

京都大学  
物質-細胞統合システム拠点  
(iCeMS=アイセムス)



## 目次

---

- 03 メッセージ
- 04 WPIプログラム
  - 研究領域・目標
- 05 沿革
  - 運営
- 06 組織図
- 07 国際連携
- 08 研究グループ
- 30 メゾバイオ1分子イメージングセンター (CeMI)
- 31 iCeMS ケミカルスクリーニングセンター
  - iCeMS 桂ラボラトリー
- 32 学際融合研究の推進
- 33 CiRAとの連携
- 34 構成員数
  - 財務状況
  - 栄誉
- 35 施設



## 拠点長からのメッセージ

京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS=アイセムス) は、文部科学省が2007年にスタートした「世界トップレベル研究拠点 (WPI) プログラム」に採択されて誕生しました。同プログラムに採択された国内6拠点は共に、日本に前例のない新しい研究組織の実証モデルを構築することを目指して、先進的な研究の発展、異分野の学問を融合させた新しい学際領域の創出、真に国際的な研究環境の整備や運営システム改革に取り組んでいます。

私どものiCeMSは、これまでにWPIプログラムにおける3つの重要な目標を達成いたしました。1つ目は、「世界最高レベルの研究水準」です。拠点設立以来4年間で論文数は464件に及び、そのうちインパクトファクターが10以上の著名なジャーナルでの採択は70件にもなります。2つ目は、「国際的な研究環境の実現」です。研究者の3割を外国人が占めるため、会議をはじめ業務上のやり取りは英語で行われています。また世界各地に広がる連携機関との交流も盛んで、共同研究や論文の共著、研究者の相互派遣やシンポジウムの共催、相互サテライトラボの設立など、多岐にわたっています。

3つ目は「統合領域の創出」です。iCeMSは、**細胞科学と物質科学を統合した、新たな学際領域の創出**を基本理念としており、実現すれば様々な革新的研究や技術イノベーションの可能性が広がります。中でも私たちが注目しているのが、急成長している重要分野、「**幹細胞科学・技術**」と、私たちが世界に率先して提唱した新分野である「**メゾ科学・技術**」です。すでにiCeMSにおいて世界から注目されるような革新的な研究成果がいくつか生み出され、今後もこうした学際融合研究を発展させる事で、医学や創薬、環境や産業の分野で人類に貢献するイノベーションが期待されます。

細胞科学と物質科学、双方の分野の科学者たちによる共同研究の結果、iCeMSは様々な手法やアプローチを開発してきました。例えば、幹細胞研究のための化学プローブ、合成転写因子、次世代の細胞生物学にとって重要なイメージング・プローブとデバイス、生理活性分子の充填放出制御を可能にした多孔性金属錯体 (PCP) などがあります。そのような新たな手法やアプローチを応用することによって、iCeMSは細胞科学と物質科学のさらなる発展を目指しています。特に、幹細胞科学・技術の発展、細胞内のメゾ構造体と機能の研究、生命現象にインスパイアされたスマート物質の開発に注力しています。

最後に、世界の優秀な若手研究者にとって魅力ある研究拠点となること、これがiCeMSの最も重要な目標であると私は考えています。素晴らしい学際融合研究が盛んに行われ、次世代を担う若い研究者たちが存分に成長できる「場」の形成を目指しています。

将来を担う若手研究者たちは、今日、世界中で起こっている様々な問題に対処するために、研究能力や科学的知識だけでなく、社会全体にとって最良となる判断を下せるだけの幅広い知識と見識を兼ね備えていることが求められています。iCeMSでは研究者の科学的・社会的インテグリティを高く保持するとともに、他分野の研究者や一般市民とのつながりを深めるために科学コミュニケーション能力と社会リテラシーの向上に努めてきました。めまぐるしく変化する現代社会で研究者が担うべき役割を明らかにし、その役割に応じた英知ある判断と行動を目標とします。飽くなき自己研鑽と、次世代の研究者を育むことの両方が、私たちiCeMSの使命であると考えています。



京都大学 物質-細胞統合システム拠点

拠点長

中辻 憲夫

2011年10月

## WPI プログラム

文部科学省は「目に見える研究拠点」の形成を目指し、①世界最高レベルの研究水準、②融合領域の創出、③国際的な研究環境の充実、④研究組織の改革を要件とした、世界トップレベル研究拠点 (WPI) プログラムを2007年に開始しました。

平均14億円/年を10～15年にわたって支援、5年ごとに評価を実施し、①世界トップレベルの主任研究者10～20名、②総勢200名、③研究者のうち常に30%以上は外国人、といった人員構成が想定されています。

### WPI探採拠点 (2011年9月現在)

- 東北大学 原子分子材料科学高等研究機構 (AIMR)
- 東京大学 国際高等研究所 数物連携宇宙研究機構 (IPMU)
- 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)
- 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター (IFReC)
- 物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 (MANA)
- 九州大学 カーボンニュートラル・エネルギー国際研究所 (I<sup>2</sup>CNER)



## 研究領域と目標

iCeMSの研究目標は、**細胞科学と物質科学を統合した、新たな学際領域の創出**です。

細胞や人工物質の中に存在する多分子構造の制御メカニズムを解明することで「**新たな幹細胞科学・技術 (ES/iPS細胞など)**」や「**新たなメゾ科学・技術**」を発展させ、**医学・創薬・環境・産業に貢献**します。

メゾと呼ばれる (1nm から1 $\mu$ m 程度の大きさの) 領域で、物質と細胞は相互に作用し合います。そこでは様々な生命現象が起こり、結晶内の分子の協同的な機能が生み出されています。物理学においては「メゾスコピック物理学」を用いてこの領域の研究が進められてきました。iCeMSではこの研究分野をさらに発展させ、物理学、化学、細胞生物学が融合した真に学際的な「メゾ科学」の創出を目指しています。

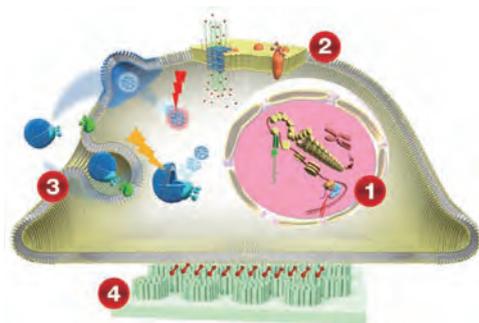
**幹細胞科学・技術**では、次のような研究を進めます。

1. iPS細胞作成における、化合物を用いた初期化 (リプログラミング)
2. 幹細胞研究における化学プローブ
3. 化合物や人工物質によるES/iPS細胞の増殖と分化の制御
4. アルツハイマー等の病態解明のための、ES/iPS細胞による疾患モデルの作成

**メゾ科学・技術**では、次のような研究を進めます。

1. 細胞内の多分子構造体を捉えるイメージング技術の開発
2. 二酸化炭素や水素などを効率よく分離・吸着・変換する物質 (多孔性材料など) の創出
3. 人工マテリアルと生きた細胞の統合
4. 物質や細胞内で起こるメゾ領域の現象の物理理論の確立

医学・創薬・環境・産業への貢献



- ① **クロマチン構造・機能**  
➢ 生体機能化合物・材料による遺伝子制御
- ② **細胞膜構造・機能**  
➢ 生体機能化合物・材料によるイオンチャネル/トランスポーター/レセプター制御
- ③ **生体機能化合物・材料の細胞内送達**  
➢ 外部信号による制御
- ④ **細胞環境構造・機能**  
➢ ナノ/メゾ/マイクロ加工材料と生体機能分子

## 沿革

2007年	9月12日	文部科学省「世界トップレベル研究拠点 (WPI) プログラム」にiCeMSが採択される
	10月1日	京都大学にiCeMSが設置される (初代拠点長: 中辻憲夫教授)
2008年	1月22日	iPS細胞研究センター (CiRA) がiCeMS内に設置される (初代センター長: 山中伸弥教授)
	2月19日	iCeMS開所記念式典が京都大学百周年時計台記念館で挙行政される
	4月28日	iCeMS桂ラボラトリーの開所式が京都大学桂キャンパス船井交流センターで挙行政される
2009年	3月3日	メソバイオ1分子イメージングセンター (CeMI) がiCeMS内に設置される (初代センター長: 楠見明弘教授)
	4月28日	iCeMSコンプレックス1本館 竣工披露式典が挙行政される
	6月26日	iCeMS岐阜大学サテライト竣工披露式典が挙行政される
	11月1日	ケミカルスクリーニングセンターがiCeMS内に設置される
2010年	4月1日	CiRAが「iPS細胞研究所」として改組され、京都大学に設置される (初代所長: 山中伸弥教授)
	12月17日	iCeMSにて、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) 及びインド幹細胞・再生医学研究所 (inStem) のサテライトラボ開所式が挙行政される
2011年	4月17日	NCBS-inStemにて、iCeMSサテライトラボ開所式が挙行政される

## 運営

WPIの基本方針を踏まえて、iCeMSでは、従来の日本の大学にはない、新しい組織運営システムへの改革を次のように進めています。

### 管理運営体制の改善

- 拠点長による迅速な意思決定システムの採用
- 運営協議会、主任研究者 (PI) 会議、各種委員会などによる拠点長サポート体制の確立
- 年功序列に捉われない年俸制度の採用
- 定年に捉われない人事制度の採用

### 国際化の推進

- 国際化推進委員会の設置
- 英語の公用語化の実施
- 国際公募の実施と30%以上の外国人研究者の確保
- 国際広報スタッフ、国際・企画スタッフの強化
- 外国人研究者支援室の設置
- 英語に堪能な事務スタッフの確保 (50%以上)
- 多数の国際連携拠点の設置と相互交流の実現
- 若手研究者海外派遣プログラムによる発信型国際化の推進
- 著名外国人研究者によるiCeMSセミナーの実施 (年30回程度)

### 先端・学際研究の推進

- 世界トップレベルの主任研究者 (PI) の確保 (18名)
- iCeMS京都フェロー (若手PI) ポストの創設
- 融合研究戦略会議の設置
- 施設運営委員会の設置、オープンオフィスと共用実験室の整備
- 学際融合を促進するラウンジなどの環境整備
- 学際共同研究推進のためのメソバイオ1分子イメージングセンター (CeMI) などの大規模施設の公開利用の実施
- 学際融合セミナーの開催
- 国際シンポジウムの開催 (年3回程度)
- iCeMS若手研究者間の学際研究を支援する探索融合研究助成
- 学内他部局の若手研究者との学際融合研究推進プロジェクト

### その他

- 積極的なアウトリーチ活動の推進などを通じた科学コミュニケーション理論の構築
- 産官学連携、国際連携、学際融合研究の実践的な推進とイノベーション・マネジメント理論の構築
- ヒトES細胞研究倫理審査委員会の設置
- 競争的資金獲得のためのワークショップを英語で開催

**運営協議会 (執行部)**

			
中辻 憲夫 拠点長	北川 進 副拠点長	田中 耕一郎 主任研究者 (PI) 会議議長	富田 眞治 事務部門長

**主任研究者 (PI)**

					
Konstantin Agladze	Yong Chen	橋田 充	柘 卓志	今堀 博	見学 美根子
					
木曾 真 岐阜大学サテライト	北川 進	中辻 憲夫	杉山 弘	植田 和光	上杉 志成

			
原田 慶恵 CeMIセンター長	John Heuser	楠見 明弘	田中 耕一郎

**メゾバイオ1分子イメージングセンター (CeMI)**

	
山中 伸弥 CiRA*所長	高野 幹夫**

\* 京都大学IPS 細胞研究所      \*\* 特定拠点教授

**iCeMS 京都フェロー (若手PI)**

				
Peter Carlton	Ziya Kalay	Franklin Kim	村上 達也	山本 拓也 CiRA PI

**iCeMS 准京都フェロー**

	
杉村 薫	Dan Ohtan Wang

**NCBS-inStem  
サテライト・ラボ**


鈴木 健一

**イノベーション・  
マネジメント**


仙石 慎太郎

**科学  
コミュニケーション**


加藤 和人

<b>事務部門</b> 管理戦略部: 河原 隆 副事務部門長				<b>国際戦略部</b>			
総務 セクション 野田 航多	財務 セクション 河原 隆	外部資金 セクション 大井 俊二	施設・安全衛生 セクション 片山 貞子	国際広報 セクション 飯島 由多加	国際・企画 セクション 山田 大輔	研究企画 セクション 浅田 孝 <small>ヒトES 細胞研究 倫理審査支援室</small>	情報戦略室 森村 吉貴

**連携教授 (京都大学)**

- 秋吉 一成 (工学研究科)
- 浜地 格 (工学研究科)
- 陰山 洋 (工学研究科)
- 影山 龍一郎 (ウイルス研究所)
- 北川 宏 (理学研究科)
- 小寺 秀俊 (工学研究科)
- 松田 道行 (生命科学/医学研究科)
- 森 泰生 (地球環境学堂/工学研究科)
- 斎藤 通紀 (医学研究科)
- 篠原 隆司 (医学研究科)
- 白川 昌宏 (工学研究科)

**外部有識者委員会**

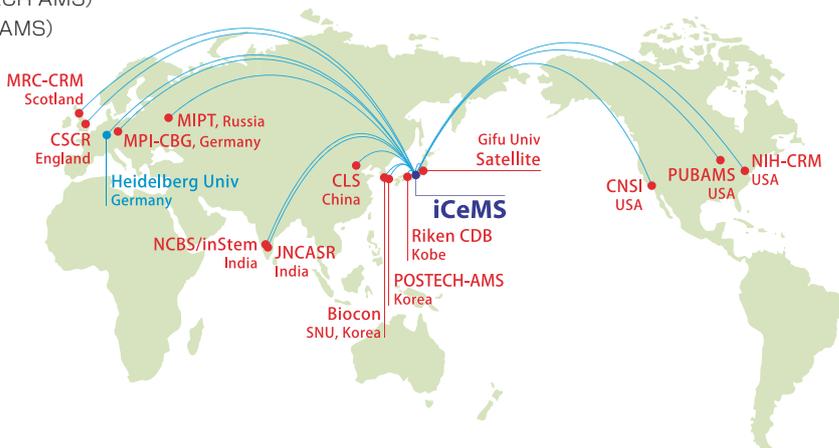
- Barbara Baird (コーネル大学)
- Daniel Choquet (ボルドー第2大学)
- Mark Haw (ストラスクライド大学)
- Eng-Hin Lee (シンガポール国立大学)
- 諸熊 奎治 (京都大学)
- 大隅 典子 (東北大学)
- Kenneth R. Poepplmeier (ノースウェスタン大学)
- Ferdi Schüth (マックス・プランク研究所)
- Fiona Watt (ケンブリッジ大学)

