

●大阪大学URL

<http://www.osaka-u.ac.jp/>

●豊中キャンパス

大阪大学理学研究科

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1

06(6850)-6111(代表)

<http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/index.html>

●吹田キャンパス

蛋白質研究所

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2

06(6877)-5111(代表)

http://www.protein.osaka-u.ac.jp/index_jap.html

微生物病研究所

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1

06(6877)-5111(代表)

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/>

生命機能研究科

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-3

06(6877)-5111(代表)

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jp/index.html>

●連携大学院

国立研究開発法人

情報通信研究機構

〒651-2492 兵庫県神戸市西区岩岡町岩岡588-2

078(969)-2100(代表)

http://www2.nict.go.jp/advanced_ict/bio/w131103/CellMagic/

JT 生命誌研究館

〒569-1125 大阪府高槻市紫町1-1

072(681)-9750(代表)

<http://www.brh.co.jp/>

理化学研究所 CDB

〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3

078(306)-0111(代表)

<http://www.odb.riken.jp/jp/index.html>



OSAKA UNIVERSITY

Department of Biological Sciences, Graduate School of Science,

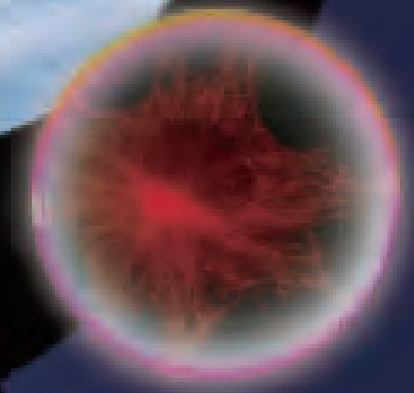
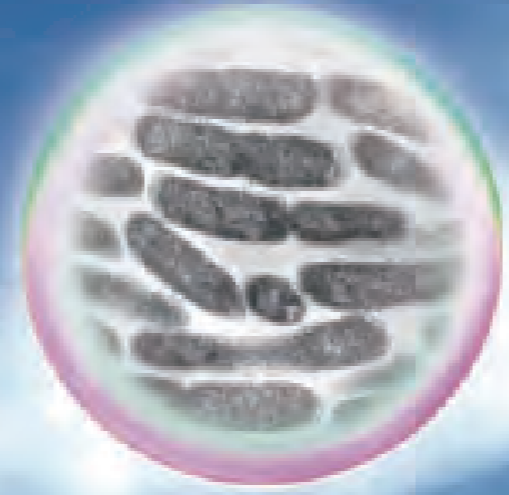
平成27年度 大阪大学大学院理学研究科
生物科学専攻研究室案内

OSAKA UNIVERSITY

あなたにとって「大学院」とは どんな場所でしょうか？

その場所で何を学び、何を得たいですか？

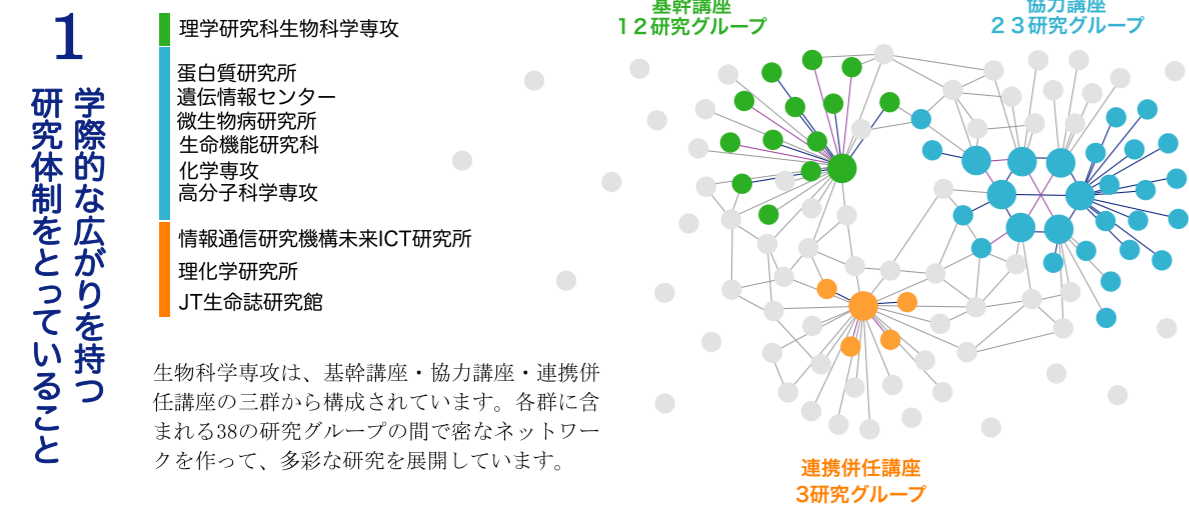
わたしたちはあなたの情熱、意欲に応えられるような大学院でありたい
と思っています。これからみなさんが踏み込もうとしている新しい世界を
「大学院」。その空気を少しでも知ってもらいたくて、この案内を作りました。
これを見たみなさんがこの大学院のことをもっと知りたくって足を運んで
くださることを願っています。



新しい生物科学の世界へ！

近年の生物科学研究は多くの人の予想を超える早さで進歩しています。さまざまな技術革新、バイオインフォマティクスやシステム生物学等の新しい方法論の台頭、新しいデータに基づくこれまでの進化系統樹の書き替えなどで表されるように、ますますおもしろい分野になりつつあります。生物科学専攻は最先端を追求し、新しい発見に胸をときめかされるチャンスにあふれています。

大阪大学 理学研究科 生物科学専攻では、三つの柱を立てて 生物・生命の理解に挑戦しています。



全ゲノム情報
解読完了！

個 体
細 胞

超分子・オルガネラ

機能タンパク分子

生命システムを構成する要素の構造と機能を階層ごとに解明しようという試みです。生物科学専攻・蛋白質研究所はこの分野でのパイオニアです。

2 機能分子の研究に基礎をおいて原子レベルから個体や生態レベルまでの広い分野の研究を行っていること

3 国際的に通用する 研究・教育者を育てること



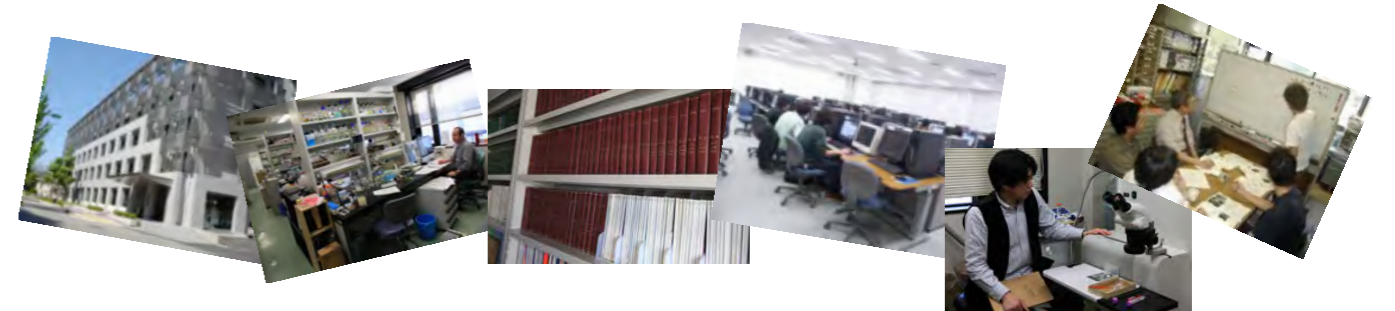
新しい時代の生物科学研究を目指しましょう！

こうした取り組みは、ポストゲノム時代に突入した生命科学の大きな流れの中で注目を集めています。変革の時代にあって、研究力と国際的な視野を備えた研究者の育成を目指しています。生物科学専攻には39の研究グループがあり、100人を超す教員と190人の学生が研究を楽しんでいます。生物科学専攻での多くの主要な研究では、学生が中心的な役割を果たして来ました。皆さんが努力すれば、それが必ず報われ、重要な発見につながると思います。私たち教員は、皆様の研究の発展をサポートするため、全力を尽くしますので、研究を行う場として是非お考え下さい。

研究に専念できる環境で、知的生活を楽しむ！

大学院では将来の土台作りが大切です。毎週開かれるセミナーでは、科学論文を読んだり研究の内容を議論したりします。各研究室に配属された学生は、専任の指導教員のもとで実験に打ち込みます。豊富な教授陣が行う授業などで専門外の知識を広げるチャンスも多くあります。日々の研究生生活で湧いてきた疑問やアイデアをどんどん教員達にぶつけて下さい！

- あらゆる先端実験機器が揃っていて、高度な研究設備を構築しています。
- 専門書や既刊の科学ジャーナルを多数所蔵している複数の図書館があり、ほぼすべてのオンラインジャーナルを自由に利用できます。
- ネットでアクセスが自由に出来、学生1人1人に専用のメールアドレスが支給されます。



充実した教育プログラム

阪大独自の教育カリキュラム

専門分野の知識はセミナーで懇切丁寧な指導を受けて大いに吸収して下さい。生物科学専攻の研究グループ全てが大学院の授業での教鞭をとります。専門分野以外の幅広い知識も大学院カリキュラムで学べます。

国際教育プログラム

学生海外派遣制度を使って海外での研究派遣や学会発表にもチャレンジすることができます。

サイエンスコア科目

従来の「教える」教育から「自ら学習する能動的な」教育システムへのパラダイムシフトを目指しています。「学習コミュニティ」というユニークな発想のもと、大阪大学の始まりとなった適塾を21世紀に蘇らせる試みです。異なる分野の院生5~6人からなるユニットを基本形とする学習コミュニティを形成し、専攻・分野・学年の壁を越えて、大学院生同士が切磋琢磨して自己鍛錬することにより学習能力を磨くことを目的としています。

充実した研究生生活サポート

- 奨学金制度日本学生支援機構 : 日本学術振興会などの奨学金制度が利用出来ます。
- TA (Teaching Assistant) 制度 : 希望者には授業、実習のアシスタントで前期課程から給料が支給されます。
- RA (Research Assistant) 制度 : 博士課程後期学生全員を対象に経済支援します(審査制)。

卒業後の進路 プロの研究者になる！どこでも通用する！

修士号取得のプログラム修了者

企業の研究所などに就職するチャンスがあります。卒業生の中には、企業の研究所に就職して活躍している人が多数います。また、博士後期課程に進学して、修士号取得を目指すという選択肢もあります。

博士号取得のプログラム修了者

大学などの専門機関で研究職に就くチャンスがあります。企業の研究所に就職する人がふえています。よりクリエイティブな環境で研究の仕事をしたい人は、是非後期課程に進学して博士号取得を目指しましょう。

卒業後どこへ行っても、新しい世界で活躍し、良い仕事ができる人材を育成するため、充実した研究教育プログラムを整えています。

熱い探求心を持って、知的生活を思う存分満喫しましょう！

入試関連情報

— Entrance examination related information —

柔軟で多彩な研究教育活動を展開するために、広く人材を求めています。

難関大学院入試を改善し、
生物系に限らず、どのような専攻の出身者も受験可能なように
2つのコースを用意しております。

生物系の方

生物科学コース

●生物科学コースの入試科目

基礎問題1問を含む生物から3問を選択 + 英語

数物系・
化学系の方

生命理学コース

●生命理学コースの入試科目

生物から少なくとも基礎問題1問
および化学あるいは数学・物理学から少なくとも
1問、計3問を選択 + 英語



生物系出身



化学系出身



物理系出身

詳細及び最新情報は、下記 web にて必ずご確認ください

<http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/>

多くの研究室があり、分野也多岐にわたるため、
やりたいことが必ず見つかります。
新しい場所で、あなたの可能性を試してみませんか？

●入試ガイダンス

平成27年4月13日(月)、6月8日(月) 午前10:00より
大阪大学豊中キャンパス 基礎工学研究科 国際棟(Σホール)

●第1回 オープンラボ

豊中・吹田地区の各研究室/連携研究室(一部)
平成27年4月13日(月)入試ガイダンス終了後開催
豊中地区 11:30~12:30(1回目)
14:00~15:00(2回目)
15:00~ 希望者がいれば3回目を開催
吹田地区 14:00~15:00(1回目)
15:00~16:00(2回目)
16:00~ 希望者がいれば3回目を開催

●第2回 オープンラボ

豊中・吹田地区の各研究室/連携研究室(一部)
平成27年6月8日(月)入試ガイダンス終了後開催
豊中地区 11:30~12:30(1回目)
14:00~15:00(2回目)
15:00~ 希望者がいれば3回目を開催
吹田地区 14:00~15:00(1回目)
15:00~16:00(2回目)
16:00~ 希望者がいれば3回目を開催

●入学試験(予定)

特別入試(自己推薦入試・奨励入試)
平成27年7月4日(土)
一般入試
平成27年8月1日(土)筆記試験(午前は英語、午後は専門科目)
平成27年8月2日(日)口頭試問(午後)

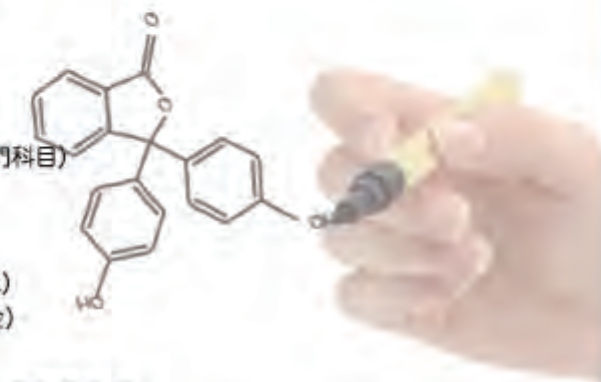
●合格発表(予定)

特別入試(自己推薦入試・奨励入試) 平成27年7月8日(水)
一般入試 平成27年8月7日(金)

●2次募集試験(予定)

平成28年1月30日(土)

*新しい入試関連情報を随時HPに掲載しています→



●入試に関する全般的な問い合わせ先

平成27年度 生物科学専攻 教務主任 米崎 哲朗 (よねさき てつろう) 大阪大学大学院 理学研究科
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1 Tel:06-6850-5813 Fax:06-6850-6769
e-mail: edugrad@bio.sci.osaka-u.ac.jp

平成27年度 生物科学専攻長 松野 健治 (まつの けんじ) 大阪大学大学院 理学研究科
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1 Tel:06-6850-5804 Fax:06-6850-5805
e-mail: office@bio.sci.osaka-u.ac.jp 又は kmatsuno@bio.sci.osaka-u.ac.jp

●募集要項・出願用紙の請求先

※必ず生物科学専攻と指定し、送付先を明記した返信用の角2封筒(所定の切手貼付)を
同封の上、下記にお申し込み下さい。

大阪大学理学部大学院係
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1 Tel:06-6850-5289

LABORATORIES

生 物 科 学 専 攻 の 研 究 室

- 豊中キャンパス
- 吹田キャンパス
- 連携大学院

植物科学	植物生長生理学研究室	●	柿本 辰男	教授	…… 1
	植物細胞生物学研究室	●	高木 慎吾	教授	…… 2
	生体反応統御研究室	●	長谷 俊治	教授	…… 3
動物発生進化学	細胞生物学研究室	●	松野 健治	教授	…… 4
	発生生物学研究室	●	西田 宏記	教授	…… 5
	生命誌学研究室	●	橋本 主税 蘇 智慧	教授 教授	…… 6
	分子生物学・教育研究室	●	米崎 哲朗	教授	…… 7
神経生物学	理論生物学研究室	●	藤本 仰一 Thorsten Henrich	准教授 准教授	…… 8
	分子発生学研究室	●	古川 貴久	教授	…… 9
	神経可塑性生理学研究室	●	小倉 明彦	教授	……10
	神経発生制御研究室	●	吉川 和明	教授	……11
分子細胞生物学	神経回路機能学研究室	●	木村 幸太郎	准教授	……12
	分子遺伝学研究室	●	升方 久夫	教授	……13
	ゲノムー染色体機能学研究室	●	篠原 彰	教授	……14
	エピジェネティクス研究室	●	田嶋 正二	教授	……15
	核機能学研究室	●	滝澤 温彦	教授	……16
	細胞機能構造学研究室	●	平岡 泰 原口 徳子	教授 教授	……17
	細胞外マトリックス研究室	●	関口 清俊	教授	……18
情報伝達学	発癌制御研究室	●	岡田 雅人	教授	……19
	1分子生物学研究室	●	上田 昌宏	教授	……20
	分子創製学研究室	●	高木 淳一	教授	……21
	細胞核ネットワーク研究室	●	加納 純子	准教授	……22
蛋白質機能学	蛋白質結晶学研究室	●	栗栖 源嗣	教授	……23
	分子細胞運動学研究室	●	昆 隆英	教授	……24
	蛋白質構造形成研究室	●	後藤 祐児	教授	……25
	膜蛋白質化学研究室	●	三間 穰治	准教授	……26
蛋白質構造情報学	機能構造計測学研究室	●	藤原 敏道	教授	……27
	超分子構造解析学研究室	●	中川 敦史	教授	……28
	遺伝子情報学研究室	●	安永 照雄	教授	……29
	蛋白質情報科学研究室	●	中村 春木	教授	……30
化学生物学	生物分子情報研究室(理化研 多細胞システム形成研究センター)	●	北島 智也 猪股 秀彦	准教授 准教授	……31
	機能・発現プロテオミクス研究室	●	高尾 敏文	教授	……32
	蛋白質有機化学研究室	●	北條 裕信	教授	……33
学際	学際グループ研究室	●	荒田 敏昭 大岡 宏造 古屋 秀隆	准教授 准教授 准教授	……34
			伊藤 一男	講師	
			梶原 康宏	教授	……35
生命理学	有機生物化学研究室	●	梶原 康宏	教授	……35
	高分子構造科学研究室	●	今田 勝巳	教授	……36
	高分子集合体科学研究室	●	佐藤 尚弘	教授	……37
	高分子機能化学研究室	●	山口 浩靖	教授	……38

Department of Biological Sciences,
Graduate School of Science,
Osaka University

1.

植物生長生理学研究室 理学研究科



教授 柿本 辰男 (Tatsuo KAKIMOTO) kakimoto@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 高田 忍 (Shinobu TAKADA) shinobu_takada@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 田中 博和 (Hirokazu TANAKA) hirokazu.tanaka@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/cell_physiol/sitepg/

私たちは、植物が、どのようにして形を作り上げていくのかということに興味をもって研究を進めています。多細胞生物が成長とともに形を作り上げるためには、細胞間のコミュニケーションが必要です。その重要な担い手である植物ホルモンがどのように働いているのかを調べ、さらには、新しい細胞間シグナル伝達物質を探し、これらを介した形態形成の仕組みを明らかにしようとしています。また、植物の各器官は、いったん作られるとその分化状態は安定に維持されるという側面がある一方、細胞タイプの変換により、新しい器官を作り上げることもあります。その仕組みにも迫りたいと考えています。

表皮細胞の数とパタンの調節のしくみ

私たちは、植物ホルモンであるオーキシンやサイトカイニン応答の仕組みを追求し、また、新規のシグナル分子を探索しています。たとえば、表皮細胞の密度を決める分子や不等分裂の制御因子を見出しました(図1)。また、植物は環境に対応するために細胞数を調節しますが、表皮細胞に関して、その仕組みが明らかになりつつあります。

植物幹細胞のしくみ

植物の地上部の基本的な部分は、茎頂分裂組織に由来します。茎頂分裂組織にはニッチ細胞や幹細胞が存在し、ここで地上部の器官原基が生み出されます。茎頂分裂組織の形成において鍵となる遺伝子を見だし、これらがどのような役割を持ち、それらの遺伝子が関わる遺伝子作用のネットワークがどのようになっているのかを調べています。

細胞タイプを決める転写因子の探索

生物が成長するに従って様々な細胞種ができますが、それぞれの細胞種のアイドेंटティティーを決定するマスターレギュレーターを探索を行っています。

環境ストレスに応答した成長制御のしくみ

植物はストレスにさらされると成長が悪くなりますが、適応反応として植物自らが成長を抑制しているのです。ストレスに応答して、植物は発生の鍵転写因子を分解している事などがわかってきました。

植物の初期胚で細胞の運命を決める位置情報の解明

アブラナ科の植物であるシロイヌナズナの胚では、規則的な細胞分裂によってさまざまな細胞運命を持つ細胞が決まった場所に作られていきます。当研究室では、高田助教が中心となり、シロイヌナズナ胚の原表皮や茎頂分裂組織特異的に発現するマーカー遺伝子を用いて、細胞運命(遺伝子発現)を決める転写因子や未知のシグナル分子の同定を目指しています。

蛋白質の非対称局在の分子機構

植物細胞を微細なレベルで観てみると、細胞には種々の分子が非対称に配置されています。オーキシンの極性輸送に関わるPIN蛋白質は細胞の上側の面や下側の面の細胞膜に局在し、クチクラの形成に関わるPEL1蛋白質は表皮細胞の外側面に局在します。これらの蛋白質の局在制御機構を明らかにすることを旨として、細胞内輸送に関わる分子の探索や機能解析を進めています。

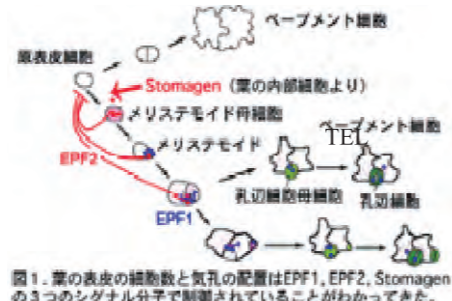


図1. 葉の表皮の細胞数と気孔の配置はEPF1, EPF2, Stomagenの3つのシグナル分子で制御されていることがわかってきた。

研究室は、新しいことを発見するための所です。自分で調べて、考え、人と相談し、いろいろな工夫をして研究を楽しむことが大事です。紹介した研究内容以外にも、様々な重要な生理現象を分子レベルで解明することを目指して研究を進めています。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL : 06-6850-5421
FAX : 06-6850-5421



研究室のHPはこちら

2.

植物細胞生物学研究室 理学研究科



教授 高木 慎吾 (Shingo TAKAGI) shingot@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 特任助教 MS ISLAM islam@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/takagi/index.html

動物のように自在に動き回ることでできない植物は、外部環境要因の変動を鋭敏に感じ取り、巧みに応答することによって自らの生活環を制御し、自然界を生き抜いています。そのような植物のふるまいを目の前にした時、それらのことがどのような仕組みで実現されているのか(= How疑問)、それらのことにどのような意義があるのか(= Why疑問)という、見方の異なる2種類の疑問が浮かびます。どちらの疑問も研究を駆動する強いモチベーションとなります。私たちは、植物が示すさまざまなふるまいに興味を持ち、それらの仕組みや意義についての理解を深めるため、各自が抱いた疑問を大切にしながら研究しています。

細胞レベルでの環境応答

刺激の受容から応答にいたるまでのプロセスについて、特に細胞レベルでの出来事を中心に解析しています。刺激としては光、CO₂、力学的ストレスなど、植物の生活に大きな影響を与える要因に注目しています。葉緑体、ミトコンドリア、細胞核の細胞内での位置決定と運動様式、細胞骨格のダイナミックなふるまい、細胞質の運動性などの興味深い現象について、それらの仕組みと意義とを常に意識しながら研究しています。

一例として、環境条件の変化にしたがって葉緑体が細胞内での存在場所を変える現象はよく知られていますが(図1参照)、私たちは、ミトコンドリアや核も光に応答して存在場所を変えることを見出しました。これらオルガネラの応答にかかわる刺激受容機構、細胞骨格、シグナル因子などについて調べています。また、これらの応答が、細胞、個葉、植物体にとつ

てどのような意義を持っているのかについて、光合成反応の効率化やDNA損傷の回避に注目して解析しています。

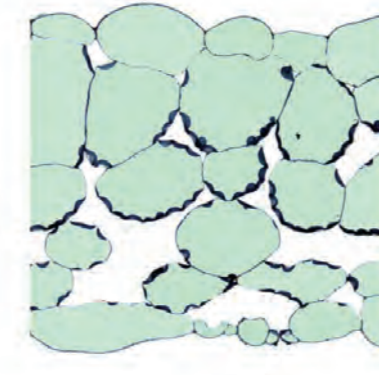


図1. 葉の横断面図を見ると、葉緑体(濃い青)は、細胞同士が隣り合う場所ではなく、細胞間隙(白い部分)に接する場所に分布していることがわかります。CO₂の役割に注目してこの現象を解析しています。

どちらかという利学(世の中の役に立つことを目指す)よりは理学(未解明の問題を解明することを目指す)に、実学よりは虚学に惹かれる人向き。植物まるごとや植物の細胞を眺めてみたい人、大歓迎。

植物細胞核の形態制御

植物細胞の核は、器官や細胞の種類ごとに形や大きさが異なります。核の形態を制御する仕組みや、そもそもその意義については、ほとんど知見がありません。私たちは、核の内部に局在して、核の形の維持に関与する因子を同定し(図2参照)、その因子が核内の染色体の配置にも関与することを見出しました。この因子は陸上植物に保存されていて、動物で知られるラミンとよく似た役割を果たしているのではないかと想像しています。基部陸上植物である苔類ゼニゴケも用いて、この仮説の検証に取り組んでいます。

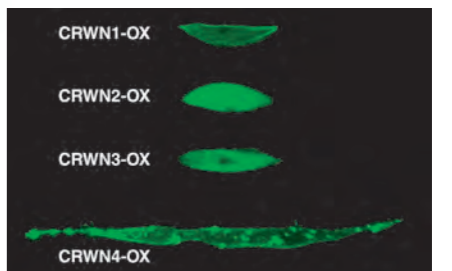


図2. シロイヌナズナで同定した4つのCRWN蛋白質は、核の形態維持に関与しており、過剰発現させると核の内部に局在します。この蛋白質群の役割を解析しています。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL: 06-6850-5818
TEL&FAX 06-6850-6765



研究室のHPはこちら

3.

