

領域略称名：生命金属科学

領域番号：8103

令和3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

「生命金属科学」分野の創成による生体内金属動態の
統合的研究」

領域設定期間

令和元年度～令和5年度

令和3年6月

領域代表者 東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・教授・津本 浩平

目 次

研究組織

- | | | |
|---|----------------|---|
| 1 | 総括班・総括班以外の計画研究 | 2 |
| 2 | 公募研究 | 4 |

研究領域全体に係る事項

- | | | |
|----|------------------------|-----|
| 3 | 研究領域の目的及び概要 | 7 |
| 4 | 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況 | 9 |
| 5 | 研究の進展状況及び主な成果 | 1 1 |
| 6 | 研究発表の状況 | 1 6 |
| 7 | 研究組織の連携体制 | 2 1 |
| 8 | 若手研究者の育成に関する取組状況 | 2 2 |
| 9 | 研究費の使用状況・計画 | 2 3 |
| 10 | 今後の研究領域の推進方策 | 2 4 |
| 11 | 総括班評価者による評価 | 2 6 |

研究組織

(令和3年6月末現在。ただし完了した研究課題は完了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

1 総括班・総括班以外の計画研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	19H05760 「生命金属科学」分野の創成による生体内金属動態の統合的研究	令和元年度 ～ 令和5年度	津本 浩平	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授	8
A01 計	19H05761 生命金属動態に関与するタンパク質分子の構造機能ダイナミクス研究	令和元年度 ～ 令和5年度	城 宜嗣	兵庫県立大学・理学研究科・教授	1
A01 計	19H05762 生命金属動態を鍵反応とするセンサー分子システムの構築と生理機能制御	令和元年度 ～ 令和5年度	青野 重利	大学共同利用機関法人自然科学研究機構(新分野創成センター、アストロバイオロジーセンター、生命創成探究・生命創成探究センター)・教授	1
A01 計	19H05763 細胞内生命金属動態を制御する植物の金属センシング機構	令和元年度 ～ 令和5年度	高野 順平	大阪府立大学・生命環境科学研究科・教授	1
A01 計	19H05764 生命金属動態の理解に向けた金属イオン Conditional プロテオミクス法の開発	令和元年度 ～ 令和5年度	田村 朋則	京都大学・工学研究科・講師	1
A02 計	19H05765 生命金属動態を制御するシャペロン分子ネットワークの解明	令和元年度 ～ 令和5年度	古川 良明	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授	1
A02 計	19H05766 生命金属動態の理解と制御のための分子認識素子の開発	令和元年度 ～ 令和5年度	津本 浩平	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授	1
A02 計	19H05767 生命金属動態に着目した幹細胞分化・生育過程の制御と神経変性疾患	令和元年度 ～ 令和5年度	保住 功	岐阜薬科大学・薬学部・教授	1
A03 計	19H05768 細胞内生命金属動態を制御するタンパク質メタレーション	令和元年度 ～ 令和5年度	神戸 大朋	京都大学・生命科学研究科・准教授	3

A03 計	19H05769 生命金属動態を制御するシグナル 伝達の分子機構	令和元年度 ～ 令和5年度	石森 浩一郎	北海道大学・理学研究院・教授	1
A03 計	19H05770 細胞内生命金属動態で理解する腎 臓の生理機能制御	令和元年度 ～ 令和5年度	藤代 瞳	徳島文理大学・薬学部・講師	1
A03 計	19H05771 生命金属動態を利用したバイオレ メディエーション技術の開発	令和元年度 ～ 令和5年度	鈴木 道生	東京大学・大学院農学生命 科学研究科(農学部)・准教授	2
B01 計	19H05772 生命金属動態解析に資するスペシ エーションの高度化と応用	令和元年度 ～ 令和5年度	小椋 康光	千葉大学・大学院薬学研究 院・教授	1
B01 計	19H05773 生命金属動態解析を可能とする in-cell NMR による金属タンパク 質研究	令和元年度 ～ 令和5年度	伊藤 隆	東京都立大学・理学研究科・ 教授	1
B01 計	19H05774 生命金属動態解析を目指したタン パク質のネイティブ質量分析	令和元年度 ～ 令和5年度	明石 知子	横浜市立大学・生命医科学 研究科・教授	1
B01 計	19H05775 生命金属動態解析に向けた量子ナ ノビームによるバイオ・ケミカル イメージング	令和元年度 ～ 令和5年度	武田 志乃	国立研究開発法人量子科学 技術研究 開発機構・放射線 医学総合研究所 放射線障 害治療研究部・上席研究員 (定常)	1
総括班・総括班以外の計画研究 計 16 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	20H05491 生命半金属セレンのダイナミクス 制御機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	斎藤 芳郎	東北大学・薬学研究科・教授	1
A01 公	20H05492 病原菌の鉄獲得プロセスの最上流 で機能する膜孔形成毒素の分子機 構の活写	令和2年度 ～ 令和3年度	横山 武司	東北大学・生命科学研究所・助 教	1
A01 公	20H05501 生命金属動態を制御する植物の器 官間シグナル伝達機構解明	令和2年度 ～ 令和3年度	田畑 亮	名古屋大学・生命農学研究科・特任講師	1
A01 公	20H05507 精子における亜鉛ダイナミクスと その生理機能	令和2年度 ～ 令和3年度	河合 喬文	大阪大学・医学系研究科・助 教	1
A01 公	20H05508 (廃止) リソソームを介した生命金属動態 制御とシグナル伝達	令和2年度 ～ 令和3年度	船戸 洋佑	大阪大学・微生物病研究所・助 教	1
A01 公	20H05511 高等植物におけるセレンの有用 性・必須性の分子機構と新規セレ ン耐性機構の証明	令和2年度 ～ 令和3年度	丸山 明子	九州大学・農学研究院・准教 授	1
A01 公	20H05512 亜鉛イオンによる交感神経刺激応 答調節の分子制御基盤の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	西田 基宏	九州大学・薬学研究院・教授	1
A01 公	20H05514 ユビキチンリガーゼの鉄・亜鉛ス イッチングによる植物の鉄感知と 制御	令和2年度 ～ 令和3年度	小林 高範	石川県立大学, 生物資源環 境学部, 教授	1
A01 公	20H05516 生体必須金属セレンの動態の鍵を 握るセレノプロテインP, そのブラ ックボックスを開く	令和2年度 ～ 令和3年度	田中 俊一	京都府立大学・生命環境科 学研究科・准教授	1
A01 公	20H05517 モリブデン貯蔵タンパク質を鍵分 子とした前周期遷移金属動態「維 持」の統合的理解	令和2年度 ～ 令和3年度	藤枝 伸宇	大阪府立大学・生命環境科 学研究科・教授	1
A01 公	20H05496 生命金属錯体と核酸の組織化によ る機能創発と生命金属元素戦略解 明への応用	令和2年度 ～ 令和3年度	山本 泰彦	筑波大学・数理物質系・教授	1

A02 公	20H05499 認知症死後脳における金属タンパク質の疾患特異的分子構造病態の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	小川 覚之	獨協医科大学・医学部・講師	1
A02 公	20H05502 フェロトーシスにおける細胞内鉄制御機構の破綻	令和2年度 ～ 令和3年度	豊國 伸哉	名古屋大学・医学系研究科・教授	1
A02 公	20H05503 免疫細胞内の鉄代謝動態で理解する肝線維化機構	令和2年度 ～ 令和3年度	菅波 孝祥	名古屋大学・環境医学研究所・教授	1
A02 公	20H05504 Nutrient Immunity に対抗する細菌の金属輸送系の進化と機能解析	令和2年度 ～ 令和3年度	中川 一路	京都大学・医学研究科・教授	1
A02 公	20H05519 ミトコンドリア鉄代謝のホメオスタシスと疾患の関連	令和2年度 ～ 令和3年度	木下 善仁	近畿大学・理工学部・講師	1
A02 公	20H05521 ダウン症脳での銅蓄積の責任遺伝子同定と知的障害における役割の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	石原 慶一	京都薬科大学・薬学部・准教授	1
A03 公	20H05493 生命金属と有害金属のメタル相互作用を介した生体機能攪乱	令和2年度 ～ 令和3年度	外山 喬士	東北大学・薬学研究科・助教	1
A03 公	20H05494 初期分泌経路への亜鉛流入機構と亜鉛酵素活性化機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	天貝 佑太	東北大学・多元物質科学研究所・助教	1
A03 公	20H05505 過剰鉄によるフェロトーシス惹起メカニズムの解明	令和2年度 ～ 令和3年度	藤田 宏明	京都大学・医学研究科・助教	1
A03 公	20H05506 白金系抗がん剤による感覚神経線維選択的毒性および神経内金属攪乱と感覚器障害の関連	令和2年度 ～ 令和3年度	中川 貴之	京都大学・医学研究科・准教授	1
A03 公	20H05510 エストロゲンとマンガン動態との関連に着目したマンガン神経毒性性差発現機構の解明	令和2年度 ～ 令和3年度	石原 康宏	広島大学・統合生命科学研究所(総)・准教授	1
B01 公	20H05495 ヒト金属動態の解明に向けた金属輸送担体の in vivo 輸送機能の再構築法の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	内田 康雄	東北大学・薬学研究科・講師	1
B01 公	20H05497 生命金属動態解明のための量子生体エネルギー論	令和2年度 ～ 令和3年度	重田 育照	筑波大学・計算科学研究センター・教授	1

B01 公	20H05515 分子情報と位置情報を同時に得る フェロミクスプローブ群の開発	令和2年度 ～ 令和3年度	平山 祐	岐阜薬科大学・薬学部・准教授	1
B01 公	20H05518 金属イオンの水和ダイナミクスと タンパク質配位シミュレーション	令和2年度 ～ 令和3年度	渡邊 宙志	慶應義塾大学・理工学研究 科(矢上)・特任講師	1
B01 公	20H05520 生命金属科学研究を牽引する一細 胞ハンドリング・サンプリングツ ールの開発	令和2年度 ～ 令和3年度	梅村 知也	東京薬科大学・生命科学部・ 教授	1
公募研究 計 27 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

研究領域全体に係る事項

3 研究領域の目的及び概要

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

生体内において重要な機能を担う金属元素を研究対象とした従来のいくつかの研究分野を、最新で多彩な実験的手法を取り入れることで統合し、新たな横断的研究分野「**生命金属科学**」を構築する。これにより、生体内での金属元素の動態・機能を、分子から細胞・個体に至るまでの視点から理解し、医学・薬学・工学・農学への展開をめざす。

1) 研究の学術的背景

約2,400年前、古代ギリシアの医聖ヒポクラテスは、『貧血には鉄(Fe)が薬になる』と自身の全集に記しており、金属と生命・病気との関係は非常に古くから認識されていたことがうかがえる。現代では、Feだけでなく、マンガン(Mn)、コバルト(Co)、ニッケル(Ni)、銅(Cu)、亜鉛(Zn)、モリブデン(Mo)といった金属元素に加えて、セレン(Se)やホウ素(B)などの半金属元素(メタロイド)を含めた、生体内に極微量存在する金属元素(**生命金属 Biometal**と定義)が、すべての生物において、その生命維持に必須であることが分かっている。

生命体(細胞)は一つの装置として例えることができ、その構成部品である多数の分子が協働することで初めて稼働し、様々な生命現象を実現している。この観点に立つと、金属元素と生命現象との関わりも、部品と装置、つまり、「分子という微視的レベル」と「細胞という巨視的レベル」の2つの側面から研究が進められてきた。具体的には、生体内における金属元素の機能を分子・原子のレベルで研究する**生物無機化学 Biological Inorganic Chemistry**と、生命金属の吸収や輸送といった細胞レベルでのシステム制御を研究する**金属細胞生物学 Cell Biology of Metals**の二つである。生物無機化学は、金属酵素・金属タンパク質による様々な触媒・生理反応について物理化学的な手法で解明する学問分野であり、理学・工学の研究者が中心となって発展してきた。一方の金属細胞生物学は、細胞生物学や分子生物学とともに進展した、生命金属(特に、Fe/Cu/Zn)の吸収、輸送、あるいは活用といった生体内での動態(**生命金属動態**と定義)を制御するシステムを理解する学問分野で、主に医学・薬学・農学を基盤とする研究者によって担われてきた。

いずれの研究分野についても、一見すると成熟しているように見えるが、生命金属や金属タンパク質という部品をどのように連携させることで、細胞や生体という装置を稼働させているのかという「しくみ」については、未だ理解には程遠い状況にある。また、全ての遺伝子産物の約3割が金属タンパク質であることを考えると、生命金属の動態解明に従事する研究者が、「生命」の理解に果たすべき役割は非常に大きい。にもかかわらず、その役割があまりに重要で広範であるがゆえに、我が国の研究者は多くの学協会に分散し、互いのコミュニケーションがきわめて限定的となっている。そこで、生命金属を研究対象とする研究者が分野を超えて密接に連携し、ヒポクラテス以来の研究テーマである「生命と金属」について、微視的かつ巨視的な視点で研究を進め、関連する研究分野のすべてを統合した「**生命金属科学 Integrated Biometal Science**」を確立する。また、「生命金属科学」では、生命金属動態について分子から細胞・個体レベルに至るまで解明することで、**生命の金属元素戦略**を理解することを大目標とする。

