



No.2

April 2019

TARA

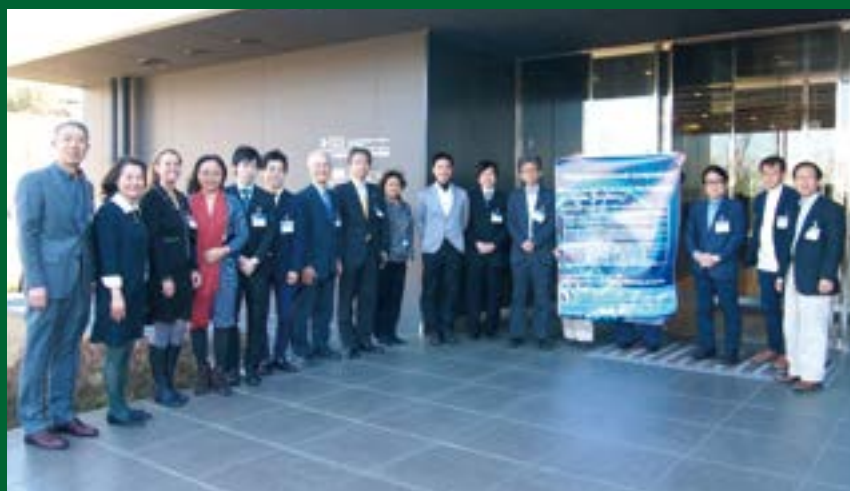
NEWSLETTER

Life Science Center for Survival Dynamics,
Tsukuba Advanced Research Alliance (TARA)
University of Tsukuba

<https://www.tara.tsukuba.ac.jp/>

CONTENTS

■センター長挨拶	2
■プロジェクト紹介	
岩崎研究室	3
■国際シンポジウム報告	4
■活動等報告	
論文プレスリリース	6
若槻壮市博士の表敬訪問	7
花岡センター長の退任	7
TARA若手サテライトシンポジウムの開催	7
つくばScience Edge 2019において講演	8
その他教員活動報告	8
■お知らせ	
TARAプロジェクトの募集	8



センター長挨拶



(林 純一 センター長)

2018年12月に前任の花岡文雄先生（現 国立遺伝学研究所 所長）から筑波大学生存ダイナミクス研究センター（Life Science Center for Survival Dynamics）のセンター長を引き継ぎました。

本センターは1973年のノーベル物理学賞受賞者である江崎玲於奈 筑波大学学長（当時）の発案により、1994年5月20日に筑波先端学際領域研究センター（Tsukuba Advanced Research Alliance Center; TARA センター）として発足しました。発足当初の理念は、筑波大学がいわゆる「象牙の塔」としての負の側面も持つ閉鎖的大学から脱却し、筑波研究学園都市の利点を最大限活用した「産・官・学」の自然科学分野での研究協力体制を確立し推進することでした。

しかし、全国の大学に先駆けた当センター発足の理念は、昨今ではすでに多くの大学に波及しており、発足当初の先導的役割をほぼ達成したことから、2010年10月1日に研究領域を自然科学全般から生命領域学際研究に特化した改組を行いました。

さらに2018年4月1日からは「生存ダイナミクス研究センター」として生まれ変わりました。ただし本センターの略称はこれまで親しまれてきた「TARA センター」の名称を継続して使用しています。

持続的発展に資する 生命科学研究の推進

今回の改組の背景には、多くの生物種の全ゲノム情報（設計図の情報）が次々と解読され、膨大なゲノム情報の発現制御機構と生命現象との関連性が問われる時代になったことがあげられます。また社会が要請する「人類の調和のとれた持続的発展」に資するため、近年の進展が著しい生命科学研究の中でも特に生物の「動的生存戦略」を解明する基礎研究に焦点を絞り、生物が環境変動に適応するために潜在的に保持する生存戦略を明らかにしていきたいと考えています。

先端機器の共同利用も提供できる 研究拠点の形成

生物の「動的生存戦略」を解明する基礎研究を推進するためには、次世代シーケンサー、質量分析、クライオ電子顕微鏡などの先端機器を駆使して生物が含む膨大なゲノム関連情報を網羅し、それらを的確に情報処理することで「動的生存戦略」の仕組みを明らかにすることが必須です。そこでこれらの先端機器を共同利用できる研究拠点を形成し、世界をリードする先端的基礎研究推進のため、将来的には大規模な国際共同研究を展開できる組織運営体制への発展も目指しています。

