



OSAKA UNIVERSITY  
School of Science, Graduate School of Science

2024年度 大阪大学大学院理学研究科

---

生物学専攻研究室案内

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。「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なって足を運んでくださることを願っています。

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

# 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せら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。

## 1 学際的な広がりを持つ 研究体制をとって「つながり」

理学研究科生物科学専攻

蛋白質研究所  
微生物病研究所  
生命機能研究科  
産業科学研究所  
化学専攻  
高分子科学専攻

理化学研究所  
JT生命誌研究館  
情報通信研究機構未来ICT研究所

生物科学専攻は、基幹講座・協力講座・連携併任講座の三群から構成されています。各群に含まれる40の研究グループの間で密なネットワークを作って、多彩な研究を展開しています。

基幹講座  
11研究グループ

協力講座  
25研究グループ



連携併任講座  
4研究グループ



全ゲノム情報  
解読完了!



集 団  
個 体  
細 胞  
超分子・オルガネラ  
機能分子

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置いて  
原子レベルから個体や集団レベル  
までの広い分野の研究を行って  
「つながり」

## 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!

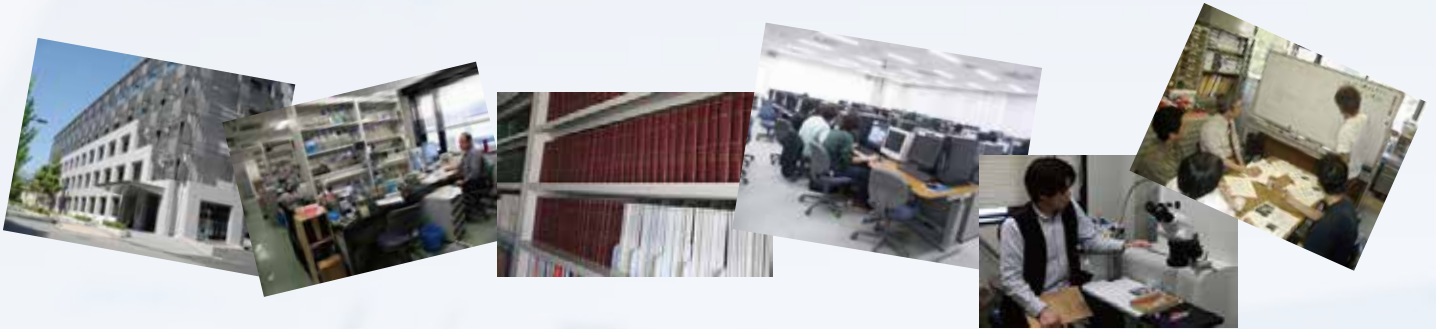
こうした取り組みは、ポストゲノム時代に突入した生命科学の大きな流れの中で注目を集めています。変革の時代にあって、研究力と国際的な視野を備えた研究者の育成を目指しています。生物科学専攻には40の研究グループがあり、100人を超す教員、200人を超す学生が研究を楽しんでいます。生物科学専攻での多くの主要な研究では、学生が中心的な役割を果たして来ました。みなさんが努力すれば、それが必ず報われ、重要な貢献につながります。私たち教員は、みなさんの研究の発展をサポートするため、全力を尽くします。



## 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。豊富な講師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

#### 生物科学専攻独自のカリキュラム

専攻の全ての研究グループが講義科目を担当します。専門分野以外の幅広い知識を身につけることができます。サイエンスコア科目では、異なる専門分野の学生数名からなるグループをつくり、教員抜きで、学生同士が切磋琢磨することにより、研究能力、コミュニケーション能力を磨きます。

#### 多彩な大学院プログラム

大阪大学が推進する双翼型大学院教育システムに基き、複数の研究科を横断する多彩なプログラムが立ち上がっています。専門分野を極めるだけでなく、学際融合の推進や社会課題の解決を目指したプログラムに参画することができます。海外での研究活動や学会発表のチャンスもあります。

### 充実した研究生活サポート

日本学術振興会特別研究員(博士後期課程)  
大阪大学フェローシップ(博士後期課程)  
次世代挑戦的研究者育成プログラム(博士後期課程)  
理工情報系オーナー大学院プログラム(博士前期課程)  
上記の大学院プログラムからの給付型奨学金  
Research Assistant、Teaching Fellow(博士後期課程)  
Teaching Assistant(博士前期課程、後期課程)

### 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

多様な職種に就職するチャンスが広がります。企業の研究所で活躍している人も多数います。また、博士後期課程に進学して、博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。リーダー格の教員になる人も増えています。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

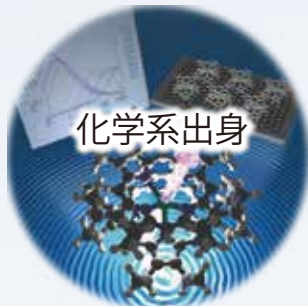
— Entrance examination related information —

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。

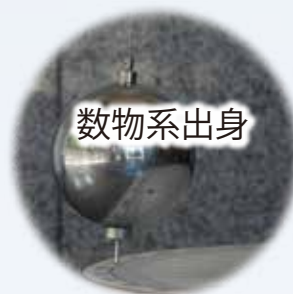
生物系に限らず、どのような専攻の出身者も受験可能なように数学、物理、化学系の問題も出題します。



生物系出身



化学系出身



数物系出身

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(予定) オンラインで開催予定です。各回、同じ内容です。

2024年4月27日(土) 10時半から12時

2024年5月25日(土) 10時半から12時

## ●研究室紹介 個別にグループリーダーに問い合わせてください。

## ●入学試験(予定)

特別入試(自己推薦入試・奨励入試) 口頭試問(午後)

2024年7月6日(土)

一般入試1次募集

2024年8月3日(土) 筆記試験(午後)

2024年8月4日(日) 口頭試問(午後)

一般入試2次募集

2025年2月1日(土) \*最新の入試関連情報は随時HPに掲載します →



## ●入試に関する全般的な問い合わせ先 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

2024年度 生物科学専攻 教務主任 古屋 秀隆 (ふるやひでたか) Tel:06-6850-5417 e-mail:edugrad@bio.sci.osaka-u.ac.jp

2024年度 生物科学専攻長 志賀 向子 (しがさきこ) Tel:06-6850-5423 e-mail:info@bio.sci.osaka-u.ac.jp

## ●募集要項・出願用紙のダウンロード先 →

\*詳しくは下記連絡先へ

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
	植物細胞運命制御研究室	●	近藤 侑貴	教授	…… 2
	オルガネラバイオロジー研究室	●	中井 正人	准教授	…… 3
動物発生進化学	細胞生物学研究室	●	松野 健治	教授	…… 4
	動物形態学研究室	●	古屋 秀隆	教授	…… 5
	生命誌学研究室	●	小田 広樹	招へい教授	…… 6
	器官形態制御学研究室	●	進藤 麻子	教授	…… 7
神経生物学	分子発生学研究室	●	古川 貴久	教授	…… 8
	比較神経生物学研究室	●	志賀 向子	教授	…… 9
分子細胞生物学	ゲノムー染色体機能学研究室	●	篠原 彰	教授	……10
	染色体構造機能学研究室	●	小布施 力史	教授	……11
	細胞生命科学研究室	●	石原 直忠	教授	……12
	RNA生体機能研究室	●	廣瀬 哲郎	教授	……13
	分子原虫学研究室	●	岩永 史朗	教授	……14
情報伝達学	1 分子生物学研究室	●	上田 昌宏	教授	……15
	分子創製学研究室	●	高木 淳一	教授	……16
	細胞システム研究室	●	岡田 眞里子	教授	……17
	蛋白質ナノ科学研究室	●	原田 慶恵	教授	……18
	生体統御学研究室	●	石谷 太	教授	……19
	蛋白質物理生物学研究室	●	鈴木 団	准教授	……20
蛋白質機能学	蛋白質結晶学研究室	●	栗栖 源嗣	教授	……21
	計算生物学研究室	●	水口 賢司	教授	……22
	細胞構築学研究室	●	昆 隆英	教授	……23
	生体分子反応科学研究室	●	黒田 俊一	教授	……24
	光合成生物学研究室	●	大岡 宏造	教授	……25
	生物分子機械設計学研究室	●	古田 健也	招へい准教授	……26
	蛋白質デザイン研究室	●	古賀 信康	教授	……27
	生体分子モデリング&ダイナミクス研究室	●	Sandhya P. Tiwari	准教授	……28
蛋白質構造情報学	超分子構造解析学研究室	●	中川 敦史	教授	……29
	電子線構造生物学研究室	●	加藤 貴之	教授	……30
	機能構造計測学研究室	●	松木 陽 宮ノ入洋平	准教授 准教授	……31
化学生物学	血管形成研究チーム	●	Li-Kun PHNG	招へい准教授	……32
	生命継承システム研究室	●	澁谷 大輝	招へい准教授	……33
	蛋白質有機化学研究室	●	北條 裕信	教授	……34
学際	学際グループ研究室	●	久保田弓子	准教授	……35
		●	中川 拓郎	准教授	
		●	今井 薫	准教授	
生命機能	生命機能グループ研究室	●	富永 恵子	准教授	……36
生命理学	生物無機化学研究室	●	船橋 靖博	教授	……37
	高分子構造科学研究室	●	今田 勝巳	教授	……38
	超分子機能化学研究室	●	山口 浩靖	教授	……39
	高分子溶液学研究室	●	寺尾 憲	教授	……40





教授 柿本 辰男 (Tatsuo KAKIMOTO) kakimoto@bio.sci.osaka-u.ac.jp

准教授 QIAN, Pingping qianpp2013@bio.sci.osaka-u.ac.jp

助教 高田 忍 (Shinobu TAKADA) shinobu\_takada@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: [https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/cell\\_physiol/sitepg/](https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/cell_physiol/sitepg/)

植物がどのようにして形を作り上げ、また、環境に応じて成長を調節するのかについて研究しています。植物の成長の際には、適切なパターンを持って細胞が配置されます。そのためには、細胞間のコミュニケーションが必須です。その重要な担い手である植物ホルモンやペプチド性シグナル分子の働きで細胞のパターンが形成される仕組みを調べています。種々の細胞タイプ決定には、転写制御が重要なポイントとなります。そこで発生の鍵となる転写因子を見出し、機能解析を行っています。また、植物は環境に応じて自らの成長や細胞内オルガネラの配置を調整しますが、その仕組みについても研究を行っています。さらに、環境に応答した生態型の進化の研究も行っています。

### 内鞘細胞のアイデンティティー決定のしくみと側根形成のしくみ

側根形成の最初のステップは内鞘細胞の不等分裂です。内鞘細胞は分化全能性を維持しつつも増殖は停止しています。私たちの研究により、この内鞘細胞の特殊な幹細胞性を作り出している仕組みがわかりました。また、内鞘細胞が分裂して側根になる過程は、均一な細胞群が組織化された細胞群になる過程、すなわち自己組織化です。これを支える細胞間コミュニケーションの仕組みも研究しています。

### 維管束のパターン形成

維管束系は、節部、木部および未分化性を持つ前形成層が規則正しく配置しています。転写因子、植物ホルモン、ペプチド性シグナル分子が互いに調節し合って維管束パターンの形成につながる仕組みがわかりました。

### 環境ストレスに応答した成長制御のしくみ

植物の成長とストレス応答は、しばしばトレードオフの関係にあります。成長とストレス応答の密接な関係を分子レベルで解き明かすとともに、進化の観点からも研究を進めます。

### 植物細胞が自分の位置を知るメカニズムの解明

多細胞生物の発生では、特定の役割を持った細胞が決まった配置で作られます。しかし、それぞれの細胞が自分の位置を認識して、決まった細胞タイプへと分化するメカニズムの多くは謎のままです。当研究室では、高田忍助教が中心となり、植物の最外層のみに作られる表皮に注目して、最外層の位置を認識するセンサータンパク質や、表皮分化を誘導するシグナル伝達経路の同定・解析を進めています。

### オルガネラの形態・動態を制御するしくみ

植物細胞の中を見てみると、様々なオルガネラがダイナミックに動き回っていることに気がつきます。私たちは、植物細胞のオルガネラに興味を持ち、蛍

光・発光イメージングやプロテオーム解析を駆使し、オルガネラの形態・動態制御の分子メカニズムを解き明かそうとしています。

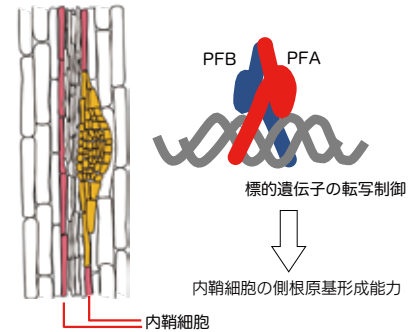


図1. 内鞘細胞の持つ側根形成能はPFA/PFB転写因子複合体に支配されている。内鞘(左図、赤色)は自発的なオーキシニックの形成、オーキシニンに応答した不等分裂と側根原基の組織化能を持っている。私たちは、内鞘細胞が持つこの特有の能力は転写因子複合体PFA/PFBによって作られていることを見出しました。

研究室は、新しいことを発見するための所です。研究においては、それが仮に小さくても自分自身のアイデアや工夫があることが非常に大切です。自分で調べて、考え、人と相談して研究を楽しんでください。

〒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&FAX:06-6850-5421



研究室のHPはこちら



教授 近藤 侑貴 (Yuki KONDO)

kondo.yuki.sci @osaka-u .ac.jp

URL: <https://019.rakusaba.jp/~kondolab/>

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その場で適応していく必要があります。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、情報伝達物質の輸送を担うことで環境適応に大きな貢献を果たしています。私たちは、維管束発生をシャーレ上で再構成できる「VISUAL」と呼ばれる組織培養系を新たに開発し、維管束幹細胞が多様な維管束細胞を生み出す運命決定のメカニズムを合成生物学的なアプローチから研究しています。維管束の発生機構に加えて生理機能を解析することで、植物の生き様を解き明かそうと研究を進めています。

## 維管束幹細胞運命制御の理解

維管束幹細胞は、木部を構成する木部道管細胞、木部繊維細胞また篩部を構成する篩要素(篩管細胞)、篩部伴細胞など多様な細胞を作り出します。しかしながら、維管束幹細胞は体の中での奥深くにあるため解析は困難でした。私たちは維管束細胞を誘導できる組織培養系VISUALを開発し(図1)、遺伝子の発現や機能解析から幹細胞運命決定の仕組みを明らかにするため研究を進めています。また細胞運命の動態を可視化・定量できるシステムや顕微鏡の開発もおこなっています。

## 維管束幹細胞の運命操作

VISUAL誘導系においては、維管束幹細胞から道管細胞や篩管細胞が作り出されます。私たちはVISUALに用いる培地の組成を改変することで、新たに篩

部伴細胞を誘導できるVISUAL-CCの開発に成功しました。最近では、篩管細胞特異的な分化誘導や幹細胞の維持や分化などの状態を操作できるようになってきています(図2)。このように新規培養系を開発し、操作をすることで細胞運命制御の理解を目指しています。

## 環境要因による維管束幹細胞運命制御の仕組み

遺伝的な発生プログラムに加え、最近の研究から日長や糖などの環境要因が維管束幹細胞の運命決定に関わることが明らかとなってきました。特に維管束を通して輸送されるスクロースに着目し、幹細胞制御を担う糖センサーやシグナル伝達の解析を進めています。VISUALを活用することで、これら環境情報の内的制御ネットワークへの作用機序の解明を目指しています。

## 幹細胞制御システムの進化

モデル被子植物・シロイヌナズナを用いて維管束幹細胞運命制御の研究を進めてきましたが、最近では祖先的な輸送管をもつ裸子植物・イチョウにおいて新たにVISUALを立ち上げ、比較オミクス解析により維管束の機能や制御システムの進化を明らかにしようとしています。また、維管束を持たないコケ植物において幹細胞制御モジュールの機能解析も進めています。

## 低環境負荷の木質細胞デザイン

維管束を構成する木部細胞は陸上最大のバイオマスとして知られています。木部細胞の二次細胞壁に含まれるセルロースが工業的に利活用されますが、二次細胞壁中のリグニンが糖化効率を大きく妨げています。そこで私たちはVISUALを活用し、リグニンが蓄積しづらい低環境負荷の木

質細胞をデザインすることでSDGsに取り組んでいきたいと考えています。

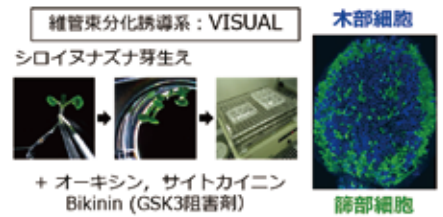


図1. 維管束分化誘導システム「VISUAL」

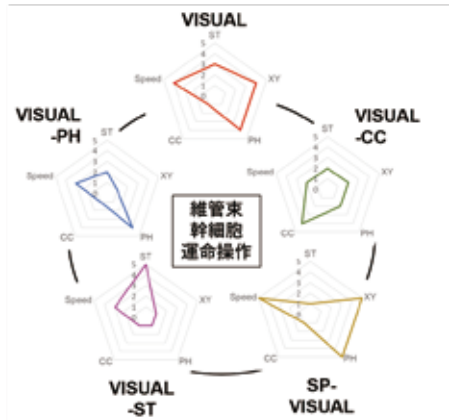


図2. 様々なVISUAL分化誘導系の開発

生物の仕組みを「理解する」とはどういうことでしょうか？私は「知見を深める」×「それをもとに操作する」と考えています。細胞運命を操作して、植物の生き様を理解してみませんか？

〒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:06-6850-5823



研究室のHPIはこちら





准教授 中井 正人 (Masato NAKAI)

nakai@protein.osaka-u.ac.jp

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

動物や植物の体の基本単位は細胞。その細胞の中には、核やミトコンドリア、ペルオキシソーム、葉緑体など、オルガネラと呼ばれる生体膜で囲まれた細胞内小器官があり、様々な代謝を分担しています。では、地球上で最初に誕生した単純な膜構造で囲まれたバクテリア-原核細胞から、どうやって、複雑なオルガネラを持つ真核細胞が生じたのでしょうか。そこには、昔、真核細胞の元となった宿主細胞内に共生したバクテリアがオルガネラ化した長い進化の過程が関わっています。私たちは、植物や藻類の葉緑体を研究対象に、オルガネラ化に伴い確立されてきた蛋白質輸送システムを中心に、その詳細な分子メカニズムと分子進化の解析を通して、真核細胞成立の謎を解き明かします。

### 細胞内共生から始まった葉緑体進化の不思議

葉緑体は光合成の場であり、地球上の多くの生命を支えています。葉緑体は、シアノバクテリアのような光合成原核生物が、10億年ほど前に核やミトコンドリアを持つ真核生物に細胞内共生することで誕生しました。その後、内共生体遺伝子の多くは宿主の核ゲノムへ移行し、新たに加わったものも含め、2000種類を超える葉緑体蛋白質が核ゲノムにコードされるようになりました。これらの蛋白質の合成は葉緑体の外(サイトゾル)で行なわれるため、葉緑体蛋白質だけを特異的に輸送するシステムが葉緑体を包む膜に確立される必要がありました(図1)。私たちは、葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置TICトランスロコンを分子量100万もの超分子複合体のまま精製する事に世界で初めて成功し、その構成因子をすべて同定しました。この発見は、葉緑体蛋白質輸送装置の変化が緑藻や陸上

植物の進化をもたらす一因になったことも示唆する事になりました。なぜ、分子量100万もの巨大な膜透過装置が必要となったのか、どのように成立してきたのか、葉緑体進化の謎に迫ります。

### 細胞が葉緑体蛋白質のみを葉緑体へと送り込む精巧な仕組み

生体膜を介して蛋白質のような高分子を輸送するためには、膜バリアを保ったまま蛋白質を膜透過させる精巧な分子装置-トランスロコン-が必要です。生命は進化の過程で、幾つかの異なるタイプのトランスロコンを生み出してきました。それらは、働く膜系や出現した進化的背景も違うため、その構成因子も輸送メカニズムも大きく異なっています。上述の葉緑体内包膜のトランスロコンTIC、最近同定したTICと付随して働く分子量200万のATP依存性の新奇輸送モーター複合体、さらには外包膜のトランスロコンである分子量100万のTOCも含め、これらメガコンプレックスが、どのような機能的連携により葉緑体蛋白質の特異的な輸送を行っているのか、植物の遺伝子操作(図2)や構造生物学的手法も取り入れて、精巧な仕組みを明らかにする事で(図3)、生体膜を隔てて蛋白質を運ぶという、生命にとって必須の細胞構築原理の解明に迫ります。

### 参考文献

- A distinct class of GTP-binding proteins mediates chloroplast protein import in Rhodophyta. PNAS 119:e2208277119 (2022)
- Tic12, a 12-kDa essential component of the translocon at the inner envelope membrane of chloroplasts in Arabidopsis. Plant Cell 34:4569-82 (2022)
- Coexpressed subunits of dual genetic origin define a conserved supercomplex mediating essential protein import into chloroplasts PNAS 117:32739-49 (2020)
- A Ycf2-FtsH heteromeric AAA-ATPase complex is required for chloroplast protein import. Plant Cell 30:2677-703(2018)
- Uncovering the Protein Translocon at the Chloroplast Inner Envelope Membrane. Science 339:571-4(2013)

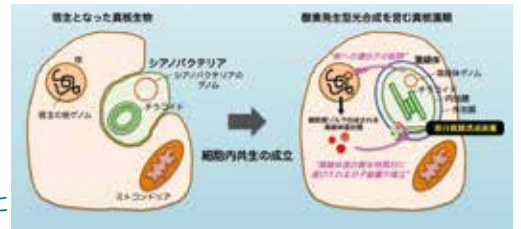


図1. シアノバクテリアの内共生による葉緑体の誕生

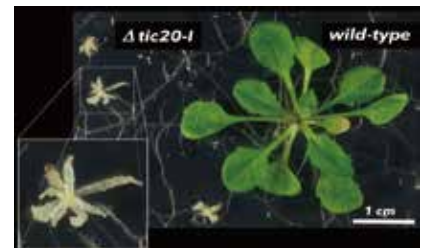


図2. 葉緑体包膜のタンパク質膜透過装置の欠損のシロイヌナズナ変異体が示すアルビノ形質

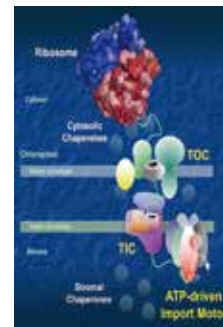


図3. 葉緑体蛋白質輸送に関与するメガコンプレックス

志は高く、世界を相手に、Breakthroughを目指して、一緒に研究を楽しみましょう!!

