

Inspiring Creativity 京都大学高等研究院 物質-細胞統合システム拠点

# 京都大学物質-細胞統合沙汉子山城点







# About iCeMS

京都大学高等研究院物質-細胞統合システム拠点(iCeMS=アイセムス)で、 私たちは、共に発見し共に創造する、刺激的な日々を過ごしています。

iCeMSの使命は、細胞を制御する物質を創りだして生命の謎を探求するとともに、生命現象にヒントを得た優れた材料を創りだすことで、現代社会が直面する数多くの問題に新しい解決策を提案することです。

iCeMSの研究は、それまでの常識を一度忘れて、新たに発想を起こすところから始まります。地球温暖化、環境汚染、病気や老化。複雑で多面的な科学的・社会的課題に立ち向かうには、一つの学問分野からのアプローチでは十分ではありません。複数の異なる分野からの視点を掛け合わせ、新しいアプローチを試みることで、今までにない革新的な解決策が生まれてきます。それゆえにiCeMSでは、細胞生物学者、生物物理学者、化学者、材料科学者、物理学者や生体工学者が、お互いに刺激しあってアイディアを創出し、問題解決のために恊働して研究を進めています。

学際的な(=学問の分野を超えた)研究方法は、科学の世界でも重要視され始めています。iCeMSはその先駆けとして、およそ10年にわたって、このアプローチを推進し、研究成果を挙げてきました。比較的短い期間に、iCeMSにおける共同研究は数々の全く新しい科学的発見をもたらすと共に、1500種類を超えるユニークな化合物や材料を創りだしてきました。

iCeMSでひらめきがうまれ、世界を豊かにする技術に変わることで、人々の暮らしがよりよくなることを信じて、私たちはこれからも挑戦し続けます。

# CONTENTS

04…拠点長ビジョン 05…組織図 06…運営、データ集 07…栄誉、連携機関 08…主任研究者 ( PI ) 09…研究グループ 38…研究支援部門

# 拠点長ビジョン:物質-細胞科学の統合に向けて



細胞は核酸、タンパク質、脂質、糖などの化学物質によって 構成されています。 煎じ詰めれば、細胞の営みは化学反応で 説明できます。 化学の言葉で細胞の活動を説明できるならば、 細胞の機能を化学物質で模倣できるはずです。

本拠点の目的は、細胞の機能を理解するために必要な化学物質を作製すること(Materials for Understanding Cell)、細胞の機能を操作する化学物質を作製すること(Materials for Controlling Cell)、そして将来的には、細胞機能に触発された機能材料を創製すること(Cell-Inspired Materials)です。この目的を達成するために、京都大学が得意とする細胞生物学、化学、物理学、数学の学際融合により、生命と物質の境界である研究領域を掘り下げ、究極的には物質ー細胞統合科学という新研究領域の開拓を目指します。

ではこの新研究領域を開拓するのに必要なのはどんな要素 でしょうか?細胞科学と物質科学の両方を研究している研究者 をたくさん集めることでしょうか?私が考えるに真に学際的な研 究というのは、開拓心のある専門分野に秀でた優秀な人材が 同じ場所に集い、お互いを意識しあうことによって生まれる ものだと思います。すなわち、細胞のことを真に理解している研 究者、材料について極めた研究者が共存し交わることで初め て、新しい研究領域が生まれるとも言えます。一つの研究分野 を樹立した成熟した研究者だけではなく、創造性と柔軟性に 富んだ若い研究者がたくさん集うことも重要でしょう。そして そこでは、研究者一人一人が独自の研究領域を開拓している ことに加えて幅広い視野を持っていることが必要です。また、他 の研究分野を意識できるような研究環境が用意されている必 要もあるでしょう。前者に関しては、iCeMSはそのような研究者 を積極的に集めることでこれまでに組織を作り上げ、後者に関 しては、iCeMSにおける研究環境そのものが他の研究分野へ の視野を広げるハブとして機能していると言えます。

例えば、iCeMSにおいて研究員のオフィスはオープンスペースとなっており、異なる研究分野の研究者が隣り合って座ることで互いに刺激を受けあっています。また、シンポジウムやリトリートなど、ほぼ全てのイベントは細胞科学と物質科学、両分野の研究者が同じ場所に集って行われます。ここでは、自分の

専門分野を他分野の研究者に伝えることが求められると同時に、同じ分野の研究者を研究内容で満足させる必要があります。すなわち、それぞれの研究者が自分の研究の独創性と本質(エッセンス)を見つめ、その重要な点を正確にかつ分かりやすく伝えることが必要なのです。そしてその研究内容が伝わった時にようやく、他の研究者がインスパイアされ、新しいアイデアが創出される土壌ができます。

異なる分野の研究者が集うと、情報の共有化、価値観の統一化が難しいという意見も聞きます。iCeMSにおいては、拠点として掲げる目標のもと、個々が新しい領域を開拓するという強い意識を持ち、異なる考え方、価値観を受け入れることで困難を克服し、このことを強みとしてきました。そしてそれによって、全く新しい考え方・価値観が創出されることを実感しています。このような研究環境の中、iCeMSでは以下の研究領域に着目し現在研究を展開しています。

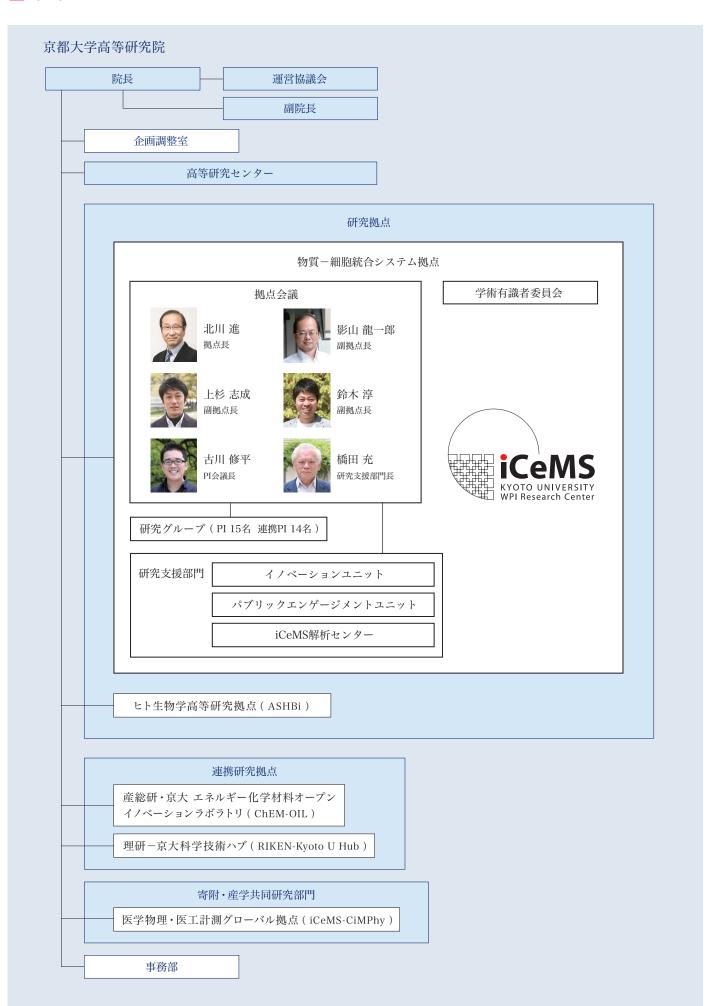
# 1. 「細胞機能を化学で理解し、 操作する物質を創製することは可能か」

細胞は、数多くの化学物質を自己組織化し、協同的に相互作用させることで生命活動を維持しています。この細胞の機能の営みを理解するためには、解析に必要な化学物質・材料を作製し、それらを用いて細胞の解析を進める必要があります。そしてそこから得られた知見を基に細胞機能を操作する化学物質を創製しようと考えています。

# 2. 「細胞機構を物質で再現することは可能か」

Richard P Feynman 教授の有名な言葉があります。「What I cannot create, I do not understand. (本当に理解したものは作れるはずだ。作れないならば、本当に理解していない。)」つまり、真の理解は創造することによって検証できるという事です。本当に細胞機能が理解できているなら、物質による細胞機能の再現は可能なはずです。理解と創造を同時に進行させることによって、理解度を確認しながら研究を推進し、新たな物質の創製を目指します。

# 图 組織図



# 图 運営

国 際 化 ● 英語公用化や外国人研究者サポートの実施など

融 合 研 究 ○オープンオフィスや大型設備の公開利用など

国際頭脳循環 ● 国際シンポジウムの開催や国内外の著名な研究者によるiCeMSセミナーの実施

研究支援 ●産官学連携、国際連携、学際融合研究の実践的な推進

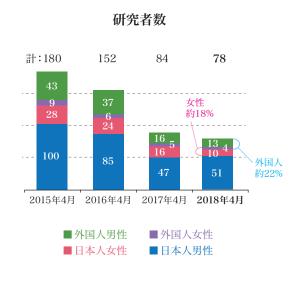
● 京都大学学術研究支援室(KURA)との連携

アウトリーチ アウトリーチ活動の実施(一般向け研究説明動画の配信や高校生向けイベントの開催等)

# ₩ データ集

2018年4月現在





# 外国人研究者数:国籍別

# ニュ 中国 ネパ タイ アメリカ イラン フランス インドネシ イギリ トナ ル ス 中東 北米 ヨーロッパ オセアニア 2

# 財務状況



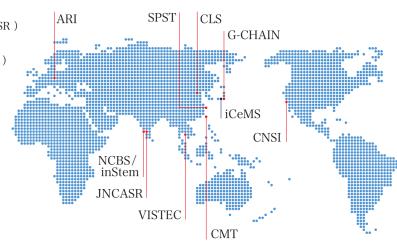
# 图 栄誉

| 年月    |     | 賞名                                     | 受賞者(所属は受賞当時)               |
|-------|-----|--|----------------------------|
| 2018年 | 11月 | 高引用論文著者                                | 北川進                        |
|       | 11月 | 仁科記念賞                                  | 田中耕一郎                      |
|       | 11月 | 紫綬褒章                                   | 影山龍一郎                      |
|       | 4月  | 内藤記念科学振興賞                              | 野山龍一郎                      |
|       | 1月  | 幹細胞·再生医療行動賞                            | 中辻憲夫                       |
| 2017年 | 11月 | 紫綬褒章                                   | 橋田 充                       |
|       | 9月  | 未来のための化学・ソルベイ賞2017                     | 北川 進                       |
|       | 9月  | 国際薬学連合へスト・マドセンメダル                      | 橋田充                        |
|       | 6月  | 藤原賞                                    | 北川 進                       |
|       | 4月  | 市村学術賞                                  | 上杉 志成                      |
|       | 4月  | 文部科学大臣表彰 若手科学者賞                        | 古川 修平                      |
| 2016年 | 10月 | バソロ賞                                   | 北川 進                       |
|       | 9月  | 武田医学賞                                  | 斎藤 通紀                      |
|       | 6月  | 日本学士院賞                                 | 北川 進                       |
|       | 4月  | 文部科学大臣表彰 若手科学者賞                        | 廣理 英基、堀田 秋津                |
| 2015年 | 4月  | 文部科学大臣表彰 若手科学者賞                        | 松田 亮太郎                     |
|       | 4月  | マルコ・ポーロイタリア科学賞                         | 北川 進                       |
| 2014年 | 6月  | ドイツ・イノベーション・アワード ゴットフリード・ワグネル賞 秀賞 秀賞   | 廣理 英基                      |
|       | 5月  | アメリカ細胞生物学会E.B. Wilson賞                 | John Heuser                |
|       | 3月  | 文部科学大臣表彰 科学技術賞                         | 中辻 憲夫、加納 圭、水町 衣里、田中 耕一郎    |
|       | 2月  | フィリップ・フランツ・フォン・ジーボルト賞                  | 田中 求                       |
|       | 1月  | 日本学士院学術奨励賞                             | 斎藤 通紀                      |
| 2013年 | 9月  | 第10回江崎玲於奈賞                             | 北川 進                       |
|       | 5月  | RSCド・ジェンヌ賞                             | 北川 進                       |
| 2012年 | 11月 | 文化勲章                                   | 山中 伸弥                      |
|       | 11月 | ドラッグ・ターゲティング誌特別功労賞                     | 橋田 充                       |
|       | 10月 | ノーベル生理学・医学賞                            | 山中 伸弥                      |
| 2011年 | 11月 | AAAS Days of Molecular Medicine 若手研究者賞 | Ganesh Pandian Namasivayam |
|       | 6月  | 平成23年春の紫綬褒章                            | 北川 進                       |
|       | 5月  | 米国科学アカデミー会員                            | John Heuser、山中 伸弥          |
|       | 3月  | ドイツ・イノベーション・アワード ゴットフリード・ワグネル賞         | 上杉 志成                      |
|       | 2月  | ウルフ賞(医学部門)                             | 山中 伸弥                      |
| 2010年 | 9月  | トムソン・ロイター引用栄誉賞                         | 北川 進、山中 伸弥                 |
|       | 3月  | 恩賜賞・日本学士院賞                             | 山中 伸弥                      |
|       | 3月  | 日本農芸化学会賞                               | 植田 和光                      |
| 2009年 | 9月  | アルバート・ラスカー基礎医学研究賞                      | 山中 伸弥                      |
|       | 1月  | 第61回日本化学会賞                             | 北川 進                       |
| 2008年 | 4月  | フンボルト賞                                 | 北川 進                       |
| 2007年 | 12月 | 科学技術への顕著な貢献2007(ナイスステップな研究者)           | 今堀 博                       |
|       | 11月 | アメリカ薬学会 製剤学・DDS部門学術賞                   | 橋田 充                       |

# ⊞連携機関

国内外の連携機関と緊密に協力し、国際的な研究活動を展開するため、学術交流協定を締結しています。

- UCLA カリフォルニア・ナノシステム研究所(CNSI)
- タタ基礎科学研究所 インド国立生命科学研究センター(NCBS)
- インド幹細胞・再生医学研究所 (inStem)
- ジャワハラル・ネルー先端科学研究センター(JNCASR)
- 北京大学・清華大学 生命科学研究所 ( CLS )
- ウィタヤシリメティー科学技術大学院大学( VISTEC )
- 中原大学 薄膜技術研究発展センター ( CMT )
- 上海科技大学物理科学技術学院(SPST)
- AO研究所(ARI)
- 岐阜大学 生命の鎖統合研究センター(G-CHAIN)



# 置主任研究者(PI)

iCeMSでは、分野を超えて様々な研究者が新たなアイディアの創出に挑戦しています。

赤枠は主任研究者、白枠は連携主任研究者、数字は掲載ページ

# ケミカルバイオロジー

Dan Ohtan Wang 神経科学、RNA生物学 (p37)



(p36)



古川 修平 藤田 大士 錯体化学、超分子化学 材料科学 ケミカルバイオロジー 超分子化学 ケミカルバイオロジー (p11)



Easan Sivaniah 材料科学、分離技術 (p28)



材料科学

北川 進 錯体化学 (p23)



細胞生物学

鈴木淳 医生化学、細胞膜生物学 (p31)



影山 龍一郎 発生生物学 神経幹細胞生物学 (p19)



Ganesh Pandian Namasivayam 生物模倣的エピジェネティックニ 治療のための遺伝子調節 クコード (p26)



浜地 格 ケミカルバイオロジー 超分子バイオ材料化学 (p14)



と治療

(p13)

玉野井 冬彦 今堀 博 有機化学、光化学 薬物送達システム 癌の基礎生物学 (p17) (p32)



堀毛 悟史 錯体化学、固体化学 材料科学 (p16)



陰山 洋 固体化学 (p18)



Peter Carlton 減数分裂、染色体分離 超解像度顕微鏡 (p10)



見学 美根子 (p21)



植田 和光 細胞生化学 (p35)



深澤 愛子 有機合成化学、構造有機化学 (p12)



阿部 竜 人工光合成 太陽光水素製造 光触媒 (p9)



北川 宏 固体物性化学 錯体化学、無機化学 ナノ科学 (p22)



松田 道行 バイオイメージング 細胞生物学、病理学 (p24)



長谷川 光-幹細胞生物学幹細胞工学 (p15)



杉山弘 (p30)



森 泰生 (p25)



Daniel Packwood 理論化学 応用数学 (p27)



田中 耕一郎 光物性 テラヘルツ科学 (p33)



亀井 謙一郎 マイクロ・ナノエンジニアリング 幹細胞工学 (p20)



田中 求

杉村 薫 (p29)