生存ダイナミクス研究センターの研究分野



～構造から生命の生存戦略を解き明かす～

【研究概要】

「構造生命科学」プロジェクトでは、生命現象を司る様々な酵素や受容体などの蛋白質を主な対象とし、透過型電子顕微鏡を使用した単粒子解析法や、その他の構造解析手法を用いてターゲット分子の構造を解明します。電子顕微鏡イメージより得られる膨大なデータをコンピュータで解析する作業から、生化学実験、バイオインフォマティクスまで様々な実験手法を組み合わせその分子の構造と機能を明らかにします。本プロジェクトでは、生命現象を原子や分子構造のレベルから理解することを目指すのみならず、得られた成果を創薬等への応用を通じて社会還元することを目標としています。

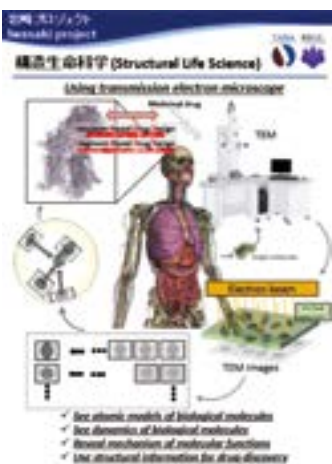


【研究室主催者インタビュー】

〔司会〕 岩崎憲治先生は、平成 30 年(2018 年)10 月より生存ダイナミクス研究センターへ教授として着任されました。最初に、前のご所属の大阪大学蛋白質研究所での研究活動を含めた研究プロジェクトの概要についてお聞かせ下さい。

〔岩崎〕 私は“電顕屋”だったのですが、大阪大学蛋白質研究所赴任当初は分子の構造を見るような電子顕微鏡が一つもない状態でした。構造生物化学を専門としていますが、8 年たつてようやくそのような分野にも使用できるクライオ電子顕微鏡が蛋白質研究所に導入されました。続いてAMEDの事業を通して最高性能のクライオ電子顕微鏡が導入されました。この運営の最中に 2017 年のクライオ電子顕微鏡に対するノーベル化学賞の発表がありましたが、この受賞が示しているようにクライオ電顕技術は信じられない程の急速な展開を見せました。私は長年ポーランドの Jonathan G. Heddle 教授と共同研究していますが、その中で人工タンパク質からなるケージ構造物の研究がありました。金の化合物でアッセンブル状態を ON/OFF できる非常に珍しいケージなのですが、この構造解析をクライオ電子顕微鏡の発達とともに進めることができ、貴重な経験となりました。実はそのケージは鏡像の関係にある構造が 2 つ 1:1 の割合で混合した状態で形成されるということを電顕解析で解明しました。最終的にはその鏡像構造の識別に成功して原子モデルを構築し、金化合物の位置まで示すことができました(Nature, in press)。2013 年以前では不可能だったと思います。

〔司会〕 岩崎先生の研究室立ち上げにあたりましては、大型設備としてクライオ電子顕微鏡の整備も並行して進められました。今回整備された電子顕微鏡の特徴と、これらの設備を用いた研究の展開についてお



聞かせ下さい。

〔岩崎〕 ここでのクライオ電子顕微鏡は生体分子の構造解析を主要な目的として、高性能のカメラとの組み合わせでデザインしました。シンチレーターと CMOS 素子を組み合わせ、動画も撮影可能なカメラは非常に高質の画像を提供してくれます。広い面積の撮影を一度にできるモンタージュ撮影機能もありますので、生体分子の構造解析だけでなく、通常の樹脂包埋切片等、細胞や組織の観察にも大変威力を発揮します。また、クライオ撮影も可能です。凍結した試料を長時間観察できるサイドエントリー型では最新のクライオホルダーも導入しました。本装置を使ってハイエンドのクライオ電子顕微鏡にもちこむまでの試料の最適化を行いたいと考えています。

〔司会〕 岩崎先生は現在も研究体制を立ち上げながらご研究や授業などに尽力され、大変ご多忙と伺っております。大阪大学からの異動に伴い、特に苦勞された点等ありましたらお聞かせ下さい。