生体反応統御研究室 蛋白質研究所



教授 長谷 俊治 (Toshiharu HASE) enzyme@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 中井 正人 (Masato NAKAI) nakai@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 有賀(木股) 洋子 (Yoko KIMATA-ARIGA) a-yoko@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/enzymology>

植物細胞の葉緑体は光合成反応の場であり、様々な酵素・蛋白質が機能しています。私たちは、高等植物やラン藻を用いて光合成機能や葉緑体合成の基礎的・応用的研究を展開しています。それに基づき光合成機能や葉緑体合成に関わる分子装置を人工的に改変した細胞や植物個体の作出も試みています。

葉緑体のレドックス制御と光合成代謝過程 (長谷、有賀)

光合成生物における炭素、窒素、硫黄の無機物同化反応は、光エネルギー転換系で生じる還元力(電子)や ATP を用いる代謝系です。これらは相互に密接に関わりながら、細胞の生理状態や外部環境に応答しつつ植物個体全体としてたくみに調節されています。電子キャリアー蛋白質であるフェレドキシンは、光化学系からの電子を様々な酸化還元酵素に供給しており、この電子分配が葉緑体のレドックス反応過程を制御する主要因であり、電子キャリアーと酵素との蛋白質間相互作用が光合成代謝過程を規定する分子基盤となっています。これを生化学・構造生物学と植物生理学の両面から研究し、植物の生きざまの基本原則を明らかにすることを目指しています。

植物の葉緑体やチラコイド、および光化学系超分子複合体はどのように形成されるのか? (中井)

葉緑体に代表されるプラスチド(色素体)の多様な機能を支えるのはプラスチドへと運ばれる3000種類もの多種多様な蛋白質であり、各蛋白質が適切な時に適切な器官・組織において発現し、機能すべき細胞内の区画に正しく輸送される必

要があります。また、これらの蛋白質の中には、他のサブユニットと会合し超分子複合体へとアセンブリーするものや、鉄硫黄クラスターなどの補因子を活性中心として組み込まれるものもあります。私たちのグループでは、シロイヌナズナやトウモロコシのプラスチド形成過程について、特に蛋白質輸送や光化学系超分子複合体へのアセンブリーに関わる因子の生化学的解析と、その植物体内での働きについての分子細胞生物学的解析を進めてきました。

最近、私たちは葉緑体の内包膜に1メガダルトンにもおよぶ新奇な蛋白質輸送装置を世界に先駆けて見だし、その全構成因子を同定する事に成功しました(図2)。この研究成果は、2013年2月1日号の Science 誌に掲載されています。現在、この蛋白質輸送装置を中心に、葉緑体形成の詳細な分子メカニズムの解明に向けて、研究所内外の研究者と共同で多面的な研究を進めています。

マラリア原虫のエネルギー・ジェネレータの分子構築 (有賀、長谷)

マラリア原虫には、独自の核外 DNA を持ったアピコプラストと呼ばれる植物のプラスチドと類似したオルガネラがあり、宿主である動物細胞とは異なる原虫特有のエネルギー産生や物質同化を行うと思われる。マラリアのゲノムに、植物プラスチドのエネルギー・ジェネレータとして働くフェレドキシンとそれを電子供与体とする酵素群の遺伝子が存在することから、私たちはこの分子実体を明らかにすべく、プロテオミクス研究を行っています。Fdとその還元酵素の X線結晶構造や NMR解析を終えており、植物の非光合成プラスチド分子装置と類似したもの

であることが分かっています。

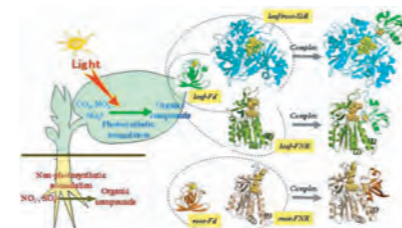


図1. 葉緑体のFdのレドックスネットワーク

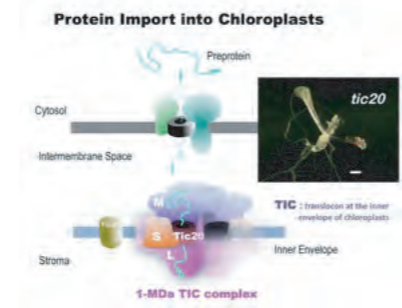


図2. 葉緑体内包膜に見出した新奇な1メガダルトンの蛋白質輸送装置。そこには、葉緑体の進化を考える上で驚くべき秘密が隠されていました。この輸送装置は植物にとって必須であり、コンポーネントを欠損したシロイヌナズナ (tic20) は、アルビノ致死となります。

この研究室は平成27年度限りです。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL : 06-6879-8611
FAX : 06-6879-8613



研究室のHPはこちら

4.

細胞生物学研究室 理学研究科



教授 松野 健治 (Kenji MATSUNO) kmatsuno@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 山川 智子 (Tomoko YAMAKAWA) tyamakawa@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 笹村 剛司 (Takeshi SASAMURA) sasamura@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/matsuno/index.html

複雑な多細胞生物のからだも、元をたどれば個々の細胞の集まりです。したがって、生物が「生きる」ことは、細胞の発揮する多彩な機能に依存しています。例えば、細胞は、細胞同士の間で情報のやり取りをすることで、自らの運命を決めていきます。しかし、細胞がモンスゴイ機能を発揮する機能については、まだわかっていないことだらけです。

我々の研究室は、動物の組織・器官が、遺伝的にプログラムされた形態につくりあげられていく際に、細胞がどのような機能を発揮しているのかに興味を持っています。遺伝学的解析手段が駆使でき、全ゲノムのDNA塩基配列が決定されているショウジョウバエを用いて、この問題にチャレンジしています。

からだの構造が左右非対称になる仕組みは?

外見が左右対称な動物においても、内臓器官は左右非対称な場合が多くみられます。ヒトの内臓の左右非対称性がそのよい例です。このような左右非対称性の形成機構は、進化的に多様であり、ほとんどの動物では未知のままです。

無脊椎動物に属するショウジョウバエは、発生の研究を行うのに適した実験動物です。我々のこれまでの研究において、ショウジョウバエの消化管の左右非対称性が逆転する突然変異体を分離し、体の左右差をつくる新しい機構の一部を明らかにしてきました。消化管が左右非対称になる過程で、細胞の形が左右に歪むことがわかっています。このような左右の歪みは、ミオシンタンパク質(モータータンパク質)やアクチン細胞骨格の制御に依存する、細胞接着の左右非対称性によって起こると考えられます。

現在、細胞の形の左右の歪みをコンピュータ・シミュレーションすることで、左右の歪みが起こる細胞レベルの仕組みを明らかにしたいと考えています。また、このときに細胞が生み出す「力」の大きさを測定し、細胞の形の左右の歪みを力学的にとらえたいと考えています。

細胞間の接触を介する細胞間情報伝達 - Notch情報伝達 -

多細胞動物の発生や恒常性の維持には、細胞間の情報伝達が必須です。細胞間の情報のやり取りによって、細胞の秩序だった挙動が生まれます。このような細胞間の情報伝達の機構に関しては、近年、大きく理解が進んでいます。しかし、まだまだ多くの謎が未解決のまま残されています。細胞間の情報を受け取るためには、細胞膜の表面にある受容体タンパク質が活躍します。これらは、情報を「受容」する受容体タンパク質です。

Notchは細胞膜を貫通する受容体タンパク質です。隣の細胞からNotchに情報を送る側のタンパク質も、細胞膜貫通型です。そのため、細胞と細胞が直接接触する場合だけ、Notchが細胞内に情報を送るようになります。この仕組みによって、細胞と細胞の接触を介した細胞間情報の伝達が起こります。これは、Notch情報伝達とよばれています。Notch情報伝達は、いろいろな細胞の運命決定や形態形成で機能しています。したがって、Notch情報伝達の異常は、白血病などのガンの発生や、いろいろな遺伝病の原因となります。ショウジョウバエを用いて、Notch情報伝達の仕組みや、その制御方法の研究を行っています。

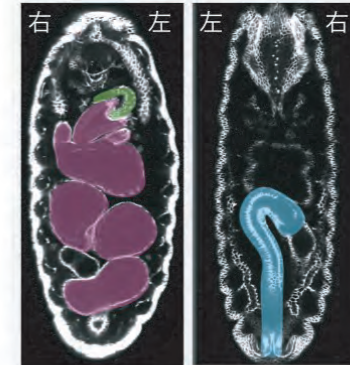


図1. ショウジョウバエの胚の消化管(部分ごとに、緑、紫、青色で示した)は、左右非対称。左パネルは腹側から、右パネルは背側から見た写真。

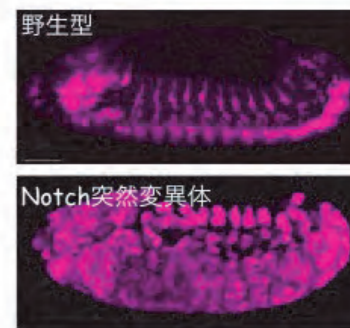


図2. 野生型のショウジョウバエ胚の神経系(紫色)ははしご状神経系。Notch受容体をコードする遺伝子の突然変異体の胚では、細胞間の情報伝達が機能せず、細胞分化が乱れる。その結果、本来は表皮の細胞が、全て神経に変化してしまう。

新たな知識への扉を開くために、
チャレンジしていきましょう。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
 TEL : 06-6850-5804
 FAX : 06-6850-5805



研究室のHPはこちら

5.

Laboratory of Developmental Biology

発生生物学研究室 理学研究科



教授 西田 宏記 (Hiroki NISHIDA) hnishida@bio.sci.osaka-u.ac.jp
准教授 今井 薫 (Kaoru IMAI) imai@bio.sci.osaka-u.ac.jp
助教 小沼 健 (Takeshi ONUMA) takeo@bio.sci.osaka-u.ac.jp
URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/nishida/index.html

我々はすべて100ミクロンの受精卵から発生してきた。いったいどのようなしくみで、そんなことが可能になるのかを考えてみたことがあるだろうか。私たちの研究室では、顕微胚操作・遺伝子工学的手法・顕微鏡イメージング・発生遺伝学を駆使し、いかにして卵からからだができあがるかという問題に取り組んでいます。

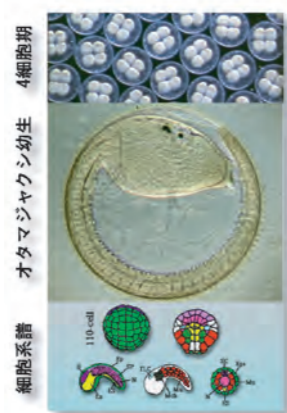
ホヤ初期胚発生の細胞・分子レベルでの解析

発生過程では、ただ細胞の数が増えるだけではなく、多種多様な機能を持った細胞が作り出されてきます。例えば、表皮、筋肉、神経、血液細胞などがそれです。これらの細胞もすべて元をたどれば、受精卵からできてくるわけです。卵が分裂した後、特定の細胞が筋肉に、また別の細胞が神経になっていくのは、どのような仕組みになっているのでしょうか。すなわち細胞の発生運命決定のメカニズムを解明するのが、本研究室のテーマです。

実験材料としては、脊椎動物に進化する少し手前の動物であるホヤを用いています。ホヤの受精卵は 35 時間で右のようなオタマジャクシに発生します。すでにホヤの発生は詳細に記載されており、胚のどこから、オタマジャクシのどこがつくり出されるかを、正確に予測できるのです。

研究の独創的な点は、発生運命の決定機構に関して、ホヤという実験動物を取り上げ、それをまるごと一匹、解明しようとするところにあります。ホヤのオタマジャクシ幼生は単純な構造を持ち、少数の細胞でできています。このことは、胚発生における発生運命の決定機構を組織ごとに、かつ全ての組織タイプについて明らかにできるという可能性を示しています。単純ではある

ものの、脊椎動物の原型をなす動物を用い、そのほとんどの組織について細胞運命決定機構を解明することは、発生学の進歩において有意義な一里塚になると考えられます。

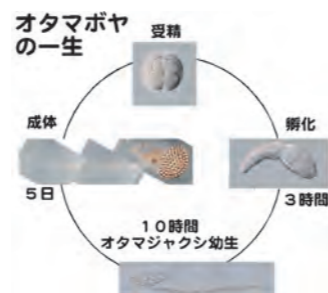


(上) 4細胞期(受精後3時間)。(中) マボヤの孵化直前のオタマジャクシ幼生(受精後35時間)。(下) 細胞系譜。初期胚のどの細胞が、オタマジャクシのどこになっていくかを表している。

オタマボヤの発生遺伝学

オタマボヤの継代飼育が研究室内でできるようになり、オタマボヤを用いた研究への可能性は大きく広がりました。オタマボヤは突然変異体作製と解析に適した実験動物であると考えられます。これはオタマボヤが、継代飼育できること、一生が5日と短いこと、ゲノムがコンパクトで遺伝子間距離が短いこと、遺伝子重複がないことなどの利点を持つためです。この点でワカレオタマボヤは今後有望な実験動物になると私たちは考えています。遺伝子導入系統や突然変異体の作製・解析は、現象から原因遺伝子やメカニズムを突き止めることのできる強力な研究手

法となるので、このような技術をオタマボヤで実現すべく研究を開始しています。



オタマボヤの一生。受精後、5日で成体になり卵を産むようになる。

参考文献(総説)

Nishida, H. Specification of embryonic axis and mosaic development in ascidians. *Developmental Dynamics* (2005) **233**, 1177-1193.
Nishida, H. Development of the appendicularian *Oikopleura dioica*: culture, genome, and cell lineages. *Dev. Growth Differ.* (2008) **50**, S239-S256.
西田宏記, 沢田佳一郎 ホヤ胚発生過程における中胚葉パターンニング 細胞工学 (2002) 21巻1号 pp.98-105
西田宏記 私が名付けた遺伝子 "Macho-1" 実験医学 (2005) 23巻3号pp.420-422

発生は神秘的だ。研究には夢がある。ようこそ学問の世界へ。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL : 06-6850-5472
FAX : 06-6850-5472



研究室のHPはこちら

6.

Laboratory of Biohistory

生命誌学研究室 JT生命誌研究館



(左)教授 蘇 智慧 (Zhi-Hui SU) su.zhihui@brh.co.jp
(右)教授 橋本 主税 (Chikara HASHIMOTO) hashimoto@brh.co.jp
准教授 小田 広樹 (Hiroki ODA) hoda@brh.co.jp
URL: <http://www.brh.co.jp>

ゲノムに書かれた生きものの歴史性・多様性・共通性を読み解くことで、生きものの姿(発生・進化・生態系など)を見る実験研究とその成果の表現の研究とを行なっている。個別の遺伝子、個別の生物種にこだわらず、多様な生物を見ることにより、発生における形づくりや進化の過程での種分化の基本が見えてくるのではないかと考えている。特徴として、研究の基本に生きものを愛する心を置き、その発信もしている。生命誌学講座では、生物の系統・個体発生、および研究成果の表現とその発信に関する以下の研究を行っている。

分子に基づく生物進化の研究

さまざまな生物の遺伝子の比較解析を通じて、(i)生物多様性の分子機構、(ii)分子に基づく生物の系統進化、といった分子進化学の基本的問題の解明を目指している。

節足動物の系統進化および昆虫と植物との共生・共進化

(i) 遺伝子比較を通して、昆虫類を中心に節足動物全体の系統進化を解明する。(ii) イチジク属植物とイチジクコバチを材料として、昆虫と植物との共生・共進化および種分化のメカニズムを解明する。

細胞システムと発生メカニズムの進化

シロウジョウバエやオオヒメグモなどを実験モデルとして用いて、多細胞動物の進化に重大な影響を及ぼした細胞システムや発生メカニズムの変化とその意義を実証的に解明する。

蝶の食性と進化

食草選択は植物と昆虫の重要な相互作用で、その変化が種の多様化をもたらしている。モデルとしてアゲハ蝶による食草選択の分子機構を対象に、産卵誘導物質の受容に係わる遺伝子群を解析している。

両生類の原腸形成機構

体軸や神経の誘導は原腸形成期に起こる。私たちはイモリとツメガエルの原腸形成過程を詳細に比較解析したところ、両者は決定的に異なることを見いだした。その違いを詳細に検討し脊椎動物における普遍性を見いだしたい。

表現を通して生きものを考える

「生命誌」の研究成果を刊行物、展示、映像などを通して発信、科学の新たな表現・研究に取り組んでいる。



生命誌絵巻



発生、進化、生態など生き物の歴史性と関係性の総合的研究とその表現によって生命研究の新しい姿を創っている生命誌学研究室の一員になり、新しいアイデアを生かした研究をしてください。

〒569-1125 大阪府高槻市紫町 1-1
JT 生命誌研究館

TEL : 072-681-9750
FAX : 072-681-9743



研究室のHPはこちら

7.

分子生物学・教育研究室 理学研究科



教授 米崎 哲朗 (Tetsuro YONESAKI) yonesaki@bio.sci.osaka-u.ac.jp
URL: <http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~yonesaki/index2.htm/>

原核生物を宿主とするファージは地上最大のバイオマスであり、食物連鎖の最下層に位置する原核生物の密度を決定する最大要因である。原核生物はファージ感染を免れるために、制限酵素やCRISPR機構等様々な抗ファージ機構を発達させてきた。一方ファージもこれらの機構に対抗するために新たな仕組みを獲得してきた。したがって両者は共進化の過程にあり、各々の戦略が互いの進化に重要な役割を果たしている。

抗ファージ機構としてトキシナーンチトキシン

原核生物は様々なストレスに応答する仕組みとして、対になった遺伝子からトキシンとアンチトキシンを発現させる系(TA系)を発達させている。一般に、トキシンは安定であるのに対してアンチトキシンは極めて不安定であるため、ストレスに呼応して発現量が低下したときに不安定なアンチトキシンは量が減る。その結果、遊離したトキシンは細胞の増殖を停止させ、その間にストレスに対抗する体制を整える。また、ストレスが過剰な場合は細胞死を誘導する(右上図)。原核生物は多数のTA系を有しており、大腸菌では実験的に確認された10種類を始め、計36種類存在する。当研究室では、大腸菌から新規のトキシナーンチトキシンであるRnIA-RnIBを同定するとともに、この系がT4ファージの増殖を阻止する機構として働くことを見いだした。興味深いことに、T4はトキシンであるRnIA(エンドリボヌクレアーゼ活性をもつ)に結合してその活性を抑制するDmdを感染直後に発現することによって、正常な増殖を可能にしている(右下図)。T4は感染と同時に宿主の遺伝子発現を停止させる仕組みを発達させているため、大腸菌

がもつ全てのTA系はRnIA-RnIB系と同様に、抗ファージ効果を示すはずである。一方、T4が大腸菌内で正常に増殖できることを考えれば、RnIAに対するDmdのように、これら全てのTA系に対抗する機構をもっているはずである。また、RnIAが細胞で見られる強いエンドリボヌクレアーゼ活性を発揮するには他の複数の因子を必要とすることが示唆されているがその実体はまだ不明である。現在、これらの問題解明に取り組んでいる。

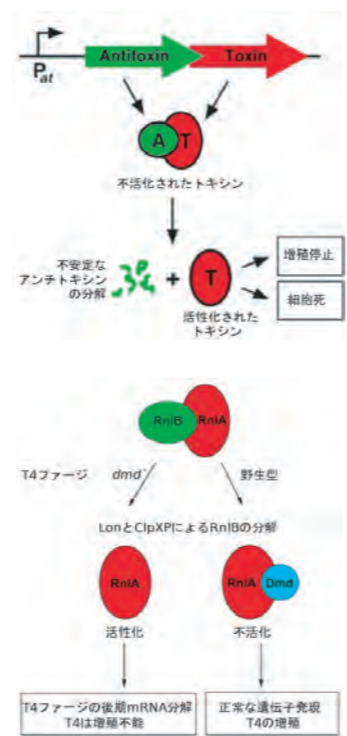
T4による宿主mRNA分解の調節

T4ファージは宿主である大腸菌に感染すると、速やかに大腸菌mRNAを分解する仕組みをもっており、この分解作用を担うのは大腸菌のRNase EとGである。また、T4がもつ*dda.2*遺伝子はこの作用を強める効果を示す。宿主mRNAを速やかに分解することによって、産物として得られるリボヌクレオチドがT4遺伝子の転写に利用、遊離したリボソームはT4遺伝子の翻訳を優先的に行えるようになる。したがって、この仕組みによってT4の効率よい増殖は支えられている。しかし、RNase EとGがT4感染により活性を高める仕組みなど、分子機構は不明であるのでその解明に取り組んでいる。

T4感染宿主域の変更

抗生物質に耐性となった病原菌による感染症対策として、ファージを用いた療法に期待が寄せられている。しかし、問題となる病原菌に感染可能なファージを自然界から分離することやそのファージを治療に用いる際の安全性確認など、多大な労力と時間を要する作業となっている。T4は増殖力が強く(したがって細菌を殺す力が強く)また増殖過程が良く解明されているので、ファージ療法に用いる

ことが可能ならば理想的なファージである。しかし、T4が感染可能な宿主は大腸菌の亜株の一部に限られている。そこで、T4感染宿主域の変更により異なった細菌に感染可能なT4を作り出すことを試みている。



この研究室は平成27年度限りです。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL: 06-6850-5813
FAX: 06-6850-6769



研究室のHPはこちら

8.

理論生物学研究室 理学研究科



准教授 藤本 仰一 (Koichi FUJIMOTO) fujimoto@bio.sci.osaka-u.ac.jp

特任准教授 ヘンリッヒ トルステン (Thorsten HENRICH) henrich@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~fujimoto/>

生物の体内では、多数の細胞と多種の生体分子が複雑なネットワークを作って、様々な営みを遂行しています。我々のグループでは、物理学や数学(藤本)、バイオインフォマティクス(ヘンリッヒ)に基づき、数理モデルの計算機実験や生物情報の自然言語処理を通じて、遺伝子ネットワークの機能やその進化の論理を研究しています。藤本は、遺伝子ネットワーク構造の進化と発生過程の多様化との関係づけや、化学的および物理的な細胞間相互作用が生み出す細胞集団の振る舞いに強い興味を持っています。ヘンリッヒは、欧州分子生物学研究所で遺伝子発現のデータベースを構築した経験から、バイオインフォマティクスは、特定のモデル生物のみに限定されないと考えています。研究対象が微生物、動物、植物と非常に幅広いのも特徴です。

多細胞システムの化学的および力学的なコミュニケーション(藤本)

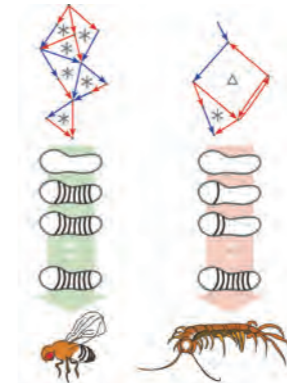
細胞間には、分泌性シグナル因子を介した化学的相互作用や、細胞接着因子や細胞骨格を介した「押し合いへし合い」の力学的相互作用が働いて、細胞集団中の細胞分化や多細胞組織の「かたち」づくりを制御することが、微生物、動物、植物で見つかっています。これら細胞間相互作用の定量的な数理モデルを幅広い時空間スケールにまたがって構築し、共同研究を通じた実験的検証も進めています。

生き物の形を特徴づける数と対称性(藤本)

多細胞組織から作られる器官の数や器官同士の配置の対称性は、生き物の形を代表する性質です。現在は主に植物が対象とし、花びらなどの花器官同士が相互作用を通じて花びらの数や対称性を決める発生過程の特徴の予測を、数理モデルの計算機実験を通じて進めています。

体作りの遺伝子ネットワーク進化(藤本)

発生過程は遺伝子のネットワークに制御され、ネットワークはゲノム上の変異の蓄積により構造変化を引き起こし、種の多様化の一因になったと考えられます。節足動物の胚発生では、前後軸方向に体節形成を導く遺伝子発現のストライプ状空間パターンの作られ方に異種間で顕著な違いが現れます。調節遺伝子群は相同性であるので、転写因子ネットワーク構造の違いによる発生多様化を示唆しますが、ショウジョウバエ以外の構造はほとんど未知です。そこで、転写因子が空間パターン形成する発生過程を反応拡散方程式でモデル化し、多数の転写ネットワークモデルについてその構造とパターン形成様式の対応を網羅的に調べています。各部位のストライプ形成機能の数理的な解析に基づき、現実の動物の遺伝子発現パターンとその変異体の表現型から未知のネットワーク構造の推定を進めています。体節形成の進化的変遷を理解すべく、ネットワークを計算機上で進化させてネットワーク構造(遺伝型)とパターン制御(表現型)の対応関係の進化の道筋を解析しています。



右より短胚型、長胚型の発生模式図と見出された基本的なネットワーク構造。△が feed-back loop, *が feed-forward loop.

