

# THE HANDBOOK

IQB

INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

“PROGRESS IN SCIENCE DEPENDS ON  
NEW TECHNIQUES, NEW DISCOVERIES AND NEW IDEAS,  
PROBABLY IN THAT ORDER ”

SYDNEY BRENNER (1927-2019)

# CONTENTS

## 05 所長挨拶 Director's Message

### IQBの研究責任者 Principal Investigators

## 08 研究者一覧 Principal Investigators

11 白髭 克彦 SHIRAHIGE Katsuhiko	23 胡桃坂 仁志 KURUMIZAKA Hitoshi	35 新藏 礼子 SHINKURA Reiko
13 秋山 徹 AKIYAMA Tetsu	25 宮島 篤 MIYAJIMA Atsushi	37 多羽田 哲也 TABATA Tetsuya
15 深谷 雄志 FUKAYA Takashi	27 中戸 隆一郎 NAKATO Ryuichiro	39 谷 憲三朗 TANI Kenzaburo
17 船水 章大 FUNAMIZU Akihiro	29 岡田 由紀 OKADA Yuki	41 泊 幸秀 TOMARI Yukihide
19 堀越 正美 HORIKOSHI Masami	31 岡崎 拓 OKAZAKI Taku	43 豊島 近 TOYOSHIMA Chikashi
21 小林 武彦 KOBAYASHI Takehiko	33 奥山 輝大 OKUYAMA Teruhiro	

### IQBが果たす社会的責任 Social Responsibility is Our Strength

## 46 “TECH” IQBの4つの強み “TECH” for Social Responsibility

48 Transparency 研究の透明性、独自性、多様性、国際性を支える組織体制	54 Collaboration 地域・世界・企業との連携
50 Environment 卓越した研究基盤と開かれた研究環境の整備	56 Human Network 分野横断的研究を可能にする共創体制

### 4つの研究部門からのアプローチ Research Groups

## 60 4つの研究部門 4 Research groups

## 63 研究者の多様性 Diversity of researchers

**先端定量生命科学研究部門**  
Research Division for Quantitative Life Sciences

64 ゲノム情報解析研究分野 / 白髭 克彦  
Laboratory of Genome Structure and Function  
SHIRAHIGE Katsuhiko

65 膜蛋白質解析研究分野 / 豊島 近  
Laboratory of Membrane Proteins  
TOYOSHIMA Chikashi

66 クロマチン構造機能研究分野 / 胡桃坂 仁志  
Laboratory of Chromatin Structure and Function  
KURUMIZAKA Hitoshi

**応用定量生命科学研究部門**  
Research Division for Applied Life Sciences

70 病態発生制御研究分野 / 岡田 由紀  
Laboratory of Pathology and Development  
OKADA Yuki

71 免疫・感染制御研究分野 / 新藏 礼子  
Laboratory of Immunology and Infection Control  
SHINKURA Reiko

72 分子免疫学研究分野 / 岡崎 拓  
Laboratory of Molecular Immunology  
OKAZAKI Taku

73 ALA先端医療学研究分野 / 谷 憲三朗  
Laboratory of ALA Advanced Medical Research  
TANI Kenzaburo

**生命動態研究センター**  
Research Center for Biological Visualization

76 神経生物学研究分野 / 多羽田 哲也  
Laboratory of Neuroscience  
TABATA Tetsuya

77 ゲノム再生研究分野 / 小林 武彦  
Laboratory of Genome Regeneration  
KOBAYASHI Takehiko

78 遺伝子発現ダイナミクス研究分野 / 深谷 雄志  
Laboratory of Transcription Dynamics  
FUKAYA Takashi

**高度細胞多様性研究センター**  
Research Center for Cellular Dynamics

80 分子病態情報学社会連携部門  
分子情報研究分野 / 秋山 徹  
Laboratory of Molecular Pathobiology  
AKIYAMA Tetsu

81 幹細胞創薬社会連携部門  
発生・再生研究分野 / 宮島 篤  
Laboratory of Stem Cell Therapy  
MIYAJIMA Atsushi

82 発生分化構造研究分野 / 堀越 正美  
Laboratory of Developmental Biology  
HORIKOSHI Masami

83 RNA機能研究分野 / 泊 幸秀  
Laboratory of RNA Function  
TOMARI Yukihide

**連携研究分野**  
Collaborating Laboratories

84 行動神経科学研究分野 / 奥山 輝大  
Laboratory of Behavioral Neuroscience  
OKUYAMA Teruhiro

85 大規模生命情報解析研究分野 / 中戸 隆一郎  
Laboratory of Computational Genomics  
NAKATO Ryuichiro

86 神経計算研究分野 / 船水 章大  
Laboratory of Neural Computation  
FUNAMIZU Akihiro

88 バイオインフォマティクス研究分野 / 岩崎 渉  
Laboratory of Bioinformatics / IWASAKI Wataru

遺伝子ネットワーク研究分野 / Charles Boone  
Laboratory of Genetic Networks

89 少疾患分子病態分野 / 泉 幸佑  
Laboratory of Rare Disease Research / IZUMI Kosuke

生物情報工学研究分野 / 清水 謙多郎  
Laboratory of Bioinformatics and Computational Physics  
SHIMIZU Kentaro

90 細胞核機能動態可視化研究分野 / 木村 宏  
Laboratory of Functional Nuclear Imaging / KIMURA Hiroshi

エピトランスクリプトミクス研究分野 / 鈴木 勉  
Laboratory of Epitranscriptomics / SUZUKI Tsutomu

幹細胞制御研究分野 / 田中 稔  
Laboratory of Stem Cell Regulation / TANAKA Minoru

科学技術と倫理研究分野 / 池上 鞘  
Laboratory of Technology and Research Ethic / IKEGAMI Akira

### 研究所へのアクセス Access



# IQB

Institute for Quantitative Biosciences  
The University of Tokyo

東京大学量産生命科学研究所

IQB Guide

- ↑ Main Wing M
- Life Sciences Research Bldg. A
- Life Sciences Research Bldg. B B
- ↓ General Research Bldg. G

The University of Tokyo  
IQB Microbial Imaging Center / TORIC (A/B/F)  
Microbial Functional Proteomics Center (C)



# TRANSFORMING QUANTITATIVE EXPERIMENTATION INTO BIOLOGICAL INSIGHT.



東京大学定量生命科学研究所 (Institute For Quantitative Biosciences; IQB) は平成 30 年 4 月 1 日に分子細胞生物学研究所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開拓します。

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になりました。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開拓するためには、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、個別研究の枠を取り払い、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。

A handwritten signature in black ink, reading "白髭克彦".

東京大学 定量生命科学研究所 所長 白髭 克彦  
SHIRAHIGE Katsuhiko, Director  
Institute For Quantitative Biosciences; IQB  
The University of Tokyo



# **PRINCIPAL INVESTIGATORS**

IQBの研究責任者

# PRINCIPAL INVESTIGATORS

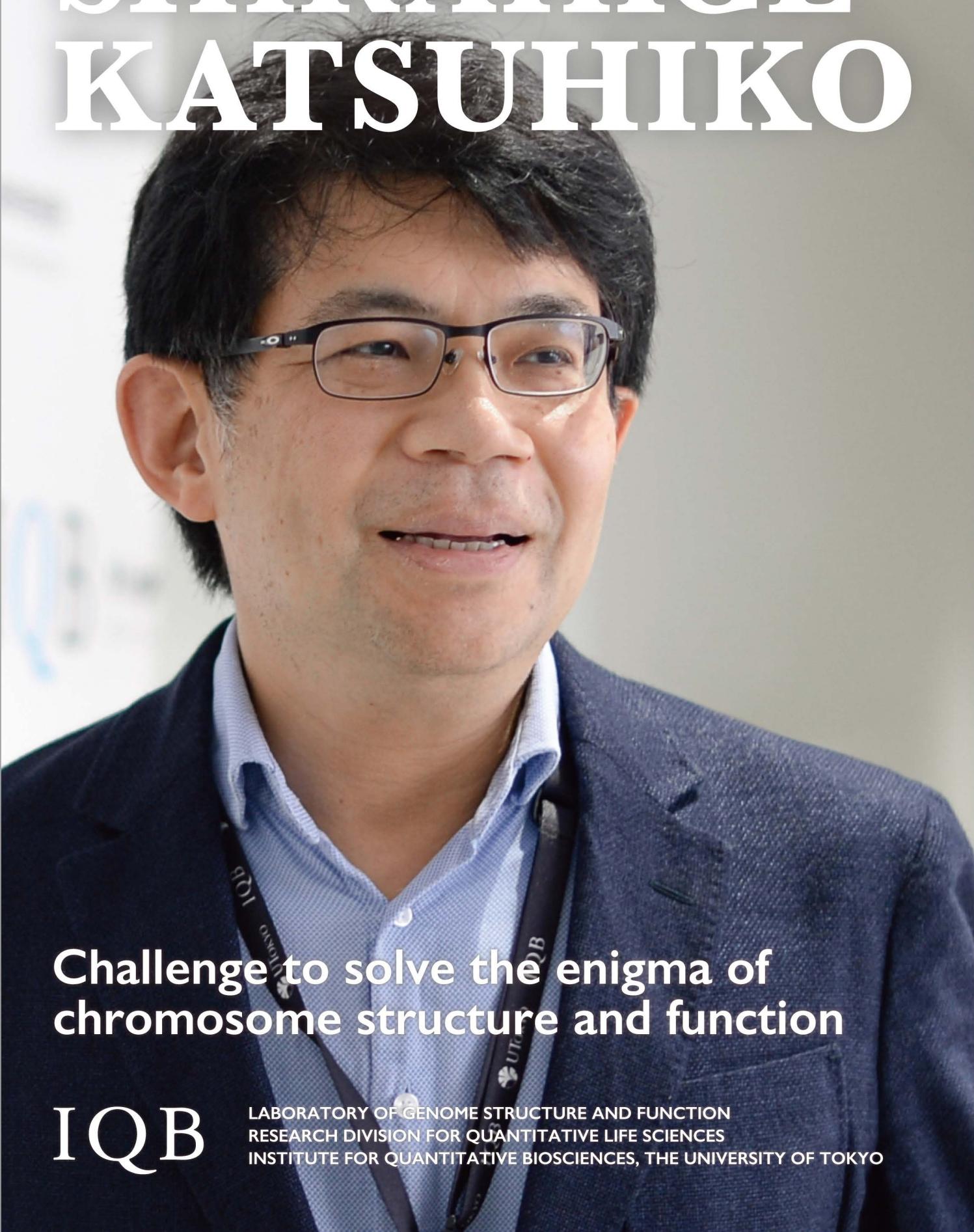


INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES  
THE UNIVERSITY OF TOKYO



I Q B

# SHIRAHIGE KATSUHIKO



**Challenge to solve the enigma of  
chromosome structure and function**

**IQB**

LABORATORY OF GENOME STRUCTURE AND FUNCTION  
RESEARCH DIVISION FOR QUANTITATIVE LIFE SCIENCES  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

The main theme of my laboratory is to study how chromosome, the blueprint of life, is structured, how information is input to and output from chromosome, and how information on chromosome is transmitted to next generation. Therefore, we are conducting research utilizing genomic, biochemical, and genetic technologies. I graduated the College of Liberal Arts in the University of Tokyo. I was a graduate of a laboratory of molecular spectroscopy, which is not related to living things, but I entered a laboratory of genetics from graduate school, and I have been studying eukaryotic DNA replication. It was the dawn of genome sequencing project of model organisms when I was in graduate school and I contributed to the sequencing project of the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* (which is also called baker's yeast or brewer's yeast), and I have been involved in the research of genomic DNA replication of the budding yeast. I learned the importance of genomic analysis, the importance of massive and parallel study at that time, and this has become a basis of my research since then.

I am enchanted by utilizing and developing so-called genome wide technologies based on DNA chips and next-generation sequencers, which offer us comprehensive analysis technologies for understanding various aspects of chromosome functions such as replication and transcription at whole genome level. Currently, my laboratory is focusing on research of specific rare diseases in humans to elucidate the mechanisms that regulate the transcription and replication. In particular, I am pretty much interested in protein complexes called cohesin and condensin that control the local and global structure of the genome and play their roles in various chromosome functions. How do these proteins act locally and define the overall structure of the chromosome? How can mutations in these proteins in human rare diseases affect their activities? Transcription and replication may seem like very basic field of life science and everyone may feel like there are not so much things remained to be studied, but there are still many topics that are surprisingly unclear. I am eager to solve the enigmas of chromosome structure and function through cutting-edge genome technologies.

## SHIRAHIGE KATSUHIKO

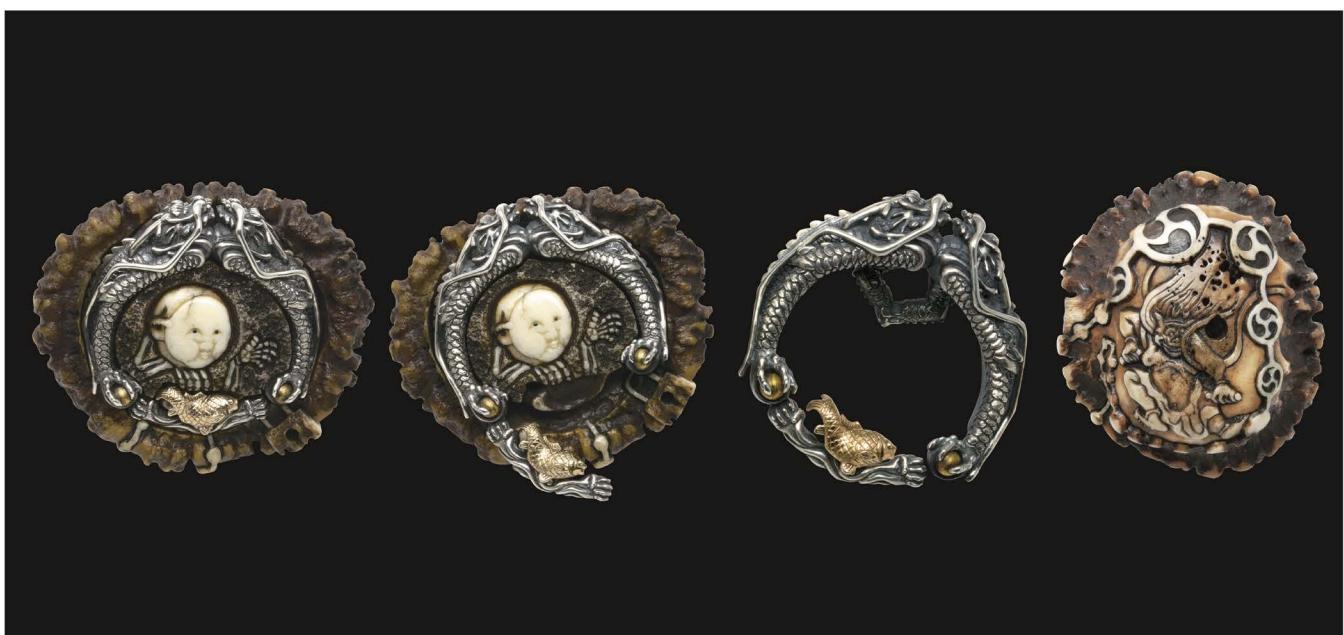
PH.D. (1993)  
OSAKA UNIVERSITY  
PROFESSOR (2007)  
TOKYO INSTITUTE OF TECHNOLOGY  
PROFESSOR (2010)  
INSTITUTE OF MOLECULAR AND CELLULAR BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO  
DIRECTOR (2017-2018)  
INSTITUTE OF MOLECULAR AND CELLULAR BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO  
DIRECTOR (2018-)  
IQB / INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

## MEMBER

■ PROFESSOR : SHIRAHIGE KATSUHIKO  
■ ASSOCIATE PROFESSOR : SUTANI TAKASHI  
■ LECTURER : BANDO MASASHIGE  
■ RESEARCH ASSOCIATE : FUJIKI KATSUNORI  
■ PROJECT RESEARCH ASSOCIATE, URA : NAKAGAWA YURI  
■ PROJECT RESEARCH ASSOCIATE : SAKATA TOYONORI  
■ PROJECT RESEARCHER : YOSHIMURA ATSUNORI  
■ TECHNICAL SPECIALIST : NAKAGAWA KEIKO  
■ ASSISTANT CLERK : KIKUCHI KIRARA

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Deardorff MA, Bando M, Nakato R, Watrin E, Itoh T, Minamino M, Saitoh K, Komata M, Katou Y, Clark D, Cole KE, De Baere E, Decroos C, Di Donato N, Ernst S, Francey LJ, Gyftodimou Y, Hirashima K, Hullings M, Ishikawa Y, Jaulin C, Kaur M, Kiyono T, Lombardi PM, Magnaghi-Jaulin L, Mortier GR, Nozaki N, Petersen MB, Seimiya H, Siu VM, Suzuki Y, Takagaki K, Wilde JJ, Willems PJ, Prigent C, Gillessen-Kaesbach G, Christianson DW, Kaiser FJ, Jackson LG, Hirota T, Krantz ID, Shirahige K. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):313-7. DOI:10.1038/nature11316
- PUBLICATION Izumi K, Nakato R, Zhang Z, Edmondson AC, Noon S, Dulib MC, Rajagopalan R, Venditti CP, Gripp K, Samanich J, Zackai EH, Deardorff MA, Clark D, Allen JL, Dorsett D, Misulovin Z, Komata M, Sando M, Kaur M, Katou Y, Shirahige K\*, Krantz ID\*. (Shared Corresponding Authors) Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. *Nat Genet*. 2015 Apr;47(4):338-44. DOI:10.1038/ng.3229
- PUBLICATION Wendt KS, Yoshida K, Itoh T, Bando M, Koch B, Schirghuber E, Tsutsumi S, Nagae G, Ishihara K, Mishiro T, Yahata K, Imamoto F, Aburatani H, Nakao M, Imamoto N, Maeshima K, Shirahige K\*, Peters JM\*. (Shared Corresponding Authors) Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature*. 2008 Feb 14;451(7180):796-801. DOI:10.1038/nature06634



A model of cohesin complex by netsuke. The two dragons represent proteins SMC1 and 3, the carp represents protein STAG, and the waterfall (with the carp) represents RAD 21. The interaction between RAD 21 and SMC3 is regulated by acetylation as shown by the lock. NIPBL, a mysterious protein whose function is largely unknown, exists in the inside of the ring. Because of the ATPase activity of NIPBL, cohesin is known to function as a DNA motor, and DNA is incorporated into this ring. On the reverse side of the netsuke (the far right figure), Raijin is depicted, and the drum possessed by Raijin represents chromosome leading to the front of netsuke (the far left figure).

# AKIYAMA TETSU



**Understanding the mechanisms of  
cell proliferation,  
tumorigenesis and senescence**

**IQB**

LABORATORY OF MOLECULAR PATHOBIOLOGY  
RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

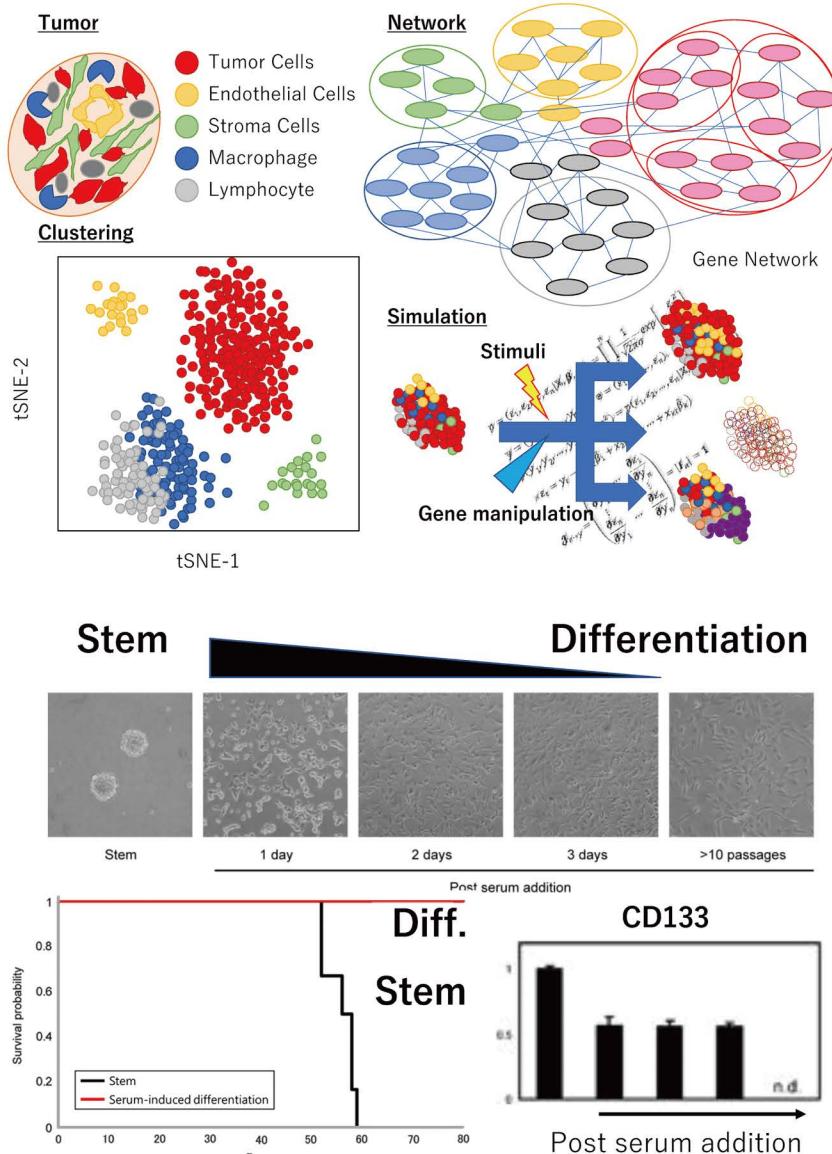
**O**ur research is concentrated in the following areas:

1. Tumor heterogeneity

Recent studies suggest that a subpopulation within the tumor mass, called cancer stem cells, has high tumorigenic potential. Therefore, cancer stem cells could be critical targets for cancer chemotherapy. We are focusing our investigation on the elucidation of the molecular mechanisms of cancer stem cell self-renewal and differentiation. We are also analyzing the interaction of cancer stem cells with immune cells and cancer-associated fibroblasts.

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Nakamura T., Arima-Yoshida F., Sakaue F., Nasu-Nishimura Y., Takeda Y., Matsuura K., Akshoomoff N., Mattson S.N., Grossfeld P.D., Manabe T., Akiyama T. PX-RICS-deficient mice mimic autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome through impaired GABA<sub>A</sub> receptor trafficking. *Nat Commun.* 2016 Mar 16;7:10861. DOI: 10.1038/ncomms10861
- PUBLICATION Tanive K., Kurimoto A., Sugimasa H., Nasu E., Takeda Y., Iwasaki K., Nagashima T., Okada-Hatakeyama M., Oyama M., Koizuka-Hata H., Hiyoshi M., Kitayama J., Negishi L., Kawasaki Y., Akiyama T. Long non-coding RNA UPAT promotes colon tumorigenesis by inhibiting degradation of UHRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Feb 2; 113(5): 1273–1278. DOI: 10.1073/pnas.1500992113
- PUBLICATION Yamazumi Y., Sasaki O., Imamura M., Oda T., Ohno Y., Shiozaki-Sato Y., Nagai S., Suyama S., Kamoshida Y., Funato K., Yasui T., Kikutani H., Yamamoto K., Dohi M., Koyasu S., Akiyama T. The RNA-binding protein Mex-3B is required for IL-33 induction in the development of allergic airway inflammation. *Cell Rep.* 2016 Aug 30;16(9):2456-71. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.07.062



## AKIYAMA TETSU

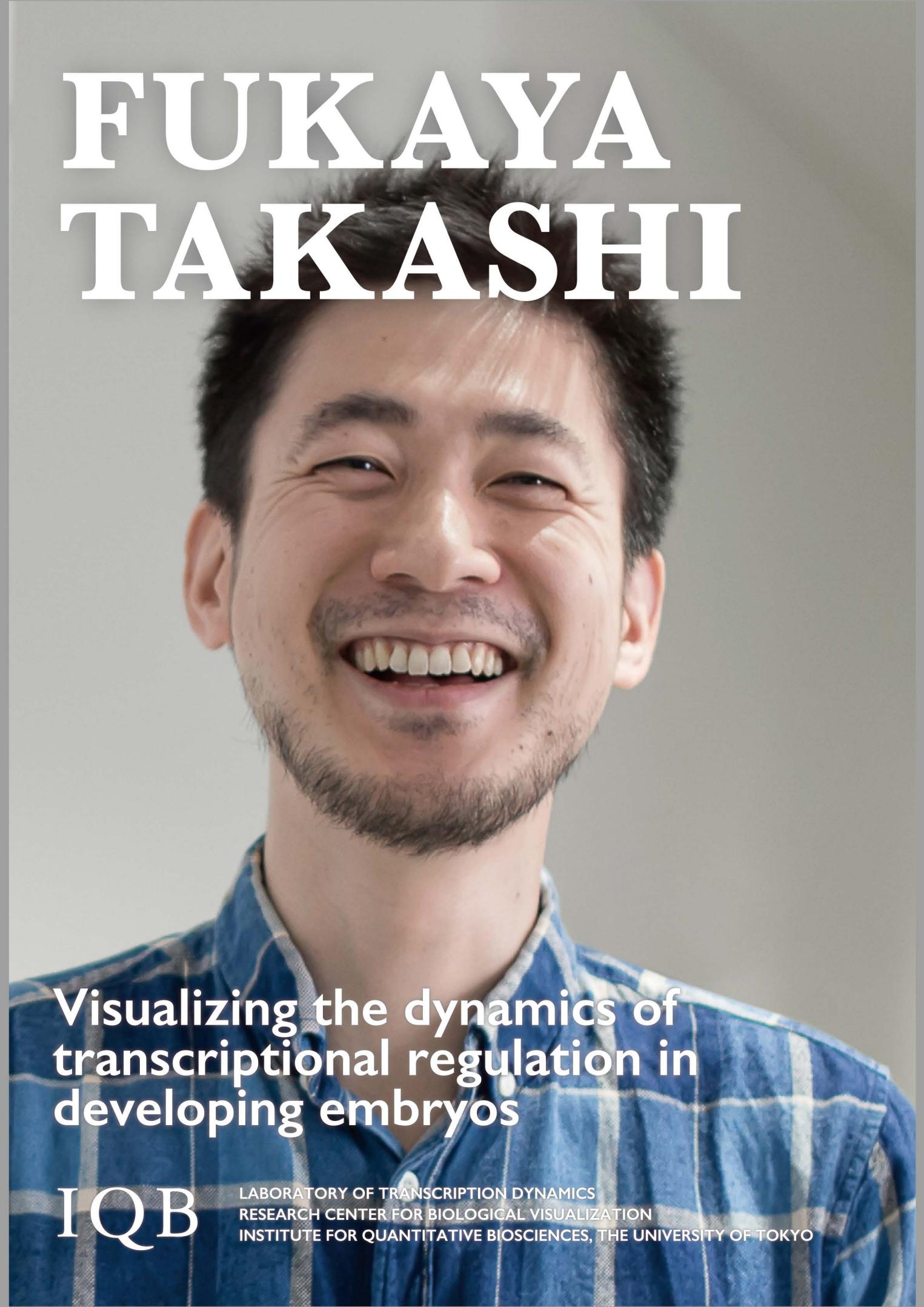
PH.D. (1981)  
UNIVERSITY OF TOKYO  
ASSOCIATE PROFESSOR (1986)  
KYOTO UNIVERSITY  
ASSOCIATE PROFESSOR (1989)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
ASSOCIATE PROFESSOR (1990)  
OSAKA UNIVERSITY  
PROFESSOR (1994)  
OSAKA UNIVERSITY  
PROFESSOR (1998)  
INSTITUTE OF MOLECULAR AND CELLULAR BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO  
DIRECTOR (2009-2017)  
INSTITUTE OF MOLECULAR AND CELLULAR BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROJECT PROFESSOR (2018)  
IQB / INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

## MEMBER

- PROJECT PROFESSOR : AKIYAMA TETSU
- VISITING ASSOCIATE PROFESSOR : KAWASAKI YOSHIHIRO
- VISITING ASSOCIATE PROFESSOR : NAKAMURA TSUTOMU
- PROJECT RESEARCH ASSOCIATE : HAYASHI TOMOATSU
- PROJECT RESEARCH ASSOCIATE : YAMAZUMI YUSUKE
- PROJECT RESEARCHER : KAMOSHIDA YUKI
- PROJECT ACADEMIC SUPPORT SPECIALIST : SHIMIZU NAOMI
- PROJECT ACADEMIC SUPPORT SPECIALIST : CONA BRANDON JAMES
- PROJECT ACADEMIC SUPPORT STAFF : YAMADA AI
- TECHNICAL ASSISTANT : IIDA MAI

- (1) Single cell analysis of tumor heterogeneity
- (2) Glioblastoma stem cells lose their tumorigenic capacity under serum-containing culture conditions.

# FUKAYA TAKASHI



Visualizing the dynamics of  
transcriptional regulation in  
developing embryos

IQB

LABORATORY OF TRANSCRIPTION DYNAMICS  
RESEARCH CENTER FOR BIOLOGICAL VISUALIZATION  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

**E**nancers are regulatory DNAs that instruct spatiotemporal patterning of gene expression in response to developmental timing and environmental signals. By integrating information from sequence specific transcription factors and co-activators, enhancers control when and where genes should be transcribed to establish localized patterns of gene expression during animal development. 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 (ENCODE Consortium, *Nature* 2011). Mutation in enhancers often causes dysregulation in transcriptional program, which can ultimately lead to human diseases such as cancer. It has also been reported that diversification of enhancer function is a major source of

phenotypic polymorphism in population. While biological importance of transcriptional control by enhancers is becoming increasingly clear in recent years, very little is known about the fundamental mechanism of enhancer function.

Especially, the nature of enhancer-promoter communication and its dynamics remain as an outstanding mystery in the central dogma since the first discover of prototypic SV40 enhancer more than 35 years ago (Banerji *et al.*, *Cell* 1981). Our lab uses quantitative live imaging method to visualize dynamics of enhancer-promoter communication and resulting gene expression in developing *Drosophila* embryos. By combining cutting-edge new technologies such as genome editing and optogenetics, we aim to obtain comprehensive understanding of how enhancers control transcriptional activities in time and space during development.

