

NUMBER

02

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 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



公募研究者の紹介	1
活動報告	
第1回 新学術領域オルガネラ・ゾーン班会議（湘南国際村）	11
若手研究者国際会議派遣報告	
「7th Asian Symposium on Plant Lipid に参加して」	
下嶋美恵研究室 吉竹 悠宇志	12
「植物膜交通研究会議 ENPER2018に参加して」	
中野明彦研究室 清水 優太郎	13
「2018 Annual Meeting of The American Society for Cell Biologyに参加して」	
大場雄介研究室 吉田 藍子	14
海外からの研究者招聘 報告	
—選別輸送ゾーン研究の最先端レクチャーと共同研究推進—	
原田 彰宏	15
ASCBミニシンポ参加報告	
ASCB EMBO Annual Meeting 2018 Minisymposium “Organelle Zones”	
理化学研究所 光量子工学研究センター 生細胞超解像イメージング研究チーム 中野 明彦	16
受賞報告	
文化功労者顕彰	
京都大学大学院 理学研究科 森 和俊	17
紫綬褒章受賞	
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	18
生化学会奨励賞受賞	
名古屋市立大学大学院 薬学研究科 矢木 宏和	19
The 2018 Golgi meeting Best Poster Award受賞	
理化学研究所 光量子工学研究センター 生細胞超解像イメージング研究チーム 戸島 拓郎	20
OZ 用語説明	
トランスゴルジ網	
理化学研究所 光量子工学研究センター 生細胞超解像イメージング研究チーム 戸島 拓郎 中野 明彦	22
MAM 山形大学理学部 田村 康	23
編集後記	25

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 小胞体—ミトコンドリア連携 ゾーンにおけるⅡ型膜タンパ ク質CKAP4の機能解

研究代表者

菊池 章

大阪大学大学院
医学系研究科
分子病態生化学



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

小胞体は核膜からはじまり細胞の全体に広がる構造であり、小胞体上には他のオルガネラと接触するサブドメイン（連携ゾーン）が存在することが明らかになりつつあります。しかし、小胞体と他のオルガネラとの接触点の形成機構や生理的な意義については依然として明らかになっていません。CKAP4（cytoskeleton-associated protein 4）は主として小胞体に局在し、N端側を細胞質側に、C端側を小胞体内腔側に向けるⅡ型膜タンパク質であり、微小管を束化して小胞体に係留させ、小胞体の構造維持に関与することが報告されていますが、その分子基盤は確立していません。私共は、CKAP4の新規結合タンパク質を探索する過程で、CKAP4がミトコンドリア外膜に存在するチャンネルタンパク質VDAC2と結合することを見出しました。CKAP4とVDAC2の結合には、CKAP4の細胞質領域に存在する100番目のシステイン残基（Cys100）のパルミチン酸化修飾が必要でした。CKAP4をノックアウトすると、小胞体の構造異常に加えて、ミトコンドリアの膜電位が低下するとともに、小胞体とミトコンドリアとの接触領域であるMAM（mitochondria-associated membrane）が増加しました。そこで本研究では、CKAP4のMAM形成における役割や、CKAP4がVDAC2との相互作用を介して、ミトコンドリアの機能を制御する新規の分子機構を明らかにすることを目的としています。一方、私共はCKAP4が細胞膜にも局在して、細胞増殖制御因子DKK1の新規受容体として機能し、PI3K-AKT経路を活性化することにより、膀胱癌や肺癌、食道癌の悪性化を促進することを明らかにしました。CKAP4の小胞体から細胞膜への輸送に関してA02「選別輸送ゾーン」とも連携して解明することを目指したいと考えています。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 ミトコンドリア分解ゾーンの 形成機構と分解基質の解明

研究代表者

神吉 智文

新潟大学大学院
医歯学総合研究科
機能制御学分野



<http://www.med.niigata-u.ac.jp/mit/>

ミトコンドリアオートファジー（マイトファジー）は、ミトコンドリアがオートファジーにより選択的に分解される現象である。マイトファジーが誘導されると、オートファゴソームという袋状の構造体がミトコンドリアを包み込むが、ほとんどのミトコンドリアはオートファゴソームより遙かに大きく、オートファゴソームが包み込むのはミトコンドリアのごく一部である。この過程を経時的に蛍光顕微鏡観察すると、ミトコンドリア内に分解されるべき領域が形成され、オートファゴソームはその部位だけを選択的に包んでいる様に見られる。このように、1つのミトコンドリアのうち、隔離膜が形成された部位のみがオートファゴソームに取り込まれ最終的に分解されることは、あたかも1つのミトコンドリアの中に分解されるべき領域、即ち『分解ゾーン』が形成されており、オートファジーはその領域を認識していると捉えることが出来る。

この分解ゾーンに含まれる成分は分解・除去される運命であることから、例えば量的に余剰な、もしくは傷害を受けたミトコンドリアDNA（mtDNA）やタンパク質および、ゾーン形成に必要な因子が集まっていると考えられるが、その詳細は全く不明である。本研究では、分解ゾーンに何が集積し、どのようにして形成されるのかについて解明する。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 小胞体・ミトコンドリア関連 に着目した運動神経変性機序 の解明

研究代表者

山中 宏二

名古屋大学
環境医学研究
病態神経科学分野



<http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/mnd/index.html>

小胞体、ミトコンドリアの異常が運動神経の変性機序として知られている筋萎縮性側索硬化症（ALS）において、オルガネラゾーンとしての小胞体・ミトコンドリア接触部（MAM：mitochondria-associated membrane）の関与は、それぞれのオルガネラ異常仮説を統合的に説明できる病態機序として注目されている。我々は、これまでにMAMに局在するタンパク質、Sigma1受容体（Sigma1R）がMAMの構造維持やIP3受容体3型を介した細胞内カルシウム代謝の制御に極めて重要であることを見出し、Sigma1RをコードするSIGMAR1遺伝子上の新たな変異を若年性ALSの原因として同定した。さらに、モデルマウスを用いて、SOD1遺伝子の優性遺伝によるALSにおいてもSigma1Rの異常を介してMAMの破綻が生じ、細胞内カルシウム代謝の異常化を介して神経変性に至るメカニズムも見出した。SIGMAR1、SOD1と異なる2つの遺伝子を原因とするALSモデルで共通してMAMの破綻が観察されたことから、申請者はMAMの破綻が運動神経変性に広く共通する分子メカニズムとなる可能性を提唱してきた。このような背景から、本研究課題では、1) ALSの運動神経細胞においてMAMの破綻に至る分子機構の解明、2) MAM破綻の下流イベントの解明：神経変性に関わる分子カスケードの同定を目指す。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 ミトコンドリアにおける自然 免疫応答ゾーンの解析

研究代表者

小柴 琢己

九州大学大学院
理学研究院



<http://www.biology.kyushu-u.ac.jp/~koshiba/>

細胞内におけるエネルギー工場とよばれるミトコンドリアは、絶えず融合と分裂を繰り返す動的なオルガネラである。近年、哺乳動物ではミトコンドリアの新たな生理機能としてRNAウイルスに対する自然免疫が理解されてきた。この自然免疫では、ウイルス感染後の細胞内シグナル伝達反応がミトコンドリアの外膜上で行われる。本研究では、抗ウイルス自然免疫におけるミトコンドリアの役割に着目し、一連のシグナル伝達におけるプラットフォームとしての機能以外の「潜在的なミトコンドリア活性と免疫応答との繋がり」を分子基盤に即して解明する。例えば、ミトコンドリアを外膜領域、内膜領域、またはマトリックス領域などの様々な区画に解体し、各領域における免疫応答ゾーンの探索、さらに各ゾーン内における免疫応答の素反応を解析する。このような研究を進めていくことで、これまでの限局されたプラットフォームへの認識を改め、複数のゾーン間連携による新たなミトコンドリア像の構築に繋げていきたい。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 オルガネラ間の連携を介した オートファゴソーム形成機構 の解析

