

## 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)



2021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

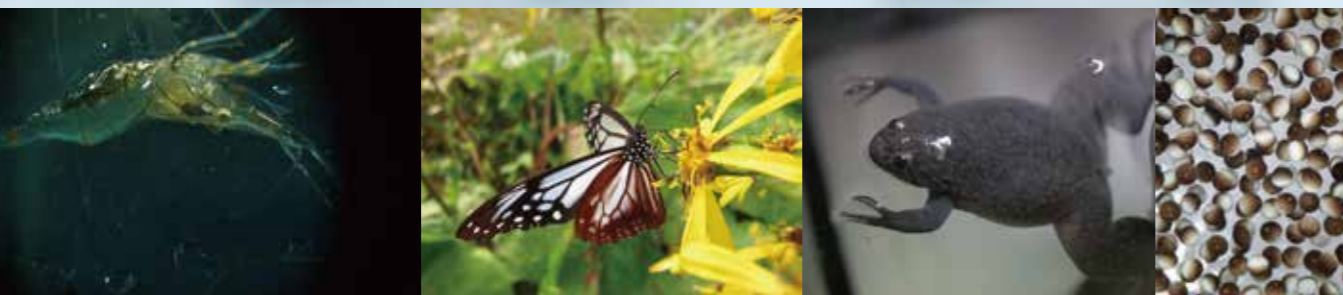


<https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp>

# 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？

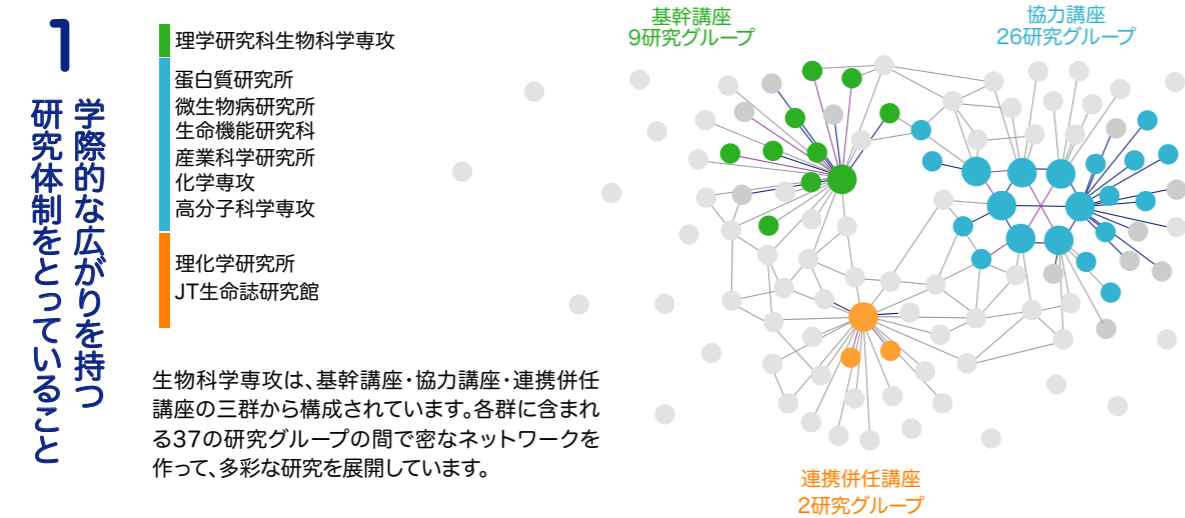
わたしたちはあなたの情熱、意欲に応えられるような大学院でありたいと思っています。これからみなさんが踏み込もうとしている新しい世界。「大学院」。その空気を少しでも知ってもらいたくて、この案内を作りました。これを見たまなさんがこの大学院のことをもっと知りたくなって足を運んでくださることを願っています。



# 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!

個 体  
細 胞  
超分子・オルガネラ  
機能タンパク分子

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

2 機能分子の研究に基礎を置いて  
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  
くまなく

3 国際的に通用する  
研究・教育者を育てること



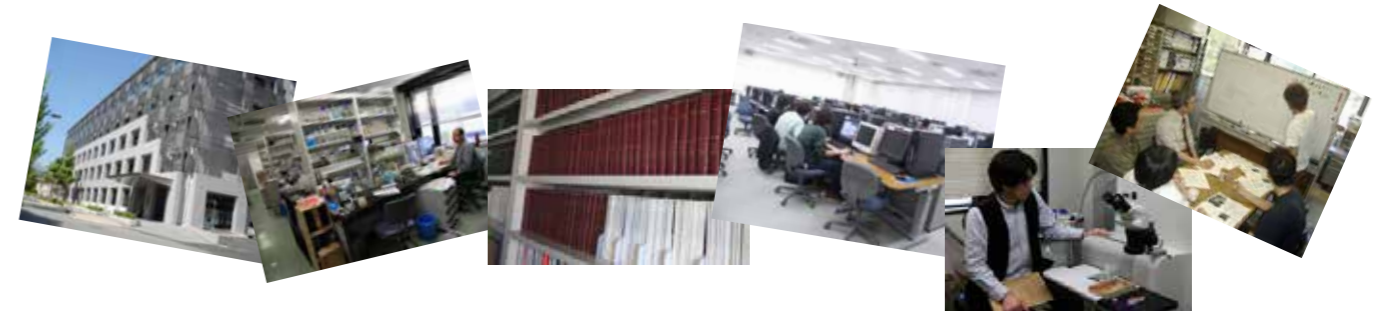
## 新しい時代の生物科学研究を目指しましょう！

こうした取り組みは、ポストゲノム時代に入力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37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、分野の壁を越えて、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与が支給されます。
- RA (Research Assistant) 制度 : 博士課程後期学生全員を対象に経済支援します(審査制)。

## 卒業後の進路 プロの研究者になる!どこでも通用する!

### 修士号取得のプログラム修了者

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！

# 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。

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。

生物系の方

### 生物科学コース

#### ●生物科学コースの入試科目

基礎問題1問  
残り2問を生物から選択  
+ 英語

数物系・  
化学系の方

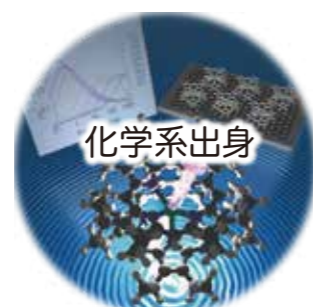
### 生命理学コース

#### ●生命理学コースの入試科目

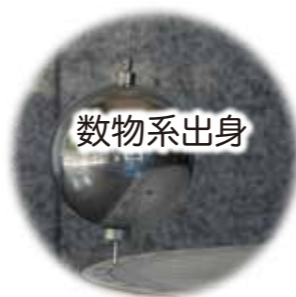
基礎問題1問  
残り2問のうち少なくとも1問を  
数物化系から選択  
+ 英語



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)

2021年度の入試ガイダンスは、オンラインで開催予定です。

2021年4月24日(土)10時半から12時  
2021年5月22日(土)10時半から12時

#### ●オープンラボ

オープンラボの開催は、個別にグループリーダーにお問い合わせください。

#### ●入学試験(予定)

特別入試(自己推薦入試・奨励入試)  
2021年7月3日(土)

一般入試  
2021年8月7日(土)筆記試験(午前は英語、午後は専門科目)  
2021年8月8日(日)口頭試問(午後)

#### ●2次募集試験(予定)

2022年1月29日(土)



\*最新の入試関連情報は随時HPに掲載します →

#### ●入試に関する一般的な問い合わせ先

2021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

2021年度 生物科学専攻長 **柿本 辰男** (かきもと たつお) 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: 06-6850-5421  
e-mail: kakimoto@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 ● 蘇 智慧	招聘教授 招聘教授	…… 6
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
	高次脳機能学研究室	● 疋田 貴俊	教授	…… 9
分子細胞生物学	ゲノム-染色体機能学研究室	● 篠原 彰	教授	……10
	細胞核ダイナミクス研究室	● 平岡 泰 ● 原口 徳子	教授 招聘教授	……11
	細胞制御研究室	● 三木 裕明	教授	……12
	染色体構造機能学研究室	● 小布施 力史	教授	……13
	細胞生命科学研究室	● 石原 直忠	教授	……14
	RNA生体機能研究室	● 廣瀬 哲郎	教授	……15
	情報伝達学	発癌制御研究室	● 岡田 雅人	教授
1分子生物学研究室		● 上田 昌宏	教授	……17
分子創製学研究室		● 高木 淳一	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
生体統御学研究室		● 石谷 太	教授	……21
蛋白質機能学	蛋白質結晶学研究室	● 栗栖 源嗣	教授	……22
	計算生物学研究室	● 水口 賢司	教授	……23
	細胞構築学研究室	● 昆 隆英	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
	電子線構造生物学研究室	● 加藤 貴之	教授	……28
化学生物学	生物分子情報研究室	● Li-Kun PHNG 招聘准教授 ● 猪股 秀彦 招聘准教授		……29
	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	
		● 藤本 仰一	准教授	
		● 中川 拓郎	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	……33
生命理学	生物無機化学研究室	● 舩橋 靖博	教授	……34
	高分子構造科学研究室	● 今田 勝巳	教授	……35
	高分子集合体科学研究室	● 佐藤 尚弘	教授	……36
	超分子機能化学研究室	● 山口 浩靖	教授	……37

# 1.

## 植物生長生理学研究室 理学研究科



教授 柿本 辰男 (Tatsuo KAKIMOTO)  
助教 高田 忍 (Shinobu TAKADA)  
助教 QIAN, Pingping

kakimoto@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
shinobu\_takada@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
qianpp2013@bio.sci.osaka-u.ac.jp

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

私たちは、植物は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興味を持って研究しています。多細胞生物の発生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が発生の調節物質としてどのように働いているのかを調べています。また、発生を制御する新規のペプチド性シグナル分子を複数発見しています。また、種々のタイプの幹細胞のアイデンティティの決定や、分化を制御するには、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、機能解析を行います。このように、細胞間のコミュニケーション、環境応答、細胞のアイデンティティ決定を中心に植物の発生の仕組みを研究しています。

### 維管束のパターン形成

維管束系は、篩部、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。正しい組織化のためには、細胞間コミュニケーションと、各組織を構成する細胞の増殖と分化の制御が必要です。そのしくみについて、転写因子、植物ホルモン、ペプチド性シグナル分子を対象として研究しています。

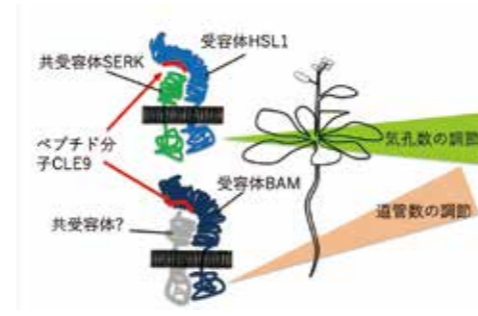


図1. 植物のペプチドホルモンは、葉の発生制御、根の維管束パターンの制御などの様々な発生現象を制御していることがわかってきました。この図では、ペプチドホルモンCLEが葉と根では別の受容体に認識されて別の発生現象を制御していることを表しています。

### 環境ストレスに応答した成長制御のしくみ

植物は、乾燥、温度、養分環境、病原体などの様々なストレスに対応しながら生きています。ストレスに応答するためには自ら成長を抑制する側面がある一方、成長とストレス応答がトレードオフの関係にある場合もあります。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します。そのためには分子生物学的なアプローチと、生態学的アプローチを取ります。

### 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。

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

### 内鞘細胞のアイデンティティ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ってきました。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。

