

## 2023 年度開催 生物科学セミナー

第 530 回	2024 年 3 月 29 日 (金)	北村 大樹 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 529 回	2024 年 3 月 8 日 (金)	福田 彩華 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 528 回	2024 年 2 月 22 日 (木)	Pingping Qian 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 527 回	2024 年 2 月 15 日 (木)	Chi Hao 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 526 回	2024 年 1 月 24 日 (金)	伊藤 佑 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 525 回	2024 年 1 月 24 日 (金)	古谷 朋之 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 524 回	2023 年 12 月 15 日 (金)	加藤 壮一郎 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 523 回	2023 年 12 月 13 日 (水)	山本 遼介 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 522 回	2023 年 12 月 13 日 (水)	濱中 良隆 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 521 回	2023 年 12 月 12 日 (火)	Aulanni' am 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 520 回	2023 年 12 月 11 日 (月)	石松 愛 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 519 回	2023 年 11 月 30 日 (木)	小笠原 絵美 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 518 回	2023 年 11 月 17 日 (金)	武田 啓佑 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 517 回	2023 年 11 月 16 日 (木)	上村 匡 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 516 回	2023 年 10 月 19 日 (木)	伊村 明浩 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 515 回	2023 年 10 月 10 日 (火)	佐藤 勝彦 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 514 回	2023 年 9 月 29 日 (金)	野田 展夫 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 513 回	2023 年 9 月 29 日 (金)	今井 洋 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 512 回	2023 年 9 月 29 日 (金)	長谷部 政治 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 511 回	2023 年 9 月 26 日 (火)	佐藤 直樹 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 510 回	2023 年 9 月 21 日 (木)	Kenneth D. Lukowiak 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 509 回	2023 年 8 月 22 日 (火)	萩原 将也 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 508 回	2023 年 8 月 7 日 (月)	廣井 昇 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 507 回	2023 年 7 月 20 日 (木)	Olivier Pourquié 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 506 回	2023 年 7 月 13 日 (木)	Allison Bardin 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 505 回	2023 年 7 月 13 日 (木)	石黒 啓一郎 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 504 回	2023 年 7 月 12 日 (水)	山口 暢俊 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 503 回	2023 年 7 月 11 日 (火)	吉村 成弘 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>

第 502 回	2023 年 7 月 5 日 (水)	近藤 侑貴 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>
第 501 回	2023 年 4 月 13 日 (木)	Krassimir Joseph Yankulov 先生	<a href="#">詳細ページへ</a>

## 第 530 回生物科学セミナー

日時：2024 年 3 月 29 日 (金) 10:00～

場所：理学研究科 A427 セミナー室

演者：北村 大樹 博士

所属・身分：京都大学大学院生命科学研究科システム機能学分野（井垣達吏研究室）

発表言語：日本語

演題：細胞内リボソームタンパク質レベルの恒常性制御機構の遺伝学的解析

概要：

細胞内でタンパク質の合成を担うリボソームは、真核生物では約 80 種類のリボソームタンパク質 (Rp) から構成される巨大複合体である。これまでの酵母や細胞培養系での研究から、個々の Rp の細胞内レベルはネガティブフィードバック機構やユビキチン・プロテアソーム系によって、リボソームの生合成に必要な量だけ存在するよう厳密に制御されていることが知られている。しかしながら、多細胞生物における細胞内 Rp レベルの制御に関する研究は *in vivo* ではほとんどなされておらず、多細胞生物の生体内における制御の実態、また、その生理的意義には不明な点が多い。そこで我々は、ショウジョウバエの遺伝学的手法を用いて、生体内において細胞内 Rp レベルがどのように制御されているのか解析した。内在性の Rp を EGFP 融合タンパク質として検出できるノックインショウジョウバエの組織中で、Ribosomal protein S20 (RpS20) または Ribosomal protein L5 (RpL5) を異所的に過剰発現させると、それぞれ EGFP-RpS20 または EGFP-RpL5 のタンパク質レベルが大きく減少することを見出した。重要なことに、ハウスキーピング遺伝子である Heat shock protein 83 (Hsp83) の内在性タンパク質レベルは Hsp83 の異所的な過剰発現の影響を受けなかったことから、細胞内の Rp レベルは特異的に制御されていることが示唆された。さらに解析を進め、リボソームに組み込まれなかった余剰な Rp がプロテアソームで分解されることで、細胞内 Rp レベルの恒常性が制御されていることを明らかにした。本発表では、余剰 Rp を細胞から積極的に取り除く意義について議論したい。

世話人：松野健治

---

## 第 529 回生物科学セミナー

日時：2024 年 3 月 8 日(金) 15:00～

場所：理学研究科 D307 講義室

演者：福田 彩華さん

所属・身分：東京大学 大気海洋研究所 博士課程学生

発表言語：日本語

演題：魚が教えてくれた脳下垂体の光受容によるホルモンの放出-新規 UV 防御機構-

概要：

生物は光と共に生きている。たとえば、光合成等のエネルギー産生や、方角・季節の感知、時には強く危険な光からはうまく回避することなどが知られている。光受容といえば、まず網膜によるものが思い浮かぶが、近年ではその他の器官による非視覚的な光受容現象も報告されてきている。脊椎動物の非視覚性光受容現象では、これまで光受容分子の生物物理的性質の解析や、組織・個体への長期的な光照射による遺伝子発現解析が精力的に行われてきた。しかし、非視覚性光受容現象において、細胞レベルにおけるメカニズムの解析や、波長特異的な光受容の生物学的意義の理解は不十分であった。本セミナーでは、メダカをモデルに、体内の恒常性を保つホルモン分泌器官である”脳下垂体”が光に応答するという新規現象について、細胞レベルにおけるメカニズムから、個体の生物学的意義について、一連の解析を行った非視覚性光受容研究を紹介する。

ホルモン放出動態を観測できる Ca<sup>2+</sup>イメージングを用いて、単離したメダカの脳下垂体のホルモン産生細胞を観察したところ、励起光による観察中に、あるホルモン産生細胞内の Ca<sup>2+</sup>レベルが秒単位で上昇していく様子が観察された。これは、励起光によりホルモン放出が起きていることを示唆する。私は、この現象が何らかの非視覚性受容体により引き起こされる生理的な現象であると考え、Ca<sup>2+</sup>イメージングを用いてまずは細胞のメカニズムを詳細に解析した。その結果、メダカの脳下垂体の体色黒化ホルモン (MSH) 産生細胞は、1 細胞で直接、非視覚性光受容体 Opn5m により UV 光を受容して細胞内 Ca<sup>2+</sup>を上昇 (ホルモン放出を示唆) させることが明らかになった。さらに、この非視覚性光受容によって引き起こされるホルモン (MSH) 放出は表皮・頭蓋におけるメラニン産生関連遺伝子の発現を促進し、体色を濃くすることが示された。一連の実験結果より、脳下垂体の MSH 産生細胞が直接 UV 光を受容して MSH を放出し、体表のメラニン産生を促進することで、強い UV を受ける環境では体の遮光性を高める機構としてはたらくことが明らかになった。本セミナーでは、細胞の光応答メカニズムを、励起光照射を伴うリアルタイムイメージングにより観察をするための実験系を

工夫したことや、全身性での表現型を見つけるに至った苦労話もお話したい。

本研究は、内分泌器官である脳下垂体の細胞そのものが光を受容し、自律的にホルモンを放出することを示した初めての研究である。これは頭蓋に光が透過しやすい魚類ならではの適応的なメカニズムであるが、ふと気づけば我々哺乳類の頭蓋が強固なことがむしろ例外的なのではないか、とも思えてくる。我々哺乳類の常識ではなかなか想像しづらい仕組みで生物は光を利用している、という一例を魚に教わった気がする。

参考文献: A. Fukuda et al., Direct photoreception of a pituitary endocrine cell, melanotroph, induces a hormone release. bioRxiv, doi: 10.1101/2023.08.02.551597

世話人: 長谷部 政治

---

## 第 528 回生物科学セミナー

日時: 2024 年 2 月 22 日 (木) 16:30 開始

場所: 理学研究科 F102 講義室

演者: Pingping Qian

所属: Graduate School of Science, Kobe University; Graduate School of Science, Osaka University

発表言語: 英語

演題: Interplay of transcription factors and signaling peptides controls root vascular patterning

概要:

Plant vasculature functions as a sophisticated structural support and long-distance transport system. Its physiological role is attributed to a highly differentiated and organized structure, comprising phloem, xylem, and (pro)cambium cells surrounded by pericycle cells. During root vascular development, periclinal (longitudinal) cell division increase the cell files and make the cell pattern, whereas transverse cell division contribute to the root elongation. The entire process of vascular bundle development can be divided into two stages: primary and secondary growth. In our study, we have revised the root vascular development model for primary growth, which differs significantly from that of secondary growth. Our current focus is primarily on understanding the mechanisms underlying the development of each cell type

into an orderly spatial structure (patterned development) from root primary growth to secondary growth.

Our recent research [1] revealed a feedback regulatory system consisting of phloem-Dof transcription factors and phloem-expressed CLE peptides, crucial in phloem patterning. We demonstrated that phloem-Dofs alone could trigger the entire process of phloem development. Simultaneously, they induce genes for secretory peptides (CLEs), which post-transcriptionally decrease phloem-Dof proteins in neighboring cells, thus restricting excessive phloem formation. Normal-positioned phloem cells appear to overcome the effect of CLEs by reinforcing the production of phloem-Dofs through a positive feedback transcriptional regulation. In addition to phloem-expressed CLEs, several xylem- and procambium- expressed CLEs have been identified. Our recent findings suggest that the phloem pattern is also regulated by the CLE signals emanating from the xylem-region and xylem-neighbor procambium.

In another previous study [2], I also discovered that xylem-expressed CLE9/10 peptides negatively regulate the proliferation and development of xylem precursor cells. Corresponding to the regulation of phloem-expressed CLE in phloem pattern formation, we also find that the xylem pattern is regulated not only within the xylem region but also by the CLE signals emanating from the phloem-region and phloem-neighbor procambium.

Interestingly, most CLE members can repress phloem and xylem development through the same BAM/CIK receptor system. Considering the character of secreted peptide mobility, our results suggest that a large number of CLE peptides from different regions of the root primary vasculature antagonistically act on the same receptor system and ultimately contribute to the formation of the overall vascular pattern. We also find that such spatial regulation is not only important for root vascular primary growth but also secondary growth.

The grand blueprint is still being further refined. We hope that once we clarify the detailed interactions between CLEs and BAM/CIK receptors and their downstream signaling regulations, our final results will mark a crucial step forward in investigating the molecular mechanisms underlying the entire process of plant vascular development.

