

2022 年度開催 生物科学セミナー

第 500 回	2023 年 3 月 29 日 (水)	進藤 麻子 先生	詳細ページへ
第 499 回	2023 年 3 月 29 日 (水)	羽鳥 恵 先生	詳細ページへ
第 498 回	2023 年 3 月 24 日 (金)	小宮 怜奈 先生	詳細ページへ
第 497 回	2023 年 3 月 24 日 (金)	佐藤 明子 先生	詳細ページへ
第 496 回	2023 年 3 月 18 日 (土)	西田 宏記 先生	詳細ページへ
第 494 回	2023 年 3 月 25 日 (土)	高木 慎吾 先生	詳細ページへ
第 494 回	2023 年 3 月 6 日 (火)	藤本 仰一 先生	詳細ページへ
第 493 回	2023 年 3 月 7 日 (火)	中嶋 秀満 先生	詳細ページへ
第 492 回	2023 年 1 月 16 日 (月)	有賀 隆行 先生	詳細ページへ
第 491 回	2023 年 1 月 23 日 (月)	梅津 大輝 先生	詳細ページへ
第 490 回	2022 年 12 月 26 日 (月)	山川 智子 先生	詳細ページへ
第 489 回	2022 年 12 月 14 日 (水)	川口 喬吾 先生/Li-Kun Phng 先生/古田 健也 先生	詳細ページへ
第 488 回	2022 年 12 月 15 日 (木)	石原 孝也 先生	詳細ページへ
第 487 回	2022 年 12 月 6 日 (火)	Dr. Bernd Pulverer	詳細ページへ
第 486 回	2022 年 12 月 7 日 (水)	平賀 信一郎 博士	詳細ページへ
第 485 回	2022 年 12 月 1 日 (木)	杉本 慶子 先生	詳細ページへ
第 484 回	2022 年 12 月 5 日 (月)	飯田 浩行 博士	詳細ページへ
第 483 回	2022 年 10 月 21 日 (金)	上川内 あづさ 先生	詳細ページへ
第 482 回	2022 年 9 月 26 日 (月)	畠山 哲央 先生	詳細ページへ
第 481 回	2022 年 9 月 30 日 (金)	寺島 一郎 先生	詳細ページへ
第 480 回	2022 年 9 月 13 日 (火)	佐藤 隆 先生	詳細ページへ
第 479 回	2022 年 9 月 27 日 (火)	塩見 春彦 先生	詳細ページへ
第 478 回	2022 年 9 月 8 日 (木)	豊田 正嗣 先生	詳細ページへ
第 477 回	2022 年 10 月 13 日 (木)	川上 慶 先生	詳細ページへ
第 476 回	2022 年 6 月 24 日 (金)	橋本 秀彦 先生	詳細ページへ
第 475 回	2022 年 4 月 22 日 (金)	松島 雄一 先生	詳細ページへ
第 474 回	2022 年 4 月 5 日 (火)	濱田 隆宏 先生	詳細ページへ

第 500 回生物科学セミナー

日時： 2023 年 3 月 29 日 (水) 14:00～

場所： D307

演者： 進藤 麻子 先生

所属： 熊本大学 発生医学研究所

演題： 形を生み出す細胞集団 - 自律的な細胞運動とシステミックな制御

概要：

発生過程における細胞集団の動態は動物の組織の形づくりの基盤であり、その制御分子機構は発生生物学分野の重要な研究課題の一つである。私たちはアフリカツメガエルをモデルとして、初期胚の脊索や器官形成期の甲状腺を対象とし、組織を形づくる細胞運動を制御する仕組みに着目してきた。本セミナーでは、細胞内、細胞間、器官間、体外環境へとスケールを拡張しながら、組織・器官の形態形成を制御するメカニズムを紹介する。

脊索の形成を対象とした研究では、細胞極性の制御と細胞骨格の挙動について紹介する。脊索は原腸形成期に正中線上に形成され、Convergent extension (CE, 収斂と伸長) と呼ばれる細胞集団運動によって胚の前後軸に沿って伸長する [1]。私たちは CE を駆動する細胞内マシナリーとして細胞骨格アクチンとモーター蛋白質ミオシンの複合体であるアクトミオシンに着目し、その局在制御が脊索の伸長に必須であることを明らかにした。また、隣接する細胞同士がアクトミオシンを一定の頻度で交互に活性化させていることを発見し、数理モデルを取り入れることでその意義を検証、予測した。これらのアクトミオシンの空間的、時間的な挙動が、非古典的 Wnt 経路である平面内細胞極性経路によって制御されていることも明らかにした [2, 3]。

現在私たちは、器官の形態形成のモデルの一つとして甲状腺に着目し、甲状腺の形態を作る細胞集団の動態とその制御機構の解明を目指している。発生後期に形成される甲状腺は脊索などの初期に形成される組織よりも複雑な立体構造をもつ。さらに、器官同士が相互に作用しながら発生するため、細胞内で起こる現象に加えて甲状腺全体および全身を解析する必要があると私たちは考えている。これまでのところ、甲状腺細胞の動態が栄養 (餌) やホルモンなどのシステミックな (=全身性) 因子により制御されることを報告している [4]。現在、細胞骨格や細胞接着などの分子がシステミック因子や環境とどうリンクして甲状腺の形態を作るのかを明らかにしようとしてい

る。本セミナーでは、器官形態形成が栄養環境に応答して全身性に制御される仕組みについて甲状腺を例として紹介し、システミック因子が形態形成に関わる意義についても議論したい。

参考

[1] Shindo, WIREs Dev. Biol. (2017), [2] Shindo & Wallingford, Science (2014), [3] Shindo et al., Dev. Biol. (2019), [4] Takagishi et al. & Shindo, Curr. Biol. (2022)

世話人：松野健治 生物科学専攻長

第 499 回生物科学セミナー

日時： 2023 年 3 月 29 日 (水) 10:00～

場所： D307

演者： 羽鳥 恵 先生

所属： 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 特任准教授

演題： 生物の環境応答機構

概要：

環境からの入力と生物を切り離すことはできない。外界刺激への生物の応答機構の理解を目的として、光と食事に注目した研究を行っている。哺乳類の網膜には視覚応答に必須である古典的な光受容細胞である桿体・錐体に加え、神経節細胞層に第三の光受容細胞が存在する。光受容体メラノプシンを発現するこの神経節細胞は概日時計の光応答などの視覚以外の光応答を担う (Trends Mol Med 2010)。メラノプシン発現細胞が桿体・錐体からの情報を集約する非視覚応答の情報ハブとして働くだけでなく

(PLoS ONE 2008)、視覚情報に寄与する脳領域にも投射して (Cell Rep 2019)、光照射度を伝達することを見出した (PLoS Biol 2010)。さらに、モデル生物以外にも後天的かつ簡便に使用可能な機能調節ツールを手に入れるため、メラノプシンに対する first-in-class の阻害剤を開発し、この化合物がメラノプシン由来のマウスの光応答行動を *in vivo* で抑制することを明らかにした (Nat Chem Biol 2013)。分子レベルの解析も進め、メラノプシンの細胞内領域のリン酸化が光応答の終了とレチナールの再合成に重要であり、メラノプシン発現細胞の特徴的な光応答特性を担っていることを見出した (Neuron 2016, Cell Rep 2018)。

光だけでなく食事も概日時計への入力因子である。高脂肪食は肥満を誘導し、肥満は様々な疾患の要因となる。概日リズムの側面から代謝疾患理解に取り組み、摂食の時間帯を制限するだけで食事量を減らすことなくマウスの肥満が防止されることを見

