



研究領域名 クロススケール新生物学

東京大学大学院・医学系研究科・教授

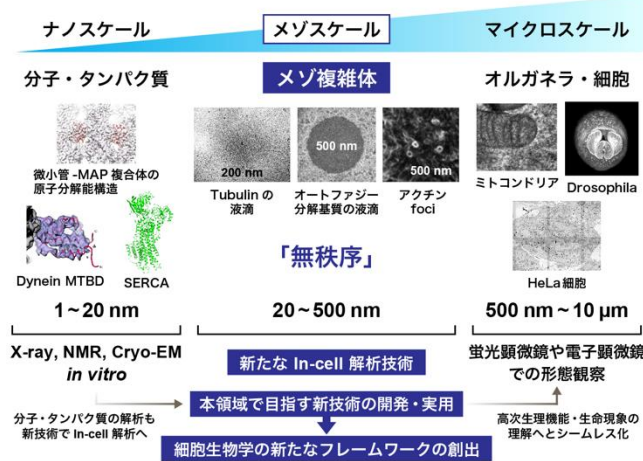
きっかわ まさひで
吉川 雅英

領域番号： 21A302 研究者番号：80272425

【本研究領域の目的】

本研究領域では、分子レベルからオルガネラ・細胞レベルまでの定量的クロススケール計測、特に細胞内で20~500 nm 程度の大きさの「メゾ複雑体」(キーワード参照)の計測を可能にし、生命現象や病気の起源がどのように決定されるのかという問いを分子レベルからオルガネラ・細胞レベルまでシームレスに解明する。

クロススケール



このクロススケール計測の為に「クロススケール細胞計測センター」を設立し、クライオ電子線トモグラフィー、超解像イメージング、細胞内 NMR、細胞内原子間力顕微鏡(AFM)などの計測技術の開発を行って生命科学・医学への応用展開を図る。また、複数の手法に使える標識を開発し、また実験データの統合と解釈のために大規模計算科学を用いる。

メゾ複雑体が重要な役割を果たす生命現象の中で「細胞や発生の向きを決めるプロセス」「膜の形・トポロジーを制御する過程」「疾患のもととなるタンパク質の構造異常・品質管理」の3領域を計画研究とする。これに公募研究を加え、一見ランダムに見えるメゾ複雑体からどのように秩序が生まれるかという問いに答える新たな細胞生物学のフレームワーク「クロススケール新生物学」を創出する。

【本研究領域の内容】

本研究領域は、二つの組織 A01、A02 からなり、A01 班ではクロススケール細胞計測を可能にする最先端技術開発を行い、A02 ではクロススケール細胞計測による新生物学を展開する。

A01 技術班は、メゾ複雑体を含むクロススケール観測を実現させるために、それぞれの持つ最先端技術を組み合わせ、時間・空間をシームレスに埋めるクロス

スケール計測を実現する。このために「クロススケール細胞計測センター」を拠点とした効率的な技術連携を行う。まず、(1) 複数の手法で共通に使用可能な標識技術を開発し、細胞内で、どのタンパク質が三次元上のどこにあり、どのタンパク質と、いつ相互作用をして、どのような生命活動を実現しているのか? をクロススケールで計測できるようにする。この技術を利用して(2) 同一の構造・現象を、独立に二つ以上の方法で計測し、計測の再現性を定量的に示すとともに、それぞれの方法でしか計測できない構造・現象を有機的につなげて解釈を可能にする。

A02 生物班は、このクロススケール細胞計測技術を用いて、重要な細胞生命現象を細胞内タンパク質分子構造・局在・動態などの観点から深く理解し、またそこで得られた知見を医学的視点から疾患メカニズム解明にまで展開する。また A02 班は、A01 班に技術開発の素地になる標準化試料を提供し、それにより開発された技術を利用して生命の根幹に関わる重要な現象を解明する。そして、その解析過程を通じて表出した技術的改良の必要性を A01 班にフィードバックすることによって更なる技術開発へと導き、A01-A02 班の有機的な連携を実現する。

【期待される成果と意義】

クロススケール細胞計測を実現することによって、細胞内のメゾスケールの局所で、実際に機能している分子群「メゾ複雑体」を的確に同定・追跡し、その構造・ダイナミクスを観測できるようになる。これは、細胞生物学の教科書に載るような生命現象の根幹の発見や、異常分子の振る舞いの観察から疾病の理解、新たな機能分子標的治療の創出にもつながる。また、クロススケールは分野横断的な思考が不可欠であり、生物学・医学・工学・化学などの融合領域を俯瞰できる若手研究者の育成にもつながる。

【キーワード】

メゾ複雑体: 細胞内で決まった構造を取らず(無秩序)、秩序を持つ状態へ遷移することで細胞や生物の運命を決めるメゾスケールの構造体と定義し、液-液相分離(LLPS)による凝縮体はその一例である。
 クロススケール細胞計測センター: クロススケール細胞計測技術を運用・統合するバーチャルセンター。

【領域設定期間と研究経費】

令和3年度-7年度 1,095,800 千円

【ホームページ等】

<https://structure.m.u-tokyo.ac.jp/xscalebio>