

# BIOLOGICAL SCIENCES GUIDE 2016

奈良先端科学技術大学院大学  
Nara Institute of Science and Technology



# バイオサイエンス研究科の概要

バイオサイエンス研究科は、遺伝子をキーワードに、様々な生命現象の解明に取り組んでいる研究者が結集した先進的な組織です。私たちは生命科学機能の解明という同じ志で結ばれ、コンパクトな組織である利点を活かした迅速な意志決定で未来の生命科学を担う人材養成に向けて大胆な教育改革や研究環境の改善を推進しています。

## 研究科の特色

### 1. 多様で先進的な教育プログラム

我が国で最初でできた生物系の大学院大学として、大学院教育にかける教員の情熱と教育内容の質の高さには誇りと自負を持っています。そしてさらなる発展に向けて、多額の資金と教員の努力・知恵を結集しています。

#### 教育目的

バイオサイエンス研究科は、微生物・植物および動物の生命現象の基本原則と生物の多様性を分子レベルと細胞レベルの最先端の研究手法を駆使して明らかにすることを旨とし、先端的な基礎的研究を行うとともにその教育を推進します。同時に、生物の諸機能を人類の福祉に役立たせることを志向した高度な応用研究とその教育も推進します。そしてこれらの教育を通して、独立して研究の立案や実践ができ国際社会で指導的な役割を果たす研究者と社会・経済を支える高度な専門性を持った人材の養成を行います。

#### アドミッション・ポリシー

バイオサイエンス研究科では、次のような人を求めます。

1. 生命現象の基本原則と生物の多様性を分子レベル及び細胞レベルで解明することに熱意と意欲を持っている人。
2. バイオサイエンスの深く広い専門知識を人類社会の諸問題の解決に役立たせることに強い関心を持ち、幅広い科学技術分野での活躍を志している人。

#### 教育の概要

学部を持たない大学院大学の特色として、在学生の出身学部は、理学部、工学部、農学部、薬学部など様々です。また、半数以上が博士前期（修士）課程の修了後、企業や公共機関などへの

就職を希望する一方で、博士後期課程に進学して国際的に活躍する研究者を目指す学生も多くいます。このような多様な学生の学習教育経歴と進路希望に合わせて、2つの教育コースを用意しています。バイオエキスパートコースでは修士号取得後、直ちに社会の即戦力として活躍できる人材を2年間で育成する実践的な教育をおこなっています。一方、フロンティアバイオコースは博士号取得のための5年一貫制コースで、学術研究活動・産業経済活動のいずれにおいても、国際的に活躍できる人材を5年間で育成します。

現代社会では、人々の日常生活のあらゆる場面が科学技術と深いつながりを持ち、科学技術社会を幅広く支える多様な人材が求められています。特に大学院教育においては、マネジメント能力や複数の専門分野にまたがる課題への応用力等の育成が求められています。バイオサイエンス研究科は、そうした人材の育成に役割を果たしたいと考えています。そのために、以下の教育プログラムをカリキュラムに盛り込んでいます。

1. 専門的知識を身につけるための体系的なバイオサイエンスの教育プログラム
2. 幅広い視野や展開力を身につけるための関連領域に関する教育プログラム
3. 自立した研究者や技術者として必要な能力や技法を身につけるための教育プログラム
4. 科学技術に対する社会ニーズに関する高い素養を身につけるための教育プログラム

多様なバックグラウンドをもつ学生が互いに刺激を与え合い、切磋琢磨して成長するしくみとして、主要な科目を少人数クラスの討論中心のゼミナール形式にしています。理解を共有すること

## 目次

|             |   |
|-------------|---|
| 研究科の概要      | 1 |
| 研究室及び教育研究分野 | 5 |
| カリキュラム紹介    | 9 |

### 研究室での教育・研究の概要

#### <植物科学領域>

|            |    |
|------------|----|
| 細胞間情報学     | 13 |
| 植物細胞機能     | 14 |
| 植物発生シグナル   | 15 |
| 植物代謝制御     | 16 |
| 植物成長制御     | 17 |
| 植物形態ダイナミクス | 18 |
| 花発生分子遺伝学   | 19 |
| 植物免疫学      | 20 |
| 植物共生学      | 21 |
| 植物発生学      | 22 |

#### <メディカル生物学領域>

|           |    |
|-----------|----|
| 分子情報薬理学   | 23 |
| 機能ゲノム医学   | 24 |
| 動物細胞工学    | 25 |
| 腫瘍細胞生物学   | 26 |
| 分子免疫制御    | 27 |
| 応用免疫学     | 28 |
| 分子医学細胞生物学 | 29 |
| 発生医科学     | 30 |

によって、生きた知識、技法、能力を身につけることができます。また、必修科目では実践的なバイオサイエンスの講義に加えて、社会の中での先端科学技術の位置づけを明らかにし、科学・技術研究の重要性、意義、面白さをどのように社会に伝えて行くかを議論します。その過程で自ら新しいテーマを見つけ出し企画・マネージするための広い視野、柔軟性を身につけることを目指します。さらに、選択科目では様々な研究領域の最前線やバイオインダストリーの現状を学びます。いずれも将来、産業界も含めた社会の多様な場において研究者や技術者として活躍する上で、必ず役に立つものです。また、国際社会で通用する英語能力やコミュニケーション能力、プレゼンテーション能力の育成にも力を入れています。

## 2. 行き届いた学生への生活・修学・就職支援

大学院生が生活に不安なく、学習や研究に没頭できるように、快適で良好な生活環境・研究環境を確保するとともに、様々な支援体制を整備しています。

希望者のうち、博士前期課程では約6割、博士後期課程では全員がキャンパス内の宿舎に入居できます。各部屋から全学ネットワークに接続することができ、清潔で管理の行き届いた住環境を安価に提供しています。また、平成18年度から都市再生機構（公団）住宅を大学が借り上げ、寮に入居できなかった学生へ斡旋しています。大学が借り上げた大学近辺の3つの公団団地へ入居する場合、入居時の敷金・保証金・礼金等の諸費用が不要になる他、家賃も割引されます。経済的な支援としては、日本学生支援機構の奨学金が希望する学生に貸与され、さらに、一定の基準を満たす学生をTA（teaching assistant）やRA（research assistant）として雇用しています。

進路選択や就職支援をはじめ、就学上・生活上の相談には、指導教員だけでなく、クラス担任・教務・就職などの担当教員が連携してサポートします。特に、経験豊富な企業OBが「キャリアアドバイザー」として、就職活動の個別指導（エントリーシート・面接などのノウハウからキャリアパス形成のアドバイスまで）を

丁寧かつ的確に行ないます。心身の健康管理には保健管理センターの医師と看護師、専門カウンセラーが親身に対応してくれます。

講義室、セミナー室、各研究室の実験室、共通機器室などは、最新の機器・設備とともに良好に維持・管理されているだけでなく、学生定員にあわせて余裕をもって配置されています。これだけの研究環境は、国内はもちろん国際的にも珍しく、国内外の研究者がうらやむほどです。全ての学生には最新型のパーソナルコンピューターが貸与され、学習や研究活動に活用できます。また、世界中の多くのバイオ系ジャーナルや文献に電子図書館を通じて24時間アクセスできます。

## 3. 世界的にトップレベルの研究

毎年、研究科教員の研究成果が著名な国際誌に多数発表されています。比較的小規模な研究科構成を考慮すると、インパクトの高い論文の発表件数はかなりの高頻度であり、スタッフ陣の研究レベルは国際的に第一線級であるとの内外の高い評価を得ています。

動物、植物、微生物、構造生物学など、バイオサイエンスを広くカバーする26の研究室は、それぞれ教授・准教授・助教の教員スタッフ数名で構成され、そこに国内外のポスドクや技術補佐員などが加わり、充実した体制で教育研究の現場を支えています。一方、教員、ポスドク、学生のそれぞれのレベルで研究室の枠を越えた研究交流、技術講習会や共同研究が盛んに行われています。これら研究科の構成員全員のチームワークがあって初めて、研究科全体の高い研究水準が保たれています。そして、このチームワークによって、最新の高性能な大型研究機器や、ライゾオアイソトープ（RI）実験施設、動物飼育実験施設、植物実験温室などの共通施設がいつでも誰でもアクセスできるように効率的に管理運営されています。もう一つ重要でユニークな点は、年間を通じて1週間に1回以上の頻度で国内外のトップレベルの研究者によるセミナーが開かれることです。各セミナーにおける参加者の多さと活発な議論は他に例を見ないほどです。

### <統合システム生物学領域>

|           |    |
|-----------|----|
| 原核生物分子遺伝学 | 31 |
| システム微生物学  | 32 |
| 細胞シグナル    | 33 |
| ストレス微生物科学 | 34 |
| 構造生物学     | 35 |
| 膜分子複合機能学  | 36 |
| 遺伝子発現制御   | 37 |
| 神経システム生物学 | 38 |

### <教育連携研究室>

|            |    |
|------------|----|
| 細胞成長学      | 39 |
| 微生物分子機能学   | 40 |
| 疾患分子遺伝学    | 41 |
| 組織形成ダイナミクス | 42 |

|      |    |
|------|----|
| 研究設備 | 43 |
| 教員索引 | 50 |

研究のアクティビティが高い理由は他にもあります。それは豊富な研究資金を獲得していることと国内外の研究者・企業リーダーとの充実したネットワークを持っていることです。科研費などの外部研究資金の教員あたりの獲得額は、国内で最高のランクです。研究科の研究教育の改善のために、国内外の著名な研究者や企業リーダーによる評価・点検やアドバイスを定期的に受けています。平成17年度から5年間にわたる植物科学研究推進・教育推進創出事業では、バイオサイエンス研究科が我が国における植物科学の最先端教育の拠点としての役割を果たしてきました。具体的には、研究科内に3つの研究プロジェクトチームを設置し、そこで細胞内タンパク質複合体の生化学的解析と細胞内での可視化に関して世界最先端のプロテオミクスとバイオイメージングの技術を確認し、その技術を全国の大学院生に教授しました。この事業は植物科学グローバルトップ教育推進プログ

ラムに引き継がれ、平成22年度から平成26年度までバイオサイエンス研究科が引き続き拠点を担いました。ここではこれまでのタンパク質複合体の解析に加えて、次世代シーケンサーの発達に伴う第二期ゲノミクス・トランスクリプトームを含めた最先端の総合的生命ネットワークの解析手法を確立し、全国の大学院生に教育して行きます。また、バイオサイエンス研究科は生命科学分野における全国13拠点のうちのひとつの研究教育拠点として、「グローバルCOEプログラム ―フロンティア生命科学グローバルプログラム―」（平成19年～23年）に採択されていました。

さらに、平成23～28年の5年間、文部科学省のグリーン・ネットワーク・オブ・エクセレンス事業（GRENE）植物科学分野の一拠点として植物CO<sub>2</sub>資源化研究に参加しています。

## 研究科の構成・協力研究機関

バイオサイエンス研究科は、平成23年度から分子生物学専攻と細胞生物学専攻を一つの専攻（バイオサイエンス専攻）に再編し、その中に3つの領域を置く体制となりました。植物科学領域に10研究室、メディカル生物学領域に8研究室、統合システム生物学領域に8研究室の計26の研究室、および外部の研究機関との協力により設置されている4教育連携研究室から構成されます。これらの組織の全教員が協力してバイオサイエンス研究科の研究教育にあたります。

海外の協力研究機関としては、カリフォルニア大学デービス校（アメリカ）、ミネソタ大学バイオテクノロジー研究所（アメリカ）、高麗大学生命工学院（韓国）、韓国生命工学研究所（韓国）、マヒドン大学（タイ）、チュラロンコン大学（タイ）、ガジャマダ大学（インドネシア）と他に2校、中国科学院遺伝学発生生物学研究所（中国）、マラヤ大学（マレーシア）、マレーシア科学大学（マレーシア）と他に1校およびベトナム科学技術院バイオテクノロジー研究所（ベトナム）と学術交流協定を締結しており、大学院生の相互訪問や国際シンポジウムの共同開催など、教育と研究の交流を活発に行っています。さらに平成20年度からは学術交流協定校から積極的に留学生を受け入れる事業を始めています。

## 教育研究分野

研究科の大学院生は入学後、志向する研究分野に応じて、自由に所属研究室を選択することができます。研究室を研究材料や研究内容の観点から分類すると次のようになり、バイオサイエンスの最先端分野のほぼすべてを網羅しています。

| 材 料 別    |                                                                                                                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 動物系      | 分子情報薬理学研究室 / 機能ゲノム医学研究室 / 動物細胞工学分野 / 腫瘍細胞生物学分野 / 分子免疫制御研究室 / 応用免疫学分野 / 分子医学細胞生物学分野 / 発生医科学研究室 / 細胞シグナル研究室 / 構造生物学分野 / 遺伝子発現制御研究室 / 神経システム生物学分野 / 細胞成長学分野 / 疾患分子遺伝学分野 / 組織形成ダイナミクス研究室 |
| 植物系      | 細胞間情報学研究室 / 植物細胞機能研究室 / 植物発生シグナル研究室 / 植物代謝制御研究室 / 植物成長制御研究室 / 植物形態ダイナミクス研究室 / 花発生分子遺伝学分野 / 植物免疫学分野 / 植物共生学研究室 / 植物発生学研究室 / 構造生物学分野                                                   |
| 微生物系     | 植物免疫学分野 / 動物細胞工学分野 / 分子免疫制御研究室 / 応用免疫学分野 / 原核生物分子遺伝学分野 / システム微生物学研究室 / 細胞シグナル研究室 / ストレス微生物科学研究室 / 膜分子複合機能学研究室 / 微生物分子機能学研究室                                                          |
| 物質・システム系 | システム微生物学研究室 / 構造生物学分野 / 膜分子複合機能学研究室 / 遺伝子発現制御研究室 / 神経システム生物学分野                                                                                                                       |

| 研 究 内 容 別 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 分子遺伝学関連   | 細胞間情報学研究室 / 植物細胞機能研究室 / 植物発生シグナル研究室 / 植物代謝制御研究室 / 植物成長制御研究室 / 植物形態ダイナミクス研究室 / 花発生分子遺伝学分野 / 植物免疫学分野 / 植物共生学研究室 / 植物発生学研究室 / 機能ゲノム医学研究室 / 動物細胞工学分野 / 腫瘍細胞生物学分野 / 分子免疫制御研究室 / 原核生物分子遺伝学分野 / システム微生物学研究室 / 細胞シグナル研究室 / 遺伝子発現制御研究室 / 神経システム生物学分野 / 疾患分子遺伝学分野                                                |
| 細胞生物学関連   | 細胞間情報学研究室 / 植物細胞機能研究室 / 植物発生シグナル研究室 / 植物代謝制御研究室 / 植物成長制御研究室 / 植物形態ダイナミクス研究室 / 花発生分子遺伝学分野 / 植物免疫学分野 / 植物共生学研究室 / 植物発生学研究室 / 分子情報薬理学研究室 / 動物細胞工学分野 / 腫瘍細胞生物学分野 / 分子免疫制御研究室 / 応用免疫学分野 / 分子医学細胞生物学分野 / 発生医科学研究室 / 細胞シグナル研究室 / ストレス微生物科学研究室 / 構造生物学分野 / 膜分子複合機能学研究室 / 神経システム生物学分野 / 細胞成長学分野 / 組織形成ダイナミクス研究室 |
| 生化学関連     | 細胞間情報学研究室 / 植物細胞機能研究室 / 植物成長制御研究室 / 植物形態ダイナミクス研究室 / 花発生分子遺伝学分野 / 植物免疫学分野 / 植物共生学研究室 / 分子情報薬理学研究室 / 機能ゲノム医学研究室 / 動物細胞工学分野 / 原核生物分子遺伝学分野 / 分子免疫制御研究室 / 応用免疫学分野 / 分子医学細胞生物学分野 / 細胞シグナル研究室 / ストレス微生物科学研究室 / 構造生物学分野 / 膜分子複合機能学研究室 / 神経システム生物学分野                                                            |
| 発生生物学関連   | 植物細胞機能研究室 / 植物発生シグナル研究室 / 植物成長制御研究室 / 植物形態ダイナミクス研究室 / 花発生分子遺伝学分野 / 植物共生学研究室 / 植物発生学研究室 / 発生医科学研究室 / 遺伝子発現制御研究室 / 神経システム生物学分野 / 細胞成長学分野 / 組織形成ダイナミクス研究室                                                                                                                                                 |
| 神経生物学関連   | 分子情報薬理学研究室 / 発生医科学研究室 / 構造生物学分野 / 神経システム生物学分野                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 植物分子育種関連  | 細胞間情報学研究室 / 植物細胞機能研究室 / 植物発生シグナル研究室 / 植物代謝制御研究室 / 植物成長制御研究室 / 花発生分子遺伝学分野 / 植物免疫学分野 / 植物共生学研究室                                                                                                                                                                                                          |
| ゲノム生物学関連  | 植物成長制御研究室 / 花発生分子遺伝学分野 / 植物免疫学分野 / 植物共生学研究室 / 機能ゲノム医学研究室 / 原核生物分子遺伝学分野 / システム微生物学研究室 / 疾患分子遺伝学分野                                                                                                                                                                                                       |
| 構造生物学関連   | 分子医学細胞生物学分野 / 構造生物学分野 / 膜分子複合機能学研究室                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 生理活性物質関連  | 細胞間情報学研究室 / 植物細胞機能研究室 / 植物成長制御研究室 / 植物免疫学分野 / 植物共生学研究室 / 分子免疫制御研究室 / 応用免疫学分野 / 構造生物学分野 / 膜分子複合機能学研究室 / 神経システム生物学分野                                                                                                                                                                                     |
| 応用微生物学関連  | システム微生物学研究室 / ストレス微生物科学研究室 / 微生物分子機能学研究室                                                                                                                                                                                                                                                               |

# 研究室及び教育研究分野

## 植物科学領域

植物の発生、細胞周期制御、細胞分化、器官形成、遺伝子発現制御、生殖、光合成、情報伝達、ストレス応答、環境応答など植物細胞・個体が有する様々な生命機能の解明を目指す基礎研究から植物生産性増強、環境耐性増強など環境・資源・エネルギー・食糧問題等の解決に向けた応用研究まで、持続的発展が可能な社会の実現を目指した先端的な研究を推進できる研究人材を育成する。

| 研究室及び教員               |                                           | 教育研究分野                                                                                                                                                                                                         | 頁    |
|-----------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 基<br>幹<br>研<br>究<br>室 | <b>細胞間情報学</b>                             | 植物細胞間で機能する情報伝達分子、情報の細胞内伝達機構、情報分子の発現調節機構の解明を通じ、植物の根幹的な仕組みを理解するための研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>植物の細胞間クロストーク、シグナル伝達、花、受粉受精機構、自他識別機構、バイオイメージング、エピジェネティクス、優劣性発現調節、タンパク質構造化学、インフォマティクス                                    | P.13 |
|                       | 教授 高山誠司<br>助教 和田七夕子<br>助教 村瀬浩司<br>助教 藤井壮太 |                                                                                                                                                                                                                |      |
|                       | <b>植物細胞機能</b>                             | 植物の細胞骨格、細胞分化、二次代謝を制御する遺伝子の機能について、変異株、形質転換体、培養細胞、細胞内動態観察などを用いて研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>微小管、左右性、環境応答、シグナル伝達、二次代謝、有用化合物の代謝工学、傷害応答                                                                                  | P.14 |
|                       | 教授 橋本隆翼<br>准教授 庄司英崇<br>助教 加藤壮<br>特任助教 堀田崇 |                                                                                                                                                                                                                |      |
|                       | <b>植物発生シグナル</b>                           | 植物の細胞が固有の機能を獲得するしくみや、生殖細胞が作られるしくみの解明を目指し、分子生物学、トランスジェニック植物、イメージング技術などを用いて研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>細胞分化、細胞分裂、パターン形成、メリステム、胚発生、根、リプログラミング、情報伝達、転写因子、マイクロRNA、原形質連絡、シロイヌナズナ、ゼニゴケ                                    | P.15 |
|                       | 教授 中島敬二<br>助教 宮島俊介                        |                                                                                                                                                                                                                |      |
|                       | <b>植物代謝制御</b>                             | 環境・エネルギー問題の解決に向けて、植物細胞の分化制御機構、植物の機能と代謝の調節機構、有用GM植物・樹木の作出に関する研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>木質バイオマス、細胞分化、細胞壁、遺伝子発現制御、樹木バイオテクノロジー、分子育種、植物による有用物質生産                                                                      | P.16 |
|                       | 教授 出村拓晃<br>助教 加藤新<br>助教 米田新<br>助教 大谷美沙都   |                                                                                                                                                                                                                |      |
|                       | <b>植物成長制御</b>                             | 植物の細胞分裂・伸長、DNA倍加、クロマチン構造の制御に焦点を当てて、環境ストレスや植物ホルモンのシグナル伝達とのクロストークを解析し、器官成長の制御機構の解明と植物バイオマスの増産を目指した研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>植物の器官成長、植物バイオマス、幹細胞、細胞周期制御、DNA倍加、DNA損傷応答、植物免疫応答、植物ホルモン、シグナル伝達、クロマチン構造、エピジェネティクス、イメージング | P.17 |
|                       | 教授 梅田正明<br>助教 高塚大知<br>助教 高橋直紀             |                                                                                                                                                                                                                |      |
|                       | <b>植物形態ダイナミクス (学生配属はしない)</b>              | シロイヌナズナを材料に植物の体作りと環境応答の分子機構の解明を目指し、分子遺伝学的な研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>植物の体作り、二次成長、周皮形成、側根形成、植物ホルモン、分裂組織、幹細胞、シグナル伝達、転写制御、細胞間相互作用、細胞壁、イメージング                                                                         | P.18 |
|                       | 教授 田坂昌生<br>助教 井藤純                         |                                                                                                                                                                                                                |      |
|                       | <b>花発生分子遺伝学</b>                           | 植物の花発生における時空間特異性の遺伝子発現制御機構、複数の遺伝子産物が調和的に機能する分子機構、環境応答性の解明を目指し、エピジェネティクスやその上流シグナル伝達に着目した研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>花発生、分子遺伝学、ゲノミクス、合成生物学、クロマチン、エピジェネティクス、シグナル伝達、ホメオティック転写因子、メリステム、環境応答                             | P.19 |
|                       | 教授 伊藤寿朗<br>助教 山口暢俊                        |                                                                                                                                                                                                                |      |
|                       | <b>植物免疫学</b>                              | 植物が病原型から共生型までさまざまな感染様式をもつ微生物と織りなす巧妙でダイナミックな相互作用を対象とし、植物の免疫制御メカニズムや微生物の感染戦略について分子レベルで解明するための研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>植物免疫、パターン受容体、シグナル伝達、環境適応、遺伝子発現の制御と記憶、エピジェネティクス、感染戦略、エンドファイト、植物成長、共進化                        | P.20 |
|                       | 准教授 西條雄介<br>助教 晝間敬<br>特任助教 田島由理           |                                                                                                                                                                                                                |      |
|                       | <b>植物共生学</b>                              | 甚大な農業被害をもたらす寄生雑草の駆除方法の開発を目指して、ハマウツボ科寄生植物の寄生の分子機構とその進化のメカニズムを解明するための研究・教育をおこなう。<br>[キーワード]<br>寄生植物、ストライガ、植物間相互作用、変異体、吸器形成、トランスクリプトーム解析、ゲノム解析、植物ホルモン、細胞壁、進化、バイオインフォマティクス                                         | P.21 |
|                       | 特任准教授 吉田聡子                                |                                                                                                                                                                                                                |      |
|                       | <b>植物発生学 (学生配属はしない)</b>                   | 植物の幹細胞組織である分裂組織 (メリステム) の働きに焦点を当て、器官形成と細胞分化の基本原則を明らかにする研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>発生、分裂組織、メリステム、幹細胞、胚発生、花、生殖器官、雌しべ、転写制御、細胞間相互作用、イメージング                                                                            | P.22 |
|                       | 特任准教授 相田光宏                                |                                                                                                                                                                                                                |      |

## メディカル生物学領域

動物の発生、細胞増殖制御、細胞分化、器官形成、遺伝子発現制御、情報伝達、恒常性維持、ストレス応答など動物細胞・個体が有する様々な生命機能の基礎研究から神経疾患、代謝疾患、ガンなど様々な疾患原因の解明による出口を見据えた応用研究まで、健康社会の実現を目的とした先端的な研究を幅広く推進できる研究人材を育成する。

| 研究室及び教員                 |                  |                                                   | 教育研究分野                                                                                                                                                                                                             | 頁    |
|-------------------------|------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 基<br>幹<br>研<br>究<br>室   | <b>分子情報薬理学</b>   |                                                   | ヒトの身体の恒常性維持や個体形成を司るホルモン・神経伝達物質および細胞増殖・分化因子等による細胞応答の仕組みを解明し、がん・神経疾患・生活習慣病などの診断・治療への展開を目指した研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>シグナル伝達機構、Gタンパク質、がん細胞の接着・遊走、分子標的薬、機能性抗体、新規受容体リガンド、神経幹細胞の増殖・分化・遊走、一次繊毛の形成・機能                        | P.23 |
|                         | 教 助 助            | 伊 東 広<br>小 林 哲 夫<br>梶 紀 子                         |                                                                                                                                                                                                                    |      |
|                         | <b>機能ゲノム医学</b>   |                                                   | ヒトやマウスの免疫系が「自己」と「非自己」を識別する際にPD-1が果たす生理的役割を明らかにするとともに、マウス嗅覚神経細胞におけるmRNA局在化の分子機構を探索する研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>PD-1、免疫、がん、免疫療法、嗅覚神経細胞、mRNA局在、mRNAサーベイランス、NMD、翻訳終結、ES細胞、遺伝子トラップ、ノックアウトマウス                               | P.24 |
|                         | 准 教 助            | 石 田 靖 雅<br>福 田 七 穂                                |                                                                                                                                                                                                                    |      |
|                         | <b>動物細胞工学</b>    |                                                   | 細胞（酵母、動物細胞）や動物個体（マウス）のストレス応答に関して、シグナル伝達・遺伝子発現制御の観点からその分子基盤を明らかにする研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>小胞体ストレス応答、タンパク質の品質管理、シグナル伝達、細胞質スプライシング、翻訳アレスト、新生鎖、リボソーム、糖尿病、膵島β細胞、腸炎、杯細胞、ゲノム編集、ジフテリア毒素                                    | P.25 |
|                         | 教 准 助<br>特 任 助 教 | 河 野 憲 二<br>木 俣 行 雄<br>都 留 秋 雄<br>小 池 雅 昭<br>芝 陽 子 |                                                                                                                                                                                                                    |      |
|                         | <b>腫瘍細胞生物学</b>   |                                                   | 哺乳類細胞の細胞周期制御、細胞老化、細胞分化、アポトーシス、オートファジー、幹細胞制御などに興味を持ち、腫瘍細胞の増殖、分化、生存を制御する分子メカニズムに関する研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>細胞周期制御、チェックポイントコントロール、細胞がん化、白血病、血液幹細胞、がん幹細胞、遺伝子改変マウス、細胞老化、細胞分化、アポトーシス、p53、タンパク分解制御、COP9シグナロソーム            | P.26 |
|                         | 教 助              | 加 藤 順 也<br>加 藤 規 子                                |                                                                                                                                                                                                                    |      |
|                         | <b>分子免疫制御</b>    |                                                   | 免疫応答の発動メカニズムやその破綻により引き起こされる自己免疫疾患、アレルギー、炎症性疾患などの発症メカニズムを理解するとともに、治療や診断法の開発を目指した研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>自然免疫、シグナル伝達、サイトカイン、炎症、自己免疫疾患、アレルギー、ワクチン開発、ノックアウトマウス                                                         | P.27 |
|                         | 教 助              | 河 合 太 郎<br>川 崎 拓 実                                |                                                                                                                                                                                                                    |      |
| 室                       | <b>応用免疫学</b>     |                                                   | 抗体遺伝子の体細胞突然変異とクラススイッチの分子メカニズムについて、大腸菌や腸内細菌から哺乳動物細胞、遺伝子改変マウスを用いて解析し、病気の治療や予防へつながる研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>抗体、体細胞突然変異、クラススイッチ組み換え、抗体工学、粘膜免疫、獲得免疫、B細胞活性化、腸内細菌、ゲノム不安定性、DNA修復                                            | P.28 |
|                         | 教                | 新 藏 礼 子                                           |                                                                                                                                                                                                                    |      |
|                         | <b>分子医学細胞生物学</b> |                                                   | 脂質膜形態形成および脂質膜を介したシグナル伝達に関して、生体膜の形態機能形成に着目し、タンパク質と脂質分子の共役した細胞内での分子機構を解明することにより、細胞や動物個体に見られる形態形成機構を理解し、かつ、疾患形成を解明することを目指した研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>脂質膜、細胞骨格、シグナル伝達、細胞移動、超解像解析、イメージング、X線結晶構造解析、癌、遺伝病、システムズバイオロジー       | P.29 |
|                         | 教 助              | 末 次 志 郎<br>埴 京 子                                  |                                                                                                                                                                                                                    |      |
|                         | <b>発生医科学</b>     |                                                   | 中枢神経系の多様な神経細胞の産生と機能維持の分子機構を知ること目標に、神経細胞の発生における誘導因子と前駆細胞の反応性の関係を、ニワトリ、マウス胚をモデルとして分子レベルで明らかにするとともに、いったん産生された神経細胞の機能維持のメカニズムを解明する研究・教育を実施する。<br>[キーワード]<br>神経発生、神経管、パターン形成、シグナル伝達、ソニック・ヘッジホッグ、ニワトリ、マウス、繊毛、眼科疾患、膜タンパク質 | P.30 |
|                         | 准 教 助            | 笹 井 紀 明<br>西 晶 子<br>(堀)                           |                                                                                                                                                                                                                    |      |
| <b>細胞増殖学 (学生配属はしない)</b> |                  |                                                   | おもに骨代謝系を対象にして、哺乳類細胞の増殖・分化の制御機構を細胞並びに分子レベルで理解するための研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>骨代謝、破骨細胞分化、骨芽細胞分化／増殖、原がん遺伝子、骨代謝治療薬の開発                                                                                                     |      |
| ★教 助                    |                  | 別 所 康 全<br>北 川 教 弘<br>(石田)                        |                                                                                                                                                                                                                    |      |

注) ★印：兼任

|                       |                   |                  |             |                       |                                                                                                                                                                                         |  |
|-----------------------|-------------------|------------------|-------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 基<br>幹<br>研<br>究<br>室 | 神経機能科学 (学生配属はしない) |                  |             |                       | 学習・記憶の分子機構、海馬・大脳皮質の機能を研究・教育する。神経系での分子・細胞のイメージング、行動生理学的解析とその技術の開発を行う。<br>[キーワード]<br>学習、記憶、認知機能の分子・生理・動物行動生物学、神経系での分子・細胞のイメージングとその技術開発                                                    |  |
|                       | ★教<br>准<br>助<br>助 | 授<br>教<br>教<br>教 | 稲<br>駒<br>松 | 垣<br>直<br>井<br>章<br>治 | 動物の発生を制御する遺伝子の作用機構や転写の調節機構について、ヒトの病気と関連した遺伝子に注目し、ES細胞でのジーントラップなどの新技術も応用した研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>ヒトの病気の原因遺伝子、骨・軟骨・脳・網膜・筋肉などの発生機構と疾患、ES細胞、ジーントラップ、mRNAサーベイルランスと翻訳終結、転写調節機構、メチル化DNA結合転写因子 |  |

