



TARA

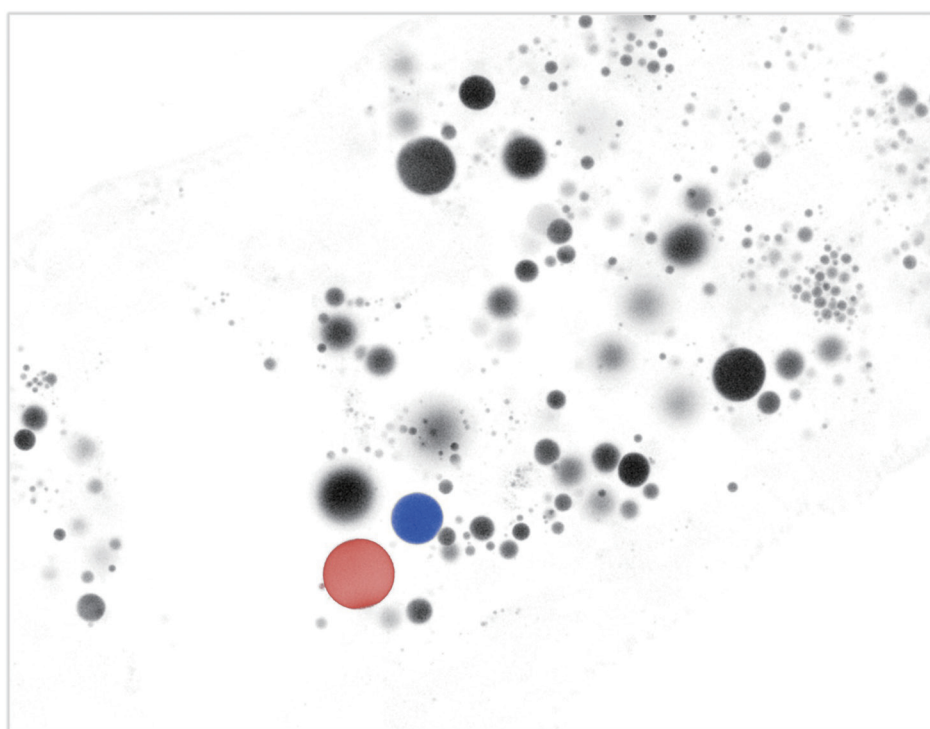
NEWSLETTER

No.12

April 2024

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

University of Tsukuba



CONTENTS

- ◆ センター長挨拶 2
- ◆ 活動報告
 - 若手教員のご紹介 3
 - AMED再生・細胞医療・遺伝子治療実現
加速化プログラムの採択 4
 - 概算要求事業による「生命情報統合部門」の
発足について 5
 - 論文プレスリリース 6
 - 学会賞等受賞報告 8

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

本センターは、平成6年5月に当時の学長・江崎玲於奈先生（ノーベル賞受賞者）のご発案により設置された筑波大学先端学際領域研究センターを前身とし、平成22年10月に生命科学分野の学際研究を推進する為に生命領域学際研究センターとして改組されました。その後、平成30年4月に、細胞・個体の遺伝情報やシグナル機能の解明を基盤として、環境変化へのダイナミックな応答を「生物の生存戦略」と捉えて研究を深化させ、生命動態科学の新たな道を切り拓くことを目指し、『生存ダイナミクス研究センター』（Life Science Center for Survival Dynamics, Tsukuba Advanced Research Alliance, TARA）として新たに改組されました。私は前任の深水昭吉先生（筑波大学教授）からセンター長を引き継ぎました。