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
大阪大学 蛋白質研究所  
TEL:06-6879-8612  
FAX:06-6879-8613



研究室のHPはこちら



教授 松野 健治 (Kenji MATSUNO)

kmatsuno @bio.sci.osaka-u.ac.jp

講師 梅津 大輝 (Daiki UMETSU)

daiki.umetsu.sci @osaka-u.ac.jp

URL: [https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/matsuno/index.html](https://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、元をただせ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、細胞がモノ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。

### 動物のからだを左右非対称にする細胞のキラリティ

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形成の形成機構は、進化的に多様であり、無脊椎動物ではその機構はほとんど理解されていません。

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あり、そのからだは、遺伝的に決められた左右非対称性を示します。我々の研究室は、ショウジョウバエを用いて、左右非対称性が形成される機構を研究しています。その結果、細胞がキラリティ(鏡像がもとの象と重ならない性質)を示し、それがもともとなって左右非対称性が形成されることを世界に先駆けて明らかにしました。消化管の左右非対称性が逆転する突然変異体を探索し

たことで、細胞キラリティを反転(鏡像化)させる遺伝子の同定にも成功しました。

現在、細胞キラリティを示す三次元モデル細胞からなる組織をコンピュータ・シミュレーションすることで、細胞キラリティによって左右非対称な組織変形が起こる機構を調べています。また、細胞キラリティが形成される分子レベルの機構を明らかにし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。

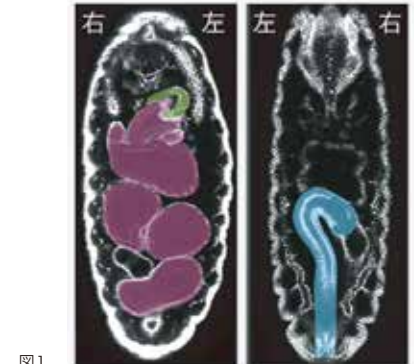


図1. ショウジョウバエの胚の消化管(部分ごとに、緑、紫、青色で示した)は、左右非対称。左パネルは腹側から、右パネルは背側から見た写真。

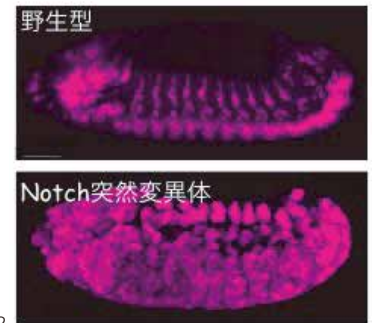


図2. 野生型のショウジョウバエ胚の神経系(紫色)はしご状神経系。Notch受容体をコードする遺伝子の突然変異体の胚では、細胞間の情報伝達が機能せず、細胞分化が乱れる。その結果、本来は表皮の細胞が、全て神経に変化してしまう。

生物学にはまだまだ未開の領域があります。つまり、楽しいことがたくさん残っています。

〒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: 06-6850-5804  
FAX: 06-6850-5805



研究室のHPはこちら



教授 古屋 秀隆 (Hidetaka FURUYA) hfuruya@bio.sci.osaka-u.ac.jp

特任講師 Md. Sayeedul ISLAM islam@bio.sci.osaka-u.ac.jp

助教 山田 温子 (Atsuko YAMADA) atsukoy@bio.sci.osaka-u.ac.jp

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

生物の多様な形のもつ意味について、ニハイチュウ(二胚動物門)という多細胞動物を材料とし、生物学的諸特性を明らかにし説明しようとしています。ニハイチュウは底棲の頭足類の腎囊を生活の場とする数ミリメートルの動物で、尿に満たされた環境で生活するユニークな動物です。この頭足類の腎囊という微環境で、ニハイチュウの形がどのようにして成立したのか、生活環境、構造、発生、生物間相互作用、ゲノム、進化の観点から総合的に研究を進めています。

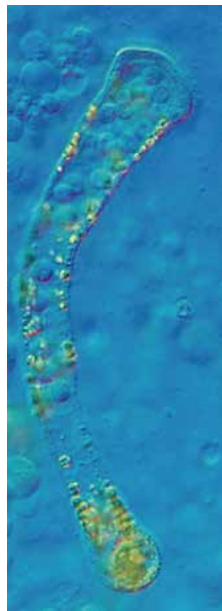
明らかにし、この動物が原始的な動物ではなく後生動物であることを知りました。この頭足類の腎囊という微環境で、ニハイチュウの形がどのようにして成立したのか、生活環境、構造、発生、生物間相互作用、ゲノム、進化の観点から総合的に研究を進めています。またニハイチュウなどの寄生虫の生活の場としての頭足類に特徴的な器官構造や頭足類の繁殖戦略に関わる形質の進化など、動物の形にこだわった研究を行っています。



上図: ヤマト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。ニハイチュウの体には他の動物にみられない特徴があります。体をつくる細胞は多い種でも40数個しかなく、体には消化管、神経、筋肉などの諸器官がみられない他、胚葉構造もみとめられない体制の単純な動物です。発見当初、その特異な体制から、単細胞動物(原生動物)と多細胞動物(後生動物)の中間に位置する原始的な多細胞動物と考えられ“中生動物”と名付けられました。その一方で、寄生による特殊化した後生動物とする意見もあり、共通の理解を得るまでには至りませんでした。最近、私たちはニハイチュウ類の発生現象やゲノム情報の解析から、ニハイチュウが特殊化した動物であることを



左図: コンボウニハイチュウの微分干渉顕微鏡写真

下図: マダゴの腎臓の表面を走査型顕微鏡で見た写真  
腎臓のくぼみにニハイチュウが頭部を挿入している。



自然に入り自然を詳細に観察・スケッチすることに興味のあるみなさん、時間を共有しましょう。

〒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&FAX: 06-6850-5817



研究室のHPはこちら





招へい教授 小田 広樹 (Hiroki ODA)

hoda@brh.co.jp

URL: <https://www.brh.co.jp/research/gradschool/>

ゲノムに書かれた生きものの歴史性・多様性・共通性・階層性・創発性を読み解くことで、生きものの姿(細胞・発生・進化・生態系など)を捉える実験研究と理論研究を行なっている。個別の遺伝子、個別の生物種にこだわらず、ゲノムを基盤として、多様な生物を研究対象とすることにより、生きものの総体としての本質が見えてくるのではないかと考えている。活動の特徴として、基本的に生きものを愛する心を置き、各人が取り組む研究の問いと実践過程を大切にしている。生命誌学研究室では現在、主に細胞生物学、発生生物学、進化生物学、数理生物学に関わる以下のテーマで研究を行っている。

### 多細胞動物の細胞間接着構造の進化・多様化

多細胞動物の細胞間接着構造において細胞間をつなぐクラシカルカドヘリンは一次構造が動物系統によって多様化しており、脊椎動物で理解が進んでいる細胞間接着の仕組みが必ずしも無脊椎動物にそのまま適用できるわけではない。私たちは、初期の多細胞動物がどのような仕組みで細胞間接着を始めたのか、そして、その原始の仕組みからどのように多様な仕組みが生まれてきたのかを理解したいと考え、無脊椎動物を材料として、遺伝学や構造学を含む多角的なアプローチで探究している。

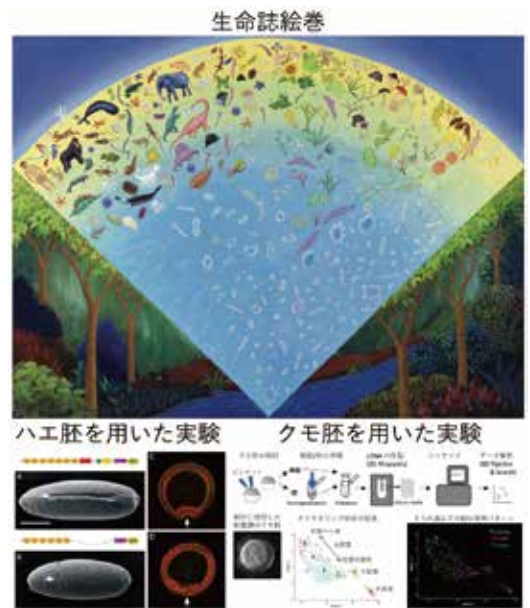
### 節足動物の祖先的発生メカニズムの探究

多細胞動物はからだの軸や反復構造を形成することで多様な進化を遂げてきた。特に節足動物門は、反復パターンのある体軸を共有しながら、極めて多様な種の進化を示している。これまでの断片的なデータは、節足動物に共通する形態形質を形成する発生過程が種や系統によって多様化していることを示唆している。祖先の節足動物はどのような発生の仕組みを持っていたのか、どうして発生過程が多様化してきたのか、そして、その多様化がどのような仕組みで実現されたのか。これらの問いに対処するために、私たちは独自に築いたクモの実験系を活用して取り組んでいる。

### 節足動物の発生と進化の関係を探究する理論研究

ボディープランを共有する動物のまとまり、動物門とは何か。この基本的な問いに答えるには、動物の発生と進化の関係を理解する必要がある。しかし、この問題に対して、実際の生きものを使った比較解析や進化実験で取り組むには限界がある。そこで私たちは、節足動物門をひとつのモデルとして、多角形の集合で表される仮想多細胞体をコンピュータ上に作り、細胞を動力学的に動かす仕組みと、遺伝子ネットワーク・細胞間相互

作用の仕組みを一体化して組み込むことによって、節足動物らしい発生と進化を数値計算で試行実験できるプラットフォームの構築に取り組んでいる。



ワクワクするような面白い、大きな発見はまだあります。研究室の最新の取り組みを見に、ぜひ研究室にお越しください。

〒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





教授 進藤 麻子 (Asako SHINDO)

shindo.asako.sci@osaka-u.ac.jp

助教 加藤 壮一郎 (Soichiro KATO)

kato.soichiro.sci@osaka-u.ac.jp

『機能美』とは、特定の機能を果たすために最も適した『形』を持つことを表す言葉です。私たちの体の中は、この機能美を体現する組織や器官でできています。これらが作られる動物の発生過程では、1つ1つの細胞が精巧に組織や器官の形を組み上げていますが、何が細胞に指令を出しているのか、どうやって常に正しく機能する形を作れるのか、その仕組みは多くが謎に包まれています。私たちの研究室では、アフリカツメガエルの胚とオタマジャクシを対象として、細胞の形や動きを追い、発生中の組織や器官の形を制御する仕組みを明らかにしようとしています。

### 栄養環境が作る臓器の形：甲状腺と器官間ネットワーク

甲状腺は甲状腺ホルモンを産生・分泌する内分泌器官であり、多くの器官の発生に必須の機能を果たします。甲状腺は、内部に腔をもつ濾胞というボールのような組織の集合体から成り立っています。このボール型の組織を作るためには、オタマジャクシが餌を食べ始める必要があることがわかっています(図)。栄養が不足すると、オタマジャクシの甲状腺の形成を一時的に停滞させます。栄養は甲状腺の形態形成をどのように起動し、また、停止させるのでしょうか？栄養を吸収する消化管との関係にも注目しながら、栄養環境が甲状腺の形づくりを制御する仕組みを明らかにします。

### 物理的な力をマネージングする組織：表皮

表皮は胚の体表を一枚のシートのように覆っています。胚の体形は発生とともに短時間で大きく変化しますが、表皮は破れることもたまるむこともなく、体をぴったりと覆い続けます。どのようにして表皮は柔軟にその形を変えているのでしょうか？私たちは、神経伝達物質とその受容体が、表皮細胞の形を柔軟に変化させ、引っ張りや圧縮の力による形の歪みを補正している可能性を見出しています。成体ではこの物質は神経に依存して筋肉の収縮を調整することが知られますが、発生過程では神経に依存せずに組織の形の歪みを調整していることも考えられます。その仕組みと意義を紐解きます。

### 物理的な力を受容し活用する胚発生(加藤グループ)

アフリカツメガエルの胚は、卵膜内の限られた空間で、体を横向きに曲げながら組織や器官の形を作り上げます。曲げた体の左右では受ける力が大きく異なるはずですが、胚はどのようにして左右対称の体を作るのでしょうか。さらに孵化後の胚は泳ぎながら器官を構築しますが、筋収縮によって高速変形する体の中で、どのように複雑な器官形態を生み出すのでしょうか。胚はこのような外的な「力」を打ち消しているのか、それとも巧みに利用して組織や器官の最適な形を作っているのか、その仕組みはほとんどわかっていません。胚や組織にかかる力を計測し、その力を体外から操作する新しい装置を開発して、力と形態形成の謎に迫ります。

図1. 甲状腺は多数の濾胞(ボール状の組織)からなる

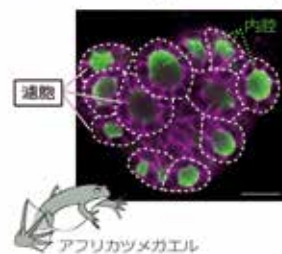
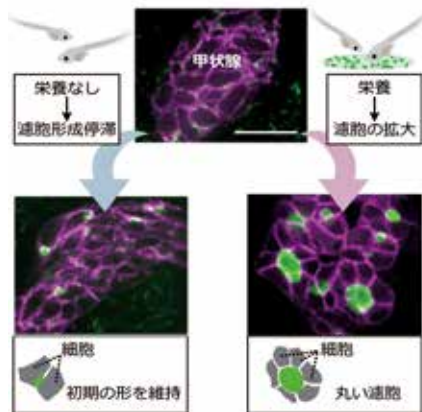


図2. 甲状腺の濾胞形成は栄養環境に依存する



形に興味がある人、カエル胚の環境対応力に興味がある人、一緒に研究しましょう。



教授 古川 貴久 (Takahisa FURUKAWA) takahisa.furukawa@protein.osaka-u.ac.jp  
 准教授 茶屋 太郎 (Taro CHAYA) taro.chaya@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 Hung-Ya TU hung-ya.tu@protein.osaka-u.ac.jp

URL: [http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa\\_lab/](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa_lab/)

当研究室は、モデル生物としてマウスを用いて、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脊椎動物の中枢神経系発生の分子機構を解明し、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。染色体ゲノムに刻まれた遺伝プログラムが、どのように多様な神経細胞を作り、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の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。私達は、新規細胞外マトリッ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。私達は、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、発がんなどの様々な生体現象に関わっていると考えられています。私達は、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。私達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？エピソード的な要素はどれくらい効いているのでしょうか？私達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。私達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。

これ以外にも進行中のプロジェクトがいくつかあります。興味のある方は是非お問い合わせください。

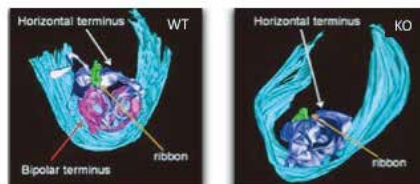


図1. 超高压電子顕微鏡による網膜リボンシナプスの三次元トモグラフィー解析。ピカチュリンKOの網膜のリボンシナプスには双極細胞の神経終末が進入していない

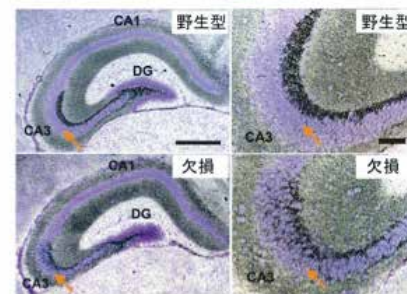
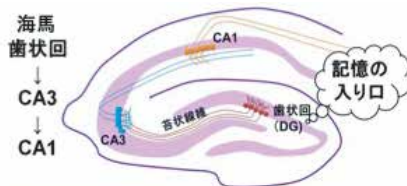


図2. miR-124a欠損マウス(KO)の脳では、海馬歯状回の舌状線維とCA3錐体細胞の回路形成が正しい位置で形成されず、舌状線維のCA3領域への異常侵入が認められた

研究すればするほど、生物のどんなに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HPIはこちら





教授 志賀 向子 (Sakiko SHIGA) shiga.sakiko.sci @osaka-u.ac.jp  
 講師 濱中 良隆 (Yoshitaka HAMANAKA) hamanaka @bio.sci.osaka-u.ac.jp  
 助教 長谷部 政治 (Masaharu HASEBE) h.masaharu@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
 助教 坂口 愛沙 (Aisa SAKAGUCHI) sakaguchi.aisa.celas  
 特任助教 西 吉利 (Xijie) xijier.pb4 @osaka-u.ac.jp

URL: [https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/shiga/](https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/shiga/)

私たちは、自然選択の中で洗練されてきた動物の行動や生理を、神経系のしくみから解き明かすことを目的とし、研究を行っています。特に、脳や神経系が時間軸を持った情報を処理するしくみに興味をもっています。昆虫や巻貝などの無脊椎動物が、概日時計を使って、環境の光周期情報(明るい時間と暗い時間の組み合わせ)から季節を知るしくみや、概日時計が24時間の倍数のリズムを作り出すしくみを解き明かそうとしています。多様な動物の行動や生理を比較し、その共通性と多様性を知ることは、個々の動物が進化してきた道筋を探ることにもつながると考えています。

### 昆虫の光周性と休眠

鳥のさえずりや渡り、哺乳類の冬眠など、多くの動物はその行動や生理を季節に合わせて、生活しています。昆虫も、生存に適した季節に成長や生殖をおこない、不適切な季節にはそれらを一時的に停止した休眠に入ります。動物が季節に適応するためには、これからやってくる季節を正確に予測し、それに備える必要があります。脳では、季節を知る手掛かりとなる日長を概日時計を用いて測定し、さらにその日数を数えることにより季節が判断されると考えられています。そして、季節に合わせた発育プログラムが決定され、内分泌機構を介して成長、生殖、休眠が調節されます。

### 野外から昆虫を採集し、研究に使う

私たちは、野外から採集してきたハエやカメムシを実験室で飼育して、光周性や休眠調節の神経機構を調べています。ルリキンバエやホソヘリカメムシの成虫は、長日により

卵巣を発達させ、短日により卵巣発達を抑制した休眠に入ります。

### 光周性および休眠調節に関わる脳ニューロン

ルリキンバエの光周性に脳の概日時計ニューロンが必要であることが明らかになりました。そして、カメムシを含め様々な昆虫で概日時計遺伝子が光周性機構に関わることが、わかってきました。しかし、概日時計がどうやって日長を読み取り、一定期間のうちに休眠と非休眠プログラムを切り替えるのかはわかっていません。私たちはこれまでに、ハエやカメムシを用いて、概日時計ニューロンと脳側方部ニューロン(休眠に必要なニューロン)や脳間部ニューロン(生殖に必要なニューロン)が神経連絡を持つことや、脳間部ニューロンの電気的活動に概日時計遺伝子の発現に依存した光周性がみられることを明らかにしてきました。これらの神経ネットワークでどうやって情報処理が行われるのかについて研究を行っています。

### 二日周期の行動リズム

オオクロコガネは、二日に一度の日暮れ時刻に地上へ出現し、採餌や交尾を行い、残りの一日半地中で休むというユニークな行動リズムを持ちます。これは、温度一定の恒暗条件でも見られることから、概倍日リズムと呼ばれます。多くの昆虫で概日時計が存在する脳領域を除去すると概倍日リズムが無くなることがわかりました。このことから、私たちは24時間を刻む概日時計を使って48時間の行動リズムを作るしくみが脳にあると考え、二日リズムを形成する神経機構の研究を行っています。