## References

[1] Qian et al., Nat Plants (2022)

[2] Qian et al., Nat Plants (2018)

世話人：柿本 辰男

---

## 第 527 回生物科学セミナー

日時：2024 年 2 月 15 日(木) 16:00～ (50 分程度)

場所：理学研究科 D407 講義室

演者：Dr. Chi Hao

所属・身分： A start-up new drug developing company in Beijing

発表言語：英語

演題：Transitioning from academic to pharmaceutical industry: with the perspective from a biologist

概要：

After doing researches in academia for years in the field of biology, some people will shift to pharmaceutical industry. The working environments are different and the mindset will also be different accordingly. In academia, understanding the molecular mechanisms of the biological process are often the ultimate goal of the research. However, in the industry when discovering the new drug, the focus is on the efficacy and the safety of the drug, understanding the mechanisms of the drug is secondary to some extent. In industry, you will work with the help from the chemistry team to perform the biological evaluations, therefore providing the proper feedbacks to the team is also very important.

From the drug discovery stage to clinical trial, the biological evaluation process stems from the academic research findings, which normally include proof of concept study to identify the druggable targets, evaluating the biological activities of the compounds, pharmacokinetics analysis, toxicity evaluations, pharmacodynamics analysis, and the indicated diseases related efficacy researches. A whole package of the above mentioned studies findings will enable you to enter the stage of investigational new drug application (IND) enabling, which is the final stage before clinical trial initiation. An introduction to this whole drug development process, particularly the issues

shall be considered when building the models to perform the evaluations will be the focus of this talk.

世話人：阪村 颯

---

## 第 526 回生物科学セミナー

日時：2024 年 1 月 24 日(水) 16:00～

場所：オンライン

演者：伊藤 佑 博士

所属・身分：オーストリア科学技術研究所 博士研究員

発表言語：日本語

演題：変異・変動的環境を通して知る DNA メチル化の継時的動態

概要：

DNA やヒストンの化学修飾などのエピジェネティックな修飾は細胞分裂の前後で維持される。エピジェネティックな修飾の変化はときに世代を越えて継承され、植物では DNA メチル化を介して起きるものが観察され調べられている。

DNA メチル化は真核生物において主に反復配列・トランスポゾンで高頻度に観察されその抑制に関連している。このようなゲノム規模の DNA メチル化のパターンは基本的に安定であるが、局所的には、実験室環境での自殖を繰り返した植物でも低頻度ながら DNA メチル化の変化を示すゲノム領域があることが報告されている。このことから、DNA メチル化は静的でなく様々な作用の均衡に基づく動的な機構により維持されていることが予想される。

このように DNA メチル化の維持に動的な機構が存在するのならば、DNA メチル化パターンに遺伝的・環境的な攪乱を与え継時的に動態を追うことで、背景に存在する分子機構やその安定性について知ることができるのではないだろうか。本セミナーではそのような仮説に基づき私がこれまで取り組んだ結果について紹介したい。

一つ目は遺伝的な変異を用いたものである。具体的にはシロイヌナズナの DNA メチル化の維持に働くクロマチン再構成因子の変異体を用いて、世代を追った DNA メチル化動態の解析を行った。その結果、ゲノム全体の DNA メチル化の減少が局所的な DNA メチル化の増加を引き起こすことを示唆する結果を得た。これは野生型背景では安定して見える DNA メチル化制御に、動的な負のフィードバック機構が存在することを示している [1]。

二つ目は均一に保たれた実験室環境そのものに疑問を持ち、実際に生物が棲息する変動的な自然環境下における DNA のメチル化を計測したものである。その対象として

はシロイヌナズナの近縁種であるハクサンハタザオの自然集団を用い、通年でのサンプリングとゲノムワイドな DNA メチル化状態の検出を行った。その結果、自然生息地の植物における DNA メチル化の季節動態を全ゲノムの規模で明らかにしたとともに、DNA メチル化がゲノム全体の規模では季節を通して極めて安定であること、そして特定の遺伝子においては季節的な DNA メチル化変化が見られることが明らかになった [2]。

本セミナーでは以上に加え、より最近に取り組んだ内容についても紹介しつつ、未だ残された疑問点や今後とりうる研究の方向性についても議論したい。

参考文献

[1] Ito et al., PLOS Genetics (2015), [2] Ito et al., Genes (2019)

世話人：近藤 侑貴

---

## 第 525 回生物科学セミナー

日時：2024 年 1 月 24 日(水) 13:00～ (50 分程度)

場所：理学研究科 D307 講義室

演者：古谷 朋之 博士

所属・身分：立命館大学 生命科学部 生物工学科 助教

発表言語：日本語

演題：植物の発生を支える発生制御因子の機能分化とその変遷

概要：

植物は、細胞レベルで外環境や隣接細胞等からのシグナルを受容し、それに応じてシグナル伝達ネットワークを適切に制御することで、環境変化への生理的適応および正確かつ柔軟な発生・形態形成を行なう。私はこれまで、このシステムを支える分子機構とその進化に興味を持ち研究を進めてきた[1-5]。本セミナーでは、植物特異的な BZR/BES 転写因子を中心に分子機能分化がもたらす発生制御機構を紹介したい。

被子植物において、BZR/BES 転写因子は負の抑制因子 GSK3 キナーゼと GSK3-BZR モジュールを形成し、植物ホルモンブラシノステロイド応答だけでなく、維管束発生や葯の発生など多面的な制御で中心的にはたらく。シロイヌナズナにおいて 6 つ存在する BZR 転写因子はこれまで重複した機能を持つと考えられてきたが、我々はそのうちの 1 つ BEH3 が他の BZR 転写因子と異なった役割を持つことを見出した[6]。BEH3 は他の BZR 転写因子と競合的にはたらく、維管束幹細胞の安定的な維持に貢献する[6, 7]。

このように被子植物において重要な発生制御因子である GSK3 キナーゼや BZR 転写因子は陸上植物の進化の過程で初期に分岐したコケ植物にも存在している。植物進化に



おけるこれらの因子の役割の変遷は興味深い。我々はモデルコケ植物ゼニゴケの GSK キナーゼ MpGSK が細胞分裂と分化のバランスーとしてはたらくことを明らかにした [8]。さらに、分子系統解析から BZR 転写因子は大きく 3 つの系統 (Type-A~C BZR 転写因子) に分類できることを見出し、これまで主に解析されてきたシロイヌナズナの BZR 転写因子はその内の 1 系統 (Type-A BZR 転写因子) に限られていることを発見した。ゼニゴケは 3 系統に 1 つずつ計 3 つの BZR 転写因子を持っており、それぞれ独自の機能を持つ。特に、Type-A BZR 転写因子とは別の系統群に属する“非典型” Type-B BZR 転写因子の MpBZR3 がコケ植物の有性生殖器官である造精器や造卵器の発生における重要な制御因子であることを見出している (Furuya et al. under revision)。これらは BZR 転写因子の研究領域の拡大だけでなく、植物有性生殖の進化に迫る研究としても発展してきている。これらを踏まえて発生制御因子の機能の変遷と植物進化への寄与について議論したい。

#### 参考文献

[1] Furuya et al., J. Plant Res. (2013), [2] Furuya et al., FEBS Letter (2014), [3] Furuya et al., Development (2018), [4] Furuya et al., Front Plant Sci (2019), [5] Furuya et al., J. Plant Res. (2021) [6] Furuya et al., Plant Cell (2021), [7] Furuya and Kondo, Genes Genet Syst. (2023), [8] Furuya et al., Plant Biotechnol. (2022)

世話人：近藤 侑貴

---

## 第 524 回生物科学セミナー

日時：2023 年 12 月 15 日(金) 10:00～

場所：理学研究科 B302 室

演者：加藤 壮一郎 博士

所属・身分：熊本大学 発生医学研究所・助教

発表言語：日本語

演題：初期胚と外界の関係性：実験発生学と生物物理学の視点から

概要：

卵生動物の初期胚は、あらかじめ蓄えた栄養を利用し自律的に形態形成を行う点で、恒常性維持のために絶えず外界とエネルギーや物質のやり取りを行う成体と比べて、孤立・閉鎖的な系とみなされがちである。しかし実際には、初期胚は外界との間で力や熱を介したエネルギーのやり取り、および吸排水など物質的なやり取りを巧みにを行い、発生を実現している。私は、意義と方法の両面で未解明な点が多く残されて

いる初期胚の外界とのやり取りについて、実験発生学的手法と物理量の測定・摂動実験を組み合わせて、解明を目指している。

私はこれまでに、アフリカツメガエル後期神経胚が原腸内に蓄えた体液を短時間で胚外へと排出する現象に着目し、原腸と胚外をつなぐスリット型の孔「原口」の開閉制御機構を研究してきた。はじめに原腸内圧を測定し、原腸内圧の上昇ではなく原口の耐圧上限値の低下が開口をもたらすことを明らかにした。次に、原口近傍の組織にかかる力を自作のプローブで測定し、原口スリットは接着ではなく両側から押す力によって原腸内圧に抗い閉鎖していることを明らかにした。そしてこの力が、スリット背腹両端のアクトミオシン依存的な収縮によって生じており、腹側端の収縮解消が体液排出を引き起こすことを明らかにした(1)。さらに物理模型実験によって、原口の耐圧弁としての設計原理をより詳細に探求し、原口組織の形状が効率的な耐圧閉鎖に副次的に寄与している可能性を見出した。

私は現在、組織や器官が外界から受ける力学的なストレスに抗い、形態形成を実現する仕組みに着目し、力の測定や摂動実験のための工学装置開発と実験発生学的手法を組み合わせて研究に取り組んでいる。ツメガエル胚は尾芽胚期以降、卵膜内のコンパクトな空間で頭尾軸方向の伸長を実現するために、左右どちらかの向きに曲がった姿勢をとったまま形態形成を行う。さらに孵化後には、左右に体をくねらせる遊泳運動を開始する。姿勢に伴う持続変形力学ストレスと、運動に依存する高速変動力学ストレスの二点について、これまでに得ている予備的な結果をもとに今後の研究計画について議論する。

(1) Soichiro Kato and Hidehiko Inomata. Blastopore gating mechanism to regulate extracellular fluid excretion. *iScience*, 2023.

