

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI)

令和元(2019)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	事務部門長名	福森 義宏

全様式共通の注意事項：

※特に指定のない限り、令和2(2020)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。

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

ナノ生命科学研究所 (NanoLSI) では、3つの主要プロジェクト：(1) 生細胞のイメージングに特化した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、(3) 新たな学問領域「ナノプローブ生命科学」の創出、を遂行している。世界トップレベルのバイオ SPM 技術を生命科学研究に応用することについては、研究所の発足以来、特にプロジェクト (2)・(3) において積極的に探究してきた。既に成果のいくつかは高インパクトの論文として発表されている (**Nature 2019 (x2), 2020**)。一方、プロジェクト (1) では、生細胞の表面および内部のナノレベルでの構造とダイナミクスをいくつか可視化することに成功した。これを受けて現在は、研究対象とすべき細胞の機能と現象について集中的な議論を活発に行っており、今や、プロジェクト (1) と (2) は密接にリンクしている。

(1) 新規ナノプローブ技術の開発

走査型プローブ顕微鏡開発の研究グループは、特殊なナノプローブの基本的な作製方法を確立し、プローブの走査と相互作用の検出方法について研究を開始した。例えば**福間**は、ロング・ナノプローブの作製方法を改良し、細胞を殺すことなく、核やアクチン線維といった細胞内構造を 3D でイメージングできるようにした。さらに、生細胞の細胞膜および核膜の内側表面の細胞内 2D イメージングを世界で初めて実現した。また**安藤**は、2-5 nm の孔径で壁厚が 3-6 nm のナノピペットを作製する方法を確立し、プローブとサンプルの相互作用を検出する新たな方法を開発した。これは高い時空間分解能を実現する可能性がある。**コルチェフ**は、ナノピペット pH センサを開発し、生きたメラノーマ細胞周辺の pH の 3D 分布をマッピングすることに成功した (**Nat. Commun. 2019**)。

超分子化学の研究グループは、生命科学分野の研究グループと徹底的なディスカッションを行い、キラル分子、オリゴ糖類、電荷の異なるイオン、代謝物など、自身が持つホスト・ゲスト化学のユニークな専門性を活かして、効果的に設計・合成が可能な分子を選択してきた。これまでに、大環状化合物 (**生越&マクララン**) や金属錯体 (**秋根**) など、数種類のホスト分子を合成してきたが、その特異性と感度についてはさらに向上させていく必要がある。現在は、分子の設計や合成のため様々な可能性を模索しており、これは比較的長期のプロジェクトとなっている。対して短期プロジェクトとしては、SICM 技術 (**コルチェフ&高橋**) のために、ナノピペット開口部への高分子ゲル組み込みに着手している (**前田**)。SICM の全体的な感度と、センサー分子と相互作用する分子の大きさは、高分子を多数のセンサー分子で機能化したり、高分子ゲルの細孔サイズを調整したりすることで、それぞれ加減し、制御することができる。この他、代謝物とシグナル伝達分子の局所濃度をナノレベルで操作するために、細胞内レベルで微小化学物質をオンデマンド放出することができる光変調ナノデバイスも開発した (**新井**)。

数理計算科学の研究グループは、生物システムのモデル化とシミュレーションの研究を継続した。加えて、バイオ SPM 解析のためのソフトウェア、及びデータベースシステムを開発する研究を発展させた。**フォスター**は、2018 年に導入した SPM イメージデータベースの機能性を拡張した。加えて、AFM イメージから分子構造を予測する機械学習法を発展させ (**Sci. Adv. 2020**)、種々のがん細胞を分類した。さらに AFM イメージを解釈するためのいくつかのシステムのシミュレーションを行った。**ミハイロフ**は、PDB ファイルを AFM イメージへと変換するための SPM シミュレータを開発した。また、AFM イメージの解釈のため、各種タンパク質 (ミオシン V, ABC 輸送体, MET 受容体, MeCP2, ダイナミン) のシミュレーションを行った。加えて、バクテリア細胞質のような大きなスケールの生物システムのシミュレーションにも取り組んでいる。

