

領域略称名：オルガネラゾーン

領域番号：3904

令和元年度科学研究費助成事業
「新学術領域研究（研究領域提案型）」
に係る中間評価報告書

「細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読」

（領域設定期間）

平成29年度～令和3年度

令和元年6月

領域代表者 （東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授・清水 重臣）

目 次

研究領域全体に係る事項

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. 研究領域の目的及び概要 | 6 |
| 2. 研究の進展状況 | 8 |
| 3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況 | 11 |
| 4. 主な研究成果（発明及び特許を含む） | 12 |
| 5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等） | 15 |
| 6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況 | 20 |
| 7. 若手研究者の育成に関する取組状況 | 22 |
| 8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む） | 23 |
| 9. 総括班評価者による評価 | 24 |
| 10. 今後の研究領域の推進方策 | 26 |

研究組織 (総：総括班, 計：総括班以外の計画研究, 公：公募研究)

| 研究項目 | 課題番号 研究課題名 | 研究期間 | 代表者氏名 | 所属機関 部局 職 | 構成員数 |
|-----------|---|-----------------------|--------|-----------------------------------|------|
| X00 総括 | 17H06413 細胞機能を司るオルガネラ・ゾーンの解読 | 2017年度 ～ 2021年度 | 清水 重臣 | 東京医科歯科大学・難治疾患研究所 ・教授 | 17 |
| A01 計画 | 17H06414 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 | 2017年度 ～ 2021年度 | 清水 重臣 | 東京医科歯科大学・難治疾患研究所 ・教授 | 5 |
| A01 計画 | 17H06415 生体防御応答を制御する新規オルガネラ・ゾーンの同定 | 2017年度 ～ 2021年度 | 齊藤 達哉 | 大阪大学・大学院薬学研究科・教授 | 4 |
| A01 計画 | 17H06416 DNA品質管理を担う核-小胞体連携ゾーンの解析 | 2017年度 ～ 2021年度 | 今泉 和則 | 広島大学・医系科学研究科(医) ・教授 | 4 |
| A01 計画 | 17H06417 小胞体膜連携ゾーンを介した脂質輸送 | 2017年度 ～ 2021年度 | 花田 賢太郎 | 国立感染症研究所・細胞化学部 ・部長 | 3 |
| A01 計画 | 17H06418 膜脂質を基軸としたオルガネラ連携ゾーンの解明 | 2017年度 ～ 2021年度 | 新井 洋由 | 東京大学・大学院医学系研究科(医学部) ・客員研究員 | 2 |
| A02 計画 | 17H06419 小胞体品質管理に関わる選別輸送ゾーンの解明 | 2017年度 ～ 2021年度 | 森 和俊 | 京都大学・理学研究科・教授 | 5 |
| A02 計画 | 17H06420 ER exit site での GPI アンカー蛋白質選別輸送ゾーンの解析 | 2017年度 ～ 2021年度 | 中野 明彦 | 国立研究開発法人理化学研究所・光量子工学研究センター・副センター長 | 2 |
| A02 計画 | 17H06421 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 | 2017年度 ～ 2021年度 | 後藤 聡 | 立教大学・理学部・教授 | 3 |
| A02 計画 | 17H06422 上皮細胞の極性輸送に | 2017年度 ～ | 原田 彰宏 | 大阪大学・医学系研究科・教授 | 3 |

| | | | | | |
|----------------|--|-------------------------|--------|------------------------|---|
| | おける細胞小器官内選別輸送ゾーンの有無とその意義 | 2021 年度 | | | |
| 総括・計画研究 計 10 件 | | | | | |
| A01 公募 | 18H04850 エンドゾームとミトコンドリアの連携ゾーンの解析 | 2018 年度 ～ 2019 年度 | 大場 雄介 | 北海道大学・医学研究院・教授 | 1 |
| A01 公募 | 18H04852 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 | 2018 年度 ～ 2019 年度 | 泉 正範 | 東北大学・学際科学フロンティア研究所・助教 | 1 |
| A01 公募 | 18H04853 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 | 2018 年度 ～ 2019 年度 | 鈴木 邦律 | 東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授 | 1 |
| A01 公募 | 18H04854 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 | 2018 年度 ～ 2019 年度 | 宮本 崇史 | 筑波大学・医学医療系・助教 | 1 |
| A01 公募 | 18H04856 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 | 2018 年度 ～ 2019 年度 | 齋藤 伸一郎 | 東京大学・医科学研究所・准教授 | 1 |
| A01 公募 | 18H04858 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 | 2018 年度 ～ 2019 年度 | 神吉 智丈 | 新潟大学・医歯学系・教授 | 1 |
| A01 公募 | 18H04859 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 | 2018 年度 ～ 2019 年度 | 中津 史 | 新潟大学・医歯学系・准教授 | 1 |
| A01 公募 | 18H04860 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 | 2018 年度 ～ 2019 年度 | 山中 宏二 | 名古屋大学・環境医学研究所・教授 | 1 |
| A01 公募 | 18H04861 小胞体-ミトコンドリア連携ゾーンにおける II 型 | 2018 年度 ～ 2019 年度 | 菊池 章 | 大阪大学・医学系研究科・教授 | 1 |

| | | | | | |
|-----------|---|-----------------------|-------|---------------------------|---|
| | 膜蛋白質 CKAP4 の機能解析 | | | | |
| A01 公募 | 18H04863 ミトコンドリアにおける自然免疫応答ゾーンの解析 | 2018年度 ～ 2019年度 | 小柴 琢己 | 福岡大学理学部化学科・教授 | 1 |
| A01 公募 | 18H04865 人工リンカー蛋白質を利用した小胞体-ミトコンドリア繫留分子の同定と機能解析 | 2018年度 ～ 2019年度 | 山本 真寿 | 熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教 | 1 |
| A01 公募 | 18H04869 MITOLによるMAM形成の制御機構と生理機能 | 2018年度 ～ 2019年度 | 柳 茂 | 東京薬科大学・生命科学部・教授 | 1 |
| A01 公募 | 18H04870 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 | 2018年度 ～ 2019年度 | 安原 徳子 | 日本大学・文理学部・准教授 | 1 |
| A01 公募 | 18H04871 レドックスゾーンで切り拓く小胞体恒常性維持機構 | 2018年度 ～ 2019年度 | 潮田 亮 | 京都産業大学・生命科学部・准教授 | 1 |
| A02 公募 | 18H04851 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 | 2018年度 ～ 2019年度 | 鈴木 利治 | 北海道大学・薬学研究院・教授 | 1 |
| A02 公募 | 18H04857 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 | 2018年度 ～ 2019年度 | 植村 知博 | お茶の水女子大学・理系女性教育開発共同機構・准教授 | 1 |
| A02 公募 | 18H04868 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 | 2018年度 ～ 2019年度 | 顧 建国 | 東北医科薬科大学・薬学部・教授 | 1 |
| A02 公募 | 18H04873 S-アシル化修飾ゾーンとシナプス機能 | 2018年度 ～ 2019年度 | 深田 正紀 | 生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授 | 1 |
| A02 公募 | 18H04874 オルガネラゾーン形成と成熟の数理モデリング | 2018年度 ～ 2019年度 | 立川 正志 | 京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・准教授 | 1 |

公募研究 計 19 件

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募研究領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

1) 研究の学術的背景

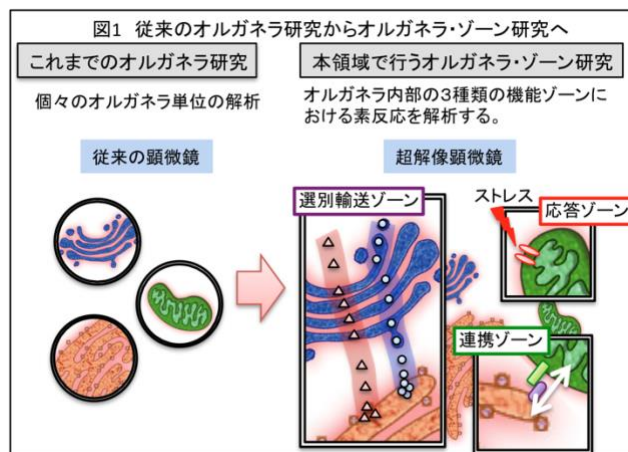
ミトコンドリアや小胞体などの細胞小器官（オルガネラ）は、各々が高度に専門化した役割を分担している。多様な生命現象を理解するためには、このようなオルガネラの機能や動態を正しく解析することが必要不可欠であり、このためには高度な細胞観察技術が求められる。実際に、顕微鏡の空間分解能や時間分解能の進歩に伴って、オルガネラの機能や反応が徐々に明らかにされてきた。

さらに、最近になって、STEDやPALMなどに代表される超解像顕微鏡の開発や高速度撮影技術の急速な進歩などにより、細胞の観察技術は飛躍的に発展しつつある。そして、オルガネラを精密に観察できるようになった結果、**①1つのオルガネラの中に、異なる役割を担う領域が存在しうること**、**②オルガネラ機能の多くは、これらの領域における素反応の集積として発揮されること**、が明らかにされつつある。このように、従来とは異なるアプローチで、オルガネラ研究を一段深いレベルで行うことが可能となっている（図1）。

このような背景を受けて、本領域では、オルガネラの限局された機能領域を「ゾーン」と命名し、従来のオルガネラ研究から、オルガネラ・ゾーン研究へと転換する。即ち、各オルガネラ・ゾーンでの素反応を解析することによって、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く。

具体的には、**①**様々なオルガネラストレスに対する応答の実態を、その反応の場（**応答ゾーン**）における素反応解析により明らかにする。また、

②オルガネラには他のオルガネラと相互作用する機能が有ることが明らかにされつつある。そこで、この相互作用の実態や役割を、相互作用の場（**連携ゾーン**）を解析することによって明らかにする。さらに、**③**小胞体やゴルジ体はこれまで1つのオルガネラとして解析されてきたが、本領域の班員は *Drosophila* のゴルジ体において、その内部に複数の異なる機能（例えば、糖鎖修飾やリン酸化といった機能）を有する領域が存在し、これらを経由することによって、蛋白質の修飾や輸送が適切に実行されているという革新的な知見を見出しつつ有る。そこで、これらの領域（**選別輸送ゾーン**）の実態や役割、哺乳動物細胞での実態を明らかにすることによって、小胞体やゴルジ体を、複数の選別輸送ゾーンの集合体として理解し、新たに定義し直す。



2) 具体的な到達目標

本領域では、オルガネラ・ゾーンを3つのゾーン（「応答ゾーン」、「連携ゾーン」、「選別輸送ゾーン」）に分類し、**①**超解像顕微鏡などを用いて各ゾーンを精密に観察し、**②**これらのゾーンを構成する分子の同定や形成機構を明らかにする。さらに、**③**各ゾーンを人為的に調節した時のオルガネラ機能、細胞機能、生体機能の変化を解析することで、各ゾーンの生理的役割を明らかにする。また、**④**未知のオルガネラ・ゾーンを同定するためのスクリーニングを行い、網羅的にオルガネラ・ゾーンを明らかにしていく。

具体的には、以下の課題に取り組む。

①「応答ゾーンの解析」：(1)各オルガネラにストレスを加えた時に、主にオルガネラ膜上に出現する応答ゾーンを可視化し、(2)この応答ゾーンが形成される素過程とその分子機構を明らかにする。さらに、(3)このような応答ゾーンが如何にオルガネラ機能を調節し、ひいては細胞や生体の制御に関わっているかを明らかにする。

②「連携ゾーンの解析」：(1)種々のオルガネラ連携ゾーン（ゴルジ体⇄小胞体、小胞体⇄ミトコンドリア、ミトコンドリア⇄ゴルジ体、リソソーム⇄ミトコンドリア、小胞体⇄核など）を構成する蛋白質や脂質の同定、(2)これらのオルガネラ連携ゾーンが、いつ、如何なる時に生じる（増減する）か、(3)連携ゾーンが形成される分子メカニズムの解明（特異的膜脂質組成を持つゾーンの形成機構や特定の蛋白質の集合／解離など）、(4)これらのオルガネラ連携の役割（連携を破綻させた時に生じるオルガネラや細胞の変化）を明らかにする。また、(5)新規のオルガネラ連携ゾーンを同定し、同様の解析を行う。

さらに、「オルガネラ連携」間の相互作用にも留意し、(1)刺激に応答して生じる複数のオルガネラ連携を捕捉した上で、(2)特定のオルガネラ連携を調節した時に、他のオルガネラ連携に与える影響を明らかにする。

③「選別輸送ゾーンの解析」：領域の研究者が *Drosophila* で発見した革新的な知見「各蛋白質は、特定の選別輸送ゾーンで、特定の修飾を受け、細胞内各所に適切に運搬される」をさらに詳細に解析する。即ち、(1)哺乳動物細胞などでの、ゾーンの存在を明らかにする。(2)種々の選別輸送ゾーンの動態を超解像顕微鏡などにより観察する。(3)これらのゾーンの構成分子や機能を同定する。(4)個々の蛋白質が、適切な選別輸送ゾーンを選択するメカニズムを解明する。(5)特定の選別輸送ゾーンを人為的に調節したときのオルガネラ、細胞、個体の変化を明らかにする。さらに、(6)新規の選別輸送ゾーンを同定し、同様の解析を行う。

