TARA NEWSLETTER

No.11
October 2023

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

University of Tsukuba

令和5年度科学技術分野の文部科学大臣表彰「科学技術賞」受賞に伴う学長表彰　深水昭吉教授

CONTENTS

◆ 活動報告

文部科学大臣表彰「科学技術賞」受賞 …… 2
論文プレスリリース …… 3
「クライオ電顕」新聞掲載 …… 7
学会賞等受賞報告 …… 8

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

令和5年度科学技術分野の文部科学大臣表彰「科学技術賞」受賞

研究課題名	研究者氏名	所属機関
血管調節因子による恒常性機能の解明と組織障害に関する研究	深水昭吉	筑波大学

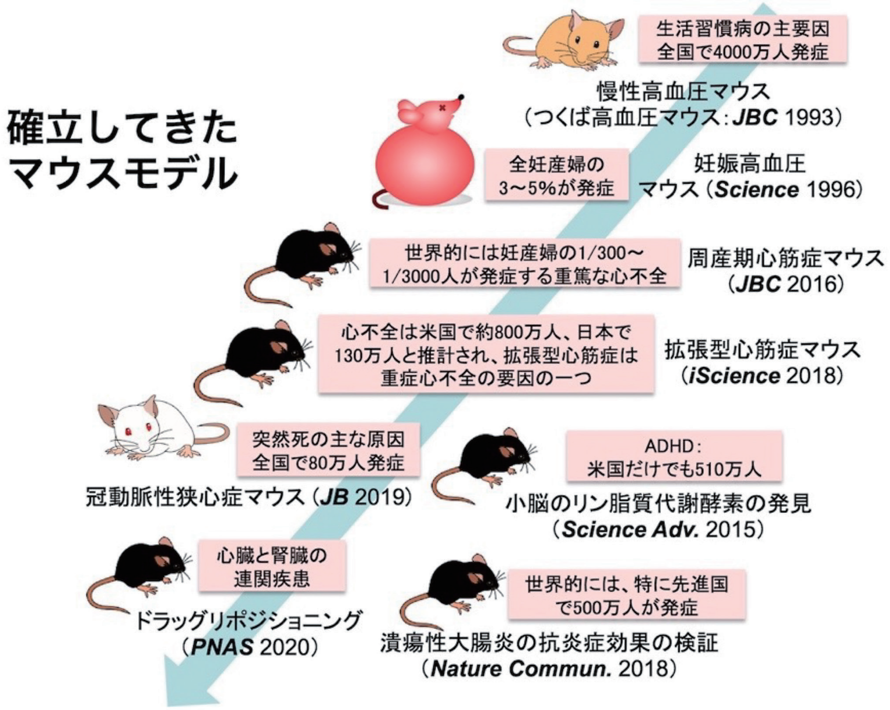
【研究の概要】

高血圧症（本邦の罹患数、4,300 万人：世界で 12 億人）、妊娠高血圧腎症（本邦妊産婦の 10%：世界では胎児・新生児 50 万人以上／年 死亡、母親 7 万人以上／年 死亡）や炎症性腸疾患（本邦 17 万人：世界で 180 万人）など、心臓・腎臓・腸などに組織障害を伴う疾患発症の全容は明らかにされていません。

本研究では、妊娠高血圧を発症するマウスや産褥期心筋症を呈する遺伝子改変マウスを、世界で初めて系統化に成功しました。さらに、血管や心臓におけるアルギニンメチル化酵素・PRMT1 の遺伝子欠損マウスを作出するとともに、タンパク間結合可視化マーカー解析を導入し腸炎症の改善効果の定量的測定法を確立しました。

本研究により、高血圧を基盤とする心腎障害モデルに対し、遺伝子発現を起点とした抗炎症の定量評価系を確立しました。さらに、胎仔生存や心機能制御へのアルギニンメチル化の重要性を証明するとともに、腸炎症の改善効果に関する遺伝情報の定量的測定に成功しました。

本成果は、「全ての人に健康と福祉を（SDGs3）」に取り組む地球規模課題として、心腎・胎盤・腸の組織障害に対する革新的治療法開発の端緒が拓かれ、健康長寿社会の形成に寄与することが期待されます。



