

◎大阪大学URL

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

◎豊中キャンパス

大阪大学理学研究科

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1

06(6850)-6111(代表)

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

◎吹田キャンパス

蛋白質研究所

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2

06(6877)-5111(代表)

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

微生物病研究所

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1

06(6877)-5111(代表)

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

生命機能研究科

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-3

06(6877)-5111(代表)

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

産業科学研究所

〒567-0047 大阪府茨木市美穂ヶ丘 8-1

06(6877)-5111(代表)

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

◎連携大学院

国立研究開発法人

情報通信研究機構

〒651-2492 兵庫県神戸市西区岩岡町岩岡588-2

078(969)-2100(代表)

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

JT 生命誌研究館

〒569-1125 大阪府高槻市紫町1-1

072(681)-9750(代表)

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

理化学研究所 CDB

〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3

078(306)-0111(代表)

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

OSAKA UNIVERSITY
Department of Biological Sciences, Graduate School of Science,

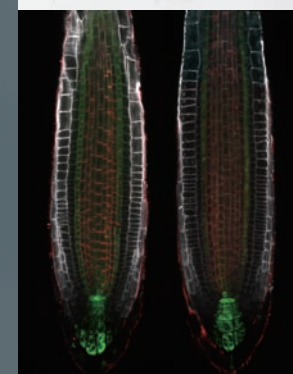
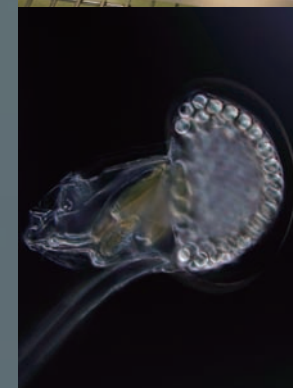
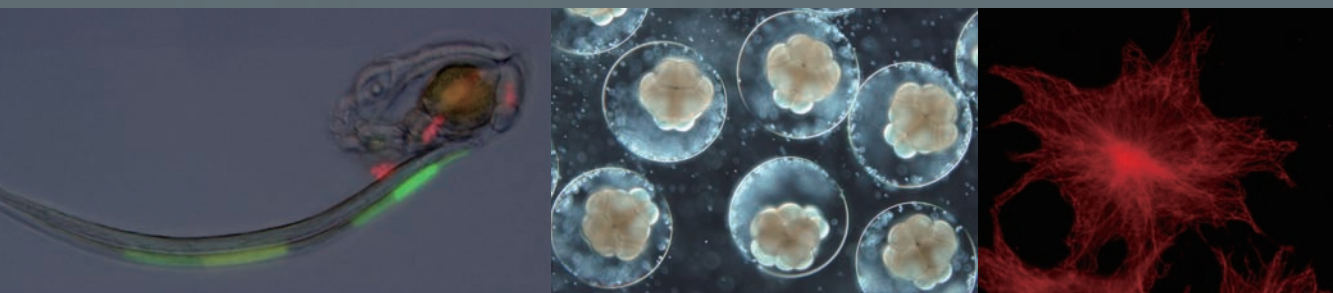


平成29年度 大阪大学大学院理学研究科
生物科学専攻研究室案内

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？

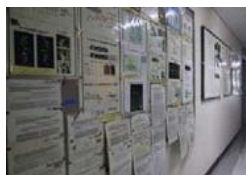
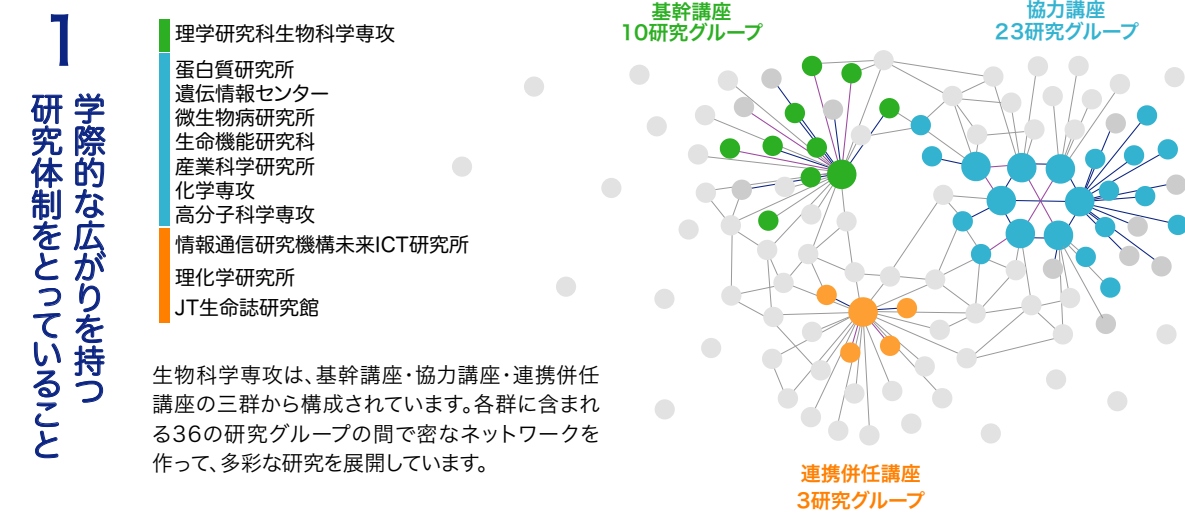
わたしたちはあなたの情熱、意欲に応えられるような大学院でありたいと思っています。これからみなさんが踏み込もうとしている新しい世界。「大学院」。その空気を少しでも知ってもらいたくて、この案内を作りました。これを見たまなさんがこの大学院のことをもっと知りたくなって足を運んでくださることを願っています。



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。



全ゲノム情報
解読完了!

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バイオ
ニアです。

個 体
細 胞
超分子・オルガネラ
機能タンパク分子

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生態レベル
までの広い分野の研究を行って
います

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36の研究グループがあり、100人を超す教員と190人の学生が研究を楽しんでいます。生物科学専攻での多くの主要な研究では、学生が中心的な役割を果たして来ました。皆さんが努力すれば、それが必ず報われ、重要な発見につながると思います。私たち教員は、皆様の研究の発展をサポートするため、全力を尽くしますので、研究を行う場としては是非お考え下さい。

研究に専念できる環境で、知的生活を楽しむ！

大学院では将来の土台作りが大切です。毎週開かれるセミナーでは、科学論文を読んだり研究の内容を議論したりします。各研究室に配属された学生は、専任の指導教員のもとで実験に打ち込みます。豊富な教授陣が行う授業などで専門外の知識を広げるチャンスも多くなります。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

阪大独自の教育カリキュラム

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

国際教育プログラム

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

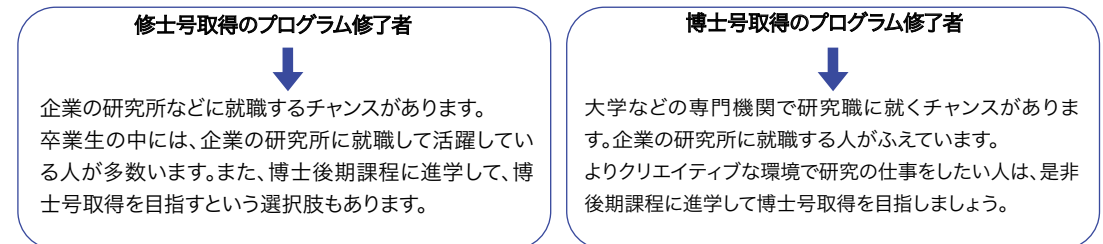
サイエンスコア科目

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

充実した研究生活サポート

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

卒業後の進路 プロの研究者になる!どこでも通用する!



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！

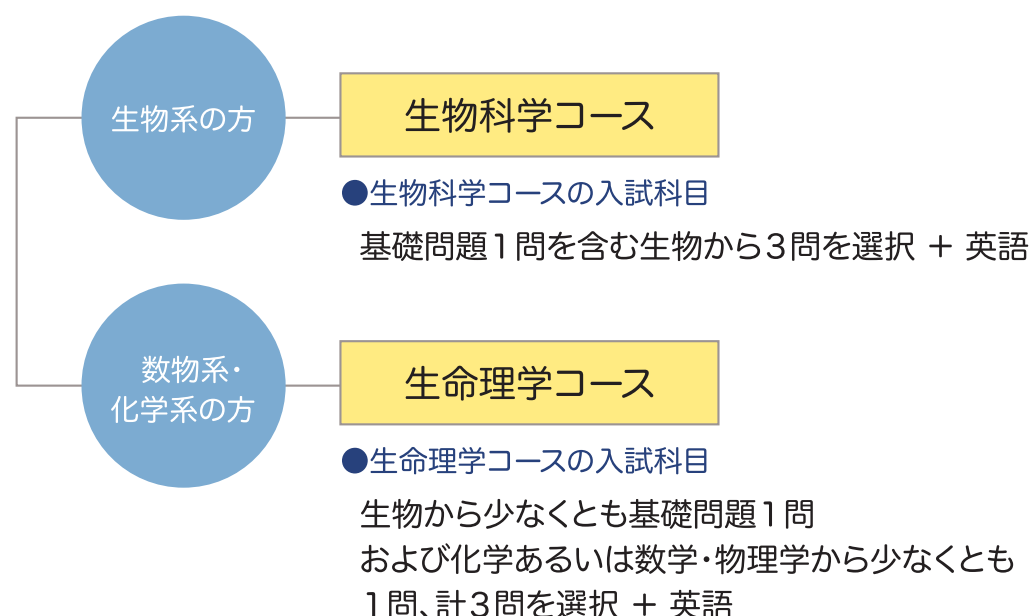
GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE

入試関連情報

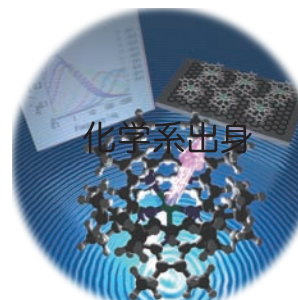
— Entrance examination related information —

柔軟で多彩な研究教育活動を展開するために、広く人材を求めています。

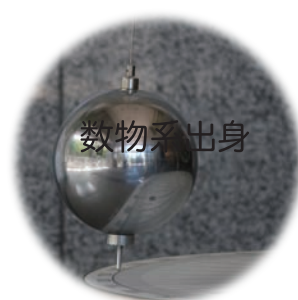
難関大学院入試を改善し、
生物系に限らず、どのような専攻の出身者も受験可能なように
2つのコースを用意しています。



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、分野も多岐にわたるため、
やりたいことが必ず見つかります。
新しい場所で、あなたの可能性を試してみませんか？

●入試ガイダンス

平成29年4月17日(月)、5月29日(月) 午前10:00より
大阪大学豊中キャンパス 理学研究科 南部陽一郎ホール

●第1回 オープンラボ

豊中・吹田地区の各研究室/連携研究室(一部)
平成29年4月17日(月)入試ガイダンス終了後開催
豊中地区 11:30~12:30(1回目)
14:00~15:00(2回目)
15:00~ 希望者がいれば3回目を開催
吹田地区 14:00~15:00(1回目)
15:00~16:00(2回目)
16:00~ 希望者がいれば3回目を開催

●第2回 オープンラボ

豊中・吹田地区の各研究室/連携研究室(一部)
平成29年5月29日(月)入試ガイダンス終了後開催
豊中地区 11:30~12:30(1回目)
14:00~15:00(2回目)
15:00~ 希望者がいれば3回目を開催
吹田地区 14:00~15:00(1回目)
15:00~16:00(2回目)
16:00~ 希望者がいれば3回目を開催

●入学試験(予定)

特別入試(自己推薦入試・奨励入試)
平成29年7月1日(土)
一般入試
平成29年7月29日(土)筆記試験(午前は英語、午後は専門科目)
平成29年7月30日(日)口頭試問(午後)

●2次募集試験(予定)

平成30年1月27日(土)

*新しい入試関連情報を随時HPに掲載しています→

●入試に関する一般的な問い合わせ先

平成29年度 生物科学専攻 教務主任 **高木 慎吾** (たかぎ しんご) 大阪大学大学院 理学研究科
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1 Tel:06-6850-5818
e-mail: edugrad@bio.sci.osaka-u.ac.jp

平成29年度 生物科学専攻長 **昆 隆英** (こん たかひで) 大阪大学大学院 理学研究科
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1 Tel:06-6850-5435
e-mail: takahide.kon@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	
	植物細胞生物学研究室 ●	高木 慎吾 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	
	発生生物学研究室 ●	西田 宏記 教授 …… 5	
	生命誌学研究室 ●	橋本 主税 教授 …… 6 蘇 智慧 教授	
神経生物学	分子発生学研究室 ●	古川 貴久 教授 …… 7	
	比較神経生物学研究室 ●	志賀 向子 教授 …… 8	
分子細胞生物学	分子遺伝学研究室 ●	升方 久夫 教授 …… 9	
	ゲノム-染色体機能学研究室 ●	篠原 彰 教授 ……10	
	細胞機能構造学研究室 ●	平岡 泰 教授 ……11 原口 徳子 教授	
	細胞制御研究室 ●	三木 裕明 教授 ……12	
	がん生物学研究室 ●	原 英二 教授 ……13	
	染色体構造機能学研究室 ●	小布施 力史 教授 ……14	
情報伝達学	発癌制御研究室 ●	岡田 雅人 教授 ……15	
	1分子生物学研究室 ●	上田 昌宏 教授 ……16	
	分子創製学研究室 ●	高木 淳一 教授 ……17	
	細胞核ネットワーク研究室 ●	加納 純子 准教授 ……18	
	細胞システム研究室 ●	岡田 眞里子 教授 ……19	
	蛋白質ナノ科学研究室 ●	原田 慶恵 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
	分子細胞運動学研究室 ●	昆 隆英 教授 ……22	
	蛋白質構造形成研究室 ●	後藤 祐児 教授 ……23	
	膜蛋白質化学研究室 ●	三間 穰治 准教授 ……24	
	生体分子反応科学研究室 ●	黒田 俊一 教授 ……25	
蛋白質構造情報学	機能構造計測学研究室 ●	藤原 敏道 教授 ……26	
	超分子構造解析学研究室 ●	中川 敦史 教授 ……27	
	蛋白質情報科学研究室 ●	中村 春木 教授 ……28	
化学生物学	生物分子情報研究室(理化研 多細胞システム形成研究センター) ●	北島 智也 准教授 ……29 猪股 秀彦 准教授	
	機能・発現プロテオミクス研究室 ●	高尾 敏文 教授 ……30	
	蛋白質有機化学研究室 ●	北條 裕信 教授 ……31	
学際	学際グループ研究室 ●	久保田 弓子 准教授 ……32 大岡 宏造 准教授 古屋 秀隆 准教授 伊藤 一男 講師 木村 幸太郎 准教授 藤本 仰一 准教授 Thorsten Henrich 准教授	
	生命理学	有機生物化学研究室 ●	梶原 康宏 教授 ……33
		高分子構造科学研究室 ●	今田 勝巳 教授 ……34
		高分子集合体科学研究室 ●	佐藤 尚弘 教授 ……35
		超分子機能化学研究室 ●	山口 浩靖 教授 ……36

1.

