

# 世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

## 平成30(2018)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31(2019)年3月31日現在の内容で作成すること。

※フォローアップは最新の拠点構想に則して行うため、本報告書は最新の拠点構想に基づいて記述すること。

※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

平成29年度には、学際的な研究テーマを、3つの主要プロジェクト：(1)新規ナノプローブ技術の開発、(2)細胞機能とがんのナノレベルでの理解、および(3)「ナノプローブ生命科学」の確立にまとめた。(1)と(2)については、長期的なプロジェクトの現状につき、報告する。(3)に関しては、ナノプローブ生命科学の確立へと導く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)の融合の進捗に関しての特筆すべき成果について述べる。

##### (1) 新規ナノプローブ技術の開発

**走査型プローブ顕微鏡 (SPM) 分野**のグループは、生細胞のイメージングに適したナノプローブのデザインと製造方法の探索を継続し、いくつかは応用して有望な結果が得られた。例えば**福間**は、細胞膜の貫通に適したシリコンの長いナノプローブ製造方法を確立した。これにより、AFMによるHeLa細胞の細胞内構造の三次元可視化に成功した。このことは生細胞のナノ内視鏡イメージングの可能性を初めて実証するものである。**安藤**は非常に薄い壁厚(~6 nm)を持つナノピペットを開発してSICMの空間分解能を改善し、また低ノイズの広帯域電流増幅機を開発してSICMの速度を改善した。**コルチェフ**はpHと活性酸素種(ROS)を検知するナノピペットセンサーを開発し、胃壁細胞表層での局所的プロトン放出のマッピングに応用し、生きているLNCaP細胞の細胞膜をはさんだROSの分布を描き出した。

**超分子化学分野**のグループは生命科学のグループと徹底的なディスカッションを行い、細胞内および近傍の局所的分布が特定の生命現象の理解に重要である化合物を決定し、それらのデザインと合成の可能性の探索をすでに開始している。これは比較的長期のプロジェクトである。短期的なプロジェクトとして、これまで研究してきた機能性高分子をナノプローブに組み込むための修飾の可能性につき、探索を開始した。大環状化合物を含む数種類のホスト分子(**生越 & マクララン**)、金属複合体(**秋根**)及びらせん状高分子(**前田**)をすでに合成している。これらの分子を用いたプローブの機能化は現在研究中である。一方、SPMの研究者で強い化学の背景を持つ**高橋**と**浅川**は、ナノプローブの化学的機能化のための詳細な調査を実施し、超分子化学グループのオリジナルな超分子に応用するため、同グループとディスカッションを始めた。

**数理計算科学分野**のグループはSPM計測のモデル化、シミュレーション、および解析を継続した。**フォスター**は解析機能を持つSPMデータベースサーバをセットアップし、将来におけるビッグデータ解析のため、SPMデータの蓄積を開始した。加えて、機械学習によりAFMデータから分子モデルを再現する方法を開発した(**Nano Lett. 2018, ACS Nano 2018, NPJ Comp. Mater. 2018 (x 2), ACS Nano 2018, Sci. Adv. 2018**)。ミハイロフはミオシンV、F1-ATPase、およびABCトランスポータMsbAなどのタンパク質のモデル化とシミュレーションを行った(**Int. J. Mol. Sci. 2018 (x2)**)。特に、ミオシンV動態の高速AFM観察を再現し、根底にある機序を明確にした。さらには生体高分子、生体膜、サイトゾルといったより複雑なシステムのモデル化に取り組んでいる。**成竈**は染色体の2D/3DAFMイメージングのためのシミュレーション方法を開発した。フォスターとともに、機械学習アプローチにより3DAFMデータを分子モデルに変換する方法の開発を始めた。

##### (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**のグループはバイオSPMを用いて細胞のナノ構造とナノ動態を観察することにより、細胞機能の基本原理の解明を開始し、いくつかの共同研究プロジェクトが進行中

である。**松本**は高速 AFM により発見された HGF により誘導されるシグナリングの新規モデルを提唱し、このモデルの検証のために生細胞での単分子イメージングに注力している。**平尾**は微生物叢由来の代謝物が、造血幹細胞の自己更新の機能不全を、細胞骨格動態に障害を起こすことにより引き起こすことを発見した (**Cell Stem Cell, 2018**)。細胞内ナノ構造解析をベースとする高度電子顕微鏡技術 (バイオ SPM を用いた形態学的解析と組み合わせる) を用いての骨髄細胞全体の解析技術の開発のため、平尾のグループは理研の研究者と共同研究を開始した。**ウォング**はネイティブな核膜孔複合体 (NPC) を高速 AFM 観察し、扁平上皮がん (SCC) 細胞の分化状態の制御における NPC の中心チャンネル構成要素 Nup62 の役割を明らかにした (**EMBO Reports, 2018**)。**華山**は、腫瘍細胞の異常溶解を促進する食細胞によるリソソーム開口放出の新たな制御因子を同定し (**J. Immunol., 2018**)、高分解能 AFM を用いて、エクソソーム DNA を含むエクソソームの内部構造の観察に成功した。

