



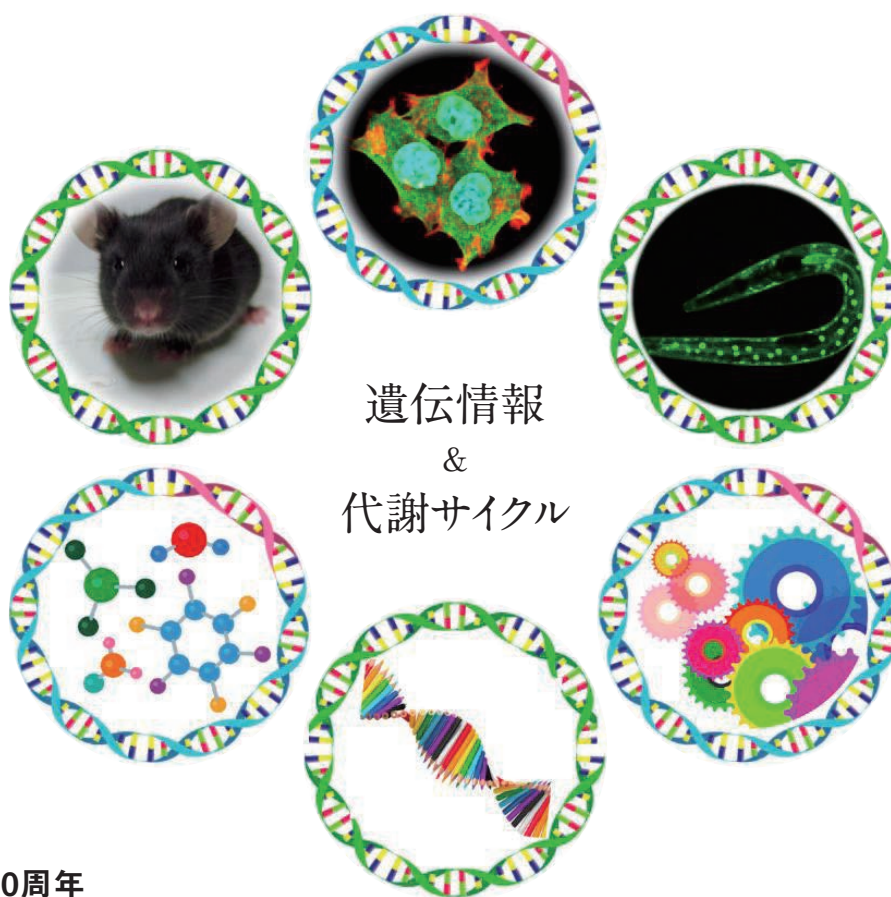
TARA

NEWSLETTER

No.3
October 2019

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

University of Tsukuba



CONTENTS

- ◆ 研究室運営20周年
(深水研究室) 2
- ◆ 活動等報告
 - 論文プレスリリース 4
 - 報奨金に伴う表彰状の授与 7
 - 丹羽教授の着任 7
 - 前センター長の叙勲 7
 - その他活動報告等 8

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

【1999年～】2019年を迎えて

1999年、TARA センターに着任後、多くの卒業生、在校生、社会人大学院生、生命科学動物資源センターの先生方、共同研究者の先生方、そして TARA センター関係者の方々に支えていただきながら、20 年を迎えることができました。素晴らしい教育・研究環境を与えてくださった筑波大学に感謝しつつ、卒業生や共同研究の先生方との活動の一部を綴りたいと思います。



【1999年～2008年】

2005年、2つのターニングポイント

2005年5月、サン・フランシスコから学会開催地のサン・ディエゴに向かう機上、隣席の方が本邦の国立大学産婦人科教室の教授と知り、「筑波大学には妊娠高血圧を研究しているグループがいますね?彼らの妊娠高血圧マウスの論文を講義で使っていますが、ご存じですか?」との思いがけない質問に「私達のグループです」と返答し、お互い非常に驚いたことを覚えています。この時、妊娠高血圧の研究に区切りをつけるべきかを悩みながらの渡米でしたので、新しいモチベーションが生まれる切っ掛けとなりました。

この年の11月、大阪で開催された「老化」を主題にしたシンポジウムで、私達のタンパク質修飾の研究を紹介する機会をいただきました。同じシンポジストで、線虫を利用して研究している医学部分子生物学教室の先生と知り合う幸運に恵まれ、線虫の生物学・遺伝学を研究室へ導入することを即決しました。線虫は体長 1mm の多細胞生物であり、生物寿命の本質に迫るヒントを与えてくれます。新しいチャレンジへの誘いが、主テーマの一つである「タンパク質と RNA のメチル化修飾」や「代謝・老化」研究の出発点となりました。