3) 研究成果と発展性

最も大きな学術的成果は、**オルガネラ・ゾーンという概念の確立**である。オルガネラ解析のスタンダードが、オルガネラそのものの動態解析から、オルガネラ・ゾーンの解析に一段階深まることが期待できる。このような新たな視座を提示することで、独創性の高い学術領域を創成する。

本領域は、細胞の機能ユニットであるオルガネラの役割を、よりミクロの立場から定義し直すものであり、生命現象の根幹に迫るものである。従って、本領域の成果は、生命科学の幅広い分野（基礎生物学から疾患研究に至るまで）に波及し、我が国の学術水準を飛躍的に向上させる。さらに本領域の成果は、創薬研究にも多大な影響を与え、将来的には医学研究への大きな貢献が期待できる。例えば、ミトコンドリア⇄小胞体連携を制御できる化合物は、神経変性疾患などに応用できる可能性が考えられる。以上、「**オルガネラ・ゾーンの生物学**」は、学術的にも社会的にも大きな波及効果が期待できる。

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

本領域では、オルガネラの限局された機能領域を「ゾーン」と命名し、ゾーンの可視化、構成分子や形成メカニズムの同定、ゾーンの生理機能解明などの解析を通して、個々のゾーンの役割を明らかにしている。また、これらの知見に立脚して、オルガネラ・ゾーンという概念の確立を目指している。実際に、多くのゾーンに関して、分子動態把握や生物学的重要性の解明に成功し、「オルガネラ・ゾーン」という概念を確立しつつある。

A01: 応答ゾーン、連携ゾーンの解析

領域開始時点では、(1)オルガネラにストレスが加わると、その反応はオルガネラ局所（応答ゾーン）で起こること、(2)ミトコンドリアと小胞体の間に限局された近接部位（連携ゾーン）があり、オルガネラ間の相互作用を担っていること、が明らかとなっていた。研究期間中に、これらのゾーンの可視化、分子実態の解明、生理機能の解明、さらに未知のオルガネラ・ゾーンの同定に取り組んだ。その結果、以下のように研究が進展した（文尾の番号は「具体的な研究進展」と対応）：**①**複数の「応答ゾーン」、「連携ゾーン」に関して、可視化、構成分子の同定、生理機能の解明に成功した。これらの解析より、**②**刺激によって複数のゾーンが同時進行的に誘導され、お互いにクロストークすること（具体例：**A01-①**）、**③**応答ゾーンは、細胞外から侵入する細菌やウイルスに対する応答の場になる（**A01-②**）ほか、細胞増殖シグナル活性化の場にもなる（**A01-③**）など、思いがけない役割も果たしていること、**④**ミトコンドリア⇄小胞体ゾーン以外に、新たに核膜⇄小胞体ゾーンなど複数のゾーンが存在すること、**⑤**様々なオルガネラの間でダイナミックに連携ゾーンが形成されること（**A01-⑤**）、**⑥**同じオルガネラ間でも、異なる機能を発揮する複数の連携ゾーンが存在すること（**A01-④**）など、多くの新知見を発見した。加えて、**⑦**未知の連携ゾーンの同定法、可視化法の確立にも成功した（**A01-⑦**）。このように、個々のゾーンの解析にとどまらず、応答ゾーン、連携ゾーンに通底する原理を見出しており、研究は順調に進捗している。

A02: 選別輸送ゾーンの解析

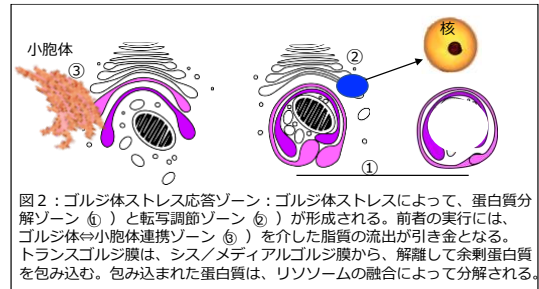
領域開始時点では、Drosophila のゴルジ体に選別輸送ゾーンが存在することが見出されていた。研究期間中に、(1)酵母細胞や哺乳動物細胞などでのゾーンの同定、(2)ゾーンの動態観察、(3)分子実態の解明、(4)個々の蛋白質が、適切な選別輸送ゾーンを選択するメカニズムの解明、(5)ゾーンの生体での役割、(6)新規の選別輸送ゾーンの同定に取り組んだ。その結果、以下のように研究が進展した：**①**酵母細胞や哺乳動物細胞の小胞体（**A02-①**、**A02-③**）やゴルジ体（**A02-④**）においても、複数の選別輸送ゾーンが存在することを証明した。**②**複数のゾーンに関して、高精度の可視化、構成分子の同定に成功した（**A02 全て**）。**③**ゾーン構成分子をゾーン外に移動させると、機能が失われることが判明し（**A02-②**）、ゾーン形成の生物学的重要性も確認することができた。さらに、**④**輸送蛋白質に付与されたシグナル（ペプチド、脂質など）によって、通過するゾーンが決定されること（**A02-①**、**④**）、**⑤**ゾーンは細胞のおかれた環境によって、ダイナミックにエリアを拡大縮小させうること（**A02-②**）、**⑥**複数の選別輸送ゾーンを制御できるマスター分子が存在する可能性がある（**A02-④**）ことなどが見出された。酵母細胞から哺乳動物細胞に至るまで、選別輸送ゾーンが存在することを証明したことは、これまでの小胞体、ゴルジ体、細胞内蛋白質輸送の理解にパラダイムシフトをもたらす発見である。また、積荷蛋白質が適切なゾーンに運ばれる分子機構にも迫りつつあり、研究は飛躍的に進捗した。

「具体的な研究進展」：いずれのゾーンも、ゾーン同定（**A**）、可視化（**B**）、構成分子や形成メカニズムの同定（**C**）、生理機能解明（**D**）、ゾーン間の連携の解明（**E**）を行い、その結果上述した研究の進展を得た。

A01: 「応答ゾーン」、「連携ゾーン」

①ゴルジ体ストレス応答ゾーン（**A01-1 清水班**）：このゾーンは、細胞外分泌を抑制する必要がある時（血糖低下時のインスリン分泌抑制など）に、分泌され損なった蛋白質などがゴルジ体に蓄積して生じ、蛋白質分解ゾーン（余剰蛋白質を分解する）と転写調節ゾーン（糖鎖修飾酵素などを増強する）が形成される（**図2**）。前者は、(1)ゴルジ体⇄小胞体連携ゾーンを介したゴルジ体からの脂質流出によって誘導される

(E)。②このゾーンを顕微鏡観察したところ、トランスゴルジ膜が、シス/メディアルゴルジから解離して余剰蛋白質を包み込み、オートファジー様分解を実行していることを見出した(B)。また、③ゾーン形成に関わる複数の分子群を同定し(C)、④このゾーンが細胞外分泌の制御機構として機能していることを明らかにした(D)。さらに、⑤このゾーン形成を促進、抑制する低分子化合物の同定に成功した。転写調節ゾーンに関しては、①プロテオグリカン合成やムチン合成を増強する機構が存在し、ゴルジ体から核にシグナルが伝達されることを見出した(A, E)。また、②増強される遺伝子群、関連する転写因子 KLF family の同定などに成功した(C)。



②感染症に应答する複数の应答ゾーン(A01-2 齊藤班)、連携ゾーン(A01-5 新井班): オルガネラ应答ゾーンは、外来からの感染に対しても形成されること、しかも病原体ごとに異なるゾーンが形成されることを見出した。(1)細菌感染時には、まずリソソーム損傷应答ゾーンが形成され、その後の自然免疫応答に重要な役割を担う。このゾーンに関しては、負に制御する分子を特定したほか、損傷部位にリクルートされる宿主因子として HEATR3 を同定した(C)。HEATR3 は、オートファジーを活性化して、細菌増殖を抑えることを証明した(D)。(2)フラビウイルス感染時には、複製オルガネラゾーン(ウイルス増殖の場合)が形成される。このゾーンに関しては、小胞体関連分解(ERAD)が重要であることを見出した(C)。また、ERAD 因子によるゾーン形成がウイルス増殖に必要であることを証明した(D)。(3)自然免疫応答の鍵分子である STING はゴルジ体⇄エンドソーム⇄リソソーム連携ゾーンを経由して(A)、活性化/不活化を行なっていることを見出した(D)。また、この反応の異常が自己免疫疾患に関連していることを見出した(D)。

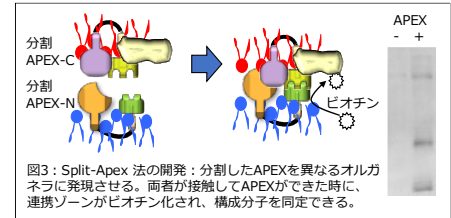
③リサイクリングエンドソーム(RE) 应答ゾーン(A01-5 新井班): YAP は、細胞数を制御する Hippo 経路の鍵分子であるが、RE の局所に存在し、应答ゾーンを形成していることを発見した(A)。また、YAP を介する細胞増殖シグナルが RE 膜の細胞質側に濃縮されたホスファチジルセリンを必要とすることを見出した(C, D)。RE 应答ゾーンという限局された場で細胞増殖を調節しているという知見は、应答ゾーンが予想外の様々な細胞機能調節に関わっている可能性を伺わせるものである。

④ミトコンドリア⇄小胞体連携ゾーン(A01-1 清水班): このゾーンは、脂質の輸送などに関わっていることが知られていたが、その分子実態は明らかでない。そこで、(1)酵母細胞で Split-GFP を用いたゾーンの評価系を構築し、(2)この系を用いた遺伝学スクリーニングによって新規分子を複数同定した(C)。(3)また、当該分子をモニターすることによってゾーン動態を明らかにした(B)。(4)異なる機能を発揮する複数の連携ゾーンが存在すること(脂質輸送ゾーン、Ca²⁺輸送ゾーンなど)、これらがダイナミックに形成されることを見出した(E)。さらに、(4)ヒト細胞において、siRNA スクリーニングにて、Mec-1 などの関連分子の同定にも成功した(C)。

⑤核⇄小胞体連携ゾーン(A01-3 今泉班): DNA 損傷時の核膜の構造を調べている過程で、ラミナ構造の破綻により核膜ブレップが形成されることを見出し、このゾーンの存在を発見した(A)。さらに、(1)このゾーンには小胞体膜タンパク質 OASIS が集積すること(B, C)、その集積メカニズム明らかにした(C)。生理機能としては、細胞老化に関与する可能性を見出した(D)。

⑥小胞体⇄ゴルジ体連携ゾーン、小胞体⇄葉緑体連携ゾーン(A01-4 花田班): 前者は、脂質輸送に関わっており、セラミド運搬蛋白質 CERT のリン酸化が重要な役割を果たしている。本研究で、詳細なメカニズムを原子レベルで解明した(C)。また、ゲノムワイド探索により関連する遺伝子候補群を同定した(C)。後者のゾーンに関しては、(1)リン欠乏のみならず窒素欠乏時の植物の生育にも必須であること(D)、葉緑体光合成膜の維持に機能していること(D)を見出した。

⑦解析法の開発 (A01-1 分担：田村)：連携ゾーンは、細胞の状況に応じて複数のオルガネラの間で形成されることが判明した。そこで、これらのゾーン構成分子を網羅的に同定するための新たな解析法 (Split-APEX2 法) を開発した。APEX2 は過酸化水素存在下で、ビオチンフェノールを一電子酸化し、ビオチンフェノールラジカルとすることで、近傍に存在するタンパク質をビオチン化する。APEX2 を 2 分割して異なるオルガネラの膜蛋白質に融合することにより、細胞内で連携ゾーンが形成された時にも、APEX2 ができゾーン周辺の蛋白質がビオチン化される。この方法により、連携ゾーンを構成する新規分子の同定に成功した (図 3 右図) (C)。



A02: 「選別輸送ゾーン」

①酵母の選別輸送ゾーン (A02-2 中野班)：超解像ライブイメージング顕微鏡 SCLIM を用いて小胞体の積荷蛋白質の選別輸送ゾーンを解析した。具体的には、GPI アンカー型と非 GPI アンカー型の積荷蛋白質の挙動を詳細に解析し、両者が小胞体において明確に異なる集積パターンを示すことを見出した (A, B)。また、積荷の GPI アンカーの脂質構造を変化させることにより異なる選別輸送ゾーンに運ばれることを見出し、積荷側のシグナルが重要であることを示した (C)。積荷蛋白質が適切なゾーンに運ばれる分子機構を示す重要な知見である。さらに、選別異常が増殖損傷につながる可能性も見出している (D)。

