

NUMBER

03

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

細胞機能を司る
オルガネラ・ゾーンの解説

NEWS LETTER

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



ORGANELLE ZONE NEWS LETTER 3

CONTENTS (敬称略)

オルガネラ・ゾーン総説	ミトコンドリア-小胞体間連携ゾーン	
山形大学 理学部 田村 康	……………	1
ミトコンドリアにおけるオルガネラゾーン		
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 清水 重臣	……………	6
オルガネラ・ゾーン		
兵庫県立大学大学院 生命理学研究科 佐々木桂奈江・吉田 秀郎	……………	6
PI 昇進レポート		
ミトコンドリアに魅せられて ～東へ西へ～		
福岡大学 理学部 機能生物化学研究室 小柴 琢己	……………	7
神の山に、ラボ誕生す		
京都産業大学 生命科学部 潮田 亮	……………	9
活動報告 1	第1回新学術領域オルガネラ・ゾーン国際シンポジウム「Organelle zones:opening a new era of Cell Biology」開催報告	
大阪大学 医学系研究科 細胞生物学教室 原田 彰宏	……………	11
活動報告 2	第2回「オルガネラ・ゾーン」班会議 開催報告 (大阪大学)	13
活動報告 3	第3回新学術領域「オルガネラ・ゾーン」研究会開催報告	13
活動報告 4	「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」2018年度若手の会	14
活動報告 5	「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」2019年度若手の会	15
活動報告 6	生化学会シンポジウムレポート	16
名古屋市立大学 大学院薬学研究科 矢木 宏和		
兵庫県立大学大学院 生命理学研究科 吉田 秀郎		
活動報告 7	新学術領域オルガネラゾーン・『初心者向け顕微鏡講習会』活動報告	
産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門 (兼任:人工知能研究センター) 加藤 薫	……………	18
活動報告 8	若手研究者国際会議派遣報告	
「ASCB EMBO 2018 Meetingに参加して」		
広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 ストレス分子動態学 松久 幸司	……………	19
若手研究者国際会議派遣報告「25 th international symposium on glycoconjugates (Glyco25)に参加して」		
名古屋市立大学 大学院薬学研究科 齋藤 泰輝	……………	20
「ASCB EMBO 2019 meetingに参加して」		
北海道大学大学院 医学研究院 大場雄介研究室 佐藤 絢	……………	21
受賞報告		
平成31年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞を受賞して		
理化学研究所 環境資源科学研究センター 泉 正範	……………	22
開催研究会・学会の報告・今後の予定	……………	23
編集後記	……………	25

ミトコンドリア-小胞体間連携ゾーン

田村 康

山形大学 理学部

はじめに

本稿では、ミトコンドリア・小胞体間 (Mito-ER) 連携ゾーン (コンタクトサイト) について、最近の知見をまとめつつ、私の個人的な考えも交えながら、今後の研究展望について書きたいと思います。ニュースレターですので、堅苦しい感じではなく、皆様の暇つぶしに気軽に読んでいただけるよう、軽い感じで書かせていただこうと思います。

出芽酵母におけるミトコンドリア-小胞体間連携ゾーン

現在最も多くの知見が蓄積しているMito-ER間連携ゾーン形成因子は、出芽酵母で同定されたERMES複合体だろうと思います。まずERMES複合体のコアサブユニットであるMmm1、Mdm10、Mdm12、Mdm34が複合体を形成することは、私たちのグループを含む、複数のグループによって、様々な実験で確認されています^{1, 2}。また、Mmm1、Mdm12、Mdm34を蛍光タンパク質と融合して可視化すると、いずれのタンパク質の場合も、ミトコンドリアとER上に局在するドット状のシグナルとして観察されます (Fig. 1A)。これらの結果から、ER膜タンパク質であるMmm1が、可溶性タンパク質Mdm12、ミトコンドリア外膜タンパク質Mdm10、Mdm34と、「膜を越えて」複合体を形成し、ミトコンドリアとER間を近接させていることは、間違いない事実だと思います (Fig. 1B)。Mmm1-GFPの蛍光強度をもとに私たちが試算した結果では、ERMES複合体は数百個のサブユニットを含むクラスター構造であることが示唆されています³、出芽酵母のMito-ER間連携ゾーンは、機能的にだけでなく、構造的にも高度に特殊化された

領域であると考えられます。連携ゾーンに馴染みがないと、オルガネラ間のコンタクトは一時的で動的な構造でしょ?と思われる方も多いと思いますが、ERMES複合体が形成するMito-ER間連携ゾーンは、頻繁に結合解離を繰り返すような領域と言うよりは、2つの膜が安定に結合した領域であると考えています。

ERMES複合体構成因子の内Mmm1、Mdm12、Mdm34は、脂質結合モチーフであるSMPドメインを有しています⁴。実際にMmm1とMdm12は、リン脂質が結合した状態で結晶構造が解かれ⁵⁻⁹、Mmm1-Mdm12複合体は*in vitro*で脂質輸送活性を持つことも示されています⁸。これらの実験結果から、ERMES複合体がMito-ER間連携ゾーンにおいて脂質輸送を直接仲介することは間違いないと思います。さらに、ステロール輸送能を持つER膜タンパク質Lam6/Ltc1も、ERMES複合体の構成因子として2015年に同定されました¹⁰⁻¹²。実際に私たちの手においても、蛍光タンパク質を融合したLam6がERMESと共局在するドット状のシグナルとして検出されることを確認しています。出芽酵母におけるMito-ER間連携ゾーンは、リン脂質だけでなく、ステロール輸送を仲介する場としても重要な役割を担っているようです。

Mito-ER間連携ゾーンは脂質輸送の場としてだけでなく、Ca²⁺輸送、ミトコンドリア分裂、オートファゴソーム形成の場など複数の生理機能を担うことが報告されています。しかし、出芽酵母におけるMito-ER間連携ゾーンの主要な役割は、脂質輸送だと考えられます。その根拠は、ERMESの機能不全による細胞への影響 (強い増殖阻害やミトコンドリアの形態異常) が、別のリン脂質輸送タンパク質で

あるVps13の突然変異によってほぼ完全に回復してしまうからです^{13, 14}。Vps13は液胞-ミトコンドリア連携ゾーンを含む様々なオルガネラ間連携ゾーンに局在し、リン脂質を液胞膜経由でミトコンドリアへ輸送すると考えられます。すなわち、ERからERMESを介してミトコンドリアへリン脂質を供給できなくても、Vps13を介して液胞膜側からミトコンドリアへリン脂質を供給することで、ERMESの機能をほぼ完全にバイパスできてしまうわけです。ただし野生型のVps13はERMESの機能不全を相補しないので、通常は液胞膜からミトコンドリアへあまりリン脂質が移動しないように制御されているのかもしれませんが。

ERMES複合体の機能解析は多くの研究グループによって精力的に進められ、多くの知見が蓄積してきています。しかしながら、数百もの分子が集合したタンパク質装置であるERMES複合体が、どのようにMito-ER膜間で脂質分子を輸送するのか、その詳細な分子機構は不明です。ERMES複合体によるリン脂質輸送の分子機構を解明するためには、機能的なERMES複合体の構造を明らかにすることが必須でしょう。最近、クライオ電子顕微鏡解析によって様々なタンパク質複合体や膜タンパク質の構造が次々に明らかにされています。当然、ERMES複合体のクライオ電子顕微鏡解析も世界中で進行していると予想されます（学生の頃に研究していたミトコンドリア外膜の膜透過装置TOM複合体の構造も最近クライオ電子顕微鏡解析により明らかにされました^{15, 16}）。ERMES複合体の構造から、オルガネラ間連携ゾーンを介した脂質輸送の原理が明らかにされるのも、遠い未来の話ではないのかもしれませんが。

高等生物におけるミトコンドリア-小胞体間連携ゾーン

出芽酵母でERMES複合体の機能解析が進む一方で、ヒトなどの高等生物では、ERMESと明確な相同性を持つ因子は長らく報告されていませんでした。しかしリン脂質の合成機構は出芽酵母からヒトまでよく保存されていますから、ER膜からミトコンドリア膜へ脂質分子を輸送する因子は必ず存在するはずで、このような状況の中、2017年

にERMES構成因子と同様にSMPドメインを持つPDZD8が、Mito-ER間連携ゾーン形成に重要な因子として報告されました¹⁷ (Fig. 2)。PDZD8が直接リン脂質輸送を仲介するのかが明らかにされていませんが、PDZD8が欠損した細胞では、Mito-ER間連携ゾーンが顕著に減少し、ERからミトコンドリアへのCa²⁺輸送に異常が生じることが報告されました。ただし最近、PDZD8がRab7依存的に、ERと後期エンドソーム、リソソームとの連携ゾーンに局在するという報告もされており¹⁸、PDZD8の機能に関してはまだまだ明確なコンセンサスはない状態です。PDZD8は本当にオルガネラテザリング因子であるのか、その場合パートナー結合因子は何なのか、ERMESのように直接リン脂質輸送を仲介するのか、Mito-ER体間連携ゾーンに加えてER-後期エンドソーム（リソソーム）連携ゾーンでも機能するのかなど、解決すべき問題点がまだまだ残されていると感じます。

PDZD8以外にも、Mito-ER間連携ゾーンでリン脂質輸送を仲介する因子としてVps13AやORP5/8が報告されています。Vps13は上述の通り、出芽酵母においても様々なオルガネラコンタクトサイトでリン脂質輸送を仲介することが報告されている因子です^{13, 14}。Vps13AはER-Mito連携ゾーンで、Vps13CはER-脂肪滴連携ゾーンで脂質輸送を仲介すると考えられています^{19, 20}。

