

NUMBER

01

文部科学省科学研究費補助金
新学術領域研究 平成29年度～平成33年度



オルガネラ・ゾーン
ORGANELLE ZONE



ORGANELLE ZONE ON LINE NEWS LETTER

細胞機能を司る
オルガネラ・ゾーンの解説

オルガネラ・ゾーン オンライン ニュースレター

- 領域事務局: 東京医科歯科大学 難治疾患研究所
難治病態研究部門 病態細胞生物学分野



ORGANELLE ZONE



領域代表者からの挨拶**「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解説」の発足にあたって**

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 病態細胞生物学 清水 重臣 1

計画研究者の紹介 2**受賞報告****ブレイクスルー賞生命科学部門2018を受賞して**

京都大学大学院 理学研究科 森 和俊 15

武田医学賞とヒト免疫研究賞を受賞して

大阪大学 微生物病研究所 藪本難病解明寄附研究部門 木下タロウ 17

活動報告**「オルガネラ・ゾーン」キックオフシンポジウム**

兵庫県立大学大学院 生命理学研究科 生体物質化学Ⅱ講座 吉田 秀郎 19

第1回OZプログレスレポート

国立感染症研究所 細胞化学部 花田賢太郎 20

若手研究者国際会議派遣報告 (ASCB|EMBO 2017 meeting)

徳島大学 先端酵素学研究所 炎症生物学分野 高濱 充寛 21

今後の予定 23**領域研究班のロゴマークについて**

宮崎大学 医学部 機能生化学 西頭 英起 24

編集後記

徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野 片桐 豊雅 25

「細胞機能を司る オルガネラ・ゾーンの解説」 発足にあたって

領域代表：清水 重臣

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 病態細胞生物学



生体において、様々な細胞機能が実行されるためには、細胞小器官（オルガネラ）の高度に専門化された役割は欠かすことができません。このため、多様な生命現象を理解し制御するためには、オルガネラの機能や動態を正しく解析することが必要不可欠となります。

高い空間分解能と時間分解能を有する顕微鏡の開発によって、オルガネラの観察技術は、飛躍的な発展を遂げつつあります。その結果、①1つのオルガネラの中に、異なる役割を担う場が存在しうること、②オルガネラ機能の多くは、これらの場における素反応の集積として発揮されること、などの新たなオルガネラ像が提示されつつあります。

本領域では、このような新しい視座に立って、オルガネラの内部に存在する機能場を「ゾーン」と命名しました。そして、各オルガネラ・ゾーンの実態やその機能を明らかにすることによって、オルガネラの機能や役割をより深く、より正しく知り、細胞現象や生体現象の理解に繋げていきたいと考えています。本領域では、①種々のストレスなどによってオルガネラ膜上に形成される「応答ゾーン」、②複数の異なるオルガネラが直接接

触を介して情報交換を行う「連携ゾーン」、③小胞体やゴルジ体の内部で、輸送分子に適切な修飾を加えて輸送先を決定する「選別輸送ゾーン」の3タイプのオルガネラ・ゾーンを解析します。また、オルガネラ・ゾーン間の相互作用について統合的な解析にも取り組みます。

本領域には、各オルガネラ研究（ミトコンドリア、小胞体、ゴルジ体など）のエキスパート、各生物種研究（酵母、植物、ショウジョウバエ、哺乳動物）のエキスパートが参画しています。また、細胞生物学や分子生物学の専門家のみならず、免疫・炎症・発生などの生体高次機能の専門家、分子イメージング、超微形態学、脂質生物学、オミックスなどの専門家が参画しており、これら研究者間の有機的連携により領域全体の発展を目指します。また、2018年度からは、既存の枠にとられない独創的な研究を行っている研究者や、計画研究との相乗効果を生み出す研究を行っている研究者にも公募班として参画して頂く予定にしております。世界に先駆けて、従来のオルガネラ研究をオルガネラ・ゾーン研究へと深化させ、新たなパラダイムの確立を目指しますので、ご期待ください。

A01-1 ミトコンドリア、ゴルジ体に関連する 応答ゾーン、連携ゾーン解析

領域代表者
研究代表者

清水 重臣

東京医科歯科大学
難治疾患研究所
病態細胞生物学



<http://www.tmd.ac.jp/mri/pcb/index.html>

本研究では、「ミトコンドリアとゴルジ体の応答ゾーン」、「ミトコンドリアとゴルジ体の連携ゾーン」を中心に解析する。私達は、細胞の生存や増殖、分化に関わるミトコンドリア応答やゴルジ体でのストレス応答が、オルガネラ膜上の限局された「応答ゾーン」での素反応の集積であることを見出した。また、生体応答の様々な場面でミトコンドリアと小胞体、あるいはミトコンドリアとゴルジ体の間での直接接触（連携ゾーン）を介した物質交換が行われていることを見出した。本研究では、これらの「応答ゾーン」、「連携ゾーン」を解析することにより、オルガネラ動態や役割を正確に解明する。具体的には、細胞死の実行時やカルシウム過負荷の時に生じる「ミトコンドリア応答ゾーン」や、ゴルジ体ストレス時に生じる「ゴルジ体応答ゾーン」に関して、①応答ゾーンの動態観察、②応答ゾーン形成に関わる分子の同定、③応答ゾーン形成機構の解明、④応答ゾーンの生物学的役割の解明を行う。

また、ゴルジ体ストレス時に生じる「ミトコンドリア⇔ゴルジ体連携ゾーン」に関して、①連携ゾーンの動態観察、②連携ゾーン形成に関わる分子の同定、③連携ゾーン形成機構の解明、④連携ゾーンの生物学的役割の解明を行う。さらに、人為的にオルガネラ連携ゾーンをon/offできる技術を開発し、連携ゾーンの機能解明に応用する。

研究分担者

吉田 秀郎

兵庫県立大学大学院
生命理学研究科
生体物質化学Ⅱ講座



<http://www.sci.u-hyogo.ac.jp/life/biochem2/index-j.html>

ゴルジ体の機能が不足する状態（ゴルジ体ストレス状態）になると、細胞はゴルジ体ストレス応答機構を活性化することによってゴルジ体の機能を増強しようとする。私は、ゴルジ体ストレスを感知してそのシグナルを核へ伝達するゴルジ体ストレス応答ゾーンを研究している。ゴルジ体の機能は複数存在することから、ゴルジ体ストレス応答ゾーンもそれぞれの機能に対応して複数存在すると考えられる。具体的には、(1) N型糖鎖修飾やゴルジ体の構造形成・小胞輸送機能を増強するTFE3ゾーン、(2) プロテオグリカン型糖鎖修飾機能を増強するプロテオグリカン・ゾーン、(3) ムチン型糖鎖修飾機能を増強するムチン・ゾーン、(4) スフィンゴ糖脂質型糖鎖修飾機能を増強するスフィンゴ糖脂質ゾーンについて解析を進めている。

研究分担者

田村 康

山形大学
理学部理学科



<https://www.tamuralab.com/>

細胞内に発達したオルガネラがその適切な機能と構造を維持するためには、オルガネラ膜の主成分であるリン脂質組成が適切に保たれる必要があります。このようなオルガネラ膜のリン脂質恒常性維持

機構の理解には、小胞体やミトコンドリアで合成されたリン脂質がどのように他のオルガネラ膜へ輸送分配されるのかを知る必要がありますが、リン脂質の細胞内輸送機構についてはほとんど研究されていないのが現状です。私たちは、オルガネラ間リン脂質輸送を仲介するオルガネラゾーン（オルガネラ間コンタクトサイト）に着目し、研究を進めます。具体的にはオルガネラ間コンタクトを検出する実験系の構築、オルガネラテザリング因子の探索と機能解析、さらにはこれらのオルガネラゾーンや、オルガネラテザリング因子がリン脂質輸送に果たす役割の解明を行います。