新規遺伝子の進化 Evolution of novel genes (ヘンリッヒ)

Recently a number of orphan genes were identified in yeast, fly and even human. These genes have no homologues in any other species and are thought to have originated from scratch. The mechanisms, however of how new genes emerge and the role of non-coding DNA in this process has not yet been understood. Within this project we will elucidate these mechanisms and study the implications of de novo origin for genome evolution. We will start with well-annotated genomes (human, mouse, zebrafish) and use genes without any homology assignment as a candidate list for gene emergence. We will screen this candidate list by using gene expression data and sequence comparisons to other genomes. By genomic comparisons to closely related species, we will study the changes that have occurred to bring a gene into existence.

藤本: 物理、数学、工学を積極的に取り入れて複雑な生命システムの論理をひも解きたい方を歓迎。計算機プログラミングの経験不問。物理や数学の大学院系1-2年レベルの十分な理解と、知らない所はどんどん吸収しちゃう元気が、研究の基盤です。ヘンリッヒ: Students interested in other disciplines of bioinformatics such as Natural Language Processing (NLP) or Metagenomics are welcome to suggest their own projects.

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL/FAX: 06-6850-5822 (藤本)



研究室のHPはこちら

9.

Laboratory for Molecular and Developmental Biology

分子発生学研究室 蛋白質研究所



教授 古川 貴久 (Takahisa FURUKAWA) takahisa.furukawa@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 大森 義裕 (Yoshihiro OMORI) yoshihiro.omori@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 佐貫 理佳子 (Rikako SANUKI) rikako.sanuki@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa_lab/

当研究室は、脊椎動物の中樞神経系発生の分子機構を分子生物学、発生工学、組織学、生理学など幅広い方法論を駆使して解明し、神経系の構築と機能発現の原理を解明することを目指しています。ゲノムに刻まれた遺伝プログラムが、いかにして神経細胞を作り、正確な神経回路を形成し、生体での神経生理機能につながるのかを網膜視覚系を主なモデルシステムとして研究を進めています。さらに、遺伝子から生理機能までの各ステップの異常がどのように人の病気につながり、それをどのように解決できるかといった医学的問題への貢献も積極的に進めています。私たちは、中枢神経系発生の「遺伝子から個体生理機能・ヒト疾患までの統合的解明」を目指しています。

シナプス形成の分子機構の解析

網膜は中枢神経系の組織であり、美しい層構造を形成し形態学的にシンプルでニューロンの形態も明瞭です。シナプスの位置も明確に決まっており、電子顕微鏡によるシナプス末端の正確な検証も可能です。近年、軸索がどのように標的に向かい伸張するのかといったメカニズムの理解は比較的進んできましたが、正確な回路を作るための特異的シナプス結合の分子機構はまだよく分かっていません。私は最近、新規細胞外マトリクス蛋白質ピカチュリンを単離し、ピカチュリンがジストログリカンと結合することで視細胞-双極細胞間の特異的シナプス形成分子として機能することを見出しました。私は、網膜のシナプス形成や神経回路形成の分子機構の解明を進めています。

ノンコーディングRNA(non-coding RNA)による中枢神経系の発生と機能制御メカニズムの解析

近年、様々な生物種で、18-25塩基程度の小さなRNA、マイクロRNA(miRNA)が数多く転写されていることがわかってきました。マイクロRNAは相補的な配列をもつターゲット遺伝子の発現を抑制し、発生、分化、代謝、神経、発がんなどに様々な生体現象に関わっていると考えられています。私は最近、中枢神経特異的な発現を示すマイクロRNA-124aが海馬の正常な神経回路形成や網膜錐体細胞の生存に必須であることを明らかにしました。私は中枢神経系に発現するマイクロRNA群や長鎖ノンコーディングRNAが重要な機能を担っていると注目しており、ノンコーディングRNAの生体機能や作用機構を解明することによって、中枢神経系の新たな遺伝子制御機構を明らかにすることを目指しています。

ニューロン分化に関わる分子システムの解析

ヒト脳に存在する1千億個とも言われるニューロンの細胞運命はどのように正しく決定されるのでしょうか？エビジェネティックな要素はどれくらい効いているのでしょうか？私は網膜の光を受け取るニューロンである視細胞に注目し、視細胞がどう運命決定されるのかを転写制御の観点から明らかにしてきました。私は視細胞の運命決定が「転写因子の連鎖的活性化」によることを発見しました。さらに網膜神経細胞の発生に関わる遺伝子制御の解明を進めており、網膜神経細胞をモデルにニューロンの運命決定から最終分化までのメカニズム全貌を生体レベル(in vivo)で明らかにすることを目指しています。

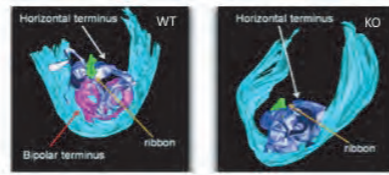


図1：超高圧電子顕微鏡による網膜リボンシナプスの三次元トモグラフィ解析。ピカチュリンKOの網膜のリボンシナプスには双極細胞の神経終末が進入していない

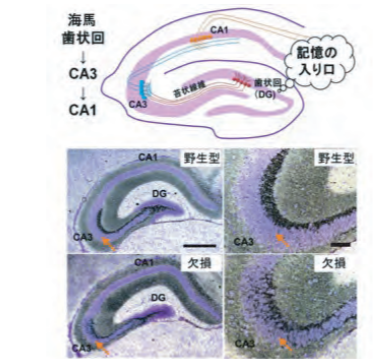


図2：miR-124a欠損マウス(KO)の脳では、海馬歯状回の苔状線維とCA3錐体細胞の回路形成が正しい位置で形成されず、苔状線維のCA3領域への異常侵入が認められた

研究すればするほど、生物のとてもなく精緻で奥深い仕組みに驚嘆するばかりです！一緒に生命の驚異を明らかにしていきませんか？

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
 大阪大学 蛋白質研究所
 TEL：06-6879-8631
 FAX：06-6879-8633
 研究室のHPはこちら



10.

Laboratory of Synaptic Plasticity

神経可塑性生理学研究室 生命機能研究科



教授 小倉 明彦 (Akihiko OGURA) oguraa@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 准教授 富永(吉野) 恵子 (Keiko TOMINAGA-YOSHINO) tomyk@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/ogura/home.html

脳では神経細胞がネットワークを作り、入力してくる情報を処理し、運動指令などを出力します。記憶とは、「体験によってネットワーク中の情報の流れが調節を受け、同じ入力があったとき同じ出力を返すようになること」だといえます。短期の記憶は、神経細胞同士の接点(シナプス)で、伝達効率が増強・減弱されることで上の変化が実現するとされ、すでにその機構の大筋が細胞レベルで明らかになっています。実際記憶力の優れた(あるいは劣った)マウスも、遺伝子操作で作れ出せます。しかし長期の記憶は、新しいシナプスが作られる(あるいは廃止される)ことで実現すると想定されてはいるものの、実証されてはならず、細胞レベルの機構研究はほとんど未着手です。私たちは、培養した脳切片(図1)に対して刺激を繰り返し与えると、新しいシナプスが作られることを発見しました。私たちは、この現象が長期記憶の細胞機構解明のための優れた実験系になると提唱し、解析を進めています。

活動依存的なシナプス新生とシナプス廃止

培養脳切片に、短期的にシナプスを強化する(=短期可塑性)刺激を繰り返し与えると、その後ゆっくりとシナプスそのものが増え始め、やがて長期的な強化状態(=長期可塑性)に変換されました(図2)。繰り返しは3回必要で、刺激と刺激の間に3-24時間の間隔を空けることが必要でした。これは何を意味しているのでしょうか。私たちは、1回目の刺激後3時間で何らかのタンパク質Aが作られ、Aが残っている24時間以内に2回目の刺激がくると、Aの働きを介して第2のタンパク質Bが作られ、Bがあるうちに3回目の刺激がくると、Bの働きを介して初めてシナプスを構造的に作り出す機構のスイッチCが入る、という「3段階仮説」を考えています。しかし、そのAやBやCの正体はまだ謎です。

また最近、この系にシナプス伝達を短期的に弱める(=これも短期可塑性)ような刺激を与えた場合も、これを3回繰り返すとシナプスそのものがゆっくり減り始め、長期的な減弱状態(=これも長期可塑性)に変換されることも見つけました。このように、強化と弱体化が鏡像になっていることは、その背後に何らかの可逆的な機構が存在することを示唆しています。

活動依存的なニューロン生存

神経系がみごとにネットワークを作り上げるのに、一つには、統制された遺伝子発現によって決められた性質の神経細胞が生み出され、決められた経路をたどって移動し、決められた相手を認識して結合する、という遺伝子支配的な戦略もとられますが、もう一つには、たくさん作ってうまくいったらそれを残し、失敗なら捨てるという経験支配的な戦略もとられます。この後者の戦略の内容を、小脳神経細胞の培養系を用いて解析しています。小脳顆粒細胞という神経細胞は、自分たち同士ではシナプス結合を作らないため、普通の条件では培養できませんが、シナプス活動を人工的に再現してやると培養できるようになります。このとき、活動とともに何らかの分子が出されて生存を保証するのだろうかと考えられていますが、それが何だか確定していません。私たちは、これまでペプチドやタンパク質について報告してきましたが、最近、ステロイドの役割に着目して新展開を図っています。

グリア細胞の生理学

神経系は、神経細胞だけでなくそれを上回る数のグリア細胞によって構成されています。速い電気的な活動を行わないためあって、従来グリア細胞は脳内環境の恒常性維持にかかわるだけで、情報伝達にはかかわらないと考えられてきま

した。しかし近年、神経細胞のもつ分子装置の大部分がグリア細胞にも備わっていることが明らかにされ、神経系においてグリア細胞は、速くはないが重要で多様な役割を果たしていることが明らかになってきました。私たちは初代培養のグリア細胞や株化グリア系細胞を用いて、グリア細胞の「復権」を図ろうとしています。

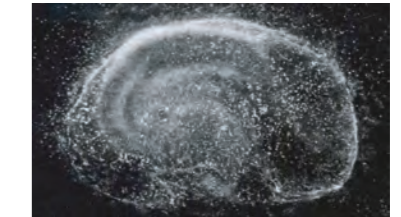


図1：3週間培養したラットの脳(海馬)切片の暗視野顕微鏡写真

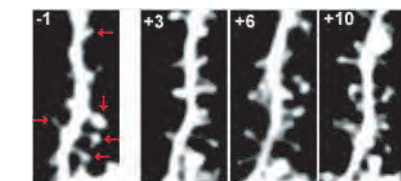


図2：繰り返し刺激を与える前後の培養海馬切片中の神経細胞の形態変化。矢印のトゲトゲの一つ一つがシナプス。-1は刺激の1日前、+3、+6、+10はそれぞれ刺激3、6、10日後の同一細胞の同一部分。

定説に乗っかるのはラクだけどつまらない。定説に挑戦しよう。ツライけど面白い。

志望の方は必ず下記へお問い合わせください。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-3
 大阪大学大学院 生命機能研究科

TEL：06-6879-4661
 FAX：06-6879-4664



研究室のHPはこちら

神経発生制御研究室 蛋白質研究所



教授 吉川 和明 (Kazuaki YOSHIKAWA) yoshikaw@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 長谷川 孝一 (Koichi HASEGAWA) hasegawa@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 藤原 一志郎 (Kazushiro FUJIWARA) fuji-k@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: http://www.protein.osaka-u.ac.jp/regulation/index_jap.html

生体を構成する高次機能をもつ細胞が分化するしくみを明らかにすることは、生物学上重要な研究テーマといえます。脳で最も重要な役割を果たす細胞であるニューロン（神経細胞）は、神経幹細胞から分化すると同時に細胞分裂を終了します。また、ニューロンの分裂終了と生存・死（アポトーシス）には密接な関係があると考えられています。当研究室では、生物個体や細胞の遺伝子を操作することによって、哺乳類ニューロンの発生分化と死を統合する分子メカニズムを研究しています。

ニューロン分化の分子機構

私たちが発見した Necdin は、ニューロンの増殖を抑制して分化を促進するはたらきをもっています。Necdin の遺伝子発現は、哺乳類特有のエピジェネティック機構であるゲノム刷り込み現象（ゲノムインプリンティング）によって調節されています。また、ゲノムインプリンティングに関連した代表的な脳発達疾患であるブラダー・ウィリー症候群は、Necdin 遺伝子（NDN）が欠損することが原因ではないかと推定されます。一方、Necdin に構造が類似した MAGE ファミリー蛋白質も、幹細胞増殖、分化、死（アポトーシス）などに関わるものと考えられます。そこで、これらの遺伝子を操作した生物や細胞を用いて、ニューロンの分化や生存の分子メカニズムを研究しています。

ニューロン死の分子機構

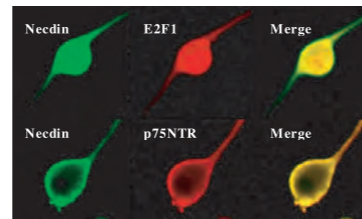
アルツハイマー病やパーキンソン病などの脳ニューロンが侵される病気（神経変性疾患）では、大量のニューロン死（アポトーシス）が起こることが知られています。神経幹細胞で増殖に関わっていた種々

の核蛋白質は、分裂を終えたニューロンでは不活性化されています。ところが、神経変性疾患では、これらの蛋白質が再活性化されていることが知られています。このような細胞の増殖と死の接点にある蛋白質に注目して、ニューロン死やそれを防ぐしくみについて研究をしています。

脳進化の分子機構

脳神経系は生物進化の過程で、哺乳類になって急速に進化したことが知られています。一方、Necdin が属する MAGE（メイジ）ファミリー遺伝子は、哺乳類において遺伝子重複によって急激に増加したことが明らかになりました。

また、ゲノムインプリンティングは、胎盤が完成された哺乳類になって、はじめて出現した現象です。したがって、哺乳類で脳が急速に進化したのは、哺乳類特有の遺伝子や発現機構によるものと推定されます。そこで、Necdin や MAGE などの遺伝子操作によるモデル系を用いて、哺乳類の脳進化の謎に迫りたいと考えています。



Necdin蛋白質の細胞内移動。遺伝子導入を行った神経系培養細胞では、Necdinは転写因子E2F1と結合して核内（上段）に、神経栄養因子受容体p75と結合して、細胞膜近く（下段）に移動する（共焦点顕微鏡写真）



ゲノムインプリンティング疾患モデルマウス。遺伝子操作によって女性染色体上のNecdin遺伝子を欠損させたマウス（黒目・茶毛）は、一見正常であるが、細胞レベルで調べてみると、色々なニューロンの分化や生存に異常がみられる。

この研究室は平成27年度限りです。

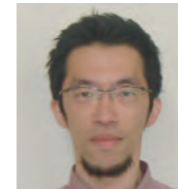
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-8621
FAX: 06-6879-8623



研究室のHPはこちら

神経回路機能学研究室 理学研究科



准教授 木村 幸太郎 (Kotaro KIMURA) kokimura@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~kokimura/j/Top.html>

動物がエサに近寄ったり、危険な存在を避けたりするためには、光や匂いなどの刺激を感じ、その内容を判断し、誘引や忌避といった適切な行動をとる必要があります。この適切な感覚応答行動のためには、脳（中枢神経系）の複雑なネットワーク構造がどのように機能することが必要なのでしょうか？ 当研究室では、シンプルな神経系を持つモデル動物線虫 *C. elegans* の感覚応答行動を統合的に解析する事によって、脳・神経系ネットワークの機能原理の解明をめざしています。

脳・神経系がはたらくための基本的なルール

脳・神経系の機能に関する研究では、分子・細胞（ニューロン）・局所的な神経回路などさまざまなレベルにおける理解が急速に進んでいます。しかし、複雑なネットワーク構造を持つ脳・神経系が、いくつものニューロンや局所神経回路の活動を組み合わせ、一つの「系（システム）」として機能するための基本ルールには、不明な点が多く残されています。

私たちは、モデル動物線虫 *C. elegans* の匂いに対する誘引行動や忌避行動というシンプルな感覚応答行動を主な対象として研究を行っています。 *C. elegans* の神経系（図1）はわずか302個のニューロンから構成されており、モデル動物として唯一、化学シナプスやギャップ結合などによる神経回路網の全接続様式が既に明らかになっています。この神経回路網の情報と、分子遺伝学・分子生物学・神経細胞活動のイメージング・行動の自動計測などさまざまな先端的手法を組み合わせた解析によって、脳・神経系の「系（システム）」としてのはたらきとその構造の関係を、より明確に理解したいと考えています。

C. elegans の忌避行動の増強

最近私たちは、*C. elegans* が嫌いな匂いを事前に感ずると、嫌いな匂いをより強く避けるようになる事を発見しました（投稿中）。特定の刺激を経験した後にその刺激への応答性が低下する「慣れ」や「順応」は、さまざまな実験系で詳細な研究が行われています。これに対して、刺激の経験による感覚応答の増強に関する研究は極めて限られているので、*C. elegans* の忌避行動の研究から、新しい神経機能の原理が明らかになるかもしれません。

現在、この「匂い忌避行動の増強」について、必要な遺伝子カスケードや神経回路における活動変化の解析を進めています。

感覚応答行動の戦略（ストラテジー）

「好きな刺激に近寄る（誘引）」や「嫌いな刺激を避ける（忌避）」という行動は、簡単であるように考えられます。しかしこれらを実現するためには、(1) 刺激がどちらの方向から来ているのかを判断し、(2) その方向に対して近寄るか避けるために体中の筋肉を協調して動かす必要があります。特に、光や音は空間的な位置が分かり易いですが、匂いなどの場合はどうすれば刺激の方向を特定することができるのでしょうか？

私たちは、超高解像度カメラなどで *C. elegans* の動きを解析する事（図2）や神経細胞の活動を測定する事によって、誘引／忌避行動のための新たな神経回路活動の解明を目指しています。

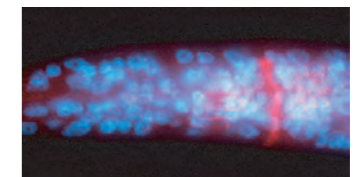


図1. *C. elegans* の「脳」の様子。頭部神経細胞などの核（青）と、多くの神経突起の束である神経管（赤）が染色されている。

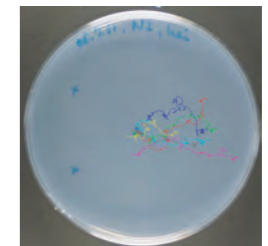


図2. *C. elegans* の匂い忌避行動の軌跡。*C. elegans* 8匹をプレート中央に置き、忌避匂い物質を左側2カ所にスポットし、12分間行動させたときの軌跡を高解像度カメラにより追跡した。

私たちは、さまざまな先端的研究手法を開発・利用してモデル動物 *C. elegans* を研究し、「学習／判断とは何か？」「神経ネットワークの動作原理は何か？」といった神経科学の根本的な問題に答える事を目指しています。

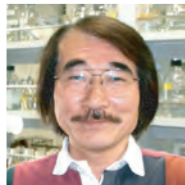
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL: 06-6850-6706
FAX: 06-6850-6769



研究室のHPはこちら

分子遺伝学研究室 理学研究科



教授 升方 久夫 (Hisao MASUKATA) masukata@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 准教授 中川 拓郎 (Takuro NAKAGAWA) takuro4@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 高橋 達郎 (Tatsuro TAKAHASHI) tatsuro_takahashi@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/masukata/

生命の本質のひとつは、世代を超えて生命を規定する情報である「ゲノム」が継承されることである。ゲノムは、染色体として細胞内に存在し、細胞から細胞へと受け継がれている。そのためには、染色体を構成するDNAを正確に複製し、ヒストンをはじめとするクロマチン構成タンパク質を結合させ、細胞分裂に伴って染色体を均等に分配することが不可欠である。これらの基本的かつ普遍的なしくみを明らかにするために、真核細胞のモデル系として分裂酵母細胞とアフリカツメガエル卵抽出液を用いて、DNA複製開始の制御、複製フォークの維持・再構築と染色体安定維持、姉妹染色分体の接着のしくみを分子レベルで明らかにしようとしている。

染色体DNAの複製を決まった時期に決まった場所から開始するメカニズム

巨大な染色体DNAを細胞周期S期で完全に倍加するために、複製の開始反応は巧妙に制御されている。複製開始点ではDNA二重鎖を開裂するヘリカーゼと複製酵素を含む「複製装置形成」を形成するために多数の複製因子が順序よく結合するように細胞周期により制御されている。さらにこれらの形成過程は、染色体上の各領域によって独自の「複製開始プログラム」によって制御されている。高等動物と類似の細胞周期制御やクロマチン構造を持ち、遺伝学的解析に適している分裂酵母を用いて、複製装置形成過程の複製因子の機能を解明とテロメア結合タンパク質による複製タイミング制御のしくみを明らかにしようとしている。

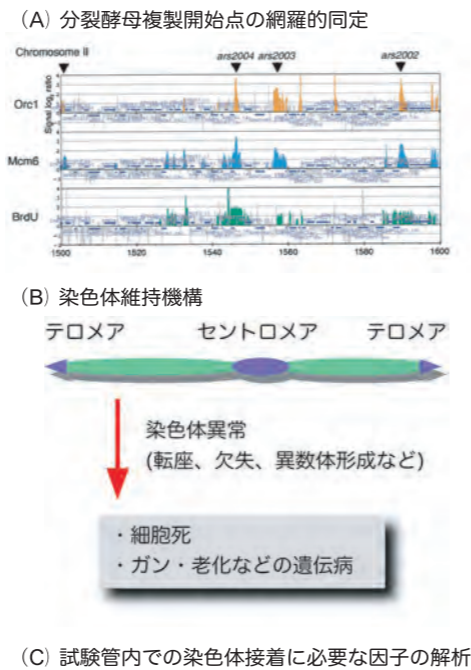
染色体の安定維持機構

ヒトを含む真核生物のゲノムには多くのリピート配列が存在する。それら相同配列の間で染色体再編が起こると転座や同腕染色体などの異常染色体が生じる。染色体異常は細胞死やガン・老化などの遺伝病を引き起こすことから、このような組換え反応は厳密に制御されなければならない。我々は、染色体改変が比較的容易な分裂酵母を用いて、染色体維持やゲノム進化に於いて極めて重要なセントロメア領域で起こるDNA相同組換えの分子メカニズムとその制御機構の解明を目指している。

染色体の正確な分配を保證するメカニズム

細染色体継承の仕組みは、DNAを正確に複製する機構と、染色体を正確に分配する機構により支えられている。我々は、これらの機構のうち、DNA塩基情報の合成エラーを修復するDNA mismatches修復機構と、染色体分配やDNA二重鎖切断修復を支える染色体接着機構に注目し、その動作機構の解明を目指している。現在、ツメガエル卵抽出液を用いた生化学的解析により、これら二つの反応がDNA複製機構と協調して機能するメカニズムを明らかにしつつある。

研究には無数の喜びがある。変異体を分離するときのハンティング(狩猟)に似たどきどきする喜び、複雑な過程を積み上げて緻密な工芸細工を作り上げるような達成感、狙い通りの結果が得られたときの満足感、予想が完全に外れて大発見してしまうなど、自分の頭脳と肉体を駆使して自然のしくみを発見することが、研究を行う醍醐味ではなからうか。



