

● 大阪大学URL

<http://www.osaka-u.ac.jp/>

● 豊中キャンパス

大阪大学理学研究科

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
06(6850)-6111(代表)
<http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/index.html>

● 吹田キャンパス

蛋白質研究所

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
06(6877)-5111(代表)
http://www.protein.osaka-u.ac.jp/index_jap.html

微生物病研究所

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
06(6877)-5111(代表)
<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/>

生命機能研究科

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-3
06(6877)-5111(代表)
<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jp/index.html>

産業科学研究所

〒567-0047 大阪府茨木市美穂ヶ丘 8-1
06(6877)-5111(代表)
<http://www.sanken.osaka-u.ac.jp>

● 連携大学院

国立研究開発法人 情報通信研究機構

〒651-2492 兵庫県神戸市西区岩岡町岩岡588-2
078(969)-2100(代表)
http://www2.nict.go.jp/advanced_ict/bio/w131103/CellMagic/

JT 生命誌研究館

〒569-1125 大阪府高槻市紫町1-1
072(681)-9750(代表)
<http://www.brh.co.jp/>

理化学研究所 CDB

〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3
078(306)-0111(代表)
<http://www.cdb.riken.jp/jp/index.html>



OSAKA UNIVERSITY

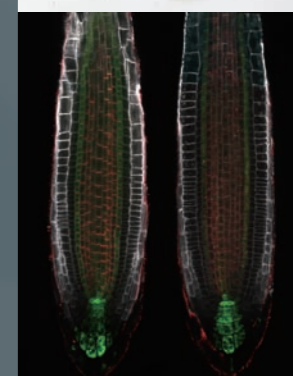
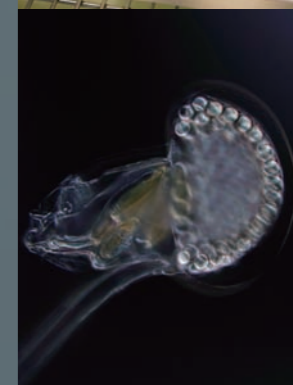
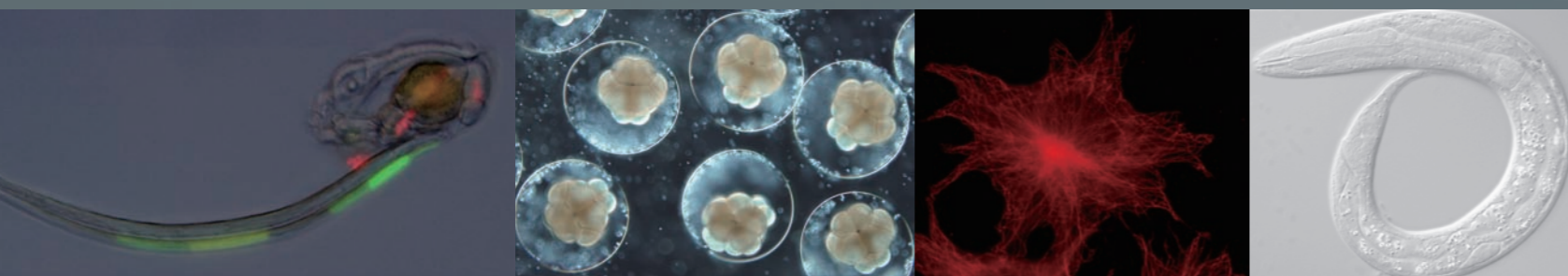
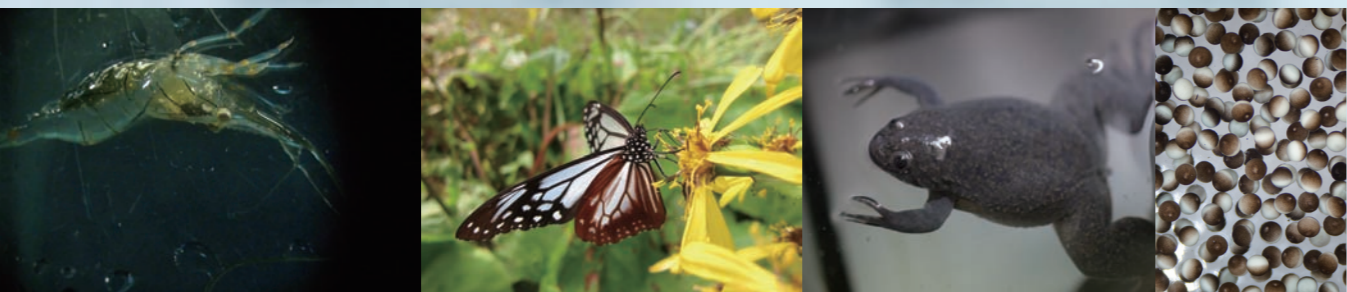
Department of Biological Sciences, Graduate School of Science,

2019年度 大阪大学大学院理学研究科 生物科学専攻研究室案内

あなたにとって「大学院」とは どんな場所でしょうか？

その場所で何を学び、何を得たいですか？

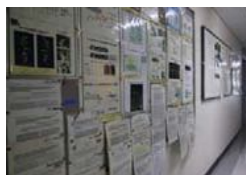
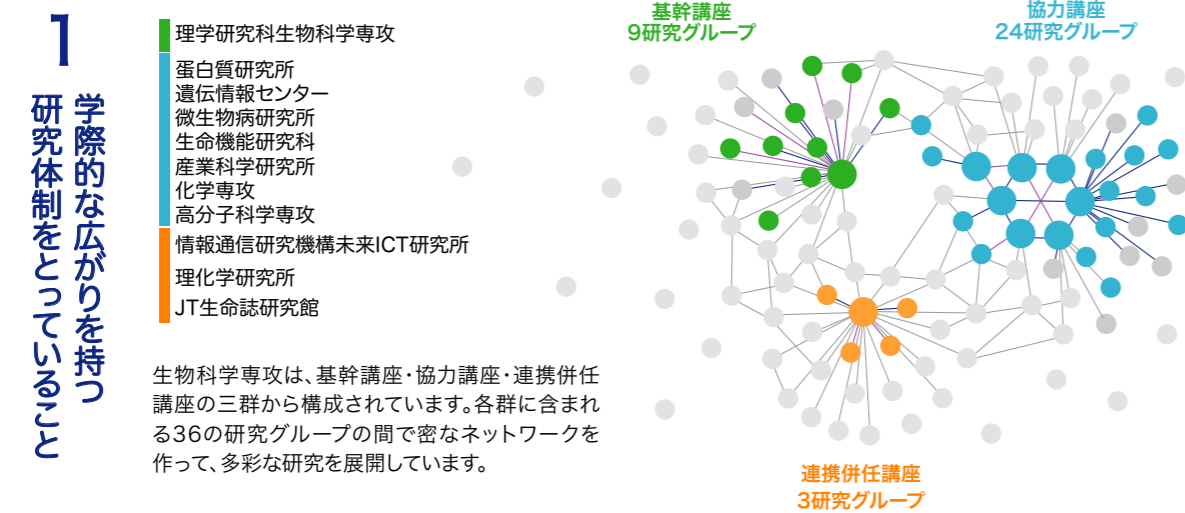
わたしたちはあなたの情熱、意欲に応えられるような大学院でありたいと思っています。これからみなさんが踏み込もうとしている新しい世界。「大学院」。その空気を少しでも知ってもらいたくて、この案内を作りました。これを見たまなさんがこの大学院のことをもっと知りたくなって足を運んでくださることを願っています。



新しい生物科学の世界へ！

近年の生物科学研究は多くの人の予想を超える早さで進歩しています。さまざまな技術革新、バイオインフォマティクスやシステム生物学等の新しい方法論の台頭、新しいデータに基づくこれまでの進化系統樹の書き替えなどで表されるように、ますますおもしろい分野になりつつあります。生物科学専攻は最先端を追求し、新しい発見に胸をときめかせられるチャンスにあふれています。

大阪大学 理学研究科 生物科学専攻では、三つの柱を立てて 生物・生命の理解に挑戦しています。



全ゲノム情報
解読完了!

個 体
細 胞
超分子・オルガネラ
機能タンパク分子

生命システムを構成する要素の構造と機能を階層ごとに解明しようという試みです。生物科学専攻・蛋白質研究所はこの分野でのパイオニアです。

2 機能分子の研究に基礎を置いて原子レベルから個体や生態レベルまでの広い分野の研究を行うこと

3 国際的に通用する研究・教育者を育てること



新しい時代の生物科学研究を目指しましょう！

こうした取り組みは、ポストゲノム時代に突入した生命科学の大きな流れの中で注目を集めています。変革の時代にあって、研究力と国際的な視野を備えた研究者の育成を目指しています。生物科学専攻には36の研究グループがあり、100人を超す教員、200人を超す学生が研究を楽しんでいます。生物科学専攻での多くの主要な研究では、学生が中心的な役割を果たして来ました。みなさんが努力すれば、それが必ず報われ、重要な貢献につながります。私たち教員は、みなさんの研究の発展をサポートするため、全力を尽くします。

研究に専念できる環境で、知的生活を楽しむ！

大学院では将来の土台作りが大切です。毎週開かれるセミナーでは、科学論文を読んだり研究の内容を議論したりします。各研究室に配属された学生は、専任の指導教員のもとで実験に打ち込みます。豊富な講師陣が行う授業などで専門外の知識を広げるチャンスもたくさんあります。日々の研究生活で湧いてきた疑問やアイデアをどんどん教員達にぶつけて下さい！

- あらゆる先端実験機器が揃っていて、高度な研究設備を構築しています。
- 専門書や既刊の科学ジャーナルを多数所蔵している複数の図書館があり、ほぼすべてのオンラインジャーナルを自由に利用できます。
- ネットでアクセスが自由に出来、学生1人1人に専用のメールアドレスが支給されます。



充実した教育プログラム

阪大独自の教育カリキュラム

専門分野の知識はセミナーで懇切丁寧な指導を受けて大いに吸収して下さい。生物科学専攻の研究グループ全てが大学院の授業での教鞭をとりまます。専門分野以外の幅広い知識も大学院カリキュラムで学べます。

国際教育プログラム

学生海外派遣制度を使って海外での研究派遣や学会発表にもチャレンジすることができます。

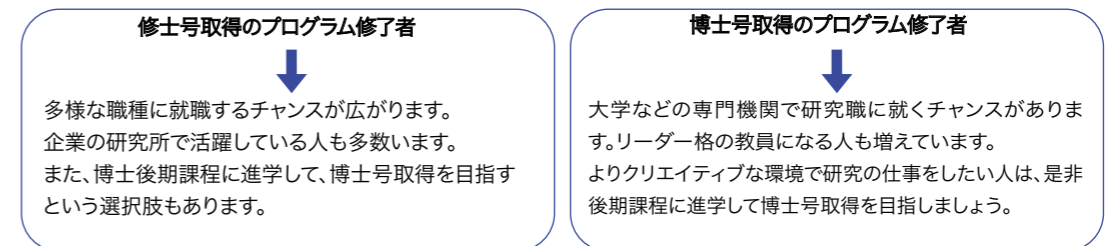
サイエンスコア科目

従来の「教える」教育から「自ら学習する能動的な」教育システムへのパラダイムシフトを目指しています。「学習コミュニティ」というユニークな発想のもと、大阪大学の始まりとなった適塾を21世紀に蘇らせる試みです。異なる分野の院生5～6人からなるユニットを基本形とする学習コミュニティを形成し、分野の壁を越えて、大学院生同士が切磋琢磨して自己鍛錬することにより学習能力を磨くことを目的としています。

充実した研究生活サポート

- 奨学金制度日本学生支援機構 : 日本学術振興会などの奨学金制度が利用出来ます。
- TA (Teaching Assistant) 制度 : 希望者には授業、実習のアシスタントで前期課程から給与が支給されます。
- RA (Research Assistant) 制度 : 博士課程後期学生全員を対象に経済支援します(審査制)。

卒業後の進路 プロの研究者になる!どこでも通用する!



卒業後どこへ行っても、新しい世界で活躍し、良い仕事ができる人材を育成するため、充実した研究教育プログラムを整えています。

熱い探求心を持って、知的生活を思う存分満喫しましょう！

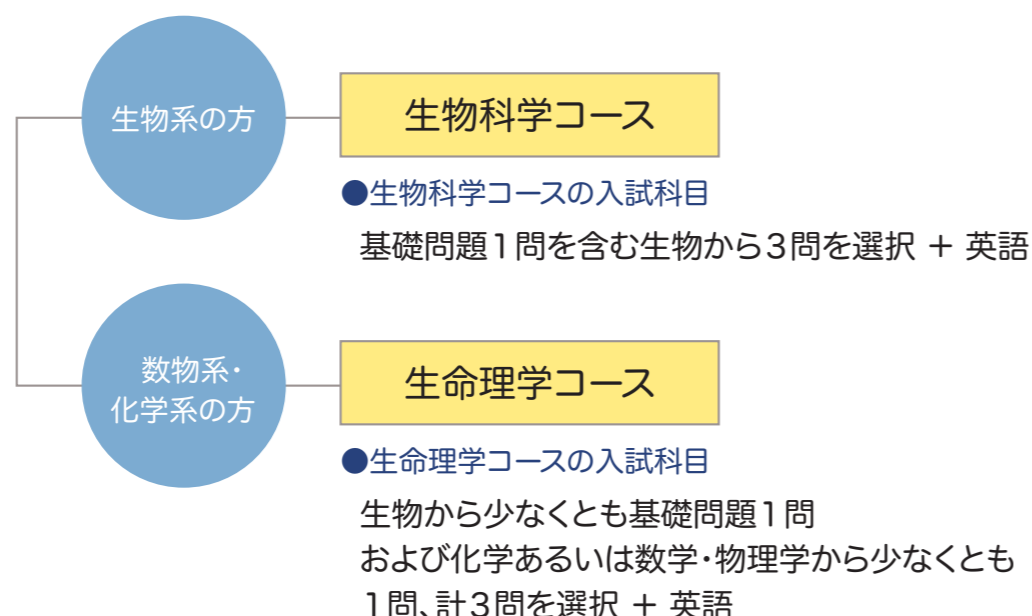
GRADUATE SCHOOL OF SCIENCE

入試関連情報

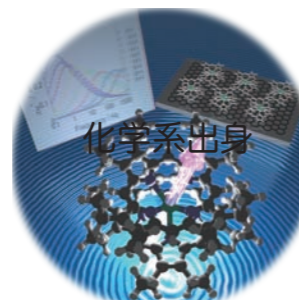
— Entrance examination related information —

柔軟で多彩な研究教育活動を展開するために、広く人材を求めています。

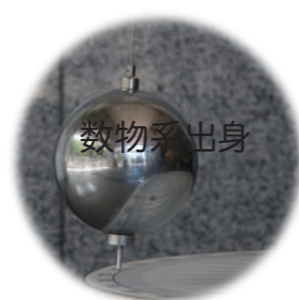
難関大学院入試を改善し、
生物系に限らず、どのような専攻の出身者も受験可能なように
2つのコースを用意しています。



生物系出身



化学系出身



数物系出身

詳細及び最新情報は、下記 web にて必ずご確認ください

<http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/>

多くの研究室があり、分野も多岐にわたるため、
やりたいことが必ず見つかります。
新しい場所で、あなたの可能性を試してみませんか？

●入試ガイダンス

2019年4月15日(月)午前10:00より豊中キャンパス 理学研究科 南部陽一郎ホール
5月27日(月)午前10:00より豊中キャンパス 理学研究科 F102講義室

●第1回 オープンラボ

豊中・吹田地区の各研究室/連携研究室(一部)
2019年4月15日(月)入試ガイダンス終了後開催
豊中地区 11:30~12:30(1回目)
14:00~15:00(2回目)
15:00~ 希望者がいれば3回目を開催
吹田地区 14:00~15:00(1回目)
15:00~16:00(2回目)
16:00~ 希望者がいれば3回目を開催

●第2回 オープンラボ

豊中・吹田地区の各研究室/連携研究室(一部)
2019年5月27日(月)入試ガイダンス終了後開催
豊中地区 11:30~12:30(1回目)
14:00~15:00(2回目)
15:00~ 希望者がいれば3回目を開催
吹田地区 14:00~15:00(1回目)
15:00~16:00(2回目)
16:00~ 希望者がいれば3回目を開催

●入学試験(予定)

特別入試(自己推薦入試・奨励入試)
2019年7月6日(土)
一般入試
2019年8月3日(土)筆記試験(午前は英語、午後は専門科目)
2019年8月4日(日)口頭試験(午後)

●2次募集試験(予定)

2020年1月25日(土)

*新しい入試関連情報を随時HPに掲載しています→

●入試に関する全般的な問い合わせ先

2019年度 生物科学専攻 教務主任 **高木 慎吾** (たかぎ しんご) 大阪大学大学院 理学研究科
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1 Tel:06-6850-5818
e-mail: edugrad@bio.sci.osaka-u.ac.jp

2019年度 生物科学専攻長 **小布施 力史** (おぶせ ちかし) 大阪大学大学院 理学研究科
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1 Tel:06-6850-5812
e-mail: obuse@bio.sci.osaka-u.ac.jp

●募集要項・出願用紙のダウンロード先→

*詳しくは下記連絡先へ

大阪大学理学部大学院係
〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1 Tel:06-6850-5289

LABORATORIES

生物科学専攻の研究室

- 豊中キャンパス
- 吹田キャンパス
- 連携大学院

植物科学	植物生長生理学研究室 ●	柿本 辰男 教授	1
	植物細胞生物学研究室 ●	高木 慎吾 教授	2
	オルガネラバイオロジー研究室 ●	中井 正人 准教授	3
動物発生進化学	細胞生物学研究室 ●	松野 健治 教授	4
	発生生物学研究室 ●	西田 宏記 教授	5
	生命誌学研究室 ●	橋本 主税 招聘教授 蘇 智慧 招聘教授	6
神経生物学	分子発生学研究室 ●	古川 貴久 教授	7
	比較神経生物学研究室 ●	志賀 向子 教授	8
	高次脳機能学研究室 ●	疋田 貴俊 教授	9
分子細胞生物学	ゲノムー染色体機能学研究室 ●	篠原 彰 教授	10
	細胞機能構造学研究室 ●	平岡 泰 教授 原口 徳子 招聘教授	11
	細胞制御研究室 ●	三木 裕明 教授	12
	染色体構造機能学研究室 ●	小布施 力史 教授	13
	細胞生命科学研究室 ●	石原 直忠 教授	14
情報伝達学	発癌制御研究室 ●	岡田 雅人 教授	15
	1分子生物学研究室 ●	上田 昌宏 教授	16
	分子創製学研究室 ●	高木 淳一 教授	17
	細胞核ネットワーク研究室 ●	加納 純子 准教授	18
	細胞システム研究室 ●	岡田 眞里子 教授	19
	蛋白質ナノ科学研究室 ●	原田 慶恵 教授	20
蛋白質機能学	蛋白質結晶学研究室 ●	栗栖 源嗣 教授	21
	蛋白質構造形成研究室 ●	後藤 祐児 教授	22
	分子細胞運動学研究室 ●	昆 隆英 教授	23
	生体分子反応科学研究室 ●	黒田 俊一 教授	24
蛋白質構造情報学	機能構造計測学研究室 ●	藤原 敏道 教授	25
	超分子構造解析学研究室 ●	中川 敦史 教授	26
化学生物学	生物分子情報研究室(理化研 生命機能科学研究センター) ●	北島 智也 招聘准教授 猪股 秀彦 招聘准教授	27
	機能・発現プロテオミクス研究室 ●	高尾 敏文 教授	28
	蛋白質有機化学研究室 ●	北條 裕信 教授	29
学際	学際グループ研究室 ●	久保田 弓子 准教授	30
		大岡 宏造 准教授	
		古屋 秀隆 准教授	
		伊藤 一男 講師	
		藤本 仰一 准教授	
		中川 拓郎 准教授	
生命機能	生命機能グループ研究室 ●	富永 恵子 准教授	31
生命理学	有機生物化学研究室 ●	梶原 康宏 教授	32
	生物無機化学研究室 ●	船橋 靖博 教授	33
	高分子構造科学研究室 ●	今田 勝巳 教授	34
	高分子集合体科学研究室 ●	佐藤 尚弘 教授	35
	超分子機能化学研究室 ●	山口 浩靖 教授	36

1.

植物生長生理学研究室 理学研究科



教授 柿本 辰男 (Tatsuo KAKIMOTO)
助教 高田 忍 (Shinobu TAKADA)
助教 QIAN, Pingping

kakimoto@bio.sci.osaka-u.ac.jp
shinobu_takada@bio.sci.osaka-u.ac.jp
qianpp2013@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/cell_physiol/sitepg/

私たちは、植物はどのようにして形を作り上げ、また、環境に応じて成長を調節するのかについて興味を持って研究しています。多細胞生物の発生には細胞間のコミュニケーションが必須です。その重要な担い手である植物ホルモンが発生の調節物質としてどのように働いているのかを調べています。また、発生を制御する新規のペプチド性シグナル分子を複数発見しています。また、種々のタイプの幹細胞のアイデンティティの決定や、分化を制御には、転写制御が重要なポイントとなります。そこで発生の鍵となる転写因子を見出し、機能解析を行います。このように、細胞間のコミュニケーション、環境応答、細胞のアイデンティティ決定を中心に植物の発生の仕組みを研究しています。

内鞘細胞のアイデンティティ決定のしくみと側根形成のしくみ

側根形成の最初のステップは内鞘細胞の不等分裂です。内鞘細胞は分化全能性を維持しつつも増殖は停止しています。私たちの研究により、この内鞘細胞の特殊な幹細胞性を作り出している仕組みがわかってきました。また、内鞘細胞が分裂して側根になる過程は、均一な細胞群が組織化された細胞群になる過程、すなわち自己組織化です。これを支える細胞間コミュニケーションの仕組みも研究しています。

維管束のパターン形成

維管束系は、篩部、木部および未分化性を持つ前形成層が規則正しく配置しています。正しい組織化のためには、細胞間コミュニケーションと、各組織を構成する細胞の増殖と分化の制御が必要です。そのしくみについて、転写因子、植物ホルモン、ペプチド性シグナル分子を対象として研究しています。

環境ストレスに応答した成長制御のしくみ

植物は、乾燥、温度、養分環境、病原体などの様々なストレスに対応しながら生きています。ストレスに応答するためには自ら成長を抑制する側面がある一方、成長とストレス応答がトレードオフの関係にある場合もあります。成長とストレス応答の密接な関係を分子レベルで解き明かします。そのためには分子生物学的なアプローチと、生態学的アプローチを取ります。

植物細胞が自分の位置を知るメカニズムの解明

多細胞生物の発生では、特定の役割を持った細胞が決まった配置で作られます。しかし、それぞれの細胞が自分の位置を認識して、決まった細胞タイプへと分化するメカニズムの多くは謎のままです。当研究室では、高田忍助教が中心となり、植物の最外層に作られる表皮に注目して、最外層の位置を認識するセンサータンパク質や、表皮分化を誘導するシグナル伝達経路の同定・解析を進めています。

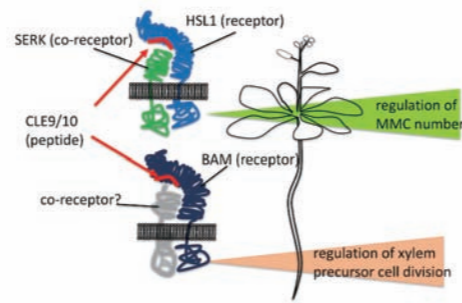


図1. 植物のペプチドホルモンは、葉の発生制御、根の維管束パターンの制御などの様々な発生現象を制御していることがわかってきました。この図では、ペプチドホルモンCLEが葉と根では別の受容体に認識されて別の発生現象を制御していることを表しています

研究室は、新しいことを発見するための所です。研究においては、それが仮に小さくても自分自身のアイデアや工夫があることが非常に大切です。自分で調べて、考え、人と相談して研究を楽しんでください。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL&FAX:06-6850-5421



研究室のHPはこちら

2.