# 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  
特任講師 Md. Sayeedul ISLAM islam@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
助教 坂本 勇貴 (Yuki SAKAMOTO) yuki\_sakamoto@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: [http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/takagi/index.htm](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上がります。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。

また、これらの応答の意義について、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。

### 仕組みを探る

植物細胞のオルガネラは、動物と共通の性質と、植物特有の性質とを備えています。例えば、Ca<sup>2+</sup>によって活性が制御されるアクチン結合蛋白質ピリンは、動物植物に保存されています。私たちは、ピリンがアクチン細胞骨格の構築制御を介して葉緑体の位置決定に関与していることを見出し、その作用様式について解析しています。

また、細胞核の核膜内膜は核ラミナと呼ばれる網目状の構造で裏打ちされています。動物核ラミナの主成分はラミンで、核の運動、形、染色体の配置などを制御しています。一方、植物にはラミンのホモログが無く、研究が進んでいなかったのですが、私たちは、CRWNと名付けられた遺伝子の産物がラミンと同等の役割を果たしている可能性を提唱し(図2参照)、その検証に取り組んでいます。CRWN遺伝子は、進化の過程で植物が多細胞化する際に獲得したと予想され、細胞種の多様化や植物の陸上進出にも寄与した重要因子であると考えています。

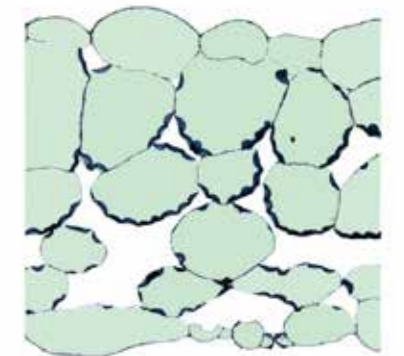


図1. 葉の横断面図を見ると、葉緑体(濃い青)は、細胞同士が隣り合う場所ではなく、細胞間隙(白い部分)に接する部分に分布していることがわかります。CO<sub>2</sub>の関与に注目してこの現象を解析しています。

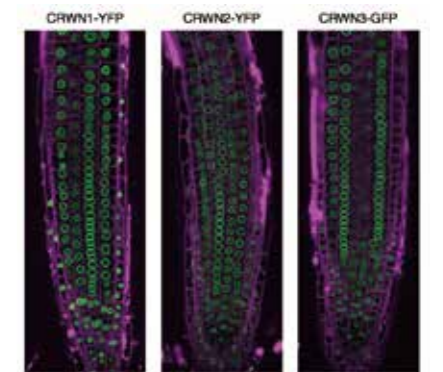


図2. CRWNに蛍光蛋白質をつないだ融合遺伝子を発現させて、根の先端部を観察すると、各細胞核の核膜直下にシグナルが検出されました。

### 現象をほどく

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、CO<sub>2</sub>、力学的ストレスなど、植物の生活に大きな影響を与える要因に注目しています。回旋運動の誘導と維持、オルガネラ(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などの興味深い現象について、それらの仕組みと意義との両面を常に意識しながら研究を進めています。

例えば、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。

どちらかというと利学(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(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(Plant Cell, 2018)、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

Uncovering the Protein Translocon at the Chloroplast Inner Envelope Membrane. Science 339:571-4(2013)  
A Ycf2-FtsHi heteromeric AAA-ATPase complex is required for chloroplast protein import. Plant Cell 30:2677-703(2018)  
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)

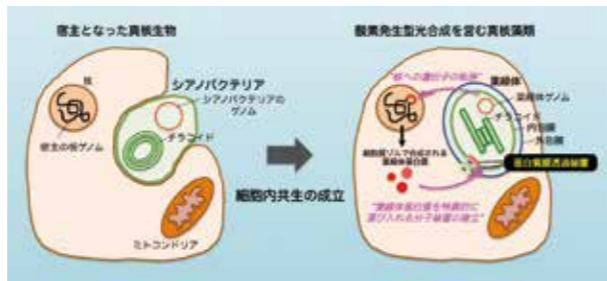


図1. シアノバクテリアの内共生による葉緑体の誕生



図2. 葉緑体包膜のタンパク質膜透過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

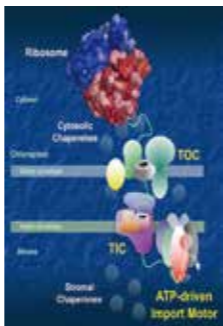


図3. 葉緑体蛋白質輸送に関与するメガコンプレックス

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

### 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

講師 稲木 美紀子 (Mikiko INAKI)

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

助教 山川 智子 (Tomoko YAMAKAWA)

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

URL: [http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/matsuno/index.html](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。

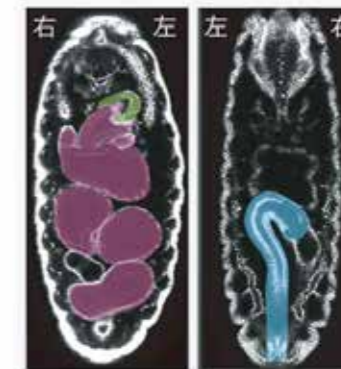


図1. ショウジョウバエの胚の消化管(部分ごとに、緑、紫、青色で示した)は、左右非対称。左パネルは腹側から、右パネルは背側から見た写真。

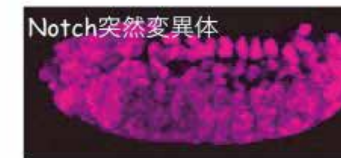
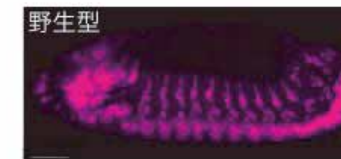


図2. 野生型のショウジョウバエ胚の神経系(紫色)ははしご状神経系。Notch受容体をコードする遺伝子の突然変異体の胚では、細胞間の情報伝達が機能せず、細胞分化が乱れる。その結果、本来は表皮の細胞が、全て神経に変化してしまう。

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

URL: [http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/nishida/index.htm](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。

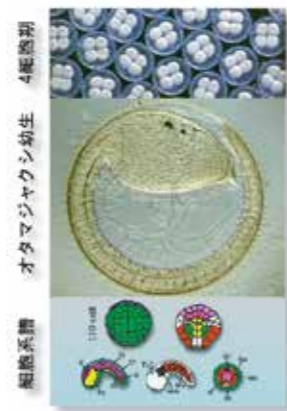
### ホヤ初期胚発生の細胞・分子レベルでの解析

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。ホヤの受精期は 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

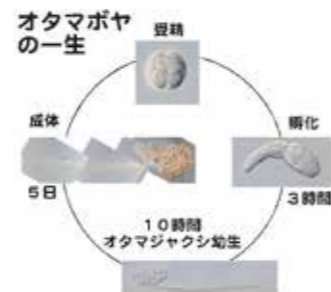
を用い、そのほとんどの組織について細胞運命決定機構を解明することは、発生学の進歩において有意義な一里塚になると考えられます。



(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、遺伝子重複がないことなどの利点を持つためです。この点でワカレオタマボヤは今後有望な実験動物になると私たちは考えています。遺伝子導入系統や突然変異体の作製・解析は、現象から原因遺伝子やメカニズムを突き止めることのできる強力な研究手法となるので、このような技術をオタマボヤで実現すべく研究を開始しています。



オタマボヤの一生。受精後、5日で成体になり卵を産むようになる。

### 参考文献 (総説)

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

発生は神秘的だ。研究には夢がある。ようこそ学問の世界へ。

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

TEL&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) 招聘教授 蘇 智慧 (Zhi-Hui SU) su.zhahui@brh.co.jp

(右) 招聘教授 橋本 主悦 (Chikara HASHIMOTO) hashimoto@brh.co.jp

招聘准教授 小田 広樹 (Hiroki ODA) hoda@brh.co.jp

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

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

### 分子に基づく生物進化の研究

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

### 節足動物の系統進化および昆虫と植物との共生・共進化

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

### 細胞システムと発生メカニズムの進化

シ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.

Laboratory for Molecular and Developmental Biology

## 分子発生学研究室 蛋白質研究所



教授 古川 貴久 (Takahisa FURUKAWA) takahisa.furukawa@protein.osaka-u.ac.jp  
 准教授 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  
 特任助教 杉田 祐子 (Yuko SUGITA) yuko.sugita@protein.osaka-u.ac.jp  
 URL: [http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa\\_lab/index.html](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa_lab/index.html)

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樞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るか、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、中樞神経系発生の「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、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。

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。

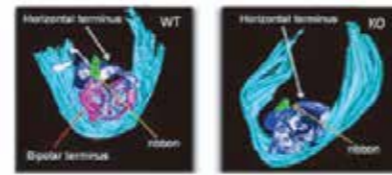


図1:超高压電子顕微鏡による網膜リボンシナプスの三次元トモグラフィ解析。ピカチュリンKOの網膜のリボンシナプスには双極細胞の神経終末が進入していない

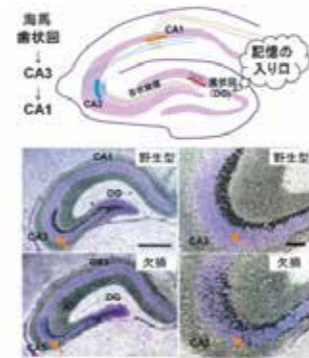


図2:miR-124a欠損マウス(KO)の脳では、海馬歯状回の苔状線維とCA3錐体細胞の回路形成が正しい位置で形成されず、苔状線維のCA3領域への異常侵入が認められた

研究すればするほど、生物のと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.

Laboratory of Comparative Neurobiology

## 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 長谷部 政治 (Masaharu HASEBE) h.masaharu@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
 助教 濱中 良隆 (Yoshitaka HAMANAKA) hamanaka@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
 URL: [http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/shiga/index.html](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。

### 昆虫の光周期性と休眠

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、非休眠の形態や行動が調節されます。

### 光周期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、光周期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オカメムシの成虫は、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。

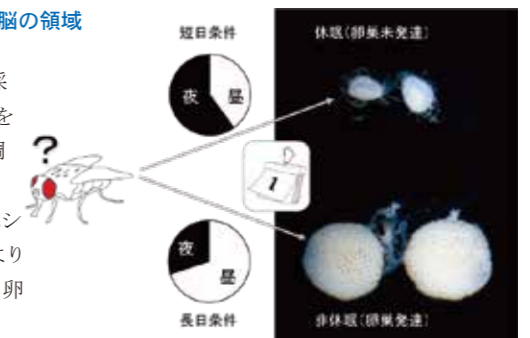


図1.ルリキンバエの光周期性機構

### 概日時計は光周期にどうかかわるのか

ルリキンバエの光周期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、概日時計が光周期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。

### 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。

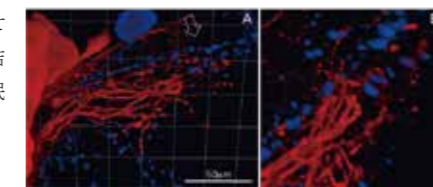


図2 ルリキンバエの概日時計ニューロンを認識するPigment-dispersing factor抗体で染色された神経線維(青)と脳間部ニューロン(赤)の接続 BはAの矢印の方向から眺めた像 赤と青の点が接していることがわかる。

生物学の不思議に心ときめいたら、そこが研究のスタートです。

〒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.

