



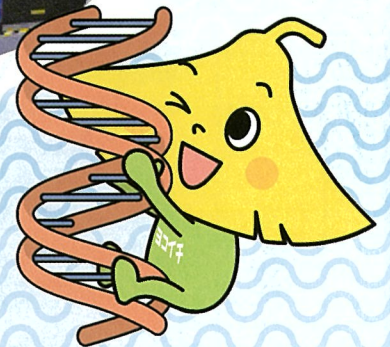
公立大学法人
横浜市立大学

生命医科学研究科

鶴見キャンパス

Yokohama City University
Graduate School of Medical Life Science

研究科ガイド 2016-2017



研究科長より

現在、生命医科学分野は劇的に進展しています。様々な疾病のゲノム解析や原因タンパク質の構造も解析され、原子レベルで解析された標的タンパク質に基づいて合理的な創薬も可能になってきました。また細胞の発生や分化に関連する遺伝子の発現機構の解析も進展し、iPS細胞のように細胞や器官を制御することも可能になってきました。その様な急展開を見せている生命医科学を合理的に理解するためには、医科学と物理学・化学・生物学などの理学と融合するだけでなく、工学・薬学・農学等とも融合した新しい生命医科学の展開が必要です。原子レベルや分子レベルで解明された生体超分子を基盤として、細胞内オルガネラ・細胞・器官・個体からなる生命の階層性を理解し、人類の健康福祉に貢献できる人材の育成を、理化学研究所等の他機関との有機的な連携により目指したいと思っております。

目次

構造生物学研究室	2	生命情報科学研究室	18
細胞システム科学研究室	4	生命分析科学研究室	20
機能構造科学研究室	6	分子細胞医科学研究室	22
構造細胞科学研究室	8	免疫生物学研究室	24
構造創薬科学研究室	10	プロテオーム科学研究室	26
核酸科学研究室	12	機能ゲノム科学研究室	28
構造エピゲノム科学研究室	14	生体機能医科学研究室	30
分子エピゲノム科学研究室	16	バイオイメージング研究室	32
生命医科学研究科データ集			
学生在籍数、教員一人当たりの学生数、修了者進路	34		
入学者出身大学、学位授与状況	35		
生命医科学研究科の共通施設・設備	36		
キャンパス紹介（抜粋）	37		



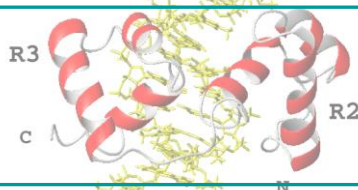
公立大学法人横浜市立大学鶴見キャンパス

大学院生命医科学研究科 生命医科学専攻

Graduate School of Medical Life Science
Department of Medical Life Science

目的と理念

生命医科学研究科では、ポストゲノム時代に対応できる研究開発能力を持った人材を育成するために、革新的な計測技術を駆使した生物学の新分野として原子レベルや分子レベルでの生命医科学の確立を目指します。



専攻の特色

(1) 基礎と応用との均衡ある教育研究体制

既存の物理学、化学、生物学、遺伝学、情報科学をより一層総合化し、その手法を細胞生物学を含めた先端医学研究へ応用展開できる教育体制を構築。

(2) 理研・産総研との組織的連携による教育研究の機動的展開

理研・産総研の研究者を客員教員として迎え、市大学生は理研・産総研の研修生として研究が出来る等。

(3) 産業社会に貢献する技術開発を促進する戦略的教育研究の推進

ライフサイエンス分野における新たな研究分野の開拓、新技術の開発。

部門の構成と研究室

生体超分子の構造と機能の関係を解き明かすために、様々な機器や技術・手法が利用されます。タンパク質を構成するアミノ酸の配列や分子量を測定する質量分析装置、結晶からのX線の回折現象から立体構造を解析するX線結晶構造解析法、強い磁場の中で原子核を共鳴させ立体構造を決定する核磁気共鳴法(NMR)などや、コンピュータを利用したり、遺伝子工学、分子生物学などによる手法を用いて解析する方法もあります。

生命医科学専攻を構成する8つの研究部門では、これらの手法を活用し、様々な側面からタンパク質やDNA等の構造や機能の解明に取り組んでいます。

- | | | | |
|-------------|-----------------------------|-----------|--------------------------------|
| * 構造医科学部門 | — 構造生物学研究室
細胞システム科学研究室 | * 機能構造部門 | — 機能構造科学研究室
構造細胞科学研究室 |
| * 創薬基盤部門 | — 構造創薬科学研究室
核酸科学研究室 | * エピゲノム部門 | — 構造エピゲノム科学研究室
分子エピゲノム科学研究室 |
| * システム生物学部門 | — 生命情報科学研究室
生命分析科学研究室 | * 細胞医科学部門 | — 分子細胞医科学研究室
免疫生物学研究室 |
| * オミックス部門 | — プロテオーム科学研究室
機能ゲノム科学研究室 | * 生体医科学部門 | — 生体機能医科学研究室
バイオイメーjing研究室 |

構造生物学研究室

<http://www-mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/xtal-mls/>

概要 Outline

分子細胞生物学的に重要な機能を有するタンパク質や核酸およびその集合体（生体超分子複合体）の立体構造を、X線や中性子線をプローブとした結晶解析や溶液散乱によって決定し、生体高分子間の多角的な相互作用に基づく機能発現の仕組みを解明する。研究対象は、細胞核内において形成されるヌクレオソーム及びその集合体、ヒストンの化学修飾やDNAメチル化を触媒する酵素、それらの認識と継承に関わるタンパク質、細胞表面受容体を初めとする細胞膜上でのシグナル伝達に関わるタンパク質などである。

Staff

教授 佐藤 衛（さとう まもる）

<略歴>

大阪大学大学院工学研究科博士後期課程修了（1983年）、工学博士。摂南大学薬学部研究職員・助手、大阪大学蛋白質研究所教務職員・助手・助教授を経て、1996年4月横浜市立大学大学院総合理学研究科教授、2005年4月同国際総合科学研究科教授、2009年4月同生命ナノシステム科学研究科教授、2013年4月同生命医科学研究科教授。

<メッセージ>

変化の激しい世の中で、「独創的で、オンリーワンの研究を！！・・・」と肩肘はって気張らなくても、変化を楽しむ余裕さえあれば、結果は自ずと独創的になっていきます。さあ、みなさん、私たちといっしょに研究を楽しんでみませんか。ひょっとしたら独創的な成果が生まれるかもしれませんよ。



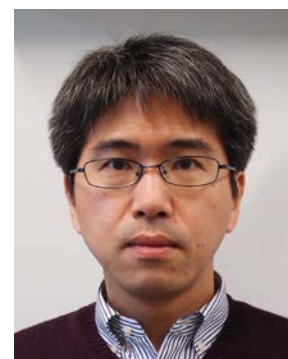
准教授 禾 晃和（のぎ てるかず）

<略歴>

京都大学大学院理学研究科化学専攻博士課程修了（2001年）理学博士。2001年高エネ機構・物質構造科学研究所・博士研究員。2002年マックスプランク生物物理学研究所・博士研究員。2004年大阪大学蛋白質研究所・助手（2007年助教）。2011年4月から横浜市立大学准教授。

<メッセージ>

構造生物学は、生物学、化学、物理学など、色々なバックグラウンドを持った人間がそれぞれの得意分野を生かして研究に取り組むことができる領域です。我々のグループでは、タンパク質分子が外界からの情報を受け取り、細胞の中へと受け渡している姿を結晶や溶液の中で再現し、原子・分子のレベルで可視化することを目指して研究を進めています。



准教授 有田 恭平（ありた きょうへい）

<略歴>

横浜市立大学大学院総合理学研究科博士後期課程修了（2006年）理学博士。2005年日本学術振興会特別研究員、2010年から京都大学工学研究科助教。2013年4月から横浜市立大学大学院生命医科学研究科准教授

<メッセージ>

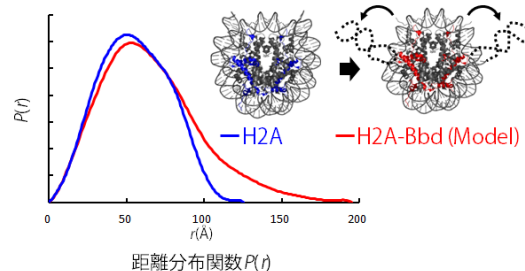
真核生物のクロマチン構造の制御に関するDNAメチル化やヒストン修飾の形成・認識・継承に関するタンパク質に焦点をあて、構造生物学な観点からクロマチンの制御機構の解明を目指します。X線結晶構造解析を主体にして、NMRや高速AFMなどの構造生物学的な手法や生化学、物理化学的解析を行い、多角的に研究を進めていきます。



研究内容 Outline of Research

(佐藤グループ) 細胞核内におけるヌクレオソーム及びヌクレオソーム集合体の構造動態解析を行うために必要なX線及び中性子溶液散乱法の開発を行うとともに、近年タンパク質の構造・機能研究の新しいターゲットとして注目されるようになった天然変性タンパク質 (Intrinsically Disordered Protein) の動的挙動を原子レベルで解析する手法の開発も行っている。

X線溶液散乱を用いたヌクレオソームDNAの構造揺らぎの解析 (Arimura et al, 2013, *Scientific Reports*)



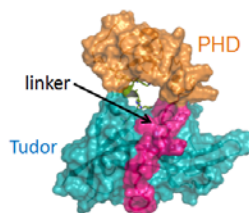
(禾グループ) 細胞膜上でシグナル伝達の中でも、特に1回膜貫通型タンパク質を介したシグナル伝達を取り上げ、細胞外からのシグナルの受容と膜を隔てた細胞内へのシグナル伝達の仕組みを分子・原子のレベルで理解することを目的として構造研究を進める。主な研究対象としては、脳神経の発生に関わるシグナル伝達や膜内配列切断を介したシグナル伝達を取り上げる。1回膜貫通型の受容体やシグナル分子が、細胞膜という二次元の反応場において、弱い相互作用ながらも精巧な分子認識を行い、ダイナミックな構造変化を起こしてシグナルを変換する様子を、X線結晶解析を基盤とした構造生物学的手法によって捉えていく。

セマフォリン 6A (2量体)

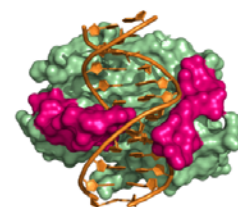


セマフォリン 6A とプレキシン A2 の複合体構造 (PDB code: 3AL8)

(有田グループ) 真核生物のDNAはヒストンタンパク質に巻き付きヌクレオソーム構造を基本単位としたクロマチン構造を形成する。クロマチン構造の制御にはDNAメチル化やヒストン修飾などのエピジェネティクスが関与する。エピジェネティックな情報の形成機構・認識機構・継承機構に関わる生体分子の構造生物学的な研究を行い、エピジェネティクスによるクロマチン構造の制御機構の解明を目指します。対象とする生体分子はマルチドメインタンパク質であったり超分子複合体であるので、X線結晶構造解析による高分解能かつ静的な構造情報に加えて、X線小角散乱やNMRなど動的な構造情報を組み合わせることにより、多角的に構造と機能の相関を解明していきます。



UHRF1タンパク質のTTD-PHDドメインとヒストンH3の複合体構造 (Arita et al., *PNAS*2012)



UHRF1タンパク質のSRA domainとDNAの構造 (Arita et al., *Nature* 2008)

主要文献 Selected Publications

- Y. Hizukuri, T. Oda, S. Tabata, K. Tamura-Kawakami, R. Oi, M. Sato, J. Takagi, Y. Akiyama and T. Nogi A Structure-Based Model of Substrate Discrimination by a Noncanonical PDZ Tandem in the Intramembrane-Cleaving Protease RseP, *Structure* 22, 326 (2014).
- Nishiyama A, Yamaguchi L, Sharif J, Johmura Y, Kawamura T, Nakanishi K, Shimamura S, Arita K, Kodama T, Ishikawa F, Koseki H, and Nakanishi M. Uhrf1-dependent ubiquitylation of histone H3 at lysine 23 couples maintenance DNA methylation and DNA replication. *Nature* 502, 249-253, 2013
- J. Trewthella, W. A. Hendrickson, G. J. Kleywegt, A. Sali, M. Sato, T. Schwede, D. I. Svergun, J. A. Tainer, J. Westbrook, and H. M. Berman, Report of the wwPDB Small-Angle Scattering Task Force: Data Requirements for Biomolecular Modeling and the PDB, *Structure*, 21, 875-881 (2013)
- K. Arita, S. Isogai, T. Oda, M. Unoki, K. Sugita, N. Sekiyama, K. Kuwata, R. Hamamoto, H. Tochio, M. Sato, M. Ariyoshi, M. Shirakawa.
 - Recognition of modification status on a histone H3 tail by linked histone reader modules of the epigenetic regulator UHRF1 *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109, 12950-12955, 2012.
 - H. Tachiwana, W. Kagawa, T. Shiga, A. Osakabe, Y. Miya, K. Saito, Y. Hayashi-Takanaka, T. Oda, M. Sato, S.-Y. Park, H. Kimura, and H. Kurumizaka, Crystal structure of the human centromeric nucleosome containing CENP-A, *Nature* 476, 232-235 (2011)
 - T. Nogi, N. Yasui, E. Mihara, Y. Matsunaga, M. Noda, N. Yamashita, T. Toyofuku, S. Uchiyama, Y. Goshima, A. Kumanogoh and J. Takagi Structural basis for semaphorin signalling through the plexin receptor, *Nature*, 467, 1123 (2010).

細胞システム科学研究室

http://www.riken.go.jp/research/labs/chief/cell_dyn/

<http://www.riken.jp/celldynamics/index.html>

<http://csb.rcai.riken.jp/?lang=ja>

概要 Outline

細胞核の構造と動態や、生体膜から細胞核への情報の伝達機構の解析を通して、ゲノム構造とその機能制御を、ゲノム情報科学的もしくはシステムバイオロジー的側面から研究します。1分子計測からモデル生物の利用まで幅広いアプローチの研究を展開します。

細胞内のシグナル伝達系と転写制御などの細胞内の生化学反応を定量的実験と数理モデリングにより解析し、細胞の運命決定の規則性を見出すこと目指しています。がん細胞や免疫細胞の分化や増殖を対象にし、遺伝子のネットワーク制御と疾病との関連を明らかにします。

Staff

大学院客員教授 今本 尚子（いまもと なおこ）

<略歴>

大阪大学医学部博士課程修了、大阪大学医学部助手、国立遺伝学研究所 助教授を経て、2002年 理化学研究所主任研究員に着任（現在に至る）。

<メッセージ>

真核生物の遺伝子を包含する細胞核は、“細胞の司令塔”ともいふべき細胞内のオルガネラです。細胞核を対象とした研究から細胞が生きる仕組みの面白さを一緒に味わってみませんか？



大学院客員教授 岡田 真里子（おかだ まりこ）

<略歴>

東京農工大学農学部大学院修了・博士（農学）。ノボ ノルディスク バイオインダストリー（株）、カリフォルニア大学ディビス校、理化学研究所 ゲノム科学総合研究センターを経て、現在、同・統合生命医科学研究センター所属。

<メッセージ>

わからなかったことがわかっていく過程はとても楽しいものです。研究室では実験と数理モデルの2つのアプローチを用いており、自由闊達な雰囲気です。



研究内容 Outline of Research

(今本グループ)

細胞核は高等真核生物の巨大なゲノムを安定に保持する一方で、同じゲノム情報から機能の異なる分化細胞をつくりだす仕組みを兼ね備えた動的な細胞内器官である。当研究室では、細胞核の機能制御の要となる核-細胞質間の情報分子の交換の仕組み、細胞核の機能を支える細胞核構築の仕組み、並びにゲノムを次世代に正確に継承するための分子装置の解析を通して、細胞核の機能と構造の関係を明らかにしようとしている。分子細胞生物学的手法、生化学的手法、イメージング手法、生物物理学的手法を取り入れながら、多角的な解析を行っている。細胞レベルで得られた基礎的研究が生み出す知見を、癌や遺伝病などのヒト疾患や、分化・発生のようなより高次レベルの生命現象の理解へと結びつけることを目標としている。

(岡田グループ)

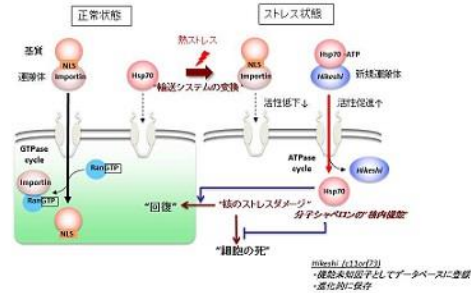
細胞内シグナル伝達系は、細胞の運命決定を担う生化学反応ネットワークです。このネットワークの異常は、がん、糖尿病、炎症など様々な疾病を引き起こします。当研究室ではシグナル伝達系の入出力の関係を実験と数理モデルを用いて解析し、細胞運命決定における規則性を見出し、応用に活かそうとしています。また、近年取得が容易になったオミクスデータ(トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、エピジェネティクス)の網羅的取得、データ統合、細胞機能解析も進めています。

主要文献 Selected Publications

- Kimura, M., Kose, S., Okumura, N., Imai, K., Furuta, M., Sakiyama, N., Tomii, K., Horton, P., Takao, T., Imamoto, N. (2013). Identification of cargo proteins specific for the nucleocytoplasmic transport carrier transportin by combination of an in vitro transport system and stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based quantitative proteomics. *Mol. Cell. Proteomics* 12, 145-157.
- Kose, S., Furuta, M., Imamoto, N. (2012). Hikeshi, a nuclear import carrier for Hsp70s, protects cells from heat-shock induced nuclear damage. *Cell* 149, 578-589.
- Maeshima, K., Iino, H., Hihara, S., Funakoshi, T., Watanabe, A., Nishimura, M., Nakatomi, R., Yahata, K., Imamoto, F., Hashikawa, T., Yokota, H., Imamoto, N. (2010). Nuclear pore formation but not nuclear growth is governed by cyclin-dependent kinases (Cdks) during interphase. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 17, 1065-1071.
- Mina, M., Magi, S., Jurman, G., Itoh, M., Kawaji, H., Lassmann, T., Arner, E., Forrest, A.R.R., Carninci, P., Hayashizaki, Y., Daub, C.O., the FANTOM Consortium, Okada-Hatakeyama, M., Furlanello, C. (2015). Promoter-level expression clustering identifies time development of transcriptional regulatory cascades initiated by ErbB receptors in breast cancer cells. *Sci. Rep.* 5:11999.
- Shinohara, H., Behar, M., Inoue, K., Hiroshima, M., Yasuda, T., Nagashima, T., Kimura, S., Sanjo, H., Maeda, S., Yumoto, N., Ki, S., Akira, S., Sako, Y., Hoffmann, A., Kurosaki, T., Okada-Hatakeyama, M. (2014). Positive feedback within a kinase signaling complex functions as a switch mechanism for nuclear factor- κ B activation. *Science* 344(6185): 760-764.
- Nakakuki, T., Birtwistle, MR., Saeki, Y., Yumoto, N., Ide, K., Nagashima, T., Brusch, L., Ogunnaik, B.A., Okada-Hatakeyama, M.*, and Kholodenko, B.N.* (2010). Ligand-specific c-Fos expression emerges from the spatiotemporal control of ErbB network dynamics. *Cell* 141, 884-896.