現在まで、筑波大学の大学院生達と学内外から医師の大学院生達が、つくば高血圧マウス、妊娠高血圧マウス、心血管系のモデル動物や線虫という特徴あるモデル生物の研究に従事して学位を取得してくれています。その後、国内外で活躍している姿を拝見することができますのは、2つの不思議なご縁があったからこそと感謝に堪えません。



深水 昭吉 教授

【2009年～2018年】共同研究の新展開

2011年東日本大震災後の4月に、申請中であった科研費のヒアリングに向けた準備のために仙台を訪れました。転写と代謝を結び付ける新しいコンセプトのもと、共同研究を発展させるための方策を共同申請者の先生方と相談し、6月のヒアリングに臨みました。5年間の研究領域には、全国の大学から延べ48研究室(計画班、公募班を含む)に参画いただきました。そこで研究を進展された若手の先生方が、現在全国で活躍されているご報告をいただけることを、大変嬉しく思っています。

2014年からは、製薬会社との共同研究で、新規薬剤の作用機序の研究プロジェクトが始まりました。詳細は割愛致しますが、ここでも筑波大学で博士号を取得した卒業生が活躍しています。これらの研究を通して、創業と産学連携の奥深い視点を学ぶ機会を得ており、これらも卒業生の活躍のお陰です。



【2019年～】新しい挑戦

生存ダイナミクス研究センターは、『環境の変化に適応していく生物の能力を生存戦略』と捉えて、ゲノムやエピゲノムの細胞機能と関連させながら、多角的に研究を推進しています。ゲノムに書き込まれているメチル化酵素の遺伝子数は総遺伝子数の1%(200個)程度といわれていますが、一部を除き、そのほとんどの機能、活性や作用点基質は不明です。難問を解く新しい挑戦であるにもかかわらず、特に「メチル化代謝」に焦点を絞り、卒業生が培ってきた技術や成果の強みを生かしながら、在校生、研究員や研究室の先生方が、共同研究者の方々と協力して、未知のメチル化酵素の同定、活性の評価や生命機能の解明に取り組んでくれています。



【謝辞】

2011 年の東日本大震災の時には、関西や四国の先生方から研究室丸ごと一時避難するようお声掛けいただいたことや、アジアや欧米の友人達から励ましのメールが届いたことは、今でも心に響いています。このようなご支援をいただきながら、卒業生、在校生、秘書の皆様、研究室に在籍する先生方、栄転された先生方、そして共同研究でお世話になります先生方との共同研究によって、研究室の成果は生まれてきています。紙面の都合上、一部のプロジェクトしか取り上げることができませんでしたこと、ご容赦いただけますと幸いです。また、研究室の活動は、科研費、財団助成金や JST の研究費によって支えられています。この場をお借りして、皆様に深く感謝申し上げます。



【追記】

卒業生達の論文成果を、在校生達がパネルにまとめてくれました。

論文プレスリリース報告 1

【小林研究室】

生殖細胞が作られる過程では、体を作る細胞の生成が抑制される
～次世代の生命を生み出すしくみ～

1. 卵や精子などの生殖細胞が作られる過程で、Nanos ナノス と呼ばれる遺伝子が、体を作るために働く遺伝子体細胞性遺伝子を抑制する機構を初めて明らかにしました。
2. Nanosに加えて、Pgcと呼ばれる遺伝子も体細胞性遺伝子を抑制しており、生殖細胞形成過程で体細胞性遺伝子が発現しないように、NanosとPgcが強固に二重のロックをかけていることを発見しました。
3. Nanosは、多くの動物の生殖細胞形成過程で働くことが知られており、これが体細胞性遺伝子の抑制に関わるということがショウジョウバエで明らかになったことから、他の動物でも同様の機構が機能するか、すなわち、生殖細胞を生み出す共通原理を知る第一歩となると期待されます。

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）浅岡美穂 研究員および小林悟教授は、熊本大学研究生-中村賀津子研究員、中村輝教授と共同で、生殖細胞の形成過程において体細胞性遺伝子がNanos遺伝子により抑制される機構を明らかにしました。