出した (Cell Metab 2012)。食事“時間”を減らす時間制限摂食の概念 (Methods Enzymol 2015) は食事“量”を減らすカロリー制限摂食と並び広く認識されるに至っている。ヒトへの外挿を視野に入れて研究するにあたり、光に対する応答が真逆である夜行性動物のマウスだけでなく、新戦略として昼行性猿であるコモンマーモセットを用いる肥満・概日時計・感覚受容の研究を立ち上げた。コモンマーモセットは食の選り好みは激しく体重増加が不可能だと考えられ肥満研究での使用報告が殆どないが、食嗜好に非常に良く合致する餌を見出して肥満化に成功した。さらに、肥満の猿ほど夜の寝る直前に摂食することを定量的に明らかにした。そこで活動期である昼の前半もしくは後半に摂食時間を制限したところ体重の減少と増加という逆の効果を示した。すなわち、食事時間帯によっては必ずしも時間制限摂食は良い効果だけではなく感染症の罹患率上昇や疾患を誘導することを明らかにした。肥満研究の一端として脂肪組織に注目し、コモンマーモセットがマウスよりもヒトに類似した解剖学のおよび分子的性質を示す脂肪組織を有することを発見した。また、マウスを用いて概日時計分子 CRY が褐色脂肪分化に寄与することを明らかにした (Nat Chem Biol 2020)。

生命現象に関わる分子群を新たに見出すこと、そして分子レベルの理解を達成した上で後天的に調節する為の化合物を新規開発し様々な生物で検証するという一連の研究を目指している。今後の展開や可能性についても議論したい。

世話人：松野健治 生物科学専攻長

第 498 回生物科学セミナー

日時： 2023 年 3 月 24 日 (金) 14:00～

場所： D307

演者： 小宮 怜奈 先生

所属： 沖縄科学技術大学院大学 サイエンステクノロジーアソシエイト

演題： 多彩な non-coding RNA 群による植物の生殖システム

概要：

1990 年代 RNA interference 発見のさきがけとなったペチュニア研究を発端として、動物・植物を含む様々な生物種で多くの small RNA 研究が進められてきた。近年、長鎖 non-coding RNA も多く同定され、その機能についても注目が集まっている。しかし、植物の長鎖 non-coding RNA の機能解明はマイノリティーで、作動因子を含めた分子メカニズムの中核部分は未解明である。

現在までに、770 箇所を超えるイネの非コードゲノム領域から、雄しべ特異的に発現する長鎖 non-coding RNA 群と、そこから由来する膨大な種類の small RNA を同定して

いる [1]。これら長鎖 non-coding RNAs の共通配列や作用因子に着目し、複数の RNA 発現に影響を及ぼすゲノム編集変異イネのリソースを構築した。small RNA の生成を抑制する変異体、及び、small RNA と結合する Argonaute の変異体解析から、長鎖 non-coding RNA 由来の small RNA 群が、雄しべの発生を介して、種子の稔りを制御する重要な因子であることを明らかにした [2, 3, 4]。さらに、シングルセルレベルの解像度を有する 3D-多重免疫染色のイメージング技術を開発し、雄しべの発生を制御する Argonaute タンパク質と small RNA 複合体の細胞・細胞内局在を解析した。その結果、雄しべの体細胞層から生殖細胞に small RNA を運ぶモバイルキャリアとなる Argonaute を世界にさきがけて見出し、さらに、三種類の Argonaute タンパク質と塩基特異的な small RNA による「雄しべの空間制御システム」のモデルを提唱した [5, 6]。

本セミナーでは、高等生物に共通する「非コードゲノム領域の存在意義」とはなにかといった命題のもと、非コードゲノム由来の small RNA 群のサイレンシングを介した雄しべ発生のメカニズムを紹介し、non-coding RNA 群の多様性から生み出される植物の生殖システムについて議論したい。

参考文献

- [1] Komiya et al., Plant Journal (2014)
- [2] Araki et al., Nature Communications (2020)
- [3] Komiya. Genes & Genetic Systems (2021)
- [4] Koizumi and Komiya. Methods in Molecular Biology (2022)
- [5] Araki et al., Scientific Reports (2022)
- [6] Tamotsu et al., BioRxiv (2022) 2022.09.27.509800

世話人：松野健治 生物科学専攻長

第 497 回生物科学セミナー

日時： 2023 年 3 月 24 日（金）10:00～

場所： D307

演者： 佐藤 明子 先生

所属： 広島大学大学院統合生命科学研究科 教授

演題： ゴルジ・エンドソーム接着と積荷タンパク質の選別輸送

ゴルジ体は生合成されたタンパク質の成熟と選別を行うオルガネラで、シス槽・メディア槽・トランス槽・TGNが積み重なった層板構造を基本単位としている。一方、

リサイクリングエンドソーム (RE) は細胞膜からエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれた物質を再び細胞膜へと戻す役割を持ち、ゴルジ体とは独立した異なるオルガネラと考えられていた。私達は、ハエの様々な組織や、微小管破壊によりゴルジ層板を散在させた哺乳類細胞、およびウニにおいてゴルジ層板とREの関係を検討した結果、REはゴルジ層板付着型 (Golgi attached-RE: GA-RE) と遊離型 (free-RE) の2つの状態で存在すること、このREの2つの状態はゴルジ層板に対する付着と遊離の繰り返しによって生じていることを見出した。植物細胞ではREが定義づけられていないが、ゴルジ体の一部と考えられているトランスゴルジ網 (TGN) がゴルジ体のトランス側への接着と解離を繰り返していることが報告されている。私達の見出した動物細胞におけるREの挙動は、この植物細胞のTGNの挙動と酷似しており、植物TGNと動物REが極めて近い関係にある細胞小器官であることを示している。次に、HeLa細胞を用いて積荷タンパク質輸送とGA-REの関係を検討した結果、ゴルジ層板/TGNからGA-REを経由して細胞膜へと輸送される積荷タンパク質とGA-REを迂回する積荷タンパク質とが存在した。この結果はゴルジ層板/TGNとREの境界で積荷タンパク質の選別が行われ、一部の積荷タンパク質をREに送り出していることを示している。

薬剤処理により、ショウジョウバエ細胞とヒト細胞のいずれにおいても、REがゴルジ層板/TGNに固着した状況を作り出せることを発見した。この固着状態のHeLa細胞において積荷タンパク質の輸送を観察したところ、小胞体から輸送された積荷タンパク質がゴルジ層板のトランス槽を抜けた後、REに侵入することなくゴルジ層板/TGNとREの境界領域に蓄積した。しかもこの状態から薬剤を除去すると、REの固着が解消されると共に積荷輸送が再開された。つまり、GA-REからfree-REへの変化とゴルジ層板/TGNとREの境界面で起こる積荷タンパク質の選別の両方を可逆的に停止する新たな実験系の確立に成功した。

本セミナーでは、ゴルジ層板/TGNとREの接着による積荷タンパク質の選別輸送と、この過程の薬剤による制御システムについて解説する。さらに、この新規制御システムを用いて得られた最近の結果を紹介したい。

世話人：松野健治 生物科学専攻長

第 496 回生物科学セミナー

日時： 2023 年 3 月 18 日 (土) 15:00

会場： 大阪大学豊中キャンパス・理学部本館 D 棟 501 室 (オンラインでの参加希望者は下記 URL より参加登録をしてください)

演者： 西田 宏記 先生

演題： 珍味でマッチョなホヤの発生生物学

オンライン参加登録：

<https://forms.office.com/r/FsLk71pcLP>

世話人： 山田温子 先生

第 495 回生物科学セミナー

日時： 2023 年 3 月 25 日（土） 14:30-16:00

場所： D501（オンラインでの参加希望者は下記 URL より参加登録をしてください）

演者： 高木 慎吾 先生

所属： 植物細胞生物学研究室

演題： 僕の履歴書

折り込み広告の数が他紙より少ないというだけの理由で購読している日経新聞に、「私の履歴書」という連載コラムがあります。経済界、芸能界、たまに学術関連の著名な方々が順に連載されるのですが、その中のある方が、「私の履歴書などというものは、つまるところ自慢話の羅列である」という旨のことをおっしゃってました。僕には自慢できるようなことは一つも無いのですが、最終セミナーを生物科学セミナーにさせていただいたので、大学院生のみなさんにスタンプを配ることができます。研究生生活をふりかえりながら、自分の身体的な特徴を理解する/させられること、それが時々判断にどのように影響を与えたかといった思い出を喋ることで、若いみなさんのこれからの人生において、何らかのヒントになるかもしれないと思って、漫談を提供します。