植物細胞生物学研究室 理学研究科



教授 高木 慎吾 (Shingo TAKAGI)
助教 坂本 勇貴 (Yuki SAKAMOTO)

shingot@bio.sci.osaka-u.ac.jp
yuki_sakamoto@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/takagi/index.htm

動物のように自在に動き回ることでできない植物は、外部環境要因の変動を鋭敏に感じ取り、巧みに応答することによって自らの生活環を制御し、自然界を生き抜いています。そのような植物のふるまいを目の前にした時、それらのことがどのような仕組みで実現されているのか(=How疑問)、それらのことにどのような意義があるのか(=Why疑問)という、見方の異なる2種類の疑問が浮かび上がります。どちらの疑問も研究を駆動する強いモチベーションとなります。私たちは、植物が示すさまざまなふるまいに興味を持ち、それらの仕組みや意義についての理解を深めるため、各自が抱いた疑問を大切にしながら研究しています。

現象をほどく

刺激の受容から応答にいたるまでのプロセスについて、特に細胞レベルでの出来事を中心に解析しています。刺激としては光、CO₂、力学的ストレスなど、植物の生活に大きな影響を与える要因に注目しています。回旋運動の誘導と維持、オルガネラ(葉緑体、ミトコンドリア、細胞核)の細胞内での位置決定と運動様式などの興味深い現象について、それらの仕組みと意義との両面を常に意識しながら研究を進めています。

例えば、環境条件の変化にしたがって葉緑体が細胞内での存在場所を変える現象はよく知られていますが(図1参照)、私たちは、ミトコンドリアや核も光に応答して存在場所を変えることを見出しました。これらの応答にかかわる刺激受容機構、細胞骨格、シグナル因子などについて調べています。

また、これらの応答の意義について、光合成反応の効率化やDNA損傷の回避に注目して解析しています。

仕組みを探る

植物細胞のオルガネラは、動物と共通の性質と、植物特有の性質とを備えています。例えば、Ca²⁺によって活性が制御されるアクチン結合蛋白質ピリンは、動植物に保存されています。私たちは、ピリリンがアクチン細胞骨格の構築制御を介して葉緑体の位置決定に関与していることを見出し、その作用様式について解析しています。

また、細胞核の核膜内膜は核ラミナと呼ばれる網目状の構造で裏打ちされています。動物核ラミナの主成分はラミンで、核の運動、形、染色体の配置などを制御しています。一方、植物にはラミンのホモログが無く、研究が進んでいなかったのですが、私たちは、CRWNと名付けられた遺伝子の産物がラミンと同等の役割を果たしている可能性を提唱し(図2参照)、その検証に取り組んでいます。CRWN遺伝子は、進化の過程で植物が陸上に進出する際に獲得されたと予想され、環境の激変に対応するシステムの重要因子であると考えています。

どちらかというと理学(世の中の役に立つことを目指す)よりは生物学(未解明の問題を解明することを目指す)に、実学よりは虚学に惹かれる人向き。植物まるごとや植物の細胞を眺めてみたい人、大歓迎。

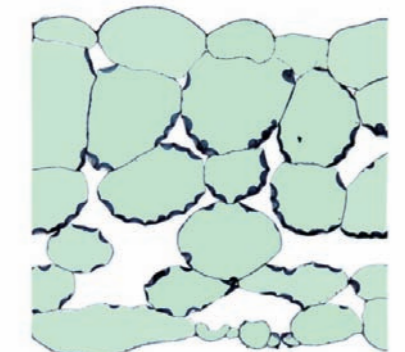


図1. 葉の横断面図を見ると、葉緑体(濃い青)は、細胞同士が隣り合う場所ではなく、細胞間隙(白い部分)に接する部分に分布していることがわかります。CO₂の関与に注目してこの現象を解析しています。

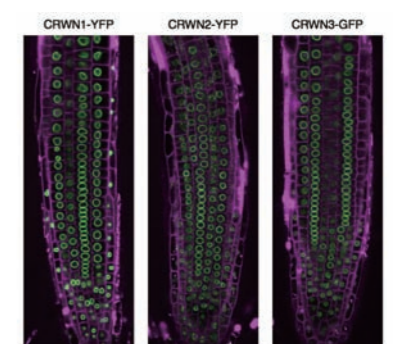


図2. CRWNに蛍光蛋白質をつないだ融合遺伝子を発現させて、根の先端部を観察すると、各細胞核の核膜直下にシグナルが検出されました。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-5818
TEL&FAX:06-6850-6765



研究室のHPはこちら

3.

オルガネラバイオロジー研究室 蛋白質研究所



准教授 中井 正人 (Masato NAKAI)

nakai@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/enzymology/>

動物や植物の体の基本単位は細胞。その細胞の中には、核やミトコンドリア、ペルオキシソーム、葉緑体など、オルガネラと呼ばれる生体膜で囲まれた細胞内小器官があり、様々な代謝を分担しています。では、地球上で最初に誕生した単純な膜構造で囲まれたバクテリア-原核細胞から、どうやって、複雑なオルガネラを持つ真核細胞が生じたのでしょうか。そこには、昔、真核細胞の元となった宿主細胞内に共生したバクテリアがオルガネラ化した長い進化の過程が関わっています。私たちは、植物や藻類の葉緑体を研究対象に、オルガネラ化に伴い確立されてきた蛋白質輸送システムを中心に、その詳細な分子メカニズムと分子進化の解析を通して、真核細胞成立の謎を解き明かします。

細胞内共生から始まった葉緑体進化の不思議

葉緑体は光合成の場であり、地球上の多くの生命を支えています。葉緑体は、シアノバクテリアのような光合成原核生物が、10億年ほど前に核やミトコンドリアを持つ真核生物に細胞内共生することで誕生しました。その後、内共生体遺伝子の多くは宿主の核ゲノムへ移行し、新たに加わったものも含め、2000種類を超える葉緑体蛋白質が核ゲノムにコードされるようになりました。これらの蛋白質の合成は葉緑体の外(サイトゾル)で行なわれるため、葉緑体蛋白質だけを特異的に輸送するシステムが葉緑体を包む膜に確立される必要がありました(図1)。私たちは、葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置TICトランスロコンを分子量100万もの超分子複合体のまま精製する事に世界で初めて成功し、その構成因子をすべて同定しました(Science, 2013)。この発見は、葉緑体蛋白質輸送装置の変化が緑藻や陸上植物の進化をもたらす一因になったことも示唆する事になりました。

なぜ、分子量100万もの巨大な膜透過装置が必要となったのか、どのように成立してきたのか、葉緑体進化の謎に迫ります。

細胞が葉緑体蛋白質のみを葉緑体へと送り込む精巧な仕組み

生体膜を介して蛋白質のような高分子を輸送するためには、膜バリアを保ったまま蛋白質を膜透過させる精巧な分子装置-トランスロコン-が必要です。生命は進化の過程で、幾つかの異なるタイプのトランスロコンを生み出してきました。それらは、働く膜系や出現した進化的背景も違うため、その構成因子も輸送メカニズムも大きく異なっています。上述の葉緑体内包膜のトランスロコンTIC、最近同定したTICと付随して働く分子量200万のATP依存性の新奇輸送モーター複合体(Plant Cell, 2018)、さらには外包膜のトランスロコンである分子量100万のTOCも含め、これらメガコンプレックスが、どのような機能的連携により葉緑体蛋白質の特異的な輸送を行っているのか、植物の遺伝子操作(図2)や構造生物学の手法も取り入れて、精巧な仕組みを明らかにする事で(図3)、生体膜を隔てて蛋白質を運ぶという、生命にとって必須の細胞構築原理の解明に迫ります。

参考文献

Uncovering the Protein Translocon at the Chloroplast Inner Envelope Membrane. Science 339:571-4(2013)
A Ycf2-FtsHi heteromeric AAA-ATPase complex is required for chloroplast protein import. Plant Cell 30:2677-703(2018)
葉緑体のタンパク質輸送機構について。生物の科学-遺伝 3月号,真核細胞の共生由来オルガネラ研究最前線, 105-9(2016)

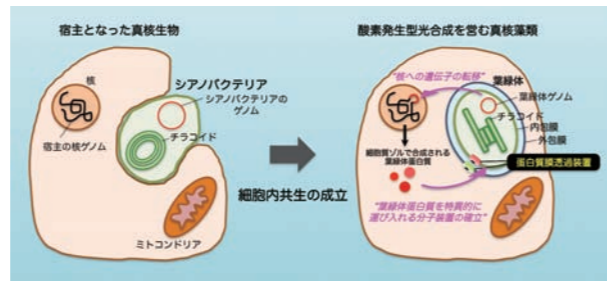


図1. シアノバクテリアの内共生による葉緑体の誕生



図2. 葉緑体包膜のタンパク質輸送装置の欠損のシロイヌナズナ変異体を示すアルビノ形質

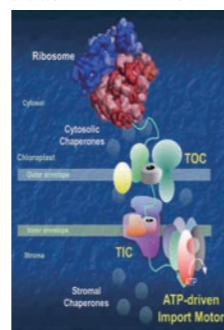


図3. 葉緑体蛋白質輸送に関与するメガコンプレックス

志は高く、世界を相手に、Breakthroughを目指して、一緒に研究を楽しみましょう!!

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
大阪大学蛋白質研究所

TEL:06-6879-8612
FAX:06-6879-8613

研究室のHPはこちら

4.

細胞生物学研究室 理学研究科



教授 松野 健治 (Kenji MATSUNO)

kmatsuno@bio.sci.osaka-u.ac.jp

助教 山川 智子 (Tomoko YAMAKAWA)

tyamakawa@bio.sci.osaka-u.ac.jp

助教 稲木 美紀子 (Mikiko INAKI)

minaki@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/matsuno/index.html

複雑な多細胞生物のからだも、元をたせば個々の細胞の集まりです。したがって、生物が「生きる」ことは、細胞の発揮する多彩な機能に依存しています。例えば、細胞は、細胞同士の間で情報のやり取りをすることで、自らの運命を決めていきます。しかし、細胞がモノソゴイ機能を発揮する機能については、まだわかっていないことだらけです。

我々の研究室は、動物の組織・器官が、遺伝的にプログラムされた形態につくりあげられていく際に、細胞がどのような機能を発揮しているのかに興味を持っています。遺伝学的解析手段が駆使でき、全ゲノムのDNA塩基配列が決定されているショウジョウバエを用いて、この問題にチャレンジしています。

動物のからだを左右非対称にする細胞のキラリティ

外見が左右対称な動物においても、内臓器官は左右非対称な場合が多くみられます。ヒトの内臓の左右非対称性がそのよい例です。このような左右非対称性形成の形成機構は、進化的に多様であり、無脊椎動物ではその機構はほとんど理解されていません。

ショウジョウバエは、発生の研究を行うのに適した実験動物であり、そのからだは、遺伝的に決められた左右非対称性を示します。我々の研究室は、ショウジョウバエを用いて、左右非対称性が形成される機構を研究しています。その結果、細胞がキラリティ(鏡像がもとの象と重ならない性質)を示し、それがもとになって左右非対称性が形成されることを世界に先駆けて明らかにしました。消化管の左右非対称性が逆転する突然変異体を探索したことで、細胞キラリティを反転(鏡像化)させる遺伝子の同定に

も成功しました。

現在、細胞キラリティを示す三次元モデル細胞からなる組織をコンピュータ・シミュレーションすることで、細胞キラリティによって左右非対称な組織変形が起こる機構を調べています。また、細胞キラリティが形成される分子レベルの機構を明らかにしたいと考えています。

細胞間の接触を介する細胞間情報伝達 -Notch情報伝達-

多細胞動物の発生や恒常性の維持には、細胞間の情報伝達が必要で、細胞間の情報のやり取りによって、細胞の秩序だった挙動が生まれます。このような細胞間の情報伝達の機構に関しては、近年、大きく理解が進んでいます。しかし、まだまだ多くの謎が未解決のまま残されています。細胞間の情報を受け取るためには、細胞膜の表面にある受容体タンパク質が活躍します。これらは、情報を「受容」するタンパク質です。

Notchは細胞膜を貫通する受容体タンパク質です。隣の細胞からNotchに情報を送る側のタンパク質も、細胞膜貫通型です。そのため、細胞と細胞が直接接触する場合だけ、Notchが細胞内に情報を送るようになります。この仕組みによって、細胞と細胞の接触を介した細胞間情報の伝達が起こります。これは、Notch情報伝達とよばれています。Notch情報伝達は、いろいろな細胞の運命決定や形態形成で機能しています。したがって、Notch情報伝達の異常は、白血病などのガンの発生や、いろいろな遺伝病の原因となります。ショウジョウバエを用いて、Notch情報伝達の仕組みや、その制御方法の研究を行っています。

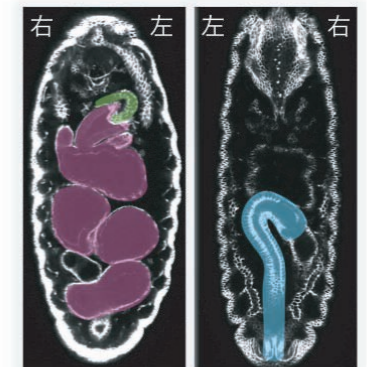


図1. ショウジョウバエの胚の消化管(部分ごとに、緑、紫、青色で示した)は、左右非対称。左パネルは腹側から、右パネルは背側から見た写真。

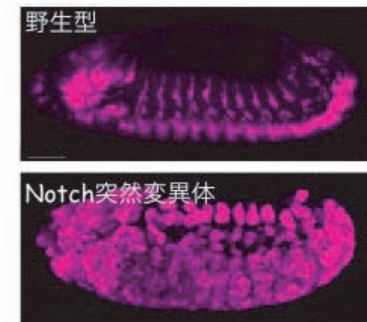


図2. 野生型のショウジョウバエ胚の神経系(紫色)ははしご状神経系。Notch受容体をコードする遺伝子の突然変異体の胚では、細胞間の情報伝達が機能せず、細胞分化が乱れる。その結果、本来は表皮の細胞が、全て神経に変化してしまう。

生物学にはまだまだ未開の領域があります。つまり、楽しいことがたくさん残っています。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-5804
FAX:06-6850-5805

研究室のHPはこちら

5.

発生生物学研究室 理学研究科

Laboratory of Developmental Biology



教授 西田 宏記 (Hiroki NISHIDA) hnishida@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 准教授 今井 薫 (Kaoru IMAI) imai@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 小沼 健 (Takeshi ONUMA) takeo@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/nishida/index.htm

我々はすべて100ミクロンの受精卵から発生してきた。いったいどのようなしくみで、そんなことが可能になるのかを考えてみたことがあるだろうか。私たちの研究室では、顕微胚操作・遺伝子工学的手法・顕微鏡イメージング・発生遺伝学を駆使し、いかにして卵からからだができあがるかという問題に取り組んでいます。

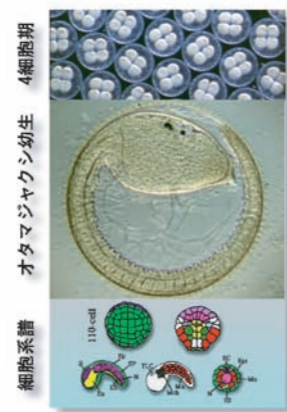
ホヤ初期胚発生の細胞・分子レベルでの解析

発生過程では、ただ細胞の数が増えるだけではなく、多種多様な機能を持った細胞が作り出されてきます。例えば、表皮、筋肉、神経、血液細胞などがそれぞれです。これらの細胞もすべて元をたどれば、受精卵からできてくるわけです。卵が分裂した後、特定の細胞が筋肉に、また別の細胞が神経になっていくのは、どのような仕組みによっているのでしょうか。すなわち細胞の発生運命決定のメカニズムを解明するのが、本研究室のテーマです。

実験材料としては、脊椎動物に進化する少し手前の動物であるホヤを用いています。ホヤの受精卵は 35 時間で右のようなオタマジャクシに発生します。すでにホヤの発生は詳細に記載されており、胚のどこから、オタマジャクシのどこが作り出されるかを、正確に予測できるのです。

研究の独創的な点は、発生運命の決定機構に関して、ホヤという実験動物を取り上げ、それをまるごと一匹分、解明しようとするところにあります。ホヤのオタマジャクシ幼生は単純な構造を持ち、少数の細胞でできています。このことは、胚発生における発生運命の決定機構を組織ごとに、かつ全ての組織タイプについて明らかにできるという可能性を示しています。単純ではあるものの、脊椎動物の原型をなす動物を用い、そのほとんどの組織について細胞

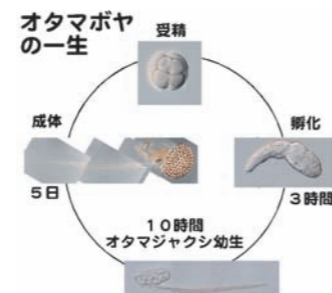
運命決定機構を解明することは、発生学の進歩において有意義な一里塚になると考えられます。



(上) 4細胞期(受精後3時間)。(中) マボヤの孵化直前のオタマジャクシ幼生(受精後35時間)。(下) 細胞系譜。初期胚のどの細胞が、オタマジャクシのどこになっていくかを表している。

オタマボヤの発生遺伝学

オタマボヤの継代飼育が研究室内でできるようになり、オタマボヤを用いた研究への可能性は大きく広がりました。オタマボヤは突然変異体作製と解析に適した実験動物であると考えられます。これはオタマボヤが、継代飼育できること、一生が5日と短いこと、ゲノムがコンパクトで遺伝子間距離が短いこと、遺伝子重複が少ないことなどの利点を持つためです。この点でワカレオタマボヤは今後有望な実験動物になると私たちは考えています。遺伝子導入系統や突然変異体の作製・解析は、現象から原因遺伝子やメカニズムを突き止めることのできる強力な研究手法となるので、このような技術をオタマボヤで実現すべく研究を開始しています。



オタマボヤの一生。受精後、5日で生体になり卵を産むようになる。

参考文献(総説)

Nishida, H. Specification of embryonic axis and mosaic development in ascidians. *Developmental Dynamics* (2005) **233**, 1177-1193.
 Nishida, H. Development of the appendicularian *Oikopleura dioica*: culture, genome, and cell lineages. *Dev. Growth Differ.* (2008) **50**, S239-S256.
 西田宏記, 沢田佳一郎 ホヤ胚発生過程における中胚葉パターンニング細胞工学(2002)21巻1号pp.98-105
 西田宏記 私が名付けた遺伝子 "Macho-1" 実験医学 (2005) 23巻3号pp.420-422

発生は神秘的だ。研究には夢がある。ようこそ学問の世界へ。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL&FAX:06-6850-5472

研究室のHPはこちら

6.

生命誌学研究室 JT生命誌研究館

Laboratory of Biohistory



(左) 招聘教授 蘇 智慧 (Zhi-Hui SU) su.zhihui@brh.co.jp
 (右) 招聘教授 橋本 主悦 (Chikara HASHIMOTO) hashimoto@brh.co.jp
 招聘准教授 小田 広樹 (Hiroki ODA) hoda@brh.co.jp

URL: <http://www.brh.co.jp>

ゲノムに書かれた生きものの歴史性・多様性・共通性を読み解くことで、生きものの姿(発生・進化・生態系など)を見る実験研究とその成果の表現の研究とを行なっている。個別の遺伝子、個別の生物種にこだわらず、多様な生物を見ることにより、発生における形づくりや進化の過程での種分化の基本が見えてくるのではないかと考えている。特徴として、研究の基本に生きものを愛する心を置き、その発信もしている。生命誌学講座では、生物の系統・個体発生、および研究成果の表現とその発信に関する以下の研究を行っている。

分子に基づく生物進化の研究

さまざまな生物の遺伝子の比較解析を通じて、(i)生物多様性の分子機構、(ii)分子に基づく生物の系統進化、といった分子進化学の基本的問題の解明を目指している。

節足動物の系統進化および昆虫と植物との共生・共進化

(i) 遺伝子比較を通じて、昆虫類を中心に節足動物全体の系統進化を解明する。(ii) イチジク属植物とイチジクコバチを材料として、昆虫と植物との共生・共進化および種分化のメカニズムを解明する。

細胞システムと発生メカニズムの進化

ショウジョウバエやオオヒメグモなどを実験モデルとして用いて、多細胞動物の進化に重大な影響を及ぼした細胞システムや発生メカニズムの変化とその意義を実証的に解明する。

蝶の食性と進化

食草選択は植物と昆虫の重要な相互作用で、その変化が種の多様化をもたらしている。モデルとしてアゲハ蝶による食草選択の分子機構を対象に、産卵誘導物質の受容に係わる遺伝子群を解析している。

両生類の原腸形成機構

体軸や神経の誘導は原腸形成期に起こる。私たちはイモリとツメガエルの原腸形成過程を詳細に比較解析したところ、両者は決定的に異なることを見いだした。その違いを詳細に検討し脊椎動物における普遍性を見いだしたい。

表現を通して生きものを考える

「生命誌」の研究成果を刊行物、展示、映像などを通して発信、科学の新たな表現・研究に取り組んでいる。



発生、進化、生態など生き物の歴史性と関係性の総合的研究とその表現によって生命研究の新しい姿を創っている生命誌学研究室の一員になり、新しいアイデアを生かした研究をしてください。

〒569-1125 大阪府高槻市紫町 1-1
 JT生命誌研究館

TEL:072-681-9750
 FAX:072-681-9743

研究室のHPはこちら

7.

分子発生学研究室 蛋白質研究所



教授 古川 貴久 (Takahisa FURUKAWA) takahisa.furukawa@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 茶屋 太郎 (Taro CHAYA) taro.chaya@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 杉田 祐子 (Yuko SUGITA) yuko.sugita@protein.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa_lab/

当研究室は、分子生物学、発生学、組織学、生理学など幅広い方法論を駆使して脊椎動物の中枢神経系発生の分子機構を解明し、神経系の構築と機能発現の原理を解明することを目指しています。ゲノムに刻まれた遺伝プログラムが、どのように神経細胞を作り、正確な神経回路を形成し、生体での神経生理機能につながるのかを網膜視覚系を主なモデルシステムとして研究を進めています。さらに、遺伝子から生理機能までの各ステップの異常がどのように人の病気になるか、それをどのように解決できるかといった医学的問題への貢献も積極的に進めています。私たちは、中枢神経系発生の「遺伝子から個体生理機能・ヒト疾患までの統合的解明」を目指しています。

シナプス形成の分子機構の解析

網膜は中枢神経系の組織であり、美しい層構造を形成し形態学的にシンプルでニューロンの形態も明瞭です。シナプスの位置も明確に決まっており、電子顕微鏡によるシナプス末端の正確な検証も可能です。近年、軸索がどのように標的に向かい伸張するのかといったメカニズムの理解は比較的進んできましたが、正確な回路を作るための特異的シナプス結合の分子機構はまだよく分かっていません。私達は最近、新規細胞外マトリックス蛋白質ピカチュリンを単離し、ピカチュリンがジストログリカンと結合することで視細胞—双極細胞間の特異的シナプス形成分子として機能することを見出しました。私達は、網膜のシナプス形成や神経回路形成の分子機構の解明を進めています。

ノンコーディングRNA(non-coding RNA)による中枢神経系の発生と機能制御メカニズムの解析

近年、様々な生物種で、18-25塩基程度の小さなRNA、マイクロRNA(miRNA)が数多く転写されていることがわかってきました。マイクロRNAは相補的な配列をもつターゲット遺伝子の発現を抑制し、発生、分化、代謝、神経、発がんなどに様々な生体現象に関わっていると考えられています。私達は最近、中枢神経特異的な発現を示すマイクロRNA-124aが海馬の正常な神経回路形成や網膜錐体細胞の生存に必須であることを明らかにしました。私達は中枢神経系に発現するマイクロRNA群や長鎖ノンコーディングRNAが重要な機能を担っていると注目しており、ノンコーディングRNAの生体機能や作用機構を解明することによって、中枢神経系の新たな遺伝子制御機構を明らかにすることを目指しています。

ニューロン分化に関わる分子システムの解析

ヒト脳に存在する1千億個とも言われるニューロンの細胞運命はどのように正しく決定されるのでしょうか？エピジェネティックな要素はどれくらい効いているのでしょうか？私達は網膜の光を受け取るニューロンである視細胞に注目し、視細胞がどう運命決定されるのかを転写制御の観点から明らかにしてきました。私達は視細胞の運命決定が「転写因子の連鎖的活性化」によることを発見しました。さらに網膜神経細胞の発生に関わる遺伝子制御の解明を進めており、網膜神経細胞をモデルにニューロンの運命決定から最終分化までのメカニズム全貌を生体レベル(in vivo)で明らかにすることを目指しています。

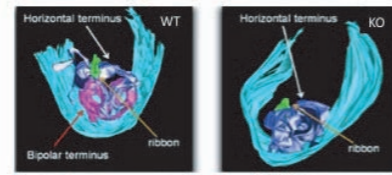


図1: 超高分電子顕微鏡による網膜リボンシナプスの三次元トモグラフィー解析。ピカチュリンKOの網膜のリボンシナプスには双極細胞の神経終末が進入していない

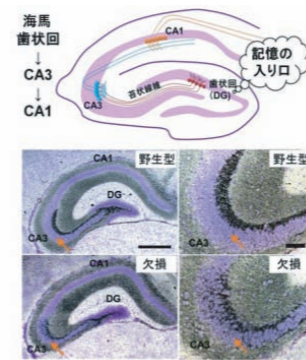


図2: miR-124a欠損マウス(KO)の脳では、海馬歯状回の苔状線維とCA3錐体細胞の回路形成が正しい位置で形成されず、苔状線維のCA3領域への異常侵入が認められた

研究すればするほど、生物のとんでもなく精緻で奥深い仕組みに驚嘆するばかりです！一緒に生命の驚異を明らかにしていきませんか？

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL:06-6879-8631
FAX:06-6879-8633

研究室のHPはこちら

8.

