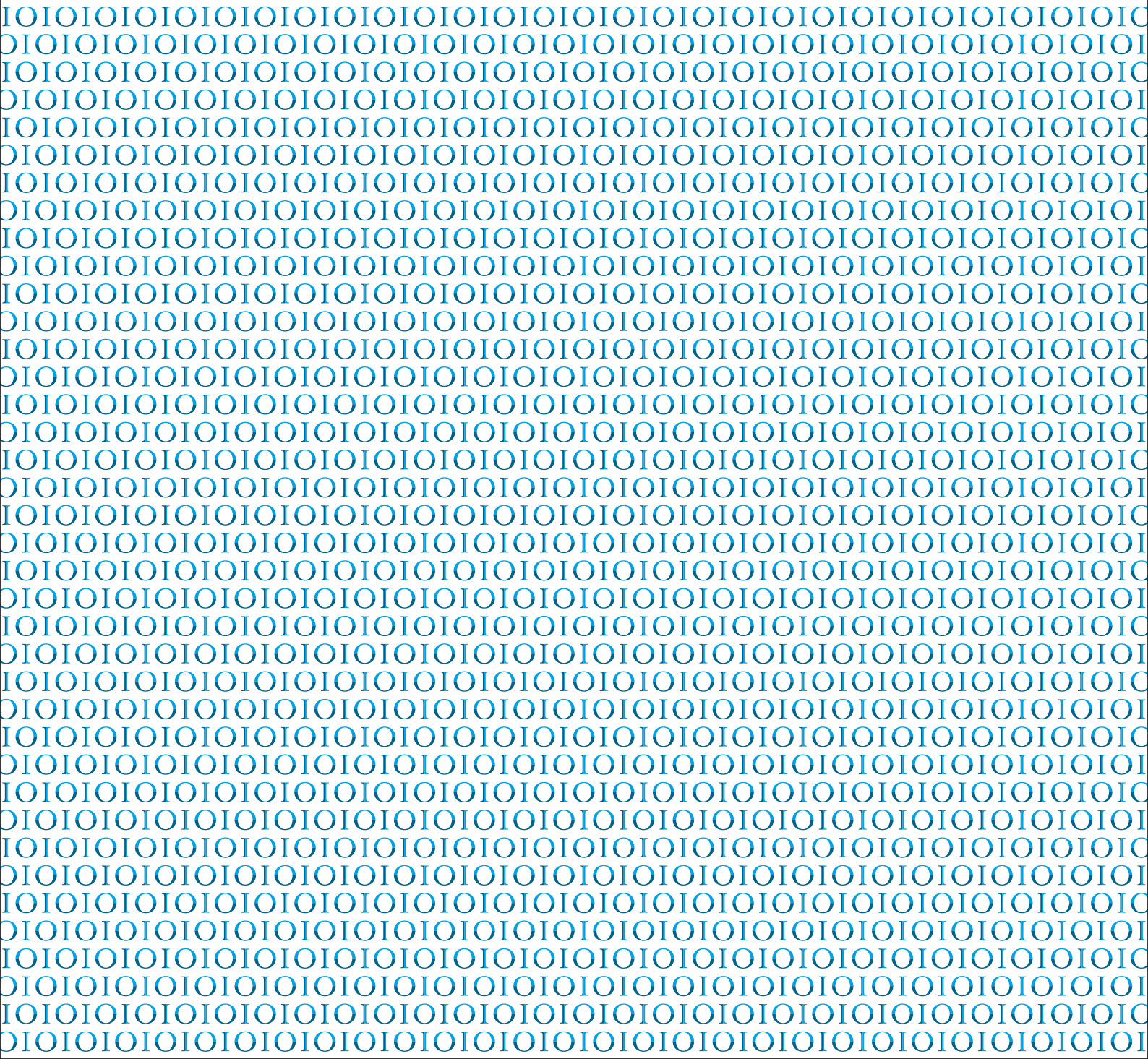




Overview 2019
Institute for Quantitative Biosciences
The University of Tokyo
東京大学 定量生命科学研究所

INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES



目次 Table of Contents

所長挨拶 Message from Director	2
先端定量生命科学研究部門 Research Division for Quantitative Life Sciences	4-5
ゲノム情報解析研究分野 Laboratory of Genome Structure and Function	6-7
膜蛋白質解析研究分野 Laboratory of Membrane Proteins	8-9
高難度蛋白質生産研究分野 Laboratory of Protein Expression and Production	10-11
蛋白質複合体解析研究分野 Laboratory of Macromolecular Complexes	12-13
クロマチン構造機能研究分野 Laboratory of Chromatin Structure and Function	14-15
神経ネットワーク研究分野 Laboratory of Neural Circuits	16-17
バイオインフォマティクス研究分野 Laboratory of Bioinformatics	18
遺伝子ネットワーク研究分野 Laboratory of Genetic Networks	19
応用定量生命科学研究部門 Research Division for Applied Life Sciences	20-21
生体有機化学研究分野 Laboratory of Bioorganic Chemistry	22-23
治療戦略研究分野 Laboratory of Drug Discovery Strategy	24-25
病態発生制御研究分野 Laboratory of Pathology and Development	26-27
免疫・感染制御研究分野 Laboratory of Immunology and Infection Control	28-29
希少疾患分子病態研究分野 Laboratory of Rare Disease Research	30
生物情報工学研究分野 Laboratory of Bioinformatics and Computational Physics	31
生命動態研究センター Research Center for Biological Visualization	32-33
神経生物学研究分野 Laboratory of Neuroscience	34-35
ゲノム再生研究分野 Laboratory of Genome Regeneration	36-37
遺伝子発現ダイナミクス研究分野 Laboratory of Transcription Dynamics	38-39
細胞核機能動態可視化研究分野 Laboratory of Functional Nuclear Imaging	40
エピトランスクリプトミクス研究分野 Laboratory of Epitranscriptomics	41
高度細胞多様性研究センター Research Center for Cellular Dynamics	42-43
分子情報研究分野 Laboratory of Molecular and Genetic Information	44-45
発生・再生研究分野 Laboratory of Cell Growth and Differentiation	46-47
発生分化構造研究分野 Laboratory of Developmental Biology	48-49
RNA 機能研究分野 Laboratory of RNA Function	50-51
幹細胞制御研究分野 Laboratory of Stem Cell Regulation	52-53
行動神経科学研究分野 Laboratory of Behavioral Neuroscience	54-55
社会連携研究部門 Social Cooperation Programs	56-57
幹細胞創薬社会連携部門 Laboratory of Stem Cell Therapy	58
分子病態情報学社会連携部門 Laboratory of Molecular Pathobiology	59
研究倫理推進室 Office for Research and Ethics Promotion	60-61
科学技術と倫理研究分野 Laboratory of Science Technology and Research Ethics	62
研究倫理部門 Division of Research Ethics	62-63
研究推進部門 Division of Research Promotion	63-64
環境安全部門 Division of Health and Safety	64
RI 管理部門 Division of Radiation Control	64-65
中央実験室 Central Laboratory	65-67
学生支援室 Student Support Office	67
基礎資料 Basic Material	68-69
組織図 Organization Chart	70
歴代所長 Former Directors	71
アクセス等 Access	72

所長挨拶 Message from Director

定量生命科学研究所（IQB）は平成 30 年 4 月 1 日に分子細胞生物学的研究所（分生研）からの改組により誕生しました。物理量により、あらゆる生命動態を記述できるような先端的研究をめざすべく、構造生物学、ゲノム学を駆使し、数学、物理、化学、量子化学などを柔軟に取り入れ、定量性と再現性を最重要視した新しい生命科学研究を展開します。

21 世紀の生物学ではヒトゲノムプロジェクトによって 2 つの大きな変革がもたらされました。まず、第一に、ヒトおよびマウス、ハエ、酵母等モデル生物のゲノム塩基配列が全て明らかになり、生命を構成する因子が少なくとも有限なものとなりました。第二に、全ゲノムレベルでタンパク、DNA、RNA、代謝物、さらにそれらの相互作用を解析するための網羅的計測技術が開発されました。これらの技術は日進月歩の進歩を遂げており、さらなる先進的な測定技術の登場やデータベースの充実化へとつながっています。そして、現在の生命科学では、こういった膨大かつ多様なデータを統合的に解釈し、多角的に丸ごと生命現象を捉えモデル化するデータ駆動型の研究を行うことが可能となりました。このような研究は基本的な生命現象の解明のみならず社会的な要請となっている効率的な創薬、治療、診断といった臨床応用の側面でも必須となっています。また、データ駆動型研究を展開するためには、実験データの高い再現性、定量性が前提となることは言うまでもありません。一方、生物系の研究はややもすればストーリー先行になりがちであり、そういう研究の中には再現性の低い、杜撰な方法論に基づいた研究が多いのも事実です。

このような背景のもと、定量生命科学研究所では、分生研時代の研究の卓越性と多様性を担保しつつ、個別研究の粋を取り払い、既存手法の刷新も含めた、より定量性を重視した新たな方法論を開発、所内外と広く共有しつつ研究を発展させて参ります。研究環境のソフト面、ハード面からのオープン化は当然のこととして、国内外の大学、研究機関、企業との連携も積極的に展開します。原子、分子、細胞、組織、個体それぞれの階層を繋ぎながら生命現象を様々な角度から詳細に記述し、生体分子の動作原理を高い精度で解明します。研究の再現性を何よりも大切にし、透明性の高い自由闊達な研究環境の確保と若手研究者の育成のための不断の努力のもとに、基礎生物学、医学生命科学の発展に寄与していく所存です。どうかよろしくお願いします。

The Institute for Quantitative Biosciences (IQB) was created on April 1st, 2018 by reorganizing the Institute of Molecular and Cellular Biosciences (IMCB). IQB aims to conduct cutting-edge research that describes all dynamic biological processes in terms of physical quantities. To this end, we will utilize structural biology and genomics while incorporating mathematics, physics, chemistry, and quantum chemistry in a flexible manner, and develop novel life science research that places the highest priority on quantitateness and reproducibility.

The Human Genome Project has brought about two significant revolutions to biology in the 21st century. First, by determining the full nucleotide sequences of the genomes of humans as well as model organisms such as mice, flies, and yeast, it defined the elements that constitute life. Second, comprehensive measurement technologies have been developed that allow us to analyze protein, DNA, RNA, metabolites, and the interactions between them at a genome-wide level. These technologies are rapidly evolving, resulting in the appearance of more advanced measurement technologies, as well as the enrichment of biological databases. Using such technologies has led to the advent of data-driven research in the life sciences. Data-driven approaches enable the interpretation of huge and diverse datasets in an integrated manner, allowing us to understand biological phenomena comprehensively and from multiple angles. Today, data-driven research is critical not only for elucidating biological phenomena, but also for clinically relevant efforts such as efficient drug discovery, therapeutics, and diagnosis, which are in demand in modern society. Needless to say, high reproducibility of experimental data and quantitateness of research is a prerequisite for all data-driven research. On the other hand, biological research has tended to be story-driven. Indeed, many studies have suffered from problems with reproducibility due to the use of methodologies that lack proper scientific rigor.

In this context, IQB will continue to strive to develop novel research methodologies, placing a greater emphasis on quantitateness by destroying barriers between individual research projects and renewing conventional methodologies while maintaining the excellence and diversity of research that we inherited from IMCB. We will also share the novel methodologies we develop with other institutes, as well as within IQB, and continue to develop them further. We will not only establish a more open research environment from the perspectives of infrastructure and culture, but also proactively collaborate with domestic and international universities, research institutes, and business entities. These efforts will enable us to accurately elucidate the operational principles of biomolecules by explaining biological phenomena in a detailed manner from multiple angles while determining the connections between each of level of organization: atoms, molecules, cells, tissues, and individual organisms. We will strive to contribute to the development of fundamental biology and medical life sciences by continuing to secure a research environment with high transparency and spontaneity, cultivating young research talent, and placing the highest priority on research reproductivity. I cordially ask for your understanding and support.

平成 30 年 4 月 1 日

白髪玄彦



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 Bioinformatics
- 遺伝子ネットワーク研究分野
Laboratory of Genetic Networks

膜タンパクから染色体まで、生体超分子の動的構造や代謝物の変動をなるべくありのまま（生体内の環境を反映している状況）に研究することを目的として、新たな解析技法やモデリング技法も開発している。さらに、得られた情報を元に、数理生物学に基づいた生命動態のモデル化技法の開発も行っている。個別の生体構成因子の構造や相互作用が、全体としての生命機能にどのように組み込まれ、統合化されているのかを明らかにすることで、「生命とは何か？」という根源的な問に対する答えを見出すことを究極の目的とする部門である。

Our research involves the development of new analytical and modeling methods to measure changes in the metabolites and dynamic structures of supercomplexes, including membrane proteins and chromosomes. The experimental data are used to mathematically model the dynamics of biological processes. It is our goal to understand how the assembly and interactions of individual factors are integrated in the whole biological process. These findings will help to answer the question which is the ultimate purpose of this Division —“What is life?”

ゲノム情報解析 研究分野

Laboratory of Genome Structure and Function

E-mail kshirahi@iam.u-tokyo.ac.jp
URL <http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chromosomeinformatics/indexJ.html>

職名	氏名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
教授 Professor	白髭 克彦 Katsuhiko Shirahige	博士（医学）	総合文化研究科・広域科学専攻・生命環境科学系 医学系研究科・分子細胞生物学専攻 農学生命科学研究科・応用生命工学専攻
講師 Lecture	須谷 尚史 Takashi Sutani	博士（理学）	医学系研究科・分子細胞生物学専攻
助教 Research Associate	坂東 優篤 Masashige Bando	博士（工学）	医学系研究科・分子細胞生物学専攻
助教 Research Associate	中戸 隆一郎 Ryuichiro Nakato	博士（情報学）	医学系研究科・分子細胞生物学専攻
助教 Research Associate	藤本 克則 Katsunori Fujiki	博士（学術）	
特任助教 Project Research Associate	坂田 豊典 Toyonori Sakata	博士（農学）	
特任助教 Project Research Associate	中川 優里 Yuri Nakagawa	博士（システムエンジニアリング学）	



研究分野紹介

我々の研究室では命の設計図とも言える「染色体」の謎について研究しています。染色体はゲノムDNAと数百、数千の蛋白から構成される複合体ですが、実に多様な機能を果たしています。私達の興味は染色体の構造と機能をあらゆるレベルで理解することです。

Chromosomes are the blueprint of life and a platform of many essential functions, including DNA replication, transcription, recombination, repair, and segregation. On chromosomes, multiple DNA-protein interactions are coordinated into networks, which play essential roles in controlling chromosome shape and ensuring faithful execution of various activities on DNA. Our main challenge is to understand the function and structure of chromosomes at every level.

染色体の謎に挑む Challenge to solve the enigma of structure and function of chromosome

染色体は生命の設計図であり、生物の生存・増殖のためには染色体（＝遺伝情報）が子孫細胞へ間違いなく継承されることが不可欠です。染色体は遺伝情報の発現の場であるとともに、遺伝情報維持に関与する数百のタンパク質因子が活動する場でもあります。白髭研究室は世界にさきがけてChIP-chip法などのゲノム解析技術を実用化、染色体研究に取り入れ、様々な染色体機能の素過程と連携を明らかにすることに成功してきました。現在、我々は次世代シークエンサーを足場にした解析技術を元に、これまで解析の難しかった巨大染色体の機能と構造の制御機構に迫ろうとしています。特にコヒーシンと呼ばれる蛋白の染色体機能、構造形成における役割を明らかにし、その全貌が不明の巨大転写構造（エンハンソーム）の実態を生化学的に解明しようとしています。そこで最先端のゲノム学的解析に加え、従来なかったサイズ数百キロ塩基対サイズの合成DNAを用いた試験管内での転写再構成系の開発を進めています。染色体高次機能を司る遺伝子の変異により引き起こされる一連のヒト希少疾患患者由来の細胞も材料とし、ゲノム学、生化学、遺伝学を駆使し、研究を進めています。

Chromosome is a blueprint of life. For the survival and proliferation of all living organisms, it is essential that chromosomes (= genetic information)

are succeeded to next generation. Chromosome is a genetic platform where hundreds of proteins play their own roles for the maintenance and expression of genetic information. Our laboratory is one of the leading laboratories which has succeeded in clarifying the elementary process and interplay of various chromosomal functions using genomic methods. Currently, we are trying to analyze the regulatory mechanism of the function and structure of a huge human chromosomes. In particular, our focus is to understand the role of protein complex called cohesin in organizing the chromosome 3D structure and function. Through the analysis of cohesin complex, we are trying to elucidate the actual state of huge transcription structure (enhanceosome) whose entire picture is unknown. For this, in addition to cutting-edge genomic technologies, we are also developing a transcriptional reconstitution system in vitro using synthetic DNA of hundreds of kilo base pairs in size. We also analyze chromosome structure and functions of cells derived from a series of human rare disease patients caused by mutations in genes responsible for organizing high order chromosome structure. By combining these unique strategies, we are eager to persuit regulatory mechanisms that link chromosome structure and function at every level.

希少疾患の解析の結果判明した、コヒーシンおよびコヒーシンローダーによる転写制御ネットワーク。現在までに症状、分子病態の類似性から、コヒーシン病関連疾患と考えられている遺伝子群を示した。これらには、コヒーシンやその染色体へのローダーを構成する蛋白複合体のサブユニットおよび、RNA Polymeraseの活性化因子、クロマチンモデリング因子などが含まれている。当研究室ではこれらの因子が具体的にどのように協調的に転写に関わっているのかを様々な手法を用いて明らかにすることを目指している。

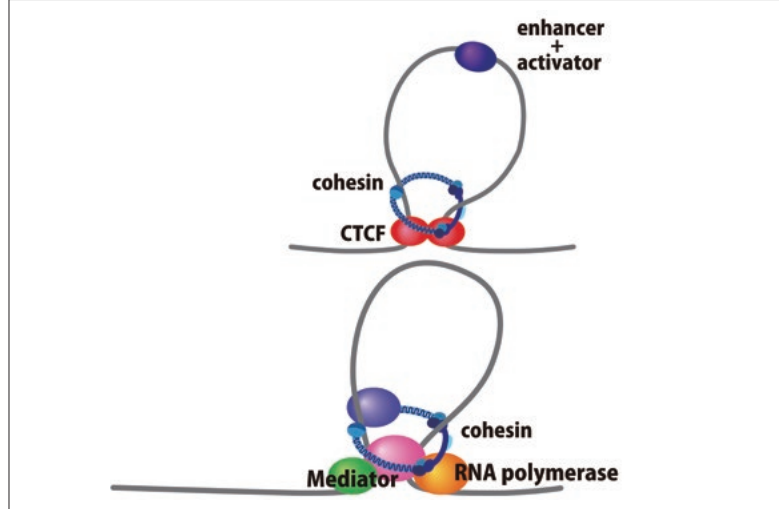
A transcription regulatory network including cohesin and its loader revealed by analyses of rare diseases. Based on the similarity of the symptoms and molecular pathology, genes considered to be a cohesinopathy related disease were shown. These include subunits of protein complexes that constitute cohesin and its loader, activator complex of RNA Polymerase II, chromatin remodeling factors. Our laboratory aims to clarify how these factors are actually involved in transcription using genomic, genetic and biochemical methods.

論文紹介

コヒーシンによるゲノム高次構造の制御

Wendt*, K. Yoshida*, T. Itoh*, M. Bando, B. Koch, E. Schirghuber, S. Tsutsumi, G. Nagae, K. Ishihara, T. Mishiro, K. Yahata, F. Imamoto, H. Aburatani, M. Nakao, N. Imamoto, K. Maeshima, K. Shirahige#, and J.-M. Peters# (2008) Cohesin mediates transcriptional insulation by CCTC-binding factor. *Nature* (article). 451, 796-801 (*equally contributed author) (#shared corresponding authors)

既に10年前の論文であるが、当研究室の東大での研究のスタートラインとも位置づけられる論文であり、かつ、10年を経た今になって引用数が増えている論文なのでまず、紹介する。コヒーシンは姉妹染色分体間接着因子の名の通り、染色体分離に必須の役割を持つ。以前より、コヒーシンは分裂しない細胞（分化成熟細胞）では転写制御にも関わることを示唆されていたが詳細な機構は不明であった。当研究室ではヒト染色体上のコヒーシンの局在領域をChIP-chipおよびChIP-seq解析を用いた網羅的な手法により同定した。この結果から、コヒーシンの局在領域の約9割がインシュレーター因子であるCTCFの結合領域と一致することが明らかとなった。また、RNAiによる実験から、CTCFがコヒーシンの局在化に必要であることが分かった。CTCFは、染色体上の機能ドメインの決定や遠位にある制御配列の効果を遮断するような活性を持つインシュレーターとして機能することが知られていたが、コヒーシンについても検討した結果、インシュレーターとして機能することが明らかとなった。この後に、CTCFと共局在化しないコヒーシンが転写のメディエーターと共局在化することが2010年にYoung等により発表され、コヒーシンによるゲノム高次構造制御については2つのモデルが提出されている(図)。

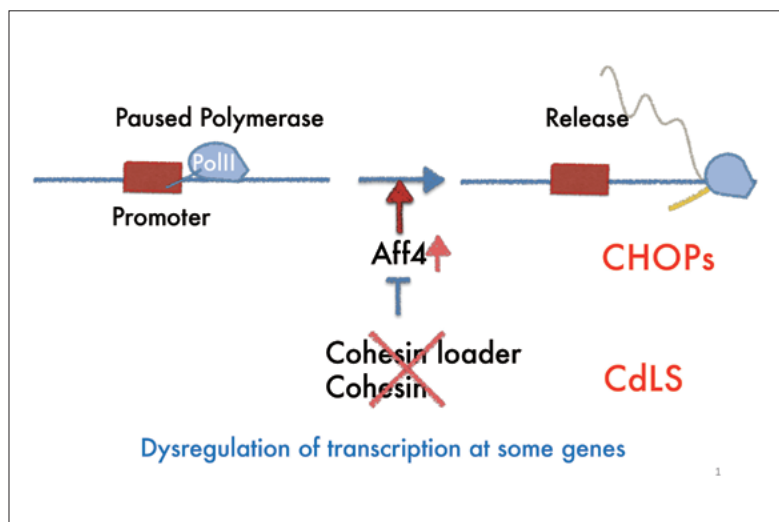


コヒーシンによる転写制御の2つのモデル

コヒーシン機能の破綻による疾患発症のメカニズム

Izumi K, Nakato R, Zhang Z, Edmondson AC, Noon S, Dulik MC, Rajagopalan R, Venditti CP, Gripp K, Samanich J, Zackai EH, Deardorff MA, Clark D, Allen JL, Dorsett D, Misulovin Z, Komata M, Bando M, Kaur M, Katou Y, *Shirahige K, *Krantz ID. (2015) Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. *Nat Genet.* 47:338-44. (*shared corresponding authors)

コヒーシンローダーやコヒーシンがどのように転写に関わるのかは依然として大きな謎であるが、重要な知見はコヒーシン病と呼ばれる希少疾患研究（コヒーシンローダーやコヒーシンの機能喪失型変異により起こる）からもたらされた。当研究室およびフィラデルフィアこども病院のクランツ博士、泉博士らはCHOPs症候群と呼ばれるコヒーシン病に類似的病気を発見し、この変異が転写伸長反応促進因子の過剰供給（Aff4遺伝子の機能獲得型変異）により引き起こされることを発見した。Aff4はコヒーシン、コヒーシンローダーとも直接的に相互作用しており、コヒーシンが転写伸長反応を直接的に制御している可能性が示された。つまりAff4は転写に対して促進的に、コヒーシンやコヒーシンローダーは転写に対して抑制的に働いていることが明らかとなった(図)。この関係は急性骨髄型白血病でも保存されており、同様の変異が発がんの原因となることが判明した。



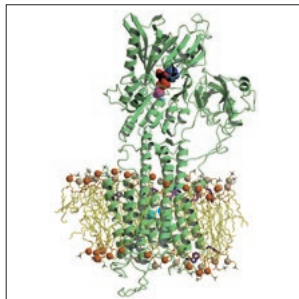
コヒーシンとAff4による転写制御

膜蛋白質解析
研究分野

Laboratory of Membrane Proteins

E-mail ct@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/StrBiol/

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
教授 Professor	豊島 近 Chikashi Toyoshima	理学博士	理学系研究科・生物科学専攻 理学系研究科・物理学専攻
教授(委嘱) Professor	前田 達哉 Tatsuya Maeda	理学博士	
准教授 Associate Professor	小川 治夫 Haruo Ogawa	博士（理学）	理学系研究科・生物科学専攻
助教 Research Associate	富岡 茂雄 Shigeo Tomioka	農学博士	
助教 Research Associate	三村 久敏 Hisatoshi Mimura	博士（理学）	理学系研究科・生物科学専攻
助教 Research Associate	金井 隆太 Ryuta Kanai	博士（理学）	
助教 Research Associate	梶島 佳樹 Yoshiki Kabashima	博士（情報工学）	
技術職員 Technical Staff	杖田 淳子 Junko Tsueda	修士（農学）	



研究分野紹介

豊島教授の「原子構造に基づくイオンポンプ作動機構の解明」に対し日本学士院より本年度の恩賜賞・学士院賞が授与されました。

The Imperial Prize and the Japan Academy Prize in 2018 were awarded to Prof. Toyoshima for his “Elucidation of the Molecular Mechanism of the ATP-driven Ion-transport across the Membranes”

膜輸送体の機能をその原子構造から理解する Understanding membrane transporters through their atomic structures

蛋白質はその構造を変化させて機能しているのですから、立体構造情報無しに生命現象を理解することは不可能です。本研究分野では、X線結晶解析を主要な手段として生理的に重要な膜蛋白質の原子構造に基づく機能の解明を目指しています。中心課題は、イオン能動輸送機構の構造的実体の解明です。筋肉の弛緩を担うカルシウムポンプに関しては、2000年にイオンポンプとして最初の結晶化に成功して以来、全反応過程をほぼカバーする10個の状態での結晶構造を決定しました(文献3)。ポンプ蛋白質を取り巻く脂質二重膜の可視化にも成功しました(文献1)。この結果、イオンポンプのメカニズムの大略は原子構造に基づいて理解できたともいえます。しかし結晶構造は反応過程の幾つかの点を表しているに過ぎないし、X線では見えないプロトンが構造変化や機能発現に重要な役割を果たすことがわかってきました。そのため、理論計算を取り入れた構造研究を行っています。また、高等動物細胞による発現系を用いて変異体の結晶構造解析にも成功していますが、そのような技術は独自のものであり今後ますます重要になるでしょう。もう一つの主要な研究対象はナトリウム・カリウムポンプで、デンマークグループと共同研究を行っています(文献2, 4)。このポンプはジギタリスに代表される強心剤の標的ですが、全ての動物細胞に発現しており、より複雑で高血圧や多くの神経疾患にも深く関わり、カルシウムポンプ以上に重要な蛋白質です。イオンポンプは生体の恒常性維持に必須であり、その攪乱は細胞死につながるため病原菌やがん細胞を攻撃する良い標的としても注目されています。一連の研究は国際的に高く評価され、既に多くの教科書に紹介されているほか、豊島教授は名誉ある米国科学アカデミー外国会員、カリフォルニア大学バークレー校のヒッチコック教授に選出されています。また、2009年度の朝日賞、2015年度紫綬褒章、2016年度Gregori Aminoff賞、2018年度恩賜賞・日本学士院賞を授与されました。

Since proteins have to change their three-dimensional structures to achieve their functions, it is impossible to understand how they work without knowing their 3D structures. We aim at understanding the functions of important proteins based on the atomic structures using X-ray crystallography as the principal tool. We focus on the structural basis of active ion transport and have already succeeded in determining the atomic structures for 10 different states that nearly cover the entire reaction cycle of the calcium pump (3). As a result, we now roughly understand how ion pumps work and can answer fundamental questions, e.g. what ATP and phosphorylation do. Crystal structures represent, however, only a few points in the reaction cycle and protons, which play important roles in structural changes and functions, are invisible to X-ray. Therefore, theoretical calculations are also important in our study. We have also established an expression system using mammalian cell culture and succeeded in crystal structure analysis of a mutant. Such technology is unique and will become more and more important. Another principal target of our study, in collaboration with a Danish group, is the sodium pump (2, 4), which is expressed in all animal cells and deeply implicated in many diseases. These results have been recognized world-wide and Prof. Toyoshima was elected to prestigious Foreign Associate of the National Academy of Science, U.S.A. and a Hitchcock Professor at UC Berkeley. His lectures and interview can be seen on YouTube. He was also awarded a Medal with Purple Ribbon in 2015, Gregori Aminoff Prize in 2016 and the Imperial and Japan Academy Prizes in 2018.

論文紹介

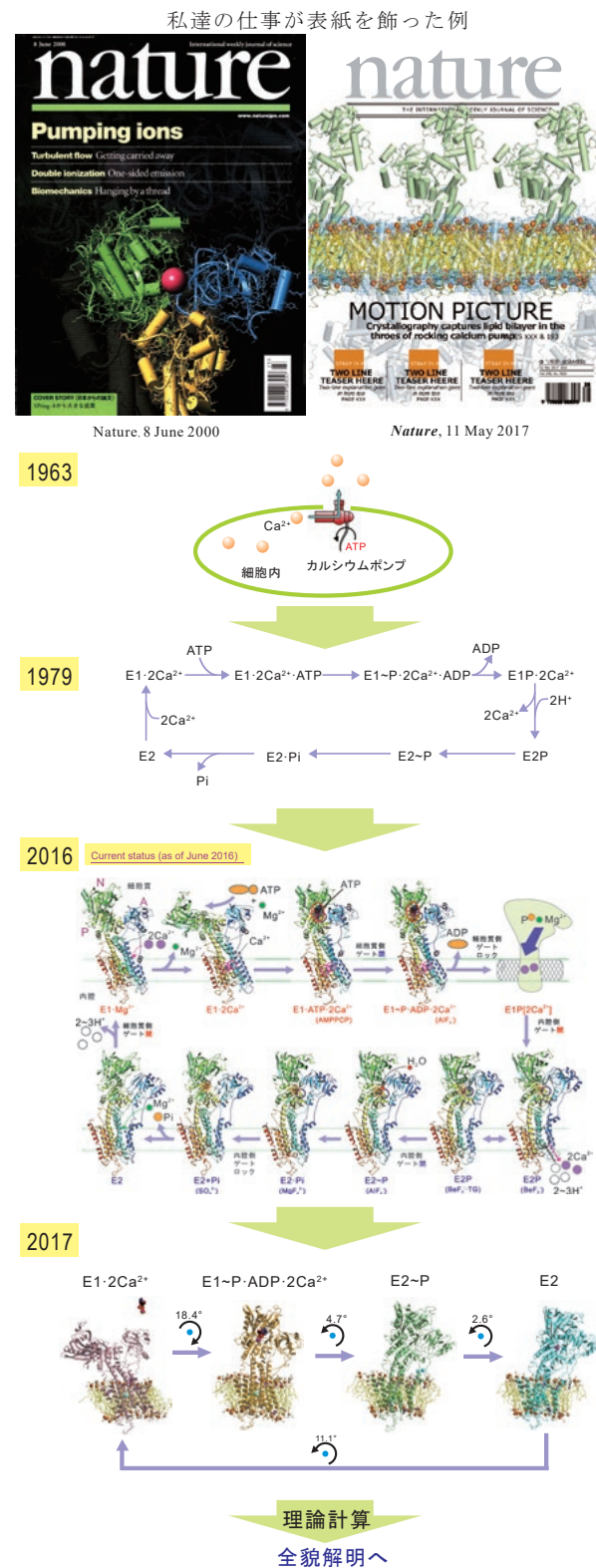
イオンポンプによる能動輸送機構の解明

1. Norimatsu, Y., Hasegawa, K., Shimizu, N. and Toyoshima, C.: Protein-phospholipid interplay revealed with crystals of a calcium pump. *Nature*, **545**, 193-198 (2017)
2. Kanai, R., Ogawa, H., Vilsen, B., Cornelius, F. and Toyoshima, C.: Crystal structure of a Na⁺-bound Na⁺/K⁺-ATPase preceding the E1P state. *Nature* **502**, 201-206 (2013)
3. Toyoshima, C., Iwasawa, S., Ogawa, H., Hirata, A., Tsueda, J. and Inesi, G.: Crystal structures of the calcium pump and sarcolipin in the-Mg²⁺-bound E1 state. *Nature* **495**, 260-264 (2013)
4. Shinoda, T., Ogawa, H., Cornelius, F. and Toyoshima, C.: Crystal structure of the sodium-potassium pump at 2.4 Å resolution. *Nature* **459**, 446-450 (2009)

生体は細胞内外のイオンの濃度勾配を信号伝達などに非常に巧みに使っている。その濃度勾配を維持するのはイオンポンプ蛋白質であり、筋小胞体カルシウムATPase(ATP水解酵素)はその中で最も研究の進んだ分子量11万の膜蛋白質である。Ca²⁺-ATPaseはATPの加水分解に伴う化学エネルギーを用い、1個のATPあたり、2個のカルシウムを濃度勾配に逆らって運搬できるが、そのエネルギー利用効率は殆ど100%に達する。この蛋白質は1963年に江橋とHasselbachによって独立に発見され、1970年代に生化学的反応過程が確立された。すなわち、Ca²⁺に対し強い親和性をもつE1状態でCa²⁺を結合したのち、ATPの加水分解とポンプ蛋白質の磷酸化にともなう構造変化によって、Ca²⁺に対し弱い親和性しか持たないE2状態に結合部位を変化させることでイオンを運搬するというものである。この構造変化の実態を原子レベルで明らかにすることが我々の課題である。

そのために、X線結晶解析に取り組んできたが、最初の構造(Ca²⁺結合状態: E1・2Ca²⁺)を2000年に、Ca²⁺なしの構造(E2)を2002年にNatureに発表し、多大なインパクトを与えることができた。さらに他の8つの状態の構造決定にも成功し、ATPや磷酸化は何をしているのか、どうやって磷酸化部位での変化が5 nmも離れたCa²⁺結合部位に伝えられ、イオンの親和性を変えるのか、また、何のためにH⁺の対向輸送をしているのかといった本質的問題に今や答えられるようになった。

要するに、A、N、Pと3つある細胞質ドメインの配置を変えてCa²⁺結合部位を構成する膜貫通ヘリックスを制御しているのであり、ATPはその配置を変えるための制御因子であるのだが、そのような精妙な動きが、非常に大きな熱運動の中で確実に起こっていることには驚異としかいいようがないものを感じる。さらに2017年には独自手法を開発して結晶中の脂質二重膜の可視化に成功し、その結果、ポンプ蛋白質はリン脂質をもイオン輸送メカニズムの重要な部品として組み入れていることが判明し、膜蛋白質の脂質二重膜に対する配向を決めているものが何なのか、その一般則が理解されるに至った。この蛋白質の運動の一端は研究室のホームページの動画で、また、豊島教授がカリフォルニア大学バークレー校で行ったインタビューと講義はYouTubeで見ることができる。最新の成果と総説に関しては上記を参照していただきたい。

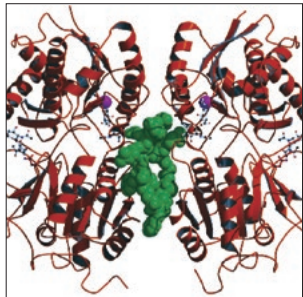


高難度蛋白質生産
研究分野

Laboratory of Protein Expression and Production

E-mail haru@iam.u-tokyo.ac.jp

職 名		氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
准教授 Associate Professor		小川 治夫 Haruo Ogawa	博士（理学）	理学研究科・生物科学専攻
特任研究員 Project Researcher		児玉 昌美 Masami Kodama	博士（理学）	
技術補佐員 Technical Associate		泉川 恵 Kei Izumikawa	修士	
技術補佐員 Technical Associate		倉形 真理子 Mariko Kurakata		



研究分野紹介

「膜蛋白質や薬剤の複合体等、学術的・社会的に重要ですが、立体構造解析が困難な蛋白質」の構造解析に必須な新規膜蛋白質大量発現手法の開発を行っています。こうした技術を用いて、膜蛋白質の機能・構造研究を進めています。

One of our long-term goals is to determine three-dimensional structures of proteins, which have great importance in both academic research and industrial application. The importance of structure determination of these proteins, such as membrane proteins or their complex with drugs, is evident. For example, understanding of receptor/ligand interactions should help researchers design drugs targeting receptors whose functions affect human disease. However, most of structures of these proteins are be difficult to determine. One of the reasons is that there is no easy as well as versatile system for the protein production of membrane proteins. To promote this important mission further, we are exploring new expression technologies.