②Drosophila の選別輸送ゾーン (A02-3 後藤班)：GPI アンカー型積荷輸送ゾーンに関して、GPI の生合成の場を解析した。その結果、(1)GPI は核膜で最終合成が行われ、核膜および近傍の小胞体で蛋白質に付加されること (A, B)、(2)GPI 合成酵素をゾーン外に移動させると、正しく機能しなくなることを見出した (D)。この知見は、選別輸送ゾーンの生物学的重要性を証明するものである。また、ゾーン形成に必要な分子の同定や当該分子が核内で機能していることを見出した (C)。さらに、リン酸化タンパク輸送ゾーンに関して、ゾーン形成に関わる分子を多数同定した (C) ほか、必要に応じてゾーンの体積が変化すること (D) を見出した。また、グリコサミノグリカン/糖脂質の選別輸送ゾーンに関しては、ゾーンの重要分子として Drosophila *tempura* のオーソログである PTAR1 (ジストログリカンの糖鎖修飾に関与) を同定し (C)、選別輸送ゾーンの障害が筋ジストロフィーなどのヒト疾病にかかわる可能性を見出した (D)。

③哺乳動物細胞の小胞体選別輸送ゾーン (A02-1 森班)：このゾーンの存在はこれまで確認されていなかったが、(1)ストレスセンサー分子である ATF6 のライブイメージング系を構築し (B)、(2)ATF6 が、小胞体シャペロンとは異なるゾーンに局在し、ストレスに応答してゴルジ体へ輸送されること (C)、(3)別のセンサー分子 IRE1 は、小胞体シャペロンや ATF6 と異なる選別輸送ゾーンに存在することを見出した (C)。また、(4)ERAD に関わる分子と小胞体シャペロンの局在パターンが異なること (A, B)、(5)小胞体蛋白質分解の中にも複数の選別ゾーンがあることを見出した (A)。これらは、哺乳動物細胞の小胞体選別輸送ゾーンの存在を証明した重要な知見である。

④哺乳動物細胞のゴルジ体選別輸送ゾーン (A02-4 原田班、A01-1 分担 矢木)：(1)CRISPR/Cas9 法を用いて糖修飾酵素遺伝子に tag をノックインした Caco2 細胞を用いて、各種糖修飾酵素遺伝子のゴルジ体内での局在を解析したところ、NDST1 (糖修飾酵素の 1 種) は、ゴルジ体の一部にしか存在せず、選別輸送ゾーンの存在が確認された (A, B)。同様に、その他複数の糖転移酵素も各々独立したゾーンに局在していた (A, B)。(2)GPI アンカーの側鎖にガラクトースを付加する酵素が、GM1 ガングリオシド合成酵素と同一であること (C)、さらに、GPI 側鎖へのガラクトース付加には、ラクシルセラミドが必要であることを発見した。この結果は、GPI アンカーゾーンとスフィンゴ糖脂質ゾーンが、互いに無関係ではなく、ゴルジ体内の GM1 合成酵素のステップで交差することを示している (E)。(3)糖鎖修飾選別輸送ゾーンに関しては、積荷に付与されたペプチド配列によって、異なる選別ゾーンに運搬されることを発見した (C)。これらの知見は、哺乳動物細胞のゴルジ体選別輸送ゾーンの存在を証明した重要な知見である。

3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

審査結果の所見

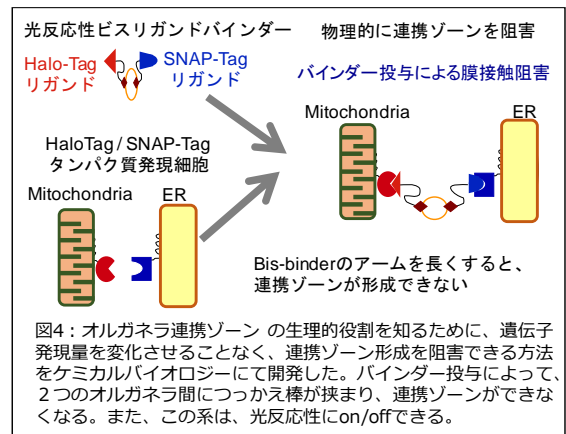
「細胞内オルガネラの異なる役割を担う限局された領域をゾーンと名付け、ストレス応答ゾーン、オルガネラ間の連携ゾーン、及び選別輸送ゾーンの解析に焦点を絞る提案である。（中略）一方、本研究領域の推進にあたっては、機能ゾーンの実体を理解するだけでなく、ゾーンの形成が生物学的に必須であるか、どれくらい重要かを理解することが大切であり、この点について領域内で共有しつつ、研究を進めることが必要である。」

【指摘を受けた事項に対する対応（上記下線部）】

『機能ゾーン形成の生物学的な重要性を理解し、この観点を領域内で共有し研究を進める』点に関しては、班会議等で必ずその重要性を議論しているほか、2019年度の班会議では、『ゾーン形成の生物学的な意味を明らかにする方法』をテーマとした議論の場を設けた。

領域では、生物学的重要性を2段階に分けて解析を進めている。即ち、①ゾーン構成分子を欠損させた時に生じる異常、②遺伝子発現等は変えずにゾーン形成のみを

妨げた時の異常、である。後者の方が、ゾーン形成の意義をより明確にすることができる。計画代表、計画分担、公募38グループのうち、①に該当する研究を行なっているグループは27グループに上る。また、より難易度の高い②に該当する研究を行なっているグループも10グループに上る。このように、多くのグループがゾーン形成の生物学的重要性の解明に取り組んでいる。また、各々の解析手法を領域内で共有しているほか、新たな方法（ケミカルバイオロジーを用いて連携ゾーン形成を物理的に妨げる方法）も開発している（図4参照）。実際に、ゾーンに局在する分子をゾーン外に発現させると当該分子の機能が失われること（A02-3 後藤班）や、ゾーンの破綻と神経変性疾患との関連性（公募 山中班）なども証明しつつある。



留意事項

1、公募研究では、数理生物学研究者や細胞核の研究者など、計画研究に不足する部分を加えることを検討し、公募を行うことが必要である。

2、実績のある研究者が集まるだけに、領域が目的としている細胞機能を司るオルガネラの各ゾーンの役割と連携の解明に向けて、領域代表者が強力なリーダーシップを発揮するための工夫が必要。

【留意事項に対する対応】

1、公募研究に、数理生物学研究者である立川正志先生（理化学研究所）と細胞核の研究者 安原徳子先生（日本大学）に加わっていただくことができた。立川先生には、ゴルジ体ストレス応答ゾーンの数理解析をしていただき、実際のゴルジ体の変化が妥当であること、エスコート分子の関与が疑われることをアドバイスいただき、実験的に検証を行った。細胞核に関しては、今泉班と後藤班も核膜上に生じるゾーンを対象とした研究を行なっているが、専門家である安原先生の加入によって、数々の細胞核実験の手技が領域にもたらされた。

2、「領域代表者が強力なリーダーシップを発揮するための工夫」に関しては、領域内で行われる全ての施策（全ての技術支援、海外派遣など）は領域代表の管理下に行われるような総括班体制となっている。また、主要な国際会議での発表、国内でのシンポジウム企画、レビューやコメントリーの執筆なども、領域代表との協議により決定する体制である。さらに、班会議では各班員と1対1で研究の進捗を聴く時間を設けるなど、リーダーシップに問題はない。

参考意見 なし

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

計画研究 A01: 応答ゾーン、連携ゾーンの解析

1、清水班（研究分担者：吉田、田村、矢木、細谷）：ゴルジ体ストレス応答ゾーンに関して、①余剰蛋白質の分解を担う蛋白質分解ゾーン（清水）と、糖鎖修飾酵素を増強させる転写制御ゾーン（吉田）が形成されること（投稿中）、②蛋白質分解ゾーンは、トランスゴルジ膜の変形という特殊なメカニズムで実行されること（投稿中；清水）、③蛋白質分解ゾーン実行分子として、Dram1 分子（Cell Stress 2018）や Uik1 分子（Nat. Commun. revise）が機能すること（清水）、④プロテオグリカンゾーンが増強される際には、転写エンハンサー配列 PGSE が重要であり（Cell Struct. Funct. 2018）、PGSE に結合する転写因子として KLF family が機能すること（未発表）を見出した（吉田）。また、これらの解析過程で、①種々の糖転移酵素は各々のゴルジ体選別輸送ゾーンに存在すること、②積荷に付与された認識ペプチドによって、運搬される選別輸送ゾーンが異なること（未発表）を見出した（矢木）。ミトコンドリア（Mt）⇄小胞体（ER）連携ゾーンに関しては、①Split-GFP を用いて定量的評価できる実験系を構築し（Sci Rep. 2018；田村）、②このゾーンの制御には、Mt の融合分裂機構が重要であることを見出した（投稿中）。さらに、Split-GFP を誘導発現できる HeLa 細胞を用いて、Mt⇄ER 連携ゾーンに関与する遺伝子をゲノムワイド siRNA スクリーニングによって同定した（田村）。

2、齊藤班（研究分担者：森田）：齊藤らは、ゴルジ体ゾーンに局在して DNA ウイルスに対する防御応答を担う STING の制御因子として、RAB2B および GARIL5 を同定し、その役割を明らかにした（Cell Rep. 2017）。また、細菌感染によって形成される損傷リソソーム応答ゾーンの解析を行い、当該防御応答に対して抑制的に働く因子を同定した（未発表）。森田らは、同じく損傷リソソーム応答ゾーンの解析を行い、当該ゾーンに局在する新たなオートファジーレセプターを同定し、細菌の細胞内増殖における重要性を明らかにした（未発表）。また、ウイルス複製オルガネラの形成に必要な小胞体応答ゾーンの因子として VCP/ERAD 複合体の役割を明らかにした（投稿中）。

3、今泉班（研究分担者：金子）：DNA 損傷後に形成される核⇄小胞体連携ゾーン（核膜ブレップ）では、核膜の裏打ち構造である核ラミナ構造が崩壊しており、ラミンが消失した部位に OASIS が集積することを見出した（未発表）。またこの集積は、持続的な HRD1 依存性の分解を受けている OASIS がその分解機構から回避し安定化することに基づくことも見出した（未発表）。HRD1 による分解を抑制すると OASIS 以外にも iduronate 2-sulfatase も安定化することを明らかにした（Cell Death & Disease 2018）。

4、花田班（研究分担者：下嶋、加藤）：花田らは、小胞体からゴルジ体へセラミドを運ぶ脂質輸蛋白質 CERT のリン酸化による抑制的制御機序を原子レベルで解明した（JBC 2018）。また、セラミドに類似した構造を有する HPA-12 を CERT の阻害剤として開発していたが、今回新たにセラミド類似構造を持たない選択的阻害剤 E16A の開発にも成功した（Comms Chem 2019）。これら新しい知見や材料を用いて、小胞体⇄ゴルジ体連携ゾーンにおいて CERT が働く生物学的重要性を今後明らかにする。下嶋らは、小胞体⇄葉緑体連携ゾーンにおいて、①小胞体から葉緑体への脂質供給に寄与する可溶性のリン脂質分解酵素である PAH が、リン欠乏だけでなく窒素欠乏時の植物の生育にも必須であること、②PAH を介した小胞体⇄葉緑体間の脂質輸送は、窒素欠乏時の葉緑体光合成膜の崩壊を抑制することを明らかにした（Front Plant Sci 2017）。加藤らは、オルガネラ・ゾーン研究へ応用できるように 2 カメラ SIM を用いて 30 nm 以下の精度で分子の共局在を検証する方法を確立した（Genes Cells 2019）。

5、新井班（研究分担者：向井）：新井らは、リサイクリングエンドソームのホスファチジルセリンが作る脂質ゾーンが YAP 経路を制御することを見出した（Nat Commun 2017）。また、①STING を介した自然免疫応答にゴルジ体ゾーンでのパルミトイル化が重要であること（PNAS 2018）、②自己免疫疾患患者にみられる変異 STING が、恒常的に小胞体からゴルジ体へと輸送されており、ゴルジ体ゾーンで下流キナー

ぜ TBK1 をリクルートしていること (BBRC 2018) を見出した。さらに、酸化リン脂質ゾーンから産生される $\omega 3$ エポキシドがマスト細胞の活性化を制御することを見出した (Nat. Med. 2017)。

公募研究 A01: 応答ゾーン、連携ゾーンの解析

自然免疫応答ゾーンに関しては、①TLR3 応答ゾーンが存在し、②このゾーンは、低分子量 G 蛋白質 Rab7a によって調節されていること、③このゾーンが反応するウイルスは単純ヘルペスウイルス 1 型であり、1 型インターフェロン産生を誘導していることを明らかにした (Nat. Immunol. 2018; 齋藤)。さらに、④このゾーンが特異的な自己免疫疾患に関与していることを明らかにしつつある (齋藤)。