比較神経生物学研究室 理学研究科



教授 志賀 向子 (Sakiko SHIGA) shigask@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 長谷部 政治 (Masaharu HASEBE) h.masaharu@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 濱中 良隆 (Yoshitaka HAMANAKA) hamanaka@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/shiga/index.html

私たちは、自然選択の中で洗練されてきた動物の行動や生理を、神経系のしくみから解き明かすことを目的に研究しています。特に、脳や神経系が時間軸を持った情報を処理するしくみに興味をもっています。昆虫などの無脊椎動物が、生まれながらに備わる概日時計を使って、環境の光周期情報（明るい時間とくらい時間の組み合わせ）から季節を読むしくみや、概日時計が刻むユニークな行動のしくみを解き明かそうとしています。多様な動物の行動や生理を比較し、その共通性と多様性を知ること、動物が生まれてきた（進化してきた）道筋を探ることにもつながると考えています。

昆虫の光周性と休眠

鳥のさえずりや渡り、哺乳類の冬眠など多くの動物は、季節に合わせた生活史を持ちます。昆虫も、生存に適した季節に成長や生殖をおこない、不適切な季節にはそれらを一時的に停止した「休眠」に入ります。動物たちが季節に適応するには、これからやってくる季節を正確に予測し、それに備える必要があります。脳は、季節を知る手掛かりとなる光周期や温度の情報を概日時計の時間情報と統合し、季節に合わせた発育プログラムを決定します。その結果、内分泌系が切り替わり、休眠、非休眠の形態や行動が調節されます。

光周性および休眠調節に関わる脳の領域

私たちは、数年に一度野外から採集してきたクロバエやカメムシ類を実験室で飼育して、光周性や休眠調節の神経機構を調べています。ルリキンバエやチャバネアオカメムシの成虫は、数日間の長日・高温により卵巣を発達させ、短日・低温により卵巣発達を抑制した休眠に入ります。

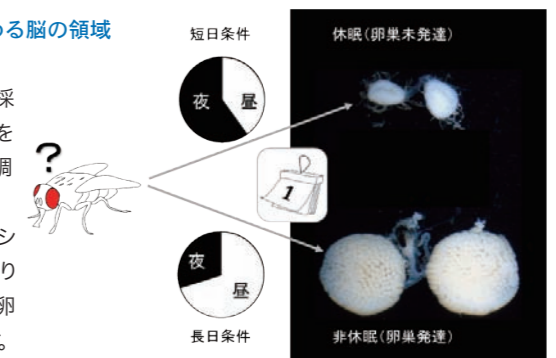


図1. ルリキンバエの光周性機構

概日時計は光周性にどうかかわるのか

ルリキンバエの光周性に概日時計ニューロンが必要であることも明らかになりました。そして、現在では、概日時計が光周性機構に関わるという考え方が、組織や遺伝子のレベルで支持されています。しかし、概日時計がどうやって光周期を読み取り、一定期間のうちに休眠と非休眠プログラムを切り替えるのかは全くわかっていません。私達はこれまでに、概日時計ニューロンと脳側方部ニューロン(休眠誘導ニューロン)や脳間部ニューロン(生殖に必要なニューロン)が神経連絡することを明らかにしました。これらの神経ネットワーク内でどのような情報処理が行われるのかについて研究を行っています。

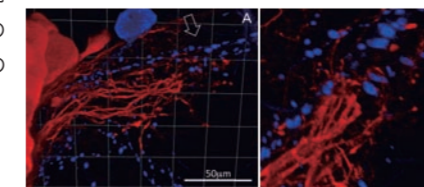


図2 ルリキンバエの概日時計ニューロンを認識するPigment-dispersing factor抗体で染色された神経線維(青)と脳間部ニューロン(赤)の接続 BはAの矢印の方向から眺めた像 赤と青の点が接していることがわかる。

二日周期の行動リズム

オオクログナネは、二日に一度だけ日暮れの時刻に地上へ出現し、採餌や交尾をするユニークな行動を示します。私達はこれまでに、環境に周期性の無い恒常条件でも、オオクログナネがおよそ48時間周期で地上へ出現することを明らかにしました。脳には、24時間を刻む概日時計を使って48時間の行動リズムを作るしくみがあるのではないかと考え、二日リズムを形成する神経機構の研究を行っています

生物学の不思議に心ときめいたら、そこが研究のスタートです。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-5423

研究室のHPはこちら



9.

高次脳機能学研究室 蛋白質研究所



教授 疋田 貴俊 (Takatoshi HIKIDA)

hikida@protein.osaka-u.ac.jp

特任助教 Tom MACPHERSON

macpherson@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/laboratories/adbancedbrainfunction>

私たちの研究室では、独自に開発した神経回路活動制御法や特定神経回路の神経活動の可視化により、認知学習行動や意思決定行動といった高次脳機能の神経基盤の解明に取り組んでいます。また、精神神経疾患モデルマウスを用いて、精神神経疾患の分子病態の解析を行っています。特に精神疾患発症に関わる遺伝-環境相互作用の分子機構の解明に取り組んでいます。臨床部門や製薬企業との連携により、精神疾患の創薬を目指すトランスレーショナルリサーチをすすめていきます。

精神神経疾患の分子病態の解析

多くの精神神経疾患で、その分子病態が明らかになっておらず、根本的な治療法の開発が遅れています。私たちは精神疾患患者でみられる遺伝子変異を導入したマウスを精神疾患モデル動物として、そのマウスでみられる異常を、行動、回路、分子の各階層で解析することによって、精神疾患の分子病態の解明を進めています。さらに社会環境などの要因を負荷することで、遺伝と環境の相互作用からみた発症のメカニズムに迫っています。

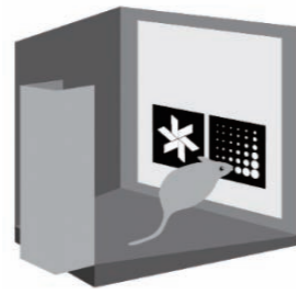


図: マウスの認知学習課題

高次脳機能の神経回路機構の解析

私たちはマウスにおいて大脳基底核神経回路の特定の神経伝達を制御する手法を開発し、認知学習行動において特定の神経回路がそれぞれ固有の役割を担っていることを示してきました。マウスの認知課題(図)などを用いて高次脳機能における神経回路の制御機構の解明を進めています。また、本能行動や社会行動の神経回路機構についても解析を行います。神経回路制御には独自に開発した可逆的神経伝達阻止法に加えて、光遺伝学的手法、薬理遺伝学的手法を用います。行動下のマウスでの特定神経細胞の活動を可視化し、脳内顕微鏡やファイバーフォトメトリ法を用いて観察します。

精神疾患のトランスレーショナルリサーチ

私たちはこれまでに臨床部門や製薬企業と連携して精神疾患のトランスレーショナルリサーチをすすめてきました。ひきつづき創薬を目指した研究を行います。

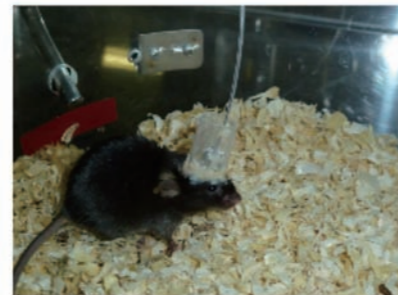


図: ファイバーフォトメトリ法により、行動下のマウスの特定神経細胞の活動を観察する

脳の仕組みを一緒に明らかにしていきましょう。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-8621

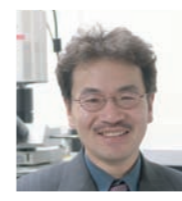
FAX: 06-6879-8623



研究室のHPはこちら

10.

ゲノム-染色体機能学研究室 蛋白質研究所



教授 篠原 彰 (Akira SHINOHARA)

ashino@protein.osaka-u.ac.jp

准教授 古郡 麻子 (Asako FURUKOHR)

a.furukohri@protein.osaka-u.ac.jp

助教 東出 望花 (Mika HIGASHIDE)

mika.th@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/genome/Shinohara-HP-index.html>

DNA鎖の交換反応である相同組換えはゲノム構造の安定化や多様性の産生に大切な役割を果たしています。体細胞分裂期にはDNAの傷の修復に、減数分裂期には染色体の分配に必須の役割を果たします。ゲノムの不安定化はガンの直接の原因であり、配偶子形成過程では不妊、流産、ダウン症などの異数体病の原因になります。当研究室では体細胞、減数分裂期の組換え反応によるゲノムの安定化の分子メカニズムとその制御、その破綻によって生じるガンなどのゲノム病態を解明するために、酵母細胞やヒト培養細胞を用いて、これらの過程に働く遺伝子、蛋白質の機能を分子生物学的、遺伝的、細胞生物学的、生化学的手法などあらゆる方法論を用いて研究を行っています。

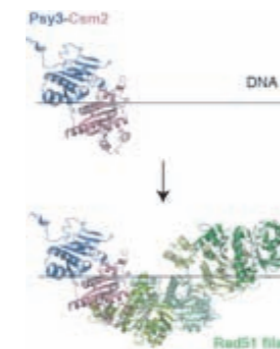


図1. 組換えに関わるRad51フィラメント形成がCsm2-Psy3により促進される仕組み

染色体構造変化による減数分裂期の組換えの分子機構

配偶子形成に必要な減数分裂ではDNA複製の後、核分裂が2回連続して起こり、第1分裂期では相同染色体が分配されます。分配を促進するため、相同染色体の間に物理的な結合を生み出すのが、相同組換えです。減数分裂期の相同組換えは、染色体の入れ替えを伴う交叉型組換えの形成を伴い、その数と分布が制御されています。また、減数分裂期には動的な染色体の構造体形成と染色体の再配置が組換えに伴って起こります。特に相同染色体をベアリングするシナプトネマ複合体(図2)、テロメアが核膜上で一カ所に集まるブーク形成(図3)が知られています。減数分裂期の組換えと染色体構造との関連性から、染色体上で起こるDNAの生化学反応の分子機構についての新規概念を生み出す

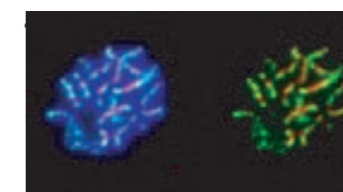


図2. シナプトネマ複合体。シナプトネマ複合体の蛋白質が線状(緑、赤)とDNA(青)に分布し、この構造体上で相同染色体が対合する

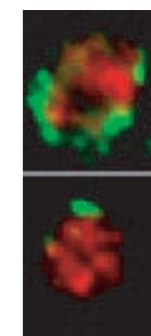


図3. 減数分裂期のテロメアのクラスタリング(ブーク形成)。ブーク形成ではテロメア(緑)が核の周辺部(上図)から一カ所(下図)に集まる。赤は組換えに関わる蛋白質の局在

ヒト細胞やマウス個体での相同組換えのメカニズムとその破綻による細胞ガン化の解析

最近ではゲノムの不安定化による細胞の癌化と組換えが注目されています。高等真核生物の組換えの分子メカニズムを解明するために、ヒト細胞やマウス個体での相同組換えを解析する系を立ち上げています。特に、ヒト相同組換えに関わる因子の解析、ノックアウトマウスの作成と解析などを通して、ヒト細胞の中での組換えの分子メカニズムやその破綻による染色体異常を伴う異常(図4)に関する解析を行っています。

図4. ヒト細胞における染色体不安定性-Anapahse bridge

志が高く、熱意のある人、世界で注目されるような研究を目指しましょう。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-8624

FAX: 06-6879-8626

研究室のHPはこちら

細胞機能構造学研究室 情報通信研究機構 未来ICT研究所



教授 平岡 泰 (Yasushi HIRAOKA) hiraoka@fbs.osaka-u.ac.jp
 招聘教授 原口 徳子 (Tokuko HARAGUCHI) tokuko@nict.go.jp
 招聘准教授 近重 裕次 (Yuji CHIKASHIGE) chika@nict.go.jp

URL: <http://www2.nict.go.jp/frontier/seibutsu/CellMagic/index.html>

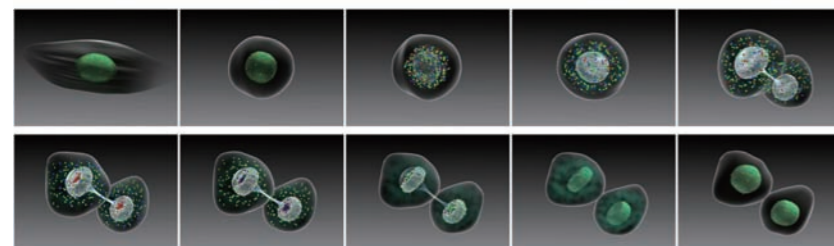
我々の研究室では、高度な蛍光顕微鏡技術を用いて、細胞核の構造と機能の解析を行っている。特に、染色体の高次構造と核内配置、核膜の構造と機能の研究は、我々の研究室の重要な研究テーマとなっている。染色体構造の研究には主に分裂酵母を、核膜の研究には主に哺乳類細胞や分裂酵母、テトラヒメナ、マイクロビーズを埋め込むなどの人工的な改変を施した細胞を用いて研究を行っている。

分裂酵母の染色体構造の解析

染色体は、遺伝情報を担うDNAが、ある一定の秩序の基に折り畳まれた構造である。しかも、その構造は、一定不変ではなく、むしろ生命現象によってダイナミックに変化する。我々の研究室では、分裂酵母を使って、染色体の局所構造や核内配置が、細胞増殖や生殖課程でどのように変化するか、その変化は、生物学的にどのような意味を持つかという問題に取り組んでいる。最新のイメージング法と遺伝学的な手法を駆使することにより、染色体の構造と機能を、分子ダイナミクスの視点から研究している。

高等動物細胞での細胞核構造の解析

真核生物の特徴は、核膜の有無にある。「核膜が正しく形成されないと、細胞核としてのアイデンティティーを失うことになるのではないか」との発想の基、染色体の周りにどのように核膜が形成されるか、またどのような場合に核膜が形成されないのか、ということ調べている。



分裂中のヒト培養細胞。染色体と核膜の形成を模式的に表したものを。

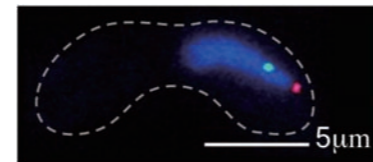
そのために、細胞が分裂する際の核膜の挙動を調べるのはもちろんのこと、細胞内に人工的なマイクロビーズを取り込ませて、その周りに核膜形成を起こさせることにより、核膜が形成される仕組みを検討している。

繊毛虫テトラヒメナの細胞核構造の解析

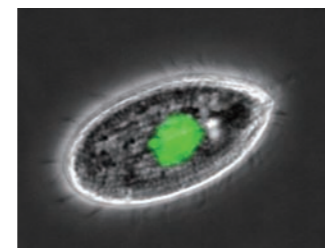
原動物に分類される繊毛虫は、水棲の単細胞真核生物で、ひとつの細胞内に、構造と機能の異なる2つの細胞核(大核と小核)が存在する。大核は、転写活性が高く、体細胞核に相当するのに対し、小核は、転写活性がほとんどなく、生殖分裂のときに使われる。この生物では、どのようにこの2つの細胞核を使い分けているのか、核膜孔複合体と核移行システムを中心に解析を進めている。

生細胞ナノイメージング法の開発

蛍光顕微鏡を用いて生きた細胞内の分子の挙動を可視化する顕微鏡技術の開発を行っている。最近、我々は、生きた細胞での分子ダイナミクスを、細胞構造との関連で観察できる方法として蛍光顕微鏡と電子顕微鏡法を融合させたlive CLEM法を開発した。現在、その方法をさらに改良・発展させ、より広い生物対象に応用できる方法を作っている。さらに、生命現象を可視化するための蛍光プローブの開発にも取り組んでいる。



分裂酵母。染色体のセントロメア(緑)とテロメア(赤)が蛍光で光っている。青は染色体。



テトラヒメナ。緑色は大核と小核。

問が無ければ答えはない。何かを知りたいと思う、自然が啓示する問に目ざめるなら、問はそのままだに答である。

学生求人広告:
 求む、生物が好きな人、化学が好きな人、物理が好きな人、コンピュータが好きな人。研究課題、要相談。細胞の生き様、生きているまに観ること可。

〒651-2492 神戸市西区岩岡町岩岡588-2
 国立研究開発法人 情報通信研究機構
 未来ICT研究所 生物情報グループ

TEL:078-969-2240
 FAX:078-969-2249

研究室のHPはこちら

細胞制御研究室 微生物病研究所



教授 三木 裕明 (Hiroaki MIKI) hmiki@biken.osaka-u.ac.jp
 准教授 山崎 大輔 (Daisuke YAMAZAKI) dayama@biken.osaka-u.ac.jp
 助教 船戸 洋佑 (Yosuke FUNATO) yfunato@biken.osaka-u.ac.jp

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/cellreg/>

がんの大半は互いに強固に接着した上皮細胞に由来しています。正常な上皮細胞に遺伝子変異が積み重なることなどで悪性化し、元の上皮層から離脱してテリトリーを駆け、さらには血管を介して他臓器へと転移して治療を困難にします。細胞の増殖や生存等に関わる多くのがん遺伝子・がん抑制遺伝子が発見されている一方で、組織構築の変化を伴う浸潤・転移など3次元構築の中での上皮細胞の形質変化の仕組みはあまりよく分かっていません。上皮組織の中に留まっていた細胞がいかにして組織を離脱するのか、またいかにして隣接する他組織に浸潤してそのテリトリーを広げてゆくのか、多くの謎が残されています。私たちの研究室では、このがん細胞が悪性化してゆくプロセスをマウスなどの実験動物や哺乳動物系の培養細胞などを用いて解析しています。

がん悪性化を引き起こすPRLの標的分子CNNM

PRLはヒト大腸がんの転移巣で高発現し、がんを悪性化させる分子として知られています。私たちはPRLの標的分子としてCNNMという膜タンパク質を見つけ、それがMg²⁺の膜輸送トランスポーターであることを明らかにしました。特に腸上皮で発現するCNNM4の遺伝子欠損マウスの解析から、CNNM4が食物からのマグネシウム吸収に働くことを見つけています。さらに腸ポリープを自然に形成するマウスでCNNM4遺伝子を欠損させることで、上皮層から筋層に浸潤した悪性のがんが多数形成されることを明らかにしました(図1)。このMg²⁺調節異常とがん悪性化の関連についてさらに解析を行っています。

上皮細胞間の相互作用を介したPRLの機能

上皮細胞でのPRLの機能を詳細に解析するため、培養系での実験に汎用されているMDCK細胞でPRLを誘導発現したところ、正常細胞で取り囲まれた状態の時に特異的に細胞形態が大きく変化しました。また一部の細胞では底面側のマトリックスゲルに潜り込む様子も観察されています。

このことはPRLを発現する細胞としない細胞の間で何らかの相互作用(コミュニケーション)が起こり、その結果として浸潤などの現象が誘発されている可能性を示唆しており、その分子機構の解析を進めています。

腸オルガノイド培養を利用したPRL/CNNMの機能解析

多細胞生物の生体内組織は一般にin vitroでの培養が困難ですが、腸上皮組織に関しては生体内を模した細胞外マトリックスのゲルの中で3次元培養する方法(オルガノイド培養)が最近開発されており、生体内と同様に細胞が分化して単層の組織からなる立体的構築物を作ることが知られています(図2)。このオルガノイド培養系を利用して、正常な腸上皮組織内での増殖や分化におけるPRL/CNNMの働きや、腸上皮からのがん化における役割について解析しています。

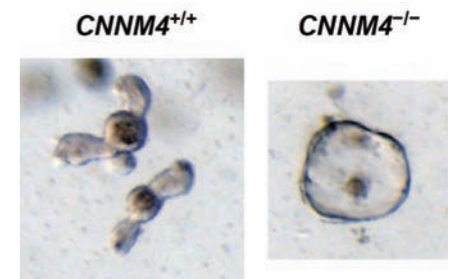


図2: 遺伝子改変マウス由来の腸オルガノイド培養。CNNM4遺伝子を欠損させると、オルガノイドの形態に異常が生じている(右写真)

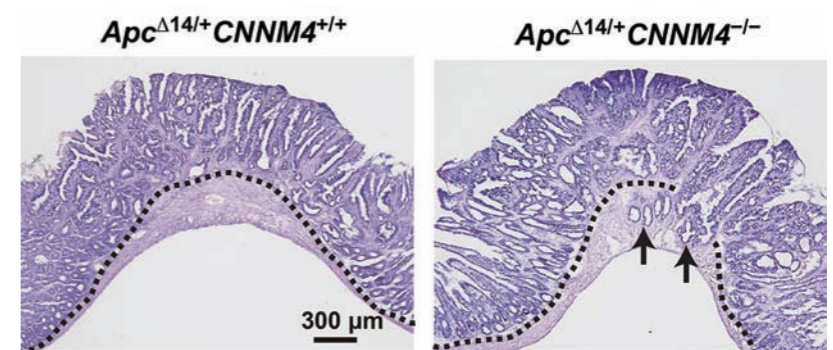


図1: 遺伝子改変マウスでの腸の組織断面像。遺伝的に腸上皮にポリープを多数形成するマウスにおいて、CNNM4遺伝子を欠損させると上皮層に留まっていたポリープの細胞が悪性化して、筋層に浸潤したがんになっている(右写真中の矢印)。

3次元構築の中で広がってゆくがんの奇妙な振る舞いを題材にして、細胞集団としての多細胞生物における個々の細胞のあり方を研究しています。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
 大阪大学 微生物病研究所

TEL:06-6879-8293
 FAX:06-6879-8295

研究室のHPはこちら

染色体構造機能学研究室

理学研究科



教授 小布施 力史 (Chikashi OBUSE) obuse@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 准教授 長尾 恒治 (Koji NAGAO) nagao@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 西淵 剛平 (Gohei NISHIBUCHI) Nishibuchi@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 特任助教 磯部 真也 (Shinya ISOBE) isobe@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/obuse

わたしたちの体は、同じ遺伝情報を持つ60兆個の細胞が、2万種類ある遺伝子の機能発現を組み合わせ、200種類以上の細胞に分化することでできあがっています。遺伝情報を担うDNAは、様々なタンパク質やRNAと結合してクロマチンを形成して核の中に収められています。わたしたちの研究室では、おもにヒト細胞について、遺伝情報を担うDNAがどのように様々なタンパク質やRNAと協働して、核の中に納められ、次世代に受け継がれ、適切に使われるのかについて、分子レベルで明らかにしようとしています。そのために、遺伝子操作やゲノムエディティング、タンパク質の機能構造解析、顕微鏡を用いたイメージング、さらに、次世代シーケンサーや質量分析器を用いたオミクスなど様々な手法を取り入れて、アプローチしています。

エピゲノムはどのように次の世代に伝えられ、どのように書き換えられるか

近年、細胞の分化や刺激に応答した遺伝子の機能発現は、DNAのメチル化、ヒストンの化学修飾など、クロマチンにつけられた印、いわゆるエピゲノムにより支配されていると考えられるようになってきました。これらの印は、DNAの塩基配列を書き換えることなく、次の世代に伝えたり、書き換えたりすることが可能です。受精卵というたった一つの細胞は、様々な細胞を経て最終的な細胞に分化します。この間、DNAに書かれた遺伝情報は細胞分裂にともなって正確に受け継がれながら、分化を方向づけるエピゲノムは書き換えられ、一方で、分化した状態を維持するためにエピゲノムが細胞周期と連動して正確に次の世代に受け継がれる必要があります。わたしたちは、ヒト細胞から独自に見出したタンパク質を手掛かりに、これらの仕組みについて解明しています。

エピゲノムの情報がどのようにクロマチンの高次構造に変換されるか

エピゲノムを担うDNAのメチル化や、ヒストンの化学修飾は、単なる印であり、この印がク

ロマチンの高次構造に変換されることによって遺伝情報の発現制御をしていると考えられています。例えば、凝縮したクロマチン構造は、転写因子がDNAに近づくことを妨げて転写を抑制していると考えられています。わたしたちは、エピゲノムの印がどのようにしてクロマチン構造に変換されるのか、その仕組みの解明についても取り組んでいます。一例として、女性が持つ不活性化X染色体は、まるごと1本凝縮したクロマチン構造をとっています。わたしたちは、自ら見つけたタンパク質がエピゲノムの印を読み取ってRNAと協働して、この凝縮したクロマチン構造を形作っていることを世界で初めて明らかにしました。

エピゲノムを司る仕組みの破綻による疾患

エピゲノムを司る仕組みの破綻は、様々な疾患を引き起こすことがわかってきました。例えば、不活性化X染色体の凝縮に関わるタンパク質の機能不全は、ある種の筋ジストロフィーを引き起こすことが明らかになっています。わたしたちが行っているエピゲノムの仕組みの理解は、病因・病態の理解につながり、ひいては、診断や治療に貢献することが期待されます。

オミクスを用いたエピゲノム研究

わたしたちの研究室では、ゲノムの配列情報を活用した網羅的な解析法を駆使して研究をしています。その一つの手法である、質量分析器を用いれば、ごく微量のタンパク質さえあれば、その名前がわかります。この技術を使ってエピゲノムの仕組みに関わる新しいタンパク質を次々と発見しています。また、次世代シーケンサーは、研究室レベルでヒトのDNA全体を解読できる装置です。この装置を使うと、わたしたちが発見したタンパク質がクロマチン上のどこでどのような機能を果たしているか知ることができます。

研究が面白そうと思う人、研究をまじめにしたい人、歓迎します!