高難度蛋白質（立体構造解析が困難な蛋白質）の大量発現手法の開発

Exploring new technologies for expression and production of challenging proteins to determine three-dimensional structures of proteins, which have great importance in both academic research and industrial application.

蛋白質の立体構造は生命情報の理解に不可欠な情報です。今後の医薬品の標的の大部分は膜蛋白質（特に人間の）であると言われておりますが、構造決定された哺乳類由来の膜蛋白質の数はそれほど多くはありません。こうした膜蛋白質を大量発現できる簡便かつ万能な系が存在しないことが理由の1つです。本研究分野では、膜蛋白質の新規大量発現手法の開発に主眼を置いて研究を進めています。その応用例として、心房より分泌され、血圧・体液量のバランス維持に不可欠なホルモンである心房性利尿ペプチド(ANP)の受容体(ANP受容体)の構造解析に力を入れています。ANPはそれ自身が急性心不全の薬として用いられていますが、血中での寿命は高々30分程度と安定性に乏しく、より安定な誘導体の登場が待たれています。私たちは、既にANP受容体とANPとの複合体構造を決定しており、ANPの受容体への結合様式を明らかにしましたが、これは新規心不全薬の開発にも繋がる大きな成果です。ANP受容体ファミリーの受容体の構造解析も積極的に進めており、最終的には、1回膜貫通型受容体のリガンド認識機構とシグナル伝達機構の解明を行なうことが当面の目標です。

One of our long-term goals is to determine three-dimensional structures of proteins, which have great importance in both academic research and industrial application. The importance of structure determination of these proteins, such as membrane proteins or their complex with drugs, is evident. For example, understanding of receptor/ligand interactions should help researchers design drugs targeting receptors whose functions affect human disease. However, most of structures of these proteins are difficult to determine. One of the reasons is that there is no easy as well as versatile system for the protein production of membrane proteins. Another

critical reason is that there are few laboratories to tackle these proteins, because determination of these structures is a high-risk and high-return investment. To promote this important mission further, we are developing new expression methods, such as adenovirus expression system and direct selection of stable mammalian cell lines that express desired proteins in high field.

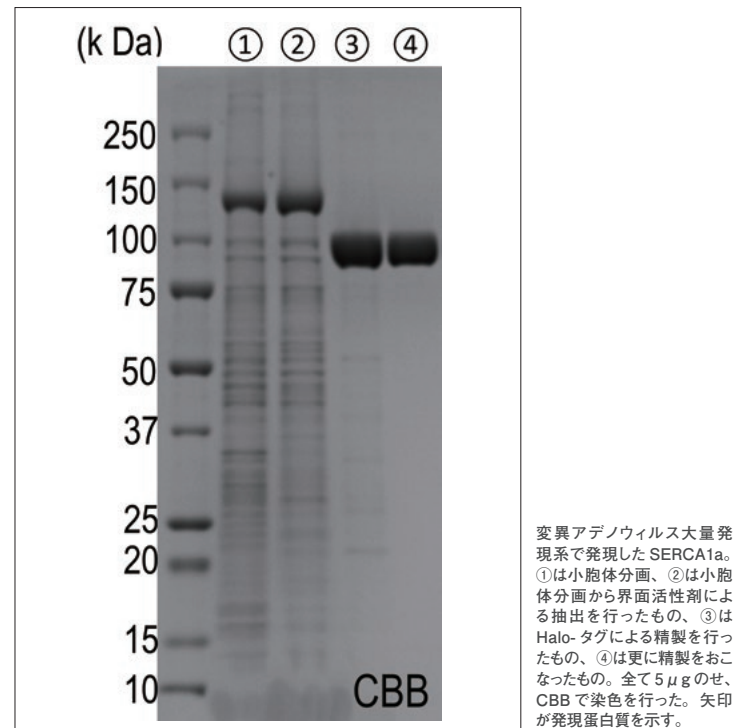
One of our current researches focuses on the atrial natriuretic peptide (ANP) receptor. ANP plays a major role in blood pressure regulation and volume balance of our body. ANP activities are mediated by a single-span transmembrane receptor coupled to guanylate cyclase (GCCase). The ANP receptor is a member of GCCase-coupled receptors that share a similar overall molecular configuration and, presumably, a common signal transmission mechanism. Although ANP is used in clinical treatment of acute heart failures, its degradation in plasma is critical. Therefore, more stable derivatives for an ANP receptor agonist are awaited. Recently we have succeeded in determining a structure of the ANP receptor complexed with ANP. The structure explains how the ANP receptor recognizes ANP, and should be useful for designing new drugs for acute heart failures. We are also interested in solving other GCCase receptors. Comparison of the structures of the GCCase receptors with and without ligands will guide our understanding of the mechanism of signal transmission by the GCCase-coupled receptors. We are also interesting in establishing or developing new expression systems for membrane proteins.

論文紹介

アデノウィルスによる膜蛋白質の大量発現

Tsunekawa, N, Ogawa, H., Ysueda, J., Akiba, T., Toyoshima, C. *Proc Natl Acad Sci USA* 115,12722-12727 (2018)
Toyoshima, C., Iwasawa, S., Ogawa, H., Hirata, A., Tsueda, J., Inesi, G. *Nature* 495, 201-206 (2013)

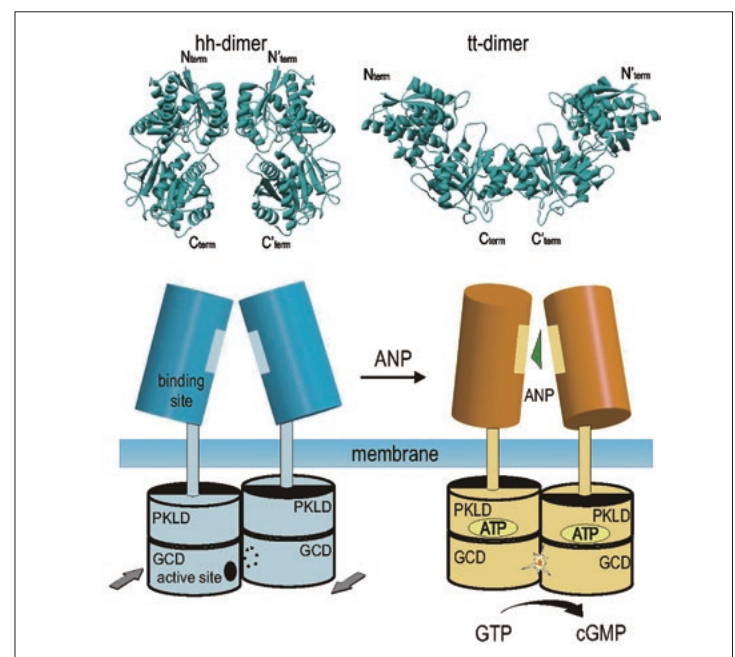
蛋白質の立体構造は生命情報の理解に不可欠な情報です。近年では立体構造を元にしたドラッグデザインの観点からも、その構造情報の重要性が増えています。特に、これからの医薬品の標的の大部分は膜蛋白質（特に人間の）であると言われ、その構造解析の遂行は重要です。その一方で、こうした膜蛋白質を大量発現できる簡便かつ万能な系が存在しないことも事実です。本研究では、高難度蛋白質（膜蛋白質や薬剤の複合体等、学術的・社会的に重要だが、立体構造解析が困難な蛋白質）の新規大量発現手法の開発を行い、かつ実際に用いて構造解析を行うことに成功しました。私たちが実用化した大量発現系は、変異アデノウィルスを用いた系です。これを哺乳類由来の培養細胞へ感染させることで、培養液約1Lの培養で、実に4mgと驚異的な量のウサギ筋小胞体Ca²⁺-ATPase(SERCA1a)を発現することに成功しました。また、精製のためにSERCA1aのN末端にはHalo-タグが融合しており、これを用いることで、SDS-PAGE後のCBB染色でほぼシングルバンドの精製標品を得ることに成功しました (Toyoshima *et al.*, 2013)。また、SERCA1aの変異体の大量発現・精製・結晶化にも成功し、その構造を明らかにすることができました (Tsunekawa *et al.*, 2018)。



ANP受容体のホルモン結合に伴う構造変化

Ogawa, H., Qiu, Y., Philo, J. S., Arakawa, T., Ogata, C. M., Misono, K. S. *Protein Sci.* 19, 544-557 (2010).
Ogawa, H., Qiu, Y., Huang, L., Tam-Chang, S-W, Young, H. S., Misono, K. S. *FEBS J.* 276, 1347-1355 (2009)
Ogawa, H., Qiu, Y., Ogata, C. M., Misono, K. S. Misono, K. S., Ogawa, H., Qiu, Y., Ogata, C. M. *J. Biol. Chem.* 279, 28625-28631 (2004)

心房より分泌されるANP(心房性利尿ペプチド)は、血圧・体液量の調節等、心循環器系の調節に不可欠です。ANP受容体は分子量約13万の膜1回貫通型の受容体で、細胞外にリガンド結合ドメインを、細胞内にグアニリル酸シクラーゼ(GCCase)ドメインを持ちます。2量体として機能し、細胞外のANPの結合に伴い、細胞内でGTPをcGMPに変換します。これまでにANP受容体の細胞外ホルモン結合ドメインのANP結合状態と非結合状態の構造の比較から、ANP1分子は受容体2分子の間に挟まれて結合し、ANPの結合に伴い受容体分子がtwist運動を起こすことを明らかにしました(Ogawa *et al.*, 2004)。また、電子顕微鏡による単粒子解析を行うことで、結晶格子に左右されない生体中での2量体構成を明らかにしました(Ogawa *et al.*, 2009)。2量体の境界にあるTrpの挙動を蛍光で調べたところ、ANP非結合時では分子内に埋もれていましたが、ANP結合時には溶液に露出することが明らかになりました。この結果はX線結晶構造解析で見出された構造変化を指示するものでした(Ogawa *et al.*, 2009)。以上のことから、ANP結合に伴うtwist運動が膜を通じ細胞内ドメインに伝播され、受容体の活性化を引き起こすことが膜を隔てた信号伝達の本質ではないかと考えられます。以上の結果は生化学の教科書にも紹介されています(Biochemistry by Garrett and Grisham)。



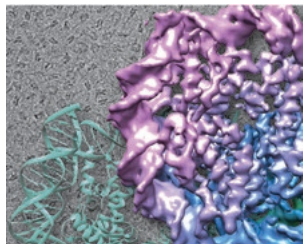
(上) 結晶格子からとり得る2種類の2量体の可能性 (ANP 非結合時の構造)。
(下) ANP 結合に伴う構造変化。

クロマチン構造機能研究分野

Laboratory of Chromatin Structure and Function

E-mail kurumizaka@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/kurumizakalab/

職名	氏名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
教授 Professor	胡桃坂 仁志 Hitoshi Kurumizaka	博士（学術）	理学系研究科・生物科学専攻
助教 Research Associate	滝沢 由政 Yoshimasa Takizawa	博士（理学）	
助教 Research Associate	小山 昌子 Masako Koyama	博士（理学）	
助教 Research Associate	野澤 佳世 Kayo Nozawa	博士（理学）	
助教 Research Associate	鯨井 智也 Tomoya Kujirai	博士（理学）	
技術専門職員 Technical Specialist	武田 泰子 Yasuko Takeda	学士（生物物理）	



研究分野紹介

本研究分野は“真核生物のクロマチンを試験管内で組み立てて（再構成し）、クロマチンの立体構造や性質を理解する”というアプローチで、クロマチンによる生命現象の制御という神秘的メカニズムを解明しようとしています。

Our laboratory is focused on understanding the mechanisms by which eukaryotic chromatin regulates gene expression and genomic stability, which are fundamental to life. To do so, we perform biochemical, molecular biological, and structural biological studies of in vitro reconstituted chromatin.

真核生物のクロマチンを試験管内で組み立て、クロマチンが制御する生命現象を解き明かします。

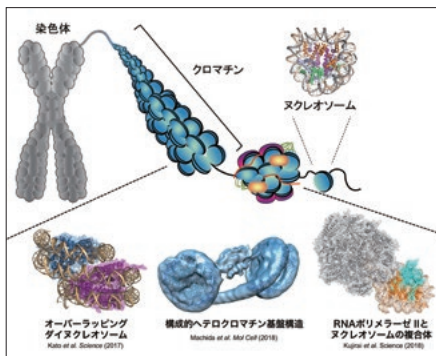
The aim of our laboratory is to reveal how chromatin regulates the fundamental processes of life. We do this by using biochemical and structural biological approaches as our primary tools to study in vitro reconstituted chromatin.

タンパク質や核酸などの生体高分子は一定の立体構造に折畳まれて機能します。私たちの体の中では、遺伝情報はゲノムDNAとして保持されています。1つのヒト細胞には、およそ2メートルものゲノムDNAが収納されています。そのためにゲノムDNAは、4種のヒストンタンパク質の周りに巻き付き、ヌクレオソームという構造を形成することで、コンパクトに折りたたまれています。このヌクレオソームが数珠状に連なり、さらにさまざまなタンパク質やRNAが結合して、クロマチンが構築されています。

細胞内のクロマチンは、さまざまな因子からなる巨大かつ不均一な複合体ですので、細胞からクロマチンを直接集めて構造や性質を調べることはできません。そこで、私たちの研究室では、クロマチンが生命現象を制御するメカニズムを解明するために、“再構成クロマチンを用いて試験管内で生命反応を再現させる”というアプローチを行なっています。高純度に精製したDNAとタンパク質を用いることにより、均一なクロマチンを試験管内の中で組み立てる（再構成する）技術を確立しています。このような再構成技術を用いて、遺伝子の読み取り制御に重要なクロマチン、がん細胞に特徴的なクロマチン、転写因子等のさまざまな核内タンパク質が結合したクロマチンなど、さまざまな機能的なクロマチンの構造、動態、機能発現機構などを、生化学的手法、X線結晶構造解析法、そして最新のクライオ電子顕微鏡解析法などによって明らかにしています。

In eukaryotic cells, genomic DNA is accommodated within the nucleus. In a human cell, the length of the genomic DNA is about 2 meters. A 150 base-pair segment of genomic DNA is wrapped around an octameric

histone protein core composed of two copies of each of four histones H2A, H2B, H3, and H4. This histone-DNA complex is called “nucleosome”, which is the basic unit of chromatin. The nucleosomes are spaced along the genomic DNA, forming a “beads-on-a-string” topology. An array of nucleosomes interacts with various chromatin-associating proteins and RNAs, creating a dynamic higher-order chromatin structure. The higher-order structure of chromatin is intimately involved in the regulation of gene expression. Our research is focused on elucidating unresolved mechanisms by which chromatin regulates gene expression. Our main strategy is to reconstitute chromatin in vitro, which serves as a basis for studying various mechanisms that take place on the chromatin. The mechanisms are studied using various biochemical assays and structure determination methods such as X-ray crystallography and cryo-electron microscopy. We developed technologies that allow us to reconstitute high quality chromatin in vitro. We have been successful in analyzing diverse forms of chromatin, such as nucleosomes localized specifically at transcription start sites, nucleosomes found in cancer cells, chromatin composed of multiple nucleosomes, and nucleosomes bound to various nuclear proteins including transcription factors and linker histones, etc. Our laboratory is constantly refining the technologies in order to reconstitute chromatin that closely mimics the in vivo state.



本研究室では、クロマチンが生命現象を制御するメカニズムを解明するために、“再構成クロマチンを用いて試験管内で生命反応を再現させる”というアプローチを行なっています。これまでに、染色体セントロメアCENP-Aヌクレオソーム、クロマチンの転写開始点に存在するオーバーラッピングジヌクレオソーム、構成的ヘテロクロマチン基盤構造、RNAポリメラーゼIIがヌクレオソーム上を転写している構造など、さまざまな生命現象を担うクロマチンの構造機能解析に成功しています。

In order to elucidate the mechanism by which the chromatin regulates the biological processes, we use reconstituted chromatin to reproduce biological reactions in vitro, and examine them using biochemical and structural biological methods. We have successfully reconstituted chromatin structures that are involved in various cellular processes, such as the centromere-specific CENP-A nucleosome, the overlapping dinucleosome, the constitutive heterochromatin unit, and the RNA polymerase II-nucleosome complexes. We are continuously improving the technologies we have developed, which could reveal the mechanisms on how genes are regulated by chromatin in eukaryotic cells.

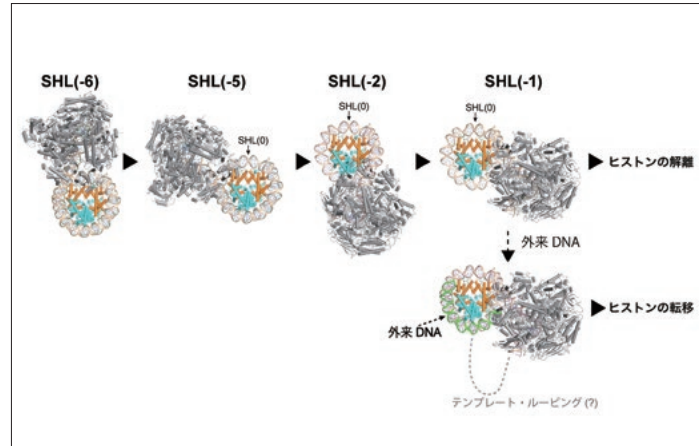
論文紹介

クロマチンでの遺伝子読み取り機構の解明

鯨井智也、江原晴彦、藤野優佳、白水美香子、関根俊一、胡桃坂仁志

遺伝子発現は、RNAポリメラーゼIIがDNA配列を読み取りRNAに転写する反応からはじまります。真核生物のゲノムDNAは、ヒストンタンパク質に巻き付いたヌクレオソーム構造を基本とするクロマチンを形成しています。そのため、クロマチン上でRNAポリメラーゼIIが転写伸長するためには、ヒストンタンパク質に強固に巻きついたDNAを読み取る必要があります。しかし、その読み取り機構は未解明でした。

我々は、試験管内でRNAポリメラーゼIIがヌクレオソーム中のDNAを読みとっている途中の複合体を再構成することに成功し、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析によって、その読み取り反応中の立体構造を決定しました。明らかになった一連のスナップショット構造から、RNAポリメラーゼIIがヌクレオソームからDNAを段階的に剥がしながら読み取る機構が明らかになりました。また、ヌクレオソームの中心付近まで転写伸長した複合体では、DNAが剥がれて露出したヒストンに外来のDNA分子がトランスに結合しているものもありました。この構造は、ヒストンが転移するときの中間構造“テンプレート・ルーピング”を示唆するものでした。これらの構造は、RNAポリメラーゼとヌクレオソームが発見されて以来の、40年以上もの間の謎を解明したものであり、クロマチン上での転写機構の構造基盤を提供しています。クロマチン構造によるエピジェネティックな遺伝子発現制御の解明のための重要な知見を提供するものと考えています。

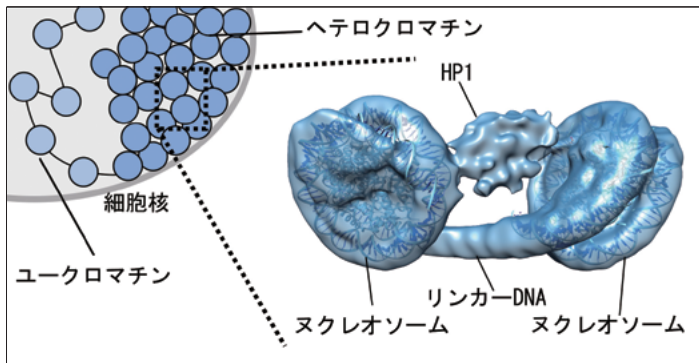


RNA ポリメラーゼ II がヌクレオソーム中の超らせん位置 (Super Helical Location:SHL)-6、-5、-2、-1 で停止した複合体構造。転写後はヒストンの転移またはヒストンの解離が起これと考えられます。

HP1により形成される構成的ヘテロクロマチンの基盤構造

町田晋一、滝沢由政、石丸雅一、杉田征彦、関根慧、中山潤一、マティアス ウォルフ、胡桃坂仁志

ヘテロクロマチンは染色体の中でも転写が不活性化された領域であり、染色体の機能制御において重要な役割を果たしています。エピジェネティックマークとして知られているヒストンH3の9番目リジンのトリメチル化 (H3K9me3) が起こると、構成的ヘテロクロマチンの主要な構成タンパク質であるHP1がそこへ集積し、構成的ヘテロクロマチンが形成されることが知られています。しかし、構成的ヘテロクロマチンの基盤構造は、今まで明らかになっていませんでした。本論文において、我々は、HP1とH3K9me3を含むジヌクレオソームとの複合体を試験管内において再構成し、結晶化が困難な試料溶液を急速凍結し観察することのできるクライオ電子顕微鏡法と単粒子解析を用いてその3次元構造を解明しました。その結果、HP1とジヌクレオソームとの複合体は、HP1がリンカーDNAにより連結された2つのヌクレオソームを橋渡しするかたちで結合していることが分かりました。驚いたことに、DNAと結合することが知られていたHP1は、リンカーDNAとは直接結合しておらず、他のヘテロクロマチン構成タンパク質がリンカーDNAに結合することが可能な状態になっていました。このような構造的な特徴は3種類のHP1アイソフォーム (HP1α, HP1β, HP1γ) で共通していることも明らかになりました。本研究により、HP1とH3K9me3を含むクロマチンによって形成される構成的ヘテロクロマチンの基盤構造が解明されました。



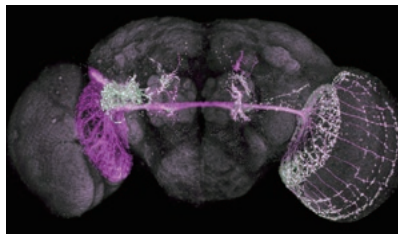
試験管内で再構成されたヘテロクロマチンの基盤構造を、クライオ電子顕微鏡法および単粒子解析により明らかにしました。

神経ネットワーク 研究分野

Laboratory of Neural Circuits

E-mail itokei@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://jfly.iam.u-tokyo.ac.jp/lab/

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
准教授 Associate Professor	伊藤 啓 Kei Ito	理学博士	新領域創成科学研究科・メディカル情報生命専攻 総合文化研究科・広域科学専攻



研究分野紹介

精緻な処理を行なう割に小さくシンプルな脳を持ち、最先端の遺伝子工学的技術を駆使できるモデル生物ショウジョウバエを用いて、脳の神経回路を網羅的体系的に同定してその全貌を理解します。

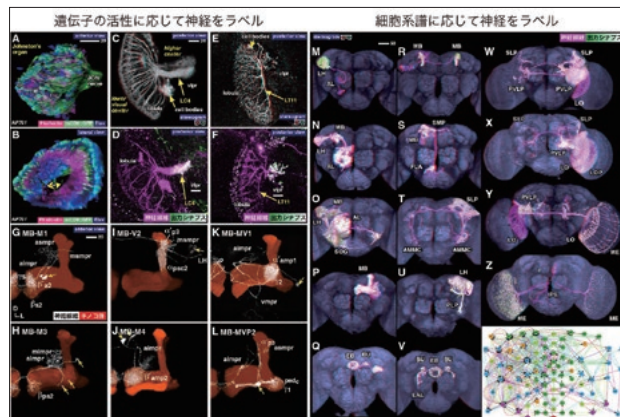
We aim at understanding the entirety of the neural circuit networks of the brain, using a simple but elaborated model system of *Drosophila* with advanced molecular genetic techniques.

脳の神経回路構造と機能の全貌解析 Comprehensive analysis of the neural circuit architecture of the brain

細胞内の分子の機能を調べるだけでは、脳は分かりません。脳は論理演算子である神経細胞が無数に結合した情報処理回路であり、その回路構造を正確に把握することが、脳の機能と動作原理を理解する大前提です。現在の脳研究ではとくく学習や論理思考などの高度な機能に関心が向きがちですが、現状ではもっと単純な情報処理の本質すら、分かっているとはとても言いがたいです。こうした基礎的な脳の原理を知るには、膨大すぎて全貌の把握が難しい高等脊椎動物の脳よりも、精緻な処理を行なう割に小さくシンプルな脳を持ち、ゲノムプロジェクトや遺伝子工学の成果を最大限に駆使できるモデル生物ショウジョウバエを用いて、神経回路の構造と動作の全体像を解析するのが効果的です。

従来の組織解剖学的手法では、神経をラベルしてもその形態を調べる以外の情報を得ることはできませんでした。しかし、高度な遺伝子発現誘導法を利用して細胞をラベルすると、ラベルされた特定の細胞群でGFPなどの蛍光タンパクを発現させればその細胞の形態や投射パターンを、神経活動に応じて蛍光強度が変化するタンパクを発現させて生体脳で観察すれば、刺激に対するその細胞の応答を、また細胞を殺したり、シナプス伝達機能を阻害したり、光や温度変化で神経機能を活性化させるような各種のタンパクを発現させて行動への影響を観察すれば、その細胞が脳機能に果たす役割を、解析することができます。こうして解剖学的な解析と機能的な解析を統合することで、脳神経回路の構造と動作を効率よく明らかにできます。

我々は4,500系統を超える世界最大規模のGAL4エンハンサートラップ系統と新たに作成したLexAエンハンサートラップ系統、さらに単一幹細胞に由来する子孫細胞群をラベルする手法を組み合わせ、さまざまな神経で特異的に遺伝子発現を誘導し、高度な画像処理やネットワーク解析の手法を応用して、視覚・嗅覚・味覚・聴覚の感覚神経から低次・高次の感覚中枢を経て運動制御領域へと情報の流れを追って、脳神経回路の構造と機能の体系的な解析を進めています。



A-L: GAL 4 発現誘導系統でラベルされた、聴覚感覚器 (A, B)、低次視覚中枢と高次視覚中枢を結ぶ視覚投射神経 (C-F)、高次嗅覚中枢と他を結ぶ出入力神経 (G-L)。M-Z: 単一の神経幹細胞の子孫細胞が作る神経回路ユニットの構造。挿図: 脳の領域間を結ぶ全神経回路接続 (プロジェクトーム) 図。C, E, M-Zはステレオ立体画像 (左目に赤、右目に青のセロファンをかけると立体に見える)。D, F, M-Zは神経線維全体をDsRed (紫) で、出力シナプスの分布をn-syb::GFP (緑〜白) でラベル。

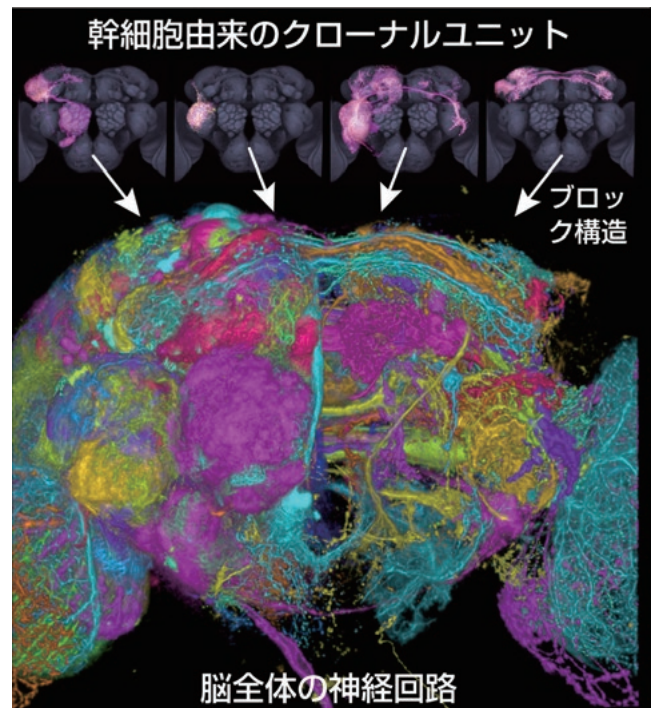
A-L: Neural circuits visualized with expression driver strains. Auditory receptors (A, B), visual projection neurons connecting lower and higher visual centers, and input/output neurons connecting the higher order olfactory center and surrounding areas (G-L). M-Z: Neural circuits made by the clonally related neurons deriving from single stem cells (M-Z). Insets show the entire projection patterns between brain regions ("projectome"). C, E, M-Z: 3D stereogram. D, F, M-Z: Overall projections (magenta) and distribution of the presynaptic sites (green-white).

論文紹介

細胞系譜に基づくショウジョウバエ脳全神経投射回路のマップ

伊藤正芳、増田直紀、四宮和範、遠藤啓太、伊藤 啓
Curr Biol (23) 644-655, 2013

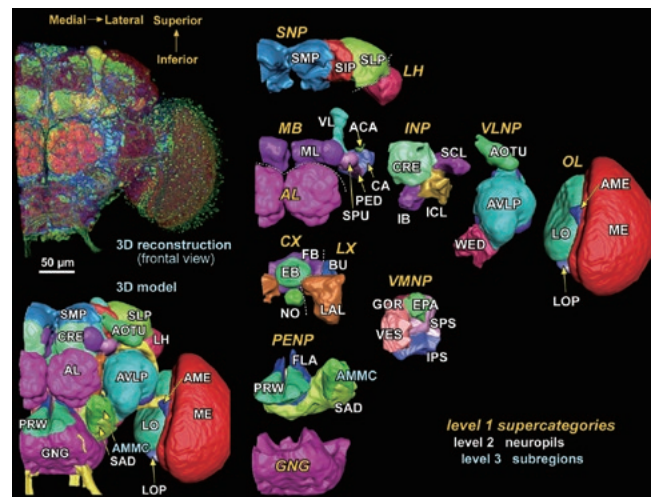
脳にある無数の神経細胞は、全て神経幹細胞が分裂を繰り返して作られる。産み出された神経は、「どの幹細胞から産まれたかという出自に関係なく、それぞれが独自に分化してさまざまな神経回路を作る」と「出自ごとに決まった神経回路を作る」という2つの可能性があるが、実際の脳でどうなっているかは不明だった。そこで神経幹細胞の1つとそれが作る子孫細胞を染め出す実験を繰り返した結果、約100個ある神経幹細胞から作られる子孫細胞群のほとんどが、出自ごとに脳内の決まった場所だけに神経突起の枝を伸ばす特徴的な「クローナルユニット」を形成することが分かった。キノコ体や中心複合体といった特徴的な脳構造や、脳の離れた場所を結ぶ神経線維の束は、特定のクローナルユニットが組み合わさって作られていた。脳全体の神経回路は、このユニットがブロックのように組み合わさって作られている。今回の研究で、ショウジョウバエ脳の全ての場所について、どのユニットがどこに投射し、どのような神経回路構造を作っているかを解明し、複雑な脳構造を持つ生物の神経回路の全体構造を始めて明らかにした。



昆虫脳のコネクトミクスを理解する枠組みの確立

Ito, K., Shinomiya, K., Ito, M., Armstrong, D., Boyan, G., Hartenstein, V., Harzsch, S., Heisenberg, M., Homberg, U., Jenett, A., Keshishian, H., Restifo, L., Rössler, W., Simpson, J., Strausfeld, N.J., Strauss, R., and Vosshall, L.B; The Insect Brain Name Working Group. *Neuron* (81) 755-765, 2014.

脳の研究は視覚中枢や学習中枢など限られた場所に着目したものが多かったが、近年になって、全ての神経の結合を網羅的に解明するコネクトミクス研究が目立っている。しかしこの結果、従来研究が盛んでなかった脳の領域では名称や境界の定義がきちんと定まっていなかったという問題が表面化してきた。研究が盛んな脳領域でも、研究者によって命名が微妙に違うために混乱が生じている。昆虫脳では2007年の国際会議でこの問題が議論され、4カ国15研究室のワーキンググループで解決策を作ることになった。脳の一部でなく全域を研究している研究者は世界でも少ないため、我々が先頭に立って自身の研究成果をベースに様々な意見をまとめ、ショウジョウバエだけでなく幅広い昆虫脳の構造を理解する体系を確立した。日本では個別の研究は盛んでも、国際的な研究の枠組みでリーダーシップを取ることが少ない。今回は、我々が昆虫脳構造研究の第一人者として世界的に認知されている実績を活かし、対立する意見を仲裁し、世界中の大規模脳情報データベースに新しい枠組みをいち早く基盤として組み込ませるなど、高度な外交努力を駆使して共通の体系をまとめ上げた。



バイオインフォマティクス 研究分野

Laboratory of Bioinformatics

E-mail iwasaki@bs.s.u-tokyo.ac.jp
URL <http://iwasakilab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/> (日)
<http://iwasakilab.bs.s.u-tokyo.ac.jp/eindex.html> (英)

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当 (研究科・専攻)
准教授 (兼務)	Associate Professor	岩崎 渉 Wataru Iwasaki	博士 (科学)
			大学院理学系研究科・生物科学専攻 大学院新領域創成科学研究科・メディカル情報生命専攻



研究分野紹介

バイオインフォマティクス (生物情報科学) 分野の急速な発展を背景に、生命現象を俯瞰的な視点から捉えなおすことで、その背後にある新たな概念や法則性を解明することを目指し、自由な発想に基づいた分野横断的な研究を進めています。

Our laboratory aims at uncovering new concepts, insights, and laws behind life systems using bioinformatic approaches.

バイオインフォマティクスによって生命現象を俯瞰的な視点から捉えなおす

New insights into life uncovered by bioinformatics.

バイオインフォマティクス (生物情報科学) の発展とライフサイエンス分野における技術革新により、これまでは得ることすら想像できなかった規模の様々なデータを解析できる時代が到来しました。数億年スケールの遙かな時間を越え、生命の過去の歴史を現在に伝える「ゲノムデータ」。遺伝子発現、調節、そして相互作用など、ゲノム配列が機能するメカニズムを語る種々の「オミクスデータ」。生物学者がこれまでに蓄えてきた膨大な知識を、コンピュータが理解できる形式で表現した「パスウェイ・ネットワークデータ」。生物の表現型、行動や社会性を定量的に解析することを可能にする「画像・動画・バイオリギングデータ」。そして、環境と生命の複雑な相互作用ネットワークを描き出す「メタゲノム・生態系・環境DNAデータ」。時には新しいデータを自ら取得しつつ、これらのデータを新たな視点や手法によって解析することで、生命システムの成り立ちやその背景に関する新しい概念、仮説、法則性を導いていくことが、私たちの目標です。

Technological innovations in the life science domain have enabled us to obtain and analyze massive amount of data that can unveil the underlying principles of life and its evolutionary history. While genomic data provide an overview of the history of life over hundreds of millions of years, other omic data illustrate how genomic sequences perform their functions about, for example, gene expression, regulation, and interactions. Pathway and network data represent diverse biological knowledge in a machine-understandable manner that permits large-scale computational analyses. Bioimaging and biologging data provide ways to quantitatively characterize phenotypes and behavior of organisms. Last but not least, metagenomic, ecogenomic, and environmental DNA data illustrate complex interactions between life and environments.

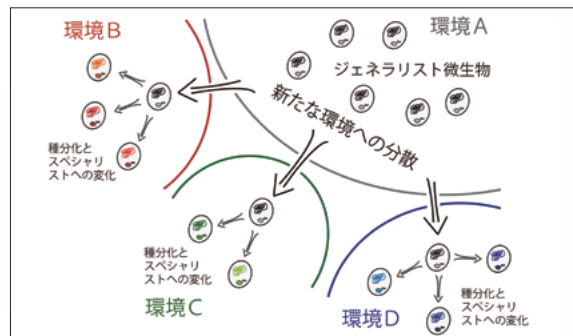
To understand life, it is fundamentally important to integrate and analyze these data comprehensively, not partially. In this context, utilizing deep understanding of both biology and informatics, we aim to uncover new concepts, insights, and laws behind life systems and ecosystems.

