

# 世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) 令和4(2022)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	和田 隆志
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	岩見 雅史

作成上の注意事項：

※令和5(2023)年3月31日現在の内容で作成すること。

※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を遂行している：(1)生細胞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、および(3)新たな学問領域「ナノプローブ生命科学」の創出である。

#### (1)新規ナノプローブ技術の開発

**生細胞の表面および内部のイメージング**：原理実証を確立した後、新たに開発した生細胞イメージング技術を拡張し、生命科学研究所のための実用技術として発展させることに注力した。**福間**は、3Dナノ内視鏡AFMのイメージング能力を静的構造のイメージングから細胞接着斑やアクチン線維の成長ダイナミクスのような動的プロセスのイメージングへと拡張した。**渡邊**は、走査型イオン伝導顕微鏡 (SICM) を用いてナノ粒子-細胞相互作用の可視化に成功し (**Small 2022**)、**大島**との共同研究により球状オルガノイドの底面における物性のナノダイナミクスを観察する方法を確立した (**Small 2023**)

**ナノ内視鏡による解析と操作**：ナノ内視鏡による解析・操作に関する基盤技術の開発に継続的に力を注いできた。**高橋**はガラスナノピペットを用いて細胞への試薬を注入する技術を確立し、機械学習による細胞の自動識別技術や単一細胞レベルでの自動収集技術を開発した。**新井**は、単一細胞レベルでの局所加熱と温度計測を実証し (**ACS Nano 2022 & Materials Today Bio 2022**)、脂質膜のダイナミクスを操作する手法を確立した。**秋根、生越、前田、MacLachlan**は、分子センサーや分子機械として利用可能な新しい環状あるいはらせん状化合物を開発した。

**ナノ生命科学のための数理モデリングとシミュレーション**：AFM データを理論的に理解するために、タンパク質、細胞膜、染色体、細胞集団のような、各階層における生命動態の数理モデルを開発してきた。**Foster** と **Hall** は、AFM データを理解するために、細胞膜動態の新たな粗視化モデルを開発した (**BPPB 2022**)。 **炭竈** は 3D-AFM データを対象として高分子物理学に基づく新しい理論を開発し、間期と分裂期の染色体モデルに適用した (**J Phys Chem Lett 2022**)。 **Flechsigt** は AFM トポグラフィ画像から完全な 3D 分子構造を再構成する独自の手法を開発した (**PLoS Comput. Biol. 2022, ACS Appl Mater Interfaces 2022, PLoS ONE 2022, ACS Nano 2023**)。 **奥田** はストレスファイバー、細胞膜、細胞接着、細胞集団運動の統合的なダイナミクスを説明する新しい数理モデルを開発した (**Biophys J 2022, Euro Phys J E 2022, iScience 2023, Phys Rev E 2023**)。

#### (2)細胞機能とがんのナノレベルでの理解

HS-AFM、3D-AFM、Bio-SPM を用いたライフサイエンス研究は、多くのインパクトある論文を生み出し続けている。一方、新たに開発された生細胞イメージング技術を分子細胞生物学やがん研究へ応用する道も積極的に探索した。

**基本的な細胞機能**：HS-AFM とタンパク質工学技術を MET 結合ペプチドに用いて、**松本**と**柴田**は MET 受容体を 2 量体化して活性化できるデザイナー受容体作動薬を創出した (**Nat Biomed Eng, 2023**)。

**Wong、華山、安藤**は、小さい細胞外小胞 (sEVs) の構造が、高温、高 pH、高張条件下で大きく変化すること、また sEVs の球形が酸性や低張環境でも維持されることを発見した (**J Extracell Vesicles 2022**)。HS-AFM を用いて、**華山**と**古寺**はアミロイドシスにおけるトランスサイレチンの凝集と沈着に細胞外小胞がどのように寄与しているかを発見した (**Front Mol Biosci 2022**)。 **戸田**と**渡邊**は SICM を用いて、キメラカドヘリンが細胞膜動態をどのように変化させ、細胞選別を誘導するかを研究する新しい研究プロジェクトを開始した。 **宮成**は、クロマチンアクセシビリティとエピジェネティック修飾を同時に可視化することに成功した (**Methods Mol Bio 2023**)。