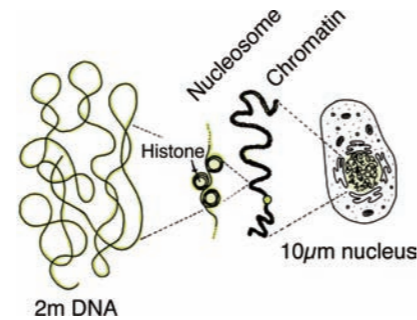


図1 DNAはヒストンなどのタンパク質や、RNAとともにクロマチンを作って核の中に収められている

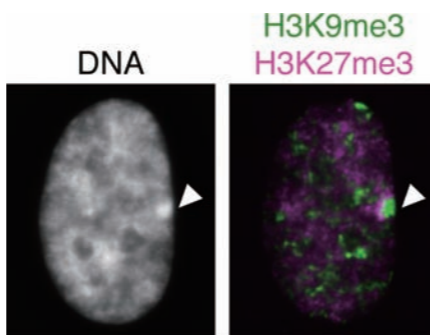


図2 女性の不活性化X染色体(矢頭)とそのエピゲノムの情報

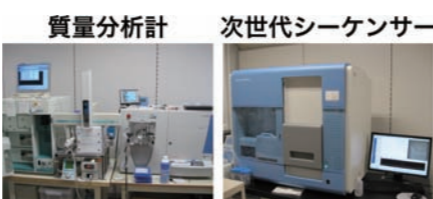


図3 網羅的解析のための装置

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-5812

研究室のHPはこちら

細胞生命科学研究室

理学研究科



教授 石原 直忠 (Naotada ISHIHARA) naotada@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 石原 孝也 (Takaya ISHIHARA) takaya@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 小笠原 絵美 (Emi OGASAWARA) eogasawara@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/dbs01/re-paper-temp.php?id=100>

ミトコンドリアは細菌の共生を起源とした細胞小器官です。ミトコンドリアは酸素呼吸によるエネルギー生産、代謝、細胞死制御などの多様な機能を介して、病態や老化などの高次生命機能に関与しています。生細胞観察を行うと、細長く枝分かれしたミトコンドリアが、細胞内で活発に動き、「分裂」と「融合」を繰り返す様子を観察できます(図1)。また、ミトコンドリアはその内部に自身の遺伝子(mtDNA)を持っており、その細胞内での配置や形態が動的に変動する様子を観察できます。しかし、これらのミトコンドリア構造の動的特性の分子詳細と、その役割に関してはまだまだ未解明な点が多く残されています。

私達の研究グループでは、哺乳動物細胞のミトコンドリアの形と動き、特にミトコンドリアの分裂と融合、またmtDNAの動態に着目して研究を進めています。

哺乳動物ミトコンドリアの融合反応

私達はミトコンドリアを蛍光蛋白質で標識し生細胞観察を行うことで、ミトコンドリアは頻りに融合し、その内容物を交換できることを見出しています(図2)。ミトコンドリア融合の詳細を理解するために、精製したタンパク質を用いた生化学的・生物物理学的解析や、哺乳動物培養細胞の生細胞観察を行っています。ミトコンドリアの活性に伴い融合活性が制御され「動きが悪いミトコンドリアを排除」する、ミトコンドリアの品質管理機構を見出しています。

ミトコンドリア分裂の生体内での機能

ミトコンドリアは細菌の共生を起源にしたオルガネラですが、哺乳動物では細菌型の分裂装置は失われ、共生後に新たな分裂システムを獲得しました。私達はミトコンドリア分裂因子の欠損マウスを構築することで、個体内での高次生命機能を解析しています。初期発生や神経細胞内においてミトコンドリアの適切な配置が必要であること、卵子の機能維持にも重要であることなどがわかってきました。さらなる解析から、統合的な高次生命機能への関与を見出します。

ミトコンドリアDNAのダイナミクス

ヒトでは、細胞あたり数百コピー以上の環状のmtDNAを保持しています(図3)。私達はmtDNAのライブイメージング系を構築しており、ミトコンドリアの膜とDNAは協調的に制御されていること、mtDNAの配置が心筋の成長など個体レベルでも重要な役割を持つことなどを明らかにしています。このmtDNAの個体内での遺伝様式を知ることは、病気や老化におけるミトコンドリアの役割を知るうえで重要な意味を持つのではないかと考えて研究を進めています。

理科の教科書にも出てくる、誰もが知っている「ミトコンドリア」ですが、私達の体の中での動きはよくわかっていません。ミトコンドリアの形と動きを自分の目で見て、その新しい特性を見出すことを目指しています。

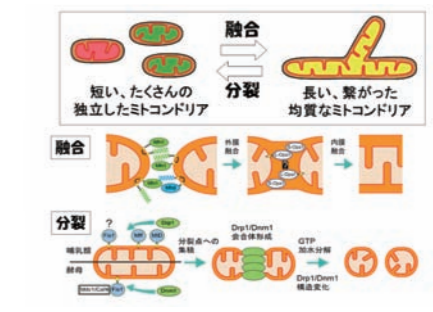


図1 ミトコンドリアの2重膜の融合と分裂のモデル図

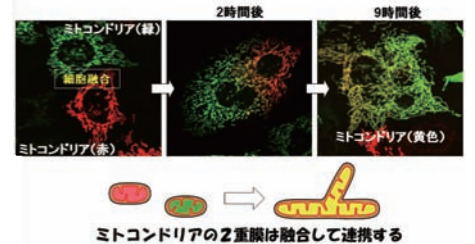


図2 生きた細胞の中のミトコンドリア融合を蛍光顕微鏡で可視化した実験

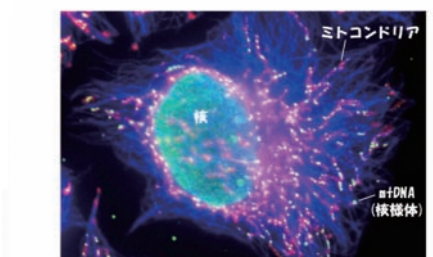


図3 哺乳動物細胞のミトコンドリアとmtDNA 蛍光顕微鏡で観察すると、長い枝分かれしたミトコンドリア(赤)とドット状のmtDNAの核様体(緑)が観察される(青は微小管)

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-6706

研究室のHPはこちら

発癌制御研究室
微生物病研究所



教授 岡田 雅人 (Masato OKADA) okadam@biken.osaka-u.ac.jp
 准教授 名田 茂之 (Shigeyuki NADA) nada@biken.osaka-u.ac.jp
 准教授 藪田 紀一 (Norikazu YABUTA) nyabuta@biken.osaka-u.ac.jp
 助教 梶原 健太郎 (Kentaro KAJIWARA) kajiwara@biken.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/biken/oncogene/index.html>

がんは、細胞における様々な変異を引き金として発生し、不死化と形質転換という二つの段階を経て悪性化します。不死化ではがん抑制機構であるアポトーシスや老化が回避され細胞は自律的な増殖能を獲得し、形質転換では細胞間コミュニケーションの破綻、細胞形態の変化、浸潤・転移能の獲得など、がんの悪性化形質が現れます。発癌制御分野では、がん遺伝子が関わる細胞内シグナル伝達系に着目し、がんの発生およびその進展機序の全貌解明を目指して研究を展開しています。

Srcががん遺伝子とがん進展

Srcは世界で最初に同定されたがん遺伝子で、細胞膜直下に存在するチロシンキナーゼ型シグナル伝達分子です。正常組織では細胞同士が強固に結合し形態を保っていますが、がん細胞は形態を大きく変化させて、タンパク質分解酵素や成長因子を分泌して他組織に浸潤・転移します。当研究室では、がん機能亢進したSrcが細胞骨格系を制御するシグナル伝達経路を活性化して、細胞の形態変化や運動能亢進に寄与することを明らかにしました(図1、2)。さらにSrcは、がんを取り巻く環境からの増殖関連因子を介しても活性化し、タンパク質分解酵素などの遺伝子発現を促進してがん細胞の悪性化を促すこともわかってきました。現在、Srcが関わるがんの浸潤・転移、悪性化の機構について、さらに詳細な解析を進めています。

また興味深いことに、Srcは多くのがん遺伝子と異なり、がんにおいて遺伝子変異が見つかっていません。一方当研究室では、「細胞競合」と呼ばれる細胞同士が競合し勝者が生存し敗者が排除されるという現象において、Srcが変異した細胞が積極的に排除されるメカニズムを明らかにしつつあります。この細胞競合とSrcの関わりが明らかになれば、がん進展におけるSrcの新たな機能の解明につながることを期待され、現在さらなる解析を進めています。

p18/RagulatorとmTOR栄養シグナルの分子機構

mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) は、細胞の栄養状態や成長因子を感知して細胞の成長やオートファジーの制御を担うシグナル伝達分子で、生体の恒常性維持に必須の役割を担います(図3)。当研究室では、p18と名付けたタンパク質がmTOR(特にmTORC1複合体)の制御分子群(Ragulator)をリソソーム膜にアンカーすることによって、その活性調節に重要な役割を担うことを明らかにしました。現在、p18/RagulatorによるmTORC1の調節機構について、タンパク質の構造解析や他の制御因子との相互作用に着目し研究を進めています(図4)。

上記に加えて、ハダカデバネズミを用いたがん防御戦略に関する研究も行っています。ハダカデバネズミは同じげっ歯類であるマウスの10倍近く長く生きますが、その細胞は加齢変化に強く、がんにもなりません。この形質がどのような機構により可能になっているのか、特にmTORシグナルに焦点をあてて研究を進めています。

図1: Srcががん遺伝子によるがん進展促進機構



がん研究を通して生命現象の根源に迫ろう

図2: Src活性化による細胞形質の転換

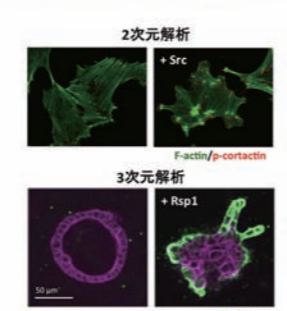


図3: mTOR栄養シグナルの分子機構

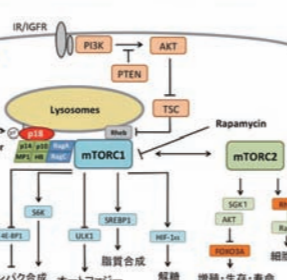
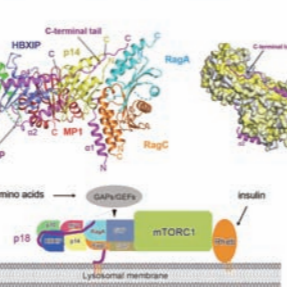


図4: Ragulator-Rag GTPase複合体の構造解析



〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
 大阪大学 微生物病研究所
 TEL:06-6879-8297
 FAX:06-6879-8298

研究室のHPはこちら

1分子生物学研究室
生命機能研究科



教授 上田 昌宏 (Masahiro UEDA) masahiroueda@fbs.osaka-u.ac.jp
 准教授 橋本 修志 (Shuji TACHIBANAKI) banaki@fbs.osaka-u.ac.jp
 助教 松岡 里実 (Satomi MATSUOKA) matsuoka@fbs.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/ueda/>

細胞は様々な生体分子から構成された複雑なシステムです。蛋白質や核酸、脂質などの生体分子を要素として運動機能・情報処理機能・増殖機能などを有するシステムが自律的に組織化され、変動する環境に対して巧みに適応することができます。近年の高度な顕微鏡技術の進展により、生きた細胞の中で働く生体分子1つ1つを観察することができるようになってきました(1分子イメージング技術)。我々の研究室では、こうした最先端のイメージング技術と数理モデリング、及び、細胞を創ることを目指した合成生物学の手法を細胞内のシグナル伝達システムに適用し、生物らしい機能が発現する仕組みを1分子粒度の解像度で解明することを目指しています。

細胞内1分子イメージング法の開発

細胞内1分子イメージング法は開発されて10年以上が経ちますが、現在でも1分子顕微鏡による画像データの取得や解析には多くの人手と時間を要します。また、職人的な実験技術と専門性の高い統計解析が必要とされており、新たに1分子研究を始めようとする方々にとって大きなバリアとなっています。そこで我々のグループでは、ハイスループット化された細胞内1分子イメージング自動解析システムの開発を進めています。こうした技術開発を通して、細胞内1分子イメージング解析法を生命科学に真に実用的な計測技術にしたいと考えています。

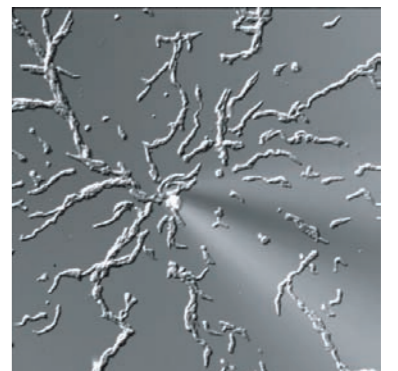
走化性シグナル伝達システムの1分子生物学

細胞は環境にある化学物質の濃度勾配を認識し、その物質に近づく(或いは遠ざかる)といった方向性のある運動を行います。こうした細胞の性質を一般に走化性と言います。光や温度、電場に対して応答する場合は、それぞれ走光性、走熱性、走電性と言います。こうした走性運動は、単細胞生物が環境を探索するとき重要であるだけでなく、多細胞生物において

は神経回路形成や形態形成、免疫応答などの様々な生理現象で重要な役割をもつことが知られています。我々が実験に用いている細胞性粘菌*Dictyostelium discoideum*は、走化性の分子メカニズムを調べるためのモデル生物として良く知られ、世界中の研究者に使われています。そこで我々は、細胞内1分子イメージング技術を用いて、化学物質の濃度勾配の認識から細胞運動の制御にいたる走化性シグナル伝達過程を調べています。こうした研究を通して、細胞内の生体分子から運動機能や情報処理機能がシステム化される仕組みを1分子粒度の解像度で解明することを目指しています。

走化性シグナル伝達システムの合成生物学

走化性シグナル伝達システムを構成する分子を精製し、それらを混ぜ合わせることでシグナル伝達機能の一部を試験管内で再現することに挑戦しています。まだ始めたばかりの研究ですが、こうした「細胞を創って理解する」という方法論は、これからの新しい生命科学を切り拓くと期待されています。



誘引物質の濃度勾配に対して走化性を示す細胞性粘菌*Dictyostelium*のアメーバ細胞

いっしょに研究しよう!

走化性シグナル伝達システムを構成する分子の細胞内1分子イメージング。白い1点1点がPTENと呼ばれる分子の1分子である。PTENに蛍光色素を付けて観察している。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-3
 大阪大学大学院 生命機能研究科
 TEL:06-6879-4611

研究室のHPはこちら

分子創製学研究室
蛋白質研究所



教授 高木 淳一 (Junichi TAKAGI)
助教 北郷 悠 (Yu KITAGO)
特任助教 有森 貴夫 (Takao ARIMORI)
特任助教 杉田 征彦 (Yukihiko SUGITA)

takagi@protein.osaka-u.ac.jp
kitago@protein.osaka-u.ac.jp
arimori@protein.osaka-u.ac.jp
yukihiko.sugita@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/synthesis/>

細胞は外からの刺激を受容してその情報を細胞内で処理し、外的環境にたいしてどう対処するかを決定する。「シグナル伝達研究」において、受容体(レセプター)が細胞表面(つまり細胞の外)で情報を受容し、それを細胞膜を隔てた内側に伝える仕組みを知ることはもっとも重要な課題である。本グループでは、この問題に取り組むために、X線結晶解析や電子顕微鏡イメージングを駆使した構造生物学的アプローチによって、シグナル伝達の「入力末端」部分の働きを明らかにすることを目指している。特に、脳・神経系で働く受容体やシナプス構成因子、神経細胞死や軸索ガイダンスに関わる分子、生物の発生や形態形成に関わるシグナル分子などの蛋白質について、「構造から機能に迫る」研究を行う。

レセプター・リガンド複合体の構造決定

レセプターの細胞外領域(ドメイン)とそのリガンド蛋白質との複合体の構造は、シグナル伝達機構の解明のみならず阻害剤などの医薬の開発にもつながる重要な情報を含んでいる。相互作用に関わる部位やその結合における役割などを明らかにするため、このような複合体の構造を①X線結晶解析を用いて高解像度で、あるいは②電子顕微鏡(EM)イメージングを使って低解像度ながらも複数のコンフォメーションを同時に決定する。

i) 神経ガイダンス因子とその受容体のシグナリング系

神経軸索ガイダンス因子であるセマフォリンとその受容体プレキシンについて、複合体の構造解析から医薬候補となる阻害剤の探索、その作用機序の構造生物学的解明を行っている(図1)。

ii) Wntシグナル伝達メカニズムの構造生物学的解明
Wnt蛋白質は幹細胞の増殖に必須な増殖因子で、脂質修飾をうけているために精製や解析が困難であった。ほ乳類Wnt蛋白質について世界で初めてその立体構造を決定し、それをもとにシグナリングメカニズムの解明を行っている(図2)。

高品質組み換え蛋白質生産系の確立

細胞外タンパク質は糖鎖の付加や、ジスルフィド結合が構造を保つのに必須であり、大腸菌での簡便な発現系が使えないことが多い。構造解析や精密な生化学的・物理化学的実験に供するために、これらの困難な組み替えタンパク質の「生産」を、①動物細胞培養系の高度化、②新しいアフィニティタグシステムの開発、③発現法の改良・開発、を通して確立する。(図3)

構造情報を元にしたプロテインエンジニアリング

立体構造情報は蛋白質の機能発現メカニズムを明らかにするために有用なだけでなく、機能の改変や創出にも威力を発揮する。蛋白質に望みの機能を持たせ、天然には存在しない有用な分子を創成する研究を行っている。(図4)

蛋白質研究は伝統工芸だ!

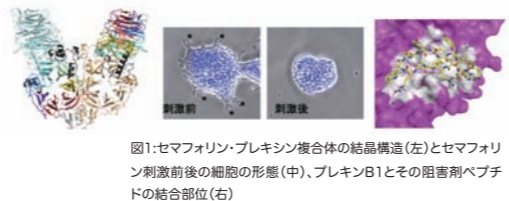


図1:セマフォリン・プレキシン複合体の結晶構造(左)とセマフォリン刺激前後の細胞の形態(中)、プレキシンB1とその阻害剤ペプチドの結合部位(右)



図2:Wnt3aの結晶構造(左)とLRP6のクライオ電顕構造(中央)を組み合わせた、シグナリング複合体の予想構造(右)

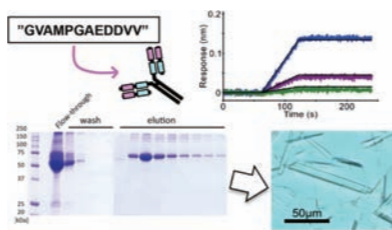


図3:超高親和性アフィニティ精製システム「PAタグ」の開発

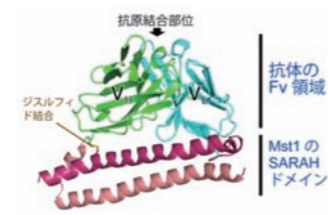


図4:新規小型抗体フォーマット「Fv-clasp」の構造

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所
TEL:06-6879-8607
FAX:06-6879-8609

研究室のHPはこちら

細胞核ネットワーク研究室
蛋白質研究所



准教授 加納 純子 (Junko KANOH)

jkanoh@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/icr/network/>

染色体は遺伝情報の担体であり、生命活動の根本を統御する構造体である。染色体の部分的な欠損や重複は、遺伝子産物の変化、細胞死、がん、重篤な疾患を引き起こすことから、染色体機能に関する研究は生命の基本原理を探るためだけでなく、生物の進化や人間の疾患メカニズムを探るためにも重要である。真核生物の線状染色体の末端に存在する構造体である「テロメア」は、「分裂寿命時計」と比喻されるように細胞老化や寿命と密接な関係があるだけでなく、染色体の維持や種の保存において重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。当研究室では、分子生物学、生化学、細胞生物学、構造生物学など様々な手法を用いて、テロメアやテロメアに隣接するサブテロメアを介した染色体末端あるいは染色体全体の機能制御メカニズム、高次生命現象制御メカニズムを探る研究を行っている。

染色体末端テロメアによる染色体機能発現メカニズムの解明

テロメアは、特殊な繰り返し配列を含むテロメアDNAと、それに結合する様々な蛋白質群からなる構造体である。テロメアは、世代を超えた染色体の維持、細胞老化のタイミング、iPS細胞の維持にも関与している。当研究室では、テロメア研究のすぐれたモデル生物である分裂酵母や哺乳類細胞を用いて、テロメアの新規機能を新しい切り口から多面的に探る研究を行っている。

- 1) テロメア結合タンパク質複合体がどのような機能をもっているのか?
- 2) テロメアと他の染色体ドメインとの間にどのような機能連係があるのか?
- 3) 真核生物の染色体はなぜ環状ではなく線状なのか?なぜテロメアを持つのか?