論文紹介

ジェネラリストが駆動する微生物の分散と進化

Sriswasdi, Yang, and Iwasaki. Generalist species drive microbial dispersion and evolution. *Nature Communications*, 8, 1162. (2017)

自然界には、さまざまな環境に対応できる「ジェネラリスト」戦略をとる生物がいるいっぽうで、特定の環境に特化した「スペシャリスト」戦略をとる生物もいます。ところが、個々の生物や生態系を対象とした研究はあっても、「どちらの戦略が有利なのか?」「なぜ2つの戦略をとる生物が共存するのか?」といった根本的な疑問に対する俯瞰的・実証的な解析はこれまで行われてきませんでした。本研究では、さまざまな環境にわたる微生物群集データを収集・整理した上で、2つの状態の間を確率的に行き来しながら生物が進化する「2状態種分化絶滅モデル (BISSEモデル)」とよばれる数理モデルを用いた進化解析を行った結果、ジェネラリストの方が絶滅率に対して高い種分化率を持ち、生物進化の過程で子孫を繁栄させる上で有利であることが明らかになりました。この結果は「進化がジェネラリストによって駆動されている」ことを示唆しています。では、それならばなぜ、生物はジェネラリストばかりにならないのでしょうか? 今回の研究結果からは、ジェネラリストが進化の過程でスペシャリストに変わる速さの方が、逆の速さよりも大きいことも明らかになりました。つまり、ジェネラリストは有利ではあるけれども、「ジェネラリストであり続けることが難しい」のです。それぞれの環境における厳しい生存競争に勝つために、ジェネラリストはスペシャリストにならざるを得ないのかもしれない。



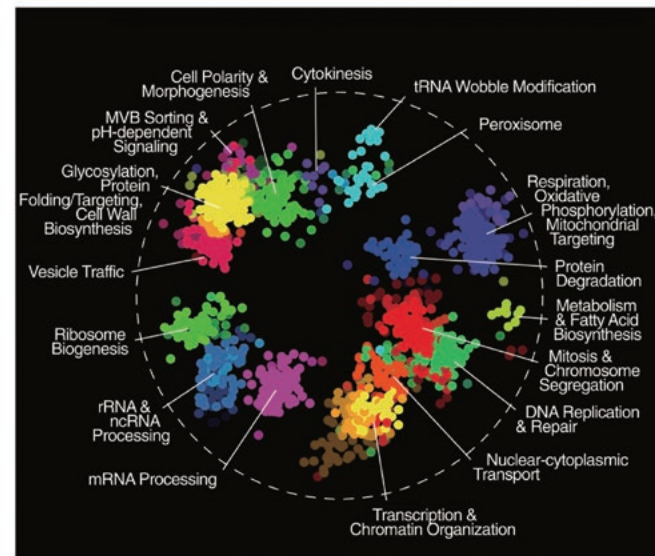
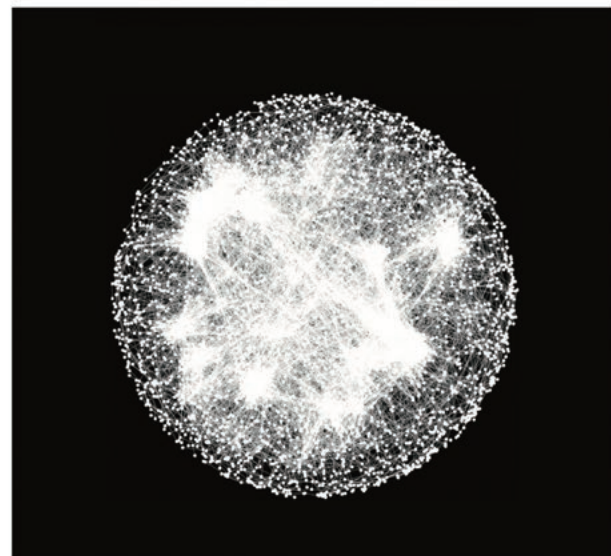
「ジェネラリストによって駆動される進化」の概念図。ジェネラリストが多様な環境に進出し、種分化するとともにスペシャリストへと進化していく。

遺伝子ネットワーク 研究分野

Laboratory of Genetic Networks

職 名	氏 名	所属
客員教授 Visiting Professor	Charles M. Boone	University of Toronto

Annotating Cellular Function with a Global Network of Genetic Interaction Profiles



私の研究室では、遺伝的相互作用、化学遺伝的相互作用の大規模なマッピングに向けた機能ゲノミクスアプローチの開発および適用に取り組んでいる。

当研究室では、酵母遺伝学について自動化に調べる方式を開発し、1,800万種類に及ぶ酵母の二重変異株全ての構築に用いて、陰性55万種類、陽性35万種類をマッピングした。包括的遺伝子間相互作用プロファイルを用いて、各遺伝子が機能階層内に位置付けられる細胞機能モデルをマッピングする。この細胞機能モデルを利用すれば、生理活性化合物の化学遺伝的相互作用のプロファイルについて解釈し、ターゲットとする生物プロセスやパスウェイと関連付けることができる。酵母の包括的遺伝子間相互作用マップは、例えば三遺伝子間相互作用、異なる条件・遺伝的背景など、より複雑な遺伝子相互作用について知るために拡張利用が可能である。当研究室ではまた、新たに開発されたゲノムワイドな遺伝的摂動を調べるCRISPR-Cas9アプローチを使用し、ヒト細胞内での遺伝子間相互作用ネットワークのマッピングも実施しており、予備調査の結果から、包括的酵母遺伝子間相互作用ネットワークについて発見された一般原理の多くが保たれていることが示唆されている。究極的にはヒトのジェノタイピングデータにおける遺伝的遺伝子型の根底にある遺伝子間相互作用の発見を目指しており、ヒトの病気と関連する遺伝子対の発見に向けた新たな計算法の開発を試みている。

My lab developing and applying functional genomics approaches for mapping genetic, and chemical-genetic interactions on a large scale. We developed an automated form of yeast genetics and applied it to the construction of all 18 million yeast double mutants to map ~550,000 negative and ~350,000 positive. A comprehensive set of genetic interaction profiles maps a model of cellular function in which each gene is placed within a functional hierarchy. This model of cell function can be used to interpret chemical-genetic interaction profiles for bioactive compounds, thereby linking them to target bioprocesses and pathways. The global yeast digenic interaction map can be expanded to more complex genetic interactions, such as trigenic interactions, different conditions, and different genetic backgrounds. We are also mapping genetic interaction networks with human cells using newly-developed CRISPR-Cas9 approaches for genome-wide genetic perturbation, and our preliminary results suggest that many of the general principles discovered with the global yeast genetic interaction network are highly conserved. Ultimately, we hope to discover genetic interactions underlying inherited phenotypes in human genotyping data, and we attempting to develop new computational approaches for discovering gene pairs that are associated with human disease.

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 Bioinformatics and Computational Physics

先端定量生命科学研究部門、生命動態研究センターおよび高度細胞多様性研究センターから得られる研究成果等を、創薬、医学、工学、農学などの研究に展開し、産業イノベーションを加速させるための研究を展開することを目的とする部門です。

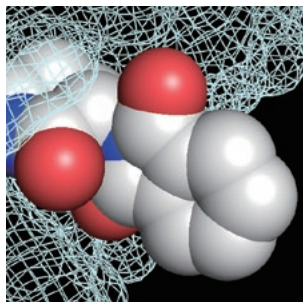
This division aims to develop research intended to accelerate industrial innovation using results obtained by the Research Division for Quantitative Life Science, the Research Center for Biological Visualization, and the Research Center for Cellular Dynamics to guide new research projects in drug development, medicine, engineering, and agricultural sciences.

生体有機化学 研究分野

Laboratory of Bioorganic Chemistry

E-mail hashimot@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chem/IMCB-8ken-HP/Index.html

職名	氏名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
教授 Professor	橋本 祐一 Yuichi Hashimoto	薬学博士	薬学系研究科・薬学専攻
講師 Lecturer	藤井 晋也 Shinya Fujii	博士（薬学）	薬学系研究科・薬学専攻
講師 Lecturer	谷内出 友美 Tomomi Yachide	博士（薬学）	薬学系研究科・薬学専攻
助教 Research Associate	大金 賢司 Kenji Ohgane	博士（薬学）	薬学系研究科・薬学専攻



研究分野紹介

医薬化学、ケミカルバイオロジーの領域に貢献する多標的／多機能型小分子化合物の創製:その手法としてのマルチテンプレートならびにドラマタイプアプローチ

Molecular design, synthesis and structural development studies of bioresponse modifiers based on multi-template and dramatype approaches

膜輸送体の機能をその原子構造から理解する Understanding membrane transporters through their atomic structures

生理活性物質の創製手法を提案しています。

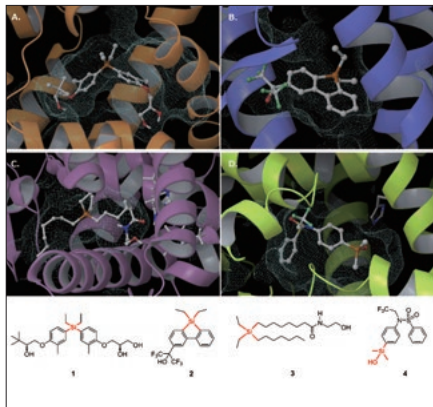
[ドラマタイプ法]

ドラマタイプ法は、タンパク質の動的状態の制御に基盤をおいたアプローチです。応用面としては、ニーマン・ピック病C型をはじめとするフォールディング異常症があります。これらの疾病は、特定の疾患関連タンパク質の細胞内局在や存在寿命が異常なために引き起こされる疾病です。そこで、タンパク質のフォールディング異常を正常化・修正する生物活性物質、等の創製研究を行っています。タンパク質の位置的・時間的制御に基づく治療戦略・創薬法を確立するのが最終到達目標です。

[マルチテンプレート法]

マルチテンプレート法は、特定のフォールド構造が複数のタンパク質に化学的な性質を変えて分布することに基盤をおいたアプローチです。あるフォールド構造に適合する小分子骨格をテンプレートとし、さまざまな化学修飾を施して、多種のタンパク質に対して選択的なリガンドを創製しようとしています。このアプローチは生理活性物質を探索・創製する際に有用な化合物ライブラリーの構築技術になると考えています。

The aims of this laboratory are to discover and produce new bio-active compounds based on bio-organic and medicinal chemistry, and to use them to gain an understanding of life phenomena.



- I: 多元素創薬化学の観点から創製された、ケイ素原子を含有する新規生物活性化合物の例
A. ケイ素原子の導入により標的選択性が向上したアンドロゲン受容体 (AR) アンタゴニスト1とARのドッキングシミュレーション
B. 含ケイ素複素環ジベンゾシリノールを基盤骨格とする新規レチノイン酸受容体関連オーファン受容体 γ (ROR γ) インバーサアゴニスト2とROR γ とのドッキングシミュレーション
C. ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) α および δ アゴニスト活性を有するケイ素含有エタノールアミド脂質3とPPAR δ とのドッキングシミュレーション
D. 水素結合性構造としてシリノール基を有するプレグナンX受容体 (PXR) アゴニスト4とPXRとのドッキングシミュレーション

II: マルチテンプレート手法を利用した構造展開

- I: Development of silicon-containing bio-active compounds
II: Biological modifiers derived from thalidomide based on the 'multi-template' approach

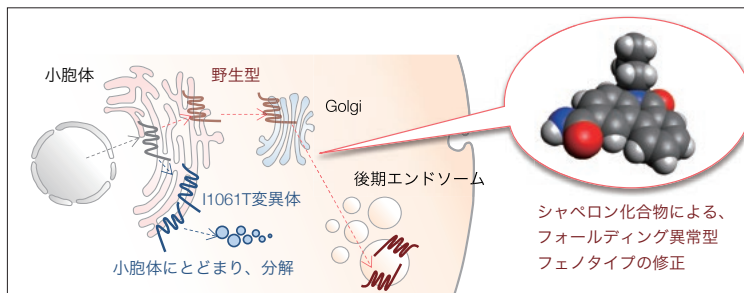
論文紹介

ニーマンピック病C型に対する初の非ステロイド性シャペロン化合物

Fukuda, H., Karaki, F., Dodo, K., Noguchi-Yachide, T., Ishikawa, M., Hashimoto, Y., Ohgane, K. Phenanthridin-6-one derivatives as the first class of non-steroidal pharmacological chaperones for Niemann-Pick disease type C1 protein. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 27, 2781-2787 (2017).

ニーマンピック病C型は難治性・遺伝性・進行性の神経変性疾患です。その主な原因はNPC1遺伝子の変異による、細胞内でのコレステロール輸送に必須な膜タンパク質NPC1の機能欠損です。たった一つのアミノ酸の点変異で機能低下がおきますが、このような変異は直接的にタンパク質の機能を損なうのではなく、NPC1の安定性やフォールディングの効率を低下させていることが分かっています。つまり、NPC1の分解が速く供給が遅いため、量的にNPC1が減少し、結果的に機能低下が起こることです。

私たちはこれまでに、オキシステロール誘導体がNPC1変異体に直接結合することで、NPC1変異体のフォールディング効率を改善し、変異による不安定性を緩和すること、そしてNPC1機能の低下を改善できることを報告しています。このような「シャペロン化合物」には治療薬候補としての可

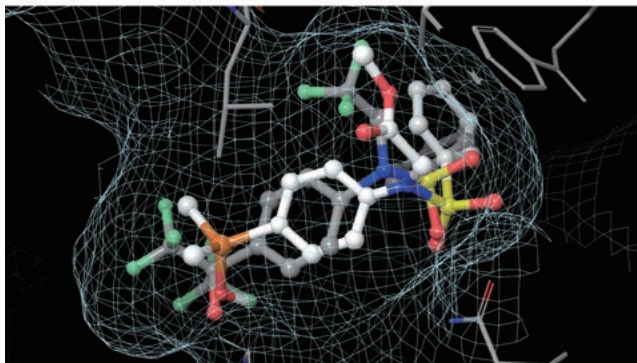
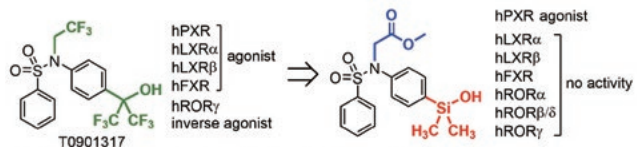


NPC1 変異体は、フォールディング異常により小胞体で分解される。一方で、シャペロン化合物処理により変異体のフォールディング効率は向上し、小胞体の品質管理機構を通過できるようになる。その結果、NPC1 が本来存在すべき場所である後期エンドソームに移行できるようになる。

ケイ素の創薬化学:シリノール基をファーマコフォアとする新規PXRアゴニストの創製

Toyama, H., Shirakawa, H., Komai, M., Hashimoto, Y., Fujii, S. Development of novel silanol-based human pregnane X receptor (PXR) agonists with improved receptor selectivity. *Bioorg. Med. Chem.* 26, 4493-4501 (2018).
Toyama, H., Sato, S., Shirakawa, H., Komai, M., Hashimoto, Y., Fujii, S. Altered activity profile of a tertiary silanol analog of multi-targeting nuclear receptor modulator T0901317. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 1817-1820 (2016).

従来、医薬品をはじめとする生物活性化合物のほとんどは、炭化水素を基盤とし、ヘテロ原子として酸素、窒素、硫黄、ハロゲンなど限定された元素を用いて構築されてきた。しかしながら、種々の元素はそれぞれに特徴的な有用性を有しており、様々な元素を用いた生物活性化合物の設計手法の開発は、創薬化学における新たなケミカルスペースを創出し、従来の分子構築法では創り得ない新規性の高い生物活性化合物の創製につながるかと期待される。本論文では、ケイ素の水酸化誘導体であるシリノールを用いた活性化合物の設計および構造展開手法について提案した。シリノールは、アルコールと比較して高い酸性度と疎水性を持つ。そこで、同様に高い酸性度と疎水性を有するパーフルオロアルコールの等価性基としてシリノールを利用することを着想した。パーフルオロアルコール基の一種であるヘキサフルオロイソプロパノール基をファーマコフォアに持ち、種々の核内受容体に対して活性を有する化合物T0901317をシリノール誘導体へ構造展開したところ、標的受容体に対する選択性が大きく変化した。さらに誘導体展開を行い、プレグナンX受容体 (PXR) 選択的なアゴニストの創製に成功した。受容体選択性の変化は、酸性度や疎水性の違いに起因すると考えられる。PXR選択的なアゴニストの報告例は少なく、PXR研究に有益な化合物の創製に成功するとともに、ケイ素官能基の応用がユニークな生物活性化合物の創製に有効であることを示した。



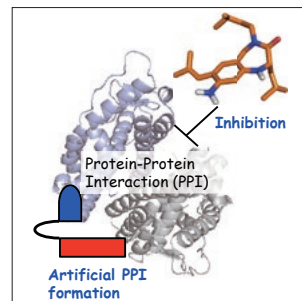
シリノール基をファーマコフォアとする新規 PXR アゴニストの創製 (上: 構造展開のスキーム、下: PXR - T0901317 の結晶構造 (gray) と、シリノール誘導体のドッキングシミュレーション (white)).

治療戦略 研究分野

Laboratory of Drug Discovery Strategy

E-mail m-ishikawa@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chem/IMCB-strategy-HP/Index.html

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
教授（兼任）	Professor	橋本 祐一 Yuichi Hashimoto	薬学博士 薬学研究科・薬学専攻
准教授	Associate Professor	石川 稔 Minoru Ishikawa	博士（薬学） 薬学研究科・薬学専攻



研究分野紹介

疾患の原因となるタンパク質が特定されているにもかかわらず、治療薬が存在しない疾患が多く存在します。私達は有機化学を基盤として、疾患原因タンパク質を制御する新しい手法を開発しています。

Many disease-related proteins are remained functionally un-controllable with small molecules. We are discovering the novel strategy for regulating proteins.

低分子創薬に対する有機化学的な新手法の提案 Novel strategy for small molecule drug discovery

低分子創薬は、酵素の阻害薬、また受容体の作動薬・拮抗薬など、疾患関連タンパク質の機能制御が主流であり、この関係は「鍵と鍵穴」に例えられています。「鍵と鍵穴創薬」の成功例が多い一方で、薬らしいリガンドが未発見のタンパク質や、鍵と鍵穴創薬が通用しないタンパク質（結合タンパク質・凝集性タンパク質・タンパク質複合体）については創薬成功例が少ないのが現状です。私達はこれら課題を解決すべく、有機化学を基盤とした低分子創薬の新手法を開発しています。

1) タンパク質ノックダウン法

疾患原因タンパク質（受容体・結合タンパク質・凝集性タンパク質）を低分子によって分解誘導する方法を開発しました。

2) 作動薬・拮抗薬とは異なる核内受容体リガンドの創製

転写因子以外の作用に選択的なリガンドや、核内受容体と補因子タンパク質の結合阻害薬を創製しました。

3) 化合物の水溶性を改善する分子設計

化合物の水溶性は、医薬に非常に重要な要素です。分子間相互作用を減少させる分子設計により、化合物の水溶性を改善できることを示しました。

1) Protein knockdown: formation of artificial protein-protein complex

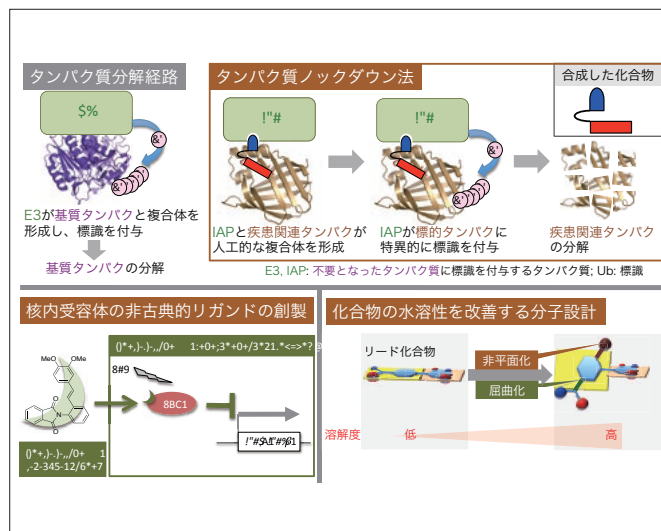
We have developed a new approach, named "protein knockdown", using small molecules to induce selective degradation of target proteins post-translationally. Protein knockdown would be useful for biological studies. It might also provide a new therapeutic strategy in cases where expression of target proteins is closely related to diseases.

2) Discovery of non-canonical nuclear receptor ligands

Inhibitors of the interaction of a nuclear receptor and coactivators, and transrepression-selective nuclear receptor ligands were generated.

3) Improvement in aqueous solubility of small molecules

Aqueous solubility is essential for drug candidates, and improvement of the aqueous solubility of bioactive compounds is a major issue for medicinal chemists. We proposed a strategy for improving aqueous solubility, that is, modification of molecules in ways that would disrupt molecular planarity or symmetry, which in turn results in a decrease of crystal packing.



【上】不要なタンパク質は、タンパク質E3、IAPによって標識が付与され、分解される。IAPと疾患関連タンパク質の複合体を形成する化合物は、当該タンパク質を分解した。

【左下】transrepression選択的な核内受容体リガンドを創製した。

【右下】平面性・直線性を崩壊させる分子設計により、溶解性を向上させる方法を提案した。

(Above) Conjugated molecules of the IAP ligand with a ligand of the target protein induced formation of a complex of IAP and the target protein, and degradation of the target protein.

(Lower left) Transrepression-selective liver X receptor (LXR) ligand

(Lower right) Improvement in aqueous solubility in small molecule drug discovery programs

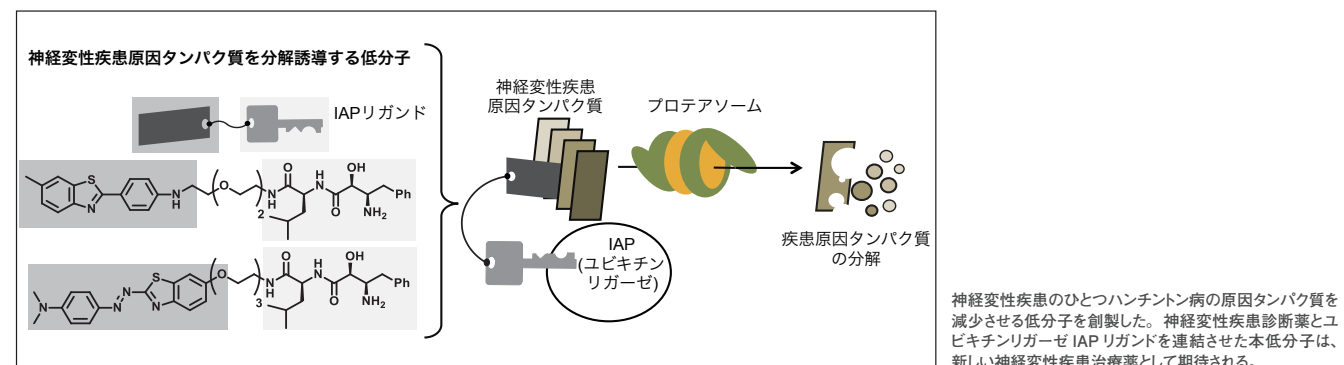
論文紹介

凝集性のハンチントン病原因タンパク質を分解誘導する低分子

Tomoshige, S., Nomura, S., Ohgane, K., Hashimoto, Y., Ishikawa, M.: Discovery of small molecules that induce degradation of huntingtin *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 11530-11533. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2018, 28, 707-710.

アルツハイマー病やハンチントン病などの神経変性疾患は、疾患原因タンパク質の異常凝集により発症すると考えられているが、根治療法は存在しない。我々は、神経変性疾患に対する新しい治療戦略を提案すべく、独自に開発したタンパク質ノックダウン法を用いる計画を立案した。この方法は、疾患関連タンパク質とユビキチンリガーゼIAP (inhibitor of apoptosis protein)の両方に結合する化合物が、疾患関連タンパク質とIAPからなる人工的な複合体を生理的な条件下で形成し、疾患関連タンパク質の特異的ユビキチン化・プロテアソームによる分解を誘導するものである。今回標的としたハンチントン病原因タンパク質であるハンチンチン (Htt) については、Httに対する低分子リガンドは知られていなかった。そこで代わりに、凝

集タンパク質に特異的に結合する神経変性疾患診断薬を用いて、IAPリガンドとの連結低分子を2種類設計・合成した。これらの化合物は、ハンチントン病患者由来細胞中のHttを減少させることを見出した。メカニズム解析の結果、本低分子が凝集タンパク質に結合すること、IAPと凝集タンパク質の複合体形成を誘導すること、凝集Httをプロテアソーム依存的に減少させること、HttのmRNA発現量を減少させないこと、などを確認した。この論文は、ユビキチンプロテアソーム系の人工利用を誘導する低分子によって、神経変性疾患原因タンパク質を減少できることを報告したものであり、神経変性疾患に対する新しい治療戦略として注目される。



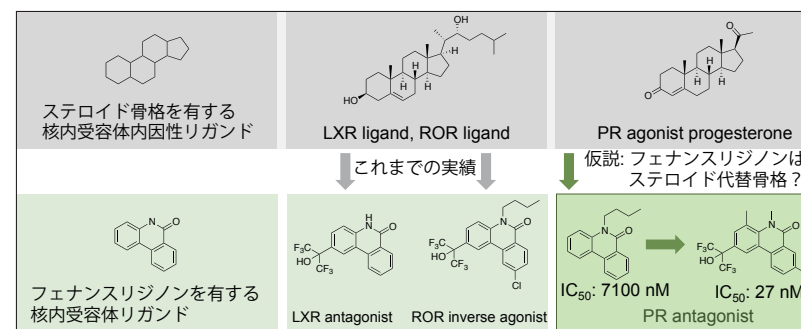
特徴的な化学構造を有するプロゲステロン受容体アンタゴニストの創製

Nishiyama, Y., Mori, S., Makishima, M., Fujii, S., Kagechika, H., Hashimoto, Y. Ishikawa, M. Novel non-steroidal progesterone receptor (PR) antagonists with a phenanthridinone skeleton *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2018, 9, 641-645.

プロゲステロン受容体 (PR) は、女性ホルモンであるプロゲステロンを内因性アゴニストとして認識する核内受容体の1種である。PRアゴニストが婦人科疾患に対する治療薬として使用されている一方で、PRアンタゴニストも、ホルモン依存性がんや子宮内膜症などの治療薬として注目を浴びている。ステロイド骨格を有するPRアンタゴニストは、他の核内受容体にも親和性を示すことから副作用が問題となり、限定的に臨床で用いられている。このことから、非ステロイド骨格を有するPRアンタゴニストが求められている。これまでに報告されたシアノアリール型PRアンタゴニストは、少しの構造変化でアゴニストに変化してしまう事例が報告されており、例えば代謝物を含めた活性制御に課題を残していた。

我々は、フェナンスリジノン骨格を有する肝臓X受容体(LXR)リガンドや

レチノイド関連オーファン受容体 (ROR) リガンドを創製してきた。LXRとRORはステロイド骨格を有する内因性リガンドを認識することから、フェナンスリジノン骨格がステロイド等価体として機能すれば、PRアンタゴニストも創製できると考えた。そして、過去に合成した同類縁体の活性を評価したところ、IC₅₀値が7100 nMの弱いPRアンタゴニストを見出した。これをリード化合物として合成展開したところ、IC 値が27 nMの強い活性を有するPRアンタゴニストを創製することに成功した。この化合物が他核内受容体に対して選択性を有すること、PRに結合すること、PR下流タンパク質の発現量を低下させることも確認した。創製した化合物は、新しいケミカルクラスのPRアンタゴニストであり、今後の展開が期待される。



フェナンスリジノン骨格はステロイド代替骨格として機能するとの仮説のもと、新しいケミカルクラスのプロゲステロン受容体 (PR) アンタゴニストを効率的に創製することに成功した。

病態発生制御 研究分野

Laboratory of Pathology and Development

E-mail ytokada@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/okadalab/okada.html

職名	氏名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
准教授 Associate Professor	岡田 由紀 Yuki Okada	獣医学博士	総合文化研究科・広域科学専攻、薬学系研究科（協力講座）
助教 Research Associate	牧野 吉倫 Yoshinori Makino	医学博士	
技術専門職員 Technical Associate	井上 絵里奈 Erina Inoue	農学博士	



研究分野紹介

当研究分野では、哺乳類生殖細胞のエピゲノム情報の確立と、次世代における消去・残存機構の解明に取り組んでいます。近年親から子へのエピゲノム情報伝搬が注目されており、我々の研究はそのメカニズムの解明に寄与すると期待されます。

Our research focuses on epigenetic dynamics during mammalian germ cell development and fertilization. Epigenetic inheritance from parents to progeny has been catching a huge attention, thus our research can contribute to elucidate the mechanism.

遺伝情報の伝達を支えるエピジェネティクス

Epigenetics : Supporting proper transgenerational transmission of genetic information

生殖細胞は自らの遺伝情報を次世代に継承するという命題の下、その形態や核内環境をダイナミックに変化させながら成熟します。例えば精子の核は長径がわずか5ミクロンで、内部はヒストンが除去されてクロマチンが高度に凝集した結果、転写翻訳といった核内イベントはほぼ完全に停止していると考えられています。しかし近年、精子の中にはヒストンとRNAが少なからず存在することが明らかになり、これらが受精や遺伝情報伝達に何らかの役割を有する可能性が示唆されています。さらに最近、オスの一過性のストレスがエピゲノムマークとなって子孫に遺伝することが実験的に証明されたことから、精子が自分のDNA以外の因子を次世代に受け渡している可能性が高く、益々関心が高まっています。

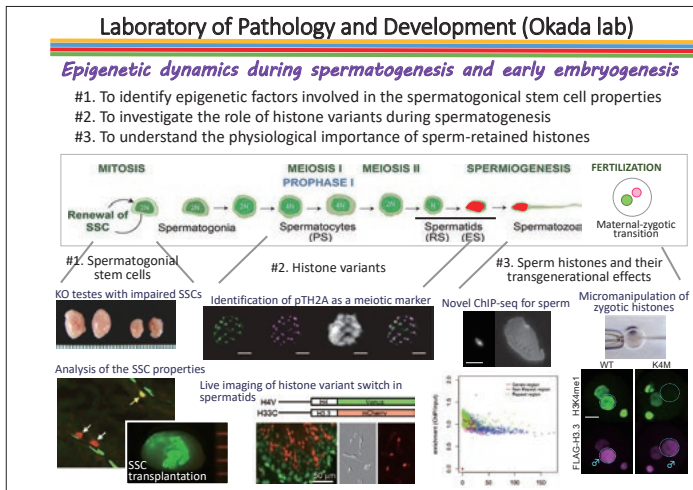
私たちの研究室では、生殖細胞のクロマチン動態に着目し、それらが細胞増殖や分化・受精にどのような機能を有するかについて研究を進めています。具体的には①精子幹細胞の幹細胞性維持に関わるクロマチン因子の同定と解析、②精子形成におけるヒストンバリエーションの役割の解析、③精子残存ヒストンの機能・生化学的構造解析、について解析を行っています。

Epigenetics supports proper transmission of genetic information to progeny. Germ cells undergo dynamic morphological and molecular changes in order to transfer their genetic information to the progeny. For example, in sperm nuclei, which major axis is only 5 micrometer due to the histone removal and intense chromatin condensation, most of the nuclear events such as transcription and translation are thought to be shut-off. However, recent studies indicate that small amount of histones as well as RNAs still exist in mature sperm, and suggest the possibility that these histones and RNAs play some roles during fertilization. More recently, it is demonstrated that transient stress occurs in male individuals causes epigenetic alteration, and the altered epigenetic marks are inheritable to progeny. These observations support the idea that sperm transfer something other than their genome to the progeny.

In our laboratory, we focus on the chromatin dynamics in germ cells, and examine how it contributes cell proliferation, differentiation and fertilization, and three specific projects are on-going; i) identification and analysis of chromatin modifiers important for spermatogonial stem cells (SSCs), ii) investigating the roles of histone variants during spermatogenesis, and iii) profiling of histones retained in sperm and functional analysis of sperm histone variants.

当研究室で行っている研究内容の概要。精子形成から受精までのエピジェネティックダイナミクスについて、マウスを用いて研究しています。

Summary of our research projects. We are investigating the epigenetic dynamics from spermatogenesis to fertilization by using mice.



論文紹介

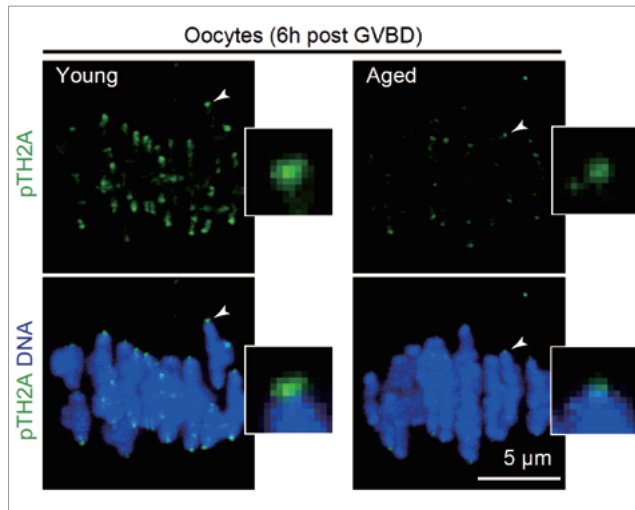
生殖細胞特異的TH2Aのリン酸化修飾の発見とその動態・機能解析

Hada M, Masuda K, Yamaguchi K, Shirahige K, Okada Y. (2017) "Identification of a variant-specific phosphorylation of TH2A during spermiogenesis." Scientific Reports. Apr 7;7:46228. doi: 10.1038/srep46228.
Hada M, Kim. JH, Inoue E, Fukuda Y, Tanaka H, Watanabe Y, Okada Y. (2017) "TH2A is phosphorylated at meiotic centromere by Haspin." Chromosoma, 126(6):769-780.