注) ★印:兼任

## 統合システム生物学領域

生物の遺伝現象、進化、細胞増殖、環境応答、組織・器官形成、発生プロセス、神経ネットワーク形成などを対象に生命現象をシステムとしてとらえ、細胞生物学および分子生物学を基盤とする実験的アプローチと数理解析・数理モデル的アプローチの両面から追求する先端的な研究を推進できる研究人材を育成する。また、従来のバイオサイエンス研究に、情報技術やナノ技術などの新しい手法・視点を導入して、革新的な新たな科学・技術を創造する意欲と能力を持つ人材を育成する。

|                       | 研究室及び教員                    |                  |                  |                                 | 教育研究分野                                                                                                                                                                                                                           | 頁    |
|-----------------------|----------------------------|------------------|------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 基<br>幹<br>研<br>究<br>室 | 原核生物分子遺伝学                  |                  |                  |                                 | 遺伝情報の正確な伝達がどのような仕組みに支えられているのか、あるいはこれとは逆に、不正確な遺伝情報の伝達により引き起こされる突然変異や染色体再編・異常はどのようなプロセスを経て発生するのかについて研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>DNA複製、DNA修復、DNA組換え、突然変異、染色体の再編、進化、細胞増殖、細胞周期制御、酸素ラジカルによるDNA損傷、DNA損傷応答                                   | P.31 |
|                       | 教<br>准<br>助<br>助           | 授<br>教<br>教<br>教 | 真<br>秋<br>真<br>古 | 木<br>壽<br>山<br>昌<br>智<br>子      |                                                                                                                                                                                                                                  |      |
|                       | システム微生物学                   |                  |                  |                                 | 細胞内機能ネットワークの完全な解明を目指したシステムズバイオロジーの教育・研究を行う。生物学上最も研究蓄積の大きい大腸菌を使い、全遺伝子の相互関係解明を目指したネットワーク生物学を進める。<br>[キーワード]<br>ネットワークバイオロジー、システムズバイオロジー、ゲノム情報解析、interactome、transcriptome、proteome、metabolome                                      | P.32 |
|                       | 教<br>助                     | 授<br>教           | 森<br>武           | 浩<br>藤<br>愛                     |                                                                                                                                                                                                                                  |      |
|                       | 細胞シグナル                     |                  |                  |                                 | 酵母からヒトまで進化的に保存された細胞内シグナル伝達ネットワークの構造とメカニズムの解明を通して、疾患における細胞機能不全の分子機構の理解を目指した研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>リン酸化によるタンパク質機能制御、タンパク質相互作用ネットワーク、酵母分子遺伝学、ゲノム改変技術、細胞イメージング、糖尿病・がん増殖                                                             | P.33 |
|                       | 教<br>助                     | 授<br>教           | 塩<br>建           | 崎<br>一<br>裕<br>恒                |                                                                                                                                                                                                                                  |      |
|                       | ストレス微生物科学                  |                  |                  |                                 | 微生物が進化の過程で獲得した様々な「環境ストレス」に対する適応機構について、分子・代謝・細胞レベルで解明し、多様な微生物機能を理解するとともに、微生物育種・物質生産などの技術開発を通して、バイオテクノロジーへの貢献を目指した研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>応用分子微生物学、分子育種、物質生産、酵素機能改変、ゲノム情報、代謝制御、環境ストレス応答・耐性、シグナル伝達、アミノ酸の生理機能、レドックス制御、タンパク質活性制御、炭酸固定 | P.34 |
|                       | 教<br>助                     | 授<br>教           | 高<br>渡           | 木<br>博<br>史<br>輔                |                                                                                                                                                                                                                                  |      |
|                       | 構造生物学                      |                  |                  |                                 | 生命の調和のとれた「複雑さ」や「しなやかさ」の根源にあるタンパク質の高度な分子認識と、ダイナミックな構造変化を通して実現される活性制御や機能変換のメカニズムを、三次元分子構造に基づいて、原子レベルで解明する。<br>[キーワード]<br>構造細胞生物学、構造分子医学、構造植物学、化学生物学、蛋白質結晶学、細胞内シグナル伝達、細胞接着・細胞骨格、力学センサータンパク質、薬物標的タンパク質、植物ホルモン受容体                     | P.35 |
|                       | 教<br>助<br>特<br>任<br>助<br>教 | 授<br>教<br>教<br>教 | 箱<br>北<br>平<br>森 | 嶋<br>敏<br>健<br>良<br>智<br>行      |                                                                                                                                                                                                                                  |      |
| 研<br>究<br>室           | 膜分子複合機能学                   |                  |                  |                                 | 生体膜を舞台とした基本的な生命現象には様々な膜蛋白質複合体が関わっている。これら複合体が織りなすダイナミックな構造変化に起因する分子メカニズムの解明に向け、新たな研究手法を組み合わせた構造生物学的解析による基礎研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>蛋白質科学、構造生命科学、蛋白質輸送、蛋白質立体構造形成、蛋白質相互作用、膜蛋白質複合体、トランスロコン、分子メカニズム、膜輸送体、X線結晶構造解析                      | P.36 |
|                       | 准<br>助                     | 教<br>授<br>教      | 塚<br>田           | 崎<br>智<br>也<br>良<br>樹           |                                                                                                                                                                                                                                  |      |
|                       | 遺伝子発現制御                    |                  |                  |                                 | 脊椎動物発生の過程で起こる体節形成や概日時計などの生物リズム、発生過程で起こる細胞運動パターン形成など生命の動的な現象の動作原理を解明することを目的とした研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>脊椎動物の体節形成、遺伝子発現の調節、発生過程の時間的制御、概日時計、細胞移動、左右パターン形成、ライブイメージング                                                                  | P.37 |
|                       | 教<br>助<br>助                | 授<br>教<br>教      | 別<br>松<br>中      | 所<br>井<br>畑<br>康<br>貴<br>泰<br>和 |                                                                                                                                                                                                                                  |      |

|                       |                     |  |  |                                                                                                                                                                                                                                          |      |
|-----------------------|---------------------|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 基<br>幹<br>研<br>究<br>室 | 神経システム生物学           |  |  | 神経細胞や組織の形態形成の仕組みを、シグナル伝達、細胞骨格、細胞内輸送の観点から、分子・細胞・発生生物学的手法、力計測及び数理モデルの手法を用いて統合的に説明するとともに、その破綻により引き起こされる疾患の原因解明と治療法開発を目指す研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>神経回路、軸索、極性、対称性の破れ、細胞移動、細胞骨格、細胞内分子輸送、牽引力、シグナル伝達、ライブイメージング、ノックアウトマウス、ゼブラフィッシュ、システムバイオロジー、再生医学 | P.38 |
|                       | 細胞機能システム (学生配属はしない) |  |  | 生命の基本単位である細胞を、ゲノムに書き込まれた遺伝子のネットワークと捉え、そのダイナミックな動態を解明するための研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>細胞ゲノムの構造と機能、細胞の情報伝達・転写制御ネットワーク、細菌の必須遺伝子の機能ネットワーク、細菌の細胞周期の制御機構                                                                                           |      |
|                       | 細胞機能学 (学生配属はしない)    |  |  | 有用な微生物機能の分子・細胞レベルでの探索、解析、改良による微生物育種 (酵母、大腸菌、放線菌など)、物質生産 (アミノ酸、酵素、カロテノイド、キラルアルコールなど)、技術開発 (食品、エネルギー、環境関連など) に関する基盤的研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>応用分子微生物学、探索・機能解析、分子育種、有用物質生産、酵素機能改変、ゲノム情報、代謝制御機構、ストレス耐性機構、レドックス制御、タンパク質分解、サイトメトリー、代謝工学、タンパク質工学 |      |

注) ★印: 兼任

## 教育連携研究室

バイオサイエンス専攻の3領域に含まれる研究室での研究内容に関連し、活発で質の高い研究活動を行っている近畿圏の研究機関と教育研究の連携協定を締結している。これらの研究機関に所属し、学生指導の意欲と能力を持つ研究者に、専攻の客員教授として博士前期および後期課程の学生の研究教育を担当してもらっている。バイオサイエンス専攻の学生は教育連携研究室を配属先として選択することができ、3領域の研究室と同様に学位論文研究を行うことが可能である。

|   | 研究室及び教員               | 教育研究分野                                                                                                                                                                                                     | 頁    |
|---|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 教 | 細胞成長学                 | 個体成長と発生タイミングの調節制御に関わる、組織間および細胞内シグナル伝達の分子基盤解明を目指した基礎研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>細胞成長・増殖、シグナル伝達、ショウジョウバエ、個体サイズ、発生タイミング、代謝制御<br>(連携機関名: 独立行政法人理化学研究所 多細胞システム形成センター)                                               | P.39 |
|   | 客員准教授 西村 隆 史          |                                                                                                                                                                                                            |      |
| 育 | 微生物分子機能学              | 統合オミックス解析と代謝改変により創製した微生物機能を駆使して、バイオリファインリー (バイオマス有効利用とバイオ燃料・グリーン化学品生産等) に関する基礎研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>微生物学、分子生物学、ゲノム工学、培養工学、メタボローム解析、メタボリックエンジニアリング、システムバイオロジー、高効率バイオプロセス<br>(連携機関名: 公益財団法人地球環境産業技術研究機構)   | P.40 |
|   | 客員教授 乾 将 行            |                                                                                                                                                                                                            |      |
| 研 | 疾患分子遺伝学 (学生配属はしない)    | ヒトの癌組織の分子生物学、特にゲノム科学の手法を用いた解析により、あたらしい診断治療法開発を目指した研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>癌の分子診断、分子標的薬、癌免疫療法、トランスクリプトーム、全ゲノム解析<br>(連携機関名: 大阪府立成人病センター研究所)                                                                  | P.41 |
|   | 客員准教授 久木田 洋 児         |                                                                                                                                                                                                            |      |
| 室 | 組織形成ダイナミクス (学生配属はしない) | 組織形成が発生の時間軸に沿ってどのように制御されているのか、ライブイメージングや遺伝学を用いて、個体・細胞・分子レベルで明らかにすることを目指した研究・教育を行う。<br>[キーワード]<br>組織形成、細胞死、細胞移動、細胞分裂、細胞分化、ライブイメージング、ショウジョウバエ、スクリーニング、組織再編成、組織形成の定量解析<br>(連携機関名: 独立行政法人理化学研究所 多細胞システム形成センター) | P.42 |
|   | 客員准教授 倉 永 英 里 奈       |                                                                                                                                                                                                            |      |

# バイオサイエンス研究科カリキュラム紹介

## フロンティアバイオコース（5年一貫制）

フロンティアバイオコースでは、充実したカリキュラムと手厚い指導体制のもとで、学術研究活動・産業経済活動のいずれにおいても国際的に活躍できる人材を育てることを目標としています。本コースの学生は、博士後期課程内部進学審査が簡略化され、5年間の標準修業年限を十分に生かした卓越した大学院教育を受けることができます。また、博士前期課程の修了要件を満たすことにより、2年修了時に修士の学位が授与されます。

## コースの選択と変更

博士前期課程の入学試験とオープニングテストで学力が認められた学生のうち、博士後期課程に進学して学位取得を目指すものが本コースを選択します。また、バイオエキスパートコースに進んだ学生でも、博士後期課程から本コースを選択するチャンスもあります。

## コースの特色

### 1. ローテーションにより配属研究室を選択

大学院で取り組む研究内容や分野を既に絞っている学生もいれば、大学院入学を機にこれまでとは違った研究分野に入ることを考えている学生もいます。いずれにせよ、5年間（標準修業年限）在席することになる研究室は慎重に選択しなければなりません。本コースでは、複数の希望研究室を選択して、それぞれの研究室で短期間の研究実習を行います。それぞれの期間中に、研究室の研究方針や研究内容をよく理解し、教員や先輩大学院生と時間をかけて話し合うことにより、実際の研究現場の現状に触れることができます。このローテーション後に自分の興味や研究指向に最もあった配属研究室と指導教員を選びます。

### 2. 5年間継続したクラス担任による修学・生活指導

本コース受講者（約30名定員）は15名程度の2つのクラスに分かれ、それぞれのクラス担任教員の指導や助言を5年間継続して受けることができます。研究室での研究指導と補完的に、修学上あるいは学生生活上の様々なアドバイスが行われます。

### 3. アドバイザーコミティーによる研究指導

さらに、研究室の指導教員に加えて2名以上の関連研究分野の教授・准教授からなるアドバイザーコミティーが学生ごとに設置されます。アドバイザーコミティーは定期的に研究成果や研究方針をチェックし、継続的な指導を行います（アドバイザーヒアリング）。コミティーメンバーが学位審査委員を兼ねるために、学位論文作成においても効率的な指導が受けられます。

## バイオエキスパートコース（2年制）

将来、企業などにおいて活躍する際に重要となるバイオサイエンスに関連する幅広い知識の習得、実用的な科学英語能力の向上、プレゼンテーションやコミュニケーション能力の開発、科学倫理の養成に重点をおいた教育を行います。

### コースの選択と変更

2年間の博士前期課程（修士課程）の修了後、企業等への就職を希望する学生は本コースを選択します。ほとんどの学生は各研究室において研究実験に取り組み自分自身の研究成果を基にした修士論文を作成し、発表・審査を経て学位を取得します。一方、2年次春学期終了までに指導教員と相談の上、研究実験ではなく課題研究を選択し、報告されている論文、資料、データなどをまとめた課題論文を作成し、発表・審査を経て学位を取得することも可能です。

本コースから本学博士後期課程へ進学することも可能です。

### コースの特色

#### 1. 研究室配属

現代生物学概論で各研究室の研究内容を学び、希望研究室を訪問します。配属希望研究室調査と教務委員によるカウンセリングによって、学生の研究志向に合致した研究室配属をおこないます。配属希望者が多い研究室については、入学試験とオープニングテストの成績を参考にして、最終的な配属研究室を決定します。4月下旬ごろに配属研究室が決定され、各研究室における研究がスタートします。

#### 2. 英語教育の充実

英語習熟度にあわせた複数の英語科目があります。また、TOEICを定期的に受験し、英語能力の向上度をチェックします。英語能力の向上には日々の努力が不可欠です。

#### 3. キャリアパス形成の支援

キャリア設計ガイダンス講義や工業倫理・バイオインダストリー特論で、企業における研究活動、科学者・技術者倫理などに関する講義を実施します。

### カリキュラムの概要

#### 1. 基礎的専門教育（必修）

バイオサイエンス研究科の研究室は、バイオサイエンスのほとんどすべての最先端分野をカバーしています。入学直後に集中的におこなわれる現代生物学概論では各研究室がそれぞれの研究分野を概説し、バイオサイエンスの全体像をつかみます。先端科学のための実践生物学では、生化学、分子生物学、細胞生物学、統計学などバイオサイエンスの諸問題に取り組むために必要な知識や技法を学び、少人数クラスのバイオゼミナール基礎において討論を通して知識や技法の理解を深めます。さらにバイオゼミナール実践、応用生命科学では自身が専門とする領域を深く学びます。

#### 2. 一般科目・共通科目（必修、選択）

社会生命科学では、先端科学技術と社会のつながりを扱います。現代社会において科学者・技術者がどのように振る舞い、どのように貢献するかを学ぶとともに、科学の発展に伴って生じる生命倫理や科学倫理の諸問題について整理します。ゲノム先端科学では、現代社会が解決しなければならない諸問題に対して、最先端科学技術がどのように貢献できるかを学びます。科学技術論・科学技術者論では科学技術と科学者・技術者のあり方を考えます。計算機システム、アルゴリズム、物質創成科学概論で本学他研究科の研究を学び、幅広い知識と視野を得るとともに、分野の枠を超えた融合研究を学びます。

#### 3. 英語教育（必修）

入学直後にTOEIC英語試験をおこないます。実践キャリア英語ではTOEIC英語試験の対策を主眼に置いた授業を、英語能力別のクラス編成で行います。フロンティアバイオコースでは、博士前期課程時に主に専任の英語担当外国人教員等が英語コミュニケーション能力を開発するグローバルコミュニケーションの手法、英語による科学的発見の思考法、発音とリズムのコミュニケーション技術の指導を行います。また、博士後期課程では、サマーキャンプでの英語による口頭研究発表に向けて英語担当教員との個人指導によるプレゼンテーション技法の習得を目指す研究プロジェクトプレゼンテーション、カリフォルニア大学デービス校における1ヶ月間の海外ラボインターンシップ、海外の大学等から招聘した外国人研究者による国際バイオゼミナール、海外から招いた学生とともに研究について英語で討論する国際学生ワークショップも開講されており、英語でのコミュニケーション能力の向上と国際性を養います。

#### 4. 専門科目（選択）

多彩な科目を用意し、発展に伴ってますます細分化される最先端科学技術に対応しています。基礎科学から産業に直結する応用科学まで幅広くバイオサイエンスと周辺分野をカバーしています。

# 本年度に予定されている授業科目の内容

## 基礎科目

### 現代生物学概論

各研究室が取り組む研究と、その分野の背景や将来展望を概説する。

### 先端科学のための実践生物学Ⅰ、Ⅱ

バイオサイエンスの諸問題に取り組むために必要な知識と技法を身につける。実践的なトピックを題材にして、バイオサイエンスで使用されている「研究技術」の基盤となる原理、その技術によって明らかにされた「細胞が生きたための基本的な仕組み」を学ぶ。他分野から進学した学生などには、導入講義を用意し、講義を受講するために必要な知識を補う。

### バイオゼミナール基礎Ⅰ、Ⅱ

先端科学のための実践生物学で学んだ知識と技法を、少人数クラスのゼミナール形式で討論をとおして、実践の場で使える生きた知識として体得する。

### バイオゼミナール実践Ⅰ、Ⅱ

特定分野の成り立ちや歴史、ブレイクスルー、最先端研究と将来の展望を、代表的な研究論文を通して深く学ぶ。

### 応用生命科学

微生物バイオテクノロジー、環境植物科学、バイオメディカルサイエンス、情報生命学の4つからひとつを選択し、当該領域への導入を行う。

### プロジェクト演習／フロンティアプロジェクト演習

自身が研究室配属で取り組む研究テーマとその背景について発表し、理解を深めるとともにプレゼンテーション技術を学ぶ。同時に仲間の研究テーマについて学ぶことによって幅広い知識と視野を得る。

## 一般科目・共通科目

### ゲノム先端科学

現代社会は多くの問題を抱えており、その解決を先端科学技術に要請している。現代社会が抱える諸問題を認識し、それを解決するための最先端科学技術について学ぶ。また科学の発展に伴って新たに発生する問題について考え、社会における科学の使命を学ぶ。

### 社会生命科学

現代社会では人々の暮らしのあらゆる場面で科学技術と深いつながりを持っている。科学技術が急速に発展するにつれて、これまで以上に先端科学技術が一般社会に理解され、受け入れられることが重要であり、同時に科学が内包する諸問題について科学者自身が向き合う必要が生じる。科学から社会への情報発信の意義と技法を学習し、また科学が内包する諸問題の代表例である科学研究の倫理について学ぶ。

### 科学技術論・科学技術者論

各分野で活躍する著名な科学者・技術者・専門家がそれぞれの視点で科学技術に対する考え方を語る。

### 計算機システム・アルゴリズム・物質創成科学概論

本学は現代の科学でもっとも重要な先端3領域に取り組む3研究科から成り立っている。他研究科の研究領域を学び、幅広い知識と視野を身につけると同時に、それぞれ単独では解決できない問題に立ち向かう融合研究について学ぶ。

## 英語

### 実践キャリア英語Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ

TOEIC英語試験の対策を主眼に置いた科目です。入学直後のTOEIC英語試験の成績に応じて、英語能力別にクラス編成を行います。

### グローバルコミュニケーションの手法、英語による科学的発見の思考法、発音とリズムのコミュニケーション技術

少人数クラスにおいて、英語での科学的思考法、プレゼンテーションやコミュニケーションのための英語の基本を習得する。

## 専門科目

### 特論講義

バイオサイエンスのあらゆる分野の先端的な研究について、研究科教員に加えて、最先端で活躍する外部講師がセミナー形式の講義を行い、最新のトピックスを学ぶ。

## 研究室での教育・研究の概要



(写真左から)

教授: 高山 誠司 takayama@bs.naist.jp  
 助教: 和田 セタ子 yu-wada@gtc.naist.jp  
 助教: 村瀬 浩司 kmurase@is.naist.jp  
 助教: 藤井 壮太 fujii@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

植物と動物は独自に多細胞化を遂げたため、細胞間コミュニケーションの機構は大きく異なっています。当研究室では、植物が如何にして外部の情報を認識し、細胞内に伝えているのかという基本的な問題に取り組む中で、細胞間情報伝達機構の普遍性と多様性を明らかにしようとしています。

## 主な研究テーマ

### 1) 有性生殖過程における細胞間認識機構

受粉から受精に至る生殖過程では、適切な交配相手を選抜するために花粉と雌ずいの間で様々な細胞間コミュニケーションが行われています。我々は、特に有性生殖過程でみられる自家不和合性と呼ばれる現象に着目して、植物が自己と非自己の花粉を識別する仕組みについて研究を進めています。自家不和合性は植物が遺伝的多様性を維持する上で極めて重要な性質ですが、自己・非自己を識別する仕組みは、植物種毎に異なることが示されてきています。例えば、アブラナ科植物では、リガンド-受容体キナーゼ複合体の相互作用を介して自己の花粉を識別していることが明らかとなってきました(図1)。現在は、植物において解明の遅れている受容体キナーゼ下流の情報伝達系について、プロテオーム解析、バイオイメージング解析など様々な手法を用いて解明を進めています。また、最近ナス科植物では、多数の花粉因子を使って、非自己の雌ずいの毒素(RNA分解酵素)を無毒化している可能性が示されてきました(図2)。現在は、この協調的非自己認識モデルについて分子レベルでの検証を精力的に進めています。

有性生殖過程では、異種の花粉を排除し同種の花粉との受精を積極的に促進するための様々な仕組みが機能しています。こうした受粉-受精過程を支える基本的な仕組みの分子基盤についても解明を進めています。

### 2) エピジェネティックな対立遺伝子発現抑制機構

塩基配列の変化を伴わずに遺伝子発現に影響を及ぼすゲノム修飾を、エピゲノムと言います。当研究室では、優劣性という古くから知られる遺伝学の現象に、優性側対立遺伝子近傍で作られる低分子量RNAが関与し、劣性側対立遺伝子が特異的にDNAメチル化を受け発現が抑制される例を発見しました(図3)。現在、この優劣性発現調節機構の解明を精力的に進めると共に、エピゲノムが関わる生命現象を精査するために、網羅的なエピゲノム解析を進めています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Iwano et al., *Nature Plants*, **1**, 15128, 2015
- [2] Kubo et al., *Nature Plants*, **1**, 14005, 2015
- [3] Iwano et al., *Plant Cell*, **26**, 636-649, 2014
- [4] Kubo et al., *Science*, **330**, 796-799, 2010
- [5] Tarutani et al., *Nature*, **466**, 983-986, 2010
- [6] Kakita et al., *Plant Cell*, **19**, 3961-3973, 2007
- [7] Shimosato et al., *Plant Cell*, **19**, 107-117, 2007
- [8] Shiba et al., *Nature Genet.*, **38**, 297-299, 2006
- [9] Takayama and Isogai, *Annu. Rev. Plant. Biol.*, **56**, 467-489, 2005
- [10] Murase et al., *Science*, **303**, 1516-1519, 2004
- [11] Takayama et al., *Nature*, **413**, 534-538, 2001

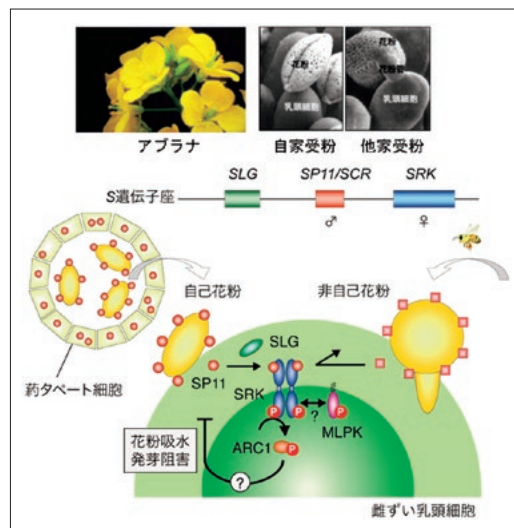


図1 アブラナ科植物の自家不和合性機構

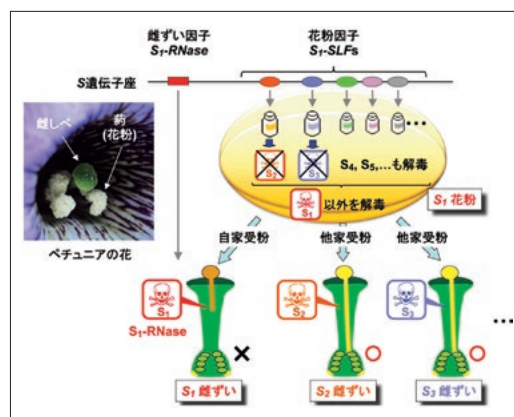


図2 ナス科植物の自家不和合性機構

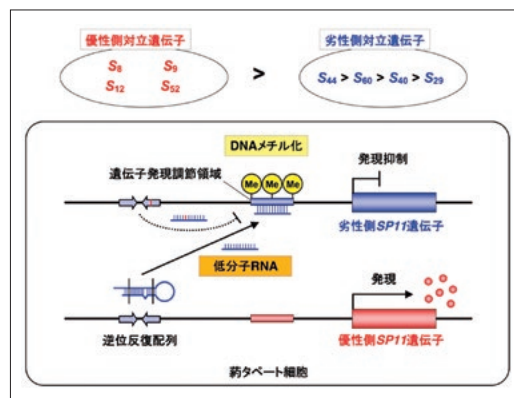
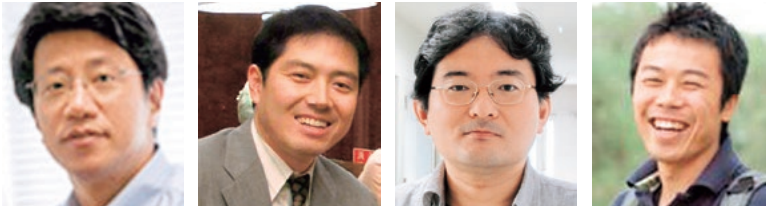


図3 エピジェネティックな優劣性発現機構

## 植物細胞機能研究室

URL: <http://bsw3.naist.jp/hashimoto/>

(写真左から)

教授:橋本 隆 hasimoto@bs.naist.jp

准教授:庄司 翼 t-shouji@bs.naist.jp

助教:加藤 壮英 t-kato@bs.naist.jp

特任助教:堀田 崇 thotta@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

高等植物に特徴的な細胞の機能、シグナル伝達系、遺伝子発現調節についてシロイヌナズナ、タバコ、トマトの変異株や形質転換植物を有効に利用して、基礎から応用技術に至る広範囲の研究を推進しています。

## 主な研究テーマ

## 1) 微小管細胞骨格は乾燥ストレスに応答し、再編成する

微小管はチューブリン・モノマーから形成される生体ポリマーであるが、その安定性は内的、外的因子により調節されている。間期植物細胞の細胞膜内側に張り付いている表層微小管は細胞膜上を動き回り、生成と分解を繰り返しながら、細胞種により一定のパターンを形成し、細胞の形を決める。また、乾燥ストレスは表層微小管を分解・再編し、すばやく可逆的な細胞レベルの適応反応を引き起こす(図1、図2)。リン酸化などの細胞内シグナル応答系の解析を通じて、環境刺激応答に対する微小管の安定性の制御や細胞の形を決定する分子機構と植物の環境適応戦略を研究します。

## 2) 生理活性天然物の合成メカニズム

植物は害虫から身を守る為に、防虫作用のある多様な生理活性天然物を合成し、我々は医薬、嗜好品などに利用しています(図3)。これら有用天然物の合成遺伝子をクリーニングし、植物における代謝経路の改変による有用物質生産系の確立を目指します。また、虫害により傷害ホルモン「ジャスモン酸」のシグナル伝達系が、どのように生理活性天然物に関わる遺伝子群を活性化するかをタバコやトマトなどのナス科有用植物を用いて分子レベルで明らかにします。

## 主な発表論文・著作

- [1] Hashimoto, *The Arabidopsis Book*, **13**, e0179, 2015
- [2] Kato et al., *Plant Physiol.*, **166**, 2195-2204, 2014
- [3] Hamada et al., *Plant Physiol.*, **163**, 1804-1816, 2013
- [4] Fujita et al., *Cur. Biol.*, **23**, 1969-1978, 2013
- [5] Shoji et al., *Plant Physiol.*, **162**, 977-990, 2013
- [6] Nakamura et al., *Plant J.*, **71**, 216-225, 2012
- [7] Shoji and Hashimoto, *Plant J.*, **67**, 949-959, 2011
- [8] Shoji et al., *Plant Cell*, **22**, 3390-3409, 2010
- [9] Nakamura et al., *Nature Cell Biol.*, **12**, 1064-1070, 2010
- [10] Komaki et al., *J. Cell Sci.*, **123**, 451-459, 2010
- [11] Nakamura and Hashimoto, *J. Cell Sci.*, **122**, 2208-2217, 2009
- [12] Shoji et al., *Plant Physiol.*, **149**, 708-718, 2009
- [13] Yao et al., *J. Cell Sci.*, **121**, 2372-2381, 2008
- [14] Ishida et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, **104**, 8544-8549, 2007
- [15] Nakajima et al., *Plant Cell*, **16**, 1178-1190, 2004
- [16] Naoi and Hashimoto, *Plant Cell*, **16**, 1841-1853, 2004
- [17] Thitamadee et al., *Nature*, **417**, 193-196, 2002

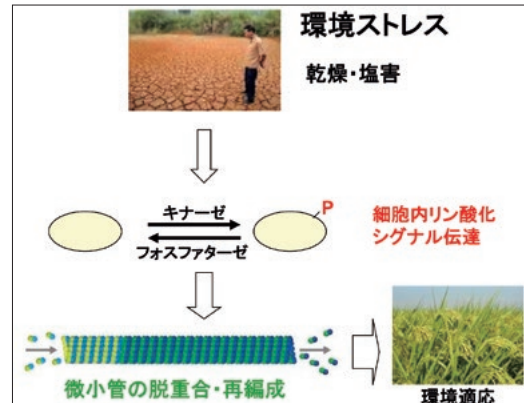


図1 環境ストレスに応答した微小管細胞骨格の再編制御

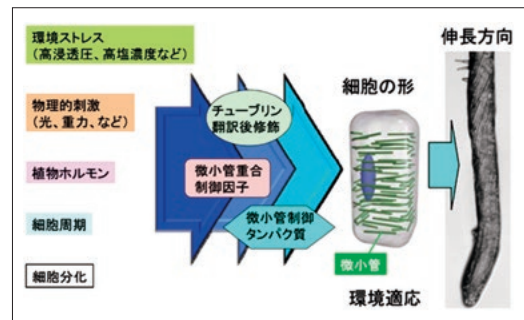


図2 植物の生長、環境変化に応答した微小管細胞骨格の再編と細胞形態の制御

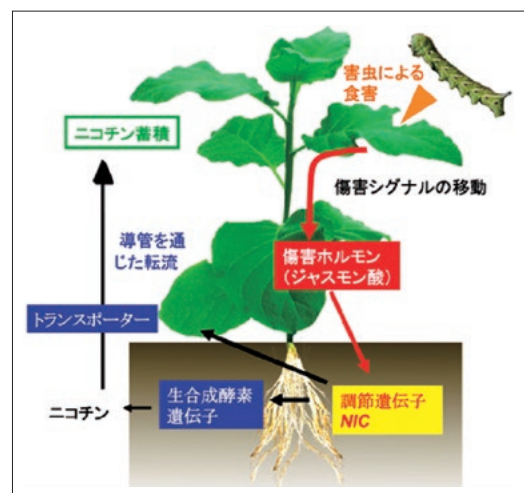


図3 虫害により生じるジャスモン酸傷害ホルモンがタバコやトマトの根において特異的調節遺伝子を活性化し、ニコチンなどの生理活性成分を合成する

## 植物発生シグナル研究室

URL: <http://bsw3.naist.jp/nakajima/>

(写真左から)  
教授: 中島 敬二 k-nakaji@bs.naist.jp  
助教: 宮島 俊介 s-miyash@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

植物の個体は受精卵という単一細胞に由来し、根や葉や花などの器官内に様々な組織を精密に配置することで形作られます(図1)。これらの組織パターンは、光合成や代謝などの機能を最大限に発揮するために必須の構造です。一方、生殖生長期においては、複雑な多細胞体から単細胞の生殖細胞が作られ、分化全能性が賦与されます(図1)。複雑な組織パターンが自発的に作られ、また1つの全能性細胞へと戻る過程は生命の神秘であり、そのメカニズムの解明は、生命科学における最も重要な研究課題の1つです。

植物発生シグナル研究室では、シロイヌナズナをはじめとしたモデル植物を用いて、組織パターンや生殖細胞の形成機構を明らかにする研究に取り組んでいます。特に組織配置を制御する細胞間コミュニケーションや、細胞の分化を機能発現のレベルで捉える研究に取り組んでいます。また植物に共通した初期化(リプログラミング)因子を発見し、これを用いて生殖細胞の形成や多能性の発現機構を解明する研究に取り組んでいます。これらの研究は、基礎生物学のみならず、バイオマス燃料やバイオファイナリーによる高付加価値植物質の生産にも貢献することが期待されます。

