

研究領域  
「細胞内現象の時空間ダイナミクス」

研究領域中間評価

研究総括：遠藤 斗志也

2025年2月14日

# 本日の流れ

---

1. 戦略目標
2. 研究領域の概要と研究総括のねらい
3. 課題の選考方針と領域ポートフォリオ
4. 領域アドバイザー
5. 研究領域の運営
6. 研究開発の進捗状況
7. 課題と今後の期待・展望、所感

# 1. 戦略目標



文部科学省

MINISTRY OF EDUCATION,  
CULTURE, SPORTS,  
SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

## 細胞内構成因子の動態と機能

### ■ 概要

CREST「細胞内現象の時空間ダイナミクス」  
さがけ「細胞の動的・高次構造体」

2領域目標

細胞内システムの理解には、因子や反応の個別把握だけでなく、生体分子等の空間的局在情報と時間的動態情報を網羅的・統合的に取得し、分子と細胞の間の階層である細胞内高次複合体の構造や動態と関連させることが必要。

本戦略目標では、観測・計測技術における空間・時間解像度の「空白地帯」を埋める理論を構築し、革新的な技術を創出することにより、細胞内高次複合体の微小空間での「動態」を観測・計測し、「機能」との因果を解析することにより細胞内のダイナミクスの統合的理解を目指す。

# 1. 戦略目標



文部科学省

MINISTRY OF EDUCATION,  
CULTURE, SPORTS,  
SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

## CREST「細胞内現象の時空間ダイナミクス」 さがけ「細胞の動的高次構造体」

### 2領域目標

#### ■ 達成目標

本戦略目標では、細胞内の観測・計測技術及び分子操作技術、シミュレーション技術等を開発し、それらを組み合わせることにより、細胞内高次複合体の動的構造・局在・数量と機能との関係について、相関にとどまらず因果関係をも明らかにすることで、細胞内で起こる未解明の生命現象の基礎原理を見出し、理論化することを目指す。具体的には、以下の4つの達成を目指す。

- (i) 細胞内高次複合体の時空間的及び定量的理解のための計測・解析基盤技術の開発
- (ii) 非平衡・複雑系の細胞内環境に共通する原理の解明
- (iii) 細胞内高次複合体の状態を操作・制御する基盤技術の開発
- (iv) 細胞内高次複合体の相互作用や構造－機能相関の理解

#### ■ 研究推進の際に見据えるべき将来の社会像

細胞内構成因子の構造・機能を可視化、細胞内のダイナミクス全体のモデル化を図り、タンパク質の機能発現の解明を通じて、以下に挙げるような社会の実現に貢献する。

- ・ 慢性疾患や老化関連疾患等の根本治療が実現し、健康寿命延伸が実現した社会
- ・ より科学的なエビデンスに基づく治療効果の高い医薬品の効率的な開発が可能な社会
- ・ デザインに基づく超高効率なバイオ生産が可能になる社会