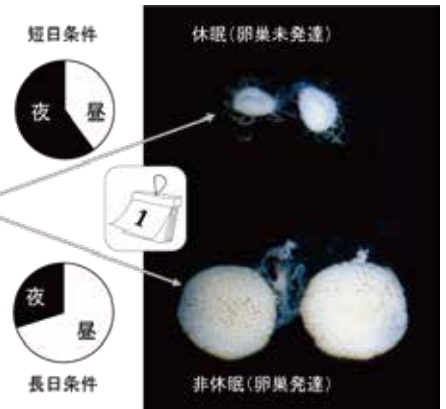


図1. ルリキンバエの光周性

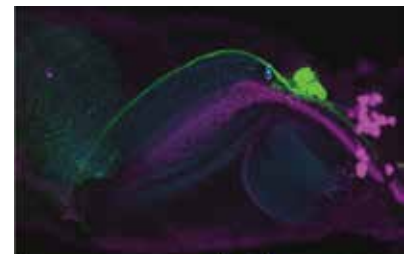


図2. ホソヘリカメムシ脳内の概日時計細胞(青)とその周囲にあるpigment-dispersing factor免疫陽性細胞(緑)と光周性入力経路にあると考えられるanterior lobula neuron(マゼンタ)

生物の多様性には驚くばかり。まだ誰もやっていない研究には夢がある。一緒にチャレンジしよう。

〒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



研究室のHPIはこちら



教授 篠原 彰

(Akira SHINOHARA)

ashino@protein.osaka-u.ac.jp

准教授 古郡 麻子

(Asako FURUKOHRI)

a.furukohri@protein.osaka-u.ac.jp

助教 伊藤 将

(Masaru ITO)

msrito@protein.osaka-u.ac.jp

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

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を探す出す反応です。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ると考えられていますが(図1)、その詳細については不明な点が多くあります。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ことが分かっています。例えば、最近同定された家族性乳癌の原因遺伝子Brca2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。

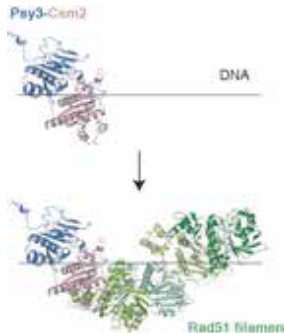


図1. 組換えに関わるRad51フィラメント形成がCsm2-Psy3により促進される仕組み

### 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。

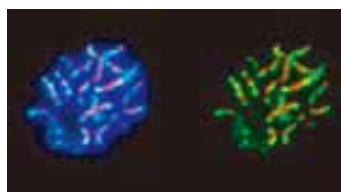


図2. シナプトネマ複合体。シナプトネマ複合体の蛋白質が線状(緑、赤)とDNA(青)に分布し、この構造体上で相同染色体が対合する

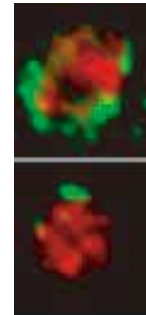


図3. 減数分裂期のテロメアのクラスタリング(ブーケ形成)。ブーケ形成ではテロメア(緑)が核の周辺部(上図)から一カ所(下図)に集まる。赤は組換えに関わる蛋白質の局在

### ヒト細胞やマウス個体での相同組換えのメカニズムとその破綻による細胞ガン化の解析

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、ヒト細胞やマウス個体での相同組換えを解析する系を立ち上げています。特に、ヒト相同組換えに関わる因子の解析、ノックアウトマウスの作成と解析など通じて、ヒト細胞の中での組換えの分子メカニズムやその破綻による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. マウス減数分裂期の染色体と組換え結節

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



教授 小布施 力史 (Chikashi OBUSE)

obuse@bio.sci.osaka-u.ac.jp

准教授 長尾 恒治 (Koji NAGAO)

nagao@bio.sci.osaka-u.ac.jp

助教 磯部 真也 (Shinya ISOBE)

s.iso@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: [https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/obuse/](https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/obuse/)

わたしたちの体は、同じ遺伝情報を持つ60兆個もの細胞が、2万種類ある遺伝子の機能発現を組み合わせ、200種類以上の細胞に分化することでできています。遺伝情報を担うDNAは、様々なタンパク質やRNAと結合してクロマチンを形成して核の中に収められています。わたしたちの研究室では、おもにヒト細胞について、遺伝情報を担うDNAがどのように様々なタンパク質やRNAと協働して、核の中に納められ、次世代に受け継がれ、適切に使われるのかについて、分子レベルで明らかしようとしています。そのために、遺伝子操作やゲムエディティング、タンパク質の機能構造解析、顕微鏡を用いたイメージング、さらに、次世代シーケンサーや質量分析器を用いたオミクスなど様々な手法を取り入れて、アプローチしています。

### エピゲムはどのように次の世代に伝えられ、どのように書き換えられるか

近年、細胞の分化や刺激に応答した遺伝子の機能発現は、DNAのメチル化、ヒストンの化学修飾など、クロマチンにつけられた印、いわゆるエピゲムにより支配されていると考えられるようになってきました。これらの印は、DNAの塩基配列を書き換えることなく、次の世代に受け継がれたり、書き換えたりすることが可能です。受精卵というたった一つの細胞は、様々な細胞を経て最終的な細胞に分化します。この間、DNAに書かれた遺伝情報は細胞分裂にともなって正確に受け継がれながら、分化を方向づけるエピゲムは書き換えられます。一方で、分化した状態を維持するためにエピゲムが細胞周期と連動して正確に次の世代に受け継がれる必要があります。わたしたちは、ヒト細胞から独自に見出したタンパク質を手掛かりに、これらの仕組みについて解明しています。

### エピゲムの情報がどのようにクロマチンの高次構造に変換されるか

エピゲムを担うDNAのメチル化や、ヒストンの化学修飾などの印は、クロマチンの高次構造に変換されることによって遺伝情報の発現制御をしていると考えられています。例えば、凝縮したクロマチン構造は、転写因子がDNAに近づくことを妨げて転写を抑制します。わたしたちは、エピゲムの印がどのようにしてクロマチン構造に変換されるのか、その仕組みの解明について取り組んでいます。一例として、女性が持つ不活性化X染色体は、まるごと1本凝縮したクロマチン構造をとっています。わたしたちは、自ら見つけたタンパク質がエピゲムの印を読み取って、RNAと協働して、この凝縮したクロマチン構造を形作っていることを世界で初めて明らかにしました。



図1 DNAはヒストンなどのタンパク質やRNAとともにクロマチンを形成し核の中に納められている

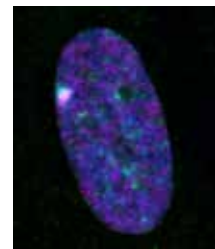


図2 女性の細胞の核。凝縮した不活性化X染色体のヒストンは特殊な化学修飾(緑、赤)を受けている

### エピゲムを司る仕組みの破綻による疾患

エピゲムを司る仕組みの破綻は、様々な疾患を引き起こします。例えば、私たちが見出した不活性化X染色体の凝縮に関わるタンパク質の機能不全は、ある種の筋ジストロフィーを引き起こすことが明らかになってきました。わたしたちが行っているエピゲムの仕組みの理解は、病因・病態の理解につながり、ひいては、診断や治療に貢献することが期待されます。

### オミクスを用いたエピゲム研究

わたしたちの研究室では、ゲムの配列情報を活用した網羅的な解析法を駆使して研究をしています。例えば、質量分析計を用いれば、ごく微量のタンパク質さえあれば、その名前がわかります。この技術を使ってエピゲムの仕組みに関わる新しいタンパク質を次々と発見しています。また、次世代シーケンサーを用いた解析により、わたしたちが発見したタンパク質がクロマチン上のどこでどのような機能を果たしているのか知ることができます。

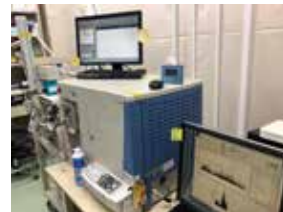


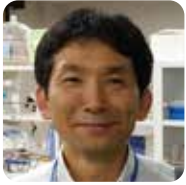
図3 質量分析計。微量なタンパク質を同定することができる

エピゲムの制御はさまざまな生命現象に関わっています。この仕組みはまだ謎に満ちています。一緒に謎解きにチャレンジしましょう!

〒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:06-6850-5812







教授 石原 直忠 (Naotada ISHIHARA)

naotada@bio.sci.osaka-u.ac.jp

助教 小笠原 絵美 (Emi OGASAWARA)

eogasawara@bio.sci.osaka-u.ac.jp

特任助教 松島 雄一 (Yuichi MATSUSHIMA)

ymatsushima@cm.bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <https://mitochondria.jp/>

ミトコンドリアは細菌の共生を起源とした細胞小器官です。ミトコンドリアは酸素呼吸によるエネルギー生産、代謝、細胞死制御などの多様な機能を介して、病態や老化などの高次生命機能に関与しています。生細胞観察を行うと、細長く枝分かれしたミトコンドリアが、細胞内で活発に動き、「分裂」と「融合」を繰り返す様子を観察できます(図1)。また、ミトコンドリアはその内部に自身の遺伝子(mtDNA)を持っており、その細胞内での配置や形態が動的に変動する様子を観察できます。しかし、これらのミトコンドリア構造の動的特性の分子詳細と、その役割に関してはまだ未解明な点が多く残されています。

私達の研究グループでは、哺乳動物細胞のミトコンドリアの形と動き、特にミトコンドリアの分裂と融合、またmtDNAの動態に着目して研究を進めています。

### 哺乳動物ミトコンドリアの融合反応

私達はミトコンドリアを蛍光蛋白質で標識し生細胞観察を行うことで、ミトコンドリアは頻繁に融合し、その内容を交換できることを見出しています(図2)。ミトコンドリア融合の詳細を理解するために、精製したタンパク質を用いた生化学的・生物物理学的解析や、哺乳動物培養細胞の生細胞観察を行っています。ミトコンドリアの活性に伴い融合活性が制御され「働きの悪いミトコンドリアを排除」する、ミトコンドリアの品質管理機構を見出しています。

### ミトコンドリア分裂の生体内での機能

ミトコンドリアは細菌の共生を起源にしたオルガネラですが、哺乳動物では細菌型の分裂装置は失われ、共生後に新たな分裂システムを獲得しました。私達はミトコンドリア分裂因子の欠損マウスを構築することで、個体内での高次生命機能を解析しています。初期発生や神経細胞内においてミトコンドリアの適切な配置が必要であること、卵子の機能維持にも重要であることなどがわかってきました。

さらなる解析から、統合的な高次生命機能への関与を見出します。

### ミトコンドリアDNAのダイナミクス

ヒトでは、細胞あたり数百コピー以上の環状のmtDNAを保持しています(図3)。私達はmtDNAのライブイメージング系を構築しており、ミトコンドリアの膜とDNAは協調的に制御されていること、mtDNAの配置が心筋の成長など個体レベルでも重要な役割を持つことなどを明らかにしています。このmtDNAの個体内での遺伝様式を知ることは、病気や老化におけるミトコンドリアの役割を知るうえで重要な意味を持つのではないかと考えて研究を進めています。

ミトコンドリアの動きを眺め続けています。面白くて役に立つ、ミトコンドリアの謎を一緒に解き明かしましょう

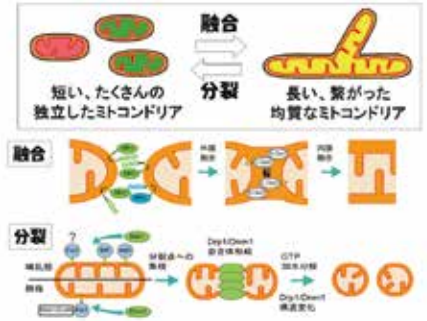


図1 ミトコンドリアの2重膜の融合と分裂のモデル図

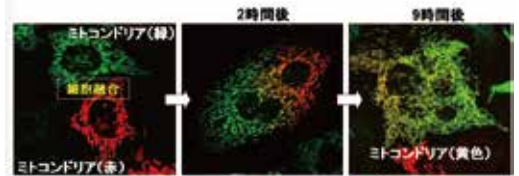


図2 生きた細胞の中のミトコンドリア融合を蛍光顕微鏡で可視化した実験

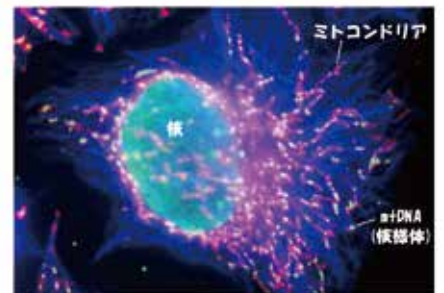


図3 哺乳動物細胞のミトコンドリアとmtDNA 蛍光顕微鏡で観察すると、長い枝分かれしたミトコンドリア(赤)とドット状のmtDNAの核様体(緑)が観察される(青は微小管)

〒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





教授 廣瀬 哲郎 (Tetsuro HIROSE)

hirose.tetsuro.fbs @osaka-u.ac.jp

特任講師 山崎 智弘 (Tomohiro YAMAZAKI)

yamazaki.tomohiro.fbs @osaka-u.ac.jp

特任講師 二宮 賢介 (Kensuke NINOMIYA)

ninomiya.kensuke.fbs @osaka-u.ac.jp

URL: <http://hirose-lab.com/>

今世紀初頭のポストゲノム解析によって、ゲノムの大部分を占める非コード領域から大量のノンコーディングRNA (ncRNA) が産生されていることが明らかになり、その機能に大きな注目が集まっています。私たちの研究室では、ncRNAの生体機能を明らかにし、その働きを規定する新たな遺伝暗号ルールを解明することによって、ゲノム機能概念を再構築することを目指しています。特に、これまで私たちが明らかにしてきたncRNAが誘導する相分離現象による細胞内構造体の形成機構やその役割について、基盤的な分子・細胞生物学研究に生物物理学や情報科学などの手法を取り込んで研究しています。

### ノンコーディングRNAの暗号解読

ヒトゲノムの中でタンパク質の情報をコードしている領域は全体の2%にすぎません。そして残りの98%の非コード領域から数万種類ものncRNAが産生されています(図1)。タンパク質遺伝子は、教科書に出てくる遺伝暗号に基づいて働きますが、その暗号が通用するのはゲノム中のたった2%です。一方で、ncRNAが機能するためにどのような配列ルール(=暗号)が必要かは謎のままです。そこで私たちの研究室では、ncRNAの働きを規定する新たな遺伝暗号の解読を目指して研究を進めています。ncRNAは、例外なく複数のRNA結合タンパク質と複合体を形成して作動装置を形成しています。私たちは、ncRNAの作動装置を形成するタンパク質がどのようなncRNA配列や構造を認識しているのか、さらにそうした配列は進化上どのように獲得されてきたのかなどを明らかにし、ncRNA機能を規定する新しい遺伝暗号(ncRNA暗号)を解読しようとしています。

### ノンコーディングRNAが誘導する細胞内相分離の解析

ncRNA暗号が規定している機能として、私たちはncRNAによる細胞内構造体の構築機能に注目しています。真核細胞の核内には膜に包まれていない非膜性構造体が多数存在し、重要な機能を果たしています(図2)。このうちいくつかの構造体がncRNAを骨格として構築されることが私たちの研究によって明らかになりました(図3)。最近これらの非膜性構造体は、液滴やゲルのような性質を持ち「液-液相分離」と呼ばれる物理現象によって形成されることがわかってきました。つまりncRNAは、核内空間で相分離を誘発するシード分子として働いているようです。そこで私たちは、相分離を介して形成される巨大で秩序だった非膜性構造体がどのように構築されていくのか、特に相分離を直接担う天然変性タンパク質の機能解明やそれらを集約するためのncRNA暗号の解読を目指しています。

### 細胞内相分離の意義に関する研究

相分離は膜を使わずに細胞内空間を区画化する巧妙な機構です(図3)。そこで相分離によって形成された構造体内でどのようなことが起こっているのか、RNA分子を構造骨格として用いる意義は何か、ストレスや細胞分化などの条件下で相分離がどのように制御されているか、そしてどのような生理現象の制御に関わっているかなど、謎に満ちた相分離現象をRNA機能を通して解明しようとしています。

RNAの研究は、これまで幾度も生物学の常識を書き換えて新しい研究潮流を作ってきました。今世紀に入り謎に満ちた新たなRNA世界が見えてきました。この謎に挑戦しようというロマンチックで活力に溢れた学生さんを歓迎します。

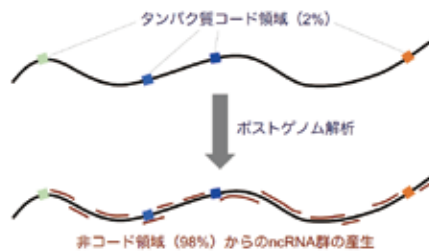


図1. ポストゲノム解析によってヒトゲノムの98%を占める非コード領域から数万種類のncRNAが産生されていることが明らかになった。その機能はほとんど未知のままである。

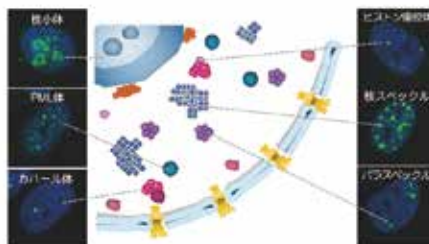


図2. 哺乳類細胞核の非膜性構造体の模式図

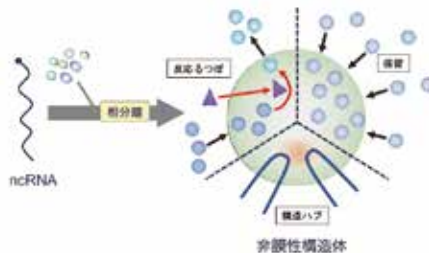


図3. ncRNAによる非膜性構造体の構築機能。ncRNAが一群の天然変性タンパク質を集約して相分離を誘発し非膜性構造体を形成する。形成された構造体の働きとして、反応するつば、保留、構造ハフの3つの制御機能が唱えられている。

〒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: 06-6879-4675



研究室のHPはこちら



教授 岩永 史朗 (Shiroh IWANAGA)

iwanaga @biken.osaka-u.ac.jp

特任助教 中嶋 舞 (Mai NAKASHIMA)

mainakashima @biken.osaka-u.ac.jp

URL: <https://malaria.biken.osaka-u.ac.jp/>

マラリアはPlasmodium属原虫(以下、マラリア原虫)の感染により引き起こされる世界三大感染症の一つです。このマラリア原虫は真核生物でありウイルスや細菌性の病原体と比べ、多彩なやり方で宿主体内に寄生しています。その寄生戦略は長い進化の過程で宿主動物とのせめぎ合いを経て確立したものであり、私達の想像を超えた方法です。本研究室ではマラリア原虫と免疫細胞を含む宿主細胞との相互作用を介して、如何にして寄生を成立させているのかに興味を持っています。これを研究するために道具となるマラリア原虫CRISPR/Casなどの遺伝子操作技術を独自に開発し、原虫の巧みな寄生戦略を明らかにしようとして研究しています。

### マラリア原虫人工染色体・CRISPR/Cas9 systemの開発

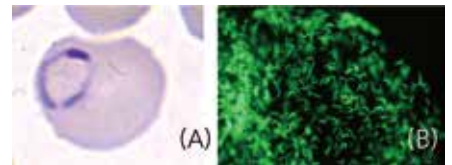
マラリア原虫の遺伝子操作技術はその分子生物学的研究に必須の技術です。しかし、宿主細胞(赤血球)内に寄生していることから遺伝子導入が難しいことに加え、染色体への外来遺伝子の組み込み効率も低いことから遺伝子操作が難しい生物の一つとして知られていました。一方、私達は原虫のゲノム情報に基づき、染色体分配に関わるセントロメアを同定後、これにテロメアと複製開始起点を組み合わせて人工染色体を作製することに成功しました。人工染色体は原虫内で実際の染色体様に挙動し、娘原虫に均等分配されることから安定的に維持され、これにより効率良く遺伝子組換え原虫を作製できます。また培養下では原虫の成熟分裂体が赤血球膜を分解し、

一時的に薄い膜の中に留まることを見出し、これを利用することで高効率遺伝子導入法に開発に成功しました。加えて、CRISPR/Cas9を人工染色体に搭載、高効率遺伝子導入法と組み合わせることで、外来遺伝子の組み込み効率を飛躍的に改善した手法の開発にも成功しました。現在では約2週間、90%以上の効率で組み換え原虫を作製することができるように、従来の技術的問題の解決しました。

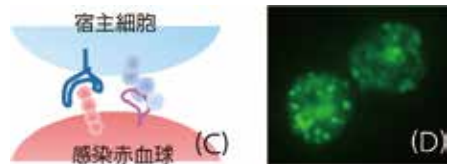
### 感染赤血球表面抗原による宿主細胞との相互作用

マラリア原虫のうち、熱帯熱マラリア原虫はヒトに最も深刻な症状を引き起こします。この熱帯熱マラリア原虫は赤血球感染時、自身のタンパク質を感染赤血球表面へと輸送・提示します。これまでに赤血球表面分子としてPfEMP1やRIFINが同定されています。PfEMP1については血管内皮細胞上のCD36、ICAM1、EPCRがレセプターとして同定されています。原虫はPfEMP1とこれらの分子との結合を介して脳血管内皮に結合して塞栓し、重篤な昏睡・脳障害(脳マラリア)を引き起こします。また、RIFINについては我々和其他のグループとの共同研究によって免疫細胞に広範に発現する免疫抑制レセプターであるLILRB1がレセプターとなることが明らかとなり、原虫はRIFINを使って宿主免疫を抑制して寄生を有利にすることが示されています。熱帯熱マラリア原虫のゲノム上には約60種のPfEMP1遺伝子、約150~200種のRIFIN遺伝子がコードされています。しかし機能が判明したのはわずか20種程度に過ぎず、その他は不明のままです。私達は現在、開発したCRISPR/Cas9に加え、Cas12-UltraやCas12kな

どの新技術と人工染色体技術を駆使し、手付かずのPfEMP1やRIFINの機能・宿主レセプターを網羅的に解析しています。これらの研究を通じて原虫の巧みな寄生戦略を解明し、ワクチン開発や脳マラリアの治療法の開発につなげたいと考えています。



(A) 熱帯熱マラリア原虫感染赤血球  
(B) 人工染色体が導入されたマラリア原虫 (GFP発現スポンジ)



(C) 感染赤血球と宿主細胞の相互作用  
(D) 表面抗原の免疫染色イメージ

感染症の基礎生物学的研究は学問的な興味に応用へと役立つところに魅力があります。是非、一緒にマラリア研究をやってみましょう!