## 主な研究テーマ

## 1) 根の細胞分化制御: 細胞間シグナルと生長イメージング

植物細胞は細胞壁によって固定されているため、位置や方向を変えることが出来ません。そのため植物の組織形成では、細胞の分裂や分化を精密かつ柔軟に制御する必要があります。私たちは根の細胞どうしが転写因子やマイクロRNAなどの制御因子を直接やり取りすることで、互いの分裂や分化を制御し合っていることを明らかにし、このような発生シグナル伝達経路の機能や普遍性を明らかにする研究を行っています。また根の組織分化を制御するマスター因子を捕え、それらの下流で分化の実体を担う遺伝子群を網羅的に同定しています。成長途上の根における遺伝子発現と、細胞機能の獲得過程を独自のイメージング技術により捉え、細胞分化の実体と個体成長への寄与を明らかにする研究に取り組んでいます(図2)。

## 2) 分化全能性の発現機構: 生殖細胞の分化と胚発生

胚発生初期に生殖細胞系列が分離する動物とは異なり、植物の生殖細胞は個体発生の後期に花器官の中に作られます。そのため、花器官の中にある分化した体細胞(somatic cell)を、全能性を持つ生殖細胞(germ cell)へと初期化するスイッチが必要になります。私たちは、植物界に保存された初期化制御因子を発見し、その作用メカニズムの解明を通じて、植物における多能性の発現機構や、生殖細胞の形成機構を明らかにしようとしています。またこの因子を植物細胞の分化誘導や、効率的な繁殖技術に応用する研究にも取り組んでいます(図3)。

## 主な発表論文・著作

- [1] Nakajima et al., *Nature*, **413**, 307-311, 2001
- [2] Nakajima et al., *Plant Cell*, **16**, 1178-1190, 2004
- [3] Sarkar et al., *Nature*, **446**, 811-814, 2007
- [4] Miyashita et al., *Development*, **138**, 2303-2313, 2011
- [5] Waki et al., *Curr. Biol.*, **21**, 1277-1281, 2011
- [6] Waki et al. *Plant J.*, **73**, 357-367, 2013
- [7] Miyashita et al., *Plant Cell Physiol.*, **54**, 375-384, 2013
- [8] Hisanaga et al., *Curr. Opin. Plant Biol.*, **21**, 37-42, 2014

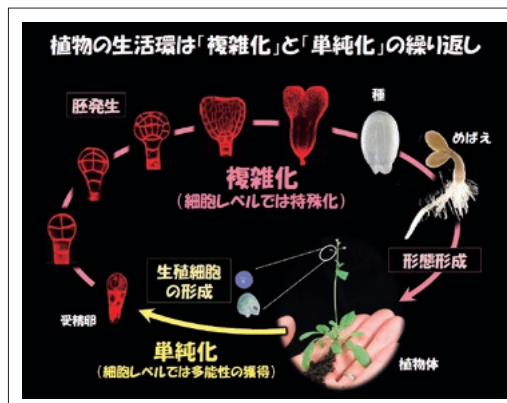


図1 植物の生活環は受精卵からの「複雑化」と、生殖細胞への「単純化」の繰り返しである。細胞分化のレベルでは、後者を複雑化と捉えることができる。

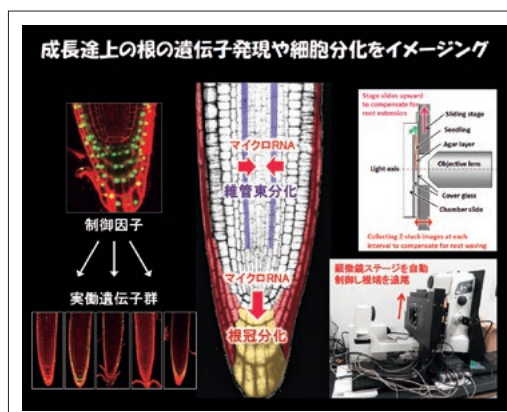


図2 シロイヌナズナの根では、細胞間シグナルを通じて組織配置が決定され、組織分化のマスター制御因子が活性化される。マスター因子を手掛かりに分化の実体を担う遺伝子群を網羅的に捉えることが出来る。それらの機能を遺伝学やイメージング技術を駆使して解明し、組織分化の制御機構を包括的に明らかにする。

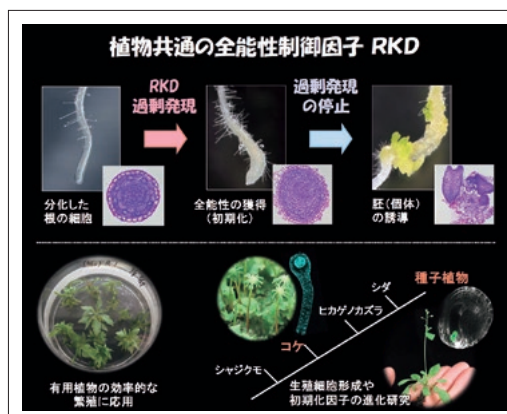


図3 RKDは生殖細胞形成や胚発生の制御因子であり、初期化能を持っている。RKDの機能を明らかにすることで、植物細胞の分化全能性発現機構が明らかになる。また有用植物の効率的な繁殖にも応用できる。

## 植物代謝制御研究室

URL: <http://bsw3.naist.jp/demura/>

(写真左から)

教授: 出村 拓 demura@bs.naist.jp

准教授: 加藤 晃 kou@bs.naist.jp

助教: 米田 新 arata-yoneda@bs.naist.jp

助教: 大谷 美沙都 misato@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

持続可能な社会の構築に向けて、エネルギー生産・環境再生・食糧増産に役立つ植物の創出と活用に関する研究と教育を行っています。モデル植物や実用植物のオミクス情報や分子生物学的研究成果をもとに、植物細胞分化の制御機構の解明や、植物遺伝子発現調節機構の解析を行い、有用バイオマス植物作出につながる新規バイオテクノロジーの開発を進めます。

## 主な研究テーマ

## 1) 有用バイオマス植物の開発

様々なモデル研究システム(シロイヌナズナや培養細胞)を用いて、木質バイオマスを構成する木質細胞(道管細胞、繊維細胞)の分化を制御するしくみの解明に取り組んでいます。とくに、オミクス(ゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム)情報をベースにした統合的な解析を進めており、これまでに木質細胞の分化を制御する重要な遺伝子や木質バイオマスの本体である植物細胞壁の生合成に関わる遺伝子の発見に成功しています(図1)。現在、これらの成果をもとに、木質バイオマスを改良した有用なバイオマス植物(とくに早生樹木であるポプラ)の開発にも取り組んでいます(図2)。さらに、コケ植物など多様な植物種を用いた進化発生的研究を通して(図3)、有用バイオマス植物作出に向けたより汎用性の高い基盤技術の開発研究を推進しています。

## 2) 有用トランスジェニック植物の開発(有用物質生産)

これまでに植物への外来遺伝子導入技術が確立され、植物機能を利用・改良する試みが盛んに行なわれていますが、導入遺伝子が安定に発現しないことや目的タンパク質が高蓄積しない問題があります。これら問題の要因を明らかにするとともに、「①導入遺伝子を安定に発現させる技術開発」「②翻訳レベルで高発現させる技術開発」に取り組んでいます(図4)。得られた成果を踏まえながら、実際に複数の企業と共同で有用代謝産物、工業用酵素、ワクチンタンパク質などを高生産する植物を作出しています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Watanabe Y. et al., *Science*, **350**, 198-203, 2015
- [2] Limkul J. et al., *Plant Sci*, **240**, 41-49, 2015
- [3] Yamasaki S. et al., *Plant Cell Physiol*, **56**, 2169-2180, 2015
- [4] Rejab NA. et al., *Plant Biotechnol*, **32**, 343-347, 2015
- [5] Endo H. et al., *Plant Cell Physiol*, **56**, 242-54, 2015
- [6] Ohtani M., *J Plant Res*, **128**, 361-369, 2015
- [7] Ohtani M. et al., *J Plant Res*, **128**, 371-80, 2015
- [8] Nakano Y. et al., *Front Plant Sci*, **6**, 288, 2015
- [9] Yamaguchi M. et al., *Plant Biotechnol*, **32**, 1197-123, 2015
- [10] Xu B. et al., *Science*, **343**, 1505-1508, 2014
- [11] Ueda K. et al., *J Biosci Bioeng*, **118**, 434-440, 2014
- [12] Matsui T. et al., *Plant Biotechnol*, **31**, 191-194, 2014
- [13] Numata K. et al., *Plant Biotechnol J*, **12**, 1027-1034, 2014
- [14] Matsuura H. et al., *Plant Cell Physiol*, **54**, 474-483, 2013
- [15] Ohtani M. et al., *Plant Cell*, **25**, 2056-2069, 2013
- [16] Goue N. et al., *PCTOC*, **115**, 223-232, 2013
- [17] Ueda K. et al., *Plant Cell Physiol*, **53**, 1481-1491, 2012

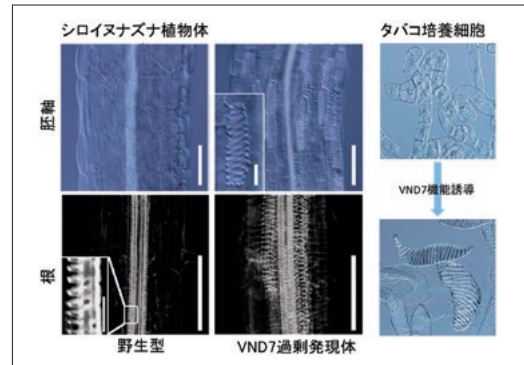


図1 道管細胞分化のマスター転写制御因子VND7

当研究室ではVND7の活性化による道管細胞分化誘導実験系を確立しています。この系を用い、植物細胞壁の生合成や制御に係る遺伝子の解明に取り組んでいます。

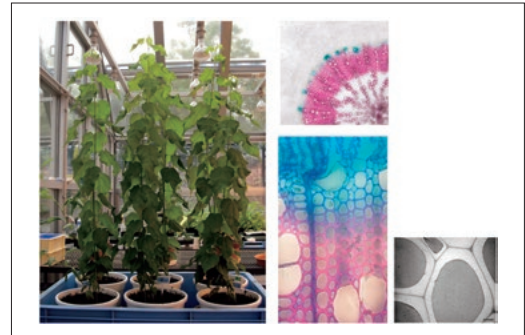


図2 モデル樹木のポプラの木質バイオマスの改良

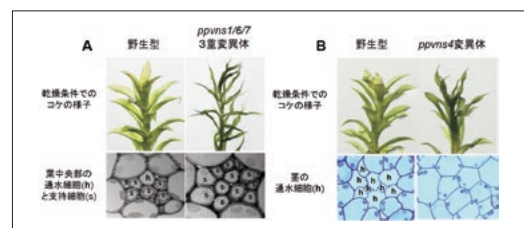


図3 モデルコケ植物ヒメツリガネコケ変異体

道管細胞分化マスター因子であるVND7のホモログ遺伝子を欠損したppvns変異体では葉や茎の通水細胞(h)が異常になり、水輸送の能力が低下します。さらに支持細胞(s)の細胞壁がうすくなります。

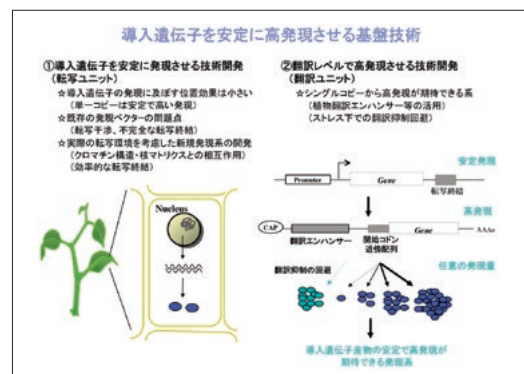


図4 導入遺伝子を安定に高発現させる基盤技術

## 植物成長制御研究室

URL: <http://bsw3.naist.jp/umeda/>

(写真左から)

教授: 梅田 正明 mameda@bs.naist.jp

助教: 高塚 大知 h-takatsuka@bs.naist.jp

助教: 高橋 直紀 naoki@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

植物は組織内で個々の細胞を動かすことができません。したがって、細胞分裂により娘細胞を創り出し、それらを肥大化させ分化させるプロセスは、植物が環境に応じて成長を続ける上で非常に重要です。私達は、幹細胞から始まる細胞分裂や細胞伸長を制御し、植物の器官成長をコントロールする分子メカニズムについて研究しています。また、環境ストレスに対する植物の応答機構を解明することで、変動する環境下での植物の生存戦略について明らかにしようとしています。以下のような研究を通じて、植物の持続的な成長を支える柔軟かつ頑強な制御システムを理解するとともに、植物バイオマスや食糧の増産に繋がるような新たな技術開発も目指しています。

## 主な研究テーマ

## 1) DNA倍加の分子メカニズム

多くの植物は、細胞分裂後に細胞を肥大化する際にDNA倍加(細胞周期の分裂期をスキップしてDNA複製のみを繰り返す)を行います。これにより、植物は器官を成長させ、個体を大きくすることができますが、細胞分裂からDNA倍加への移行機構はほとんど明らかにされていません。私達はDNA倍加の分子メカニズムを解明することで、植物の器官成長の制御基盤を明らかにしようとしています(図1)。

## 2) 環境ストレスに対する生存戦略

移動することができない植物は、外部環境から常に様々なストレスを受けています。こうしたストレスの多くは、遺伝情報を含むDNAに傷をつけることが知られています。私達は、DNA損傷に対する植物独自の応答機構を解明することにより、幹細胞再生や細胞死、細胞分裂停止の制御機構を明らかにし、変動する環境下で植物が発揮する巧みな生存戦略を理解しようとしています(図2)。

## 3) 器官サイズの保持機構

私達は、維管束での植物ホルモン(サイトカイニン)の合成を制御し、器官サイズを一定に保つ仕組みがあることを発見しました。そこで、この仕組みを制御する細胞非自律的なシグナル経路を解明することにより、植物の器官サイズを決める分子機構を明らかにしようとしています。

## 4) 植物バイオマスや食糧の増産技術

上のような基盤研究の成果を活かし、樹木、果実、穀物などで細胞分裂やDNA倍加を制御することにより、植物バイオマスや食糧の増産を図ろうとしています(図3)。さらに、環境ストレスに強く、生産性が高い植物を創り出すための技術開発も行なっています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Takatsuka H. et al., *Plant J.*, **82**, 1004-1017, 2015
- [2] Kobayashi K. et al., *EMBO J.*, **34**, 1992-2007, 2015
- [3] Yin K. et al., *Plant J.*, **80**, 541-552, 2014
- [4] Yi D. et al., *Plant Cell*, **26**, 296-309, 2014
- [5] Takahashi N. et al., *Curr. Biol.*, **23**, 1812-1817, 2013
- [6] Yoshiyama K.O. et al., *EMBO Rep.*, **14**, 817-822, 2013
- [7] Nobusawa T. et al., *PLoS Biol.*, **11**, e1001531, 2013
- [8] Breuer C. et al., *EMBO J.*, **31**, 4488-4501, 2012
- [9] Adachi S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 10004-10009, 2011
- [10] Kono A. et al., *Plant Cell*, **19**, 1265-1277, 2007
- [11] Yamaguchi M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 8019-8023, 2003
- [12] Umeda M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 13396-13400, 2000

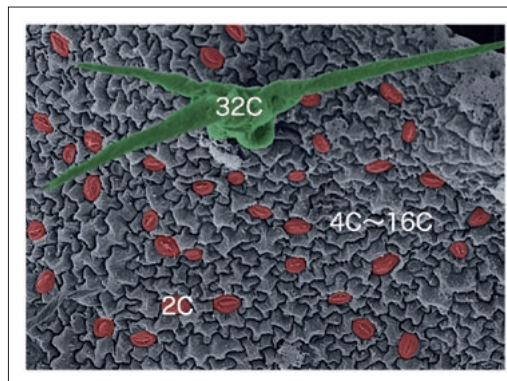


図1 シロイヌナズナの葉表皮を構成する様々な細胞。気孔を作る孔辺細胞(赤)は2C、トライコーム(緑)は32C、その他の細胞は4C ~ 16CのDNA倍加性を持っている。DNA倍加により倍加性が高くなると、細胞が肥大化する。

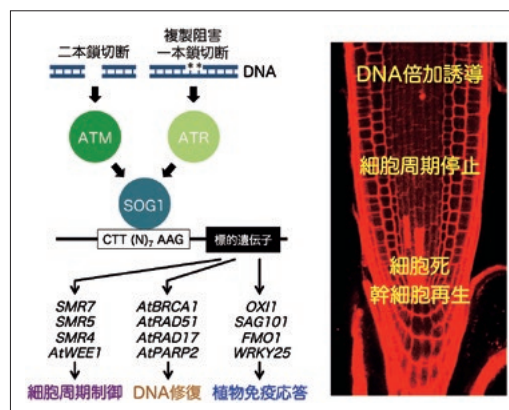


図2 植物のDNA損傷応答機構の解析。DNA損傷が起こると、転写因子SOG1を介した情報伝達により、幹細胞の細胞死や再生、細胞周期停止、DNA倍加などが誘導される。

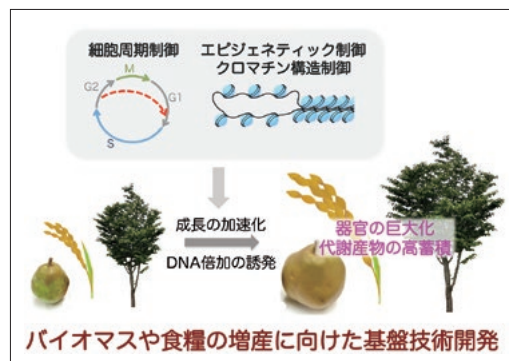


図3 植物バイオマスや食糧の増産技術の開発。細胞周期やクロマチン構造を制御することで、植物の成長をコントロールし、器官の巨大化や代謝産物の高蓄積の実現を目指す。



(写真左から)  
教授: 田坂 昌生 m-tasaka@bs.naist.jp  
助教: 井藤 純 junito@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

種子植物は胚発生で、体の上下両端に分裂組織とよばれる特殊な組織を作ります。種子の発芽後、上端の分裂組織は葉・茎・花などの地上部の器官(シュート)を、下端の分裂組織は地下の根系を作り出します。また、植物の体作りは遺伝的な制御だけでなく、光や重力など様々な外環境の影響を強く受けます。私達は植物の体作りの分子メカニズムを明らかにすることを目的に、シロイヌナズナを主な材料に分子遺伝学的手法を用いて研究を行っています。

## 主な研究テーマ

### 1) 二次成長制御機構

植物は頂端分裂組織による上下方向への伸長成長の後、茎、胚軸、根が肥大成長を行うことがあります。この胴回りを太くする肥大成長は二次成長と呼ばれ、とくに木本植物では顕著に起こります。二次成長は、器官の最も内側に存在する維管束組織が横方向へ拡大することで進行します(図1)。そのため、もともと維管束を取り囲んでいた表皮などの組織は維管束領域の拡大に伴い剥離してしましますが、あらたに周皮と呼ばれる維管束組織を保護する組織が形成されます。二次成長過程で起こる維管束領域の拡大と周皮形成には、それぞれ維管束形成層とコルク形成層と呼ばれる分裂組織の形成と活性化が必要です(図2)。私達は、二次成長の制御機構の分子基盤の解明を目指して、分子遺伝学的手法やパイオイメージング等様々な手法を駆使して、二次成長過程で働く分裂組織を形成・活性化する因子等の二次成長制御に関わる新たな因子の同定や周皮形成機構の解明に取り組んでいます。

### 2) オーキシシグナル伝達

植物ホルモンであるオーキシンは、胚のパターン、葉序パターン、光および重力屈性反応などさまざまな現象に深く関わっています。オーキシンは核内受容体を介して多くの遺伝子のオン・オフを調節しています。核内オーキシン受容体は転写因子の活性を制御して、RNAポリメラーゼIIによるmRNA合成を調整していると考えられていますが、その詳細な分子機構は未だ明らかにされていません。そこで、私達は転写因子からの情報をRNAポリメラーゼIIに伝達するメディエーター複合体に着目し、オーキシン依存的な転写スイッチ機構の解明を目指しています(図3)。

## 主な発表論文・著作

- [1] Furutani M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **113**, 1198-203, 2014
- [2] Uchida N. and Tasaka M., *J. Exp. Bot.*, **64**, 5335-43, 2013
- [3] Uchida N. et al., *Plant Cell Physiol.*, **54**, 343-51, 2013
- [4] Chung K. et al., *Plant Cell Physiol.*, **52**, 1657-64, 2011
- [5] Furutani M. et al., *Development*, **138**, 2069-78, 2011
- [6] Uchida N. et al., *Plant Cell Physiol.*, **52**, 804-14, 2011
- [7] Uchida N. et al., *Plant Cell Physiol.*, **52**, 716-22, 2011
- [8] Ito J. et al., *Plant Cell Physiol.*, **52**, 539-52, 2011
- [9] Toyota M. et al., *Plant J.*, **65**, 589-599, 2011
- [10] Furutani M. et al., *Development*, **134**, 3849-59, 2007

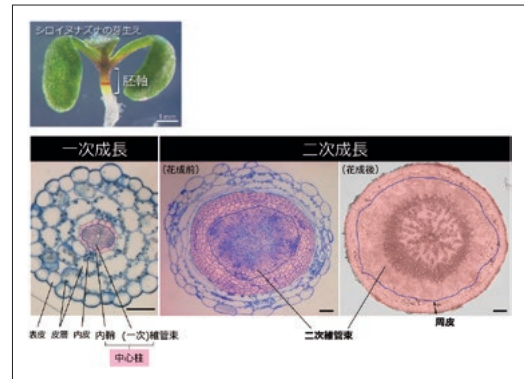


図1 シロイヌナズナの胚軸の二次成長

シロイヌナズナは草本でありながら、根・胚軸・花茎で二次成長を観察することができる。なかでも、胚軸は芽生え直後から二次成長を行うため、二次成長の研究モデルとして利用されている。シロイヌナズナの胚軸の二次成長は器官の内部に存在する維管束組織とそれを取り囲む内鞘(下図の赤枠で囲んだ部分)で起こる。

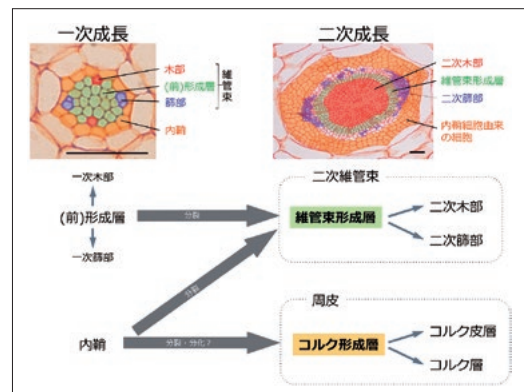


図2 二次成長を司る二種類の分裂組織

二次成長は、維管束形成層とコルク形成層と呼ばれる2種類の分裂組織によって制御されている。これらは分裂して自身の細胞を増やすとともに、幹細胞としても機能し、維管束形成層は二次維管束、コルク形成層は周皮を構成する細胞を生み出す。

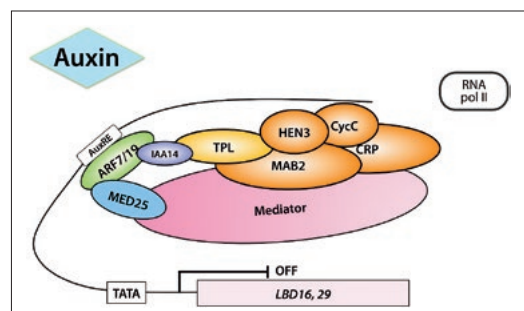
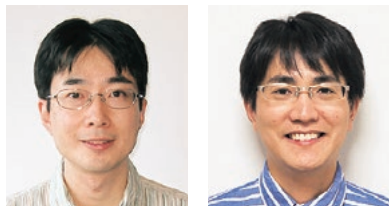


図3 オーキシン依存的転写制御複合体の模式図

オーキシンによって転写誘導される遺伝子のプロモーター上には AuxREと呼ばれるオーキシン応答性シスエレメントが存在し、そこにオーキシン応答転写因子ARFが結合する。メディエーター複合体がさまざまな転写補因子と協調して、ARFからの情報をRNAポリメラーゼIIに伝達する。

## 花発生分子遺伝学研究室

URL: <http://bsw3.naist.jp/courses/courses112.html>

(写真左から)  
教授:伊藤 寿朗 itot@bs.naist.jp  
助教:山口 暢俊 nobuy@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

## 奈良先端大を日本の花発生研究の中心地に!

私達は、モデル植物であるシロイヌナズナやイネを用いて花のかたちづくりの研究をしています。花は観賞用として日常に彩りを与えてくれるだけではなく、穀物や果物を作り出す種子植物の生殖器官です。花の発生過程においては、花幹細胞の増殖と分化のバランスがダイナミックに変化するため、発生研究のよいモデル系でもあります(図1)。花の形作りの原理を解明することで、植物分野だけではなく、動物の研究者の方々にも注目してもらえるような研究を世界に発信していくことを目指します。日本の花発生研究の中心地となれるよう、学生さん達を大募集中です。

教育においては、バイオ基礎研究を通して問題に真摯に取り組み、解決していく能力を養います。これによりアカデミックのみならず、企業においても応用力、実行力を発揮することのできる人材の育成を行います。

## 主な研究テーマ

私達はこれまで、有限成長をする花において幹細胞の増殖と分化をつかさどる時空間特異的な遺伝子発現には、クロマチンレベルの制御が重要な役割を果たしていることを明らかにしてきました。今後は植物の花発生における時空間特異性の制御機構にあわせて、複数の遺伝子産物が調和的に機能する機構、さらには花発生経路の可塑性と頑強性の理解を進めていきます。

## 1) 花幹細胞の抑制にかかわる転写制御機構の解明

遺伝学的解析から明らかとされた花幹細胞の増殖抑制と分化制御にかかわる転写制御因子であるSUPやCRCの下流のゲノミクス解析を行います。それらのターゲット遺伝子を同定し、時空間特異的な発現制御機構とターゲット因子の作用機構の研究を行います(図2)。これにより、花幹細胞の増殖抑制経路の制御機構を解明していきます。

## 2) 細胞間のシグナル伝達によるエピジェネティック制御機構

花幹細胞の増殖抑制にかかわる細胞間の情報伝達を行うリン酸化を介したシグナルが、最終的にどのように核内に伝達され、遺伝子の発現に影響を与えるのかを解析します。可視解析、数理解析、合成生物学的解析を含めた包括的な解析により、花幹細胞の制御における調和と可塑性、頑強性の機構を分子レベル、細胞レベル、個体レベルで理解することを目指します(図3左)。

## 3) 環境応答と順化機構の解明

植物は、動物とは異なり、環境変動に対して非常に柔軟にตอบสนองし、その環境に適応します。高温条件下で活性の高まるヒストン修飾酵素の作用機構などに着目し、植物が環境に対応して、その情報を記憶してメリステムの挙動、分化の様式を変換する機構および、記憶が消去される機構の解明を目指します。さらにこれらの知見を利用して、農業的な視点からより効率的な農作物の開花、結実時期の調節を可能とする基盤技術の構築も目指します(図3右)。

## 主な発表論文・著作

- [1] Sun et al. *Science*, **343**, 1248559, 2014
- [2] Gan et al. *Nature Commun.*, **5**, 5098, 2014
- [3] Xu et al. *Nucl. Acids Res.*, **42**, 13749-63, 2014
- [4] Yamaguchi et al. *Science*, **344**, 638-641, 2014
- [5] Xu et al. *Current Biol.*, **23**, 345-350, 2013
- [6] Yamaguchi et al. *Dev. Cell*, **24**, 271-282, 2013
- [7] Yamaguchi et al. *Plant Sci.*, **209**, 64-74, 2013
- [8] Yamaguchi et al. *Plant J.*, **69**, 844-856, 2012
- [9] Ng et al. *PLoS Biology*, **7**, e1000251, 2009
- [10] Sun et al. *Genes Dev.*, **23**, 1791-1804, 2009
- [11] Ito et al. *Plant Cell*, **19**, 3516-3529, 2007
- [12] Ito et al. *Nature*, **430**, 356-360, 2004
- [13] Ito et al. *Current Biol.*, **13**, 1524-1530, 2003
- [14] Ito et al. *Plant Cell*, **12**, 1541-1550, 2000

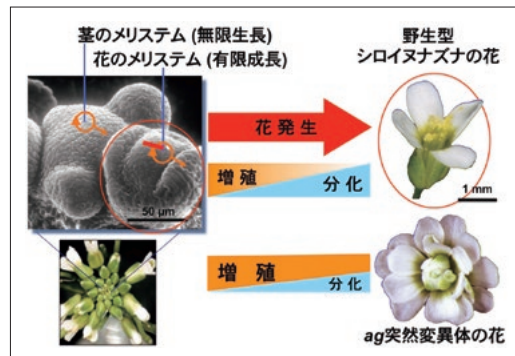


図1 シロイヌナズナの花発生と花弁の増える変異体。植物はメリステムとよばれる領域に自己複製能および全能性を持つ幹細胞を維持している。花のメリステムは無限成長はせず、花発生の過程で増殖停止する。

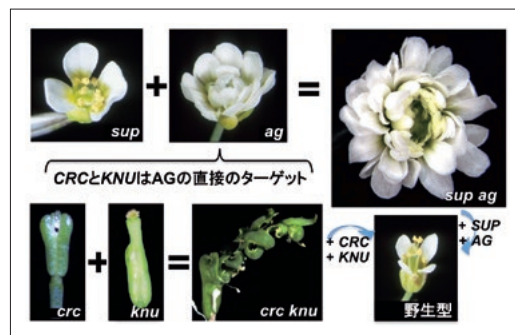


図2 花幹細胞の遺伝学的解析。花幹細胞は複数の制御因子の多段階の反応により制御されており、これらの変異により、非常に大きな種なしの花となる。

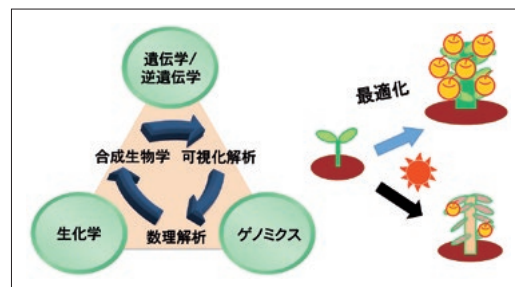


図3 花発生研究のアプローチ法(左)と植物生長の最適化(右)の模式図。時空間特異的な動的ネットワークの包括的解析を通して、調和的に機能する発生制御機構、環境変動にตอบสนองする花発生経路の可塑性と頑強性の解析を行う。さらに環境応答や順化の知見も合わせ活用することで植物生長を最適化する基盤技術の構築を目指す。

## 植物免疫学研究室

URL: <http://bsw3.naist.jp/saijo/>

(写真左から)

准教授: 西條 雄介 [saijo@bs.naist.jp](mailto:saijo@bs.naist.jp)助教: 晝間 敬 [hiruma@bs.naist.jp](mailto:hiruma@bs.naist.jp)特任助教: 田島 由理 [ytajima@bs.naist.jp](mailto:ytajima@bs.naist.jp)

## 研究・教育の概要

植物は、微生物に特有の因子 (MAMPs) に加えて自らの細胞破砕因子や細胞プロセスの異常などデンジャーシグナル (DAMPs) を目印に病原体の存在侵入を察知し、効果的に防御応答を展開することで身を守っています。一方、植物の体表や組織内には内生・共生微生物が病気を起こさずに無数に棲息していますが、防御応答が強く活性化されることは通常ありません。微生物の存在やその危険性を認識して植物免疫のシグナル伝達を制御しているのは、パターン受容体と呼ばれる免疫センサーです。私たちは、①パターン受容体によるシグナル伝達、②免疫センサー同士の連携にもとづく機能性ネットワーク、③免疫応答に伴い遺伝子発現を一斉かつ精緻に制御する仕組みに加えて、④植物免疫の活性化を避ける・抑えるための微生物の感染戦略および⑤植物成長を助ける内生微生物の働きについて、種々の分子生物学的なアプローチを用いて解明を進めています。これらの研究を通して、病原型から共生型まで感染戦略を異にするさまざまな微生物と植物が織り成すダイナミックな相互作用 (植物・微生物相互作用) の意義や仕組みを分子レベルで明らかにすることで、持続的な農業を推進する新技術の創製にも貢献したいと考えています。

## 主な研究テーマ

- 1) 微生物や細胞ダメージの認識から植物免疫の活性化に至るパターン誘導性免疫の仕組みを明らかにする。特に、MAMP受容体とDAMP受容体のシグナル伝達および両者のクロストークに着目することで、植物が微生物の病原性に応じて免疫を制御する仕組みを明らかにする。
- 2) 植物の免疫応答において、ダメージを受けてデンジャーシグナルを発信する細胞と周囲の細胞との細胞間コミュニケーションの分子基盤を明らかにする。
- 3) 免疫応答の活性化に伴い多くの防御応答関連遺伝子の発現をすばやく同調的にオン・オフする仕組みや、免疫活性化を記憶して次の刺激に対する応答をスムーズにする仕組みを明らかにする。
- 4) 植物と内生微生物 (エンドファイト) の相互作用の意義や内生微生物の感染戦略を明らかにするとともに、植物が微生物との相互作用を介して環境適応や成長制御を進める仕組みを明らかにする。