# 1. 戦略目標



文部科学省

MINISTRY OF EDUCATION,  
CULTURE, SPORTS,  
SCIENCE AND TECHNOLOGY-JAPAN

CREST「細胞内現象の時空間ダイナミクス」  
さがけ「細胞の動的高次構造体」

2領域目標

## ■ 達成目標

本戦略目標では、細胞内の観測・計測技術及び分子操作技術、シミュレーション技術等を開発し、それらを組み合わせることにより、細胞内高次構造体の動的構造・機能

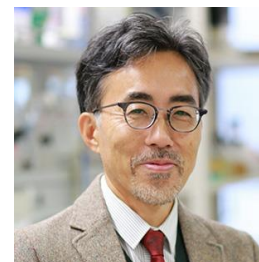
さがけ



基盤技術開発



CREST

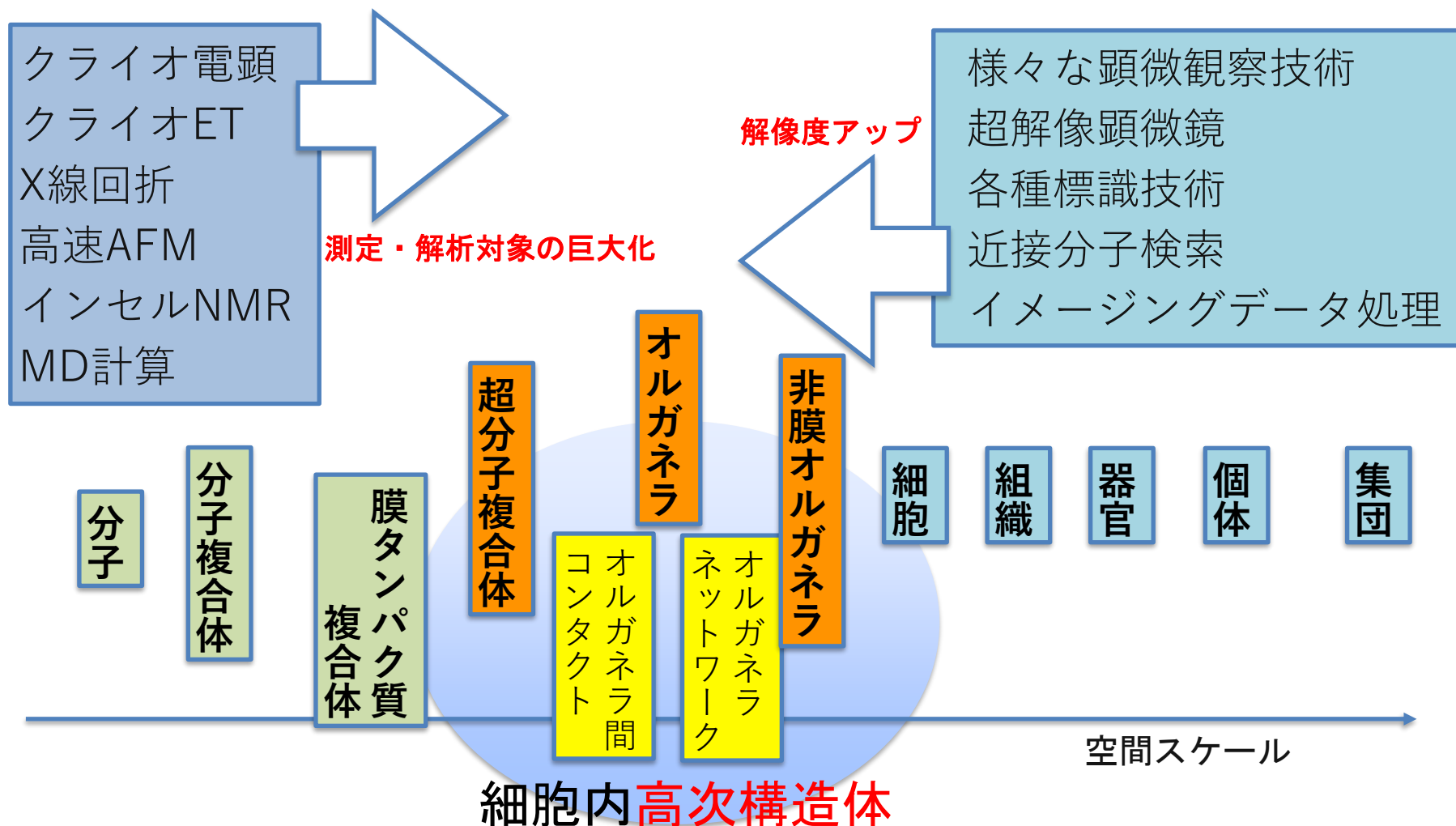


細胞システムの理解

- ・慢性疾患や老化関連疾患等の根本治療が実現し、健康寿命延伸が実現した社会
- ・より科学的なエビデンスに基づく治療効果の高い医薬品の効率的な開発が可能な社会
- ・デザインに基づく超高効率なバイオ生産が可能になる社会

## 2. 研究領域の概要と研究総括のねらい

空間階層の空白地帯を埋める



# 3. 課題の選考方針と領域ポートフォリオ

## 対象とする課題

革新的な技術を創出し、細胞内高次構造体の微小空間での構造、動態、局在を高い時間/空間分解能で定量的に観察・計測して、それらの機能相関・因果関係を解析することを目指す研究

### 技術・方法の開発研究

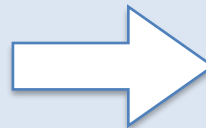
### 機能研究

1. 観察・計測技術

2. モデル化技術

3. 操作技術

積極的に利用



4. 細胞システムの理解

研究対象：

動物，植物，微生物の  
細胞内高次構造体

開発を触発



(超分子複合体、オルガネラ、  
非膜オルガネラなど)

# 3. 課題の選考方針と領域ポートフォリオ

## 重視した点

①観察・計測技術、②モデル化技術、③操作技術、④細胞システムの理解

- ✓ 原則④を基軸として、①～③のいずれかの成果を積極的に応用する研究
- ✓ ①～③のいずれかの研究開発を触発するような新規な視点をもった研究
- ✓ 独創的かつ汎用性が高く、実現した際に④をはじめとする領域内の他の研究開発に大きな貢献が期待される①～③の技術開発単独の研究
- ✓ 機能解明グループ、技術開発グループ、モデル化グループなどが連携して相乗効果を生み出すようなチーム体制を推奨
- ✓ 異分野研究者や若手研究者の参画を推奨
- ✓ 小規模（少額申請）課題、1グループのみで実施する研究開発提案も歓迎

# 3. 課題の選考方針と領域ポートフォリオ

## 重視した点

①観察・計測技術、②モデル化技術、③操作技術、④細胞システムの理解

### 構造という視点

①～③のいずれかの成果を積極的に応用する研究

✓ ①～③のいずれかの研究開発を触発するような新規な視点をもった研究

✓ 独創的な高次構造体を対象として意識領域内の他の研究開発に大きな貢献が期待される①～③の技術開発単独の研究

✓ 機能解明グループ、技術開発グループ、モデル化グループなどが連携して相乗効果を生み出すようなチーム体制

✓ 異分野研究者や若手研究者の参画を推奨

✓ 小規模（少額申請）課題、1グループのみで実施する研究開発提案も歓迎

### 細胞という文脈

### 3. 課題の選考方針と領域ポートフォリオ

#### ・ 応募者の内訳

|    |     | 1期   | 2期   | 3期   | 計    |
|----|-----|------|------|------|------|
| 全体 | 応募  | 80   | 64   | 60   | 204  |
|    | 採択  | 6    | 6    | 4    | 16   |
|    | 採択率 | 7.5% | 9.4% | 6.7% | 7.8% |

|    |    |     | 1期 | 2期  | 3期   | 計      |
|----|----|-----|----|-----|------|--------|
| 女性 | 人数 | 応募  | 7  | 7   | 8    | 22     |
|    |    | 採択  | 0  | 0   | 2    | 2      |
|    | 割合 | 応募  | 9% | 11% | 13%  | 11%    |
|    |    | 採択率 | 0% | 0%  | 50%※ | 12.5%※ |