【受賞者コメント】

恩師である村上和雄先生（初代 TARA センター長）には、学生時代から研究に専念できる環境を与えていただきました。TARA センターに着任してから 26 年が経とうとしていますが、充実した筑波大学の教育・研究環境のご支援のもと、大変優秀な研究室メンバー、卒業生、共同研究の先生方に恵まれ、皆様と取り組んできた研究成果であることを申し添え、研究活動を支えてくださっている方々も含めまして、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

論文プレスリリース報告 1

【丹羽研究室】

昆虫が冬季に卵を作らないようにする神経の機能を解明

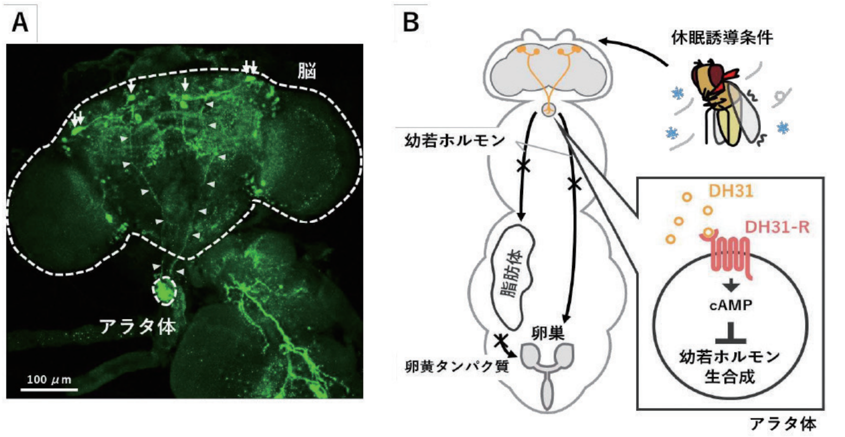
一部の昆虫で見られる、冬季などの生殖に適さない季節に生殖器官を著しく縮退させる「生殖休眠」を制御する神経ペプチド（神経伝達物質）を発見しました。このような仕組みの存在は、50 年以上前から知られていましたが、今回初めて、その具体的な制御メカニズムが明らかになりました。

多くの生物にとって休眠は、生存に不利な環境下でのエネルギー消費を減らすため、発生や生殖を一定期間抑制する生存戦略です。一部の昆虫では、生殖に適さない季節に生殖器官の発達を抑制する生殖休眠が見られます。生殖休眠は、昆虫ホルモンの一つである幼若ホルモンの量が低下することによって引き起こされます。このような生殖休眠の制御には、脳から幼若ホルモン産生器官（アラタ体）に投射する神経が関与することが 50 年以上前から明らかになっていたものの、どのような神経分泌因子により幼若ホルモン量が制御されるのかは未解明なままでした。

本研究では、キイロショウジョウバエを用いた解析により、神経ペプチド Diuretic hormone 31（DH31）が生殖休眠を制御していることを初めて明らかにしました。また、脳からアラタ体に投射（作用）する神経 DH31 を産生しており、この神経から分泌される DH31 が生殖休眠に重要であることを見いだしました。さらに、アラタ体では DH31 の受容体が発現しており、DH31 を受け取ることで幼若ホルモン量が抑制され、生殖休眠が引き起こされることが判明しました。

さまざまな昆虫で、アラタ体に投射する神経が生殖休眠を制御していることが明らかになっていること、DH31 が保存されていることを踏まえると、DH31 による生殖休眠制御は、幅広い昆虫種で保存されている可能性があります。昆虫の休眠制御メカニズムを知ることは、農業害虫や衛生害虫の新たな防除技術開発に資することが期待されます。

参考図



図（A）脳とアラタ体をつなげたまま取り出し、DH31 の免疫組織化学染色を行った結果。アラタ体のシグナルをたどると、3 対のアラタ体投射神経が見られた。矢印はアラタ体投射神経の細胞体、矢じりは DH31 神経の軸索を示す。これらの神経が DH31 を産生し、アラタ体に投射している。