核-細胞質間輸送: 輸送経路と細胞機能 (Hikeshi輸送経路の発見)

細胞分化、環境ストレス、細胞老化 etc.
Kose et al. Cell (2012)

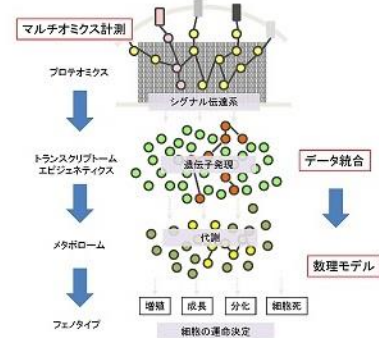


ストレスを受けると Hikeshi (火消し) と名付けた運搬体が担う核-細胞質間輸送が駆動する。Hikeshi が破綻するとヒトでは疾患を誘発し、マウスは生まれる前に死ぬなど、重篤な影響がでる。

実験とコンピュータを利用した研究



細胞の運命決定予測のための網羅的計測データの統合とモデル化



機能構造科学研究室

<http://www-mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/fsb/>

概要 Outline

私たちの研究グループでは、生体機能発現メカニズムの解明とその制御に向け、(1) NMR法を主たる解析手法とし、各種疾患関連タンパク質を対象とした立体構造・相互作用解析から、有用な機能分子創製へと展開していく研究(高橋・坂倉グループ)、(2) 神経突起における翻訳調節の機能構造を、オミクス、分子イメージング、細胞生物学的手法等を用い解析する研究(佐々木グループ)、を進めています。

Staff

教授 高橋 栄夫 (たかはし ひでお)

<略歴>

1993年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了(博士(薬学))。1993年 日本学術振興会特別研究員、1994年 北里大学薬学部助手、1995年 東京大学薬学部助手、2001年 産業技術総合研究所・主任研究員を経て、2010年7月より現職。

<メッセージ>

生体高分子の動的構造や分子認識メカニズムを明らかにしていくことで、疾患の原因や新しい概念に基づく薬物設計のヒントを得ていこうと考えています。生化学・分子生物学・物理化学から計算科学・タンパク質工学・ドラッグデザインに至る幅広い領域に跨る研究を進めていきます。



准教授 佐々木 幸生 (ささき ゆきお)

<略歴>

1993年 神戸大学大学院自然科学研究科博士課程修了(博士(理学))。日本チバガイギー(株) 研究員、横浜市立大学医学部助手、同講師、アインシュタイン医科大学博士研究員、エモリー大学医学部講師、横浜市立大学大学院医学研究科特任准教授を経て、2013年より現職。

<メッセージ>

神経回路網形成の過程において、転写が起こる細胞体の核だけではなく、そこから遠く離れた神経突起先端の翻訳調節が重要であると考えられています。我々は軸索伸長やシナプス形成の「現場」である神経突起におけるRNA-タンパク質複合体の機能構造と病態との関連を探っていきたいと思っています。



助教 坂倉 正義 (さくら まさよし)

<略歴>

東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了(1999年)。2001年東京大学大学院薬学系研究科助手。2007年学位取得(博士(薬学))。2008年Vanderbilt大学博士研究員。2011年横浜市立大学特任助教。2012年4月から現職。

<メッセージ>

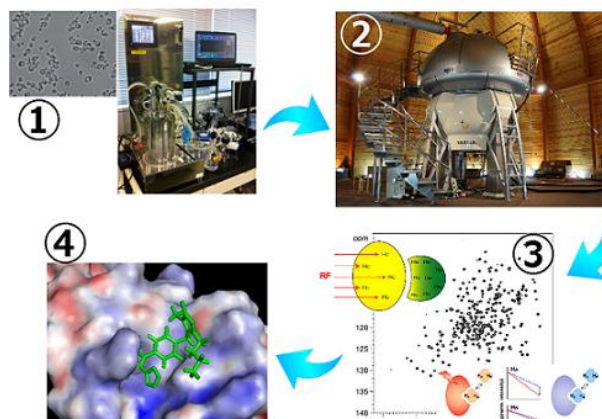
神経系に発現する膜タンパク質など、疾患に関連したタンパク質の構造解析・物理化学的性状解析を行っています。疾患の分子メカニズムを解明し、新規薬物を創製することを大きな目標にして、研究を進めています。



研究内容 Outline of Research

【NMR 法による生体高分子の機能構造研究と創薬展開】

タンパク質などの生体高分子の機能を真に理解するためには、その単体の立体構造のみならず、分子の柔軟性・運動性、さらには他の関連分子との複合体形成様式といった、多様な構造情報を得ることが必要です。高橋・坂倉グループでは、NMR法を中心とした分析技術に加え、生化学・分子生物学手法、計算科学的アプローチなどを駆使し、(1) 疾患関連・創薬標的タンパク質複合体の相互作用解析、および分子間相互作用を変調する薬物の作用機序の解明、(2) 生体高分子の局所的ダイナミクスと分子認識への寄与の解析、(3) 生体高分子の多様な相互作用機構を明らかにするNMR解析手法の開発、(4) 構造情報をもとにした機能性分子創製：ファーマコフォア情報を利用したリガンドスクリーニング、フェージディスプレイ技術を活用した高親和性リガンドデザイン、といった研究を行っています。現在は、グルタミン酸受容体などの神経系に発現するタンパク質の他、免疫において重要な役割を果たすアラキドン酸誘導体代謝酵素などを対象として研究を進めてい

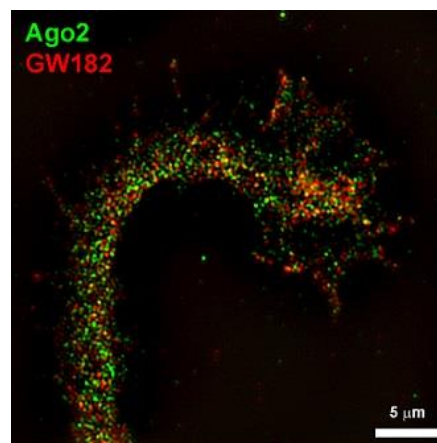


薬物作用機序解明に向けた NMR アプローチ。①標的タンパク質試料調製、②高磁場・高感度 NMR 装置、③研究室独自の NMR 手法の活用、④薬物作用様式とその制御メカニズムの解明。

ます。

【神経細胞における翻訳調節と発達障害】

神経細胞は非常に長い細胞で、神経突起先端では細胞体から半独立した翻訳調節を行うシステムが存在しています。すなわち、先端の成長円錐やシナプスでは「地方分権」的に翻訳のタイミングを自ら決定することができるのです。この翻訳調節システムにおいてはRNA結合タンパク質とマイクロRNAが重要な役割を果たしています。神経突起の翻訳調節機構が異常になると軸索ガイダンスやシナプスの構造・機能が影響を受け、知的障害、自閉症などの発達障害になる可能性が提起されています。我々のグループでは、(1) 脆弱X症候群（遺伝性知的障害）の原因遺伝子産物による翻訳制御機構の解明、(2) 神経突起先端に局在するマイクロRNAの局在機構とその役割、(3) シナプス形成に関与するタンパク質の網羅的解析と翻訳調節、を対象として研究を進めています。



二種の RNA 関連タンパク質の神経突起成長円錐における局在を超高解像度顕微鏡で可視化。

主要文献 Selected Publications

- ▶ K. Ono, K. Takeuchi, H. Ueda, Y. Morita, R. Tanimura, I. Shimada, and H. Takahashi, "Structure-based approach to improve a small molecule inhibitor utilizing a competitive peptide ligand." *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 2597-2601 (2014).
- ▶ Y. Kodama, K. Takeuchi, N. Shimba, K. Ishikawa, E. Suzuki, I. Shimada, and H. Takahashi, "Rapid identification of ligand-binding sites by using an assignment-free NMR approach." *J. Med. Chem.*, 56, 9342-9350 (2013).
- ▶ Y. Mizukoshi, A. Abe, T. Takizawa, H. Hanzawa, Y. Fukunishi, I. Shimada, and H. Takahashi, "An accurate pharmacophore mapping method by NMR spectroscopy." *Angew. Chem. Int. Ed.* 51, 1362-1365 (2012).
- ▶ Y. Sasaki, C. Gross, L. Xing, Y. Goshima, and G. J. Bassell, "Identification of axon-enriched MicroRNAs localized to growth cones of cortical neurons." *Dev. Neurobiol.*, 74, 397-406 (2014).
- ▶ 佐々木 幸生、五嶋 良郎 "神経軸索における局所翻訳制御と機能調節" *細胞工学*. 31, 677-682 (2012).

構造細胞科学研究室

http://www.aist.go.jp/index_j.html

<http://cbrc3.cbrc.jp/~tomii/>

概要 Outline

細胞内の詳細構造やその機能を支えるタンパク質の構造・物性・機能を主に物理化学的手法を元に解析しています。アクチンは細胞内において多様で重要な機能をはたしており、様々な疾患とも関連していますが、我々はアクチン繊維の多機能性には繊維の協同的な構造多型性が関連することを提唱し、独自の視点から研究しています。またタンパク質構造解析技術の一つとして電子顕微鏡構造解析に着目し、膜タンパク質や複雑な構造をもつ複合体構造の構造解析を通じて構造-機能連関の探求や疾病の原因解明を目指しています。

Staff

大学院客員教授 富井 健太郎（とみい けんたろう）

<略歴>

京都大学大学院理学研究科生物科学専攻博士後期課程修了、博士（理学）（1998年）、株式会社生物分子工学研究所ポストドクトラルフェロー、UC Berkeley ポストドクトラルフェローを経て、2001年4月より産業技術総合研究所研究員（現在に至る）、2016年4月より横浜市立大学大学院客員教授。

<メッセージ>

科学技術の発展に伴い、本格的な計算生物学の時代の幕開けが到来している今、これまでにない新たな生物学研究を創造する絶好の機会です。夢中になれる研究を見つけましょう。



大学院客員准教授 三尾 和弘（みお かずひろ）

<略歴>

東北大学大学院理学研究科動物発生学博士前期修了（1990年）、博士（理学）（2002年）。ライオン株式会社研究員、UCSF 訪問研究員を経て2009年4月より産業技術総合研究所主任研究員、2013年4月より横浜市立大学大学院客員准教授。

<メッセージ>

タンパク質の構造を解析する方法はいくつかありますが、電子顕微鏡は唯一『目で見える』という特徴があります。何が正しいかを五感とロジックをフルに使って解析していきたいと思っています。

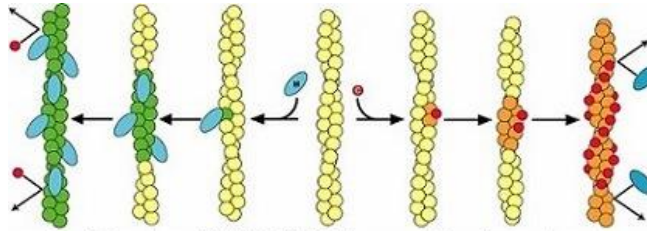


研究内容 Outline of Research

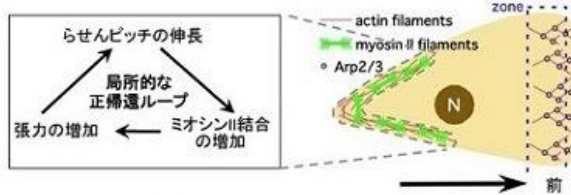
アクチンは細胞内において多様で重要な機能をはたしており、様々な疾患とも関連している。そうした多機能性は、アクチンフィラメントが多様なアクチン結合タンパク質と適切に相互作用するためであると考えられている。それでは、それぞれのアクチンフィラメントはどのようにして、細胞内にある多様なアクチン結合タンパク質のなかから適切なものとのみ正しく相互作用するのだろうか。われわれは、アクチンフィラメントの多機能性にはフィラメントの協同的な構造多型性が関連することを提唱し、分子生物学と構造生物学を融合したアプローチで研究を進めている。

またタンパク質の機能理解や効率的な新薬シーズの開発には構造情報が不可欠である。様々な構造解析手法が知られる

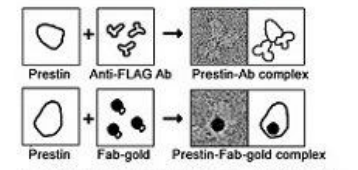
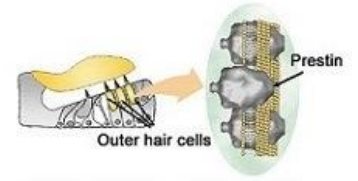
中で、膜タンパク質などの難結晶性試料や複雑な構造を持つ高分子複合体などの解析には電子顕微鏡が適している。撮像した膨大な数の電子顕微鏡画像から情報学的解析を繰り返して元の立体構造を導き出す単粒子解析法などの技術を使って、イオンチャネルやトランスポーターなどの構造・機能解析を進めている。また核膜内面に局在する核ラミナとその変異によって発症するラミン病（ラミノパチー）の発症機構に関する研究を電子顕微鏡、結晶解析、NMR 解析などの構造学的手法、生化学、分子生物学、生物物理学等様々な手法を組み合わせて行っている。



アクチンフィラメントの協同的構造変化(想像図)。コフィリン(赤)は、アクチンフィラメント上に密なクラスターを形成する。このとき、らせんピッチの短縮を伴う構造変化が起こり、これが協同的に bare zone に及ぶ(緑)。ミオシン II のモータードメイン(青)は、アクチンフィラメント上に疎なクラスターを形成するが、この場合は、らせんピッチが伸びる方向の構造変化(緑)を伴うと考えられている。したがって、そうしたフィラメントにはコフィリンは結合しにくく、逆に、ミオシン II モータードメインはコフィリンクラスター近傍のらせんピッチが短くなった領域には結合しにくい。



アクチンフィラメントの構造変化と細胞の前後極性の関係(仮説)。細胞後部(灰色点線)では、アクチンフィラメントには張力がゆわゆわ、構造変化(らせんピッチの伸長)とミオシン II 結合量の増大を介した正帰還ループができるため、収縮性の構造が安定化される。一方前側ではアクチンフィラメントが圧縮されるため、収縮性の構造は形成されにくい。



内耳外有毛細胞側壁表面で音の増幅に働くモータータンパク質『プレスティン』の構造(上図; 電子顕微鏡解析)と特異抗体を用いた各ドメインの特定(下図)。プレスティンは電圧感受的な構造変化によって、入ってきた音を 100 倍にも拡大する。電子顕微鏡画像からの単粒子解析法で構造決定した(久保義弘博士、佐藤主税博士との共同研究)。

主要文献 Selected Publications

- Tokunaga F, Nishimasu H, Ishitani R, Goto E, Noguchi T, Mio K, Kamei K, Ma A, Iwai K, Nureki O (2012). Specific recognition of linear polyubiquitin by A20 zinc finger 7 is involved in NF-κB regulation. EMBO J. 31: 3856-3870.
- Mio K, Mio M, Arisaka F, Sato M, Sato C (2010). The C-terminal coiled-coil of the bacterial voltage-gated sodium channel NaChBac is not essential for tetramer formation, but stabilizes subunit-to-subunit interactions. Prog. Biophys. Mol. Biol. 103: 111-121
- Shiota, T., Imai, K., Qiu, J., Hewitt, V.L., Tan, K., Shen, H.H., Sakiyama, N., Fukasawa, Y., Hayat, S., Kamiya, M., Elofsson, A., Tomii, K., Horton, P., Wiedemann, N., Pfanner, N., Lithgow, T., Endo, T. (2015). Molecular architecture of the active mitochondrial protein gate. Science, 349(6255): 1544-1548.
- Ito, J., Ikeda, K., Yamada, K., Mizuguchi, K., Tomii, K. (2015). PoSSuM v.2.0: data update and a new function for investigating ligand analogs and target proteins of small-molecule drugs. Nucleic Acids Res., 43: D392-D398.
- Yamada, K., Tomii, K. (2014). Revisiting amino acid substitution matrices for identifying distantly related proteins. Bioinformatics, 30: 317-325.