Mt、葉緑体応答ゾーンに関しては、①Mt の外膜および膜間スペースの一部に Mt 分解ゾーンが形成されること、またその関連分子の同定に成功した (未発表; 神吉)。②同様のゾーンが葉緑体にも存在すること (Plant Physiology 2018; 泉)、③Mt 外膜の一部に AMPK 活性化ゾーンが形成されること (未発表; 宮本) を見出した。また、④Mt 外膜上に存在する複数のウイルス応答ゾーン分子を捕捉した (投稿中; 小柴)。

Mt⇄ER 連携ゾーンに関しては、4名の研究者が別々のゾーン構成分子に着目して研究を進めた。その結果、このゾーンでは、①Mitol による ER ストレス制御が行われていること (EMBO J. 2019; 柳)、②CKAP4、TMEM などがこのゾーンの機能制御に寄与していること (未発表; 菊池、山本)、③このゾーン形成には sigmaR1 も機能しており、特に運動神経細胞における小胞体からミトコンドリアへのカルシウム流入を制御していること (未発表; 山中) が見出した。

その他の連携ゾーン: 小胞体⇄オートファジー膜連携においては、この連携において、Atg2 が脂質輸送を行う活性を有すること、この脂質輸送に欠損のある変異体では、オートファゴソーム形成が行われないことを見出した (Nat. Struct. Mol. Biol. 2019; 鈴木(邦))。小胞体⇄細胞膜/エンドソーム連携に関しては、複数の ORP ファミリータンパク質が脂質輸送を介して機能していることを見出した (未発表; 中津)。特に小胞体⇄エンドソーム連携では、エンドソームへ供給されるホスファチジルセリンが TGN への逆行輸送を制御することを見いだした (未発表; 中津)。また、ミトコンドリア⇄エンドソーム連携に関しては、イメージングに成功したほか、光遺伝学とノックダウンによってゾーン制御分子を同定した (Cell Struct. Funct. 2019; 太場)。さらに、核輸送因子局在ゾーンが存在すること、この関連分子の同定に成功した (未発表; 安原)。

計画研究 A02: 選別輸送ゾーンの解析

1、森班 (研究分担者: 西頭、片桐、尾野、名黒): 森らは、超解像顕微鏡解析により初めて、小胞体にフォールディングゾーンと蛋白質分解ゾーンが存在することを明らかにした。さらに、蛋白質分解ゾーンとして、Derlin-1、Derlin-2/SEL1L が形成する別々のゾーンの存在を明らかにした (未発表)。西頭らは、ERpQC 必須分子を同定し、ERAD と異なるゾーンが小胞体膜上で形成されることを明らかにした (Sci Rep. 2018)。ミトコンドリア⇄小胞体連携ゾーンに関しては、ミトコンドリアストレスによる PERK のリン酸化部位を同定し抗体を作製した (特許申請中)。片桐らは、ゴルジ体⇄小胞体シャトルゾーンについて IRE1 の O 型糖鎖修飾部位を同定し抗体を作製した (未発表)。これらの修飾部位特異的認識抗体によって、小胞体センサーが新規機能を発揮するゾーンが可視化された。

2、中野班 (研究分担者: 黒川): 黒川と中野は、小胞体からゴルジ体への輸送に温度感受性損傷をもつ出芽酵母変異株 *sec31-1* 株を用い、GPI アンカー型蛋白質が細胞内の一部の ERES の近傍にのみ集積する一方、非 GPI アンカー型蛋白質は小胞体内腔に広く分布することを示した (未発表)。小胞体からゴルジ体への輸送を回復させると、両者は異なる ERES に取り込まれた。GPI アンカー修飾酵素の欠損株では積荷蛋白質の挙動が変化し、選別輸送機構に GPI アンカーが重要な役割を果たしていることを示した (投稿準備中)。

3、後藤班 (研究分担者: 石川、金川): 後藤らは、GPI 合成酵素 PIG-B が核膜に局在すること、その核膜局在が PIG-B の機能に必須であること、すなわちゾーンの必要性を明らかにし、PIG-B 上のゾーン局在に必要な配列を同定した (JCS, 2018)。さらに、PIG-B の核膜局在には、核ラミナの構成分子 Lamin と直接結合することが必要であることを見出した (投稿準備中)。さらに、PIG-B の変異体を詳細に解析したところ、核内構造に異常が生じることを見出し、PIG-B は核内のゾーン形成にも関与している可能性を見

出した（未発表）。さらに、酵素複合体 TAC は核膜およびその近傍の小胞体に局在することを見出し、その核膜局在には解糖系および小胞体と核膜間の輸送に関与する分子が必要であることを明らかにした（未発表）。石川らは、カドヘリンのリン酸化酵素 Fj の自己リン酸化が、ゴルジ体に存在するリン酸修飾ゾーン形成に必要である可能性を見出したほか、リン酸修飾ゾーンの形成に関与すると思われるフォスファターゼを同定した（未発表）。また、ゾーン形成能を有する細胞株で高く発現する遺伝子を多数同定することでゾーン形成候補分子を得た（未発表）。金川らは、筋ジストロフィーの原因になるジストログリカンの糖鎖修飾ゾーンについて解析した。ジストログリカンの糖鎖修飾に関与することが示唆されている PTAR1 について、その欠損細胞を作成し、網羅的に糖鎖解析を行った。その結果、PTAR1 がグリコサミノグリカンや糖脂質の選別輸送に選択的に関わっていることが示唆された。さらに、PTAR1 の下流を検索したところ、Rab タンパクが関与する可能性を見出した（未発表）。一方、ジストログリカンの糖鎖構造修飾に関わる複数の酵素がゾーン内で複合体を形成している可能性を見出した（BBRC, 2018）。

4、原田班（研究分担者：木下、西野）：原田らは、糖修飾酵素遺伝子に tag をノックインした Caco2 細胞を用いて、各種糖修飾酵素遺伝子のゴルジ体内での局在を解析しており、NDST1 の局在がゴルジ体の一部に限局することを超解像顕微鏡および電子顕微鏡によって確認した（未発表）。現在、他の糖修飾酵素の局在との比較やゾーン形成に関与する分子の同定などを行っている。低分子量 GTP 結合蛋白質 Rab11a の結合蛋白質 RELCH を同定し、RELCH は Rab11a, OSBP と複合体を形成してリサイクリングエンドソーム⇄TGN 連携ゾーンを介するコレステロール輸送に関わることを明らかにした（ICB, 2018）。さらに、その生体における機能を解析すると共に、頂上面への輸送に関与する SNAP23 分子の機能を解析した（投稿中）。木下らは、GPI アンカーの側鎖にガラクトースを付加する酵素が、GM1 ガングリオシド合成酵素と同一であること、さらに、GPI 側鎖へのガラクトース付加には、ラクトシルセラミドが必要であることを発見した（未発表）。この結果は、GPI アンカー成熟経路とスフィンゴ糖脂質生合成経路は互いに無関係ではなく、ゴルジ体内の GM1 合成酵素のステップで交差することを示している。また、生合成された GPI を蛋白質に付加する GPI トランスアミダーゼが欠損した細胞では、小胞体関連分解によって GPI 生合成が強く抑制され、GPI の小胞体での蓄積を防いでいることを見出した（未発表）。

公募研究 A02: 選別輸送ゾーンの解析

小胞体選別輸送ゾーン: 小胞体内腔には、レドックスゾーンが存在する。このゾーンの形成メカニズムや、このゾーンにおいて還元酵素 ERdj5 にどのように電子が伝達されるかを明らかにした（投稿準備中; 潮田）。また、ERdj5 への電子伝達に関わる Ero1 の活性制御に関し、リジン残基の重要性を見出した（Front. Mol. Biosci. 2018; 潮田）。立川は、ER exit site の形成過程に関して数理解析を行った（未発表）。

ゴルジ体選別輸送ゾーン: ①インテグリン $\beta 1$ は、複合型 N-型糖鎖の有無によって、運搬先が異なること（FASEB J. 2019; 顧）、②PI4 キナーゼ II α が、インテグリンのゾーニングに影響することを制御すること（IBC 2019; 顧）を見出した。鈴木(利)らは、神経で順行輸送を行うモーターはキネシン-1 の輸送小胞カーゴとして APP 小胞、Alcadein α (Alca α)小胞があり、各々異なったゾーン形成していることを見出した（未発表）。深田らは、シナプスの足場タンパク質 PSD-95 のゾーニングを決定する S-アシル化酵素 ZDHHC2 と脱 S-アシル化酵素 ABHD17 に関して可視化、欠損マウスの作成を行った（未発表）。

TGN 選別輸送ゾーン: 植物固有の GI-TGN が分泌経路で機能することを明らかにした。また、植物 TGN には分泌経路を制御する AP-1 ゾーンと液胞輸送経路を制御する AP-4 ゾーンが存在すること、前者にはクラスリンと VAMP721 が局在することを見出した（Plant Cell Physiol. 2019; 植村）。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

【原著】全て査読あり

A01: 応答ゾーン、連携ゾーンの解析

A01-1 清水重臣、吉田秀郎、田村 康、矢木宏和、細谷孝充（全 21 報中 16 報を記載）

- ▲1, Noguchi S, Honda S, Saitoh T, (他 3 名), *Shimizu S. Beclin 1 regulates recycling endosome and is required for skin development in mice. **Communications Biology** 2, 37, 2019.
- ▲2, Kimura M, (他 3 名), Yoshida H, Yohda M, Sakurai K. Anticancer saponin OSW-1 is a novel class of selective Golgi stress inducer. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 2019, *in press*.
- ▲3, *Harada Y, (他 3 名), Yagi H, (他 3 名), Maruyama I. N-glycome inheritance from cells to extracellular vesicles in B16 melanomas. **FEBS let.** 2019, *in press*
- ▲4, Sasaki K, (他 9 名), *Yoshida H. PGSE Is a Novel Enhancer Regulating the Proteoglycan Pathway of the Mammalian Golgi Stress Response. **Cell Struct. Funct.** 44, 1-19, 2019.
- ▲5, Sakaue H, (他 3 名), Tamura Y, (他 8 名), *Endo T. Porin Associates with Tom22 to Regulate the Mitochondrial Protein Gate Assembly **Mol. Cell** 73, 1044-1055, 2019.
- ▲6, Ueda E, Tamura Y, (他 4 名), *Endo T. Myristoyl group-aided protein import into the mitochondrial intermembrane space. **Sci. Rep** 9, Article number: 1185, 2019.
- ▲7, Kojima R, (他 5 名), *Tamura Y. Maintenance of Cardiolipin and Crista Structure Requires Cooperative Functions of Mitochondrial Dynamics and Phospholipid Transport. **Cell Rep.** 26, 518-528, 2019.
- ▲8, Narentuya, (他 4 名), Yagi H, (他 3 名), *Uchimura K. GlcNAc6ST3 is a keratan sulfate sulfotransferase for the protein-tyrosine phosphatase PTPRZ in the adult brain. **Sci. Rep.** 13, Article No. 4387 2019
- ◎▲9, *Yoshida S, (他 8 名), *Hosoya T. A facile preparation of functional cycloalkynes via an azide-to-cycloalkyne switching approach. **Chem. Commun.** 55, 3556-3559, 2019.
- ◎10, Iwashita H, (他 6 名), Shimizu S, *Ueno Y. Fluorescent small molecules for monitoring autophagic flux. **FEBS let.** 592, 559-567, 2018.
- ▲11, Nagata M, (他 8 名), *Shimizu S. Dram1 regulates DNA damage-induced alternative autophagy. **Cell Stress** 2, 55-65, 2018.
- ▲12, Kakimoto Y, (他 4 名), *Tamura Y. Visualizing multiple inter-organelle contact sites using the organelle-targeted split-GFP system. **Sci. Rep** 8, Article number: 6175, 2018.
- ▲13, Yagi H, (他 5 名), *Kato K. Site-specific N-glycosylation analysis of soluble Fcγ receptor IIIb in human serum. **Sci. Rep.** 8, Article No.2719, 2018.
- ▲14, Yagi H, (他 4 名), *Kato K. Lewis X-Carrying Neoglycolipids Evoke Selective Apoptosis in Neural Stem Cells. **Neurochem. Res.** 43, 212-218, 2018.
- ▲15, Yoshida S, (他 4 名), *Hosoya T. Further enhancement of the clickability of doubly sterically-hindered aryl azides by *para*-amino substitution. **Chem. Commun.** 54, 13499-13502, 2018.
- ◎▲16, Meguro T, (他 5 名), *Hosoya T. Staudinger reaction using 2,6-dichlorophenyl azide derivatives for robust aza-ylide formation applicable to bioconjugation in living cells. **Chem. Commun.** 54, 7904-7907, 2018.