ORP5/8は主にER-細胞膜連携ゾーンに局在しますが、ミトコンドリア外膜タンパク質PTPIP51との結合を介してMito-ER間連携ゾーンにも局在し、ERからミトコンドリアへのホスファチジルセリン輸送に関与すると報告されています²¹。興味深いことに、PTPIP51、ORP5を過剰発現させるとミトコンドリアとER間の結合が顕著に増加することが、電子顕微鏡解析により示されています。PTPIP51はORP5/8だけでなく、ER上のVAPBとも相互作用してMito-ER間連携ゾーン形成に貢献していることが報告されており (Fig. 2)、VAPB、PTPIP51の両方を過剰発現させた細胞では、ER膜がミトコンドリアを完全に取り囲んだような電顕像が頻繁に観察されていました²²。さらに最近、VAPBがミトコンドリア外膜のMIGA2と言

う因子と相互作用してMito-ER間連携ゾーンを形成し、トリアシルグリセロール生産と脂肪細胞への分化に重要であることも報告されています²³。ミトコンドリア外膜上のPTPIP51と、ER膜上のVAPBは様々な因子と相互作用することでMito-ER間連携ゾーンを形成する鍵因子なのかもしれません (Fig. 2)。

この他にも、Mito-ER間連携ゾーン形成因子として、比較的初期に同定されたPACS-2²⁴、Mfn1/2²⁵、Ca²⁺輸送に必須のIP₃R/Grp75/VDAC²⁶、ミトコンドリア上のFis1、Tom40と結合する小胞体タンパク質Bap31^{27, 28}や、最近ではAPEX2を用いたピオチン化タンパク質のプロテオーム解析で同定されたSYNJ2BP-RRBP1など²⁹、様々な因子が報告されています (Fig. 2)。これらの因子は単にオルガネラを結合させるだけの因子なのか、それとも脂質輸送やイオン輸送などの機能を持った因子であるのか、またこれらの因子のオルガネラ間コンタクト形成における貢献度はどの程度なのか、細胞の種類によってその貢献度はどのくらい違うのか、それぞれ全て独立にコンタクトを形成しているのか、それともいくつかの因子は同じ複合体として機能するのかなど、疑問はつきません。これらは全て、これからの解決すべき課題であると考えています。

おわりに

多数のゾーン形成因子が同定されている一方で、その機能や構造については不明な点が残されている高等生物のMito-ER間連携ゾーン研究は、今後どのように進めて行くべきでしょうか。私は、混沌とした状況にある今だからこそ、一度初心に帰って、先入観にとらわれない、バイアスの少ない遺伝学的解析によってMito-ER間連携ゾーン形成因子を探索する必要があると考えました。遺伝学スクリーニングを行うためには、まず連携ゾーンを評価する

実験系が必須になります。そこで色々な方法を試した結果、最初にうまく行ったのがSplit-GFPを用いた連携ゾーンの可視化でした³⁰。Split-GFPは一度会合してしまうと解離しにくい性質がありますが、その特徴を理解しつつうまく使えば、簡便にオルガネラ連携ゾーンを評価できる実験系であると考えています。特に比較的安定に存在する連携ゾーンを解析するためには、Split-GFPの安定な結合が、蛍光シグナルを増幅し、S/N比を高めることができるという点で、ポジティブに働いているのではないかと考えています。現在、Split-GFPシグナルをMito-ER間連携ゾーン形成の指標として、siRNAライブラリを用いた遺伝学スクリーニングを行い (名黒先生との共同研究)、いくつかの候補因子を同定し、解析しているところです。さらに、Split-GFPにSplit-APEX2を融合することで生化学的にゾーン因子を特異的にピオチン化させ、単離する方法も試みています (尾野先生、片桐先生との共同研究)。いずれの解析においてもこれまでに報告のない因子ばかりが多数同定されており、これ本当に大丈夫? と若干心配な面もありますが、冷静に、丁寧に解析を行い、新しい発見に繋がられるように、博士研究員、学生とともに頑張りたいと思います。

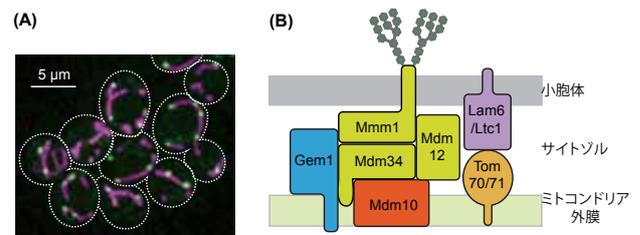


Fig. 1 出芽酵母におけるER-Mito連携ゾーン形成因子ERMES複合体
(A)ERMES複合体構成因子Mmm1をGFP融合タンパク質として発現させた酵母細胞。緑色のドットがERMES複合体、マゼンタがミトコンドリア。
(B)ERMES複合体の模式図

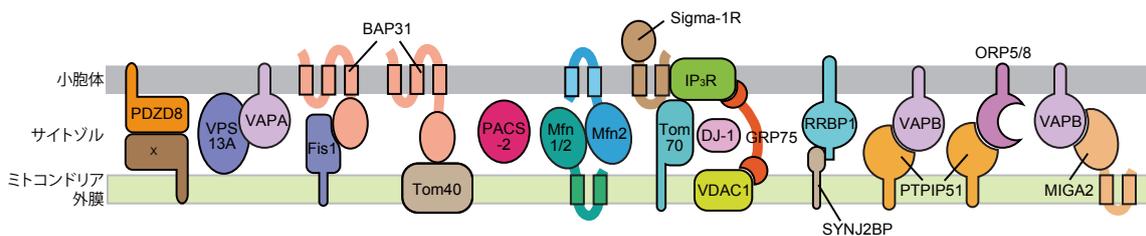


Fig. 2 高等生物におけるER-Mito連携ゾーン形成因子の模式図

参考文献

1. Boldogh, I. R. *et al.* A Protein Complex Containing Mdm10p, Mdm12p, and Mmm1p Links Mitochondrial Membranes and DNA to the Cytoskeleton-based Segregation Machinery. *Mol. Biol. Cell* **14**, 4618–4627 (2003).
2. Stroud, D. A. *et al.* Composition and topology of the endoplasmic reticulum-mitochondria encounter structure. *J. Mol. Biol.* **413**, 743–750 (2011).
3. Kojima, R., Kakimoto, Y., Shinmyo, M. & Kurokawa, K. A non-canonical unfolded protein response pathway and mitochondrial dynamics control the number of ER-mitochondria contact sites. *bioRxiv* (2019). doi:10.1101/684753
4. Alva, V. & Lupas, A. N. The TULIP superfamily of eukaryotic lipid-binding proteins as a mediator of lipid sensing and transport. *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Biol. Lipids* **1861**, 913–923 (2016).
5. AhYoung, A. P. *et al.* Conserved SMP domains of the ERMES complex bind phospholipids and mediate tether assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **112**, E3179-88 (2015).
6. AhYoung, A. P., Lu, B., Cascio, D. & Egea, P. F. Crystal structure of Mdm12 and combinatorial reconstitution of Mdm12/Mmm1 ERMES complexes for structural studies. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **488**, 129–135 (2017).
7. Jeong, H., Park, J. & Lee, C. Crystal structure of Mdm12 reveals the architecture and dynamic organization of the ERMES complex. *EMBO Rep.* **17**, 1857–1871 (2016).
8. Kawano, S. *et al.* Structure-function insights into direct lipid transfer between membranes by Mmm1–Mdm12 of ERMES. *J. Cell Biol.* **217**, 959–974 (2018).
9. Jeong, H., Park, J., Jun, Y. & Lee, C. Crystal structures of Mmm1 and Mdm12–Mmm1 reveal mechanistic insight into phospholipid trafficking at ER-mitochondria contact sites. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **114**, E9502–E9511 (2017).
10. Murley, A. *et al.* Ltc1 is an ER-localized sterol transporter and a component of ER-mitochondria and ER-vacuole contacts. *J. Cell Biol.* **209**, 539–548 (2015).
11. Elbaz-Alon, Y. *et al.* Lam6 Regulates the Extent of Contacts between Organelles. *Cell Rep.* **12**, 7–14 (2015).
12. Gatta, A. T. *et al.* A new family of StART domain proteins at membrane contact sites has a role in ER-PM sterol transport. *Elife* **4**, 1–21 (2015).
13. Lang, A. B., Peter, A. T. J., Walter, P. & Kornmann, B. ER-mitochondrial junctions can be bypassed by dominant mutations in the endosomal protein Vps13. *J. Cell Biol.* **210**, 883–890 (2015).
14. John Peter, A. T. *et al.* Vps13-Mcp1 interact at vacuole-mitochondria interfaces and bypass ER-mitochondria contact sites. *J. Cell Biol.* **216**, 3219–3229 (2017).
15. Araiso, Y. *et al.* Structure of the mitochondrial import gate reveals distinct preprotein paths. *Nature* **575**, 395–401 (2019).
16. Tucker, K. & Park, E. Cryo-EM structure of the mitochondrial protein-import channel TOM complex at near-atomic

