IQB

IQB Annual Report

東京大学 定量生命科学研究所 年次活動報告書

INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES

2018

Table of Contents

Transforming quantitative experimentation

into biological insight.

IQB Highlights 2018

External funds

1,315,263,000

(YEN)

Academic and Administrative staff

172

Country of citizenship

10

Students Research students

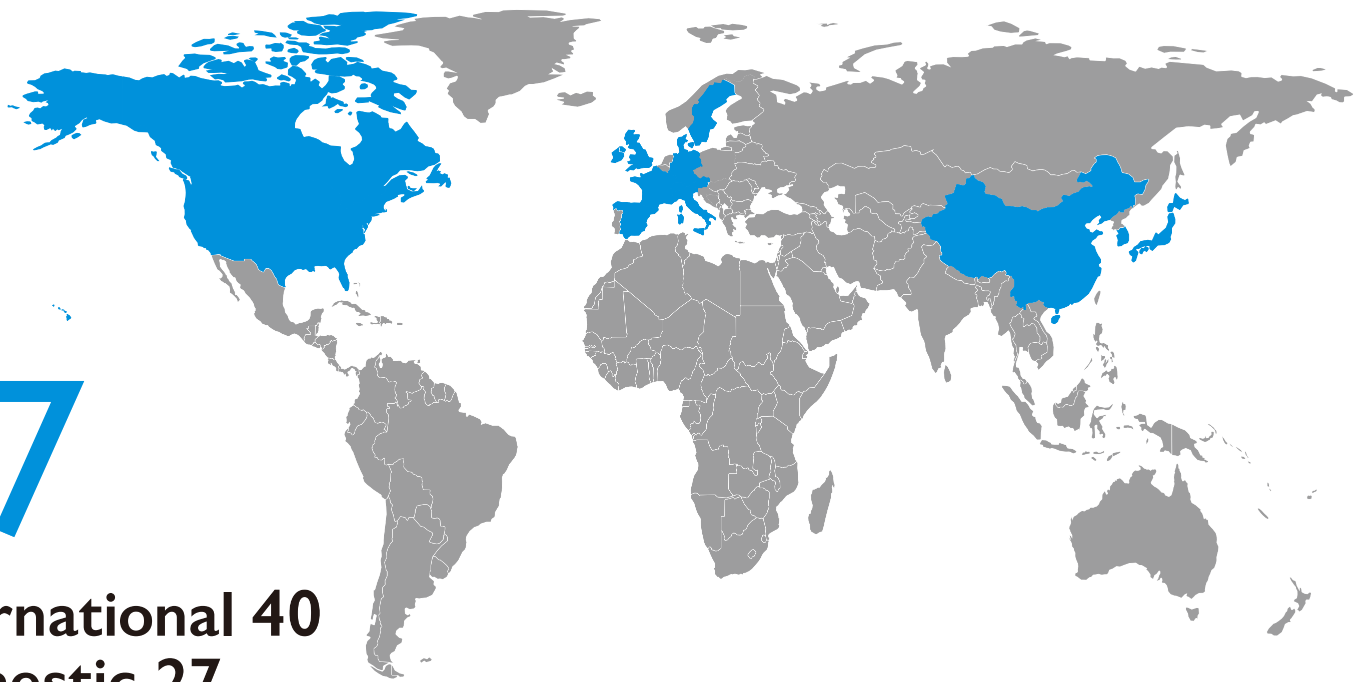
(International students)

61 (22)