2) 本研究領域の全体構想

生命金属はすべての生物界に存在し、エネルギー変換・物質変換・情報変換などの様々な生理反応で主役を演じている。また、生命金属が関わる研究対象は、金属そのものから、金属タンパク質・金属酵素、及び、その関連遺伝子にまで拡がり、生理反応の場である細胞内小器官、細胞、さらには、個体までを含めると、非常に幅広い分野において研究がなされている。一方で、様々な分野に広がる計画班員には、共通して解き明かしたいと考えている疑問がある。それは、「なぜ、生体は必須金属のみを活用しているのか?」「どのようにして生体は、金属の有用と有害、必須と非必須を見分けているのか?」「有用な金属であっても、その過剰が生体にとって有害となるのはなぜか?」という疑問である。このような機構は、生体が何らかの戦略に基づいて行っている結果だと想像されるが、現在の人間の知識ではその戦略を理解するには及ばないのが現状である。そこで、本領域で確立をめざす統一的な学理『**生命の金属元**

『素戦略』を追求するにあたって、以下の**2つのアプローチ**を提案する。

I. 生命金属科学研究基盤の構築 主に研究手法に基づく以下の4つのチームを構成し、個々の計画研究に連携して取り組む（*リーダー）。

- 分子チーム**：生命金属動態の分子科学（*石森・青野・城・古川）
- 細胞チーム**：生命金属動態の細胞・分子生物学（*高野・神戸・藤代）
- 測定解析チーム**：生命金属動態の物理化学的測定解析（*小椋・伊藤・明石・武田）
- 制御開発チーム**：生命金属動態の制御法開発（*津本・保住・鈴木・田村）

分子チームは蛋白質科学・生化学、細胞チームは細胞・分子生物学の研究者が中心となっており、測定解析チームは物理・物理化学を基盤とし、制御開発チームは医学・薬学・化学・農学の研究者から構成されている。各班員間・チーム間の異分野連携を通じて、生命金属動態に関わる諸問題を解決するための研究プラットフォーム（**生命金属科学研究基盤**）を構築する（図1）。

II. 生命金属動態プロジェクトの推進 Iに記載した基盤を最大限に活用し、研究期間5年間で具体的な研究成果を挙げるために、「**生命金属科学が解明すべき重要課題**」として以下の3つの研究項目を設定し推進する（図2）。

- 研究項目1（A01班）生命金属動態の「維持」**：生命金属が制御する細胞内構造ダイナミクスと機能
- 研究項目2（A02班）生命金属動態の「破綻」**：生命金属が関与する難治性疾患の発症機序
- 研究項目3（A03班）生命金属動態の「攪乱」**：有害金属の生体内動態と作用機序

いずれの研究項目についても、生命金属が関与する重要な生理現象を対象としているため（詳細は後述）、多くの研究者が共有できるもので、計画・公募班員共に参画可能な内容である。さらに、これら3つの研究項目と横断的に関わる「測定解析チーム」をB01班として設定した。

研究項目4（B01班）生命金属動態の「測定解析」：生命金属科学研究の測定解析法の高度化

B01班は、各研究項目の推進に深く貢献すると同時に、生命金属に関わる測定法をさらに高度化することを目的としている。

3) 期間終了後に期待される成果

本領域で最も期待される「成果」は、生命金属研究者間の人的交流と、それを基盤とした新たな学理の構築であり、研究期間終了後も継続して新たな学問分野の発展に大きく貢献することになる。それは、「新学術領域研究」の理念とまさしく合致するものである。また、研究の遂行により得られる具体的な成果例としては、以下のような項目が挙げられる。

- i. 病原菌内のFe動態が明らかとなり、それらをターゲットとした新規抗菌薬の創製が進む。
- ii. 生命金属動態に関与するタンパク質の構造ダイナミクスが明らかとなり、金属過剰・欠乏を分子レベルで制御できる新たな疾患治療薬の開発につながる。
- iii. 有害金属の毒性発現機序が明らかとなり、バイオレメディエーションによる有害金属回収など、金属毒性を低減する新たな処置の開発が進められる。

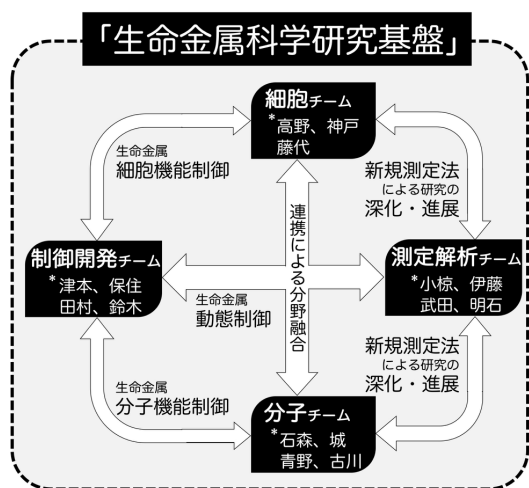


図1：生命金属科学研究基盤構築の概念図

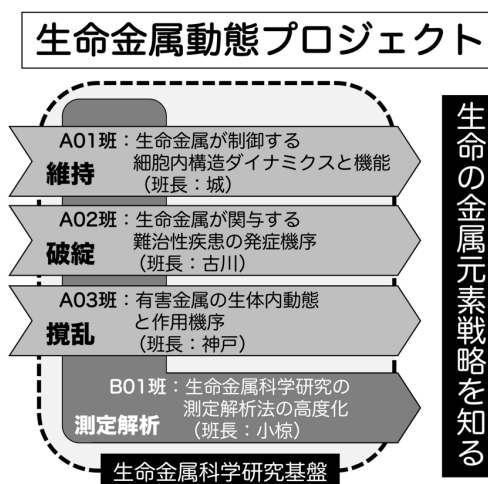


図2：生命金属動態プロジェクトの概念図

4 審査結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

【審査結果の所見】 主目的の一つである金属異常を問題とする疾患の病因と治療に関し、医学的課題に対して取り組む臨床医の参画の必要性について、研究体制の検討が必要である。

【留意事項1】 金属異常を問題とする疾患の病因と治療を主目的の一つとしているものの、医学的課題に対して取り組む臨床医の参画が不足している。ヒト疾患への研究計画は手薄であり、今後のメンバー構成に関して慎重な検討が必要である。

対応状況 生命金属に関わる疾患の病因解明とその治療法開発が本領域の主な研究目的の一つであるにも関わらず、臨床医の参画が不足していることが、審査結果の所見及び留意事項として指摘されている。実際、本領域の審査・採択時において、15名の計画研究代表者のうち、医師の資格を持つものは1名のみ(A02 保住)であった。そこで、それぞれの計画研究において疾患関連の研究を行う際には、臨床医を研究協力者として積極的に加えることで、医学的な見地から生命金属と疾患に関して十分な議論ができるように対応した。具体的には、以下の臨床医が研究協力者として計画研究の遂行に寄与している。

計画研究	研究協力者	研究内容
A02 古川	大原慎司 (飯田病院・神経内科部長)	ALSにおける金属タンパク質の動態異常
A02 古川	瀧山嘉久 (山梨大学・神経内科学講座・教授)	ALSにおける金属タンパク質の動態異常
A02 保住	井上治久 (京都大学 iPS 細胞研究所・教授)	iPS 細胞を用いた金属イオンの保護効果
A03 神戸	片山和宏 (市立貝塚病院・総長)	肝細胞癌における亜鉛欠乏の役割
A03 神戸	藤谷幹浩 (旭川医科大学・内科学講座・教授)	潰瘍性大腸炎における亜鉛欠乏の役割
A03 藤代	常山幸一 (徳島大学・疾患病理学・教授)	有害金属が腎障害に果たす役割
A03 鈴木	岡本研 (ライフモアクリニック一般内科)	母乳に含まれる生命金属の定量分析
B01 小椋	児玉浩子 (帝京平成大学・特任教授)	ウィルソン病における銅の定性・定量分析

また、公募研究においても、研究代表者やその協力者が医師である課題を積極的に採択した。特に、A02 豊國は名古屋大学医学部病理学講座の教授で、病理医としての豊富な経験を活かしながら生命金属と発がんに関する研究を進めている。また、歯科医資格を有する A02 中川 (一路) も同様に自身の経験をもとにして生命金属と感染症に関する研究を遂行している。その他にも、A03 中川 (貴之) は京都大学附属病院の薬剤部に所属し、極めて臨床に近い立場で白金系抗がん剤による感覚器障害の研究に従事している。A03 藤田は研究協力者である岩井一宏 (京都大学医学部教授・内科医) の研究室に所属しており、過剰鉄による細胞死のメカニズム解明を進めている。

さらに、4名の評価委員のうち1名 (宮嶋裕明・浜松医科大学脳神経内科教授) は神経内科の臨床医で、医学的な見地からも本領域への助言・評価をお願いしている。評価委員に加えて、顕著な業績をあげている研究者9名を「リーディングサイエンティスト」として独自に指名することで、研究内容や領域運営への助言をお願いしているが、AMED 理事長を務めた末松誠 (慶應義塾大学医学部教授) もその一人で、極めて広い医学的立場から領域内でのヒト疾患に関する議論が可能となっている。

以上のように、計画研究の代表者には臨床医が少ないものの、本領域の研究課題には多くの臨床医が関与しており、検体や疾患情報といった実験試料の提供に止まらず、生命金属動態の制御による各疾患の予防・治療法開発への展開を見据えた布陣となっている。

【留意事項2】 計画研究の数が多く、本研究領域全体に通底する新学理構築に不安が残る。本研究領域全体としての学理構築のため、研究領域の方向性を領域内で再度確認するとともに、計画研究間の連携により相乗効果を生み出す仕掛けについて、更なる工夫が必要である。

対応状況 未だ理解されていない「生命の金属元素戦略」を追求し、新たな学理を構築することが本領域の大目標である。概要でも述べたように、生命金属に関する研究は、理工医薬農の幅広い学問分野において進められているが、それらを「生命金属科学」として統合するためにも、互いに専門分野が異なる研究者を計画研究として取り入れた結果、その数が15と多くなった。それゆえに、新学理構築のためには、領域の方向性を再度確認するとともに、連携が相乗効果を生み出す工夫の必要性が指摘されている。

それぞれの計画研究は、互いの専門分野が異なるだけで、生命金属を共通の研究ターゲットとしていることから、「きっかけ」さえあれば自然と連携が進むのではないかというのが当初からの目論見であった。実際、本領域の採択前後において、計画研究の代表者・関係者を交えて数回の会議やシンポジウムを開催し、本領域の目標・方向性について議論したところ、多くの共同研究の開始に至った（項目7：研究組織の連携体制を参照）。一方で、これらの共同研究が一時的なものとならずに、生命の金属元素戦略を追求する複合的な学問分野である生命金属科学の創成へとつながるよう工夫することも必要であった。

そこで、個々の研究者は、自ら設定した研究課題を領域内連携により遂行するだけではなく、領域代表・総括班が設定した4つの生命金属動態プロジェクトにも取り組むことで、研究計画間での連携を継続的なものとする仕組みを現在実行している。また、異なる専門分野間での連携が、表面的なものとはならず相乗的な効果を発揮することで、生命金属科学という複合的新分野が構築されると考えている。そのためには、互いの研究や専門分野を知ることが最も肝要であると考えており、領域会議の他にも勉強会や研究報告会などを複数企画した。実際、領域が発足した初年度（半年間）には、計画研究の代表者とその関係者で領域会議を二回行うとともに、海外研究者を招聘したキックオフシンポジウムを開催し、会議・シンポジウムはもちろんのこと、その前後の時間に直接対話の機会を個別に持つことで、互いの計画研究の内容とその学問分野に関する情報交換を容易に進めることができた。

二年目以降は、公募研究の加入により領域の構成員が増えることから、生命金属科学分野の創成という領域の目標や、その達成のための連携の重要性をより徹底して確認する必要があるが当初より想定され、勉強会などの開催回数を増やすといったことで対応する計画であった。しかし、Covid-19 感染症という予期せぬ事態の発生に伴い、計画・公募班員が直接に対話する機会を維持することが困難となり、「互いの研究内容を把握した上での連携構築」という目的の達成には、さらなる工夫が求められることとなった。そこで、コロナ禍においても、領域の方向性を構成員の間で確認しつつ、計画研究間での連携が相乗的なものとなるように、主に、以下の3点に示す対応・工夫を行なった。

IBmS ウェブセミナーの開催 計画・公募研究代表者が互いに異なる研究分野を専門としていることから、自身の研究内容・分野を他の領域内研究者に対してわかりやすく解説し、連携のきっかけを生み出す目的でウェブセミナーを行った。毎週金曜日に、2名の計画・公募研究代表者が担当することで、それぞれ1時間程度をかけて研究内容を発表する形式で、12週にわたって続けた（2020年6-9月）。コロナ前であれば、毎週に班員が集まるセミナーの開催などは実現し難かったものの、オンラインセミナーという新たな方法を活用することで、それぞれの研究内容やその学術的背景を共有できた。また、発表は全て動画として記録し、ウェブサイトを通じて領域内に限定公開することで繰り返し視聴できることから、生命金属に関わる多くの研究分野を理解する上で極めて有用な対応となった。