## FUKAYA TAKASHI

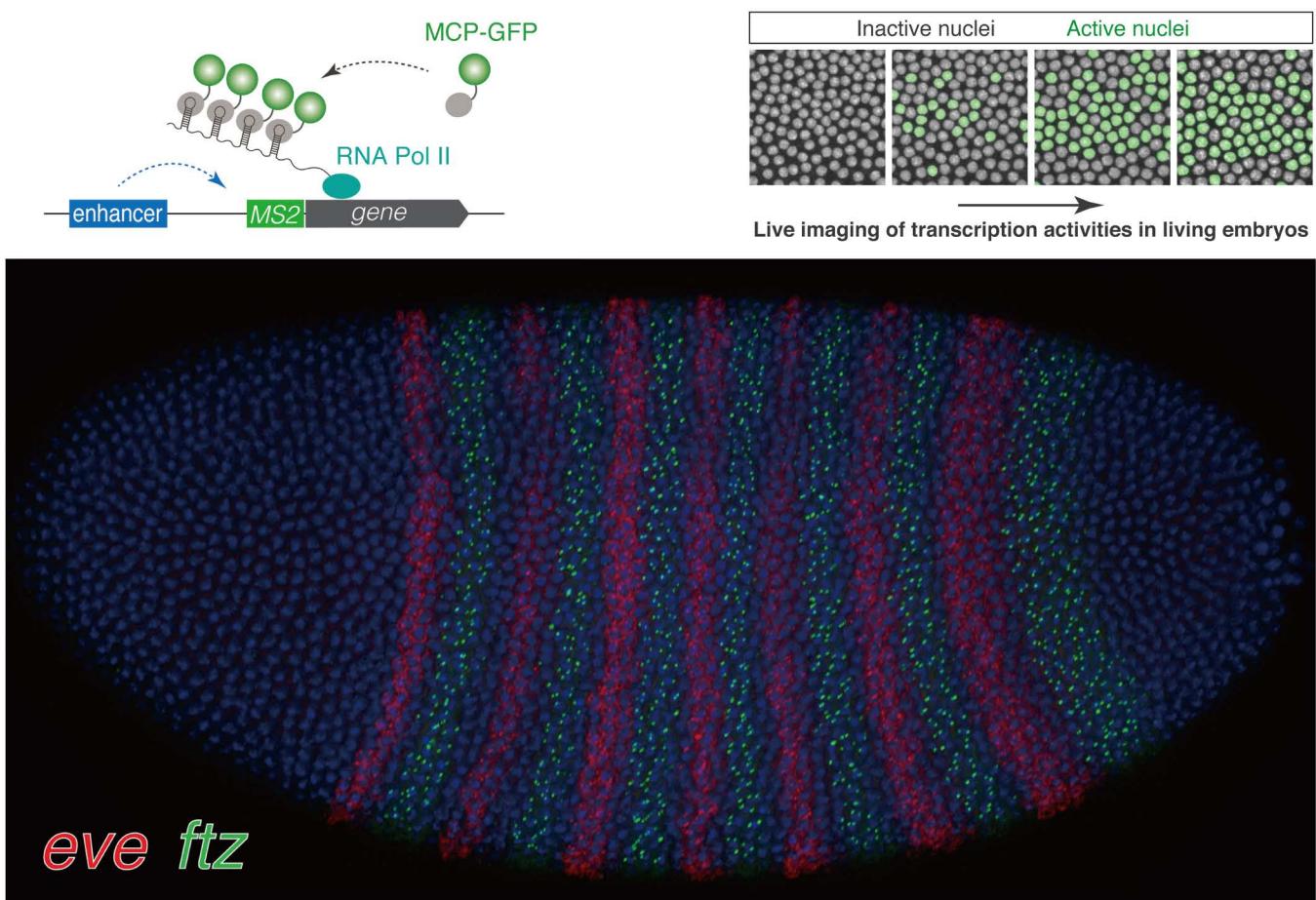
PH.D. (2014)  
UNIVERSITY OF TOKYO  
POSTDOCTORAL FELLOW  
(2014)  
UNIVERSITY OF  
CALIFORNIA BERKELEY  
JSPS POSTDOCTORAL  
FELLOW (2015)  
UNIVERSITY OF  
CALIFORNIA BERKELEY  
POSTDOCTORAL FELLOW  
(HFSP FELLOW) (2015)  
PRINCETON UNIVERSITY  
LECTURER (2017)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
LECTURER (2018)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Lim B, Heist T, Levine M, Fukaya T. Visualization of Transvection in Living *Drosophila* Embryos. *Mol Cell*. 2018 Apr 19;70(2):287-296.e6. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.02.029
- PUBLICATION Eritano AS, Bromley CL, Bolea Albero A, Schütz L, Wen FL, Takeda M, Fukaya T, Sami MM, Shibata T, Lemke S, Wang YC. Tissue-Scale Mechanical Coupling Reduces Morphogenetic Noise to Ensure Precision during Epithelial Folding. *Dev Cell*. 2020 Apr 20;53(2):212-228.e12. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.02.012
- PUBLICATION Yokoshi M, Segawa K, Fukaya T. Visualizing the Role of Boundary Elements in Enhancer-Promoter Communication. *Mol Cell*. 2020 Apr 16;78(2):224-235.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.02.007

## MEMBER

■ LECTURER :	FUKAYA TAKASHI
■ RESEARCH ASSOCIATE :	YOKOSHI MOE
■ PROJECT RESEARCHER :	KAWASAKI KOJI
■ PROJECT ACADEMIC SUPPORT STAFF :	TAKISHITA HITOMI



(1) Expression of pair-rule genes eve (red) and ftz (green) in the early *Drosophila* embryo (2) Live imaging of transcription activities in living *Drosophila* embryos

# FUNAMIZU AKIHIRO



**Understanding the brain mechanism of  
decision making through machine learning**

IQB

LABORATORY OF NEURAL COMPUTATION  
RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

**O**ur laboratory studies the circuitry of decision making in the dorsal cortices. Our aim is to understand how the brain generates complex behaviors by combining sensory inputs and prior knowledge. We are particularly interested in how the neuronal processes of decision making are functionally different from machine learning algorithms. Although recent artificial neural networks (or artificial intelligence: AI) achieve magnificent performance in visual processing, Shogi, Go, and StarCraft, there are still some tasks which are easy to solve for animals but difficult for AI. We use mice as a model system and combine behavioral tasks, calcium imaging, optogenetics, electrophysiology, and computations to address these questions.

My bachelor's degree is in engineering, especially in robotics, from the University of Tokyo. At that time, before the era of deep learning, I got interested in neuroscience to understand how the brain accomplishes the sophisticated sensory processes and action selection. After I got a PhD in information science and technology, I continued my career in neuroscience with Dr. Kenji Doya at Okinawa Institute of Science and Technology (OIST) and learned interdisciplinary approaches of computational theory and experiment. At OIST, I investigated the neural substrate of dynamic Bayesian inference in the cerebral cortex. I then did my second postdoc with Dr. Anthony Zador at Cold Spring Harbor Laboratory (CSHL) and studied the neural substrate of perceptual decision making in the mouse auditory cortex.

## FUNAMIZU AKIHIRO

PH.D. (2011)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
POSTDOCTORAL RESEARCH  
(2011)  
OKINAWA INSTITUTE OF  
SCIENCE AND TECHNOLOGY  
POSTDOCTORAL RESEARCH  
(2016)  
COLD SPRING HARBOR  
LABORATORY  
LECTURER (2020)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

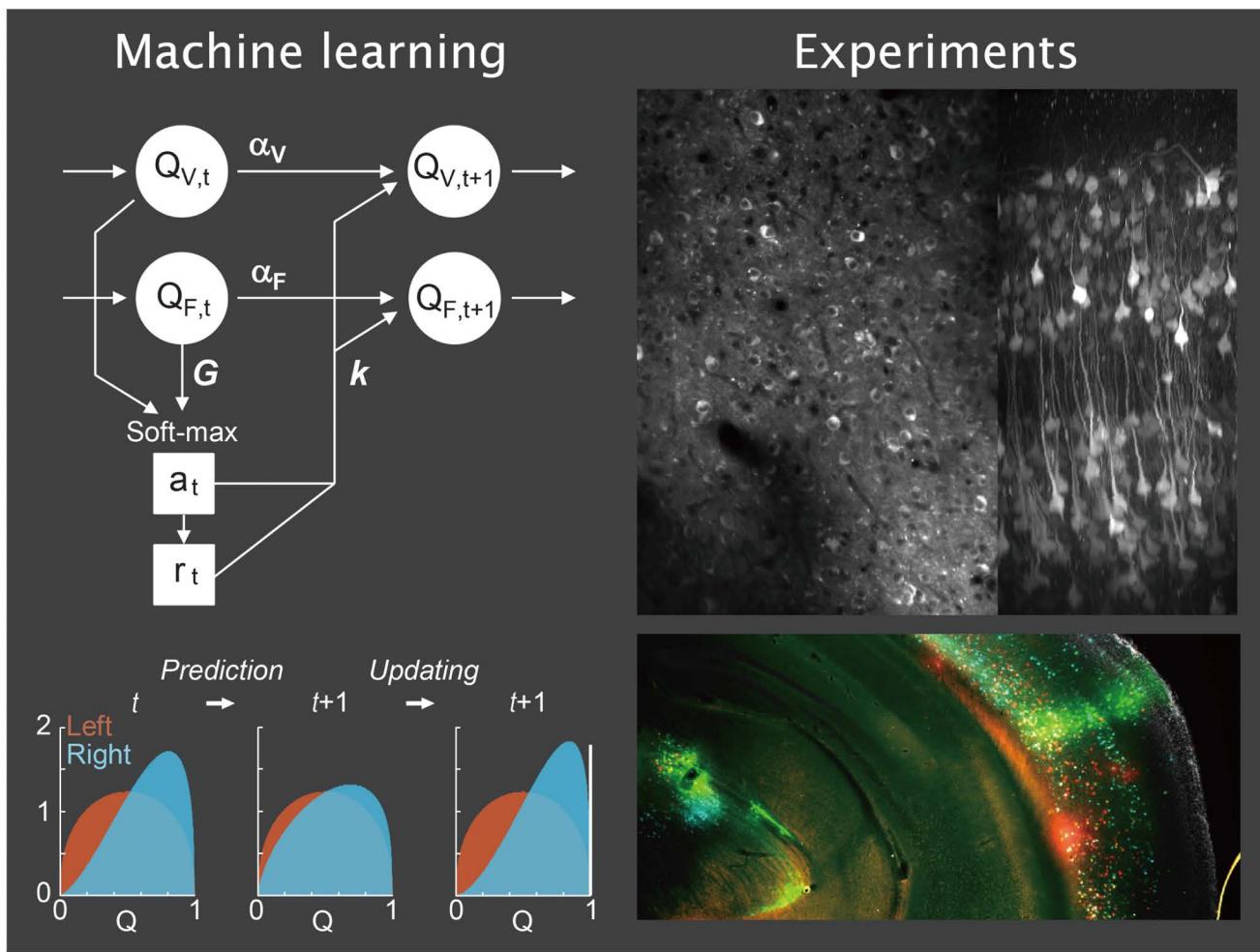


## MEMBER

■ LECTURER :  
FUNAMIZU AKIHIRO  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
ISHIZU KOTARO

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Funamizu A, Kuhn B, Doya K. Neural substrate of dynamic Bayesian inference in the cerebral cortex. *Nat Neurosci*. 2016 Dec;19(12):1682-1689. DOI:10.1038/nn.4390
- PUBLICATION Funamizu A, Ito M, Doya K, Kanzaki R, Takahashi H. Condition interference in rats performing a choice task with switched variable- and fixed-reward conditions. *Front Neurosci*. 2015 Feb 13;9:27. DOI:10.3389/fnins.2015.00027
- PUBLICATION Funamizu A, Ito M, Doya K, Kanzaki R, Takahashi H. Uncertainty in action-value estimation affects both action choice and learning rate of the choice behaviors of rats. *Eur J Neurosci*. 2012 Apr;35(7):1180-9. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08025.x



Our laboratory combines machine learning and animal experiments to understand the neural substrate of decision making. We succeeded to model mouse behavior with reinforcement learning and Bayesian inference, and decode mouse position from population neuronal activity. We image calcium signals from dorsal cortical neurons and manipulate them with optogenetics.

# HORIKOSHI MASAMI



**Efforts for elucidation of  
the conceptual framework on the mechanism of  
eukaryotic gene regulation**

**I Q B**

LABORATORY OF DEVELOPMENTAL BIOLOGY  
RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

The fate of a cell is determined by gene expression. After the general principals of the maintenance and conversion of genetic information such as the double helical structure of DNA (Nature, 1953), the operon theory (J.Mol.Biol., 1961) and the genetic code (Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 1961) were presented, the detailed studies of individual research fields became the mainstream of biology. Can we expect the discovery of a new general principle on biological phenomena?

Horikoshi was engaged in the study of eukaryotic transcriptional regulation and accumulated invaluable experiences in which he was one of the leading figures in the relevant fields. Then, his study focused on chromatin, which was one of the uncharted research areas. Because a nucleosome is the basic unit of eukaryotic chromosome structure, histones must have changed the frameworks of gene regulation. Utilizing a TFIID domain, which was functionally unknown and had histone fold structure, Horikoshi obtained a number of novel factors that would be a part of a new framework of gene regulation and succeeded in identifying their functions. Investigating those factors, he proposed novel models as follows. "Negotiable border model" shows how boundaries between euchromatic and heterochromatic regions are established (Nature Genet., 2002). "Yawara split model" shows that a factor that we named as CIA has a histone H3-H4 tetramer-disrupting activity (Nature, 2007). "Hi-MOST model" shows

how transcription is activated through conformational change of nucleosome with histone modification (Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 2010).

Horikoshi's next strategy was the functional analyses by point mutagenesis of exposed and buried amino acid residues in histones (Genes Cells, 2007; 2009). These GLASP and GLAMP analyses provided results that indicated that modified residues on histone tails would not affect cell proliferation. They were in conflict with "Histone code hypothesis". Horikoshi proposed a novel "Modification web theory" presenting that histone modification network system has a robust structure against disturbance. "Signal router theory" was also proposed. It suggests that unstructured regions of histone tails receive, process and convey the information, and contribute to the formation, growth and evolution of "Modification web". This uncovers the possible physiological significance of intrinsically disordered region (IDR) of proteins (Genes Cells, 2009). About half part of the structure of any eukaryotic protein consists of IDR.

## HORIKOSHI MASAMI

PH.D. (1985)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
ASSISTANT PROFESSOR (1989)  
THE ROCKEFELLER UNIVERSITY  
ASSOCIATE PROFESSOR (1992)  
INSTITUTE OF APPLIED MICROBIOLOGY,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
ASSOCIATE PROFESSOR (2007)  
INSTITUTE OF MOLECULAR AND CELLULAR BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO  
ASSOCIATE PROFESSOR (2018)  
IQB / INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

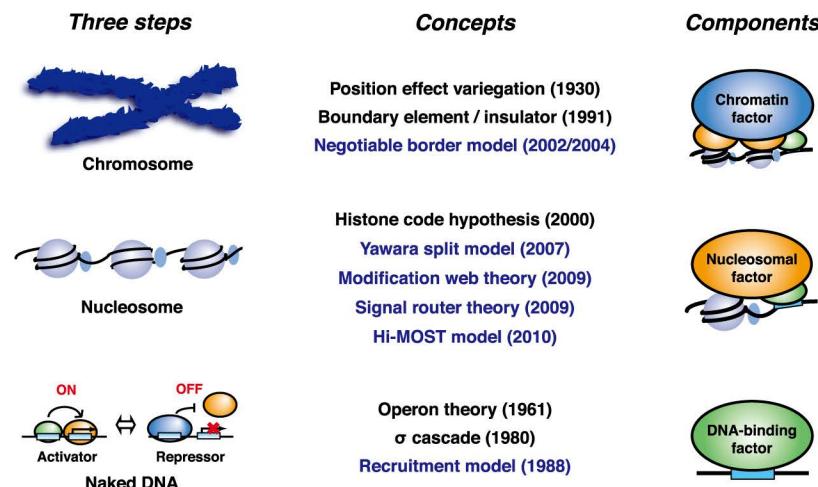
## MEMBER

ASSOCIATE PROFESSOR:  
HORIKOSHI MASAMI  
ASSISTANT CLERK:  
HASEGAWA KYOKO

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Kimura A, Umehara T, Horikoshi M. Chromosomal gradient of histone acetylation established by Sas2p and Sir2p functions as a shield against gene silencing. Nat Genet. 2002 Nov;32(3):370-7. DOI:10.1038/ng993
- PUBLICATION Natsume R, Eitoku M, Akai Y, Sano N, Horikoshi M, Senda T. Structure and function of the histone chaperone CIA/ASFI complexed with histones H3 and H4. Nature. 2007 Mar 15;446(7133):338-41. DOI:10.1038/nature05613
- PUBLICATION Akai Y, Adachi N, Hayashi Y, Eitoku M, Sano N, Natsume R, Kudo N, Tanokura M, Senda T, Horikoshi M. Structure of the histone chaperone CIA/ASFI-double bromodomain complex linking histone modifications and site-specific histone eviction. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 May 4;107(18):8153-8. DOI:10.1073/pnas.0912509107

### Proposed principles in eukaryotic gene regulation



*Answering the long-standing and unsolved questions:*

**1. Functional roles of common subunits of several multi-subunit complexes - FALC strategy (2014)**

**2. Uncovering ancient transcription system about several billion years ago -  $d_{DR}$  method and DECS strategy (2016/2017)**

Proposed principles in gene regulation and our contributions

# KOBAYASHI TAKEHIKO

IQB

How does a cell rejuvenate  
by its genome maintenance system ?

LABORATORY OF GENOME REGENERATION  
RESEARCH CENTER FOR BIOLOGICAL VISUALIZATION  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

**O**rganisms are using DNA as the genetic material for ~3 billion years. DNA is more useful for replication and repair than RNA due to the stable double stranded structure. Genome stability is essential to maintain cellular functions. In contrast, material DNA is sensitive to DNA damage such as UV and chemicals. Improper repair of DNA damage leads to an accumulation of mutations. Therefore, organisms have developed effective systems to ensure repair of DNA damage during the course of evolution. But the genome maintenance systems are not perfect that DNA damage and mutations gradually accumulate in the cell to cause cancer. To remove such risky cells, organisms developed cellular senescence. Actually, by senescence, the risk of cancer is dramatically reduced in mammals.

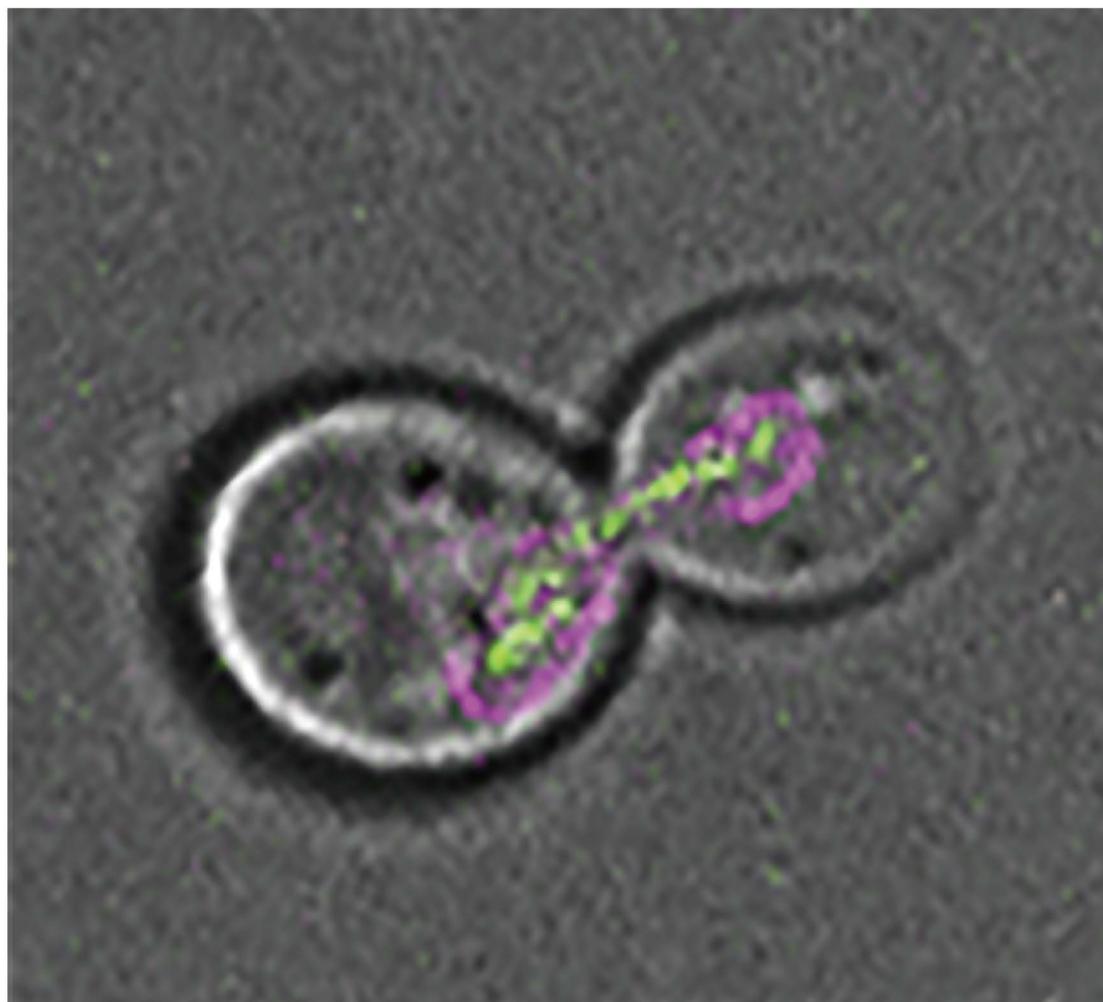
The ribosomal RNA gene repeat (rDNA) is the most abundant gene in cells. In budding yeast, the rDNA is located on chromosome XII and contains ~150 rDNA copies. Due to the repetitive structure and heavy transcription, deletional intra-repeat recombination occurs to lose the copies. Then, the rDNA developed a gene amplification system in which DNA double strand break (DSB) and resulting amplification recombination are intendedly induced. Interestingly, the damage in the rDNA affects cellular senescence and determines lifespan. We speculate that the rDNA emits the aging signal to induce senescence. We want to reveal the mechanisms. As the output of the research, we can contribute to develop a new type of medicine that reduces the risk of cancer using senescence of abnormal cells.

## KOBAYASHI TAKEHIKO

PH.D. (1992)  
KYUSHU UNIVERSITY  
ASSISTANT PROFESSOR  
(1993)  
NATIONAL INSTITUTE OF  
BASIC BIOLOGY  
POSTDOCTORAL FELLOW  
(1994)  
ROCHE INSTITUTE  
FOR MOL BIOL  
POSTDOCTORAL FELLOW  
(1996)  
NATIONAL INSTITUTE  
OF HEALTH  
ASSOCIATE PROFESSOR  
(2005)  
NATIONAL INSTITUTE OF  
BASIC BIOLOGY  
PROFESSOR (2006)  
NATIONAL INSTITUTE  
OF GENETICS  
PROFESSOR (2015)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROFESSOR (2018)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

## MEMBER

■ PROFESSOR :  
**KOBAYASHI TAKEHIKO**  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
**IIDA TETSUSHI**  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
**SASAKI MARIKO**  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
**OYA ERIKO**  
■ PROJECT RESEARCHER :  
**HORI YUTARO**  
■ PROJECT RESEARCHER :  
**NISHIZAWA MASAFUMI**  
■ TECHNICAL SPECIALIST :  
**ASAKURA TOMOKO**



Rejunction of cell :  
the budding yeast  
divides asymmetrically,  
one ages (mother  
cell, left) and another  
(daughter cell, right)  
rejuvenates. The similar  
cell division is  
observed in stem and  
germ line cells.  
Green: rDNA, red:  
nucleopore protein.

# KURUMIZAKA HITOSHI



**Endeavor to elaborate the chromatin puzzle:  
finding the pieces and  
compiling them into a picture**

**IQB**

LABORATORY OF CHROMATIN STRUCTURE AND FUNCTION  
RESEARCH DIVISION FOR QUANTITATIVE LIFE SCIENCES  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

**V**arious tissues are formed even though all cells of an organism contain the same genomic DNA, carrying the same genetic information. The mechanism responsible for this phenomenon is called epigenetics, allowing for specific genes to be expressed in specific tissues. Eukaryotic DNA is stored in the nucleus and is interacting with an array of proteins, forming a molecular complex called chromatin, whose primary structural unit is called nucleosome. In the last decade, numerous studies have shown that chromatin structure controls gene regulation, and that its disruption leads to various diseases, including lifestyle-related diseases, cancer, and mental disorders. Our objective is to elucidate the epigenetics mechanism by analyzing the structure and function of the chromatin.

Our laboratory has reported numerous three-dimensional structures of chromatin using X-ray crystallography and cryo-electron microscopy analyses. We have determined the structure of the CENP-A nucleosome found at the centromere (Tachiwana et al., *Nature* 2011; Arimura et al., *Nat. Commun.* 2019; Takizawa et al., *Structure* 2020), the novel chromatin unit named overlapping dinucleosome (Kato et al., *Science* 2017), the basic unit of the heterochromatin (Machida et al., *Mol. Cell* 2018), and nucleosomes during transcription elongation in complexes with RNA polymerase II (Kujirai et al., *Science* 2018; Ehara et al., *Science* 2019). By solving diverse chromatin structures and identifying novel chromatin units, we are aiming to shed light on the mechanism by which the chromatin regulates the function of the genome.

## KURUMIZAKA HITOSHI

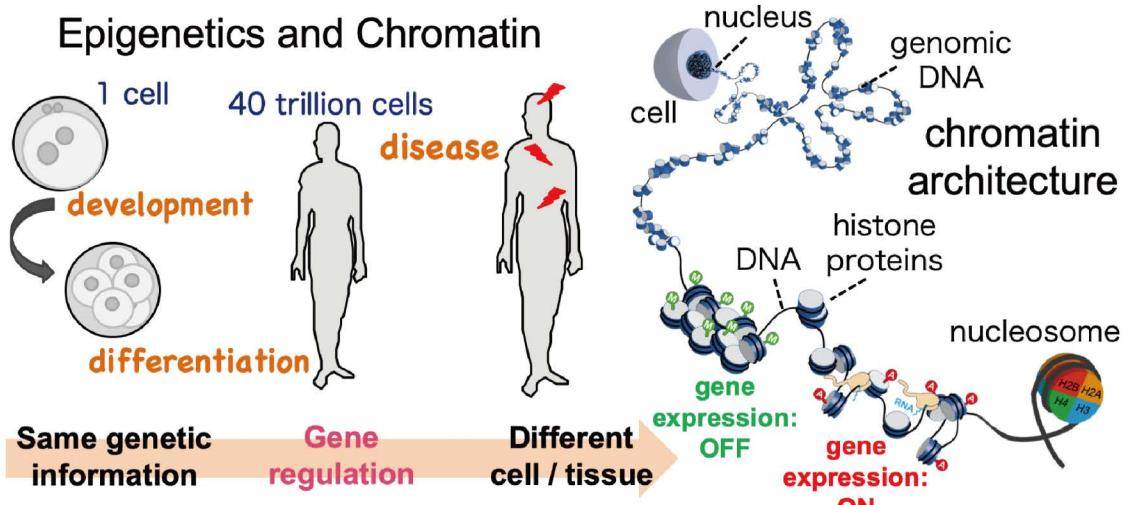
PH.D. (1995)  
SAITAMA UNIVERSITY  
POSTDOCTORAL  
FELLOW (1995)  
NATIONAL INSTITUTES  
OF HEALTH  
RESEARCH SCIENTIST (1997)  
RIKEN  
ASSOCIATE PROFESSOR  
(2003)  
WASEDA UNIVERSITY  
PROFESSOR (2008)  
WASEDA UNIVERSITY  
PROFESSOR (2018)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

## MEMBER

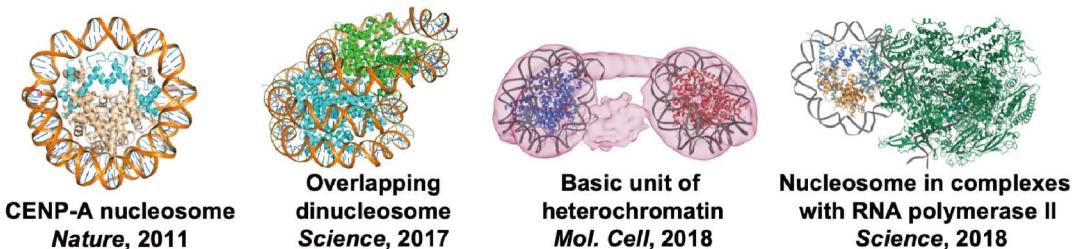
■ PROFESSOR :  
KURUMIZAKA HITOSHI  
■ ASSOCIATE PROFESSOR :  
TAKIZAWA YOSHIMASA  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
NOZAWA KAYO  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
KUJIRAI TOMOYA  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
MATSUMOTO SYOTA  
■ PROJECT RESEARCH  
ASSOCIATE :  
SATO SHOKO  
■ TECHNICAL SPECIALIST :  
TAKEDA YASUKO  
■ TECHNICAL STAFF :  
NEGISHI LUMI  
■ PROJECT RESEARCHER :  
DACHER MARIKO ELEONORE  
■ PROJECT RESEARCHER :  
FUJITA RISA  
■ PROJECT RESEARCHER :  
TANAKA HIROKI  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
IIKURA YUKARI  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
KATO JUNKO  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
SHIGEMATSU YUMI  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
OGASAWARA MITSUO  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
KOBAYASHI NORIKO  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
GOTANDA KEIKO

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Kujirai T, Ehara H, Fujino Y, Shirouzu M, Sekine SI, Kurumizaka H. Structural basis of the nucleosome transition during RNA polymerase II passage. *Science*. 2018 Nov 2;362(6414):595-598. DOI:10.1126/science.aau9904
- PUBLICATION Ehara H, Kujirai T, Fujino Y, Shirouzu M, Kurumizaka H, Sekine SI. Structural insight into nucleosome transcription by RNA polymerase II with elongation factors. *Science*. 2019 Feb 15;363(6428):744-747. DOI:10.1126/science.aav8912
- PUBLICATION Kujirai T, Zierhut C, Takizawa Y, Kim R, Negishi I, Uruma N, Hirai S, Funabiki H, Kurumizaka H. Structural basis for the inhibition of cGAS by nucleosomes. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):455-458. DOI:10.1126/science.abd0237

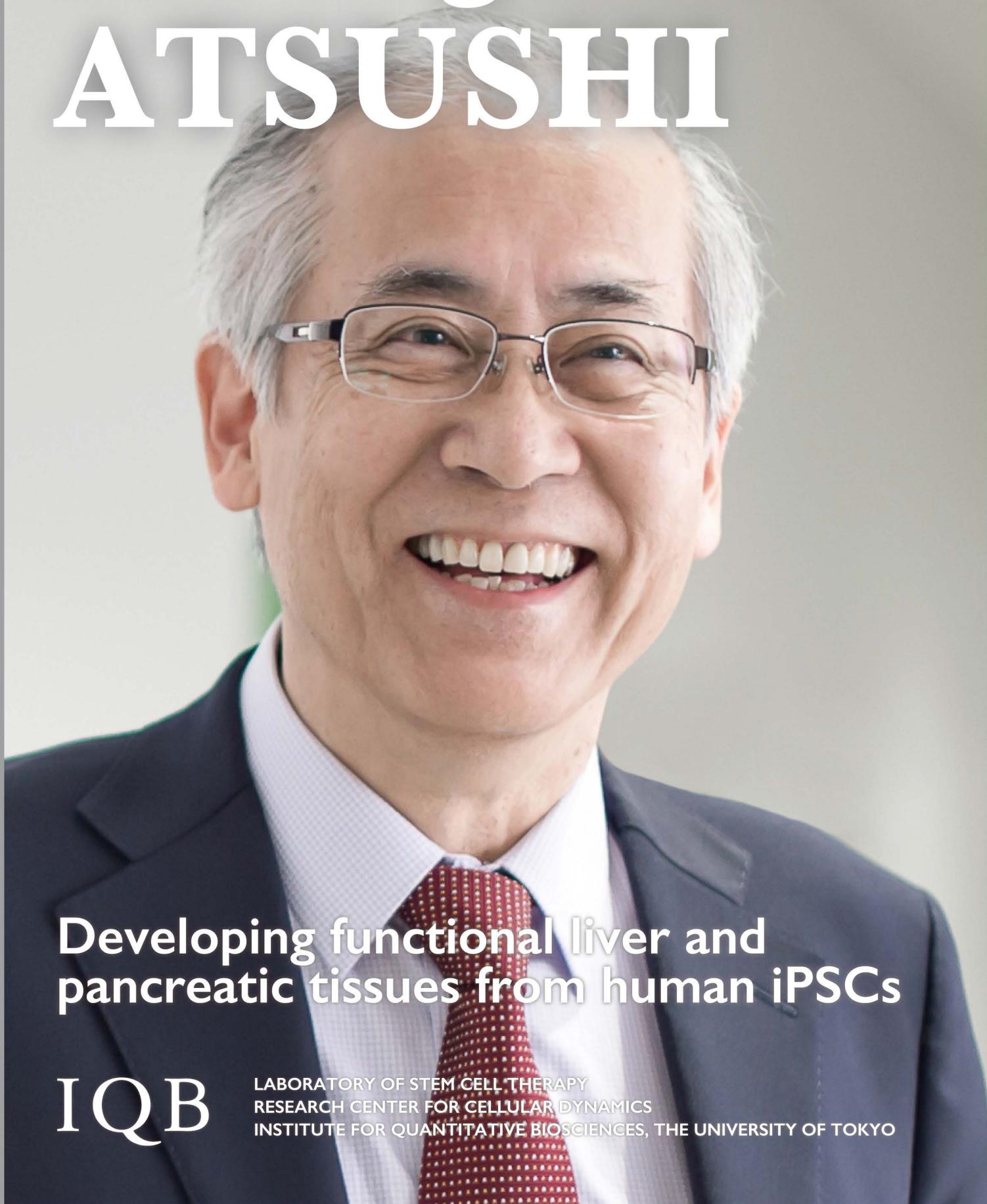


## Diversity of Chromatin Structures



The chromatin, a macromolecular complex, is composed of various basic units.