## 連携機関・サテライト

国内外の連携機関及び岐阜大学サテライトと緊密に協力し合い、国際的な研究活動を展開しています。

- ジャワハラル・ネルー先端科学研究センター (JNCASR)
- マックス・プランク分子細胞生物学・遺伝学研究所 (MPI CBG)
- モスクワ物理工科大学 (MIPT)
- タタ基礎科学研究所 インド国立生命科学センター (NCBS)
- インド幹細胞・再生医学研究所 (inStem)
- アメリカ国立衛生研究所 再生医学センター (NIH CRM)
- 北京大学・清華大学 生命科学研究所 (CLS)
- 浦項工科大学校 先端材料科学研究科 (POSTECH AMS)
- パデュー大学 基礎・応用膜科学センター (PUBAMS)
- 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター (CDB)
- ソウル国立大学 メディシナルバイオコンバージョン研究所 (Biocon)
- エジンバラ大学 医学研究評議会 再生医学研究所 (MRC CRM)
- UCLA カリフォルニア・ナノシステム研究所 (CNSI)
- ケンブリッジ大学 ウェルカム・トラスト幹細胞研究センター (CSCR)

### • 岐阜大学サテライト



## 組織的な 若手研究者等 海外派遣 プログラム

iCeMSでは、若手研究者の国際キャリアパス支援のため、日本学術振興会 (JSPS) の支援を受けて、発信型の海外派遣事業である「組織的な若手研究者等海外派遣プログラム」を実施しています。このプログラムには以下の2種類があります。

### ①長期型：国際セミナーへの派遣 (対象：講師、助教など)

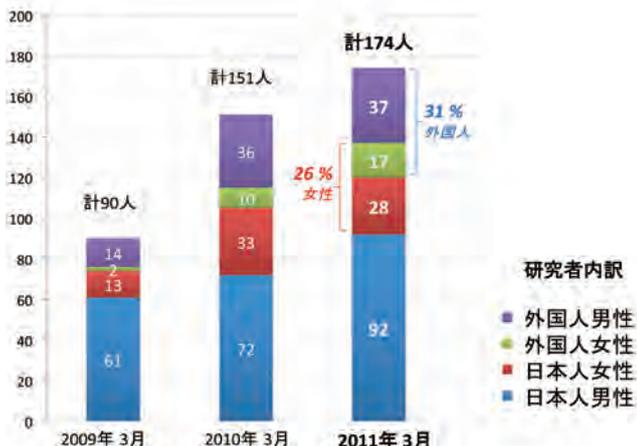
主として国際派研究者を目指す講師、助教に対し、長期 (2~3ヶ月) に渡る海外での研究者間交流、共同研究の推進やネットワーキング (人脈構築) をサポートします。【4~7名/年】

### ②短期型：海外面接への派遣 (対象：研究員、大学院生など)

主として海外でのポジション獲得を目指す研究員や大学院生に対し、海外面接のための渡航 (2~3週間) をサポートします。本制度を利用する事によって、事前のプレゼン指導や帰国後のフォローアップが受けられます。【6~9名/年】

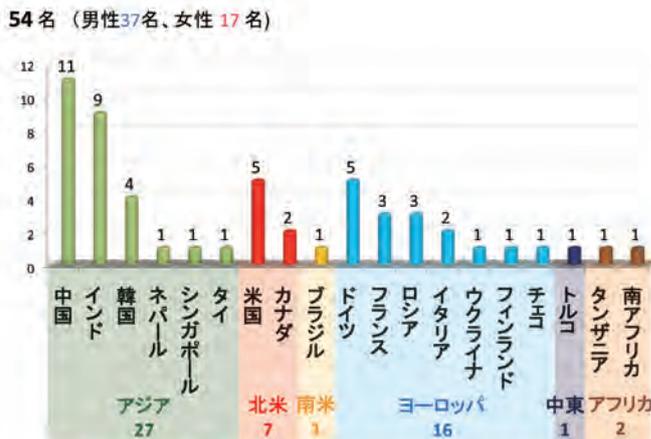
派遣された研究者は「滞在先におけるiCeMSの情報発信源」となり、iCeMSの国際展開における重要な役割も担います。

### 研究者内訳



### 外国人研究者 国別内訳

2011年3月現在





# Konstantin Agladze グループ

生物物理学、非線形科学

**教員**

Konstantin Agladze (教授)  
馬籠 信之 (助教)



**研究概要**

Agladzeグループでは、生物物理学・化学・生物化学・物質科学・計算機科学など多岐に亘る分野の研究者が、**興奮性や自己組織化システム**に関する物理学と生物物理学の学際融合研究を共同で進めています。特に、心臓組織内で起こる致命的にもなりかねない**カオス状態**（過度な興奮状態）への**推移**のメカニズムに着目しています。心臓がどのようにしてその組織的な統制機能を失うのかを理解することで、**不整脈に対する効果的な手法**を確立することが可能となります。一般的に、心臓がそのような危機的な状態になる前に、通常ならば直線的にしか進行しない興奮波の形状が**ラセン状**となったり、あるいは同じ部分を回り続ける再侵入状態（**リエントリー**）になったりするとされています。現在、私たちのグループでは、下記の4テーマについて研究を行っています。

1. **曲率**に起因した進行波の途絶によって生じる、心臓でのリエントリー（あるいはラセン波）形成に関する基本的メカニズムの研究
2. 心筋細胞における電位依存性チャンネルの**光に対する可逆的応答**と、それに続く心筋細胞機能に関与する**膜-蛋白質複合体のメソスケールレベルでの変化**に基づいた、心臓活動制御に関する新規な手法の開発
3. ナノサイズ径の高分子繊維と単一細胞との接着を考慮した、メソスケールからのアプローチによる心臓組織工学のための**ナノファイバー骨格**の開発：この足場により、適切に**制御された構造**を有する機能的な人工的心臓組織パッチが作成可能です。

4. 心臓組織修復のための包括的実験モデルとしての、**多能性幹細胞由来**の心筋細胞と**初代培養心筋細胞**との**相互作用**ならびに**共有ネットワーク形成**の研究

**主要論文**

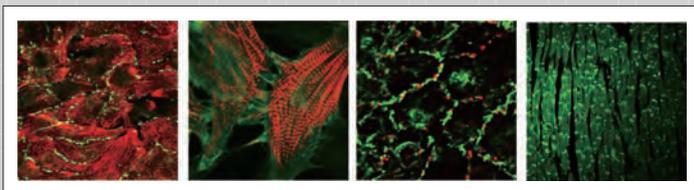
Orlova, Y., Magome, N., Liu, L., Chen, Y., and Agladze, K., "Electrospun nanofibers as a tool for architecture control in engineered cardiac tissue", *Biomaterials*, **32**, 5615–24 (2011).

Magome, N., Kanaporis, G., Moisan, N., Tanaka, K., and Agladze, K., "Photo-Control of Excitation Waves in Cardiomyocyte Tissue Culture" *Tissue Eng Part A*, in press.

Erofeev, I.S., Magome, N., and Agladze, K., "Digital photo-control of the network of live excitable cells", *J. Exp. Theor. Phys. Lett.*, **94**, 513–516 (2011).

Magome, N. and Agladze, K. Patterning and excitability control in cardiomyocyte tissue culture. *Phys. D* **239**, 1560–1566 (2010).

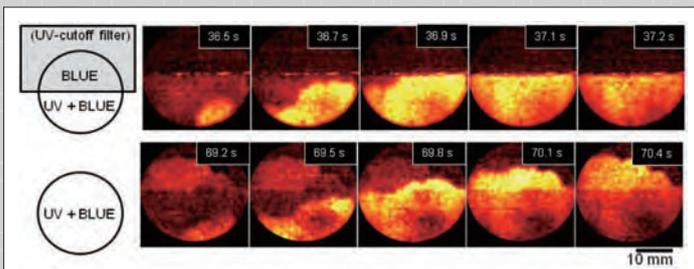
Horning, M., Isomura, A., Agladze, K. and Yoshikawa, K. Liberation of a pinned spiral wave by a single stimulus in excitable media. *Phys. Rev. E* **79**, 026218 (2009).



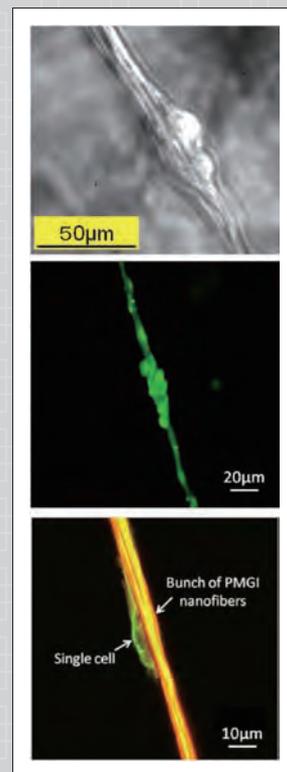
培養心筋組織（免疫染色）



UV 照射によって制御された培養心筋組織での伝播経路



伝播する興奮波の蛍光画像



単一心筋細胞と PMGI ナノファイバーの相互作用



# Yong Chen グループ

ナノバイオテクノロジー

**教員**

Yong Chen (教授)  
 亀井 謙一郎 (助教)  
 杉村 薫 (助教)



**研究概要**

Chenグループは**マイクロ流体技術**と**ナノファブリケーション技術**を専門とし、それらの技術の細胞生物学研究への応用や、既存の方法でなしえなかった新規実験系の開発を試みています。特に、細胞外微小環境（または、ニッチ）を人工的に作り出すことに精力的に取り組んでいます。細胞外を取り囲む微小環境は、生体内において幹細胞などの細胞機能制御に非常に重要であることが明らかになりつつありますが、現在のマクロスケールにおける *in vitro* 実験系では生体内環境を忠実に再現することができませんでした。私たちが専門としている技術を用いることによって、細胞を取り囲む環境を nm ~ μm オーダーで厳密に、かつ人工的に作製・制御できるようになります。この人工的な細胞外微小環境は、生体内における細胞機能調節を *in vitro* で解析することだけでなく、細胞の振る舞いを自在に制御することを可能にし、将来的には薬剤スクリーニングや細胞移植治療、再生医療に貢献することが高く期待されます。

現在、Chenグループで行っているプロジェクトは以下のようなものです。

- 1. ナノファブリケーション技術を用いた細胞人工基質の開発** ナノファブリケーション基板やナノファイバーを用いた新規細胞足場材料の開発に取り組んでおり、胚性幹 (ES) 細胞など種々の細胞培養基質への応用や、分化誘導実験などを行っています。
- 2. マイクロ流体デバイスを用いたハイスループットスクリーニングシステムの開発** マイクロ流体技術は微細加工を基にした技術であり、化学物質合成や遺伝子検出技術など様々な分野で応用されています。Chen グループではこのマイクロ流体技術を幹細胞に適用し新規薬剤を探索するスクリーニングシステムの開発を行っています。
- 3. 応力場を介した形態形成の多階層ダイナミクスの解析** 細胞の圧力と細胞接着面の張力の時空間ダイナミクスを推定する新規の手法を活かして、個体発生および幹細胞増殖・分化の力学的基盤を確立することを目指しています。

学際融合プロジェクトとしてiCeMS内で下記の共同研究を進めています。

1. ナノファブリケーション基盤とマイクロ流体チャンバを用いたES/iPS細胞の増殖及び分化制御 (中辻グループ、他)
2. 多孔性材料を用いた生体分子の時空間制御法の開発 (北川グループ、他)
3. 神経突起の成長を支持するマイクロ・ナノ流路ツールの開発 (見学グループ)
4. 高分解能の刺激と単一細胞イメージング用ナノインジェクタの開発 (楠見グループ)
5. 磁性粒子を内包したナノファイバーによる細胞制御法の開発 (高野グループ)

**主要論文**

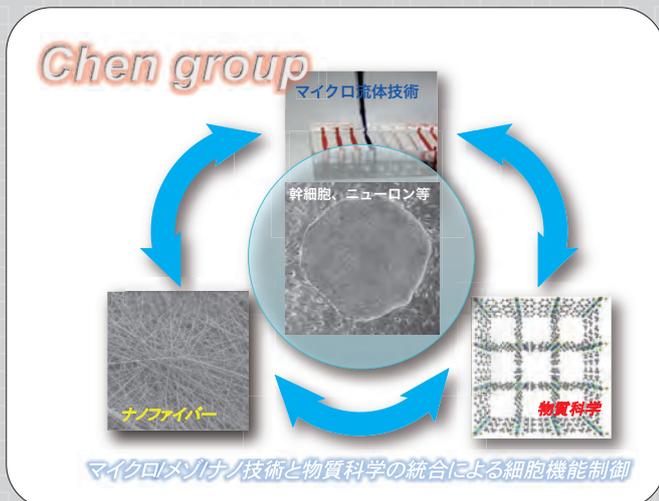
Li X., Liu L., Wang L., Kamei K., Yuan Q., Zhang F., Shi J., Kusumi A., Xie M., Zhao Z. and Chen Y. Integrated and diffusion-based micro-injectors for open access cell assays. *Lab Chip* **11**, 2612–2617 (2011).

Liu Y., Wang H., Kamei K., Yan M., Chen K.J., Yuan Q., Shi L., Lu Y., Tseng H.R. Delivery of intact transcription factor by using self-assembled supramolecular nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **50**, 3058–3062 (2011).

Liu L., Luo C. X., Ni X. F., Wang L., Yamauchi K., Nomura S. M., Nakatsuji N. and Chen Y. A micro-channel-well system for culture and differentiation of embryonic stem cells on different types of substrate. *Biomed. Microdev.* **12**, 505–511 (2010).

Luo, C. X., Ni, X. F., Liu, L., Nomura, S. M. and Chen, Y. Degassing-Assisted Patterning of Cell Culture Surfaces. *Biotechnol. Bioeng.* **105**, 854–859 (2010).

Zhou, X. T., Shi, J., Zhang, F., Hu, J., Li, X., Wang, L., Ma, X. M. and Chen, Y. Reversed cell imprinting, AFM imaging and adhesion analyses of cells on patterned surfaces. *Lab Chip* **10**, 1182–1188 (2010).