生体組織工学

生物物理学



# 阿部 竜 グループ

人工光合成、太陽光水素製造、光触媒



▼ 教員 / 阿部 竜(連携PI)



# 5 研究概要

近年の環境問題の深刻化や化石資源の 枯渇に伴い、経済発展と自然環境保全が両 立した「持続可能な社会」の実現が求めら れています。地球上に降り注ぐ太陽光のエ ネルギーは莫大であり、我々が現実的に利 用可能な量を見積もっても、なお100倍 近くあるとされています。したがって、こ の太陽エネルギーの数%を、我々が利用可 能なエネルギーへと変換できれば、人類の 消費エネルギーの大部分を賄うことも不 可能ではありません。このような背景か ら、半導体光触媒や光電極を用いて「水を 分解して水素を製造」あるいは「二酸化炭 素を還元・再資源化」する、いわゆる「人工 光合成」が有望な太陽光エネルギー変換技 術の1つとして注目を集めています。これ ら人工光合成技術において実用的な太陽

エネルギー変換効率を実現するには、太陽 光スペクトルのおよそ半分を占める「可視 光」の有効利用が必須ですが、紫外光に比 べて可視光のエネルギーが小さいため、長 年にわたって実現されていませんでした。 我々は、植物が可視光を有効に利用して光 合成を行っている点に注目し、植物の光合 成における「Zスキーム機構」を模倣した 新規な光触媒系を開発し、可視光のみを用 いた水の分解を世界で初めて実証しまし た。現在は、実用化に向けて、新規可視光 応答型光触媒材料の開発や効率の改善な どに取り組んでいます。また、開発した可 視光応答型光触媒材料を、環境浄化やファ インケミカル合成などにも適用し、エネル ギー・環境問題の解決に寄与すべく研究を 進めています。

# 人工光合成でクリーンなエネルギーと物質を創り出す H<sub>2</sub> + 1/2 O ナノ構造制御による非酸化物 光電極の安定化および高効率( 世界最高レベルの効率を実証

# 主要論文

H Fujito, H Kunioku, D Kato, H Suzuki, M Higashi, H Kageyama, R Abe, Layered Perovskite Oxychloride Bi4NbO8Cl: A Stable Visible Light Responsive Photocatalyst for Water Splitting. J Am Chem Soc 138, 2082-2085 (2016)

G Sahara, H Kumagai, K Maeda, N Kaeffer, V Artero M Higashi, R Abe, O Ishitani, Photoelectrochemical Reduction of CO<sub>2</sub> Coupled to Water Oxidation Using a Photocathode With a Ru(II)-Re(I) Complex Photocatalyst and a CoOx/TaON Photoanode.  $JAm\ Chem$ Soc 138, 14152-14158 (2016)

R Abe, K Shinmei, N Koumura, K Hara, B Ohtani, Visible-Light-Induced Water Splitting Based on Two-step Photoexcitation between Dye-Sensitized Layered Niobate and Tungsten Oxide Photocatalysts in the Presence of Triiodide/Iodide Shuttle Redox Mediator. J Am Chem Soc 135, 16872-16884 (2013)

M Higashi, K Domen, R Abe, Fabrication of an Efficient BaTaO2N Photoanode Harvesting a Wide Range of Visible Light for Water Splitting. J Am Chem Soc 135, 10238-10241 (2013)

R Abe, Recent Progress on Photocatalytic and Photoelectrochemical Water Splitting under Visible Light Irradiation. J Photochem Photobiol C: Photochemistry Reviews (Invited review) **11**, 179-209 (2010)



# Peter Carlton グループ

減数分裂、染色体分離、超解像度顕微鏡



**車** 教員 ∕ Peter Carlton(連携PI)

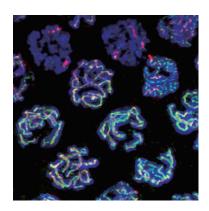


# 研究概要

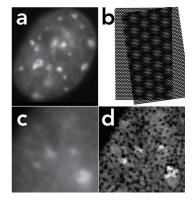
我々は、細胞が、細胞分裂により世代を 越えて遺伝情報を正確に継承するメカニ ズムを明らかにしようとしています。特 に、精子と卵子を生み出す必須の細胞分裂 である減数分裂において、どのように相同 染色体の対合、組み換え、正確な染色体分 配が行われるのかを研究しています。減数 分裂におけるエラーは、人間の場合、不妊 問題や先天性欠損症などの問題につなが ります。我々は、モデル生物線虫を用い て、線虫からヒトまで高度に保存された減

数分裂タンパク質の役割を分子レベルで 明らかにすることで、人間の生殖問題を理 解することを目指しています。

また、従来の遺伝学、生化学的アプロー チに加えて、我々は3D-SIM(構造化照明 顕微鏡法) 超解像度顕微鏡など最先端の顕 微鏡技術を用いた**定量的画像解析**を行い、 タンパク質やDNA が受けるダイナミック な制御を可視化、理解しようとしていま



超解像度顕微鏡 3D-SIM で可視化した線虫の減数分裂 前期細胞におけるシナプトネマ複合体(対合した相同染色 体同士の間に重合するタンパク質複合体)



3D-SIM 超解像度顕微鏡は、従来の光学顕微鏡の 解像度を二倍に向上させる顕微鏡です。ストライプ 状の構造化照明(a) が蛍光分子と相互作用すること で、モアレ効果(b)を利用した演算処理により、従来 の光学顕微鏡では可視化できなかった構造を再構 成することができます。筋芽細胞の間期核表面の DAPI による可視化:(c) 従来の顕微鏡による可視 化、(d) 3D-SIM による可視化。核膜孔複合体の存 在し、クロマチンの無い部分が、直径約150nmの穴 として可視化される。(Schermelleh, Carlton, et al. 2008)

# 包 主要論文

A Sato-Carlton, C Nakamura-Tabuchi, S K Chartrand, T Uchino, P M Carlton, Phosphorylation of the synaptonemal complex protein SYP-1 promotes meiotic chromosome segregation. J CellBiol 217, 555-570 (2018)

G R Kafer, X Li, T Horii, I Suetake, S Tajima, I Hatada, P M Carlton, 5-Hydroxymethylcytosine Marks Sites of **DNA Damage and Promotes** Genome Stability. Cell Rep 14, 1283-1292 (2016)

A Sato-Carlton, X Li, O Crawley, S Testori, E Martinez-Perez, A Sugimoto, P M Carlton, Protein phosphatase 4 promotes chromosome pairing and synapsis, and contributes to maintaining crossover competence with increasing age. PLoS Genet 10, e1004638 (2014)

W Zhang, N Miley, M S Zastrow, A J MacQueen, A Sato, K Nabeshima, E Martinez-Perez, S Mlynarczyk-Evans, P M Carlton, A M Villeneuve, HAL-2 promotes homologous pairing during Caenorhabditis elegans meiosis by antagonizing inhibitory effects of synaptonemal complex precursors. PLoS Genet 8, e1002880 (2012)

P M Carlton, J Boulanger, C Kervrann, J-B Sibarita, J Salamero, S Gordon-Messer, D Bressan, J E Haber, S Haase, L Shao, L Winoto, A Matsuda, P Kner, S Uzawa, M Gustafsson, Z Kam, D A Agard, J W Sedat, Fast live simultaneous multiwavelength four-dimensional optical microscopy. Proc Natl Acad Sci USA 107, 16016-16022 (2010)



# 藤田 大士 グループ

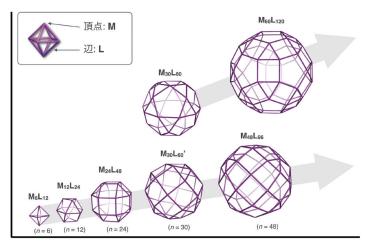
超分子化学、ケミカルバイオロジー



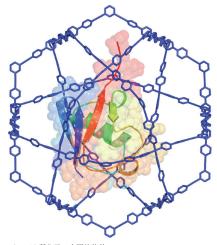
# 研究概要

複数の分子が自律的に複合体を形成し、高 次構造を構築する現象を「自己集合」と呼 びます。自己集合は、古くは自己集合単分 子膜やメソポーラス材料の作製、近年では 分子機械への応用などと、主に化学分野に おけるものづくりの手法として注目・活用 されてきました。このため自己集合は、一 般に化学分野の技術・話題と認識されるこ とが多く、その究極の完成形である生物・ 細胞機能とは、少し切り離された文脈で語 られるのが普通です。これには、今日の化 学者が設計・取り扱い可能な自己集合のレ

ベルが、生体におけるそれにはいまだ遠く 及ばないという背景があります。私たちの グループは、最先端の分子自己集合技術を 駆使して、この化学と生物に横たわる空白 部を開拓することに興味を持っています。 自己集合により組み上げた巨大分子複合 体を利用すれば、例えばタンパク質の機能 をより工学的に制御・改変することも夢物 語ではなくなります。化学と生物の間に、 もう一つ新しい学際領域を立ち上げるの が、私たちの目標です。



多面体構造に基づいた自己集合の設計指針



タンパク質分子の空間的修飾

# 主要論文

D Fujita, Y Ueda, S Sato, N Mizuno, T Kumasaka, M Fujita, Self-assembly of tetravalent Goldberg polyhedra from 144 small components. Nature 540, 563-566 (2016)

D Fujita, Y Ueda, S Sato, H Yokoyama, N Mizuno, T Kumasaka, M Fujita, Self-Assembly of M30L60 Icosidodecahedron. Chem 1, 91-101

D Fujita, H Yokoyama, Y Ueda, S Sato, M Fujita, Geometrically Restricted Intermediates in the Self-Assembly of an M12L24 Cuboctahedral Complex. Angew Chem Int Ed **54**, 155-158 (2015)

D Fujita, K Suzuki, S Sato, M Yagi-Utsumi, Y Yamaguchi, N Mizuno, T Kumasaka, M Takata, M Noda, S Uchiyama, K Kato, M Fujita, Protein encapsulation within synthetic molecular hosts Nature Commun 3, 1093 (2012)



# 深澤 愛子 グループ

有機合成化学、構造有機化学



製量 / 深澤 愛子(教授/PI)

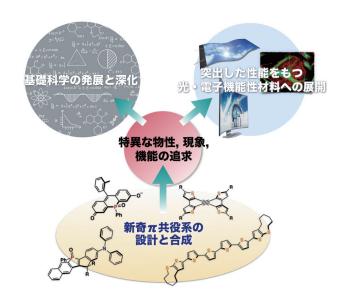


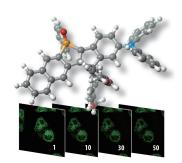
# 研究概要

化学の最大の醍醐味かつ使命の一つは 分子レベルのものづくりであり、人類が抱 える諸問題の解決に資する新物質を生み 出すことに尽きます。中でも深澤グループ は、優れた光・電子機能性をもつ有機材料 の創製を目指し、そのための分子設計から 合成法の開拓、物性の解明まで包括的に 研究しています。有機化合物の光・電子機 能性を追求する上で中心的な役割を担う π共役化合物に焦点を絞り、特異な構造 特性や電子共役様式をもつ新奇なπ共役 分子を独自の発想に基づいてデザインし、

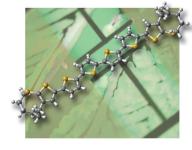
合成に取り組んでいます。また、得られた 新分子の性質や機能の追求を通して、光 機能性材料の合理的な分子設計へと フィードバックすることで、基礎有機化学と 材料科学の双方の発展と深化に貢献する ことを目指しています。

また、精密有機合成化学と構造有機化 学、有機材料化学のバックグラウンドを基 に、iCeMSの他のグループとの強力な連 携のもと、細胞機能の理解や制御につな がる光・電子機能性分子の創製にも取り組 か予定です。





当グループが開発したリンを含む蛍光色素の分子構造と STEDイメージング像。本色素は従来の蛍光イメージング用色 素を凌駕する耐光性をもち、過酷な繰り返しイメージングに用 いてもほとんど褪色しない。



硫黄を含む中員環でエンドキャップしたπ電子系の分子構造 と、これを用いた有機薄膜トランジスタ(OFET)の顕微鏡写 真。この化合物は、中員環の構造特性により、高い溶解性と優 れた結晶性をあわせもつ。

# 宝 主要論文

C Wang, M Taki, Y Sato, A Fukazawa, T Higashiyama, S Yamaguchi, A Super-Photostable Phosphole-Based Dye for Multiple-Acquisition STED Imaging. J Am Chem Soc 139, 10374-10381 (2017)

H Oshima, A Fukazawa, S Yamaguchi, Facile Synthesis of Polycyclic Pentalenes with Enhanced Hückel Antiaromaticity. Angew Chem Int Ed 56, 3270-3274 (2017)

C Wang, A Fukazawa, M Taki, Y Sato, T Higashiyama, S Yamaguchi, A Phosphole Oxide Based Fluorescence Dye with Exceptional Resistance to Photobleaching: A Practical Tool for Continuous Imaging in STED Microscopy. Angew Chem Int Ed 54, 15213-15217 (2015)

E Yamaguchi, C Wang, A Fukazawa, M Taki, Y Sato, T Sasaki, M Ueda, N Sasaki, T Higashiyama, S Yamaguchi, **Environment-Sensitive Fluorescent** Probe: A Benzophosphole Oxide with an Electron-Donating Substituent. Angew Chem Int Ed 54, 4539-4543 (2015)

A Fukazawa, H Oshima, Y Shiota, S Takahashi, K Yoshizawa, S Yamaguchi, Thiophene-Fused Bisdehydro[12]annulene That Undergoes Transannular Alkyne Cycloaddition by Either Light or Heat. J Am Chem Soc 135, 1731-1734 (2013)



# 古川 修平 グループ

錯体化学、超分子化学、材料科学、ケミカルバイオロジー



🏗 教員 / 古川 修平(准教授/ PI ) 坂口 怜子(特定助教) Gavin Craig(特定助教)



# 🗳 研究概要

古川グループでは、メゾスケールにおける 金属錯体分子集合体の新しい合成手法の 開発と、そのサイズ特異的な物性を研究し ています。錯体化学、超分子化学を駆使して 分子集合体化学の基礎的な理解を行い、セ ンサーデバイスへの融合や細胞生物学への 応用といった、微小環境で力を発揮する新 しい材料の創成を行います。

1.メゾスケール化学: 化学者は一般的に、 分子を修飾し、新しい分子を作ることで、 物質の性質を変えていきます。私たちの グループではこれに加え、分子の数を制 御することで新しい物質の性質を引き出 すことを目的としています。その鍵となる のは、メゾスケールと呼ばれる「分子サイ ズとバルクサイズの間の領域」、すなわち 「ミクロとマクロをつなぐ領域」でいかに うまく分子を集めるかという視点です。私 たちは特に、配位結合からなるフレーム ワーク材料(PCP/MOF)に注目して研究 を行い、その可逆的な結合生成・解離挙 動を巧みに利用することで、フレームワー ク材料の構築素子の数をメゾスケールで 制御する合成手法を開発してきました。 この手法によって合成されたフレーム ワーク材料は、その結晶サイズや形態が 綺麗に制御されており、メゾスケールで のみ発現する形状記憶機能の発見に至

りました。現在は、超分子化学的手法を 取り入れることで、柔らかい錯体ソフトマ テリアルのサイズや形態を制御する合成 手法の開発を行っています。

- 2. ナノ孔の空いた非常に柔らかい材料を つくる:非常に小さいナノサイズの孔(ナ ノ細孔)を材料に導入するためには、その 真空を維持するために材料としての硬さ が必要だと考えられています。私たちは、 ゼリーのように柔らかいナノ細孔をもつ 材料開発を行っています。真空を維持で きる非常に安定な分子(MOP)を化学的 に合成し、それをうまく集合させること で、コロイド粒子やゲルといったソフトマ テリアルをつくっています。この新しい材 料は、センサー、電池、エレクトロニクス、 細胞生物学といった多岐にわたる応用 が期待されます。
- 3.シグナル分子を時空間的に制御する材 料をつくる:細胞は、分子集合体の究極 的なかたちです。その生き物としての活 動は、もちろん分子で行われています。 私たちは、一酸化窒素、一酸化炭素、グル タミン酸といったシグナル小分子を閉じ 込める多孔性材料をつくり、必要な時 に、必要な場所で放出できるようにしま した。現在は、この材料を使った医療応 用に挑戦しています。

# 包 主要論文

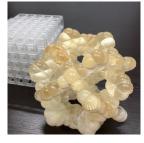
A Carné-Sánchez, G A Craig, P Larpent, T Hirose, M Higuchi, S Kitagawa, K Matsuda, K Urayama, S Furukawa, Self-assembly of metal-organic polyhedra into supramolecular polymers with intrinsic microporosity. Nat Commun 9, 2506 (2018)

