

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

平成29年度拠点構想進捗状況報告書

ホスト機関名	金沢大学	ホスト機関長名	山崎 光悦
拠点名	ナノ生命科学研究所	拠点長名	福間 剛士

全様式共通の注意事項：

※特に指定のない限り、平成30年3月31日現在の内容で作成すること。

※本年度のフォローアップは最新の拠点構想に基づいて行うため、本報告書は最新の拠点構想の観点から記述すること。

※文中で金額を記載する際は円表記とすること。この際、外貨を円に換算する必要がある場合は、使用したレートを併記すること。

・本報告書（添付様式を除く）は10ページ～20ページ（拠点構想進捗状況の概要（2ページ以内）も含む）の範囲で作成すること。

拠点構想進捗状況の概要（2ページ以内に収めること）

1. 研究の進捗状況

4つの主要な研究領域（ナノ計測学、生命科学、超分子化学、数理計算科学）の研究者の間で行った集中的な議論を通じ、本プロジェクトの主要目標に到達するための具体的な研究テーマと研究計画を明確にするとともに、これらに基づき、新しい学際的研究の可能性を探るべく予備的な研究を行った。

(1) 新規ナノプローブ技術の開発

生きている細胞内部と生細胞表面のナノスケール構造及びその動的変化のイメージング、解析、操作を実現するため、新たなナノプローブ技術を開発する。

-**走査型プローブ顕微鏡分野**の研究グループは新しいイメージング技術に必要な特殊なナノプローブの開発に着手した。生きた細胞内部をイメージングするため、**福間**は細胞に著しい力学的ストレスを与えることなく、細胞内部に挿入できる長く、細く、硬いナノプローブの製造方法について、多角的な探索を開始した。**安藤**は、SICMの空間分解能を向上させ、生細胞表面の分子分解能画像を取得するために、先端にカーボンナノチューブ（CNT）を組み込んだナノピペットを開発した。**コルチェフ**は、先端に電界効果トランジスタを組み込んだナノプローブを開発した。このナノプローブは、超分子化学者が開発する分子センサーと組み合わせることで、生細胞近傍やその内部の様々なイオンや分子のナノスケール分布可視化を実現するものとなる。

-**超分子化学分野**の研究グループは、生命科学分野の研究者との集中的議論を通じ、特定の生命科学現象の理解のために、細胞の内部および表面での局所分布が重要となる化学物質を検討し、そのデザインと合成の可能性について探求を開始した。これは、比較的長期のプロジェクトとなる。対して短期のプロジェクトとしては、これまでに研究してきた機能的マクロ分子をナノプローブに修飾する可能性を検討している。これはナノプローブに化学的感受性または外部刺激による制御性のいずれかを付与し得るもので、修飾する分子は、例えば、環状化合物（**生越&マクラクラン**）、金属錯体（**秋根**）及びらせんポリマー（**前田**）等を検討している。一方で、化学分野での研究実績を持つプローブ顕微鏡研究者の**高橋**と**浅川**は、ナノプローブの化学的機能化のため、詳細な方法調査を行った。超分子化学者が研究開発したオリジナルの超分子をナノプローブの機能化に適用するため、その実際的な方法について議論を開始している。

-**数理計算科学分野**の研究グループは、複雑な生命システムと、その走査型プローブ顕微鏡（SPM）による測定結果について、モデル化、シミュレーション、解析を行った。**フォスター**と**ミハイロフ**は固体・液体界面（水和、結晶溶解、およびモータータンパクの運動）における様々な構造と動的な現象のAFM測定のシミュレーションを行い、AFMによる実験結果（*Nano Lett.* 2017, *Nat. Comm.* 2017, *ACS Nano* 2017）との比較を行った。更なる展開のため、細胞質中のタンパクの運動（**ミハイロフ**）やクロマチンファイバーの折り畳み（**炭竈**）のような、より複雑な生命現象のモデル化も試みた。更に、**フォスター**はSPM画像と分光データの解析をより精巧にするため、機械学習的アプローチにより、SPMの画像や様々なデータに関する大規模データベースの構築を開始している。

(2) 細胞機能とがんのナノレベルでの理解

-**基礎細胞生物学分野**の研究グループは、細胞の内部や細胞表面のナノ構造及びダイナミクスを観察することによって、細胞増殖、分化及び細胞間コミュニケーションなどの細胞機能の基本原理解明に着手した。**松本**と**中島**は、成長因子とその受容体またはRNA編集酵素とその基質の結合を、AFMの研究者と共にリアルタイム観察し、新しい活性化メカニズムの提唱に至った。**平尾**は、高脂肪食下で造血幹細胞の機能を維持し、白血病の発症を抑制する新たな分子機構を発見した（*Cell Stem Cell* 2018）。その後、**平尾**は、微小環境変化を解析するため、ラベルフリー全骨髄細胞解析技術の開発を開始している。