## 原田 慶恵 グループ

1分子生理学

### 教員

原田 慶恵 (教授)  
 有吉 真理子 (特任准教授)  
 吉成 洋祐 (特任准教授 [最先端・次世代研究])

横田 浩章 (講師)  
 韓 龍雲 (助教)



### 研究概要

私たちの体の中で機能している生体分子の大きさはおよそ数nmから数百nmです。この大きさはちょうどマイクロとマクロの接点“メゾ”領域です。生体分子の住む世界と私たちの住む世界の決定的な違いは、熱ゆらぎが無視できないという点です。生体分子は常に大きな熱ゆらぎにさらされています。そのため、生体分子は人工機械とは異なり、熱ゆらぎを巧みに利用しながら機能していると考えられます。たとえば、RNAポリメラーゼはDNA上のプロモーター部位を探す時、DNA上を1次元拡散することが知られています。このような生体分子の巧みな分子機構を明らかにすることが原田グループの究極の目的です。

生体分子の動くしくみを知るためには、個々の分子の動きをみたり、分子に直接さわったりすることが非常に役に立ちます。そこで私たちのグループでは、個々の生体分子の動きや構造変化を直接観察することができる**1分子イメージング顕微鏡**や、分子を**光ピンセット**や**磁気ピンセット**で捕まえて操作する方法、分子の発生する微小な力を測定する装置などを開発してきました。現在、それらを使って、**DNAの複製・修復・組み換え**に関わるタンパク質の機能を調べています。

DNAの複製・修復・組み換えは、種の遺伝的連続性を保証する最も重要な機構です。DNA複製が驚くほど複雑なのは、DNAの情報を子孫に正確に伝えなければいけないからです。DNA複製の際、さまざまなタンパク質分子が実際にどのように相互作用し、非常に複雑な反応を速やかに、そして絶妙の精度で触媒するのかについてのダイナミクスはわかっていません。

そこで私たちは**1分子測定技術**をさらに発展させ、DNA-タンパク質間、タンパク質-タンパク質間の相互作用の1分子イメージング測定と、相互作用しているDNA1分子の力学測定の同時計測を通して、DNA複製・修復・組み換え機構の1分子レベルでの解明をめざしています。

### 主要論文

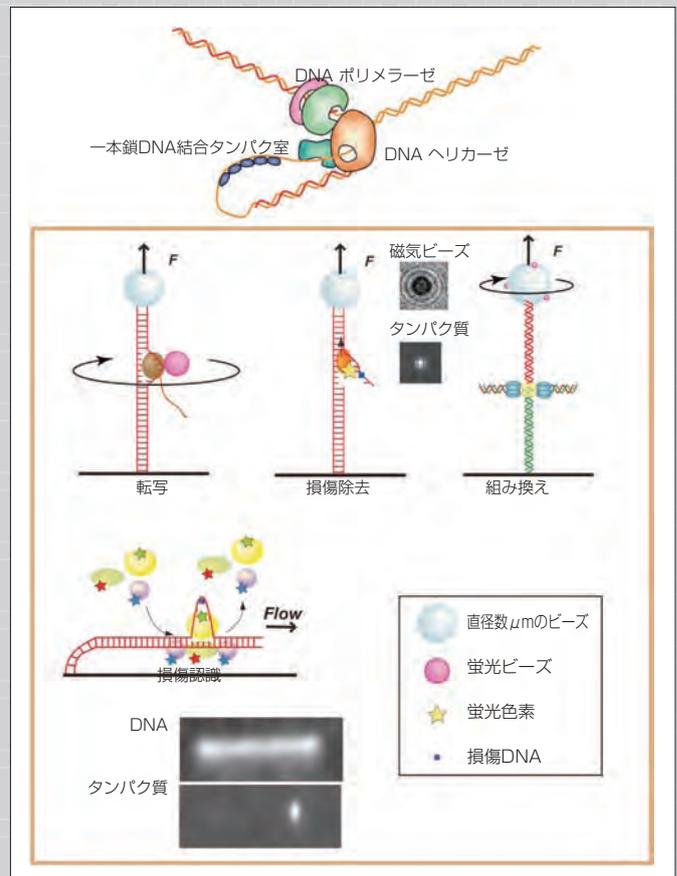
Miyazono, Y., Hayashi, M., Karagiannis, P., Harada, Y. and Tadokuma, H. Strain through the neck linker ensures processive runs: a DNA-kinesin hybrid nanomachine study. *EMBO J.* **29**, 93–106 (2009).

Sasuga, Y., Iwasawa, T., Terada, K., Oe, Y., Sorimachi, H., Ohara, O. and Harada, Y. Single-cell chemical lysis method for analyses of intracellular molecules using an array of picoliter-scale microwells. *Anal. Chem.* **80**, 9141–9149 (2008).

Hayashi, M. and Harada, Y. Direct observation of the reversible unwinding of a single DNA molecule caused by the intercalation of ethidium bromide. *Nucleic Acids Res.* **35**, e125 (2007).

Han, Y., Tani, T., Hayashi, M., Hishida, T., Iwasaki, H., Shinagawa H. and Harada, Y. Direct observation of DNA rotation during branch migration of Holliday junction DNA by Escherichia coli RuvA-RuvB protein complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **103**, 11544–11548 (2006).

Sasuga, Y., Tani, T., Hayashi, M., Yamakawa, H., Ohara, O. and Harada, Y. Development of a microscopic platform for real-time monitoring of biomolecular interactions. *Genome Res.* **16**, 132–139 (2006).





# 橋田 充 グループ

薬物送達システム

教員  
橋田 充 (教授)



## 研究概要

**ドラッグデリバリーシステム (DDS)** は、薬物の体内動態を精密に制御することによって薬物治療の最適化を図る投与技術の新しい概念です。バイオ医薬品や遺伝子医薬品に代表される将来の薬物治療を支える基盤技術として、現在、創薬科学の重要分野の一つとされています。橋田グループでは、現在、独特な性質を有する新しい物質を用いた**医薬品や遺伝子送達のためのキャリア開発**に主眼をおいています。その中の一つとして、**カーボンナノチューブ (CNT)** を用いたDDS開発に取り組んでいます。まず、CNTの生体内利用のためには水への可溶性が必要なため、私たちはペプチドを用いた水への分散法を開発しています。さらに、薬物送達キャリアとして利用するために、CNTに対する機能性の付与を行っています。この研究では、物性評価においては今堀グループと、糖鎖修飾においては木曾グループと共同研究を行っています。また、木曾グループと共同で新規薬物キャリアも行っています。電気的に中性なリンカーにより糖質とコレステロールの複合体を合成し、より細胞選択性の改良された薬物キャリアの開発を行っています。

他にも、私たちのグループでは、下記のようなドラッグデリバリー技術の開発に取り組んでいます。

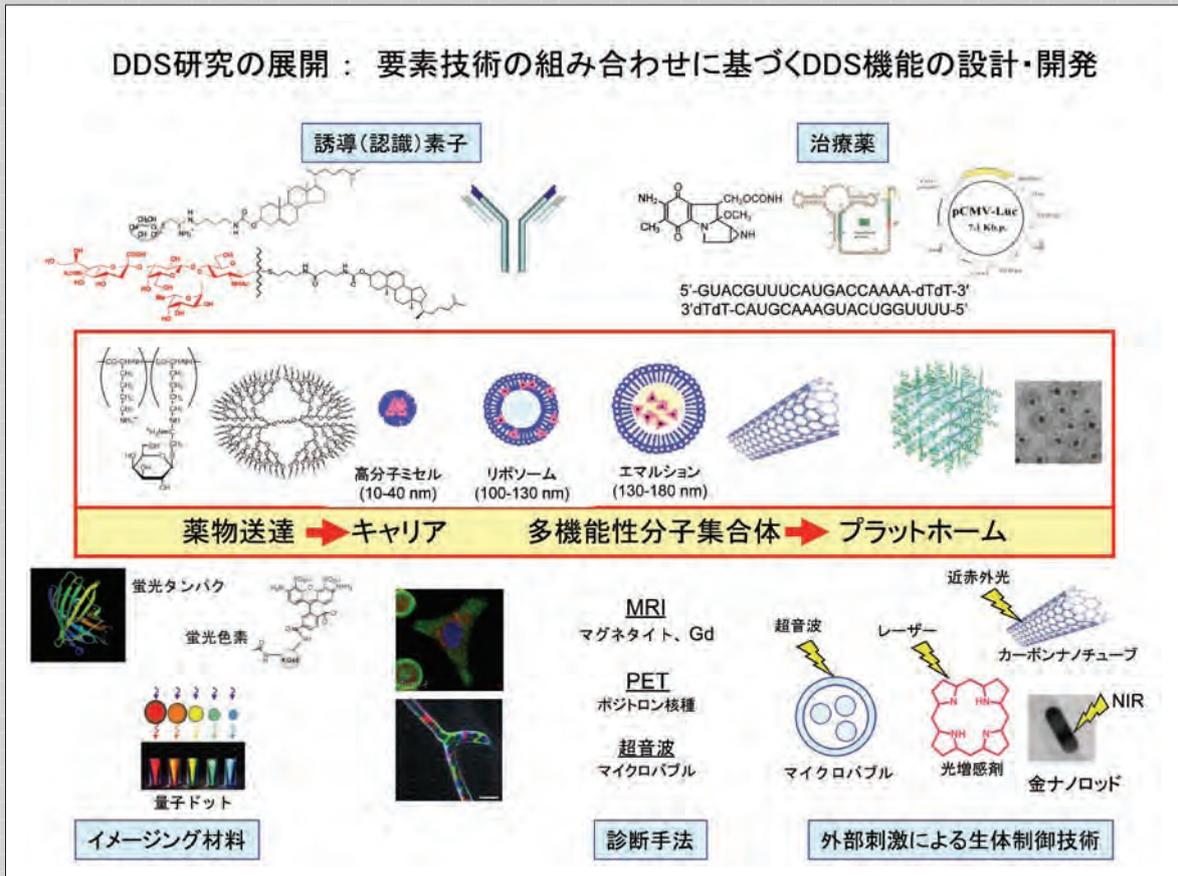
1. 薬物ターゲティングを目的とした高分子あるいは微粒子性キャリアの開発
2. 化学的修飾を利用したタンパク質医薬品のインビボ動態制御とターゲティング
3. 遺伝子医薬品の細胞特異的デリバリー
4. カーボンナノチューブなどの新規素材を用いたキャリアシステムの開発
5. 薬物の経粘膜、経皮膚吸収のインシリコ予測

## 主要論文

Higuchi, Y., Wu, C., Chang, K. L., Irie, K., Kawakami, S., Yamashita, F. and Hashida, M. Polyamidoamine dendrimer-conjugated quantum dots for efficient labeling of primary cultured mesenchymal stem cells. *Biomaterials* **32(28)**, 6676–82 (2011).

Un, K., Kawakami, S., Suzuki, R., Maruyama, K., Yamashita, F. and Hashida, M. Development of an ultrasound-responsive and mannose-modified gene carrier for DNA vaccine therapy. *Biomaterials* **31(30)**, 7813–26 (2010).

Nakanishi, H., Higuchi, Y., Kawakami, S., Yamashita, F. and Hashida, M. PiggyBac transposon-mediated long-term gene expression in mice. *Mol. Ther.* **18**, 707–14 (2010).





## John Heuser グループ

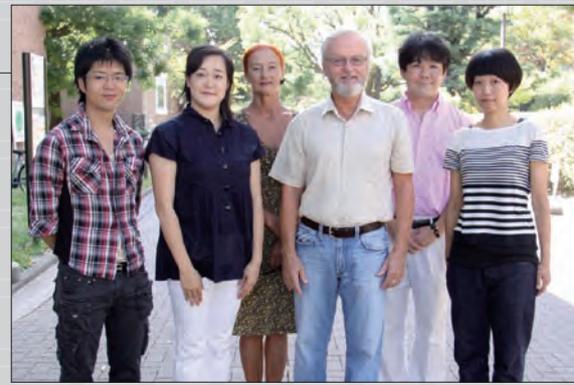
生物物理学、細胞生物学

### 教員

John Heuser (教授)

諸根 信弘 (講師)

Tatyana Tenkova-Heuser (特任助教)



### 研究概要

Heuserグループの目標は、細胞内の**メソスケール分子機械**を生きた状態のまま瞬時に固定して、電子顕微鏡で観察する技術の開発です。基盤技術として、**急速凍結・ディープエッチ電子顕微鏡法**が挙げられます。これは、脳神経シナプスや神経筋接合部からの神経伝達物質の量子的放出、**シナプス小胞**と呼ばれる**メソサイズの構成要素**の分泌メカニズム等を可視化するために、私たちが独自に開発したものです。今やこの技術は世界中に普及し、他の電子顕微鏡研究者でも細胞内の様々な**メソマシンの構造やダイナミクス** (受容体タンパク質によるシグナル分子複合体、アクトミオシンの細胞骨格ネットワーク、クラスリン被覆ピットやカベオラ、細胞小器官形成など様々な細胞膜の分化能) を可視化できるようになりました。

私たちの技術は、神経伝達ばかりでなく筋収縮、ウィルス感染、免疫シナプス形成、小胞輸送、ニューロン新生に伴う細胞移動で見られる、極めて小規模で瞬時に起こる細胞内プロセスを捕捉→可視化→理解するのに利用されています。

さらに、細胞機能の根底にある分子メカニズムを**メソスケール**で解明するため、**フリーズエッチ法**を改良して抽出及び精製タンパク質やDNA分子の可視化に取り組んでいます。細胞・オルガネラから巨大分子まで、私たちの急速凍結試料には細胞やオルガネラに元来存在する全てのメソ構造物が残っているため、生きた状態を反映した真に迫ったイメージが得られます。今日では、**トモグラフィー**や**ステレオグラフィー**といった最新の3次元イメージングを導入することで、従来よりも高い解像度で可視化できるようになっています。

現在は、急速凍結した細胞を何も操作せずに直接可視化できる**クライオSEM**の開発にも着手し、**3次元細胞内メソ構造解析**の領域で世界をリードしています。

iCeMSの他のグループと共に私たちが取り組んでいる学際融合研究は、以下の通りです。

1. **神経変性疾患**にみられる神経及びグリア細胞での**悪性化フィブリルのメソ構成要素** (アルツハイマー病で発現してくる老人班やパーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症等々で形成される細胞内線維アミロイド凝集体) を電子顕微鏡で可視化します。中辻グループ

との共同研究により、これらの疾患を概括できるように遺伝子設計された**ES及びiPS細胞**を開発及び解析する予定です。

2. 上記のプロジェクトに関連して、**フィブリル形成の高速1分子イメージング**を電子顕微鏡で**相補的解析**します。特に生きた細胞での細胞膜及びオルガネラ動態への影響を検討します。実際、楠見グループとの共同研究では、先進高速1分子イメージングが持つ諸性能のうち、どれが電子顕微鏡に匹敵するかを決定する予定です。

3. iCeMS内で進行している多くの学際研究に対して、電子顕微鏡による支援を提供しています。例えば、高野・北川グループによる**ナノ多孔質材料**の開発、上田・楠見グループによる**脂質輸送や脂質凝集体形成**の可視化法の開発、柊、見学、中辻グループの研究における**細胞小器官形成**の時空間解析があります。

### 主要論文

Hanson, P. I., Roth, R., Lin, Y. and Heuser, J. E. Plasma membrane deformation by circular arrays of ESCRT-III protein filaments. *J. Cell Biol.* **180**, 389–402 (2008).