# MIYAJIMA ATSUSHI



**Developing functional liver and  
pancreatic tissues from human iPSCs**

IQB

LABORATORY OF STEM CELL THERAPY  
RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

**D**evelopment 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 beta cells from human iPSCs. We are currently applying those iPSC-derived cells and tissues for regenerative medicine, drug discovery and disease modeling.

## MIYAJIMA ATSUSHI

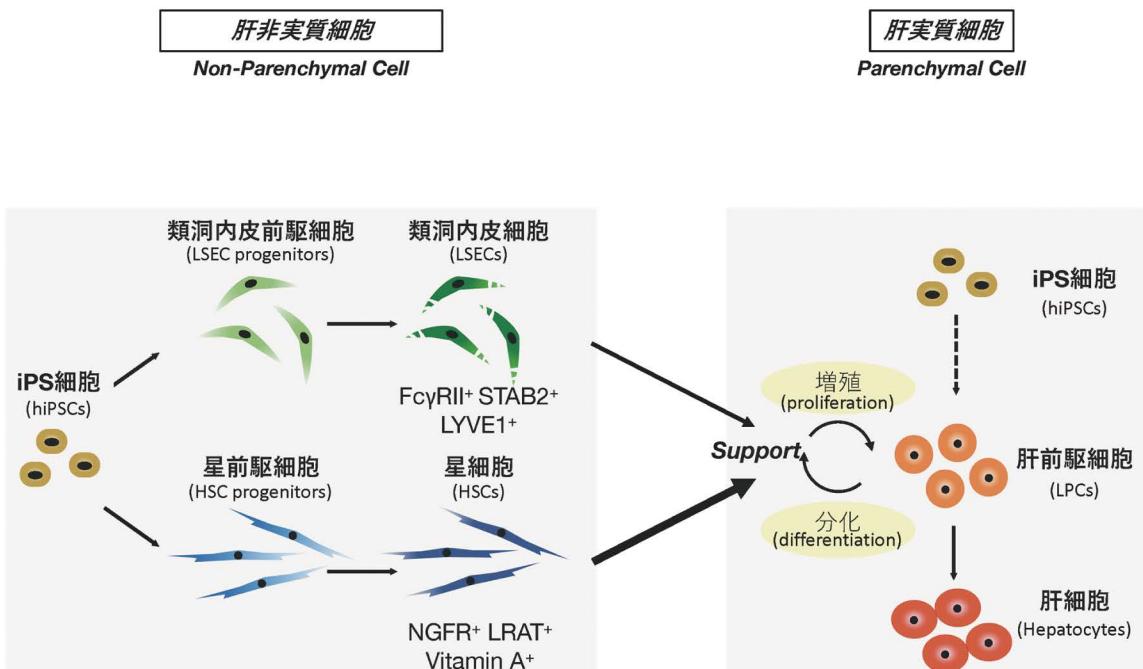
PH.D. (1980)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
RESEARCH ASSISTANT (1980)  
SHIZUOKA UNIVERSITY  
CHIEF RESEARCHER (1988)  
DNAX RESEARCH INSTITUTE  
OF MOLECULAR &  
CELLULAR BIOLOGY  
PROFESSOR (1994)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
DIRECTOR (2003-2009)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROJECT PROFESSOR (2018)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Kou Y, Kido T, Ito T, Oyama H, Chen S-W and Miyajima A. An in vitro human liver model by iPSC-derived parenchymal and non-parenchymal cells. *Stem Cell Rep.* 9, 490-498, 2017. DOI:10.1016/j.stemcr.2017.06.010
- PUBLICATION Kamimoto K, Nakano Y, Miyajima A, and Itoh T. Multidimensional imaging of liver injury repair in mice reveals fundamental role of the ductular reaction. *Communications Biology* (2020) 3: 289. DOI:10.1038/s42003-020-1006-1
- PUBLICATION Chen S-W, Himeno M, Kou Y, Sugiyama M, Nishitsuji H, Mizokami M, Shimotohno K, Miyajima A and Kido T. Modulation of Hepatitis B virus infection by epidermal growth factor secreted from liver sinusoidal endothelial cells. *Sci. Rep.* (2020) 10: 14349. DOI:10.1038/s41598-020-71453-5

## MEMBER

■ PROJECT PROFESSOR :  
**MIYAJIMA ATSUSHI**  
■ PROJECT ASSOCIATE  
PROFESSOR :  
**ITOH TOHRU**  
■ PROJECT LECTURERE :  
**KIDO TAKETOMO**  
■ PROJECT RESEARCHER :  
**TANAKA HIROKO**  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT SPECIALIST :  
**KAMIYA YOSHIKO**  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT SPECIALIST :  
**KOGA CHIZUKO**  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT SPECIALIST :  
**HOSHINO YUKARI**  
■ JSPS RESEARCH FELLOW :  
**HIMENO MISAO**



Directed differentiation of human induced pluripotent stem cells (hiPSCs) to liver progenitor cells (LPCs) and hepatocytes, as well as to liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) and hepatic stellate cells (HSCs), has been established. Co-culture of those iPSC-derived liver component cells enables us to construct functional human liver tissue ex vivo.

# NAKATO RYUICHIRO



Dive into large-scale multi-omics for epoch-making discoveries

IQB

LABORATORY OF COMPUTATIONAL GENOMICS  
RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

**A** genome of an organism contains all information for its biological activity and heredity, on which various events (e.g., gene activation, DNA replication and chromatin folding) are cooperatively regulated. Genome-wide analyses with Next Generation Sequencer (NGS) is a mainstream method in computational genomics and has led to important discoveries for dynamic regulation on the genome. We are interested in understanding the cooperative regulation of genomic events and its dysregulation in diseases by using computational genomics strategy. In collaboration with multiple wet labs, we have been investigating various cell-lines such as rare-disease patients and knockout mice by NGS assays including:

- ChIP-seq: protein-DNA binding,
- ATAC-seq: open chromatin,
- RNA-seq: gene expression,

- ChIP-seq: protein-DNA binding,
  - ATAC-seq: open chromatin,
  - RNA-seq: gene expression,

## ACHIEVEMENT

- |   |  |
|---|--|
|  SYMPOSIUM     | " Integrated analysis of gene expression and chromatin folding regulated by cohesin, cohesin loader and CTCF", The 13th International Workshop on Advanced Genomics, 2019 June   |
|  PUBLICATION   | Nakato R, Wada Y, Nakaki R, Nagae G, Katou Y, Tsutsumi S, Nakajima N, Fukuhara H, Iguchi A, Kohro T, Kanki Y, Saito Y, Kobayashi M, Izumi-Taguchi A, Osato N, Tatsuno K, Kamio A, Hayashi-Takanaka Y, Wada H, Ohta S, Aikawa M, Nakajima H, Nakamura M, McGee RC, Heppner KW, Kawakatsu T, Genno M, Yanase H, Kume H, Senbonmatsu T, Homma Y, Nishimura S, Mitsuyama T, Aburatani H, Kimura H, Shirahige K. Comprehensive epigenome characterization reveals diverse transcriptional regulation across human vascular endothelial cells. <i>Epigenetics Chromatin.</i> 2019 Dec 19;12(1):77. DOI:10.1186/s13072-019-0319-0 |
|  PUBLICATION | Nakato R, Shirahige K. Sensitive and robust assessment of ChIP-seq read distribution using a strand-shift profile. <i>Bioinformatics.</i> 2018 Jul 15;34(14):2356-2363. DOI:10.1093/bioinformatics/bty137  |

- Exome-seq: gene mutation,
- Hi-C: 3D genome folding,
- ChIA-PET: chromatin looping, and
- Single-cell analysis: cellular heterogeneity and differential analysis.

Our research focus is "data-driven NGS analysis" that extracts important biological information from large NGS datasets (~hundreds of samples) without help from existing biological knowledge. We aim to develop a pipeline for multi-NGS omics that integratively analyzes large datasets from multiple NGS assays and achieve an epoch-making discovery, e.g., higher-order coordination of multiple DNA-binding factors.

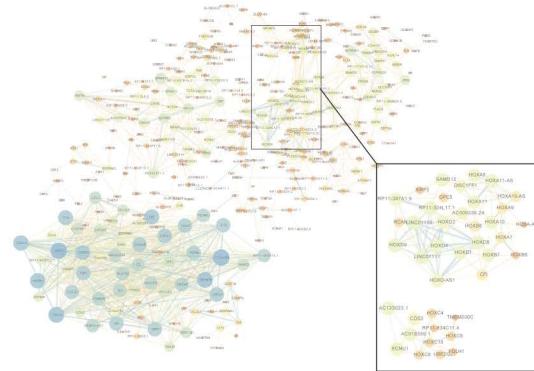
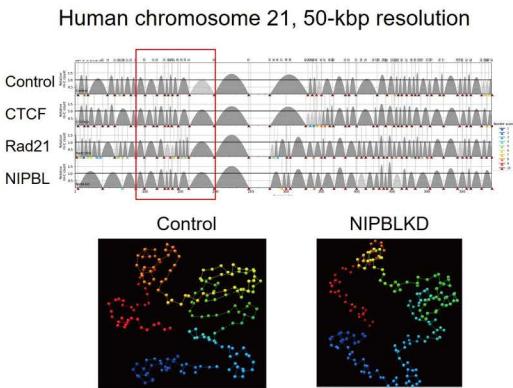
We also put effort into cultivating next-generation computational genomicists. We welcome enthusiastic and motivated students both of biology and of informatics who are interested in computational genomics.

NAKATO  
RYUICHIRO

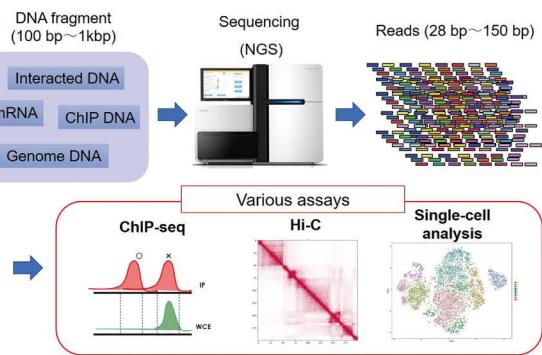
**P.H.D.** (2010)  
KYOTO UNIVERSITY  
**RESEARCH ASSOCIATE**  
(2010)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
**RESEARCH ASSOCIATE**  
(2018)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
**LECTURER** (2019)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

MEMBER

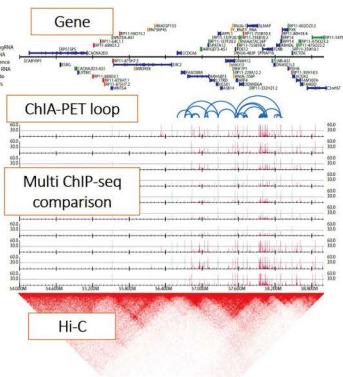
- LECTURER :  
**NAKATO RYUICHIRO**  
■ TECHNICAL SPECIALIST :  
**YOKOTA NAOKO**  
■ TECHNICAL SPECIALIST :  
**SAIJOU EIKO**  
■ PROJECT RESEARCHER :  
**NAKAJIMA NATSU**  
■ PROJECT RESEARCHER :  
**NAGAI LUIS AUGUSTO EIJY**



DROMPA: ChIP-seq analysis pipeline



- Specialize in the comparative ChIP-seq analysis
  - Include most steps
    - Quality assessment
    - Normalization
    - Peak calling
    - Visualization
    - Comparative analysis
  - Available at  
<https://github.com/rnakato/DRONMAPplus>



(1) Workflow of NGS analysis. Red rectangle indicates the computational part. (2) Visualization of multiple epigenome data by ChIP-seq analysis pipeline DROMPA (3) 3D genome modeling based on Hi-C data. (4) Gene co-expression network based on nine cell types of human vascular endothelial cells.

# OKADA YUKI



**Dynamic chromatin regulation in  
male germ cells; spermatogenesis and  
transgenerational effects**

IQB

LABORATORY OF PATHOLOGY AND DEVELOPMENT  
RESEARCH DIVISION FOR APPLIED LIFE SCIENCES  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

We are investigating the relationship between epigenetic changes and cellular functions during male germ cell development (a.k.a. spermatogenesis). During spermatogenesis, various epigenetic events such as incorporation of histone variants into chromatin and histone-protamine exchange occurs. In addition, it's recently suggested that these epigenetic marks are transgenerationally inherited to the next generation through sperm. Therefore, we are trying to elucidate the molecular mechanisms of spermatogenesis-specific chromatin regulation and transgenerational effects through the following approaches.

### 1) Investigating the localization and transgenerational effects of sperm-retained histones

In mature spermatozoa, 1~10 % (depending on animal species) are retained in chromatin, while their genomic localization has been controversial due to the technical issues of experiments. We successfully developed a method for sperm chromatin analyses, and demonstrated the genomic localization of sperm-retained histones by next-generation sequencing.

We are currently expanding this system to other animal species to see what properties are conserved or different among animals. Furthermore, we are also trying to elucidate the transgenerational effects of sperm-retained histones using mouse models.

### 2) Investigating meiosis-specific chromatin structure and transcriptional regulation

Meiotic chromosomes possess unique chromatin structure such as synaptonemal complex. Simultaneously, meiotic cells start to express large number of meiosis-specific genes. However, the correlation between these two events is largely unknown. We are investigating the molecular mechanism of meiosis-specific transcriptional regulation by using knockout mice with meiotic defects.

### 3) Investigating heterogeneity of spermatogonial stem cells

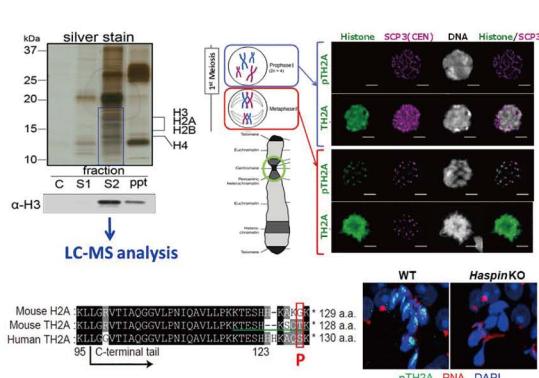
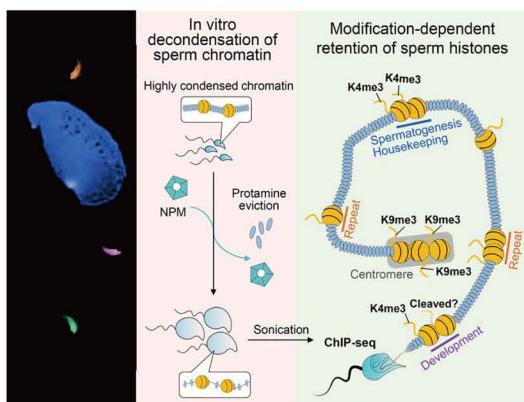
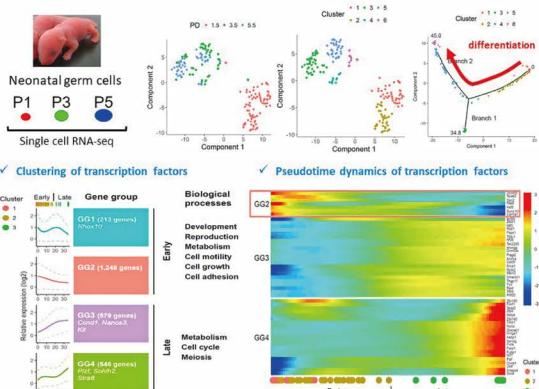
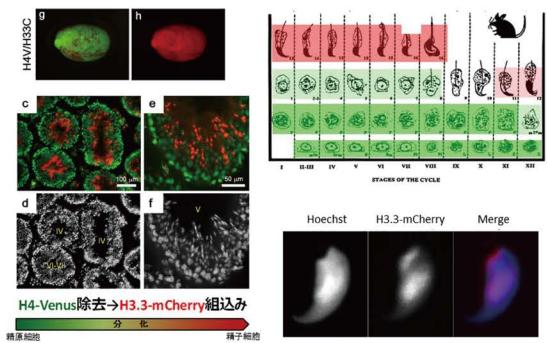
Recent studies suggest that spermatogonial stem cells, the origin of spermatogenesis, consist of heterogeneous population. We are trying to identify subpopulations of spermatogonial stem cells and their differences at molecular levels.

## OKADA YUKI

PH.D. (2002)  
HOKKAIDO UNIVERSITY  
POSTDOCTORAL  
FELLOW (2002)  
HOKKAIDO UNIVERSITY  
RESEARCH FELLOW (2003)  
UNIVERSITY OF  
NORTH CAROLINA  
AT CHAPEL HILL/HHMI  
PROJECT RESEARCH  
ASSOCIATE (2009)  
KYOTO UNIVERSITY  
PROJECT ASSOCIATE  
PROFESSOR (2012)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
ASSOCIATE PROFESSOR (2016)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROFESSOR (2020)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

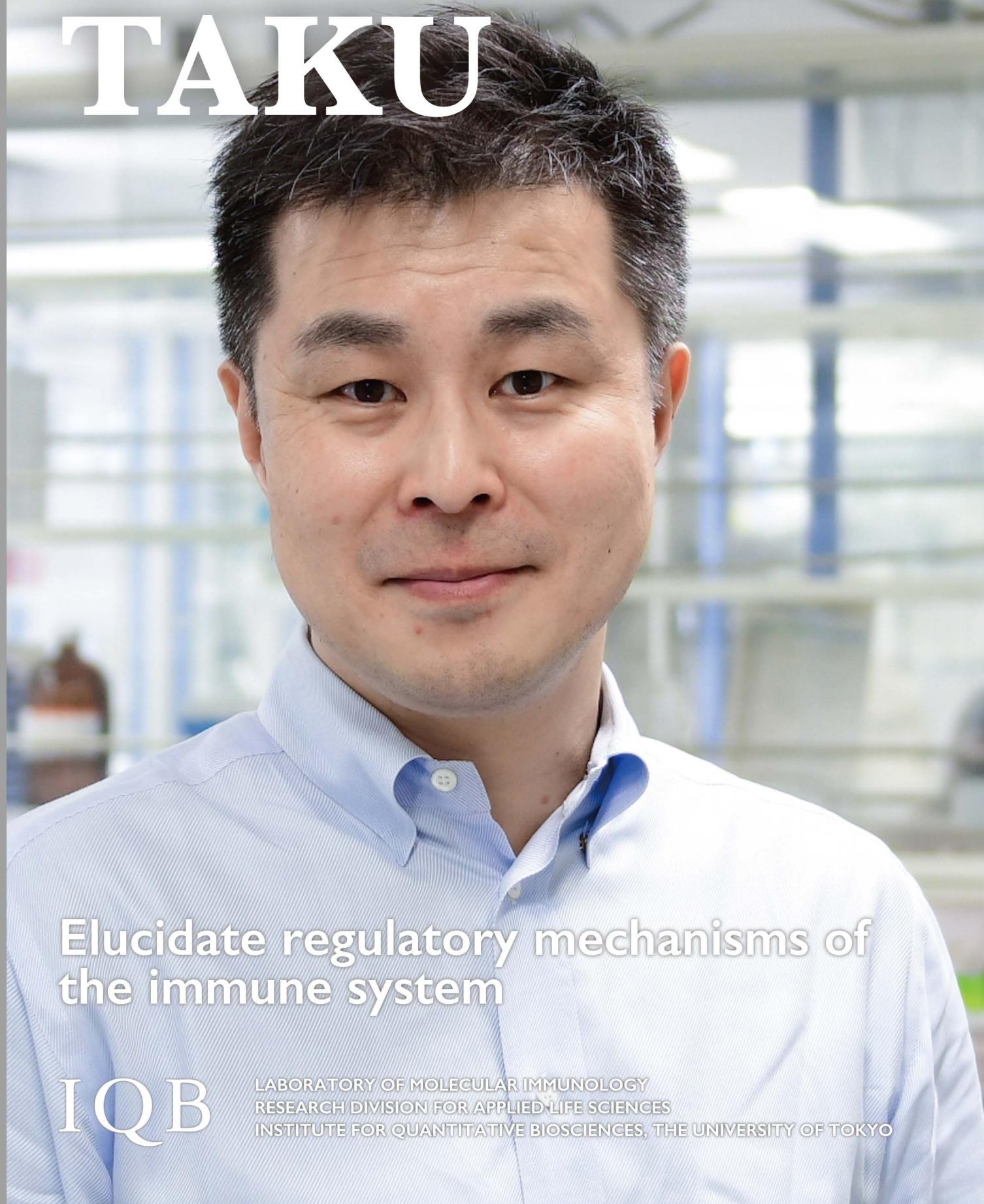
## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Yamaguchi K, Hada M, Fukuda Y, Inoue E, Makino Y, Katou Y, Shirahige K, Okada Y. Re-evaluating the Localization of Sperm-Retained Histones Revealed the Modification-Dependent Accumulation in Specific Genome Regions. *Cell Rep.* 2018 Jun 26;23(13):3920-3932. DOI:10.1016/j.celrep.2018.05.094
- PUBLICATION Makino Y, Jensen NH, Yokota N, Rossner MJ, Akiyama H, Shirahige K, Okada Y. Single cell RNA-sequencing identified Dec2 as a suppressive factor for spermatogonial differentiation by inhibiting Sohlh1 expression. *Sci Rep.* 2019 Apr 15;9(1):6063. DOI: 10.1038/s41598-019-42578-z
- SYMPOSIUM Organizer : International Symposium for Researchers in Chromatin Biology & EMBO lab management course. 2019 June



- (1) Establishment of "VC mice", in which spermatogenesis is visualized by fluorescence
- (2) Phosphorylated TH2A is a new chromatin condensation marker specific for germ cells
- (3) In vitro decondensation of sperm chromatin and localization of sperm-retained histones
- (4) Heterogeneity and transcriptional wave of undifferentiated spermatogonia analyzed by single cell RNA-seq

# OKAZAKI TAKU



Elucidate regulatory mechanisms of  
the immune system

IQB

LABORATORY OF MOLECULAR IMMUNOLOGY  
RESEARCH DIVISION FOR APPLIED LIFE SCIENCES  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

The 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Drs. Tasuku Honjo and James P. Allison for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation. They demonstrated that the targeted blockade of inhibitory co-receptors, PD-1 and CTLA-4 can destroy tumors by activating tumor-specific T cells. I have engaged in researches such as the identification of PD-1 ligands, elucidation of the inhibitory mechanism of PD-1, dissection of the pathomechanisms of autoimmune diseases that PD-1KO mice develop, and treatments of cancer by PD-1 blockade in Dr. Honjo's laboratory. Through these researches, PD-1 has been established as an inhibitory co-receptor of lymphocytes and proposed to be a promising target of cancer immunotherapy.

Stimulatory and inhibitory co-receptors tightly control the activation of lymphocytes by regulating the quality and the quantity of the antigen receptor signaling to optimize beneficial immune responses while avoiding autoimmunity and excess immune responses. In addition to PD-1 and CTLA-4, many other co-receptors have been identified and regarded as potential drug targets. Although these co-receptors are supposed to have unique function and cooperate each other, their functional differences and coordination remain to be clarified. The primary aim of our laboratory is to elucidate the molecular and cellular mechanisms of PD-1 as well as other co-receptors in the regulation of immune responses. By fully understanding the regulatory mechanisms of immune system, we believe we can manipulate immune responses precisely to control various diseases such as cancer and autoimmune diseases.

## OKAZAKI TAKU

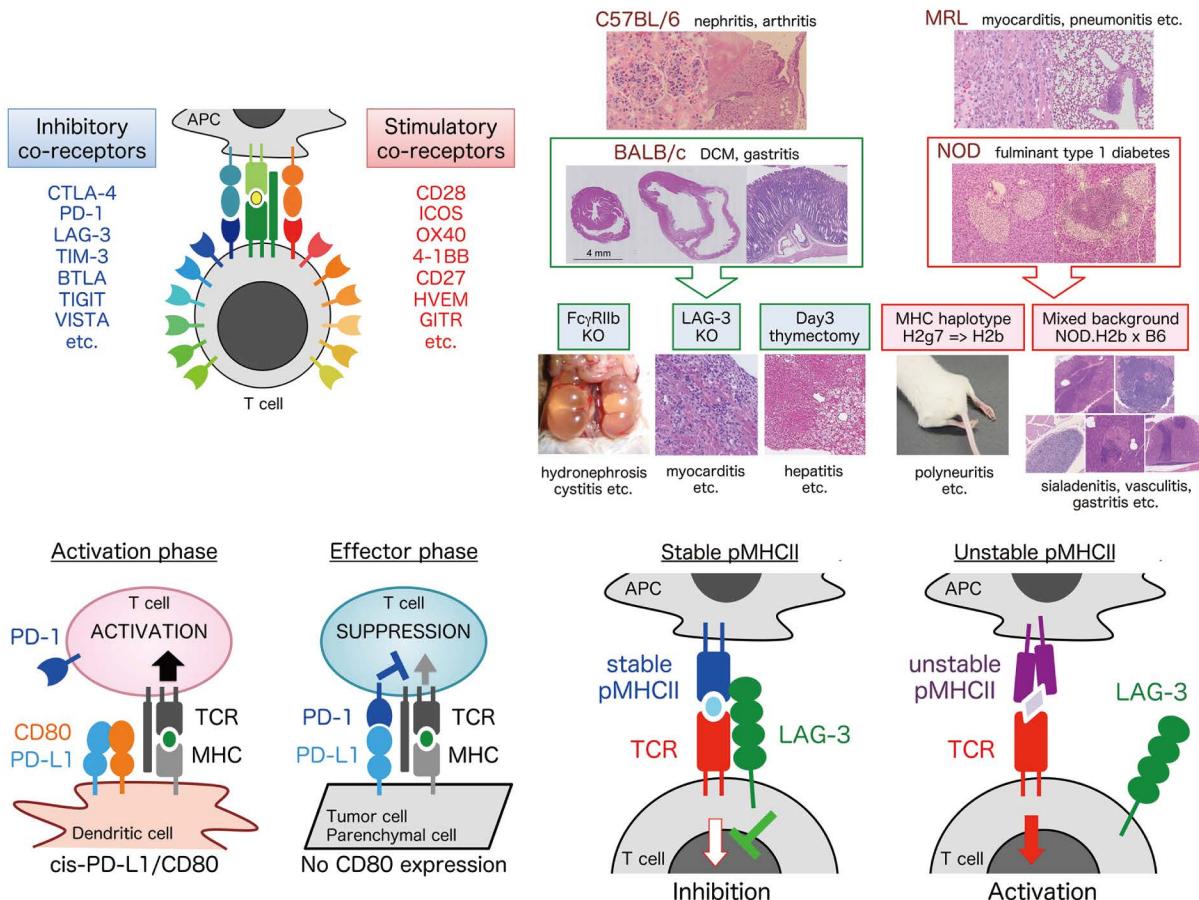
PH.D. (2003)  
KYOTO UNIVERSITY  
ASSISTANT PROFESSOR (2003)  
KYOTO UNIVERSITY  
21COE ASSOCIATE PROFESSOR (2004)  
KYOTO UNIVERSITY  
PROFESSOR (2008)  
TOKUSHIMA UNIVERSITY  
PROFESSOR (2019)  
IQB / INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

## MEMBER

■ PROFESSOR : OKAZAKI TAKU  
■ ASSOCIATE PROFESSOR : OKAZAKI IL-MI  
■ RESEARCH ASSOCIATE : SUGIURA DAISUKE  
■ RESEARCH ASSOCIATE : MARUHASHI TAKUMI  
■ PROJECT RESEARCH ASSOCIATE : SHIMIZU KENJI  
■ PROJECT RESEARCHER : MAEDA NATSUMI  
■ TECHNICAL SPECIALIST : TSUEDA JUNKO  
■ PROJECT ACADEMIC SUPPORT STAFF : SAITO MASAYO  
■ PROJECT ACADEMIC SUPPORT STAFF : MIKUNIYA AINA

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Shimizu K, Sugiura D, Okazaki IM, Maruhashi T, Takegami Y, Cheng C, Ozaki S, Okazaki T. PD-1 Imposes Qualitative Control of Cellular Transcriptomes in Response to T Cell Activation. *Mol Cell*. 2020 Mar;577(5):937-950.e6. DOI:10.1016/j.molcel.2019.12.012
- PUBLICATION Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Shimizu K, Maeda TK, Takemoto T, Okazaki T. Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses. *Science*. 2019 May 10;364(6440):558-566. DOI:10.1126/science.aav7062
- PUBLICATION Maruhashi T, Okazaki IM, Sugiura D, Takahashi S, Maeda TK, Shimizu K, and Okazaki T. LAG-3 inhibits the activation of CD4+ T cells that recognize stable pMHCII through its conformation-dependent recognition of pMHCII. *Nat Immunol*. 2018 Dec;19(12):1415-1426. DOI: 10.1038/s41590-018-0217-9



- (1) T cell activation is tightly regulated by various stimulatory and inhibitory co-receptors.
- (2) PD-1 deficient mice develop various types of autoimmune diseases depending on the genetic background.
- (3) PD-1 function is restricted at the activation phase by cis-PD-L1/CD80 interactions.
- (4) LAG-3 preferentially inhibits activation of T cells recognizing stable pMHCII.

