

A photograph of three female researchers in white lab coats working in a greenhouse. They are gathered around a large blue tray containing several potted plants. The researcher in the center is wearing a white hijab and is carefully examining a plant. The other two researchers are smiling and looking at the plants. The greenhouse has large windows and several blue pendant lights hanging from the ceiling.

バイオサイエンス研究科

Graduate School of Biological Science

研究科紹介2012



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

目 次

研究科の概要	1	<教育連携研究室>	
研究室及び教育研究分野	7	疾患分子遺伝学	40
カリキュラム紹介	11	神経ネットワーク形成学	41
研究室での教育・研究の概要		組織形成ダイナミクス	42
<植物科学領域>		細胞成長学	43
植物分子遺伝学	17	微生物分子機能学	44
細胞間情報学	18	設備機器	45
植物細胞機能	19	事項索引	51
植物代謝制御	20	教員索引	53
植物成長制御	21		
植物形態ダイナミクス	22		
分化・形態形成学	23		
<メディカル生物学領域>			
分子発生生物学	24		
分子情報薬理学	25		
分子神経分化制御	26		
神経形態形成学	27		
神経機能科学	28		
動物遺伝子機能	29		
動物細胞工学	30		
腫瘍細胞生物学	31		
<総合システム生物学領域>			
原核生物分子遺伝学	32		
システム微生物学	33		
細胞機能システム	34		
細胞シグナル	35		
ストレス微生物科学	36		
構造生物学	37		
生体機能制御学	38		
遺伝子発現制御	39		

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

我が国で最初にできた生物系の大学院大学として、大学院教育に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方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る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およ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年間かけて育成します。

現代社会では、人々の日常生活のあらゆる場面で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。

キャンパス内にはワンルーム形式の学生寮があり、全学生定員の60%程度を収容しています。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、3名の経験豊富な企業OBが「就職アドバイザー客員教授」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23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、ライジオアイソトープ(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。

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ックスとバイオイメーキングの技術を確立し、その技術を全国の大学院生

に教育しています。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す。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プログラムーフロンティア生命科学グローバルプログラムー」（平成19年ー23年）に採択されていました。

❖ 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7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研究室内の計23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5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）、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）、マレーシア大学（マレーシア）と他に2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。配属可能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	分子発生生物学研究室 / 分子情報薬理学研究室 / 分子神経分化制御研究室 / 神経形態形成学研究室 / 神経機能科学研究室 / 動物遺伝子機能研究室 / 動物細胞工学的研究室 / 腫瘍細胞生物学研究室 / 細胞シグナル研究室 / 構造生物学研究室 / 生体機能制御学研究室 / 遺伝子発現制御研究室 / 疾患分子遺伝学研究室 / 神経ネットワーク形成学研究室 / 組織形成ダイナミクス研究室 / 細胞成長学研究室
植物系	植物分子遺伝学研究室 / 細胞間情報学研究室 / 植物細胞機能研究室 / 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 / 分化・形態形成学研究室 / 構造生物学研究室
微生物系	動物細胞工学的研究室 / 原核生物分子遺伝学研究室 / システム微生物学研究室 / 細胞機能システム研究室 / 細胞シグナル研究室 / ストレス微生物科学研究室 / 微生物分子機能学研究室
物質・システム系	システム微生物学研究室 / 細胞機能システム研究室 / 構造生物学研究室 / 生体機能制御学研究室 / 遺伝子発現制御研究室

研究内容別

分子遺伝学関連	植物分子遺伝学研究室 / 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 / 分化・形態形成学研究室 / 動物遺伝子機能研究室 / 動物細胞工学研究室 / 腫瘍細胞生物学研究室 / 原核生物分子遺伝学研究室 / システム微生物学研究室 / 細胞機能システム研究室 / 細胞シグナル研究室 / 生体機能制御学研究室 / 遺伝子発現制御研究室 / 疾患分子遺伝学研究室 / 神経ネットワーク形成学研究室
細胞生物学関連	植物分子遺伝学研究室 / 細胞間情報学研究室 / 植物細胞機能研究室 / 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 / 分化・形態形成学研究室 / 分子発生生物学研究室 / 分子情報薬理学研究室 / 分子神経分化制御研究室 / 神経形態形成学研究室 / 神経機能科学研究室 / 動物遺伝子機能研究室 / 動物細胞工学研究室 / 腫瘍細胞生物学研究室 / 細胞機能システム研究室 / 細胞シグナル研究室 / ストレス微生物科学研究室 / 構造生物学研究室 / 生体機能制御学研究室 / 組織形成ダイナミクス研究室 / 細胞成長学研究室
生化学関連	細胞間情報学研究室 / 植物細胞機能研究室 / 分化・形態形成学研究室 / 分子情報薬理学研究室 / 動物細胞工学研究室 / 原核生物分子遺伝学研究室 / 細胞シグナル研究室 / ストレス微生物科学研究室 / 構造生物学研究室 /
発生生物学関連	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 / 分子発生生物学研究室 / 分子神経分化制御研究室 / 動物遺伝子機能研究室 / 生体機能制御学研究室 / 遺伝子発現制御研究室 / 組織形成ダイナミクス研究室 / 細胞成長学研究室
神経生物学関連	分子情報薬理学研究室 / 分子神経分化制御研究室 / 神経形態形成学研究室 / 神経機能科学研究室 / 動物遺伝子機能研究室 / 構造生物学研究室 / 神経ネットワーク形成学研究室
植物分子育種関連	植物分子遺伝学研究室 / 細胞間情報学研究室 / 植物細胞機能研究室 / 植物代謝制御研究室 / 植物成長制御研究室 / 分化・形態形成学研究室
ゲノム生物学関連	原核生物分子遺伝学研究室 / システム微生物学研究室 / 細胞機能システム研究室 / 疾患分子遺伝学研究室
構造生物学関連	構造生物学研究室
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 / 構造生物学研究室 / 生体機能制御学研究室
応用微生物学関連	ストレス微生物科学研究室 / 微生物分子機能学研究室

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
■ 植物分子遺伝学 教 授 島 本 功 助 教 辻 寛 之 助 教 河 野 洋 治 助 教 田 岡 健 一 郎	分子生物学の研究材料として適したイネを研究材料として、植物免疫や開花制御などの現象を分子レベルで解明するための研究・教育を行う。 ● 植物免疫の分子機構、開花の制御、フロリゲン、RNAi、トランスジェニック植物、イネの分子育種、プロテオーム解析、イメージング
■ 細胞間情報学 教 授 高 山 誠 司 助 教 岩 野 恵 助 教 和 田 七 夕 子 助 教 村 瀬 浩 司	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。 ● 植物の細胞間クロストーク、シグナル伝達、受粉受精機構、自己識別機構、自然免疫機構、プロテオミクス、バイオイメージング、エピゲノム解析、優劣性発現調節
■ 植物細胞機能 教 授 橋 本 隆 二 准 教 授 中 島 敬 助 教 加 藤 壮 英 助 教 庄 司 翼	植物の形態形成、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。 ● 細胞伸長、微小管、左右性、細胞分化、根、胚発生、パターン形成、シグナル伝達、二次代謝、有用化合物の代謝工学、傷害応答、シロイヌナズナ、細胞分裂、転写因子
■ 植物代謝制御 教 授 出 村 拓 晃 助 教 加 藤 新 助 教 米 田 新	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。 ● 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
■ 植物成長制御 教 授 梅 田 正 明 助 教 植 田 美 那 子 助 教 奥 島 葉 子	植物の細胞周期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、環境に適応した器官成長の分子メカニズムを解明するための研究・教育を行う。 ● 細胞周期制御、植物の器官形成、ゲノム倍加、環境ストレス、DNA損傷、シグナル伝達、植物ホルモン、極長鎖脂肪酸
■ 植物形態ダイナミクス 教 授 田 坂 昌 生 准 教 授 森 田 美 代 助 教 古 谷 将 彦 助 教 打 田 直 行	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。 ● 植物の体作りの分子生物学、重力屈性の分子機構、オーキシンを介した形態形成、細胞内小胞輸送、細胞間・組織間コミュニケーションによる形態制御
■ 分化・形態形成学 教 授 横 田 明 穂 (平成26年3月31日定年退職) 助 教 蘆 田 弘 樹 助 教 宗 景 ゆ り 特 任 助 教 笠 島 一 郎	植物の光合成、環境応答を対象として、これらを遺伝子発現およびタンパク質の機能発現によるネットワークとして捉え、植物の分子生理学的解析を駆使した研究・教育を行う。 ● 光合成、CO ₂ 固定酵素RuBisCO、乾燥・強光ストレス応答、光合成電子伝達、トランスジェニック植物、葉緑体工学、野生種スイカ

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
■ 分子発生生物学 准 教 授 片 岡 浩 介 助 教 齋 藤 大 介 助 教 田 所 竜 介	動物の初期発生のメカニズムを、器官形成、細胞分化、遺伝子発現制御などの観点から分子レベルで明らかにするための研究・教育を行う。 <ul style="list-style-type: none"> ● 器官形成、血管発生、神経発生、神経冠細胞、細胞の極性と移動、上皮-間充織転換、ガン転移と細胞移動、細胞分化、ニワトリ胚、遺伝子発現、RNAi、生体内リプログラミング、iPS技術
■ 分子情報薬理学 教 授 伊 東 広 助 教 水 野 憲 一 助 教 多 胡 憲 治	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。 <ul style="list-style-type: none"> ● 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
■ 分子神経分化制御 教 授 中 島 欽 一 助 教 波 平 昌 一 助 教 堅 田 明 子	神経幹細胞やそこから派生する神経系細胞の分化・可塑性制御の分子基盤解明とその応用を目指した研究・教育を行う。 <ul style="list-style-type: none"> ● 神経幹細胞、ES細胞、エピジェネティクス、シグナル伝達、クロストーク、損傷脊髄機能修復
■ 神経形態形成学 准 教 授 稲 垣 直 之	神経細胞の形づくりの分子機構をシグナル伝達、細胞骨格、細胞内輸送、力の発生といった観点から、コンピュータモデリングの手法も交えて細胞レベル・個体レベルで解明し、神経疾患の治療の基盤づくりを目指す研究・教育を行う。 <ul style="list-style-type: none"> ● 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、システムバイオロジー、再生医学
■ 神経機能科学 教 授 塩 坂 貞 夫 准 教 授 駒 井 章 治 助 教 石 川 保 幸 助 教 田 村 英 紀	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。 <ul style="list-style-type: none"> ● 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
■ 動物遺伝子機能 教 授 川 市 正 史 准 教 授 石 田 靖 雅 助 教 岡 千 緒 助 教 松 田 永 照	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。 <ul style="list-style-type: none"> ● 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
■ 動物細胞工学 教 授 河 野 憲 二 准 教 授 木 俣 行 雄 助 教 都 留 秋 雄 助 教 斉 藤 美 知 子 特 任 助 教 柳 谷 耕 太	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、また遺伝子改変マウスを用いた幹細胞探索や再生医学への研究・教育を行う。 <ul style="list-style-type: none"> ● ストレス応答、分子シャペロン、タンパク質の品質管理、シグナル伝達、遺伝子発現制御、細胞質スプライシング機構、ノックアウトマウス、ヒト疾患モデルマウス、糖尿病、幹細胞、再生医学
■ 腫瘍細胞生物学 教 授 加 藤 順 也 助 教 加 藤 規 子	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。 <ul style="list-style-type: none"> ● 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、がん遺伝子、がん抑制遺伝子、血液幹細胞の増殖と分化、骨髄性幹細胞、白血病幹細胞、トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス、細胞老化、細胞分化、アポトーシス、オートファジー、p53、タンパク質分解制御、COP9シグナソーム
■ 細胞増殖学(学生配属はしない) ★ 教 授 川 市 正 史 助 教 北 川 教 弘 (石田)	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。 <ul style="list-style-type: none"> ● 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

注) ★印:兼務

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
■ 原核生物分子遺伝学 教 授 真 木 壽 治 准 教 授 秋 山 昌 広 助 教 真 木 智 子 助 教 古 郡 麻 子	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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
■ システム微生物学 教 授 森 浩 禎 助 教 中屋敷 徹	<p>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。生物学を大きく発展させた大腸菌を使い、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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
■ 細胞機能システム 教 授 小笠原 直 毅 (平成25年3月31日定年退職) 助 教 小 林 和 夫 助 教 大 島 拓 周 助 教 石 川 周	<p>生物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して捉え、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 細菌ゲノムの構造と機能、細菌の情報伝達・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
■ 細胞シグナル 教 授 塩 崎 一 裕 助 教 建 部 恒	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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
■ ストレス微生物科学 教 授 高 木 博 史 助 教 吉 田 信 行 助 教 大 津 巖 生	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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
■ 構造生物学 教 授 箱 嶋 敏 雄 助 教 北 野 健 健 助 教 平 野 良 憲	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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
■ 生体機能制御学 教 授 佐 藤 匠 徳 (Thomas N.Sato) 助 教 赤 沼 啓 志 特任助教 高 田 智 夫 特任助教 浦 山 恭 次 特任助教 小 林 未 明	<p>動物の臓器形成、機能、疾患の根本にあるダイナミックな時空間制御機構を定量的に解明し、あらゆる生命活動を包括的に説明できる定量的一般原理の創造を目的とする研究・教育を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ノイズ、臓器・形態形成、ES細胞、生体・組織工学、人工細胞合成、ヒトの疾患(ガン、心臓病、糖尿病などの生活習慣病)、理論生物学、イメージング、コンピューターシミュレーション
■ 遺伝子発現制御 教 授 別 所 康 全 助 教 松 井 貴 輝 助 教 中 畑 泰 和	<p>脊椎動物発生のメカニズムを、分子レベルで解明することを目的とした研究・教育を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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、転写因子、細胞移動、ライブイメージング
■ 細胞機能学(学生配属はしない) ★ 教 授 真 木 壽 治 准 教 授 桂 樹 徹 助 教 小野寺 慶 子	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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
■ 生体高分子構造学(学生配属はしない) ☆ 准 教 授 児 嶋 長 次 郎 助 教 大 木 出	<p>生命現象を蛋白質など生体高分子間の特異的な相互作用として記述し、立体構造や物理化学的な性質で説明するための研究・教育を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 構造生物学、分子生物物理学、蛋白質・核酸及び複合体の三次元構造、分子認識、分子機能メカニズム、核磁気共鳴法

注) ★印:兼務 ☆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
<p>■ 疾患分子遺伝学</p> <p>客員教授 加藤 菊也</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <p>(連携機関名: 大阪府立成人病センター研究所)</p>
<p>■ 神経ネットワーク形成学</p> <p>客員教授 榎本 和生</p>	<p>マウスおよびショウジョウバエを個体モデルとして、脳が外部情報を正確に受容し、その価値判断を行うための脳神経ネットワークの構築原理と作動原理の解明を目指した研究・教育を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 神経科学、分子遺伝学、行動生物学、ライブイメージング、数理モデリング、精神疾患の原因解明 <p>(連携機関名: 財団法人大阪バイオサイエンス研究所)</p>
<p>■ 組織形成ダイナミクス</p> <p>客員准教授 倉永 英里奈</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <p>(連携機関名: 独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター)</p>
<p>■ 細胞成長学</p> <p>客員准教授 西村 隆史</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <p>(連携機関名: 独立行政法人理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター)</p>
<p>■ 微生物分子機能学</p> <p>客員教授 湯川 英明</p>	<p>ゲノム工学的解析と代謝改変により創製した微生物機能により、バイオリファイナリー、バイオ燃料、バイオマス有効利用、CO₂固定に関する基礎研究・教育を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <p>(連携機関名: 公益財団法人地球環境産業技術研究機構)</p>

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、2年次の春学期終了までに指導教員との相談の上で、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、2-3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、指導教員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3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を希望するものは、2年次春学期終了までに、指導教員と相談の上、教務委員会へ申請します。

❖ 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。ウェブ上の英語学習ソフトを利用して各自に適した時間帯を利用した自習を持続的にこなうことによって英語能力の向上をはかります。

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。また、その演習として、企業活動を体験するプログラムを実施します。

❖ 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。**情報科学概論**、**物質創成科学概論**、**先端融合科学特論**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）

入学直後の TOEIC 英語試験の成績をもとにした少人数クラスで英語授業をおこないます。**科学英語演習**ではウェブ上の英語学習ソフトを使った自習によって継続的な学習をおこないます。フロンティアバイオコースでは、英語コミュニケーション能力を開発する**アドバンスト科学英語**（外国人教員）、カリフォルニア大学デービス校における1ヶ月間の**アドバンスト科学英語特別講義演習**（外国人教員）、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**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「細胞が生きる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、システム生物学の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。

情報科学概論・物質科学概論・先端融合科学特論

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

科学英語

英語文献を読みこなすための基礎的な英語力を、パソコンによる自己学習システムを教材にした講義により習得する。TOEIC 英語試験の成績をもとにレベル分けをする。

科学英語演習Ⅰ、Ⅱ

学内 LAN に接続したパソコンを用いた自己学習システムを利用して、持続的に学習することにより、ヒアリング、リーディングのスキルと語彙力を高める。

アドバンスト科学英語（フロンティアバイオコース）

英国人専任教授の指導の下、少人数クラスにおいて、英語論文作成や英語プレゼンテ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

植物分子遺伝学

<http://bsw3.naist.jp/simamoto/simamoto.html>

教授 : 島本 功 : simamoto@bs.naist.jp
 助教 : 辻 寛之 : tsujih@bs.naist.jp
 助教 : 河野 洋治 : y-kawano@bs.naist.jp
 助教 : 田岡 健一郎 : ktaoka@bs.naist.jp

■ 研究・教育の概要

イネは、われわれの重要な食糧です。それにくわえて、全塩基配列が決定されています。さらに、遺伝子導入が容易である、多くの突然変異体が収集されているなど、分子生物学の研究材料として適しています。そこで、植物分子遺伝学研究室ではイネを材料に用い、植物のさまざまな現象を分子レベルで解明することを目指しています。さらに、研究から得られた知見をイネの改良に役立てることも試みています。

研究には、バイオイメージング、形質転換イネの作出、RNA interference (RNAi) による遺伝子発現抑制、Yeast two-hybrid 法による相互作用因子の単離、質量分析計によるアミノ酸配列の同定などの技術が使われています。

■ 主な研究テーマ

1) 植物免疫の分子機構

- 植物自然免疫におけるGタンパク質の役割
- 植物自然免疫のシグナル伝達経路
- プログラム細胞死の分子機構

2) 花を作るメカニズムの解明

- フロリゲンの構造と機能解析
- フロリゲンの多様な機能
- 人工フロリゲンの開発

3) 遺伝子工学によるイネの改良

- 病気に強いイネ
- 花が咲く時期の改変

4) 植物のバイオイメージング

- FRET 解析
- タンパク質間相互作用の解析

■ 主な発表論文・著作

植物免疫に関する論文等

[1] Kawano Y. et al., *Cell Host Microbe*, **7**, 362-375, 2010
 [2] Chen L. et al., *Cell Host Microbe*, **7**, 185-196, 2010
 [3] Fujiwara, T. et al., *J Biol Chem*, **285**, 11308-11313, 2010
 [4] Nakashima A. et al., *Plant Cell*, **20**, 2265-2279, 2008
 [5] Wong H.L. et al., *Plant Cell*, **19**, 4022-4034, 2007
 [6] Thao N.P. et al., *Plant Cell*, **19**, 4035-4045, 2007
 [7] 河野洋治, 島本功, *細胞工学*, **29**, 1030-1034, 2010

フロリゲンに関する論文等

[8] Taoka, K.-I. et al., *Nature*, **476**, 332-335, 2011
 [9] Navarro, C. et al., *Nature*, **478**, 119-122, 2011
 [10] Tsuji, H. et al., *Curr. Opin. Plant Biol.*, **14**, 45-52, 2011
 [11] Takahashi Y. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 4555-4560, 2009
 [12] Tamaki S. et al., *Science*, **316**, 1033-1036, 2007
 [13] Hayama R. et al., *Nature*, **422**, 719-722, 2003

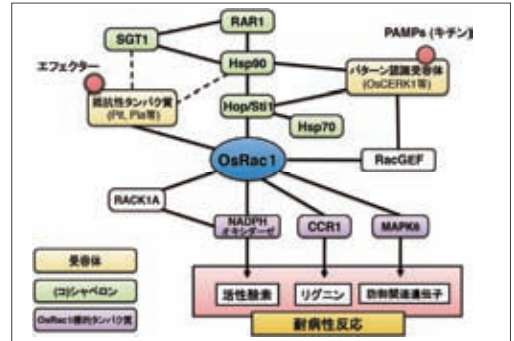
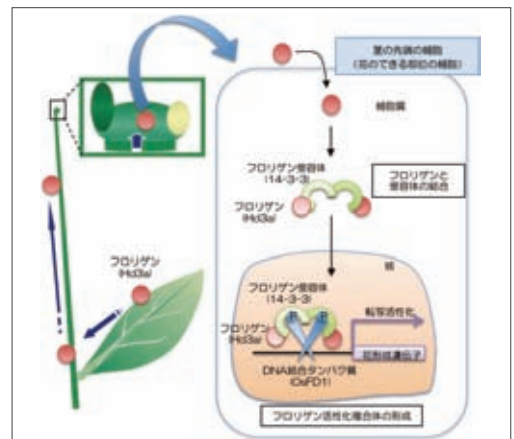