## 高次脳機能学研究室 蛋白質研究所



教授 疋田 貴俊 (Takatoshi HIKIDA) hikida@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 Tom MACPHERSON macpherson@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 小澤 貴明 (Takaaki OZAWA) takaaki.ozawa@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <https://sites.google.com/site/takatoshihikidalaboratory/home>

私たちの研究室では、独自に開発した神経回路活動制御法や特定神経回路の神経活動の可視化により、認知学習行動や意思決定行動といった高次脳機能の神経基盤の解明に取り組んでいます。また、精神神経疾患モデルマウスを用いて、精神神経疾患の分子病態の解析を行っています。特に精神神経疾患に関わる遺伝-環境相互作用の分子機構の解明に取り組んでいます。臨床部門や製薬企業との連携により、精神疾患の創薬を目指すトランスレーショナルリサーチをすすめていきます。

### 精神神経疾患の分子病態の解析

多くの精神神経疾患で、その分子病態が明らかになっておらず、根本的な治療法の開発が遅れています。私たちは精神疾患患者でみられる遺伝子変異を導入したマウスを精神疾患モデル動物として、そのマウスでみられる異常を、行動、回路、分子の各階層で解析することによって、精神疾患の分子病態の解明を進めています。さらに社会環境などの要因を負荷することで、遺伝と環境の相互作用からみた発症のメカニズムに迫っています。



図:マウスの認知学習課題

### 高次脳機能の神経回路機構の解析

私たちはマウスにおいて大脳基底核神経回路の特定の神経伝達を制御する手法を開発し、認知学習行動において特定の神経回路がそれぞれ固有の役割を担っていることを示してきました。マウスの認知課題(図)などを用いて高次脳機能における神経回路の制御機構の解明を進めています。また、本能行動や社会行動の神経回路機構についても解析を行います。神経回路制御には独自に開発した可逆的神経伝達阻止法に加えて、光遺伝学的手法、薬理遺伝学的手法を用います。行動下のマウスでの特定神経細胞の活動を可視化し、脳内顕微鏡やファイバーフォトメトリー法を用いて観察します。

### 精神疾患のトランスレーショナルリサーチ

私たちはこれまでに臨床部門や製薬企業と連携して精神疾患のトランスレーショナルリサーチをすすめてきました。ひきつづき創薬を目指した研究を行います。



図:ファイバーフォトメトリー法により、行動下のマウスの特定神経細胞の活動を観察する

脳の仕組みを一緒に明らかにしていきましょう。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
大阪大学 蛋白質研究所

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



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  
 准教授 古郡 麻子 (Asako FURUKOHRU) a.furukohri@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 伊藤 将 (Masaru ITO) msrito@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 藤田 侑里香 (Yurika FUJITA) y-fujita@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。

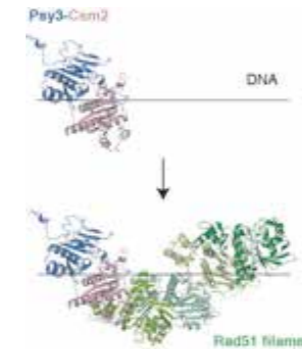


図1.組換えに関わるRad51フィラメント形成がCsm2-Psy3により促進される仕組み

### 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。

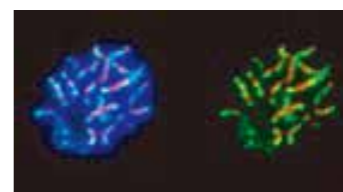


図2.シナプトネマ複合体.シナプトネマ複合体の蛋白質が線状(緑、赤)とDNA(青)に分布し、この構造体上で相同染色体が対合する

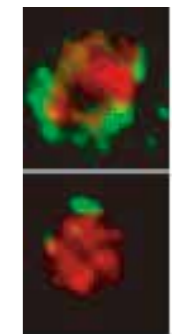


図3.減数分裂期のテロメアのクラスタリング(ブーケ形成).ブーケ形成ではテロメア(緑)が核の周辺部(上図)から一カ所(下図)に集まる。赤は組換えに関わる蛋白質の局在

### 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。

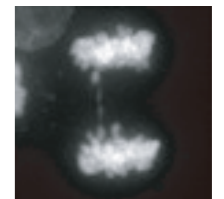


図4.ヒト細胞における染色体不安定性-Anapahse bridge

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

# 11. 細胞核ダイナミクス研究室

Laboratory of Nuclear Dynamics



(左) 教授 平岡 泰 (Yasushi HIRAOKA) hiraoka@fbs.osaka-u.ac.jp  
 (右) 招聘教授 原口 徳子 (Tokuko HARAGUCHI) haraguchi@fbs.osaka-u.ac.jp

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

細胞核は遺伝子が働くための空間的な場である。その機能を果たすために、多くのタンパク質がダイナミクスに相互作用し、離合集散しながら働いている。このダイナミクスこそが生命の本質である。我々は、そのダイナミックな生命現象をビジュアルに捉え、その背後に働いている仕組みを解明する。顕微鏡を用いたイメージングの手法と分子遺伝学の手法を併用することで、染色体と細胞核構造のダイナミクスと機能との関係で明らかにする。個々の遺伝子産物の記述にとどまらず、細胞の物理化学的実体を意識し、生きている細胞の時空間の中で理解することを旨とする。

## 染色体構造の解析

染色体は、遺伝情報を担うDNAが、ヒストンをはじめとした種々のタンパク質と結合することで、複雑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のか、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。分裂酵母は、染色体数が3本と少なく、遺伝学的な変化が容易であることが利点である。この利点を活かし、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。

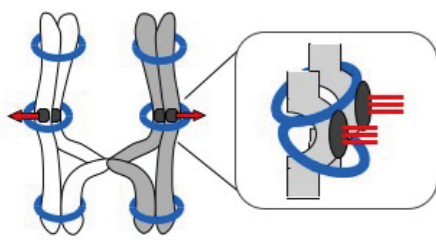


図1: 減数分裂の染色体分離

## 核膜構造の解析

真核生物の特徴は、核膜の有無にある。正常な核膜の形成は、細胞核機能に極めて重要であるという考えのもと、核膜の構造と機能との関係を研究している。近年、核膜の異常によって筋ジストロフィーや早老症など、様々な病気が起こることが分かってきた。我々は、正常な核膜構造が作られる仕組みを、分裂酵母やヒト細胞を使って研究している。手法としては、イメージング解析と遺伝学的な解析を行っている。さらに、細胞内に人工的なマイクロピーズを取り込ませて、その周りに核膜形成を起させることにより、核膜が形成される仕組みを検討している。

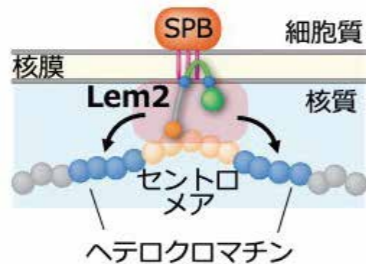


図2: 核膜と染色体

## 核膜孔複合体構造の解析

核膜孔複合体は、核-細胞質間の輸送を担う構造である。その構造と機能を調べるために、主に、分裂酵母とテトラヒメナを用いている。分裂酵母では、イメージングと遺伝学を中心に、核膜孔複合体とセントロメア機能との関係を調べている。テトラヒメナでは、核膜孔複合体と核機能との関連を調べている。テトラヒメナは、繊毛虫に分類される水棲の単細胞生物で、ひとつの細胞内に、構造と機能の異なる2つの核(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、転写活性がなく、生殖分裂のときに使われる。核膜孔複合体が、大小核の機能分化にどのように働いているか、核輸送との関連で解析している。

## 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。これまでに、生きた細胞での分子ダイナミクスの可視化と電子顕微鏡法とを同時に実現できるナノイメージング法として、培養細胞や分裂酵母やテトラヒメナに適用できるライブクレム(Live CLEM)法を開発した。

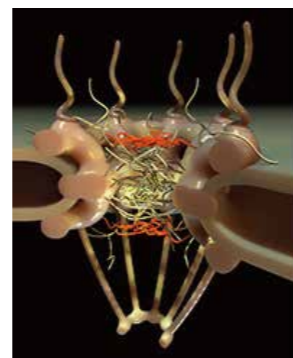


図3: 核膜孔複合体

問がなければ答えはない。何かを知りたいと思えば、自然が啓示する間に目覚めるなら、問はそのままで答えである。

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。  
 細胞の生きざまを、生きているまま、高精細に観ることが可能。

〒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: 06-6879-4620, 4621  
 FAX: 06-6879-4622

研究室のHPはこちら



# 12. 細胞制御研究室 微生物病研究所

Laboratory of Cellular Regulation



教授 三木 裕明 (Hiroaki MIKI) hmiki@biken.osaka-u.ac.jp  
 准教授 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

URL: <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Mg<sup>2+</sup>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Mg<sup>2+</sup>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。

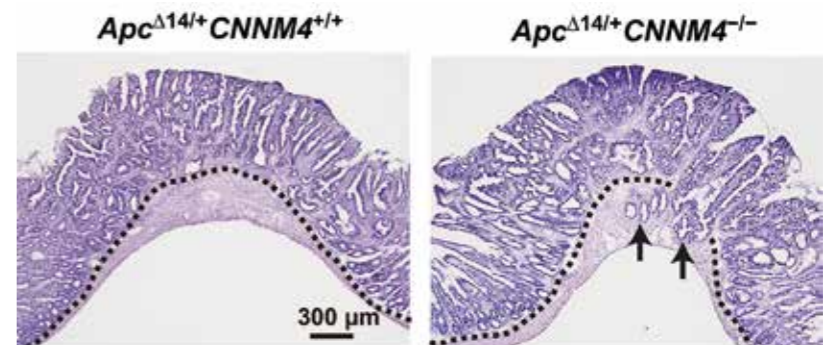


図1: 遺伝子欠損マウスでの腸の組織断面像。遺伝的に腸上皮にポリープを多数形成するマウスにおいて、CNNM4遺伝子を欠損させると上皮層に留まっていたポリープの細胞が悪性化して、筋層に浸潤したがんになっている(右写真中の矢印)。

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



## 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  
特任助教 磯部 真也 (Shinya ISOBE) isobe@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: [http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/obuse](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、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。

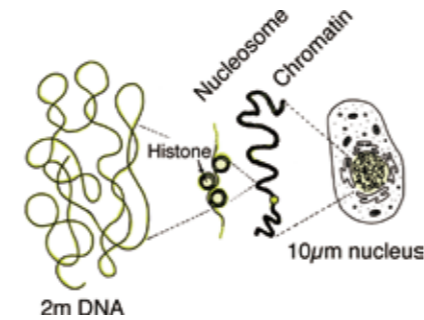


図1 DNAはヒストンなどのタンパク質や、RNAとともにクロマチンを作って核の中に収められている

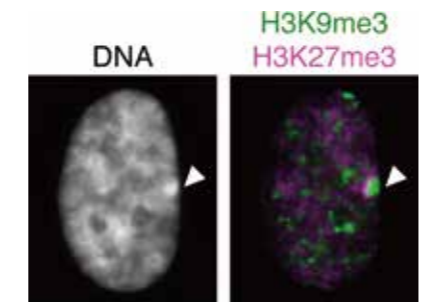


図2 女性の不活性化X染色体(矢頭)とそのエピゲノムの情報

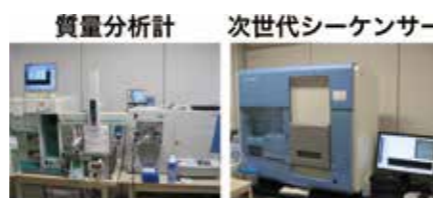


図3 網羅的解析のための装置

エピゲノムの制御はさまざまな生命現象に関わっていることがわかってきました。この仕組みはまだまだ謎に満ちています。一緒に謎解きにチャレンジしよう!