研究分担者

細谷 孝充

東京医科歯科大学
生体材料工学研究所
生命有機化学分野



<http://chembiolab.sakura.ne.jp/>

有機合成化学（ものづくり）を基盤にして、生命科学現象の解明と制御を可能にする分子プローブ（便利な道具）の開発と方法論の開拓を目指して研究を行っている。とくに、（1）歪みアルキンを用いる生体分子の化学修飾法の開発、（2）ジアジドプローブ法による薬剤標的タンパク質の解明研究、（3）アジド基の特性を利用した多分子連結法の開発、（4）高反応性化学種であるベンザインを利用した生物活性芳香族化合物の新規合成法の開発、（5）生体分子イメージングのための新しい分子プローブや化学的手法の開発、などを行っている。

研究分担者

矢木 宏和

名古屋市立大学大学院
薬学研究科



<http://www.phar.nagoya-cu.ac.jp/hp/sbk/>

生体内に存在するタンパク質全種類の約半数は糖鎖修飾を受けているといわれている。こうした糖鎖修飾は直接ゲノムにコードされていないため、緻密な制御が難しく、不均一性があるものと長年考えられてきた。一方で、私たちは分泌経路中に形成される特定の糖鎖がそれぞれ限定されたタンパク質のみに見受けられる例も見出してきた。こうした限定的な糖鎖修飾は、タンパク質のアミノ酸配列に組み込まれたコードを修飾酵素によって読み解かれていることに加え、糖転移酵素とキャリアタンパク質が分泌経路内で出会う特異なオルガネラの領域が存在する可能性も考えられる。本研究では、特定のタンパク質へ限定的な糖鎖修飾がおこなわれる特異なオルガネラの領域に着目してその修飾メカニズムの解明を目指す。

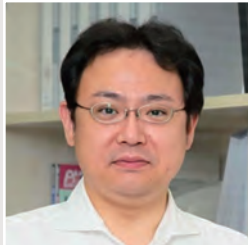
また、一方でこれまで私たちは高速液体クロマトグラフィーおよび質量分析により、糖鎖のシーケンス解析法の開発を行ってきた。本方法は、タンパク質、オルガネラ、細胞レベルでの糖鎖分析が可能であり、各班員の糖鎖構造解析を支援することで、本新学術領域に貢献したい。

A01-2 生体防御応答を制御する 新規オルガネラ・ゾーンの同定

研究代表者

齊藤 達哉

徳島大学
先端酵素学研究所
炎症生物学分野



<http://saitohatsuya.wixsite.com/saitohlab>

細菌やウイルスなどの病原体から身を守るためには、免疫機構を介した生体防御応答の誘導が必要となる。特に、自然免疫機構は、体内に侵入した病原体を感知し、サイトカインなどの炎症性因子の産生やインターフェロンを介した抗病原体因子の発現を誘導することにより、生体防御応答において中心的な役割を果たしている。研究代表者は、自然免疫機構を介した生体防御応答に、リソソーム、ファゴソーム、オートファゴソーム、アズール顆粒、ゴルジ体、小胞体、ミトコンドリアなど、様々なオルガネラが関わることをこれまでに明らかにしている。一連の研究を進めていく過程で、生体防御応答とオルガネラとの関係をより深く理解するためには、オルガネラに存在する機能区画“オルガネラ・ゾーン”の視座から新たなアプローチを行うことが必要であると考えに至り、本計画研究を立案した。以下に、主な研究内容を述べる。まず、細菌感染時にファゴソームや細胞膜において誘導される“応答ゾーン”について、ゾーン形成・機能発現の分子機構および生体防御応答における意義の研究を行う。さらに、分担者と共に、ウイルス感染時にミトコンドリア、小胞体、複製オルガネラなどにおいて誘導される“連携ゾーン”について、ゾーン形成・機能発現の分子機構および生体防御応答における意義の研究を行う。これらのオルガネラ・ゾーン研究を通じて、自然免

疫機構を介した生体防御応答に関わる新たなオルガネラ機能や新たな制御分子の同定に取り組む。

研究分担者

森田 英嗣

弘前大学
農学生命科学部
分子生命科学科
細胞分子生物学分野



<http://nature.cc.hirosaki-u.ac.jp/lab/moritalab/index.html>

持続感染を成立させるようなウイルスなどの病原体が感染した細胞内では、様々なオルガネラの機能を兼ね備えた“複製オルガネラ”と呼ばれる特殊な構造体が形成され、病原体は其中で自己複製を行う。フラビウイルスが感染した細胞では、小胞体膜の一部が変形して応答ゾーンが出現し、複製オルガネラの形成を誘導する。この構造体は、宿主からの自然免疫応答をはじめ、小胞体ストレス応答、オートファジーなど、様々な細胞応答からの回避を可能にする。よって、複製オルガネラは長期にわたり持続的にウイルス自身の遺伝子を複製させるために必須なものである。ウイルスは、自身のコードする因子を介して、宿主の膜変形制御因子を小胞体応答ゾーンに集結させると共に宿主の防御応答である翻訳阻害を解除することにより、複製オルガネラ形成を誘導する。また、複製オルガネラとミトコンドリアの間に形成される連携ゾーンは、ウイルスRNAに対するセンサーであるRLRおよびミトコンドリア膜上アダプター因子IPS-1を介した抗ウイルス応答に関与する可能性がある（代表者の項参照）。本研究では、ウイルス因子群が、宿主の膜変形制御因子群を小胞体応答ゾーンにリクルートし、宿主の翻訳阻害を回避して、複製オルガネラの形成を誘導する機序を解明する。また、ウイルス感染前後における当該ウイルス・宿主因子群の動態を可視化し、応

答ゾーンを起点とする複製オルガネラ形成の全体像を解明する。さらに、代表者と共に複製オルガネラ⇔ミトコンドリア連携ゾーンに関与する因子を同定し、自然免疫応答における役割を明らかにする。

A01-3 DNA品質管理を担う核 —小胞体連携ゾーンの解析

研究代表者

今泉 和則

広島大学大学院
医歯薬保健学研究科（医）
分子細胞情報学

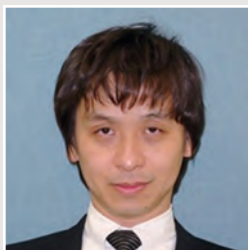


<http://home.hiroshima-u.ac.jp/imaizumi/>

A01-3 今泉班
研究分担者

金子 雅幸

広島大学大学院
医歯薬保健学研究科（医）
分子細胞情報学



<http://home.hiroshima-u.ac.jp/imaizumi/>

遺伝情報を格納する核は外膜と内膜からなる二重の膜構造で覆われています。核膜に局在するタンパク質は小胞体で合成された後、外膜と連結する核膜孔をつたわって内膜に移動してきます。すなわち、核の内外膜は小胞体膜と連続した構造を形成しており、様々な分子が行き交う構造的・機能的連携ゾーンといえます。しかしこれまで核膜を構成する分子群がどのように小胞体で作られ、必要な分子が選別されて核膜のしかるべき部位に移動するのかその詳細なメカニズムは明らかにされていませんでした。またDNA損傷をはじめ核で起こった各種のイベントに対し核膜を介して連結している小胞体がどのよ

うに応答し核と連携して核内事象を制御しているのか謎が多数残されています。

計画研究代表者は、小胞体膜タンパク質OASISがDNA損傷時に小胞体膜から核膜のごく一部の領域に集積する現象を見出しました。OASISが集積した核膜部位はやがて発芽して微小核を形成し損傷を受けたDNA断片を搭載して核から切り離されます。このような一連の小胞体膜タンパク質のダイナミックな動態は損傷したDNAの修復に必要不可欠です。OASISが欠損した細胞においてはその機構が破綻してDNA損傷が増強され細胞は致命的な傷害を受けることになります。

本計画研究では、小胞体膜タンパク質OASISが小胞体から核膜の一部あるいは微小核に移動する領域を核⇔小胞体連携ゾーンと定義致し、OASISの核、微小核集積メカニズムや損傷DNA排出機構に迫りたいと思います。また、OASISモデル系で得られた情報を有効活用し、核⇔小胞体連携ゾーンを構成する分子群の網羅的同定やゾーン形成の時空間的制御機構、さらにはゾーンの生理機能解析を実施することで核⇔小胞体連携ゾーンの实体解明を目指します。