図1 イネの免疫を制御する Defensome モデル



フロリゲンの受容の仕組み

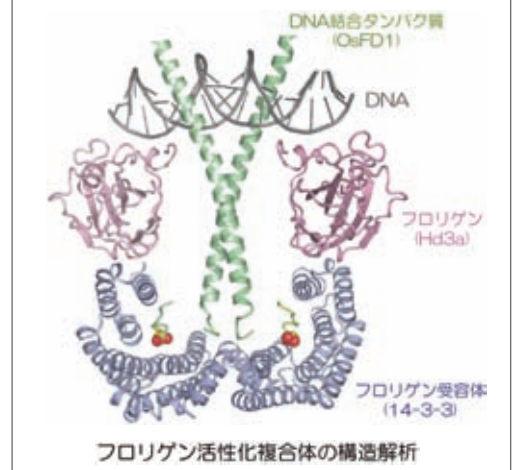


図2 フロリゲン(Hd3a タンパク質)の受容と機能のメカニズム



図3 フロリゲンの多様な機能

細胞間情報学

<http://bsw3.naist.jp/takayama/index.html>

教授 : 高山 誠司 : takayama@bs.naist.jp
 助教 : 岩野 恵 : m-iwano@bs.naist.jp
 助教 : 和田 七夕子 : yu-wada@gtc.naist.jp
 助教 : 村瀬 浩司 : kmurase@is.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ります。当研究室では、植物が如何にして外部の情報認識し、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中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りました(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] Kubo et al., *Science*, **330**, 796-799, 2010
- [2] Tarutani et al., *Nature*, **466**, 983-986, 2010
- [3] Kakita et al., *Plant Cell*, **19**, 3961-3973, 2007
- [4] Shimosato et al., *Plant Cell*, **19**, 107-117, 2007
- [5] Shiba et al., *Nature Genet.*, **38**, 297-299, 2006
- [6] Takayama and Isogai, *Annu. Rev. Plant Biol.*, **56**, 467-489, 2005
- [7] Murase et al., *Science*, **303**, 1516-1519, 2004
- [8] Shiba et al., *Plant Cell*, **14**, 491-504, 2002
- [9] Takayama et al., *Nature*, **413**, 534-538, 2001

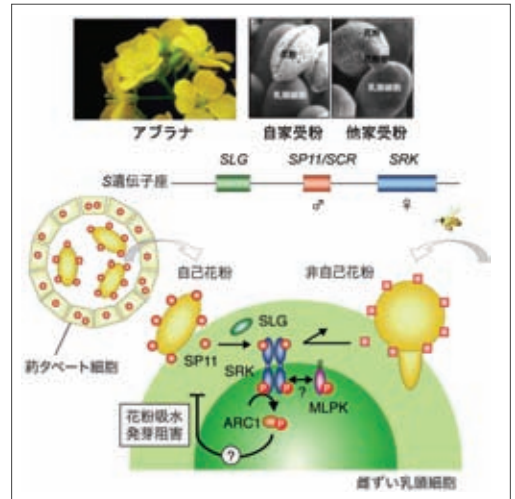


図1 アブラナ科植物の自家不和合性機構

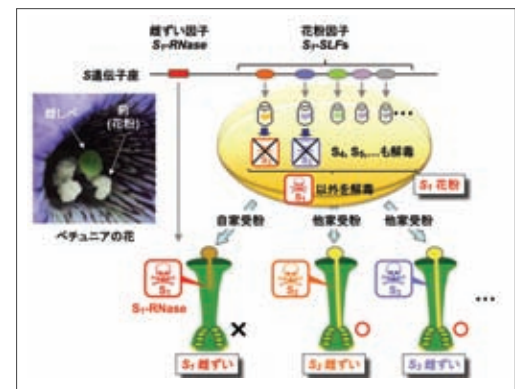


図2 ナス科植物の自家不和合性機構

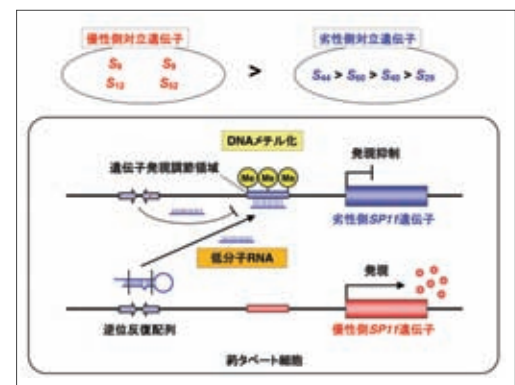


図3 エピジェネティックな優劣性発現機構

植物細胞機能

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

教授：橋本 隆：hasimoto@bs.naist.jp

准教授：中島 敬二：k-nakaji@bs.naist.jp

助教：加藤 壮英：t-kato@bs.naist.jp

助教：庄司 翼：t-shouji@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やタバコ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) 微小管細胞骨格は動き、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、塩ストレスなどに素早く反応して表層微小管は一時的に分解し、外界環境からの刺激に対する迅速な細胞応答を担う(図1)。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を研究します。

2) 植物組織の分化メカニズム

植物体を構成する葉や根や花などの器官は、その内部に様々な分化状態をもつ細胞を整然と配置させることで特有の機能を発揮します。このように複雑な細胞パターンを持つ植物も、もとをたたせば受精卵というたった1つの細胞に由来しています。1つの細胞がどうして複雑な構造を作ることができるのか、これは発生生物学の最重要課題の1つです。植物には、独特の細胞間コミュニケーション経路が存在し、それらが器官や組織の形成に重要な役割を果たしていることが分かってきています。本研究室では、シロイヌナズナの胚と根を用いて、植物個体発生の分子メカニズムを解明しようとしています(図2)。

3) 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のか分子レベルで明らかにします。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Shoji et al., *Plant Cell*, **22**, 3390-3409, 2010
- [2] Nakamura et al., *Nature Cell Biol.*, **12**, 1064-1070, 2010
- [3] Komaki et al., *J. Cell Sci.*, **123**, 451-459, 2010
- [4] Nakamura and Hashimoto, *J. Cell Sci.*, **122**, 2208-2217, 2009
- [5] Shoji et al., *Plant Physiol.*, **149**, 708-718, 2009
- [6] Yao et al., *J. Cell Sci.*, **121**, 2372-2381, 2008
- [7] Ishida et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, **104**, 8544-8549, 2007
- [8] Nakajima et al., *Plant Cell*, **16**, 1178-1190, 2004
- [9] Naoi and Hashimoto, *Plant Cell*, **16**, 1841-1853, 2004
- [10] Thitamadee et al., *Nature*, **417**, 193-196, 2002
- [11] Sarkar et al., *Nature*, **446**, 811-814, 2007
- [12] Miyashima et al., *Development*, **138**, 2303-2313, 2011
- [13] Waki et al., *Curr. Biol.*, **21**, 1277-1281, 2011

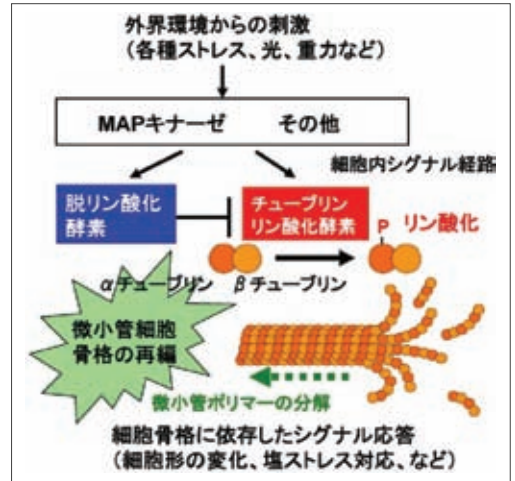


図1 外部刺激によるチューブリンのリン酸化と微小管ポリマーの再編成

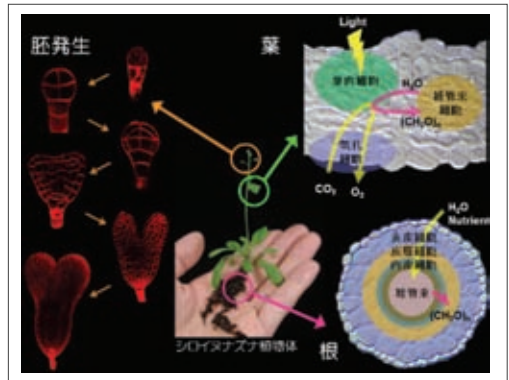


図2 シロイヌナズナの組織パターン形成
受精卵からの規則正しい分裂により美しい細胞パターンが作られる。このような細胞パターンは、それぞれの器官が独自の機能を発揮するために必須の構造である。



図3 植物が生産する多様な生理活性アルカロイドは我々の日常生活に深く関わっている。植物はどのようにしてこうした生理活性代謝物を合成しているのだろうか？

植物代謝制御

<http://bsw3.naist.jp/demura/index.html>

教授 : 出村 拓 : demura@bs.naist.jp
 助教 : 加藤 晃 : kou@bs.naist.jp
 助教 : 米田 新 : arata-yoneda@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をもとに分子生物学的な解析手法とバイオテクノロジーを用いて、植物細胞の分化制御機構の解析、植物の機能と代謝の調節機構の解析、有用トランスジェニック植物・樹木の作出を進めます。

■ 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（道管要素、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1,2）。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とユーカリ）の開発に取り組んでいます。さらに、油脂バイオマス樹木であるヤトロファの分子育種に向けたオミクス解析、樹木における乾燥や塩などの環境ストレスに対する耐性機構や花成制御機構の解析も行なっています。

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を高生産する植物を作製しています。

■ 主な発表論文・著作

[1] Ohtani M. et al., *Plant J.*, **67**, 499-512, 2011
 [2] Yamaguchi M. et al., *Plant J.*, **66**, 579-590, 2011
 [3] Matsui T. et al., *Glycobiology*, **21**, 994-999, 2011
 [4] Matsui T. et al., *Transgenic Res.*, **20**, 735-748, 2011
 [5] 山口 雅利 他, *化学と生物*, **49**, 770-777, 2011
 [6] 大谷 美沙都 他, *遺伝*, **66**, 40-46, 2011
 [7] Yoneda A. et al., *Plant J.*, **64**, 657-667, 2010
 [8] Matsuura H. et al., *Plant Cell Physiol.*, **51**, 448-462, 2010
 [9] Nagaya S. et al., *Plant Cell Physiol.*, **51**, 328-332, 2010
 [10] Matsuura H. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **74**, 2210-2212, 2010
 [11] Sugio T. et al., *J. Biosci. Bioeng.*, **109**, 170-173, 2010
 [12] Demura T. & Ye ZH., *Curr. Opin. Plant Biol.*, **13**, 299-304, 2010
 [13] Yamaguchi M. et al., *Plant Cell*, **22**, 1249-1263, 2010
 [14] Yamaguchi M. et al., *Plant Physiol.*, **153**, 906-914, 2010
 [15] Matsui T. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **73**, 1628-1634, 2009
 [16] Endo S. et al., *Plant Cell*, **21**, 1155-1165, 2009
 [17] 出村 拓, *蛋白質核酸酵素*, **54**, 259-266, 2009

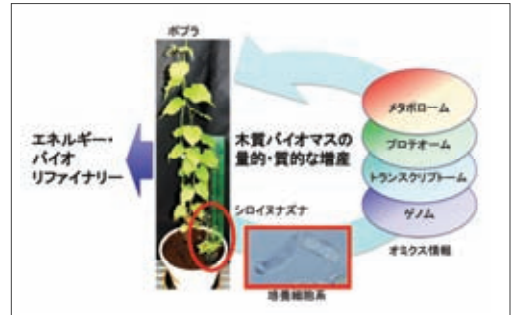


図1 木質バイオマスの生産制御機構の解明と応用

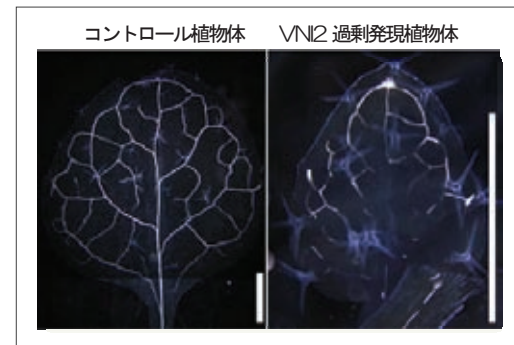


図2 道管分化抑制因子であるVNI2の発見
 VNI2は道管分化促進因子VND7と相互作用する因子として単離された。VNI2過剰発現体では道管が断片化している。

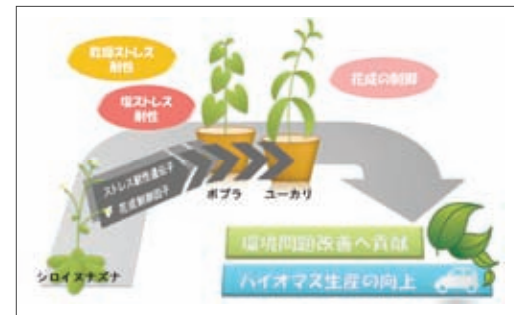


図3 有用形質を示す樹木の作出・育種

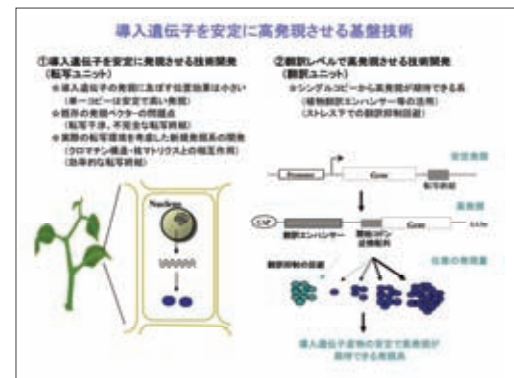


図4 導入遺伝子を安定に高発現させる基盤技術

植物成長制御

<http://bsw3.naist.jp/umeda/index.html>

教授 : 梅田 正明 : mumeda@bs.naist.jp
 助教 : 植田 美那子 : m-ueda@bs.naist.jp
 助教 : 奥島 葉子 : okushima@bs.naist.jp

■ 研究・教育の概要

植物細胞は細胞壁に囲まれているため、動物細胞と異なり組織の中で移動することができません。このため、植物は細胞分裂の時空間的制御を極めて柔軟かつ厳密に行い、様々な環境条件に合った器官成長を巧みに実現しています。しかし、形態形成やストレス応答における細胞分裂の制御機構については、これまでごく限られた知見しか得られていません。私達は植物の細胞周期制御に焦点を当て、環境ストレスや植物ホルモンのシグナル伝達が細胞周期制御因子とどのようにクロストークし器官成長を実現しているのかを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、植物が持っている環境適応能力を分子レベルで理解し、植物バイオマスの増産に繋がる新たな分子育種ツールを提供したいと考えています。

■ 主な研究テーマ

1) 根の成長を支える細胞分裂の制御機構の解明

根は根端に存在する分裂領域で細胞分裂が起こり、娘細胞が積み上がっていくことにより伸長します。これらの細胞はやがて細胞分裂を停止し、細胞成長と分化を進行させます。この過程で通常の細胞周期がM期をスキップするエンドサイクルへと置き換わり、核内DNA量が倍々に増加していきます(図1)。私達は、分裂領域で幹細胞とその娘細胞集団を維持する仕組みやエンドサイクルへの移行機構について研究を行い、環境ストレスに応答した根の成長機構を理解しようとしています。また、根における細胞周期進行をリアルタイムで可視化するイメージング技術の開発も行っています。

2) DNA 損傷ストレスに対する応答機構の解明

植物は常に紫外線によるDNA損傷を受けています。また、環境ストレスにより生成される活性酸素はDNA損傷を引き起こすことが知られています。これらのDNA損傷はATMやATRといったセンサーキナーゼにより認識され、そのシグナルが転写因子SOG1を介して伝達され、様々な細胞周期因子の発現制御を通してエンドサイクルの誘導や細胞周期の停止、細胞死などを引き起こします(図2)。私達はこのシグナル伝達機構を明らかにするとともに、植物ホルモンのシグナル伝達とのクロストークについても明らかにしようとしています。

3) 表皮からのシグナルによる細胞分裂の抑制機構の解明

極長鎖脂肪酸は表皮で合成されワックスなどの成分になりますが、私達の研究により、この脂肪酸由来のシグナルが維管束でのサイトカニン合成を抑制し、組織内部での細胞増殖を一定レベルで抑える仕組みがあることがわかりました。実際に極長鎖脂肪酸合成を阻害すると細胞増殖が活性化され、器官サイズが顕著に大きくなります(図3)。私達は表皮で合成される極長鎖脂肪酸が維管束でのサイトカニン合成を抑制する仕組みについて明らかにしようとしています。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Inagaki S. and Umeda M., *Int. Rev. Cell Mol. Biol.*, **291**, 227-261, 2011
- [2] Adachi S. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 10004-10009, 2011
- [3] 奥島葉子, 梅田正明, *植物のシグナル伝達-分子と応答*, **61-68**, 2010
- [4] Adachi S. et al., *Dev. Biol.*, **329**, 306-314, 2009
- [5] Takatsuka H. et al., *Plant J.*, **59**, 475-487, 2009
- [6] Kono A. et al., *Plant Cell*, **19**, 1265-1277, 2007
- [7] Shimotohno A. et al., *Plant Cell*, **16**, 2954-2966, 2004

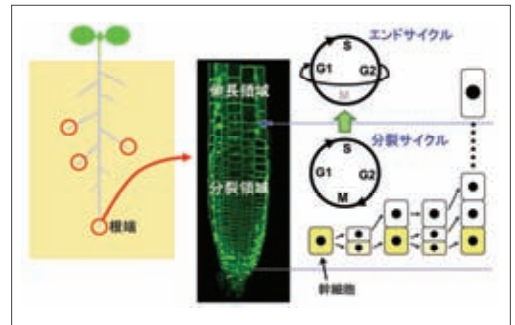


図1 根の成長を支える細胞周期の制御

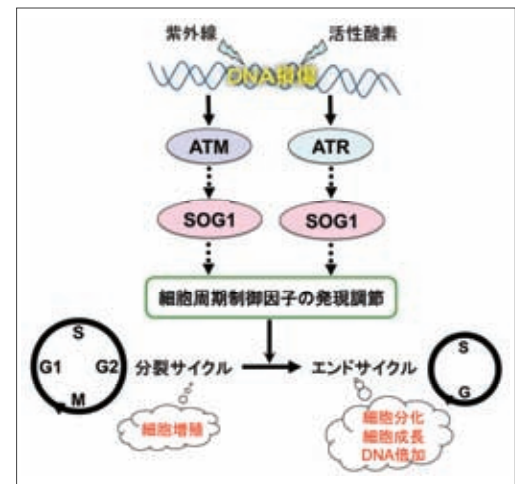


図2 シロイヌナズナにおけるDNA損傷シグナルの伝達経路

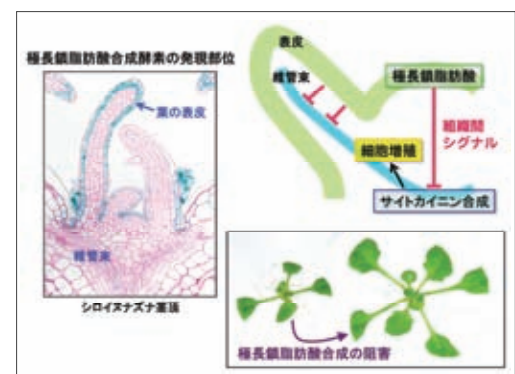


図3 極長鎖脂肪酸由来のシグナルによる細胞分裂の制御

植物形態ダイナミクス

<http://bsw3.naist.jp/keihatsu/keihatsu.html>

教授 : 田坂 昌生 : m-tasaka@bs.naist.jp
 准教授 : 森田 美代 : mimorita@bs.naist.jp
 助教 : 古谷 将彦 : ma-furut@bs.naist.jp
 助教 : 打田 直行 : n-uchida@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。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) シュートの分裂組織の形成と働き

植物体の地上部の器官(葉・茎・花)は、胚の上端部に形成される分裂組織に由来します。また葉の付け根(葉腋)には新たな分裂組織が作られ、「枝分かれ」を生じます。私達は地上部の形態が異常になる変異体から形態形成に関わる遺伝子を同定し、それらの働きを調べることで「分裂組織の形成機構」や「器官の位置や境界部の決定機構」の解明を目指しています(図1)。その一環として、細胞間・組織間のコミュニケーションに着目した研究も精力的に行っています。