植物生長生理学研究室 理学研究科



教授 柿本 辰男 (Tatsuo KAKIMOTO) kakimoto@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 高田 忍 (Shinobu TAKADA) shinobu_takada@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 田中 博和 (Hirokazu TANAKA) hirokazu.tanaka@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/cell_physiol/sitepg/

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

表皮細胞の数とパタンの調節のしくみ

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

植物幹細胞のしくみ

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

細胞タイプを決める転写因子の探索

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

環境ストレスに応答した成長制御のしくみ

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

植物の初期胚で細胞の運命を決める位置情報の解明

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

蛋白質の非対称局在の分子機構

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

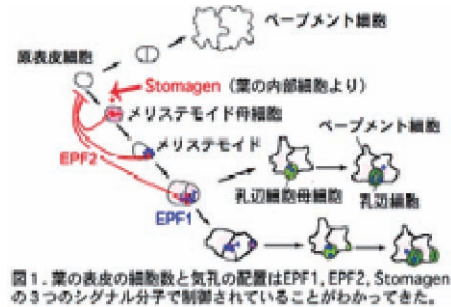


図1. 葉の表皮の細胞数と気孔の配置はEPF1, EPF2, Stomagenの3つのシグナル分子で制御されていることがわかってきた。

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

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
 TEL&FAX:06-6850-5421

研究室のHPはこちら

2.

植物細胞生物学研究室 理学研究科



教授 高木 慎吾 (Shingo TAKAGI) shingot@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 特任助教 MS ISLAM islam@bio.sci.osaka-u.ac.jp

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

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

細胞レベルでの環境応答

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

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

DNA損傷の回避に注目して解析しています。

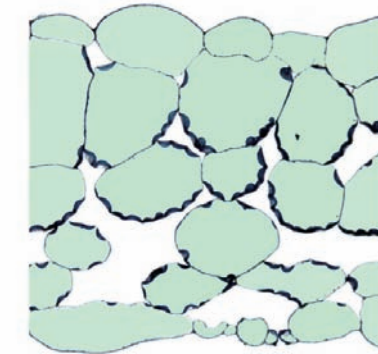


図1. 葉の横断面図を見ると、葉緑体(濃い青)は、細胞同士が隣り合う場所ではなく、細胞間隙(白い部分)に接する部分に分布していることがわかります。CO₂の関与に注目してこの現象を解析しています。

器官レベルでの運動現象

植物は動かないと思われがちですが、茎、葉、根などの器官が、就眠運動、光屈性、重力屈性などの成長運動を示します。中でも、19世紀から研究者を魅了してきた回旋運動と呼ばれる現象について調べています。進化論で有名なダーウィンも研究していました(図2参照)、その仕組みや意義について、多くの謎が残されています。

私たちは、アズキの茎の回旋運動が光によって誘導されることを見つけ、「茎の中で植物ホルモンの分布が変化することにより、回旋の開始や維持が調節されている」という仮説を立て、ホルモンの輸送体の局在などに注目しながらその検証に取り組んでいます。

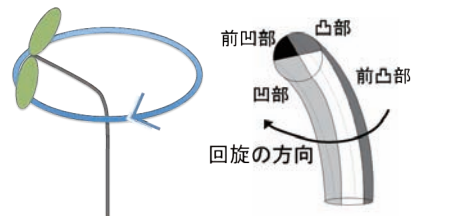


図2. 植物の茎や根は回旋運動を示します。茎の屈曲部を切り分けて、それぞれの部分に含まれている植物ホルモンを測定し、回旋の開始や維持との関係を解析しています。

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

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
 TEL:06-6850-5818
 TEL&FAX:06-6850-6765

研究室のHPはこちら

3.

オルガネラバイオロジー研究室 蛋白質研究所



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細菌-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細菌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(サイトソール)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(*Science*, 2013)。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100万もの巨大な輸送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もそのひとつ。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)や構造生物学の手法も取り入れて、その構造と詳細な分子メカニズム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

- Uncovering the Protein Translocon at the Chloroplast Inner Envelope Membrane. *Science* 339:571-4(2013)
- YCF1:A Green TIC. *Plant Cell* 27:1834-8(2015)
- 葉緑体のタンパク質輸送機構について、*生物の科学・遺伝* 3月号,真核細胞の共生由来オルガネラ研究最前線, 105-9(2016)

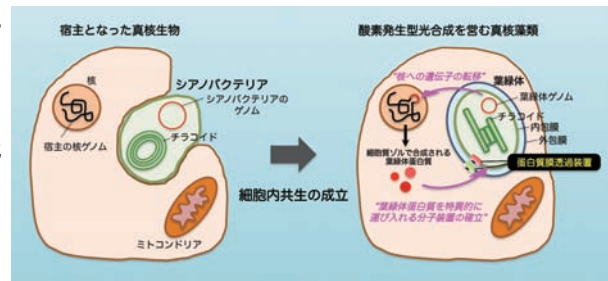


図1. シアノバクテリアの内共生による葉緑体の誕生



図2. 葉緑体包膜のタンパク質輸送装置の欠損のシロイヌナズナ変異体を示すアルビノ形質

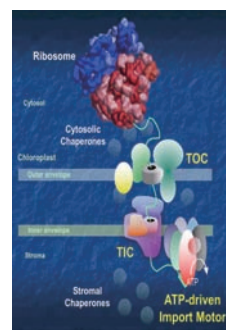


図3. 葉緑体蛋白質輸送に関与するメガコンプレックス

研究者は研究こそが命! 志は高く、世界を相手に、*Science*や*Nature*に掲載されるようなgroundbreaking な発見を目指して、一緒に研究を進めましょう!!

〒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

4.

細胞生物学研究室 理学研究科



教授 松野 健治 (Kenji MATSUNO)

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

助教 山川 智子 (Tomoko YAMAKAWA)

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

助教 笹村 剛司 (Takeshi SASAMURA)

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

助教 稲木 美紀子 (Mikiko INAKI)

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

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

複雑な多細胞生物のからだも、元をた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、細胞がモノソ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、それがもとに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要不可欠です。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。

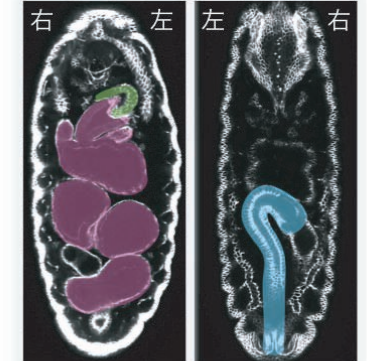


図1. ショウジョウバエの胚の消化管(部分ごとに、緑、紫、青色で示した)は、左右非対称。左パネルは腹側から、右パネルは背側から見た写真。

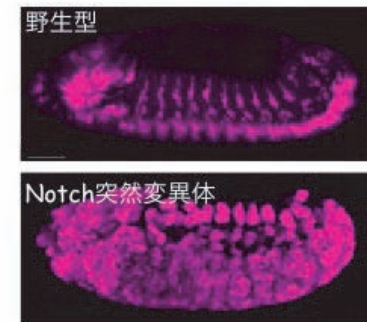


図2. 野生型のショウジョウバエ胚の神経系(紫色)ははしご状神経系。Notch受容体をコードする遺伝子の突然変異体の胚では、細胞間の情報伝達が機能せず、細胞分化が乱れる。その結果、本来は表皮の細胞が、全て神経に変化してしまう。

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

5.

発生生物学研究室 理学研究科



教授 西田 宏記 (Hiroki NISHIDA) hnishida@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 准教授 今井 薫 (Kaoru IMAI) imai@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 小沼 健 (Takeshi ONUMA) takeo@bio.sci.osaka-u.ac.jp

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

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

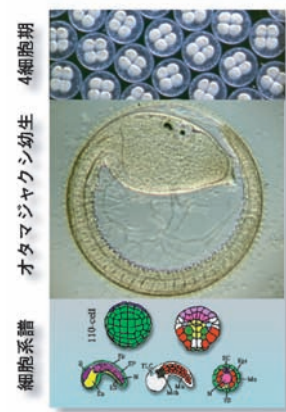
ホヤ初期胚発生の細胞・分子レベルでの解析

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

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



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

オタマボヤの発生遺伝学

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



オタマボヤの一生。受精後、5日で生体になり卵を産むようになる。

参考文献(総説)

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

発生は神秘的だ。研究には夢がある。ようこそ学問の世界へ。

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

TEL&FAX:06-6850-5472

研究室のHPはこちら

6.

生命誌学研究室 JT生命誌研究館



(左)教授 蘇 智慧 (Zhi-Hui SU) su.zhihui@brh.co.jp
 (右)教授 橋本 主悦 (Chikara HASHIMOTO) hashimoto@brh.co.jp
 准教授 小田 広樹 (Hiroki ODA) hoda@brh.co.jp

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

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

分子に基づく生物進化の研究

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

節足動物の系統進化および昆虫と植物との共生・共進化

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

細胞システムと発生メカニズムの進化

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

蝶の食性と進化

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

両生類の原腸形成機構

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

表現を通して生きものを考える

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



生命誌絵巻



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

〒569-1125 大阪府高槻市紫町 1-1
 JT生命誌研究館

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

研究室のHPはこちら

7.

分子発生学研究室 蛋白質研究所



教授 古川 貴久 (Takahisa FURUKAWA) takahisa.furukawa@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 大森 義裕 (Yoshihiro OMORI) yoshihiro.omori@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 茶屋 太郎 (Taro CHAYA) taro.chaya@protein.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa_lab/

当研究室は、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。ゲノムに刻まれた遺伝プログラムが、どのように神経細胞を作り、正確な神経回路を形成し、生体での神経生理機能につながるのかを網膜視覚系を主なモデルシステムとして研究を進めています。さらに、遺伝子から生理機能までの各ステップの異常がどのように人の病気につながり、それをどのように解決できるかといった医学的問題への貢献も積極的に進めています。私たちは、中枢神経系発生の「遺伝子から個体生理機能・ヒト疾患までの統合的解明」を目指しています。

シナプス形成の分子機構の解析

網膜は中枢神経系の組織であり、美しい層構造を形成し形態学的にシンプルでニューロンの形態も明瞭です。シナプスの位置も明確に決まっており、電子顕微鏡によるシナプス末端の正確な検証も可能です。近年、軸索がどのように標的に向かい伸張するのかといったメカニズムの理解は比較的進んできましたが、正確な回路を作るための特異的シナプス結合の分子機構はまだよく分かっていません。私達は最近、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、発がんなどに様々な生体現象に関わっていると考えられています。私達は最近、中枢神経特異的な発現を示すマイクロRNA-124aが海馬の正常な神経回路形成や網膜錐体細胞の生存に必須であることを明らかにしました。私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? エピジェネティックな要素はどれくらい効いているのでしょうか? 私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。

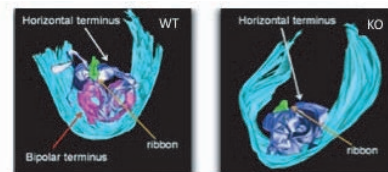


図1: 超高圧電子顕微鏡による網膜リボンシナプスの三次元トモグラフィ解析。ピカチュリンKOの網膜のリボンシナプスには双極細胞の神経終末が進入していない

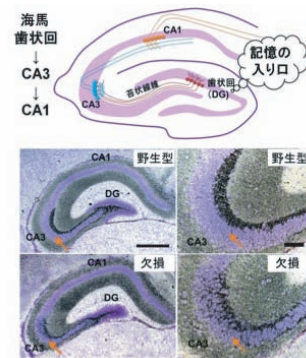


図2: miR-124a欠損マウス(KO)の脳では、海馬歯状回(CA1)の錐体細胞の回路形成が正しい位置で形成されず、錐体細胞のCA3領域への異常侵入が認められた

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

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL:06-6879-8631
FAX:06-6879-8633

研究室のHPはこちら

8.

比較神経生物学研究室 理学研究科



教授 志賀 向子 (Sakiko SHIGA) shigask@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 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

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

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に研究しています。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。昆虫などの無脊椎動物が、生まれながらに備わる概日時計を使って、環境の光周期情報(明るい時間とくらい時間の組み合わせ)から季節を読むしくみや、概日時計が刻むユニークな行動の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、動物が生まれてきた(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、季節に合わせた生活史を持ちます。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。動物たちが季節に適応するには、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。脳は、季節を知る手掛かりとなる光周期や温度の情報を概日時計の時間情報と統合し、季節に合わせた発育プログラムを決定します。その結果、内分泌系が切り替わり、休眠、非休眠の形態が調節されます。

光周性および休眠調節に関わる脳の領域

私たちは、数年に一度野外から採集してきたクロバエやカメムシ類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。ルリキンバエやチャバネアカカメムシの成虫は、数日間の長日・高温により卵巣を発達させ、短日・低温により卵巣発達を抑制した休眠に入ります。

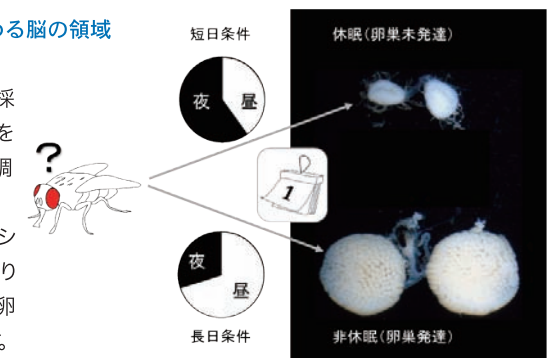


図1. ルリキンバエの光周性機構

概日時計は光周性にどうかかわるのか

ルリキンバエの光周性に概日時計ニューロンが必要であることも明らかになりました。そして、現在では、概日時計が光周性機構に関わるという考え方が、組織や遺伝子のレベルで支持されています。しかし、概日時計がどうやって光周期を読み取り、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全くわかっていません。私達はこれまでに、概日時計ニューロンと脳側方部ニューロン(休眠誘導ニューロン)や脳間部ニューロン(生殖に必要なニューロン)が神経連絡することを明らかにしました。これらの神経ネットワーク内でどのような情報処理が行われるのかについて研究を行っています。

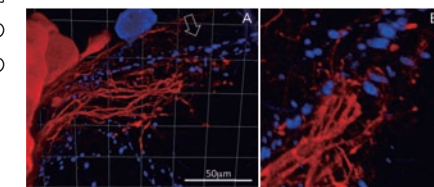


図2 ルリキンバエの概日時計ニューロンを認識するPigment-dispersing factor抗体で染色された神経線維(青)と脳間部ニューロン(赤)の接続。BはAの矢印の方向から眺めた像。赤と青の点が接していることがわかる。

二日周期の行動リズム

オオクロコガネは、二日に一度だけ日暮れの時刻に地上へ出現し、採餌や交尾をするユニークな行動を示します。私達はこれまでに、環境に周期性の無い恒常条件でも、オオクロコガネがおよそ48時間周期で地上へ出現することを明らかにしました。脳には、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あるのではないかと考え、二日リズムを形成する神経機構の研究も行っていく予定です。

生物学の不思議に心ときめいたら、そこが学問のスタートです。

〒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

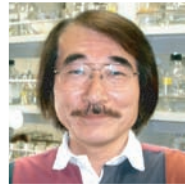
TEL:06-6850-5423

研究室のHPはこちら



9.