オンライン参加登録：

<https://forms.office.com/r/MHFw1mUSRN>

世話人： 坂本勇貴 先生

第 494 回生物科学セミナー

日時： 2023 年 3 月 6 日（月） 14:00～

場所： D403

演者： 藤本 仰一 先生

所属： 生物科学専攻 理論生物学研究室

演題： 動植物の細胞から個体にわたる形が持ちうる役割と生まれる数理

概要： 細胞は分裂や変形をしながら集合して器官を、器官は特定の配置をとって個

体を形作る。これら細胞や器官や個体の形は、種や系統を代表する特徴である。形は、どう発生し、どう多様化し、さらには、どんな役割を持ちうるのだろうか？理論生物学研究室のメンバー達は、生物や物理の論理や知識を相補うことで、数理の視点から多様な植物や動物にこれらを問うてきた。このセミナーでは、豊中キャンパスから発信できた成果の一端をまとめて報告する。まず最初に、成長する多細胞組織が器官の形を決める力学的仕組みを複数紹介する。根の先端では、器官の形がサイズや種の違いを超えてカタナリー曲線に一致することを見出した。カタナリー曲線を生む物理に基づき、根の先端で一定の方向へ細胞分裂が起こることが、器官をカタナリーに形作る必要かつ十分条件であることを予測し、生物実験で検証できた[1]。このような細胞分裂の偏りは、異方的な力を生む。その結果、細胞が動きにくい植物組織では、離れて位置する器官の配置の対称性が高まることも見出した[2]。一方で、細胞が動きやすい動物組織では、分裂の偏りは前がん細胞に隣接する正常細胞を特定の形に変形した結果、細胞の配置換えを方向づけ、最終的に前がん細胞の選択的な拡大をもたらすことを発見した[3]。

次に、形の潜在的な役割をお話する。私達は、ヒト胎児大脳皮質の凸凹した形の表面で、最短経路（測地線）を網羅的に計算してきた。面白いことに、測地線の位置と方向は、脳の領野間を長距離に接続する主要な連合線維と定性的に一致した。これらの理論的知見は、脳表面の測地線が神経回路の鋳型となることを示唆する[4]。また、植物細胞の形は細胞分裂の方向を決定できるかを、分裂前の細胞の3D形状データから判定できる数理モデルを構築した[5]。この細胞の形や分裂方向は、コケ植物では葉の空間的な配置（葉序）を調節することで、葉序の多様性を生むことを見出した[6]。

器官の配置や数が多様化する仕組みを最後にお話する。ナズナやサクラのように多くの双子葉植物は4あるいは5枚の花弁を持つ。特定の数の花器官が発生する仕組みは、器官の配置を定量的に再現する数理モデル構築を通じて予測された[7]。このモデルを左右対称な花の発生過程へ拡張することで、花器官の多様な数と配置へ進化する際に生じた発生制御の変化が統一的に予測された[8]。さらに、花のような形をしているイソギンチャクでは、内臓の配置が左右対称な個体と放射対称な個体とが一つの種に共存することを動物で初めて見出した。対称性の種内多型が発生する仕組みは、花の数理モデルの応用から予測できた[9]。以上のように、細胞から個体にわたる形が発生および多様化する要因を予測・検証できる理論生物学が整ってきた。これら研究手法の発展を通じて、生物が進化する方向を予測する展望を最後に議論したい。

[1] Fujiwara et al., Development (2021)

- [2] Fujiwara et al., Curr. Biol. (2023)
- [3] Tsuboi et al., Curr. Biol. (2018)
- [4] Horibe et al., BioRxiv (2023) 2023.01.29.526048
- [5] Ishikawa et al., PNAS (2023)
- [6] Kamamoto et al., J. Plant Res. (2021)
- [7] Kitazawa, Fujimoto, PLOS Comp. Biol. (2015)
- [8] Nakagawa, Kitazawa, Fujimoto, Development (2020)
- [9] Sarper et al., Zool. Lett. (2021)

世話人：松野健治 生物科学専攻長

世話人からのコメント：本年度をもってご栄転される藤本仰一先生の生物科学専攻における最終講演です。本専攻で行った研究の集大成についてお話いただけますので、ぜひご参加ください。

第 493 回生物科学セミナー

日時： 2023 年 3 月 7 日（火） 17:00～18:00

場所： 蛋白質研究所本館 1 階講堂

演者： 中嶋 秀満 先生

所属： 大阪公立大学 獣医学研究科 統合バイオ機能学講座

演題名：多機能性酵素 GAPDH のレドックス制御と脳神経疾患—GAPDH カスケードを標的とした創薬研究と治療戦略—

要旨：解糖系酵素グリセルアルデヒド 3 リン酸脱水素酵素（GAPDH）は、老化や虚血で発生する酸化ストレスにより酸化され、多様な非解糖系活性を発揮する多機能性酵素（Moonlighting protein）であり、脳内酸化ストレスが関与する脳神経疾患、特にアルツハイマー型認知症やパーキンソン病などの脳アミロイドーシスとの関わりが解明されつつある。また近年、先進国では社会構造の多様化・複雑化に起因する心的障害、特にうつ・不安に代表されるストレス性精神疾患発症機序に脳内酸化ストレスが生体ストレス防御機構の破綻を惹起するという「酸化ストレス仮説」が提唱され、レドックスシグナルを基軸とした萌芽的創薬研究が進められている。本セミナーでは、まず GAPDH 活性中心システイン(Cys152)のチオール酸化修飾と脳神経疾患の発症に関する我々の知見（GAPDH カスケード）について概説し、次に、それらの知見に基づき創製した新規 GAPDH 凝集阻害薬 TN-101 を中心に、脳神経疾患の新しい治療戦略を紹介する。

世話人：疋田貴俊 先生

第 492 回生物科学セミナー

日時： 2023 年 1 月 16 日（月） 10:00～11:00

場所： 理学部本館 B308 教室

演者： 有賀 隆行 先生

所属： 山口大学大学院医学系研究科、JST さきがけ

演題名：生体分子モーターキネシンのゆらぎによる加速現象

要旨：細胞内で小胞を輸送する生体分子モーターであるキネシン(kinesin-1)は、熱ゆらぎを利用して効率的に一方向の運動を実現すると提唱されてきた。その分子機構は、近年の 1 分子計測技術の進歩により詳細に明らかにされたが、効率については、確率的なふるまいのため議論が難しかった。

我々は、キネシンの速度ゆらぎと応答（微小な外力を加えた際の速度変化）を測定し、散逸を定量することによりエネルギー入出力を調べた [1]。その結果は意外にも、キネシンが非効率的に見えていた。一方、生きた細胞内の環境は、エネルギーを消費して非熱的にゆらいでいることも明らかになった [2]。これらの結果から、キネシンは *in vitro* の実験条件ではなく、非熱的にゆらぐ細胞内環境に最適化されているだろうと仮説を立てた。

細胞内で見られる非熱的なゆらぎがキネシンの運動に与える影響を調べるため、そのゆらぎを模した外力の変動を人工的に創り出し、1 分子のキネシンに加えながら運動を計測した [3]。その結果、外力のゆらぎによって（特に高負荷下で）キネシンが加速する現象を見出した。この加速現象は数理モデルでも再現され、このモデルの背後にある理論の普遍性から、この現象は一般の生体分子機械で起こることが示唆された。

本セミナーでは、これらの最近の成果を紹介するとともに、ゆらぎと応答をキーとして、対象や階層を広げた今後の研究の展開についても議論したい。

[1] Ariga et al. (2018) Nonequilibrium energetics of molecular motor kinesin, *Phys. Rev. Lett.* 121 218101

[2] Nishizawa et al. (2017) Feedback tracking microrheology in living cells, *Sci. Adv.* 3 e1700318

[3] Ariga et al. (2021) Noise induced acceleration of single molecule kinesin 1, *Phys. Rev. Lett.* 127 178101