2) 重力屈性反応の分子メカニズム

植物の茎は上を、根は下を向いて伸びます。私達はこの重力屈性反応に異常を示す *sgr* 変異体を多数単離し、内皮細胞が茎の重力感受部位であること、そして内皮細胞内の液胞や小胞輸送が茎の重力屈性に深く関わることを明らかにしました。最近、変異体をうまく用いた DNA マイクロアレイ解析から新たな重力屈性関連遺伝子を単離することに成功し、解析を進めています。また *sgr* 変異体の解析から小胞輸送が形態形成にも重要なことが分かってきました。現在、これらの高次機能と小胞輸送との関係について、分子遺伝学的・細胞生物学的な手法を用いて研究を進めています(図2)。

3) オーキシンの極性輸送機構

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。その際、極性をもった輸送システムにより形成された偏差的なオーキシンの分布が重要な働きをします。私達はこのオーキシン輸送システムにおける極性の形成・維持機構を細胞および組織レベルで明らかにすることを目的として、分子遺伝学的・細胞生物学的な手法を駆使した研究を行っています(図3)。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Nakamura M. et al., *Plant Cell*, **23**, 1830-1848, 2011
- [2] Furutani M. et al., *Development*, **138**, 2069-2078, 2011
- [3] Uchida N. et al., *Plant Cell Physiol.*, **52**, 804-814, 2011
- [4] Uchida N. et al., *Plant Cell Physiol.*, **52**, 716-722, 2011
- [5] Ito J. et al., *Plant Cell Physiol.*, **52**, 539-552, 2011
- [6] Toyota M. et al., *Plant J.*, **65**, 589-599, 2011
- [7] Ikeyama Y. et al., *Plant J.*, **62**, 865-875, 2010
- [8] Takano S. et al., *Plant Cell Physiol.*, **51**, 621-634, 2010
- [9] Hashiguchi Y. et al., *Plant Cell*, **22**, 159-172, 2010
- [10] Niihama M. et al., *Plant Cell Physiol.*, **50**, 2057-2068, 2010

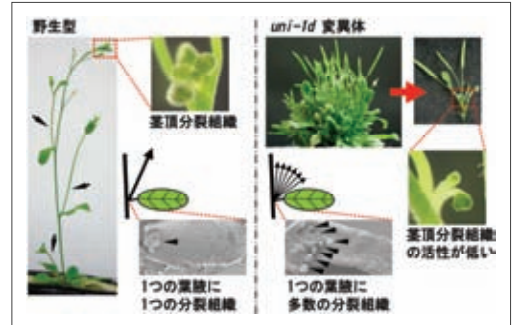


図1 野生型のシロイヌナズナでは、葉の付け根(葉腋)1つにつき概ね1つの分裂組織が形成され(矢尻:走査型電子顕微鏡による観察)、1本の枝が伸長する(矢印)。一方、過剰に枝分かれする特徴を持つ *uni-1d* 変異体では、1つの葉腋に多数の分裂組織が生じ(矢尻)、その結果多数の枝が伸びるが、各々の枝の茎頂分裂組織の活性が低く、短い枝となる。

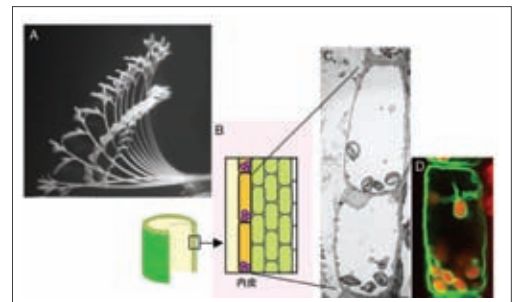


図2 A. シロイヌナズナの花莖の重力屈性反応。水平に倒して30分後から10分毎の写真を重ねてある。B. 花莖縦断切片の模式図。C. 重力感受細胞である内皮細胞の電子顕微鏡写真。重力方向に沈降するアミロプラストを含む。アミロプラストは少量の細胞質とともに液胞膜に取り囲まれている。D. 共焦点顕微鏡像。GFPと融合させた液胞膜上の蛋白質(緑)を用いて、内皮細胞の液胞動態を生きたまま観察できる。赤はアミロプラストの自家蛍光。

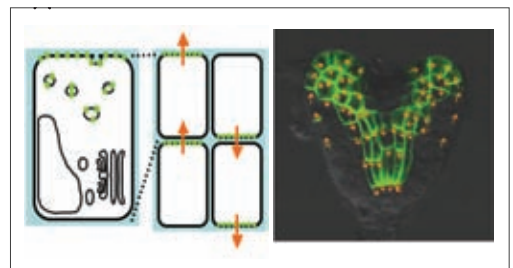


図3 A. オーキシン排出輸送体(緑)が細胞膜上に極性をもって局在することで、方向性をもったオーキシン輸送(オレンジの矢印)が可能となる。B. 胚におけるGFPを融合させたオーキシン排出輸送体(緑)と予想されるオーキシンの流れ(オレンジの矢印)。

分化・形態形成学

http://bsw3.naist.jp/yokota/home.html

教授 : 横田 明穂 : yokota@bs.naist.jp
 助教 : 蘆田 弘樹 : ashida@bs.naist.jp
 助教 : 宗景 ゆり : munekage@bs.naist.jp
 特任助教 : 笠島 一郎 : kasajima@bs.naist.jp

■ 研究・教育の概要

私達は光合成機構を解明し、植物生産性向上に応用しています(図1)。RuBisCOは光合成で最も重要なCO₂固定酵素ですが、能力が低く光合成にとって非常に不都合です。また、強光・乾燥ストレスは光合成を停止させ、活性酸素を生成し、植物を枯死させます。高機能RuBisCOとストレス耐性を獲得できれば、植物生産性の飛躍的な向上が可能となります。

■ 主な研究テーマ

1) CO₂固定酵素RuBisCOの研究(図2)

RuBisCO機能強化による植物や藻類の光合成能向上を目指し、RuBisCOの深い理解のために反応機構、機能進化、生合成機構の解明を進めています。これまで、地球上で最も優れたCO₂固定能を持つ紅藻RuBisCOの高機能部位を同定しました。また、RuBisCOの祖先タンパク質群を原始細菌類に見出し、RuBisCO進化研究を世界的にリードしています。RuBisCO研究に欠かせない植物葉緑体形質転換研究も行っています。

2) 乾燥・強光ストレス耐性スイカの研究(図3)

カラハリ砂漠に自生する野生種スイカは乾燥・強光ストレスに高い耐性を示します。マイクロアーレー、プロテオーム解析などを用いて、このスイカが持つ乾燥・強光耐性機構の解明を目指し研究しています。これまでに、野生種スイカが乾燥下で水分獲得のために根を発達させる遺伝子の単離や、葉において強光下で発生する活性酸素種を分解するシトルリンが高蓄積する機構を解明しています。

3) 光合成反応の最適化システムの研究(図4)

光エネルギーを利用して、植物の代謝反応に必要なATPとNADPHを生み出す光合成電子伝達の中で、循環型電子伝達反応はATP合成に寄与しています。強光・乾燥・高温条件下で有利なC₄型光合成を行う植物では、循環型電子伝達活性が上昇しており、この電子伝達がCO₂濃縮を行うために必要なATPの合成に関与するであろうことが見出されました。光合成の最適化システムに加え、C₃型からC₄型への進化を解明するための研究を行っています。

4) 有用遺伝子の応用研究

上記の研究から見出された有用遺伝子や技術を用いて、有用作物の生産性増加を目指して、研究しています。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Akashi K. et al., *Planta*, **233**, 947-960, 2011
- [2] Nishimura K. et al., *Plant J.*, **63**, 766-777, 2010
- [3] Munekage YN. et al., *Plant Cell Physiol.*, **51**, 664-668, 2010
- [4] Ogawa T. et al., *Plant Physiol.*, **151**, 114-28, 2009
- [5] Saito Y. et al., *J Biol Chem.*, **284**, 13256-64, 2009
- [6] Kohzuma K. et al., *Plant Cell Environ.*, **32**, 209-19, 2009
- [7] Munekage YN. et al., *Plant Cell Physiol.*, **49**, 1688-98, 2008
- [8] Ashida H. et al., *J.Exp.Bot.*, **59**, 1543-1554, 2008
- [9] Munekage et al., *Nature*, **429**, 579-582, 2004
- [10] Ashida H. et al., *Science*, **302**, 286-290, 2003
- [11] Munekage Y et al., *Cell*, **110**, 361-371, 2002

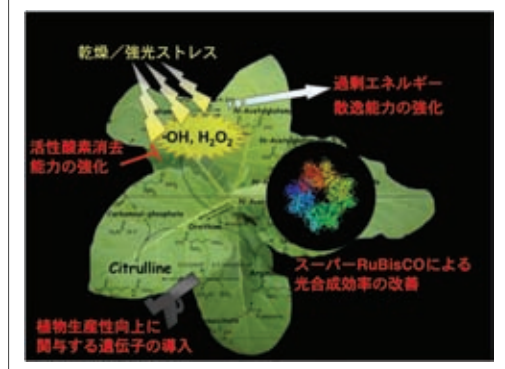


図1 植物機能改良のアプローチ

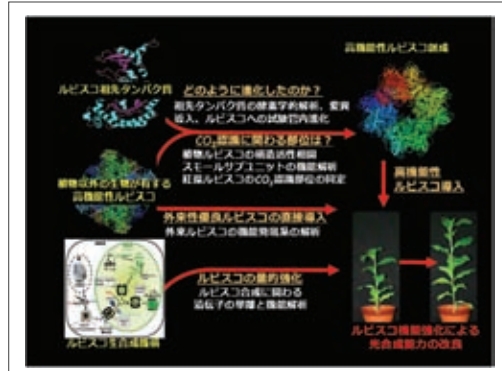


図2 CO₂固定酵素RuBisCOの研究

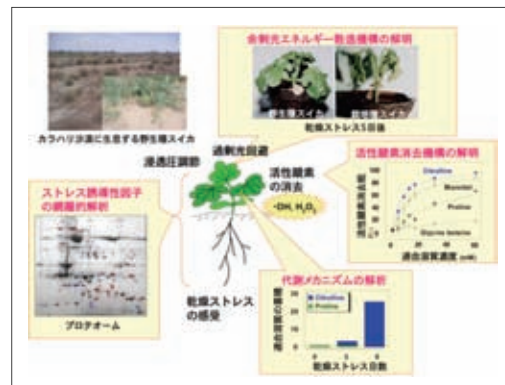


図3 野生種スイカの強光乾燥耐性機構の解明

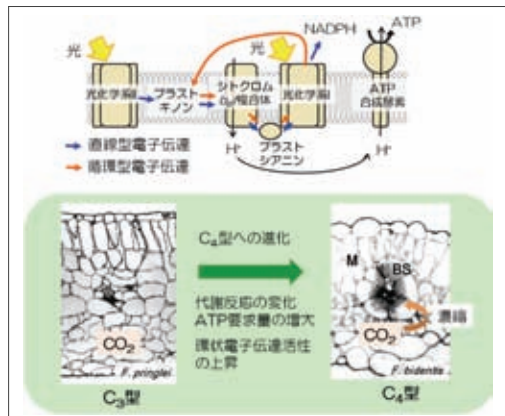


図4 光合成反応の最適化システムの研究

分子発生生物学

<http://bsw3.naist.jp/takahashi/takahashi.html>

准教授：片岡 浩介 : kkataoka@bs.naist.jp
 助教：齋藤 大介 : daisuke@bs.naist.jp
 助教：田所 竜介 : ryo-tado@bs.naist.jp

■ 研究・教育の概要

動物の発生過程におけるかたちづくりのメカニズムについて、器官形成、細胞極性と細胞移動、細胞分化、遺伝子発現制御の視点に立ち、主に胚の遺伝子操作（図1）を中心に、分子生物学と細胞生物学とを組み合わせることで総合的に理解することをめざします。私たちの研究は、ポストゲノムプロジェクト、動物の進化と多様性、再生医療、ガン生物学などの基礎となるものです。

■ 主な研究テーマ

1) 器官形成における細胞間シグナルと細胞移動のしくみ

動物の体作りには、細胞が単に分化するだけでなく、体の中を遠くまで移動するといった個々の細胞のリアレンジメントも重要です。私たちは、体中の細胞移動の制御機構を理解するために、神経堤細胞（図2）やガン細胞など多岐にわたる材料に注目して、研究を進めています。

2) 神経と血管の相互作用

体内の2大ネットワークである神経系と血管網は、体の中の多くの場所で互いに関連し合ったかたちで存在しています。末梢では互いに並走し（図3）、また中枢神経内には特徴的な血管パターンが生み出されます。各々が十分な機能を発揮するうえで、両者の密な相互作用が非常に重要です。私たちは、発生の過程において神経と血管の相互作用がどのようにして出来上がるかについて、独自の実験系を用いて研究を進めています。

3) 細胞機能の維持機構の解明から疾患の制圧へ

さまざまに特化した細胞の機能が破綻すると、さまざまな疾患を引き起こします。私たちは遺伝子発現調節の観点から、膵β細胞や副甲状腺などの機能を理解し、その破綻による糖尿病、骨代謝、癌、皮膚疾患などの制圧を目指した研究を展開しています（図4）。

■ 主な発表論文・著作

※全発表論文については英語版のホームページをご参照ください

- [1] Shimokita E. et al., *Dev. Growth Differ.*, **53**, 401-410, 2011
- [2] Yoshino T. et al., *Dev. Growth Differ.*, **53**, 378-388, 2011
- [3] Yokota Y. et al., *Dev. Biol.*, **353**, 382-395, 2011
- [4] Watanabe T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 7467-7472, 2009 (記者発表)
- [5] Sato Y. et al., *Dev. Cell*, **14**, 890-901, 2008 (記者発表)
- [6] Takahashi Y. et al., *Methods Cell Biol.*, **87**, 271-280, 2008
- [7] Watanabe T. et al., *Dev. Biol.*, **305**, 625-636, 2007 (FACULTY OF 1000, Biology の推薦論文)
- [8] Sato Y. et al., *Dev. Biol.*, **305**, 616-624, 2007 (FACULTY OF 1000, Biology の推薦論文)
- [9] Tadokoro R. et al., *Current Biology*, **16**, 1012-1017, 2006 (FACULTY OF 1000, Biology の推薦論文) (記者発表)
- [10] Saito D. et al., *Dev. Biol.*, **292**, 79-89, 2006 (FACULTY OF 1000, Biology の推薦論文)
- [11] Nakaya Y. et al., *Dev. Cell*, **7**, 425-438, 2004 (記者発表)
- [12] Sato Y. et al., *Development*, **129**, 3633-3644, 2002 (FACULTY OF 1000, Biology の推薦論文) (記者発表)
- [13] Han S.-i. et al., *Mol. Cell Biol.*, **27**, 6593-6605, 2007

発生の謎を分子細胞生物学で解く

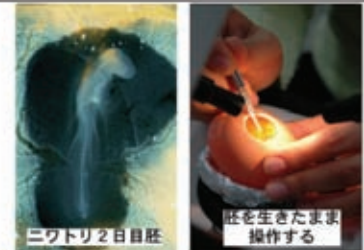


図1 私たちは主にニワトリ胚を用いて、発生における器官形成の分子機構について解析しています。

神経堤細胞は体内を移動してさまざまな細胞を作る

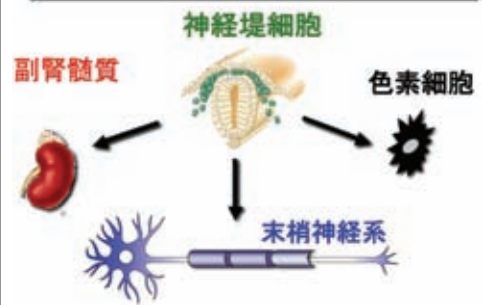


図2 生体内での細胞の移動機構の解明にむけて、特に神経堤細胞の移動挙動に注目して解析しています。

神経と血管の相互作用の実体を解明する

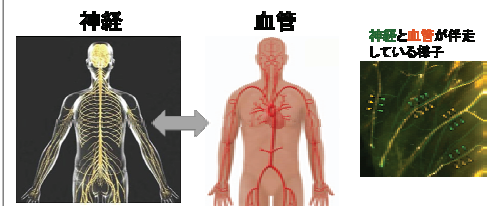


図3 発生の過程において神経と血管の相互作用がどのようにして出来上がるかについて解析しています。

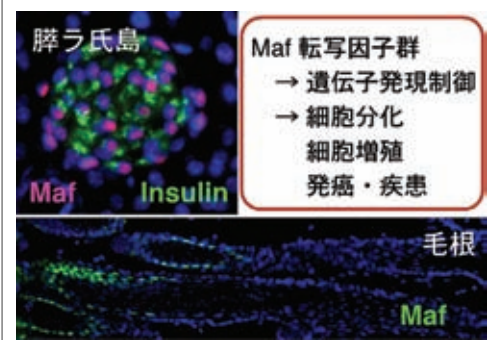


図4 Maf 転写因子は組織特異的な遺伝子の発現調節を通じて、細胞の分化・増殖・発癌に関与しており、その分子メカニズムの全貌解明を目指しています。

分子情報薬理学

<http://bsw3.naist.jp/itoh/home/index.html>

教授 : 伊東 広 : hitoh@bs.naist.jp
 助教 : 水野 憲一 : nmizuno@bs.naist.jp
 助教 : 多胡 憲治 : ktago@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、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タンパク質を介するシグナル伝達機構

$\alpha\beta\gamma$ の3種類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)はGタンパク質共役受容体(GPCR, G protein-coupled receptor)により活性化され、細胞内へシグナルを伝達するトランスデューサーとして働きます(図1)。Gタンパク質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、Gタンパク質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Gタンパク質シグナル制御分子の同定と機能解析を行い、Gタンパク質シグナルの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は、胎児のみならず成体にも存在します。しかし、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。神経幹細胞および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200種類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。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Nishimura A. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 13666, 2010
- [2] Tago K. et al., *J. Biol. Chem.*, **285**, 30622, 2010
- [3] Nagai Y. et al., *J. Biol. Chem.*, **285**, 11114, 2010
- [4] Nakata A. et al., *EMBO Rep.*, **10**, 622-628, 2009
- [5] Mizuno N. & Itoh H., *Neurosignals*, **17**, 42, 2009
- [6] Iguchi T. et al., *J. Biol. Chem.*, **283**, 14469, 2008
- [7] Urano D et al., *Cell Signal*, **20**, 1545, 2008
- [8] Sugawara et al., *Cell Signal*, **19**, 1301, 2007
- [9] Nishimura A. et al., *Genes Cells*, **11**, 487, 2006
- [10] Mizuno N. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 12365, 2005

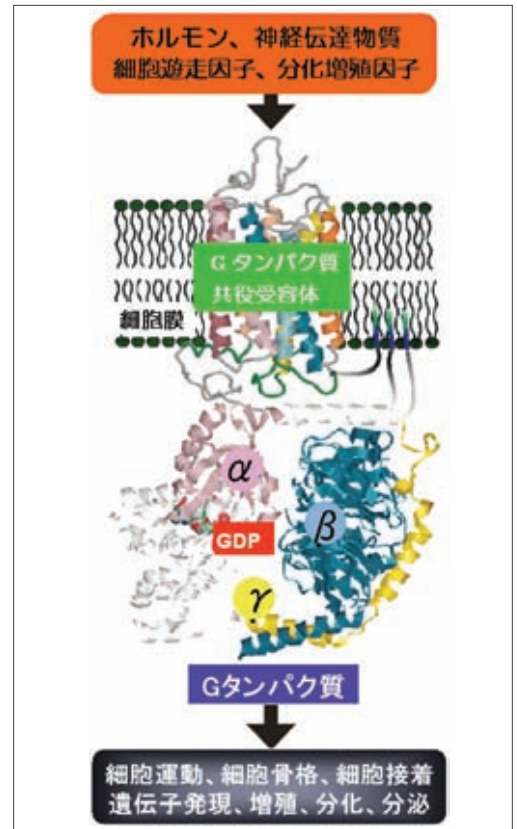


図1 Gタンパク質共役受容体を介するシグナル伝達

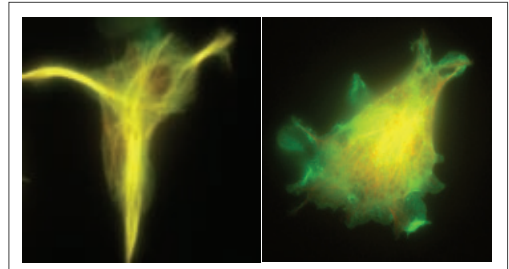


図2 神経前駆細胞におけるGタンパク質/リン酸化シグナルによる細胞骨格のダイナミックな動態変化

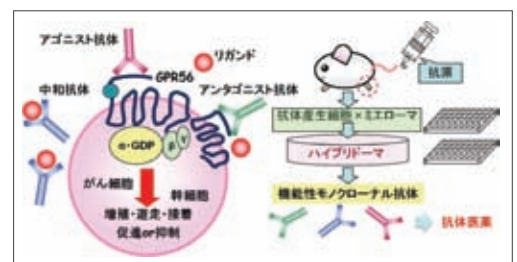


図3 オーファンGPCRに関する機能性抗体の作成とシグナル伝達の解析および抗体医薬への展開

分子神経分化制御

<http://bsw3.naist.jp/nakashima/index.html>

教授：中島 欽一 : kin@bs.naist.jp
 助教：波平 昌一 : namihira@bs.naist.jp
 助教：堅田 明子 : sakatada@bs.naist.jp