領域会議地方巡業の開催 研究内容などの情報はオンラインを通じて共有できるものの、実際的な共同研究の遂行や拡がりのある連携のためには、オンラインでは得難い「偶発的な」きっかけも必要であることを班員の多くが経験的に感じていた。そこで、Covid-19 感染状況を鑑みながら、研究進捗の報告会を地方単位で計3回開催し（領域会議地方巡業）、少なくとも当該地域の班員と総括班が対面で任意に議論できるような対応を進めた。残念ながら、緊急事態宣言の発出に伴い、対面での議論が可能となったのは第2回のみとなっているが、オンラインでも配信するハイブリッド形式で行われており、7月には第4回の領域会議地方巡業が東京でハイブリッド開催される予定となっている。

ニュースレター・書籍の出版 計画・公募研究代表者が自身の研究内容を様々なエピソードとともにニュースレター（毎月発行）に寄稿することで、生命金属に関連した様々な研究分野や実験技術を互いに理解する機会を作っている。また、生命金属に関連した専門的な研究内容をより深く理解するために、計画・公募研究代表者のみならず多くの研究者に執筆を依頼して、511ページにわたる書籍「生命金属ダイナミクス」を監修・発刊した。

以上のような取り組みにより、計画研究はもとより公募研究を含めた領域全体で、「生命の金属元素戦略」という新たな学理構築を目指す方向性を常に確認しながら、連携を進めている。

5 研究の進展状況及び主な成果

(1) 領域設定期間内及び中間評価実施時までには何をどこまで明らかにしようとし、中間評価実施時までにはどこまで研究が進展しているのか、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 研究の進展状況

本領域における4つの研究項目(A01, A02, A03, B01)について、研究の進展状況を以下のように記載したが、既に目標を到達した研究については、主な成果として次項(2)に記載した。

研究項目 A01「維持」：生命金属動態に関連したタンパク質について、細胞内での構造ダイナミクスが機能を制御するメカニズムを明らかにする。特に、ヒトや植物、微生物などにおいて、生命金属の輸送やセンシングに関わるタンパク質を研究対象とし、リガンドの有無などがドメイン・サブユニットの相対的配置や複合体形成に及ぼす静的・動的な影響を、ネイティブ質量分析・結晶構造解析・クライオ電子顕微鏡解析により明らかにする計画である。また、領域設定期間内には、生命金属動態に関連したタンパク質の細胞内での構造的特徴を In-cell NMR により明らかにする試みを進める。さらに、新規プロテオミクス法を適用することで新たな金属結合タンパク質の同定にも挑戦し、同様の手法で構造解析を行う。中間評価実施時までの主な目標と進展については、以下の通りである。

中間評価実施時までの主な目標	中間評価実施時までの主な進展状況
細胞内への鉄イオン取り込みシステムである Dcytb/DMT1 タンパク質について、その構造機能相関を明らかにするために、ヒト腸管モデル細胞を用いた実験系を構築する。	細胞内への鉄イオン吸収評価を可能にするために、ヒト腸管モデル細胞を用いた実験系を構築するとともに(連携：A01 城・A03 神戸・A03 藤代)、二価金属トランスポーターDMT1の構造機能解析に必要な発現系を構築した(連携：A01 城・A02 豊國)。
酸素濃度をセンシングする鉄結合タンパク質について、その構造解析を進めることで、酸素分子の結合に伴う構造変化が機能発現に果たす役割を解析する。	ダイズ根粒菌由来の酸素センサーシステム FixL の結晶が得られたほか、クライオ電子顕微鏡によって単分散像が得られた。また、FixJ の NMR 解析を行い、HSQC スペクトルをもとに構造解析を進めている(連携：A01 城・B01 伊藤)。 酸素濃度を感知して走気性を制御するシグナル伝達に関与する HemAT/CheA/CheW 複合体について、クライオ電子顕微鏡にて単分散像が得られ、構造解析を進めている(連携：A01 青野・A01 横山)。
植物におけるハウ酸トランスセプターについて、そのセンシング機能と構造の相関を明らかにできる実験系を構築する。	ハウ酸トランスセプターBOR1において、ハウ酸のセンシング機能に影響する複数の変異を同定するとともに、変異型を含めたBOR1タンパク質の発現条件について、構造解析を見据えた検討を進めた(連携：A01 高野・A01 城)。

研究項目 A02「破綻」：生命金属の病理学的役割を理解するとともに、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などに代表される神経変性疾患における生命金属動態の異常、ならびに、感染時における病原菌(化膿連鎖球菌など)の宿主からの鉄奪取に着目し、領域設定期間内にそれぞれの治療薬開発に繋がる基礎データを蓄積する計画である。また、計画研究ではカバーできていない疾患における生命金属動態の研究については、当初より公募研究で対応することとしており、がん・非アルコール性脂肪肝炎・ミトコンドリア病・ダウン症といった社会的にも極めて重要な疾患に関する課題を採択し、領域内連携を進めている。中間評価実施時までの主な目標と進展については、以下の通りである。

中間評価実施時までの主な目標	中間評価実施時までの主な進展状況
ALSにおいて構造異常化が見られる金属タンパク質 SOD1 について、金属イオンの結合状態を明らかにできる新手法を確立する。	ネイティブ質量分析を用いることで、精製した SOD1 における金属イオンの結合状態を特定できた(連携：A02 古川・B01 明石)。

ALS 患者由来 iPS 細胞から分化させた運動神経を用いて、金属イオンが神経変性を軽減する可能性と、その効果について検証する。	歯髄幹細胞の培養上清が運動神経に対して保護効果を発揮することを見出すとともに、培養上清に含まれる重金属を分析した (A02 保住)。
化膿連鎖球菌が感染に必要な金属イオンを遮断するために、金属トランスポーターの機能阻害剤を探索し、新規の抗菌戦略を提案する。	金属トランスポーター MtsA と特異的に結合する抗体および低分子化合物の取得に成功し、抗菌活性を確認した (A02 津本)。
各種疾患において、細胞内での生命金属動態が異常となっていることを評価できる手法、特にイメージングを通じた新規手法を開発する。	石綿発がんなどに見られるフェロトキシスにおける異常な鉄蓄積を Fe ²⁺ 特異的蛍光プローブで観察できた (連携: A02 豊國・B01 平山)。また、ダウン症における銅動態異常に伴う酸化ストレス亢進を蛍光イメージングにより検討している (連携: A02 石原・A01 田村)。

研究項目 A03「攪乱」: 有害金属による毒性発現を理解するために、有害金属・生命金属の輸送や結合に関わるタンパク質に着目し、それらの構造・物性を比較評価することで、生体が生命金属と有害金属を識別するメカニズムを分子レベルで明らかにする。また、領域設定期間内には、有害金属の体内動態シミュレーションモデルの構築や、有害金属の回収を指向した生体鉱物による新規バイオレメディエーション技術の開発にも挑戦する。なお、計画研究でカバーされていない有害金属動態に関する研究については、当初より公募研究で対応することとしており、メチル水銀や白金系抗癌剤の毒性に関する課題などを採択し、領域内連携を進めている。中間評価実施時までの主な目標と進展については、以下の通りである。

中間評価実施時までの主な目標	中間評価実施時までの主な進展状況
生命金属のトランスポーターが有害金属を輸送することで、生命金属の代謝を破綻させる機序を解析するための実験系を構築する。	生命金属トランスポーター (特に、亜鉛) を誘導発現できる細胞株とその欠損株を網羅的に作成し、細胞内への生命金属・有害金属の輸送を解析できる実験系を構築できた (連携: A03 神戸・A01 田村)。
鉄を含む必須補因子ヘムは過剰に存在すると活性酸素を産生し毒性を発揮することから、ヘムの細胞内恒常性を維持するためのシグナル伝達機構を明らかにする。	ヘム生合成の律速段階と最終段階の2つの過程において、ヘムによるフィードバック制御が機能しており、その細胞内恒常性が維持されていることを見出した (連携: A03 石森・A01 青野)。
腎臓における有害金属の輸送とその毒性発現のメカニズムを解析するために有用な腎障害モデルマウスを構築する。	金属の解毒に関わるタンパク質であるメタロチオネインをノックアウトしたマウスを確立し、有害金属であるカドミウムによる腎障害のモデル確立に道筋を立てた (連携: A03 藤代・B01 小椋)。
金属汚染を回避するためのバイオレメディエーションを見据え、微生物における効率的な金属ナノ粒子の生成メカニズムを明らかにする。	金ナノ粒子間の凝集を抑える分散剤の役割を担う有機物を同定し、金ナノ粒子が生成するメカニズムを明らかにした (A03: 鈴木)

研究項目 B01「測定解析」: 生命金属動態に関する様々な測定解析技術の中で、計画研究においては質量分析・NMR・イメージングに重点を置いて高度化を進めており、それ以外のモダリティは公募研究によって補完している。第一期の公募研究では、金属特異的蛍光プローブ、一細胞元素分析、分子動力学計算などの課題を採択した。領域設定期間内には、それぞれの測定解析法について、解像度や検出限界の向上といった高度化を進め、それらの成果を領域内研究者にフィードバックすることで連携を図る。B01 班では、A01~A03 班の領域内研究者から測定解析に関して寄せられる要望に応える形で連携を進めていることから、上記の A01~A03 班からの報告とは重複しない範囲での主な目標・進展状況を以下に記載する。

中間評価実施時までの主な目標	中間評価実施時までの主な進展状況
ICP-MS による金属定量技術を応用することで、亜鉛を活性中心とする酵素への亜鉛メタレーション過程を定量的に解析する。	野生型及び変異型の亜鉛輸送タンパク質を発現する細胞株を作製し、それぞれの細胞内における亜鉛について、ICP-MS による動態解析を行った (連携: B01 小椋・A03 神戸)。

<p>NMR による構造解析技術を応用することで、バイオミネラルタンパク質の固体表面上での立体構造を明らかにする。</p>	<p>アコヤガイ靱帯の石灰化に関するペプチドに着目し、それらの NMR 測定を行うことで、立体構造の解析を進めている。(連携: B01 伊藤・A03 鈴木)</p>
<p>蛍光 X 線による生命金属イメージング技術を応用することで、認知症などの脳に見られる金属タンパク質や金属イオンの動態異常を網羅的に明らかにする。</p>	<p>ヒト死後脳の利用申請などを含め、生命倫理に関わる申請を終え、多施設共同研究として承認された。また、脳組織切片の蛍光 X 線による生命金属イメージングの条件検討を開始した(連携: B01 武田・B01 梅村・A01 西田・A02 古川・A02 小川)</p>
<p>分子動力学計算によるシミュレーション技術を応用して、金属タンパク質間の相互作用や電子の移動を制御するメカニズムの解明を進める。</p>	<p>呼吸酵素であるシトクロム c 酸化酵素はヘム・銅を結合し、ヘムタンパク質であるシトクロム c から電子を受け取る。両タンパク質間での電子移動について分子動力学計算を行い、その移動経路に関する知見を得た(連携: B01 重田・A03 石森)</p>

(2) 主な成果

研究項目 A01 (計画研究)

- 病原菌がヒトなどの動物の血液から鉄栄養素として獲得した「ヘム」の濃度を制御するために用いる「ヘム濃度センサータンパク質」の立体構造を決定し、世界で初めてその作動機序を原子レベルで解明した(図 3 A) (連携: A01 城・A01 青野・A02 津本: *Commun Biol* 2021)。
- ジフテリア菌に代表されるコリネバクテリアの細胞表層に存在し、鉄源として利用するためのヘムを取り込む分子システムについて、その構成因子であるヘム結合・輸送タンパク質 (HtaA および HtaB) の結晶構造を決定し、ヘム輸送の分子機構を提案した(連携: A01 青野・A03 石森: *Chem Commun* 2019)。
- 植物においてホウ素 (ホウ酸) を輸送するトランスポーター BOR1 が、輸送サイクルの過程で栄養素の量を感じ、輸送体自体の蓄積量を制御するトランスセプター (トランスポーター兼レセプター) であることを明らかにした(図 3 B) (A01 高野: *Plant Cell* 2021)。
- オルガネラ膜の主要な構成成分であるホスファチジルコリンを選択的に蛍光標識し、細胞内での動態をリアルタイムに可視化できる新手法を開発した。2 価鉄依存的な細胞死であるフェルトーシスにおいて生じる酸化脂質の動態解析などへの展開が期待される (A01 田村: *Nat Chem Biol* 2020)。

研究項目 A01 (公募研究)

- 亜鉛感受性のプロトンチャネル Hv1 が肝臓に存在するクッパー細胞に発現しており、活性酸素の産生制御を通じて肝機能に影響を及ぼすことを明らかにした。実際、Hv1 欠損マウスは高血糖の症状を示すことを見出した (A01 河合: *FASEB J* 2020)。
- 二核銅中心を持つチロシナーゼについて、X 線結晶構造や共鳴ラマンスペクトルから、反応サイクルにおける銅中心の動的な挙動を捉えることに成功した(図 3 C) (A01 藤枝: *Angew Chem Int Ed* 2020)。
- イネの鉄欠乏誘導性ペプチド遺伝子である *OsIMA1*, *OsIMA2* がイネ根での鉄欠乏応答を増幅させる重要な制御因子であることを明らかにした (A01 小林: *J Exp Bot* 2021)。