**がん研究**のグループは、SPM の研究者および超分子化学の研究者とともに、ナノスケールでのがん関連遺伝子産物の動態と細胞内代謝に関して学際的な研究を実施した。**ウォング**は核膜孔複合体 (NPC) の構造変化と、直腸がん進展のプロセスとのリンクを発見した。**平尾**はがん細胞でビタミン代謝物の有意な増加を確認し、超分子ピラーアレーンを用いて代謝物を検出する新たな方法を開発した。**松本**は HGF を阻害する大環状ペプチド (Hip-8) を開発し、これが活性な HGF を特異的に認識して阻害することを同定し (**Nat. Chem. Biol., 2019**) たが、これは HiP-8 ががんの診断と治療に有益であることを示唆するものである。**矢野**は肺がんの新たな薬剤耐性機序を証明し (**Nat. Commun., 2019**)、肺がんの進展を駆動する EML4-ALK の AFM 解析を開始した。さらに**中島**は RNA 編集によりチトクローム P450 の新規な制御機序を見出し、高速 AFM による P450 検出システムを確立した。

### (3) 新規研究分野「ナノプローブ生命科学」の確立

4つの主要な研究分野 (①ナノ計測学、②生命科学、③超分子化学、④数理計算科学) における我々の科学的専門性を組み合わせて新規研究分野「ナノプローブ生命科学」を確立することを目指す。平成29年度には、隣接した二つの研究分野の組み合わせを開始することを、その後には3つあるいは4つの専門分野の融合を探索することを決定した。平成30年度は、いくつかのプロジェクトについては下記に特記するように、結果を論文として発表できるステージに到達した。

①×② 各種タンパク質のナノ動態の高速 AFM イメージング; ClpB (**Nat. Commun., 2018**); KaiC (**Nat. Commun., 2018**); およびスーパーコイル DNA (**ACS Nano, 2018**)。

①×③ AFM により可視化される ピラー-[n]アレーン の自己会合 (**Commun. Chem., 2018**)。

①×④ グラフ-ブートストラッピングによる三次元 AFM データのクラスタリング (**Nat. Commun., 2018**); 3DAFM 実験と防汚界面のシミュレーション (**ACS Nano, 2018**)。

①×②×③ HiP-8 による HGF 動態制御の高速 AFM による可視化 (**Nat. Chem. Biol., 2019**)。

## 2. 融合領域の生成

**領域融合による先端的研究への方策**: NanoLSI は、異なる分野の二つのグループ間の徹底したディスカッションのための T-meeting を 10 回、プロジェクトの進捗を互いに報告するための全メンバーによるコロキウムを 2 回、行った。異なる分野の二人あるいはそれ以上の若手研究者により実施されている 22 の融合研究プロジェクトのため、総計 2700 万円の融合研究推進グラントを措置した。昨年 2 月の第一回アドバイザリーボード会議は、若手研究者間の直接の情報交流の促進による領域融合へのアプローチを示唆した。

### 3. 国際的な研究環境の実現 国際的認知度の増強:

NanoLSI は、若手研究者のために Bio-AFM 夏の学校を、独立した研究者のために Bio-SPM 共同研究を、また PI クラスの研究者のために NanoLSI フェロープログラムを実施し、これに、海外から 23 名の研究者が参加した。NanoLSI はロンドンで第二回目のシンポジウムを開催し、これには 5 名の招待講演者、UK および他の外国から 32 名の研究者が参画した。

### 4. 組織改革の実現 リサーチプロフェッサー制度および評価に基づく手当:

リサーチプロフェッサーに対し管理運営業務の軽減により研究専念することを認めるとともに個々の評価に基づく特別手当を受給している。**波及効果**: 上記の NanoLSI を起点とする新たな取組に基づき、金沢大学は評価に基づく年俸制を令和元年度から大学が雇用する全ての教授・研究者に適用することを決定した。

**5. 中長期的な発展の確保の努力 大学のコミットメント**: 金沢大学は年間 6 千万円の研究資金を NanoLSI に措置し、NanoLSI 発足以前から雇用されている PI および研究者への基本給と社会保障負担分を支弁すると共に、3 千平方メートルの研究スペースを NanoLSI のために確保した。**次世代の研究者の育成**: NanoLSI は融合研究において重要な役割を果たす若手 PI を 5 名雇用した。これらの若手 PI には、テニュアトラックの地位が与えられている。