

戦略的創造研究推進事業  
－CREST(チーム型研究)－

研究領域  
「細胞内現象の時空間ダイナミクス」

研究領域中間評価用資料

研究総括：遠藤 斗志也

2025 年 1 月

## 目 次

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 1. 研究領域の概要 .....                  | 1  |
| (1) 戦略目標 .....                    | 1  |
| (2) 研究領域 .....                    | 5  |
| (3) 研究総括 .....                    | 6  |
| (4) 採択研究課題 .....                  | 7  |
| 2. 研究総括のねらい.....                  | 9  |
| 3. 研究課題の選考について.....               | 10 |
| 4. 領域アドバイザーについて.....              | 14 |
| 5. 研究領域のマネジメントについて.....           | 16 |
| 6. 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況について..... | 20 |
| 7. 総合所見 .....                     | 22 |

## 1. 研究領域の概要

### (1) 戦略目標

#### ①目標名

「細胞内構成因子の動態と機能」

#### ②概要

クライオ電子顕微鏡、超解像顕微鏡、高速原子間力顕微鏡等の観測・計測技術の発展により、細胞内の詳細構造や動態について、分子、原子レベルで迫れるようになってきた。そのような中、細胞内においては、細胞小器官間相互作用（オルガネラコンタクト）や、液-液相分離（LLPS: Liquid-Liquid phase separation）による非膜型オルガネラ等の新しい現象が発見され、細胞の概念が見直されつつある。同時に、細胞生物学は細胞内で起こる現象について、結果だけでなくそこに至る過程、反応の場等まで明らかにしようという時空間情報を伴った新しい研究フェーズに発展しつつある。

細胞内のシステムを理解するためには、因子や反応を個別に把握するだけでなく、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超分子複合体や細胞小器官等をはじめとした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である。しかしながら、現状の細胞内の観測・計測技術には空間・時間解像度の「空白地帯」に相当する領域が存在し、細胞内高次複合体の動態と機能との因果を十分に理解するに至っていない。

本戦略目標では、この観測・計測技術の「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」—動的構造・局在・数量—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。

#### ③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

#### ④研究推進の際に見据えるべき将来の社会像

③「達成目標」の実現を通じ、細胞内構成因子の構造・機能を可視化し、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はじめとした研究成果を創出する。これらにより、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

#### ⑤具体的な研究例

(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

細胞を構成する因子を時空間的・定量的に理解するため、超分子複合体、細胞小器官等をはじめとした細胞内高次複合体の動的構造・局在・数量を計測・解析する技術の開発に資する研究を行う。具体的には以下の研究等を想定。

- ・広域（細胞）と局所（分子等）を同時に見る（原子レベルで細胞を丸ごと可視化する）研究
- ・多種分子間相互作用を同時に計測する研究
- ・イメージング結果からゲノム・オミックス状態を推定する研究

(ii) 非平衡・複雑系の細胞内環境に共通する原理の解明

計測データから構築・検証した数理モデルの利用等により、細胞内動態の研究を行う。具体的には以下の研究等を想定。

- ・熱力学、統計力学的解析を用いた細胞内現象の理解
- ・分子動力学法等を用いた細胞内現象のモデル化、シミュレーションによる細胞内動態の推定と検証

(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

人工的に設計された化合物等により、遺伝子発現や、超分子複合体の形成・分解等を自在に制御することを可能とする技術の開発に資する研究を行う。具体的には以下の研究等を想定。

- ・細胞内分解機構を自在に制御し、標的とする分子を選択的に分解・排出する研究
- ・分子複合体を試験管内で再構成することによる細胞の理解
- ・non-coding RNA とタンパク質の複合体や凝集を操作・制御する研究

(iv) 細胞内高次複合体の相互作用や構造－機能相関の理解

(i) の手法等により計測した培養細胞株やモデル生物における細胞内動態と機能に対する多面的かつ継時的な解析等により、構造－機能相関を解明する。具体的には以下の研究

等を想定。

- ・ LLPS 等の非膜型オルガネラの機能に関する研究
- ・ オルガネラコンタクトの生理的意義に関する研究
- ・ 細胞小器官の機能不全に関する研究

## ⑥国内外の研究動向

クライオ電子顕微鏡や超解像顕微鏡に代表される細胞内イメージング技術における解像度の飛躍的向上により、分子レベル及び細胞レベルでの生命現象の計測研究が進展し、現在では研究の注目は分子と細胞の中間の階層にある細胞小器官や超分子複合体、もしくは非膜型オルガネラの計測へと移行しつつある。また、生命科学と情報科学・物理学等との異分野融合により、生命現象の階層を超えた包括的な理解に向けた研究が世界的に盛んに行われている。

### （国内動向）

現在、科学研究費助成事業（科研費）新学術領域研究「情報物理学でひもとく生命の秩序と設計原理」（令和元～令和5年度）にて、「情報の物理学」理論研究と「生命現象における情報」の実験・計測の融合プロジェクトが開始され、生命科学のための情報物理学構築がなされている。

計測・解析技術の動向として、イメージング技術の支援を目的とした、科研費学術変革領域研究（学術研究支援基盤形成）「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」（平成28～令和3年度）事業及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）」事業が推進されており、また、金沢大学のナノ生命科学研究所が「世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）」事業にて、高速原子間力顕微鏡をはじめとしたナノレベル計測技術の拠点形成を行っている。

また、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の ERATO「水島細胞内分解ダイナミクスプロジェクト」（平成29～令和4年度）にてタンパク質分解機構のダイナミクス解明研究が、ERATO「胡桃坂クロマチンアトラスプロジェクト」（令和元～6年度）にてゲノム DNA の折りたたみ構造と機能解明のための研究が行われており、個々の生命現象において、ダイナミクス解明に着目した研究領域が確立されつつある。

### （国外動向）

平成31年4月に、「Imaging Across Scales: Leveraging the Revolution in Resolution」というテーマでキーストーン・シンポジウムが開催されており、クライオ電子顕微鏡、超解像顕微鏡、高速原子間力顕微鏡、イメージングプローブや光-電子相関顕微鏡法（CLEM）について発表がなされ、今後の方向性として、階層を超えたイメージングというキーワードが挙げられている。

米国 NIH (National Institute of Health) 及び NIGMS (National Institute of General Medical Sciences) にて、クライオ電子顕微鏡を用いた研究推進及びコアファシリティ形成のための「Transformative High Resolution Cryo-Electron Microscopy」プロジェクトで、クライオ電子顕微鏡の技術高度化などが図られている。