生存ダイナミクス研究センターでは、ヒトの生活の基盤となる健康・食・医療と密接に関係する、少子・高齢化や生殖医療、感染等の諸問題を、生物の生命情報に目を向けることによって、解決の糸口を掴もうとしています。細胞は、DNA、RNA、タンパク質、脂質や低分子などを利用する生命反応を介して、環境の変化に巧みに応答していますが、生物を適応・順応させる未解明なコードが生命情報に書き込まれています。そこで本センターでは、環境への応答や防御あるいは進化といった生命反応の未知なる部分を解明し、生物の潜在的な生存戦略のコードを発掘・解読（デコード）し、生命情報を統合するとともに、生命分子の新たなデザインングへと発展させることを目的としています。

生存ダイナミクス研究センターの代謝・生殖・循環・生理・構造・ゲノム情報等の各研究領域では、受容体、核内因子や情報分子などの三次元立体構造や、因子間相互作用、これらの制御機構を解析し、様々な生命現象をつかさどるタンパク質や調節因子（高分子や低分子）の機能解析等を研究テーマとしています。近年はプロジェクト間連携の拡大を含む研究体制の充実化を進めており、令和5年度には「生命情報統合部門」を新設し、ビッグデータを含む様々な生命情報の解析や多階層を繋ぐ生命動態の解明を推進しています。



（柳沢 裕美 センター長）

また、国際共同研究を促進するために、海外教育研究ユニット招致事業を通じてフランスキュリー研究所との共同研究を進めています。本センターではこの様な改革を通じて、センターの中心的課題でもある「生物の生存戦略」を統合的に理解し、医療技術開発等の基盤創出に繋げることを目指しています。

まさに『生命情報新世紀』となる現在、生存ダイナミクス研究センターでは、これまでの医学、生物学、農学、薬学、健康科学という多様な領域の相互連携・共創を強化しつつ、大学生・大学院生はもとより、若い世代の研究者が性別や国籍にかかわらず自由に切磋琢磨して、面白いと感じ没頭できる「内発（興味追求）型学術研究」を推進するとともに、新時代のニーズに応える「課題解決型学術研究」にも取り組み、国内外との幅広い共同研究を展開しながら、生命情報のデコードとデザインングにチャレンジをして参ります。

生存ダイナミクス研究センターの研究分野



生物の動的生存戦略解明を目指す6プロジェクト

現在の研究テーマ	研究者氏名
液体の統計力学理論に基づく生体内分子の理論的研究	生命情報統合部門・助教 藤木 涼 先生

【これまでのご研究と専門分野について】

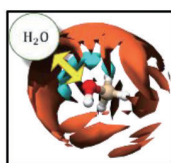
専門は計算化学、物理化学、量子化学です。これまでは液体の統計力学理論の一つである 3D-RISM 理論を軸とし、量子化学的あるいは分子動力学的な取り扱いを必要とする様々な系の理論的研究に従事してきました。量子化学計算は分子間相互作用を厳密にとらえるために大変重要であり、ある構造 顔写真に対する原子レベルでの詳細な理解を必要とする場合に用いられます。特に金属イオンが関与するタンパク質の場合には電子移動による電荷の影響を考慮することが必要です。また、分子動力学計算は分子のダイナミクスを知りたい場合に活躍する手法であり、結晶構造をはじめとした静的な描像では捉えきれない生体分子の特徴を補完するために広く用いられる手法です。これらはいずれも溶媒が共存する凝縮系を考慮する必要があるので、溶媒和効果を取り込む手法と併せて用いられます。3D-RISM 理論はそういった溶媒和理論の一つであり、生体分子の研究において様々な成功を収めています。



【現在の研究テーマと今後の展望】

タンパク質のような生体内高分子について、分子動力学シミュレーションをはじめとするさまざまな理論手法と 3D-RISM 理論を組み合わせることによってその仕組みや役割を分子レベルで解明することを目的として研究を行っています。最近では亜鉛トランスポータータンパク質の ZIP8 のイオン輸送機能について理論的解析を行っています。また、これらの計算手法を用いてタンパク質に対する分子スクリーニング系の構築も並行して行っています。本研究室はクライオ電子顕微鏡を用いた実験的な構造解析を行っているため、そのチームと協力することで効率よく研究を進めていきます。

