

定量生物学の会

北海道キャラバン 2019



「定量生物学の会」北海道キャラバン 2019 参加者の皆様

2019年11月6日と7日に「定量生物学の会」北海道キャラバン2019を北海道大学にて開催させていただきます。皆様にはお忙しい中参加していただき、誠にありがとうございます。

定量生物学の会は、定量的な解析から生命システムの定性的な性質を明らかにすることを目指す研究者が集まり、そのような研究の方向性や解決すべき課題などを具体的な問題設定のもとで議論する場として、2008年から本格的に活動を開始しました。今年で11年目を迎えます。生命科学の幅広い領域から研究者が集い、オープンな雰囲気の中で議論を進めてきています。

これまで、関東、関西、中部、九州の地域で年会を開催してきましたが、今回、初めて北海道でキャラバンを開催する機会に恵まれました。キャラバンは、定量生物学の会の立ち上げ時から年会とともに企画された活動の1つです。年会が定量的な生命科学を志す研究者が集まり「全員が情報発信をする」というポリシーの元で開催するものであるのに対し、キャラバンは定量生物学の会が色々な地域や研究組織に遠征し、その場の様々な研究者と定量的な生命科学研究について議論するという性質を持つものです。今回は北海道大学数理・データサイエンス教育センター(MDSC)の手厚いサポートを受けこの企画が実現しました。北海道地域の様々なトピックに取り組む研究者とこの機会に交流できることは、定量生物学研究のこれからの展開にも極めて有意義であると思っております。

北海道キャラバン 2019では、北海道の研究者と定量生物学の会に関連する研究者が互いに交流することを念頭に、3つの口頭セッションと、2つのチュートリアル、2つのショートトークセッションとポスターセッションを企画しました。口頭セッションでは、定量するからこそ理解できる生物学に取り組んでいる方々はもちろん、定量的な方法論を進めるために重要な自動化や工学技術を駆使した生物学、さらに定量や数理的な理解が解明の鍵となる生命現象を扱っている研究者の方々に講演をお願いしました。チュートリアルは、主にセッションの議論を深めるための体系的な知識の共有を目的にしていますが、今回は液-液相分離の理論的背景、そして蛍光、多光子顕微鏡の技術開発についてお願いしました。そして、参加者同士の交流を図るべく、ポスターセッションと懇親会も企画しています。

約半数の講演者を北海道地域から迎え、また最終的に参加者の1/3が北海道地域からの参加となることで、今回のキャラバンの狙いを実現するに理想的な場が形成できていると期待しています。また例年の年会同様、多様な分野の研究者の皆様に参加していただけることになり、非常に有意義なキャラバンになると期待しております。ぜひ発表者だけでなく、参加者の方々も積極的に議論に参加していただき、参加する人それぞれに意味がある会の方向性、そして定量的な生命科学の可能性が見えてくればと思っております。

2019年11月1日

北海道キャラバン2019 世話人：上原 亮太、北村 朗、小林 徹也、塚田 祐基、中岡 慎治



目次



日程・会場概要	4
連絡事項・注意点	6
年会運営について	7
スケジュール	8
チュートリアル概要	10
セッション講演概要	11



会場概要



会議日程・会場

I 会議日程: 令和元年11月6日(水)、7日(木)

II 会議会場: 北海道大学 北海道大学 創成科学研究棟 5F 大会議室(05-213)

III ポスター会場: 創成科学研究棟 4F セミナー室 ABC (04-215, 04-214, 04-213)

会場アクセス

1. 新千歳空港から札幌駅前

・ JR (快速エアポート) / 40分

・ 高速バス / 70~80分

2. JR札幌駅から北海道大学 創成科学研究棟

・ タクシー / 約10分 ※JR札幌駅北口より「北20条東門」経由

・ 中央バス (西51) / 札幌駅前東急百貨店南側バス乗り場より約16分乗車+徒歩5分 ※「北21条西15丁目」下車

・ 地下鉄 / 約3分乗車+徒歩約20分 ※南北線「北18条」駅下車

・ 構内循環バス (無料) / 約10分乗車

※JR札幌駅より北海道大学正門まで徒歩約10分。北海道大学正門(事務局前)より乗車 → 「創成科学研究棟前」下車。ただし構内バスは学内業務優先で定員が多くありませんので、なるべく他の交通機関のご利用をご検討をお願いします。