## 主な発表論文・著作

- [1] Yamada et al., *EMBO J.*, **34**, in press 2015
- [2] Ross et al., *EMBO J.*, **33**, 62-75, 2014
- [3] Tintor et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, **110**, 6211-6216, 2013
- [4] Hiruma et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*, **110**, 9589-9594, 2013
- [5] Serrano et al., *Plant Physiol.*, **158**, 408-422, 2012
- [6] Hiruma et al., *Plant J.*, **67**, 980-992, 2011
- [7] Saijo, *Cell Microbiol.*, **12**, 716-724, 2010
- [8] Hiruma et al., *Plant Cell*, **22**, 2429-2443, 2010
- [9] Lu et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, **106**, 22522-22527, 2009
- [10] Saijo et al., *EMBO J.*, **28**, 3439-3449, 2009
- [11] Saijo et al., *Mol. Cell*, **31**, 607-613, 2008
- [12] Shen et al., *Science*, **315**, 1098-1103, 2007

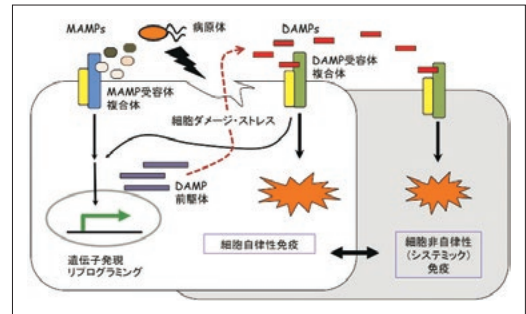


図1 パターン受容体が微生物由来の因子に加えて内生のデンジャーシグナルを感知すると、適切なタイミング・規模で防御応答を誘導して植物は病原体の感染・増殖を抑える。

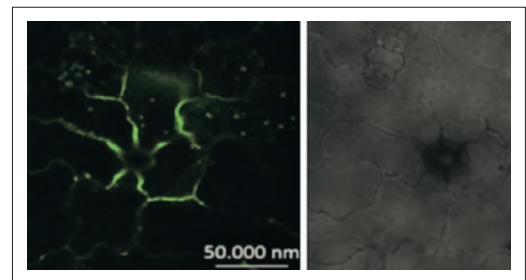


図2 植物のペプチド性デンジャーシグナル因子 (GFPで標識) がダメージを受けた部位の周囲の細胞外スペースへ広がる様子。植物には、細胞間コミュニケーションにより、局所的な病原体感染や細胞ダメージを察知して全身で免疫力を向上させる仕組みが備わっている。

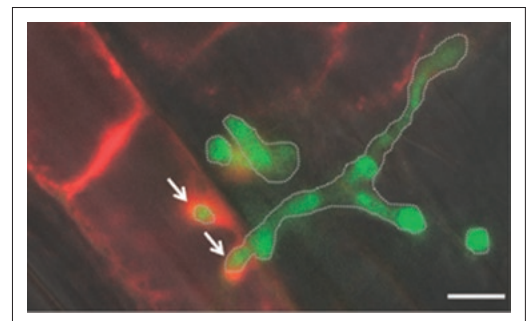


図3 植物は、組織内に侵入した微生物 (内生糸状菌の一種を緑に光るGFPで標識し、菌糸を破線で囲んである) と細胞膜 (赤) で接して相互作用を展開する (矢印)。貧栄養条件下では内生菌の感染によって植物の成長が促進される。バー: 10  $\mu$ m。



特任准教授：吉田 聡子

## 研究・教育の概要

### 世界における重要農業病害ー寄生植物ー

一般的な高等植物は、太陽の光を浴びて光合成をし、自身の成長に必要な有機栄養を作り出しますが、全く違う方法で生きている植物があります。宿主植物に寄生して、栄養を奪って生活する寄生植物です。中でも、ハマウツボ科の絶対根寄生植物であるストライガやオロバンキは、穀物や野菜に寄生し、アフリカやヨーロッパを中心に甚大な農業被害をもたらしています(図1)。寄生植物はなぜ寄生できるようになったのでしょうか? どうしたら寄生雑草の被害を減らすことが出来るでしょうか? その解決策をさぐるため、分子遺伝学、細胞生物学、ゲノム科学的手法を駆使して寄生植物の寄生メカニズムの解明に取り組んでいます。

## 主な研究テーマ

### 1) 寄生植物の吸器形成遺伝子の単離と解析

ハマウツボ科寄生植物は、宿主植物の根に近づくとき“吸器”と呼ばれる侵入器官を自身の根に発達させ、宿主の根に侵入し、導管をつなげて宿主から水や栄養を奪います(図2)。吸器は寄生植物が独自に進化させた器官です。私達は、ハマウツボ科条件的寄生植物であるコシオガマの変異体ラインを整備し、吸器形成に異常がある変異体を単離しました。次世代シーケンサーを用いて変異体ゲノムを解析することによって、変異体原因遺伝子の同定し(図3)、その遺伝子の機能解析をおこなっています。また、ストライガとコシオガマのトランスクリプトームから、吸器形成時に発現する遺伝子を単離し、逆遺伝学的手法から吸器形成に関わる遺伝子の単離を目指しています。

### 2) 植物間の低分子化合物を介したコミュニケーション

寄生植物は宿主植物から分泌された低分子化合物を認識して寄生を成立させます(図4)。絶対寄生植物ストライガは、植物の枝分かれ制御や相利共生菌の活性化をする植物ホルモン・ストリゴラクトンを認識し発芽します。一方で、吸器の形成は、細胞壁成分であるリグニンの分解産物によって誘導されます。しかし、コシオガマ変異体の中には既知の誘導物質には応答せず、宿主には寄生できるものがあります。真の吸器誘導物質は何か、変異体を手がかりに探索をおこないます。

### 3) 寄生植物ゲノムはどう進化したか?

近年の次世代シーケンシング技術革新をうけて、植物ゲノムの解読はより身近なものになってきました。私達は、ストライガとコシオガマの全ゲノムシーケンスをおこない、寄生植物ゲノムの特徴を調べました。寄生植物は水平伝播によって宿主から遺伝子をもっていること、ストリゴラクトン受容体遺伝子が重複していることなど、様々なことが分かってきました。どうやって植物は新しい遺伝子を得て、増やし、新しい形質を獲得するのか? アフリカの野外で生えているストライガのゲノムはどうなっている? バイオインフォマティクスを用いてゲノムの変遷を解析します。

## 主な発表論文・著作

- [1] Cui, S. et al., *Plant Physiol.* in press 2016
- [2] Conn, C., et al., *Science*, **349**, 540-543, 2015
- [3] Mutuku, M. et al., *Plant Physiol.*, **168**, 1152-1163, 2015
- [4] Yoshida, S. et al., *New Phytologist*, **196**, 1208-1216, 2012
- [5] Yoshida, S. and Shirasu, K., *Curr. Opin. Plant Biol.*, **15**, 708-713, 2012
- [6] Ishida, J., et al., *PLoS One*, **6**, e25802, 2011
- [7] Yoshida, S. et al. *Science*, **328**, 1128, 2010
- [8] Yoshida, S. et al. *New Phytologist*, **183**, 180-189, 2009



図1 ストライガ(ピンクの花)に寄生されたソルガム畑(スーダン)

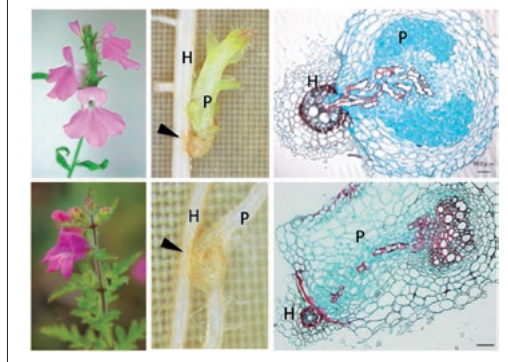


図2 絶対寄生植物ストライガ(上段)と条件的寄生植物コシオガマ(下段)。ストライガは主根の先端、コシオガマは根の側部に吸器(中パネル、鏝)を形成し、宿主根に侵入する。右パネルは切片像。H: 宿主植物、P: 寄生植物。

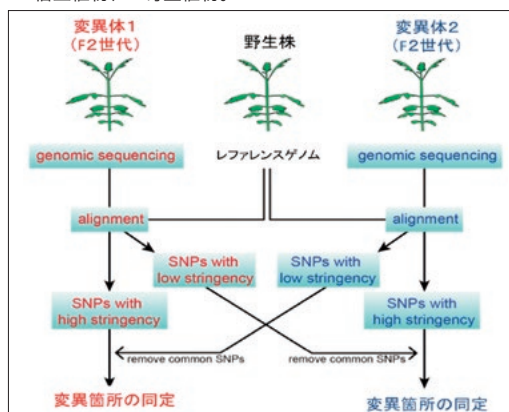


図3 次世代シーケンサーを用いたコシオガマ変異体原因遺伝子同定方法

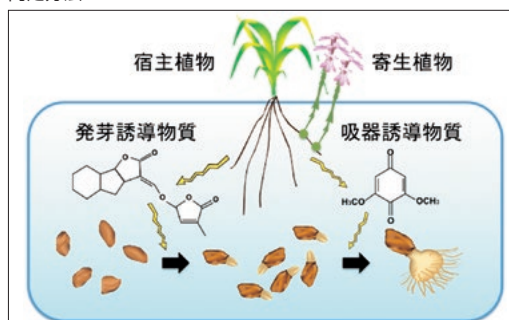


図4 宿主根から分泌される低分子化合物が寄生に作用する。



特任准教授: 相田 光宏 m-aida@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

### 植物の万能細胞 ～ 茎頂分裂組織が働く仕組み

種子から発芽したばかりの幼植物と成熟した植物体では、その大きさも器官の数も大きく異なります。植物体の地上部の成長は、茎の先端部にある茎頂分裂組織 (Shoot Meristem) が常に新しい細胞を作り続けることで進んでいきます。分裂組織の細胞は盛んに分裂を行い、葉・茎・花器官などのさまざまな器官を構成する細胞を生み出します (図1)。そこでは、未分化なまま増殖する幹細胞を保持しながら、様々な性質へと分化する細胞を供給するための巧妙なしくみが働いているのです。私たちは、分裂組織がどのようにして形成されるのか、また分裂組織からどのようなしくみで器官が形成されるかといった問題を、分子レベルで明らかにすることを目指しています。

## 主な研究テーマ

### 1) 茎頂分裂組織形成のメカニズム

茎頂分裂組織は胚発生の時期に形成されます (図2)。つまり、この時期に植物の地上部全体のおおもととなる大事な組織が確立されるのです。これまでに私たちは、茎頂分裂組織の形成に必須な働きを持つ重要な遺伝子を同定してきました。これらの遺伝子はいずれも転写因子をコードしており、分裂組織が働くために必要な様々な遺伝子の発現を制御していると考えられます。現在、これらの転写因子や、それによって発現が制御される遺伝子の働きを詳しく調べることで、分裂組織形成のしくみを明らかにしようとしています。

### 2) 花の形成メカニズム

種数で言えば陸上植物全体の9割は被子植物、つまり花を咲かせる植物です。その成功の理由の1つは、複雑な構造をした花にあると考えられています。花はがく片、花弁、雄しべ、雌しべの4種類の器官からなり、いずれも次世代の植物 (種子) を残すと言う目的のために特殊化した器官です (図3)。花を咲かせて実を付けるには大きなエネルギーを必要とするため、植物は成長する間、常に日長や温度などの様々な情報を感じ取り、それらの情報を集積することで適切なタイミングで花をつけるよう調節しています。私たちは植物の器官形成の集大成ともいえる花の形成に着目し、花をつくる分裂組織の性質がどのような仕組みで決定されるのかを研究しています。また、花器官のうち、特に次世代の種子形成に重要な生殖器官である雌しべの形成メカニズムに関する研究も行っています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Kamiuchi Y et al, *Front Plant Sci*, **5**, 165, 2014.
- [2] Nahar, MAU et al, *Plant Cell Physiol*, **53**, 1134-1143, 2012.
- [3] Takeda S et al, *Plant J*, **66**, 1066-1077, 2011.
- [4] Takeda S and Aida M, *J Plant Res*, **124**, 211-219, 2011.
- [5] Takano S et al, *Plant Cell Physiol*, **51**, 621-634, 2010.
- [6] Karim M et al, *Plant Cell*, **21**, 1360-1372, 2009.
- [7] Aida M and Tasaka M, *Curr Opin Plant Biol*, **9**, 72-77, 2006.
- [8] Aida M and Tasaka M, *Plant Mol Biol*, **60**, 915-928, 2006.
- [9] Furutani M et al, *Development*, **131**, 5021-5030, 2004.
- [10] Aida M et al *Cell*, **119**, 109-120, 2004.
- [11] Aida M et al, *Development*, **129**, 3965-3974, 2002.
- [12] Aida, M et al, *Development*, **126**, 1563-1570, 1999.
- [13] Aida M et al, *Plant Cell*, **9**, 841-857, 1997.

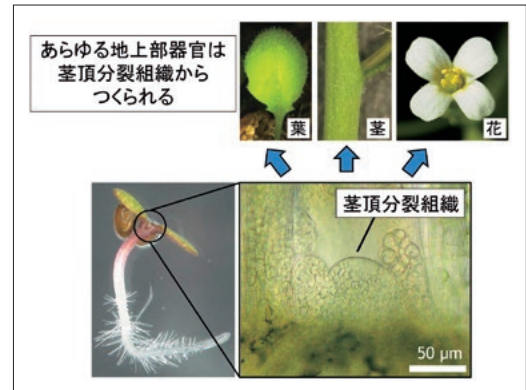


図1 茎頂分裂組織は地上部のあらゆる器官を生み出す能力を持った、植物版「万能細胞」である。

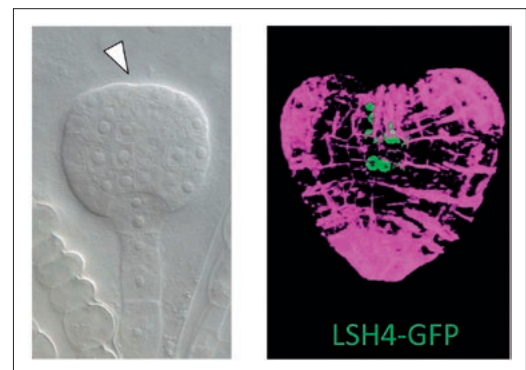


図2 シロイヌナズナの胚。左は球状胚の微分干渉顕微鏡像。茎頂分裂組織は頂端中央部に形成される (矢尻)。右は心臓型胚の共焦点顕微鏡像で、緑色は分裂組織形成に関与するタンパク質の一つをGFPで可視化した。

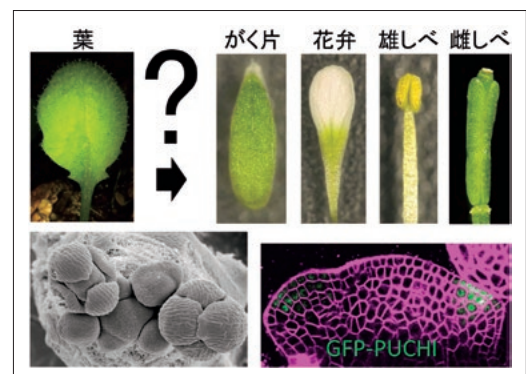


図3 [上段] 「すべては葉である」「花器官は葉の変形したものである」(ゲーテ、植物変形論より)。この古くて新しい問題は、まだ完全には解き明かされていない生物学上の大きな謎である。[下段] 左は花をつくる分裂組織の走査電顕像。右は花の形成に関わるタンパク質の一つをGFPにより可視化した共焦点顕微鏡像。



(写真左から)

教授: 伊東 広 hitoh@bs.naist.jp

助教: 小林 哲夫 kobayt@bs.naist.jp

助教: 梶 紀子 nkaji@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

ヒトの身体は60兆個の細胞、その集合体である組織、器官から構成され、それらの連携により生命活動が維持されています。ホルモン、神経伝達物質、細胞増殖・分化因子などによって多彩な細胞応答が引き起こされますが、応答にいたるシグナル伝達経路は複雑なネットワークを形成しています。一方、種々の疾患においてシグナル伝達系の異常が見出され、またシグナル伝達系の構成因子を標的とする薬剤が数多く用いられています。本研究室では、シグナルを受けた細胞の応答の分子機構の解明、および神経疾患、癌その他の疾患の病因究明と、その治療へ向けた研究を進めています。

## 主な研究テーマ

### 1) Gタンパク質共役受容体を介するシグナル伝達機構

Gタンパク質共役受容体 (G protein-coupled receptor, GPCR) は $\alpha\beta\gamma$ の3つのサブユニットより成る3量体GTP結合タンパク質 (Gタンパク質) を活性化し、細胞内へシグナルを伝達します (図1)。GPCRを介するシグナルは、神経系、内分泌代謝系、免疫系、個体形成など、様々な生体を統合するシステムに必須の機構です。しかしGPCRシグナルの制御機構およびその生理機能において不明な部分が多く残されています。新規GPCRシグナル制御分子の同定と機能解析から、シグナル構成因子を標的とした創薬への発展を目指しています。

### 2) 神経幹細胞の自己複製と分化、遊走の制御機構

神経細胞、グリア細胞のいずれにも分化できる神経幹細胞の自己複製、分化、遊走のメカニズムなど多くのことが不明です。神経幹細胞や脳切片の培養系とタイムラプス蛍光顕微鏡を用いて分子の動態を詳細に解析し、神経発生過程におけるダイナミックな分子制御の解明に取り組んでいます (図2)。

### 3) 抗体を用いたオーファンGPCRの活性化機構および機能の解析

ゲノム上1000近くあるGPCRのうち100種類以上が未だ生体内のリガンドが不明なオーファン (孤児) 受容体です。私共はオーファンGPCRに対する抗体を作成し、細胞応答を惹起するアゴニストのように働く抗体、また癌細胞あるいは神経幹細胞の遊走を阻害する抗体を得ました (図3)。リガンドの探索とともに、それらの抗体を用いてオーファンGPCRの機能解析と抗体医薬への展開を目指した研究を進めています。

### 4) 一次繊毛の形成メカニズムと細胞機能の解析

ほぼ全ての哺乳動物細胞に存在する一次繊毛は、細胞外のシグナルを受容するアンテナとして機能し、その破綻が多くの疾患を惹き起こします。しかし、一次繊毛の形成・機能を制御する分子メカニズムは殆ど分かっていません。この課題に取り組むことで、将来的な疾患治療への展開を目指しています。

### 5) 上皮形態形成を制御するシグナル伝達機構の解析

上皮組織は器官の表面を覆う組織で、発生過程において管状や嚢胞状の複雑な形態へと変化します。このような上皮組織の形態形成には細胞の増殖、移動、接着、極性形成などの様々な過程が厳密に制御される必要がありますが、その分子メカニズムには不明な部分が多く残されています。上皮組織の破綻はがんの浸潤・転移とも密接に関連しており、上皮形態形成の分子機構を明らかにすることで新たながん治療法の開発を目指したいと考えています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Ohta S. et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **38**, 594, 2015
- [2] Kobayashi T. et al., *J. Cell Biol.*, **204**, 215, 2014
- [3] Jenie R.I. et al., *Genes Cells*, **18**, 1095, 2013
- [4] Toriyama M. et al., *J. Biol. Chem.*, **287**, 12691, 2012
- [5] Kobayashi T. et al., *Cell*, **145**, 914, 2011
- [6] Kobayashi T. et al., *J. Cell Biol.*, **193**, 435, 2011
- [7] Nishimura A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 13666, 2010
- [8] Tago K. et al., *J. Biol. Chem.*, **285**, 30622, 2010
- [9] Nagai Y. et al., *J. Biol. Chem.*, **285**, 11114, 2010
- [10] Nakata A. et al., *EMBO Rep.*, **10**, 622, 2009
- [11] Mizuno N. & Itoh H., *Neurosignals*, **17**, 42, 2009
- [12] Iguchi T. et al., *J. Biol. Chem.*, **283**, 14469, 2008
- [13] Urano D. et al., *Cell Signal.*, **20**, 1545, 2008
- [14] Sugawara et al., *Cell Signal.*, **19**, 1301, 2007
- [15] Nishimura A. et al., *Genes Cells*, **11**, 487, 2006
- [16] Mizuno N. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 12365, 2005
- [17] 伊東 広 他, *生化学*, **85**, 531, 2013
- [18] 伊東 広, *実験医学*, **31**, 382, 2013

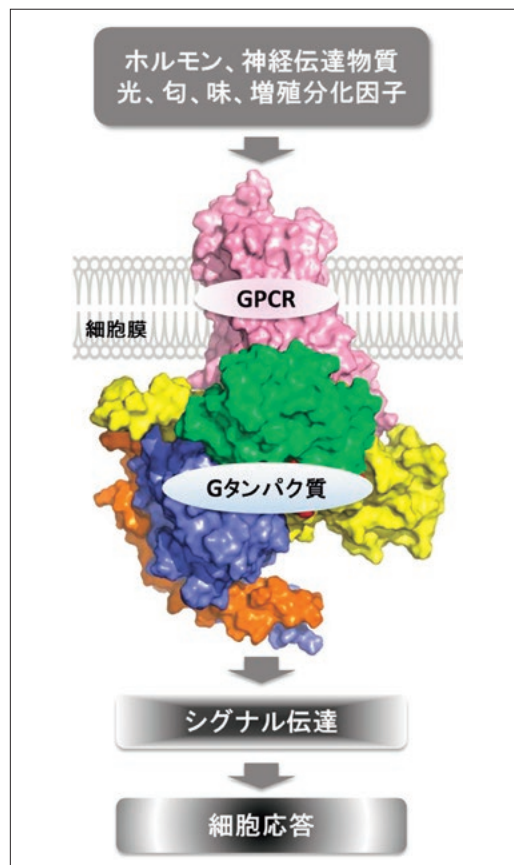


図1 Gタンパク質共役受容体を介するシグナル伝達

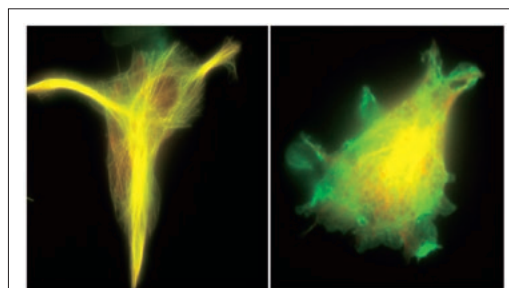


図2 神経前駆細胞におけるGタンパク質/リン酸化シグナルによる細胞骨格のダイナミックな動態変化

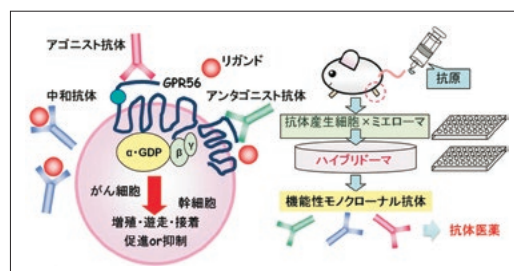


図3 オーファンGPCRに対する機能性抗体の作成とシグナル伝達の解析および抗体医薬への展開



(写真左から)  
准教授: 石田 靖雅 ishiday@bs.naist.jp  
助教: 福田 七穂 nanahof@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

ヒトやマウスなどの生物種でゲノムシーケンスが決定された今、人類に残された大きな課題は、ゲノム機能の解明です。この目的のために私たちは、高等動物(マウスなど)の個体レベルで特定遺伝子の機能を不活性化し、そこに出現する病態を解析することにより、不活性化した遺伝子の生理的な役割を明らかにします。私たちの研究グループは、ヒトやマウスの免疫系と神経系における高次認知機能の秘密を分子レベルで解明することを目指し、日々の研究活動に励みます。

## 主な研究テーマ

### 1) PD-1の生理機能の解明

1992年、石田らによってPD-1が発見されて以来、抗原刺激により活性化されたTリンパ球上に発現されるPD-1が、免疫応答を負に制御する事実が明らかにされてきました。最近では、PD-1経路の遮断に基づく癌の免疫療法の世界中の病院で実施され、多くの患者さんに朗報がもたらされています(Cell 162、937、2015)(図1)。私たちは、ヒトやマウスの免疫系が「自己」と「非自己」を識別する際にPD-1が果たす生理的役割について、様々な角度から研究を進めます。

### 2) 神経細胞におけるmRNA局在化機構の解明

多くのmRNAは細胞質で翻訳され、その結果生じたタンパク質が必要な場所へと運搬されます。その一方で、特定のmRNAは、必要な場所へ運ばれた後に局所的に翻訳されることが知られています。このmRNAの局在化は、胚発生や細胞の非対称分裂など、多様な現象で重要な働きを担っています。匂いの受容を司る嗅神経細胞では、嗅覚受容体をコードするmRNAが軸索末端に局在しています(図2)。私たちは、この嗅覚受容体mRNAの局在化の仕組みや、嗅神経細胞の機能や形成における働きを明らかにするために、RNA結合タンパク質に着目して研究を進めています。

### 3) 新しい遺伝子トラップ法の開発

従来は、ランダムな遺伝子トラップ法により、マウス未分化ES細胞中で発現しない組織特異的遺伝子を完全に破壊することは不可能でした。しかし、私たちが nonsense-mediated mRNA decay (NMD) の抑制に基づく新しい遺伝子破壊法「UPATrap」を開発し、それが初めて可能になりました(図3)。私たちはこの手法を発展させ、免疫細胞や神経細胞などで特異的に発現する遺伝子をES細胞中で網羅的に破壊することを目指します。興味深い遺伝子を破壊できたES細胞からはノックアウトマウスを作製し、その表現型を解析します。

## 主な発表論文・著作

- [1] Fukuda N. et al., *PLoS Genet.*, **9**, e1003858, 2013
- [2] Shigeoka T. et al., *Nucleic Acids Res.*, **40**, 6887-6897, 2012
- [3] Mayasari N. I. et al., *Nucleic Acids Res.*, **40**, e97, 2012
- [4] Raju C. et al., *Mol. Biol. Cell.*, **1**, 1864-1877, 2011
- [5] Fukuda N. et al., *Eur. J. Neurosci.*, **27**, 2665-2675, 2008
- [6] Shigeoka T. et al., *Nucleic Acids Res.*, **33**, e20, 2005
- [7] Fukuda N. et al., *J. Cell Sci.*, **117**, 5835-5845, 2004
- [8] Matsuda E. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 4170-4174, 2004
- [9] Ishida Y. and Leder P., *Nucleic Acids Res.*, **27**, e35, 1999
- [10] Ishida Y. et al., *EMBO J.*, **11**, 3887-3895, 1992

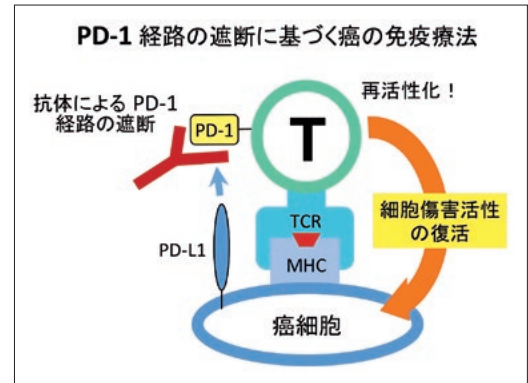


図1 PD-1の働きを負に調節することにより、癌細胞に対する細胞性免疫応答を有効に引き出すことができる。

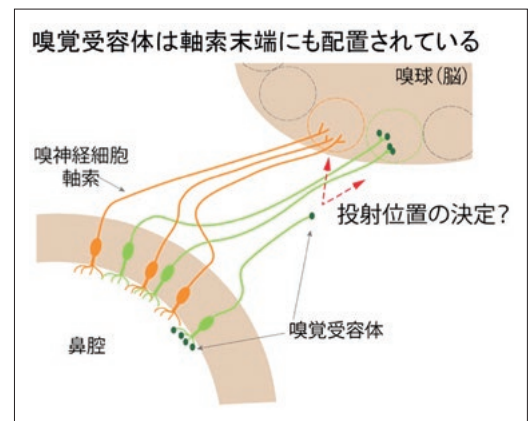


図2 嗅覚受容体は嗅神経細胞の軸索末端にも存在している。この配置は嗅覚受容体mRNAの局在化を介すると考えられるが、その機構や生理的役割は不明である。

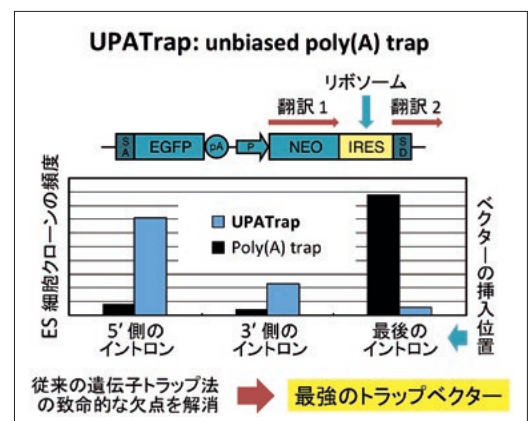


図3 標的細胞中の非発現遺伝子をランダムに、しかも完全に破壊することを可能にしたUPATrap法。

# 動物細胞工学研究室

URL: <http://bsw3.naist.jp/kouno/>



(写真左から)  
教授: 河野 憲二 [kkouno@bs.naist.jp](mailto:kkouno@bs.naist.jp)  
准教授: 木俣 行雄 [kimata@bs.naist.jp](mailto:kimata@bs.naist.jp)  
助教: 都留 秋雄 [atsuru@gtc.naist.jp](mailto:atsuru@gtc.naist.jp)  
助教: 小池 雅昭 [mkoike@bs.naist.jp](mailto:mkoike@bs.naist.jp)  
特任助教: 芝 陽子 [shibay@bs.naist.jp](mailto:shibay@bs.naist.jp)

## 研究・教育の概要

ウイルス感染や栄養飢餓あるいは遺伝的疾患などにより構造異常蛋白質が小胞体内に蓄積すると、細胞はその毒性から身を守るために次の3つの応答、(1) 小胞体品質管理遺伝子群の転写誘導 (UPR: Unfolded Protein Response)、(2) 蛋白質の翻訳抑制、(3) 異常蛋白質の分解 (ERAD)、を起こし細胞の恒常性を保とうとします (図1)。最近では、小胞体ストレスが神経変性疾患の要因であること、またこの応答制御が動物の発生や分化にも重要な役割をになっていることが示唆されています。私達は細胞内の蛋白質の品質管理と小胞体ストレス応答の生理的な役割を、分子、細胞、個体の各レベルで明らかにしたいと考えて研究を進めています。また小胞体ストレス応答の破綻により糖尿病や腸炎などを発症することが分かっており、その発症機構を分子レベルで解析しています。

## 主な研究テーマ

### 1) 蛋白質の品質管理と小胞体ストレス応答

小胞体ストレス応答の出発点となるストレスセンサーによるストレス感知のメカニズム (図2)、ストレスセンサー IRE1 による標的RNAの認識と切断機構、またその下流のシグナル伝達機構について酵母や動物細胞を用いて分子レベル、細胞レベルで詳細に解析しています (図3)。IRE1-XBP1 経路の個体レベルでの生理的役割は、ERAIマウスやIRE1 ノックアウトマウスを利用してその解析を進めています (図4)。この他にフォールディングに関する小胞体分子シャペロンに關しての研究も活発に行なっています。