R Kawano, N Horike, Y Hijikata, M Kondo, A Carné-Sánchez, P Larpent, S Ikemura, T Osaki, K Kamiya, S Kitagawa, S Takeuchi, S Furukawa, Metal-organic cuboctahedra for synthetic ion channels with multiple conductance states. Chem 2, 393-403 (2017)

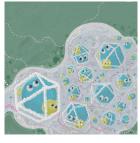
S Furukawa, J Reboul, S Diring, K Sumida, S Kitagawa, Structuring of metal-organic frameworks at the mesoscopic/macroscopic scale. Chem Soc Rev 43, 5700-5734 (2014)

S Diring, D O Wang, C Kim, M Kondo, Y Chen, S Kitagawa, K Kamei, S Furukawa, Localized cell stimulation by nitric oxide using a photoactive porous coordination polymer platform. Nat Commun 4, 2684 (2013)

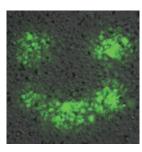
Y Sakata, S Furukawa, M Kondo, K Hirai, N Horike, Y Takashima, H Uehara, N Louvain, M Meilikhov, T Tsuruoka, S Isoda, W Kosaka, O Sakata, S Kitagawa, Shape-Memory Nanopores Induced in Coordination Frameworks by Crystal Downsizing. Science 339, 193-196 (2013)



3D プリンターにより作られた多孔性材 料のモデル。手前にあるのが MOP、奥に あるのがPCP/MOF



MOPを重合してつくられた柔らかいゼ リー状の多孔性ソフトマテリアルを表した

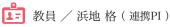


多孔性材料から放出された NO により刺 激された細胞(緑色はNO を取り込んだ ことを表している)。



# 浜地格グループ

ケミカルバイオロジー、超分子バイオ材料化学





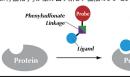
# 研究概要

タンパク質は多彩な機能をもつ最も重 要な生体分子の一つです。私たちのグルー プでは、有機化学や超分子化学を武器に、 タンパク質の化学、工学、生化学、化学生 物学的な研究を展開しています。特に、生 きた細胞内に存在するタンパク質の構造 と機能をそのままの状態で化学する「生細 胞有機化学」という新しい研究領域の開拓 が私たちの大きな目標です。また、細胞の

ような 夾雑でありながら統制の取れたソ フトでウエットな材料を、多種類の合成分 子を用いて人工的に組み立てることを目 指した超分子バイオ材料化学も、活発に研 究しています。この研究は、生細胞有機化 学の構築とは逆の方向から細胞などの生 きている分子システムを理解するために 重要なアプローチとなると信じています。

# タンパク質ラベルを基盤とした 細胞有機化学

タンパク質の持つすばらしい機能を応用して、これまでにない新しい機能を発揮する人工タンパク質の創製を行っています。私たちは有機 化学の手法を用いてタンパク質に直接化学修飾をほどこしてバイオセンサーへと機能化するオリジナルの手法(LDT法、LDAI法、AGD法) を開発しています。また、タンパク質を部位特異的に標識するための新しい有機化学反応の開発にも取り組んでいます。これらの手法により 得られる機能化タンパク質は、バイオイメージングなどの様々な生体機能解析やタンパク質機能を用書する薬剤分子の探索に有用です。 「タンパク質のそのまま有機化学」が生み出す新しい機能のシンセシス(合成)がここに実現されています。

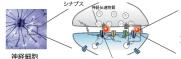




リガンド指向性化学による天然タンパク質の選択的化学修飾

# 神経活動を制御する受容体 および神経伝達の可視化

脳を中心とした中枢神経は、記憶や思考を制御している生体組織です。ここ20~30年間の分子生物学の発展により、記憶や思考に関わる Mac・アルビいにでは中国は、即原下心ちを可即している工作組織です。こと、この中間のカリエガック先展により、即原下心ちに関いる タンパク質はかな可明らかにされてきました。しかし、その世細な分子メルニズムはまだまだ未解的な状況です。そのため、中枢神経の機能 を可視化し、その機能を制御できる方法論は、神経機能解明のツールとして、また疾患に関する診断法や治療薬に繋がると期待されます。 ニューロケミカルバイオロジーグループでは、分子レベルで厳密に制御可能な化学的方法論により、民機能を明らかにして行くことも 指しています。具体的には、1) 神経伝達を司る神経伝達物質を認識する受容体を可視化する方法論の開発、2) 遺伝子工学と化学的なアプ ローチを融合させることで、狙ったタンパク質を選択的に活性化する方法論の開発を進めています。







神経伝達物質受容体選択的なケミカルラベル

化学的アプローチによる神経伝達物質受容体の可視化解析

# タンパク質・細胞のための

タンパク質が機能する場所は通常は水中ですが、水性ゲル中は一歩進んだタンパク質のための機能環境場 です。私たちは水性ゲルがタンパク質の機能解析を行う新しい場として有効であることを見出しました。水性ゲル中でタンパク質は機能を保ったまま生き生きとした状態で保存することが可能です。また水のみでは作り出せない米性ゲルの単化環境や光、中が変化刺激に連動したパルーゲル転移変化を利用して、プロでないたんぱく質の活性評価や機能制御が可能となります。さらに、水性ゲルを利用したプロテインチッ プやナノービコリッターサイズの微小液滴(ドロップレット)の作成も可能です。最近では、細胞を生きたまま 閉じ込めることができるようになっています。今、自己組織化を利用して合成される水性ゲルは新しい機能 性ナノバイオマテリアルとして注目を集めています。









- pL size droplet

細胞内環境を人工構築するための超分子ヒドロゲルの開発

# 主要論文

T Miki, M Awa, Y Nishikawa, S Kiyonaka, M Wakabayashi, Y Ishihama, I Hamachi, A conditional proteomics approach to identify proteins involved in zinc homeostasis. Nat Methods 13, 931-937 (2016)

S Kivonaka, R Kubota, Y Michibata, M Sakakura, H Takahashi, T Numata, R Inoue, M Yuzaki, I Hamachi, Allosteric activation of membrane-bound glutamate receptors using coordination chemistry within living cells. Nat Chem 8, 958-967 (2016)

S Onogi, H Shigemitsu, T Yoshii, T Tanida, M Ikeda, R Kubota, I Hamachi, In situ real-time imaging of self-sorted supramolecular nanofibers. Nat Chem 8, 743-752 (2016)

M Ikeda, T Tanida, T Yoshii, K Kurotani, S Onogi, K Urayama, I Hamachi, Installing Logic-gate Responses to a Variety of Biological Substances in Supramolecular Hydrogel-enzyme Hybrids. Nat Chem 6, 511-518 (2014)

S Tsukiji, M Miyagawa, Y Takaoka, T Tamura, I Hamachi, Ligand-directed Tosyl Chemistry for Protein Labeling in Vivo. Nat Chem Biol 5, 341-343 (2009)



# 長谷川 光一 グループ

幹細胞生物学、幹細胞工学



文字 教員 / 長谷川 光一 ( 特定拠点講師 / PI )

# **5** 研究概要

私たちのグループでは、ヒト多能性幹細 胞(ES細胞やiPS細胞)やマウス胚を主な材 料に、幹細胞の分化や増殖について研究を 行っています。体内では、幹細胞は必要に 応じて、分化能を保ったままの増殖(自己 複製)と、特定の細胞種への分化を行なっ ています。この幹細胞の自己複製と分化 は、細胞外からの情報が細胞内に伝わり、 核の中の状態や遺伝子の発現の変化に よって制御されています。かし、細胞外か らの情報が、これらの細胞核内の状態をど のように制御しているのか、未だによく分 かっていません。私たちは、この幹細胞の 自己複製と分化がどのように制御されて いるのか解明するために、細胞外からの情 報伝達と核内制御との関連に着目して研 究を行なっています。また、この制御機構

を明らかにし、これを化合物で自由に制御 することで、幹細胞を用いた治療や新薬の 開発のための土台を作りたいと考えてい ます。

また私たちは、インド国立科学研究セン ター(NCBS)及びインド幹細胞・再生医学 研究所(inStem)と連携して、iPS細胞を利 用した病態モデルの作製も行っています。 その一つは、三日熱マラリアの肝臓感染モ デルで、これによりマラリアの感染や増 殖・発生、潜伏のメカニズムの解明や、薬 剤開発を目指しています。この他にも、南 インドに固有な遺伝性の心筋症や、胆のう がんのモデルを作製し、これらのメカニズ ム研究を通して、有効な**診断方法や治療方** 法の開発を目指しています。

# ヒト多能性幹細胞の研究と応用 ヒト発生のモデル 細胞移植治療 ES細胞やiPS細胞 心筋細胞 細胞運命の決定 肝臓や膵臓の細胞 分化メカニズム研究 機能細胞

ヒトES 細胞・iPS 細胞を用いた 研究とその応用

# 三日熱マラリアの肝臓感染・疾患モデルの開発 患者の肝臓細胞の供給 三日熱マラリアの供給 三日熱マラリア患者の血球細胞 三日熱マラリアの肝臓感染モデル マラリアの生物学的研究、感染・疾患の研究 薬剤の開発

患者由来iPS 細胞を用いた3日熱 マラリアの肝臓感染モデルの作製

# 1 主要論文

S Yasuda, T Ikeda, H Shahsavarani, N Yoshida, B Nayer, M Hino, N Vartak-Sharma, H Suemori, K Hasegawa, Chemically defined and growth-factor-free culture system for the expansion and derivation of human pluripotent stem cells. Nature Biomed Eng 2 (3) 173-182 (2018)

Y Higuchi, C Nguyen, S Yasuda, M McMillan, K Hasegawa, M Kahn, Specific Direct Small Molecule p300/ $\beta$ -Catenin Antagonists Maintain Stem Cell Potency. Curr Mol Pharmacol 9 (3), 272-279 (2016)

M Denham, K Hasegawa, T Menheniott, B Rollo, D Zhang, S Hough, A Alshawaf, F Febbraro, S Ighaniyan, J Leung, D Elliott, D F Newgreen, M F Pera, M Dottori, Multipotent caudal neural progenitors derived from human pluripotent stem cells that give rise to lineages of the central and peripheral nervous system. Stem Cells 33 (6), 1759-1770 (2015)

T G Otsuji, J Bin, A Yoshimura, M Tomura, D Tateyama, I Minami, Y Yoshikawa, K Aiba, J E Heuser, T Nishino, K Hasegawa, N Nakatsuji, A Novel 3D Sphere Culture System Containing Functional Polymers for Large-scale Human Pluripotent Stem Cell Production. Stem Cell Rep 2 (5) 734-745 (2014)

K Hasegawa, S Yasuda, J L Teo, C Nguyen, M McMillan, C L Hsieh, H Suemori, N Nakatsuji, M Yamamoto, T Miyabayashi, M F Pera, M Kahn, Small molecule orchestration of Wnt signaling provides long-term xeno-free human pluripotent cell expansion. Stem Cells Transl Med 1 (1), 18-28 (2012)



# 堀毛 悟史 グループ

錯体化学、固体化学、材料科学



▼ 教員 / 堀毛 悟史(准教授/ PI)



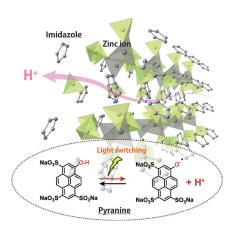
# 5 研究概要

私たちの研究グループは化学、その中でも 特に錯体化学、固体化学の合成技術を使っ て、環境やエネルギーの課題を解決しうる新 たな固体材料を作り出すことを目的としていま す。固体材料といってもたくさん種類はありま すが、我々が取り扱う代表的な材料は金属と 分子が交互に結合で連結し、ネットワーク構 造をつくる「配位高分子」と呼ばれるもので す。

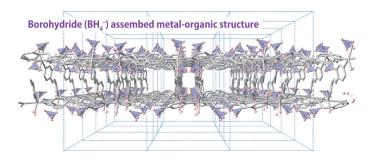
燃料電池は酸素ガスと水素ガスから電気 を作ることのできる古くから知られたクリーン な技術ですが、今後のより幅広い応用のため には新たな材料が必要です。燃料電池の基 盤となる材料の一つが水素イオン(H+、プロ トン)を固体で輸送できるプロトン伝導体で す。我々はプロトンを流すための構造を金属 と分子の組み合わせで設計し、セラミックス や有機ポリマーでは作動が難しい環境で働く

プロトン伝導体を作っています。さらに固体で イオン伝導・輸送を光や磁場などの刺激でス イッチできる材料の合成も行っており、これら はイオントランジスタ、プロトンキャパシタ、あ るいはメモリ素子として今後役立つ技術の基 になると考えられます。

一方、材料科学の一つの大きな分野にガ ラスが挙げられます。身の回りには様々なガラ スがありますが、そもそもガラスの構造はラン ダムであり、そのネットワーク構造を緻密に設 計することは簡単ではありません。我々は多 彩な特性を持ち、構造の設計ができるガラス の科学を進めています。金属と分子を多彩な 様式でつなげ、結晶のような規則正しい構造 から大きく歪んだネットワーク構造までを作り 上げることにより、明確な組成や構造次元性 を持つ新たなガラスの合成と機能開拓を目指 しています。



燃料電池に必要なプロトン伝導性を示す配位高分子結晶の構 造。亜鉛イオンとイミダゾール分子からなる。またこの結晶中に ピラニンと呼ばれる分子を入れることで、プロトン伝導の光に よるスイッチングも可能となる。



高い電子環元特性を持つ 配位高分子結晶の構造。 内部に水素の陰イオンであ るヒドリド(H<sup>-</sup>) をBH4<sup>-</sup>の 形で有し、例えば二酸化炭 素ガスをより有用な分子に 変換する機能や、水素ガス の大量貯蔵特性が期待さ

# 主要論文

T D Bennett, S Horike, Liquid, Glass and Amorphous Solid States of Coordination Polymers and Metal-Organic Frameworks, Nat Rev Mater in press (2018)

G Zhang, G M Tsujimoto, D Packwood, N T Duong, Y Nishiyama, K Kadota, S Kitagawa, S Horike, Construction of a Hierarchical Architecture of Covalent Organic Frameworks via a Postsynthetic Approach, J Am Chem Soc 140, 2602 (2018)

S S Nagarkar, S Horike, T Itakura, B Le Ouay, A Demessence, M Tsujimoto, S Kitagawa, Enhanced and Optically Switchable Proton Conductivity in Melting Coordination Polymer Crystal. Angew Chem Int Ed **56**, 4976 (2017)

M Inukai, S Horike, T Itakura, R Shinozaki, N Ogiwara, D Umeyama, S Nagarkar, Y Nishiyama, M Malon, A Hayashi, T Ohhara, R Kiyanagi, S Kitagawa, Encapsulating Mobile Proton Carriers into Structural Defects in Coordination Polymer Crystals: High Anhydrous Proton Conduction and Fuel Cell Application. J Am Chem Soc **138**, 8505 (2016)

W Chen, S Horike, D Umeyama, N Ogiwara, T Itakura, C Tassel, Y Goto, H Kageyama, S Kitagawa, Glass Formation of a Coordination Polymer Crystal for Enhanced Proton Conductivity and Material Flexibility. Angew Chem Int Ed 55, 5195 (2016)



# 今堀 博 グループ

有機化学、光化学、薬物送達システム



教員 / 今堀 博(連携PI)



# 研究概要

私たちのグループでは人工光合成と太 陽エネルギー変換システムの構築を目指 しています。特に、高効率の太陽エネル ギー変換に有利であると考えられるフ ラーレンの優れた電子移動特性(小さな最 配列エネルギー)を見出しました。すなわ ち、フラーレンを用いれば、光励起により 高効率・長寿命の電荷分離状態を生成する ことが可能となります。また、この特性を 活かして有機太陽電池を始めとした有機 エレクトロニクスへの広範な応用が期待 されています。以上のようにフラーレンを 用いた人工光合成と太陽エネルギー変換 は国内外で高い評価を受けています。

化石燃料の枯渇と地球環境の悪化から 持続可能な太陽エネルギーを電気に変換 する太陽電池に注目が集まっています。し かしながら、シリコンに代表される無機太 陽電池の発電コストは水力・火力発電コス トを大幅に上回っています。有機太陽電池 性、軽量性、彩色性などの利点を有してい ることから、今後の性能・耐久性向上およ び低コスト化に期待が集まっています。