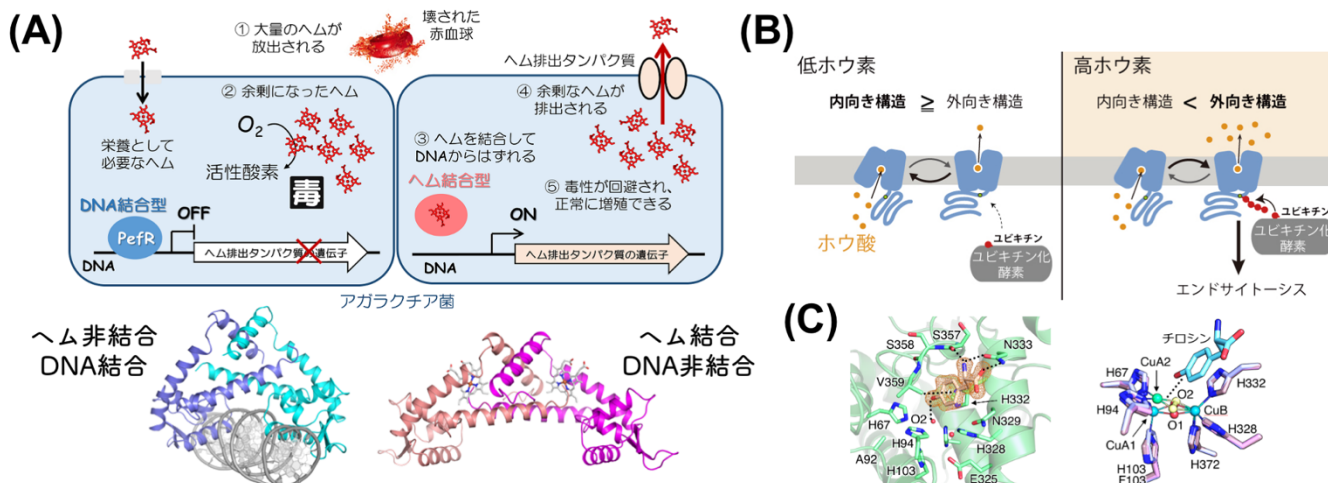


図 3 : 研究項目 A01 における研究成果の一部

研究項目 A02 (計画研究)

- 孤発性 ALS において、ミスフォールドした野生型 SOD1 が脳脊髄液から検出され、培養細胞に対して高い毒性を発揮することを見出した。SOD1 への金属イオン結合の破綻がミスフォールディングの要因であることが考えられた (連携: A02 古川・保住: *Mol Neurodegener* 2019)。
- 孤発性 ALS の脊髄では、マイクロ RNA (miR-5572) が増加していることを見出し、その標的となる亜鉛トランスポーター遺伝子 *SLC30A3* の発現が低下する機序を明らかにした (A02 保住: *Int J Mol Sci* 2020)。
- ALS 患者の脳脊髄に見られる酸化環境では、SOD1 のシステイン残基がスルフェン酸へと酸化されやすく、結合している銅・亜鉛イオンが解離することで異常なジスルフィド結合が形成し、ミスフォールドすることを見出した (図 4 A) (A02 古川: *Free Radic Biol Med* 2020)。

研究項目 A02 (公募研究)

- 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) のモデルマウス解析から、細胞内鉄含量の多いクッパー細胞が肝線維化の促進に働き、その機序に MiT/TFE 転写因子の関与を見出した (図 4 B) (A02 菅波: *iScience* 2021)。
- A 群レンサ球菌は感染時に宿主細胞内へと侵入するが、菌が産生する毒素 (SLO, Nga) を介して宿主細胞から Ca^{2+} が特異的に放出されることを示した。この Ca^{2+} を検知することで宿主の自然免疫系が誘導され、その誘導因子として TBC1D9 を同定し、菌の侵入に伴う新たな防御機構を明らかとした (A02 中川: *Nat Commun* 2020)。
- 鉄硫黄クラスターが配位するミトコンドリア呼吸鎖複合体 I コンポーネントの一つである NDUFV1 の遺伝子変異をミトコンドリア病患者から同定した。鉄硫黄クラスターと直接的に結合するアミノ酸残基の異常を見出したが、この変異を持つ患者は従来報告されていた病型とは異なる症状を呈することを新たに報告した (図 4 C) (A02 木下: *Genes* 2020)。

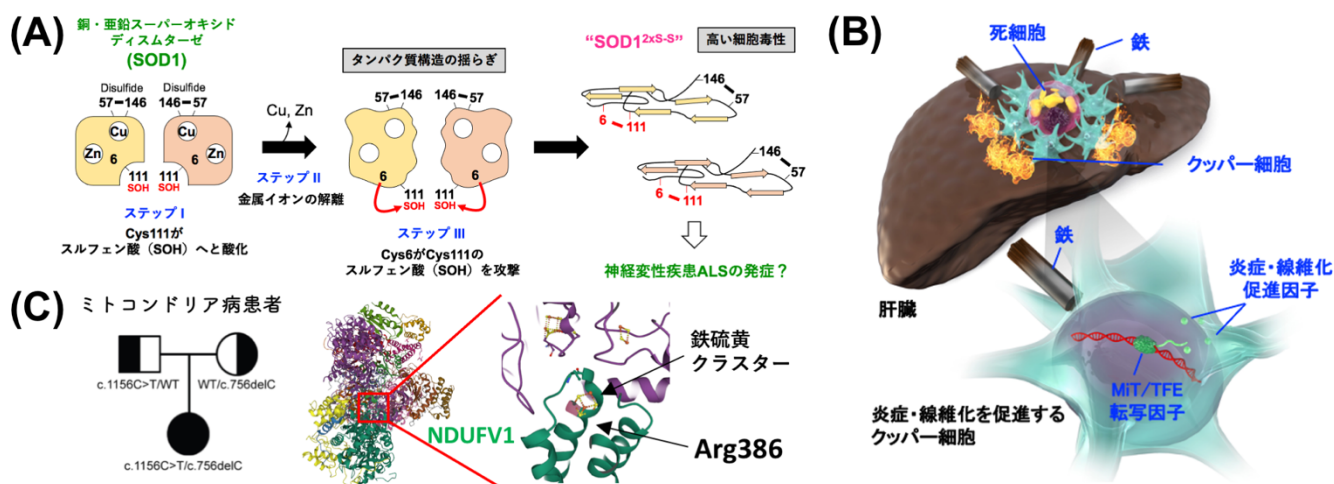


図 4 : 研究項目 A02 における研究成果の一部

研究項目 A03 (計画研究)

- 早期分泌経路に局在する亜鉛トランスポーターによる亜鉛メタレーションの機序を明らかにし、有害金属による生命金属代謝の攪乱を解析する道筋を立てた (図 5 A) (連携 A03 神戸・B01 小椋: *J Biol Chem* 2020)。
- また、エクスポーターとしても機能する亜鉛トランスポーター ZNT1 の発現調節機構を明らかにし、有害金属による毒性発現の原因となっている可能性を提案した (A03 神戸: *J Biol Chem* 2019)。
- ヘム依存性転写因子 Irr の標的 DNA への結合が、有害金属としても機能するマンガンによって制御されていることを見出した (図 5 B) (A03 石森: *J Biol Chem* 2020)。
- カドミウムは近位尿細管におけるタンパク質の再吸収を障害するが、その機序を解析するための *in vitro* アッセイシステムを構築することができた (A03 藤代: *Toxics* 2020)。
- 乳酸菌における金ナノ粒子の生成には糖脂質・オリゴ糖・乳酸菌の三者が共同する必要があることを示し、乳酸菌による有害金属回収という応用展開を提案した (図 5 C) (A03 鈴木: *Crystals* 2020)。

研究項目 A03 (公募研究)

- モデルマウスにメチル水銀を投与すると、脳内のミクログリアにおいて ASK1/p38 シグナルが活性化され、TNF α の発現が増加することを明らかにした (A03 外山: *Sci Rep* 2021)。
- ドコサヘキサエン酸はメチル水銀による神経障害に対して保護作用を示すが、その作用機序としてレ

チノイドX受容体下流でのエストロゲン合成の関与が示唆された (A03 石原: *Int J Mol Sci* 2021)。
 ●特定のオルガネラに局在化させることができる新規の亜鉛プローブ ZnDA-1Hを開発することで、ゴルジ体内腔の遊離亜鉛濃度 (~25 nM) が他のオルガネラよりも有意に高いことを明らかにし、有害金属のオルガネラ分布についてもイメージングできる可能性を示した (A03 天貝: *Cell Chem Biol* 2020)。

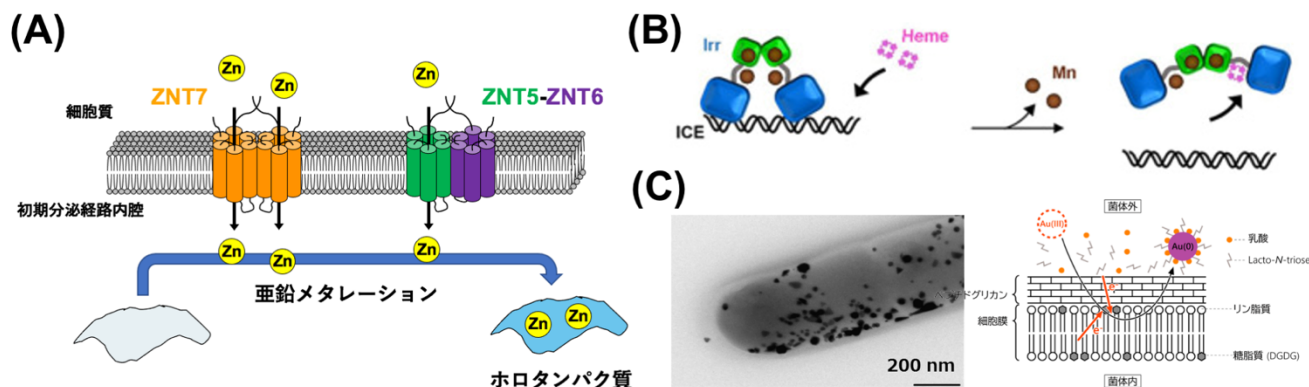


図5: 研究項目 A03 における研究成果の一部

研究項目 B01 (計画研究)

●LC-ICP-MS による化学形態解析を行うことで、宿主が摂取したセレンの化学形態は腸内細菌叢によって変化することを見出し、宿主のセレン代謝における腸内細菌叢の役割を初めて明らかにした (B01 小椋: *Food Chem* 2020)。

●ネイティブ質量分析を用いて、一つの赤血球からヘムを結合した状態のヘモグロビンのマスペクトルを得ることに成功した。世界で最初の「一細胞ネイティブ質量分析」の報告である (図6 A) (B01 明石: *Anal Chem* 2021)。

●腎臓尿管における生命金属の輸送動態を理解するため、マウス尿管領域由来培養細胞を用いて、一細胞内の元素分布解析に取り組んだ (図6 B) (連携 B01 武田・A03 藤代: *Minerals* 2021)。

研究項目 B01 (公募研究)

●血液脳関門 (BBB) における金属輸送担体などの輸送担体群を網羅的に同定し、それらの絶対存在量をはじめて明らかにした。特に、ヒト脳組織から BBB 画分を単離することに成功し、ヒトと動物、ヒト個人間、部位間での輸送担体群の存在量の違いを定量的に解析することで、ヒト BBB の輸送担体アトラスを完成できた (B01 内田: *Mol Pharm* 2020)。

●細胞内の鉄(II)イオンに対して高感度かつ選択的に応答する蛍光プローブ分子を開発し、生細胞中の鉄(II)イオンの増減を簡便に計測することができるようになった。また、ハイスループットスクリーニングにより新たな鉄制御分子を見出した (図6 C) (B01 平山: *ACS Sens* 2020)。

●従来の分子シミュレーションでは取り扱いが難しい水素イオンの効果を取り込んだ新たな理論的枠組みを開発し、金属タンパク質の性質についてもより定量的な議論を可能にした。(B01 渡邊: *Phys Chem Chem Phys* 2021)。