Morone, N., Nakada, C., Umemura, Y., Usukura, J. and Kusumi, A. Three-dimensional molecular architecture of the plasma-membrane-associated cytoskeleton as reconstructed by freeze-etch electron tomography. *Methods Cell Biol.* **88**, 207–36 (2008).

Heuser, J. Evidence for recycling of contractile vacuole membrane during osmoregulation in Dictyostelium amoebae – A tribute to Gunther Gerisch. *Eur. J. Cell Biol.* **85**, 859–871 (2006).

Morone, N., Fujiwara, T., Murase, K., Kasai, R. S., Ike, H., Yuasa, S., Usukura, J. and Kusumi, A. Three-dimensional reconstruction of the membrane skeleton at the plasma membrane interface by electron tomography. *J. Cell Biol.* **174**, 851–862 (2006).

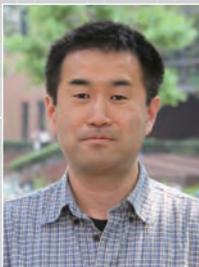
Heuser, J. Deep-etch EM reveals that the early poxvirus envelope is a single membrane bilayer stabilized by a geodetic “honeycomb” surface coat. *J. Cell Biol.* **169**, 269–283 (2005).



試料：1. クラスリン被覆ピット、2. アクチン膜骨格・カベオ、3. カベオラ、4. 酵母、5. 小腸組織

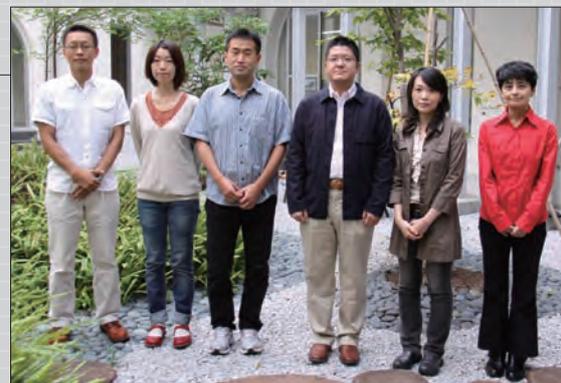
## 柘 卓志 グループ

発生生物学



### 教員

柘 卓志 (教授)  
松井 毅 (助教)



### 研究概要

約60兆個もの細胞からなる我々の体は、たった一つの細胞である卵からどうやって作られるのだろうか？そのすべてのからくりが、どのようにして一つの細胞に記されているのだろうか？という疑問は、発生学の始まりです。私たちのグループは、この答えを求めて、まずは、丸い卵が最初の形を作り出す仕組みを理解しようとしています。

私たちの体の設計図の始まりがどのように描かれているかは、半世紀以上前から繰り返し議論されてきましたが、実は未だによく分かっていません。私たちのグループは、マウス初期発生をライブで観察するシステムを立ち上げ、その発生過程は非常にダイナミックなものであることに驚かされました。哺乳類初期発生では、運命決定因子や細胞系譜は重要な役割を果たさず、哺乳類以外の動物種で用いられている決定論的メカニズムでは胚発生を説明できません。偶発的要素を様々な局面で含み、8細胞期に形成される上皮細胞極性を基礎とした、細胞のかたちや機械的な情報を取り入れながら、**自律的にかたち・パターン作り**を行うというのが、哺乳類初期発生の基本原理のようです。

また一方で、そのように最終的に形成された哺乳類個体の体表面は多層化した上皮細胞によって覆われています。この「重層上皮」は、脊椎動物陸上進出から、哺乳類出現に至るまでの間に、地球大気環境に適応進化してきた歴史を持っています。その謎を解明する為に、私たちは、両性類～哺乳類に至る進化の過程で獲得された皮膚特異的遺伝子をマウスから欠失させ、太古の皮膚を再現しつつあります。その適応進化の分子機構は、細胞分化と、地球環境変化との関わりの下に、理解されると考えられます。

したがって、従来の概念にとらわれない自由な発想、**胚や個体を生物システムとして多角的に理解する姿勢**が求められています。いっぽう、「形」の変化を「**観て**」考えるという基本姿勢を大切にしています。

私たちは、分子・細胞生物学を包括的に用いながら、顕微鏡の開発や、数学、物理学的アプローチも試み、必要なあらゆる手段を駆使して、生命の謎に取り組みます。

### 主要論文

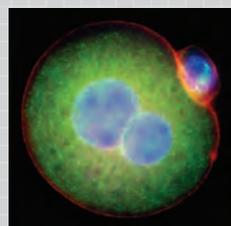
Matsui, T., Miyamoto, K., Kubo, A., Kawasaki, H., Ebihara, T., Hata, K., Tanahashi, S., Ichinose, S., Imoto, I., Inazawa, J., Kudoh, J., Amagai, M: SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. *EMBO Mol. Med.* **3**, 320–333 (2011).

Honda, H., Motosugi, N., Nagai, T., Tanemura, M. and Hiiragi, T. Computer simulation of emerging asymmetry in the mammalian blastocyst. *Development* **135**, 1407–1414 (2008).

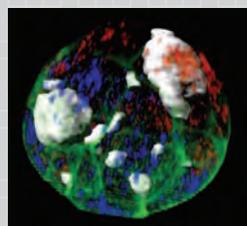
Dietrich, J. E. and Hiiragi, T. Stochastic patterning in the mouse pre-implantation embryo. *Development* **134**, 4219–4231 (2007).

Matsui T, Kinoshita-Ida Y, Hayashi-Kisumi F, Hata M, Matsubara K, Chiba M, Katahira-Tayama S, Morita K, Miyachi Y, Tsukita S: Mouse homologue of skin-specific retroviral-like aspartic protease (SASPase) involved in wrinkle formation. *J. Biol. Chem.* **281**, 27512–25 (2006).

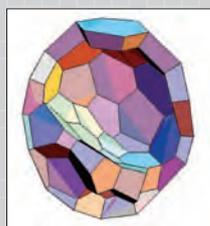
Motosugi, N., Bauer, T., Polanski, Z., Solter, D. and Hiiragi, T. Polarity of the mouse embryo is established at blastocyst and is not prepatterned. *Gene. Dev.* **19**, 1081–1092 (2005).



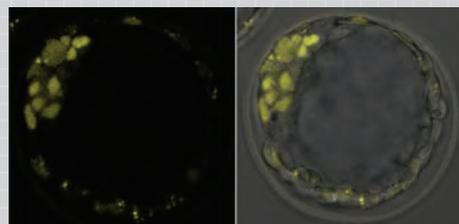
全能性を宿す卵



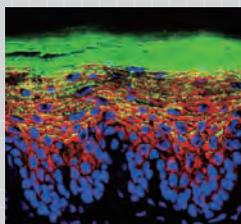
マウス初期胚、胞胚の形成



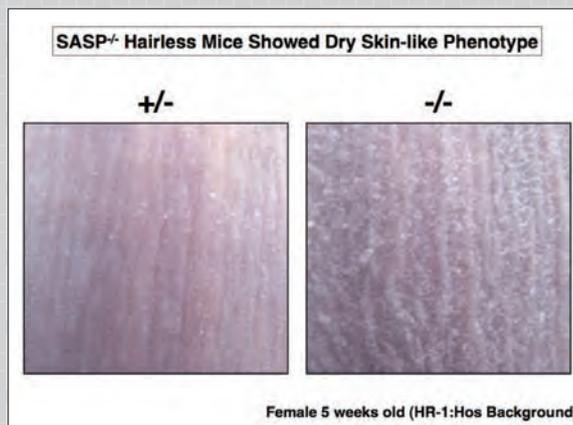
マウス初期胚形成のコンピュータシミュレーション



初期細胞系列特異的な蛍光発現をもつレポーターマウス



重層上皮特異的分泌蛋白質 Dermokineのマウス皮膚表皮における局在 (緑: Dermokine, 赤: Keratin-10, 青: 核)



上皮の適応進化の過程で陸上脊椎動物のゲノム上に取り込まれた、皮膚に特異的に発現するレトロウイルス型プロテアーゼを欠損させると乾燥肌になる。



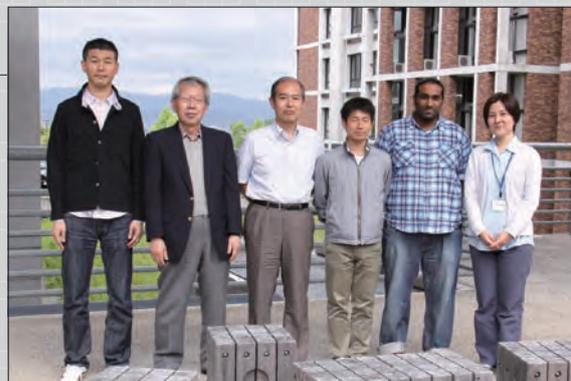
## 今堀 博 グループ

有機化学、光化学、薬物送達システム

### 教員

今堀 博 (教授)

黒飛 敬 (特定助教 [産官学連携])



### 研究概要

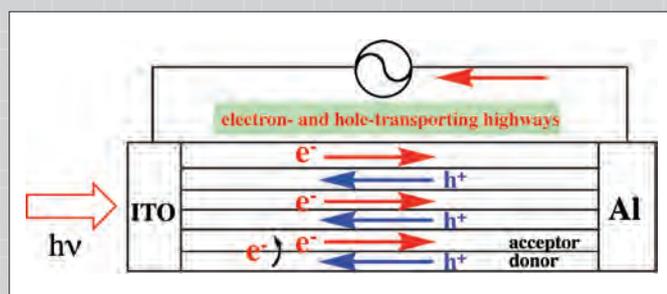
私たちのグループでは人工光合成と太陽エネルギー変換システムの構築を目指しています。特に、高効率の太陽エネルギー変換に有利であると考えられるフラーレンの優れた電子移動特性 (小さな最配列エネルギー) を見出しました。すなわち、フラーレンを用いれば、光励起により高効率・長寿命の電荷分離状態を生成することが可能となります。また、この特性を活かして有機太陽電池を始めとした有機エレクトロニクスへの広範な応用が期待されています。以上のようにフラーレンを用いた人工光合成と太陽エネルギー変換は国内外で高い評価を受けています。

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。有機太陽電池は現状では変換効率が低いものの、柔軟性、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、新型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。特に、上記の特性を併せ持つ新型ハイブリッド有機太陽電池の開発に成功しています。また、現在、変換効率8%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. 光治療のための光捕集メゾ材料および細胞を可視化するための多機能性発光メゾ材料の開発 (村上フェロー、橋田グループ)
2. 細胞機能の解明や幹細胞の制御を目指した光機能性メゾ材料による人工膜輸送系の構築 (村上フェロー、ホイザーグループ、森グループ)



理想的なバルクヘテロ接合太陽電池の模式図

### 主要論文

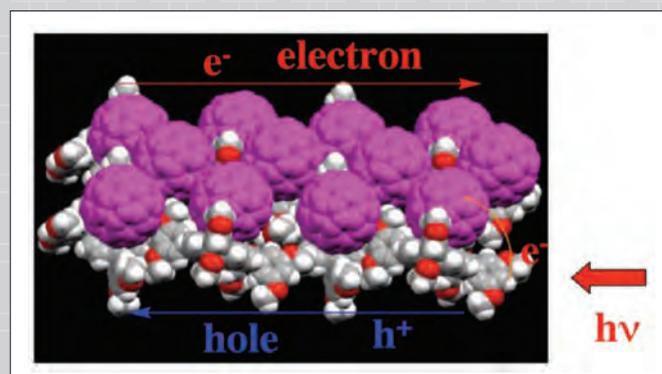
Hayashi, H., Nihashi, W., Umeyama, T., Matano, Y., Seki, S., Shimizu, Y., and Imahori, H. Segregated donor-acceptor columns in liquid crystals that exhibit highly efficient ambipolar charge transport. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 10736–10739 (2011).

Umeyama, T., Tezuka, N., Kawashima, F., Seki, S., Matano, Y., Nakao, Y., Shishido, T., Nishi, M., Hirao, K., Lehtivuori, H., Tkachenko, N. V., Lemmetyinen, H. and Imahori, H. Carbon nanotube wiring of donor-acceptor nanograins by self-assembly and efficient charge transport. *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 4615–4619 (2011).

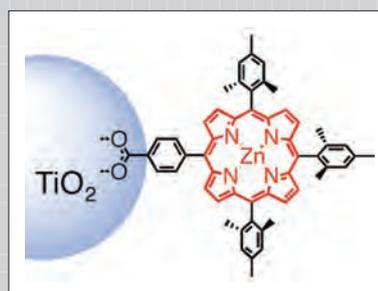
Hayashi, H., Lightcap, I. V., Tsujimoto, M., Takano, M., Umeyama, T., Kamat, P. V. and Imahori, H. Electron transfer cascade by organic/inorganic ternary composites of porphyrin, zinc oxide nanoparticles, and reduced graphene oxide on a tin oxide electrode that exhibits efficient photocurrent generation. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 7684–7687 (2011).

Imahori, H., Umeyama, T. and Ito, S. Large  $\pi$  aromatic molecules as potential sensitizers in dye-sensitized solar cells. *Acc. Chem. Res.* **42**, 1809–1818 (2009).

Kira, A., Umeyama, T., Matano, Y., Yoshida, K., Isoda, S., Park, J.-K., Kim, D. and Imahori, H. Supramolecular donor-acceptor heterojunctions by vectorial stepwise assembly of porphyrins and coordination-bonded fullerene arrays for photocurrent generation. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 3198–3200 (2009).