図（B）キイロショウジョウバエのメスを、休眠誘導条件下で飼育すると、アラタ体投射神経から DH31 が分泌される。DH31 はアラタ体の受容体 DH31-R で受け取られ、細胞内の cAMP 量の上昇を介して、幼若ホルモン生合成を抑制する。体内の幼若ホルモン量が低下すると、脂肪体における卵黄タンパク質の産生と、卵巣における卵黄タンパク質の蓄積が抑制される。結果として、卵巣発達が抑制され、生殖休眠が引き起こされる。

今後の展開

本研究により、アラタ体投射神経はDH31を分泌し、幼若ホルモン量を抑制することで生殖休眠を制御することが明らかになりました。今後、アラタ体投射神経の制御機構も含めた、生殖休眠を制御する神経内分泌メカニズムの全容解明を目指します。

さまざまな昆虫において、脳からアラタ体へ直接投射する神経が生殖休眠を制御すること、DH31が保存されていることを踏まえると、アラタ体投射神経由来のDH31を介した生殖休眠制御メカニズムは、幅広い昆虫種で保存されていると考えられます。また、DH31 による休眠制御をかく乱することができれば、農業害虫や衛生害虫の新たな防除技術開発につながる可能性があります。

【題名】 Female reproductive dormancy in Drosophila is regulated by DH31-producing neurons projecting into the corpus allatum.
（キイロショウジョウバエメスの生殖休眠はアラタ体に投射する DH31 産生神経によって制御される）
Kurogi, Yoshitomo、Imura, Eisuke、Mizuno, Yosuke、Hoshino, Ryo、Marcela Nouzova、Matsuyam, Shigeru、Mizoguchi, Akira、Kondo, Shu、Tanimoto, Hiromu、Fernando G. Noriega、Niwa, Ryusuke Development, 10.1242/dev.201186（2023）

論文プレスリリース報告 2

【岩崎研究室】

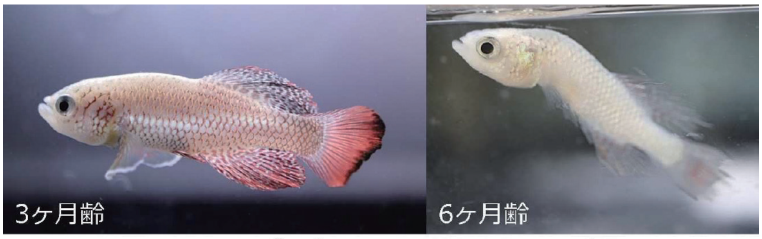
パーキンソン病におけるαシヌクレイン新規リン酸化の病態を発見
－パーキンソン病の新しいメカニズムの解明 －

新潟大学脳研究所脳病態解析分野の松井秀彰教授、京都大学医学研究科医学研究支援センターの伊藤慎二講師、筑波大学生存ダイナミクス研究センターの岩崎憲治教授、関西医科大学の廣瀬未果研究員（研究当時：大阪大学蛋白質研究所特任研究員）、永生病院脳神経内科パーキンソン病センターの久保紳一郎博士らの研究プロジェクトは、パーキンソン病（*1）におけるαシヌクレイン（*2）の神経毒性に関係すると考えられる T64 リン酸化（*3）の存在を明らかにしました。

これまでパーキンソン病において、αシヌクレインが重要な分子の 1 つであることは想定されていましたが、αシヌクレインがどのようにしてパーキンソン病の病態に関わるかは不明な点が多くありました。本研究では、加齢とともにパーキンソン病に類似した病理を呈する魚=アフリカメダカの脳およびヒト剖検脳におけるαシヌクレインの翻訳後修飾（*4）を解析することで、αシヌクレイン T64 リン酸化がパーキンソン病において増加することを見出しました。さらにαシヌクレイン T64 リン酸化が異常な形態の複合体を形成すること、ミトコンドリア機能障害（*5）や細胞毒性を発揮することなどを明らかにしました。以上の発見はパーキンソン病の病態解明とその治療開発に役立つことが期待されます。

本研究成果は、2023 年 5 月 30 日、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」に掲載されました。