## ⑦検討の経緯

「戦略目標の策定の指針」（令和元年 7 月科学技術・学術審議会基礎研究振興部会決定）に基づき、以下のとおり検討を行った。

(i) 科学研究費助成事業データベース等を用いた国内の研究動向に関する分析及び研究論文データベースの分析資料を基に、科学技術・学術政策研究所科学技術予測センターの専門家ネットワークに参画している専門家や JST 研究開発戦略センター (CRDS) の各分野ユニット、AMED のプログラムディレクター等を対象として、注目すべき研究動向に関するアンケートを実施した。

(ii) 上記アンケートの結果及び有識者ヒアリング等を参考にして分析を進めた結果、細胞内機能素子の動的構造・局在・数量と機能の相関の解明と革新的技術開発が重要であるとの認識を得て、注目すべき研究動向「アトミック・セル・ダイナミクス」を特定した。

(iii) 令和元年 11 月に、文部科学省（文科省）と JST は共催で、注目すべき研究動向「アトミック・セル・ダイナミクス」に関係する産学の有識者が一堂に会するワークショップを開催し、注目すべき国内外の動向、研究や技術開発の方向性、研究期間中に達成すべき目標等について討論した。ワークショップにおける議論や JST-CRDS のライフサイエンス・臨床医学ユニット等の提案を踏まえ、本戦略目標を作成した。

## ⑧閣議決定文書等における関係記載

「第 5 期科学技術基本計画」（平成 28 年 1 月 22 日閣議決定）

第 3 章 (1) <2> i)

我が国は既に世界に先駆けて超高齢社会を迎えており、我が国の基礎科学研究を展開して医療技術の開発を推進し、その成果を活用した健康寿命の延伸を実現するとともに、医療制度の持続性を確保することが求められている。

「健康・医療戦略」（平成 26 年 7 月 22 日閣議決定、平成 29 年 2 月 17 日一部変更）

2. (1) 1)

（中略）我が国の高度な科学技術を活用した各疾患の病態解明及びこれに基づく遺伝子治療等の新たな治療法の確立、ドラッグ・デリバリー・システム (DDS) 及び革新的医薬品、医療機器等の開発等、将来の医薬品、医療機器等及び医療技術の実現に向けて期待の高い、新たな画期的シーズの育成に取り組む。

「未来投資戦略 2017」（平成 29 年 6 月 9 日閣議決定）

第 2 I-1. (2) iii)

生活習慣病や認知症の予兆を発見できるバイオマーカー・リスクマーカーの研究・開発を促進するとともに、開発されたバイオマーカーの有用性を検証する。また、生活習慣病や認知症の予防等の効果が期待できる医薬品等の研究・開発を進める。

⑨その他

本戦略目標に関連する施策として、令和 2 年度研究開発目標「プロテオスタシスの理解と医療応用」においては、タンパク質の変性・凝集・分解等の動態を細胞から個体レベルで解析することで、疾患発症に至る新たな分子機構を解明することを目指すことから、本戦略目標との技術連携等により効率的・効果的な研究推進が期待される。

本戦略目標の下で行われる研究によって得られたデータや開発された技術等については、領域内外における適切な活用や共有を推進するとともに、新学術領域研究・学術研究支援基盤形成「先端バイオイメーjing支援プラットフォーム」(平成 28～令和 3 年度) 事業や金沢大学ナノ生命科学研究所の WPI 事業及び AMED「創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS)」事業等の世界を牽引する計測・解析技術の研究開発基盤との連携が期待される。

※⑥～⑨は文部科学省通知から引用

(2) 研究領域

「細胞内現象の時空間ダイナミクス（細胞内ダイナミクス）」（2020 年度発足）

本研究領域は、超分子複合体からオルガネラ、非膜オルガネラに至る細胞内の高次構造体の微小空間でのダイナミクスを観察・計測し、その機能相関を解析することにより細胞の統合的理解を目指す。

近年、クライオ電子顕微鏡や超解像顕微鏡、高速原子間力顕微鏡等の観察・計測技術の発展により、細胞内における微細構造や動態の理解が大きく進展した。これにより、巨大膜タンパク質複合体等の構造情報が急増するとともに、生物学的相分離やオルガネラ間の相互作用等の新しい現象が見いだされ、従来の細胞の概念が見直されつつある。

一方で、細胞の統合的理解のためには、上記のようなオルガネラ、非膜オルガネラレベルの細胞内高次構造体に関する精度の高い知見を、分子レベルと細胞レベルの双方向からのアプローチにより獲得し、それらを統合していくことが求められる。

以上から、本研究領域では、上記課題を克服する細胞内現象の観察や計測、制御等の技術の開発と、それらを活用した細胞内高次構造体の機能解明を行い、それに基づく新たな生命現象の理解を目指す。

### (3) 研究総括

氏名 遠藤 斗志也

(京都産業大学 生命科学部 教授)

上記詳細は、以下 URL をご参照ください。

JST 公開資料「新規研究領域の事前評価」

<https://www.jst.go.jp/kisoken/evaluation/before/index.html>

令和 2 年度新規研究領域の事前評価

[https://www.jst.go.jp/kisoken/evaluation/before/hyouka\\_r2.pdf](https://www.jst.go.jp/kisoken/evaluation/before/hyouka_r2.pdf)



#### (4) 採択研究課題

| 採択年度    | 研究代表者 | 所属・役職<br>採択時 <sup>1</sup>                                                                                          | 研究課題                            |
|---------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 2020 年度 | 栗栖 源嗣 | 大阪大学 蛋白質<br>研究所・教授                                                                                                 | 光合成オルガネラ間コミュニケーション<br>の動的分子基盤   |
|         | 濡木 理  | 東京大学 大学院<br>理学系研究科・教授                                                                                              | 細胞機能を担う超分子複合体の原子分解<br>能ダイナミクス   |
|         | 野田 展生 | (公財) 微生物化学<br>研究会 微生物化<br>学研究所・部長<br><br>(北海道大学 遺<br>伝子病制御研究所・<br>教授<br>／(公財) 微生物化<br>学研究会 微生物<br>化学研究所・特任研<br>究員) | 多階層高次構造体群が駆動するオートフ<br>ァジーダイナミクス |
|         | 林 康紀  | 京都大学 大学院<br>医学研究科・教授                                                                                               | 記憶を司るシナプス微小構造の時空間ダ<br>イナミクス     |
|         | 東山 哲也 | 東京大学 大学院<br>理学系研究科・教授                                                                                              | 化学屈性を駆動する高次膜交通ダイナミ<br>クス        |
|         | 廣瀬 哲郎 | 大阪大学 大学院<br>生命機能研究科・教<br>授                                                                                         | RNA による非膜性構造体の形成と作動原理<br>の確立    |
| 2021 年度 | 上田 昌宏 | 大阪大学 大学院<br>生命機能研究科・教<br>授                                                                                         | 細胞におけるゆらぎの階層性と情報統合<br>ダイナミクス    |
|         | 河西 春郎 | 東京大学 大学院<br>医学系研究科・教授<br><br>(東京大学 ニュ<br>ーロインテリジェ<br>ンス国際研究機構<br>(WPI-IRCN)・特任<br>教授)                              | シナプスの力学カップリングを担う軸索<br>終末機構      |