研究代表者

鈴木 邦律



東京大学大学院
新領域創成科学研究科

<http://ps.k.u-tokyo.ac.jp>

真核細胞が栄養飢餓等のストレスにさらされると、細胞内分解システムであるオートファジーが誘導される。オートファジーが誘導されると、細胞質に出現した小さな袋状の膜が伸展して隔離膜となり、被分解物を内包した球状の二重膜胞であるオートファゴソームが形成される。我々の研究により、隔離膜は小胞体と相互作用していることが明らかとなった。この隔離膜—小胞体 contact site (以下IMECS) において、小胞体側にはCOP II 小胞形成に関わる機能領域であるER exit siteが、隔離膜側にはAtg2-Atg18複合体が近接して局在していることが知られている) (Suzuki et al. (2013) J. Cell Sci.; Graef et al. (2013) Mol. Biol. Cell)。最近になって我々は、脂溶性の蛍光色素であるoctadecyl rhodamine B (R18) が出芽酵母の小胞体膜を染色することおよびオートファジーを誘導した細胞では隔離膜を染色することを見いだした (Hirata et al. (2017) PLOS ONE)。隔離膜は液胞とも相互作用しており、この領域は液胞—隔離膜 contact site (以下VICs) と呼ばれる (Suzuki et al. (2013) J. Cell Sci.)。液胞膜をFM 4-64で染色してからオートファジーを誘導しても、IMは染色されないことから、脂質の移行に関して、IMECSとVICsの間には機能的な差異があると考えられる。そこで我々は、IMECSとVICsの機能を解析することで、隔離膜伸展時に小胞体および液胞が如何にして連携して隔離膜伸展を行っているかを解明することを目的とする。本研究により得られる結果は、オートファジーの領域だけではなく、小胞体を中心としたオルガネラ間の連携の根幹となる機構を理解する上で重要な知見をもたらすと期待される。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 自己分解を統制する葉緑体応答 ゾーンとその破綻が生む葉緑 体—核連携ゾーンの実体解明

研究代表者

泉 正範



東北大学
学際科学フロンティア研究所
新領域創成研究部

<http://www.fris.tohoku.ac.jp/researcher/creative/izumi.html>

葉緑体は、植物細胞内で光合成を中心とする代謝反応を担うオルガネラです。極端に言えば、葉緑体の光合成反応が、酸素発生によって現在の地球環境を作り出し、二酸化炭素を炭水化物に変換することで我々の食糧を生産している、とも言えます。植物の成長ステージや環境ストレスに応じて、植物細胞内で葉緑体が積極的に取り壊される現象が起こることが分かっていますが、その仕組みは長年未解明でした。私達は、細胞内自己分解システム「オートファジー」が葉緑体の分解に関わることを見出し、そこには、飢餓に応答して葉緑体の一部をちぎって運ぶ「部分分解経路 (RCB経路)」と、強い光などのストレスで壊れた葉緑体を選択的に丸ごと除去する「全分解経路 (クロロファジー)」の2種が存在することを発見しました。さらに、各経路が駆動する際に、オートファジー関連構造 (オートファゴソーム) と葉緑体の一部が、異なる特徴を持つゾーンを形成することを見出しています。「別タイプの葉緑体応答ゾーン形成が2種の自己分解経路の発動を統制している」という仮説に基づき、本研究では、両応答ゾーンの形成因子を明らかにします。さらに私達は、オートファジー機能が破綻すると、葉緑体がチューブ状構造を形成し、それが核との連携ゾーンを形成する可能性を見出しており、そのオルガネラ間連携ゾーンの実体や生理機能を把握することまでを本研究では目指します。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 自己分解を統制する葉緑体応答 ゾーンとその破綻が生む葉緑 体—核連携ゾーンの实体解明

研究代表者

山本 真寿

熊本大学大学院
生命科学研究所
がん生物学分野



<http://kumamoto-cancerbiology.com>

真核細胞内に存在するオルガネラ（細胞内小器官）の多くは、生体膜によって細胞質から区切られ、それぞれの機能に特化したコンパートメントとして区画化されています。これらオルガネラはそれぞれが独立して機能するだけでなく、互いに物質や情報をやり取りし、協調的に機能して細胞を維持しています。このようにオルガネラがコンパートメントとしての独自性を維持しつつ、オルガネラ間の物質や情報の伝達を効率的に行うための「場」として、オルガネラ膜同士の近接領域（Membrane Contact Site）の重要性が明らかにされてきましたが、オルガネラ間近接領域を形成する分子メカニズムには依然として不明な点が多く残されています。

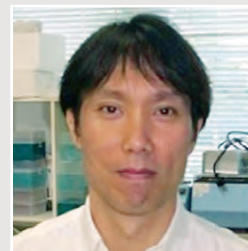
本研究では、我々が構築した小胞体とミトコンドリアの近接領域へ特異的な局在を示す人工タンパク質を応用し、小胞体—ミトコンドリアの接触領域に存在するタンパク質の網羅的な解析を進めています。この研究により、小胞体—ミトコンドリアの接触領域を形成する分子メカニズムを明らかにするとともに、個体レベルでの生理的な意義や、がん等の疾患との関係についてもアプローチしていきたいと考えています。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 小胞体—細胞膜接触ゾーンの 形成機構と脂質制御を介した 生理機能の解明

研究代表者

中津 史

新潟大学大学院
医歯学総合研究科



<http://www.med.niigata-u.ac.jp/bc2/index.html>

近年、オルガネラや細胞膜は互いに近接して接触することで情報や物質を交換・輸送しながら細胞機能を維持していることがわかってきた。オルガネラ膜同士、もしくはオルガネラ膜と細胞膜は、「membrane contact site（膜接触部位）」と呼ばれるある特定の「ゾーン」において互いに接触し、2つの膜はわずか10-30nmの距離で近接している。特に小胞体は、細胞内全体に広く分布することで、ほとんどのオルガネラ膜や細胞膜と膜接触ゾーンを形成することがわかってきた。私たちはこれまで、小胞体と細胞膜が接触するゾーンにおいて2つの異なるリン脂質が交換輸送される仕組みを研究してきた。これは、小胞体に局在するオキシステロール結合タンパク質（ORP5及びORP8）が、細胞膜のイノシトールリン脂質・PI4Pを認識することで小胞体—細胞膜接触ゾーンを形成し、自身が持つ脂質結合ポケットを介してPI4Pを細胞膜から小胞体へ、そしてホスファチジルセリンを小胞体から細胞膜へと逆輸送するものである。近年の急速な膜接触部位研究の進展によって様々な膜接触ゾーンの同定が進んでいる。しかしながら、それら膜接触ゾーンがどのように形成され、どのような細胞生理機能を担っているかについての詳細は不明である。本研究では、超解像イメージングや電子顕微鏡解析、そして光遺伝学手法等を用いた脂質操作ツールを駆使して、小胞体—細胞膜接触ゾーンの「形成機構」と「脂質制御を介した生理機能」の解明を目指す。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 レドックスゾーンで切り拓く 小胞体恒常性維持機構

研究代表者

潮田 亮

京都産業大学
総合生命科学部



<http://www.cc.kyoto-su.ac.jp/~nagata/index-j.html>

これまで小胞体のレドックス環境はサイトゾルと比べ、一様に酸化と言われてきた。このような酸化環境は、リボソームから合成された新生ポリペプチドの酸化フォールディングには有利な環境と言える。我々は、酸化環境の小胞体内腔において、ジスルフィド還元酵素ERdj5を発見した (Ushioda et al., Science 2008)。これまで必要ないとされてきた小胞体の還元活性はタンパク質品質管理 (Hagiwara et al., Mol. Cell, 2011, Ushioda et al., Mol. Biol. Cell 2013)、カルシウム恒常性 (Ushioda et al., PNAS 2016) に深く関与しており、小胞体恒常性維持への必要性が次々と明らかにされてきた。しかし、タンパク質品質管理においてもカルシウム恒常性においても、酸化と還元の相反する制御が行われており、レドックス環境は「酸化反応の場」と「還元反応の場」とが空間的に区別されるべきである。当該研究課題では、これまで全く一様と信じられてきた小胞体内腔のレドックス環境において、局所的かつ特異的なレドックスゾーンを見出すことを目的とし、そのレドックス環境に則した恒常性維持機構を解明したいと考えている。また、なぜそのようなレドックスゾーンが形成されるのか、その形成メカニズムの解明を目的とする。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 核酸認識TLRによるエンド ソーム・ライソソームの応答 ゾーンの解明