# OKUYAMA TERUHIRO



**Revealing neuronal mechanisms  
underlying social behaviour  
based on social memory “engrams”**

IQB

LABORATORY OF BEHAVIORAL NEUROSCIENCE  
RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

**O**ptogenetic analysis of neural circuits for social behavior. 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 techniques, we demonstrated that 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 from or preference to that individual, respectively.

Using this novel technology for manipulating a specific social memory, our lab aims to reveal neural mechanisms underlying expression of emotion such as “love” and “hate”. Social memory and autism spectrum disorder.

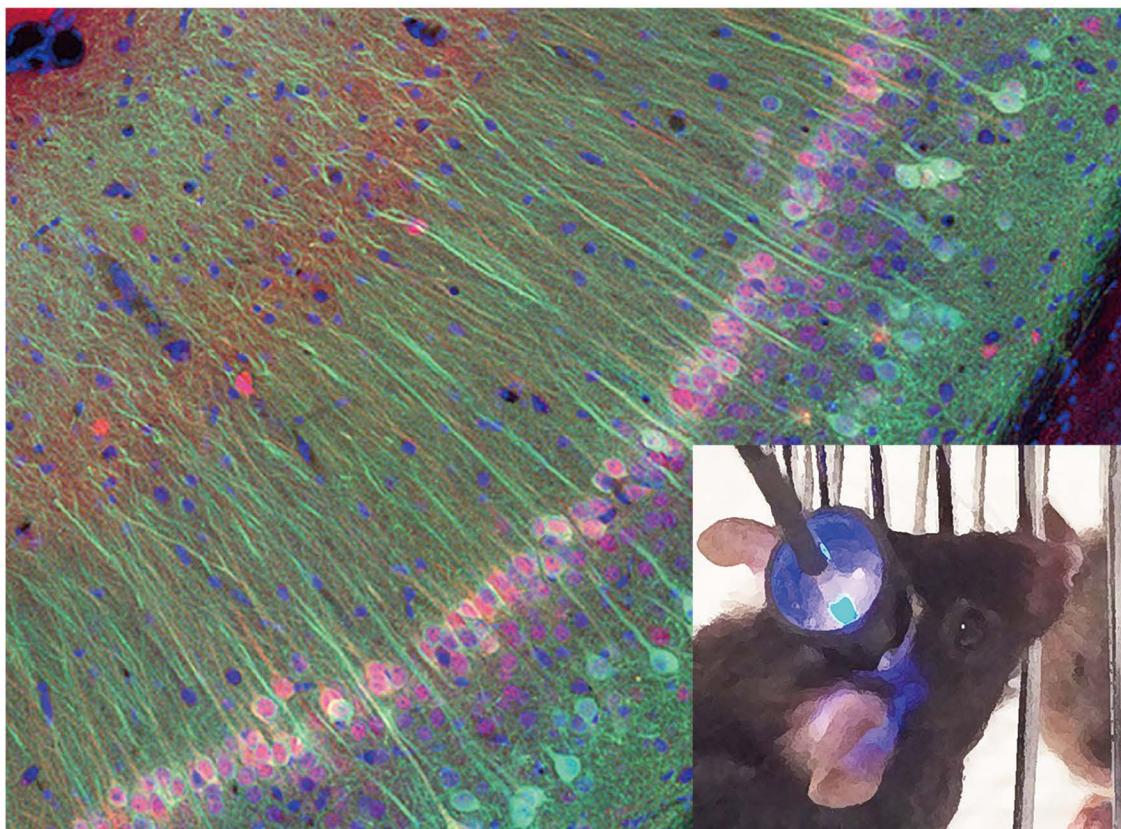
One tiny dissonance in social memory can easily disrupt the appropriate social behavior, even in humans. Social impairments caused by genetic mutation, especially those related to familiarization with other individuals, are commonly exhibited by patients diagnosed with autism spectrum disorder. Autistic 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.

## OKUYAMA TERUHIRO

PH.D. (2011)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
POST-DOCTORAL  
FELLOW (2011)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
JSPS POST-DOCTORAL  
FELLOW (SPD) (2013)  
MASSACHUSETTS INSTITUTE  
OF TECHNOLOGY  
ASSOCIATE PROFESSOR  
(2017)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
ASSOCIATE PROFESSOR  
(2018)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Teruhiro Okuyama, Takashi Kitamura, Dheeraj S Roy, Shigeyoshi Itohara, Susumu Tonegawa. Ventral CA1 neurons store social memory. *Science*. 2016 Sep 30;353(6307):1536-1541. DOI: 10.1126/science.aaf7003
- PUBLICATION Teruhiro Okuyama, Saori Yokoi, Hideki Abe, Yasuko Isobe, Yuji Suehiro, Haruka Imada, Minoru Tanaka, Takashi Kawasaki, Shunsuke Yuba, Yoshihito Taniguchi, Yasuhiro Kamei, Kataaki Okubo, Atsuko Shimada, Kiyoshi Naruse, Hiroyuki Takeda, Yoshitaka Oka, Takeo Kubo, Hideaki Takeuchi. A neural mechanism underlying mating preferences for familiar individuals in medaka fish. *Science*. 2014 Jan 3;343(6166):91-4. DOI: 10.1126/science.1244724
- ribbon AWARD The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology. 2019 Apr



(1) Hippocampal ventral CA1 neurons storing social memory (2) optogenetic manipulation of social memory bearing neurons

# SHINKURA REIKO



From basic to applied research on  
immunoglobulin genes

IQB

LABORATORY OF IMMUNOLOGY AND INFECTION CONTROL  
RESEARCH DIVISION FOR APPLIED LIFE SCIENCES  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

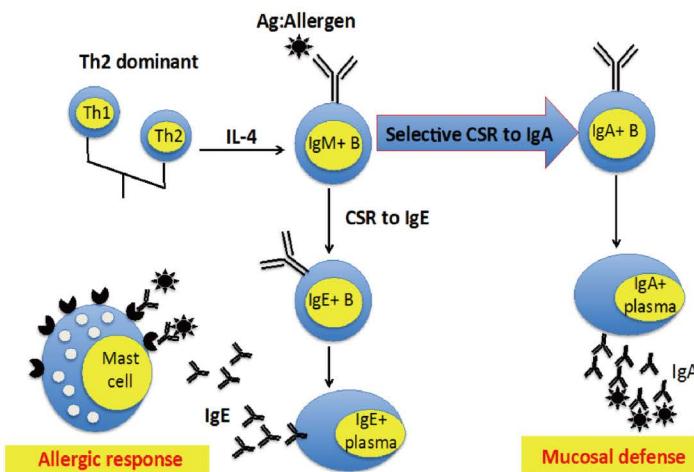
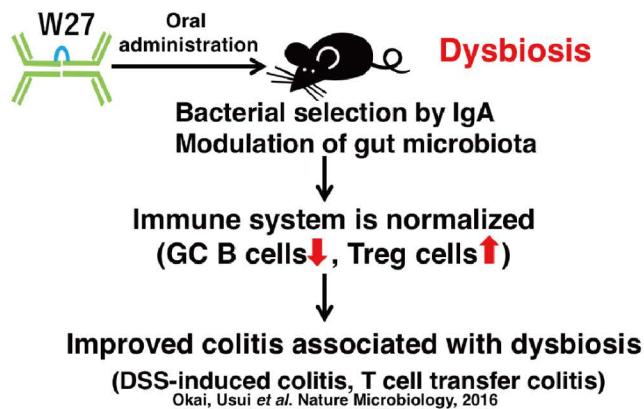
The immune response has evolved to protect us from pathogenic infectious agents and toxic foreign substances. In acquired immune response, antigen stimulation of B cells induces two distinct genetic alterations in the immunoglobulin (Ig) loci: somatic hypermutation (SHM) and class switch recombination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

## ACHIEVEMENT

- █ PUBLICATION Cold Spring Harbor Symposium of Asia. 2018 Sep
- █ SYMPOSIUM The 11th APCCN and the 14th CNSC. 2019 Sep
- █ SYMPOSIUM Sugahara H, Okai S, Odamaki T, Wong CB, Kato K, Mitsuyama E, Xiao JZ, Shinkura R. Decreased Taxon-Specific IgA Response in Relation to the Changes of Gut Microbiota Composition in the Elderly. *Front Microbiol*. 2017 Sep 12;8:1757. DOI:10.3389/fmicb.2017.01757

## IgA as a therapeutic drug for microbial modulator



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 hostmicrobial 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.

## SHINKURA REIKO

MD (1986)  
KYOTO UNIVERSITY  
PH.D. (1996)  
KYOTO UNIVERSITY  
HHMI RESEARCH  
ASSOCIATE (1999)  
CHILDREN'S HOSPITAL / HARVARD MEDICAL SCHOOL  
ASSISTANT AND ASSOCIATE PROFESSOR (2004)  
KYOTO UNIVERSITY  
PROFESSOR (2010)  
NAGAHAMA INSTITUTE OF BIO-SCIENCE AND TECHNOLOGY  
PROFESSOR (2016)  
NARA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY  
PROFESSOR (2017)  
INSTITUTE OF MOLECULAR AND CELLULAR BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROFESSOR (2018)  
IQB / INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

## MEMBER

■ PROFESSOR :  
SHINKURA REIKO  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
MORITA NAOKI  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
MORI TOMOYUKI  
■ PROJECT RESEARCHER :  
MORITA KYOKO  
■ TECHNICAL STAFF :  
TAMANO RYUTARO

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

# TABATA TETSUYA



We are who we are  
because we remember and forget

IQB

LABORATORY OF NEUROSCIENCE  
RESEARCH CENTER FOR BIOLOGICAL VISUALIZATION  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

**M**ost 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. Drosophila can form an association between a particular odor and an electric shock, acquiring a conditional avoidance response to the odor. This is a simple form of memory termed aversive memory. Similarly, Drosophila can form a memory by associating an odor with the taste of sugar in a process called appetitive memory. The research in my laboratory focuses primarily on the question of how and where a memory is formed, stored and retrieved in the Drosophila brain. The study of Drosophila olfactory learning offers the advantages of simple neural circuits and advanced molecular genetics,

allowing us to identify the synapses that provide plasticity and transduce critical signals.

We are currently focusing on the neuropile called the mushroom body, which is thought to function as a coincidence detector during olfactory learning. The mushroom body consists of many types of neurons. Each plays a role in a different step of memory formation—for example, acquisition, consolidation and retrieval—and in a different context indicating that memory formation can be divided into several stages and that each of these stages is performed by a distinct unit. Our projects include identification of the cellular and molecular mechanisms underlying these processes. To this end, we utilize various strategies and techniques, such as behavior assay, optogenetics and functional imaging.

## TABATA TETSUYA

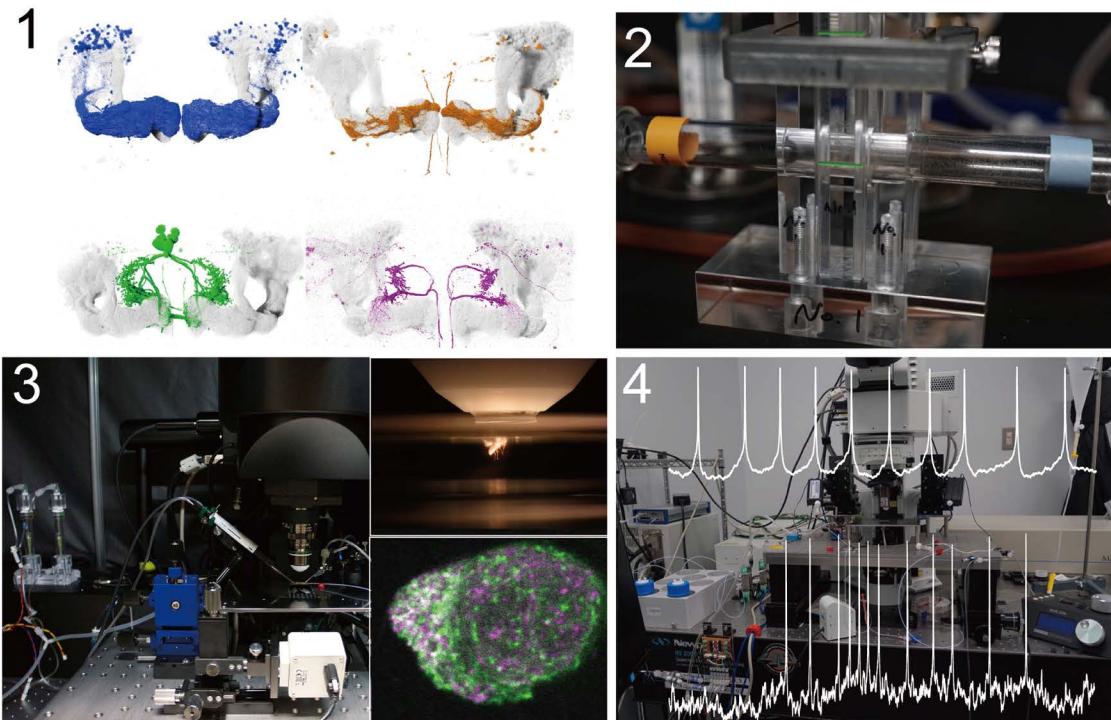
PH.D. (1986)  
HOKKAIDO UNIVERSITY  
RESEARCH ASSOCIATE (1986)  
HOKKAIDO UNIVERSITY  
RESEARCH ASSOCIATE (1989)  
KYOTO UNIVERSITY  
POSTDOCTORAL FELLOW  
(1990)  
UNIVERSITY OF CALIFORNIA,  
SAN FRANCISCO  
ASSOCIATE PROFESSOR  
(1994)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROFESSOR (2000)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROFESSOR (2018)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Tsuneizumi K, Nakayama T, Kamoshida Y, Kornberg TB, Christian JL, Tabata T. Daughters against dpp modulates dpp organizing activity in Drosophila wing development. *Nature*. 1997 Oct 9;389(6651):627-31. DOI:10.1038/39362
- PUBLICATION Tanimoto H, Itoh S, ten Dijke P, Tabata T. Hedgehog creates a gradient of DPP activity in Drosophila wing imaginal discs. *Mol Cell*. 2000 Jan;5(1):59-71. DOI:10.1016/s1097-2765(00)80403-7
- PUBLICATION Yamazaki D, Hiroi M, Abe T, Shimizu K, Minami-Ohtsubo M, Maeyama Y, Horiuchi J, Tabata T. Two Parallel Pathways Assign Opposing Odor Valences during Drosophila Memory Formation. *Cell Rep*. 2018 Feb 27;22(9):2346-2358. DOI:10.1016/j.celrep.2018.02.012

## MEMBER

■ PROFESSOR :  
**TABATA TETSUYA**  
■ LECTURER :  
**YAMAZAKI DAISUKE**  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
**ABE TAKASHI**  
■ TECHNICAL SPECIALIST :  
**MAEYAMA YUKO**  
■ PROJECT ACADEMIC SUPPORT STAFF :  
**TAKISHITA HITOMI**  
■ PROJECT ACADEMIC SUPPORT STAFF :  
**SATO MISAKO**



(1) Kenyon cells of mushroom bodies and their output neurons play a central role in the olfactory memory formation. (2) The performance of olfactory memory is measured with a T-maze apparatus. (3) Neuronal activity is recorded under a two-photon microscope. (4) Electrophysiological recording of neuronal activity.

# TANI KENZABURO



**Challenge to develop new therapies for malignancies and intractable diseases**

**IQB**

LABORATORY OF ALA ADVANCED MEDICAL RESEARCH  
RESEARCH DIVISION FOR APPLIED LIFE SCIENCES  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

**R**esearch Purpose : 5-aminolevulinic acid (5-ALA), one of the natural amino acids, exists in the mitochondria of cells and produces energy "ATP" in all living organisms. We have been developing new diagnostic and therapeutic modalities against intractable disease including malignancies using 5-ALA and will contribute the medical progress. Our Current Research : 5-ALA is the first product in porphyrin synthetic pathway

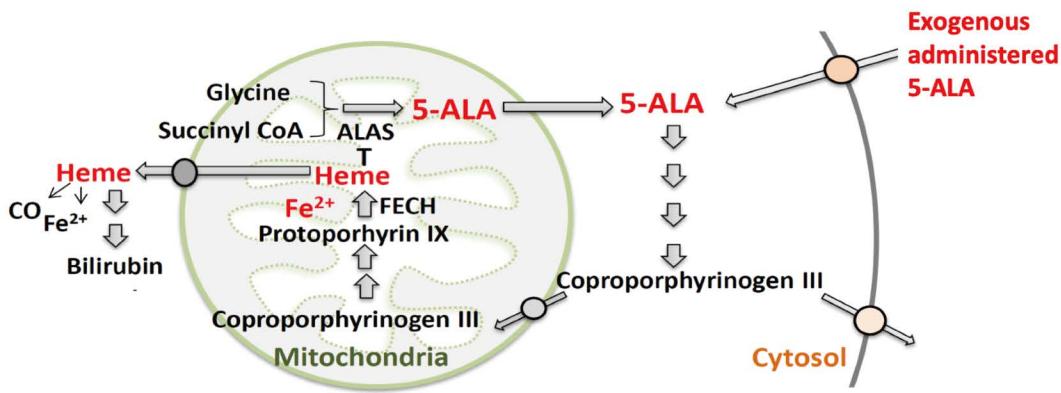
and it produces heme in mitochondria and supplies heme proteins to cells. Various heme proteins are known and play various physiological roles including mitochondria activation, anti-inflammation, antioxidation and anti-infection. Making full use of 5-ALA, our team which has long been involved in the developing new cell and gene therapy modalities has been currently developing new diagnostic and therapeutic methods for sickle cell disease and malignancies.

## TANI KENZABURO

JSPS JUNIOR SCIENTIST,  
CLINICAL AND  
RESEARCH ASSOCIATE  
AND LECTURER (1986)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
ASSOCIATE PROFESSOR  
(1995)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROFESSOR (2002)  
KYUSHU UNIVERSITY  
DIRECTOR (2010)  
KYUSHU UNIVERSITY  
PROJECT PROFESSOR (2015)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROJECT PROFESSOR (2020)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

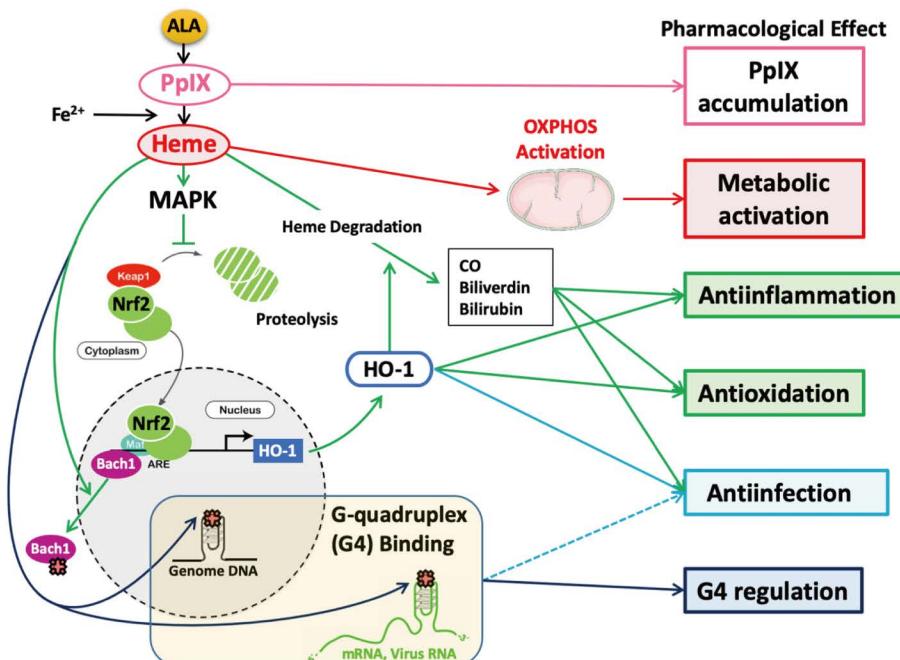
## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Hiramoto T., Tahara M., Liao J., Soda Y., Miura Y., Kurita R., Hamana H., Inoue K., Kohara H., Hijikata Y., Okano S., Yamaguchi Y., Oda Y., Ichiyangai K., Toh H., Sasaki H., Kishi H., Ryo A., Muraguchi A., Takeda M., Tani K. Non-transmissible measles virus vector with segmented RNA genome establishes different types of iPSCs from hematopoietic cells. Mol Ther 28:129-141, 2020. DOI: 10.1016/j.mtthe.2019.09.007
- PUBLICATION Tahara M., Takishima Y., Miyamoto S., Nakatsu Y., Someya K., Sato M., Tani K., Takeda M. Photocontrollable mononegaviruses. Proc Natl Acad Sci U S A. 116:11587-11589, 2019. DOI: 10.1073/pnas.1906531116
- PUBLICATION Jia Y., Miyamoto S., Soda Y., Takishima Y., Sagara M., Liao J., Hirose-Yotsuya L., Hijikata Y., Miura Y., Hara K., Iwanaga A., Ota Y., Tani K. Extremely low organ toxicity and strong antitumor activity of miR-34-regulated oncolytic coxsackievirus B3. Mol Ther Oncolytics. 12: 246-258. 2019. DOI: 10.1016/j.mto.2019.01.003



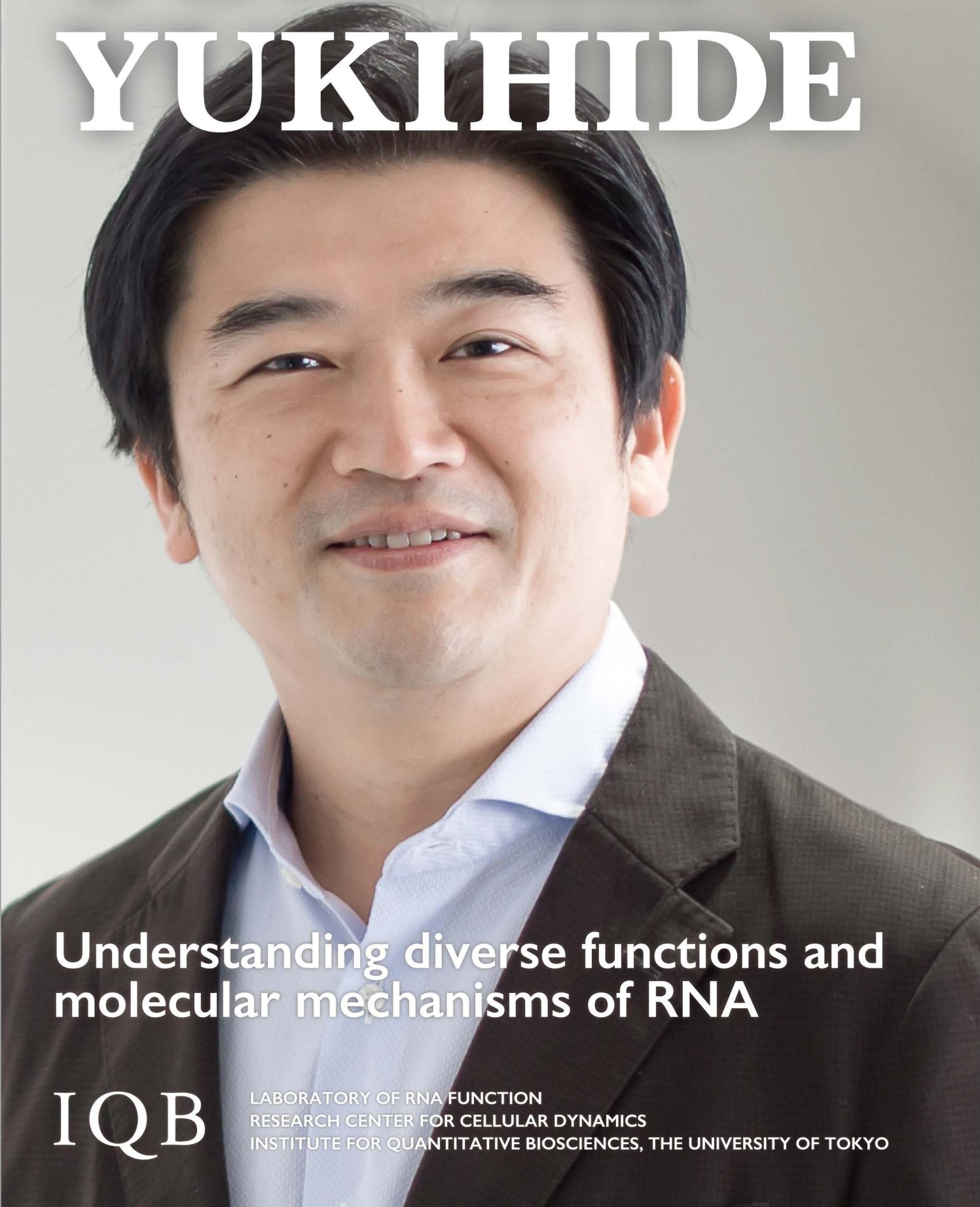
## MEMBER

■ PROJECT PROFESSOR :  
**TANI KENZABURO**  
■ PROJECT ASSOCIATE  
PROFESSOR :  
**SODA YASUSHI**  
■ SENIOR ASSISTANT  
PROFESSOR :  
**MIYAMOTO SHOHEI**  
■ PROJECT RESEARCHER :  
**LIAO JIYUAN**  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
**SAKAMOTO AKIRA**  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
**ITO SHUN**  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
**OHNO HARUKA**  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
**USHIJIMA MICHIKO**



- (1) Metabolic Pathway of 5-ALA  
(2) Sickle Cell Disease (SCD)

# TOMARI YUKIHIDE



**Understanding diverse functions and  
molecular mechanisms of RNA**

**IQB**

LABORATORY OF RNA FUNCTION  
RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

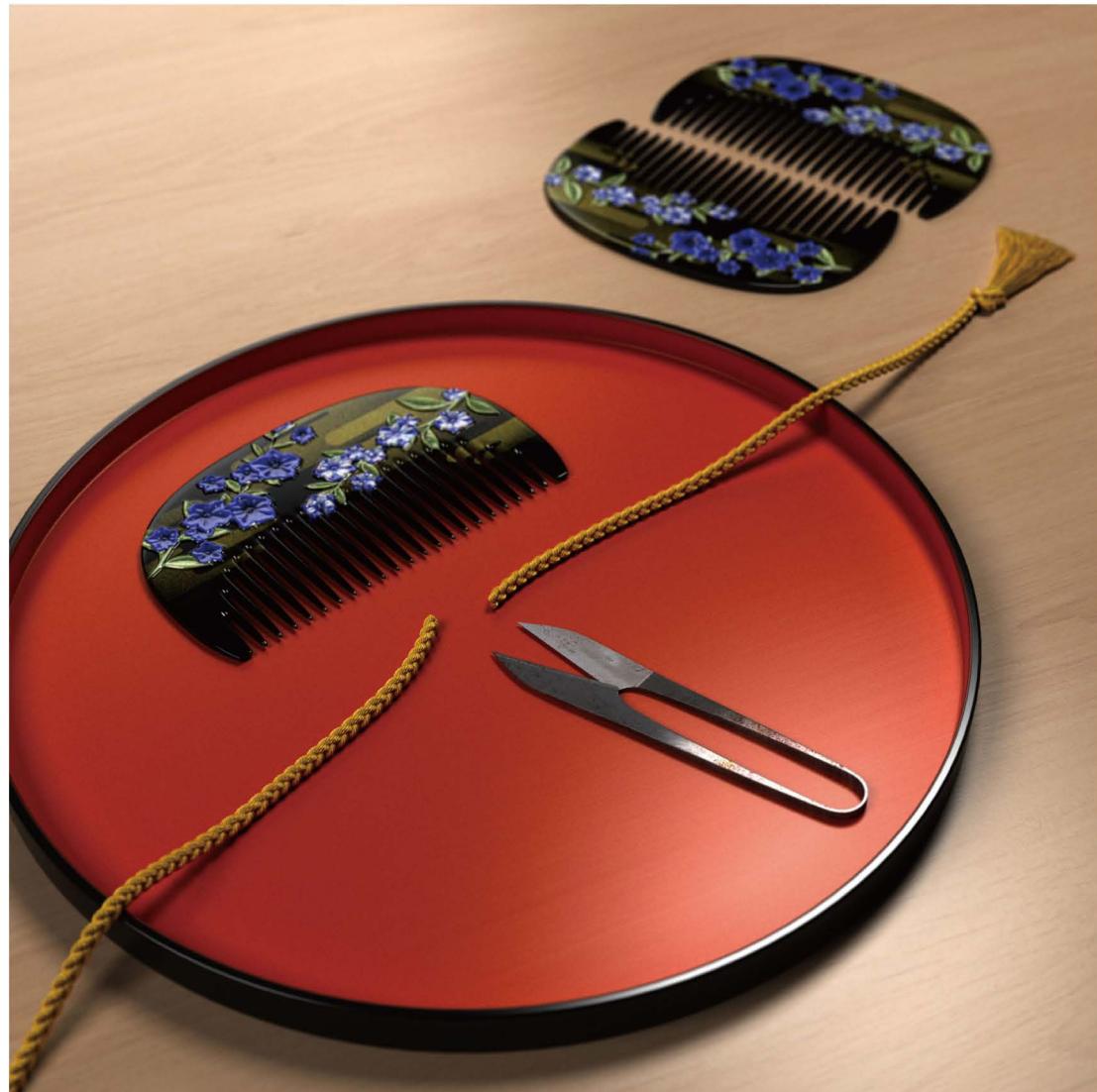
**M**ost genetic information encoded by the genomic DNA is first transcribed as messenger RNAs (mRNAs), followed by translation to proteins to exert their functions. However, recent studies have revealed that cells express not only mRNAs but numerous non-coding RNAs (ncRNAs), which act as functional 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.