世話人：上田昌宏 先生

第 491 回生物科学セミナー

日時：2023 年 1 月 23 日（月）16:00～17:00

場所：南部陽一郎ホール

講師：梅津大輝 博士 助教

所属：東北大学生命科学研究科

演題：細胞が自分よりはるかに大きな組織を作る原理に迫る

概要：多細胞生物の組織を構成する細胞一つ一つは小さく、組織や体全体を俯瞰することができない。それにも関わらず、細胞は自分の大きさに比べてはるかに大きな構造物を自己組織的に構築することができる驚くべき能力を有している。多細胞組織はしばしば区画化されており、その境目が組織のパターン形成のランドマークとなるため正常な個体発生に極めて重要である。しかし、増殖や変形を繰り返す生体組織内で真っ直ぐな境界を維持することは容易なことではない。私たちはショウジョウバエの腹部上皮組織に見られるコンパートメント境界をモデルとして、細胞間の接着と接着部位にかかる張力の制御機構に注目して境界を維持する力学的および分子メカニズムの解明を目指した。細胞皮質に収縮力を生み出すアクトミオシン細胞骨格の構成因子がコンパートメント境界において多く蓄積しており、それに伴って境界では2~2.5倍の細胞間結合張力の増加が見られた。さらに、vertex モデルを用いたシミュレーションによって、境界における張力の増加で十分真っ直ぐな境界を維持できることが示された。一方、発生段階の早い時期においては局所的なアクトミオシン細胞骨格の蓄積が見られなかった。興味深いことに、腹部上皮組織においては免疫細胞のシグナル伝達受容体として働くことが知られる Toll 受容体が後部コンパートメントにおいてのみ高い発現を示すことが明らかとなった。Toll 受容体は、細胞間接着因子として働き、発現している後部コンパートメント由来の細胞同士の接着を強めており、その接着力によって、発生の過程で乱れた境界をすぐに真っ直ぐに戻す役割を担っていることが示された。以上から、上皮組織のような細胞同士が密に相互作用する組織においては、隣接する細胞間に働く異なる力を使い分けて組織の秩序を保っていることが示唆された。本講演では、さらに、上皮組織とは対照的に、自由に動き回る細胞による自己組織化過程の一例として、ショウジョウバエの蛹において起こる筋組織リモデリングの解明に向けた取り組みについても紹介する。

発表言語/Language：日本語/Japanese

世話人：松野健治 先生

世話人からのコメント：梅津大輝博士は、生体イメージングと数理モデルを組み合わ

せて、発生学に関する研究を進めています。形態形成や昆虫変態についての最新の知見についてお話いただけますので、ぜひご参加ください。

第 490 回生物科学セミナー

日時：2022 年 12 月 26 日（月）14:00～15:00

場所：D403

講師：山川智子 博士 助教

所属：大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻

演題：マクロファージを介した Notch シグナルの遠隔制御メカニズム

概要：Notch シグナル伝達は、多細胞生物の発生において、Notch 受容体発現細胞とリガンド発現細胞が直接接触することで活性化し、様々な細胞運命の決定を制御している。Notch シグナルは進化的に広く保存されており、ヒトのがんや神経変性といった重篤な疾患が Notch シグナルの異常に起因することが報告されている。ショウジョウバエ *pecanex* (*pcx*) 遺伝子に突然変異が生じると、Notch 突然変異体胚と類似した神経過形成を示すことから、*Pcx* は Notch シグナルの構成因子であると考えられてきた。しかしながら、*Pcx* の分子機能は明らかにされていなかった。私たちは、*Pcx* が小胞体に局在しており、*pcx* 突然変異体胚ではマクロファージにおける小胞体の肥大を示すことを発見した。そこで、マクロファージにおける異常が、*pcx* 突然変異体胚における神経過形成の原因であるかを検証するため、野生型胚と *pcx* 突然変異体胚のマクロファージを除去することにした。その結果、野生型胚からマクロファージを除去しても神経系に異常は見られなかったが、*pcx* 突然変異体胚からマクロファージを除去すると神経過形成が顕著に救済された。さらに、*pcx* 突然変異マクロファージを野生型胚へ移植すると神経過形成を誘導することを発見した。ところが、野生型マクロファージを野生型胚へ移植しても特に変化は見られなかった。これらの結果から、*pcx* はマクロファージにおける小胞体ホメオスタシスに機能しており、*pcx* が失われると、マクロファージは Notch シグナル抑制因子を分泌する能力を新たに獲得するという新しい制御メカニズムの存在を示すことができた。

Notch シグナルが受ける細胞外からの制御メカニズムについては、現在に至るまでほとんど理解されていない。本研究がシグナル伝達の研究において、新たな知見を与えるものと期待している。

発表言語/Language：日本語/Japanese

世話人：松野健治 生物科学専攻長

世話人からのコメント：本年度をもってご栄転される山川智子先生の生物科学専攻に

おける最終講演です。本専攻で行った研究の集大成についてお話いただけますので、ぜひご参加ください。

第 489 回生物科学セミナー

New Members from Extension Research Groups of Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, Osaka University

日時：2022 年 12 月 14 日（水）11:00～12:00

場所：南部ホール

講師：川口 喬吾 博士

所属：RIKEN Cluster for Pioneering Research, Center for Biosystems Dynamics Research

演題：Many-body physics in biology: collective cell dynamics, interacting cell fates, and protein condensates

概要：An important theme in biophysical studies is how to probe the rules of collective dynamics at multiple scales in biological phenomena, ranging from biomolecules to multicellular tissues. Although cell-to-cell interactions are crucial in developing and homeostatic tissues, probing the complex rules of those interactions is typically challenging. Even for the molecular level phenomena, where all the relevant components are defined, the rules of interactions between heteropolymers such as proteins, RNAs, and chromatin have been difficult to resolve computationally or theoretically.

In this talk, I will discuss some of our recent data-driven approaches to probing these rules. In the tissue level analysis, we take advantage of the large-scale live image data collected from adult mouse skin and cultured neural progenitors to estimate the “equation of motion” in multicellular dynamics. For the probing of protein interactions, we build a subcellular localization estimator of intrinsically disordered regions to extract the possible rules in condensation.

発表言語/Language：日本語/Japanese

世話人：高木慎吾先生

日時：2022 年 12 月 14 日（水）13:15～14:15

場所：南部ホール

講師：Dr. Li-Kun Phng

所属：RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research

演題：Mechanics of vascular tube formation, maintenance and diameter regulation

概要：The optimal distribution of blood to tissues requires the generation of well-patterned, hierarchically organized blood vessels of optimal diameter. How endothelial cells (ECs) behave and respond to haemodynamic forces to control lumenization, vessel morphology and vessel diameter are incompletely understood. By investigating the intersegmental vessels of the zebrafish embryo, we discovered that ECs utilize actomyosin cytoskeleton to control different cellular behaviours at different stages of blood vessel morphogenesis.

Initially, during the process of lumenization, ECs adapt to elevating blood pressure by fortifying the cell cortex with increased assembly of actomyosin cytoskeleton and by generating a balance network of linear and branched actin bundles. The failure of ECs to resist the deforming forces of blood pressure results in ectopic membrane blebbing, cell shape changes and vessel malformation in the zebrafish embryo.

After blood vessels become perfused, they undergo remodelling where vessels constrict to generate narrower tubes. This is mediated by a decrease in EC size and shortening of the EC. High-resolution image analysis revealed a transition in cortical actin cytoskeleton during the period of constriction, suggesting that actin remodelling may drive cell shape changes underlying vessel constriction. In addition, we observed dynamic oscillations in non-muscle myosin II in the cell cortex as indicated by fluctuations in the intensity of myosin light chain 9b (myl9b). Interestingly, a local increase in myl9b intensity correlates with a decrease in vessel diameter. When myosin II activity is decreased, the extent of vessel constriction is reduced.

Collectively, our studies demonstrate the diverse functions of actin cytoskeleton and myosin II activity in controlling EC mechanics and vessel morphogenesis.

発表言語/Language：英語/English

世話人：高木慎吾先生

日時：2022年12月14日（水）14:20～15:20

場所：南部ホール

講師：古田 健也 博士

所属：National Institute of Information and Communications Technology

演題：Engineering motor proteins to move on synthetic tracks for programmable molecular transport

概要：Intracellular transport is the basis of microscale logistics within cells and is powered by biomolecular motors. Mimicking the transport for in vitro applications has been widely studied; however, the inflexibility in track design and control has hindered practical applications. Here, we developed protein-based motors that move on DNA nanotubes by combining a biomolecular motor dynein and DNA-binding proteins. The novel motors and DNA-based nanoarchitectures enabled us to arrange the binding sites on the track, locally control the direction of movement, and achieve multiplexed cargo transport by different motors. The integration of these technologies realized the microscale cargo sorter and integrator that automatically transport molecules as programmed in DNA sequences on a branched DNA nanotube.