### 2) 小胞体ストレス応答の破綻により起こる疾患の解析

小胞体ストレス応答がうまく機能しないと、糖尿病や腸炎 (図4) を起こすことが分かってきました。これらの疾患が起こる分子機構を疾患モデルマウス由来の細胞を用いて解析しています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Mathuranyanon, R., et al, *J. Cell Sci.*, **128**, 1762-1772, 2015
- [2] Miyagawa, K. et al, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **78**, 1389-1391, 2014
- [3] Adolph, T.E. et al, *Nature*, **503**, 272-276, 2013,
- [4] Nguyen L.S.T., et al, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 1337-1339, 2013
- [5] Tsuru A. et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, **110**, 2864-2869, 2013
- [6] Ishiwata Y. et al, *Genes Cells*, **18**, 288-301, 2013
- [7] Promlek T. et al, *Mol Biol Cell*, **22**, 3520-3532, 2011 (Highlightに選出)
- [8] Shinya S. et al, *Nucleic Acids Res*, **39**, 5245-5254, 2011 (Featured Article に選出)
- [9] Yanagitani K. et al, *Science*, **331**, 586-589, 2011 (Science Express, Perspectives欄で紹介)
- [10] Yamamoto YH. et al, *Cell Struct Funct*, **35**, 107-116, 2010 (CSF年間最優秀論文賞)
- [11] Yanagitani K. et al, *Mol Cell*, **34**, 191-200, 2009 (表紙に選出; Previews欄で紹介)
- [12] Iwawaki T. et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, **106**, 16657-16662, 2009 (ScienceのEditor's Choiceとして紹介)
- [13] Kimata Y. et al, *J Cell Biol*, **179**, 75-86, 2007 (In this issue欄で紹介)
- [14] Kimata Y. et al, *J Cell Biol*, **167**, 445-456, 2004
- [15] Iwawaki T. et al, *Nat Med*, **10**, 98-102, 2004
- [16] Saito M. et al, *Nat Biotechnol*, **19**, 746-750, 2001 (News&Views欄紹介)
- [17] Iwawaki T. et al, *Nat Cell Biol*, **3**, 158-164, 2001

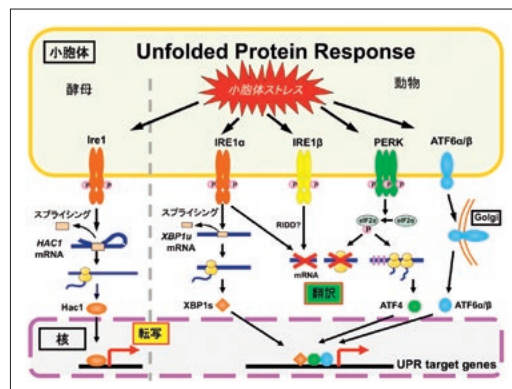


図1 小胞体ストレス応答

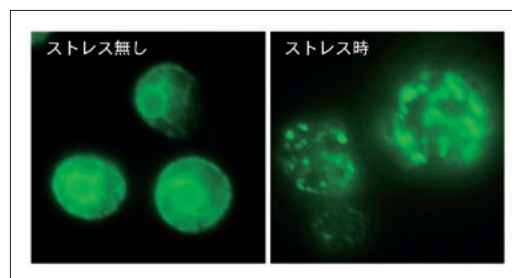


図2 小胞体ストレスセンサー IRE1 のクラスター化  
正常時は小胞体膜上に均一に分布するセンサー (左) がストレス時にはクラスター化する (右) (酵母)

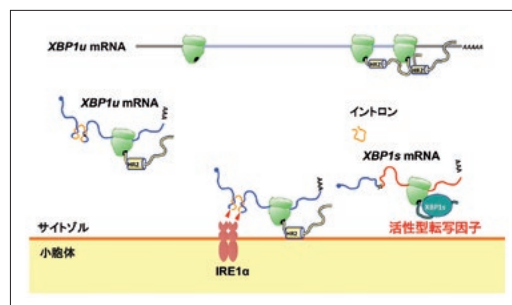


図3 一時的翻訳停止によるストレス応答の効率化  
動物細胞ではXBP1u mRNAを常に小胞体膜に局在化させストレス時に効率良い細胞質スプライシングを行う

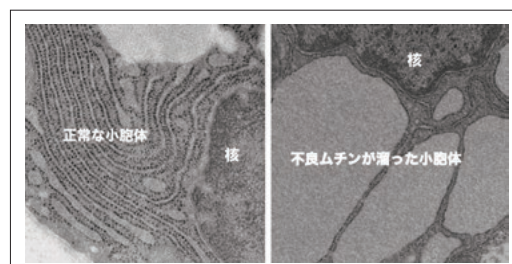


図4 マウス大腸杯細胞の電顕写真  
左は野生型マウス、右はIRE1β ノックアウトマウスの大腸杯細胞で、KOマウス由来では小胞体が超肥大化している

# 腫瘍細胞生物學研究室

URL: <http://bsw3.naist.jp/kato/>



(写真左から)  
教授:加藤 順也 jkata@bs.naist.jp  
助教:加藤 規子 noriko-k@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

腫瘍細胞の増殖、分化、生存を制御する分子メカニズムについての研究を行っています。研究の分野としては、細胞周期制御、細胞老化、細胞分化、アポトーシス、オートファジー、幹細胞制御などが含まれます。これらの分野の研究から腫瘍細胞の特性を明らかにし、その成果は癌の診断や治療、再生医療に役立てます。実験系としては、(1) マウスやヒトの株細胞を用いたin vitro培養系、(2) ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを利用したマウスモデルシステムを併用します。

## 主な研究テーマ

### 1) 腫瘍細胞の増殖、分化、生存を制御する分子メカニズム

#### ・細胞周期制御とチェックポイントコントロール

細胞が増殖するか、あるいは、分化などに向かうかは細胞周期のG1期で決定されます。そのため、癌細胞ではG1期の進行を制御する因子(サイクリンD1/E、Cdk2/4、Cdkインヒビター p27/p21、Rb癌抑制蛋白質など)の変異が多く見られます。ここではこれらの因子の分子機能を調べます。

放射線や化学物質によりDNAに損傷が起こると、細胞周期を止め修復を行います。このチェックポイントコントロール機構で重要な役割を果たすのが、癌抑制遺伝子産物p53です。私たちはp53を制御する新しいシグナル経路を見つけ、その分子機構を調べています。

#### ・細胞老化、細胞分化、アポトーシス、オートファジー

細胞の癌化には、細胞周期の異常以外にも、老化、分化や死のメカニズムが脱制御される必要があります。私たちは、老化誘導、分化誘導や細胞死誘導できる培養系を用いて、癌化と関係する老化阻害、分化阻害やアポトーシスの仕組みについて調べています。また、近年、細胞癌化とオートファジーの関係が注目されています。私たちはオートファジーが癌抑制に働く事を見いだしました。

### 2) 白血病と癌の幹細胞

血液の癌のうち、AML(急性骨髄性白血病)、MDS(骨髄異形成症候群)、CML(慢性骨髄性白血病)に興味を持ち、その原因遺伝子の分子機構と白血病の発症機構を研究しています。また、近年注目されている癌の幹細胞(白血病幹細胞)にも焦点を当て、正常の造血幹細胞がいかにして癌化(白血病化)するかについて明らかにしようとしています。

### 3) COP9シグナロソームによる広域タンパク分解制御と癌化の抑制

COP9シグナロソームは幅広い種類のユビキチンリガーゼを同時に制御する能力を持っています。私たちは、COP9シグナロソームの活性を抑える事で細胞の癌化を止めることができる事を見つけました。

## 主な発表論文・著作

- [1] Kato JY and Yoneda-Kato N., *BioMolecular Concepts*, **1**, 403, 2010
- [2] Kato JY and Yoneda-Kato N., *Genes to Cells*, **14**, 1209, 2009
- [3] 加藤順也, 加藤規子, *細胞周期フロンティア* (共立出版)
- [4] 加藤順也, 加藤規子, *実験医学*, **28**, 463, 2010
- [5] 加藤順也, 加藤規子, *細胞工学*, **28**, 1166, 2009
- [6] 加藤順也, *細胞周期集中マスター*, **63**, 2006
- [7] Yoneda-Kato N. et al., *Mol. Cell Biol.*, **28**, 422, 2008
- [8] Yoneda-Kato N. et al., *EMBO J.*, **24**, 1739, 2005
- [9] Tomoda K. et al., *Nature*, **398**, 160, 1999
- [10] Kato J-Y. et al., *Cell*, **79**, 487, 1994

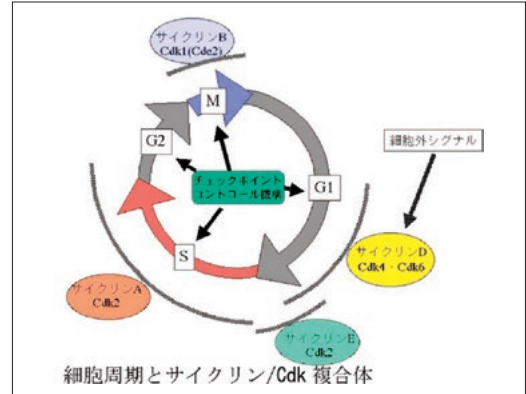


図1 細胞周期とサイクリン/Cdk複合体

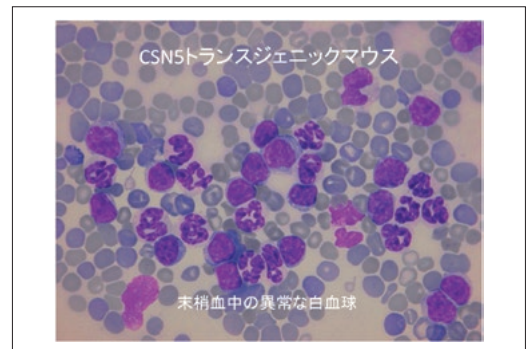


図2 CSN5トランスジェニックマウスの末梢血中の異常な白血球



図3 マウスに癌細胞を導入して形成した腫瘍

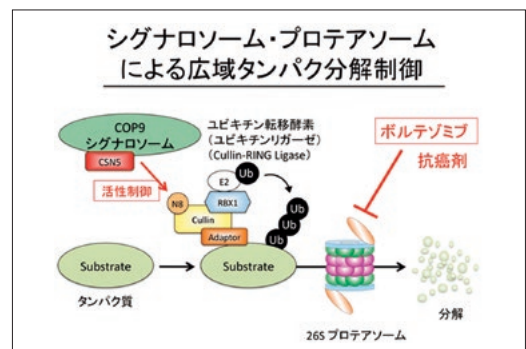


図4 シグナロソーム・プロテアソームによる広域タンパク分解制御

## 分子免疫制御研究室

URL: <http://bsw3.naist.jp/kawai/>

(写真左から)

教授: 河合 太郎 tarokawai@bs.naist.jp

助教: 川崎 拓実 kawast01@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

自然免疫はウイルスや細菌といった病原体の感染初期に発動する生体防御システムであり、マクロファージや樹状細胞が中心的な役割を果たしています。これら自然免疫担当細胞は病原体の侵入を察知すると、炎症性サイトカインやI型インターフェロンなどの産生を誘導し、炎症や抗ウイルス反応の惹起、感染局所への免疫細胞の動員、貪食や殺菌等を行います。さらに、自然免疫は、T細胞応答や抗原特異的抗体産生といった獲得免疫の誘導にも必要な応答です(図1)。自然免疫による病原体認識機構は長らく不明でしたが、1996年のショウジョウバエにおけるTollと呼ばれる膜型分子の発見と1998年のヒトにおけるToll様受容体(Toll-like receptor, TLR)ファミリーの発見(いずれも2011年ノーベル賞)を機に、急速に進みました。TLRはヒトで10種類(TLR1-10)、マウスで12種類(TLR1-9, 11-13)存在しており、それぞれが異なる病原体成分(例: 細菌のリポ多糖、リポ蛋白質、フラゲリン蛋白質やウイルスのRNAやDNAなど)を認識する受容体として機能しています(図2)。近年では、TLR以外にも、細胞質内でウイルス感染を認識するRIG-I-like receptors (RLRs) ファミリーといった病原体認識分子も同定されています(図3)。重要なことに、自然免疫は病原体のみならず自己成分や環境因子にも反応し炎症を誘導することや、自然免疫系の破綻が自己免疫疾患やアレルギー、炎症性疾患に繋がることが最近の研究から示唆されています(図4)。私達は、自然免疫の全貌を明らかにすることに加え、自然免疫が関与する疾患の制御法の確立や効率的に獲得免疫誘導ワクチンの開発を目指しています。

## 主な研究テーマ

## 1) 自然免疫受容体を介したシグナル伝達経路の解析

TLRやRLRを介した自然免疫応答を制御する分子の同定や分子間相互作用などの解析を通して、病原体の侵入から排除に至る流れの理解を目指しています。

## 2) 新たな自然免疫認識機構や炎症誘導機構の解析

自然免疫は病原体のみならず傷害を受けて死滅した細胞の成分(DNA, RNA, タンパク質、脂質など)に対しても応答し、炎症性疾患や自己免疫疾患を誘導することが分かってきました。しかしながら、これら自己成分がどういった機構(分解、切断、修飾、構造変化、局在変化など)で自然免疫受容体のアゴニストとして質的あるいは量的に変化するのかその破綻機構については不明です。私たちは、こうした自己成分認識や炎症誘導メカニズムの理解を目指しています。また、自然免疫はアスベストや花粉といった環境因子に対しても反応します。こうした環境因子に対する認識機構を明らかにすることを目指しています。

## 3) 新たな免疫制御法の確立

自然免疫受容体下流シグナル伝達経路の活性化制御可能な核酸、蛋白質、脂質などをを用いた新たな免疫制御法の確立を目指しています。最近、細胞内脂質の1つイノシトール5リン酸(PI5P)がRLRのシグナル伝達経路に作用することでウイルスに対する自然免疫応答を制御していることを見いだしました(図3)。合成イノシトール5リン酸をマウスに投与すると抗原特異的な抗体量が上昇することから、ウイルスに対する新たな免疫賦活化剤(ワクチンアジュバント)としての利用が期待されています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Kitai Y. et al, *J Biol Chem*, **290**, 1269-1280, 2015
- [2] Kuniyoshi K. et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, **111**, 5646-5651, 2014
- [3] Kawasaki T. et al, *Cell Host Microbe*, **14**, 148-158, 2013
- [4] Zou T. et al, *Immunity*, **38**, 717-728, 2013
- [5] Kondo T. et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, **110**, 2969-2974, 2013
- [6] Kawai T. et al., *Immunity*, **34**, 637-650, 2011
- [7] Kawai T. et al., *Nat Immunol*, **11**, 373-384, 2010
- [8] Tsuchida T. et al., *Immunity*, **33**, 765-776, 2010
- [9] Kawai T. et al., *Nat Immunol*, **7**, 131-137, 2006
- [10] Kawai T. et al., *Nat Immunol*, **6**, 981-988, 2005
- [11] Kawai T. et al., *Nat Immunol*, **5**, 1061-1068, 2004
- [12] Kawai T. et al., *Immunity*, **11**, 115-122, 1999

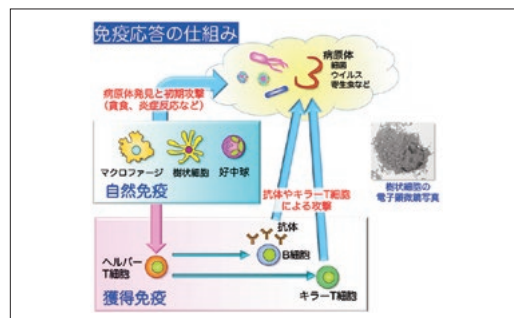


図1 免疫応答の概念図。免疫系は自然免疫と獲得免疫に大別される。自然免疫は病原体の発見と初期攻撃を行う防御システムであり、マクロファージや樹状細胞が中心的役割を果たしている。獲得免疫は、ヘルパー T 細胞、キラー T 細胞や抗体産生細胞により形成され、病原体に対して高い特異性を有している。獲得免疫の誘導には自然免疫の活性化が必要となる。

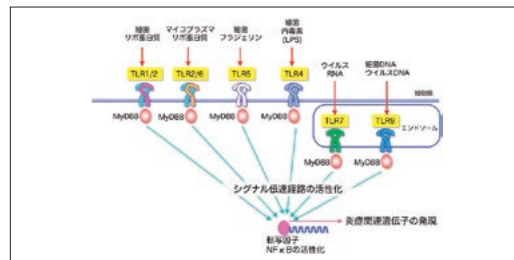


図2 TLRによる病原体認識。TLRは細胞表面やエンドソーム膜に局在しており様々な病原体成分を認識する。その後、細胞内アダプター MyD88を介してシグナル伝達を開始し、最終的に炎症等の自然免疫応答を惹起する。

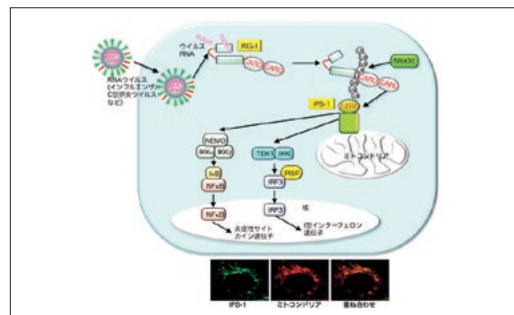


図3 RLRによるウイルス認識。RLRファミリーの1つRIG-Iは細胞内に侵入してきたウイルス由来のRNAを認識する。RIG-Iはミトコンドリアに局在するアダプター分子IPS-1と結合し、下流シグナル伝達経路を活性化化する。

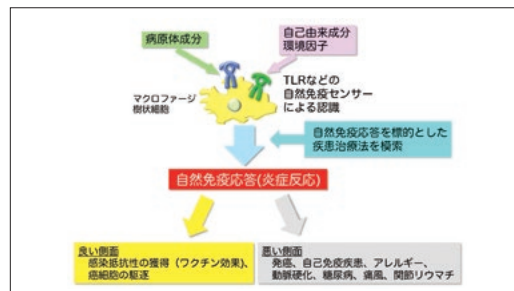


図4 自然免疫と疾患の関連。自然免疫は病原体や癌細胞の排除という良い側面に加え、様々な疾患に関与する負の側面も併せ持つ。



教授：新藏 礼子 rshinkura@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

私たちの身体を病原体や毒素から守る免疫システムは大きく自然免疫と獲得免疫に分けられます。私たちは獲得免疫系のなかでも特にBリンパ球が産生する抗体に注目して研究を進めています。抗原刺激を受けたBリンパ球は活性化されるとactivation-induced cytidine deaminase (AID) という酵素を発現し、抗体遺伝子を多様化し高親和性抗体を産生する体細胞突然変異を誘導します。抗体の抗原結合力を変化させる体細胞突然変異とともに、抗体の攻撃力を変えるクラススイッチ現象は感染防御に重要な役割を担っています。体細胞突然変異もクラススイッチもAIDが必要で、AIDによるDNA切断が引き金となって抗体遺伝子に変異が導入されます。本来生物に備わっているDNA修復機構を抑え、AIDが関わるとなげ抗体遺伝子に高率に変異が入るのか、その分子機構はまだはっきりわかっていません。DNA変異はゲノム安定性に対する大きな危険要素となり、これがうまくコントロールされないで細胞のがん化を引き起こします。私たちは体細胞突然変異とクラススイッチのうち体細胞突然変異だけが特異的に障害されるAID変異体を見つけ、これを手掛かりに体細胞突然変異の分子メカニズムを明らかにします。新しい抗体を作るメカニズムを探りながら、基礎研究の成果を病気の治療に役立てることを目指します。

## 主な研究テーマ

### 1) 腸管IgA抗体による腸内細菌制御機構の解明

腸内細菌叢の乱れが多くの病気を引き起こしていることが注目されており、腸内細菌叢を改善することが病気の治療や予防に重要です。腸管に分泌されるIgA抗体は腸内細菌を識別して腸内細菌叢を制御しているといわれていますが、その詳細な機構はわかっていません。私たちは腸炎の原因菌だけを抑制する可能性のあるIgA抗体をマウスの腸から分離しました。何百種類の腸内細菌を制御するのに、このモノクローナルIgA抗体は何を認識しなぜその分子を認識すると腸内細菌叢の状態が改善するのかを明らかにします。腸内細菌の乱れを改善する新薬としてIgA抗体を飲む抗体医薬として実現化させます。

### 2) 体細胞突然変異機構の分子レベルでの解析

AIDのN末変異体 (G23S、23番目のグリシンがセリンに変異) はクラススイッチを誘導できるけれども、体細胞突然変異は特異的に大きく障害されることをin vitro実験だけでなくノックインマウスを作成して私たちは確認しました。AIDのN末は体細胞突然変異を誘導するのに必要な補因子の結合部位ではないかという仮説を立て、補因子の探索を進めています。

### 3) IgAへ選択的にクラススイッチさせる誘導物質の探索

IgA抗体は粘膜などで分泌され粘膜防御の主役です。一方、IgE抗体が粘膜で産生されると花粉症などのアレルギー反応の原因となります。もし花粉などの抗原刺激を受けたときに粘膜のB細胞をIgEではなくIgAにクラススイッチさせることができれば、アレルギー反応を抑制するだけでなく、同じアレルギーをIgAがブロックすることができます。IgAへ選択的にクラススイッチを誘導する物質の探索を進め、アレルギーの治療薬候補としたいと考えます。

## 主な発表論文・著作

- [1] Miyata R. et al., *Human Genome Variation*, **2**, 15014, 2015
- [2] Wei M. et al., *Nat. Immunol.*, **12**, 264-270, 2011
- [3] Shivarov V. et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, **105**, 15866-15871, 2008
- [4] Shinkura R. et al., *Nat. Immunol.*, **5**, 707-712, 2004
- [5] Shinkura R. et al., *Nat. Immunol.*, **4**, 435-441, 2003
- [6] Shinkura R. et al., *Nat. Genetics*, **22**, 74-77, 1999

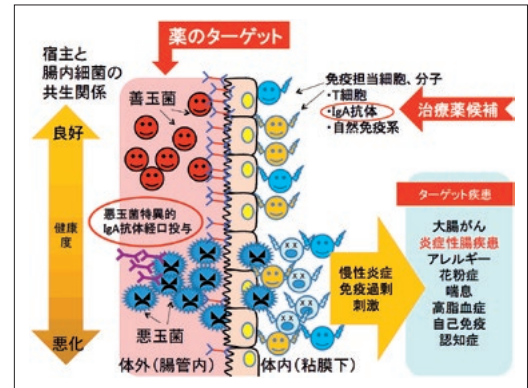


図1 飲むだけで腸内環境を整え病気を治す、身体に優しい抗体医薬の開発

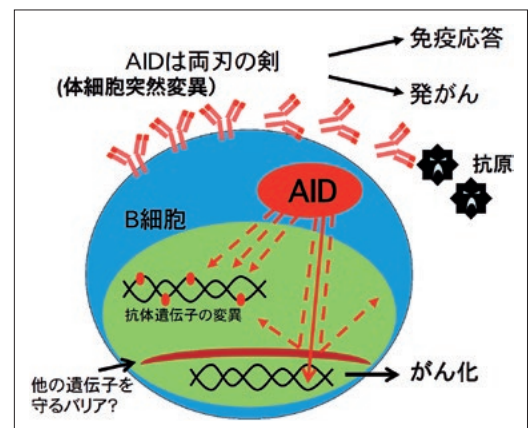


図2 AIDの2面性。新たに強力な抗体を作るが、一方で標的を誤ると細胞のがん化につながる遺伝子変異を産む。

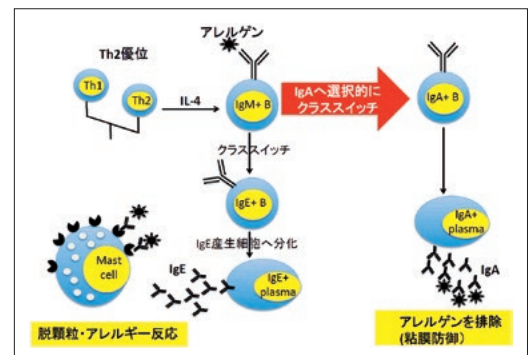


図3 IgAへの選択的クラススイッチ



(写真左から)  
教授: 末次 志郎 suetsugu@bs.naist.jp  
助教: 埴 京子 hanawa@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

### 脂質膜のシグナル伝達と形態形成のがん化や細胞機能における役割

細胞は分化の結果、特有の形態を形成します。細胞の形態形成は、細胞の分化の結果であって、原因ではないと考えられてきました。しかし、特有の形態を持っていない細胞は、分化した、あるいは正常である、といえるのでしょうか？

細胞の形態形成は脂質膜によってなされます。脂質膜は、細胞の内外を決定する物質で有り、ほとんどすべての細胞構造、細胞形態を形成します。にもかかわらず、脂質結合タンパク質は、少数しか知られていません。本研究室では、細胞のがん化や細胞機能における脂質膜とその形態形成の役割を、脂質結合タンパク質の探索とその機能を解明することで、明らかにします。

## 主な研究テーマ

### 1) 細胞のがん化と脂質膜のシグナル伝達および細胞の形態形成の細胞生物学

重要な疾患である癌の形成やさまざまな遺伝病において、細胞の形態変化が伴います。細胞の分化、初期化においても同様です。しかし、脂質膜の結合タンパク質がどのように変化、あるいは活性制御を受け、クラスリン被覆小孔、カベオラ、フィロポディア、ラメリポディア、ポドソームなどの細胞小器官の形成に異常が生じ、このような細胞の形態変化が生じるかについてはほとんどわかっていないと言ってよいと思います。本研究室では、脂質膜に結合するタンパク質や脂質膜の裏打ちとして広く存在するアクチン細胞骨格による細胞構造構築を深く理解し、その細胞機能を明らかにするための研究を行います。

### 2) シグナル伝達に関わるタンパク質の超解像解析

生命の要素(遺伝子)と要素の形(X線結晶構造解析やNMRで得られたタンパク質の立体構造)を解析する技術は飛躍的に進みました。従来、タンパク質の立体構造が解明されても、その立体構造を細胞内の微細構造に当てはめるには、従来型の電子顕微鏡による解析しか手段がありませんでした。イメージング(光学顕微鏡)の発展は、超解像技術を生み出し、20nm程度の空間分解能を得ることができるようになってきています。20nmの分解能では、タンパク質1分子の局在を、細胞の微細な構造に当てはめていくことが可能です。このことは、これまでブラックボックスであった、脂質膜の上で集合する分子の一分子配置を解明するのに役立ち、これまで明らかでなかった分子機構を発見し、生命のシステムとしての理解(システムズバイオロジー)に革新をもたらす可能性があります。

### 3) 脂質結合タンパク質の探索と構造機能解析

ゲノムの解読が進んだ現在においても、ゲノムに直接記述されていない脂質や脂質膜の役割と形態形成は、全貌すら明らかではありません。脂質や脂質膜はタンパク質によって制御されているはずですが、脂質結合タンパク質の全体像は明らかにされていません。新しい脂質結合タンパク質を同定していくことで、脂質および脂質膜の新たな作用機序、形態形成機序の同定を目指します。

## 主な発表論文・著作

- |                                                                                              |                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [1] Senju, Y., et al., <i>Journal of Cell Science</i> , <b>125</b> , 2766-2780, 2015         | [8] Takano, K., et al., <i>Science</i> , <b>330</b> , 1536-1540, 2010                                     |
| [2] Takahashi et al., <i>Nature Communications</i> , <b>5</b> , 4994, 2014                   | [9] Takano, K., et al. <i>EMBO journal</i> , <b>27</b> , 2817-2828, 2008                                  |
| [3] Suetsugu et al., <i>Physiological Reviews</i> , <b>94</b> , 1219-1248, 2014              | [10] Scita, G., et al. <i>Trends in Cell Biology</i> , <b>18</b> , 52-60, 2008                            |
| [4] Oikawa, T., et al., <i>PLoS One</i> , <b>8</b> , e60528, 2013                            | [11] Shimada, A., et al. <i>Cell</i> , <b>129</b> , 761-772, 2007                                         |
| [5] Suetsugu, S. and Gautreau, A., <i>Trends in Cell Biology</i> , <b>22</b> , 141-150, 2012 | [12] Takenawa, T. and Suetsugu, S. <i>Nature Reviews. Molecular Cell Biology</i> , <b>8</b> , 37-48, 2007 |
| [6] Senju, Y., et al., <i>Journal of Cell Science</i> , <b>124</b> , 2032-2040, 2011         | [13] Suetsugu, S., et al. <i>Journal of Biological Chemistry</i> , <b>281</b> , 35347-35358, 2006         |
| [7] Shimada, A., et al., <i>FEBS letters</i> , <b>584</b> , 1111-1118, 2010                  | [14] Suetsugu, S., et al. <i>Journal of Cell Biology</i> , <b>173</b> , 571-585, 2006                     |

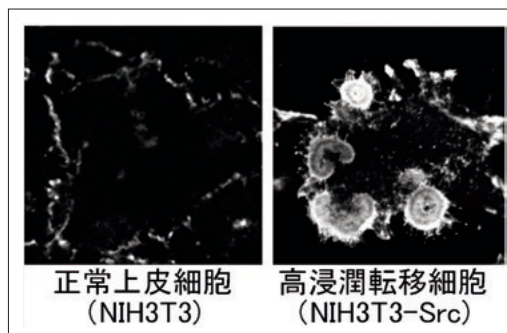


図1 がん細胞の浸潤転移(細胞移動)に重要なポドソーム構造(右のリング状の構造)におけるチロシンリン酸化の集積

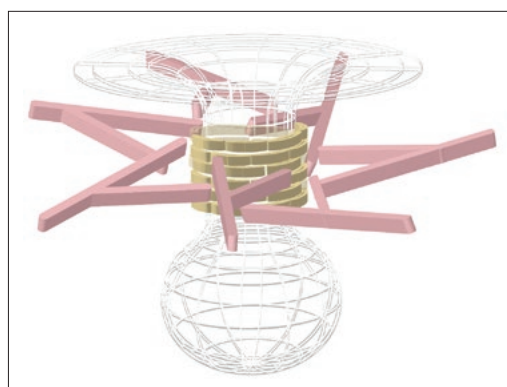


図2 脂質膜上での脂質膜の形態形成を行うタンパク質の集積のモデル。膜結合タンパク質(黄) タンパク質は脂質膜(ワイヤーフレームで表示)の微細構造に対するナノスケールの鋳型となる。また、アクチン細胞骨格(ピンク)は膜構造を大まかに支える。

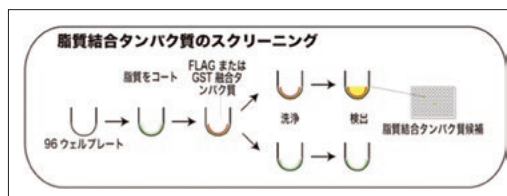


図3 脂質膜と結合するタンパク質のスクリーニング



(写真左から)  
准教授: 笹井 紀明 [noriakisasai@bs.naist.jp](mailto:noriakisasai@bs.naist.jp)  
助教: 西(堀) 晶子 [akikonishi@bs.naist.jp](mailto:akikonishi@bs.naist.jp)

## 研究・教育の概要

### 多様な神経細胞の産生と、その機能維持の分子メカニズム

中枢神経系には多様な神経細胞やその前駆細胞が存在し、その多くが発生過程において産生され、正確に配置されます。私たちの研究室はこの分子機構を解明することを主要な目標にしています。神経細胞の分化と配置は、細胞外部からの誘導因子(分泌因子)と、それに対する前駆細胞の多様な反応により達成されます。本研究室では、この誘導因子と細胞の反応性の関係、また誘導因子によって制御される2次シグナルについて、ニワトリやマウス胚をモデルとして用いて分子レベルで明らかにします。また、いったん産生された神経細胞の機能を維持するメカニズムを知ることも重要です。私たちは、発生学研究から得られた新規の細胞生物学的原則を応用し、現在治療法が確立されていない難病に対してその原理を解明することを目指します。

## 主な研究テーマ

### 1) 神経管のパターン形成における神経前駆細胞の性質の変遷に関する研究

脊椎動物の体幹部には脊髄の原基である神経管が存在し、感覚神経、運動神経やそれらをつなぐ神経など多様な神経細胞が整然と配置(パターン化)されています。このパターン形成には、モルフォゲンと呼ばれる分泌因子(シグナル因子)が関わっており、濃度依存的に細胞の運命を決定することが知られています。一方で、シグナル分子の受け手である神経前駆細胞の性質も時々刻々と変化し、同じシグナルに対して異なる反応を示します。この反応様式は、「コンピテンス」と呼ばれ、古典発生生物学上の大きな仮説の1つとなっています。私たちは、このモルフォゲンとコンピテンスの関係を詳細に知ることで、どのようにして比較的少数のシグナル分子から多くの細胞が産出されるのかの分子メカニズムを知ることを目標にしています。

### 2) ソニック・ヘッジホッグ (Sonic Hedgehog; Shh) の細胞内シグナル伝達に関する研究

腹側神経管のパターン形成を制御しているShhは、(i) 細胞にシグナルが導入されるときに、細胞表面に出現する繊毛を介して行われ、また(ii) ターゲット遺伝子の発現が開始されるまでにかかる時間が、他のシグナル分子に比べて非常に長いなど、ユニークなシグナル伝達様式を持ちます。そこで、Shhの細胞内シグナルに関わるタンパク質を同定するほか、単分子レベルでShhシグナルに関わる因子を追跡することにより、その挙動を詳細に調べます。さらにそのシグナル伝達のスピードとパターン形成の関係を明らかにします。