(C) 試験管内での染色体接着に必要な因子の解析

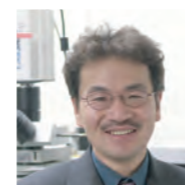
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL : 06-6850-5432
FAX : 06-6850-5440



研究室のHPはこちら

ゲノム-染色体機能学研究室 蛋白質研究所



教授 篠原 彰 (Akira SHINOHARA) ashino@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 篠原 美紀 (Miki SHINOHARA) mikis@protein.osaka-u.ac.jp
 特任助教 寺澤 匡博 (Masahiro TERASAWA) mterasaw@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/genome/Shinohara-HP-index.html>

DNA鎖の交換反応である相同組換えはゲノム構造の安定化や多様性の産生に大切な役割を果たしています。体細胞分裂期にはDNAの傷の修復に、減数分裂期には染色体の分配に必須の役割を果たします。ゲノムの不安定化はガンの直接の原因であり、配偶子形成過程では不妊、流産、ダウン症などの異数体病の原因になります。当研究室では体細胞、減数分裂期の組換え反応によるゲノムの安定化の分子メカニズムとその制御、その破綻によって生じるガンなどのゲノム病態を解明するために、酵母細胞やヒト培養細胞を用いて、これらの過程に働く遺伝子、蛋白質の機能を分子生物学的、遺伝的、細胞生物学的、生化学的手法などあらゆる方法論を用いて研究を行っています。真核生物の相同組換えに関わる蛋白質の解析体細胞分裂期では相同組換えはDNA障害の修復に重要な役割を果たします。組換えはDNAの2重鎖切断で開始し、そのDNA2本鎖末端が削られて生じる1本鎖DNAを利用して、相同な2本鎖DNAを探す反応です。この反応には大腸菌ではRecA、真核生物ではそのホモログのRad51が単鎖DNA上に作る右巻の螺旋構造体に関わりと考えられていますが(図1B)、その詳細については不明点が多くあります。真核生物ではRad51フィラメントの形成は厳密に制御されていて、さまざまな因子が必要なが分かっています。例えば、最近同定された家族性乳癌の原因遺伝子Brc2や我々が同定して構造を決めたCsm2-Psy3複合体(図1)もRad51フィラメント形成を助ける補助因子です。我々はRad51のフィラメント形成とその機能を分子レベルで解明することを目指しています。同時に減数分裂期特異的なRecAホモログであるDmc1とその制御因子の解析も行っています。

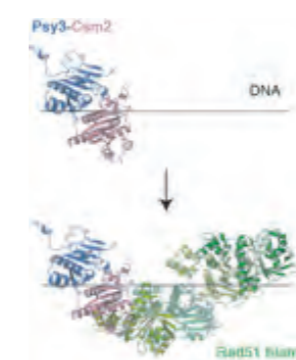


図1 (組換えに関わるRad51フィラメント形成がCsm2-Psy3により促進される仕組み)

染色体構造変化による減数分裂期の組換えの制御の分子機構

配偶子形成に必要な減数分裂ではDNA複製の後、核分裂が2回連続して起こり、第1分裂期では相同染色体が分配されます。分配を促進するため、相同染色体の間に物理的な結合を生み出すのが、相同組換えです。減数分裂期の相同組換えは、染色体の入れ替えを伴う交叉型組換えの形成を伴い、その数と分布が制御されています。また、減数分裂期には動的な染色体の構造体形成と染色体の再配置が組換えに伴って起こります。特に相同染色体をペアリングするシナプトネマ複合体(図2)、テロメアが核膜上で一カ所に集まるブーケ形成(図3)が知られています。減数分裂期の組換えと染色体構造との関連性から、染色体上で起こるDNAの生化学反応の分子機構についての新規概念を生み出すことを目指しています。

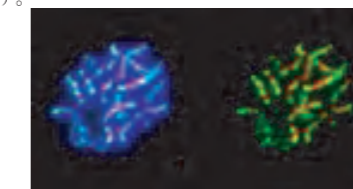


図2.シナプトネマ複合体.シナプトネマ複合体の蛋白質が線状(緑、赤)とDNA(青)に分布し、この構造体上で相同染色体が対合する

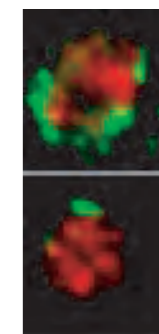


図3. 減数分裂期のテロメアのクラスタリング(ブーケ形成).ブーケ形成ではテロメア(緑)が核の周辺部(上図)から一カ所(下図)に集まる。赤は組換えに関わる蛋白質の局在

高等真核生物での組換えの解析

最近ではゲノムの不安定化による細胞の癌化と組換えが注目されています。高等真核生物の組換えの分子メカニズムを解明するために、ヒト細胞での組換えを解析する系を立ち上げています。特に、相同組換えと平行して、DNA2重鎖切断の修復に関わる非同源末端結合反応の働きと、2つの修復経路の振り分けのメカニズムや染色体異常を伴う異常(図4)に関する解析を行っています。

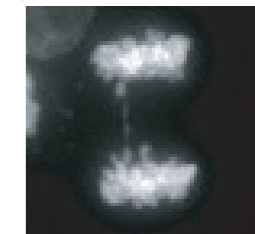


図4. ヒト細胞における染色体不安定性 -Anaphase bridge

志が高く、熱意のある人、世界で注目されるような研究を目指しましょう。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL : 06-6879-8624
FAX : 06-6879-8626



研究室のHPはこちら

エピジェネティクス研究室 蛋白質研究所



教授 田嶋 正二 (Shoji TAJIMA) tajima@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 末武 勲 (Isao SUETAKE) suetake@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 木村 博信 (Hironobu KIMURA) hkimura@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: http://www.protein.osaka-u.ac.jp/physiology/index_jp.html

真核生物には、塩基配列によらず、その記憶が次世代の細胞に伝えられる、エピジェネティクスと呼ばれる遺伝情報の発現制御機構があります。エピジェネティックな制御は、進化の過程で遺伝情報発現制御機構の一つとして利用されるようになり、高等真核生物ではなくてはならない制御機構となっています。その化学的基盤は、DNAシトシン塩基5位のメチル化修飾と、ゲノムの収納に中心的な役割を担うヒストン蛋白質の翻訳後修飾です。高等真核生物では、特に遺伝情報の発現抑制に働くエピジェネティクスが重要な意味をもちます。中でも、DNAのメチル化と、ヒストンH3の9番目と27番目、ヒストンH4の20番目のリシン残基のメチル化修飾は、抑制機構に中心的な修飾です。私達は、DNAのメチル化模様が書き込まれ、維持される機構を中心として、抑制型のヒストンメチル化修飾がDNAメチル化修飾にどのように関わるのかを明らかにすることを目指しています。

DNAとヒストンのメチル化修飾とクロマチン構造

ゲノムの繰り返し配列、レトロトランスポゾン、発現しない組織特異的な遺伝子配列中のCpG配列は高頻度でメチル化修飾、あるいは、ヒストンの特定のリシン残基が修飾を受けています(図1)。特定のゲノム領域がDNAメチル化酵素によりどのようにメチル化修飾を受けているのか、また、修飾ヒストン結合蛋白質によって認識されているのかを理解する上で、DNAやヒストン単独の状態では修飾を受け、認識されるのかを解析するだけでは不十分です。私達は、生体内でゲノムが存在する状態であるヌクレオソーム(クロマチン)構造を再構成して、DNAメチル化酵素や修飾ヒストンに結合する蛋白質がどのようにヌクレオソームを認識しているのかを解析しています。

DNAメチル化酵素の構造と機能

哺乳類にはDnmt1、Dnmt3aとDnmt3bという3つのDNAメチル化酵素があります(図2)。Dnmt3aとDnmt3bがDNAメチル化模様をゲノムに書き込み、一旦形成された模様を、DNA複製の過程でDnmt1が娘細胞に伝えています。Dnmt3LはDNAメチル化活性をもたないのですが、興味深いことに、生殖細胞でメチル化模様が書き込まれる上で必要な因子です。私達は、これらDNAメチル化酵素や関連する因子を組換え体として発現・精製して、DNAのメチル化活性の特性、機能領域構造の解析を行っています。また、構造情報から酵素に変異を導入し、その変異領域がゲノムのメチル化にはたす役割について、胚性幹(ES)細胞を用いて解析しています。生化学、構造生物学、分子生物学などの様々な解析手法により、メチル化模様の形成、維持、消去について明らかにすることを目指しています。

DNAメチル化酵素と相互作用する因子

哺乳類のDNAメチル化酵素はCpGより長い塩基配列を認識しているわけではありません。したがって、生体内で特定のゲノム配列をメチル化修飾するためには、DNAメチル化酵素は様々な因子と相互作用することで、活性やメチル化するべき領域の認識が規定されていると考えられます。例えば、Dnmt1はNp95/Uhrf1と呼ばれる因子と複製領域で相互作用して、メチル化模様の維持を担っていることを明らかにしています。私達は、DNAメチル化酵素が機能的に相互作用する因子を見つけ出し、それらの因子がどのようにDNAメチル化模様の調節、酵素の局在などに関わっているのかを明らかにしようとしています。

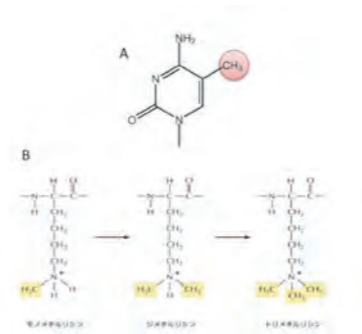


図1. DNAのシトシン塩基のメチル化修飾(A)とリシン残基のメチル化修飾(B)

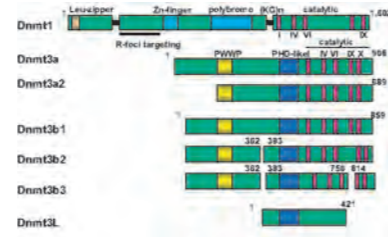


図2. DNAメチル化酵素の構造模式図

この研究室は平成27年度限りです。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL : 06-6879-8627
FAX : 06-6879-8629



研究室のHPはこちら

核機能学研究室 理学研究科



教授 滝澤 温彦 (Haruhiko TAKISAWA) takisawa@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 准教授 久保田 弓子 (Yumiko KUBOTA) ykubota@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 三村 覚 (Satoru MIMURA) smimura@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/%7Etakisawa/index.html>

生命を特徴づける自己複製システムの基本は、細胞の設計図である遺伝情報を正確に複製して(つくる)、娘細胞に分配する(つたえる)ことです。これらの働きを監視する(まもる)機構が破綻すると異常な遺伝情報が蓄積され、細胞死や細胞老化、また細胞のガン化が引き起こされます。真核細胞の遺伝情報は、細胞核内の蛋白質と核酸からなる超分子複合体クロマチンによって担われており、この高次な構造を「つくり・つたえ・まもる」機構の全容は未だ明らかにされていません。この研究グループでは、主にXenopus卵無細胞系と動物培養細胞を用いて多細胞動物の染色体を「つくり・つたえ・まもる」システムを解析することで、(1)細胞の増殖や老化、さらに発生や進化も含めた細胞運命に関わる染色体複製の仕組みを明らかにする事、(2)染色体複製機能の試験管内再構成と、その一分子観察から真の分子生物学を確立する事を目的として研究を進めています。

染色体複製開始と複製フォーク進行の制御システムの解析

複製ライセンス化、すなわち1回の細胞周期で1度だけ染色体DNAが複製される事を保証する機構の実体は、M期の終わりからG1期にかけて染色体上の複製開始点にpre-RC(pre-replication complex)と呼ばれる複合体が形成される事です。pre-RCの形成には、酵母からヒトまで保存されている4種類の因子(ORC, Cdc6, Cdt1, MCM)が必要です。S期は、2種類のリン酸化酵素(CDKとDDK)によりpre-RCの主な構成因子であるMCMが2本鎖DNAを巻き戻す活性な複製ヘリカーゼに転換されることにより始まります。さらに複製開始により形成される複製フォーク上には、複製複合体であるレプリソームとその機能を調節する因子から成る、巨大複合体RPC(replisome

progression complex)が形成されます。私達は、複製開始や複製フォーク進行で働くと考えられている多数の因子について、試験管内再構成系を用いることやDNA combing法を用いた複製フォークの一分子観察(図1)により、その機能を明らかにする事を目指しています。

細胞運命に関わる染色体複製

染色体複製とその制御に関わる因子は、細胞のガン化・老化のみならず、発生そして進化にも関わりと考えられるようになってきました。たとえば、出芽酵母では、これら因子の変異によって遺伝情報の進化に関わりと考えられているレトロトランスポゾンの転移が高頻度で起る事が報告されています。また、両性類の発生過程で染色体複製は、多数の複製開始点からほぼ同時に開始する初期胚型から、S期に特定の開始点から順次開始する体細胞型への変換が起ります。これらの過程に同調して、複製因子やクロマチン因子が初期胚型から体細胞型へと転換されますが、複製パターンの変化にどのように関わっているのか不明なままです。私達は複製因子に着目して、これらの現象の分子レベルでの仕組みを明らかにしたいと考えています。

一分子の分子生物学

これまでの分子生物学は分子レベルでの生きる仕組みを明らかにしてきました。その結果、教科書の模式図には、多数の分子が働く様子が描かれています。しかし、これは想像の産物でしかありません。染色体複製は、分子生物学のセントラルドグマの中心となるダイナミックな過程で、この過程に関わる因子がほぼ明確にされています。しかし、それらの分子がどのように働いているのか、その実体は全く

不明です。そこで、この過程を試験管内で特定のDNA配列上に再構築する系を作り(図2)、ダイナミックな分子の振るまいを原子間力顕微鏡等の手法をもちいて明らかにすることで、1分子の分子生物学を確立する事を目指しています。

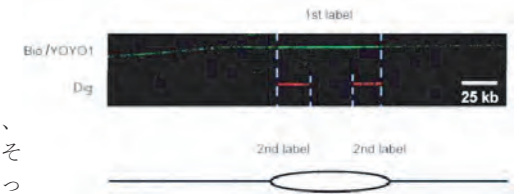


図1: DNA combing法による一組の複製フォーク

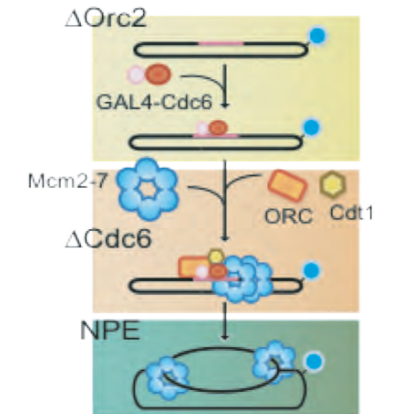


図2: 特定のDNA配列上にpre-RCを形成させる。

20世紀の生物学を知り、これまでの研究を革新して新たな21世紀の生物学を作りたい人を求めています。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL : 06-6850-6762
FAX : 06-6850-6762



研究室のHPはこちら

細胞機能構造学研究室

情報通信研究機構 未来ICT研究所



教授 平岡 泰 (Yasushi HIRAOKA) hiraoka@fbs.osaka-u.ac.jp
 教授 原口 徳子 (Tokuko HARAGUCHI) tokuko@nict.go.jp
 准教授 近重 裕次 (Yuji CHIKASHIGE) chika@nict.go.jp
 URL: http://www2.nict.go.jp/advanced_ict/bio/w131103/CellMagic/

我々の研究室では、高度な蛍光顕微鏡技術を用いて、細胞核の構造と機能の解析を行っている。特に、染色体の高次構造と核内配置、核膜の構造と機能の研究は、我々の研究室の重要な研究テーマとなっている。染色体構造の研究には主に分裂酵母を、核膜の研究には主に哺乳類細胞や分裂酵母、テトラヒメナ、マイクロビーズを埋め込むなどの人工的な改変を施した細胞を用いて研究を行っている。

分裂酵母の染色体構造の解析

染色体は、遺伝情報を担うDNAが、ある一定の秩序の基に折り畳まれた構造である。しかも、その構造は、一定不変ではなく、むしろ生命現象によってダイナミックに変化する。我々の研究室では、分裂酵母を使って、染色体の局所構造や核内配置が、細胞増殖や生殖課程でどのように変化するか、その変化は、生物学的にどのような意味を持つかという問題に取り組んでいる。最新のイメージング法と遺伝学的な手法を駆使することにより、染色体の構造と機能を、分子ダイナミクスの視点から研究している。

高等動物細胞での細胞核構造の解析

真核生物の特徴は、核膜の有無にある。「核膜が正しく形成されないと、細胞核としてのアイデンティティを失うことになるのではないか」との発想の基、染色体の周りにどのように核膜が形成されるか、またどのような場合に核膜が形成されないか、ということ調べている。

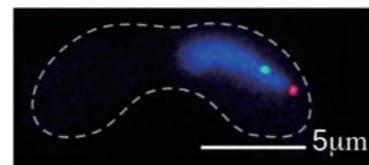
そのために、細胞が分裂する際の核膜の挙動を調べるのはもちろんのこと、細胞内に人工的なマイクロビーズを取り込ませて、その周りに核膜形成を起させることにより、核膜が形成される仕組みを検討している。

織毛虫テトラヒメナの細胞核構造の解析

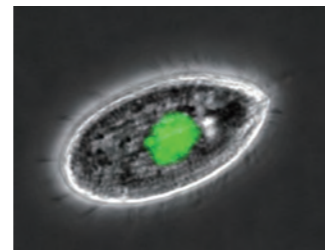
原生動物に分類される織毛虫は、水棲の単細胞真核生物で、ひとつの細胞内に、構造と機能の異なる2つの細胞核（大核と小核）が存在する。大核は、転写活性が高く、体細胞核に相当するのに対し、小核は、転写活性がほとんどなく、生殖分裂のときに使われる。この生物では、どのようにこの2つの細胞核を使い分けしているのか、核膜孔複合体と核移行システムを中心に解析を進めている。

生細胞ナノイメージング法の開発

蛍光顕微鏡を用いて生きた細胞内の分子の挙動を可視化する顕微鏡技術の開発を行っている。最近、我々は、生きた細胞での分子ダイナミクスを、細胞構造との関連で観察できる方法として蛍光顕微鏡と電子顕微鏡法を融合させたlive CLEM法を開発した。現在、その方法をさらに改良・発展させ、より広い生物対象に応用できる方法を作っている。さらに、生命現象を可視化するための蛍光プローブの開発にも取り組んでいる。



分裂酵母。染色体のセントロメア(緑)とテロメア(赤)が蛍光で光っている。青は染色体。



テトラヒメナ。緑色は大核と小核。

問が無ければ答えはない。何かを知りたいと思えば、自然が啓示する間に目ざめるなら、問はそのままに答である。

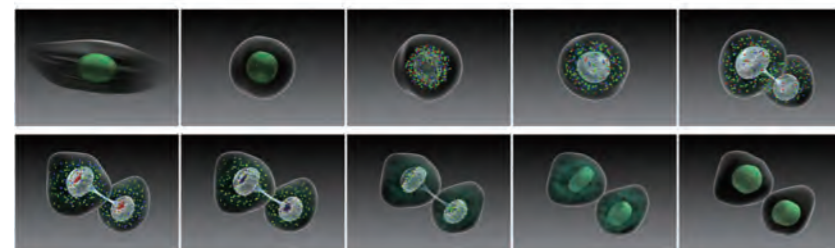
学生求人広告：
 求む、生物が好きな人、化学が好きな人、物理が好きな人、コンピュータが好きな人。研究課題、要相談。細胞の生き様、生きているまに観ること可。

〒651-2492 神戸市西区岩岡町岩岡588-2
 国立研究開発法人 情報通信研究機構
 未来 ICT 研究所 生物情報グループ

TEL : 078-969-2240
 FAX : 078-969-2249



研究室のHPはこちら



分裂中のヒト培養細胞。染色体と核膜の形成を模式的に表したものである。

細胞外マトリックス研究室

蛋白質研究所



教授 関口 清俊 (Kiyotoshi SEKIGUCHI) sekiguch@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 山田 雅司 (Masashi YAMADA) yamada@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/chemistry/>

細胞外マトリックス—これが私たちの研究室の主な研究対象です。動物細胞の周囲には、細胞外マトリックスと総称される巨大な蛋白質の超分子複合体が存在し、細胞→組織→器官→個体という階層的な細胞社会の構築を制御しています。細胞に個性があるように、細胞外マトリックスの分子組成も細胞ごとに異なっています。私たちの研究室では、細胞外マトリックスがどのような蛋白質で構築されており、それが秩序だった組織構築や細胞の増殖・分化をどのように制御しているか、その分子機構を解明し、その成果を再生医療の役立てることを目指しています。

基底膜の分子構築の網羅的解析

細胞外マトリックスは結合組織の主体である間質と上皮と結合組織の境界に形成される基底膜に大別されます。私たちは特に基底膜に注目しています。これは、基底膜がすべての多細胞動物に保存された細胞外マトリックスのプロトタイプであり、様々な臓器の実質を構成する上皮細胞にとって基底膜こそが直近の足場となっているからです。私たちはこれまでに同定されたほぼすべての基底膜蛋白質のマウス組織における局在部位を免疫組織化学的に解析し、細胞ごとにカスタマイズされた基底膜の分子構成の全貌を明らかにしつつあります。

細胞による基底膜分子の識別機構とそれに共役したシグナル伝達機構

細胞は細胞表面の様々な受容体を動員して周囲の細胞外マトリックスを識別し、そこから得られた情報に従って機能維持や増殖・分化の制御を行っています。このような細胞外マトリックスを識別する役割を担う受容体がインテグリンと呼ば

れる蛋白質です。インテグリンにはサブユニット組成の異なる20種以上のタイプが存在し、中でも基底膜蛋白質を特異的に識別するものは5つ見つかっています。私たちの研究室では、これらの基底膜結合型インテグリンをすべて組換え蛋白質として発現・調製して、その結合特異性を明らかにしています。また、基底膜への結合を介してインテグリンから細胞内伝達されるシグナルの特性についても解析を進め、テトラスパンインと呼ばれる膜4回貫通蛋白質が基底膜結合型インテグリンと複合体を形成し、基底膜蛋白質とインテグリンとの結合を安定化することを最近明らかにしています。さらに、様々な基底膜蛋白質を欠失させたノックアウトマウスを作製して、発生や器官形成における基底膜の役割の解明も進めています。

人工基底膜を用いたES細胞および組織幹細胞の分化誘導制御

なぜ細胞外マトリックスの分子組成は細胞ごとに違っているのでしょうか？細胞がその機能を維持し、必要に応じて正しく増殖あるいは分化するために、細胞は特定の分子組成の細胞外マトリックスという環境を必要としているのではないかと私たちは考えています。細胞が必要としている環境（細胞ごとにカスタマイズされた環境）を生体外で再構築できれば、様々な細胞（特に組織に微量存在する幹細胞）を培養して、様々な臓器や組織を再構築することも夢ではありません。私たちの研究室では、そのために必要な分子組成をカスタマイズした人工基底膜の構築とそれを用いる幹細胞制御技術の開発を進めています。

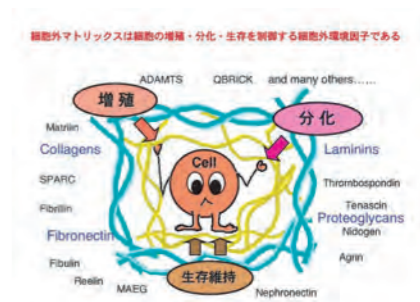


図1. 細胞外マトリックスによる細胞の増殖・分化・生存維持の制御



図2. 基底膜蛋白質の生体内局在部位を自由に検索・閲覧できる世界初の免疫組織染色画像データベース《マウス基底膜ボディマップ》

この研究室は平成27年度限りです。

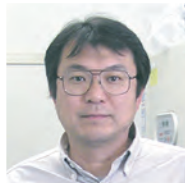
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
 大阪大学 蛋白質研究所

TEL : 06-6879-8617
 FAX : 06-6879-8619



研究室のHPはこちら

発癌制御研究室 微生物病研究所



教授 岡田 雅人 (Masato OKADA) okadam@biken.osaka-u.ac.jp
准教授 名田 茂之 (Shigeyuki NADA) nada@biken.osaka-u.ac.jp
URL: <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/biken/oncogene/index.htm>

