



公益財団法人 山田科学振興財団

2024 年度海外研究交歓会 講演要旨集

2024 年 4 月 13 日 (土)

於 ホテルグランヴィア大阪

公益財団法人山田科学振興財団
2024年度海外研究交歓会 次第

2024年4月13日(土) 開会13:30
於:ホテルグランヴィア大阪

開会挨拶 理事長
諸注意 専務理事

(各講演15分・質疑応答10分)

講演No.	演題	演者(敬称略)	ページ
1	スラウェシマカクの種分化と適応に関する 遺伝子レベルの研究	京都大学ヒト行動進化研究センター 今井 啓雄	1
2	原始惑星系円盤の非軸対称構造解析	工学院大学教育推進機構 武藤 恭之	2
3	海水のネオジウム同位体を用いた 東南極沿岸の水塊の特性評価	金沢大学理工学域地球社会基盤学系 小坂由紀子	3
4	アドレナリン受容体のシグナル選択性の 構造基盤	京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点(iCeMS) 豊田 洋輔	4
5	炎症性腸疾患の改善のカギを握る 膵臓の糖タンパク分泌機序の解明	千葉大学国際高等研究基幹 倉島 洋介	5
6	新規遍歴電子物性を創成する f電子系化合物の開拓	金沢大学理工研究域地球社会基盤学系 大橋 政司	6
7	光ニューラルネットコンピューティング基盤の 創成	金沢大学理工研究域機械工学系 砂田 哲	7
8	宿主エピゲノムを利用した HIV感染メカニズムの解明	国立国際医療研究センター ウイルス構造機能研究部 町田 晋一	8

閉会挨拶 選考委員長

※講演順序、時間等に変更になる可能性がございますので、ご了承のほどお願いいたします。

スラウエシマカクの種分化と適応に関する遺伝子レベルの研究

京都大学 今井 啓雄



援助期間 2021年4月1日～2023年3月31日
滞在研究機関 Faculty of Mathematics and Natural Sciences,
IPB university, Dramaga, Bogor 16680, Indonesia
共同研究者 Drs. Bambang Suryobroto, Kanthi Widayati

本研究は2021年度に採択されながら、コロナ禍の影響で渡航が遅れ、2022年10月にやっとサンプリングのための渡航を実施する事ができた。本講演ではその概要をお伝えしたい。

インドネシア・スラウエシ島は約300万年前に現在の島が形成され、それ以来他の陸地とつながることなく存在してきた。そのためこの島に生息する生物は独自の進化を遂げ、現在非常に多様で、かつ高い固有性を持つ生物が生息している。しかし生物の多様性が高い世界の他の地域に比べて、スラウエシ島はまだ研究が進んでいない未開の地域である。マカクとはマカカ属のサル種の総称で、ニホンザルもこの仲間に含まれる。スラウエシ島は全マカカ属の種の分布のわずか2.5%の広さであるが、7種の固有種が別々の地域に生息している。これまでの私たちの研究では、5種のスラウエシマカクを用いて全コード領域配列(exome)解析を行ってきた。

私たちが研究を始める前は、スラウエシマカクについて部分的な系統関係しかわかっていなかったが、exome解析により系統関係が解明された。また、exomeのデータから遺伝子配列を得ることにより、味覚遺伝子や毛色遺伝子が種ごとに分化している傾向がわかった。本研究では残る2種、*M. ochreata* と *M. brunnescens* について同様の解析を行い、7種の遺伝的特徴と表現型との関連を解明することを試みた。まず、南東スラウエシの都市 Kendari を中心として *M. ochreata* の分布域である南東スラウエシを車で回りながら味覚行動実験と口腔スワブサンプルの採取を行った。また、そこからプトゥン島にわたり、車で回りながら *M. brunnescens* の行動実験とサンプルの採取を行った。*M. ochreata* については4個体、*M. brunnescens* については6個体の口腔スワブサンプルを得ることができた。IPB大学においてライブラリの作成を行い、エクソーム解析と味覚遺伝子の解析を行った結果、7種全体の分岐年代や遺伝子流動の有無、機能遺伝子の変異について、新たな知見を得ることができた。さらに、毛根で発現している色素産生に関わる遺伝子についてもRNAの解析を進めている。