■ 研究・教育の概要

脳・神経系を構成する主要な細胞種であるニューロンやグリア細胞は共通の神経幹細胞から産生されます。また、長らく再生しないと考えられていた成体の脳にも神経幹細胞は存在し(図1)、その神経幹細胞から新しく産生されたニューロンの高次機能における関与が示唆されています。神経幹細胞の分化は、細胞外因子等のクロストークのみならず、DNAのメチル化を含むエピジェネティクス等の細胞内在性プログラムにより時空間的に巧妙に制御されています(図2)。私達の研究室では、神経幹細胞の分化制御機構の解明に挑むとともに、そこで得られた知見をもとに、損傷神経機能の修復や再生への応用を目指しています。

■ 主な研究テーマ

1) エピジェネティクスによる神経幹細胞分化制御機構の解明

神経幹細胞が各細胞系譜へと運命付けられる時に起こる細胞内のDNAメチル化やヒストン修飾などのエピジェネティックな変化を解析し、それがどのように細胞外因子と協調して細胞系譜を制御するのかを解明します。また、エピジェネティクス制御を担う酵素を遺伝的に欠損させたり、薬剤投与で阻害したりすることにより、神経幹細胞の分化や脳の発生におけるエピジェネティクス制御因子の役割を解明します。

2) 万能性幹細胞を用いた神経幹細胞系譜制御機構の解明

胚性幹(ES)細胞や誘導型多能性幹(iPS)細胞は生体の全細胞種へと分化する能力をもつ多能性幹細胞です。したがって、効率よく望みの細胞へと分化誘導できれば、基礎生物学的に興味深いだけでなく、再生医療への応用などが期待できます。そこで、多能性幹細胞から神経細胞への分化制御機構の解明を目指します。

3) 神経幹細胞移植による損傷神経の修復

1) や 2) で得られた知見をもとに、効率良く神経細胞を産生する神経幹細胞を神経損傷モデルマウス等に移植を行い、神経機能の修復の改善を評価、検討します(図3)。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Mutoh et al, *Stem Cells*, in press, 2012
- [2] Katada et al., *Cell*, **148**, 24-28, 2012
- [3] Abematsu et al., *J Clin Invest.*, **120**, 3255-3266, 2010
- [4] Muotri et al., *Nature*, **468**, 443-446, 2010
- [5] Juliandi et al., *Curr Opin Neurobiol.*, **20**, 408-415, 2010
- [6] Kohyama et al., *J Cell Biol.*, **189**, 159-170, 2010
- [7] Asano et al., *Stem Cells*, **27**, 2744-2752, 2009
- [8] Tsujimura et al., *Exp Neurol*, **219**, 104-111, 2009
- [9] Namihira et al., *Dev Cell*, **16**, 245-255, 2009
- [10] Kohyama et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, **105**, 18012-18017, 2008
- [11] Hsieh, Nakashima et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, **101**, 16659-16664, 2004
- [12] Nakashima et al., *Nature Med*, **10**, 23-24, 2004

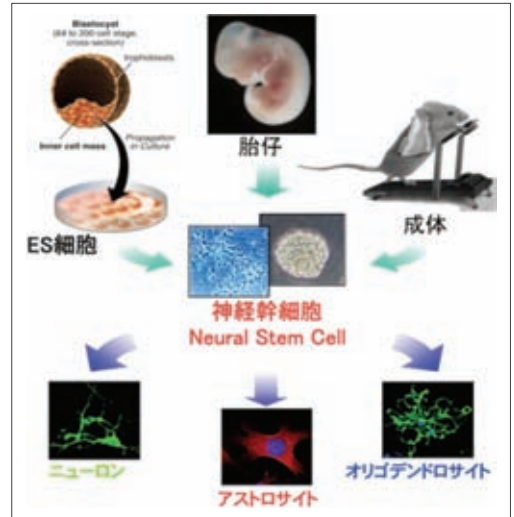


図1 神経系細胞を産生する神経幹細胞

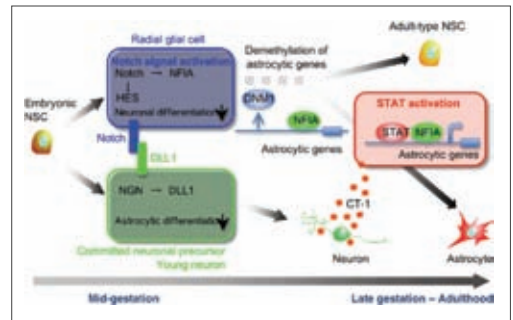


図2 神経幹細胞の分化を制御するメカニズム

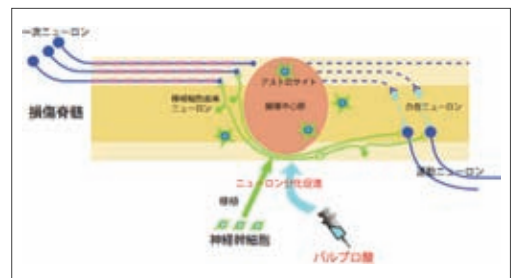


図3 損傷した脊髄神経回路の再建メカニズム

■ 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、ロックアウトマウス、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と軸索形成・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）の動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1, 2参照）、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] Inagaki N. et al., *Dev. Neurobiol.*, **71**, 584-593, 2011
- [2] Toriyama M. et al., *Mol. Syst. Biol.*, **6**, 394, 2010
- [3] Shimada T. et al., *J. Cell Biol.*, **181**, 817-829, 2008
- [4] Mori T. et al., *J. Biol. Chem.*, **282**, 19884, 2007
- [5] Toriyama M. et al., *J. Cell Biol.*, **175**, 147-157, 2006
- [6] Nomura E. et al., *J. Mass Spectrometry*, **39**, 666-672, 2004
- [7] Oguri T. et al., *Proteomics*, **2**, 666-672, 2002
- [8] Fukata Y. et al., *Nature Cell Biol.*, **4**, 583-591, 2002
- [9] Inagaki N. et al., *Nature Neurosci.*, **4**, 872-873, 2001
- [10] 稲垣直之 他, *生化学*, **79**, 799-802, 2007

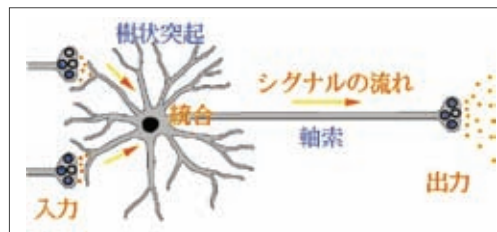


図1 神経細胞の極性とシグナルの流れ

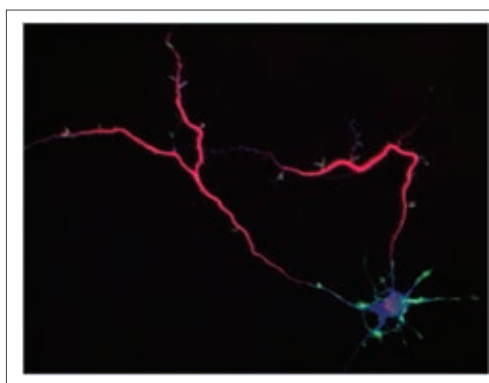


図2 細胞内のタンパク質シンガーの量を減らすと神経極性形成に異常がおり、複数の軸索（赤）ができます。



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。

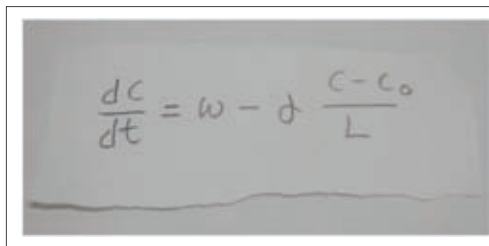


図4 神経突起内のシューティンの動きを記述する微分方程式。細胞内の分子の動きを定量的に計測して数式で記述することは、細胞の形づくりを深く理解することに役立ちます。

神経機能科学

<http://bsw3.naist.jp/shiosaka/siosaka.html>

教授：塩坂 貞夫：sshiosak@bs.naist.jp
 准教授：駒井 章治：skomai@bs.naist.jp
 助教：石川 保幸：yishikaw@bs.naist.jp
 助教：田村 英紀：h-tamura@bs.naist.jp

■ 研究・教育の概要

1) 神経機能科学研究室は動物固体の行動におよぼす脳機能、とくに学習・記憶・不安とそれらの障害によっておこる病態について分子神経化学の立場から明らかにしていきます。脳の構造と機能はきわめて複雑で、その研究は一つのテクニックのみでカバーされるものではありません。当研究室では電気生理学、神経解剖学と神経化学の各領域を融合し、それぞれの利点を生かしながら研究をおこなっています。

2) 神経機能科学研究室では光顕および電顕レベル組織科学・コンフォーカル顕微鏡・パッチクランプ技術・in vivo・スライス電気生理・分子生物学・タンパク質化学など各人に合った高度な技術を習得させることにより神経科学技術エキスパートを養成します。

■ 主な研究テーマ

動物固体の経験とその経験に依存した神経活動に伴う神経可塑性現象の解明を目指し、主として2つの多角的な研究を行っております。

1) 海馬・扁桃体・前頭前野での神経回路の強化、すなわちシナプス強化のメカニズムを追求しております。とりわけ神経プロテアーゼ、マトリクス分子、細胞接着分子と細胞内シグナル分子の神経可塑性への関与を解析しております(図1)。初期長期増強現象と後期長期増強現象に関係する分子の解析を通じて記憶がどのような分子変換を生じて、獲得固定されるのかを探ります。これら分子のリアルタイムイメージングを行うことにより、記憶獲得の際におこる生物現象を開発中のCMOSセンサーデバイスによって明らかにすることを目指しております。このプロジェクトは平成19年度からCREST「新機能創成に向けた光・光量子科学技術」領域研究に採用されております(塩坂教授; 図2)。

2) 情報処理システムとしての「脳」を総合的に見ることを目指しています。個体の行動を司る「脳」の構成単位としての「神経」と情報処理の最小単位と考えられる「局所回路」がどのように成り立ち、いかなる事象をコードしているのか。このような問題に対して分子から行動、情報理論にいたる縦断的な観点から脳や心に関する諸問題を明らかにします(図3)。このプロジェクトは平成21年度から「さきがけ：脳情報の解読と制御」領域研究に採用されております(駒井准教授)。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Ishikawa et al., *J. Physiol. [London]*, **589**, 3559-3573, 2011
- [2] Shiosaka and Ishikawa *J. Chem., Neuroanat.*, **42**, 24, 2011
- [3] Attwood et al, *Nature*, **473**, 372, 2011
- [4] Tamura et al., *J. Neurosci. Meth.*, **173**, 114-120, 2008
- [5] Horii Y et al., *Behavioral neuroscience*, **128**, 498-504, 2008
- [6] Izumi et al., *Neuropsychopharmacology*, **33**, 3237-3245, 2008
- [7] Ishikawa et al., *J. Neurosci.*, **28**, 843-849, 2008
- [8] Shiosaka S, ISI Highly Cited Researchers (<http://isihighlycited.com/>)

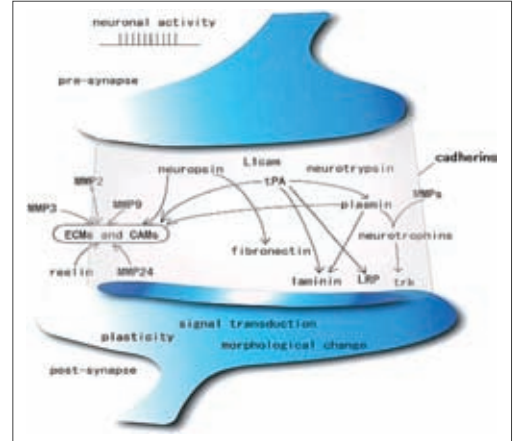


図1 シナプス間隙にはこれまで注目されてこなかった様々なプロテアーゼ分子、インヒビター、受容体、接着分子、マトリクス分子が存在し、シナプス機能を制御しています

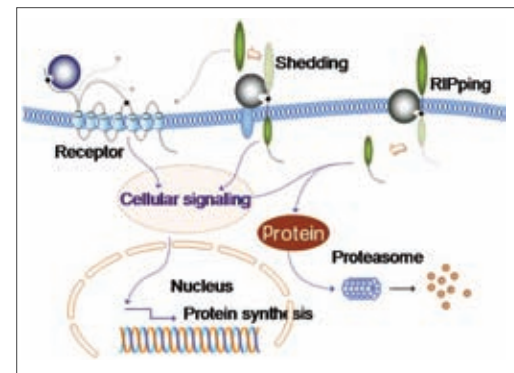


図2 神経のプロテアーゼが関わる細胞内シグナル系モデル。動物行動をプロテアーゼ分子(球)とシグナル系との関係から解析して行きます。こうして得られた基礎データは脳機能解明のためだけでなく、将来的には医療技術にも応用されていきます。

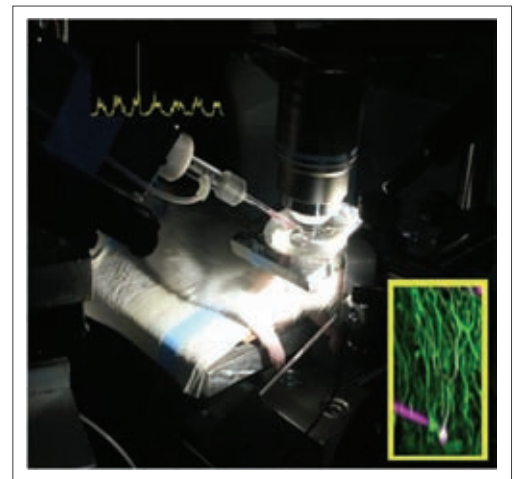


図3 遺伝子操作を施した細胞から選択的個体脳記録を行っている様子。2光子レーザー走査顕微鏡を使用して脳内を観察し、電気的応答を記録解析します。

動物遺伝子機能

<http://bsw3.naist.jp/kawaichi/kawaiti.html>

教授 : 川市 正史 : mkawaich@bs.naist.jp
 准教授 : 石田 靖雅 : ishiday@bs.naist.jp
 助教 : 岡 千緒 : coka@bs.naist.jp
 助教 : 松田 永照 : ematsuda@bs.naist.jp

■ 研究・教育の概要

ヒトの病気の多くは遺伝子の機能異常により引き起こされるといっても過言ではありません。私たちは、動物の発生の過程で機能する遺伝子のうち、ヒトの疾患に関連した遺伝子に注目して解析しています。

動物遺伝子の機能を知る最も直裁的な方法は遺伝子破壊動物の解析です。私たちは、ウイルスやトランスポゾンを利用した遺伝子トラップ法を用いてES細胞で遺伝子をランダムに破壊することにより、動物遺伝子の機能を迅速かつ系統的に解析できる新たな手法を開発しています。

■ 主な研究テーマ

1) 関節炎や網膜の変性症などに関わる遺伝子の研究

細胞外に分泌されるタンパク質分解酵素 HtrA1 の異常は、癌の悪性転化、変形性関節炎、網膜の黄斑変性など、高齢者に多く見られる疾患の発症と関連しています。最近、HtrA1 遺伝子の変異により脳梗塞を引き起こす遺伝病になることがわかってきました。私たちは、HtrA1 が細胞外基質を分解すること、また組織形成や細胞増殖に関わる TGF-β のシグナル伝達経路を阻害することを明らかにし、病気の発症との関連を研究しています。

2) 神経系の発生に関する遺伝子の研究

神経細胞の発生と機能維持にかかわる新しい遺伝子の作用機構を解析しています。その中には、遺伝的小脳性運動失調症の原因となる Atcay 遺伝子など、ヒトの疾患の原因となる遺伝子が含まれます。

3) 新しい遺伝子破壊法の開発と応用

従来は、ランダムな遺伝子トラップ法により、マウス 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 NMD 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。私たちはこの手法を活用し、免疫細胞や神経細胞などで特異的に発現する新規遺伝子を ES 細胞中で網羅的に破壊することを目指しています。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。

4) 細胞死や骨格筋の分化などに関わる遺伝子の研究

CIBZ は p53 非依存的な細胞死を抑制し、細胞を癌化します。また、CIBZ は筋分化決定遺伝子を負に制御することにより、骨格筋の分化および再生を制御しています。私たちは癌化、骨格筋の再生および初期胚の発生における CIBZ の機能を明らかにし、再生医療やがん化治療への応用を目指す。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Oikawa et al., *Cell Research*, **May 31**, 2011
- [2] Aoyama et al., *J Cell Sci*, **122**, 4177-85, 2009
- [3] Oikawa et al., *J. Biol. Chem*, **283**, 14242-47, 2008
- [4] Shigeoka et al., *Nucleic Acids Res*, **33**, e20, 2005
- [5] Sasai et al., *Genes Cells*, **10**, 871-885, 2005
- [6] Tsuchiya et al., *Bone*, **37**, 323-336, 2005
- [7] Matsuda et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **101**, 4170-4174, 2004
- [8] Oka et al., *Development*, **131**, 1041-53, 2004

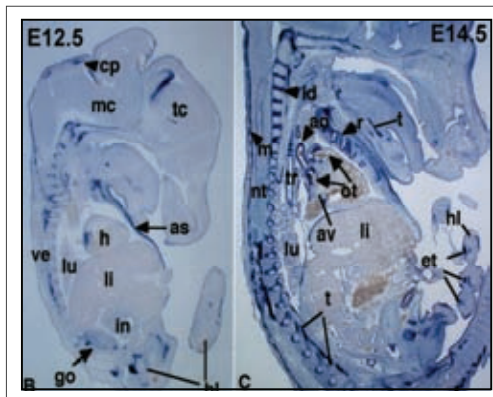


図1 関節炎、網膜の黄斑変性、脳梗塞の発症に関する HtrA1 遺伝子は、骨や腱などの骨格系、大きな血管の内皮、生殖腺などに発現しています。

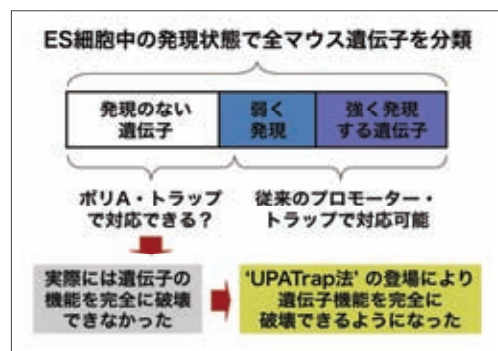


図2 NMD 抑制に基づく UPATrap 法の開発により、ES 細胞中で発現しない遺伝子を、完全かつ網羅的に破壊することが初めて可能になりました。

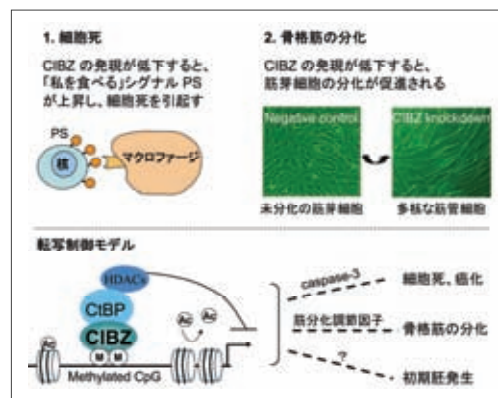


図3 新規メチル化 CpG 結合タンパク質 CIBZ は、転写抑制共因子 CtBP やヒストン脱アセチル化酵素などをメチル化された DNA にリクルートし、細胞死や癌化、筋分化などの生理機能を担っています。

動物細胞工学

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

教授 : 河野 憲二 : kkouno@bs.naist.jp
 准教授 : 木俣 行雄 : kimata@bs.naist.jp
 助教 : 都留 秋雄 : atsuru@gtc.naist.jp
 助教 : 斉藤 美知子 : m-saitou@bs.naist.jp
 特任助教 : 柳谷 耕太 : k-yanagi@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。また当研究室で独自に開発した TRECK 法を用いて肝炎や糖尿病モデルマウスを作製し、この TRECK-Tg マウスを利用した再生医学の研究も進めています。

■ 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 (文献 1,3,4,10)、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關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) TRECK-Tg 疾患モデルマウスを用いた再生医学