世話人：進藤 麻子

---

## 第 523 回生物科学セミナー

日時：2023 年 12 月 13 日（水） 15:30

場所：理学研究科 A427 セミナー室

演者：山本 遼介 博士

所属：大阪大学 大学院理学研究科 生物科学専攻 細胞構築学研究室 助教

演題：繊毛ダイニンの「組み立て」機構を理解する

概要：

「運動性繊毛」は、真核生物の共通祖先も本器官を有していたと考えられている古典的な細胞小器官であり、生体の様々な側面において重要な生理機能を持つ。ゾウリム

シ等の単細胞下等生物においては、細胞表面上の運動性繊毛が細胞運動を駆動し、また個体の外界感知等に重要な役割を担う。ヒトを含む多細胞高等動物においては、脳室・気管・卵管・精子等の細胞上に運動性繊毛が存在し、発生・生殖・異物排出・恒常性維持等に重要な役割を果たす。ヒトにおいて繊毛の運動性に異常が生じると、水頭症・左右軸逆位・気管支炎・不妊等を含む複合的疾患（繊毛病）を引き起こす。また近年では、新型コロナウイルス感染症（Covid-19）の重篤な気管支炎の一因も、気管繊毛の運動性の低下にあることが報告され、本細胞小器官の構築機構に現在国内外で深い関心が寄せられている。

運動性繊毛は、内部の巨大モータータンパク質複合体「繊毛ダイニン」により駆動される。繊毛ダイニンは繊毛内に運び込まれる前に、細胞質内において各種サブユニット（重鎖・中間鎖・軽鎖）から機能的複合体へと「組み立て」られる [1]。もしもダイニン組み立て機構に異常が生じると、繊毛の運動性が低下し、ヒトにおいては繊毛病を引き起こすことが知られている。しかしながら、その重要性にも関わらず、ダイニン組み立てに関与する分子群（ダイニン組み立て因子群）の実体や、それらの具体的な分子機能には未だ多くの謎が残されている。また、繊毛ダイニンの組み立て異常により引き起こされる繊毛病の診断法・治療法共に未だ手探りの状態にあり、根治療法は開発されていない。

この様な状況下において、発表者は近年、繊毛ダイニン組み立て機構の分子基盤解明に精力的に取り組み、ダイニン組み立て因子を世界に先駆けて複数報告する等の成果を挙げてきた [1 - 4]。現在も、所属研究室において、ダイニン組み立て研究の理想的なモデル生物である運動性緑藻クラミドモナス (*Chlamydomonas reinhardtii*) を活用し、複数の新規ダイニン組み立て因子候補の機能解析を継続している。これら新規ダイニン組み立て因子候補の中で、FBB18 (Flagellar Basal-Body protein 18) と呼ばれる細胞質性のタンパク質は、そのヒトオソログ (CFAP298/C210RF59) が繊毛病の原因タンパク質であり、尚且つ当該タンパク質のクラミドモナス変異株 ( $\Delta$ FBB18 株) も繊毛運動性異常を示すことから、特に興味深い分子である。

本セミナーでは、最新の研究より明らかになった FBB18 タンパク質の構造、及びクラミドモナス  $\Delta$ FBB18 変異株の表現型解析の結果を紹介し、繊毛ダイニン組み立て機構における FBB18 の分子機能について、現時点までに分かっていることを議論したい。また、我々の研究室において現在までに同定されている他のダイニン組み立て因子と FBB18 の間の機能的関連性や、これまでの研究成果を足掛かりとした今後のダイニン組み立て研究の方向性についても併せて議論したいと考えている。

Reference

[1] Mitchell and Yamamoto, 2023. The Chlamydomonas Sourcebook (3rd edition):133-155.

[2] Yamamoto et al., 2020. PLoS Genetics 16(11):e1009126.

[3] Yamamoto et al., 2017. PLoS Genetics 13(9):e1006996.

[4] Yamamoto et al., 2010. Journal of Cell Biology 190(1):65-71.

世話人：昆 隆英

---

## 第 522 回生物科学セミナー

日時：2023 年 12 月 13 日（水）13：30 ～

場所：理学研究科 A427 セミナー室

演者：濱中 良隆 博士

所属：大阪大学 大学院理学研究科 生物科学専攻 比較神経生物学 助教

言語：日本語

演題：光周期依存的な神経分泌細胞の活動制御機構の解明 —淡水産の巻貝ヨーロッパモノアラガイを用いた解析—

概要：

地球上のほぼ全ての場所で一年を通した周期的な環境変化がみられる。特に、温帯域や高緯度地域では明瞭な季節の変化が生じる。一年を通して周期的に変化する環境因子の中でも、日の長さ（光周期）は生物にとって特に重要で、多くの動物が光周期を介して季節の到来を予測し、季節に応じた生活史を形成している。光周期に対する生物の反応は「光周性」と呼ばれる。動物の脳は膨大な数のニューロン群からなる集積回路であり、その機能原理の解明には、細胞およびシナプスレベルでの研究が必須である。淡水産の巻貝であるヨーロッパモノアラガイ（以下、モノアラガイ）の中樞神経系（脳）は 1.5～2 万個の比較的巨大なニューロン（細胞の直径：50 ~ 90  $\mu\text{m}$ ）から成る。これは、キイロショウジョウバエの脳を構成する細胞数の 10 分の 1 以下に相当する。私は極めてシンプルな中樞神経系をもつモノアラガイを材料として、光周性の神経機構の研究を行ってきた。雌雄同体のモノアラガイは光周期依存的な産卵行動を示し、短日と比較して、長日でより多くの卵を産む。私は、産卵を誘導する神経ペプチド（排卵ホルモン）を合成・分泌する脳内ニューロン Caudo-dorsal cell (CDC) を軸として、本種の光周性の神経基盤の理解を目指している。これまで、モノアラガイの産卵を制御する神経細胞（CDC）の興奮性が光周期によって変化することを発見した。例えば、CDC を電氣的に興奮（発火）させるために必要な電流の量は、短日に比べて、長日条件で小さくなる。このような光周期依存的な CDC の興奮性の切替は、

どのような分子機構で起こるか？また、CDCに光周期の情報を伝える前ニューロンは何なのか？これらの問いに答えるため、私は現在、単一CDCのRNA Sequencingで短日と長日個体のCDCに発現する遺伝子の網羅的発現解析を行っている。CDCは、正体の不明な神経細胞と神経連絡することが報告されており、CDCに発現する神経伝達物質の受容体から、CDCに光周期の情報を送る神経細胞や神経伝達物質を突き止めることができる。さらに、長日と短日で発現量の異なるイオンチャンネル等の遺伝子群を探索することで、光周期依存的な『CDCの興奮性の切り替え』のメカニズムの解明に繋がると考えている。本セミナーでは、モノアラガイの光周期依存的な産卵制御機構の基盤となるCDCの活動制御機構を電気生理学と分子生物学の両側面から考察したい。

参考文献：

- 1)Y. Hamanaka and S. Shiga (2021) Photoperiodic control of electrophysiological properties of the caudo-dorsal cells in the pond snail, *Lymnaea stagnalis*. *J. Comp. Neurol.* 529, 3360-3374
- 2)Y. Hamanaka and S. Shiga (2023) Unique morphology and photoperiodically regulated activity of neurosecretory canopy cells in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. *Cell Tissue Res.* DOI: 10.1007/s00441-023-03799-x
- 3)Y. Hamanaka, M. Hasebe, and S. Shiga (2023) Neural mechanism of circadian clock-based photoperiodism in insects and snails. *J. Comp. Physiol. A* DOI: 10.1007/s00359-023-01662-6

世話人：専攻長・昆 隆英

---

## 第 521 回生物科学セミナー

日時：2023年12月12日(火) 10:30～

場所：理学研究科 D403 室

演者：Aulanni' am 先生

所属・身分：Faculty of Sciences, Universitas Brawijaya, Indosnesia・Professor

発表言語：英語 (English)

演題：Innovation Based On Biomarker Diseases: From Idea to Product

概要：

Innovation products are in the form of technology, software, systems, and even policies. All of them must have an impact on society that, including general users, government agencies, and industries. High dynamics of research and technology require research innovation oriented towards product

industrialisation. Research is the main motor for producing inventions and innovations, which, in turn, have an impact on increasing the nation's competitiveness. It needs to improve the science and technology-based economy. The key steps for managing technology and discovery are scientific discovery, invention, innovation and technology application. One of the projects being explored in our research group is based on biomarker exploration for developing the early detection for monitoring the care of patients that already collaborate with the National Pharmaceutical Industry. Innovation culture encourages national independence, meaning innovation must be prepared for higher education, academics, and community.

We choose biomarkers for metabolic disorders, autoimmune diseases for humans (i.e. diabetes mellitus, hypothyroid, hyperthyroid of autoimmune thyroid disease/AITD, also rheumatoid arthritis), and biomarkers for detecting pregnancy in large, small, and pet animals.

For human diseases, we have already developed a rapid test with a biomarker of GAD65 (glutamic acid decarboxylase 65 kDa) for early detecting and predicting type 1 diabetes mellitus, TPO (thyroid peroxidase) and TSHR (thyroid stimulating hormone receptor) for detecting AITD also MMP-3 (matrix-metallo proteinase-3) for detecting rheumatoid arthritis. For the developing of Type 1 DM, GAD65 markers was developed by using polyclonal, monoclonal antibody and recombinant protein, then was applied to rapid test with reverse flow immunochromatography assay technique with two lines of control and GAD65 recombinant protein as the test line. TPO and TSHR were developed in recombinant protein, then were applied to rapid test with lateral flow immunochromatography assay technique with three lines of control line, TPO and TSHR recombinant protein as test lines. Besides, the MMP-3 was developed in polyclonal antibody and applied in an immunodot based assay and this marker potentially being develop in recombinant or monoclonal antibody . All the test schemes were evaluated for sensitivity and specificity using the gold standard test available on the market.

Why do we choose biomarkers for developing medical devices? First, a biological marker indicates normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention, which

has many applications in disease detection and health status monitoring. Second, biomarkers can improve the understanding of disease and provide information on the presence of disease, or disease susceptibility, in an individual or predict or monitor patient response to therapeutic interventions. Third, the role of biomarkers has been exponentially increasing in guiding decisions in every phase of drug development, from drug discovery and preclinical evaluations through each stage of clinical trials and into post-marketing studies.

In conclusion, novel molecular biomarkers may be developed into simple diagnostic tests assaying one or two biomarkers or more complex tests considering multiple biomarkers. The discovery of novel molecular biomarkers and the delivery of personalised medicine are becoming priorities in government-supported health programmes.