International members ratio

12%

Collaborative Research



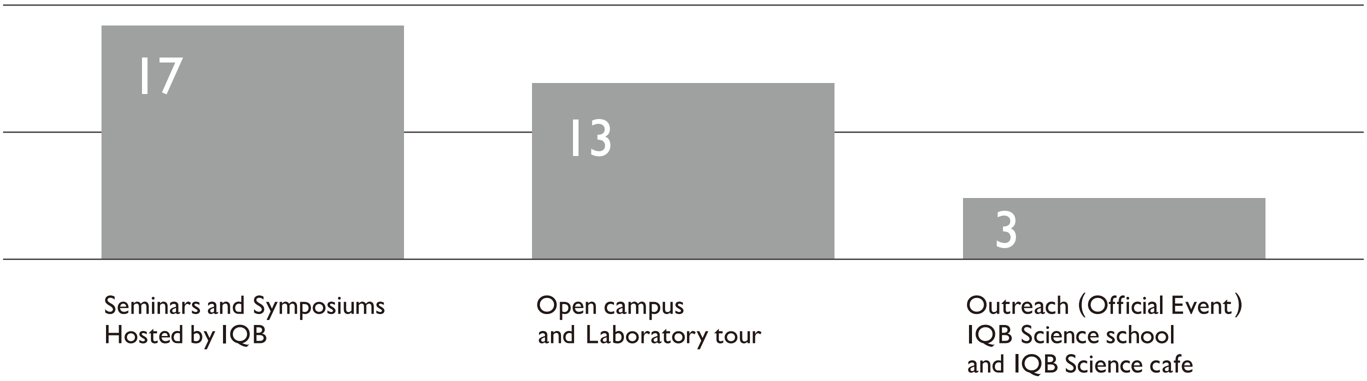
67

International 40

Domestic 27

IQB

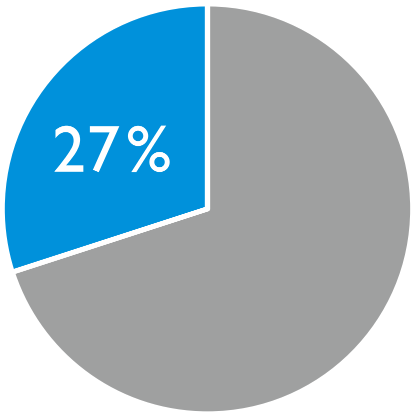
Number of IQB official events



Percentage of female researchers

IQB 27%

The University of Tokyo 18%



Number of Awards

17

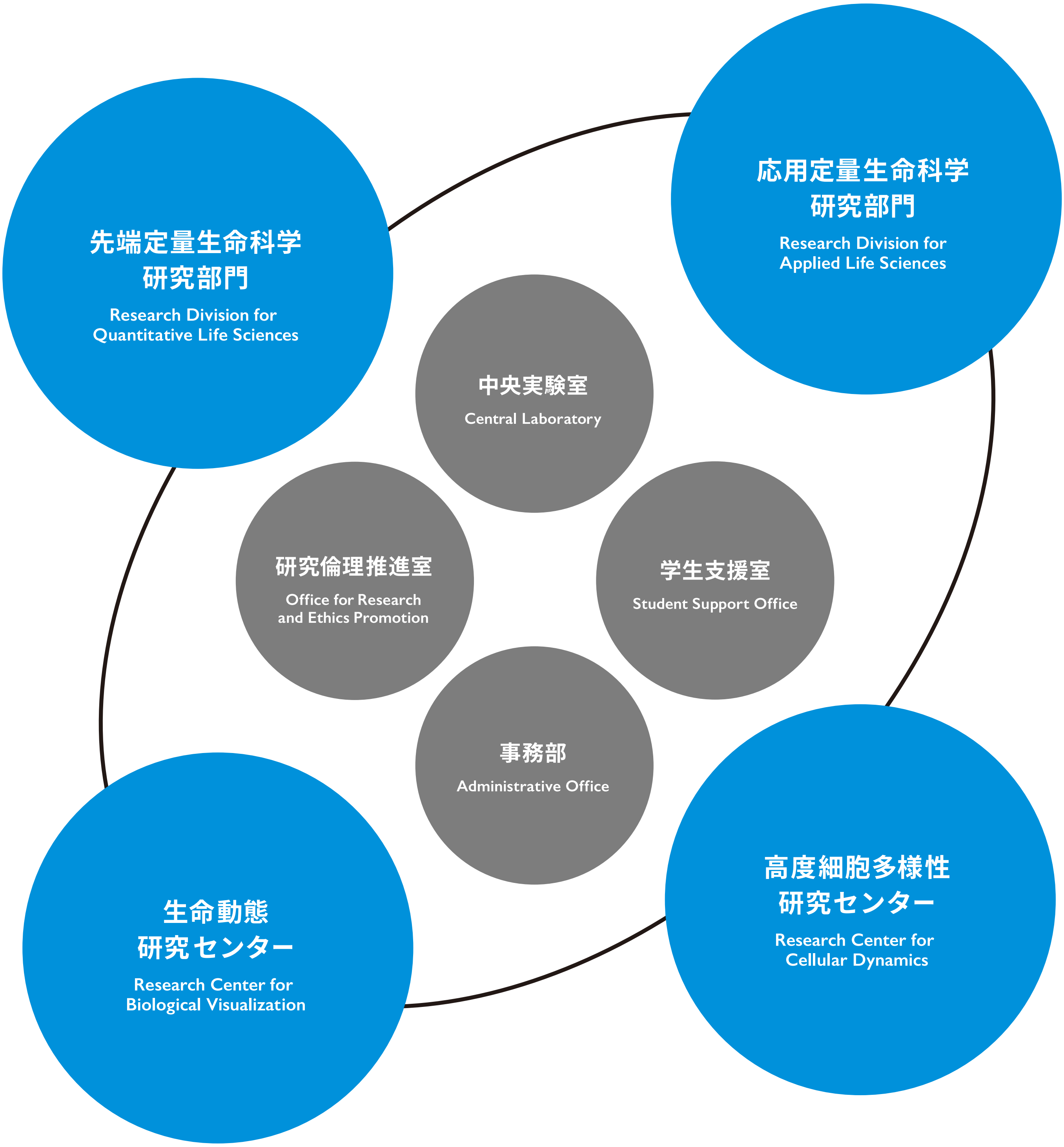
Number of Research papers

Average of Impact factor 8.8

63

Organization Chart

組織図



Institute for Quantitative Biosciences

- **所長** Director
  - **アドバイザリーカウンシル** Advisory Council
- **先端定量生命科学研究部門** Research Division for Quantitative Life Sciences
  - ゲノム情報解析研究分野 Laboratory of Genome Structure and Function
  - 膜蛋白質解析研究分野 Laboratory of Membrane Proteins
  - 高難度蛋白質生産研究分野 Laboratory of Protein Expression and Production
  - 蛋白質複合体解析研究分野 Laboratory of Macromolecular Complexes
  - クロマチン構造機能研究分野 Laboratory of Chromatin Structure and Function
  - 神経ネットワーク研究分野 Laboratory of Neural Circuits
  - バイオインフォマティクス研究分野 Laboratory of Bioinfomatics
  - 遺伝子ネットワーク研究分野 Laboratory of Genetic Networks
- **応用定量生命科学研究部門** Research Division for Applied Life Sciences
  - 生体有機化学研究分野 Laboratory of Bioorganic Chemistry
  - 治療戦略研究分野 Laboratory of Drug Discovery Strategy
  - 病態発生制御研究分野 Laboratory of Pathology and Development
  - 免疫・感染制御研究分野 Laboratory of Immunology and Infection Control
  - 希少疾患分子病態研究分野 Laboratory of Rare Disease Research
  - 生物情報工学研究分野 Laboratory of Bioinfomatics and Computational Physics
- **生命動態研究センター** Research Center for Biological Visualization
  - 神経生物学研究分野 Laboratory of Neuroscience
  - ゲノム再生研究分野 Laboratory of Genome Regeneration
  - 遺伝子発現ダイナミクス研究分野 Laboratory of Transcription Dynamics
  - 細胞核機能動態可視化研究分野 Laboratory of Functional Nuclear Imaging
  - エピトランスクリプトミクス研究分野 Laboratory of Epitranscriptomics
- **高度細胞多様性研究センター** Research Center for Cellular Dynamics
  - 分子情報研究分野 Laboratory of Molecular and Genetic Information
分子病態情報学社会連携部門 Laboratory of Molecular Pathobiology
  - 発生・再生研究分野 Laboratory of Cell Growth and Differentiation
幹細胞創薬社会連携部門 Laboratory of Stem Cell Therapy
  - 発生分化構造研究分野 Laboratory of Developmental Biology
  - RNA機能研究分野 Laboratory of RNA Function
  - 幹細胞制御研究分野 Laboratory of Stem Cell Regeneration
  - 行動神経科学研究分野 Laboratory of Behavioral Neuroscience
- **研究教育プログラム** Research and Education Program
  - 先導的研究教育プログラム Advanced Research and Education Program
  - 先端的研究教育プログラム Cutting-edge Research and Education Program
  - 創造的研究教育プログラム Creative Research and Education Program
  - 統合的研究教育プログラム Integrative Research and Education Program
  - 融合的研究教育プログラム Unified Research and Education Program
- **研究倫理推進室** Office for Research and Ethics Promotion
  - 科学技術と倫理研究分野 Laboratory of Science Technology and Research Ethic
  - 研究倫理部門 Division of Research Ethics
  - 研究推進部門 Division of Research Promotion
  - 環境安全部門 Division of Health and Safety
  - RI管理部門 Division of Radiation Control
- **中央実験室** Central Laboratory
  - 東京大学定量生命科学研究所オリンパスバイオイメージングセンター The University of Tokyo IQB Olympus Bioimaging Center
- **学生支援室** Student Support Office
- **事務部** Administrative Office
  - 総務チーム General Affairs Team
  - 財務会計チーム Financial Accounting Team

Number of Staff Members

構成員内訳

■ 職員
Academic and Administrative Staff

	男(外) Men	女(外) Women	計 Total
教授 Professors	7	1	8
准教授 Associate Professors	7	1	8
講師 Lecturers	3	1	4
助教 Research Associates	23	8(1)	31(1)
技術職員 Technical Support Staff	0	8	8
事務職員 Administrative Staff	7	9	16
小計 Total	47	28(1)	75(1)

■ 特定有期雇用教職員
Fixed-term Academic and Administrative Staff

	男(外) Men	女(外) Women	計 Total
特任准教授 Project Associate Professors	1	0	1
特任助教 Project Research Associate/ Project Assistant Professors	4	3	7
特任研究員 Project Academic Support Specialists	9	6(1)	15(1)
学術支援専門職員 Research Associates	0	1	1
学術支援職員 Project Academic Support Staff	0	13	13
小計 Total	14	23(1)	37(1)

■ 研究員 Research Fellows

	男(外) Men	女(外) Women	計 Total
日本学術振興会特別研究員（DC） JSPS Research Fellowship for Young Scientists	3	1	4
日本学術振興会特別研究員（PD） JSPS Research Fellowship for Young Scientists	2	1(1)	3(1)
共同研究員 Collaborative Researchers	2	2	4
協力研究員 Researchers for Collaborate Research	4(1)	4	8(1)
博士研究員 Post Doctoral Fellows	2	1	3
小計 Total	13(1)	9(1)	22(2)

■ (特定) 短時間勤務有期雇用教職員
Fixed-term Part-time Staff

	男(外) Men	女(外) Women	計 Total
(特定) 短時間勤務有期雇用教職員 Fixed-term Part-time Staff	7	24	31

■ その他教員
（兼務教員・委嘱教員・客員教員・非常勤講師）
Others

	男(外) Men	女(外) Women	計 Total
教授（兼務） Professors	2	0	2
准教授（兼務） Associate Professors	1	0	1
教授（委嘱） Professors	2	0	2
准教授（委嘱） Associate Professors	1	0	1
客員教授 Visiting Professors	2(1)	0	2(1)
客員准教授 Visiting Associate Professors	2	0	2
非常勤講師 Part-time Lectuers	1	0	1
小計 Total	11(1)	0	11(1)

■ 大学院生及び研究生 Postgraduate Students and Research Students

	修士課程 Master's		博士課程 Doctoral		研究生 Research Students		計 Total
	男(外) Men	女(外) Women	男(外) Men	女(外) Women	男(外) Men	女(外) Women	
理学系 Science	4(1)	3(1)	11(2)	2(1)	0	0	20(5)
新領域創成 Frontier Sciences	7(4)	2	7(4)	7(3)	1(1)	0	24(12)
薬学系 Pharmaceutical Sciences	1	0	2	0	0	0	3
農学生命科学 Agricultural and Life Sciences	0	0	0	1	0	0	1
総合文化 Arts & Sciences	1	2(1)	1	4(2)	0	0	8(3)
医学系 Medicine	2(1)	1	1(1)	1	0	0	5(2)
小計 Total	15(6)	8(2)	22(7)	15(6)	1(1)	0	61(22)

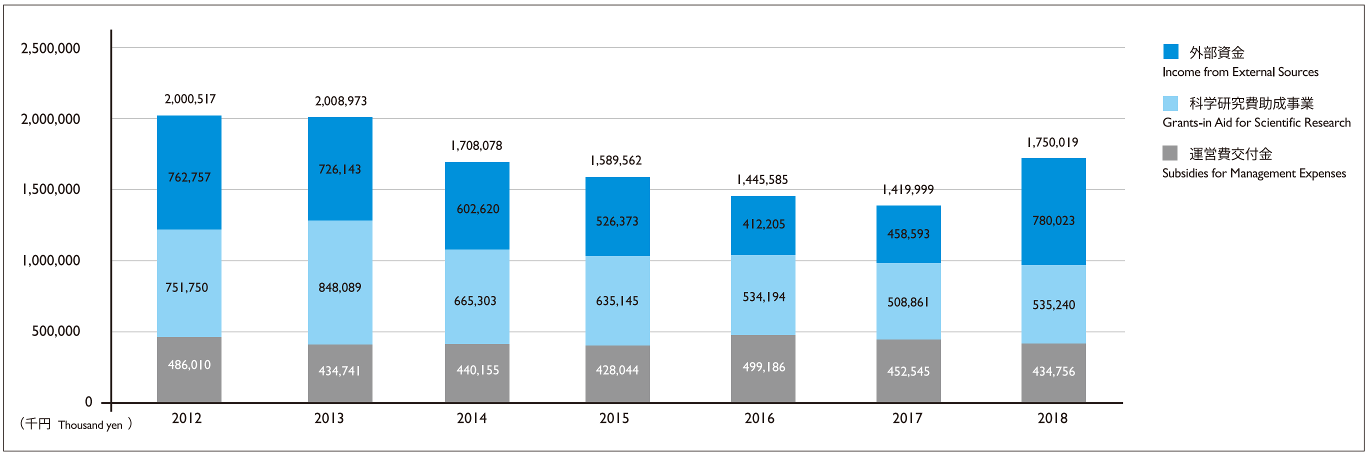
Budgets

財務状況（収入・科研費・外部資金）

■ 施設の状況　Facility Area

建物延面積 Building Extension Area	12,800 ㎡
定量生命科学研究所本館　Main Building	
総合研究棟　General Research Building	
生命科学総合研究棟　Life Sciences Research Building	
生命科学総合研究棟B　Life Sciences Research Building. B	

■ 収入　Income



■ 科学研究費助成事業（2018年度）　Grants-in-Aid for Scientific Research in 2018 Academic Year

研究種目等 Research Categories	受入件数（件） Number of Projects Approved	受入額（千円） Income（Thousand yen）
新学術領域研究　Scientific Research on Innovative Areas	12	222,654
基盤研究（S）　Scientific Research (S)	2	82,940
基盤研究（A）　Scientific Research (A)	6	71,594
基盤研究（B）　Scientific Research (B)	11	47,093
基盤研究（C）　Scientific Research (C)	12	16,987
挑戦的研究（開拓）　Challenging Research (Pioneering)	1	8,710
挑戦的研究（萌芽）　Challenging Research (Exploratory)	6	15,210
若手研究　Early-Career Scientists	5	10,530
若手研究（A）　Young Scientists (A)	1	5,850
若手研究（B）　Young Sciientists (B)	13	22,352
研究活動スタート支援　Research Activity start-up	5	7,540
特別研究員奨励費　JSPS Fellows	9	8,440
国際共同研究加速基金　Fund for the Promotion of Joint International Research	1	15,340
合計　Total	84	535,240

■ 外部資金（2018年度）　Income from External Sources in 2018 Academic Year

区分 Classification	受入件数（件） Number of Projects Approved	受入額（千円） Income（Thousand yen）
民間との共同研究　Private Sector Collaborative Research	25	132,390
受託研究　Contract Research	20	471,902
機関補助金　Grant-in-Aid	5	132,510
寄附金　Donations	17	43,221
合計　Total	67	780,023

Press Release

プレスリリース

蛋白質複合体解析研究分野

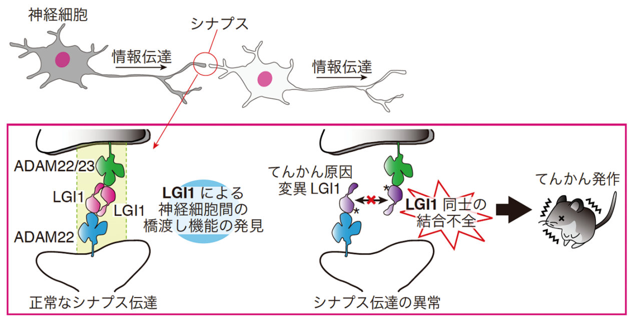
てんかんの原因タンパク質が神経細胞間の橋渡しをする仕組みを解明

深井 周也（蛋白質複合体解析研究分野・准教授）
山形 敦史（蛋白質複合体解析研究分野・助教）

雑誌名：Nature Communications
論文名：Structural basis of epilepsy-related ligand–receptor complex LGI1–ADAM22
DOI番号：10.1038/s41467-018-03947-w
解禁日：2018年4月18日（水）
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/180418/

発表のポイント：
□ てんかんの原因となる分子LGI1とその受容体であるADAM22が結合した状態のタンパク質立体構造を決定することで、LGI1を介してADAM22ファミリーのタンパク質が神経細胞間の橋渡しをする様子を明らかにしました。 □ これまでに知られていたLGI1の変異の中で発症の仕組みが不明であった変異に関して、新たな発症の仕組みを明らかにしました。 □ 本成果は、てんかん病態とそれに関連する神経活動の分子機構に関わる今後の研究に役立つ知見になると期待されます。