テロメア隣接領域「サブテロメア」の機能解明

ヒトのサブテロメア領域では組換えが比較的高頻度で起こっており、それが生物の個性発現・多様化・進化を促進すると同時に、サブテロメア微細構造異常症(精神遅滞や多発奇形を呈する)や筋ジストロフィーなどの病気の原因にもなると考えられている。このことから、サブテロメアの機能や構造維持メカニズムの究明が期待されているが、解析技術的困難によりサブテロメア研究はあまり進んでおらず、いわば染色体の未開の地である。そこで当研究室では、世界に先駆けて、サブテロメアの機能解明を多面的に進めている。これまでに、セントロメア蛋白質Sgo2が細胞周期の間期特異的にサブテロメアに局在し、サブテロメアの遺伝子発現制御や特殊なクロマチン構造の決定など様々な役割を果たしていることを明らかにした。

- 1) Sgo2がサブテロメアにリクルートされ、サブテロメアで様々な機能を発揮する具体的なメカニズムは?
- 2) サブテロメア領域とユークロマチン領域との境界決定はどのように制御されているのか?
- 3) ヒトのサブテロメアの遺伝子発現や組換え頻度はどのように制御されているのか?
- 4) ヒトと進化的に最も近い大型類人猿の特殊な染色体末端構造は進化やヒトとの区別にどのように貢献してきたのか?ヒトをヒトたらしめるものは何か?

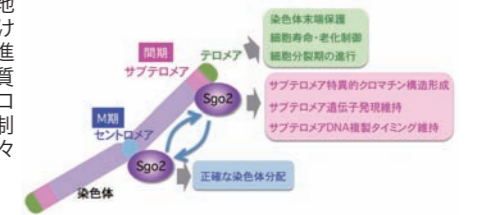


図1:染色体末端ドメインテロメアの機能およびサブテロメア結合蛋白質Sgo2の機能。

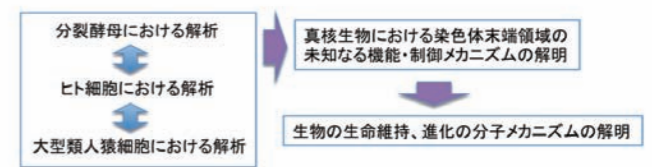
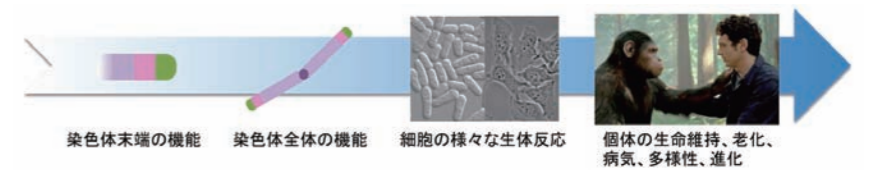


図2:研究の方向性。分裂酵母、ヒト、大型類人猿を用いて、多面的に染色体末端の機能を探る。

純粋にもっと知りたい、この世で誰も知らないことを自分の手で発見したいという意欲的な大学院生を歓迎します。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所
TEL:06-6879-4328
FAX:06-6879-4329

研究室のHPはこちら



教授 岡田 眞里子 (Mariko OKADA)
助 教 間木 重行 (Shigeyuki MAGI)
助 教 張 素香 (SUXIANG Zhang)

mokada@protein.osaka-u.ac.jp
magi@protein.osaka-u.ac.jp
motoka-zhang@protein.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.protein.osaka-u.ac.jp/cell_systems/index.html

生命は時間発展型のシステムとして考えることができます。私たちは、生命の最小単位である細胞の分子間相互作用ネットワークをこのようなシステムとして捉え、その変化に着目した研究を行っています。シグナル伝達系、転写因子とDNAの相互作用やヒストンの修飾、クロマチンの開閉など、種類と時間スケールがさまざまに異なる反応をひとつの連続反応として考え、細胞における入力（信号）と出力（形質）の関係を明確に記述することを目指しています。細胞制御を定量的・合理的に理解するために、数理モデルを用いて、細胞内反応の入出力の量的な関係とその背後にある分子ネットワークを明らかにします。

細胞の生存と死の運命決定—NF- κ B転写因子の役割

細胞の生存や死など多彩な生命現象に関与する転写因子NF- κ Bは、細胞質・核内移行において振動様の動態を示すことが知られています(図1)。NF- κ Bはこの振動を介して遺伝子の発現誘導を行い、それにより発現誘導される遺伝子が細胞機能に貢献すると言われていて、ところがNF- κ Bの直接的な標的遺伝子は厳密には同定されておらず、遺伝子の発現誘導のために、NF- κ Bの振動が果たす役割は明らかにされていません。当研究室では、さまざまな定量的実験や数理モデリング、バイオインフォマティクスの手法を用いてNF- κ Bの動態を解析し、遺伝子発現制御におけるNF- κ Bの振動の意義を明らかにしようとしています。現在は、遺伝子発現を制御するエピゲノムに焦点をあて、網羅的な転写因子のDNA結合部位やクロマチン修飾・動態を測定し、その情報解析を行うことにより、遺伝子発現に寄与する高次の分子制御を定量的に明らかにしようとしています。また、これらの情報学的に得られた知見をもとに、転写因子の動態を可視化するイメージング解析も進めています。

細胞の増殖と静止の決断—シグナルによる細胞周期制御

ErbB受容体シグナル伝達系は、細胞増殖、分化、細胞死に関与する重要なシグナル伝達系の一つで、この受容体の過剰発現や変異は多様ながんを引き起こすことが知られています。がんは細胞の異常な増殖により引き起こされますが、一方で、ErbB受容体がどのように細胞周期を制御しているのか、その全体像は明らかになっていません。例えば、細胞周期の動態には、2つの大きな特徴(周期性と不可逆性)がありますが、受容体活性化の量の違いが、細胞周期動態のどの部分を変えているのかは明らかになっていないのです。当研究室では、細胞増殖の量的なメカニズムを明らかにするために、細胞周期の数理モデル解析とイメージングを中心とした解析を進めています。また、細胞周期におけるサイクリンの発現を転写のネットワークとして捉え、その制御機構を明らかにする取り組みも始めています。異なる種類のがんの増殖メカニズムが、たった一つの数理モデルで説明できるような、そのようなモデルの構築を進めています。

私たちの研究室では、実験と計算・数理モデルを合わせた新しいかたちの生物学研究を進めています。基礎研究のみならず、疾患の発症メカニズムの理解のためにも、次世代シーケンスなどによって得られる遺伝子情報を解析する能力は今後ますます必要になっていきます。プログラミングや数学に興味のある受験生は当研究室に見学に来て下さい。

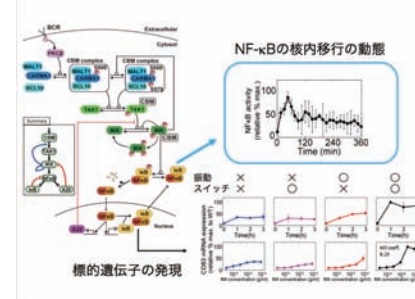


図1. NF- κ Bの細胞質・核内移行振動と標的遺伝子発現の関係。NF- κ Bの振動は標的遺伝子の発現必須であるが、その機序は未だ解明されていません。

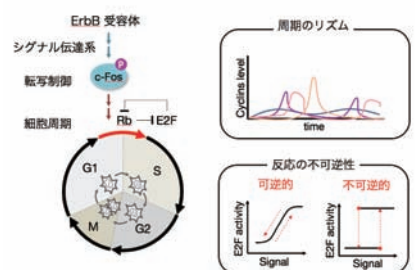


図2. ErbB受容体シグナル伝達系による細胞周期制御

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
大阪大学 蛋白質研究所
TEL:06-6879-8617
FAX:06-6879-8619

研究室のHPはこちら



教授 原田 慶恵 (Yoshie HARADA)
講師 鈴木 団 (Madoka SUZUKI)
助教 多田隈 尚史 (Hisashi TADAKUMA)

yharada@protein.osaka-u.ac.jp
suzu_mado@protein.osaka-u.ac.jp
tadakuma@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/nanobiology/index.html>

細胞の中では、遺伝情報を基にタンパク質や核酸などの生体分子が作られ、それらの働きによって生命活動が維持されています。遺伝情報はどの人も大部分は同じですが、DNAの配列のわずかな違いや、タンパク質を作る場所や量、タイミングなどの違いから個性が生まれます。私たちはそのような個性が生まれるしくみを、自ら開発した様々な光学顕微鏡技術を使って1個1個の生体分子や細胞の状態を直接観察することで明らかにしようとしています。

ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析

蛍光1分子イメージング技術は生体分子の機能解析や生体分子間の相互作用を解析する上で非常に強力な研究手段の一つです。我々は高濃度の蛍光分子存在下でも蛍光1分子イメージングが可能なナノ開口を作製し、それを使って生体分子間相互作用の解析を行っています。ナノ開口はカバーガラス表面を、直径約100nmの穴の開いた厚さ約100nmのアルミニウムで覆ったものです。この基板にガラス側から励起光を照射すると、励起光はその波長の半分程度の径の穴を透過することはできず、穴の底のごく狭い領域(<1 aL)のみを照らします。これによって余分な蛍光分子が励起されず背景光が激減され、全反射照明では困難な数 μ M程度の高濃度の蛍光分子存在下での蛍光1分子イメージングが可能になります。

DNAオリガミを使った遺伝子発現の解析

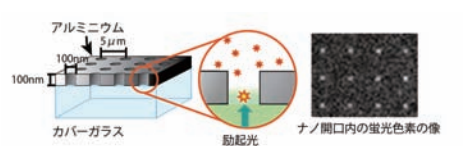
細胞内は非常に混みあった環境にもかかわらず、遺伝子DNAをRNAに転写し、転写したRNAからタンパク質を作るまでの遺伝子発現の過程は精密に制御され、効率的に

反応が進んでいます。目的の相手分子と効率良く相互作用するために、細胞内では、巨大な足場分子を土台として、関連する因子が集積したナノ反応場が形成されています。そこで我々は、分子の配置をナノメートル精度で制御可能なDNAオリガミ上に、遺伝子発現に必要な因子を配置したナノチップを作製し、ナノ反応場を再構成しようとしています。遺伝子発現のタイミングや量がどのように制御されているかを明らかにすることで、細胞の個性が生まれるしくみを明らかにしようとしています。

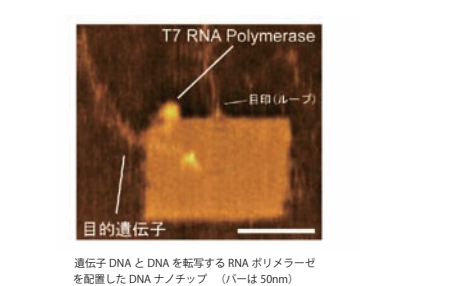
細胞内局所熱産生（温度）計測技術の開発

熱はエネルギーの一種であり、熱で変化する温度は、物質の状態を表す基本的なパラメータの一つです。しかし、熱や、それによって変化する温度が、細胞の機能をどのように変化させるのかは明らかではありません。我々は、温度感受性を持つ蛍光ポリマー、蛍光色素、蛍光ナノ粒子、蛍光ナノダイヤモンドといった各種の材料を新規に開発し、さらに蛍光寿命顕微鏡法、レシオ計測法といった各種の蛍光イメージング技術を組み合わせて、単一細胞内で生じる熱産生や温度変化を測定する様々な方法を開発してきました。これらの新規計測法により、生きた単一細胞の特定の細胞小器官において、細胞機能の発現やイベントに関連して有意な温度変化を示しうることや、細胞内部には細胞小器官に関連した有意に不均一な温度分布が存在することを示唆する結果を報告しました。これらの結果から、細胞内の局所温度と細胞機能との関連性が伺えます。我々は、細胞内における局所的な熱産生と温度変化が、細胞機能やそれにより構成される高次の生命現象に与える意義と普遍性の解明を目指しています。

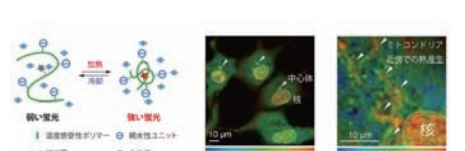
・ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析



・DNA オリガミを用いた遺伝子発現の解析



・細胞内局所温度計測技術の開発



蛍光性温度センサーの定量的イメージングによる細胞内温度計測

細胞内には不均一な温度分布が存在し、細胞機能と温度が関係している

生命機能の謎を解き明かすためには、新しい実験手法の開発が必須です。私たちの研究室では、光学顕微鏡を用いた最先端の実験手法を開発し、生体分子や細胞機能の本質を明らかにすることを目的に研究を進めています。一緒に生命現象の不思議を探索しましょう。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL:06-6879-8627
FAX:06-6879-8629

研究室のHPはこちら

21.

蛋白質結晶学研究室 蛋白質研究所



教授 栗栖 源嗣 (Genji KURISU) gkurisu@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 田中 秀明 (Hideaki TANAKA) tana@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 川本 晃大 (Akihiro KAWAMOTO) kawamoto@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/crystallography/>

我々は、蛋白質結晶学とクライオ電子顕微鏡の手法で蛋白質複合体の立体構造を解析し、立体構造に基づいて生命機能を理解しようという研究室です。精製した蛋白質の構造を解析することで、全ての生命現象を理解できると思いませんが、生命が持つ基本的な反応系、例えば「呼吸」、「光合成」、「生体運動」などに限って考えた場合、その働きは複合体蛋白質の立体構造を基に理解することができません。今にも回り出しそうな状態で構造解析されたF1-ATPaseの結晶構造(1998年ノーベル化学賞)などはその良い例でしょう。我々の研究室では「光合成」「エネルギー変換」「生体超分子」をキーワードに、以下のような研究プロジェクトを進めています。

光合成生物のエネルギー変換反応、レドックス代謝ネットワーク

エネルギー変換膜に存在する膜蛋白質複合体やその周辺の蛋白質を結晶化し構造解析することにより、生体膜とリンクした機能発現機構の解明を目指しています。具体的には、光化学系I複合体からフェレドキシンを介して窒素同化酵素へ電子が伝達される仕組み、チトクロムb6f複合体に電子が循環する仕組み、さらには光環境に適応して組み上がる超分子複合体形成の仕組みを複合体状態の結晶構造を基に理解したいと考えています。光環境適応の構造研究は、ロンドン大学クイーン・メアリー(イギリス)、ルール大学ボーフム(ドイツ)、ミュンスター大学(ドイツ)との国際共同研究として行っています。

巨大な生体分子モーターであるダイニンの構造-機能相関の解明

モーター蛋白質は、ヌクレオチド状態に依存する構造変化により運動活性を生み出しています。我々は、微小管系モーター蛋白質であるダイニンの運動機構を完全に理解することを目指して、ダイニンモータードメインの構造解析を行っています。特に、構造の明らかになっていない軸系ダイニンのモータードメイン、その中でも微小管結合領域を含む「ストーク」と呼ばれる長いコイルドコイル領域に注目して構造研究を進めています。また、構造研究の進んでいる細胞質ダイニンについても、ストーク領域が微小管と結合・解離する構造基盤をあきらかにするため、NMRや分子動力学計算も併用して高分解能での構造解析を目指しています。

金属蛋白質の精密構造研究

生体中には鉄や銅などの金属を酸化還元中心にもつ金属蛋白質が多く存在しています。高輝度放射光を用いることで、様々な金属蛋白質の構造が明らかになってきましたが、一方で放射線損傷や測定中のX線照射による還元など、化学的に厳密な構造解析をすることができない状況でした。X線自由電子レーザーや中性子構造解析法を適用することで、redox状態を厳密にコントロールしながらより精密な構造解析を行っています。

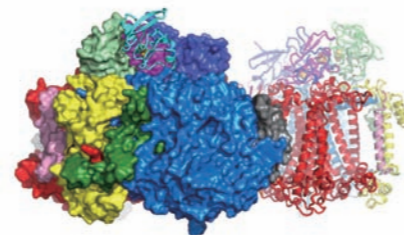


図1. 光化学系Iと電子伝達蛋白質フェレドキシンの複合体結晶構造(Nature Plants 2018)

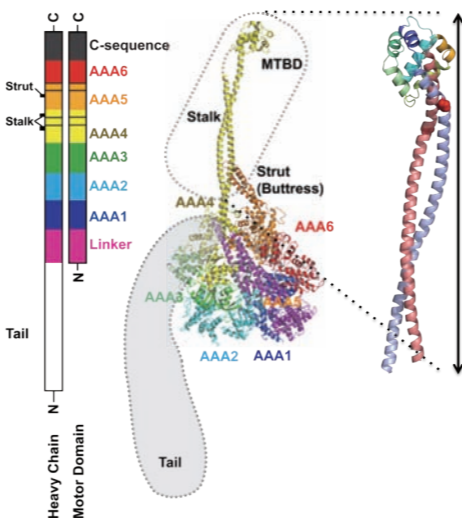


図2. ダイニンモータードメインとストーク領域の構造(Nature 2012, J. Mol. Biol., 2014)

研究室で行う実験は、生化学実験と物理化学実験の両方を含みます。構造生物学を専門とする研究分野では、「面白い」と思ったら色々試してみようという積極性と、うまく行かない時でも何とかしてやろうと努力する「粘り強さ」が重要だと思っています。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL:06-6879-8604
FAX:06-6879-8606



研究室のHPはこちら

22.

蛋白質構造形成研究室 蛋白質研究所



教授 後藤 祐児 (Yuji GOTO) gtyj8126@protein.osaka-u.ac.jp
 助教 宗 正智 (Masatomo SO) mso@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/physical/yoeki.html>

蛋白質は、特異的な立体構造にフォールディングして、機能を発揮します(図1)。他方、蛋白質はアミロイド線維と呼ばれる、アルツハイマー病やプリオン病などの原因となる規則的な凝集体を形成します。当研究室では、蛍光、CD、NMRといった各種分光法、顕微鏡観察、熱量測定や超速心分析などを用いて、蛋白質のフォールディング、ミスフォールディング、構造物性の研究に取り組んでいます。特に蛋白質のアミロイド線維の構造と形成機構に焦点を当てた研究を行い、『蛋白質の凝集とは何か?』という課題に、新たな視点からチャレンジし、理解することを目指しています。

アミロイド線維の構造と形成反応

透析アミロイドーシスの原因となるβ2ミクログロブリンや、アルツハイマー病に関わるアミロイドβペプチド、パーキンソン病に関わるαシヌクレインなどを用いて、アミロイド線維の構造特性や形成反応を研究しています(図2)。超音波照射がアミロイド線維形成を促進する有効な刺激であることを発見しました。そして超音波とマイクロプレートを用いて、多試料の線維形成反応促進と蛍光測定を自動でおこなうことができる装置HANdai Amyloid Burst Inducer (HANABI)を開発しました。また、全反射蛍光顕微鏡を用いて、線維の形成過程の観察も行っています(図3)。アミロイド線維を研究することにより、アミロイドーシスの予防や治療に貢献することを目指しています。

Umamoto et al. J. Biol. Chem. (2014) 289, 27290-27299. Ikenoue et al. Angew. Chem. Int. Ed. (2014) 53, 7799-7804.

アミロイド線維の形成反応の熱測定

熱測定は、蛋白質の構造安定性を調べる重要な手法ですが、蛋白質の凝集は熱測定の対象外と見なされてきました。等温滴定量計を用いて、β2ミクログロブリンのアミロイド線維の形成反応に伴う熱の出入りを測

定することに成功しました。その結果、酢酸ナトリウムの結晶化と同様に、アミロイド線維の形成に伴い、熱の発生することがわかりました(図3)。発生した熱を定量的に解析することによって、アミロイド線維形成の熱力学的機構を確立しました。

Ikenoue et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (2014) 111, 6654-6659.

蛋白質凝集形成機構の解明

蛋白質の凝集(析出)反応は、結晶形成、不定形凝集やアミロイド線維のような規則正しい構造を持った凝集など多岐にわたります。一般に溶質の析出形態には、結晶とガラスの2種類があります。アミロイド線維は結晶に相当し、不定形凝集はガラス状態に相当すると考えることにより、蛋白質の凝集をより一般的に理解できることを提唱しています。Yoshimura et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., (2012) 109, 14446-14451. Adachi et al. J. Biol. Chem. (2015) 290, 18134-18145

過飽和と生命科学の開拓

過飽和は自然界において普遍的な物理化学現象であり、氷や雪、生体における結石や蛋白質をはじめとするさまざまな物質の結晶化などに関わっています。アミロイド線維の形成も、過飽和により支配された原因蛋白質の析出現象と考えることができます。過飽和は決して「ささいな現象」ではなく、広く生命現象を支配する重要な因子です。蛋白質の過飽和現象を理解することによって生命科学の爆発的な進展が期待できます。後藤祐児 領域融合レビュウ, (2013) 2, e002. So et al. Curr. Opin. Struct. Biol. (2016) 36, 32-39.

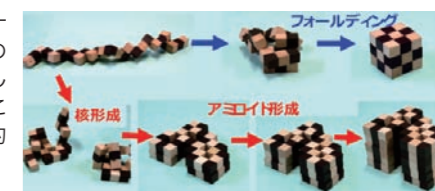


図1: 組木パズルによる蛋白質のフォールディングとアミロイド線維形成のイメージ



図2: アミロイド線維の原子間力顕微鏡画像



図3: アミロイド線維と酢酸ナトリウム結晶の類似性とルビンの壺

この研究室は2019年度限りです。
学生配属は行いません。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所
TEL:06-6879-8614
FAX:06-6879-8616

研究室のHPはこちら

23.