世話人：松野健治

世話人からのコメント：クロスアポイントメントで来校された招へい教授の講演です。バイオ記述を活用した産業利用のお話を伺えます。

---

## 第 520 回生物科学セミナー

日時：2023 年 12 月 11 日（月）16:00 - 17:00

場所：微生物病研究所 谷口記念講堂 または Zoom

演者：Dr. Kana Ishimatsu (石松 愛 博士)

所属：Department of Mathematics, Brandeis University (ブランダイス大学 数学部) / Associate Research Scientist

演題：分節時計における左右対称性維持メカニズム

概要：

なぜ私たちの体は一見左右対称なのだろうか？この左右対称性は体づくりのデフォルトなのだろうか？脊椎骨などに代表されるように、脊椎動物の体は分節性を示す。分節性の基礎になる体節は、その形成過程から高い左右対称性を示す。体節は、体の正中線の左右に存在する未分節中胚葉 (PSM) の頭側がくびれ切れることで形成されるが、くびれ切れる位置及びタイミングが左右で揃っているのである。また、体節形成の位置とタイミングを司る、分節時計も左右で高い対称性を示す。20 年近く前、体節・分節時計の左右対称性にレチノイン酸シグナリングが必須であることが複数のグループから報告された。レチノイン酸関連遺伝子変異体で、体節や分節時計遺伝子の

発現パターンが左右非対称になることが示されたのである。興味深いことに、変異体では必ず「左側」の体節形成が進んでいる、というバイアスが存在する。これは、体節形成は左側が進んでいるのがデフォルトで、左右対称性を達成するにはレチノイン酸を介したメカニズムが必要であることを示唆している。体節の左側バイアスは何に由来するのか？レチノイン酸を介して左右対称性を保証するメカニズムはどのようなものか？これらの問いに迫るため、私たちは体節形成初期のマウス胚ライブイメージング、胚レベルでの流体シミュレーションの系を確立した。本セミナーでは、これらの結果を紹介するとともに、分節時計のダイナミクスを力学系の視点から議論したい。

#### 参考文献

Ishimatsu et al. (first & corresponding author), “Size-reduced embryos reveal a gradient scaling based mechanism for zebrafish somite formation” *Development* (2018).

Ishimatsu et al., “General Applicability of Synthetic Gene-Overexpression for Cell-Type Ratio Control via Reprogramming”, *ACS Synth Biol* 3, 638-44 (2014).

Ishimatsu et al., “Emergence of traveling waves in the segmentation clock”, *Development* 137, 1595-1599 (2010).

Horikawa, Ishimatsu et al., (co-first author) “Noise-resistant and synchronized oscillation of the segmentation clock”, *Nature* 441, 719-723 (2006).

Zoom で参加の方は要申込 12/8 締切

Application Form: <https://forms.gle/7tKsvMsCPyjNsJwc7>

世話人：大阪大学微研・石谷太

---

### 第 519 回生物科学セミナー

日時：2023 年 11 月 30 日（木）15:10～

場所：理学研究科 D407 講義室

演者：小笠原 絵美 博士

所属：大阪大学 理学研究科 生物科学専攻 助教

演題：mtDNA への変異導入・蓄積に伴うミトコンドリアダイナミクスの変動機構とその役割

概要：



細胞内共生を由来とするミトコンドリアは、その名残として独自のゲノムであるミトコンドリア DNA (mtDNA) を有している。ヒトやマウスなどの哺乳動物では、約 16 kbp という小さな mtDNA に ATP 産生を担う酸素呼吸に必要な遺伝子がほぼ隙間なくコードされており、その健全な複製・維持・機能発現は正常な生命機能に必要な不可欠である。多くの哺乳動物細胞では、細胞あたり数百から数千コピーの mtDNA が存在しており、mtDNA に変異が導入されると正常型 mtDNA と変異型 mtDNA が混在する「ヘテロプラスミー」と呼ばれる状態になる。この時、変異型 mtDNA の割合（変異率）が一定値を超えて高くなると、ミトコンドリア機能が低下する「閾値効果」の存在が知られている。この閾値効果はミトコンドリアの 2 重膜の融合による相互作用が関与することが以前から提唱されている。しかしその分子基盤の実態は十分には理解されていない。そこで私たちは、欠失型 mtDNA を含有したミトコンドリア病モデルマウスより様々な変異率の一連の細胞系列を樹立し、その詳細解析を行っている。

mtDNA の変異率の変動に伴う呼吸活性の変化を解析したところ、閾値を超えると呼吸活性が低下することが確認できた。この閾値の前後における様々な細胞内の特性を解析したところ、代謝適応による乳酸産生の増加や、ミトコンドリア融合活性の変化が観察された。更なる詳細解析から、これらの細胞特性の変化が呼吸活性の変動に関わることが明らかになった。さらに、ミトコンドリアの融合と分裂によるダイナミクスが、変異率の変動の制御自体にも関与していることもわかってきた。本セミナーでは、得られた最新の知見を基に、mtDNA の変異の導入・蓄積に伴う呼吸機能制御におけるミトコンドリアダイナミクスの意義を紹介したい。

世話人：小布施力史

---

## 第 518 回生物科学セミナー

日時：2023 年 11 月 17 日（金）10:00～

場所：オンライン

演者：武田 啓佑 博士

所属：パドヴァ大学（イタリア） 生物学部 博士研究員

演題：異常タンパク質の発生に応じたミトコンドリア品質管理の全貌の探索

概要：

ミトコンドリアは活発に融合と分裂を繰り返すことで、そのミトコンドリアネットワーク全体の品質を維持している。ミトコンドリア同士の融合は、障害ミトコンドリアのもつ異常をその他多数のミトコンドリア間で希釈していくことで無毒化を促し、ミトコンドリア分裂は単一ミトコンドリアから異常を濃縮した排除区画を生み出し

て、オートファジーやMitochondrial-derived vesicles (MDVs)と呼ばれる小胞放出によって分解する。これらのサイクルの繰り返しによって、ミトコンドリアネットワークは健全な状態を保持している。

しかしながら、このミトコンドリア融合・分裂に先立って、ミトコンドリアがどのように内部環境を整えているのかは未だ不明瞭である。基本的に、ミトコンドリア内部環境ではタンパク質は自由拡散に従っている。なので、特にミトコンドリア分裂において、異常なミトコンドリア物質を区画化して切り出すためには、その準備段階として指向性と選択性をもった物質の輸送機序、あるいは拡散を制限する機序が不可欠である。また同様にミトコンドリア同士の融合においても、効率的な物質交換のためのミトコンドリア内部環境の整備が必要とされるだろう。

本研究では、このような選択的なミトコンドリア内での物質輸送、特にタンパク質の局在性制御について明らかにするため、ミトコンドリアの正常タンパク質と異常な変性タンパク質の動態を同時にモニタリングできる実験系を新たに樹立した。この独自の実験系とイメージング技術を組み合わせることでミトコンドリア内のタンパク質ソーティング機構の分子機構の解明を目指している。また「いつ、どこで、どのように」ミトコンドリア内の変性タンパク質が蓄積していくか、時空間的に単一細胞、単一ミトコンドリアレベルで評価可能なこの系は、これまで報告されてきたミトコンドリア応答機序や障害指標がどの段階で認められるのか、その序列と使用の選択性、結果を正確に把握することを可能にした。これらのアプローチによって、ミトコンドリアの内部環境整理における新たな分子基盤の解明だけでなく、ミトコンドリア品質管理の統合的な制御の全貌まで明らかにできることが期待される。本セミナーではこの実験モデルを用いて得られてきた最新の知見について紹介したい。

世話人：石原直忠

---

## 第 517 回生物学セミナー

日時：2023 年 11 月 16 日（木）16:00～

場所：理学研究科 D407 講義室

演者：上村 匡 先生

Dr. Tadashi Uemura

所属：京都大学大学院生命科学研究・生命情報解析教育センター／教授

Graduate School of Biostudies and Center for Living Systems Information

Science (CeLiSIS), Kyoto University / Professor

演題：栄養発生物学：成長期の栄養履歴が個体成長、器官形成、寿命に与える影響

Nutri-developmental biology: impacts of nutrition histories in juvenile stages on growth, organogenesis, and lifespan

概要（本セミナーは日本語で実施します）：

Postembryonic development is characterized by massive and rapid growth of juveniles. This developmental stage, in early life, is heavily influenced by the quality and quantity of nutrients consumed by the juveniles. To study how juveniles adapt to various nutritional environments, we have been characterizing growth and organogenesis in *Drosophila melanogaster* larvae under various diets, and in addition have been performing comparative analyses of *Drosophila* species with distinct feeding habits in nature. On the other hand, the impact of the nutritional environment in the early life - referred to nutrition history- is not restricted to that stage, but that it also exerts long-term health effects later in life, even to adult stages. However, the underlying cellular and molecular mechanisms of these effects are only just emerging.

To dissect the far-reaching effects of the nutrition history, we imposed various dietary interventions during larval stages of *D. melanogaster*, and subsequently quantified lifespan of adults maintained on the standard food. As a larval diet, we used budding yeast, *Saccharomyces cerevisiae*, which is one of the major ingredients of laboratory media for *D. melanogaster*. Taking advantage of a single-gene knockout collection of *S. cerevisiae* as a source of diverse nutrition histories, we fed larvae with individual yeast strains from this collection and isolated those causing larval growth retardation and/or a decreased pupariation rate. One of the isolated yeast strains, *nat3D*, led to a shorter lifespan in adults compared to a control yeast diet. To understand how this *nat3D* diet in larval stages shortens adult lifespan, we performed a series of multi-omics analyses of the yeast diets, the yeast-fed larvae, and adults with the yeast diet-history. Our results strongly suggest the possibility that the function of a histone acetyltransferase, *Gcn5*, in larvae was diminished by the *nat3D* diet. We are addressing whether the diminished *Gcn5* function in larval stages is a cause of the shorter lifespan in adults, investigating the larval tissue or cell type that contributes to the early death of adults, and identifying key nutrients in

nat3D that reduce Gcn5 function in larvae.

References:

Watanabe et al. Interspecies comparative analyses reveal distinct carbohydrate-responsive systems among Drosophila species. Cell Rep. 28:2594-2607 (2019).

Kanaoka et al. Inter-organ Wingless/Ror/Akt signaling regulates nutrient-dependent hyperarborization of somatosensory neurons. eLife 12:e79461 (2023).

Tsuyama et al. Dynamic de novo adipose tissue development during metamorphosis in Drosophila melanogaster. Development 150:dev200815 (2023).