独自に開発した TRECK 法を用いて、肝炎や糖尿病モデルマウスを作製しました。この TRECK-Tg 疾患モデルマウスは、治療法の開発だけでなく組織幹細胞の探索などにも威力を発揮します。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Promlek T., Ishiwata-Kimata Y, et al, *Mol Biol Cell*, **22**, 3533-3540, 2011
- [2] Shinya S. et al, *Nucleic Acids Res*, **39**, 5245-5254, 2011
- [3] Yanagitani K. et al, *Science*, **331**, 586-589, 2011
- [4] Yamamoto YH., Kimura T. et al, *Cell Struct Funct*, **35**, 107-116, 2010
- [5] Nakamura D. et al, *FEBS Lett*, **585**, 133-138, 2010
- [6] Yanagitani K. et al, *Mol Cell*, **34**, 191-200, 2009
- [7] Iwawaki T. et al, *PNAS*, **106**, 16657-16662, 2009
- [8] Kimata Y. et al, *J Cell Biol*, **179**, 75-86, 2007
- [9] Furukawa N., Saito M. et al, *J Biochem*, **140**, 831-841, 2006
- [10] Kimata Y. et al, *J Cell Biol*, **167**, 445-456, 2004
- [11] Iwawaki T. et al, *Nature Med*, **10**, 98-102, 2004
- [12] Saito M., Iwawaki T. et al, *Nature Biotechnol*, **19**, 746-750, 2001
- [13] Iwawaki T. et al, *Nature Cell Biol*, **3**, 158-164, 2001
- [14] 斉藤美知子, 河野憲二, *蛋白質核酸酵素*, **54**, 614-620, 2009
- [15] 木俣行雄, *蛋白質核酸酵素*, **53**, 12-19, 2008
- [16] 柳谷耕太, 河野憲二, *化学と生物*, **48**, 226-228, 2010
- [17] 森正敬, 永田和宏, 河野憲二, 『細胞生物学'07』放送大学, 2007

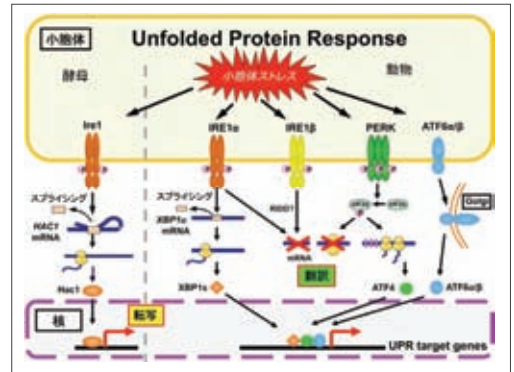


図1 小胞体ストレス応答

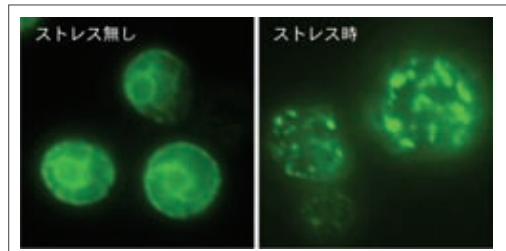


図2 小胞体ストレスセンサー Ire1 のクラスタリング
 正常時は小胞体膜上に均一に分布するセンサー (左) がストレス時にはクラスタ化する (右) (酵母)

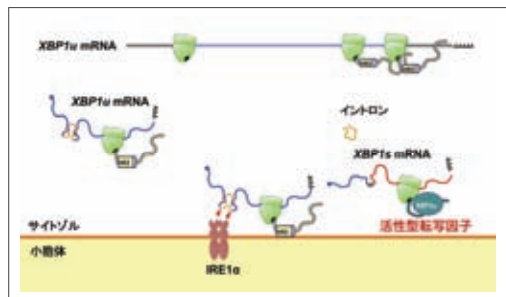


図3 一時的翻訳停止によるストレス応答の効率化
 動物細胞では XBP1u mRNA を常に小胞体膜に局在させストレス時に効率良い細胞質スプライシングを行う

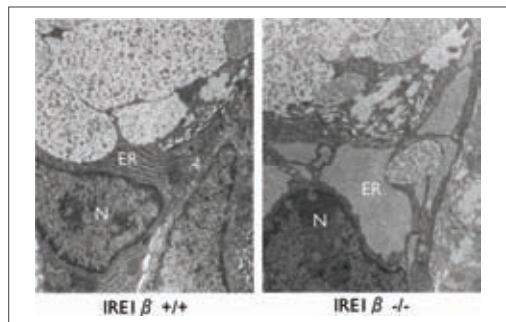


図4 マウス大腸杯細胞の電顕写真
 左は野生型マウス、右は IRE1β ノックアウトマウスの大腸杯細胞で、KO マウス由来では小胞体が超肥大化している

腫瘍細胞生物学

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

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

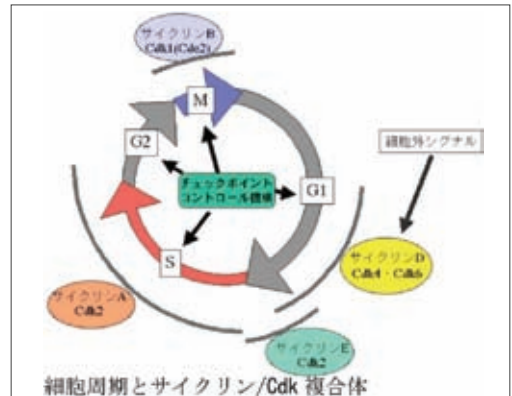


図1 細胞周期とサイクリン/Cdk 複合体

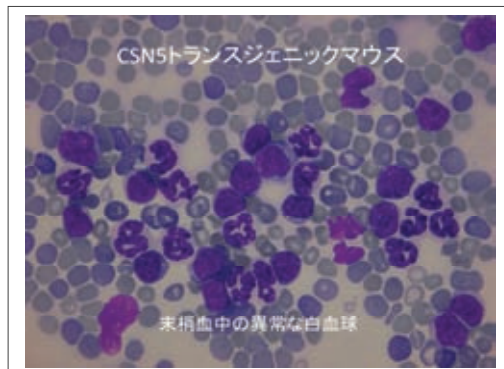


図2 CSN5 トランスジェニックマウスの末梢血中の異常な白血球

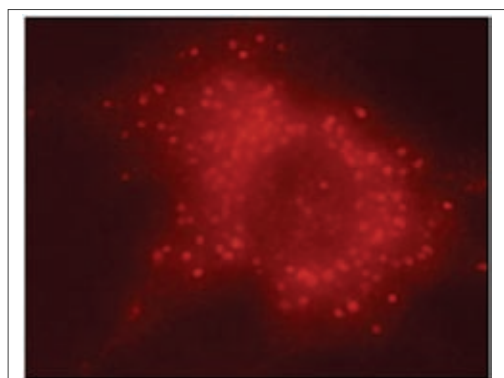


図3 LC3 染色によりオートファゴソームを可視化

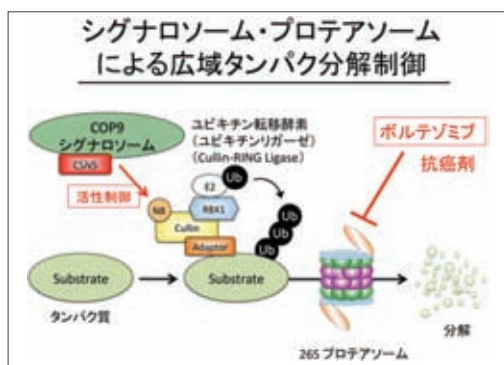


図4 シグナロソーム・プロテアソームによる広域タンパク分解制御

原核生物分子遺伝学

<http://bsw3.naist.jp/maki/index.html>

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
 - 酸素ラジカル（活性酸素）によるDNA 損傷とその修復
- 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
 - 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阻害とその回復過程

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酸素ラジカルなどが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修復機構（図1、図2）や細胞周期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関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）や細胞内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-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] R. Tajima et al., *J. Biol. Chem.*, **281**, 32898-32908, 2006
 [3] S. Ide et al., *Mol. Cell Biol.*, **27**, 568-578, 2007
 [4] K. Hasegawa et al., *Genes to Cells*, **13**, 459-469, 2008
 [5] A. Furukohri et al., *J. Biol. Chem.*, **283**, 11260-11269, 2008
 [6] K. Uchida et al., *Mol. Microbiology*, **70**, 608-622, 2008

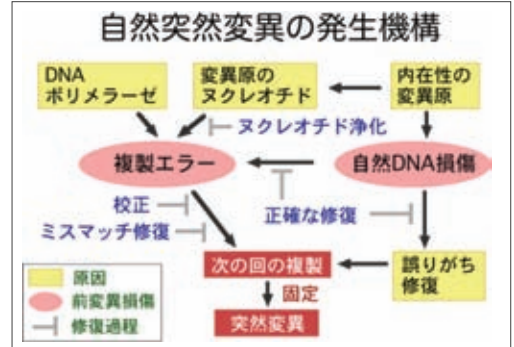


図1 自然突然変異の発生原因として複製エラーと自然DNA 損傷が重要です。これらの原因による突然変異の発生は多段階の機構で抑制されています。

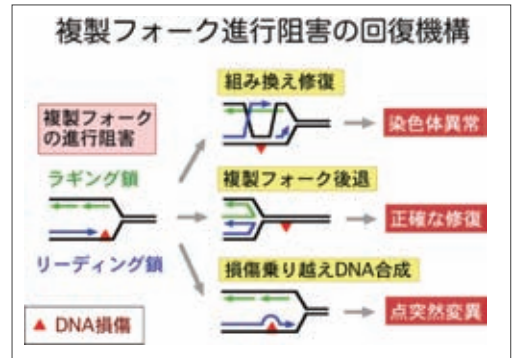


図2 DNA 損傷により複製フォークの進行が阻害された時、その解消法には組換え修復、複製フォーク後退、損傷乗り越えDNA 合成の3つがあります。

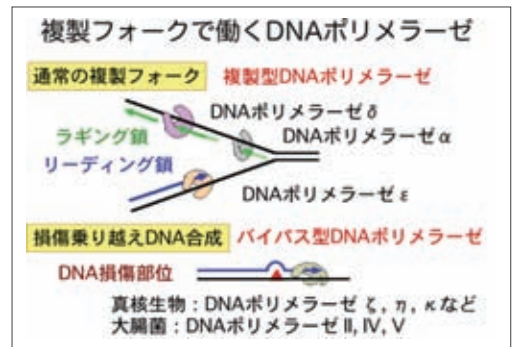


図3 真核生物の複製フォークでは、三種類の複製型DNA ポリメラーゼが協調して効率良いDNA 複製を行い複製エラーの発生を低く抑えています。DNA 損傷で停止した複製フォークでは、真核生物でも大腸菌でも特別なバイパスDNA ポリメラーゼが働きます。



図4 大腸菌を用いた突然変異の研究 (A)、複製酵素の精製と生化学的解析 (B)、大腸菌の細胞生物学 (C)、複製フォークの動態の研究 (D) を行っています。

システム微生物学

http://ecoli.naist.jp/Lab/

教授：森 浩禎 : hmori@gtc.naist.jp

助教：中屋敷 徹 : nakayashiki@bs.naist.jp

■ 研究・教育の概要

生物を理解するとはどのようなことなのでしょう？20世紀後半に生物学の知識は爆発的に増え多くの事が分かりました。しかし、現在でも単細胞生物である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、実際の細胞で行われている遺伝子同士の複雑な相互関係の研究がほとんど手つかずの状態であった為です。私たちは、“部品”が細胞内で相互作用しているのか、つまり部品同士の関係を明らかにする事により生物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から、現在の生物学では情報科学の手法が必要不可欠になりつつあります。そこで、私たちの研究室では生物を用いた実験だけでなく生物情報学も理解できることを目標に研究を進めます。

■ 主な研究テーマ

1) 細胞内ネットワークの解明

細胞の中で起こる様々な反応はつながり合っています。細胞にもたらされた遺伝子の損傷は、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ことがあります。このような細胞内ネットワークの解明に向けて、本研究室から生み出された一遺伝子欠失ライブラリーを用いて、主に二つのアプローチを取っています。一つ目は薬剤などを加えたストレス環境下での生育を調べて、選択した環境と遺伝子欠損の因果関係を調べていく方法 (chemical-genetic interaction) です。二つ目は、二種類の一遺伝子欠失株ライブラリーを活用して、2重欠失を導入する方法 (double knockout) です。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。大腸菌全予測遺伝子 4000 の 2 重欠失、全 1600 万組合せのネットワーク構造解明を進めています。さらに、予測 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、sRNA の機能解析と共に、遺伝的ネットワークの解明も進めています。このようなゲノムワイドな研究は、一つの細胞を本当に理解するための重要な情報をたくさん得ることができます。

2) 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おこなっています。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っていきます。

3) 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ことに成功してきました。この系を拡張することにより、

大腸菌と他のバクテリア、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、形質転換の効率が悪いなどの問題があります。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**(1),470, 2010
- [2] Aono E, et al., *Mol Biosyst*, **6**(7),1216-1226, 2010
- [3] Typas A, et al., *Nat Methods*, **5**(9), 781-787, 2008
- [4] Butland G, et al., *Nat Methods*, **5**(9), 789-795, 2008
- [5] Baba T, et al., *Mol Syst Biol*, **2**, 2006 0008, 2006
- [6] Arifuzzaman M, et al., *Genome Res*, **16**(5), 686-691, 2006
- [7] Kitagawa M, et al., *DNA Res*, **12**, 291-299, 2005

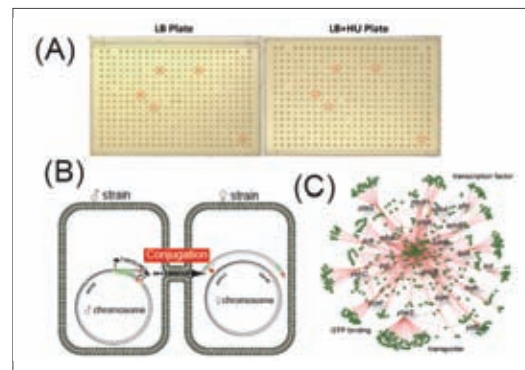


図1 一遺伝子欠失ライブラリーを用いた細胞内ネットワーク解析
 A) 一遺伝子欠失ライブラリーの薬剤 (HU) 存在下での選択
 B) 接合による欠失の移動
 C) 中心代謝経路を中心として行った 2 重欠失解析ネットワーク構造。

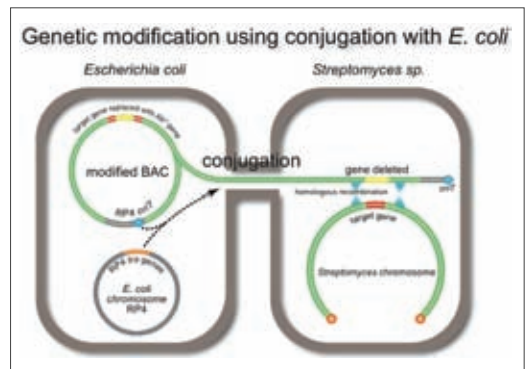


図2 接合による他種間 DNA 移動システム
 大腸菌内で DNA 改変を行った合成経路の遺伝子群を、接合システムを利用して放線菌に移動する。その後、相同組換えを利用して、ゲノムに挿入し、生産菌としての改変を進める。

細胞機能システム

<http://bsw3.naist.jp/ogasawar/ogasawara.html>

教授：小笠原 直毅：nogasawa@bs.naist.jp
 助教：小林 和夫：kazuok@bs.naist.jp
 助教：大島 拓：taku@bs.naist.jp
 助教：石川 周：shu@bs.naist.jp

■ 研究・教育の概要

微生物の研究は全ゲノム配列決定により遺伝情報の全体をまず明らかにし、それを基に研究を行う時代になっています。私たちは、モデル細菌である枯草菌と大腸菌について、遺伝子やタンパク質の機能的ネットワークを明らかにして、大腸菌・枯草菌の細胞機能をシステムとして理解することを目指す研究を進めています(図1)。また、その研究成果を用いて、細菌の工業的活用の高度化や病原細菌の理解の深化を進めるための共同研究も進めています。

■ 主な研究テーマ

1) 枯草菌・大腸菌の転写制御ネットワークの解明

細胞の中では、各遺伝子の発現を協調的に制御するために、転写制御ネットワークが形成されています。我々は転写を行う本体であるRNAポリメラーゼ、転写制御を担う様々な因子がゲノム上のどこに結合しているのかを、ChIP-chip法により解析しています(図2)。また、新型シーケンサを使ったChIP-seq解析も導入して、転写制御因子の結合部位の比較ゲノム解析も進めています。

2) 細菌の細胞周期に關与するシステムの研究

増殖制御の鍵となる、ゲノムDNAの複製開始と分配、細胞分裂の研究にも、我々の研究室は古くから取り組んできています。最近では、我々が開発したタンパク質複合体解析法やChIP-chip法を用いて、それらのプロセスとその連携のための制御システムについて、詳細な分子メカニズムに迫ろうと試みています(図3)。

3) 細菌ゲノムの高次構造の研究

細菌のゲノムDNAは、核様体タンパク質との相互作用により、マクロドメインとミクロドメインからなる高次構造を形成しています。そして、核様体構造が転写制御、ゲノム複製・分配、細胞分裂の制御等に重要な役割を担うことが最近の研究から解ってきました。そこで、ゲノム構造の決定に重要な核様体タンパク質についてもChIP-chip法・ChIP-Seq法を用いて解析しています。さらに、ゲノムDNAの高次構造を調べる新たな手法の開発にも取り組んでいます。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Kawai et al., *EMBO J.*, in press, 2011
- [2] Okumura et al., *Nucleic Acids Res.*, in press, 2011
- [3] Nakamura et al., *Nucleic Acids Res.*, **39**, e90, 2011
- [4] Chumsakul et al., *Nucleic Acids Res.*, **39**, 414-428, 2010
- [5] Ishikawa et al., *J. Bacteriol.*, **192**, 5778-5787, 2010
- [6] Wu et al., *EMBO J.*, **53**, 1940-1952, 2009
- [7] Uyar et al., *J. Bacteriol.*, **191**, 2388-2391, 2009
- [8] 石川周, *蛋白質 核酸 酵素*, **53**, 1725-1732, 2008
- [9] Morimoto et al., *DNA Res.*, **15**, 73-81, 2008
- [10] Matsuo et al., *J. Biol. Chem.*, **282**, 25270-25277, 2007
- [11] Ishikawa et al., *DNA Res.*, **14**, 155-168, 2007
- [12] Oshima et al., *DNA Res.*, **13**, 141-153, 2006
- [13] Matsuo et al., *J. Biol. Chem.*, **281**, 8110-8117, 2006
- [14] Ishikawa et al., *Mol. Microbiol.*, **60**, 1364-1380, 2006

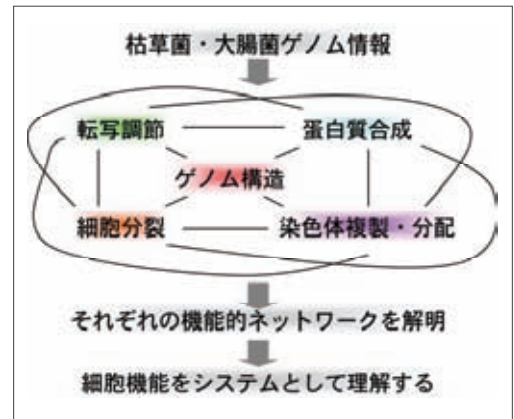


図1 研究テーマ

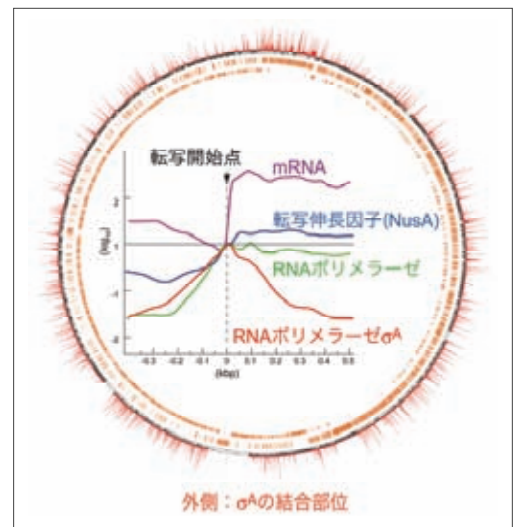


図2 平均的なRNAポリメラーゼの結合の分布

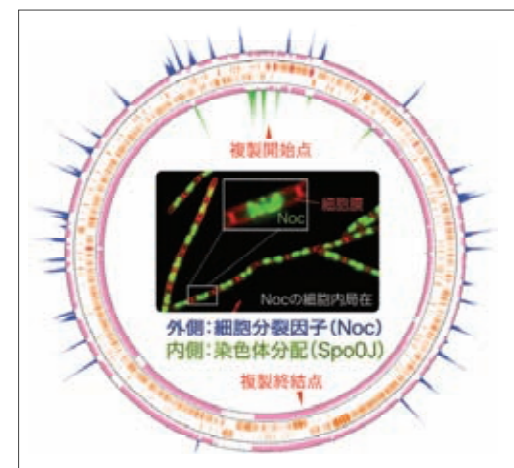


図3 枯草菌ゲノム上のNocとSpo0Jの結合部位

細胞シグナル

<http://bsw3.naist.jp/bio/science.html>

教授 : 塩崎 一裕 : kaz@bs.naist.jp
 助教 : 建部 恒 : htatebe@bs.naist.jp

■ 研究・教育の概要

さまざまな刺激、環境を感知してその情報を伝達、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] Tatebe H. et al., *Curr. Biol.*, **20**, 1975-1982, 2010 (記者発表)
- [2] Shiozaki K., *Sci. Signal.*, **2**, pe74, 2009
- [3] Morigasaki S. et al., *Mol. Cell.*, **30**, 108-113, 2008 (Faculty of 1000 Biology の推薦論文)
- [4] Tatebe et al., *Curr. Biol.*, **18**, 322-330, 2008
- [5] Ikeda et al., *Cell Cycle*, **7**, 358-364, 2008
- [6] Wang L. & Shiozaki K., *FEBS Lett.*, **580**, 2409-2413, 2006
- [7] Wang L. et al., *Mol. Cell. Biol.*, **25**, 3945-3955, 2005 (Faculty of 1000 Biology の推薦論文)
- [8] Tatebe et al., *Curr. Biol.*, **15**, 1006-1015, 2005 (Faculty of 1000 Biology の推薦論文)
- [9] Ikner A. & Shiozaki K., *Mut. Res.*, **569**, 13-27, 2005
- [10] Tatebe H. & Shiozaki K., *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 5132-5142, 2003
- [11] Nguyen A.N., *Mol. Biol. Cell.*, **13**, 2651-2663, 2002
- [12] Santos J.L. & Shiozaki K., *Science's STKE*, **98**, re1, 2001