Three-dimensional reference interaction site model (3D-RISM)



溶質-溶媒間相互作用



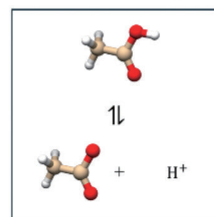
イオン分布

溶質-溶媒間の微視的な相互作用を考慮し、効率よく溶媒和の寄与を見積もる

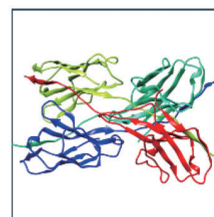
理論的アプローチからわかること



分子認識



化学反応過程



高次構造の安定性

溶液内における機能を分子論的に明らかにする

【これまでの代表的な論文業績】

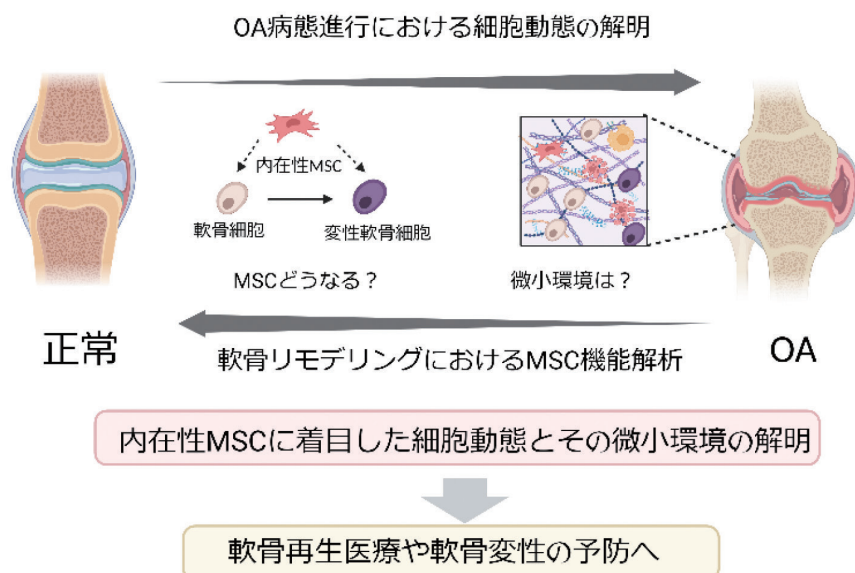
1. Ryo Fujiki, Yukako Kasai, Yuki Seno, Toru Matsui, Yasuteru Shigeta, Norio Yoshida, Haruyuki Nakano, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **20**, 27272-27279 (2018)
2. Takahiro Sakai, Tsuyoshi Mashima, Naoya Kobayashi, Hideaki Ogata, Lian Duan, Ryo Fujiki, Kowit Hengphasatporn, Taizo Uda, Yasuteru Shigeta, Emi Hifumi, Shun Hirota, *Nat. Commun.*, **14**, 7807 (2023)
3. Lian Duan, Kowit Hengphasatporn, Takahiro Sakai, Ryo Fujiki, Norio Yoshida, Shun Hirota, Yasuteru Shigeta, *J. Phys. Chem. B*, **128**, 9086-9093 (2024)