「がん」は、ゲノムに生じる様々な異変を引き金として、大別して二つの段階を経て発生し、その後さらに進化し悪化する。その一つの段階が「がん抑制遺伝子」の機能欠損による細胞の不死化であり、もう一つは「がん原遺伝子」の機能亢進や制御破綻（「がん遺伝子」への変異）による細胞形質の転換である。不死化によって、がんの防御機構としてのアポトーシスや老化が回避され、ゲノムへの変異がさらに蓄積されることになる。形質転換によっては、自律的な増殖能の獲得、細胞間コミュニケーションの破綻、細胞形態の変化、基質分解酵素や増殖因子の分泌亢進を伴う浸潤転移能の獲得などががん悪性化形質が発現する。当研究室では、本来正常遺伝子である「がん原遺伝子」の生理機能をまず理解し、その機能亢進による形質転換の分子機構の解明とがん克服のための新たな分子標的の開拓を目標とした研究を展開している。これまでに、がん形質発現において中心的な役割を担うチロシンキナーゼ型がん原遺伝子産物 Src に注目して、その生理機能や制御機構を解析してきた。現在では、がんにおける Src の制御系の破綻機構や、Src の機能亢進による形質転換・がん化機構の全容解明を目指して、多角的な視点からの研究を展開している。

がんにおける Src の機能亢進とその制御機構

Src は、膜直下に局在する非受容体型のチロシンキナーゼであり、正常細胞内では主に活性が抑制された状態で存在し、細胞外刺激にตอบสนองして活性化するシグナル伝達系の分子スイッチとして機能する（図1）。ヒトのがんにおいては、Src 遺伝子自体への変異はほとんど検出されないが、がんの進行に伴って Src のタンパク質量や活性が増大することによって、がん悪性化に大きく係わることが知られている。しかしながら、なぜがん化にともなって Src が機能亢進するのか、また、Src が如何にしてがん悪性化を誘導するのかについても未だに不明な点が多く残されている。当研究室ではこれまでに、Src の制御因子として Csk チロシンキナーゼおよび Csk 結合分子 Cbp (PAG1) を同定して、Src の機能

抑制系を明らかにしてきた。また最近、がん化に伴い Cbp の発現が著明に低下し、その再発現により造腫瘍活性が抑制されることから、Cbp が Src の係わるがんの抑制因子として機能する可能性が示されている。現在、そのメカニズムの解析を通して、Src の制御系破綻による機能亢進の仕組みを明らかにしようとしている。

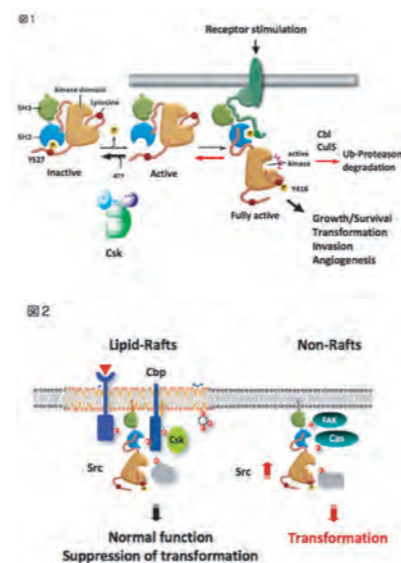
膜マイクロドメインと Src とがん

動物細胞の形質膜およびエンドソーム系に、コレステロールやスフィンゴ脂質に富むマイクロドメイン（ラフト）が存在することが示唆されている。Src や Cbp もラフトに局在し機能することが知られているが、最近の研究により、ラフトが Src の形質転換活性に対してはむしろ抑制的に作用することが明らかとなってきた（図2）。その作用機序をさらに詳細に解析することにより、Src による形質転換の新たな制御機構を提案しようとしている。

メンブレントラフィックと Src とがん

さらに近年、当研究室では、Src の新たな基質候補分子として、後期エンドソームのラフトに特異的に局在する新規のアダプタータンパク質 p18 を同定した。p18 は、MAP キナーゼ経路の MEK1 の足場蛋白として知られる p14/MP1 複合体と結合し、MEK1-ERK 経路を後期エンドソームに特異的にリクルートする作用を持つ。また、p18 欠損マウス組織などの解析から、p18 がエンドソームのリサイクリングやリソソームへの輸送などメンブレントラフィックの制御で必須の役割を担うことも明らかとなっている（図3）。さらに、p18 に制御される細胞機能が Src や Ras による形質転換と密接に関連することが観察され、現在、細胞の形質転換における p18 の意義に関する解析を進めている。以上の解析結果を統合して、Src による形質転換機構およびその制御機構の全容を解明し、それらの結果を踏まえて新たながん治療的を開拓することを目指した研究をも展開しつつある。

（注）図1と図2の一部は、The Biology of Cancer (c Garland Science 2007) より引用。



がん研究は生物科学研究そのものである。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1
大阪大学 微生物病研究所

TEL : 06-6879-8297
FAX : 06-6879-8298



研究室のHPはこちら

1 分子生物学研究室 理学研究科



教授 上田 昌宏 (Masahiro UEDA) ueda@bio.sci.osaka-u.ac.jp
助教 宮永 之寛 (Yukihiro MIYANAGA) miyang@bio.sci.osaka-u.ac.jp
URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/ueda/index.html

細胞は様々な生体分子から構成された複雑なシステムです。蛋白質や核酸、脂質などの生体分子を要素として運動機能・情報処理機能・増殖機能などを有するシステムが自律的に組織化され、変動する環境に対して巧みに適応することができます。近年の高度な顕微鏡技術の進展により、生きた細胞の中で働く生体分子一つ一つを観察することができるようになってきました（1分子イメージング技術）。我々の研究室では、こうした最先端のイメージング技術と数理モデリング、及び、細胞を創ることを目指した合成生物学の手法を細胞内のシグナル伝達システムに適用し、生物らしい機能が発現する仕組みを1分子粒度の解像度で解明することを目指しています。

細胞内1分子イメージング法の開発

細胞内1分子イメージング法は開発されて10年以上が経ちますが、現在でも1分子顕微鏡による画像データの取得や解析には多くの人手と時間を要します。また、職人的な実験技術と専門性の高い統計解析法が必要とされており、新たに1分子研究を始めようとする方々にとって大きなバリアとなっています。そこで我々のグループでは、ハイスループット化された細胞内1分子イメージング自動解析システムの開発を進めています。こうした技術開発を通して、細胞内1分子イメージング解析法を生命科学に真に実用的な計測技術にしたいと考えています。

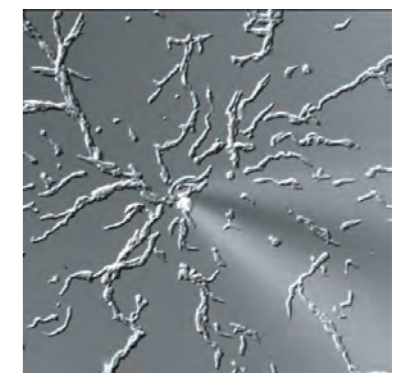
走化性シグナル伝達システムの1分子生物学

細胞は環境にある化学物質の濃度勾配を認識し、その物質に近づく（或いは遠ざかる）といった方向性のある運動を行います。こうした細胞の性質を一般に走化性と言います。光や温度、電場に対して応答する場合は、それぞれ走光性、走熱性、走電性と言います。こうした走性運動は、単細胞生物が環境を探索するときに重要であるだけでなく、多細胞生物においては神経回路形成や形態形成、

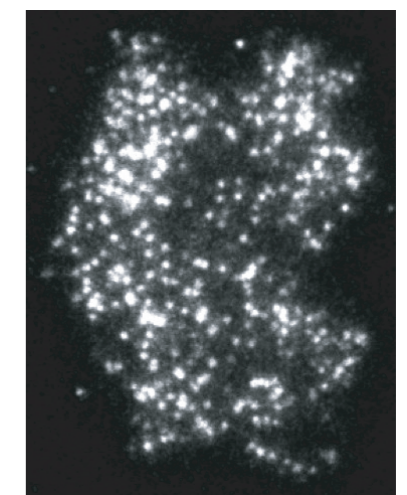
免疫応答などの様々な生理現象で重要な役割をもつことが知られています。我々が実験に用いている細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* は、走化性の分子メカニズムを調べるためのモデル生物として良く知られ、世界中の研究者に使われています。そこで我々は、細胞内1分子イメージング技術を用いて、化学物質の濃度勾配の認識から細胞運動の制御にいたる走化性シグナル伝達過程を調べています。こうした研究を通して、細胞内の生体分子から運動機能や情報処理機能がシステム化される仕組みを1分子粒度の解像度で解明することを目指しています。

走化性シグナル伝達システムの合成生物学

走化性シグナル伝達システムを構成する分子を精製し、それらを混ぜ合わせることでシグナル伝達機能の一部を試験管内で再現することに挑戦しています。まだ始めたばかりの研究ですが、こうした「細胞を創って理解する」という方法論は、これからの新しい生命科学を切り拓くとき期待されています。



誘引物質の濃度勾配に対して走化性を示す細胞性粘菌 *Dictyostelium* のアメーバ細胞



走化性シグナル伝達システムを構成する分子の細胞内1分子イメージング。白い1点1点がPTENと呼ばれる分子の1分子である。PTENに蛍光色素を付けて観察している。

いっしょに研究しよう！

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL : 06-6850-5812
FAX : 06-6850-5812



研究室のHPはこちら

分子創製学研究室 蛋白質研究所



教授 高木 淳一 (Junichi TAKAGI) takagi@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 岩崎 憲治 (Kenji IWASAKI) ikenji@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 北郷 悠 (Yu KITAGO) kitago@protein.osaka-u.ac.jp
 特任助教 海津 正賢 (Masataka UMITSU) umitsu@protein.osaka-u.ac.jp
 特任助教 松永 幸子 (Yukiko MATSUNAGA) matsunaga@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsf/synthesis/>

細胞は外からの刺激を受容してその情報を細胞内で処理し、外的環境にたいしてどう対処するかを決定する。「シグナル伝達研究」において、受容体（レセプター）が細胞表面（つまり細胞の外）で情報を受容し、それを細胞膜を隔てた内側に伝える仕組みを知ることはいずれも重要な課題である。本グループでは、この問題に取り組むために、X線結晶解析や電子顕微鏡イメージングを駆使した構造生物学的アプローチによって、シグナル伝達の「入力末端」部分の働きを明らかにすることを目指している。特に、脳・神経系で働く受容体やシナプス構成因子、神経細胞死や軸索ガイダンスに関わる分子、生物の発生や形態形成に関わるシグナル分子などの蛋白質について、「構造から機能に迫る」研究を行う。

レセプター・リガンド複合体の構造決定

レセプターの細胞外領域（ドメイン）とそのリガンド蛋白質との複合体の構造は、シグナル伝達機構の解明のみならず阻害剤などの医薬の開発にもつながる重要な情報を含んでいる。相互作用に関わる部位やその結合における役割などを明らかにするため、このような複合体の構造を①X線結晶解析を用いて高解像度で、あるいは②電子顕微鏡(EM)イメージングを使って低解像度ながらも複数のコンフォーメーションを同時に決定する。

レセプター・リガンド相互作用の生化学的解析

リガンド結合に関わるレセプター側の構造上の特徴を変異体を使って生化学的に調べたり、BIAcoreを用いたり

アルタイム解析を行うことで、相互作用の特異性と親和性を左右する構造因子を同定する。

電子顕微鏡イメージングによる蛋白質複合体の in vitro および in situ 解析

単離した蛋白質の単粒子解析では、それらが生理的環境下での構造を反映するかどうか否かについて確実に証明することが出来ない。そこで「真の」蛋白質構造を知るための究極の手段が「in situでの電子線トモグラフィー」である。細胞や組織を分子分解能で3Dイメージングすることで、蛋白質複合体が「働いているその姿」を可視化する事が出来る。そのための方法論の開発をおこなっている。

高品質組み換え蛋白質生産系の確立

細胞外タンパク質は糖鎖の付加や、ジスルフィド結合が構造を保つのに必須であり、大腸菌での簡便な発現系が使えないことが多い。構造解析や精密な生化学的・物理化学的実験に供するために、これらの困難な組み替えタンパク質の「生産」を、①動物細胞培養系の高度化、②新しいアフィニティタグシステムの開発、③発現法の改良・開発、を通して確立する。

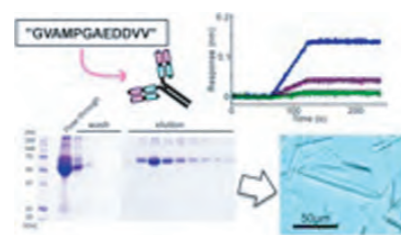


図1: 超高親和性アフィニティ精製システム「PAタグ」の開発

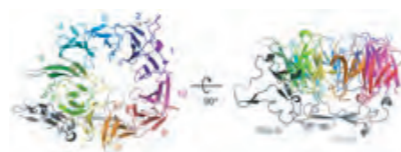


図2: アルツハイマー病から脳を守る蛋白質SORLAのVps10pドメインのX線結晶構造

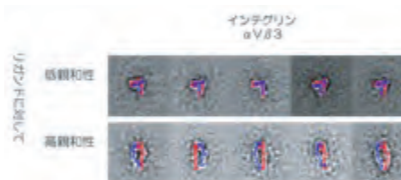


図3: 2-Dハイブリッド解析法; 理論的な計算による2次元電顕像への結晶構造のフィッティング

蛋白質研究は伝統芸だ!

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-8607
FAX: 06-6879-8609



研究室のHPはこちら

細胞核ネットワーク研究室 蛋白質研究所



准教授 加納 純子 (Junko KANO) jkanoh@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/icr/network/>

染色体は遺伝情報の担体であり、生命活動の根本を統制する構造体である。染色体の機能欠損や重複は、細胞死やがん化、重篤な疾患を引き起こすことから、染色体機能に関する研究は生命の基本原理解るためだけでなく、人間の疾患メカニズムを探るためにも重要である。真核生物の線状染色体の末端に存在する構造体である「テロメア」は、染色体を維持する上で重要な役割を果たしている。近年の研究により、テロメアは「分裂寿命時計」と比喻されるように細胞老化や寿命と密接な関係があるだけでなく、染色体の維持や種の保存において重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。当研究室では、分子生物学、生化学、細胞生物学、構造生物学など様々な手法を用いて、テロメアを中心とした染色体機能発現メカニズムを探る研究を行っている。

染色体末端テロメアを基軸とした染色体機能ネットワークの解明

テロメアは、特殊な繰り返し配列を含むテロメアDNAと、それに結合する様々な蛋白質群からなる構造体である。テロメアは、世代を超えた染色体の維持、細胞老化のタイミング、最近ではiPS細胞の維持にも深く関与していることが示唆されており、多くの関心が寄せられている。近年、テロメア結合蛋白質の「テロメアにおける」機能の理解は飛躍的に深まった。一方、テロメア蛋白質が非テロメア染色体領域にも局在することや、逆にテロメア以外の染色体領域（セントロメアなど）で働くことが知られている蛋白質がテロメア領域にも局在すること、テロメア結合蛋白質が核膜と相互作用することなどが明らかにされつつある。これらのことは、

テロメアと他の染色体ドメインや核膜との間に機能的ネットワークが存在し、テロメアを含む各種染色体ドメイン全体が連係して染色体の機能維持に寄与していることを示唆している。そこで当研究室では、ゲノムワイドなクロマチンネットワークの一端としてのテロメア（結合蛋白質群）の新機能の解明を目指している。

Tel2蛋白質を中心としたDNA損傷応答シグナル伝達ネットワークの解明

Tel2蛋白質は酵母からヒトまで広く保存されており、テロメアDNA長制御、DNA損傷応答や寿命など、様々な生命現象に関与することが知られている。最近我々は、分裂酵母のTel2がDNA損傷・複製チェックポイントやテロメアDNA長維持に重要なATR/ATMファミリー蛋白質（Rad3/Tel1）、栄養認識や細胞増殖・分化制御において重要な機能をもつTORキナーゼ（Tor1/Tor2）、ヒストン修飾を介したDNA修復や転写制御などに重要なTRRAP蛋白質（Tra1/Tra2）というすべてのPIKKファミリー蛋白質と相互作用することを発見した。さらに、Tel2は新規蛋白質Tti1、Tti2とも相互作用する。従ってTel2は、PIKK蛋白質などと相互作用することによって、様々な生命現象に関与する蛋白質ネットワークの「中枢」として機能していると考えられる。しかし、その詳細はまだ明らかにされていない。我々は、Tel2を中心としたシグナル伝達ネットワークの分子基盤を解明していきたいと考えている。

生命維持の基本メカニズムについて、純粋にもっと知りたい、自分の手で新しい発見をしたいという意欲的な大学院生を歓迎します。

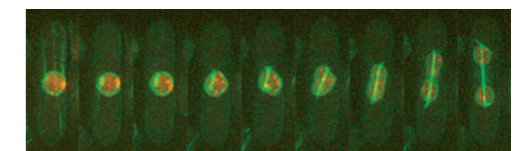


図1: 分裂酵母の細胞分裂の様子。赤: テロメア。緑: 核膜と微小管。テロメアは細胞分裂期において核膜から一時的に離れる。

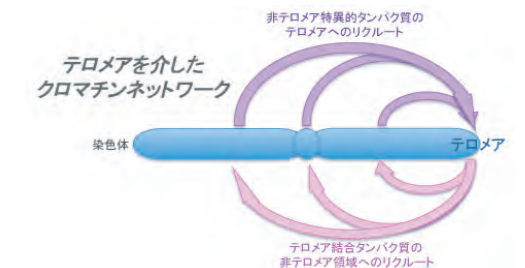


図2: テロメアを介したクロマチンネットワークモデル図

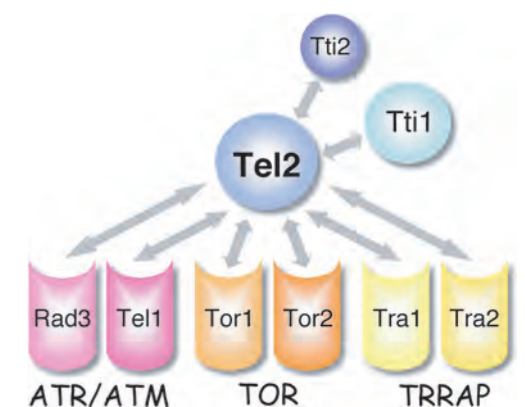


図3: Tel2蛋白質は様々な蛋白質と相互作用し、様々なストレスシグナル伝達を制御する。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-4328
FAX: 06-6879-4329



研究室のHPはこちら

蛋白質結晶学研究室 蛋白質研究所



教授 栗栖 源嗣 (Genji KURISU) gkurisu@protein.osaka-u.ac.jp
准教授 田中 秀明 (Hideaki TANAKA) tana@protein.osaka-u.ac.jp
URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/crystallography/>

我々は、蛋白質結晶学の手法で蛋白質複合体の立体構造を解析し、結晶構造に基づいて生命機能を理解しようという研究室です。精製・結晶化した蛋白質の構造を解析することで、全ての生命現象を理解できると思いませんが、生命が持つ基本的な反応系、例えば「呼吸」、「光合成」、「生体運動」などに限って考えた場合、その働きは複合体蛋白質の結晶構造を基に理解することができます。今にも回り出しそうな状態で構造解析されたF1-ATPaseの結晶構造(1998年ノーベル化学賞)などはその良い例でしょう。我々の研究室では「光合成生物」「エネルギー変換」「生体超分子」をキーワードに、以下のような研究プロジェクトを進めています。

光合成生物のエネルギー変換反応、レドックス代謝ネットワーク

エネルギー変換膜に存在する膜蛋白質複合体やその周辺の蛋白質を結晶化し構造解析することにより、生体膜とリンクした機能発現機構の解明を目指しています。具体的には、光化学系。複合体からフェレドキシンを介して窒素同化酵素へ電子が伝達される仕組み、チトクロム bf_6 複合体に電子が循環する仕組み、さらには光環境に適応して組み上がる超分子複合体形成の仕組みを複合体状態の結晶構造を基に理解したいと考えています。光環境適応の構造研究は、ロンドン大学クイーン・メアリー (イギリス)、ルール大学ボフム (ドイツ)、ミュンスター大学 (ドイツ) との国際共同研究として行っています。

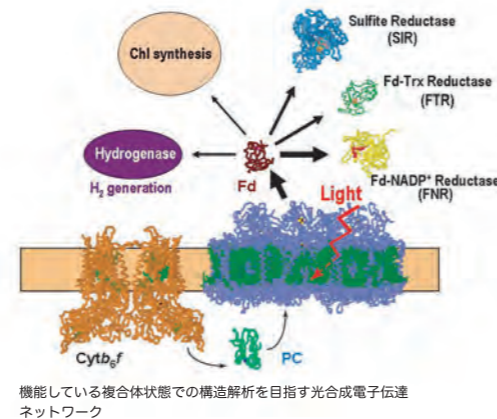
巨大な生体分子モーターであるダイニンの構造-機能相関の解明

モーター蛋白質は、ヌクレオチド状態に依存する構造変化により運動活性を生み出しています。我々は、微小管系モーター蛋白質であるダイニンの運動機構を完全に理解することを目指して、ダイニンモータードメインの構造解析を行っています。特に、構造の明らかになっていない軸糸ダイニンのモータードメイン、その中でも微小管結合領域を含む「ストーク」と呼ばれる長いコイルドコイル領域に注目して構造研究を進めています。また、構造研究の進んでいる細胞質ダイニンについても、ストーク領域が微小管と結合・解離する構造基盤をあきらかにするため、NMR やX線自由電子レーザーも併用して高分解能での構造解析を目指しています。

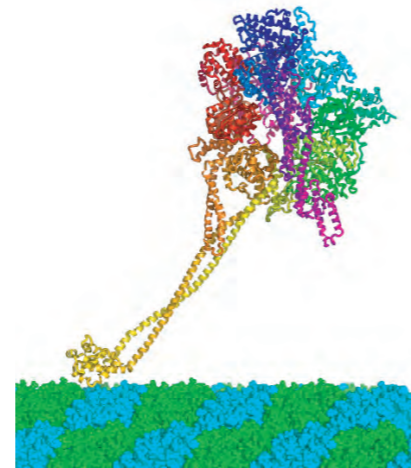
分子量約1000万の巨大な核酸-蛋白質複合体Vaultの構造研究

Vault は、粒子が発見された1986年から現在に至るまで、本質的な機能が明らかになっていません。我々が決定したラット肝臓由来vaultの全体構造は、粒子が78個の分子が集まった鳥かごの状の形を持つことを明らかにし、さらに粒子が脂質ラフトに結合する可能性を示しました。今後さらに詳細な構造を決定することで、vaultの機能解明への道を切り開きます。

研究室で行う実験は、生化学的実験と物理化学的実験の双方を含みます。蛋白質結晶学の研究分野では、「面白い」と思ったら色々試してみる積極性と、うまく行かない時でも何とかしてやろうという「粘り強さ」が重要だと思います。



機能している複合体状態での構造解析を目指す光合成電子伝達ネットワーク



微小管に結合するADP状態の細胞質ダイニンモータードメインの結晶構造



〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所
TEL: 06-6879-8604
FAX: 06-6879-8606



研究室のHPIはこちら

分子細胞運動学研究室 理学研究科



教授 昆 隆英 (Takahide KON) takahide.kon@bio.sci.osaka-u.ac.jp
URL: 準備中

私たちの体を構成する細胞は、必要なものを必要な場所に必要なタイミングで供給する効率的な「物質輸送システム」を内包している、その機能は生命活動に必須です。本研究室では、原子レベルの構造解析と1分子レベルの機能解析の両面からのアプローチにより、この細胞内物質輸送とロジスティクスの分子機構を明らかにすることを目指しています。最近では特に、脳神経系での物質輸送に重要な役割を果たす巨大蛋白質ナノマシン「ダイニン」の作動機構研究に注力しており、その原子構造決定に成功しています。

細胞内輸送システムとは

細胞内では蛋白質をはじめとする多種多様な高分子が毎秒数メートルという猛スピードで熱運動しています。しかし熱運動の方向はランダムであるため、特定の方向への長距離輸送には有効ではありません。例えば、1メートルの長さを持つ神経細胞では、標準サイズの蛋白質分子が細胞体から神経末端に到達するのに、熱運動では100年以上の時間が必要となるのです。真核生物の細胞は、能動的に物質を輸送する蛋白質システムを確立することで、長距離輸送問題にうまく対処しています。この輸送システムは、細胞内物質輸送、細胞分裂、細胞移動など広範な生命活動の基盤となるプロセスを支えていて、部分的にでも欠損すると神経変性疾患、発生異常、不妊など多様な障害を引き起こすことが明らかにされています。本研究室では、この重要な細胞内輸送システムの働くしくみを原子レベル解明し、化学と物理の言葉で理解することを目指しています。