世話人：小布施力史

世話人からのコメント：上村匡先生は、主にショウジョウバエを使って細胞極性形成の分子メカニズムと、その組織の形づくりでの役割の解明など、数々の素晴らしいお仕事をされてきました。今回は、近年、一転して精力的に取り組まれている、“遺伝子型”一辺倒ではなく“プラス栄養環境”で動物の一生を見渡す「栄養環境生物学」の研究について紹介していただきます。新しい分野にチャレンジし、常にブレイクスルーとなる成果を上げている、熱く語る上村先生のお話をお聞き逃しなく！

---

## 第 516 回生物科学セミナー

日時：2023 年 10 月 19 日（木）15:30～

場所：理学研究科 D407 講義室

演者：伊村 明浩 博士

所属：CogNano・代表取締役／大阪大学生命機能研究科招聘教授

演題：史上最大の抗体データが AI 創薬を実現する ～VHH 抗原抗体データセットを世界に公開～

概要：

今日の新薬開発で最も一般的な素材は抗体です。生体において抗体ほど標的分子に正確かつ強力に結合する物質はないからです。抗体はウイルスやがん細胞を撃退するための強力な物質であり、抗体によって生命や健康を守るシステムを免疫と呼んでいます。抗体をコードする遺伝子（ゲノム）情報を収集すれば、私たち生物がどのような外敵を認識し有用な抗体を生成して健康を維持するかがわかります。ところが一般に、抗体を生成する遺伝子は複雑で解読が容易ではなく、膨大な抗体遺伝子情報はこれまでほとんど手付かずの状態でした。

私たちは、哺乳類の中で例外的に単純な抗体遺伝子を持つアルパカに着目し、大規

模な遺伝子解読に挑戦し、巨大データベースを作成することに成功しました。一般に、抗体が結合する相手（抗原または標的分子と呼びます）は1種類に限定され、1対1対応であることが知られています。この「抗原・抗体対応データセット」をコンピューターに学習させ、未知の抗体に対しても、どのような抗原と結合するかどうかを予測することが可能になりました。これは、「巨大データベース開発、抗体デジタル情報によるAI創薬」という世界で初めての方法論です。この方法によって、未解決の病気に対し、抗体をコンピューターで生成、創薬できるようになります。莫大な抗体遺伝子情報を学習し医薬を自動生成するアルゴリズムは、ファイル情報を学習し有用なセンテンスを生成する生成AIと同様の原理です。例えば、Chat-GPTは160億のファイル情報（ $1.6 \times 10^{10}$ 乗トークン）を学習したそうです。生体内で生成されるVHH抗体には10の70乗程度の多様性が期待されるのですが、抗体のうち、私たちはすでに4億クローン（ $4 \times 10^9$ 乗トークンに相当）以上のトレーニングデータを取得しています。この成果は、私たち（COGNANO社）が主導し、Google, LLC.との共同研究として、国際マシンラーニング学会であるNeurIPS 2023において発表する予定です。

参考資料

<https://arxiv.org/abs/2306.03329>

<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000006.000104790.html>

<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2022-07-14>

<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2023-02-17-2>

<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000007.000104790.html>

世話人：小布施力史

世話人からのコメント：伊村先生は鍋島陽一先生の研究室でKlothoの生理・分子機能解析を基盤とした動物個体の恒常性維持機構で成果（Imura et al., Science, 2008）を上げられたのち、アルパカが産生する抗体、nano bodyの抗体工学を基盤とするスタートアップを起業され展開されています。今回は、nano bodyの抗原との結合情報と、配列情報を人工知能に学習させ、未知の抗体に対してもどのような抗原と結合するかどうかを予測することが可能になったこと、将来的には、任意の抗原に対するnano bodyを設計することを目指す、という画期的な技術を紹介していただけとのこと。いつもとちょっと毛色の異なるセミナーになりますが、気軽にご参加ください。

---

## 第 515 回生物科学セミナー

日時：2023 年 10 月 10 日（火）15：30～16：30

場所：理学研究科 D307

演者：佐藤 勝彦 博士

所属：北海道大学電子科学研究所・准教授

演題：「細胞境界にかかる収縮力・摩擦力によって細胞集団移動が可能であることを示す数理モデル」

概要：

本セミナーでは細胞運動のモデルに関する 2 つの話題を提供する。

(1) すべての多細胞生物は、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（形態形成）。

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。

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に注目し、なぜ隣の細胞とくっついたままで（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、vertex model と呼ばれる数理モデルを用いて説明する。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示す。

(2) (1) の話を一般化し、細胞が周りの細胞と接着しクラスターを作った状態で一方向に移動したり（例：ハエの border cell migration、細胞性粘菌の slug）回転することを、細胞の収縮力・接着力の視点から説明する数理モデルを提案する。

世話人：稲木美紀子

---

## 第 514 回生物科学セミナー

日時：2023 年 9 月 29 日（金）16:00～17:00

場所：理学部本館 D403 教室

講師：野田 展夫 先生

所属：北海道大学遺伝子病制御研究所 教授

タイトル：相分離によるオートファジーの始動機構

概要：

オートファジーの最大の特徴は、オートファゴソームと呼ばれる二重膜オルガネラの新生を伴う点で、オートファゴソーム内に隔離されたものは原則すべてリソソーム

へと輸送され分解される。出芽酵母においてオートファゴソーム新生は約 20 種類の Atg タンパク質が担っており、それらは PAS と呼ばれる構造体を形成することで働くが、PAS の実体や具体的な分子機能は長年不明であった。我々は Atg タンパク質群が液-液相分離すること、その結果形成された液滴が PAS の実体であることを突き止めた。本セミナーでは、液滴としての PAS の再発見の経緯と、PAS が液滴であることの本質的意義について、最新の成果を含めて発表する。さらに哺乳類細胞に最近見出した Atg タンパク質群の液滴状構造体についても紹介し、酵母 PAS との関連や哺乳類オートファゴソームの新生機構を議論する。

世話人：廣瀬哲郎

---

## 第 513 回生物学セミナー

日時：2023 年 9 月 29 日（金）14:30～

場所：理学部本館 D307 教室

講師：今井 洋 先生

所属：大阪大学大学院理学研究科生物学専攻 助教

タイトル：分子モーターダイニンの構造解析から繊毛による動物個体の運動メカニズム理解まで

概要：

ヒトを含む真核生物の細胞内において、細胞内物質の能動的な輸送は生命活動の維持に必須である。細胞骨格である微小管に沿って、ダイニンと呼ばれるモータータンパク質が、微小管のプラス端からマイナス端方向、つまり、細胞周辺部から細胞中心方向への輸送を一手に担う。この輸送が滞ると、ヒトの神経変性疾患や脳の発達障害と強く関連することが示唆されている。世界中の研究者の精力的な研究にも関わらず、ダイニンの分子メカニズムには、重要な謎が残されている。

昆研において、私は、近原子分解能での分子モーターのダイニンの構造研究から、マイクロメートル分解能での繊毛による動物の個体レベルの運動メカニズムの研究まで行ってきた。研究の目的は、構造を調べ、得られた構造から運動のメカニズムを理解することである。本セミナーでは、得られた成果の一部をご紹介します。

ダイニンは ATP の化学的なエネルギーを力学的なエネルギーに変換することで、微小管上を歩行する。ダイニンが力を発生する前と後での構造変化は報告があるが、力発生した後の分子メカニズムには未知な点が多い。私達は力発生後として ADP 条件でクライオ電子顕微鏡による構造解析を行ったところ、新規の ADP 結合構造を近原子分解能で得た。その結果、これまで、ADP 放出後にヌクレオチドなしの状態ではじめて

起こると言われていた構造変化の一部が ADP 結合状態で起こることが分かった。微小管上でのダイニンの位置関係を考えると、得られた結果からダイニンの負荷依存的な反応が起こる仕組みがうまく説明される。

また、ダイニンが相互作用する微小管の研究も行った。微小管を構成するチューブリンが遊離の状態と、微小管を形成した後で、構造変化があることが知られていた。しかし、その構造変化が微小管が形成される過程でいつ起こるかはよく分かっていなかった。私達は、微小管形成初期にチューブリンが縦一列につながる過程を、電子顕微鏡を利用して、可視化することに成功した。その技術を利用して、チューブリンの曲率と微小管の形成能に相関があること、そして、チューブリンの分子内の構造変化が、微小管の形成初期過程に起こることを明らかにした。

さらに、ダイニンの新規サブユニットの局在と機能、微小管の構造多様性、細胞内で細胞骨格のように繊維状の会合体を作る酵素（グルタミン酸脱水素酵素）の構造と離合集散特性、繊毛運動する動物であるプラナリアの個体レベルでの運動メカニズムの解明などの研究を行ってきた。セミナーの時間が許す範囲で得られた成果をご紹介します。

世話人：小布施力史

---

## 第 512 回生物科学セミナー

日時：2023 年 9 月 29 日（金）13:00～

場所：理学部本館 D307 教室

講師：長谷部 政治 先生

所属：大阪大学 大学院理学研究科生物科学専攻 助教

タイトル：体内時計にもとづいた季節応答の脳内神経制御メカニズムの研究

概要：

温帯地域では季節の移り変わりに応じて外部環境が劇的に変化するため、生息する動物は季節変化を正確に読み取り、生理状態や行動を適切に制御する必要がある。多くの動物は 1 日の日長/夜長の変化から季節の移り変わりを読み取っており、このような日長/夜長の変化に対する生理応答は光周性と呼ばれている。

1936 年に時間生物学者のエルビン・ビュニングにより、約 24 時間周期のリズムを作る体内時計：概日時計を用いた光周性のための日長判断モデルが提唱された。その後、約 1 世紀に渡り、光周性制御メカニズムの解析が世界的に進められてきた。しかし、生理機能/行動制御の中枢である脳神経系において、概日時計に基づいた日長情報があるような神経シグナルによって伝達され、細胞レベルでどのような日長応答が起



こるのかについての理解は進んでいなかった。本セミナーでは、生殖腺発達・産卵に明瞭な光周性が見られる野外の非モデル昆虫（カメムシ）を用いて明らかにした、脳内の光周性制御機構について紹介する。

ホソヘリカメムシを用いた研究では、脳内の神経伝達物質のグルタミン酸が、概日時計をもとに読み取られた日長情報を伝える神経シグナルとして機能していることを明らかにした[1]。更に、このグルタミン酸シグナルは、産卵促進ペプチドを発現する脳間部(Pars intercerebralis, PI)の大型ニューロンの神経活動を日長条件に応じて切り替えることで、日長に応じた産卵制御を行っていることも明らかにした[1, 2]。

