

研究領域「細胞の動的・高次構造体」事後評価（課題評価）結果

1. 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る。本研究領域は、そのような動的・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る。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る。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・高次構造体の微細構造が観察できるようになった。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る。

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・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

2020年度採択研究課題

- (1) 市川 宗厳（復旦大学生命科学学院 テニユアトラックプロフェッサー）
繊毛の運動機構の原子レベルでの解明
- (2) 岩崎 由香（理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー）
ヘテロクロマチン形成高次構造体の解明と制御
- (3) 梅田 健一（金沢大学ナノ生命科学研究所 特任助教）
高速AFMを用いたSMC複合体の力学機構の解明
- (4) 大塚 洋一（大阪大学大学院理学研究科 准教授）
ピコ流体質量分析イメージングによる生細胞のがん化の理解
- (5) 梶本 真司（東北大学大学院薬学研究科 准教授）
細胞内の水を用いた細胞内微小環境の定量評価法の確立と応用
- (6) 小杉 貴洋（自然科学研究機構分子科学研究所 助教）
タンパク質複合体を合理的に改造し、細胞内機能を理解・制御する
- (7) 小林 穂高（徳島大学先端酵素学研究所 准教授）
RISCの機能発現を1分子mRNAレベルで「見る・操る」
- (8) 立川 正志（横浜市立大学国際総合科学群（理学部） 准教授）
ミトコンドリア形態の包括的数理モデリング
- (9) 谷本 博一（横浜市立大学理学部 准教授）
細胞内構造の実験力学

- (10) 土谷 正樹 (静岡県立大学薬学部 准教授)
ゲノムレベルで細胞内脂質ダイナミクスを解明するラベル化戦略
- (11) 西原 諒 (産業技術総合研究所健康医工学研究部門 主任研究員)
発光反応場を構成するペプチドプローブ開発
- (12) 西村 多喜 (東京大学大学院医学系研究科 特任講師)
動的なオルガネラコンタクトネットワーク制御機構の解明
- (13) 宮崎 牧人 (理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー)
アクチン細胞骨格動態の構成的理解と制御
- (14) 柳川 正隆 (東北大学大学院薬学研究科 准教授)
多色1分子計測によるGPCRシグナルソームの動態解明
- (15) 横山 武司 (東北大学大学院生命科学研究科 助教)
リボソームの動的分子構造と細胞内分布の統合的理解
- (16) 吉田 大和 (東京大学大学院理学系研究科 准教授)
オルガネラ分裂リングの分子動作機序の解明

2-3. 事後評価の実施時期

2023年12月16日(土曜日)、12月18日(月曜日) 事後評価会開催

2-4. 評価者

研究総括

野地 博行 東京大学大学院工学研究科 教授

領域アドバイザー

伊藤 秀一郎	第一三共RDノバーレ(株) 生物評価研究部 グループ長
内橋 貴之	名古屋大学理学研究科 教授
岡田 康志	理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー
加藤 貴之	大阪大学蛋白質研究所 教授
神谷 真子	東京工業大学生命理工学院 教授
白木 賢太郎	筑波大学数理物質系 教授
杉田 有治	理化学研究所開拓研究本部 主任研究員
南後 恵理子	東北大学多元物質科学研究所 教授
林 重彦	京都大学大学院理学研究科 教授
前多 裕介	九州大学理学院物理学部門 准教授
村田 武士	千葉大学大学院理学研究院 教授
望月 敦史	京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授

外部評価者

該当なし

3. 総括総評

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る。

近年、これらに加え、分子とオルガネラの中に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、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る。このように動的・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る。

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・高次構造体から細胞機能が発現するメカニズムの解明を目指して研究を進めてきた。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、その構造や動態の多角的な分析を目指した。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・高次構造体を制御する新技術を創出し、その機能解明に挑んできた。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の統合的な理解を進めてきた。

本年度で期間満了となる 1 期生は 16 名であり、3 期生までの全員が揃ったことから本年度は、総勢 45 名のさきがけ研究者が所属する領域となった。採択者としては、分子生物学、生化学、生物物理学、構造生物学、数理生物学またはケミカルバイオロジーなど多岐に渡る専門分野の研究者が集まった。領域運営としては、学問的な重要性並びに独創性・独自性を重要視し、分野の垣根を越えた連携活動の推進にも注力してきた。また、領域内連携または活性化に必須な自由闊達な意見交換ができる雰囲気作りや会議設定に積極的に取り組んだ。その結果として、複数の研究課題において当初設定した目標を達成または超える成果が上がり、また新しい発見が複数見出された。当初の目標を変更せざるを得ない研究課題も、見事に軌道修正を図り大きな成果を残した。全体として、質的にも量的にも当初の予想を上回る研究成果を残せたものとする。