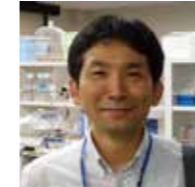
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1  
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-5812



研究室のHPIはこちら

## 細胞生命科学研究室 理学研究科



教授 石原 直忠 (Naotada ISHIHARA) naotada@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
助教 石原 孝也 (Takaya ISHIHARA) takaya@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
助教 小笠原 絵美 (Emi OGASAWARA) eogasawara@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/dbs01/re-paper-temp.php?id=100>

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りに融合し、その内容物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のライブラリー系を構築しており、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、病態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。

理科の教科書にも出てくる、誰もが知っている「ミトコンドリア」ですが、私達の体の中での動きはよくわかっていません。ミトコンドリアの形と動きを自分の目で見て、その新しい特性を見出すことを目指しています。

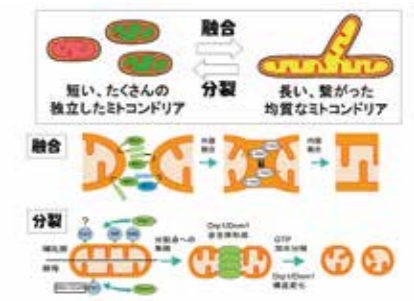


図1 ミトコンドリアの2重膜の融合と分裂のモデル図

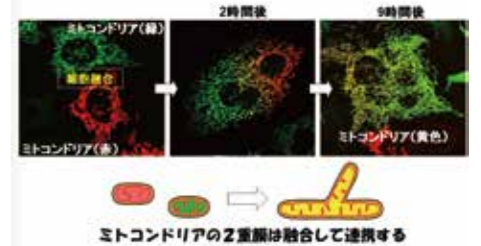


図2 生きた細胞の中のミトコンドリア融合を蛍光顕微鏡で可視化した実験

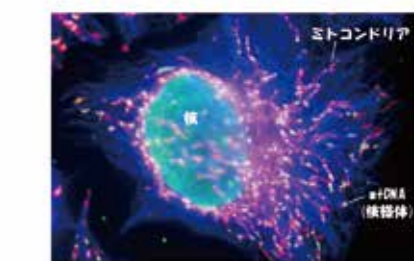


図3 哺乳動物細胞のミトコンドリアとmtDNA 蛍光顕微鏡で観察すると、長い枝分かれしたミトコンドリア(赤)とドット状のmtDNAの核様体(緑)が観察される(青は微小管)

〒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

研究室のHPIはこちら



# 15.

## RNA生体機能研究室 生命機能研究科

Laboratory of RNA biofunction



教授 廣瀬 哲郎 (Tetsuro HIROSE) hirose@fbs.osaka-u.ac.jp  
特任講師 山崎 智弘 (Tomohiro YAMAZAKI) tyamazaki@fbs.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/hirose/>

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、基礎的な分子・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。

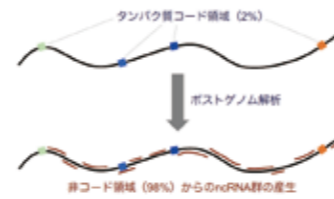


図1. ポストゲノム解析によってヒトゲノムの98%を占める非コード領域から数万種類のncRNAが産生されていることが明らかになった。その機能はほとんど未知のままである。

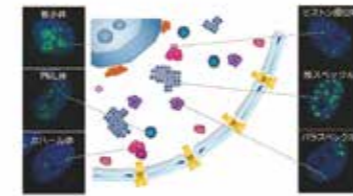


図2. 哺乳類細胞核の非膜性構造体の模式図

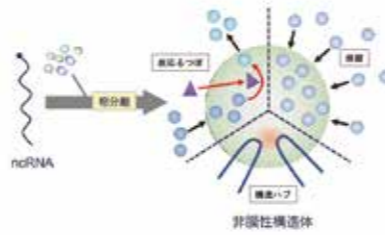


図3. ncRNAによる非膜性構造体の構築機能。ncRNAが一群の天然変性タンパク質を集約して相分離を誘発し非膜性構造体を形成する。形成された構造体の働きとして、反応のつば、係留、構造ハブの3つの制御機能が提唱されている。

〒565-0871 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

# 16.

## 発癌制御研究室 微生物病研究所

Laboratory of Oncogene Research



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  
准教授 藪田 紀一 (Norikazu YABUTA) nyabuta@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、細胞におこる様々な変異を引き金として発生し、不死化と形質転換という二つの段階を経て悪性化します。不死化ではがん抑制機構であるアポトーシスや老化が回避され細胞は自律的な増殖能を獲得し、形質転換では細胞間コミュニケーションの破綻、細胞形態の変化、浸潤・転移能の獲得など、がんの悪性化形質が現れます。発癌制御分野では、がん遺伝子が関わる細胞内シグナル伝達系に着目し、がんの発生およびその進展機序の全貌解明を目指して研究を展開しています。

### Srcがん遺伝子とがん進展

Srcは世界で最初に同定されたがん遺伝子で、細胞膜直下に存在するチロシンキナーゼ型シグナル伝達分子です。正常組織では細胞同士が強固に結合し形態を保っていますが、がん細胞は形態を大きく変化させて、タンパク質分解酵素や成長因子を分泌して他組織に浸潤・転移します。当研究室では、がんで機能亢進したSrcが細胞骨格系を制御するシグナル伝達経路を活性化して、細胞の形態変化や運動能亢進に寄与することを明らかにしました(図1、2)。さらにSrcは、がんを取り巻く環境からの増殖関連因子を介しても活性化し、タンパク質分解酵素などの遺伝子発現を促進してがん細胞の悪性化を促すこともわかってきました。現在、Srcが関わるがんの浸潤・転移、悪性化の機構について、さらに詳細な解析を進めています。

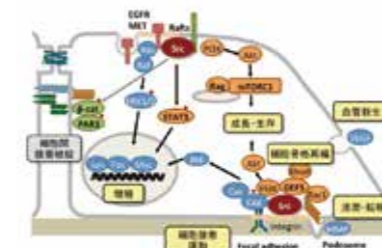
また興味深いことに、Srcは多くのがん遺伝子と異なり、がんにおいて遺伝子変異が見つかっていません。一方当研究室では、「細胞競合」と呼ばれる細胞同士が競合し勝者が生存し敗者が排除されるという現象において、Srcが変異した細胞が積極的に排除されるメカニズムを明らかにしつつあります。この細胞競合とSrcの関わりが明らかになれば、がん進展におけるSrcの新たな機能の解明につながることを期待され、現在さらなる解析を進めています。

### p18/RagulatorとmTOR栄養シグナルの分子機構

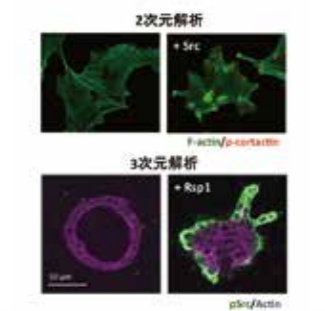
mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) は、細胞の栄養状態や成長因子を感知して細胞の成長やオートファジーの制御を担うシグナル伝達分子で、生体の恒常性維持に必須の役割を担います(図3)。当研究室では、p18と名付けたタンパク質がmTOR(特にmTORC1複合体)の制御因子群(Ragulator)をリソソーム膜にアンカーすることによって、その活性調節に重要な役割を担うことを明らかにしました。現在、p18/RagulatorによるmTORC1の調節機構について、タンパク質の構造解析や他の制御因子との相互作用に着目し研究を進めています(図4)。

上記に加えて、ハダカデバネズミを用いたがん防御戦略に関する研究も行っています。ハダカデバネズミは同じげっ歯類であるマウスの10倍近く長く生きますが、その細胞は加齢変化に強く、がんにもなりません。この形質がどのような機構により可能になっているのか、特にmTORシグナルに焦点をあてて研究を進めています。

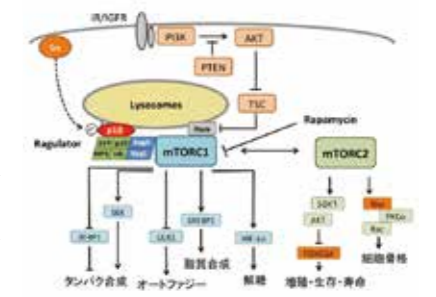
### 図1: Srcがん遺伝子によるがん進展促進機構



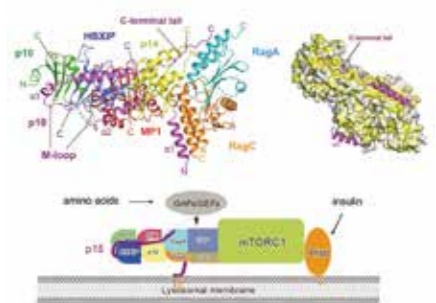
### 図2: Src活性化による細胞形質の転換



### 図3: mTOR栄養シグナルの分子機構



### 図4: Ragulator-Rag GTPase複合体の構造解析



がん研究を通して生命現象の根源に迫ろう

〒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: 06-6879-8297

FAX: 06-6879-8298



研究室のHPはこちら

## 1 分子生物学研究室 生命機能研究科

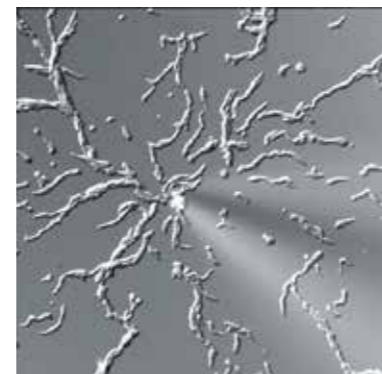


教授 上田 昌宏 (Masahiro UEDA)    masahiroueda@fbs.osaka-u.ac.jp  
准教授 橋本 修志 (Shuji TACHIBANAKI)    banaki@fbs.osaka-u.ac  
助教 松岡 里実 (Satomi MATSUOKA)    matsuoka@fbs.osaka-u.ac.jp

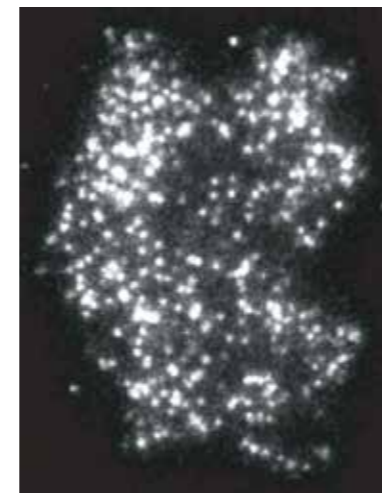
URL: <http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/ueda/>

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。

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。



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



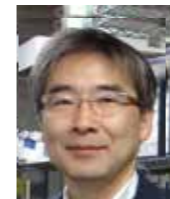
研究室のHPはこちら

いっしょに研究しよう!

### 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

## 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 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の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「入力末端」部分の働きを明らかにすることを目指している。特に、脳・神経系で働く受容体やシナプス構成因子、神経細胞死や軸索ガイダンスに関わる分子、生物の発生や形態形成に関わるシグナル分子などの蛋白質について、「構造から機能に迫る」研究を行う。

### レセプター・リガンド複合体の構造決定

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

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須な増殖因子で、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)。

### 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)。

### 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)。

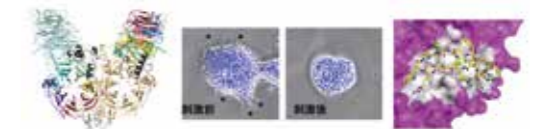


図1:セマフォリン-プレキシン複合体の結晶構造(左)とセマフォリン刺激前後の細胞の形態(中)、プレキシンB1とその阻害剤ペプチドの結合部位(右)



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)

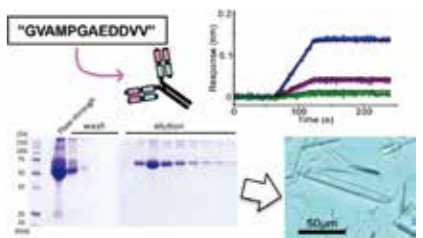


図3:超高親和性アフィニティ精製システム「PAタグ」の開発

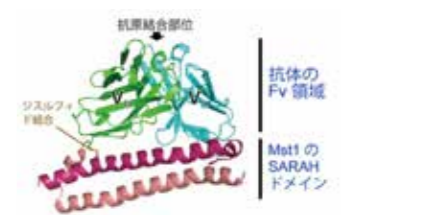


図4:新規小型抗体フォーマット「Fv-clasp」の構造

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2  
大阪大学 蛋白質研究所  
TEL:06-6879-8607  
FAX:06-6879-8609



研究室のHPはこちら

蛋白質研究は伝統工芸だ!