構造創薬科学研究室

<http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/pdl/PDL/Welcome.html>

概要 Outline

私たちの研究室では、タンパク質の具体的な働きを理解するために、X線結晶構造解析、分子生物学、その他様々な生物物理学的手法を用いてタンパク質の機能・構造学的研究を行っています。そのターゲットになるタンパク質は、疾患関連タンパク質、感染症関連タンパク質、金属酵素などです。これらのタンパク質を原子レベルでの立体構造解析を行い、活性発現メカニズム解析を行うことによって、生命現象の理解を試みています。また、得られたタンパク質の立体構造から薬剤分子設計などを行い、将来的には創薬科学へと利用する道を開くことを目指しています。

Staff

教授 Jeremy R. H. Tame (ジエリミ- テム)

<略歴>

Cambridge University卒業。Medical Research Council分子生物学研究所にてPhD取得。Medical Research Council特別研究員（1989-1991）、York大学研究員（1991-1995）、Royal Society特別研究員（1995-1999）、ERATOプロトニックナノマシンプロジェクト研究員（1999-2001）を経て、2001年4月から現職。

<メッセージ>

Understanding protein structure is perhaps the greatest scientific challenge of our time. Be part of the race to understand the most basic mystery of Life!



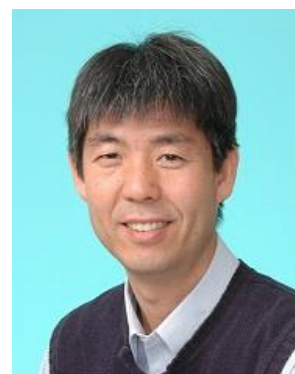
教授 朴 三用 (ぱく さんよう)

<略歴>

1995年3月大阪大学基礎工学研究科生物工学専攻博士課程修了、博士（工学）。理化学研究所研究員（1995-2001）、2001年4月から横浜市立大学大学院総合理学研究科生体超分子システム科学専攻助教授を経て、2011年4月から同大学院教授。

<メッセージ>

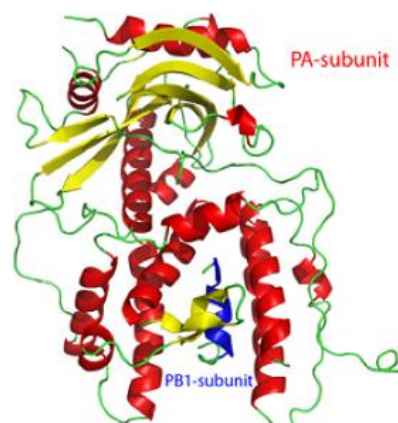
科学に対して疑問と興味、熱意を持ち、楽しくのびのびと研究を進めて行く姿勢が大好きです。



研究内容 Outline of Research

<インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼの立体構造解析>

インフルエンザは、ウイルスの感染によって引き起こされる病気である。ヒトが感染すると、高熱や関節痛、倦怠感などの全身症状や、喉の痛みや咳などの呼吸器系の症状を示す。近年では、高病原性である鳥インフルエンザの人への感染により、かつて世界で数千万人単位の死者を出したような世界的大流行が起こることが懸念されている。インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼは、ウイルスの複製(増殖)に中心的な役割を担っているため、新規薬剤ターゲットとしてこれまで注目されてきたが、未だにそのような薬剤は開発されていない。本研究室では、RNAポリメラーゼの構造生物学的研究と創薬開発の研究を進めている。



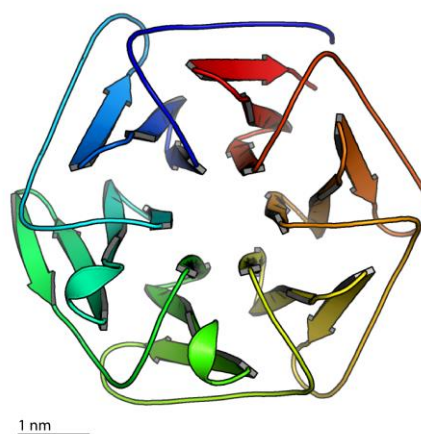
インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼのPA-PB1サブユニット結合部位の立体構造。PAサブユニットが形成するトンネルにPB1サブユニット(図中青色)が突き刺さるように結合している。インフルエンザRNAポリメラーゼは、ウイルスの複製に必須のタンパク質であり、理想的な抗インフルエンザ薬のターゲットである。

<人工設計タンパク質>

私達の研究グループでは、完全回転対称プロペラ型人工タンパク質を設計し、世界で初めてそのタンパク質の製造に成功した。形状がイタリア料理のピザに似ていることから、このタンパク質は「ピザ型」と名付けられた。製造に成功したピザ型人工タンパク質は、極めて小さく、熱に対する安定性も高いため、ナノバイオテクノロジー分野での応用が期待されている。

タンパク質設計方法の基本アイデアに「遺伝子重複説」を取り入れた。現在知られている類似タンパク質の遺伝子群は、同一の先祖タンパク質遺伝子が重複、変化してできたものである、という仮説に基づき、先祖タンパク質遺伝子をコンピューターによって予想した。この先祖タンパク質は、6個の同一タンパク質が自己組織化により合体して、6回回転対称形状を持ち、非常に安定であると予想された。この遺伝子を人工的に化学合成し、タンパク質発現システムを用いてタンパク質を製造し、さらに結晶構造解析したところ、予想通りの形状を持つことが明らかになった。

今回の成功は、遺伝子重複説を支持するだけでなく、シンプルな設計方法でタンパク質をデザインできることを示している。今回私たちが開発したタンパク質設計方法は、簡単に他のタンパク質グループにも応用できる。自己組織化で形ができあがるナノスケール部品は、極小電子デバイスの製造などに役立つ。今後様々な分野のナノバイオテクノロジーへの応用が期待される。



ピザ型人工タンパク質のリボンモデル図。6個の同一部品が自己組織化によって合体し、完全6回回転対称型構造となった。左下の「1nm」は、1ナノメートルの大きさ(1ミリメートルの1,000,000分の1)を示す。

主要文献 Selected Publications

- Voet ARD, Noguchi H, Addy C, Zhang KYJ, Tame JRH. Biom mineralization of a Cadmium Chloride Nanocrystal by a Designed Symmetrical Protein. *Angew Chem Int Ed Engl.* 54(34):9857-60 (2015).
- Voet ARD, Noguchi H, Addy C, Simoncini D, Terada D, Unzai S, Park S-Y, Zhang KYJ, Tame JRH. Computational design of a self-assembling symmetrical β -propeller protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111(42):15102-7 (2014).
- Yoshida, H., Kawai, F., Obayashi, E., Akashi, S., Roper, D. I., Tame, J. R. H., and Park, S.-Y. Crystal structures of penicillin-binding protein 3 (PBP3) from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the apo and cefotaxime-bound forms. *J Mol Biol* 423, 351-64 (2012).
- Sugiyama, K., Obayashi, E., Kawaguchi, A., Suzuki, Y., Tame, J. R. H., Nagata, K., and Park, S.-Y. Structural insight into the essential PB1-PB2 subunit contact of the influenza virus RNA polymerase. *EMBO J* 28, 1803-811 (2009).
- Obayashi, E., Yoshida, H., Kawai, F., Shibayama, N., Kawaguchi, A., Nagata, K., Tame, J. R. H., and Park, S.-Y. The structural basis for an essential subunit interaction in influenza virus RNA polymerase. *Nature* 454, 1127-131 (2008).

核酸科学研究室

<http://www-mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/lab/nucl.html>

概要 Outline

生命科学・創薬分野の課題を解決する次世代バイオテクノロジーを開発することで、各種疾患に関連した生命現象を制御する新たな化合物／タンパク質の創成に取り組んでいます(和田)。さらに、クライオ電子顕微鏡による生理条件に近い構造解析を利用して、生命現象の理解、創薬研究の支援を目指しています(重松)。

Staff

大学院客員准教授 和田 章 (わだ あきら)

<略歴>

1999年：日本学術振興会 特別研究員DC
2001年：名古屋工業大学大学院 博士後期課程 修了（工学博士）
2001年：日本学術振興会 特別研究員PD
2004年：産業技術総合研究所 特別研究員
2006年：理化学研究所 中央研究所 研究員
2009年：科学技術振興機構 さきがけ研究者
2010年：理化学研究所 基幹研究所 専任研究員
2013年：理研-マックスプランク連携研究センター 専任研究員
2013年：理化学研究所 環境資源科学研究センター 上級研究員
2013年：横浜市立大学大学院 生命医科学研究科 大学院客員准教授
2015年：理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 専任研究員



大学院客員准教授 重松 秀樹 (しげまつ ひでき)

<略歴>

1999年：東京工業大学大学院 博士後期課程 単位取得退学
1999年：東京工業大学大学院 博士後期課程（博士（工学））
1999年：通商産業省工業技術員生命工学工業技術研究所 流動促進研究員
2000年：キリンビール株式会社医薬探索研究所 特別研究員
2002年：科学技術事業団 CREST研究員
2003年：東京工業大学生命理工学部 COE教員（助手）
2005年：自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター 専門研究員
2010年：米国エール大学医学部 Associate Research Scientist
2012年：米国エール大学医学部 Manager of cryoEM（兼任）
2014年：理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 上級研究員
2016年：横浜市立大学大学院 生命医科学研究科 大学院客員准教授



研究内容 Outline of Research

和田 章

あらゆる生命現象は、多種多様なタンパク質で構成したネットワークを階層的に構築することで精密かつロバストに制御されています。そして、そのネットワークの要となるタンパク質の機能を阻害する／誘導する生物活性分子は、将来の医薬品となる可能性を秘めています。当研究室では、各種疾患の原因となる生命現象をピンポイントに制御する特殊化合物を探索すると共に、その化合物に結合する未知の標的タンパク質を同定するケミカルバイオロジー研究に取り組んでいます。さらに、バイオ医療に資する生物活性タンパク質を創成するため、生命分子の誕生と進化の原理を再現した試験管内人工進化技術(図1)を開発するケミカルバイオテクノロジー研究を展開し、次世代の医薬品候補等を生み出すバイオ医療基盤研究のスタンダードの確立を目指しています。

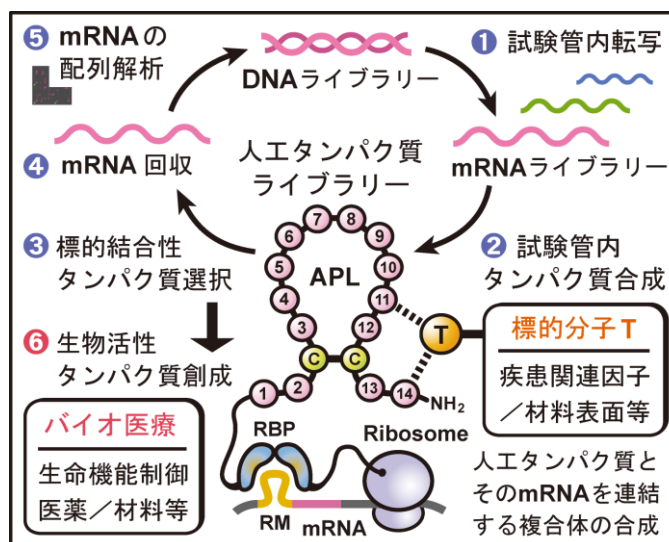


図1. 生物活性タンパク質を創成する試験管内人工進化技術

重松秀樹

生体機能を担う分子複合体は、その複雑な機能を精密にデザインされた構造を目的に応じて変化させて実現します。生体分子の構造を詳細に解析する手法としてはX線結晶構造解析やNMRが精力的に用いられてきましたが、近年、クライオ電子顕微鏡による解析に注目が集まっています。生体分子複合体を氷に閉じ込めた状態の試料を、透過型電子顕微鏡により観察、複合体一つ一つを可視化しその立体構造を決定するこの手法は、結晶化しにくい、あるいは大きな複合体の構造解析手法として期待されています。当研究室では、高分解能構造解析による複合体構造決定、あるいは高分解能構造解析の難しい動的な構造を持つ試料の構造解析を目指しています。創薬候補分子と生体分子複合体の高分解能構造、あるいは複合体形成に伴う動的構造を解釈することによる創薬支援を検討するとともに、生理機能を支える生体分子の構造・機能連関について研究を展開します(図2)。

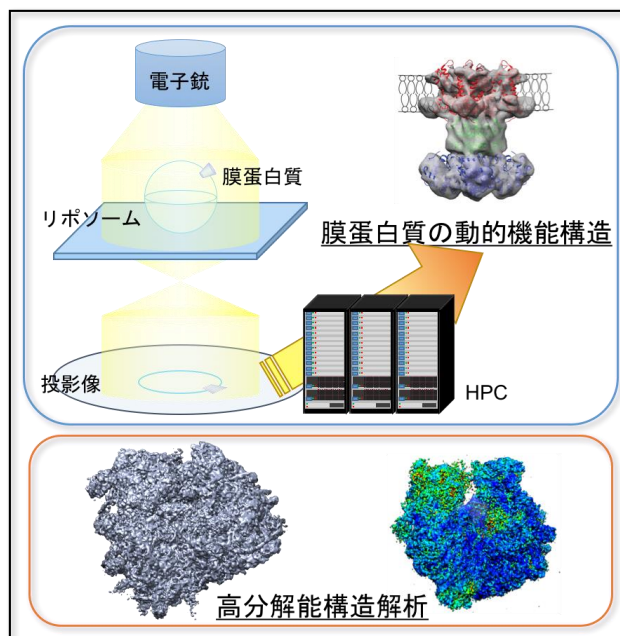


図2. クライオ電子顕微鏡による取り組み

主要文献 Selected Publications

- ▶ Ribosome display and photo-cross-linking techniques for *in vitro* identification of target proteins of bioactive small molecules. A. Wada, S. Hara, H. Osada, Anal. Chem., 86, 6768-6773 (2014).
- ▶ Superoxide disproportionations driven by zinc complexes with various steric and electrostatic properties. A. Wada, K. Jitsukawa, H. Masuda, Angew. Chem. Int. Ed., 52, 12293-12297 (2013).
- ▶ Pseudoatomic Structure of the Tripartite Multidrug Efflux Pump AcrAB-TolC Reveals the Intermeshing Cogwheel-like Interaction between AcrA and TolC. H. Jeong, J.-S. Kim, S. Song, H. Shigematsu, T. Yokoyama, J. Hyun, N.-C. Ha, Structure, 24, 272-276 (2016).
- ▶ Statistical modeling and removal of lipid membrane projections for cryo-EM structure determination of reconstituted membrane proteins. K. H. Jensen, S. S. Brandt, H. Shigematsu, F. J. Sigworth, J. Struct. Biol., 194, 49-60 (2016).
- ▶ Substrate-specific structural rearrangements of human Dicer. D. W. Taylor, E. Ma, H. Shigematsu, M. A. Cianfrocco, C. L. Noland, K. Nagayama, E. Nogales, J. A. Doudna, H.-W. Wang, Nat. Struct. Mol. Biol., 20, 662-670 (2013).