- resolution. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 1–9 (2019). doi:10.1038/s41594-019-0339-2
17. Hirabayashi, Y. *et al.* ER-mitochondria tethering by PDZD8 regulates Ca²⁺ dynamics in mammalian neurons. *Science* **358**, 623–630 (2017).
 18. Guillén-Samander, A., Bian, X. & de Camilli, P. PDZD8 mediates a Rab7-dependent interaction of the ER with late endosomes and lysosomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **116**, 22619–22623 (2019).
 19. Kumar, N. *et al.* VPS13A and VPS13C are lipid transport proteins differentially localized at ER contact sites. *J. Cell Biol.* **217**, 3625–3639 (2018).
 20. Yeshaw, W. M. *et al.* Human VPS13A is associated with multiple organelles and influences mitochondrial morphology and lipid droplet motility. *Elife* **8**, 1–37 (2019).
 21. Galmes, R. *et al.* ORP5/ORP8 localize to endoplasmic reticulum–mitochondria contacts and are involved in mitochondrial function. *EMBO Rep.* **17**, 800–810 (2016).
 22. Stoica, R. *et al.* ER–mitochondria associations are regulated by the VAPB–PTPIP51 interaction and are disrupted by ALS/FTD-associated TDP-43. *Nat. Commun.* **5**, 3996 (2014).
 23. Freyre, C. A. C., Rauher, P. C., Ejsing, C. S. & Klemm, R. W. MIGA2 Links Mitochondria, the ER, and Lipid Droplets and Promotes De Novo Lipogenesis in Adipocytes. *Mol. Cell* **76**, 1–15 (2019). doi:10.1016/j.molcel.2019.09.011
 24. Simmen, T. *et al.* PACS-2 controls endoplasmic reticulum–mitochondria communication and Bid-mediated apoptosis. *EMBO J.* **24**, 717–729 (2005).
 25. de Brito, O. M. & Scorrano, L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. *Nature* **456**, 605–610 (2008).
 26. Szabadkai, G. *et al.* Chaperone-mediated coupling of endoplasmic reticulum and mitochondrial Ca²⁺ channels. *J. Cell Biol.* **175**, 901–911 (2006).
 27. Iwasawa, R., Mahul-Mellier, A.-L., Datler, C., Pazarentzos, E. & Grimm, S. Fis1 and Bap31 bridge the mitochondria-ER interface to establish a platform for apoptosis induction. *EMBO J.* **30**, 556–568 (2011).
 28. Namba, T. BAP31 regulates mitochondrial function via interaction with Tom40 within ER-mitochondria contact sites. *Sci. Adv.* **5**, eaaw1386 (2019).
 29. Hung, V. *et al.* Proteomic mapping of cytosol-facing outer mitochondrial and ER membranes in living human cells by proximity biotinylation. *Elife* **6**, 1–39 (2017).
 30. Kakimoto, Y. *et al.* Visualizing multiple inter-organelle contact sites using the organelle-targeted split-GFP system. *Sci. Rep.* **8**, 6175 (2018).

ミトコンドリアにおけるオルガネラゾーン

清水 重臣

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

Organelle zones in mitochondria. Shigeomi Shimizu

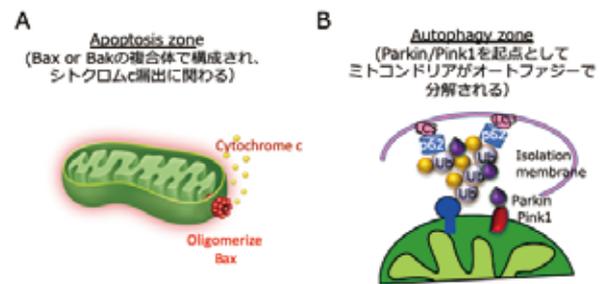
J Biochem. (2019) 165:101-107.

上記の論文は、ミトコンドリアにおけるオルガネラゾーンを概説したもので、以下に概要を記す。

最近のイメージング技術などの飛躍的な発展に伴って、各オルガネラの新たな機能が明らかにされつつある。また、これらの機能の多くは、オルガネラの限局された領域「ゾーン」において実行されていることが多い。ミトコンドリアにおいても、アポトーシス実行ゾーン、ネクロトーシス実行ゾーン、マイトファジー（ミトコンドリアがオートファジーで分解される現象）実行ゾーン、自然免疫の足場となるゾーンなど、様々なゾーンが存在している（図参照）。また、他のオルガネラとの接触によって形成されるゾーンも存在する。例えば、小胞体膜との接触によるゾーン（mitochondria-associated ER membrane:MAMミトコンドリア融合小胞体膜）などが該当する。MAMにおいては、カルシウム代

謝、脂質移動、オートファジー膜の生成など、様々な生命現象の実行の場となっていることが報告されている。また、MAMの破綻は神経変性疾患の一因となる可能性も示されており、生理的、病的に重要なゾーンである。その他にも、ミトコンドリアと様々なオルガネラとの接触が報告されており、これらの実態の解明や機能解析により、多くの細胞生物学的知見を得ることができる。

Figure



オルガネラ・ゾーン

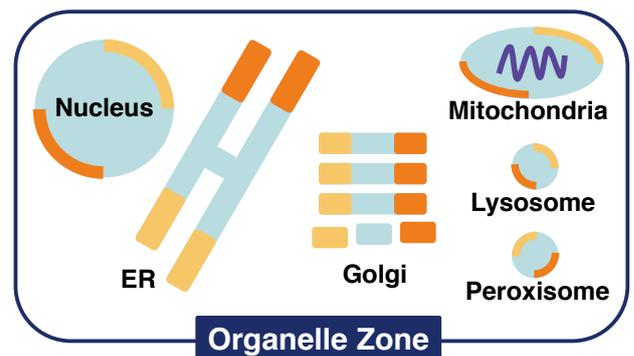
佐々木桂奈江・吉田 秀郎

兵庫県立大学大学院 生命理学研究科

Organelle Zones. Kanae Sasaki and Hiderou Yoshida.

Cell Structure and Function (2019) 44:85-94.

上記の論文は、オルガネラ・ゾーン全般について概観した総説です。清水先生がJBに執筆された「ミトコンドリアのゾーン」の続編として書きました。編集長として責任があるため、日本細胞生物学会の学会誌CSFに発表です。皆様の論文に清水先生の総説ともども御引用いただければ幸いに存じます。



ミトコンドリアに魅せられて ～東へ西へ～

小柴 琢己

福岡大学 理学部 機能生物化学研究室

2019年4月より、九州大学・理学部生物学科から同じ福岡市内に位置する福岡大学・理学部化学科へ異動し、新たに生命科学関連の研究室を主宰することになりました。この度、本ニュースレターを編集されておられます徳島大学・片桐豊雅先生から、「私のPrincipal Investigator (以下、PI) に至る経緯や、その際の苦労等が今後のPIを目指す若手研究者に何かのメッセージとして役立てられないか」という非常に有難い御話を頂きまして是非とも協力したいと思い、本寄稿となりました。私自身も、以前に本領域内で企画開催された「独立PIに向けて」のパネル型ディスカッションイベント(2018年12月)に参加させて頂いた一聴衆者として、齊藤達哉先生をはじめ直近の御経験者らのラボ新設にまつわる生の声を聴けたことが大変参考となり、今回のプロモーションにも生かされた経緯があります。そこで本稿では、私の経験に基づいた感想等も含めて紹介させていただきますので、特に今後プロモーションを検討されている若手の先生方に何らかのお役に立てれば幸いです。

大学院～ポスドク時代

まず初めに、私の経歴を簡単に紹介したいと思えます。私の出発点(1996年～)は北海道大学(大学院理学研究科・生物科学)にまで遡ります。学生時代の私は、今のような細胞生物学に関する一般的な知識は全く無く、物性としてタンパク質のフォールディングに関する熱力学的研究(生物物理学)を行っておりました。大学院の修了後は、海外で何年か研鑽を積みたいたと漠然と考えるようになり(その先まではあまり深く考えずに)、アメリカを留学先として選びました(一回目のプロモーション)。今にして思えば非常に安直な思い付きだったのですが、アメリカは当時も今も非常にライフサイエンスをはじめとして多くの研究分野でそのレベルが高く、私のような外国人や研究分野が多少違う研究者等も寛大に受け入れる印象をもっておりました。また、当時は野茂投手(ドジャース)が大リーグで華々しい活躍を魅せていたことも大いに私の気持ちを昂らせてくれました。実際に、2001年4月から立ち上げ当初のDavid Chan研究室(カリフォルニア工科大学)に4年間留学し、前半はHIV-1の膜融合に関する研究、後半からは現在にまで続くことに

なるミトコンドリアに関する研究に従事させていただきました。Chanラボは、私が想像していた以上にバイオロジー色(発生生物学)が強く、特に培養細胞等の取り扱い経験すら無い私にとって最初の一年は、ポスドクとは程遠い修行僧のような日々でした。しかしながら、時間と共に何とかこの辛い状況を乗り越えることが出来たことはその後の大きな自信にも繋がりました。Chanラボでの生活も3年目を過ぎたことから少しずつ研究成果も出始め、4年目後半からは新境地を開拓するための二回目のプロモーションに臨みました。