また、季節適応に重要な光周性は、進化的に何度も独立して獲得されてきたと考えられており、別種のカメムシ（チャバネアオカメムシ）を用いた研究から、脳内の光周性機構の共通性・多様性についても検証した。PI ニューロンに着目した研究では、チャバネアオカメムシにおいて大型PI ニューロンは、ホソヘリカメムシとは逆に生殖を抑制する神経ペプチドを発現し、日長に対する応答性も逆であることが分かった[3]。また、ホソヘリカメムシでは生殖の光周性に重要ではなかった神経ペプチド Pigment-dispersing factor が、チャバネアオカメムシにおいては産卵の光周性制御に重要であるなど、カメムシ種間でも光周性制御機構に多様化が見られることを発見している[4]。本セミナーでは、この季節応答の細胞分子基盤に関する今後の研究展開も含めて紹介したい。

#### 参考文献

- [1] Hasebe & Shiga, PLOS Biology (2022)
- [2] Hasebe & Shiga, PNAS (2021)
- [3] Hasebe & Shiga, Zoological Science (2021)
- [4] Hasebe et al., Journal of Insect Physiology (2022)

世話人：小布施力史

---

### 第 511 回生物科学セミナー

日時：2023 年 9 月 26 日（火）16:00～

場所：理学研究科 D403 教室

演者：佐藤 直樹 博士

所属：東京大学大学院総合文化研究科・名誉教授

演題：「生命科学を別の角度から考える」

概要：

生物が生きているのは誰も不思議に思わないかもしれない。生物が無生物と違うのも当たり前かもしれない。生命を考える学問は、はじめはアリストテレスの哲学体系の一部であったが、その後、医学や薬草学などのかたちで独自の学問を形成してきた。近代科学の誕生は物質科学を大きく発展させたものの、本格的に生命の科学が発展しはじめたのは20世紀になってからである。それでも、生命とは何かという問に対する答を見つけることは難しく、一方では意識などと混同されつつ、他方、物質との境界も明確ではないままにポストゲノム時代を迎えている。本セミナーでは、生命科学に関する新しい知見を紹介するということではなく、生命科学そのものに対する見方として、おそらく皆さんにとっては異質に見えるような考え方をいくつか提示して、皆さんの知的活動を刺激することに貢献したいと考えている。

一つは生命の本質に関わるものである。物質科学が基本的には方程式の体系で記述でき、整合性が確認できるのに対し、生物に関わる科学はせいぜい遺伝子の記述までである。「生きている」ということそのものを解明する方向での生命科学や生命哲学のアプローチはまだみだである。現代の生命科学者の多くは（ナイーブな？）遺伝子万能主義で、生物は遺伝子でプログラムされた機械であるかのように思っている学者や学生は多いだろう。しかし、生物は機械とは異なる。そもそも、なぜ生物は進化できるのか、機械は自分では進化しないではないか。進化は変異しながら増殖する集団で起きる創発現象なので、機械とは本質的に異質なものである。今回、このセミナーに先立つ集中講義では、生命とは何かということをも真正面から取り上げ、神秘的で怪しげな見方ではなく、物理化学的な基礎に立ちながら、生命というものを動的な活動、創発として捉える立場を説明した。本セミナーでは、こうした立場を再度、順を追って説明し、機械論とは異なる生命の見方の重要性を訴えたい。

もう一つ私が最近取り組んでいるのは、オルガネラの起源に関する細胞内共生説の見直しである。これは過去の不十分なデータに基づく早計な結論が定説化されたもので、今では進歩の妨げになっている。現在では、ミトコンドリアを構成する90%のタンパク質の起源が、そのゲノムや遺伝子発現系の起源とされる $\alpha$ プロテオバクテリアからではなく、より古く獲得されたことが分かっている。葉緑体でも、演者らの研究により、膜脂質やペプチドグリカンの合成系の起源がシアノバクテリアではないことがわかった。今でもこれらのオルガネラの起源をそれぞれ1回の細胞内共生で説明しようとする風潮は根強いが、オルガネラ起源をもっと現実的に考え直す必要がある。

今回のセミナーでは、科学の一般常識を離れて、少し違った角度から見直すことの大切さを説明したい。

関連文献

1. 佐藤直樹 (2023) 『コロナ禍と気候変動問題から考える 科学×技術×社会』 ミネルヴァ書房
  2. 佐藤直樹 (2020) 『科学哲学へのいざない』 青土社
  3. Sato N (2020) Endosymbiotic Theories of Organelles Revisited. Retrospects and Prospects. Springer
  4. 佐藤直樹 (2018) 『細胞内共生説の謎 隠された歴史とポストゲノム時代における新展開』 東京大学出版会
  5. 佐藤直樹 (2018) 『創発の生命学 生命が1 ギガバイトから抜け出すための30章』 青土社
  6. 佐藤直樹 (2012) 『エントロピーから読み解く 生物学—めぐりめぐむ わきあがる生命—』 裳華房
  7. ミシェル・モランジュ著, 佐藤直樹訳 (2017) 『生物科学の歴史 現代の生命思想を理解するために』 みすず書房
  8. クリストフ・マラテール著, 佐藤直樹訳 (2013) 『生命起源論の科学哲学 創発か, 還元的説明か』 みすず書房
- 世話人：柿本 辰男
- 

## 第 510 回生物科学セミナー

日時：9/21 (木) 13:30～

場所：D303

演者：Dr. Kenneth D. Lukowiak (Professor)

所属：Hotchkiss Brain Institute, University of Calgary, Canada

言語：英語

演題：Model systems can be used to understand higher forms of learning and memory.

概要：

Typically, when people talk about associative learning and memory, they focus on simpler forms such as classical and operant conditioning of relatively simple behaviours. Using the *Lymnaea* model system very good work has been done using these forms of associative learning. Many great papers using *Lymnaea* have come from the labs of Japanese scientists, and I have been fortunate to work with some of them (e.g., Professors Ito and Sakakibara), Today, however I would like to focus attention on more complex forms of

learning and long-term memory formation (LTM) in *Lymnaea*: namely Configural learning and the Garcia-effect. Configural learning is a higher form of associative learning. Configural learning is where the organism forms an association between two stimuli experienced together that is different from the simple sum of their components (Giurfa, 2003). The Garcia-effect is a special form of conditioned taste aversion that requires that an organism experience a totally novel food taste followed sometime later (it can be hours) by nausea. The organism then avoids that food substance for long periods of time (in some cases a lifetime). Both Configural learning and the Garcia-effect have now been shown by us to occur in *Lymnaea*. I will show how using these two forms of associative learning have allowed us to study the role played by MicroRNAs in LTM formation, how instinct (i.e., novel predator detection leading to anti-predator behaviours) may be ‘implanted’ into the nervous system) and how even a 5-min exposure to a novel food substance causes the formation of LTM that may persist for at least one week. Finally, I will also show how a ‘cocktail’ of agricultural insecticides, herbicides, and fertilizers alter learning and LTM in *Lymnaea* living in those waters.

世話人：浜中 良隆

---

## 第 509 回生物科学セミナー

日時：2023 年 8 月 22 日(火) 16:00～

場所：吹田キャンパス 融合棟 1 階 谷口記念講堂

演者：萩原将也 博士

所属：理化学研究所 生命機能科学研究センター 生体模倣システム理研白眉研究チーム・チームリーダー

演題：「オルガノイド培養プラットフォーム：微小環境制御による オルガノイド形態制御」

概要：

近年、動物実験に対する規制や評価の見直しが世界中で高まる中で、幹細胞からミニ臓器を構築するオルガノイド形成技術については、世界的に注目され開発が進められている。一方体内の臓器は、背腹・頭尾・左右という軸情報を有し、同一臓器であっても位置によりその機能は大きく異なる。しかし現行のオルガノイドは、個々に解離されて位置情報を失った細胞の集合体を単一の条件（培地成分、ECM、細胞塊）で培

養し、細胞の自律形成 (self organization) に依存して作られるため、外見的には球状で、その中に分化した細胞が点在するものがほとんどである。この延長線上では臓器本来のマクロな構造を作ることは至難であり、細胞レベルでの病態再現や移植が限界と予測される。

上記問題点を解決する為、我々は立体的な細胞組織を容易に操作可能な培養 Cube の開発に成功した。培養に必要な基質の周りに、アガロースゲルの壁を立方体に覆うことにより、培養中のオルガノイドを基質ごと移動・回転させることを可能とし、従来ピンセットでの取り扱いが難しいオルガノイドの操作を大幅に向上させることができた<sup>1</sup>。この Cube をオルガノイドのキャリアとして用いることで、in vitro 培養における場を制御するための、様々な工学技術を詰め込むことが可能となり、1) 3D バイオプリンタを用いた細胞集団の三次元形状制御、2) Cube フレームの設計による表面張力を利用した異種 ECM の局在制御、3) 流体チップ内に Cube をそのまま実装可能な Cube-in-Chip による因子濃度勾配形成制御、4) 組織間相互作用解析が可能な Organ-on-Chip の構築、5) Cube を斜軸上に連続回転させることにより、直交 3 平面からの 4D イメージング、を達成してきた。

本セミナーではこれら技術の概要と応用を紹介する。

1. Hagiwara\* et al., *Advanced Healthcare Materials*, 5, pp. 1566–1571, 2016.
2. Takano, Koh, Hagiwara\* *Micromachine* 13: 2, 2022.
3. Suthiwanich, Hagiwara\* *Advanced Materials Technologies*, vol. 8, issue 4, 2023.
4. Koh, Hagiwara\*, *Communications Biology*, 6, 2023.
5. Koh, Hagiwara\*, *bioRxiv*, [doi.org/10.1101/2023.02.25.529996](https://doi.org/10.1101/2023.02.25.529996), 2023.