分子遺伝学研究室 理学研究科



教授 升方 久夫 (Hisao MASUKATA) masukata@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 准教授 中川 拓郎 (Takuro NAKAGAWA) takuro4@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 小川 志帆 (Shiho OGAWA) shiho_ogawa@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/masukata/

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

染色体の安定維持機構

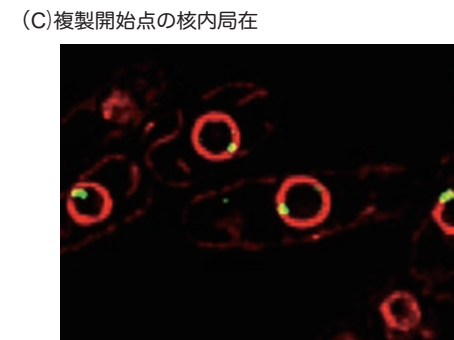
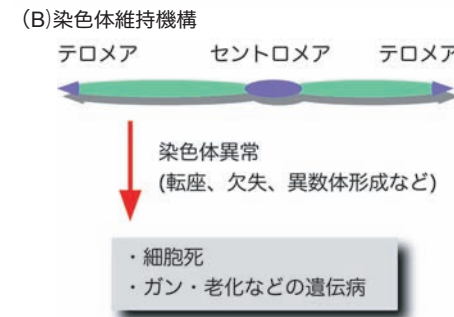
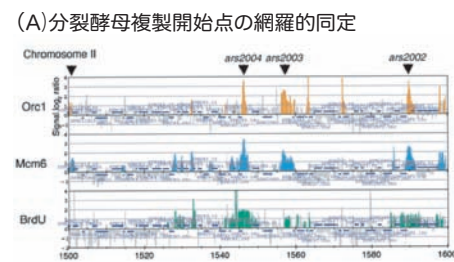
ヒトを含む真核生物のゲノムには多くのリピート配列が存在する。それら相同配列の間で染色体再編が起こると転座や同腕染色体などの異常染色体が生じる。染色体異常は細胞死やガン・老化などの遺伝病を引き起こすことから、このような組換え反応は厳密に制御されなければならない。我々は、染色体改変が比較的容易な分裂酵母を用いて、染色体維持やゲノム進化に於いて極めて重要なセントロメア領域で起こるDNA相同組換えの分子メカニズムとその制御機構の解明を目指している。

染色体の正確な分配を保证するメカニズム

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

染色体DNAの複製を定めた時期に決まった場所から開始するメカニズム

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



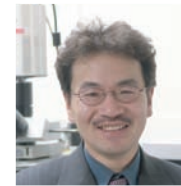
この研究室は平成29年度限りです。学生配属は行いません。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
 TEL:06-6850-5432
 FAX:06-6850-5440

研究室のHPはこちら

10.

ゲノム-染色体機能学研究室 蛋白質研究所



教授 篠原 彰 (Akira SHINOHARA) ashino@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 松崎 健一郎 (Kenichiro MATUZAKI) k.matsuzaki@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 Kiran Challa (Kiran CHALLA) ch_kiran@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/genome/Shinohara-HP-index.html>

DNA鎖の交換反応である相同組換えはゲノム構造の安定化や多様性の産生に大切な役割を果たしています。体細胞分裂期にはDNAの傷の修復に、減数分裂期には染色体の分配に必須の役割を果たします。ゲノムの不安定化はガンの直接の原因であり、配偶子形成過程では不妊、流産、ダウン症などの異数体病の原因になります。当研究室では体細胞、減数分裂期の組換え反応によるゲノムの安定化の分子メカニズムとその制御、その破綻によって生じるガンなどのゲノム病態を解明するために、酵母細胞やヒト培養細胞を用いて、これらの過程に働く遺伝子、蛋白質の機能を分子生物学的、遺伝的、細胞生物学的、生化学的手法などあらゆる方法論を用いて研究を行っています。

真核生物の相同組換えに関する蛋白質の解析

体細胞分裂期では相同組換えはDNA障害の修復に重要な役割を果たします。組換えはDNAの2重鎖切断で開始し、そのDNA2本鎖末端が削られて生じる1本鎖DNAを利用して、相同な2本鎖DNAを探す反応です。この反応には大腸菌ではRecA、真核生物ではそのホモログのRad51が単鎖DNA上に作る右巻の螺旋構造体が関わると考えられていますが(図1B)、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不可欠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。

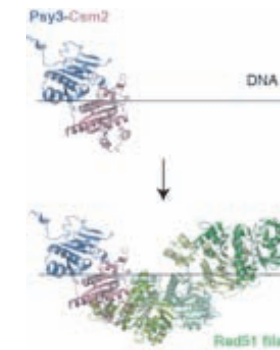


図1. 組換えに関わるRad51フィラメント形成がCsm2-Psy3により促進される仕組み

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。特に相同染色体をベ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か所集まるブーク形成(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

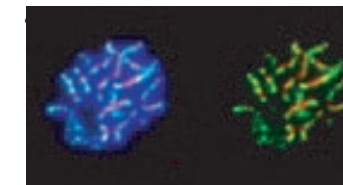


図2. シナプトネマ複合体. シナプトネマ複合体の蛋白質が線状(緑、赤)とDNA(青)に分布し、この構造体上で相同染色体が対合する

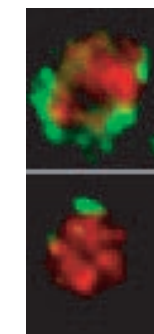


図3. 減数分裂期のテロメアのクラスタリング(ブーク形成). ブーク形成ではテロメア(緑)が核の周辺部(上図)から一か所(下図)に集まる。赤は組換えに関わる蛋白質の局在

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. ヒト細胞における染色体不安定性-Anaphase bridge

志が高く、熱意のある人、世界で注目されるような研究を目指しましょう。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
 大阪大学 蛋白質研究所
 TEL:06-6879-8624
 FAX:06-6879-8626

研究室のHPはこちら

細胞機能構造学研究室 情報通信研究機構 未来ICT研究所



教授 平岡 泰 (Yasushi HIRAOKA) hiraoka@fbs.osaka-u.ac.jp
 教授 原口 徳子 (Tokuko HARAGUCHI) tokuko@nict.go.jp
 准教授 近重 裕次 (Yuji CHIKASHIGE) chika@nict.go.jp

URL: <http://www2.nict.go.jp/frontier/seibutsu/CellMagic/index.html>

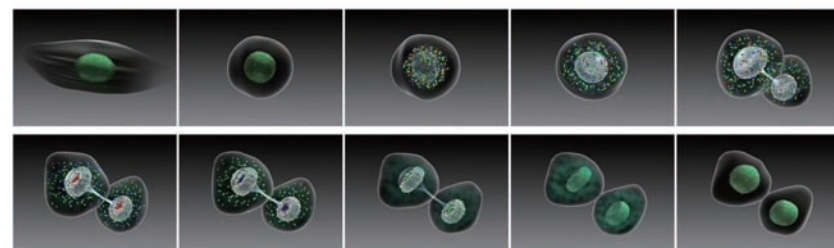
我々の研究室では、高度な蛍光顕微鏡技術を用いて、細胞核の構造と機能の解析を行っている。特に、染色体の高次構造と核内配置、核膜の構造と機能の研究は、我々の研究室の重要な研究テーマとなっている。染色体構造の研究には主に分裂酵母を、核膜の研究には主に哺乳類細胞や分裂酵母、テトラヒメナ、マイクロビーズを埋め込むなどの人工的な改変を施した細胞を用いて研究を行っている。

分裂酵母の染色体構造の解析

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

高等動物細胞での細胞核構造の解析

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



分裂中のヒト培養細胞。染色体と核膜の形成を模式的に表したものの。

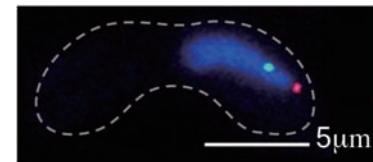
そのために、細胞が分裂する際の核膜の挙動を調べるのはもちろんのこと、細胞内に人工的なマイクロビーズを取り込ませて、その周りに核膜形成を起こさせることにより、核膜が形成される仕組みを検討している。

繊毛虫テトラヒメナの細胞核構造の解析

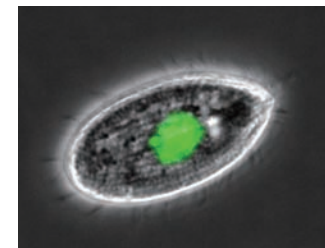
原生動物に分類される繊毛虫は、水棲の単細胞真核生物で、ひとつの細胞内に、構造と機能の異なる2つの細胞核(大核と小核)が存在する。大核は、転写活性が高く、体細胞核に相当するのに対し、小核は、転写活性がほとんどなく、生殖分裂のときに使われる。この生物では、どのようにこの2つの細胞核を使い分けているのか、核膜孔複合体と核移行システムを中心に解析を進めている。

生細胞ナノイメージング法の開発

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



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



テトラヒメナ。緑色は大核と小核。

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

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

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

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

研究室のHPはこちら

細胞制御研究室 微生物病研究所



教授 三木 裕明 (Hiroaki MIKI) hmiki@biken.osaka-u.ac.jp
 助教 山崎 大輔 (Daisuke YAMAZAKI) dayama@biken.osaka-u.ac.jp
 助教 船戸 洋佑 (Yosuke FUNATO) yfunato@biken.osaka-u.ac.jp

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

がんの大半は互いに強固に接着した上皮細胞に由来しています。正常な上皮細胞に遺伝子変異が積み重なることなどで悪性化し、元の上皮層から離脱してテリトリーを駆け、さらには血管を介して他臓器へと転移して治療を困難にします。細胞の増殖や生存等に関わる多くのがん遺伝子・がん抑制遺伝子が発見されている一方で、組織構築の変化を伴う浸潤・転移など3次元構築の中での上皮細胞の形質変化の仕組みはあまりよく分かっていません。上皮組織の中に留まっていた細胞がいかにして組織を離脱するのか、またいかにして隣接する他組織に浸潤してそのテリトリーを広げてゆくのか、多くの謎が残されています。私たちの研究室では、このがん細胞が悪性化してゆくプロセスをマウスなどの実験動物や哺乳動物系の培養細胞などを用いて解析しています。

がん悪性化を引き起こすPRLの標的分子CNNM

PRLはヒト大腸がんの転移巣で高発現し、がんを悪性化させる分子として知られています。私たちはPRLの標的分子としてCNNMという膜タンパク質を見つけ、それがMg²⁺の膜輸送トランスポーターであることを明らかにしました。特に腸上皮で発現するCNNM4の遺伝子欠損マウスの解析から、CNNM4が食物からのマグネシウム吸収に働くことを見つけています。さらに腸ポリープを自然に形成するマウスでCNNM4遺伝子を欠損させることで、上皮層から筋層に浸潤した悪性のがんが多数形成されることを明らかにしました(図1)。このMg²⁺調節異常とがん悪性化の関連についてさらに解析を行っています。

上皮細胞間の相互作用を介したPRLの機能

上皮細胞でのPRLの機能を詳細に解析するため、培養系での実験に汎用されているMDCK細胞でPRLを誘導発現したところ、正常細胞で取り囲まれた状態の時に特異的に細胞形態が大きく変化しました。また一部の細胞では底面側のマトリックスゲルに潜り込む様子も観察されています。

このことはPRLを発現する細胞としない細胞の間で何らかの相互作用(コミュニケーション)が起こり、その結果として浸潤などの現象が誘発されている可能性を示唆しており、その分子機構の解析を進めています。

腸オルガノイド培養を利用したPRL/CNNMの機能解析

多細胞生物の生体内組織は一般にin vitroでの培養が困難ですが、腸上皮組織に関しては生体内を模した細胞外マトリックスのゲルの中で3次元培養する方法(オルガノイド培養)が最近開発されており、生体内と同様に細胞が分化して単層の組織からなる立体的構築物を作ることが知られています(図2)。このオルガノイド培養系を利用して、正常な腸上皮組織内での増殖や分化におけるPRL/CNNMの働きや、腸上皮からのがん化における役割について解析しています。

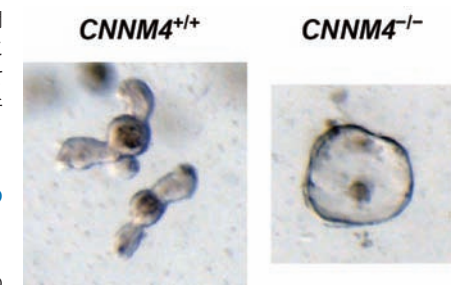


図2: 遺伝子改変マウス由来の腸オルガノイド培養。CNNM4遺伝子を欠損させると、オルガノイドの形態に異常が生じている(右写真)

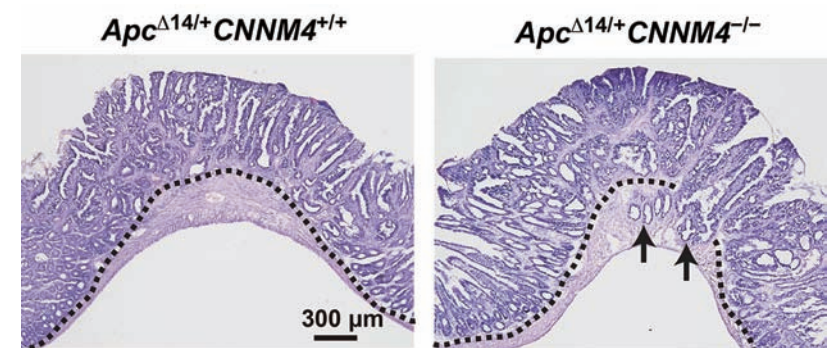


図1: 遺伝子改変マウスでの腸の組織断面像。遺伝的に腸上皮にポリープを多数形成するマウスにおいて、CNNM4遺伝子を欠損させると上皮層に留まっていたポリープの細胞が悪性化して、筋層に浸潤したがんになっている(右写真中の矢印)。

3次元構築の中で広がってゆくがんの奇妙な振る舞いを題材にして、細胞集団としての多細胞生物における個々の細胞のあり方を研究しています。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
 大阪大学 微生物病研究所

TEL:06-6879-8293
 FAX:06-6879-8295

研究室のHPはこちら

がん生物学研究室 微生物病研究所



教授 原 英二 (Eiji HARA) ehara@biken.osaka-u.ac.jp
准教授 渡邊 すぎ子 (Sugiko WATANABE) sugikow@biken.osaka-u.ac.jp
助教 河本 新平 (Shimpei KAWAMOTO) kshimpei@biken.osaka-u.ac.jp

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

近年、がんは日本人の死因のトップになってきています。この原因として主に食生活や生活環境の変化が挙げられますが、寿命の延長も主な要因の一つと考えられます。100年前に比べ日本人の平均寿命はほぼ倍の長さになっています。がんの発症率は年齢と共に高くなる傾向にあるため、平均寿命の延長と共に、がんの発症率が高くなることはいわば当然のこととも言えます。では、なぜ老化とともにがんの発症率が高くなるのでしょうか？老化とがん化はどのような関係にあるのでしょうか？我々はこの謎を解く鍵の一つが「細胞老化」にあると考え、細胞老化の分子機構とその生体内での役割の解明を目指した研究を行っています。これらの研究を通してがんを含めた加齢性難治疾患の効果的な予防法や治療法の開発に貢献できればと願っています。

細胞老化によるがん抑制機構の解明

私たちの身体を構成する細胞は異常を感知すると増殖を停止する安全装置を備えている。細胞老化はこの安全装置の一つであり、がん抑制機構として生体の恒常性維持に寄与している。我々はこれまでがん抑制遺伝子であるp16INK4aが細胞周期のストッパーであるRBを活性化することで細胞老化を誘導することを明らかにしてきた。現在、この作用機序ががん過程でどのように破綻するのかを明らかにしようとしている。