〒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: 06-6879-8363  
06-6879-8364

研究室のHPはこちら







教授 上田 昌宏 (Masahiro UEDA)

ueda.masahiro.fbs @ osaka-u.ac.jp

准教授 有賀 隆行 (Takayuki ARIGA)

ariga.fbs @ osaka-u.ac.jp

助教 松岡 里実 (Satomi MATSUOKA)

matsuoka.satomi.fbs @ osaka-u.ac.jp

URL: <https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/ueda/>

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1つ1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。

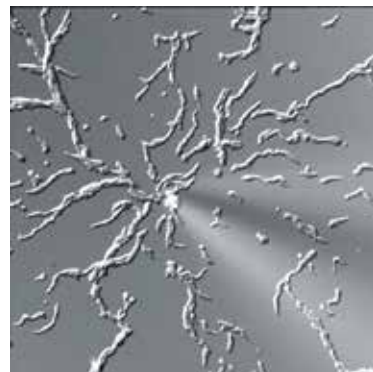
### 走化性シグナル伝達システムの1分子生物学

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。

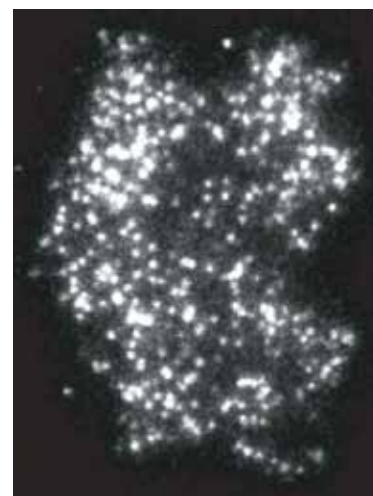
は遠ざかる)といった方向性のある運動を行います。こうした細胞の性質を一般に走化性と言います。光や温度、電場に対して応答する場合は、それぞれ走光性、走熱性、走電性と言います。こうした走性運動は、単細胞生物が環境を探索するときに重要であるだけでなく、多細胞生物においては神経回路形成や形態形成、免疫応答などの様々な生理現象で重要な役割をもつことが知られています。我々が実験に用いている細胞性粘菌*Dictyostelium discoideum*は、走化性の分子メカニズムを調べるためのモデル生物として良く知られ、世界中の研究者に使われています。そこで我々は、細胞内1分子イメージング技術を用いて、化学物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により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!

〒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:06-6879-4611

研究室のHPはこちら





教授 高木 淳一 (Junichi TAKAGI)

takagi@protein.osaka-u.ac.jp

准教授 有森 貴夫 (Takao ARIMORI)

arimori@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/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にはもっと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「入力端末」部分の動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メーションを同時に決定する。

i) 神経ガイダンス因子とその受容体のシグナリング系神経軸索ガイダンス因子であるセマフォリンとその受容体プレキシンについて、複合体の構造解析から医薬候補となる阻害剤の探索、その作用機序の構造生物学的解明を行っている(図1)。

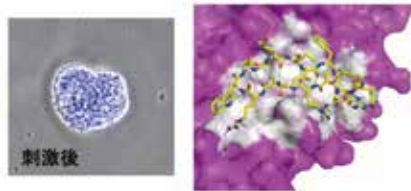
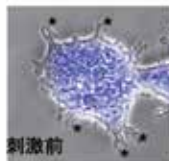


図1:セマフォリン・プレキシン複合体の結晶構造(左)とセマフォリン刺激前後の細胞の形態(中)、プレキシンB1とその阻害剤ペプチドの結合部位(右)

ii) Wntシグナル伝達メカニズムの構造生物学的解明 Wnt蛋白質は幹細胞の増殖に必要な増殖因子で、脂質修飾をうけているために精製や解析が困難であった。ほ乳類 Wnt蛋白質について世界で初めてその立体構造を決定し、それをもとにシグナリングメカニズムの解明を行っている(図2)。



図2:Wnt3aの結晶構造(左)とLRP6のクライオ電顕構造(中央)を組み合わせた、シグナリング複合体の予想構造(右)

### 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換えタンパク質の「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3)。

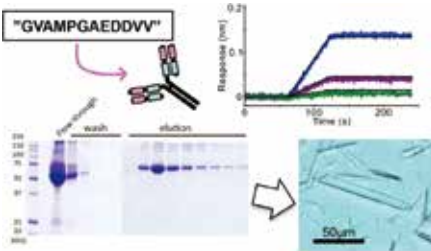


図3:超高親和性アフィニティー精製システム“PAタグ”の開発

### 構造情報を元にしたプロテインエンジニアリング

立体構造情報は蛋白質の機能発現メカニズムを明らかにするために有用なだけでなく、機能の改変や創出にも威力を発揮する。蛋白質に望みの機能を持たせ、天然には存在しない有用な分子を創成する研究を行っている(図4)。

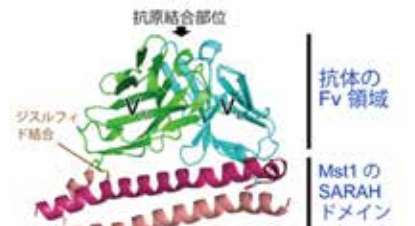


図4:新規小型抗体フォーマット“Fv-clasp”の構造

蛋白質研究は伝統工芸だ!

〒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



教授 岡田 眞里子 (Mariko OKADA) mokada@protein.osaka-u.ac.jp  
 准教授 飯田 溪太 (Keita IIDA) kiida@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 市川 彩花 (Ayaka ICHIKAWA) a-ichikawa@protein.osaka-u.ac.jp

URL: [http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell\\_systems/index\\_ja.html](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index_ja.html)

生命は遺伝子の活性が時間とともに変化する時間発展型のシステムとして考えることができます。私たちは、生命の最小単位である細胞の遺伝子間相互作用ネットワークをシステムとして捉え、その動態の変化に着目した研究を行っています。シグナル伝達系、転写因子の活性、ヒストン修飾、クロマチン開閉、遺伝子発現など、種類と時間スケールが様々に異なる反応を連続反応として考え、細胞における入力(信号)と出力(細胞形質)の関係を明確に記述することを目指しています。細胞制御を定量的かつ網羅的に理解するために、バイオインフォマティクスや数理モデルを用いて、細胞内の遺伝子ネットワークとその制御機構を明らかにします。

### 細胞の増殖と静止の決断—シグナルによる細胞周期制御

ErbB受容体シグナル伝達系は、細胞増殖、分化、細胞死に関与する重要なシグナル伝達系の一つで、この受容体の過剰発現や変異は多様ながんを引き起こすことが知られています(図1)。がんは細胞の異常な増殖により引き起こされますが、一方で、ErbB受容体がどのように細胞周期を制御しているのか、その全体像は明らかになっていません。例えば、細胞周期の動態には、2つの大きな特徴(周期性と不可逆性)がありますが、受容体活性化の量の違いが、細胞周期動態のどの部分を変えているのかは不明です。当研究室では、細胞増殖の量的なメカニズムを明らかにするために、細胞周期の周期性を決めるサイクリンタンパク質の転写ネットワークを含めた数理モデル解析とイメージングを中心とした定量解析を進めています。異なる種類のがんの増殖メカニズムが、たった一つの数理モデルで説明できるようなモデル構築を進めています。

### 数理モデルを用いた疾患データ解析と薬剤感受性の予測

がんなどに代表される疾患は、環境因子と遺伝因子の複数の要素が時間をかけて複雑に絡み合った動的なネットワークとして捉えることができます。そのため、ある時間点で特定の疾患遺伝子マーカーの有無で分類を行っても、各患者によって予後が大きく異なるため、新たな分類指標や薬剤感受性の予測法が必要でした。そこで、当研究室では、細胞内の遺伝子ネットワークの数理モデルを各患者由来の臨床データ解析と組み合わせてシミュレーションを行い、その結果をもとに疾患を分類することができる新しい疾患分類手法(イン・シリコ患者固有モデル)の構築を行っています(図2)。この手法により、乳がんにおいて一般的に予後が悪いとされていた患者群の中に予後の良い患者群があることや特定の薬剤に対する感受性の高さが示唆されました。また、この研究では遺伝子ネットワークの最適なモデル構築のため、自然言語処理の手法構築や深層学習を利用したパターン分類など、様々な情報解析技術を疾患の分類に適用する試みも行っています。

### オミクス解析とオミクス解析の要素技術の開発

細胞内の環境応答を網羅的に調べるため、次世代シーケンス解析も積極的に行っています。特に、遺伝子発現の調節機構であるエンハンサー制御に注目することによって、細胞の応答や遺伝子発現を定量的に予測できるようになりました。また、一細胞シーケンスデータの解析により細胞の不均一性に潜む原理なども明らかになりつつあり、情報数理学的な要素技術開発にも取り組んでいます。

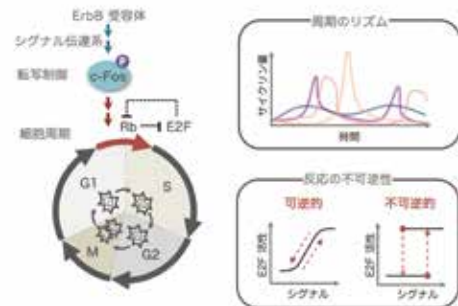


図1. ErbB受容体シグナル伝達系による細胞周期制御

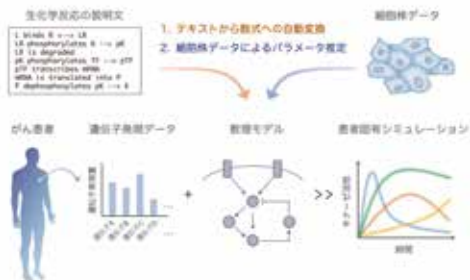


図2. 患者固有モデリングの概要

生化学反応の説明文から数式を介さずに数理モデルを構築し、パラメータを決定する、新たな数理モデルの手法を構築した。がん患者由来の遺伝子発現データを入力すると、患者固有の薬剤応答などのシミュレーションが可能となる。

私たちの研究室では、実験と計算・数理モデルを合わせた新しいかたちの生物学研究を進めています。基礎研究のみならず、疾患の発症メカニズムの理解のためにも、次世代シーケンスなどによって得られる遺伝子情報を解析する能力は今後、社会でますます必要になっていきます。実験研究のみならず、プログラミングや数学に興味のある受験生は当研究室に見学に来て下さい。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
 大阪大学蛋白質研究所  
 TEL:06-6879-8617  
 FAX:06-6879-8619







教授 原田 慶恵 (Yoshie HARADA)

yharada@protein.osaka-u.ac.jp

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

私たちのからだは、たくさんの細胞からできています。それぞれの細胞が正しく機能することで私たちは健康に生きることができます。細胞の中はどのような状態にあるのか、何が起きているのかを知ることは、生命を理解するためにとても重要です。そこで私たちは、小さな蛍光ダイヤモンド粒子を使って細胞内のナノ領域の環境を計測する方法の開発、細胞内の局所温度を計測し、温度変化が細胞機能にどのような影響を及ぼすのかについて調べる研究を行っています。また、個々の細胞からのタンパク質の分泌を実時間イメージングすることができる蛍光顕微鏡を提供し、複数の研究室と共同研究を行っています。

### 細胞内局所温度計測技術の開発

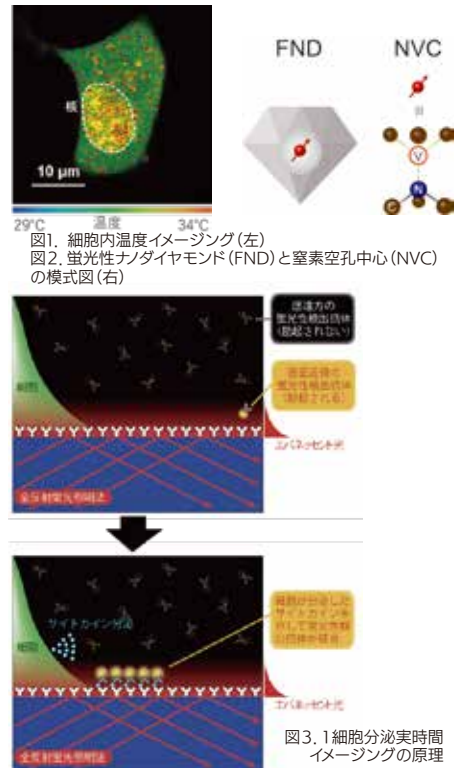
体調が悪いとき、まず体温を測ることが多いと思います。このように、温度は私たちの体にとって重要な生理学的パラメータです。いっぽう温度は物質の状態を表す、基本的な物理的パラメータの一つとして、体内におけるあらゆる反応を支配しています。そこで私たちは、一つ一つの細胞の温度変化に着目し、それが細胞の機能や、臓器から個体といった、より高次の生命現象に与える意義の解明を目指しています。そのために、各種の細胞用の温度計を新規に開発し、様々な蛍光イメージング技術を組み合わせ、細胞の温度変化を測定する“細胞内温度イメージング法”を開発してきました。そして例えば、一つの細胞の中で、核と細胞質とでは温度が異なり、核の温度の方が高いことを示唆する結果を報告しました(図1)。これらの結果から、細胞内の局所温度と細胞機能との関連性が伺えます。また細胞内温度イメージング法を活用して、温熱療法の細胞レベルでの評価といったバイオメディカル分野への応用も進めています。

### 蛍光性ナノダイヤモンドによる細胞の量子センシング

細胞内ナノ領域の環境(温度・磁場・電場など)が生命現象に与える影響を知るためには、それらを計測可能なセンサーの開発が不可欠です。そのようなセンサーとして、蛍光性ナノダイヤモンド(FND)が近年注目を集めています(図2)。FND内部に存在する格子欠陥の一種である窒素空孔中心(NVC)は非褪色性の安定な蛍光を発し、また、NVC内部の電子スピンの量子状態はNVC周囲の環境を鋭敏に反映し蛍光信号へと投影されます。このような性質を利用して、FNDは細胞内ナノ領域の物理量を定量的に計測可能な“量子センサー”として応用可能です。私たちはこれまでに、細胞内ナノ領域の温度計測および熱伝導計測に成功しました。現在は、FNDの表面を化学的にコントロールすることによってその機能を精密に制御し、細胞の熱感受システムを解明する研究を進めています。

### 1細胞分泌実時間イメージングを使った免疫応答の解析

細胞が分泌するホルモン、サイトカインなどの細胞間メッセージ物質は、細胞が情報をやり取りし、協働的に生体システムを制御していく上で重要な役割を果たしています。私たちは、細胞分泌のありのままの姿を可視化する「1細胞分泌実時間イメージングプラットフォーム」を開発しました(図3)。例えば、炎症やアレルギーを誘導するサイトカインが活性化された免疫細胞から盛んに分泌される様子を観察することができます。ヒト臨床検体細胞、ES細胞、iPS細胞などにも応用できることから、創薬における表現型スクリーニングや毒性評価、再生医療における細胞製剤の品質管理や効率的な分化制御の評価など様々な応用が期待されます。本技術の社会実装の試み(株式会社ライブセルダイアグノシス)も行っています。



私たちのからだを構成する細胞の中をのぞいてみると、そこでは、さまざまなタンパク質分子が動いています。生き物のことを知るためには、タンパク質分子が動くしくみを調べるのがとても大事です。私たちはこれまで、顕微鏡を使って、タンパク質分子が動く様子を直接観察する方法を開発し、タンパク質が巧みに動くしくみを調べてきました。最近ではタンパク質が動く場所である細胞を理解するために、細胞の観察も行っています。少しずつですが、生命の不思議に迫っていきたいと思っています。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
大阪大学 蛋白質研究所  
TEL:06-6879-8627  
FAX:06-6879-8629





教授 石谷 太 (Tohru ISHITANI)  
助教 穠枝 佑紀 (Yuki AKIEDA)  
助教 荻沼 政之 (Masayuki OGINUMA)  
特任助教 石谷 閑 (Shizuka ISHITANI)  
特任助教 阿部 耕太 (Kota ABE)

ishitani@biken.osaka-u.ac.jp  
akieda@biken.osaka-u.ac.jp  
moginuma@biken.osaka-u.ac.jp  
shizukai@biken.osaka-u.ac.jp  
kabe@biken.osaka-u.ac.jp

URL: <https://ishitani-lab.biken.osaka-u.ac.jp/>

私たちのからだは無数の細胞から構成されていますが、これらの細胞はレゴブロックのような“ただの一部品”ではありません。細胞は、隣接細胞あるいは遠隔地の細胞と情報交換を行い、種々の情報を統合処理することで各自に組織内における位置や役割を認識し、これにより適切な機能を発揮します。当研究室では、このような生体を統御し、組織恒常性を支える細胞間コミュニケーションに注目し、個体の発生や再生、老化、および変性疾患の未知のメカニズム解明と、それらを基盤とした新規治療技術の開発も目指しています。

### 組織恒常性維持の新概念 “モルフォスタシス”

動物組織は、発生段階において多様な攪乱に晒されても、それら乗り越えて再現よく同じ形を作り上げる能力、“発生ロバストネス”を備えています。また、成体組織も、組織恒常性を維持すべく、古くなった細胞や傷ついた細胞を新たな細胞に入れ替えつつほぼ同じ形を保ち続けますが、一方でその破綻は様々な疾患の発症に関与します。私たちの研究室では、発生ロバストネスと組織恒常性維持機構をまとめて「モルフォスタシス」として捉え、その共通性に注目して研究を行っています。具体的には、細胞イメージングと遺伝子機能解析の双方に適したモデル動物ゼブラフィッシュをモデルに、発生ロバストネスを支える未知の分子システムを見つけ出し、さらにそのシステムの組織恒常性維持における役割、および疾患におけるその破綻を解析して

います。このような研究により、発生生物学と疾患研究を融合させた組織恒常性維持の新概念の探索・確立を目指しています。

### 個体老化プログラムとその制御

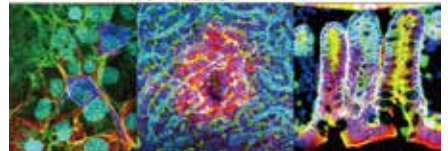
「老化」とは加齢に伴って生理機能が低下する現象ですが、残念ながら、私たち人間を含むほとんど全ての動物はこの現象から逃れることはできず、プログラムされていたかのごとく徐々に老化し、最終的に死に至ります。では、老化はどのようなメカニズムで起こるのでしょうか？これまで線虫などの寿命が短い無脊椎動物モデルを使った研究により、老化プログラムの一端が明らかにされました。しかし、無脊椎動物は体の構造がヒトとは大きく異なり、ヒト老化機構のモデルとしては不十分でした。一方、一般的なモデル動物であるマウスは、寿命が長く(3~4年)、その老化機構を研究するのは困難でした。そこで、私たちの研究室は、ターコイズキリフィッシュという魚に注目しています。この魚は、飼育可能な脊椎動物の中で最も寿命が短く(寿命3~6ヶ月程度)、また、ヒトと類似した老化の表現型(運動能力や繁殖力、認知機能の低下、臓器の萎縮や変性など)を示します。私たちは、この魚をモデルにヒトの個体老化プログラムの解明と、それを基盤とした健康寿命延伸技術の開発を目指しています。



ターコイズキリフィッシュ



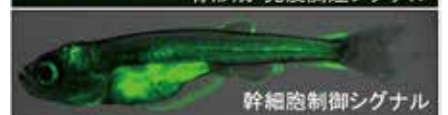
分子・細胞動態イメージング



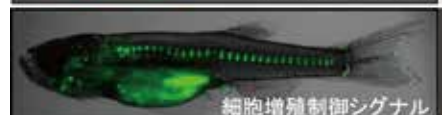
### 独自開発した、多様なシグナル可視化魚



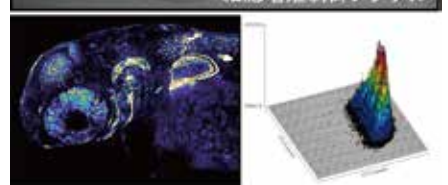
骨形成・免疫関連シグナル



幹細胞制御シグナル



細胞増殖制御シグナル



サイエンスを真に楽しめる人材を育てたいです！  
仲間たちとワイワイ言いながら「度肝を抜く新発見!」を狙いませんか？

〒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&FAX: 06-6879-8358

研究室のHPIはこちら







准教授 鈴木 団 (Madoka SUZUKI) suzu\_mado@protein.osaka-u.ac.jp

URL: [http://www.protein.osaka-u.ac.jp/physical\\_biology/](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/physical_biology/)

ヒトが体温を保てるのは、熱を放出する(熱産生する)仕組みがあるからです。また熱産生は、動植物に広く見られます。私たちは、この熱産生にまつわる現象を細胞の空間スケールで理解したい!という動機から、局所的に熱刺激したり、温度を光学顕微鏡で測る技術を開発して、生体分子から生物個体へと空間スケールを縦断して応用しています。興味に基づく真理探究のテーマと、疾患に関するテーマの両方を、国内外の共同研究者と進めています。

Humans can maintain body temperature because of their heat-releasing mechanism (thermogenesis). Thermogenesis has also been widely observed in plants and animals. We aim to understand the phenomena related to thermogenesis at the cellular scale. We are developing techniques for localized thermal stimulation and temperature measurement using optical microscopy and applying them across spatial scales from biomolecules to individual organisms. We are pursuing curiosity-driven and disease-related projects through domestic and international collaborators.