細胞中心方向輸送エンジン「ダイニン」の運動機構解明

細胞内輸送システムのエンジンに相当するのが、細胞骨格系分子モーターとよばれる3種類の蛋白質群—ミオシン、キネシン、ダイニン—です。これらのなかで、微小管マイナス端方向（一般的には細胞の中心方向）への物質輸送を一手に担うダイニンの運動機構については、半世紀に及ぶ研究にも関わらず多くの未解明問題が残されています。私たちは、ダイニン運動機構理解の鍵となる原子構造決定に取り組んできました。まず、構造・機能解析の基盤となる組換えダイニンの大量発現系を世界に先駆けて確立しました。次に、ダイニン中核領域（モータードメイン）の結晶化と4.5Å分解能での解析を行うことで、2次構造レベルでその構造を明らかにしました。さらに、2.8Å分解能での結晶構造解析を行うことにも成功し、各アミノ酸残基レベルで運動機構の議論が可能なダイニン中核領域の原子構造を決定しています。今後の重要課題は、ダイニン分子がどのようなしくみで力を発生し微小管レール上を一方方向に運動するのか、その構造基盤を明らかにすることです。そのために、蛋白質結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡解析を中心とした多角的アプローチによる構造研究を進めています。

細胞内物質輸送解明に向けて

細胞内輸送システムは、蛋白質複合体のようなナノメートルサイズの比較的小型なものから、エンドサイトーシス経路の膜小胞、ゴルジ体、ミトコンドリアや核などマイクロメートルサイズの巨大物質まで多種多様な積み荷を輸送しています。しかし、どのようなしくみで特定の積荷を選別・積載し、細胞内の特定の位置に輸送し、積荷を降ろして元の位置に戻るのか、という基本事項でさえ私たちの理解は不十分です。本研究室では、特に神経細胞におけるmRNAの輸送に焦点を当てて、その分子機構の全貌を生化学・構造生物学・細胞生物学を融合したアプローチにより解明していきたいと考えています。

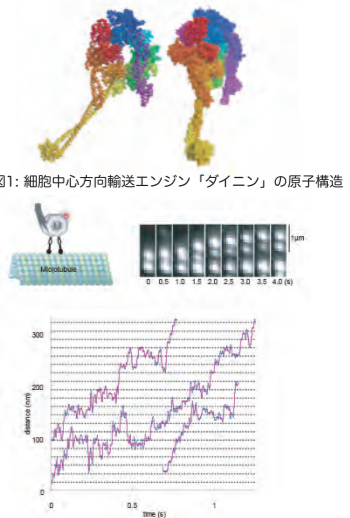


図1: 細胞中心方向輸送エンジン「ダイニン」の原子構造

図2: 微小管上を歩行運動するダイニンの1分子観察

研究/人生とは、チャレンジする課題を見つけ、情報を集め、挑戦し、成果を発信することの繰り返しです。そのための基礎を磨き、仲間を集め、そしてともに生物科学の未踏領域に挑戦しよう！

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL: 06-6850-5435

蛋白質構造形成研究室 蛋白質研究所



教授 後藤 祐児 (Yuji GOTO) ygoto@protein.osaka-u.ac.jp
 講師 李 映昊 (Young-Ho LEE) mr505@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 宗 正智 (Masatomo SO) mso@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/physical/yoeki.html>

蛋白質は、折りたたまれて特異的な立体構造を形成することによって機能を発揮します。蛋白質が折りたたまれる反応をフォールディング反応と呼びます。フォールディング反応を解明することは、蛋白質の構造や機能を理解するために必須です。他方、蛋白質はフォールディングに失敗すると凝集します。凝集にはアミロイド線維と呼ばれる、アルツハイマー病やプリオン病などと関係する凝集も含まれます。蛋白質の凝集はさまざまな分野で問題となっており、蛋白質を理解するためには避けられない研究です。当研究室では、蛍光、NMRといった各種分光法、顕微鏡観察、熱量測定や超遠心分析などの手段と、新規の手法を開発することによって、蛋白質のフォールディング、ミスフォールディング、構造物性の研究に取り組んでいます。特に蛋白質のアミロイド線維の構造と形成機構の解明に関する研究を中心に、その先にある『蛋白質の凝集とは何か?』に新たな視点からチャレンジし、理解することを目指しています。

(1) 蛋白質のフォールディング反応

βラクトグロブリンやβ2ミクログロブリンなどの蛋白質のフォールディング反応や構造物性を研究しています。これらの蛋白質のフォールディング反応をNMRやストップフロー法などの手法を用いて調べています。
 Sakurai *et al. Biochemistry* (2011) 50, 6498-6507. Kameda *et al. Protein Sci.* (2009) 18, 1592-601.

(2) アミロイド線維の構造と形成反応

透析アミロイドーシスの原因となるβ2ミクログロブリンや、アルツハイマー病に関わるアミロイドβペプチドを用いて、アミロイド線維の構造特性やアミロイド線維形成反応を研究しています。アミロイド線維形成反応研究では、超音波照射のアミロイド線維形成への影響を調べることで、線維形成を自由に操作する方法を開発しています。また、全反射蛍光顕微鏡を用いて、線維の形成過程の観察も行っ

ています(図1)。アミロイド線維を研究することにより、アミロイドーシスの予防や治療にも貢献することを目指しています。

So *et al. J Mol. Biol.* (2011) 412, 568-77.
 Yanagi *et al. J. Biol. Chem.* (2011) 286, 23959-23966. Ozawa *et al. J. Biol. Chem.* (2011) 286, 10856-10863

(3) 蛋白質凝集形成機構の解明

蛋白質の凝集(析出)反応は、蛋白質の結晶形成、不定形な凝集やアミロイド線維のような規則正しい構造を持った凝集など多岐にわたります(図2)。多くの分野で蛋白質の凝集が問題になっているにも関わらず、凝集に関する知見は蛋白質のフォールディング研究と比較して多くありません。溶媒環境やそれに伴う蛋白質の溶解度の変化、構造変化や蛋白質の分子間相互作用を調べることで凝集機構を明らかにしようとしています。蛋白質の凝集反応を理解するために、蛍光測定、熱量測定、超遠心分析など手法を用いています。

Yoshimura *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, (2012) 109, 14446-14451.

(4) 蛋白質の過飽和現象の理解

過飽和は自然界において普遍的な物理化学現象であり、氷や雪、生体における結石や蛋白質をはじめとするさまざまな物質の結晶化などに関わっています。水に溶けた溶質は、過飽和状態においてなんらかの原因で核が発生すると、過飽和が解消され、結晶として析出します。私たちが研究しているアミロイド線維の形成も、過飽和により支配された原因蛋白質の析出現象と考えられています。このように過飽和は決して“ささいな現象”ではなく、広く生命現象を支配する重要な因子であると考えられます。過飽和状態において蛋白質はどのような状態で安定に存在しているのか?蛋白質の過飽和現象を理解することによって生命科学の爆発的な進展が期待できます。



図1: アミロイドβペプチド線維の全反射蛍光顕微鏡画像



図2: 蛋白質のさまざまな凝集模様
 A: リゾチームの結晶
 B: β2ミクログロブリンのアミロイド線維
 C: β2ミクログロブリンの不定形凝集

蛋白質の構造・物性・機能を生物学、高分子科学の両面から研究しています。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
 大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-8614
 FAX: 06-6879-8616



研究室のHPはこちら

膜蛋白質化学研究室 蛋白質研究所



准教授 三間 穠治 (Joji MIMA) Joji.Mima@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/icr/mima/index.html>

酵母からヒトに至るまで、全ての真核生物において、個々のオルガネラを含む細胞内膜系の動態は、時空間的に厳密に制御されている。しかし従来の「生きた細胞」あるいは「単離オルガネラ」を用いた研究手法だけでは、脂質膜と膜タンパク質も含む超分子複合体からなる、生体膜動態の分子マシナリーを理解する事は不可能である。そこで、本研究室では、人工脂質二重膜リポソームと、精製された膜タンパク質複合体群を材料に、様々な生体膜動態の無細胞完全再構成系を構築し、その動作原理解明を目指す。現在は特に、SNARE、SNAREシャペロン、Rab GTPアーゼが関わる生体膜融合過程に焦点を当てている。

無細胞完全再構成系を用いて「生体膜融合」超分子マシナリーを解明する

生体膜融合は、メンブレントラフィッキング、オルガネラ動態、シナプス伝達、ホルモン分泌、細胞生育をはじめ数多くの重要な生命現象に必須の過程である。現在まで、SNARE、SNAREシャペロン、Rab GTPアーゼ、Rabエフェクター、テザリング複合体、SMタンパク質など数多くの分子が膜融合因子として同定されている。これらの膜融合因子群は、酵母からヒトに至るまで、全ての真核生物で、さらにはそれらの全ての細胞内輸送経路で保存されている。しかしながら、従来の遺伝学・細胞生物学的手法、単離オルガネラによる生化学的手法だけでは、単純な因子同定のレベルを越え、超分子複合体による複雑な分子機構を理解するのは非常に困難であった。そこで我々は、その現状を打破すべく、無細胞完全再構成系を手法の中心に据え、1) 膜融合因子タンパク質の精製、2) プロテオリポソーム調製、3) 膜融合FRET蛍光アッセイ、など様々な実験系の確立を経て、精

製因子のみ(膜タンパク質複合体群と人工脂質二重膜リポソーム)による生体膜融合の再構成に成功した(図1および2)。この新しい再構成系を用いて、従来の「SNAREタンパク質が膜融合に必須かつ十分である」という定説を覆し、SNAREと共に、2種類のSNAREシャペロン、テザリング複合体、ホスホイノシチドなどから構成される超分子マシナリーが、膜融合過程で必須であることを初めて証明した。
 (Mima J. *et al. Reconstituted membrane fusion requires regulatory lipids, SNAREs, and synergistic SNARE-chaperones.* (2008) *EMBO J.*)

今後の研究においても、この超タンパク質複合体/リポソームから成る完全無細胞再構成系を中心に、生化学・生体高分子化学的手法を縦横無尽に使い、他の遺伝学・細胞生物学研究を主とする他研究室には出来ない独創的な研究を目指す。研究テーマにおいては、将来的に「生体膜融合」だけでなく、膜出芽・分裂、オートファジーを含めた様々なオルガネラ形態変化、膜透過、細胞融合など他の「生体膜と膜タンパク質複合体のオーケストレーション」に広く展開していく。

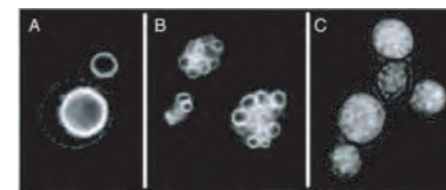


図1 生体膜融合のモデルとしての酵母液胞融合 (Seeley ES *et al.*, 2002, *Mol Biol Cell*)

小さな研究室で手法も古典的ですが、独創的でインパクトのある研究をします。

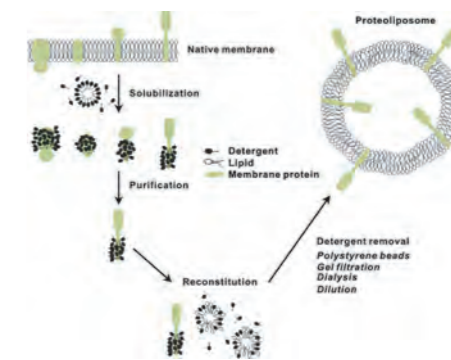


図2 プロテオリポソームの無細胞完全再構成

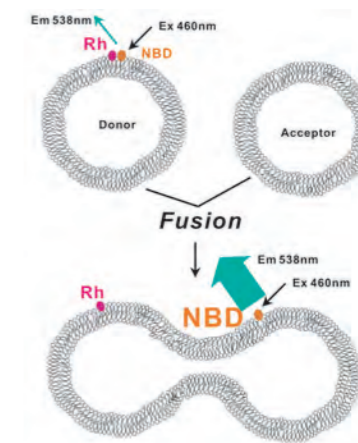


図3 FRETを用いたin vitro 膜融合アッセイ (Struck *et al.*, 1981, *Biochemistry*)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
 大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-4326
 FAX: 06-6879-4329



研究室のHPはこちら

機能構造計測学研究室 蛋白質研究所



教授 藤原 敏道 (Toshimichi FUJIWARA) tfjwr@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 児嶋 長次郎 (Chojiro KOJIMA) kojima@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 松木 陽 (Yoh MATSUKI) yoh@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/biophys/bussei.html>

私たちの体の中ではさまざまなエネルギー変換や情報変換が生体膜を介して行われている。これら機能を担っている超分子システムは生命活動のネットワークを作る上で重要な役割を果たしている。現在、これらの働きを持つ分子の構造が次々に明らかになっている。私たちは、主に核磁気共鳴法(NMR)を用いて、情報やエネルギーの変換をつかさどる蛋白質の働きを、立体構造に基づいて明らかにすることをめざして研究している。

固体NMR法による蛋白質の構造、機能解析

固体NMRでは、X線回折など他の方法による解析がむずかしいが、生体でのエネルギーや情報の変換において重要な分子複合系の構造と機能の研究に取り組んでいる。具体的には、脂質二重膜に強く結合している蛋白質や非結晶状態の大きな分子複合体などで、これには、光情報伝達する膜蛋白質 pHtrII、プロトンATP合成酵素の膜貫通領域やG蛋白質とそのレセプターの複合体などが含まれる。また、生物学と同様にNMR実験法や解析法も大きく進んでいる。固体NMR法の特徴を利用して対象からより詳しい情報を搾り取るために、実験法やデータ解析法も開発しながら研究を進めている。

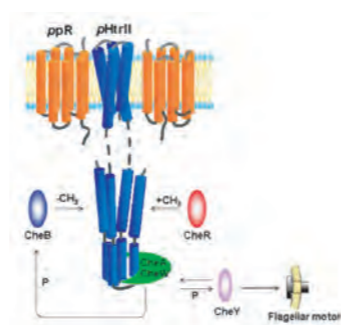
溶液NMR法による蛋白質の構造、機能解析

NMRは、蛋白質の立体構造やダイナミクスを原子レベルで解析することができる、非常に有用な手段である。本研究室では、おもに蛋白質の立体構造をNMRによって決定しているが、その他に、立体構造が既知のでもその蛋白質が他の蛋白質あるいは基質とどのように相互作用

しているかも構造的に解析している。さらに、比較的遅い運動であるマイクロ秒、ミリ秒程度のダイナミクスを解析することによって、活性との相関を議論している。これらの解析に必要な方法論はまだ発展途上にあるため、その方法論の開発も同時に行っている。

研究テーマ

1. 細胞内での蛋白質機能と構造の原子分解能解析
2. シグナル伝達に関する蛋白質間相互作用の解析
3. 生体膜を介しての情報変換に関係する蛋白質の構造と機能解析
4. 常磁性分子を利用した蛋白質の構造や構造変化の解析
5. バイオインフォマティクスを利用したNMR立体構造解析法の開発
6. テラヘルツ波を利用した超高感度NMR法の開発と生体系への応用



フォボロドリン ppR はトランスデューサ pHtrII と複合体を形成し、光シグナルを下流に伝える。



〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

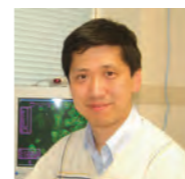
TEL: 06-6879-8598
FAX: 06-6879-8599



研究室のHPはこちら

核磁気共鳴法(NMR)は、原子分解能で生体分子の構造と機能を調べる強力な方法です。この方法を通じて生命を新しい眼で見ませんか!

超分子構造解析学研究室 蛋白質研究所



教授 中川 敦史 (Atsushi NAKAGAWA) atsushi@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 鈴木 守 (Mamoru SUZUKI) mamoru.suzuki@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 山下 栄樹 (Eiki YAMASHITA) eiki@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsf/supracryst/jp/index.html>

生物学的に重要なタンパク質や、複数のタンパク質/核酸コンポーネントが会合することによって働いている生体超分子複合体の機能を原子レベルでの構造から明らかにする研究を進めています。この目的のために、SPring-8の生体超分子構造解析ビームライン(BL44XU)や自由電子レーザー施設SACLAを利用した構造解析法に関する新しい方法論の開発も行っています。

(1)生体超分子複合体の構造解析法の開発

生体超分子複合体の結晶は、通常の蛋白質結晶に比べて、格子定数が大きく、また、回折強度が非常に弱いことが知られています。さらに、X線照射に対してダメージを受けやすいものが多いのも特徴です。このような生体超分子複合体の回折強度データを、高分解能かつ高精度に測定することを目的として、大型放射光施設SPring-8に専用ビームラインを設置し、管理・運営を行うとともに、高精度データ収集法や新しいX線結晶構造解析法の開発などの技術開発を行っています。また、夢の光であるX線自由電子レーザーを利用した結晶を必要としない新しい構造解析法の開発を進めています。

(2)生体超分子複合体の構造解析

数多くのタンパク質が会合して機能を発揮する生体超分子複合体を通して、生命機能の理解に重要な分子間相互作用と分子認識機構の解明を目指した研究を進めています。

主な研究ターゲットとしては、分子量10億のクロレラウイルス、分子量7500万のイネ萎縮ウイルス、90℃以上の高温条

件下でも安定な球状粒子を形成するウイルス様粒子PFV、院内感染の原因菌の一つである緑膿菌の薬剤耐性に重要な働きを示すMexAB-OprM複合体、核輸送複合体などが挙げられます。

(3)生命機能に重要なタンパク質の構造解析

2002年度より5年間にわたって進められてきた「タンパク3000プロジェクト」や2007年度から5年間にわたって進められてきた「ターゲットタンパク研究プログラム」の成果を受け、さらにそれを発展させることを目指して、生命機能に重要な蛋白質の構造解析とそれに基づく機能の理解を目指した研究を、学内外の多くの研究室との共同研究で進めています。主な研究ターゲットとしては、新規膜電位センサー蛋白質ファミリー、自然免疫関連蛋白質、細胞間接着分子、DNAのメチル化に関連する蛋白質、植物の代謝に関連する酵素群などが挙げられます。



図1: SPring-8の生体超分子構造解析ビームライン

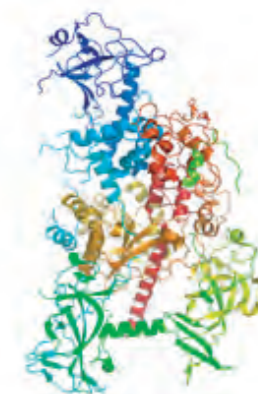


図2: DNA methyltransferase 1の構造 (Takeshita et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2011)

専門にとらわれず、広い視野を身に付けることを心がけてください。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-8635
FAX: 06-6879-4313



研究室のHPはこちら

遺伝子情報学研究室 微研附属遺伝情報実験センター



教授 安永 照雄 (Teruo YASUNAGA) yasunaga@gen-info.osaka-u.ac.jp
 助教 後藤 直久 (Naohisa GOTO) ngoto@gen-info.osaka-u.ac.jp
 助教 中村 昇太 (Shota NAKAMURA) nshota@gen-info.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.gen-info.osaka-u.ac.jp/>

本研究室では、大量の遺伝子・ゲノム情報に対してコンピュータを使用した大規模かつ網羅的な解析を行い、生命現象や生物の進化の解明を目指す研究を行っています。このために、コンピュータやインターネットを高度に利用したバイオインフォマティクス・分子生物学用のソフトウェアやアルゴリズムの開発を行い、それらを駆使した遺伝子・ゲノム情報解析を行っています。また、ゲノム情報解析用コンピュータシステムを運用し、学内の遺伝子・ゲノム関係研究者に計算機資源を提供しています。

大規模ゲノム情報解析

現在、数百種の生物についてゲノム全配列が決定されていますが、これらのゲノム配列やそれに付随する情報について、バイオインフォマティクスや分子進化学など様々な手法を駆使した網羅的な解析を行っています。このような大規模ゲノム情報解析を行うには、既存のソフトウェアの利用だけでは不十分のため、ソフトウェアや解析アルゴリズムの研究開発も同時に行っています。皆さんの先輩は、取り組む研究テーマに必要なプログラムをまず作成することから研究を始めています。たとえば、ゲノム中に存在する重複遺伝子の比較ゲノム研究のために遺伝子のクラスタリングを行う Paralog Cluster、複数のゲノム配列間でよく保存された配列を求める CONSERV や cDNA 配列をゲノム配列にマッピングしその結果をデータベース化するプログラムなどです。そして、自分で開発したプログラムを用いて研究を進めることになります。たとえば、CONSERV を使った研究では、細菌からヒトに至る計 266 種のゲノム配列を解析し、その結果、ほとんどすべての生物にもっとも長く連続して保存された配列は、

リボソーム小サブユニット RNA 中の AAGTCGTAACAAGGT という長さ 15 塩基の配列であることを明らかにしました (図1)。

実験分子生物学者向けの使いやすいソフトウェアの開発

本研究室が所属する遺伝情報実験センターでは、遺伝子・ゲノム情報解析用コンピュータシステムを運用し、主に学内のバイオ関係研究者に提供しています。その一環として、生物学者がコンピュータの深い知識なく容易に利用できる遺伝子解析ソフトウェアの研究開発を行っています。これまでに開発した GeneWebIII は、ウェブ上で配列の含量計算や翻訳などの基本的な遺伝情報解析から分子系統樹作成までを容易に行うことができます (図2)。

微生物ゲノムプロジェクトへの参画

微生物病研究所や学内各部署、他大学・研究機関により推進されているゲノムシーケンシングプロジェクトに参画し、ゲノムアセンブル、アノテーション、比較ゲノム解析、データベース作成などの情報解析を担っています。これまでに、病原性大腸菌 O157 や腸炎ピブリオ、レンサ球菌、ツツガムシ菌などのゲノム配列決定に共同研究として参画してきました。

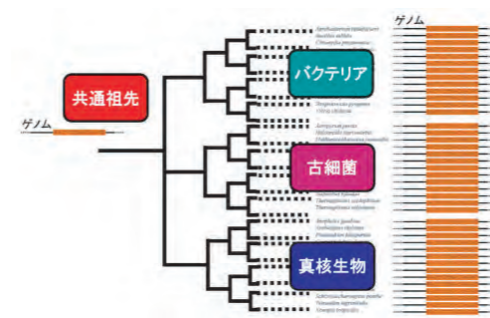


図1 大規模ゲノム情報解析の例。266種のゲノムに保存されている不変保存配列の解析から、AAGTCGTAACAAGGTが全生物の共通祖先のゲノムにも存在したことが示唆される。

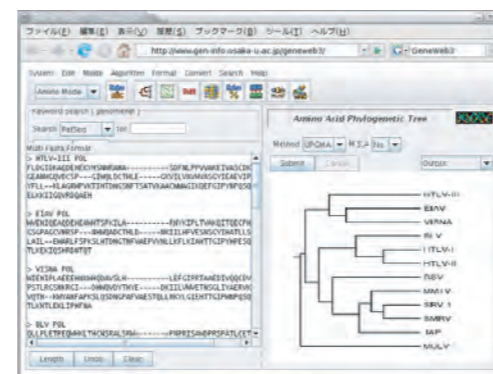


図2 ゲノム情報解析統合ソフトウェア GeneWebIII。レトロウィルスの pol 領域で分子系統樹を描いた例。

この研究室は平成27年度限りです。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1
大阪大学 微生物病研究所 遺伝情報実験センター

TEL : 06-6879-8365
FAX : 06-6879-2047



研究室のHPはこちら

蛋白質情報科学研究室 蛋白質研究所



教授 中村 春木 (Haruki NAKAMURA) harukin@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 金城 玲 (Akira R. KINJO) akinjo@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 土屋 裕子 (Yuko TSUCHIYA) tsuchiya@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfjp/>
<http://www.pdbj.org/>

私たちの研究室では、蛋白質研究所で進めている蛋白質立体構造データベース (PDBj:Protein Data Bank japan) を活用し、蛋白質および関連する生体分子の構造・物性・相互作用を、構造バイオインフォマティクス研究とシミュレーション計算によって解析し、蛋白質構造情報の総合的な理解を目指している。さらに、PCクラスターやGPUで稼働する並列化プログラム開発を行い、量子化学と古典力学の連成計算 (hybrid-QM/MM) を含む分子シミュレーションを実施し、蛋白質機能を電子状態から解析する研究も進めている。

構造バイオインフォマティクス研究

我蛋白質構造に関する二次データベースと種々のWebサービスの構築を行っている。蛋白質表面構造と機能のデータベース (eF-site) を構築し、局所的な表面構造と物性の類似性検索を行って、機能未知の蛋白質の生化学的機能を立体構造から類推する手法 (eF-see) を開発している。その他、蛋白質機能部位の原子配置データベース (GIRAF)、抗体CDR-H3のループ構造予測サービス: H3-rules、蛋白質間相互作用データベース: HINTdb、HitPredict、進化トレース法サービスなどの開発を行い、それらに基づく俯瞰的な視点で蛋白質機能を理解する構造バイオインフォマティクス研究を進めている。また、蛋白質のホモロジーモデリング: Spanner、や、蛋白質間ドッキング・サーバ: surFitを開発し、それを用いた複合体予測コンテスト (CAPRI) にも参加している。