構造エピゲノム科学研究室

<http://www-mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/stbiol/>

概要 Outline

生命現象にとって欠かせないタンパク質はいつも同じ形のまま止まっているわけではありません。他のタンパク質や DNA, RNA などの核酸が相互作用したり、低分子化合物が化学結合すると形を変えることがあります。この形の変化がそのタンパク質の機能を切り替えたり情報を伝達したりします。また、形だけでなく、ダイナミクスと呼ばれる運動性が変わることもあります。私たちはさまざまな原核、真核生物のタンパク質のダイナミクスや構造の変化を NMR や質量分析を用いて解析しています。

Staff

教授 池上 貴久 (いけがみ たかひさ)

<略歴>

大阪大学理学部生物学科卒業 (1991)。(株)日立製作所那珂工場、奈良先端科学技術大学院大学・助手、博士号取得 (大阪大学理学 1999)、大阪大学蛋白質研究所・准教授を経て、2014 年 4 月より横浜市立大学大学院教授。

<メッセージ>

核磁気共鳴 (NMR) は強力な磁石と特有の電磁波を使って微弱な磁性をもつ原子核のスピンを操ったり観たりします。核スピンは小さな棒磁石のような性質をもっていますので、2つの核の間の距離や動きから影響を受けます。この核スピンの状態を観ることによって、蛋白質の立体構造、ダイナミクス、相互作用の情報をつかむことができます。



准教授 明石 知子 (あかし さとこ)

<略歴>

千葉大学薬学部卒業、薬学博士 (1991 年千葉大学)。味の素 (株) 中央研究所、理化学研究所を経て、2001 年 4 月より横浜市立大学大学院総合理学研究科助教授、改組により 2013 年 4 月より同大学院生命医科学研究科准教授。

<メッセージ>

タンパク質複合体において、「機能の変化」をもたらす分子の「形や運動性の変化」を、複合体を壊さずに、あるいは断片にしてから詳しく質量分析することで理解することを目指しています。



助教 長土居 有隆 (ながどい ありたか)

<略歴>

1999 年横浜市立大学大学院理学博士取得後、日本学術振興会特別研究員を経て、2001 年 4 月より横浜市立大学大学院総合理学研究科助手、改組のため 2013 年 4 月より同大学院生命医科学研究科助教。

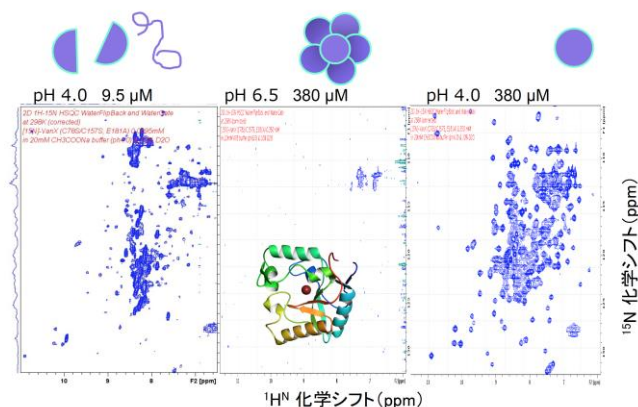
<メッセージ>

核磁気共鳴分光器 (NMR) 法を使って、蛋白質や核酸などの生体分子やそれに結合するリガンドの立体構造を解析し、それら相互作用から分かる生命活動の基礎を研究する。



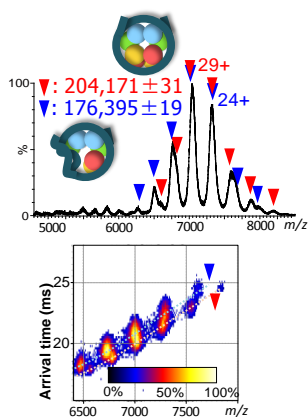
研究内容 Outline of Research

酵素によく見られるように蛋白質がその機能を発揮する際には、その立体構造やダイナミクスに変化が起こることが多いです。また、周りの溶媒の条件によって構造や安定性も変わります。そのような変化をおもに核磁気共鳴 (NMR) や質量分析 (MS) を使って解析しています。核磁気共鳴 (NMR) を使うと、例えば蛋白質分子を作っている原子の中の核を観ることができます。具体的には原子核が NMR の磁石の中で回転する、正確には回転するとされている様子を検出します。この回転をスピンと呼びますが、これらスピンどうしの干渉や電磁波パルスを打ち込んだ時のスピンの影響を通して、スピンとスピンの間の距離やスピンの動きを知ることができます。この性質を利用すると、蛋白質の立体構造、相互作用、ダイナミクスなどさまざまな性質を原子の分解能で得ることができます。蛋白質の中にはその機能の発現のオン・オフを切り替えるのにアロステリック効果と呼ばれる仕組みを利用している場合があります。このアロステリック効果にはあるリガンドが付いたり離れたりに蛋白質の構造やダイナミクスに大きな変化を引き起こすことがあり、その変化が遠くまで影響を及ぼします。この構造・ダイナミクスの変化には蛋白質の安定性が多いに関連することもあります。私たちは、そのような構造・ダイナミクス・安定性の変化を NMR を使って調べています。



抗生物質バンコマイシンへの耐性を引き起こす蛋白質。上の3つの条件いずれでも外見적으로는透明な溶液で同じに見えるが、NMR で測定してみると実際には分子がかなり異なる状態となっている様子を原子レベルで観ることができる。

質量分析 (MS) では、原理的には、分子量の上限なく微量試料で複合体丸ごとの質量測定が可能なので、他の物理化学的手法では確実に明らかにできないようなストイキオメトリーや解離・会合の様子等を観測することができます。また翻訳後修飾の位置も決定することができ、修飾と機能の変化について、構造から関連付けて考察することができます。この MS の特徴を活かして、真核生物の遺伝情報を核内にコンパクトに収納する最小構造単位であるヌクレオソームコアをはじめとする様々なタンパク質複合体について、修飾や他の分子との相互作用による機能と構造の変化を解析し理解する研究を行っています。



ヌクレオソームコア (NCP) の再構成生成物 (200 kDa) の ESI マススペクトル (上) とイオンモビリティ質量分析で得られる二次元プロット (下)。目的物の NCP のイオン (▼) に加え、ヒストン H2A/H2B 二量体が欠損したヘキサソーム (▼) が観測されており、ヘキサソームが安定に存在していることを示している。
Azegami N et al., (2013) *Biochemistry*, **52**, 5155-5157. より引用・改変

主要文献 Selected Publications

- ▶ Akashi, S., Maleknia, S., Saikusa, K., Downard, K.M. Stability of the β B2B3 Crystallin Heterodimer to Increased Oxidation by Radical Probe and Ion Mobility Mass Spectrometry. *J. Struct. Biol.*, 189, 20-27 (2015).
- ▶ Saikusa, K., Nagadoi, A., Hara, K., Fuchigami, S., Kurumizaka, H., Nishimura, Y., Akashi, S. Mass spectrometric approach for characterizing the disordered tail regions of the histone H2A/H2B dimer. *Anal. Chem.*, 87, 2220-2227 (2015).
- ▶ Tsuchida, D., Yamazaki, K., Akashi, S. Comprehensive Characterization of Relationship Between Higher-Order Structure and FcRn Binding Affinity of Stress-Exposed Monoclonal Antibodies. *Pharm. Res.*, 33, 994-1002 (2016).
- ▶ Noguchi, H., Ikegami, T., Nagadoi, A., Kamatari, Y.O., Park, S.Y., Tame, J.R., Unzai, S. The structure and conformational switching of Rap1B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 462, 46-51 (2015).
- ▶ Oktaviani, N.A., Risør, M.W., Lee, Y.H., Megens, R.P., de Jong, D.H., Otten, R., Scheek, R.M., Enghild, J.J., Nielsen, N.C., Ikegami, T., Mulder, F.A. Optimized co-solute paramagnetic relaxation enhancement for the rapid NMR analysis of a highly fibrillogenic peptide. *J. Biomol. NMR*, 62, 129-142 (2015).
- ▶ Tanaka, H., Akagi, K., Oneyama, C., Tanaka, M., Sasaki, Y., Kanou, T., Lee, Y.H., Yokogawa, D., Dobenecker, M.W., Nakagawa, A., Okada, M., Ikegami, T. Identification of a new interaction mode between the Src homology 2 (SH2) domain of C-terminal Src kinase (Csk) and Csk-binding protein (Cbp)/phosphoprotein associated with glycosphingolipid microdomains (PAG). *J. Biol. Chem.*, 288, 15240-15254 (2013).

分子エピゲノム科学研究室

<http://shinkai.riken.jp/>

http://www.ims.riken.jp/labo/53/index_j.html

概要 Outline

様々な環境因子に晒されながらも生体が恒常性を維持できる仕組みについて、さらにそれらの破綻が疾患にいたる過程について、エピゲノム、細胞生物学、免疫学、メタボロミクス、ケミカルバイオロジーなどを組み合わせた領域横断的な研究をしています。生命現象や疾患をエピゲノム制御の観点から理解し、炎症を基盤病態とする疾患の新しい治療法の開発を目指します。

Staff

大学院客員教授 眞貝 洋一（しんかい よういち）

<略歴>

順天堂大学大学院医学系研究科博士課程修了（1990年）医学博士。1998年京都大学ウイルス研究所助教授、2003年同教授、2011年から理化学研究所眞貝細胞記憶研究室主任研究員。

<メッセージ>

当研究室では、エピジェネティクス制御の観点から生命現象を理解することを目指して研究を行っています。このような研究を行うことで、健康とは何か、病気はどのように起きるのか、といったことへの理解に繋げ、さらに病気を予防・診断したり治療したりする手だてに貢献できないかとも考え、研究しています。



大学院客員教授 有田 誠（ありた まこと）

<略歴>

東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了（1997年）薬学博士。2007年から東京大学大学院薬学系研究科准教授。2014年から理化学研究所統合生命医科学研究センター（IMS）メタボローム研究チームリーダー。

<メッセージ>

生体内には多くの種類の脂肪酸が存在し、その質の違いや代謝バランスの変化が、様々な炎症・代謝性疾患の背後に潜む重要な要素であることが示唆されています。私たちは、脂質代謝バランスと病態との関連を捉えるためのメタボローム解析を中心に、炎症を制御する創薬標的分子の同定を目指しています。



大学院客員研究員 池田 和貴（いけだ かずたか）

<略歴>

名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程修了（2006年）、薬学博士（2010年）。2011年から慶應義塾大学先端生命科学研究センター特任助教。2014年から理化学研究所統合生命医科学研究センター（IMS）メタボローム研究チーム上級研究員

<メッセージ>

脂質は、生体防御に関わる重要な要素だけでなく、その代謝異常による様々な疾患との関連性についても注目されています。これらの生命現象を詳細に捉えるために、高網羅的かつ高感度なメタボローム解析の技術開発やバイオマーカー探索に取り組んでいます。



研究内容 Outline of Research

21世紀の生命科学は、これまでの個別の分子に着目した生物学から、網羅性の高いオミックス情報を使った相互作用ネットワークの解析を通して、様々な環境因子やストレスの中で生体恒常性が維持される仕組みを理解しようとする総合科学へとシフトしています。また、メタボロミクスやケミカルバイオロジーなどの新しい技術の進歩により、

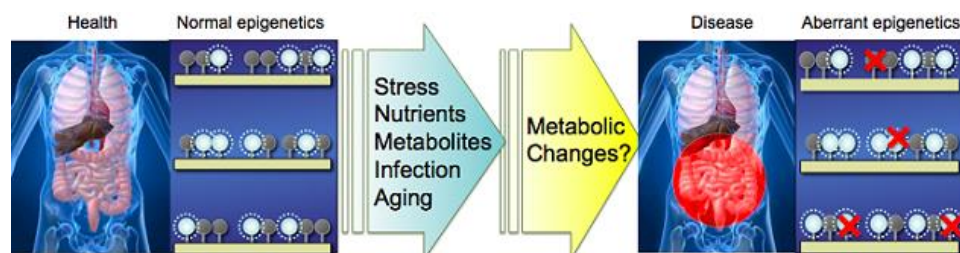


図1. エピゲノム変化と疾患
ストレス等環境要因や加齢によるエピゲノム変化が疾患につながると考えられる。

生体恒常性の維持機構について深く理解するだけでなく、恒常性の破綻に起因する各種疾患の病態解明、および新しいバイオマーカーや治療法の開発を目指す研究の重要性が高まっています。

当研究室では、生体恒常性の維持機構として、一旦生じた炎症が適切に収束するための分子メカニズムについて、とくに脂質代謝系による制御機構についての研究を行っています。これまでに、アラキドン酸やEPA, DHAなどに由来する脂質メディエーターに炎症を正や負に制御する活性が見いだされており、これらの活性代謝物がいつ、どこで、どれだけ生成しているのかを包括的に捉えるための高感度一斉定量分析システムを確立しています。このような背景のもと、様々なバイオロジーや病態の背後に潜む分子メカニズムを、脂肪酸代謝バランスの変化、および活性代謝物による細胞機能制御の観点から明らかにしたいと考えています。

遺伝子発現のエピゲノム記憶は、遺伝子そのものの変異ではないので、加齢やストレスなどの要因によって変化しうるものです。エピゲノム調節の分子機構を理解し、また、エピゲノム調節に関わる化学修飾のネットワークによって、多様な生命機能が制御される原理を理解し、その制御が不全になることで様々な疾患が惹起されることを解明することで、エピゲノム制御の観点からの治療法の開発や創薬につなげるための基礎研究を行っています。



図2 脂質代謝バランスの変化と病態との関連を捉えるためのメタボローム研究

主要文献 Selected Publications

- Endo J, Sano M, Isobe Y, Fukuda K, Kang JX, Arai H, Arita M. 18-HEPE, an n-3 fatty acid metabolite released by macrophages, prevents pressure overload-induced maladaptive cardiac remodeling. *J Exp Med* 211, 1673-1687 (2014)
- Tani Y, Isobe Y, Imoto Y, Segi-Nishida E, Sugimoto Y, Arai H, Arita M. Eosinophils control the resolution of inflammation and draining lymph node hypertrophy through the proresolving mediators and CXCL13 pathway in mice. *FASEB J* 28, 4036-4043 (2014)
- Kubota T, Arita M, Isobe Y, Iwamoto R, Goto T, Yoshioka T, Urabe D, Inoue M, Arai H. Eicosapentaenoic acid is converted via omega-3 epoxygenation to anti-inflammatory metabolite 12-hydroxy-17,18-epoxyeicosatetraenoic acid. *FASEB J* 28, 586-593 (2014)
- Shimazu, T., Barjau, J., Sohtome, Y., Sodeoka, M. and Shinkai, Y*. Selenium-based S-adenosylmethionine analog reveals the mammalian seven-beta-strand methyltransferase METTL10 to be an EF1A1 lysine methyltransferase. *PLOS ONE* 9(8), e105394. doi: 10.1371/journal.pone.0105394 (2014)
- Shinkai, Y. and Tachibana, M. H3K9 methyltransferase G9a and the related molecule GLP. *Gene Dev.* 25:781-788(2011)

生命情報科学研究室

<http://www-mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/bioinfo/>

概要 Outline

タンパク質、核酸、その複合体などの立体構造形成や機能発現のメカニズムを原子レベルで明らかにするために、スーパーコンピュータを用いた分子シミュレーションや構造バイオインフォマティクスによる研究を行っています。さらに、それらの方法をドラッグデザインに応用する計算創薬研究を行っています。

Staff

教授 木寺 詔紀 (きでら あきのり)

<略歴>

京都大学工学研究科高分子化学専攻博士課程修了(1982年)工学博士。1996年から京都大学大学院理学研究科助教授。2001年4月から横浜市立大学大学院教授。

<メッセージ>

蛋白質の機能・物性を理解するために、物理学・化学・情報科学などのあらゆる方法を使って研究を行っている。特に、データベース解析と分子シミュレーションを相補的・融合的に用いた研究を行うことによって、分子機能を越えた高次機能に迫る可能性を模索したいと考えている。



教授 池口 満徳 (いけぐち みつのり)

<略歴>

東京大学大学院農学系研究科応用生命工学専攻博士課程修了(1994年)博士(農学)。1996年から東京大学大学院農学生命科学研究科助手。2001年4月から横浜市立大学大学院助教授。2007年より同大学院准教授。2015年より同大学院教授。

<メッセージ>

タンパク質の機能発現やリガンド結合のメカニズムを分子動力学シミュレーションを主に用いて研究を進めています。製薬企業との連携やスーパーコンピュータポスト「京」のプロジェクトにおいて、計算創薬研究を推進しています。



助教 淵上 壮太郎 (ふちがみ そうたろう)

<略歴>

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻博士課程修了(2002年)、博士(学術)。科学技術振興事業団・計算科学技術研究員を経て、2004年4月から横浜市立大学大学院助手。2007年4月より同大学院助教。

<メッセージ>

タンパク質は生命活動に必要な様々な機能を実現していますが、その実現にはタンパク質に特有な「ダイナミクス」が重要な役割を果たしています。このダイナミクスの原子レベルでの理解と、背後に潜む一般原理の発見・解明を目指し、コンピュータ・シミュレーションを用いて研究を行なっています。