構内循環バスは8:30~18:30の間、15分間隔で運行しております。





連絡事項・注意点



・写真・ビデオなどの撮影について

- ・定量生物学の会では、相互情報発信と互いに顔の見える環境づくりを心がけています。最近、他の学会で、参加者による研究発表の無許可な写真・ビデオ撮影などが問題となっています。本年会においては、セッション会場・ポスター会場にて**発表者の許可をとっていない発表内容の写真・ビデオ撮影は禁止**いたします。

・ポスターセッションについての情報

- ・ポスターパネルは、**横 90cm 縦 200 cm** です。**ほぼ A0 サイズのポスター掲示が可能**です。ポスター番号の掲示はこちらで用意します。また会場には画鋏も用意してあります。
- ・ポスターは6日朝から設置可能です。6日の昼までには設置ください。
- ・閉会後に掲示されているポスターは破棄する可能性があるため7日17:00までにポスターを回収してください。

・昼食について

- ・すでにご連絡しましたように、6日、7日の昼食としてお弁当を注文していない方は、各自昼食をご用意ください。
- ・創成棟二階のフリースペースも昼食に利用可能です。他の場所も当日アナウンスいたします。
- ・**講演会場およびポスター会場は飲食厳禁**です。

・参加費・お弁当代について

- ・参加費(700円)は、コーヒープレイク代、Paypalの利用手数料および運営関連実費が含まれます。
- ・お弁当代は1食961円になります。
- ・参加費・お弁当代・お酒代は、paypal経由でお支払いいただきました。当日の支払受付は予定しておりません。

・領収書について

- ・paypalシステムでは、受領書の自動発行が可能です。登録住所・内訳ごとの金額が表示された印刷用pdfファイルが生成できます。
- ・paypal以外の証明を特に希望される方のみ領収書の発行を予定しております。当日受付でお申し出ください。

・インターネットの利用について

- ・eduroamアカウントをお持ちの場合、無線LANアクセスサービスをご利用頂けます。

・情報掲示について

- ・ポスター会場に情報掲示用ポスターボード、講演会場の外にホワイトボードを設置します。ポスドク募集や学会情報などA4サイズ1枚の掲示が可能ですのでぜひご利用ください。