発表概要：
蛋白質複合体解析研究分野の深井周也准教授と山形敦史助教、生理学研究所の深田正紀教授の共同研究グループは、てんかんの原因となる分子LGI1とその受容体であるADAM22が結合した状態の立体構造を決定し、変異マウスを用いた実験を行うことで、発症原因が不明であったLGI1の変異に関して、新たな発症の仕組みを明らかにしました。
遺伝性てんかんの一つである常染色体優性外側側頭葉てんかん（Autosomal Dominant Lateral Temporal Lobe Epilepsy：ADLTE）の原因となる分子LGI1は、神経細胞が分泌するタンパク質の一つで、ADAM22ファミリーのタンパク質（ADAM22、ADAM23、ADAM11）と結合して機能することが知られています。自然科学研究機構生理学研究所の深田正紀教授らのグループは、LGI1 の変異が分泌不全あるいはADAM22 ファミリーとの結合の異常を引き起こすことで、てんかんの発症に繋がることを明らかにしてきました。しかし、本病態の全容解明に必要なLGI1–ADAM22複合体の分子構造基盤は明らかになっていませんでした。今回、深井准教授らの研究グループは、LGI1 とADAM22 が結合した状態のタンパク質立体構造をX線結晶構造解析、低温電子顕微鏡、X線小角散乱や多角度光散乱を組み合わせて解析することによって、LGI1同士の結合を介してADAM22ファミリーのタンパク質が神経細胞間の橋渡しをする様子を明らかにしました。さらに、ヒトてんかん変異を有するてんかんモデルマウスでは、この神経細胞間の橋渡しが破綻していることを明らかにしました。本成果は、てんかん病態とそれに関連する神経活動の分子機構に関わる今後の研究に役立つ知見になると期待されます。



RNA機能研究分野

タンパク質の形のダイナミックな変化を1分子観察でとらえる「介添人」シャペロンのはたらきを分子レベルで解明

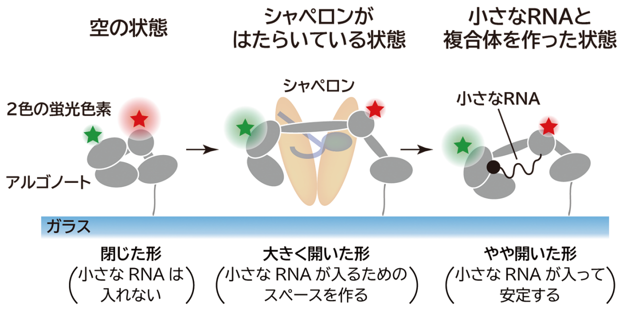
坪山 幸太郎（ＲＮＡ機能研究分野・学生）
泊 幸秀（ＲＮＡ機能研究分野・教授）

雑誌名：Molecular Cell
論文名：Conformational activation of Argonaute by distinct yet coordinated actions of the Hsp70 and Hsp90 chaperone systems
DOI番号：10.1016/j.molcel.2018.04.010.
解禁日：2018年5 月18 日（金）
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/180518-2/

発表のポイント：
□ タンパク質の一部は､「介添人」の役割を果たすシャペロンの助けを借りて、自身の形を変えることではじめて機能を発揮します。
□ 今回、シャペロンが手助けをする対象であるクライアントタンパク質の形のダイナミックな変化を、1 分子レベルで観察することに世界で初めて成功しました。□ シャペロンがクライアントタンパク質に作用する際、前半ではたらくシャペロンシステムと後半ではたらくシャペロンシステムの機能に、大きな違いがあることを見出しました。

発表概要：
タンパク質の一部は、「介添人」の役割を果たすシャペロンの助けを借りることにより、自身の形を変えることではじめて機能を発揮することができるようになります。このようなタンパク質は「クライアントタンパク質」と呼ばれ、細胞の中に少なくとも数百種類あることが知られています。しかし、シャペロンがクライアントタンパク質の形をどのように変化させるのかについては、これまで詳しく調べる方法がなく謎に包まれていました。
今回、ＲＮＡ機能研究分野の坪山幸太郎大学院生、泊幸秀教授、大阪大学蛋白質研究所の多田隈尚史助教の研究チームは、1分子イメー

ジング技術を用いて、クライアントタンパク質の一つであるアルゴノートの形がダイナミックに変化する様子を直接観察することに、世界で初めて成功しました。
本成果は、シャペロンがクライアントタンパク質の形を変え、その機能を活性化するしくみを解き明かす画期的な研究成果であるとともに、シャペロン機能の制御を利用した医薬品開発を加速させることが期待されます。



病態発生制御研究分野

邪魔者をどかせると見えてきた、精子ヒストンの局在と規則性；新技術で精子ヒストンマップを作成

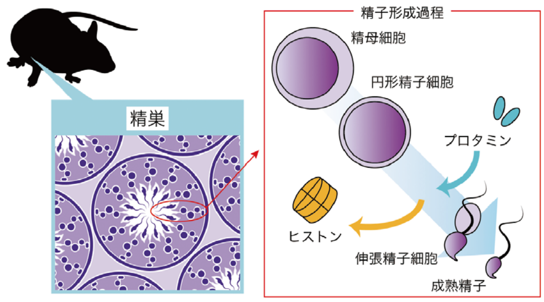
山口 幸佑（病態発生制御研究分野・学生）
岡田 由紀（病態発生制御研究分野・准教授）

雑誌名：Cell Reports
論文名：Re-evaluating the localization of sperm-retained histones revealed the modification-dependent accumulation in specific genome regions
DOI番号：10.1016/j.celrep.2018.05.094.
解禁日：2018年6月27日（水）
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/180627-2/

発表のポイント：
☐ 精子クロマチンはプロタミンによって凝集しているため、従来の生化学的クロマチン調整方法では可溶化が困難でした。本研究ではプロタミンを除去する性質を持つヌクレオプラスミンを併用することによって、効率よい可溶化に成功し、バイアスの少ない精子クロマチンの解析を初めて可能にしました。☐ この可溶化精子クロマチンを用いて次世代シーケンシング解析を行い、精子ヒストンの局在を評価した結果、精子ヒストンのゲノム局在はその修飾に依存することを明らかにしました。☐ 本研究成果は、精子を介した次世代へのエピゲノム遺伝現象の分子基盤解明に役立つ知見を提供すると期待されます。

発表概要：
哺乳動物における精子は、90%以上のヒストンがプロタミンに置き換わることによって核凝集が起こり、成熟精子となります。この成熟精子に含まれる僅かに残ったヒストンが、精子ゲノムのどこに存在するのかは、長年の議論の的でした。その理由は、精子の高度に凝集したクロマチンに起因します。ヒストンがゲノムのどこに存在するかを調べるには、クロマチンを核から均一に溶出し解析を行う必要がありますが、精子クロマチンは非常に固いため、従来の手法では均一に溶出できず、精子ヒストン局在を正確に評価することが困難でした。

今回、病態発生制御研究分野の山口幸佑大学院生、岡田由紀准教授の研究チームは、プロタミンを除去する性質を持つヌクレオプラスミンで精子を処理することによって精子クロマチンを均一に可溶化する手法を開発し、精子ヒストン局在をより正確に評価することを可能にしました。また、この手法を用いて局在解析を行った結果、精子ヒストンは受けた修飾の状況によって、特定のゲノム領域に規則的に局在することを明らかにしました。
近年、父親の生活環境や習慣が精子を介して子供に伝わる「エピゲノム遺伝」現象が大きな注目を集めていますが、本研究成果はそのメカニズムの解明にも役立つ知見を提供すると期待されます。



分子情報研究分野

「こころ」の基盤をなす情動の異常と自閉症 ― 両者をリンクする分子PX-RICS ―

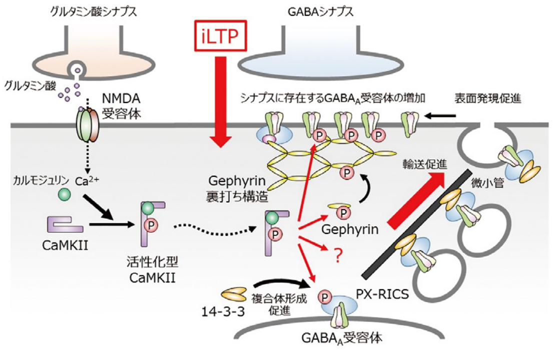
中村 勉（分子情報研究分野・客員准教授）
秋山 徹（分子情報研究分野・特任教授）

雑誌名：EBioMedicine
論文名：The Autism-Related Protein PX-RICS Mediates GABAergic Synaptic Plasticity in Hippocampal Neurons and Emotional Learning in Mice
DOI番号：10.1016/j.ebiom.2018.07.011.
解禁日：2018年7月22日（日）
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/press_release/180725-2

発表のポイント：
☐ 自閉症の発症原因となるタンパク質PX-RICSが、脳の扁桃体が司る情動学習に必須の分子であることを見出しました。☐ 自閉症発症の背景には扁桃体の情動機能の障害がありますが、その障害に至る新しいメカニズムを分子レベルで明らかにしました。☐ PX-RICSの機能の異常が扁桃体の情動機能の障害をもたらすことが示され、発症機序の理解が進むだけでなく、この機序に基づいた治療戦略の確立が可能になります。

発表概要：
情動は「こころ」の基盤をなす脳の重要な機能です。喜怒哀楽といった根源的な心の動きだけでなく、より高次元の社会的感情までも含み、動物の社会行動を強く支配しています。情動を司るのは脳の「扁桃体」と呼ばれる部分で、その機能障害が自閉症の発症に直結していると考えられています。しかし、その分子機序はよく分かっていませんでした。分子情報研究分野の中村勉客員准教授・秋山徹特任教授らは、独自に同定した自閉症原因タンパク質PX-RICSを欠損したマウスを用いてその情動機能を解析しました。その結果、PX-RICSが扁桃体に依存した情動機能に必須であることを見出し、

情動機能の障害が自閉症を誘起する機序を明らかにしました。PX-RICSの機能の異常が扁桃体の情動機能の障害をもたらし、これが自閉症発症につながることが示されたことにより、発症機序や病態の理解が進み、新たな治療戦略の開発に資することが期待されます。



ゲノム情報解析分野

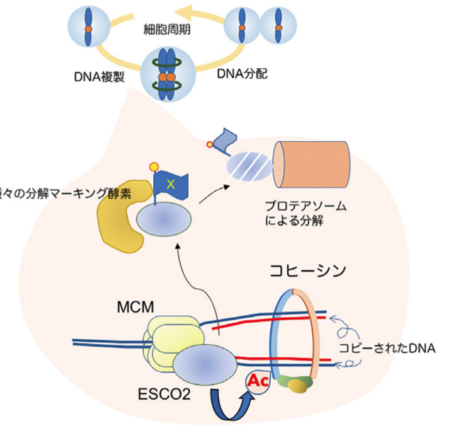
遺伝情報を次の世代に正確に伝える仕組みを発見

白髭 克彦（ゲノム情報解析研究分野・教授）

雑誌名：Current Biology
論文名：Temporal Regulation of ESCO2 Degradation by the MCM Complex, the CUL4-DDB1-VPRBP Complex, and the Anaphase Promoting Complex
DOI番号：10.1016/j.cub.2018.06.037.
解禁日：2018年8月10日（金）
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/180810/