参考図



アフリカメダカ（学名: *Nothobranchius furzeri*）

図 1. 本研究に利用したアフリカメダカ
わずか 3-5 ヶ月の間に老化し、パーキンソン病を含むさまざまな加齢関連疾患の病態を呈する。（松井ら Cell Rep. 2019）
図は松井自身が撮影したもので、一部は松井研究室のホームページ https://www.bri.niigata-u.ac.jp/~neuroscience_of_disease/）より転載。

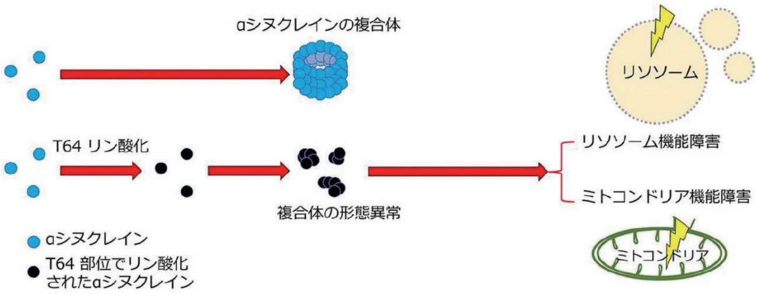


図 2. 本研究の概要
αシヌクレインの T64 リン酸化が異常な複合体の形成につながり、結果リソソーム機能障害やミトコンドリア機能障害、ひいては細胞毒性や神経細胞死につながると考えられる。

用語解説

*1） パーキンソン病：手足のふるえ、動きの鈍さ、転倒のしやすさ、などを症状とする脳神経疾患。L-Dopa などの内服により症状は緩和されることが多いが、病気の詳細なメカニズムは未だわかっていない。
*2） αシヌクレイン：神経細胞などに存在するタンパク質。パーキンソン病の脳内に蓄積していること、遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物の1つであること、などからその病態への重要な関与が想定されている。
*3） T64 リン酸化：ここではαシヌクレインの 64 番目のアミノ酸であるトレオニン（T と略す）に対してリン酸化修飾がおこることを意味する。
*4） 翻訳後修飾：タンパク質が合成された後、タンパク質へ付加されるさまざまな修飾のことを言う。リン酸化はその修飾様式の 1 つである。
*5） ミトコンドリア機能障害：ミトコンドリアは細胞の中に存在する細胞内小器官で、エネルギーの生成などにおいて重要な働きを担っている。ミトコンドリア機能障害はなんらかの原因でミトコンドリアの正常な機能が低下することを意味する。

【題名】 **Phosphorylation of α-Synuclein at T64 Results in Distinct Oligomers and Exerts Toxicity in models of Parkinson's Disease**
Hideaki Matsui, Shinji Ito, Hideki Matsui, Junko Ito, Ramil Gabdulkhaev, Mika Hirose, Tomoyuki Yamanaka, Akihide Koyama, Taisuke Kato, Maiko Tanaka, Norihito Uemura, Noriko Matsui, Sachiko Hirokawa, Maki Yoshihama, Aki Shimozawa, Shin-ichiro Kubo, Kenji Iwasaki, Masato Hasegawa, Ryosuke Takahashi, Keisuke Hirai, Akiyoshi Kakita, Osamu Onodera Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 10.1073/pnas.2214652120（2023）

論文プレスリリース報告 3

【加香 孝一郎講師（深水研究室）】

解糖系酵素エノラーゼの新たな翻訳後修飾を発見

タンパク質のヒスチジン残基で生じるメチル化修飾の新たな基質として、解糖系酵素エノラーゼのサブユニットである γ-enolase を同定しました。また、このメチル化が生じるヒスチジン残基を特定し、これが γ-enolase の二量体形成や活性発現に重要であることを明らかにしました。

タンパク質は、翻訳（生合成）後の化学修飾により、機能の多様性がもたらされます。その一つであるメチル化修飾は、一般にリジン残基やアルギニン残基に起こるとされていますが、近年、ヒスチジン残基にも起こることが分かってきました。また、ヒスチジンメチル化が広範なタンパク質に生じていることも示唆されています。一方で、生体組織内でどのようなタンパク質が、どのヒスチジン残基でメチル化修飾されるか、その詳細は不明でした。