|         |        |                                         |                                     |
|---------|--------|-----------------------------------------|-------------------------------------|
|         | 加藤 晃一  | 自然科学研究機構<br>生命創成探究セン<br>ター・教授           | ゴルジ体の動態解明に基づく糖鎖修飾の<br>制御            |
|         | 清水 敏之  | 東京大学 大学院<br>薬学系研究科・教授                   | To11 様受容体の応答を決定する時空間リ<br>ソソームダイナミクス |
|         | 西田 紀貴  | 千葉大学 大学院<br>薬学研究院・教授                    | インセルNMR計測による細胞内蛋白質の構<br>造・動態・機能解明   |
|         | 深川 竜郎  | 大阪大学 大学院<br>生命機能研究科・教<br>授              | 動原体超分子複合体の構造ダイナミクス                  |
| 2022 年度 | 北川 大樹  | 東京大学 大学院<br>薬学系研究科・教授                   | 革新的計測技術による相転移ダイナミク<br>スの解明          |
|         | 佐藤 明子  | 広島大学 大学院<br>統合生命科学研究<br>科・教授            | トランスゴルジ網/エンドソーム境界領域<br>のダイナミクスと選別輸送 |
|         | 白水 美香子 | 理化学研究所 生<br>命機能科学研究セ<br>ンター・チームリー<br>ダー | クライオ電顕による DOCK シグナロソーム<br>の動的構造の解明  |
|         | 鈴木 淳   | 京都大学 高等研<br>究院・教授                       | 高次構造体連関が制御する脂質スクラン<br>ブルシステム        |
|         |        |                                         | 総研究費 <sup>2</sup> 4,475 百万円         |

<sup>1</sup>変更/異動のあった場合、下段に括弧つきで記載

<sup>2</sup> 2024 年 12 月 31 日現在

- 本研究領域では、めりはりをつけて研究を進めてもらえるよう、研究費を研究期間の途中で進捗状況にあわせた研究加速費として追加配賦する方針とし、採択時の研究費については申請額の 80～90%に調整して残り分を総括裁量経費として確保した。
- 具体的な研究費配賦の方法としては、サイトビジット・領域会議・年次報告等により研究進捗状況、研究周辺状況を把握した上で、各年度後半における研究計画見直しや中間評価の機会を活かし、①進捗状況に応じた研究支援、②チーム間の共同研究促進、③国際共同研究促進、④その他（災害時の研究環境の整備、研究担当者のキャリアアップ、アウトリーチ活動等）を踏まえて、研究総括の目利きにより必要に応じて柔軟に支援している。
- 上記総括裁量経費に加え、CREST 全体の予算状況に応じて、上記①～④に該当するチームに増額を行っている。

## 2. 研究総括のねらい

本研究領域は、先進的測定技術を駆使して細胞内現象を統括的に理解するために、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、局在などを高い時間・空間分解能で定量的に観察・計測し、それらの機能相関を解析することを目指す。具体的には、細胞を構成する分子、特にそれらの複合体やオルガネラおよび非膜オルガネラ等の高次構造体を対象とし、戦略目標において掲げられている達成目標に対応して、(1) 観察・計測技術、(2) モデル化技術、(3) 操作技術、および、それらを用いた (4) 細胞システムの理解に資する研究開発、に軸足を置いた研究領域とする。

- (1) <観察・計測技術> 細胞内の高次構造体の構造・機能を理解するための観察、計測等の技術開発

細胞内の分子やその複合体、オルガネラなどの形態、局在、動態、そして相互作用等を計測、定量化し、機能を予測するような革新的な技術開発を推進する。

- (2) <モデル化技術> 非平衡や複雑系の細胞内環境に共通する原理の解明

異分野融合による細胞内現象のモデル構築をめざした研究を推進する。

- (3) <操作技術> 細胞内の高次構造体の構造、機能、状態を操作、制御するための技術開発

細胞内の高次構造体等に摂動を与えるための化学や工学、光科学の技術やそれらに基づく細胞の操作・制御技術などに関する研究開発を推進する。

- (4) <細胞システムの理解に資する研究開発> 細胞内の高次構造体等の構造・機能解明による細胞システムの理解

細胞内の超分子複合体、オルガネラ、非膜オルガネラなどの高次構造体のダイナミクスとその機能相関にする研究開発を推進する。

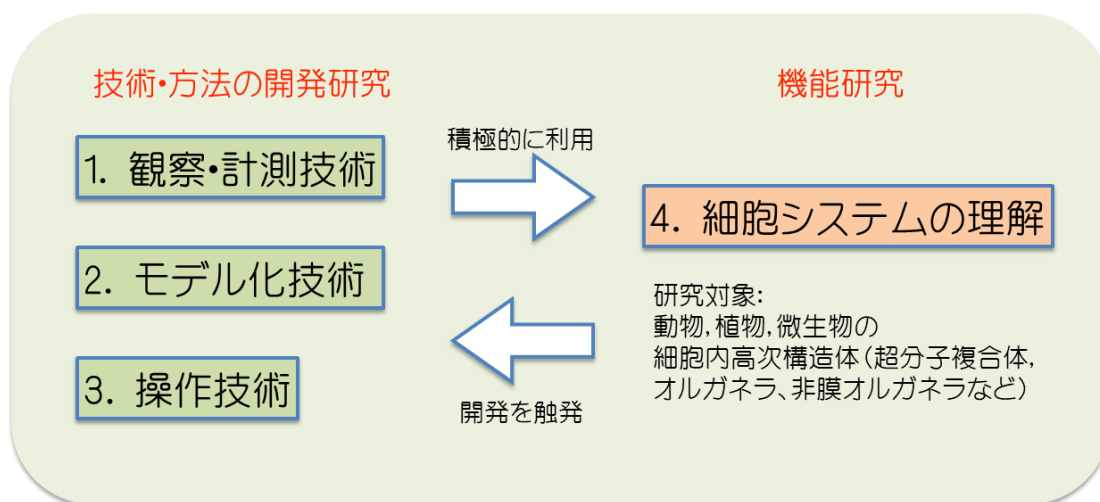


図1 本研究領域において求める課題研究

### 3. 研究課題の選考について

本研究領域では、2020 年度から 3 年度にわたり、3 回の研究提案募集を実施した。研究課題の選考方針について、一部、上述の「2. 領域総括のねらい」と重複するものであるが、下記枠内に記す。なお、2、3 年目の募集時には、それまでの採択状況を鑑み、選考方針において特に重視する項目を設定した。