私たちのグループでは色素増感太陽電 池、バルクヘテロ接合太陽電池、ハイブリッ **ド太陽電池**などの様々な有機太陽電池の 研究を行っています。現在、ポルフィリン 色素増感太陽電池において変換効率10% 以上を達成しています。

有機化学と光化学を基盤にして、私たち はiCeMSの他のグループとの新規な学際 融合研究を展開しています。

- 1. 光治療を目指した光捕集メゾ材料の開発
- 2. 細胞イメージングのための発光メゾ材料
- 3. 細胞機能制御を目指した光電荷分離 メゾ材料の創製(森、見学グループ)

は現状では変換効率が低いものの、柔軟

# 包 主要論文

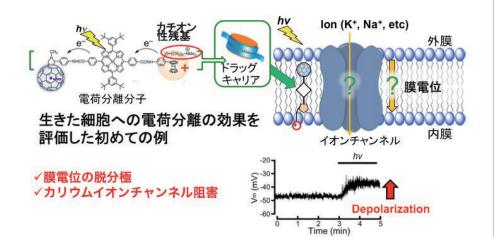
Y Takano, T Numata, K Fujishima, K Miyake, K Nakao, W D Grove, R Inoue, M Kengaku, S Sakaki, Y Mori, T Murakami, H Imahori, Optical control of neuronal firing via photoinduced electron transfer in donor-acceptor conjugates. Chem Sci 7, 3331-3337 (2016)

S Zhou, M Yamamoto, G Briggs, H Imahori, K Porfyrakis, Probing the dipolar coupling in a hetero-spin endohedral fullerene-phthalocyanine dyad. J Am Chem Soc 138, 1313-1319 (2016)

T Higashino, T Yamada, M Yamamoto, A Furube, N V Tkachenko, T Miura, Y Kobori, R Jono, K Yamashita, H Imahori, Remarkable dependence of the final charge separation efficiency on the donor-acceptor interaction in photoinduced electron transfer. Angew Chem Int Ed 55, 629-633 (2016)

H Nakatsuji, T Numata, N Morone, J E Heuser, Y Takano, Y Mori, H Imahori, T Murakami, Thermosensitive ion channel activation in single neuronal cells by using surface-engineered plasmonic nanoparticles. Angew Chem Int Ed 54, 11725-11729 (2015)

T Umeyama, J Baek, Y Sato, K Suenaga, F Abou-Chahine, N V Tkachenko, H Lemmetyinen, H Imahori, Molecular interactions on single-walled carbon nanotubes revealed by high-resolution transmission microscopy. Nat Commun 6, 7732 (2015)





# 陰山 洋 グループ

固体化学



(連携PI )

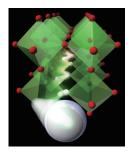


# 💆 研究概要

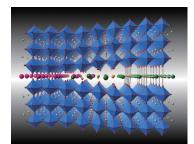
酸化物をはじめとする無機化合物は、紀元 前から現代に至るまで広範な機能性材料とし て人類の発展に大きな貢献をしています。新 物質の発見が常にブレークスルーとなり、未 開の化学・物理分野が切り拓かれてきまし た。通常、**固体化学**の合成は、金属元素(カ チオン)の組合せや比をパラメータとした固相 反応法で行なわれますが、有機化学・高分 子化学・錯体化学と比べ設計性に乏しく、ま た、昨世紀までの膨大な物質探索により閉塞 感がありました。

陰山グループでは、「アニオン化学」の戦 略により新物質を創成し、新規機能を開拓し ています。すなわち、アニオンの優れた操作 性や、ヒドリドなど各種アニオンの個性の違 いを活かすことにより、混合アニオン化合物 を中心とする新物質を設計・合成する。それ らを基盤として、アニオンが本質的な役割を 果たす革新的な化学機能、物理機能を開拓 し、将来の産業応用へとつながるイノベー ションを創出することを目指しています。具体 的には、「低温トポケミカル反応」、「高圧合

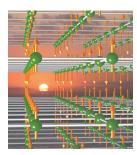
成」、「薄膜合成」を中心に、電気化学反応、 などの各手法やこれらを組合せた多段階反 応を駆使し、アニオンの反応性・サイズ・電 気陰性度・分極・レドックス特性・軌道準位 などの違いを活かし、アニオンが主導する革 新的な化学機能や物理機能を創出していま す。特に、酸水素化物中のヒドリドを活かした 触媒反応、混合アニオン化合物のアニオン主 導バンド制御による革新的光機能性、異種ア ニオン交替積層構造における斬新な二次元 物性を開拓しています。このように、アニオン の多様性・設計性を活かすことによって、地 球上にありふれた形で存在する酸化物とは全 く異なる材料群を開拓し、従来の酸化物では 実現不可能な化学・物理機能を創出してい ます。また、細分化された各分野を融合・統 合しながら、従来の固体化学の延長線上に はない新しい学問領域を構築するとともに 産業的に価値のあるイノベーションへとつな げたいと考えています。平成28年度から文 科省の新学術領域研究に採択され、陰山教 授を代表者としてオールジャパンで研究が進 められていいます。



酸水化物内の水素化物の拡散



イオン交換反応



SrFeO2内の圧力誘起スピン遷移

# 主要論文

H Kageyama, K Hayashi, K Maeda, J P Attfield, Z Hiroi, J M Rondinelli, K R Poeppelmeier, Expanding Frontiers in Materials Chemistry and Physics with Multiple Anions. Nat Commun 9, 772/1-15 (2018)

T Yajima, M Koshiko, Y Zhang, T Oguchi, W Yu, D Kato, Y Kobayashi, Y Orikasa, T Yamamoto, Y Uchimoto, M A Green, H Kageyama, Selective and Low Temperature Transition Metal Intercalation in the Layered Tellurides. Nat Commun 7, 13809 (2016)

T Yajima, F Takeiri, K Aidzu, H Akamatsu, K Fujita, M Ohkura, W Yoshimune, S Lei, V Gopalan, K Tanaka, C M Brown, M A Green, T Yamamoto, Y Kobayashi, H Kageyama, A Labile Hydride Strategy for the Synthesis of Heavily Nitridized BaTiO3. Nat Chem 7, 1017-1023 (2015)

Y Kobayashi, O J Hernandez, T Sakaguchi, T Yajima, T Roisnel, Y Tsujimoto, M Morita, Y Noda, Y Mogami, A Kitada, M Ohkura, S Hosokawa, Z Li, K Hayashi, Y Kusano, J E Kim, N Tsuji, A Fujiwara, Y Matsushita, K Takegoshi, K Yoshimura, M Inoue, M Takano, H Kageyama, An Oxyhydride of BaTiO3 Exhibiting Hydride Exchange and Electronic Conductivity. Nat Mater 11, 507-511 (2012)

Y Tsujimoto, C Tassel, N Hayashi, T Watanabe, H Kageyama, K Yoshimura, M Takano, M Ceretti, C Ritter, W Paulus, Infinite-Layer Iron Oxide with a Square-Planar Coordination. *Nature* **450**, 1062-1065 (2007)



# 影山 龍一郎 グループ

発生生物学、神経幹細胞生物学



教員 / 影山 龍一郎(連携PI)



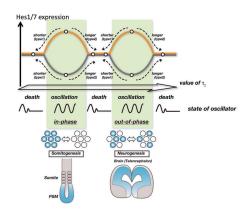
# 研究概要

神経幹細胞は胎児だけでなく成人の脳 にも存在し、効率は異なりますが、いずれ の脳でも絶えず新たな神経細胞(ニューロ ン)を生み出しています。神経幹細胞が減 少・枯渇すると、胎児では脳形成に、成人 では記憶・学習といった高次脳機能に異常 が起こります。私達は、神経幹細胞の増殖 と分化の制御を目指して、その分子機構を 探っています。多分化能を持った神経幹細 胞は自己複製をしつつ、ニューロン、アス トロサイト、オリゴデンドロサイトという 3種類の細胞を生み出します。今までに、 塩基性領域・ヘリックス・ループ・ヘリッ クス(bHLH)因子であるAscl1/Mashl, Hesl, Olig2が、それぞれニューロン、ア ストロサイト、オリゴデンドロサイトの運 命決定を行うことがわかっていました。こ れらの因子はいずれも神経幹細胞にも発 現しています。私達は、タイムラプス・イ

メージング法によって、これら3種類の因 子の発現が神経幹細胞では振動すること、 運命決定時には選ばれた1種類の因子の 発現が増えて持続することを見つけまし た。次に、新たに開発した**光遺伝学**的方法 によって Ascll の発現を誘導しました。そ の結果、Ascll の発現が振動すると神経幹 細胞の増殖が活性化され、Ascl1 の発現が 持続するとニューロン分化が起こること が明らかになりました。したがって、多分 化能とは多種類のbHLH 因子が発現振動 する状態で、分化決定は選ばれた1種類の bHLH 因子が持続発現する状態であるこ とが分かりました。また、HeslやAscll によって制御されるNotchリガンド Delta-like 1 (DIII) の発現も神経幹細胞で 振動しており、この発現振動が神経幹細胞 の増殖や維持に重要であることが分かり ました。

# Neuron Oligodendrocyte

多分化能状態と運命決定時におけるbHLH 因子の発現動 態。多分化能状態の神経幹細胞では多種類のbHLH 因子の 発現が振動するが、分化決定時には選ばれた1種類の因子の 発現が増えて持続する。



連結オシレーターの振動停止。DIII の発現のタイミングに依 存して、隣接細胞におけるHes1/7 の発現が未分節中胚葉 (PSM) のように同位相で振動したり(左)、神経幹細胞のよう に逆位相で振動する(右)。また、DIII の発現を加速化あるい は遅延化すると、振動は停止する。

# 宝 主要論文

A Isomura, F Ogushi, H Kori, R Kageyama, Optogenetic perturbation and bioluminescence imaging to analyze cell-to-cell transfer of oscillatory information. Genes Dev 31, 524-535 (2017)

K Kawaguchi, R Kageyama, M Sano, Topological defects control collective dynamics in neural progenitor cell cultures. Nature 545, 327-331 (2017)

H Shimojo, A Isomura, T Ohtsuka, H Kori, H Miyachi, R Kageyama, Oscillatory control of Delta-like1 in cell interactions regulates dynamic gene expression and tissue morphogenesis. Genes Dev 30, 102-116 (2016)

I Imayoshi, R Kageyama, bHLH factors in self-renewal, multipotency, and fate choice of neural progenitor cells. Neuron 82, 9-23 (2014)

I Imayoshi, A Isomura, Y Harima, K Kawaguchi, H Kori, H Miyachi, T K Fujiwara, F Ishidate, R Kageyama, Oscillatory control of factors determining multipotency and fate in mouse neural progenitors. Science **342**, 1203-1208 (2013)



# 亀井 謙一郎 グループ

マイクロ・ナノエンジニアリング、幹細胞工学



[ 数員/亀井謙一郎(准教授/PI ) Rodi Abdalkader(特定助教 )

# 研究概要

亀井グループで現在行っている研究の 目的は、「生物」を「一つの小さなデバイス」 に再現することです。これを私たちは「**ボ** ディー・オン・チップ」と名付けています。 これは、生理学的・病理学的な状況・反応 を生体外において再現することができる デバイスであり、生命現象の理解をより深 めるだけでなく、創薬などにおいても前臨 床試験における動物モデルの代替となる 「ヒトモデル」となります。この目的を達成 するためには、複数の組織・細胞とそれら を結ぶ循環器を人工的に創出する必要が あります。マイクロ組織を創出するため に、人工多能性幹細胞(iPS 細胞)は最も 適した細胞です。iPS 細胞を使用すること で、ゲノム情報が統一化された複数の組織 を準備することが可能になり、無限回の自 己複製能を持つことから、必要な量の組 織・細胞を準備することができます。一方

で、iPS 細胞から機能的な組織を作製する ためには、その組織特異的な細胞外微小環 境を提供する必要があり、そのためにもマ イクロ/ナノ工学と材料科学の融合が必 要となります。

私たちはこの研究を基に、以下に掲げる 応用領域も目指しています。

- 1. 個別化医療の実現化
- 2. 地球上に住む動物たちを救う試み
- 3. 次世代創薬スクリーニング

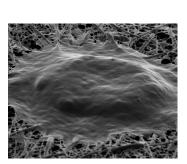
私たちのグループの究極の目標は、生体 が構成され機能を発揮するその仕組を、細 胞をデバイスの中で組み上げながら理解す ることです。この過程の中で、幹細胞生物 学・ケミカルバイオロジー・物理学・マイク ロ/ナノ工学・材料科学を融合することが、 研究を加速付ける鍵だと信じています。



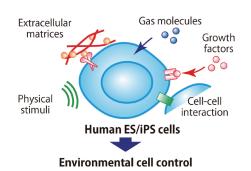


Body on a Chip

組織と循環器を「ボディー・オン・チップ」へ



ファイバー・オン・ファイバー上のヒトES細胞



細胞外微小環境によるヒト多能性幹細胞制御

# 1 主要論文

K Kamei, Y Kato, Y Hirai, S Ito, J Satoh, A Oka, T Tsuchiya, Y Chen and O Tabata, Integrated Heart/Cancer on a chip to reproduce the side effects of anti-cancer drug in vitro RSC Advances 7, 36777-36786 (2017)

K Kamei, Y Mashimo, M Yoshioka, Y Tokunaga, C Fockenberg, S Terada, M Nakajima, T Shibata-Seki, L Liu, T Akaike, E Kobatake, E S How, M Uesugi, Y Chen, icrofluidic-nanofiber hybrid array for screening of cellular microenvironments. Small, 13 (18), 1603104 (2017)

L Liu, K Kamei, M Yoshioka, M Nakajima, J J Li, N Fujimoto, S Terada, Y Tokunaga, Y Koyama, H Sato, K Hasegawa, N Nakatsuji, Y Chen, Nano-on-micro fibrous extracellular matrices for scalable expansion of human ES/iPS cells. Biomaterials 124, 47-54 (2017)

K Kamei, Y Koyama, Y Mashimo, M Yoshioka, C Fockenberg, M Nakashima, R Mosbergen, O Korn, J Li, C Wells and Y Chen, Characterization of phenotypic and transcriptional differences in human pluripotent stem cells under two- and three-dimensional culture conditions. Adv Healthcare Mater **5** (22), 2951-2958 (2016)

S Diring, D O Wang, C Kim, M Kondo, Y Chen, S Kitagawa, K Kamei, S Furukawa, Localized cell stimulation by nitric oxide using a photoactive porous coordination polymer platform. Nat Commun 4, 2684 (2013)



# 見学 美根子 グループ

神経発生生物学、細胞生物学

章 教員/見学 美根子(教授/ PI) 藤島 和人(特定助教) 中澤 直高(特定助教)

# 研究概要

多細胞生物の組織が形作られ機能を発 現する上で、細胞の形と位置が正しく制御 されることが必須です。哺乳類脳では数百 億個と概算されるニューロンが整然と配 置し、それぞれ複雑な突起を伸展して特異 的な神経回路を形成しています。発生中の ニューロンは極めて躍動的で、分裂層から 脳内の機能部位まで長距離を細胞移動し、 さらに複雑に分岐した樹状突起と軸索を 伸展させることによって特定の相手とシ ナプス結合します。これらの細胞運動は細 **胞骨格**および細胞膜分子の構造的・化学的 活性の動的な変化により制御されると考 えられますが、その複雑な時空間的制御に ついてはほとんど明らかでありません。

私達はニューロンの細胞運動、特に **ニューロン移動**と**樹状突起形成**過程にお

いて、細胞内のダイナミックな分子間相互 作用による細胞構造の形や運動性の変化 を明らかにすることを目指します。また ニューロンの細胞・分子運動を可視化する ためのイメージング技術を同時に開発し ていきます。

以下3つを主な研究テーマとします。

- 1. ニューロン移動におけるオルガネラ輸 送を司る細胞骨格運動のライブイメー ジング解析
- 2. 樹状突起分岐パターン形成の生物学 的・物理学的原理の解明
- 3. ニューロンの細胞運動の分子動態を可 視化するイメージング技術の開発

# 包 主要論文

K Kawabata-Galbraith, K Fujishima, H Mizuno, S J Lee, T Uemura, K Sakimura, M Mishina, N Watanabe, M Kengaku, MTSS1 regulation of actin-nucleating formin DAAM1 in dendritic filopodia determines final dendritic configuration of Purkinje cells. Cell Rep 24, 95-106 (2018)

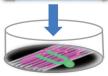
Y K Wu, H Umeshima, J Kurisu, M Kengaku, Nesprins and opposing microtubule motors generate a point force driving directional nuclear motion in migrating neurons. Development 145, pii: dev158782 (2018)