生殖細胞には多様なヒストンバリエーションが存在し、その発見は生殖細胞の増殖・分化に応じて時空間的に制御されています。しかしヒストンバリエーションはカノニカル（普遍的）ヒストンとの相同性が極めて高いため、一般的にバリエーション特異的な修飾を同定することは困難です。

我々はH2Aの生殖細胞特異的バリエーションTH2Aにおいて、バリエーション特異的なリン酸化修飾を同定し、その動態解析、さらにリン酸化酵素の同定を試みました。その結果、TH2Aのリン酸化は分裂期特異的リン酸化酵素Haspinによって直接リン酸化され、時間的・量的な制御を受けること、従って本リン酸化はHaspinが多く発現する減数分裂期、精子形成後期（精子核凝集期）、および受精後第一分裂の染色体凝集部位に特異的に認められ、新たな染色体凝集マーカーになり得ることを見出しました。

次にTH2Aのリン酸化スレオニンアラニンに置換した変異マウスを作製し、本リン酸化の生理機能の解析を試みました。その結果、変異マウスの生殖細胞は雌雄とも正常に分化し、妊孕性も保たれていたことから、本リン酸化は生理学的には必須でないことがわかりましたが、一方で本リン酸化のレベルはマウス老化卵で著しく減少しており、卵子老化マーカーとしての有用性が示唆されました。



老化したマウス卵（右上）においてリン酸化 TH2A（緑色で標識）は著しく減弱しています。

精子残存ヒストンの局在と生理学的意義の検討

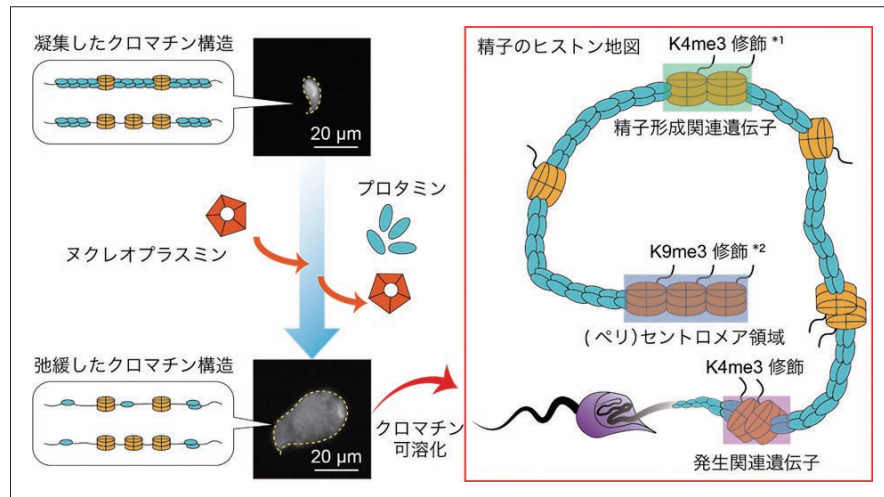
Yamaguchi K, Hada M, Fukuda Y, Inoue E, Katou Y, Shirahige K, Okada Y. (2018) "Re-evaluating the localization of sperm-retained histones revealed the modification-dependent accumulation in specific genome regions." Cell Reports. 23(13):3920-3932.
Okada Y, Yamaguchi K. (2017) "Epigenetic modifications and reprogramming in paternal pronucleus: sperm, preimplantation embryo, and beyond." Cell Mol Life Sci. 74 (11): 1957-1967.

野老美紀子, 山縣一夫, 山口幸佑, 岡田由紀「哺乳類生殖系列におけるクロマチンリプログラミング」、羊土社 実験医学増刊号「染色体を解く」(平野達也, 胡桃坂仁志 編, 2018年10月)

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。

そこで我々は、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。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。



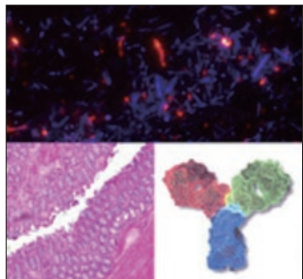
図：ヌクレオプラスミンを用いた精子のヒストン地図の作成
写真は精子核の形状を示しており、黄色破線は精子核の縁を表しています。ヌクレオプラスミン処理前の精子核はプロタミンによって高度に凝集していますが、ヌクレオプラスミン処理を行うことによって、プロタミンが精子クロマチンから除去され、精子核が数倍に膨化することが観察されました。このヌクレオプラスミン処理精子を用いてクロマチンを均一に可溶化し、精子のヒストン地図の作成をしたところ、精子ヒストンはゲノム全体にわたって散在し、相対的には非遺伝子領域に多く残る傾向があった一方、修飾を受けた精子ヒストンはその修飾形態に応じて、特異的なゲノム領域に局在していることが明らかになりました。

免疫・感染制御 研究分野

Laboratory of Immunology and Infection Control

E-mail rshinkura@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/shinkuralab/

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
教授 Professor	新蔵 礼子 Reiko Shinkura	博士（医学）	新領域、医学系研究科・病因・病理学専攻、薬学系研究科
助教 Research Associate	孫 安生 Son Aoi	博士（医学）	
助教 Research Associate	石垣 佳祐 keisuke Ishigaki	博士（医学）	
技術職員 Technical Staff	及川 栄子 Eiko Oikawa	博士（理学）	



研究分野紹介

抗体遺伝子編集機構の基礎研究から抗体を応用した病気の制御を目指します。特に、腸管のIgA抗体が多彩な腸内細菌叢の何を識別して制御するのかを明らかにしたいと考えています。

Diversified antibody repertoire protects our body from microbial invasion. Our main question is how each intestinal IgA recognizes and targets a huge variety of gut bacteria.

抗体遺伝子編集機構の研究から新たな抗体医薬の開発を目指します。

From basic to applied research on immunoglobulin gene

私たちはBリン球が産生する抗体に注目して研究を進めています。抗原刺激を受けたBリン球は活性化されると、抗体の抗原結合力を変化させる体細胞突然変異とともに抗体の攻撃力を変えるクラススイッチを起こします。これらの現象においては抗体遺伝子に能動的に切断・変異が導入されますが、その分子機構はまだ多くの謎が残されています。私たちは体細胞突然変異とクラススイッチのうち体細胞突然変異だけが特異的に障害されるマウスを手掛かりに体細胞突然変異の分子メカニズムを明らかにします。新しい抗体を作るメカニズムを探りながら、基礎研究の成果を病気の治療に役立てることを目指します。

- 1) 腸管のIgA抗体は多彩な腸内細菌叢の何を識別して制御するのかを明らかにして、腸内環境を改善する抗体医薬の開発を目指します。
- 2) IgAへ選択的にクラススイッチさせる誘導物質の探索を通して、‘アレルギー’に対してIgEではなくIgAを選択的に誘導できればアレルギー反応のかわりに粘膜防御に役立つはず’、というアイデアを応用へつなげます。

The immune response has evolved to protect us from pathogenic infectious agents and toxic foreign substances. In acquired immune response, antigen stimulation of B cells induces two distinct genetic alterations in the immunoglobulin (Ig) loci: somatic hypermutation (SHM) and class switch recombination (CSR), both of which require an enzyme, activation-

induced cytidine deaminase (AID). AID plays a crucial role in host defense but it introduces DNA cleavage into Ig loci and aberrantly into non-Ig loci causing lymphoma. Our aim is to answer ‘how AID’s activity targets Ig loci specifically’ and to understand the precise molecular mechanism of SHM and CSR.

We aim at applying the findings of our basic research to practical medicine.

1. Mechanism of gut microbial regulation by intestinal IgA
Recently dysbiosis (gut commensal microbial imbalance) is frequently reported to be associated with illnesses such as inflammatory bowel disease (IBD), obesity, cancer, etc. We found that the high-affinity intestinal IgA produced by SHM is important to control non-pathogenic gut bacteria as well as pathogens. We are analyzing the bacterial target molecule for each monoclonal IgA. We aim at the development of therapeutic IgA antibody to modulate gut microbiota leading to symbiosis (balanced host-microbial relationship in gut).
2. Search for IgA CSR inducer
We focus on searching a novel IgA CSR inducer, which may drive IgA CSR instead of IgE CSR at mucosal surface, helping prevent allergy, as well as enhance the mucosal immunity.

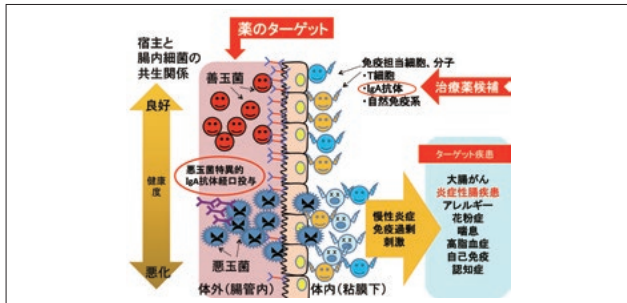


図1 腸管のIgA抗体が認識する分子を明らかにすると、腸炎惹起菌などの生体に悪い効果を及ぼす細菌だけを攻撃できる抗体を選ぶことができます。飲むだけで腸内環境を整え病気を治す、抗体医薬の開発を目指します。

Figure 1 IgA oral treatment is a potential remedy not only for inflammatory bowel disease but also extra-intestinal disorders, acting through restoration of the host-microbial symbiosis.

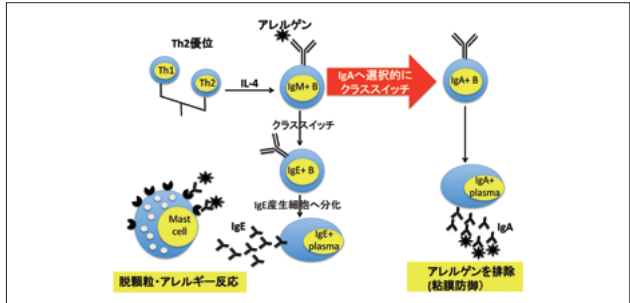


図2 B細胞をIgAに選択的にクラススイッチさせる化合物を探索しています。IgEを減らすだけではなく、IgAが増えることで粘膜のアレルゲン侵入を防御できます。アレルギーの根本的治療を目指します。

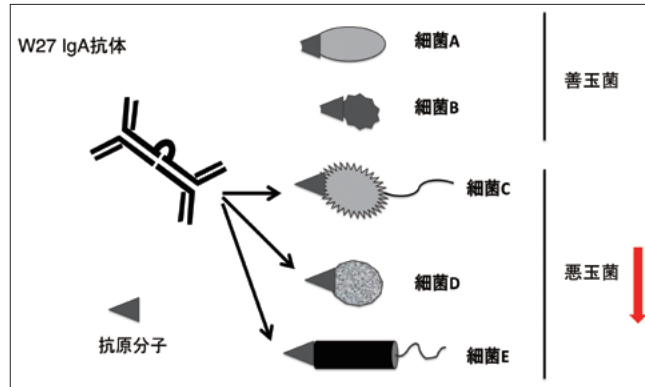
Figure 2 Selective CSR to IgA can prevent allergic response as well as enhance mucosal defense against a same antigen.

論文紹介

IgA抗体を飲むことで腸内細菌叢を改善し、腸炎を治療する

Okai S, Usui F, Yokota S, Hori-I Y, Hasegawa M, Nakamura T, Kurosawa M, Okada S, Yamamoto K, Nishiyama E, Mori H, Yamada T, Kurokawa K, Matsumoto S, Nanno M, Naito T, Watanabe Y, Kato T, Miyauchi E, Ohno H, Shinkura R. High-affinity monoclonal IgA regulates gut microbiota and prevents colitis in mice. *Nat Microbiol.* 2016 Jul 4;1(9):16103. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.103.

抗体のクラススイッチは正常に起こるものの、抗原に対する結合力を増すための体細胞突然変異が障害されているマウス(G23Sマウス)の病態解析から、細菌に強く結合するIgA抗体を産生できないと腸内細菌の異常増殖や腸炎が発症することを論文2で明らかにしました。この病態の治療には野生型マウス由来の多種類の腸内細菌に強い結合力を持つIgA抗体を経口で補充することが有効ではないかと考え、野生型マウスの腸管IgAから多くの腸内細菌に最も高い結合力を示したW27抗体を選択しました。W27抗体は大腸菌に強く結合したが、乳酸菌やビフィズス菌のようないわゆる善玉菌にはほとんど結合しない抗体、つまり、W27抗体は善玉菌と悪玉菌を識別する抗体でした。W27抗体は細菌の増殖にかかわる代謝酵素(セリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼ)のある一部分のアミノ酸の違いを識別して、各細菌への結合力が異なることも明らかにしました。さらにW27抗体は強く結合する大腸菌の増殖を抑制しましたが、ほとんど結合しない乳酸菌の増殖は抑制しませんでした。すなわち、悪玉菌を識別して結合しその増殖を抑え、一方で善玉菌には結合しないため善玉菌の増殖を阻害しないことがわかりました。一方、W27抗体を腸炎マウスに経口投与すると、腸内細菌叢のバランスが変化し、大腸の組織が改善しました。これらの結果から、W27抗体は腸内細菌制御に有効な経口治療薬候補であることに加え、マウスにおいて細菌との相互作用の鍵としてセリンヒドロキシメチルトランスフェラーゼを認識することを明らかにしました。



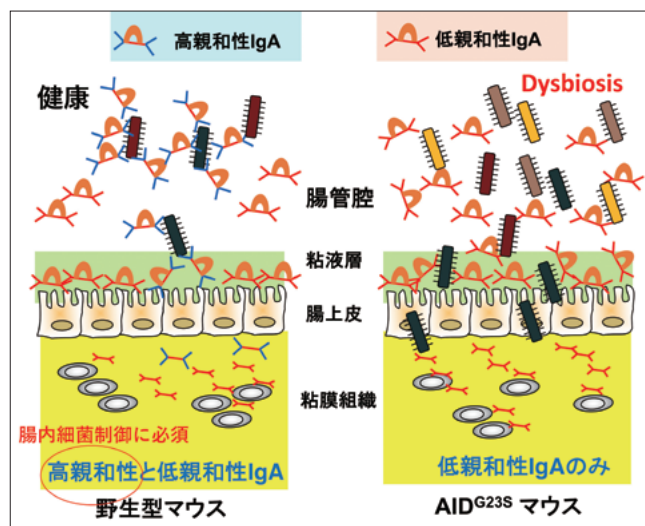
IgA 抗体は善玉菌と悪玉菌を見極めて、悪玉菌が増え過ぎないように監視する。

腸管IgA抗体による腸内細菌制御は抗体遺伝子の体細胞突然変異を必要とする

Wei M, Shinkura R, Doi Y, Maruya M, Fagarasan S, Honjo T. Mice carrying a knock-in mutation of Aicda resulting in a defect in somatic hypermutation have impaired gut homeostasis and compromised mucosal defense. *Nature Immunology* 12, pages 264–270 (2011)

クラススイッチと体細胞突然変異は異なる抗体遺伝子変異をもたらすにもかかわらず、両者とも酵素activation-induced cytidine deaminase (AID)が必須であり、体細胞突然変異だけを分離して解析することが不可能でした。しかし、体細胞突然変異だけが特異的に障害されるAID変異体を2004年に見つけ、その変異体の一つ(G23S)のノックインマウスを作製しました。

G23Sマウスでは正常量の腸管IgAが産生されますが、腸管IgAを産生することができないAIDノックアウトマウスと類似したパイエル板などの胚中心の過形成が観察されました。この病態は抗生物質投与で改善することから、異常に増殖した腸内常在細菌が胚中心B細胞を過剰に刺激した結果と考えられました。つまりIgAがあるだけでは十分でなく、体細胞突然変異の蓄積により高親和性を獲得したIgAが腸内細菌叢の制御に重要であることがわかりました。さらにG23Sマウスでは野生型マウスに比べ経口コレラ毒素に対する防御の低下が見られ、はじめて出会う病原体に対する防御においてもIgAの体細胞突然変異の蓄積が重要であることが明らかになり、腸管粘膜面の第一線防御での体細胞突然変異の重要性がはじめて明確になりました。



体細胞突然変異によって作られる高親和性 IgA 抗体が腸内細菌制御に必要である。

希少疾患分子病態研究分野

Laboratory of Rare Disease Research

E-mail izumik1@email.chop.edu

職名	氏名	取得学位	所属
客員准教授	Visiting Associate Professor	泉 幸佑	Kosuke Izumi
		医学博士	ペンシルベニア大学

研究分野紹介

ヒト初期発生過程において遺伝子発現はダイナミックに制御されており、先天異常症候群の原因遺伝子の多くは、発生過程に重要な役割を果たす転写制御因子です。我々は先天異常症候群をモデルに遺伝子発現制御機構の解明を目指します。

Our research work aims to elucidate the transcriptional regulatory mechanism playing a cardinal role in human development using rare developmental syndromes as a model.

先天異常症候群の研究から、発生過程における遺伝子発現制御機構の解明を目指します。

To elucidate the transcriptional regulatory mechanism through rare disease research

ヒト初期発生過程において遺伝子発現がダイナミックに制御されていることは知られており、先天異常症候群の原因遺伝子の多くは、発生過程に重要な役割を果たす転写制御因子です。しかしながら、それら転写制御因子がどのように協調して遺伝子発現制御を行っているかは完全には解明されていません。近年、次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析といった網羅的遺伝子検査技術が導入され、先天異常症候群の新規原因遺伝子の同定が容易になってきています。その結果として多くの転写制御因子をコードする遺伝子の変異により先天異常症が発症することがわかってきました。しかしながら、その転写制御因子の異常による病態発症メカニズムは大部分が謎のままです。先天異常が未だに新生児死亡の原因の上位であることから、先天異常発症機構を理解する上でも、先天異常症候群の病態機構解明は喫緊の課題といえます。我々の研究室では、CHOPS症候群やARCN1関連症候群等の新規先天異常症候群をモデルにヒト初期発生に重要な役割を果たす遺伝子発現制御機構の解明を目指しています。

There are many rare multiple malformation syndromes associated with birth defects, and these syndromes can provide us with valuable opportunities to understand the pathogenic mechanisms of birth defects, since the molecular mechanisms of isolated birth defects remain largely unknown. Thanks to the introduction of advance genetic testing methodology, such as exome sequencing, it has become easier to pinpoint a causative genetic alteration leading to a multiple malformation syndrome. However, the molecular mechanisms by which these mutations lead to multiple malformations remain largely unknown. Our laboratory aim to elucidate the transcriptional regulatory mechanism using rare pediatric developmental disorders such as CHOPS syndrome and ARCN1-related syndrome as a model.

初期発生異常を伴う染色体異常症・単一遺伝子疾患の病態解明

染色体異常・遺伝子異常で起こる多発奇形症候群は初期発生に置ける遺伝子発現異常で引き起こされる

ヒト初期発生における重要な遺伝子発現制御機構の理解を深める

- 全エクソン配列解析・次世代シーケンサーを用いた遺伝子変異解析
→ 初期発生に大切な新規遺伝子の同定



- iPS細胞等の患者由来細胞を用いたトランスクリプトーム解析・エピゲノム解析
→ ヒト正常発生に重要な遺伝子発現制御機構の解明

生物情報工学研究分野

Laboratory of Bioinformatics and Computational Physics

E-mail shimizu@bi.a.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.bi.a.u-tokyo.ac.jp/

職名	氏名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
客員教授	Visiting Professor	清水 謙多郎	Kentaro Shimizu
		理学博士	農学生命科学研究科・応用生命工学専攻 情報理工学系研究科・コンピュータ科学専攻 情報学環・学際情報学府・総合分析情報学コース

研究分野紹介

統計的手法、機械学習、分子シミュレーションなどを用いて、生命現象の解明をめざす研究を行っています。主な研究内容として、タンパク質の構造および機能の予測・解析、ゲノム情報解析、遺伝子発現情報解析などがあります。

We conduct bioinformatics research with a focus on structural and functional prediction of proteins and genome/transcriptome analysis.

タンパク質の相互作用予測・機能予測 Development of protein interaction prediction systems

タンパク質とタンパク質、DNA、RNA、糖、脂質、金属、低分子化合物、その他さまざまな分子との相互作用について、

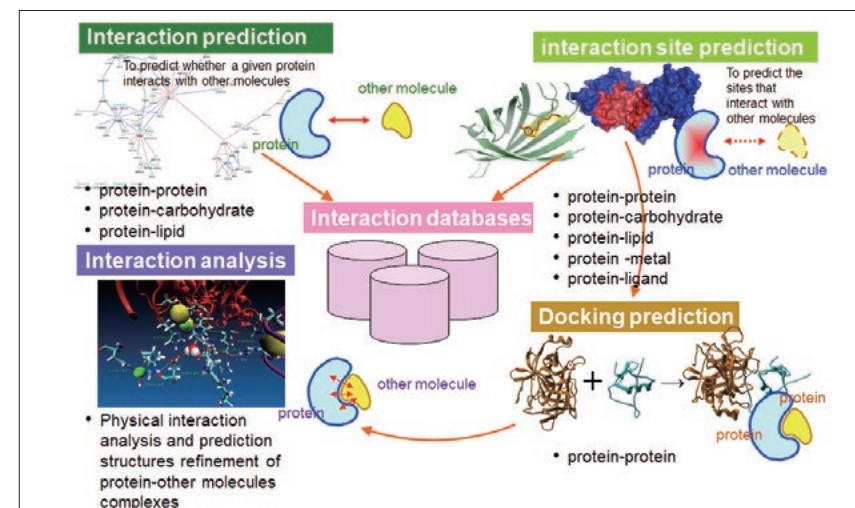
- 相互作用予測: 与えられたタンパク質が他の分子と相互作用するかどうかを予測
- 相互作用部位予測: 与えられたタンパク質の中で他分子と結合する残基はどれか、タンパク質の構造が得られている場合は結合部位がどこかを予測
- ドッキング予測: 複合体の構造を予測

の3つのアプローチから研究を行っており、これらを統合した予測システムの開発にも取り組んでいます。統計的手法、機械学習、タンパク質構造比較、エネルギー最小化など、目的に応じて多様な手法を用いており、また、分子シミュレーションを用いて、物理的な相互作用を詳細に予測・解析する研究も行っています。そのほか、翻訳後修飾予測、tail anchorタンパク質予測、脂質結合タンパク質の機能分類予測、不凍タンパク質予測などの機能予測の手法も開発しています。2018年度は、とくに、タンパク質とタンパク質、DNA、RNA、脂質、金属との相互作用部位予測の手法を開発し、世界最高レベルの予測精度を達成しました。

The followings are the three approaches to study protein interactions in our laboratory.

- Interaction prediction: To predict whether a given protein interacts with other molecules
- Binding-site prediction: To predict residues in a given protein that interact with other molecules and when the structure of a protein is known, to predict the binding site location
- Docking prediction: To predict the structure of complexes

In 2018, we developed a system for predicting the protein—protein, —DNA, —RNA, —lipid, and —metal binding sites and achieved the world's highest prediction accuracy for each of them. By integrating techniques for protein interaction prediction/binding-site prediction that we have developed or are currently developing, we are constructing a system which enables us to simultaneously predict whether a given protein interacts with proteins, nucleic acids, sugars, lipids, or metals, and if the protein indeed interacts, predict its interaction site. We also analyze physical interactions using molecular simulation.



タンパク質とタンパク質、DNA、RNA、糖、脂質、金属、低分子化合物、その他さまざまな分子との相互作用を総合的に予測するシステムを開発しています。

By integrating techniques for protein interaction prediction/binding-site prediction that we have developed or are currently developing, we are constructing a system which enables us to simultaneously predict whether a given protein interacts with various molecules, and if the protein indeed interacts, predict its interaction site.

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

本センターは生命現象の可視化技術、定量的データ解析、数理モデル構築について研究しています。

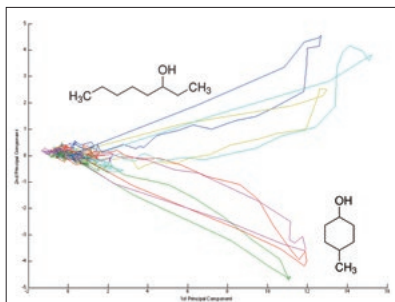
We study imaging, quantitative visualization of biological data and mathematical modeling of the biological systems

神経生物学 研究分野

Laboratory of Neuroscience

E-mail ttabata@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/fly/

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
教授 Professor	多羽田 哲也 Tetsuya Tabata	理学博士	理学系研究科・生物科学専攻
助教 Research Associate	山崎 大介 Daisuke Yamazaki	博士(理学)	理学系研究科・生物科学専攻
助教 Research Associate	廣井 誠 Makoto Hiroi	博士(理学)、外国の博士号	理学系研究科・生物科学専攻
助教 Research Associate	阿部 崇志 Takashi Abe	博士(理学)	
助教 Research Associate	清水 一道 Kazumichi Shimizu	修士(理学)	
技術専門職員 Technical Specialist	前山 有子 Yuko Maeyama	博士(理学)	



研究分野紹介

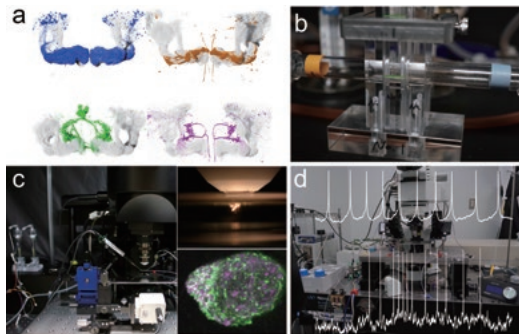
子供を亡くした母の悲しみになぞらえて、歴史は人類の巨大な恨みに似ていると小林秀雄は言う。記憶には私たちのかけがえのない感情が伴っています。記憶と情動を連携させる神経回路の仕組みが少しわかりました。

We have identified two classes of neural circuits that encode aversive and appetitive valences and act antagonistically in olfactory memory formation of *Drosophila*.

信ずることと知ることと覚えることと忘れること We are who we are because we remember and forget

生払耳勤心とわざわざ序文に紹介された稗田阿礼の並外れた記憶の才によって古事記は成立したとされています。当時から記憶という脳の働きは自ずと明らかだったのでしょう。記憶はもっともよく知られた不思議な脳の働きの一つで、1000年以上経った今でも不思議であることに変わりはなく、私たちの興味を惹きつけてやみません。現在では、記憶を形成しつつある神経細胞の活動をまさにその時に顕微鏡下で観察できるようになっておりますが、まだまだ多くの部分は謎のまです。バプロフの犬で知られるような、2つの刺激を結びつける連合学習記憶は単純な記憶の一形態ですが、昨日のできごとを思い出すこととメカニズムを共有していると考えられます。本研究室ではショウジョウバエの匂い連合学習記憶を対象に、記憶形成機構の理解を研究テーマとしています。個々の神経細胞の活性を制御することで、記憶回路にロジックを探り、顕微鏡下でショウジョウバエの記憶形成を再現し、その時に機能する神経系の働きを解析しています。一細胞レベルで“記憶する細胞”を観察し、そこに働く分子メカニズムを理解することが目的です。

“Learning and memory are two of the most magical capabilities of our mind. Learning is the biological process of acquiring new knowledge about the world, and memory is the process of retaining and reconstructing that knowledge over time. Most of our knowledge of the world and most of our skills are not innate but learned. Thus, we are who we are in large part because of what we have learned and what we remember and forget.” Eric Kandel et al., 2014, Cell.



- a) 3次嗅覚神経キノコ体KCsとその出力神経MBONsは記憶形成にはたります。
- b) ショウジョウバエの匂い学習記憶をT-mazeを用いて測定します。
- c) 顕微鏡下に生きたハエをおき神経活動を記録します。
- d) 神経活動を電気生理学的手法で解析します。

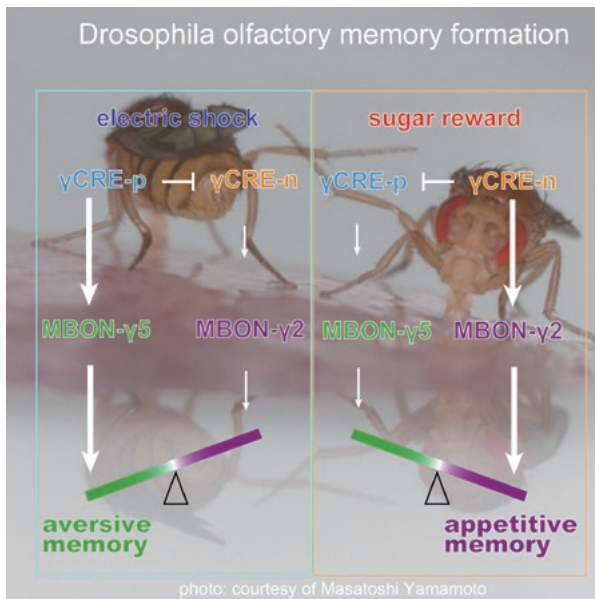
- a) Kenyon cells of mushroom bodies and their output neurons play a central role in the olfactory memory formation.
- b) The performance of olfactory memory is measured with a T-maze apparatus.
- c) Neuronal activity is recorded under a two-photon microscope.
- d) Electrophysiological recording of neuronal activity.

論文紹介

ショウジョウバエの記憶形成において並列の神経回路が相反する好悪の情報を匂いに付与する。

Two parallel pathways assign opposing odor valences during *Drosophila* memory formation
Yamazaki, D., Hiroi, M., Abe, T., Shimizu, K., Minami-Ohtsubo, M., Maeyama, Y., Horiuchi, J. and Tabata, T. Cell Reports 22, 2346–2358, 2018.

ショウジョウバエの匂い記憶実験系では相反する2種の記憶、(1)匂い(条件刺激)と正の非条件刺激である報酬刺激(シヨ糖)との連合による報酬記憶及び(2)匂いと負の非条件刺激である罰刺激(電気ショック)との連合による罰記憶を調べることが可能です。この連合学習において3次嗅覚神経キノコ体KCsは同時検出器として働くと考えられていますが、どのように匂い情報と非条件刺激をコードしているか明らかではありません。私たちはKCsの γ サブグループをCRE配列に依存した転写制御を元にして2つのグループ、 γ CRE-pと γ CRE-nに分け、それぞれが相反する非条件刺激をもコードしていることを見出しました。 γ CRE-pからの出力は罰記憶の獲得、固定及び読み出しの全てのステージに必要である一方、報酬記憶には阻害的に働き、 γ CRE-nは γ CRE-pとは逆に報酬記憶の獲得、固定及び読み出しの全てのステージに必要である一方、罰記憶には阻害的に働きます。実際、光遺伝学実験によりこの2者は互いに抑制し合っていることが示唆されました。またMBONsとして知られる一群の出力神経群の中のMBON- $\gamma 5\beta' 2\alpha/\beta' 2\text{mp}$ とMBON- $\gamma 2\alpha' 1$ がそれぞれ γ CRE-pと γ CRE-nの下流で働いており、このMBONs間のバランスにより好悪シグナルがコードされていると考えています。以上の結果は、KCs軸索束は、長軸方向に、異なる情報を持ったDANsが入力する区画に分けられて独立に働き、それが好悪シグナルにも対応しているという現在主流となっている考えとは一線を画するものです。上記の神経群は他のKCsやMBONsおよびドーパミン神経群による神経ネットワークの一部として機能しており、上記の機能が統合されて記憶が成立するのであろうと考えています。

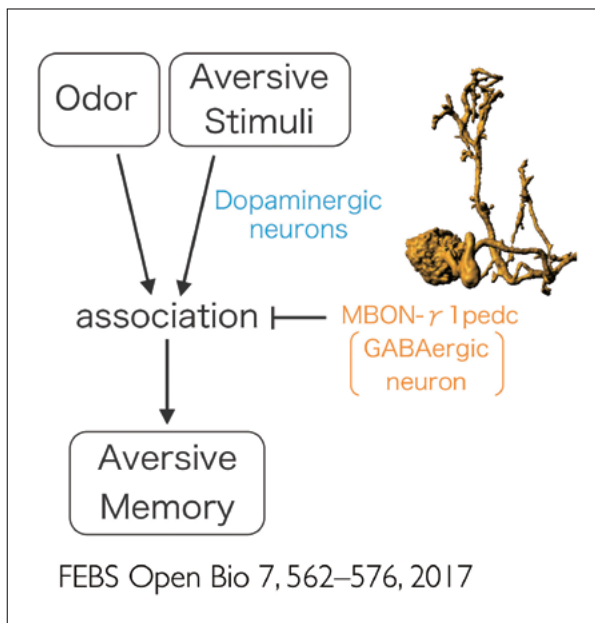


γ CRE-p からの出力は罰記憶に必要である一方、報酬記憶には阻害的に働き、 γ CRE-nは γ CRE-pとは逆に報酬記憶に必要であり、相互抑制している。MBON- $\gamma 5\beta' 2\alpha/\beta' 2\text{mp}$ とMBON- $\gamma 2\alpha' 1$ がそれぞれ γ CRE-pと γ CRE-nの下流で機能し、両者のバランスにより記憶が制御されているのかもしれない。

ショウジョウバエの一对のキノコ体出力神経の抑制は忌避学習を惹起する

Suppression of a single pair of mushroom body output neurons in *Drosophila* triggers aversive associations
Ueoka, Y., Hiroi, M., Abe, T. and Tabata, T.
FEBS Open Bio 7, 562–576, 2017

ショウジョウバエをモデルに用いた匂い忌避学習のパラダイムでは匂い(CS+)を呈示している間に電気ショック(US)を与え、次に電気ショックなしに別の匂い(CS-)を呈示すると、CS-に比べてCS+の匂いを忌避する行動を記憶ようになります。この時に匂いを弁別するキノコ体KC細胞がCSとUSの同時検出器として働き、キノコ体出力神経群(MBONs)の活性を制御することにより記憶を司っていると考えられています。またUSはドーパミン神経群(DANs)によりキノコ体に伝達されると理解されています。学習時、CS-を呈示している時にGABA作動性のMBON- $\gamma 1\text{pedc}$ の働きを抑制すると学習が阻害されることを見出しました(CS+を呈示している時にはこのようなことは起こらない)。この時に同時にDANsを抑制するとこの阻害から回復することから、CS-を呈示している時にはMBON- $\gamma 1\text{pedc}$ がDANsの作用を抑制することが必要であることを示唆しています。DANsはUSを仲介していることからCS+を呈示する時に必要ですが、それ以外にも外界及び生理学的な条件により様々に応答することが観察されます。したがって、CS-を呈示している時にDANsが活性化されるとそれはUSと解釈され、CS+と干渉し、記憶の阻害が起こると考えられます。事実、匂いを呈示する時にMBON- $\gamma 1\text{pedc}$ を抑制するとUSが無いに関わらず当該の匂いに対する忌避学習が形成されました。近年、情報はDANs>KCs>MBONsと一方向に流れるのではなく双方向性で、これらの神経群は複雑なネットワークを形成していることがわかって来ました。本論文の結果もこの文脈で理解されるべきものの一つであるかもしれません。



GABA 作動性の MBON- $\gamma 1\text{pedc}$ がドーパミン作動性神経の干渉を抑えることによって記憶獲得を保障する。

ゲノム再生 研究分野

Laboratory of Genome Regeneration

E-mail tako2015@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://lafula-com.info/kobayashiken/CytoGen/

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
教授 Professor	小林 武彦 Takehiko Kobayashi	博士（理学）	理学系研究科・生物科学専攻
助教 Research Associate	佐々木真理子 Mariko Sasaki	博士	理学系研究科・生物科学専攻
助教 Research Associate	飯田 哲史 Tetsushi Iida	博士（理学）	理学系研究科・生物科学専攻
助教 Research Associate	堀籠 智洋 Chihiro Horigome	博士（農学）	理学系研究科・生物科学専攻
技術専門職員 Technical Specialist	朝倉 智子 Tomoko Asakura		



研究分野紹介

生物のデザインを決めるゲノムDNAは、地球上で最も重要な情報であるにも関わらず壊れやすい物質です。当研究室では、ゲノムの再生メカニズムとその不調が引き起こす細胞老化、がん化の機構を研究しています。

Genome is the most important information on the earth that determines the design of life while the material DNA is quite “fragile”. We try to reveal the mechanism of genome maintenance and the relationship to cellular senescence and tumorigenesis.

ゲノムの再生メカニズムとその不調が引き起こす細胞老化、がん化機構

Genome maintenance, Cellular senescence and Tumorigenesis.

遺伝情報を担うゲノムDNAは化学物質や放射線に対して極めて弱い物質です。生物は 進化の過程で、この弱いDNAを再生し、生命の連続性を維持する能力を獲得してきました。しかし完全に直すことは不可能で、少しずつ「変異」が蓄積し、細胞は徐々に老化していきます。変異が細胞増殖に関わる遺伝子に生じた場合にはがん化することもあります。がん化はその細胞だけの問題ではなく、個体が死に追いやられることもあります。寿命が長い生殖細胞や幹細胞では変異の蓄積は極力避ける必要があります。生殖細胞は次世代へ命をつなぐ「大元となる細胞」です。また幹細胞も個体が生きている限り分裂し、新しい細胞を供給し続ける細胞です。これらの細胞ではゲノムの「修復」では追いつかず、「再生」レベルの維持・管理が必要となります。我々の研究室では酵母、マウス、ヒト細胞を用いて、ゲノム再生の分子機構を、特にゲノム中で安定性が低い反復配列「リボソームRNA遺伝子(rDNA)」に注目して研究しています。さらにゲノムの不安定化を軽減し、老化およびがん化抑制に働く物質の探索も行なっています。共同研究等も国内外で幅広く行なっています。

How is the genome integrity maintained?