※ 全採択数に対する割合

### 3. 課題の選考方針と領域ポートフォリオ

| 採択年度  | 研究代表者  | 所属・役職<br>(現在)  | 研究課題名                           | グループ数 |
|-------|--------|----------------|---------------------------------|-------|
| 2020  | 栗栖 源嗣  | 大阪大学・教授        | 光合成オルガネラ間コミュニケーションの動的分子基盤       | 2     |
|       | 濡木 理   | 東京大学・教授        | 細胞機能を担う超分子複合体の原子分解能ダイナミクス       | 4     |
|       | 野田 展生  | 北海道大学・教授       | 多階層高次構造体群が駆動するオートファジーダイナミクス     | 3     |
|       | 林 康紀   | 京都大学・教授        | 記憶を司るシナプス微小構造の時空間ダイナミクス         | 6     |
|       | 東山 哲也  | 東京大学・教授        | 化学屈性を駆動する高次膜交通ダイナミクス            | 5     |
|       | 廣瀬 哲郎  | 大阪大学・教授        | RNAによる非膜性構造体の形成と作動原理の確立         | 3     |
| 2021  | 上田 昌宏  | 大阪大学・教授        | 細胞におけるゆらぎの階層性と情報統合ダイナミクス        | 1     |
|       | 河西 春郎  | 東京大学・特任教授      | シナプスの力学カップリングを担う軸索終末機構          | 4     |
|       | 加藤 晃一  | 自然科学研究機構・教授    | ゴルジ体の動態解明に基づく糖鎖修飾の制御            | 4     |
|       | 清水 敏之  | 東京大学・教授        | Toll様受容体の応答を決定する時空間リソソームダイナミクス  | 3     |
|       | 西田 紀貴  | 千葉大学・教授        | インセルNMR計測による細胞内蛋白質の構造・動態・機能解明   | 2     |
|       | 深川 竜郎  | 大阪大学・教授        | 動原体超分子複合体の構造ダイナミクス              | 3     |
| 2022  | 北川 大樹  | 東京大学・教授        | 革新的計測技術による相転移ダイナミクスの解明          | 4     |
|       | 佐藤 明子  | 広島大学・教授        | トランスゴルジ網/エンドソーム境界領域のダイナミクスと選別輸送 | 3     |
|       | 白水 美香子 | 理化学研究所・チームリーダー | クライオ電顕によるDOCKシグナロソームの動的構造の解明    | 5     |
|       | 鈴木 淳   | 京都大学・教授        | 高次構造体連関が制御する脂質スクランブルシステム        | 3     |
| Japan | 全16チーム |                | 計:                              | 55    |

# 3. 課題の選考方針と領域ポートフォリオ

全課題が複数の達成目標を取り込んでいる

## (1) 観察・計測技術

濡木 T  
siRNA等 [1分子計測、  
cryo-蛍光顕微鏡技術]

西田 T   
液滴形成 [in-cell NMR  
計測/解析手法開発]

東山 T   
花粉管 [三次元  
イメージング]

佐藤 T  
ゴルジ体 [多色ライブ  
イメージング顕微鏡、  
RUSH法利用観察]

上田 T   
RAS [1分子・超解像解析技  
術、数理モデル計算]

北川 T   
中心体 [物理モデル化、  
粘性感受性プローブ開発]

加藤 T  
ゴルジ体 [超解像光・  
電子相関顕微鏡観察法]

清水 T  
リソソーム  
[pH定量法の開発]

白水 T  
シグナロソーム  
[標識化合物合成、  
MD計算]

廣瀬 T  
RNA [オミックス解析、  
超解像イメージング]

栗栖 T  
光合成オルガネラ  
[cryo-ET、MD計算]

河西 T  
シナプス [電顕観察・解析  
法開発、化学的細胞操作]

深川 T  
動原体 [タンパク質分  
解制御、画像再構築]

野田 T   
オートファジー  
[試験管内再現、  
cryo-顕微鏡]

鈴木 T   
脂質膜 [人工膜への  
タンパク質再構成]

林 T  
シナプス  
[LLPS光制御技術開発、  
数理モデリング]

## (3) 操作技術

## (4) 細胞システム の理解

## (2) モデル化技術

 (採択時) 40代研究代表者

 1グループ体制

## 4. 領域アドバイザー

| 氏名    | 所属                        | 役職              | 専門領域        |
|-------|---------------------------|-----------------|-------------|
| 稲葉 謙次 | 九州大学 生体防御医学研究所            | 教授              | 蛋白質科学、構造生物学 |
| 井上 篤  | エーザイ（株）DHBL本部（2022年度より着任） | ディレクター          | 構造生物学、創薬    |
| 上田 貴志 | 基礎生物学研究所 細胞動態研究部門         | 教授              | 植物細胞生物学     |
| 岡本 祐幸 | 名古屋大学 国際本部                | 特任教授            | 計算生物物理学     |
| 金井 求  | 東京大学 大学院薬学系研究科            | 教授              | ケミカルバイオロジー  |
| 吉川 雅英 | 東京大学 大学院医学系研究科            | 教授              | 構造生物学       |
| 後藤 典子 | 金沢大学 がん進展制御研究所            | 教授              | 腫瘍学、分子生物学   |
| 嶋田 一夫 | 理化学研究所 生命機能科学研究センター／広島大学  | チームリーダー<br>／副学長 | NMR、構造生物学   |
| 千葉 健一 | エーザイ（株）筑波研究所（2021年度末で退任）  | ディレクター          | インフォマティクス   |
| 豊島 陽子 | 東京大学                      | 名誉教授            | 生物物理学       |
| 藤田 克昌 | 大阪大学 大学院工学研究科             | 教授              | 光工学、顕微鏡技術   |
| 山下 敦子 | 大阪大学 蛋白質研究所               | 教授              | 構造生物学       |
| 米田 悦啓 | （一財）阪大微生物病研究会（BIKEN財団）    | 理事長             | 細胞生物学、生化学   |