(2) 細胞機能とがんのナノレベルでの理解

細胞生物学の研究グループは、バイオ SPM を用いて細胞のナノ構造や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目指す研究を開始しており、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、HS-AFM によって明らかになった HGF に誘導される細胞シグナル伝達の新規モデルを提唱し(*Nature Chem. Biol.*, 2019), このモデルの検証のため、現在は生細胞での単分子イメージングに注力している。Wong は、ネイティブ核膜孔を HS-AFM により可視化し、核膜孔複合体因子の TPR が上衣腫において果たす役割を明らかにした (*Autophagy*, 2020)。華山は、胸腺の大きな細胞外小胞 (EVs) が MHC 分子上に組織抗原を強く発現することを見出し、T 細胞に組織抗原を提示する新たなタイプの免疫細胞を発見した (*J Exp Med*, 2019)。中島は、主要な薬物代謝酵素スーパーファミリーであるシトクロム P450 の転写後調節機構として、A-to-I RNA 編集、及び RNA メチル化の、2 つの新たな制御メカニズムを発見した (*Biochem Pharmacol*, 2020; *Drug Metab Dispos*, 2019)。戸田は、研究所に新たに加わり、ラボを立ち上げた。今後は、タンパク質活性を分子レベルで操作して、カスタマイズされた細胞間コミュニケーションのエンジニアリングを可能にする、細胞のセンシング・応答システムを構築する計画である。

がん研究のグループは、SICM、HS-AFM、超分子化学の技術を活かす分野横断型の研究を進め、がん幹細胞の代謝や特徴の変化、がん細胞においてがん遺伝子に制御されて起こる物理的・動態的变化や、薬剤耐性の機序を明らかにした。平尾は、治療抵抗性を示す白血病幹細胞の特異的な代謝物として 1-メチルニコチンアミド (1-MNA) を同定し、新たに開発した、超分子技術による 1-MNA 測定法の感度と選択性を検証した。大島は、遺伝子改変がんモデルマウスと、マウス由来のがん細胞のオルガノイド培養を用いて、SICM 解析により、がん細胞の剛性と動的物性に、がん遺伝子に関連して生ずる変化を明らかにした。矢野は、miR-449a マイクロ RNA を、ドライバーがんタンパク質 ALK 阻害剤に対する耐性獲得のキープレーヤーとして新たに同定し (*J Thorac Oncol*, 2020), がんタンパク質 EML4-ALK のダイナミクス/オリゴマー化を研究するための AFM アプローチを確立した。

(3) 新たな学問領域「ナノプローブ生命科学」の創出

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) を組み合わせて新たな学問領域「ナノプローブ生命科学」を確立することを目指している。2017 年度には 2~3 分野を組み合わせた学際的な取り組みを開始した。2019 年度にはこれを継続し、多くのプロジェクトの成果をまとめ、論文として発表した。発表した論文のいくつかを以下に示す。

- ①×② 各種タンパク質の HS-AFM イメージング, 例えば, Atg (*Nature*, 2020), TOM 複合体 (*Nature*, 2019), ヘリオロドプシン (*Nature*, 2019), Mre11/Rad50 複合体 (*Nat. Commun.*, 2020)。SICM による生細胞周辺の 3D pH マッピング (*Nat. Commun.*, 2019)。
- ①×③×④ ML による AFM イメージからの分子構造予測 (*Sci. Adv.*, 2020), 探針先端に誘起された化学反応の実験とシミュレーション (*Sci. Adv.*, 2020)。
- ①×②×③ Hip-8 による HGF 動態制御の, HS-AFM による可視化 (*Nat. Chem. Biol.*, 2019)。
- ①×②×④ インデューストフィットによる K チャネルへのアジトキシン-2 結合の, HS-AFM による可視化 (*Sci. Adv.*, 2019)。

2. 融合領域の形成

分野融合による研究推進の取り組み: 異なる分野の 2 つの研究グループ間で徹底的に議論を行う T-meeting を 31 回、メンバー全員が各人のプロジェクトの進捗を報告するコロキウムを 2 回開催した。また、アドバイザーボード会議を開催し、2019 年度サイトビジットレポートで特に言及された 4 分野の融合研究の推進について、議論を行った。他に、週一回、若手研究者が 10 分程度の自己紹介をした後、研究トピックについて話し合い、自由に交流する Luncheon meeting を開始した。また、若手研究者、特に学生の交流のために、約 80 名が参加する合宿形式のリトリートの実施を計画している。

3. 国際的研究環境の実現

海外サテライト研究拠点: 長期に亘る研究協力のため、英国 インペリアル・カレッジ・ロンドン、カナダ ブリティッシュ・コロンビア大学との二機関協定を更新した。

4. 組織改革

波及効果: 事務職員の自発的な取り組みとして、外国人研究者のための支援プログラムの詳細を発表資料にまとめ、全学で共有した。

5. 中長期的発展に向けての取組

NanoLSI 教育ユニット: 2020 年度から、大学院「ナノ生命科学専攻」が、博士前期課程に 9 名、博士後期課程に 7 名の学生を迎えてスタートした。本専攻において分野融合研究を推進していくため、様々な手立てを講じるとともに、その運営の自律性を確保するため、多様な取り組みを進めた。