分子細胞運動学研究室 理学研究科



教授 昆 隆英 (Takahide KON) takahide.kon@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 山本 遼介 (Ryosuke YAMAMOTO) ryamamo@bio.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 今井 洋 (Hiroshi IMAI) hiroshi.imai@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/kon/

私たちの体を構成する細胞は、必要なものを必要な場所に必要なタイミングで供給する効率的な「物質輸送システム」を内包して、その機能は生命活動に必須です。本研究室では、原子レベルの構造解析と1分子レベルの機能解析の両面からのアプローチにより、この細胞内物質輸送とロジスティクス分子機構を明らかにすることを目標としています。最近では特に、脳神経系での物質輸送に重要な役割を果たす巨大蛋白質ナノマシン「ダイニン」の作動機構研究に注力して、その原子構造決定に成功しています。

細胞内輸送システムとは

細胞内では蛋白質をはじめとする多種多様な高分子が毎秒数メートルという猛スピードで熱運動しています。しかし熱運動の方向はランダムであるため、特定の方向への長距離輸送には有効ではありません。例えば、1メートルの長さを持つ神経細胞では、標準サイズの蛋白質分子が細胞体から神経末端に到達するのに、熱運動では100年以上の時間が必要となるのです。真核生物の細胞は、能動的に物質を輸送する蛋白質システムを確立することで、長距離輸送問題にうまく対処しています。この輸送システムは、細胞内物質輸送、細胞分裂、細胞移動など広範な生命活動の基盤となるプロセスを支えていて、部分的にでも欠損すると神経変性疾患、発生異常、不妊など多様な障害を引き起こすことが明らかにされています。本研究室では、この重要な細胞内輸送システムの動くしくみを原子レベルで解明し、化学と物理の言葉で理解することを目指しています。

細胞中心方向輸送エンジン「ダイニン」の運動機構解明

細胞内輸送システムのエンジンに相当するのが、細胞骨格系分子モーターとよばれる3種類のタンパク質群—ミオシン、キネシン、ダイニン—です。これらのなかで、微小管マイナス端

方向（一般的には細胞の中心方向）への物質輸送を一手に担うダイニンの運動機構については、半世紀に及ぶ研究にも関わらず多くの未解明問題が残されています。私たちは、ダイニン運動機構理解の鍵となる原子構造決定に取り組んできました。まず、構造・機能解析の基盤となる組換えダイニンの大量発現系を世界に先駆けて確立しました。次に、ダイニン中核領域（モータードメイン）の結晶化と4.5 Å分解能での解析を行うことで、2次構造レベルでその構造を明らかにしました。さらに、2.8 Å分解能での結晶構造解析を行うことにも成功し、各アミノ酸残基レベルで運動機構の議論が可能なダイニン中核領域の原子構造を決定しています。今後の重要課題は、ダイニン分子がどのようなしくみで力を発生し微小管レール上を一方方向に運動するのか、その構造基盤を明らかにすることです。そのために、蛋白質結晶構造解析とクライオ電子顕微鏡解析を中心とした多角的アプローチによる構造研究を進めています。

細胞内物質輸送解明に向けて

細胞内輸送システムは、タンパク質複合体のようなナノメートルサイズの比較的小型なものから、エンドサイトーシス経路の膜小胞、ゴルジ体、ミトコンドリアや核などマイクロメートルサイズの巨大物質まで多種多様な積み荷を輸送しています。しかし、どのようなしくみで特定の積荷を選別・積載し、細胞内の特定の位置に輸送し、積荷を降ろして元の位置に戻るのか、という基本事項でさえ私たちの理解は不十分です。本研究室では、特に神経軸索輸送や繊毛内輸送に焦点を当てて、その分子機構の全貌を生化学・構造生物学・細胞生物学を融合したアプローチにより解明していきたいと考えています。

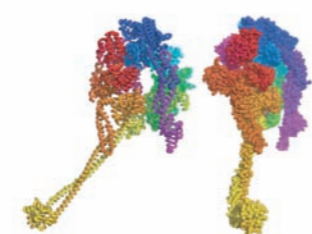


図1: 細胞中心方向輸送エンジン「ダイニン」の原子構造 (Kon et al., 2012, Nature 484, 345)

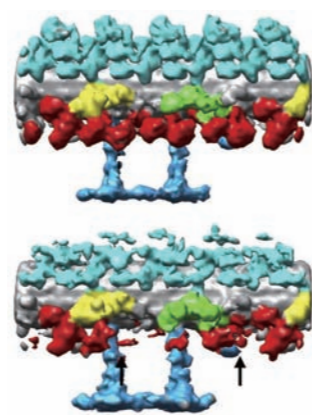


図2: 輸送機構異常変異体の軸索構造 (©2012 Bui et al. Journal of Cell Biology, 198:913-925. doi: 10.1083/jcb.201201120から改変)

研究/人生とは、チャレンジする課題を見つけ、情報を集め、挑戦し、成果を発信することの繰り返しです。そのための基礎を磨き、仲間を集め、そしてともに生物科学の未踏領域に挑戦しよう!

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
 TEL:06-6850-5435



研究室のHPはこちら

24.

生体分子反応科学研究室 産業科学研究所



教授 黒田 俊一 (Shun'ichi KURODA) skuroda@sanken.osaka-u.ac.jp
 准教授 岡島 俊英 (Toshihide OKAJIMA) tokajima@sanken.osaka-u.ac.jp
 准教授 和田 洋 (Yoh WADA) yohwada@sanken.osaka-u.ac.jp
 助教 立松 健司 (Kenji TATEMATSU) kenji44@sanken.osaka-u.ac.jp
 助教 曾宮 正晴 (Masaharu SOMITA) msomiya@sanken.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/smb/>

当研究室は、生体分子間の相互作用（反応）に基づく様々な生命現象を解明し、その作動原理に基づく技術を開発することにより、バイオ関連産業、特に医薬品開発に資することを目標とする。具体的には、特定組織や細胞に感染するウイルスをモデルとする薬物送達システム、全自動1細胞解析単離装置による1細胞解析技術、抗体分子のナノレベル整列固定化技術等を開発している。また、バイオ分子の機能理解のため、ビルトイン型補酵素含有酵素の活性部位構造や触媒反応機構を明らかにしようとしている。情報伝達系を標的とする抗菌剤や抗炎症剤の開発、薬物送達システム最終段階に関わる細胞内膜系のダイナミクス機構の解明にも取り組んでいる。

生体内ピンポイント薬物送達システムの開発

B型肝炎ウイルス(HBV)のヒト肝臓細胞特異的な感染機構をもつドラッグデリバリーシステム(DDS)を開発している。HBVの表面抗原タンパク質を出芽酵母に発現させて得たタンパク質中空ナノ粒子(バイオナノカプセル、BNC)のDDSへの応用や、BNCを用いてHBV初期感染を阻害する薬剤のスクリーニングなどを行なっている。

全自動1細胞解析単離ロボットの開発と応用

大規模な細胞群(最大40万)を同時解析できるマイクロチャンバーアレイ技術に、高感度に目的1細胞を検出する技術と精密かつ迅速な単離技術を組合せ、全自動1細胞解析単離装置を開発した。細胞の分泌タンパク質量を1細胞単位でリアルタイム定量できる細胞表面蛍光抗体アッセイ法によって、ヒト末梢血からの迅速なモノクローナル抗体樹立を可能としている。

生体分子ナノレベル整列固定化技術の開発

バイオセンシングの高感度化と高価なセンサー分子の節約のため、センサー表面のセンシング分子を精密に整列化させ、クラスター化することは必須であるが、今までの技術では達成されなかった。そこで、BNC表面でLタンパク質が正確に整列化していることに着目し、センシング分子をLタンパク質に提示させることでバイオセンサーの高感度化を目指している。

ビルトイン型補酵素含有酵素の反応機構と補酵素形成機構

銅アミン酸化酵素やキノヘムプロテインアミン脱水素酵素などの酵素では、翻訳後修飾によってペプチドに共有結合したビルトイン型補酵素が形成される。その翻訳後修飾機構と活性型酵素の反応機構を、中性子構造解析を含む構造解析技術ならびに反応速度論的な解析手法を駆使して解明している。前者に分子内架橋を作り出す新規ラジカル酵素の解析に注力している。

細胞内外物質輸送の分子機構と生理的意義

生命体の秩序の形成には構成要素の時空間的な配置がきわめて大きな役割を持つ。細胞内外の物質と情報の伝達はダイナミックな細胞膜の往来によって担われている。この膜のダイナミクスがどのような分子装置によって実現され、また、どのように多細胞生物の高次生理機能を担うのか、遺伝子改変マウスの表現型を指標として理解することを目指している。

本当に研究が好きで、アカデミック・企業においてバイオ研究者として生きてゆこうという意志を持っている学生の方を歓迎します。留学生も多いので国際的な感覚も身につきます。

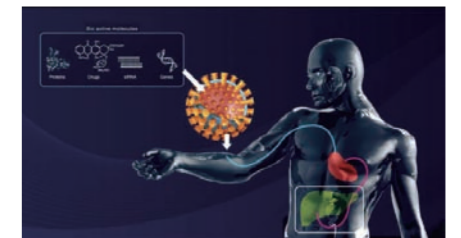


図1 B型肝炎ウイルス感染機構を搭載したDDS ナノキャリア(バイオナノカプセル)の概念図

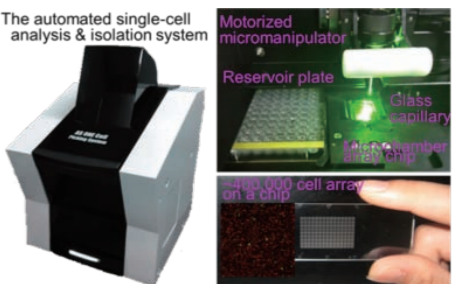


図2 当研究室にて実用化された1細胞研究を加速する「全自動1細胞単離解析装置」

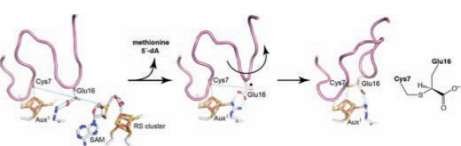


図3 鉄硫黄クラスターを活性中心に含有するラジカルSAM酵素による環状ペプチド生成機構

〒569-1125 大阪府茨木市美穂ヶ丘8-1
 産業科学研究所

TEL:06-6879-8460
 FAX:06-6879-8464

研究室のHPはこちら

25.

機能構造計測学研究室 蛋白質研究所

Laboratory for Molecular Biophysics



教授 藤原 敏道 (Toshimichi FUJIWARA) tfjwr@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 松木 陽 (Yoh MATSUKI) yoh@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授兼任 宮ノ入 洋平 (Yohei MIYANOIRI) y-miyanoiri@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/biophys/>

私たちの体の中ではさまざまなエネルギー変換や情報変換が生体膜を介して行われている。これら機能を担っている超分子システムは生命活動のネットワークを作る上で重要な役割を果たしている。現在、これらの働きを持つ分子の構造が次々に明らかになっている。私たちは、主に核磁気共鳴法（NMR）を用いて、情報変換やエネルギー変換をつかさどる蛋白質の働きを、立体構造に基づいて明らかにすることをめざして研究している。

して機能が制御されているか高い構造分解能で解析している。さらに、比較的遅い運動であるマイクロ秒、ミリ秒程度のダイナミクスを解析することによって、活性との相関を議論している。これらの解析に必要な方法論はまだ発展途上にあるため、その方法論の開発も同時に行っている。

研究テーマ

1. 細胞内での蛋白質機能と構造の原子分解能解析
2. ウイルス感染に関する蛋白質間の相互作用解析
3. 抗体-抗原反応に伴う蛋白質動態の解析
4. 生体膜を介しての情報変換に関係する蛋白質の構造と機能解析
5. 常磁性プローブ分子を利用した蛋白質の構造や構造変化の解析
6. バイオインフォマティクスを利用したNMR立体構造解析法の開発
7. テラヘルツ波を利用した超高感度NMR法の開発と生体系への応用

固体NMR法による蛋白質の構造、機能解析

固体NMRでは、X線回折など他の方法による解析がむずかしいが、生体での情報の変換において重要な分子複合体の構造と機能の研究に取り組んでいる。具体的には、脂質二重膜に強く結合している蛋白質や非結晶状態の大きな分子複合体などで、これには、光情報伝達する膜蛋白質pHtrII、G蛋白質とそのレセプターの複合体、アミロイド蛋白質などが含まれる。さらに、細胞内での位置特異的な蛋白質の構造解析、相互作用解析にも取り組んでいる。また、生物学と同様にNMR実験法や解析法も大きく進んでいる。固体NMR法の特徴を利用して対象からより詳しい情報を搾り取るために、実験法やデータ解析法も開発しながら研究を進めている。

溶液NMR法による蛋白質の構造、機能解析

NMRは、蛋白質が機能する溶液状態でその立体構造やダイナミクスを原子レベルで解析することができる、非常に有用な手段である。本研究室では、おもに蛋白質の立体構造をNMRによって解析している。さらに、立体構造が既知のでもその蛋白質が他の蛋白質あるいはリガンドとどのように相互作用

少し工夫をして、細胞内などで生体分子がある実際の環境で、その未知の働きを原子分解能で見えるようにします。

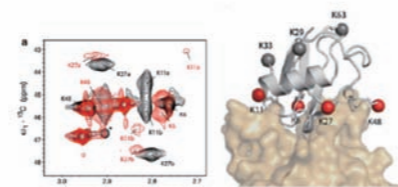


図1 蛋白質間相互作用を示す2次元NMRスペクトルと明らかになった蛋白質クビキチンとYUHの相互作用



図2 超高感度DNP-NMR装置。極低温でNMRを観測する超伝導マグネット(左)とテラヘルツ波光源であるジャイロトロン(右)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

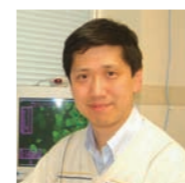
TEL:06-6879-8598
FAX:06-6879-8599

研究室のHPはこちら

26.

超分子構造解析学研究室 蛋白質研究所

Laboratory of Supermolecular Crystallography



教授 中川 敦史 (Atsushi NAKAGAWA) atsushi@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 鈴木 守 (Mamoru SUZUKI) mamoru.suzuki@protein.osaka-u.ac.jp
 准教授 山下 栄樹 (Eiki YAMASHITA) eiki@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsf/supracryst/jp/index.html>

生物学的に重要なタンパク質や、複数のタンパク質/核酸コンポーネントが会合することによって働いている生体超分子複合体の機能を原子レベルでの構造から明らかにする研究を進めています。この目的のために、SPRING-8の生体超分子構造解析ビームライン（BL44XU）や自由電子レーザー施設SACLAを利用した構造解析法に関する新しい方法論の開発も行っています。

生体超分子複合体の構造解析法の開発

生体超分子複合体の結晶は、通常の蛋白質結晶に比べて、格子定数が大きく、また、回折強度が非常に弱いことが知られています。さらに、X線照射に対してダメージを受けやすいものが多いのも特徴です。このような生体超分子複合体の回折強度データを、高分解能かつ高精度に測定することを目的として、大型放射光施設SPRING-8に専用ビームラインを設置し、管理・運営を行うとともに、高精度データ収集法や新しいX線結晶構造解析法の開発などの技術開発を行っています。また、夢の光であるX線自由電子レーザーを利用した結晶を必要としない新しい構造解析法の開発を進めています。

生体超分子複合体の構造解析

数多くのタンパク質が会合して機能を発揮する生体超分子複合体を通して、生命機能の理解に重要な分子間相互作用と分子認識機構の解明を目指した研究を進めています。

主な研究ターゲットとしては、分子量10億のクロレラウイルス、分子量7500万のイネ萎縮ウイルス、90°C以上の高温条件下でも安定な球状粒子を形成するウイルス様粒子PfV、院内感染の原因菌の一つである緑膿菌の薬剤耐性に重要な働きを示す薬剤排出複合体、核輸送複合体などが挙げられます。

生命機能に重要なタンパク質の構造解析

2002年度より5年間にわたって進められてきた「タンパク3000プロジェクト」や2007年度から5年間にわたって進められてきた「ターゲットタンパク研究プログラム」の成果を受け、さらにそれを発展させることを目指して、生命機能に重要な蛋白質の構造解析とそれに基づく機能の理解を目指した研究を、学内外の多くの研究室との共同研究で進めています。

主な研究ターゲットとしては、新規膜電位センサー蛋白質ファミリー、細胞内シグナル伝達蛋白質複合体、細胞間接着分子などが挙げられます。

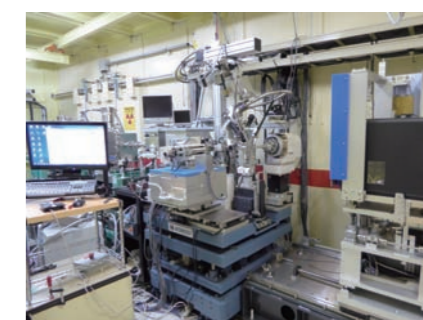


図1:SPRING-8の生体超分子構造解析ビームライン

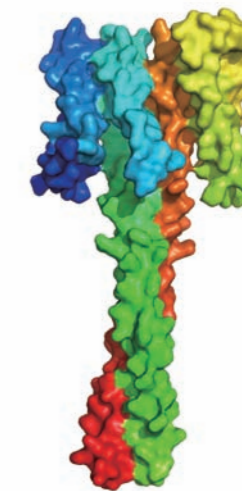


図2:電位依存性プロトンチャネル(VSOP)の構造(Takeshita et al., Nat. Struct. Mol. Biol., 2014)

専門にとらわれず、広い視野を身に付けることを心がけてください。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL:06-6879-8635
FAX:06-6879-4313

研究室のHPはこちら

生物分子情報研究室 理化学研究所 生命機能科学研究センター



(左) 招聘准教授 北島 智也 (Tomoya KITAJIMA) tkitajima@cdb.riken.jp
URL: <http://www.cdb.riken.jp/lcs>

(右) 招聘准教授 猪股 秀彦 (Hidehiko INOMATA) hideino@cdb.riken.jp
URL: <http://www.cdb.riken.jp/research/laboratory/inomata.html>

生命の「母なる」細胞、卵母細胞における特別な染色体分配はこれまで謎に包まれてきました。北島研究室では、マウス卵母細胞をモデルに、ライブイメージング技術を駆使しながら、哺乳動物の卵母細胞における染色体分配の仕組みを研究しています。

また、受精卵は細胞分裂を繰り返し、複数の細胞が胚という限られた空間の中で互いに情報を効果しながら発生過程を進行させます。このような細胞間のコミュニケーションは、秩序立った個体を形成するためにとても重要な役割を果たしています。猪股研究室は、モルフォゲンを介した細胞たちのコミュニケーションに耳を傾け、その声を理解し制御する事を目指しています。

染色体分配の時空間制御の分子メカニズム、卵子の老化 (北島)

卵母細胞は、減数分裂を行うことにより半数体の配偶子である卵子を形成する細胞です。卵子が精子と受精することにより受精卵が生まれ、これが個体を作るためのスタート地点となります。

私たちは、最先端のライブイメージング技術を用いて、マウス卵母細胞の減数分裂における染色体分配を録画しています。最近では、世界で初めて減数第一分裂を通じた全染色体の完全な三次元追跡に成功し、染色体が分配されるまでの動態を詳細に記述しました (Kitajima et al, Cell 2011)。

染色体動態についての基本的知識を得た今、私たちはマウスの遺伝学的手法と卵母細胞のライブイメージングを中心とした細胞生物学的解析を組み合わせることで、染色体分配のメカニズムに迫っていかようとしています。卵母細胞では染色体分配に誤りが起きやすく、しかもその頻度は母体の年齢とともに上昇することが知られています。このような誤りは「卵子の老化」の重大要素です。私たちは、なぜ年齢に依存して染色体分配が誤りやすくなるのか、その理由も突き止めたいと考えています。

細胞と発生を見て、理解し、自由自在に操りましょう。

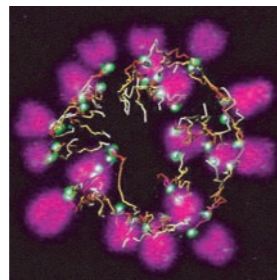


図1: 染色体のベルトの形成

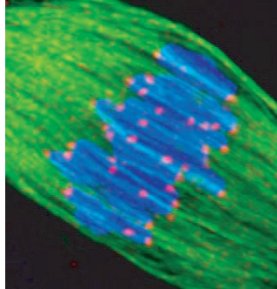


図2: 紡錘体微管(緑)は動原体(赤)と接続して染色体(青)を引っ張る

発生場の位置情報が形成される過程を動的に理解し制御する (猪股)

私たちは、脊椎動物の体軸形成を指標に、発生が進行する空間(発生場)の位置情報が構築される過程を動的に理解することを目指しています。発生は、細胞分裂、組織のパターン形成など様々な過程を経て個体が形成されます。しかし、蛙の子は蛙であるように、発生システムは再現性良く同一形状の個体を作り出す能力を秘めています。

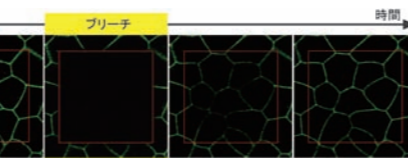


図3: モルフォゲン(緑)の可視化と、FRAP法を用いた拡散速度の計測。ブリーチされた領域に周囲からモルフォゲンが流入する。

このような再現性の高い発生を保証するためには、発生システムが多少乱れても(擾乱)、モルフォゲンを介して細胞同士がコミュニケーションし柔軟に対応する必要があります(頑強性)。

例えば、外科的にカエル胚を半分切除すると、半分のサイズの相似形を維持した胚が生まれます(スケーリング)。私たちは、このような空間サイズの擾乱に対しても、モルフォゲンを介して細胞同士が互いに情報を交換し、スケーリングを保証していることを明らかにしました (Inomata et al, Cell 2013)。こうした発生システムの頑強性を理解するためには、モルフォゲンの可視化と *in vivo* イメージング、生化学的手法を用いた定量解析などを行い、細胞たちの声を理解する必要があります。さらに、モルフォゲンの濃度勾配を人為的に制御する系の開発を行います。このような技術を用いることによって、様々な形状の組織パターンを胚内に再構成することが出来ると考えています。

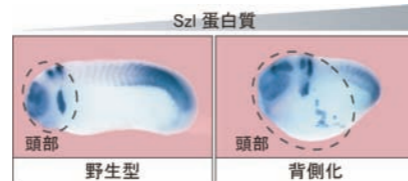


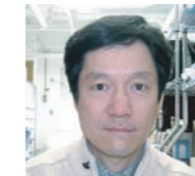
図4: モルフォゲンの濃度を人工的に変化させると、正しい背腹比が崩壊する。野生型(左)に比べ背側の大きな胚(右)。

50-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-2-3
理化学研究所 生命機能科学研究センター

TEL/FAX: 078-306-3308/3309 (北島)
TEL/FAX: 078-306-3108/3110 (猪股)

研究室のHPはこちら

機能・発現プロテオミクス研究室 蛋白質研究所



教授 高尾 敏文 (Toshifumi TAKAO) tak@protein.osaka-u.ac.jp

助教 武居 俊樹 (Toshiki TAKEI)

toshiki.takei@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/profiling>

高精度、短時間で分析が可能な質量分析法は、様々な生体内微量蛋白質のアミノ酸配列や翻訳後修飾の解析に利用されている。最近では、蛋白質や遺伝子データベースの充実にもなって、生体内の総発現蛋白質を網羅的に解析することで様々な生理的現象を解明しようというプロテオミクス研究の基盤技術となっている。当研究室では、質量分析によるペプチド・蛋白質の一次構造解析のための化学・分析的手法や装置の開発、そして質量スペクトルを精度よく解析するためのソフトウェアの開発、整備を行うとともに、それらを用いて生理的に重要な微量蛋白質の同定や翻訳後修飾の構造解析を行っている。

質量分析による蛋白質一次構造解析のための化学的手法、及び、解析ソフトウェアの開発

蛋白質の一次構造や発現(存在)量を質量分析により微量で解析するために、1) 安定同位体¹⁸Oを利用したアミノ酸配列解析法、及び、量変動解析、定量法の開発、2) 気相化学反応装置による多検体同時エドマン分解法の開発、3) 質量スペクトルをもとにペプチドのアミノ酸配列を解析できるソフトウェア (SeqMS)、蛋白質同定支援ソフトウェア (MS-Match)、そして、複雑な同位体パターンの解析が可能なソフトウェア (Isotopica) をキューバ国立遺伝子生物学研究センターとの共同で開発した。現在、これらのソフトウェアは <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/rcsfp/profiling> から利用することができる。

質量分析による蛋白質翻訳後修飾の構造解析

蛋白質の生理機能と密接に関わっている種々の修飾基(糖鎖、リン酸化、脂質等)の構造解析法に関する研究、及び、新規蛋白質翻訳後修飾の構造解析を行っている。2006年、新たに、Wnt3aの機能に必要な脂質修飾を見出した(図1)。また、これらの脂質はこれまでに報告のない新規な修飾様式であることを質量分析により明らかにした(図2)。

生体試料のプロテオミクスとバイオマーカー探索法の開発

様々な生理現象や病態に直接関連するペプチドや蛋白質(バイオマーカーや疾患マーカー分子)の探索研究を行っている。現在、尿等の体液から蛋白質を効率よく単離するための前処理法や新規N末端ブロックペプチド単離法の開発を行って、生理的に異なる試料中に含まれるペプチドや蛋白質を網羅的に同定し、データベース構築を行っている。また、多検体間の比較解析を効率よく行うためのソフトウェア開発も行っている。

質量分析におけるペプチド、糖鎖のフラグメンテーションに関する研究

ペプチドや糖鎖の質量分析において観測される特徴的なフラグメンテーションと構造解析への応用に関する研究を行っている。例えば、メチルリシン、トリメチルリシン、アセチルリシン、リン酸化セリン/スレオニン、酸化メチオニン等を含むペプチドのMS、あるいは、MS/MSでは、修飾基特異的なフラグメンテーションが観測され、それら修飾アミノ酸の同定に有効である。

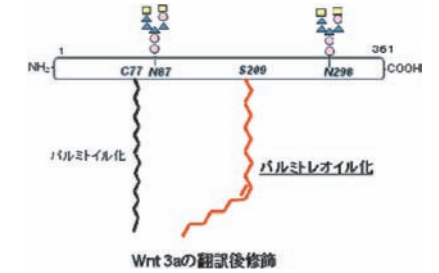


図1. Wnt蛋白質に見出した新規な脂質修飾(パルミトイル化) Takada R. et al. Developmental Cell, 11, 791-801 (2006)

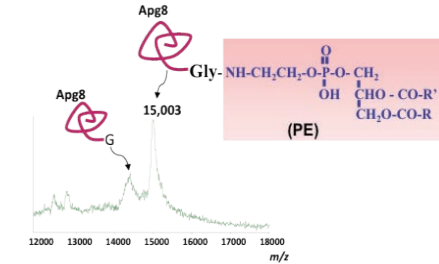


図2. コピキチン様の修飾機構による新規な蛋白質脂質修飾 Nature 408, 488-492 (2000).