H Nakatsuji, K Kawabata-Galbraith, J Kurisu, H Imahori, T Murakami, M Kengaku, Surface chemistry for cytosolic gene delivery and photothermal transgene expression by gold nanorods. Sci Rep 7, 4694 (2017)

K Fukumitsu, K Fujishima, A Yoshimura, Y K Wu, J Heuser, M Kengaku, Synergistic action of dendritic mitochondria and creatine kinase maintains ATP homeostasis and actin dynamics in growing neuronal dendrites. J Neurosci 35, 5707-5723 (2015)

K Fujishima, R Horie, A Mochizuki, M Kengaku, Principles of branch dynamics governing shape characteristics of cerebellar Purkinje cell dendrites. Development 139, 3442-3455 (2012)

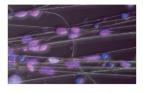




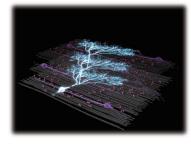
培養再構成系における 高解像・長時間イメージングと 細胞運動制御機構の解析



# 脳皮質 神経回路形成の原理に迫り 試験管内で回路の再構築を目指す



人工材料を用いた回路の再構築





# 北川 宏 グループ

固体物性化学、錯体化学、無機化学、ナノ科学



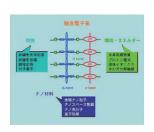
▼ 教員 / 北川 宏(連携PI)



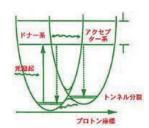
# 研究概要

21世紀では、生体機能にみられるよう な柔軟性と多様性を持った新しい分子素 子の出現がますます期待されています。そ の実現に向けての基本的な構想はいまだ 模索の段階にありますが、我々は電子と水 素(プロトン)の融合による革新的科学技 術(プロトエレクトロニクス)の確立が一 つの突破口になるものと考えています。当 研究室ではこの研究方針のもと、量子力学 的な電子相(超伝導相、強磁性相、強誘電 相、金属相、絶縁体相など)とイオン相(特 にプロトンによる超イオン伝導相、トンネ リング現象、量子常誘電相)の自在構築・ 制御を目指しています。金属イオンの電子

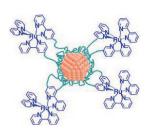
状態の多様性と有機配位子の多様な設計 性をうまく組み合わせて、「特異な結晶構 造・電子構造」をもつ新物質を創製し、「量 子サイズ効果」、「非線形電気伝導」、「非線 形光学効果」、「誘電応答」、「各種揺らぎ効 果」に基づく新規機能性や物性の発現を目 指し、「分子素子」や「プロトエレクトロニ クス」の実現に向けた基盤の確立を目標に しています。研究対象は、無機化合群を中 心として、低次元強相関電子系、強い負U 相互作用を有する混合原子価物質、電荷移 動錯体、配位高分子、金属ナノ粒子、有機 伝導体、水素吸蔵物質、超プロトン伝導体 などです。



ハイブリッド系(有機電子材料)



プロトン移動 (光スイッチ素子)



光電荷分離(水の光分解触媒)



金属ナノ粒子(水素吸蔵体)



超イオン電導(固体電解質)

# 1 主要論文

S Sakaida, K Otsubo, O Sakata, C Song, A Fujiwara, M Takata, H Kitagawa, Crystalline Coordination Framework Endowed with Dynamic Gate-Opening Behaviour by Being Downsized to a Thin Film. Nat Chem **8**, 377-383 (2016)

H Kobayashi, K Kusada, H Kitagawa, Creation of Novel Solid-Solution Alloy Nanoparticles on the Basis of Density-of-States Engineering by Interelement Fusion. Acc Chem Res **48**, 1551-1559 (2015)

G Li, H Kobayashi, J M Taylor, R Ikeda, Y Kubota, K Kato, M Takata, T Yamamoto, S Toh, S Matsumura, H Kitagawa, Remarkably Enhanced Hydrogen-Storage Capacity and Speed in Pd Nano Crystals Covered with a Metal-Organic Framework. Nat Mater **13**, 802-806 (2014)

T Yamada, K Otsubo, R Makiura, H Kitagawa, Designer Co-ordination Polymers: Dimensional Crossover Architectures and Proton Conduction. Chem Soc Rev 42, 6655-6669 (2013)

K Otsubo, Y Wakabayashi, J Ohara, S Yamamoto, H Matsuzaki, H Okamoto, K Nitta, T Uruga, H Kitagawa, Bottom-up Realization of A Porous Metal-organic Nanotubular Assembly. Nat Mater 10, 291-295 (2011)



# 北川 進 グループ

錯体化学



[ 数員/北川 進(PI ) 田中 晃二(特任教授) 大竹 研一(特定助教)



# 研究概要

# 1. 新しい気体の科学・技術のための 多孔性材料開発

多孔性材料は古代エジプトの時代(活性 炭)から現代(ゼオライトなど)に至る 3500年にわたって人類の生活に不可 欠のものとして利用されてきました。 我々のグループでは、 多孔性配位高分 子(PCP/MOF)と呼ばれる新しい多孔 性金属錯体材料を利用して、これまで にない気体の科学を開拓しています。 PCP/MOFの非常に高い比表面積と柔 軟な構造デザイン性を活用して、大気 中に豊富に存在する気体分子を捕捉・ 分離・変換することのできる多孔性材 料を開発し、喫緊の環境・エネルギー問 題の解決を目指しています。

# 2. 階層的錯体化学

自然界の物質には多くの**階層構造**が存在 します。例えば生体の組織構造がより小さ な細胞の組み合わせから組織、臓器という ように複雑かつ階層的に結合し、より大き な機能性構造体を造っています。このよう なサイズスケールを横断した階層的構造 は、材料の機能や性質を決める上で非常に 重要な役割を担っています。我々のグルー プでは、この階層構造の原理を空間の錯体 化学(配位空間の化学と呼ぶ)へと展開し、 ナノメートルサイズから巨視的サイズに 渡るPCP/MOFの構造と機能の階層化を目 指しています。階層化に必要な方法論の開 拓と、階層構造によって引き出されるシナ ジスティックな機能を見出し、階層的錯体 化学の学問領域を開拓しています。

# Gas Science & Technology **Environment** CH<sub>4</sub> CO **Energy** Natural Resources

# 主要論文

M Shivanna, Q-Y Yang, S Sen, A Bajpai, N Hosono, S Kusaka, T Pham, K A Forrest, B Space, S Kitagawa, M Zaworotko, Readily Accessible Shape-Memory Effect in a Porous Interpenetrated Coordination Network. Sci Adv 4, eaaq1636 (2018)

S Kitagawa, Future Porous Materials. Acc Chem Res 50, 514-516 (2017)

N Hosono, M Gochomori, R Matsuda, H Sato, S Kitagawa, Metal-Organic Polyhedral Core as a Versatile Scaffold for Divergent and Convergent Star Polymer Synthesis. J Am Chem Soc **138**, 6525-6531 (2016)

S Kitagawa, Porous Materials and the Age of Gas. Angew Chem Int Ed 54, 10686-10687 (2015)

H Sato, W Kosaka, R Matsuda, A Hori, Y Hijikata, R V Belosludov, S Sakaki, M Takata, S Kitagawa, Self-Accelerating CO Sorption in a Soft Nanoporous Crystal. Science 343, 167-170 (2014)



# 松田 道行 グループ

バイオイメージング、細胞生物学、病理学



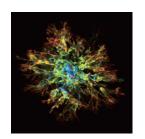
▼ 教員 / 松田 道行(連携PI)



# 研究概要

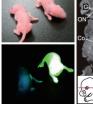
われわれはしばしばとぼけていますが、 プラスチック皿の上の細胞は生きた組織の 中の細胞とは全く異なるものです。しか し、生化学や分子生物学が全盛の時代で は、対象とする分子を詳細に解析するため に均一な細胞が多数必要で、培養皿上の細 胞を使わざるを得ませんでした。生化学や 分子生物学の最初のステップは、細胞を溶 かすことに始まりますが、この方法は対象 とする分子の細胞内空間情報を失わせてし まいます。この問題に挑戦するために、わ たしたちは細胞内情報伝達分子の活性を測 定するバイオセンサーを開発しています。 これらのバイオセンサーは**フェルスター共** 鳴エネルギー移動(FRET)の原理に基づい ていますので、FRET バイオセンサーと総 称されています。これまでに私たちの研究 室では低分子量G タンパク質、タンパク質 リン酸化酵素、および脂質のFRET バイオ

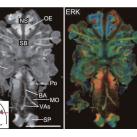
センサーを開発してきました。FRET バイ オセンサーを発現する細胞を経時観察する ことで、情報伝達分子の活性はさまざまな 時間スケールで揺らいでいることや、細胞 増殖因子の信号が細胞間でコミュニケー ションをするのに使われていることなどを 見出しています。近年には、二光子顕微鏡 下に観察するのに十分な量のFRET バイオ センサーを発現するトランスジェニック FRET マウスの作成プロトコールを確立し ました。このFRETを使って、マウスの皮 膚基底細胞で上皮細胞増殖因子による活性 化が周囲の細胞に打ち上げ花火のように伝 播する現象を発見し、ERK 活性放射状空間 伝播、SPREAD、と命名しました。さらに 多くのFRETマウスが開発されています。 そのようなFRETマウスを使って、誰も夢 見たことも無いような現象を発見できるも のと期待しています。



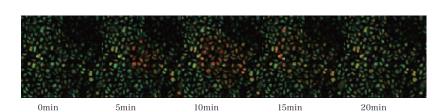
C6 悪性膠芽腫細胞のスフェロイド浸潤アッセー。 Raichu - Racl FRE T バイオセンサーを発現する C6 悪性膠芽腫細胞をマトリゲルに包埋して共焦点 レーザー顕微鏡下で観察した。FRET バイオセン サーで可視化した Racl 活性は擬似カラーで示し ている。Racl 活性が、浸潤する細胞の葉状突起 で高く、中心に残る細胞では低いことがわかる。







ERK セリンスレオニンリン酸化酵素のFRET バイオセンサーを発現する トランスジェニックマウス。FRET バイオセンサーを発現する新生児トラン スジェニックマウスを白色灯(左上) および青色光と蛍光フィルターを使っ て(左下) 観察した。(右図) 胎齢14.5日のマウスの脳の横断面を共焦点 レーザ顕微鏡で観察した。擬似カラーでERK活性を示している。



マウス耳介皮膚細胞における ERK 活性放射状空間伝播、SPREAD。 FRETバイオセンサーを発現するトランスジェニックマウス のERK 活性を多光子顕微鏡下に観察した。耳介皮膚細胞の経時観察の代表的写真。ERK 活性は擬似カラーで示している。

# 主要論文

Y Konagaya, K Terai, Y Hirao, K Takakura, M Imajo, Y Kamioka, N Sasaoka, A Kakizuka, K Sumiyama, T Asano, M Matsuda, A Highly Sensitive FRET Biosensor for AMPK Exhibits Heterogeneous AMPK Responses among Cells and Organs. Cell Rep 21, 2628-2638 (2017)

K Aoki, Y Kondo, H Naoki, T Hiratsuka, R E Itoh, M Matsuda, Propagating wave of ERK activation orients collective cell migration. Dev Cell 43, 305-317 (2017)

T Hiratsuka, Y Fujita, H Naoki, K Aoki, Y Kamioka, M Matsuda, Intercellular propagation of extracellular signal-regulated kinase activation revealed by in vivo imaging of mouse skin. eLife 4, e05178, (2015)

R Mizuno, Y Kamioka, K Kabashima, M Imajo, K Sumiyama, E Nakasho, T Ito, Y Hamazaki, Y Okuchi, Y Sakai, E Kiyokawa, M Matsuda, In vivo imagin g reveals PKA regulation of ERK activity during neutrophil recruitment to inflamed intestines. J Exp Med 211, 1123-1136 (2014)

K Aoki, Y Kumagai, A Sakurai, N Komatsu, Y Fujita, C Shionyu, M Matsuda, Stochastic ERK activation induced by noise and cell-to-cell propagation regulates cell density-dependent proliferation. Mol Cell 52, 529-540, (2013)



# 森 泰生 グループ

分子生物学、生理学



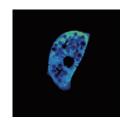
▲ 教員 / 森 泰生(連携PI)



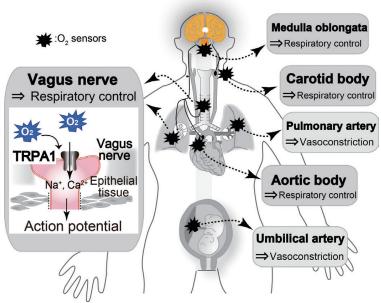
# 7 研究概要

私の研究は、有機化学を研究の原点と しています。その後、イオンチャネルの生 化学・分子生物物理学の分野へと進みまし た。このことから、当初は、神経細胞の前 シナプスで神経伝達物質の放出を司る Ca<sup>2+</sup>流入を担うイオンチャネル群の分子 実体を解明してきました。今は、しかし、 ユニークな機能を発揮するイオンチャネ ルが中心となって、他の分子群との相互作 用を介しながら作動する、生体内のシステ ムに興味を持っています。つまり、イオン チャネルの新たな機能(何を感じ、どんな イオンを細胞に取り入れたり細胞から吐 き出したりするか)を明らかにし、そのイ

オンチャネルを持つ細胞や組織の新たな 働きを探り出す研究を行っています。特 に、体がどのように酸素を感じるか、どの ように作られたエネルギーを感じ、それら に生体が適応し変化をとげるかに興味を 持っています。また、Ca<sup>2+</sup>流入イオン チャネルが生理的に機能を発揮する場で ある、神経系の前シナプスアクティヴゾー ンという細胞内の微小構造にも興味があ ります。病態解明、創薬やイオンチャネル デバイス工学など応用科学分野だけでな く、イオンチャネルの進化科学といった基 礎学問までを視野において、統合的に研究 していきたいと思っています。



熱を産生する褐色脂肪細胞内の温度分布をプローブtsGFP1-mito で見る。



酸素センサーイオンチャネルTRPA1を取りかかりに、生体内にある酸素レベルを見張る仕組みを解明する。

# 1 主要論文

S Sawamura, M Hatano, Y Takada, K Hino, T Kawamura, J Tanikawa, H Nakagawa, H Hase, A Nakao, M Hirano, R Rotrattanadumrong, S Kiyonaka, M X Mori, M Nishida, Y Hu, R Inoue, R Nagata, Y Mori, Screening of transient receptor potential canonical channel activators identifies novel neurotrophic piperazine compounds. Mol Pharmacol 89, 348-63 (2016)

S Kiyonaka, T Kajimoto, R Sakaguchi, D Shinmi, M Omatsu-Kanbe, H Matsuura, H Imamura, T Yoshizaki, I Hamachi, T Morii, Y Mori, Genetically encoded fluorescent thermo-sensors for visualizing subcellular thermoregulation in living cells. Nat Methods 10, 1232-1238 (2013)

N Takahashi, T Kuwaki, S Kiyonaka, T Numata, D Kozai, Y Mizuno, S Yamamoto, S Naito, E Knevels, P Carmeliet, T Oga, S Kaneko, S Suga, T Nokami, J Yoshida, Y. Mori, TRPA1 underlies a sensing mechanism for O2. Nature Chem Biol 7, 701-711 (2011)

S Yamamoto, S Shimizu, S Kiyonaka, N Takahashi, T Wajima, Y Hara, T Negoro, T Hiroi, Y Kiuchi, T Okada, S Kaneko, I Lange, A Fleig, R Penner, M Nishi, H Takeshima, Y Mori, TRPM2-mediated Ca<sup>2+</sup> influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration. Nature Med 14, 738-747 (2008)

S Kiyonaka, M Wakamori, T Miki, Y Uriu, M Nonaka, H Bito, A M Beedle, E Mori, Y Hara, M De Waard, M Kanagawa, M Itakura, M Takahashi, K P Campbell, Y Mori, RIM1 confers sustained activity and neurotransmitter vesicle anchoring to presynaptic  $Ca^{2+}$  channels. Nature Neurosci 10, 691-701 (2007)



# Ganesh Pandian Namasivayam グループ

生物模倣的エピジェネティックコード、治療のための遺伝子調節



教員 / Ganesh Pandian Namasivayam (講師/ PI)