九州大学(准教授)時代

二回目のプロモーションでは、可能な限りターゲットを日本国内に絞り、さらに欲を出して常勤職を求めていることもあり、書類選考で落ちることの繰り返しでした。しかしながら、幸運にも九州大学理学部生物学科・川畑俊一郎先生から准教授(当時の助教授)として御声をかけて頂き、2005年4月から念願のアガデミック・ポジションに就くことが出来ました。川畑先生は、カプトガニを中心とした無脊椎動物の生体防御(自然免疫)に関する御研究をされていた関係上、着任後の私にはこれとは別の独自の研究テーマを持ち研究室運営に協力することを望まれており、この御意向がその後の私の方向性に大きな助けとなりました。つまり、川畑研では半独立したポジションを与えられ、学生の研究指導や実験補助員の雇用、さらには個人で獲得した研究費等の運営も任されていたこととなります(研究面においてはPI)。御陰様で、ポスドク時代から慣れ親しんでいた哺乳動物ミトコンドリアに関する研究を継続でき、さらに川畑研のメインテーマである自然免疫とミトコンドリアを融合させた現在のテーマ(ミトコンドリアと抗ウイルス自然免疫)も九州大学で立ち上げることに成功しました。実は、この新たなテーマの着想は以前から温めていたような美談ではなく、川畑研の大学院生が雑誌会で紹介した一つの論文がヒントになり、思い付きでスタートした経緯があります。九州大学では、本当に優秀な多くの大学院生に助けられました。指導した学生の数自体はそれほど多くはなかったのですが、数年に一人は論文の筆頭著者になる人材に巡り合えたことは幸運でした。このように、川

畑研では非常に充実した日々を10年以上過ごすことが出来たのですが、一方で気掛かりだった事は、私（ミトコンドリア・グループ）らが存在することによる研究室としてのディフェクトです。もし、無脊椎動物(例えばカブトガニ)の生体防御を専門とする常勤スタッフが私の代わりに参加できればラボのメインテーマがなお一層推進するのではないかと。また、私自身にとっても完全なPIとして研究室を主宰できれば誰にも気兼ねなく研究を行えるのではないかと。このような葛藤が生じるようになり、周囲の諸先輩方からも独立を促すような後押しが伴い、三回目のプロモーションを次第に意識するようになりました。

新天地を求め、福岡大学に

冒頭でも紹介したように、14年間務めた九州大学から2019年に福岡大学に御縁がありまして研究拠点を移しました。研究内容は、これまでと全く同じですが、本職は化学科に所属するという点で、チャレンジングな出来事でした。前置きが非常に長くなりましたが、ここからはPIとしての責任、苦労、また気づいた点等をいくつか紹介していきたいと思えます。

一点目は、移動に伴う物理的な負担です。この中には、研究室のメンバーを含めた人たちの移動や、実験系の研究室である場合には機器、及び実験用試料(資料)等が含まれます。今回の場合は幸いにも福岡市内での引越しであったために、私の家族や研究室メンバーの住居の心配はなかったのですが、一般的にはこの点が大きな負担だと感じました。九州大学で指導していた大学院生は有難いことにこの研究室移転に賛同いただき、福岡大学の方で再び指導委託という形で受け入れております。移動に関して私が最も気を使った点は、生物試料(組換え生物等)の移送でした。福岡大学への着任後に真っ先に行ったことは、遺伝子組換え実験安全委員会への実験計画の承認手続きで、全ての実験用試料の移送には約半年近くかかりました。

二点目は、上記とも密接に関係するのですが、予算の確保です。今回のポジションは、ラボの新設に近かったために、大学から与えられたスペース(教授室も含めて全4部屋)は基本的に空の状態での明け渡しでした。そのために、実験台、試薬、学生の学習用机、通信用機器(PC等)、事務補助員の給与、さらには九州大学からの物品搬入費等の様々な経費が移動の前後で必要になりました。幸いにも、福岡大学では新任教授の研究室セットアップにかかる一部経費の補助制度がありましたので、その予算で遺伝子組換え実験室(P2レベル)を設置するために活用させて頂きました。また、本新学術領域(公募研究)の科研費も継続年であったことも円滑な研究室セッ

トアップの大きな助けとなりました。

三点目は、直接的な研究室の運営ではなく私個人の問題ですが、着任直後の4月から早速担当する複数の講義がスタートするために、その資料準備が大変だったことです。特に、退職された前教授の担当分をそのまま引き継ぐ形でしたので、毎週のように専門外の講義準備に時間を費やしました。もちろんその準備だけであれば時間的には問題ないのですが、当然、准教授時代よりも多くの会議への出席や研究指導もありましたので、特に新たな大学の全体像を把握できていない前期は大変だったように振り返ります。

最後に、今回の移動に伴う精神的な助けに関する部分です。プロモーションの選考過程で最終的な内諾を頂いた後(着任予定の数か月前)、受け入れ側となる大学の教授陣、特に世話人となって頂く先生の御協力(好意なのですが)は本当に大きな助けとなりました。私の場合は、化学科内で同じ生命系の先生が着任前から親身になって、引っ越しや研究室スペース、さらには4月から配属予定の学生の仮受け入れ等の本当に迷惑な相談を快く引き受けて頂きました。実際に、着任前には何度か福岡大学を偵察に訪れ、その度に研究室セットアップの具体的なシミュレーションが出来たことは精神的にも助けられました。このような事前の情報収集が出来るだけでもその後の移転に大きく左右します。実際には着任後も、研究室のセットアップが完了していない4~5月頃は、その先生に一時的に実験機器の使用や試薬の便宜も図って頂きましたことは今でも感謝しています。繰り返しになりますが、家族や研究室メンバーを含め、前職の九州大学、及び福岡大学で様々な形で惜しみなく御協力頂いた多くの方々への御力添えの賜物であったと実感しております。

以上、本稿では私の体験に基づいた感想を中心にまとめさせて頂きました。特に、本領域内の若手の先生方で今後のプロモーションに役立てて頂ければ幸いです。



写真:2019年の研究室メンバー 福岡大学の4年生3名、九州大学・院生(左から2番目)1名、及び事務補佐員(奥・中央)。残り1名の九州大学・院生は就活中のため欠席。
ホームページ: <http://www.sci.fukuoka-u.ac.jp/lab/chem/koshiba/>

神の山に、ラボ誕生す

潮田 亮

京都産業大学 生命科学部

今回、徳島大学の片桐先生より、私の独立に際して、ニュースレターにて研究室紹介をさせて頂けるとのこと、大変、感謝しております。

まず、私の所属する京都産業大学は、京都市の北、上賀茂神社のご神体「神山(こうやま)」にあります。日本の大学で、キャンパスがご神体というケースは非常に珍しいのではないのでしょうか。



写真1 上賀茂神社「加茂曲水宴」

上賀茂神社では、平安時代の装いで当代一流歌人によって和歌が詠まれる風雅な行事も行われます。写真は、その行事を撮った一枚ですが、写真中央、おわかりいただけるだろうか。

上賀茂神社は、京都最古の歴史を有する一社であり、京都三大祭の葵祭が有名です。

上賀茂神社の正式名称は「賀茂別雷神社(かもわけいかづちじんじゃ)」といい、賀茂建角身命(かもたけつぬみのみこと)と賀茂玉依比売命(かもたまよりひめのみこと)の御子神であり御祭神の賀茂別雷大神(かもわけいかづちのおおかみ)が神山への落雷と共にご降臨されたことに由来するそうです。これは天孫降臨の頃のお話だそうで、潮田研究室(うしおだのけんきゅうしつ)が神山に誕生したのはそれからおよそ120万年後になります(諸説あり)。日々、落雷に注意しながら、通勤しております。

私は2010年より京都大学から京都産業大学に移り、永田和宏教授(現・京都産業大学タンパク質動態研究所長)のもとで研究を続けてまいりました。私の所属していた学部は、永田先生を学部長



写真2 研究室発足当初の写真
私以外は正式には、まだ永田研所属。永田先生が出張中に写真を撮り、永田研感が極力出ないように工夫した。

として新たに創設され、2019年度より「生命科学部」として再び改組されました。私は、今年度より新学部の教員として採用されました。

新学部からの採用だし、令和元年だし、何か始めるには心機一転、気持ちいいなと思っていました。しかし、よくよく考えると、新1回生が3回生になるまで(研究室配属は3回生の前期終了のとき)、実に3年半の間、研究室に新しく学生が配属されることがないという基本的なことに、採用後に気づき(←アホ)、研究体制を維持するための最初の危機に直面しました。しかし、旧学部の先生方の寛大なるご配慮により、旧学部の講義を兼任して受け持つことで、今年度から研究室への学生の配属も許可されました。しかし、新学部の新しい講義+これまでやったことのない旧学部の講義という手加減なしの時間割は、私の場合(私の実力では)、とても過酷で大変でした。国際学会に向かう飛行機の中でも、研究発表の準備ではなく、ひたすら授業の準備を泣きながら行うというほどの自転車操業で、おかげさまで熱力学からES細胞未分化能維持のメカニズムまで、幅広い知識を学ぶことが出来、今後の研究活動に必ず活かそうと誓いました(決して、講義担当の割り当てに文句があるわけではありません)。ということで、今年度の前期は、自分の実力のなさ故に、何度も気絶しかけたが、おかげ様で7月の分属では定員を超える希望者が集まってくれ、(たぶん)超絶優秀と評判の学生が研究室に加わってくれ、報われました。



写真3 サバイバル部発足

研究室発足当時の一番忙しいとき、なぜか「厳しいこの世界で生き残れるか、自分の強さを確かめたい」と思い立ち、サバイバル部を発足。水道もトイレも舗装された道もない京都の山奥(京都市)で、有志の学生たちと野宿をしました。深夜、獣の物音で目が覚め、責任ある立場になったら、こういうこと控えなアカんと、1人用テントの中で思いました。