A01-4 小胞体膜連携ゾーンを介した 脂質輸送

研究代表者

花田賢太郎

国立感染症研究所
細胞化学部



<http://www.niid.go.jp/niid/ja/from-biochem/915-bucho.html>

小胞体で生合成された各種の膜脂質はそれぞれに異なるオルガネラへと移動していますが、どのよう

にしてそのような移動が起こるのかは長い間不明でした。しかし、小胞体で合成されたセラミドをスフィンゴミエリン (SM) に変換させるゴルジ体領域へと選別輸送する分子マシーンCERTを私たちが発見したことを契機として、その作動原理が明らかになってきました。すなわち、異なるオルガネラが極近距離に配置された細胞内亜領域 (膜接触部位: membrane contact sites, MCS) においてCERTのような脂質転移タンパク質 (lipid transfer proteins: LTPs) が効率的にオルガネラ間の脂質輸送を実行していることが様々な生物種、多様な脂質種で広く明らかになってきたのです。しかし、オルガネラゾーンの一種であるMCSの形成と制御の詳細な機序は今でも不明のままです。そこで、本領域研究において私たちは以下のことを目指します。小胞体-ゴルジ体連携ゾーン形成に関与する遺伝子を幅広く同定し、それら遺伝子の果たす役割を明らかにします。また、CERTの機能をコントロールする機序を明らかにします。これらの解析においては分担者の加藤が得意とする超解像度顕微鏡観察を駆使し、さらに、植物細胞における脂質輸送を研究する分担者の下嶋とも連携して、動植物の間に共通するような脂質輸送の作動や制御の仕組みを明らかにすることも目指します。水に溶けない低分子化合物である脂質を細胞内のような水環境下において的確に移動させている生命体の驚異的な働きの全体像が本計画班の研究から浮かび上がってくると期待されます。

研究分担者

下嶋 美恵

東京工業大学
生命理工学院



<http://www.plantmorphogenesis.bio.titech.ac.jp/~official/>

植物細胞では、主に葉緑体において脂肪酸が生成された後、葉緑体および小胞体において互いに密接に連携しながら主要膜脂質の生成が行われています。そのため、小胞体-葉緑体間の脂質輸送は、植物の膜脂質生合成全般において重要な役割を担っています。しかし、植物における小胞体連携ゾーンを介した脂質輸送、特に小胞体と葉緑体の間の連携ゾーンを介した脂質輸送の分子メカニズムと、その植物個体レベルでの環境ストレス適応における生理的意義についてはまだよくわかっていません。私たちはこれまでに、モデル植物シロイヌナズナにおける細胞質局在の可溶性リン脂質分解酵素 (ホスファチジン酸ホスホヒドロラーゼ; PAH) を同定し、シロイヌナズナのPAH欠損変異体では、特にリン酸欠乏生育時の小胞体-葉緑体間の脂質輸送が抑制されると共に、リン酸欠乏だけでなく様々な環境ストレス応答に影響を与えることを見出しました。そこで私たちは、本欠損体をベースとした順遺伝学的・逆遺伝学的手法により、植物細胞におけるPAHを介した小胞体-葉緑体間脂質輸送の分子メカニズムを明らかにします。さらに、環境ストレスに応答した脂質輸送における小胞体-葉緑体連携ゾーン形成の制御機構を解明することで、多様な環境ストレスに適応する植物の作出を目指します。

研究分担者

加藤 薫

産業技術総合研究所
バイオメディカル研究部門



<https://staff.aist.go.jp/k-katoh/labo/k-katoh.html>

光学顕微鏡・超解像光学顕微鏡を用いた細胞内小器官のイメージングを通じて、オルガネラゾーンの解明に貢献します。光学顕微鏡（マイクロスコープ）は、 μm の現象の観察ツールです。近年、超解像光学顕微鏡が開発され、ナノメートルレベルの観察まで対象がひろがりました。超解像光学顕微鏡の応用の候補として、細胞内小器官の可視化解析が想定されています。一般の光学顕微鏡では観察が難しかったオルガネラも超解像顕微鏡を上手く使えば、数十-100nmの高解像度で観察可能です。また、細胞内小器官を可視化する新しい手法も提案したいと考えています。

A01-5 膜脂質を基軸とした オルガネラ連携ゾーンの解明

研究代表者

新井 洋由

東京大学大学院
薬学系研究科
衛生化学教室



<https://sites.google.com/site/eiseikagaku/>

A01-5 新井班
研究分担者

向井康治朗

東京大学大学院
薬学系研究科
衛生化学教室



<https://sites.google.com/site/eiseikagaku/>

1つのオルガネラの中には、異なる役割を担う場が存在し、本領域ではこれをオルガネラ・ゾーンと命名する。本領域では、細胞の様々な様態におけるオルガネラ・ゾーンを可視化し、その生物学的な役割を明らかにする。本計画研究では、「膜脂質を基軸としたオルガネラ連携ゾーンの解明」を中心に解析する。

細胞内の各オルガネラは特徴的な膜脂質組成を有しており、さらに、1つのオルガネラの中でも脂質は均一に存在するのではなくドメインを形成している。これまでに申請者は膜脂質組成の形成機構（H. C. Lee et al., Mol Biol Cell, 2008、R. Imae et al., J Lipid Res, 2012）、及び、脂質のオルガネラ特異的な分布が膜輸送において果たす役割（Y. Uchida et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2011、S. Lee et al., EMBO J, 2015）を明らかにしてきた。加えて近年、この脂質の特異的な分布が

細胞増殖や自然免疫応答を制御する細胞内シグナル伝達にも関与するというデータを得つつある。本研究では、オルガネラ・ゾーンを膜脂質ドメインという観点から解析し、各オルガネラの特徴的な脂質から形成されるゾーンの形成機構及びその細胞生物学的意義を解明する。

A02-1 小胞体品質管理に関わる 選別輸送ゾーンの解明

研究代表者

森 和俊

京都大学大学院
理学研究科
生物物理学教室



<http://www.upr.biophys.kyoto-u.ac.jp>

分泌タンパク質や膜タンパク質を合成する小胞体では、タンパク質の厳密な品質管理が行われており、ゴルジ体以降の輸送経路へ送り出すべきものと分解すべきものが厳密に選別される。このような小胞体の選別機能は、平常時のタンパク合成のみならず、細胞応答においても重要な役割を果たす。我々が同定した小胞体膜結合性転写因子ATF6は、半減期2時間で代謝される不安定なタンパク質であるが、小胞体への構造異常タンパク質の蓄積に応答してゴルジ体に輸送されると、ゴルジ体局在性プロテアーゼによるプロセッシングを受けて活性化し、小胞体のタンパク質品質管理機能に関わる遺伝子群の転写を誘導する。ストレス時にのみ選択的に輸送されるという点で、ATF6の小胞体-ゴルジ体間輸送は、一般の積荷タンパク質のそれとは明確に異なっており、固有の選別輸送ゾーンによる制御を受けていると予想される。実際に平常時、ATF6が小胞体内において特徴的な局在性（分子シャペロン群の局在

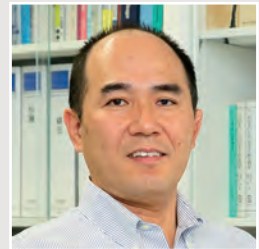
ゾーンとは明瞭に異なる）を示すことを我々は見いだしている。そこで本研究では、ストレス依存的なATF6のゴルジ体輸送を担う選別輸送ゾーンと、平常時におけるATF6の分解ゾーンの可視化を行うとともに、それぞれのゾーン形成機構を解明する。

本研究において中心的な推進力となるのは、岡田徹也助教と、本研究目的遂行のために本年1月1日に設置されたオルガネラ局域（ゾーンの和訳）特別講座の蜷川暁（さとし）特定助教である。