### 3) 神経細胞の機能維持に関する研究

いったん産出された神経細胞の機能を維持することも重要です。たとえば、ある膜タンパク質をコードする遺伝子に変異が起こることにより、遺伝性の眼科疾患をはじめとする多くの病態が引き起こされることが明らかになっていますが、そのメカニズムは現在のところ不明なままです。私たちは、モデル動物や細胞生物学的解析を用いてこの原因を突き止め、細胞の機能維持や、疾病に対する治療法や予防法を提案することを目指しています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Luehders et al., *Development*, **142**, 3351-3361, 2015
- [2] Hori et al., *Molecular Biology of the Cell*, **26**, 2005-2019, 2015
- [3] Dellett et al., *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, **56**, 164-176, 2015
- [4] Sasai et al., *PLOS Biology*, **12**, e1001907, 2014
- [5] Hori et al., *EMBO Reports*, **15**, 175-184, 2014
- [6] Sasai et al., *WIREs Dev Biol*, **1**, 753-772, 2012
- [7] Dessaud et al., *PLOS Biology*, **8**, e1000382, 2010
- [8] Ribes et al., *Genes and Development*, **24**, 1186-1200, 2010

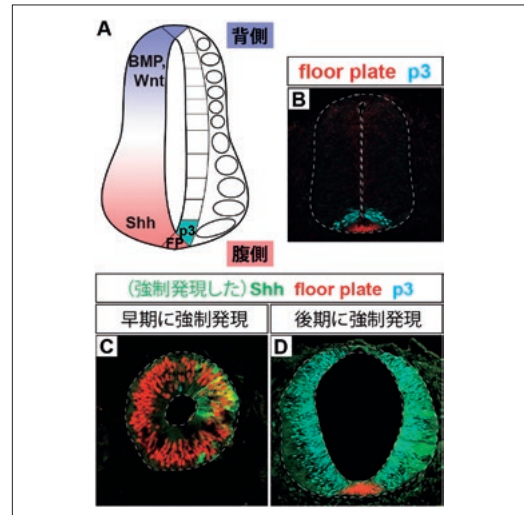


図1 (A) 体幹部の神経管の断面図。背腹軸に沿って、少なくとも13種類の前駆細胞領域に分けられる。(B) 底板領域とp3前駆細胞領域が抗体染色で分離できる。(C, D) Shhを時期特異的に強制発現したときの表現型。早い時期にShhを強制発現すると神経管のほぼすべての細胞が底板細胞(floor plate; 赤色)に変化した(C)が、後期に強制発現するとp3神経前駆細胞(水色)に分化した(D)。このことは、神経前駆細胞が同じShhに対して時間依存的に異なる反応を示したことを意味する。

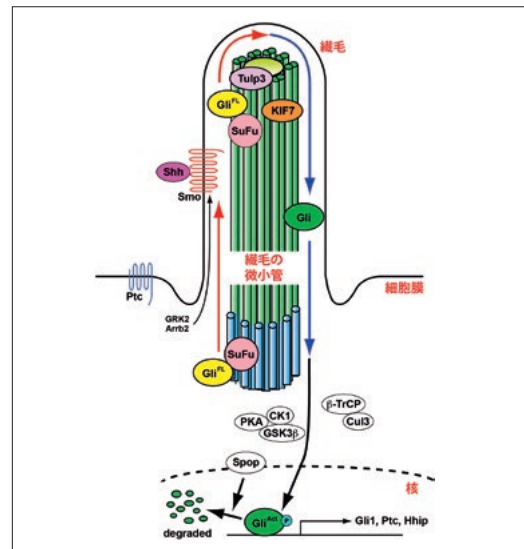


図2 ソニック・ヘッジホッグ(Shh)のシグナルが、繊毛を介して核へと伝達される様子。

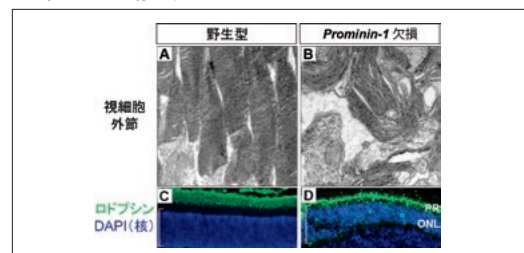


図3 Prominin-1 (Prom1) の遺伝子欠損マウスの、視神経における表現型。(A, B) 外節と呼ばれる領域が崩壊し、(C, D) ロドプシンの細胞内の局在異常が認められた。



(写真左から)

教授: 真木 壽治 maki@bs.naist.jp

准教授: 秋山 昌広 akiyamam@bs.naist.jp

助教: 真木 智子 smaki@bs.naist.jp

助教: 古郡 麻子 furukori@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

私たちの研究室では、親(親細胞)から子(娘細胞)への遺伝情報の正確な伝達ができるような仕組みに支えられているのか、あるいはこれとは逆に、不正確な遺伝情報の伝達により引き起こされる突然変異はどのようなプロセスを経て発生するのかについて研究を進めています。DNAおよび生命の基本的問題や生物進化の分子機構に強い興味を持つ若い人達に、将来独立した研究者として活躍できる力を養える教育にも全力を注いでいます。

## 主な研究テーマ

### 1) 突然変異の発生と抑制の分子機構(図1)

- ・DNA複製エラーの発生メカニズムと修復機構
- ・活性酵素や栄養環境により生じる突然変異

### 2) 染色体およびゲノムの維持と再編の分子機構(図2)

- ・遺伝子組換えの制御機構
- ・DNA損傷応答や細胞周期チェックポイントの役割

### 3) DNA複製装置の構造と機能の解明(図3)

- ・DNAポリメラーゼの生化学的機能
- ・複製フォークの進行の動態や、進行阻害の回復過程

これまでの研究から、DNA上の小さな変化(点突然変異)の発生には、DNA複製の誤り、言い換えると「複製エラー」が第一番目の原因であることが分かってきました(図1)。これに加えて、細胞内での酸素呼吸などで生じる活性酸素などがDNAに傷を与え(図1の自然DNA損傷)、その結果として複製エラーが誘発されることも突然変異の重要なもう一つの原因となっています。ただし、これらの複製エラーやDNA損傷の大部分は、細胞が持つ多数のDNA修復機構(図1、図2)やDNA損傷応答機構(チェックポイント機構)により巧妙にかつ高い効率で取り除かれ、普通の環境中で生育する細胞の突然変異(自然突然変異)は非常に低い頻度でしか生じないように制御されています。私たちは、酸化損傷と修復機構のDNA合成エラーが希に生じる自然突然変異の重要な原因であることを、大腸菌(図4-C)を使って明らかにしてきました(図4-A)。

私たちは、「遺伝情報の正確な伝達機構」や「突然変異の発生機構の解明」が生物の本質的な理解に必須であるにも拘わらずほとんど手が付けられていない課題であると考えています。また、この問題にアプローチするためには、DNA複製装置の働き(図3)やゲノム上の複製フォークの動態(図4-D)についても理解を深めることが重要です。以上の観点から、材料としては主に大腸菌(図4-C)を用いて、分子遺伝学と本格的な生化学的手法(図4-A、B)を駆使しながら多面的な研究を精力的に推進しています。

## 主な発表論文・著作

- [1] H. Maki, *Annual Review of Genetics*, **36**, 279-303, 2002
- [2] K. Hasegawa et al., *Genes to Cells*, **13**, 459-469, 2008
- [3] S. Ide et al., *Science*, **327**, 639-696, 2010
- [4] M. Ikeda et al., *Nucleic Acid Res.*, **42**, 8461-8472, 2015
- [5] KW. Tan et al., *Nucleic Acid Res.*, **43**, 1714-1725, 2015
- [6] HP. Lai et al., *Genes to Cells*, **20**, 817-833, 2015

## 自然突然変異の発生機構

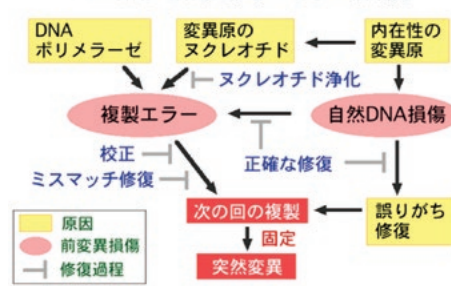


図1 自然突然変異の発生原因として複製エラーと自然DNA損傷が重要です。これらの原因による突然変異の発生は多段階の機構で抑制されています。

## 複製フォーク進行阻害の回復機構

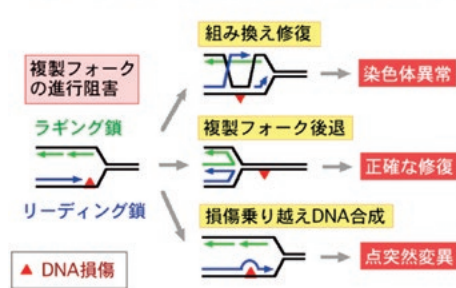


図2 DNA損傷により複製フォークの進行が阻害された時、その解消法には組換え修復、複製フォーク後退、損傷乗り越えDNA合成の3つがあります。

## 複製フォークで働くDNAポリメラーゼ

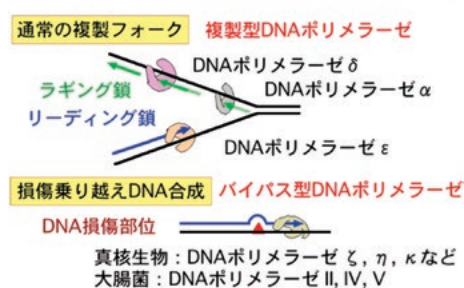


図3 真核生物の複製フォークでは、三種の複製型DNAポリメラーゼが協調して効率良いDNA複製を行い複製エラーの発生を低く抑えています。DNA損傷で停止した複製フォークでは、真核生物でも大腸菌でも特別なバイパスDNAポリメラーゼが働きます。

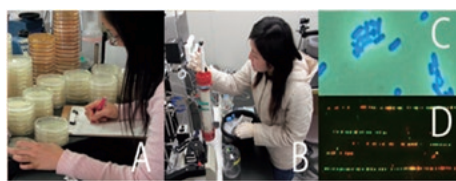


図4 突然変異の研究(A)、複製酵素の精製と生化学的解析(B)、細胞生物学(C)、複製フォークの進行速度の一分子解析(D)を、大腸菌を用いて行っています。



(写真左から)  
教授: 森 浩禎 hmori@gtc.naist.jp  
助教: 武藤 愛 muto@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

学生にとって重要な事は、自分で考え、行動できる人になることです。大学院は、実際の研究現場です。研究の楽しさとともに、厳しさも経験しながら何をなすべきかを自分で考えることができる学生を目指します。

20世紀後半の分子生物学は爆発的に生命現象の分子機構を明らかにしました。一方で、現在でも細菌の振る舞いひとつ予測する事は困難です。それは、今までの研究が生物を構成する遺伝子やタンパク質など“部品”としての構造や機能解明が中心の研究であったのに対して、遺伝子間の複雑な相互関係は、未だほとんど手つかずの状態だからです。“部品”は繋がり合って、機能を持ち、さらに大きな繋がりによって細胞ができています。これらの複雑な相互作用を明らかにする事で細胞を理解しようと考えています。

生物を構成する部品の数は膨大です。現在の生物学では情報科学の手法が必要不可欠です。私たちの研究室では生物を用いた実験と、そこから生み出される大量の実験情報から情報科学的手法を用いて生物学意味抽出を目標に研究を進めています。

## 主な研究テーマ

### 1) 網羅的リソース構築

近年の配列決定技術の驚くほどの進歩により、ゲノム配列決定の壁は非常に低くなりました。しかし、その配列解析から予想される遺伝子及び遺伝子群の機能の実験検証は、いまだに大きな課題です。それを可能にするのは、網羅的なクローンや欠失株ライブラリーなどのリソース (Kitagawa, 2005; Baba, 2006) と新たな方法論の開発です。現在も、新たな研究目的に必要なリソースはすぐに自前で揃える体制を構築してきました。大腸菌システム生物学において、私たちのリソースは世界標準となっており、これなしにシステム生物学は進められないと言っても過言ではありません。

### 2) 細胞内ネットワークの解明

細胞の中の反応はつながり合い、ネットワークを構成しています。遺伝子の損傷は、局所的な機能欠損にとどまらず実に様々な影響をもたらす訳です。構築した一遺伝子欠失株ライブラリーを用いて、単一遺伝子欠失による表現型の変化を定量化するだけでなく、システムティックな2重欠失の組合せを導入する方法を開発し、解析を進めています。これには二種類の大腸菌間で染色体の交換が行なわれる接合という現象を利用します。small RNA遺伝子欠失株ライブラリーも構築し、タンパク質コードの遺伝子と共に2重欠失株を作製し、細胞内機能ネットワークの解明を進めています。

### 3) 代謝経路ネットワークの定量解析とモデル化

私たちは、代謝経路の定量的解析を目的に、炭素源からエネルギーやアミノ酸を合成する中心代謝経路(解糖系、TCA回路など)に焦点を当てて解析を行っています。遺伝子改変を行い、蛍光により目的の酵素量を一細胞レベルで測定することを可能にしています。細胞レベルの酵素量の発現変動など、個々の細胞の発現の違いなども解析を行い、モデル化とシミュレーションを進めています。

### 4) 接合による異種間DNA移動システムの構築

私たちは、大腸菌間で遺伝子欠失を接合により非常に効率的に移動させる技術開発を進めてきました。接合自体は大腸菌本来の機能ではなく、外来性プラスミドに依存した機能です。このシステムは水平移動の原動力の一つでもあり、耐性菌の拡大など、医学的に重要な課題でもありますが、この系を活用する事で、これまでに考えられないサイズのDNAを種を超えて移動させる事が可能になります。現在は特に放線菌を対象に大規模遺伝子移動システムの構築を行っています。放線菌は2次代謝産物合成など、非常に有用な生産菌ですが、ゲノム解明は終了していながら、形質転換の効率が非常に悪い事など問題を抱えています。接合の系を使うことで、遺伝子改変など、大腸菌の強みを活用し、放線菌などの有用微生物の改変を行います。

## 主な発表論文・著作

- [1] Rajagopala SV, et al., *BMC Genomics*, **11**,470, 2010
- [2] Aono E, et al., *Mol Biosyst*, **6**,1216-1226, 2010
- [3] Typas A, et al., *Nat Methods*, **5**, 781-787, 2008
- [4] Butland G, et al., *Nat Methods*, **5**, 789-795, 2008
- [5] Baba T, et al., *Mol Syst Biol*, **2**, 2006 0008, 2006
- [6] Arifuzzaman M, et al., *Genome Res*, **16**, 686-691, 2006
- [7] Kitagawa M, et al., *DNA Res*, **12**, 291-299, 2005

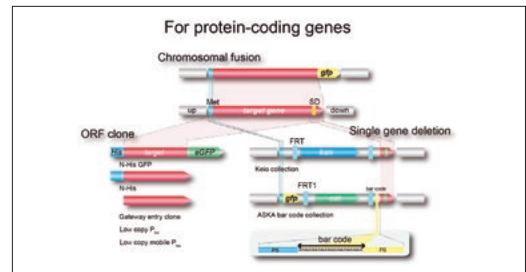


図1 開発したリソース

対象とする遺伝子のプラスミドクローンライブラリーを3種、現在開発中の低コピープラスミドが1種類、そして薬剤耐性遺伝子と置換えた遺伝子欠失株ライブラリー2種類を作製し、公開している。

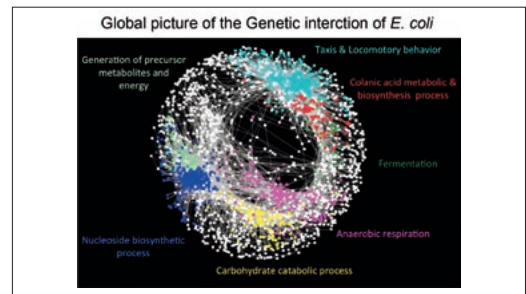


図2 2重遺伝子欠失株作製による遺伝的ネットワーク解析の結果 400遺伝子と全4000遺伝子の遺伝的相互作用を2重欠失株作製による定量化したものから、全体の相互作用地図を作成したものの。機能は色分けで示しており、同一の色は同一の機能に分類される遺伝子群。

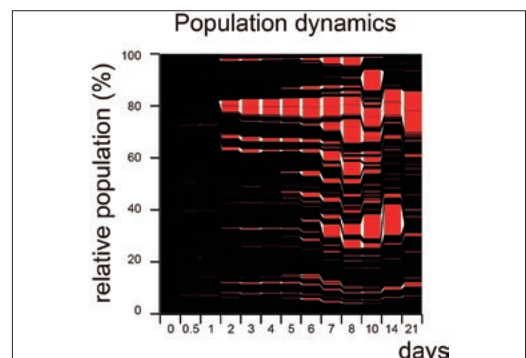


図3 barcodeを利用した欠失株のポピュレーション変動 Barcode を導入した大腸菌一遺伝子欠失株ライブラリーを用いて、3週間LB栄養培地で培養し続けた培地中での各欠失株のポピュレーションの変動を、barcodeを利用して定量化した。



(写真左から)  
教授: 塩崎 一裕 [kaz@bs.naist.jp](mailto:kaz@bs.naist.jp)  
助教: 建部 恒 [htatebe@bs.naist.jp](mailto:htatebe@bs.naist.jp)

## 研究・教育の概要

さまざまな刺激、環境を感じてその情報を伝達、処理する細胞内の情報ネットワークの解明をめざしています。特に糖尿病などの代謝病やガン等における細胞増殖異常にかかわる細胞内シグナル伝達経路の分子レベルでの理解は、新たな治療法の開発や新薬の細胞内標的の発見に欠かせません。遺伝子/ゲノム操作が容易に行える分裂酵母(図1)をモデル生物として新しいシグナル伝達因子を発見、解析し、ヒト細胞の相同因子の理解を迅速に進めます。分子遺伝学、細胞生物学、生化学などを組み合わせた多面的アプローチを通じて論理的に研究をデザインする能力を養い、また当初カリフォルニア大学で開設された当研究室では国際的な科学コミュニティーの一員として活動できる学生・研究者の育成に重点を置いています。

## 主な研究テーマ

### 1) TOR (Target Of Rapamycin) シグナル経路の解明

免疫抑制剤rapamycinの細胞内標的分子として発見されたTORタンパク質は、複数のサブユニットとTOR complex 2 (TORC2) と呼ばれる複合体を形成し、インスリンによる刺激を伝達するシグナル経路で働いていることが明らかになっています(図2)。この経路の活性化は糖尿病治療につながる可能性がありますが、TORC2の活性化メカニズムは未だ不明のままです。私たちは、分裂酵母のTORC2をモデルとした実験系を確立し、TORC2活性化因子の探索を行っています。

### 2) ストレスを感知するMAPキナーゼの制御と機能

環境からのストレスを感知、適応するメカニズムは生物にとって必須ですが、化学・放射線療法にさらされたガン細胞でも同じメカニズムが活性化されています。その中心となるのがストレス刺激で活性化されるMAPキナーゼとよばれるタンパク質リン酸化酵素です。分裂酵母におけるゲノムワイド アプローチを用いながら、ストレスを感知するセンサーからMAPキナーゼの活性化に至るシグナル伝達経路の解明に取り組んでいます。

## 主な発表論文・著作

- [1] Hatano T. et al., *Cell Cycle*, **14**, 848-856, 2015
- [2] Morigasaki S. et al. *Mol. Biol. Cell*, **24**, 1083-1092, 2013 (Faculty of 1000 Prime の推薦論文)
- [3] Tatebe H. et al., *Curr. Biol.*, **20**, 1975-1982, 2010 (記者発表)
- [4] Shiozaki K., *Sci. Signal.*, **2**, pe74, 2009
- [5] Morigasaki S. et al., *Mol. Cell*, **30**, 108-113, 2008 (Faculty of 1000 Biologyの推薦論文)
- [6] Tatebe et al., *Curr. Biol.*, **18**, 322-330, 2008
- [7] Ikeda et al., *Cell Cycle*, **7**, 358-364, 2008
- [8] Wang L. & Shiozaki K., *FEBS Lett.*, **580**, 2409-2413, 2006
- [9] Wang L. et al., *Mol. Cell. Biol.*, **25**, 3945-3955, 2005 (Faculty of 1000 Biologyの推薦論文)
- [10] Tatebe et al., *Curr. Biol.*, **15**, 1006-1015, 2005 (Faculty of 1000 Biologyの推薦論文)
- [11] Ikner A. & Shiozaki K., *Mut. Res.*, **569**, 13-27, 2005
- [12] Tatebe H. & Shiozaki K., *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 5132-5142, 2003
- [13] Nguyen A.N., *Mol. Biol. Cell*, **13**, 2651-2663, 2002
- [14] Santos J.L. & Shiozaki K., *Science's STKE*, **98**, re1, 2001

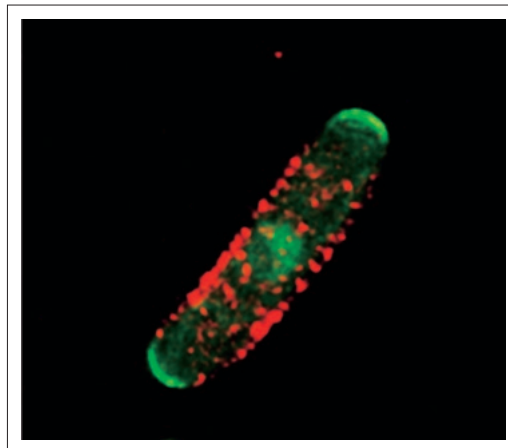


図1 分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe*

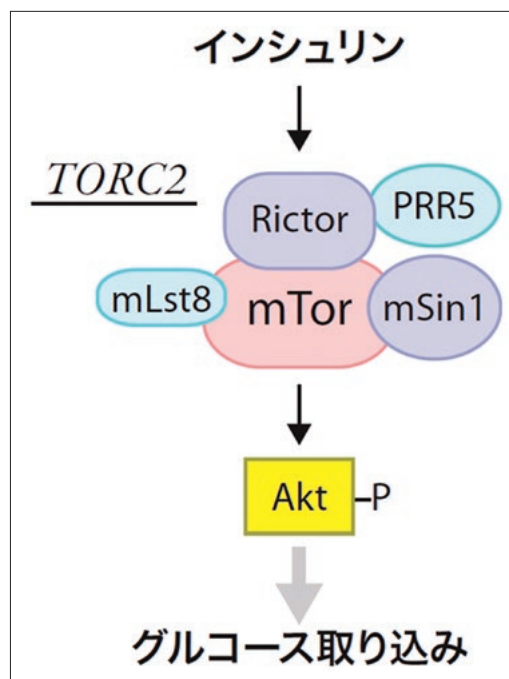


図2 TORC2複合体はインスリン刺激に応答して細胞のグルコース取り込みを誘導するシグナル伝達経路で働いています。



(写真左から)  
教授: 高木 博史 hiro@bs.naist.jp  
助教: 渡辺 大輔 d-watanabe@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

微生物のバイオサイエンスを基盤に、新たなバイオインダストリーへの展開を目的とした「応用分子微生物学」に関する研究・教育を行います。

具体的には、酵母、大腸菌などの微生物が有する様々な細胞機能システムについて、環境ストレス（酸化・還元、高温、冷凍、乾燥、浸透圧、エタノール、低栄養など）への新しい適応機構を中心に、分子・代謝・細胞レベルで詳細な解析を行ない、微生物の複雑かつ巧妙な機能に対する理解を深めます。また、私たちが見出した基礎的な研究成果を有用な微生物育種、物質生産などの技術開発に応用し、食糧、エネルギー、環境、生命に関連するバイオテクノロジーに貢献することを目指しています。

## 主な研究テーマ

### 1) 酵母における新規なストレス耐性機構の解明と産業酵母の育種への応用 (図1、2、3)

高等生物のモデルとして、また発酵食品・バイオエタノール等の製造に重要な酵母を用いて、私たちが見出した様々な環境ストレスに対する細胞の応答・耐性の分子機構を解明します。また、得られた基礎的知見を活用し、ストレス耐性を高めた産業酵母の育種に応用する研究を進めています。

- ・プロリンの生理的役割と細胞内オルガネラへの輸送機構
- ・プロリン/アルギニン代謝を介した一酸化窒素 (NO) の生成機構と生理機能
- ・ユビキチンシステムによる異常タンパク質の修復・分解機構
- ・ストレス耐性機構を介したアルコール発酵調節機構
- ・ストレス耐性機構の高機能化と高度利用による産業酵母の育種

### 2) 大腸菌や酵母におけるシステインおよび硫黄代謝化合物の生理機能の解明と有用物質生産への応用 (図4)

大腸菌や酵母に見出したシステインおよび硫黄代謝化合物の生理機能（レドックス制御）と代謝調節機構（合成系・排出系）を解明します。また、得られた基礎的知見を活用し、有用物質（システイン、エタノールなど）の発酵生産に応用する研究を進めています。

- ・ペリプラズムに排出されるシステインの生理的役割と生育阻害機構
- ・チオ硫酸イオンを介した新規な硫黄同化経路の分子機構と生理機能

## 主な発表論文・著作

- [1] Takagi et al., *J. Biosci. Bioeng.*, **119**, 140-147, 2015
- [2] Nasuno R., et al., *PLoS One*, **9**, e113788, 2014
- [3] Shiga T., et al., *Eukaryot. Cell*, **13**, 1191-1199, 2014
- [4] Nasuno R. et al., *PNAS*, **110**, 11821-11826, 2013
- [5] Nishimura A. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **430**, 137-143, 2013
- [6] Sasaki T. & Takagi H., *Gene Cells*, **18**, 459-475, 2013
- [7] Watanabe D. et al., *Appl. Environ. Microbiol.*, **78**, 4008-4016, 2012
- [8] Sasano Y. et al., *Microb. Cell. Fact.*, **11**:62 doi:10.1186/1475-2859-11-40, 2012
- [9] Nomura M. & Takagi H., *PNAS*, **101**, 12616-12621, 2004
- [10] Hoshikawa C. et al., *PNAS*, **100**, 11505-11510, 2003
- [11] Kawano et al., *J. Biosci. Bioeng.*, **119**, 176-179, 2015
- [12] Nakatani T. et al., *Microb. Cell. Fact.*, **11**:40 doi:10.1186/1475-2859-11-62, 2012
- [13] Ohtsu I. et al., *J. Biol. Chem.*, **285**, 17479-17487, 2010
- [14] Wiriyathanawudhiwong et al., *Appl. Microbiol. Biotech.*, **81**, 903-913, 2009

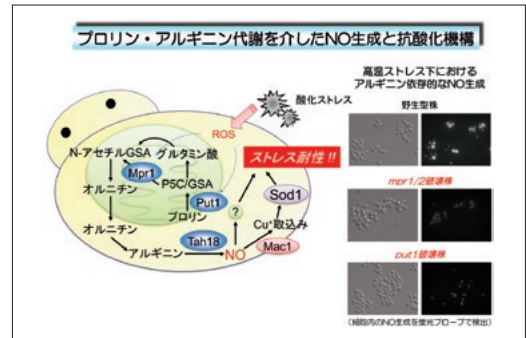


図1 酵母のストレス耐性機構 (プロリン・アルギニン代謝)

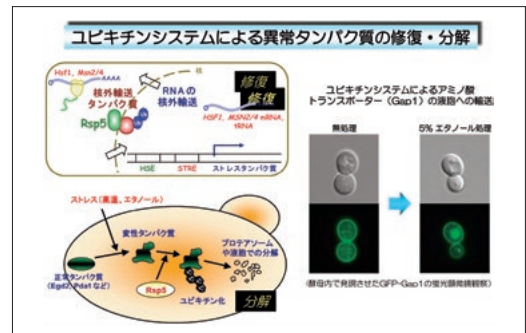


図2 酵母のストレス耐性機構 (ユビキチンシステム)

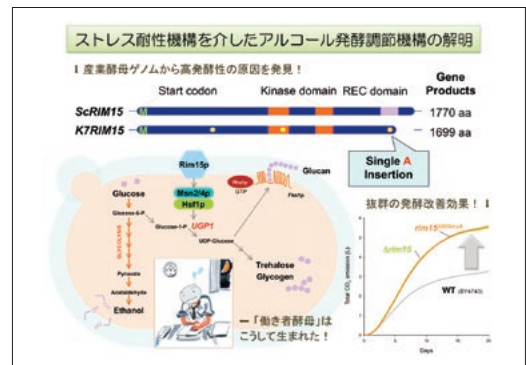


図3 酵母のストレス耐性機構 (アルコール発酵調節)

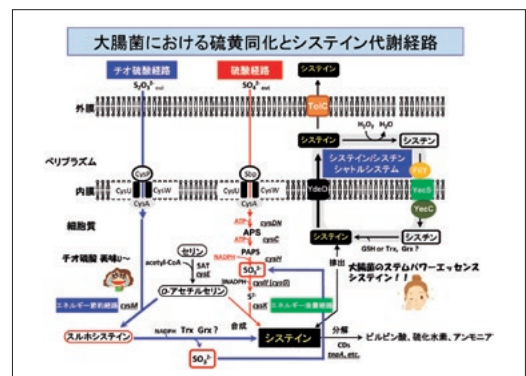
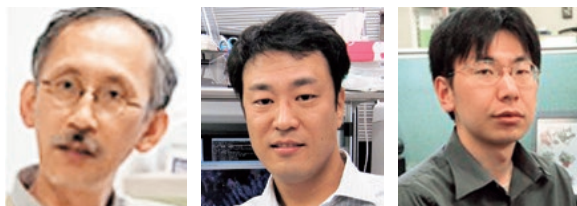


図4 大腸菌の硫黄代謝 (アミノ酸発酵生産)

## 構造生物学研究室

URL: <http://bsw3.naist.jp/hako/>

(写真左から)

教授: 箱嶋 敏雄 hakosima@bs.naist.jp

助教: 北野 健 kkitano@is.naist.jp

助教: 平野 良憲 y-h@is.naist.jp

特任助教: 森 智行 t-mori@bs.naist.jp (写真なし)

## 研究・教育の概要

本研究室では、大学院大学であることの優位性を生かして、最先端領域での「研究漬け」・「研究三昧」を基本として世界に発信できる研究を通して教育します。研究は「一番でないという意味がありません」ので、なれるように鍛え上げます。具体的には、以下の研究を通して、ポストゲノムのタンパク質研究の時代に活躍できる人材の養成を目指しています。

タンパク質は複雑な3次元立体構造を形成してはじめてその分子機能を獲得するので、タンパク質の分子機能を理解するためには、原子レベルでの立体構造情報が不可欠です。本研究室では、生物を生体分子の立体構造から理解しようとする研究(構造生物学)を、X線結晶構造解析と生物物理学や生化学的な機能解析を組み合わせることで推進しています。生命体は限られた数のタンパク質の機能で構成されています。これらの分子群の理解なしに、生命体のからくりが見える道理は全くないのです。構造生物学によって得られる複雑な生体分子の精密な知識は、基礎生物学としての価値のみならず、医学・薬学あるいは農業・産業への応用を開く最高の英知です。

## 1) タンパク質のX線結晶構造解析

タンパク質やその複合体の結晶を作成し、結晶のX線回折データを解析することにより、立体構造を原子レベルで調べます。X線実験には、世界最高レベルの放射光施設 SPring-8 を利用します。X線解析では、分子量の制限なく大きな複合体の構造決定が可能です。分子モデルの構築には、高性能グラフィックワークステーションを用います。

## 2) タンパク質の生物物理学的・生化学的機能解析

試料であるタンパク質は、遺伝子組み替え技術を用いて大腸菌や昆虫細胞で大量生産して、最新のクロマトグラフィー技術を用いて精製・調製します。構造解析に加えて、これらのタンパク質の物理化学的手法による相互作用解析を行います。これらの研究方法に関して、しっかりしたトレーニングを積んで初めて「タンパク質研究の専門家」になれるのです。

## 主な研究テーマ

- 1) 薬物標的等の医学的に重要なタンパク質の構造と機能
- 2) Gタンパク質等の細胞内情報伝達タンパク質の構造と機能
- 3) 細胞骨格・細胞接着を制御するタンパク質の構造と機能
- 4) DNA修復タンパク質の構造と機能
- 5) 植物ホルモン受容体とシグナル伝達タンパク質の構造研究