年会運営について



【企画・運営（あいうえお順）】

- 上原 亮太（北海道大学）
- 北村 朗（北海道大学）
- 小林 徹也（東京大学）
- 塚田 祐基（名古屋大学）
- 中岡 慎治（北海道大学）

【共催】

本年会の開催費の一部は、北海道大学数理・データサイエンス教育センター(MDSC)からのサポートをうけ運営しております。

【謝辞】

開催準備にあたって、杉村 薫（京都大学）様に経理担当として甚大な協力いただきました。ここに感謝いたします。

【問い合わせ先】

2019qbio.caravan@gmail.com



スケジュール



11月6日

開始時刻	終了時刻	内容
9:00	10:30	チュートリアル1 座長:高木 拓明 (奈良県立医大) 大友 康平 (北大・電子研) レーザー走査型蛍光顕微鏡の基礎, 光技術応用による機能向上
10:45	12:15	チュートリアル2 座長:高木 拓明 (奈良県立医大) 舘野 道雄 (東大・総合文化) 液-液相分離の物理の基礎
12:15	13:15	昼食
13:15	13:30	オープニング
13:30	15:30	生命現象の物理的理解 座長:広井 賀子 (山口東京理科大学) <ul style="list-style-type: none"> ● 柳澤 実穂 (東京大・総合文化研究科) 細胞サイズ特異的な生体高分子溶液の相転移現象の解明から生命現象の物理的理解へ ● 佐藤 勝彦 (北大・電子研) 細胞間の方向依存的な収縮力による上皮細胞の集団移動 ● 北村 朗 (北大・先端生命科学研究院) Transient state (TRAST) monitoring を用いた生細胞内RNAフォールドの解析 ● 車 愈澈 (海洋研究開発機構) (原理的には) 100%定量解析を可能にする人工細胞研究
15:30	16:00	ショートトーク1 <ul style="list-style-type: none"> ● 春澤香苗 (東京農工大) P41: 細胞内混雑環境下での分子拡散描像と異常拡散の解明に向けて ● 福島綾介 (北大・生命科学) P44: 蛍光画像解析による濃度と一粒子輝度の分布定量 ● 吉田藍子 (北大・医学) P52: ナノスケール可視化解析による膜変形機構の解明を目指して
16:00	18:00	ポスターセッション1
19:00	21:00	懇親会 ベアレンヴァルト 札幌駅前店

11月7日

開始時刻	終了時刻	内容
10:00	11:30	<p>飛躍する定量化技術 座長:鈴木 誉保 (農業・食品産業技術総合研究機構)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 柳川 正隆 (理研) GPCR の細胞内 1 分子動態から薬効を読み解く ● 神田 元紀 (理研・BDR) 汎用ヒト型ロボットによる iPS 細胞培養の自動化・高度化・共有化 ● 石原 光則†、杉浦 綾 (農研機構・RCAIT) UAV 空撮画像による大規模圃場の作物生長計測 <p>†: 発表者</p>
11:30	12:00	<p>ショートトーク 2</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 設楽久志 (北大・理学) P21: 異なる刺激情報を抽出する昆虫気流感覚系の神経回路機構 ● 中谷諒 (慶応大) P36: 一細胞系譜解析による低グルコース培養下大腸菌集団の ATP 濃度多様性生成機構の解明 ● 山登一輝 (群大) P51: 遊泳細胞の高速三次元トラッキング
12:00	13:30	<p>昼食</p>
13:30	16:00	<p>定量生物学最前線 座長:鈴木 団 (大阪大学)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 中川 真一 (北大・薬学) 定量的な考え方は長鎖ノンコーディング RNA の謎を解くか ● 山口 良文 (北大・低温科学研究所) 哺乳類の冬眠の分子制御機構解明にむけたアプローチ ● 谷口 雄一 (理研・BDR) ヌクレオソーム分解能でのゲノム 3 次元構造の定量解析 ● 木村 暁 (遺伝学研究所) 遠心偏光顕微鏡 CPM を用いた細胞内の力の定量化 ● 村田 隆 (基礎生物学研究所) 2 光子スピニングディスク共焦点顕微鏡を用いた 3D マルチカラー生細胞イメージング
16:00	17:00	<p>ポスターセッション 2</p>
17:00	17:40	<p>全体討論および閉会</p>



チュートリアル概要



チュートリアル1：レーザー走査型蛍光顕微鏡の基礎，光技術応用による機能向上

対象を蛍光標識し，顕微可視化する蛍光顕微鏡法は今日の生物学・医学研究における重要なツールとなっている．中でも，対物レンズにて集光した励起レーザー光を走査し，焦点からの蛍光信号を検知器に導き，画像をPC上で再構築するレーザー走査型顕微鏡法の実用性は高く評価されている．本チュートリアルでは，Nature Methods誌 2 巻 12 号に掲載された特集 **Focus on Fluorescence Imaging** の総説を基に本法の基礎を振り返るとともに，我々の研究グループが取り組んでいる多光子励起過程を利用したレーザー走査型顕微鏡法の技術開発研究について解説する．また，北海道大学 電子科学研究所が運営する蛍光顕微鏡共用施設であるニコイメージングセンターの概要についても紹介したい．

参考文献

1. <https://www.nature.com/collections/fdpxvfkxhz>
2. <http://nic.es.hokudai.ac.jp>