研究代表者

齋藤伸一郎

東京大学
医科学研究所
感染遺伝学分野



<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/kanseniden/>

自然免疫を担う受容体であるToll様受容体(TLR)にはウイルスなどの核酸成分を認識する核酸認識TLRがある。核酸認識TLRは小胞体でタンパク合成され、小胞体やゴルジ体にて糖鎖修飾された後にエンドソーム・ライソソームに移行する。そしてそこでリガンドである核酸成分を認識して活性化し、免疫反応を惹起する。核酸認識TLRは小胞体やゴルジ体にて糖鎖修飾されるだけでは受容体として不完全であり、エンドソーム・ライソソームに移行した後に数種類のカテプシンにより蛋白質が限定的に分解され、活性化できる受容体となる。そのことにより核酸認識TLRはエンドソーム・ライソソームでだけ機能できるように仕組まれている。我々は核酸認識TLRの中でもウイルスの2本鎖RNAを認識するTLR3とウイルスの1本鎖RNAを認識するTLR7、そしてウイルスのDNAの非メチル化CpG配列を認識するTLR9について研究を行っている。現在TLR3、TLR7、TLR9はエンドソーム・ライソソームにおいて分布が異なり、異なる低分子量G蛋白質に会合して制御されていることを解明しつつある。TLR3はRab7aと特異的に会合してRab7aにより反応を制御され、1型単純ヘルペスウイルスに対する免疫応答に重要な役割を果たしていた。それに対しTLR7は別の低分子量G蛋白質ADP ribosylation factor-like 8b (Arl8b) と会合し、Arl8bと共局在もみられる一方でRab7aとの共局在は殆ど認められなかった。Arl8bはRab7aとは異なりTLR7のインフルエンザウイルスに対する感染防御に関わっていた。形質細胞様樹状細胞はウイルス防御に関わっている。Arl8bが欠損した形質細胞様樹状細胞ではインフルエンザウイルス感染による1型インターフェロン産生が殆ど認められなくなった。さらにTLR7とArl8bの応答ゾーンと病気との関りを検討

した。TLR7は全身性エリテマトーデス（SLE）の発症に関わることが報告されている。これはモデルマウスを用いた研究によりSLEの発症に関わる遺伝子座からTLR7遺伝子が同定されたこと、SLEのモデルマウスにTLR7欠損マウスを交配すると病態が改善すること、そしてTLR7の過剰発現させたトランスジェニックマウスではSLE様の全身性の炎症を発症することで示されてきた。加えてヒトのSLE感受性遺伝子としてTLR7が報告されている。我々はArl8b欠損マウス（Arl8bGt/Gtマウス）をTLR7依存的に発症するSLEモデルマウスと交配することで、SLEを発症しなくなることを報告した。そしてRab7aの欠損マウスではこれらの現象はみられなかった。我々の解析によりTLR7とArl8bのエンドソーム・ライソソームのオルガネラ応答ゾーンは、TLR3とRab7aが存在する応答ゾーンと局在が異なるだけでなく、反応するウイルスやそのゾーンの異常により発症する自己免疫疾患が全く異なることを明らかにしつつある。我々はそれぞれのエンドソーム・ライソソームの核酸認識TLR応答ゾーンの特異性を詳細に明らかにすることを研究目標の一つとしている。そしてTLR9ゾーンについても関連する病気を明らかにする。我々の研究が認められ、2017年日本エンドトキシン・自然免疫研究会奨励賞・最優秀賞をいただいた。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 MITOLによるMAM形成の制御 機構と生理機能

研究代表者

柳 茂



東京薬科大学

<http://www.ls.toyaku.ac.jp/~lmb-8>

ミトコンドリアと小胞体の接着点はMitochondria-associated ER membrane（MAM）と称され、Ca²⁺の受け渡しや脂質代謝に関する物質輸送に重要な役割を果たすと考えられている。小胞体とミトコンドリアを繋ぐ架橋タンパク質として、ミトコンドリアの融合促進因子であるMitofusin2（Mfn2）が同定されているが、生体内におけるMAMの構造や構成する分子については不明な点が多い。私たちはミトコンドリアに局在するE3 ユビキチンリガーゼであるMITOLを同定し、MITOLがMfn2をユビキチン化することにより分解ではなくMfn2の重合を促進してMAMを誘導することを明らかにした。そこで今回、マウスの脳を用いて三次元走査電子顕微鏡（3D-SEM）によりミトコンドリアと小胞体の形態を立体的に構築して、MAMの構造実態の解明を目指す。また、神経特異的にMITOL欠損マウスを樹立して、生体内におけるミトコンドリアと小胞体の形態異常の有無、およびMAMの構造の破綻を明らかにして、ミトコンドリア機能に及ぼす影響について細胞および個体レベルで解析し、MAMの異常が認知症やアルツハイマー病等の病態に及ぼす影響を明らかにしたい。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 核輸送因子局在化ゾーンによる 細胞核内外オルガネラ連携

研究代表者

安原 徳子



日本大学
文理学部生命科学科

<http://biosci.chs.nihon-u.ac.jp/teacher/yasuhara>

真核細胞の核は核膜でおおわれ、分子は核膜孔を介して出入りする。イオンなどの小分子は自由に核膜孔を通過するが、大きな分子は選択的輸送により通過が可能になる。細胞核へと分子を運搬する核輸送因子は複数存在し、それぞれに基質特異性があり、細胞の種類や状態により発現量が変化する。私たちは核輸送因子の一つであるimportin α ファミリーが幹細胞の分化に際して大きく発現量を変化させ、転写因子の運び分けを通して細胞運命の決定に働くことを明らかにしてきた。本研究では、核輸送因子の細胞質から核への分子動態の解析、相互作用分子の同定を行い、細胞分化や細胞死の際に核輸送因子が形成する細胞内局在化ゾーンの機能を明らかにし、核と他のオルガネラを結ぶ連携ゾーンとしての役割を探求する。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 オルガネラの形態を人工的に操作する技術の開発とその応用

研究代表者

宮本 崇史



筑波大学
医学医療系
内分泌代謝・糖尿病内科

<http://www.u-tsukuba-endocrinology.jp/index.html>

オルガネラは状況に応じて様々な形態をとることが知られている。しかし、このオルガネラの形態変化が各オルガネラを情報プラットフォームとして利用している細胞内シグナル伝達系やオルガネラ・ゾーン間の相互作用などにどのような影響を与えているのかは、実験技術が不足しているために十分理解されていない。そこで我々はオルガネラの形態を可逆的かつ短時間で変化させることができる複数の手法を開発し、それらを用いてオルガネラの形態自体がコードしている情報の解読を試みる。

A01 応答ゾーン、連携ゾーンの解析 エンドソームとミトコンドリアの連携ゾーンの解析

研究代表者

大場 雄介

北海道大学大学院
医学研究院
細胞生理学教室



<http://cp.med.hokudai.ac.jp>

オルガネラは細胞生理機能に必須の役割を担っているが、それぞれが固有の機能を有しており、互いに直接相互作用するか否かについては、一部の現象を除きよく解っていない。これまで我々は、蛍光タンパク質、フェルスター共鳴エネルギー移動 (Förster resonance energy transfer, FRET) や蛍光タンパク質再構成法 (biomolecular fluorescence complementation, BiFC) 等のイメージング手法を用いて、生きた細胞におけるシグナル伝達研究を行ってきた。最近、エンドソームとミトコンドリア膜が物理的に接触することを見出すとともに、接触を制御する一連の候補分子群を同定し、オルガネラ間で連携ゾーンが形成されることを示唆する予備的データを得ている。さらに、光遺伝学 (オプジェネティクス) の手法を取り入れることで、光によってエンドソーム-ミトコンドリア接触を誘導する系の構築にも成功した。本研究ではエンドソームとミトコンドリア接触で形成される連携ゾーンを超解像顕微鏡や共焦点顕微鏡一体型高速AFMで解析し、オプジェネティクスを用いて連携ゾーン形成の動態を制御することで、連携ゾーン形成の分子メカニズムと生理的意義を明らかにする。さらに、ミトコンドリア以外のオルガネラとエンドソームの接触も解析し、それらの結果を元に、オルガネラ間の機能連関に関する新しいパラダイムの展開を目指す。

A02 選別輸送ゾーンの解析 糖鎖修飾によるインテグリンの選別輸送ゾーンの制御とその分子機序の解明

研究代表者

顧 建国

東北医科薬科大学
薬学部



<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/laboratory/drg/index.html>

真核生物では、翻訳後修飾の一つである糖鎖はその構造的多様性から様々な生物学的プロセス、タンパク質の安定性や輸送、機能などの制御に関与する。一般的に、糖タンパク質は小胞体やゴルジ体のオルガネラにおいて糖鎖で修飾され、適切な場所に運ばれ機能するとよく知られているが、その詳細な分子機序は必ずしも明らかになっていない。インテグリンは α 鎖と β 鎖から成るヘテロ二量体で、主に細胞外基質への細胞接着を媒介する膜貫通型糖タンパク質で、細胞内タンパク質のチロシンリン酸化や低分子量GTP結合タンパク質の活性化を通じて細胞内骨格系の再編成や増殖・分化のシグナル伝達に深く関わる。また、インテグリンと細胞増殖因子受容体との相互作用は、細胞の増殖・移動・生存などの生理的な過程のみならず、がん細胞の増殖・転移・浸潤など病理的な過程にも重要な役割を担っている。これまで、私達は代表的な細胞接着分子であるインテグリン $\alpha 5 \beta 1$ に付加された糖鎖の機能解析を行い、糖鎖が $\alpha 5 \beta 1$ の細胞膜の異なる膜画分への局在や、またインテグリンを介する細胞移動・増殖などの機能を特異的に制御することを明らかにした。しかし、その特異性を生じる分子機構に関してはまだ不明である。本研究では、私達は、細胞の機能をシステムとして理解し、その破綻で起こる様々な病態の本質を解明するにはオルガネラネットワークを理解することが必須であると考え、糖鎖修飾によるインテグリンの選別輸送ゾーンの制御とその分子機序の解明を目指す。