領域内での人的交流も活発に行われており、その結果としての研究者個々の成長を肌で感じる事ができている。また、当初の期待通りに領域内共同研究も活発に行われ、いくつかの研究課題では既にその成果が出ているが、今後も多くの研究成果が創出されるものと期待している。さきがけ研究での活動において研究成果の創出も重要な点ではあるが、研究者としての活動を通しての自己研鑽や自己変革の機会を与える場としても重要であると考えられる。今後この領域内で培った知識・技術或いは人的ネットワークを礎にして世界でトップを走る研究者に成長することを切に願っている。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 繊毛の運動機構の原子レベルでの解明

2. 個人研究者名

市川 宗厳（復旦大学生命科学学院 テニユアトラックプロフェッサー）

3. 事後評価結果

本研究では、クライオ電子顕微鏡観察・質量分析を実施するためにテトラヒメナ繊毛・クラミドモナス鞭毛からの微小管画分の単離方法を最適化し、PACRG タンパク質の X 線結晶構造を明らかにした。更に PACRG によるダブルット微小管の B 小管構築への機能の役割を明らかにした。また、繊毛運動を駆動しているダブルット微小管上での外腕ダイニン複合体の立体構造をクライオ電顕で明らかにし、その構造変化を明らかにした。更に、当初は予期していなかった新たな展開として、繊毛の微小管構造を模倣し、微小管を安定化する他、様々な微小管超構造を生み出す新たな技術の開発にも成功した。「さきがけ」らしい挑戦的な研究の成果であると高く評価する。

本研究で明らかになった、ダブルット微小管に結合した活性状態の外腕ダイニン複合体の構造情報、および隣り合う外腕ダイニン複合体がどのように相互作用しているかについての研究成果は、今後のナノマシン開発の一助になることが期待される。また、新たに見出された繊毛の微小管を模倣した微小管の安定化・微小管超構造の生成技術では、微小管とは関係のないタンパク質を微小管内外にリクルートすることができており、薬剤を微小管内に封入するなどドラッグデリバリー技術への応用を期待する。

本研究者はさきがけ期間中に多くの論文投稿及び学会発表を行っており、更にプレスリリースも行うなど、自身の研究成果の公表に努めている点も高く評価する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ヘテロクロマチン形成高次構造体の解明と制御

2. 個人研究者名

岩崎 由香（理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー）

3. 事後評価結果

本研究では、小分子 RNA を中心とした複合体の構成要素、並びにこの複合体が段階的にヘテロクロマチン構造を形成する様子を理解することができた。さらに、新たなモデル生物としてハムスターを用いた解析結果から、世界に先駆けて小分子 RNA による制御が正常な卵子形成に必須の役割を果たすことを解明した。また、レポーター上に小分子 RNA を介したヘテロクロマチン形成を再構築する系を構築することができた。更なる発展的な展開として、小分子 RNA 以外のメカニズムによるトランスポゾンの転写抑制機構を解明した。これら研究成果が、ヘテロクロマチンの形成と制御の理解を深める上で重要な知見となった点を高く評価する。

本研究では、piRNA に関連する研究を展開し、業績も着実に出ている点も評価できる。特に、PIWI-piRNA が機能することで、トランスポゾン上にヘテロクロマチンが形成されること、また、転写、核内構造、表現型に影響を与えるという知見は、研究者独自の技術基盤と知見に基づいて得られた成果である。今後、トランスポゾンとその制御機構によるゲノム可塑性に関する研究と、トランスポゾンの意義に迫る「さきがけのその先」も大いに期待したい。

本研究者はさきがけ期間中に独立した研究主宰者となっているが、それまで所属していた組織での研究の流れを引き継ぐのではなく、より個人的発想に立脚した研究を展開しており、新たな研究への強い意気込みを感じる。今後の新しい環境での展開に期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 高速 AFM を用いた SMC 複合体の力学機構の解明