研究分担者

片桐 豊雅

徳島大学
先端酵素学研究所
ゲノム制御学分野



<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dgm/>

固形がん内部では、その加速度的な増殖亢進や血管新生が不十分なために低酸素やグルコース飢餓などの腫瘍内微小環境ストレスが生じて、小胞体ストレス応答機構の恒常的活性化が誘導されますが、その分子機構は未だよく分かっていません。興味深いことに、乳がん細胞では発現亢進を認めるゴルジ体局在O結合型糖転移酵素が小胞体ストレスセンサー分子IRE1を糖鎖修飾することがわかりました。これまでIRE1は小胞体膜に常在すると考えられてきましたが、がん細胞ではIRE1のゴルジ体におけるO結合型糖鎖修飾後に小胞体に逆輸送されることで恒常的なUPR活性化を生むことがわかりました。本研究では、一般的な分泌タンパク質の輸送経路とは異なるIRE1の選別輸送経ゾーン、とりわけIRE1のゴルジ体および小胞体シャトルゾーン動態の可視化を通じて、その生理的、病態的な意義の解明を目指します。

研究分担者

西頭 英起

宮崎大学
医学部
機能生化学



<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/2bio/index.html>

細胞内外からの様々なストレスは、小胞体不良タンパク質を蓄積させ、小胞体さらには細胞の機能障害をもたらす。このような状況を打破するために、細胞はunfolded protein response (UPR) により小胞体ホメオスタシスの維持を図る。私たちは、小胞体に関連した次の2点について研究を進める。

<小胞体分解ゾーンに関する研究>

小胞体タンパク質の分解としては、内腔および膜上の不良タンパク質分解システムER-associated degradation (ERAD) に加えて、タンパク質を小胞体内腔へ挿入する前に、翻訳後すぐに細胞質で直接分解し小胞体負荷を軽減させるシステムER stress-induced preemptive quality control (ERpQC: 予防的品質管理) が存在する (Cell Rep. 2015)。これまでに、ERADとERpQCの構成因子として、両者に共通する分子 (Derlinやp97) とともに、共通しない分子 (Sec61 α など) の存在を見出してきた。これらの知見をもとに、ERADとERpQCのゾーンが異なることを明らかにすることで、小胞体膜上の分解について異なる機能場が存在すること明らかにしたい。

<ミトコンドリア-小胞体連携ゾーンに関する研究>

UPRセンサー分子の一つは、小胞体ストレスだけではなくミトコンドリアストレスにも応答し、特異的リン酸化を介したストレス応答に重要な役割を担うことをこれまでに発見している。そこで、ミトコンドリア-小胞体連携ゾーンにおける小胞体センサーを介したストレス応答の分子メカニズムと生物学的意義の解明を目指す。

研究分担者

名黒 功

東京大学大学院
薬学系研究科
細胞情報学教室



<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~toxicol/index.html>

我々は、物理化学的ストレスに対する応答など、特定の細胞応答に関与するシグナル伝達経路を構成する分子を網羅的に探索する方法として、約18,000遺伝子が個々のウェルに配置されたarrayed formatのゲノムワイドsiRNAライブラリーを用いたノックダウンスクリーニング系を構築してきた。検出系としては、ハイコンテンツイメージアナライザーを利用して、空間情報を保持した画像データをハイスループットに数値化する方法を活用している。オルガネラゾーンの研究においても、オルガネラの形成・変化を担うシグナル伝達経路の探索のために、我々のゲノムワイドsiRNAスクリーニング技術で貢献したい。

研究分担者

尾野 雅哉

国立がん研究センター研究所
基盤的臨床開発研究コアセンター
臨床プロテオーム解析部門



http://www.ncc.go.jp/jp/ri/department/clinical_proteomics/index.html
英語サイト

http://www.ncc.go.jp/en/ri/department/clinical_proteomics/index.html

各計画班員の紹介

質量分析計から得られる網羅的タンパク質データ (プロテオーム) を解析するシステムとして2DICAL (2-Dimensional Image Converted

Analysis of LCMS) を独自に開発し、生物学的・医学的に重要なタンパク質の発見を行ってきた。2DICALはタンパク質を分解酵素でペプチド化して解析するショットガンプロテオミクス的手法として開発され、質量分析計で多数サンプルを処理した際に得られるデータをさまざまな2次元画像に展開して解析するシステムである。その根幹となるのは各スペクトラムを結合し、質量電荷比 (m/z)、保持時間 (RT) をXY軸とし、ピーク強度を濃淡で表した2次元画像である。この処理により、時間方向に分断されていた同一物質由来のピークが統合され、(m/z, RT) 座標で指定されるピークとして物質を認識することが可能となった。さらに、サンプル間の質量電荷比、保持時間の再現性を確保するアルゴリズムを開発することにより、各サンプル間で同一物質が正確に比較できるようになり、多数サンプルのショットガンプロテオミクスデータの解析を容易にした。現在は、プロテオーム情報をより統合的に解析し、がん診療の現場で診断治療に応用可能なシステムを開発している。本研究班では、これらの技術を最大限に活用して有用なプロテオームデータを提供していきたい。

A02-2 ER exit siteでのGPIアンカー蛋白質 選別輸送ゾーンの解析

研究代表者

中野 明彦

東京大学大学院
理学系研究科
生物科学専攻 教授
理化学研究所
光量子工学研究領域
生細胞超解像イメージング研究チーム (兼任)



<http://www.bs.s.u-tokyo.ac.jp/~hasseipl/index.html>

http://www.riken.jp/research/labs/rap/extr_photonics/live_cell_superresolution_img/

A02-2 中野班
研究分担者

黒川 量雄

理化学研究所
光量子工学研究領域
生細胞超解像イメージング研究チーム



<http://www.bs.s.u-tokyo.ac.jp/~hasseipl/index.html>

http://www.riken.jp/research/labs/rap/extr_photonics/live_cell_superresolution_img/

自ら開発した超解像ライブイメージング顕微鏡SCLIMを用いて、出芽酵母の小胞体の積荷蛋白質の輸送ゾーンに関する研究を行う。これまで、積荷がCOPII被覆蛋白質集積部位 (ER exit site ; ERES) に一旦濃縮し、そこにゴルジ体のcis槽が接近、接触して積荷を受け取り (hug and kiss) 再び離れる挙動を繰り返すことを明らかにしている (Nat Comm 2014)。このERESに集積する積荷の種類によって、異なる選別機構が働く可能性がある。実際、GPIアンカー蛋白質は、小胞体における脂質リモデリングによって特殊なマイクロドメインに濃縮され、非GPIアンカー型の積荷とは異なるERESから出芽することを支持するデータがすでに欧州のグループから発表されているが、イメージン

グ技術の限界から、十分に説得力のある結論には至っていない。そこで本研究では、SCLIMを用い、GPIアンカー型および非GPIアンカー型の積荷を異なる蛍光蛋白質で標識し、酵母生細胞中のライブイメージングによって、両者が異なる部位に集積するかどうかをまず明らかにする。ここで異なる輸送ゾーンへの選別が明らかになれば、引き続きゴルジ体cis槽による積荷の受け取りを詳細に解析し、その後の分泌経路における両者の仕分けが継続するかどうかを明らかにする。この解析は、非常に正確な時間窓の中で積荷の挙動を追う必要があり、すでに確立したパルスチェイスイメージングの技法と、新たに開発した次世代型SCLIMを用いて初めて可能になるものである。積荷の種類によって異なる選別ゾーンが用いられ、複数の分泌輸送経路が存在することを示すことができれば、本領域の一つの柱である、機能ゾーンの並列によって複線の輸送経路を構成するという概念を実証でき、極めて画期的である。

A02-3 糖鎖およびリン酸修飾の基盤となる 選別輸送ゾーンの分子機構と 生理機能の解析

研究代表者

後藤 聡

立教大学
理学部
生命理学科



<http://goto-lab.net/>

細胞外に分泌または細胞膜に提示される多数のタンパク質には、糖鎖やリン酸基など多種多様な翻訳後修飾が付加される。このような翻訳後修飾は、そのタンパク質の活性に必要なのみならず、その安定性や輸送方向の制御などにも重要な役割を果た