A02 選別輸送ゾーンの解析 S-アシル化修飾ゾーンとシナ プス機能

研究代表者

深田 正紀



自然科学研究機構
生理学研究所

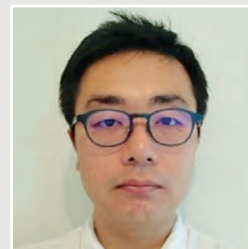
<http://www.nips.ac.jp/fukata>

S-アシル化脂質修飾は、酵母から動・植物まで保存された普遍的な翻訳後修飾で、タンパク質の輸送や機能を制御する。S-アシル化反応は他の脂質修飾とは異なり可逆反応であり、アシル化、脱アシル化両反応のバランスが外界刺激により制御されている。多種多様なS-アシル化タンパク質は、様々なオルガネラ膜や細胞膜に特異性をもって局在化するが、興味深いことに、私共が単離したS-アシル化関連酵素群（アシル化酵素23種と脱アシル化酵素5種）も、小胞体やゴルジ体のみならず、エンドソームや細胞膜といった多様な細胞内局在を示す。私共は“タンパク質合成直後の小胞体やゴルジ体における選別輸送に加えて、細胞膜のような最終到達地においても、S-アシル化酵素と脱S-アシル化酵素が協調して「S-アシル化修飾ゾーン」を形成し、タンパク質の動的な局在制御を担っている”という仮説を検証する。本研究では、神経細胞の高度に専門化した細胞膜領域であるシナプス膜をモデルとして、その形成と機能発現における「S-アシル化修飾ゾーン」の役割に着目する。具体的には、①S-アシル化修飾ゾーンの生理機能の解明、②S-アシル化修飾ゾーンの制御機構の解明により、S-アシル化ゾーンの実体とその調節機構を明らかにして、シナプス機能における役割を解明する。また、S-アシル化修飾研究に必要な研究リソースや実験手技を領域内で共有することで、様々なオルガネラ・ゾーン研究の推進に貢献したい。

A02 選別輸送ゾーンの解析 オルガネラゾーン形成と成熟 の数理モデリング

研究代表者

立川 正志



国立研究開発法人
理化学研究所

<http://mtach.jp>

オルガネラ選別輸送ゾーンの形成は、オルガネラ膜上に特定の分子が集積したドメイン・パターンを形成することに他ならない。この分子の局在パターンを理解するためには反応ネットワークを詳細に記述するだけでは不十分で、反応が示すダイナミクスを理解することが重要である。その手法の一つとして数理モデルによるダイナミクスの記述と再現が、そこに働く論理を議論する上で有効である。本研究では、数理モデルを用いてオルガネラ選別輸送ゾーンの形成および成熟過程を記述し、その制御メカニズムの解明を目指す。本研究では特に、膜交通の入り口であるERからゴルジ体への輸送過程に注目し、ゾーン形成の鍵となる低分子Gタンパク質Sar1を中心に、COPIIコートの集積とCOP II小胞の形成過程の数理モデルを構築する。このモデルのシミュレーションを通して、Sar1のスイッチ機構がどのように時空間的に制御されるか、またその制御がCOP IIコートタンパク質の集積を介してどのようにオルガネラ膜の形態ダイナミクスと呼応するか、さらには積荷タンパク質がどのようなダイナミクスに基づき選別されるか、その基本的構造を明らかにすることを目指す。

A02 選別輸送ゾーンの解析

キネシン-1カーゴのオルガネラゾーン選択的な形成と輸送分子機構の解明

研究代表者

鈴木 利治



北海道大学大学院
薬学研究院

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/shinkei/index.html>

キネシン-1は、神経軸索で最初に発見された順行輸送分子モーターで、微小管上を動く仕組みは良く解析されている。しかし、キネシン-1が神経細胞で選択的にカーゴ小胞を形成し輸送する仕組みは未解明な点が多い。これまでに、アミロイド前駆体タンパク質（APP）がアダプター分子JIP1を介して間接的にKLCに接続すること、Alcadein α （Alc α ）は直接KLCに接続し、2つの膜タンパク質はカーゴ受容体として独自に機能することを報告してきた。同じモーター分子で輸送される膜小胞カーゴが選択的にゴルジ体から形成され、異なる積荷を搭載し、選別輸送する仕組みを解明したい。Golgi exit zoneが同じかどうかを解明したい。この目的のため、APPとAlc α カーゴに着目し、(1)カーゴ形成機構、(2)輸送制御機構、(3)積荷の搭載機構の解析等の解析を進める。

A02 選別輸送ゾーンの解析

植物TGNにおけるポストゴルジ輸送選別ゾーンの構築機構と動態

研究代表者

植村 知博



お茶の水女子大学
理系女性教育開発共同機構
(大学院人間文化創成科学研究科
ライフサイエンス専攻兼務)

トランスゴルジ網（TGN）は、ゴルジ体のトランス槽の外側に存在する網目状の構造体で、積荷タンパク質の選別を行う、ポストゴルジ輸送網の玄関にあたるオルガネラである。一般的にはTGNはゴルジ体の一部と考えられてきていた。しかし、申請者らは植物細胞を用いた超解像ライブイメージングにより、TGNはゴルジ体のトランス槽に接して存在するGA-TGNとゴルジ体とは独立して存在するGI-TGNの2種類が存在すること、GI-TGNはGA-TGNの一部が解離することによって形成され分泌経路で機能することを既に見出している。このことはGA-TGNにおいてポストゴルジ輸送網の選別がおこなわれていることを示唆している。そこでGA-TGNでの選別輸送をより詳細に理解するために、TGNから細胞膜方向へ輸送されるタンパク質の選別をおこなうAdaptor protein 複合体1（AP-1）と、TGNから液胞方向へ運ばれる積荷タンパク質を認識するAP-4に注目してGFP、mRFP、iRFPを用いたマルチカラー超解像ライブイメージングによる観察を行った。その結果、AP-1とAP-4は同じGA-TGN上の異なるゾーンに局在し、ダイナミックに変化していることを発見した。この観察結果から、GA-TGNがそれぞれの目的にあわせた機能ゾーンを構築することでポストゴルジ輸送を効率的におこなっていることが考えられる。しかしながら、TGNがどのようにして機能ゾーンを構築しているのかについては全くの謎である。そこで本申請課題では、植物細胞を用いたマルチカラー超解像ライブイメージングにより“TGNにおけるポストゴルジ輸送選別ゾーンの構築機構と動態”を明らかにする。

第1回「オルガネラ・ゾーン」班会議 開催報告

日時：2018年6月27日13時～28日13時

場所：湘南国際村センター

「オルガネラ・ゾーン」の第1回班会議が、国際湘南村にて開催された。今回から公募班の方々も加わり、総勢99名の参加となった。清水重臣領域代表からの領域の現状と進捗状況についての説明に続いて、計画班代表者から各班における成果、進捗状況の説明があった。また、公募班代表者から本領域で行う研究内容の口頭で発表があった。さらに、口頭発表者および計画班分担班員のポスター掲示も並行して行われた。技術支援班（超解像顕微鏡、SCLIM、プロテオーム解析、電顕、糖鎖解析、リ

ピドミクス、ヒト変異細胞ライブラリ作製、ゲノムワイドsiRNAライブラリー解析）の紹介、共同研究の進捗状況の報告などもあった。諮問委員である三浦正幸先生、河野憲二先生、藤木幸夫先生からは、ゾーン研究の重要性および今後の発展性について高い評価をいただき、そして新たな研究分野として世界へ発信すべきとのコメントをいただいた。計画班、公募班を含めて多くのオルガネラ研究の精鋭の参画により、今後、オルガネラ・ゾーン研究のさらなる発展を期待させるものであった。



「7th Asian Symposium on Plant Lipid に参加して」

吉竹悠宇志

東京工業大学

下嶋美恵研究室

今回、「オルガネラ・ゾーン」の支援を受けて昨年11月に台湾のアカデミアシニカで開催された7th Asian Symposium on Plant Lipid (以下ASPL)に参加してきました。この学会は植物脂質の研究者が集まる学会です。脂質の合成だけでなく、脂質と発生学、脂質と環境ストレス応答など、脂質という分野とその他の分野を合わせて独自性を出している方ばかりでとても興味深い話がたくさんありました。今回の私は少し特殊な参加をしており、開催の1ヶ月前から本シンポジウムのオーガナイズを行なった台湾アカデミアシニカの中村友輝先生の研究室に植物の根の顕微鏡観察の手法を学ぶために留学していました。そのため、ただの参加者としてだけでなく、中村研究室の一員としてシンポジウムのスタッフとして一部運営のお手伝いもさせていただきました。

