

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：14603

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05153

研究課題名（和文）メガダルトン生命機能深化ダイナミクス

研究課題名（英文）Autonomous biological systems of megadalton complexity

研究代表者

塚崎 智也 (Tsukazaki, Tomoya)

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授

研究者番号：80436716

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究領域「メガ生命深化動態」では、構造生物学と合成生物学を統合し、メガダルトン級の生命現象の理解を目指しました。領域代表の塚崎が総括班の代表を務め、融合研究方針の策定や共同研究の推進に取り組みました。毎年、蛋白質科学会年会でのワークショップを開催し、現地またはオンラインで計画班の会議を実施しました。また、研究成果を社会に広めるため、ホームページとX（旧Twitter）を開設し、情報発信を行いました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本学術変革領域(B)では、計画班間での積極的な共同研究を行うことで新たな視点で解析を進めました。一部の研究成果はすでに英語原著論文として報告済みです。本領域終了後も、研究成果を原著論文として発表する予定です。また、本領域の計画班代表の若手研究者2名が新たに研究室の主催者(PI)として独立したことも、特筆すべき成果です。こうして、「構造生命システム科学」という新たな研究領域の発足基盤を構築しました。

研究成果の概要（英文）：In this research area, "Autonomous Biological Systems of Megadalton Complexity," we aimed to understand megadalton-scale biological phenomena by integrating structural biology and synthetic biology. We planned the formulation of integrated research policies and the promotion of collaborative research. Each year, we organized workshops at the Annual Meeting of the Protein Science Society and held team meetings either on-site or online. Additionally, to disseminate our research results to the public, we established a website and an X (formerly Twitter) account.

研究分野：構造生命科学

キーワード：メガダルトン

1. 研究開始当初の背景

我々生物が非生物である分子からどのように創られているかを理解することは、生命科学の最も根源的な問いへの答えである。また初期地球環境中で物質から如何に生命が誕生したのかを追求する、「生命の起源」に関する研究においても重要なヒントを与えるものである。分子から機能が創発する仕組みを理解するためには、原子レベルでの構造変化を詳細に理解する必要がある。構造生命科学はX線結晶構造解析法やクライオ電子顕微鏡により、細胞の生命活動を司るコア分子について数々のタンパク質などの立体構造を原子の位置が同定できる高分解能で決定してきた。しかしながら、複数の因子が生体内で集まって形作られるメガダルトン級の複合体の機能発現については、理解があまり進んでいない。メガダルトン級の因子が関わる生命現象システムを理解するためには、高難度の構造解析を達成していくと共に、他領域との融合による新しい研究のアプローチが必須である。そして、これらの複雑な分子集合体の理解が、高次機能を有する人工細胞の設計に繋がる。すなわち、複雑な生命機構を再現するには、従来の個々の構造生物学的な解析を超越した新たな試みが必要がある。

一方、2000年以降発展し加速し続けている合成生物学は、これまでに得られた膨大な遺伝学的・生化学的知見を総動員して、生命現象を操作・再現することを目的とした新興学問分野である。構造生命科学とは異なり生物をシステムとして捉えているため、トップダウン的観点から生命現象を理解しようとする点が特徴である。その中でも、DNAやタンパク質、脂質などの生体分子と、人工的に設計し合成したゲノムから、生きた細胞を丸ごと再構築する人工細胞研究が現在世界中で進められている。人工細胞研究は究極的には生命創造をゴールとしており、タンパク質合成系やエネルギー生産系など、細胞内サブ機能のいくつかはすでに再構築化が成功している。このような人工細胞システムはこれまでの生化学的手法とは異なり、よりリアルな細胞に近い時空間条件で定量的に分子の機能を評価することができるバイオ技術としても注目されている。しかしながら、生体分子の詳細の構造情報や個々の性質を理解することなく、技術が先行しているという問題がある。

生命機能を微視的な構造変化から理解する構造生命科学と、巨視的なシステムとして理解する人工細胞研究の融合は、過去に例の無い新しい分子機能解析のプラットフォームを築き、生命機能発現の本質に迫るものである。また、細胞内小器官の膜構造も含む多要素が織りなす複雑な生命システムを理解するためには、それらの精緻な動態理解が必要であり、分子動力学 (MD) シミュレーションとの連携も必須となる。特に本研究対象の複合体は取り扱うサイズが大きくなるため新しいアルゴリズムを用いたプログラムと最新の大規模計算機を用いた解析が必須である。