「生殖細胞」は、生物個体の体を作る「体細胞」と呼ばれる細胞とは異なり、次世代を生み出すことができる唯一の細胞です。生殖細胞から次世代の個体ができる過程で、再び生殖細胞が作られ、さらに次世代が生み出される。この過程が連綿と繰り返されることにより、生物種の存続が初めて可能になります。すなわち、体細胞が個体の死と共に消滅するのに対して、生殖細胞には次世代を生み出す特殊な能力が備わっているのです。この違いを生み出す機構に関して、生殖細胞が作られる過程で、体を作るために働く遺伝子（体細胞性遺伝子）の機能が抑制されていることが多くの動物で知られていました。また、生殖細胞形成過程においてNanosと呼ばれる遺伝子が発現することも報告されてきました。さらにショウジョウバエでは、Nanosの機能が喪失すると、生殖細胞が、その形成途中で体細胞になってしまうことも明らかとなっていました。本研究では、生殖細胞形成過程において、NanosとともにPgcと呼ばれる遺伝子が共同して、体細胞性遺伝子を抑制する、つまり、生殖細胞の形成過程で体細胞性遺伝子が発現しないように、強固に二重のロックをかけていることが明らかとなりました。Nanos遺伝子は動物種間で保存されていることから、この発見は、多くの動物の生殖細胞形成に共通する体細胞性遺伝子の抑制機構の存在を示唆しており、生殖細胞形成の共通原理を導く第一歩になると期待されます。

本研究の成果は、2019年5月15日付「PLOS Genetics」で公開されました。

*本研究は、科学研究費補助金新学術領域研究「配偶子産生制御」（研究期間：平成25～29年度）および「配偶子インテグリティの構築」（研究期間：平成24～30年度）によって実施されました。

参考図

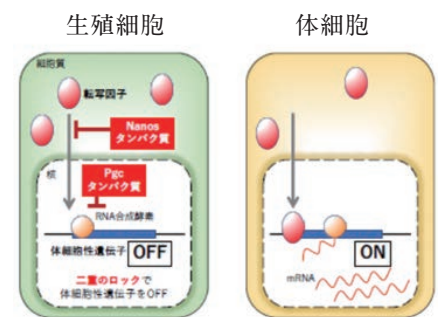


図 生殖細胞における Nanos および Pgc の役割

Nanos は、体細胞性遺伝子（青丸）の転写に必要な転写因子（赤丸）の細胞質から核への移送を抑制し、Pgc は、RNA 合成酵素（オレンジ丸）の働きを抑制する。このような二重のロックにより体細胞性遺伝子の発現が強固に抑制される。一方、体細胞では、Nanos および Pgc による抑制がないため、転写因子が体細胞性遺伝子上流に結合し、RNA 合成酵素が mRNA（赤波線）を転写する（体細胞性遺伝子の活性化）。

【題名】 Maternal Nanos inhibits Importin- α 2/Pendulin-dependent nuclear import to prevent somatic gene expression in the *Drosophila* germline
（ショウジョウバエ生殖系列において、母性ナノス・タンパク質は、インポータイン α 2に依存した核移行を抑制することで体細胞性遺伝子の発現を抑制している）

丈夫かつ開閉可能なタンパク質ケージを開発 ～特異な形状と性質を有する網かご状ナノ粒～

1. 新規網かご状タンパク質を開発し、その構造が特異な正多面体形状であることを明らかにしました。
2. この網かご状タンパク質は、丈夫で安定でありながら、閉じたり開いたりすることが可能です。
3. この化合物には2種類の鏡像関係にある会合様式があり、1:1の割合で生成することがわかりました。

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) 岩崎憲治教授、宮崎直幸助教(研究当時、大阪大学蛋白質研究所)、ヤギェウォ大学(ポーランド) Jonathan G. Heddle 教授らの研究グループは、新たに開発した網かご状タンパク質について、最新鋭のクライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析により、その構造を明らかにしました。

TRAPと呼ばれる11量体のタンパク質に変異を入れ、金誘導体を加えたところ、非常に特異な、閉じた網かご状の正多面体(ケージ)の形成に成功しました。このケージは、加熱や変性剤にも強い反面、還元剤を加えるとバラバラになります。このように丈夫で安定な上に、閉じたり開いたりできるケージは、これまでありませんでした。さらに、このケージには鏡像の関係にある2種類の会合様式が存在し、それらが1:1の割合で溶液中に作られることもわかりました。本化合物を使って、薬剤の輸送などの応用が期待されます。