研究に話を移しますと、私の興味は、小胞体におけるタンパク質品質管理から端を発し、タンパク質成熟に適した小胞体内腔の環境がどのように構築されるのか、またストレス環境下ではどのようにその環境が変化し、どのように恒常性を維持するのか、その恒常性維持機構にあります。これまで小胞体内腔の環境は一括りに一様と捉えられてきましたが、オルガネラ・ゾーン研究では、この常識を打ち破り、これまで明るみにされなかった局所的環境(ゾーン)の構築こそが恒常性維持の本質ではないかと考えています。特に、レドックス環境に注目し、その局所的環境を「レドックス・ゾーン」と名付け、レドックス・ゾーン形成メカニズム解明に挑戦しています。

独立に際し、私が重要視したことは「研究体制の維持」です。私立大学で、若手の研究者が独立した場合、研究環境がどうなるのか気になる方が多いかと思えます。おそらく大学にもよるし、状況にもよるし、まったく当てにはなりません。結論から言うと、我々の研究科の研究環境は非常に恵まれていると思えます。



写真4 新学部の1回生のみなさま
新学部の学生。遠藤斗志也先生ご担当のありがたい化学実験を無事に終えられ、その記念に写真を撮ってもらいました。

学部創設以来、タンパク質研究のエキスパートの先生方が多く在籍され、大変刺激的な環境でした。特に、吉田賢右先生(東京工業大学名誉教授)、伊藤維昭先生(京都大学名誉教授)そして由良隆先生(京都大学名誉教授)はレジェンドで、しかも全員、我々と同じフロアで研究。毎日が、領域班会議みたいでした。この流れを汲み、平成28年度より、タンパク質動態研究所が永田和宏所長の下に発足され、色々と話題になった私立大学研究ブランディング事業では“生命活動の根幹をなすタンパク質研究の形成と推進”という内容で提案・採択されました。つまり京都産業大学のイチ押し研究が、「タンパク質」研究なのです。来年度より、所長が永田先生より遠藤斗志也先生へと交代し、私も本格的に参画することになります。

私がこの環境で研究をしていて最も恵まれていると思うのは、研究で活躍できる学生がいることです。現在、研究室には、D3が2人、D2が1人、D1が1人、

修士課程2人、学部生6人の学生が研究をしています。自身の興味をモチベーションに、それぞれ特色のある研究を遂行しており、継続的に大学院にも進学してくれています。まさに研究室の主力として活躍してくれています。生意気な学生が多く、時にはディスカッションで言い合いになることもあります。学会でも、積極的にディスカッションに参加しており、偉い先生相手だとこっちが怖くなることもあり、大変心強いです。このような学生の雰囲気、今後も継続されるよう私も努力しなければならないと思っています。

通常、ラボ立ち上げ風景では、ガラとした研究室に、どうやって理想の研究室を作ろうか?みたいな新PIの希望溢れる記事が多いかと思いますが、写真6を見てください。新鮮さは、何一つありません。しかし、こんなガツガツとスペースを取り合うような活気あふれる研究室を今後も維持出来たらなと思っています。



写真5 前回の若手の会で、優秀賞を頂いた山下くん
学生を受賞は、学生たちの良いモチベーションになっています。ありがとうございます。



写真6 研究室での実験風景
インドの列車を彷彿とさせる、こんな密度で実験していたことに気づき、面白くて撮影しました。通常、安全面・健全な労働環境に十分配慮し、研究しております。

来年度は、今年度の反省を活かしつつ、授業の準備やその他の雑務を効率よくこなし、より多くの成果を京都上賀茂の地より発信出来たらと考えております(新しく作ったTwitterのフォローをお願いします)。

新学術「オルガネラ・ゾーン」によるこれまでのご支援は、研究室立ち上げの大きな原動力となりました。この場を借りて、御礼申し上げます(注:継続的なご支援、まだ必要です)。

第1回新学術領域オルガネラ・ゾーン国際シンポジウム 「Organelle zones: opening a new era of Cell Biology」開催報告

原田 彰宏

大阪大学 医学系研究科 細胞生物学教室

令和元年5月29日大阪大学銀杏会館（大阪府吹田市）において、本新学術領域研究主催の国際シンポジウム「Organelle zones: opening a new era of Cell Biology」が開催された。

講演者として、領域内から田村康（山形大学理学部）、木下タロウ（大阪大学微生物病研究所）、森和俊（京都大学理学研究科）、中野明彦（理化学研究所）（講演順）に加え、海外から佐伯恭範（Nanyang Technological University, Singapore）、Tim Levine（University College London, UK）、Julia von Blume（Yale University, USA）、Franck Perez（Institute Curie, France）という4名の世界的に活躍する一流の研究者を招待して行われた。

構成として「Organelle zones in membrane contact sites」、'Organelle zones in biosynthetic pathways'、'Advanced techniques to visualize organelle zones and protein transport'の3部に分け、各々、応答ゾーン及び連携ゾーン、選別輸送ゾーン、ゾーン解析に必須な最新技術について演者から最新のデータの発表が行われた。

最初のセッション 'Organelle zones in membrane contact sites' では、田村がsplit-GFPを用いたER-mitochondrial encounter structure (ERMES) を構成する分子について、佐伯はextended synaptotagmin family (E-Syt)によるERと細胞膜の間の脂質輸送の機構等について、LevineはFFAT motifを含む分子のバイオインフォマティクス研究について紹介した。2番目のセッション 'Organelle zones in biosynthetic pathways' では、森が超解像顕微鏡によるER内のゾーンの存在について、von BlumeがTGNに局在するCab45の選別輸送における機能について、木下がGPIアンカーの合成と脂質(LacCer)合成の関連について紹介した。3番目のセッション 'Advanced techniques to visualize organelle zones and protein transport' では、中野が独自に開発した最新の4D super-resolution confocal live imaging microscopy (SCLIM)によるERやゴルジ体におけるタンパク輸送の解析について、Perezが、自身が開発し、近年biosynthetic pathwayの解析に欠かせないツールとなったRUSH systemの紹介とそれを用いたGPIアンカー分子Ephrin A1の細

胞内輸送について紹介した。

一般に公開された国際シンポジウムとあって、平日にも関わらず領域内外から、のべ100名以上の

参加者が集まって活発な質疑応答が行われ、細胞生物学領域等の研究者から本分野への強い興味と関心を伺わせるシンポジウムとなった。



最上段写真：左から、田村康、佐伯恭範、Tim Levine

中段写真：左から、森俊和、Julia von Blume、木下タロウ

最下段写真：左から、Franck Perez、中野明彦
(敬称略)

活動報告 2

第2回「オルガネラ・ゾーン」班会議 開催報告

日時：2019年5月27日 13時～28日 13時

場所：大阪大学 銀杏会館

「オルガネラ・ゾーン」の第2回班会議が、大阪大学銀杏会館にて国際シンポジウムとの連日開催にて行われた。班会議では、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、計画班代表者および

2年目を迎える公募班代表者が口頭での成果発表(27題)を行った。さらに、口頭発表者および計画班分担班員がポスター発表(48題)を第1回班会議と同様に行った。全班員の研究成果に関して活発な意見交換が行われた。



活動報告 3

第3回新学術領域「オルガネラ・ゾーン」研究会開催報告

日時：2019年11月26日 9:25～27日 17:30

場所：東京大学 弥生講堂 一条ホール

新学術領域「オルガネラ・ゾーン」の第3回研究会が、東京大学弥生講堂一条ホールにて公開研究会として開催された。今回は、第2回若手の会(2019年11月25日)に続いての開催となり、137名の参加となった。プログラムは、シンポジウム(14題)、ワークショップ(7題)、一般講演(15題)および、ポスター発表27題の構成で、領域内班員の成果発表に加えて、領域外の研究者からも発表が為されて、非常に活発な討論が行われた。本研究会を契機に、研究者間の活発な交流による、さらなる発展を期待させるものであった。

また、当日は総括班会議も開催し、清水重臣領域代表から、中間評価についての報告があり、引き続いて今後の会議、研究会、シンポジウム等の計画を決定した。また、諮問委員である三浦正幸先生、河野憲二先生、藤木幸夫先生から領域の研究進捗についてコメントをいただき、「オルガネラ・ゾーン」の概念が多くの国際的カンファレンス等において認知されてきていることや各班員の研究成果が期待通りにあがっていることに対して高い評価をいただいた。(写真：研究会の様子)



「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」2018年度若手の会

日時：2019年1月24日 13:00～25日 12:00

場所：四国大学交流プラザ（徳島）（口頭・ポスター発表）
（Closed Meeting）

担当：齊藤 達哉（大阪大学）

各班の若手研究者が口頭（12題）およびポスター（39題）発表を行い、研究成果について活発な議論を行った。招待講演として、領域外から水島昇先生（東京大学教授）にオートファジーの新たな生理機能についてご紹介いただき、参加した若手研究者とオルガネラ・ゾーン研究について議論する機会を得た。最優秀発表賞（1名）、優秀発表賞（1名）、優秀ポスター賞（2名）を選出した。（全体写真は、前号に掲載）

◆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）（写真：右から2番目）

◆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）（写真：右から3番目）

◆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（田村計画班）（写真：左から2番目）

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（田村計画班）（写真：左から3番目）



「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」2019年度若手の会

日時：2019年11月25日 13:00～21:00

場所：東京医科歯科大学 歯学部特別講堂（口頭発表）および同ファカルティラウンジ（ポスター発表）（Closed Meeting）

担当：森田 英嗣（弘前大学）

各班の若手研究者（79名参加）が口頭およびポスターによる研究進捗報告を行い、研究成果の議論を行った。招待講演として、領域外から福田光則先生（東北大学大学院生命科学研究所教授）にご参加頂き、参加した若手研究者が細胞内メンブレントラフィック研究について議論する機会を得た。最優秀発表賞（1名）、優秀発表賞（2名）を選出した。