### 局所熱励起と温度イメージング技術の開発

動物の温度センサーとして発見されたイオンチャネル(2021年ノーベル生理学・医学賞)に限らず、例えば酵素反応のように、一般に細胞の生化学反応には温度依存性があります。そこで、あらゆる細胞が多様なやり方で温度応答する、と考えることもできるでしょう。この仮説を実験的に検証する単純な方法は、細胞を光学顕微鏡で観察しながら熱刺激を与えてみることです。そこで私たちは、光熱変換(光を吸収して熱を放出すること)や定量イメージング(あるパラメータの空間分布を得ること)といった物理化学的概念を組み合わせた技術を、光学顕微鏡と蛍光プローブを利用して開発しています。

### 生物学的課題への応用

私たちは開発した技術を利用することで、細胞の熱応答がどのタンパク質のどのような熱応答から生じるのかを明らかにし、また同じ仕組みは、細胞自身の熱産生に対しても働いているのだろうか?といった問いに答えようとしています。例えばこれまでに、細胞内で局所的に生じる熱の流れが、翻訳や発生、あるいは筋収縮のような生理機能に様々な影響を与えうることを発見しました。また熱と細胞応答のバランスが崩れると悪性高熱症といった重篤な疾患を引き起こす可能性も見出して来ました。

### Development of local thermal excitation and temperature imaging methods

Not only ion channels discovered as temperature sensors in animals (Nobel Prize in Physiology or Medicine 2021), but also biochemical reactions in cells in general, for example enzymatic reactions, are temperature dependent. Therefore, it can be assumed that all the cells respond to temperature in a wide variety of ways. A simple way to experimentally examine this hypothesis is to apply a thermal stimulus to cells while observing them under an optical microscope. Therefore, we are developing methods that combine physicochemical concepts, such as photothermal conversion (absorbing light and releasing heat) and quantitative imaging (obtaining the spatial distribution of certain parameters), using optical microscopy and fluorescent probes.

### Applications in life sciences

Using our developed methods, we are trying to answer questions such as what proteins are responsible for the thermal response of a cell and whether the same mechanism works for the cell's own thermogenesis. For example, we found that localized heat flow within a cell can affect translation, development, and physiological functions such as muscle contraction. We also discovered that imbalances between heat and cellular responses can lead to serious diseases, such as malignant hyperthermia.

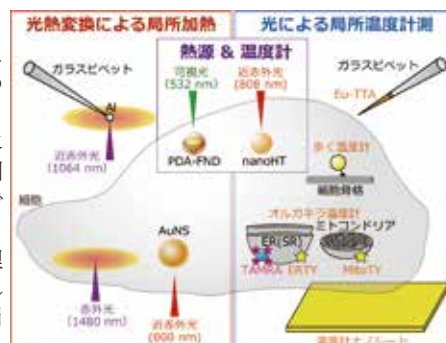


図1. 私たちが開発してきた光を用いて細胞を局所加熱する手法と、そして形成された温度勾配や温度変化を計測する手法 (Biophys Rev 2021より改変)

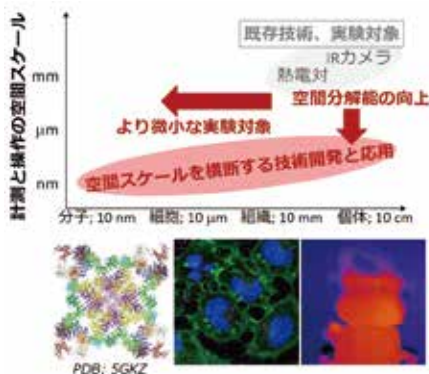


図2. 開発した新しい手法をタンパク質から生物個体まで様々な空間スケールの生物実験系へ応用して、好奇心に基づく基礎生命科学のテーマと疾患に関するテーマの両方を、国内外の共同研究者と進めている

研究室選びは、後々まで効いてくる、とても大事な分かれ道です。自分に合う、良い場所を見つけてください!

Choosing your laboratory is an important occasion that will have an effect for a long time. Wishing you that you could find a place that fits you well!

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
大阪大学蛋白質研究所  
TEL: 06-6879-8628  
FAX: 06-6879-8629







教授 栗栖 源嗣 (Genji KURISU)

gkurisu@protein.osaka-u.ac.jp

助教 川本 晃大 (Akihiro KAWAMOTO)

kawamoto@protein.osaka-u.ac.jp

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

我々は、蛋白質結晶学とクライオ電子顕微鏡の手法で蛋白質複合体の立体構造を解析し、立体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は思いませんが、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立体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」「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I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b6/f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)、ルール大学ボーフム(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系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や分子動力学計算も併用して高分解能での構造解析を目指しています。

### 金属蛋白質の精密構造研究

生体中には鉄や銅などの金属を酸化還元中心にもつ金属蛋白質が多く存在しています。高輝度放射光を用いることで、様々な金属蛋白質の構造が明らかになってきましたが、一方で放射線損傷や測定中のX線照射による還元など、化学的に厳密な構造解析をすることができない状況でした。X線自由電子レーザーや中性子構造解析法を適用することで、redox状態を厳密にコントロールしながらより精密な構造解析を行っています。

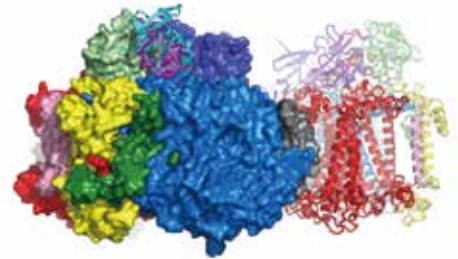


図1. 光化学系Iと電子伝達蛋白質フェレドキシンの複合体結晶構造 (Nature Plants 2018)

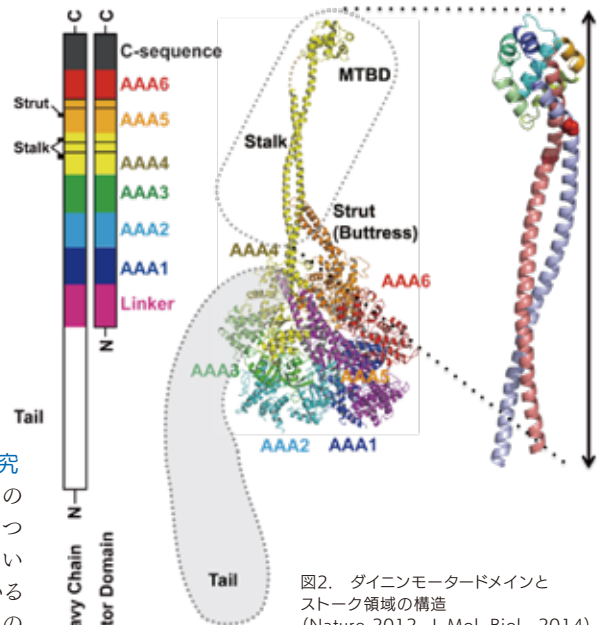


図2. ダイニンモータードメインとストーク領域の構造 (Nature 2012, J. Mol. Biol., 2014)

この研究室は2025年度に学生を募集しません

〒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HPはこちら





教授 水口 賢司 (Kenji MIZUGUCHI) kenji@protein.osaka-u.ac.jp  
准教授 橋本 浩介 (Kosuke HASHIMOTO) kosuke.hashimoto@protein.osaka-u.ac.jp  
特任講師 渡邊 怜子 (Reiko WATANABE) reiko-watanabe@protein.osaka-u.ac.jp  
助教 長尾 知生子 (Chioko NAGAO) c\_nagao@protein.osaka-u.ac.jp  
URL: <https://mizuguchilab.org/>

計算科学的手法を用いて、疾患や生命現象の解明と創薬などへの応用を目指した研究を行なっています。様々な分野で人工知能(AI)への期待が高まる中、コンピュータ解析に適した形に整理されたデータをどれだけ利用できるかが、AI開発の成否に大きな影響を与えると認識から、遺伝子、タンパク質を中心とする分子レベルのデータから、疾患、化合物などに至る幅広いデータの統合、データベース開発に力を入れています。また、タンパク質の構造、機能、相互作用などを予測する手法の開発と、具体的なデータ解析への応用も推進しています。

### 分子と高次の生命現象を繋げるためのデータ統合

生命科学の各分野に関連する実験データは、すでに公共データベースに多数格納されています。しかし、それらをビッグデータとして解析、活用するためには多くの課題を克服する必要があります。例えば、実験条件についての情報が十分に構造化されておらず、必要なデータの取捨選択が難しい、用語や単位が統一されていない、などは生命医学の幅広い研究領域に共通して見られる問題と言えます。我々は、特に分子レベルと高次の生命現象を繋げるための基盤として、各種データベース構築や技術開発を行っています。薬物動態予測モデルの基盤となるデータを整備するため、幾つかの公共データベースから抽出したデータについて、実験条件の精査や単位の正確な変換などのマニュアルキュレーションを施した統合データベースを構築しています。また、創薬初期の探索研究を支援するTargetMineデータウェアハウス (<https://targetmine.mizuguchilab.org>) では、多数のデータベースから遺伝子と疾患・表現型、遺伝子と発現組織などの関係性に関わるデータを取得しており、これらを統合して有効な解析ツールにするために、用語と概念の統一や解析ツールの開発を進めています。

### タンパク質を介する相互作用の理解・予測と生体反応のモデル化

実験的に決定されたタンパク質の配列、構造、相互作用などのデータが蓄積されており、それらの情報を基に、タンパク質のアミノ酸配列のみから構造、機能や相互作用を予測する研究を進めています。機械学習などの手法を用いた新規アルゴリズム開発と共に、具体的な系について実験検証可能な仮説の提唱を重視しています。例えば、乳がん細胞で発現する新規遺伝子BIG3タンパク質中で、がん細胞の増殖に密接に関わる部位とその構造を予測し、予測された部位のアミノ酸残基に実験的に変異を導入すると、パートナータンパク質との結合が劇的に阻害されることを証明しました。更に、予測部位に基づいて設計したペプチドは、相互作用を特異的に阻害し、乳がん細胞の増殖を抑制する新規の治療薬候補となることがin vitroとin vivo実験で示されました。このように、タンパク質間相互作用の予測は、生命現象の分子レベルでの理解の基礎となるのみならず、近年は新規の医薬品開発においても注目を集めており、その両面を志向した研究を進めています。

### ヒト初期胚のトランスクリプトーム解析

ヒトの初期胚は、4細胞期に起こるゲノム活性化を通して転写が開始し、新たな蛋白質を作って細胞の分化を進めていきます。最近の研究で、DUX4という転写因子がゲノム活性化の最初期に発現し、様々な遺伝子やレトロトランスポソンの発現を誘導することが明らかになってきました。我々は、1細胞レベルのトランスクリプトームデータとATAC-Seq、ChIP-Seqのデータを組合わせ、初期胚でレトロトランスポソンが活性化するメカニズムの解明に取り組んでいます。また、旧世界ザルや新世界ザルとヒトの初期発生を比較し、霊長類の間で保存している機構とヒトにしか存在しない特徴を明らかにしたいと考えています。更に、一部のレトロトランスポソンは初期胚とともに体細胞においても発現していることがわかってきており、レトロトランスポソンが生殖系列で挿入され、生殖系列以外で活性化するメカニズムとその意義について研究を進めています。



図1. ハイパフォーマンス計算機システム

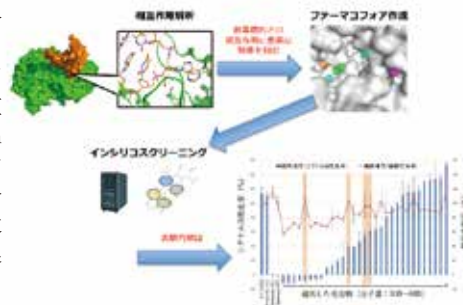


図2. 構造情報に基づく医薬品の設計

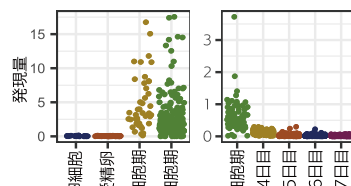


図3. 初期胚におけるレトロトランスポソンの発現

多様な国籍、バックグラウンドを持つメンバーが融合できる環境作りを目指しています。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
大阪大学蛋白質研究所  
TEL: 06-6105-6961  
FAX: 06-6105-6962

研究室のHPはこちら







教授 昆 隆英 (Takahide KON)

takahide.kon@bio.sci.osaka-u.ac.jp

講師 山本 遼介 (Ryosuke YAMAMOTO)

ryamamo@bio.sci.osaka-u.ac.jp

助教 今井 洋 (Hiroshi IMAI)

hiroshi.imai@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: [https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/kon/](https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/kon/)

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のタイミングで供給する効率的な「物質輸送システム」を内包していて、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いて、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ります。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ます、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で解明し、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種類のタンパク質群—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4.5 Å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、2.8 Å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、タンパク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、特に神経軸索輸送や繊毛内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。

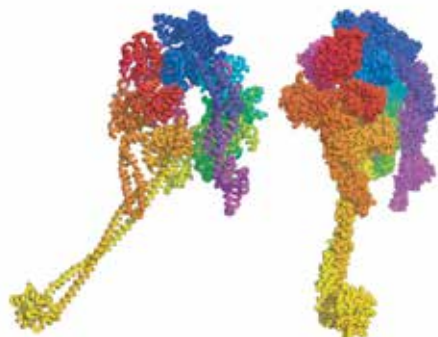


図1: 細胞中心方向輸送エンジン「ダイニン」の原子構造 (Kon et al., 2012, Nature 484, 345)

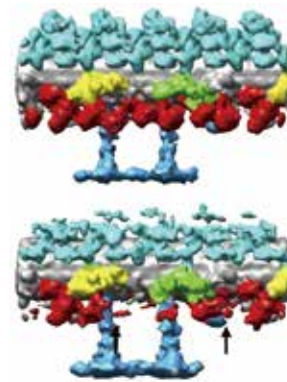


図2: 輸送機構異常変異体の軸系構造 (©2012 Bui et al. Journal of Cell Biology: 198:913-925. doi: 10.1083/jcb.201201120から改変)

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



研究室のHPはこちら





教授 黒田 俊一 (Shun'ichi KURODA) skuroda@sanken.osaka-u.ac.jp  
 准教授 岡島 俊英 (Toshihide OKAJIMA) tokajima@sanken.osaka-u.ac.jp  
 准教授 和田 洋 (Yoh WADA) yohwada@sanken.osaka-u.ac.jp  
 助教 立松 健司 (Kenji TATEMATSU) kenji44@sanken.osaka-u.ac.jp  
 助教 曾宮 正晴 (Masaharu SOMIYA) msomiya@sanken.osaka-u.ac.jp  
 URL: <https://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/smb/>

当研究室は、生体分子間の相互作用(反応)に基づく様々な生命現象を解明し、その作用原理に基づく技術を開発することにより、バイオ関連産業、特に医薬品開発に資することを目標とする。具体的には、ヒト嗅覚受容体群の匂い・香り識別機構、ビルトイン型補酵素含有酵素の活性部位構造や触媒反応機構、細胞内膜系のダイナミクス機構、細菌2成分情報伝達系の解明にも取り組んでいる。

### ヒト嗅覚受容体群の匂い・香り識別機構の解析

ヒトは約400種類の嗅覚受容体しか発現していないのに、数千万の匂い・香りを識別できる。その識別機構は、ファジーな匂い・香り分子認識能を有する嗅覚受容体群によるパターン認識に基づくと考えられている(嗅覚受容体レパートリーという概念)が、その詳細な認識機構は全く不明である。そこで、当研究室では、全てのヒト嗅覚受容体をヒト由来細胞に発現させ、各嗅覚受容体発現細胞毎にスライドガラス上に整流化させたセルアレイセンサーを開発した。これは、ヒト嗅覚受容体を発現する嗅神経細胞が鼻腔内に存在するヒト嗅上皮を再現したものである。本センサーを用いれば、ヒトが感じる匂い・香り分子を、単純臭だけでなく複合臭でも、全ヒト嗅覚受容体の応答を網羅的かつリアルタイムに同条件下で測定できる。この各嗅覚受容体の応答強度を、広範囲な匂い・香りに対して取得解析すれば、世界に先駆けてヒト嗅覚における匂い・香り識別機構(ヒト嗅覚受容体レパートリー)の解明が可能になる。また、特に強調したいのは、本セルアレイセンサーが出力する各嗅覚受容体の応答パターン(匂いマトリックスと命名)は、ヒト嗅覚が感じる全ての匂い・香り(単純臭から複合臭まで)を約400次元のパラメータで表現できるものであり、ヒト5感の中で唯一遅れていたヒト嗅覚情報のDX(デジタルトランスフォーメーション)を推進するものであり、近未来のVRやARの基盤技術になると考えている。

### ビルトイン型補酵素含有酵素の反応機構と補酵素形成機構

銅アミン酸化酵素やキノヘムタンパク質アミン脱水素酵素などの酵素では、翻訳後修飾によってペプチドに共有結合したビルトイン型補酵素が形成される。その翻訳後修飾機構と活性型酵素の反応機構を、中性子構造解析を含む構造解析技術ならびに反応速度論的な解析手法を駆使して解明している。前者に分子内架橋を作り出す新規ラジカル酵素の解析に注力している。

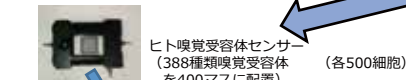
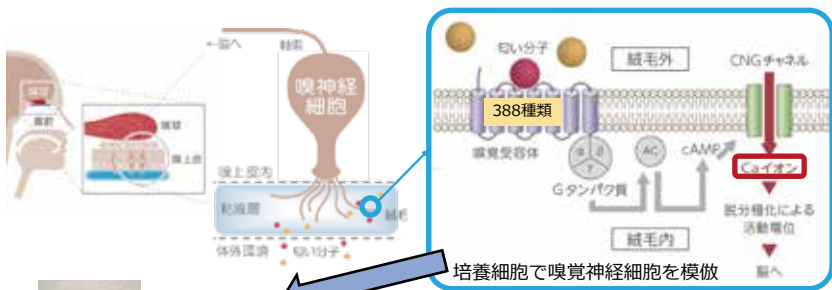


図1 ヒト嗅覚受容体アレイセンサーの概要

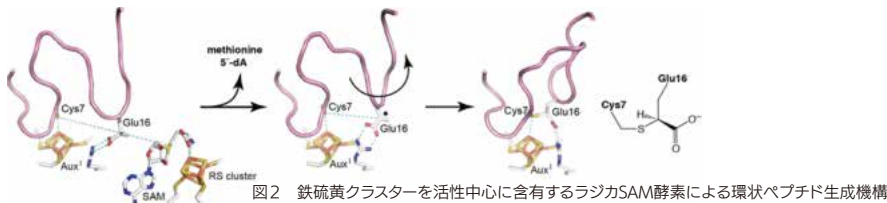
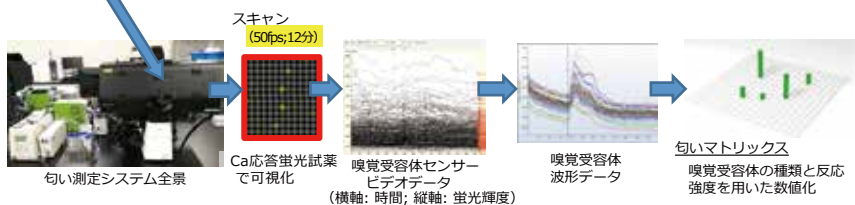