細胞老化関連分泌現象 (SASP) の解明と調節方法の探索

細胞老化は様々な炎症物質を分泌するSASPと呼ばれる現象を伴う。SASPは本来、傷ついた組織の修復に寄与しているが、過度に働くとがんを含む炎症性疾患の発症を促進する副作用があることが明らかになりつつある。我々はSASPの誘導にG9a/GLP (ヒストンメチル化酵素)の分解が関与していることを

見出しており、SASPの調節を可能にする方法の探索を行っている。

細胞老化の生体内での役割の解明

我々は生体内で起こる細胞老化反応をリアルタイムに可視化出来るマウス(細胞老化イメージングマウス)の開発に成功している。現在、これらのマウスを用いることで細胞老化が生体内のどこで、いつ、どの程度起こるのかを明らかにし、更に様々な遺伝子改変マウスと組み合わせた実験を行うことで細胞老化の生体内での役割を解き明かそうとしている。

肥満に伴い発がんを引き起こす腸内細菌の探索とその制御

我々は細胞老化イメージングマウスを用いることで、肥満に伴い増加した腸内細菌の代謝産物が肝星細胞にSASPを起こさせることで肝がんの発症を促進することを明らかにしている。現在、肥満に伴い増殖し、SASPを引き起こす腸内細菌の同定を試みており、更に、同様のメカニズムがヒトの肥満に伴う肝がんの発症にも関わっているかどうかをヒトの臨床サンプルを用いて解析している。もし、ヒトでも同様の現象が確認されたら、腸内細菌を標的とした発がんリスク評価方法の開発やがんの予防法開発につなげて行く。

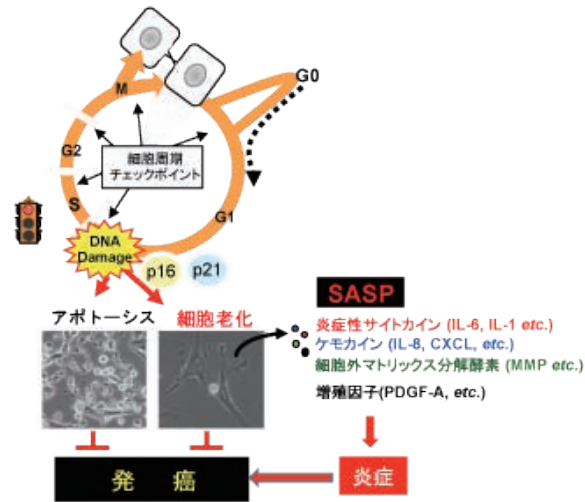


図-1:細胞老化と発癌との関係

研究は未知のことを明らかにして行く作業であるため、かなりの失敗を伴います。少々失敗しても挫折せず、チャレンジ精神が旺盛な人、是非見学に来てください。

〒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:06-6879-4260
FAX:06-6105-5882

研究室のHPはこちら

染色体構造機能学研究室 理学研究科



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

URL: http://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て、200種類以上の細胞に分化することでできあがっています。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、遺伝子操作やゲノムエディティング、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。

エピゲノ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、いわゆるエピゲノ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、次の世代に伝えたり、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ノムは書き換えられ、一方で、分化した状態を維持するためにエピゲノ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。

エピゲノ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

エピゲノムを担うDNAのメチル化や、ヒストンの化学修飾は、単なる印であり、この印がク

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ていると考えられています。わたしたちは、エピゲノ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も取り組んでいます。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ノ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。

エピゲノムを司る仕組みの破綻による疾患

エピゲノムを司る仕組みの破綻は、様々な疾患を引き起こすことがわかってきました。例えば、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います。わたしたちが行っているエピゲノ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ノム研究

わたしたちの研究室では、ゲノ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。その一つの手法である、質量分析器を用いれば、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ノムの仕組みに関す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は、研究室レベルでヒトのDNA全体を解読できる装置です。この装置を使うと、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か知ることができます。

研究が面白そうと思う人、研究をまじめにしたい人、歓迎します！

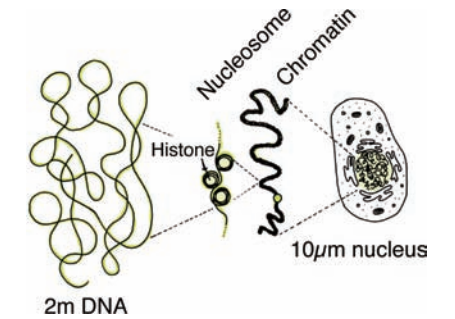


図1 DNAはヒストンなどのタンパク質や、RNAとともにクロマチンを作って核の中に収められている

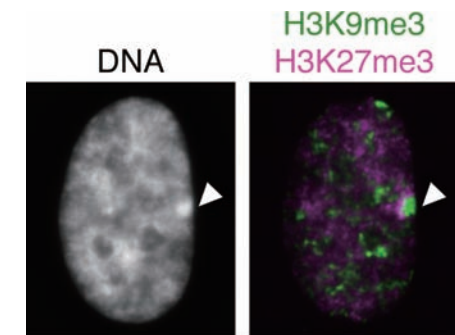


図2 女性の不活性化X染色体(矢頭)とそのエピゲノムの情報

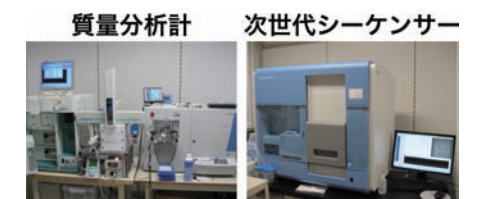


図3 網羅的解析のための装置

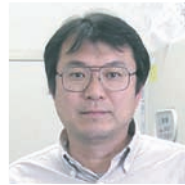
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-5812
TEL:06-6850-5987

研究室のHPはこちら

15.

発癌制御研究室 微生物病研究所



教授 岡田 雅人 (Masato OKADA) okadam@biken.osaka-u.ac.jp
 准教授 名田 茂之 (Shigeyuki NADA) nada@biken.osaka-u.ac.jp
 助教 梶原 健太郎 (Kentaro KAJIWARA) kajiwara@biken.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/biken/oncogene/index.html>

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

がんにおけるSrcの機能亢進とその制御機構

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

性が抑制されることから、Cbp が Src の係わるがんの抑制因子として機能する可能性が示されている。現在、そのメカニズムの解析を通して、Src の制御系破綻による機能亢進の仕組みを明らかにしようとしている。

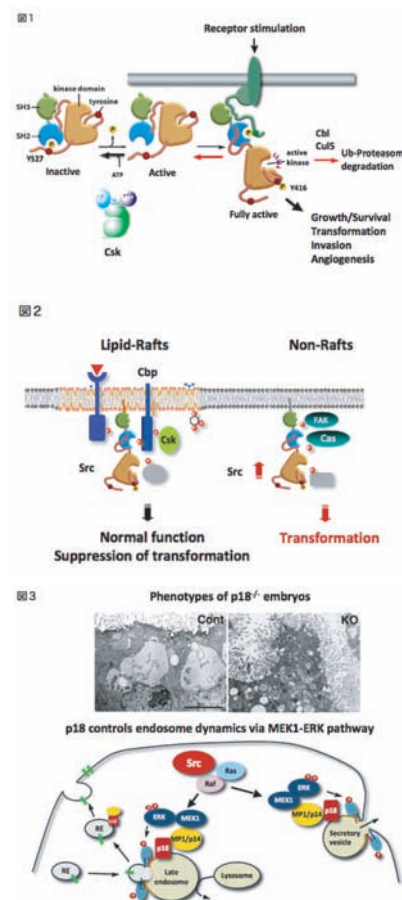
膜マイクロドメインとSrcとがん

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

メンブレントラフィックとSrcとがん

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

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



がん研究は生物科学研究そのものである。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
大阪大学 微生物病研究所

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

研究室のHPはこちら

16.

1分子生物学研究室 生命機能研究科



教授 上田 昌宏 (Masahiro UEDA) masahiroueda@fbs.osaka-u.ac.jp
 助教 宮永 之寛 (Yukihiko MIYANAGA) miyanaga@fbs.osaka-u.ac.jp

URL: <http://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。

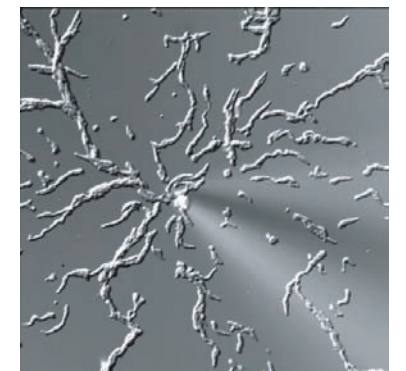
走化性シグナル伝達システムの1分子生物学

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

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

走化性シグナル伝達システムの合成生物学

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



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

いっしょに研究しよう!

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。

〒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

分子創製学研究室 蛋白質研究所



教授 高木 淳一 (Junichi TAKAGI) takagi@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 岩崎 憲治 (Kenji IWASAKI) ikenji@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 北郷 悠 (Yu KITAGO) kitago@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 宮崎 直幸 (Naoyuki MIYAZAKI) naomiyazaki@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 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より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① X線結晶解析を用いて高解像度で、あるいは②電子顕微鏡(EM)イメージングを使って低解像度ながらも複数のコンフォーメーションを同時に決定する。

レセプター・リガンド相互作用の生化学的解析

リガンド結合に関わるレセプター側の構造上の特徴を変異体を使って生化学的に調べたり、BIACoreを用いたリアルタイム解析を行うことで、相互作用の特異性と親和性を左右する構造因子を同定する。

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

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

高品質組み換え蛋白質生産系の確立

細胞外タンパク質は糖鎖の付加や、ジスルフィド結合が構造を保つのに必須であり、大腸菌での簡便な発現系が使えないことが多い。構造解析や精密な生化学的・物理化学的実験に供するために、これらの困難な組み換えタンパク質の「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。

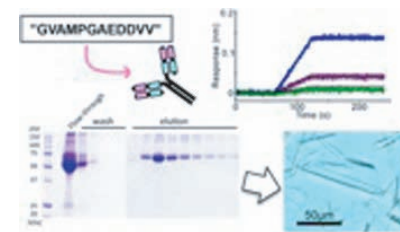


図1: 超高親和性アフィニティ精製システム「PAタグ」の開発

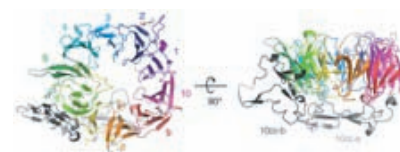


図2: アルツハイマー病から脳を守る蛋白質SORLAのVps10pドメインのX線結晶構造

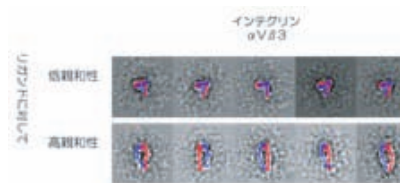


図3: 2-Dハイブリッド解析法: 理論的な計算による2次元電顕像への結晶構造のフィッティング

蛋白質研究は伝統工芸だ!

〒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

細胞核ネットワーク研究室 蛋白質研究所



准教授 加納 純子 (Junko KANO) jkanoh@protein.osaka-u.ac.jp

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

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

染色体末端テロメアを基軸とした染色体機能発現メカニズムの解明

テロメアは、特殊な繰り返し配列を含むテロメアDNAと、それに結合する様々な蛋白質群からなる構造体である。テロメアは、世代を超えた染色体の維持、細胞老化のタイミング、最近ではiPS細胞の維持にも深く関与していることが示唆されており、多くの関心が寄せられている。当研究室では、テロメア研究のすぐれたモデル生物である分裂酵母などを用いて、テロメア結合タンパク質複合体の新規機能を多面的に探る研究を行っている。

- 1) Rap1を中心としたテロメア結合タンパク質複合体の形成メカニズムと機能制御メカニズムの解明
- 2) テロメアと他の染色体ドメインとの機能ネットワークの解明
- 3) テロメア関連タンパク質 Tel2を中心としたストレスシグナル伝達ネットワークの分子基盤の解明

テロメア隣接領域「サブテロメア」の機能解明

サブテロメアはテロメアに比べて研究が進んでおらず、いわば未開の地である。ヒトのサブテロメア微細構造異常症(精神遅滞や多発奇形を呈する)や筋ジストロフィーなどの病気がサブテロメアの構造異常が原因と考えられていることから、サブテロメアの機能や構造維持メカニズムの究明が期待されている。当研究室では、サブテロメアに形成される特殊なクロマチン構造の形成機構や機能について解析を進めている。これまでに、テロメアに隣接する領域では、テロメア結合タンパク質Taz1やRNAi機構によってヒストンH3-Lys9残基が高度にメチル化されたヘテロクロマチンが形成されることを明らかにした。さらに、ヘテロクロマチンに隣接する領域では、細胞分裂期にセントロメアで正確な染色体分配に寄与するSgo2タンパク質が間期にサブテロメアにリクルートされてknobと呼ばれる高度に凝縮したクロマチン構造の形成を誘導し、サブテロメア遺伝子群の転写調節や、サブテロメア領域のDNA複製タイミングの維持において重要な役割を果たしていることを明らかにした。

- 1) Sgo2によるサブテロメア機能制御メカニズムの解明
- 2) サブテロメア間で相同DNA配列の生理学的機能の解明
- 3) サブテロメア領域とユークロマチン領域との境界決定メカニズムの解明
- 4) テロメア/サブテロメア相同配列欠損による染色体末端危機に対する染色体応答機能の解明
- 5) サブテロメアと進化の関係の解明(ヒトや類人猿のサブテロメア構造の違い)



図1: テロメアは線状染色体の末端に存在する構造体である。



図2: Rap1はテロメアタンパク質複合体の中核である。

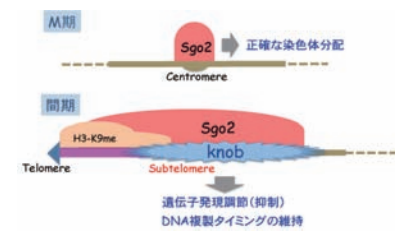


図3: シュゴシンタンパク質Sgo2は、M期ではセントロメアに局在して正確な染色体分配に寄与する。間期では、サブテロメアに局在し、高度に凝縮したクロマチン構造knobを形成し、サブテロメア領域の遺伝子発現制御、DNA複製タイミングの維持において重要な役割を果たす。

純粋にもっと知りたい、この世で誰も知らないことを自分の手で発見したいという意欲的な大学院生を歓迎します。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
 大阪大学 蛋白質研究所
 TEL: 06-6879-4328
 FAX: 06-6879-4329

研究室のHPはこちら

細胞システム研究室
蛋白質研究所



教授 岡田 眞里子 (Mariko OKADA) mokada@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 岩本 一成 (Kazunari IWAMOTO) kiwamoto@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 間木 重行 (Shigeyuki MAGI) magi@protein.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index.html

細胞内シグナル伝達系は、リガンドと受容体の結合親和性の違いを細胞形質の違いへと変化させる高度な生化学反応システムです(図1)。この反応過程には、細胞内の時空間を利用した非線形制御が組み込まれており、わずかな入力の差を、時として、全く異なる細胞応答として変化させることができます。このようなシグナル伝達系の制御を解明することができれば、合理的な細胞変換やヒトの疾病の治療戦略の効率化などが期待できます。当研究室では、定量的実験解析と数理モデリングやバイオインフォマティクスなどの計算科学を組み合わせた“システム生物学的アプローチ”を用いて、がんや免疫細胞システムを対象にシグナル伝達系の普遍的な制御機構の解明を目指しています。