◆最優秀発表賞（第1位）

東京薬科大学・助教

長島 駿（柳公募班）

◆優秀発表賞（第2位）

京都産業大学・大学院生（博士課程）

山下 龍志（潮田公募班）

◆優秀発表賞（第3位）

山形大学大学院・理工学研究科（理学専攻）博士
研究員

田代 晋也（田村計画班）



（長島駿 氏）



（山下龍志 氏）



（田代晋也 氏）

生化学会シンポジウムレポート

矢木 宏和

名古屋市立大学 大学院薬学研究科

吉田 秀郎

兵庫県立大学大学院 生命理学研究科

令和元年9月20日に第92回日本生化学会大会にてゾーン班主催のシンポジウム「ゴルジ体の機能と構造」が開催された。講演者は7名で、前半の4名は構造、後半の3名が機能に関する講演を行った。

旭川医科大学の甲賀大輔博士は、個体の組織をオスミウム浸軟法によって細胞内の可溶性成分と細胞骨格を除去し、膜成分とリボソーム、クロマチンのみを残した状態で連続切片を作成してSEMを用いて細胞小器官を観察する方法について講演した。その電子顕微鏡像は膜構造が浮き出た彫刻のようであり、解像度の高さも相まって模型を見ているような錯覚まで覚える素晴らしさであった。

京都大学ウイルス再生医科学研究所の立川正志博士は、生体膜の物理モデリングとシミュレーションを通して、ゴルジ膜のスタック構造の形成やGOMEDのような多様な膜形成過程を報告した。特に低分子Gタンパク質Sar1などのタンパク質が膜に結合することを契機として、膜の曲率が変動さ、COPII小胞の形成過程を捉えることができている。このように分子シミュレーションを通して、オルガネラ膜の形態ダイナミクスが捉えられることも示していた。

理化学研究所の中野明彦博士は、独自に作成した次世代型超解像ライブイメージング顕微鏡SCLIMを用いた小胞体の積荷蛋白質の輸送についての発表を行った。本技術は、非常に高い時間分解能と解像度を有しているため、GPIアンカー型および非GPIアンカー型の積荷が異なる部位に集積することや、

ERからゴルジ体cis槽への積荷の受け取りを見事に捉えることができる。こうした最先端の超解像ライブイメージングにより、ゾーンの形成過程が数多く明らかにできるものと期待させられた。

イギリス・セントアンドリュース大学医学部のJohn Milton Lucocq博士は、電子顕微鏡を用いた細胞小器官画像の定量解析について講演した。連続切片 (serial section) は確かに理想的であるが、たくさんの細胞について細胞全体を高解像度で解析することは労力やデータ量の問題のために実際には難しい。そこで、連続切片の数枚ごとに解析を行うparallel sectionやrandomなsingle sectionを用いて簡便かつ大規模に電子顕微鏡像を取得し解析を行う方法論 (morphome and morphomics) について述べた。今後はAIを用いた機械学習を導入し、作業を自動化することで更にhigh throughput化することを目指している。

東京医科歯科大学の清水重臣博士は、ゴルジ体ストレスに応答して誘導されるオートファジー機構GOMEDについて講演した。GOMEDは従来知られているオートファジーとは異なり、ATG5に依存しない新規のオートファジー機構であり、酵母から哺乳類まで広く保存されている。その分子機構を解析したところ、キナーゼであるULK1/ATG1の活性化やPI4Pの減少がGOMEDの開始を制御していることを見出した。神経細胞特異的にGOMEDが起らないようにしたマウスでは異常な神経行動が見られたことから、GOMEDは神経細胞の維持に重要な

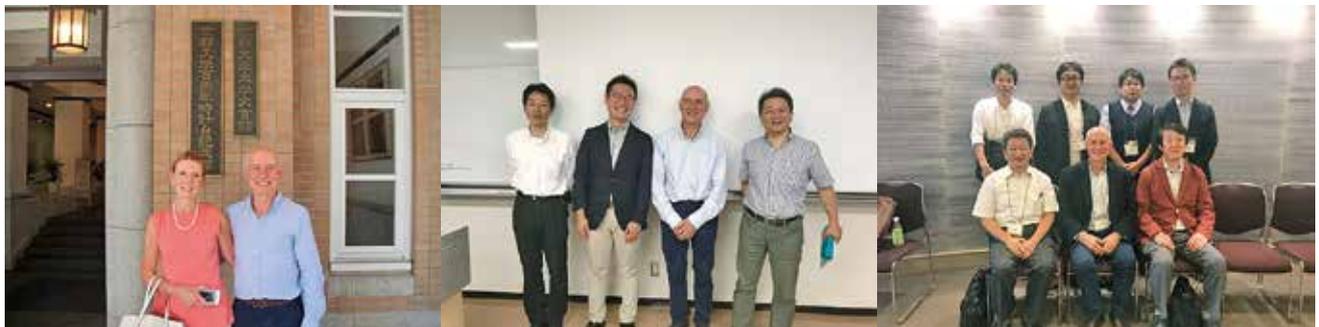
役割を果たしていることがわかった。

名古屋市立大学大学院薬学研究科の矢木宏和博士は、タンパク質特異的な糖鎖修飾を行うための糖鎖修飾ゾーンについての講演を行った。ERGIC-53/MCFD2から構成されるカーゴレセプターが認識するペプチドを同定し、本ペプチドをモデルタンパク質に融合することで、融合タンパク質のシアル酸修飾が亢進することを見いだした。またシアル酸転移酵素やカーゴとなる糖タンパク質のゴルジ体内の局在を調べることで、動物細胞においてタンパク質特異的な糖鎖を修飾するための糖鎖修飾ゾーンの存在を報告した。

兵庫県立大学生命理学研究科の吉田秀郎博士は、ゴルジ体に存在する様々な機能ゾーンの増強機構であるゴルジ体ストレス応答について講演した。プロ

テオグリカン・ゾーンはプロテオグリカンのコアタンパク質の糖鎖修飾を担う機能ゾーンである。細胞が大量にプロテオグリカンを生産すると、ゴルジ体ストレス応答のプロテオグリカン経路が活性化し、プロテオグリカンゾーンの機能（糖鎖修飾能力）が増強される。今回の発表では、プロテオグリカン経路が活性化すると転写因子であるKLF2やKLF4などの発現が上昇し、エンハンサーであるPGSEに結合してプロテオグリカンの糖鎖修飾酵素遺伝子群の転写が誘導されることを報告した。

以上のように、ゴルジ体ゾーンに関する詳細な構造と新たな機能について、聴衆に紹介するとともに、議論を深めることができた有意義なシンポジウムであった。



(左図) 京都大学でのLucocq博士夫妻

(中図) 東京医科歯科大学でのLucocq博士

(右図) 生化学会のシンポジストのメンバーとLucocq博士

新学術領域オルガネラゾーン・『初心者向け顕微鏡講習会』活動報告

加藤 薫

産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門（兼任：人工知能研究センター）

2019年7月5、6日に、産業技術総合研究所つくばセンターで、初心者向けの顕微鏡講習会を開催しました。参加者は、受講者：オルガネラゾーンから10名、産総研：1名、講師：3名（産総研：加藤、山本、ニコン：西村）、でした。

第1日は「光学顕微鏡の使い方」をテーマとしました。講義と実習で1項目とし、30-40分の講義の後、実機を用いて90分程度で実習をし、2時間で1項目を終える形式にしました。第1日は4項目で、1) 明視野とケラー照明、2) 位相差と微分干渉、3) 蛍光顕微鏡、4) 共焦点顕微鏡を学びました。1)～3) の実習では5名の受講者に対して1台の顕微鏡を割り当てて、実機に手を触れる機会を作りました。4) 共焦点顕微鏡は10名で1台を取り囲む形にしました。1)～4) の実習終了後、「顕微鏡観察用のツールの作成法」を、実際の演示も含めて1時間行いました。

第2日目は、「超解像顕微鏡を体験してみる」をテーマとし、講義と実習を別項目としました。講義は、1) 光学顕微鏡の分解能と超解像、2) SIM、3) STED、4) FCSと揺らぎ解析、実習は、1) 共焦点による疑似超解像とSIM、2) STEDでした。

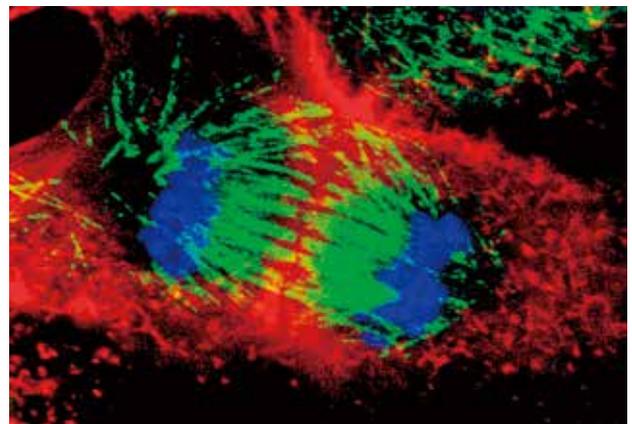
「初心者向け」なので、平易な説明を心がけましたが、講義スライドは、私がバイオイメーキング学会で主宰した、大学教員向けの講習から選び、再編しました。バイオ向けの解説書には書かれていないことも、重要なものは講義に加えました。難しい部分は、実習で、実機を自分自身の目で見て、手を触れて理解して頂くことを想定しました。