氏名	大友 康平
所属	北大・電子研

チュートリアル2：液-液相分離の物理の基礎

近年、液-液相分離が膜を持たない細胞小器官の形成に主要な役割を果たすことが相次いで報告され、物理学・生物学・医学など広い分野で注目を集めている。本チュートリアルでは、液体の相分離現象として最も基礎的かつ理解の進んでいる、2成分単純液体混合系の相分離の物理について概説する。具体的には、2成分単純液体混合系の熱力学、不安定化機構、相分離ドメインの粗大化則の3点について説明する。特に、分子スケールの運動と粗視化モデルの対応が、直感的に把握できるように心がける。時間が許せば、コロイド分散系や高分子溶液系といった、複雑液体の相分離にみられる粘弾性効果についても触れる。

氏名	舘野 道雄
所属	東大・生産研



講演概要



細胞サイズ特異的な生体高分子溶液の相転移現象の解明から生命現象の物理的理解へ

複雑な生命現象を物理的に理解するため、細胞内に存在する生体高分子溶液の振る舞いをボトムアップ的に解析する研究が進展してきている。ミリリットル量以上のバルク系とピコリットル量程度の細胞サイズ系では、生体高分子溶液の振る舞いが異なることが多数報告されてきている。例えば、リポソームなどの人工細胞中では、バルクと比べて、タンパク質発現加速 (1)、高分子間の相分離誘起 (2, 3)、生体高分子の相転移およびナノ構造転移の変化 (3, 4) などが生じる。本講演では、こうした細胞サイズ特異的な生体高分子溶液の相転移現象と、細胞サイズ効果あるいは膜閉じ込め効果とも呼ばれる現象の要因について述べたい。

参考文献

1. Kato, et al., Sci. Rep., 2:283 (2012)
2. M. Yanagisawa, et al., Int. Rev. Cell. Mol. Biol. (2014)
3. M. Yanagisawa, PNAS, 111:15894-15899, (2014)
4. A. Sakai, et al., ACS Cent. Sci., 4:477-483 (2018)

氏名	柳澤 実穂
所属	東京大・総合文化研究科

細胞間の方向依存的な収縮力による上皮細胞の集団移動

我々、多細胞生物は、一つの受精卵からスタートし、細胞分裂を繰り返して、その形を作り上げていくが、その際、初期胚を覆っている上皮細胞シートが自発的に劇的に動くことが知られている (1)。我々は、その現象の中でも細胞シートの中の細胞が隣の細胞との接着を保持したまま一方向に集団で移動する現象 (上皮細胞の集団移動) に注目し (2)、なぜ隣の細胞とくっついたままで (しかもしばしば基底膜がほとんどない状態で) 移動することができるのかを物理の力学の視点から説明することを試みる。上皮細胞の持つ平面内極性と細胞間の収縮力が組み合わさると上皮細胞は細胞シートの構造を保ったまま集団として一方向に移動できることをvertexモデルと呼ばれる数理モデルによって示す (3, 4)。

参考文献

1. Pilot, F. and Lecuit, T., Dev. Dyn. 232, 685-694 (2005).
2. Sato, K., Hiraiwa, T., Maekawa, E., Isomura, A., Shibata, T. and Kuranaga, E., Nat. Commun. 6, 10074 (2015).
3. Sato, K., Hiraiwa, T. and Shibata, T., Phys. Rev. Lett. 115, 188102 (2015).
4. Okuda, S., Kuranaga, E. and Sato, K., Biophys J. 116, 1159-1170 (2019).

氏名	佐藤 勝彦
所属	北大・電子研

Transient state (TRAST) monitoringを用いた生細胞内RNAフォールドの解析

GGGGCCリピート（以下、G4C2リピート）などの核酸のグアニン（G）リッチな配列は、グアニン四重鎖と呼ばれる4本鎖構造を形成する傾向がある。しかしながら、方法論的な制約により、生細胞内でのそのようなG4C2リピートの特定の構造に関する証拠はそれほど多く報告されていない。我々は、G4C2リピートRNAのグアニン四重鎖構造への変化を生細胞内で読み取るために、RNA鎖の立体構造に依存して、RNA鎖と融合した蛍光分子の分子内異性化による動的消光速度が変化することを利用してその情報を読み取ることを考えた。この動的消光速度を簡便に解説するための方法として、蛍光発色団の光化学過程における過渡状態が計測できるTRASTモニタリング法を使用した戦略を紹介する。TRASTモニタリングは、溶液のみならず生細胞でも様々な光化学過程の状態変化を読み取れることから、様々な生体分子構造変化や細胞内微環境の読み取りにも応用できる可能性があることも併せて紹介する。