本研究の成果は、2019年5月9日付英国科学誌「Nature」でオンライン公開されました。

*本研究は、日本医療研究開発機構(AMED)の創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業(PDIS)「創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化」(研究期間:2012～2016年度)及び創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(BINDS)「創薬等ライフサイエンス研究のための相関構造解析プラットフォームによる支援と高度化(創薬等ライフサイエンス研究のための多階層構造生命科学解析技術の支援と高度化)」(研究期間:2017～2021年度)の支援によって実施されました

参考図

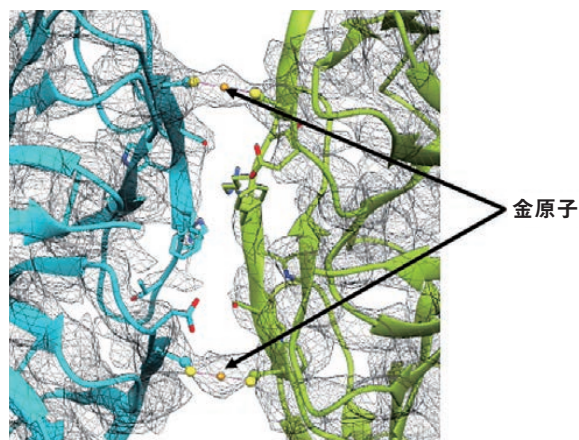


図1 金原子によるホッチキス
青と黄緑は隣接する TRAP11 量体リングの一部

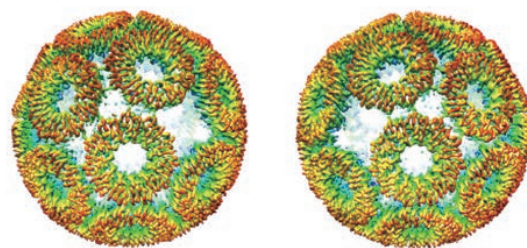


図2 鏡像対称のケージ
同一試料溶液中にほぼ 1:1 の割合で形成される。

【題名】 An ultra-stable gold-coordinated protein cage displaying reversible assembly
(可逆的に集合可能な金でつなぎとめられた超安定タンパク質ケージ)

細胞が自らアレルギーの発症を抑える仕組みを発見

1. 死細胞に特徴的なフォスファチジルセリンの細胞膜上の発現が、生きた肥満細胞でも見られるという常識を破る現象を発見しました。
2. 生きた肥満細胞膜上に発現するフォスファチジルセリンは、肥満細胞自身の活性化を抑制し、アレルギー症状を早く軽快させることを見出しました。
3. 新しい発想の革新的なアレルギー治療法の開発が期待されます。

国立大学法人筑波大学生存ダイナミクス研究センター渋谷彰教授、医学医療系小田ちぐさ助教らのグループは、アレルギー発症の原因となる肥満細胞の活性化を肥満細胞が自ら抑制し、アレルギーを抑える仕組みがあることを世界で初めて発見しました。

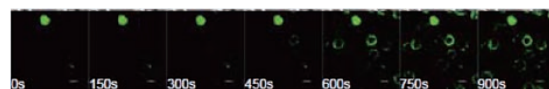
アレルギー反応は、アレルギーの原因となる抗原とIgEと呼ばれる抗体が体内で結合し、これらが全身に分布するマスト細胞上のIgE受容体に結合することによって引き起こされます。肥満細胞上のIgE受容体に抗原とIgE抗体が結合すると、肥満細胞が活性化し、ヒスタミンを代表とする種々の化学物質が肥満細胞から放出され、アレルギー症状が出現します。これは、どのアレルギー疾患の発症にも共通の基本的なメカニズムです。これまでアレルギーに対しては、ヒスタミンの働きを抑える薬剤を中心とする治療がなされてきましたが、対症療法の域を出ないため効果も限定されていました。

本研究では、はじめに、死細胞に特徴的なフォスファチジルセリンというリン脂質の細胞膜上への出現が、アレルギー発症の原因となる生きている肥満細胞でも見られるという、これまでの常識を覆す現象を発見しました。また、フォスファチジルセリンが、肥満細胞の細胞膜上にあるCD300aというタンパク分子と結合し、肥満細胞からのアレルギーを誘導する化学物質の放出を抑えることを見出しました。さらに、重篤な全身性アレルギーの一種であるアナフィラキシーを、フォスファチジルセリンと結合したCD300aが抑制することがわかりました。

