの体系化および理論化
- オ 合成分子や生体分子からなる新規の動的な高次構造体の設計と機能発現

本年度の選考でも、分子生物学、生化学、生物物理学、構造生物学、数理生物学、ケミカルバイオロジー、ソフトマター物理、先端光学、デバイス工学など幅広い分野からの個人の発想に基づく意欲的な提案を期待します。特に、物理・数理的視点の強い提案や、先端計測工学・デバイス工学・ケミカルバイオなどにおいて技術的に尖った提案が増えることを期待しています。

なお、募集最終年度となる今回は、生物学的課題解決に向けた提案に加えて、次世代の高次構造体解析に資する新しい解析・分析技術に関する提案も広く募集します。分子シミュレーション技術、構造解析技術、分光分析、イメージング技術、マイクロ流体技術、データ解析技術など、幅広い分野からの優れた提案を待ちたいと思います。本領域は「学問的問い」を重視しますが、技術的提案に関してはかならずしも研究期間内で生物学的課題解決を求めるものではありません。その場合、提案書の中で将来の高次構造体の解析に資する技術であることを説明してもらえればと思います。技術的開発提案として評価いたします。生物学的課題に取り組む提案、技術的課題に取り組む提案、いずれの場合においても個人の発想に基づくユニークな提案を評価いたします。

### 3. 領域の運営方針

(1) 本研究領域の募集においては、取り組む「問い」の学問的重要性をまず重要視します。技術開発に関する提案においても、その技術でどのような「問い」に迫れるのかについて明記してください。加えて、「独創性」も重要視します。これには、独自の技術や着眼点の独創性などを含みます。提案書では、他の研究との正確な比較から提案内容の独自性・独創性を明記してください。また、本研究領域では、人材育成的観点から、分野の垣根を越えて他の研究者と連携する力も選考の着眼点とします。現在の科学研究では、個々の研究者は常に自己の殻を破り自己革新を続けることが求められています。そのため、他の研究者との連携を通じた新しい技術やアイデアを創出する力が問われています。そのような観点に関する提案者の考えや実績を示してください。

(2) 同じ戦略目標の下に設定された CREST「細胞内現象の時空間ダイナミクス」領域をはじめとする、研究領域内外の研究者との連携の場も最大限活用して、本さがけ研究が研究者自身の今後の研究を飛躍させる上で重要なステップとなることを期待しています。

(3) 昨今の科学技術政策におけるイノベーションの重要性に鑑み、本研究領域は参画する研究者の知財権取得をサポートします。

### 4. 他の研究領域との連携・協働について

領域運営においては、CREST「多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出」、さがけ「多細胞システムにおける細胞間相互作用とそのダイナミクス」、および、CREST「細胞内現象の時空間ダイナミクス」研究領域との連携推進を図り、必要に応じて領域会議やワークショップ等の開催を共同で行います。また、AMED-CREST/PRIME「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」や関連する学会や研究機関等との連携を促進するため、共同でのシンポジウムや研究会の開催を検討しています。

さがけの研究期間は3. 5年間、研究費の上限は4, 000万円です。