A01-2 齊藤達哉、森田英嗣（全 8 報中 6 報を記載）

- ▲1, Arakawa M, *Morita E. Flavivirus replication organelle biogenesis in endoplasmic reticulum: comparison with other single-stranded positive-sense RNA viruses. **Int. J. Mol. Sci.** 20, 2336, 2019
- 2, DeVorkin L, (他 10 名), Saitoh T, (他 8 名), *Lum JJ. Autophagy Regulation of Metabolism Is Required for CD8+ T Cell Anti-tumor Immunity. **Cell Rep.** 27, 502-513, 2019.
- 3, Taufiq F, (他 11 名), Saitoh T, (他 2 名), *Hisatome I. Uric Acid-Induced Enhancements of Kv1.5 Protein Expression and Channel Activity via the Akt-HSF1-Hsp70 Pathway in HL-1 Atrial Myocytes. **Circ J.** 83, 718-726, 2019
- 4, Yamaguchi J, (他 5 名), Saitoh T, (他 5 名), *Uchiyama Y. Atg9a deficiency causes axon-specific lesions including neuronal circuit dysgenesis. **Autophagy.** 14, 764-777, 2018.
- ▲5, Takahama M, Akira S, *Saitoh T. Autophagy limits activation of the inflammasomes. **Immunol Rev.** 281, 62-73, 2018.

▲6, Takahama M, (他 7 名), *Saitoh T. The RAB2B-GARIL5 Complex Promotes Cytosolic DNA-Induced Innate Immune Responses. **Cell Rep.** 20, 2944-2954, 2017.

A01-3 今泉和則、金子雅幸 (全 6 報)

- ▲1, Maeoka Y, (他 5 名), Asada R, (他 2 名), Imaizumi K, *Kaneko M. NFAT5 up-regulates expression of the kidney-specific ubiquitin ligase gene Rnf183 under hypertonic conditions in inner-medullary collecting duct cells. **J. Biol. Chem.** 294, 101-115, 2019.
- ▲2, *Saito A, Imaizumi K. Unfolded Protein Response-Dependent Communication and Contact among Endoplasmic Reticulum, Mitochondria and Plasma Membrane. **Int. J. Mol. Sci.** 19, 3215, 2018.
- ▲3, Osaki Y, (他 2 名), Kaneko M, Matsuhisa K, Asada R, (他 4 名), *Imaizumi K. Shutdown of ER-associated degradation pathway rescues functions of mutant iduronate 2-sulfatase linked to mucopolysaccharidosis type II. **Cell Death Dis.** 9, 808, 2018.
- 4, Saito A, (他 3 名), Kaneko M, Kanemoto S, Asada R, *Imaizumi K. Neuronal activity-dependent local activation of dendritic unfolded protein response promotes expression of brain-derived neurotrophic factor in cell soma. **J. Neurochem.** 144, 35-49, 2018.
- 5, Ohtake Y, Matsuhisa K, Kaneko M, Kanemoto S, Asada R, Imaizumi K, *Saito A. Axonal Activation of the Unfolded Protein Response Promotes Axonal Regeneration Following Peripheral Nerve Injury. **Neuroscience**, 375, 34-48, 2018.
- ▲6, Wu Y, (他 4 名), Asada R, (他 2 名), Imaizumi K, *Kaneko M. Sec16A, a key protein in COPII vesicle formation, regulates the stability and localization of the novel ubiquitin ligase RNF183. **Plos One**, 13, e0190407, 2018.

A01-4 花田賢太郎、下嶋美恵、加藤薫 (全 12 報中 10 報を記載)

- ▲1, *Yamaji T, (他 6 名), Hanada K. A CRISPR screen using subtilase cytotoxin identifies SLC39A9 as a glycan-regulating factor. **iScience**, 2019, *in press*
- ▲2, *Yamaji T, (他 4 名), Hanada K. A CRISPR screen identifies LAPT4A and TM9SF proteins as glycolipid-regulating factors. **iScience** 11, 409-424, 2019.
- ◎▲3, Nakao N, (他 7 名), *Kobayashi S, *Hanada K. Natural ligand-nonmimetic inhibitors to the lipid transfer protein CERT. **Communications Chemistry** 2, Article No 20, 2019.
- ▲4, Tanaka M, (他 6 名), *Katoh K. Fascin in lamellipodia contributes to cell elasticity by controlling the orientation of filamentous actin. **Genes to Cells** 24, 202-213, 2019.
- ▲5, Sugiki T, (他 6 名), *Hanada K, *Takahashi H. Phosphoinositide binding by the PH domain in ceramide transfer protein (CERT) is inhibited by hyperphosphorylation of an adjacent serine-repeat motif. **J. Biol. Chem.** 293, 11206-11217, 2018.
- ▲6, *Kumagai K, (他 3 名), *Hanada K. Both the N- and C- terminal regions of the Chlamydial inclusion protein D (IncD) are required for interaction with the pleckstrin homology domain of the ceramide transport protein CERT. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 505, 1070-1076, 2018.
- ▲7, *Takata H, Madung M, Katoh K, Fukui K. Cdk1-dependent phosphorylation of KIF4A at S1186 triggers lateral chromosome compaction during early mitosis. **PLoS ONE** 13, e0209614, 2018.
- ▲8, Kijima TS, Staiger JC, Katoh K, (他 2 名), *Uyeda QPT. Arabidopsis vegetative actin isoforms, AtACT2 and AtACT7, generate distinct filament arrays in living plant cells. **Sci. Rep.** 8, 4381, 2018.
- ▲9, Yoshitake Y, (他 7 名), *Ohta H, *Shimajima M. Arabidopsis phosphatidic acid phosphohydrolases are essential for growth under nitrogen-depleted conditions. **Frontiers in Plant Science** 8, 1847, 2017.
- ◎▲10, *Ohzono T, Katoh K, (他 4 名). Uncovering different states of topological defects in schlieren textures of a nematic liquid crystal. **Sci. Rep.** 7, 16814, 2017.

A01-5 新井洋由、向井康治朗 (全 7 報中 6 報を記載)

- 1, Hansen AL, Mukai K, (他 2 名), *Holm CK. STING palmitoylation as a therapeutic target. **Cell Mol. Immunol.** 16, 236-241, 2019
- ▲2, Ogawa E, Mukai K, Saito K, *Arai H, Taguchi T. The binding of TBK1 to STING requires exocytic membrane traffic from the ER. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 503, 138-145, 2018.
- ▲3, Hansen AL, (他 2 名), Mukai K, (他 20 名), Arai H, (他 3 名), *Holm CK. Nitro-fatty acids are formed in response to virus infection and are potent inhibitors of STING palmitoylation and signaling. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 115, E7768-E7775, 2018
- ◎4, Takahashi S, (他 9 名), Arai H, Nagano T, Urano Y. Development of a Series of Practical Fluorescent Chemical Tools To Measure pH Values in Living Samples. **J. Am. Chem. Soc.** 140, 5925-5933, 2018
- ▲5, Shimanaka Y, (他 11 名), *Arai H. Omega-3 fatty acid epoxides are autocrine mediators that control the magnitude of IgE-mediated mast cell activation. **Nat. Med.** 23, 1287-1297, 2017.
- ▲6, Matsudaira T, Mukai K, (他 11 名), *Arai H, Taguchi T. Endosomal phosphatidylserine is critical for the YAP signalling pathway in proliferating cells. **Nat. Commun** 8, 651, 2017.

公募班 (全 24 報中 17 報を記載)

K01-1 大場雄介

- ▲1, Fujioka Y, (他11名), *Ohba Y. Antibody-free digital influenza virus counting based on neuraminidase activity. **Cell Struct. Funct**, 2019 *in press*
- ▲2, Fujioka Y, (他18名), *Ohba Y. A sialylated voltage-dependent Ca₂₊ channel binds hemagglutinin and mediates influenza A virus entry into mammalian cells. **Cell Host. Microbe** 23, 809-818, 2018.
- K01-2 泉 正範
- ▲3, Nakamura S, (他 3 名), *Izumi M (2018) Selective elimination of membrane-damaged chloroplasts via microautophagy, **Plant Physiology** 177, 1007-1026, 2018.
- K01-3 鈴木邦律
- ▲4, Osawa T, (他3名), Suzuki K, (他2名), *Noda N. Atg2 mediates direct lipid transfer between membranes for autophagosome formation. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 26, 281-288, 2019.
- K01-4 宮本崇史
- ▲5, *Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H. ROCK1 as a new player in the regulation of hepatic lipogenesis. **J Diabetes Investig.** 2019. *in press*
- K01-5 齋藤伸一郎
- ◎▲6, *Saitoh SI, (他 5 名). ADP-ribosylation factor-like 8b is require for the development of mouse models of systemic lupus erythematosus. **Inter. Immunol.** 31, 225-237, 2019.
- ◎▲7, Furusho K, (他 5 名), Saitoh SI, (他 3 名), *Miyake K. Cytidine deaminase enables Toll-like receptor 8 activation by cytidine or its analogs. **Inter. Immunol.** 31, 167-173, 2018
- ▲8, Sato R, (他 2 名), Saitoh SI, (他 12 名), *Miyake K. Combating herpesvirus encephalitis by potentiating a TLR3-mTORC2 axis. **Nat. Immunol.** 19, 1071-1082, 2018.
- K01-6 神吉智丈
- ▲9, Furukawa K, *Kanki T. PP2A-like protein phosphatase Ppg1: an emerging negative regulator of mitophagy in yeast **Autophagy** 14, 2171-2172, 2018
- ▲10, Furukawa K, (他 7 名), *Kanki T. The PP2A-like Protein Phosphatase Ppg1 and the Far Complex Cooperatively Counteract CK2-Mediated Phosphorylation of Atg32 to Inhibit Mitophagy., **Cell Rep.** 23, 3579-3590, 2018
- K01-7 山中宏二
- 11, Watanabe S, (他 3 名), *Yamanaka K. Intracerebroventricular administration of Cystatin C ameliorates disease in SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis mice. **J. Neurochem**, 145: 80-89, 2018.
- K01-8 菊池章
- 12, Shinno N, (他 6 名), *Kikuchi A. Activation of the Dickkopf1-CKAP4 pathway is associated with poor prognosis of esophageal cancer and anti-CKAP4 antibody may be a new therapeutic drug. **Oncogene** 37, 3471-3484, 2018.
- K01-9 小柴琢己
- 13, Moriyama M, Igarashi M, Koshiba T, (他2名), *Ichinohe T. Two conserved amino acids within the NSs of SFTS phlebovirus are essential for anti-interferon activity. **J. Virol.** 92, e00706-18, 2018.
- K01-10 山本真寿
- 14, Yamaguchi T, (他2名), Yamamoto M, (他8名), *Takahashi T. ROR1-CAVIN3 interaction required for caveolae-dependent endocytosis and pro-survival signaling in lung adenocarcinoma. **Oncogene**, 2019 *in press*
- K01-11 柳 茂
- ▲15, Takeda K, (他 11 名), *Yanagi S. MITOL prevents ER stress-induced apoptosis by IRE1α ubiquitylation at ER-mitochondria contact sites. **EMBO J.** 2019 *in press*
- 16, Kinoshita-Kawada M, (他 2 名), Yanagi S, (他 7 名), *Wu JY. A crucial role for Arf6 in the response of commissural axons to Slit. **Development** 146, pii: dev172106, 2019.
- K01-12 潮田亮
- 17, Inoue M, (他 5 名), Ushioda R, (他 4 名), *Inaba K. Structural basis of sarco/endoplasmic reticulum Ca₂₊-ATPase 2b regulation via transmembrane helix interplay. **Cell Rep.** 27, 1221-1230 (2019)
- A02-1 森 和俊、片桐豊雅、西頭英起、尾野雅哉、名黒功 (全10報中10報を記載)
- ◎▲1, *Tatenaka Y, (他 4 名), Nishitoh H, Ueno Y. Monitoring lipid droplet dynamics in living cells by using fluorescent probes. **Biochemistry** 58, 499-503, 2019.
- ▲2, Kadowaki H, *Nishitoh H. Endoplasmic reticulum quality control by garbage disposal. **FEBS J.** 286, 232-240, 2019.
- 3, Ishikawa T, (他 2 名), *Mori K. A Collection of Transgenic Medaka Strains for Efficient Site-directed Transgenesis Mediated by phiC31, **G3: Genes, Genomes, Genetics** 8, 2585-2593, 2018.
- ▲4, Kadowaki H, (他 2 名), *Nishitoh H. Molecular mechanism of ER stress-induced pre-emptive quality control involving association of the translocon, Derlin-1, and HRD1. **Sci. Rep.** 8, 7317, 2018.
- ▲5, Ono M, (他 5 名), *Kahn M. Nuclear receptor/Wnt beta-catenin are regulated via differential CBP/p300 coactivator usage. **PLoS ONE** 13:e0200714, 2018.
- 6, Tsuburaya N, (他 16 名), Naguro I, (他 3 名), *Ichijo H. A small-molecule inhibitor of SOD1-Derlin-1 interaction ameliorates pathology in an ALS mouse model. **Nat. Commun.** 9, 2668, 2018.