# 研究概要

現代の配列決定技術および「オミックス (Omics)」ツールのおかげで、細胞運命の 制御や複雑な疾患に関係する、細胞に隠さ れた暗号を解読することができるようになり ました。しかしこの暗号を時間的・位置的に 正しく調節しようとすると、そのために実際 に利用できるツールと、これまでに解明・蓄 積されてきた知見との間に、依然として大き な開きがあります。私たちの研究室は、重 要な生物情報を活用し、治療に関わる重要 な遺伝子のスイッチを時空間的にオン・オ フするための生物模倣的(バイオミメ ティック)な合成分子コードの創出に取り 組んでいます。私たちは、エピジェネティッ ク(後成的)な酵素の合成調節因子をプロ グラミング可能なDNA結合小分子に統合 し、生殖細胞や幹細胞、網膜細胞、癌細胞、 アルツハイマー病、自閉症、肥満に関連す

る遺伝子およびノンコーディングRNAの **人為的制御**が可能な生物模倣的エピジェネ ティックコードを設計します。また同様に、幹 細胞内の遺伝子転写プログラムを変更し、 それらを希望の細胞タイプ(機能的心筋細 胞、軟骨細胞、ニューロンなど)へと導く ための合成分子コードの設計にも取り組み ます。「MITO-PIP」と呼ばれるミトコンドリ アの遺伝子スイッチの開発に初めて成功し たことを励みとして、私たちは、希少疾患に 関係するミトコンドリア遺伝子の化学的 制御を可能にするため、開発した分子コー ドの研究をさらに進めています。患者や医 師からは、生物学的製剤よりも小分子の使 用が好まれるため、私たちが開発する合成 分子コードは、治療のための遺伝子調節や 再生医療において活用される可能性を宿し ています。

# Targeted differentiation Cardiomyocyte

Creation of biomimetic molecular codes to alter genes on demand

Biomimetic epigenetic codes

Mitochondrial gene switch

er designer ligand to target and alter

細胞の運命決定を制御するスマート・バイオマテリアルを作る

Artificial control over therapeutically important genes

# 1 主要論文

J Taniguchi, Ganesh N Pandian, Y Feng, F Hashiya, T Hidaka, K Hashiya, S Park, T Bando, S Ito and H Sugiyama, Biomimetic artificial epigenetic code for targeted acetylation of histones. J Am Chem Soc 140, 7108-7115 (2018)

T Hidaka, Ganesh N Pandian, J Taniguchi, T Nobeyama, K Hashiya, T Bando, H Sugiyama, Creation of a synthetic ligand for mitochondrial DNA sequence recognition and promoter-specific transcription suppression. J Am Chem Soc 139, 8444-8447 (2017)

J Taniguchi, Ganesh N Pandian, T Hidaka, K Hashiya, T Bando, K Kim, H Sugiyama, A synthetic DNA-binding inhibitor of SOX2 guides human induced pluripotent stem cells to differentiate into cardiac mesoderm. Nucleic Acids Res 45, 9219-9228 (2017)

Ganesh N Pandian, H Sugiyama, Nature-inspired design of smart biomaterials using the chemical biology of nucleic acids. Bull Chem Soc J 89, 843868 (2016)

Ganesh N Pandian, J Taniguchi, S Junetha, S Sato, C Anandhakumar, A Saha, T Bando, H Nagase, H Sugiyama. Distinct DNA-based epigenetic switches trigger transcriptional activation of silent genes in human dermal fibroblasts. Sci Rep 4, e3843 (2014)



# Daniel Packwood グループ

理論化学、応用数学



**፲**教員 / Daniel Packwood (講師/ PI )

# 5

# 研究概要

ナノ構造をデザインして目的の機能を引き起こすことは材料科学の本質である。本グループでは理論を中心とし、非従来型の薄膜材料や半導体材料を作成するための「デザイン原理」を目指している。具体的には、「ナノ構造の予測」、「ナノ構造に対する制御ルール」、そして「ナノ構造と機能の相関の解明」という課題に取り組み、計算物理・数理モデリング・情報科学の幅広い理論を統合したアプローチに活用する(図1)。研究成果を社会へフィードバックするためにiCeMS内外の材料合成グループと協働研究を積極的に行い、デザイン原理を実際に活用しながら「理論駆動材料作

成」というパラダイムを拓こうとする。

これまで、このアプローチを多くの材料に適用し、2次元分子集合体の構造を第一原理から予測できる方法、2次元分子集合体の構造を制御するためのルール、酸化物薄膜の組成を予測できる数理モデルなどに成功した。今後はこれらの理論の適用範囲を拡大し、結果となる理論を厳密に解析して、かつてない機能を示す材料を作成するためのデザイン原理を絞り込む。また、細胞中の構造の形成過程から何らかのヒントを得られると考えられるので、iCeMSの細胞研究者との連携も重視している。

# 

# 主要論文

- D M Packwood, T Hitosugi, Material informatics for self-assembly of functionalized organic precursors on metal surfaces. *Nat Commu* **9**, 2469 (2018)
- D M Packwood, P Han, T Hitosugi, Chemical and Entropic Control of the Molecular Self-Assembly Process. *Nat Commum* **8**, 14463 (2017)
- D M Packwood, *Bayesian Optimization for Materials Science*. SpringerBriefs in the Mathematics of Materials (volume 3). Springer, Singapore (2017)
- D M Packwood, T Hitosugi, Rapid prediction of molecule arrangements on metal surfaces via Bayesian optimization. *Appl Phys Express* **10**, 065502 (2017)
- D M Packwood, S Shiraki, T Hitosugi, Effects of collisions on the stoichiometry of thin films prepared by pulsed laser deposition. *Phys Rev Lett* **111**, 036101 (2013)



# Easan Sivaniah グループ

材料科学、分離技術



ז 教員/Easan Sivaniah(教授/PI) 山口 大輔(特定准教授) Behnam Ghalei(特定助教)



# 5 研究概要

シバニアグループは、化学と生物学的観点 から材料を操作し、その二つのインターフェイ スの構築を目指しています。

近年、私たちは細胞移動の誘導因子を突 き止める、スマートな構造をもつバイオマテリ アルに関する論文を発表してきました。特に、3 次元構造が細胞移動に与える影響を探る足 場の構築(Biomaterials 31, 2201-2208; 2010)、細胞の走機械性を探る二次元ゲル (細胞空間的に剛度が変化する)の創出 (Advanced Materials 24, 6059-6064; 2012、菌や酵素の働きを利用したバイオプラ スチックの合成、などの研究成果が挙げられ ます。これらをもとに、バイオナノテクノロジー を通して産業に役立つ技術やそれにつながる 原理の発見を目標としています。

ソフトマターを用いたバイオテクノロジーの 研究のみならず、化学合成と生合成の両手法

を組み合わせることで、省エネかつ環境に優 しい分離技術の開発も行っています。我々が 開発したナノ多孔体を構築する革新的な手法 は(Nature Materials 11, 53-57; 2012)、 環境問題において重要な気体の分離処理に 貢献することが期待されます。

これらの材料は腎臓や呼吸器不全といっ た組織工学が抱える重大な課題だけでなく、 世界的な水資源問題や地球温暖化問題と 言った主要な課題の解決にも貢献します。

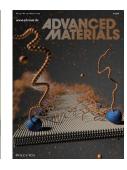
具体的には、低コストかつ高精度に二酸化 炭素を分離できる材料を利用すれば、大気中 の二酸化炭素の増加に体する唯一の解決策 となります。

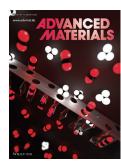
同様に、人工肺として利用できる材料は、その 高い酸素分離精度から医療面だけにとどまら ず、自動車の燃費向上といった課題解決にも 貢献できます。

# Cell inspired filter materials Glucose

膜材はコーヒーフィルターから我々の細胞まで様々な用途で利用されます。そして膜材はあらゆる分子を効率的 に分離する機構を有しています。







Cover image ( L to R ):

- 1. 材料中で細胞が検知する有効応力を変える為の位相幾何学の利用
- 2. 自己集合生体分子を用いた酵素母核の開発
- 3. ユニークなかご状構造を持つガス分離膜材の開発

# 1 主要論文

B Ghalei, K Sakurai, Y Kinoshita, K Wakimoto, A P Isfahani, Q Song, K Doitomi, S Furukawa, H Hirao, H Kusuda, S Kitagawa, E Sivaniah, Enhanced selectivity in mixed matrix membranes for CO2 capture through efficient dispersion of amine-functionalised MOF nanoparticles. Nat Energy 2, 17086 (2017)

Q Song, S Jiang, T Hasell, M Liu, S Sun, A K Cheetham, E Sivaniah, A I Cooper, Porous Organic Cage Thin Films and Molecular-Sieving Membranes. Adv Mater 28 (13), 2629-2637 (2016)

Q Song, S Cao, R Pritchard, B Ghalei, E Terentjev, S A Al-Muhtaseb, A K Cheetham, E. Sivaniah, Controlled thermal oxidative crosslinking of polymers of intrinsic microporsity for tunable molecular sieve memrbanes. Nat Commun 5, 4813 (2014)

Q Song, C Cao, L Lu, P Zavala-Rivera, W Li, Z Shuai, A K Cheetham, S A Al-Muhtaseb, E Sivaniah, Photo-oxidative enhancement of polymeric molecular sieve membranes. Nat Commun 4, 1918 (2013)

S Sangiambut, K Channon, N M Thomson, S Sato, T Tsuge, Y Doi, E Sivaniah, A robust route to enzymatically functional, hierarchically self-assembled peptide frameworks. Adv Mater 25 (19), 2661-2665 (2013)



# 杉村 薫 グループ

生物物理学、発生生物学



(特定拠点准教授/ PI )



# 研究概要

個体発生とは、体の前後軸などの空間 情報をもとに、細胞が増殖・分化し、組織 が変形することで、生き物が形づくられ る過程です。このとき、体を引きのばす、 曲げるなどの変形を駆動するのが機械的 な力です。個体発生を制御する主要なシ グナル伝達経路が同定された今、「機械的 な力がいかにして生き物の形をうみだす のか?」という問いに注目が集まっていま す。このような問いは、一般に力学という 学問で扱われます。物質に力をかけたと きにどれくらい変形するのかは、それぞ れの物質の機械物性により決まり、この 力と変形、機械物性の関係を理解するの が力学です。生体組織でこの三者の関係 を調べることは難しく、研究が進んでい ませんでした。

力の生体内計測が困難であるという技

術的困難を解決するために、私たちは、非 侵襲的に力を定量できる力のベイズ推定 法を開発しました。そして、力のベイズ推 定法と共同研究者が開発した変形の定量 手法を統合することで、上皮組織の力と変 形を一元的に定量する強力なパイプライ ンを構築しました。最近では、組織の力と 変形の時空間動態の実験データと対応可 能な新しいクラスの連続体理論を構築し ています。これらの変形を駆動する物理量 としての力の役割の解析に加えて、機械的 な力が上皮形態形成を司る空間情報を コードすることを示しました。さらに、こ の過程で、細胞のメカノセンシングを担う アクチン細胞骨格制御を同定しました。こ のように、「機械的な力」をキーワードに、 技術開発、上皮組織形態形成、ソフトマ ター物理理論など、多岐にわたる領域で研 究を進めています。

# 主要論文

K Ikawa, K Sugimura, AIP1 and cofilin ensure a resistance to tissue tension and promote directional cell rearrangement. Nat Commun 9, 3295 (2018)

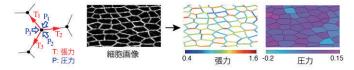
M Arata, K Sugimursa, T Uemura, The difference in Dachsous amounts between migrating cells coordinates the direction of collective cell migration. Dev Cell 42, 479-497 (2017)

S Ishiahra, P Marcq, K Sugimura, From cells to tissue: A continuum model of epithelial mechanics.

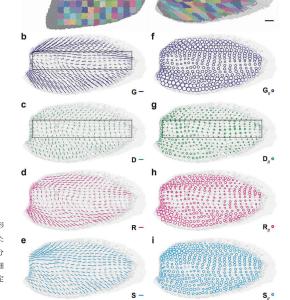
Phys Rev E 96, 022418 (2017)

Ishimoto Y, Sugimura K. A mechanical model for diversified insect wing margin shapes. J Theor Biol 427, 17-27 (2017)

K Sugimura, P F Lenne, F Graner, Measuring forces and stresses in situ in living tissues. Development 143, 186-196 (2016)



力のベイズ推定法: 力のベイズ推定法は、各細胞の 圧力(P)と細胞接着面の張力(T)の釣り合い方程式 を解くことで、細胞の形態画像からこれらの力の相 対値を推定する。画像はショウジョウバエの翅上皮。 ( J Theor Biol 313C: 201-211 (2012))



ショウジョウバエ蛹翅上皮の形態形 成の定量解析:二万細胞を追跡した データをもとに、全変形(青)、細胞分 裂(緑)、細胞配置換え(ピンク)、細 胞形態変化(水色) の時空間発展を定 量した。(eLife4: e08519(2016))



# 杉山弘グループ

ケミカルバイオロジー



文章 教員/杉山 弘(連携PI)

# 研究概要

杉山グループは核酸のケミカルバイオ ロジーについて研究を行っています。有機 合成と分子生物学を用いて、核酸の分子認 識、反応性、構造について化学的な原理を 追求し、効率の高い配列特異的DNA作用 剤の開発、核酸の構造と機能を理解するた めの非天然核酸のデザイン、生細胞内での DNAの構造解析の手法の開発、DNAナノ **テクノロジー**を基盤とした1分子イメー ジング・分析とナノデバイスの開発を行っ ています。長期的な目標は、エピジェネ ティックな制御因子の動的な解析と機能 解明と、iPS細胞の作成や目標細胞への分

化、さらに様々な病気の治療に用いること のできる、**人工遺伝子スイッチ**の開発で

塩基配列特異的DNA結合分子であるピ ロール・イミダゾールポリアミドの分子設 計と細胞生物学への応用について研究を 行っています。特異的な遺伝子発現の抑制 や活性化などの制御をDNAアルキル化分 子や転写活性化分子を結合して分子の開 発を行っています。これらの遺伝子発現制 御系を構築することで、細胞の初期化や分 化につながる方法を開発しています。

# 遺伝子発現制御と細胞への応用 Py/Imポリアミド DNAの構造解析と 光化学反応 遺伝子サイレンシング 遺伝子スイッチ Programmed assembly system 分子ナノデバイス Nanocage system DNA frame system 細胞の初期化と分化誘導 1分子可視化と解析

# 記 主要論文

S Jonchhe, S Pandey, T Emura, K Hidaka, M A Hossain, P Shrestha, H Sugiyama, M Endo, H Mao, Decreased water activity in nanoconfinement contributes to the folding of G-quadruplex and i-motif structures. Proc Natl Acad Sci USA 115, 9539-9544 (2018)

T Masubuchi, M Endo, R Iizuka, A Iguchi, D H Yoon, T Sekiguchi, H Qi, R Iinuma, Y Miyazono, S Shoji, T Funatsu, H Sugiyama, Y Harada, T Ueda, H Tadakuma, Construction of integrated gene logic-chip. Nat Nanotechnol 13, 933-940 (2018)

J Taniguchi, Y Feng, G Pandian, F Hashiya, T Hidaka, K Hashiya, S Park, T Bando, S Ito, H Sugiyama, Biomimetic Artificial Epigenetic Code for Targeted Acetylation of Histones. JAm Chem Soc 140, 7108-7115 (2018)

P Shrestha, S Jonchhe, T Emura, K Hidaka, M Endo, H Sugiyama, H Mao, Confined Space Facilitates G-quadruplex Formation. Nat. Nanotechnol 12, 582-588 (2017)

T Hidaka, G Pandian, J Taniguchi, T Nobeyama, K Hashiya, T Bando, H Sugiyama, Creation of a Synthetic Ligand for Mitochondrial DNA Sequence Recognition and Promoter-Specific Transcription Suppression.  $JAm\ Chem\ Soc\ 139,$ 8444-8447 (2017)



# 鈴木淳グループ

医生化学、細胞膜生物学



[正] 教員/鈴木 淳(教授/ PI ) 圓岡 真宏(特定助教)



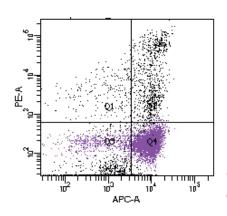
# 研究概要

細胞を取り囲む細胞膜(脂質)は自分自身 と外来とをさえぎる境界としてのみ存在す るのではありません。細胞膜は、**死細胞**が 食細胞に認識されたり細胞融合が起こった りする細胞間コミュニケーションの場、ま た**血液凝固反応**などが起こる**化学反応**の場 として機能し、細胞膜を制御するタンパク 質の異常は様々な病気を引き起こします。 我々はこれまで、細胞膜を構成するリン脂 質、またそれを制御する膜タンパク質に特 に焦点を当て研究を進めてきました。リン 脂質の中でもホスファチジルセリン(PS) と呼ばれる脂質は通常は細胞膜の内側に存 在していますが、生体内において様々な局 面で細胞表面に露出し、細胞間コミュニ ケーションのシグナル分子として機能しま