【キーワード】 霊長類、味覚、エクソーム

【参考文献】

- K.A. Widayati#, X. Yan#, N. Suzuki-Hashido, A. Itoigawa, L. H. P. S. Purba, F. Fahri, Y. Terai, B. Suryobroto, H. Imai* (2019) Functional divergence of bitter receptor TAS2R38 in Sulawesi macaques. *Ecology and Evolution* 9, 10387-10403. (#equal contribution)
- X. Yan, Y. Terai, K.A. Widayati, A. Itoigawa, L.H.P.S. Purba, F. Fahri, B. Suryobroto*, H. Imai* (2022) Functional divergence of the pigmentation gene melanocortin-1 receptor (MC1R) in six endemic Macaca species on Sulawesi Island. *Scientific Reports* 12, 7593

原始惑星系円盤の非軸対称構造解析

工学院大学 武藤 恭之



援助期間 2023年6月6日～2023年12月11日
滞在研究機関 Leiden Observatory, Leiden University
Niels Bohrweg 2, NL-2333 CA Leiden, The Netherlands
共同研究者 Prof. Nienke van der Marel

原始惑星系円盤は、生まれたての若い星の周囲に存在する、ガスと固体微粒子（ダスト）からなる回転円盤であり、惑星が誕生する現場である。近年、アタカマ大型ミリ波サブミリ波干渉計（ALMA）により、原始惑星系円盤の高空間分解能観測が可能になると、そこにはリング構造・ギャップ構造・非軸対称構造など、様々な構造が存在することが知られるようになった。これらの構造は、円盤中のダスト集積や、すでに形成された惑星による重力的な影響などで生じている可能性があり、惑星形成の謎に迫るきわめて重要な手掛かりとなる。

一方で、干渉計によって取得できるデータから実際の天球上の構造（天体画像）を推定することは容易ではない。これまでに電波天文学において用いられてきた画像推定の方法では、データに含まれている情報を全て活用できていない可能性が高いことが、近年の解析によって明らかになってきた。

そこで本研究では、電波干渉計による観測データから実際の天球面上の構造を引き出すための新たな手法を検討した。干渉計では、天球面上の輝度の空間分布のフーリエ成分の一部を測定する。今回、そのデータに含まれる構造の情報を直接解析するための数学的定式化を行い、コードとして実装をして、従来の画像推定方法よりも細かい構造の情報を得られることを示した。また、この手法を IRS 48 という星の周囲の円盤のデータに適用し、この天体において、ダストの成長と集積が起こっている可能性が高いことを示した。

今回の共同研究で、電波干渉計データの新たな解析手法の方向性を示せたとともに、滞在先の研究者や学生との議論を通じ、解析した天体に関する新たな観測提案が生まれるなどの発展も見られた。今回の手法を、他の天体のデータに対して適用していくことで、すでにアーカイブされている既存のデータから、原始惑星系円盤構造に関する新たな発見ができることが期待できる。本発表では、これらの研究成果を含め、星・惑星形成に関する研究の動向について、オランダにおける研究生生活の話なども交えながら講演する。

【キーワード】星・惑星形成、原始惑星系円盤、電波天文学

【参考文献】

・Takayuki Muto, “Methods to Explore the Disk Asymmetries and its Application to a Young Protoplanetary Disk”, presented at Exoplanets & Planet Formation Workshop 2023, in Beijing, China

https://cloud.tsinghua.edu.cn/d/037ee360168540b6a0a1/files/?p=%2FSlides%2Ftalks-16th-sat%2FTakayuki_MUTO.pdf

・永井洋・黒野泰隆 『電波干渉計における像合成技術と動き始めた ALMA』 可視化情報学会誌 2012 年 32 巻 125 号 p. 14-19 https://doi.org/10.3154/jvs.32.125_14