分子レベルのバイコンティニユアスドナー・アクセプターネットワークによる高効率ホール・電子輸送



ポルフィリン色素増感太陽電池における光電流発生



## 見学 美根子 グループ

神経発生生物学、細胞生物学

### 教員

見学 美根子 (准教授)

王 丹 (助教)

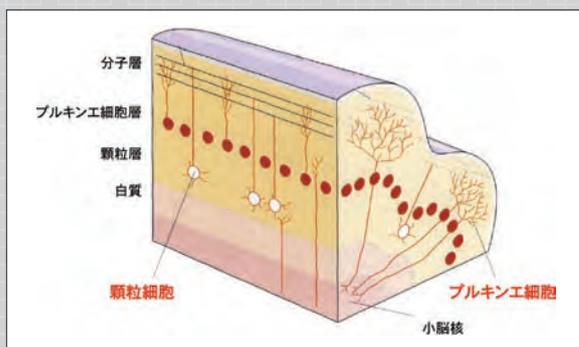


### 研究概要

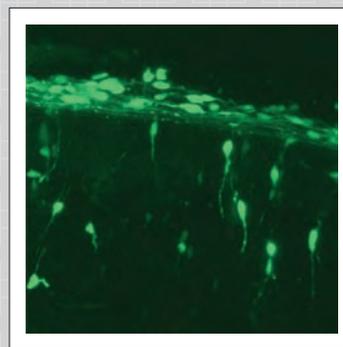
多細胞生物の組織が形作られ機能を発現する上で、**細胞の形と位置**が正しく制御されることが必須です。哺乳類脳では数百億個と概算される**ニューロン**が整然と配置し、それぞれ複雑な突起を伸展して特異的な神経回路を形成しています。発生中のニューロンは極めて躍動的で、分裂層から脳内の機能部位まで長距離を細胞移動し、さらに複雑に分岐した樹状突起と軸索を伸展させることによって特定の相手とシナプス結合します。これらの細胞運動は**細胞骨格**および**細胞膜分子**の構造的・化学的活性の動的な変化により制御されると考えられますが、その複雑な時空間的制御についてはほとんど明らかではありません。私達はニューロンの細胞運動、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**メゾ空間で起こるダイナミックな分子間相互作用**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。

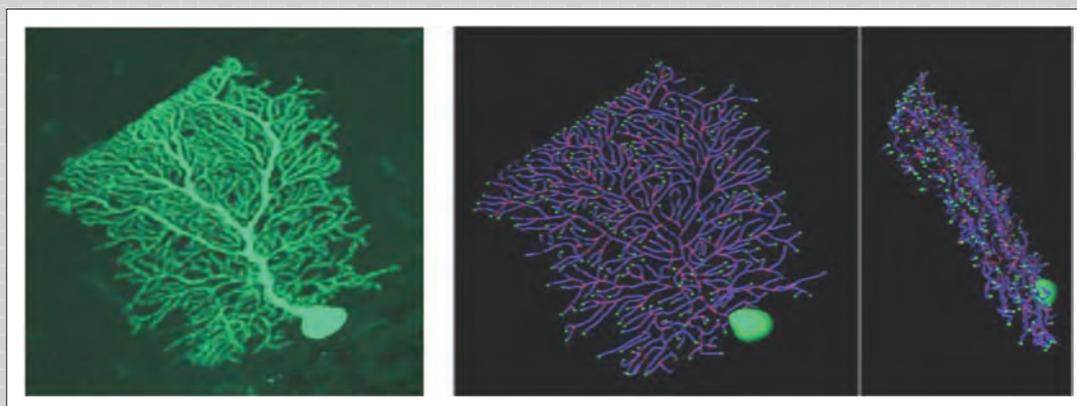
1. ニューロン移動における**オルガネラ輸送**を司る**細胞骨格運動のライブイメージング**解析
2. **樹状突起分岐パターン形成**の生物学的・物理学的原理の解明
3. ニューロンの細胞運動の分子動態を可視化する**イメージング技術**の開発



哺乳動物小脳皮質の細胞構築



小脳発生における顆粒細胞移動のタイムラプス観察像



蛍光標識した小脳プルキンエ細胞とグラフィック画像

### 主要論文

Kaneko, M., Takata, N., Eiraku, M., Kiyohara, Y., Aida, T., Hirase, H., Hashikawa, T. and Kengaku, M. Monopolar arborization of Purkinje cell dendrites is regulated by afferent climbing fiber inputs. *PLoS ONE* **6**, e20108 (2011).

Sasaki, N., Kurisu, J. and Kengaku, M. Sonic hedgehog signaling regulates actin cytoskeleton via Tiam1-Rac1 cascade during spine formation. *Mol. Cell Neurosci.* **45**, 335–344 (2010).

Kurisu, J., Fukuda, T., Yokoyama, S., Hirano, T. and Kengaku, M. Polarized targeting of DNER into dendritic plasma membrane in hippocampal neurons depends on endocytosis. *J. Neurochem.* **113**, 1598–1610 (2010).

Fukazawa, N., Yokoyama, S., Eiraku, M., Kengaku, M. and Maeda, N. Receptor type tyrosine phosphatase zeta-pleiotrophin signaling controls endocytic trafficking of DNER that regulates neuritogenesis. *Mol. Cell Biol.* **28**, 4494–4506 (2008).

Umeshima, H., Hirano, T. and Kengaku, M. Microtubule-based nuclear movement occurs independently of centrosome positioning in migrating neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **104**, 16182–7 (2007).



## 木曾 真 グループ

応用生物有機化学、生理活性天然物化学

### 教員

木曾 真 (教授)  
安藤 弘宗 (准教授)  
今村 彰宏 (助教)



### 研究概要

iCeMS岐阜大学サテライトでは糖質（とくに「糖鎖」と呼ばれている分子）が様々な生命現象で発揮している多様な機能を化学的な手法により分子レベルで解明し、その機能を医薬へと応用することを目指しています。そのために、私たちの研究は糖鎖を自在に化学合成することができる強力な方法の確立と、生物学的に重要な糖鎖および機能化した糖鎖プローブを多様に擁する**グライコバンク**の創生に注力します。さらに、グライコバンクの糖鎖分子を用いて分子生物学、発生生物学、構造生物学、生物物理学との学際研究を展開し、糖鎖の機能理解と機能応用を展開します。

これまでに私たちが合成した糖鎖は、免疫系、ウイルスの感染、癌の転移などに関わる様々な生物学の研究に利用されています。iCeMSでは、グライコバンクの糖鎖分子を用いた、以下のような新たな分野横断的な研究を開始しています。

1. 幹細胞科学（中辻グループ、山中グループ）とナノ材料科学（Chenグループ）との共同による、幹細胞（ES細胞、iPS細胞）の分化、増殖を誘導する（と考えられる）構造均一の合成糖鎖から成る幹細胞制御のための**糖鎖ディレクターシステム**の創製
2. 1分子細胞生物物理学（楠見グループ）との共同による、膜成分の機能性複合体である「ラフト」の形成と機能を解明するための、細胞膜**1分子追跡**用糖鎖プローブの開発
3. 薬品動態制御学（橋田グループ）とナノ材料科学、バイオマテリアル科

学（北川グループ、今堀グループ）との共同による、糖鎖修飾機能性カーボンナノチューブおよびリポソームを薬物キャリアーとして用いる革新的**薬物送達システム（DDS）**の開発

### 主要論文

Nakashima, S., Ando, H., Imamura, A., Yuki, N., Ishida, H. and Kiso, M. A first total synthesis of a hybrid-type ganglioside associated with amyotrophic lateral sclerosis-like disorder. *Chem. Eur. J.* **17**, 588–597 (2011).

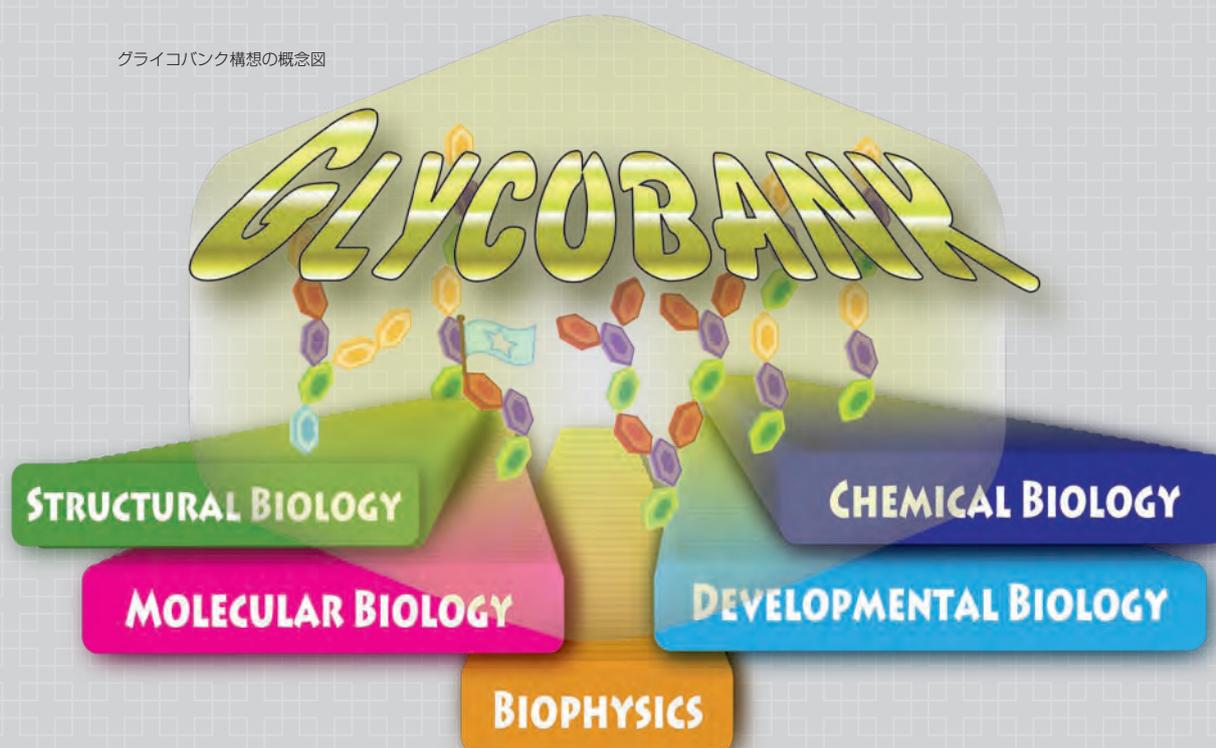
Tamai, H., Ando, H., Tanaka, H., Hosoda-Yabe, R., Yabe, T., Ishida, H. and Kiso, M. The total synthesis of the neurogenic ganglioside LLG-3 isolated from the starfish *Linckia laevigata*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **50**, 2330–2333 (2011).

Fujikawa, K., Nohara, T., Imamura, A., Ando, H., Ishida, H. and Kiso, M. A cyclic glucosyl ceramide acceptor as a versatile building block for complex ganglioside synthesis. *Tetrahedron Lett.* **51**, 1126–1130 (2010).

Iwayama, Y., Ando, H., Ishida, H. and Kiso, M. A first total synthesis of ganglioside HLG-2. *Chem. Eur. J.* **15**, 4637–4648 (2009).

Stenmark, P., Dupuy, J., Imamura, A., Kiso, M. and Stevens, R. C. Crystal structure of botulinum neurotoxin type a in complex with the cell surface co-receptor GT1b—insight into the toxin–neuron interaction. *PLoS Pathog.* **4**, 1–10 (2008).

グライコバンク構想の概念図





## 北川 進 グループ

錯体化学、生物無機化学、多孔性材料、バイオマテリアル

### 教員

- |                |                      |
|----------------|----------------------|
| 北川 進 (教授)      | 小林 浩和 (特定助教 [産官学連携]) |
| 上野 隆史 (准教授)    | Stéphane Diring (助教) |
| 古川 修平 (准教授)    | 樋口 雅一 (特定助教 [産官学連携]) |
| 松田 亮太郎 (特任准教授) | 佐藤 弘志 (特任助教)         |



### 研究概要

北川グループでは、1nmよりも小さいサイズから数nmのサイズにわたる大きさの空間をもつ**多孔性材料**を開発し、その空間内に取り込まれた分子やイオンが主役となって引き起こすサイエンスを研究しています。私たちが対象とするこの多孔性材料は、**無機-有機ハイブリッド材料 (多孔性配位高分子, porous coordination polymer (PCP) または metal-organic framework (MOF) と呼ばれる) や多孔性蛋白質結晶**です。PCPは、地球環境、エネルギー、生命にとって重要なH<sub>2</sub>、O<sub>2</sub>、CH<sub>4</sub>、CO<sub>2</sub>、NO等を自在に**分離、貯蔵、徐放**等の機能を持つ材料で世界的に注目されています。また気体のみならず細胞の機能に重要な役割を担うイオンを選択的に貯蔵、放出、輸送をおこなう機能も期待できます。蛋白質結晶はナノ粒子の生成、貯蔵、触媒機能などを合理的に設計できる新しい生体材料です。これらの多孔性材料はこれまで、取り扱いやすさからマイクロメータより大きいサイズの量、いわゆるバルク材料を対象としてその機能が用いられてきましたが、最近、私たちは5~100nm程度のサイズの結晶粒子 (**メゾ領域**サイズ) に注目してその合成、構造と機能を研究しています。5nmより小さい場合は、いわゆる従来の1分子の化学であり、構造が明らかになるとその機能は一義的に決定されます。一方、バルクサイズも“固い”構造でその機能は固有のものです。しかしメゾ領域にある結晶では、化学的、物理的環境に対して、構造は揺らいだり、敏感に応答するなどこれまでにない**協同的機能**が期待されます。このメゾサイズはまさに細胞が機能を生み出している領域に対応しています。現在、我々が開発してきたこれら材料の地球環境、エネルギー問題解決への応用、細胞への応用、そして空間物質-細胞による新しいサイエンスを拓きつつあります。

1. 天然ガス、バイオガスなどの石油を源としない材料生産のための、混合ガスの低エネルギー、高効率分離、貯蔵材料の開発
2. 多孔性材料を分子、イオン (そして薬物) の輸送体として利用: 生命活動に関わるCO、NO、NH<sub>3</sub>等の小分子の吸着、放出を制御できるような多孔性材料を作製する事ができれば、それらを用いて、細胞の解毒や、機能制御が可能となります。
3. 細胞膜への組み込み: 人工的に合成した多孔性材料を細胞膜に定着させ、気体分子、イオンの細胞内取り込み、細胞外へ放出等、細胞膜機能を人工物質で制御、または細胞機能を刺激するなど、細胞活動の理解をすすめることができます。

4. 多孔性材料を蛋白質等の生体物質で作製することができれば、より細胞に親和性の高い、機能性材料となり得ます。そのために、蛋白質に望みの機能を設計し、細胞へ導入可能な多孔性材料の作製を進めることができます。

### 主要論文

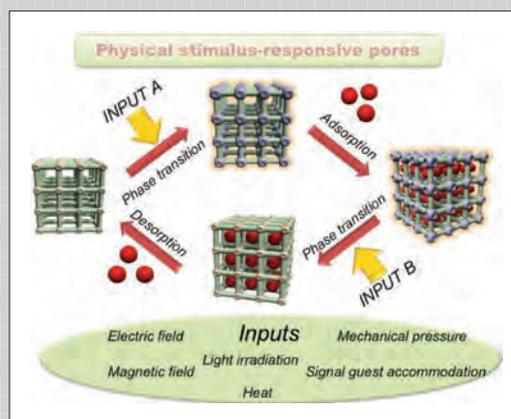
Takashima, Y., Martinez, M. V. Furukawa, S., Kondo, M., Shimomura, S., Uehara, H., Nakahama, M., Sugimoto, K., Kitagawa, S. Molecular decoding using luminescence from an entangled porous framework. *Nat. Commun.*, **2**, 168 (2011), DOI: 10.1038/ncomms1170.