2. 個人研究者名

梅田 健一（金沢大学ナノ生命科学研究所 特任助教）

3. 事後評価結果

本研究では、高速 AFM を用いた Smc5/6 の分子構造を可視化することに成功し、DNA に結合した Smc5/6 の機能動態を解明した。また、高速 AFM を用いて明瞭なヘッド結合およびヒンジ結合モードを可視化することに成功し、Smc5/6 の ATPase 加水分解反応機構を解明した。これまで従来の高速 AFM 法では壊れやすく生きた状態での観察が難しかった SMC のダイナミクスを、サブ分子スケールでの観察に成功した点を高く評価する。この成果の論文化を期待したい。

今後は、これまで生体機能動態の可視化が難しかった他の生体分子への応用を期待する。また、現在検討が進んでいる高速 AFM の更なる高速化に関する研究に関しても、実用化が進むことを期待する。

本研究者は、さがけ期間中に多くの論文投稿及び学会発表を行っており、またプレスリリースを行うなど、自身の研究成果の公表に努めている。また、研究成果としての特許出願もあり、自身の発明の権利化も進めている点も評価できる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ピコ流体質量分析イメージングによる生細胞のがん化の理解

2. 個人研究者名

大塚 洋一（大阪大学大学院理学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、極微量の溶媒で、試料成分を高速に抽出・ソフトイオン化を行うことが可能な、革新的シングルセル質量分析イメージング (MSI) 技術を世界に先駆けて開発した。本技術に基づいて細胞の化学状態の識別や、疾患組織の細胞の不均一化に関わる化学成分群の獲得を実証することに成功した。本技術の開発プロセスでは、送液における詰まりなど様々な技術的困難を乗り越えて、当初課題の核となる装置開発が完了したことは特筆すべき成果である。「さきがけ」らしい独創的技術の開発として高く評価する。また、細胞の蛍光画像の取得とともに同一細胞に対して質量分析イメージングを行い、脂質の細胞核と細胞質内とを分けて分布計測することに成功し、更にガン細胞に特異的な脂質分布とその特徴量抽出によって細胞を識別することに成功するなど、細胞生物学的にも意義深い結果が得られている点も高く評価する。

本研究成果は、生体組織を構成する細胞の状態を、分子の分布情報から捉える新規イメージング技術開発に繋がるものであり、今後、バイオマーカーの発見や疾患機序の解明、さらには新しい治療法・治療薬開発への応用が期待されるものである。今後、社会実装に向けて企業との連携が進むことを期待する。また、本技術は高い有用性を有していることから、更なる応用範囲の拡大を目指して脂質以外にも計測対象が広がることを期待する。

本研究者は、さきがけ期間中に他機関との共同研究を積極的に進め、多くの論文発表や学会発表を行うことで自身の研究成果の公表に努めている。また、特許出願も2件あり、社会実装に向けて自身の発明の権利化も進めている。本研究者はさきがけ期間中に昇進し、研究主宰者となっている。今後も更に独自性が高く、有用な MSI 技術開発が進むことを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞内の水を用いた細胞内微小環境の定量評価法の確立と応用

2. 個人研究者名

梶本 真司（東北大学大学院薬学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、ラマン散乱とブリルアン散乱を同時に観測できるラマン／ブリルアン顕微鏡を構築し、細胞内や緩衝溶液中の化学組成や濃度などの化学的性質と硬さなどの物理的性質を同時に可視化する手法を確立した。さらに、近赤外蛍光観測と組み合わせることで、細胞内液液相分離によって形成したストレス顆粒などの液滴のラマン／ブリルアンイメージングにも成功した。ラマン顕微鏡は細胞内の分子分布などの化学的性質をラベルフリーで観測できる手法であるが、ブリルアン顕微鏡と組み合わせることで巨視的な相としての物理的性質を同時に観測することが可能となった。ラマン／ブリルアン顕微鏡は、液液相分離や凝集・線維化など細胞内で起こる相転移現象の研究において重要な「分子の集団としての挙動」を、生細胞内あるいは生体組織内のままで定量的に可視化することができる唯一の技術あり、高く評価する。

本研究で観測可能となった液液相分離や凝集・線維化機構など細胞内で起こる相転移は、生物物理や細胞生物学、臨床医学など多くの分野で重要な課題となっている。今後、本技術が疾患の発症機構の解明や医療応用につながることを期待する。また、本技術は非接触で観測可能であることから、生体だけでなく高分子材料や溶液など様々な分野で応用可能であり、幅広く社会実装が進むことを期待する。