講義は日本語で実施します。

世話人：微生物病研究所 生体統御分野 石谷 太 [ishitani@biken.osaka-u.ac.jp](mailto:ishitani@biken.osaka-u.ac.jp)

---

## 第 508 回生物科学セミナー

日時：2023 年 8 月 7 日(月) 16:30～

場所：蛋白質研究所本館 1 階講堂

演者：廣井 昇 先生

所属：University of Texas Health Science Center at San Antonio, USA

演題：染色体数変異に基づく精神疾患の脳内機序の探索

概要：

精神疾患の脳内機序のヒトでの解明は、昨今技術的問題点が多く指摘されている。ヒトにおける脳画像は一群あたり数千のサンプル数がないと再現性が保証されない (Marek et al., 2022)。脳内細胞の生きた患者からの採取は限られており、死後脳は精神疾患の遺伝子発現を反映していない可能性が指摘されている (Liharska, et al., 2023)。また、iPS は精神疾患を持つヒトの神経細胞の培養を可能にする手段であるが、クローン間のばらつきが大きく (McNeill et al., 2020)、作成された神経細胞がどれだけ Embryo 期以降の神経細胞を再現しているか明らかでない。脳内回路に組み込まれていない神経細胞の表現型からどれだけ精神疾患に関与した脳内異常を理解できるか不明である。遺伝子改変マウスはヒトでの研究のこれらの欠点の補完手段として有用である。ヒトで連鎖している遺伝子の過剰発現、欠損、または遺伝子変異の忠実な再現と、それによって惹起される脳内変異の探索が可能である。遺伝子改変マウスでは、脳の構造のヒトとの差が精神疾患のモデルとして弱点であるが、最終的にヒトに適応される治療の元になる仮設上のメカニズムに迫る最短手段としての妥当性は担保されている。更に、マウスではヒトにおける統合失調症などの精神疾患を行動面で忠実に再現はできないが、付随する、あるいは疾患の要素である行動 Dimension 測定が可能である。我々のグループは過去 20 年以上にわたり、22q11.2 CNV のマウスモデル、細胞モデルを使い、Dimension に機能的に寄与する遺伝子の同定と、遺伝子の組織、細胞レベルでの解析を手掛けてきた。22q11.2 内にある転写因子 TBX1 の欠損は Fimbria のミエリン異常と扁桃体とその周辺皮質の縮小を齎し、Neonatal stem cell の増殖低下を通して、後の社会行動の発達に寄与することが分かってきた。更に我々は最近、他の CNV の研究も出がけている。機械学習を用いて、新生児期での仔マウスの社会コミュニケーションの手段である Ultrasonic vocalization 及び脳内での CNV 内遺伝子の発現のばらつきが成人時での社会行動を予測することを 16p11.2 と 15q11-13 CNV マウスモデルを使い同定した。本講演では、これらの最近のデータを議論する。

講演言語；日本語

世話人：疋田 貴俊 先生

---

## 第 507 回生物科学セミナー

日時：2023 年 7 月 20 日 (木) 16:00~17:00

場所：吹田キャンパス 生命機能研究科 生命システム棟 2 階 セミナー室

演者：Olivier Pourquie 博士 (ハーバード大学、教授)

所属：Harvard Stem Cell Institute, Harvard Univ., Cambridge, MA, USA

演題: Deconstructing human musculo-skeletal development in vitro

概要:

Skeletal muscles and vertebrae derive from precursors located in the embryonic segments called somites. These structures form periodically from a posterior tissue called Presomitic Mesoderm (PSM). The rhythmic formation of somites involves a molecular oscillator called segmentation clock which drives pulses of Notch, Wnt and FGF signaling in the PSM. Virtually nothing is known on human somitogenesis as it proceeds between 3- and 5-weeks post conception when embryos are extremely difficult to access. We have developed protocols to differentiate human pluripotent stem cells (ES/iPS) in vitro into PSM. Single cell RNA-sequencing comparison of these human cells differentiating in vitro with mouse embryo PSM reveals that they faithfully recapitulate the PSM differentiation sequence in vitro. Using our in vitro system as a proxy for human somitogenesis, we were able to demonstrate that human iPS reporter cells harboring a HES7 fluorescent reporter differentiated to PSM exhibit 5-hour oscillations, thus identifying the human segmentation clock. We have also succeeded in generating PSM organoids that can sequentially form somites exhibiting a normal antero-posterior pattern in vitro. By mimicking key signaling events leading to muscle formation in the embryo, we developed directed differentiation protocols which recapitulate the developmental sequence of myogenesis. We then used these cells to generate new in vitro models of Duchenne Muscular Dystrophy and to pioneer the production of human satellite cells for cell therapy strategies for muscular dystrophies. Our work provides a framework to study early stages of human myogenesis which are poorly accessible in the embryo.

Zoom meeting registration, due date July 19th (Wed)

Application Form: <https://forms.gle/WFb8hQVXoFZ3zB717>

詳細

日本語: [http://www.biken.osaka-u.ac.jp/news\\_topics/detail/1549](http://www.biken.osaka-u.ac.jp/news_topics/detail/1549)

English: [http://www.biken.osaka-u.ac.jp/en/news\\_topics/detail/1549](http://www.biken.osaka-u.ac.jp/en/news_topics/detail/1549)

世話人: 微生物病研究所 生体統御分野 石谷 太 [ishitani@biken.osaka-u.ac.jp](mailto:ishitani@biken.osaka-u.ac.jp)

---

## 第 506 回生物科学セミナー

日時： 2023 年 7 月 13 日（木） 16:00～

場所： D303 教室

演者： Allison Bardin 先生

所属： Institut Curie, CNRS, France

演題： Genomic regulation of adult stem cells

概要：

Adult stem cells replenish tissues through their activities of self-renewal and lineage differentiation. These essential functions of stem cells are ensured by transcriptional and epigenetic regulation. Fidelity of gene expression, in turn, relies on an accurate genomic content, which must be safeguarded from endogenous and exogenous mutagenic processes. We aim to better understand stem cell genome expression and stability by exploring the questions: How is gene expression controlled allowing stem cell fate decisions? What are the cellular mechanisms protecting stem cell genomes from mutation and what happens when they fail? We address these questions using the *Drosophila* intestinal stem cell model system, a simplified model system with excellent genetic and genomic tools.

In the first part of my talk, I will discuss insight we have gained into epigenetic regulation of the stem cell lineage, investigating globally how chromatin states change during differentiation revealing underlying principles of chromatin changes during multipotent adult stem cell differentiation.

In the second part of my talk, I will focus on understanding how the stem cell genome is altered through spontaneous mutation. Our recent work in *Drosophila* and that of others in mammalian model systems have demonstrated that adult stem cell mutation is frequent and can have significant phenotypic consequences on adult tissues. Importantly, the underlying causes driving mutational processes remain to be fully understood. In particular, I will focus on our unpublished findings (in prep) regarding tissue-specific buffering of replication stress via nucleotide pool sharing.

<https://institut-curie.org/personne/allison-bardin>

世話人：松野 健治 先生



---

## 第 505 回生物科学セミナー

日時: 2023 年 7 月 13 日 (木) 13:30~

場所: 理学部 D501 (大講義室)

演者: 石黒 啓一郎 先生

所属: 熊本大学発生医学研究所

演題: 減数分裂と体細胞分裂との違いを決定するメカニズム

概要:

減数分裂は体細胞分裂と同様の細胞周期の機構を転用しながらも、減数分裂仕様の染色体構造が再構成されるようにプログラムされている[1-4]。我々は、減数分裂と体細胞分裂との違いを決定する本質的なメカニズムを理解するために、(1)減数分裂型の細胞周期制御、(2)減数分裂仕様の染色体構造の確立、(3)減数分裂と生殖発生プログラムとの連携、3つの角度から研究を推進してきた。

体細胞分裂から減数分裂への切替えが何によって制御されているのかという問題は、生物学の基本問題でありながら種を問わず長年の懸案とされていた。とりわけ変異体取得のような遺伝学的スクリーニングの適用が容易ではないマウス生殖細胞では、その分子機構の解明は国際的にも攻め倦んでいた。最近我々は、マウス生殖細胞より体細胞分裂から減数分裂への切替えを担う新規の核内タンパク質を精製・同定した[5]。我々が MEIOSIN (Meiosis Initiator) と名付けたタンパク質は、ChIP-seq および RNA-seq を駆使した解析により、減数分裂関連遺伝子の転写の発火に働いて、体細胞分裂から減数分裂への転換に決定的役割を果たしていることを明らかにした。本研究はこれまで謎とされていた生殖細胞の体細胞分裂から減数分裂への切替え機構を世界に先駆けて明らかにしたに留まらず、“生殖細胞の分化”と“減数分裂のプログラム”は遺伝学的に分離されるプロセスであることを初めて示した。

さらに減数分裂の開始因子 MEIOSIN と下流で働く標的遺伝子の発見により、減数分裂仕様の染色体構造の制御[6, 7]や生殖発生の遺伝子発現制御に必須の機能を果たす新規の因子を複数同定した[8, 9]。これらの研究により、減数分裂の素過程には幅広い種で保存される原理的なメカニズム以外に、脊椎動物の生殖発生と連携する固有の制御様式があることを示した。

減数分裂開始の親玉とも言うべき因子を押さえたことで、減数分裂における細胞周期制御、染色体動態、生殖発生との連携を研究するための新たな道筋が得られ、国際的にも圧倒的に有利な状況で今後の研究を推進できる体制が整ってきた。これらの研究の発展により、減数分裂と体細胞分裂との違いを決定する本質的なメカニズムの解

明を目指す今後の展望を議論する。

#### 参考文献

[1] Ishiguro K et al. Genes Dev. (2014), [2] Kim J, Ishiguro K et al., Nature (2015), [3] Ishiguro K et al. EMBO rep (2011), [4] Tanno N et al., Sci Rep (2020), [5] Ishiguro et al., Dev Cell (2020), [6] Takemoto K et al., Cell Reports (2020), [7] Fujiwara Y et al., PLOS Genetics (2020), [8] Horisawa-Takada et al., Nature Commun (2021), [9] Tanno N et al., iScience (2022)

世話人: 昆 隆英 生物科学専攻長

---

### 第 504 回生物科学セミナー

日時: 2023 年 7 月 12 日(水) 16:00~

場所: 理学部 D501 (大講義室)

演者: 山口 暢俊 先生

所属: 奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科

演題: 植物エピゲノムによる形態形成と環境応答の研究

#### 概要:

植物は環境情報に従って、クロマチン構造変化やヒストン修飾などのエピジェネティックな制御により遺伝子発現をリプログラミングし、柔軟に形態や耐性などを変えて生存している。これが、植物の植物らしい生き方である。私は高等植物であるシロイヌナズナのエピゲノムに特に注目して、分子生物学、生化学、植物生理学を基盤とし、インフォマティクス、数理モデルも組み合わせ、形態形成と環境応答の制御機構を分子レベルで解明してきた。このセミナーでは、植物のクロマチン構造変化によって制御される花の形態形成とヒストン修飾によって制御される環境応答の仕組みを紹介する。

花の形態形成では、花芽の形成が起こった後に、頑健に花器官の運命決定と分化が進む。花芽の形成を開始するために重要な役割を果たすのが、植物特有の転写因子 LFY である。花芽を誘導するシグナル分子であるフロリゲン活性化複合体や局所的に蓄積して器官形成を促進するオーキシン応答性転写因子複合体によって、LFY 遺伝子のクロマチン構造が時空間特異的に開く [1, 2]。LFY は SWI/SNF 型のクロマチンリモデリング因子 SYD/BRM と複合体を形成して、凝集したクロマチンに直接結合するパイオニアファクターとして機能し、花芽形成や花器官の分化に必要な遺伝子領域のクロマチンを開く [3]。この構造変化により、ジベレリンのシグナル伝達を制御する転写因子