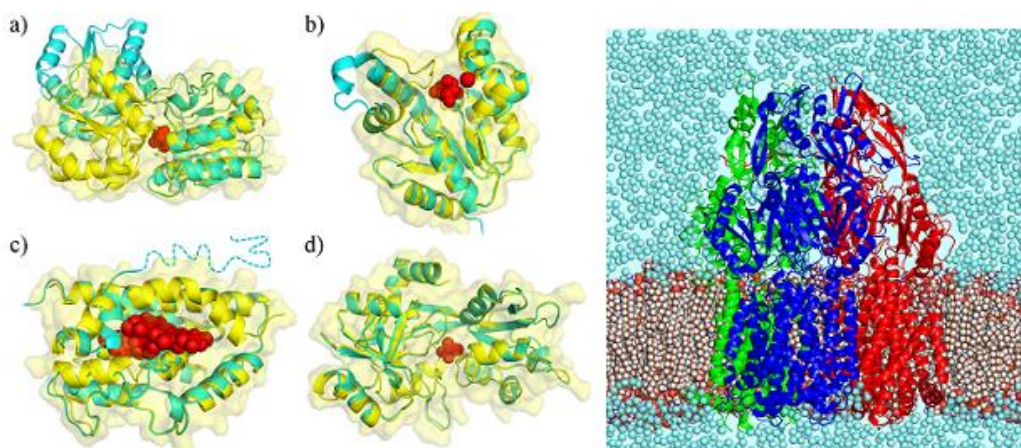


研究内容 Outline of Research

生命現象を分子レベルで理解するため、タンパク質や核酸 (DNA, RNA) といった生体高分子の働き (機能) の研究が進んできました。これら生体高分子の働きは、分子の運動として理解可能です。その研究方法には、バイオインフォマティクスの立場から、構造既知のタンパク質に構造-機能相関の経験的ルールを探る研究と、分子動力学シミュレーションの立場から、原子間相互作用に基づいた解析を行うという研究があります。我々は、これらふたつの方法を駆使することにより、生体高分子の機能発現メカニズムを分子レベルで解明することを目指しています。

バイオインフォマティクスの研究としては、低分子リガンドの結合に伴うタンパク質立体構造変化のデータベース構築を挙げることができます。この研究では、図に示したようなタンパク質の様々な立体構造変化を網羅的かつ系統的に分類するとともに、立体構造変化の因果関係について解析し、注釈付けを行いました。このようにタンパク質立体構造変化の全体像を把握・理解することで、タンパク質機能の一般論を展開することが可能となります。

分子シミュレーションのターゲットとして最も注目しているのが膜タンパク質です。多くの医薬品の標的タンパク質も膜タンパク質です。これまでの成果のひとつとして、右下図に示した多剤排出トランスポーターAcrBの研究があります。多剤排出トランスポーターは、薬が効かなくなる薬剤耐性の原因でもあり、その薬剤排出メカニズムの解明が重要とされています。さらに、製薬企業とも連携しつつ、分子シミュレーションを創薬に応用する *in silico* ドラッグデザイン研究も展開しています。



リガンド結合に伴って誘起される様々なタンパク質立体構造変化：
a)ドメイン運動、b)ループ運動、c)ディスオーダー-オーダー転移、
d)タンパク質内部へのリガンドの取り込み

多剤排出トランスポーターAcrBの脂質二重膜環境中での
分子動力学シミュレーション

主要文献 Selected Publications

- ▶ R. Koike, M. Ota, A. Kidera: Hierarchical description and extensive classification of protein structural changes by Motion Tree. *J. Mol. Biol.*, 426, 752-762 (2014).
- ▶ Y. Ida, A. Kidera: The conserved Arg241-Glu439 salt bridge determines flexibility of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor binding core in the ligand-free state. *Proteins*, 81, 1699-1708 (2013)
- ▶ Yamane, S. Murakami, M. Ikeguchi: Functional rotation induced by alternating protonation states in the multidrug transporter AcrB: All-atom molecular dynamics simulations. *Biochemistry*, 52, 7648-7658 (2013).
- ▶ Y. Ito, M. Ikeguchi: Mechanism of the $\alpha\beta$ conformational change in F_1 -ATPase after ATP hydrolysis: free energy simulations. *Biophys. J.*, 108, 85-97, (2015).
- ▶ Y. Naritomi, S. Fuchigami: Slow dynamics of a protein backbone in molecular dynamics simulation revealed by time-structure based independent component analysis. *J. Chem. Phys.*, 139, 215102 (2013).

生命分析科学研究室

<http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/bas/>

概要 Outline

動植物や微生物が共栄するため必須な共代謝に関わる分子群や生物叢の変動を計測し、情報抽出するシステム生物学的手法を構築します。これを食料源や生存環境が変化した際の宿主・常在菌の恒常性評価へと応用し、例えば新興国での食・衛生環境改善、日本の超高齢社会化・輸入依存低減といった問題解決型科学へと展開します。

Staff

大学院客員教授 菊地 淳 (きくち じゅん)

<略歴>

博士(工学)(1998年東京農工大学)、JST・ERATO 研究員、理化学研究所ゲノム科学総合研究センター、植物科学研究センター・ユニットリーダーおよびチームリーダーを経て2013年4月より環境資源科学研究センター・チームリーダーならびに横浜市立大学大学院生命医科学研究科大学院客員教授。

<メッセージ>

生命は外界からエネルギーを摂取し、化合物として情報を伝達すると共に、自己組織化構造体、ならびに群集構造を維持している。しかしエネルギー代謝が破綻すると、細胞、個体は死に至り、群集構造の変遷は環境にも影響を及ぼす。このあたかも宗教的で深淵な、生命による物質動態の解析技術を追求していきたい。



大学院客員准教授 守屋 繁春 (もりや しげはる)

<略歴>

理学博士(1996年横浜市立大学)。理化学研究所 工藤環境分子生物学研究室 研究員、分子情報生命科学特別ユニットを経て、2012年4月より長田抗生物質研究室・専任研究員。2013年4月より横浜市立大学大学院生命医科学研究科大学院大学院客員准教授。

<メッセージ>

地球上に棲息する多くの生物は、複数の生物間での共生という戦略を用いて熾烈な生存競争を生き残っている。その Zen and the art を追求したい。



大学院客員研究員 伊達 康博 (だて やすひろ)

<略歴>

博士(工学)(2010年早稲田大学)。理化学研究所植物科学研究センターを経て、2013年4月より環境資源科学研究センター・特別研究員ならびに横浜市立大学大学院生命医科学研究科大学院客員研究員。

<メッセージ>

地球・環境・生命システムにおける複雑な相互作用の“集大成”と、そのシステムを構成する一つ一つの“歯車”を統合的・総合的に“視る”ための技術開発を目指している。



研究内容 Outline of Research

1) 複雑分子系への解析技術高度化およびヒトと環境の恒常性評価

ヒトは大自然の営みから食物を摂取して代謝し、環境微生物群の脅威と接し、かつ共生しながら恒常性を維持している。この食物や体液、廃棄物といった複雑分子系の変遷は各種一斉分析と情報科学的手法の高度化により、特徴抽出が可能となっている。こうした基礎研究を基軸に食品栄養と代謝恒常性評価、および環境持続的物質生産に資する産学・国際連携へと展開していくことを目指している。

(2) 共生系の生物学と環境中からの有用遺伝子資源の探索

地球上の生物は、多種多様な共生関係にある。しかし、それらの生物間相互作用のほとんどは、難培養性とモデル生物・生物学の陰に隠れて十分に研究されていない。我々はその広大な未踏領域へ、従来の要素分解的な生物学とは異なる各種オミックス解析的手法を基礎にして踏み込むことで、基礎・応用の両面から全く新しい生物学を確立していく。

(3) 複雑生態系の共代謝解析技術高度化と物質循環・健康評価への応用

土壌や深海のような環境生態系や腸内フローラのような共生生態系では、様々な生物・微生物間における複雑な生物学的・化学的相互作用を通じた共代謝反応が生じており、地球化学的物質循環や宿主の恒常性維持に貢献している。これらの複雑な生態反応場を紐解く共代謝解析技術の高度化とその技術を応用した環境評価技術および健康評価技術の確立を目指している。



主要文献 Selected Publications

- ▶ Ito, K., Sakata, K., Date, Y. and Kikuchi, J.* "Integrated analysis of seaweed components in seasonal fluctuation by data mining across heterogeneous chemical measurements with network visualization" *Anal. Chem.* 86, 1098-1105 (2014).
- ▶ Komatsu, T. and Kikuchi, J.* "Comprehensive signal assignment of ¹³C-labeled lignocellulose using multidimensional solution NMR and ¹³C chemical shift comparison with solid-state NMR" *Anal. Chem.* 85, 8857-8865 (2013).
- ▶ Ogura, T., Date, Y. and Kikuchi, J.* "Differences in cellulosic supramolecular structure of compositionally similar rice straw affect biomass metabolism by paddy soil microbiota" *PLoS ONE* 8, e66919 (2013).
- ▶ Otagiri, M., Lopez, C.M., Kitamoto, K., Arioka, M., Kudo, T. and Moriya, S.* "Heterologous Expression and Characterization of a Glycoside Hydrolase Family 45 endo-β-1,4-Glucanase from a Symbiotic Protist of the Lower Termite, *Reticulitermes speratus*" *Appl Biochem Biotechnol.* 169, 1910-1918 (2013).
- ▶ Okushita, K., Chikayama, E. and Kikuchi, J.* "Solubilization mechanism and characterization of the structural change of bacterial cellulose in regenerated states through ionic liquid treatment" *Biomacromolecules.* 13, 1323-1330 (2012).
- ▶ Date, Y., Iikura, T., Yamazawa, A., Moriya, S. and Kikuchi, J.* "Metabolic sequences of anaerobic fermentation on glucose-based feeding substrates based on correlation analyses of microbial and metabolite profiling" *J. Proteome Res.* 11, 5602-5610 (2012).
- ▶ Todaka, N., Nakamura, R., Moriya, S., Ohkuma, M., Kudo, T., Takahashi, H. and Ishida, N. "Screening of Optimal Cellulases from Symbiotic Protists of Termites through Expression in the Secretory Pathway of *Saccharomyces cerevisiae*" *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry.* 75 2260-2263 (2011).

分子細胞医科学研究室

<http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/mcbl/>

概要 Outline

生物は、ゲノムに蓄えられた遺伝情報を状況に応じて適切に利用する仕組みを備えており、この仕組みは、様々な生命活動を円滑に進めるために必要な分子基盤となっています。また生物は、自ら生み出したエネルギーを利用して、自然界の流れに逆らって様々な「秩序」を自己組織化します。この「秩序」の精緻さは驚くべきものであり、その乱れは様々な疾病の原因となります。分子細胞医科学研究室では、遺伝情報の発現の仕組みと細胞の秩序だった振る舞いを支える仕組みを様々な観点（分子・細胞・個体レベル）から研究することにより、生物をより深く理解し、生命医科学の発展に寄与することを目指しています。

Staff

教授 古久保 哲朗（こくぼ てつろう）

<略歴>

東京大学大学院農学系研究科博士課程修了（1990年）。農学博士。米国NIH研究員（1990-1995年）、奈良先端科学技術大学院大学助教授（1995-2001年）を経て現職。

<メッセージ>

DNAに保存された遺伝情報を読み取る（転写する）ためには、転写装置が情報の始まる場所を正確に認識する必要があります。ヒトから酵母までその仕組みはほぼ同じと考えられていますが、実体はまだよく分かっていません。私たちは転写の基本的な仕組みの解明を目指して研究に取り組んでいます。



准教授 鈴木 厚（すずき あつし）

<略歴>

京都大学大学院理学研究科博士課程修了（1991年）。理学博士。国立精神神経センター・神経研究所 研究員（1991年-1994年）、横浜市立大学大学院医学研究科助手、講師、准教授を経て、現職。

<メッセージ>

私達の多細胞生物の身体は、独特な形態と機能を示す多様な細胞が協調することで維持されています。共通な遺伝子を持った細胞がいかにして固有の非対称な形態・機能を獲得するのか、この点の解明が生命の謎を解く鍵の一つです。私達は、この鍵の一つとなるタンパク質を同定し、研究を進めています。



助教 高井 直樹（たかい なおき）

<略歴>

名古屋大学大学院・理学研究科博士後期課程修了（2007年）。博士（理学）。日本学術振興会特別研究員PD（名古屋大学大学院・生命農学研究科）、CREST研究員（名古屋大学大学院・理学研究科）を経て2011年9月より現職。

<メッセージ>

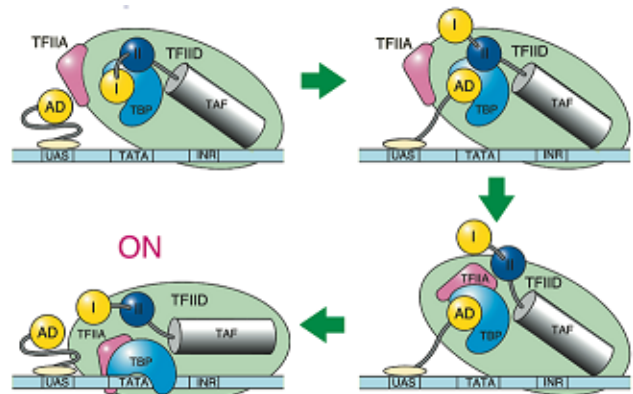
自分が面白いと思えることを学生のみなさんに伝えられるように心がけます。また、基本的な生物学的手法は必要ですが、生物、物理、化学の枠にとらわれず、どん欲に新しい手技手法、知見を吸収するようなスタンスがこれからのサイエンスには必要とされます。



研究内容 Outline of Research

1. 古久保・高井グループ

転写制御の分子機構を理解することは、発生・分化・形態形成など様々な生命現象を解き明かす上で非常に重要です。転写調節因子は、タンパク質間相互作用を介して転写開始点上に形成される基本転写装置の数あるいはその活性を制御し、各遺伝子の発現量を規定しています。一方、標的となる基本転写装置は、多数の基本転写因子 (TFIIA, B, D, E, F, H) とRNAポリメラーゼ II から構成され、遺伝子の種類を問わず普遍的に機能します。基本転写因子のなかでもコアプロモーター構造を認識するTFIIDは、転写開始前複合体のアセンブリーに際して核となる分子であり、転写調節因子から受け取った信号を転写量の増減へと変換するうえで中心的な役割を果たしています。我々は遺伝学、生化学的手法を利用できる酵母を主な生物材料に用いて、TFIIDサブユニット (TAFs) の未知の機能を明らかにしていくことにより、TFIIDによるコアプロモーターの認識ならびに転写制御機構の分子的基盤を理解することを目指しています。

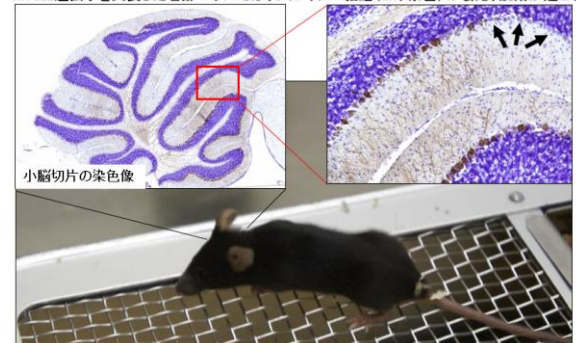


TFIIDを介した転写活性化機構
(二段階ハンドオフモデル)

2. 鈴木グループ

私たちの身体の中のださまざまな細胞がそれぞれに固有の形態や機能 (個々の細胞の「非対称性、極性」) を発達させることは、「一個の受精卵から多細胞生物が作り出される過程」にも、また、「成熟した生体の生理機能の維持」にも非常に重要です。そして、この「細胞極性」の発達には「微小管と呼ばれる細胞骨格線維を細胞内でいかに配向させるか」ということによって決定的に制御されています。私達は近年、この微小管の配向や安定性に決定的に関わる全く新しい微小管架橋因子、**MTCL1 (Microtubule crosslinking factor 1)**を発見し、この分子が私たちの身体を覆う上皮細胞や神経細胞の極性の形成に非常に重要な働きをしていることを明らかにしました。また、**遺伝子改変マウスの研究などを通じて、この分子の欠失がヒトの神経疾患の原因になっている可能性も明らかにしつつあります。**近年、中心体から伸びていない「非中心体性微小管」の重要性が注目されていますが、本タンパク質の研究はこうした研究を進める上でも大きな鍵となっていくことが予想されています。

MTCL1遺伝子を欠損した老齢マウスでは、ブルキンエ細胞(こげ茶色)の壊死、脱落が起こる



MTCL1遺伝子欠損マウスは、運動失調症状を示す

主要文献 Selected Publications

- ▶ *K. Maeshima, K. Kaizu, S. Tamura, T. Nozaki, T. Kokubo, K. Takahashi. The physical size of transcription factors is key to transcriptional regulation in chromatin domains. *J Phys Condens Matter.*, vol.27, No.6, 064116 (2015)
- ▶ K. Watanabe, M. Yabe, K. Kasahara, *T. Kokubo. A random screen using a novel reporter assay system reveals a set of sequences that are preferred as the TATA or TATA-like elements in the *CYC1* promoter of *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS One.* vol.10, No.6, e0129357 (2015)
- ▶ Y. Sato, K Hayashi, Y. Amano, M. Takahashi S. Yonemura, I. Hayashi, H. Hirose, S Ohno, *A. Suzuki. MTCL1 crosslinks and stabilizes noncentrosomal microtubules on the Golgi membrane. *Nat. Communi.* 5: 5266-80 (2014)
- ▶ Y. Sato, M. Akitsu, Y. Amano, K. Yamashita, M. Ide, K. Shimada, A. Yamashita, H. Hirano, N. Arakawa, T. Maki, I. Hayashi, S. Ohno, *A. Suzuki. A novel PAR-1-binding protein, MTCL1, plays critical roles in organizing microtubules in polarizing epithelial cells. *J. Cell Sci.*, vol.126: 4671-4683 (2013)
- ▶ *M. Hanaoka, N. Takai, N. Hosokawa, M. Fujiwara, Y. Akimoto, N. Kobori, H. Iwasaki, T. Kondo, K. Tanaka RpaB, another response regulator operating circadian clock-dependent transcriptional regulation in *Synechococcus elongatus* PCC 7942. *J Biol Chem.* vol.287, No.31, 26321-26327 (2012)