発表のポイント：
□ 細胞が増える際にはその遺伝情報もコピーされ、次世代においては一つの細胞に一つずつ均等に分配されなければなりません。それを可能にする酵素ESCO2の作用機序を明らかにしました。□ ESCO2は遺伝情報をコピーする蛋白に直接結合し、遺伝情報がコピーされるはなから分配のための足場をゲノム上に築いていました。そして、コピーする蛋白との結合がなくなると速やかに分解されることが新たに分かりました。□ ESCO2の変異は癌化や分化異常を引き起こす希少疾患の原因です。本研究成果により癌化や分化機構への理解が深まるとともに、診断、治療へ貢献できることが期待されます。

発表概要：
遺伝情報の本体であるゲノムは染色体という構造をとり、細胞内に格納されています。染色体は細胞が増殖する際に、コピーされ、均等に次世代の細胞に1コピーずつ分配されます。この分配の際に、姉妹染色分体間接着因子「コヒーシン」と呼ばれるリング状のタンパク複合体が働きます。コヒーシンは、コピーの結果生じた姉妹染色分体をつなぎ留め、正確に1コピーずつ染色分体が次世代の細胞に分配されることを保証します。この際、コヒーシンはアセチル化されることで安定に二本の染色体をつなぎとめることができるのですが、アセチル化酵素が機能するその詳細なメカニズムは不明でした。
ゲノム情報解析研究分野の白髭克彦教授の研究グループは、コヒーシンをアセチル化する酵素であるESCO2が、DNAをコピーする蛋白複合体に直接結合することで機能を発揮し、コピー終了後には、複合体から乖離し、積極的に分解されてしまうことを発見しました。つまり遺伝情報をコピーしている現場で、分配のための足場作りは効率良く進められ、作業終了次第、責任酵素を失活させるという巧妙なメカニズムが明らかとなりました。
本成果はESCO2の変異が原因で起こる癌や分化異常を伴う疾患であるロバーツ症候群の分子病態の理解および診断、治療に役立つことが期待されます。



分子情報研究分野

最悪性脳腫瘍の増殖を制御する新たな仕組みを解明

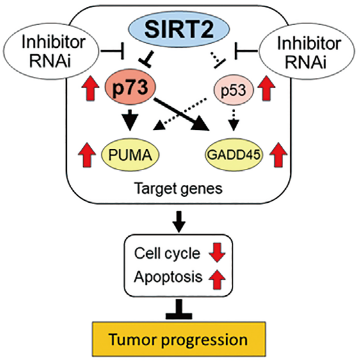
秋山 徹（分子情報研究分野・特任教授）
船戸 洸佑（分子情報研究分野・学生（研究当時））
林 寛敦（分子情報研究分野・特任助教）

雑誌名：EMBO Reports
論文名：SIRT2-mediated inactivation of p73 is required for glioblastoma tumorigenicity
DOI番号：10.15252/embr.201745587.
解禁日：2018年9月13日
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/press_release/180918/

発表のポイント：
□ ヒストン脱アセチル化酵素であるSIRT2が最悪性脳腫瘍「グリオブラストーマ」の腫瘍形成に必須なことを明らかにしました。□ SIRT2が転写制御因子であるp73を脱アセチル化し、転写活性を制御する仕組みを明らかにしました。 □ 本研究成果は、SIRT2-p73経路を標的とした薬剤の開発や最悪性脳腫瘍の治療に貢献すると期待されます。

発表概要：
近年の研究により、腫瘍を構成するがん細胞は多様性をもっており、異なる性質を持つがん細胞が互いに密接に連携することで腫瘍の薬剤耐性や進展、浸潤に寄与していることが明らかとなっています。その中でも「がん幹細胞」と呼ばれる細胞が腫瘍を形成する強い能力（造腫瘍能）を持っていることがわかってきました。
今回、分子情報研究分野の秋山徹特任教授、船戸洸佑大学院生（研究当時）らは、東京大学医学部附属病院の脳神経外科より提供された最悪性脳腫瘍「グリオブラストーマ」の検体を、がん幹細胞を維持した状態で培養（グリオブラストーマ幹細胞）し、その未分化性の維持、増殖に重要な遺伝子のスクリーニングを行い、得られた遺伝子の機能解析を行いました。その結果、1）脱アセチル化酵素SIRT2がグリオブラストーマ幹細胞の造腫瘍性の維持や増殖に必須なこと、2）SIRT2が

p73を脱アセチル化して、p73の転写活性を抑制することが腫瘍形成に重要であることを明らかにしました。
本研究成果により、今後、SIRT2を標的とした薬剤の開発が進み、脳腫瘍の治療に貢献することが期待されます。



蛋白質複合体解析研究分野

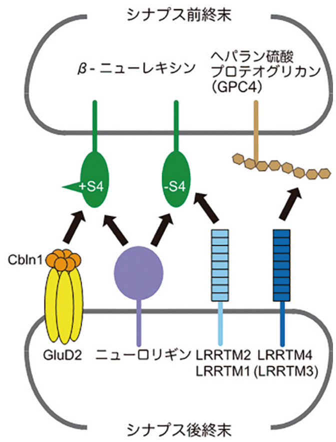
神経発達障害に関連する細胞接着分子がカルシウムイオンを介して神経細胞同士を適切につなぐ仕組みの解明

深井 周也（蛋白質複合体解析研究分野・准教授）
山形 敦史（蛋白質複合体解析研究分野・助教）

雑誌名：Nature Communications
論文名：Structural insights into modulation and selectivity of transsynaptic neurexin–LRRTM interaction
DOI番号：10.1038/s41467-018-06333-8.
解禁日：2018年9月27日（木）
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/180927/

発表のポイント：
□ 神経発達障害に関連する細胞接着分子LRRTMとニューレキシン（Nrxn）がカルシウムイオンを介して選択的に結合して神経細胞同士を適切につなぐ仕組みを解明しました。□ Nrxn1βとLRRTM2が結合した状態の立体構造を決定し、Nrxn1βとLRRTM2とのカルシウムイオンを介した選択的な相互作用の詳細を明らかにしました。
□ 本成果は、神経回路形成のメカニズムの解明や自閉症などの神経発達障害に関わる今後の研究に役立つ知見になると期待されます。

発表概要：
蛋白質複合体解析研究分野の深井周也准教授らのグループは、細胞接着分子Nrxn1βとLRRTM2がカルシウムイオンを介して結合した複合体の立体構造を決定し、神経細胞同士を適切につなぐ仕組みを解明しました。
神経細胞間の接続部であるシナプスの形成と再編は、神経回路の形成や記憶学習の際に起きる重要なステップであり、その調節機構の破綻は自閉症などの神経発達障害の発症と密接に関連することが示唆されています。神経発達障害に関連する細胞接着分子であるNrxnとLRRTMは、それぞれシナプス前終末と後終末に配置されて選択的に相互作用することで、興奮性シナプスの形成を誘導します。
深井准教授らの研究グループは、Nrxn1βとLRRTM2が結合した状態の立体構造をX線結晶構造解析で決定することによって、これらの分子がカルシウムイオンを介して選択的に相互作用する分子機構を明らかにしました。本成果は、神経回路形成のメカニズムの解明や自閉症などの神経発達障害に関わる今後の研究に役立つ知見になると期待されます。



クロマチン構造機能研究分野

真核生物での遺伝子読み取りの仕組みを解明

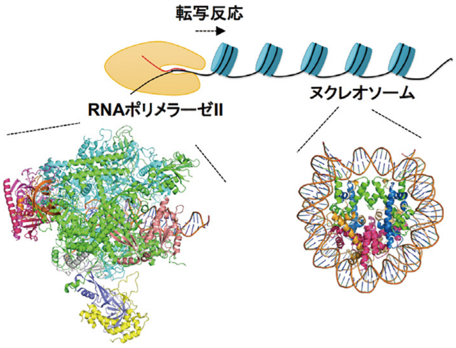
胡桃坂 仁志（クロマチン構造機能研究分野・教授）

雑誌名：Science
論文名：Structural basis of the nucleosome transition during RNA polymerase II passage
DOI番号：10.1126/science.aau9904
解禁日：2018年10月5日（金）
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/press_release/181005/

発表のポイント：
□ 遺伝子の読み取り装置であるRNAポリメラーゼが、ヒストンタンパク質によって折りたたまれた染色体構造中のDNAを読み取る姿（構造）を、クライオ電子顕微鏡を用いて解明した。□ 生物学上の謎であった、染色体中に折りたたまれたDNAから遺伝情報を読み取る仕組みを初めて解明した。□ 染色体でのDNAの折りたたみの不具合は遺伝情報の読み取りの異常を招き、がんや精神・神経疾患などの原因となるため、本発見は、これらの疾病の治療法の開発につながることが期待される。

発表概要：
ヒトを始めとする真核生物では、遺伝子の情報を持つゲノムDNAは、ヒストンタンパク質と結合してヌクレオソームと呼ばれる構造体を形成し、ヌクレオソームが数珠状に連なった状態で染色体に収納されています。DNAの遺伝情報は、RNAポリメラーゼによって読み取られることで機能します。しかし、ヌクレオソーム中でヒストンに巻きついたDNAがRNAポリメラーゼによって読み取られるメカニズムは、長い間の生命科学上の謎でした。
クロマチン構造機能研究分野の胡桃坂仁志教授、鯨井智也助教、理化学研究所生命機能科学センターの関根俊一チームリーダー、江原晴彦研究員、白水美香子チームリーダーらは、共同にて、転写装置であるRNAポリメラーゼIIがヌクレオソームのDNAを転写している最中の複合体を試験管内において再構成し、転写反応の各ステップの立体構造を、クライオ電子顕微鏡を用いて解明しました。
今回明らかになった一連の立体構造から、RNAポリメラーゼIIがヒストンに巻きついたDNAを段階的に剥がしながら遺伝子の読み取

りを行う様子が明らかになりました。
染色体におけるDNAの折りたたみの破綻は、RNAポリメラーゼIIの読み取り異常を誘発するため、がんや精神・神経疾患、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病の発症と密接に関連しています。今回の発見は、これらの疾病の原因解明や治療法確立のための重要な情報を提供します。



RNA機能研究分野

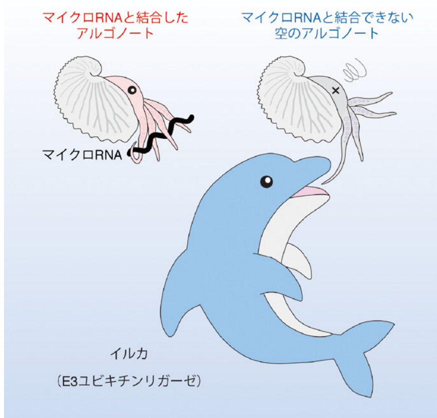
遺伝子の発現調節を担うアルゴノートタンパク質の品質管理機構を解明
細胞内の「イルカ」が悪いアルゴノートを食べる