また、本研究者は本さがけ領域内において積極的に共同研究を推進することで上述の優れた研究成果を達成している。この研究者コミュニティを積極的に活用する姿勢も評価したい。これは、本人の業績のみならず、領域全体の活性化にも大きく貢献している。加えて、多くの論文発表や学会発表を行うことで自身の研究成果の公表に努めている点も評価したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： タンパク質複合体を合理的に改造し、細胞内機能を理解・制御する

2. 個人研究者名

小杉 貴洋（自然科学研究機構分子科学研究所 助教）

3. 事後評価結果

本研究では、回転型 ATPase の一つである V_1 -ATPase に関し、その性質や加速機構メカニズムをより詳細に調べ、タンパク質複合体の協奏的な機能をアロステリックに制御する技術を開発した。その結果、改造型 V_1 -ATPase を開発し、その回転を加速、かつ制御することに成功した。さらに、そのような改造型 V_1 -ATPase を細胞に戻した際、それが細胞機能にどのように影響があるのかを探索する研究にも取り組んだ。これらは、タンパク質工学のみならず細胞生物学にも寄与する重要な知見となるものであり、高く評価する。

また、本研究では V_1 -ATPase の機能向上のために、 V_1 -ATPase の擬似活性部位の機能化という新しい方法論を取り入れている。本研究の成果は、 V_1 -ATPase のみならず、多くの酵素で見つかる擬似活性部位が機能向上のためのターゲットになりえることを示すことに成功した。このような新しい概念の創出も「さきがけ」らしい成果であると高く評価したい。今後、この新しい方法論を他の酵素に適用することで、概念をさらに深化・拡大させることを期待したい。また、本研究で開発されたタンパク質複合体制御技術が更に細胞制御技術へと発展し、将来的には医療・農業・工業などの産業への社会実装に繋がることを期待する。

本研究者は、領域内勉強会や懇親会の企画等において非常に積極的に活動し、常にさきがけネットワークの活性化に関わってきた点も高く評価する。また、自身でも領域内共同研究を複数進めて多くの成果を残しており、本領域の 1 期生の代表的な研究者の一人として活動してきたことを高く評価する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： RISC の機能発現を 1 分子 mRNA レベルで「見る・操る」

2. 個人研究者名

小林 穂高（徳島大学先端酵素学研究所 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、RNA-induced silencing complex (RISC) の機能発現を 1 分子 mRNA レベルで可視化する新規手法の開発に成功した。この開発した新規手法を活用することで、RISC の細胞内における時間的解析並びに空間的解析を行い、RISC が細胞内において「いつ・どこで機能するのか」といった時空間的な理解に大きく貢献した。RISC がいつ・どこで翻訳制御を行うのかという問いを立て、mRNA・翻訳活性・RISC の 3 つを同時検出可能な single molecule imaging analysis という世界的にも最先端の技術を駆使して問題解決に導いたことは特筆すべき点である。特に mRNA の翻訳活性が高いものほど RISC の結合シグナルが大きいという結果は、1 分子解析の利点を活かすことにより従来のバルク解析では見落とされてきた RISC の性質を見出したという点で重要であり、高く評価する。

また、本研究ではタンパク質をコードする遺伝子のおよそ 70% を制御しているとされている RISC に関して、新規手法を開拓して時間的・空間的解析に成功した。この RISC はあらゆる生命現象において中心的な役割を果たしており、その機能の破綻はガンをはじめとする極めて多様な疾患に関与している。本研究で開発した新規手法によって今後明らかになっていく各種の知見が、生命科学だけでなく医療応用などの基盤技術となることを期待する。

加えて、本研究では、1 分子 mRNA イメージングによって得られたデータの定量解析から、当初全く予想していなかった現象の発見にも成功した。これは大きな分野創出につながる可能性がある。このような丁寧な定量解析に基づく新発見も、まさに「さきがけ」らしい成果として高く評価する。

本研究者は、さきがけ研究として提案した内容を極めて高いレベルで達成している。また、領域内での議論も非常に活発であり、且つ常に前向きな議論を進める姿勢は評価に値する。さきがけ期間中に独立した研究主宰者となっており、今後更に研究の幅を広げて日本のサイエンスを牽引する存在となることを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ミトコンドリア形態の包括的数理モデリング