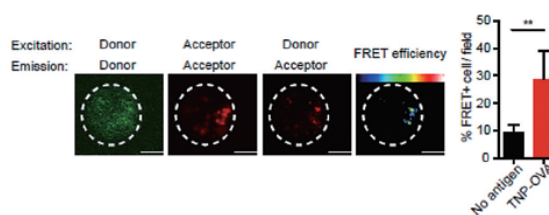
これらの結果から、CD300aの働きを増強する薬剤の開発が、これらのアレルギー疾患の革新的な治療につながると期待されます。

本研究成果は、2019年5月30日付米国科学誌「Journal of Allergy and Clinical Immunology」のオンライン速報版で公開されました。

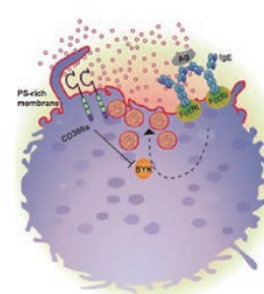
参考図



アレルギー抗原と結合し活性化した肥満細胞では、活性化後10分(600s)程度経過すると、生きている状態でもフォスファチジルセリン(緑色に標識)が細胞膜外に現れてきた。



肥満細胞をアレルギー抗原で活性化させ、FRETを用いて解析した。その結果、CD300a(緑色標識)とPS(赤色標識)は結合すること(緑色と赤色が重なり、青色に変化)が示された(左)。肥満細胞のおよそ30%でこのような現象が見られた(右)。



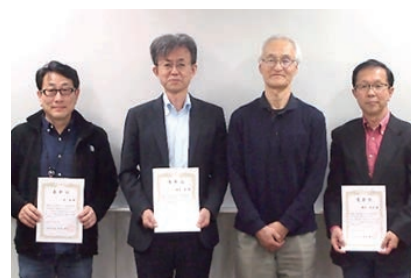
肥満細胞がアレルギー抗原(Ag)と結合すると活性化し顆粒を放出する。この際、細胞表面にPSが出現しCD300aと結合する。PSと結合したCD300aは顆粒を放出させる細胞内シグナル(SYK)に働き、これを抑制することで、顆粒の放出を抑え、アレルギー症状を軽快させる。これは肥満細胞が自発的に顆粒の放出を抑制し、アレルギー症状を終結させる仕組みと言える。

【題名】 “Autonomous regulation of immunoglobulin E-mediated mast cell degranulation and immediate hypersensitivity reaction by an inhibitory receptor CD300a”
(CD300aによるIgE誘導性マスト細胞脱顆粒と即時型アレルギーの自己調節機構)

TARAセンターの3名の教授が 間接経費獲得の実績で表彰されました

筑波大学では、平成24年度に間接経費を伴う外部資金を獲得している教員を対象に、間接経費の獲得が大学の財政に与える影響を考慮し、その貢献に対しインセンティブを付与するという制度の整備が図られ、前年度の実績をもとに報奨金と表彰状が該当者に贈られることとなりました。

この度、本センターにおいては、渋谷彰教授、深水昭吉教授、小林悟教授の3名が平成30年度の該当者となりました。平成30年度末に、生存ダイナミクス研究センター運営委員会の冒頭において、3名の教授に対し林センター長から表彰状の伝達が行われました。



【対象となった外部資金】

- ◆代表者：小林 悟 科学研究費補助金 新学術領域研究 「動物における配偶子産生システムの制御」
- ◆代表者：渋谷 彰 科学研究費補助金 基盤研究（S） 「抑制性免疫受容体による自然免疫応答の制御機構の解明」
- ◆代表者：深水 昭吉 科学研究費補助金 基盤研究（A） 「RNAメチル化を介した栄養情報と生物寿命」

丹羽隆介教授の着任について



TARA センターでは、学長・副学長の執行部との連携指揮のもと数年後には共同利用・共同研究拠点への申請など見据えた将来計画を立案し、研究分野の拡充が計画され、進められております。この度、分野拡充の人事が整い、TARA センターに「代謝ダイナミクス」「免疫ダイナミクス」「循環ダイナミクス」「生殖ダイナミクス」「構造ダイナミクス」に加え、新たに生理遺伝学研究を柱とする「生理ダイナミクス」を研究分野として立ち上げることとなりました。

令和元年6月1日付けで、「生理ダイナミクス」を担当する丹羽隆介教授をセンターにお迎えすることとなり、林純一センター長より辞令が交付されました。

丹羽教授は、キロショウジョウバエを主材料として器官間の相互作用について研究を行っており多くの成果を挙げられ、筑波大学生命環境系准教授として教育研究に実績を残されました。