Uemura, T., Yanai, N., Watanabe, S., Tanaka, H., Numaguchi, R., Miyahara, T. M., Ohta, Y., Nagaoka, M., Kitagawa, S. Unveiling thermal transitions of polymers in subnanometre pores. *Nat. Commun.*, **1**, 83 (2010), DOI: 10.1038/ncomms1091.

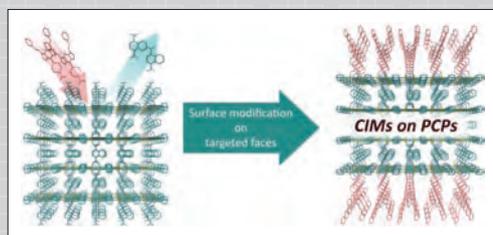
Koshiyama, T., Shirai, M., Hikage, T., Tabe, H., Tanaka, K., Kitagawa, S., Ueno, T. Post-Crystal Engineering of Zinc-Substituted Myoglobin to Construct a Long-Lived Photoinduced Charge-Separation System. *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 4849-4852 (2011).

Sato, H., Matsuda, R., Sugimoto, K., Takata, M., Kitagawa, S. Photoactivation of a nanoporous crystal for on-demand guest trapping and conversion. *Nat. Mater.* **9**, 661-666 (2010).

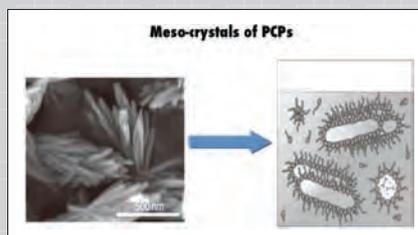
Horike, S., Shimomura, S. and Kitagawa, S. Soft porous crystals. *Nat. Chem.* **1**, 695-704 (2009).



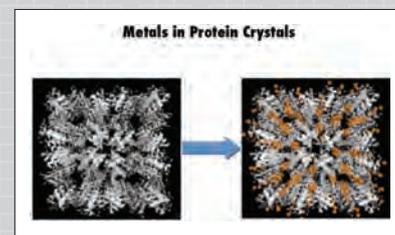
外部刺激による細胞機能の制御



多孔性配位高分子の表面修飾



メゾサイズ結晶作成による多孔性配位高分子機能



蛋白質結晶細孔への金属イオン集積と機能化



## 楠見 明弘 グループ

1 分子細胞生物物理学

### 教員

楠見 明弘 (教授)



### 研究概要

楠見グループでは、**生きている細胞**の中で、細胞膜上の受容体やシグナル分子を**1個ずつ(1種の分子という意味ではなく、ホントに1個の分子!!)**、直接に見たり、引っ張って動かしたりしています。それによって、

1. **細胞のシグナル伝達系**がシステムとしてどのような機構で働くのか、
2. **神経回路網**はどのようにして形成されるのか、

の2つの「**作動機構**」の問題にアプローチしています。生物が進化によって獲得してきた、シグナル系や細胞の社会の働き方の「**基本的／一般的な戦略**」を理解するのが目標です。

このような研究によって、最近、**細胞膜**の多くの機能が、メソスケール(1-100nm, iCeMS の定義よりナノの方にやや広げた定義)のダイナミックに変化し続ける構造体によって担われていることがわかってきました。これらは、主に3種に大別され、①細胞膜の内側表面に結合しているアクチン線維の網目によるコンパートメント、②コレステロールが中心となって作られるラフトドメイン、③膜タンパク質や膜表面分子の作る会合体です。

これらの研究は、将来のナノ・メゾテクノロジー、ナノ・メゾ再生医工学の基礎となるものです。

図1(左)：**1分子追跡法**。蛍光分子や金コロイドを特異抗体Fabなどを介して、膜タンパク質や脂質に結合させ、運動を可視化する。我々は、世界**最高速の1分子イメージング法**を開発してきており、1金コロイド粒子と1蛍光分子の観察の時間分解能は、それぞれ、6と100マイクロ秒(位置決め精度は、17と35nm)である。

図1(右)：**光ピンセット**によって、金コロイドを捕捉し、細胞膜に沿って膜タンパク質を1分子ずつ動かし、膜骨格やラフトの効果を調べる。

図2：細胞膜の内側表面にあるシグナル伝達分子 Ras が、活性化された瞬間を1分子観察した画像(活性化したときに、分子が発する蛍光が緑から赤く変わる)。この図では上が細胞質。細胞膜の画像はRasを1分子追跡した画像。軌跡は、この分子が制御がかかったブラウン運動をしていることを示す。Rasの活性化に伴って、多数の細胞内分子が、急速に、協同的に、シグナル複合体を作ることがわかった。さらに興味深いことに、この複合体は、1秒以内に分解される。つまり、細胞のシグナルはパルス的で、デジタル式のシグナリングをやっているようだ。このような発見は、普通の多数分子観察では不可能であり、**1分子観察の独壇場**である。

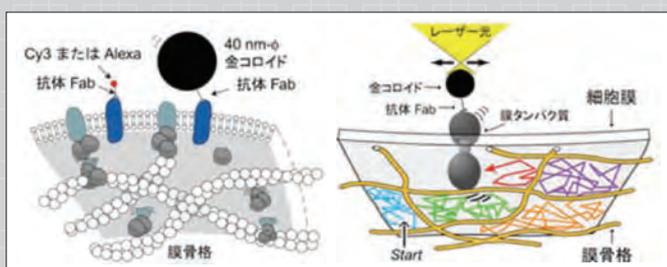


図1

図3：細胞膜の構造とその動き方に関して、パラダイムシフトを要求する発見ができた。細胞膜は膜骨格(**フェンス**, 左)とそれに結合している膜貫通型タンパク質(**ピケット**, 右)によって30-200nmの**コンパートメント**に仕切られており、そのために、シグナル複合体が形成されると、そこで**シグナルの閉じ込め**が起こることが分かってきた。

### 主要論文

Kusumi, A., Suzuki, K. G. N., Kasai, R. S., Ritchie, K., and Fujiwara, T. K. Hierarchical mesoscale domain organization of the plasma membrane. *Trends Biochem. Sci.* (2011) in press.

Kasai, R. S., Suzuki, K. G. N., Prossnitz, E. R., Koyama-Honda, I., Nakada, C., Fujiwara, T. K., and Kusumi, A. Full characterization of GPCR monomer-dimer dynamic equilibrium by single molecule imaging. *J. Cell Biol.* **192**, 463-480 (2011).

Tanaka, K. A. K., Suzuki, K. G. N., Shirai, Y. M., Shibutani, S. T., Miyahara, M. S. H., Tsuboi, H., Yahara, M., Yoshimura, A., Mayor, S., Fujiwara, T. K., and Kusumi, A. Membrane molecules mobile even after chemical fixation. *Nat. Meth.* **7**, 865-866 (2010).

Umemura, Y. M., Vrljic, M., Nishimura, S. Y., Fujiwara, T. K., Suzuki, K. G. N. and Kusumi, A. Both MHC class II and its GPI-anchored form undergo hop diffusion as observed by single-molecule tracking. *Biophys. J.* **95**, 435-450 (2008).

Kusumi, A., Nakada, C., Ritchie, K., Murase, K., Suzuki, K., Murakoshi, H., Kasai, R. S., Kondo, J. and Fujiwara, T. Paradigm shift of the plasma membrane concept from the two-dimensional continuum fluid to the partitioned fluid: high-speed single-molecule tracking of membrane molecules. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **34**, 351-378 (2005).



図2

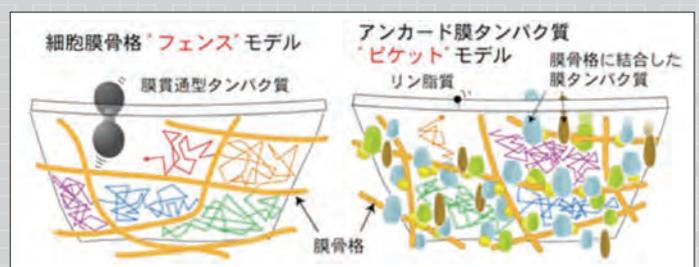


図3



## 中辻 憲夫 グループ

幹細胞生物学、発生生物学

### 教員

中辻 憲夫 (教授)  
Dongju Jung (講師)  
饗庭 一博 (講師)



### 研究概要

**多能性幹細胞株 (ES/iPS細胞株)** は、無制限の増殖能力によって莫大な数の細胞を無尽蔵に供給する能力を持つだけでなく、体を作るすべての種類の細胞に分化して作り出す**多能性**を持っています。従って、多能性幹細胞を未分化な状態で大量に増殖させ、必要に応じて遺伝子導入などで加工したのち、目的とする細胞種へと分化させ、必要な機能を果たす分化細胞を集めて、医学や創薬などに活用することができます。

私たちの研究グループは、**マウス、サル、ヒトES細胞株**の樹立と利用研究を長年にわたって進めてきました。それらの研究成果を基にして、最近では**iPS細胞株**への応用、そして**化学および微細工学との学際融合研究**を進めています。

1. 多能性幹細胞株に**疾患原因遺伝子**を導入するなどの**遺伝子改変**を行ったのち、症状が起きる種類の細胞へと分化させることにより、**疾患モデル細胞**を作成することができます。これまでにアルツハイマー病、ALS、ハンチントン病のモデル細胞を作成しました。それを用いて、**神経変性疾患**などの発症機能の解明や、**新薬開発**に活用することが可能です。異常たんぱく質/ペプチドの生成や疾病メカニズムの分析はCeMI (メソバイオ1分子イメージングセンター) を含む他のiCeMSグループとの共同研究で進められています。
2. 幹細胞の増殖や分化を制御できる**化合物やマテリアル**を見いだすことができれば、幹細胞の研究や応用に貢献する重要なツールとなります。それに加えて、幹細胞の増殖分化や機能制御に役立つ**マイクロデバイス**を微細加工によって作り出すことは、創薬など多方面への応用につながります。これらの研究を上杉グループ、杉山グループやChenグループと共同で進めています。最初の成功例として、多くのヒトES/iPS細胞株を高率で再現性良く心筋へ分化誘導する小分子化合物を発見しました。
3. ヒト多能性幹細胞を大量に高品質で生産する新しい技術開発を進めています。これは幹細胞の医学や創薬への実用化を目指すプロジェクト

トであり、大学等の研究グループに加えて、ハイテク企業との共同研究によって実施しています。

### 主要論文

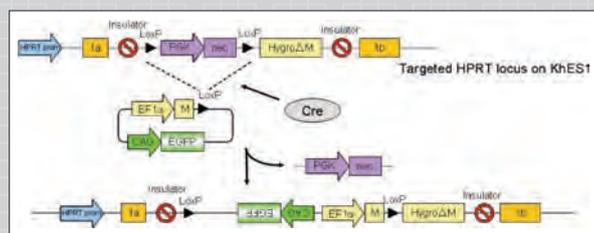
Tanaka, T., Hosokawa, M., Vagin, V. V., Reuter, M., Hayashi, E., Mochizuki, A. L., Kitamura, K., Yamanaka, H., Kondoh, G., Okawa, K., Kuramochi-Miyagawa, S., Nakano, T., Sachidanandam, R., Hannon, G. J., Pillai, R. S., Nakatsuji, N. and Chuma, S. Tudor domain containing 7 (Tdrd7) is essential for dynamic ribonucleoprotein (RNP) remodeling of chromatoid bodies during spermatogenesis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* **108**, 10579–10584 (2011).

Otsuji, T.G., Minami, I., Kurose, Y., Yamauchi, K., Tada, M. and Nakatsuji, N. Progressive maturation in contracting cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells: Qualitative effects on electrophysiological responses to drugs. *Stem Cell Res.* **4**, 201–213 (2010).

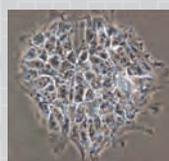
The International Stem Cell Initiative Consortium: Akopian, V., Andrews, P., Beil, S., Benvenisty, N., Brehm, J., Christie, M., Ford, A., Fox, V., Gokhale, P. J., Healy, L., Holm, F., Hovatta, O., Knowles, B. B., Ludwig, T. E., McKay, R. D. G., Miyazaki, T., Nakatsuji, N., Oh, S. K. W., Pera, M. F., Rossant, J., Stacey, G. N. and Suemori, H. Comparison of defined culture systems for feeder cell free propagation of human embryonic stem cells. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Animal* **46**, 247–258 (2010).

Sakurai, K., Shimoji, M., Tahimic, C. G. T., Aiba, K., Kawase, E., Hasegawa, K., Amagai, Y., Suemori, H. and Nakatsuji, N. Efficient integration of transgenes into a defined locus in human embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res.* **38**, e96 (2010).

Shoji, M., Tanaka, T., Hosokawa, M., Reuter, M., Stark, A., Kato, Y., Kondoh, G., Okawa, K., Chujo, T., Suzuki, T., Hata, K., Martin, S. L., Noce, T., Kuramochi-Miyagawa, S., Nakano, T., Sasaki, H., Pillai, R. S., Nakatsuji, N. and Chuma, S. The TDRD9-MIWI2 complex is essential for piRNA-mediated retrotransposon silencing in the mouse male germline. *Dev. Cell* **17**, 775–787 (2009).