小林 穂高（RNA機能研究分野・助教（研究当時））
泊 幸秀（RNA機能研究分野・教授）

雑誌名：Molecular Cell
論文名：Iruka eliminates dysfunctional Argonaute by selective ubiquitination of its empty state
DOI番号：10.1016/j.molcel.2018.10.033.
解禁日：2018年11月30日（金）
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/181130/

発表のポイント：
□マイクロRNAと結合していない「空の」アルゴノートを分解へと導くタンパク質を発見し、このタンパク質を「イルカ」と名付けました。□細胞内からイルカが無くなると、品質の悪いアルゴノートが蓄積し、RNAサイレンシングの効率が低下することを見出しました。□遺伝子の発現調節を担うアルゴノートの品質管理機構を解明した画期的な研究成果であると考えられます。

発表概要：
アルゴノートと呼ばれるタンパク質は、マイクロRNAと呼ばれる小さなRNAと結合することで、きわめて多様な遺伝子の発現を抑制することが知られています。この現象はRNAサイレンシングと呼ばれており、発生や神経機能からガンをはじめとする疾患まで、さまざまな生命現象に関わっています。不思議なことに、アルゴノートはマイクロRNAと結合した状態では安定である一方、マイクロRNAと結合していない「空の」状態では細胞内からすぐに分解されてしまうことが知られていました。しかしながら、一体どのような仕組みで空のアルゴノートだけを選択的に分解しているのか、そしてこの現象にどういった意義があるのかについては、これまで明らかになっていませんでした。
今回、ＲＮＡ機能研究分野の小林穂高助教（研究当時)、泊幸秀教授らの研究チームは、空のアルゴノートの選択的な分解を引き起こすタンパク質を発見し、このタンパク質を「イルカ」（英語表記はIruka)と名付けました。細胞内からイルカを無くすと、マイクロRNAと結合できない品質の悪いアルゴノートが蓄積し、RNAサイレンシングの効率が低下することを見出しました。本研究成果は、遺伝子の発現調節を担うアルゴノートの品質管理機構を解き明かした画期的な研究成果であるとともに、RNAサイレンシングの異常と関連する病態の理解にも貢献することが期待されます。



ゲノム再生研究分野

細胞が遺伝子の数を数えて維持する仕組みを解明

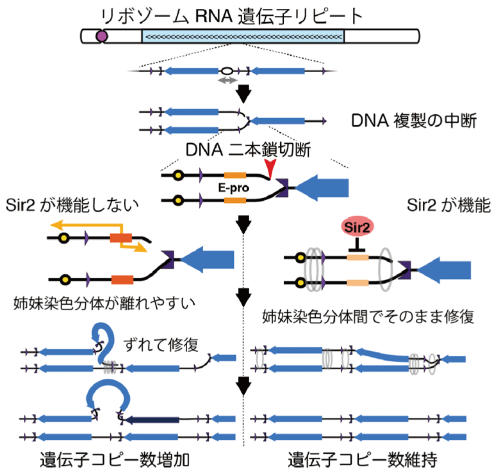
飯田 哲史（ゲノム再生研究分野・助教）
小林 武彦（ゲノム再生研究分野・教授）

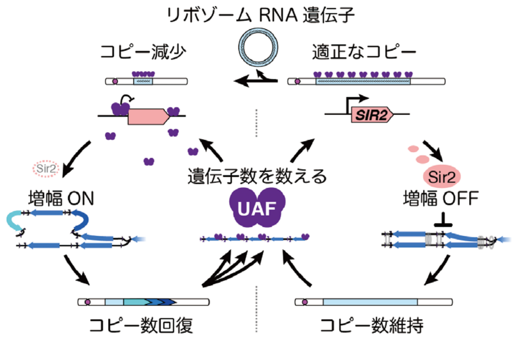
雑誌名：Molecular Cell
論文名：RNA polymerase I activators count and adjust ribosomal RNA gene copy number
DOI番号：10.1016/j.molcel.2018.11.029
解禁日：2019年1月4日（金）
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/press_release/190104-2/

発表のポイント：
□本研究成果は、細胞が遺伝子のコピー数を数え安定数を維持する仕組みを持っていることを初めて明らかにしました。 □ タンパク質合成に多量に必要なリボゾームRNA遺伝子のコピー数を数える因子UAFを発見し、減少したリボゾームRNA遺伝子のコピー数を適正なコピー数に回復する長寿遺伝子SIR2を介した機構を明らかにしました。 □ リボゾームRNA遺伝子を安定に維持する仕組みは、細胞の機能を正常に保つ上で最も基本的なメカニズムの１つであり、今後細胞の老化やがん化の解明につながると期待されます。

発表概要：
私たちヒトを含めた生物の細胞は、さまざまなタンパク質を合成することで細胞の機能を維持しています。そのためタンパク質合成を担うリボゾームを大量に安定供給することは、全ての細胞にとって非常に重要です。それには、同じ遺伝子が多数連なった反復遺伝子であるリボゾームRNA遺伝子が、安定に保持される必要があります。しかし、減少しやすい性質を持った反復遺伝子のコピー数を、細胞がどのように一定に保っているのかは長い間謎でした。
今回、ゲノム再生研究分野の飯田哲史助教と小林武彦教授は、長寿遺伝子として知られヒトにも存在するSir2タンパク質の量がリボゾームRNA遺伝子のコピー数に応答して変化する点に着目し、その発現調節機構を詳細に解析しました。その結果、UAFという因子が

リボゾームRNA遺伝子のコピー数を数える機能を持っていること、減少したコピー数を適正な数に回復するのにUAFとSir2が機能していることが明らかとなりました。
今回我々は細胞が遺伝子のコピー数を数え調節する仕組みを持っていることを初めて発見しました。特にリボゾームRNA遺伝子のコピー数の変動は、老化やがん化と関係があり、本研究成果は、それらの予防や治療につながる基礎研究となります。





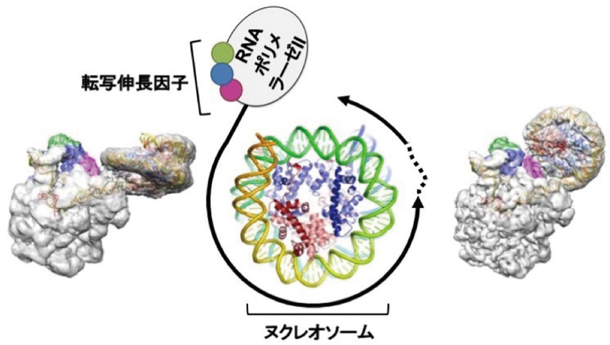
クロマチン構造機能研究分野

コンパクトなDNAをスムーズに転写する仕組み
ーヌクレオソームを乗り越える転写伸長複合体の構造解析ー

胡桃坂 仁志（クロマチン構造機能研究分野・教授）
鯨井 智也（クロマチン構造機能研究分野・助教）
藤野 優佳（クロマチン構造機能研究分野・学生）

雑誌名：Science
論文名：Structural insight into nucleosome transcription by RNA polymerase II with elongation factors
DOI番号：10.1126/science.aav8912
解禁日：2019年2月8日（金）
掲載：http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/190208-1/

理化学研究所（理研）生命機能科学研究センター転写制御構造生物学研究チームの関根俊一チームリーダー、江原晴彦研究員、クロマチン構造機能研究分野の胡桃坂仁志教授、鯨井智也助教らの共同研究チームは、真核細胞の遺伝子発現を担う「RNAポリメラーゼ II（RNAPII）」が、ヒストンに巻きついたDNA（ヌクレオソームDNA）をスムーズにほどきながら塩基配列を読み取り、RNAに転写する仕組みを解明しました。
本研究成果は、DNAを核内にコンパクトに収納しつつ、DNAをスムーズに転写することが真核細胞でどのように両立しているのかという生物学上の大きな謎に応えるものであり、今後、転写伸長の制御やその破綻による疾患メカニズムについての研究が発展するものと期待できます。
真核生物のDNAは、ヒストンタンパク質と結合して「ヌクレオソーム構造」を形成し、さらに複数のヌクレオソームが数珠状に連なった「クロマチン」と呼ばれる高次構造をとって、細胞核内に収納されています。メッセンジャーRNA（mRNA）の転写を担う酵素RNAPIIにとって、ヌクレオソーム構造は転写伸長の大きな障壁となることが分かっています。
今回、共同研究チームは、RNAPIIとともに働く複数のタンパク質（転写伸長因子）が協調してヌクレオソーム障壁を解除し、RNAPIIがヌクレオソームDNAをスムーズに転写する仕組みを「クライオ電子顕微鏡」観察により世界に先駆けて明らかにしました。



Award and Honours

受賞一覧

2018.5 | 遠州頌徳会遺伝学奨励賞

小林 武彦
(ゲノム再生研究分野・教授)

ゲノムの安定性と細胞老化の関係の解明

2018.6 | 柿内三郎記念賞

胡桃坂 仁志
(クロマチン構造機能研究分野・教授)

ゲノム機能を制御するエピジェネティクスの構造・生化学基盤

2018.6 | 日本生化学会JB論文賞

鯨井 智也
(クロマチン構造機能研究分野・助教)

Influence of polynucleosome preparation methods on sedimentation velocity analysis of chromatin

2018.6 | 恩賜賞・日本学士院賞

豊島 近
(膜蛋白質解析研究分野・教授)

原子構造に基づくイオンポンプ作動機構の解明

2018.7 | Gordon Research Conference "Genomic Instability" Best Poster賞

佐々木 真理子
(ゲノム再生研究分野・助教)

A replisome component Ctf4 suppresses end resection of DNA double-strand breaks at arrested replication forks

2018.8 | 11th Kuo Symposium on 3D-EM of Macromolecules and Cells Travel Award

滝沢 由政
(クロマチン構造機能研究分野・助教)

ヘテロクロマチン基盤構造の解明

2018.9 | 日本遺伝学会第90回大会 Young Best Poster賞

和多田 江理子
(ゲノム再生研究分野)

老化に伴いリボソームRNA遺伝子のコピー数は増加する

2018.9 | 日本遺伝学会第90回大会 Young Best Poster賞

長谷川 耀
(ゲノム再生研究分野)

カシス抽出液は出芽酵母のrDNAを安定化させ、分裂寿命を延長する

2018.9 | 新学術領域「先端モデル動物支援プラットフォーム」H30若手支援技術講習会 ベストポスター賞

山口 幸佑
(病態発生制御研究分野)

NPMを用いた精子残存ヒストンの局在の再解析

2018.10 | UTIDAHMシンポジウム 最優秀ポスター賞

黄 子彦
(行動神経科学研究分野)

ストレス体験の精神症状に対する共通性・特異性

2018.10 | 日本レチノイド研究会 学生優秀発表賞

森本 淳基
(生体有機化学研究分野)

対称分子構造を非対称とする化学修飾を用いた核内受容体リガンドの水溶性向上策

2018.12 | 第35回井上研究奨励賞

Baeg Kyungmin
(RNA機能研究分野)

転写後遺伝子サイレンシングにおけるRNA依存性RNAポリメ ラーゼ6の生化学的解析

2018.12 | 岡崎フラグメント50周年記念国際シンポジウム 学生ポスター賞

和多田 江理子
(ゲノム再生研究分野)

Age-dependent Ribosomal DNA variation in mammalian cells

2019.3 | 平成30年度学生表彰「東京大学総長賞」

坪山 幸太郎
(RNA機能研究分野)

生命のダイナミックなしくみを自分の目で見て理解する

2019.3 | 第9回(平成30年度) 日本学術振興会　育志賞

坪山 幸太郎
(RNA機能研究分野)

2019.3 | 平成30年度ERA賞(博士)

坪山 幸太郎
(RNA機能研究分野)

RNA サイレンシングの中核を担う Argonaute タンパク質の分子動態

2019.3 | 平成30年度ERA賞(修士)

鍾 沛原
(RNA機能研究分野)

カイコ培養細胞における piRNA関連構造体の動態

Publications

発表論文一覧

2018.4 | Stem Cell Reports.