2. 個人研究者名

立川 正志（横浜市立大学国際総合科学群（理学部） 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、ミトコンドリア形態の包括的数理モデルについて、研究実施期間を通して数理的およびシミュレーション手法を用いて解析した。シミュレーションによる詳細な形態解析は数理解析の結果と一致しており、これらの手法の妥当性も十分に確認している。その上で、ミトコンドリアのチューブ形態を中心的テーマとして掲げ、クリステ牽引力という新たな機構を追求し、内膜と外膜での脂質交換という仮説に至ったのは大変興味深い。特に、チューブ形態と球形の相図が理論解析と粗視化モデル計算とで非常に良い一致を見せたことは、緻密な計算と時間をかけた研究の粘り強さが表れている。1つのテーマを理論的に追求し続けることの重要性を示した研究と言え、高く評価できる。

本研究では、ミトコンドリアの形状の形成に関する力学を完全に更地から作り上げ、分子に基づく説明にまで着手している。一連の理論的枠組みの構築は大きな成果であり、本さがけ領域の理論生物学分野における代表的成果の一つとして高く評価する。今後、実験生物学者との共同研究により、クリステ張力の分子実態を明らかにすることを期待する。

本研究者は、さがけ期間中に複数の論文投稿及び学会発表を行っており、自身の研究成果の公表に努めている。さがけ研究の成果発信に貢献したと評価する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 細胞内構造の実験力学

2. 個人研究者名

谷本 博一（横浜市立大学理学部 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、磁気ピンセット技術に基づく独自の細胞内力学測定技術を用いて、微小管およびアクチン骨格の構造が直接的な摂動外力に対して示す構造変形応答を可視化解析することに世界で初めて成功した。また、細胞内磁気ピンセットと牽引力顕微鏡を組み合わせることで、核に加えた摂動外力が細胞内部を伝わって細胞表面に達する様子を直接測定することに成功した。細胞内で発生する「力」の分布を測定するという研究は、通常の分子細胞生物学とは一線を画したチャレンジングなアプローチであり、まさに「さきがけ」らしい独自性の高いものと言える。挑戦的なテーマであったため試行錯誤が必要であったが、最終年度に研究の方向性を見出すことができた点を評価したい。

本研究では、細胞骨格の細胞内構造に対して磁気ピンセット技術を応用している。本細胞内力学操作手法は、生物物理学・細胞生物学分野における一般的な解析技術となりうるものである。今後、生命科学分野の研究者との共同研究を通して、本技術が広く普及することに期待する。

本研究者は、複数の学会発表等で自身の研究成果の公表に努めている。今後、追加データの取得や解析を進め、論文発表として結実することを切に願う。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ゲノムレベルで細胞内脂質ダイナミクスを解明するラベル化戦略

2. 個人研究者名

土谷 正樹（静岡県立大学薬学部 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、1個の細胞における脂質代謝の「量」と「空間」の特徴を超高速に捉える技術として、オルガネラ選択的クリックケミストリーとフローサイトメトリーが融合した技術である0-ClickFCを世界で初めて開発した。0-ClickFCを活用した一連の解析を実行し、FLVCR1はコリンを細胞内に輸送する際に欠かせない役割を果たすことを見出した。さらに、遺伝性神経疾患の原因となる変異を持つFLVCR1は、コリン輸送活性を失うことを解明した。新しい脂質のラベル化技術の開発から応用、コリン輸送体の発見に至るまで一貫通貫した研究を3年半という短い期間で成し遂げている。新技術の開発から新しい発見に結びつけた一連の成果は、まさに「さきがけ」らしい成果として高く評価できる。

本研究で開発した0-ClickFCは、頑健なクリックケミストリーを基盤としており、クリック反応基を導入可能な代謝物質アナログが利用できれば、様々な代謝経路に対して応用できる高い汎用性を有している。今後、脂質以外の代謝経路への応用展開を期待している。更に、人の血液・体液サンプルについてex vivoでの解析を適用することなどで、医療応用への展開も期待する。

本研究者は、さきがけ期間中に多くの論文投稿及び学会発表を行っており、自身の研究成果の公表に努めている。また、本研究成果が高く評価され、さきがけ期間中に准教授のポストを得るに至っている。今後、新たな環境での更なる研究の発展を期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 発光反応場を構成するペプチドプローブ開発