AMED 再生・細胞医療・遺伝子治療実現加速化プログラムの採択（令和5～7年度採択）

研究課題名	研究者氏名	所属機関
内在性間葉系幹細胞を用いた変形性関節症治療のための再生医療基盤の開発	木村健一	筑波大学

【研究概要】

変形性関節症（OA）は、世界中で高い有病率を持ち、人口高齢化、肥満率の上昇、外傷性膝損傷の上昇に伴い、今後更なる増加が予想されています。その治療法として薬物療法、運動療法、人工膝関節置換術による外科的治療が行われていますが、病態進行を抑える根本的な治療法は確立されていません。一方、間葉系幹細胞（MSC）は骨・軟骨細胞へと分化する組織幹細胞であり、関節周囲にその存在が確認されていますが、OAにおける軟骨変性にどう関与するかについて多くの謎が残されています。本研究では、関節軟骨周囲に存在する内在性 MSC の系譜解析により、病態進行に関わる幹細胞集団の動態を明らかにします。さらに、その幹細胞周囲の微小環境を解析することで、細胞の「内」と「外」の関係性について着目し、今まで明らかにされていなかった OA 病態進行に伴う細胞動態と生体分子構造の変化についての解明を目指します。これにより、将来的には、OA による軟骨変性の予防、内在性 MSC を利用した軟骨再生医療、移植片の3次元構造・微小環境の最適化など、OA の新規治療法開発に向けた基盤の創出が期待されます。



【代表者インタビュー】〔●：質問者 ◆：木村健一先生（研究代表者）〕

- この度はご採択、おめでとうございます。本研究課題の特徴や特にアピールしたい点をお聞かせ頂けますか。
- ◆ ありがとうございます。私が以前報告した骨軟骨へと分化能の高い MSC のマーカーである CD73 に着目した研究です。今回の研究提案では、この CD73 を発現する細胞が関節組織に多く存在することから、その細胞系譜解析や障害モデルを用いることで、軟骨変性に関わる細胞やその微小環境を明らかにしていきたいと思っています。
- 再生医療研究では社会実装への期待も大きいと考えられますが、今後の見通しはいかがでしょう。
- ◆ OA は世界中で4億人と超える患者さんがいるとされていますが、外科的な手術を除いて有効な治療法は確立されていません。将来的には、本研究にて明らかにした点を患者さん由来の組織を用いて検証し、ヒトへの外挿を視野にいたした研究を行っていきたいと考えています。
- 最後に、本研究を進める上での抱負などありましたらお聞かせ下さい。
- ◆ しっかりとしたデータを積み重ねながら、本病態メカニズムの解明に少しでも貢献できるよう取り組んでいきたいと思っています。
- 有り難うございました。