Human genome has ~ 3 billions base pairs, corresponding to ~ 2 m in length. Such a long DNA is packed into the small nucleus (~ 5 μm diameters) and duplicated in mitosis. It is easy to imagine that the genome is entangled and

broken in the small compartment. In addition, the genome gets damaged by ROS, UV and chemical modifications. Seriously damaged genome induces apoptosis to kill the cell. Slight damaged one activates the DNA repair system. But the some lesions on the genome may escape from the system and accumulate. The accumulation reduces cellular functions and induces senescence. It may cause cancer, too. As a human body has ~ 4 trillions cells, it is a quite tough job to maintain the genome integrity in all of them. Especially, long-life cells, such as germ line and stem cells need intensive care. We study how those cells regenerate genome and keep the integrity.

What is the “Aging signal” from damaged genome?

In eukaryotic cells, the genome has several “fragile” sites that are especially unstable. The ribosomal RNA gene repeat (rDNA) is the biggest one. The repeat occupies ~ 10% of yeast and ~ 0.5 % of human genome. Recently, we found that rDNA stability determines yeast lifespan. Therefore, we speculate that the rDNA is a major source of “Aging signal” that induces cellular senescence and restricts the lifespan. We would like to identify the signal.

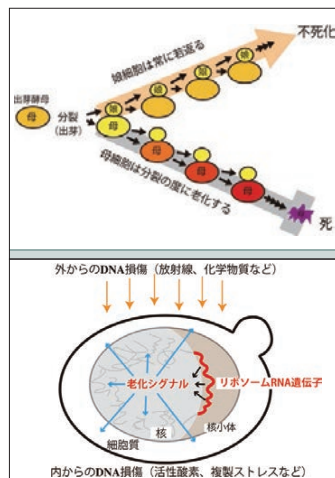


図1 生命の連続性の維持機構

酵母の母細胞(動物細胞の分化細胞に相当)は分裂のたびに老化してやがて死んでしましますが、娘細胞(動物細胞の幹細胞に相当)は逆に分裂のたびに若返り永遠に生き続けます。そのときにゲノムは再生され元通りになります。同様の「若返り」現象が動物細胞の幹細胞や生殖細胞でも起こり、生命の連続性は維持されています

Figure 1 Cellular senescence in budding yeast. The mother cell is getting older by cell division, while the daughter cell rejuvenates.

図2 rDNAは老化シグナルの発生源

リボソームRNA遺伝子は巨大反復遺伝子群を染色体上に形成しています。その繰り返しの構造により、異常な高次構造やリピート間の組換え、複製ストレスや活性酸素の影響を受けやすく、また外部からのDNA損傷刺激(放射線、化学物質など)にも弱い極めて「脆弱(ぜいじゃく)な領域」となっています。そのためrDNAはゲノム中で「最初に壊れる領域」として老化シグナルの発生源となっています。

Figure 2 The rDNA is a major source of “Aging signal” that induces cellular senescence and restricts the lifespan.

論文紹介

複製阻害時のDNA二重鎖切断からゲノム安定性を守る機構

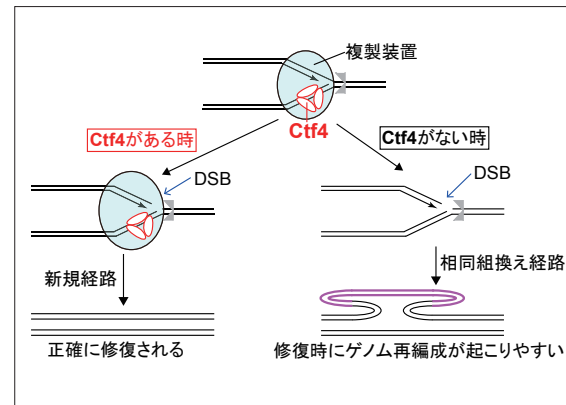
Sasaki M and Kobayashi T.

Ctf4 prevents genome rearrangements by suppressing DNA double-strand break formation and its end resection at arrested replication forks
Molecular Cell, 66, 535-545, 2017

DNA複製は、遺伝情報を正確にコピーし娘細胞に受け渡すための生物の根源的機構です。しかし、鋳型となるDNA上には様々な障害が存在するため、複製装置は頻繁に止まってしまいます。この障害を取り除き複製を再開できなければ、DNA二重鎖切断(DNA Double-Strand Break, DSB)が生じてしまいます。DSBは誤って修復されるとゲノム再編成を誘導し、癌や多くの疾患の原因となります。そのため複製阻害時のDSB修復機構を明らかにすることは非常に重要です。

本研究では、出芽酵母のリボソームRNA遺伝子(rDNA)領域を用いて複製阻害時のDSB修復過程を解析し、DSB修復に必要な因子を調べました。これまで複製阻害時のDSBは、複製期以外においてDSB修復に必要な相同組換え経路によって修復されると信じられてきました。ところが、相同組換え因子は複製阻害時のDSB修復には必要ではありませんでした。つまり、複製阻害時には、これまで知られていない新規経路によってDSBが修復されることが判りました。一方で、複製装置の構成因子であるCtf4タンパク質が欠損すると、DSBは相同組換え経路によって修復されるようになりました。興味深いことに、Ctf4欠損細胞では反復配列であるrDNAのコピー数の異常な増加が観察されました。このことは複製阻害時のDSB修復において、相同組換え経路が使われると、ゲノム再編成が誘導されやすいことを示しています。

以上のことから、Ctf4タンパク質は複製装置の構成因子として、複製阻害時に生じたDSBを相同組換え経路とは別の経路によって、正確に修復し、ゲノム安定性を守る重要な役割を担っていることが明らかとなりました。



複製因子 Ctf4 は、複製阻害の結果生じたDSBを正確に修復するために必要である。Ctf4 が欠損するとDSBはゲノム再編成を誘導しやすい相同組換え経路によって修復されるため、ゲノム不安定化を引き起こしやすくなる。

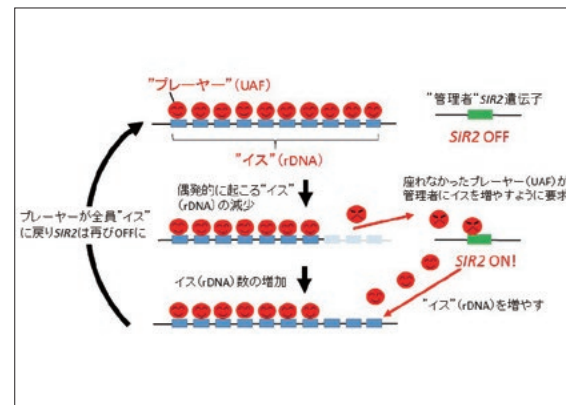
リボソーム RNA遺伝子のコピー数を感知・維持する機構 ~コピー数の調節は「イス取りゲームで」~

Iida T and Kobayashi T.

RNA polymerase I activators count and adjust ribosomal RNA gene copy number Molecular Cell, 73, 645~654, 2019 <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.11.029>

全ての生物にとって、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非常に重要です。それには、多数のリボゾームRNA遺伝子(rDNA)をリピート遺伝子としてゲノム中に安定に保持する必要があります。しかしrDNAは、リピート内の組換え反応でコピーが脱落し減少しやすい性質を持っています。そのためrDNAコピー数を常に回復させ一定数で維持する仕組みがあると考えられていましたが、長い間謎でした。

本研究では、約150コピーのrDNAを持つ出芽酵母をモデルに、rDNAのコピー数を数える因子を発見し、減少したrDNAコピー数を適正なコピー数に回復させるメカニズムを明らかにしました。まず、rDNAのコピー数減少するとrDNAリピートを安定に保つSIR2の発現量が、抑えられる現象に着目しました。SIR2は長寿遺伝子としても知られヒトにも存在する転写抑制遺伝子です。遺伝学的な手法によりrDNAのコピー数減少を感知する因子を探索しました。その結果、本来リボゾームRNA合成を促進する転写活性化複合体UAFが、rDNAのコピー数減少を感知しSIR2遺伝子の発現を抑えていることが明らかになりました。UAFによってSIR2の発現量が抑えられると、rDNAの増幅が誘導され、コピー数を回復する仕組みも明らかになりました。つまり「イス取りゲーム」に例えると、UAFが「プレイヤー」になりrDNAが「イス」に相当します。「イス(rDNA)」が減ってしまい座れなくなった「プレイヤー(UAF)」がイス(rDNA)を増やしてくれ、管理者(SIR2)にお願いするわけです。さらに通常は細胞内で一定に保たれているUAFの量を増やすことで、安定にrDNAリピートのコピー数を増加させることにも成功しました。このUAFを介したrDNAコピー数感知の研究は、細胞が遺伝子のコピー数を数える仕組みを持っていることを示した初めての例です。



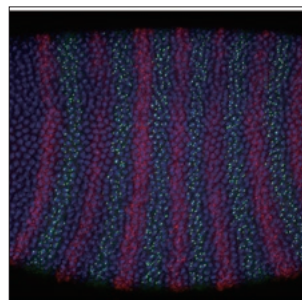
通常は「イスの数」(rDNAコピー数)に見合った「プレイヤー」(UAF)が座っています。「イスの数」が減少すると、あふれた「プレイヤー」が「管理者」(SIR2遺伝子)に「イスの数」を増やすように要求します。実際にはSIR2の発現をUAFが抑制して遺伝子増幅を促します。「イス」(rDNA)の数が通常数に戻り、全ての「プレイヤー」(UAF)が座れると「管理者」によるイス(rDNA)の増加が止まります。このようにUAFがrDNAの数を数えて、常に一定数に調整しています。

遺伝子発現ダイナミクス 研究分野

Laboratory of Transcription Dynamics

E-mail tfukaya@iam.u-tokyo.ac.jp
URL https://sites.google.com/site/takashifukaya0122/

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
講師 Lecturer	深谷 雄志 Fukaya Takashi	博士（生命科学）	総合文化研究科／広域科学専攻 生命環境科学系
助教 Research Associate	余越 萌 Yokoshi Moe	博士（医学）	
学術支援職員 Project Academic	渡部 瑞穂 Watanabe Mizuho		
学術支援職員 Support Staff	滝下 仁美 Takishita Hitomi		



研究分野紹介

私たちの研究室は、生きたショウジョウバエ初期胚で遺伝子発現を可視化する独自のライブイメージング技術を駆使して、エンハンサーと呼ばれる非コードDNAを介した転写制御動態の解明を目指しています。

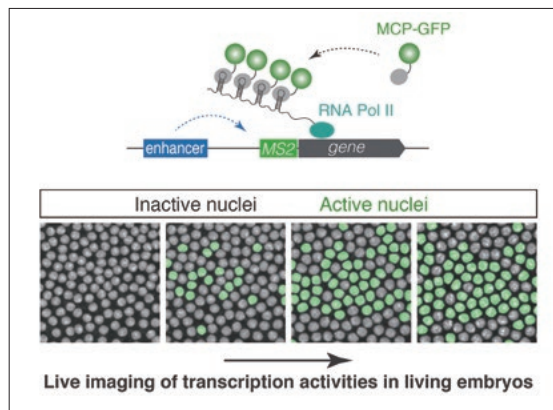
Our lab uses quantitative live imaging methods to investigate how *cis*-regulatory DNA elements control transcription dynamics in development.

個体発生における転写制御動態を一細胞レベルで可視化し理解する

Visualizing enhancer dynamics in living embryos

転写制御において中心的な役割を担っているのはエンハンサーと呼ばれる非コードDNAです。エンハンサーは配列特異的な転写因子との結合を介して、標的遺伝子の転写活性を時空間的に緻密に制御しています。現在、ヒトゲノム中には少なくとも40万以上ものエンハンサーが存在すると見積もられており、1つの遺伝子に対しておよそ20近くのエンハンサーが動いていると考えられます。こうしたエンハンサーを介した遺伝子発現制御の多様化が、高等真核生物の複雑な形態形成を可能にしています。さらに、遺伝子本体の異常よりもむしろエンハンサーの変異が癌をはじめとする疾患と密接に関わることが相次いで報告されるなど、その生物学的重要性がかつてないレベルで明らかとなりつつあります。しかし一方で、エンハンサーが転写を制御する根本的な仕組み、特にその時間的性質は全くと言ってよいほど理解されていません。我々は生きたショウジョウバエ初期胚において転写活性をリアルタイム計測する独自のライブイメージングを駆使することにより、これまでにない新たな切り口からセントラルドグマを理解することを目指します。

Enhancers are regulatory DNAs that control spatiotemporal patterning of gene expression in development. By integrating information from sequence specific transcription factors and co-activators, enhancers precisely regulate when and where genes should be transcribed. Recent whole genome studies estimated that the human genome contains approximately 400,000 enhancers, suggesting that a typical human gene is regulated by ~20 enhancers. Mutation in enhancers often causes dysregulation of transcriptional program, which can lead to human diseases such as cancer. It has also been reported that diversification of enhancer function is a major source of phenotypic polymorphism among population. However, while their biological importance is becoming increasingly clear in recent years, very little is known about the basic mechanism of enhancer function. Especially, the nature of enhancer-promoter communication and its dynamics remain as an outstanding mystery since the first discover of prototypic SV40 enhancer more than 35 years ago. By combining wide-range of experimental approaches including live-imaging, genome editing, biochemistry and optogenetics, we aim to elucidate fundamentally new dimension of the molecular mechanism underlying transcriptional control in development.



我々は生きたショウジョウバエにおいて転写活性を可視化する最先端のライブイメージング技術を駆使して、研究を行っています。この手法により、エンハンサーが転写を活性化する様子を一細胞レベルでリアルタイムに理解することが初めて可能となりました。さらに、ゲノム編集や生化学、オプトジェネティクスなどの新たな手法を組み合わせることにより、従来のバルク解析ではアプローチできなかった未知なるエンハンサー作用動態の解明に挑みます。

Our lab uses quantitative live imaging method to visualize spatiotemporal dynamics of enhancer action in developing *Drosophila* embryos. By combining this unique experimental approach with cutting-edge technologies such as genome editing and optogenetics, we aim to obtain comprehensive understanding of how enhancers control transcriptional dynamics in development.

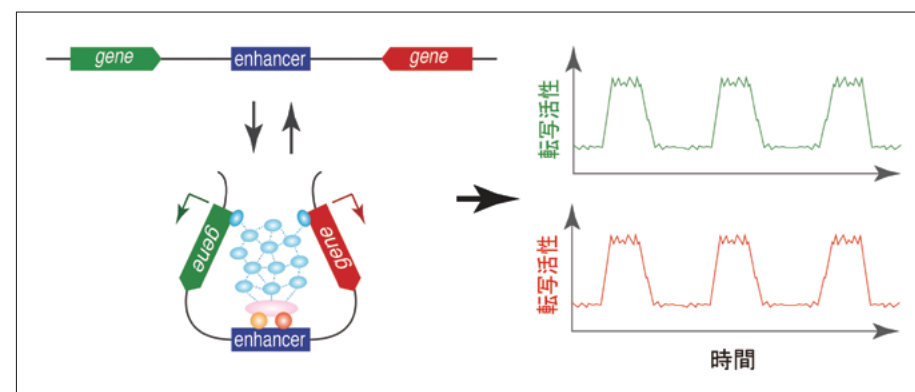
論文紹介

エンハンサーによる転写バーストの制御

Takashi Fukaya, Bomyi Lim and Michael Levine

近年の研究により、転写は連続的ではなくオンとオフをくり返す不連続な反応であることが明らかにされた。こうした現象は転写バーストとよばれ、バクテリアから酵母、ショウジョウバエ、哺乳類に至るまで保存された普遍的な現象であると考えられている。しかしその一方で、転写バーストの起こるしくみやその生物学的な意義について理解は進んでいない。とくに、エンハンサーと転写バーストとの関係性については全く手付かずの状態であった。本研究では、ショウジョウバエ初期胚を用いたMS2/MCP転写ライブイメージング技術を駆使することにより、エンハンサーが転写バーストへおよぼす影響について定量的に解析した。その結果、エンハンサーは転写バーストの頻度を調節することにより遺伝子発現量を時空間的に制御することがわかつ

た。つまり、転写活性化能の強いエンハンサーは弱いエンハンサーに比べ転写バーストをより高頻度にひき起こしており、その結果として、遺伝子発現量が上昇した。さらに、本研究では2つの異なる遺伝子の転写活性を同時に可視化する独自のMS2/PP7ライブイメージング技術を新たに構築することに成功した。本実験系を用いることにより、単一のエンハンサーが離れて存在する2つのプロモーターを同時に活性化し、同調的な転写バーストを引き起こすことが初めて明らかとなった。この結果は、エンハンサーとプロモーターとの相互作用が、長年信じられてきたよりも遙かにダイナミックで動的な過程であることを強く示唆している。

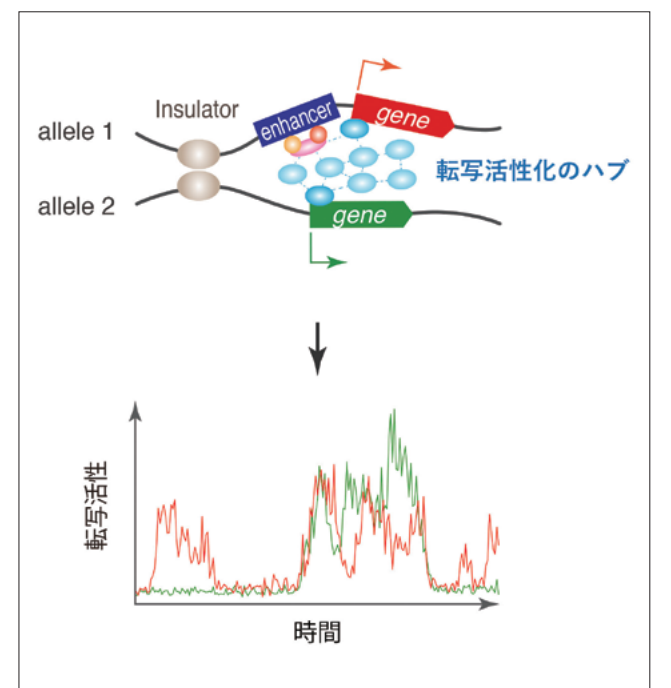


本研究から明らかとなった新たなエンハンサー作用機序。単一エンハンサーが2つの遺伝子から同調的な転写バーストを引き起こす。

相同染色体間におけるエンハンサー作用機序のライブイメージング解析

Bomyi Lim, Tyler Heist, Michael Levine and Takashi Fukaya

Edward Lewis (1995年ノーベル生理学・医学賞) によるショウジョウバエ遺伝学解析によって、エンハンサーが相同染色体間でトランスに作用することが半世紀以上前に示された (Lewis, Am Nat 1954)。こうした遺伝現象はトランスヴェクションと呼ばれ、ショウジョウバエゲノムでは普遍的な仕組みであると考えられる。しかし一方で、未だにその理解は現象論に留まっており、詳細な作用機序は長年にわたり未解明のままであった。本研究ではショウジョウバエ初期胚でトランスヴェクションを再構成する新たな実験系を構築し、その解明に取り組んだ。その結果、インシュレーターDNAのペアリングが相同染色体同士の安定的な相互作用を誘導し、その結果としてエンハンサーによるトランスの転写活性化を促進することが明らかとなった。さらに、我々が独自に開発したMS2/PP7システムによる多色ライブイメージング解析により、トランスヴェクションを生きたショウジョウバエでリアルタイムに可視化することに初めて成功した。その結果、片方の染色体に存在する単一のエンハンサーが染色体間を超えてシスとトランスに同時に作用し、同調的な転写バーストを引き起こすことが明らかとなった。この結果はエンハンサーが、転写因子やコアクチベーター、RNAポリメラーゼIIなどが局所的に濃縮された転写活性化の「ハブ」を作り出すことで遺伝子発現を制御していることを強く示唆している。このように本研究によって初めて、古典的なループングモデルでは説明できない極めて動的なエンハンサー作用機序の存在が明らかとなった。



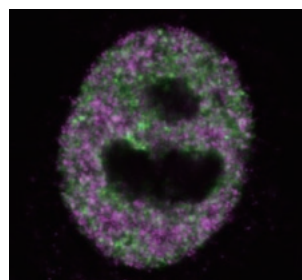
インシュレーター DNA が安定的な相同染色体ペアリングを誘導する。エンハンサーは転写活性化のハブを形成し、染色体間を超えてシスとトランスに同時に作用する。本研究によって初めてトランスヴェクションの実態が明らかとなった。

細胞核機能動態可視化 研究分野

Laboratory of Functional Nuclear Imaging

E-mail hkimura@bio.titech.ac.jp
URL http://kimura-lab.bio.titech.ac.jp/

職 名	氏 名	取得学位	所属
教授（委嘱） Professor	木村 宏 Hiroshi Kimura	博士（理学）	東京工業大学



研究分野紹介

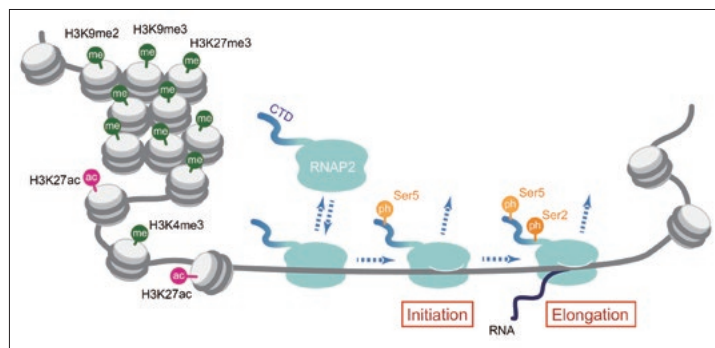
真核生物の遺伝子発現の制御には、細胞核内の構造や環境が重要であることがわかってきました。ヒストンの翻訳後修飾や活性型RNAポリメラーゼの動態を生きた細胞で可視化し、定量解析を行うことで、転写制御の基本メカニズムを明らかにします。

The structure and microenvironment in the eukaryotic nucleus play critical roles in gene regulation. To understand the basic mechanism of transcriptional regulation, we quantitatively measure the dynamics of histone and RNA polymerase II modifications in living cells.

転写とヒストン修飾の生細胞ダイナミクス Dynamics of transcription and histone modification in living cells

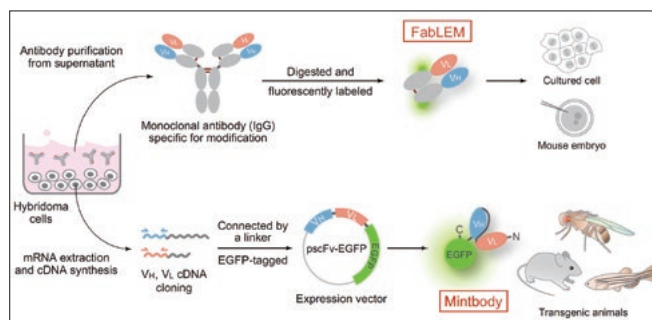
ヒストンやRNAポリメラーゼIIの翻訳後修飾を生きた細胞で検出するため、それらの修飾に特異的なモノクローナル抗体を作製し、抗体由来の蛍光標識抗原結合断片や遺伝子コード型プローブを開発した。特に、遺伝子コード型のプローブは生体内での解析や長時間の解析に有用である。これらの生細胞内修飾可視化プローブを用いて、転写活性化に伴うクロマチン修飾動態の解析を行っている。これまでに、ステロイド系ホルモンによる標的遺伝子アレイの活性化のキネティクスを計測し、ヒストンH3のアセチル化が転写の開始から伸長にいたる過程を促進することを明らかにした。現在、熱ショックストレスによるサテライト遺伝子からの非コードRNAの転写活性化や胚性ゲノム活性化の際のヒストン修飾の変化について計測を行っている。一方、遺伝子発現の抑制に関しては、X染色体の不活性化に伴うクロマチン構造変化を追跡している。また、生細胞解析とエピゲノム解析を融合させるために、イメージングした少数の細胞のエピゲノム情報を取得する方法の開発を進めている。

To track the posttranslational modifications of histones and RNA polymerase II, we have generated fluorescent probes for live cell imaging. In particular, genetically encoded modification-specific intracellular antibodies or “mintbodies” have enabled long-term and in vivo imaging. By measuring the kinetics of transcription activation of a steroid hormone responsive gene array, we revealed the function of histone H3 acetylation to stimulate the transition from the initiation to elongation of RNA polymerase II. We are now tracking the changes in histone modifications during heat-shock response, zygotic genome activation, and X-chromosome inactivation. We are also developing a method for low-input epigenomic profiling applicable to the imaged cells.



転写の制御には、ヒストンやRNAポリメラーゼIIの翻訳後修飾が関与している。これらの翻訳後修飾を生細胞で追跡することによって、遺伝子発現の制御機構を明らかにしようとしている。

Posttranslational modifications on histones and RNA polymerase II play a critical role in transcriptional regulation. To understand the mechanism of gene regulation in the nucleus, we track those modifications in living cells.



生細胞で修飾を検出するために、2つの方法を開発した。一つは、抗体から抗原結合断片を調製して蛍光標識して細胞に導入する方法、もう一つは、抗体の可変領域をクローニングして蛍光蛋白質と融合した一本鎖可変領域抗体 (mintbody) として発現させる方法、である。

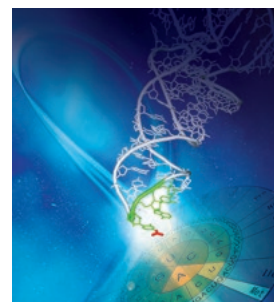
We have developed two methods to track modifications in living cells. One method uses antigen binding fragments (Fabs) conjugated with fluorophores for loading into cells. Another method is a genetically encoded system to express a single-chain variable fragment tagged with a fluorescent protein, termed modification-specific intracellular antibody, or “mintbody”.

エピトランスクリプトミクス 研究分野

Laboratory of Epitranscriptomics

E-mail ts@chembio.t.u-tokyo.ac.jp
URL http://rna.chem.t.u-tokyo.ac.jp/

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
教授（兼務） Professor	鈴木 勉 Tsutomu Suzuki	博士（理学）	工学系研究科・化学生命工学専攻



研究分野紹介

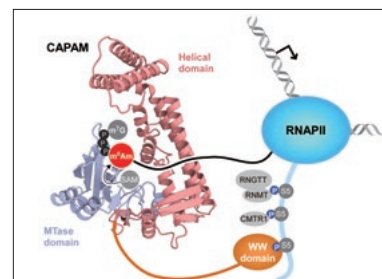
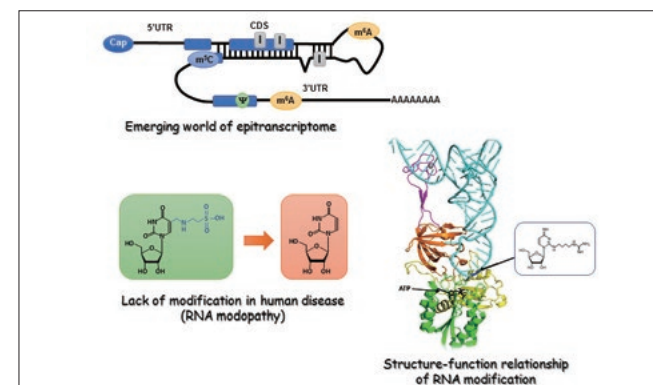
RNAは転写後に修飾され、本来の機能を発揮します。エピトランスクリプトーム研究は生命科学に大きな潮流を生み出しています。私たちはセントラルドグマの過程において、RNA修飾が担う隠れた機能を探索しています。

RNAs are modified post-transcriptionally to acquire their intrinsic functions. We are investigating functional roles of RNA modifications in various steps of gene expression.

RNA修飾の多彩な機能と生理学的意義 RNA modifications associated with various biological functions

RNAは転写後に様々な修飾を受けて成熟し、はじめてその本来の機能を発揮します。これまでに160種類を超えるRNA修飾が、様々な生物種から見つかっています。RNA修飾はセントラルドグマの様々な過程で遺伝子発現を調節することが明らかになりつつあり、エピトランスクリプトームと呼ばれ、転写後における新しい調節機構として、注目されています。私たちは独自に、細胞内に存在する微量なRNAを単離精製する技術や、微量RNAの高感度質量分析法 (RNA-MS) を開発しています。これらの手法を駆使することで、新しいRNA修飾や修飾酵素の発見と、その機能解析を通じ、RNA修飾が関与する生命現象を探究しています。また、RNA修飾の欠損が原因で生じるヒトの疾患を世界で初めて報告し、“RNA修飾病”という疾患の新しい概念を提唱しています。

RNA molecules are frequently modified post-transcriptionally and these modifications are required for proper RNA functions. To date, over 160 different types of chemical modifications have been identified in various RNAs across all domains of life. Recent studies stress the importance of RNA modifications as regulatory elements in gene expression, and the process based on RNA modification is also referred to as “epitranscriptome”. We developed our platform technologies for isolation of individual RNA molecules and highly sensitive analysis of RNA modifications using mass spectrometry (RNA-MS). These platform technologies enable us to discover novel RNA modifications and RNA-modifying enzymes. Moreover, we found the first instance of human disease caused by lack of RNA modification, and proposed “RNA modopathy” as a new category of human disease. We are tackling to elucidate various biological phenomena associated with RNA functions.



mRNA の転写と共役したCAPAMによるm⁷G キャップ依存的な m⁶Am 修飾形成
キャップ特異的なメチル化酵素CAPAMはWWドメインを持ち、これがSer5がリン酸化されたRNAポリメラーゼIIのCTDを認識することで、転写伸長初期段階にリクルートされ、m⁶Am修飾のN6メチル化反応を行う。同様に、CTDにはキャッピング酵素(RNGTT)、m⁷Gメチル化酵素(RNMT)、2'-Oメチル化酵素(CMTR1)などもリクルートされており、これらが強調して、新生RNA鎖の5'末端にキャップ形成と、メチル化修飾を階層的に行う。

Sequential and co-transcriptional m⁶Am formation mediated by CAPAM.
CAPAM is recruited to the early elongation stage of RNA polymerase II via specific interaction between the WW domain and Ser5-phosphorylated CTD. The m⁷G cap methyltransferase (RNMT) complexed with the capping enzyme (RNGTT) and 2'-O-methyltransferase (CMTR1) are also recruited to this complex, indicating a hierarchical formation of m⁷Gpppm⁶Am—pppA, GpppA, m⁷GpppA, m⁷GpppAm, and m⁷Gpppm⁶Am

Research Center for Cellular Dynamics

- 分子情報研究分野
Laboratory of Molecular and Genetic Information
- 発生・再生研究分野
Laboratory of Cell Growth and Differentiation
- 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 Regulation
- 行動神経科学研究分野
Laboratory of Behavioral Neuroscience

当センターは6つの研究分野から構成され、一細胞、一分子レベルでの生体反応の定量的解析手法の開発とその応用研究に特化した研究を行います。

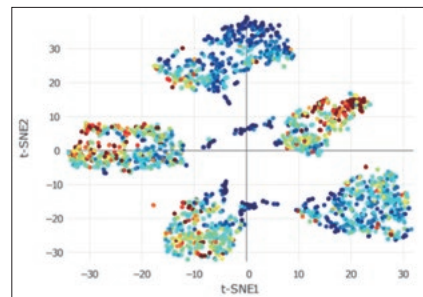
Research center for development of quantitative analytical technique for the vital reaction at single cellular and single molecular levels, and its applied study. This center consists of the following six research fields.

分子情報 研究分野

Laboratory of Molecular and Genetic Information

E-mail akiyama@iam.u-tokyo.ac.jp
URL <http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/5ken/index.html>

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
特任教授 Project Professor	秋山 徹 Tetsu Akiyama	博士（医学）	
特任准教授 Project Associate Professor	川崎 善博 Yoshihiro Kawasaki	博士（農学）	
客員准教授 Visiting Associate Professor	中村 勉 Tsutomu Nakamura	博士（医学）	
特任助教 Project Research Associate	山角 祐介 Yusuke Yamazumi	博士（農学）	



研究分野紹介

私たちは、細胞増殖、がん化、老化の分子メカニズムを明らかにすることを目標として研究を進めています。

The goal of our research is to understand the molecular mechanisms of cell proliferation, tumorigenesis and senescence.

細胞増殖、がん化、老化 Cell growth, tumorigenesis and senescence

私たちの研究室では主に以下のような研究を行っています。

1. がん多様性の研究

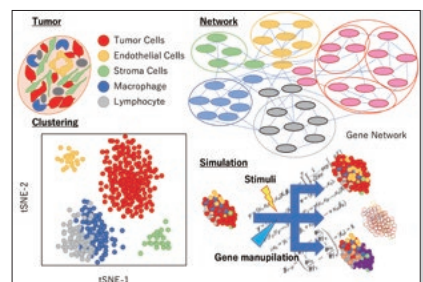
腫瘍はがん細胞と免疫細胞、線維芽細胞、血管、リンパ管などの多様な正常細胞の構成する微小環境から構成されています。私たちは、がん細胞と微小環境の相互作用の解析に取り組んでいます。また、がん細胞も均一ではなく、造腫瘍能の異なる多様ながん細胞が存在します。その中でも「がん幹細胞」と呼ばれる細胞が腫瘍を形成する強い能力（造腫瘍能）を持っていることがわかってきました。がん幹細胞が微小環境と相互作用して自己複製したり分化したりする分子機構を明らかにすることを目的として研究を進めています。

2. 長寿変異マウスを用いた老化機構の解析

私たちは、RNA結合タンパク質をコードするD8遺伝子を欠損するマウスは野生型マウスより長生きすることを見出しました。D8タンパク質の老化における役割を研究しています。

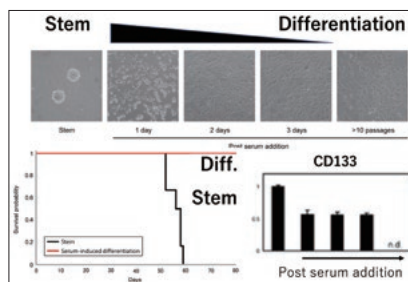
3. 変異マウスを用いた情動、自閉症の研究

情動を司るのは脳の「扁桃体」と呼ばれる領域で、その機能障害が自閉症発症と密接に関連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。当研究室では、PX-RICSタンパク質が自閉症発症に重要な役割を果たすことを見出し、扁桃体の担う情動学習における機能を解析しています。



がん多様性の1細胞解析

Single cell analysis of tumor heterogeneity



膠芽腫幹細胞は血清存在下で培養すると造腫瘍性を失う。

Glioblastoma stem cells lose their tumorigenic capacity under serum-containing culture conditions.

論文紹介

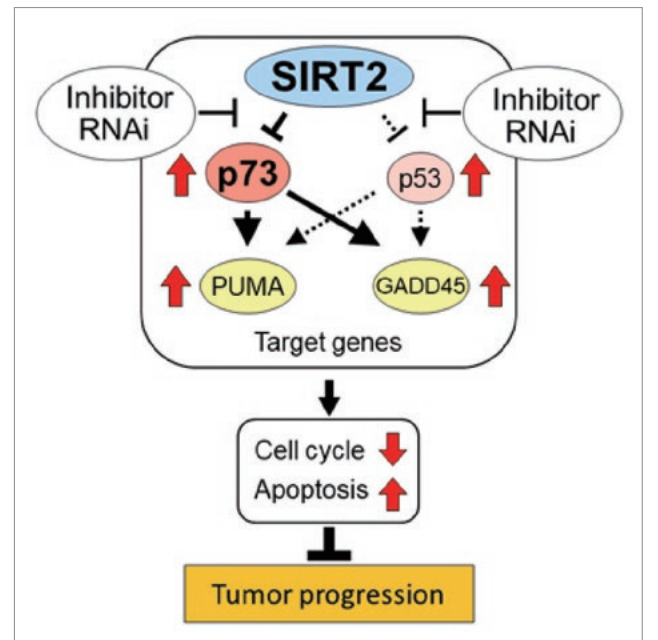
最悪性脳腫瘍の増殖を制御する新たな仕組み

Funato K. †, Hayashi T. † et al. († equally contributed). EMBO Rep. doi: 10.15252/embr.201745587 (2018).