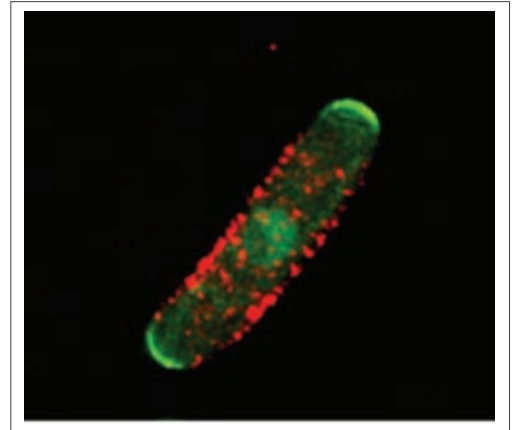


図1 分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe*

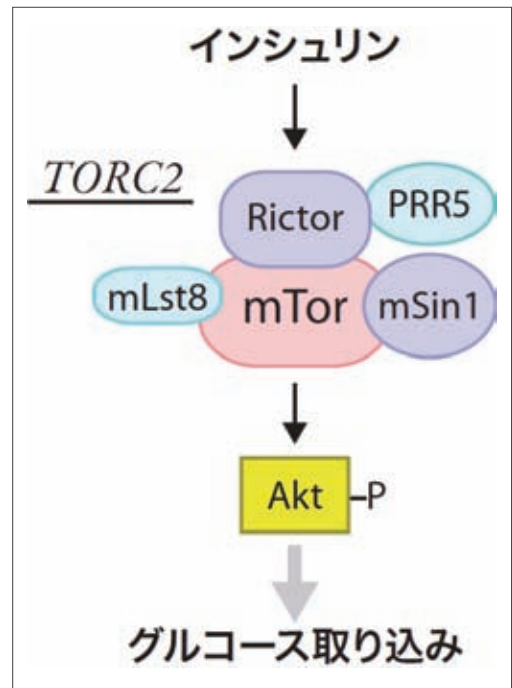


図2 TORC2 複合体はインスリン刺激に反応して細胞のグルコース取り込みを誘導するシグナル伝達経路で働いています。

ストレス微生物科学

<http://bsw3.naist.jp/takagi/takagi-j.html>

教授 : 高木 博史 : hiro@bs.naist.jp
 助教 : 吉田 信行 : yoshidan@bs.naist.jp
 助教 : 大津 厳生 : iohtsu@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、細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、得られた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) 酵母の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)

発酵食品・バイオエタノールの製造や高等生物の研究に重要な酵母を用い、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、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NOの生成機構と生理機能
- ・ コ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
- ・ ストレス耐性機構の高機能化と高度利用による産業酵母の育種

2) システインの生理的役割の解明と発酵生産への応用 (図 3)

大腸菌におけるシステインの生理機能（レドックス制御）や代謝調節機構（合成系・排出系）を解明し、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
- ・ システイン合成に関する新規経路、硫黄の選択的利用機構

3) 超低栄養性細菌の新規炭酸固定経路の解明とその利用 (図 4)

自然界から単離した低栄養性細菌について、CO₂をターゲットとした新しい代謝経路を分子レベルで解明し、産業応用への可能性を探ります。

- ・ 超低栄養性 *Rhodococcus* 属細菌の低エネルギー型 CO₂ 固定経路の解明
- ・ 新規な低栄養性微生物の探索とその解析

■ 主な発表論文・著作

[1] Hoshikawa C. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 11505-11510, 2003
 [2] Nomura M. & Takagi H., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 12616-12621, 2004
 [3] Haitani Y. & Takagi H., *Genes Cells*, **13**, 105-116, 2008
 [4] Kaino T. et al., *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 5845-5849, 2008
 [5] Inoya K. et al., *Biotechnol. Bioeng.*, **103**, 341-352, 2009
 [6] Hiraishi H. et al., *FEBS J.*, **276**, 5287-5297, 2009
 [7] Nishimura A. et al., *FEMS Yeast Res.*, **10**, 687-698, 2010
 [8] Sasano Y. et al., *Int. J. Food Microbiol.*, **150**, 40-43, 2012
 [9] Wiriyathanawudhiwong N. et al., *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **81**, 903-913, 2009
 [10] Ohtsu I. et al., *J. Biol. Chem.*, **285**, 17479-17487, 2010
 [11] Ohhata N. et al., *J. Bacteriol.*, **189**, 6824-6831, 2007
 [12] Yoshida N. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **75**, 123-127, 2011

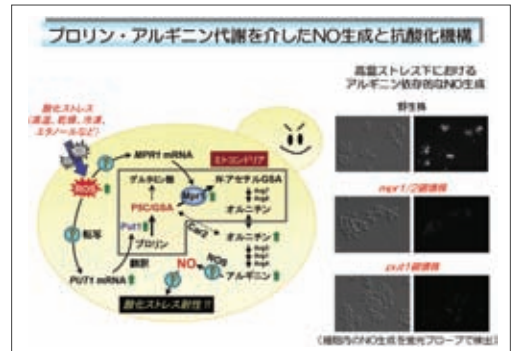


図1 酵母のストレス耐性機構（プロリン・アルギニン代謝）

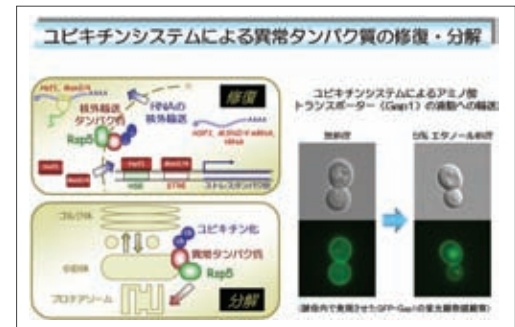


図2 酵母のストレス耐性機構（ユビキチンシステム）

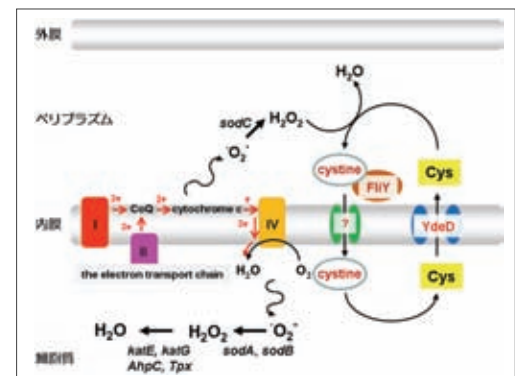


図3 大腸菌におけるシステインの生理機能

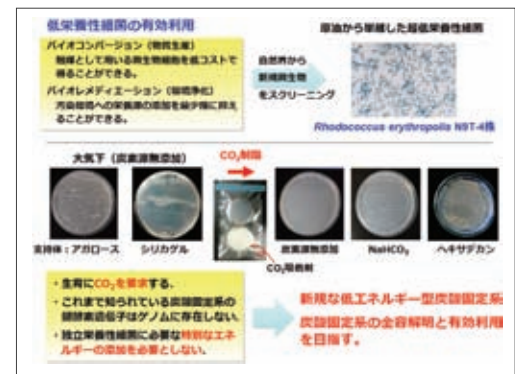


図4 超低栄養性細菌の新規炭酸固定系の解明

構造生物学

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

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

■ 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。これらの研究手法に関して、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。

本研究室では、特に、以下のテーマに沿った研究を進めています。

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

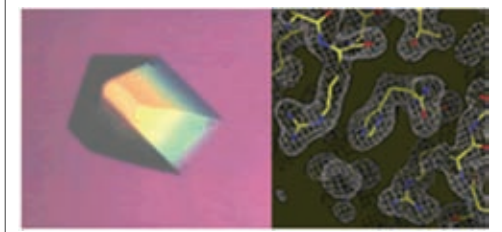


図1 タンパク質の結晶(左)とX線解析から得られた電子密度図(右)

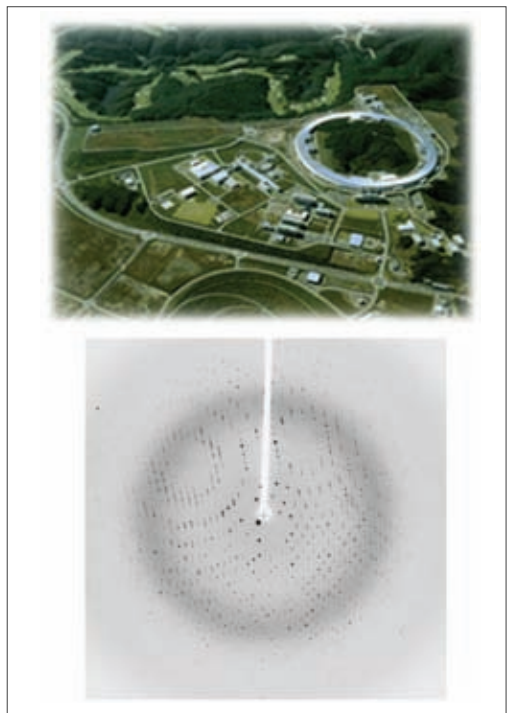


図2 X線強度データ収集の実験をする兵庫県播磨市の大型放射光施設 SPring-8 (上)と、得られるX線回折パターン(下)

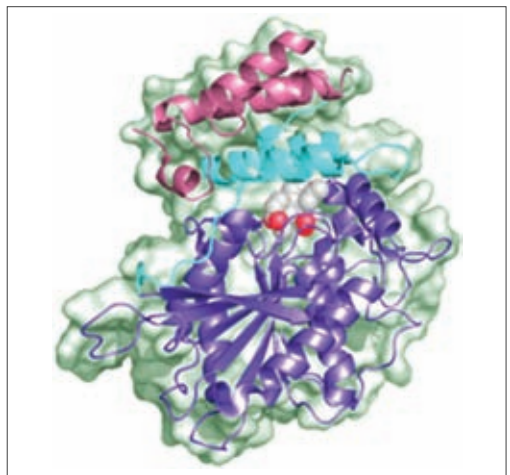


図3 植物ホルモン“ジベレリン”(白と赤の空間充填モデル)とその受容体 GID1 (青)と下流のエフェクター分子 DELLA (桃)の三者複合体の構造(論文[3])

生体機能制御学

<http://bsw3.naist.jp/tns/index.html>

教授 : 佐藤 匠徳 (Thomas N. Sato)
 : island1005@bs.naist.jp
 助教 : 赤沼 啓志 : takanuma@bs.naist.jp
 特任助教 : 高田 智夫 : ntakada@bs.naist.jp
 特任助教 : 浦山 恭次 : kurayama@bs.naist.jp
 特任助教 : 小林 未明 :

■ 研究・教育の概要

私達は生体の複雑でダイナミックな営みの機構を定量的に解明する研究を進めています。将来的には、あらゆる生命活動を包括的に説明できる定量的一般原理の創造を目指しています。また、その過程で得る新たな原理、法則を利用してあらゆる病気の根源にある数々の問題点を解決することも目指しています。分子生物学、細胞生物学の手法に加え、物理学、工学、化学、情報科学、数学といった異なる分野からの実験的手法、原理、概念を積極的に取り入れ、国内外で様々な共同研究を行っています。当研究室の教授はアメリカの大学また研究機関で20年以上にわたる研究教育の実績に加え、現在も米国コーネル大学また豪州セントネリー研究所で客員教授を兼任しており、当研究室での研究教育も常に世界のトップを目指しています。日頃の研究や対話を通じ、“歴史的観点をふまえて深く考える力” “誰もやってない事を実行する勇氣” “見えないものを見る観察力” を持った学生・研究者を育成します。研究を通じてこのような能力を身につけるとともに、生命現象の不思議さを実感し、生命現象のパズルを1つ1つ解いていくスリルをじっくり味わってみたいと思います。

■ 主な研究テーマ

1) ヒト疾患の分子メカニズムの解明 (図1)

我々は、心臓病、血管疾患、生活習慣病(主に糖尿病)、ガン、老化などの分子メカニズムの解明を目指して、それぞれの疾患を様々な側面から解析している。現在は、疾患組織における、組織細胞の再生、炎症、組織と血管の相互作用、疾患組織細胞の代謝、といった四つの側面を分子・細胞レベル、またマウスやゼブラフィッシュといった動物モデルを使って個体レベルでの解析も行っている。

2) 組織再生医療への応用を目指した次世代組織工学の技術開発 (図2)

NAISTの次世代融合領域研究の一環として、バイオ・物質・情報の三つの分野が有機的に結びついて、再生医療への応用を念頭に、組織工学における次世代技術の開発・研究を行っている。

3) Stochasticity とその緩衝・制御機構の解明とヒト疾患への関係 (図3)

我々の生体をつくっているそれぞれの部品の挙動は非常にノイズな挙動(つまり stochasticity の高い状態)を示すが、これらが通常は緩衝・制御されて、正常な状態を維持している。しかし、この緩衝・制御機構が崩壊すると、生体・細胞システムがバランスを保てなくなり、疾患や老化につながる。そこで、我々は、細胞・遺伝子発現レベルでの stochasticity とその緩衝・制御機構を明らかにし、それらが疾患・老化にどのように関わっているかを明らかにする研究を展開している。また、将来的には、この崩壊した stochasticity の緩衝・制御機構を再生することにより、疾患・老化を治療することができるかという可能性も検証している。

4) その他

これら以外にも、発生における stochasticity とその緩衝・制御機構、synthetic biology のアプローチによる人工細胞の化学合成、といった研究も展開している。我々の研究室では、意欲のあるクリエイティブな学生・研究者による新規プロジェクトの創成の機会が常にある。

■ 主な発表論文・著作

Molecular Biology/Genetics の分野で論文引用数、世界上位 1%以内

- [1] B. Ding, et al., *Nature*, **468**, 310-315, 2010
- [2] A.T. Hooper, et al., *Cell Stem Cell*, **4**, 263-274, 2009
- [3] K. Kobayashi, et al., *Nature Cell Biol.*, **11**, 46-55, 2009
- [4] M.M. Wu and T.N. Sato, *PLoS ONE*, **3**, e4045, 2008
- [5] R.P. Visconti, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 8219-8224, 2002
- [6] S. Loughna and T.N.Sato, *Molecular Cell*, **7**, 233-239, 2001
- [7] G. Thurston, et al., *Science*, **286**, 2511-2514, 1999
- [8] C. Suri, et al., *Science*, **282**, 468-471, 1998

- [9] P.C. Maisonpierre, et al., *Science*, **277**, 55-60, 1998
- [10] T.M. Schlaeger, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 3058-3063, 1997
- [11] C. Suri, et al., *Cell*, **87**, 1171-1181, 1996
- [12] T.N. Sato, et al., *Nature*, **376**, 70-74, 1995
- [13] T.N. Sato, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 9355-9358, 19

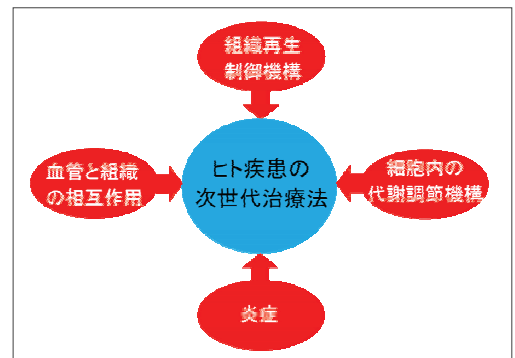


図1 ヒト疾患の分子メカニズムの解明

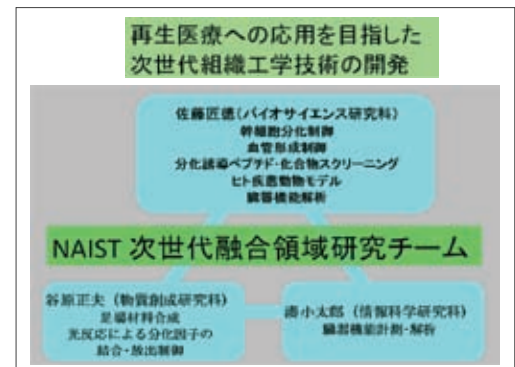


図2 次世代組織工学の技術開発

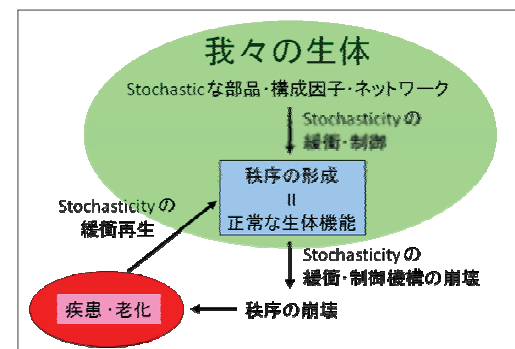


図3 Stochasticity とその緩衝・制御機構の解明

ラボで現在使っている研究手法の例

一般的な生化学・分子生物学・細胞生物学の手法・ES その他の幹細胞の分化誘導・ノックアウトマウス・トランスジェニックマウス・遺伝子発現ノックダウン・ヒト疾患(ガン、心臓病、生活習慣病、老化)動物モデル(マウス、ゼブラフィッシュ)・イメージング・数里学的解析、コンピューターシミュレーションなど

遺伝子発現制御

<http://bsw3.naist.jp/bessho/index.html>

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 : yasunakahata@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。

■ 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。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Kim W. et al., *Mol Biol Cell*, **22**, 3541, 2011
- [2] Matsui T. et al., *PNAS*, **108**, 9881, 2011
- [3] Hayashi S. et al., *PLoS ONE*, **4**, e5063, 2009
- [4] Ferjentsik Z. et al., *PLoS Genetics*, **5**, e1000662, 2009
- [5] Nakahata Y. et al., *Science*, **324**, 654-657, 2009
- [6] Matsui T. et al., *Genes & Dev.*, **19**, 164-175, 2005
- [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

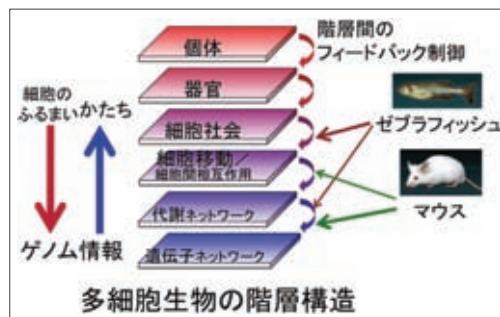


図1 多細胞生物のからだは複数の階層から構成されている。

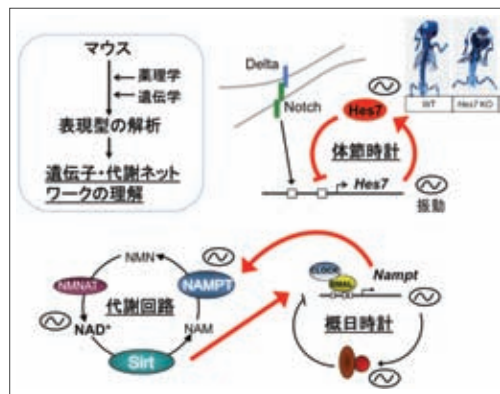


図2 マウスをモデル動物として、生物リズムのしくみを解析しています。これまでに私たちは、体節時計の遺伝子ネットワークを明らかにしてきました。最近私たちは、概日時計と代謝回路に相互作用があることも発見しました。