## 主な発表論文・著作

- [1] Chamberlain et al., *Nature Struct. Mol. Biol.*, **21**, 803-809, 2014
- [2] Hirano et al., *EMBO J.*, **30**, 2734-2747, 2011
- [3] Terawaki et al., *EMBO J.*, **29**, 236-250, 2010
- [4] Murase et al., *Nature*, **456**, 459-463, 2008
- [5] Yamaguchi et al., *Structure*, **14**, 589-600, 2006
- [6] Sakurai et al., *EMBO J.*, **24**, 683-693, 2005
- [7] Hamada et al., *EMBO J.*, **22**, 502-514, 2003
- [8] Fujii et al., *Nat. Struct. Biol.*, **7**, 889-893, 2000
- [9] Hamada et al., *EMBO J.*, **19**, 4449-4462, 2000
- [10] Maesaki et al., *Mol. Cell*, **4**, 793-803, 1999
- [11] Kato et al., *Cell*, **88**, 717-723, 1997

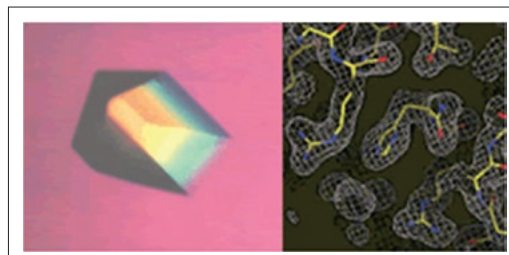


図1 タンパク質の結晶(左)とX線解析から得られた電子密度図(右)

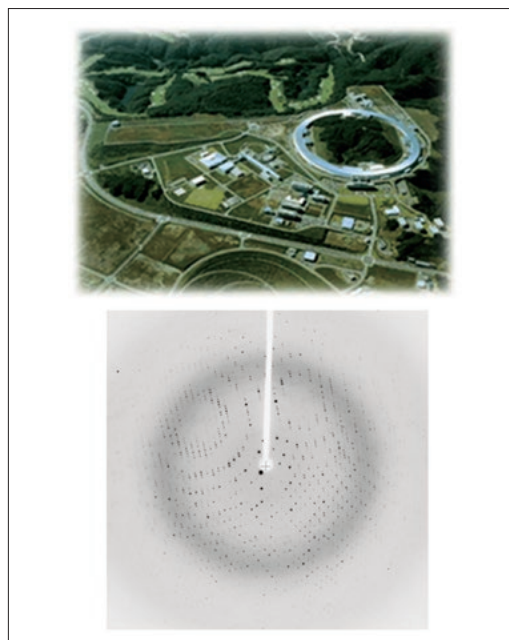


図2 X線強度データ収集の実験をする兵庫県播磨市の大型放射光施設 SPring-8 (上) と、得られるX線回折パターン(下)

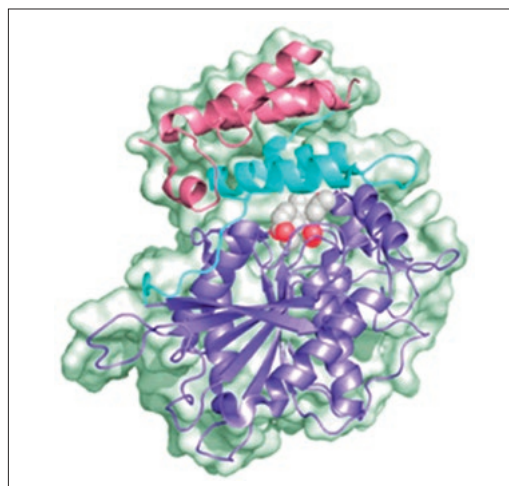
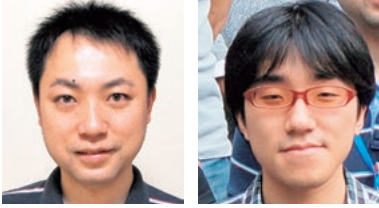


図3 植物ホルモン“ジベレリン”(白と赤の空間充填モデル)とその受容体GID1(青)と下流のエフェクター分子DELLA(桃)の三者複合体の構造(論文[4])



(写真左から)  
准教授: 塚崎 智也 [ttsukaza@bs.naist.jp](mailto:ttsukaza@bs.naist.jp)  
助教: 田中 良樹 [yotanaka@bs.naist.jp](mailto:yotanaka@bs.naist.jp)

## 研究・教育の概要

2013年4月にスタートした研究室です。生体膜を舞台とした基本的な生命現象には様々な膜蛋白質が関わっています。これらが織りなすダイナミックな構造変化に起因する分子メカニズムの解明に向け、新たな研究手法を組み合わせた構造生物学的解析による基礎研究・教育を行います。

## 主な研究テーマ

### 1) Sec膜蛋白質複合体の作動機構を原子レベルで可視化

Sec膜蛋白質複合体は、細菌の細胞質膜や真核生物の小胞体膜に存在し、新規に合成された蛋白質の膜透過に必要な装置です(図1)。蛋白質の膜透過の仕組みについては、後にノーベル賞の受賞に結びついた、1975年にブローベルらが発表した「シグナル仮説」をはじめ、現在に至るまで数多くの研究結果が発表されています。細菌では、SecA ATPase、SecYEG、SecDFが巨大な複合体を形成しており、細胞質で合成されたばかりの蛋白質のペリプラズム空間への輸送は、SecA ATPaseとSecDF(プロトンの濃度勾配を利用)が協働して駆動します(図2)。当研究室の塚崎らは、すべてのSec因子の構造をX線結晶構造解析により決定し、構造情報に基づく機能解析を進め、蛋白質膜透過反応時に起こる構造変化を明らかにしてきました。今後は研究を進展させ、Sec膜蛋白質複合体の構造を原子レベルで解明し、その構造情報に基づき新たなモデルの提唱を行います。また、蛋白質膜透過反応の完全理解の為に、時間に依存した反応を見る必要があります。蛍光などを利用した新しい分子観察の技術を用い、時間に依存した構造変化を詳細に解析する予定です。本研究では、複合体の構造情報と新たな手法を用いた一分子観察のデータを統合し、生命必須の蛋白質膜透過反応を動画として可視化するのが目標です。

### 2) イオン輸送体などの緻密なメカニズムの解明

細胞は生体膜によって、外界と細胞内や細胞内小器官を隔てています。膜蛋白質の働きにより、細胞は物質の取り込み・排出、情報伝達、エネルギー合成等を行っています。このような膜蛋白質の分子機構の詳細な解明には立体構造が不可欠ですが、疎水性の高い膜蛋白質の試料調製には困難が多く、膜蛋白質の分子基盤の詳細な理解は、未だ限られた状態です。これまでに田中らは、いくつかの膜輸送体(図3 輸送体の模式図)に着目し、その構造解析を進めてきました。輸送体が適切に機能するメカニズムの解明には、「その機能の本体である輸送の機構」「輸送する基質の識別機構」「輸送の制御機構」この3点を理解する必要があり、原子分解能での構造決定がそのための強力な手段となります。本研究では重要なイオン輸送体について、構造面からの理解を目標として研究を行っています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Tanaka, Sugano et al., *Cell Rep.* **13**, 1561-1568, 2015
- [2] Kumazaki K., Kishimoto T., Furukawa A. et al., *Sci. Rep.* **4**, 7299, 2014
- [3] Kumazaki K., Chiba S. Takemoto M., Furukawa A. et al., *Nature*, **509**, 516-520, 2014
- [4] Tanaka Y. et al., *Nature*, **496**, 247-251, 2013
- [5] Tsukazaki T. et al., *Nature*, **474**, 235-238, 2011
- [6] Tsukazaki T. et al., *Nature*, **455**, 988-911, 2008
- [7] Hattori M., Tanaka Y. et al., *Nature*, **448**, 1072-1075, 2007
- [8] Vassilyev D.G., Mori H., Vassilyeva M.N., Tsukazaki T. et al., *J. Mol. Biol.* **364**, 248-258, 2006

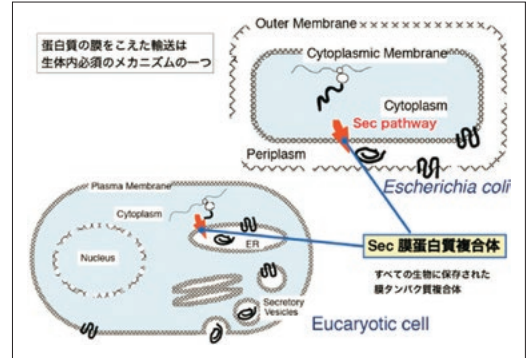


図1 すべての生物に保存されたSec経路: 細胞質で合成された膜透過前駆体蛋白質はSec膜蛋白質複合体を經由して、しかるべき場所へ輸送される。

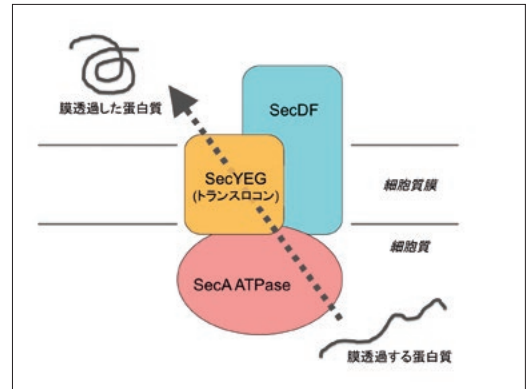


図2 蛋白質の膜透過: SecA ATPaseがATPの加水分解のエネルギーを利用したダイナミックな構造変化により段階的に蛋白質を膜透過させる。

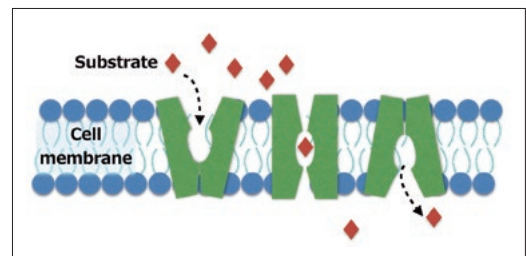


図3 膜輸送体による基質の取り込みの模式図



(写真左から)

教授: 別所 康全 ybessho@bs.naist.jp

助教: 松井 貴輝 matsui@bs.naist.jp

助教: 中畑 泰和 yasu-nakahata@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

脊椎動物をはじめとする多細胞生物のからだは、遺伝子(ゲノム)/代謝/細胞/細胞社会/器官/個体といった階層構造をとっています(図1)。細胞外の情報をもとに、細胞は遺伝子・代謝ネットワークを使ってゲノム情報を読み出し、その結果として分化や分裂、運動などの細胞のふるまいが制御されます。細胞は相互に情報交換を行ない、細胞集団の大きさ、細胞数、かたちなどを感知し、遺伝子・代謝ネットワークのレベルに情報をフィードバックすることによって、形づくりに代表される高次生命機能を営んでいると考えられています。私たちは、遺伝子・代謝ネットワーク→細胞のふるまいの方向だけでなく、細胞のふるまい→遺伝子・代謝ネットワークの方向の制御など階層を超えたフィードバック制御を含んだ生物の形づくりのシステムを理解することを目指しています。

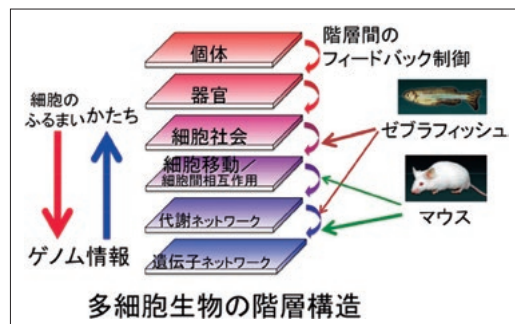


図1 多細胞生物のからだは複数の階層から構成されている。

## 主な研究テーマ

### 1) 体節形成過程をモデル系とした生物時計の研究

脊椎動物の発生中期の構造物である“体節”は椎骨などの繰り返し構造のもとになっており、周期的な分節化によってつくられます。この周期性は遺伝子発現の振動の周期を使って制御されています。私たちはこの生物時計の分子メカニズムを明らかにしてきました(図2)。個々の細胞の遺伝子発現の振動、すなわち生物時計は細胞間で同調して働いています。私たちは細胞が相互に作用して生物時計を同調させるメカニズムを明らかにしようとしています。

### 2) 発生過程の細胞移動に注目した細胞の社会的ふるまいの研究

動物の発生過程では、細胞は複雑に移動し、相互に作用しながら集合し、正確な大きさ、かたちを持つ組織や器官が形成されます。ゼブラフィッシュの胚は透明であることなどから細胞移動やシグナル活性などのライブイメージングに適した系です。私たちはゼブラフィッシュを用いて細胞の社会的ふるまいを明らかにし、組織や器官のかたちと大きさが決定される原理の解明に取り組んでいます(図3)。

### 3) 概日時計をモデル系とした生物リズムの研究

地球上のすべての生物は地球の自転に一致したリズムを持ち、環境に適応しています。遺伝子ネットワークを利用して遺伝子の発現の振動が作り出され、それが概日リズムとしてさまざまな生命現象を制御しています。近年、このリズムが遺伝子発現だけでなく、代謝ネットワークと相互制御していることが明らかになりました(図2)。私たちは概日リズム、体節形成のリズムなど、生物リズムのしくみとその影響について研究しています。

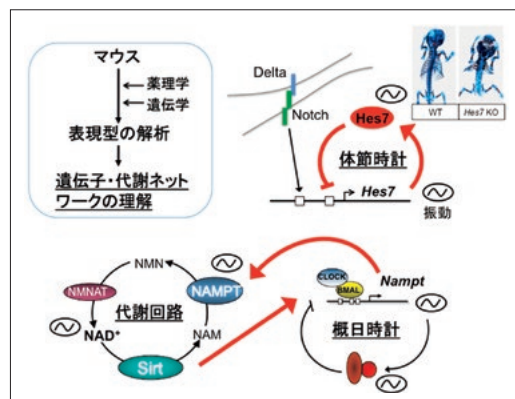


図2 マウスをモデル動物として、生物リズムのしくみを解析しています。これまでに私たちは、体節時計の遺伝子ネットワークを明らかにしてきました。最近私たちは、概日時計と代謝回路に相互作用があることも発見しました。

## 主な発表論文・著作

- [1] Akiyama R. et al., *Development*, **141**, 1104, 2014
- [2] Retnoaji B et al., *Development*, **141**, 158, 2014
- [3] Matsui T. et al., *Development*, **139**, 3553, 2012
- [4] Kim W. et al., *Mol Biol Cell*, **22**, 3541, 2011
- [5] Matsui T. et al., *PNAS*, **108**, 9881, 2011
- [6] Nakahata Y. et al., *Science*, **324**, 654-657, 2009
- [7] 別所康全, *システム/制御/情報*, **51**, 493-498, 2007
- [8] 別所康全, *細胞工学*, **7**, 755-758, 2007

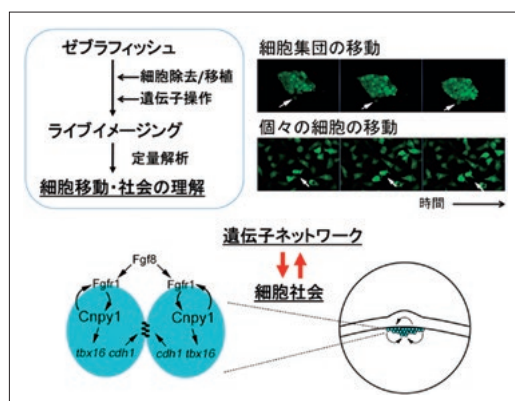


図3 ゼブラフィッシュをモデル動物として、細胞集団形成や細胞移動のしくみを解析しています。細胞集団が形成される際に、遺伝子ネットワークが集団形成制御することは良く知られていました。この作用に加えて、細胞集団形成が遺伝子ネットワークに影響を与えることを発見しました。

## 神経システム生物学研究室

URL: [http://bsw3.naist.jp/inagaki\\_g/](http://bsw3.naist.jp/inagaki_g/)

(写真左から)

教授: 稲垣 直之 ninagaki@bs.naist.jp

助教: 浦崎 明宏 aurasaki@bs.naist.jp

助教: 鳥山 道則 toriyama@bs.naist.jp

## 研究・教育の概要

私たちの脳神経系は精巧な神経回路網を形づくっています。そして神経細胞同士が回路網を介してコミュニケーションをとることにより、ヒトは感じたり、考えたり、うまく運動したりできるわけです。

本研究室では、神経極性形成・軸索形成・ガイダンス、細胞移動といった脳内における神経回路網形成の重要なステップに焦点を絞り、これらの分子機構を解析しています。また、プロテオミクス、細胞内1分子計測、ライブイメージング、光ピンセット、ノックアウトマウス、ゼブラフィッシュ、コンピュータを用いたモデリングを取り入れて解析を進めており、障害を受けた軸索再生などの脳神経疾患の治療法の開発につながることを目指しています。

## 主な研究テーマ

## 1) 神経細胞の極性形成・軸索形成・ガイダンスの分子機構

神経細胞は脳内においてコンピュータの半導体のように働きます。そのためには神経細胞のもつ極性(方向性)が重要です。神経細胞は一本の軸索と複数の樹状突起を持ち、樹状突起で情報を受け取り、軸索の終末より情報を出力します。その結果、神経細胞でのシグナルの流れには樹状突起から軸索への方向性が生じます(図1)。神経極性が生み出される仕組みや、軸索形成・ガイダンスの機構を、本研究室で発見されたタンパク質シンガー(図2)やシューティン(図3)の働きを解析して調べています。

## 2) 軸索伸長や細胞移動のために細胞が牽引力を生みだすしくみ

私たちの体は運動するために筋肉が生み出す力を利用しますが、細胞が突起をのびたり移動するために、どの様にして力を生み出すのかよくわかっていません。最近、シューティン(図3)が軸索を伸ばすための牽引力を生み出すことを見出しました。現在、マイクロ粒子やナノ粒子を用いた力の計測システムと分子イメージングを併用して、神経細胞がいかにして軸索伸長や細胞移動のための力を生み出すのかを解析しています。

## 3) 細胞のパターン形成のための基本原理の解明

以上のテーマに加えて、神経細胞の形態形成の研究を通じて、「対称性の破れ」、「フィードバックループ」、「側方抑制」、「細胞のサイズと長さのセンシング」(図3)、「分子のゆらぎ」といった生物のパターン形成のための基本原理を分子レベル・数理数式レベル(図4)で解明し(論文2、3参照)、生物の形づくりのしくみを深く理解することを目指しています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Katsuno H. et al., *Cell Reports* **12**, 648-660, 2015
- [2] Kubo Y. et al., *J. Cell Biol.* **210**, 663-676, 2015
- [3] Toriyama M. et al., *Curr. Biol.*, **23**, 529-534, 2013
- [4] Nakazawa H. et al., *J. Neurosci.*, **32**, 12712-12725, 2012
- [5] Inagaki N. et al., *Dev. Neurobiol.*, **71**, 584-593, 2011
- [6] Toriyama M. et al., *Mol. Syst. Biol.*, **6**, 394, 2010
- [7] Shimada T. et al., *J. Cell Biol.*, **181**, 817-829, 2008
- [8] Urasaki A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **105**, 19827-19832, 2008
- [9] Mori T. et al., *J. Biol. Chem.*, **282**, 19884, 2007
- [10] Toriyama M. et al., *J. Cell Biol.*, **175**, 147-157, 2006
- [11] Oguri T. et al., *Proteomics*, **2**, 666-672, 2002
- [12] Fukata Y. et al., *Nature Cell Biol.*, **4**, 583-591, 2002
- [13] Inagaki N. et al., *Nature Neurosci.*, **4**, 872-873, 2001
- [14] 稲垣直之 他, *生化学*, **79**, 799-802, 2007

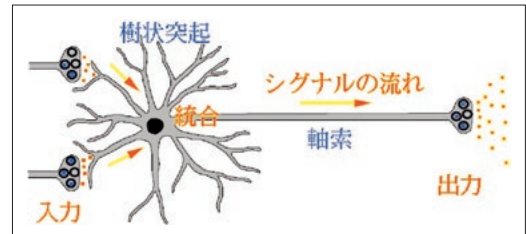


図1 神経細胞の極性とシグナルの流れ

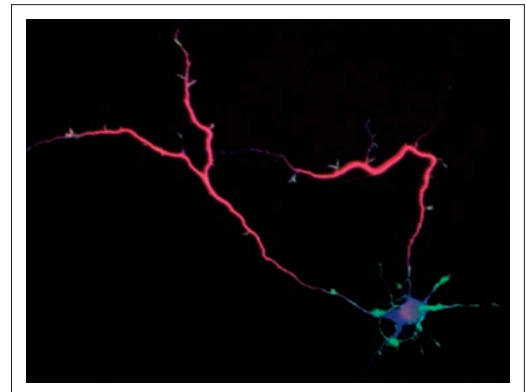


図2 細胞内のタンパク質シンガーの量を減らすと神経極性形成に異常が起こり、複数の軸索(赤)ができます。

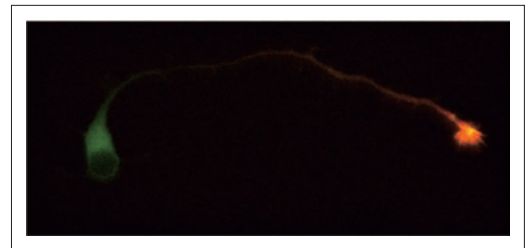


図3 神経軸索内のシューティンの分子拡散(赤)が軸索の長さのセンシングに重要な役割を果たすと考えられます。

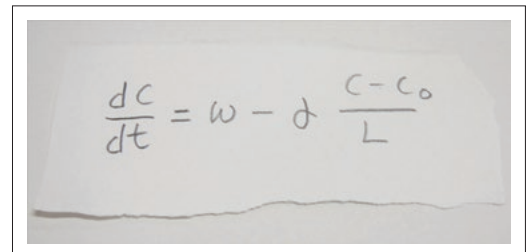


図4 神経突起内のシューティンの動きを記述する微分方程式。細胞内の分子の動きを定量的に計測して数式で記述することは、細胞の形づくりを深く理解することに役立ちます。

## 細胞成長学研究室

URL: <http://www.cdb.riken.jp/research/laboratory/nishimura.html>

客員准教授: 西村 隆史 t-nishimura@cdb.riken.jp

## 研究・教育の概要

多くの多細胞生物は、発生過程において器官や体の大きさが遺伝学的に決められています。一方で、細胞の増殖や発生のタイミングは、温度や栄養源という外部環境によっても影響を受けます。一定の姿形を持つ動物の発生は、外界シグナルに対する感知システムと、それに対する組織間シグナル伝達により、柔軟に適應できるようになっています。本研究室では、ショウジョウバエと哺乳類培養細胞をモデル系として、代謝制御による成長と発生タイミングの制御機構について研究を行っています。特に、生化学および遺伝学的なアプローチで、栄養源認識システムと細胞間シグナル伝達の実体について、体系的な理解を目指しています。

## 主な研究テーマ

## 1) 神経幹細胞の分裂停止機構

発生過程において、組織は時期特異的に増殖分化を行います。私たちは、発生過程特異的な細胞増殖の制御機構を理解することを目的とし、ショウジョウバエ神経幹細胞に着目しています。ショウジョウバエの成虫脳は神経幹細胞を持たず、全ての神経細胞は幼虫期と蛹期に生み出されます(図1)。神経幹細胞がどのような機構で分裂を止めるのか、また幹細胞自身の運命は何か、中枢脳神経幹細胞の分裂停止機構の解析を行っています。

## 2) 内分泌シグナルによる個体成長と発生タイミングの制御機構

ショウジョウバエは幼虫期において、栄養(アミノ酸)依存的に数百倍の大きさに成長します。末梢組織の成長や貯蔵栄養分など、様々な要因による制御機構により、幼虫は摂食を停止し、蛹期への変態が誘導されます。個体成長と発生のタイミングは、インスリンやステロイドホルモンを中心とした内分泌シグナルにより、厳密に制御されています(図2)。私たちは、栄養依存的な個体成長と、成長に伴う発生タイミングの制御に関わるシグナル伝達機構を解析しています。

## 3) アミノ酸シグナル伝達の分子機構

蛋白質の生合成は、細胞が生きていく上で必要不可欠なプロセスであると同時に、細胞成長を制限する最大要因でもあります。酵母からヒトまで進化的に保存されたTOR複合体は、アミノ酸シグナルに応答し、蛋白質生合成を調節します(図3)。私たちは、TOR活性化に関与する蛋白質に着目し、生化学的手法とショウジョウバエを用いた遺伝学的手法を組み合わせることで、細胞内アミノ酸シグナル伝達経路の解明を目指しています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Okamoto N. et al., *Dev Cell*, **35**, 295-310, 2015
- [2] Matsuda H. et al., *J Biol Chem*, **290**, 1244-1255, 2015
- [3] Okamoto N. et al., *Genes Dev*, **27**, 87-97, 2013
- [4] Okamoto N. et al., *PNAS*, **109**, 2406-2411, 2012
- [5] Wirtz-Peitz F. et al., *Cell*, **135**, 161-173, 2008
- [6] Nishimura T. et al., *Dev Cell*, **13**, 15-28, 2007
- [7] Nishimura T. et al., *Mol Biol Cell*, **17**, 1273-1285, 2006
- [8] Nishimura T. et al., *Nat Cell Biol*, **7**, 270-277, 2005
- [9] Nishimura T. et al., *Nat Cell Biol*, **6**, 328-334, 2004
- [10] Nishimura T. et al., *Nat Cell Biol*, **5**, 819-826, 2003

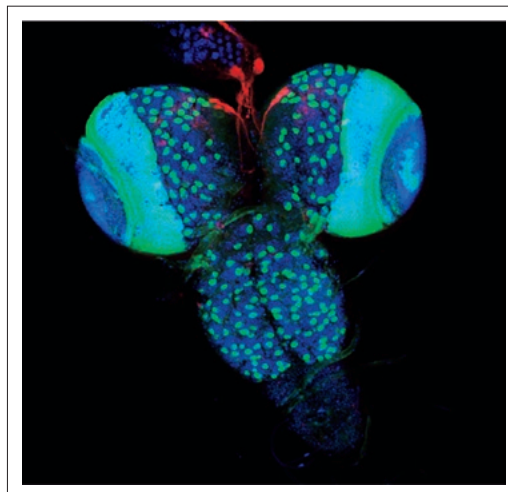


図1 ショウジョウバエ幼虫の脳組織。神経幹細胞を緑色、インスリン産生細胞(IPCs)を赤色で示す。

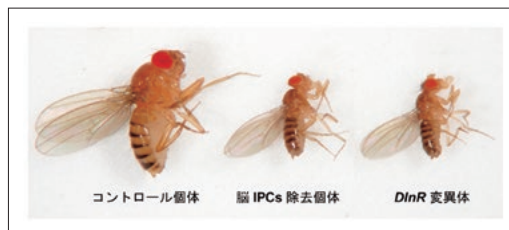


図2 個体成長に異常をきたすショウジョウバエ変異体。成長促進作用のあるインスリン欠損個体では、体サイズが小さくなる。脳インスリン産生細胞(IPCs)除去個体とインスリン受容体(DlnR)変異体を示す。

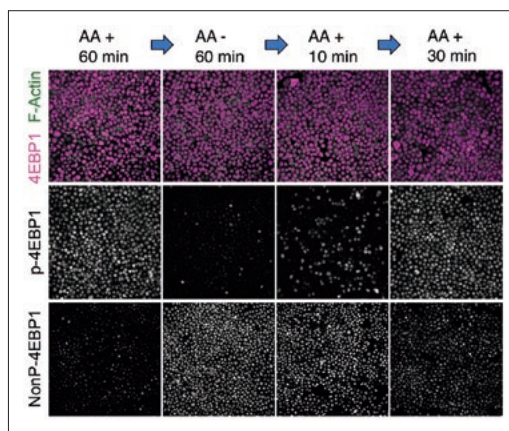


図3 哺乳類培養細胞のアミノ酸応答。アミノ酸(AA)依存的に起こる細胞内のTOR活性化を、TOR下流因子4EBP1のリン酸化反応を指標として検出した。抗リン酸化抗体(中段)と抗非リン酸化抗体(下段)の染色像を示す。

## 微生物分子機能学研究室

URL: <http://www.rite.or.jp/>

客員教授: 乾 将行 inui@rite.or.jp

## 研究・教育の概要

近年CO<sub>2</sub>の増加による地球温暖化やエネルギー資源問題が社会問題として大きく取り上げられています。これらは先進国のエネルギー消費や途上国の経済発展など国境を越えた問題に起因しており、それらの解決には単なる技術開発だけでなく、グローバルな生産・消費システムの理解など幅広い知識が必要です。微生物分子機能学研究室ではこれらの認識を踏まえ、「植物」を原料とし、「微生物」を用いたバイオプロセスに対する一貫した研究開発を行い、バイオマスを有効に利用した再生可能資源による循環型および低炭素社会の実現を目指した技術開発に取り組んでいます。

## 主な研究テーマ

## 1) バイオリファイナリー基盤技術の確立

バイオリファイナリーとは、再生可能資源であるバイオマスからバイオプロセスにより化学品や燃料を生産するコンセプトで、循環型社会構築への大きな役割が期待され、米国では、国家科学戦略として技術開発が進められています(図1)。微生物分子機能学研究室ではアミノ酸工業生産に広く用いられているコリネ型細菌を利用した高効率バイオプロセス「増殖非依存型バイオプロセス」を開発しました。高生産性のkeyは、微生物細胞の分裂増殖を人為的に停止した状態で化合物を製造させることにあります。遺伝子レベルで機能改良した微生物細胞を大量に調製し、反応槽に高密度に充填、分裂増殖を停止させた状態で高速度の反応を行います。微生物細胞をあたかも化学プロセスにおける触媒のように利用、通常の化学プロセスと同等以上の生産性(space time yield; STY、単位反応容積の時間あたりの生産量)が実現されます(図2)。生産性の飛躍的向上を目指して、トランスクリプトーム解析やメタボローム解析、遺伝子ネットワーク解析等を統合して代謝経路の設計を行うシステムバイオロジーに取り組み、生産物に最適な微生物細胞を創製しています(図3)。

## 2) バイオエネルギー及びグリーン化学品生産

増殖非依存型バイオプロセスを利用して、稲わらやコーンストーバなどの非食料バイオマスからバイオエタノールを製造する基盤技術確立し、米国エネルギー省研究所(NREL)と共同で実用化を目指した研究開発を進めています。この他、次世代燃料として期待されるバイオブタノールや、種々な産業で用いられる各種ポリマー原料となる有機酸、アルコール、芳香族化合物等の各種グリーン化学品の生産基盤技術にも取り組んでいます。

## 主な発表論文・著作

- [1] Toyoda K. et al., *Appl Microbiol Biotechnol*, **100**, 45-60, 2016
- [2] Jojima T. et al., *Bioengineered*, **6**, 328-334, 2015
- [3] Kuge T. et al., *J Bacteriol*, **197**, 3788-3796, 2015
- [4] Tanaka Y. et al., *J Bacteriol*, **197**, 3307-3316, 2015
- [5] Watanabe A. et al., *Appl Environ Microbiol*, **81**, 4173-4183, 2015
- [6] Tsuge Y. et al., *Appl Microbiol Biotechnol*, **99**, 5573-5582, 2015
- [7] Tsuge Y. et al., *Appl Microbiol Biotechnol*, **99**, 4679-4689, 2015
- [8] Oide S. et al., *Appl Environ Microbiol*, **81**, 2284-2298, 2015
- [9] Takemoto N. et al., *Nucleic Acids Res*, **43**, 520-529, 2015
- [10] Kubota T. et al., *Microbiology*, **161**, 254-263, 2015
- [11] Toyoda K. et al., *J Bacteriol*, **197**, 483-496, 2015



図1 バイオリファイナリー概念図

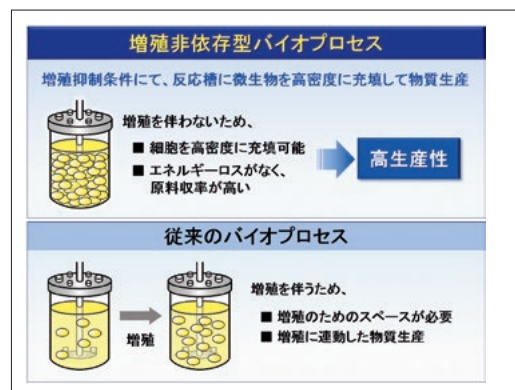


図2 増殖非依存型バイオプロセスと従来法との比較

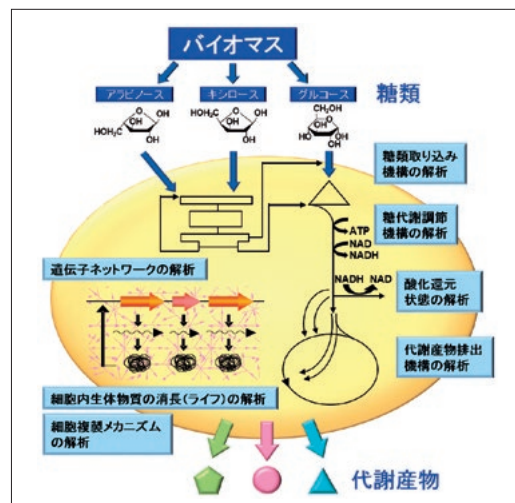


図3 システムバイオロジーを駆使した微生物の創製



客員准教授: 久木田 洋児 kukita-yo@mc.pref.osaka.jp

## 研究・教育の概要

本研究室では高度な遺伝子及びゲノム解析技術をベースに癌の遺伝的構造の解明と、その成果の臨床応用を行っています。特に次世代シーケンサーに関する実験とバイオインフォマティクスの基礎を学ぶことができます。