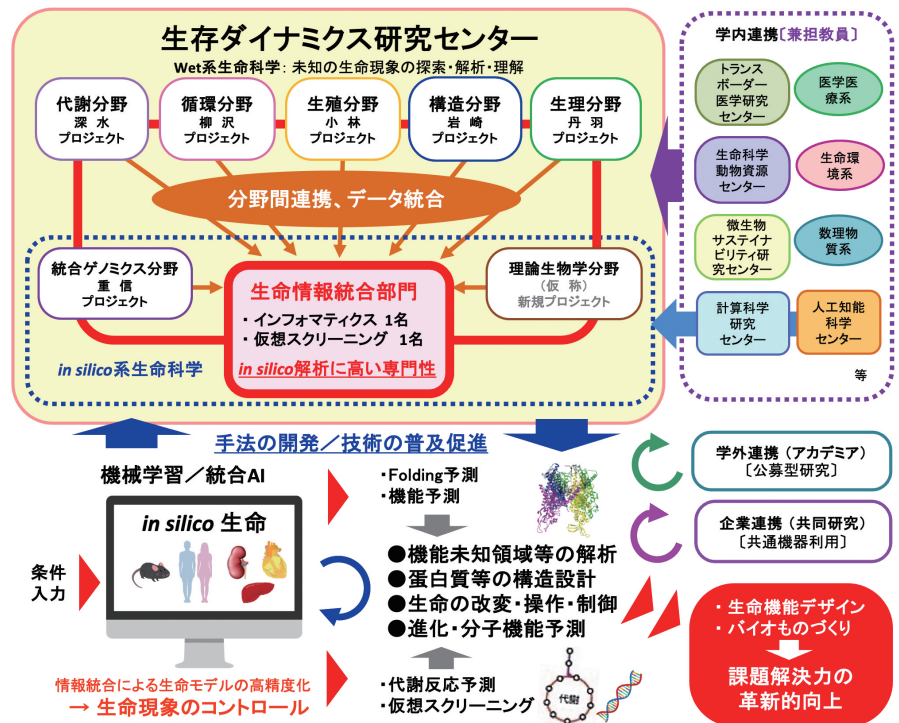
概算要求事業による「生命情報統合部門」の発足について

事業名

in silico 生命反応の構築を加速化し生命科学研究の課題解決力、研究生産性を革新的に向上させる生命情報統合体制の整備（2023～2027年度）

【事業の経緯と方針】

この度、生存ダイナミクス研究センターでは、文部科学省の「教育研究組織改革分（組織整備）概算要求」の枠組みによるご支援を頂き、令和5～9年度にかけて、新規事業「in silico 生命反応の構築を加速化し生命科学研究の課題解決力、研究生産性を革新的に向上させる生命情報統合体制の整備」を推進することとなりました。本事業では、実験生命科学を情報・計算科学的研究に取り込み、細胞・モデル生物や臨床から得られたデータをもとにコンピューター内で生命反応を再構築する「in silico biology」の方法論的・機能的ハブとなる「生命情報統合部門」を生存ダイナミクス研究センター内に新設致します。本部門は、計算手法や方法論の共有、データの統合、機械学習によるAI生成や理論モデルの構築、情報学的視点による各種実験生命科学分野の連携など、従来の研究プロジェクトとは質的に異なる新たな機能を担う組織となります。これにより、従来の実験生命科学研究分野への in silico 的手法の共有と普及拡大を図り、デジタルトランスフォーメーション（DX）と異分野融合、データ駆動型研究への拡大・移行を推進するとともに、筑波大学内外のニーズに応え、実験生命科学研究における課題解決力と生産性を革新的に向上するための新たな体制構築を目指します。



Network of Excellence (NOE)としての生命反応創成科学研究拠点

【事業の背景・必要性・効果】

人体の健康の維持や、様々な生命動態を対象とする研究の効率化と、その知見に基づく適切な解決案の提供は、人類の持続的発展にとって必要であり、喫緊の課題でもあります。特に実験生命科学分野においては、解析機器の進歩や非モデル生物などを対象とする研究の進展により、取り扱うデータ量の飛躍的増加が見込まれています。このような状況下で、研究データを有効に活用し、社会ニーズに応えつつ生命現象の「予測可能性」を志向する研究を推進するには、データサイエンスや in silico 的手法を実験生命科学分野に広く共有・普及させる新たな仕組みを整備する必要があります。また、研究手法そのものの動向や発表される論文データのメタアナリシスなどを通じた迅速な研究動向の把握とこれを活用した研究活動の効率化を実現するための、データサイエンス的手法の普及も必要とされています。第6期科学技術・イノベーション基本計画（令和3年3月26日閣議決定）でも、社会課題解決のためのミッションオリエンテッド型の研究開発の推進が求められており、本事業はこのような社会的要請に応える為の改革としても位置づけられています。生存ダイナミクス研究センターでは、本事業を通じた in silico 生命科学の推進により、大学を起点とする異分野連携や新規事業創出に繋がる活動の活性化を通じて、生命科学研究における課題解決力の更なる向上を目指しています。