・多様性を考慮：[所属] 大学・公的研究機関・財団法人・企業、[女性] 比率25%

## 5. 研究領域の運営 — 領域会議

| 開催  | 日時                  | 会場                      | プログラム                                                                                                        | 参加人数                    |
|-----|---------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 第1回 | 2021年3月19日          | 完全オンライン                 | 研究チームの発表（6件）<br>ポスター発表交流会（16件）<br>研究者交流会（夕方）                                                                 | 約70名                    |
| 第2回 | 2022年2月24日<br>～25日  | 完全オンライン                 | 研究チームの発表（12件）<br>さきがけ「高次構造体」との連携企画<br>-領域紹介<br>-さきがけ研究者による発表（4件）<br>フラッシュトーク（12件）<br>総括AD会議（夕方）              | 約130名                   |
| 第3回 | 2023年2月19日<br>～20日  | 日本科学未来館<br>(ハイブリッド形式)   | 研究チームの発表（16件）<br>さきがけ「高次構造体」との連携企画<br>-領域紹介<br>-さきがけ研究者による発表（4件）<br>ポスター発表（48件）<br>総括AD会議（昼休み）               | 約160名<br>※うち現地<br>約100名 |
| 第4回 | 2024年2月23日<br>～24日  | 京都リサーチパーク<br>(ハイブリッド形式) | 研究チームの発表（16件）<br>さきがけ「高次構造体」との連携企画<br>-領域紹介<br>-さきがけ研究者による発表（3件）<br>ポスター発表（48件）<br>総括AD会議（昼休み）<br>研究者交流会（夕方） | 約130名<br>※うち現地<br>約100名 |
| 第5回 | 2024年11月15日<br>～16日 | JST東京本部別館<br>(完全対面)     | 研究チームの発表（16件）<br>さきがけ「高次構造体」との連携企画<br>-さきがけ研究者による発表（3件）<br>ポスター発表（53件）<br>総括AD会議（昼休み）<br>研究者交流会（夕方）          | 約120名                   |

## 5. 研究領域の運営 — サイトビジット

| 実施年度 | 実施日    | 訪問先チーム | 訪問先                     |
|------|--------|--------|-------------------------|
| 2021 | 2月1日   | 濡木チーム  | 東京大学 理学系研究科             |
|      | 2月1日   | 東山チーム  | 東京大学 理学系研究科             |
| 2022 | 9月30日  | 野田チーム  | 北海道大学 遺伝子病制御研究所         |
|      | 10月19日 | 廣瀬チーム  | 大阪大学 生命機能研究科            |
|      | 10月19日 | 栗栖チーム  | 大阪大学 蛋白質研究所             |
|      | 3月15日  | 清水チーム  | 東京大学 薬学系研究科             |
|      | 3月17日  | 林 チーム  | 京都大学 医学研究科              |
| 2023 | 7月20日  | 上田チーム  | 大阪大学 生命機能研究科            |
|      | 7月20日  | 深川チーム  | 大阪大学 生命機能研究科            |
|      | 8月24日  | 加藤チーム  | 自然科学研究機構 生命創成探究センター     |
|      | 9月14日  | 西田チーム  | 千葉大学 薬学研究院              |
|      | 9月22日  | 河西チーム  | 東京大学 ニューロインテリジェンス国際研究機構 |
| 2024 | 7月4日   | 白水チーム  | 理化学研究所 生命機能科学研究センター     |
|      | 8月9日   | 佐藤チーム  | 広島大学 統合生命科学研究科          |
|      | 8月22日  | 鈴木チーム  | 京都大学 高等研究院              |
|      | 8月28日  | 北川チーム  | 東京大学 薬学系研究科             |



1期生



2期生

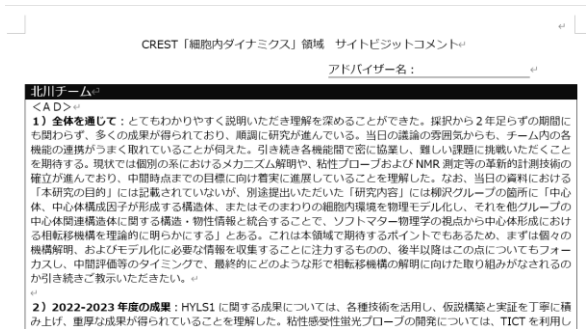


3期生

# 5. 研究領域の運営 — サイトビジット



領域発足年から約2年間はコロナ禍で実施できず、2021年度末から1期生訪問をスタート。



実施後には、コメントをまとめ  
フィードバックしている

2期生、3期生も順次訪問。進捗報告を受けて詳細な議論を行う。

# 5. 研究領域の運営 — 領域外連携

## ■ 他の研究領域/研究プロジェクトとの連携・協働

### ■ タンパク質シンポジウム（非公開）（2022年～）

#### < 連携領域 >

さきがけ「細胞の動的・高次構造体」

AMED-CREST/PRIME「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」

科学研究費助成事業（科研費）

新学術領域研究、学術変革領域研究(A) の  
タンパク質関連研究領域（6～7領域）

#### < 内容 >

- ・ 各領域から代表成果の発表
- ・ 特別講演
- ・ 企画

#### [第1回] 総合討論

- ✓ コロナ禍における研究コミュニティ交流促進の取組
- ✓ 今後のタンパク質研究推進のための自由討論

#### [第2回] 勉強会

「わが国のタンパク質科学研究のインフラ整備」に関して

（文科省ライフサイエンス課課長、JST-CRDSフェロー、AMED-BINDS PS、糖鎖生命コア研究所所長）



第2回シンポジウム  
企画(勉強会)での講演の様子

## 5. 研究領域の運営 — 研究費配分

- 採択時

- 各課題毎に充足率を申請額の80～90％に調整して研究費を決定、調整分を総括裁量経費として確保  
(研究期間の途中に進捗状況を踏まえて研究加速費として追加配賦する方針のため)
- 課題内容の評価とチーム構成に応じた査定