#### 1. 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、動物、植物、微生物など全ての生物種について、細胞内の高次構造体を対象とした、(1) 観察・計測技術、(2) モデル化技術、(3) 操作技術、およびそれらを用いた (4) 細胞システムの理解に資する研究提案を募集します。

##### (1) 細胞内の高次構造体の構造・機能を理解するための観察、計測等の技術開発

近年、細胞内現象の観察技術の進展は目覚ましく、例えば、顕微技術では従来実現できなかった高い空間分解能の解析が可能になりつつあります。しかし一方で、スナップショットでしか観察ができない、形態や動態情報を得るためにプローブが障害になる、十分な定量化ができないなど、得られる情報には多くの限界と克服すべき課題があります。そこで、本課題では、細胞内の分子やその複合体、オルガネラなどの形態、局在、動態、そして相互作用等を計測、定量化し、機能を予測するような革新的な技術開発を推進します。

以下に具体的な研究例を示します。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。

- ア 細胞内の超分子複合体の構造や動態を解析する各種インセル構造解析技術の開発
- イ クライオ電子線トモグラフィーで細胞内分子の位置情報を取得し、精密な細胞内構造情報を取得する技術の開発
- ウ 非膜オルガネラ等のやわらかい構造体を、人為的摂動を最小限に抑えて捉える計測技術
- エ 構造・動態情報の取得において干渉のない超解像顕微鏡用プローブの開発
- オ 超分子複合体からオルガネラレベルの構造体の動態を高空間分解能、高時間分解能で捉える高速 AFM やそれに替わる新しい観察技術の開発
- カ 顕微観察で取得される画像情報を大量かつ高速に処理できる解析技術の開発

## (2) 非平衡や複雑系の細胞内環境に共通する原理の解明

不均一な細胞という場で起こる現象を数理学や物理学の視点からモデル化することができれば、細胞内現象（究極的には細胞そのもの）をシミュレーションすることが可能になります。また、生命システムのモデルに基づき、システムをデザインして人工合成により組み立てたり書き換えたりすることができれば、合成生物学的手法も細胞内の構造体レベルの現象を理解するために有力なアプローチとなり得ます。こうした研究の推進においては、計測技術で得られた情報を統合したりモデル化したりするために情報科学や数理学、物理学との連携が求められます。本課題では、このように異分野融合による細胞内現象のモデル構築をめざした研究を推進します。

以下に具体的な研究例を示します。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。

- ア ソフトマター物理学による細胞内の高次構造体や不均一なメゾスケール反応場のモデル化技術の開発
- イ 細胞内分子や構造体の構造・機能情報を集積し解析するための機械学習技術の開発
- ウ 分子ダイナミクス計算を用いた高次の細胞内現象のシミュレーション技術の開発

## (3) 細胞内の高次構造体の構造、機能、状態を操作、制御するための技術開発

分子細胞生物学の分野では、遺伝子工学に基づき機能分子の同定や相互作用の解析などが進められてきました。一方で、クリックケミストリーや合成化合物、光技術などを活用して分子や細胞に摂動を与え、その機能を解析することも、細胞システムを理解するための重要なアプローチです。このため本課題では、細胞内の高次構造体等に摂動を与えるための化学や工学、光科学の技術やそれらに基づく細胞の操作・制御技術などに関する研究開発を推進します。

以下に具体的な研究例を示します。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。

- ア 細胞内分子やオルガネラ等に対して摂動を加える技術の開発
- イ 細胞内のタンパク質複合体等を標的とした新規化合物の創成と細胞機能の制御技術の開発
- ウ 非膜オルガネラの操作により疾患予防や治療法、ドラッグデリバリー等に応用できる技術の開発

## (4) 細胞内の高次構造体等の構造・機能解明による細胞システムの理解

本課題では、細胞内の超分子複合体、オルガネラ、非膜オルガネラなどの高次構造体のダイナミクスとその機能相関に関する研究開発を推進します。

以下に具体的な研究開発例を示します。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。

- ア 高次構造体がつくる細胞内ネットワークの実体と構造機能の分子レベルでの解明
- イ 高次構造体の物質移動、情報伝達の実態、調節、生理的意義の解明
- ウ 高次構造体の形成メカニズムと細胞内現象への関与の解明
- エ 高次構造体がつくる構造機能ネットワークの恒常性維持機構とその破綻を起因とする疾患メカニズムの解明

## 2. 提案に際してのチーム構成

CREST はチーム型研究ですので、技術開発を取り入れたり、先端技術を活用した機能解明研究、細胞内高次構造体の機能解明を意識した技術開発やモデル構築をめざした研究を推奨します。さらには、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体制のチーム研究も推奨します。このため、上記の4つの課題のうち、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や、(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開発をご提案ください。

ただし、(1)から(3)の技術開発単独であっても、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研究テーマはこの限りではありません。

## 3. その他の留意点

本研究領域の応募にあたっては、「採択3年後・5年後の達成目標」、「終了後の成果の波及効果」について明確に示してください。研究費は総額3億円(間接経費を除く)を上限としますが、年度ごとに見直しますので、研究進捗に応じた増減があることを予めご了承ください。また本研究領域では、異分野や若手研究者の参画を歓迎します。このため、総額1.5億円程度の小規模課題もしくは1チームのみでの実施による研究開発提案なども歓迎します。

## 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」、さきがけ「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、さきがけ「細胞の動的な高次構造体」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」との連携や関連する学会や研究機関等との連携を促進し、シンポジウム等を随時開催し、新たな研究展開を積極的に図ります。