細胞運命制御におけるNF-κB転写因子の振動の役割

細胞の免疫応答や生存など多彩な生命現象に関与する転写因子NF-κBは、細胞質・核移行において振動現象を示すことが知られています(図2)。この振動を介して、NF-κBは遺伝子の発現誘導を行い、それにより発現誘導される遺伝子が細胞機能発現に貢献すると言われています。ところがNF-κBの直接的な標的遺伝子は厳密には同定されておらず、遺伝子の発現誘導のために、NF-κBの振動が果たす役割は明らかにされていません。当研究室では、様々な定量的実験手法や数理モデリング/バイオインフォマティクスの手法を用いてNF-κBの動態を解析し、遺伝子発現制御機構や細胞機能発現におけるNF-κB振動現象の生理的意義の解明を目指しています。

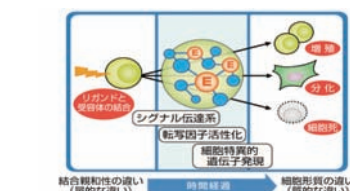
ErbB受容体シグナル伝達系の動態の解明

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、複雑なネットワーク構造をとることが知られ

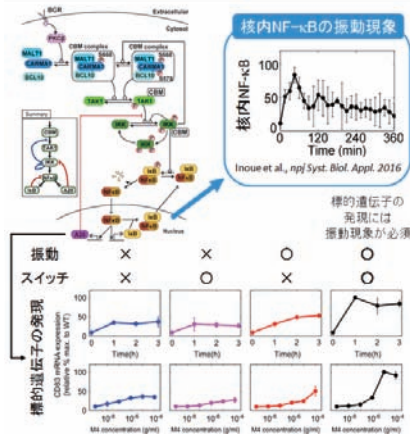
ています。このようなシグナル伝達系の理解にはシステム生物学的アプローチが有効で、これまで当研究室では、シグナル伝達系の正のフィードバック制御による転写因子のデジタル活性化や転写を介した負のフィードバック制御機構などを明らかにしてきました。また、ErbB受容体シグナル伝達系は、様々なヒトのがん発症に関与することからその動態は非常に重要で、定量的実験解析と数理モデル解析によりこのネットワーク制御の理解を進めています。

細胞運命制御におけるNF-κB転写因子の振動の役割

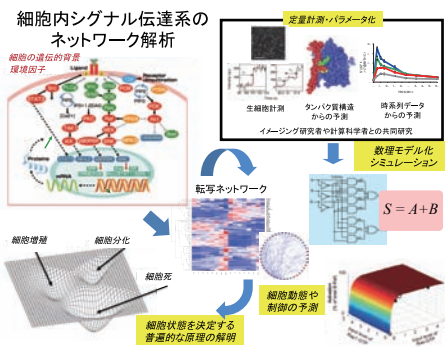
シグナル伝達は転写因子の活性化を引き起こし、遺伝子発現制御を介して細胞機能の発現に至ります。これまで当研究室では、シグナル伝達系とmRNA発現の時系列・用量応答パターンに関連性に着目し、シグナル伝達情報を受け取る転写因子の理解を進めてきました。加えて現在は、mRNA発現を制御する“エピゲノム”の研究も進めています。特に、シグナルにより活性化される転写因子の遺伝子発現制御機構に焦点を当てており、ChIPseqやATACseqなどの次世代シーケンス法を用いた網羅的な転写因子のDNA結合部位やクロマチン修飾・動態をゲノムワイドに測定しています。そして、これら一連の制御を統合することでシグナル伝達系による遺伝子発現制御から細胞機能発現までの包括的な理解を目指しています。



(図1)シグナル伝達系と細胞運命決定。シグナル伝達系は“量的な違い”を“質的な違い”に変換します



(図2)NF-κBの振動現象と標的遺伝子の動態の関係。NF-κB振動は標的遺伝子の発現必須であるが、その機序は未だ解明されていません



(図3)ErbBシグナル伝達ネットワーク解析

私たちの研究室では、実験と計算を合わせた新しい私たちの生物学研究を進めています。基礎研究のみならず、病気の発症理解や治療のためには、次世代シーケンスなどによって得られる遺伝子情報のビッグデータやそれらを解析する計算科学の助けがどうしても必要です。学生さんたちの新しいアイデアで未来の生物学研究の基礎を築けることを楽しみにしています。

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

研究室のHPはこちら

蛋白質ナノ科学研究室
蛋白質研究所



教授 原田 慶恵 (Yoshie HARADA) yharada@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 多田隈 尚史 (Hisashi TADAKUMA) tadakuma@protein.osaka-u.ac.jp

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

細胞の中では、遺伝情報を基にタンパク質や核酸などの生体分子が作られ、それらの働きによって生命活動が維持されています。遺伝情報はどの人も大部分は同じですが、DNAの配列のわずかな違いや、タンパク質を作る場所や量、タイミングなどの違いから個性が生まれます。私たちはそのような個性が生まれるしくみを、自ら開発した様々な光学顕微鏡技術を使って1個1個の生体分子や細胞の状態を直接観察することで明らかにしようとしています。

ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析

蛍光1分子イメージング技術は生体分子の機能解析や生体分子間の相互作用を解析する上で非常に強力な研究手段の一つです。我々は高濃度の蛍光分子存在下でも蛍光1分子イメージングが可能なナノ開口を作製し、それを使って生体分子間相互作用の解析を行っています。ナノ開口はカバーガラス表面を、直径約100nmの穴の開いた厚さ約100nmのアルミニウムで覆ったものです。この基板にガラス側から励起光を照射すると、励起光はその波長の半分程度の径の穴を透過することはできず、穴の底のごく狭い領域のみを照らします。これによって余分な蛍光分子が励起されず背景光が激減します。生体分子の相互作用には、数μM程度の分子濃度が必要ですが、ナノ開口を使うことで、従来の技術では難しかった生理的な濃度の条件下での蛍光1分子イメージングが可能になります。

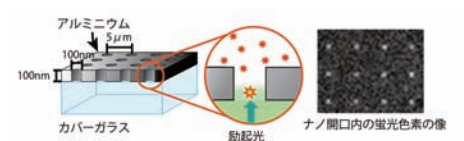
DNAオリガミを用いた遺伝子発現の解析

細胞内は非常に混みあった環境にもかかわらず、遺伝子DNAをRNAに転写し、転写したRNAからタンパク質を作るまでの遺伝子発現の過程は精密に制御され、効率的に反応が進んでいます。目的の相手分子と効率良く相互作用するために、細胞内では、巨大な足場分子を土台として、関連する因子が集積したナノ反応場が形成されています。そこで我々は、分子の配置をナノメートル精度で制御可能なDNAオリガミ上に、遺伝子発現に必要な因子を配置したナノチップを作製し、ナノ反応場を再構成しようとしています。遺伝子発現のタイミングや量がどのように制御されているかを明らかにすることで、細胞の個性が生まれるしくみを明らかにしようとしています。

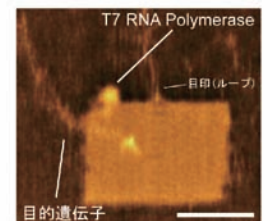
細胞内局所温度計測技術の開発

温度は最も基本的な物理量の1つです。しかし、温度が細胞の機能にどのように働いているのかは明らかではありません。そこで我々は、蛍光性ポリマー温度センサーと蛍光イメージング技術を組み合わせることで、単一細胞内の温度を測定する方法を開発しました。この新規温度計測法により、単一生細胞の平均温度は細胞機能やイベントに関連して、有意な温度変化を示すことや、細胞内部には細胞小器官に関連した有意な不均一な温度分布が存在することを発見しました。この結果は実際に細胞内の局所温度と細胞機能に関連があることを示唆しています。我々は、細胞内における局所的な温度が細胞機能やそれにより構成される高次の生命現象に与える意義と普遍性の解明を目指しています。

- ・ ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析

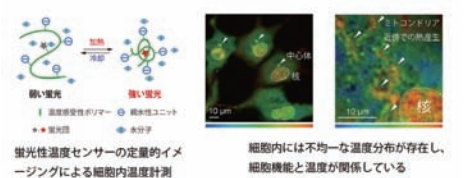


- ・ DNA オリガミを用いた遺伝子発現の解析



遺伝子 DNA と DNA を転写する RNA ポリメラーゼを配置した DNA ナノチップ (バーは 50nm)

- ・ DNA オリガミを用いた遺伝子発現の解析



細胞内には不均一な温度分布が存在し、細胞機能と温度が関係している

新しい実験方法を開発して、生命現象の不思議を探そう

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

研究室のHPはこちら

蛋白質結晶学研究室 蛋白質研究所



教授 栗栖 源嗣 (Genji KURISU)

gkurisu@protein.osaka-u.ac.jp

准教授 田中 秀明 (Hideaki TANAKA)

tana@protein.osaka-u.ac.jp

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

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

光合成生物のエネルギー変換反応、レドックス代謝ネットワーク

エネルギー変換膜に存在する膜蛋白質複合体やその周辺の蛋白質を結晶化し構造解析することにより、生体膜とリンクした機能発現機構の解明を目指しています。具体的には、光化学系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 $b_{6/f}$ 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。

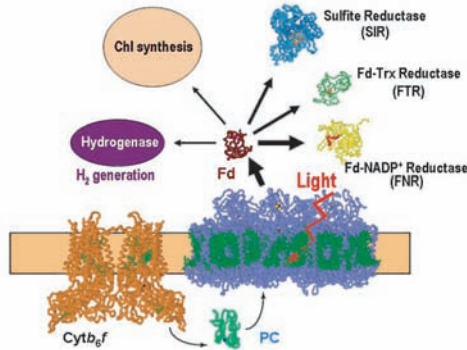
巨大な生体分子モーターであるダイニンの構造-機能相関の解明

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X線自由電子レーザーも併用して高分解能での構造解析を目指しています。

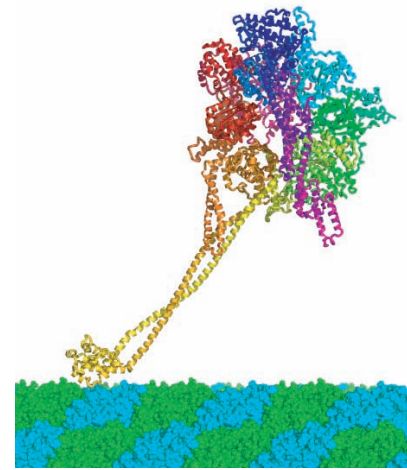
分子量約1000万の巨大な核酸-蛋白質複合体Vaultの構造研究

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

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



機能している複合体状態での構造解析を目指す光合成電子伝達ネットワーク



微小管に結合するADP状態の細胞質ダイニンモータードメインの結晶構造

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL:06-6879-8604

FAX:06-6879-8606

研究室のHPはこちら

分子細胞運動学研究室 理学研究科



教授 昆 隆英 (Takahide KON)

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

助教 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: http://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なタイミングで供給する効率的な「物質輸送システム」を内包している、その機能は生命活動に必須です。本研究室では、原子レベルの構造解析と1分子レベルの機能解析の両面からのアプローチにより、この細胞内物質輸送とロジスティクスの分子機構を明らかにすることを目指しています。最近では特に、脳神経系での物質輸送に重要な役割を果たす巨大蛋白質ナノマシン「ダイニン」の作動機構研究に注力していて、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て、部分的にでも欠損すると神経変性疾患、発生異常、不妊など多様な障害を引き起こすことが明らかにされています。本研究室では、この重要な細胞内輸送システムの働くしくみを原子レベルで解明し、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、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きたと考えています。



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)

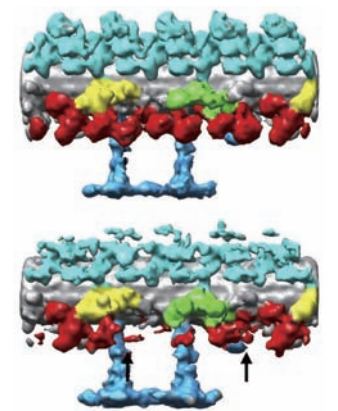


図2: 輸送機構異常変異体の軸系構造 (©2012 Bui et al. Journal of Cell Biology, 198:913-925. doi: 10.1083/jcb.201201120から改変)

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!

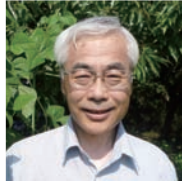
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-5435



研究室のHPはこちら

蛋白質構造形成研究室 蛋白質研究所



教授 後藤 祐児 (Yuji GOTO) gtyj8126@protein.osaka-u.ac.jp
 講師 李 映昊 (Young-Ho LEE) mr505@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 宗 正智 (Masatomo SO) mso@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/physical/yoeki.html>

蛋白質は、特異的な立体構造にフォールディングして、機能を発揮します(図1)。他方、蛋白質はアミロイド線維と呼ばれる、アルツハイマー病やプリオン病などの原因となる規則的な凝集体を形成します。当研究室では、蛍光、CD、NMRといった各種分光法、顕微鏡観察、熱量測定や超遠心分析などを用いて、蛋白質のフォールディング、ミスフォールディング、構造物性の研究に取り組んでいます。特に蛋白質のアミロイド線維の構造と形成機構に焦点を当てた研究を行い、『蛋白質の凝集とは何か?』という課題に、新たな視点からチャレンジし、理解することを目指しています。

アミロイド線維の構造と形成反応

透析アミロイドーシスの原因となるβ2ミクログロブリンや、アルツハイマー病に関わるアミロイドβペプチド、パーキンソン病に関わるαシヌクレインなどを用いて、アミロイド線維の構造特性や形成反応を研究しています(図2)。超音波照射がアミロイド線維形成を促進する有効な刺激であることを発見しました。そして超音波とマイクロプレートを用いて、多試料の線維形成反応促進と蛍光測定を自動でおこなうことができる装置HANdai Amyloid Burst Inducer(HANABI)を開発しました。また、全反射蛍光顕微鏡を用いて、線維の形成過程の観察も行っています(図3)。アミロイド線維を研究することにより、アミロイドーシスの予防や治療に貢献することを目指しています。Umemoto et al. J. Biol. Chem. (2014) 289, 27290-27299. Ikenoue et al. Angew. Chem. Int. Ed. (2014) 53, 7799-7804.

アミロイド線維の形成反応の熱測定

熱測定は、蛋白質の構造安定性を調べる重要な手法ですが、蛋白質の凝集は熱測定の対象外と見なされてきました。等温滴定量計を用いて、β2ミクログロブリンのアミロ

イド線維の形成反応に伴う熱の出入りを測定することに成功しました。その結果、酢酸ナトリウムの結晶化と同様に、アミロイド線維の形成に伴い、熱の発生することがわかりました(図3)。発生した熱を定量的に解析することによって、アミロイド線維形成の熱力学的機構を確立しました。Ikenoue et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (2014) 111, 6654-6659.

蛋白質凝集形成機構の解明

蛋白質の凝集(析出)反応は、結晶形成、不定形凝集やアミロイド線維のような規則正しい構造を持った凝集など多岐にわたります。一般に溶質の析出形態には、結晶とガラスの2種類があります。アミロイド線維は結晶に相当し、不定形凝集はガラス状態に相当すると考えることにより、蛋白質の凝集をより一般的に理解できることを提唱しています。Yoshimura et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., (2012) 109, 14446-14451. Adachi et al. J. Biol. Chem. (2015) 290, 18134-18145

過飽和と生命科学の開拓

過飽和は自然界において普遍的な物理化学現象であり、氷や雪、生体における結石や蛋白質をはじめとするさまざまな物質の結晶化などに関わっています。アミロイド線維の形成も、過飽和により支配された原因蛋白質の析出現象と考えることができます。過飽和は決して“ささいな現象”ではなく、広く生命現象を支配する重要な因子です。蛋白質の過飽和現象を理解することによって生命科学の爆発的な進展が期待できます。後藤祐児 領域融合レビュー, (2013) 2, e002. So et al. Curr. Opin. Struct. Biol. (2016) 36, 32-39.