- 研究期間途中

- サイトビジット、次年度研究計画書作成時などに研究進捗状況、研究周辺状況を把握し、追加配賦の要否を判断

- 総括裁量経費

- 課題中間評価結果に基づいた追加支援**
- 研究担当者のキャリアアップ時、研究室移転、火災被害等への対応
- アウトリーチ活動

# 5. 研究領域の運営 — 国際強化支援

**藻類のCryo-Electron Tomographyの技術習得と珪藻類への展開（栗栖チーム）**  
＜海外研究者の招へい Prof. Dr. Benjamin Engel（スイス バーゼル大学）＞

実施期間 2022年11月19日～2022年11月22日

関連国 スイス、（フランス）

提案の目的

- Cryo-Electron Tomography（Cryo-ET）の技術習得
- 導入済みのCryo-FIB装置及びCryo-TEMをトモグラフィー観察に用いる汎用的手法の共同開発
- セミナー・ワークショップ開催による若手研究者の電子顕微鏡技術の向上

実施概要

- Engel先生と若手研究者の技術交流会の開催
- Engel先生のセミナーのオンライン配信
- 実機を用いた短時間ワークショップの実施

成果の概要

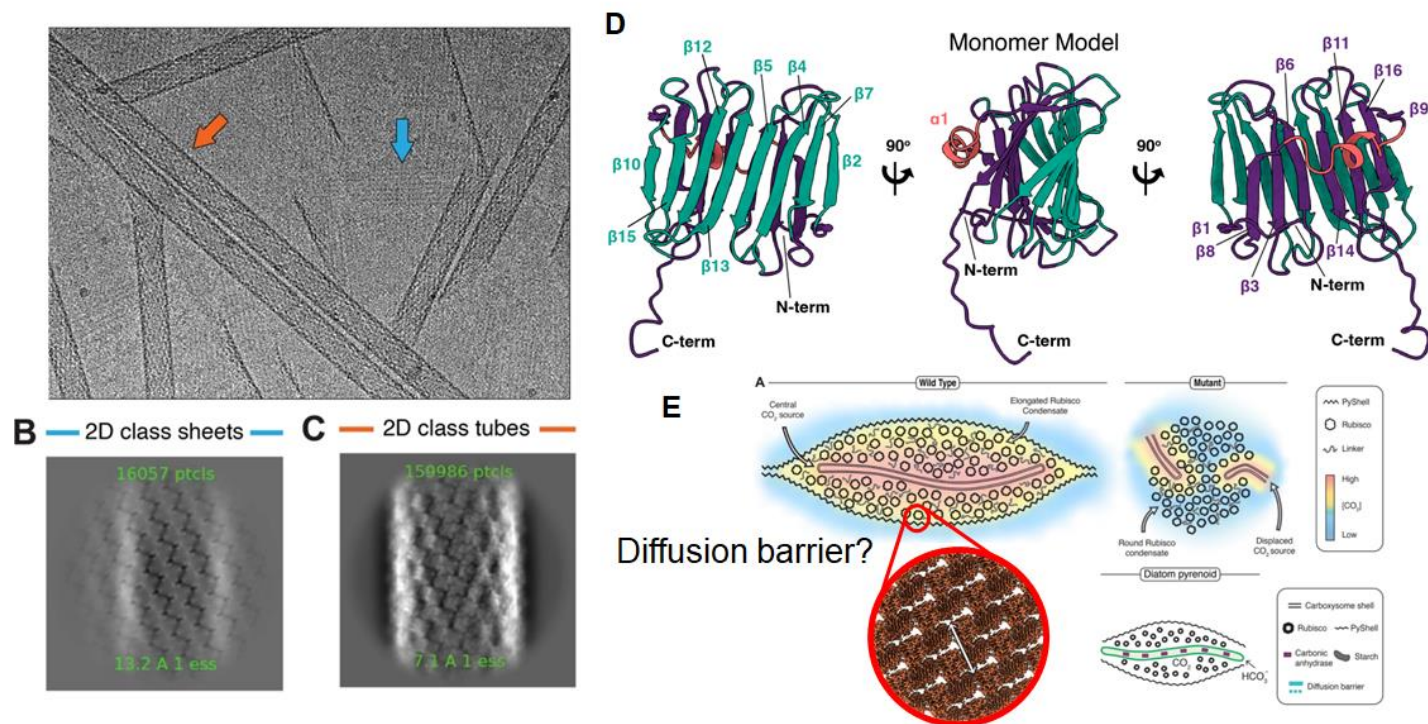
- Cryo-ETを実施するうえで重要なノウハウを共有し、共同で論文執筆。
- 本領域研究のために作成した変異体を含む多くの細胞にCryo-ETを適用するための技術習得に向け、本内容での共同研究として継続



# 6. 研究開発の進捗状況 — 代表的成果

## • 栗栖チーム

珪藻細胞葉緑体でCO<sub>2</sub>固定を担うRubiscoが濃縮されたピレノイド構造について、構成タンパク質構造 PyShell について、モノマー構造を単粒子解析で、重合チューブ構造をクライオET法で決定 (**Cell 2024**)