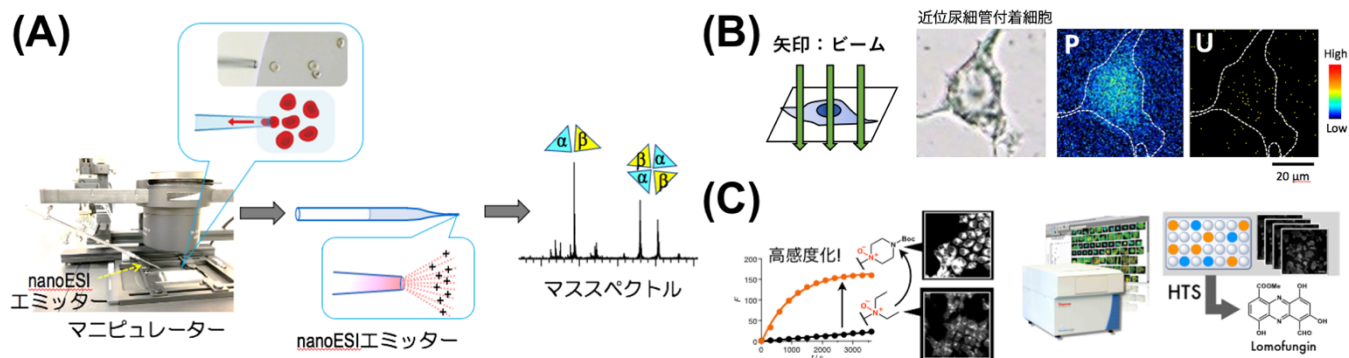


図6: 研究項目 B01 における研究成果の一部

6 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けのアウトリーチ活動等の状況。令和3年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に*印を付すこと。

研究項目 A01 計画研究

【雑誌論文】（合計28報のうちの代表的なもの）

1. M. Nishinaga, S. Nagai, N. Muraki, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, S. Aono, H. Sugimoto, Y. Shiro, *H. Sawai: “Heme Controls the Structural Rearrangement of Its Sensor Protein Mediating Survival of Bacteria Lysing Red Blood Cells” *Commun Biol*, 4, 467 (2021)
2. A. Yoshinari, T. Hosokawa, M. P. Beier, K. Oshima, Y. Ogino, C. Hori, T. E. Takasuka, Y. Fukao, T. Fujiwara, *J. Takano: “Transport-coupled ubiquitination of the borate transporter BOR1 for its boron-dependent degradation.” *Plant Cell*, 33, 420-438 (2021)
3. T. Tamura, A. Fujisawa, M. Tsuchiya, Y. Shen, K. Nagao, S. Kawano, Y. Tamura, T. Endo, M. Umeda, *I. Hamachi: “Organelle membrane-specific chemical labeling and dynamic imaging in living cells” *Nat Chem Biol*, 16, 1361-1367 (2020)
4. H. Zhu, T. Tamura, A. Fujisawa, Y. Nishikawa, R. Cheng, M. Takato, *I. Hamachi: “Imaging and profiling of proteins under oxidative conditions in cells and tissues by hydrogen-peroxide-responsive labeling” *J Am Chem Soc*, 142, 15711–15721 (2020)
5. N. Muraki, K. Ishii, S. Uchiyama, S. G. Itoh, H. Okumura, *S. Aono: “Structural characterization of HypX responsible for CO biosynthesis in the maturation of NiFe-hydrogenase” *Commun Biol*, 2, 385 (2019)
6. N. Muraki, C. Kitatsuji, Y. Okamoto, T. Uchida, K. Ishimori, *S. Aono: “Structural basis for heme transfer reaction in heme uptake machinery from Corynebacteria” *Chem Commun*, 55, 13864-13867 (2019)

【学会発表】

海外招待講演 5 件：国内招待講演 2 7 件：海外口頭発表 3 件：国内口頭発表 1 6 件：ポスター発表 5 0 件

【主催シンポジウム】

1. 高野順平：第 62 回日本植物生理学会年会「生命金属科学の新展開」オンライン：2021 年 3 月 15 日

【アウトリーチ活動】

1. 城宜嗣：2020 年 11 月 24 日 赤穂高校 出張授業

研究項目 A01 公募研究

【雑誌論文】（代表的なものを抜粋）

1. *Y. Saito: “Lipid peroxidation products as a mediator of toxicity and adaptive response – the regulatory role of selenoprotein and vitamin E.” *Arch Biochem Biophys*, 703, 108840 (2021)
2. K. Makabe, T. Yokoyama, S. Uehara, T. Uchikubo-Kamo, M. Shirouzu, K. Kimura, K. Tsumoto, R. Asano, Y. Tanaka, *I. Kumagai: “Anti-EGFR antibody 528 binds to domain III of EGFR at a site shifted from the cetuximab epitope” *Sci Rep*, 11, 5790 (2021)
3. K. Nishiyama, C. Toyama, Y. Kato, T. Tanaka, A. Nishimura, R. Nagata, Y. Mori, *M. Nishida: “Deletion of TRPC3 or TRPC6 fails to attenuate the formation of inflammation and fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis.” *Biol Pharm Bull*, 44, 431-436 (2021)
4. *T. Kobayashi, A. J. Nagano and N. K. Nishizawa: “Iron deficiency-inducible peptide-coding genes OsIMA1 and OsIMA2 positively regulate a major pathway of iron uptake and translocation in rice.” *J Exp Bot*, 72, 2196-2211 (2021)
5. T. Kawaj, K. Kayama, S. Tatsumi, S. Akter, N. Miyawaki, Y. Okochi, M. Abe, K. Sakimura, H. Yamamoto, *S. Kihara, *Y. Okamura: “Regulation of hepatic oxidative stress by voltage-gated proton channels (Hv1/VSOP) in Kupffer cells and its potential relationship with glucose metabolism.” *FASEB J*, 34, 15805-15821 (2020)
6. L. Zhang, R. Kawaguchi, T. Morikawa-Ichinose, A. Allahham, S.J. Kim, *A. Maruyama-Nakashita: “Sulfur deficiency-induced glucosinolate catabolism attributed to two β -glucosidases, BGLU28 and BGLU30, is required for plant growth maintenance under sulfur deficiency.” *Plant Cell Physiol*, 61, 803-813 (2020)
7. C. Ota, Y. Fukuda, S.-i. Tanaka, *K. Takano: “Spectroscopic Evidence of the Salt-Induced Conformational Change around the Localized Electric Charges on the Protein Surface of Fibronectin Type III” *Langmuir*, 36, 14243-14254 (2020)
8. *N. Fujieda, K. Umakoshi, Y. Ochi, Y. Nishikawa, S. Yanagisawa, M. Kubo, G. Kurisu, *S. Itoh: “Copper-

- oxygen Dynamics in Tyrosinase Mechanism.” *Angew Chem Int Ed*, 59, 13383-13390 (2020)
- M. Uchiyama, C. Okamoto, A. Momotake, T. Ikeue, *Y. Yamamoto*: “Stepwise Binding of a Cationic Phthalocyanine Derivative to an All Parallel-Stranded Tetrameric G-Quadruplex DNA” *J Inorg Biochem*, 216, 111270 (2020)
 - H. Tsutui, N. Yanagisawa, Y. Kawakatsu, S. Ikematsu, Y. Sawai, R. Tabata, H. Arata, T. Higashiyama, *M. Notaguchi*: “Micrografting device for testing environmental conditions for grafting and systemic signalling in Arabidopsis” *Plant J*, 7, 404-415 (2020)

【主催シンポジウム・学術集会】

- 真壁幸樹、田中俊一：第21回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「生体分子の人工設計で切り開く生命科学研究」オンライン：2021年6月18日
- 横山武司、天貝佑太：第21回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「生命金属科学の最前線：生命における金属のはたらき」オンライン：2021年6月16日

【産業財産権（特許）】

- 斎藤芳郎、外山喬士、杉浦ひかり：「グリオブラストーマの治療薬のスクリーニング方法、治療薬、予後判定方法」特願2020-171561（出願人：国立大学法人東北大学 出願日：2020年10月9日）
- 西田基宏、加藤百合、西山和宏、朝倉宏、諫田泰成：「COVID-19治療薬」出願番号2021-027483（出願人：国立大学法人九州大学、国立医薬品食品衛生研究所 出願日：2021年2月24日）
- 川西英治、王子田彰夫、西田基宏、加藤百合：「ミトコンドリア過剰分裂阻害作用を有する化合物」国内出願番号P271294（特願2020-198084）（出願人：九州大学 出願日：2020年11月30日）
- 西田基宏、王子田彰夫、進藤直哉、西村明幸：”Drp1-Filamin complex formation inhibitors” 国際出願番号PC-30056（出願人：九州大学、自然科学研究機構 出願日：2020年5月26日）

【アウトリーチ活動】

- 斎藤芳郎：2020年10月26日 青森県立弘前高校 出前授業

研究項目 A02 計画研究

【雑誌論文】（合計20報のうちの代表的なもの）

- A. Senoo, S. Ito, S. Nagatoishi, Y. Saito, G. Ueno, K. Yoshida, T. Tashima, S. Kudo, S. Sando, *K. Tsumoto*: “On-rate modulation of cadherin interactions by chemical fragments” *Biorxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.08.30.274647>, *Commun Biol* under revision
- A. Yui, J. M. M. Caaveiro, D. Kuroda, M. Nakakido, S. Nagatoishi, S. Goda, T. Maruno, S. Uchiyama, *K. Tsumoto*: “Dimerization mechanism and structural features of human LI-cadherin” *Biorxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.09.18.291195>, *J Biol Chem* under revision
- S. Go, H. Kurita, M. Hatano, K. Matsumoto, H. Nogawa, M. Fujimura, M. Inden, *I. Hozumi*: “DNA methyltransferase- and histone deacetylase-mediated epigenetic alterations induced by low-level methylmercury exposure disrupt neuronal development” *Arch Toxicol*, 95, 1227-1239 (2021)
- I. Anzai, E. Tokuda, S. Handa, H. Misawa, S. Akiyama, *Y. Furukawa*: “Oxidative misfolding of Cu/Zn-superoxide dismutase triggered by non-canonical intramolecular disulfide formation” *Free Radic Biol Med*, 147, 187-199 (2020)
- H. Kurita, S. Yabe, T. Ueda, M. Inden, A. Kakita, *I. Hozumi*: “MicroRNA-5572 Is a Novel MicroRNA-Regulating SLC30A3 in Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis” *Int J Mol Sci*, 21, 4482 (2020)
- E. Tokuda, Y. Takei, S. Ohara, N. Fujiwara, I. Hozumi, *Y. Furukawa*: “Wild-type Cu/Zn-superoxide dismutase is misfolded in cerebrospinal fluid of sporadic amyotrophic lateral sclerosis” *Mol Neurodegener*, 14, 42 (2019)

【学会発表】

海外招待講演6件：国内招待講演28件：海外口頭発表2件：国内口頭発表22件：ポスター発表48件

【主催シンポジウム】

- 津本浩平、古川良明：第10回CSJ化学フェスタ コラボレーション企画「新学術領域研究『生命金属科学』」オンライン：2020年10月20日
- 古川良明：”Keio Symposium on Biometals” 慶應大・芝共立キャンパス：2019年9月6日

研究項目 A02 公募研究

【雑誌論文】（代表的なものを抜粋）

- S. Yoshihara, X. Jiang, M. Morikawa, T. Ogawa, S. Ichinose, H. Yabe, A. Kakita, M. Toyoshima, Y. Kunii, T. Yoshikawa, Y. Tanaka, *N. Hirokawa*: “Betaine ameliorates schizophrenic traits by functionally compensating

- for KIF3-based CRMP2 transport.” *Cell Rep*, 35, 108971 (2021)
2. Y. Kanamori, M. Tanaka, M. Itoh, K. Ochi, A. Ito, I. Hidaka, I. Sakaida, Y. Ogawa, *T. Suganami: “Iron-rich Kupffer cells exhibit phenotypic changes during the development of liver fibrosis in NASH.” *iScience*, 24, 102032 (2021)
 3. S. Hayashi, T. Nakamura, Y. Motooka, F. Ito, L. Jiang, S. Akatsuka, A. Iwase, H. Kajiyama, F. Kikkawa, *S. Toyokuni: “Novel ovarian endometriosis model causes infertility via iron-mediated oxidative stress in mice.” *Redox Biol*, 37, 101726 (2020)
 4. T. Nozawa, S. Sano, A. Minowa-Nozawa, H. Toh, S. Nakajima, K. Murase, C. Aikawa, *I. Nakagawa: “TBC1D9 regulates TBK1 activation through Ca²⁺ signaling in selective autophagy.” *Nat Commun*, 11, 707 (2020)
 5. N. N. Borna, Y. Kishita, N. Sakai, Y. Hamada, K. Kamagata, M. Kohda, A. Ohtake, K. Murayama, *Y. Okazaki: “Leigh Syndrome Due to NDUFV1 Mutations Initially Presenting as LBSL” *Genes*, 11, 1325 (2020)

【書籍】

1. K. Ishihara: “Brain oxidative stress and pathophysiological significance in Down syndrome” *The Neuroscience of Development Book 2* V. Preedy (Ed.) (2021) in press

【主催シンポジウム・学術集会】

1. 中川一路、澤智裕：第 94 回日本細菌学会総会シンポジウム「生命金属の新潮流」オンライン：2021 年 3 月 23 日
2. 豊國伸哉：20th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research International “Role of Redox-active Metals for the Prevention and Treatment of Cancer in the Era of Precision Medicine” オンライン：2021 年 3 月 15-18 日