・武藤恭之 『ALMA による原始惑星系円盤の高解像度観測』 日本惑星科学会誌遊星人 2019 年 28 巻 3 号 p. 190-199 https://doi.org/10.14909/yuseijin.28.3_190

海水のネオジウム同位体比を用いた 東南極沿岸の水塊の特性評価

金沢大学理工学域地球社会基盤学系 小坂 由紀子



援助期間 2022年10月1日～2023年3月31日
滞在研究機関 Department of Earth Sciences, University of Delaware,
Penny Hall, Newark, DE 19716, USA
共同研究者 Asst. Prof. Chandranath Basak

過去の大気中の二酸化炭素濃度は氷期には低く、間氷期には高くなっていたことが知られている。海洋には大気の60倍以上の二酸化炭素が溶けていることから、大気中の二酸化炭素濃度の増減の要因は底層水形成の停滞・活発化などの海洋循環の変化であると考えられている。現在の地球規模の海洋循環は、密度が非常に重い南極底層水と北大西洋底層水の形成によって駆動されており、物理・化学の両面からその形成量を推定する研究が行われている。

本研究で対象とした東南極沿岸のケープダンレー沖は、近年の観測によって見つかった第4の南極底層水の形成海域である。多量に海氷が形成される沿岸ポリニヤが存在し、海氷が形成される過程で排出される高塩分水により高密度水が生成され沈み込む。これまでにケープダンレー底層水のフロンの濃度(クロロフルオロカーボン(CFC)、六フッ化硫黄ガス(SF₆))の分析や、係留系による密度・流速等の観測が行われてきており、その形成量は南極底層水全体の10%を占めると推定されている。研究が活発に行われてきた海域だが、水塊トレーサーのひとつであるネオジウム(Nd)同位体比に関してはデータの空白域であった。そこで Dr. Basak との共同研究として学術研究船白鳳丸のKH-20-1次航海に乗船し、東南極沿岸域12地点で表層から深層の海水を5~10Lずつ計115試料を採取し、Nd同位体分析に取り組んだ。

ケープダンレー底層水のNd同位体比は周囲の海水よりも低い同位体比で特徴付けられており、ケープダンレー東部の深層で最も低い同位体比を示した。最も低い同位体比を示した海水は、研究対象海域の底層水の中で最も水温が低く、既報の同航海で採取された深層水のフロンの濃度も最も高い値を示していたことから、この研究対象試料の中で最も希釈されていないケープダンレー底層水であったと考えられる。水深300m以深のデータに対し、Nd同位体比とフロンの濃度でXYプロットをとったところ、両者に負の相関関係があることが確認できた。このことは、ケープダンレー底層水の混合割合が高いほど深層水のNd同位体比が低くなる関係性にあることを示している。海水のNd同位体比は他の水塊トレーサーと異なり、堆積物中の魚歯/骨片化石や深海サンゴの炭酸塩骨格などに記録されるため、古海洋研究にも活用することができる。Nd同位体比とフロンの濃度の関係性が過去にも維持されていたと仮定すると、過去の底層水のNd同位体比の変遷から底層水の形成史を解明できる可能性がある。

【キーワード】 南極海、海水、ネオジウム同位体比

【参考文献】

- ・ 大島慶一郎, “南極沿岸ポリニヤでの海氷生成と底層水形成”, 低温科学, 76, 13-23, 2018.
- ・ Ohashi, Y., Yamamoto-Kawai, M., Kusahara, K., Sasaki, K., Ohshima, K., “Age distribution of Antarctic Bottom Water off Cape Darnley, East Antarctica, estimated using chlorofluorocarbon and sulfur hexafluoride”, Scientific Reports, 12(1), 1-11, 2022.