本研究グループは、マウスの骨格筋および脳組織を用いて、生化学的手法によるタンパク質の分画と分析化学的手法を組み合わせた解析から、ヒスチジン残基がメチル化修飾される新たな基質として、解糖系酵素エノラーゼのサブユニットであるγ-enolase を同定しました。また、3 種類の異なるアミノ酸配列を持つエノラーゼ（α、β、γ）のうち、脳神経系特異的に発現するγ-enolase の 190 番目のヒスチジン残基がメチル化されることを明らかにしました。

さらに、立体構造予測計算から、γ-enolase のメチル化を受けるヒスチジン残基が、サブユニット二量体形成時の分子間水素結合に重要である可能性が推測され、その部位での分子間水素結合を阻害したγ-enolase では、二量体形成能および酵素活性が低下することを見いだしました。加えて、これまでに哺乳類で同定されている 3 種類のヒスチジンメチル化酵素のいずれも、γ-enolase のメチル化反応を触媒しませんでした。以上のことから、今回同定したγ-enolase は、新たなヒスチジンメチル化酵素を探索するための、独自性の高い研究材料となることが期待されます。

参考図

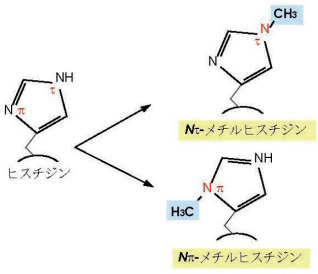
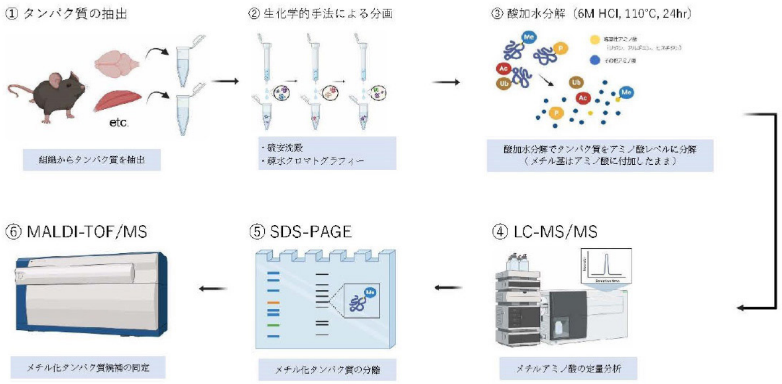


図1：ヒスチジン残基のメチル化修飾
ヒスチジン残基のメチル化修飾は、側鎖イミダゾール環の異なる 2 つの窒素原子に起こり、主鎖から遠い窒素原子がメチル化された Nτ- メチルヒスチジンと、主鎖に近い窒素原子がメチル化された Nπ- メチルヒスチジンが生成される。



用語解説

エノラーゼ：エノラーゼは、解糖系において 2-ホスホグリセリン酸をホスホエノールピルビン酸に変換する反応を触媒する。3 種類のアイソザイム（α、β、γ）が存在し、α-enolase は全身性に、β-enolase は骨格筋特異的に、γ-enolase は脳神経系特異的に発現する。それぞれ、αα、ββ、αβ、αγの二量体を形成してエノラーゼ活性を発揮する。

【題名】 **γ-enolase (ENO2) is methylated at the Nτposition of His-190 among enolase isozymes.**
（エノラーゼアイソザイムの中で、γ-enolase は His-190 で Nτメチル化修飾を受ける）
Fumiya Kasai†, Koichiro Kako†, Syunsuke Maruhashi, Toru Uetake, Yuan Yao, Hiroaki Daitoku, and Akiyoshi Fukamizu The Journal of Biochemistry, 10.1093/jb/mvad042（2023）

論文プレスリリース報告 4

【大徳 浩照講師(深水研究室)】

ヒストンタンパク質の新たな翻訳後修飾としてヒスチジンメチル化を発見

生物の設計図であるゲノム DNA は、真核生物では球状タンパク質(ヒストン)に巻き付いて、コンパクトに核内に納められています。ヒストンにはさまざまな翻訳後修飾が起こり、それによって遺伝子の発現が調節されていますが、本研究では、新たにヒスチジン残基のメチル化修飾を発見しました。