スタッフの仕事は会場設営とビールサーバーのタンク交換、1つのセッションのタイムキーパーでした。当日は朝9時から会場の設営（コーヒートレークやディナー用のテーブルのセッティングやポスターボードの設置）を行い、17時から始まる受付の準備を行っていました。シンポジウムが始まると夜のポスタービューイングの際にビールサーバーからビールが振舞われるのですが、そのサーバーに繋いでいるタンクが空になったら交換するのが主な仕事でした。ビールサーバーをレンタルした業者が中国語しか話せないの、同じくサーバーの係になった中村研の学生に英訳してもらい、何とか自力で交換することができました。また、本シンポジウムは日本人参加者がとても多く、シンポジウム中は日本語が話せるスタッフということで重宝されました。また、タイムキーパーの仕事ではセッション後に後援者の方々に挨拶とどのタイミングでベルがなるのかの説明をしました。留学中にも外国の方とお話することはあったのですが、今回はスタッフの仕事でしたので、100%聞き取れないと、100%表現できないと自分だけでなく、多くの方々に迷惑がかかっ

てしまうため、必死に聞き取り、話しました。今回スタッフとして参加させて頂いたことで、普通に学会に参加する場合よりも強制的に多くの英語に触れる機会があったので、とても語学力が鍛えられたと実感しています。また、スタッフとして学会を見つめることができたため、今後学会運営に携わることがあった場合にこの経験が活かせると思います。

このようにとても語学力が鍛えられたため、今まで、2回ほど国際学会に参加したことはあるのですが、その際はスライドがないと講演の内容が分からない、スライドに表記していないが口頭で行われた説明は一部しか理解できない、という状況でしたが、シンポジウムの方では話者の内容を十分に理解することができました。そして、目標だった国際学会で手を上げて質問する、議論をするということが出来ました。

今回は植物の栄養ストレス応答についてオルガネラの全体もしくは部分分解に関与するオートファジーについてポスター発表をしました。公演中に積極的に質問して顔を覚えてもらったおかげなのか、ポスター発表では多くの方が見に来てくださり、とても有意義なディスカッションが出来ました。

今回このような機会を与えてくださったオルガネラ・ゾーン若手渡航支援に感謝いたします。



レセプション会場にて留学先のNakamura lab. のメンバーらと。筆者は前列左端。

「植物膜交通研究会議

ENPER2018に参加して」

清水優太郎

理化学研究所 光量子工学研究センター 生細胞超解像イメージング研究チーム

2018年9月4日から7日まで、オーストリアの首都ウィーンにある分子病理学研究所（Research Institute of Molecular Pathology；IMP）にて開かれた21st Meeting of the European Network for Plant Endomembrane Research（通称ENPER）に参加した。これは欧州にて、年に一回開催される植物の膜交通に関する研究者が集う国際学会である。事前の告知ではIMP近くのGregor Mendel Institute of Molecular Plant Biology（GMI）にて開催されるはずであったが、予想に反して参加人数が多くなり会場をIMPへと移したようだ。本学会では、主に大学院生やポスドクなどの若手研究者が研究成果を発表し、PIの先生方は聞き役・質問役に徹する。それ故か、若手研究者が積極的に発言しやすい雰囲気であり、私自身の研究のディスカッションを含め議論が非常に盛り上がった。研究内容に関しては、古典的な遺伝学的手法に加えて、独自のイメージング・画像解析技術の開発やオルガネラを単離しオルガネラレベルでのタンパク質および脂質成分の包括的解析など、多種多様なアプローチによってオルガネラおよび膜交通の実態を明らかにしようと試みる研究発表を数多く聞くことができた。プレリミナリーなデータを含む発表も多く、聞いていてワクワクし、非常に楽しいものであった。

少し話が逸れてしまうが、遺伝子組換え作物（GM作物）についての話も印象的であった。詳細は紙面の都合上割愛させていただくが、2018年7月、EUにおいて、CRISPR/Cas9などのゲノム編集技術を用いて開発した農作物に関して、従来のGM作物と同様に規制の対象とする判決が下された。一方日本では、2018年12月現在、環境省および厚生労働省が、外来核酸を挿入せず、遺伝子を欠損させた（すなわちノックアウト）作物は規制の対象としない方針を示している。賛否はさておき、慎重に議論すべき問題ではあると同時に、政府の決定が研究開発に大きく影響を与えるということ、我々研究者がいかに世間に影響を与えうるかということを改めて意識させられる話であった。



（左写真）口頭発表会場の様子。（右写真）ポスター会場の様子。壁にはアーティスト Lukas Troberg 氏の作品。「WHAT IF GOD WAS WRONG」の文字が目を引く。

閑話休題。本学会において、私にとって嬉しかったことが2点あった。私は、膜交通の中でもゴルジ体のトランス側に隣接するオルガネラ「トランスゴルジ網」に着目し研究を行っているが、喜ばしいことに今回初めてトランスゴルジ網のセッションができた。2つ目は私の研究に興味を持ってくれた研究者の方々がいたことだ。私は超解像かつ高速でのイメージングを可能とする顕微鏡SCLIM（Super-resolution Confocal Live Imaging Microscopy）を用いて「細胞内の現象を生きたまま捉える」ことをモチベーションに、また、その研究の過程で明らかになった「トランスゴルジ網における選別ゾーン」をキーワードに現在研究を進めている。私の発表の後に、SCLIMおよびオルガネラ・ゾーンのコンセプトに興味を持ってくれた多数の研究者が話を聞きに来てくれたことが非常に嬉しかった。

最後に、本学会への参加に際して、多くのアドバイスをくださった中野研究室の皆様と、渡航を支援してくださった新学術研究領域「オルガネラ・ゾーン」に厚く御礼申し上げます。



ENPER参加者の集合写真

「2018 Annual Meeting of The American Society for Cell Biologyに参加して」

吉田 藍子

北海道大学大学院 医学研究院 大場雄介研究室

私は2018年12月8日から13日にかけて、アメリカサンフランシスコ州サンディエゴで開催された2018 Annual Meeting of The American Society for Cell Biologyに参加しました。当研究集会の演題分野は核酸・オルガネラレベルから幹細胞、薬理・病態レベル、さらには新規研究技術の発表まで多岐にわたり、細胞に関するあらゆる知見を統合・発展させる目的で毎年開催されています。今回は、EMBO（欧州分子生物学機構）との共同開催であったため、米国とヨーロッパを中心に数万人規模の研究者が世界中から集い、初日から最終日まで分野を越えた幅広い議論が行われました。招聘されていた口演者はいずれも第一線で活躍している研究者であり、世界の最先端でどのような研究がなされているのかを直に体感できたことは非常に意義深い経験になりました。特に、イメージングによる細胞研究に関しては、超解像顕微鏡やライスライトシート顕微鏡などを用い、より詳細に細胞現象を解析していくという研究の流れがあり、さらなる発展が期待されます。

私は学会2日目にポスター発表を行いました。内容は、光学顕微鏡での可視化が困難なエンドサイトーシスに伴う細胞膜の形状変化について、ライブセルでのナノスケールイメージングの手法で切り込もうという、分野横断的な研究です。エンドサイトーシスは、細胞膜近傍での分子集積・解離により発生する膜の形状変化（曲率変化、切断）を経て最終的に膜小胞が形成される過程であり、細胞外の物質や情報の細胞内部への取り込みに重要な役割を果たしています。エンドサイトーシスの分子機構に関しては、蛍光顕微鏡等のライブセルイメージング技術に

より一連のタンパク質群の局在および動態が明らかにされる一方で、細胞膜の形状変化に関しては、主に電子顕微鏡による静止面に支えられており、生きた細胞でのエンドサイトーシスに伴う膜形状変化は完全には明らかになっていません。私たちは、先行研究において構築した、高速原子間力顕微鏡と共焦点顕微鏡のハイブリッドイメージングシステムにより、生きた細胞の細胞膜の形状変化とタンパク質の局在変化を同時に可視化することに成功しました。そして、同手法により新たに同定された「エンドサイトーシスを効率的に行うために予めプログラムされた膜ドメイン (Preprogrammed membrane domain)」について報告しました。