参考文献

1. 山本条太郎, 北村朗, 金城政孝, 生物物理, 59, 125-131 (2019)
2. Kitamura A. and Kinjo M., Int. J. Mol. Sci., 19, 964 (2018)
3. Sandén, T. et al., Anal. Chem., 79, 3330-3341 (2007).

氏名	北村 朗
----	------

所属	北大・先端生命科学研究院
----	--------------

(原理的には) 100%定量解析を可能にする人工細胞研究

人工細胞研究は分子と遺伝子を組み合わせて生きた細胞の構築を目指す研究である。生命システムが発現するための最小限の分子種やゲノムをボトムアップ的に特定することができることから、物質と生命現象の境界線をまたぐ研究として非常に興味深い。また初期地球環境中で誕生したと考えられる初期生命の様相と相似形であると考えられており、生命の起源研究でも大いに注目されている。現在までに、細胞サイズの膜小胞(GUV)内部でタンパク質合成や、リン脂質合成¹、ダーウィニアン進化、エネルギー生産²など細胞の持つ主要な機能が再現されている^{3, 4}。この人工細胞系は完全な再構築系であるため、原理的には定量化が可能である。特に最近 Berhanu らが発表した、「光依存的にエネルギーを生産しタンパク質合成を行う人工細胞」では、ATP合成からタンパク質合成までの生化学的反応を分子から再現しており、その中では詳細な定量解析をも可能にしている。生きた細胞を使用した系ではどうしても定量的にアプローチできない点も、人工細胞系を使用することでその素過程を細胞と同じ時空間スケールの中で再現し、詳細に解析できるという一例を紹介したい。

参考文献

1. Y. Kuruma, P. Stano, T. Ueda, *PL. Luigi, BBA-Biomem. 1788: 567-74 (2009)
2. S. Berhanu, T. Ueda and Y. Kuruma: Nat. Commun. 10, 1325 (2019).
3. Y. Kuruma, T. Ueda, Nature Protocols 10:1328-44 (2015)
4. H. Matsubayashi, Y. Kuruma, T. Ueda, Angew. Chem. 53:7535-8 (2014)

氏名	車 愈澈
----	------

所属	海洋研究開発機構
----	----------

GPCRの細胞内1分子動態から薬効を読み解く

Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は主要な薬の標的分子である。GPCRの下流のシグナル伝達経路はGタンパク質共役特異性により異なるため、単一手法で任意のGPCRの活性を評価することは難しい。また、1つのGPCRがGタンパク質・アレチンを通じて複数のシグナル伝達経路を活性化することが広く知られており、経路選択的活性(シグナルバイアス)を持つリガンドも様々なGPCRで同定されている。したがって、近年では1つの化合物の薬効を評価するために、複数の細胞応答を計測することが求められる。本研究では、GPCRの細胞膜中の1分子拡散動態と機能状態の関係を全反射蛍光顕微鏡計測により解析した。その結果、共役するGタンパク質の種類を問わず、多くのGPCRに共通してアゴニスト依存的に拡散が遅い分子の割合が増えることが明らかになった。さらに、S1PR1をモデルとした詳細な解析からは、リガンドが引き起こす複数の薬効(Gi活性・アレチン結合・エンドサイトーシス)を単一計測で推定し、シグナルバイアスを1細胞レベルで評価できることが明らかになった。本発表では、1分子イメージングを利用した網羅的なGPCR計測と化合物スクリーニングに向けての展望についても議論したい。

参考文献

1. Yanagawa et al., Single-molecule diffusion-based estimation of ligand effects on G protein-coupled receptors. Science Signaling (2018)