真核生物のすべての遺伝情報が記されたゲノム DNA は、非常に長い二重らせんであり、ヒストンと呼ばれる球状のタンパク質に巻きつき幾重にも折りたたまれて、核内に収められています。ヒストンにはさまざまな翻訳後修飾(化学基の付加)が起きますが、中でも、ヒストンを構成するアミノ酸の一つであるリジン残基のメチル化は、ゲノム DNA の折りたたみ具合を調節し、遺伝子の転写を ON/OFF するスイッチとして働きます。本研究グループは、タンパク質のメチル化修飾の有無や様式を高精度に見分ける独自の技術を駆使し、これまで確認されていなかったヒストンの翻訳後修飾として、ヒスチジン残基のメチル化を見いだしました。ヒストンは、H2A、H2B、H3、H4 という4種類のコアヒストンタンパク質が二つずつ集まった 8 量で構成されますが、このうちヒスチジンメチル化は、ヒストン H2A の 82 番目と H3 の 39 番目のヒスチジン残基に起こることが分かりました。またヒストン H3 のすべてのメチル化状態を調べた結果、メチル化修飾のほとんどはリジン残基に集中していたことから、ヒストンのヒスチジン残基のメチル化は、 限られた特定の遺伝子領域に存在するヒストンに起こることが示唆されました。ヒストンには多くのリジン残基があり、メチル化やアセチル化などの多様な翻訳後修飾が起こります。その組み合わせパターンはヒストンコードと呼ばれ、転写調節を指令する暗号と考えられており、今回のヒスチジン残基のメチル化修飾の発見は、ヒストンコードの解読につながる新たな一歩になると期待されます。

参考図

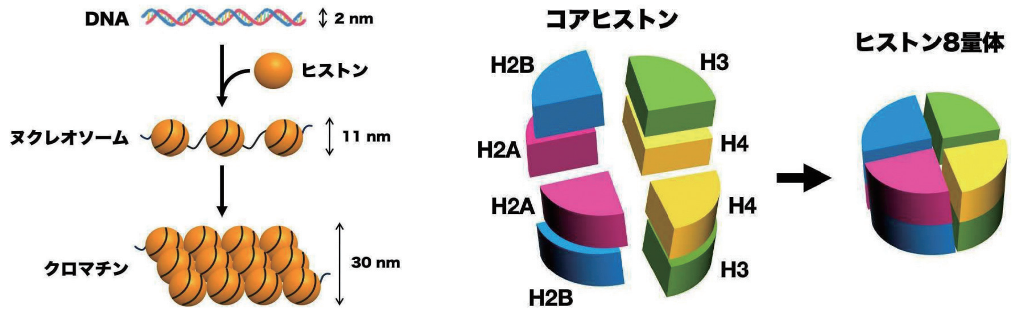


図 1. ゲノム DNA はヒストンに巻き付いて凝縮する

真核生物のゲノム DNA は、球状のタンパク質であるヒストンに巻き付いてヌクレオソームという基本単位となり、これがさらに折りたたまれて凝縮し、クロマチンを形成する(左図)。球状のヒストンは、4 つのコアヒストンタンパク質 H2A、H2B、H3、H4 が 2 分子ずつ集まった 8 量体で構成される(右図)。

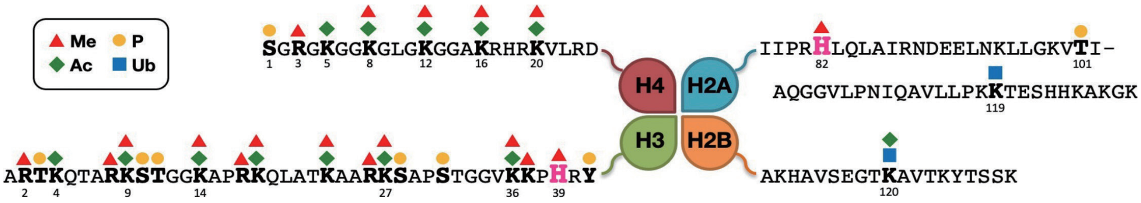


図 2. ヒストンは多様な翻訳後修飾を受ける

図中のアルファベットは、コアヒストンを構成する各アミノ酸を表す。メチル化を赤色の△、リン酸化を黄色の○、アセチル化を緑色の◇、ユビキチン化を青色の□で示した。H2A の 82 番目の H と H3 の 39 番目の H が、今回発見したメチル化されるヒスチジン残基である。