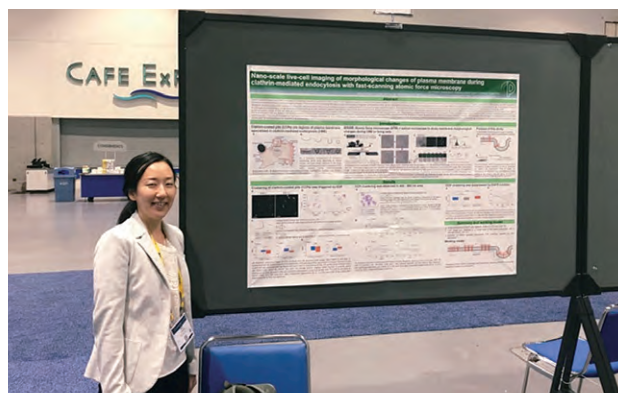
学会の会場数は10を超え、シンポジウムがいくつも同時並行で進行していましたが、ポスター討論の時間になるとポスター会場に一齐に人々が集中し、白熱した議論が活発に繰り広げられました。私のポスター発表には、さまざまなバックグラウンドと得意分野や専門知識を持った研究者の方々に来てくださり、幅広い議論をすると共に、今後の発展性や可能性についても十分に話し合うことができました。私は、本研究がエンドサイトーシスの超初期過程、すなわちエンドソームの誕生の瞬間に着眼しており、将来的にはオルガネラの理解へと繋がると強く実感するに至りました。また、志を同じくする同世代の研究者達と知り合い議論を交わすことは、自身の研究の視野を拓げ、将来を展望する貴重な機会ともなりました。

今回の国際会議への派遣を支援して下さいました新学術領域「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」に心より感謝を申し上げます。



写真左：サンディエゴコンベンションセンター（右）と海に停泊するクルーザー

写真右：ポスター前に立つ著者



—選別輸送ゾーン研究の 最先端レクチャーと共同研究推進—

原田 彰宏

大阪大学大学院 医学系研究科 細胞生物学

(招聘研究者 ; Dr. Chris G. Burd, Professor of Cell Biology ; Deputy Chairman,
Yale University, School of Medicine)

Burd教授は、スフィンゴミエリンに結合する毒素を用いて、ゴルジ体におけるスフィンゴミエリンに富むラフトと呼ばれるゾーンの微細構造解析と選別輸送における機能を研究している。世界的にも選別輸送ゾーンの領域の数少ない研究者であるため、新学術領域「オルガネラ・ゾーン」の本海外研究者招聘助成を用いて招聘させて頂いた。本助成によりBurd教授を2018年3月13日から18日の日程で招聘し、大阪、京都、東京の3か所で講演を行って頂いた。

Burd教授は、3月13日に大阪空港に到着後、3月14日に大阪大学医学系研究科にてSorting of Proteins and Lipids in the Secretory Pathwayというタイトルでの講演を行って頂いた。大阪大学医学系研究科、微生物病研究所、産業科学研究所などから約20名の聴衆の前で講演して頂いた後、班員の木下、西野、後藤、原田らと意見交換を行った。

講演では、Burd教授がスフィンゴミエリンに結合する毒素 (equinatoxin-II : EQ) を無毒化したレポータータンパク質 (EQ-SM) を用いて、GFPを結合したEQ-SMとGPIアンカータンパクが特殊な分泌小胞に乗って、ゴルジ体から細胞膜へ輸送されることを発見した。さらにEQ-SMにビオチン化酵素のAPEX2を結合させて、スフィンゴミエリン

の輸送経路を介して輸送される細胞のタンパク質を同定し、特にCab45というタンパク質がどのようにスフィンゴミエリンの輸送経路へ選別されるか、その分子機構を紹介された。Burd教授の研究は選別輸送ゾーンの構造の解明に深く関与する研究であると共に、近年頻用されるAPEX2を利用した結合分子同定の成功例でもあることから、講演後も活発な質疑応答が行われ、本研究分野への大きな関心が伺われた。

Burd教授には、同15日は京都大学理学研究科にて同タイトルでの講演を約30名の聴衆の前で行って頂き、班員の森、岡田と意見交換を行った。同16日に東京に移動し、東京大学薬学系研究科にて約30名の前でご講演頂き、講演前後に班員の新井、田口と意見交換を行う機会を得た。同17日は東京大学薬学系研究科にて、同様の毒素を用いて類縁の研究を行っている田口や原田と共に研究打ち合わせを行い、翌18日に羽田空港から帰国した。

このように、大阪、京都、東京という3か所の大きな研究拠点において、多くの班員及び近い分野の研究者と討論や意見交換を行い、多くの非常に貴重な情報を得ることができた。これはひとえに本研究者招聘助成のお陰であり、ここに感謝の意を表したい。

ASCB|EMBO Annual Meeting 2018 Minisymposium “Organelle Zones”

中野 明彦

理化学研究所 光量子工学研究センター 生細胞超解像イメージング研究チーム

San Diegoで開催されたASCB|EMBO Annual Meeting 2018では、Membrane Organization and Trafficking分野のミニシンポジウムが3件選ばれ、中野が提案した“Organelle Zones”と冠したミニシンポジウムが、中野とJulia von Blume (Max-Planck Institute, Munich) のオーガナイズによって12月12日に行われた。両オーガナイザーの発表に加え、ポスター発表申込者から8

名が選ばれ、当新学術研究領域からは清水領域代表と後藤聡さんが発表した。最終日の朝早くという条件でありながら、大勢の参加があり、活発な議論が行われた。Organelle Zonesという言葉が国際的に認知される第一歩になったのではないかと思う。Meeting Highlightsを*Mol. Biol. Cell*に投稿した (in press) ので、各発表者の発表内容についてはそちらをご覧ください。

文化功労者に選出されて

森 和俊

京都大学大学院 理学研究科

ある秋の日、文科省の方から電話があり「文化功労者に内定しましたが、お受けになりますか？」と尋ねられましたので、「光荣です。ありがとうございます」と返答しました。2010年の紫綬褒章、2016年の恩賜賞・学士院賞に続く国からのご褒美ですが、60歳でいただいてよいのかなというのが、正直なところですが。今年度の受賞者20人の中で最年少、学術の分野では恐らく山中先生の48歳に次ぐ若さだと思います。ただし、閣議了承が必要な案件ですので、正式決定になるまで内密にしてください、とのことでした。

しばらくして、正式決定となり、10月31日（水）の午前中に記者会見を行いました。冒頭に「私が携わってきた小胞体ストレス応答という学問分野が文化として認められたことをとてもうれしく思います。」と述べ、「30年前に米国に飛び出したことによって小胞体ストレス応答という未知なる山の麓にたどり着くことができました。それからは、ひたすらこの山を登り続けて来ました。」と続けました。Mary-Jane Gething、Joe Sambrook、由良隆先生の導きと、途中からこの山登りに加わってくれた共同研究者達のおかげで、良い登り方をしていると褒めいただき、さらに頂上を目指すようにと背中を押していただいたのだと思います。研究室のスタッフや学生達と一緒に今後も登り続けます。

11月5日（月）に授賞式があり（皆さんが想像する11月3日は文化勲章授賞式です）、東京のホテルで、文科省副大臣から賞状をいただきました。参議院の予算委員会を抜けてこられた文科省大臣も出席されての昼食会のあと、午後遅くから文化勲章受

章者と一緒に宮中でのお茶会に招かれました。恩賜賞・学士院賞をいただいたときのお茶会の様子はホームページのブログ欄に記載していますので、ご覧ください。年齢順でテーブルが分かれ、一番若い組は商法の江頭憲治郎先生、作曲家の都倉俊一さん、和食の村田吉弘さんと私の4人でした。お役人の方々が続いたあと、秋篠宮ご夫妻、皇太子殿下妃殿下、天皇陛下皇后陛下がテーブルに来られ、軽いフレンチ料理をいただきながら歓談させていただきました。私は最年少なのでおとなしくしていたのですが、恩賜賞・学士院賞受賞時のお茶会でご説明した私の研究内容を皇后陛下は「不思議なお話でしたね。」と覚えていてくださいました。ありがたいことです。

今回文化勲章を受章された長尾真先生は元京大総長で、私の恩師川崎敏祐先生の定年退職パーティに来られこととお話ししました。同じく文化勲章を受賞された劇作家の山崎正和先生は、私が読んでいる新聞に唯一基礎科学を応援する文章を書いてくださった方で、お礼を述べて、一度お目にかかりたいと願っておりましたとお伝えすることができて、とても良かったです。