花岡文雄先生（前センター長）の叙勲について

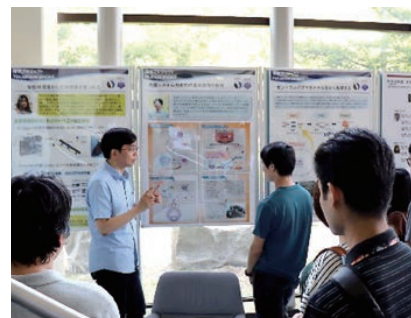


令和初となる春の叙勲において、前センター長の花岡文雄先生が瑞宝中綬章を受章されました。花岡文雄先生は、東京大学薬学部や理化学研究所、大阪大学において細胞構造研究分野を牽引され、大阪大学の定年間近に学習院大学に移られ、平成28年4月からは本センターの前身となる筑波大学生命領域学際研究センター長として務められ、大学執行部や文部科学省と同センターの改組に向けた打合わせに奮闘され、平成30年4月に生存ダイナミクス研究センター初代センター長として就任されました。国立遺伝学研究所の強い要請により筑波大学を辞することとなり、平成30年12月から国立遺伝学研究所所長として務められておられます。

花岡文雄先生は、行政面のみならず研究の面で多くの秀逸な業績を残されました。生物系薬学分野で遺伝子DNAの修復に関し、紫外線による損傷などの修復に働くスクレオチド除去修復機構の中で、ゲノム全体に働く損傷認識機構解明や、損傷乗り越え複製に働く新規DNA合成酵素を発見などは、先生の優れた業績の一部として知られています。

■ 大学説明会に伴う施設見学会について

8月3日・4日・10日に行われた大学説明会に伴い、本センターでは施設見学会を開催しました。当日は、岡林講師が施設内説明担当として、パネルや実際にセンター内の各研究室を訪問して研究概要を説明しました。また、昨年度導入した透過型電子顕微鏡（TEM）をクライオ電子顕微鏡に改造した最先端機器をはじめ、センター内の機器についても具体的に説明を行いました。3日間のセンター訪問者は、196名でした。



■ 新聞等報道について

渋谷研究室の研究成果について、次ぎのとおり新聞やテレビで報道されました。

- ・令和元年5月31日 NHKテレビニュースで「体内細胞がアレルギー発症抑制」が放映されました。
- ・令和元年6月7日 日経産業新聞朝刊6頁に「アレルギー抑制細胞に仕組み」が掲載されました。
- ・令和元年6月7日 日本経済新聞朝刊31頁に「アレルギー、自ら抑制」が掲載されました。
- ・令和元年6月14日 産経新聞朝刊22頁に「アレルギー症状細胞が自ら抑制」が掲載されました。

■ 日本生化学会JB論文賞の受賞について

深水研究室から発表された原著論文が、2019年（第27回）の日本生化学会JB論文賞を受賞しました。

【受賞論文】“rRNA adenine methylation requires T07A9.8 gene as rram-1 in *Caenorhabditis elegans*”

Wataru Yokoyama, Keiko Hirota, Huahua Wan, Naoaki Sumi, Mai Miyata, Sho Araoi, Naoto Nomura, Koichiro Kako, Akiyoshi Fukamizu.

The Journal of Biochemistry (2018) 163 (6), 465–474 doi:10.1093/jb/mvy018

■ その他教員活動報告

◆柳沢研究室 佐田亜衣子助教が、5月24・25日に淡路夢舞台国際会議場（兵庫）で開催された第17回幹細胞シンポジウムにおいてポスター賞を、また、Nanotech CUPAL（平成26年度科学技術人材育成費補助事業「科学技術人材育成のコンソーシアムの構築事業」によって設立）運営協議会からCUPAL優秀活動賞を受賞しました。



◆柳沢研究室山城義人助教が、5月31日・6月1日に東京都で行われた第51回日本結合組織学会学術大会で大高賞を受賞しました。



■ 学会賞等受賞報告



渋谷研究室 YaqiuWang 氏（HBP 博士5年）が第84回日本インターフェロン・サイトカイン学会で優秀演題賞を受賞（8月2日）しました。

TARA NEWS No.3

【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
TEL.029-853-6082 FAX.029-853-6074
E-mail : tara@tara.tsukuba.ac.jp

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

2019年10月発行