アドレナリン受容体のシグナル選択性の構造基盤

京都大学 豊田 洋輔



援助期間 2021年5月1日～2022年4月30日
滞在研究機関 清華大学医学院
100084 中華人民共和国 北京市海淀区
清華大学医学科学楼 C305
共同研究者 Prof. Brian K. Kobilka

アドレナリン受容体は7回膜貫通型のGタンパク質共役受容体(GPCR)の一種であり、ホルモンであるアドレナリンや神経伝達物質であるノルアドレナリンが結合することにより、細胞内の三量体Gタンパク質を活性化し交感神経を調節する。アドレナリン受容体(AR)には α_1 ARs(α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} ; 主に血管平滑筋に発現、 $G_{q/11}$ 共役)、 α_2 ARs(α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} ; 主に中枢神経に発現、 $G_{i/o}$ 共役)、 β ARs(β_1 , β_2 , β_3 ; 主に心臓や肺に発現、 G_s 共役)の計9種類が知られており、それぞれ異なるGタンパク質と共役し異なるシグナル経路を活性化する。各々のアドレナリン受容体の立体構造を解くことにより、薬剤認識やシグナル伝達に関する理解が深まるため、より副作用が少ない効果的な創薬につながる。アドレナリン受容体のうち β ARsの構造解析が最も良く研究されており、Kobilka博士は2012年のノーベル化学賞を受賞している。一方、 β ARsに比べ α ARsの立体構造に関しては不明な点が多い。

今回我々は、クライオ電子顕微鏡を利用することにより、活性型および不活性型 α_{1A} ARの3種類の新規構造を決定した(参考文献1)。内因性リガンドであるノルアドレナリン、あるいは鼻粘膜充血除去剤として市販されている α_{1A} AR選択的作動薬オキシメタゾリンが結合した2種類の活性型構造、および低血圧や前立腺肥大症の治療薬として利用されている拮抗薬タムスロシンが結合した不活性型の構造である。得られた構造情報により、 α_{1A} ARに特徴的なアミノ酸残基が選択的薬剤の認識に寄与していることが明らかとなった。また、本研究では、 α_{1A} ARの細胞外領域を選択的に認識するナノボディ(単ドメイン抗体)をスクリーニングし、抗体認識の構造基盤を示した。これらの結果により、 α_{1A} ARを標的としたより選択的な医薬品の開発が期待される。

本研究は、スタンフォード大学のKobilka博士が併任している、清華大学医学院のKobilka研究室において実施した。留学前半は大御所外国人のサテライトラボとして、留学後半は研究室の先輩が薬学院でポストを得たため、若手中国人ラボとの共同実験室となった。本講演では科学研究としては希少な中国への留学、コロナ禍前後の状況などについてもご紹介できればと思う。

【キーワード】Gタンパク質共役受容体(GPCR)、クライオ電子顕微鏡、細胞外ナノボディ

【参考文献】

1. Yosuke Toyoda^{*#}, Angqi Zhu^{*}, Fang Kong, Sisi Shan, Jiawei Zhao, Nan Wang, Xiaou Sun, Linqi Zhang, Chuangye Yan[#], Brian K. Kobilka[#], Xiangyu Liu[#], Structural basis of α_{1A} -adrenergic receptor activation and recognition by extracellular nanobody, *Nature Communications* **14**, 3655 (2023). (*These authors contributed equally to the work, [#]Correspondence). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39310-x>

炎症性腸疾患の改善のカギを握る膵臓の糖タンパク分泌機序の解明

千葉大学 倉島 洋介

研究期間 2022年4月23日～2022年12月22日
滞在研究機関 University of California San Diego, School of
Medicine-Department of Pathology, 9500 Gilman Dr, La Jolla,
CA 92093, USA
共同研究者等 Prof. Peter B. Ernst



クローン病と潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患では、腸管運動の破綻によって腸管内容物の滞留が生じ、腸内細菌叢の構成の変化や局所的な常在菌の爆発的な増殖という *dysbiosis* が起こる。腸内細菌の変化に加えて、腸管バリア機能が低下することで生きた腸内細菌が腸管内から粘膜組織、リンパ節、他の臓器へと移行・感染する「バクテリアルトランスロケーション」と呼ばれる現象が起こる。一方、食物消化の過程では、膵臓から十二指腸内への膵液分泌による腸管での食物消化促進が重要な役割を持つ。この外分泌機能を担う膵臓の腺房細胞の分泌顆粒には、**Glycoprotein2 (GP2)**と呼ばれる糖タンパクが多く含まれる。GP2はアミラーゼなどの消化酵素が含まれる顆粒の顆粒膜タンパク質のうち、15-30%を占めるといわれており、膵臓より産生されたのちに大量に腸管腔へと分泌される。