免疫生物学研究室

<http://leib.rcai.riken.jp/riken/index.html>

概要 Outline

当研究室では腸管免疫系の仕組みを明らかにするため、宿主側および腸内共生細菌側の両面からアプローチしています。宿主側では腸管の上皮細胞や抗原の取り込みに重要なM細胞の機能や分化に着目し、一方で腸内共生細菌が産生する代謝物が腸管免疫に及ぼす影響も解析しています。また、新しいリンパ球であるナチュラルヘルパー細胞が、IL-5やIL-13といったTh2サイトカインを産生する事でアレルギーや感染、メタボリックシンドロームにおいてどのような働きをするかも明らかにしたいと思っています。

Staff

大学院客員教授 大野 博司（おおの ひろし）

<略歴>

1983年 千葉大学医学部卒、
1991年 千葉大学大学院修了（医学博士）千葉大学医学部助手、助教授を経て
1999年 金沢大学がん研究所教授
2013年 理化学研究所 グループディレクター
2005年より横浜市立大学大学院客員教授を兼任

<メッセージ>

腸管免疫や腸内細菌に興味のある、好奇心と意欲にあふれた学生の研究室への参加を待っています。



大学院客員教授 茂呂 和世（もろ かずよ）

<略歴>

2003年 日本大学歯学部卒業
2007年 慶應義塾大学医学研究科単位取得満期退学
2007年 慶應義塾大学医学部特別研究員
2010年 博士号取得（医学）
2011年 科学技術振興機構 さきがけ研究員
2012年 理化学研究所 上級研究員
2013年 横浜市立大学大学院 客員准教授（兼任）
2015年～ 理化学研究所 チームリーダー
2016年～ 横浜市立大学大学院 客員教授（兼任）

<メッセージ>

免疫の研究してみたいという気持ちがしっかりとあれば、生物学に詳しくない学生でも大歓迎です。なぜ病気になるのか、一緒に考えてみませんか？



大学院客員研究員 金谷 高史（かなや たかし）

<略歴>

2009年 東北大学大学院農学研究科修了、博士（農学）
2009年 理化学研究所 基礎科学特別研究員
2013年 理化学研究所 研究員
2013年 横浜市立大学大学院客員研究員

<メッセージ>

私たちの研究室ではそれぞれが独立したテーマを持ち、研究を続けています。アイデアさえあれば好きなことができると思いますので興味のある学生は一度研究室を訪ねてみて下さい。



研究内容 Outline of Research

大野グループ

1. 腸内細菌が作る酪酸が制御性T細胞への分化誘導のカギ

私たちは腸内細菌の炎症抑制のメカニズムの解明に取り組んでいます。本研究では、クロストリジウム目によってもたらされる代謝産物の1つである酪酸が制御性T細胞への分化の誘導に重要なFoxp3という遺伝子の発現を高めることで、未成熟なT細胞を制御性T細胞へと分化誘導していることを明らかにしました。

2. 腸管内の抗原取り組み口「M細胞」の分化に必須な転写因子を発見

M細胞は腸管上皮細胞の一種であり、腸管上皮幹細胞から分化しますが、その分化を制御機構は不明でした。私たちはetsファミリー転写因子であるSpi-BがM細胞の分化を制御することを発見し、Spi-Bを欠損したマウスではM細胞が欠失することを見出しました。

3. 腸管免疫応答に重要な細菌認識受容体を世界に先駆けて発見

M細胞で発現する「GP2」というタンパク質が、腸管免疫応答の誘導に重要な役割を果たす細菌受容体であることを世界で初めて発見しました。GP2を欠損したマウスでは特定の細菌に対して免疫応答が誘導されません。

茂呂グループ

1. 新しいリンパ球ナチュラルヘルパー細胞を発見

これまで身体の中にはT細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞、LTi細胞という5つのリンパ球が存在することが分かっていました。私たちの研究室では、6つめのリンパ球を見出し、ナチュラルヘルパー(Natural Helper:NH)細胞と名付けました。NH細胞は寄生虫感染において虫体を排除するためには重要な細胞ですが、寄生虫感染がなくなった先進国では働く場を無くし、暴走することによってアレルギーを引き起こします。

2. ナチュラルヘルパー細胞は様々な疾患を引き起こす

NH細胞の解析が進むにつれ、この細胞が様々な疾患の増悪因子である事が明らかになってきました。喘息、花粉症、アトピーに加え、最近では肥満の原因になることで、II型糖尿病の悪化にも関わることが分かってきました。私たちの研究室ではNH細胞の働きを効果的に抑えることでこれらの疾患の予防、治療を目指しています。

主要文献 Selected Publications

- ▶ Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, Fukunaga K, Asano K, Betsuyaku T, Koyasu S. Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. *Nat Immunol.* 2016.
- ▶ Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, Takahashi D, Nakato G, Takahashi D, Nakanishi Y, Uetake C, Kato K, Kato T, Takahashi M, Noriko N, Fukuda, Murakami S, Miyauchi E, Hino S, Atarashi K, Onawa S, Fujimura Y, Trevor Lockett, Julie M Clarke, David L Topping, Tomita M, Hori S, Ohara O, Morita T, Koseki H, Kikuchi J, Honda K, Hase K, Ohno H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2014.
- ▶ Kanaya T, Hase K, Takahashi D, Fukuda S, Hoshino K, Sasaki I, Hemmi H, Knoop KA, Kumar N, Sato M, Katsuno T, Yokosuka O, Toyooka K, Nakai K, Sakamoto A, Kitahara Y, Jinnohara T, McSorley SJ, Kaisho T, Williams IR, Ohno H. The Ets transcription factor Spi-B is essential for the differentiation of intestinal microfold cells. *Nat Immunol.* 2012.
- ▶ Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, Furusawa J, Ohtani M, Fujii H, Koyasu S. Innate production of Th2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit+Sca-1+ lymphoid cells. *Nature.* 2010
- ▶ Kabata H, Moro K, Fukunaga K, Suzuki Y, Miyata J, Masaki K, Betsuyaku T, Koyasu S, Asano K. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun.*

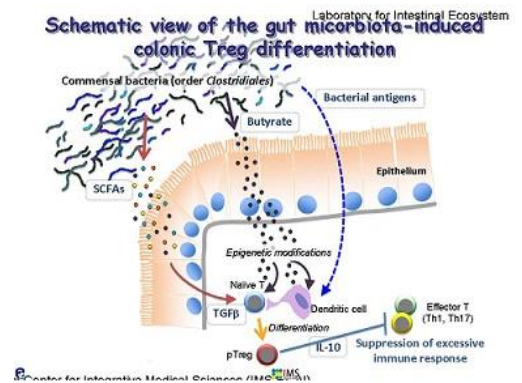


図2: 腸内共生細菌による制御性T細胞誘導機構

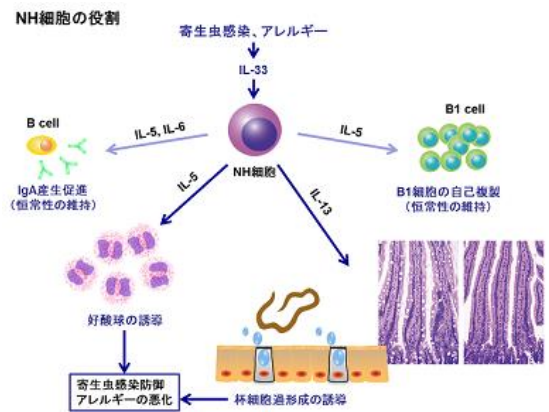


図3: NH細胞はIL-33刺激によって活性化しTh2サイトカインを産生する

プロテオーム科学研究室

<http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/proteome/>

概要 Outline

私たちは、プロテオミクス的手法、組織培養技術、インフォマティクス等を用いて、生命現象・疾患の解明、医薬品・診断薬・治療法の開発、精子形成と組織再生につながる研究を行っています。

Staff

教授 川崎 ナナ (かわさき なな)

<略歴>

北海道大学薬学研究科修士課程修了(1986年)。薬学博士。国立医薬品食品衛生研究所研究員(1986年)、生物薬品部長(2010年)。この間、ジョーンズホプキンス大学客員研究員(1996年)。2015年より現職。

<メッセージ>

糖タンパク質解析技術やプロテオミクスの技術を用いて、バイオ医薬品やバイオマーカー等の開発につながる研究を行っていきたくと考えています。



教授 小川 毅彦 (おがわ たけひこ)

<略歴>

横浜市立大学医学部卒業(1985年)。横浜市立大学大学院医学研究科(1989年)修了。医学博士。1989年泌尿器科医師として臨床に従事。1995年ペンシルベニア大学獣医学部・研究員。1998年横浜市立大学医学部泌尿器科学教室・教員。2013年より現職。

<メッセージ>

研究には孤独で地道な作業という側面と、多くの他分野の研究者との共同作業という側面があります。そのような研究を通じて、若い人たちと次世代を作るサイエンスを開拓してゆきたいと考えています。



准教授 川崎 博史 (かわさき ひろし)

<略歴>

東京都立大学大学院理学研究科化学専攻博士課程中退(1983年)。理学博士。(財)東京都臨床医学総合研究所研究員(1984年-1998年)。この間、バージニア大学博士研究員(1992年-1995年)。1998年、横浜市立大学木原生物学研究所/大学院総合理学研究科助教授。2013年、大学院生命医科学研究科准教授。

<メッセージ>

タンパク質はいくつかの種類の機能的なドメインの組み合わせで構成されており、これらの構造と働きによってタンパク質の機能が決定されています。細胞で働くタンパク質の不思議を一緒に解き明かしませんか。



助教 荒川 憲昭 (あらかわ のりあき)

<略歴>

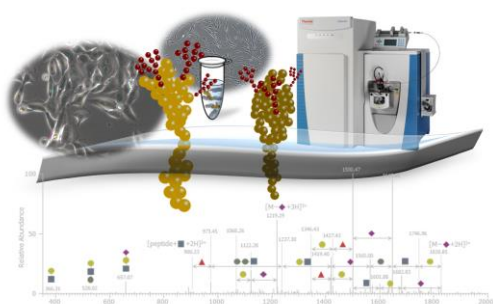
関西大学大学院工学研究科生物工学専攻博士後期課程修了(2003年)。博士(工学)。京都府立医科大学大学院医学研究科プロジェクト研究員(2003年-2005年)。2006年横浜市立大学国際総合科学研究科助手。2013年、大学院生命医科学研究科助教。

<メッセージ>

プロテオミクス手法を用いて、がん等の病気の血清診断に役立つタンパク質を探索し、医師や企業と共に、見つけたタンパク質を実用化する研究を行っています。



研究内容 Outline of Research



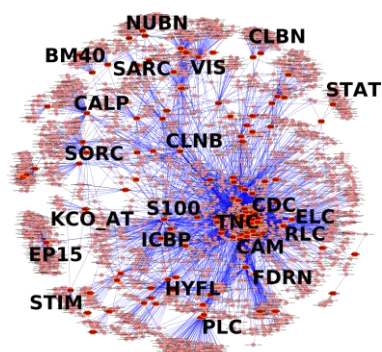
質量分析を用いて細胞膜の糖タンパク質の糖鎖構造を解析しました

<川崎ナナグループ>

生体内のタンパク質の多くは糖鎖修飾を受けています。糖鎖は、タンパク質の高次構造形成、活性の調節、細胞間相互作用などにおいて、重要な働きをしています。現在、多くの糖タンパク質が医薬品や腫瘍マーカーとして利用されています。私たちは、プロテオミクス技術を用いて、糖タンパク質医薬品の開発、製造、品質・安全性評価に係る研究、診断マーカー開発などにつながる研究をしています。

<小川毅彦グループ>

精子形成を体外で誘導し、維持できる培養系を世界で初めて開発しました。その成果を基礎に、より良い培養系を開発し、生命現象の謎を解き明かすことを目的に研究を行っています。また、そのようにして解明されたメカニズムが、病態の理解や治療法の開発につながることを目指しています。

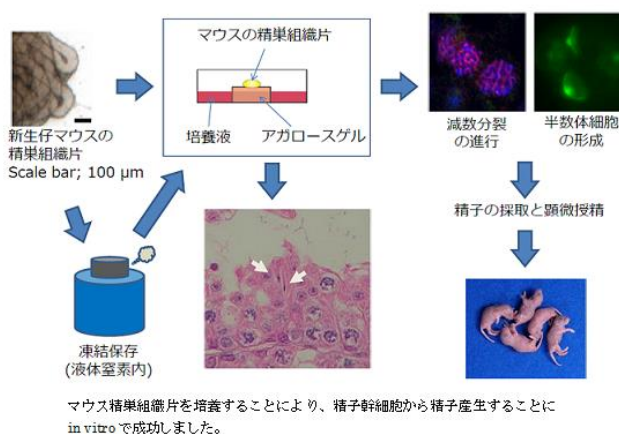


EF-hand カルシウム結合タンパク質のサブファミリー間の関係

<荒川憲昭グループ>

プロテオミクス技術を活用して、疾患関連タンパク質を明らかにすることによって、バイオマーカーの開発につながる研究を行っています。

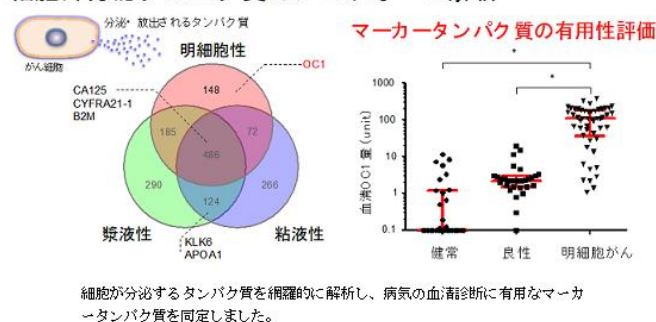
精巣組織の器官培養実験の概略



<川崎博史グループ>

プロテオームイフォマティクスとカルシウム結合タンパク質の構造と機能に関する研究を行っています。大量のLC-MS/MSデータからより多くのタンパク質についての情報を得られる方法の検討と様々な生物種のプロテオームを比較し、タンパク質の対称性に基づく構造の解析や分子進化を調べる研究を行っています。

細胞外分泌タンパク質のプロテオーム解析



主要文献 Selected Publications

- ▶ Takakura D, Tada M, Kawasaki N: Membrane glycoproteomics of fetal lung fibroblasts using LC/MS. *Proteomics*, 16, 47-59 (2016)
- ▶ Sato T, Katagiri K, Gohbara A, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, Kubota Y, Ogawa T: In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature* 471, 504-507 (2011).
- ▶ Kawasaki, H. & Kretsinger, R. H. Structural differences among subfamilies of EF-hand proteins—A view from the pseudo two-fold symmetry axis. *Proteins Struct. Funct. Bioinforma.* 82, 2915–2924 (2014)
- ▶ Arakawa N, Miyagi E, Nomura A, Morita E, Ino Y, Ohtake N, Miyagi Y, Hirahara F, Hirano H: Secretome-based identification of TFPI2, a novel serum biomarker for detection of ovarian clear cell adenocarcinoma. *J. Proteome Res.* 12(10), 4340-50. (2013).

機能ゲノム科学研究室

<http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/fg/>

概要 Outline

転写因子やエピジェネティック修飾などを通じて制御される遺伝情報発現機構、その結果作られる非コードRNAやタンパク質の役割、更には細胞が機能を果たすために必要な細胞内ネットワークなど、細胞内で起きている分子レベルでの事象を網羅的・体系的に理解することを目指します。次世代シーケンサーを駆使したトランスクリプトーム・エピジェネティックマーク等の網羅的測定技術や、大量データを効率的に解析するゲノム情動的解析技術、遺伝子発現を人為的に操作する技術、等を駆使する他、これらの技術開発も行います。

Staff

大学院客員教授 Piero CARNINCI (ピエロ カルニンチ)

<略歴>

Obtained doctoral degree at the Univ. of Trieste in 1989, and joined RIKEN in 1995. He is a Director of the Division Genomics Technologies, CLST, RIKEN, and a visiting professor at YCU graduate school of medical life science from Apr. 2013.

<メッセージ>

Deciphering the function of the genome is a challenging field of biological research and medicine. We are keen to provide unique environment for students to be exposed to innovative approaches in genomics. Your experiences will become essential to pursue research in the next generation of the life science at the highest level.