## 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  
 特任講師 田畑 祥 (Sho TABATA) tabatasho@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 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  
 特任助教 MÜNZNER Ulrike ulrike.muenzner@protein.osaka-u.ac.jp  
 URL: [http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell\\_systems/index.html](http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index.html)

生命は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分子間相互作用ネットワークをこのようなシステムとして捉え、その変化に着目した研究を行っています。シグナル伝達系、転写因子とDNAの相互作用やヒストンの修飾、クロマチンの開閉など、種類と時間スケールがさまざま異なる反応をひとつの連続反応として考え、細胞における入力（信号）と出力（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・合理的に理解するために、数理モデルを用いて、細胞内反応の入出力の量的な関係とその背後にある分子ネットワークを明らかにします。

### 細胞の生存と死の運命決定—NF- $\kappa$ B転写因子の役割

細胞の生存や死など多彩な生命現象に関与する転写因子NF- $\kappa$ Bは、細胞質・核内移行において振動様の動態を示すことが知られています（図1）。NF- $\kappa$ Bはこの振動を介して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に貢献すると言われています。ところがNF- $\kappa$ Bの直接の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- $\kappa$ Bの振動が果たす役割は明らかになっていません。当研究室では、さまざまな定量的実験や数理モデリング、バイオインフォマティクスの手法を用いてNF- $\kappa$ Bの動態を解析し、遺伝子発現制御におけるNF- $\kappa$ Bの振動の意義を明らかにしようとしています。現在は、遺伝子発現を制御するエピゲノムに焦点をあて、網羅的な転写因子のDNA結合部位やクロマチン修飾・動態を測定し、その情報解析を行うことにより、遺伝子発現に寄与する高次の分子制御を定量的に明らかにしようとして

ています。また、これらの情報学的に得られた知見をもとに、転写因子の動態を可視化するイメージング解析も進めています。

### 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。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明らかになっていないのです。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、細胞周期の数理モデル解析とイメージングを中心とした解析を進めています。また、細胞周期におけるサイクリンの発現を転写のネットワークとして捉え、その制御機構を明らかにする取り組みも始めています。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、そのようなモデルの構築を進めています。

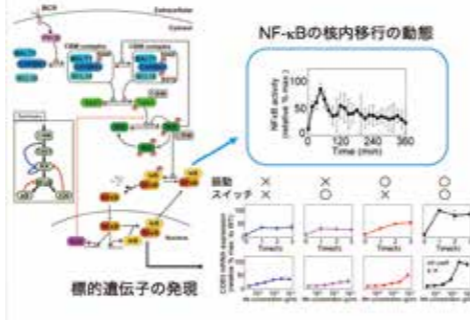


図1. NF- $\kappa$ Bの細胞質・核内移行振動と標的遺伝子発現の関係。NF- $\kappa$ Bの振動は標的遺伝子の発現に必須であるが、その機序は未だ解明されていません。

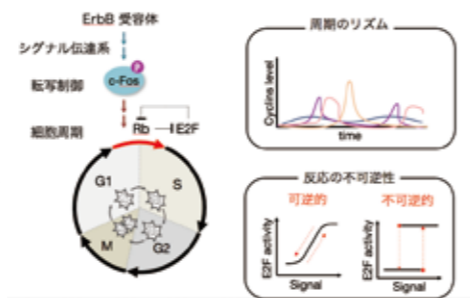


図2. ErbB受容体シグナル伝達系による細胞周期制御

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、疾患の発症メカニズムの理解のために、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ますます必要になっていきます。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

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  
 講師 鈴木 団 (Madoka SUZUKI) suzu\_mado@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 外間 進悟 (Shingo SOTOMA) sstoma@protein.osaka-u.ac.jp  
<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、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や、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

体調が悪いと感じたらまず体温を測るように、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。温度はまた物質の状態を表す基本的な物理学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、ひとつひとつの細胞の温度変化に着目し、それが細胞の機能や生命現象に与える意義の解明を目指しています。私たちは、細胞の温度変化を知るために、「細胞内温度イメージング法」を開発しました。そして、一つの細胞の中で、核の温度の方が細胞質の温度よりも高いことを見出しました（図1）。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

蛍光性ナノダイヤモンド（FND: Fluorescent nanodiamond）内部に存在する格子欠陥の一種である窒素空孔中心（NVC: Nitrogen-vacancy center）（図2）は安定した蛍光を発します。一方、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、蛍光信号に変化が生じます。このような性質を利用することで、FNDは細胞内のナノ領域の物理量を定量的に計測できる“量子センサー”としての応用が可能です。私たちが独自に開発した、FNDの量子状態を計測できる光検出磁気共鳴顕微鏡を用いることで、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ています。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。

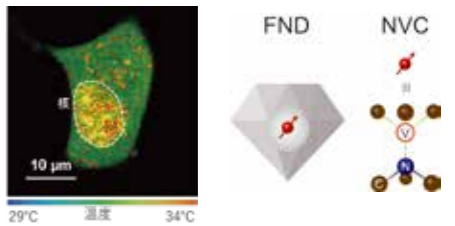


図1. 細胞内温度イメージング像(左)  
 図2. 蛍光ナノダイヤモンド(FND)とその内部に存在する窒素空孔中心(NVC)の模式図(右)

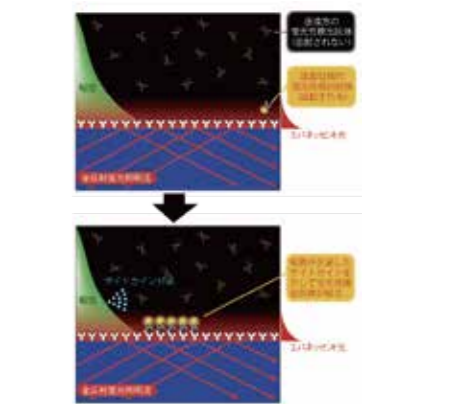


図3. 1細胞分泌実時間イメージングの原理

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働いています。生き物のことを知るためには、タンパク質分子が働くしくみを調べることもとても大事です。私たちはこれまで、顕微鏡を使って、タンパク質分子が働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働くしくみを調べてきました。最近タンパク質が働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くと思っています。

〒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

研究室のHPはこちら



## 生体統御学研究室 微生物病研究所



教授 石谷 太 (Tohru ISHITANI) ishitani@biken.osaka-u.ac.jp  
 助教 穂枝 佑紀 (Yuki AKIEDA) akieda@biken.osaka-u.ac.jp  
 助教 荻沼 政之 (Masayuki OGINUMA) moginuma@biken.osaka-u.ac.jp  
 特任助教 石谷 閑 (Shizuka ISHITANI) shizukai@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。

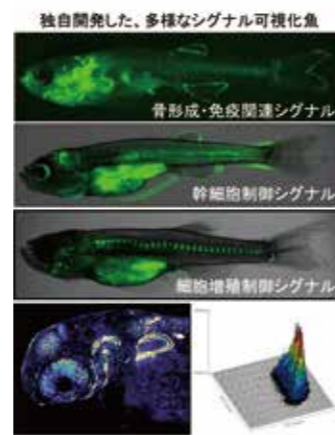
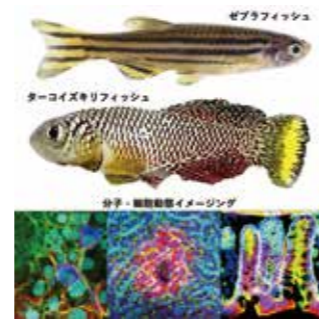
### 組織恒常性維持の新概念 “モルフォスタシス”

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てつぼほ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。



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番1号  
大阪大学 微生物病研究所

TEL / FAX: 06-6879-8358



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  
 助教 川本 晃大 (Akihiro KAWAMOTO) kawamoto@protein.osaka-u.ac.jp

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

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せん。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、構造研究が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。

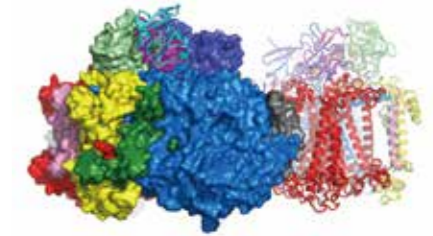


図1. 光化学系Iと電子伝達蛋白質フェレドキシンの複合体結晶構造 (Nature Plants 2018)

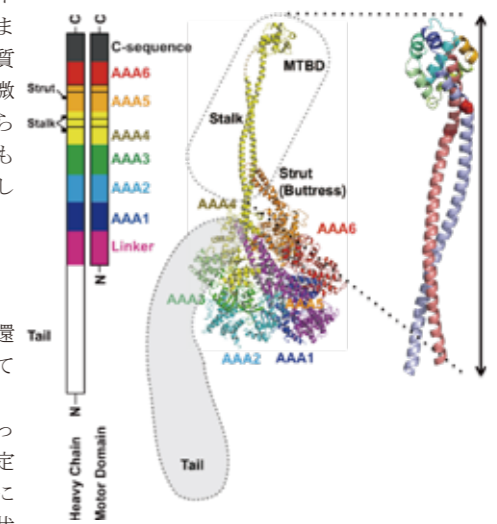


図2. ダイニンモータードメインとストーク領域の構造 (Nature 2012, J. Mol. Biol., 2014)

この研究室は2022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



## 計算生物学研究室 蛋白質研究所



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  
助教 長尾 知生子 (Chioko NAGAO) c\_nagao@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/laboratories/computational-biology>

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たとの認識から、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.mizuguchi1ab.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配列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、DX4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のデータを組み合わせ、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

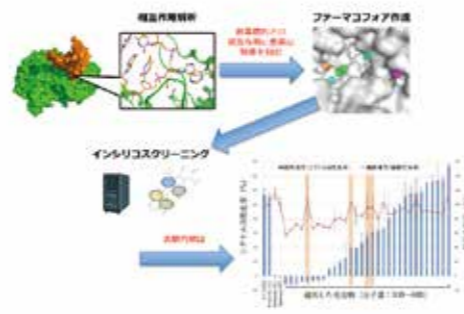


図2. 構造情報に基づく医薬品の設計

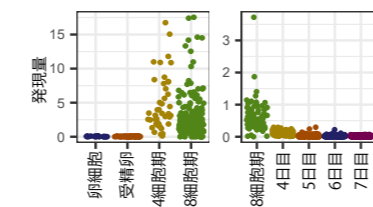


図3. 初期胚におけるレトロトランスポソンの発現

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

## 細胞構築学研究室 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/](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、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、その原子構造決定に成功しています。

### 細胞内輸送システムとは

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

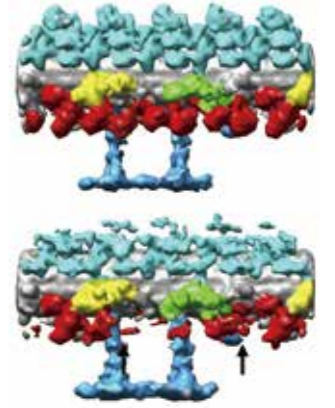


図2. 輸送機構異常変異体の軸糸構造 (©2012 Bui et al. Journal of Cell Biology. 198:913-925. doi: 10.1083/jcb.201201120から改変)