GP2は大腸菌をはじめとする腸内細菌の線毛と呼ばれる上皮細胞への接着に必要な部位（アドヘシン）に結合し、菌のバクテリアルトランスロケーションを抑えていることが我々の研究から明らかとなっている。全身もしくは膵臓特異的にGP2を欠損させたマウスでは、バクテリアルトランスロケーションが野生型マウスに比較して起こりやすく、腸炎が重症化することから、膵臓が外分泌を介して細菌感染から体を守る粘膜の第一線のバリアとして働いていることが示された。バクテリアルトランスロケーションは多臓器不全を引き起こすことから、GP2分泌による生体防御機構の解明や増強法の確立は、腸炎のみならずバクテリアルトランスロケーションによって悪化する様々な疾患に対する予防法や治療法への応用につながると考えられる。

本研究では、カリフォルニア大学サンディエゴ校（以下UCSD）の研究グループとの共同研究により、膵臓からのGP2の分泌に着目し、GP2産生機序の解明を目指した。マウス腸内環境に対して、栄養や細菌叢への様々な介入を試みることで、腸内環境の変化がもたらす膵臓GP2産生・分泌への影響を精査した。GP2の産生促進を介したバクテリアルトランスロケーションによる多臓器不全を防ぐ新たな方法の確立を目指した。

【キーワード】

臓器連関・炎症性腸疾患・Before コロナと After コロナ

【参考文献】

- Zhang Z. et al., Intestinal homeostasis and inflammation: Gut microbiota at the crossroads of pancreas-intestinal barrier axis. *Eur J Immunol.* 2022. （国際共同研究成果）
- Kamioka M. et al., Intestinal commensal microbiota and cytokines regulate Fut2⁺ Paneth cells for gut defense. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022. （国際共同研究成果）
- Zhang Z. et al., Glycoprotein 2 as a gut gate keeper for mucosal equilibrium between inflammation and immunity. *Semin Immunopathol.* 2023. （国際共同研究成果）

新規遍歴電子物性を創成する f 電子系化合物の開拓

金沢大学 大橋 政司

援助期間 2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日
滞在研究機関 Institute of Low Temperature and Structure Research,
Polish Academy of Sciences, ul. Okólna 2, 50-422 Wrocław, Poland
共同研究者 Prof. D. Kaczorowski



希土類あるいはアクチノイド元素を含む金属間化合物においては、 f 電子と伝導電子との強い電子相関効果により多くの興味深い物性が観測される。これは f 電子が持つ電荷や電子軌道、電子スピンの自由度が複雑に絡み合っている生じる交換相互作用によるものである。当該分野の課題は複数の交換相互作用が拮抗する近傍で生じる量子相転移および臨界現象、またそこで生じる新しい量子相の発見およびその機構解明にある。

発表者と共同研究者はともに実験的研究に携わっているため、まずは量子相転移を起こす環境を実際に生み出す事を目標とする。共同研究者の Kaczorowski グループは純良単結晶育成技術を持っており、これまで様々な新規磁性体や超伝導体を生み出してきた。一方、相転移は単結晶の外場(温度、圧力、磁場など)を制御する事によって起こるので、実験的研究には単結晶の外部環境が大きく変わった中で精密な物性測定を行う技術が必要となる。研究費が潤沢であれば温度や磁場の制御を行う装置は入手可能であるものの単結晶を破壊しないよう慎重に高圧力を負荷するのは難しく、また装置があっても技術指導が不可欠である。発表者はこれまで高圧発生装置を開発してきた経験があるので、滞在期間中に両者の技術を融合した共同研究に取り組む事にした。