**がん研究**：大島と渡邊は、SICM を用いて、転移性悪性腫瘍細胞が膜表面で活発な動きをする微小隆起状構造の特異的な形態を持つことを発見した (*Biomaterials* 2022)。また、転移性腸腫瘍オルガノイドの基底面が同様の隆起状構造を呈し、細胞膜が柔らかいことも発見した (*Small* 2023)。中島は DNA アプタマーがビタミン D3 を介したがん細胞増殖抑制を有意に増強することを発見した (*ACS Appl Mater Inter* 2022)。平尾は、エンド-リソソーム活性が悪性腫瘍の代謝バイオマーカーであり、脳腫瘍の重要な治療標的であることを確認した (*Cancer Sci.* 2022)。矢野は転写因子 STAT3 を標的とした ALK 再配列肺がんに対する治療アプローチを開発した (*NPJ Precis Oncol.* 2022)。更に矢野らは、スプライシング因子 RBM10 の欠損が、EGFR 変異肺がんにおける EGFR 阻害剤の作用を制限することを発見した (*J Clin Invest.* 2022)。これらの結果によりナノテクノロジーの専門家との更なる共同研究が促進され、がん特異的異常の本質の深い理解がもたらされた。

### (3) 新たな学問領域「ナノプローブ生命科学」の創出

**様々な Bio-SPM 技術の可能性の拡大**：ナノプローブ生命科学で世界をリードする我々の現在の地位を維持するため、最先端の Bio-SPM 技術の性能と機能を向上させてきた。安藤、古寺、柴田は高速 AFM の走査速度、低侵襲性、アッセイ系を向上させる技術開発を行った。より高い共振周波数に到達するための質量制御、小さいカンチレバーの偏向信号をより正確に得るための光学系、ピラー[5]アレーン分子を用いた AFM 観察基板などである。生細胞表面の高分解能 SICM イメージングを高い S/N 比で行うため、高橋はガラスキャピラリーの内径と外径の比率を制御する方法を開発し、渡邊は超低ノイズ広帯域トランスインピーダンスアンプを開発した。一方、福岡は 3D-AFM の応用分野の拡大を続け、水和構造や生細胞に加え、独自に開発したカーボンナノチューブプローブを用いて染色体の内部構造を可視化することにも成功した。

**様々な生命現象に関する Bio-SPM 共同研究**：ナノプローブ生命科学分野の発展を先導するため、ナノ計測学、生命科学、超分子化学、計算科学の 4 つの主要分野間の様々な学際的コラボレーションに取り組んだ。発表された例としては、Bio-SPM による藻圏周辺の pH の研究 (*ISME Journal* 2022)、セルコースとキチンの構造と水和 (*Sci. Adv.* 2022 & *Small Methods* 2022)、アデニン集合体の水駆動構造化 (*JACS* 2022)、リン脂質ナノ粒子との相互作用で引き起こされる細胞ダイナミクス (*Small* 2022)、CRISPR-Cas3 と黄色ブドウ球菌 Cas9 による DNA 編集ダイナミクス (*Nat. Commun.* 2022 & *ACS Nano* 2023)、核小体タンパク PQBP5 の構造と機能 (*Nat. Commun.* 2023) が挙げられる。

## 2. 融合領域の形成

トップダウン型とボトムアップ型、双方のアプローチで継続的に研究支援を行い、融合研究を推進している。トップダウン型では 3 つの重点研究テーマを設定して実施した。またボトムアップ型では、若手研究者で構成される研究チームの融合研究をサポートした。

## 3. 国際的研究環境の実現

2017年-2021年、16名のPIの総論文数は697報あり、内317報(45.5%)が国際共著論文だった。2017年以降、海外PI4名のうち1名と、NanoLSIに常駐する研究者の共著論文は24報に達している。また、外部研究者へのアウトリーチプログラムの実施、若手研究者の流動性とキャリアパスの確保、研究者のダイバーシティ促進、若手外国人研究者の研究費獲得支援など、様々な対策を講じている。

## 4. 組織改革

研究に専念するためのリサーチプロフェッサー制度、厳格な評価に基づく給与制度、大学院新学術創成研究科ナノ生命科学専攻との一体的運営、テニュアトラック制度を取り入れたジュニアPIプログラム、英語による拠点運営など、NanoLSIの改革は成功裏に継続している。

## 5. 中長期的発展に向けての取組

ナノテクノロジー6分野とライフサイエンス7分野のロードマップを更新した。NanoLSIの82名の研究者が2022年度に獲得した外部資金の総額は、13億5600万円(2021年度は12億8800万円)に達した。次世代研究者育成の方針を策定し、その実践に注力した。

## 6. その他

研究成果のプレスリリース、メディア報道対応、拠点視察者への応接、高校生へのアプローチ等のアウトリーチ活動を実施した。