紫綬褒章を受賞して

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

この度の紫綬褒章受章についてOZ News Letterに何か書くようにとの片桐編集長の依頼をいただきました。何を書こうかと考えあぐねた結果、文科省での伝達式で行なった受章者代表挨拶をそのまま載せていただくことにしました。代表挨拶に私が指名されたのは、おそらく学術関係の最年長であったからだと思います。少し文科省におもねるような部分もありますが、概ね素直な気持ちを述べたものです。御笑覧ください。

受章者代表挨拶

ご指名により、本日、褒章受章の栄に浴しました31名を代表いたしまして、一言御礼のご挨拶を申し上げます。

今日の我が国は、世界の多くの国々から親しまれ、尊敬される国家になっていると私は思います。これは、多くの先人たちが、世界に誇りうる歴史と伝統を継承し、また、教育、科学技術・学術、文化・芸術およびスポーツの振興にたゆまぬ努力を払ってこられた賜物であります。

私どももこれらの分野で長年にわたって努力してまいりましたが、今回、はからずも栄えある褒章を賜りましたこと、私どもの光栄はこれに過ぎるものはありません。私どもそれぞれの努力の結果が我が国社会にいくばくかの貢献をしたと認められ褒めて頂きますことは、大変幸せなことであります。

私自身は、生化学と免疫学の分野で未解明であったグリコシルホスファチジルイノシトールと呼ばれる物質に関する基礎研究に取り組んでまいりました。具体的には、この物質が細胞の中で作られる仕組み、またそれがうまく作られないと体にどのような影響がでてどのような病気になるかということ

を長年研究し、一定の理解に達することができました。

基礎研究には様々な設備や資材の購入経費、研究グループの人件費などに相当の経費が必要です。こうした経費は公的な資金から提供されなければ研究を進めることは困難です。幸い私自身は文科省の予算により若い頃から支えて頂き、今日まで研究を続けることができ、大変感謝しております。しかし、近年基礎研究への資金が徐々に減少し、研究を行う環境が厳しくなっていることは、ノーベル賞受賞者の大隅良典先生、本庶佑先生はじめ多くの基礎研究者が指摘しておられる通りで、私も同感です。我が国の学術が今後とも世界から評価され尊敬されつつけるには、多くの後進たちが明るい将来を夢み、勇んで参入してくるような研究環境を作り上げることが肝要です。そのためには官民を挙げて知恵を出し、努力を続けることが必要だと思います。

学術分野のみならず、本日の受章者それぞれの活動分野において後進が育ち、活躍することが我が国の文化を将来にわたって豊かに保つことにつながると思います。そのためには私ども自身もなお努力を続け、それぞれの分野の発展に尽くす責務があると感じております。

私どもはこれからも、健康に留意し、今回の栄誉を体し、これを一つの励みとして、なお一層の精進を重ねる決意であります。

終わりにあたりまして、本日の褒章受章に際してご尽力を賜りました多くの皆様に、心から厚く御礼申し上げます。

本日は誠にありがとうございました。

平成30年11月14日

受章者代表 木下 タロウ

「日本生化学会2018年度（平成30年） 奨励賞受賞にあたって」

矢木 宏和

名古屋市立大学大学院 薬学研究科

このたび、日本生化学会2018年度（平成30年）奨励賞を頂きました。受賞するにあたり、学生の頃からの指導教員であり現所属の上司でもある加藤教授、一緒に研究をおこなってくれた学生、また有益なご助言をいただきました共同研究者の皆様にこの場を借りて感謝申し上げます。

歴代の本奨励賞の授賞者（生化学会のHPで見れます）を見てみますと、新学術メンバーでも森先生、花田先生をはじめ多くの班員の方が受賞されておりました。この度、私が受賞できたことは、身に余る栄誉であり、今後これを励みにより一層努力して行きたいと思っております。

私は、学生の頃は糖鎖分析、学位を取ってから神経科学、最近では細胞生物学、構造生物学も行なっており、他分野にわたって研究を行なっておりますが、一貫して「糖鎖の構造機能解析」をテーマとして研究を展開してきました。そうした中で、これまで、無秩序で制御されていないと考えられていた糖鎖修飾が、実はタンパク質のレベルで制御されている可能性を見出すことができております。奨励賞は「タンパク質の糖鎖修飾の特異性を決定する分子メカニズムの解明」というタイトルでいただいたておりますが、まだまだ解明しているというレベルではなく、ようやく可能性が見いだしてきた段階です。私は、こうした糖鎖修飾のメカニズムが、糖転移酵素とキャリアタンパク質が分泌経路内で会うための特異なゴルジ体の領域が存在することで行われていると考えております。こうしたことから、本新学術のコンセプトは、まさに私のやりたかったことで、

領域に参画させていただいたこと大変嬉しく思っております。本領域に誘っていただきました吉田先生、快く受け入れていただきました清水代表には大変感謝しております。

この新学術のメンバーは、みなさま第一線で活躍する研究者ばかりなので、色々と議論させていただきながら、研究を進めていきたいと思っております。もちろん、私自身、糖鎖分析でも貢献したいと思っておりますので、お気軽にご相談いただけましたら幸いです。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。



授賞式の一コマ。左から二人目が筆者。

The 2018 Golgi meeting Best Poster Awardを受賞して

戸島 拓郎

理化学研究所 量子工学研究センター 生細胞超解像イメージング研究チーム

去る2018年10月15日から19日までの5日間に渡って、イタリアはソレントにて開催されたFEBS 2018 Advanced Course “The 2018 Golgi meeting : Membrane trafficking in cell organization and homeostasis”に参加して参りました。思いもよらずBest Poster Awardを受賞するという光栄に預かり、本稿を執筆させて頂く機会を頂戴致しました。

Golgi meetingは、Camillo Golgiによるゴルジ体発見100周年を記念して1998年にスタートした10年に一度の会議シリーズです（今回が3回目）。今回の開催地ソレントは南イタリア最大の都市ナポ

リの少し南に位置する小さな街で、世界で最も美しい海岸線とされるアマルフィ海岸や、青の洞窟で有名なカプリ島に程近い風光明媚なリゾート地です。海の向こうにVesuvio火山を臨む素晴らしい眺望の場所にあるThe Grand Hotel Vesuvioに、200人超の参加者が世界中から集結し、連日に渡って早朝から夜遅くまで濃密な議論を繰り広げました。講演者には、2013年ノーベル賞受賞者Randy Schekman博士、James Rothman博士をはじめとして、紙面の都合上書ききれませんが、膜交通・オルガネラ研究のそうそうたる大物が勢揃いし、論文発表前の最新の研究成果が数多く発表されまし



受賞直後に中野チームリーダー（左）と一緒に記念撮影。筆者（右）以上の満面の笑顔です。花田賢太郎先生が撮影してくださいました。

た。本オルガネラゾーン領域からも、吉田秀郎先生、花田賢太郎先生、原田彰宏先生（発表順）、それから私の上司である中野明彦チームリーダーも登壇し、世界の膜交通研究コミュニティにおける本領域の存在感を存分に示されました。会議全体を通した感想としては、最新鋭の技術、特にイメージング技術の目覚ましい発展により、「ゾーン」という概念もそうですが、これまで目にすることが出来なかった、細胞内の小さなオルガネラが非常にダイナミックに姿かたちを変えたり相互作用したりする様子がありありと見てとれる時代になって来ていて、次々に生まれている新概念によって細胞生物学の教科書が今後どんどん書き換えられて行くのであろうことを強く実感しました。また、ほとんどのセッションを通して、質疑応答が日本国内の会議では見たことが無い程の熱気に包まれており、私が特に印象的だったのは、中野チームリーダーも発表した3日目夕方方のセッションで、各演者の発表が終わるや否やフロアから何十人もの人の手が一斉に挙がる様子は壮観でした。セッション以外でも、ロビーやポスター会場、食事の時間もそこそこで非常に熱い議論が繰り広げられていました。

私は今回、“Dynamics of coat and adaptor proteins at the trans-Golgi network revealed by super-resolution live imaging” と題したポスターを発表しました。本研究は、中野班で開発した高速超解像顕微鏡（SCLIM）を用いて、酵母細胞のトランスゴルジ網において積荷選別を担う様々な被覆・アダプタータンパク質の詳細な時空間ダイナミクスを可視化解析したものです。私は中野研に

加入して3年目になりますが、バックグラウンドは神経科学で、軸索ガイダンスにおける膜交通研究を15年以上に渡って続けています。今回の発表は、これまでの神経科学分野での仕事とは独立に、中野研に加入してから開始した酵母細胞での成果をまとめたもので（論文投稿中）、私個人としては、自分の名前が知られていない新しい研究分野への挑戦とも言えるものでした。したがってこの受賞は、私という新参者が世界の膜交通研究コミュニティの一員として顔を覚えて頂けるきっかけになりうるもので、大変嬉しく光栄に思っております。もっとも、本来このような会議のポスター賞は、若い学生さんや博士取得後間もないポスドクの方が授与されるべきものかと思しますので、私のような中堅どころが頂いてしまって良かったのかな？と少々心苦しくも思っております。しかし私は酵母のゴルジ体研究に参入してからまだ3年目の若輩者ということで、若手としてカウントして頂いたものとしてご容赦いただければと勝手ながら思っています。