用語解説

翻訳後修飾:遺伝子から転写、翻訳された後のタンパク質に、リン酸基やアセチル基、メチル基などの化学修飾、または小さなタンパク質であるユビキチンなどが、酵素によって付加されること。これによりタンパク質の構造や化学的性質が変化し、その機能に多様性が生まれる。

【題名】 Histidine N-methylation identified as a new post-translational modification in histone H2A at His-82 and H3 at His-39.
(新たなヒストンの翻訳後修飾としてヒストン H2A の His-82 とヒストン H3 の His-39 のヒスチジン N メチル化修飾を同定)
Takahiro Hayashi, Hiroaki Daitoku, Toru Uetake, Koichiro Kako, and Akiyoshi Fukamizu The Jornal of Biological Chemistry, 10.1016/j.jbc.2023.105131 (2023)

新聞掲載

2023 年 4 月 24 日の東京新聞（朝刊茨城版）に、岩崎憲治教授のクライオ電子顕微鏡について掲載されました。

創薬にクライオ電顕を

ドキ時！サイエンス 12

患者数が少ない（人口十万人当たり六例未満）がんを「希少がん」という。一般に、専門に診る医師が少なく、治療法開発も遅れているとされる。

四肢の関節などで発生する滑膜肉腫もその一つだ。染色体の異常で「SS18—SSX」と呼ばれるタンパク質が生じ、正常なタンパク質と置き換わることが、発症の引き金となるらしい。

筑波大・生存ダイナミクス研究センター（TARAセンター）の岩崎憲治教授（構造生物化学）は、滑膜肉腫の治療薬開発を主要な研究課題に掲げている。四年前、家族がこのがんになったことがきっかけだ。家族の診断結果を主治医から聞き、その場で共同研究を申し入れた。

岩崎さんは「希少がんの研究は利益につながりにくい。民間企業よりも、アカデミアで行うにふさわしいテーマだと考えた」と振り返る。

岩崎さんは生体分子の構造解析の専門家だ。私たちの体を形作っているタンパク質などの構造を解析し、その機能を解明する研究に挑んできた。異常タンパク質が発症に関わる滑膜肉腫の治療薬開発は、自身の専門にぴったりのテーマだった。

ヒトの体内には約十万種ものタンパク質があり、体を形作るほか、酵素やホルモン、抗体などとして生命現象を担う。

タンパク質を構成するアミノ酸は二十種類しかないが、その並び方や立体構造が多種多様な機能を生み出している。だから、立体構造に不具合が生じると、タンパク質が正常な機能を発揮できず、病気になったりする。一方で、タンパク質の立体構造が分かれば、その機能の解明や治療薬開発につながるのだ。

家族の主治医は滑膜肉腫の治療経験が豊富で、原因遺伝子の試料を提供してくれた。これを手掛かりに解析を進め、「SS18—SSX」が細胞内で取り付く部位の構造を突き止めた。その情報を基に、遺伝学やコンピューターシミュレーションなど学内の他分野の専門家と連携し、「SS18—SSX」の働きを阻害する薬の候補探しも始まっている。

「他分野の研究者が協力しやすい環境が筑波大にはある。研究を進める上で、何よりの強みだ」と岩崎さんは言う。

クライオ電顕で解析したタンパク質の構造を説明する岩崎教授＝筑波大で

さて、今回のタンパク質の構造解析で大活躍したのがクライオ電子顕微鏡（電顕）だ。

岩崎さんの研究室には最先端のクライオ電顕が二台あり、昨年三月に運用が始まった。日本医療研究開発機構（AMED）のプロジェクトの一環で、創薬を目指す民間企業や学外の研究者も利用できる。現在はほぼフル稼働状態になっている。