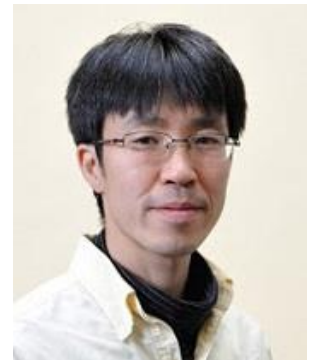
大学院客員准教授 川路 英哉 (かわじ ひでや)

<略歴>

大阪大学大学院基礎工学研究科情報数理系先攻 博士後期課程修了(2003)。博士(工学)。理化学研究所 研究員、ユニットリーダーを経て2013年より同 予防医療・診断技術開発プログラム コーディネーター。2009年より横浜市立大学大学院客員准教授。

<メッセージ>

ゲノムにコードされている生命システムは実に多様で複雑です。誰も見たことがないゲノミクス情報をあらゆる角度から情報科学的手法で眺め、分子生物学者や医師と様々に議論し生命科学の発見につなげる学際的な研究を、ぜひいっしょに行いましょう。



大学院客員研究員 鈴木 貴紘 (すずき たかひろ)

<略歴>

横浜市立大学大学院国際総合科学研究科 博士(理学) 2009年 独立行政法人理化学研究所、特別研究員を経て現ライフサイエンス技術基盤研究センター、研究員

<メッセージ>

「遺伝子はどのように制御されているのか？」このシンプルな疑問を世界中の研究者が日々解き明かそうとしているにもかかわらず未だにこの疑問は完全に解明されていません。我々の研究室では、最先端の研究設備と研究技術を用いてこの疑問を解明することにチャレンジしています。



研究内容 Outline of Research

We are interested in the information encoded in the genome, functional genomics (transcriptome and epigenome), with aiming to understand the entire system across the genome, monitor the functional signature, and manipulate cells as intended ultimately. Our unique technologies in transcriptome (full-length cDNA to determine full structure of individual genes and CAGE to quantify transcription initiation activities in genome wide) have provided important baseline in genome annotation and decoded complex architecture of transcription in vertebrate. Our interdisciplinary approach ranges from technology development in molecular biology and information science so that we can fully utilize next generation sequencer, to cell biology, hacking the code of the genome in actually living cells. We also aim to contribute the society by finding biomarkers that can be used for better diagnosis and/or treatment, in collaboration with several hospitals. Please contact us if you are willing to join our research activities.

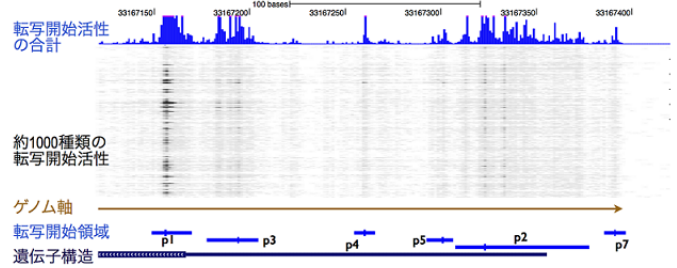


Fig1: FANTOM5 プロジェクトにおいて約 1000 サンプル(細胞・組織等)から取得した塩基毎の転写開始活性。ゲノムワイドに取得されたデータの中から、b4g alt1 遺伝子の 5'端を示している。細胞ごとの転写開始調節の複雑さが明らかになった。

センスアンチセンスRNA

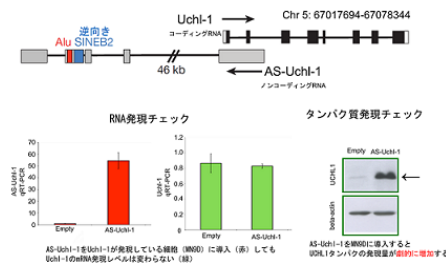


Fig3: SINEUP プロジェクト。アンチセンスロングノンコーディング RNA である AS-Uchl-1 はセンス mRNA の Uchl-1 発現量を変化させずに、翻訳される UCHL1 タンパク質の発現量を劇的に増加する作用を持つことがわかった。

ncRNA/ エピゲノム / 転写制御ネットワークによる 分化・リプログラミング機構の解明と操作

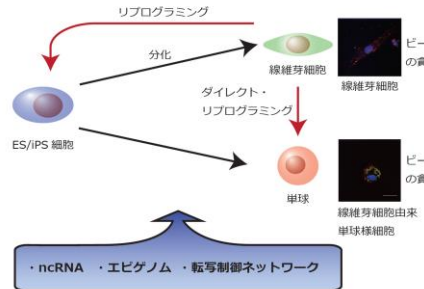


Fig2. 単球の転写制御ネットワークを線維芽細胞に導入することで、ダイレクト・リプログラミングが可能になった。この知見を発展させて、ncRNA/ エピゲノム/転写制御ネットワークによる ES/iPS 細胞の多能性の維持・分化・リプログラミングの解明と操作を目指す。

私たちはゲノムにコードされている情報を理解するために、トランスクリプトームやエピゲノム解析等の機能ゲノミクスで研究を行っています。トランスクリプトームにおける我々独自の技術(遺伝子の全体構造を捕まえる完全長cDNA技術や、転写開始活性をゲノムワイドに定量化するCAGE法)は、ゲノムを理解する上での重要な基盤として、またゲノムからの転写開始様式を理解する上で重要な役割を果たしてきました。これら技術の活用や、新技術の開発を通じてゲノムがコードする分子システムやネットワークの全体像・機能的な特徴を理解したい、また究極的には細胞を思うがままに操作できないかと考えています。我々は分子生物学や情報科学、細胞生物学等を様々な駆使した学際的にアプローチを通じてこの問題にチャレンジしています。また、ヒトの健康改善やよりよい診療の一助となるようなバイオマーカー探索も、病院等との研究を通じて行っています。ゲノムのダイナミクス、生体のダイナミクスを分子レベルで理解し操作することに興味のある皆さんと研究ができることを楽しみにしています。

主要文献 Selected Publications

- Forrest ARR, Kawaji H, Rehli M, Baillie JK, de Hoon MJL, Haberle V, Lassmann T, Kulakovskiy IV, Lizio M, Itoh M et al. A promoter level mammalian expression atlas, Nature 507, 462-470(2014) PMID:24670764
- Andersson R, Gebhard C, Miguel-Escalada I, Hoof I, Bornholdt J, et al. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues, Nature 507, 455-461(2014) PMID:24670763
- Arner E, Daub CO, Vitting-Seerup K, Andersson R, Lilje B, et al. Transcribed enhancers lead waves of coordinated transcription in transitioning mammalian cells. Science 2015 February; 347(6225):1010-1014. doi: 10.1126/science.1259418. PMID: 25678556
- Kajiyama K, Okada-Hatakeyama M, Hayashizaki Y, Kawaji H, Suzuki H. Capturing drug responses by quantitative promoter activity profiling. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2013 Sep 25;2:e77. doi: 10.1038/psp.2013.53. PMID:24067440.
- Hasegawa R, Tomaru Y, de Hoon M, Suzuki H, Hayashizaki Y, Shin JW. Identification of ZNF395 as a novel modulator of adipogenesis. Exp Cell Res. 2013 Feb 1;319(3):68-76. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.11.003. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23142027.
- Takahiro Suzuki, Mika Nakano-Ikegaya, Haruka Yabukami-Okuda, Michiel de Hoon, Jessica Severin, Satomi Saga-Hatano, Jay W Shin, Atsutaka Kubosaki, Christophe Simon, Yuki Hasegawa, Yoshihide Hayashizaki, Harukazu Suzuki. Reconstruction of monocyte transcriptional regulatory network accompanies monocytic functions in human fibroblasts. PLoS ONE 2012 Mar 13; 7:e33474 doi: 10.1371/journal.pone.0033474 PMID: 22428058

生体機能医科学研究室

<http://www-mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/mmb/>

概要 Outline

生体の機能は、様々な環境変化に対応できるように発揮されたり調節されたりします。私達は、遺伝情報や蛋白質がどのように調節され機能するかについて、1) 神経系の発生・再生の機構、2) 遺伝子の発現調節機構、3) 細胞骨格因子の構造と機能、といった課題を挙げ、生物学の根本的命題の解明や、医学・医療への展開に向けて追求しています。特に、1) では自らが発見したLOTUSという神経再生促進物質を利用した神経再生医療技術の創成について、2) では遺伝情報の読み出しの仕組みの理解と、その破綻によって起きる疾患（糖尿病、カルシウム代謝疾患など）の克服について、3) では細胞分裂の中心的役割を担う微小管とその関連因子について、力点を置いた研究を展開しています。

Staff

教授 竹居 光太郎（たけい こうたろう）

<略歴>

東京大学大学院理学系研究科博士課程満期退学（1988年）理学博士。1989年から日本学術振興会特別研究員を経て慶應義塾大学医学部助手。1992年からハーバード大学研究員。2002年から横浜市立大学医学部准教授。2013年から現職（横浜市立大学医学群生体システム医科学系教授、および大学院生命医科学研究科教授）

<メッセージ>

神経系の発生（神経回路形成）と再生（神経回路修復）の分子機構の研究を行っています。発生過程の現象を成体で再現させて神経再生を試みる新しい再生医療技術の創成を目指し、自らが開発した機能的スクリーニング法で発見した“LOTUS”という神経回路形成因子の生理機能を利用した再生医学的研究を展開しています。一方で、光を使った分子機能阻害法（CALI法、FALI法）を改変した新しい分子機能解析法を開発し、細胞局所領域における分子の生理機能を解析するなどの分子細胞生物学的研究も行っています。



准教授 片岡 浩介（かたおか こうすけ）

<略歴>

東京大学大学院理学系研究科博士課程修了（1994年）理学博士。1994年から東京大学医科学研究所・癌ウイルス研究部・助手。2000年から東京工業大学・フロンティア創造共同研究センター・助手。2003年から奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス研究科・准教授。2013より現職（大学院生命医科学研究科准教授）。

<メッセージ>分子生物学と生化学を基盤に、培養細胞や遺伝子改変マウスを駆使して、疾患の分子基盤の解明を目指します。最先端研究を展開しながら、単に実験技術を習得するのではなく、科学的・論理的思考を身につけ、研究計画の立案から実行までを行える総合力のある人材の育成を目指します。また、研究分野以外の道でも大切な文章表現やプレゼンテーション能力の習得・向上にも重点を置きます。



准教授 林 郁子（はやし いくこ）

<略歴>

東京大学大学院工学系研究科博士課程修了（1997年）博士（工学）。1996年より日本学術振興会特別研究員、1997年生物分子工学研究所博士研究員、2000年バーナム研究所（米）博士研究員、2002年トロント大学オンタリオがん研究所（カナダ）博士研究員を経て現職（大学院生命医科学研究科准教授）。

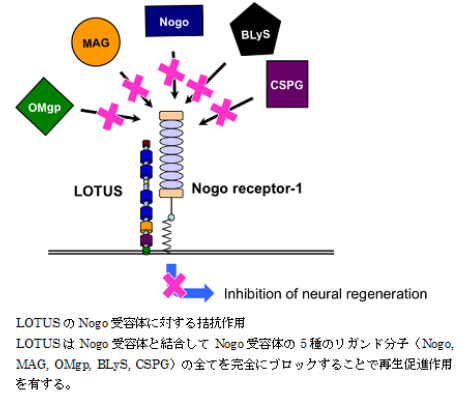
<メッセージ>細胞分裂・染色体分配の中心的役割を担う微小管関連タンパク質群について研究を行っています。結晶構造解析、生化学、分子生物学、細胞生物学的手法によって、微小管細胞骨格による細胞内ダイナミクスの分子制御メカニズムを解明することを目指しています。



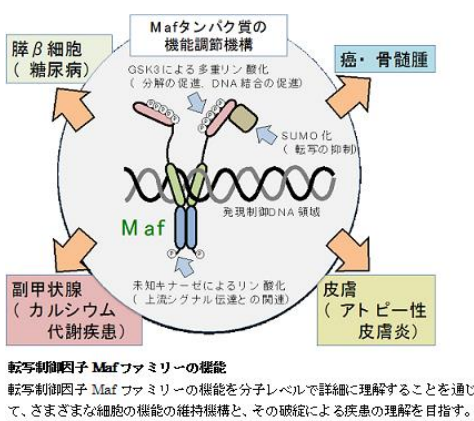
研究内容 Outline of Research

1) 神経系の発生と再生の機構の解析(竹居)

私達は光照射分子不活性化法 (CALI法) の簡便型改変法を開発し、中枢神経系の器官培養標本に適用してマウス嗅覚情報投射路形成に関わる新規の軸索誘導分子Lateral Olfactory Tract Asher Substance (LOTUS)を同定しました。更にこの分子の結合分子として、中枢神経系の再生を困難にするNogo 受容体を同定し、LOTUSはNogo受容体の機能をブロックするアンタゴニスト活性が発現過程において重要な機能として発揮されることを見出しました。LOTUSは5種あるNogo受容体のリガンド分子 (Nogo, MAG, OMgp, BlyS, CSPG) を全てブロックするためLOTUSは神経再生に奏効すると考えられます。そこで、種々の神経障害モデル動物 (脊髄損傷モデル、脳梗塞モデル、実験的自己免疫性脳炎モデル) において、LOTUSを用いた再生医療の確立に向けた研究を行っています。



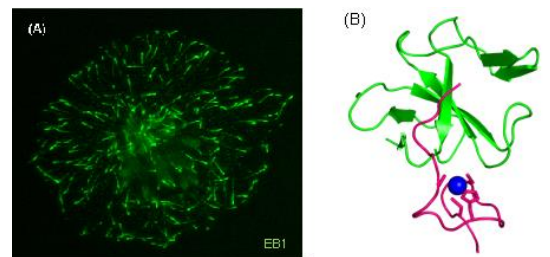
2) 細胞機能の維持機構とその破綻による疾患の解明 (片岡)



体を構成するさまざまな細胞の機能は、特異的に発現する遺伝子群が支えています。その発現をコントロールするのは、それぞれの細胞で働く転写制御因子です。私達は、膵島β細胞 (インスリンを分泌し、血糖値を下げる) の新規転写因子を発見し、MafAと命名しました。MafAは他の転写因子 (Pdx1やBeta2) と協働してβ細胞の機能を支えています。さらに、転写因子の活性調節の仕組みを探ったところ、MafAの活性が低下してしまうとβ細胞の機能が破綻し、糖尿病を引き起こすことが分かってきました。また、特定の転写因子の組み合わせがiPS細胞を生み出すように、これらの転写因子群はβ細胞を生み出すリプログラミング技術に応用されています。このような転写因子の機能の解明は、疾患の分子基盤と密接に結びついていきます。膵島β細胞と糖尿病の他に、副甲状腺とカルシウム代謝疾患、皮膚角化細胞とアトピー性皮膚炎などを対象にした研究を展開しています。

3) 細胞分裂を司る微小管細胞骨格因子の構造機能解析 (林)

細胞骨格因子は繊維状構造をとるタンパク質群からなり、細胞の形や強度を保つばかりでなく様々な生体機能の維持にも関与します。なかでも微小管細胞骨格は、染色体分配や細胞移動、小胞輸送にも深く関わり、その機能不全により細胞のがん化が引き起こされます。私達は、微小管と細胞小器官をつなぐ微小管伸長端集積タンパク質とよばれる分子群に注目して研究を行っています。また原核生物の細胞分裂や遺伝子分配に関わる細胞骨格因子について、その分子機構を明らかにすることで感染症に対する分子基盤を築くことを目指しています。主な課題は：1) 微小管伸長端結合タンパク質の結晶構造解析と微小管反応の生化学的解析。2) 病原性微生物の毒素遺伝子分配に関わるタンパク質群の構造機能解析。



微小管に結合するタンパク質の細胞内局在とその分子構造：
(A) 微小管伸長端結合タンパク質 EB1は細胞内でダイナミックに動きまわる。
(B) 微小管結合ドメイン CAP-Gly ドメインと CLIP170の複合体の結晶構造

主要文献 Selected Publications

- ▶ Takahashi, K., Kurihara, Y., Suzuki, Y., Goshima, Y., Tanaka, F., and Takei, K. Association of cerebrospinal fluid levels of lateral olfactory usher substance protein with disease activity in multiple sclerosis. *JAMA Neurology*, 72(2): 176-179 (2015).
- ▶ Sato, Y., Iketani, M., Kurihara, Y., Yamaguchi, M., Yamashita, N., Nakamura, F., Arie, Y., Kawasaki, T., Hirata, T., Abe, T., Kiyonari, H., Strittmatter, S.M., Goshima, Y., and Takei, K., Cartilage acidic protein-1B (LOTUS), an endogenous Nogo receptor antagonist for axon tract formation. *Science*, 333 : 769-773 (2011).
- ▶ Han, S.-i, Tsunekage, Y., and Kataoka, K., Gata3 cooperates with Gcm2 and MafB to activate parathyroid hormone gene expression by interacting with SP1. *Mol. Cell. Endocrinol.* 411:113-120 (2015).
- ▶ Han, S.-i., Yasuda, K., and Kataoka, K., ATF2 interacts with-cell enriched transcription factors, MafA, Pdx1, and Beta2, and activates insulin gene transcription. *J. Biol. Chem.* 286: 10449-10456 (2011).
- ▶ Maki, T., Grimaldi, A. D., Fuchigami, S., Kaverina, I., and Hayashi, I., CLASP2 Has Two Distinct TOG Domains That Contribute Differently to Microtubule Dynamics. *J. Mol. Biol.* 427: 2379-95 (2015).
- Grimaldi, A.D., Maki, T., Fitton, B.P., Roth, D., Yampolsky, D., Davidson, M.W., Svitkina, T., Straube, A., Hayashi, I., and Kaverina, I. CLASPs Are Required for Proper Microtubule Localization of End-Binding Proteins. *Dev. Cell*, 30, 343-52 (2014).