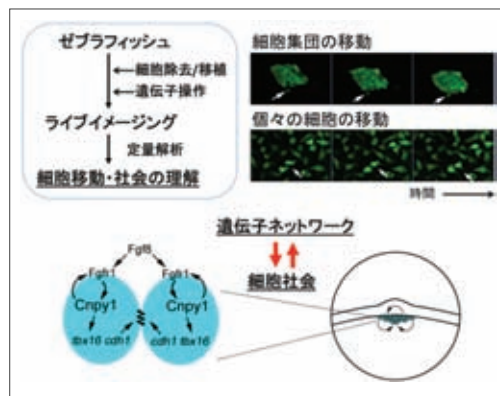


図3 ゼブラフィッシュをモデル動物として、細胞集団形成や細胞移動のしくみを解析しています。細胞集団が形成される際に、遺伝子ネットワークが集団形成制御することは良く知られていました。この作用に加えて、細胞集団形成が遺伝子ネットワークに影響を与えることを発見しました。

疾患分子遺伝学

<http://genome.mc.pref.osaka.jp>

<http://www.mc.pref.osaka.jp/omc2/index.html>

客員教授 : 加藤 菊也 : katou-ki@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。また、将来の医学研究を担う人材の育成を目指しています。

■ 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。

そこで血液中残渣DNAに着目し、その中の腫瘍由来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BEAMing(Dressman et al, PNAS, 100, 8817, 2003)という技術を導入し、血液検体からEGFR変異の検出に成功しました(Taniguchi et al, 2011)(図2)。次世代シーケンサーはBEAMingと同一の方法で鋳型調製を行うため、同様の検出が可能です。即ちEGFR遺伝子を10万回、100万回配列決定を行い、変異を探索するわけです。現在、この方法が実用化可能かどうか成人病センター呼吸器内科を中心としたグループと臨床試験で検証しています。

2) 遺伝子発現プロファイルによる癌診断治療法の開発

遺伝子発現プロファイルとは、癌組織で働いている遺伝子の発現量を網羅的に測定するゲノム科学のアプローチの一つです。私たちは定量PCRの高速化に成功し(アダプター付加競合PCR法)、これまでに1500症例以上の固形癌の解析を行ってきました。この成果は現在Cancer Gene Expression Database(CGED, <http://lifesciencedb.jp/cged/>)にて公開されています。この成果を利用した神経膠腫の悪性度診断法は50年以上標準であった組織診断法を凌駕する画期的な技術であり(図3)、現在国立がん研究センターなど複数の施設で検証試験を行っています。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Taniguchi K. et al., *Clin. Cancer Res.*, **17**, 7808-7815, 2011
- [2] Shirahata M. et al., *Cancer Science*, **100**, 165-172, 2009
- [3] Homma K. et al., *Nature Medicine*, **14**, 939-948, 2008
- [4] Shirahata M. et al., *Clin. Cancer Res.*, **13**, 7341-7356, 2007
- [5] Iwao-Koizumi K. et al., *J. Clin. Oncol.*, **23**, 422-431, 2005
- [6] Kato K. et al., *Nucleic Acids Res.*, **25**, D533-D536, 2005
- [7] Kato K., *Nucleic Acids Res.*, **33**, 4694-4696, 1997

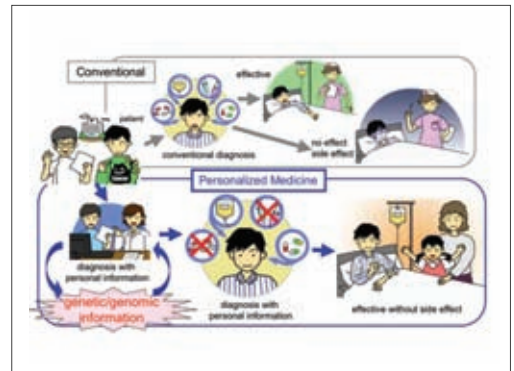


図1 個別化医療

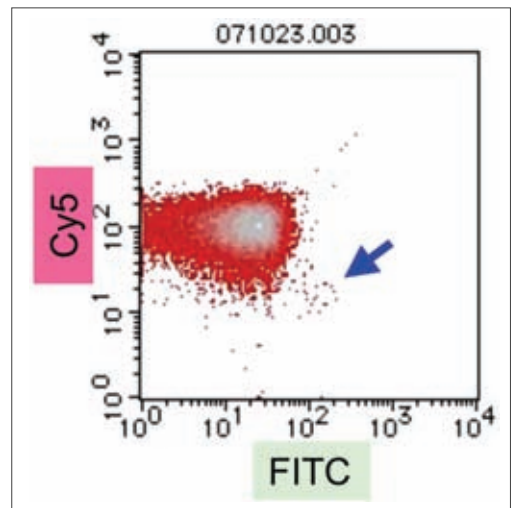


図2 BEAMing。フローサイトメトリで変異遺伝子のピークを分離できる(青矢印)

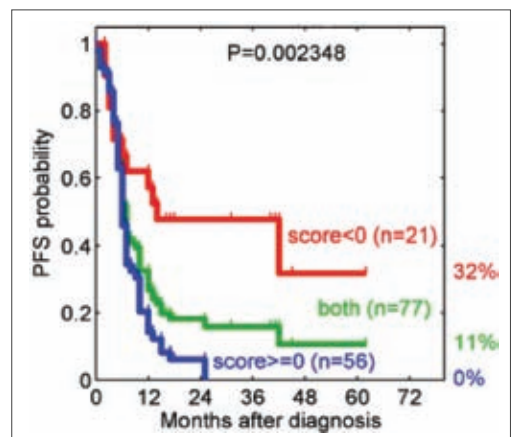


図3 遺伝子発現プロファイルによる神経膠腫悪性度診断法の生存分析。組織診断では細分類不可能なグレードIVを予後良好群(赤)と不良群(青)に分類できる。

■ 研究・教育の概要

私達の脳機能を支える構造基盤は、約 1000 億個と言われる脳内のニューロンが神経突起を介して作り上げる神経ネットワークです。私達の研究室では、マウスおよびショウジョウバエの分子遺伝学と In vivo イメージングを用いて、神経ネットワークの成り立ちと作動原理の理解を目指しています。特に、神経ネットワークの自己組織化メカニズムや、外部情報依存的に神経ネットワークが再編成される仕組みの解明に取り組んでいます。私達の研究から得られる成果は、統合失調症など精神疾患の発症機構の解明や、その予防・治療法の開発につながる基礎情報となります。

■ 主な研究テーマ

1) 神経ネットワークの形成と再編を制御する分子細胞機構

ヒト脳神経ネットワークの大枠は胎生後期までに出来上がります。しかし、このときの脳は機能的に未熟であり、生後さまざまな外部刺激を受けて神経ネットワークが再編されることにより、はじめて機能的に成熟します(図1)。この再編機構に異常がおきると精神遅滞疾患などの原因となります。私達は、外部環境がどのような仕組みにより神経ネットワークを組み替えるのかについて独自の実験系をもちいて研究を進めています。

2) 成体脳における神経新生の制御と生理的意義

最近、成人の脳内に神経幹細胞が存在し、継続的にニューロンが生み出されていることが分かってきました(図2)。これらの新生ニューロンは、記憶や学習に重要であったり、傷害により失われたニューロンを補ったりすることが少しずつ報告されてきましたが、詳細な制御機構や生理的意義はまだ良く分かっていません。私たちは、成人期に生み出された新生ニューロンを特異的に操作する手法を開発し、新生ニューロンがどのような神経回路に組み込まれ、どのような機能を果たすのかを明らかにしています。

3) 意思決定のメカニズム

生物は、光やにおいなど、外界から入ってくる複数の情報に基づいて価値判断を行い、それを適切な行動へと繋げることができます(図3)。私達は、感覚ニューロンから入ってきた情報を脳神経ネットワークが如何にして処理し、それを行動に反映させているのかを決定するメカニズムの解明を行っています。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Morikawa et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 19389-19394, 2011
- [2] Yasunaga et al., *Dev. Cell*, **18**, 621-632, 2010
- [3] Koike-Kumagai et al., *EMBO J*, **28**, 3879-3892, 2009
- [4] Soba et al., *Neuron*, **54**, 403-416, 2007
- [5] Parrish et al., *Genes & Dev.*, **21**, 956-972, 2007
- [6] Emoto et al., *Nature*, **443**, 210-213, 2006
- [7] Koizumi et al., *Nature Neurosci.*, **9**, 779-786, 2006
- [8] Kanai et al., *Dev. Cell*, **8**, 203-213, 2005
- [9] Emoto et al., *Cell*, **119**, 245-256, 2004

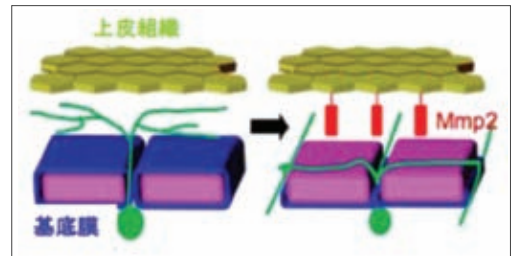


図1 マトリックスプロテアーゼMMP-2による基底膜の部分分解を介した神経ネットワーク再編機構のモデル図

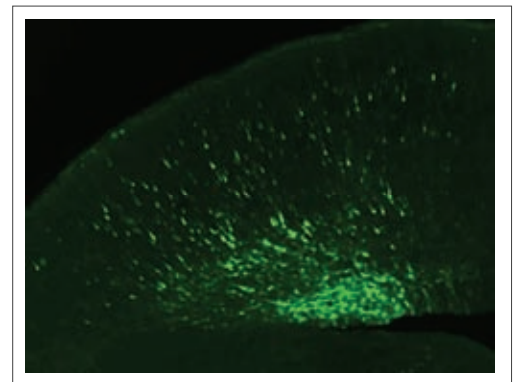


図2 マウス脳内を移動する新生ニューロンのライブイメージング観察



図3 ショウジョウバエ幼虫は暗所(黒い場所)を好む。それが成虫になると明所を好むようになる。同じ個体が同じ外部(光)情報に対して好き嫌い(価値判断)が逆転するメカニズムを分子・回路レベルで解明する。

組織形成ダイナミクス

http://www.cdb.riken.jp/jp/O2_research/O2O2_creative27.html

■ 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ひは、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で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て選択し、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旨とした研究・教育を行います。

■ 主な研究テーマ

プログラム細胞死は、発生過程では適切な細胞を除去して組織を形づくり、さらに成体では異常な細胞を取り除くことで生命システムの恒常性を維持します。近年、個体でおこる細胞死や細胞死シグナルは単なる「不要な細胞の除去」という役割を超えて、より多彩な生理機能を発揮している可能性が示されてきました。そこで本研究室ではまず、組織形成における細胞死の役割を明らかにするため、細胞死シグナルの実行因子であるカスパーゼ変異体で観察される雄性外生殖器の形成不全（角度異常）に注目しました（図）。ショウジョウバエの雄性外生殖器は組織形成過程で時計回りに360度回転しますが、カスパーゼ変異体では回転が不十分に停止します。イメージング解析の結果、正常回転において回転の速さは一定でなく、「回転開始」「加速」「減速」「停止」というステップに分割され、カスパーゼを抑制すると「加速」が見られず器官形成を完了できないことが明らかになりました。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、関連遺伝子の探索とライブイメージングにより明らかにします。

一方で組織が面積を保ったままで回転するためには、細胞死だけでは回転の動力として不十分であることが予想されます。この組織形成過程には細胞死だけでなく、細胞移動や細胞増殖が観察されます。遺伝学的ツールと生体イメージングの技術を用いて、生きた個体における個々の細胞のふるまひを可視化して操作することで、組織形成を成し遂げる普遍的メカニズムの解明を目指します。

■ 主な発表論文・著作

- [1] Kuranaga E. et al., *Development*, **138**, 1493-1499, 2011
- [2] Koto A. et al., *Curr Biol*, **21**, 278-287, 2011
- [3] Nakajima et al., *Mol Cell Biol*, **31**, 2499-512, 2011
- [4] Koto A. et al., *J Cell Biol*, **187**, 219-321, 2009
- [5] Takemoto K. et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, **104**, 13367-72, 2007
- [6] Kuranaga E. et al., *Cell*, **126**, 583-596, 2006
- [7] Kuranaga E. et al., *Nat Cell Biol*, **4**, 705-710, 2002

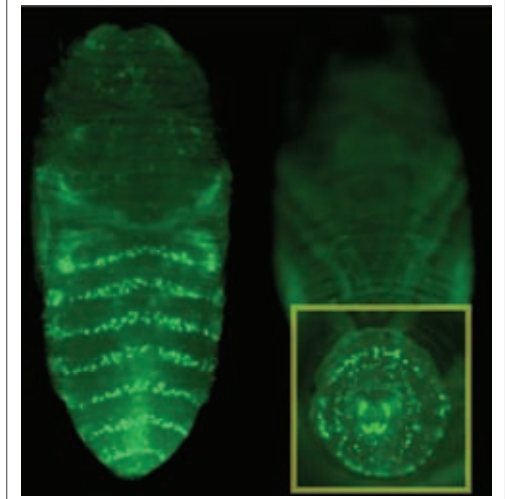


図1 体節の後部領域に蛍光タンパク質を発現させたショウジョウバエ蛹の背側（左）と腹側（右）。黄色四角内は尾部の雄性外生殖器の位置を示す。

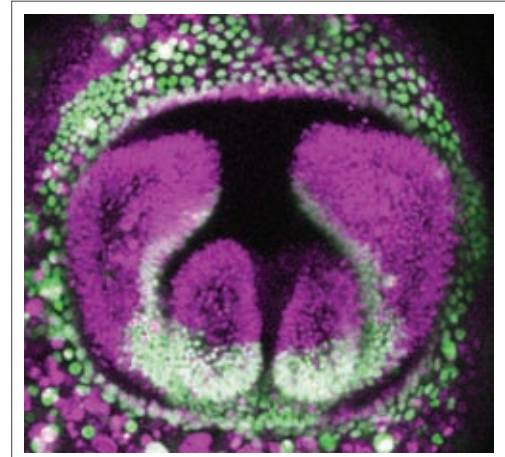


図2 共焦点顕微鏡で観察したショウジョウバエ尾部の雄性外生殖器。全ての核（マゼンタ）と体節の後部領域の核（緑）が、蛍光タンパク質によってそれぞれ可視化されている。

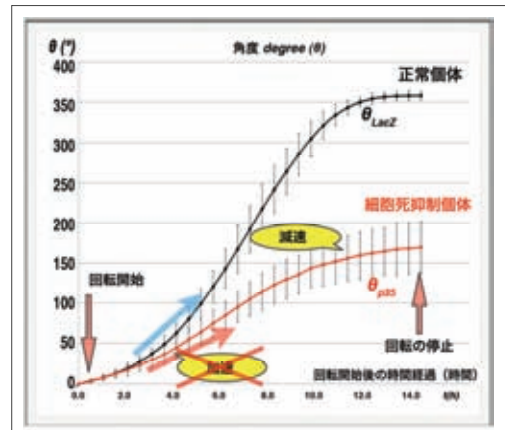


図3 正常個体と細胞死抑制個体における外生殖器回転のスピードの比較（時間による角度を測定）

細胞成長学

http://www.cdb.riken.jp/jp/O2_research/O2O2_creative25.html

■ 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., *PNAS*, in press, 2012
- [2] Wirtz-Peitz F. et al., *Cell*, **5**, 161-173, 2008
- [3] Nishimura T. et al., *Dev Cell*, **13**, 13-28, 2007
- [4] Nishimura T. et al., *Mol Biol Cell*, **17**, 1237-1285, 2006
- [5] Nishimura T. et al., *Nat Cell Biol*, **7**, 270-277, 2005
- [6] Nishimura T. et al., *Nat Cell Biol*, **6**, 328-334, 2004
- [7] Nishimura T. et al., *Nat Cell Biol*, **5**, 819-826, 2003

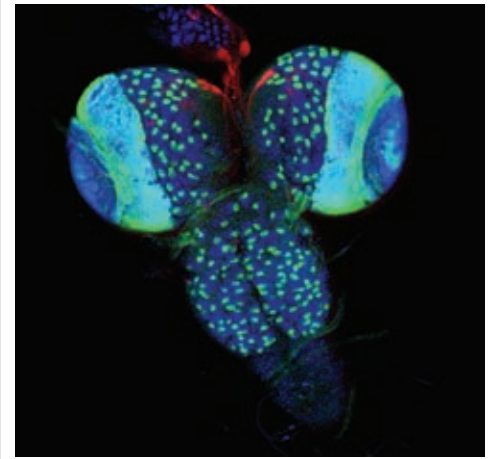


図1 ショウジョウバエ幼虫の脳組織。神経幹細胞を緑色、インスリン産生細胞(IPCs)を赤色で示す。



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。

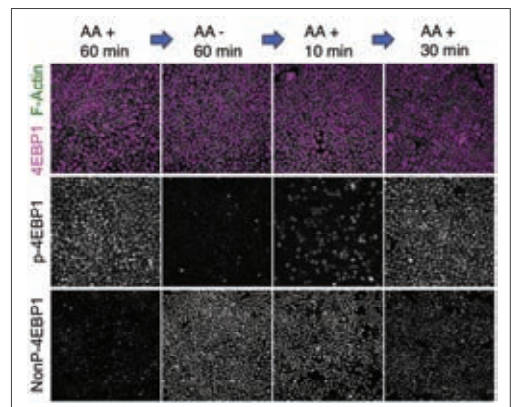


図3 哺乳類培養細胞のアミノ酸応答。アミノ酸(AA)依存的に起こる細胞内のTOR活性化を、TOR下流因子4EBP1のリン酸化反応を指標として検出した。抗リン酸化抗体(中段)と抗非リン酸化抗体(下段)の染色像を示す。

微生物分子機能学

http://www.rite.or.jp

客員教授：湯川 英明：mmg-lab@rite.or.jp

■ 研究・教育の概要

近年CO₂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ク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を確立し、自動車メーカーや石油化学メーカーと共同で実用化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] Nishimura T. et al., *Microbiology*, **157**, 21-28, 2011
- [2] Tanaka Y. et al., *J Bacteriol*, **193**, 349-357, 2011
- [3] Sasaki M. et al., *Appl Microbiol Biotechnol*, **89**, 1905-1916, 2011
- [4] Nishimura T. et al., *J Bacteriol*, **193**, 1327-1333, 2011
- [5] Teramoto H. et al., *J Biotechnol*, **154**, 114-125, 2011 (Review)
- [6] Yamamoto S. et al., *Appl Microbiol Biotechnol*, **90**, 1051-1061, 2011
- [7] Jojima T. et al., *Biofuels*, **2**, 303-313, 2011 (Review)
- [8] Toyoda K. et al., *J Bacteriol*, **193**, 4123-4133, 2011

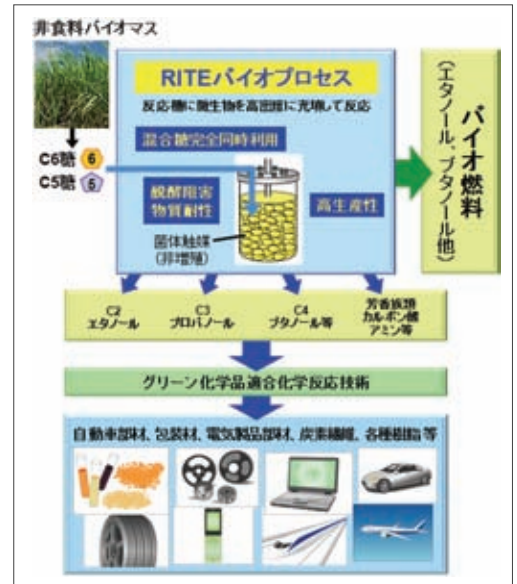


図1 バイオリファイナリーの概念図

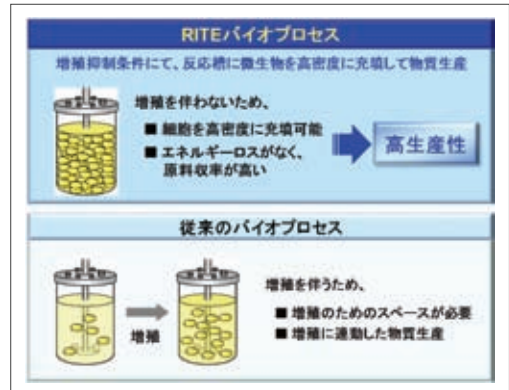


図2 RITE バイオプロセスと従来法との比較

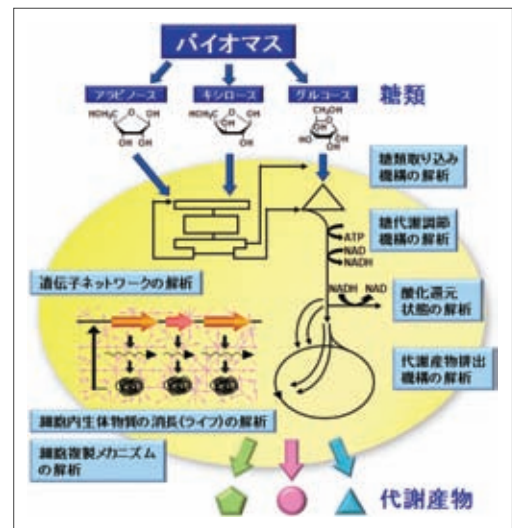
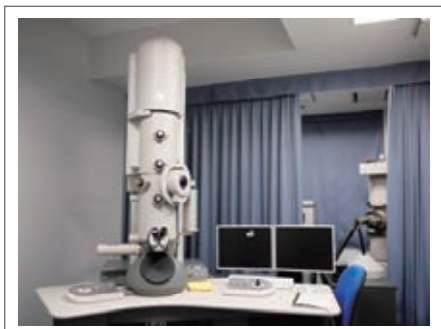