氏名	柳川 正隆
所属	理化学研究所

汎用ヒト型ロボットによるiPS細胞培養の自動化・高度化・共有化

多くの基礎研究は熟練技術者の匠の技によって支えられており、抱える暗黙知の開放、教育コストの解消が急務である。我々はこれらの問題を解決する手段としてロボットによる実験の自動化・高度化・共有化を提案している。本研究では、モデル実験としてiPS細胞の分化誘導を汎用ヒト型ロボットLabDroid「まほろ」に写し取ることを試みた。まず、ヒトiPS細胞から網膜色素上皮細胞への分化誘導培養のプロトコルをロボットに実装し、播種・培地交換・継代操作を伴う分化誘導操作を自動化を達成した。次に、より最適な分化誘導パラメータを探索し、プロトコルを高度化できるかを試みた。分化した網膜色素上皮細胞の指標のひとつである、分化誘導細胞中の着色した細胞の数を評価値として、実験計画法などを用いて機械的にパラメータ空間を探索したところ、生化学的指標および顕微鏡観察による形態観察において熟練培養技術者と同等の分化誘導効率を示す実験条件を得られた。これにより実装したプロトコルを機械的な方法で高度化する方法が実証された。ロボットが熟練者相当の手技を獲得したということは、熟練した培養技術をもたない研究者でも熟練者相当の品質の分化誘導細胞を用いた研究を実施できる共有環境が実現したと言え、共有化も達成された。このようにロボットへの実験の実装はただ単にその実験だけが自動化されるものではなく、高度化・共有化により全ての研究者の研究が加速されるものと考えている。本研究のほかにも、すべての研究者がオープンかつフラットに第一線の技術を使うことができる次世代型実験環境「ロボット実験センター・プロトタイプングラボ」の概要とその開発状況を紹介します。

とともに、その先に拓かれるサイエンスの未来について議論したい。

参考文献

1. Yachie et al., Robotic crowd biology with Maholo LabDroids. Nature Biotechnology (2017)
2. 神田元紀「つくるよ！ロボット実験センター！」『日本バイオインフォマティクス学会 ニュースレター 第35号』
https://www.jsbi.org/files/3315/5614/9092/NL35_LD.pdf#page=7

氏名	神田 元紀
所属	理研・BDR

UAV空撮画像による大規模圃場の作物生長計測

北海道十勝地域の畑作地帯では農家一戸当りの平均耕地面積が40haを超え、現在も規模拡大を続けている。すでに圃場状態を人の目で把握し記憶できる規模を超えており、きめ細かい圃場観測・栽培管理が困難な状況である。一方で、作物生育や作付状況などの圃場情報を客観的データとして蓄積し、その分析結果を圃場管理に活用したいという要望があり、圃場作物の状態を効率的に計測できる技術が求められている。本研究では画像により圃場や作物の状態を迅速に収集できるものを目指し、そのプラットフォームとして小型無人航空機（UAV、ドローン）を導入した。圃場作物の生長量の計測や、病害発生の検出など、これまでに行ったUAV空撮画像の応用事例について紹介する。

参考文献

1. 杉浦綾 (2017) ドローン空撮画像による高速フィールドフェノタイピング. 日本ロボット学会誌, 35(5),369-371.
2. Ryo Sugiura, et al. (2016) Field phenotyping system for the assessment of potato late blight resistance using RGB imagery from an unmanned aerial vehicle. Biosystems Engineering 148, 1-10.