- 7, Deng B, (他 3 名), Katagiri T, Park JH, *Nakamura Y. Critical role of estrogen receptor alpha O-glycosylation by N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (GALNT6) in its nuclear localization in breast cancer cells. **Neoplasia**.10, 1038-1044, 2018.
- 8, Daizumoto K, (他 4 名), Ono M, (他 2 名), *Katagiri T. A DDX31/mutant-p53/EGFR axis promotes multistep progression of muscle invasive bladder cancer. **Cancer Res**. 78:2233-2247, 2018.
- 9, Ishikawa T, (他 5 名), *Mori K. Unfolded Protein Response Transducer IRE1-mediated Signaling Independent of XBP1 mRNA Splicing is not required for growth and development of medaka fish. **eLife** e26845, 2017.
- 10, Murao N, *Nishitoh H. Role of the unfolded protein response in the development of central nervous system. **J. Biochem**. 162, 155-162, 2017.

A02-2 中野明彦、黒川量雄 (全7報中7報を記載)

- ▲1, *Kurokawa K, (他 5 名), *Nakano A. Visualization of secretory cargo transport within the Golgi apparatus in living yeast cells. **J. Cell Biol**. 218,1602-1618, 2019.
- 2, Maeda M, *Kurokawa K, Katada T, Nakano A, *Saito K. COPII proteins exhibit distinct subdomains within each ER exit site for executing their functions. **Sci. Rep**. 9, 7346, 2019.
- 3, Uemura T, (他 8 名), *Schulze-Lefert P, Nakano A. A Golgi-released subpopulation of the *trans*-Golgi network mediates protein secretion in Arabidopsis. **Plant Physiol**. 179, 519-532, 2019.
- 4, Minamino N, (他 3 名), Nakano A, *Ueda T. RAB GTPases in the basal land plant *Marchantia polymorpha*. **Plant Cell Physiol**. 59, 845-856. 2018.
- 5, *Ito E, (他 4 名), Uemura T, Nakano A, *Ueda T. Integration of two RAB5 groups during endosomal transport in plants. **eLife** 7, e34064, 2018.
- 6, Ishii M, Lupashin VV, *Nakano A. Detailed analysis of the interaction of yeast COG complex. **Cell Struct. Funct**. 43, 119-127, 2018.
- 7, Muro K, (他 5 名), Nakano A, *Ueda T. ANTH domain-containing proteins are required for the pollen tube plasma membrane integrity via recycling ANXUR kinases. **Commun. Biol**. 1, 152, 2018.

A02-3 後藤聡、石川裕之、金川基 (全8報中8報を記載)

- ▲1, Kawaguchi K, (他 3 名), *Goto S. Stability of the transamidase complex catalyzing GPI anchoring of proteins. **Biochem. Biophys. Res. Commun**. 512, 584-590, 2019.
- ▲2, Yamamoto-Hino M, (他 3 名), Kinoshita T, *Goto S. Nuclear envelope localization of PIG-B is essential for GPI-anchor synthesis in Drosophila. **J. Cell Sci**. 131, jcs218024, 2018.
- ▲3, Hirai K, (他 6 名), Ishikawa HO, *Sawamura K. Genetic analyses of Elys mutations in Drosophila show maternal-effect lethality and interactions with Nucleoporin genes. **G3 (Bethesda)** 8, 2421-2431, 2018.
- 4, Orlandi C, (他 7 名), Kanagawa M, Furukawa T, *Martemyanov KA. Transsynaptic binding of orphan receptor GPR179 to dystroglycan-pikachurin complex is essential for the synaptic organization of photoreceptors. **Cell Rep**. 25, 130-145, 2018.
- ◎▲5, Imae R, (他 5 名), Kanagawa M, (他 2 名), *Endo T. CDP-glycerol inhibits the synthesis of the functional O-mannosyl glycan of α -dystroglycan. **J. Biol. Chem**. 293, 12186-12198, 2018.
- 6, Tsuchiya M, *Hara Y, (他 12 名), Kanagawa M, (他 5 名), *Umeda M. Cell surface flip-flop of phosphatidylserine is critical for PIEZO1-mediated myotube formation. **Nat. Commun**. 9, 2049, 2018.
- ▲7, Nishihara R, (他 5 名), Kanagawa M, Endo T, *Toda T. Cell endogenous activities of fukutin and FKRP coexist with the ribitol xylosyltransferase, TMEM5. **Biochem. Biophys. Res. Commun**. 497, 1025-1030, 2018.
- ◎8, Sudo A, *Kanagawa M, (他 6 名), *Toda T. Temporal requirement of dystroglycan glycosylation during brain development and rescue of severe cortical dysplasia via gene delivery in the fetal stage. **Hum. Mol. Genet**. 27, 1174-1185, 2018.

A02-4 原田彰宏、木下タロウ、西野美都子 (全10報中9報を記載)

- 1, Venditti R, (他 7 名), Harada A, (他 3 名). The activity of Sac1 across ER-TGN contact sites requires the four-phosphate-adaptor-protein-1. **J Cell Biol**. 218: 783-797, 2019.
- 2, Wang Y, (他 4 名), *Kinoshita T. Free, unlinked glycosyl-phosphatidylinositols on mammalian cell surfaces revisited. **J. Biol. Chem**. 294, 5038-5049, 2019
- 3, Eguchi T, (他 6 名), Harada A, (他 3 名). LRRK2 and its substrate Rab GTPases are sequentially targeted onto stressed lysosomes and maintain their homeostasis. **Proc Natl Acad Sci USA**. 115:E9115-9124, 2018
- ▲4, *Harada A. A Novel Contact by a Novel Protein Complex Supports Cholesterol Transport to the Endoplasmic Reticulum. **Contact** 1, 2018
- ▲5, Sobajima T, (他 4 名), *Harada A. The Rab11-binding protein RELCH/KIAA1468 controls intracellular cholesterol distribution. **J. Cell Biol**. 217, 1777-1796, 2018
- 6, Nguyen TTM, (他 14 名), Kinoshita T, *Campeau PM. Mutations in PIGS, encoding a GPI transamidase, cause a neurological syndrome ranging from fetal akinesia to epileptic encephalopathy. **Am. J. Hum. Genet**. 103, 602-611, 2018.
- ▲7, Hirata T, (他 10 名), *Kinoshita T. Identification of a Golgi GPI-N-acetylgalactosamine transferase with tandem transmembrane regions in the catalytic domain. **Nat. Commun**. 9, 405, 2018

- 8, Nguyen TTM, (他 30 名), Kinoshita T. *Campeau PM. Mutations in GPAA1, encoding a GPI transamidase complex protein, cause developmental delay, epilepsy, cerebellar atrophy, and osteopenia. **Am. J. Hum. Genet.** 101, 856-865. 2017
- 9, Liu Y-S, (他 8 名), *Kinoshita T, *Fujita M. N-Glycan dependent protein folding and endoplasmic reticulum retention regulate GPI-anchor processing. **J. Cell Biol.** 217, 585-599, 2017

公募班 (全19報中8報を記載)

K02-1 鈴木利治

- 1, Motodate R, (他5名), *Suzuki T. X11 and X11L proteins regulate the level of extrasynaptic glutamate receptors. **J. Neurochem.** 148, 480-498, 2019
- ◎▲2, Tsukamoto M, (他10名), *Suzuki T. The cytoplasmic region of the amyloid beta-protein precursor (APP) is necessary and sufficient for the enhanced fast velocity of APP transport by kinesin-1. **FEBS Lett.** 592, 2716-2724, 2018

K02-2 植村知博

- 3, Shimada TL, (他 4 名), Uemura T, (他 2 名), Nakano A, *Ueda T. Enrichment of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in the extra-invasive hyphal membrane promotes Colletotrichum infection of Arabidopsis thaliana. **Plant Cell Physiol.** 2019 *in press*

K02-3 顧 建国

- ▲4, Zhang G, (他 4 名), *Gu J. N-Acetylglucosaminyltransferase I as a novel regulator of the epithelial-mesenchymal transition. **FASEB J.** 33, 2823-2835, 2019
- ▲5, Isaji T, (他 4 名), *Gu J. A complex between phosphatidylinositol 4 kinase II α and integrin α 3 β 1 is required for N-glycan sialylation in cancer cells. **J. Biol. Chem.** 294, 4425-4436, 2019

K02-4 深田 正紀

- ▲6, Kanadome T, (他 2 名), *Fukata M. Systematic Screening of Depalmitoylating Enzymes and Evaluation of Their Activities by the Acyl-PEGyl Exchange Gel-Shift (APEGS) Assay. **Methods Mol Biol.** 2019, *in press*
- 7, Yamagata A, (他 11 名), *Fukata M, *Fukai S. Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGI1-ADAM22. **Nat. Commun** 1546, 2018.

【総説、著書】(全 13 報中 4 報を記載)

- ▲1, *Shimizu S. Organelle zones in mitochondria **J. Biochem.** 165, 101-107. 2019
- ▲2, *Kurokawa K, Nakano A. The ER exit sites are specialized ER zones for the transport of cargo proteins from the ER to the Golgi apparatus. **J. Biochem.** 165,109-114, 2019.
- 3, *Nakano A, von Blume J. Organelle zones. **Mol. Biol. Cell** 30, 731, 2019.
- ▲4, *Nishitoh H. Paradigm shift from "Compartment" to "Zone" in the understanding of organelles. **J. Biochem.** 165, 97-99, 2019.

【ホームページ、国際シンポジウム (主催/共催)】

- 1, 領域ホームページ (<http://organellezone.org/>)
- 2, SFB1190 Minisymposium "Organelle zones meet compartmental gates and contact sites" Max Planck Inc. 2019.05.02 Gottingen Germany
- 3, Organelle zone International Symposium 2019.05.29 Osaka, Japan

【国際学会発表】

Organizer

Nakano A. Organelle zones: a new concept emerging from cutting-edge live imaging microscopy. **Minisymposium on Organelle Zones. ASCB | EMBO 2018 meeting.** 2018.12.08 San Diego, CA, USA

Keynote/Invited : 38 件

Shimizu S. Molecular mechanisms and physiological roles of Atg5-independent autophagy. **EMBO meeting "Lysosome"** 2018.05.09 Naples, Italy

Mori K. The unfolded protein response: to mammals and beyond. **Endoplasmic reticulum functions in physiology and pathology** 2017.10.03 Paris, France (Keynote)

Mori K. Dynamics of function and regulation of the endoplasmic reticulum. **International Conference on Ageing Biology and Chinese Society of Ageing Biology Annual Meeting** 2018.10.20 Chansha, China (Keynote)

Saito T. Understanding and controlling organelle-mediated innate immune responses. **15th conference of the Asian Society of Mitochondrial Research and Medicine.** 2018.11.07 Busan, Korea

Hanada K. Nonvesicular comings and goings of lipids in the Golgi. **The 2018 FEBS Golgi meeting** 2018.10.15 Sorrento, Italy

Nakano A. Spatiotemporal dissection of trafficking events in and around the Golgi. **The 2018 FEBS Golgi meeting** 2018.10.15 Sorrento, Italy

Kinoshita T. Interactions between GPI-anchor biosynthesis and glycosphingolipid biosynthesis. **Gordon Research Conference on Glycobiology** 2019.03 Lucca, Italy

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本研究領域は1つの総括班、9つの計画班、19の公募班より構成されている。本領域が掲げる目標は、細胞の様々な様態におけるオルガネラ・ゾーン動態を解析し、その生物学的な役割を明らかにすることである。この目的のために、各オルガネラの専門家、細胞反応をオルガネラから捉える研究者に加え、分子イメージング、ケミカルバイオロジー、糖鎖解析のエキスパートなどを融合することにより、研究者間の有機的連携を図り、研究領域全体の目標達成と発展を目指している。

共同研究の推進・領域の発展には、公募班も含めてオルガネラ・ゾーン解析レベルを高精度均一化することが必要であると考えている。このためには、最先端技術を利用できる研究プラットフォームの整備が必要であると考え、総括班内に**技術支援部門**を設置した。この部門では、世界最先端の技術である SCLIM イメージング、超解像イメージング、電子顕微鏡解析、プロテオーム解析、糖鎖解析、脂質解析、siRNA ライブラリースクリーニング、CRISPR による変異細胞群作成支援等を提供している（図5）。