2. 個人研究者名

西原 諒（産業技術総合研究所健康医工学研究部門 主任研究員）

3. 事後評価結果

本研究提案は、研究者自身によるヒト血清アルブミン（HSA）のルシフェラーゼ機能の発見を基盤としている。本研究では、HSA の発光反応に係るペプチドを詳細に検討した。その結果、ルシフェラーゼ機能に必要なペプチドの長さは最短で 14 アミノ酸が必要で且つ β -シート構造(または α -ヘリックス構造)の 2 次構造が必要であることを明らかにした。また、ペプチドに適したルシフェリンを設計合成することで、発光強度を 300 倍以上向上する基質を見出すことにも成功した。発光特性のあるペプチドの獲得から、基質の最適化、その機能解析に至るまで 3 年間という短期間で進めている。一連の成果は、他に類を見ない極めて独創的なアプローチによるものである。まさに「さきがけ」らしい成果として高く評価する。

本研究では、ルシフェラーゼではないタンパク質にも、基質ルシフェリン発光を触媒するルシフェラーゼ機能があることが分かってきた。今後、新たなタンパク質分析技術開発に繋がることを期待する。また、ルシフェラーゼ機能を持つペプチド開発研究で得た知見が、今後新たな生物発光イメージングプローブ開発に繋がることを期待する。

本研究者は、さきがけ期間中に他機関との共同研究を積極的に進め、多くの論文発表や学会発表を行うことで自身の研究成果の公表に努めている。また、特許出願も済ませており、社会実装に向けて自身の発明の権利化を進めている点も含め高く評価する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 動的なオルガネラコンタクトネットワーク制御機構の解明

2. 個人研究者名

西村 多喜（東京大学大学院医学系研究科 特任講師）

3. 事後評価結果

本研究では、タンパク質と脂質の結合を簡便に検出する解析系 CLiB assay (On Cell Surface Liposome Binding assay) を独自に開発することで、ナノボディをベースとする全く新しい脂質プローブの単離に成功した。この CLiB assay は、脂質結合型ナノボディの単離だけでなく、単離したクローンの分子進化や脂質結合に必要なアミノ酸残基の同定と配列パターン解析などにも有用で非常に汎用性の高い技術であり、非常に効率的なタンパク質-脂質の結合解析技術であることも明らかにした。また、両親媒性 α ヘリックスのアミノ酸配列情報から、教師なし機械学習を利用することで生物種を超えて保存されている物理化学的な特徴を抽出する手法も確立した。自ら設定したチャレンジングなテーマに果敢に取り組み、実際に CLiB assay 法の確立、さらにそれに基づき脂質結合型ナノボディを獲得したことは非常に素晴らしい成果であり、「さきがけ」らしい成果として高く評価する。

本研究で開発した CLiB assay 技術は、単に脂質プローブを取得するだけでなく、様々な用途に応用可能な技術であり、世界的に見ても類似の技術は存在しない。この技術を使って世界の生体膜研究をリードしていく研究者となることを期待する。

本研究者は、さきがけ期間中に領域内共同研究を積極的に進め、複数の論文発表、学会発表またはプレスリリースを行うなど自身の研究成果の公表に努めている。また、特許出願も済ませており、社会実装に向けて自身の発明の権利化を進めている点も評価に値する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： アクチン細胞骨格動態の構成的理解と制御

2. 個人研究者名

宮崎 牧人（理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー）

3. 事後評価結果

本研究では、アクチンとミオシン、ドレブリンからなる収縮システムの再構成系を構築し、赤外レーザーを用いた温度操作技術を顕微鏡に導入することで、体温付近での実験に成功した。アクチンとミオシン、そしてクロスリンクタンパク質、脂質ベシクルからなる人工細胞系を再構成し、運動やブレブ変形のメカニズムを詳細に明らかにすることができた点は高く評価する。また、リポソームの内側にコルテックスを再構成し、ZIP キナーゼによるミオシンのリン酸化でコルテックスの収縮力を増大させることで、ブレブ様の膜変形を誘導させることに成功した。本さがけ領域の再構成分野における代表的成果として高く評価する。

本研究ではアクトミオシン活性による膜変形再構成システムを構築し、運動モードを再現できている。アクチン細胞骨格は、動物細胞の運動や分裂を駆動する高次構造体であることから、そのような機能を持った人工細胞開発の基盤技術に繋がることを期待する。更に将来的に医学的な側面での社会実装に繋がることを期待する。

本研究者は、さがけ期間中に異動を伴って、独立した研究主宰者となっている。今後、新しい環境での更なる研究の発展を期待する。また、新しい共同研究も積極的に進めており、今後の展開に期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 多色 1 分子計測による GPCR シグナルソームの動態解明