2. 研究の目的

タンパク質の立体構造を決定する構造生命科学は、近代の生命科学を大きく躍進させてきた。さらに進化させるためには異分野領域との連携が必須である。本研究領域は「タンパク質 X 線解析やクライオ電顕による構造生命科学」と「合成生物学的手法による人工細胞研究」、「ベイズ統計学を用いた分子動力学計算」を連携し、生命科学の新しい一端を開拓するものである (図1)。これらの班の研究を相互に連携させ、高難度タンパク質複合体の構造と機能を明らかにし、原著論文やシミュレーション動画など目に見える形で成果を出すことで、学術変革 A へ「構造生命システム科学」と進化させるため、次の分担で本領域研究を推進した。

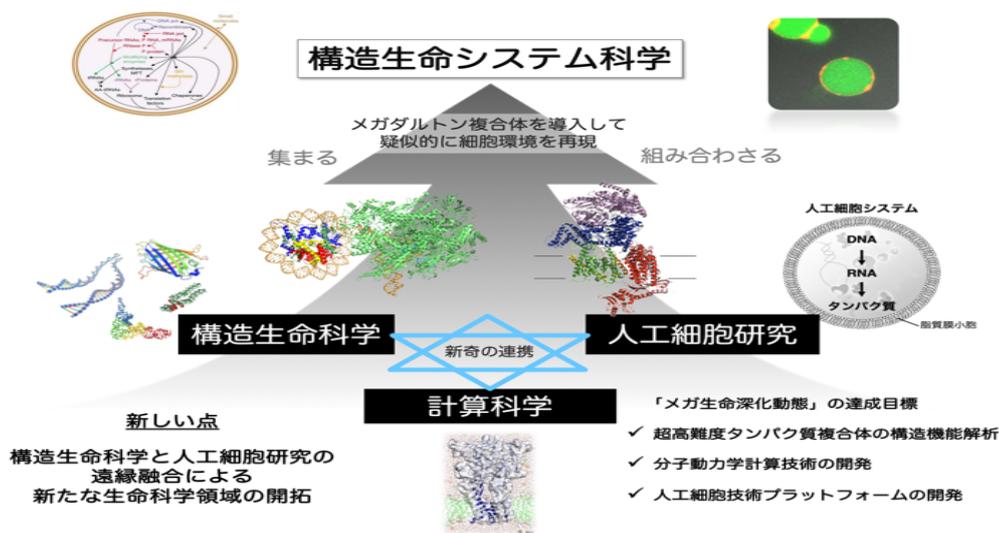


図1 本研究領域の目的と構成

塚崎 (総括班代表、計画班 A02 代表): 研究項目の調整と総括・領域事務担当
 野澤 (総括班分担、計画班 A01 代表): 研究交流担当(シンポジウムなど企画)担当
 車 (総括班分担、計画班 B01 代表): 研究交流担当(シンポジウムなど企画)担当
 森 (総括班分担、計画班 C01 代表): 広報・共同研究促進担当

3. 研究の方法

総括班代表の塚崎は、定例班会議や随時班間連絡を通じて全体の進捗状況を把握し、領域の調整と総括を行った。総括班分担の野澤と車は研究交流担当とし、シンポジウムの開催と班会議を企画した。総括班分担の森は広報担当とし、本領域の成果を最大化すべく領域 Web サイトの管理、プレスリリースの補佐などを行った。メンバーのキャリアアップにつながるよう、国内外の情報交換も密に行った。

本研究領域は A、B、C 班から構成され、各班の研究代表者から構成される総括班がこれらを統括した。総括班代表は塚崎が務め、各班の進行状況把握と連携強化を推進した。野澤、車、森は総括班分担者とし班会議やシンポジウム企画・運営、広報活動を担当した。

A 班は A01 野澤班と A02 塚崎班から構成される。A01 班では真核生物のクロマチン構造、および転写開始前複合体の再構築実験と、クライオ電子顕微鏡による構造解析を進めた。A02 班ではタンパク質輸送システムである Sec マシーナリーの構造・機能解析と、高速分子間力顕微鏡によるリアルタイム動的構造解析を行った。A 班両名は B 班車と連携し、人工細胞技術を利用した新たな技術プラットフォームの開発を進めた。