す。我々はこのPSを細胞表面に露出させ る分子(スクランブラーゼ)を同定すること を目的として研究を進め、機能的スクリー **ニング**により世界に先駆けて複数のスクラ ンブラーゼを同定しました。またその過程 で、細胞膜タンパク質を解析するために必 要な種々の解析手法を樹立してきました。 今後は、これまで同定してきたタンパク質 の機能を深く理解するだけでなく、細胞膜 で起こる現象に立脚したスクリーニングを ベースとして細胞膜を制御する細胞膜タン パク質の基礎研究を行います。それによっ て生命現象を深く理解するとともに、細胞 膜タンパク質の関わる病気の発症の理解、 しいては治療戦略の提案を目指します。



マクロファージによるアポトーシス細胞の貪食。貪食された アポトーシス細胞は赤色の蛍光を発する。



スクランブラーゼの細胞膜への局在。スクランブラーゼに蛍光 タンパク質EGFP を融合させ細胞に発現させた。赤色は核を 染色している。

# スクランブラーゼによる "Eat-me signal" の細胞表面への露出。アポ トーシス刺激を加えた後のホスファチジルセリンの細胞表面への露出 をFlow cytometry により解析。

# 1 主要論文

S Gyobu S, K Ishihara, J Suzuki, K Segawa, S Nagata, Characterization of the scrambling domain of the TMEM16 family. Proc Natl Acad Sci USA 114, 6274-6279 (2017)

J Suzuki, E Imanishi, S Nagata, The Xkr8 phospholipid scrambling complex in apoptotic phosphatidylserine exposure. Proc Natnl Acad Sci USA **113**, 9509-9514 (2016)

J Suzuki, E Imanishi, S Nagata, Exposure of phosphatidylserine by Xk-related protein family members. J Biol Chem 289, 30257-30267 (2014)

J Suzuki, D P Denning, E Imanishi, H R Horvitz, S Nagata, Xk-related protein 8 and CED-8 promote phosphatidylserine exposure in apoptotic cells. Science 341, 403-406 (2013)

J Suzuki, T Fujii, T Imao, K Ishihara, H Kuba, S. Nagata, Calcium-dependent phospholipid scramblase activity of TMEM16 protein family members. J Biol Chem 288, 13305-13316 (2013)



# 玉野井 冬彦 グループ

癌の基礎生物学と治療



▼ 教員/玉野井 冬彦(特定教授/PI)

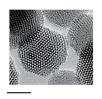


# 研究概要

ナノ粒子は癌の治療に新しい変革をも たらしています。このようなナノサイズの 材料は癌の部位で血管の壁から染み出し 癌に蓄積しますし、また粒子の表面を修飾 することにより、癌細胞に特異的に取り込 ませることができます。私たちが使ってい るナノ粒子はメソポーラスシリカナノ粒 子とよばれるもので、これは数千の孔を もった蜂の巣状のナノ粒子で、この孔に抗 癌剤を埋め込むことができます。この孔の 出口にナノバルブをつけると、開閉の機能 を付与することができます。ナノバルブの 開閉を様々な形でコントロールすること ができます。例えば酸性の条件下で開くバ ルブを開発しました。また、光に対応して 抗癌剤を放出できるナノバルブや**ナノイ** ンペラーは光を照射するとコンフォメー

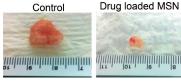
ションが変わるアゾベンゼンという物質 を用いて開発しました。さらに、**酸化鉄を コアにした**ナノ粒子を使い、振動磁場に対 応して抗癌剤を放出するナノ粒子も開発 しました。このようなナノ粒子の働きを私 達は癌細胞、また動物実験系を用い、検討 しています。最後に、私たちが新しく始め た研究として

**Boron Neutron Capture Therapy** (BNCT) というものがあります。この原理 はBoron-10 に中性子を照射すると、リチ ウムとヘリウムに分解し、アルファ線が発 生し、癌細胞を殺すことです。そこで癌に Boron-10 を蓄積できれば、BNCT の効果 は飛躍的に上がると期待されます。私達の 開発したナノ粒子がこの目的に使えるか 検討を始めたところです。



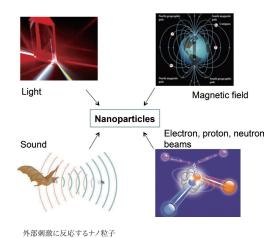


メソポーラスシリカナノ粒子とナノバルブ





メソポーラスシリカナノ粒子を媒介とした抗がん剤の 体内輸送により、癌の成長が抑制される



# 記 主要論文

V Binh, S Shahin, J Croissant, Y Fatieiev, K Matsumoto, T Le-Hoang Doan, T Yik, S Simargi, A Conteras, L Ratliff, C Mauriello Jimenez, L Raehm, N Khashab, J-O Durand, C Glackin, F Tamanoi, Chick chorioallantoic membrane assay as an in vivo model to study the effect of nanoparticle-based anticancer drugs in ovarian cancer. Scientific Reports 8, 8524 (2018)

J Finlay, C M Roberts, J Dong, J I Zink, F Tamanoi, C A Glackin. Mesoporous silica nanoparticle delivery of chemically modified siRNA against TWIST1 leads to reduced tumor burden. Nanomedicine 11, 1657 (2015)

H Mekaru, J Lu, F Tamanoi, Development of mesoporous silica-based nanoparticles with controlled release capability for cancer therapy. Adv Drug Deliv Rev 95, 40 (2015)

R E Yanes, D Tarn, A A Hwang, D P Ferris, S P Sherman, C R Thomas, J Lu, A D Pyle, J I Zink, F Tamanoi, Involvement of lysosomal exocytosis in the excretion of mesoporous silica nanoparticles and enhancement of the drug delivery effect by exocytosis inhibition. Small 9, 697 (2013)

J Lu, M Liong, Z Li, J Zink, F Tamanoi, Biocompatibility, biodistribution, and drug-delivery efficiency of mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy in animals. Small 16, 1794 (2010)



# 田中 耕一郎 グループ

光物性・テラヘルツ科学



[ 教員/田中 耕一郎(連携PI)



# 研究概要

**テラヘルツ光**は0.1から10THz(1THz=1012Hz)の 周波数帯の電磁波\*であり、光科学技術の最前線の 一つであるといわれています。テラヘルツ光を用いる ことで、固体や液体の電子状態や振動状態の解析や 複雑な材料の組成解析をおこなうことができます。特 に、生体関連材料のセンシングや生物細胞のイメー ジングはテラヘルツ光の応用の中で最も期待されて いる分野です。生物科学への応用を考える上で重要 なテラヘルツ光の特徴は以下の3点です。

- 指紋情報-多くの生体関連分子の振動・回転準位 はTHz帯にあることから、それらの識別にもちいる ことができます。
- 水に敏感-水によく吸収されます。水の温度や物質 の溶解に対して敏感に応答が変化することから、水 の動的な応答や水和状態に関する知見が得られ ます。
- ・安全性-光量子のエネルギーは4meVと可視光 の500分の1であることから、生体分子を破壊する ことなく検出可能です。このように期待されている テラヘルツ光ですが、周辺の周波数帯エレクトロニ クスにもちいるマイクロ波やオプトロニクスの主役 である可視光ーに比べると技術開発は遅れていま す。この最たる原因は、光源技術や検出技術がマイ クロ波や可視光に比べると非常に遅れていること にあります。より一層の基礎研究、新しい発想や先 進技術開拓が必要とされています。

田中グループはこの数年間に渡って高出力のテラ ヘルツ光の発生と検出、生物科学への応用を精力的 に進めてきました。私たちの高出力テラヘルツ光の発 生方法は高出力のフェムト秒レーザー(パルスあたり1 ~4mJ)を用いる手法であり、LiNbO3結晶を用いた チェレンコフ型の光整流過程またはレーザー誘起ガ スプラズマを用いた四光波混合過程を利用していま す。現在の典型的な出力は、電場の大きさに換算して 200kV/cmを超えるものであり、1KHzの繰り返しで 約5mWの平均出力が得られています。光子の数だけ で比較すれば250mWの可視光のレーザーに相当す るものです。現在、このテラヘルツ光源を用いて、固 体、液体、生体物質を対象とした究極的なテラヘルツ 非線形分光技術を探求しています。すでに、半導体の バンド構造の動的変化や非摂動論的非線形光学応 答などの新たな発見に成功しています。今後、この技 術を用いて波長の100分の1の分解能を有する実時 間動作顕微鏡や生体関連材料の高度検出などへの 応用が期待されます。iCeMSにおいては、高出力テラ

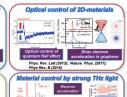
ヘルツ光を用いて以下のような新しい学際研究を展 開しています。

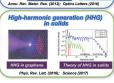
- 1. テラヘルツ顕微鏡の生命科学への応用私たちは 近接場領域のテラヘルツ光を可視域の光に変換 する非線形光学技術の開発をおこなっています。 これにより、回折限界(200マイクロメーター)を遥 かに超える空間分解能を有するテラヘルツ顕微鏡 が可能となります。現在の目標空間分解能は5マイ クロメーターです。高出力テラヘルツ光のおかげで リアルタイムの観測が可能になっています。現在、 農学部のグループと共同で細胞や関連した生体 関連材料のイメージングの研究が進行中です。
- 2. 高出力テラヘルツ光による物質材料制御へのチャ レンジテラヘルツ光は様々な機能性材料の機能を 制御できる可能性を秘めています。たとえば、半導 体におけるテラヘルツ光によるバンド構造制御や 励起子制御は将来の高速情報通信への応用が期 待されています。また。蛍光マーカーとして期待さ れている半導体量子ドットはブリンキング効果や 光ダークニング効果などの発光を抑制する過程が 存在することが知られています。これを克服するた めに、発光しない準位から発光する準位にテラヘ ルツ光で励起を行う手法が考えられます。このよう な新たな物質制御手法の開拓を進めています。
- 3. 細胞での生命活動の理解を目指した、メゾ空間で の水と物質との間の相互作用の研究テラヘルツ帯 での高感度な分光検出・液体の精密な光学定数 決定に適した全反射分光(ATR)システムの開拓お よびその応用を進めています。これにより、メゾ空 間における水と物質との間の相互作用、特に水和 に関する知見が得られてきています。
- 4. メゾ空間における超高速ダイナミクスの解明私た ちは光化学反応を10フェムト秒(10-14秒)の時間 分解能で精密に追跡することが可能な分光システ ムの開発を行いました。これによって、メゾ空間で の光と物質との相互作用を明らかにしようとしてい ます。北川グループとはメゾ空孔を有するタンパク 質における光誘起電子移動過程の研究を進めてい ます。

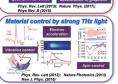
\*テラヘルツ波の振動数は、他の単位系ではITHz =lps=300μm=33cm-1=4.1meV=47.6Kのよう な対応になっています。

Terahertz material physics and extreme nonlinear optics Koichiro Tanaka Lab









# 1 主要論文

T Arikawa, K Hyodo, Y Kadoya, K Tanaka, Light-induced electron localization in a quantum Hall system. Nature Phys doi:10.1038/nphys 4078 (2017)

K Uchida, T Otobe, T Mochizuki, C Kim, M Yoshita, H Akiyama, L N Pfeiffer, K W West, K Tanaka, H Hirori, Subcycle Optical Response Caused by a Terahertz Dressed State with Phase-Locked Wave Functions. Phys Rev Lett 117, 277402 (2016)

T Tamaya, A Ishikawa, T Ogawa, K Tanaka, Diabatic Mechanisms of Higher-Order Harmonic Generation in Solid-State Materials under High-Intensity Electric Fields. Phys Rev Lett 116, 016601 (2016)

Y Onishi, Z Ren, K Segawa, W Kaszub, M Lorenc, Y Ando, K Tanaka, Ultrafast carrier relaxation through Auger recombination in the topological insulator Bi1.5Sb0.5Te1.7Se1.3. Phys Rev B 91, 085306 (2015)

T Kampfrath, K Tanaka, K A Nelson, Resonant and nonresonant control over matter and light by intense terahertz transients. Nat Photon 7, 680-690 (2013)



# 田中求グループ

医学物理学、ソフトマター物理学



教員/田中 求(連携PI)



# 研究概要

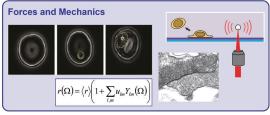
当部門は2018年4月に公益財団法人・中 谷医工計測技術財団の支援を受け、京都大 学高等研究院の寄附部門としてスタート しました。PIである田中求教授は20年以 上に渡り研究を続け、現在もドイツで最も 歴史あるハイデルベルク大学(1386年開 学)で正教授を務めています。日本におけ る田中求研究室は2013年にiCeMSでス タートした事もあり、iCeMSとは密接な パートナーシップを維持しています。我々 の目標は過剰に単純化された「きれいな」

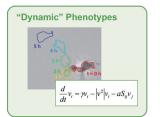
モデルを卒業し、より臨床医学にとって重 要な問題に果敢に取り組む『医学と物理学 の融合』による新たな学問分野を開拓する ことにあります。そこで当拠点では、PI田 中教授のグローバルなネットワークを活 用し、国・研究機関・研究分野の壁を越 え、新たな未踏の分野に共に挑める若手研 究者を育成します。また産業界とのオープ ンな連携を通じて、我々の研究成果の社会 実装を目指します。



# Center for Integrative Medicine and Physics (iCeMS-CiMPhy)





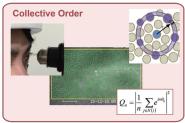


Pioneering Physics Tackling Clinically Relevant Issues Open Academia-Industry Collaboration Nurturing Global Talents beyond Disciplines

Supported by



当寄附部門の研究コンセプト



# 1 主要論文

C Monzel, AS Becker, R Saffrich, P Wuchter, V Eckstein, A D Ho, M Tanaka, Dynamic cellular phenotyping defines specific mobilization mechanisms of human hematopoietic stem and progenitor cells induced by SDF1  $\alpha$  versus synthetic agents. Sci Rep 8, 1841 (2018)

T Ohta, C Monzel, AS Becker, AD Ho, and M Tanaka, Simple physical model unravels influences of chemokine on shape deformation and migration of human hematopoietic stem cells. Sci Rep 8,10630 (2018)

H Rieger, H Y Yoshikawa, K Quadt, M A Nielsen, C P Sanchez, A Salanti, M Tanaka, M Lanzer, Cytoadhesion of P. falciparum-infected erythrocytes to chondroitin-4-sulfate is cooperative and shear-enhanced. Blood 125, 383 (2015)

E Schneck, T Schubert, O V Konovalov, B E Quinn, T Gutsmann, K Brandenburg, R G Oliveira, DA Pink, M Tanaka, Quantitative determination of ion distributions in bacterial lipopolysaccharide membranes by grazing-incidence X-ray fluorescence. Proc Natl Acad Sci USA 107, 9147 (2010)

M Tanaka, E Sackmann, Polymer-supported membranes as the model of cell surfaces. Nature 437, 656 (2005)



# 植田 和光 グループ

細胞生化学



[1] 教員/植田 和光(連携PI)



# 研究概要

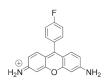
ヒトは、アミノ酸、糖、脂質などの物質 でできています。それらの物質を体内に取 り込み循環するには、それらを膜を介して 輸送するトランスポーターが必要です。 ABC蛋白質は、おもに脂溶性物質を輸送す るトランスポーターファミリーであり、環 境中の有害物質に対する防御や体内のコレ ステロール恒常性などに重要な役割を果た しています。ヒトの48種類のABC蛋白質 の異常は、動脈硬化、呼吸不全、脳神経疾 患、皮膚疾患、加齢性失明、糖尿病、痛風な ど多くの疾病を引き起こします。ヒトABC 蛋白質の機能・制御の分子レベルでの解明 は、細胞と物質の相互作用の基盤を明らか にするだけでなく、多くの疾病の予防と治 療につながります。

植田グループは、iCeMSのさまざまなグ ループと次のような学際融合研究を展開し ています。

- 1. 中辻グループ、山中グループ、上杉グ ループと共同で、多能性幹細胞株(ES/ iPS細胞株)におけるABC蛋白質の生理 的役割を解明するとともに、未分化のES / iPS細胞を特異的に見出す効果的な蛍 光プローブをABC蛋白質の特性を生か して開発するなど、再生医療において役 立つ重要なツールを開発しています。
- 2. X線結晶構造解析によってABC蛋白質 の機能的三次元構造を、世界で最高の分