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

# 25.

## 生体分子反応科学研究室 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  
 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 SOMITA) msomiya@sanken.osaka-u.ac.jp

URL: <http://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、その作動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、抗体分子などのバイオセンシング分子のナノレベル整列固定化技術、細菌2成分情報伝達機構を標的とする抗菌剤、非ステロイド抗炎症剤の開発を行うとともに、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の機構の解明にも取り組んでいる。

### 生体分子ナノレベル整列固定化技術の開発

バイオセンサー分子（例：抗体、受容体、レクチン、アプタマー）をセンサー表面にナノレベルで精密に整列固定化する技術を開発している。バイオセンサー分子本来の能力を100%近く発揮させ、各種診断薬、各種抗体医薬などの機能を格段に向上させている。

### 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。

### 非ステロイド系抗炎症剤の開発

副作用の多いステロイドに替わる薬剤として、炎症時に作動するNFκB転写因子を標的とするペプチド性抗炎症剤MTI-IIの作用機作を解析し、一層効果的な誘導体の開発を行っている。

### 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、数百万から数千万の匂い・香りを識別できる。その識別機構は、フェジューな匂い・香り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が、詳細は全く不明である。そこで、全てのヒト嗅覚受容体をスライドグラス上に整列させたアレイセンサーを開発し、ヒトの匂い・香り識別機構を嗅覚受容体レベルから解明している。

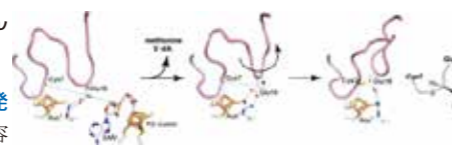


図2 鉄硫黄クラスターを活性中心に含有するラジカルSAM酵素による環状ペプチド生成機構

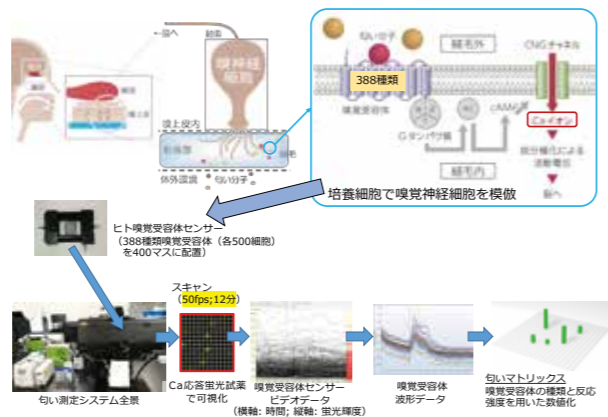


図1 ヒト嗅覚受容体アレイセンサーの概要

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。

### 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プロテイン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。

### 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。

〒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



# 26.

## 機能構造計測学研究室 蛋白質研究所



教授 藤原 敏道 (Toshimichi FUJIWARA) tfjwr@protein.osaka-u.ac.jp  
 准教授 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/>

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、情報変換やエネルギー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。

### 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

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. ウイルス感染に関する蛋白質間の相互作用解析
3. 抗体-抗原反応に伴う蛋白質動態の解析
4. 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
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

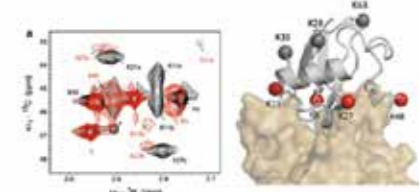


図1 蛋白質間相互作用を示す2次元NMRスペクトルと明らかになった蛋白質ユビキチンとYUHの相互作用



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)

少し工夫をして、細胞内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

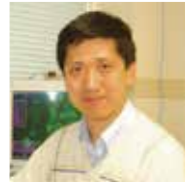
研究室のHPはこちら



# 27.

Laboratory of Supermolecular Crystallography

## 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  
 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/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

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

主な研究ターゲットとしては、分子量10億のクロレラウイルス、分子量7500万のイネ萎縮ウイルス、90℃以上の高温条件下でも安定な球状粒子を形成するウイルス様粒子PfV、院内感染の原因菌の一つである緑膿菌の薬剤耐性に重要な働きを示す薬剤排出複合体、核輸送複合体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

### 生体超分子複合体の構造解析法の開発

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

### 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。

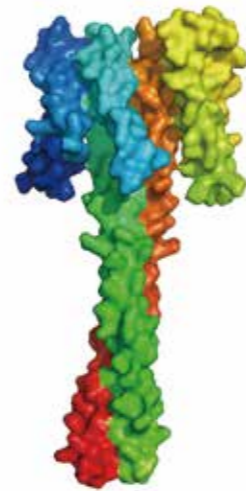


図2: 電位依存性プロトンチャネル(VSOP)の構造(Takeshita et al., Nat. Struct. Mol. Biol., 2014)

専門にとらわれず、広い視野を身に付けることを心がけてください。

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



研究室のHPはこちら

# 28.

Laboratory of CryoEM Structural Biology

## 電子線構造生物学研究室 蛋白質研究所



教授 加藤 貴之 (Takayuki KATO) tkato@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 岸川 淳一 (Jun-ichi KISHIKAWA) kishi.jun@protein.osaka-u.ac.jp  
 助教 高崎 寛子 (Hiroko TAKASAKI) 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う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べん毛モーターや、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き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。

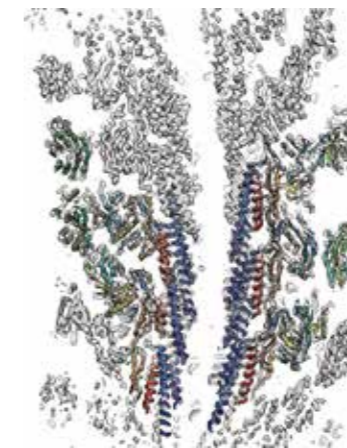


図1: べん毛フックの構造  
べん毛は曲がった状態が機能状態であり、この形のまま構造解析ができる手法はクライオ電顕しかない

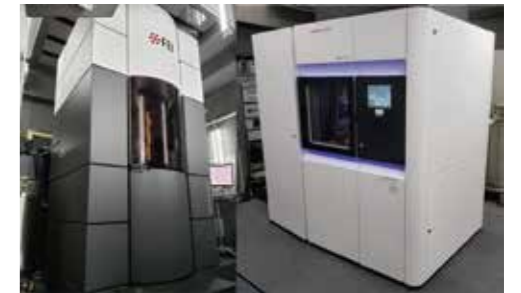


図2: 蛋白質研究所のクライオ電子顕微鏡  
蛋白質には世界最高レベルのクライオ電子顕微鏡とスクリーニング用の電子顕微鏡が1台あり、蛋白質の構造解析をスムーズに行う環境が整っている

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



# 29.

Laboratory of Biomolecular Informatics

## 生物分子情報研究室 理化学研究所 生命機能科学研究センター



(左) 招聘准教授 Li-Kun PHNG likun.phng@riken.jp

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

(右) 招聘准教授 猪股 秀彦 (Hidehiko INOMATA) hidehiko.inomata@riken.jp

URL: <https://www.bdr.riken.jp/jp/research/labs/inomata-h/index.html>

Organogenesis requires a supply of nutrients and oxygen. This need is met by the formation of well-patterned networks of blood vessels. The Phng Lab employs genetics, molecular biology and pharmacological approaches with high resolution time-lapse imaging to investigate how endothelial cell shape and behaviour are regulated and coordinated to build vessels of specific size and architecture in the zebrafish embryo. また、受精卵は細胞分裂を繰り返して、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間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。

distinct steps of vessel morphogenesis. Future studies include understanding how endothelial cells sense and respond to changes in haemodynamic forces during development and homeostasis.

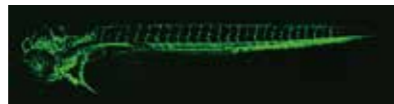


図1: Blood vascular network in a developing zebrafish embryo



図2: Endothelial tip cell

### Molecular and mechanical mechanisms of blood vessels formation (Phng)

The development of a vascular network entails collective cell migration, proliferation, cell rearrangements, anastomosis and lumen formation. Endothelial cells are therefore highly plastic in their ability to change their morphology to drive specific cellular processes. To understand how cell shape plasticity is achieved, we investigate how the actin cytoskeleton regulates endothelial membrane dynamics during angiogenesis. Previous studies showed 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 stabilizes newly-formed tubules to produce a functional vascular network (Phng et al., 2015). Our work therefore demonstrates that actin cytoskeleton of different dynamics and localisation drive

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

例えば、外科的にカエル胚を半分に切除すると、半分のサイズの相似形を維持した胚が生まれます (スケーリング)。私たちは、このような空間サイズの擾乱に対しても、モルフォゲンを介して細胞同士が互いに情報を交

換し、スケーリングを保障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。

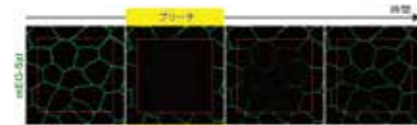


図3: モルフォゲン (緑) の可視化と、FRAP法を用いた拡散速度の計測。プリーチされた領域に周囲からモルフォゲンが流入する。

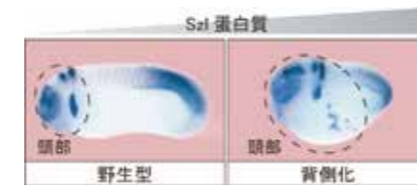


図4: モルフォゲンの濃度を人工的に変化させると、正しい背腹比が崩壊する。野生型 (左) に比べ背側の大きな胚 (右)。

発生を理解し、自由自在に操りましょう。  
Seeing is believing.

〒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

TEL / FAX: 078-306-3195/3196 (Phng)  
TEL / FAX: 078-306-3108/3110 (猪股)

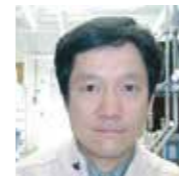


研究室のHPはこちら

# 30.

Laboratory of Protein Profiling and Functional Proteomics

## 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

助教 武居 俊樹 (Toshiki TAKEI)

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

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

高感度、短時間で分析が可能な質量分析法は、様々な生体内微量蛋白質のアミノ酸配列や翻訳後修飾の解析に利用されている。最近では、蛋白質や遺伝子データベースの充実にもなっており、生体内の総発現蛋白質を網羅的に解析することで様々な生理的現象を解明しようというプロテオミクス研究の基盤技術となっている。当研究室では、質量分析によるペプチド・蛋白質の一次構造解析のための化学・分析的手法や装置の開発、そして質量スペクトルを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)。

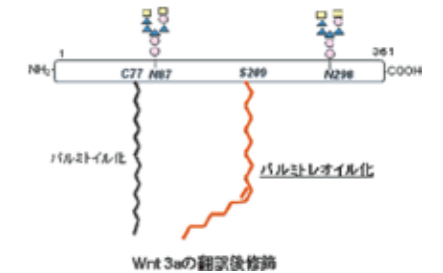


図1. Wnt蛋白質に見出した新規な脂質修飾 (パルミトイル化) Takada R. et al. Developmental Cell, 11, 791-801 (2006)

### 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効率よく行うためのソフトウェア開発もしている。

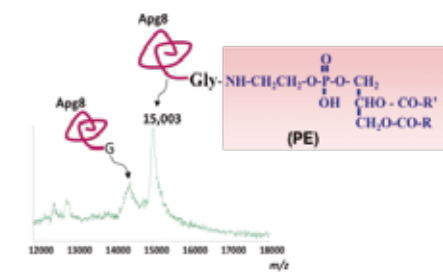


図2. コヒキチン様の修飾機構による新規な蛋白質脂質修飾 Nature 408, 488-492 (2000).