B01 車班は細胞膜を自己生産する人工細胞系を構築し、増殖型人工細胞を創出した。加えて A 班 C 班への人工細胞技術の提供と、チャンネル膜タンパク質を合成する人工細胞系を構築を進めた。

C01 森班はベイズ統計学を応用した実験データ駆動の分子動力学(MD)シミュレーションに基づく次世代構造モデリングプラットフォームの構築を目指した。Wet 担当の A 班 B 班から提供された構造解析データや生化学的データを基にシミュレーションを行った。

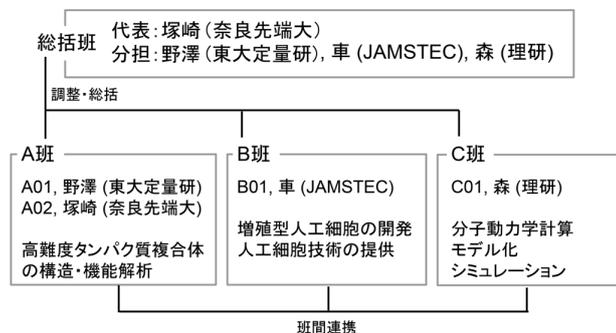


図2 本研究領域の組織連携図
(所属は研究開始当時)

4. 研究成果

各計画研究についての報告は、それぞれの成果報告書を参照されたい。企画または関わったワークショップと会議などを下記にまとめた。特に学術変革領域 (A) マルチファセット・プロテインズとは領域を超えた連携のため、当該領域が参加し蛋白質学会年會でのワークショップの共催に至った。

- (1) 2021 年 10 月 29 日、マルチファセット・プロテインズ第 1 回領域会議に参加
- (2) 2022 年 3 月 14 日、マルチファセット・プロテインズ第 2 回領域会議に参加
- (3) 2022 年 6 月 9 日、蛋白質学会年會ワークショップ「構造生命システム科学」の樹立を目指すメガダルトン動態解明」を開催
- (4) 2022 年 9 月 14 日、6 つの学術変革領域 (B) の代表者が講演した BioneX 生命科学の変革 第 1 回公開シンポジウムに参加
- (5) 2022 年 12 月 7-8 日、マルチファセット・プロテインズ第 3 回領域会議に参加
- (6) 2023 年 7 月 6 日、蛋白質学会年會ワークショップ「多面的メガ生命動態の世界」をマルチファセット・プロテインズと共に開催 (図 3)

また、本領域では若手研究室主権者として 2 名を輩出したことを強調しておきたい。東京大学胡桃坂研究室で助教であった野沢佳世が、2022 年 4 月に東京工業大学で准教授となり研究室を主催している。理研杉田研究室で専任研究員であった森貴治が、2023 年 4 月に東京理科大で准教授となり研究室を主催している。研究期間のほとんどがコロナ禍であったためオンラインでの活動も多かったが、このように関連分野の基盤形成に当該領域は大きく貢献した。残念ながら、目標が大きかったため、当該期間内には学術変革 (A) への昇華とはならなかったが、より多くの研究者が集い「構造生命システム科学」領域を立ち上げるための準備を進めた。

第23回 日本蛋白質学会年會 WS11 (多面的メガ生命動態の世界)



学術変革 (A) 多面的蛋白質世界 学術変革 (B) メガ生命深化動態

図3 2023 年共催ワークショップ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

メガ生命深化動態のホームページ https://megashinka.org/ メガ生命深化動態のホームページのWARPIによるアーカイブ https://warp.da.ndl.go.jp/waid/33058 メガ生命深化動態のX (旧Twitter) https://x.com/megashinka_org
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	野澤 佳世 (Nozawa Kayo) (10808554)	東京工業大学・生命理工学院・准教授 (12608)	
研究分担者	車 俞徹 (Kuruma Yutetsu) (40508420)	国立研究開発法人海洋研究開発機構・超先鋭研究開発部門(超先鋭研究開発プログラム)・主任研究員 (82706)	
研究分担者	森 貴治 (Mori Takaharu) (90402445)	東京理科大学・理学部第一部・准教授 (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------