す。多様で重要な機能をもつ翻訳後修飾が行われるオルガネラは、主として小胞体やゴルジ体である。しかし、そのようなオルガネラ内で、多様な翻訳後修飾が混乱せずに正しく付加されるメカニズムについては、いまだ多くの疑問が残されている。

私達は、ショウジョウバエの細胞内で分散して存在するミニゴルジ体には、それぞれ異なる翻訳後修飾に関与するタンパク質が局在することを見出した。この結果は、ゴルジ体は一様ではなく機能的に異なる領域（ゾーン）から形成されていることを示している (PNAS, 2005)。さらに、このようなゾーンが小胞体にも存在する可能性も見出している。本研究では、ゾーンの形成メカニズムやその生理学的意義について明らかにしたいと考えている。

研究分担者

石川 裕之

千葉大学大学院
理学研究院
生物学コース



<http://life.s.chiba-u.jp/ishikawa/>

近年、小胞体・ゴルジ体の内腔でタンパク質の細胞外領域をリン酸化するキナーゼ分子群が同定されている。ショウジョウバエのゴルジ体キナーゼ Four-jointed (Fj) は、ゴルジ体の内腔で非定型カドヘリン Fat と Dachshous (Ds) の細胞外カドヘリンドメインをリン酸化する。Fj による Fat と Ds のカドヘリンドメインのリン酸化は Fat と Ds の結合を調節し、ショウジョウバエの組織形成が制御される。ショウジョウバエ細胞のゴルジ体はミニゴルジ体として分散して存在する。ショウジョウバエの翅成虫原基細胞において、Fj は一部のミニゴルジ体に局在し、リン酸化ゾーンを形成する。さらに、発生段階を通じて翅成虫原基細胞内のリン酸化ゾーンの割合

は変動する。そこで本研究では、ショウジョウバエ発生におけるリン酸化ゾーンの動態と形成機構を明らかにすることを目指す。

研究分担者

金川 基

神戸大学大学院
医学研究科
分子脳科学



<http://www.med.kobe-u.ac.jp/clgene/>

糖鎖は生体にとって重要な翻訳後修飾体であり、その異常は時に重篤な疾患の原因にもなる。ジストログリカンは細胞外マトリクスと細胞骨格を結ぶ膜タンパク質で、マトリクス分子との結合には糖鎖修飾が不可欠であり、糖鎖異常は筋ジストロフィーや脳奇形の原因となる。ジストログリカンの糖鎖構造は長年の間不明だったが、最近我々は、糖鎖の中にリピトールリン酸という、これまで哺乳類では知られていなかった修飾構造が存在することを見出し、その生合成に関わる3つの遺伝子機能を明らかにした。更に、ジストログリカンにはグルクロン酸とキシロースの二糖をユニットとする、グルコサミノグリカン様の繰り返し構造が存在し、これがリガンド結合ドメインとして機能している。ジストログリカンのリピトールリン酸やグルクロン酸/キシロースの修飾には10種以上の糖転移酵素が関与しているが、なぜ、ジストログリカンはこのような特殊な修飾を誤りなく受けることができるのだろうか？この答えはオルガネラゾーン研究によって明らかになると考えられる。本研究では、ジストログリカンの糖鎖修飾に関わる特定の糖転移酵素などで形成されるオルガネラゾーンを同定し、ゾーン形成と作動のメカニズムを明らかにしていく。

A02-4 上皮細胞の極性輸送における 細胞小器官内選別輸送ゾーンの 有無とその意義

研究代表者

原田 彰宏

大阪大学
医学系研究科



<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/acb/>

細胞の極性は細胞内の極性を持つ輸送（極性輸送）に依存する。上皮の頂上（アピカル）面への極性輸送に重要なGTP結合タンパクRab8等の欠損マウスでは頂上面に局在する異なる分子が異なる部位に蓄積した。そこで本研究では、哺乳類上皮細胞（細胞株及び小腸初代培養）で、頂上面に向かう異なる分子（GPIアンカー型タンパク質や糖タンパク質）が、計画班員の後藤らがハエで観察したように細胞小器官内で異なる選別輸送ゾーンを通るか否かを、遺伝子ノックイン法と超解像顕微鏡・電子顕微鏡を用いて観察する。具体的には、分担研究者の木下、西野と協力し、

- (1) 糖修飾酵素やGPI合成酵素の局在する選別輸送ゾーンがゴルジ体等の一部に局在するか観察する
- (2) 頂上面に向かう糖タンパク質やGPIタンパク質が上記の酵素の局在する選別輸送ゾーンを通過するか観察する
- (3) Rab8等の欠損マウス等、頂上面への輸送に異常を来すマウスで選別輸送ゾーンが（どう）変化するか観察する
- (4) 選別輸送ゾーンが何によって構成されるか、BioIDなどを用いてゾーンを構成するタンパク質を同定する
- (5) 最近当研究室によって、頂上面に向かう小

胞の出芽にはRab8等が局在するリサイクリングエンドソームが重要なことが示唆されたため、小胞の輸送先（頂上面か側底面か）によってリサイクリングエンドソームや小胞の出芽部位（ゾーン）が異なるか否かについての解析も行う。

研究分担者

木下タロウ

大阪大学
微生物病研究所
難本難病解明寄附研究部門



<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/biken/men-eki-huzen/index.html>

グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）アンカーは真核生物の数多くの細胞表面タンパク質の膜結合構造として用いられる糖脂質である。ヒトにおいても150種類以上の種々の機能を持つタンパク質がGPIアンカー型タンパク質（GPI-AP）である。GPI-APは、膜ラフトに局在して機能を果たすこと、アンカー切断酵素による膜からの遊離が可能であること、極性細胞でのアピカル膜への選択的輸送等の特有の性状を持ち、これらの性状が糖脂質膜アンカーによってもたらされている。GPIの生合成が生体に必須であることは、GPI生合成遺伝子のノックアウトマウスが胚発生初期に致死になることからよく知られていたが、近年GPI生合成遺伝子の低形質変異によって生合成量が低下することで、様々な症状を示す先天性GPI欠損症症例が次々と見つかってきたことから、GPIアンカーの生理的意義の幅広さがより良く認識されるようになって来た。さらに、GPIアンカーの構造異常を起こす遺伝子変異によっても種々の症状を示す先天性疾患が引き起こされることから、GPIアンカーの量だけでなく微細構造も種々の生理機能に重要であることがわかりつつある。

一方、GPI-AP特有の上記の性状が、タンパク質によっては必ずしも当てはまらない例も発見され、膜アンカーとしてのGPIの基本骨格だけでなく、側鎖の有無などGPI糖脂質の微細構造の多様性がそうした性状の違いに関連している可能性が出てきている。GPIの基本骨格の形成メカニズムは、我々の20年に及ぶ研究を中心に、その全体がほぼ解明された。しかし、GPIの微細構造の形成と多様性のメカニズムの研究は、まだ緒についたばかりである。GPI-APの生物学的・医学的研究の基礎となる構造多様性の全体像を解明することが極めて重要であるので、現在GPI側鎖の生合成と制御について集中的に解析を行っている。

プリオンなどいくつかのGP-APの構造研究から第1マンノースにNアセチルガラクトサミン（GalNAc）が β 1,4結合した側鎖が知られている。この側鎖は、さらに β 1,3ガラクトース（Gal）とシアル酸（Sia）が順に結合して伸長することも知られている。しかしそれらの付加に必要な遺伝子群が未解明なため β GalNAc側鎖の生理的意義は不明であり、どれだけの多様性があるか、すなわち、どの組織のどのGPI-APにどの長さの側鎖が付加しているかについてもほとんどわかっていない。また、側鎖の伸長がゴルジ体のどこで行われるのかも不明である。最近私たちは、 β GalNAcの付加に必要な遺伝子をクローニングすることに成功し、PGAP4と名付けたこの遺伝子が、 β GalNAc転移酵素の触媒成分であることを証明した。現在同タンパク質の性状を解析するとともに、 β 1,3ガラクトースとシアル酸の付加を担う酵素を同定すべく研究を進めている。GPI側鎖付加と脂肪酸リモデリングといったゴルジ体でのGPI構造変化が起こるゾーンの存在が想定されるので、本新学術研究の期間中にその実態を解明したい。