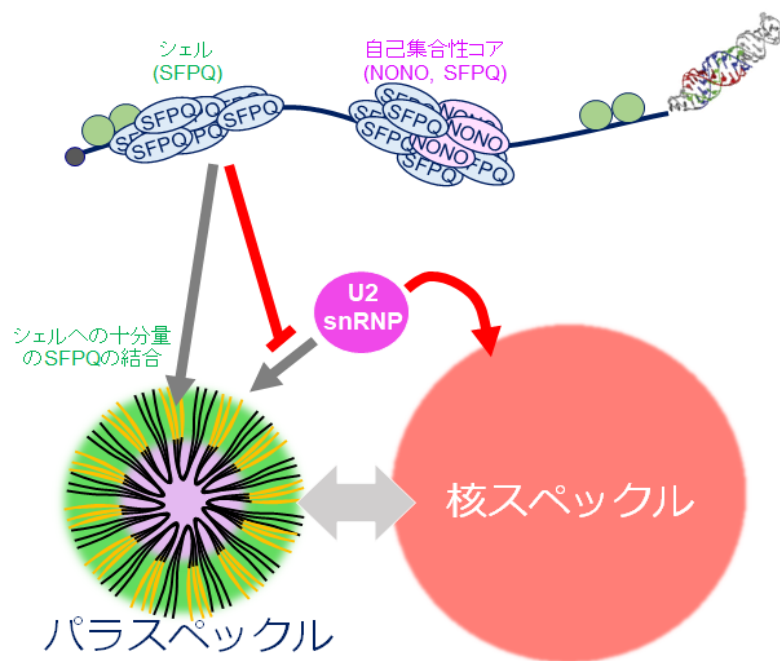


## 6. 研究開発の進捗状況 — 代表的成果

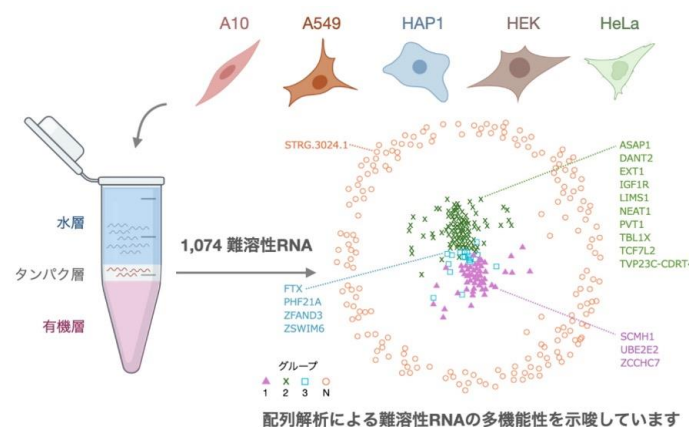
### ・ 廣瀬チーム

(RNP構造体を研究)

パラスペックル(RNP構造体)が疎水性コアと親水性シェルの内部層構造を形成すること、シェルのタンパク質組成が他の非膜オルガネラから独立して存在するために必要なことを解明した (EMBO J 2021a, b, Nat Cell Biol 2023)