## ACHIEVEMENT

- PUBLICATION Iwasaki S, Sasaki HM, Sakaguchi Y, Suzuki T, Tadakuma H, Tomari Y. Defining fundamental steps in the assembly of the Drosophila RNAi enzyme complex. *Nature*. 2015 May 28;521(7553):533-6. DOI:10.1038/nature14254
- PUBLICATION Izumi N, Shoji K, Sakaguchi Y, Honda S, Kirino Y, Suzuki T, Katsuma S, Tomari Y. Identification and Functional Analysis of the Pre-piRNA 3' Trimmer in Silkworms. *Cell*. 2016 Feb 25;164(5):962-73. DOI:10.1016/j.cell.2016.01.008
- PUBLICATION Izumi N, Shoji K, Suzuki Y, Katsuma S, Tomari Y. Zucchini consensus motifs determine the mechanism of pre-piRNA production. *Nature*. 2020 Feb;578(7794):311-316. doi: 10.1038/s41586-020-1966-9



## TOMARI YUKIHIDE

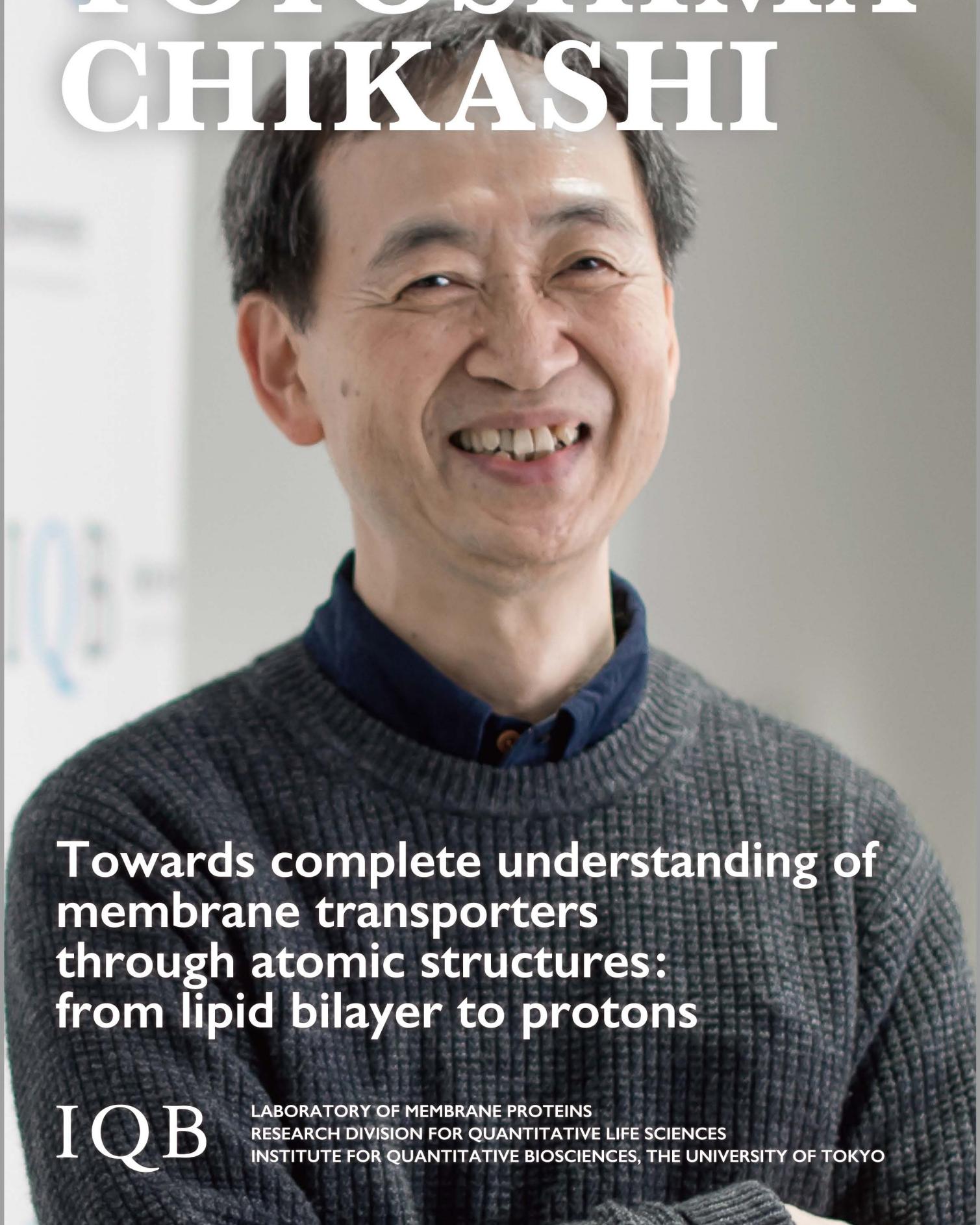
PH.D. (2003)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
POSTDOCTORAL FELLOW  
(2003)  
UNIVERSITY OF  
MASSACHUSETTS MEDICAL  
SCHOOL  
LECTURER (2006)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
ASSOCIATE PROFESSOR  
(2009)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROFESSOR (2013)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
DEPUTY DIRECTOR (2017-2018)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
DEPUTY DIRECTOR (2018-)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

## MEMBER

■ PROFESSOR :  
**TOMARI YUKIHIDE**  
■ LECTURER :  
**IWAKAWA HIROOKI**  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
**NAGANUMA MASAHIRO**  
■ RESEARCH ASSOCIATE :  
**SHOJI KEISUKE**  
■ TECHNICAL SPECIALIST :  
**IZUMI NATSUKO**  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
**KIYOKAWA KAORI**  
■ PROJECT ACADEMIC  
SUPPORT STAFF :  
**KOSHIBA YUKIKO**  
■ JSPS RESEARCH FELLOW :  
**TSUBOYAMA KOTARO**

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).

# TOYOSHIMA CHIKASHI



**Towards complete understanding of  
membrane transporters  
through atomic structures:  
from lipid bilayer to protons**

**IQB**

LABORATORY OF MEMBRANE PROTEINS  
RESEARCH DIVISION FOR QUANTITATIVE LIFE SCIENCES  
INSTITUTE FOR QUANTITATIVE BIOSCIENCES, THE UNIVERSITY OF TOKYO

**S**ince 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 Honorary Skou Professor at Aarhus Univ. Denmark. 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.

## TOYOSHIMA CHIKASHI

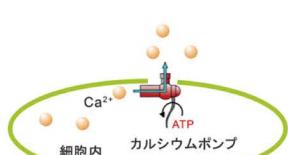
PH.D. (1983)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
RESEARCH ASSOCIATE (1984)  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
SCIENTIFIC STAFF (1988)  
MEDICAL RESEARCH COUNCIL  
LABORATORY OF  
MOLECULAR BIOLOGY  
RESEARCH SCIENTIST (1989)  
RIKEN  
ASSOCIATE PROFESSOR  
(1990)  
TOKYO INSTITUTE  
OF TECHNOLOGY  
PROFESSOR (1994)  
INSTITUTE OF MOLECULAR  
AND CELLULAR BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROFESSOR (2018)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO  
PROJECT PROFESSOR (2020)  
IQB / INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES,  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

## ACHIEVEMENT

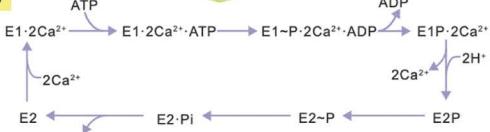
- PUBLICATION Norimatsu Y, Hasegawa K, Shimizu N, Toyoshima C. Protein-phospholipid interplay revealed with crystals of a calcium pump. *Nature*. 2017 May 11;545(7653):193-198. DOI:10.1038/nature22357
- PUBLICATION Toyoshima C, Nakasako M, Nomura H, Ogawa H. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. *Nature*. 2000 Jun 8;405(6787):647-55. DOI:10.1038/35015017
- AWARD Imperial Award / Japan Academy Prize "Elucidation of the operational mechanism of ion pumps, based on their atomic structures" 2018 June

1.

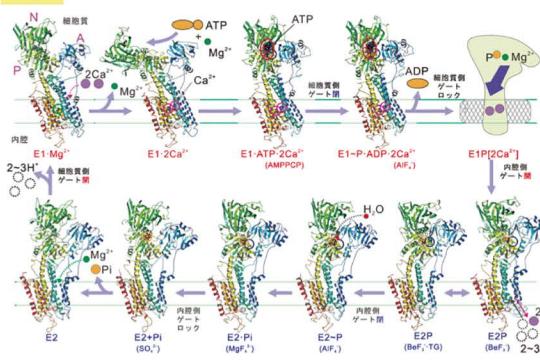
1963



1979



NOW

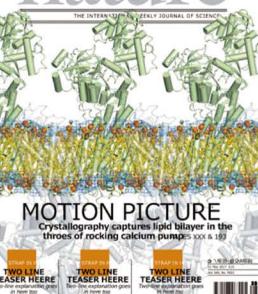


2.



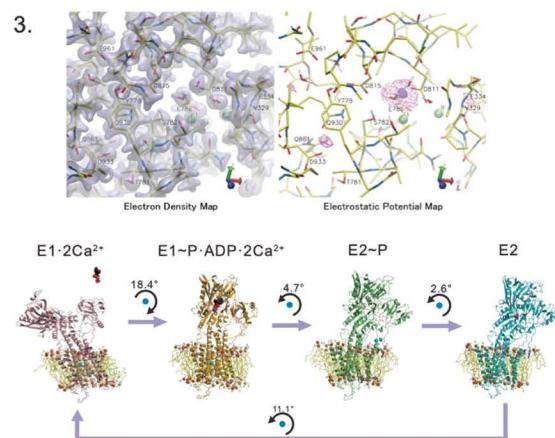
*Nature*, 8 June 2000

nature



*Nature*, 11 May 2017

3.



(1) Various stages in understanding of the  $\text{Ca}^{2+}$ -pump. As we have succeeded in determining the atomic structures for most of the reaction intermediates, we can now understand the mechanism based on the atomic structure. (2) Two of our works have been introduced as *Nature*'s cover images. (3) From our studies, we now understand that so many things from lipid bilayer to protons are integrated as parts of the mechanism of the  $\text{Ca}^{2+}$ -pump.

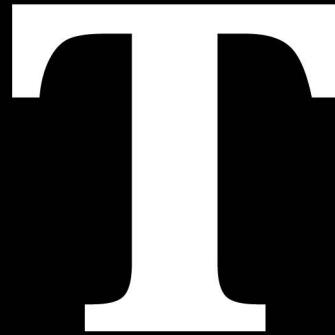


# **SOCIAL RESPONSIBILITY IS OUR STRENGTH**

IQBが果たす社会的責任

# “TECH” FOR SOCIAL RESPONSIBILITY

“TECH”とは、IQBの4つの強みであり、私たちが果たすべき社会的責任を実現するための4つの手段です。



## TRANSPARENCY

研究の透明性

### 研究の透明性、独自性、多様性、国際性を支える組織体制

Effort to support Research Transparency, Uniqueness, Diversity, and Internationality

研究倫理推進室・事務部

アドバイザリーカウンシル

科学技術と倫理研究分野

技術職員



## COLLABORATION

外部連携

### 地域・世界・企業との連携

Collaboration with communities, research groups and companies locally and globally

共同研究・国際交流

社会連携（アウトリーチ活動）

企業連携（TOBIC：東京大学定量生命科学研究所オリンパスバイオイメージングセンター）

社会連携部門・連携研究分野



## ENVIRONMENT

研究環境

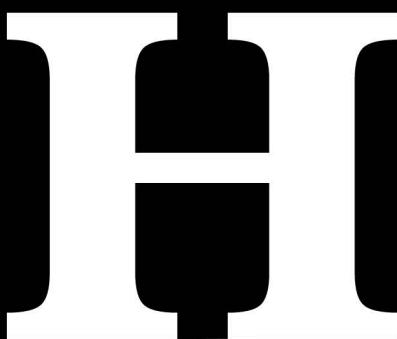
### 卓越した研究基盤と開かれた研究環境の整備

Promotion of excellent and open research environment

中央実験室・動物舎

研究設備

施設のスマート化



## HUMAN NETWORK

組織内ネットワーク

### 分野横断的研究を可能にする共創体制

Human network to support multidisciplinary research

組織内部と学内における連携

基礎研究重視と若手の育成

SDGsへの取り組み

# TRANSPARENCY

## 研究の透明性、独自性、多様性、国際性を支える組織体制

Effort to support research transparency, uniqueness, diversity, and internationality

### 研究倫理推進室の設置と事務部との協力体制

Office for research and ethics promotion and an administrative office

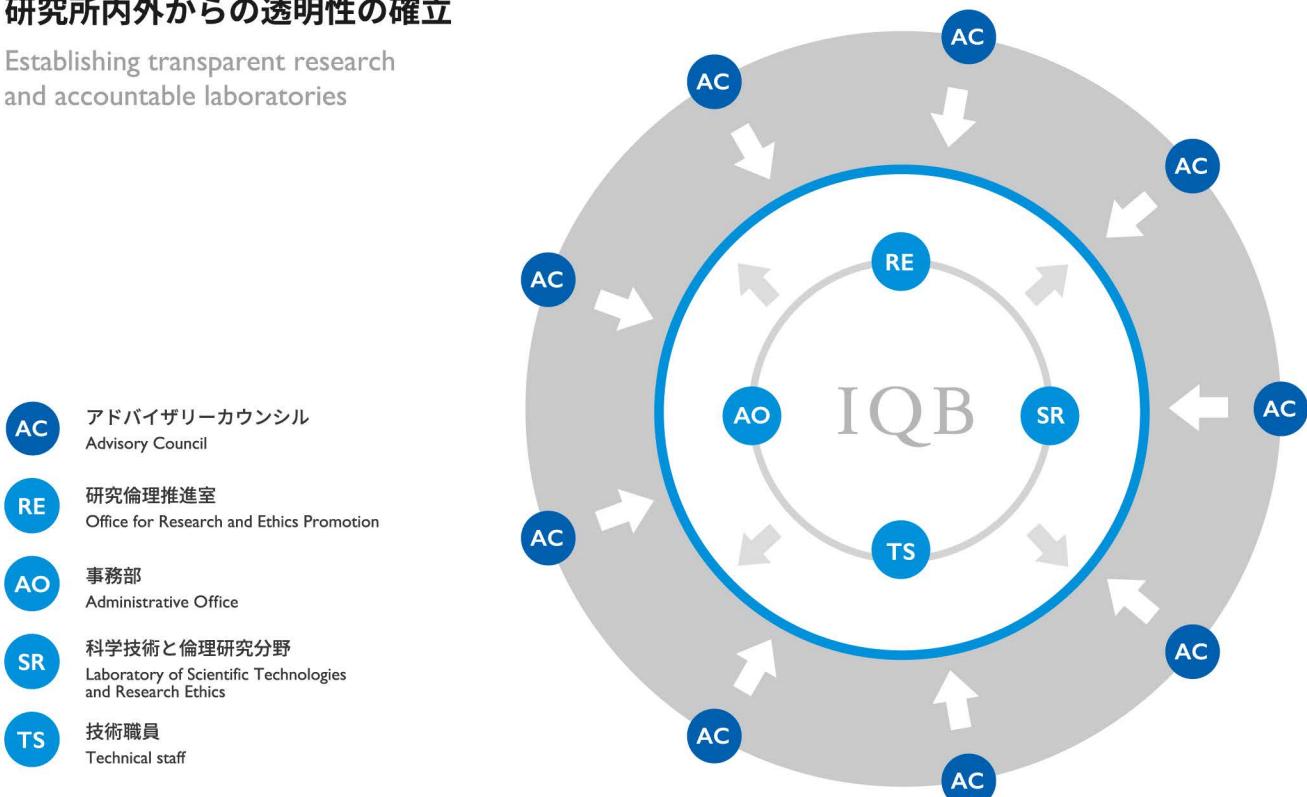
IQBでは戦略的・効率的に研究活動を推進し、研究所の透明性・独自性・多様性・国際性を実現すべく、研究倫理、研究推進、環境安全対策、動物実験管理、RI管理などの役割を統括する研究倫理推進室を設けています。

研究倫理推進室は、研究倫理部門、研究推進部門、環境安全衛生部門、動物実験部門、RI管理部門の5部門により構成されています。研究倫理部門は研究公正の推進を目的に、研究不正通報・相談窓口の運営や不正防止計画の策定、研究倫理セミナーをはじめとする全構成員対象の教育活動などを行います。また、論文データ保存や不正防止のため、論文スキャン・データ登録システム（MODシステム）を構築・運用しています。研究推進部門では、IQBの研

究活動を推進し、独創性、先進性、国際性を兼ね備えた研究所実現を目指し、外部資金獲得支援や研究環境の整備・調整、国際協定の締結、アドバイザリーカウンシル運営、広報活動などを行っています。環境安全衛生部門は、東京大学環境安全本部との連携のもと、IQB内の安全衛生管理全般を遂行し、研究に関連する法規の遵守状況を監督しています。そのうち、RIや放射線を使用する研究に関しては、放射線主任取扱者を中心としたRI管理部門がサポートし、安全かつ適正に遂行できるような管理体制が整えられています。また、動物舎を運営し、所内の動物実験を管轄するため、動物実験管理部門を設置しています。いずれの部門も事務部と連携を密にし、協働しながら活動を行なっています。

### 研究所内外からの透明性の確立

Establishing transparent research  
and accountable laboratories



## アドバイザリーカウンシル

Advisory council

IQB の掲げる目標や、その目標を達成するための戦略、組織運営・人材育成のあり方などについて、国際的かつ多角的な視点から意見を受けるため、国内外の有識者で構成される外部委員会「IQB アドバイザリーカウンシル」を設置し、原則として年に 1 度、会議を開催しています。委員会では特に、①研究所の運営方針や施策の立案・実施状況、②研究所のオープンラボ化の進展状況（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、の 3 項目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。

### 【アドバイザリーカウンシル・メンバー】

Camilla Björkegren (カロリンスカ研究所・スウェーデン)、Frank Uhlmann (フランシス・クリック研究所・英国)、Joshua Patrick Johansen (国立研究開発法人 理化学研究所)、Rodney Rothstein (コロンビア大学・米国)、Susan M. Gasser (フリードリッヒ・メーシュル研究所・スイス)、荒木 弘之 (大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構・国立遺伝学研究所)、井ノ口 鑿 (国立大学法人 富山大学)、仲野 徹 (国立大学法人 大阪大学)、平野 達也 (国立研究開発法人 理化学研究所)、松藤 千弥 (東京慈恵会医科大学)、米田 悅啓 (国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所)

## 科学技術と倫理研究分野の設置

Laboratory of Scientific Technologies  
and Research Ethics

現代社会に於いては研究をめぐる倫理が問われる事態が相次いでいます。また、世界各地で研究に対する政治的な圧力も起きています。我々は常に社会と科学の関係、科学者のあり方について考える必要があります。しかし、理系の専門家ばかりが集まった研究所では、どうしても視野狭窄に陥りがちで、科学史を社会との関係で読み解く、視野狭窄に警鐘を鳴らす、そのような存在が研究所に必要であるとの思いから、「科学技術と倫理研究分野」を設置致しました。研究所にとっては常に社会と科学の関係性を考えつつ歩んでいくことが活力になるとと考えています。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。それが倫理にもど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と同時に、歴史に範を求めることで、これから的研究を支える若者たちに歴史の教訓を伝えていけることを目指しています。



客員教授 池上 彰

IKEGAMI Akira, Visiting Professor



## 技術職員

Technical staff

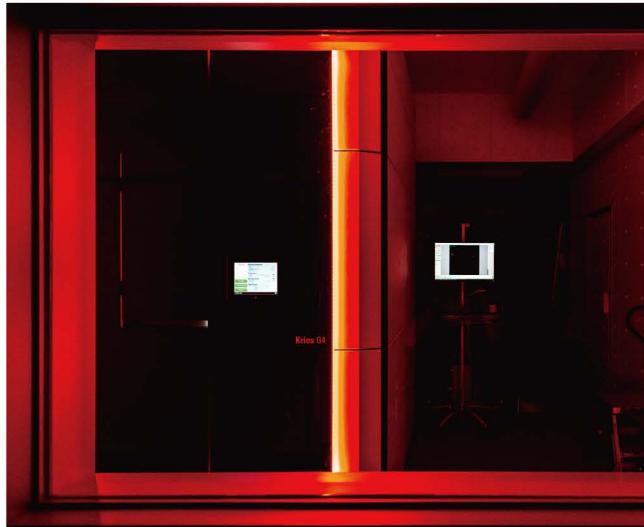
中央実験室には遺伝学から情報学まで、また、高度な次世代シーケンス技術、質量分析技術、生体分子の構造解析などそれぞれを専門に手掛ける技術職員が分野横断的に配置されています。技術職員は定期的に勉強会も開催しており、単に既存の技術の継承だけではなく新たな技術開発にも各研究室と時には一丸となってチャレンジし、研究所で行われている研究活動を手厚く支援しています。

“TECH” FOR SOCIAL RESPONSIBILITY

# ENVIRONMENT

卓越した研究基盤と開かれた研究環境の整備

Promotion of excellent and open research environment



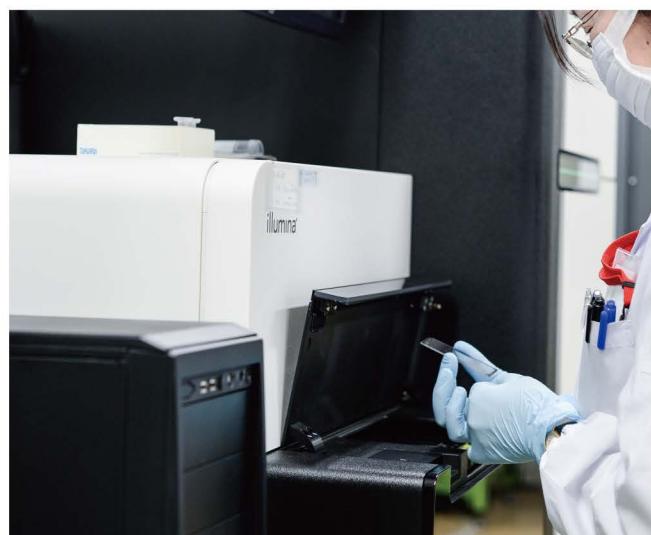
クライオ電顕 / KriosG4



東京大学定量生命科学研究所オリンパスバイオイメージングセンター / TOBIC



10x Chromium Controller



次世代シーケンサー / HiSeq 2500



## 中央実験室が支える卓越した研究環境と ICTを活用した研究所のスマート化

Excellent research environment supported by  
a central lab and social equality and a smarter institute.

卓越した独自性の高い研究を支えるべく「質の高い研究基盤の形成」を目指し、豊かな研究環境を整えています。最先端で高度な研究設備を備えた中央実験室を設置し、研究者間の設備共有や技術職員によるサポートなど運営面にも力を投じ、研究活動の効率化を図っています。また、ICTの活用により情報共有を円滑化し、省エネやペーパーレス化などの社会課題の解決にも取り組み、時代性や環境に配慮した研究所運営を実践しています。また、同時に、研究環境の安全性を高めるべく、民間企業と共同でIQB独自のセキュリティシステム開発を進めております。

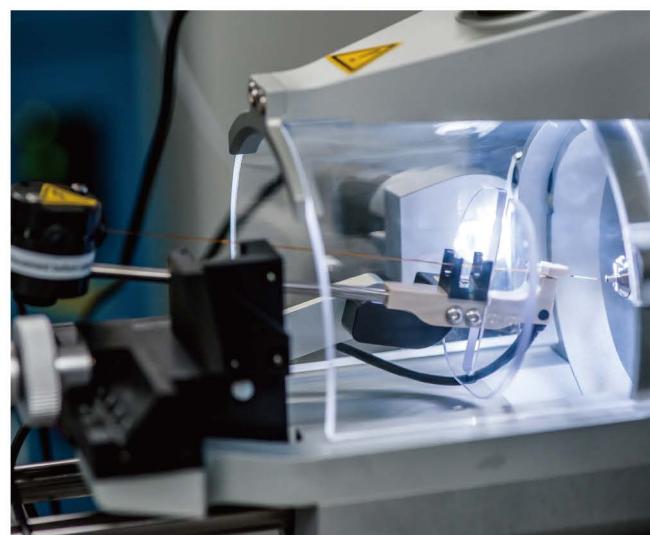


光ピンセット / C-trap

## 最先端で高度な研究設備を備えた中央実験室

A central laboratory powered by  
cutting-edge technologies

中央実験室は、可視化技術、ゲノム解析技術、質量分析技術、実験動物の管理などの基盤技術を中央化し、大型研究機器を研究所全体で管理・利用することにより、研究活動の効率化及び高度化を図ることを目的として設置されました。幅広い専門領域の技術職員が在籍しており、構成員に対し、様々なサービス・新規技術の提供や手厚いサポートを行える体制が整えられております。さらに、共同研究者や企業を対象としたセミナーも定期的に開催し、最新技術や応用研究の紹介などが行われています。シーケンス室には計4台の次世代シーケンサーと、1台の一細胞解析装置を配置し、学内他部局との連携のもと、ゲノムやエピゲノム情報、ゲノム高次構造情報の解析を行なっています。また、一分子観察用光ピンセット顕微鏡（c-trap）やクライオ電顕も2020年度中に設置され、最先端の機器を所内外の研究者に提供できる、国内でも唯一無二と言って良い環境を実現しています。細胞解析室には細胞分画装置、細胞培養装置、DeltaVision顕微鏡、クリオスタットなどを設置しています。質量分析およびプロテオーム解析室においては、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を行っています。いわゆる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展開しています。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機を保有し、最先端の解析アプリケーションを開発、導入するなど、独自の解析パイプラインを共有化することでWetからDryまで幅広く網羅した解析が可能な体制を整えました。また、クリーンレベルの異なる3タイプの動物実験飼育・処置施設を有し、ユーザーの研究内容やニーズに応じた環境での実験を可能にしています。



質量分析装置

## 社会課題への取り組みとスマート化

Social equality and a smarter institute

IQBは世界最高峰の研究所として、様々な社会課題にも積極的に取り組み、研究所の社会的責任を果たしたいと考えています。その中のひとつとして、研究所のスマート化の実現を目指しています。例えば、研究所の主要な箇所に「IQBヴィジョン（デジタルサイネージ）」を設置することで、これまで紙を用いて行ってきた情報の共有のペーパレス化を実現し、研究所内の情報共有や情報発信、情報

交流を促し、情報の一元管理や運用を行うことでサステイナブルな研究環境作りを進めています。また、COVID-19（新型コロナウィルス感染症）などの感染症対策、およびセキュリティ対策として、サーモグラフィや顔認証システムを搭載した独自の設備「IQBゲート」開発を国内企業（株式会社SFM）との連携により行い、研究所の高度化を推進しています。





IQBビジョン（デジタルサイネージ）



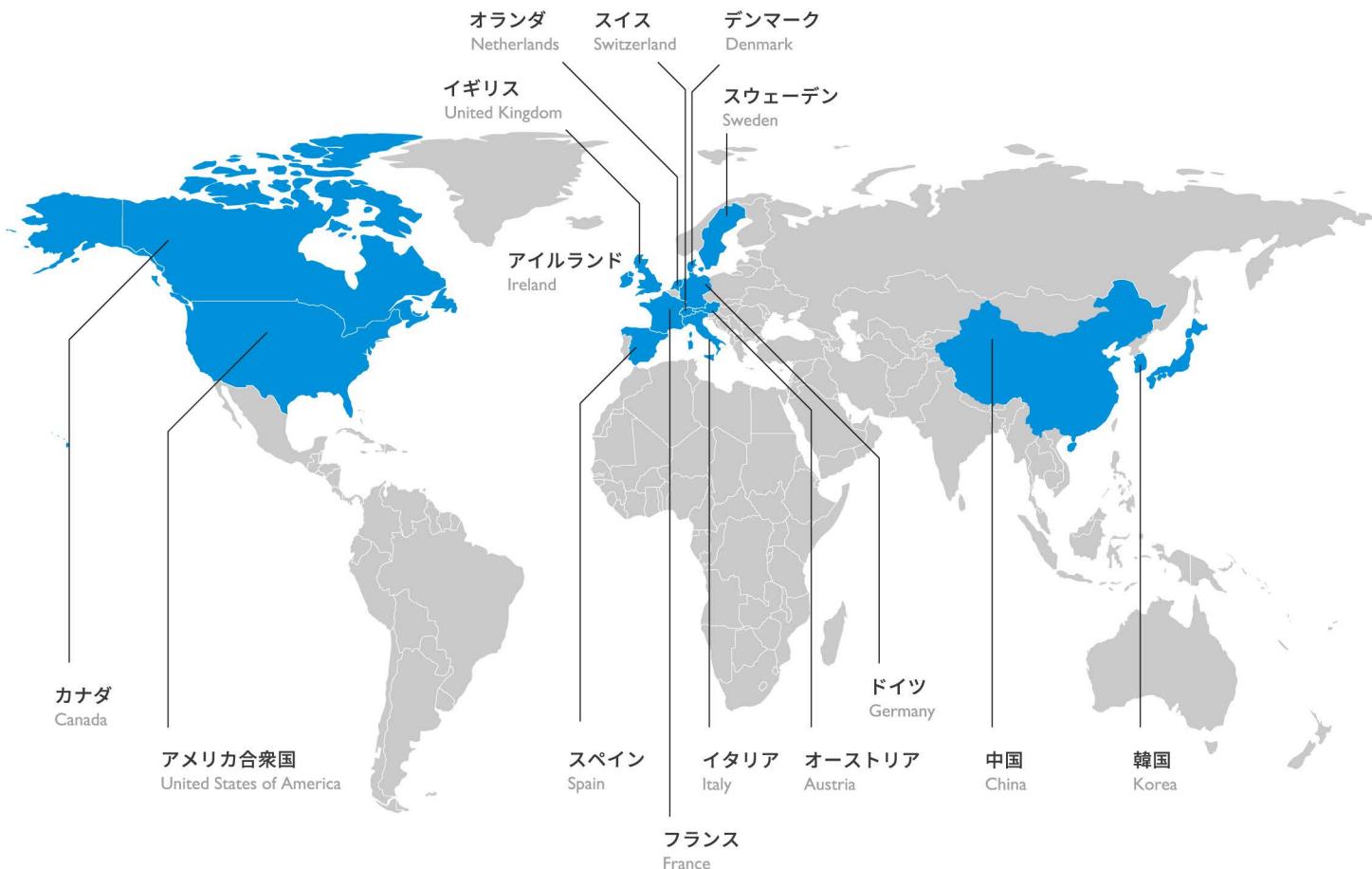
IQBゲート（セキュリティ管理システム）



# COLLABORATION

## 地域・世界・企業との連携

Collaboration with communities, research groups and companies locally and globally



## 共同研究と国際交流

Joint research and international collaboration

研究力の強化は当たり前のこととして、多様化や国際化が謳われる今日において、他機関との学際交流、パートナーシップは重要です。当研究所では、国内外の様々な研究機関・民間企業との共同研究を展開しています。研究倫理推進室のサポートのもと、研究者交換やシンポジウム共催による人材交流や共同研究を通じて最新の技術や知見を共有し、世界の一流の研究に伍していくだけの研究水準を維持しています。このような取り組みの一つとして、イタリアの Institute of Molecular Oncology と国際交流協定を締結しています。強力なパートナーシップのもと、あらゆるレベルでの学術的交流による研究推進を通し、国際競争力を強化しています。

## 企業連携による高度な研究の実現

Advanced research through industrial collaborations

生命科学の研究にとって欠かせないイメージング手法の提供を目的として、企業連携によりオリンパス社の全面的な協力のもと東京大学 定量生命科学研究所 オリンパス－バイオイメージングセンター（TOBIC）が設置されています。TOBICには最先端の多光子顕微鏡、共焦点顕微鏡および蛍光顕微鏡などが設置されています。これらの顕微鏡はオリンパス社の技術部門により最適な状態に整備されて、機種やレンズも新製品の開発などに伴って更新され、必要に応じソフトウェアのアップデートを受け最新の状態に保たれています。使用希望者はオリンパス社のトレーニングを受けることによりこれらの顕微鏡を使うことができます。オリンパスが TOBIC で開催するセミナーは定量研と互いに協力し合って運営しております。