【産業財産権（特許）】

1. 菅波孝祥、松元亮、Siyuan Chen、宮崎拓也、伊藤美智子：「薬剤送達デバイスおよびその製造方法」PCT2020-057997（出願人：神奈川県立産業技術総合研究所、東京医科歯科大学、名古屋大学 出願日：2021 年 2 月 4 日）
2. 田村篤志、由井伸彦、菅波孝祥、伊藤美智子：「非アルコール性脂肪肝炎治療用医薬組成物」特願 2020-139225（出願人：東京医科歯科大学、名古屋大学 出願日：2020 年 8 月 20 日）
3. 松元亮、Siyuan Chen、宮崎拓也、菅波孝祥、伊藤美智子：「薬物複合体、ポリマー複合体及び薬物送達用組成物」特願 2020-57997（出願人：神奈川県立産業技術総合研究所、東京医科歯科大学、名古屋大学 出願日：2020 年 3 月 27 日）

【アウトリーチ活動】

1. 豊國伸哉：2021 年 3 月 20 日 名大オープンレクチャー2021 「がんはどうしてできるかのはなし」

研究項目 A03 計画研究

【雑誌論文】（合計 44 報のうちの代表的なもの）

1. *S. Himeno and H. Fujishiro: “Roles of Zinc Transporters That Control the Essentiality and Toxicity of Manganese and Cadmium.” *Yakugaku zasshi*, 141, 695-703 (2021)
2. E. Suzuki, N. Ogawa, T. Takeda, Y. Nishito, Y. Tanaka, T. Fujiwara, M. Matsunaga, S. Ueda, N. Kubo, T. Tsuji, A. Fukunaka, T. Yamazaki, K.M. Taylor, Y. Ogra, *T. Kambe: “Detailed analyses of the crucial functions of Zn transporter proteins in alkaline phosphatase activation” *J Biol Chem*, 295, 5669-5684 (2020)
3. D. Nam, M. Matsumoto, T. Uchida, M. R. O’Brian, *K. Ishimori: “Mechanistic Insights into Heme-mediated Transcriptional Regulation via a Bacterial Manganese-binding Iron Regulator, Iron Response Regulator (Irr)” *J Biol Chem*, 295, 11316-11325 (2020)
4. H. Fujishiro, H. Yamamoto, N. Otera, N. Oka, M. Jinno, *S. Himeno: “In vitro evaluation of the effects of cadmium on endocytic uptakes of proteins into cultured proximal tubule epithelial cells.” *Toxics*, 8, E24 (2020)
5. Y. Kato, *M. Suzuki: “Synthesis of metal nanoparticles by microorganisms.” *Crystals*, 10, 589 (2020)
6. Y. Nishito, *T. Kambe: “Zinc transporter 1 (ZNT1) expression on the cell surface is elaborately controlled by cellular zinc levels” *J Biol Chem*, 294, 15686-15697 (2019)
7. Y. Nishitani, H. Okutani, Y. Takeda, T. Uchida, K. Iwai, *K. Ishimori: “Specific Heme Binding to Heme Regulatory Motifs in Iron Regulatory Proteins and Its Functional Significance” *J Inorg Biochem*, 198, 110726 (2019)
8. *M. Suzuki, K. Kubota, R. Nishimura, L. Negishi, K. Komatsu, H. Kagi, K. Rehav, S. Cohen, S. Weiner: “A unique methionine-rich protein – aragonite crystal complex: structure and mechanical functions of the *Pinctada fucata* bivalve hinge ligament.” *Acta Biomater*, 100, 1-9 (2019)

【学会発表】

海外招待講演 9 件：国内招待講演 26 件：海外口頭発表 3 件：国内口頭発表 41 件：ポスター発表 39 件

【主催シンポジウム・学術集会】

1. 岩井美幸、藤代瞳：日本薬学会第 141 年会シンポジウム「金属研究の新たな切り口：分子からヒトを対象とした研究最前線」オンライン：2021 年 3 月 28 日
2. 鈴木道生、青野重利、神戸大朋：日本農芸化学会 2021 年度大会シンポジウム「農芸化学における分子から細胞・個体レベルまでの生命金属科学研究」オンライン：2021 年 3 月 20 日
3. 深田俊幸、神戸大朋：第 43 回日本分子生物学会年会シンポジウム「亜鉛シグナルの機序解明に適用する新しい実験方法の開発：化学領域との融合研究」オンライン：2020 年 12 月 3 日
4. 石森浩一郎、澤井仁美：第 58 回日本生物物理学会年会「最先端計測技術で拓く『生命金属科学』の新たなフロンティア」オンライン：2020 年 9 月 16 日
5. 神戸大朋、古川良明：第 93 回日本生化学会大会シンポジウム「新時代の『生命金属科学』」オンライン：2020 年 9 月 14 日
6. 藤代瞳、外山喬士：日本薬学会第 140 年会環境・衛生部会若手研究者シンポジウム「生体分子およびタンパクとの相互作用から見た生命金属動態」開催中止：2020 年 3 月 27 日
7. 青野重利、神戸大朋、鈴木道生：日本農芸化学会 2020 年度福岡大会シンポジウム「生命金属科学研究の新たな展開～農芸化学との融合～」開催中止：2020 年 3 月 26 日
8. 民谷栄一、伊藤隆：日本化学会第 100 春季年会中長期テーマシンポジウム「高度細胞機能を解析する分子動態計測と情報科学との融合」開催中止：2020 年 3 月 23 日
9. 神戸大朋、深田俊幸：第 42 回日本分子生物学会年会シンポジウム「異分野との点描によって映し出す亜鉛生命科学の新しい展開」福岡国際会議場：2019 年 12 月 4 日
10. 鈴木道生：「第 14 回バイオミネラルイノベーションワークショップ」東京大学：2019 年 11 月 8,9 日
11. 石森浩一郎、澤井仁美：第 92 回日本生化学会シンポジウム「生体内における Singularity Elements としての生体金属の利用と制御」パシフィコ横浜：2019 年 9 月 18 日
12. 深田俊幸、神戸大朋：「第 6 回国際亜鉛生物学会学術集会」京都ガーデンパレス：2019 年 9 月 9-13 日

【アウトリーチ活動】

1. 鈴木道生：2020 年 10 月 24 日 株式会社フロムページ「夢ナビライブ 2020 Web WEEK」東京会場『真珠のバイオミネラルイノベーション研究』
2. 石森浩一郎：2019 年 7 月 30 日 夢・化学-21 化学への招待 北海道大学化学系への二日体験入学「生体金属の Magical Power：金属イオンを結合した 蛋白質のココがスゴイ！」

研究項目 A03 公募研究

【雑誌論文】（代表的なものを抜粋）

1. T. Toyama, T. Hoshi, T. Noguchi, Y. Saito, A. Matsuzawa, A. Naganuma, *G. W. Hwang: “Methylmercury induces neuronal cell death by inducing TNF- α expression through the ASK1/p38 signaling pathway in microglia” *Sci Rep*, 11, 9832 (2021)
2. *Oguro A, Fujita K, Ishihara Y, Yamamoto M, Yamazaki T: “DHA and its metabolites have a protective role against methylmercury-induced neurotoxicity in mouse primary neuron and SH-SY5Y cells.” *Int J Mol Sci*, 22, 3213 (2021)
3. T. Kowada, T. Watanabe, Y. Amagai, R. Liu, M. Yamada, H. Takahashi, T. Matsui, K. Inaba, *S. Mizukami: “Quantitative imaging of labile Zn²⁺ in the Golgi apparatus using a localizable small-molecule fluorescent probe” *Cell Chem Biol*, 27, 1521-1531.e8 (2020)
4. K. Yamashita, T. Ogihara, M. Hayashi, T. Nakagawa, Y. Ishizaki, M. Kume, I. Yano, R. Niigata, J. Hiraoka, H. Yasui, *T. Nakamura: “Association between dexamethasone treatment and alterations in serum concentrations of trace metals.” *Pharmazie*, 75, 218-222 (2020)

研究項目 B01 計画研究

【雑誌論文】（合計 33 報のうちの代表的なもの）

1. T. Nagae, *M. Unno, T. Koizumi, Y. Miyanoiri, T. Fujisawa, K. Masui, T. Kamo, K. Wada, T. Eki, Y. Ito, *Y. Hirose, *M. Mishima: “Structural basis of the protochromic green/red photocycle of the chromatic acclimation sensor RcaE” *Proc Natl Acad Sci USA*, 118, e2024583118 (2021)
2. W. Sakamoto, N. Azegami, T. Konuma, *S. Akashi: “Single Cell Native Mass Spectrometry of Human Erythrocytes” *Anal Chem*, 93, 6583-6588 (2021)

3. *S. Homma-Takeda, H. Fujishiro, I. Tanaka, H. Yakumar, K. Ayama, A. Uehara, M. Oikawa, S. Himeno, H. Ishihara: “Single-Cell Imaging for Studies of Renal Uranium Transport and Intracellular Behavior” *Minerals*, 11, 191 (2021)
4. K. Takahashi, N. Suzuki, *Y. Ogra: “Effect of gut microflora on nutritional availability of selenium” *Food Chem*, 319, 126537 (2020)
5. Y. Fukumoto, H. Yamada, K. Matsuhashi, W. Okada, Y. Tanaka, N. Suzuki, *Y. Ogra: “Production of a urinary selenium metabolite, trimethylselenonium by thiopurine S-methyltransferase and indolethylamine N-methyltransferase” *Chem Res Toxicol*, 33, 2467–2474 (2020)
6. K. Takano, S. Arai, S. Sakamoto, H. Ushijima, T. Ikegami, K. Saikusa, T. Konuma, I. Hamachi, *S. Akashi: “Screening of Protein-Ligand Interactions under Crude Conditions by Native Mass Spectrometry.” *Anal Bioanal Chem*, 412, 4037-4043 (2020)
7. *武田志乃、吉田峻規、沼子千弥、及川将一、上原章寛、田中泉、石原弘: “元素イメージングのための組織試料作製手法の検討: 自家蛍光を利用した組織構造および元素局在部の抽出” *X線分析の進歩* 51, 91-96 (2020)

【学会発表】

海外招待講演 8 件 : 国内招待講演 2 9 件 : 海外口頭発表 2 件 : 国内口頭発表 2 4 件 : ポスター発表 6 9 件

【主催シンポジウム・学術集会】

1. 小椋康光、豊國伸哉: 第 74 回日本酸化ストレス学会シンポジウム「生体内金属動態の統合的研究による疾患へのアプローチ」オンライン: 2021 年 5 月 20 日
2. 小椋康光、神戸大朋: 第 31 回日本微量元素学会学術集会シンポジウム『生命金属科学』分野の創成による生体内金属動態の統合的研究: 生命金属研究のさらなる発展に向けて」静岡県立大学: 2020 年 11 月 27 日
3. 小椋康光: 「ConMetal2020 生命金属に関する合同年会」オンライン: 2020 年 11 月 6, 7 日
4. 小椋康光、藤代瞳: 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー「薬学領域における生命金属科学研究 Up-to-date」オンライン: 2020 年 9 月 5 日
5. 小椋康光: ”The 1st International Workshop on Metallomics and Nanoparticles” 千葉大学: 2019 年 12 月 23 日
6. 稲葉謙次、伊藤隆: 第 42 回日本分子生物学会年会シンポジウム「In-cell protein science のフロンティア」福岡国際会議場: 2019 年 12 月 4 日

【産業財産権（特許）】

1. 鈴木紀行、小椋康光、福本泰典、市川恵一: 「セレノネインを含む、COVID19 治療又は予防薬」特願 2021-026585 (出願人: 国立大学法人千葉大学、キッコーマン株式会社 出願日: 2021 年 2 月 2 日)

【アウトリーチ活動】

1. 伊藤隆: 2020 年 11 月 12 日 東京都立三鷹中等教育学校 出張授業
2. 小椋康光: 2020 年 8 月 10 日 ひらめき☆ときめきサイエンス ～ようこそ大学の研究室へ～ 『毒はどれだけ食べても大丈夫? ～食品の安全を最先端分析で確かめよう～』 千葉大学
3. 武田志乃: 2019 年 11 月 21 日 中学生職場体験 (千葉県習志野市立第五中学校)

研究項目 B01 公募研究

【雑誌論文】(代表的なものを抜粋)

1. *H. C. Watanabe, M. Yamada, and Y. Suzuki: “Proton transfer in bulk water using the full adaptive QM/MM method: integration of solute-and solvent-adaptive approaches” *Phys Chem Chem Phys*, 23, 8344-8360 (2021)
2. *Y. Uchida, Y. Yagi, M. Takao, M. Tano, M. Umetsu, S. Hirano, T. Usui, M. Tachikawa, T. Terasaki: “Comparison of absolute protein abundances of transporters and receptors among blood-brain barriers at different cerebral regions and blood-spinal cord barrier in human and rat.” *Mol Pharm*, 17, 2006-2020 (2020)
3. *H. Kitoh-Nishioka, Y. Shigeta, K. Ando, “Tunneling Matrix Element and Tunneling Pathways of Protein Electron Transfer Calculated with a Fragment Molecular Orbital Method” *J Chem Phys*, 153, 104104 (2020)
4. *T. Hirayama, M. Niwa, S. Hirose, H. Nagasawa: “High-Throughput Screening for the Discovery of Iron Homeostasis Modulators Using an Extremely Sensitive Fluorescent Probe” *ACS Sens*, 5, 2950-2958 (2020)
5. H. Kumata, C. Morimoto, A. Horie, A. Tanabe, *E. Fujimori, T. Umemura: “Elimination of Interfering Molybdenum Oxyanion with an Anion-Exchange Monolithic Spin Tip (AXTip) for Precise Determination of Cadmium in Human Urine by ICP-MS” *Talanta Open*, 2, 100009 (2020)