1000種類におよぶRNP構造体を形成する  
arcRNA候補を網羅的取得

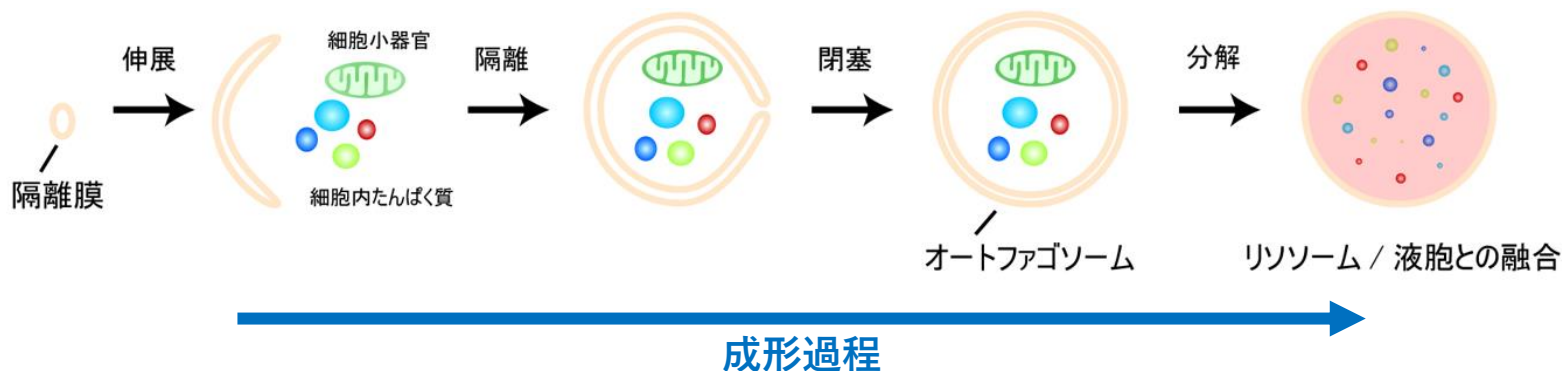


RNP構造体のRNA配列に直接結合する小分子化合物を光照射で構造変化させ、RNP構造体の大きさや構成因子を変化させることに成功

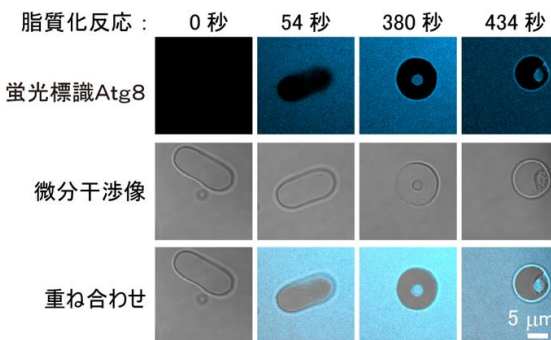
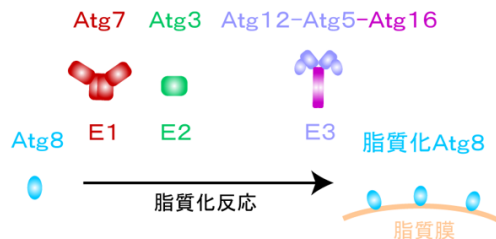
# 6. 研究開発の進捗状況 — 代表的成果

## • 野田チーム

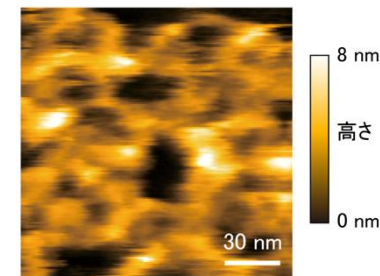
オートファジーにおける中心イベントであるオートファゴソーム形成過程について、隔離膜形成の初期過程を試験管内で再構成することに成功 (Nat Struct Mol Biol 2024)



人工膜に6種類のAtgタンパク質を作用させることでオートファゴソームの形成過程の再現に成功



6種類のAtgタンパク質が膜上で作る網目状構造 (高速AFMで観察)



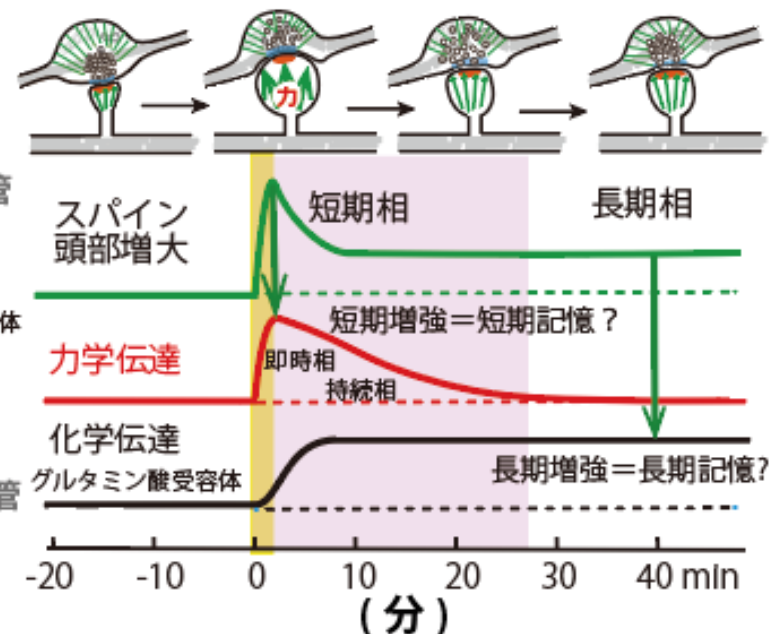
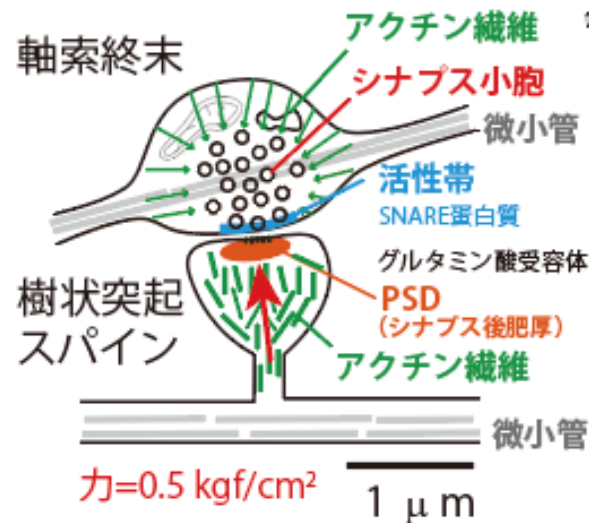
## 6. 研究開発の進捗状況 — 代表的成果

### ・ 河西チーム

樹状突起スパインが拡大するとシナプス前終末を押してその機能を亢進させる「力学伝達」について、電気生理学的計測と併せて顕微鏡技術を駆使してシナプス前終末内部における小胞挙動を解析（**Nature 2021, Science 2024**）  
全皮質的なスパイン頭部拡大の阻害により 覚醒状態が障害されることも発見