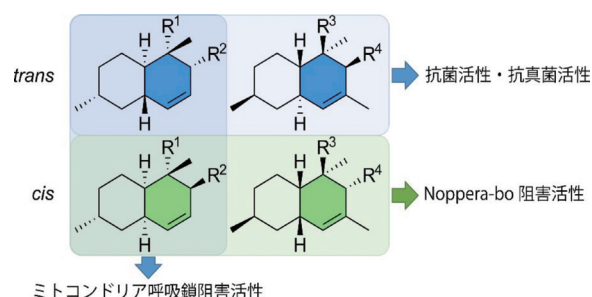
真菌の二次代謝物に新たな殺虫作用 –環境に優しい昆虫制御型農薬に役立つ期待–

摂南大学（学長：萩田喜代一）農学部応用生物科学科の加藤直樹准教授と筑波大学生存ダイナミクス研究センターの丹羽隆介教授、東京薬科大学生命科学部分子生命科学科の藤川雄太准教授、近畿大学農学部応用生命化学科の松田一彦教授、理化学研究所の長田裕之ユニットリーダー、高橋俊二ユニットリーダーらの共同研究グループは、真菌（カビ）の生産する二次代謝物に昆虫の発育に必須な酵素を阻害する活性があることを発見しました。環境に優しい昆虫制御型の農薬開発に役立つことが期待できます。

本件のポイント

- 真菌の二次代謝物に昆虫の発育に必須な酵素を阻害する活性を発見
- 昆虫制御型の農薬開発に役立つことが期待される

真菌の生産するデカリン（※1）含有テトラミン酸化合物群は、テトラミン酸部位やデカリン骨格の置換基に加え、デカリンの立体配置により産み出される構造多様性を有しています。本化合物群は多様な生物活性（※2）が報告されているものの、デカリンの立体配置に関する構造活性相関（※3）研究は、その収集や合成の困難さから、これまでほとんどなされていません。研究グループは、デカリン合成酵素遺伝子等を欠失・改変した遺伝子改変糸状菌を利用し、本来の生合成産物とはデカリンの立体配置が異なった誘導体の取得に成功しています。本研究では、これらの収集したデ



カリン化合物を用いて、生物活性とデカリンの立体配置との相関について検討しました。がん細胞に対する増殖阻害活性、抗菌活性、抗真菌活性、抗マラリア活性、ならびにミトコンドリア呼吸鎖阻害活性について評価を行ったところ、デカリンの立体配置が変化することで、生物活性の強弱が変化することが分かりました。

次に、デカリンの立体配置が異なるこれらの化合物群は、既知の生物活性の評価だけではなく、これまで検証されていなかった生物活性を探すのにも役立つのではないかと考え、本化合物群で報告のない昆虫酵素に対する阻害活性を検討することにしました。デカリン骨格とエクジステロイドの構造類似性から、エクジステロイド生合成に関わるグルタチオン S-転移酵素 Noppera-bo (Nobo)（※4）に対する阻害活性に着目し、その結果、cis-デカリン誘導体に阻害活性があることを見出しました。

農業害虫の駆除には化学合成された殺虫剤が広く用いられていますが、耐性を持つ昆虫の発生が近年問題となっています。昆虫の発育を阻害し、害虫だけに作用する新しいタイプの農薬に注目が集まっており、今回発見した化合物の阻害活性は、既知の Nobo 阻害剤よりも強いものの、阻害剤としては新規骨格であり、今後、Nobo と cis-デカリン化合物との共結晶構造解析を行うことで、より強力な阻害活性物質の創製が期待できます。

用語解説

- (注1) デカリン・・・炭素10個から構成される二環性の構造を指す（別名、デカヒドロナフタレン、またはオクタリン）。真菌の生産するデカリン化合物は、共通する直鎖状ポリエン中間体から分子内ディールス・アルダー反応を介して形成され、デカリンの立体配置に基づき、4種類に分類できる。
- (注2) 生物活性・・・化学物質が生体の特定の機能に対して示す有益、または有害な作用のことで、生理活性とも言う。生物活性を持つ化学物質を生物活性物質と呼び、医薬品や農薬としても利用される。真菌の生産する二次代謝物には、抗生物質ペニシリンや高脂血症治療薬ロバスタチンなど、医薬・農薬として利用されているものが多くある。
- (注3) 構造活性相関・・・化学物質の構造と生物活性との間の関係のこと。特定の部分構造の有無で生物活性がどのように変化するかを調べることで、その生物活性に重要な構造を知ることができ、生物活性の強度や性質の向上につながる化学修飾や誘導体化が可能となる。
- (注4) Noppera-bo (Nobo)・・・ハエ目昆虫とチョウ目昆虫で必須の役割を果たすエクジステロイド生合成酵素の一つ。グルタチオン S-転移酵素と呼ばれる一群のタンパク質ファミリーに属する。Noppera-bo の名前は、このタンパク質の機能が失われたショウジョウバエでは、本来、胚で発達すべき表皮構造が形成されず、「ツルツル」の見た目になることに由来する。