募集の結果、2020年度は80件の応募があり、13件の提案に対して面接選考を行い、6件を採択した。クライオ電子線トモグラフィーの利用、顕微鏡技術開発、細胞内計測技術開発、光制御技術開発、構成因子のオミックス解析、数理モデリング等、上記(1)～(3)の項目を複数含んで体制が組まれたチームを採択することができた。2021年度は64件の応募があり、13件の提案に対して面接選考を行って6件を採択、2022年度は60件の応募があり、11件の提案に対して面接選考を行い、4件を採択した。3期全体で、シニア研究者、若手研究者、女性研究者も参画し、領域のバランスがとれることとなった。さらに、ケミカルバイオロジーの利用、ソフトマター物理学を共同研究グループの研究項目に取り入れた研究課題も採択でき、領域の目標に沿ったチーム構成が達成できた。

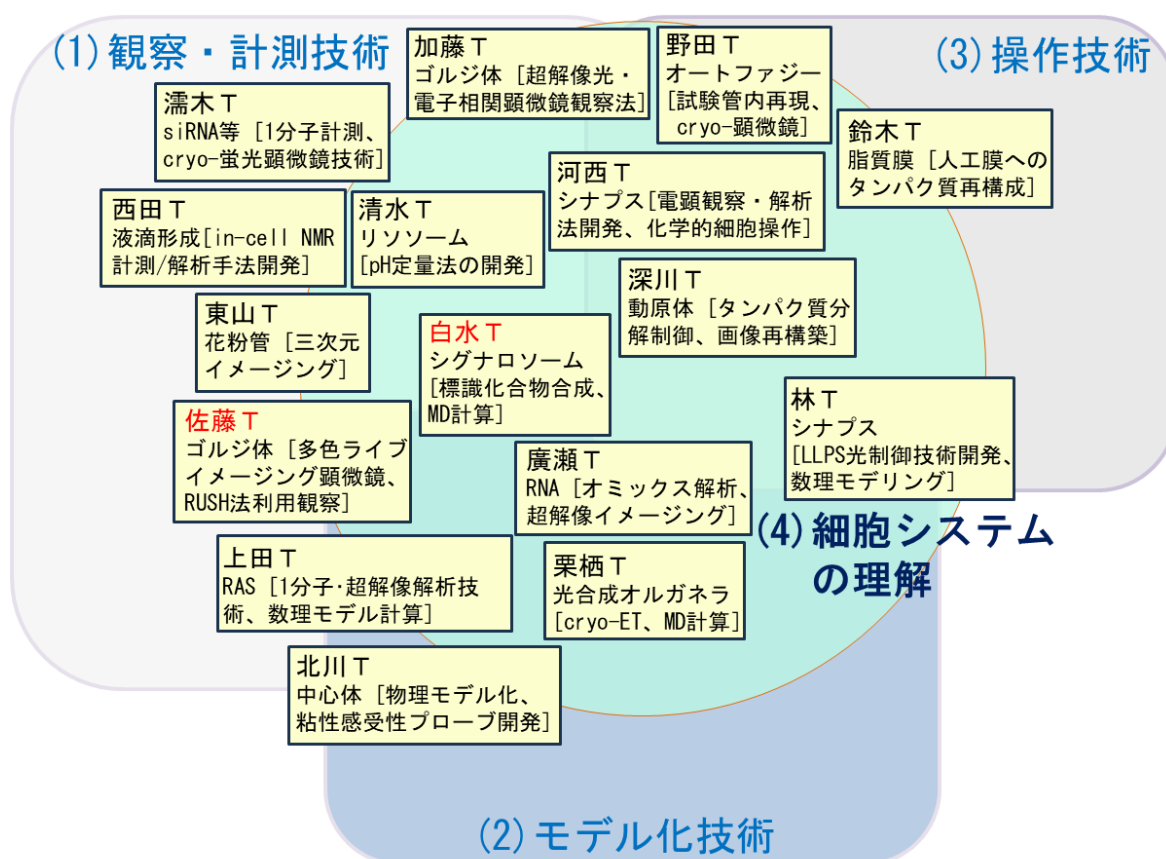


図2 領域ポートフォリオ

#### 4. 領域アドバイザーについて

| 領域アドバイザー名<br>(専門分野)               | 着任時の所属 <sup>1</sup>                                     | 役職                | 任期                    |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 稲葉 謙次<br>(構造生物学、蛋白質科学)            | 東北大学 多元物質科学研究所<br>(九州大学 生体防御医学研究所)                      | 教授                | 2020 年 4 月～2028 年 3 月 |
| 井上 篤<br>(構造生物学、創薬)                | エーザイ(株) hhc<br>データクリエーションセンター企画推進室<br>(エーザイ(株) DHBL 本部) | 室長<br>(ディレクター)    | 2022 年 4 月～2028 年 3 月 |
| 上田 貴志<br>(植物細胞生物学)                | 自然科学研究機構<br>基礎生物学研究所                                    | 教授                | 2020 年 4 月～2028 年 3 月 |
| 岡本 祐幸<br>(計算生物物理学)                | 名古屋大学 大学院理学研究科<br>(名古屋大学 国際本部)                          | 教授<br>(特任教授)      | 2020 年 4 月～2028 年 3 月 |
| 金井 求<br>(ケミカルバイオロジー(有機合成化学、触媒化学)) | 東京大学 大学院薬学系研究科                                          | 教授                | 2020 年 4 月～2028 年 3 月 |
| 吉川 雅英<br>(構造生物学)                  | 東京大学 大学院医学系研究科                                          | 教授                | 2020 年 4 月～2028 年 3 月 |
| 後藤 典子<br>(分子生物学、分子腫瘍学)            | 金沢大学 がん進展制御研究所                                          | 教授                | 2020 年 4 月～2028 年 3 月 |
| 嶋田 一夫<br>(構造生物学、核磁気共鳴法)           | 理化学研究所 生命機能科学研究センター<br>(／広島大学)                          | チームリーダー<br>(／副学長) | 2020 年 4 月～2028 年 3 月 |



|                           |                                           |              |                 |
|---------------------------|-------------------------------------------|--------------|-----------------|
| 千葉 健一<br>(構造解析、インフォマティクス) | エーザイ(株) 筑波研究所                             | ディレクター       | 2020年4月～2022年3月 |
| 豊島 陽子<br>(生物物理学、分子細胞生物学)  | 東京大学 大学院<br>総合文化研究科<br>(東京大学)             | 教授<br>(名誉教授) | 2020年4月～2028年3月 |
| 藤田 克昌<br>(光工学、顕微鏡技術)      | 大阪大学 大学院<br>工学研究科                         | 教授           | 2020年4月～2028年3月 |
| 山下 敦子<br>(構造生物学)          | 岡山大学 大学院<br>医歯薬学総合研究科<br>(大阪大学 蛋白質研究所)    | 教授           | 2020年4月～2028年3月 |
| 米田 悦啓<br>(細胞生物学、生化学)      | 医薬基盤・健康・栄養研究所<br>((一財)阪大微生物病研究会(BIKEN財団)) | 理事長          | 2020年4月～2028年3月 |