氏名	○石原 光則、杉浦 綾	○発表者
所属	農研機構・RCAIT	

定量的な考え方は長鎖ノンコーディングRNAの謎を解くか

ヒトやマウスなどの高等真核生物のゲノムからはタンパク質をコードしないノンコーディングRNAが大量に転写されており、その大半が長さが200塩基以上の、いわゆる長鎖ノンコーディングRNAによって占められている。長鎖ノンコーディングRNAの機能解析は、RNAサイレンシングに関わる「小さなRNA」に比べると大きく出遅れていたが、近年の解析によって、エピゲノム制御に関わるもの、構造体の骨格として働くもの、分子スポンジとして働くもの、転写産物そのものには機能がなくその領域が転写されることが重要なもの、といったグループに分けられることが明らかとなりつつある。とはいえ、個体レベルでの生理機能や動作原理については依然として不明な点が多く、実際、細胞レベルで確認された分子機能が機能欠失個体を用いた解析では全く確認できない、という困った事態にしばしば遭遇するのも事実であ

る。本講演では、「何かおかしいのは確実だけれども具体的にどこがどうおかしいのかさっぱりわからない」Neat1のノックアウトマウスを例にとり、どのような解析が足りないのか、どのような考え方をすれば一見矛盾する結果を「定量的に」説明することができるのか、ということを議論していきたい。

氏名	中川 真一
所属	北大・薬学

哺乳類の冬眠の分子制御機構解明にむけたアプローチ

冬眠は、飢餓・寒冷等の苛酷な環境を、代謝を抑制した低体温状態で乗り切る生命現象である。恒温性を獲得した哺乳類の多くは低体温での生存は不可能であり冬眠できないが、ハムスター、シマリスなど、一部の哺乳類は低体温での長期生存が可能な冬眠動物である。冬眠動物が示す冬眠を可能とする性質として、低体温耐性、貯蔵脂肪の効率的な燃焼機構、長期間の寝たきりに伴う廃用筋萎縮への耐性などが知られる。これらの性質は、基礎生物学的観点からも医学的観点からも大変興味深いものであるが、その分子機構は未だ殆ど不明である。私たちは、哺乳類の冬眠の分子機構解明を目指し、実験室での飼育と冬眠誘導が比較的容易なシリアンハムスターを冬眠モデル動物として研究を行っている。シリアンハムスターは、短日寒冷下に長期間さらされると体が「冬仕様」へと変化し冬眠を行う。「冬仕様」のシリアンハムスターの体では、基礎体温と体重セットポイントの変更、白色脂肪や骨格筋のリモデリング、低温耐性の増強等が生じていることを私たちは見出した。本講演では、これらの知見について、哺乳類の冬眠の基礎知識の解説を合わせて紹介したい。

氏名	山口 良文
所属	北大・低温科学研究所

ヌクレオソーム分解能でのゲノム3次元構造の定量解析

生命の遺伝情報を担うゲノムは、細胞内において、160~200塩基対毎にヒストン8量体に巻きついて形成される“ヌクレオソーム”を最小構造単位として存在している。しかしながら、実際の細胞内でこのヌクレオソームがどのように並んで存在しているのかは、これまでの研究ではあまりよくわかっていなかった。そこで我々は、ゲノムの3次元構造をヌクレオソーム分解能で決定する手法の開発に取り組み、最近これに成功した[1]。この開発のため、従来の次世代シーケンサーを用いた実験法（Hi-C法）の高分解能化を行うと共に、ゲノム内の全てのヌクレオソームを3次元モデリングする新たな計算法の開発を行った。実験法の開発では、ゲノム上の各ヌクレオソームのDNA巻きつき開始・終了点間の近接関係をそれぞれ解析できる方法を構築した。これに対し計算法の開発では、大規模な分子動力学計算をスーパーコンピュータ上で実験データに基づいて行い、各ヌクレオソームの位置と配向を含む全ゲノムの3次元分子構造を決定する方法を構築した。開発した技術は、“Hi-C” with nucleosome “0” rientationの略からと、さらに「配向」が解析できる特徴から、「Hi-C0」