図3 システムバイオロジーを駆使した微生物の創製

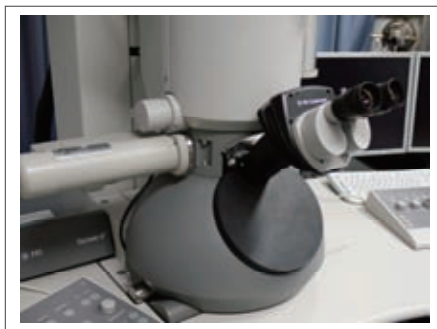
バイオサイエンス研究科・ 遺伝子教育研究センター設備機器

■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



同左

■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やすいサンプルを観察できます。



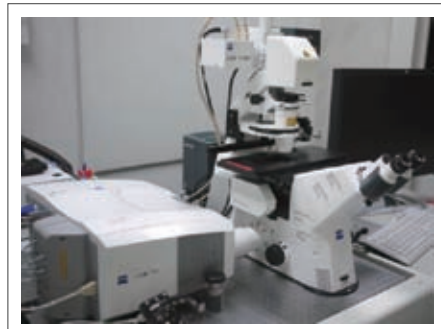
走査型電子顕微鏡



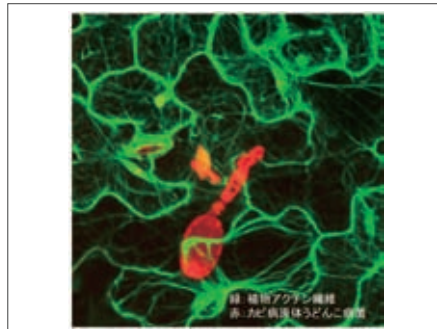
同左

■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、三次元立体構造の解析、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。また、組織深部観察のための多光子レーザーや、蛍光寿命イメージング顕微鏡システムも整備されています。



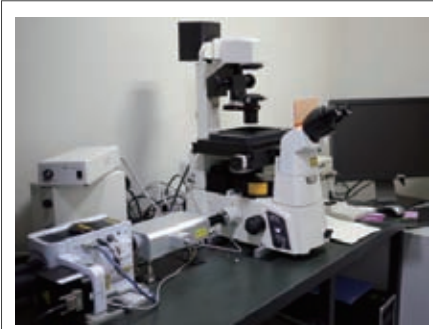
共焦点レーザー顕微鏡



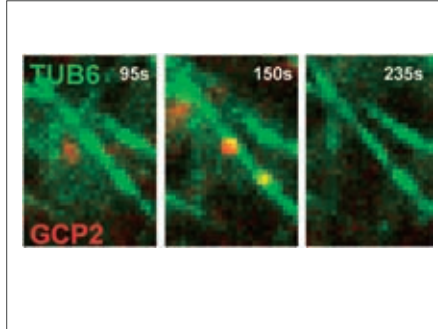
撮影画像例

■高速スキャニングシステム

高速スキャンニングシステム（横河 CSU）は、1 分間に 1000 枚以上の画像取得が可能な顕微鏡システムで、生細胞内の非常に速い動きを追跡する実験に適しています。また、一枚の画像取得に要する時間が短いため、細胞に対するダメージが少なく、長時間の細胞観察にも適しています。



高速スキャンニングシステム



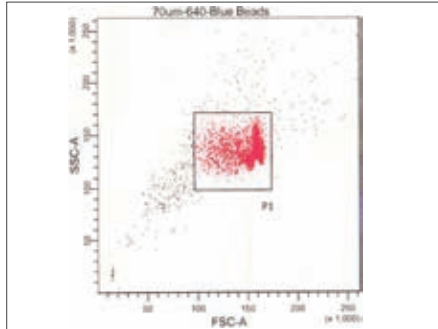
撮影画像例

■フローサイトメーター

効率よく細胞や微生物の解析・分離が自動でできるフローサイトメーターが設置されており、個々の標的粒子を分取できるセルソーター機能を持つ機器もあります。発現レベルの低い蛋白質や、希少な細胞を検出測定でき、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。



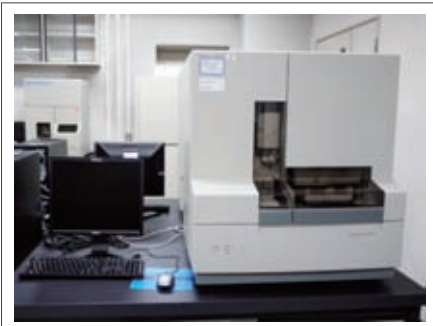
フローサイトメーター



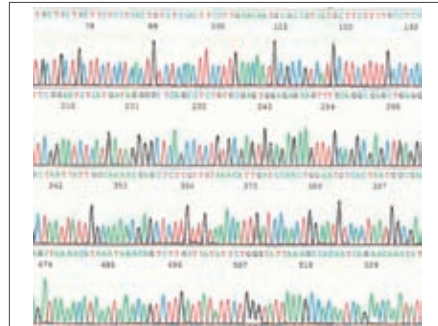
データ例

■DNA シーケンサー

遺伝情報解析の基盤となる DNA の塩基配列を自動的に、正確かつ大量に決定する DNA シーケンサーを整備しています。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 96 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、小規模から大規模までの解析に利用可能です。



DNA シーケンサー



データ例

■次世代シーケンサー・ゲノムアナライザーⅡx

2億程度のDNA断片に関して50~100塩基程度を同時平行で読み取るDNAシーケンサーです。数日の1回のランで、のべ10~20ギガ塩基の配列情報を取得できます。ゲノムDNAや転写産物の情報をゲノムワイドに精密に取得することができます。データ解析には大容量のクラスターマシンを用います。



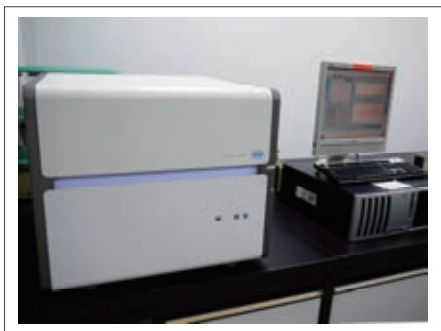
次世代シーケンサー



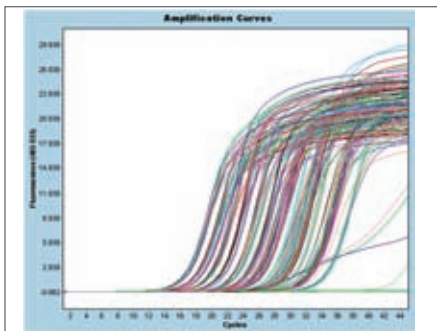
データ例

■リアルタイムPCRシステム

遺伝子の発現をリアルタイムでモニタリング解析できるリアルタイムPCRシステムです。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解析等が可能です。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。



リアルタイムPCRシステム



データ例

■ハイブリッドフォーリエ変換型質量分析計

ハイブリッドフォーリエ変換型質量分析計 (LTQ-Orbitrap XL) は、主にタンパク質の同定に用いる装置です。ある刺激に反応して細胞内で増減するタンパク質の探索や、あるタンパク質と相互作用するタンパク質の同定などに用いられます。また、タンパク質のリン酸化など翻訳後修飾部位の同定などにも用いられます。



ハイブリッドフォーリエ変換型質量分析計



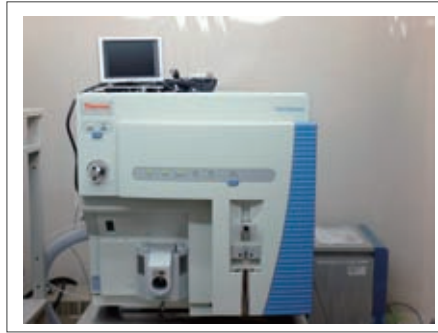
同左

■トリプル四重極型質量分析計

トリプル四重極型質量分析計（TSQ-Vantage）は、タンパク質の絶対定量解析に用いる装置です。細胞内で機能するタンパク質は様々な環境要因によってその発現量が変化します。この変化量を高感度に定量しタンパク質の機能解析を行います。リン酸化などの翻訳後修飾の量的変動も定量することが可能です。



トリプル四重極型質量分析計



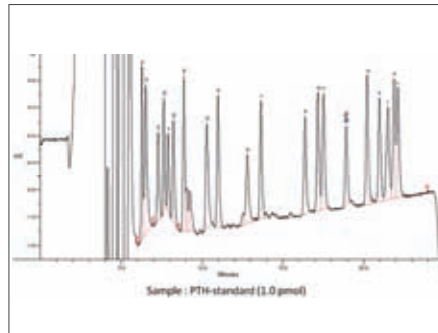
同左

■プロテインシーケンサー

プロテインシーケンサー（Procise 492cLC）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。Procise 492cLCは高感度プロテインシーケンサーであり、数百 fmol の微量試料でも解析が可能です。



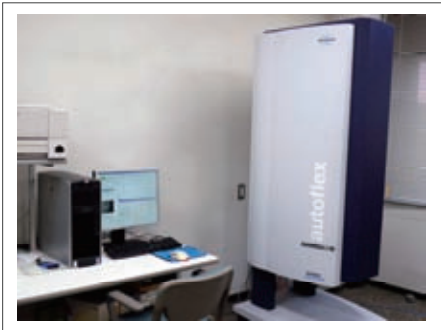
プロテインシーケンサー



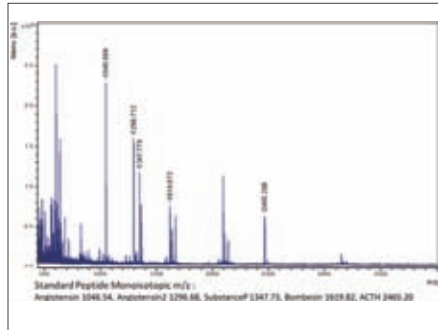
データ例

■MALDI-TOF 質量分析計

MALDI-TOF 質量分析計（Autoflex-N）はマトリックス支援レーザー脱離イオン化法（MALDI）と飛行時間型（TOF）質量分析計を組み合わせた装置です。800Da~4000Da（リフレクターモード）、1000Da~130kDa（リニアモード）の質量範囲の測定が可能であり、生体高分子であるタンパク質、ペプチド、脂質、核酸などの質量を測定することができます。



MALDI-TOF 質量分析計



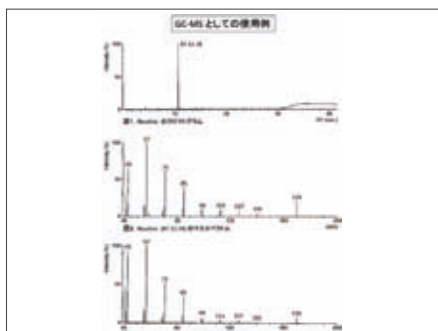
データ例

■二重収束質量分析計

二重収束質量分析計（JMS-700 MStation）は磁場と電場の作用により、質量を測定する装置です。電子イオン化法（EI）、化学イオン化法（CI）、高速原子衝突法（FAB）のイオン化法に対応しており、GC-MS 測定も可能です。脂質やステロイドなどの低分子化合物の質量を測定する事ができます。また、精密質量測定により組成分析もできます。



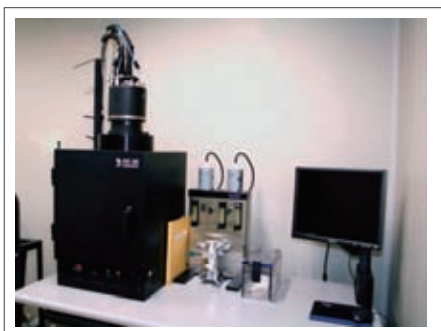
二重収束質量分析計



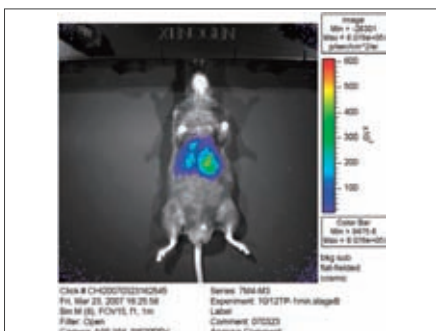
データ例

■IVIS イメージングシステム

遺伝子やタンパク質にルシフェラーゼを付けることによって、動物体内を非侵襲的に観察することができる in vivo イメージングシステムです。本装置を用いることにより、癌細胞や移植細胞の増減を光の強度として定量することや、病態モデルなどにおける疾病遺伝子の発現を定量化することも可能です。



IVIS



撮影画像例

■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異なる照明や温度条件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

■ 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各種細胞やマウス受精卵などを液体窒素中で半永久的に保存します。



液体窒素凍結保存システム



細胞保存容器

索 引

事 項 索 引

事 項 名	記 載 頁	事 項 名	記 載 頁
Atcay	29	ガン細胞	24
C4型光合成	23	乾燥・強光ストレス応答	23
CIBZ	29	記憶	28
CO2固定酵素ルビスコ	23	器官形成	24
DNA ポリメラーゼ	32	機能性抗体	25
DNA修復	32、37	機能的ネットワーク	34
DNA損傷	21、32	局所回路	28
DNA複製	32	筋分化	29
ES細胞	26	グリーン化学品	44
Gタンパク質	25、37	クロストーク	26
Gタンパク質共役受容体	25	形態形成	21
HtrA1	29	血管	38
in vivo	28	ゲノム	33
MAPキナーゼ	35	ゲノム構造	34
p53	31	ゲノム複製	34
Rac	17	工業的活用	34
Stochasticity	38	光合成	23
TOR (Target Of Rapamycin)	35	光合成電子伝達	23
UPATrap	29	高効率バイオプロセス	44
X線結晶構造解析	37	構造生物学	37
アポトーシス	31	行動	28
意思決定メカニズム	41	酵母	35、36
異常蛋白質の分解	30	枯草菌	34
一酸化窒素	36	個別化医療	40
遺伝子ネットワーク解析	44	コリネ型細菌	44
遺伝子の転写誘導	30	コンピュータを用いたモデリング	27
遺伝子破壊法	29	細菌	36
遺伝子発現	39	再生可能資源	44
遺伝子発現制御	24	細胞移動	24、39、42
遺伝子発現プロファイル	40	細胞間コミュニケーション	18、19、22
遺伝情報の伝達	32	細胞間シグナル伝達	43
イネ	17	細胞極性	24
イメージング	17、21、28	細胞骨格	25、37
栄養源認識	43	細胞死	29、42
エピゲノム解析	18	細胞質スプライシング	30
エピジェネティクス	26	細胞周期	21、31、32
オーキシン	22	細胞成長	43
オートファジー	31	細胞生物学	35
オミクス情報	20	細胞接着	37
概日時計	39	細胞増殖	25、43
花成制御機構	20	細胞内1分子計測	27
可塑性	28	細胞内情報伝達	37
形づくり	39	細胞内小胞輸送	22
活性酸素	32	細胞分化	24、31
癌	25、31、35	細胞分裂	34
癌化	29	細胞壁	20
環境応答	22	細胞遊走	25
環境刺激応答	19	細胞老化	31
環境ストレス	36	自家不和合性	18
環境ストレス耐性機構	20	軸索再生	27
幹細胞	30、31	シグナル伝達	21、25、30、43

事 項 名	記 載 頁	事 項 名	記 載 頁
シグナル伝達経路	35	転写制御	34
システイン	36	統合失調症	41
システムバイオロジー	44	糖尿病	30、35
次世代シーケンサー	40	突然変異	32
疾患	38	トランスクリプトーム解析	44
疾患モデルマウス	30	内分泌	43
シナプス	28	根	21
脂肪酸	21	ネットワーク	33
ジャスモン酸	19	脳	28
重力屈性	22	脳・神経系	26
受精	18	脳神経ネットワーク	41
ショウジョウバエ	41、42、43	ノックアウトマウス	27、30、31
情報伝達	18	バイオエネルギー	44
植物	18	バイオマス	21
植物個体発生	19	バイオリファイナリー	44
植物の形作り	22	胚発生	19、22
植物ホルモン	21、37	パターン形成	19
植物免疫	17	白血病	31
シロイヌナズナ	22	発生	24、38、39
神経	24、28	発生タイミング	43
神経回路	27、41	微小管	19
神経幹細胞	25、26、41	複製フォーク	32
神経極性	27	プロテアーゼ	28
神経膠腫	40	フロリゲン	17
神経新生	41	プロリン	36
神経堤細胞	24	分子遺伝学	35
神経ネットワーク再編	41	分子シャペロン	30
神経発生	29	分子標的薬	40
心臓病	38	分裂組織	22
スクリーニング	42	変異体	22
ストレス	35	変形性関節炎	29
ストレス応答	21、30	メタボローム解析	44
ストレス適応	36	木質細胞の分化	20
生化学	35	木質バイオマス	20
精神遅滞疾患	41	野生種スイカ	23
生物進化	32	有用トランスジェニック植物	20
生物時計	39	有用物質生産	20
生物リズム	39	優劣性	18
生理活性天然物	19	油脂バイオマス	20
創薬	25	ユビキチンシステム	36
組織形成	42	葉緑体形質転換	23
組織工学	38	ライブイメージング	27、39、42
体サイズ	43	リン酸化	19
代謝経路	19	レドックス制御	36
代謝制御	43	老化	38
代謝ネットワーク	39		
大腸菌	33、34		
耐病性	17		
炭酸固定	36		
タンパク質	33		
タンパク質研究	37		
タンパク分解	31		
力の計測システム	27		
ディフェンソーム	17		

教 員 索 引

教 員 名	記 載 頁	教 員 名	記 載 頁
赤沼 啓志	38	田村 英紀	28
秋山 昌広	32	辻 寛之	17
蘆田 弘樹	23	都留 秋雄	30
石川 周	34	出村 拓	20
石川 保幸	28	中島 欽一	26
石田 靖雅	29	中島 敬二	19
伊東 広	25	中畑 泰和	39
稲垣 直之	27	中屋敷 徹	33
岩野 恵	18	波平 昌一	26
植田 美那子	21	西村 隆史	43
打田 直行	22	箱嶋 敏雄	37
梅田 正明	21	橋本 隆	19
浦山 恭次	38	平野 良憲	37
榎本 和生	41	古郡 麻子	32
大島 拓	34	古谷 将彦	22
大津 厳生	36	別所 康全	39
小笠原 直毅	34	真木 智子	32
岡 千緒	29	真木 壽治	32
奥島 葉子	21	松井 貴輝	39
笠島 一郎	23	松田 永照	29
片岡 浩介	24	水野 憲一	25
堅田 明子	26	宗景 ゆり	23
加藤 菊也	40	村瀬 浩司	18
加藤 晃	20	森田 美代	22
加藤 順也	31	森 浩禎	33
加藤 壮英	19	柳谷 耕太	30
加藤 規子	31	湯川 英明	44
川市 正史	29	横田 明穂	23
河野 洋治	17	吉田 信行	36
北野 健	37	米田 新	20
木俣 行雄	30	和田 七夕子	18
倉永 英里奈	42		
河野 憲二	30		
小林 未明	38		
小林 和夫	34		
駒井 章治	28		
齋藤 大介	24		
齊藤 美知子	30		
佐藤 匠徳(ThomasN.Sato)	38		
塩坂 貞夫	28		
塩崎 一裕	35		
島本 功	17		
庄司 翼	19		
田岡 健一郎	17		
高木 博史	36		
高田 智夫	38		
高山 誠司	18		
多胡 憲治	25		
田坂 昌生	22		
建部 恒	35		
田所 竜介	24		

バイオサイエンス研究科

Graduate School of Biological Science Nara Institute of Science and Technology



NAIST®

国立大学法人
奈良先端科学技術大学院大学