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、異なる性質をも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。

本研究では、東大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。

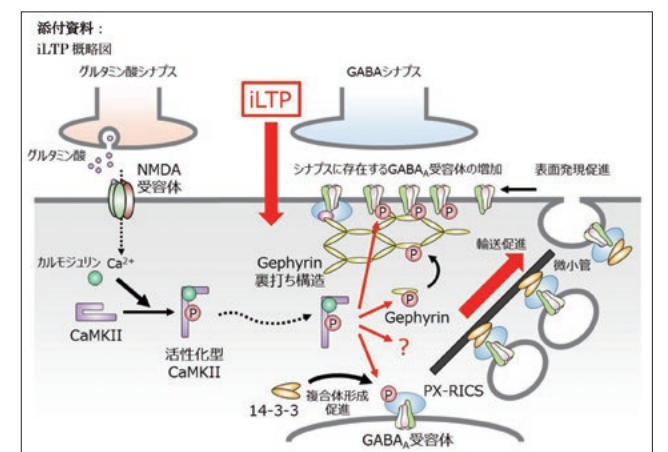


SIRT2の発現を抑制したり、特異的阻害剤によってSIRT2の機能を阻害したりすると、p73のC末のアミノ酸がアセチル化され転写活性が亢進する。その結果、がん幹細胞を含むがん細胞はアポトーシスが誘導され死滅する。

「こころ」の基盤をなす情動の異常と自閉症

Nakamura T., Sakaue F., Nasu-Nishimura Y., Takeda Y., Matsuura K., Akiyama T. EBioMedicine 34; 189-200. <http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.07.011>(2018)

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。本研究では、私たちが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事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。



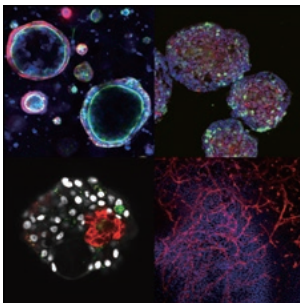
長期抑制（long-term depression [iLTP]）の概略図

発生・再生 研究分野

Laboratory of Cell Growth and Differentiation

E-mail miyajima@iam.u-tokyo.ac.jp

職 名		氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
特任教授	Project Professor	宮島 篤 Atsushi Miyajima	理学博士	
特任准教授	Project Associate Professor	伊藤 暢 Tohru Itoh	博士（理学）	
特任助教	Project Research Associate	木戸 文友 Taketomo Kido	博士（農学）	



研究分野紹介

肝臓や膵臓の発生メカニズムの理解と各種構成細胞の分離・培養技術を基盤として、ヒトiPS細胞から機能的な肝臓や膵臓の組織を分化誘導・構築する培養系の開発を進めることで、再生医療や創薬に貢献します。

Generating liver and pancreatic tissues from human iPS cells for regenerative medicine through understanding of the mechanisms of organ development.

発生原理の理解にもとづく、ヒトiPS細胞からの肝臓・膵臓の細胞分化誘導と組織構築

Developing liver and pancreatic tissues from iPS

iPS細胞を使った再生医療や創薬研究には、細胞分化誘導系および組織構築系の開発が必須です。肝臓は代謝や解毒の中心器官であり、その諸機能を担う肝実質細胞（肝細胞）は、胎児期の肝前駆細胞（肝芽細胞）より発生します。肝芽細胞は、内皮細胞や間葉系細胞と共に肝臓原基を形成し、それら細胞間での有機的な相互作用をつづじて機能的に成熟した肝臓が形作られます。当研究室では、肝芽細胞をはじめ肝臓を構成する各種細胞を同定・分離・培養するシステムを開発し、それらの性状や細胞間相互作用の分子の実態の解析を行うことで、肝臓の発生メカニズムの解明に取り組んできました。こうした知見にもとづき、肝臓の発生過程を模倣することで、ヒトiPS細胞から機能的な肝臓の細胞分化・組織構築を実現する培養系の開発を行っています。同様に、ヒトiPS細胞からインスリン産生細胞を含む膵島様構造体を構築することにも成功しています。こうしたiPS細胞からの細胞分化・組織構築の技術を用いて in vitro病態モデルの開発や創薬研究を行うとともに、再生医療への展開を目指しています。

Development of systems to prepare functional cells and tissues of sufficient quality and quantity is central to realization of stem cell-based therapy, drug screening and regenerative medicine. The liver is a central organ for metabolism and detoxification in the body and hence is one of the major targets for those applications. For the last two decades, our lab

has been studying the molecular and cellular mechanisms underlying development of the liver, taking advantage of our originally developed methods to isolate and culture each type of liver component cells. During the course of liver organogenesis, parenchymal hepatocytes develop from fetal liver progenitor cells, also known as hepatoblasts, through multiple modes of cell-cell interactions with other types of non-parenchymal cell populations including endothelial cells and mesenchymal cells. Based on our accumulated knowledge and expertise on the mechanistic basis of the liver development, we have successfully established culture systems to achieve directed differentiation of functional hepatocytes, as well as other non-parenchymal cells, from human induced pluripotent stem cells (iPSCs) through corresponding progenitor cell populations. Further application of three-dimensional co-culture system have rendered those iPSC-derived liver cells to cooperatively organize functional liver tissues with remarkable metabolic activities. Similarly, we have also developed a culture system to generate pancreatic islet-like tissue structures containing insulin-producing β cells from human iPSCs. We are currently applying those iPSC-derived cells and tissues for regenerative medicine, drug discovery and disease modeling.

私たちはヒトiPS細胞から肝前駆細胞、類洞内皮細胞、星細胞の効率的な分化誘導系を樹立しました。細胞は特徴的な表現型を示し、iPS細胞由来の非実質細胞は、肝前駆細胞の増殖や分化を促進しました。これらの細胞は、機能的肝組織構築に有用であり、創薬研究、毒性試験、疾患モデルへの応用が期待されます(Kido et al., Stem Cell Reports 2015, Kouï et al., Stem Cell Reports 2017)。

Kido T et al., CPM is a useful cell surface marker to isolate expandable bi-potential liver progenitor cells derived from human iPS cells. Stem Cell Reports, 5:508, 2015.

Kouï Y et al., An in vitro human liver model by iPSC-derived parenchymal and non-parenchymal cells. Stem Cell Reports. 9:490, 2017.

論文紹介

iPS細胞からヒト肝臓モデルを開発

厚井 悠太、木戸 文友、伊藤 利将、大山 裕棋、Shin-Wei Chen、加藤 由起、白髭 克彦、宮島 篤

肝臓は代謝や解毒などの機能を有する臓器であり、肝機能を実質的に担う肝実質細胞（肝細胞）と肝非実質細胞（肝類洞内皮細胞、肝星細胞など）から構成されています。近年、創薬研究や再生医療への応用を目的として、ヒトiPS細胞から肝細胞を作製する試みが活発に行われていますが、ヒトiPS細胞由来肝細胞は未成熟であるといった問題がありました。肝臓の発生過程において、肝前駆細胞は、肝非実質細胞と相互作用することで肝細胞へ分化します。そのため、ヒトiPS細胞由来肝細胞の高機能化においても、肝類洞内皮細胞や肝星細胞との共培養系の樹立が重要であると考えられます。

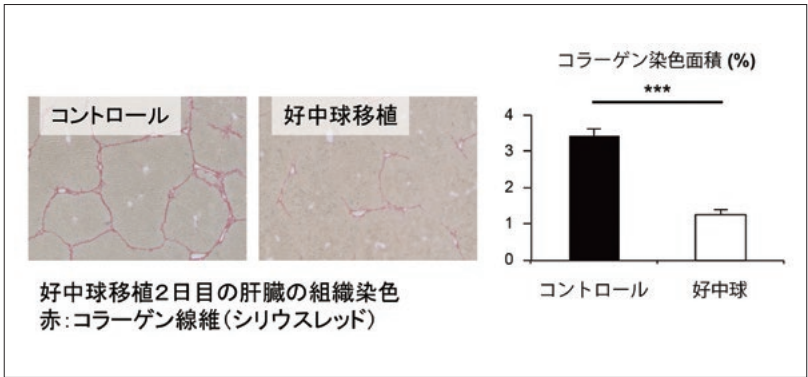
我々はマウス肝発生過程を解析し、肝類洞内皮細胞、肝星細胞の前駆細胞の同定、分取に成功し、それらの細胞の分化には、それぞれTGF β シグナル、Rhoシグナルが関与することを見出しました。このマウス肝発生過程の解析から明らかとなった各前駆細胞の分離法や成熟培養系をヒトiPS細胞からの分化誘導に応用し、ヒトiPS細胞由来の肝類洞内皮細胞、肝星細胞の樹立に成功しました。ヒトiPS細胞由来の肝類洞内皮細胞、肝星細胞は肝成熟化に関連する分泌因子や細胞外マトリクス等を高発現し、iPS細胞由来肝前駆細胞との共培養系において、肝前駆細胞の増殖や肝細胞への分化を促進することを明らかにしました。今後は、構築したヒト肝臓モデルを肝疾患モデルへと応用し、肝疾患に対する新たな予防・診断・治療薬の開発を目指します。

好中球はマウスの肝線維化を改善する

西條 栄子、榎本 豊、松田 道隆、Cindy Yuet-Yin Kok、田中 稔、宮島 篤

Tribbles1 (Trib1)は、C/EBP α を真に調節する因子として知られています。Trib1ノックアウトマウスでは、好中球の分化亢進など、特徴的な血球分化が起きることが報告されています。このマウスに対し、四塩化炭素(CCl4)頻回投与により肝臓の線維化を誘導したところ、線維化が軽減していることを見出しました。この原因を探るため、線維化関連因子の発現を検討した結果、Cyp2e1、Tgfb1、Acta2の遺伝子発現レベルには差が認められませんでした。一方、コラーゲンの分解に寄与するMmp8、Mmp9の発現は著しく亢進していたことから、線維化改善の原因はコラーゲンの分解活性が上昇しているためと考えられました。Mmp8は好中球コラゲナーゼとも呼ばれており、実際に、Trib1ノックアウトマウスの肝臓では好中球の数

が増加していました。そこで、好中球が線維化の改善に寄与しているかを検討するため、アデノ随伴ウイルスベクター(AAV)によりケモカインCxcl1(別名KC)を肝臓に発現させて好中球を誘引したのち、CCl4投与を行った結果、線維化が有意に改善しました。また、精製した好中球をCCl4投与マウスに移植することでも、線維化が有意に改善しました。好中球の発現するMmp8及びMmp9をAAVを用いてCCl4投与マウスに強制発現させたところ、両者の組み合わせにより著しい線維化改善が見られました。さらに、抗Ly6G抗体を用いて好中球を除去すると、CCl4投与による線維化が著しく亢進しました。以上の結果より、好中球はMmp発現を介してマウス線維化を改善する効果があることが明らかとなりました。



好中球移植による線維化改善効果。
写真: 好中球移植後2日目の肝臓のコラーゲン染色。好中球移植により、赤色で染色されるコラーゲン線維が減少する。 グラフ: コラーゲン線維の染色面積の定量結果。

Saijou E, Enomoto Y, Matsuda M, Kok cY, Akira S, Tanaka M, Miyajima A. Neutrophils alleviate fibrosis in the CCl(4)-induced mouse chronic liver injury model. Hepatol Commun. 2018 Apr 12;2(6):703-717. doi: 10.1002/hep4.1178.

発生分化構造 研究分野

Laboratory of Developmental Biology

E-mail horikosh@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/homasami/index.html

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
准教授 Associate Professor	堀越 正美 Masami Horikoshi	薬学博士	薬学系研究科・生物薬科学専攻



研究分野紹介

増殖・発生・分化などの生命現象は、細胞の維持・変換の上に成立し、それらの事象はDNA複製、RNA合成が基盤になっています。真核生物では、その制御にヒストンが加わり、セントラルドグマにおける新しい枠組みが必要となりました。

Biological phenomena are mainly regulated through the maintenance and conversion of cell function based on replication and transcription. Since these are regulated by nucleosome structure, novel theoretical frameworks are desirable.

真核生物の遺伝情報制御機構に関する概念的枠組みの解明に向けての取組み

Establishment of novel frameworks on eukaryotic gene regulation

細胞運命は遺伝情報の維持及び発現変換により決定されています。二重らせんDNA構造 (*Nature*, 171, 737 (1953))、オペロン説 (*J.Mol.Biol.*, 3, 318 (1961))、遺伝暗号 (*PNAS*, 47, 1588 (1961)) など生命情報の維持・変換の原理が見出され、それら原理に基づいた各論研究がその後主流になりました。今後生命現象に関する基本原理の発見は行われるのでしょうか? 研究分野主任の堀越は、真核生物の転写制御機構研究を行い、世界をリードする経験を重ね、未踏分野であったクロマチン研究に着手しました。真核生物DNAはヌクレオソームが基本構造単位であるため (*Science*, 184, 868 (1974))、ヒストンの出現により、遺伝情報制御の基本的枠組みはどうなったのでしょうか?

新しい枠組みを担う因子を得るため、ヒストンフォールドを有するTFIIDの機能未知ドメインを用い、類を見ない種類の新規相互作用因子の単離・機能解析に成功しています。それら因子を用いて、染色体機能領域・境界領域の決定機構モデル「Negotiable border model」 (*Nature Genet.*, 32, 370 (2002))、(H3-H4)₂ 四量体からH3-H4二量体への分割活性を見出した上で、「Yawara split model」 「Semi-conservative nucleosome replication model」 「Epigenetic inheritance model」 (*Nature*, 446, 338 (2007))、ヒストン化学修飾からヌクレオソーム構造変換を通しての転写活性化モデル「Hi-MOST model」 (*PNAS*, 107, 8153 (2010)) を相次いで提唱することができました。

遺伝情報制御の中心因子ヒストンの全アミノ酸に点変異を導入し、機能解析する戦略をとり (*Genes Cells*, 12, 13 (2007), *Genes Cells*, 14, 1271 (2009))、網羅的 point 変異体解析からテイル領域の化学修飾残基が細胞増殖に影響を与えないという、「Histone code hypothesis」に大きく矛盾する知見を得、ヒストン化学修飾システムが頑強性を有する構造であることを見出しました (「Modification web theory」)。また、「Modification web」の基盤となる不定形構造が、情報の受容、処理、伝達を一括し、「web」構造の形成、成長、進化を担う「Signal router theory」を提唱し、真核生物蛋白質の約50%に上る不定形構造の生理的機能の意義を明らかにしました (*Genes Cells*, 14, 789 (2009))。

ごく最近では、半世紀から一世紀もの間解けなかった難題「複数のマルチサブユニット複合体中の共通サブユニットの機能を明らかにするには?」「DNAが手に入らない状況で解析が不可能とされる数十億年前の遺伝子制御機構の仕組みは?」等を取り上げ、相次いで解き明かし続けています (*Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 111, 699-704 (2014), *Sci.Rep.*, 6, 27922 (2016), *Cell Rep.*, 21, 3941-3956 (2017))。

Horikoshi was devoted to the leading-edge study on eukaryotic transcription in his early days. Then, his focus was shifted to chromatin, which drew the attention of gene regulation researchers and has been actively studied. He was far ahead of his time. In the chromatin study, he tried to obtain novel components that would play roles in eukaryotic gene regulation. He was and has been eager for novel principles and concepts that can illustrate gene regulation at nucleosome, chromatin, and chromosome levels. Recently, he has the answers to the unsolved questions about functional roles of common subunits among the multisubunit complexes and the mechanism of gene regulation in ancient organisms about several billion years ago.

(References for further understanding: 74 out of 168 publications)
74. Biomed.Res.Rev., 2, 1-3 (2018) 73. Cell Rep., 21, 3941-3956 (2017) 72. Sci. Rep., 6, 27922 (2016) 71. J.Biol.Chem., 290, 28760-28777 (2015) 70. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 111, 699-704 (2014) 69. Curr. Pharm. Design, 19, 5019-5042 (2013) 68. Genes Cells, 17, 65 (2012) 67. Genes Cells, 16, 1050 (2011) 66. J.Biol.Chem., 286, 30504 (2011) 65. EMBO J., 30, 3353 (2011) 64. Genes Cells, 16, 590 (2011) 63. Genes Cells, 15, 945 (2010) 62. Genes Cells, 15, 553 (2010) 61. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 107, 8153 (2010) 60. Genes Cells, 14, 1271 (2009) 59. Genes Cells, 14, 789 (2009) 58. J.Mol. Biol., 378, 987 (2008) 57. Mol.Cell.Biol., 28, 1171 (2008) 56. J.Biol.Chem., 282, 9895 (2007) 55. Nature, 446, 338 (2007) 54. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 104, 4285 (2007) 53. J.Biol.Chem., 282, 4193 (2007) 52. J.Mol.Biol., 365, 1047 (2007) 51. Genes Cells, 12, 13 (2007) 50. Nature Struct.Mol.Biol., 13, 331 (2006) 49. J.Biol.Chem., 280, 12123 (2005) 48. Genes Cells, 9, 499 (2004) 47. Nature Struct.Mol.Biol., 11, 275 (2004) 46. J.Biol.Chem., 279, 9615 (2004) 45. J.Biol.Chem., 279, 1546 (2004) 44. Mol.Cell.Biol., 23, 8528 (2003) 43. J.Biol.Chem., 278, 35660 (2003) 42. J.Biol.Chem., 278, 28758 (2003) 41. Nature Genet., 32, 370 (2002) 40. J.Biol.Chem., 277, 35688 (2002) 39. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 99, 9334 (2002) 38. Mol.Cell.Biol., 22, 4815 (2002) 37. Genes Cells, 6, 1043 (2001) 36. Cell, 102, 463 (2000) 35. Genes Cells, 5, 221 (2000) 34. Genes Cells, 5, 29 (2000) 33. FEBS Lett., 431, 131 (1998) 32. J.Biol.Chem., 272, 30595 (1997) 31. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 94, 85 (1997) 30. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 92, 8195 (1995) 29. Nature, 369, 252 (1994) 28. Nature, 367, 484 (1994) 27. Science, 261, 463 (1993) 26. Nature, 363, 744 (1993) 25. Genes Dev., 7, 1033 (1993) 24. Nature, 362, 179 (1993) 23. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 89, 11809 (1992) 22. Nature, 360, 40 (1992) 21. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 89, 2844 (1992) 20. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 89, 1060 (1992) 19. Cell, 67, 1241 (1991) 18. Nature, 354, 401 (1991) 17. Nature, 354, 398 (1991) 16. Proc. Natl.Acad.Sci.U.S.A., 88, 9553 (1991) 15. Science, 251, 1476 (1991) 14. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 87, 9163 (1990) 13. Nature, 348, 86 (1990) 12. Nature, 346, 390 (1990) 11. Nature, 346, 387 (1990) 10. Cell, 61, 1171 (1990) 9. Cell, 61, 475 (1990) 8. Nature, 341, 299 (1989) 7. Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 86, 4843 (1989) 6. Cell, 54, 1043 (1988) 5. Cell, 54, 1033 (1988) 4. Cell, 54, 665 (1988) 3. J.Biol.Chem., 262, 3322 (1987) 2. J.Biol.Chem., 260, 5739 (1985) 1. J.Biol.Chem., 259, 608 (1984)

論文紹介

複数のマルチサブユニット複合体中に存在する共通サブユニットの機能解析法の確立

Nakabayashi Y., Kawashima S., Sato L., Enomoto T., Seki M. & Horikoshi M.
Roles of common subunits within distinct multisubunit complexes.
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 111, 699-704 (2014)

過去100年に及ぶタンパク質の構造と機能の解析は、1) 酵素と基質に関わるLock and keyモデル、2) 酵素・ウイルス粒子を含む様々な生体分子の結晶化、3) 一次構造決定法の開発、4) α -ヘリックスや β -シートといった二次構造の発見、5) 三次構造決定法の開発、6) タンパク質機能決定のための *in vitro* 点変異導入法の開発等といった経緯を経て、現在に至っている。

生体反応の中心因子であるタンパク質は、単量体として存在するだけでなく、他のタンパク質と複合体を形成し、マルチサブユニット複合体としても存在する。単量体タンパク質の機能解析は、上述の方法により広く行なわれてきた。しかしながら、複合体の場合には、三次構造が解明されていても、サブユニットの働きの多くは未解明のままであった。その上、複数の複合体中に存在する共通サブユニットの働きは不明であった。共通サブユニットの生体内での働きを調べるために、変異を導入して機能欠損を起こした表現型を観察しても、いずれの複合体の共通サブユニットの機能欠損に依るものかを判定できない。試験管内の働きを調べる方法はあるものの、様々な困難を伴い、頓挫したまま、或いは挑戦されないうまでであった。

共通サブユニットの例として、RNAポリメラーゼI、II、IIIにはRpb5、6、8、10、12、転写開始複合体SL1、TFIID、TFIIIBにはTBP、ヒストンアセチル化酵素NuA4とヒストン脱アセチル化酵素Rpd3にはEaf3、NuA4、クロマチンリ

分子進化における新解析法の発見による数十億年前の遺伝子制御システムの解明

Adachi N., Senda T. & Horikoshi M.
Uncovering ancient transcription systems with a novel evolutionary indicator.
Sci. Rep., 6, 27922 (2016)

Kawakami E., Adachi N., Senda T. & Horikoshi M.
Leading role of TBP in the establishment of complexity in eukaryotic transcription initiation systems.
Cell Rep., 21, 3941-3956 (2017)

現代生物学約100年の歴史は、分子で記述する化学反応を用いて生物システムを表すことであったと集約される。「生物システムが生命誕生後、どのように構築されてきたのか?」この疑問への解は、数十億年前の化石からDNAを入手するのが不可能なため、不明のままだった。分子進化の解析には、配列比較・進化距離・分子系統樹の手法が駆使されるが、3つの弱点がある。第一に、古代生物の遺伝子の入手が不可能なため、祖先遺伝子と現存遺伝子の比較ができない。第二に、祖先遺伝子と現存遺伝子間の進化距離を測れないため、進化距離の測定は、現存生物の相同遺伝子間の進化距離の計算に基づく。第三に、現存生物の遺伝子グループを比較する場合、グループ内の一部の生物種の遺伝子を外部標準とする必要があり、その遺伝子は解析対象から除外しなくてはならず、グループ全体の進化を一度に知ることができない。

遺伝子重複が起こった直後、重複した部分の塩基配列は同一だが、時間経過と共に、繰り返し配列に変異が蓄積する。1つの遺伝子内の繰り返し配列に注目し、その配列の差 (d_{or} と名付けた) を調べ、重複が起こってからの経過時間を見えることに気づいた。この方法で、 d_{or} が大きい遺伝子ほど祖先遺伝子からの進化距離は大きいことがわかる。更に、内部標準を用いるので外部標準を必要とせず、対象遺伝子グループ全体を一度に

モデリング複合体SWR1とINO80にはAct1、Arp4が存在する。ヌクレオソームは、ヒストンH2A、H2B、H3、H4が2個ずつの八量体にDNAが1.75回転巻き付いた構造をとり、通常は遺伝子の働きを抑える役割を担う。出芽酵母では、バリエントHtz1があり、主要ヌクレオソーム及びHtz1バリエントヌクレオソームが存在する。共通サブユニットH2B (或いはH3やH4) に変異を導入した場合には、得られる表現型がいずれのヌクレオソームに由来するのかを特定できなかった。

共通サブユニットの働きを解析する方法 (FALC法: Functional Analysis of Linker-mediated Complex) をヌクレオソームを用いて開発した。研究の進展を支えた発想は、共通サブユニットを異なる因子にすることであった。共通サブユニットH2Bを特有サブユニットであるH2A或いはHtz1に繋げることで、融合タンパク質をH2A-H2BとHtz1-H2Bを作製し、2種類の異なるタンパク質に変えた。その上で、融合タンパク質の共通要素H2B内に変異を導入し、個々のヌクレオソーム内のH2Aの働きを解析し、主要ヌクレオソーム、バリエントヌクレオソームのH2Bの働きを特定化することに成功した。開発した方法は、タンパク質複合体中に存在する共通サブユニットの機能を解析する一般的な方法となり得るため、あらゆる生物現象で活躍するマルチサブユニット複合体に含まれる共通サブユニットの機能解析に役立つと期待される。

比較できる。開発した解析法により、従来の分子進化の弱点を克服でき、以下の知見を得ることになった。

1) 古細菌のTBPやTFIIIBの d_{or} 値は真核細胞のものよりも小さく、古細菌のものが祖先型に近い性質を持つこと、2) メタン菌のものが最も小さい d_{or} 値を持つため、約35億年前に誕生したと推定される祖先型に最も近い性質を持つこと、3) d_{or} 値を大きさの順に並べることで、TBPの祖先は酸性度が高く、徐々に塩基性度が増したことが判明した。更に最も重大な知見として、4) TBPの推定 d_{or} 値がゼロの時にTFIIIBのそれは正の値であり、すなわちTBP誕生時に、TFIIIBには点変異が蓄積していたことが判明し、TFIIIBがTBPよりも早い時期に転写システムに加わったと推測され、約35億年前の古細菌及び真核生物の祖先生物の転写システムは、TBPがDNA上に先に結合して転写が起こる現存生物のものとは異なり、RNAポリメラーゼにTFIIIBが先に結合して転写を引き起こしていることが分かった。

更に、新しい進化指標と従来からの進化指標 (分子系統樹作成に利用されている種間の類似性を測定する進化指標) を用いて、「約25億年前に起こった古細菌から真核生物に至る転写開始システムの複雑化の仕組み」を明らかにするといった画期的な成果を得るに至った。この進化指標を用いることで他の生体システムも解析可能である。

RNA 機能 研究分野

Laboratory of RNA Function

E-mail tomari@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/tomari/

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
教授 Professor	泊 幸秀 Yukihide Tomari	博士（工学）	新領域創成科学研究科・メディカル情報生命専攻
助教 Research Associate	岩川 弘宙 Hiro-oki Iwakawa	博士（農学）	新領域創成科学研究科・メディカル情報生命専攻
助教 Research Associate	泉 奈津子 Natsuko Izumi	博士（医学）	
助教 Research Associate	永沼 政広 Masahiro Naganuma	博士（理学）	
特任助教 Project Research Associate	松浦 絵里子 Eriko Matsuura	博士（農学）	



研究分野紹介

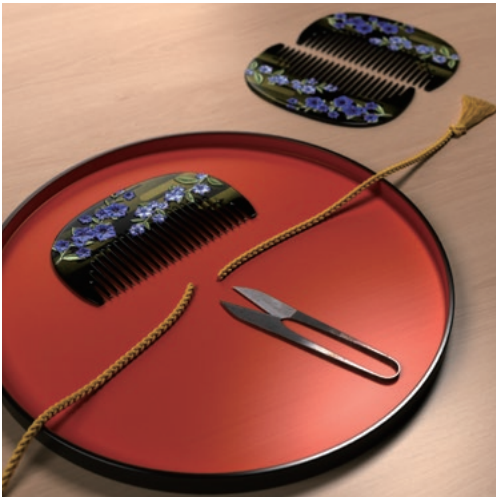
非コードRNAは、タンパク質合成の設計図としては働かず、それ自身が機能的な分子として、複雑で高次な生命現象を制御しています。私たちは、様々な方法論を駆使し、非コードRNAの分子メカニズムをつぶさに明らかにしようとしています。

Non-coding RNAs do not serve as the template for protein synthesis but they themselves act as functional molecules that regulate complex biological processes. By combining various methodologies, we aim at dissecting the molecular mechanism of non-coding RNAs.

RNAの多様な機能と動作原理を理解する Understanding diverse RNA functions and mechanisms

私たちのゲノムDNAにコードされた遺伝情報は、転写によってメッセンジャーRNA (mRNA)へと写し取られたのちに、タンパク質へと翻訳されることで発現します。しかし近年、私たちの体の中にはmRNAだけではなく、膨大な数の「タンパク質に翻訳されずにはたらくRNA」が存在することが明らかになってきました。このようなRNAは非コードRNAと呼ばれています。非コードRNAの中でも特に、microRNAやsiRNA、piRNAなどの20～30塩基の小分子RNAは、自身と相補的な標的RNAの発現を真に抑制し、複雑で高次な生命現象を支えていると考えられています。また、小分子RNAは基礎生物学研究のツールとしてだけでなく、最近では医薬品としても利用されはじめています。しかしこれらの非コードRNAが、どのようにして生み出され、どのような原理で機能しているのかについては、まだよくわかっていません。私たちの研究室では、生化学、生物物理学、細胞生物学、遺伝学などを組み合わせることにより、非コードRNAを中心としたRNAワールドの不思議に挑戦しています。

Most genetic information encoded by the genomic DNA is first transcribed as messenger RNAs (mRNAs), followed by translation to proteins to exert their functions. However, recent studies have revealed that cells express not only mRNAs but numerous non-coding RNAs (ncRNAs), which act as functional molecules without being translated to proteins. For instance, small RNAs of 20–30 nucleotides long, including microRNAs, siRNAs and piRNAs, negatively regulate their complementary target RNAs, thereby controlling complex biological processes. Moreover, small RNAs are utilized as a useful tool in basic biology and more recently as medical drugs. Yet, our knowledge on production and function of these ncRNA species is still very limited. We are challenging this new frontier of the RNA world by combining biochemistry, biophysics, and cellular and developmental biology.



小さなRNAの一種であるsiRNA(くし)は、RNA-induced silencing complex(RISC)と呼ばれるエフェクター複合体(お盆)を形成することにより、自身と相補的な配列を持つ標的mRNA(組みひも)を切断(はさみ)し、その発現を抑制します。この現象はRNA干渉と呼ばれ、生物がウイルスなどの遺伝的侵略者に対抗する手段として獲得したものだと考えられています。今では基礎生物学研究から医薬応用まで幅広く活用されています。

siRNAs (combs), a major class of small RNAs, silence their target mRNAs (cord) by cleaving (scissors) the complementary sequences via the effector complex, termed RNA-induced silencing complex or RISC (tray). This mechanism, called RNA interference (RNAi), is thought to have evolved as a means to combat against viruses and other genetic invaders, but is now widely used for basic biology as well as medical treatments.

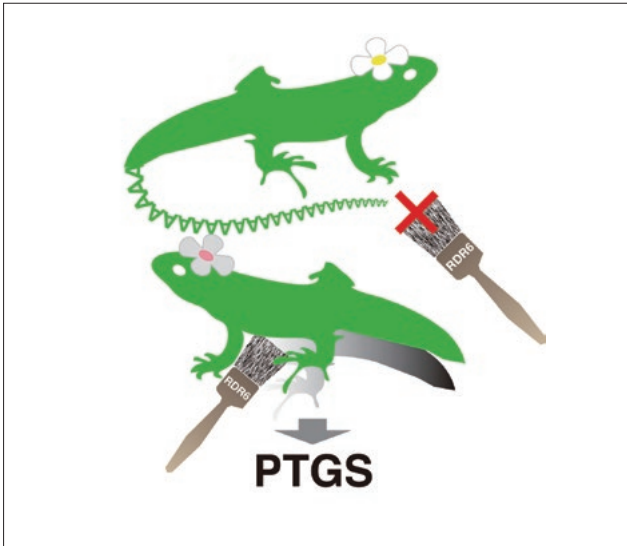
論文紹介

植物が「異常」なRNAと「正常」なRNAを見分けるしくみの解明

The poly(A) tail blocks RDR6 from converting self mRNAs into substrates for gene silencing
Kyungmin Baeg, *Hiro-oki Iwakawa, *Yukihide Tomari *Nature Plants*. 2017 Mar 20;3:17036.

植物はウイルスRNAや人為的に導入した遺伝子から生まれたRNAなどを「異常」な非自己RNAと認識し、転写後ジーンサイレンシング(PTGS)と呼ばれる遺伝子制御機構を介して迅速に分解することが知られています。PTGSは複数の反応から成り立つ複雑な制御機構ですが、引き金となるのはRNA依存性RNAポリメラーゼ6(RDR6)が一本鎖のRNAから二本鎖RNAを合成する反応です。PTGSが「正常」なmRNAに作用してしまうとタンパク質が作られなくなり、細胞機能が破綻するため、植物には自身の「正常」なmRNAがPTGS機構の標的にならないようする何らかのしくみがあると考えられます。これまで植物体を用いた研究で「正常」なmRNAがもつポリA配列が自身のmRNAに対してPTGSが作動することを防ぐ目印となっているのではないかと示唆はされていたものの、何がその目印を見分けているのかは分かっていませんでした。

今回私たちはPTGSの引き金となる二本鎖RNAを合成する酵素であるRDR6自身が「異常」なRNAと「正常」なmRNAを見分けているのではないかと仮説を立て、精製したRDR6の性質を試験管内で解析しました。その結果、RDR6はmRNAの末端にあるポリA鎖をチェックすることで正常なmRNAであると判断し二本鎖化を見逃す一方で、ポリA鎖を持たないRNAは二本鎖化しPTGSに導くという特殊な性質をもつことが明らかになりました。本研究で明らかになったRDR6の性質は「なぜ正常なmRNAはPTGSの標的にならないのか」という四半世紀近くにおよぶ謎を説明することができます。



正常な mRNA (トカゲ) はポリ A 鎖 (尻尾) が RDR6 (ブラシ) から逃れる目印となり PTGS による分解から免れるが (上)、ポリ A 鎖を欠いた異常な mRNA は RDR6 によって二本鎖化され PTGS 機構によって分解される (下)。

Hsp70/Hsp90シャペロン系は協調してアルゴノートを活性のある構造にする

Conformational activation of Argonaute by distinct yet coordinated actions of the Hsp70 and Hsp90 chaperone systems.
Kotaro Tsuboyama, *Hisashi Tadakuma, *Yukihide Tomari *Molecular Cell*. 2018 May 17;70(4):722-729.