図2 鉄硫黄クラスターを活性中心に含有するラジカルSAM酵素による環状ペプチド生成機構

### 細胞内外物質輸送の分子機構と生理的意義

生命体の秩序の形成には構成要素の時空間的な配置がきわめて大きな役割を持つ。細胞内外の物質と情報の伝達はダイナミックな細胞膜の往来によって担われている。この膜のダイナミクスがどのような分子装置によって実現され、また、どのように多細胞生物の高次生理機能を担うのか、遺伝子改変マウスの表現型を指標として理解することを目指している。

### 細菌2成分情報伝達系を標的とする新規抗菌剤の開発

細菌・カビに普遍的に存在し、外界刺激応答に関与する2成分情報伝達系を解析し、そのコアとなるヒスチジンキナーゼを標的とする抗菌剤の開発を立体構造に基づき行っている。

本当に研究が好きで、アカデミック・企業においてバイオ研究者として生きてゆこうという意志を持っている学生のみを求めています。産学連携活動にも力を注いでおり、幾つかの研究成果を社会実装しています。

〒567-0047 大阪府茨木市美穂ヶ丘 8-1  
 大阪大学 産業科学研究所  
 TEL: 06-6879-8460  
 FAX: 06-6879-8464

研究室のHPはこちら





教授 大岡 宏造 (Hirozo OH-OKA) ohoka@bio.sci.osaka-u.ac.jp

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

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。その地球上のあらゆる生命活動は、この太陽からの無尽蔵ともいえる光エネルギーによって営まれています。美しい青き地球。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、光エネルギーを生物が利用できる化学エネルギーに効率的に変換しています。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、物理と化学の言葉で語ってみようとして研究しています。

### 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合成反応中心複合体が担っています。複合体内では吸収された光エネルギーがクロロフィル色素の二量体(スペシャルペア:P)に伝達されることで励起され(P\*)、一次電子受容体(A)との間で電荷分離状態(P\*A-)が形成されます。生じた高いエネルギー状態の電子は、その後バケツリレーのごとく次々といろいろな電子伝達成分に渡されていき、最終的には同化反応に必要な還元力(NADPH)が作り出されます。私たちは生化学的・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。

### 光合成反応中心にリンクする電子伝達経路

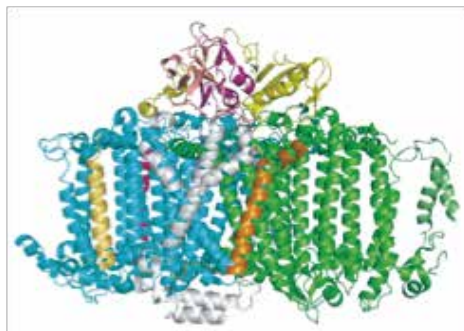
光合成反応中心が光エネルギーを吸収し、効率よく還元力を作り出すためには、反応中心が効率よくturn overする仕組みが重要です。この経路は高等植物の葉緑体やシアノバクテリアではかなり調べられていますが、私たちが研究対象としている緑色イオウ細菌やヘリオバクテリアではまだよく分かっていません。シトクロムbc複合体との間でサイクリック電子伝達経路が構成されているのではないかと推測しています。これは葉緑体やシアノバクテリアでみられる反応系の祖先型と考えられ、膜を挟んだプロトン駆動力形成の原理を理解する上で重要な経路と考えています。

### 光合成色素の生合成経路

光合成色素であるクロロフィルの生合成経路は非常に複雑で、生物進化の過程でどのようにして出来上がったのかと不思議な思いにかられてしまいます。そこにはさまざまな酵素群(遺伝子群)が関与しているために、生化学者から分子生物学者、さらには有機化学者など、多くの研究者にとって実はとても魅力的な研究領域となっています。私たちは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)の還元課程の解明を進めています。

### 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。しかしこれら酵素は酸素があるとすぐに失活してしまいます。私たちは酵素が要求する絶対嫌気性条件に着目し、嫌気性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。



光エネルギー変換を担う光化学系1反応中心

光合成は裾野が広い研究分野です。  
いろんなひとが集まる世界。  
自分で解決の糸口を探してしてみよう!  
きっと楽しい発見があるはずです。

〒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:06-6850-5423  
FAX:06-6850-6769





招へい准教授 古田 健也 (Ken'ya FURUTA)

furutak@nict.go.jp

URL: <https://www2.nict.go.jp/bio/seitai/index.html>

生物分子モーターは、生物の様々な「動き」を生み出す分子マシンです。これらのマシンの一番重要な機能は、熱揺らぎが支配するナノスケールの世界で確実に「一方向に進むこと」ですが、その基本的なメカニズムは未解明です。当研究室では、生物分子モーターであるキネシン・ダイニンを中心に、これらが一方向性運動を生み出すメカニズム、力・運動方向の決定機構、エネルギー変換機構に興味を持って研究しています。また、これらの集合体の特性や細胞内環境での特性にも興味を持っています。発展的な研究として、天然から得られる分子マシンを参考に設計し直した新しい分子マシンや、これらを組み合わせて計算機能やメモリーを実装し、自律的な微小ロボットを設計・創出する研究も進めています。

### 分子モーターそのものの設計原理

生物分子モーターが働いている熱揺らぎが支配する環境で、アミノ酸がつながったヒモが折りたたまれただけのタンパク質が、確実に一方向に進むことは一見難しそうに思えます。これを理解するために、私たちは既存の生物分子モーターの分析に加え、いくつかの単純な要素を組み合わせる新しい生物分子モーターを試作し、それがどう振る舞うかを観察することによって「創って理解する」という構成的な研究手法を確立しようとしています(図1)。

### 分子モーターの集団特性・制御方法の設計

個々の分子モーターはそれぞれがバラバラに機能しては生命現象を起こすことができません。分子、小器官、細胞、個体と階層を上がるに従い、バラバラだった動き

が統制の取れたものになり、それがまた各階層にフィードバックされて影響を及ぼすという複雑な連環があることが分かっています。しかし、この部分と全体がどのように連環しているのか、という問題は未解明であり、この点は生物がどのようにデザインされているかを知るための鍵だと考えます。この問題に対して実験的にアクセス可能なモデル系を作り、集団特性・制御方法を模索しています(図2)。

### 自律的な微小ロボットの設計と構築

ロボットの重要な三要素は、センサー、プロセッサー、アクチュエーターです。細胞はこれらの要素を備えており、自律的に動く微小ロボットと捉えることもできます。私たちは、生物材料を使って自己組織化の手法で構造体を組み上げ、このような微小ロボットを創ることを通じて、細胞が何かを記憶したり、それをもとに意思決定したり、といった生物らしい行動を起こす仕組みを理解したいと考えています(図3)。このような研究を実現するために、私たちは、制御性の良いDNAナノ構造体を基本構造として用いています。また、顕微鏡・光ピンセットなどの装置、制御・解析ソフトウェア、実験器具などを3Dプリンタなども活用しながら自分たちで作り、市販の分注ロボットなども援用してハイスループットで機動力の高い研究環境を構築しています。

当研究室の目指す研究は、ある特定分野だけでは実現できず、様々な研究手法をうまく組み合わせる必要があります。異質な物や考え方を一つに合わせたときに、時にこれまでの枠組みでは解決できなかった謎を解くヒントを自然が提示してくれることがあり、このヒントに気づく瞬間にこそ研究の醍醐味があると思います。

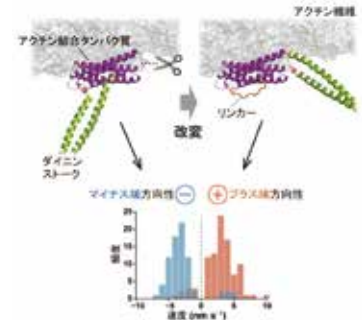


図1. タンパク質エンジニアリングで逆方向性の分子モーターを創る(Furuta et al., Nat Nanotech 2017)。

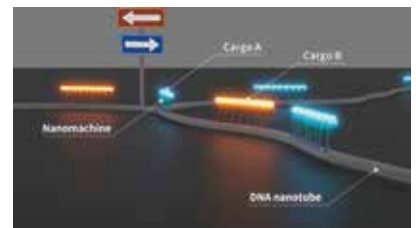


図2. Y型のDNAナノチューブ上で二種類のナノマシンが「荷物」を仕分けている様子を描いた模式図(Ibusuki et al., Science 2022)。

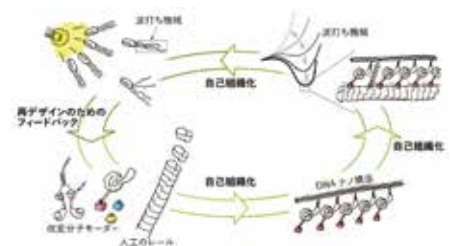


図3. 当研究室が目指す自己組織化による階層的な構造を持った自律型微小ロボットの例(Furuta et al., Curr Opin Biotechnol 2017)。

〒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

TEL: 078-969-2214  
FAX: 072-969-2239

研究室のHPはこちら







教授 古賀 信康 (Nobuyasu KOGA)

nkoga@protein.osaka-u.ac.jp

助教 巽 理恵 (Rie TATSUMI)

rtatsumi@protein.osaka-u.ac.jp

URL: [http://www.protein.osaka-u.ac.jp/protein\\_design/](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/protein_design/)

タンパク質分子は、アミノ酸配列に従い、ほどけた紐の状態から特異的な立体構造に折り畳み、機能を発現しています。現在観測される自然界のタンパク質の姿は、自然が何十億年をかけて創り上げた“完成品”であり、それらを解析するのみではタンパク質の動作メカニズムを明らかにすることは困難です。私達は、物理化学とデータ科学にもとづいてタンパク質の構造形成や機能発現に関する仮説を立て、それらを基にタンパク質を計算機上でデザインし、そのデザインしたタンパク質がどのように振る舞うのか生化学実験で調べるといったアプローチで、タンパク質の構造構築および機能発現原理の解明を行い、タンパク質設計技術の開発を行っています。(図1)

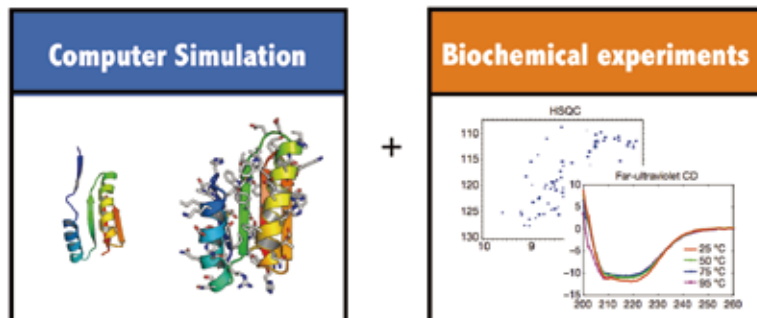


図1. 計算機と生化学実験を用いてタンパク質分子を人工設計

### 新規タンパク質のゼロからの人工設計

自然界のタンパク質構造を観察すると、タンパク質が発現する機能の多様性は、タンパク質構造の多様性が生み出していることが分かります。これまでに、タンパク質構造を主鎖構造を含めてゼロから人工設計するための原理の構築を行ってきました。特に、アミノ酸配列の詳細と言うよりも主鎖構造に着目し、設計する目標トポロジーへの折り畳みに最適な主鎖構造(二次構造やループの長さ)とはどのようなものかについてのルールを体系化し、開発した設計原理を用いることで、自然界に存在しない新規トポロジーを含む様々なタンパク質構造を原子レベルの精度で主鎖構造を含めてゼロからデザインすることに成功しています。今後は、設計したタンパク質をビルディングブロックとして用い機能性タンパク質を創出することを目指しています。(図2)

### 自然界の蛋白質の改変

タンパク質を主鎖構造を含めてゼロから設計することで開発した手法を用いて、自然が進化の歴史で生み出したタンパク質の機能を改変することや、安定性を向上させることを行います。

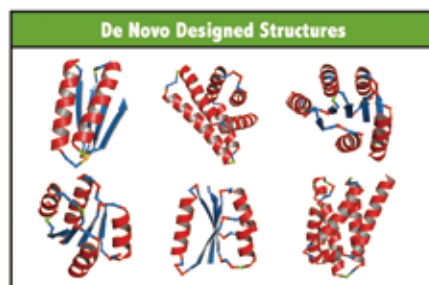


図2. ゼロから人工設計したタンパク質分子



# 生体分子モデリング&ダイナミクス研究室

蛋白質研究所

Laboratory of Biomolecular Modeling and Dynamics



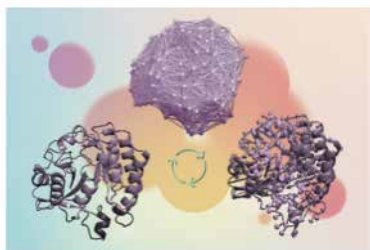
准教授 Sandhya P. Tiwari

sandhyatiwari@protein.osaka-u.ac.jp

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

## Unlocking the Intricacies of Protein Structures: A Journey into Biologically Relevant Dynamics through Computational Modeling and Simulations

Proteins, the building blocks of life, are not static entities; they possess a dynamic nature, akin to any other object on Earth. At our laboratory, we delve into the fascinating world of proteins, employing structural data gleaned from advanced experimental techniques like X-ray Crystallography, cryo-electron microscopy, and small-angle X-ray scattering. Our mission? To model the myriad conformations these proteins can adopt in solution and, employing the principles of physics, simulate their flexible movements - their dynamics - deciphering the very essence of their functioning.



## Our approach is multifaceted, addressing the unique challenges posed by protein structures:

- 1) **Completing the Puzzle:** Protein structures often present with missing information, requiring us to analyze analogous structures to fill the gaps.
- 2) **Taming the Data Deluge:** Copious amounts of data can overwhelm, necessitating innovative strategies. We employ techniques such as simplifying their representation through coarse-graining and utilizing methods like elastic network model-based normal mode analysis, which do not demand exhaustive details of their motions.

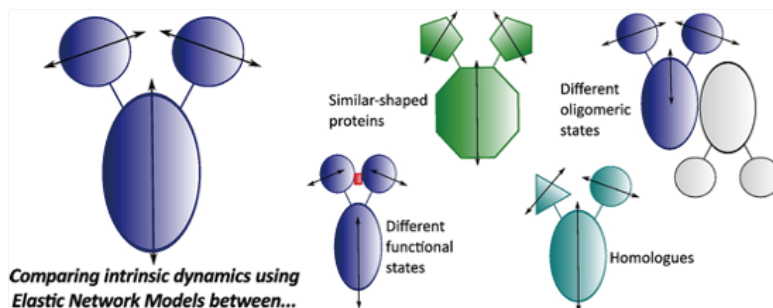
3) **Integrating Insights:** Many experimental methods provide dynamic glimpses but lack molecular resolution. We develop methods that amalgamate information from diverse sources, building a reliable understanding of the system under scrutiny.

## Our research spans a wide spectrum of intriguing topics:

- **Protein Allostery:** Unraveling the mysteries of protein regulation.
- **Oligomerization and Biological Complex Assembly:** Investigating the intricate dance of protein interactions.
- **Evolutionary Conservation of Structure and Dynamics:** Exploring the ancient echoes within protein architectures.
- **Proteins of Interest:** Delving deep into proteins like TIM Barrel fold proteins, PyrR, dihydrofolate reductase, leukotriene alpha-4 hydrolase, and more.

## Our arsenal of methods includes, but is not confined to:

- **Python Programming:** Harnessing the power of coding for intricate analyses.
- **Statistical Analysis:** Extracting meaningful insights from complex datasets.
- **Bioinformatics Tools:** Employing advanced tools for sequence alignment and structure prediction.
- **Molecular Dynamics Simulations:** Simulating the dynamic dance of proteins at the molecular level.
- **Normal Mode Analysis:** Probing the fundamental modes of protein motion.
- **Deep Learning Approaches:** Leveraging the potential of artificial intelligence for nuanced understanding.
- **Biomolecular Visualization and Animation:** Crafting visual narratives that illuminate the intricate world of proteins.
- **Web-Based Tool Development:** Creating user-friendly interfaces for the broader scientific community.



Join us on this expedition, where we unravel the enigmatic world of proteins, one dynamic movement at a time.

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
大阪大学 蛋白質研究所  
TEL: 06-6879-4322

研究室のHPはこちら





教授 中川 敦史 (Atsushi NAKAGAWA) atsushi@protein.osaka-u.ac.jp

准教授 山下 栄樹 (Eiki YAMASHITA) eiki@protein.osaka-u.ac.jp

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

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)を利用した構造解析法など、X線結晶構造解析に関する新しい方法論の開発も行っています。

### 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、放射光を利用した高精度データ収集法や新しい構造解析法の開発などの技術開発を行っています。また、構造解析全自動パイプラインなどの開発も行っています。

### 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、X線結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡による単粒子解析を利用した研究を

進めています。

主な研究ターゲットとしては、分子量7500万のインフルエンザウイルス、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薬剤排出蛋白質複合体などが挙げられます。

### 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、膜電位シグナルを利用して様々な生理機能を発現させる新規膜電位センサー蛋白質ファミリーなどが挙げられます。

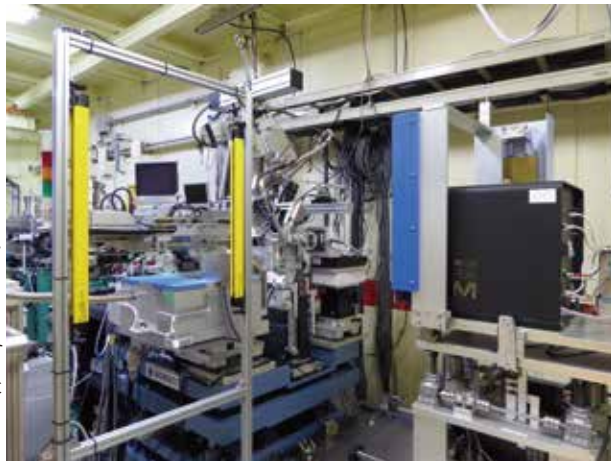


図1:SPring-8の生体超分子構造解析ビームライン

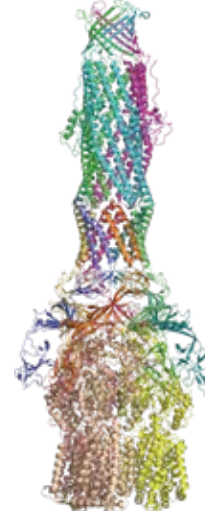


図2:緑膿菌由来異物排出蛋白質複合体 MexAB-OprMの構造 (Tsutsumi et al., *Nat. Commun.*, 2019)

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:06-6105-8635  
FAX:06-6105-4313

研究室のHPはこちら







教授 加藤 貴之 (Takayuki KATO)  
助教 岸川 淳一 (Jun-ichi KISHIKAWA)  
助教 高崎 寛子 (Hiroko TAKASAKI)

tkato@protein.osaka-u.ac.jp  
kishi.jun@protein.osaka-u.ac.jp  
takahiro@protein.osaka-u.ac.jp

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

蛋白質は20種類のアミノ酸がペプチド結合で結合した1本の長い生体高分子です。そのアミノ酸配列というプログラムに従って、自発的に決まった立体構造を取り、センサーであったり、モーターであったり、おおよそ人間が考えるあらゆる機能を持つ機械として働きます。それらナノサイズの分子機械がどのように立体構造を取っており、どのようなメカニズムで機能を発揮するかを明らかにするために、クライオ電子顕微鏡（クライオ電顕）を使った構造解析を行っています。

### 分子モーターの作動メカニズムの解析

蛋白質は生体中で柔軟に構造変化を繰り返してその機能を発揮しています。回転する分子モーターであるベンモーターや、ATPaseなどはその代表で、運動をする過程で、非常に大きな構造変化を伴い、少ないエネルギーで効率的に運動することができます。このメカニズムを明らかにするためには、それら分子モーターが動作している最中の構造変化をとらえる必要があります。クライオ電顕では、いろいろな構造状態の画像を撮影し、それをつなぐことで運動している様子を可視化することができます。そのようにして機能状態の構造解析からメカニズムを明らかにします。

### 嗅覚受容体の構造解析

人は約400種類ほどある嗅覚受容体によって何万という匂いをかぎ分けることができます。この嗅覚受容体はG蛋白質共役受容体(GPCR)ファミリーに属する7回膜貫通型蛋白質です。揮発性である匂い分子がこの嗅覚受容体に結合し

ている状態の構造解析の例はほとんどなく、どのように匂い分子を認識、結合しているのかは計算による結果がほとんどです。そこでクライオ電顕を用いて匂い分子結合状態の構造解析を行います。