## 教育とアウトリーチ活動

Education and outreach

研究所内の研究環境オープン化の一環として、また研究活動の情報発信、研究と社会の新たな接点の構築、社会や研究領域への寄与などを目的として、所外の方を対象としたサイエンスカフェや、子供を対象としたサイエンススクール、学生へのオープンラボなど、様々なアウトリーチ活動を行なっております。キットや簡単なプラスチックの顕微鏡を用いて「遺伝」について学ぶコースや、顕微鏡の歴史を学ぶコース、遺伝子実験の出前講座、粘土教室とのコラボレーションなど、最新の知見を参加者が興味を持って肌で感じられるよう工夫を重ね、企画しています。

## 社会連携部門および連携研究分野

Social cooperation programs and collaborating laboratories

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。

### 『学内ネットワーク』

学内他部局との連携研究分野

東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻  
(バイオインフォマティクス研究分野)  
東京大学 大学院農学生命科学研究科 応用生命工学専攻  
(生物情報工学研究分野)  
東京大学 大学院工学系研究科 科学生命工学専攻  
(エピトランスクリプトミクス研究分野)

ロート製薬株式会社  
(幹細胞創薬社会連携部門)  
TAK-Circulator 株式会社  
(分子病態情報学社会連携部門)  
ネオファーマジャパン株式会社  
(ALA 先端医療学社会連携部門)

### 『社会ネットワーク』

民間企業との社会連携部門

### 『分野ネットワーク』

異分野との連携研究分野

ジャーナリスト 池上彰氏  
(科学技術と倫理研究分野)

理化学研究所 環境資源科学研究センター  
(遺伝子ネットワーク研究分野)  
Children's Hospital of Philadelphia  
(希少疾患分子病態分野)  
東京工業大学 科学技術創成研究院  
(細胞核機能動体可視化分野)  
国立国際医療研究センター研究所  
(幹細胞制御研究分野)

### 『機関ネットワーク』

他研究機関との連携研究分野

“TECH” FOR SOCIAL RESPONSIBILITY

# HUMAN NETWORK

## 分野横断的研究を可能にする共創体制

Human network to support multidisciplinary research

教育研究環境の透明化を第一に掲げ、セキュリティを重視しながらも、各研究室が有機的な連携を取れるように中央実験室の高度化と充実化、学生支援室による学生等への手厚い支援、事務部一技術職員一研究倫理推進室一アドバイザリーカウンシルの連携による外部評価の適切なフィードバックと研究環境の改善、研究の再現性を担保する論文データスキヤン、登録システムの開発と運用など、研究所を挙げて取り組んでいます。

IQBでは、様々な研究科からの学生の受け入れをはじめとする、多様性のある後進の育成に力を入れております。研究のさらなる拡張と発展を目指し、ボトムアップによる新たな内部循環の実現を目指します。学生の環境向上のために学生支援室を設け、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「外部招へい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ます。また定期的な研究報告会の開催や外部招聘講師によるセミナー開催などを行い、組織全体として、切磋琢磨し、研究レベルの向上と後進の育成に努めています。

## SDGsへの取り組み

Researchers in IQB are working on SDGs

持続可能な未来の実現を目指す17のSDGsすべてにコミットメントすべく、IQBでは多様性に富んだ研究者を4つの研究部門に分野横断的に配置し、共に考え、協力し合い、誠実に取り組んでまいります。

SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS



TOYOSHIMA CHIKASHI  
PROJECT PROFESSOR



SHIRAHIGE KATSUHIKO  
PROFESSOR



IWASAKI WATARU  
ASSOCIATE PROFESSOR  
(COLLABORATING LABORATORY)



IKEGAMI AKIRA  
VISITING PROFESSOR  
(COLLABORATING LABORATORY)



KIMURA HIROSHI  
PROFESSOR  
(COLLABORATING LABORATORY)



FUKAYA TAKASHI  
LECTURER



TABATA TETSUYA  
PROFESSOR



KOBAYASHI TAKEHIKO  
PROFESSOR



RESEARCH DIVISION  
FOR QUANTITATIVE  
LIFE SCIENCES



RESEARCH CENTER  
FOR BIOLOGICAL  
VISUALIZATION

# IQB

## RESEARCH DIVISION FOR APPLIED LIFE SCIENCES



KURUMIZAKA HITOSHI  
PROFESSOR



OKADA YUKI  
PROFESSOR



OKAZAKI TAKU  
PROFESSOR



SHINKURA REIKO  
PROFESSOR



CHARLES BOONE  
VISITING PROFESSOR  
(COLLABORATING LABORATORY)



TANI KENZABURO  
PROJECT PROFESSOR



IZUMI KOSUKE  
VISITING ASSOCIATE PROFESSOR  
(COLLABORATING LABORATORY)



SHIMIZU KENTARO  
PROFESSOR  
(COLLABORATING LABORATORY)



FUNAMIZU AKIHIRO  
LECTURER



MIYAJIMA ATSUSHI  
PROJECT PROFESSOR



SUZUKI TSUTOMU  
PROFESSOR  
(COLLABORATING LABORATORY)



HORIKOSHI MASAMI  
ASSOCIATE PROFESSOR



OKUYAMA TERUHIRO  
ASSOCIATE PROFESSOR

## RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS



AKIYAMA TETSU  
PROJECT PROFESSOR



TANAKA MINORU  
ASSOCIATE PROFESSOR  
(COLLABORATING LABORATORY)



TOMARI YUKIHIDE  
PROFESSOR



NAKATO RYUICHIRO  
LECTURER



# RESEARCH GROUPS

4つの研究部門からのアプローチ

# FOUR RESEARCH GROUPS

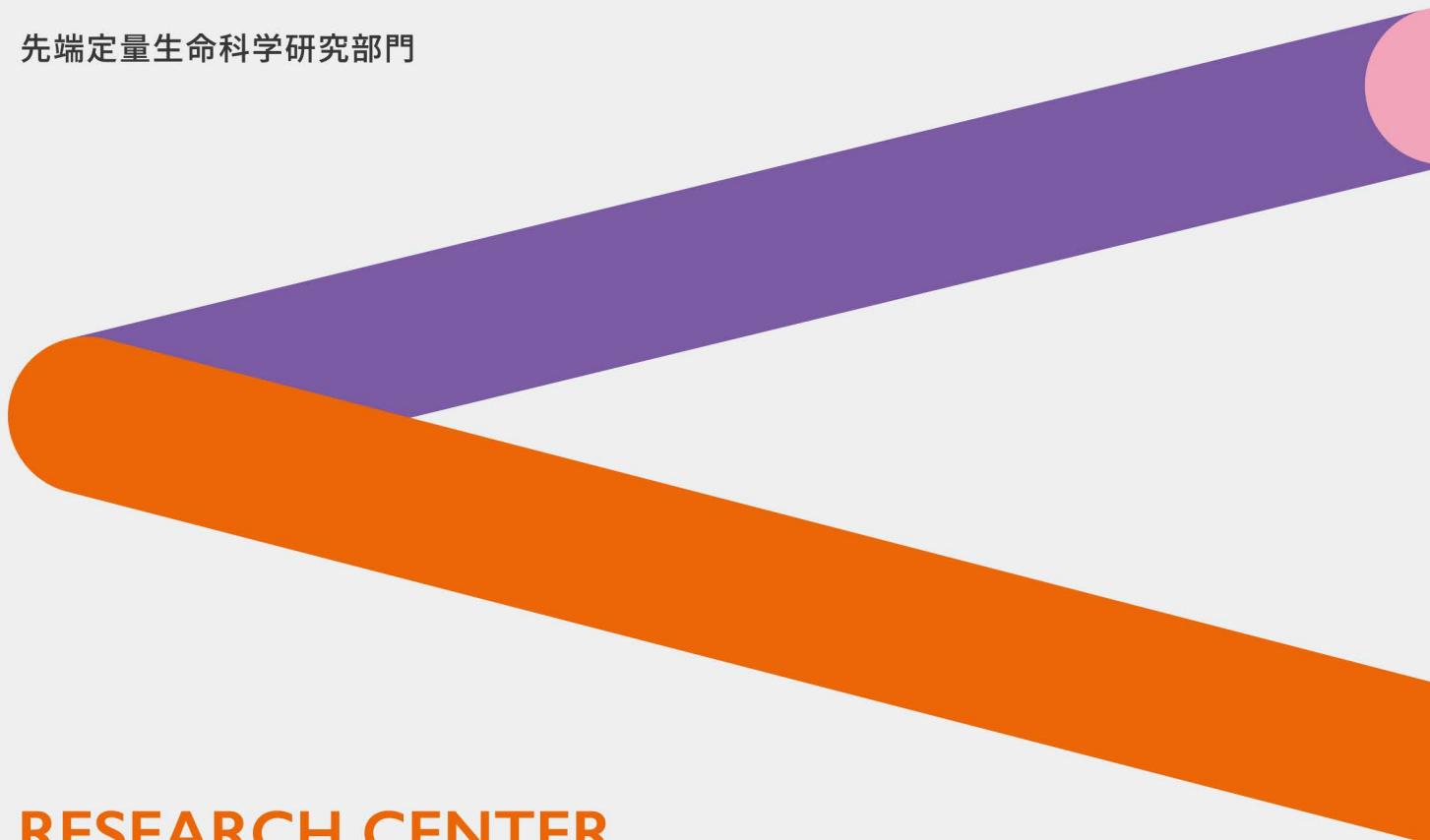
4つの研究部門

## 【より未来へ】

新たな生命の研究開発

### RESEARCH DIVISION FOR QUANTITATIVE LIFE SCIENCES

先端定量生命科学研究部門



### RESEARCH CENTER FOR BIOLOGICAL VISUALIZATION

生命動態研究センター

## 【より明快に】

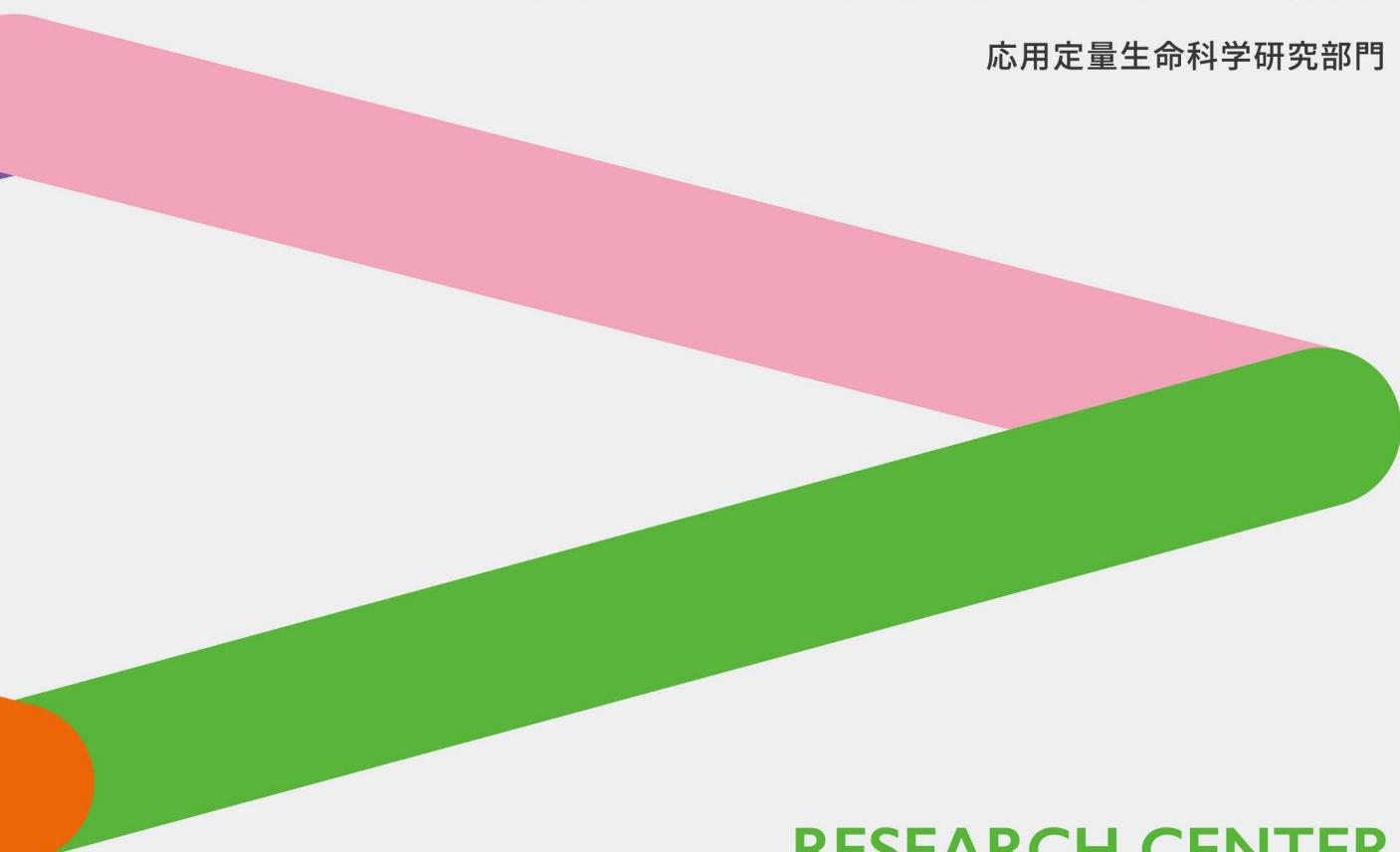
生命の可視化、モデル化

## 【より社会へ】

創薬、医・工・農学への展開

### RESEARCH DIVISION FOR APPLIED LIFE SCIENCES

応用定量生命科学研究部門



### RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS

高度細胞多様性研究センター

## 【より深く】

一細胞、一分子レベルの研究

# DIVERSITY OF RESEARCHERS

4つの研究部門における研究者の多様性

## 卓越性と多様性を生み出す4つの研究部門

4 Research groups

「生体機能分子の動的構造と機能の解明」を共通のキーワードとし、4つの研究部門を設置しました。これら4つの研究部門は、互いに相補的、相乗的に機能し、生命現象を様々な角度から詳細な定量的データとして記述することにより、生体分子の動作原理を未だかつて無い精度で解明します。また、成果を迅速に社会に還元することを目指します。

---

## RESEARCH DIVISION FOR QUANTITATIVE LIFE SCIENCES

### 先端定量生命科学研究部門

生体超分子の動的構造や代謝物の変動を定量化する技術開発や数理生物学に基づいた生命動態のモデル化技法を追求する部門です。

---

## RESEARCH DIVISION FOR APPLIED LIFE SCIENCES

### 応用定量生命科学研究部門

基礎研究の成果を社会に還元し、産業イノベーションを加速させる研究を展開することを目的とした部門です。

---

## RESEARCH CENTER FOR BIOLOGICAL VISUALIZATION

### 生命動態研究センター

生命現象の可視化技術を中心とした定量化技法、モデル化技法の開発と応用研究（従来は困難とされている、感情、情動の定量化研究など）を目指すセンターです。

---

## RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS

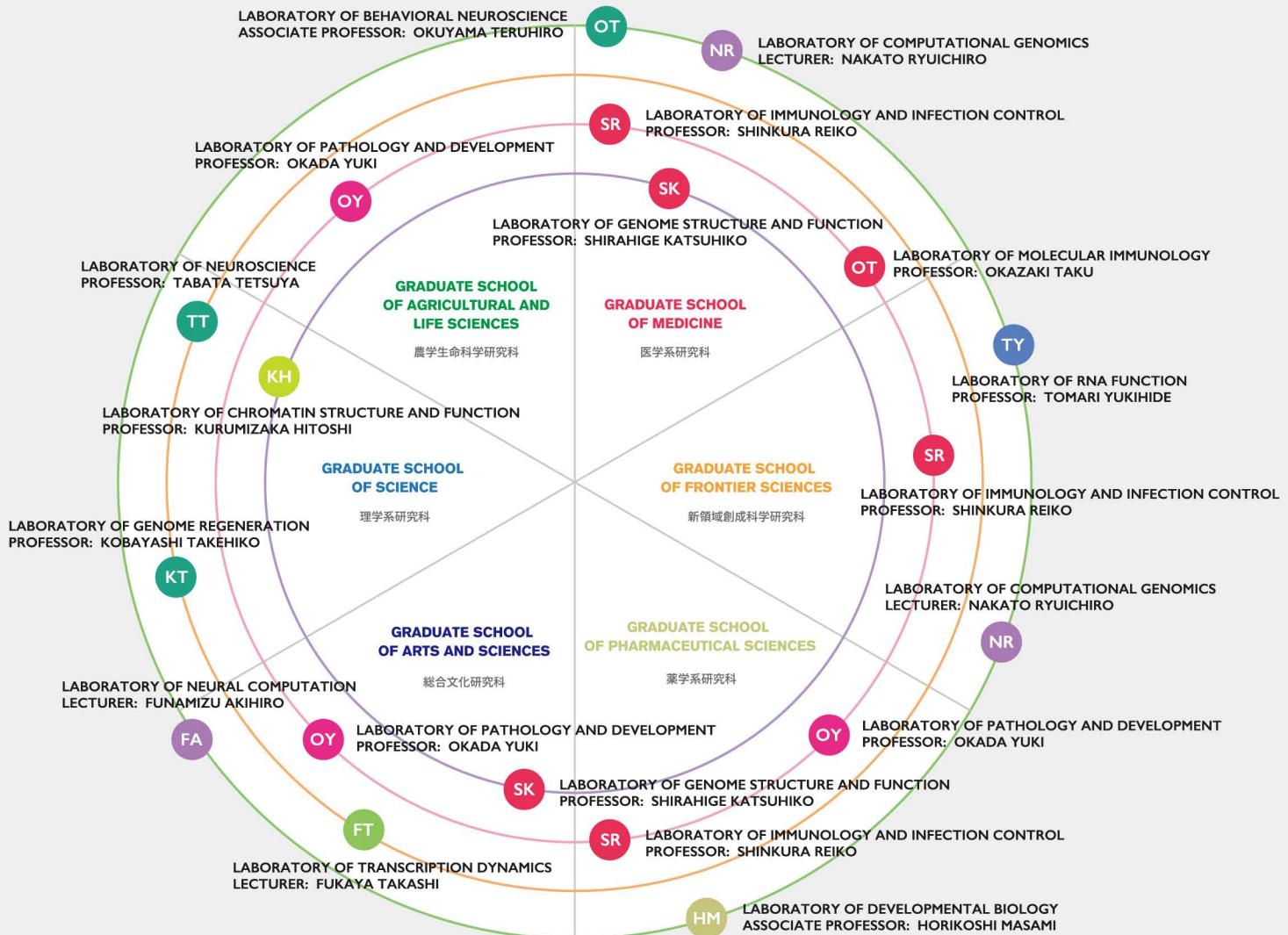
### 高度細胞多様性研究センター

高感度かつハイスループットの一細胞、一分子レベルの定量的解析技法の開発とその応用研究を展開するセンターです。

## IQBにおける研究者の多様性

### Diversity of researchers

“定量”という共通のテーマのもと、様々なバックグラウンドの学位を持つ研究者が、それぞれの研究部門と様々な研究科に、バランスよく、また、横断的に配置されています。



研究部門・センター：  
DIVISION AND CENTER

- 先端定量生命科学研究部門  
RESEARCH DIVISION FOR QUANTITATIVE LIFE SCIENCES
- 応用定量生命科学研究部門  
RESEARCH DIVISION FOR APPLIED LIFE SCIENCES
- 生命動態研究センター  
RESEARCH CENTER FOR BIOLOGICAL VISUALIZATION
- 高度細胞多様性研究センター  
RESEARCH CENTER FOR CELLULAR DYNAMICS

バックグラウンド：  
BACKGROUND

- 学術  
PHILOSOPHY
- 薬学  
PHARMACY
- 獣医学  
VETERINARY SCIENCE
- 医学  
MEDICINE
- 生命科学  
LIFE SCIENCE
- 理学  
SCIENCE
- 工学  
ENGINEERING
- 情報  
INFORMATICS

大学院担当：  
ADMISSION

- 医学系研究科  
GRADUATE SCHOOL OF MEDICINE
- 理学系研究科  
GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE
- 総合文化研究科  
GRADUATE SCHOOL OF ARTS AND SCIENCES
- 薬学系研究科  
GRADUATE SCHOOL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
- 新領域創成科学研究所  
GRADUATE SCHOOL OF FRONTIER SCIENCES
- 農学生命科学研究所  
GRADUATE SCHOOL OF AGRICULTURAL AND LIFE SCIENCES



SK

# ゲノム情報解析研究分野

Laboratory of Genome Structure and Function

## 教授 白髭 克彦 / 博士（医学）

SHIRAHIGE Katsuhiko (Ph. D.), Professor

専門：染色体構造学

Research : Chromosome structure and function

大学院担当 :

● 医学系研究科

Admission :

Graduate School of Medicine

● 総合文化研究科

Graduate School of Arts and Sciences

私の研究室の大きなテーマは生命のプラットフォームとも言うべき「染色体」がどのように構築され、どのようにして情報の出し入れが行われ、どのようにして伝承されるかを明らかにすることにあります。そのため、ゲノム解析技術、生化学、遺伝学を駆使した研究を行っています。

私自身の出身学部は本学の教養学部で、生物とは縁のない分子生物学の研究室の出身ですが、大学院から生物系の研究室に進学し、バクテリアや酵母を対象としたDNA複製の研究を行ってきました。大学院の頃はモデル生物のゲノム解読の黎明期で、出芽酵母（パン酵母、ビール酵母とも言います）のゲノム解読に貢献しつつ、そのDNA複製の研究に携われたことは、「余す所なく解析し尽くす」というゲノム解析の醍醐味を味わうこととなり、その後の研究を貫く大きな柱となりました。その後、私の研究室ではDNA複製や転写をはじめとする、DNA上で起こる様々な現象を、ゲノム全体のレベルで捉える研究を網羅的解析技術であるDNAチップや次世代シーケンサーを応用し、発展させることができました。

現在、研究室では、ヒトの特定の希少疾患を対象にした研究を行うことで、ゲノムレベルでの遺伝子の読み出し（転写）、書き出し（複製）、そして継承の制御メカニズムを解明しようとしています。特にコヒーレンス、コンデンシンと言ったタンパク質がゲノムの局所構造をどのように制御し、転写、複製、継承といった機能に其の役割を果たしているのか。さらに、これらのタンパクによってゲノム全体の構造はどのように規定されていくのか。また、ヒトの疾患で見られるこれらのタンパクの変異はどうして病気の原因となりうるのか。といった点に焦点を当て、粘り強く研究を展開しています。転写や複製というと、もう全てわかったかのように思われるかもしれません、驚くほど未解明なことが多く、そのためには新たな技術開発も必要です。研究室では其のような技術開発にも取り組んでいます。

[Learn more ▶ P11](#)

## MEMBER

### 教授 白髭 克彦 / 博士（医学）

SHIRAHIGE Katsuhiko (Ph. D.), Professor

### 准教授 須谷 尚史 / 博士（理学）

SUTANI Takashi (Ph. D.), Associate Professor

### 講師 坂東 優篤 / 博士（工学）

BANDO Masashige (Ph. D.), Lecturer

### 助教 藤木 克則 / 博士（学術）

FUJIKI Katsunori (Ph. D.), Research Associate

### 特任助教・URA 中川 優里 / 博士（システムエンジニアリング学）

NAKAGAWA Yuri (Ph. D.), Project Research Associate, URA

### 特任助教 坂田 豊典 / 博士（農学）

SAKATA Toyonori (Ph. D.), Project Research Associate

### 特任研究員 吉村 充騎 / 博士（農学）

YOSHIMURA Atsunori (Ph. D.), Project Researcher

### 技術専門職員 中川 恵子

NAKAGAWA Keiko, Technical Specialist

### 事務補佐員 菊池 輝流

KIKUCHI Kirara, Assistant Clerk

## ACHIEVEMENT

- Deardorff MA, Bando M, Nakato R, Watrin E, Itoh T, Minamino M, Saitoh K, Komata M, Katou Y, Clark D, Cole KE, De Baere E, Decroos C, Di Donato N, Ernst S, Francey LJ, Gyftodimou Y, Hirashima K, Hullings M, Ishikawa Y, Jaulin C, Kaur M, Kiyono T, Lombardi PM, Magnaghi-Jaulin L, Mortier GR, Nozaki N, Petersen MB, Seimiya H, Siu VM, Suzuki Y, Takagaki K, Wilde JJ, Willems PJ, Prigent C, Gillessen-Kaesbach G, Christianson DW, Kaiser FJ, Jackson LG, Hirota T, Krantz ID, Shirahige K. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):313-7. DOI:10.1038/nature11316
- 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, Sando M, Kaur M, Katou Y, Shirahige K\*, Krantz ID\*. (Shared Corresponding Authors) Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. *Nat Genet*. 2015 Apr;47(4):338-44. DOI:10.1038/ng.3229
- Wendt KS, Yoshida K, Itoh T, Bando M, Koch B, Schirghuber E, Tsutsumi S, Nagae G, Ishihara K, Mishiro T, Yahata K, Imamoto F, Aburatani H, Nakao M, Imamoto N, Maeshima K, Shirahige K\*, Peters JM\*. (Shared Corresponding Authors) Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature*. 2008 Feb 14;451(7180):796-801. doi: 10.1038/nature06634. Epub 2008 Jan 30. PMID: 18235444.



## 膜蛋白質解析研究分野

Laboratory of Membrane Proteins

### 特任教授 豊島 近 / 理学博士

TOYOSHIMA Chikashi (Ph. D.), Project Professor

専門：構造生物学

Research : Structural Biology

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。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。この結果、イオンポンプ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つてきました。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。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っており、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、豊島特任教授は本学の特別教授に任命され、名誉ある米国科学アカデミー外国人会員、カリフォルニア大学バークレー校のヒッチコック教授、デンマークオルフス大学のSkou名誉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。

[Learn more ▶ P43](#)

### MEMBER

#### 特任教授 豊島 近 / 理学博士

TOYOSHIMA Chikashi (Ph. D.), Project Professor

#### 准教授 小川 治夫 / 博士（理学）

OGAWA Haruo (Ph. D.), Associate Professor

#### 特任助教 梶島 佳樹 / 博士（情報工学）

KABASHIMA Yoshiki (Ph. D.), Project Research Associate

#### 特任助教 金井 隆太 / 博士（理学）

KANAI Ryuta (Ph. D.), Project Research Associate

#### 特任研究員 恒川 直樹 / 博士（理学）

TSUNEKAWA Naoki (Ph. D.), Project Researcher

#### 特任研究員 児玉 昌美 / 博士（理学）

KODAMA Masami (Ph. D.), Project Researcher

#### 学術支援職員 元山 かん奈

MOTOYAMA Kanna, Project Academic Support Staff

#### 学術支援職員 中島 理恵

NAKAJIMA Rie, Project Academic Support Staff

#### 学術支援職員 泉川 恵

IZUMIKAWA Kei, Project Academic Support Staff

#### 学術支援職員 倉形 真理子

KURAKATA Mariko, Project Academic Support Staff

#### 学術支援職員 山元 容子

YAMAMOTO Yoko, Project Academic Support Staff

### ACHIEVEMENT

- Norimatsu Y, Hasegawa K, Shimizu N, Toyoshima C. Protein-phospholipid interplay revealed with crystals of a calcium pump. *Nature*. 2017 May 11;545(7653):193-198. DOI:10.1038/nature22357
- Toyoshima C, Nakasako M, Nomura H, Ogawa H. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. *Nature*. 2000 Jun 8;405(6787):647-55. DOI:10.1038/35015017
- Imperial Award / Japan Academy Prize "Elucidation of the operational mechanism of ion pumps, based on their atomic structures" 2018 June



KH

# クロマチン構造機能研究分野

Laboratory of Chromatin Structure and Function

## 教授 胡桃坂 仁志 / 博士（学術）

KURUMIZAKA Hitoshi (Ph. D.), Professor

専門：クロマチン・構造生物学・生化学・分子生物学

Research : Chromatin, Structural Biology, Biochemistry, Molecular Biology

大学院担当 :

理学系研究科

Admission :

Graduate School of Science

生物の遺伝情報はゲノム DNA に記されています。個体の全ての細胞は同一の DNA を有するにもかかわらず様々な組織が形成されるのは、遺伝子のオン、オフが制御され、組織ごとに特徴的な遺伝子発現が実現されるためです。この DNA 配列に依存しない遺伝子制御は“エピジェネティクス”と呼ばれています。

真核生物では、ゲノム DNA はヌクレオソームを基本として多様なタンパク質が結合したクロマチンを形成しています。近年、クロマチン構造による遺伝子制御がエピジェネティクスの実体であり、生活習慣病、癌、精神疾患などの多様な疾病に関与することが明らかになってきました。私たちはクロマチンの構造と機能の解析を通して、エピジェネティクスのメカニズムの解明を目指しています。

私たちの研究室では X 線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡解析を用いて数多くのクロマチンの立体構造と機能を明らかにしてきました。

その過程で、セントロメアに局在する CENP-A ヌクレオソーム (Tachiwana et al., Nature, 2011; Arimura et al., Nat. Commun., 2019; Takizawa et al., Structure, 2020)、新規クロマチン構造ユニット「オーバーラッピングジヌクレオソーム」(Kato et al., Science, 2017)、ヘテロクロマチン基盤構造 (Machida et al., Mol. Cell, 2018)、転写中の RNA ポリメラーゼ II- ヌクレオソーム複合体 (Kujirai et al., Science, 2018; Ehara et al., Science, 2019) などの立体構造を解明しました。しかし、クロマチン構造は非常に多様であり、未同定の構造も数多く存在すると考えられます。新規のクロマチン構造の同定も含めて、クロマチンによるゲノムの機能制御の解明を目指していきたいと考えています。

Learn more ▶ P23

## MEMBER

### 教授 胡桃坂 仁志 / 博士（学術）

KURUMIZAKA Hitoshi (Ph. D.), Professor

### 准教授 滝沢 由政 / 博士（理学）

TAKIZAWA Yoshimasa (Ph. D.), Associate Professor

### 助教 野澤 佳世 / 博士（理学）

NOZAWA Kayo (Ph. D.), Research Associate

### 助教 鯨井 智也 / 博士（理学）

KUJIRAI Tomoya (Ph. D.), Research Associate

### 助教 松本 翔太 / 博士（理学）

MATSUMOTO Syota (Ph. D.), Research Associate

### 特任助教 佐藤 祥子 / 博士（農学）

SATO Shoko (Ph. D.), Project Research Associate

### 技術専門職員 武田 泰子

TAKEDA Yasuko, Technical Specialist

### 技術職員 根岸 瑠美 / 博士（工学）

NEGISHI Lumi (Ph. D.), Technical Staff

### 特任研究員 DACHER MARIKO ELEONORE / Ph.D.

DACHER Mariko Eleonore (Ph. D.), Project Researcher

### 特任研究員 藤田 理紗 / 博士（理学）

FUJITA Risa (Ph. D.), Project Researcher

### 特任研究員 田中 大貴 / 博士（理学）

TANAKA Hiroki (Ph. D.), Project Researcher

### 学術支援職員 飯倉 ゆかり

IIKURA Yukari, Project Academic Support Staff

### 学術支援職員 加藤 淳子

KATO Junko, Project Academic Support Staff

### 学術支援職員 重松 裕美

SHIGEMATSU Yumi, Project Academic Support Staff

### 学術支援職員 小笠原 光雄

OGASAWARA Mitsu, Project Academic Support Staff

### 学術支援職員 小林 憲子

KOBAYASHI Noriko, Project Academic Support Staff

### 学術支援職員 五反田 恵子

GOTANDA Keiko, Project Academic Support Staff

## ACHIEVEMENT

- Kujirai T, Ehara H, Fujino Y, Shirouzu M, Sekine SI, Kurumizaka H. Structural basis of the nucleosome transition during RNA polymerase II passage. *Science*. 2018 Nov 2;362(6414):595-598. DOI:10.1126/science.aau9904
- Ehara H, Kujirai T, Fujino Y, Shirouzu M, Kurumizaka H, Sekine SI. Structural insight into nucleosome transcription by RNA polymerase II with elongation factors. *Science*. 2019 Feb 15;363(6428):744-747. DOI:10.1126/science.aav8912
- Kujirai T, Zierhut C, Takizawa Y, Kim R, Negishi L, Uruma N, Hirai S, Funabiki H, Kurumizaka H. Structural basis for the inhibition of cGAS by nucleosomes. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):455-458. DOI:10.1126/science.abd0237