Combined Loss of JMJD1A and JMJD1B Reveals Critical Roles for H3K9 Demethylation in the Maintenance of Embryonic Stem Cells and Early Embryogenesis.

Kuroki S, Nakai Y, Maeda R, Okashita N, Akiyoshi M, Yamaguchi Y, Kitano S, Miyachi H, Nakato R, Ichiyanagi K, Shirahige K, Kimura H, Shinkai Y, Tachibana M.

2018.4 | Nat Commun.

Histone H3.3 sub-variant H3mm7 is required for normal skeletal muscle regeneration.

Harada A, Maehara K, Ono Y, Taguchi H, Yoshioka K, Kitajima Y, Xie Y, Sato Y, Iwasaki T, Nogami J, Okada S, Komatsu T, Semba Y, Takemoto T, Kimura H, Kurumizaka H, Ohkawa Y.

2018.4 | Nucleic Acids Res.

Replication stress induces accumulation of FANCD2 at central region of large fragile genes.

Okamoto Y, Iwasaki WM, Kugou K, Takahashi KK, Oda A, Sato K, Kobayashi W, Kawai H, Sakasai R, Takaori-Kondo A, Yamamoto T, Kanemaki MT, Taoka M, Isobe T, Kurumizaka H, Innan H, Ohta K, Ishiai M, Takata M.

2018.4 | Mol Cell.

Visualization of Transvection in Living Drosophila Embryos.

Lim B, Heist T, Levine M, Fukaya T.

2018.4 | Neuroscience research

Social memory engram in the hippocampus.

Okuyama T.

2018.4 | Nat Commun.

Structural basis of epilepsy-related ligand-receptor complex LGI1-ADAM22.

Yamagata A, Miyazaki Y, Yokoi N, Shigematsu H, Sato Y, Goto-Ito S, Maeda A, Goto T, Sanbo M, Hirabayashi M, Shirouzu M, Fukata Y, Fukata M, Fukai S.

2018.4 | Hepatol Commun.

Neutrophils alleviate fibrosis in the CCl(4)-induced mouse chronic liver injury model.

Saijou E, Enomoto Y, Matsuda M, Yuet-Yin Kok C, Akira S, Tanaka M, Miyajima A.

2018.4 | J Biol Chem.

The transcription factor Klf5 is essential for intrahepatic biliary epithelial tissue remodeling after cholestatic liver injury.

Okada H, Yamada M, Kamimoto K, Kok CY, Kaneko K, Ema M, Miyajima A, Itoh T.

2018.5 | Mol Cell.

Conformational Activation of Argonaute by Distinct yet Coordinated Actions of the Hsp70 and Hsp90 Chaperone Systems.

Tsuboyama K, *Tadakuma H, *Tomari Y.

2018.5 | iScience.

Structural Basis of Homology-Directed DNA Repair Mediated by RAD52.

Saotome M, Saito K, Yasuda T, Ohtomo H, Sugiyama S, Nishimura Y, Kurumizaka H, Kagawa W.

2018.5 | Proc Natl Acad Sci U S A.

Suppressor mutation analysis combined with 3D modeling explains cohesin's capacity to hold and release DNA.

Xu X, Kanai R, Nakazawa N, Wang L, Toyoshima C, Yanagida M.

2018.6 | Cell Rep.

Re-evaluating the Localization of Sperm-Retained Histones Revealed the Modification-Dependent Accumulation in Specific Genome Regions.

Yamaguchi K, Hada M, Fukuda Y, Inoue E, Makino Y, Katou Y, Shirahige K, Okada Y.

2018.6 | Commun Biol.

A tryptophan residue in the caffeine-binding site of the ryanodine receptor regulates Ca(2+) sensitivity.

Murayama T, Ogawa H, Kurebayashi N, Ohno S, Horie M, Sakurai T.

2018.6 | Mol Pharmacol.

Efficient High-Throughput Screening by Endoplasmic Reticulum Ca(2+) Measurement to Identify Inhibitors of Ryanodine Receptor Ca(2+)-Release Channels.

Murayama T, Kurebayashi N, Ishigami-Yuasa M, Mori S, Suzuki Y, Akima R, Ogawa H, Suzuki J, Kanemaru K, Oyamada H, Kiuchi Y, Iino M, Kagechika H, Sakurai T.

2018.7 | Oncol Rep.

Somatic copy number alterations have prognostic impact in patients with ovarian clear cell carcinoma.

Morikawa A, Hayashi T, Kobayashi M, Kato Y, Shirahige K, Itoh T, Urashima M, Okamoto A, Akiyama T.

2018.7 | Bioinformatics.

Sensitive and robust assessment of ChIP-seq read distribution using a strand-shift profile.

Nakato R, Shirahige K.

2018.7 | Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.

Structural polymorphism of the Escherichia coli poly-α-L-glutamate synthetase RimK.

Arimura Y, Kono T, Kino K, Kurumizaka H.

2018.7 | Mol Cell.

Histone Methylation by SETD1A Protects Nascent DNA through the Nucleosome Chaperone Activity of FANCD2.

Higgs MR, Sato K, Reynolds JJ, Begum S, Bayley R, Goula A, Vernet A, Paquin KL, Skalnik DG, Kobayashi W, Takata M, Howlett NG, Kurumizaka H, Kimura H, Stewart GS.

2018.7 | Anal Chem.

Structural Diversity of Nucleosomes Characterized by Native Mass Spectrometry.

Saikusa K, Osakabe A, Kato D, Fuchigami S, Nagadoi A, Nishimura Y, Kurumizaka H, Akashi S.

2018.7 | Sci Rep.

Structural insights into ubiquitin phosphorylation by PINK1.

Okatsu K, Sato Y, Yamano K, Matsuda N, Negishi L, Takahashi A, Yamagata A, Goto-Ito S, Mishima M, Ito Y, Oka T, Tanaka K, Fukai S.

2018.7 | Int J Mol Sci.

Efficient Lead Finding, Activity Enhancement and Preliminary Selectivity Control of Nuclear Receptor Ligands Bearing a Phenanthridinone Skeleton.

Nishiyama Y, Fujii S, Makishima M, Hashimoto Y, Ishikawa M.

2018.7 | Elife.

Differential expression of Lutheran/BCAM regulates biliary tissue remodeling in ductular reaction during liver regeneration.

Miura Y, Matsui S, Miyata N, Harada K, Kikkawa Y, Ohmuraya M, Araki K, Tsurusaki S, Okochi H, Goda N, Miyajima A, Tanaka M.

2018.8 | Curr Biol.

Temporal Regulation of ESCO2 Degradation by the MCM Complex, the CUL4-DDB1-VPRBP Complex, and the Anaphase-Promoting Complex.

Minamino M, Tei S, Negishi L, Kanemaki MT, Yoshimura A, Sutani T, Bando M, Shirahige K.

2018.8 | FEBS Open Bio.

Corrigendum to: Contribution of histone N-terminal tails to the structure and stability of nucleosomes.

Iwasaki W, Miya Y, Horikoshi N, Osakabe A, Taguchi H, Tachiwana H, Shibata T, Kagawa W, Kurumizaka H.

2018.8 | Methods Mol Biol.

Methods for Preparing Nucleosomes Containing Histone Variants.

Kujirai T, Arimura Y, Fujita R, Horikoshi N, Machida S, Kurumizaka H.

2018.8 | Nucleic Acids Res.

MNase, as a probe to study the sequence-dependent site exposures in the +1 nucleosomes of yeast.

Luo D, Kato D, Nogami J, Ohkawa Y, Kurumizaka H, Kono H.

2018.8 | J Cell Biol.

CLIP and cohibin separate rDNA from nucleolar proteins destined for degradation by nucleophagy.

Mostofa MG, Rahman MA, Koike N, Yeasmin AM, Islam N, Waliullah TM, Hosoyamada S, Shimobayashi M, Kobayashi T, Hall MN, Ushimaru T.

2018.8 | Proc Natl Acad Sci U S A.

Temporal dynamics of pair-rule stripes in living Drosophila embryos.

Lim B, Fukaya T, Heist T, Levine M.

2018.8 | Biomed.Res.Rev.

Toward an elucidation of the process underlying the evolution of gene regulation several billion years ago.

Horikoshi M.

2018.8 | Bioorg Med Chem.

Development of novel silanol-based human pregnane X receptor (PXR) agonists with improved receptor selectivity.

Toyama H, Shirakawa H, Komai M, Hashimoto Y, Fujii S.

2018.8 | EBioMedicine.

The Autism-Related Protein PX-RICS Mediates GABAergic Synaptic Plasticity in Hippocampal Neurons and Emotional Learning in Mice.

Nakamura T, Sakaue F, Nasu-Nishimura Y, Takeda Y, Matsuura K, Akiyama T.

2018.9 | Nat Commun.

Mapping of histone-binding sites in histone replacement-completed spermatozoa.

Yoshida K, Muratani M, Araki H, Miura F, Suzuki T, Dohmae N, Katou Y, Shirahige K, Ito T, Ishii S.

2018.9 | EMBO Rep.

Budding yeast Rif1 binds to replication origins and protects DNA at blocked replication forks.

Hiraga SI, Monerawela C, Katou Y, Shaw S, Clark KR, Shirahige K, Donaldson AD.

2018.9 | Nucleic Acids Res.

Histone H2A variants confer specific properties to nucleosomes and impact on chromatin accessibility.

Osakabe A, Lorkovic ZJ, Kobayashi W, Tachiwana H, Yelagandula R, Kurumizaka H, Berger F.

2018.9 | Nat Commun.

Structural insights into modulation and selectivity of transsynaptic neurexin-LRRTM interaction.

Yamagata A, Goto-Ito S, Sato Y, Shiroshima T, Maeda A, Watanabe M, Saitoh T, Maenaka K, Terada T, Yoshida T, Uemura T, Fukai S.

2018.9 | Oncogene.