〔岩崎〕 センターでの研究室立ち上げでは、教員、事務の皆さんが助けて下さいましたので、本当に困ったことはほとんどありませんでした。なかなか部局一丸となつて新任教員のサポートにこのように尽力するところはないのではないのでしょうか。大阪大学の仕事は、電顕による解析支援の依頼を処理する業務がメインですが、筑波大学では、そうした支援よりもプロジェクト研究メインで運用していきます。今はその両方が重なっていますが、徐々に筑波大学の方にシフトしていますので気持ちとしては落ち着いてきているところでしょうか。

〔司会〕 最後に、今後のプロジェクトを進める上での展望などをお聞かせ下さい。

〔岩崎〕 やっぱ生命科学をやっている以上はターゲットに興味がありますね。ミドリムシが体内にもつ光センサーの仕組みの解析もその一つです。そうすると、光でフラッシュした瞬間の構造を捉えたいという欲求が出てきます。すると、そういうことのできる装置を開発しようということになります。このようにビッグピクチャーを大事にしながら、きちんとした根拠をもとに技術開発も行い、一番重要なことにフォーカスして研究を展開したいと考えています。

〔司会〕 有り難うございました。

国際シンポジウム報告

日時：平成31年3月8日（金）10:10～17:50
場所：筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構1階講堂
（茨城県つくば市天王台 1-1-1）

平成31年3月8日、筑波大学生存ダイナミクス研究センターは、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構1階講堂において、92名の参加者のもと、国際シンポジウムを開催しました。生存ダイナミクス研究センターは、国際級の研究拠点となるようなセンターとして筑波大学に2つ設置されたR1センターのひとつとして指定され、国際シンポジウムはその活動の一環として開催しました。生物の生存に関わる仕組みについて、海外で活躍されている若手研究者や教授らを招聘して、最新の研究内容をお話いただきました。



【講演要旨】

—SESSION 1—



Dr. Masashi Yamada

Assistant Research Fellow, Academia Sinica, Taiwan

山田先生は、筑波大学を卒業後、米国の大学で学位を取られ、現在は植物の根端メリステムのサイズを制御する機構について研究しています。この制御機構を知る事は、過酷な環境でも生長できる植物を作出することにつながってゆきます。今回のご講演では、根端のメリステム領域に分布するペプチドが、本来は細胞にとっての悪者である活性酸素種の制御を介して、メリステムサイズをコントロールしていることをお話いただきました。



Dr. Tamaki Suganuma

Researcher, Stowers Institute for Medical Research, USA

菅沼先生は、タンパク質を生化学的に精製し、その複合体機能を精力的に研究しています。今回のご講演では、酸化還元酵素が機能するために必要なコファクターであるモリブドプテリンを合成する酵素の複合体が含硫アミノ酸の異化を調節して活性酸素種の発生を抑え、アルツハイマー病発症に関連するアミロイド前駆体タンパク質（APP）遺伝子の発現制御に重要であることをお話いただきました。

—SESSION 2—



Dr. Naoki Horikoshi

Postdoctoral Research Fellow, Stanford University, USA

米国スタンフォード大学若槻研究室にて構造生物化学を主軸とした創薬研究を推進されている堀越博士研究員に2つのトピックについてお話を頂きました。一つは、転写因子 CREB とその共役因子 CBP の相互作用に関するものでした。もう一つは、グルコース-6-リン酸脱水素酵素についてお話されました。Canton 変異体などグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症には多くの変異体が知られているにも関わらず、適切な治療法がありません。そのようななかでグルコース-6-リン酸脱水素酵素を活性化する低分子化合物 AG1を見つけれられました。



Dr. Lee-Wei Yang

Professor, National Tsing Hua University, Taiwan

Lee-Wei 教授は構造生物学におけるコンピュータシミュレーションの専門家です。今回はプログラムされたマイナス1リボソームフレームシフトのメカニズムについての研究成果を紹介されました。シュードノットと呼ばれる mRNA の構造がリボソームの入口まで到達したときに 30S サブユニットが特有の動きローリングモーションと名付けられました。一をすることを発見し、それによって tRNA が歪み、-1 方向へ滑ってしまうことでフレームシフトが起こることを示されました。

Assistant Professor, University of Virginia, USA



Professor, University of Hawaii, USA

ていただきました。

Associate Professor, University of Texas Southwestern Medical Center, USA



Lois High Berstler Professor, Penn State College of Medicine, USA

Wang 先生は、細胞内オルガネラなどを液胞 / リソゾームで分解するオートファジーについて、特にオートファゴソームの形成の仕組みを精力的に研究しています。今回のご講演では、ファゴフォアという二重膜構造体の形成ステップが進む分子メカニズムが不明であったため、独自のスクリーニング系を構築して、エスコートという輸送タンパク質の同定に成功しました。