## 病態発生制御研究分野

Laboratory of Pathology and Development

### 教授 岡田由紀 / 博士（獣医学）

OKADA Yuki (Ph. D.), Professor

専門：生殖エピジェネティクス

Research : Germ cell epigenetics

大学院担当： ● 総合文化研究科

Admission : Graduate School of Arts and Sciences

● 薬学系研究科

Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

● 農学生命科学研究科

Graduate School of Agricultural and Life Sciences

当研究室では主にマウスを用いて、雄性生殖細胞の分化過程（＝精子形成）におけるエピジェネティクス / クロマチンの変化と機能との関係を研究しています。精子形成過程ではヒストンバリアントの組み込みやヒストン - プロタミン置換などのユニークなエピジェネティックイベントが多数起こり、さらに近年はこのようなエピゲノム情報が精子を介して次世代に遺伝する可能性も示唆されています。当研究室では主に下記のアプローチを用いて、精子形成特有のクロマチン調節機構および経世代効果の分子メカニズムを研究しています。

#### 1) 精子残存ヒストンの局在および経世代効果の解明

成熟精子には 1 ~ 10% (動物種による) のヒストンがプロタミン置換から逃れて残存していますが、これらヒストンのゲノム局在については、実験技術の問題によって一定の見解が得られていませんでした。そこで我々は精子に特化した解析方法を開発し、次世代シーケンス解析を用いて、マウス精子における残存ヒストンの局在をゲノムワイドで明らかにしました。現在はこの知見をヒトや家畜精子にも応用し、動物種間の違いや種を超えて保存されるヒストン局在を探索しています。

さらに精子残存ヒストンが次世代に及ぼす影響についても実験的に検討しています。

#### 2) 減数分裂期特有のクロマチン構造と転写調節機構の解明

減数分裂期の染色体はシナプトネマ複合体など特徴的な構造を有します。同時に細胞は減数分裂型の転写調節を開始しますが、この 2 つの関連には不明な点が多く残されています。我々はノックアウトマウスの解析を通じて、減数分裂期細胞の転写調節に関わるエピゲノム因子の関与を検討しています。

#### 3) 精子幹細胞の多様性に関する研究

精子形成の源となる精子幹細胞は、異なる性質をもつ多様な集団から成ることが近年の研究によって示唆されています。我々はシングルセル解析や遺伝子変異マウスなど多様なアプローチを用いて、精子幹細胞の多様性とそれらの分子レベルでの違いを検討しています。

[Learn more ▶ P29](#)

### MEMBER

教授 岡田由紀 / 博士（獣医学）

OKADA Yuki (Ph. D.), Professor

助教 牧野吉倫 / 博士（医学）

MAKINO Yoshinori (Ph. D.), Research Associate

助教 藤原靖浩

FUJIWARA Yasuhiro, Research Associate

技術専門職員 井上絵里奈 / 農学博士

INOUE Erina (Ph. D.), Technical Specialist

技術専門職員 福田裕子

FUKUDA Yuko, Technical Specialist

学術支援職員 吉開清人

YOSHIKAI Kiyohito, Project Academic Support Staff

### ACHIEVEMENT

- Yamaguchi K, Hada M, Fukuda Y, Inoue E, Makino Y, Katou Y, Shirahige K, Okada Y. Re-evaluating the Localization of Sperm-Retained Histones Revealed the Modification-Dependent Accumulation in Specific Genome Regions. *Cell Rep.* 2018 Jun 26;23(13):3920-3932. DOI:10.1016/j.celrep.2018.05.094
- Makino Y, Jensen NH, Yokota N, Rossner MJ, Akiyama H, Shirahige K, Okada Y. Single cell RNA-sequencing identified Dec2 as a suppressive factor for spermatogonial differentiation by inhibiting Sohlh1 expression. *Sci Rep.* 2019 Apr 15;9(1):6063. DOI: 10.1038/s41598-019-42578-z
- Symposium : Organizer /International Symposium for Researchers in Chromatin Biology & EMBO lab management course. 2019 June



SR

## 免疫・感染制御研究分野

Laboratory of Immunology and Infection Control

### 教授 新藏 礼子 / 博士 (医学)

SHINKURA Reiko (Ph. D.), Professor

専門：免疫学

Research : Immunology

大学院担当 : ● 医学系研究科

Admission : Graduate School of Medicine

● 新領域創成科学研究科

Graduate School of Frontier Sciences

● 薬学系研究科

Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

私たちはBリンパ球が産生する抗体に注目して研究を進めています。抗原刺激を受けたBリンパ球は活性化されると、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、「アレルゲンに対して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とつなげます。

Learn more ▶ P35

### MEMBER

教授 新藏 礼子 / 博士 (医学)

SHINKURA Reiko (MD, Ph. D.), Professor

助教 森田直樹 / 博士 (医学)

MORITA Naoki (Ph. D.), Research Associate

助教 森智行 / 博士 (バイオサイエンス)

MORI Tomoyuki (Ph. D.), Research Associate

特任研究員 森田恭子

MORITA Kyoko, Project Researcher

技術職員 玉野竜太郎

TAMANO Ryutaro, Technical Staff

### ACHIEVEMENT

- Symposium : Cold Spring Harbor Symposium of Asia. 2018 Sep
- Symposium : The 11th APCCN and the 14th CNSC. 2019 Sep
- Sugahara H, Okai S, Odamaki T, Wong CB, Kato K, Mitsuyama E, Xiao JZ, Shinkura R. Decreased Taxon-Specific IgA Response in Relation to the Changes of Gut Microbiota Composition in the Elderly. *Front Microbiol.* 2017 Sep 12;8:1757. DOI:10.3389/fmicb.2017.01757



OT

# 分子免疫学研究分野

Laboratory of Molecular Immunology

## 教授 岡崎 拓 / 博士 (医学)

OKAZAKI Taku (Ph. D.), Professor

専門：免疫学・分子生物学

Research : Immunology, Molecular Biology

大学院担当 : ● 医学系研究科

Admission : Graduate School of Medicine

免疫抑制の解除によるがん治療法発見のご功績に対して、本庶佑博士と James P. Allison 博士に 2018 年のノーベル生理学・医学賞が授与されました。本発見により、未治療の状態でもがん細胞に対する免疫応答は既に誘導されているものの、PD-1 および CTLA-4 という抑制性免疫補助受容体（いわゆる、免疫チェックポイント分子）により、がん細胞への攻撃力が無力化されていることが明らかになりました。さらに、PD-1 や CTLA-4 に対する阻害抗体を用いて、それまで体内で無力化されていたがん細胞特異的 T 細胞を活性化し、がん細胞を攻撃させることで、がんを治療できることが証明されました。これらの発見は、がん治療およびがん研究に大きな変革をもたらし、現在、より効果的ながん免疫療法の開発に向けた熾烈な競争が世界中で繰り広げられています。私は、本庶佑博士の研究室に 2008 年まで約 10 年間在籍し、PD-1 が T 細胞および B 細胞の活性化を抑制する免疫補助受容体であり、自己組織やがん細胞、ウイルス感染細胞に対する免疫応答を抑制していることを共同研究者達と明らかにしました。

T 細胞の活性化は、PD-1 と CTLA-4 以外にも数多く存在する免疫補助受容体および様々な免疫制御分子によって厳密に制御されています。PD-1 阻害抗体の使用が最初に認可されてから 6 年が経過し、各種免疫補助受容体を標的とした薬剤の開発が世界中で精力的に進められていますが、各免疫補助受容体の機能がどのように異なり、使い分けられているのかといった根本的な問題でさえ、その多くが解決されていません。当研究分野では、免疫補助受容体の研究を中心に、免疫システムの制御メカニズム全貌の解明を目指して研究を進めています。免疫制御メカニズムの全貌が解明されることにより、免疫応答を自在に操作して様々な疾患を治療する方法が開発できると期待しています。

Learn more ▶ P31

## MEMBER

### 教授 岡崎 拓 / 博士 (医学)

OKAZAKI Taku (Ph. D.), Professor

### 准教授 岡崎 一美 / 博士 (医学)

OKAZAKI Ii-mi (Ph. D.), Associate Professor

### 助教 杉浦 大祐 / 博士 (薬学)

SUGIURA Daisuke (Ph. D.), Research Associate

### 助教 丸橋 拓海 / 博士 (理学)

MARUHASHI Takumi (Ph. D.), Research Associate

### 特任助教 清水 謙次 / 博士 (生命科学)

SHIMIZU Kenji (Ph. D.), Project Research Associate

### 特任研究員 前田 菜摘 / 博士 (医学)

MAEDA Natsumi (Ph. D.), Project Researcher

### 技術専門職員 杉田 淳子

TSUEDA Junko, Technical Specialist

### 学術支援職員 斎藤 雅代

SAITO Masayo, Project Academic Support Staff

### 学術支援職員 三国谷 愛奈

MIKUNIYA Aina, Project Academic Support Staff

## ACHIEVEMENT

- Shimizu K, Sugiura D, Okazaki IM, Maruhashi T, Takegami Y, Cheng C, Ozaki S, Okazaki T. PD-1 Imposes Qualitative Control of Cellular Transcriptomes in Response to T Cell Activation. *Mol Cell*. 2020 Mar 5;77(5):937-950.e6. DOI:10.1016/j.molcel.2019.12.012
- Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, Shimizu K, Maeda TK, Takemoto T, Okazaki T. Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses. *Science*. 2019 May 10;364(6440):558-566. DOI:10.1126/science.aav7062
- Maruhashi T, Okazaki IM, Sugiura D, Takahashi S, Maeda TK, Shimizu K, and Okazaki T. LAG-3 inhibits the activation of CD4+ T cells that recognize stable pMHCII through its conformation-dependent recognition of pMHCII. *Nat Immunol*. 2018 Dec;19(12):1415-1426. DOI:10.1038/s41590-018-0217-9.



TK

## ALA 先端医療学社会連携部門 / ALA 先端医療学研究分野

Laboratory of ALA Advanced Medical Research

### 特任教授 谷 憲三朗 / 医学博士

TANI Kenzaburo (M.D., Ph.D.), Project Professor

専門：血液腫瘍内科学、遺伝子・細胞治療学

Research : Hematology and oncology medicine

#### 研究分野の概略

5-アミノレブリン酸（5-ALA）はもともと身体に存在するアミノ酸の一種で、エネルギー代謝をはじめ様々な生体反応において重要な役割を担っています。我々は 5-ALA を用いて悪性腫瘍を含む難治性疾患の診断法 / 治療法を開発し、医学の発展に貢献します。

#### 研究内容の紹介

悪性腫瘍を含む難治性疾患に対する新規診断法ならびに治療法開発  
5-ALA はポルフィリン合成経路の最初の生成物であり、ミトコンドリア内でヘムを生成し、細胞にヘムタンパク（ヘムを補因子として働くタンパクの総称）を供給しています。様々なヘムタンパクが知られ、ミトコンドリアの活性化、抗炎症作用、抗酸化作用、抗感染作用など多様な生理作用に関与しています。

当研究室ではこれらの特性をフルに活用して、特に「悪性腫瘍」ならびに世界中に数百万人の罹患者がいる「鎌状赤血球症」を標的に新しい診断法および治療法を開発中です。これまでに私たちは悪性腫瘍に対する遺伝子治療法ならびに免疫療法の基礎および臨床開発研究も活発に行ってきました。本研究部門ではこれらの分野（特に腫瘍免疫療法、腫瘍溶解ウイルス療法、血液難病疾患 iPS 細胞を用いた創薬研究）においても 5-ALA を活用した研究を新化・発展させていき、医学の発展に貢献したいと考えています。

Learn more ▶ P39

### MEMBER

#### 特任教授 谷 憲三朗 / 医学博士

TANI Kenzaburo (M.D., Ph.D.), Project Professor

#### 特任准教授 曽田 泰 / 医学博士

SODA Yasushi (M.D., Ph.D.), Project Associate Professor

#### 特任講師 宮本 将平 / 医学博士

MIYAMOTO Shohei (Ph.D.), Senior Assistant Professor

#### 特任研究員 廖 紀元 / 医学博士

LIAO Jiyuan (Ph.D.), Project Researcher

#### 学術支援専門職員 坂本 旭

SAKAMOTO Akira, Project Academic Support Specialist

#### 学術支援専門職員 伊藤 駿

ITO Shun, Project Academic Support Specialist

#### 学術支援職員 大野 春香

OHNO Haruka, Project Academic Support Staff

#### 学術支援職員 牛島 岐子

USHIJIMA Michiko, Project Academic Support Staff

### ACHIEVEMENT

Hijikata Y., Yokoyama K., Yokoyama N., Matsubara Y., Shimizu E., Nakashima M., Yamaguchi M., Ota Y., Lim L A., Yamaguchi R., Ito M., Tanaka Y., Denda T., Tani K., Yotsuyanagi H., Imoto S., Miyano S., Uchimaru K., Tojo A. Successful clinical sequencing by molecular tumor board in an elderly patient with refractory Sézary syndrome. *JCO Precision Oncol* 2020. DOI: 10.1200/PO.19.00254

Hiramoto T., Tahara M., Liao J., Soda Y., Miura Y., Kurita R., Hamana H., Inoue K., Kohara H., Hijikata Y., Okano S., Yamaguchi Y., Oda Y., Ichianagi K., Toh H., Sasaki H., Kishi H., Ryo A., Muraguchi A., Takeda M., Tani K. Non-transmissible measles virus vector with segmented RNA genome establishes different types of iPSCs from hematopoietic cells. *Mol Ther* 28:129-141, 2020. DOI: 10.1016/j.mtthe.2019.09.007

Tahara M., Takishima Y., Miyamoto S., Nakatsu Y., Someya K., Sato M., Tani K., Takeda M. Photocontrollable mononegaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 116:11587-11589, 2019. DOI: 10.1073/pnas.1906531116







# 神経生物学研究分野

Laboratory of Neuroscience

## 教授 多羽田 哲也 / 理学博士

TABATA Tetsuya (Ph. D.), Professor

専門：神経科学

Research : Neuroscience

大学院担当： 理学系研究科

Admission : Graduate School of Science

弘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か。記憶はよく知られた不思議な脳の働きの一つで、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まであります。連合学習記憶は単純な記憶の一形態ですが、過去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、記憶の理解を研究テーマとしています。個々の神経細胞を制御することで、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。

人を人たらしめているものは私たちの脳の活動に他なりません。私たちのゲノムが地球上の原初の生命からただの一度も途切れることなく連続と受け継がれてきたことを思えば、脳の活動を支える神経回路の構造と機能もその緩やかな進化の例外ではありません。私たちの脳機能の萌芽はショウジョウバエのそれに見ることができると考えてもあながち荒唐無稽ではないでしょう。私たちの脳の働きの前提要件は、Daniel Dennett の言を一部借りれば、経験から得られた仮説をオンラインで実地なしに検証することが可能な回路を備えていることであらじょう。その回路機能を代表するものが記憶であると考えます。記憶によって生物は経験を脳にコードし、オンラインで再生して思考実験に供することができるのです。人はこの回路の働きをモニターするもう一つの回路を持っている生物かもしれません。

[Learn more ▶ P37](#)

## MEMBER

教授 多羽田 哲也 / 理学博士  
TABATA Tetsuya (Ph. D.), Professor  
講師 山崎 大介 / 博士（理学）  
YAMAZAKI Daisuke (Ph. D.), Lecturer

助教 阿部 崇志 / 博士（理学）  
ABE Takashi (Ph. D.), Research Associate  
技術専門職員 前山 有子  
MAEYAMA Yuko, Technical Specialist

学術支援職員 滝下 仁美  
TAKISHITA Hitomi, Project Academic Support Staff  
学術支援職員 佐藤 美佐子  
SATO Misako, Project Academic Support Staff

## ACHIEVEMENT

- Tsuneizumi K, Nakayama T, Kamoshida Y, Kornberg TB, Christian JL, Tabata T. Daughters against dpp modulates dpp organizing activity in Drosophila wing development. *Nature*. 1997 Oct 9;389(6651):627-31. DOI:10.1038/39362
- Tanimoto H, Itoh S, ten Dijke P, Tabata T. Hedgehog creates a gradient of DPP activity in Drosophila wing imaginal discs. *Mol Cell*. 2000 Jan;5(1):59-71. DOI:10.1016/s1097-2765(00)80403-7
- Yamazaki D, Hiroi M, Abe T, Shimizu K, Minami-Ohtsubo M, Maeyama Y, Horiuchi J, Tabata T./Two Parallel Pathways Assign Opposing Odor Valences during Drosophila Memory Formation. / *Cell Rep*. 2018 Feb 27;22(9):2346-2358. / 10.1016/j.celrep.2018.02.012



KT

# ゲノム再生研究分野

Laboratory of Genome Regeneration

## 教授 小林 武彦 / 博士 (理学)

KOBAYASHI Takehiko (Ph. D.), Professor

専門：分子遺伝学

Research : Molecular genetics

大学院担当： 理学系研究科

Admission : Graduate School of Science

生物は 30 億年以上前に DNA を遺伝物質として使いはじめました。DNA は紫外線や化学物質により、変性しやすく脆弱ですが、RNA に比べ安定な 2 本鎖構造を維持することができ、複製や修復に都合がいい物質だったと想像されます。進化が進むにつれ細胞が大きくなり、多機能化そして多細胞化して行く過程で、遺伝子数も増え、DNA は徐々に長大化していきました。そうなると傷ついた DNA を直すのも大きな作業となってきます。また直し損ないがあると変異を生じ、がん化の原因にもなります。そこで登場したのが、細胞を老化させる機構です。DNA の傷が蓄積すると老化スイッチがオンになり、細胞は不可逆的に死ぬ方向に誘導されます。つまり細胞老化とは、免疫機構と同様に体にとっての有害となりうる細胞を排除する仕組みなのです。

それでは DNA にできた傷は、いったいどのように細胞老化を誘導するのでしょうか。実はこの仕組みは、免疫機構のように詳しくわかつていません。私たちは、この DNA の傷から細胞老化が誘導され、排除される仕組みを研究しています。

リボソーム RNA 遺伝子 (rDNA) は細胞の中でもっとも多量に存在する遺伝子です。真核細胞では 100 コピー以上が並列に連なった反復遺伝子群を形成しています。多コピーを維持するために遺伝子増幅機構を有しており、常に自ら DNA に傷（2 本鎖切断）を起こし增幅に必要な組換えを誘導しています。興味深いことに、この 2 本鎖切断活性を上昇させ組換え反応を促進させると、細胞の寿命が短縮し、逆に 2 本鎖切断を阻害すると、細胞の寿命は大幅に延長します。このことは rDNA が老化を誘導するゲノム領域であることを示しています。私たちは、DNA が傷つくことのようなシグナルが発生し、細胞老化が誘導されるのか、主に酵母菌という微生物を用いて研究しています。研究成果は、細胞老化のメカニズムの解明のみならず、その人為的な誘導により、がんなどの疾患を防ぐ創薬や治療法の開発にも繋がると期待されます。

Learn more ▶ P21

## MEMBER

### 教授 小林 武彦 / 博士 (理学)

KOBAYASHI Takehiko (Ph. D.), Professor

### 助教 飯田 哲史 / 博士 (理学)

IIIDA Tetsushi (Ph. D.), Research Associate

### 助教 佐々木 真理子 / Ph.D.

SASAKI Mariko (Ph. D.), Research Associate

### 助教 大屋 恵梨子 / 博士 (理学)

OYA Eriko (Ph. D.), Research Associate

### 特任研究員 堀 優太郎 / 博士 (理学)

HORI Yutaro (Ph. D.), Project Researcher

### 特任研究員 西澤 正文 / 農学博士

NISHIZAWA Masafumi (Ph. D.), Project Researcher

### 技術専門職員 朝倉 智子

ASAOKURA Tomoko, Technical Specialist

## ACHIEVEMENT

- Iida T, Kobayashi T. RNA Polymerase I Activators Count and Adjust Ribosomal RNA Gene Copy Number. *Mol Cell*. 2019 Feb 21;73(4):645-654.e13. DOI:10.1016/j.molcel.2018.11.029
- Sasaki M, Kobayashi T. Ctf4 Prevents Genome Rearrangements by Suppressing DNA Double-Strand Break Formation and Its End Resection at Arrested Replication Forks. *Mol Cell*. 2017 May 18;66(4):533-545.e5. DOI:10.1016/j.molcel.2017.04.020
- Horigome C, Unozawa E, Ooki T, Kobayashi T. Ribosomal RNA gene repeats associate with the nuclear pore complex for maintenance after DNA damage. *PLOS Genet*. 2019 April 18;15(4):e1008103. DOI:10.1371/journal.pgen.1008103



FT

# 遺伝子発現ダイナミクス研究分野

Laboratory of Transcription Dynamics

**講師 深谷 雄志 / 博士（生命科学）**

FUKAYA Takashi (Ph. D.), Lecturer

専門：分子生物学

Research : Molecular Biology

大学院担当： ● 総合文化研究科

Admission : Graduate School of Arts and Sciences

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調節 DNA です。エンハンサーは配列特異的な転写因子やコアクチベーターとの結合を介して標的遺伝子の転写活性を時空間的に制御しており、発生タイミングや環境変化に応じた緻密な遺伝子発現調節を可能にしています。現在、ヒトゲノム中には少なくとも 40 万以上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その発現制御に働いていると考えられます (ENCODE Consortium, Nature 2011)。近年、エンハンサーを介した遺伝子発現制御が、高等真核生物の持つ複雑な形態やその多様性を生み出すことが相次いで報告されています。またエンハンサーによる転写制御が正常に機能しなくなることが、癌をはじめとする疾患の原因となることも明らかとされてきました。しかし、このようにエンハンサーを介した転写制御の生物学的重要性がかつてないレベルで明らかとされつつある一方で、どのようにエンハンサーが働いているのかという根本的な仕組みについては依然として大きな謎に包まれています。

我々の研究室では、生きたショウジョウバエ初期胚において転写活性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、エンハンサーが遺伝子発現を制御する動作原理を 1 細胞解像度で理解することを目指します。エンハンサーは通常、標的遺伝子から数 kb～数百 kb ほど離れて存在していますが、こうした遠位エンハンサーがどのように標的遺伝子と相互作用し、その結果どのように転写動態が制御されているかを多角的に解き明かしたいと考えています。ライブイメージングに加え、ゲノム編集やオプトジェネティクス、生化学、定量画像解析などあらゆる手法を総動員することによって、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。

[Learn more ▶ P15](#)

## MEMBER

**講師 深谷 雄志 / 博士（生命科学）**

FUKAYA Takashi (Ph. D.), Lecturer

助教 余越萌 / 博士（医学）

YOKOSHI Moe (Ph. D.), Research Associate

特任研究員 川崎 洋司

KAWASAKI Koji, Project Researcher

学術支援職員 滝下 仁美

TAKISHITA Hitomi, Project Academic Support Staff

## ACHIEVEMENT

- Lim B, Heist T, Levine M, Fukaya T. Visualization of Transvection in Living *Drosophila* Embryos. *Mol Cell*. 2018 Apr 19;70(2):287-296.e6. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.02.029.
- Eritano AS, Bromley CL, Bolea Albero A, Schütz L, Wen FL, Takeda M, Fukaya T, Sami MM, Shibata T, Lemke S, Wang YC. Tissue-Scale Mechanical Coupling Reduces Morphogenetic Noise to Ensure Precision during Epithelial Folding. *Dev Cell*. 2020 Apr 20;53(2):212-228.e12. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.02.012.
- Yokoshi M, Segawa K, Fukaya T. Visualizing the Role of Boundary Elements in Enhancer-Promoter Communication. *Mol Cell*. 2020 Apr 16;78(2):224-235.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.02.007.



P200  
50  
200UL  
50



AT

## 分子病態情報学社会連携部門 / 分子情報研究分野

Laboratory of Molecular Pathobiology

### 特任教授 秋山 徹 / 医学博士

AKIYAMA Tetsu (Ph. D.), Project Professor

専門：分子細胞生物学・分子腫瘍学

Research : Molecular and Cellular Biology • Molecular Oncology

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を取り組んでいます。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 Mex-3B 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。Mex-3B 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。

[Learn more ▶ P13](#)

### MEMBER

#### 特任教授 秋山 徹 / 医学博士

AKIYAMA Tetsu (Ph. D.), Project Professor

#### 客員准教授 川崎 善博 / 博士（農学）

KAWASAKI Yoshihiro (Ph. D.), Visiting Associate Professor

#### 客員准教授 中村 勉 / 博士（医学）

NAKAMURA Tsutomu (Ph. D.), Visiting Associate Professor

#### 特任助教 林 寛敦 / 博士（農学）

HAYASHI Tomoatsu (Ph. D.), Project Research Associate

#### 特任助教 山角 祐介 / 博士（農学）

YAMAZUMI Yusuke (Ph. D.), Project Research Associate

#### 特任研究員 鴨志田 祐己 / 博士（農学）

KAMOSHIDA Yuki (Ph. D.), Project Researcher

#### 学術支援職員 清水 尚美

SHIMIZU Naomi, Project Academic Support Staff

#### 学術支援職員 CONA BRANDON JAMES

CONA BRANDON JAMES,  
Project Academic Support Staff

#### 学術支援職員 山田 愛

YAMADA Ai, Project Academic Support Staff

#### 事務補佐員 飯田 麻衣

IIDA Mai, Technical Assistant

### ACHIEVEMENT

- Nakamura T., Arima-Yoshida F., Sakaue F., Nasu-Nishimura Y., Takeda Y., Matsuura K., Akshoomoff N., Mattson S.N., Grossfeld P.D., Manabe T., Akiyama T. PX-RICS-deficient mice mimic autism spectrum disorder in Jacobsen syndrome through impaired GABA<sub>A</sub> receptor trafficking. *Nat Commun.* 2016 Mar 16;7:10861. DOI: 10.1038/ncomms10861
- Tanue K., Kurimoto A., Sugimasa H., Nasu E., Takeda Y., Iwasaki K., Nagashima T., Okada-Hatakeyama M., Oyama M., Kozuka-Hata H., Hiyoshi M., Kitayama J., Negishi L., Kawasaki Y., Akiyama T. Long non-coding RNA UPAT promotes colon tumorigenesis by inhibiting degradation of UHRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Feb 2; 113(5): 1273–1278. DOI: 10.1073/pnas.1500992113
- Yamazumi Y., Sasaki O., Imamura M., Oda T., Ohno Y., Shiozaki-Sato Y., Nagai S., Suyama S., Kamoshida Y., Funato K., Yasui T., Kikutani H., Yamamoto K., Dohi M., Koyasu S., Akiyama T. The RNA-binding protein Mex-3B is required for IL-33 induction in the development of allergic airway inflammation. *Cell Rep.* 2016 Aug 30;16(9):2456-71. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.07.062



MA

## 幹細胞創薬社会連携部門 / 発生・再生研究分野

Laboratory of Stem Cell Therapy

### 特任教授 宮島 篤 / 理学博士

MIYAJIMA Atsushi (Ph. D.), Project Professor

専門：分子細胞生物学

Research : Molecular and Cellular Biology

近年、ヒト iPS 細胞(induced pluripotent stem cell、人工多能性幹細胞)をもちいた再生医療や創薬研究が注目されており、当研究室においても、肝臓および脾臓を対象とした治療法の開発・創薬研究にとりくんでいます。そうした研究開発においては、ヒト iPS 細胞から目的とする種類の細胞の分化や組織の構築を選択的かつ効率的に誘導する系の構築が必須となります。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（肝星細胞）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う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、肝芽細胞や内皮細胞、間葉系細胞をはじめ、肝臓を構成する各種細胞をそれぞれ同定・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的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、肝臓の発生過程における細胞間相互作用・シグナルを模倣することで、ヒト iPS 細胞から肝芽細胞や内皮細胞、間葉系細胞への分化をそれぞれ誘導し、さらにそれら細胞種を組み合わせることで機能的な肝臓組織の構築を実現する培養系の開発を行っています。脾臓についても同様に、臓器発生過程における細胞間相互作用・シグナルを模倣した誘導培養系をもちいることで、ヒト iPS 細胞からインスリン産生細胞（脾β細胞）を含むヒト脾島様構造体を構築することに成功しています。これらのヒト iPS 細胞からの細胞分化・組織構築の技術を応用することで、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。

Learn more ▶ P25

### MEMBER

特任教授 宮島 篤 / 理学博士

MIYAJIMA Atsushi (Ph. D.), Project Professor

特任准教授 伊藤暢 / 博士（理学）

ITO Tohru (Ph. D.), Project Associate Professor

特任講師 木戸丈友 / 博士（農学）

KIDO Taketomo (Ph. D.), Project Lecturer

特任研究員 田中（安西）弘子

TANAKA Hiroko, Project Researcher

学術支援専門職員 神谷淑子

KAMIYA Yoshiko, Project Academic Support Specialist

学術支援職員 古賀千津子

KOYA Chizuko, Project Academic Support Staff

学術支援職員 星野由香里

HOSHINO Yukari, Project Academic Support Staff

日本学術振興会特別研究員 姫野美沙緒

HIMENO Misao, JSPS Research Fellow

### ACHIEVEMENT

- Kou Y, Kido T, Ito T, Oyama H, Chen S-W and Miyajima A. An in vitro human liver model by iPSC-derived parenchymal and non-parenchymal cells. *Stem Cell Rep.* 9, 490-498, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.06.010>
- Kamimoto K, Nakano Y, Miyajima A, and Itoh T. Multidimensional imaging of liver injury repair in mice reveals fundamental role of the ductular reaction. *Communications Biology* (2020) 3: 289. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-1006-l>
- Chen S-W, Himeno M, Kou Y, Sugiyama M, Nishitsuji H, Mizokami M, Shimotohno K, Miyajima A and Kido T. Modulation of Hepatitis B virus infection by epidermal growth factor secreted from liver sinusoidal endothelial cells. *Sci. Rep.* (2020) 10: 14349. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71453-5>



# 発生分化構造研究分野

Laboratory of Developmental Biology

## 准教授 堀越 正美 / 薬学博士

HORIKOSHI Masami (Ph. D.), Associate Professor

専門：遺伝子制御

Research : Biochemistry, Molecular Biology, Genetics, Structural Biology, Systems Biology, Evolutionary Biology