Mex-3B induces apoptosis by inhibiting miR-92a access to the Bim- 3'UTR.

Oda T, Yamazumi Y, Hiroko T, Kamiya A, Kiriya S, Suyama S, Shiozaki-Sato Y, Akiyama T.

2018.9 | Am J Pathol.

Characterization of Peribiliary Gland-Constituting Cells Based on Differential Expression of Trophoblast Cell Surface Protein 2 in Biliary Tract.

Matsui S, Harada K, Miyata N, Okochi H, Miyajima A, Tanaka M.

2018.10 | Nutrients.

Maternal Protein Restriction Alters the Renal Ptger1 DNA Methylation State in SHRSP Offspring.

Miyoshi M, Sato M, Saito K, Otani L, Shirahige K, Miura F, Ito T, Jia H, Kato H.

2018.10 | Genes Dev.

DNA polymerase ε-dependent modulation of the pausing property of the CMG helicase at the barrier.

Hizume K, Endo S, Muramatsu S, Kobayashi T, Araki H.

2018.11 | PLoS Genet.

Identification of Elg1 interaction partners and effects on post-replication chromatin re-formation.

Gali VK, Dickerson D, Katou Y, Fujiki K, Shirahige K, Owen-Hughes T, Kubota T, Donaldson AD.

2018.11 | Nat Commun.

CHD3 helicase domain mutations cause a neurodevelopmental syndrome with macrocephaly and impaired speech and language.

Snijders Blok L, Rousseau J, Twist J, Ehresmann S, Takaku M, Venselaar H, Rodan LH, Nowak CB, 2018.11 Douglas J, Swoboda KJ, Steeves MA, Sahai I, Stumpel CTRM, Stegmann APA, Wheeler P, Willing M, Fiala E, Kochhar A, Gibson WT, Cohen ASA, Agbahovbe R, Innes AM, et al.

2018.11 | Science.

Structural basis of the nucleosome transition during RNA polymerase II passage.

Kujirai T, Ehara H, Fujino Y, Shirouzu M, Sekine SI, Kurumizaka H.

2018.11 | Nucleic Acids Res.

Cancer-associated mutations of histones H2B, H3.1 and H2A.Z.1 affect the structure and stability of the nucleosome.

Arimura Y, Ikura M, Fujita R, Noda M, Kobayashi W, Horikoshi N, Sun J, Shi L, Kusakabe M, Harata M, Ohkawa Y, Tashiro S, Kimura H, Ikura T, Kurumizaka H.

2018.11 | J Biochem.

Crystal structure of the central and the C-terminal RNase domains of colicin D implicated its translocation pathway through inner membrane of target cell.

Chang JW, Sato Y, Ogawa T, Arakawa T, Fukai S, Fushinobu S, Masaki H.

2018.11 | EMBO Rep.

SIRT2-mediated inactivation of p73 is required for glioblastoma tumorigenicity.

Funato K, Hayashi T, Echizen K, Negishi L, Shimizu N, Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Morishita Y, Tabar V, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Akiyama T.

2018.12 | Biophys Physicobiol.

Crystallographic analysis of the overlapping dinucleosome as a novel chromatin unit.

Nishimura M, Nozawa K, Kurumizaka H.

2018.12 | Proc Natl Acad Sci USA.

Mechanism of the E2 to E1 transition in Ca(2+) pump revealed by crystal structures of gating residue mutants.

Tsunekawa N, Ogawa H, Tsueda J, Akiba T, Toyoshima C.

2018.12 | Biotechnol Bioeng.

Neonatal testis growth recreated in vitro by two-dimensional organ spreading.

Kojima K, Nakamura H, Komeya M, Yamanaka H, Makino Y, Okada Y, Akiyama H, Torikai N, Sato T, Fujii T, Kimura H, Ogawa T.

2019.1 | Mol Cell.

Iruka Eliminates Dysfunctional Argonaute by Selective Ubiquitination of Its Empty State.

*Kobayashi H, Shoji K, Kiyokawa K, Negishi L, *Tomari Y.

2019.1 | Cell Death Dis.

Hepatic ferroptosis plays an important role as the trigger for initiating inflammation in nonalcoholic steatohepatitis.

Tsurusaki S, Tsuchiya Y, Koumura T, Nakasone M, Sakamoto T, Matsuoka M, Imai H, Yuet-Yin Kok C, Okochi H, Nakano H, Miyajima A, Tanaka M.

2019.1 | Toxicol Sci.

Nrf2 Activation Ameliorates Hepatotoxicity Induced by a Heme Synthesis Inhibitor.

Taguchi K, Masui S, Itoh T, Miyajima A, Yamamoto M.

2019.1 | Methods Mol Biol.

Induction of Functional Hepatocytes from Human iPSCs.

Kido T, Koui .

2019.2 | Biol Open.

Cux2 refines the forelimb field by controlling expression of Raldh2 and Hox genes.

Ueda S, Cordeiro IR, Moriyama Y, Nishimori C, Kai KI, Yu R, Nakato R, Shirahige K, Tanaka M.

2019.2 | Neuron.

Pioneer Factor NeuroD1 Rearranges Transcriptional and Epigenetic Profiles to Execute Microglia-Neuron Conversion.

Matsuda T, Irie T, Katsurabayashi S, Hayashi Y, Nagai T, Hamazaki N, Adefuin AMD, Miura F, Ito T, Kimura H, Shirahige K, Takeda T, Iwasaki K, Imamura T, Nakashima K.

2019.2 | Nat Cell Biol.

A chromatin integration labelling method enables epigenomic profiling with lower input.

Harada A, Maehara K, Handa T, Arimura Y, Nogami J, Hayashi-Takanaka Y, Shirahige K, Kurumizaka H, Kimura H, Ohkawa Y.

2019.2 | Nat Commun.

Author Correction: CHD3 helicase domain mutations cause a neurodevelopmental syndrome with macrocephaly and impaired speech and language.

Blok LS, Rousseau J, Twist J, Ehresmann S, Takaku M, Venselaar H, Rodan LH, Nowak CB, Douglas J, Swoboda KJ, Steeves MA, Sahai I, Stumpel CTRM, Stegmann APA, Wheeler P, Willing M, Fiala E, Kochhar A, Gibson WT, Cohen ASA, Agbahovbe R, Innes AM, et al.

2019.2 | Science.

Structural insight into nucleosome transcription by RNA polymerase II with elongation factors.

Ehara H, Kujirai T, Fujino Y, Shirouzu M, Kurumizaka H, Sekine SI.

2019.2 | Nat Commun.

The CENP-A centromere targeting domain facilitates H4K20 monomethylation in the nucleosome by structural polymorphism.

Arimura Y, Tachiwana H, Takagi H, Hori T, Kimura H, Fukagawa T, Kurumizaka H.

2019.2 | Mol Cell.

RNA Polymerase I Activators Count and Adjust Ribosomal RNA Gene Copy Number.

Iida T, Kobayashi T.

2019.2 | Curr Opin Struct Biol.

Structural insights into leucine-rich repeat-containing synaptic cleft molecules.

Yamagata A, Fukai S.

2019.2 | FEBS Lett.

Generation of mesothelial progenitor-like cells from mouse-induced pluripotent stem cells.

Inagaki NF, Inagaki FF, Kokudo N, Miyajima A.

2019.3 | J Biochem.

Homologous pairing activities of Arabidopsis thaliana RAD51 and DMC1.

Kobayashi W, Liu E, Ishii H, Matsunaga S, Schlögelhofer P, Kurumizaka H.

2019.3 | Tissue Eng Part A.

Enhanced Hepatic Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells Using Gas-Permeable Membrane.

Kimura K, Horiguchi I, Kido T, Miyajima A, Sakai Y.

Seminars and Symposiums

セミナー・シンポジウム一覧

IQB Seminar

2018.7.20 ｜第1回 定量研セミナー

利根川 進
（マサチューセッツ工科大学・教授）

2018.8.31 ｜ 第2回 定量研セミナー

Joshua Johansen, Ph.D.
（理化学研究所）

2018.9.4 ｜ 第3回 定量研セミナー

Hiroshi Sasaki, Postdoctoral Fellow
（Wyss Institute, Harvard University）

2018.9.5 ｜第4回 定量研セミナー

福田 真嗣
（慶應義塾大学・特任准教授）

2018.10.2 ｜ 第5回 定量研セミナー

中戸 隆一郎
（ゲノム情報解析研究分野・助教）

岩川 弘宙
（RNA機能研究分野・助教）

2018.10.11 ｜ 第6回 定量研セミナー

西山 朋子
（名古屋大学・准教授）

2018.11.1 ｜第7回 定量研セミナー

深井 周也
（蛋白質複合体解析研究分野・准教授）

2018.11.30 ｜ 第8回 定量研セミナー

Kathleen J. Sweadner, Ph.D.
（Massachusetts General Hospital）

2018.12.10 ｜ 第9回 定量研セミナー

Hitoshi Shiota, Ph.D
（Brigham and Women's Hospital/Harvard Medical School）

2018.12.17 ｜第10回 定量研セミナー

Pavel Masek, Ph.D.
（Binghamton University）

2019.1.17 ｜ 第11回 定量研セミナー

Michael S. Levine, Ph.D.
（Princeton University）

2019.1.31 ｜ 第12回 定量研セミナー

廣瀬 哲郎
（北海道大学・教授）

2019.2.22 ｜第13回 定量研セミナー

Nicolas Prevost, Ph.D.
（Kyoto Gakuen University）

2019.3.8 ｜ 第14回 定量研セミナー

Chang Liu, Ph.D.
（Lung, and Blood Institute National Institutes of Health）

2019.3.18 ｜ 第15回 定量研セミナー
Nobel Prize Dialogue Tokyo 2019

Elizabeth Blackburn, Ph.D.
（Salk Institute for Biological Studies / Morris Herzstein Endowed Chair in Biology and Physiology / University of California, San Francisco）

