

船井情報科学振興財団 留学報告書

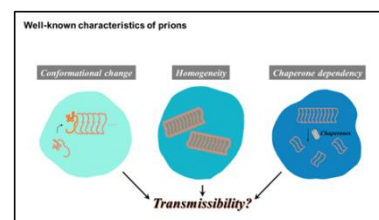
第3回: 博士課程1年目春学期

0. はじめに

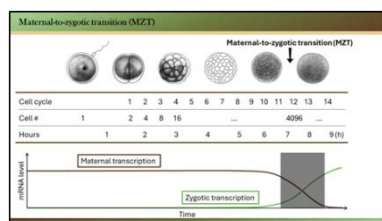
2023年9月からスタンフォード大学 大学院博士課程 化学・システム生物学専攻 (Chemical and Systems Biology: CSB) に進学した大島知子です。みなさまご無沙汰しております。いかがお過ごしでしょうか。今回は1年目冬学期～春学期の活動内容について報告していきます。学科の授業がひと段落し、研究が主体になってきたので題目の順番を一部変更しました。

1. 研究

前回の報告書で触れたように、Daniel Jarosz Lab のローテーション (10-12月) ではプリオンの維持に必要な因子のスクリーニングを行う系を立ち上げました。プレリミナリーな実験系として3種類のプリオンタンパク質に酵母の遺伝子欠損ライブラリを掛け合わせましたが、この方法でうまくいったため今後はプリオンタンパク質の種類を大幅に増やしてハイスループットな実験を行う予定です。



Jarosz Labローテーション (10-12月).



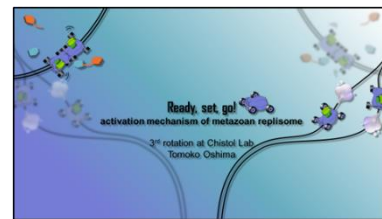
Ferrell Labローテーション (1-3月).

James Ferrell Lab のローテーション (1-3月) では、母性胚性転移 (maternal-to-zygotic transition: MZT) という現象に注目しました。受精卵の発生が進むとき、最初はひたすら細胞分裂を繰り返しますが、ある時点で分裂の手を緩めて自己の遺伝子の転写・翻訳を始めます。このように母性因子に頼っていた胚が自らの mRNA・

タンパク質を合成し始める転換点が MZT です。さて、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* の卵抽出液 (遠心分離により細胞質成分を分けとったもの) を室温で置いておくと、あたかも細胞の形を取り戻すように自発的な組織化が起きるといった現象が以前 Ferrell Lab で見つかっています (Cheng & Ferrell, *Science*, 2019)。卵抽出液=「遠心により破碎・攪拌した細胞の液体成分」であることを考えれば驚くべき現象です。更にこの「細胞様の区画」は細胞分裂様の運動を示し、一定の分裂回数を経るとその速度が緩まることが分かっています。このとき、生きた胚と同じように MZT が起きているのか。もしも起きているとすれば単にすごい!というだけでなく、顕微鏡観察がしやすくなる・発生への介入操作が簡単になるといった利点が多くもたらされます。そこで、*X. laevis* の卵抽出液で MZT が起きているかを実験的に調べました。蛍光標識したタンパク質をプローブに顕微鏡下で転写・翻訳の活性化の検出を試みましたが、MZT を示唆するシグナルを検出することはできませんでした。しかしこの過程で、従来は卵抽出液に *X. laevis* の精子由来の DNA を入れて"細胞分裂"を観察していたところを、異種であるヒト細胞の核を加えても同じように"細胞分裂"が観察できることを見出しました。蛍光タンパク質の発現は弱

い可能性があるため、今後は RT-qPCR による mRNA の検出など、リードアウトを変更する必要があります。

Gheorghe Chistol Lab のローテーション (4-6月) では、DNA 複製開始に関わる 2 つのタンパク質の相互作用を実験的に示しました。共免疫沈降 (co-immunoprecipitation: Co-IP) と呼ばれる手法を用いて、複製の中心機構である DNA ヘリカーゼと注目する因子との結合の証拠を見出し、DNA ヘリカーゼの活性化に関する新たなモデルを支持する実験結果を得ました。メンターのポストドクの方が非常に優秀で、生化学実験技術や論理的な実験デザインを改めて学び直すことができました。



Chistol Labローテーション (4-6月).

以上の3か所のローテーションを経て、Ferrell Lab と Jarosz Lab への所属が決まりました。

細胞質の性質とプリオンの動態をテーマに、*X. laevis* の卵抽出液を用いてプリオンの形成・伝播を可視化する系を作ります。プリオンのもともとの定義は「タンパク質から成る感染性因子 (proteinaceous infectious particle)」で、プリオンタンパク質は自己同士で集合体を作り、既にできた集合体が更に自己分子 (単量体) を次々に吸着して成長・伝播する性質を示します。しかし細胞内外でのプリオン形成・伝播の動力学は明らかになっておらず、モデルも確立していません。プリオンタンパク質は狂牛病や認知症などの神経変性疾患にも深くかかわっているため、その伝播様式が解明できれば重篤な神経変性疾患の治療法解明につながる可能性があります。そこで私は細胞内におけるプリオンの形成・伝播様式に着目し、*X. laevis* の卵抽出液の系の強みを生かしてこの過程の再構成・数理モデリングをしたいと考えています。