大学院担当 : ● 薬学系研究科

Admission : Graduate School of Pharmaceutical Sciences,

細胞運命は遺伝情報の発現により決定されます。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 (Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A., 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？

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))、ヒストンの出現は、遺伝情報制御の基本的枠組みを変えたはずです。

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等を有する TFIID の機能未知ドメインを用い、類を見ない多種類の新規相互作用因子の単離・機能解析に成功します。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)<sub>2</sub> 四量体から H3-H4 二量体への分割活性を見出した「Yawara split model」上で (Nature, 446,

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 (GLASP and GLAMP strategies) をとり (Genes Cells, 12, 13 (2007); 14, 1271 (2009))、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、ヒストン化修飾システムが頑強性を有するネットワーク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かれなかった難題「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))。

Learn more ▶ P19

## MEMBER

准教授 堀越 正美 / 薬学博士

HORIKOSHI Masami (Ph. D.), Associate Professor

事務補佐員 長谷川 恭子

HASEGAWA Kyoko, Assistant Clerk

## ACHIEVEMENT

- Kimura A, Umehara T, Horikoshi M. Chromosomal gradient of histone acetylation established by Sas2p and Sir2p functions as a shield against gene silencing. Nat Genet. 2002 Nov;32(3):370-7. DOI:10.1038/ng993
- Natsume R, Eitoku M, Akai Y, Sano N, Horikoshi M, Senda T. Structure and function of the histone chaperone CIA/ASF1 complexed with histones H3 and H4. Nature. 2007 Mar 15;446(7133):338-41. DOI:10.1038/nature05613
- Akai Y, Adachi N, Hayashi Y, Eitoku M, Sano N, Natsume R, Kudo N, Tanokura M, Senda T, Horikoshi M. Structure of the histone chaperone CIA/ASF1-double bromodomain complex linking histone modifications and site-specific histone eviction. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 May 4;107(18):8153-8. DOI:10.1073/pnas.0912509107



# RNA 機能研究分野

Laboratory of RNA Function

## 教授 泊 幸秀 / 博士（工学）

TOMARI Yukihide (Ph. D.), Professor

専門：生化学

Research : Biochemistry

大学院担当： ● 新領域創成科学研究科  
Admission : Graduate School of Frontier Sciences

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 の発現を負に制御し、複雑で高次の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はなく、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ない。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。

[Learn more ▶ P41](#)

## MEMBER

### 教授 泊 幸秀 / 博士（工学）

TOMARI Yukihide (Ph. D.), Professor

### 講師 岩川 弘宙 / 博士（農学）

IWAKAWA Hirooki (Ph. D.), Lecturer

### 助教 永沼政広 / 博士（理学）

NAGANUMA Masahiro (Ph. D.), Research Associate

### 助教 庄司 圭祐 / 博士（農学）

SHOJI Keisuke (Ph. D.), Research Associate

### 技術専門職員 泉 奈津子 / 博士（医学）

IZUMI Natsuko (Ph. D.), Technical Specialist

### 学術支援職員 清川 香織

KIYOKAWA Kaori, Project Academic Support Staff

### 学術支援職員 小柴 有希子

KOSHIBA Yukiko, Project Academic Support Staff

### 日本学術振興会特別研究員 坪山 幸太郎

TSUBOYAMA Kotaro, JSPS Research Fellow

## ACHIEVEMENT

- Iwasaki S, Sasaki HM, Sakaguchi Y, Suzuki T, Tadakuma H, Tomari Y. Defining fundamental steps in the assembly of the Drosophila RNAi enzyme complex. *Nature*. 2015 May 28;521(7553):533-6. DOI:10.1038/nature14254
- Izumi N, Shoji K, Sakaguchi Y, Honda S, Kirino Y, Suzuki T, Katsuma S, Tomari Y. Identification and Functional Analysis of the Pre-piRNA 3' Trimmer in Silkworms. *Cell*. 2016 Feb 25;164(5):962-73. DOI:10.1016/j.cell.2016.01.008
- Izumi N, Shoji K, Suzuki Y, Katsuma S, Tomari Y. Zucchini consensus motifs determine the mechanism of pre-piRNA production. *Nature*. 2020 Feb;578(7794):311-316. doi: 10.1038/s41586-020-1966-9



# 行動神経科学研究分野

Laboratory of Behavioral Neuroscience

## 准教授 奥山 輝大 / 博士（理学）

OKUYAMA Teruhiro (Ph. D.), Associate Professor

専門：行動神経科学

Research : Behavioral neuroscience

大学院担当： ● 医学系研究科

Admission : Graduate School of Medicine

### 社会性行動を司る神経ネットワーク

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。

### 光遺伝学を用いた自閉症の新規治療法の開発

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多く残っています。当研究室では、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。更に興味深い事に、一部の自閉症患者は、写真で撮ったかのように、一瞬で視野の全てが記憶できる「写真記憶」などの特殊才能を持つ事が知られています。自閉症の神経メカニズム解明を通して、人為的な脳機能拡張の可能性を模索することを目指しています。

[Learn more ▶ P33](#)

## MEMBER

### 准教授 奥山 輝大 / 博士（理学）

OKUYAMA Teruhiro (Ph. D.), Associate Professor

### 助教 田尾 賢太郎 / 博士（薬学）

TAO Kentaro (Ph. D.), Research Associate

### 日本学術振興会特別研究員 王 牧芸 / Ph.D.

WANG Mu-Yun (Ph. D.), JSPS Research Fellow

### 日本学術振興会特別研究員 度会 晃行 / 博士（獣医）

WATARAI Akiyuki (Ph. D.), JSPS Research Fellow

### 学術支援職員 度会 桜呂羅

WATARAI Aurora, Project Academic Support Staff

### 学術支援職員 吉村 郁子

YOSHIMURA Ikuko, Project Academic Support Staff

### 学術支援職員 TANG Thuy Minh / Ph.D.

TANG Thuy Minh (Ph. D.), Project Academic Support Staff

## ACHIEVEMENT

- Teruhiro Okuyama, Takashi Kitamura, Dheeraj S Roy, Shigeyoshi Itohara, Susumu Tonegawa. Ventral CA1 neurons store social memory. *Science*. 2016 Sep 30;353(6307):1536-1541. DOI: 10.1126/science.aaf7003

- Teruhiro Okuyama, Saori Yokoi, Hideki Abe, Yasuko Isoe, Yuji Suehiro, Haruka Imada, Minoru Tanaka, Takashi Kawasaki, Shunsuke Yuba, Yoshihito Taniguchi, Yasuhiro Kamei, Kataaki Okubo, Atsuko Shimada, Kiyoshi Naruse, Hiroyuki Takeda, Yoshitaka Oka, Takeo Kubo, Hideaki Takeuchi. A neural mechanism underlying mating preferences for familiar individuals in medaka fish. *Science*. 2014 Jan 3;343(6166):91-4. DOI: 10.1126/science.1244724

- Award : The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology. 2019 Apr



NR

# 大規模生命情報解析研究分野

Laboratory of Computational Genomics

**講師 中戸 隆一郎 / 博士 (情報学)**

NAKATO Ryuichiro (Ph. D.), Lecturer

専門：ゲノム情報学

Research : Computational genomics

大学院担当 :

● 医学系研究科

Admission :

Graduate School of Medicine

● 新領域創成科学研究科

Graduate School of Frontier Sciences

ゲノムは「世代を超えて受け継がれる生命の設計図」です。データ量にしてDVD1枚分にも満たないゲノム配列の中に、生命のあらゆる情報が詰め込まれています。次世代シーケンサ（NGS）を利用した解析技術の発展により、転写、複製、立体構造制御などゲノム上のさまざまな動態を全ゲノム的に観測することが可能となりました。国際的プロジェクトによる大規模なNGSデータベースも次々に誕生しており、まさにNGS解析全盛期と言えるでしょう。これらの大量のデータを活かし、生命の本質的な理解につながる重要な新しい知見を獲得する「データ駆動形ゲノム解析」の期待が高まっています。

それでは、大量のNGSデータから生物学的に重要な情報を得るにはどうすればよいのでしょうか？NGSデータは1サンプルでも既に全ゲノムレベルの情報量を持っており、それが数百、数千サンプルとなるとそれこそ途方もないデータ量になります。また、得られるデータの構造やデータの特性は実験法ごとにばらばらで、技術的に難しい実験のデータは品質に大きなばらつきが生じます。

そのような玉石混交のビッグデータを元にした多種多様なゲノムイベントの解析を行うことは現在でも非常に難しく、大きな需要があるにも関わらず、高いスキルを持った一部の研究者しかそのような解析ができるないという現状があります。料理に例えるなら、様々な食材（データ）は充実してきたけれど、料理するための器具（ツール）や、料理できるシェフ（解析者）が足りてない、という状況です。

この問題を克服すべく、我々の研究室ではデータ駆動形ゲノム解析のための手法開発に取り組んでいます。解析パイプラインによる半自動化によって高い解析コストを低減し、エポックメイキングな全く新しい知見を得るために大規模ゲノム解析を展開するとともに、次世代を担うゲノム情報解析研究者の育成にも力を入れています。

[Learn more ▶ P27](#)

## MEMBER

講師 中戸 隆一郎 / 博士 (情報学)

NAKATO Ryuichiro (Ph. D.), Lecturer

技術専門職員 横田 直子

YOKOTA Naoko, Technical Specialist

技術専門職員 西條 栄子 / 博士 (理学)

SAIJOU Eiko (Ph. D.), Technical Specialist

特任研究員 仲嶋 なつ / 博士 (情報学)

NAKAJIMA Natsu (Ph. D.), Project Researcher

特任研究員 NAGAI Luis Augusto Ejy / 博士 (医学)

NAGAI Luis Augusto Ejy (Ph.D.), Project Researcher

## ACHIEVEMENT

● "Integrated analysis of gene expression and chromatin folding regulated by cohesin, cohesin loader and CTCF", The 13th International Workshop on Advanced Genomics, 2019 June

● Nakato R, Wada Y, Nakaki R, Nagae G, Katou Y, Tsutsumi S, Nakajima N, Fukuhara H, Iguchi A, Kohro T, Kanki Y, Saito Y, Kobayashi M, Izumi-Taguchi A, Osato N, Tatsuno K, Kamio A, Hayashi-Takanaka Y, Wada H, Ohta S, Aikawa M, Nakajima H, Nakamura M, McGee RC, Heppner KW, Kawakatsu T, Genno M, Yanase H, Kume H, Senbonmatsu T, Homma Y, Nishimura S, Mitsuyama T, Aburatani H, Kimura H, Shirahige K. Comprehensive epigenome characterization reveals diverse transcriptional regulation across human vascular endothelial cells. *Epigenetics Chromatin.* 2019 Dec;19(12):77. DOI:10.1186/s13072-019-0319-0

● Nakato R, Shirahige K. Sensitive and robust assessment of ChIP-seq read distribution using a strand-shift profile. *Bioinformatics.* 2018 Jul 15;34(14):2356-2363. DOI:10.1093/bioinformatics/bty137



FA

# 神経計算研究分野

Laboratory of Neural Computation

## 講師 船水 章大 / 博士 (情報理工学)

FUNAMIZU Akihiro (Ph. D.), Lecturer

専門：計算論的・システム神経科学

Research : Computational and systems neuroscience

大学院担当： ● 総合文化研究科

Admission : Graduate School of Arts and Sciences

脳科学は魅力的で面白いです。なぜなら脳科学には、私達がどのように音を聞き、どのように考え、どのように行動を決定するかを解明できる可能性があるからです。私達の研究室は、この意思決定の脳内プロセスの解明を目指しています。私達は、人工知能(AI)に用いられる機械学習に注目しました。機械学習は、画像や動画から人の位置を検出し、囲碁の盤面から次の1手を見つけ出します。現在の機械学習は、感覚情報処理から行動決定までを高精度で実現します。情報処理における脳と機械学習の共通点・違いは何でしょうか。私達は、モデル動物としてマウスを用いて、主に2選択肢課題中のマウスの神経活動をカルシウムイメージングで計測します。また、マウスの脳活動を光遺伝学で変化させます。マウスの行動や脳活動と、機械学習との関係を調べることで、脳の理解に繋げます。

私の出身学部は、本学の工学部・知能機械情報学です。生物の勉強を始めたのは学部4年生からで、それまではロボットや人工知能のことしか考えていました。

その当時、深層学習が無かったこともあり、「知能を作るにはまず脳を知ろう」と思い、神経科学の道に入りました。その後、鈴木賢治先生(沖縄科学技術大学院大学)とAnthony Zador先生(Cold Spring Harbor Laboratory)の下で、理論と実験の融合研究を学びました。脳の神経回路にも、人工知能と同様な最適機能が実装されている。このような結果を得るたびに、脳の素晴らしさを実感します。

動物の脳には可能ですが、機械学習には困難な課題があります。今後、このような課題をマウスで実施し、神経活動を計測し、機械学習との違いを調べます。将来は、脳で得た知見を人工知能に応用します。

Learn more ▶ P17

## MEMBER

### 講師 船水 章大 / 博士 (情報理工学)

FUNAMIZU Akihiro (Ph. D.), Lecturer

### 助教 石津 光太郎 / 博士 (情報理工学)

ISHIZU Kotaro (Ph. D.), Research Associate

## ACHIEVEMENT

- Funamizu A, Kuhn B, Doya K. Neural substrate of dynamic Bayesian inference in the cerebral cortex. *Nat Neurosci.* 2016 Dec;19(12):1682-1689. DOI:10.1038/nn.4390
- Funamizu A, Ito M, Doya K, Kanzaki R, Takahashi H. Condition interference in rats performing a choice task with switched variable- and fixed-reward conditions. *Front Neurosci.* 2015 Feb 13;9:27. DOI:10.3389/fnins.2015.00027
- Funamizu A, Ito M, Doya K, Kanzaki R, Takahashi H. Uncertainty in action-value estimation affects both action choice and learning rate of the choice behaviors of rats. *Eur J Neurosci.* 2012 Apr;35(7):1180-9. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08025.x.





## バイオインフォマティクス研究分野

Laboratory of Bioinformatics

### 准教授（兼務） 岩崎 渉 / 博士（科学）

IWASAKI Wataru (Ph. D.), Associate Professor

所属： 東京大学 大学院理学系研究科

Affiliation : Graduate School of Science, UTokyo

### 統合的アプローチで生命の進化・生態・未知機能を解明する

私たちの研究室では、特定の生物や個別の問題にフォーカスした従来の生物学から、俯瞰的なデータサイエンスへと変貌する生物学への大きな流れに注目しています。そして、バイオインフォマティクス、理論・数理、実験、フィールドサンプリング、また他分野の技術や手法も含めたあらゆるアプローチを先入観なく取り入れつつ、生命の進化や生態に新たな光を当てる研究、そして多様な生命が持つ未知の機能を解明し活用する研究に取り組んでいます。

現在は特に、以下の研究テーマに取り組んでいます。

1. 生命システム進化学（ゲノムや生命システムの進化に関する新たな原理・法則の解明）

2. エコシステム戦略学（生態系が構築・維持される新たな原理・法則の解明）
3. DNA 配列空間学・未知生物ゲノム学（未培養微生物・非モデル生物・機能未知配列が持つ新規機能の解明と活用）
4. 対偶遺伝学・二次元オーミクス（大規模データのメタ解析・階層横断的解析による新たな生命機能・生物学概念の発見）
5. 遺伝子誕生学（「この広い地球上で遺伝子は今どれだけ生まれているのか？」を真剣に考察する）
6. これらの研究分野を革新するための技術開発（本質的に新たな謎を解くための実験技術・バイオインフォマティクス技術開発）



## 遺伝子ネットワーク研究分野

Laboratory of Genetic networks

### 客員教授 Charles Boone

Charles Boone, Visiting Professor

所属： 理化学研究所  
Affiliation : RIKEN

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.



IK

## 希少疾患分子病態分野

Laboratory of Rare Disease Research

### 客員准教授 泉 幸佑 / 博士

IZUMI Kosuke (Ph. D.), Visiting Associate Professor

所属： ● フィラデルフィア小児病院

Affiliation : Children's Hospital of Philadelphia

### 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。

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あります。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。



SK

## 生物情報工学研究分野

Laboratory of Bioinformatics and Computational Physics

### 教授（兼務） 清水 謙多郎 / 博士

SHIMIZU Kentaro (Ph. D.), Professor

所属： ● 東京大学 大学院農学生命科学研究所

Affiliation : Graduate School of Agricultural and Life Sciences, UTokyo

### タンパク質の相互作用予測・機能予測

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、不棟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。



KH

## 細胞核機能動態可視化分野

Laboratory of Functional Nuclear Imaging

**教授（委嘱） 木村 宏 / 博士**

KIMURA Hiroshi (Ph. D.), Professor

所属： 東京工業大学

Affiliation : Tokyo Institute of Technology

### 転写とヒストン修飾の生細胞ダイナミクス

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。



ST

## エピトランスクリプトミクス研究分野

Laboratory of Epitranscriptomics

**教授（兼務） 鈴木 勉 / 博士（科学）**

SUZUKI Tsutomu (Ph. D.), Professor

所属： 東京大学 大学院工学系研究科

Affiliation : Graduate School of Engineering, UTokyo

### RNA 修飾の多彩な機能と生理学的意義

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。



## 幹細胞制御研究分野

Laboratory of Stem Cell Regulation

### 准教授（委嘱） 田中 稔 / 博士（農学）

TANAKA Minoru (Ph. D.), Associate Professor

所属 : 国立国際医療研究センター研究所

Affiliation : Research Institute National Center for Global Health and Medicine

東京大学 大学院新領域創成科学研究科

Graduate School of Frontier Sciences, UTokyo

### 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。

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なければばかりか、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。



## 科学技術と倫理研究分野

Laboratory of Science Technology and Research Ethic

### 客員教授 池上 彰

IKEGAMI Akira, Visiting Professor

### 同質な集団に異質な存在を

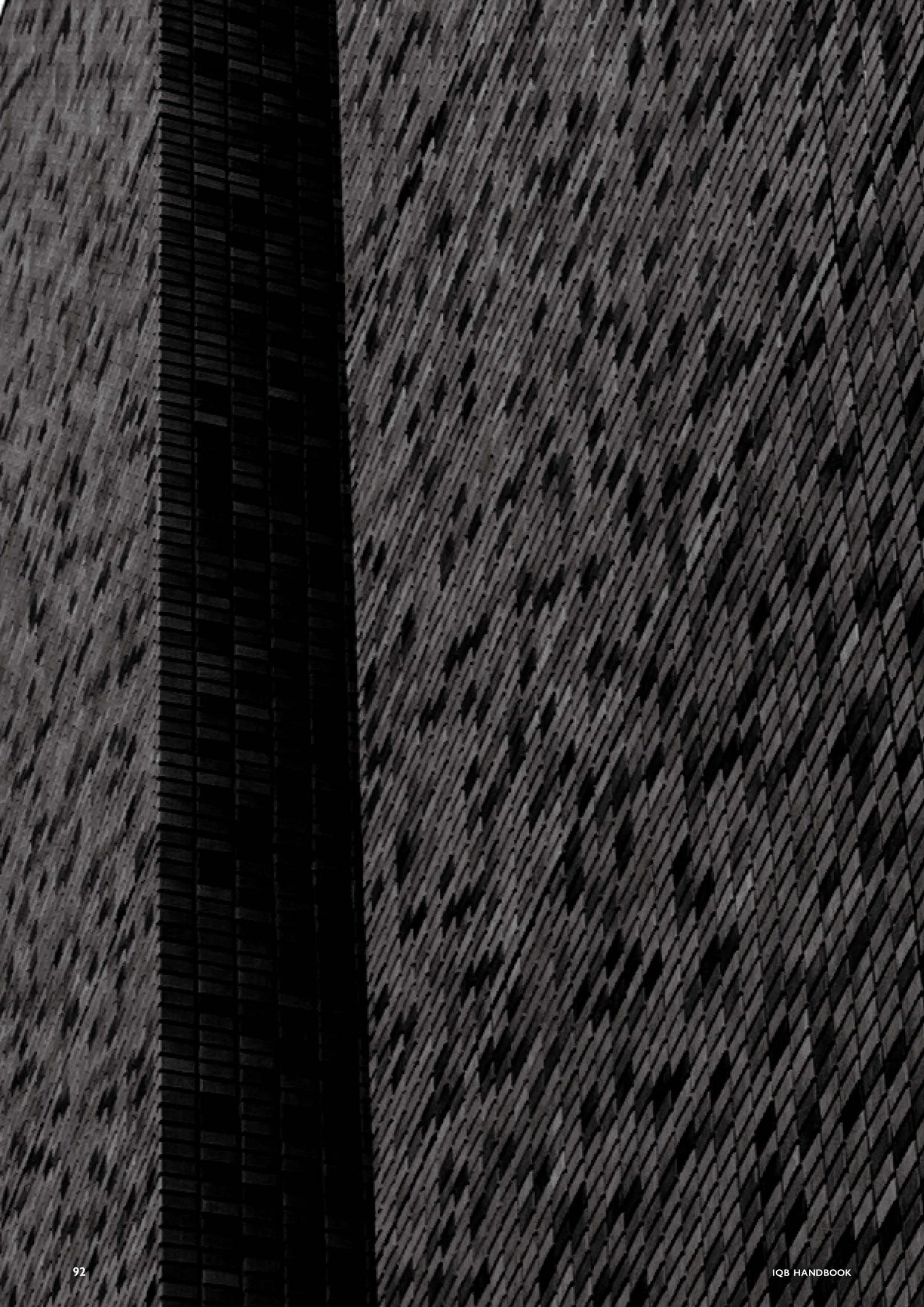
#### 「科学技術と倫理」

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、異質な魚と一緒に入れておくと効果的とか。魚たちも緊張感を持つことで、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、

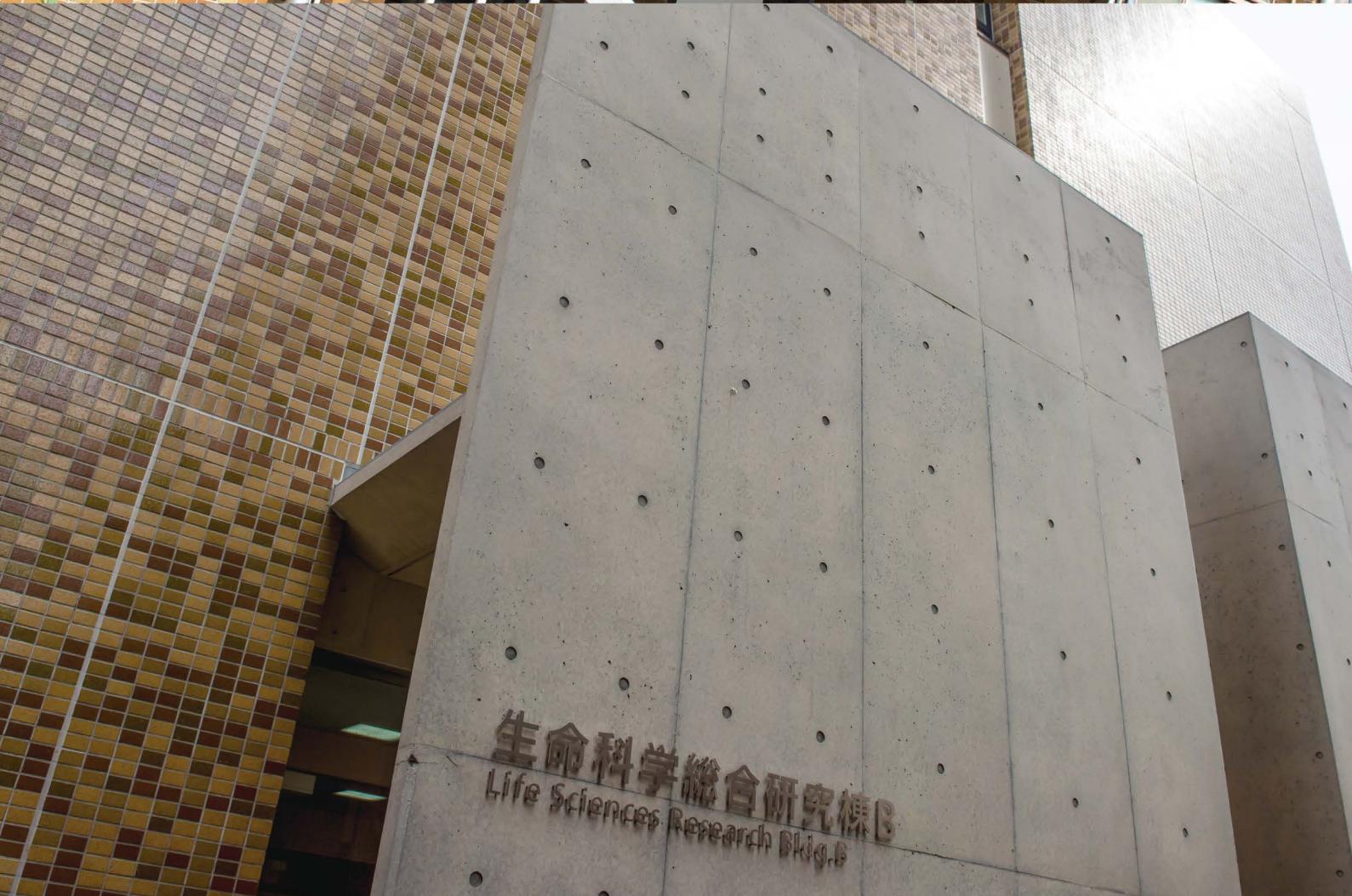
どうしても視野狭窄に陥りがちなのではないでしょうか。そんな中に、極めて異質な存在がいると、「あいつは何だ」という警戒感が走るのではないかでしょうか。それが、研究所の活力になると考えます。古今東西、科学研究には、政治的圧力や研究者の嫉妬・虚栄心がつきものです。それが倫理にもとるものになってはいけません。研究所を生き生きと生存させるために、“異質な魚”でありたいと思います。同時に、歴史に範を求めることで、これからのお手伝いを支える若者たちに歴史の教訓を伝えていきたいと願っています。





# ACCESS

研究所へのアクセス



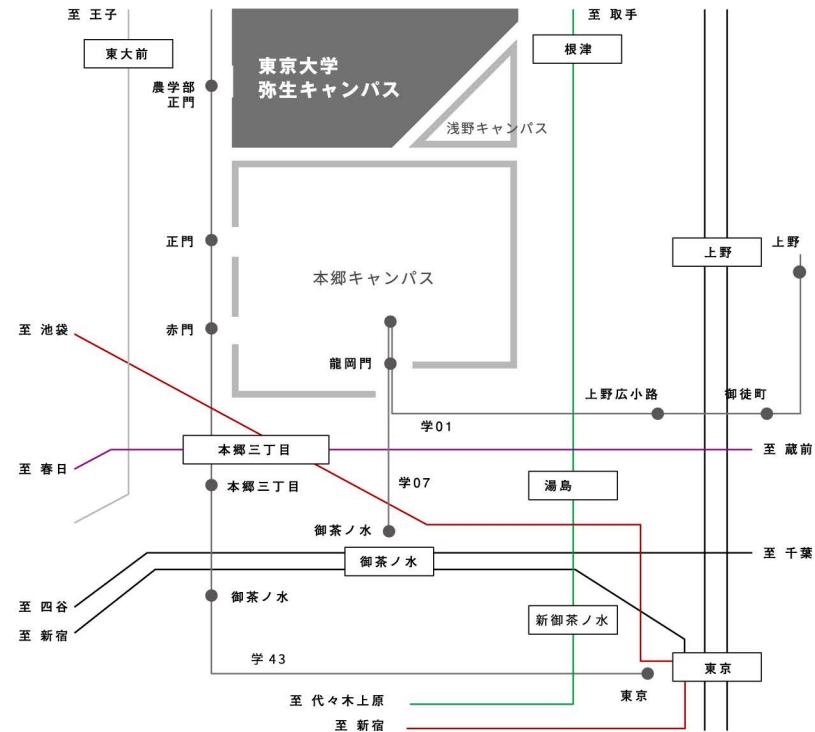




## アクセス

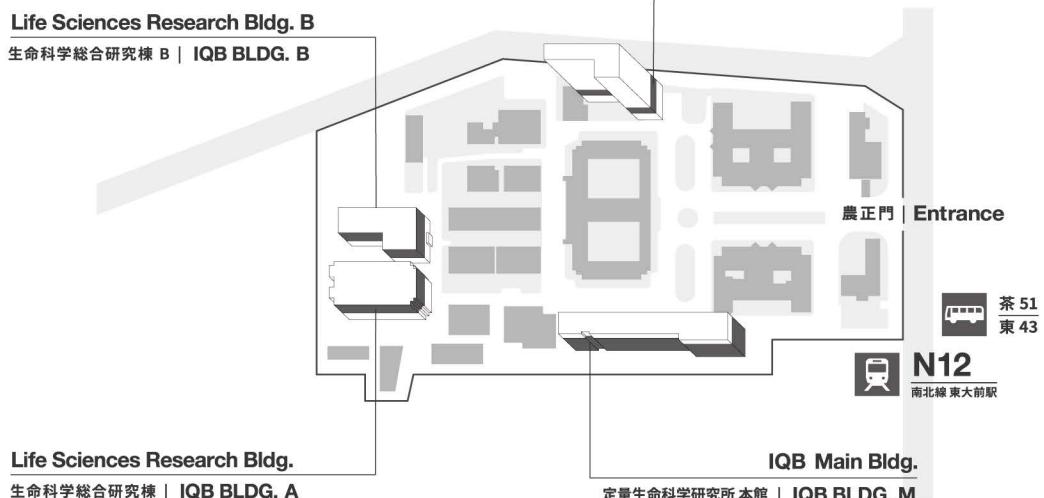
### Access

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



## キャンパスマップ

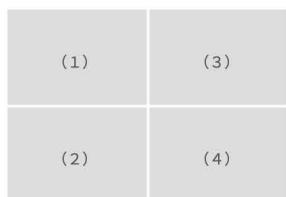
### Campus Map



## 研究施設

### Buildings

- (1) 定量生命科学研究所 本館
- (2) 生命科学総合研究棟 B
- (3) 総合研究棟
- (4) 生命科学総合研究棟



THE HANDBOOK  
IQB  
INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES  
THE UNIVERSITY OF TOKYO

SUPERVISOR:  
KATSUHIKO SHIRAHIGE (PH. D.), IQB  
SUPERVISOR/CONCEPTUAL DESIGNER:  
YURI NAKAGAWA(PH. D.), IQB  
EDITORIAL ASSISTANT:  
AMI IIZUKA, IQB

DESIGN:  
CHIKAYUKI OGINO,  
MOST™/ MOSTDESIGN INC.

PHOTOGRAPHY:  
RYUZO TANABE  
KUNITOSHI TAKIZAWA

PUBLISHED BY:  
GENERAL AFFAIRS TEAM  
IQB, INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES

I-I-I, YAYOI, BUNKYO-KU,  
TOKYO, JAPAN 113-0032

CONTACT  
[SOUMU@IQB.U-TOKYO.AC.JP](mailto:SOUMU@IQB.U-TOKYO.AC.JP)  
© 2021 IQB, INSTITUTE FOR  
QUANTITATIVE BIOSCIENCES