DNA can be used as an information processor by employing a hybridization or transcription reaction cascade. The combination of our fast DNA motor with DNA reaction circuits should facilitate even faster DNA computing. Such computing is relevant to information processing in cells and may highlight differences between artificial systems and natural living organisms, leading to a deeper understanding of life.

発表言語/Language：日本語/Japanese

世話人：高木慎吾先生

第 488 回生物科学セミナー

日時：2022年12月15日（木）15:10～16:30

場所：D307

講師：石原孝也 博士 助教

所属：大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

演題：mtDNA ダイナミクスによるミトコンドリア機能の制御

概要：

ミトコンドリアは二重膜構造のオルガネラであり、酸素呼吸による生体エネルギー産生のみならず、細胞内シグナル伝達や分化・発生などにも密接に関与している。その内部には13種類の呼吸鎖タンパク質をはじめ22種類のtRNA、2種類のrRNAをコードする独自のゲノム(mtDNA)を保持している。ミトコンドリア内では、複数コピーのmtDNAはDNA結合タンパク質とともに「核様体」と呼ばれる構造を形成している。動的なオルガネラであるミトコンドリアは、膜の分裂・融合を繰り返し形態変化している。さらに、mtDNAもミトコンドリア内部でダイナミックに分布を変化させていることは知られていたが、mtDNAの動的制御に関わる分子とその意義はほとんど解析されていなかった。

そこで私達はmtDNAの細胞内での分布様式や生細胞内での動きといったダイナミクスに着目し分子機構解析を進めることで、機能に及ぼす影響を明らかにしてきた。これまでの研究により、ミトコンドリア膜の分裂不全によりmtDNAが集積すること、またこれが細胞死誘導や呼吸機能低下に関わることを見出している(PNAS 2013、MCB2015、JB2020)。

今回、私達はmtDNAの動きに関わる分子を見出しその詳細を明らかにした。内膜のAAA+ ATPase タンパク質であるATAD3Aは、核様体の主要構成因子であるDNA結合タンパク質TFAMとそのATPaseドメインを介して直接結合し、mtDNAが内膜に沿って移動する反応に関わることを見出した。このmtDNAの動きの制御により、呼吸鎖の形成が変動することも分かった(PNAS 2022)。

一方で、siRNAライブラリーを用いたスクリーニングを行うことで、ユビキチン様モディファイヤーNedd8のE2酵素Ube2fがmtDNAの分布・形態を制御することを見出した。mtDNAを巻き付け安定化させるTFAMタンパク質がUbe2fによりNedd8化修飾を受けることでDNAが効率的にパッケージングされ、ミトコンドリアの機能発現を活性化することがわかった(投稿準備中)。

このようにmtDNAのダイナミクスを制御する分子機構の理解を進めることで、生理・病理における意義の一端を明らかにすることができた。

発表言語/Language：日本語/Japanese

世話人：小布施力史 先生

専攻長からのコメント：

生物科学専攻の若手スタッフの素晴らしい研究成果です。皆さんの身近で進んでい

る、「キラリと光る」研究だと思います。最新の成果についても発表いただけますので、ぜひともご参加ください。

第 487 回生物科学セミナー

日時：2022 年 12 月 6 日（火）11:00～12:00

場所：微生物病研究所谷口記念講堂（吹田キャンパス）

講師：Dr. Bernd Pulverer

所属：Chief Editor, EMBO Reports; Head, EMBO Press

演題：Transparent Publishing and Open Science - how to share reproducible data

概要：The scientific progress depends on efficient mechanisms to select, quality control and share rigorous, reproducible research through peer reviewed scientific journals. Beyond Journals, Open Science describes efficient access to all meaningful, reliable research outputs, including data repositories and preprints.

I will discuss mechanisms of science communication with a focus on the optimization of selective editorial processes to render them more fair, informed and efficient, introducing the Review Commons journal agnostic peer review service. I will outline quality assurance processes for research integrity and data curation. Finally, I will describe Open Science platforms that facilitate sharing of research data with minimal delay and maximal transparency to complement journal publishing. This includes preprints and the EMBO SourceData platform, which allows data-centric publishing and data directed search.

発表言語/Language：英語/English

世話人：石谷太先生

世話人からのコメント：EMBO Reports Chief Editor, EMBP Press Head である Bernd Pulverer 氏が分子生物学会に参加するついでに吹田キャンパスでセミナーをしてくれます。論文の書き方だけでなく、サイエンスコミュニケーションの在り方などお話しいただけます。

もとは Nature や Nature Cell Biology の editor で経験豊富な方です。

第 485 回生物科学セミナー

日時：2022 年 12 月 1 日（木）16:00～17:00

場所：D403 講義室

講師：杉本 慶子 先生

所属：理化学研究所 環境資源科学研究センター 細胞機能研究チーム

演題：Control of cellular reprogramming in plant regeneration

概要：Plants display remarkable developmental plasticity and regenerate new organs after injury. Local signals produced by wounding trigger organ regeneration but molecular mechanisms underlying this control remain largely unknown. We investigate how wound stress activates new transcriptional programs to initiate cell fate reprogramming and how chromatin-based mechanisms modulate these transcriptional changes. A group of AP2/ERF transcription factors named WOUND INDUCED DEDIFFERENTIATION1-4 (WIND1-4) act as central regulators of wound-induced cellular reprogramming and our recent work uncovered that WINDs play diverse physiological roles to protect and rebuild plant tissues after injury. In this talk I will discuss our latest findings on how wounding signals activate the early transcriptional cascades to induce the expression of reprogramming genes.

Ikeuchi et al. (2019) Molecular mechanisms of plant regeneration. *Annu Rev Plant Biol* 70:3.1-3.30.

Iwase et al. (2021) WIND transcription factors orchestrate wound-induced callus formation, vascular reconnection and defense response in *Arabidopsis*. *New Phytol* 232:734-752.

Sakamoto et al. (2022) Transcriptional activation of auxin biosynthesis drives developmental reprogramming of differentiated cells. *Plant Cell* 34(11):4348-4365.

発表言語/Language：日本語/Japanese

世話人：高木慎吾 先生

第 486 回生物科学セミナー

日時：2022 年 12 月 7 日（水）15:10～16:30

場所：D407

講師：平賀 信一郎 博士 Senior Lecturer

所属 : Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen

演題 : Why do humans have two RIF1 variants?

概要 : RIF1 is an evolutionary conserved protein implicated in control of DNA replication, nascent DNA protection, and DSB repair. Human RIF1 is present as two different alternative splicing variants, RIF1-Long and RIF1-Short (called RIF1-L and RIF1-S). Despite being evolutionarily conserved in many mammals, functional differences between RIF1-L and RIF1-S are not fully understood. RIF1 is required for cells to recover from replication stress and resume proliferation. We recently reported that RIF1-L is required for this recovery (Watts et al., 2021). The exon unique to RIF1-L contains an SPxF motif, which when phosphorylated can potentially be recognised by a BRCT phospho-binding domain. We now show that the BRCA1 BRCT domain specifically recognises the RIF1-L phosphoSPKF sequence. Interestingly, this RIF1-BRCA1 interaction is strongly down-regulated by RIF1's association with Protein Phosphatase 1.

RIF1 variant expression may be relevant for cancer, since bioinformatic analysis of splicing data in The Cancer Genome Atlas confirms the presence of alternative splicing, and in several cancer types reveals a bias towards RIF1-S expression in tumour tissue, when compared to matched non-tumour controls.

Our observations suggest RIF1-L and RIF1-S play distinct roles in genome integrity and cancer development.