講義テキストは、複数のPPTスライドをA4紙1枚に印刷し、バインダーでまとめ、配布しました。基礎実習のテキストは、実験室の顕微鏡ですぐ使えるように、明視野、位相差、微分干渉、蛍光顕微鏡

の調整法の要点を各1枚のA4の紙に纏めました。全メーカーの顕微鏡に対応可能です。

講師陣は、私と、私の同僚で光学（揺らぎ解析（FCS））の専門家である山本条太郎さん、ニコンの西村康博さんの3名でした。また、産総研のテニユアトラック研究員の高木悠友子に受講者として加わって頂き、受講者の視点で、私の足りない部分をサポートして貰いました。実習では、私の不手際で、SIMのソフトウェアトラブルが有り、SIMが撮れなかったことをお詫び申し上げます。疑似超解像とSTEDについては、比較的良い画像が撮れました。なお、今回の講習のベストの画像は、講習終了後に、京大森研の岡田先生のサンプルで私が撮影したSTED顕微鏡画像でした。岡田先生の力量に脱帽です。

最後に、多くの研究室からご参加頂きましたこと深謝致します。有り難うございました。技術支援はいつでも対応可能です。気軽に利用を考えて頂ければ嬉しく存じます。今後とも、よろしく願い申し上げます。



図の説明
疑似超解像観察の実習で撮影した、分裂中のLLC-PK1細胞
赤：アクチン（TMRファロイジン）、緑：微小管（Alexa488）、青：細胞核（Dapi）

「ASCB | EMBO 2018 Meetingに参加して」

松久 幸司

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 ストレス分子動態学

私はA01-3今泉班に所属しております松久と申します。この度本新学術領域研究の国際活動支援に採択して頂き、2018年12月8日から12日の5日間、米国サンディエゴのSan Diego Convention Centerにて開催されましたASCB | EMBO 2018 Meetingに参加いたしました。本学会は昨年度と同様に米国細胞生物学会（ASCB）と欧州分子生物学機構（EMBO）の2団体により共催された極めて大規模な国際会議であり、全日程を通して行われる多様な講演と2500以上のポスター演題に世界各国から多くの研究者が参加しておりました。今回の学会では私は小胞体膜貫通型転写因子OASISの核ブレブへの集積およびその機構についてポスター発表を行いました。国際学会での発表は初めてではないものの未だ経験も少なく緊張しましたが、自分の研究について様々な国の研究者に興味を持って頂くことができ、非常に有意義であったと感じております。

本学会での講演を見て感じたこととしましては、やはり「説得力のある画像データ」というのは研究発表において絶大な威力を発揮するという事です。特に高時間分解能で解析されたオルガネラや分子の細胞内でのリアルタイムな動きを示す動画には引き込まれるものがありました。また空間的な分解能という点でも超解像顕微鏡で解析した結果が非常に多く、我々のグループでも経験していますが従来の共焦点顕微鏡では見えない世界が細胞の中にはまだまだ存在していると感じました。本新学術領域で

も理研の中野明彦先生が開発されたSCLIMをはじめとした最先端のイメージング技術を含め様々な解析支援を受けられるとのことですので、是非とも領域内でコラボレーションすることでそれらに負けない成果を挙げていきたいと強く感じる次第です。

また皆様既にご存知かと思われませんが、本学会では本新学術領域の中野明彦先生がマックスプランク生化学研究所のJulia Von Blume博士と共にオーガナイズされ、清水重臣先生、後藤聡先生がシンポジストとしてご発表されましたシンポジウム“Organelle Zones”が最終日である5日目、12月12日に開催されました。詳細な内容に関しましては割愛いたしますが、最終日のセッションにも関わらず非常に多くの聴衆が参加しておりました。このことは本領域が目指す“オルガネラ・ゾーン”という概念が世界的に注目を集めているということの意味しており、自分自身も身の引き締まる思いです。

最後になりますが、このような貴重な機会を与えてくださいました、新学術領域「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」に心から感謝申し上げます。



San Diego Convention Center 外観 学会会場内の案内板

若手研究者国際会議派遣報告

「25th international symposium on glycoconjugates (Glyco25)に参加して」

齋藤 泰輝

名古屋市立大学 大学院薬学研究科

ミラノで開催されましたGlyco25に参加してまいりました。本学会は、2年に一度実施される糖複合体に関する世界最大の学術会議です。今回の開催で第25回目を迎えました。取り扱う学術領域は、主に糖鎖に関連した化学、生物、分析技術開発です。糖鎖は生体において、糖脂質や糖タンパク質として存在しており様々な生命現象において重要な役割を果たします。発表では最先端の糖鎖関連の研究成果が報告され、それぞれの分野で第一線を担う研究者たちが議論を交わします。

糖鎖の構造は制御することができないと一般には考えられていますが、私は口頭発表にて、細胞内にはタンパク質が有する特定のアミノ酸配列を読み解き特定の糖鎖構造を修飾する未知な仕組みが内蔵されているのではないかという新規的なコンセプトを伝えました。この発表を通して、学会に所属する海外の研究者とも知り合うことができました。特に懇親会にて、私の発表内容を覚えてくれていた人とディスカッションができたことには一種の達成感を覚えました。

私が携わる研究では、細胞内における糖転移酵素や基質となるタンパク質の局在に注目しています。本学会においても糖鎖修飾が起こるオルガネラに関連した研究成果が数多く発表されていました。そうした研究発表を拝聴し、今後の研究の遂行に有益と思われる新たな知見が得られました。例えば、糖転移酵素GlcNAc6ST-IIは従来、ゴルジ体に局在すると考えられていましたが、アイソフォームによっては、細胞に発現させると小胞に局在することが見いだされました。実際に、近年いくつかの糖転移酵素はゴルジ体以外やゴルジ体の中の限定された空間に局在することが見いだされています。私自身の研

究でも糖転移酵素がゴルジ体に局在しない事例を見出しつつあります。やはり、糖転移酵素の細胞内分布を画一的にゴルジ体であるとする固定概念にとらわれることなく、研究を進める必要があると考えるに至りました。糖転移酵素の緻密な細胞内の局在には、活性が同様な糖転移酵素の生理学的な使い分けを説明する糸口が隠されているかもしれません。

以上のような基礎研究に私の興味があるわけですが、懇親会では臨床医との出会いもあり臨床側のお話を伺うこともできました。がん治療に使われる薬剤の選択は、あるバックグラウンドを持つ患者には効く、効かないといった医師の経験で行われているそうです。こうした経験は患者の予後にとって重要であるにもかかわらず、臨床医と研究医の仕事が事実上分かれてしまっていることから、医療現場で蓄積されている経験を科学的に裏付ける研究があまり進んでいないことが問題だと伺いました。基礎研究の分野を別の基礎研究の分野と統合する必要性は普段から耳にします。これと同様に、基礎研究と臨床研究もつないでいく必要があると感じました。

いうまでもなく、この学会発表を通して国内外の研究者と交流できたことは、今後の研究の発展に大いに役立つと確信しています。この学会発表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」に感謝申し上げます。



筆者発表風景

「ASCB | EMBO 2019 meetingに参加して」

佐藤 絢

北海道大学大学院 医学研究院 大場雄介研究室

私は2019年12月7日から12日まで、アメリカのワシントンD.C.で開催された2019 Annual Meeting of The American Society for Cell Biology (ASCB | EMBO 2019 meeting) に参加しました。初めての海外渡航ということもあり、非常に刺激的な6日間となりました。

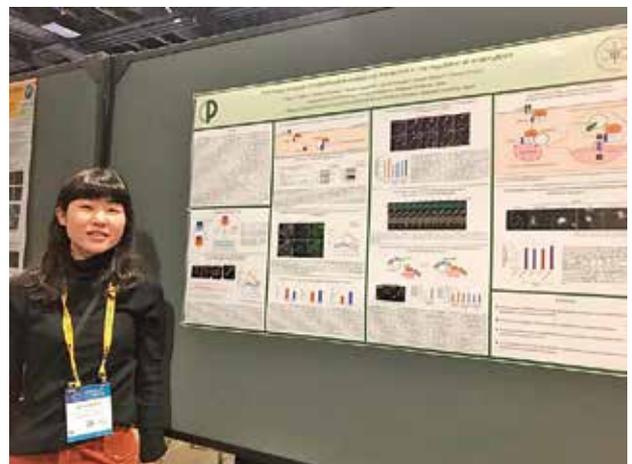
私はポスター発表に採択され、学会2日目に発表しました。英語はリスニングもスピーキングもまだまだ発展途上である私にとって、国際学会でのポスター発表は楽しみより不安の気持ちが圧倒的に強かったです。しかし、ポスター発表が始まるとそのような不安を感じる余裕すらなくなり、とにかく来てくれた人に自分の研究の面白さを伝え、相手の質問や意見を聞いてディスカッションすることに集中していました。瞬く間に発表時間が過ぎ、気づくと2時間以上ポスターの前で熱弁していました。結果は正直なところ、意思疎通しきれず不完全燃焼に終わることも多かったです。今後に繋がる非常に良い経験となりました。また、海外の研究者が想像以上にみなフレンドリーであり、外国人と英語でディスカッションすることへの恐怖心が軽減されたのも大きな収穫でした。

私の研究は、ミトコンドリアとエンドソームが連携ゾーンを形成することによって発揮される細胞生理機能を明らかにするというもので、ポスターセッションでは「endocytosis」に分類されました。ポスターセッションにはオルガネラゾーンのような分類はありませんでしたが、ミニシンポジウムには「organelle interaction」や「organelle spatial organization」という言葉が含まれるセッションがあり、オルガネラゾーン研究はアメリカの細胞生物学界でも注目されている研究分野であるように感じました。発表演題はミトコンドリアと小胞体のコンタクト、あるいはミトコンドリアと小胞体どちら