最後になりましたが、本受賞はもちろん私の力量だけでは全く無く、日々サポートしてくださっている多くの方々のお力添えにより成し遂げられたものです。中野研メンバーの皆さん（特に須田恭之さん、石井みどりさん、黒川量雄さん）、それから何より、我がことのようにこの受賞を大喜びしてくれた中野明彦先生にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。

トランスゴルジ網

戸島 拓郎、中野 明彦

理化学研究所 光量子工学研究センター 生細胞超解像イメージング研究チーム

トランスゴルジ網 (*trans*-Golgi network; TGN) は、ゴルジ体 (Golgi apparatus) のトランス槽に隣接して存在する網目状の膜構造体である。しばしばTGNはゴルジ体のトランス槽と混同されることがあるが、最近の研究により、TGNとゴルジ体とは機能的に異なる独立の細胞内区画と考えるべきであることが示されつつある。ゴルジ体は一般に、シス槽、メディアル槽、トランス槽が積み重なった層板構造をとり、小胞体で新規合成された膜/分泌タンパク質 (積荷) がシス側から取り込まれてトランス側へと移動して行く過程において、糖鎖修飾やプロセッシングを施す役割を担う。その一方でTGNは、ゴルジ体トランス槽から受け渡された積荷を仕分け・選別した上で別々の輸送小胞に積み込み、それぞれの最終目的地 (細胞膜、エンドソーム、リソソーム/液胞など) へ向けて送り出す。またTGNには、ポストゴルジ交通網やエンドサイトーシス経路から積荷分子を逆行性に受け取る役割もある。最近では、植物細胞や酵母細胞のTGNが初期エンドソーム (early endosomes) としての機能を持つことも明らかになっている。

ゴルジ体とTGNの違いを顕著に示す事実がいくつか存在する。1) 一般的に、ゴルジ体のシス槽、メディアル槽、トランス槽はセットとして存在している (一部の出芽酵母を例外とする) が、TGNは空間的にもこれらのゴルジ槽と離れて存在することがしばしばある。植物におけるGolgi-independent TGNが典型的であるが、動物細胞でも、ゴルジ体から明らかに遠く離れたTGNが多く

存在することが確認できる [ゴルジ体のシス側にも特殊な区画が存在するという考え方もあるが、TGNの独立性とは大きく異なるものであり、これについてはまた別の機会に述べたい]。2) ゴルジ体もTGNも非常にダイナミックな構造体であり、多数の小胞を頻繁に形成しているが、ゴルジ体が形成しているのはCOPI小胞であり、TGNが形成しているのはクラスリンやアダプター複合体被覆を持つなど、COPIとは全く異なる小胞群である。3) Arf GTPaseのGEFの阻害剤であるBrefeldin A (BFA) が、分泌経路のオルガネラに大きな影響を及ぼすことがよく知られているが、その効果はゴルジ体に対してとTGNに対してで大きく異なる。ゴルジ体は基本的に、BFA処理により崩壊して小胞体に吸収されるように見えるが、TGNはむしろエンドソーム系と混在するようになる。BFAを除くとそれぞれが独立に再形成される。これは植物細胞で顕著に認められるが、動物細胞でも同様の現象が見られている。

これらを総合的に判断して、TGNは細胞内膜交通のハブとしての機能に特化した、ゴルジ体とは独立したオルガネラであるという考え方が今後の主流になって行くと予想される。

MAM

田村 康

山形大学 理学部理学科

MAM (Mitochondria-associated ER Membrane) とは、粗ミトコンドリア画分と一緒に分画される「小胞体膜」のことで、もともと高いリン脂質合成活性を持つ膜画分 (Fraction X) として、ラット肝臓から生化学的に分離された (Vance, *JBC*, 1990)。この1990年に発表された論文で行われているMAMの精製プロトコルが、現在でも引き続き使用されている。簡単に精製方法をご紹介しますと、まず細胞破碎液を低速遠心にかけて未破碎の細胞と核を取り除いたあとに、10,000× g程度の遠心を行い、粗ミトコンドリア画分を沈殿として回収する。この粗ミトコンドリア画分をPercollに重層して遠心すると、精製ミトコンドリア画分とMAM画分の二層のバンド (上がMAM、下が精製ミトコンドリア画分) が現れる。この二層の膜画分をそれぞれ回収し、精製ミトコンドリア画分は6,300× g遠心の沈殿、MAM画分は一度6,300× gの遠心を行い、余剰ミトコンドリア画分を取り除いたあとに、100,000× g沈殿画分として回収する (Wieckowski et al., *Nat. Protocol*, 2009)。これまで多くのMAMに局在するタンパク質が同定されており、MAMのマーカースとして使用されている (Raturi and Simmen, *BBA*, 2013)。比較的最近もMAMに局在する新規因子が発見され、MAM局在因子の数は増え続けている (Arasaki et al., *Dev. Cell*, 2015; Hirabayashi et al., *Science*, 2017)。

MAMは呼びやすいキャッチーな言葉であるため、たびたび定義とは異なる意味で使用される。例え

ば、「MAMに局在する」という場合は、正確にはミトコンドリアと近接する小胞体膜に局在すると言う意味になるが、実際は漠然とミトコンドリア・小胞体コンタクトサイトに局在化するという広い意味で使用される印象がある。「MAMの破綻」や、「MAMの形成」と言った場合のMAMも、ミトコンドリア・小胞体間コンタクトサイトを意味する言葉として使用されていることが多いと思う。MAMは、小胞体近傍に存在するミトコンドリア膜のことも、ミトコンドリア・小胞体コンタクトサイトを示す用語でもない。オルガネラ・ゾーン研究者の私たちは、もう一度MAMの定義を確認し、正確に使用すべきだろう。

速報

平成30年度 オルガネラ・ゾーン若手の会 (Closed meeting)

日時：2019年1月24日13時～ 25日12時

場所：四国大学交流プラザ（徳島）

（会の様子、受賞者のコメント、写真など詳細は次号ニュースレターにてお知らせ致します）

◆最優秀発表賞

理化学研究所光量子工学研究センター 生細胞超解像イメージング研究チーム

大学院生リサーチ・アソシエイト（JRA）

清水優太郎（中野計画班代表）

◆優秀発表賞

東北大学大学院生命科学研究科

大学院生（博士課程）

中村咲耶（泉公募班代表）

◆優秀ポスター発表賞

山形大学大学院・理工学研究科（理学専攻）

大学院生（修士課程）

柿元百合子（清水計画班田村分担）

山形大学大学院・理工学研究科（理学専攻）

特別研究員（PD）

田代晋也（清水計画班田村分担）



今後の予定

FEBS 2019 Advanced Course “Sphingolipid Biology : Sphingolipids in Physiology and Pathology”

日時：2019年5月6～10日

場所：カスカイス（ポルトガル）

Invited speaker : Kentaro Hanada

編集後記

毎回、ニュースレターを充実したものにとの思いがありながら、空回りしてしまい、まとめる時間ばかりを擁して年度末となってしまいました。お詫び申し上げます。本領域も2年目に突入し、今年度から公募班員の方々の参画もあって、最近の班会議、各種ミーティングでは100名以上もの参加者によって非常に盛り上がりを見せており、OZ研究が新たな研究分野として世界から注目される予感がしております。特に、今回もこれまでのご業績、成果について受賞、顕彰された班員の先生方がおられ、本領域の研究レベルの高さがアピールされたものと思います。特に、森和俊先生と木下タロウ先生におきましては、昨年に続いての顕彰、受賞となりましたこと、この場をお借りして改めてお祝い申し上げます。このことは、特に若い研究者には夢のある話となることもあり（個人的に私もお聞きしたく）、非常にご多用な両先生には無理をお願いして寄稿していただきました。森先生も、木下先生もいつも快く引き受けていただきありがとうございました。

また、本領域にて、オルガネラ・ゾーンに関する用語について、微妙な認識の違いもあるかもしれず、班内外にて共通認識を有するために、トランスゴルジ網について戸島先生、中野先生に、MAMについてを田村先生におまとめいただきました。ありがとうございました。

今後OZ研究が進めば、OZ用語集ができるのではないかと個人的には思っております。

オルガネラ・ゾーンが新たな学問領域として益々発展することを祈念しております。今後とも変わらぬご支援、ご指導のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

(片桐 豊雅)