【題名】 *cis-Decalin-containing tetramic acids as inhibitors of insect steroidogenic glutathione S-transferase Noppera-bo* (cis-デカリン含有テトラミン酸は昆虫エクジステロイド生合成に関わるグルタチオン S-転移酵素 Noppera-bo を阻害する)

加藤直樹、海老原佳奈、野川俊彦、二村友史、稲葉和恵、岡野亜紀子、青野晴美、藤川雄太、井上英史、松田一彦、長田裕之、丹羽隆介、高橋俊二

PLOS ONE, 10.1371/journal.pone.0290851 (2023)

ナチュラルキラー細胞のウイルス感染への免疫記憶を制御する分子を発見

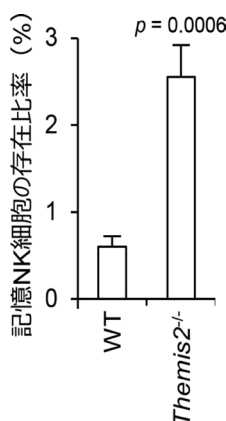
ウイルス感染細胞を殺す重要な免疫細胞の一つであるナチュラルキラー（NK）細胞について、その細胞質内に存在する Themis2 という分子が、ウイルス抗原を記憶し、より強力な殺傷能力を持つ免疫記憶 NK 細胞への分化と、その機能を制御していることを発見しました。

人類の歴史において、ウイルス感染症は、ヒトの生命を脅かす最も重大な病気の一つであり続けています。ナチュラルキラー（NK）細胞は、ウイルス感染細胞を殺す役割を持つ免疫細胞ですが、体内に一度侵入したウイルスを記憶して長い間体の中で生存し、ウイルスが再度侵入した際に強力に殺傷できる免疫記憶 NK 細胞に分化することはできないと、これまで考えられてきました。最近、この定説に反して、NK 細胞にもウイルス抗原を記憶する能力があり、より強力な殺傷能力を持つ免疫記憶 NK 細胞に分化することが分かってきました。しかし、そのメカニズムについては、まだ十分に解明されていませんでした。

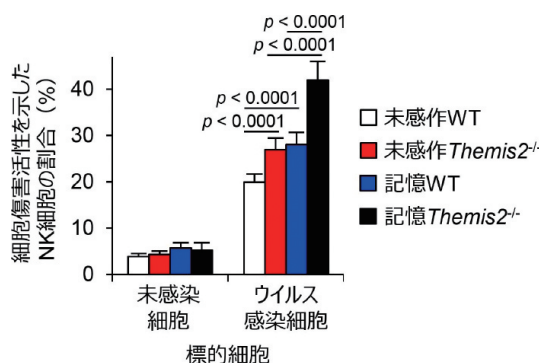
本研究では、NK 細胞の細胞質内に存在する Themis2 という分子が、免疫記憶 NK 細胞への分化とその機能を制御することを発見しました。Themis2 を欠損した NK 細胞は、野生型 NK 細胞に比べて、サイトメガロウイルス感染後に免疫記憶 NK 細胞により効率良く分化でき、また、Themis2 を欠損した免疫記憶 NK 細胞は、サイトメガロウイルス感染細胞をより強力に殺すことも分かりました。