#### シナプス伝達

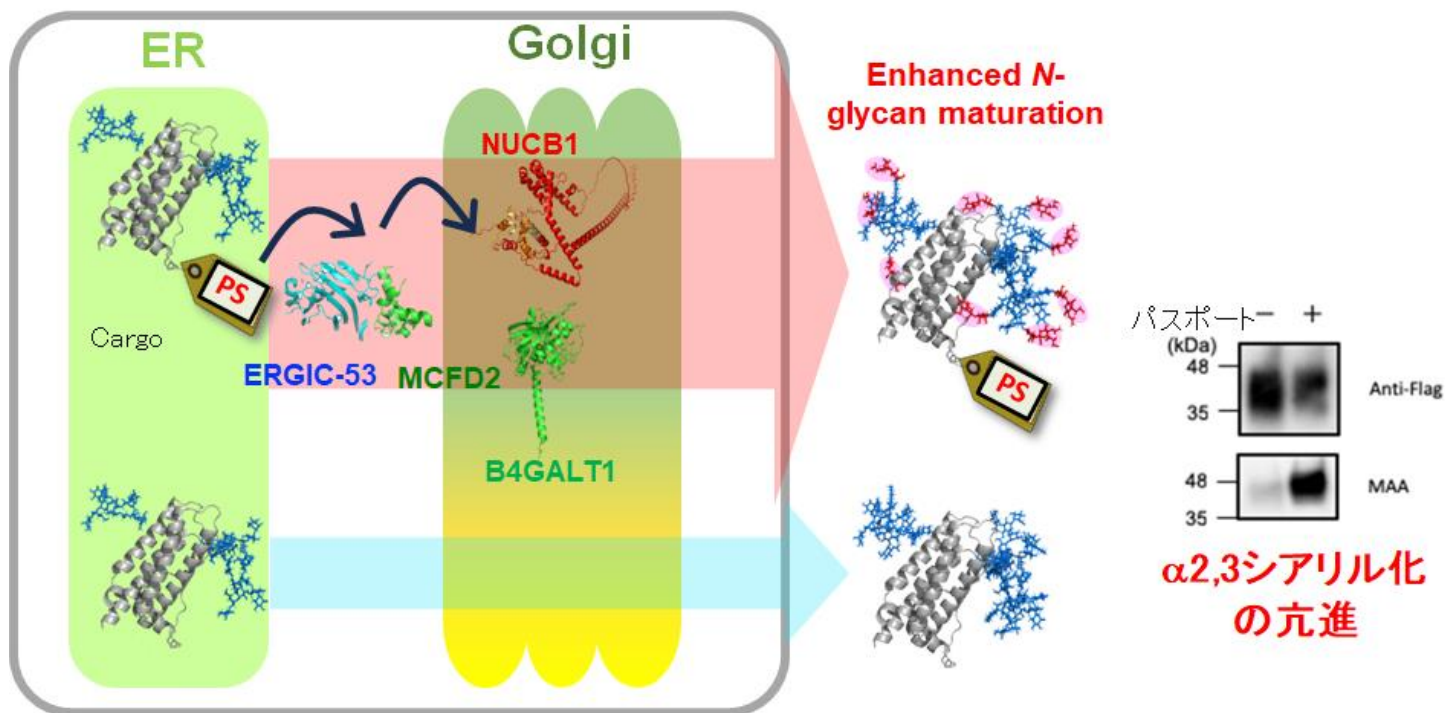
1. 電気伝達 (gap junctions)
2. 化学伝達 (神経伝達物質)
3. 力学伝達 (スパイン運動)



## 6. 研究開発の進捗状況 — 代表的成果

- 加藤チーム

糖鎖修飾を制御するメカニズムに関し、10残基からなるアミノ酸配列（「パスポートシーケンス」）がカーゴ受容体に読み取られることによって分泌経路におけるルートを規定していることを明らかにした（iScience 2024）



## 6. 研究開発の進捗状況      ー      成果発表

| 採択年  | 原著論文 |    | 総説  | 招待講演 |     | 口頭発表 |     | ポスター<br>デモ |     | 特許出願 |    |
|------|------|----|-----|------|-----|------|-----|------------|-----|------|----|
|      | 国際   | 国内 | -   | 国際   | 国内  | 国際   | 国内  | 国際         | 国内  | 国際   | 国内 |
| 2020 | 162  | 2  | 64  | 48   | 81  | 20   | 68  | 29         | 54  | 0    | 0  |
| 2021 | 127  | 4  | 25  | 66   | 96  | 27   | 93  | 44         | 145 | 3    | 2  |
| 2022 | 26   | 1  | 12  | 18   | 46  | 5    | 16  | 3          | 15  | 0    | 0  |
| 全体   | 315  | 7  | 101 | 132  | 223 | 52   | 177 | 76         | 214 | 3    | 2  |

## 7. 課題と今後の期待・展望、所感

### ❁「細胞システムの理解」のための基盤技術開発

- クライオSR-CLEM法の開発（超解像クライオ蛍光顕微鏡法とクライオ電子顕微鏡トモグラフィーの組合せ）（濡木チーム・藤芳G）
- cryo-ET測定のための高精度位置情報解析  
(河西チーム・平林G、白水チーム)
- 大規模自動 1 分子イメージング/解析法の開発（上田チーム）
- 3D-CLEM法（連続切片SEM法と超解像顕微鏡法を組合せ）による微細形態観察と分子マッピング（加藤チーム）
- In cell NMR技術の適用（西田チーム）
- 改良オーキシンドグロン法の開発（深川チーム・鐘巻G）
- 細胞内構造体解析用粘性感受性プローブの開発（北川チーム・花岡G）
- RNP構造体の操作技術の開発（廣瀬チーム）

## 7. 課題と今後の期待・展望、所感

### 「細胞システムの理解」に向けた課題・期待

- 見えなかったものを見ることの重要性を実感
- 世界的潮流は**クライオET**だが、課題は多い
- **高空間時間分解能の超解像顕微技術**（SCLIM2）などは期待できる
- **化学的手法**による液滴等の細胞内高次構造体を**操作する技術**の開発は見通しが出てきた
- 高次構造体の生理的役割や**内部（多層）構造**，相転移に関する理解の深化も期待できる
- **膜を取り扱う**再構成技術やグリッド作成技術は重要
- モデル化，計算科学やAIの応用は今後の課題