### クライオ電子顕微鏡撮影法及び解析法の開発

かつてのクライオ電顕の分解能は低くそれ単体で原子モデルを構築することが不可能でした。ですが、2013年ごろに開発された新しい電顕用のカメラの登場によって、他の方法では解析できないような大きな複合体や膜蛋白質の構造が原子分解能で解析できるようになりました。その結果、現在では結晶化が困難と思われる蛋白質についてまず第一にクライオ電顕が使われるようになりました。このように急速に発展してきたクライオ電子顕微鏡ですが、今もって発展途上にあり、まだまだ多くのポテンシャルを秘めています。その能力を最大限引き出すための撮影方法や解析方法の開発を行っています。

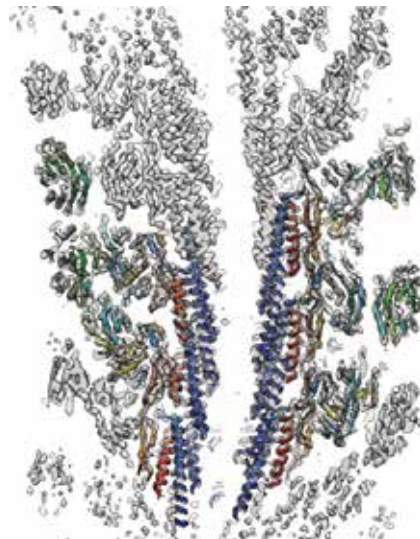


図1 ベンモーターの構造  
ベンモーターは曲がった状態が機能状態であり、この形のまま構造解析ができる手法はクライオ電顕しかない

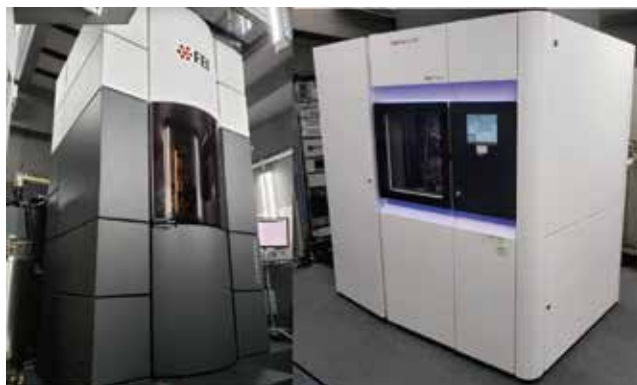


図2 蛋白質研所有のクライオ電子顕微鏡  
蛋白質研には世界最高レベルのクライオ電子顕微鏡とスクリーニング用の電子顕微鏡が1台あり、蛋白質の構造解析をスムーズに行う環境が整っている

学ぶ楽しさ、発見する喜びが実感できるのは学生の特権です。大いに学び大いに遊んでください。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
大阪大学 蛋白質研究所  
TEL&FAX:06-6105-6079



研究室のHPはこちら



准教授 松木 陽 (Yoh MATSUKI)

yoh@protein.osaka-u.ac.jp

准教授兼任 宮ノ入 洋平 (Yohei MIYANOIRI)

y-miyanoiri@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、これらの動きを持つ分子の構造が徐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、情報変換やエネルギー変換をつかさどる蛋白質の動きを、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。

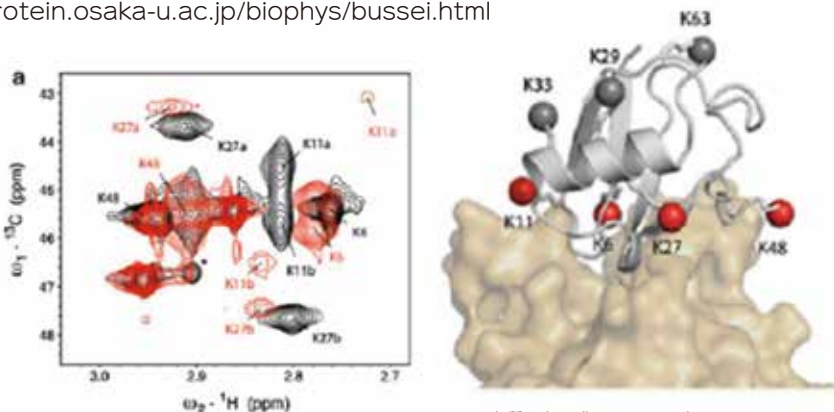


図1 蛋白質間相互作用を示す2次元NMRスペクトルと明らかになった蛋白質コピキチンとYUHの相互作用

### 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、G蛋白質とそのレセプターの複合体、アミロイド蛋白質などが含まれる。さらに、細胞内での位置特異的な蛋白質の構造解析、相互作用解析にも取り組んでいる。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。

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によって解析している。さらに、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リガンドとどのように相互作用して機能が制御されているか高い構造分解能で解析している。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. アミロイド蛋白質の構造機能解析
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. 選択的安定同位体標識法に基づくNMR蛋白質構造解析法の開発
5. 常磁性プローブ分子を利用した蛋白質の構造や構造変化の解析
6. 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
7. 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

### 溶液NMR法による蛋白質の構造、機能解析

NMRは、蛋白質が機能する溶液状態でそ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



図2 超高感度DNP-NMR装置。極低温でNMRを観測する超伝導マグネット(左)とテラヘルツ波光源であるジャイロトロン(右)

〒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



招へい准教授

Li-Kun PHNG

likun.phng@riken.jp

URL: <http://phnglab.riken.jp/index.html>

The establishment and maintenance of a network of blood vessels is crucial throughout the lifetime of a vertebrate. During development, blood vessels supply oxygen and nutrients to meet the demands of growing tissues such that inadequate blood vessel formation can lead to embryonic lethality. In the adult, the circulatory network of blood vessels caters for the metabolic needs of tissues and organs; serve as conduits through which immune cells travel to sites of infection; and, importantly, new blood vessel formation is necessary for tissue repair. The formation of new blood vessels frequently occurs through sprouting angiogenesis, where new vessels are generated from pre-existing ones. Sprouting angiogenesis is a multicellular process that is tightly regulated in time and space beginning with the formation of new vascular sprouts composed of endothelial cells. Together, endothelial tip and stalk cells migrate in a collective manner to invade hypoxic tissues. The polarised migration of endothelial cell collectives requires the coordinated behaviour of individual endothelial cells that is mediated through cell-cell junctions, which act as sites of mechanocoupling to transmit force from one cell to another. Endothelial cells also undergo extensive changes in cell shape that is adapted to function. Live imaging has revealed that local and transient cell shape changes underlie migration, cell rearrangements, anastomosis and lumen formation, which are cellular behaviours that are critical for building a multicellular tubular vascular network.

My lab is interested in understanding the morphogenetic processes of blood vessel formation and maintenance. Using the zebrafish as a model system, we employ genetics, molecular biology, optical and pharmacological approaches with high resolution time-lapse imaging to investigate how endothelial cell behaviours are regulated and coordinated to build vessels of specific size and architecture.

### Endothelial cell shape regulation

Endothelial cells undergo extensive cell shape changes required to drive specific cellular processes. In our lab, we seek to understand how the actin cytoskeleton regulates endothelial cell shape plasticity. We have previously shown that during sprouting angiogenesis, the generation of actin bundles in filopodia facilitates efficient cell migration and anastomosis (Phng et al., 2013). During lumen formation, transient polymerization of actin at the apical membranes controls lumen expansion (Gebala et al., 2016) while actin cables at endothelial cell-cell junctions stabilize newly-formed

tubules to produce a functional vascular network (Phng et al., 2015). Our work therefore demonstrates that actin cytoskeleton of different dynamics and localization drive distinct steps of vessel morphogenesis. Future studies in the lab include understanding how the actomyosin cytoskeleton is remodelled and organized to generate specialised subcellular structures that drive cell shape changes during angiogenesis, and, upon the establishment of a patent vascular network, how endothelial cells maintain their shape and the vessel retain its structure.

### Endothelial cell mechanoreponse to haemodynamic forces

Once blood vessels become lumenized, endothelial cells are exposed to haemodynamic forces such as fluid shear stress and blood pressure. Previous work demonstrates that blood pressure locally deforms the apical membrane of endothelial cells to generate inverse blebs during lumen formation (Gebala et al., 2016). In turn, endothelial cells counteract the deforming forces by triggering an actomyosin-dependent repair mechanism to retract the blebs. More recently, we discovered that endothelial cells adapt to increasing haemodynamic forces by generating a cortex composed of a balanced network of linear and branched actin bundles that resist fluid forces (Kondrychyn et al., 2020). When the balance of linear and branched actin bundles is skewed towards linear by the over expression of the actin bundling protein, Marcksl1, the endothelial cell cortex becomes weaker and more deformable, leading to ectopic membrane blebbing and cell enlargement when subjected to haemodynamic forces. This work therefore highlights the importance of cortical actin organization in modulating endothelial cell mechanoreponse to blood flow to regulate cell and vessel shape. Future work in the lab is aimed at quantifying the types and magnitude of haemodynamic forces (wall shear stress, luminal pressure) that endothelial cells are exposed to during vessel morphogenesis using computational fluid dynamics modelling, and how endothelial cells sense and respond to changes in haemodynamic forces.

### Regulation of vessel remodelling by blood flow

After the formation of blood vessels, the primitive vascular network is further remodelled in a blood-flow dependent manner to generate a hierarchical network of larger arteries and veins and smaller caliber capillaries of optimal branching pattern. This is achieved through alteration in vessel diameter, which requires changes in endothelial cell shape and size, and vessel pruning, when endothelial cells migrate from a vessel segment with low blood flow to a segment with higher flow. However, the

mechanism by which haemodynamic forces regulate endothelial cell behaviours to modulate blood vessel diameter and network pattern is still unresolved. In this project, we seek to unravel how haemodynamic forces remodel endothelial cell actomyosin organization and junctions to regulate endothelial cell behaviors (such as size and shape) and control blood vessel diameter.



Figure 1.: Blood vascular network in a developing zebrafish embryo



Figure 2. Actin cytoskeleton in a zebrafish intersegmental vessel.

Seeing is believing.

〒650-0047

兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3C棟N202  
理化学研究所 生命機能科学研究センター

TEL: 078-306-3195  
FAX: 078-306-3196



研究室のHPはこちら



# 生命継承システム研究室

理化学研究所 生命機能科学研究センター

Laboratory of the Life Inheritance Systems



招へい准教授 澁谷 大輝 (Hiroki Shibuya)

hiroki.shibuya @riken.jp

URL: <https://shibuyahiroki.com>

生き物は個体レベルで寿命を迎えても、生殖細胞において遺伝情報をリフレッシュし、正確に次世代へと引継ぐことで種のレベルでは半永続的に存続可能です。この配偶子の不死性を担保するために、生殖細胞では多くのユニークな生命現象が見られます。まず、減数分裂と呼ばれる特殊な細胞分裂により、染色体数が正確に半減されます。その後、受精に特化した細胞形態である精子や卵子への分化が起き、最終的に受精を介して、遺伝情報が次世代へと引き継がれていきます。当研究室では、マウスや線虫の遺伝学、サイトロジー、生化学、等の手法を組み合わせ、生殖細胞でのみ見られるユニークな生命現象に幅広く焦点をあて、その分子基盤を研究しています。

## 減数分裂期の染色体制御

我々の体を構成する体細胞には、父方と母方の二つペアからなる染色体(相同染色体)が含まれています。配偶子(精子と卵子)を形成する過程では、減数分裂により相同染色体が再び別々の娘細胞へと分配されます。この特殊な染色体分配を担保するために生殖細胞では多くの特殊な制御が観察されます。例えば、図1に示したように、染色体上にシナプトネマ複合体と呼ばれるタンパク質からなる軸構造が形成され、相同染色体は互いに軸同士で結びつくことでペアを形成します(例えば、父方の1番染色体は、母方の1番染色体を見つけ出し、その軸同士が癒合することで一本の巨大な一番染色体の塊になります)。その後、相同組換え反応により、DNAレベルで相同染色体のペアが物理的に連結されます。一連の過程は、続く分裂期

に染色体が正確に分配されるために必須なため、その制御破綻は、配偶子形成異常(不妊)や染色体異数性(流産やダウン症)の原因となります。当研究室では、これまでに、染色体末端構造テロメアが駆動する染色体のダイナミックな運動が相同染色体がペアを探し出す過程に必要なことや、有名な癌抑制遺伝子であるBRCA2とその減数分裂期特異的な相互作用因子MEILB2やBRME1がその後のDNA組換え過程に必須な役割を担うことを、ノックアウトマウスを使った遺伝学的・細胞生物学的解析により明らかにしてきました。近年では、我々が同定して命名した遺伝子の多くに関して、ヒト不妊症患者からその変異が次々と報告されてきています。

## これからの減数分裂研究

先述した減数分裂の制御は、多くの減数分裂期特異的なタンパク質が協調して働く非常に複雑なものであり、未知の制御因子が未同定のまま残されている上に、また既知の因子間の相互作用の多くも解明されておらず、引き続き研究の余地のある一大未開分野です。さらに、これまでマウスが、ヒトを含む哺乳動物を代表するモデル生物として主に用いられてきましたが、近年哺乳動物間でも様々な違いがあることが判明してきました。ハムスターや有袋類であるオポッサム等の新たなモデル生物を使い、改めてこれまでの常識となっている減数分裂を再観察することで、進化的に保存された減数分裂の新たな真実に辿り着けると考えています。

## 線虫を使った系世代的研究

生殖細胞は次世代へと引き継がれていく唯一の細胞系譜であり、生殖細胞の研究をする上で世代を超えた影響を考えると大事な側面の一つと言えます。当研

究室では世代時間が3日と短い線虫を用いることで、系代的な研究も行っています。特に、細胞の寿命を規定するテロメアが生殖腺で特異的に伸張され次世代へと引き継がれていくメカニズムに興味をもち研究を進めています。

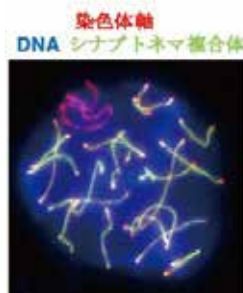


図1: マウスの精母細胞で染色体軸を免疫染色によって可視化。

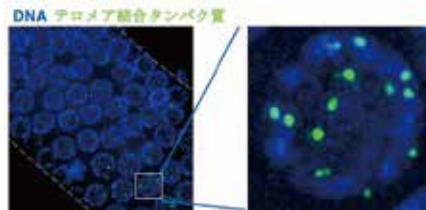


図2: 線虫の生殖腺における卵母細胞。核DNA(青)とテロメア(緑)を可視化している。

気がついたら時間を忘れて虫や動物や植物などを観察していた。そんな経験のある人は是非私の研究室で研究を体験してみてください。時間を忘れて顕微鏡で細胞を観察し、気がついたら新発見をしていた、そんな特別な体験ができるかもしれません。

〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3  
理化学研究所 生命機能科学研究センター  
発生再生棟C棟3階S305号室

配偶子形成研究チーム  
澁谷 大輝 宛

研究室のHPはこちら





教授 北條 裕信 (Hironobu HOJO)

hojo@protein.osaka-u.ac.jp

助教 武居 俊樹 (Toshiki TAKEI)

toshiki.takei@protein.osaka-u.ac.jp

助教 伊藤 駿 (Shun ITO)

ito@protein.osaka-u.ac.jp

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

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な方法を見出し、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。

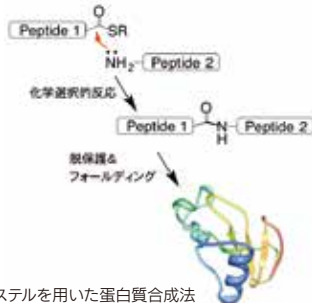


図1.チオエステルを用いた蛋白質合成法

### 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)。最近、医薬品としても重要なヒトインターロイキン-2の全合成にも成功しました。今や、化学合成による蛋白質医薬品の製造が可能になりつつあります。

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。

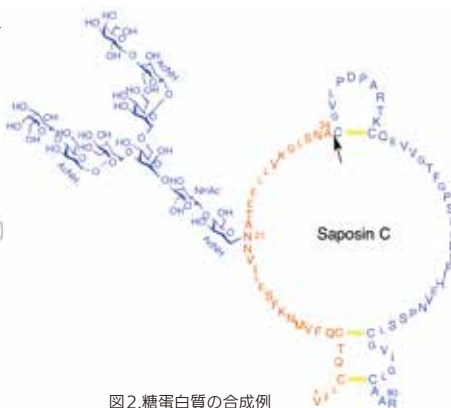


図2.糖蛋白質の合成例

### 膜蛋白質の合成法の開発及びその膜蛋白質機能解明への応用

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。膜蛋白質合成における大きな問題点は、それらが脂質二重膜に埋まっているため高度に疎水性になっていることです。このため、化学合成途上の種々の場面でポリペプチド鎖が難溶性となり、反応が進行しない、精製ができない等の問題点が生じます。そこで既存のポリペプチド鎖の可溶化を促す方法、新規の方法を開発することによりペプチドの溶解性を向上させ、膜蛋白質の全合成を達成しようと考えています。(図3)

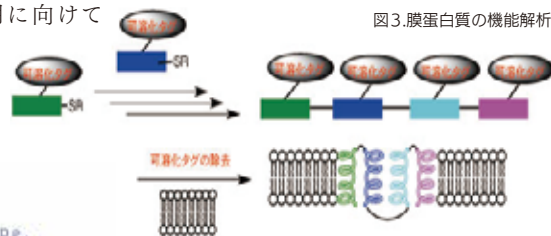


図3.膜蛋白質の機能解析

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



准教授 久保田 弓子 (Yumiko KUBOTA)

ykubota@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~ykubota/>

面白い研究をしよう

(核機能学分野) 「殖える」ことは生物を特徴づける特性です。生物の基本単位が細胞であることを考えると、細胞が「殖える」ことが、生物の基礎にあるともいえます。1個の細胞が2個に増える時、細胞の設計図が載っているDNAは、どの部分も欠けること無く、どの部分も重なること無く、正確に複製された後に、2つの娘細胞に分配されなければなりません。この正確なDNA複製の仕組みを知るために、アフリカツメガエル卵抽出液をもちいたin vitro系で、染色体複製機構を調べています。

### 真核細胞におけるDNA複製開始の制御機構と複製チェックポイント

DNAの複製に関わるタンパク質はここ数年の研究でかなり解明され、ある複製開始

点からどのようにDNA複製が始まるかの基本的な経路は、特に酵母などの単細胞生物ではかなりわかってきました。しかし、ヒトを含む多細胞生物ではまだ完全には明らかになっていない点があります。また、長いDNA鎖を限られた数のタンパク質で、限られた時間内に完全に複製するには、それぞれの複製開始点がどのように空間的に分布し、時間的に調整されているかも理解しないとなりません。DNAに障害が生じた時などに複製の抑制に働くための複製チェックポイント機構は、複製開始タンパク質も標的にしており、これが通常の複製開始の制御にも働いていることが判ってきています。我々は、複製開始の基本経路を調べると共に、ひとつの複製開始点が他の場所からの複製開始をど

のように調整しているかについても明らかにしたいと思っています。



アフリカツメガエル卵抽出液を用いて精子染色体から形成された核。青: DNA 赤: 蛍光ラベルしたヌクレオチドによるDNAの複製

〒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: 06-6850-5554



研究室のHPはこちら



准教授 中川 拓郎 (Takuro NAKAGAWA)

nakagawa.takuro.sci@osaka-u.ac.jp

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

人に感動を与える  
サイエンスを行いましょ

(分子遺伝学分野) 生物の遺伝情報は、DNA上に塩基配列として書き込まれています。細胞核の中では、DNAはヒストンと結合してヌクレオソームを形成し、それらが集合して染色体となります。染色体の数や大きさは、種によって一定に保たれています。しかし、転座などの染色体異常が起こると、細胞死や癌などの遺伝病が引き起こされます。しかし、どのようにして、染色体が維持されるのか?染色体異常が起きるのか?については未だ解明されていません。

### 染色体維持と染色体異常の分子機構

真核生物のゲノムには、興味深いことに、トランスポゾンなどの反復配列が非常に多く存在します。こうした反復配列を「のりしろ」に転座などの染色体異常が起こります。我々は分裂酵母を用いて、染色体維持、あるいは、染色体異常に関与する因子を同定し、その機能を研究しています。

### セントロメア領域で起きる染色体異常

セントロメアは動原体を形成する染色体領域であり、多くの生物種では、反復配列が多数存在します。セントロメアで起きるロバートソン転座は、ヒトで最も高頻度に観察される染色体異常です。



分裂酵母(赤)の核(青)とセントロメア(黄)

〒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  
フォアフロント研究センター(兼任)  
TEL: 06-6850-5432



研究室のHPはこちら





准教授 今井 薫 (Kaoru IMAI)

imai@bio.sci.osaka-u.ac.jp

生き物の発生は  
不思議がいっぱいです。

(発生生物学分野) 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、分子生物学的手法を駆使し、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。

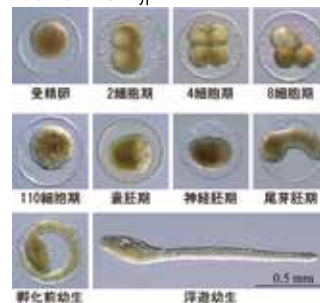
### ホヤ初期胚発生の細胞・分子レベルでの解析

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よ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18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分、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。

〒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:06-6850-6760



助教 浅田 哲弘 (Tetsuhiro ASADA)

tasada@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~tasada/Site05/>

問いとの出会いを大切に

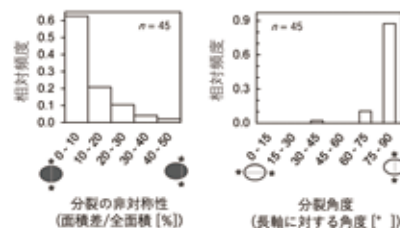
(分野: 植物生理学、細胞生物学、発生学) 多細胞生物の体を作り上げる仕組みは、それが気の遠くなるような時間をかけて生み出されたものであるだけに複雑で、分かっていないことも多い。筆者は、植物が体内に組織を生じることが可能にするものの解明に取り組んでいる。

植物体では、光合成産物の糖をつぎ込んで作る硬い細胞壁の存在が細胞の居場所を固定的にしており、組織の大まかな作りは細胞壁の組み方次第で決まる。細胞壁の組み方を調節しうる機会は、細胞壁が娘細胞を隔てる仕切り壁として組織に付け加えられる時以外にはない。だから

植物の組織形成は、新しい仕切り壁の面、すなわち細胞分裂面の調節に大きく依存している。その調節とはどうやって可能になっているのか?