研究分担者

西野（林）美都子

大阪大学
産業科学研究所



http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/organization/thi/thi_06/

真核生物は、細胞内部に脂質二重層で囲まれた区画である小器官を多数保持している。これら細胞内小器官の存在により膜の内外で様々な物質の濃度差が作り出され、小器官内では情報伝達物質等の貯蔵が行われている。また、小器官の多くは相互にネットワークを形成し、膜や内容物の交換を行っていると考えられる。私は、様々な細胞内小器官に着目し、それらの構造や機能について主に電子顕微鏡と分子生物学的方法を用いて解析をしている。また、近年注目されている機械学習を用い、多剤耐性菌画像情報の自動判別技術開発にも取り組んでいる。

ブレイクスルー賞生命科学部門2018を受賞して

森 和俊

京都大学大学院 理学研究科 生物物理学教室



7月28日(金)に出勤すると、Dr. Michael Hall(スイスの分子生物学者、target of rapamycin, TORの発見者として著名で、昨年のアルバート・ラスカー基礎医学研究賞を単独で受賞)から「important」というタイトルのメールが届いていて、電話番号を教えろと書いてあるではないですか。直ぐに返信すると、その日の夕方に電話がかかってきて、「貴方が今年のブレイクスルー賞受賞者に決まった、12月3日の授賞式に絶対に出席すること、それまで受賞を極秘にすること、賞金は3 million dollarsだ!」。この賞の存在は知っていましたが、なんとという電話内容でしょうか。ビックリ仰天。

その後事務的なやりとりが始まりました。ラスカー賞受賞時と比べて、科学雑誌からのインタビューはなかったのですが、授賞式で映すビデオ収録に協力することが義務でした。まだ残暑が厳しい9月1～3日にロンドンからクルーがやってきて、スタジオを借りてのインタビュー、右京署内の剣道場、思い出の場所としての曼殊院(大学院生の頃修

添付写真の説明

ケイティ・レデッキー(左端):米国の自由形競泳選手(ロンドン・リオ五輪で5個の金メダル獲得、東京五輪を目指している。Peterと私の受賞のプレゼンターを務めてくれた。

スーザン・ウォジッキー(右端): YouTube CEO、アンの姉、グーグル広告商業部門元副社長。

アン・ウォジッキー(右から2番目): パーソナルゲノム解析会社23andMe CEO、前夫はグーグルの共同設立者セルゲイ・布林氏。スポンサーの一人。若さと美貌に加えて超お金持ちな姉妹です!

学院に住んでいて、時々、一乗寺下り松・宮本武蔵の決闘の地～詩仙堂～曼殊院のあたりを散策していました)、最後に植物園で撮影が行われました。

さて時は過ぎ、12月1日(金)2限の講義を終えた後、関空へ向かい午後6時の便でサンフランシスコへ出発。同日の午前11時に到着すると車で迎えに来てくれていて、シリコンバレーのフォーシーズンズホテルへ直行(30分程)。この日はゆっくりと過ごし、夕食にステーキをいただきました。この辺りの人はやはり健康に気を付けているのでしょうか。

2日(土)朝8時から写真撮影とインタビュー(事前に質問事項をもらっていたので簡単でした)。アン・ウォジッキーさん主宰の昼食会に、受賞者全員(数学2人、物理学5人、生命科学5人)で参加。サイエンスの進歩によって人間社会はより良くなる、次世代の若者達のロールモデルになって欲しいとのお言葉でした。その後、授賞式が行われるNASAエ

イムズ研究センターへ行ってリハーサル。

夜は財団創設者の一人・ユリ・ミルナーさんの山の上の大豪邸に招かれての夕食。昨年ノーベル賞とブレークスルー賞を受賞された大隅先生ご夫妻もご参加されていました。ちょっと坂を登るのにもゴルフ用のカートに乗せてくれるとはまたビックリ、どれほどの金持ち!?

3日(日)、ローレン・パウエル・ジョブズ(アップルの共同設立者の一人である故スティーブ・ジョブズ氏の元配偶者、女性として世界で6番目の資産を持つ富豪とか…!?) 主宰のご自宅でのランチに受賞者全員で参加。午後は少しゆっくりした後、授賞式はブラックタイ・パーティなのでタキシード(この日のために新調しました!) に着替えて午後3時にホテルを出発。レッド・カーペットの上を歩いて入場、レセプション。続々と人が入ってきますが、勿論知っている人はわずか。有名人の社交場のようです。

俳優のモーガン・フリーマンさんの司会でおごそかに授賞式が始まり(式終了後に握手をしてもらいました)、物理学→生命科学→数学と進んでいきましたが、テレビ放映のためにコマーシャル休憩がしょっちゅう入り、時間がかかったので緊張がどんどん高まっていきました。私の席のお隣には楽天の三木谷社長が座られ、お話しできました。それぞれの受賞者に俳優などのプレゼンターがつくのですが、Peterと私の場合、「サイエンスもレースとなる」がテーマとなってレデッキーさんが選ばれて「アスリートには競争相手が必要、ライバルの存在が自分の限界以上のものを引き出してくれる」とスピーチした後Peterと私の紹介ビデオが放映されました。Peterのイントロの直ぐ後に少年剣道の稽古風景に変わり、Peterとの厳しい競争に剣道の精神＝四戒(恐驚疑惑)を基に立ち向かったことが紹介されました。螺旋階段を、上を見て登っていけばいつかゴールに達するとの私の言葉でビデオは締めくくられました。私とPeterの名前が呼ばれ、握手とハグをして登壇しました。スピーチは30秒以内という制限でしたが、「小さい頃から研究者になりたかったこと、最初は素粒子物理学を学びたいと思っていたが、大学1回生の時に分子生物学に出会って

魅了されたこと、卒業後生化学者として安定な職を得たが、30歳の時にこの職を捨てて分子生物学を学ぶために米国に来る決断をしたこと、1989年にテキサス州ダラスでUPRに出会ったことを述べ、それから30年近く後にブレークスルー賞を受賞したのはアメリカンドリームの本邦版だ」と締めくくったのかなり受けました。

最後に受賞者全員が登壇。テーブルに戻ったらレデッキーさんのおじさんが、スピーチが良かったとハグしてくれました。京大からは山極総長の代理として森田理事が出席してくれました。これで当日は終わり。疲れました。翌4日(月)には早朝からスタンフォード大学でシンポジウムが開催されました。15分のプレゼンでしたが、一般の方も参加されているので、そのように話したら私の話はわかりやすかったと何人かの方が言いに来てくれました。こうして夢のような(今でも夢のようです)時間が過ぎ、5日(火)午前11時にサンフランシスコを発って帰国の途につきました。

Youtubeを「Breakthrough Prize 2018」で検索すると、授賞式の様子を見ることができます。私達の登場は1時間11分辺りからです。ラッパーも登場するお祭りをお楽しみあれ。

思い返せば、上述の通り、1989年4月に退路を断って(地方大学の助手という安定した身分を捨てて)渡米したことが始まりです。前任者(奈良先端大の河野憲二さん)と2週間だけ重なって、プロジェクト・アパート・2台の車を引き継ぎました。1ヶ月でも遅かったら、誰か別の人が引き継いでいて、私は何か別の研究を行っていたかもしれません。UPRの研究をしたくて渡米したわけではなく、まずは分子生物学を本格的に学びたい、そのために当時分子生物学のバイブルと呼ばれた「Molecular Cloning」の著者の一人であったSambrook研究室の門を叩いたのですから。UPRに出会ってからは、何とかこの分野の発展に貢献したい、UPRの本当の姿を世の中に示したい、という一心でやってきました。でもまだまだです。残っているのは難問ばかりです。さらに、オルガネラ・ゾーンの考えを導入していきます。今後も苦しい挑戦を続けます。