本研究により、Themis2 を標的として免疫記憶 NK 細胞の分化や機能を強化することによる、新しいウイルス感染症治療薬を開発できる可能性が示されました。

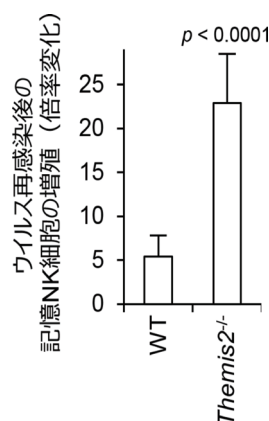
参考図



【図1】 サイトメガロウイルス感染 1 か月後の、脾臓における野生型（WT）、および Themis2 を欠損する（Themis2^{-/-}）免疫記憶 NK 細胞の存在比率。



【図2】 ウイルス感染細胞に対する、野生型（WT）未感作 NK 細胞、Themis2 を欠損する（Themis2^{-/-}）未感作 NK 細胞、WT 免疫記憶 NK 細胞、Themis2^{-/-} 免疫記憶 NK 細胞の細胞傷害活性。



【図3】 サイトメガロウイルス再感染後の、脾臓における野生型（WT）、および Themis2 を欠損する（Themis2^{-/-}）免疫記憶 NK 細胞の増殖。

用語解説

- (注1) 抗体産生細胞…免疫細胞の一種である B 細胞が、抗原に出会った後に分化する、抗体を作り出すことに特化した細胞。
- (注2) サイトメガロウイルス…ヘルペスウイルス属のウイルスの一種。免疫系が不完全な胎児や、免疫不全状態（骨髄移植・臓器移植・AIDS・免疫抑制療法を受けた患者）ではウイルス増殖による臓器障害を引き起こすことがある。
- (注3) 未感作…病原体や抗原に出会っておらず、刺激を受けたことのない細胞の状態。
- (注4) 転写因子…遺伝子発現を開始、または調節（活性化、および抑制）するのに必要なタンパク質を表す総称。

【題名】 Themis2 regulates natural killer cell memory function and formation

（Themis2 はナチュラルキラー細胞記憶の機能と形成を制御する）

Tsukasa Nabekura, Elfira Amalia Deborah, Saeko Tahara, Yuya Arai, Paul E. Love, Koichiro Kako, Akiyoshi Fukamizu, Masafumi Muratani, Akira Shibuya

Nature Communications 10.1038/s41467-023-42578-8 (2023)

学会賞等受賞報告

柳沢研究室

- ・柳沢 裕美 教授が、2024年2月に筑波大学2023 BEST FACULTY MEMBERに選ばれました。また、2024年4月にMarfan Foundation Everest Award (Co-PI)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4年)が、2023年12月に大学院教育改革フォーラム 2023 ポスターセッション最優秀発表賞を受賞しました。

岩崎研究室

- ・渋谷 綾音 氏(化学学位プログラム博士前期課程1年)が、2023年11月に2023年度生理研研究会「クライオ電子顕微鏡とその周辺」のポスター発表にて「特別賞」を受賞しました。

丹羽研究室

- ・星野 涼 氏(生物学学位プログラム博士前期課程3年)が、2024年3月に学長表彰及び生物学学位プログラムリーダー表彰を受賞しました。
- ・黒木 祥友 氏(生物学学位プログラム博士前期課程3年)が、2024年3月に生命地球科学研究群長表彰及び生物学学位プログラムリーダー表彰を受賞しました
- ・森 一葉 氏(生物学学位プログラム博士前期課程2年)が、2024年3月に生命地球科学研究群長表彰及び生物学学位プログラムリーダー表彰を受賞しました。
- ・林 良祐 氏(生物学類4年)が、2024年3月に生物学類長表彰を受賞しました。



左から森氏、黒木氏、星野氏

令和6年度TARAプロジェクト共同研究プロジェクトについて

生存ダイナミクス研究センターでは、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「公募型研究プロジェクト」を2018年度より開始しております。2024年度(令和6年度)は、筑波大学以外の機関に所属する研究者を対象とし、共同研究テーマの公募を行い、14件の研究課題が採択されました。

TARA NEWSLETTER No.12

〔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>

2024年4月発行