発表言語/Language : 日本語/Japanese

世話人 : 小布施力史 先生

世話人からのコメント : 平賀先生は本学部、専攻出身で、現在、英国、アバディーン大学の医科学研究所で Anne Donaldson 先生とともに研究室の運営をされています。RIF1 と複合体を作る脱リン酸化酵素が真核生物の DNA 複製の開始制御を行っていることを見出され、そこから発展させて RIF1-脱リン酸化酵素が関与する現象やそのメカニズムを精力的に研究されています。今回は、乳がんの原因遺伝子の一つである BRCA1 と RIF1-脱リン酸化酵素との連携とがんとの関連について、最新の成果をお話をしていただけるようです。日本語でさせていただきますので、気楽に聞きに来てください。

第 484 回生物科学セミナー

日時：2022 年 12 月 5 日（月）10:00～11:00

場所：D401（40 名を超える場合は F102）

講師：飯田 浩行 博士

所属：ヘルシンキ大学 EMBO 博士研究員

演題：The periderm regeneration mediated by gaseous molecules

概要：The periderm is part of the bark and protects plants from environmental stresses. Because the periderm is susceptible to damage, plants have evolved mechanisms to regenerate this tissue upon the mechanical injury. So far, mainly descriptive studies of the periderm regeneration have been performed in potato and tree species. However, little is known about its molecular mechanisms; how plants recognize whether they get injured, how gene expression is activated precisely at the injured site to re-establish the protective barriers and how regeneration processes are terminated after re-establishment. To answer these questions, we have utilized Arabidopsis mature roots. Even though Arabidopsis is a herbaceous plant, its hypocotyl and root undergo secondary growth and develop the periderm. First, we have identified that Arabidopsis mature roots underwent the periderm regeneration upon the mechanical injury, making it possible to genetically analyze its molecular mechanisms. In this seminar, I will discuss the possible regeneration mechanisms mediated by gaseous signaling molecules.

発表言語/Language：英語/English

世話人：高田忍先生

世話人からのコメント：我々の研究室で学位を取得後、フィンランド・ヘルシンキ大の Mähönen 研究室で博士研究員をしている飯田浩行博士に生物科学セミナーをお願いしました。遺伝子探しだけに頼らず、ユニークな系を作って植物発生の本質的な課題に取り組むのが、大学院在籍時からの飯田博士の研究の特徴です。植物の periderm（周皮）形成に注目した最先端の植物発生学の話をしてくれると思います。ヨーロッパアンナイズされた容貌の変化にも注目です。月曜日の午前中の開催になりますが、海外で活躍する生物科学専攻卒業生のセミナーを是非聴きに来て下さい。セミナーは英語でおこなう予定です。

第 483 回生物科学セミナー

日時：2022年10月21日（金）16：00～17：00

場所：追って連絡します

講師：上川内 あづさ 先生

所属：名古屋大学大学院理学研究科 教授

演題：ショウジョウバエと蚊における、聴覚機能の制御メカニズム

概要：

配偶行動は、動物界において普遍的にみられる現象であり、取り巻く環境の中で同種の異性を認識することが最初の段階となる。この認識には様々な感覚が動員されるが、多くの種で「聴覚」が重要な役割を果たす。では、同種の異性が発する特徴的な音は、どのようにして受け手側で認識されるのだろうか？また、同種の音を受け取りやすいように、聴覚機能は適応的に進化してきたのだろうか？これらは、神経科学における大きな未解明課題である。

私たちはこれまで、様々な生命現象の解明研究に使われてきたキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を聴覚系研究の新規モデルとして確立し、特性解明を進めてきた。ショウジョウバエは種に固有な音パターンを持つ「求愛歌」と呼ばれる羽音を発して配偶行動を行う。では、求愛歌の音パターンはハエの脳でどのように認識されるのだろうか？また、その認識機構は、経験によって変化するのだろうか？私たちはこれらの課題に取り組み、歌認識の一旦を担う神経回路機構を解明するとともに、同種歌を聞いた経験によって歌の識別能力が向上することを発見した。興味深いことに、これらの機構はともに抑制性神経伝達物質である GABA を介した回路により制御されていた。求愛歌の認識を担う脳内情報処理の様々な段階で、GABA による多様な制御が行われている可能性がある。

さらに私たちは、ショウジョウバエと同じく配偶行動の際に聴覚を用いるネッタイシマカ (*Aedes aegypti*) の研究も進めている。夕暮れ時、蚊のオスは、「蚊柱」と呼ばれる集団の中で飛行しながらメスを待つ。蚊柱にメス蚊が近づくと、オスは他のオス達の羽音の中からメスの羽音を聞き分けて接近し、求愛を行う。このような行動を示すためには、オスは微弱なメスの羽音を高精度で聴き分ける聴覚能力が必要だと予想される。しかし、そのメカニズム解明はほとんど進んでいない。私たちは最近、ネッタイシマカのオスの聴覚機能が、神経修飾物質であるセロトニンによって制御されることを見出した。このことは、ネッタイシマカがセロトニンなどを介した、脳から聴覚器への遠心性制御を発達させている可能性を示す。

以上、本セミナーではショウジョウバエと蚊、という2種類のハエ目昆虫の聴覚を紹

介する。彼らが持つ聴覚機能や、その制御機構を比較することで、聴覚の多様性や進化について考察したい。

世話人：志賀向子 先生

世話人からのコメント：上川内先生は昆虫の聴覚神経行動学をリードする気鋭の研究者です。キイロショウジョウバエに加え、近年は衛生動物として重要なネッタイシマカの聴覚研究も展開されています。求愛コミュニケーションに重要な聴覚と行動、神経メカニズムの最先端のお話が聞けます。皆様奮ってご参加ください。

第 482 回生物科学セミナー

日時：2022年9月26日（月）10:00～12:00

場所：理学部本館 D307 教室

講師：畠山 哲央 博士

所属：東京大学 総合文化研究科

演題：酵母における自己毒素の放出と適応を介した新奇な生存戦略：Latecomer killing

概要：

飢餓などのストレス条件への適応は微生物集団にとって非常に重要であるが、集団内の細胞が同一の応答をすると集団への大きなダメージや、あるいは時に集団絶滅を招きかねない。微生物集団は、どのようにしてこの危機を回避しているのだろうか。我々は、単細胞の菌類である酵母が、自己毒素の放出とその毒素への適応を介した新奇の生存戦略を示すことを発見した。グルコース欠乏下で、酵母は培地に自らのクローンをも殺す毒素を放出する。この自己毒素は細胞の大量絶滅を招くように思えるが、しかし培地中の細胞は毒素の放出と同時に、この毒素に遺伝子の変化を介さず適応して死を免れる。一方で、適応していない細胞がこの環境に侵入を試みると、彼らは毒素に対して適応していないため、毒素は侵入者のみに選択的にダメージを与える。我々は、この（ギリシアの哲学者がカルネアデスの板として問うたような）現象に対して、latecomer killing と名付けた。興味深いことに、この latecomer killing は、系統的に大きく離れた分裂酵母と出芽酵母のどちらでも見られ、さらにどちらも同一の自己毒素を用いていた。このことは、latecomer killing は細胞間コミュニケーションにおいて普遍的なシステムであることを示唆する。また本セミナーでは、個体群動体論を用いて latecomer killing の安定性や、さらに単細胞生物から多細胞生物への進化の major transition と latecomer killing の関係についても議論したい。

Title: Autotoxin-mediated latecomer killing in yeast community

Abstract:

Cellular adaptation to stressful environments such as starvation is essential to the survival of microbial communities, but the uniform response of the cell community may lead to entire cell death or severe damage to their fitness. Here, we demonstrate an elaborate response of the yeast community against glucose depletion, in which the first adapted cells kill the latecomer cells. During glucose depletion, yeast cells release autotoxins, which can even kill the clonal cells of the ones producing them. Although these autotoxins were likely to induce mass suicide, some cells differentiated to adapt to the autotoxins without genetic changes. If non-differentiated latecomers tried to invade the habitat, autotoxins damaged or killed the latecomers, but the differentiated cells could selectively survive. Phylogenetically distant fission and budding yeast shared this behavior using the same autotoxins, suggesting that latecomer killing may be the universal system of intercellular communication, which may be relevant to the evolutionary transition from unicellular to multicellular organisms. This seminar will be conducted in Japanese using English slide.

References:

Oda, A. H., Tamura, M., Kaneko, K., Ohta, K., & Hatakeyama, T. S. Autotoxin-mediated voluntary triage in starved yeast community. bioRxiv.