バイオイメージング研究室

概要 Outline

蛍光および化学発光を用いるバイオイメージング技術の開発と、開発した技術を用いた生物現象の時空間制御に関する新知見を得るための研究を行っています。また免疫システムにおける細胞間コミュニケーションを、生きた組織中で可視化することにより、免疫応答の制御メカニズムを理解することを目指しています。

Staff

大学院客員教授 宮脇 敦史（みやわき あつし）

<略歴>

大阪大学医学部大学院医学研究科博士課程修了。医学博士。平成11年より独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センターチームリーダー。現在は副センター長を兼務。2012年4月より横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科客員教授。



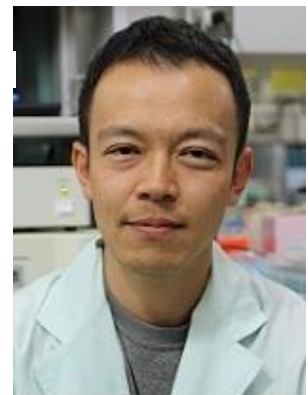
大学院客員教授 岡田 峰陽（おかだ たかはる）

<略歴>

総合研究大学院大学生命科学研究科博士後期課程修了（1999年）。学術博士。2008年より理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターユニットリーダー。2013年より理化学研究所統合生命医科学研究センターチームリーダー。2013年から横浜市立大学大学院客員准教授、2016年から同大学院客員教授。

<メッセージ>

イメージングを使って、免疫のダイナミズムを研究しています。誰も観たことのなかったものを、自分（と、もしかすると世界の数人）だけが観ている状況というのは、本当にエキサイティングなものです。そういった状況を経て得たものを、出来るだけ自分の納得のいく形で、社会に還元したいと思っています。



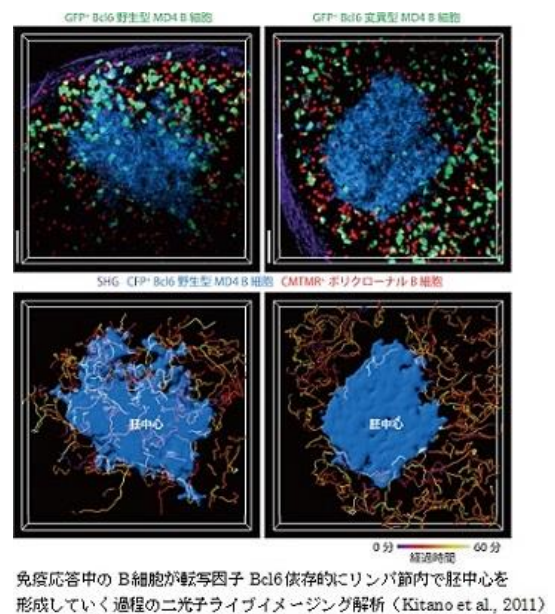
研究内容 Outline of Research

宮脇敦史

今生物学はポストゲノム時代に突入したと言われています。生体分子が生きた細胞の中でどのように振舞うかを可視化することが求められています。生体分子の示す動的な振る舞いは、細胞の増殖、分化、ガン化の機序を知る上で重要です。ポストゲノムプロジェクトを云々するに、より実地的な意味において、細胞内シグナル伝達系を記述するための同時観測可能なパラメータをどんどん増やす試みが重要です。いろいろな場面において細胞の心をつかむためのスパイ分子を我々は開発しています。我々はまた、新しい‘光るタンパク質’を求めて、様々な生き物からのクローニングを行っています。狙いのひとつは、蛍光などの様々な物理特性を引き出して、新しいスタイルのバイオイメージング技術を開発することです。光るタンパク質の発色団を彷徨う電子の心をつかむための研究を推し進めます。

岡田峰陽

免疫・炎症反応は、免疫細胞やそれを取り巻く上皮、脈管、神経、線維芽細胞などの多様な細胞間のコミュニケーションによって制御されています。私たちはこの細胞間相互作用を生きた組織の中で可視化し、それによって免疫・炎症反応がどのように制御されているかを理解しようとしています。ダイナミックな細胞間コミュニケーションを可視化するために、二光子励起レーザー顕微鏡と呼ばれる顕微鏡を用いたイメージングを行っています。イメージングを用いた研究を起点として、炎症性疾患の治療に役立つような発見をすることを目指しています。



主要文献 Selected Publications

- ▶ Hama H, Hioki H, Namiki K, Hoshida T, Kurokawa H, Ishidate F, Kaneko T, Akagi T, Saito T, Saido T, Miyawaki A. (2015) ScaleS: an optical clearing palette for biological imaging. *Nat. Neurosci.*, **18** (10): 1518-1529.
- ▶ Tsutsui H, Jinno Y, Shoda K, Tomita A, Matsuda M, Yamashita E, Katayama H, Nakagawa A, Miyawaki A. (2015) A Diffraction-Quality Protein Crystal Processed as an Autophagic Cargo. *Mol. Cell*, **58** (1), 186-193.
- ▶ Kumagai A, Ando R, Miyatake H, Greimel P, Kobayashi T, Hirabayashi Y, Shimogori T, Miyawaki A. (2013) A Bilirubin-Inducible Fluorescent Protein from Eel Muscle. *Cell*, **153** (7): 1602-1611.
- ▶ Kitano M., Yamazaki C., Takumi A., Ikeno T., Hemmi H., Takahashi N., Shimizu K., Fraser S.E., Hoshino K., Kaisho T., Okada T. (2016) Imaging of the cross-presenting dendritic cell subsets in the skin-draining lymph node. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **113** (4):1044-1049.
- ▶ Moriyama S., Takahashi N., Green J.A., Hori S., Kubo M., Cyster J.G., Okada T. (2014) Sphingosine-1-phosphate receptor 2 is critical for follicular helper T cell retention in germinal centers. *J. Exp. Med.* **211** (7): 297-305.
- ▶ Kitano M, Moriyama S, Ando Y, Hikida M, Mori Y, Kurosaki T, Okada T (2011) Bcl6 protein expression shapes pre-germinal center B cell dynamics and follicular helper T cell heterogeneity. *Immunity*. **34**(6):961-972.

生命医科学研究科データ集 ※前専攻データを含みます

学生在籍者数（2016年5月現在）

博士前期課程	1年	45名	博士後期課程	1年	7名
	2年	26名		2年	9名
				3年	15名
	計	71名		計	31名

教員（教授・准教授）一人当りの学生数

博士前期課程	2.09人	博士後期課程	1.10人
--------	-------	--------	-------

修了者の進路（修了時）

（1）博士前期課程

【2011年度（2012年3月）修了者】

日本デルモンテ（株）/キャノンソフトウェア（株）/小林製薬（株）/（株）メンテック/東レ・メディカル（株）/（株）山忠/（株）キンレイ/（株）アグレックス/沢井製薬（株）/武州製薬（株）/芝浦メカトロニクス（株）/（株）メッツ/（株）ホソヤコーポレーション/（株）ファーストフーズ/（株）ボゾリサーチセンター/（株）日立ハイテクフィールドディング/シャディ（株）/太陽油脂（株）/日清オイリオグループ（株）/（株）コナミデジタルエンタテインメント/（株）サンプラネット/（株）池田理化/花王（株）/凸版印刷（株）/（株）銀河高原ビール/ハイテックシステム（株）/（株）パソナ/興和（株）/塩野義製薬（株）/進学（8名）

【2012年度（2013年3月）修了者】

（独）理化学研究所/（株）パソナ/三和フード（株）/バイエルクロップサイエンス（株）/（株）クレスコ/クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン（株）/（株）メディサイエンスプランニング/茂呂農園/パレクセル・インターナショナル（株）/日本電気通信システム（株）/わらべや日洋（株）/ライオン（株）/ソリューション・ラボ・横浜（株）/沖縄科学技術大学院大学/東和薬品（株）/鳥居薬品（株）/キッセイコムテック（株）/（株）富士通ミッションクリティカルシステムズ/（株）菱化システム/三菱総研DCS（株）/日本ケミファ（株）/エイエスアール（株）/（株）シーエスシー/（株）アスクレップ/日立ビジネスソリューション（株）/（株）武蔵野ホールディングス/全国労働者共済生活協同組合連合会（全労済）/藤沢市役所/進学（7名）

【2013年度（2014年3月）修了者】

（独）理化学研究所（2名）/（株）リクルートスタッフィング/日本ゼトック（株）/岩井化学薬品（株）/川澄化学工業（株）/東和薬品（株）/WDB（株）/山九（株）/（株）インテリジェンスオフィス/日本電子（株）/（株）イーピーエス/辻精油（株）/サクラシステムサービス（株）/（株）江東微生物研究所/日本化学（株）/（株）武蔵野フーズ/（株）システム計画研究所/エア・ウォーター・ゾル（株）/（株）ニチレイ/西村器械（株）/センチュリーメディカル（株）/相模ゴム工業（株）/ダイキン工業（株）/アサヌマコーポレーション（株）/（株）インテック/進学（4名）

【2014年度（2015年3月）修了者】

シミック（株）（2名）/日本新薬（株）/コカ・コーライーストジャパンプロダクツ（株）/（株）カイノス/（株）メディサイエンスプランニング/本田技研工業（株）/日本電子（株）/（株）新日本科学臨床薬理研究所/サイトサポート・インスティテュート（株）/エスビー食品（株）/（株）プロシップ/日本大学/（株）プロシーズ/グラクソ・スミスクライン（株）/（株）グレープストーン/WDBエウレカ（株）（2名）/富士レビオ（株）/（株）シーイーシー/（株）テクノプロ（2名）/（株）大塚製薬工場/進学（7名）

【2015年度（2016年3月）修了者】

JFEシステムズ（株）/WDBエウレカ（株）（2名）/イーピーエス（株）/キリン（株）/クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン（株）/サーモフィッシャーサイエンティフィック（株）/シミック（株）（2名）/ライオン（株）/岡三証券（株）/（株）LIXIL/（株）エイエイエスティ/（株）ポーラファルマ/（株）新日本科学/（株）日立産機システム/鹿島建設（株）/中外製薬（株）/日本ハムファクトリー（株）

（2）博士後期課程

【2011年度（2012年3月）修了者】

University of Texas Southwestern Medical Center（研究員）/横浜市立大学（ポスドク）

【2012年度（2013年3月）修了者】

横浜市立大学（ポスドク）

【2013年度（2014年3月）修了者】

理化学研究所（ポスドク）/（株）リバネス/カルピス（株）/University of Texas Southwestern Medical Center（研究員）

【2014年度（2015年3月）修了者】

理化学研究所（ポスドク）

【2015年度（2016年3月）修了者】

アドバンテック（株）/（株）JEOL RESONANCE/ケーブタウン大学

入学者の出身大学

【2012年4月入学者】

- ・東京工業高等専門学校
- ・東京工科大学（6名）
- ・東京薬科大学（2名）
- ・中央大学（2名）
- ・東京農工大学（3名）
- ・大阪電気通信大学
- ・日本大学
- ・東邦大学
- ・北里大学（2名）
- ・麻布大学
- ・千葉工業大学
- ・前橋工科大学
- ・東京理科大学（4名）
- ・静岡大学
- ・慶應義塾大学

【2013年4月入学者】

- ・神奈川大学（3名）
- ・日本大学（2名）
- ・お茶の水女子大学
- ・麻布大学（2名）
- ・日本大学（4名）
- ・青山学院大学
- ・成蹊大学
- ・北里大学（4名）
- ・学習院大学
- ・島根大学
- ・東海大学
- ・大阪大学
- ・中央大学（2名）
- ・千葉大学
- ・東京農業大学（3名）
- ・中央大学
- ・東邦大学
- ・横浜市立大学（2名）
- ・東京薬科大学
- ・青山学院大学
- ・早稲田大学
- ・鹿児島大学

【2014年4月入学者】

- ・法政大学
- ・日本大学（5名）
- ・麻布大学（2名）
- ・東京薬科大学
- ・中央大学（2名）
- ・法政大学

- ・横浜市立大学
- ・北里大学（2名）
- ・関東学院大学
- ・茨城大学
- ・金沢大学
- ・青山学院大学
- ・湘南工科大学

- ・名古屋大学
- ・東京理科大学
- ・神奈川大学
- ・東京農業大学
- ・お茶の水女子大学
- ・甲南大学

【2015年4月入学者】

- ・新潟大学
- ・前橋工科大学
- ・東京理科大学（2名）
- ・神奈川大学（2名）
- ・東京薬科大学（4名）
- ・立教大学
- ・帝京科学大学
- ・成蹊大学

- ・北里大学（2名）
- ・摂南大学
- ・学習院大学
- ・麻布大学（2名）
- ・東洋大学
- ・温州医科大学
- ・東京農業大学

【2016年4月入学者】

- ・茨城大学
- ・お茶の水女子大学
- ・東京農工大学
- ・横浜国立大学
- ・横浜市立大学（2名）
- ・神奈川大学（4名）
- ・北里大学（3名）
- ・近畿大学
- ・玉川大学

- ・中央大学
- ・長浜バイオ大学
- ・東京農業大学
- ・東京薬科大学（2名）
- ・東京理科大学
- ・東洋大学
- ・日本大学
- ・福州大学

学位授与状況

2004年	（甲）6名（乙）1名	2011年	（甲）11名
2005年	（甲）7名（乙）2名	2012年	（甲）5名（乙）1名
2006年	（甲）11名（乙）1名	2013年	（甲）3名
2007年	（甲）10名	2014年	（甲）6名（乙）1名
2008年	（甲）5名	2015年	（甲）4名
2009年	（甲）14名	2016年	（甲）7名
2010年	（甲）9名（乙）3名		

生命医科学研究科の共通施設・設備

施設概要

所在地 横浜市鶴見区末広町1-7-29

面積 敷地：約8,000m² 施設 連携大学院研究棟（延床）：約10,100m²

〈実験棟〉

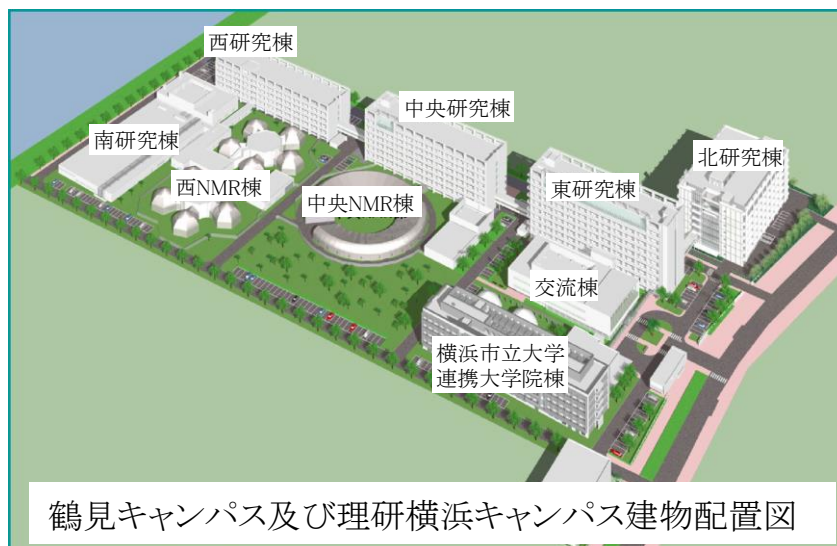
- 1階：X線回折室、研究室など
- 2階：質量分析室やRI実験室、実習室や工作室など
- 3階及び4階：研究室及び自習室など
- 5階：各部門の研究室及び自習室、動物実験施設、植物実験施設、微生物培養室など

〈講義棟〉

- 1階：エントランスホール、講義室、事務室など
- 2階：図書室、情報処理室、ゼミ室など

〈NMR棟〉

キャンパス紹介(抜粋)



実験棟

(5階建ての建物)

<1階>

研究室の他、2つのX線回折室があります。タンパク質の結晶にX線を当てることによって得られる情報を解析し、タンパク質やDNAなどの生体超分子の立体構造を決定します。

<2階>

質量分析室、RI施設、大型計算機の他、実験室、2つの実習室や談話室など。

<3階及び4階>

各部門の研究室及び自習室など。

<5階>

各部門の研究室及び自習室、動植物実験室など。



大学院棟外観

講義棟

(2階建ての建物)

<1階> 事務室のほか2つの講義室

<2階> 4つのゼミ室と図書室



市大NMR棟

(実験棟に隣接した八角形の建物)

特徴的な八角形の建物は、核磁気共鳴(NMR)装置が設置されたNMR棟です。NMRは、高磁場の中に置かれたタンパク質水溶液にラジオ波を当てることによって、原子核が磁気共鳴を生ずることを利用して、タンパク質などの生体超分子の立体構造や相互作用を解析します。



950MHz 超高感度 LC-NMR 装置



2016年5月
横浜市立大学大学院
生命医科学研究科
生命医科学専攻

〒230-0045横浜市鶴見区末広町1-7-29
TEL:(045)508-7201,7202

横浜市立大学ホームページ
<http://www.yokohama-cu.ac.jp>
生命医科学研究科ホームページ
<http://www.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp>