解能で解明することに成功しました。 ABC蛋白質による物質識別機構、輸送 機構を明らかにしようとしています。

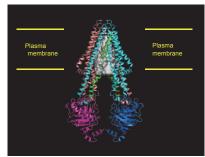
- 3. ABC蛋白質に属するABCAIとABCGI は、動脈硬化抑制作用をもつ血液中の メゾ粒子「高密度リポ蛋白質」(通称は善 玉コレステロール)の形成の鍵を握って います。さらにこれらABC蛋白質は、 膜脂質を動かすことによって、細胞膜 上の特異なメゾドメインの再構築に関 与し、炎症や免疫応答を調節していま す。CeMI(メゾバイオ1分子イメジング センター)の楠見グループ、Heuserグ ループとの共同研究によって細胞膜上 でのABC蛋白質の働きを可視化するこ とに、最近成功しました。善玉コレステ ロール形成機構を解明しようとしてい ます。
- 4. 見学グループと共同で、ABC蛋白質が 神経細胞の特殊なメゾドメイン形成に 関与していることを明らかにしようと しています。
- 5. 細胞を取り囲む微小環境は、分化や増 殖などの細胞の運命に大きく影響しま す。細胞が細胞外マトリクスとの相互 作用を介して細胞外微小環境を感知 し、細胞の運命を決定するメカニズム を解明しようとしています。







1. ヒトES/iPS細胞を光らせる蛍光化合物



2. MDR1による多剤認識メカニズム

# 記 主要論文

M Ishigami, F Ogasawara, K Nagao, H Hashimoto, Y Kimura, N Kioka and K Ueda, Temporary sequestration of cholesterol and phosphatidylcholine within extracellular domains of ABCA1 during nascent HDL generation. Sci Rep 8, 6170 (2018)

S L Liu, R Sheng, J H Jung, L Wang, E Stec, M J O'Connor, S Song, R K Bikkavilli, R A Winn, D Lee, K Baek, K Ueda, I Levitan, K P Kim, W Cho Orthogonal lipid sensors identify transbilayer asymmetry of plasma membrane cholesterol. Nat Chem Biol **13**, 268-274 (2017)

A Kodan, T Yamaguchi, T Nakatsu, K Sakiyama, C J Hipolito, A Fujioka, R Hirokane, K Ikeguchi, B Watanabe, J Hiratake, Y Kimura, H Suga, K Ueda, H Kato, Structural Basis for Gating Mechanisms of a Eukaryotic P-glycoprotein Homolog. Proc Natl Acad Sci USA 111, 4049-4054 (2014)

N Hirata, N M Nakagawa, Y Fujibayashi, K Yamauchi, A Murata, I Minami, M Tomioka, T Kondo, T-F Kuo, H Endo, H Inoue, H S-i Sato, S Ando, Y Kawazoe, K Aiba, K O Nagata, E Kawase, Y-T Chang, H Suemori, K Eto, H Nakauchi, S Yamanaka, N Nakatsuji, K Ueda, K M Uesugi, A Chemical Probe Selective for Human Pluripotent Stem Cells. Cell Reports 6, 1165-1174 (2014)

K O Nagata, C Nakada, R S Kasai, A Kusumi, K Ueda, ABCA1 dimer-monomer interconversion during HDL generation revealed by single-molecule imaging. Proc Natl Acad Sci USA 110, 5034-5039 (2013)



# 上杉 志成 グループ

ケミカルバイオロジー



★ 教員/上杉 志成(連携PI)



# 研究概要

ケミカルバイオロジーとは、化学を起点 した生物学です。生命の営みは、せんじつ めれば化学反応でできています。逆に化学 を使って生命現象を理解したり、操ること ができるはず。上杉グループでは、細胞の 基本的な性質を変えてしまう有機化合物を 見つける、もしくはデザインし、それらを 道具として生命現象を探究・操作していま す。このような合成有機化合物は、細胞生 物学や細胞治療の道具となります。私たち の研究目標は生理活性小分子化合物の新し い世界を切り拓くことです。新しい利用 法、新しいカタチ、新しいサイズ――こう いった考え方によって、未来の創薬や細胞 治療への化合物の利用など、化合物の新し い世界が見えてきます。

研究プロジェクトの例をいくつか下に 挙げます。

# ・基礎細胞生物学に有用な化合物ツール

細胞の仕組みは複雑ですが、生命現象を 特異的に操作したり検出する化学プロー ブを開発することで、新たな切り口で細 胞を研究できます。主に遺伝子発現、細 胞相互作用、エネルギー制御を操作また は検出する研究を行っています。

# ・細胞治療に有用な化合物ツール

細胞治療のひとつの問題点は高コストで しょう。細胞治療のための化合物ツール には低コストの大量生産という利点があ ります。ゆえに、細胞治療に化合物を利 用すれば、世界中で細胞治療がより安価 により身近なものとなります。さらに重 要なのは、安定で性質が明確な合成化合 物は、不安定で不確定な細胞治療を補う でしょう。



# 主要論文

L Asano, M Watanabe, Y Ryoden, K Usuda, T Yamaguchi, B Khambu, M Takashima, S Sato, J Sakai, K Nagasawa, M. Uesugi, Vitamin D metabolite, 25-Hydroxyvitamin D, regulates lipid metabolism by inducing degradation of SREBP/SCAP. Cell Chem Biol 24, 207-217(2017)

D Mao, S Ando, S Sato, Y Qin, N Hirata, Y Katsuda, E Kawase, T F Kuo, I Minami, Y Shiba, K Ueda, N Nakatsuji, M Uesugi, A synthetic hybrid molecule for the selective removal of human pluripotent stem cells from cell mixtures. Angew Chem Int Ed 56, 1765-1770(2017)

Y Katsuda, S Sato, L Asano, Y Morimura, T Furuta, H Sugiyama, M Hagihara, M Uesugi, A small molecule that represses translation of G-quadruplex-containing mRNA. J Am Chem Soc 138, 9037-9040(2016)

J Takaya, K Mio, T Shiraishi, T Kurokawa, S Otsuka, Y Mori, M Uesugi, A potent and site-selective agonist of TRPA1. J Am Chem Soc 137, 15859-15864 (2015)

S Sato, M Watanabe, Y Katsuda, A Murata, D O Wang, M Uesugi, Live-cell imaging of endogenous mRNAs with a small molecule. Angew Chem Int Ed 54, 1855-1858 (2015)



# Dan Ohtan Wang グループ

神経科学、RNA 生物学



🔃 Dan Ohtan Wang(特定拠点准教授/ PI)



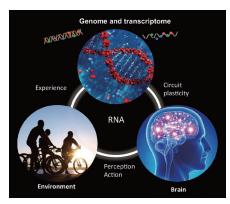
# 研究概要

私たちが学習しているとき、脳の中では 神経ネットワークの構造が変化していま す。学習に必要な神経細胞内の化学反応が 様々なシグナル経路でおきますが、どのよ うな仕組みで行われ、どのようなロジック で学習につながるかは分子神経科学におけ る大きな謎です。この謎を解き明かすため に、私達のグループは、RNA という遺伝情 報をデコードする分子に注目して、学習機 構の基盤となる神経回路の中での遺伝子発 現の時空間制御を明らかにしようとしてい ます。

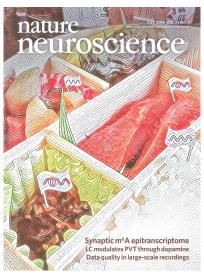
私たちのグループでは、個体の脳を生き たまま観察するシステムを作製し、学習中 の神経活動依存的な遺伝子発現変化をライ ブで中継する試みに取り組んでいます。従

来不可能であった組織レベルでのRNAラ イブイメージングを可能にする新規技術 ECHO-liveFISH法を開発し、生きたまま のマウス脳組織でのRNA分子の可視化に 世界初成功しました(Oomoto et al., 2015)。ECHO-liveFISH法を用いることに よって、神経細胞に無毒の小さなオリゴプ ローブを生きた脳内に侵入させ、学習課題 に取り組むマウスに知られずに、神経細胞 内で起きる遺伝子発現変化をリアルタイム で中継してくれることを期待しています。

私たちの研究には顕微鏡技術や化学プ ローブ技術の向上が欠かせないうえに、学 習や記憶などを専門とする多くの研究者と ともに分野横断的な議論を重ねていくこと が必須です。



私たちは様々な出来事を経験して成長します。 記憶は遺伝子発現の影響下で経験と脳内環境の相互作用によっ て作られます。



最近の研究成果「シナプスにおけるRNAメチル化」 Nature Neuroscience (2018)

# 包 主要論文

D Merkurjev, W T Hong, K Iida, I Oomoto, B J Goldie, H Yamaguti, T Ohara, S Kawaguchi, T Hirano, K C Martin, M Pellegrini, D O Wang, Synaptic N6-methyladenosine (m6A) epitranscriptome reveals functional partitioning of localized transcripts. Nature Neuroscience 21, 1004-1014 (2018)

I Oomoto, A Hirano-Suzuki, H Umeshima, Y W Han, H Yanagisawa, P Carlton, Y Harada, M Kengaku, A Okamoto, T Shimogori, D O Wang, ECHO-liveFISH: in vivo RNA Labeling Reveals Dynamic Regulation of Nuclera RNA Foci in Living Tissues. Nucl Acids Res 43 (19), e126 (2015)

E Meer, D O Wang, S M Kim, I Barr, F Guo, K C Martin, Identification of a cis-element that localizes mRNA to synapses. Proc Natl Acad Sci 109 (12), 4639-44 (2012)

D O Wang, H Matsuno, S Ikeda, A Nakamura, H Yanagisawa, Y Hayashi, A Okamoto, A quick and simple FISH protocol with hybridization-sensitive fluorescent linear oligodeoxynucleotide probes. RNA 18, 166-175 (2012)

D O Wang, S M Kim, Y Zhao, H Hwang, S K Miura, W S Sossin, K C Martin, Synapse-and stimulus-specific local translation during long-term neuronal plasticity. Science 324, 1536-1540 (2009)

# 图 研究支援部門

橋田 充(特定教授/部門長)

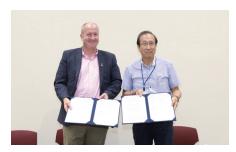
国内外の大学・研究機関との頭脳循環を推進するとともに、国際研究ネットワークの強化を図りながら、iCeMS内で生まれた研究成果を社会へ還元することを目指して、研究支援部門は設立されました。2017年4月に発足した解析センターに加え、イノベーションユニットは2017年12月に、パブリックエンゲージメントユニットは2018年4月に活動をスタートしています。iCeMSは、2007年から10年間、WPI拠点として文部科学省から支援を受け、その後、2017年度からは、WPIアカデミーの一員となりました。WPIアカデミーにおいて、iCeMS研究支援部門は、先鋭的な取組にチャレンジし、大学への横展開、他拠点との協力を進めることで、世界トップレベルの研究環境構築を目指していきます。

# イノベーションユニット

瀧川 洋之(特定准教授/ユニット長) 藤井 永治(特定講師)

iCeMSにおける研究基盤を強化するため、 資金獲得(外部資金、寄附金など)や 人材交流(学術交流、産学連携活動、技術移転など)を活性化するべく 様々な企画・取組・支援を進めています。

- iCeMS基金事業 基金獲得に向けた企画立案 ファンドレイジング事業
- 外部資金獲得事業知財獲得戦略企画立案
- 外部機関連携 学術交流協定 産学連携



スイスAO研究所との学術交流協定の締結



現地運営型ラボ「スマート材料研究センター」の開設

# パブリックエンゲージメントユニット

遠山 真理(特定准教授/ユニット長) 高宮 泉水(特定助教) 本間 貴之(特定助教)

iCeMSで得られた研究成果を多くの方と共有し、 さらには国際的な頭脳循環につながるよう、 アウトリーチ活動や国内外への広報に力を入れています。

● 広報業務

広報戦略企画立案 広報誌/WEBサイト/映像/グッズ等の企画・コンテンツ作成

- アウトリーチ活動 イベント等の企画立案
- 研究成果発信 プレス発表等
- 研究者交流の企画 研究者国際化プログラム 国際研究集会の企画



iCeMSニュースレター



日本とシンガポールの高校生対象に開催したサイエンスフェスティバル

# iCeMS解析センター

見学 美根子(教授/センター長) 本間 貴之(特定助教)



iCeMS はこれまで物質と細胞のインターフェースの現象を捉え、機構を解明し、人工的に操作する技術の開発に注力してきました。iCeMS が保有する先端技術と実験装置を多くの研究者が利用できる環境を整え、物質細胞科学研究を発展・深化させることを目指し、設立10年の節目を迎えた際に本センターを設立しました。原子・分子の特性解析装置を揃えたマテリアルズ解析部門と、生体分子・細胞の観察・解析装置を揃えたバイオ解析部門から成ります。今後ワークショップやハンズオン・トレーニング等を開催し、研究者の卵から新規分野に参入する専門家まで、世界中からの参加を受け入れた教育と訓練にも力をいれます。

# ■バイオ解析部門

藤原 敬宏(特定准教授/部門長)

【顕微鏡】 37℃、炭酸ガス存在下で生細胞の長時間観察が可能な、6台の共焦点顕微鏡が稼働しています。うち1台に多光子励起ユニット、3台に超解像ユニット(STED、新型検出器ベース、周波数領域演算ベース)を搭載しており、細胞の微細構造から多細胞にわたる動的挙動の観察と解析を支援します。

【分子・細胞解析】 細胞を流体に分散させて光学的に分析したり、選択的に回収したりできる、フローサイトメーターやセルソーター、DNA の塩基配列を決定することができるDNA シーケンサーが稼働しています。セルソーターは4本のレーザーを搭載し、プレートを用いた単細胞ソーティングも可能な仕様となっており、同時に細胞のより多くの性質を解析、分取することが必要な研究を支援します。

# ■マテリアルズ解析部門

樋口 雅一(特定助教/部門長)

【分析】 ナノスケールでの形態や状態の分析(TEM、SEM)、物質中の金属原子の電子状態や局所構造解析(XAS)、原子レベルでの有機分子の構造解析(NMR)、物質中の微量元素の精密定量測定(ICP)等、物理的性質の解明に必要な測定と解析を支援します。

【評価】 反応系に含まれる物質の定量(GC-MS)、有機分子の部分的構造解析(FT-IR)、多孔性材料の吸着測定(BET 比表面積や細孔径分布解析等)、化学的な反応特性の解明に必要な測定と解析を支援します。

【作製】 電子顕微鏡やICPのサンプル作製、またドラフトを使用した有害物質の取り扱いも可能です。セルソーターは 4本のレーザーを搭載し、プレートを用いた単細胞ソーティングも可能な仕様となっており、同時に細胞のより多くの性質を解析、分取することが必要な研究を支援します。

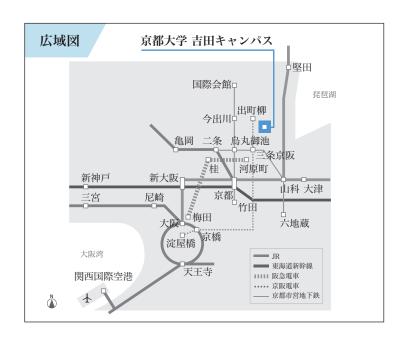
# アクセス

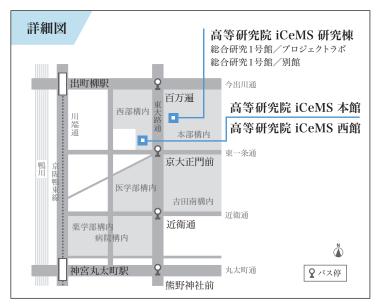
高等研究院 iCeMS 本館 高等研究院 iCeMS 西館

京都市左京区吉田牛ノ宮町(京都市バス「京大正門前」バス停から徒歩1分)

高等研究院 iCeMS 研究棟 総合研究1号館/プロジェクトラボ 総合研究1号館 別館

京都市左京区吉田本町(京都市バス「百万遍」バス停から徒歩1分)







京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点(アイセムス)

E-mail info@icems.kyoto-u.ac.jp 電話 075-753-9753

电站 075-753-9753 Fax 075-753-9759

住所 〒606-8501 京都市左京区吉田牛ノ宮町

URL www.icems.kyoto-u.ac.jp Facebook Kyoto.Univ.iCeMS Twitter iCeMS\_KU Instagram iCeMS\_KU