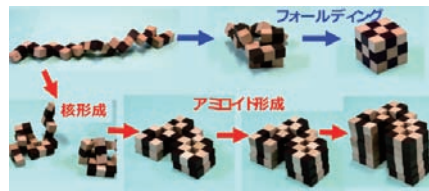


図1: 組木パズルによる蛋白質のフォールディングとアミロイド線維形成のイメージ



図2: アミロイド線維の原子間力顕微鏡画像



図3: アミロイド線維と酢酸ナトリウム結晶の類似性とルビンの壺

蛋白質の構造・物性・機能を生物学、高分子科学の両面から研究しています。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
 大阪大学 蛋白質研究所
 TEL:06-6879-8614
 FAX:06-6879-8616

研究室のHPはこちら

膜蛋白質化学研究室 蛋白質研究所



准教授 三間 穰治 (Joji MIMA) Joji.Mima@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/icr/mima/index.html>

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

無細胞完全再構成系を用いて「生体膜融合」超分子マシナリーを解明する

生体膜融合は、メンブレントラフィッキング、オルガネラ動態、シナプス伝達、ホルモン分泌、細胞生育をはじめ数多くの重要な生命現象に必須の過程である。現在まで、SNARE、SNAREシャペロン、Rab GTPアーゼ、Rabエフェクター、テザリング複合体、SMタンパク質など数多くの分子が膜融合因子群として同定されている。これらの膜融合因子群は、酵母からヒトに至るまで、全ての真核生物で、さらにはそれらの全ての細胞内輸送経路で保存されている。しかしながら、従来の遺伝学・細胞生物学的手法、単離オルガネラによる生化学的手法だけでは、単純な因子同定のレベルを越え、超分子複合体による複雑な分子機構を理解するのは非常に困難であった。そこで我々は、その現状を打破すべく、無細胞完全再構成系を手法の中心に据え、1)膜融合因子タンパク質の精製、2)プロテオリソソーム調製、3)膜融合FRET蛍光アッセイ、など様々な実験系の確立を経て、精製因子のみ(膜タンパク質複合体群と人工脂質二重膜リソソーム)による生体膜融合の再構成に成功した(図1および2)。この新しい再構成系を用いて、従来の「SNAREタンパク質が膜融合に必須かつ十分である」という

定説を覆し、SNAREと共に、2種類のSNAREシャペロン、テザリング複合体、ホスフォイノシチドなどから構成される超分子マシナリーが、膜融合過程で必須であることを初めて証明した(Mima J. et al: Reconstituted membrane fusion requires regulatory lipids, SNAREs, and synergistic SNARE-chaperones. (2008) EMBO J.)

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

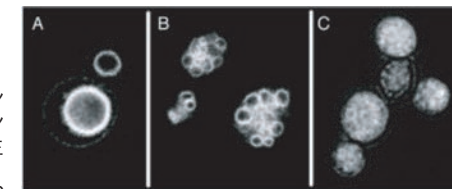


図1 生体膜融合のモデルとしての酵母液胞融合 (Seeley ES et al, 2002, Mol Biol Cell)

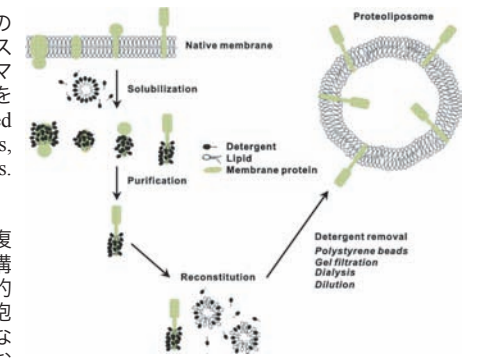


図2 プロテオリソソームの無細胞完全再構成

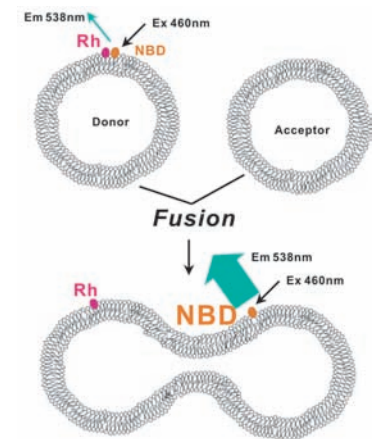


図3 FRETを用いたin vitro 膜融合アッセイ (Struck et al, 1981, Biochemistry)

小さな研究室で手法も古典的ですが、独創的でインパクトのある研究をします。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
 大阪大学 蛋白質研究所
 TEL:06-6879-4326
 FAX:06-6879-4329

研究室のHPはこちら

生体分子反応科学研究所 産業科学研究所



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
 特任准教授 飯嶋 益巳 (Masumi IJIMA) maiijima@sanken.osaka-u.ac.jp
 特任准教授 岡本 一起 (Kazuki OKAMOTO)
 助教 立松 健司 (Kenji TATEMATSU) kenji44@sanken.osaka-u.ac.jp
 助教 曾宮 正晴 (Masaharu SOMITA)
 特任助教 山崎 智子 (Tomoko YAMASAKI)

URL: <http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/smb/>

当研究室では、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し、バイオ関連産業、特にバイオ医薬品開発に資することを目標としている。具体的には、生体内の特定組織や細胞を認識し感染するウイルスをモデルとする薬物送達システム、独自開発した全自動1細胞解析単離ロボットをコアとする1細胞解析技術、生体分子のナノレベル整列固定化技術、生体内の病原タンパク質を選択的に除去するバイオミサイル技術の開発を行っている。また、生体触媒である酵素の活性部位構造や立体構造、触媒反応機構を明らかにするべく研究を展開している。特に、キノヘムプロテインアミン脱水素酵素の共有結合型補酵素（ビルトイン型補酵素）の生成機構、補酵素形成に関連して起こるペプチド架橋形成の機構解明に力を注いでいる。

生体内ピンポイント薬物送達システム（バイオナノカプセル）の開発

B型肝炎ウイルスのヒト肝細胞特異的な感染機構の解明を行っており、その成果物として、同ウイルス表面抗原タンパク質を出芽酵母に発現させて得た中空ナノ粒子（バイオナノカプセル、BNC）、およびタンパク質中のヒト肝臓特異的受容体を他の生体認識分子に改変したBNCを用いて、患部に様々な薬剤や遺伝子をピンポイント送達できる安全なナノキャリアを開発している。

全自動1細胞解析単離ロボットの開発と応用

様々な細胞の形質が経時的にバラつきだす Stochastic fluctuation (確率的変動) の発生機構を明らかにし、その人工的な制御を目指している。具体的には、高感度の1細胞検出と精密かつ迅速な単離技術の両方を組合せ、1個の優良

細胞から高純度の細胞を育種する技術の確立を行っている。大規模な細胞群(最大40万)を同時解析できる「マイクロチャンパーアレイ」技術を確立し、全自動で目的細胞を同定して1細胞単離する「全自動1細胞解析単離装置」を開発した。本装置と細胞の分泌タンパク質量を非侵襲的に1細胞単位でリアルタイム定量できる「細胞表面蛍光抗体アッセイ法(CS-FIA法)」を組合せ、また細胞刺激に対する一過性反応を1細胞単位で蛍光シグナル変化としてタイムラプス解析する系を開発した。

生体分子ナノレベル整列固定化技術の開発

バイオセンシングの高感度化および高価なセンサー分子の節約において、センサー表面のセンシング分子を精密に整列化させ、クラスター化することは必須であるが、今までの技術では達成されなかった。当研究室では、上記BNCが膜表面に対してLタンパク質が正確に整列化していることに着目し、その構造維持機構を解析するとともに、様々なセンシング分子をLタンパク質に提示させて上記バイオセンサーの高感度化を行っている。

ビルトイン型補酵素含有酵素の反応機構と補酵素生成機構

鉄硫黄クラスターを活性中心に含有するラジカルSAM酵素と呼ばれる一連の酵素群は、S-アデノシルメチオニン(SAM)から生じるアデノシルラジカルを活性種に利用し、多数の難化学反応に関与する。これまでに、我々はペプチド分子内に複数のチオエーテル架橋を作り出す新規ラジカルSAM酵素を見出している。本研究では、このペプチド分子内チオエーテル架橋酵素の触媒機構を解明するとともに、その反応を応用し生理活性をもつ新規な環状ペプチドを開発することを目指している。

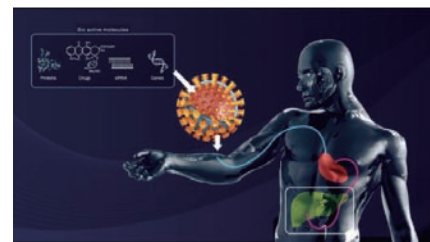


図1 B型肝炎ウイルス感染機構を搭載したDDS ナノキャリア(バイオナノカプセル)の概念図

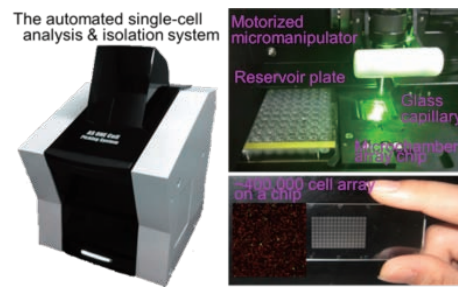


図2 当研究室にて実用化された1細胞研究を加速する「全自動1細胞単離解析装置」

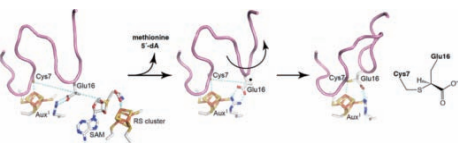


図3 鉄硫黄クラスターを活性中心に含有するラジカルSAM酵素による環状ペプチド生成機構

本当に生物の研究が好きで、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方を歓迎します。留学生も多いので国際的な感覚も身につきます。

〒569-1125 大阪府茨木市美穂ヶ丘8-1
産業科学研究所

TEL:06-6879-8460
FAX:06-6879-8464

研究室のHPはこちら

機能構造計測学研究室 蛋白質研究所



教授 藤原 敏道 (Toshimichi FUJIWARA) tfjwr@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 松木 陽 (Yoh MATSUKI) yoh@protein.osaka-u.ac.jp

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

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

固体NMR法による蛋白質の構造、機能解析

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

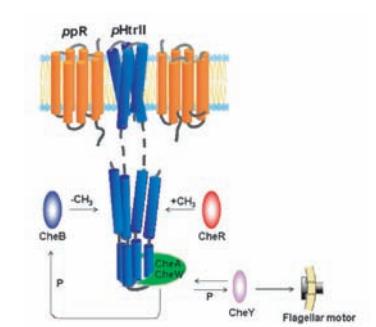
溶液NMR法による蛋白質の構造、機能解析

NMRは、蛋白質の立体構造やダイナミクスを原子レベルで解析することができる、非常に有用な手段である。本研究室では、おもに蛋白質の立体構造をNMRによって決定しているが、その他に、立体構造が既知のでもその蛋白質が他の蛋白質あるいは基質とどのように相互作用しているかも構造的に解析している。さらに、比較的遅い運動であるマイクロ秒、ミリ秒程度のダイナミクスを

解析することによって、活性との相関を議論している。これらの解析に必要な方法論はまだ発展途上にあるため、その方法論の開発も同時に行っている。

研究テーマ

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



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



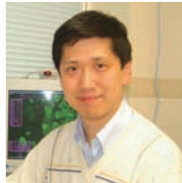
少し工夫をして、細胞内でなど生体分子がある実際の環境で、その未知の働きを原子分解能で見えるようにします。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

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

研究室のHPはこちら

超分子構造解析学研究室 蛋白質研究所



教授 中川 敦史 (Atsushi NAKAGAWA) atsushi@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 鈴木 守 (Mamoru SUZUKI) mamoru.suzuki@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 山下 栄樹 (Eiki YAMASHITA) eiki@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 東浦 彰史 (Akifumi HIGASHIURA) hgsur-a@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsf/supracryst/jp/index.html>

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

生体超分子複合体の構造解析法の開発

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

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た研究を進めています。

主な研究ターゲットとしては、分子量10億のクロレラウイルス、分子量7500万のインフルエンザウイルス、90°C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複合体、核輸送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、新規膜電位センサー蛋白質ファミリー、細胞内シグナル伝達蛋白質複合体、細胞間接着分子などが挙げられます。

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。



図1: SPring-8の生体超分子構造解析ビームライン

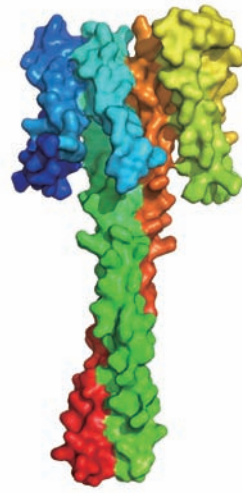


図2: 電位依存性プロトンチャネル(VSOP)の構造 (Takeshita et al., Nat. Struct. Mol. Biol., 2014)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
 大阪大学 蛋白質研究所
 TEL: 06-6879-8635
 FAX: 06-6879-4313

研究室のHPはこちら

蛋白質情報科学研究室 蛋白質研究所



教授 中村 春木 (Haruki NAKAMURA) harukin@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 金城 玲 (Akira R. KINJO) akinjo@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 土屋 裕子 (Yuko TSUCHIYA) tsuchiya@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsf/pi>
<http://www.pdbj.org/>

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

構造バイオインフォマティクス研究

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

分子シミュレーションによる計算機実験

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

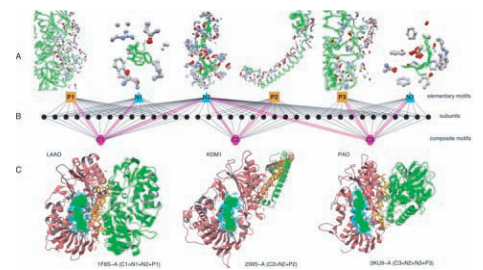


図1. 低分子リガンドおよび核酸との相互作用や蛋白質間相互作用の構造的モチーフを統合し、コンポジット・モチーフとして生物学的機能を構造面から記述して整理 (Kinjo AR, Nakamura H (2012) PLoS ONE 7(2): e31437)

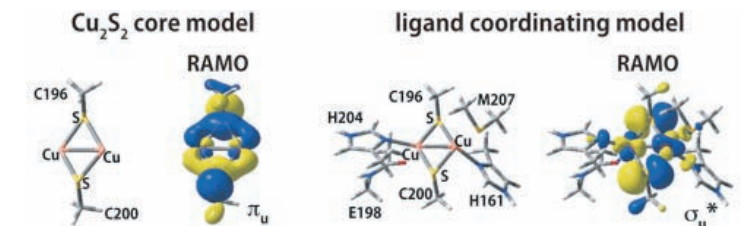


図2. シトクロムc酸化酵素中のCuサイトのCu₂S₂コアの電子構造(リガンド配位における酸化還元活性な分子軌道: RAMO)

この研究室は平成29年度限りです。
 学生配属は行いません。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
 大阪大学 蛋白質研究所
 TEL: 06-6879-4311
 FAX: 06-6879-8636