武田医学賞とヒト免疫研究賞 を受賞して

木下タロウ

大阪大学 微生物病研究所 藪本難病解明寄附研究部門



この度、2017年度の武田医学賞（武田科学振興財団）と第4回ヒト免疫研究賞（日本免疫学会）を相次いで受賞し、大変光栄に感じています。どちらの賞も、長年取り組んできたGPIアンカーに関する研究を認めて頂き、本当にありがたいことです。受賞しての感想をオルガネラゾーンのニュースレターという片桐編集長からのご依頼ですので、武田科学振興財団の方へ書かせて頂きました拙文を紹介し、責を果たしたいと思います。

「研究テーマは何でもよい、ただし難易度は自分に合わせて」

今回、タンパク質GPIアンカーの生合成と欠損症という課題で賞をいただけることになりましたが、私の持論は、職業に貴賤はないのと同様、研究者の研究テーマはどんなものでも構わないということです。およそ生命現象は人知を超える興味深い未知の点を含まないものはなく、それを明らかにすべく人生をかけて取り組む値打ちがあるものだと思信しています。どんなテーマであっても答えを見いだしたときには大きな達成感を味わわせてくれるものです。ただし、職業と同様、そのときの社会にどれだけの貢献をするかという尺度で計られ、他者による評価の大きさが違うこともまた確かです。しかし、達成したことにより得られる自身の喜びに大きな違いはなく、いい知れぬ充実感が得られると思います。

重要なことは、その生命現象の未知の点を解決するのに使える手法があるかどうかだと思います。既存の手法がなくその開発から入らなければならない課題は最難問で、そのような課題に取り組める研究者は限られているでしょう。ほとんどの場合は既知の手法をいかに活用して、未解明の点を解きほぐしていくかに知恵を絞ることになると思います。この違いと自らの力と意欲を勘案して適切な課題を選択することが成功のカギです。

「発信力を磨くことの重要性」

ほとんどの場合、自分が選択した研究テーマに近いテーマで研究している研究者が各国にいて、それぞれ目標に向かって必死で研究しているものです。そのような人たちに、近い領域にいる同業者であると認められることが非常に重要です。そういう人たちは互いに誰が何をしているかおよそわかり合っていて、その上で競争しています。ですので、そのコミュニティの外にいては、すでに誰かがかなり先を進んでいる道をたどってしまったり、その先は行き止まりであることを誰かがすでに確かめている道に入ってしまったります。コミュニティに仲間入りするには、存在を知って認めてもらうことが必要ですので、自ら明確な印象深いメッセージを彼らに向かって発信することが大事です。相手はプロですので、プロに通用する何か自分独自の新規なポイ

ントをメッセージとして発信するのです。これをいかにクリアに行えるかで成否が決まります。手段はもちろん、論文とプレゼンです。ですので、論文作成の技量とプレゼンの能力を磨くことが極めて重要で、これが欠けていてはプロの研究者になることはおぼつかないと思います。

「研究者としてアイデンティティーを確立することの重要性」

範囲は狭くても良いので、ここだけは誰にも負けないという自分の専門領域をまず確立し、あの研究をしているあの人というアイデンティティーができれば、コミュニティの一員として認められ国際的

に活動する基盤ができます。アイデンティティーの確立には真の専門性を持つことが必須で、他の人が作り上げた物の上に乗っかるようなアプローチではなく、スクラッチから自分の手で作り上げていくアプローチが絶対に大事です。他の研究者から尊重されるエキスパーティースというものはそのようにして初めてできる物だと思います。

以上、おせっかいな説教のような話になりましたが、若き研究者の皆さんそれぞれが努力され、その努力に見合う成果を挙げられることを願っています。そのためにはこれらの点にぜひ留意されることを奨めます。

「オルガネラ・ゾーン」 キックオフシンポジウム

吉田 秀郎

兵庫県立大学大学院

生命理学研究科

生体物質化学Ⅱ講座

新学術領域「オルガネラ・ゾーン」の公開キックオフ・シンポジウムが、平成29年10月5日に東京大学小柴ホールにて開催された。清水重臣領域代表からの領域についての説明に続いて、計画班員から本領域で行う研究の紹介があった。詳細は紙面の都合で掲載できないが、清水さんは「ミトコンドリアとゴルジ体の応答ゾーンと連携ゾーン」、齊藤達哉さんは「自然免疫応答を制御するゾーン」、今泉和則さんは「DNA損傷に応答して出現する核—小胞体の連携ゾーン」、花田賢太郎さんは「セラミドなどの脂質輸送を制御する小胞体ゾーン」、新井洋由さんは「膜脂質を中心とした連携ゾーン」、森和俊さんは「小胞体でのタンパク質品質管理を制御する選別輸送ゾーン」、中野明彦さんは「超高感度超解像顕微鏡SCLIMを活用した選別輸送ゾーンの解析」、後藤聡さんは「翻訳後修飾と選別輸送ゾーン」、原田章宏さんは「極性輸送における選別輸送ゾーン」について講演した。アドバイザーである三浦正幸先生や伊東信先生、河野憲二先生、藤木幸夫先生をはじめ多くの聴衆から鋭い質問が多数あり、きわ

めて有意義な議論が行われた。ゾーン研究に対する関心の深さを改めて認識するとともに、ゾーン研究の胎動を感じ取ることができた。

オルガネラ・ゾーンの概念自体は、20年以上も前から後藤聡さんが提唱されてきたものである。小職は後藤さんと同じさきがけ班（関谷剛男総括）に所属していた頃からゾーンの概念を後藤さんから聞いていたにもかかわらず、当時はその重要性にまったく気付くことができなかった。3年前に後藤さんがオルガネラ・ゾーンの新学術班を立ち上げようと小職に声をかけて下さった時、自分の研究がゾーンの概念によって大きく発展することに気付くとともに、オルガネラ研究のブレークスルーとなる概念であることにたいへん驚いた。ゾーンという新規概念と清水さんの強力なリーダーシップの下、本研究班にはオルガネラ研究の精鋭が参集し、また最新鋭の技術支援班が集結した。今後更に多くの研究者がオルガネラ・ゾーンの研究に参入し、オルガネラ研究が爆発的に進展することを確信している。



第1回OZプロGRESSレポート

花田賢太郎

国立感染症研究所

細胞化学部

当領域の総括班関係者が各自の研究内容を未発表データも含めてじっくりと講演・討論する場として設けられたのがプロGRESSレポートです（以下、OZ-PR）。領域が発足して最初のOZ-PRは、平成29年12月25、26日の両日、東京医科歯科大学MDタワー2階の講義室にて開催されました。本会の開催状況を世話人を務めました花田からご報告いたします。

今年のOZ-PRでは、計画班代表者に30分間、分担者には希望に応じて10-20分間の発表時間を割り当て、その半分を講演に、半分を討論時間としました。また、総計で22名の発表者は次演者の発表の座長をそれぞれ担当しました。クリスマスというのに、総括班員はもとより、その教室スタッフ・博士研究員・学生さんも含めて総勢約70名の参加者があり、終始、熱気の溢れた会議でありました。

情報の一方的な伝達は、告知や通知ではあっても、コミュニケーションとはみなされません。お互いの情報や意見を交換することがコミュニケーションの成立には必須です。講演だけに終始してしまえば一方的な情報伝達ですが、質疑応答によって双方向の情報伝達、すなわち、コミュニケーションが必然的に生み出せます。ただし、よいコミュニケーションを作り出すには、無作為に何でも言い合えばよいというものではなく、参加者がその場の目的を理解し、その目的に合った情報交換をする必要があります（研究会議でタレントのゴシップ話を延々とするのは禁忌であると同様に、リラックスするのが目的の休み時間のおしゃべりに仕事の固い話をするのもNG）。

発表時間の半分が討論時間というのは多すぎるといふ危惧もありましたが、実際やってみると、比較的長い討論時間があるために、ある質疑応答から生

れた新たな疑問を討論するようなことも可能でした。今まで見過ごしていた方向性の重要さに討論から気が付いて、さらには、それを解決するための領域内共同研究の検討にまで進んだ例もあったと記憶しています。