"Towards a Touching Discovery"

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所

TEL: 06-6879-4312
FAX: 06-6879-4332

研究室のHPはこちら

蛋白質有機化学研究室 蛋白質研究所



教授 北條 裕信 (Hironobu HOJO) hojo@protein.osaka-u.ac.jp
准教授 川上 徹 (Toru KAWAKAMI) kawa@protein.osaka-u.ac.jp
助教 朝比奈 雄也 (Yuya ASAHINA) asahina@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/organic/index.html>

私たちの研究室では、有機合成法を利用して化学的に蛋白質をつくり、その機能を調べる研究をしています。生物に依存しない化学法では、例えば天然にないアミノ酸、また何らかのマーカとなる化合物を蛋白質中の任意の場所に自在に導入することができます。このため、蛋白質の体の中での機能を詳細に調べたり、新しい機能を持つ蛋白質を作り出すといった化学合成の特徴を生かした蛋白質研究が実現できるのではないかと考えています。現在行っている具体的な研究内容は以下の通りです。

効率的な蛋白質合成法の開発

1991年にペプチドチオエステルを用いる蛋白質合成法を開発して以降、蛋白質合成におけるペプチドチオエステルの重要性が飛躍的に高まっています。このため、ペプチドチオエステルを効率的に、また温和な条件で合成する方法の開発が世界中で進められています。我々のグループでも転位反応を用いてペプチドチオエステルを得る独自の手法を見出し、さらなる効率化にて研究を行っています。また、ペプチドチオエステルをいかに効率よくつなげて蛋白質へと導くかという縮合法の開発も進めています(図1)。これらの手法を用いて下記のような蛋白質の合成研究、機能解析を行っています。

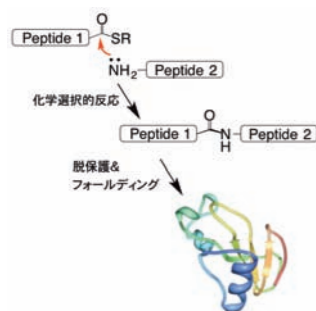


図1. チオエステルを用いた蛋白質合成法

翻訳後修飾蛋白質の合成

蛋白質の多くは糖鎖の付加(糖蛋白質)、リン酸化等を受けた翻訳後修飾蛋白質として機能しています。とりわけ糖蛋白質の糖鎖は高度に不均一であるために、糖蛋白質の機能に関してはまだまだわからないことが多くあります。そこで、上の蛋白質合成法を拡張して均一な糖鎖を持つ糖蛋白質の合成を行い、その機能の解明を行っています(図2)。最近、医薬品としても重要なヒトインターロイキン-2の全合成にも成功しました。今や、化学合成による蛋白質医薬品の製造が可能になりつつあります。

また翻訳後修飾の一つとしてヒストン修飾もあります。ヒストンのアセチル化やメチル化によって遺伝子発現が制御されていることは広く知られています。しかし、修飾パターンと発現制御の厳密な関係は不明です。そこで、一連の修飾ヒストンを化学的に合成し、それを用いて修飾と発現制御の相関関係を解明しようとしています。全長修飾ヒストンの合成と生物学的意義の解明に向けて研究を進めています

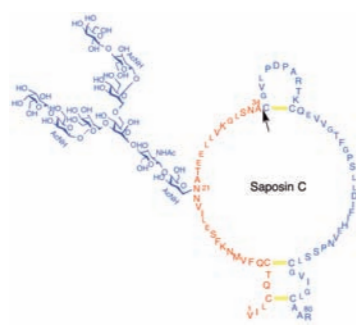


図2. 糖蛋白質の合成例

膜蛋白質の合成法の開発及びその膜蛋白質機能解明への応用

膜貫通部分を有する蛋白質は、ホルモン受容体やイオンチャネル等高次の生命現象に関与しています。従って、これらは生命現象を理解する鍵となる物質であるとともに、薬物開発の観点からも興味深い研究対象であるといえます。当研究室では上記の方法をさらに発展させ、効率的な膜蛋白質の合成法の完成を目指して研究を進めています。膜蛋白質合成における大きな問題点は、それらが脂質二重膜に埋まっているため高度に疎水性になっていることです。このため、化学合成途上の種々の場面でポリペプチド鎖が難溶性となり、反応が進行しない、精製ができない等の問題点が生じます。そこで既存のポリペプチド鎖の可溶化を促す方法、新規の方法を開発することによりペプチドの溶解性を向上させ、膜蛋白質の全合成を達成しようと考えています。(図3)

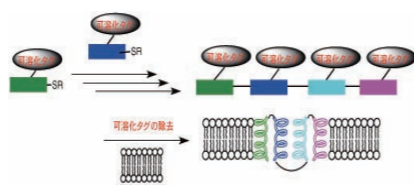


図3. 膜蛋白質の機能解明

分子レベルの工作です。もの作りが好きな人は、とってもはまりますよ。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-2
大阪大学 蛋白質研究所
TEL: 06-6879-8601
FAX: 06-6879-8603

研究室のHPはこちら

学際グループ研究室 理学研究科



(左) 准教授 久保田 弓子 (Yumiko KUBOTA) ykubota@bio.sci.osaka-u.ac.jp
(右) 准教授 大岡 宏造 (Hirozo OH-OKA) ohoka@bio.sci.osaka-u.ac.jp
助教 浅田 哲弘 (Tetsuhiro ASADA) tasada@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/gakusai/index.html

(核機能学分野 久保田弓子)

「殖える」ことは生物を特徴づける機能です。生物の基本単位が細胞であることを考えると、細胞が殖えることが、生物の基礎にあるともいえます。この時、細胞の設計図が載っているともいえるDNAは、どの部分も欠けること無く、どの部分も重なること無く、正確に倍加した後に、2つの娘細胞に分配されなければなりません。この正確なDNA複製の仕組みを知るために、アフリカツメガエル卵抽出液をもちいたin vitro系で、染色体複製機構を調べています。

DNA複製開始の制御機構と複製チェックポイント

DNAの複製開始に関わるタンパク質はここ数年の研究でかなり解明され、ある複製開始点からどのようにDNA複製が始まるかの基本的な経路は分かってあります。しかし、長いDNA鎖を限られた数のタンパク質で、限られた時間内に完全に複製するには、それぞれの複製開始点がどのように空間的に分布し、時間的に調整されているかも理解しないといけません。DNAに障害が生じた時などに複製の抑制に働くための複製チェックポイント機構が、通常の複製開始の制御にも働いていることが判ってきています。我々は、複製開始の基本経路を調べると共に、ひとつの複製開始点が他の場所からの複製開始をどのように調整しているかについても明らかにしたいと思っています。



アフリカツメガエル卵抽出液を用いて精子染色体から形成された核。
青: DNA 赤: 蛍光ラベルしたヌクレオチドによるDNAの複製

面白い研究をしよう

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL: 06-6850-6763 (久保田)

研究室のHPはこちら

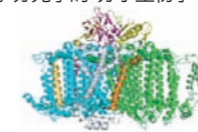


(蛋白質機能学分野 大岡宏造)

今日も地球上には、太陽から燦々と光が降りそそいでいます。約45億年前に誕生した原始地球表面は地中からマグマが吹き出す灼熱世界でしたが、いつの間にか生命が生まれ、多種多様な動植物が活動するオアシスへと生まれ変わりました。光合成は現在の地球環境維持に欠かせない重要な生体反応システムであり、地球上の生命活動は太陽からの無尽蔵ともいえる光エネルギーを変換することによって維持されています。この光エネルギー変換メカニズムを、分子レベルで理解しようとして研究しています。

光合成反応中心のエネルギー変換機構

植物や光合成微生物による光エネルギー変換過程は、膜タンパク質である光化学反応中心複合体が担っています。生化学的・分光学的・分子生物学的手法を駆使し、光エネルギー変換の反応機構の解明を目指しています。



光合成色素の合成経路

光捕集系は光エネルギーを高効率で捕捉するのに必要な装置です。その構築要素である光合成色素(クロロフィル)の合成経路に関する研究を行っています。特に、クロロフィルにメチル基を導入する酵素の構造と機能の解析、および直鎖アルコール基(フィトール鎖)の還元過程の解明を進めています。

生物学的な水素生産の分子基盤

ヒドロゲナーゼやニトロゲナーゼは、代替エネルギーとして利用価値の高い水素ガスを生産する酵素です。これら酵素が要求する絶対嫌気性に着目し、光合成微生物を利用した水素生産システムの分子基盤を構築することを目指しています。

楽しく研究しよう

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL: 06-6850-5423 (大岡)
FAX: 06-6850-6769

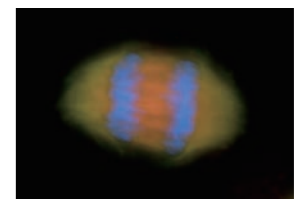
研究室のHPはこちら

(植物科学分野 浅田哲弘)

動物のように自在に動き回ることのできない植物は、外部環境要因の変動を鋭敏に感じ取り、実に巧みに応答することにより、自らの生活環境を制御し、自然界を生き抜いています。そのような植物のふるまいを目の前にした時、それらのことがどのような仕組みで実現されているのか(= How疑問)、それらのことにどのような意義があるのか(= Why疑問)という、見方の異なる2種類の疑問が浮かびます。どちらの疑問も研究を駆動する強いモチベーションとなります。私たちは、植物が示す環境応答反応や成長現象に興味を持ち、それらの仕組みや意義についての理解を深めるため、各自が抱いた疑問を大切にしながら、さまざまな手法を用いて研究しています。

植物成長現象へのパターン付与

植物は、体のパーツの付加を繰り返すことによって成長します。根、茎、葉の付加はもろろん、組織内に目を移せば細胞の付加、それぞれ、よく知られたパターンを描き出しながら起こります。ここでは、植物がそのパターンを用いるようになった理由、経緯について考えながら、成長現象の各素過程にパターンを付与する仕組みについて問います。現在、器官深部でおこる、まだ詳しく解析されたことのない細胞分裂をみるための手法の開発、及び、多年生草本植物にみられる葉序の可塑性の解析をめざしています。



自分の興味を大切に

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL: 06-6850-6765 (浅田)
FAX: 06-6850-6765 (共通)

研究室のHPはこちら

学際グループ研究室 理学研究科



(左)准教授 古屋 秀隆 (Hidetaka FURUYA) hfuruya@bio.sci.osaka-u.ac.jp
(右)講師 伊藤 一男 (Kazuo ITO) itokazuo@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/gakusai/index.html

(動物発生進化学分野 古屋 秀隆)

地球上で生活している生物の数は、現在知られているだけでも1千万種をこえるといわれている。そのかたちだけ見ても千差万別で、とらえどころがないようにも見える生物には、どのような種類があり、どのように生きているのか、つまり「生物のあり方」とは何かを理解することを目指している。

ニハイチュウの生物学

当研究室では、頭足類の腎嚢という微小環境に生息するニハイチュウ(二胚動物門)について、分類、系統、微細構造、適応、生活史戦略などの総合的な研究を行っている。ニハイチュウは動物界で最も少ない20~40ヶの細胞からなり、消化管、筋肉、神経などの器官をもたない。そのため系統発生上、単細胞の原生動物と多細胞の後性動物をつなぐ「中生動物」とも見なされてきた。また、そのごく少ない細胞数や単純な体制から、動物の細胞分化や形態形成を研究する上で、最もシンプルなモデル動物になることも期待されている。



ニハイチュウの蛍光顕微鏡写真
DAPI染色により細胞核が光って見えている

生物の多様性を读みとろう

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL&FAX:06-6850-588 (古屋)

研究室のHPはこちら

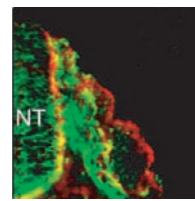


(動物発生進化学分野 伊藤 一男)

脊椎動物に特有の胚組織であり、脊椎動物の体制の根幹をなす組織・器官の形成に重要な役割を果たす神経冠(神経堤)について進化発生生物学的観点から研究している。脊椎動物の体制構築機構を解明するために、モデル動物であるマウスの神経冠発生機構を分子発生生物学的手法により解析している。さらに、原始脊椎動物に近い体制を維持するヤツメウナギの神経冠の研究を通して脊椎動物の体制の進化について考究している。

神経冠発生機構の進化発生生物学

神経冠(神経堤)は、脊椎動物に特有の胚組織である。神経管背側に形成され、個々の細胞に分かれて胚内各所に移動し、末梢神経や頭頸部の軟骨・骨組織など脊椎動物のボディープランを特徴づける組織・器官の形成に関与する。このような移動能および幹細胞に類似した多分化能をもつ神経冠細胞の発生生物学的研究は、脊椎動物の体制構築機構の解明にとって鍵となるばかりでなく幹細胞の形成・分化機構にも重要な知見をもたらすと考えられる。当研究室では、モデル動物としてマウスを用い、神経冠細胞の移動機構、発生運命決定機構、多分化能形成・維持機構などについて分子発生生物学的観点から解析している。また、原始脊椎動物に近い体制を維持するヤツメウナギ、脊椎動物の祖先に近い体制をもつニ、ナメクジウオ、ホヤなどの胚を実験材料とし、神経冠発生機構の進化について研究している。



移動中のマウス神経冠細胞
(神経管 (NT) の外側の縁)

この研究室は2019年度限りです。

学生配属は行いません。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL:06-6850-5807(伊藤)
FAX:06-6850-5817

研究室のHPはこちら



学際グループ研究室 理学研究科



(左)准教授 藤本 仰一 (Koichi Fujimoto) fujimoto@bio.sci.osaka-u.ac.jp
助教 北沢 美帆 (Miho Kitazawa) kitazawa@celas.osaka-u.ac.jp
特任助教 松下 勝義 (Katsuyoshi Matsushita) kmatsu@bio.sci.osaka-u.ac.jp
<http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~fujimoto/>

(右)准教授 中川 拓郎 (Takuro NAKAGAWA) takuro4@bio.sci.osaka-u.ac.jp
<http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~takuro/science/>

(理論生物学 藤本仰一)

物理学や数学に基づき、数理モデルの計算機実験を行っています。遺伝子ネットワークの機能や生き物の形づくりと進化を結びつける論理などを探求しています。微生物、動物、植物と、対象は幅広いです。

多細胞システムのコミュニケーション

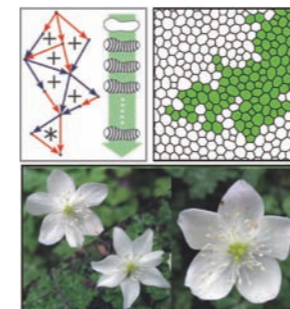
微生物集団や動植物の多細胞組織において、細胞分化や形づくりを制御する細胞間相互作用(分泌性シグナルや細胞骨格や接着)の特性を計算機実験から予測し、共同研究を通じた実験的検証も進めています。

器官の数と配置の対称性

花弁などの花器官の数や器官配置の対称性を決める発生とその進化を、計算機実験と野外調査を組み合わせることで調べています。動物の器官の数や対称性にも興味があります。

形づくりの遺伝子ネットワーク進化

発生過程における遺伝子発現の時空間パターン形成をモデル化し、発現を調節しあう多数の遺伝子のネットワークを計算機上で進化させることで、発生過程が多様化する仕組みを調べています。



物理や数学も積極的に取り入れて生命と一緒に解き明かしましょう。計算機プログラミングの経験不同。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL:06-6850-5822(藤本)

研究室のHPはこちら

(分子遺伝学 中川拓郎)

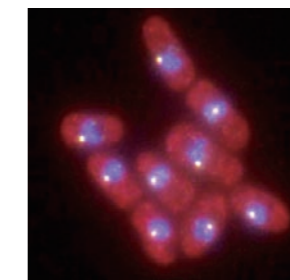
生物の設計図である遺伝情報はDNA上に塩基配列として書き込まれています。DNAは細胞の核の中でヒストンと結合してヌクレオソームを形成し、それらが寄り集まってクロマチン、そして、染色体を形成します。染色体の数や大きさを維持することは重要であり、染色体異常が起こると細胞死や癌などの遺伝病が引き起こされます。我々は染色体を安定に維持する分子メカニズムの解明を目指しています。

染色体異常の分子メカニズム

真核生物のゲノムにはセントロメア・リピートやトランスポゾンなど様々なリピート配列(くり返し配列)が数多く存在します。こうしたリピート配列を「のりしろ」にして転座などの染色体異常が起こることが知られています。我々は分裂酵母を用いて、染色体異常に関与する因子を同定し、その機能を明らかにすることで、染色体異常の分子機構の解明を進めています。

セントロメア領域で起きる染色体異常

セントロメアは動原体が形成される重要な染色体領域です。セントロメアで起こる染色体異常を解析した結果、「相同組換えの制御」や細胞核内の「ヘテロクロマチン構造による転写制御」が染色体異常の抑制に重要であることを明らかにしました。



分裂酵母の核とセントロメアの蛍光顕微鏡観察像

自分を信じて面白いことにチャレンジしましょう。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL:06-6850-5432(中川)

研究室のHPはこちら

31.

生命機能グループ研究室 生命機能研究科



准教授 富永 恵子 (Keiko TOMINAGA) tomyk@fbs.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/general/lab/18/>

約24時間周期の概日リズムは、地球上に生息するほとんどの生物に見られるリズム現象です。概日リズムを生み出す概日時計機構は進化の過程で少しずつ変化しながらも、基本的な仕組みはよく保存され、頑強なシステムとして私達の行動や生理現象をコントロールしています。最近では、24時間眠らない社会の中で、シフトワーク、昼夜逆転の生活など、概日時計システムを脅かす要因による心身の不調が社会問題となり、概日時計の重要性が見直されています。私達は様々な遺伝子改変マウスを用いて、哺乳類の概日時計システムの解明を目指しています。

哺乳類の概日時計は脳の奥底に存在する視床下部視交叉上核(SCN)に存在します。SCNは片側断面が直径300μmほどの小さな神経核ですが、ここを破壊すると身体のあらゆる概日リズムが消失します。また、体外に取り出して培養下に移しても、細胞が生きているかぎり、自律的に振動し続けます。時計遺伝子の発見以来、時計機構の中心的仕組みが明らかになりました。SCNには時計遺伝子群が明瞭なリズムをもって発現しています。これら時計遺伝子群の転写・翻訳、そしてその蛋白質による自身の転写制御というフィードバックループが概日時計のコアとなるメカニズムです。

しかし、SCNには時計遺伝子群以外にも様々なユニークな遺伝子の発現が見られます。それらが時計機構にどのように関与しているかは、まだよく分かっていません。私達は様々な遺伝子改変マウスを用いて、概日時計のまだ知られていない性質を明らかにしようとしています。また、環境因子の時計機構に及ぼす影響についても研究しています。

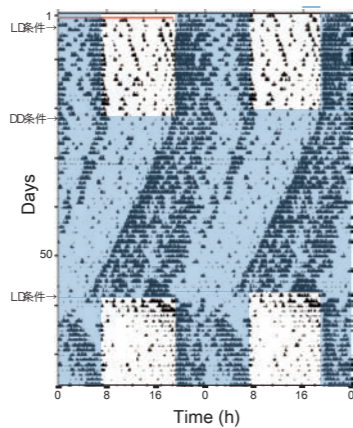


図:マウスの行動リズムの記録 (明暗(LD)周期で同調した行動リズムは通常暗(DD)にすると、概日時計の固有の周期にしがたってフリーランする。再びLD条件にした時、フリーランしているリズムが再同調するのに一定期間を要しているのが観察される)

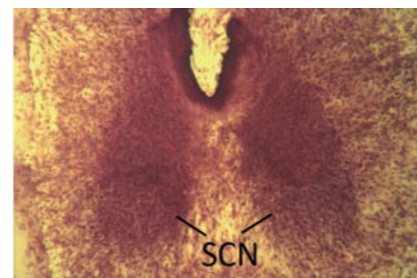


図:培養下にあるSCN(培養下に移しても概日リズムを示す)

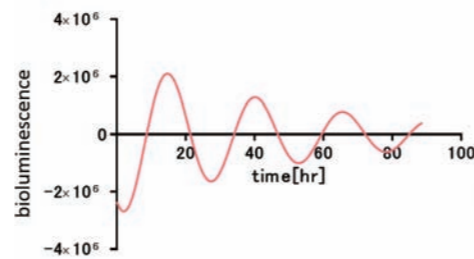


図:培養SCNの発光リズム(時計遺伝子転写制御下にルシフェラーゼをつないだ遺伝子改変マウスから培養)

哺乳類の概日時計の謎を解明しよう

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-3
大阪大学大学院 生命機能研究科

TEL:06-6879-4662

FAX:06-6879-4661

研究室のHPはこちら

32.

有機生物化学研究室 理学研究科



教授 梶原 康宏 (Yasuhiro KAJIHARA) kajihara@chem.sci.osaka-u.ac.jp
助教 岡本 亮 (Ryo OKAMOTO) rokamoto@chem.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/kajihara/index.html>

生体内には、代表的な三つの鎖が存在します。核酸、ポリペプチド鎖、そして糖鎖です。しかし、糖鎖は、生物の種類によって特異な構造を示し、また、同じ生物種であっても細胞の状態に依存して糖の配列、分岐様式などが変化します。そのため、現在、それら糖鎖の詳細な機能を調べる研究が世界中で展開されています。私達の有機生物化学研究室では、有機化学合成、生化学的、分析化学的な手法を用いて、糖鎖機能を解明する研究を展開しています。

有機合成を利用した糖鎖機能解明の研究

ヒトの体内のタンパク質の多くは図のような糖鎖が結合した糖タンパク質です。糖鎖は、タンパク質の3次元構造、細胞内輸送、抗原性、血中安定性を制御しています。そこで、この糖タンパク質を有機合成の手法を用いて合成し、その糖鎖機能を詳細に調べる研究を行っています。この合成では、糖鎖とペプチドがつながった糖ペプチドを合成し、それらを連結していくことで目的とする糖タンパク質のポリペプチド鎖を合成します。そして、タンパク質に特異的な3次元構造を形成させることで合成が完了します。得られた糖タンパク質およびその誘導体(右図)は、その構造を調べるとともに、生理活性をも評価し、糖鎖構造とタンパク質の機能発現の関係を調べています。

糖タンパク質品質管理の分子機構の解明

細胞内では、糖鎖が結合した糖タンパク質が効率よく生合成され機能を果たしています。その際、タンパク質部位が変形した不良糖タンパク質も生成しますが、これらは速やかに分解され除去されます。これにより細胞内の恒常性が保たれます。この過程において糖鎖が重要な役割を果たしていると考えられており、私たちは化学的に調製した糖タンパク質を利用して、この過程における糖鎖機能の解明を目指しています。

糖タンパク質の3次元構造解析

化学合成した糖タンパク質の3次元構造、動的挙動を理解することができれば、生体内で繰り広げられている糖タンパク質とレセプタータンパク質との相互作用を調べることができます。そこで、核磁気共鳴法などを用いて糖タンパク質の構造解析をおこなっています。



この研究室は2019年度限りです。
学生配属は行いません。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

TEL:06-6850-5380

FAX:06-6850-5382

研究室のHPはこちら

33.