研究室のHPはこちら

生物分子情報研究室 理化学研究所 多細胞システム形成研究センター



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

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

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

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

染色体分配の時空間制御の分子メカニズム、卵子の老化 (北島)

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

私たちは、最先端のライブイメージング技術を用いて、マウス卵母細胞の減数分裂における染色体分配を録画しています。最近では、世界で初めて減数第一分裂を通じた全染色体の完全な三次元追跡に成功し、染色体が分配されるまでの動態を詳細に記述しました (Kitajima et al, Cell 2011)。

染色体動態についての基本的知識を得た今、私たちはマウスの遺伝学的手法と卵母細胞のライブイメージングを中心とした細胞生物学的解析を組み合わせることで、染色体分配のメカニズムに迫っていかようとしています。卵母細胞では染色体分配に誤りが起きやすく、しかもその頻度は母体の年齢とともに上昇することが知られています。このような誤りは「卵子の老化」の重大要素です。私たちは、なぜ年齢に依存して染色体分配が誤りやすくなるのか、その理由も突き止めたいと考えています。

細胞と発生を見て、理解し、自由自在に操りましょう。

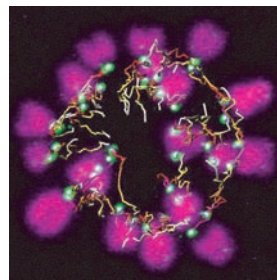


図1: 染色体のベルトの形成

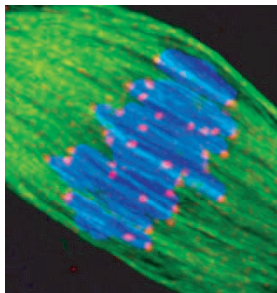


図2: 紡錘体微小管(緑)は動原体(赤)と接続して染色体(青)を引っ張る

発生場の位置情報が形成される過程を動的に理解し制御する (猪股)

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

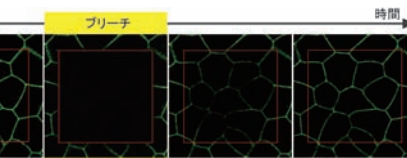


図3: モルフォゲン(緑)の可視化と、FRAP法を用いた拡散速度の計測。ブリーチされた領域に周囲からモルフォゲンが流入する。

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

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

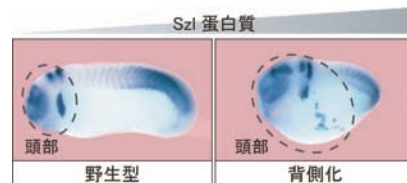


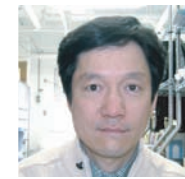
図4: モルフォゲンの濃度を人工的に変化させると、正しい背腹比が崩壊する。野生型(左)に比べ背側の大きな胚(右)。

50-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3
理化学研究所 多細胞システム形成研究センター

TEL/FAX: 078-306-3308/3309 (北島)
TEL/FAX: 078-306-3108/3110 (猪股)

研究室のHPはこちら

機能・発現プロテオミクス研究室 蛋白質研究所



教授 高尾 敏文 (Toshifumi TAKAO) tak@protein.osaka-u.ac.jp

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

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

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

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

質量分析による蛋白質翻訳後修飾の構造解析

蛋白質の生理機能と密接に関わっている種々の修飾基(糖鎖、リン酸化、脂質等)の構造解析法に関する研究、及び、新規蛋白質

翻訳後修飾の構造解析を行っている。2006年、新たに、Wnt3aの機能に必要な脂質修飾を見出した(図1)。また、これらの脂質はこれまでに報告のない新規な修飾様式であることを質量分析により明らかにした(図2)。

生体試料のプロテオミクスとバイオマーカー探索法の開発

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

質量分析におけるペプチド、糖鎖のフラグメンテーションに関する研究

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

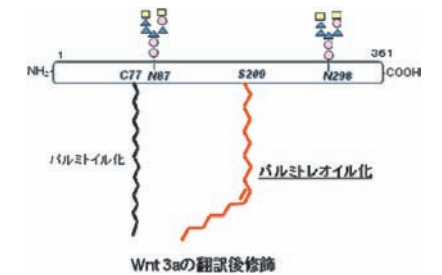


図1. Wnt蛋白質に見出した新規な脂質修飾(リミトステロイル化) Takada R. et al. Developmental Cell, 11, 791-801 (2006)

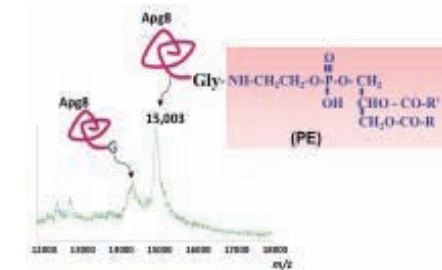


図2. コピキチン様の修飾機構による新規な蛋白質脂質修飾 Nature 408, 488-492 (2000).

"Towards a Touching Discovery"

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

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

研究室のHPはこちら

蛋白質有機化学研究室 蛋白質研究所



教授 北條 裕信 (Hironobu HOJO) hojo@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 川上 徹 (Toru KAWAKAMI) kawa@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 朝比奈 雄也 (Yuya ASAHINA) asahina@protein.osaka-u.ac.jp

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

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

効率的な蛋白質合成法の開発

1991年にペプチドチオエステルを用いる蛋白質合成法を開発して以降、蛋白質合成におけるペプチドチオエステルの重要性が飛躍的に高まっています。このため、ペプチドチオエステルを効率的に、また温和な条件で合成する方法の開発が世界中で進められています。我々のグループでも転位反応を用いてペプチドチオエステルを得る独自の手法を見出し、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。

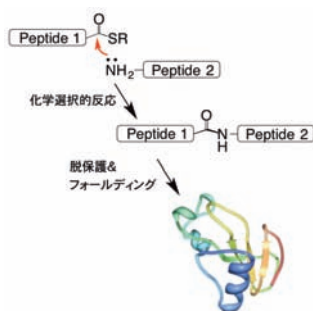


図1. チオエステルを用いた蛋白質合成法

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

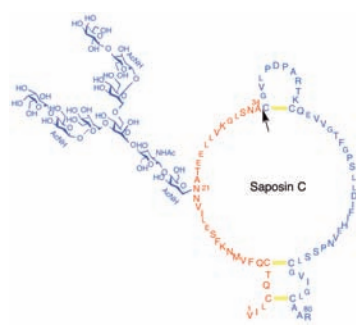


図2. 糖蛋白質の合成例

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)

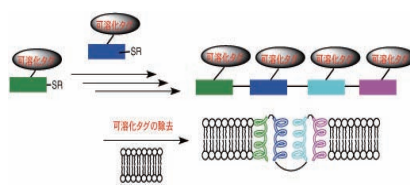


図3. 膜蛋白質の機能解析

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

学際グループ研究室 理学研究科



(左) 准教授 久保田 弓子 (Yumiko KUBOTA) ykubota@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 (右) 准教授 大岡 宏造 (Hirozo OH-OKA) ohoka@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 浅田 哲弘 (Tetsuhiro ASADA) tasada@bio.sci.osaka-u.ac.jp

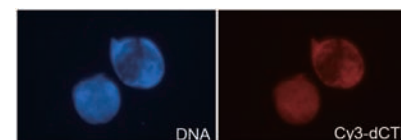
URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/gakusai/index.html

(核機能学分野 久保田弓子)

「殖える」ことは生物を特徴づける機能です。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。この時、細胞の設計図が載っているともいえる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、正確に倍加した後に、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。

DNA複製開始の制御機構と複製チェックポイント

DNAの複製開始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分かってあります。しかし、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いけません。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

面白い研究をしよう

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
 TEL: 06-6850-5554 (久保田)

研究室のHPはこちら

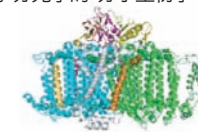


(蛋白質機能学分野 大岡宏造)

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

光合成反応中心のエネルギー変換機構

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



光合成色素の合成経路

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

生物学的水素生産の分子基盤

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

楽しく研究しよう

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

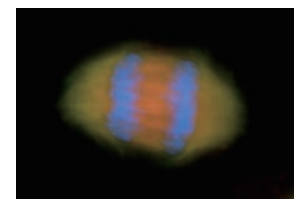
研究室のHPはこちら

(植物科学分野 浅田哲弘)

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

植物成長現象へのパターン付与

植物は、体のパーツの付加を繰り返すことによって成長します。根、茎、葉の付加はもろろん、組織内に目を移せば細胞の付加、それぞれ、よく知られたパターンを描き出しながら起こります。ここでは、植物がそのパターンを用いるようになった理由、経緯について考えながら、成長現象の各素過程にパターンを付与する仕組みについて問います。現在、器官深部でおこる、まだ詳しく解析されたことのない細胞分裂をみるための手法の開発、及び、多年生草本植物にみられる葉序の可塑性の解析をめざしています。



自分の興味を大切に

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

研究室のHPはこちら

学際グループ研究室 理学研究科



(左)准教授 古屋 秀隆 (Hidetaka FURUYA) hfuruya@bio.sci.osaka-u.ac.jp
(右)講師 伊藤 一男 (Kazuo ITO) itokazuo@bio.sci.osaka-u.ac.jp

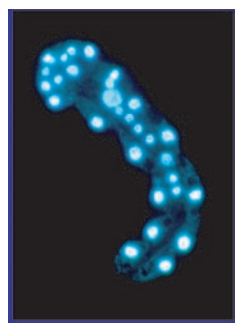
URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/gakusai/index.html

(動物発生進化学分野 古屋 秀隆)

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

ニハイチュウの生物学

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



ニハイチュウの蛍光顕微鏡写真
DAPI染色により細胞核が光って見えている

生物の多様性を読みとろう

〒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:06-6850-588(古屋)

研究室のHPはこちら

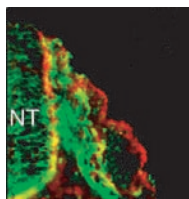


(動物発生進化学分野 伊藤 一男)

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

神経冠発生機構の進化発生生物学

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



移動中のマウス神経冠細胞
(神経管(NT)の外側の緑)

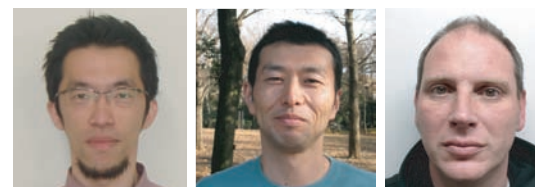
進化(系統発生)と個体発生は密接に関連していると考えられていますが、それらの関連には大きな謎が残されたままです。この謎の解明に興味のある方は、是非一緒に研究しましょう。

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

研究室のHPはこちら



学際グループ研究室 理学研究科



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

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

(右)特任准教授 ヘンリッヒ トルスステン(Thorsten HENRICH) henrich@bio.sci.osaka-u.ac.jp
特任助教 松下 勝義 (Katsuyoshi MATSUSHITA) kmatsu@bio.sci.osaka-u.ac.jp
<http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~fujimoto/>

(神経回路機能学分野 木村幸太郎)

「意思」や「感情」や「学習」といった脳の機能は、神経細胞のネットワークからどのように生ずるのでしょうか?私たちはわずか200個程度の神経細胞のネットワークによって「脳」が構成されている線虫C. elegansを研究対象として、刺激・神経活動・行動を高精度に制御し計測することで、基本的脳機能の動作原理を明らかにしようとしています。

学習のための神経活動の全体像

学習には、様々な神経伝達物質が関与する事が知られています。しかし、複数の神経伝達物質はそれぞれ標的となる神経細胞の活動をどう変化させるのでしょうか?そして、変化した神経細胞の活動はどのように統合されて行動変化を引き起こすのでしょうか?私たちは、異なる神経伝達物質が統合的に作用してC. elegansの学習を実現するメカニズムを調べています。

神経細胞が行う「計算」の仕組み

外部環境からの物理的または化学的な刺激は、どのようにして膜電位変化などの神経活動に変換されるのでしょうか?私たちは刺激と神経活動の関連を定量的に解析する事で数式化し、さらにC.elegansの遺伝学的解析を利用することで、数式から遺伝子によってどのように実現しているかを調べています。

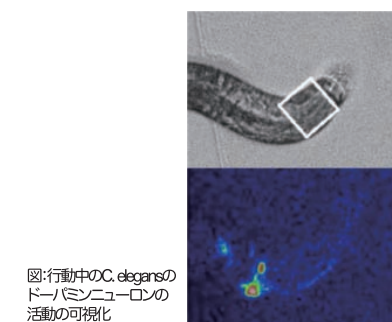


図:行動中のC. elegansのドーパミンニューロンの活動の可視化

いろんな技術を取り入れて、「脳」の不思議を解き明かそう!

〒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:06-6850-6706(木村)
FAX:06-6850-6769

研究室のHPはこちら



理論生物学分野

藤本仰一/Thorsten Henrich
物理学や数学に基づく生命現象の数理モデル、その計算機実験(コンピュータシミュレーション)、バイオインフォマティクスを通じて、遺伝子ネットワークの機能や生き物の形づくりと進化を結びつける理論などを研究しています。微生物、動物、植物と、対象は幅広いです。

形づくりの遺伝子ネットワーク進化(藤本)

発生過程において遺伝子発現の時空間パターンが多数の遺伝子のネットワークにより形成される仕組み、さらには、遺伝子ネットワークを計算機上で進化させることで発生過程が多様化する仕組みを調べています。

多細胞システムのコミュニケーション(藤本)

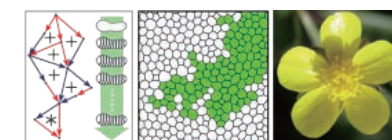
微生物集団や動物の多細胞組織において、細胞分化や形づくりを制御する細胞間相互作用(分泌性シグナルや細胞骨格や接着)の特性を計算機実験から予測し、共同研究を通じた実験的検証も進めています。

器官の数と配置の対称性(藤本)

花弁などの花器官の数や器官配置の対称性を決める発生とその進化を、計算機実験と野外調査の双方から調べています。棘皮動物の五数性と放射対称性にも興味があります。

Identification of miRNA target genes(ヘンリッヒ)

miRNAs are important regulators of gene expression. We are working on improving the algorithms for predicting target genes for known miRNAs. For this purpose we use an approach of intelligently combining the power of published algorithms as well as developing new algorithms.



物理や数学を積極的に取り入れて生命を解き明かしましょう。計算機プログラミングの経験不問。(藤本)

Students interested in other disciplines of bioinformatics such as Natural Language Processing (NLP) or Metagenomics are welcome to suggest their own projects. (ヘンリッヒ)

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

研究室のHPはこちら

33.