形成途上にある組織は、これから分裂する細胞が適切な分裂面を選択するのを助ける情報をもっているはずである。それが何で、細胞はその情報をどう扱うのかを知るには、逆説的だが、組織情報の無い系における分裂面選択、すなわちデフォルト選択の傾向を把握する必要がある。筆者は最近そのことを指摘し、単離タバコ細胞を用いた検討を行った(参考として右図)。

地上一次生産を支える発生ロジックに関心のある者が集う部屋にできたらと思う。



対称性の高い形をもつプロトプラスト由来単離タバコ細胞では等分裂傾向(左)と長軸に対して垂直の面で分裂する傾向(右)が顕著である

〒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

研究室のHPはこちら





准教授 富永 恵子 (Keiko TOMINAGA) tomyk@fbs.osaka-u.ac.jp

URL: <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/d5bbff3350025e27.html>

概日時計(体内時計)は、地球の自転にともなう1日周期の環境変動に生物が適応するために獲得した重要なシステムです。哺乳類では、視床下部視交叉上核(SCN)に存在する体内時計が自律振動を生み出す中枢時計として働いています。中枢時計は体内環境を体外環境に調和させるために、生み出した自律振動と環境の周期的変動との位相のずれを調節し、その情報を身体中の末梢時計へと送ります(下図)。その結果、睡眠・覚醒、体温、ホルモン分泌などの様々な生理現象が、適した時刻にピークをもつリズムとして現れてくるのです。体内時計を調節する環境因子として最も強力なものは光ですが、光以外の環境因子、たとえば、食事のタイミングや社会的な相互作用なども体内時計を動かすことがわかっています。私たちは、さまざまな環境因子が体内時計にどのような影響を及ぼすのかを分子レベルで明らかにすることを目指しています。さらに、環境因子の履歴効果、すなわち、体内時計の可塑性についても研究しています。



### 哺乳類の体内時計

哺乳類の体内時計は、脳の奥底の視床下部視交叉上核(SCN)に存在します。SCNは片側断面が直径300 $\mu$ mほどの小さな神経核ですが、ここを破壊すると身体のあらゆるサーカディアンリズム(概日リズム)が消失します。また、SCNを体外に取り出して培養下に移しても、細胞が生きているかぎり、自律的に約24時間の周期で振動し続けます。時計遺伝子の発見以来、体内時計の自律振動の中心的仕組みが明らかになりました。SCNには時計遺伝子群が明瞭なリズムをもって発現しています。これら時計遺伝子群の転写・翻訳、そしてその蛋白質による自身の転写制御というフィードバックループが体内時計のコアとなるメカニズムです。

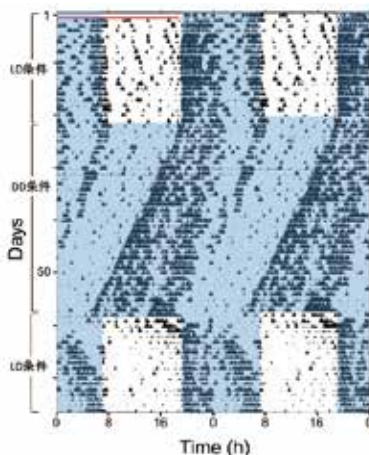


図:12時間12時間の明確条件下(LD)に置いた時と恒常暗条件下(DD)に置いた時のマウス行動リズム。DDでは行動リズムがフリーランする。



図:培養下にあるSCN(培養下に移しても概日リズムを示す)

### 体内時計に影響を及ぼす様々な因子

外界のさまざまな環境因子が、体内時計の位相や周期を変化させます。中でも特に光は、体内時計を動かす強い環境因子ですが、その作用は体内時計の位相(時刻)によって異なります。私たちは、ある特定の時刻にのみ光が体内時計を動かすという、環境因子作用の位相依存性について調べています。また、マウスを特殊な環境下に置くと、概日リズムが変化し、履歴効果として長期間持続します。このような、概日リズムの可塑性現象にも興味をもち、体内時計のどのような機構が関与しているかについて研究を進めています。この研究は、私達の心身の不調と体内時計の不調の密接な関係の解明につながると期待されます。さらに、体内時計の位相や周期に作用する、光以外の因子の探索も行っています。

### 昼行性動物と夜行性動物の体内時計

実験マウス(C57BL/6やBALB/cなど)のように夜間活動する夜行性動物と、ヒトのような昼間覚醒している昼行性動物のSCN神経活動は、いずれも、昼が高く、夜は低いという概日リズムを示します。しかし、SCNに存在する体内時計の性質が、昼行性と夜行性で全く同じものなのか否かは、まだ明確にはわかっていません。そこで、ヒトの体内時計の理解につなげるために、昼行性霊長類マーモセットを用いて、昼行性動物の体内時計の性質を調べています。

哺乳類の概日時計の謎を解明しよう

〒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:06-6879-4662  
 FAX:06-6879-4661



研究室のHPはこちら

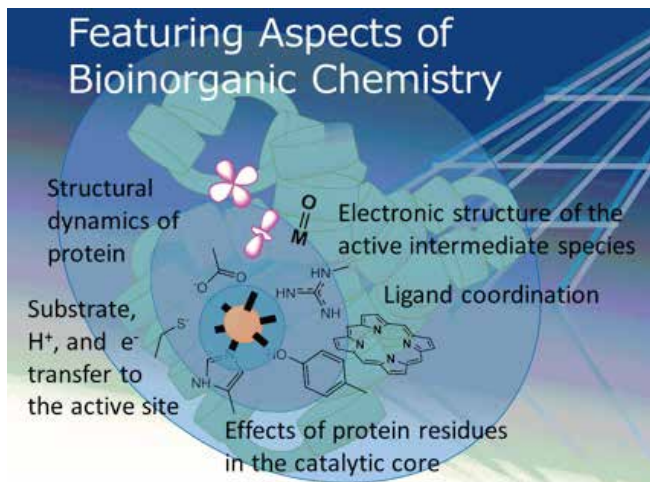


教授 船橋 靖博 (Yasuhiro FUNAHASHI) funahashi@chem.sci.osaka-u.ac.jp  
 講師 野尻 正樹 (Masaki NOJIRI) nojiri@chem.sci.osaka-u.ac.jp  
 助教 畑中 翼 (Tsubasa HATANAKA) hatanakat13@chem.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/funahashi/>

生体内のエネルギー伝達や代謝などの過程では、光励起と電子伝達、ならびに分子変換の各反応を円滑に行っています。それらを担う金属蛋白質中の狭小空間内には反応活性な金属部位があり、それを中心に機能を発揮しています。

金属蛋白質と人工的に合成した金属錯体は、その中心となる金属イオンの性質に共通点があります。さらに金属錯体は生体内で薬理活性を示すものもあります。以上の様な金属と生命の関わりを理解する研究と、関連した金属を含む機能性錯体や人工の金属酵素の開発などを行います。



### 金属活性中心の分子活性化

遷移金属を含む蛋白質には、呼吸や光合成ならびにそれに伴う電子移動に関与するものや、触媒機能を持つ酵素があります。例えば小分子である酸素の運搬・貯蔵を行って呼吸鎖の末端で酸素分子を水に還元する反応は、一連の金属蛋白質群が行っています。また酸素分子を活性化して様々な基質を酸化する反応や、活性酸素を消去する数多の金属酵素があります。これらの金属酵素の活性部位で必須の補因子として活躍しているのは遷移金属であり、ヘム鉄や非ヘム鉄、タイプII銅やタイプIII銅、マンガンなどが挙げられます。マンガンのクラスターは光合成で水から酸素発生する反応も触媒しています。さらに呼吸における二酸化炭素の排出や、消化における蛋白質の加水分解を触媒するために、亜鉛を含んだ金属酵素もそれぞれ用いられています。このように蛋白質の活性部位に含まれ、酸素、水素ならびに窒素やそれらに関連する化合物や他の基質分子を活性化する遷移金属の働きに我々は注目しています。

### 光励起と電子伝達

光合成や呼吸において生命活動に必要なエネルギーの移動は、まず電子をキャリアとして行われます。例えば酸素発生型の光合成の明反応において、光励起電子は蛋白質中を移動してNADPHを生じます。一方、正孔はマンガングラスターに伝達され水の酸化によって消滅して酸素発生します。このいずれのプロセスもプロトン濃度勾配に寄与してATP合成も促します。このZスキームで中間の電子移動を担うのは酸化還元活性なヘム鉄や鉄硫黄クラスター、タイプI銅などの遷移金属を含んだ一連の電子移動蛋白質です。これらの電子やプロトンの移動過程は、蛋白質構造のダイナミクスだけでなくトンネリングの様な量子効果にも依存し、我々の研究課題になっています。

### 人工金属酵素の開発

以上のような観点で金属蛋白質の研究を行うことにより、金属蛋白質の機能と構造の相関の解明することをまず目的のひとつとしています。生命はその発生当初からすでに必須元素として金属を積極的に取り込んでおり、このように天然の金属

蛋白質の研究を行うことは、生命の起源やその後の分子進化の理解にも繋がります。一方、天然の金属蛋白質の活性部位と人工的に合成した金属錯体は化学的性質に共通点が見られ、光エネルギー利用に必要な光増感能を獲得するものもあります。金属蛋白質と関連した金属を含む機能性錯体や人工金属酵素の新規開発にも取り組んでいます。

### 抗がん活性のある金属錯体の合成

細胞内情報伝達機構を阻害することによって転移するガン細胞がアポトーシスを起こす金属錯体を、抗がん剤として開発しています。

チャレンジ精神が旺盛で  
元氣な人を歓迎します。

〒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: 06-6850-5767







教授 今田 勝巳 (Katsumi IMADA)

kimada@chem.sci.osaka-u.ac.jp

助教 竹川 宜宏 (Nobuhiro TAKEKAWA)

takekawan16@chem.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/imada/>

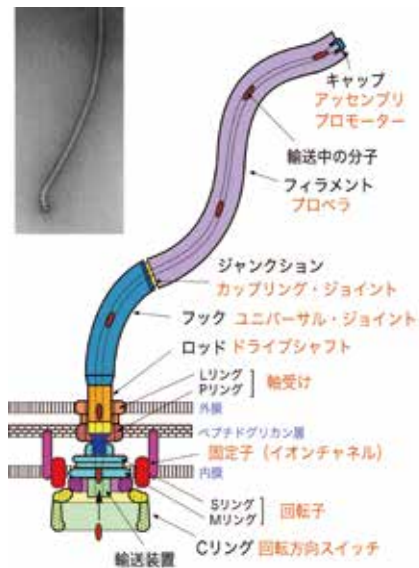
生体内では、生体高分子が多数集合してできた分子機械が様々な化学反応や機能を担い、生命活動を支えています。生体高分子でできた分子機械は人工システムとは異なり、高精度といい加減さが両立しながら機能します。細菌のべん毛システムや蛋白質輸送システムは代表的な生体分子機械です。このような生体分子機械の作動機構や形成機構を、原子レベルの立体構造解析と分子機械の再構成を通して探ります。

### 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40nm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、モーターに組み込まれるとイオン透過が始まります。しかし組み込み・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

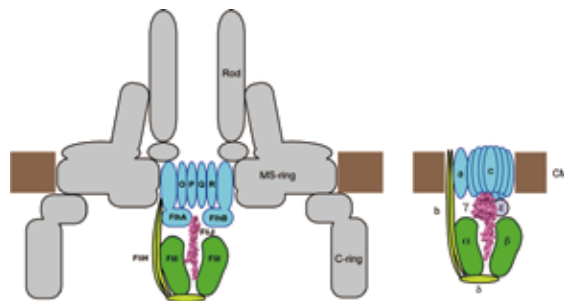
細菌べん毛は菌体外部に構築されるので、細胞内で合成したべん毛蛋白質を細胞外へ輸送しなければなりません。そのため、べん毛蛋白質のみを選択し、適切なタイミングで細胞外へ送り出すための輸送装置がべん毛根元にあります。単に輸送するだけでなく、べん毛の形成状況に応じて輸送する蛋白質を切り替えたり、輸送する蛋白質の発現制御も行います。この輸送装置は病原性細菌が感染する際、宿主細胞へ病原因子蛋白質を直接送り込むために使われるIII型輸送装置の仲間であり、同様の機構で作動すると考えられています。輸送の分子機構は不明ですが、最近、輸送装置蛋白質が回転分子機構を持つFoF1-ATP合成酵素と同様な構造を持つことが明らかになり、新たな展開が始まっています。



細菌べん毛の電子顕微鏡写真と模式図

### 歯周病菌の線毛の構造と機能の解明

歯周病の主要な病原菌であるジンジバリス菌は、バイオフィーム形成や宿主細胞への付着するために、少なくとも2種類の5型線毛を持ちます。線毛形成と宿主への付着のしくみを解明するために構造解析と線毛の再構成を行っています。



べん毛蛋白質輸送装置 (左) とFoF1-ATP合成酵素 (右) の模式図

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分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。

〒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:06-6850-5455



研究室のHPはこちら



教授 山口 浩靖 (Hiroyasu YAMAGUCHI) hiroyasu@chem.sci.osaka-u.ac.jp

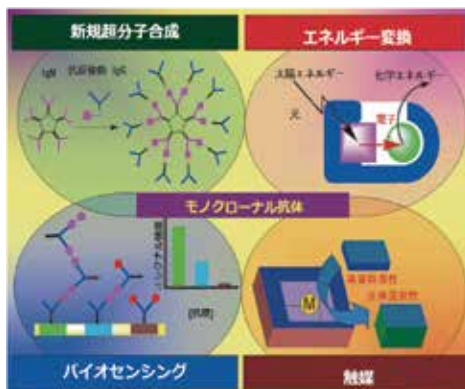
助教 小林 裕一郎 (Yuichiro KOBAYASHI) kobayashiy11@chem.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/yamaguchi/>

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

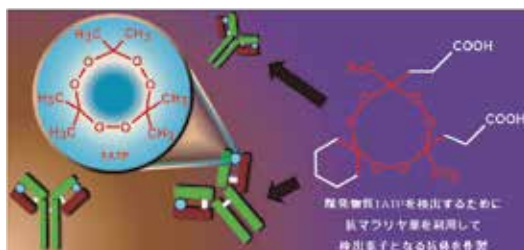
生体系の優れた機能を人工系に導入することにより、新たな機能性材料を創製することを目的として、「多様性」と「特異性」を有する抗体に注目し、研究を行っています。これまでに種々の機能性低分子に結合するテララーメドのタンパク質として、化学的に均一な「モノクローナル抗体」を作製してきました。これらの抗体を用いて新規超分子錯体を合成し、抗体と人工の機能性分子を調和させることにより、人工分子のみでは発現できないような機能を付与することに成功しています。抗体の優れた分子認識能を利用したセンシングシステム、抗体の結合部位を特異な反応制御場として活用したエネルギー変換・触媒システムの構築を目指しています(図1)。



(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)。



(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(図3)。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





教授 寺尾 憲 (Ken TERAO)

kterao @chem.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <https://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/terao/>

溶液中における高分子は、その分子形態に高い自由度をもち、無限に近い数の分子形態をとることができます。このため、高分子は低分子にはない様々な特徴をもちます。たとえば高分子内、そして溶媒分子との弱い相互作用により、高分子の分子形態が様々な変化します。さらに水素結合や静電相互作用などの強い分子内相互作用があると、ミセルやベシクル、そして微小な濃厚相液滴などの複雑な構造を形成します。また溶媒分子を介した高分子間の相互作用は、さまざまな相分離を引き起こします。このような現象は生体高分子が示す機能とも関連しています。高分子溶液が示す様々な特性を明らかにするために、当研究室では溶液中における1本の高分子鎖からその集合体、ナノ粒子などとの複合体形成挙動、そして高分子溶液の相分離現象などを、各種散乱法および分光法をはじめとした最新の分析手法を駆使して明らかにすることを目的に研究しています。

## 多重らせん多糖の解離・会合機構

DNAやコラーゲンなど、生体中で多重らせん構造を形成して機能を発現している高分子は多くあります。塩水溶液中で剛直な二重らせん構造を持つゼランという多糖は、その剛直さゆえに少量で安定した粘性を水溶液に付与することができるため、増粘剤として食品に広く用いられています。このゼランー塩化ナトリウム水溶液について、急激な温度変化に伴う二重ら

せん構造の融解および再形成過程を小角X線散乱(SAXS)、円二色性(CD)測定によって調べると、特殊な中間構造を経て分子形態が変化することがわかりました(図1)。多重らせんを一度ほどいてから再度形成させると、ヘアピン構造や分岐構造などの特殊な構造ができることも分かっており、それによって食感等にも影響を与えます。私たちは、多重らせん構造形成解離挙動を制御することによって、多重らせん多糖にどのような物性・機能が付与できるかについて調べています。

## 環状・分岐構造をもつ高分子特性

プラスミドなどの環状高分子は遺伝発現など生体内中で重要な役割を果たします。環状高分子に特異的な分子間相互作用や機能性について調べるために、剛直な多糖誘導体を調製して、分子形態や分子間相互作用の特徴を調べました。低分子との相互作用が通常の線状鎖とは大きく異なることを見出しました。さらに、濃厚溶液の液晶相中では分子が自発的に折りたたまれることも発見しました(図2b)。環状構造と並んで分岐構造も生体高分子(特に多糖)にはよく見つかりますが、当研究室では環状構造のほかに分岐構造によって生み出される高分子の未知の性質についても研究を進めています。

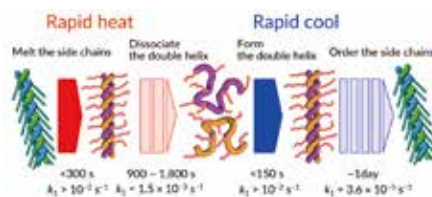


図1. 急加熱、急冷に伴うゼラン分子のコンホメーション変化の模式図とその時定数

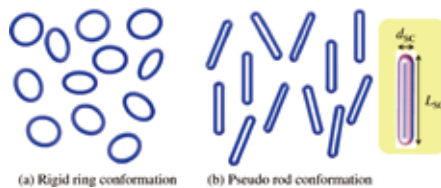


図2. 剛直な環状高分子が濃厚溶液中で取りうる分子形態の模式図

生体を構成している高分子独特の考え方や性質について基礎から勉強、研究し、未知の面白い現象を発見しましょう。

〒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: 06-6850-5461



研究室のHPはこちら





## 大阪大学 <https://www.osaka-u.ac.jp>

- 📍 豊中キャンパス 06-6850-6111 (代表)
- 大学院理学研究科 <https://www.sci.osaka-u.ac.jp>  
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
- 📍 吹田キャンパス 06-6877-5111 (代表)
- 大学院生命機能研究科 <https://www.fbs.osaka-u.ac.jp>  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-3
  - 蛋白質研究所 <http://www.protein.osaka-u.ac.jp>  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
  - 微生物病研究所 <http://www.biken.osaka-u.ac.jp>  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
  - 産業科学研究所 <https://www.sanken.osaka-u.ac.jp>  
〒567-0047 大阪府茨木市美穂ヶ丘8-1

## 連携大学院

- 📍 ● JT生命誌研究館 <http://www.brh.co.jp>  
〒569-1125 大阪府高槻市紫町1-1 072-681-9750 (代表)
- 📍 ● 理化学研究所 生命機能科学研究センター <https://www.bdr.riken.jp>  
〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3 078-306-0111 (代表)
- 📍 ● 情報通信研究機構 未来ICT研究所 [https://www2.nict.go.jp/advanced\\_ict/](https://www2.nict.go.jp/advanced_ict/)  
〒651-2492 兵庫県神戸市西区岩岡町岩岡588-2 078-969-2100 (代表)



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