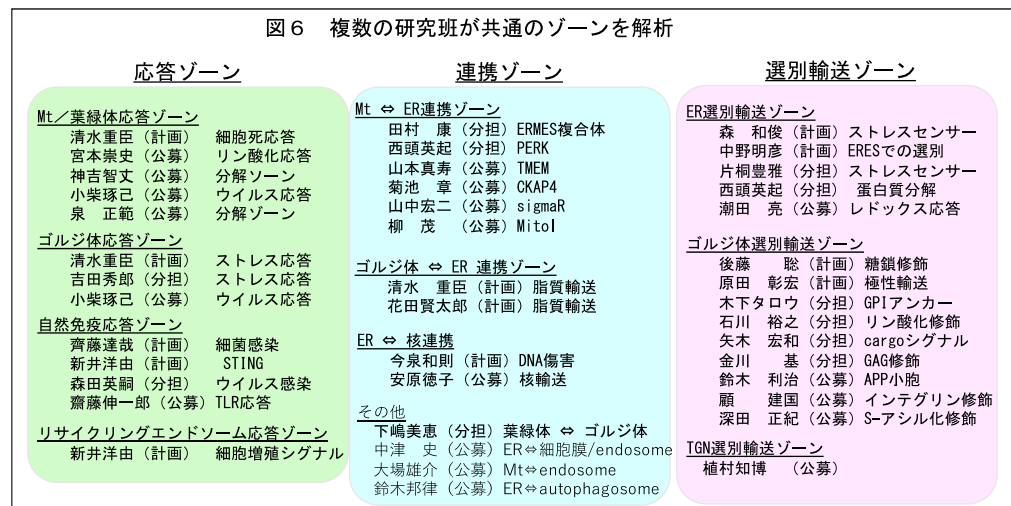
また、領域内連携を進めるためには、お互いの研究の成果や研究手法、研究資材を知る必要がある。このために、総括班内に、領域全体の運営・進捗管理を行う**事務部門**を設置した（図5）。事務部門では、情報共有の場の提供、情報発信、自己点検評価、若手研究者の育成、アウトリーチ活動などを行っている。これらの成果として、研究組織間の関係が進み、計画研究班内で32件、計画班と公募班との間で20件、公募班内で4件の共同研究が行われている。

また、本領域では、複数のオルガネラを対象に様々なゾーン研究を行なっているが、複数の研究者が参画しているゾーンも多く存在する（図6参照）。このような場合は、互いのデータを照会することで有機的な連携を図っている。例えば、ミトコンドリア⇄小胞体連携ゾーンに関しては、各々異なった立場から6名の研究者が解析を行っているが、「自らの解析系で、他の5名の研究者の解析結果は、どのように位置付けられるか」ということを互いにフィードバックして領域内の研究を進展させている。興味深いことに

CKAP4, sigmaR, TMEM などの分子は、全ての班でゾーン構成分子として同定されている。



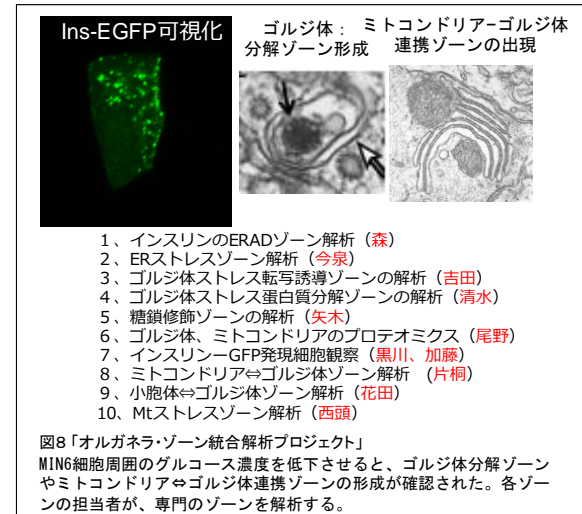
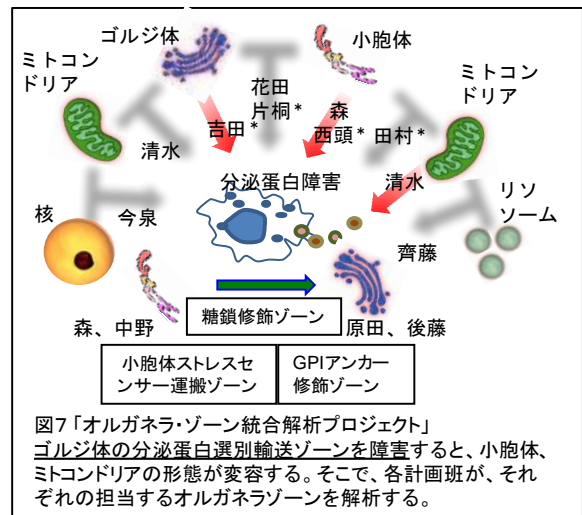
図6 複数の研究班が共通のゾーンを解析



「オルガネラ・ゾーン統合解析プロジェクト」

本プロジェクトでは、多くの計画班が参画する「オルガネラ・ゾーン統合解析プロジェクト」を行なっている(図7)。このプロジェクトでは、各研究班が同じ細胞の、同じ生理的現象を、同時に多角的、多層的に解析することで、同時多発的に変化する各オルガネラ・ゾーンの相互作用を解読する。これは、オルガネラ・ゾーンが、1つの細胞の中で、同時多発的にダイナミックに形成されており、あるゾーンの変調は、他のゾーンに影響を与え、最終的にはこれら素反応の集合として細胞現象が発揮されるものと考えられるためである。

解析の対象として、蛋白質分泌細胞の代表である膵β細胞株(MIN6細胞)を選定した。MIN6細胞周囲のグルコース濃度を低下させると、インスリン分泌が急速に遮断され、ゴルジ体ストレス蛋白質分解ゾーンが活性化する。これまでに、各班の研究により、ゴルジ体⇔ミトコンドリア連携ゾーンとゴルジ体転写誘導ゾーンの活性化を見いだすことができた(図8)。さらに、インスリン顆粒の可視化に成功しており、引き続き各ゾーンの動態変化(選別輸送ゾーンでの輸送効率、小胞体ストレス応答ゾーンの活性化、ゴルジ体⇔ミトコンドリア連携ゾーンでのミトコンドリア機能制御など)の解析を進め、オルガネラ・ゾーンの同時多発性、ゾーン間のクロストークの重要性を明らかにしていく。



7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

本領域を発展させるためには、多くの若手研究者の研究力を強化し、より上位のポストへのプロモーションを促す施策が必要である。このために、①独立研究者を目指す研究者を対象としたオルガネラゾーン研究会、②大学院生やポスドクを対象としたオルガネラゾーン若手の会、③若手研究者の国際交流支援を行なっている。

①オルガネラ・ゾーン研究会

教授クラスを目指す領域内研究者（9名）と領域外の教授クラスの研究者（5名程度）とでシンポジウムを毎年開催している。本会では、十分な時間をかけてプレゼンテーションを行い、密度の濃い議論を行うこととしている。これは、教授クラスの発表と比較することにより、教授クラスを目指す研究者の発表スキルを高めること、また、アピールの場として利用することを目的としている。第1回は、2018年3月8日、9日に東京医科歯科大学で開催し、領域外より4名の教授をお招きした。第2回は、2018年12月18日に東京医科歯科大学で開催し、領域外より4名の教授をお招きした。いずれの会も、中身の濃い議論が行われた。

②オルガネラ・ゾーン若手の会

公募班員が参画した2018年度から毎年1回、泊まり込みで行う若手の会を行うこととしている。本会は、現場で実際に手を動かし研究を推進する若手（助教、ポスドク、大学院生ら）がプレリミナリーなデータを含めて発表し、交流する機会を持つ場として設定している。こうした交流は、研究への刺激や新しい展開の萌芽となるだけでなく、得られた人脈は将来的な無形財産となる。また、会の企画・運営も若手の研究者に委ねている。2018年度は、1月24日、25日に四国大学交流プラザ（徳島）で開催した。特別講師に水島昇教授をお迎えし、60名ほどの参加で活発な議論が行われた。優れた発表を行った若手4名を表彰した。

③国際交流支援

若手研究者の国際交流を深めるために、海外での学会参加に支援を行っている。2017年度は2名、2018年度は3名の若手研究者に海外渡航費用を支援した。いずれも、若手研究者が国際的人脈を形成して将来の糧とすることができた。

④その他

1、若手班員のプロモーションを進めるために、「若手プロモーションに関する意見交換会」を、第2回プロGRESSレポート（2018年12月17日：東京医科歯科大学）の際に行った。学部の教授、附属研究所の教授、国の研究機関のチームリーダーなどが講師となり、プロモーションに関するアドバイスをを行った。
2、総括班予算で、ニコンから顕微鏡を借り、初心者向けの顕微鏡講習会を2019年7月に産総研で開催する。一般的な顕微鏡の使い方や試料作成を講習し、領域全体として若手のレベルアップを目指す。
3、イタリアで開催されたThe 2018 Golgi Meetingにおいて多数の若手研究者がポスター発表し、最先端の国際舞台での経験を得た。特に、中野班の戸島拓郎研究員は最優秀ポスター賞を受賞した。

⑤プロモーションの成果

1、新井班の准教授であった田口友彦博士が、東北大学大学院生命科学研究の教授に昇任した。
2、齊藤班の連携研究者であった王静博士が、上海交通大学医学院上海市免疫学研究所において Principal Investigator として独立した。
3、公募班の小柴琢己博士が、福岡大学理学部化学科の教授に昇任した。
4、公募班の潮田亮博士が、京都産業大学の独立准教授に昇任した。
5、その他、3名の先生が学内昇進した。

8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

本領域の総括班は領域内研究の相乗的な発展を目的として、研究支援活動を行っている。具体的には以下の項目について予算を配分し実施した。

1. SCLIM解析（担当：中野）5件

中野らが開発したハイスペック顕微鏡 SCLIM（Super-resolution Confocal Live Imaging Microscopy）はオルガネラの詳細な構造を解析する上で、極めて有効な顕微鏡である。SCLIM を班員が共同で利用できるように、SCLIM 解析を支援するための人件費を計上している。

SCLIM は、他の超解像技術に比べ、時間分解能が桁違いに高いのが特徴であり、2次元（2D）のライブ観察で 30 frames/sec, 3次元（3D）構築後で 0.5-5 volumes/sec というスペックを実現している。空間分解能も 100 nm 以上を解像できるものである。

計画班のトランスゴルジ膜のストレス応答ゾーン形成やミトコンドリア⇄小胞体間コンタクトサイト動態、NDST1 がゴルジ体内の一部に限局することなどの解析を支援した。また公募班員の研究支援も 2 件行っている。

2. 超解像顕微鏡解析（担当：加藤）6件

SCLIM と同様に、オルガネラの詳細な構造を解析する上で、極めて有効な手法である。複数の超解像顕微鏡を班員が共同で利用できるように、オルガネラ観察に合わせたレンズを総括班経費で購入するなど、研究費を補填している。具体的には、2017 年度に『誘導放出抑制（STED）顕微鏡用対物レンズ』を導入し、厚みのある試料（組織や厚みのある細胞）の STED 観察に対応した。また、『超解像・高速共焦点レーザー顕微鏡システム用 CMOS カメラ』、『倒立顕微鏡用イメージスプリッティング光学系』、『倒立顕微鏡（ニコン TiE）用デュアル DM フィルターキューブ』を導入した。これらの機器を組み合わせて、超解像顕微鏡（SIM）を 2 カメラ対応にアップグレードした。また班員が共同利用できる様に人件費を計上した。

これらの顕微鏡整備により、花田班の CERT、齋藤班（森田）のウイルス粒子、清水班のゴルジ体、小胞体を 50nm 以下の解像度で可視化することに成功した。

3. 遺伝子候補のゲノムワイドスクリーニング（担当：花田）1件

研究費を用いて準備・提供したゲノムワイド変異導入 HeLa 細胞変異株ライブラリーを利用して吉田班（吉田）が「ゴルジ体ストレス応答ゾーン」関連遺伝子のゲノムワイドスクリーニングが行えた。

4. siRNA ライブラリースクリーニング（担当：名黒）7件

オルガネラ・ゾーン関連分子を同定するためには、網羅的 siRNA によるスクリーニングは有効なツールとなる。この技術を領域で共有するために、validation の技術支援等にかかる経費を支出した。

5. 電子顕微鏡解析（担当：西野、原田、清水）11件

オルガネラの形態を、透過型電子顕微鏡や電子顕微鏡トモグラフィーを用いて観察する支援を領域内で行っている。担当者が依頼者の研究室に出向する旅費を負担するなどして、固定から解析までの一連の作業を支援している。

6. プロテオーム解析（担当：尾野）21件

オルガネラ・ゾーン関連分子を同定するための方法として、プロテオミクスは強力なツールであり、この解析にかかる経費を支出している。

7. 糖鎖分析（担当：矢木）4件

質量分析および高速液体クロマトグラフィーを利用した糖鎖の構造解析を支援している。特に、オルガネラのゾーン形成関わる遺伝子を欠損した細胞やゾーン形成を阻害する薬剤を添加した細胞に発現している糖鎖のプロファイリングを支援している。

このように本研究領域では、種々の特殊な解析技術を領域全体で共有することにより、研究費の効果的な使用のみならず共同研究の推進にも役立つ活動を行っている。これらの研究支援活動に関しては、評価者全員から高い評価を受けている。