【アウトリーチ活動】

1. 梅村和也: 2019 年 9 月 NHK の取材 (ガッテン 2019 年 9 月 4 日オンエア)

7 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

【領域全体の連携体制】 「3 研究領域の目的及び概要」に記載したように、本領域の計画研究は、領域内連携を通じて個々の課題解決に取り組むことで「生命金属科学研究の基盤」を構築するとともに、領域代表・総括班が設定した4つの「生命金属動態プロジェクト」(A01, A02, A03, B01の研究項目に対応)を推進するという2つのミッションを負っている(図7)。各々のミッションは密接に関連しているため、両者の間に明確な線引きを行うことは必ずしも容易ではないが、いずれについても、専門分野を異にする計画班員が、領域内連携を通じて新統合分野である「生命金属科学」を創成するために考案された仕組みである。また、A01~A03班の班長(城・古川・神戸)と分子・細胞チームのリーダー(石森・高野)は、領域内連携を推進するための研究員(連携推進研究員)を採用し、生命金属動態プロジェクトの推進や生命金属科学研究基盤の構築に従事させる体制となっている。なお、本領域における公募研究は、各研究項目に配置されており、計画研究との協力関係を構築しながら、生命金属動態プロジェクト推進への貢献が求められている。また、領域内での連携体制は固定化されたものではなく、研究の進捗状況や内容に応じてフレキシブルに変化するため、研究項目間や計画・公募研究間での連携体制について、現時点での状況を以下に記載した。

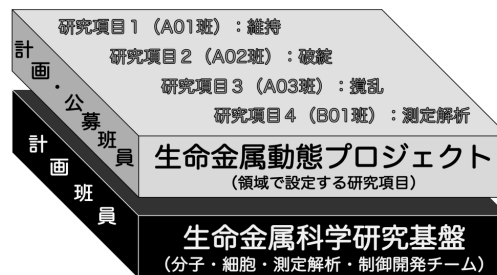


図7: 本領域の計画研究が負う2つのミッション

【研究項目(生命金属動態プロジェクト)間の連携】 本領域の研究項目は生命金属動態の「A01:維持」「A02:破綻」「A03:攪乱」「B01:測定解析」に分かれており、それぞれの内容は「5 研究の進展状況及び主な成果」に記載した。同一の研究項目内での連携関係に加えて、4つの研究項目の中でも、B01班は測定解析を通じてA01~A03班をサポートする役割を有しているために、B01班との連携が多い状況となっている(表1)。具体例としては、有害金属の腎毒性を評価するA03藤代が、蛍光X線イメージング技術を有するB01武田と連携し、有害金属の一細胞レベルでの動態イメージングに挑戦していることなどがあげられる。また、A01~A03班の間でも連携が有機的に進んでおり、複数の計画班員が連携に参画する例もある。例えば、金属トランスポーターに関する知見を有したA03神戸と、有害金属の吸収を評価できる細胞培養技術を持ったA03藤代が、鉄動態を研究するA01城と連携することで、ヒトの腸管における鉄吸収を再現できる細胞モデルの構築に挑んでいる。これらのような連携が、本領域ではダイナミックに行われており(表1)、異分野統合による生命金属科学の創成に寄与している。

表1 領域内での共同研究実績*

	A01	A02	A03	B01
A01	5	9	6	11
A02		2	1	11
A03			2	10
B01				0

*3名以上の研究代表者間の共同研究は5件

【計画研究及び公募研究間の連携体制】 本領域における公募研究の役割は、生命の金属元素戦略を追求する上で、計画研究ではカバーできていない領域・分野を補完することである。実際、第一期の公募研究として、クライオ電子顕微鏡による単粒子解析を行う課題や、計画研究では対象としていないヒト疾患に関する課題などを採択し、計画研究で設定された課題の解決に寄与している。実際、表1に示した共同研究実績のうち、23件が計画研究と公募研究の間で行われているものである。

以上のように、異分野統合の実現を目指す本領域においては、計画研究・公募研究の全てが協力して生命金属科学研究に取り組む体制となっている。また、総括班は領域内での連携関係を常に把握しており、報告会やセミナーなどを通じて本領域の趣旨を周知できる体制をとっている。第二期の公募研究についても同様に、計画研究との連携を図る体制にする予定で、第二期には採択されなかった第一期公募研究の班員とも、班友といった形でできる限り連携関係を維持する考えである。

8 若手研究者の育成に係る取組状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和3年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組状況について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

生命金属が関連した多くの研究分野を統合することで創成する「生命金属科学」を維持・発展させるためには、若手研究者の育成が必須である。しかし、多くの若手が生命金属に関する研究に従事しているものの、それぞれが異なる学会・研究会に分かれて所属しており、互いの交流は限定的であった。そこで、計画・公募研究に関わる学生・ポスドク・若手教員などに対して、自らが生命金属科学分野の担い手であるという意識を持たせて交流を促すために、以下のような取組みを進めている。

●生命金属科学「若手会」の発足

生命金属に関連した研究に従事する若手が意見交換や情報発信を行うことができるように、「若手会」を発足させた。その際、若手人材の育成という観点から、計画研究代表者の中で最も若手のA03 鈴木・A01 田村を中心とした運営体制とし、現在では60名を超える大学院生・ポスドク・若手教員が若手会のメンバーとして活動している。

本領域が採択された当初は、領域会議や各種学会などの前後に合わせて、若手会での勉強会を企画し、生命金属科学の将来について率直な意見を交換することで、若手研究者間の繋がりを作る計画であった。しかし、令和二年度よりコロナ禍という予期せぬ事態に見舞われ、領域会議を含めほとんどの学会がオンライン開催となり、元来より面識がほとんどない若手研究者（特に、大学院生や若手ポスドク）の間に、率直な意見を交換できるような繋がりをどのようにして作るのかが課題となった。

そこで、若手会での意見交換もオンラインで行い（図8）、対面での状況をできる限り再現するために、少人数グループでのオンライン対話を繰り返すといった工夫を行なったところ、大学院生からも積極的な発言がなされる盛況な会となった。その結果として、シンポジウムの企画やニュースレターを利用した情報の発信（下記）といった新たな提案が若手会からなされている。オンラインでの開催



図8：若手会オンラインイベントの様子

方式は、旅費や宿泊費を気にせずに参加できることから、大学院生やポスドクにとってはむしろ好都合であるとの声もあり、生命金属科学の将来を支える若手研究者間に繋がりを作ることができている。

●ニュースレターを活用した若手研究者からの情報発信

若手会での意見交換をもとに、若手会をアピールする機会をニュースレターに設けている。特に、令和三年度からは、大学院生やポスドクなどが自主的に編集委員となり、ニュースレターの若手枠を利用して、若手研究者の自己紹介・研究紹介など、自由に情報を発信する取組みも進めている。また、Covid-19感染状況を鑑みながら、若手会による合宿企画などの情報発信も進める計画である。

●注目される「生命金属科学」若手研究者

本領域の若手研究者による生命金属研究は、様々な学会・研究会において注目を集めており、本領域が開始して以来、多くの賞を受賞している（表2）。特に、大学院生の口頭・ポスター発表による受賞（24件）やポスドク・若手教員の研究・論文賞（11件）は、生命金属科学分野の高い将来性を示すものである。また、若手会での交流などを通じて、学術変革領域研究への申請に挑戦したり、その他の科研費・財団助成金を獲得したりしている。そのようなアクティビティは、助教などへの採用や講師・教授などへの昇格といった形にも現れており（表2）、本領域における研究活動や若手育成の取組みが、生命金属科学の将来を担う若手研究者の成長と活躍につながっていることを実感している。

表2：若手による受賞や昇格

	受賞		採用 昇格
	学会発表	研究・論文	
大学院生	24	2	2
ポスドクなど	5	11	5

9 研究費の使用状況・計画

研究領域全体を通じ、研究費の使用状況や今後の使用計画、研究費の効果的使用の工夫、設備等（本研究領域内で共用する設備・装置の購入・開発・運用、実験資料・資材の提供など）の活用状況について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

本領域では、15の計画研究と26の公募研究（令和二、三年度）によって生命金属科学の創成に関わる研究課題が遂行されており、各研究課題での連携調整などを含めた領域運営を総括班が担っている。それぞれの役割に応じて研究費を使用しているが、その状況について以下に記載する。

総括班 詳細は中間評価報告書（総括班）に記載したが、総括班は主な目的である「連携研究の推進」「人材育成」「研究成果の発信」のために研究費を使用している。具体的には、総括班・領域会議やセミナー・シンポジウムの開催経費（旅費・消耗品費・会場費など）、ニュースレターや各種報告書の印刷・郵送費、ならびに、ウェブサイトの開設・維持に必要となる経費である。また、領域内での連携研究に必要となる消耗品（実験試薬なども含む）の購入にも研究費を使用している。さらに、領域に関連した事務処理を補助する人員（1名）を雇用することで、領域の運営を円滑に進めている。

計画研究 研究費の詳細な使用状況については、それぞれの計画研究に関する中間評価報告書に記載されているが、Covid-19感染症の拡大という予期せぬ事態に関連して、令和二年度予算の繰越しが一部の計画研究（5件）において発生しているものの、概ね当初の計画通りに使用されている。具体的には、各種試薬などの実験関連消耗品の購入費や、成果発表・研究打ち合わせに必要となる旅費が多くを占めるが、実験補助員・研究員の雇用といった人件費としても研究費が使用されている。特に、生命金属動態プロジェクトにおける班長である城（A01）・古川（A02）・神戸（A03）、ならびに、基盤構築のためのチームにおけるリーダーである石森（分子チーム）・高野（細胞チーム）は、領域内連携を推進する目的で研究員を雇用することが当初より計画されており、実際に5名が連携推進研究員として活動している。

また、総括班予算を効果的・効率的に使用するため、領域内で共有する実験機器を総括班が直接に購入することはせず、必要な機器はそれぞれの計画研究が購入・整備するとともに、それらを領域内研究者に開放することで連携するという計画である。そのため、それぞれの計画研究に対して、初年度は他年度に比べて300–500万円ほど多く研究費を配分し、表3に示すような実験機器の購入・整備に使用されている。また、これらの実験機器は、主に計画研究の間で進められている連携研究の遂行に活用されている（「7：研究組織の連携体制」を参照）。

表3：計画研究で整備した主な実験機器

	実験機器	設置機関
青野	ナフリッター分注システム	自然科学研究機構
伊藤	超高感度低温NMRプローブ用冷却システム	首都大学東京
藤代	オールインワン蛍光顕微鏡	徳島文理大学
鈴木	HPLC-ICP-MSシステム	東京大学
田村	画像解析システム	京都大学
石森	タンパク質精製用クロマトグラフィーシステム	北海道大学
古川	MALDI-TOF質量分析計	慶應義塾大学
武田	ハイパースペクトル顕微鏡システム	放射線医学総合研究所
保田	微小電極アレイシステム	岐阜薬科大学
神戸	マルチモードプレートリーダー	京都大学
高野	高感度ケミルミイメージングシステム	大阪府立大学
明石	タンパク質精製用クロマトグラフィーシステム	横浜市立大学

公募研究 公募研究は、計画研究を補完することで本領域の目的達成に貢献する役割を担っており、前期（令和二、三年度）には26件を採択した（内1件は令和二年度限りで廃止となり、令和三年度より新たに1件が加わったため、延べ数は27件となる）。両年度を合わせた研究費配分額は1件あたり平均450万円ほどで、それぞれの研究課題の遂行に使用されている。令和四年度には一部の公募研究が入れ替わる可能性はあるものの、その採択目安件数は前期と同様に20件として申請している。

今後の使用計画と効果的使用の工夫 上述のように、領域内で共有する機器を新たに購入することは行わず、個々の計画研究において購入した実験機器を領域内での共同研究に開放している（主な実験機器を表3に記載）。また、領域内研究者が既に保有する実験機器や技術についてもリスト化してウェブサイトに公開することで、実験機器を重複して購入するといった無駄を省くことができ、多くの共同研究に活用されている。このような取り組みによって、予算を効率的に使用でき、領域内での連携関係も強化できるといった効果が見られることから、今後もそれぞれの計画研究が実験機器の整備を担い、新たに購入した機器は領域内研究者に対してできる限り開放し、連携強化を図る計画である。一方の総括班は、会議・シンポジウム・若手会の開催や研究成果の発信といった、ソフト面での予算使用に注力し、領域内での連携構築や共同研究の実施をサポートする。

10 今後の研究領域の推進方策

研究領域全体を通じ、今後の本研究領域の推進方策について、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、今後公募する公募研究の役割を明確にすること。また、研究推進上の問題点がある場合や、国際的なネットワークの構築等の取組を行う場合は、その対応策や計画についても記述すること。