ただの空間ではない、動的でアクティブな反応の場としての細胞質に心惹かれます。ゲノムから直接読み取ることが困難な細胞質の物理的な性質がどのように決まり、どのように細胞の機能に影響を与えているのか、プリオンの研究を通してこれらの Questions に迫っていきたいと思います。

2. 学科

おかげさまで学科の必修の授業はあと1つになりました。この1年間で履修したものを感想と共に列挙すると以下の通りです。

Foundations in experimental biology: ①研究計画書の書き方・②効果的な研究プレゼンの仕方を実践形式で学ぶ授業。①②に対して1つずつ自分で新規研究プロジェクトを考える。あるようでなかった授業で、日本の大学院でもぜひ開講してほしいと強く感じた。

Modeling cell signaling: 細胞内のシステムの数理モデリングを、Mathematica を用いて講義+ハンズオン形式で学ぶ授業。今まで受講した中で一番面白かった。普段は同期に助けてもらうことが多いが、この授業では内容を解説したり友人の宿題を手伝ったりしてちょっと活躍できた 😊

Drug discovery and development seminar series: SPARK と呼ばれる、創薬の基礎と臨床をつなげるプログラムが主催しているレクチャーシリーズ。学生が主導している創薬研究の進捗報告から特許の仕組みまで deep な議論に触れることができた。

Methods and logic in the biosciences: 過去のマイルストーン的論文の抄読会+自分の研究アイディ

アを発表. 毎週論文の要約を提出. 読む論文のラインナップが良く, 楽しく議論できた.

Public speaking: 口頭発表の技術を磨こうと思って取ったクラス. 毎週 talk を披露するので大変だったが, 自分の話す姿を録音したり受講者/TA からフィードバックをもらったりするなど授業の構成が非常に効果的でとても良かった. Engineering department での開講だが学部を問わず誰でも受講できる.

Concepts and applications in chemical biology: chemical biology 分野の論文の抄読会+自分のアイデアを発表. 毎週 A4(正確にはアメリカなのでレターサイズ)1枚の論文要約・批判的分析を提出. FOS2016 の鄭さんの論文が取り上げられていて驚いた. 論文の詳細な読み方などかなり力がついた. 授業では毎回ドーナツとコーヒー・チャイが用意されていた 🍩 🍵

Creative visualization studio: 面白い内容なのでいつか話します 😊

3. 私生活

アメリカの生活に適應するための様々な努力をしています (笑)

◆ 昨年 12 月にテキサス州オースティンとルイジアナ州ニューオーリンズに旅行へ行きました. ニューオーリンズのマカロンの店が激しくおすすめです.

◆ この 1 年間で, 遠方から友人が訪ねてくれました. 1 人はボストンから, 1 人は日本から来てくれました. 怪しい手料理でおもてなししました. 朋有り遠方より来る, 亦た楽しからずや. 友の来訪を引き続き楽しみにしています.

◆ アメリカの教養を身につけるため, 毎週火曜日にバーで開催されるトリビア (雑学クイズ) に学科同期や研究室の友人たちと参加しています (チーム名: *Misfolded Minds*). 80-90 年代の流行やスポーツの知識を問われて太刀打ちできない時も多いですが, 「ゴッホの出身地は?」「オランダ」など, 今までどこかで手に入れた雑多な知識の寄せ集めでがんばっています.



ニューオーリンズのスイーツショップ *Sucre*.
マカロンの内盤・クリーム共にラムが入っているのがポイントです笑



Banana slugと呼ばれるナメクジ. 体長10 cm ほど. 舐めると舌がしびれるそうです.

◆ スイス人のハイキング・フリークの友人がいて, 定期的にハイキングに出かけています. カリフォルニアはとても自然に恵まれています. オットセイ, ラッコ, アザラシ, banana slug, Elk など, 生まれて初めて (野生で) 見る生き物がたくさんいました. ただ, 一番印象的だったのは至る所に毛虫のいたハイキングトレイルです. 幼少期に毛虫を木の枝でつついたせいで毛虫かぶれをおこした+毛虫に襲撃される悪夢を見たことから, 毛虫に対して恐れおののく性質があります. 件のハイキングではトレイル両脇の茂みで黒とオレンジという素敵な配色の毛虫にたくさん出迎えられ, 生きた心地のしない思いでひたすら歩き続けました. 精神修行になったと思います.

◆ 友達から誘われて, 宇宙飛行士 Warren Hoburg さんの座談会に参加しました. まさか宇宙飛行士の人と話す機会があるとは想像もせず, アメリカの大学はすごいな...と思いました.

◆ 自炊もぼちぼち行っています. もともと料理は全く得意ではないのですが,



宇宙飛行士のWarren Hoburgさん.

必要に迫られてやっています。先日はアメリカ人の友達と牛丼を作って「Palo Alto いちの牛丼だ！一杯\$20で売りつけよう」などと一緒に騒いだりしました。

◆ 自宅寮で夏祭りを開催しました。射的・金魚すくい・ヨーヨー釣り・お菓子釣り・カタヌキ・日本クイズ・焼きそば・牛串・ラムネを用意して出迎えたところ、結構楽しんでもらえました。準備は大変でしたが全てアメリカのアマゾンで揃ったところに時代のありがたみを感じました。



主催した夏祭り。左: フライヤー, 右: 当日の様子。
フライヤーを作るのが趣味です。