研究対象には低温磁場中、及び低温高圧下でそれぞれ 3 重臨界点を持つ UPd_2Si_2 を選び、低温高圧強磁場の複合極限環境下における精密物性測定に取り組む事とした。3 つの熱力学パラメータを個別に制御する都合上、一連の測定は数ヶ月～数年の時間を要する可能性があった。発表者は自前の電気抵抗測定用高圧発生装置を持ち込み共同研究者の測定装置に組み込んで測定する事にしていたが取り扱いが難しく、帰国後残された研究者が測定を続けられない可能性がある。そこで上記と並行して、発表者のノウハウを生かして磁化測定用高圧発生装置を設計・製作し、共同研究者に技術指導する事とした。

滞在期間中は紆余曲折あったものの努力したなりの測定結果が得られ、現在も共同で取りまとめや論文執筆に取り組んでいる。場合によっては共同研究者が自力で追試するか、発表者が滞在期間中に学んだ結晶育成技術を活かして国内で研究を続けるか、あるいは将来また共同で実験を行う事があるかも知れない。1 年間の滞在によって実験結果だけでなく、普段遠く離れた同業者が共同で手を動かして実験した事自体が貴重な経験であった。

【キーワード】 強相関、磁性、高圧、量子相転移

【参考文献】

- T. Plackowski, D. Kaczorowski, J. Sznajd, Phys. Rev. B 83 (2011) 174443
- M. Ohashi, G. Oomi, Japanese Journal of Applied Physics 48 (2009) 070221

光ニューラルネットコンピューティング基盤の創成

金沢大学 砂田 哲



援助期間 2023年4月1日～2024年1月31日
滞在研究機関 Optique department/OPTO team,
Institut FEMTO-ST, 15B Av. des Montboucons, Besançon, France.
共同研究者 Dr. Daniel Brunner

最近の人工知能(AI)技術は凄まじい勢いで進展しており、社会全体に大きなインパクトを与えている。AIの根幹は脳の神経回路網の働きを単純化したニューラルネットワークであり、ネットワーク内の情報伝播に関する計算に基づき推論を可能にする。しかし、それには膨大な計算と電力が必要とされる。一方、最近では半導体微細化の限界が指摘され始めており、ポストムーア時代を支える新しいコンピューティング技術の開拓が望まれている。その中で光を情報キャリアとするコンピューティング技術がある。これはAI計算を高速化・省電力化する技術として大きな注目を集めているが、その実現には多くの課題が山積している。本長期滞在の目的は、発表者の光ニューラルネットコンピューティング技術[1]を発展させること、及び本分野をリードする Daniel Brunner 博士との共同研究を進めるためである。具体的には、Brunner 博士の3次元光造形技術[2]を融合したスケーラブル・ニューラルネット型のコンピューティング技術の開発を当初の目的とした。

4月初旬から Brunner 博士と綿密な議論を重ね本研究の目的の達成を目指してきた。しかし、本分野は世界的に大きな盛り上がりを見せており、凄まじいスピードで新規デバイス開発が進んでいることを鑑みて、Brunner 博士が精力的に開発を進める Large area VCSEL と呼ばれるデバイス[3]を用いた光ニューラルネット型コンピューティングの開発および、発表者の高速イメージ処理手法[4]に基づく高速イメージ圧縮などの応用的な展開を進める方向にシフトした。滞在期間中は光デバイスやコンピューティングの専門家とも議論を重ねながら、システム開発や学習アルゴリズムの開発など、ハード・ソフト両面にわたり集中的に研究してきた。本発表では、滞在期間中の成果であるスケーラブル光時空間ニューラルネットワークやその高速イメージ処理応用の概要や今後の展開、また滞在期間中で経験できたことなどについて報告する。

【キーワード】ニューラルネットワーク、光コンピューティング

【参考文献】

- [1] S. Sunada and A. Uchida, "Photonic neural field on a silicon chip: large-scale, high-speed neuro-inspired computing and sensing," *Optica* 8(11), 1388 (2021).
- [2] J. Moughames, X. Porte, M. Thiel, G. Ulliac, L. Larger, M. Jacquot, M. Kadic, and D. Brunner, "Three-dimensional waveguide interconnects for scalable integration of photonic neural networks," *Optica* 7, 640 (2020).
- [3] X. Porte, A. Skalli, N. Haghghi, S. Reitzenstein, J. A. Lott, D. Brunner, "A complete, parallel and autonomous photonic neural network in a semiconductor multimode laser," *J. Phys.: Photon.* 3(2), 024017 (2021).
- [4] T. Yamaguchi, K. Arai, T. Niiyama, A. Uchida, and S. Sunada, "Time-domain photonic image processor based on speckle projection and reservoir computing," *Commun. Phys.* 6 250 (2023).