[illegible]

若齢期の拡張型心筋症の要因を解明

～アルギニンメチル化酵素 PRMT1 欠損が心臓での遺伝子転写に異常をもたらす～

1. 心筋細胞におけるアルギニンメチル化^{注1)} 酵素 PRMT1 の欠損が、若齢期の拡張型心筋症の原因となることが明らかになりました。
2. PRMT1 を欠損した心臓では遺伝子の「選択的スプライシング^{注2)}」に異常があることを見出し、心臓における新規の遺伝子転写産物の変化を発見しました。
3. 本研究で開発した PRMT1 遺伝子欠損マウスは、拡張型心筋症^{注3)} の発症メカニズムを理解するための有用なツールとなることが期待されます。

国立大学法人筑波大学生存ダイナミクス研究センター（TARA）の深水昭吉教授らの研究グループは、心筋細胞におけるアルギニンメチル化酵素 PRMT1 の欠損が、若齢期の拡張型心筋症の要因となることを明らかにしました。

アルギニンメチル化は多くのタンパク質に見られる翻訳後修飾のひとつであり、遺伝子発現など、転写をはじめとする広範な細胞反応に関与しています。アルギニンメチル化を担う酵素の一つである PRMT1 は全身の組織に存在していますが、心臓における役割は不明でした。

本研究グループは、心筋細胞において PRMT1 遺伝子を欠損したマウスを作製して解析したところ、このマウスが若齢期に心収縮力の著しい低下や、心拡大といった拡張型心筋症に似た表現型を示すことを見出しました。また、遺伝子発現パターンの網羅的な解析の結果、このマウスの心臓では遺伝子の選択的スプライシングに異常があることをつきとめ、これまで心臓では知られていなかった選択的スプライシングによる転写産物の変化を発見しました。

拡張型心筋症は、乳幼児など若年者ほど予後は悪い疾患として知られており、1歳未満での発症が多いといわれています (<http://www.jhf.or.jp/child/sinkinsyo.html>)。近年、選択的スプライシングの異常がヒトの拡張型心筋症に深く関与していることが報告されました。従って、本研究で開発したモデルマウスは、拡張型心筋症の発症メカニズムを探るための有用なツールになると期待されます。

本研究の成果は、2018年10月2日付「iScience」でオンライン先行公開されました。

※ 本研究は、日本学術振興会の科学研究費補助金（科研費）：基盤研究（A）「アルギニンメチル化酵素と栄養補給路の機能的ネットワークの解明」（2525062：深水昭吉）、新学術領域研究（転写代謝システム）「転写環境の構築とアミノ酸代謝のクロストーク」（23116004：深水昭吉）、基盤研究（C）「一酵素・二活性（PRMT8）の生物学的意義の解明」（18K05429：金 俊達）－上原記念生命科学財団助成金（深水昭吉）によって実施されました。

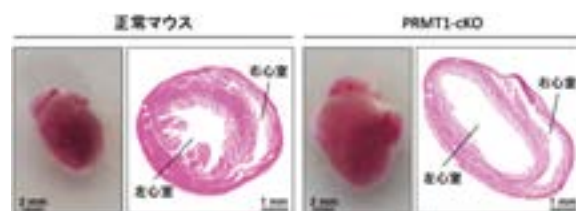


図1. PRMT1-cKO マウスの心臓の形態(42日齢)

各マウス心臓の写真は心臓の外観を示しており、PRMT1-cKO マウスでは全体的に心臓が大きくなっている。各マウス心臓の写真は心臓の断面図であり、ピンクに染まっている部位が主に心筋細胞で構成される心臓の壁(心室壁)である。PRMT1-cKO マウスでは心室の内部が顕著に広がっている。