「クライオ」は冷たい、凍ったという意味で、電顕内は液体窒素で冷やされている。その中に、結晶構造を持たないガラス状の氷（アモルファス氷）に閉じ込めた試料を入れて観察する。タンパク質は壊れやすく、電顕では観察ができないとされていたが、ガラス状の氷に閉じ込めることで観察可能となった。

構造解析では試料にエックス線を当てて調べる手法が一般的で、今も使われている。ただ、試料を結晶化する必要がある。タンパク質は結晶化が難しく、エックス線解析のハードルが高かった。クライオ電顕なら、試料を結晶化せずに、そのまま観察できる。

開発当初は解像度が低かったが、カメラや画像処理技術の向上に伴い、近年は原子レベルに迫る解像度が得られるようになった。このため、生命現象の解明や創薬に活用できると注目が集まり、開発者は二〇一七年のノーベル化学賞を受賞した。

滑膜肉腫のように、異常タンパク質が原因となるがんは数多い。岩崎さんたちの試みが成功すれば、クライオ電顕による創薬のモデルケースに、そして他の希少がん患者にとっても大きな朗報となるだろう。

（筑波大教授、サイエンスコミュニケーター・鴨志田公男）

＝毎月最終月曜日掲載

東京新聞（朝刊茨城版）2023年4月24日号掲載

学会賞等受賞報告

柳沢研究室

・本山 絵理氏（技術補佐員）が、2023年6月に第55回日本結合組織学会学術大会において The Young Investigator Awardを受賞しました。
・Hossain ASM Sakhawat氏（医学学位プログラム3年）が、2023年7月に筑波大学においてThe Overseas Academic Conference Participation Support Programを受賞しました。
・Maria Thea Rane Dela Cruz Clarin氏（ヒューマニクス学位プログラム3年）が、2023年9月にThe Edinburgh Summer SchoolにおいてThe Second-Best Oral Presentation Award を受賞しました。
・Sheikh Md Al Amin氏（ヒューマニクス学位プログラム3年）が、2023年9月にThe Frontier of Medical &Life Sciences ~ International Student Presentations of Medical and Life Sciencesにおいて The Excellent Poster Awardを受賞しました。
・細見 奈生氏（医療科学類4年）が、2023年9月にForum for Graduate School Educational Reform 2023において The Poster Awardを受賞しました。

丹羽研究室

・黒木 祥友氏（生物学学位プログラム博士前期課程3年）（写真）が、2023年6月のThe 6th International Insect Hormone Workshop（IIHW2023）においてOutside-the-Box Award（最優秀口頭発表賞）を受賞しました。

澁谷研究室

・Elfira Amalia Deborah氏（医学学位プログラム3年）が、2023年7月の第10回東京理科大学・筑波大学合同リトリート優秀ポスター賞を受賞しました。

野村研究室

・福田 良亮氏（生物資源科学学位プログラム 博士前期課程2年）が、2023年8月の第37回日本バイオフィルム学会学術集会において若手優秀発表銅賞を受賞しました。
・伊藤 碧美氏（同学位プログラム博士前期課程2年）が、2023年8月の第37回日本バイオフィルム学会学術集会において若手優秀発表銅賞及び第4回日本バイオフィルム学会トラベルアワードを受賞しました。
・原田 潤氏（同学位プログラム博士前期課程2年）が、2023年6月のASM MicrobeにおいてASM Future Leaders Mentoring Fellowship、2023年8月の第37回日本バイオフィルム学会学術集会において若手優秀発表賞金賞を受賞しました。
・上原礼佳氏（生命農学学位プログラム博士後期課程1年）が、2023年8月のファージ研究会において最優秀発表賞を受賞しました。

令和6年度TARAプロジェクトの募集

当センターでは、当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、新たな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」を2018年度より開始しており、令和6年度も研究課題の公募を行います。
詳細は、当センターホームページでご確認ください。https://www1.tara.tsukuba.ac.jp

TARA NEWSLETTER No.11

［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

2023年10月発行