宿主エピゲノムを利用した HIV 感染メカニズムの解明



国立国際医療研究センター ウイルス構造機能研究部
町田 晋一

援助期間 2021年4月1日～2022年3月31日
滞在研究機関 Molecular Virology Lab, Institute of Human Genetics (CNRS)
141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier - Cedex 5, France
共同研究者 Dr. Monsef Benkirane

HIV 感染の初期に、HIV RNA ゲノムは二本鎖の HIV DNA に逆転写される。その後、HIV DNA は核内に移行し、HIV インテグラーゼによってヒトゲノムに組み込まれ（インテグレーション）、プロウイルスを形成する。しかし、HIV DNA の一部はインテグレーションされず（uinDNA）、即座にサイレンシングされる（Machida et al., *PNAS*, 2020）。このサイレンシング機構はレトロウイルスにて共通に観察されているが、サイレンシングの分子機構や生物学的意義は不明であった。本研究では、PICh（Proteomics of Isolated Chromatin segments）法と HIV-1 インテグラーゼ変異体を用いた siRNA スクリーニングにより、HIV-1 の uinDNA サイレncing 因子として POLE3 を同定した。さらに、ノックダウンおよびノックアウト実験により、POLE3 が HIV-1 uinDNA の転写抑制因子であり、プロウイルスやプラスミド DNA からの発現にほとんど影響を及ぼさないことが明らかになった。これらの結果は、POLE3 が逆転写によって新規に合成された HIV-1 uinDNA を特異的にサイレンシングすることを示す。加えて、POLE3 の欠損は HIV の複製を阻害することが明らかになった。以上の結果から、POLE3 は HIV-1 uinDNA のサイレンシングに機能すること、さらに、POLE3 欠損は HIV 複製サイクルを抑制することが明らかになった。これまで HIV-1 uinDNA は、HIV の複製には無関係なジャンク DNA と見なされてきた。しかし、本研究結果は、HIV-1 uinDNA のサイレンシングが HIV 複製サイクルにおいて重要な機能を持っていることを示唆している。（Thenin, Machida (Co-first author) et al, *Science Advances*, 2023）

一方、申請者の研究背景として、クライオ電子顕微鏡解析および X 線結晶構造解析によるエピゲノムの構造機能学的研究を行ってきた。そこで、本財団の支援終了後、2022年9月より国立国際医療研究センターにてウイルス構造機能研究部を立ち上げ、上述のウイルス研究と構造解析研究の技術と知識を融合し、HIV や B 型肝炎ウイルス等の難治性ウイルスに関する構造機能研究を進めている。

本発表では、現地の言葉をしゃべれない家族5人でのフランス滞在、海外在住ポスドクの日本でのポジション獲得など、留学先での経験に関しても話したい。

【キーワード】 HIV、エピゲノム、クロマチン

【参考文献】 -**Machida S (*責任著者)**, Depierre D, Chen HC, Thenin-Houssier S, Petitjean G, Doyen CM, Takaku M, Cuvier O, Benkirane M. Exploring histone loading on HIV DNA reveals a dynamic nucleosome positioning between unintegrated and integrated viral genome. *Proc Natl Acad Sci USA*, 117, 6822-6830 (2020)

-Thenin-Houssier S, **Machida S (共同第一著者)**, Jahan C, Bonnet-Madin L, Abbou S, Chen HC, Tesfaye R, Cuvier O, Cuvier O, Benkirane M. POLE3 is a repressor of unintegrated linear HIV-1 DNA required for efficient virus integration and escape from innate immune sensing. *Science advances* 9, eadh3642 (2023)