Wong は、ネイティブな核膜孔複合体(NPC)の HS-AFM による可視化に成功し、細胞分化の制御に対する中心チャンネルである NPC の役割を解明した(*EMBO Reports, 2018*)。華山は、がんの増殖と薬剤耐性に関わるエクソソームの役割を発見した。また、がんと正常細胞の違いを明らかにするため、AFM 及び SICM の研究者と共に、エクソソーム分泌のダイナミクスの、単一粒子レベルでの可視化に着手した。

-**がん研究**の研究グループは、走査型顕微鏡の研究者と超分子化学者と共に、がんの悪性化進行時の超微細構造変化と細胞内代謝をナノスケールで直接可視化する学際研究を開始した。がん化に伴う遺伝子の突然変異が果たす決定的な役割に関する発見(*Cancer Res, 2018*)に基づき、大島と矢野は、SPM の専門家である安藤・福間と、がんドライバー遺伝子の多重突然変異によって引き起こされる構造変化を検出するため、共同研究を開始した。平尾は、超分子化学者の生越と共に、がんの増殖に伴う代謝産物を検出する新たな化学センサーの開発を開始した。Wong は、高速 AFM を用いて、結腸がん細胞の核膜孔複合体 (NPC) の学際研究を進め、NPC のダイナミクスを制御するメカニズムが悪性化で変化することを明らかにした (*ACS Nano, 2017*)。松本は、化学-バイオテクノロジー技術を用いて、HGF や MET 受容体に結合するいくつかの大環状ペプチドを取得した。これは PET 診断によるがん組織の MET 受容体活性化の検出に寄与するものである。

(3) 新規研究分野「ナノプローブ生命科学」の確立

我々は、新しい研究分野である「ナノプローブ生命科学」を確立し、ナノプローブ技術を用いて様々な生命現象をナノレベルで解明することを目指す。金沢大学では、バイオ AFM 先端研究センターを 2010 年に設立し、その後、革新的な AFM 技術の開発と、開発した技術を用いた生命科学における共同研究に邁進してきた。この WPI プロジェクトでは、更にレベルを引き上げ、これらの活動を発展させていく。そのため、国際共同研究のネットワークを世界中に広げるべく、共同研究の募集を経常的かつ公式に行うシステムを確立した。加えて、学際的な共同研究プロジェクトにおいて AFM や SICM を共同利用できるオープン・ファシリティを設立した。更に、世界中からの参加者が試料を持ち込み、所内の AFM や SICM を用いて自身の研究を進められる「夏の学校」を毎年開催する。これらの活動を通して、高度な研究の推進が可能となる。今年度、我々は様々な生体システムのナノダイナミクスを可視化した。例えば、核膜孔複合体 (*Wong et al., ACS Nano*)、CRISPR-Cas9 (*Shibata et al., Nat. Comm.*)、ヒト 2-Cys peroxiredoxin II (*Konno et al., J.Mol.Biol.*)等がある。これらは高速 AFM を用いたもので、生命現象のナノレベルの理解に顕著な進展をもたらした。いずれの成果も、生命科学の分野に大きなインパクトを与え、新しい研究分野の確立に道を開くものである。

2. 研究分野の融合

-ナノ生命科学研究所国際シンポジウム：

4 つの分野の融合促進と、NanoLSI のビジビリティ向上のため、東京でキックオフシンポジウムを、金沢でブリティッシュコロロンビア大学 (サテライト研究センター設置予定) と金沢大学のジョイントシンポジウムを、それぞれ主催した。

-ナノ生命科学研究所融合研究推進グラント：

ナノ生命科学研究所内で研究領域の融合を推進するために設立。新たな学際的研究分野であるナノプローブ生命科学を担う若手研究者を育成することを主要な目標としている。

3. 国際的な研究環境

-サテライト研究センター：

現在、インペリアル・カレッジ・ロンドン及びブリティッシュコロロンビア大学と、共同研究に関する包括的な協定締結について交渉中である。この協定により、ポスドクを 2 名ずつ雇用し、PI の研究サポート及び本プロジェクトの国際的な認知度向上につながる活動に従事させる計画としている。

-NanoLSI フェローシップ：

高度な高速 AFM 設備を共同利用する海外の研究者のため、外国人研究者向けの新しい研究フェローシッププログラムを導入した。現在、構造生物学分野を含む多様な研究分野から応募が集まっている。本プログラムを通じ、ナノ生命科学のレピュテーションを向上し、ナノ生命科学分野を着実に確立する。

4. 組織・システムの改革

-NanoLSI プログラム

ナノ生命科学研究所の成果を次世代の若手研究者育成に活かすため、金沢大学大学院自然科学研究科に新たに独自の教育プログラムを設置した。また、新学術創成研究科の中にも新しい専攻を開設する予定である。

-ナノ生命科学研究所人事システム

強固な研究基盤を確立し、世界からの認知度の向上を図るため、独自の人事システムを導入した。また、研究者優遇制度を導入し、国際基準の給与制度を実現した。