

ERATO 沼田オルガネラ反応クラスタープロジェクト中間評価概要書

【研究総括】 沼田 圭司（研究総括、京都大学 教授／理化学研究所 チームリーダー）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

片岡 一則（川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター センター長／
東京大学 名誉教授）

朽名 夏磨（エルピクセル株式会社 シニアリサーチャー）

寺地 徹（京都産業大学 教授）

中西 友子（委員長、星薬科大学 学長／東京大学 特任教授・名誉教授）

三村 徹郎（東京大学 特任研究員）

村本 伸彦（株式会社豊田中央研究所 フロンティア研究領域・領域リーダー）

ERATO 沼田オルガネラ反応クラスタープロジェクトの全体構想は、植物細胞における複数のオルガネラの機能や相互作用を分子レベルから細胞レベル全体へ俯瞰することにより、オルガネラ間の物質輸送や相互作用を明らかにすることで、植物を利用した物質生産や機能の改良を目指すという、これまでにない極めて挑戦的な研究プロジェクトである。研究総括が有する有機化学、生化学、高分子化学の知識を植物科学に展開し異なる学問分野を融合することで、植物による物質生産の効率を産業化可能なレベルにまで高めようとする壮大な構想のもとに開始されている。新たに確立した自身の合成技術による「細胞内のオルガネラに物質を選択的に輸送可能な融合ペプチド」を軸に、細胞内の異なるオルガネラに核酸やタンパク質などの生体高分子の特異的な移送、また、細胞内におけるオルガネラの位置制御などにより、異なるオルガネラを有機的に連携させ各種反応を効率的に行うとする点において独創性が高い。また、未だ誰も成功していない植物ミトコンドリアの形質転換など、挑戦的な課題も含まれている。現在は、融合ペプチドによるオルガネラの変換を対象としているが、この技術の応用範囲は広く、将来的には、植物のみならず、多様な生物種の改変やその機能解析などへの展開が期待される。

プロジェクトの運営体制については、研究構想の実現に向け、(1)融合ペプチド設計、(2)オルガネラ改変、(3)オルガネラ相互作用、(4)融合ペプチド利活用の4研究グループによる体制とし、それぞれのグループに高分子化学、生化学、植物科学、分子生物学、微生物学、計算科学、生物工学等々、極めて広い専門分野から国内外を問わず若手の人材を集め、それぞれの専門に合わせて適切にグループ化し運営されている。さらに、ジェンダーバランスも十分に考慮されている点も含め評価できる。論文における責任著者として若手研究者の積極的な登用や外部資金応募の奨励など、若手研究者のキャリアパス形成の支援も積極的に行っている。また、グループ間の情報交換や国際的な民間企業や諸大学の研究者との共同研究を通じて、プロジェクト全体として高いパフォーマンスを発揮しており、人材面でも、研究面でも多様性の維持とそれらの融合を志向したマネジメント力は特筆に値する。

研究の達成状況としては、ペプチドを利用したオルガネラの改変、およびオルガネラ間の距離と代謝反応の相関関係の定量化という当初の研究目的に沿ったインパクトのある成果が得られている。融合ペプチド関連の研究に関しては、新しい合成方法の開発や新たな機能の付与など、極めて順調に研究が進展している。なかでもマイクロピノサイトーシスを誘起する融合ペプチドの発見とその現象の応用に関する成果は特筆すべきものであり、DNA やタンパク質などの高分子化合物を細胞内に取り込ませる効率を飛躍的に高める手段が開発されたことは評価できる。一方、高等植物のオルガネラの形質転換の達成状況は、満足できるものではない。葉緑体改変では、い

ずれもホモプラスミックな組換え系統が得られておらず、後代への導入遺伝子の伝達については今後証明すべき課題である。また、ミトコンドリア改変では、組換え体の選抜系の改良など一定の成果はみられるものの、ミトコンドリアへの外来遺伝子の導入は一過性に留まっており、安定した組換え体作出の検証が十分とは言えず、今後のさらなる進展が待たれる状況である。植物オルガネラのイメージング研究では、三次元再構築技術の開発や複数オルガネラの同時蛍光イメージングデータの局在定量化に関する研究の進展に加え、蛍光タンパク質を介した葉緑体のクラスタリングの発見や外包膜の新しい特性の発見など、学術的な面で進展が認められる。融合ペプチドの利活用に関しては、紅色光合成細菌による PHA やクモ糸シルクタンパク質の合成など、生物工学的な見地から一定の成果を上げている。また、細胞壁透過の理学的原理を探るために、HS-AFM を用いて細胞壁分解酵素がセルロース微繊維に作用する様子を画像的に明らかにしたことは本プロジェクトの成果として評価できる。当初想定されていなかった展開としては、UnaG タンパク質を利用した植物ビリルビンの発見、ペプチド導入のためのスプレー法の開発、紅色光合成細菌のバイオテクノロジーへの活用、及び動物細胞へのミトコンドリア形質転換技術の開発等を達成した。研究成果としては、論文、書籍・総説、内外の学会における発表のいずれについても 2018 年度から急激に数を増加させており、順調に研究成果を積み上げている。本来の目的であるオルガネラ形質転換については、植物を利用した場合の実験上の問題点を熟知している植物分子生物学の研究者が査読しうる雑誌への投稿を今後行うべきと考えられるものの、これまでに、59 編の原著論文発表を達成し、インパクトファクターの高い雑誌への発表も着実に増加しており、特に、発表論文のうち 2 報が Top1% 高引用論文に選出されていることは高く評価できる。

上記の研究成果に加え、国際的に評価の高い Gordon Research Conference において沼田研究総括が Chair に選出されたことは特筆に値する。当該分野における日本の科学技術レベルの高さを示す意味でも重要な意義を有している。

本プロジェクトでは、これまで植物科学者が直面してきた、非モデル植物においては遺伝子導入が困難という障壁を打ち破り、どのような植物にも適用可能な植物の改変方法を、複数のオルガネラを複合的に改変する技術により確立しており、科学技術上の貢献は非常に大きいといえる。また、高等植物のオルガネラの形質転換に関する研究は、未だ発展途上との印象ではあるが、計画通りにミトコンドリアの形質転換体を得られれば大きな技術革新となる。ペプチド利活用の研究に関しては、紅色光合成細菌の利用が将来の物質生産において有望な技術となる可能性が期待される。さらに、ペプチドを利用したバクテリアへの巨大 DNA 導入技術は、単なる大腸菌の形質転換方法のひとつに留めず、例えば将来の合成生物学への利用など革新的な生物学への展開を期待できることなど、さらなる科学技術への貢献が期待される。

社会・経済への貢献については、構造材料としての植物の改変の具体例としてケナフに着目し、樹木細胞を植物工場化するための機能の高度化と新材料創出へ向けた技術を企業と共に進めており評価できる。また、植物オルガネラへの簡便な応用が可能となれば、農業における食料生産性の向上、医薬品生産、生物化学工学など多方面への展開が期待される。さらに、動物、特にヒトミトコンドリアの改変の研究をオランダの研究機関と進めており、これらの成果は、植物のみでなく今後の医療分野でも大きなインパクトを与えるものであり、社会・経済への貢献が期待できる点で評価に値する。

以上を総合すると、本プロジェクトは全体的に順調な進捗にあり、戦略目標「多気候変動時代の食料安定確保を実現する環境適応型植物設計システムの構築」の達成に資する十分な成果が得られていると評価できる。

以上