<sup>1</sup> 変更/異動のあった場合、下段に括弧つき記載

領域アドバイザーの人選にあたっては、専門分野、所属機関、年齢等のバランスを考慮した。専門に関しては、構造生物学、分子生物学、計算科学、工学、生化学、植物、顕微鏡などの幅広い分野から選出することとし、いずれもその分野における第一人者を選定した。また、所属機関は、国公立大学、国立研究開発法人、財団法人、企業と、異なる立場の方々を選出している。企業のアドバイザーについては、本戦略目標の「見据えるべき社会像」にある「慢性疾患や老化関連疾患等の根本治療」や「治療効果が高い医薬品の効率的な開発」に対する産業界の目利き役として、製薬会社の創薬経験者に参画してもらっている。

なお、当該企業所属のアドバイザーが諸般の事情により途中退任することになったが、同所属機関から後任者を選定、継続いただいている。

## 5. 研究領域のマネジメントについて

### (1) 研究課題進捗状況の把握と評価、それに基づく研究課題の指導

#### ① 領域会議とサイトビジット

年 1 回の領域会議および研究期間内に少なくとも 1 回のサイトビジットを実施することとしている。これにより、研究進捗状況の把握、ならびに、必要に応じて研究方針の変更等のアドバイスをを行っている。

領域会議は、これまでに 5 回実施している。研究代表者及び主たる共同研究者の参加を必須とし、各チームから研究進捗、グループ間の協創状況等を報告してもらっている。



図 3 領域会議の様子（左：2023 年度（第 4 回）、右：2024 年度（第 5 回））

サイトビジットは、既に全チームに対し 1 回実施済みである。研究総括と 2～3 名の領域アドバイザーが研究代表者の研究室に赴き、研究進捗に関し詳細に討論するとともに、計測機器の導入状況や実験室の環境等を視察している。実施後は、研究総括・領域アドバイザーからのコメントをまとめ、チームにフィードバックしている。

表 1 領域会議の開催状況

| 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 | 約 130 名 |
|-------|--------------------------|---------|----------------------------------------------|---------|

-さきがけ研究者による発表（4 件）  
フラッシュトーク（12 件）  
総括 AD 会議（夕方）

|       |                           |                         |                                                                                                                   |                             |
|-------|---------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 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                     |

表 2 サイトビジット実施状況

| 実施年度    | 実施日       | 訪問先チーム | 訪問先                     |
|---------|-----------|--------|-------------------------|
| 2021 年度 | 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             |
|         | 9 月 30 日  | 野田チーム  | 北海道大学 遺伝子病制御研究所         |
| 2022 年度 | 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              |
|         | 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            |
| 2023 年度 | 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 年度 | 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             |



図4 サイトビジットの様子

## ② 中間評価

中間評価は2期までの12チームについて終了した。研究課題の進捗状況等に応じて、目的達成に向けたより効果的な研究推進のための追加研究費を配賦している。

## (2) 領域内連携

観察技術、解析技術、細胞操作技術の開発等において、領域内において共有することで大きな利点となる研究開発要素を備えた課題を幅広く採択できたので、領域内の情報交流により相乗効果を引き出すことを目指している。領域発足から約2年間はコロナ禍で領域会議はオンライン開催となり、研究者間の交流が制限されて領域内連携が思うように進まなかったが、その後は、3、4年目はハイブリッド形式で、5年目の2024年度は完全対面で領域会議を実施しており、この機会を利用して効率よく領域内交流が図れるようにしている。例えば、研究代表者による研究報告に加え、ポスターセッション（各研究グループから少なくとも1件の発表）を実施し、双方向の深い議論ができる時間を設けている。また、若手の研究参加者がポスター発表担当となることを推奨して、チームに参加するポスドクや学生の育成にも努めている。なお、対面形式の領域会議での討論からチーム間共同研究が始まった例も複数認められる。

表3 チーム間連携の状況

|      | 栗栖<br>T | 濡木<br>T | 野田<br>T | 林<br>T | 東山<br>T | 廣瀬<br>T | 上田<br>T | 河西<br>T | 加藤<br>T | 清水<br>T | 西田<br>T | 深川<br>T | 北川<br>T | 佐藤<br>T | 白水<br>T | 鈴木<br>T |
|------|---------|---------|---------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 栗栖 T |         |         |         |        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
| 濡木 T |         |         |         |        | ●       |         |         |         |         |         |         |         |         |         | ●       |         |
| 野田 T |         |         |         |        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
| 林 T  |         |         |         |        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
| 東山 T |         |         |         |        |         |         |         |         | ●       |         |         |         |         |         |         |         |
| 廣瀬 T | ●       |         |         |        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
| 上田 T |         |         |         |        |         |         |         |         |         |         |         | ●       |         |         |         |         |
| 河西 T |         |         |         |        |         |         |         |         |         |         |         | ●       |         | ●       | ●       |         |
| 加藤 T |         |         |         |        | ●       |         |         |         |         | ●       |         |         |         |         |         |         |
| 清水 T |         |         |         |        |         |         |         |         | ●       |         |         |         | ●       |         |         |         |
| 西田 T |         |         |         |        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
| 深川 T |         |         |         |        |         |         |         |         |         |         |         |         | ●       |         |         |         |
| 北川 T |         |         |         |        |         |         |         |         |         | ●       |         | ●       |         |         |         |         |
| 佐藤 T |         |         |         |        |         |         |         | ●       | ●       |         |         |         |         |         |         |         |
| 白水 T |         |         |         |        |         |         | ●       |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
| 鈴木 T |         |         |         |        |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |

共同研究、開発機器の利用、試料提供等により連携  
(各チームから申告があったものについて縦方向に●印付与)