### 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。

"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

# 31.

## 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。

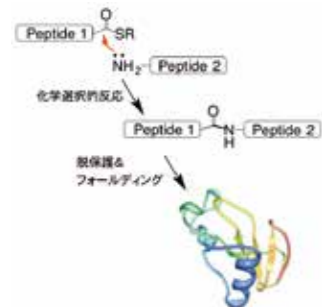


図1.チオエステルを用いた蛋白質合成法

### 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

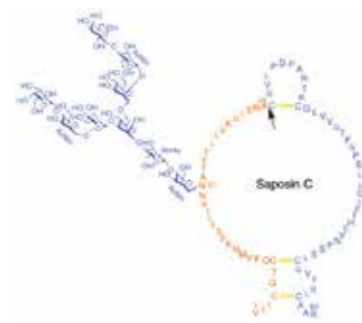


図2.糖蛋白質の合成例

### 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)

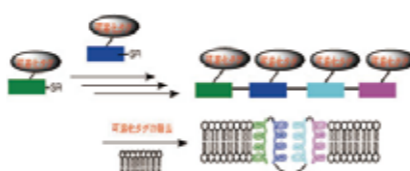


図3.膜蛋白質の機能解析

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



# 32.

## 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

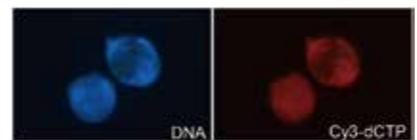
URL: [http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/gakusai/index.html](http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/gakusai/index.html)

### (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りつつあります。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のかも理解しないとけません。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か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:06-6850-6763(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交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)、それらのことい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ティベーションとなります。私たちは、植物が示す環境応答反応や成長現象に興味を持ち、それらの仕組みや意義についての理解を深めるため、各自が抱いた疑問を大切にしながら、さまざまな手法を用いて研究しています。

### 植物成長現象へのパターン付け

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



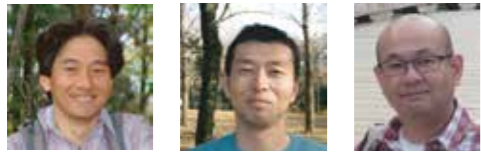
自分の興味を大切に

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

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  
URL: [http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio\\_web/lab\\_page/gakusai/index.html](http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/gakusai/index.html)
- (中)准教授 藤本 仰一 (Koichi FUJIMOTO) fujimoto@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
助教 北沢 美帆 (Miho KITAZAWA) kitazawa@celas.osaka-u.ac.jp  
特任助教 松下 勝義 (Katsuyoshi MATSUSHITA) kmatsu@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
URL: <http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~fujimoto/>
- (右)准教授 中川 拓郎 (Takuro NAKAGAWA) takuro4@bio.sci.osaka-u.ac.jp  
URL: <http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~takuro/science/>

### (動物発生進化学分野 古屋 秀隆)

地球上で生活している生物の数は、現在知られているだけでも1千万種をこえるといわれている。そのかたちだけ見ても千差万別で、とらえどころがないようにもみえる生物には、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、生活史戦略などの総合的な研究を行っている。ニハイチュウは動物界で最も少ない20~40ヶの細胞からなり、消化管、筋肉、神経などの器官をもたない。そのため系統発生上、単細胞の原生動物と多細胞の後性動物をつなぐ「中生動物」とも見なされてきた。また、そのごく少ない細胞数や単純な体制から、動物の細胞分化や形態形成を研究する上で、最もシンプルなモデル動物になることも期待されている。



ニハイチュウの蛍光顕微鏡写真  
DAPI染色により細胞核が光って見える

生物の多様性を読みとろう

〒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(古屋)

研究室のHPはこちら



### (理論生物学 藤本仰一)

物理学や数学に基づき、数理モデルの計算機実験を行っています。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探求しています。微生物、動物、植物と、対象は幅広いです。

### 多細胞システムのコミュニケーション

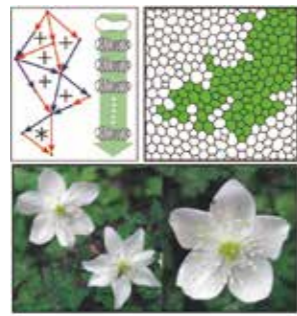
微生物集団や動植物の多細胞組織において、細胞分化や形づくりを制御する細胞間相互作用（分泌性シグナルや細胞骨格や接着）の特性を計算機実験から予測し、共同研究を通じた実験的検証も進めています。

### 器官の数と配置の対称性

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を組み合わせて調べています。動物の器官の数や対称性にも興味があります。

### 形づくりの遺伝子ネットワーク進化

発生過程における遺伝子発現の時空間パターン形成をモデル化し、発現を調節しあう多数の遺伝子の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。



物理や数学も積極的に取り入れて生命を一掃に解き明かしましょう。計算機プログラミングの経験不問。

〒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:06-6850-5822(藤本)

研究室のHPはこちら



### (分子遺伝学 中川拓郎)

生物の設計図である遺伝情報はDNA上に塩基配列として書き込まれています。DNAは細胞の核の中でヒストンと結合してヌクレオソームを形成し、それらが寄り集まってクロマチン、そして、染色体を形成します。染色体の数や大きさを維持することは重要であり、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。我々は染色体を安定に維持する分子メカニズムの解明を目指しています。

### 染色体異常の分子メカニズム

真核生物のゲノムにはセントロメア・リピートやトランスポゾンなど様々なリピート配列（くり返し配列）が数多く存在します。こうしたリピート配列を「のりしろ」にして転座などの染色体異常が起こることが知られています。我々は分裂酵母を用いて、染色体異常に関与する因子を同定し、その機能を明らかにすることで、染色体異常の分子機構の解明を進めています。

### 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が形成される重要な染色体領域です。セントロメアで起こる染色体異常を解析した結果、「相同組換えの制御」や細胞核内の「ヘテロクロマチン構造による転写制御」が染色体異常の抑制に重要であることを明らかにしました。



分裂酵母の核とセントロメアの蛍光顕微鏡観察像

分子遺伝学は面白い!

〒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:06-6850-5432(中川)

研究室のHPはこちら



## 生命機能グループ研究室 生命機能研究科



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

URL: <http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/general/lab/18/>

地球上の環境は、その自転に伴い24時間周期で大きく変動します。地球上に生息するほとんどの生物には、その周期的な環境変化に適応するために備わったと考えられる、サーカディアンリズムという約24時間周期のリズム現象が観察されます。サーカディアンリズムは、環境変化に生物が反応して現れるのではなく、生物自身に備わった概日時計（体内時計）によって生み出されています。最近では、24時間眠らない社会の中で、シフトワーク、昼夜逆転の生活など、体内時計システムを脅かす要因による心身の不調が社会問題となり、体内時計の重要性が見直されています。私達は様々な遺伝子改変マウスを用いて、哺乳類の体内時計システムの解明を目指しています。

### 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300μm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。しかし、SCNには時計遺伝子群以外にも様々なユニークな遺伝子の発現が見られます。それらが時計機構にどのように関与しているか

は、まだよく分かっていません。私達は様々な遺伝子改変マウスを用いて、体内時計のまだ知られていない性質を明らかにしようとしています。

### 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。その中でも特に光は、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、環境因子の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、サーカディアンリズムが変化し、履歴効果として長期間持続します。このような、体内時計の可塑性という側面にも興味をもち研究を進めています。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。

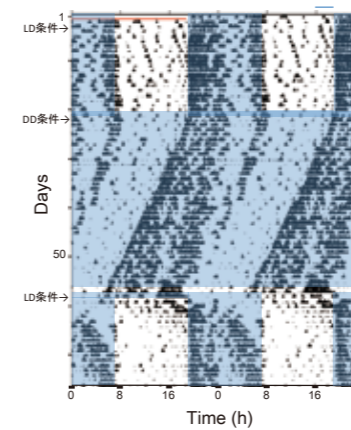


図:マウスの行動リズムの記録  
(明暗(LD)周期に同期した行動リズムは恒常暗(DD)にすると、概日時計の固有の周期に沿ってフリーランする。再びLD条件にした時、フリーランしているリズムが再同期するのに一定期間を要しているのが観察される)

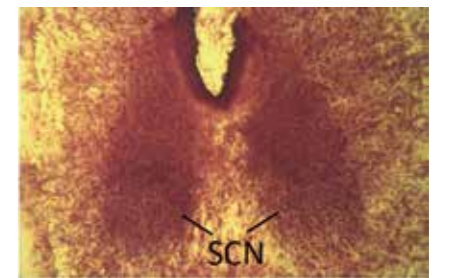


図:培養下にあるSCN培養下に移しても概日リズムを示す

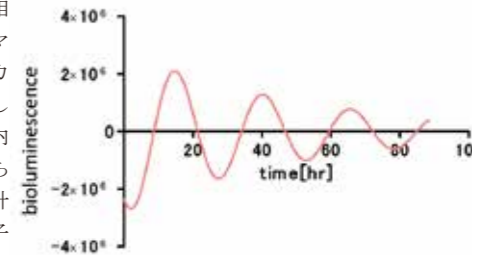


図:培養SCNの発光リズム(時計遺伝子転写制御下にルシフェラーゼをつないでいる遺伝子改変マウスから培養)

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



# 34.

## 生物無機化学研究室 理学研究科



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/index.html>

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。それらを支える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

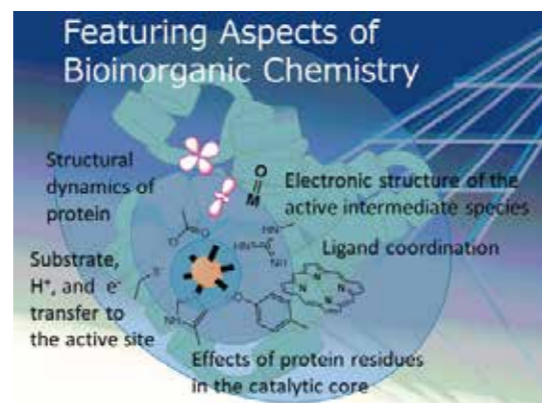
光合成や呼吸において生命活動に必要なエネルギーの移動は、まず電子をキャリアとして行われます。例えば酸素発生型の光合成の明反応において、光励起電子は蛋白質中を移動してNADPHを生じます。一方、正孔はマンガングラスターに伝達され水の酸化によって消滅して酸素発生します。このいずれのプロセスもプロトン濃度勾配に寄与してATP合成も促します。このZスキームで中間の電子移動を担うのは酸化還元活性なヘム鉄や鉄硫黄クラスター、タイプI銅などの遷移金属を含んだ一連の電子移動蛋白質です。これらの電子やプロトンの移動過程は、蛋白質構造のダイナミクスだけでなくトンネリングの様な量子効果にも依存し、我々の研究課題にな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