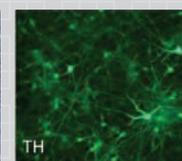
Cre/loxPによる部位特異的な遺伝子組み込み



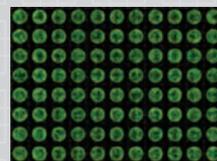
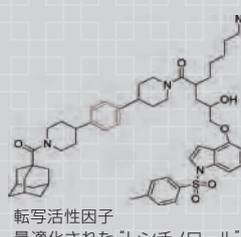
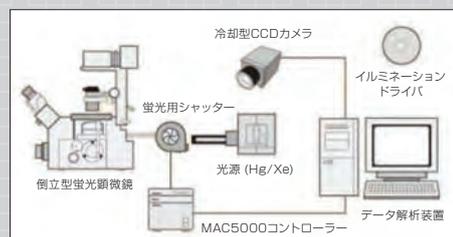
ヒトES細胞



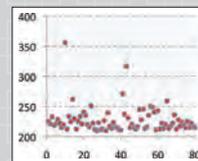
神経幹/前駆細胞



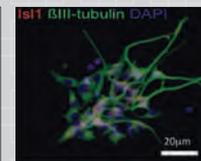
ドーパミンニューロン



96穴プレートスキャニング  
画像GFP発光



有効化合物の  
化学スクリーニング



運動ニューロン



## 杉山 弘 グループ

ゲノム化学、ケミカルバイオロジー

**教員**

杉山 弘 (教授)  
遠藤 政幸 (准教授)



### 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、DNAナノ構造による1分子挙動や反応の制御と解析、生細胞内でのDNAの構造解析の手法の開発を行っています。長期的な目標は、エビ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**の開発です。

- 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。
- さまざまな2次元構造の構築を行えるDNAオリガミ法を用いて、DNA配列の設計を行い、ナノスケール構造の構築を行うことで、(1) 2次元DNA構造体の配列プログラムに従った精密な配列と機能化、(2) 新規な2次元及び3次元ナノ構造体の構築とその操作、(3) DNAナノ

空間内での生体分子反応の制御と操作、(4) DNAナノ空間での1分子挙動の解析を検討しています。これらの研究のため、私たちのグループでは、実時間測定可能な原子間力顕微鏡 (AFM) を備えています。

### 主要論文

Endo, M., Sugita, T., Katsuda, Y., Hidaka, K. and Sugiyama, H. Programmed-Assembly System Using DNA Jigsaw Pieces. *Chem. Eur. J.* **16**, 5362–5368 (2010).

Shinohara, K., Sannohe, Y., Kaieda, S., Tanaka, K., Osuga, H., Tahara, H., Xu, Y., Kawase, T., Bando, T. and Sugiyama, H. A Chiral Wedge Molecule Inhibits Telomerase Activity. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 3778–3782 (2010).

Endo, M., Katsuda, Y., Hidaka, K. and Sugiyama, H. Regulation of DNA Methylation Using Different Tensions of Double Strands Constructed in a Defined DNA Nanostructure. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 1592–1597 (2010).

Endo, M., Hidaka, K., Kato, T., Namba, K. and Sugiyama, H. DNA Prism Structures Constructed by Folding of Multiple Rectangular Arms. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 15570–15571 (2009).



## 高野 幹夫 グループ

固体化学

### 教員

高野 幹夫 (教授)      古屋仲 秀樹 (准教授)  
磯田 正二 (客員教授)      山本 真平 (助教)



### 研究概要

高野グループは、チタン、マンガン、鉄、ニッケルなどの**3d遷移金属**を含む物質について**固体化学**的研究(合成、結晶構造解析、物理的・化学的性質の解明)を行っています。これらの元素は地殻に比較的多く含まれているので、入手しやすく安価です。また化学的な活性が高いため、これらを含む化合物は実に多種多様です。人類は、これらを着色剤(ベンガラ  $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)、触媒(TiO<sub>2</sub>, Ni)、誘電材料(BaTiO<sub>3</sub>)、磁石( $\alpha$ -Fe、Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)、超伝導体(Bi<sub>2</sub>Sr<sub>2</sub>Ca<sub>2</sub>Cu<sub>3</sub>O<sub>10</sub>)、電池電極(MnO<sub>2</sub>、LiCoO<sub>2</sub>)などとして利用してきました。

当グループは、これまで、各種の合成法を用いた**新物質の開拓と新機能の発掘**を試みてきましたが、最近、水生バクテリアが自然水に含まれる鉄から作りだした酸化鉄にも強い関心をもつようになりました(岡山大学高田潤教授グループとの共同研究)。この酸化鉄はすぐには真似のできない化学組成・構造・粒子形態をもっており、思いがけない新しい機能を秘めているようです。

私たちの活動内容は多層的です。中心にあるのは多彩な合成法を用いる**新物質・新機能の開拓**であり、iCeMSのバイオサイエンスグループとの**学際融合研究**は最表面・最先端にあります。自ら見出した新物質が革新的な材料として実用されることになれば、これに勝る喜びはありません。

以下に、現在の主な活動の内容を示します。

#### 1. ナノ磁性体

ナノサイズの磁性体粒子が、バイオサイエンスや医科学の研究によく利用されています。私たちは、それらよりはるかに強力な磁性体である**金属鉄**や**窒化鉄**(Fe<sub>16</sub>N<sub>2</sub>)を核とし、表層に生体親和性と生体機能性をもたせたナノ粒子を作製しています(図1)。この窒化鉄はまだ研究の歴史の浅い新材料ですが、ごくありふれた元素からなる一すなわち、資源争奪戦に巻き込まれるおそれのない**最強力磁石材料**として強い期待がかけられています。

#### 2. 組成・構造・形態の解析

物質の物性・機能は、その化学組成、構成原子の配列(構造)、および形態により決まります。それらを解明する方法は沢山ありますが、当研究室が主に担当しながらiCeMS内外に広く利用を供しているのが電子顕微鏡です。ナノ磁性体、光感応性高分子やタンパク分子で修飾したナノ材料(今堀G、橋田G)、ナノ空間反応生成物(北川G)の表面界面の構造分析による機能解析研究を行っています。

#### ■ 主要論文

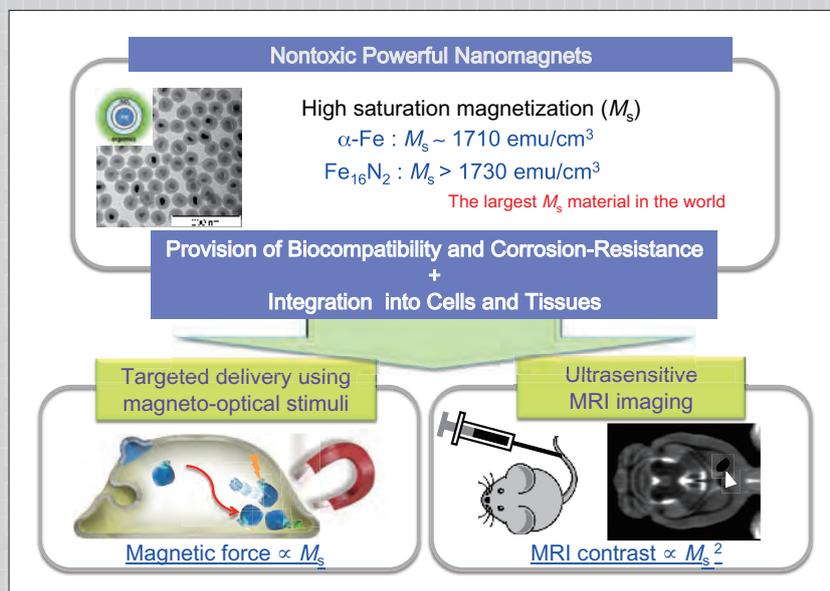
Yamamoto, S., Gallage, R., Tamada, Y., Kohara, K., Kusano, Y., Sasano, T., Ohno, K., Tsujii, Y., Kageyama, H., Ono, T., and Takano, M., Transformation of Nano- to Mesosized Iron Oxide Cores to  $\alpha$ -Fe within Organic Shells Preserved Intact. *Chem. Mater.* **23**, 6, 1564–1569 (2011).

Kawakami, T., Tsujimoto, Y., Kageyama, H., Chen, X.-Q., Fu, C. L., Tassel, C., Kitada, A., Suto, S., Hiram, K., Sekiya, Y., Makino, Y., Okada, T., Yagi, T., Hayashi, N., Yoshimura, K., Nasu, S., Podlousky R. and Takano, M. Spin transition in a four-coordinate iron oxide. *Nat. Chem.* **1**, 371–376 (2009).

Tamada, Y., Yamamoto, S., Nasu, S., Ono, T., Structural and magnetic properties of L1<sub>0</sub>-FePt nanoparticles aligned by external magnetic field. *Phys. Rev. B* **78**, 214428–1 (2008).

Tsujimoto, Y., Tassel, C., Hayashi, N., Watanabe, T., Kageyama, H., Yoshimura, K., Takano, M., Ceretti, M., Ritter, C. and Paulus, W. Infinite-Layer Iron Oxide with a Square-Planar Coordination. *Nature* **450**, 1062–1066 (2007).

Yamamoto, S., Morimoto, Y., Ono, T. and Takano, M. Magnetically superior and easy to handle L1<sub>0</sub>-FePt nanocrystals. *Appl. Phys. Lett.* **87**, 032503 (2005).



当研究室で作製された非常に強力なナノ磁石。細胞内での生理活性物質の時間空間制御放出や超高感度MRI測定への応用展開を試みています。



## 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 (教授)  
白井 正伸 (助教)  
廣理 英基 (助教)



### 研究概要

**テラヘルツ光**は0.1から10THz(1THz=10<sup>12</sup>Hz)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・回転単位は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合状態に関する知見が得られます。
- **安全性**—光子のエネルギーは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—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、LiNbO<sub>3</sub>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0.5mW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マイクロメートル)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マイクロメートルです。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ります。現在楠見グループや原田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プ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、特に水合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<sup>-14</sup>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1THz=1ps=300μm=33cm<sup>-1</sup>=4.1meV=47.6Kのような対応になっています。

### 主要論文

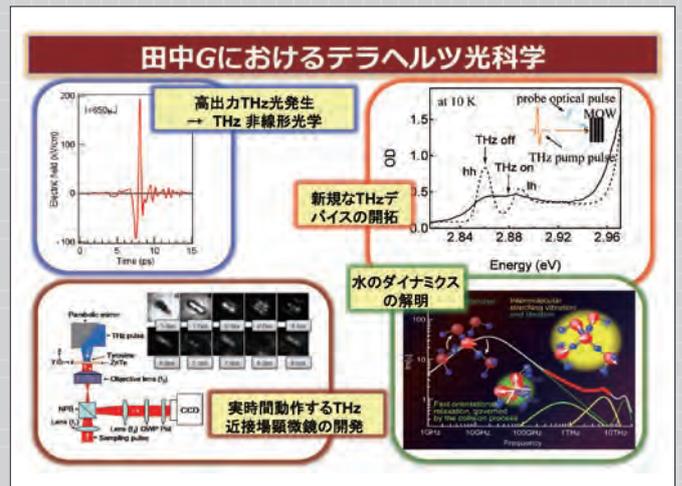
Hirori, H., Doi, A., Blanchard, A. F., and Tanaka, K., Single-cycle terahertz pulses with amplitudes exceeding 1 MV/cm generated by optical rectification in LiNbO<sub>3</sub>, *Appl. Phys. Lett.* **98**, 091106 (2011).

Jewariya, M., Nagai, M., and Tanaka, K., Ladder Climbing on the Anharmonic Intermolecular Potential in an Amino Acid Microcrystal via an Intense Monocycle Terahertz Pulse., *Phys. Rev. Lett.* **105**, 203003 (2010).

Brefuel, N., Watanabe, H., Toupet, L., Come, J., Matsumoto, N., Collet, E., Tanaka, K. and Tuchagues, J.P. Concerted Spin Crossover and Symmetry Breaking Yield Three Thermally and One Light-Induced Crystallographic Phases of a Molecular Material. *Angew. Chem., Int. Ed.* **48**, 9304–9307 (2009).

Watanabe, H., Hirori, H., Molnar, G., Bousseksou, A. and K. Tanaka. Temporal decoupling of spin and crystallographic phase transitions in Fe(PTz)<sub>6</sub>(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>. *Phys. Rev. B* **79**, 180405 (2009).

Bousseksou, A., Molnar, G., Real, J. A. and Tanaka, K. Spin crossover and photomagnetism in dinuclear iron(II) compounds. *Coord. Chem. Rev.* **251**, 1822–1833 (2007).





## 植田 和光 グループ

細胞生化学

教員

植田 和光 (教授)



### 研究概要

**ABC蛋白質**ファミリーは、ATP加水分解のエネルギーを利用してさまざまな化合物を輸送する膜蛋白質ファミリーで、微生物からヒトまでほとんどすべての生物の細胞で重要な働きをしています。ヒトでは約50種類の**ABC蛋白質**が、環境中の有害物に対する生体防御、代謝産物の体内循環、血中グルコース濃度の維持、脂質恒常性維持など、重要な生理的役割を担っています。**ABC蛋白質**の異常は、糖尿病、高脂血症、動脈硬化、呼吸不全、失明、脳神経疾患、皮膚疾患など多くの疾病を引き起こします。ヒト**ABC蛋白質**ファミリーの機能・制御の分子レベルでの解明は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** の発現プロファイルを明らかにし、それら **ABC 蛋白質** の機能を調節できる低分子化合物を発見することによって、多能性幹細胞における **ABC 蛋白質** の生理的役割の解明とともに、幹細胞の増殖や分化の制御のための重要なツールを開発します。
2. ABCA1やABCG1などの**ABC蛋白質**は、細胞内の過剰コレステロールを高密度リポ蛋白質 (善玉コレステロール) として除去し、動脈硬化の抑制に重要な役割を果たし、さらに膜リン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**の形成と再構成に関与し、炎症や免疫応答の調節に関与すると考えられています。**CeMI**(メゾパイオ1分子イメージングセンター)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**の動きを可視化し、作用機構を解明しようとしています。

3. 私たちのグループは、X線結晶構造解析、超低温電顕を用いた1分子観察によって**ABC蛋白質**の**機能的三次元構造**を解明しようとしています。その知見を生かし、北川グループ、今堀グループと共同で、合成化合物による人為的制御を可能な人工トランスポーター、人工イオンチャネルのデザインを目指しています。細胞に内在する膜蛋白質と類似の機能を果たす化合物を合成したのち、人工膜、培養細胞、そして幹細胞などへ導入する研究を進めています。

### 主要論文

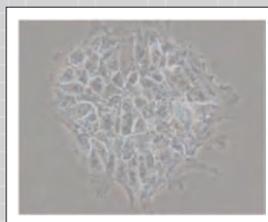
Nagao, K., Tomioka, M., and Ueda, K. Function and regulation of ABCA1- Membrane meso-domain organization and re-organization, *FEBS J.* **278**, 3190-3203 (2011).