かが関与するオルガネラコンタクトの研究が多い印象でしたが、今後はさまざまな組み合わせのオルガネラによるゾーン形成とその機能の研究が加速していくのではないかと思います。

ポスターを聞きに来てくれた人の中で、「ミトコンドリアとエンドソームがゾーンを形成しているところで、小胞体がどうなっているのかを一緒に観察してみると面白そう！」と提案してくださった人がいました。確かに、2種類のオルガネラによるゾーン形成だけでなく、3種類のオルガネラが同時に、あるいはバトンタッチしながらゾーンを形成し、それにより果たされる機能もあるかもしれないと思いました。また、細胞骨格に関する研究も多く見られ、オルガネラのダイナミクスを支える細胞骨格とオルガネラゾーン形成の関連も思い浮かびました。しかし、複雑すぎてどのように研究したらいいものかと途方に暮れてしまいました。またじっくり考えて研究を進めていこうと思います。

最後になりましたが、若手研究者に良い刺激となるこのような素晴らしい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」の関係者の皆様に心より御礼申し上げます。



ポスター発表の写真。緊張で顔が引きつる佐藤。

平成31年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞を受賞して

泉 正範

理化学研究所 環境資源科学研究センター

このたび、「葉緑体を分解する細胞内経路の研究」に関して、平成31年度科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞を受賞することができました。本成果が私の力だけで成し得たものでないことは言うまでもないことで、学生の頃から長く指導、アドバイスをくださった東北大学大学院農学研究所の牧野周教授、石田宏幸准教授、そして萩原伸也チームリーダーを始めとする現所属（理化学研究所・環境資源科学研究センター・分子生命制御研究チーム）のメンバー、本研究を支えてくれた共同研究者の方々に、この場を借りて感謝申し上げます。

「葉緑体が細胞内でどう分解されているのか？」は、私が学部4年生として研究を始めたときに抱き、ずっと向き合い続けている問いです。卒業研究のため研究室に配属されたころは、アカデミックな研究の世界に進むことは頭に無かったのですが、研究を進めるうちに、葉緑体というオルガネラが見せるダイナミックな機能変動、固着生活を営む植物が持つ柔軟な環境適応戦略のおもしろさ、そして「うまくいっても思い通りいなくても自分の責任」という自力で研究を進められることの楽しさに魅力を感じ、博士の道に踏み入れました。今に至るまで、日本学術振興会特別研究員PD、東北大学の学際科学フロンティア研究所、そして理化学研究所と異動を経験しましたが、継続して、葉緑体の分解経路という「自分が魅力を感じられる研究」に取り組める環境にいられたことは大変な幸運でした。その環境を支えてくれた方々には本当に感謝しています。

研究としては、進化的に保存された細胞内分解系である「オートファジー」が葉緑体を分解すること、そこには部分分解と全分解の2種の経路があり環境条件や生育段階に応じて使い分けられていること、を示すことができました。この成果により、葉緑体

が分解される経路そのものはある程度明らかに出来た気もしますが、「ではどんな因子がこの分解経路を成立させているのか」「部分分解と全分解の発動はどう使い分けられているのか」と、疑問は尽きません。本新学術領域研究「オルガネラ・ゾーン」に加わらせていただいたことで、これらを解明するための研究を大きく進展させることができている。また、最先端のオルガネラ研究の手法を知ることができ、それを葉緑体研究に取り入れることにも成功しており、本領域において私が得たものは極めて大きいと感じています。まだまだ若手の未熟な植物科学者である私を、公募班として受入れ、歓迎してくれた当該領域の先生方に、この場を借りて御礼申し上げます、本当にありがとうございます。

最近では、植物関連の学会やシンポジウムでも「オルガネラ・ゾーンの話をして欲しい」という依頼を受ける機会が増えています。本新学術のコンセプトが、多くの科学者に受け入れられるものであり、新たな研究アイデアを想起させるものであることを強く感じており、当該領域の更なる発展は間違いのないものと感じています。私自身、そこにより一層貢献できるようオルガネラ研究を推進していきます。



開催研究会・学会の報告

SFB1190 Minisymposium “ORGANELLE ZONES MEET COMPARTMENTAL GATES AND CONTACT SITES”

日時：2019年5月2日

場所：Max Planck Institute of Experimental Medicine



理研シンポジウム (オルガネラゾーン・サテライトミニシンポジウム)

日時：2019年5月31日 (金) 14:00 ~ 17:15

場所：理研和光キャンパス・レーザー研究棟・大河内記念ホール



第19回日本蛋白質科学年会 第71回日本細胞生物学会年会合同年次大会 ワークショップ

「オルガネラ・ゾーン：細分化されたオルガネラの機能と構造」

日時：2019年6月24日

場所：神戸国際会議場

オーガナイザー：後藤聡 (立教大学)、田村康 (山形大学)

演者：田村康、小柴琢己 (福岡大学)、山本真寿・山口知也 (熊本大学)、佐藤絢・大場雄介 (北海道大学)、今泉和則 (広島大学)、河崎麻実・中津史 (新潟大)、後藤聡

日本植物学会第83回大会 シンポジウム「植物におけるオルガネラゾーン研究」

日時：2019年9月17日

場所：東北大学

オーガナイザー：植村知博 (お茶の水女子大学)

演者：植村知博、下嶋美恵 (東京工業大学)、泉正範 (理化学研究所)

第38回日本糖質学会年会 ワークショップ「複合糖質の合成・輸送・分解を担うオルガネラ・ゾーン」

日時：2019年8月19日

場所：名古屋大学豊田講堂

オーガナイザー：矢木宏和 (名古屋市立大学)、後藤聡 (立教大学)

演者：後藤聡、矢木宏和、黒川量雄 (理化学研究所)、片桐豊雅 (徳島大学)、吉田秀郎 (兵庫県立大学)

第42回日本生化学大会 ワークショップ「病原体と宿主が交差するオルガネラ・ゾーン」

日時：2019年9月18日

場所：福岡国際会議場

オーガナイザー：森田英嗣（弘前大学）、齊藤達哉（大阪大学）

演者：森田英嗣、有井潤（東京大学）、向井康治朗（東北大学）、小柴琢己（九州大学）、齋藤伸一郎（東京大学）、
齊藤達哉

第42回日本生化学大会 シンポジウム「ゴルジ体の機能と構造」

日時：2019年9月20日

場所：福岡国際会議場

オーガナイザー：矢木宏和（名古屋市立大学）、吉田秀郎（兵庫県立大学）

演者：Lucocq John Milton (University of St Andrews)、清水重臣（東京医科歯科大学）、中野明彦（理化学
研究所）、吉田秀郎（兵庫県立大学）、立川正志（理化学研究所）、甲賀大輔（旭川医科大学）、矢木宏和

第42回日本分子生物学会年会 ワークショップ「糖鎖修飾を制御するオルガネラ・ゾーン」

日時：2019年12月5日

場所：福岡国際会議場

オーガナイザー：後藤聡（立教大学）、吉田秀郎（兵庫県立大学）

演者：戸島拓郎（理化学研究所）、矢木宏和（名古屋市立大学）、JIANGUO GU（東北薬科大学）、金川基（神戸大学）、
後藤聡、木下タロウ（大阪大学）、佐々木桂奈江（兵庫県立大学）、吉田秀郎

今後の予定

2020年度 第3回オルガネラ・ゾーン班会議 (Closed meeting)

日時：2020年5月26～27日

場所：御殿場の「時の栖」

2020年度 第4回オルガネラ・ゾーン研究会 (公開)

日時：2020年未定

場所：未定

2020年度 第3回若手の会 (Closed meeting)

日時：2020年未定

場所：未定

編集後記

本領域も3年目を迎え、中間評価を控えていたこともあり、年度当初、少しピリピリした雰囲気も感じつつあったわけですが、計画班の先生方はもとより、2018年度から加入していただきました公募班員の先生方におかれましても、多くの成果や活発な領域の活動、そして領域内での共同研究が進められてきたこともあって、昨年度以上に本領域の発展を感じた年でした。このような背景の中、多くの先生方のご活躍の様子をご紹介したく、私自身、毎回ニュースレターをどのような内容にするかを悩むわけですが、今回のメインピックスとして、オルガネラ・ゾーンに関わる論文、レビューをご発表されました先生方（清水重臣先生、吉田秀郎先生、田村康先生）からの論文のご紹介、および今年度PIにご就任されました福岡大学の小柴琢己先生、京都産業大学の潮田亮先生に「研究室を主宰されるまでの（苦労）お話」を寄稿していただきました。平成31年度文部科学大臣表彰・若手科学者賞を受賞された理化学研究所の泉正範先生にもご寄稿いただきました。さらに、国際シンポジウムを主催していただきました大阪大学の原田彰宏先生にも、シンポジウムの様子をおまとめいただきました。皆様、非常にお忙しいところを、快く執筆いただきましたこと改めてお礼申し上げます。特に本領域では、若手研究者の育成も大きなテーマとなっており、小柴先生、潮田先生のご寄稿は、若い研究者の将来について参考となることかと思っております。

また、本領域の各班員の研究テーマの根底となります「オルガネラ・ゾーンの可視化」について、現在多くの班員の研究を支援していただいています、産総研の加藤薫先生には、顕微鏡の基礎についての講習会を開催していただき、その様子についてをおまとめいただきました。ありがとうございました。

今後も、オルガネラ・ゾーン研究が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)