法と名付けた。結果、1つ1つのヌクレオソームのレベルから全染色体のレベルに至る、ゲノムの階層構造が初めて実験的に明らかになった。面白いことに、出芽酵母のゲノム構造の解析を行ったところ、これまで規則的に並んでいると考えられていたヌクレオソームの配列が、実は2通りのヌクレオソーム配列（正四面体型とひし形型）の組み合わせによって成り立っていることが見えてきた。タンパク質の折り畳み構造の基本構造である α ヘリックス・ β シートにちなんで、両者を α テトラヘドロン・ β ロンバス構造と命名した。さらには、ヌクレオソームの配置構造が、遺伝子の発現制御の性質と密接に関連して有意に変化していることを見つけた。この結果は、細胞がどのようにして分化や発生などの際に、それぞれの遺伝子の発現をコントロールしているか、その分子機序を知るための重要な基礎となると考えられる。今後、ヒトを含む様々な生物種に解析を拡張することにより、ヌクレオソーム配置構造とゲノム機能のさらなる詳細な相関性や、ゲノム構造による遺伝子発現の制御原理、疾患や薬剤存在下におけるゲノム構造の可変性などが明らかになってくると期待される。

参考文献

1. Ohno, M., et al., Sub-nucleosomal Genome Structure Reveals Distinct Nucleosome Folding Motifs, Cell 176, 520-534 (2019)

氏名	谷口 雄一
所属	理研・BDR

遠心偏光顕微鏡CPMを用いた細胞内の力の定量化

分子生物学実験において遠心分離機は日々の実験に欠かせない。一方、遠心中のサンプルを見ることはほとんどない。遠心力をかけた状態で細胞を観察することを可能にする遠心顕微鏡は1931年にすでに報告され、いくつかの研究に用いられてきた。しかし、サンプルを高速で回転することと、安定した顕微鏡像を得ることの両立は難しく、低速あるいは低解像度での観察にとどまってきた。この状況を打破したのが、Inouéらが開発した遠心偏光顕微鏡(CPM)である[1]。CPMは高速回転(最大10,000×g)と高解像度(1 μ m以上の分解能)を両立する。我々はCPMを用いて、線虫胚に遠心力をかけることによって細胞核を人為的に移動させ、その動きを定量化することに成功した。また、Shribakらが開発した方向非依存微分干渉顕微鏡(OI-DIC)[2]を用いて、核と細胞質の密度差を定量化することにも成功した。密度差の情報を使えば、遠心速度を力に変換することができ、細胞内で核を動かしている力を定量化することができる。本発表では、これらの顕微鏡で得られた定量結果を報告し、細胞核のような大きい構造物を細胞内で移動させるメカニズムについて議論する。

本研究は、CPMとOI-DICが設置されている米国Marine Biological Laboratoryなどの支援を受けて実施し、CPMの開発者の一人でもある合田真博士らとの共同研究で行なっています。

参考文献

1. Inoué et al, J Microscopy 2001. [2] Shribak & Inoué, App Optics 2006.

氏名	木村 暁
所属	遺伝学研究所

2光子スピニングディスク共焦点顕微鏡を用いた3Dマルチカラー生細胞イメージング

蛍光イメージングで生命現象の分子機構を理解するためには、複数の因子を単一の個体や細胞内で同時に可視化して、その動態を時系列を追って観察することが望ましい。また、生物は立体的な構造を持つので、着目する因子の3次元的な分布を明らかにすることが望ましい。その一方で、蛍光イメージングにおいては標識の数、時間解像度、空間解像度、深さ情報の取得はトレードオフの関係にあるため、すべてを同時に向上させることは難しい。この問題を解決するため、我々はスピニングディスク共焦点ユニットと2光子励起法を組み合わせた2光子スピニングディスク共焦点顕微鏡（CSU-MP）を構築し、厚みのある試料で低侵襲に高速、高解像度の3D画像取得を行うことに成功した。しかしながら、2光子励起では励起だけでなく光退色も非線形に起こり、その特性は蛍光タンパク質ごとに異なるため、多標識のタイムラプス解析に用いるには使用する蛍光タンパク質、励起波長、レーザー強度の最適化が必要だった。本講演ではCSU-MPを使った多標識3Dタイムラプス観察を用いた研究例として植物の紡錘体形成の解析を紹介する。

参考文献

1. Otomo et al. (2015) Anal. Sci. 31, 307-313.
2. Murata et al. (2015) Plant Morphology 27, 27-32.

氏名	村田 隆
所属	基礎生物学研究所