【領域全体の推進方策】「3：研究領域の概要及び目的」にも記載したように、生体内における生命金属の動態を真に理解するには、原子のレベルから個体のレベルに至る様々な研究分野が連携する必要があるにも関わらず、生命金属の研究に従事する研究者はそれぞれに異なる学会に分散し、互いの交流もほとんどない状態であった。そこで、本領域では、新たな学理である『生命の金属元素戦略』の追求を掲げ、互いの連携を通じてそれぞれの研究をより創造的な生命金属科学研究へと昇華させることを目標とした。本領域では特に、「生命金属科学研究基盤」と「生命金属動態プロジェクト」という2つのアプローチを通じて連携を促進し、「生命金属科学」という革新的な分野の創成を目指している。今後も、これまでに引き続いて、領域内連携を中心に据えた推進方策をとる予定である。

本領域が採択された当初は、領域会議や勉強会、合宿などを企画し、班員間での何気ない対話から新たな連携のきっかけが生まれることにも期待していたが、コロナ禍という予期せぬ事態に見舞われ、対面での交流・議論が困難な状況が続いている。しかし、総括班による取り組みも奏功し、オンラインでの会議やセミナー・シンポジウムなどを通じた情報交換が積極的に行われたことで、計画研究および公募研究を含めた領域内での有機的な連携が進んでおり、すでに数多くの成果が得られている（「5：研究の進展状況及び主な成果」を参照）。今後はワクチン接種などが進むことで、対面での議論や対話が可能になると期待されるものの、オンラインでの会議・勉強会を通じて、費用や時間をかけずに情報交換できることも分かった。そこで今後は、対面だけの会議にこだわることなく、オンライン方式の利点も十分に取入れた情報交換を進める計画である。具体的には、研究打ち合わせやセミナー、勉強会など、回数が多くなりうるものについてはオンラインでの開催を検討する一方で、領域会議での研究進捗状況の報告や合宿スタイルでの交流会などについては、Covid-19感染状況を鑑みながら、対面での実施を進める。

それぞれの研究項目においては、生命金属動態の「維持」「破綻」「攪乱」に関する微視的かつ巨視的な視点での研究を行い、測定技術の解析感度や精度を向上させる「測定解析」との積極的な連携を通じて、生命の金属元素戦略を解明する革新的な研究成果を目指す。具体的な方策は以下の通りである。

研究項目 A01「維持」：生命金属の輸送やセンシングに関わるタンパク質において、リガンドの有無などがドメイン・サブユニットの相対的配置や複合体形成に及ぼす静的・動的な影響を、構造ダイナミクスの観点から明らかにする。これらを通して「*in vitro* から *in vivo* への構造ダイナミクス解析」プラットフォームを構築する。

研究項目 A02「破綻」：生命金属の病理学的役割を理解するとともに、筋萎縮性側索硬化症（ALS）などに代表される神経変性疾患における生命金属動態の異常、ならびに、感染時における病原菌（化膿連鎖球菌など）の宿主からの鉄奪取に着目し、領域設定期間内にそれぞれの治療薬開発に繋がる基礎データを蓄積する。

研究項目 A03「攪乱」：有害金属・生命金属の輸送や結合の特性・物性を比較評価し、生体が生命金属と有害金属を識別するメカニズムを分子レベルで明らかにする。その成果から、有害金属の毒性発現機序を明らかにし、有害金属の体内動態シミュレーションモデルの構築や、バイオレメディエーションによる有害金属回収など、金属毒性を低減する新たな処置の開発につなげる。

研究項目 B01「測定解析」：生命金属動態に関する様々な測定解析技術について、解像度や検出限界の向上といった高度化を進め、それらの成果を領域内研究者にフィードバックすることで連携を図る。また、A01~A03 班の領域内研究者から測定解析に関して寄せられる要望に対して、より迅速かつ効果的に応えることができるように、領域内での共同研究に使用できる設備・機器（領域内連携技術）の整備・リスト化をさらに進める。

【公募する公募研究の役割】 生命の金属元素戦略を追求する上で、公募研究は計画研究の内容を補完する役割を担っており、特に、領域内での連携が期待できる独自の手法や対象を扱う研究課題を採択す

る。第一期（2020-2021年度）には、計画研究では扱っていない、極微量金属（Mo など）や疾患（がん・フェルトーシス）、計算機シミュレーションなどを対象にした課題を中心に、当初の予定（20 課題）よりも多い 26 課題を採択した。公募研究と連携することで、それぞれの計画研究は生命金属科学研究基盤の構築や、領域全体で設定した生命金属動態プロジェクトの課題に対して、様々なアプローチで創造的に取り組むことが可能になる。昨今のコロナ禍においては、領域内での対面交流が困難な状況が続いており、計画・公募研究間での連携にも悪影響が生じることも危惧されたが、総括班が情報交換の機会を積極的に提供したことも奏功し、およそ 23 件の共同研究が計画・公募研究間で進行中である。第一期の最終年度（2021 年度）には、公募研究の成果を総括班で評価し、第二期（2022-2023 年度）公募研究の採択に活かす。

第二期においても 20 課題の公募研究を採択目安として申請しているが、第一期と同様に、計画研究の内容を補完することで生命金属科学の創成に寄与できる課題を採択する。特に、革新的・創造的な学術研究へと発展させるために、本領域に全く新しい研究視点をもたらし得るアイデアであるか、計画研究との連携により実現する可能性が高いアイデアであるかといった点を考慮して採否の判断を行う。また、領域で設定した生命金属動態プロジェクトの推進に資する研究課題を重視するとともに、若手研究者による斬新でチャレンジングな提案を優先的に採択したい。考えられる採択課題の具体例としては以下のようものが挙げられるが、必ずしもこの限りではない。

- ・顕微分光や時間分解分光などの特徴ある解析手法で生命金属動態を明らかにする課題
- ・細胞への適用を意識した分光測定法を通じて生命金属研究に取り組む課題
- ・錯体化学・有機化学を基盤として生命金属動態解析ツールを開発する課題
- ・理論・計算科学的な視点から生命金属動態の解明を目指す課題

【国際的なネットワークの構築】 2020 年度より Covid-19 感染症の世界的な拡がりを受け、生命金属科学の国際的なネットワークの構築については、当初の計画通りに進んでいない点が多い。しかし、我が国においてもワクチン接種が加速し、コロナ禍が終息に向かうことを見据えて、総括班主導のもとで、以下に示す 3 つの主な国際的取り組みを進める。

① 国際シンポジウム 2021 年度に国際シンポジウムを企画していたが、コロナ禍においてはその開催を再考し、“IBmS International Web Seminar”を代わりに行うこととした（現在、講師（海外研究者）を選定中）。また、予定していた国際シンポジウムは、2022 年度に予定されている生命金属関連の国際学会（2 件）において、本領域のジョイントイベントとして開催する計画である。さらに、2023 年度（最終年度）には、当初の計画通り、英国王立科学協会などと連携して国際シンポジウムを開催する予定である。

② 領域関係者の海外派遣 諸外国との往来が許可され次第に、海外での講演・国際学会への参加（年度あたり 10 件程度）や、学生・若手研究者の海外短期派遣（最長半年程度、年度あたり約 2 名）を開始する。特に、若手研究者に対して情報提供や金銭的支援を行い、グローバルな視点をもった次世代人材の育成に努める。また、生物無機化学・金属細胞生物学分野で活躍する海外研究者が集う Gordon Research Conference の Metals in Biology と Cell Biology of Metals への参加を、全班員に対して積極的に呼びかける。

③ 海外研究者の招聘 本件についても、諸外国との往来が可能な状況になれば、海外研究者を招聘してセミナーや共同研究を行い、国際的なネットワークの構築を進める。特に、各種の国際シンポジウムの機会を利用して、その前後に海外研究者を領域関係者の研究室に招聘し（年度あたり 5 名程度）、講演会などを依頼することで、学生や若手研究者を含めた国際的な交流を図る。また、海外の若手研究者を計画班員の研究室に積極的に受け入れ、国際共同研究として実験に従事させることで、特に、学生などの若い世代が海外に目を向ける機会を作り、国際的な生命金属科学ネットワークを継承する。

11 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

●齋藤 正男（東北大学 名誉教授/Professor adjunct, Case Western Reserve University School of Medicine）

申請書・面接審査指摘に対する適切な対応、初年度は海外からの招待講演者を含む対面での領域会議開催、Covid-19のため2年度は領域会議や地方巡業と名付けた各地区における会議を対面・remote hybridで行い効果の高い領域運営がすすんでいる。各計画班員は成果を一流誌に発表しているだけでなく、計画班員間連携研究の成果が出ており、異分野融合が進み、本領域が有効な研究班間の連携に大きな役割を果たしている。領域会議や地方巡業から明らかなように、若手研究者が領域運営に重要な役割をはたしており彼らが生命金属科学の指導的立場を担うことが期待できる。

渡航規制緩和後の海外の研究室と大学院生・若手研究者の交流は研究者育成に重要であり大いに期待できる。

●永沼 章（東北大学 名誉教授）

新学術領域「生命金属科学」は有機的に構成された組織・管理体制により、順調に運営されている。特に、津本領域代表のもと各運営メンバーが責任を持って積極的に任務を果たしていることは高く評価できる。これまでに3回開催された研究進捗報告会、および12回に渡って開催されたWebセミナーは共に大変活発であり、運営の適切さと各研究者の質の高さを感じさせるものであった。ニュースレターも毎月発行されており、これらのことが本領域の全研究者にやる気と団結力を与え、理想的な新学術領域の形成に繋がっていると思われる。計画研究および公募研究はともに魅力的かつ独創的な研究課題で構成されており、当初の予想以上の成果が得られつつある。今後も着実に発展し続けて本領域の目標が達成されるものと期待される。

●宮嶋 裕明（浜松医科大学医学部 教授）

この度の「生命金属科学」分野の創成による生体内金属動態の統合的研究”の中間評価報告書について臨床医学の立場から評価いたします。

理学・工学系などの研究者が中心となって進められている金属酵素・金属タンパク質による様々な触媒・生理反応については、ネイティブ質量分析・結晶構造解析・クライオ電子顕微鏡解析などの先進的な手法によりすばらしい研究成果が挙げられており、測定解析法の高度化も含め大いに評価します。また、医学・薬学・農学系などの研究者が中心となって進められている生命金属の吸収、輸送、活用などの生体内での動態に関する制御システムの研究分野においても、従来の研究をより発展させた多くの研究成果が出されており高く評価します。一方、それぞれのすばらしい研究が研究全体としては総花的に見える一面もあります。その上で、IBmS ウェブセミナーや領域会議の各地方開催の導入などにより、近い分野はもとより遠い分野との協力・連携体制が構築されつつありますが、今後は遠い分野間の連携がより一層進められることを期待します。この点で若手が意見交換や情報発信を行えるように「若手会」が発足したことは評価できます。

臨床医学研究においても多くの知見が報告されました。例えば神経変性症の中心的な病態、疾患特異的タンパク質のミスフォールドにおける生命金属の関与が注目されます。更には、これらの疾患の発症には複数の生命金属が相互に作用し、動的な均衡や制御が存在することが予想されます。また、数十年にわたり細胞や組織が徐々に変化する慢性疾患の発症メカニズムにも生命金属は関与していると予想され、時間軸という観点での生命金属の研究が多くの成人疾患の予防・治療に応用できるのではないかと

期待します。

いずれにしても次々と新たな知見が発表されており、今後の大いなる進展が確信できると評価しました。

●一條 秀憲（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

津本浩平領域代表の強力なリーダーシップの下、総括班活動、総括班以外の計画研究ならびに公募研究が互いに有機的に関連し合い、異分野融合領域としての連携体制の構築が極めてよく進んでおり、また、想定以上のスピードで大きな研究成果も出てきている。

有史以来の研究テーマともいえる「生命と金属」について、微視的かつ巨視的な視点で研究を進め、関連する研究分野のすべてを統合した「生命金属科学 Integrated Biometal Science」を確立し、生命金属動態について分子から細胞・個体レベルに至るまで解明することで生命の金属元素戦略を理解するという全体構想の下、（A01 班）生命金属が制御する細胞内構造ダイナミクスと機能、（A02 班）生命金属が関与する難治性疾患の発症機序、（A03 班）有害金属の生体内動態と作用機序、等の解明を進めつつ、（B01 班）生命金属科学研究の測定解析法の高度化という領域横断的な新規技術の開発を進めることで、生命金属科学の全体像解明に向けて研究が着実に大きく進展している。

審査所見での指摘事項として、医学的な見地から生命金属と疾患に関して十分な議論ができるように、研究代表者やその協力者が臨床医である課題を積極的に採択するなど、その対応も適切であり、また、計画研究間の連携により相乗効果を生み出す仕掛けとして、IBmS ウェブセミナーや領域会議地方巡業の導入など、たいへん効果的な領域運営がなされている。成果の社会還元にも十分注力されており、研究業績もトップクラスジャーナルへの公表をはじめ、短期間に目を見張るものがある。本事業がこのまま円滑に進められれば、新学術研究領域の中でも特筆すべき成功例となることが期待できる。