「クロススケール新生物学」公募班の募集について

領域の概要

　本研究領域では、分子レベルからオルガネラ・細胞レベルまでの定量的クロススケール計測、特に細胞内で「メゾ複雑体」の計測を可能にし、どのように生命現象や病気の起源を決定するのかという問いを分子レベルからオルガネラ・細胞レベルまでシームレスに解明する。メゾ複雑体は、我々の造語で、20〜500 nm程度の大きさ、決まった構造を取っておらず（無秩序）、秩序を持つ状態へ遷移することで細胞や生物の運命を決めるもので、例えば、液–液相分離（LLPS）による凝縮体はその一例である。

　このクロススケール計測の為に、クライオ電子線トモグラフィー、超解像イメージング、細胞内NMR、細胞内原子間力顕微鏡（AFM）を組み合わせる。また、複数の手法に使える標識の開発、実験データの統合と解釈のために大規模計算科学を用いる。メゾ複雑体が重要な役割を果たす生命現象の中で「細胞や発生の向きを決めるプロセス」「膜の形・トポロジーを制御する過程」「疾患のもととなるタンパク質の構造異常・品質管理」 の3領域を計画研究とする。これにより、一見ランダムに見えるメゾ複雑体からどのように秩序が生まれるかという問いに答える新たな細胞生物学のフレームワークを創出する。

　本研究領域は、大きくA01＝技術担当とA02＝生物担当、の二つに分け、これらを有機的に連携するバーチャルな「クロススケール細胞計測センター」を創設する。したがって、研究者個人の寄与に配慮しつつも、研究データを領域内で広く共有するオープンサイエンスに理解のある研究者の参加が望ましい。

公募内容、公募研究への期待

（研究項目A01）技術担当：細胞内分子構造動態をメゾスケールレベルで解析するための独自の技術を持つ研究者の応募を期待する。例えば、計画研究ではカバーしきれていない技術、例えば、定量的プロテオーム解析、同時に複数の細胞内クロススケール可視化技術に応用可能な標識、細胞内にタンパク質や核酸などの大きな分子を自在に送達・制御する技術、計画研究にある主要技術を有機的に連携させることが可能な技術（例：超解像顕微鏡とクライオ電子顕微鏡の同一視野観察）、X線など他の光源を利用した細胞内構造動態解析技術、などが考えられる。ここに挙げたのは、飽くまでも例であり、上記以外の方法を持つ研究者の応募も期待する。また、いわゆる「ドライ」の研究者、つまり、クロススケール観測で得られたデータ解析のための計算科学、富岳等のスーパーコンピュータを用いたメゾ複雑体に関する大規模シミュレーション研究、等も期待する。

　研究計画調書には応募者の有する技術の特徴・優位性と、それがどのようにメゾ複雑体の解明に寄与するのかを明確に記述することが望まれる。

（研究項目A02）生物担当：興味深い細胞生命現象のメカニズムを細胞内分子構造動態の観点より解明することを目指す気鋭の研究者の応募を期待する。

　例えば、細胞分化・リプログラミング、細胞周期制御、細胞間コミュニケーション、免疫シナプス、細胞内液–液相分離など(必ずしも、これらに限定しない)、未だメカニズムの十分な解明に至っていない重要なメゾスケールレベルの細胞現象は数多く存在し、いずれも本公募研究の対象となり得る。また、細胞内分子構造動態の視点から疾患メカニズムの解明を目指す研究者の応募を期待する。例を挙げると、神経変性疾患、免疫異常、がん、内分泌疾

患、循環器疾患などの疾患に対する深い造詣をもち、分子・細胞レベルでの深い理解を志している研究者の応募を期待する。
　研究計画調書には、上記の観察手法で、どんな「メゾ複雑体」を観察すると、何がわかるのかを明確に記述することが望まれる。A01、A02ともに若手・女性研究者の積極的な応募を期待する。

公募する研究項目、応募上限額、採択目安件数

（A01）技術担当　単年度当たり 400 万円　採択目安件数 5 件
（A02）生物担当　単年度当たり 400 万円　採択目安件数 10 件

1. Details of Research Area

Our aim is to elucidate the molecular and cellular mechanisms of life phenomena and diseases by using quantitative cross-scale measurements in this research area. In particular, we focus on disordered structures of 20 to 500 nm, which we define as the “meso-entangled bodies (MEB),” because we think MEB is the key that determines the cell fate and organisms by transitioning from a disordered state to an ordered state. A liquid-liquid phase separation (LLPS) condensate is one example of MEBs.

For the cross-scale measurement, we combine cryo-electron tomography, super-resolution imaging, intracellular NMR, and intracellular atomic force microscopy (AFM). Large-scale computational science is also used to integrate and interpret experimental data. The aims of study of our biology group include the following three biological and medical areas: “The polarity of cell and development,” “The shape and topology of membranes,” “Structural abnormalities and quality control of proteins that cause diseases.” We want to create new frameworks of cell biology that answer how highly ordered and functional structures are built from the random MEBs by analyzing these fundamental phenomena by cross-scale measurements

The area is roughly divided into A01 = technical group and A02 = biological group. A virtual “cross-scale cell measurement center” will be established to link these groups organically.

2. Call for Proposals and Expectations for Publicly Offered Research

(A01) Technology group: we expect applications from researchers aiming to develop unique technologies for analyzing intracellular molecular structure dynamics at the mesoscale level. Examples of technologies not covered by the planned research group include: quantitative proteome analysis, labeling techniques that can be applied to multiple intracellular cross-scale visualization technologies at the same time. We also expect applications from computational scientists to analyze the data obtained by cross-scale observations and to perform large-scale simulations on MEB using supercomputers, such as “Fugaku.”

The grant application should clearly explain the applicant’s technologies and their superiority as well as how the technologies contribute to the elucidation of the MEB.

(A02) Biology group: we expect applications from researchers aiming to elucidate the mechanisms of fundamental phenomena in cells from the viewpoint of intracellular molecular structure dynamics. Example areas include, not limited to, cell differentiation, reprogramming, cell cycle control, cell-cell communication, immunological synapse, and LLPS. We also expect applications from researchers who aim to elucidate disease mechanisms from the viewpoint of intracellular molecular structure dynamics.

The grant application should clearly explain what kind of MEB is expected to be observed by the above observation methods and what can be concluded from the observation.

We also expect applications from young and/or female researchers.

3. Research Group, Upper Limit of Budget, and Number of Research Projects

(A01) Technology group	4,000,000 yen/year	Number of research projects: 5
(A02) Biology group	4,000,000 yen/year	Number of research projects: 10