### 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気な人を歓迎します。

〒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

研究室のHPはこちら



# 35.

## 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  
 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

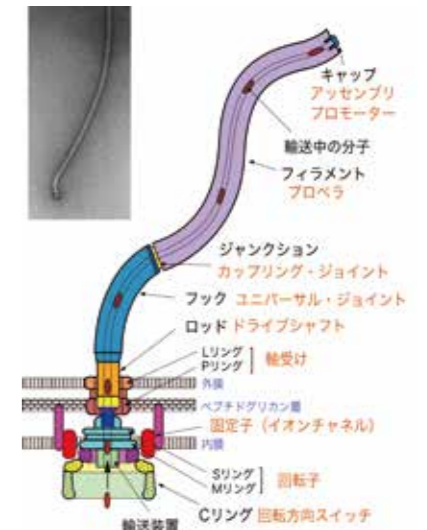
細菌の運動器官であるべん毛は、生物の中で初めて見つかった回転機構を持つ構造体です。べん毛の根元には、蛋白質分子が多数集合してできた直径約40 nmのモーターがあります。細胞膜内外の水素イオンやナトリウムイオンの濃度差をエネルギー源として作動し、水素イオンモーターは毎秒300回、ナトリウムイオンモーターは毎秒1500回の猛烈な速さで回転します。このモーターは逆回転も可能で、走化性センサーからの信号で反転することで、細菌は進行方向を変えます。固定子である膜蛋白質複合体中をイオンが通過する際に、固定子と回転子が相互作用することでトルクが発生すると考えられています。また、回転の分子機構は不明です。また、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

### 細菌の蛋白質輸送システムの構造と機能の解明

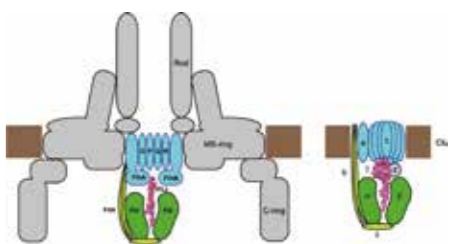
細菌べん毛は菌体外部に構築されるので、細胞内で合成したべん毛蛋白質を細胞外へ輸送しなければなりません。そのため、べん毛蛋白質のみを選択し、適切なタイミングで細胞外へ送り出すための輸送装置がべん毛根元にあります。単に輸送するだけでなく、べん毛の形成状況に応じて輸送する蛋白質を切り替えたり、輸送する蛋白質の発現制御も行います。この輸送装置は病原性細菌が感染する際、宿主細胞へ病原因子蛋白質を直接送り込むために使われるIII型輸送装置の仲間であり、同様の機構で作動すると考えられています。輸送の分子機構は不明ですが、最近、輸送装置蛋白質が回転分子機構を持つFoF1-ATP合成酵素と同様な構造を持つことが明らかになり、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型輸送装置で送り込まれる病原因子蛋白質は約100種類もあります。この装置の分子選別機構や輸送機構を解明するために構造解析を行っています。



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

生体分子機械のしくみもそうですが、分かっていないように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



## 高分子集合体科学研究室 理学研究科



教授 佐藤 尚弘 (Takahiro SATO)

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

准教授 寺尾 憲 (Ken TERAO)

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、満足のいく理論体系は未だに構築されていません。

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

### 研究内容・詳細

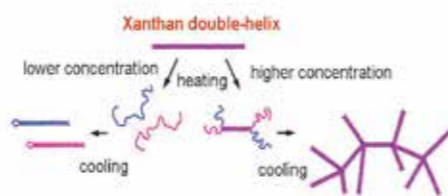
生体高分子の中には、複数本の高分子鎖がらせん状に組み合った多重らせんとして天然に存在している高分子が多数あります。その中で、多糖は分子の一次構造が単純で、また実際に食品や工業製品に増粘剤として添加されたり、制癌剤として利用されたりしています。私たちは、これまでにこの多重らせん多糖の水溶液中での分子構造の研究を行ってきました。

ザンサン（キサント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分子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)

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

助教 小林 裕一郎 (Yuichiro KOBAYASHI)

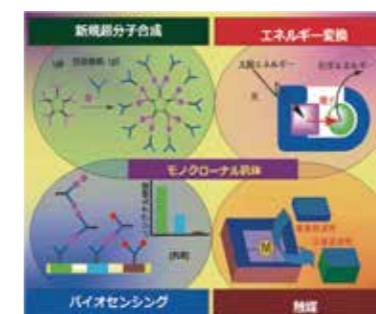
kobayashiy11@chem.sci.osaka-u.ac.jp

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

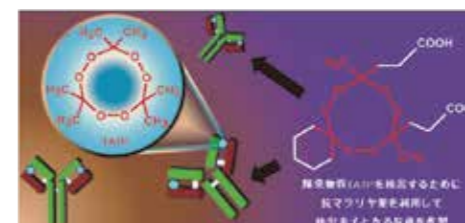
生体系の優れた機能を人工系に導入することにより、新たな機能性材料を創製することを目的として、「多様性」と「特異性」を有する抗体に注目し、研究を行っています。これまでに種々の機能性低分子に結合するテラーメードのタンパク質として、化学的に均一な「モノクローナル抗体」を作製してきました。これらの抗体を用いて新規超分子錯体を合成し、抗体と人工の機能性分子を調和させることにより、人工分子のみでは発現できないような機能を付与することに成功しています。抗体の優れた分子認識能を利用したセンシングシステム、抗体の結合部位を特異な反応制御場として活用したエネルギー変換・触媒システムの構築を目指しています（図1）。



(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

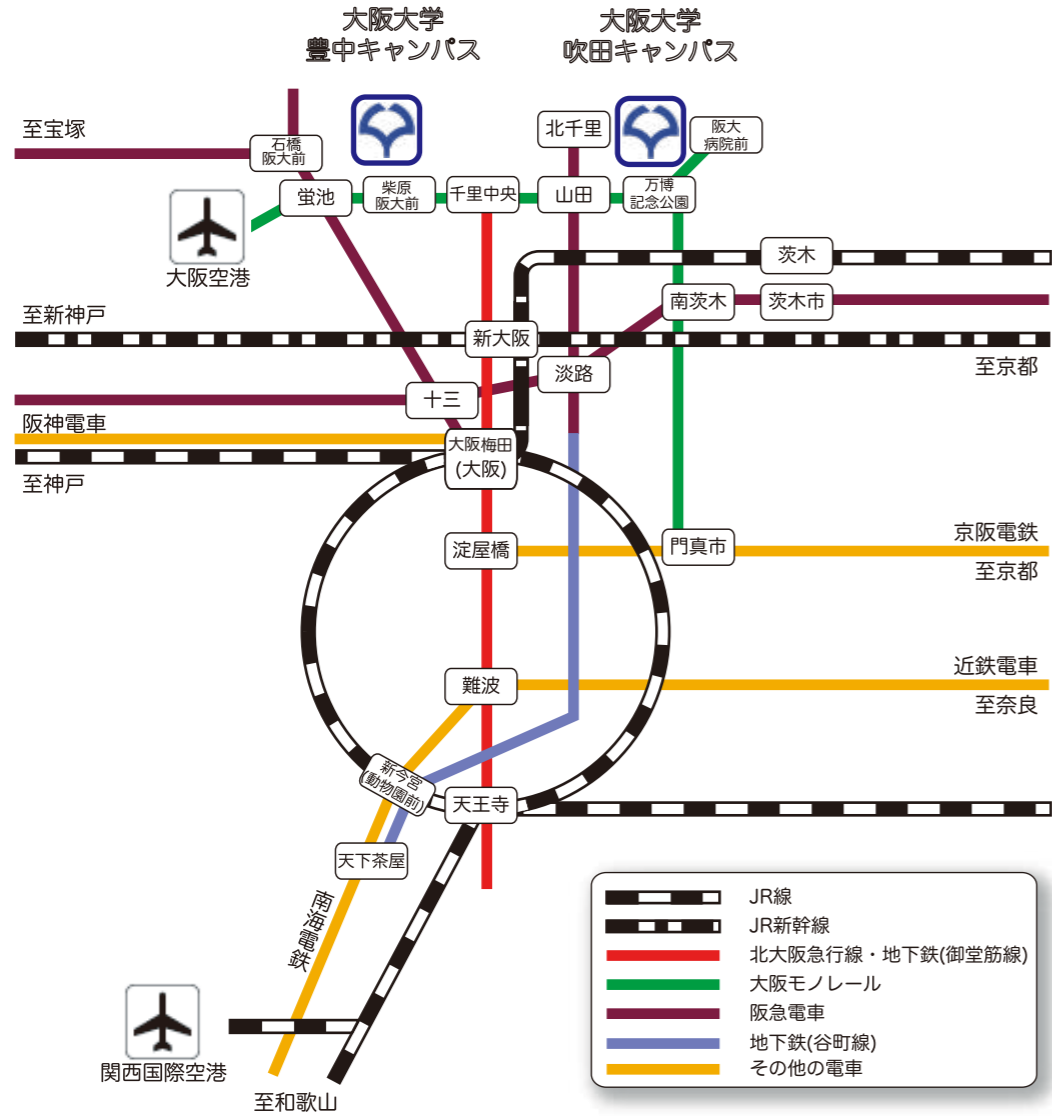
TEL:06-6850-5457

研究室のHPはこちら

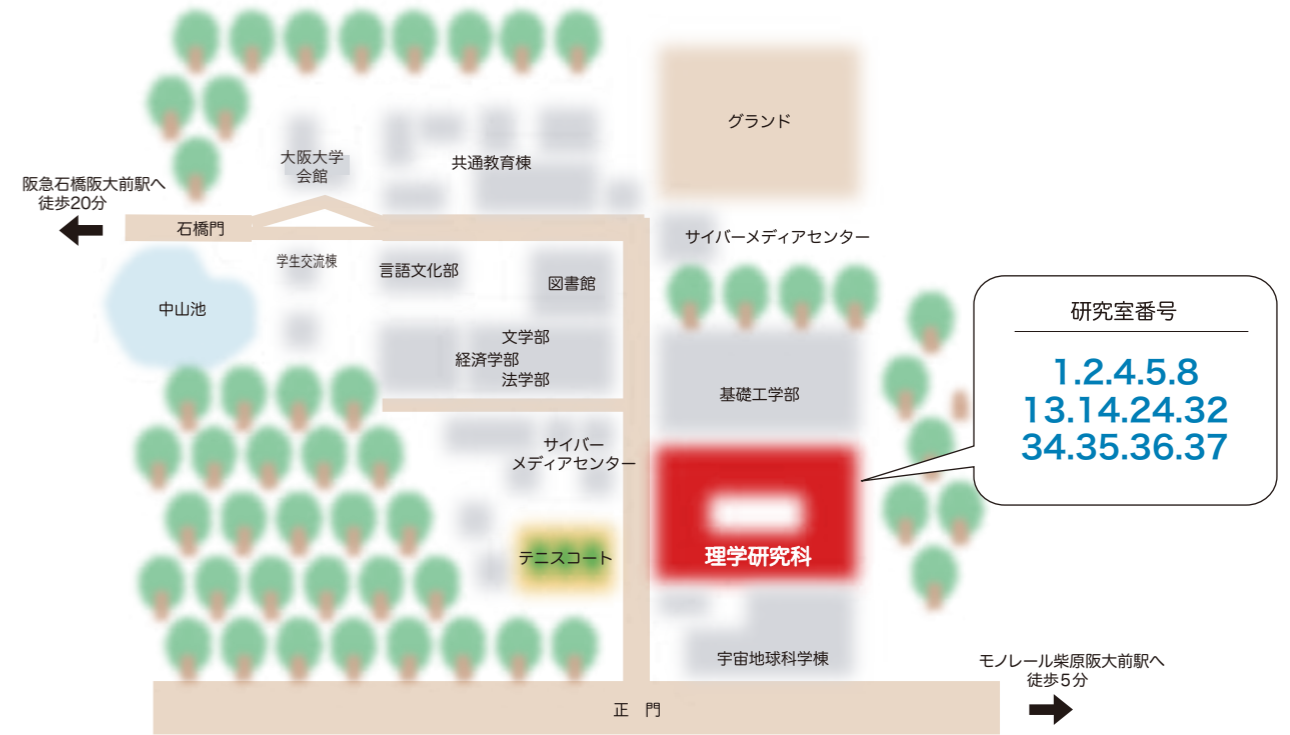




# 大阪大学所在地



# 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