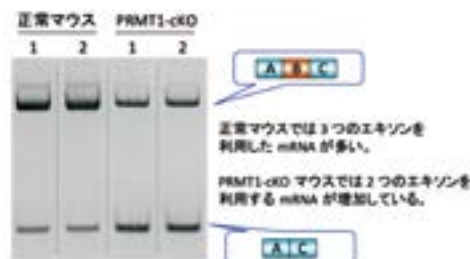


図2. 心臓における選択的スプライシング異常の例

各マウス心臓より抽出した RNA をもとに、PCR (Polymerase Chain Reaction) という技術を用い、遺伝子の mRNA の一部を増幅し、電気泳動を行って可視化した(各群は5ずつ実施した)。1, 2 はマウスの個体番号。PCR の増幅産物は黒いバンドとして現れる。上に出ていたバンドは3つのエキソンを利用した mRNA 由来。下に出ていたバンドは2つのエキソンを利用した mRNA 由来の産物である。正常マウスでは上のバンドが多いのに対し、PRMT1-cKO マウスでは下のバンドが多く検出されており、この遺伝子の選択的スプライシングに異常があることがわかる。

用語解説

注1) アルギニンメチル化

DNA にコードされている遺伝情報は、メッセージャーRNA(mRNA)へと転写され、その後タンパク質へと翻訳される。翻訳されたタンパク質はその後、様々な修飾を受け、性質や機能が変化することが知られており(翻訳後修飾)。その修飾の一つがアルギニンメチル化である。この反応はタンパク質アルギニンメチル化酵素(PRMT)によって触媒される。

注2) 選択的スプライシング

DNA にコードされている遺伝情報は、タンパク質を合成するための必要な遺伝子(エキソン)と、不要な遺伝子(イントロン)がある。mRNA の生成過程において、イントロンは除去され、エキソンのみが繋がって成熟した mRNA が完成する。その際に、エキソンの利用パターン(スプライシング)が決定する場合があり、これを選択的スプライシングと呼ぶ。この機構により、一つの遺伝子から複数の種類のタンパク質を生み出すことが可能となる。

注3) 拡張型心筋症

心臓の筋肉の収縮機能が低下し、心室の壁が拡張してしまう疾患である。多くの場合が遺伝性である。拡張型心筋症は慢性心不全の血を呈し、予後不良の疾患である。遺伝的要素と後天的要素の両者が原因と考えられている。

【題名】 PRMT1 deficiency in mouse juvenile heart induces dilated cardiomyopathy and reveals cryptic alternative splicing products
(PRMT1 欠損は、若齢マウス心臓における拡張型心筋症を引き起こし、新しい選択的スプライシング産物を顕在化する)

若槻壮市博士、筑波大学を表敬訪問

TARA・筑波大学との共同研究を示唆

平成30年10月22日（月）に、分子構造科学の分野において世界的権威である若槻壮市博士（米国スタンフォード大学医学部構造生物学教授）が、TARA センターを訪問するとともに、さらに木越英夫副学長を表敬訪問されました。

若槻壮市博士は、さががけ「ライフサイエンスの革新を目指した構造生命科学と先端的基盤技術」の研究総括を務められました。現在は、米国スタンフォード大学医学部構造生物学教授、また同大学が運営する米エネルギー省（DOE）SLAC 国立加速器研究所（National Accelerator Laboratory）の光科学部門教授として活躍されています。博士は、スタンフォード大学において医学部、理学部、工学部等とSLACとの研究連携を強化し新たにSLAC 生命科学部門の設立を目指し、SLAC のシンクロtron放射光施設や、X 線自由電子レーザー（XFEL）施設などを活用して幾多の国際的に顕著な業績を挙げています。

今回の訪問は、生存ダイナミクス研究センターで新規設置した構造生物学分野（岩崎憲治教授）の拡充を図るため共同研究等の意見交換を目的としたものです。同分野では、クライオ電子顕微鏡による超高分子タンパク質複合体の構造解析研究を実施する予定としており、クライオ電子顕微鏡技術で先行している米国スタンフォード大学との連携を強力に推進してまいります。

また、表敬訪問においては、木越副学長からも筑波大学との具体的な共同研究の提案等が示され、今後一層の筑波大学との交流が期待されます。



初代花岡文雄センター長の退任



花岡文雄 生存ダイナミクス研究センター長は、国立遺伝学研究所所長に就任するため、平成30年11月30日をもって筑波大学生存ダイナミクス研究センター長を退任しました。

在任中は、生命領域学際研究センターからの改組の陣頭指揮をとられ、生存ダイナミクス研究センターの初代センター長として遺憾なく手腕を発揮され、生存ダイナミクス研究センターの礎を築かれました。