複合体などが動員されて、花芽形成が開始される[4]。花器官の分化は、LFYの標的遺伝子がコードする転写因子のAGが制御する[5]。AGは抑制的ヒストンを導入するポリコム複合体を排除し、ISWI型のクロマチンリモデリング因子CHR11やCHR17と複合体を形成してクロマチンを開くことで、花器官の分化に必要な遺伝子を活性化する[6-8]。また、花器官の分化のみならず、その老化に至るまでクロマチンの構造変化が関与するというデータを得ている。このように、転写因子の機能によってクロマチンの構造が順に変わることによって、花の形態形成が進むメカニズムを明らかにした。

植物は環境刺激に応答して、遺伝子発現が柔軟に変化する。このときに重要な役割を果たすのが、ヒストンテールにある可逆的な化学修飾である。遺伝子発現を抑制するH3K27me3を除去する酵素であるJMJは、高温や乾燥に応答してH3K27me3を除去して、耐性を付与する遺伝子の活性化を行う[9,10]。また、高温に応答するHSF転写因子のバリエーションを介して、遺伝子発現を活性化するH3K4me3が導入されて、耐性が付与される新たな経路を調べている。以上のように、ヒストン修飾のダイナミックな変化によって植物が環境に適応する仕組みを明らかにした。

#### 参考文献

[1] Zhu et al., Nature Communications (2020), [2] Yamaguchi et al., Developmental Cell (2013), [3] Winter et al., Developmental Cell (2011), [4] Yamaguchi et al., Science (2014), [5] Pelayo et al., Curr. Opin. Plant Sci. (2021), [6] Pelayo et al., Plant Cell (2023), [7] Yamaguchi et al., Nature Communications (2018), [8] Yamaguchi et al., Nature Communications (2017), [9] Yamaguchi et al., Nature Communications (2021), [10] Wu et al., Plant Cell & Environ (2019)

世話人: 昆 隆英 生物科学専攻長

---

### 第503回生物科学セミナー

日時: 2023年7月11日(火) 16:00~

場所: 理学部D501(大講義室)

演者: 吉村 成弘 先生

所属: 京都大学大学院生命科学研究科

演題: 電荷ブロック駆動型液-液相分離の原理とリン酸化による制御機構の解明

概要:

リン酸化をはじめとするタンパク質翻訳後修飾は、シグナル伝達や細胞周期の進行制御、さらには核小体のような細胞内非膜オルガネラの集合・分散等の可逆的制御に

重要な役割を果たしている。タンパク質内の特定の残基側鎖に付加されたリン酸基は、立体構造特異的なタンパク質間（もしくは酵素－基質間）相互作用を変化させることで、その機能を制御すると考えられてきた。しかしリン酸化は、タンパク質の立体構造領域よりも、非構造領域(Intrinsically-disordered region, IDR)によく生じることが示されているにもかかわらず、その大部分の機能や分子メカニズムは不明のままであった。本研究室では、分裂期移行に伴う大規模なタンパク質リン酸化に着目し、細胞内非膜器官の形態変化における IDR リン酸化の役割を解明する研究をおこなってきた。

タンデムマスタグを用いた質量分析により、間期細胞の核小体形成に重要な nucleophosmin (NPM1) では 13 箇所以上のリン酸化が、分裂期移行に伴い染色体辺縁部を形成する Ki-67 では 100 箇所以上がリン酸化を受けることを明らかにした[1]。さらに、これらのリン酸化により、Ki-67 では正電荷と負電荷がポリマー内で分極した「電荷ブロック」ポリマーの性質がより強く、一方 NPM1 では弱くなることを見出した。そこで、IDR における電荷ブロックの増強・減弱と液-液相分離との関係性を調べたところ、リコンビナント Ki-67 断片を CDK1 でリン酸化させた場合、およびリン酸化模倣変異体では、液-液相分離の強い亢進が見られたのに対して、NPM1 では逆に抑制された[2]。さらに、リン酸化されない残基をグルタミン酸に置換し、電荷ブロックを模倣した変異体でも同様の効果が見られた。Ki-67 ノックアウト細胞に、Ki-67 リン酸化模倣変異もしくは電荷ブロック模倣変異体を発現させると、分裂期における染色体の凝縮が回復され、正常な染色体辺縁部の形成が見られた。これらの結果は、リン酸化による電荷ブロックの増強・減弱と液-液相分離との間に密接な関係があることを示し、細胞内非膜オルガネラの形成・崩壊がリン酸化等の翻訳後修飾により制御されるメカニズムを提示するものである。このような「電荷ブロック駆動型」液-液相分離、およびリン酸化による制御は、他の多くのタンパク質にもみられ、リン酸化の一般的な制御機構の 1 つであると考えられる。

本セミナーでは、「電荷ブロック駆動型」液-液相分離が制御する細胞内現象を紹介するとともに、細胞周期とリン酸化との新たな関係性に関して議論したい。

#### 参考文献

- [1] Yamazaki et al., B.B.A. Proteins Proteom. (2020), [2] Yamazaki et al., Nat. Cell Biol. (2022)

世話人: 昆 隆英 生物科学専攻長

---

## 第 502 回生物科学セミナー

日時: 2023 年 7 月 5 日 (水) 13:30~

場所: 理学部 D501 (大講義室)

演者: 近藤 侑貴 先生

所属: 神戸大学大学院理学研究科生物学専攻

演題: 細胞の運命操作を通して植物の生きざまを理解する

概要:

動物とは異なり動くことができない植物は、絶えず変動する外的環境に適応していく必要がある。中でも植物体内の物質輸送を担う「維管束」は栄養の分配だけでなく、情報分子の輸送を担うことで全身性の環境応答に大きな貢献を果たしている。このような植物の生きざまを理解するため、多様な維管束細胞の機能及びそれらを生み出す維管束幹細胞に着目をして研究を進めている。これまでに維管束幹細胞の維持に働くペプチドホルモン TDIF の作用機構の研究を進め、細胞膜上の受容体から核に至るシグナル伝達経路を明らかにした[1]。実際にこれらのシグナリングを阻害剤で操作することで、シロイヌナズナの子葉において異所的な木部道管細胞を誘導できることを見出した[2]。更にこれまで困難とされていた篩部要素誘導も可能となり、この分化誘導系を VISUAL と名付けた[3]。VISUAL は、短期間で効率良く維管束系譜の細胞を誘導でき、現在では国内外の様々な研究者らに活用されている。我々は、VISUAL を用いた遺伝学解析をおこない、BES1 転写因子ファミリー間の競合が維管束幹細胞のロバストな制御を実現すること[4, 8]、また組織内の位置情報が維管束幹細胞分化運命決定に働くことなどを見出してきた[5, 6]。

VISUAL に加え、幹細胞運命を解析するための新規技術の開発もあわせて進めてきた。これまで幹細胞運命を時空間的に定量解析することは困難であったが、発光レポーターとルミノメーターを用いて、幹細胞運命を経時的に自動計測できる系を立ち上げた[9]。更に植物向けの発光顕微鏡システムを開発し、VISUAL 誘導と組みあわせることで幹細胞運命の 1 細胞定量イメージングや運命トラッキングが可能となった[10]。また環境応答の中核として機能する維管束の篩部伴細胞はほとんど研究されてこなかったが、さきほどの運命自動計測系を用いたスクリーニングにより、新たに篩部伴細胞分化誘導系 VISUAL-CC の開発に成功した[7]。このように、新規技術により細胞運命の可視化だけでなく人為的操作も可能となりつつある。

ここ数年で様々な環境要因が維管束の発生に影響することも分かってきた。維管束は非還元糖であるスクロースを輸送するが、VISUAL を用いた生理学的解析からスクロースが BES1 転写因子を介して維管束幹細胞の維持に働くことを見出した[11]。また順

遺伝学解析から概日時計遺伝子や老化ホルモンが維管束幹細胞分化制御に働くことも明らかとなっている。これらの結果を踏まえ、細胞運命操作のアプローチによる環境に応じた柔軟な発生制御機構について議論したい。また現在、裸子植物イチョウにおいて VISUAL の確立を進めており、幹細胞制御システムの進化的側面や木材の形質デザインなどの SDGs に向けた応用的側面の取り組みもあわせて紹介する。

#### 参考文献

[1] Kondo et al., Nat. Commun (2014), [2] Kondo et al., Mol. Plant (2015), [3] Kondo et al., Plant Cell (2016), [4] Saito et al., Plant Cell Physiol. (2018), [5] Yamazaki et al., Plant J. (2018), [6] Nurani et al., Plant Cell Physiol. (2020), [7] Tamaki et al., Comms. Biol (2020), [8] Furuya, et al., Plant Cell (2021), [9] Kondo, Plant Biotech. (2022), [10] Shimadzu et al., Quant. Plant Biol (2022), [11] Narutaki et al., Plant Cell Physiol. (2023)

世話人: 昆 隆英 生物科学専攻長

---

#### 第 501 回生物科学セミナー

日時: 2023 年 4 月 13 日 (木) 15:10~

場所: 4 階セミナー室 (A427)

演者: Krassimir Joseph Yankulov 先生 (Professor)

所属: Department of Molecular and Cellular Biology, University of Guelph, Guelph, Canada

演題: The art of silence: Replication forks, histone chaperones and gene silencing in *S. cerevisiae*

概要:

DNA replication in eukaryotes is accompanied by the disassembly and reassembly of nucleosomes and the transmission of the existing epigenetic marks to the newly assembled chromatids. Several highly conserved histone chaperones are central to these processes. The establishment and maintenance of the epigenetic landscape of the cells is essential during the development and differentiation in metazoan while loss of epigenetic information has been associated with various human disorders including cancer.

Replication forks pause at numerous positions throughout the genome, but it is not known if and how the stalling of the forks affects the reassembly and

the maintenance of chromatin. In my lab we study these processes using *S. cerevisiae* as a model organism. We apply drug-free gene silencing assays to analyze the genetic interactions between fork-associated histone chaperones (CAF1, ASF1, FACT) and genes that regulate the stability of the paused replisome (TOF1) and the resumption of elongation (RRM3). We also study the regulation of CAF1 by protein kinases involved in the regulation of DNA replication and the cell cycle (DDK and CDK). In this presentation I will discuss our recent results on the genetic interactions between these factors and provide insights on how DNA replication and the reassembly of nucleosomes is coordinated. I will present a model suggesting that the pausing of the replication leads to epigenetic instability.

世話人：小布施力史 先生