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

評価者：藤木幸夫（九州大学）

領域の方向性・国際性・国内向け情報発信・若手研究者：

本領域は、各オルガネラの中に存在する機能領域「オルガネラ・ゾーン」の概念をより具体的に捉え、応答ゾーン、連携ゾーン、選別ゾーンに分類し、その分子実態や生物学的な役割を明らかにすることを目的としている。具体的な到達目標を定め、現在公募班も含めて鋭意推進中であり、優れた成果も出てきていることから多くの実質的研究成果と発展性に期待が持てる。国際性と若手育成に関しては、本領域「Organelle zone」の国際的認知度を高めるべく、欧米での学術集会: FEBS The 2018 Golgi Meeting (Italy)と ASCB/EMBO 2018 Meeting (USA)での取り組みは高く評価される。若手研究者育成策として、オルガネラ・ゾーン研究会、若手企画ワークショップ、国際交流支援が推進されており期待したい。海外派遣は、総括班支援としては予算の制限もあり数件しかなされていない。例えば、各班員の海外研究者との国際共同研究等をより推進し、若手派遣・交流を相手研究室への派遣・滞在等を通してより積極的に取り組むなどしない限り、日本の現状と課題は打破できないのではと危惧される。

領域マネジメント体制は、領域代表者を中心とした有機的な連携体制をとっており、運営・進捗管理を行なう事務部門と技術支援部門の設置など、領域を束ねるために必要な体制が組まれている。特に、技術支援においては、世界最高レベルのイメージング技術を領域全体として利用が可能であり、特殊技術部門も速やかな確立と利用体制の推進を願う。「オルガネラ・ゾーン統合解析プロジェクト」も具体的取り組みが始まっており、成果に期待したい。

評価者：河野憲二（奈良先端大）

近年、異種オルガネラ間の相互作用部位が、情報交換・物質交換・膜新生など、生理的に重要な場を提供しているということで、世界的に注目されているが、「オルガネラ・ゾーン」という言葉はそれらを内包し、もっと広い意味でオルガネラの局所的機能部位を明らかにするという目的が込められており、新しい分野を切り開いていくには非常に良いネーミングをしたと思う。また、ゾーンを大きく3つの分野に分け、研究テーマの焦点を絞って研究を進めていること、研究グループ間での共同研究が盛んであること、計画班員各自が持っているハードウェアを積極的に技術支援として他の研究者に開放していること、など新しい研究にチャレンジするための仕掛けを幾つか設けていることは素晴らしいと思う。実際、計画班・公募班の行ってきた研究を何回か聞いてきたが、研究者としてワクワクする話がたくさんあることは高く評価できる。例えば、小胞体—ミトコンドリア相互作用部位が、特異的な脂質合成やカルシウム制御、ストレス応答に重要なことなども、分子レベルでの発展があり楽しい分野の1つである。新しいゾーンの提示とその生理的役割を明らかにすることがこの班の最終目標の1つになると思うが、新しい研究分野を切り開いていくことは十分可能であり、今後の残り2年でその目標に到達することは十分期待できる。気を付けることは、ゾーンという言葉を意識して研究をする必要があるが、その言葉に逆に縛られることのないように研究を進めてもらいたい。

評価者：伊東 信（九州大学）

「オルガネラ・ゾーン」という魅力的な terminology のもとに、細胞内小器官の相互作用、連携、選別輸送、翻訳後修飾、等を主としてゾーン（場）の観点から解明しようとする、極めて意欲的な研究が推進されている。翻訳後修飾においては、糖鎖、リン酸、脂肪酸の付加が細胞内オルガネラのどのようなゾーンで、どのようなマシーナリーによって行われ、どのような分子機構で制御されているのか、また、ゾーンとしての制御がどのような生理的な意義を持っているか、等の生物学的に未解明で重要な課題に対する解答が得られることが期待できる。この2年間における論文発表は質・量ともに高水準であり、FEBS Golgi Meeting や ASCB /EMBO Meeting 等での国際的なアピールも評価できる。また、総括班による技術的な支援、若手派遣、外国人研究者招聘等も順調に進んでいる。今後は、ゾーン形成を司るマスター遺伝子の同定やゾーン形成が不全になった場合にどのような生物学的な破綻が見られるのか、等について疾患との関わりも含めて研究のより一層の深化を期待したい。

評価者：三浦正幸（東京大学）

オルガネラの個別研究は優れた研究がこれまでもなされていたが、ゾーン形成に目を向けることで、オルガネラ研究の方向性を決める視点が新しくなり、領域としての一体感も出てきている。オルガネラゾーンの生細胞でのダイナミクス可視化が、SCLIM 顕微鏡の開発によって可能になってきている。この研究によって ER exit site における GPI アンカー型と他の膜タンパク質との局在の違いが選別輸送ゾーンとして生体イメージングできるようになったことは大きな進展である。ゾーンは流動的な構造でありデリケートな区画であることが予想される。よってゾーン形成に影響しない検出プローブの開発はハードルはあるものの、ゾーンの実態を生体イメージングによって捉えるためには欠かせないステップである。ゾーンの生化学的な解析の進展がこの新規プローブ開発にも応用されることを期待する。オルガネラの連携ゾーンに関しては、連携に関わる分子同定も進んできた。また、ER のレドックスゾーンのような膜構造とは異なる種類の区画も提唱されてきており、予期せぬオルガネラ・ゾーンの捉えかたもできるようになってきた。このような進展を受けて、これからはオルガネラ・ゾーンの生理機能解析が分化形質を有する初代培養細胞やモデル生物系でも進むことが期待される。そのためには、ゾーン構成分子の恒常的ノックアウトにとどまらず、一過性の分子機能阻害によるゾーンの破壊など、新たな研究手法の導入も必要であろう。複数の班員が研究にケミカルバイオロジーの手法を導入して研究を展開しているが、得られた化合物を用いた薬理学的な研究も有効であろう。異なる細胞、動物を用いた研究者がオルガネラ・ゾーンの生理機能解明を目指して活発な意見交換と共同研究を行っていることから、研究領域の発展が期待できる。

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

1. 各班の研究課題の遂行と領域としての研究強化

本領域では、オルガネラを機能の異なる様々なゾーンの集合体として考えることによって、オルガネラ機能／応答をより深く、より正しく知り、細胞現象や生体応答の理解に繋げていくことを目指している。具体的には、超解像顕微鏡などを用いたオルガネラ局所動態の解析を通して、**応答ゾーン、連携ゾーン、選別輸送ゾーン**を捕捉しその実態や役割を解析する。

これまでの研究では、予想を上回る成果が得られているが、今後は、各班が現行の研究をさらに発展させて、よりよい成果をあげていくとともに、オルガネラをゾーンの集合体として捉える概念をさらに確立していく。

1) 応答ゾーンの解析

これまでの研究により、オルガネラ応答ゾーンの中には、①細胞外から侵入する細菌やウイルスに対する応答の場になる、②細胞増殖シグナル活性化の場になるなど、思いがけない役割を果たしていることが見出されている。これらの研究は、いずれもオルガネラ・ゾーンに局在する分子を同定することにより発見されてきた。これらの経験を踏まえて、オルガネラ・ゾーン局在分子をノンバイアスに同定することで、新たなオルガネラ・ゾーンを同定していく。

2) 連携ゾーンの解析

連携ゾーンに関しては、①様々なオルガネラの間でダイナミックに形成されること、②同じオルガネラ間でも、異なる機能を有する複数の連携ゾーンが存在することが明らかとなった。即ち、多数の未解明の連携ゾーンが存在することは間違いがない。領域では、未知の連携ゾーンの同定法の確立に成功しており（図3参照）、この方法を用いて新たな連携ゾーンを同定する。さらに、これらの連携ゾーンの可視化、構成分子の同定、生物学的役割の解明を進める。

さらに、ケミカルバイオロジーや光遺伝学で連携ゾーン形成を妨げる複数の方法を開発しており（図4参照）、これらを応用してゾーン形成の生物学的意義を明らかにしていく。

3) 選別輸送ゾーンの解析

領域開始時点では不明であった哺乳動物細胞の選別輸送ゾーンの存在を確認することができた。即ち、小胞体やゴルジ体では、蛋白質の多様な翻訳後修飾、輸送、品質管理といった多岐にわたる生化学反応が、選別輸送ゾーンを用いることによって、整然と行われていることを明らかにすることができた。今後は、(1)これらの選別輸送ゾーンを、SCLIMや超解像顕微鏡、免疫電顕法などを用いて観察するとともに、(2)各選別輸送ゾーンの特性や、構成する蛋白質・脂質を同定する。また、(3)様々な蛋白質が、どのようにして適切な選別輸送ゾーンに運ばれるかを明らかにする。さらに、(4)選別輸送ゾーンの遺伝子改変生物（ショウジョウバエ、マウス、植物）を作製し、個体における各ゾーンの生理的機能を明らかにする。

「様々な蛋白質が、どのようにして適切な選別輸送ゾーンに運ばれるか」に関しては、これまでの研究で、積荷蛋白質に付与されたシグナル（ペプチド、脂質など）が重要であることを見出しており、ゾーンごとにいかなるシグナルが求められているのかを明らかにする。また、シグナルを改変することにより適切なゾーンへの運搬を妨げることができると、これを応用してゾーンの生物学的役割を明らかにする。

4)「オルガネラ・ゾーン統合解析プロジェクト」：本プロジェクトは当初3年目から開始予定であったが、すでに各研究者間で研究は進行している。本プロジェクトは、オルガネラ・ゾーンが1つの細胞の中で、同時多発的にダイナミックに形成されることから、各研究班が同じ細胞の、同じ生理的現象を、同時に多角的、多層的に解析することで、オルガネラ・ゾーンの相互作用を解読するものである。現在、膵β細胞

株(MIN6 細胞)をグルコース飢餓状態にした時のインスリン分泌障害(ゴルジ体ストレス)を中心に解析をはじめている。すでに、ゴルジ体⇄ミトコンドリア連携やゴルジ体⇄小胞体連携、ゴルジ体転写制御応答ゾーンが活性化されることを見出ししており、引き続き各オルガネラ・ゾーンのインスリン分泌調節に対する影響を明らかにしていく。

5)疾患へのアプローチ

オルガネラ・ゾーンに異常が生じると、様々な疾患に罹患する可能性が考えられる。実際に、領域内でも、山中がミトコンドリア⇄小胞体連携ゾーンの破綻が神経変性疾患ALSの原因になりうること、金川は、ゴルジ体選別輸送ゾーンの異常が筋ジストロフィーの原因になりうることを示している。これまでに同定したゾーン構成分子に関してGWAS等を用いて疾患との関連を調べ、関連性が認められる場合は、疾患関連遺伝子変異を加えて病態とゾーン形成異常との相関を解析する。これにより、ゾーン形成のメカニズムや生物学的異議を明らかにするとともに、医学への応用を目指す。

2. 総括班支援の充実と連携強化

これまで多くの総括班支援を行い、これをベースとして多数の共同研究を展開することができている。本領域において、総括班支援は、緊密な領域内連携の源泉として大いに機能しており、評価者からも非常に高い評価を得ている。今後もこの活動を継続していき、領域内共同研究のさらなる深化を目指したい。

3. 若手研究者の育成と国際連携強化

本領域では、日本および世界の次世代型のオルガネラ研究を担う若手の育成を見据え、独立研究者を目指す研究者向けのオルガネラ・ゾーン研究会、ジュニア若手を対象にした若手の会、ならびに海外学会発表支援を行ってきた。今後も、これらの活動を継続して行っていく予定である。2019年度のオルガネラ・ゾーン研究会と若手の会は、11月に東京で開催することが決定している。また、今後は、他の新学術領域の若手研究者との交流も積極的に行う予定である。

領域の国際化に関しては、継続的に国際学会での発表を行うとともに、著名なオルガネラ研究者を日本に招聘する取り組みを継続する。

オルガネラゾーン研究の発展のためには、同分野に従事する研究者数の増加とともに、研究室の主宰者が増える必要がある。本領域では、これまでに計画研究班のメンバー2名、公募班メンバーの2名が独立研究者になっている。また、他に3名が学内で昇進している。今後も、研究活動を支援することで、若手研究者の活躍の場が広がるよう努力していきたい。

4. 公募班への期待

2018年度の公募研究には、240件近くの応募があり、研究レベルの高い19課題が採択された。特に、応答ゾーンや連携ゾーンの同定とそれによる生体応答の解析を目指す研究課題が多く採択され、今後の成果が期待できる状況にある。一方で、選別輸送ゾーンに関する応募件数や採択課題がやや少なかった。この点を踏まえて、2020年度の公募の際には、これまで領域内で開催していたオルガネラ・ゾーン研究会を公開し、選別輸送ゾーンの新規性や重要性をアピールする予定である。これにより、当該研究課題の課題数を増やしたいと考えている。また、指摘のあった数理研究者、核の研究者に関しては、さらに採択課題数を増やし、研究強化に取り組むたいと考えている。