Laboratory of Organic Biochemistry

有機生物化学研究室 理学研究科



教授 梶原 康宏 (Yasuhiro KAJIHARA) kajihara@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 岡本 亮 (Ryo OKAMOTO) rokamoto@chem.sci.osaka-u.ac.jp

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

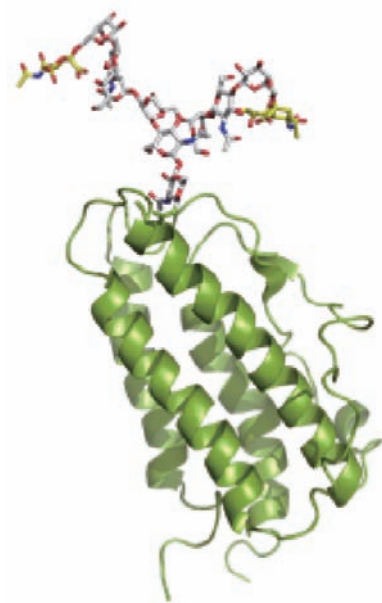
生体内には、代表的な三つの鎖が存在します。核酸、ポリペプチド鎖、そして糖鎖です。しかし、糖鎖は、生物の種類によって特異な構造を示し、また、同じ生物種であっても細胞の状態に依存して糖の配列、分岐様式などが変化します。そのため、現在、それら糖鎖の詳細な機能を調べる研究が世界中で展開されています。私達の有機生物化学研究室では、有機化学合成、生化学的、分析化学的な手法を用いて、糖鎖機能を解明する研究を展開しています。

有機合成を利用した糖鎖機能解明の研究

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

糖タンパク質品質管理の分子機構の解明

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



糖タンパク質の3次元構造解析

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

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

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

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

研究室のHPはこちら

34.

Laboratory of Macromolecular Structure

高分子構造科学研究室 理学研究科



教授 今田 勝巳 (Katsumi IMADA) kimada@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 准教授 金子 文俊 (Fumitoshi KANEKO) toshi@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 川口 辰也 (Tatsuya KAWAGUCHI) kguchi@chem.sci.osaka-u.ac.jp

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

生体内では、生体高分子が多数集合してできた分子機械が様々な化学反応や機能を担い、生命活動を支えています。生体高分子でできた分子機械は人工システムとは異なり、高精度と良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。また、高分子と低分子化合物複合体の構造を調べ、それら分子の構造と機能の関係の研究にも取り組んでいます。

回転分子モーターの形成機構と回転機構の解明

細菌の運動器官であるべん毛は、生物の中で初めて見つかった回転機構を持つ構造体です。べん毛の根元には、蛋白質分子が多数集合してできた直径約40 nmのモーターがあります。細胞膜内外の水素イオンやナトリウムイオンの濃度差をエネルギー源として作動し、水素イオンモーターは毎秒300回、ナトリウムイオンモーターは毎秒1500回の猛烈な速さで回転します。このモーターは逆回転も可能で、走化性センサーからの信号で反転することで、細菌は進行方向を変えます。固定子である膜蛋白質複合体中に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りに入れ替わり、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。

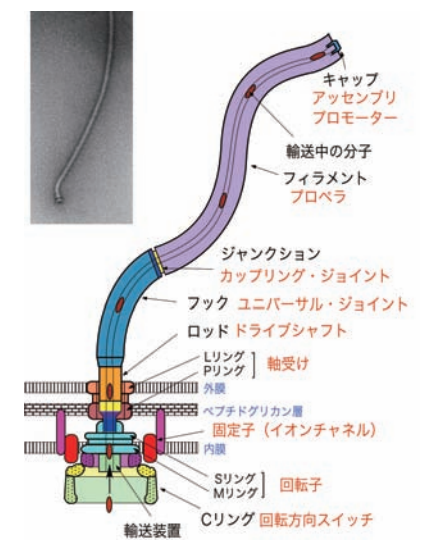
細菌の蛋白質輸送システムの構造と機能の解明

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。

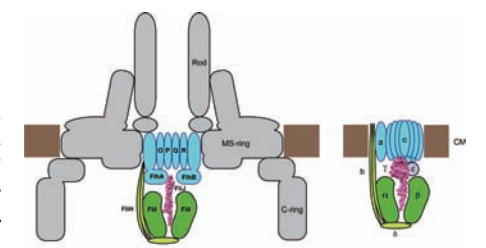
レジオネラ菌IVB型輸送装置の構造と機能の解明

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

生体分子機械のしくみもそうですが、分かっているようで実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。



細菌べん毛の電子顕微鏡写真と模式図



べん毛蛋白質輸送装置 (左) とFoF1-ATP合成酵素 (右) の模式図

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
 TEL&FAX:06-6850-5455

研究室のHPはこちら

高分子集合体科学研究室 理学研究科



教授 佐藤 尚弘 (Takahiro SATO)
准教授 寺尾 憲 (Ken TERAO)

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

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

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

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

研究内容・詳細

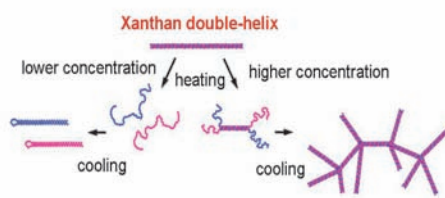
生体高分子の中には、複数本の高分子鎖がらせん状に組み合った多重らせんとして天然に存在している高分子が多数あります。その中で、多糖は分子の一次構造が単純で、また実際に食品や工業製品に増粘剤として添加されたり、制癌剤として利用されたりしています。私たちは、これまでにこの多重らせん多糖の水溶液中での分子構造の研究を行ってきました。

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

この多糖に関する研究をさらに進め、ザンサンを純水中で加熱して二重らせんを熱変性させてから、塩を加えて室温に戻したときに元の二重らせんに戻るかどうかを、多角度光散乱検出器付きサイズ排除クロマトグラフィー(SEC-MALS)を用いて調べました。このSEC-MALSは、高分子をサイズで分離し、溶出してきた各区分のモル質量と回転半径を光散乱法で測定する実験手法で、溶液中に複数の成分が混在する高分子の構造解析に適しています。研究の結果、熱変性させたザンサンに塩を添加して冷却すると、ザンサンの濃度条件により、下図に示すような単一鎖がヘアピン状になってより合わされた分子内二重らせんが形成されたり、不完全に解れた二重らせん同士が解れた部分でミスマッチ二重らせんを巻いて線状会合体が形成されたりすることを見出しました。

ただし、残念ながら元の二重らせんに戻る条件は、これまで調べた条件では見出せませんでした。植物病原菌は、二重らせん構造を組ながら単糖(モノマー)の重合反応を行ってザンサンを作っていると考えられています。一度高分子になったザンサンを不規則状態から二重らせんに組み上げるのはエントロピー的に至難な業であるといえます。

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



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

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

TEL&FAX:06-6850-5461

研究室のHPはこちら

超分子機能化学研究室 理学研究科



教授 山口 浩靖 (Hiroyasu YAMAGUCHI)
講師 高島 義徳 (Yoshinori TAKASHIMA)

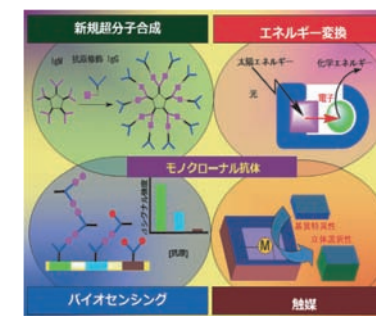
hiroyasu@chem.sci.osaka-u.ac.jp
takasima@chem.sci.osaka-u.ac.jp

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

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

機能化抗体の創製

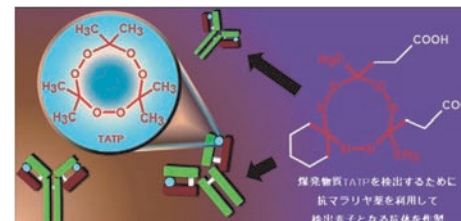
生体系の優れた機能を人工系に導入することにより、新たな機能性材料を創製することを目的として、「多様性」と「特異性」を有する抗体に注目し、研究を行っています。これまでに種々の機能性低分子に結合するテラーメードのタンパク質として、化学的に均一な「モノクローナル抗体」を作製してきました。これらの抗体を用いて新規超分子錯体を合成し、抗体と人工の機能性分子を調和させることにより、人工分子のみでは発現できないような機能を付与することに成功しています。抗体の優れた分子認識能を利用したセンシングシステム、抗体の結合部位を特異な反応制御場として活用したエネルギー変換・触媒システムの構築を目指しています(図1)。



(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

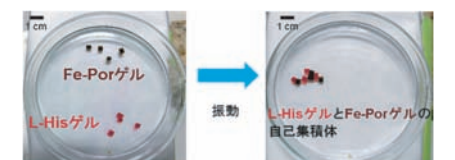
爆発物の一つである過酸化アセトン(TATP)に結合するモノクローナル抗体を作製しました。TATPと化学構造が類似する安定なスピロ環化合物を抗原決定基に用いることにより抗TATP抗体を作製することに成功しました。表面プラズモン共鳴法を検出原理とするバイオセンサーにおいて本抗体を利用すると、TATPを特異的に検出することができました(図2)。



(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。

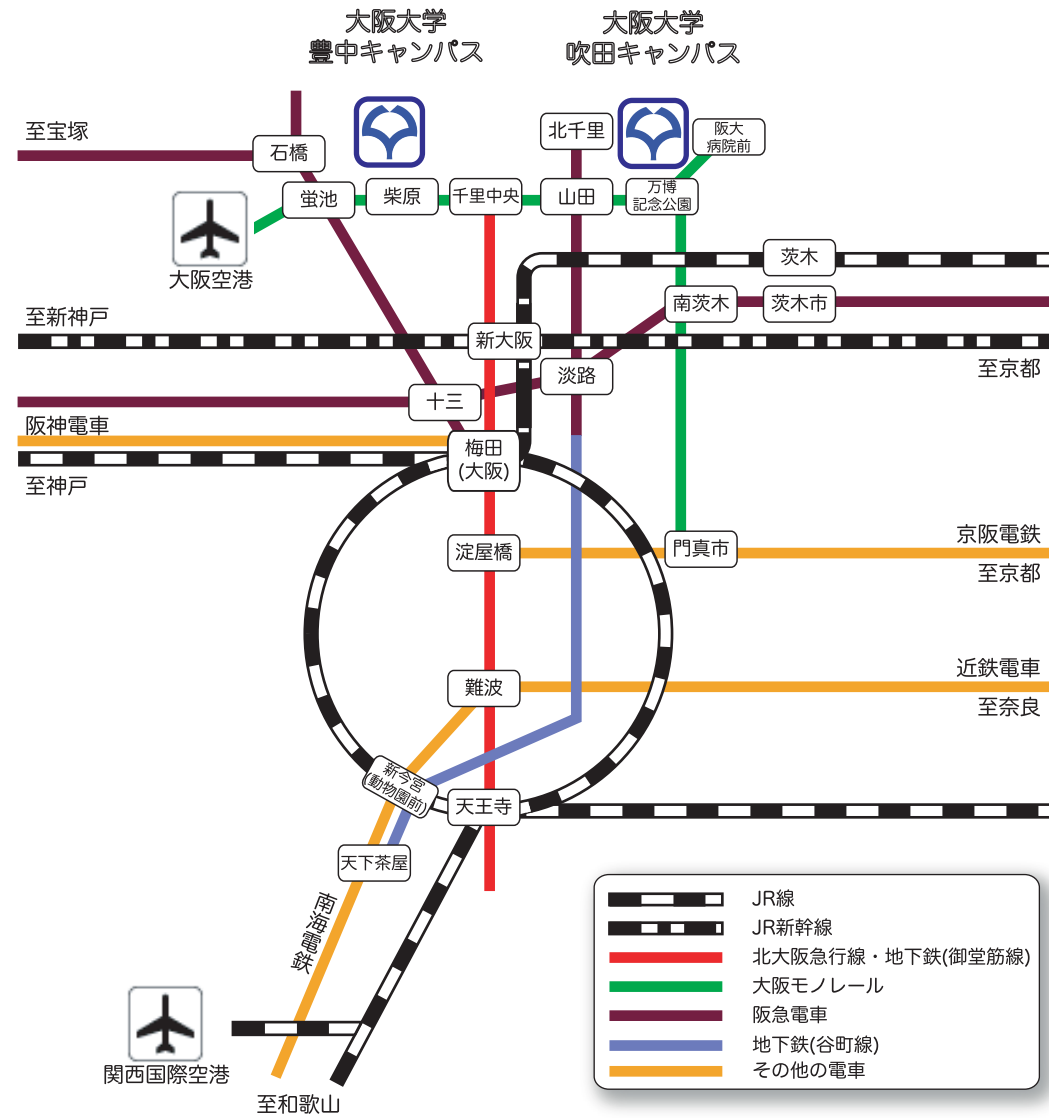
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-5460

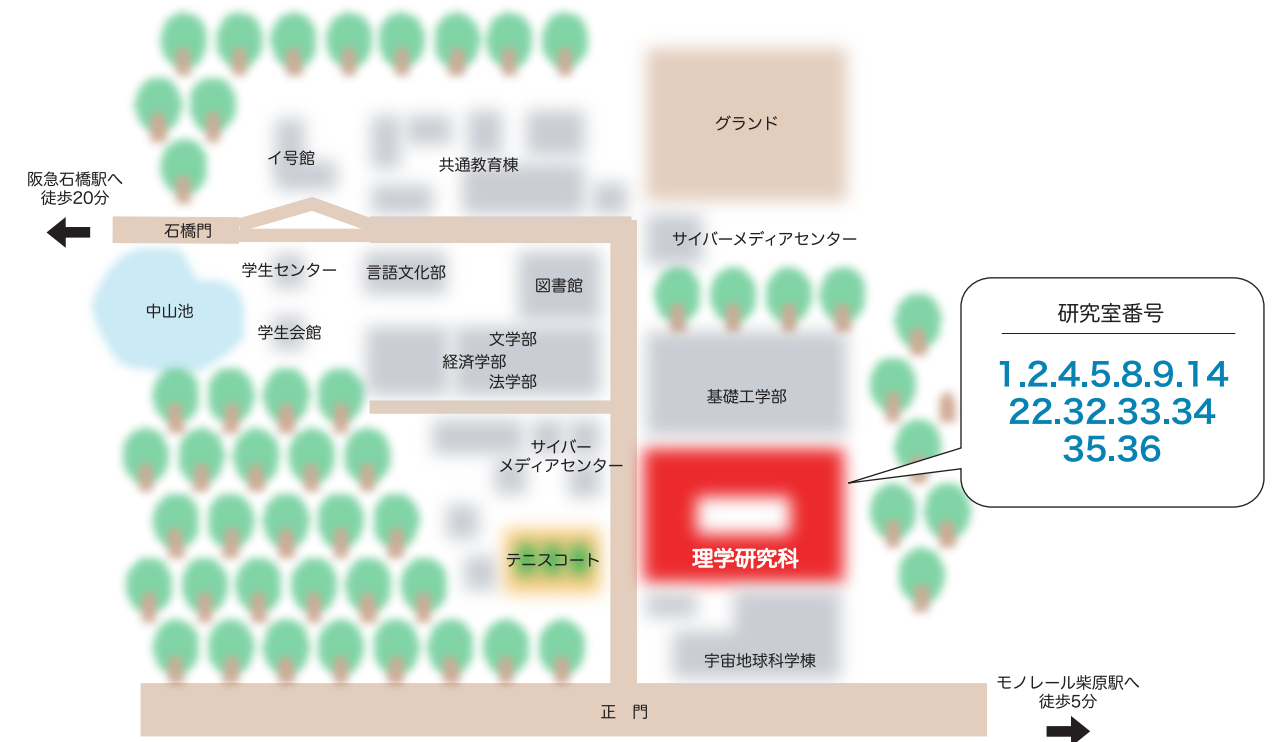
TEL:06-6850-5457

研究室のHPはこちら

大阪大学所在地



豊中キャンパス 建物配置図



吹田キャンパス 建物配置図



豊中キャンパス周辺交通図



吹田キャンパス周辺交通図