反省点もいくつかあります。PCの接続や作動にトラブルがあった例が複数あり、発表者に事前に作動確認をしてもらう時間を設けるべきでした。この点は、今後の班会議への申し送り事項です。また、反省点というわけでもないのですが、最初のOZ-PRということもあり、質問をする面子が計画班代表者メインであったことも少々気がかりです。本研究領域の成功には若手の熱意と成長が必須であり、質疑においても若手の台頭を期待しております。それも、若手もどうぞと言われてモジモジとするのではなく、「シニア何するものぞ」と押しつけて出てくるくらいの気迫を見せてほしいものです。ちなみに、研究会議で中野さんや私の口数が多いのは昨今に始まったことではなく、若手時代から（意識して努力したため）このような調子と思われま

す。一日目の終了後に全体写真を撮り（下の写真です）、同じ建物の階を変えての意見交換でも楽しいひと時を過ごしました。

報告者の所属する感染研・細胞化学部や花田班分担者の加藤さんが所属する産総研の方々には当日の会場係を手伝っていただきました。特に、原智子さんには関係者からのメールを取りまとめつつプログラム案を作成し、当日の受付係もしていただくなど大変お世話になりました。また、発表会場や意見交換会の設営関係は清水領域代表の研究室の皆様に行っていただきました。これらOZ-PRの裏方を支えてくださった方々に本紙面を借りて感謝申し上げます。



若手研究者国際会議派遣報告 (ASCB|EMBO 2017 meeting)

高濱 充寛

徳島大学 先端酵素学研究所 炎症生物学分野



私は計画研究A01-2齊藤班に所属しております高濱と申します。本新学術領域研究の国際活動支援により、平成29年12月2日から4日間にわたって、米国フィラデルフィアのPennsylvania Convention Centerにおいて開催されたASCB|EMBO 2017 meetingに参加いたしました。この学会は米国細胞生物学会（ASCB）と欧州分子生物学機構（EMBO）により共催されたもので、世界各国から数多くの研究者が参加しております。私は今回の学会において、細胞質内のDNAに対する自然免疫応答の制御機構についてのポスター発表を行いました。細胞生物学会に参加するのも初めて、国際学会に参加するのも初めて、さらに

米国に行くのも初めてという初物尽くしで緊張しましたが、貴重な体験をさせていただきました。

本学会で最も私の印象に残ったのはDr. Jennifer Lippincott-Schwartzの発表でした。既に雑誌で報告されているデータも多数ありましたが、大画面に次々と映し出される高時間分解能、超解像顕微鏡によるオルガネラの観察データに只々圧倒されました。また、大画面に映し出されるオルガネラは非常に美しく、そういった意味でも感情に訴えかけてくるものがあったと思います。異なるオルガネラの同時観察による接触領域の測定や、高速で形態を変化させる小胞体の観察などを目の当たりにすることで、観察可能な対象が技術の進歩により増え、従来



Pennsylvania Convention Center外観（上）

学会会場内の案内板（右）



の概念が覆される時代がもう既に来ていることを改めて感じ、感激と共に自分もそこに少しでも貢献したいと、気持ちが引き締まりました。

その他にも、BioIDを用いて細胞内の局所を標識することにより特定のオルガネラを精製し、そこに含まれるタンパク質の機能解析を行うといった研究も行われていました。この非常に強力なツールは、短期間のみ発生する現象を捉える必要がある場合には向かないようですが、既存の方法では見逃されていた現象を見つけることができるため、今後ますます使われていくものだと確信しました。ただし、なぜそのタンパク質にBirA*を融合させたのだろうと

思うような発表もあったため、標的選択の重要性に関しても改めて感じました。

学会の内容が濃密なものであったため、あっという間に時間が過ぎてしまいましたが、ポスター発表などを通じて国内外を問わず多くの方々と交流し知り合うことができました。今回の学会参加により得た貴重な経験の一つが、このような人的交流であったと感じています。

最後に、このような貴重な機会を与えてくださった新学術領域「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」に感謝いたします。

今後の予定

第1回 オルガネラ・ゾーン研究会

日時：2018年3月8－9日

場所：東京医科歯科大学

第2回 オルガネラ・ゾーン領域班会議

日時：2018年6月26－27日

場所：湘南国際村

関連学会等のお知らせ

日本薬学会 第138年会 シンポジウム

オルガネラ研究の最前線 — 細胞応答を司るオルガネラ・ゾーンの発見と創薬への展開 —

日時：2018年3月28日

場所：金沢

オーガナイザー：齊藤達哉・新井洋由

演者：清水重臣・齊藤達哉・岡田徹也・花田賢太郎・新井洋由

EMBO workshop “Lysosomes and Metabolism”

日時：2018年5月6日～9日

場所：Napoli

Invited speaker：清水重臣（東京医歯大）

<http://meetings.embo.org/event/18-lysosomes>

第70回日本細胞生物学会（日本発生生物学会合同大会）

日時：2018年6月5日～8日

場所：タワーホール船橋

大会長：原田彰宏（大阪大）

<https://confit.atlas.jp/guide/event/jscbjsdb2018/top>

「領域研究班のロゴマーク」

西頭 英起

宮崎大学 医学部 機能生化学

本領域の立ち上げに際しては、10名以上のオルガネラ研究者が何度も会合し、侃々諤々の議論が繰り返されてきました。領域を象徴するロゴマークについても例外ではなく、多忙な研究者の貴重な時間を費やして作製されました。代表的なオルガネラとして小胞体とミトコンドリア、ゴルジ体が連携していること、さらにそれぞれに選別輸送ゾーンと応答ゾーンがあることを表しています。その形はゾーンの“Z”、それを大きく包む細胞膜が“O”（オルガネラ）で表されています。今後、学会などでこの「OZマーク」が皆さまの目に触れる機会が増えることを願っております。



ORGANELLE ZONE

編集後記

オルガネラ・ゾーンのニュースレター創刊号（第1号）が完成しました。新学術領域採択後の第一回領域会議の際に、「ニュースレターも気合いの入った良いものにしたいねえ」との班員の皆様からのお声もあり、あれやこれやと構想を考えて、なかなかまとめることができず、発刊が年度末ぎりぎりとなってしまいました。班員の方々にご迷惑をおかけしましたこととお詫び申し上げます。領域代表の清水重臣さん、キックオフシンポジウムご担当の吉田秀郎さん、後藤聡さん、領域研究班のロゴマークについてを西頭英起さん、特に、受賞コメントをお願いしました森和俊さん、木下タロウさんには、お二人とも海外での学会参加がある中で、ほとんど時間のない依頼であったにも関わらず、ご執筆いただきました。皆様に、この場をお借りしてお礼申し上げます。領域の班構成の歴史、新学術領域としてふさわしい班となるにはどうすればよいか、オルガネラを機能するゾーンとして捉える発想に至る話、シンポジウム・ミーティングの様子、受賞にいたるまでのオルガネラ研究の醍醐味、若い研究者への薫陶、そして、若手支援活動として、若手研究者国際会議派遣での報告を高濱充寛さんに行っていただきました。どれも、非常に読み応えのある内容になっています。本領域班の大きな特徴は、オルガネラ研究の専門家および、免疫・炎症・発生の専門家、さらに、分子イメージング、超微形態学、脂質生物学、オミックスの専門家も参画し、多くの計画班員から構成されていることであり、ここに皆様をご紹介させていただきました。次年度からは公募班も参画し、本領域の活動が一層活発化することが期待されます。次号では、多くの班員の成果（私もですが）についてもご紹介できればと思っております。今後のオルガネラ・ゾーン研究をどうぞよろしくお願い申し上げます。

最後に、本領域では、班員同士親しみをもつために、「～先生」ではなく、「～さん」と呼びましょうということで、今回、上述の皆様方を「さん」づけで呼びました。ご高名な先生方を「～さん」付けするのははまだ慣れていないのですが、次年度から公募班にて参画される方々も、これに慣れていただけますよう（徐々に）、あらかじめご了承のほど、よろしくお願い申し上げます。

（徳島大学先端酵素学研究所 ゲノム制御学分野 片桐 豊雅）