### (3) 他の研究領域/研究プロジェクトとの連携・協働

#### ① さきがけ研究領域との連携

同じ戦略目標の下に立ち上がった、さきがけ「細胞の動的・高次構造体」研究領域の研究者と、領域会議を利用して交流している。具体的には、本研究領域の領域会議にさきがけ研究者の参加を募るとともに、野地研究総括からの研究領域紹介、さきがけ研究者3～4名からの成果発表をプログラムに組み入れている。また、さきがけの領域会議に研究総括が出席し、討論に加わっている。互いの領域構成や各研究者の成果を共有することにより、ネットワークの拡大及び新たな研究展開へのきっかけづくりとしている。

#### ② タンパク質シンポジウム

(1) 戦略目標の⑨に示されているとおり、本戦略目標に関連する施策として令和2年度研

究開発目標「プロテオスタシスの理解と医療応用」が立てられており、本戦略目標との技術連携等により効率的・効果的な研究推進も期待されている。このことを踏まえ、さきがけ「細胞の動的高次構造体」研究領域と共に、上記研究開発目標の下に発足した AMED-CREST/PRIME 「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」研究開発領域と連携し、さらに科研費（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プロジェクトも加えて、最近の顕著な研究成果の発表、情報の共有、当該分野の状況に関する問題提起・討論の場として、「タンパク質シンポジウム」を実施している。これまでに2回のシンポジウムが開催されており（第3回は2025年1月23日に開催予定）、プロジェクトの枠を超えた研究者間の交流を積極的に進めている。

※連携 JSPS 領域

新学術領域研究：「多経路自食作用」領域、「ケモユビキチン」領域

学術変革領域研究(A)：「多面的蛋白質世界」領域、「非ドメイン生物学」領域、

「クロス生物学」領域、「タンパク質寿命」領域

「クラスター細胞学」領域、「時間タンパク質学」領域

### ③ 各種学会のシンポジウム、ワークショップ等の共催

本研究領域では、関連学会等におけるシンポジウム共催を奨励している。ただし、共催する際の領域方針として、「本研究領域研究参加者からの発表枠数は演題総数の半分を目安に設定し、残りの枠を本研究領域外研究者から公募またはオーガナイザーの推薦で選定することとし、研究者コミュニティ全体での調和を図っている。

## 6. 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況について

### 総論

#### (1) 研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

本研究領域の目指す「細胞内現象の観察や計測、制御等の技術の開発と、それらを活用した細胞内高次構造体の機能解明」に対し、以下に述べるものを代表として、多くの成果が出ている。

細胞内高次構造体の機能解明に向けた「技術」のうち観察・解析手法に関しては、クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析手法（単粒子解析法、クライオ電子線トモグラフィー法）が有効に活用され、細胞内分子の可視化、構造解析結果に基づいた構造－機能の相関解明が進められている。栗栖チームでは、珪藻細胞内部にあるタンパク質について、海外共同研究者との連携により、クライオ電子線トモグラフィー法を駆使して分解能 20Å で構造決定することに成功した。濡木チームでは、単粒子解析の手法により、RNA の細胞内への取り込みに

働く SID-1、内耳外有毛細胞の高速伸縮運動を担うモータータンパク質 Prestin など、様々なタンパク質複合体の構造を明らかにした。新規の計測・解析手法の開発も着実に進んでいる。濡木チームでは、これまでのクライオ光電子相関顕微鏡（クライオ CLEM）法の技術的課題であった「氷晶混入」を抑えることに成功し、ナノメートル分解能のクライオ nanoCLEM 法がほぼ実現できている。加藤チームは、超解像蛍光顕微鏡像と、連続切片 SEM 法で取得したデータとを統合することにより、培養動物細胞ゴルジリボンの精密 3 次元像の構築に成功し、加藤チームと佐藤チームは理研中野グループと連携して高時間分解能超解像顕微鏡観察によりこれまで見えてこなかった細胞内の微細構造のダイナミクスを見出している。いずれの手法も、本研究領域内外を含めた研究開発への大きな貢献が期待される成果である。操作・制御方法については、例えば、廣瀬チームでは光誘導性 RNA 標的化合物を用いて液滴構造を誘導する革新的技術を開発しつつある。野田チームでは、オートファゴソーム形成の初期過程の試験管内での再現に成功した。また、河西チームは、樹状突起スパインの頭部増大を化学遺伝学的に起こす操作法を構築した。これらは、今後多くの研究者が参入、発展していける可能性をもった重要な成果である。

基軸となる細胞内の高次構造体等の構造・機能解明自体も、世界的に見てもユニークな研究が進められており、多くの成果が国際的に評価の高いジャーナルに発表されている。

5. (3)にも記したとおり、本研究領域外プロジェクトと合同のシンポジウム、あるいは学会におけるシンポジウム等の開催により、本研究領域の目指す研究戦略及び成果の発信にも努めている。さらに、2025 年 9 月には国際シンポジウムを開催して、本研究領域における成果をさらに海外に発信していく予定である。

## (2) 研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

上述の顕微鏡解析技術や制御技術を含め、本研究領域において、新たな観察・解析・計測技術が開発されており、いずれも産業への展開可能性を有している。より社会実装に近いものとして、上田チームにおいて創出された、細胞内 1 分子イメージング法の観測・解析プロセスの全自動化により実現した受容体 1 分子大規模解析技術に基づく、新規の薬剤スクリーニング手法が挙げられる。既に国際特許出願もなされ、今後の創薬基盤技術としての発展が期待できる。

加えて、明らかにされた高次構造体の機能に関する知見についても、バイオ医薬品開発における糖鎖構造の制御、特定の疾患の遺伝子治療や低分子化合物を用いた薬剤治療、核酸医薬等への応用が期待されるものである。

## 7. 総合所見

### (1) 研究領域のマネジメント

領域の運営マネジメントについては、以下の点に留意して進めている。①研究者が本来の研究に専念できるよう、過剰な事務的な負担をかけないように配慮する、②予算を機動的に配分し、必要な経費支援を行うことで、プロジェクトを効果的に推進できるよう努める、③プロジェクト間の情報交流によりプロジェクトの相乗効果を引き出すことを目指す（形だけの共同研究の推進はしない）、④当該分野の内外の最新の動向に対応できるよう工夫を考える、⑤当該分野の総合的な研究環境の改善や持続性を視野に入れる。