Laboratory of Bioinorganic Chemistry

生物無機化学研究室 理学研究科



教授 船橋 靖博 (Yasuhiro FUNAHASHI) funahashi@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 講師 野尻 正樹 (Masaki NOJIRI) nojiri@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 畑中 翼 (Tsubasa HATANAKA) hatanakat13@chem.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/funahashi/index.html>

生体内のエネルギー伝達や代謝などの過程では、光励起と電子伝達、ならびに分子変換の各反応を円滑に行っています。それらに担う金属蛋白質中の狭小空間内には反応活性な金属部位があり、それを中心に機能を発揮しています。金属蛋白質と人工的に合成した金属錯体は、その中心となる金属イオンの性質に共通点があります。さらに金属錯体は生体内で薬理活性を示すものもあります。以上の様な金属と生命の関わりを理解する研究と、関連した金属を含む機能性錯体や人工の金属酵素の開発などを行います。

金属活性中心の分子活性化

遷移金属を含む蛋白質には、呼吸や光合成ならびにそれに伴う電子移動に関与するものや、触媒機能を持つ酵素があります。例えば小分子である酸素の運搬・貯蔵を行って呼吸鎖の末端で酸素分子を水に還元する反応は、一連の金属蛋白質群が行っています。また酸素分子を活性化して様々な基質を酸化する反応や、活性酸素を消去する数多の金属酵素があります。これらの金属酵素の活性部位で必須の補因子として活躍しているのは遷移金属であり、ヘム鉄や非ヘム鉄、タイプII銅やタイプIII銅、マンガンなどが挙げられます。マンガンのクラスターは光合成で水から酸素発生する反応も触媒しています。さらに呼吸における二酸化炭素の排出や、消化における蛋白質の加水分解を触媒するために、亜鉛を含んだ金属酵素もそれぞれ用いられています。このように蛋白質の活性部位に含まれ、酸素、水素ならびに窒素やそれらに関連する化合物や他の基質分子を活性化する遷移金属の動きに我々は注目しています。

光励起と電子伝達

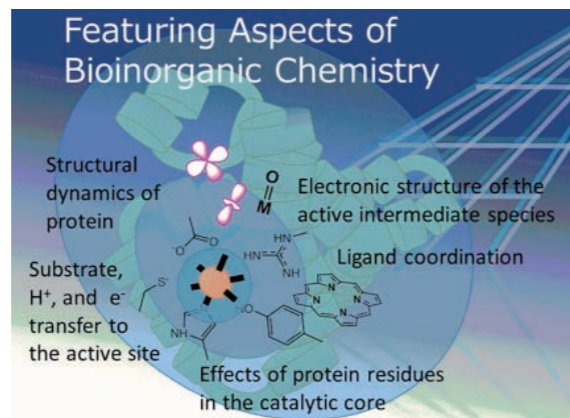
光合成や呼吸において生命活動に必要なエネルギーの移動は、まず電子をキャリアとして行われます。例えば酸素発生型の光合成の明反応において、光励起電子は蛋白質中を移動してNADPHを生じます。一方、正孔はマンガンクラスターに伝達され水の酸化によって消滅して酸素発生します。このいずれのプロセスもプロトン濃度勾配に寄与してATP合成も促します。このZスキームで中間の電子移動を担うのは酸化還元活性なヘム鉄や鉄硫黄クラスター、タイプ銅などの遷移金属を含んだ一連の電子移動蛋白質です。これらの電子やプロトンの移動過程は、蛋白質構造のダイナミクスだけでなくトンネリングの様な量子効果にも依存し、我々の研究課題になっています。

人工金属酵素の開発

以上のような観点で金属蛋白質の研究を行うことにより、金属蛋白質の機能と構造の相関の解明することをまず目的のひとつとしています。生命はその発生当初からすでに必須元素として金属を積極的に取り込んでおり、このように天然の金属蛋白質の研究を行うことは、生命の起源やその後の分子進化の理解にも繋がります。一方、天然の金属蛋白質の活性部位と人工的に合成した金属錯体は化学的性質に共通点が見られ、光エネルギー利用に必要な光増感を獲得するものもあります。金属蛋白質と関連した金属を含む機能性錯体や人工金属酵素の新規開発にも取り組んでいます。

抗がん活性のある金属錯体の合成

細胞内情報伝達機構を阻害することによって転移するガン細胞がアポトーシスを起こす金属錯体を、抗がん剤として開発しています。



チャレンジ精神が旺盛で元気な人を歓迎します。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
 TEL:06-6850-5767

研究室のHPはこちら

34.

Laboratory of Macromolecular Structure

高分子構造科学研究室 理学研究科



教授 今田 勝巳 (Katsumi IMADA) kimada@chem.sci.osaka-u.ac.jp
 助教 竹川 宜宏 (Nobuhiro TAKEKAWA) takekawan16@chem.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/imada/>

生体内では、生体高分子が多数集合してできた分子機械が様々な化学反応や機能を担い、生命活動を支えています。生体高分子でできた分子機械は人工システムとは異なり、高精度といふ加減さが両立しながら機能します。細菌のべん毛システムや蛋白質輸送システムは代表的な生体分子機械です。このような生体分子機械の作動機構や形成機構を、原子レベルの立体構造解析と分子機械の再構成を通して探ります。

回転分子モーターの形成機構と回転機構の解明

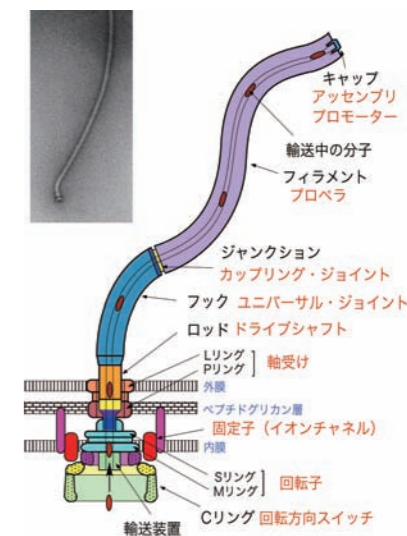
細菌の運動器官であるべん毛は、生物の中で初めて見つかった回転機構を持つ構造体です。べん毛の根元には、蛋白質分子が多数集合してできた直径約40 nmのモーターがあります。細胞膜内外の水素イオンやナトリウムイオンの濃度差をエネルギー源として作動し、水素イオンモーターは毎秒300回、ナトリウムイオンモーターは毎秒1500回の猛烈な速さで回転します。このモーターは逆回転も可能で、走化性センサーからの信号で反転することで、細菌は進行方向を変えます。固定子である膜蛋白質複合体中をイオンが通過する際に、固定子と回転子が相互作用することでトルクが発生すると考えられていますが、回転の分子機構は不明です。また、固定子はモーターが回転中に頻繁に入れ替わり、モーターに組込まれるとイオン透過が始まります。しかし組込み・離脱、それに共役するイオン透過のON/OFFの分子機構は全く分かっていません。これらの謎を解くため、走化性センサー・回転子・固定子を構成する蛋白質、その複合体の構造・機能解析に取り組んでいます。

細菌の蛋白質輸送システムの構造と機能の解明

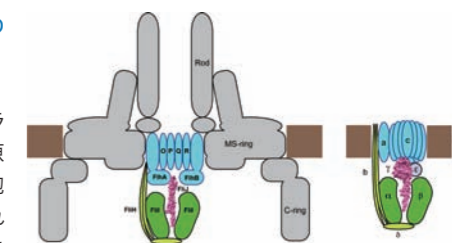
細菌べん毛は菌体外部に構築されるので、細胞内で合成したべん毛蛋白質を細胞外へ輸送しなければなりません。そのため、べん毛蛋白質のみを選択し、適切なタイミングで細胞外へ送り出すための輸送装置がべん毛根元にあります。単に輸送するだけでなく、べん毛の形成状況に応じて輸送する蛋白質を切り替えたり、輸送する蛋白質の発現制御も行います。この輸送装置は病原性細菌が感染する際、宿主細胞へ病原因子蛋白質を直接送り込むために使われるIII型輸送装置の仲間であり、同様の機構で作動すると考えられています。輸送の分子機構は不明ですが、最近、輸送装置蛋白質が回転分子機構を持つFoF1-ATP合成酵素と同様な構造を持つことが明らかになり、新たな展開が始まっています。

レジオネラ菌IVB型輸送装置の構造と機能の解明

肺炎を引き起こすことで知られるレジオネラ菌は、IVB型輸送装置を使って宿主細胞に病原因子蛋白質を直接送り込んで感染し、宿主細胞内で増殖します。IVB型輸送装置で送り込まれる病原因子蛋白質は約100種類もあります。この装置の分子選別機構や輸送機構を解明するために構造解析を行っています。



細菌べん毛の電子顕微鏡写真と模式図



べん毛蛋白質輸送装置 (左) とFoF1-ATP合成酵素 (右) の模式図

生体分子機械のしくみもそうですが、分かっているようで実分らないことが世の中にはたくさんあります。分かっていることが何かを、じっくり考えて下さい。新しい世界が開けてきます。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
 TEL&FAX:06-6850-5455

研究室のHPはこちら

高分子集合体科学研究室 理学研究科



教授 佐藤 尚弘 (Takahiro SATO)
准教授 寺尾 憲 (Ken TERAO)

tsato@chem.sci.osaka-u.ac.jp
kterao@chem.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/sato/>

高分子科学は、莫大な数の原子からなる巨大分子（高分子）を研究対象としています。高分子は、生物が産生する生体高分子と人工的に作られる合成高分子に大別されます。原子の結合様式（一次構造）から3次元構造（三次構造）に至るまでの分子構造の規則性において、両者には大きな差があります。生体高分子である核酸、タンパク質、多糖などの分子には、非常に美しい規則的構造が備わっており、その規則的な構造が生物学的機能の起源となっています。これに対して、合成高分子の分子構造は不規則的で一見複雑そうに見えます。しかしながら、この不規則性のお陰で、合成高分子の分子構造は、統計力学的な議論が行えて、現在では美しい理論体系が構築されています。逆に、規則的な生体高分子の分子構造形成を理論的に取り扱おうとすると、その秩序性の高さゆえに統計力学の適用が困難で、満足のいく理論体系は未だに構築されていません。

私たちは、生体高分子の分子および超分子構造の形成機構を、これまで主として合成高分子を対象に構築されてきた高分子科学を拡張して理解しようというチャレンジングな研究に取り組んでいます。

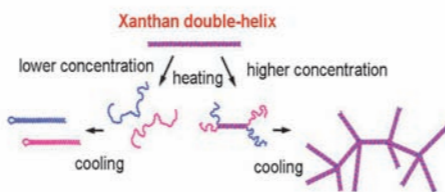
研究内容・詳細

生体高分子の中には、複数本の高分子鎖がらせん状に組み合った多重らせんとして天然に存在している高分子が多数あります。その中で、多糖は分子の一次構造が単純で、また実際に食品や工業製品に増粘剤として添加されたり、制癌剤として利用されたりしています。私たちは、これまでにこの多重らせん多糖の水溶液中での分子構造の研究を行ってきました。ザンサン(キサンタンガムとも呼ばれる)は、キャベツに寄生する植物病原菌が細胞外に産生する多糖で、現在工業的に生産され、増粘剤などとして利用されています。この多糖は水溶液中で温度変化によって秩序-無秩序転移を起こすことが知られていましたが、その秩序構造として単一らせんと二重らせんの二説があり、論争となっていました。私たちは、物理化学的方法を用いて、この多糖が水溶液中で二重らせんとして存在することを実証しました。

この多糖に関する研究をさらに進め、ザンサンを純水中で加熱して二重らせんを熱変性させてから、塩を加えて室温に戻したときに元の二重らせんに戻るかどうかを、多角度光散乱検出器付きサイズ排除クロマトグラフィー(SEC-MALS)を用いて調べました。このSEC-MALSは、高分子をサイズで分離し、溶出してきた各区分のモル質量と回転半径を光散乱法で測定する実験手法で、溶液中に複数の成分が混在する高分子の構造解析に適しています。研究の結果、熱変性させたザンサンに塩を添加して冷却すると、ザンサン濃度条件により、下図に示すような単一鎖がヘアピン状になってより合わされた分子内二重らせんが形成されたり、不完全に解れた二重らせん同士が解れた部分でミスマッチ二重らせんを巻いて線状会合体が形成されたりすることを見出しました。

ただし、残念ながら元の二重らせんに戻る条件は、これまで調べた条件では見出せませんでした。植物病原菌は、二重らせん構造を組ながら単糖(モノマー)の重合反応を行ってザンサンを作っていると考えられています。一度高分子になったザンサンを不規則状態から二重らせんに組み上げるのはエントロピー的に至難な業であるといえます。

現在は、以上のような研究をやはり二重らせん高分子であるDNAや三重らせん高分子であるコラーゲンモデルペプチドについても行っています。



生体高分子の分子構造を物理化学的に研究しています。興味のある方は、是非この研究に参画してください。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL&FAX:06-6850-5461

研究室のHPはこちら

超分子機能化学研究室 理学研究科



教授 山口 浩靖 (Hiroyasu YAMAGUCHI)
助教 小林 裕一郎 (Yuichiro KOBAYASHI)

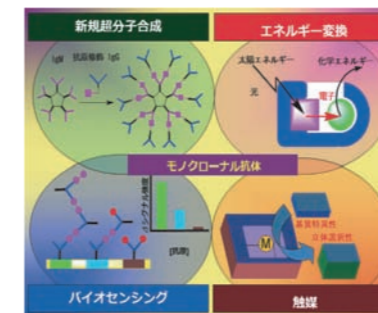
hiroyasu@chem.sci.osaka-u.ac.jp
kobayashi11@chem.sci.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/yamaguchi/index.html>

生体系では様々な(分子内・分子間)相互作用を介して、高度かつ特異な機能を発現しています。一方、人工系では生体系では見られないような機能性分子も開発されています。本研究室では、生体高分子(特にモノクローナル抗体)と人工高分子/低分子との複合化により、それぞれの長所を融合した優れた機能性材料や、今までに無いような新機能を有する材料の創製を目指します。さらに、生体分子の分子レベルにおける構造的エッセンスを抽出し、これを代替する分子・高分子を設計・合成します。これらの分子を特異的に集積した材料を創製することにより、新規機能発現を目指します。

機能化抗体の創製

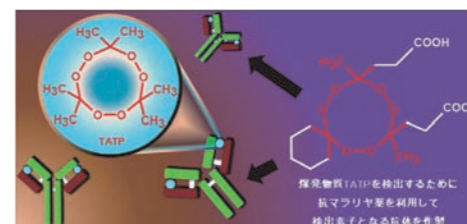
生体系の優れた機能を人工系に導入することにより、新たな機能性材料を創製することを目的として、「多様性」と「特異性」を有する抗体に注目し、研究を行っています。これまでに種々の機能性低分子に結合するテララーモードのタンパク質として、化学的に均一な「モノクローナル抗体」を作製してきました。これらの抗体を用いて新規超分子錯体を合成し、抗体と人工の機能性分子を調和させることにより、人工分子のみでは発現できないような機能を付与することに成功しています。抗体の優れた分子認識能を利用したセンシングシステム、抗体の結合部位を特異な反応制御場として活用したエネルギー変換・触媒システムの構築を目指しています(図1)。



(図1)モノクローナル抗体の機能化

ある物質を特異的に検出するセンサー素子の開発

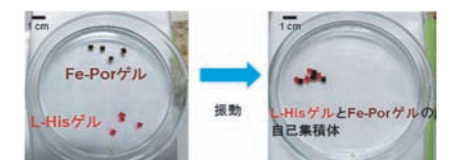
爆発物の一つである過酸化アセトン(TATP)に結合するモノクローナル抗体を作製しました。TATPと化学構造が類似する安定なスピロ環化合物を抗原決定基に用いることにより抗TATP抗体を作製することに成功しました。表面プラズモン共鳴法を検出原理とするバイオセンサーにおいて本抗体を利用すると、TATPを特異的に検出することができました(図2)。



(図2) TATPに結合するモノクローナル抗体の作製(右の化合物が免疫源の抗原決定基として用いた安定化合物)

生体成分を組み込んだ人工材料の機能化

ヘモグロビン、ペルオキシダーゼやシトクロム等では、タンパク質が補因子と複合体を形成することでそれぞれ酸素運搬、酸化還元酵素、電子伝達等の機能を発現しています。補因子である金属ポルフィリンとタンパク質中のあるアミノ酸との配位が重要な役割を担っています。生体由来の鉄ポルフィリンとアミノ酸(L-ヒスチジン)をそれぞれ人工高分子に導入したヒドロゲルを合成したところ、これらのヒドロゲルが配位結合により自己集積し、pH応答性の材料接着システムが構築できました(図3)。さらに最近では、タンパク質と補因子をそれぞれ導入したヒドロゲルを接着させたり離したりして補因子含有タンパク質の機能を制御する研究も行っています。



(図3) 鉄ポルフィリンゲル(黒褐色)とL-ヒスチジンゲル(赤色染色)との自己集積体形成

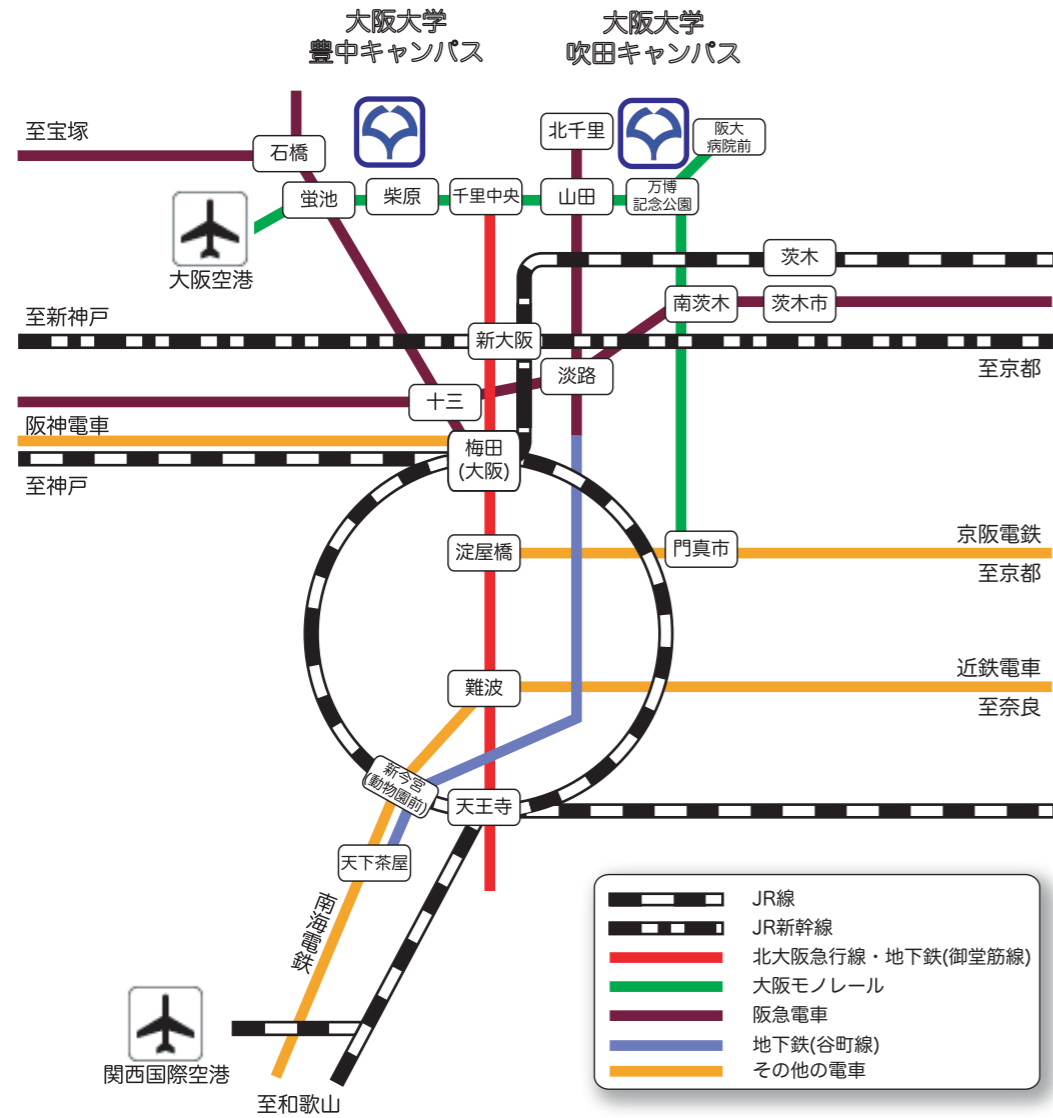
生体由来の分子と人工系で用いる合成分子をうまくハイブリッド化すると、今までに知られていなかった新しい機能が見つかるかもしれません。体験しましょう、新しい世界を。

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻

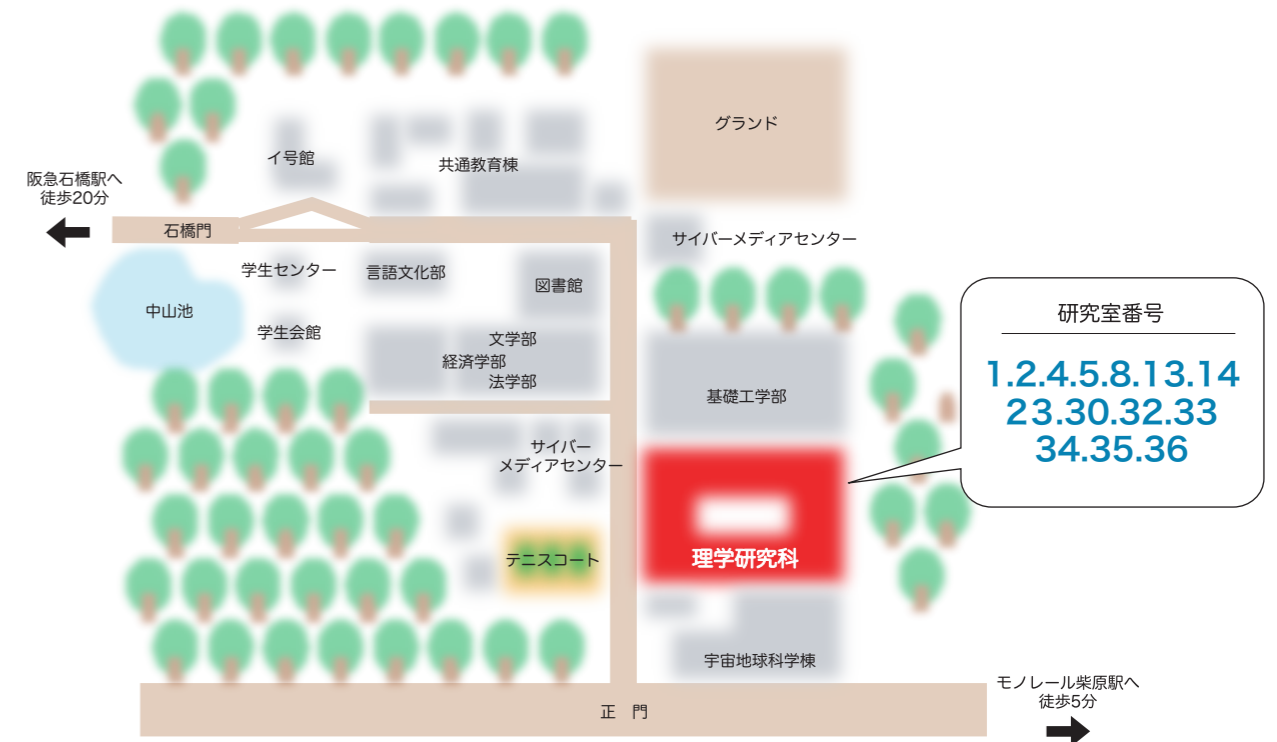
TEL:06-6850-5460
TEL:06-6850-5457

研究室のHPはこちら

大阪大学所在地



豊中キャンパス 建物配置図



吹田キャンパス 建物配置図



豊中キャンパス周辺交通図



吹田キャンパス周辺交通図