2. 個人研究者名

柳川 正隆（東北大学大学院薬学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、当初計画を上回る 4 色 1 分子計測・2 色発光計測を組み合わせたマルチモーダルな自動イメージングが可能な顕微鏡システムを開発し、GPCR-アレスチンの下流で生じるエンドサイトーシス・ERK 経路間のバイアスがどのように制御されているのかを明らかにした。非常に優れた自動化システム開発に成功し、短期間で多くの成果をあげたプロジェクトである点を高く評価する。GPCR シグナル研究を深く追求することで、G タンパク質経路とアレスチン経路が独立でないという新たな知見を得た点は、「さきがけ」らしい成果であり高く評価する。

本研究で開発した多色 1 分子計測システムは、GPCR 以外にも形質膜で生じる任意の分子間相互作用の動態を定量可能である。現在、いくつかの標的について検討中であるようだが、更に幅広い展開が進むことを期待する。特に、GPCR をはじめ膜タンパク質は医薬ターゲットとしても非常に魅力的である。今後、医薬品開発ツールとしての社会実装に繋がることを期待する。

本研究者は、領域内共同研究に非常に積極的で複数の共同研究が進んでおり、領域内の活性化及びネットワーク構築にも大きく貢献している点は評価に値する。また、これまでの研究成果が高く評価され、さきがけ期間中に准教授のポストを得るに至っている。今後、更なる研究の発展を期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： リボソームの動的分子構造と細胞内分布の統合的理解

2. 個人研究者名

横山 武司（東北大学大学院生命科学研究科 助教）

3. 事後評価結果

本研究では、再構成型無細胞翻訳系 (PURE システム) で GFP の合成量を指標として翻訳活性を測定し、リボソームの活性と構造を同時に捉えるクライオ電子顕微鏡による新しい解析法の開発に成功した。この技術を用いて、アミノ配糖体抗菌薬の作用機構の解明に繋げることができた。また、画像処理により標的としているリボソームの座標を特定する、バーコードリボソームの開発にも取り組んだ。競争が激しい分野で技術的に非常に困難な課題に挑戦した点は、さきがけの研究課題として高く評価する。一部、研究計画の変更を余儀なくされたが、常に自問自答しながら目標を再定義して粘り強く実験系を工夫してきた点も、「さきがけ」らしいチャレンジとして高く評価する。

本研究では、クライオ電子顕微鏡を用いた無細胞翻訳系での抗菌薬の機能解析に成功し、アミノ配糖体の高活性化のメカニズムを解明した。本技術を基にしたドラッグデザイン或いはスクリーニングへの応用など創薬研究への応用を期待する。

本研究者は他のさきがけ研究課題に幅広く関心を示して活発な議論を交わしており、研究者間のつながりの強化に努めた点は評価に値する。また、領域内共同研究も積極的に進めており、領域内の活性化及びネットワーク構築に貢献している点も評価に値する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： オルガネラ分裂リングの分子動作機序の解明

2. 個人研究者名

吉田 大和（東京大学大学院理学系研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究では、単純な細胞構造を持つ単細胞紅藻シアニディオシゾン（シゾン）を用いて、世界初の *in vitro* 条件下で単離葉緑体の分裂を誘導する実験系を確立し、葉緑体の分裂機構の解析を可能にした。また、シゾンにおける CRISPR-Cas9 によるハイスループット遺伝子解析法の確立に取り組み、CRISPR イメージング解析系“シゾン・カッター”を開発することに成功した。葉緑体分裂装置としての Dnmt2 の GTPase 活性に注目し、巻きつきながらリング半径を収縮させて力発生を誘導するというモデルを導いており、その研究水準は優れたものであり高く評価する。また、細胞周期制御とは異なるオルガネラ分裂周期を制御する分子機構の存在も明らかにしており、この点も評価する。

本研究では、オルガネラ分裂リングの分子動作機構の基本分子メカニズムを明らかにすることに成功し、同解析結果によってスライディング収縮モデルが提示された。今後、本さがけ領域の研究者との交流をきっかけに、分子メカニズムをより物理化学的に解き明かす研究が発展することも期待したい。

本研究者はさがけ期間中に多くの論文投稿及び学会発表を行っており、またプレスリリースを行うなど、自身の研究成果の公表に努めている点は評価に値する。また、領域内共同研究も積極的に進めており、今後新たな研究成果が公表されることに期待する。