新型コロナウイルスの流行により、対面での領域会議を2年間行うことができなかったため、③に支障が出たことは否めない。④については、同じ戦略目標のさきがけ「細胞の動的高次構造体」（野地博行研究総括）、AMED-CREST 及び PRIME の「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」（永田和宏研究開発総括）、いくつかの科研費学術変革領域研究と連携して、非公開型の「タンパク質シンポジウム」を2022年度より企画し、2023年度に2回目のシンポジウムの企画運営を担当した（対面で実施）。そこでは⑤とも関連する、本研究領域をはじめとする「わが国のタンパク質科学研究のインフラ整備に関する勉強会」のセッションを企画、文科省研究振興局ライフサイエンス課課長（釜井宏行氏）、AMED-BINDS の PS（井上豪氏）、JST-CRDS 企画運営室フェロー（島津博基氏）、東海国立大学機構糖鎖生命コア研究所所長（門松健治氏）らに登壇をお願いし、議論を行った。⑤については、十分な事前調査と準備の下に設定された CREST の研究領域について、採択された個々の研究プロジェクトを予算的に支援してきたものの、選ばれた研究分野の活性化を長期的に支えるための大型共同利用設備などのインフラ整備が行われていない現状がある。この問題については、2024年5月の全CREST研究総括とJST理事長（橋本和仁氏）との意見交換会においても、理事長に要望を行ったところである。

### (2) 研究領域としての戦略目標の達成に向けた状況

達成目標として当初掲げたものは以下の4項目であった。

- (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

(i) については、下位の階層から上位の階層にアプローチする方法と、その逆方向のアプローチがありうる。前者については、世界的な潮流としてクライオ電子線トモグラフィー(ET)が有力であり、本研究領域でも海外との共同研究を通じて成果が得られている(栗栖



チーム)。クライオ ET において最大の課題である粒子の帰属法に対しては、氷晶の混入を抑えるクライオ CLEM 技術の開発（濡木チーム）、新規の金粒子標識法の開発（河西チーム）などの取り組みが進んでいる。上位の階層から下位の階層にアプローチする方法については、2 つのチームに参加している理研中野グループが開発した SCLIM2 による高時間分解能超解像顕微観察が大きな威力を発揮しており、これまで見えなかった新たな現象が次々に発見されている（加藤チーム、佐藤チーム）。さらに細胞内の液滴を対象にした in cell NMR 技術の適用も進められている（西田チーム）。（ii）に関しては、一分子顕微観察とシミュレーションを組み合わせることで、数十分子レベルの協同的なゆらぎを観察・解析する研究（上田チーム）、細胞内構造体における相転移現象の観察と理解（北川チーム）、液液相分離における階層構造の発見とその理解（廣瀬チーム）などが進んでいる。（iii）については、光誘導性 RNA 標的化合物を用いた液滴構造形成の誘導の試み（廣瀬チーム）など、新たなアプローチが展開されている。（iv）に関しては、本研究領域のほぼすべてのチームが取り組んでいるテーマであり、高次タンパク質複合体、液液相分離による液滴、膜上の機能ドメイン、積荷の異なる小胞など、本研究領域が対象とする様々な階層の構造体について新たな知見が次々に得られている。

### (3) 本研究領域を設定したことの意義と妥当性

クライオ電子顕微鏡解析の技術革新により、単粒子解析を用いた精密構造解析の対象となる分子や複合体のサイズが飛躍的に拡大した。しかし、単粒子解析の成功には細胞生物学研究によるノウハウの蓄積が不可欠であり、構造生物学者と細胞生物学者の緊密な連携や新たな試料調製技術の開発が益々重要になってきている。このような背景の中で、本研究領域のチームはバランスの取れたグループ編成により、他の研究者の追従を許さない先端研究を展開している。具体的には、数多くの要素から組み立てられる超高次構造体の再構成（深川チーム）、脂質膜グリッドへのタンパク質複合体の再構成（白水チーム）などが、最前線を切り開いている。

今後のクライオ電子顕微鏡研究の方向性としては、細胞内のタンパク質複合体の精密構造解析を目指すクライオ ET への展開と競争が、世界的に過熱している。本研究領域でもクライオ ET の重要性を予測して、研究目標に取り込んできたが、クライオ FIB を用いた試料作成法が十分に一般化されていないことや、国内での装置導入の遅れにより、欧米の最先端研究との格差が十分に縮小されていない状況である。しかしクライオ ET の今後の展開に必須の細胞内のタンパク質複合体の同定方法については、本研究領域でいくつかの手法を開発中であり、今後その重要性が高まると考えられる。一方で、超解像顕微観察技術に関しては、空間分解能と時間分解能の両面でわが国の技術は世界最先端に位置しており、本研究領域でも世界をリードする研究が進んでいる。高次複合体やオルガネラ内の特異領域、液滴など、様々な細胞内構造体においては未解明の生理的意義が多く残されており、さらにその中

には従来の生物学の原理を書き換えるような現象が潜んでいる可能性も高く、本研究領域において、わが国のトップクラスの研究者を結集してこれらの課題にチャレンジする意義は大きいと実感しているところである。

#### (4) 科学技術イノベーション創出に向けた、今後への期待、展望、課題

本研究領域が目指す、高空間分解能・高時間分解能での様々な構造階層での観察技術は、それ自体が大きな革新をもたらすものである。さらに、本研究で目標としている液滴などの細胞内高次構造体を操作する技術については、世界的にもまだ成功例がなく、その成果が与えるインパクトは非常に大きいと考えられる。一方で、そうした操作技術の開発に先立ち、液滴などの高次構造体の生理的な役割や内部構造に関する理解が不足している現状があり、まず液滴の内部構造の詳細な解明や生理機能の理解を深めることが必要であると考えている。

#### (5) 所感、その他

本研究領域は、「使う構造生物学」を掲げた「構造生命」研究領域を発展させたものであり、分子と細胞の中間に位置する階層である超分子複合体、細胞小器官、液滴などの細胞内の高次構造体を対象に、これまで未開発であった高い空間・時間分解能での解析技術を生み出し、高次構造体の構造と機能を明らかににすることを目指している。構造に基づく分子レベル生命科学がこの方向性で大きく進んでいくことは疑いがないが、次の段階としては、AIを活用した構造予測や解析の自動化・高度化を組み合わせた総合的な解析システムの開発が重要な戦略目標となると考える。このような取り組みを通じて、本研究領域をさらに発展させていきたいと考える。そのためにも、当該分野における内外の動向をいち早く把握し、次の領域設定に向けて準備を進めることが必要であろう。

以上