Hsp70/90シャペロンシステムは、作られたばかりのタンパク質の形を整えるだけでなく、完成したタンパク質の形を変化させることによって、そのタンパク質の持つ本来の機能を引き出し、活性化する作用があります。Hsp70/90シャペロンシステムが手助けするタンパク質は、RNAサイレンシングにおいて中心的な役割を果たすアルゴノートなど、少なくとも数百あることが知られています。これまでに、アルゴノートは、Hsp70/90シャペロンシステムの助けを借りてはじめて、小さなRNAと機能的な複合体を形成することが分かっています。しかし、複合体を形成するのに必要なHsp70/90シャペロンシステムが、アルゴノートに対して具体的にどのような変化をもたらしているのかは、謎に包まれていました。

今回、私たちは、アルゴノートの2つの異なる場所にそれぞれ異なる蛍光分子で目印をつけ、1分子イメージング技術を用いることで、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成功しました。具体的には、アルゴノートは単体で空の状態では閉じた形をしていますが、Hsp70/90シャペロンシステムがはたらきかけると、アルゴノートは大きく開いた形になるということが分かりました。また、それぞれのシステムの役割を詳しく調べてみると、前半ではたらくHsp70システムはアルゴノートを一時的に開いた形にする一方で、後半ではたらくHsp90システムは一時的に開かれた形を安定化し持続させる機能があることが分かりました。今回、明らかになったHsp70システムとHsp90システムのはたらき方の違いと協調動作のしくみは、アルゴノートに限らず、様々なクライアントタンパク質に対しても共通であると考えられます。



Hsp70・Hsp90 シャペロンシステム (奥の紫、手前のオレンジの小人) がアルゴノート (巻き貝) を強調して開いている様子。この開いたアルゴノートに、小さな RNA(はしご) が組み込まれる。

幹細胞制御 研究分野

Laboratory of Stem Cell Regulation

E-mail tanaka@iam.u-tokyo.ac.jp
URL https://ncgm-regenerative-medicine.org

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
准教授（委嘱） Associate Professor	田中 稔 Minoru Tanaka	博士（農学）	新領域創成科学研究科・メディカル情報生命専攻



研究分野紹介

本研究分野では、肝臓が障害を受けた際に起こる「再生」や「線維化」といった組織リモデリングに焦点を当て、それらの制御機構を細胞間相互作用という視点から明らかにすることで、新規の診断法や治療法の開発につなげることを目指しています。

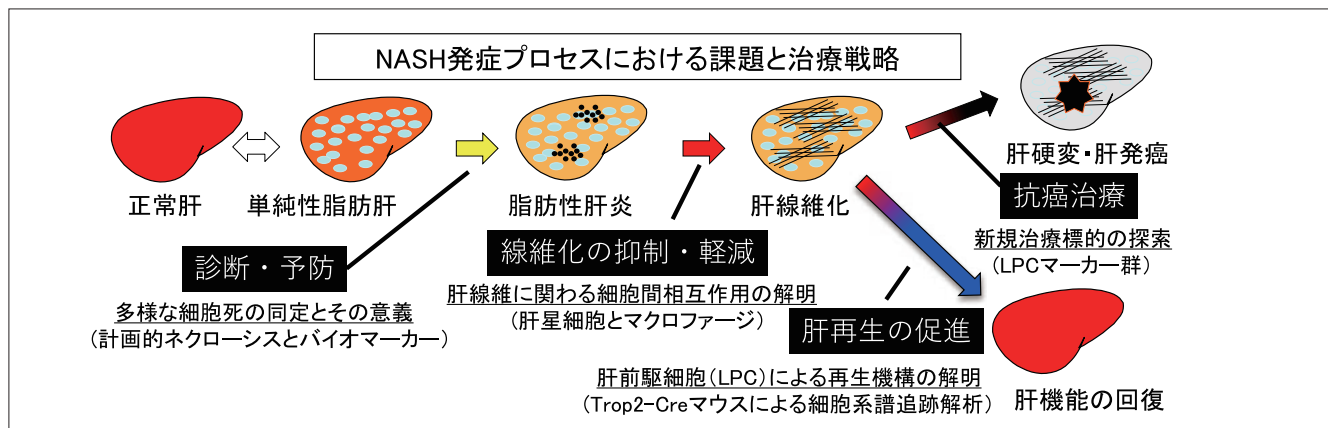
Our aim is to elucidate the regulatory mechanisms underlying tissue remodeling (e.g. ‘regeneration’ and ‘fibrosis’) in liver diseases from the perspective of cell-cell interaction for the development of novel diagnostic and therapeutic methods.

肝疾患における再生や線維化を制御するメカニズムを細胞間相互作用から解明する

Elucidation of intercellular interactions relevant to liver regeneration and fibrosis in liver diseases.

肝臓は薬物による急性肝障害や肝切除を受けても再生する臓器として知られています。しかし、長期にわたる飲酒やウイルス感染などにより慢性的な障害を受けると、適切な肝再生が行われないばかりか、肝臓内にコラーゲンなどの線維が蓄積する肝線維化が進行し、やがては肝硬変、肝がんへと進展します。肝臓には肝機能の大部分を担う肝実質細胞（肝細胞）と、その他の肝非実質細胞群（類洞内皮細胞、肝星細胞、胆管上皮細胞、血液細胞など）が存在します。これらの細胞が互いにコミュニケーションを取り合うことで細胞社会が形成されていますが、その破綻が重篤な病態につながるものと考えられます。本研究分野では、生活習慣病の一環として近年患者数が増加している非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を主な題材として、発症の起点となる細胞死から発がんに至るまでの各プロセスにおける細胞間相互作用を紐解くことで、肝疾患の新規治療法の開発や再生医療への応用に資することを目指します。特に、「幹/前駆細胞による肝再生」と「肝線維化」という2つの肝リモデリングに焦点を当てた研究を推進しています。

Liver is known to regenerate upon drug-induced acute injury or hepatectomy. However, when liver suffered from prolonged viral infection or alcohol intake, impaired regeneration could cause fibrosis with excess collagen accumulation in the liver, eventually leading to cirrhosis and carcinogenesis. Liver is composed of hepatocytes and non-parenchymal cells including sinusoidal endothelial cells, hepatic stellate cells, biliary epithelial cells, blood cells and so on. Although these cells communicate adequately with each other at steady state, forming “cell society”, disordered communication could cause severe disease state. Therefore, we focus on the pathology of non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and aim to elucidate the cell-cell interaction involved in the regulation of each progression step from hepatic cell death to carcinogenesis. For the purpose of developing novel therapy and regenerative medicine in chronic liver diseases, we especially promote research on two liver remodeling, i.e. ‘liver fibrosis’ and ‘liver stem/progenitor cell-mediated regeneration’.



我々はNASH発症のプロセスを4つに分類して課題を設定しています。発症の引き金を引く肝細胞死として計画的ネクローシスを、肝線維化ではマクロファージサブセットと肝星細胞との相互作用を、肝再生では肝前駆細胞（LPC）を、肝発癌ではLPCマーカー群を中心に研究を推進しています。

We have focused on the pathology of NASH and set four research subjects: 1. Programmed necrosis. 2. Cell-cell interaction between macrophage subsets and hepatic stellate cells. 3. LPC-mediated liver regeneration. 4. LPC markers as a candidate for therapeutic target of liver cancer.

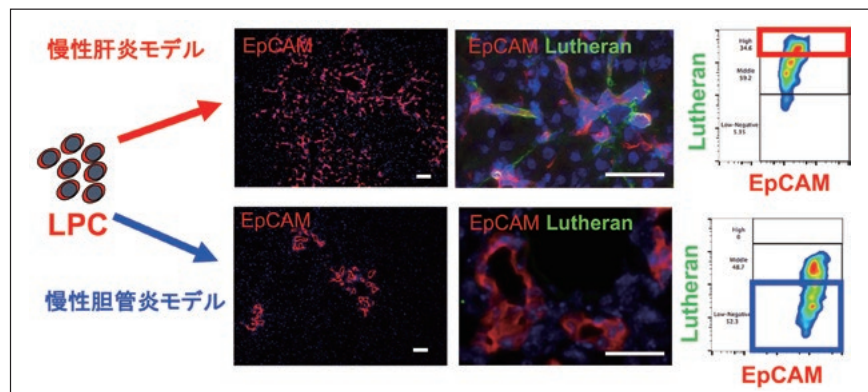
論文紹介

ルテランは肝前駆細胞を制御する新規機能マーカー分子である。

Differential expression of Lutheran/BCAM regulates biliary tissue remodeling in ductular reaction during liver regeneration
Yasushi Miura, Satoshi Matsui, Naoko Miyata, Kenichi Harada, Yamato Kikkawa, Masaki Ohmura, Kimi Araki, Shinya Tsurusaki, Hitoshi Okochi, Nobuhito Goda, Atsushi Miyajima, Minoru Tanaka. Elife. 7. pii: e36572. 2018

肝臓が重篤または慢性的な障害を受けると、肝前駆細胞（Liver Progenitor Cell: LPC）と呼ばれる増殖性と未分化性の高い細胞が出現し、肝細胞と胆管細胞の二方向性に分化することで再生に寄与すると考えられています。LPCの出現はあたかも既存の胆管が伸展してくるように見えることから細胆管反応とも呼ばれています。実際、LPCと胆管は多くのマーカー分子を共有するため、これまでのLPC研究の多くは胆管とLPCを区別することなく進められてきました。さらに、肝障害の種類によってLPCの形態が大きく異なることから、LPC自体にもHeterogeneityが存在することが強く示唆されてきましたが、各障害間におけるLPCの性質の違いを規定する分子も不明でした。今回、我々は慢性肝炎モデルのLPCではLutheran/BCAMという分子が高発現するのに対し、慢性胆管炎モデル

のLPCではその発現が抑制されていることを見出しました。さらに、障害肝よりLutheran強陽性のLPCと陰性のLPCを単離し、In vitroスクラッチアッセイや嚢胞形成アッセイと比較したところ、Lutheranの発現自体がLPCの運動能や管腔形成能を規定しているという結果を得ました。また、その作用はインテグリンβ1シグナルの調節を介する可能性を示しました。さらに、LutheranのKOマウスを作製し、肝炎モデルを施したところ、胆管炎で見られるようなLPCの形態に変化しました。以上の結果から、Lutheranは肝障害の種類に応じて異なる発現様式を示す新規のLPCマーカー分子であり、その性状を規定する機能分子でもあることが明らかとなりました。本論文は、これまで肝障害の病因に関係なく一様に扱われてきたLPCに対して、分子に基づく性状の違いを明確に示した画期的な論文です。



EpCAM 陽性の LPC は慢性肝炎モデル（上図）では Lutheran の発現が高く紡錘形であるのに対し、慢性胆管炎モデル（下図）では Lutheran の発現が低く管腔構造を形成しています。

Trop2の発現を指標とした胆管周囲付属腺細胞の同定

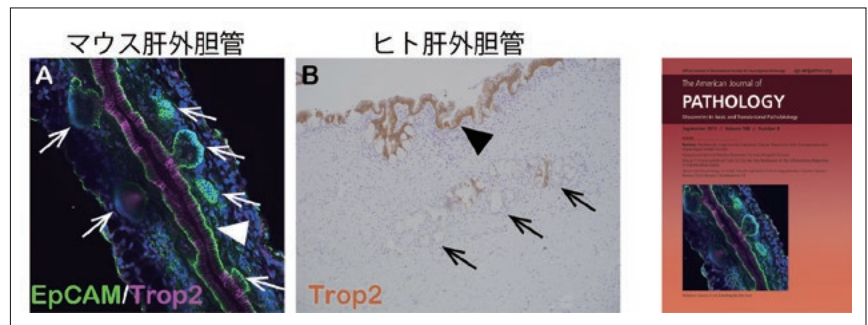
Characterization of Peribiliary Gland-Constituting Cells Based on Differential Expression of Trophoblast Cell Surface Protein 2 in Biliary Tract.
Matsui S, Harada K, Miyata N, Okochi H, Miyajima A, Tanaka M. Am J Pathol. 188(9):2059-2073. 2018

肝臓で産生された胆汁を腸管へと排出する役割を担う胆管は、肝臓内部に存在する肝内胆管と肝臓と腸管を結ぶように存在する肝外胆管に分類されます。肝内胆管は複雑な樹状構造を形成しますが、肝外胆管には粘液を産生する上皮細胞からなる胆管周囲付属腺（PBG）が無数に存在しています。また近年、ヒトPBGにおいてBiliary Tree Stem/Progenitor Cell（BTSC）と呼ばれる組織幹/前駆細胞の存在が報告され、その生理的役割について注目が集まるようになりました。しかし、PBGに関する研究は病理標本を用いた組織学的な解析が主となっていたため、その細胞レベルでの性状は未だに謎が多く残されていました。

今回我々は、セルソーター（細胞分離装置）によるPBGを構成する細胞の単離法の確立することでPBGの性状の解明を試みました。その結果、

Trop2と呼ばれる細胞膜タンパク質がマウスおよびヒト肝外胆管のPBGでは発現しておらず管腔でのみ発現していることが明らかとなりました。次に、Trop2の発現を指標にマウスの肝外胆管からPBGを構成する細胞を単離し、さらなる性状解析を行なったところ、単離したPBGを構成する細胞は、幹細胞の指標の一つである高いコロニー形成能と管腔細胞への分化能を有していることが明らかになりました。

本研究成果は、これまで病理学的解析でしかその性質に迫れなかったPBGの性質を細胞レベルで明らかにしたものです。今回、確立したPBGを構成する細胞の単離法は肝外胆管の組織再生の機構の解明だけでなく難治性の肝外胆管がんの発症メカニズムの解明や肝外胆管がんモデルの作成へと繋がるのが期待できます。



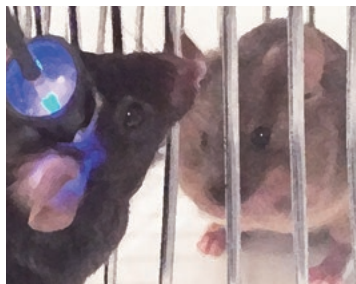
マウス（A）およびヒト（B）の総胆管の免疫染色。Trop2の発現は管腔を構成する胆管上皮（矢尻）にのみ局在しPBG（矢印）では発現していません。本研究は The American Journal of Pathology 誌の表紙に選ばれました。

行動神経科学研究分野

Laboratory of Behavioral Neuroscience

E-mail okuyama@iam.u-tokyo.ac.jp
URL http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/okuyamalab/

職名	氏名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
准教授 Associate Professor	奥山 輝大 Teruhiro Okuyama	博士（理学）	医学系研究科・分子細胞生物学専攻
助教 Research Associate	田尾 賢太郎 Kentaro Tao	博士（薬学）	
技術職員 Technical Staff	渡部 瑞穂 Mizuho Watanabe		
技術職員 Technical Staff	中林 麻依 Mai Nakabayashi		



研究分野紹介

多様な社会性行動を司る神経ネットワークの機能を、オプトジェネティクスや神経生理学を駆使して解明しています。自閉症スペクトラムの病態解明や、「自我」を構成する神経メカニズムの理解へと繋がることを目指しています。

Revealing neural mechanisms underlying various social behaviors by optogenetics and physiological methods, from the viewpoint of social memory engram in the hippocampus.

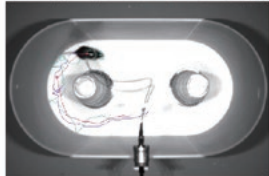
光遺伝学による社会性行動を司る神経ネットワークの解析

Optogenetic analysis of neural circuits for social behavior.

私たちヒトを含めた社会を形成する動物は、集団内の他個体の事を記憶し、そのそれぞれの相手に対して、協調行動や敵対行動などを巧みに使い分けながら接する事で、適応的な社会を形成しています。当研究室では、他個体についての記憶、すなわち「社会性記憶」が海馬の腹側CA1領域にあることを発見し、更に、ある特定の社会性記憶を保持するニューロン集団の興奮を、オプトジェネティクス(光遺伝学)で制御することにより、記憶の人為的な書き換えに成功しました。現在は、記憶にどのように情動情報が付加されて、「好き」や「嫌い」といった、個体と個体の関係性構築のために必須の感情要素が生成されるのかを、神経科学的に解明しています。また、自閉症スペクトラム障害は社会性コミュニケーション能力に異常を示す精神疾患の一つですが、その神経メカニズムについては未知の点が非常に多く残っています。自閉症患者が社会性記憶にも障害を持つ事を足場に、病態原因の解明と新規な治療法の開発を目指しています。

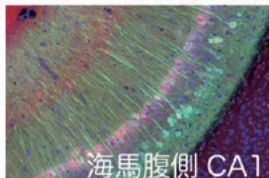
For animals who form a society, it is crucial to remember and recognize different conspecific individuals (i.e. having “social memory”), and exhibit appropriate social behavior towards each other. Using optogenetic

社会性行動の定量解析



- ・社会性記憶のメカニズム
- ・自閉症の病態解析
- ・好きと嫌いの神経基盤

ニューロン活動計測



海馬腹側 CA1

オプトジェネティクス



techniques, we demonstrated that ventral CA1 (vCA1) pyramidal neurons in the hippocampus store social memory (social memory engram). Even if the memory seemed lost after long separation periods, optogenetic activation of the engram can fully restore that social memory. Additionally, artificial association between social engram encoding the memory of a specific individual with fear or reward events can elicit avoidance.

On the other hand, one tiny dissonance in social memory can easily disrupt the appropriate social behavior, even in humans. Social impairments caused by genetic mutation, especially those related to familiarization with other individuals, are commonly exhibited by patients diagnosed with autism spectrum disorder. Autistic patients have difficulty either with social memory itself, or showing typical behavior of social familiarity driven by social memory. We attempt to reveal the mysterious underpinnings of social memory in autism, while aiming at the ultimate goal of our lab — the improvement of autism treatment.

リアルタイムで社会性行動を全自動トラッキングし、社会性記憶を定量します。また、行動実験中に、オプトジェネティクスを用いて標的の神経細胞や神経回路の活動をコントロールしたり、神経生理学的な手法で神経活動をモニタリングします。

Our behavioral recording system automatically track mice social behavior to quantify social memory. During behavioral experiments, we use optogenetics to control the activities of target neurons and neural circuits, and in vivo physiological methods to monitor neuronal activity.

論文紹介

他人を記憶するための海馬の仕組み

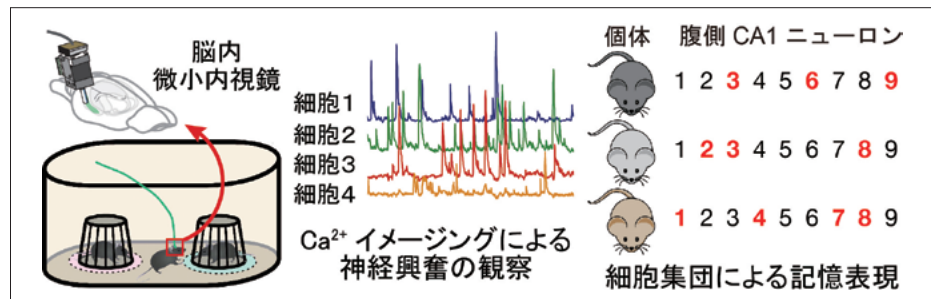
Ventral CA1 neurons store social memory.
Teruhiro Okuyama, Takashi Kitamura, Dheeraj S. Roy, Shigeyoshi Itohara, Susumu Tonegawa *Science*. 2016 Sep 30;353(6307):1536-1541.

記憶には「誰が、いつ、どこで、どうした」という情報があります。その中で「誰」という記憶情報に相当する「社会性記憶」は、脳の中でどのように貯蔵されているかの詳しい神経メカニズムが不明でした。ヒトでは、記憶中枢である海馬を損傷した患者が他人の顔を24時間以上記憶できなかったり、ジェニファー・アニストンという女優を見た時にだけ興奮する「ジェニファー・アニストン細胞」が海馬で同定された点などから、社会性記憶も海馬に蓄積されるのではないかと考えられていましたが、実験的に決定的な証拠は得られていませんでした。

マウスには、よく見知っている相手よりも見知らぬ相手に近づいていくという生得的な性質があります。この特性を利用した社会性行動実験の結果、これまで機能が比較的未知であった、海馬の腹側領域、特に腹側CA1領域の興奮を阻害したときに、社会性記憶に異常が現れることが分かりま

した。次に、よく見知っている相手、あるいは見知らぬ相手と接触中の腹側CA1領域の神経活動を記録しました。その結果、ある一定数の神経細胞集団がよく見知っている相手のみに強く反応することが分かりました。これはまさに「ジェニファー・アニストン細胞」をマウスで見つけた初めての例です。

そこで、光遺伝学的手法によりその細胞集団を人為的に活性化させたところ、マウスに忘れてしまった相手を思い出させることに成功しました。更に、特定の相手についての記憶に、恐怖や快感の感情を人工的に付加することにより、マウスはその相手を避けたり、相手に近寄ったりするようになり、記憶を操作することで特定の相手に対する行動出力を制御することに成功しました。



社会性行動中の腹側 CA1 ニューロンの活動を脳内微小内視鏡（エンドスコープ）で記録した。その結果、特定のニューロン集団が特定の個体を想起した際に特異的に活動することが分かった。

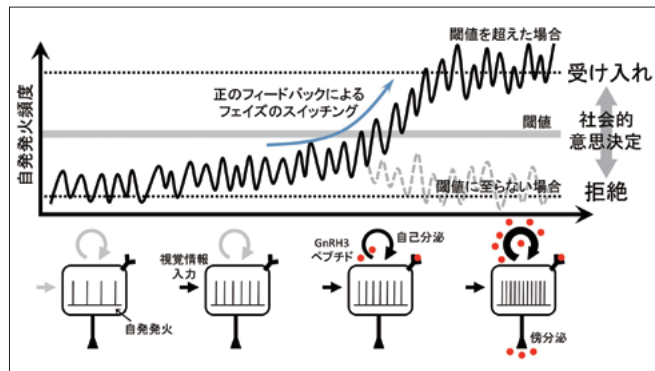
「見知ったオス」を配偶相手に選ぶメスの脳の仕組み

A neural mechanism underlying mating preferences for familiar individuals.
Okuyama T, Yokoi S, Abe H, Isoe Y, Suehiro Y, Imada H, et al. *Science*. 2014 Jan 3;343(6166):91-4.

ヒトを含む多くの動物において、配偶者(性的パートナー)を選択する際に、「相手を知っているか否か」という社会関係が決め手になる例が数多くあります。例えば、一夫一妻を営むハナネズミの一種は、生活を共にするパートナーを他の異性と区別して、積極的に性的パートナーとして受け入れます。私たちは、高い社会性を示すメダカの社会構造を調べたところ、メスが「そばにいたオス」を目で見て記憶し、その求愛をすぐに受け入れることを見出しました。

さらに、この配偶者選択行動における、求愛の拒絶と受け入れのスイッチングに、メス脳内の終神経GnRH3ニューロンが関わっている事を見出しました。このニューロンの形態形成に異常を示す変異体メスや、レーザーで破壊したメスは、「見知らぬオス」を拒絶することができずに、すぐに受け入れてしまいます。一方で、このニューロンが分泌するGnRH3ホルモンの機能が欠損した変異体メスは、逆に「そばにいたオス」の求愛をすぐに受け入れませんでした。これらの結果から、このニューロンが受け入れと拒絶を二相的に司っている事がわかりました。

また、終神経GnRH3ニューロンの電気的な活動を記録した結果、特定のオスが長時間そばにいた、求愛受け入れ状態の高いメスは、神経活動(自発的発火頻度)が活発なことが分かりました。終神経GnRH3ニューロンは、自身が分泌するGnRH3ペプチドを受けることによって自発発火頻度が上昇することと併せて、ペプチドの自己分泌と自発発火頻度上昇の正のフィードバック機構が、配偶者選択を行う際のスイッチの役割を担っていることが示唆されました。



配偶者選択行動における、求愛の拒絶と受け入れを制御する神経メカニズムモデル。終神経GnRH3ニューロンは、自己分泌したGnRH3ペプチドを受容することで自発発火頻度を上昇させ、一方、神経活動が上昇することによってGnRH3ペプチドの放出が促される。

Social Cooperation Programs

公共性の高い共通の課題について、民間機関等と連携し、共同で研究を行うことにより、研究所における教育研究の進展及び充実を図り、人材育成をより活発化させ、学術の推進と社会の発展に寄与することを目的としています。

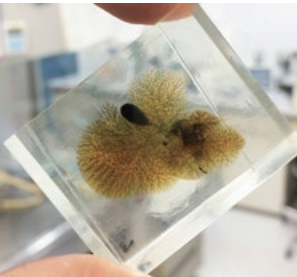
The goal is to advance and enrich education and research activities, as well as to promote training in laboratories, thereby contributing to academic promotion and social development by conducting joint research with private organizations on common issues of great importance to the public.

幹細胞創薬 社会連携部門

Laboratory of Stem Cell Therapy

E-mail itohru@iam.u-tokyo.ac.jp

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
特任教授 Project Professor	宮島 篤 Atsushi Miyajima	理学博士	
特任准教授 Project Associate Professor	伊藤 暢 Tohru Itoh	博士（理学）	
特任助教 Project Research Associate	木戸 文友 Taketomo Kido	博士（農学）	



研究分野紹介

肝臓等の組織の病態や再生のメカニズム解析より得られた知見を活かし、組織幹細胞や体性幹細胞を用いた再生医療の実現を目指した検討や、これら幹細胞を用いた創薬等に関する研究を推進し、新しい治療法や薬の開発に貢献します。

Developing a new therapy utilizing stem cells and their derivatives based on basic understandings of organ development, regeneration and diseases.

肝疾患や再生のメカニズムと幹細胞生物学の理解にもとづく、新たな治療法の開発と創薬

From liver stem cell biology to stem cell therapy

- 肝臓の病態・再生のメカニズムの解明
我々はこれまでに、肝臓の組織幹/前駆細胞をはじめとする各種構成細胞を同定・分離・培養するシステムを開発してきました。それら細胞間の有機的な相互作用の解析を通じて、肝臓の病態や再生のメカニズムの解明に取り組んでいます。
- 胆管リモデリングのメカニズムと生理的意義の解明
障害をうけた肝臓では組織幹/前駆細胞の活性化が誘導されると考えられていますが、その実態が肝内の胆管上皮樹状組織のダイナミックな構造変化（胆管リモデリング）であることを我々は発見・報告しました。こうした現象の誘導・制御メカニズムと肝再生における役割についての解析を進めています。
- 肝疾患モデル等を用いた幹細胞及び幹細胞由来分化細胞の薬効評価及び作用機序の解明
既にヒトへの臨床応用が進んでいる間葉系幹細胞や、幹細胞由来分化細胞等を用いて、マウス肝疾患モデル等に対する治療効果を検証するとともに、その作用機序を明らかにする研究に取り組んでいます。

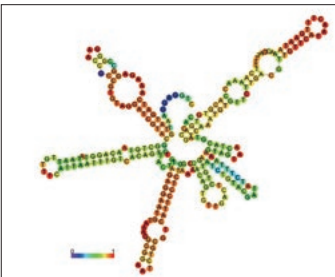
The liver is an essential organ for life with a multitude of critical functions such as metabolism and detoxification, and is also renowned for its tremendous regenerative activity. We are trying to elucidate cellular and molecular frameworks for development, homeostasis, and regeneration of the liver, taking advantage of our originally developed methods to isolate and culture liver stem/progenitor cells (LPCs) and other types of liver component cells, and also of our knowledge and expertise on the mechanisms for cell-to-cell interactions including cytokine signaling. We have recently revealed that the activation of LPCs under various conditions of liver injury essentially represents dynamic and adaptive remodeling of the intrahepatic biliary epithelial tissue ("biliary remodeling"), a phenomenon which likely constitutes the basis for robust liver regeneration. The underlying regulatory mechanisms for as well as the modes of action of the biliary remodeling are currently under extensive investigation, which contributes to future development of novel diagnostic and therapeutic strategies to tackle liver diseases. Based on our understanding of the mechanistic basis for liver pathogenesis and regeneration, we are also studying the efficacy and the modes of action of mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) and their derivatives to treat various disorders in the liver and other organs, with a primary focus on fibrotic diseases such as liver cirrhosis.

分子病態情報学 社会連携部門

Laboratory of Molecular Pathobiology

E-mail akiyama@iam.u-tokyo.ac.jp

職 名	氏 名	取得学位	大学院担当（研究科・専攻）
特任教授（兼任） Project Professor	多羽田 哲也 Tetsuya Tabata	博士（理学）	理学系研究科・生物科学専攻
特任教授 Project Professor	秋山 徹 Tetsu Akiyama	博士（医学）	
特任助教 Project Research Associate	林 寛敦 Tomoatsu Hayashi	博士（農学）	



研究分野紹介

私たちは、炎症とがん化の分子メカニズムを明らかにすることを目標として研究を進めています。

The goal of our research is to understand the molecular mechanisms of inflammation and tumorigenesis.

炎症、がん化 Inflammation and tumorigenesis.

私たちの研究室では主に以下のような研究を行っています。

1. 喘息をはじめとした炎症の研究

喘息は、気道に慢性的な炎症が起こっている病気です。喘息治療は吸入ステロイドの登場により画期的に進歩しましたが、5～10%はステロイド抵抗性です。このような難治性喘息の死亡率は喘息全体の約40%を占め、治療に必要な医療費は喘息全体の約30～50%を占めています。当研究室では、難治性喘息の発症におけるRNA結合タンパク質Mex-3Bの役割を解析しています。

2. 長鎖非コードRNAの機能と造腫瘍性

長鎖非コードRNAは、癌を含む様々な疾病で発現異常が認められています。さらに、いくつかの長鎖非コードRNAについては、癌の形成や転移に重要な役割を果たしていることが明らかになってきました。当研究室では長鎖非コードRNAの癌化における役割を研究しています。

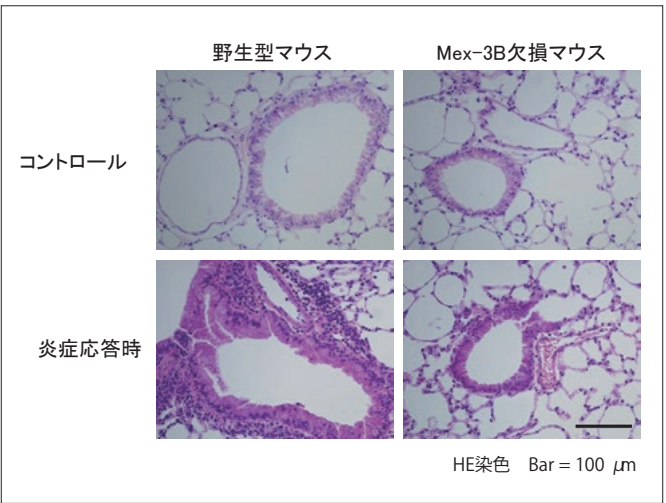
Our research is concentrated in the following areas:

1. Inflammation

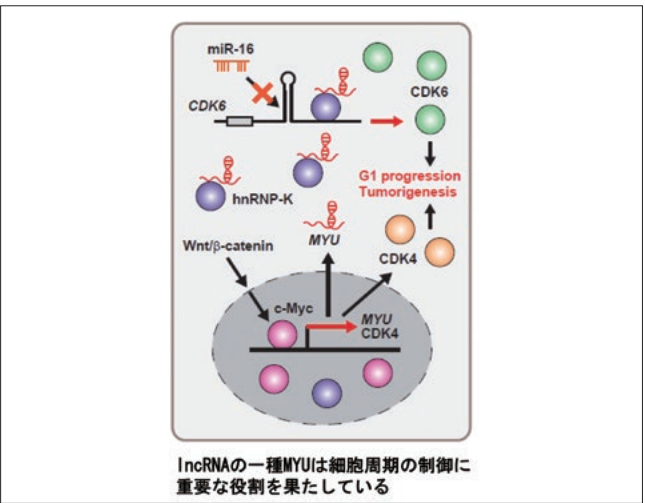
Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways. Most asthma patients have mild-to-moderate disease that can be effectively treated with steroids. However, approximately 10% of asthma patients respond poorly to steroids. These severe asthma patients account for 40% of the total cost for asthma care and 30%～50% of asthma morbidity. We are analyzing the role of the RNA-binding protein Mex-3B in steroid-resistant allergic airway inflammation.

2. Long non-coding RNA and cancer development

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are aberrantly expressed in many disease conditions, including cancer. Accumulating evidence indicates that some lncRNAs may play critical roles in cancer progression and metastasis. We are investigating the role of lncRNAs in cancer development.



HE染色 Bar = 100 μ m



lncRNAの一種MYUは細胞周期の制御に重要な役割を果たしている

Office for Research and Ethics Promotion

- 科学技術と倫理研究分野
- Laboratory of Science Technology and Research Ethics
- 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
- 学生支援室
- Student Support Office

従来の「不正対策室」を拡充した組織として発足いたしました。研究倫理、研究推進、環境安全対策、RI 管理などの役割も担わせ、計画的かつ効果的・効率的な研究活動を推進いたします。各部門の主な業務は以下のとおりです

The Office was launched as an expanded version of the former “Anti-fraud Bureau”. It promotes well-planned, effective, and efficient research activity by taking responsibility for research ethics, research promotion, health and safety measures, and RI (Radiation Control), for example. The main activities of each division are as follows.

- (1) 研究倫理部門**
- 1) 研究不正の通報・相談窓口
 - 2) 不正発生の要因の把握並びに防止計画の策定、進捗管理
 - 3) データ登録スキャンシステムの整備と運用
 - 画像データスキャンによる不適切画像の洗い出し
 - 論文生データの管理登録および公開
 - 4) 全所員の研究不正防止にかかる教育活動
 - 研究倫理セミナーの企画運営
 - 論文相談(特に情報処理、定量法、適切な統計手法などについてのアドバイス)
 - 統計処理、定量的実験技法の教育コースの企画

- (2) 研究推進部門**
- 1) 中央実験室の運営
 - 2) 外部予算の情報収集と獲得のための企画立案
 - 3) 所内の研究環境の整備、調整
 - 4) アドバイザリーカウンシルによるヒアリングの運営

- (3) 環境安全部門**
- 1) 環境安全対策全般

- (4) RI 管理部門**
- 1) RI の管理運営

- (1) Division of Research Ethics**
- 1) Hotline for scientific misconduct
 - 2) Identification of the causes of misconduct, as well as preparation and progress management of the prevention plan
 - 3) Development and management of the scanning system for data registration
 - Identification of inappropriate images by image data scanning
 - Administration, registration, and release of original thesis data
 - 4) Research activities aimed at the prevention of scientific misconduct by all laboratory members
 - Planning and management of research ethics seminars
 - Consultation for thesis preparation (intended to give advice on data processing, quantitative methods, and appropriate statistical methods)
 - Planning of education courses on statistical processing and quantitative experiment methods

- (2) Division of Research Promotion**
- 1) Administration of the Central Laboratory
 - 2) Planning for collection of information on outside financial resources, and for obtaining such resources
 - 3) Improvement and maintenance of the research environment in laboratories
 - 4) Organization of hearings by the Advisory Council

- (3) Division of Health and Safety**
- 1) Health and safety measures in general

- (4) Division of Radiation Control**
- 1) RI (Radiation Control) Management and administration

科学技術と倫理研究分野

Laboratory of Science Technology and Research Ethics

「科学技術と倫理」

このところ研究をめぐる倫理が問われる事態が相次いでいます。しかし、これは日本に限ったことではありません。過去には世界各地で研究に対する政治的な圧力も起きました。科学者のあり方について考えています。

同質な集団に異質な存在を

同質な研究者が多い中で異質の存在でありたいと思います。

活魚を長距離輸送するためには、異質な魚と一緒にしておくとか効果的とか。魚たちも緊張感を持つとで、寿命が延びるそうです。研究所も同じことではないかと考えます。

理系の専門家ばかりが集まった研究室では、どうしても視野狭窄に陥りがちなのではないのでしょうか。そんな中に、極めて異質な存在がいて、「あいつは何だ」という警戒感が走るのではないのでしょうか。それが、研究所の活力になると考えます。

古今東西、科学研究には、政治的圧力や研究者の嫉妬・虚栄心がつきものです。それが倫理にもとるものになってはいけません。研究所を生き生きと生存させるために、“異質な魚”でありたいと思います。

同時に、歴史に範を求めることで、これからの研究を支える若者たちに歴史の教訓を伝えていけたらと願っています。

TECHNOLOGY AND ETHICS

These days, a succession of events have raised questions related to ethics in research. However, this situation is not unique to Japan. In the past, research activities have suffered from political pressure in many parts of the world. I am thinking about the way researchers ought to behave.

BEING HETEROGENEOUS IN A HOMOGENIOUS GROUP

I hope to be heterogeneous—that is, to provide diversity—in a largely homogeneous group of researchers.

When transporting fish over long distances, it is considered helpful to move multiple species of fish together. The lifespans of the fish can be extended because they feel nervous I imagine that the same is true for laboratories.

I believe that laboratory consisting only of experts in science and technology have the tendency to become narrow-minded. However, if a person with a very different background were a member of the lab, their co-workers would feel wary, and I believe that this would bring energy to the laboratory.

Regardless of the time and place, scientific research tends to suffer from political pressure, as well as jealousy and vanity among fellow researchers. However, these situations should not cause research activities to become unethical. I hope to be a “heterogeneous fish,” so that the laboratory will continue to thrive.

At the same time, I hope to identify lessons from history and convey them to the next generation of scientists, who will ensure the future of research.



池上 彰 客員教授
Akira Ikegami Visiting Professor

NHKの記者を経て、名城大学教授、東京工業大学リベラルアーツ研究教育特命教授などを歴任され、平成30年度4月より当研究所に着任

研究倫理部門

Division of Research Ethics

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て、以下に挙げるような活動を行なっています。

- (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思えるためにはどのような点に気をつける必要があるか、といった内容を啓蒙するためのセミナーを1年に複数回開催しています。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います。2018年度は第1回目のセミナー(7月2日開催)で、研究不正についての概論と画像データの適切な処理方法についての講演を行いました。第2回セミナー(12月開催)では研究費の使い方についての講演を予定しています。

To ensure the integrity of researches conducted in IQB, the Research Ethics section performs various activities, including the followings.