## 主な研究テーマ

### 1) 非侵襲性個別化医療

個別化医療は、従来の診断法ではわからない薬剤感受性などの性質を遺伝子検査で明らかにして治療選択に結びつける、という現代医療の新しいコンセプトです(図1)。例えばイレッサという抗がん分子標的薬ではEGFRに変異のある肺がん患者さんにのみ投与しますが、この遺伝子検査は保険適用になり、既に個別化医療は現実のものとなっています。しかしながら、これらの検査にはがん組織の採取が必須であり、そのための生検はしばしば患者さんにとって大きな負担になっています。血液検査など非侵襲検査で代替できれば、医療に大きく貢献することになります。

そこで血中遊離DNAに着目し、その中の腫瘍由来DNA(血中腫瘍DNA、circulating tumor DNA)から肺がん細胞由来のEGFR変異の検出を試みました。しかしこのようなDNAは極微量であるため、通常の方法では検出できません。当研究グループでは次世代シーケンサーを用いて血漿DNAのEGFR遺伝子をPCR増幅し10万回以上配列決定を行い、変異を探索する方法を確立しました。成人病センター呼吸器内科との共同研究で実地臨床に使えるレベルであることを確認、現在実用化段階に入っています。

### 2) 高精度塩基配列決定技術の開発

現在の塩基配列決定技術は配列決定精度に問題があり、とくに血中腫瘍DNA中の希少変異検出には不十分です。私達はこの問題を解決するために新しい塩基配列決定法NOIR-SeqS(non-overlapping integrated read sequencing system)を開発しました(図3)。塩基配列決定精度が通常の次世代シーケンシングと比較して60-100倍向上します。この方法で血中腫瘍DNAの変異検出に応用しています。

## 主な発表論文・著作

- [1] Uchida J. et al., *Clin. Chem.*, **61**, 1191-1196, 2015
- [2] Kukita Y. et al., *DNA Res.*, **22**, 269-277, 2015
- [3] Kukita Y. et al., *PLOS ONE*, **8**, e81468, 2013
- [4] Taniguchi K. et al., *Clin. Cancer Res.*, **17**, 7808-7815, 2011
- [5] Kato K., *Nucleic Acids Res.*, **25**, 4694-4696, 1997

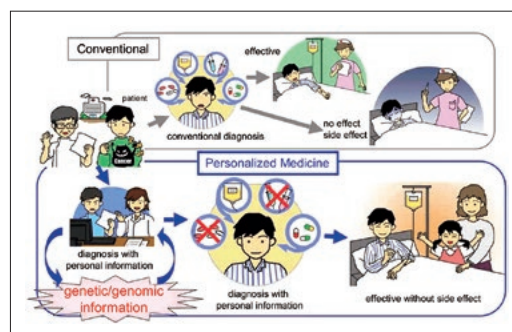


図1 個別化医療

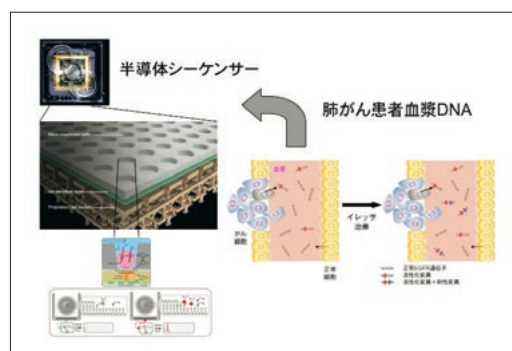


図2 非侵襲性遺伝子検査。血漿DNA中のEGFR遺伝子を増幅し次世代シーケンサーで配列決定、肺がん組織由来の変異を検出する。

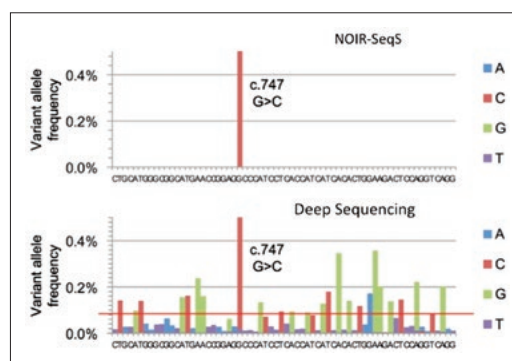


図3 NOIR-SeqSの例。上段、NOIR-SeqS。下段、通常の次世代シーケンシング。バックグラウンドエラーが抑えられ正確な塩基配列決定ができるようになっている。

## 組織形成ダイナミクス研究室

URL: <http://www.cdb.riken.jp/research/laboratory/kuranaga.html>

客員准教授: 倉永 英里奈 kuranaga@cdb.riken.jp

## 研究・教育の概要

多細胞生物の発生過程にはたくさんの細胞が、増殖・分化・接着・移動・死などの個性的なイベントを積み重ねて個体発生を成立させています。このような多彩な細胞のふるまいは、発生の時間軸のなかで互いに相互作用することで組織形成を成し遂げると考えられますが、そのシステムを解明するためには生体内での時空間的な情報を考慮した実験的アプローチ、つまり生きた個体のなかで起こる現象をリアルタイムで捉えるライブイメージングの手法が有効です。本研究室では、発生生物学の研究に有用かつ遺伝学的知見が豊富なショウジョウバエをモデルとし、組織形成が発生の時間軸に沿ってどのように制御されているのか、ライブイメージングと遺伝学的スクリーニングを用いて、個体・細胞・分子レベルで明らかにすることを目指した研究・教育を行います。

## 主な研究テーマ

## 1) 組織形成における細胞死の生理的役割と制御メカニズム

ショウジョウバエの雄性生殖器官は、その発生過程（蛹期）で時計回りに1回転することが知られています（図1）。本研究室ではこの回転形成をライブイメージングすることにより、回転には「開始」「加速」「減速」「停止」のプロセスが含まれていて「加速」するためにはアポトーシス（細胞死）が必要であることを見出しました（図2）。そこで細胞死がこの「加速」をどのように制御しているのか明らかにします。

## 2) 組織形成を成し遂げる集団細胞ダイナミクス

ライブイメージング解析によって、1回転が時間内に完了するためには、生殖器原基を取り囲む単層上皮シートの集団細胞移動が必要であることを明らかにしました。そこで、上皮層の集団細胞移動がどのようにして制御されているのか、生体イメージングと遺伝学的ツールに加えて数理解析とシミュレーションを駆使して明らかにします。

## 3) 発生過程における組織再編成の分子メカニズム

表皮組織は蛹期に幼虫表皮から成虫表皮へと再編成されます（図3）。この過程の一部始終はライブイメージングによる解析が可能です。細胞死シグナルを可視化するプローブを用いた解析によって、幼虫表皮細胞の細胞死シグナル活性化には、成虫表皮細胞との接触が必要であることを示しました。成虫表皮細胞から誘導される細胞死シグナル活性化因子は何か、細胞死シグナルイメージングと遺伝学的スクリーニングにより明らかにします。

## 主な発表論文・著作

- [1] Sato K, *Nat Commun*, **6**, 10074, 2015
- [2] Obata F, *Cell Rep*, **7**, 821-833, 2014
- [3] Takeishi A, *Cell Rep*, **3**, 919-930, 2013
- [4] Kuranaga E. et al., *Development*, **138**, 1493-1499, 2011
- [5] Nakajima Y. et al., *Mol Cell Biol*, **31**, 2499-2515, 2011
- [6] Koto A. et al., *Curr Biol*, **21**, 278-287, 2011
- [7] Koto A. et al., *J Cell Biol*, **187**, 219-321, 2009
- [8] Xue L. et al., *Dev Cell*, **13**, 446-454, 2007
- [9] Kuranaga E. and Miura M, *Trends Cell Biol*, **17**, 135-144, 2007
- [10] Kuranaga E. et al., *Cell*, **126**, 583-596, 2006

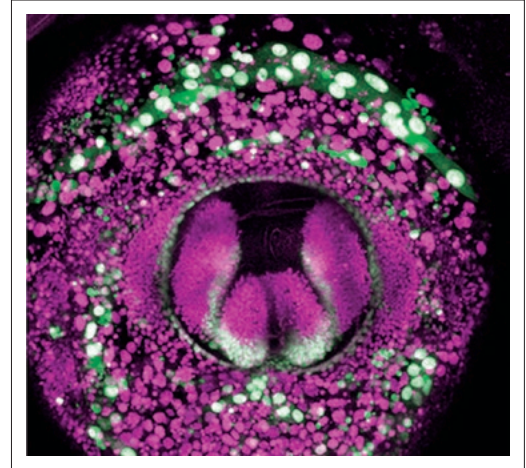


図1 共焦点顕微鏡で観察した生きたショウジョウバエ蛹の雄性外生殖器。全ての核（マゼンタ）と体節後部領域の各（緑）が蛍光タンパクによって可視化されている。

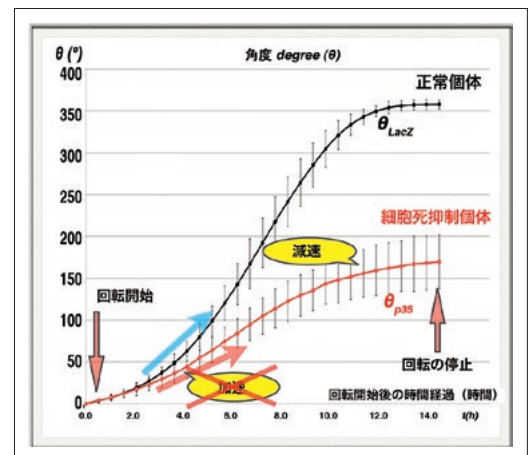


図2 正常個体と細胞死抑制個体における外生殖器回転のスピードの比較（時間による角度を測定）。

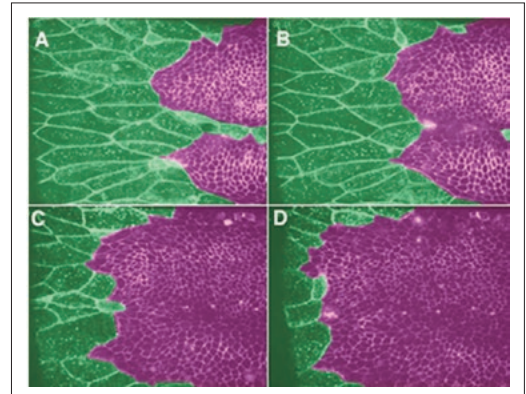
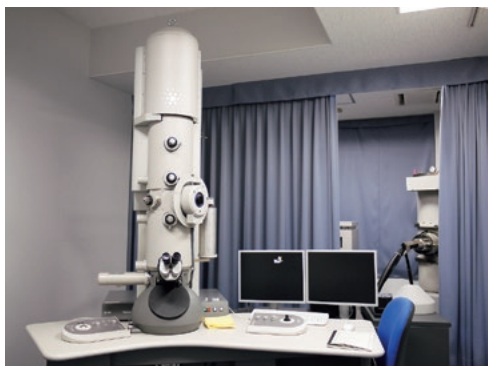


図3 蛹期における表皮細胞の入れ替わり。A-Dは同一個体の時間経過。各写真のマゼンタで擬似色された小さな成虫表皮前駆細胞の増殖に伴って、緑で擬似色された大きな幼虫表皮細胞は次第に縮んでいき、表皮の下（体腔）に落ち込んで処理される。

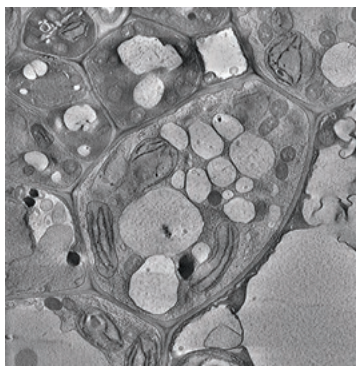
# バイオサイエンス研究科・ 遺伝子教育研究センター設備機器

## 透過電子顕微鏡

透過電子顕微鏡 (TecnaiF30) は細胞の微細構造やタンパク質粒子の構造を300kVの加速電圧により、高分解能で観察できる透過型電子顕微鏡です。HAAD検出器を装着しており、走査透過電子顕微鏡法 (STEM) による厚切り樹脂切片のトモグラフィー解析により、細胞内微細構造の3次元解析が可能です。また、クライオ条件下でタンパク質粒子等の構造を観察することもできます。



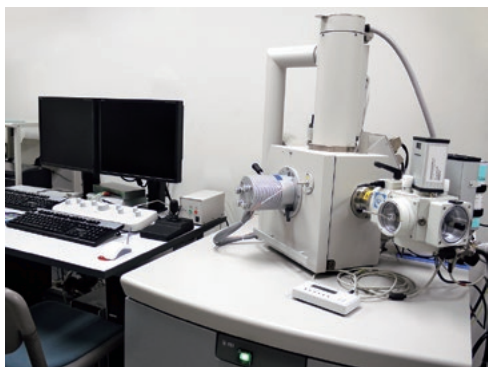
透過電子顕微鏡



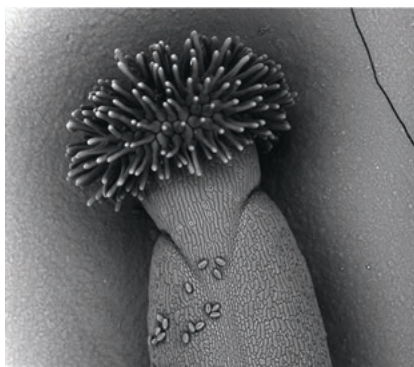
撮影画像例

## 走査型電子顕微鏡

走査型電子顕微鏡 (Quanta250) は生物試料の表面構造を高分解能で観察し、同時に組織・細胞表面のX線分析を行なう装置です。低真空と高真空の両条件下で観察でき、常温、低温、クライオ条件下で観察できます。試料を固定や臨界点乾燥などの前処理なしに直接観察することができますので、前処理や電子線によりアーティファクトが生じ易いサンプルを観察できます。



走査型電子顕微鏡



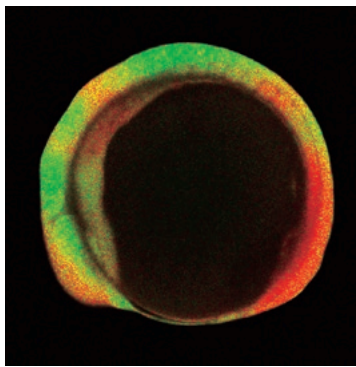
撮影画像例

## 共焦点レーザー顕微鏡

蛍光ラベルされた細胞内の構造を、生きたまま見ることができる顕微鏡システムです。多色蛍光観察、三次元立体構造解析、タイムラプス観察、光刺激実験など様々なライブイメージング実験に活用できます。Zeiss LSMシリーズ (LSM510META、LSM700、LSM710、LSM7Duo)、Olympus FV-1000を設置しています。



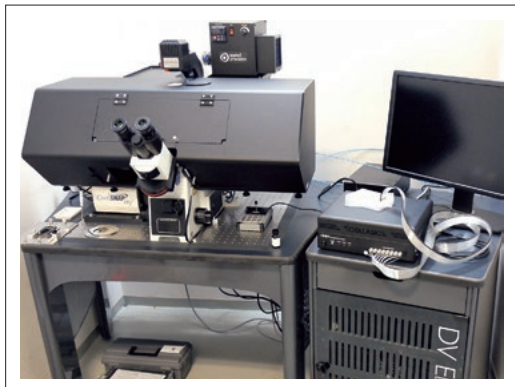
共焦点レーザー顕微鏡



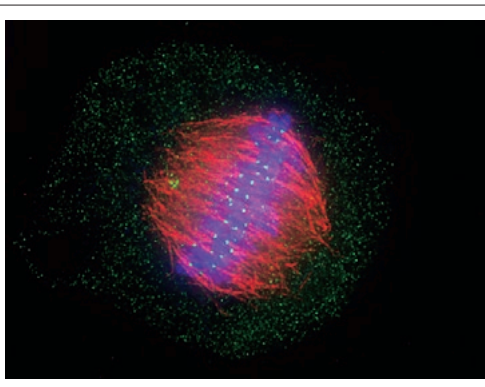
撮影画像例

## 高解像3D蛍光イメージングシステム

可視光による光学限界解像度(約200nm=0.0000002mm)で観察可能な蛍光顕微鏡システムで、多色蛍光観察、三次元立体観察、タイムラプス観察を行なうことができます。さらに、高性能コンピュータを用いたデコンボリューション処理により、焦点外からの光を除去した鮮明な画像の取得も可能です。



高解像3D蛍光イメージングシステム



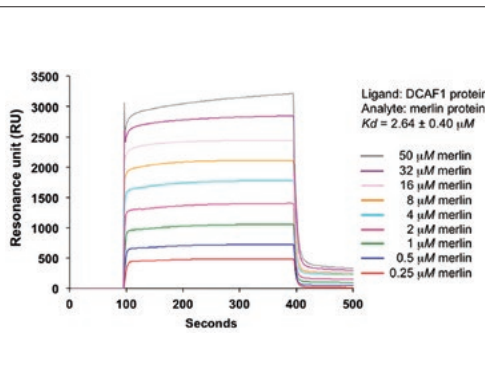
撮影画像例

## 生体分子間相互作用解析装置

搭載した表面プラズモン共鳴センサーとマイクロ流路系を利用して、タンパク質や核酸(DNAやRNA)などの分子間に生じる相互作用を高感度でリアルタイムに検出できます。得られたセンサーグラムから、付属のソフトウェアを使用して、物質間の結合定数( $K_a$ )や解離定数( $K_d$ )の算出といった定量的な相互作用解析や速度論的解析が可能です。



生体分子間相互作用解析装置



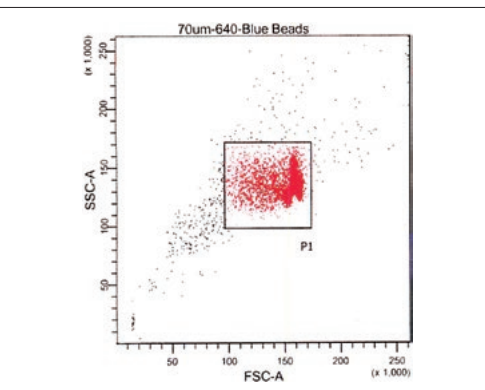
データ例

## フローサイトメーター

細胞や微生物の解析・分離が、効率よく自動のできるフローサイトメーターを設置しています。発現レベルの低い蛋白質や、希少な細胞を検出測定でき、個々の標的粒子を分取できる高速ソーティング機能や複数の蛍光標識抗体によるマルチカラー解析にも対応しています。Ariaは動物細胞と植物細胞の専用機があり、簡便な解析にはAccuriが使用できます。



フローサイトメーター



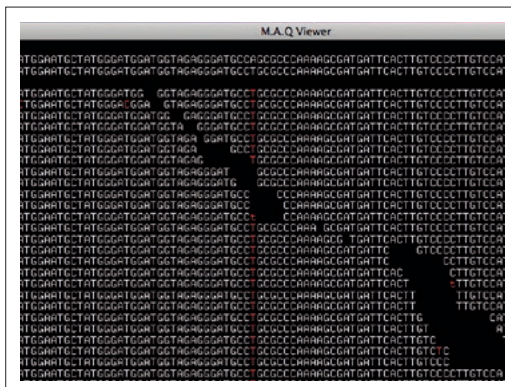
データ例

## 次世代シーケンサー

2500万個のDNA断片を75～600塩基程度、同時並行で読み取ることができる装置です。シーケンシングにかかる作業や装置の操作が簡略化されており、簡単に次世代シーケンシングを行うことができます。1回のランは8～48時間、DNAの変異解析や転写産物の発現解析などに利用可能です。illumina MiSeqとGAIIxを備えており、CLC Genomics Workbenchソフトウェアを利用した解析も可能です。



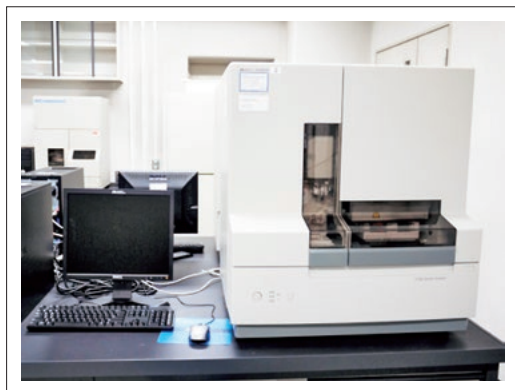
次世代シーケンサー



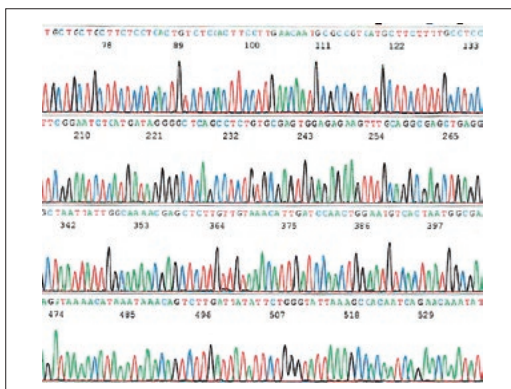
データ例

## DNAシーケンサー

遺伝情報の基盤となるDNA塩基配列を自動的に、正確かつ大量に決定する装置です。1塩基多型解析やAFLPなどの多様なスクリーニングやフラグメント解析に利用できます。1サンプルから16サンプルまで、解析サンプル数の異なるシーケンサーが数台あります。



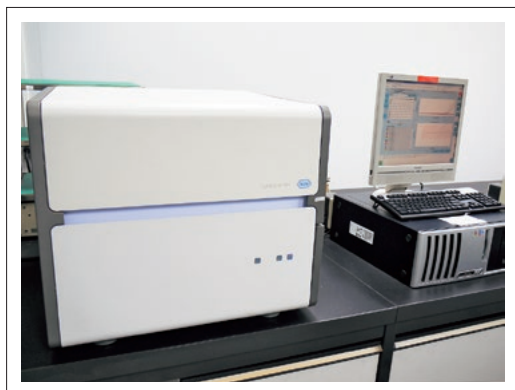
DNAシーケンサー



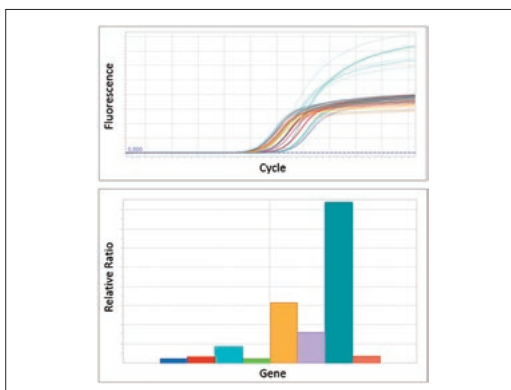
データ例

## リアルタイムPCRシステム

遺伝子発現をリアルタイムでモニタリング解析できる装置です。電気泳動不要で、核酸の定量的・定性的解析やジェノタイピング、SNPs解析などが可能です。ほとんど全ての蛍光色素が利用可能で、マルチプレックスアッセイにも適しています。近年では、RNAiやmicroRNAの解析にも多く利用されています。384・96ウェルプレートや8連チューブで解析できます。



リアルタイムPCRシステム



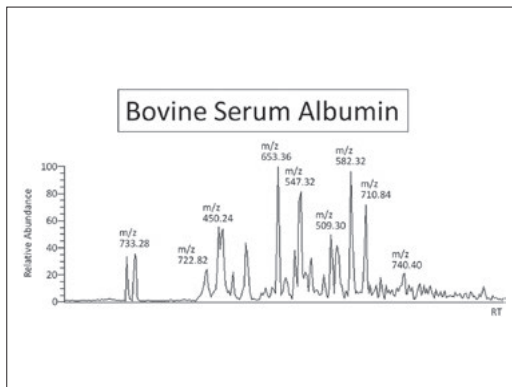
データ例

## 質量分析計

タンパク質の同定および定量分析や翻訳後修飾分析、低分子化合物の精密質量測定を行います。nanoLCやGCを接続し、ハイスループットに効率的かつ迅速な分析が可能です。様々な種類の質量分析計Ion Trap-Orbitrap型 (LTQ-Orbitrap XL)、トリプル四重極型 (TSQ Vantage)、MALDI-TOF型 (Autoflex)、二重収束型 (JMS-700 MStation) があります。



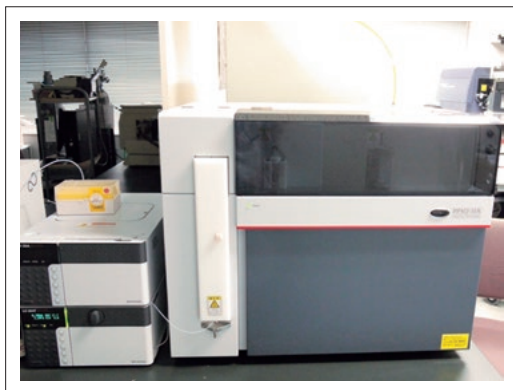
質量分析計



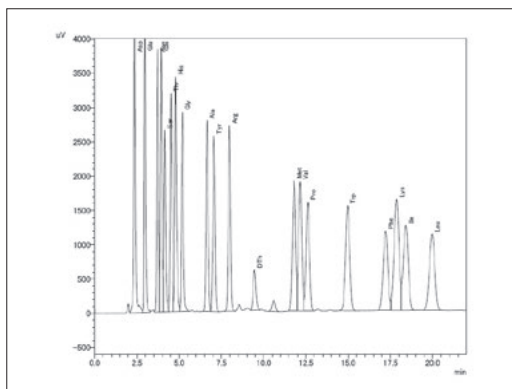
データ例

## プロテインシーケンサー

プロテインシーケンサー (PPSQ-31A) はタンパク質やペプチドのアミノ酸配列を決定する装置です。エドマン分解法により、N末端側から1残基ずつアミノ酸を遊離し、遊離したアミノ酸をHPLC 分析する事でアミノ酸配列を自動で決定できます。



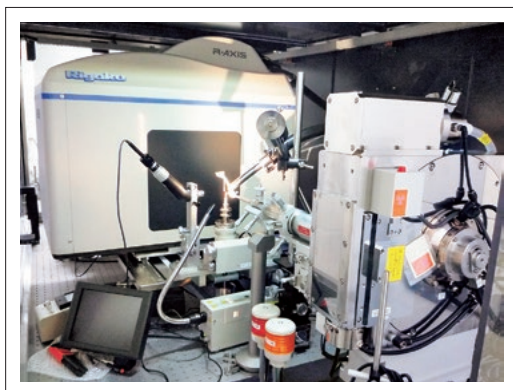
プロテインシーケンサー



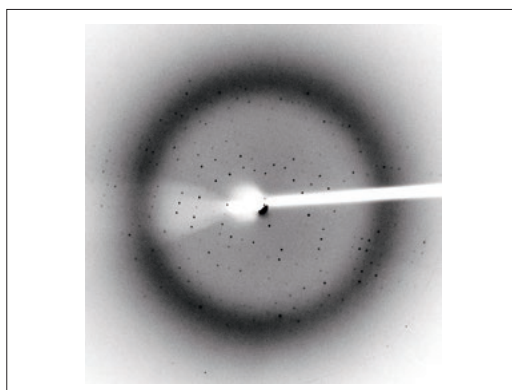
データ例

## 高輝度X線結晶構造解析装置

実験室系として世界最高輝度を誇るX線発生装置FR-Xと、イメージングプレートを3枚装備した高速X線検出器R-AXIS VIIを搭載した生体高分子用のX線回折装置です。低温吹付装置によって93K (-180℃) までの低温でX線回折データを取得して、生体分子の高精度な立体構造解析を行うことが可能です。



高輝度X線結晶構造解析装置



撮影画像例

### 液体窒素凍結保存システム

液体窒素凍結保存システムは、液相タンクと気相タンクがあり、各種細胞や動物受精卵・精子などを液体窒素中で半永久的に保存できます。



液体窒素凍結保存システム



保存容器内

### 植物温室

遺伝子組換え植物と非組換え植物を栽培できる大型の温室が2棟あります。各部屋や人工気象室は、温度や照度、湿度を設定することができ、様々な植物を多様な生育条件で栽培することができます。



植物温室外観



栽培室

### 動物実験施設

本学で行われる研究および教育のための利用を目的とした動物実験施設です。微生物学的に管理された実験動物が飼育されています。また動物実験を行うための環境が整備され、専門の職員による技術提供も行っています。利用者は定められた規則を遵守し、適正な自主管理のもと動物福祉に配慮した動物実験を行っています。



動物実験施設外観



飼育室

## 放射線実験施設

放射性同位元素はその使用が法律で厳しく規制されていますので、放射線実験施設の管理区域内でのみ取り扱うことができます。教育訓練を受け、許可された人のみ入室可能です。放射性同位元素は、ごく微量なサンプルの分析・解析には、非常に感度がよく、トレーサー実験や細胞増殖測定に用いられています。



放射線実験施設外観



管理区域内



# 教員索引

| 教 員 名   | ページ番号 |
|---------|-------|
| 相田 光宏   | 22    |
| 秋山 昌広   | 31    |
| 石田 靖雅   | 24    |
| 井藤 純    | 18    |
| 伊藤 寿朗   | 19    |
| 伊東 広    | 23    |
| 稲垣 直之   | 38    |
| 乾 将行    | 40    |
| 梅田 正明   | 17    |
| 浦崎 明宏   | 38    |
| 大谷 美沙都  | 16    |
| 梶 紀子    | 23    |
| 加藤 晃    | 16    |
| 加藤 順也   | 26    |
| 加藤 壮英   | 14    |
| 加藤 規子   | 26    |
| 河合 太郎   | 27    |
| 川崎 拓実   | 27    |
| 北野 健    | 35    |
| 木俣 行雄   | 25    |
| 久木田 洋児  | 41    |
| 倉永 英里奈  | 42    |
| 河野 憲二   | 25    |
| 小池 雅昭   | 25    |
| 小林 哲夫   | 23    |
| 西條 雄介   | 20    |
| 笹井 紀明   | 30    |
| 塩崎 一裕   | 33    |
| 芝 陽子    | 25    |
| 庄司 翼    | 14    |
| 新藏 礼子   | 28    |
| 末次 志郎   | 29    |
| 高木 博史   | 34    |
| 高塚 大知   | 17    |
| 高橋 直紀   | 17    |
| 高山 誠司   | 13    |
| 田坂 昌生   | 18    |
| 田島 由理   | 20    |
| 建部 恒    | 33    |
| 田中 良樹   | 36    |
| 塚崎 智也   | 36    |
| 都留 秋雄   | 25    |
| 出村 拓    | 16    |
| 鳥山 道則   | 38    |
| 中島 敬二   | 15    |
| 中畑 泰和   | 37    |
| 西（堀） 晶子 | 30    |

| 教 員 名  | ページ番号 |
|--------|-------|
| 西村 隆史  | 39    |
| 箱嶋 敏雄  | 35    |
| 橋本 隆   | 14    |
| 塙 京子   | 29    |
| 平野 良憲  | 35    |
| 晝間 敬   | 20    |
| 福田 七穂  | 24    |
| 藤井 壮太  | 13    |
| 古郡 麻子  | 31    |
| 別所 康全  | 37    |
| 堀田 崇   | 14    |
| 真木 智子  | 31    |
| 真木 壽治  | 31    |
| 松井 貴輝  | 37    |
| 宮島 俊介  | 15    |
| 武藤 愛   | 32    |
| 村瀬 浩司  | 13    |
| 森 智行   | 35    |
| 森 浩禎   | 32    |
| 山口 暢俊  | 19    |
| 吉田 聡子  | 21    |
| 米田 新   | 16    |
| 和田 七夕子 | 13    |
| 渡辺 大輔  | 34    |



奈良先端科学技術大学院大学  
Nara Institute of Science and Technology  
無限の可能性、ここが最先端 — Outgrow your limits —