分子シミュレーションによる計算機実験

蛋白質および蛋白質・基質複合体の自由エネルギー地形をシミュレーションによって得るための統計力学的アルゴリズムの開発と、その応用によるアミノ57残基の蛋白質の安定なフォールドの再構築や、天然変性蛋白質の構造構築原理の解析を行っている。また、1000コア規模のPCクラスターによる並列計算システムおよび複数のGPUによって、巨大蛋白質や膜蛋白質に対する高速の分子動力学計算により、蛋白質や複合体のダイナミクスの解析と予測も実施している。さらに、生化学反応の解析のため、量子化学と古典力学の連成計算 (hybrid-QM/MM) を含む分子シミュレーション手法を開発・実施し、蛋白質機能を電子状態から解析する研究を進めている。

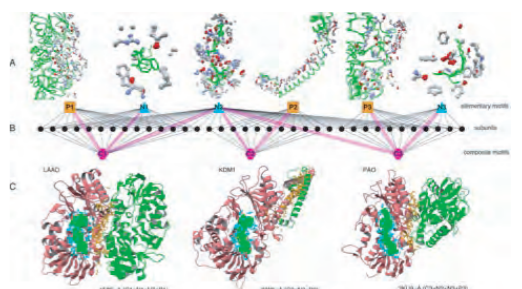


図1. 低分子リガンドおよび核酸との相互作用や蛋白質間相互作用の構造的モチーフを統合し、コンポジット・モチーフとして生物学的機能を構造面から記述して整理 (Kinjo AR, Nakamura H (2012) PLoS ONE 7(2): e31437)

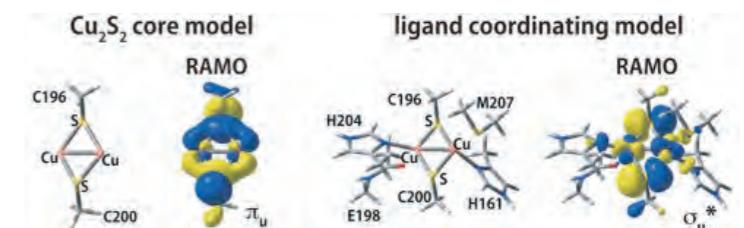


図2. シトクロムc酸化酵素中のCu₂S₂コアの電子構造 (リガンド配位における酸化還元活性な分子軌道: RAMO)

私どもの研究室では、学生は生物、化学、物理、薬学等いろいろな学部の出身者や留学生もおり、英語のセミナーも日常的に行っている。問題意識の高い学生諸君に、新たな研究へ参加していただくことを期待している。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL : 06-6879-4311
FAX : 06-6879-8636



研究室のHPはこちら

生物分子情報研究室

理化学研究所 多細胞システム形成研究センター



(左) 准教授 北島 智也 (Tomoya KITAJIMA) tkitajima@cdb.riken.jp
URL: <http://www.cdb.riken.jp/lcs>

(右) 准教授 猪股 秀彦 (Hidehiko INOMATA) hideino@cdb.riken.jp
URL: <http://www.cdb.riken.jp/research/laboratory/inomata.html>

生命の「母なる」細胞、卵母細胞における特別な染色体分配はこれまで謎に包まれてきました。北島研究室では、マウス卵母細胞をモデルに、ライブイメージング技術を駆使しながら、哺乳動物の卵母細胞における染色体分配の仕組みを研究しています。

また、受精卵は細胞分裂を繰り返し、複数の細胞が胚という限られた空間の中で互いに情報を効果しながら発生過程を進行させます。このような細胞間のコミュニケーションは、秩序立った個体を形成するためにとても重要な役割を果たしています。猪股研究室は、モルフォゲンを介した細胞たちのコミュニケーションに耳を傾け、その声を理解し制御する事を目指しています。

染色体分配の時空間制御の分子メカニズム、卵子の老化 (北島)

卵母細胞は、減数分裂を行うことにより半数体の配偶子である卵子を形成する細胞です。卵子が精子と受精することにより受精卵が生まれ、これが個体を作るためのスタート地点となります。

私たちは、最先端のライブイメージング技術を用いて、マウス卵母細胞の減数分裂における染色体分配を録画しています。最近では、世界で初めて減数第一分裂を通じた全染色体の完全な三次元追跡に成功し、染色体が分配されるまでの動態を詳細に記述しました(Kitajima et al, Cell 2011)。染色体動態についての基本的知識を得た今、私たちはマウスの遺伝学的手法と卵母細胞のライブイメージングを中心とした細胞生物学の解析を組み合わせることで、染色体分配のメカニズムに迫ってこうとしています。卵母細胞では染色体分配に誤りが起きやすく、しかもその頻度は母体の年齢とともに上昇することが知られています。このような誤りは「卵子の老化」の重大要素です。私たちは、なぜ年齢に依存して染色体分配が誤りやすくなるのか、その理由も突き止めたいと考えています。

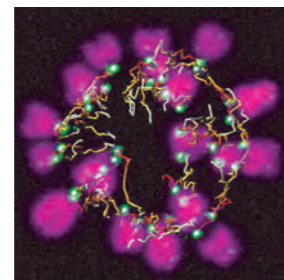


図1: 染色体のベルトの形成

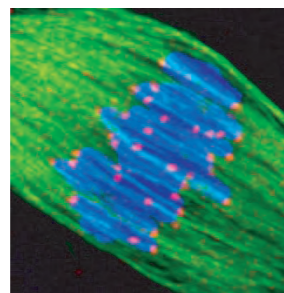


図2: 紡錘体微小管(緑)は動原体(赤)と接続して染色体(青)を引っ張る

発生場の位置情報が形成される過程を動的に理解し制御する (猪股)

私たちは、脊椎動物の体軸形成を指標に、発生が進行する空間(発生場)の位置情報が構築される過程を動的に理解することを目指しています。発生は、細胞分裂、組織のパターン形成など様々な過程を経て個体が形成されます。しかし、蛙の子は蛙であるように、発生システムは再現性良く同一形状の個体を作り出す能力を秘めています。



図3: モルフォゲン(緑)の可視化と、FRAP法を用いた拡散速度の計測。ブリーチされた領域に周囲からモルフォゲンが流入する。

このような再現性の高い発生を保證するためには、発生システムが多少乱れても(擾乱)、モルフォゲンを介して細胞同士がコミュニケーションし柔軟に対応する必要があります(頑強性)。

例えば、外科的にカエル胚を半分に切除すると、半分のサイズの相似形を維持した胚が生まれます(スケーリング)。私たちは、このような空間サイズの擾乱に対しても、モルフォゲンを介して細胞同士が互いに情報を交換し、スケーリングを保證していることを明らかにしました(Inomata et al, Cell 2013)。こうした発生システムの頑強性を理解するためには、モルフォゲンの可視化とin vivoイメージング、生化学的手法を用いた定量解析などを行い、細胞たちの声を理解する必要があります。さらに、モルフォゲンの濃度勾配を人為的に制御する系の開発を行います。このような技術を用いることによって、様々な形状の組織パターンを胚内に再構成することが出来ると考えています。

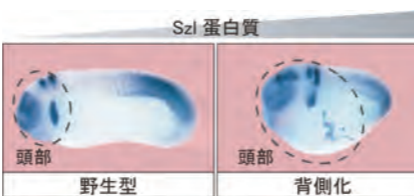


図4: モルフォゲンの濃度を人工的に変化させると、正しい背腹比が崩壊する。野生型(左)に比べ背側の大きな胚(右)。

細胞と発生を見て、理解し、自由自在に操りましょう。

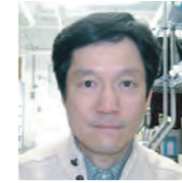
〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3
理化学研究所 多細胞システム形成研究センター
TEL/FAX: 078-306-3308/3309(北島)
TEL/FAX: 078-306-3108/3110(猪股)

研究室のHPはこちら



機能・発現プロテオミクス研究室

蛋白質研究所



教授 高尾 敏文 (Toshifumi TAKAO) tak@protein.osaka-u.ac.jp
URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/profiling>

高感度、短時間で分析可能な質量分析法は、様々な生体内微量蛋白質のアミノ酸配列や翻訳後修飾の解析に利用されている。最近では、蛋白質や遺伝子データベースの充実にもなって、生体内の総発現蛋白質を網羅的に解析することで様々な生理的現象を解明しようというプロテオミクス研究の基盤技術となっている。当研究室では、質量分析によるペプチド・蛋白質の一次構造解析のための化学・分析的手法や装置の開発、そして質量スペクトルを確度よく解析するためのソフトウェアの開発、整備を行うとともに、それらを用いて生理的に重要な微量蛋白質の同定や翻訳後修飾の構造解析を行っている。

質量分析による蛋白質一次構造解析のための化学的手法、及び、解析ソフトウェアの開発

蛋白質の一次構造や発現(存在)量を質量分析により微量で解析するために、1) 安定同位体¹⁸Oを利用したアミノ酸配列解析法、及び、量変動解析、定量法の開発、2) 気相化学反応装置による多検体同時エドマン分解法の開発、3) 質量スペクトルをもとにペプチドのアミノ酸配列を解析できるソフトウェア(SeqMS)、蛋白質同定支援ソフトウェア(MS-Match)、そして、複雑な同位体パターンの解析が可能なソフトウェア(Isotopica)をキューバ国立遺伝子生物学工学研究センターとの共同で開発した。現在、これらのソフトウェアは<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/profiling>から利用することができる。

質量分析による蛋白質翻訳後修飾の構造解析

蛋白質の生理機能と密接に関わっている種々の修飾基(糖鎖、リン酸化、脂質等)

の構造解析法に関する研究、及び、新規蛋白質翻訳後修飾の構造解析を行っている。2006年、新たに、Wnt3aの機能に必要な脂質修飾を見出した。また、これらの脂質はこれまでに報告のない新規な修飾様式であることを質量分析により明らかにした(図1)。

生体試料のプロテオミクスとバイオマーカー探索法の開発

様々な生理現象や病態に直接関連するペプチドや蛋白質(バイオマーカーや疾患マーカー分子)の探索研究を行っている。現在、尿等の体液から蛋白質を効率よく単離するための前処理法や新規N末端ブロックペプチド単離法(図2)の開発を行って、生理的に異なる試料中に含まれるペプチドや蛋白質を網羅的に同定し、データベース構築を行っている。また、多検体間の比較解析を効率よく行うためのソフトウェア開発も行っている。

質量分析におけるペプチド、糖鎖のフラグメンテーションに関する研究

ペプチドや糖鎖の質量分析において観測される特徴的なフラグメンテーションと構造解析への応用に関する研究を行っている。例えば、メチルリシン、トリメチルリシン、アセチルリシン、リン酸化セリン/スレオニン、酸化メチオニン等を含むペプチドのMS、あるいは、MS/MSでは、修飾基特異的なフラグメンテーションが観測され、それら修飾アミノ酸の同定に有効である。

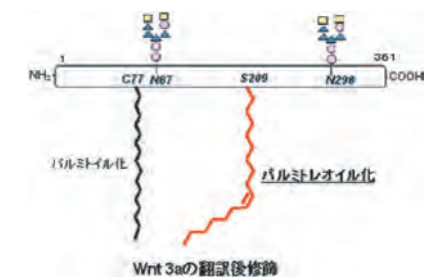


図1. Wnt蛋白質に見出した新規な脂質修飾(パルミトイル化) Takada R. et al. Developmental Cell, 11, 791-801 (2006)

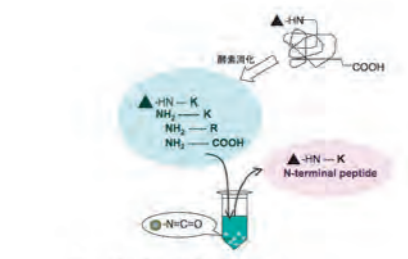


図2. N末端ブロックペプチド単離法 Mikami T & Takao T. Anal Chem. 79, 7910-7915 (2007)

図2. N末端ブロックペプチド単離法 Mikami T & Takao T. Anal Chem. 79, 7910-7915 (2007)

"Towards a Touching Discovery"

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-4312
FAX: 06-6879-4332



研究室のHPはこちら

蛋白質有機化学研究室 蛋白質研究所



教授 北條 裕信 (Hironobu HOJO) hojo@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 川上 徹 (Toru KAWAKAMI) kawa@protein.osaka-u.ac.jp
 講師(兼) 佐藤 毅 (Takeshi SATO) takeshi@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 朝比奈 雄也 (Yuya ASAHINA) asahina@protein.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/organic/index.html>

私たちの研究室では、有機合成法を利用して化学的に蛋白質をつくり、その機能を調べる研究をしています。生物に依存しない化学法では、例えば天然にないアミノ酸、また何らかのマーカとなる化合物を蛋白質中の任意の場所に自在に導入することができます。このため、蛋白質の体の中での機能を詳細に調べたり、新しい機能を持つ蛋白質を作り出すといった化学合成の特徴を生かした蛋白質研究が実現できるのではないかと考えています。現在行っている具体的な研究内容は以下の通りです。

効率的な蛋白質合成法の開発

1991年にペプチドチオエステルを用いる蛋白質合成法を開発して以降、蛋白質合成におけるペプチドチオエステルの重要性が飛躍的に高まっています。このため、ペプチドチオエステルを効率的に、また温和な条件で合成する方法の開発が世界中で進められています。我々のグループでも転位反応を用いてペプチドチオエステルを得る独自の方法を見出し、さらなる効率化にて研究を行っています。また、ペプチドチオエステルをいかに効率よくつなげて蛋白質へと導くかという縮合法の開発も進めています(図1)。これらの手法を用いて下記のような蛋白質の合成研究、機能解析を行っています。

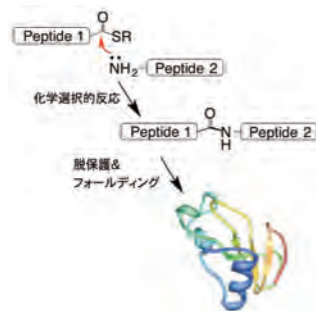


図1.チオエステルを用いた蛋白質合成法。

翻訳後修飾蛋白質の合成

蛋白質の多くは糖鎖の付加(糖蛋白質)、リン酸化等を受けた翻訳後修飾蛋白質として機能しています。とりわけ糖蛋白質の糖鎖は高度に不均一であるために、糖蛋白質の機能に関してはまだわからないことが多くあります。そこで、上の蛋白質合成法を拡張して均一な糖鎖を持つ糖蛋白質の合成を行い、その機能の解明を行っています(図2)。

また翻訳後修飾の一つとしてヒストン修飾もあります。ヒストンのアセチル化やメチル化によって遺伝子発現が制御されていることは広く知られています。しかし、修飾パターンと発現制御の厳密な関係は不明です。そこで、一連の修飾ヒストンを化学的に合成し、それを用いて修飾と発現制御の相関関係を解明しようとしています。全長修飾ヒストンの合成と生物学的意義の解明に向けて研究を進めています。

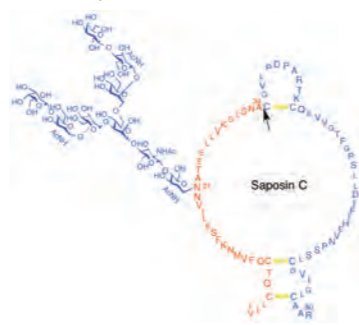


図2.糖蛋白質の合成例。

膜蛋白質の合成法の開発

膜貫通部分を有する蛋白質は、ホルモン受容体やイオンチャネル等高次の生命現象に関与しています。従って、これらは生命現象を理解する鍵となる物質であるとともに、薬物開発の観点からも興味

深い研究対象であるといえます。当研究室では上記の方法をさらに発展させ、効率的な膜蛋白質の合成法の完成を目指して研究を進めています。

膜蛋白質の機能発現メカニズムの解明

近年、固体NMRによる膜貫通ドメインの構造解析が可能となってきました。合成膜貫通ドメイン含有ペプチドを用い、ペプチドと受容体との相互作用や相互作用によって引き起こされる情報伝達効率の変化の解析、さらに受容体の情報伝達機構の構造化学的解析を進めています。また、膜蛋白質の分解とそれによって引き起こされるペプチド断片の会合など、膜貫通ドメインの関与するイベントを構造と物性の観点から解析しています。(図3)

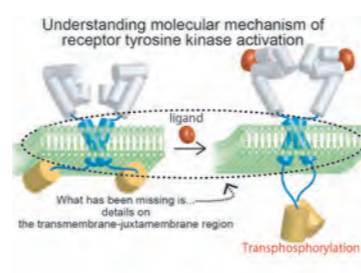


図3.膜蛋白質の機能解析。

分子レベルの工作です。もの作りが好きな人は、とってもはまりますよ。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-8601
FAX: 06-6879-8603



研究室のHPはこちら

学際グループ研究室 理学研究科



(左)准教授 荒田 敏昭 (Toshiaki ARATA) arata@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 (右)准教授 大岡 宏造 (Hirozo OH-OKA) ohoka@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 浅田 哲弘 (Tetsuhiro ASADA) tasada@bio.sci.osaka-u.ac.jp

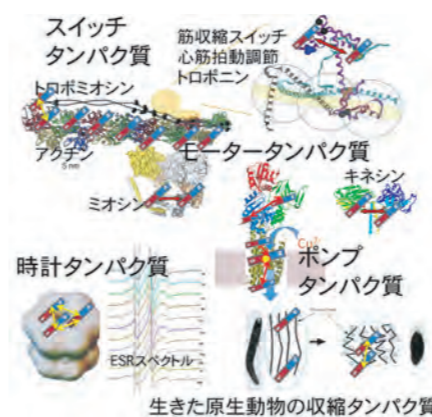
URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/gakusai/index.html

(蛋白質機能学分野 荒田 敏昭)

生物に普遍的な運動・輸送さらには細胞調節・遺伝現象には共通の原理があると考えられる。筋収縮現象を中心として生物エネルギー変換蛋白質(分子モーター・ポンプ・クロック)と細胞シグナル変換蛋白質の作動機構解明を目指しています。

分子モーター・ポンプ・スイッチ・クロックの動的構造生理学

蛋白質は、動的構造を利用して空間・時間・情報を操るという考えを基に、超分子複合体の動的構造の解明を目指しています。分子全体の運動、分子内部の仕掛け、分子間相互作用の詳細(回転/ゆらぎと空間距離など)を原子レベルで知るため、SDSL-電子スピン共鳴(ESR)法を開発して物理化学的に研究しています。分子モーター(ミオシン、キネシン)ならびに筋肉スイッチ・トロポニンとトロポミオシン、さらに銅イオン輸送ポンプ等の膜蛋白質をはじめ、バクテリアの時計蛋白質など、多様な機能蛋白質の動的構造解明を目指しています。この技術を用いて、生きたままの動きを原子レベルで捉えることができると期待しています。



おもしろい研究をしよう

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL: 06-6850-5427 (荒田)
FAX: 06-6850-5441



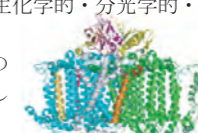
研究室のHPはこちら

(蛋白質機能学分野 大岡 宏造)

今日も地球上には、太陽から燦々と光が降りそそいでいます。約45億年前に誕生した原始地球表面は地中からマグマが吹き出す灼熱世界でしたが、いつの間にか生命が生まれ、多種多様な動植物が活動するオアシスへと生まれ変わりました。光合成は現在の地球環境維持に欠かせない重要な生体反応システムであり、地球上の生命活動は太陽からの無尽蔵ともいえる光エネルギーを変換することによって維持されています。この光エネルギー変換メカニズムを、分子レベルで理解しようと研究しています。

1. 光合成反応中心のエネルギー変換機構

植物や光合成微生物による光エネルギー変換過程は、膜タンパク質である光化学反応中心複合体が担っています。生化学的・分光学的・分子生物学的手法を駆使し、光エネルギー変換の反応機構の解明を目指しています。



光エネルギー変換を担う光化学系1反応中心

2. 光合成色素の合成経路

光捕集系は光エネルギーを高効率で捕捉するのに必要な装置です。その構築要素である光合成色素(クロロフィル)の合成経路に関する研究を行っています。特に、クロロフィルにメチル基を導入する酵素の構造と機能の解析、および直鎖アルコール基(フィトール鎖)の還元過程の解明を進めています。

3. 生物学的水素生産の分子基盤

ヒドロゲナーゼやニトロゲナーゼは、代替エネルギーとして利用価値の高い水素ガスを生産する酵素です。これら酵素が要求する絶対嫌気性に着目し、光合成微生物を利用した水素生産システムの分子基盤を構築することを目指しています。

楽しく研究しよう

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL: 06-6850-5423 (大岡)
FAX: 06-6850-6769



研究室のHPはこちら

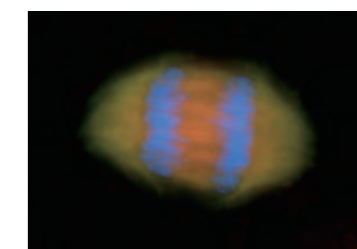
(植物科学分野 浅田 哲弘)

動物のように自在に動き回ることでできない植物は、外部環境要因の変動を鋭敏に感じ取り、実に巧みに応答することにより、自らの生活環を制御し、自然界を生き抜いています。そのような植物のふるまいを目の前にした時、それらのことがどのような仕組みで実現されているのか(=How疑問)、それらのことにどのような意義があるのか(=Why疑問)という、見方の異なる2種類の疑問が浮かびます。どちらの疑問も研究を駆動する強いモウティベーションとなります。私たちは、植物が示す環境応答反応や成長現象に興味を持ち、それらの仕組みや意義についての理解を深めるため、各自が抱いた疑問を大切にしながら、さまざまな手法を用いて研究しています。

植物成長現象へのパターン付与

植物は、体のパーツの付加を繰り返すことによって成長します。根、茎、葉の付加はもちろん、組織内に目を移せば細胞の付加、それぞれ、よく知られたパターンを描き出しながら起こります。ここでは、植物がそのパターンを用いるようになった理由、経緯について考えながら、成長現象の各素過程にパターンを付与する仕組みについて問います。

現在、器官深部でおこる、まだ詳しく解析されたことのない細胞分裂をみるための手法の開発、及び、多年生草本植物にみられる葉序の可塑性の解析をめざしています。



自分の興味を大切に

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL 06-6850-6776 (浅田)
TEL FAX 06-6850-6765 (共通)



研究室のHPはこちら

学際グループ研究室 理学研究科



(左)准教授 古屋 秀隆 (Hidetaka FURUYA) hfuruya@bio.sci.osaka-u.ac.jp
(右)講師 伊藤 一男 (Kazuo ITO) itokazuo@bio.sci.osaka-u.ac.jp
URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/gakusai/index.html

(動物発生進化学分野 古屋 秀隆)

地球上で生活している生物の数は、現在知られているだけでも1千万種をこえるといわれている。そのかたちだけ見ても千差万別で、とらえどころがないようにも見える生物には、どのような種類があり、どのように生きているのか、つまり「生物のあり方」とは何かを理解することを目指している。

ニハイチュウの生物学

当研究室では、頭足類の腎囊という微小環境に生息するニハイチュウ（二胚動物門）について、分類、系統、微細構造、適応、生活史戦略などの総合的な研究を行っている。ニハイチュウは動物界で最も少ない20~40ヶの細胞からなり、消化管、筋肉、神経などの器官をもたない。そのため系統発生上、単細胞の原生動物と多細胞の後性動物をつなぐ「中生動物」とも見なされてきた。また、そのごく少ない細胞数や単純な体制から、動物の細胞分化や形態形成を研究する上で、最もシンプルなモデル動物になることも期待されている。



ニハイチュウの蛍光顕微鏡写真
DAPI染色により細胞核が光って見える

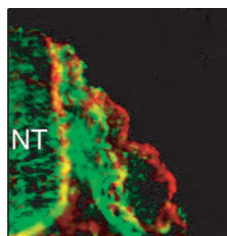
生物の多様性を読みとろう

(動物発生進化学分野 伊藤 一男)

脊椎動物に特有の胚組織であり、脊椎動物の体制の根幹をなす組織・器官の形成に重要な役割を果たす神経冠（神経堤）について進化発生生物学的観点から研究している。脊椎動物の体制構築機構を解明するために、モデル動物であるマウスの神経冠発生機構を分子発生生物学的手法により解析している。さらに、原始脊椎動物に近い体制を維持するヤツメウナギの神経冠の研究を通して脊椎動物の体制の進化について考究している。