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.17.344093v1.full>

世話人：藤本仰一 先生

世話人よりコメント：畠山さんは、若手の理論生物学者です。実験データの数理解析を通じて得た成果について、わかりやすく説明していただきます。質疑こみで2時間と少し長めの時間設定にしていますが、お気軽にご参加ください。

第 481 回生物科学セミナー

日時：2022 年 9 月 30 日（金）16:00～17:00

場所：理学部本館 D403 教室

講師：寺島一郎 先生

所属：東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻

タイトル：光合成のエネルギー源である光は葉緑体を損傷する

要旨：

光合成は、植物のみならず動物や微生物を含む地球上のほぼ全ての生物の存在基盤である。光合成のエネルギー源として光が必要であることは言うまでもないが、その光が実は光合成装置である葉緑体の光化学系 II および光化学系 I の損傷もひきおこす。このセミナーでは、まず、光化学系 I および II の損傷、修復のメカニズムやその速度について最近の知見を紹介する。次に、植物が過剰な光エネルギーをどのように回避しているのかについて概説する。さらに、変動する野外の光環境下の光合成の実態に迫る生理生態学の最前線を紹介したい。

世話人：高木慎吾 先生

第 480 回生物科学セミナー

日時：2022 年 9 月 13 日（火）17:00～18:00

場所：オンライン（zoom）

講師：佐藤 隆 先生

所属：サウスカロライナ医科大学 神経科学部門

タイトル：Neural circuits underlying sensory motor behavior in mice

要旨：

Cortical computation is distributed across multiple areas by networks of reciprocal connectivity. However, the operational principles underlying reciprocal connectivity are unclear. To examine the communication through the reciprocal connectivity between sensory and motor cortices, we developed an eye movement task in mice and combined it with optogenetic suppression and two-photon calcium imaging techniques. We identified a small region in the secondary motor cortex (MOs) that controls eye movements and is reciprocally connected with a part of the parietal higher visual areas (parietal Vhigh); these two regions encoded both motor signals and visual information. Despite the intermixed signals in the two areas, we found that the information flow between them was selective: motor information was conveyed preferentially from the MOs to the parietal Vhigh, and sensory information was transmitted in the opposite direction. We propose that reciprocal connectivity streamlines information flow, implementing localized processing in a distributed network.

Seminar in English, but Q&A in both English and Japanese

疋田先生からのコメント：

佐藤隆先生はサウスカロライナ医科大学で研究室を主宰されています。研究室メンバーも募集されていますので、海外での研究に興味ある人は是非参加してみてください。

世話人：疋田貴俊 先生

第 479 回生物科学セミナー

日時：2022 年 9 月 27 日（火）16:00～17:00

場所：理学部本館 D403 教室

講師：塩見 春彦 先生

所属：慶應義塾大学医学部分子生物学教室 教授

タイトル：トランスポゾンを含む多コピー遺伝子群による初期胚ゲノム制御

要旨：

哺乳類の初期胚では特定のトランスポゾン（転移因子）や直列反復遺伝子群の一過的高発現が観察される。トランスポゾンは転移することで宿主ゲノムを損傷する内在性変異原であると同時に、転移を繰り返すことでゲノムの配列と構造を変化させ、種固有のトランスクリプトームの形成に寄与し、複雑な発生を可能にする遺伝子発現プログラムの革新に寄与して来たとも考えられている。しかし、従来のトランスポゾン研究は宿主によるトランスポゾン抑制経路やトランスポゾン配列の宿主制御配列（エンハンサー等のシス配列）への流用（co-option）の解析が主であり、トランスポゾンの特定ゲノム領域への集積や発生時期特異的な発現がどのように宿主の発生や遺伝子発現に関与しているのかという視点に欠けていた。本セミナーでは、「マウス初期胚において一過的高発現を示すトランスポゾンと直列反復遺伝子群の胚発生への寄与」に関する当研究室の最新の成果を発表し、議論する。

世話人：廣瀬哲郎 先生

第 478 回生物科学セミナー

日時：2022 年 9 月 8 日（木）16:00～17:00

場所：理学部本館 D403 教室

講師：豊田正嗣 先生

所属：埼玉大学理学部分子生物学科

タイトル：植物の全身を伝播する高速シグナルを見る

要旨：植物に神経や脳、筋肉はありません。しかし、オジギソウやハエトリソウのように、触れられたことを感じて、瞬時に葉を動かす植物も存在します。近年、蛍光バイオセンサーやライブイメージングの技術躍進を背景に、植物にも神経系のような長距離・高速情報伝達機構が存在することが見えてきました。本セミナーでは、植物が、グルタミン酸受容体やカルシウムシグナルのような進化的に広く保存された仕組みに、師管のような植物特有の組織を組み合わせることで、傷つけられたことを感知して、その情報を瞬時に全身に伝えていることを紹介します。また、動く植物として有名なオジギソウを例にして、「オジギ運動を引き起こす長距離・高速シグナルは何なのか?」、さらに「オジギソウは何のために葉を動かすのか?」といった運動の生理学的意義に関しても、最新の動画を使って紹介します。

世話人：高木慎吾 先生

第 477 回 生物学セミナー

日時：2022年10月13日（木） 15:10～16:10

場所：理学部本館 D307 教室

講師：川上 慶 先生

所属：関西学院大学 生命環境学部 生物科学科 染色体機能学研究室

演題：転写伸張因子 THO/TREX によるクロマチン制御機構

要旨：

真核生物の遺伝子発現は、ユークロマチンおよびヘテロクロマチンと呼ばれる二種の染色体構造により制御される。ユークロマチンでは遺伝子の転写が活性化される一方、ヘテロクロマチンでは、ヒストン H3 の 9 番目のリジンのメチル化修飾 (H3K9me) とそれに結合するヘテロクロマチンタンパク質 (HP1) により抑制的なクロマチン構造が形成され、遺伝子の転写が抑制される。ヘテロクロマチンは遺伝子発現のみならず、染色体の分配や組換えの制御を介して染色体の恒常性維持にはたらく大変重要な染色体構造である。我々は、分裂酵母を用いてヘテロクロマチン構造の安定性に必要な遺伝子をスクリーニングし、転写、複製、核構造に関与する数多くの遺伝子を同定した。本研究では、スクリーニングで同定された因子の中から、mRNA の転写伸張、3' プロセッシング、転写終結、核外輸送を促進する THO/TREX 複合体に着目し、転写反応とヘテロクロマチンの安定性との関係を解析した。

THO/TREX と共に働く mRNA プロセッシング因子を解析したところ、核内 RNA の分解に関与する Exosome 複合体の触媒活性サブユニット Rrp6 および Dis3 がヘテロクロマチン

構造の安定性に重要であることがわかった。RNAseq 解析により、Exosome と THO/TREX が制御するターゲット遺伝子の比較解析を行ったところ、両者が共通の遺伝子の発現抑制にはたらくことが明らかになった。また、THO/TREX 変異体において Exosome のヘテロクロマチンへの局在が失われたことから、THO/TREX が Exosome の染色体上へのリクルートに重要であることも明らかになった。また、興味深いことに、Exosome および THO/TREX 変異体において、分解されなくなった RNA の動態を解析した結果、ターゲット遺伝子上に RNA-DNA Hybrid 構造を形成して蓄積することがわかった。RNA-DNA hybrid の蓄積は、ヒストン H3 の 10 番目のセリンのリン酸化 (H3S10) レベルを上昇させ、HP1 の集積に阻害的に働くことが知られている 1,2。我々の解析から、THO/TREX 変異体では、ヘテロクロマチン上の H3S10 レベルが上昇していることが明らかになった。これらの結果から、ヘテロクロマチンの安定な維持には、THO/TREX-Exosome による RNA-DNA hybrid の抑制が必須である事が示唆された。本発表では、染色体構造の安定な維持と転写反応の関係性に関して議論をしたい。

1. Castellano-Pozo, M. et al. R loops are linked to histone H3 S10 phosphorylation and chromatin condensation. *Mol Cell* 52, 583-590 (2013).
2. Kloc, A., Zaratiegui, M., Nora, E. & Martienssen, R. RNA interference guides histone modification during the S phase of chromosomal replication. *Curr Biol* 18, 490-495 (2008).