IQB Symposium

2018.7.25 ｜第1回 定量研シンポジウム

豊島近教授 恩賜賞・日本学士院賞受賞記念

場所：東京大学浅野キャンパス 武田ホール
担当：膜蛋白質解析研究分野

2018.10.29 ｜ 第2回 定量研シンポジウム

生命を支える生体超分子の可視化と動態

場所：東京大学弥生キャンパス 弥生講堂一条ホール
担当：クロマチン構造機能研究分野

Activity Report

活動報告

研究倫理推進室 活動報告

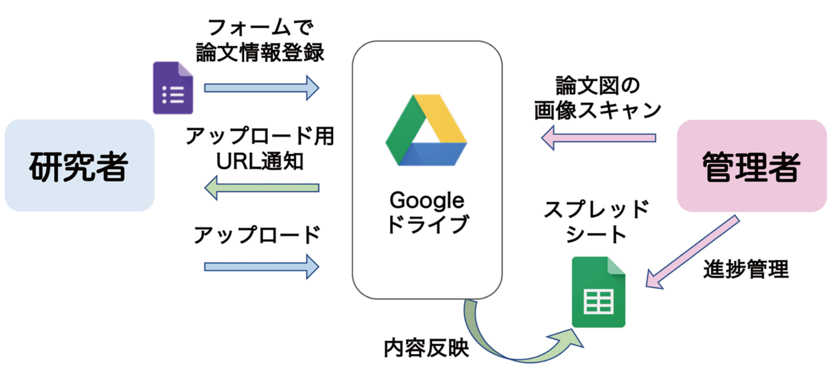
研究倫理部門

主な活動報告

研究倫理部門では、定量研で行われる研究の公正さを確保することを目的とした活動を行なっている。今年度は以下に挙げるような活動を行なった。

(1) 研究倫理セミナーの開催。研究における不正とは何なのか、研究が公正に行われたものだと認められるためにはどのような点に気をつける必要があるか等の内容について理解を深めるセミナーを３回開催した。第一回（7月2日開催）では、研究不正についての概論および画像データの適切な処理方法について、本研究所教員が講師となっての講演を行なった。第二回（12月11日開催）、第三回（2月８日開催）では外部の講師をお招きし、それぞれ「公的研究費の適正執行について」「研究不正の過去の事例について」をテーマとした講演を行なっていただいた。本セミナーは、定量研の構成員全員に参加が義務付けられており、いずれの回も約９割の参加があった。都合により参加できなかった人に対しては講演の模様を撮影した動画を視聴してもらうことで参加に代えている。

(2) 論文スキャン・データ登録システム（MODシステム）の運用。定量研では、所員が発表した全ての研究論文について、最終原稿と論文作成に使用した実験生データをサーバー上に登録することを義務付けている。登録作業の負担を軽減するための支援システム（MODシステム）の構築をこれまで進めていたが、本年度から本格的運用へと移行した。今年度は発表された３５本の論文についてデータ登録作業を行なった。MODシステムでは、提出原稿中の図について独自の画像スキャンツールによる解析もあわせて行っており、不正な画像操作とみなされるような跡がいずれの論文にも含まれないことを確認した。この画像スキャンを投稿前の論文原稿に対して行うサービスも今年度から提供開始した。本年度は２９本の論文の投稿前画像スキャン依頼があり、対応を行なった。



論文スキャン・データ登録システム（MOD システム）

研究推進部門

主な活動報告

2018年は、定量研が発足した最初の1年であった。研究所内外に開かれた、透明性の高い研究組織を実現するため、ラボの閉鎖性を撤廃し、オープン化を進めた。内にも外にも開かれた研究所のあり方を模索した。具体的には、以下の活動を行なった。

□ 研究所運営推進業務（研究所オープンイノベーション企画・立案・推進、共同利用・共同研究拠点の推進、国際アドバイザリーボードのオーガナイズ、シンポジウムオーガナイズ）、オープンサイエンスのための仕組みづくり
□ オープンサイエンス実現のための体制立案・環境立案
□ 研究資金獲得前後に向けた業務（概算要求申請書作成、プレ・ポストアワード全般、アウトリーチ活動等）
□ 国際連携支援（国際連携や共同研究の推進）
□ 産学官連携支援（産学連携への模索、企業との研究交流会企画推進）
□ 研究広報に関するワーキンググループ運営、HP運営、デジタルサイネージの運営、サイエンスカフェ
□ 出前授業などの企画推進、など

これらの活動を通して、独創性と先進性を兼ね備えた開かれた研究所の実現を目指した。

アウトリーチ活動実施状況

■ IQB Science Cafe

2018.3.26 ｜ 第１回 IQB サイエンスカフェ

「チョコレート、コーヒーそして脳科学」

池上 彰
（科学技術と倫理研究分野・客員教授）
多羽田 哲也
（神経生物学研究分野・教授）
奥山 輝大
（行動神経科学研究分野・准教授）

2018.10.17 ｜ 第2回 IQB サイエンスカフェ

「サイエンスとポピュリズム」

池上 彰
（科学技術と倫理研究分野・客員教授）
白髭 克彦
（ゲノム情報解析研究分野・教授）
詫摩 雅子
（科学ライター）
稲垣 雄也
（NHK・科学文化部記者）

■ IQB Science School

2018.10.14 , 28 ｜ 第1回 IQB サイエンススクール

「ねんどを使った子供向けのサイエンススクール」

白髭 克彦
（ゲノム情報解析研究分野・教授）
岡田ひとみ
（株式会社チーズ）

■ UTokyo Open Campus

2018.8.1 ｜ 東京大学オープンキャンパス2018

（1）高校生対象の模擬講義

新藏 礼子
（免疫・感染制御研究分野・教授）
「腸内細菌と健康のはなし」

奥山 輝大
（行動神経科学研究分野・准教授）
「記憶と感情を書き換える!」

（2）高校生対象の研究所見学

多羽田 哲也
（神経生物学研究分野・教授）
「顕微鏡の世界 ー生命活動を観る」

2019.3.28 ｜ 「東大の研究室をのぞいてみよう！～多様な学生を東大に～」プログラム

胡桃坂 仁志
（クロマチン構造機能研究分野・教授）
「エピジェネティクスに関する講義・議論」

新藏 礼子
（免疫・感染制御研究分野・教授）
「腸内細菌叢とIgA抗体に関する講義および実験」

■ Laboratory Tour

2018.4.11 ｜ 北海道教育大学附属函館中学校 研究所見学
2018.6.1 ｜ 高校生見学会
2018.6.18 ｜ 静岡県立韮山高校 研究所見学
2018.7.12 ｜ 岡山朝日高校 研究所見学
2018.8.7 ｜ 山梨県立都留高校 研究所見学
2018.8.29 ｜ 智辯学園和歌山中学校 研究所見学
2018.11.22 ｜ 研究室OB訪問
2018.12.1 ｜ 高校生見学会
2018.12.5 ｜ 長崎北陽台高校 研究所見学
2019.2.5 ｜ 東京学芸大附属高校 研究所見学
2019.3.28 ｜ 滝川第二中学校 研究所見学

中央実験室設置機器

定量研発足後初めての中央実験室の設置を行った。以下は主な設置備品となる。

・Hiseq2500
・MiSeq
・Chromium Controller manufactured by 10X Genomics
・Multiphoton excitation laser microscope
・Confocal laser scanning microscope
・Electric inverted microscope
・Inverted research microscope
・Auto cell segregation system FACS Aria III Cell Sorter
・LTQ Orbitrap Velos system

環境安全部門

主な活動報告

1：安全衛生教育 | 雇用・変更時安全衛生ガイダンス（定量研ガイダンス時、および6/25,26）

2：作業環境管理 | 特定化学物質等・有機溶剤・PRTR他 安全衛生法集計 / 放射線：線量当量率測定・放射性物質濃度測定（毎月）

3：職場巡視 ｜トップ安全パトロール（10月4日）/ 産業医職場巡視（7月30日、12月12日） / 衛生管理者巡視（毎週）

4：その他の安全衛生管理活動（随時）/ 防災訓練（10月24日）/ 安全衛生通信、メールマガジン他の発行、各種広報 / 研究室への情報提供、指導他 / 化学物質・高圧ガス・廃棄物・機器等の各種調査、管理、対応 / 室長会議、放射線・環境安全衛生関連の各種委員会、講演会等への出席 / 災害・事故報告及び対応

RI管理部門

主な活動報告

□ 5月にRI委員会を開催し、RI実験施設を使用する研究室のRI委員に対して、今年度の安全管理運営体制の報告と各研究室所属の業務従事者への安全使用の確認と教育依頼、RI予算等の報告を行った。
□ 新規放射線業務従事者登録申請者を対象とした所内講習を計6回（受講者41名）を行った。
□ RI実験施設の定期点検、RI廃棄物の搬出作業、日常の安全運用と施設の管理業務を行った。
□ 年一回の業者による排気、排水設備の点検、RI管理システムの保守点検を行い、確認作業を行った。
□ RI購入の確認、納入、連絡作業、RI在庫確認作業を行った。
□ 全学放射線安全懇談会、大学等放射線施設協議会（安全管理研修会）に参加した。
□ 主任者であるゲノム情報解析研究分野の坂東助教が法令で定められた定期講習会を受講し、修了した。

学生支援室
活動報告

主な活動報告

今年度は7回の研究報告会を開催し、延べ17名の学生が発表を行った。また、株式会社UZUZ取締役会長 今村邦之氏に就活セミナーとしてご講演いただいたほか、グーグル合同会社 Google - Cloudデベロッパーアドボケイトの佐藤一憲氏にもご講演いただく機会に恵まれた。

研究報告会・セミナー詳細

2018.6.20 |第1回 活動報告会

RNA機能研究分野
クロマチン構造機能研究分野

2018.7.17 |第2回 活動報告会

幹細胞創薬社会連携部門
RNA機能研究分野
ゲノム再生研究分野
クロマチン構造機能研究分野

2018.9.25 | 第3回 活動報告会、就活セミナー

生体有機化学研究分野
ゲノム情報解析研究分野

今村 邦之(株式会社UZUZ 取締役会長)

2018.10.18 |第4回 活動報告会、講演会

病態発生制御研究分野
幹細胞制御研究分野

佐藤 一憲
(グーグル合同会社 Google Cloud デベロッパーアドボケイト)

2018.11.22 |第5回 活動報告会

クロマチン構造機能研究分野
ゲノム再生研究分野
ゲノム情報解析研究分野

2019.1.17 |第6回 活動報告会

RNA機能研究分野
クロマチン構造機能研究分野

2019.3.22 |第7回 活動報告会

免疫・感染制御研究分野
蛋白質複合体解析研究分野

Advisory Council

アドバイザリーカウンシル

主な活動報告

外部委員会として著名な外国人研究者４名、日本人研究者４名からなる「 IQB Advisory Council」を設置し、2018年3月15日、16日に委員会を開催した。特に、組織運営・人材育成のあり方などについて、意見交換やアドバイスを受けたが、具体的には、①研究所の運営方針や施策の立案・実施状況等についての評価、②各研究室単位で孤立すること無く、健全な運営が行われているか、③全PIの研究、ラボ運営の評価をいただき、研究所運営に適切に反映させた。

外部委員会メンバー

■ 荒木 弘之
(国立遺伝学研究所・副所長/教授)(委員長)

■ 井ノ口 馨
(富山大学・教授)

■ 平野 達也
(理化学研究所・主任研究員)

■ 松藤 千弥
(東京慈恵会医科大学・教授)

■ Camilla Björkegren
(カロリンスカ研究所・教授)

■ Susan Gasser
(Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research 所長/グループリーダー)

■ Rodney Rothstein
(コロンビア大学・教授)

■ Frank Uhlmann
(フランシスクリック研究所・グループリーダー)

Imprint

IQB Annual Report 2018

Published by
IQB
Institute for Quantitative Biosciences

Supervisor
Yuri Nakagawa
Editorial Assistant
Ami Iizuka

Graphic Design
Chikayuki Ogino / Mostdesign Inc.
Photography
Ryuzo Tanabe

IQB
Institute for Quantitative Biosciences

1-1-1, Yayoi, Bunkyo-ku,
Tokyo, 113-0032
T +81 3 5841 7802

www.iam.u-tokyo.ac.jp