神経冠発生機構の進化発生生物学

神経冠（神経堤）は、脊椎動物に特有の胚組織である。神経管背側に形成され、個々の細胞に分かれて胚内各所に移動し、末梢神経や頭頸部の軟骨・骨組織など脊椎動物のボディープランを特徴づける組織・器官の形成に関与する。このような移動能および幹細胞に類似した多分化能をもつ神経冠細胞の発生生物学的研究は、脊椎動物の体制構築機構の解明にとって鍵となるばかりでなく幹細胞の形成・分化機構にも重要な知見をもたらすと考えられる。当研究室では、モデル動物としてマウスを用い、神経冠細胞の移動機構、発生運命決定機構、多分化能形成・維持機構などについて分子発生生物学的観点から解析している。また、原始脊椎動物に近い体制を維持するヤツメウナギ、脊椎動物の祖先に近い体制をもつウニ、ナメクジウオ、ホヤなどの胚を実験材料とし、神経冠発生機構の進化に



移動中のマウス神経冠細胞
（神経管（NT）の外側の緑）

進化（系統発生）と個体発生は密接に関連していると考えられていますが、それらの関連には大きな謎が残されたままです。この謎の解明に興味のある方は、是非一緒に研究しましょう。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL:06-6850-5817 (古屋)
FAX:06-6850-5817



研究室のHPはこちら

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL:06-6850-5807 (伊藤)
FAX:06-6850-5817



研究室のHPはこちら

有機生物化学研究室 理学研究科



教授 梶原 康宏 (Yasuhiro KAJIHARA) kajihara@chem.sci.osaka-u.ac.jp
講師 和泉 雅之 (Masayuki IZUMI) mizumi@chem.sci.osaka-u.ac.jp
助教 岡本 亮 (Ryo OKAMOTO) rokamoto@chem.sci.osaka-u.ac.jp
URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/kajihara/index.html>

生体内には、代表的な三つの鎖が存在します。核酸、ポリペプチド鎖、そして糖鎖です。しかし、糖鎖は、生物の種類によって特異な構造を示し、また、同じ生物種であっても細胞の状態に依存して糖の配列、分岐様式などが変化します。そのため、現在、それら糖鎖の詳細な機能を調べる研究が世界中で展開されています。私達の有機生物化学研究室では、有機化学合成、生化学的、分析化学的な手法を用いて、糖鎖機能を解明する研究を展開しています。

有機合成を利用した糖鎖機能解明の研究

ヒトの体内のタンパク質の多くは図のような糖鎖が結合した糖タンパク質です。糖鎖は、タンパク質の3次元構造、細胞内輸送、抗原性、血中安定性を制御しています。そこで、この糖タンパク質を有機合成の手法を用いて合成し、その糖鎖機能を詳細に調べる研究を行っています。この合成では、糖鎖とペプチドが繋がった糖ペプチドを合成し、それらを連結していくことで目的とする糖タンパク質のポリペプチド鎖を合成します。そして、タンパク質に特異的な3次元構造を形成させることで合成が完了します。得られた糖タンパク質およびその誘導体（右図）は、その構造を調べるとともに、生理活性をも評価し、糖鎖構造とタンパク質の機能発現の関係を調べています。

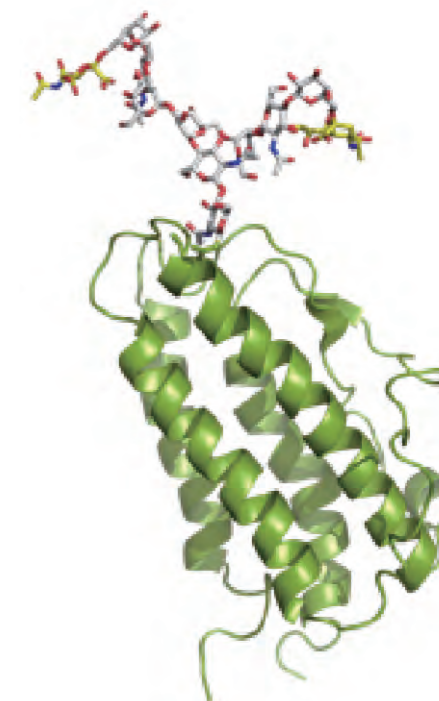
糖タンパク質品質管理の分子機構の解明

細胞内では、糖鎖が結合した糖タンパク質が効率よく合成され機能を果たしています。その際、タンパク質部位が変形した不良糖タンパク質も生成します

が、これらは速やかに分解され除去されます。これにより細胞内の恒常性が保たれます。この過程において糖鎖が重要な役割を果たしていると考えられており、私たちは化学的に調製した糖タンパク質を利用して、この過程における糖鎖機能の解明を目指しています。

糖タンパク質の3次元構造解析

化学合成した糖タンパク質の3次元構造、動的挙動を理解することができれば、生体内で繰り広げられている糖タンパク質とレセプタータンパク質との相互作用を調べることができます。そこで、核磁気共鳴法などを用いて糖タンパク質の構造解析をおこなっています。



有機生物化学研究室では、合成化学などを通して化学の視点でタンパク質、糖質、糖タンパク質の機能を解明する研究をしています。これまで化学を勉強して来て、更に生体分子である糖鎖、タンパク質の研究をやりたい人は是非見学に来てください。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-5380
FAX:06-6850-5382



研究室のHPはこちら

高分子構造科学研究室 理学研究科



教授 今田 勝巳 (Katsumi IMADA) kimada@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 准教授 金子 文俊 (Fumitoshi KANEKO) toshi@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 川口 辰也 (Tatsuya KAWAGUCHI) kguchi@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/imada/>

生体内では、生体高分子が多数集合してできた分子機械が様々な化学反応や機能を担い、生命活動を支えています。生体高分子でできた分子機械は人工システムとは異なり、高精度といふ加減さが両立しながら機能します。細菌のべん毛システムや蛋白質輸送システムは代表的な生体分子機械です。このような生体分子機械の作動機構や形成機構を、原子レベルの立体構造解析と分子機械の再構成を通して探ります。また、高分子と低分子化合物複合体の構造を調べ、それら分子の構造と機能の関係の研究にも取り組んでいます。

回転分子モーターの形成機構と回転機構の解明

細菌の運動器官であるべん毛は、生物の中で初めて見つかった回転機構を持つ構造体です。べん毛の根元には、蛋白質分子が多数集合してできた直径約40 nmのモーターがあります。細胞膜内外の水素イオンやナトリウムイオンの濃度差をエネルギー源として作動し、水素イオンモーターは毎秒300回、ナトリウムイオンモーターは毎秒1500回の猛烈な速さで回転します。このモーターは逆回転も可能で、走化性センサーからの信号で反転することで、細菌は進行方向を変えます。固定子である膜蛋白質複合体中をイオンが通過する際に、固定子と回転子が相互作用することでトルクが発生すると考えられていますが、回転の分子機構は不明です。また、固定子はモーターが回転中に頻繁に入れ替わり、モーターに組込まれるとイオン透過が始まります。しかし組込み・離脱、それに共役するイオン透過のON/OFFの分子機構は全く分かっていません。これらの謎を解くため、走化性センサー・回転子・固定子を構成する蛋白質、その複合体の構造・機能解析に取り組んでいます。

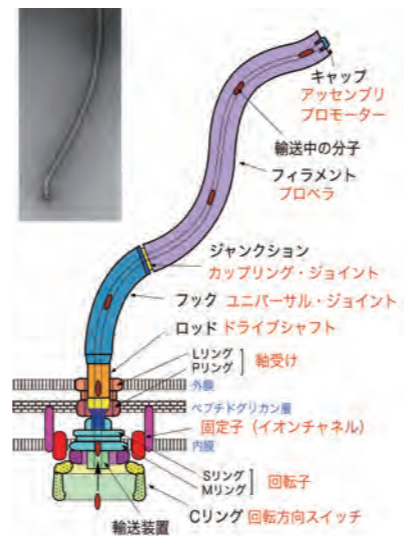
細菌の蛋白質輸送システムの構造と機能の解明

細菌べん毛は菌体外部に構築されるので、細胞内で合成したべん毛蛋白質を細胞外へ輸送しなければなりません。そのため、べん毛蛋白質のみを選択し、適切なタイミングで細胞外へ送り出すための輸送装置がべん毛根元にあります。単に輸送するだけでなく、べん毛の形成状況に応じて輸送する蛋白質を切り替えたり、輸送する蛋白質の発現制御も行います。この輸送装置は病原性細菌が感染する際、宿主細胞へ病原因子蛋白質を直接送り込むために使われるIII型輸送装置の仲間であり、同様の機構で作動すると考えられています。輸送の分子機構は不明ですが、最近、輸送装置蛋白質が回転分子機構を持つF_oF₁-ATP合成酵素と同様な構造を持つことが明らかになり、新たな展開が始まっています。

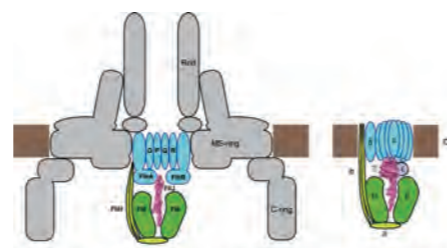
レジオネラ菌IVB型輸送装置の構造と機能の解明

肺炎を引き起こすことで知られるレジオネラ菌は、IVB型輸送装置を使って宿主細胞に病原因子蛋白質を直接送り込んで感染し、宿主細胞内で増殖します。IVB型輸送装置で送り込まれる病原因子蛋白質は約100種類もあります。この装置の分子選別機構や輸送機構を解明するために構造解析を行っています。

生体分子機械のしくみもそうですが、分かっているようで実は分からないことが世の中にはたくさんあります。分かっていないことが何かを、じっくり考えて下さい。新しい世界が開けてきます。



細菌べん毛の電子顕微鏡写真と模式図



べん毛蛋白質輸送装置 (左) とF₀F₁-ATP合成酵素 (右) の模式図

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL: 06-6850-5455
FAX: 06-6850-5455



研究室のHPはこちら

高分子集合体科学研究室 理学研究科



教授 佐藤 尚弘 (Takahiro SATO) tsato@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 准教授 橋爪 章仁 (Akihito HASHIDZUME) akihito@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 講師 寺尾 憲 (Ken TERAO) ktera@chem.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/sato/sato_lab_j/index_j.html

高分子科学は、莫大な数の原子からなる巨大分子(高分子)を研究対象としています。高分子は、生物が産生する生体高分子と人工的に作られる合成高分子に大別されます。原子の結合様式(一次構造)から3次元構造(三次構造)に至るまでの分子構造の規則性において、両者には大きな差があります。生体高分子である核酸、タンパク質、多糖などの分子には、非常に美しい規則的構造が備わっており、その規則的な構造が生物学的機能の起源となっています。これに対して、合成高分子の分子構造は不規則的で一見複雑そうに見えます。しかしながら、この不規則性のお陰で、合成高分子の分子構造は、統計力学的な議論が行えて、現在では美しい理論体系が構築されています。逆に、規則的な生体高分子の分子構造形成を理論的に取り扱おうとすると、その秩序性の高さゆえに統計力学の適用が困難で、満足のいく理論体系は未だに構築されていません。

私たちは、生体高分子の分子および超分子構造の形成機構を、これまで主として合成高分子を対象に構築されてきた高分子科学を拡張して理解しようというチャレンジングな研究に取り組んでいます。

研究内容・詳細

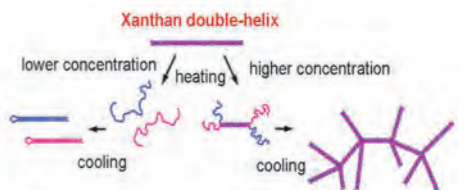
生体高分子の中には、複数本の高分子鎖がらせん状に組み合った多重らせんとして天然に存在している高分子が多数あります。その中で、多糖は分子の一次構造が単純で、また実際に食品や工業製品に増粘剤として添加されたり、制癌剤として利用されたりしています。私たちは、これまでにこの多重らせん多糖の水溶液

中での分子構造の研究を行ってきました。ザンサン(キサンタンガムとも呼ばれる)は、キャベツに寄生する植物病原菌が細胞外に産生する多糖で、現在工業的に生産され、増粘剤などとして利用されています。この多糖は水溶液中で温度変化によって秩序-無秩序転移を起こすことが知られていましたが、その秩序構造として単一らせんと二重らせんの二説があり、論争となっていました。私たちは、物理化学的方法を用いて、この多糖が水溶液中で二重らせんとして存在することを実証しました。

この多糖に関する研究をさらに進め、ザンサンを純水中で加熱して二重らせんを熱変性させてから、塩を加えて室温に戻したときに元の二重らせんに戻るかどうかを、多角度光散乱検出器付きサイズ排除クロマトグラフィー(SEC-MALS)を用いて調べました。このSEC-MALSは、高分子をサイズで分離し、溶出してきた各区分のモル質量と回転半径を光散乱法で測定する実験手法で、溶液中に複数の成分が混在する高分子の構造解析に適しています。研究の結果、熱変性させたザンサンに塩を添加して冷却すると、ザンサンの濃度条件により、下図に示すような単一鎖がヘアピン状になってより合わされた分子内二重らせんが形成されたり、不完全に解れた二重らせん同士が解れた部分でミスマッチ二重らせんを巻いて線状会合体が形成されたりすることを見出しました。ただし、残念ながら元の二重らせんに戻る条件は、これまで調べた条件では見出せませんでした。植物病原菌は、二重らせん構造を組ながら単糖(モノマー)の重合反応を行ってザンサンを作っていると考えられています。一度高分子になったザンサンを不規則状態から二重らせんに組み上げるのはエントロピー的に至難

な業であるといえます。

現在は、以上のような研究をやはり二重らせん高分子であるDNAや三重らせん高分子であるコラーゲンモデルペプチドについても行っています。



生体高分子の分子構造を物理化学的に研究しています。興味のある方は、是非この研究に参画してください。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL: 06-6850-5461
FAX: 06-6850-5461



研究室のHPはこちら

高分子機能化学研究室 理学研究科

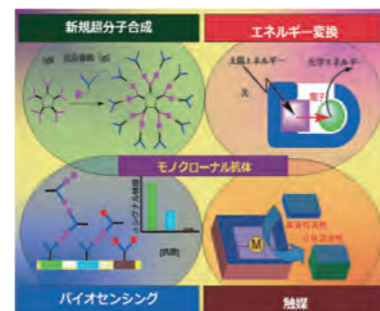


教授 山口 浩靖 (Hiroyasu YAMAGUCHI) hiroyasu@chem.sci.osaka-u.ac.jp
: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/yamaguchi/index.html>

生体系では様々な（分子内・分子間）相互作用を介して、高度かつ特異な機能を発現しています。一方、人工系では生体系では見られないような機能性分子も開発されています。本研究室では、生体高分子（特にモノクローナル抗体）と人工高分子/低分子との複合化により、それぞれの長所を融合した優れた機能性材料や、今までに無いような新機能を有する材料の創製を目指します。さらに、生体分子の分子レベルにおける構造的エッセンスを抽出し、これを代替する分子・高分子を設計・合成します。これらの分子を特異的に集積した材料を創製することにより、新規機能発現を目指します。

機能化抗体の創製

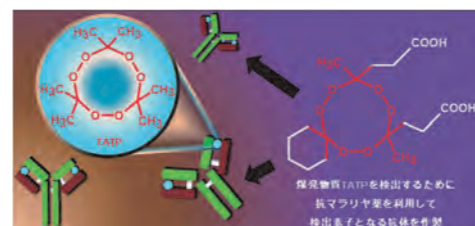
生体系の優れた機能を人工系に導入することにより、新たな機能性材料を創製することを目的として、「多様性」と「特異性」を有する抗体に注目し、研究を行っています。これまでに種々の機能性低分子に結合するテラーメドのタンパク質として、化学的に均一な「モノクローナル抗体」を作製してきました。これらの抗体を用いて新規超分子錯体を合成し、抗体と人工の機能性分子を調和させることにより、人工分子のみでは発現できないような機能を付与することに成功しています。抗体の優れた分子認識能を利用したセンシングシステム、抗体の結合部位を特異な反応制御場として活用したエネルギー変換・触媒システムの構築を目指しています。



(図1) モノクローナル抗体の機能化

ある物質を特異的に検出するセンサー素子の開発

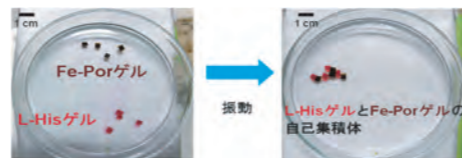
爆発物の一つである過酸化アセトン (TATP) に結合するモノクローナル抗体を作製しました。TATPと化学構造が類似する安定なスピロ環化合物を抗原決定基に用いることにより抗TATP抗体を作製することに成功しました。表面プラズモン共鳴法を検出原理とするバイオセンサーにおいて本抗体を利用すると、TATPを特異的に検出することができました。



(図2) TATPに結合するモノクローナル抗体の作製 (右の化合物が免疫源の抗原決定基として用いた安定化合物)

生体成分を組み込んだ人工材料の機能化

ヘモグロビン、ペルオキシダーゼやシトクロム等では、タンパク質が補因子と複合体を形成することでそれぞれ酸素運搬、酸化還元酵素、電子伝達等の機能を発現しています。補因子である金属ポルフィリンとタンパク質中のあるアミノ酸との配位が重要な役割を担っています。生体由来の鉄ポルフィリンとアミノ酸 (L-ヒスチジン) をそれぞれ人工高分子に導入したヒドロゲルを合成したところ、これらのヒドロゲルが配位結合により自己集積し、pH応答性の材料接着システムが構築できました。さらに最近では、タンパク質と補因子をそれぞれ導入したヒドロゲルを接着させたり離したりして補因子含有タンパク質の機能を制御する研究も行っています。



(図3) 鉄ポルフィリンゲル(黒褐色)とL-ヒスチジンゲル(赤色染色)との自己集積体形成

生体由来の分子と人工系で用いる合成分子をうまくハイブリッド化すると、今までに知られていなかった新しい機能が見つかるかもしれません。体験しましょう、新しい世界を。

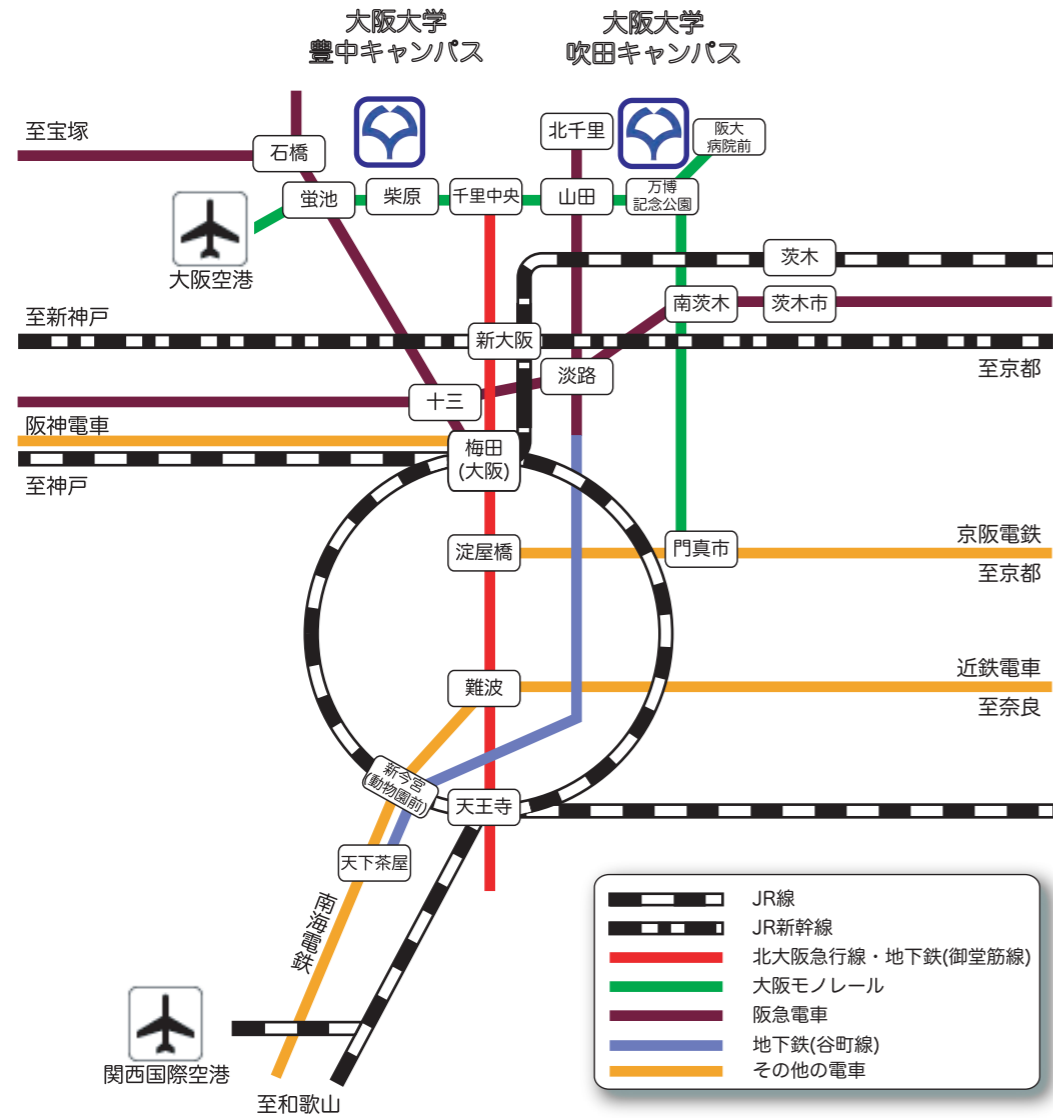
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL : 06-6850-5460
FAX : 06-6850-5457

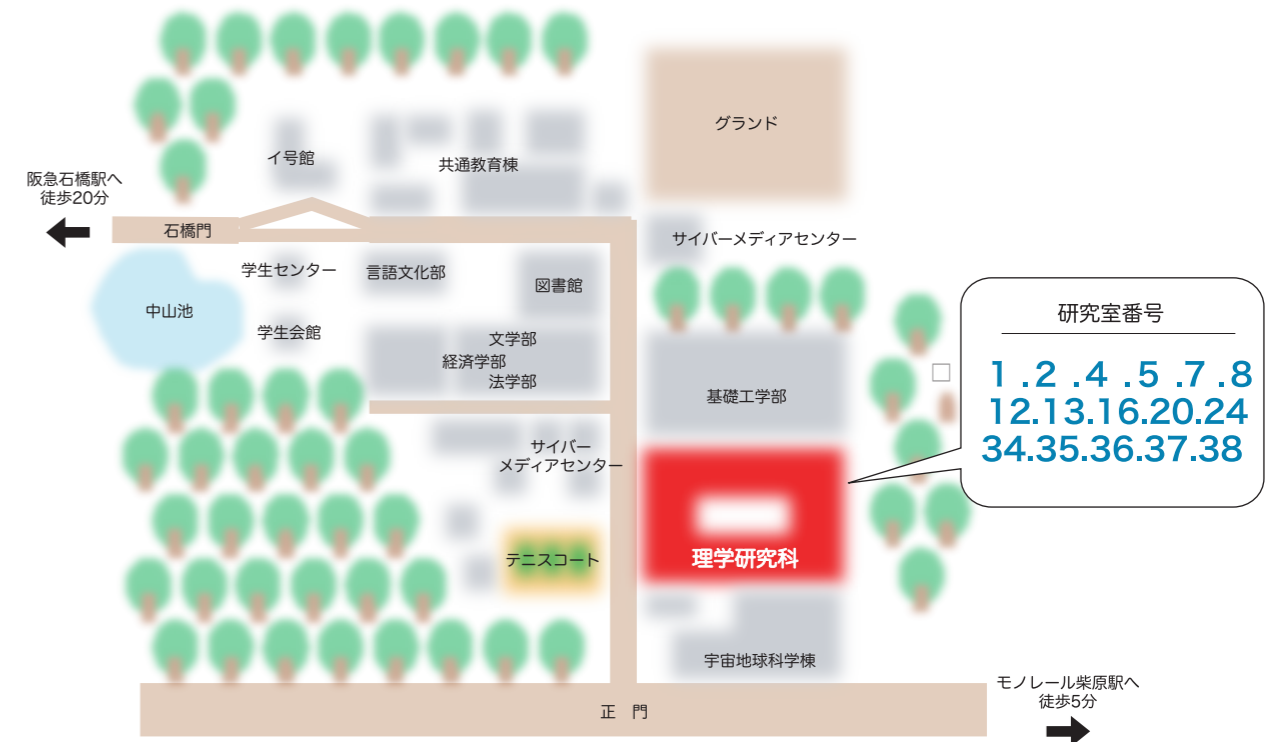


研究室のHPはこちら

大阪大学所在地



豊中キャンパス 建物配置図



吹田キャンパス 建物配置図



豊中キャンパス周辺交通図



吹田キャンパス周辺交通図