—中川拓郎 先生からのコメント—

転写と染色体クロマチンの関連は生物学の中でも不変の重要テーマです。新進気鋭の川上先生による興味深い研究セミナーです。皆様、是非とも奮ってご参加ください。

世話人：中川拓郎 先生

第 476 回生物科学セミナー

日時：2022 年 6 月 24 日 (金) 17:00 - 18:00

場所：理学部本館 D307 教室

講師：橋本 秀彦 先生

所属：大阪大学大学院 生命機能研究科 生命機能専攻 脳神経工学講座 1 細胞神経生物学研究室 助教

演題：

ホヤの神経管閉鎖ジッパーの力学機構

Mechanical basis for zippering and neural tube closure in ascidian embryos

要旨：

ホヤ胚は組織や器官構築プロセスにおいて細胞数がとても少ない。そのため、個々の細胞がいつ、どこで物理的な力を生成し、それらの力がどのように周辺細胞と統合され細胞集団レベルで組織、器官の形が作られるかを解明することができる。このような力学的な細胞間相互作用は、多細胞の形づくりにおける自己組織化的な細胞集団運動の基盤である。そのため、多細胞集団の運動がどのように自己組織的に創出されるかを解明する上でホヤは優れたモデル生物ある。多細胞生物のかたち作りにおける自己組織化メカニズムの解明を目指し、これまで発表者が行ってきたホヤの神経管閉鎖ジッパーリングを司る細胞集団運動の力学機構について紹介する。

世話人：西田宏記 先生

第 475 回生物科学セミナー

日時：2022 年 4 月 22 日（金）16：30 - 18：00

場所：理学部本館 D307 教室

講師：松島 雄一 先生

所属：大阪大学大学院理学研究科 生物科学専攻 細胞生命科学研究室 特任助教

演題：ミトコンドリアマトリクスに局在するプロテアーゼ Lon の新たな機能

要旨：

タンパク質分解機構の破綻は様々な疾患や老化を引き起こすことが知られている。ヒトのゲノムには2万を越えるタンパク質がコードされているが、それらを分解するプロテアーゼも500種類以上存在している。

細胞内小器官であるミトコンドリアは外膜と内膜により構成され、内幕に囲われたマトリクスと呼ばれる区画にはミトコンドリア DNA (mtDNA) が存在する。ミトコンドリアマトリクスには500種類以上のタンパク質が存在するが、動物のミトコンドリア内で合成されるタンパク質はmtDNAにコードされた13の呼吸鎖サブユニットのみで、残りのタンパク質は全て核ゲノムの遺伝子に由来する。それらは細胞質で合成された後にミトコンドリアマトリクスへと輸送され、最終的にLon、ClpXP、m-AAAの3種のプロテアーゼによって分解される。これらのプロテアーゼについては傷害やミスフォールディングなどによる機能不全タンパク質の分解といった機能が主な研究対象であったが、近年では演者や他のグループによってLonやClpXPが特定のタンパク質の分解を介してmtDNAの遺伝子発現を制御するといった「新たな機能」がショウジョウバエ培養細胞や哺乳類細胞、ノックアウトマウスなどを用いた研究によって明らかにされている。また、ヒトLon (LONP1)はCODAS (脳・眼・歯・耳介・骨格)症候群の原因遺伝子であることが明らかにされ、LONP1の機能が低下したCODAS症候群患者細胞で

はミトコンドリアマトリクス内にタンパク質凝集体が生じることが示されたが、この凝集体が生じるメカニズムについては明らかにされていなかった。演者は、LONP1はそのシャペロン様活性によって特定の新規輸送タンパク質の可溶性に寄与すること、さらに CODAS 症候群患者細胞でタンパク質凝集体が生じる主な原因はこのシャペロン様活性の低下である可能性を示した。LONP1 はこのような特定の新規輸送タンパク質の可溶性に寄与すると同時に、新規にミトコンドリアマトリクスに輸送された不良タンパク質の分解にも関わっていることから、演者は LONP1 が特定の新規輸送タンパク質にとって“門番”のような役割を果たしていると考えている。本セミナーでは、これらの研究に関して未発表のデータも加えて紹介したい。

世話人：石原直忠 先生

第 474 回生物科学セミナー

日時：4月5日（火）13:00-14:00

場所：理学部本館 D307 教室(対面開催)

講師：濱田 隆宏 先生

所属：岡山理科大学 生命科学部

演題：植物の環境応答を支える翻訳制御ダイナミクスの解析

要旨：

植物は芽生えた場所から動けない。そのため真夏の酷暑や冬の厳寒期、強い雨風に晒されても、同じ場所で生き抜く必要がある。植物は、強いストレス環境に曝されるとハウスキーピング遺伝子の翻訳を止めることが知られており、その際に翻訳関連因子（mRNA、翻訳開始因子群、ポリ A 結合タンパク質、リボソーム小サブユニットタンパク質など）は液-液相分離によってストレス顆粒と呼ばれる細胞質凝集体へと凝集する。その一方、植物はシャペロンとしてタンパク質のフォールディングを助けるヒートショックタンパク質群（HSPs）の転写と翻訳を活性化させ、高温環境に適応していく。これらの2つの現象は共に強いストレス環境に適応するためのメカニズムであるが、両者の関係は不明な点が多かった。

そこで私達は small HSPs とストレス顆粒の関係についてライブイメージング解析を行った。ストレス顆粒は高温処理直後に形成されるが、転写・翻訳が必要な HSPs は30分から1時間程度で細胞質顆粒として確認される。この両者の局在を比較したところ、高温処理1時間後には大半のストレス顆粒と HSPs 顆粒は共局在した。この植物体を常温に戻した場合、ストレス顆粒と HSPs 顆粒は共に消失し、各構成因子は細胞質に拡散した。興味深いことに、同じ植物体に再度の高温処理を行うと、細胞質に拡散し

ていた HSPs は速やかに顆粒を形成したがストレス顆粒とは共局在しなかった。高温処理の時間や温度を変化させて small HSPs の発現量がストレス顆粒形成に与える影響を解析したところ、small HSPs の発現量が高い時にはストレス顆粒形成が起きにくいことを明らかにした。これらのことより HSPs が存在することにより、高温環境下でもハウスキーピングタンパク質の翻訳が持続することができ、それが高温適応の実態である可能性が示唆された。本セミナーでは近位依存性ビオチン標識実験の成果など、最新のデータも含め、紹介したい。

世話人：高木慎吾 先生

第 473 回生物科学セミナー

日時：2022 年 4 月 15 日（金）14：00-15：00

場所：理学部本館 E304 教室

講師：舩本 寛 先生(公益財団法人かずさ DNA 研究所)

演題：「ヒト人工染色体を創って調べる」～セントロメアのジェネティックスとエピジェネティックス～

概要：

38 年前、名古屋大学の岡崎恒子教授の研究室で大学院生として研究をスタートしたとき、研究室ではちょうど大腸菌の DNA 複製から哺乳類のシステムへと研究を移行し始めたばかりでした。真核生物での DNA 複製の研究は、細胞分裂を通じて導入 DNA 分子を安定に分配するためセントロメア機能と組み合わせることが望ましいと考えられていました。そこで、私はヒトのセントロメアの研究を開始しました。13 年後、私たちはクローン化したヒトセントロメア由来の反復 DNA (α -サテライト DNA/アルフォイド DNA) をヒト線維肉腫細胞 HT1080 へ導入して、導入 DNA 上にセントロメア機能を獲得したヒト人工染色体 (HAC/MAC) の作製に初めて成功しました。その後、人工合成反復 DNA からの HAC 形成にも成功し、それ以来、私たちは、セントロメアのエピジェネティックなマークである CENP-A クロマチン (ヒストン H3 バリエント) がどのように導入 DNA 上に集合し、維持されるのか？ また、ヘテロクロマチンはこれとどう関わるのかについての研究を続けて参りました。本セミナーではヒト人工染色体作製にまつわるエピソードも交えながら私たちの最近の研究や HAC ベクターの利用についても紹介する予定です。

世話人：小布施力史 先生