生存ダイナミクス研究センターでは、ノーベル賞受賞者の大隅良典博士を招いてのキックオフシンポジウムの開催や若手研究者を中心とした研究発表会の開催、TARA プロジェクトの復活などが、花岡センター長の指揮のもと行われました。

TARA 若手サテライトシンポジウムの開催

平成31年3月7日（木）TARA センター A 棟2階会議室において、翌日開催のセンター主催の国際シンポジウムに先駆け、TARA 若手サテライトシンポジウムが開催されました。このシンポジウムは、若手教員の自主的な発案により、当該シンポジウムのため来学された講師に参加いただいて、センター所属の若手教員との研究交流を図るため実施されました。

当日は、国際シンポジウムに参加の6名の講師をお迎えし、センターから参加した10名の若手スタッフの内、4名が英語で研究紹介を行い、活発なディスカッションが行われました。

【演者・演題】

- ・石田 純治（代謝ダイナミクス）
「Anti-inflammatory programming of gene expression induced by histamine agonist in cardiorenal pathology」
- ・佐田 亜衣子（循環ダイナミクス）
「Stem cells in tissue regeneration and aging」
- ・島田 裕子（生殖ダイナミクス）
「The neuroendocrine system for maturation in the fruit fly *Drosophila melanogaster*」
- ・林 良樹（生殖ダイナミクス）
「Characteristics of *Drosophila* germ-line from metabolic aspects」



深水教授が「つくば Science Edge 2019」において講演

つくば Science Edge 2019 が、茨城県つくば市のつくば国際会議場で3月22日（金）・23日（土）の2日間にわたって開催されました。

23日に開催されたプログラム「サイエンスワークショップ」において、当センターの深水昭吉教授が、「想像から創造される未来：バイオテクノロジーに何ができる？（Imagination makes future creative: what can biotechnology do for a better life?）」と題して講演しました。海外の中高生を含めた約50名の生徒が参加し、深水教授の趣向を凝らしたスライドとプレゼンテーションに参加者たちは大いに興味を示し、終了後も深水教授のもとを多くの学生が訪れ質問をしていました。



その他教員活動報告

- ◆五十嵐和彦教授（東北大学）と深水昭吉教授が企画した特集「RNA が修飾される! エピトランスクリプトームによる生命機能と疾患の制御」が、実験医学（羊土社）に掲載されました（2018年12月号）
- ◆深水昭吉教授のコメントが、2019年3月25日（月）朝日新聞の朝刊「科学の扉：遺伝情報を補うRNA修飾」に掲載されました。



「実験医学」2018年12月号より

学会賞等受賞報告



深水研究室 水上早瀬 氏（生命環境科学研究科 生物機能科学専攻）が、平成30年度筑波大学・生命環境科学研究科学学位授与式（3月25日）において、研究科長表彰を受賞しました。



深水研究室 水上早瀬 氏（生命環境科学研究科 生物機能科学専攻）が、平成30年度筑波大学・生命環境科学研究科学学位授与式（3月25日）において、平成30年度茗溪会賞を受賞しました。



深水研究室 室町直人 氏（生命環境学群生物資源学類）が、平成30年度筑波大学・生命環境学群卒業式（3月25日）において、平成30年度茗溪会賞を受賞しました。



柳沢研究室 Lalhaba Oinam 氏（グローバル教育院ヒューマンバイオロジープログラム）が、11月18日から21日まで台湾で行われた第10回 Asian Community of Glycoscience and Glycotechnology Conference において、ポスター賞を受賞しました。



小林研究室 坂巻由梨奈 氏（生命環境科学研究科 生物化学専攻）が、平成30年度筑波大学・生命環境科学研究科学学位授与式（3月25日）において、専攻長表彰を受賞しました。

お知らせ

TARA プロジェクトの募集

当センターでは、センターを拠点とする共同研究体制をさらに充実させる為、昨年度に引き続き TARA プロジェクトの枠組みとして「公募型研究プロジェクト」の研究課題の公募を行う予定としております。

※詳細については、ホームページを確認願います。

<https://www1.tara.tsukuba.ac.jp/>

TARA NEWSLETTER No.2

2019年4月発行

発行者 筑波大学生存ダイナミクス研究センター

連絡先 〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

TEL029-853-6082 FAX029-853-6074

E-mail : tara@tara.tsukuba.ac.jp

URL: <https://www.tara.tsukuba.ac.jp/>