- (1) Research ethics seminars. We hold seminars several times a year about what research misconduct is and what best practices for research integrity are. Attendance to the seminars is obligatory for all IQB members. The first seminar in fiscal year 2018 (held on July 2nd) covered topics about an overview of scientific misconduct and appropriate image manipulation. We plan to hold the second seminar in December, which will be about how to handle research grants properly.

- (2) 論文スキャン・データ登録システム(MOD System)の運用。定量研では雑誌の掲載された論文の全てについて最終原稿と作成に用いた実験生データを研究倫理推進室まで提出することが義務付けられています。この目的のために開発されたMOD Systemが2018年2月に導入されたことにより、提出作業の効率化・省力化が果たされました。提出された最終原稿中の図は独自の画像スキャンパイプライン(IQscan)による解析が行われ、不正な画像操作の跡がないかが確認されます。また、登録されたデータは第三者による検証や再利用が可能となるよう外部に公開することを予定しています(現在は定量研構成員を対象として公開されています)。画像スキャンを投稿前の論文に対して行うサービスも提供しています。その他、研究倫理推進室は論文作成時の画像操作、情報処理、統計解析の手法についての相談に応じたり、不正の相談・通報窓口としての役割も果たしています。

- (2) Manuscript scan and data deposition. In IQB, it is mandatory to submit an accepted manuscript and the associated figures as well as all the raw data used to prepare the manuscript/figures to the Research Ethics section. In February 2018, we introduced Manuscript Scan & Original Data Deposition System (MOD System), which enabled time- and labor-efficient file handling and checking. Images contained in the submitted figures are scanned by IQscan, an image scan pipeline developed in IQB, in order to ensure there are no signs of inappropriate image manipulation. The deposited data will become open to public for validation and re-utilization (currently open only to IQB members). Image scanning service is also available for manuscripts in preparation. In addition, the Research Ethics section provides consultation on image manipulation, data processing and statistics, and accepts whistleblowing reports confidentially.

研究推進部門

Division of Research Promotion

■ 研究推進部門

- 1) 中央実験室の運営

- 2) 外部予算の情報収集と獲得のための企画立案
成果の産業利用も視野に入れて、企業・他の研究機関との連携や大学との共同研究などを推進しています。様々な企業との研究交流会の企画・運営だけでなく、企業連携の一つの形としてオープンイノベーションラボを開設しました。現在、その一つとして、オリンパス株式会社の協力のもと、TOBICを開設しております。

- 3) 所内の研究環境の整備、調整
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、研究室の垣根を越えたオープンラボ化を進めるなど、研究者間だけでなく、一般の人々との間との研究交流を促進しています。
具体的には、デジタルサイネージを設置、議論スペースや機会の確保、サイエンスカフェ、サイエンススクール、シンポジウムなどを開催しています。
これらの活動を通して、独創性と先進性を兼ね備えた研究所の実現を目指しています。

- 4) アドバイザリーカウンシルによるヒアリングの運営
外部委員会(Advisory Council)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」として設置しました。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ています。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評価、②各研究室が孤立すること無く、健全な運営を行っているか、③有期のPIのマネジメントに関する評価、をいただき、研究所運営に適切に反映しています。

- 1) Operation of Central Laboratory

2) Planning for collecting and acquiring information on external budget
We are also promoting collaborations with companies and other research institutions and collaborative research with universities, with a view to industrial use of results. We have opened an open innovation laboratory as a form of corporate collaboration, as well as planning and management of research exchange meetings with various companies. Currently, as one of them, we have established TOBIC under the cooperation of Olympus Corporation.

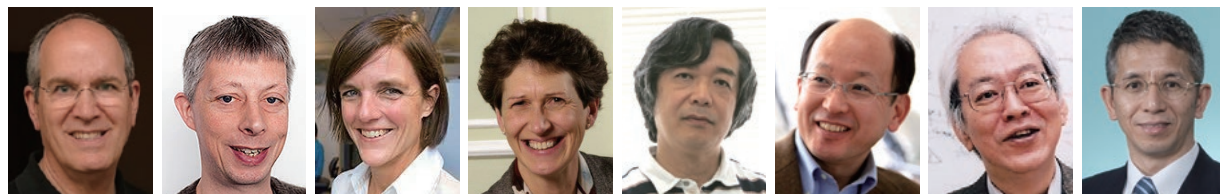
- 3) Maintenance and adjustment of the research environment inside IQB
In order to realize a highly transparent research organization open to the inside and outside of the laboratory, we eliminated laboratory closeness and promoted open laboratory transcending laboratory boundaries, not only among researchers but also general We promote research exchange with people.
Specifically, we are setting up digital signage, securing discussion space and opportunities, science cafe, science school, symposium and so on.
Through these activities, we aim to realize a laboratory that combines originality and advancedness.

- 4) Management of hearing by advisory council
As an external committee (Advisory Council), it was established as “IQB Advisory Council” consisting of four distinguished foreign researchers and four Japanese researchers. Especially exchange opinions and advice on organization management and human resource development etc. are received. Specifically, the following are included: (1) evaluation on the management policies of the laboratories and the planning and implementation status of the measures, (2) whether each laboratory is performing sound management without isolation, (3) evaluation on the periodic PI management We receive it properly in the management of the research institute.



■外部委員会メンバー

Rodney Rothstein(コロンビア大学)
Frank Uhlmann(クリック研究所)
Camilla Björkregren(カロリンスカ研究所)
Susan Gasser(FMI)
荒木弘之(遺伝研)
平野達也(理研)
井ノ口馨(富山大学)
松藤千弥(東京慈恵会医科大学)



■Members of the external committee

Rodney Rothstein (Columbia University)
Frank Uhlmann (Click Research Institute)
Camilla Björkregren (Karolinska Institute)
Susan Gasser (FMI)
Hiroyuki Araki (Genetic Research Institute)
Tatsuya Hirano (Riken)
Kaoru Inoguchi (Toyama University)
Senya Matsufuji (The Jikei University)

環境安全部門

Division of Health and Safety

当部門は安全衛生管理全般を行うべく組織された。改組直後の現状では環境安全管理室として機能し、環境安全本部の連携の下に、労働安全衛生法の定める安全衛生管理全般(放射線同位元素の管理を除く)を遂行し、所の研究に関連する法規の遵法状況を監督している。活動内容は、化学物質・高圧ガス・機器・作業・作業環境の管理、安全衛生教育、安全情報の提供、事故防止、巡視・点検・その報告と記録管理、事故対応と事故報告、各種届出など多岐に亘る。このため随時所内に情報を発信する他、所や研究室に調査を行い、必要な報告、対応、指導を行っている。また、研究室の求めに応じて助言、試薬や実験廃棄物の排出、安全対策などを広く行っている。

This division includes obligation as the Environmental Safety Office of IQB, which generally manages health and safety based on the Industrial Safety and Health Act under the support of the Division for Environment, Health and Safety of the University of Tokyo. The division also manages compliance with other laws relevant to the research of IQB. Activities are wide ranging, including, "management of chemicals, gases, instruments, operations and working environment", "providing safety education and safety information", "measures for accident prevention", "inspections, patrols, reports and their recordkeeping", "accident response and accident reports", "filing of legal documents", etc. For the purposes, the division provides information as occasion arises, checks laboratories and facilities, and makes necessary reports, responses and directions. The division also widely carries out advises, disposal of reagents and experimental wastes, and safety measures on demand of laboratories.

RI管理部門

Division of Radiation Control

放射性同位元素(RI)は、生命科学の研究においてトレーサーとして非常に有用なツールとなっています。しかし、その取り扱い、利用者と公共の安全の確保する上で、放射線障害防止等の法律による

It is needless to say that Radioactive Isotope (RI) is a very useful tool as a tracer in life science field. However, in handling it, various restrictions are casted by law in order to secure user and public safety. Our mission is to organize a safety management

様々な管理や制限が設けられています。そのため、本部門では、定量研所属の研究者がRIや放射線を使用した研究が安全にかつ適正に遂行できるように、安全管理体制を整え、その運営を行います。業務として、RI実験施設および付帯設備や放射線測定装置の管理、作業環境測定管理、帳簿等の作成及び管理、RI管理、放射性廃棄物管理、利用者の放射線取扱安全教育などを行います。

system of RI and offer it to researchers in IQB.



中央実験室

Central Laboratory

実験動物の管理、可視化技術、ゲノム解析技術、質量分析技術などの基盤技術を中央化し、大型研究機器を共同で利用することにより、研究の効率化及び高度化を図ることを目的に設置されました。また、開発された新規技術の学内外の研究グループへの提供を推進いたします。

(1) 動物室

マウスを使用する研究者に対し、下記の所内向けサービスを行っています。

- 1) 個体化(クリーニング)
- 2) 胚凍結・精子凍結、およびそれらの保存
- 3) 遺伝子改変マウス作製



(2) シークエンス室

計3台の次世代シーケンサーと、一台の一細胞解析装置を配置し、所内外の部局との連携のもとにゲノムやエピゲノム情報、ゲノム高次構造情報の解析を担っている。特に、独自の解析パイプラインも有しており、WetからDryまで幅広くカバーした解析が可能な体制を整えている。



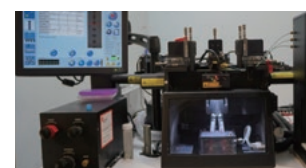
(3) 質量分析およびプロテオーム解析

液体クロマトグラフィ・二段階質量分析法(LC-MS/MS)によるプロテオーム解析を行います。定性解析だけでなく、安定同位体標識による定量解析や化学的架橋法を組み合わせた構造解析など、挑戦的な技術を含んだ様々なタンパク質解析を行っております。



(4) 細胞解析室

細胞分画装置、細胞培養装置、DeltaVision顕微鏡、クリオスタットなどを設置しております。



IQB Central laboratory houses core facilities that support researchers with an array of specialized equipment, technologies and services to facilitate innovative science. We provide researchers inside/outside of IQB with techniques developed in Central laboratory.

(1) Animal care core –

provides the following services for researchers using mice.

- 1) Cleaning
- 2) Embryo/sperm freezing for stock
- 3) Generation of genetically-modified mice

(2) Sequencing core

The Institute for Quantitative Biosciences plays an important role in the analysis of genomic and epigenetic information, as well as higher-order structures of genomic information. The Institute utilizes three next-generation sequencers and a single cell analyzer to perform these analyses and to develop our unique analytical pipeline, covering a wide range of wet-to-dry analytical techniques. In addition to in-house research, the Institute collaborates with other research groups to perform high-quality genetic research.

(3) Mass Spectrometry and Proteomics core –

enables researchers to investigate the complexity of proteomes by offering a wide range of qualitative and quantitative proteomics, including the identification of proteins and their interactions, the analysis of post-translational modifications, the quantification of proteins using stable-isotope labeling, and more challenging structural elucidation through chemical cross-linking.

(4) Cell analysis core –

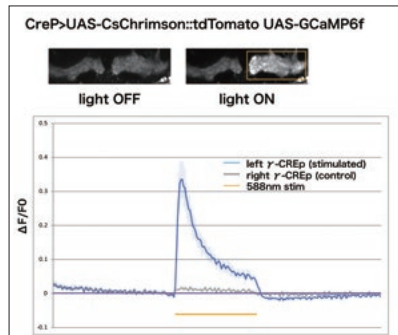
offers access to flowcytometry, cell culture, DeltaVision and cryostat

■ TOBIC (the university of Tokyo Olympus bioimaging center)
オリンパスからのご提供を受けて、最新の2光子顕微鏡、共焦点顕微鏡、蛍光顕微鏡を設置しています。これらの顕微鏡を用いたコース、セミナーも開催しております。



多光子励起レーザー顕微鏡
multiphoton laser microscope
FVMPE-RS

カルシウムレポーターGCaMP6fとチャンネルロドプシンCsChrimsonを発現したショウジョウバエの神経細胞を588nmのダイオードレーザーで刺激しながら、InSight DeepSee フェムト秒 レーザーを用いてカルシウム応答を記録した。



ショウジョウバエの2種の神経細胞を、それぞれ、GH146-QFとpB2453で発現誘導したQUAS-Tomato (マゼンタ)とUAS-mCD8-GFP (緑)で二重標識した。画像はFV3000で取得し、Imarisで加工した。



共焦点レーザー顕微鏡
confocal laser microscope
FV3000

■ 中央実験室プロテオミクスチーム

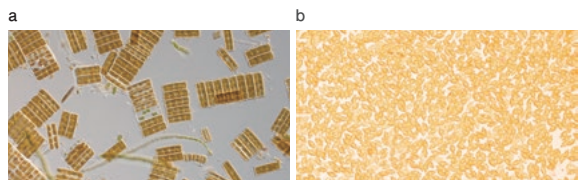
液体クロマトグラフィ・二段階質量分析法(LC-MS/MS)によるプロテオーム解析

【業務内容】

中央実験室プロテオミクスチームは液体クロマトグラフィ・二段階質量分析法(LC-MS/MS)によるプロテオーム解析部門です。新規タンパク質や相互作用因子の同定、翻訳後修飾の解析といった定性解析だけでなく、安定同位体標識による定量解析や化学的架橋法を組み合わせた構造解析など、挑戦的な技術を含んだ様々なタンパク質解析を行っています。高精度かつ高感度な結果を得るためには、サンプル調製から分析機器およびバイオインフォマティクスに至る全行程の最適化が重要です。当チームでは、分離を行う高速液体クロマトグラフィ装置にAdvance LC (Bruker / Michrom)を、検出を行う質量分析装置にOrbitrap VELOS ETD (Thermo Fischer Scientific K.K.)を使用しています。また、夾雑タンパク質の混入を防ぐためにプロテオミクス専用の試料調製室(クリーンルーム)を完備しており、検出の難しい微量(〜ng)タンパク質の解析にも挑戦しています。さらにバイオインフォマティクスに特化した高性能計算PCを保有し、最先端の解析アプリケーションを導入するなど、研究目的に応じた解析を進めています。共同研究者のみならず、サンプル調製方法・分析方法・解析方法を綿密に打ち合わせた上で実験方針を決定しています。プロテオミクスに初めて携わる方には、サンプリング方法の選択や解析原理などといったプロテオミクスのフローを基礎からご説明いたします。また、共同研究者を対象としたセミナーを定期的に開催し、最新技術や応用研究などをご紹介します。

TOBIC (the university of Tokyo Olympus bioimaging center) - offers access to a wide range of state-of-the art microscopes including two-photon microscope, confocal microscope and fluorescent microscopes in collaboration with Olympus. TOBIC also holds technical courses/seminars to provide researchers with innovative microscopy.

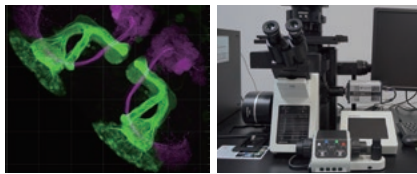
Calcium responses of Drosophila neurons expressing the calcium reporter GCaMP6f and the channelrhodopsin CsChrimson were recorded by using InSight DeepSee femtosecond laser at 925 nm while photoactivated with Sapphire 588 LP diode laser at 588 nm. The images were acquired on FVMPE-RS.



a b
珪藻のノマルスキー像 (a) あるいは明視野像 (b) を IX83 で取得した。
The image of diatoms was acquired on IX83 with Nomarsky optics (a) or bright field optics (b).

Two types of Drosophila olfactory neurons are visualized by expressing QUAS-Tomato with GH146-QF (green) and UAS-mCD8-GFP with pB2453 (green).

The image was acquired on FV 3000 and processed with Imaris.



倒立蛍光顕微鏡
inverted fluorescent
microscope IX83

■ The Proteomics Team, Central Laboratory

Institute for Quantitative Biosciences, The Tokyo University
A facility equipped with a high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), carrying out a comprehensive analysis of proteins and serving the proteomics needs of the IMCB scientists

[Research content 1]

The Proteomics Team enables scientists to investigate the complexity of proteomes by offering a wide range of qualitative and quantitative proteomics, including the identification of proteins and their interactions, the analysis of post-translational modifications, the quantification of proteins using stable-isotope labeling, and more challenging structural elucidation through chemical cross-linking. To obtain accurate results and to detect them with high sensitivity, all steps in our proteomics workflows from sample preparations to the choices of analytical methods and bioinformatics tools are highly optimized. Our team is equipped with Zaptous advanced LC system (AMR) auto sampler and high performance liquid chromatography for separation and the Orbitrap VELOS ETD (Thermo Fisher Scientific K.K.) mass spectrometry for detection. Sample preparations are carried out in a clean room specifically designed for proteomics work, thus eliminating impurities, namely, non-specific protein contaminants and enabling the detections of minuscule amounts of proteins at the nanogram levels. A high-performance computing environment with the latest software applications allows us to provide personalized services to suit the diverse needs of our researchers. Prior to running the instruments, we hold a consultation with all our collaborators to decide on the experimental

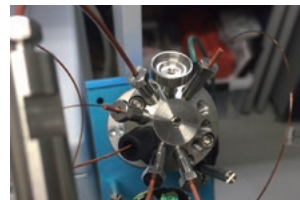
解析後のフォローアップや新規テーマおよび実験系の立ち上げに関するご相談も随時受け付けております。お気軽にお問い合わせください。

【所在地】

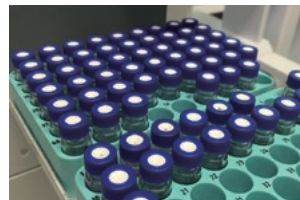
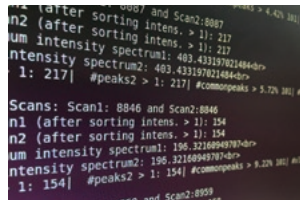
東京大学 定量生命科学研究所
生命科学総合研究棟B棟 311室

【問い合わせ】

Inegishi [at] iam.u-tokyo.ac.jp



design of the projects, from sample preparation methods



学生支援室

Student Support Office

本研究所の研究室には、様々な研究科の学生が所属しております。学生支援室では、それらの学生の研究全般についての相談窓口の運営のほか、学生が主体となって運営する「定期的な研究報告会」や「外部招聘講師によるセミナー」、「所内リトリート」等について支援していきます。

■ 学生相談窓口の運営

研究、学生生活、進路、日常生活などの悩みや不安など、研究室の先生や先輩・友達には話にくいことを専用のメールアドレスから相談できる窓口を設置、運営しています。直接は話にくい悩み事も学生相談窓口用アドレスを通して相談できます。相談内容についての秘密は厳守されています。

■ 定期的な研究報告会の開催

学生が主体となり、月に1度、学生や若手研究者を対象とした研究報告会を開催しています。研究能力だけではなく、その成果をプレゼンする能力を高める良い機会となっております。また、他分野の研究内容を見聞することにより、新たな気付きや発見が得られる可能性も拡がります。研究分野の垣根を越えて交流を行うことにより、幅広いネットワークの構築に寄与します。



■ 外部招聘講師によるセミナー開催

学生からの要望によるセミナーの開催を支援します。業種やジャンルを問わず、学生からの「この方の話を聞いてみたい!」という依頼に、当所の先生方のネットワークを駆使し、可能な限り協力する体制を整えています。

■ 所内リトリート

普段の研究環境から離れて、所内構成員が一同に介し親睦を深める機会を学生主体で企画し、運用を行っています。



The laboratories that make up our research institute are home to students from a wide variety of graduate departments. The Student Support Office not only offers a consultation center for these students to discuss issues related to their research, but also regularly puts on Research Report Meetings, where students are given the opportunity to present their research to their peers, Invited Speaker Seminars, and an Institute Retreat where our students and faculty are given time to relax and facilitate the growth of professional relationships outside of their respective laboratories.

■ Management of the Student Counseling Center

We have set up at the Institute a consultation center complete with a dedicated e-mail address which you can contact at any time to discuss issues related to your research, student/daily life, career, or any other concerns that you might find yourself having a hard time bringing up with the professors, seniors, and/or friends in your laboratory. Even for those issues you might have a hard time talking about face-to-face, we provide counseling services entirely through e-mail, the contents of which are handled in a strictly confidential manner.

■ Monthly Research Report Meetings

Research Report Meetings, which allow the students and young researchers at our institute to present their research, are held once a month, with the spotlight being placed on the students. This provides students the opportunity to not only improve their research skills, but also better their ability to present the results of said research. Additionally, by being given the opportunity to hear about different fields of research, students and young researchers alike will increase their chances of making new connections and discoveries. By having students go beyond the barriers of their individual fields of research, these Research Report Meetings allow for the creation of a widespread network of knowledge/students/connections.

■ Invited Speaker Seminars

We provide support for conducting seminars by request from our students. No matter the industry or genre of research, we have set up a system utilizing our various professors' many connections to answer to our absolute fullest all students' requests.

■ The Institute Retreat

We hand our students the reins to plan and run an Institute-wide retreat, an opportunity to get away from their everyday research environment and strengthen their connections with all members of the Institute.

基礎資料

Basic Material

構成員 Number of Staff Members

H30.11.1現在

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	7	14
小計 Total	47	26(1)	73(1)

研究員及び研究生 Research Fellows and Students

	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	4	4	8
日本学術振興会特別研究員(PD) JSPS Research Fellowship for Young Scientists	1	0	1
共同研究員	7	4(1)	11(1)
協力研究員 Researchers for Collaborate Research	3(1)	2	5(1)
博士研究員 Post Doctoral Fellows	1	0	1
小計 Total	16(1)	10(1)	26(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

大学院生 Postgraduate Students

	修士課程		博士課程		研究生		計 Total
	男(外) Men	女(外) Women	男(外) Men	女(外) Women	男(外) Men	女(外) Women	
理学系 Science	2(1)	3(1)	7(1)	1(1)	0	0	13(4)
新領域創成 Frontier Sciences	3(1)	5	11(5)	3(2)	1(1)	1	24(9)
薬学系 Pharmaceutical Sciences	5	0	2	1	0	0	6
農学生命科学 Agricultural and Life Sciences	1(1)	0	0	2	0	0	3(1)
総合文化 Arts & Sciences	0	1	2	3(2)	0	1(1)	7(3)
医学系 Medicine	1(1)	0	0	0	1(1)	0	2(2)
小計 Total	12(4)	9(1)	22(6)	10(5)	2(2)	2(1)	57(19)

特定有期雇用教職員 Research Fellows and Students

	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	7(1)	16(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	14	14
事務職員 Administrative Staff	16	23(1)	39(1)
小計 Total	47	26(1)	73(1)

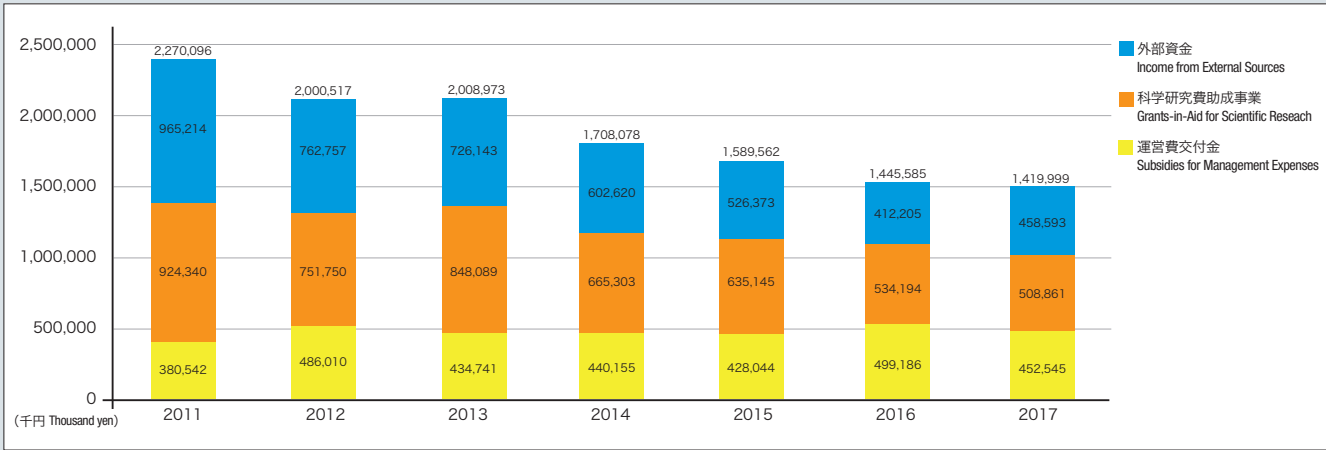
その他教員
(兼務教員・委嘱教員・客員教員・非常勤講師)

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 Lecturers	1	0	1
小計 Total	11(1)	0	11(1)

財務の状況 Budget

収入 Income



科学研究費助成事業(2017年度) Grants-in-Aid for Scientific Research in2017 Academic Year

研究種目等	受入件数(件) Number of Projects Approved	受入額(千円) Income
新学術領域研究 Scietific Research on Innovative Areas	15	233,726
基盤研究 (S) Scientific Research(S)	1	41,930
基盤研究 (A) Scientific Research(A)	8	75,790
基盤研究 (B) Scientific Research(B)	12	45,210
基盤研究 (C) Scientific Research(C)	10	14,690
挑戦的萌芽研究 Challenging Exploratory Research	7	16,040
若手研究 (A) Young Scientists(A)	5	17,120
若手研究 (B) Young Scientists(B)	17	30,960
研究活動スタート支援 Research Activity start-up	1	1,430
奨励研究 Encouragment of Scientists	1	230
特別研究員奨励費 JSPS Fellows	17	14,570
国際共同研究加速基金 Found for the Promotion of Joint International Research	2	17,160
合計 Total	96	508,861

外部資金(2017年度) Income from External Sources in 2017 Academic Year

区分	受入件数(件) Number of Projects Approved	受入額(千円) Income
民間との共同研究 Private Sector Collaborative Research	17	24,506
受託研究 Contract Research	11	327,499
機関補助金 Grant-in-Aid	5	85,182
寄附金 Donations	14	21,406
合計 Total	47	458,593

施設の状況

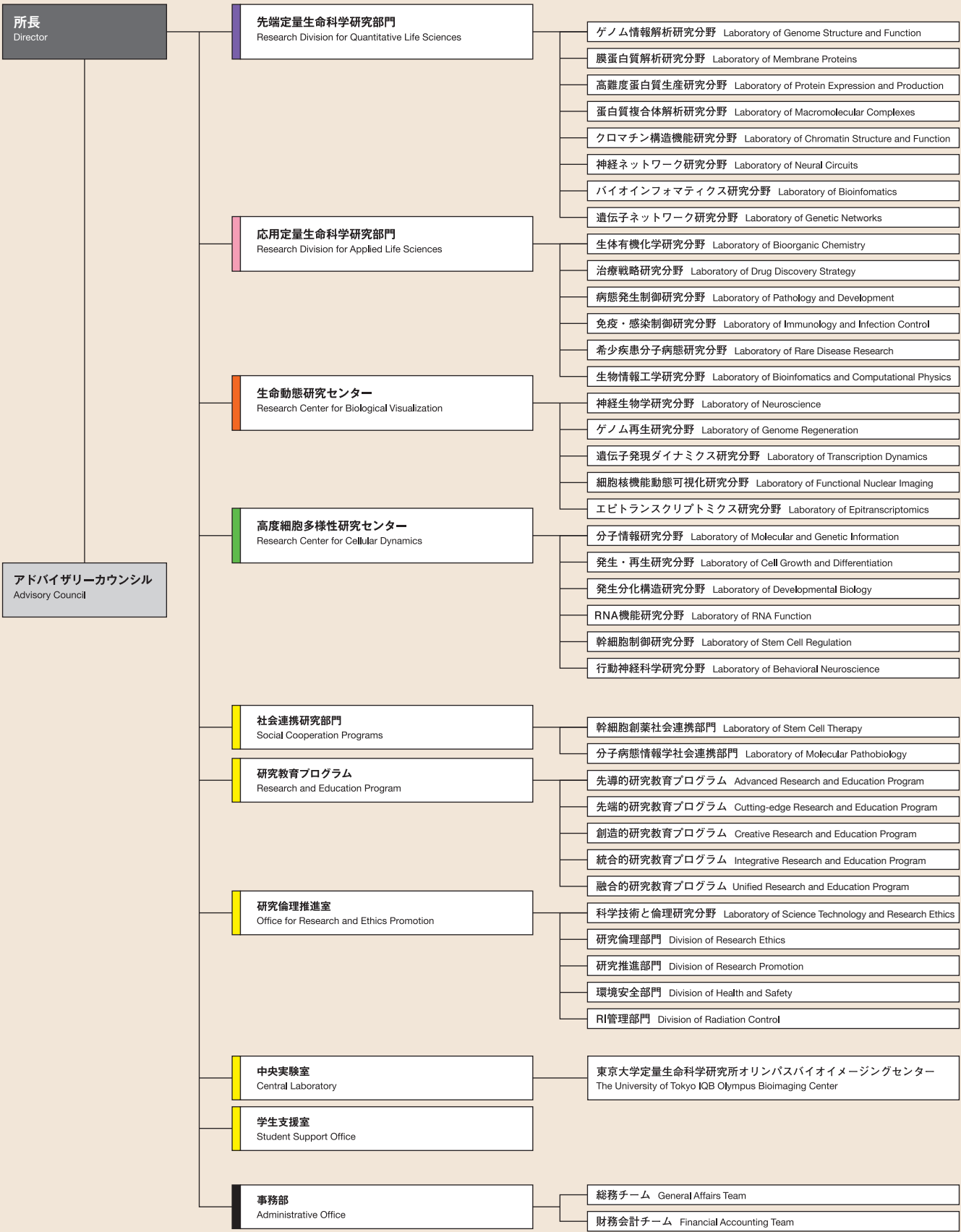
建物延面積 Building Extension Area	12,800㎡
●本館 Main Building	
●総合研究棟2階 General Reseaech Building 2F	
●生命科学総合研究棟 Life Sciences Reseaech Building	
●生命科学総合研究棟B Life Sciences Reseaech Building.B	

組織図

Organization chart

【連携研究機構】

- 放射光分野融合国際卓越拠点 Synchrotron Radiation Research Organization
- ライフサイエンス連携研究教育拠点 Institute For Life Science Research and Education
- 微生物科学イノベーション連携研究機構 Collaborative Research Institute for Innovative Microbiology



歴代所長 Former Directors

応用微生物研究所 歴代所長

	氏名	在任期間
初代	坂口 謹一郎	1953 (S28). 8 . 1 ~ 1957 (S32). 7 . 31
第 2 代目	朝井 勇宣	1957 (S32). 8 . 1 ~ 1961 (S36). 7 . 31
第 3 代目	田宮 博	1961 (S36). 8 . 1 ~ 1963 (S38). 3 . 31
第 4 代目	北原 覚雄	1963 (S38). 4 . 1 ~ 1965 (S40). 3 . 31
第 5 代目	津田 恭介	1965 (S40). 4 . 1 ~ 1967 (S42). 3 . 31
第 6 代目	植村 定治郎	1967 (S42). 4 . 1 ~ 1968 (S43). 11. 13
第 7 代目	柳田 友道	1968 (S43). 11. 14 ~ 1970 (S45). 11. 26
第 8 代目	丸尾 文治	1970 (S45). 11. 27 ~ 1971 (S46). 8 . 31
第 9 代目	池田 庸之助	1971 (S46). 9 . 1 ~ 1973 (S48). 8 . 31
第 10 代目	米原 弘	1973 (S48). 9 . 1 ~ 1974 (S49). 10. 31
第 11 代目	池田 庸之助	1974 (S49). 11. 1 ~ 1975 (S50). 11. 30
第 12 代目	田中 信男	1975 (S50). 12. 1 ~ 1977 (S52). 8 . 31
第 13 代目	長谷 榮二	1977 (S52). 9 . 1 ~ 1979 (S54). 3 . 31
第 14 代目	古賀 正三	1979 (S54). 4 . 1 ~ 1981 (S56). 3 . 31
第 15 代目	相田 浩	1981 (S56). 4 . 1 ~ 1982 (S57). 4 . 1
第 16 代目	斉藤 日向	1982 (S57). 4 . 2 ~ 1987 (S62). 3 . 31
第 17 代目	宮地 重遠	1987 (S62). 4 . 1 ~ 1990 (H 2). 6 . 30
第 18 代目	水島 昭二	1990 (H 2). 4 . 1 ~ 1993 (H 5). 3 . 31

分子細胞生物学研究所 歴代所長

	氏名	在任期間
初代	大石 道夫	1993 (H 5). 4 . 1 ~ 1995 (H 7). 3 . 31
第 2 代目	岩崎 成夫	1995 (H 7). 4 . 1 ~ 1997 (H 9). 3 . 31
第 3 代目	鈴木 紘一	1997 (H 9). 4 . 1 ~ 1999 (H11). 3 . 31
第 4 代目	鶴尾 隆	1999 (H 9). 4 . 1 ~ 2003 (H15). 3 . 31
第 5 代目	宮島 篤	2003 (H15). 4 . 1 ~ 2009 (H21). 3 . 31
第 6 代目	秋山 徹	2009 (H21). 4 . 1 ~ 2017 (H29). 3 . 31
第 7 代目	白髭 克彦	2017 (H29). 4 . 1 ~ 2018 (H30). 3 . 31

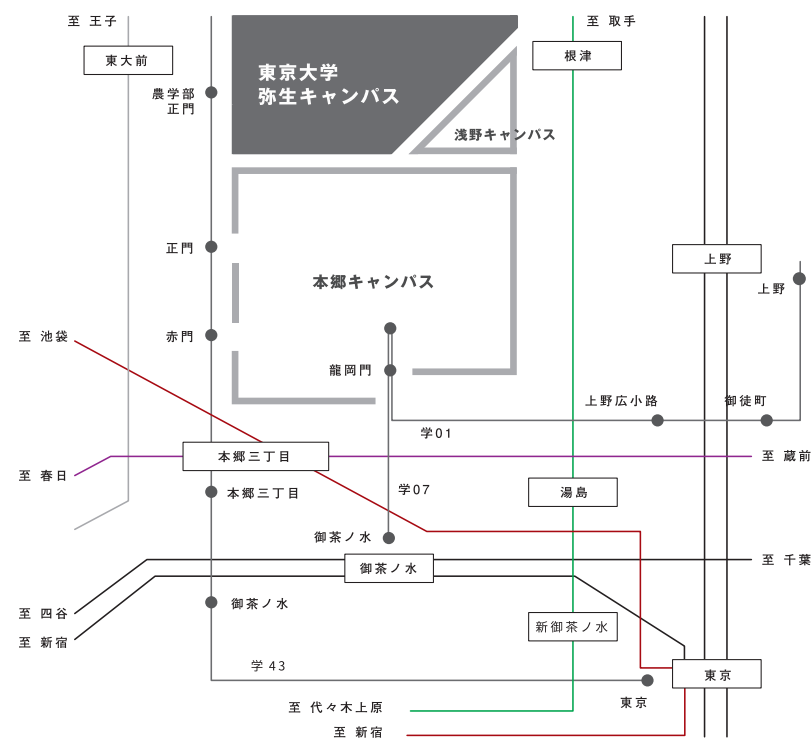
定量生命科学研究所 歴代所長

	氏名	在任期間
初代	白髭 克彦	2018 (H30). 4 . 1 ~

Access

発行責任者 白髭克彦
発行元 東京大学 定量生命科学研究所 総務チーム
〒113-0032 東京都文京区弥生1-1-1
TEL 03-5841-7802 TEL 03-5841-8465
<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/>

最寄駅	所要時間
根津駅（地下鉄千代田線）	徒歩10分
東大前駅（地下鉄南北線）	徒歩5分



Life Sciences Research Bldg. B
生命科学総合研究棟 B / IQB BLDG. B

General Research Bldg.
総合研究棟 / IQB BLDG. G

Life Sciences Research Bldg.
生命科学総合研究棟 / IQB BLDG. A

Main Bldg.
本館 / IQB BLDG. M

農正門 Entrance

茶51 東43

N12
南北線
東大前駅