Hozoji-Inada, M., Munehira, Y., Nagao, K., Kioka, N., and Ueda, K. LXR  $\beta$  directly interacts with ABCA1 to promote HDL formation during acute cholesterol accumulation. *J Biol Chem.* **286**, 20117-24 (2011).

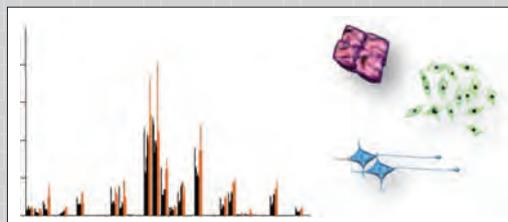
Yamashita H, Ueda K, and Kioka N. WAVE2 forms a complex with cAMP-dependent protein kinase (PKA) and is involved in PKA enhancement of membrane protrusions. *J Biol Chem.* **286**, 3907-3914 (2011).

Nagao, K., Takahashi, K., Hanada, K., Kioka, N., Matsuo, M. and Ueda, K. Enhanced apoA-I-dependent cholesterol efflux by ABCA1 from sphingomyelin-deficient CHO cells. *J Biol Chem.* **282**, 14868-74 (2007).

Morita, S.-y., Kobayashi, A., Takanezawa, Y., Kioka, N., Handa, T., Arai, H., Matsuo, M. and Ueda, K. Bile Salt-Dependent Efflux of Cellular Phospholipids Mediated by ATP Binding Cassette Protein B4. *Hepatology* **46**, 188-199 (2007).



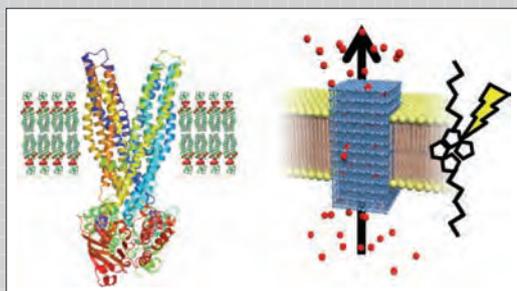
ヒトES細胞



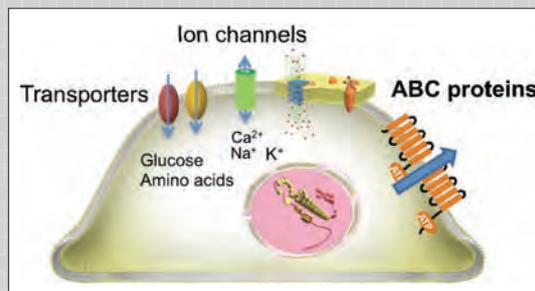
ES細胞におけるABCたんぱく質の生理的役割



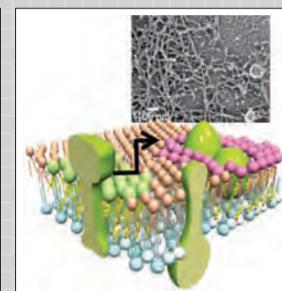
ABCたんぱく質の活性化剤と阻害剤の開発



機能的構造



トランスポーターとチャネル



膜メゾ領域の形成



## 上杉 志成 グループ

ケミカルバイオロジー

### 教員

上杉 志成 (教授)  
佐藤 慎一 (助教)



### 研究概要

**ケミカルバイオロジー**とは、化学を起点とした生物学です。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、操縦することができます。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。このような化合物は、細胞生物学や細胞治療の道具となります。細胞の仕組みは複雑ですが、有機化合物を起爆剤として用いることで、新たな切り口で細胞を研究し、細胞治療の実現化に貢献することができます。私たちの研究目標は生物学研究のための化合物ツールを提供することですが、同時に将来の化合物の利用法に新しいアイデアを与えることができればと思うのです。

研究プロジェクトの例をいくつか下に挙げます。

- **小分子フィブロネクチンの発見と利用** 人間の細胞は細胞外マトリックスに接着することで組織や臓器を形成しています。そのような細胞接着は、フィブロネクチンと呼ばれる巨大タンパク質によって仲介されています。私たちの研究室では、この440キログルトンのタンパク質を模倣する小分子化合物をデザインしています。「小分子フィブロネクチン」は、ヒト細胞の安価な培養、増殖、移植を可能にし、基礎細胞生物学研究と細胞治療の両方に役立つでしょう。
- **細胞治療に有用な化合物ツールの発見と利用** 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。
- **小分子転写因子による転写の外部制御** 転写因子による遺伝子発現の制

御は真核生物の生命現象のほとんどに関わっています。私たちの研究室では、この転写因子を有機化合物でつくるのが可能だということを以前に示しました。天然の転写因子をさらに精密に模倣する小分子化合物は細胞生物学と幹細胞生物学の道具となるでしょう。

### 主要論文

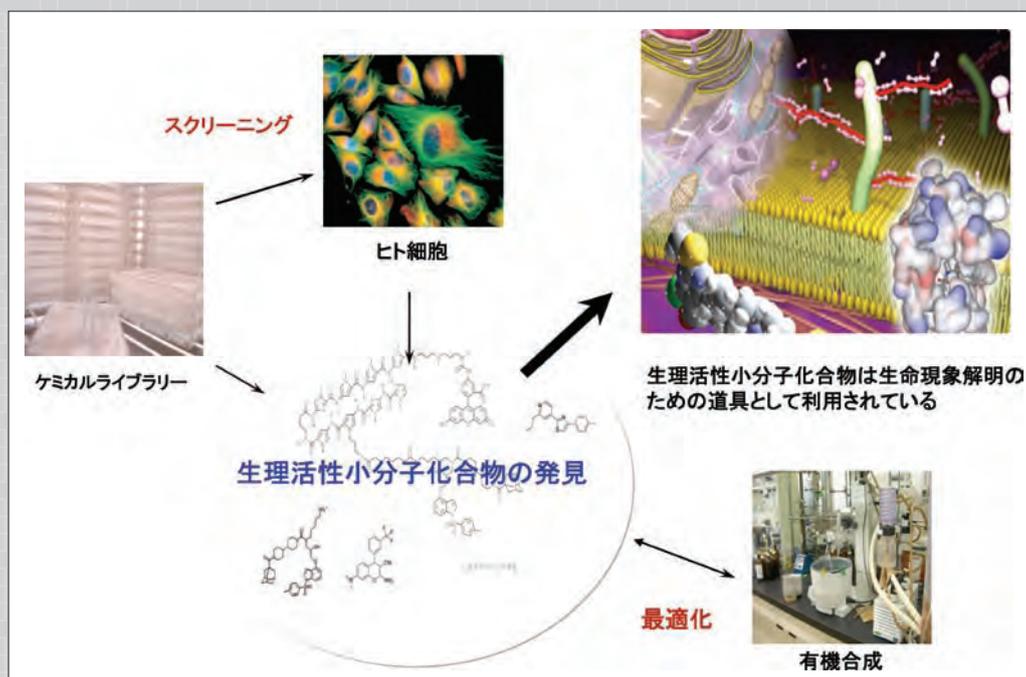
Kawazoe, Y., Shimogawa, H., Sato, A., and Uesugi, M. A Mitochondrial Surface-Specific Fluorescent Probe Activated by Bioconversion. *Angew. Chem. Int. Ed.* **50**, 5478–81 (2011).

Kamisuki, S., Mao, Q., Abu-Elheiga, L., Gu, Z., Kugimiya, A., Kwon, Y., Shinohara, T., Kawazoe, Y., Sato, S., Asakura, K., Choo, H., Sakai, J., Wakil, S. J. and Uesugi, M. A Small Molecule that Blocks Fat Synthesis by Inhibiting the Activation of SREBP. *Chem. Biol.* **16**, 882–892 (2009).

Yamazoe, S., Shimogawa, H., Sato, S., Esko, J. D. and Uesugi, M. A Dumbbell-Shaped Small Molecule that Promotes Cell Adhesion and Growth. *Chem. Biol.* **16**, 773–782 (2009).

Jung, D., Shimogawa, H., Kwon, Y., Mao, Q., Sato, S., Kamisuki, S., Kigoshi, H. and Uesugi, M. Wrenchnolol Derivative Optimized for Gene Activation in Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 4774–4782 (2009).

Sato, S., Kwon, Y., Kamisuki, S., Srivastava, N., Mao, Q., Kawazoe, Y. and Uesugi, M. Polyproline-rod approach to isolating protein targets of bioactive small molecules: Isolation of a new target of indomethacin. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 873–880 (2007).





## 山中 伸弥 グループ

幹細胞生物学、発生工学

### 教員

- 山中 伸弥 (教授) 堀田 秋津 (助教)
- 山田 泰広 (教授) 渡辺 亮 (助教)
- 吉田 善紀 (講師) Knut Woltjen (助教)



### 研究概要

山中グループは幹細胞生物学、発生工学の研究を行っています。特に私たちは、マウスおよびヒトの人工多能性幹細胞(iPS細胞)の作製に成功しました。そして私たちはiPS細胞技術を用いてさまざまな側面から基礎研究および応用研究を進めています。

iPS細胞はさまざまな種類の体細胞から樹立することが可能で、また樹立する方法も多様な方法が報告されています。しかしこれらのiPS細胞とES細胞はその性質が全く同一ではないと考えられます。私たちは細胞生物学的手法と分子生物学的手法を組み合わせ、これらの細胞の分化多能性や安全性の評価を行うことにより、**リプログラミング**、分化多能性の維持のメカニズムについて理解を進めるとともに、臨床応用が可能なiPS細胞の樹立、培養法の確立を目指します。また患者さん由来の細胞から樹立したiPS細胞を用いて、疾患のメカニズムや治療薬の開発のための研究も進めています。

私たちは未分化の分化多能性幹細胞だけで特異的に緑色蛍光タンパク質 (GFP) および薬剤耐性遺伝子を発現させることにより、高効率でヒトiPS細胞を選別する事に成功しました。この特性を利用し、新規因子による**リプログラミング**法の探索や、様々な疾患特異的iPS細胞の樹立、**リプログラミング**に伴う細胞核内変化の研究を行ってきました。私たちはこれらの経験を生かし、より安全なヒトiPS細胞の作製・選別・方法開発を目指すと共に、血友病などの先天性疾患をターゲットとして、iPS細胞を利用した新しい遺伝子治療の実現に向けた研究に取り組んでいます。

薬剤誘導性遺伝子発現マウスをもちいて私たちはさまざまな体細胞におけるリプログラミング因子の役割を研究しています。リプログラミングを途中で止めると細胞はもとの状態に戻ります。これはエピジェネティックメモリーが残っていることを示唆しています。私たちは転写因子により誘導されるクロマチンの変化を研究しています。このメカニズムを理解することはリプログラミング効率を高め質の高いiPS細胞を作製するため大きな役割を果たすことでしょう。また私たちはiPS細胞誘導のための

ウイルスを用いない遺伝子導入法としてトランスポゾンベクターを開発しました。このトランスポゾン法を改良してヒトiPS細胞において遺伝子修復や遺伝子の探索、疾患モデルの構築を目指しています。

iPS細胞の臨床応用には、iPS細胞由来の細胞からの腫瘍化を制御する必要があります。私たちは細胞リプログラミングに関連した発がんメカニズムを明らかにすることで、安全なiPS細胞を用いた再生医療の開発に応用することを目指しています。また、iPS細胞作製技術ががん細胞に応用し、がん細胞のエピジェネティック修飾状態を変化させることで、がんのエピジェネティック制御機構の理解を目指しています。

### 主要論文

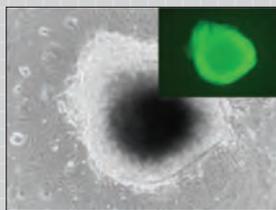
Maekawa, M., Yamaguchi, K., Nakamura, T., Shibukawa, R., Kodanaka, I., Ichisaka, T., Kawamura, Y., Mochizuki, H., Goshima, N., and Yamanaka, S. Direct reprogramming of somatic cells is promoted by maternal transcription factor Glis1. *Nature* **474**, 225–229 (2011).

Yamada, Y., Aoki, H., Kunisada T., and Hara, A. Rest promotes the early differentiation of mouse ESCs but is not required for their maintenance. *Cell Stem Cell* **6**, 10–15 (2010).

Woltjen, K., Michael, I.P., Mohseni, P., Desai, R., Mileikovsky, M., Hämmäläinen, R., Cowling, R., Wang, W., Liu, P., Gertsenstein, M., Kaji, K., Sung, H.K., and Nagy, A. piggyBac transposition reprograms fibroblasts to induced pluripotent stem cells. *Nature* **458**, 766–770 (2009).

Hotta, A., Cheung, A. Y., Farra, N., Vijayaragavan, K., Seguin, C. A., Draper, J. S., Pasceri, P., Maksakova, I. A., Mager, D. L., Rossant, J., Bhatia, M., and Ellis, J. Isolation of human iPS cells using EOS lentiviral vectors to select for pluripotency. *Nat. Methods* **6**, 370–376 (2009).

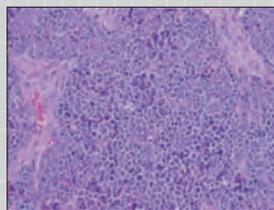
Yoshida, Y., Takahashi, K., Okita, K., Ichisaka, T., and Yamanaka, S. Hypoxia enhances the generation of induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell* **5**, 237–241 (2009).



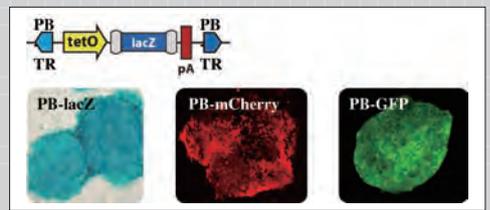
マウス iPS 細胞



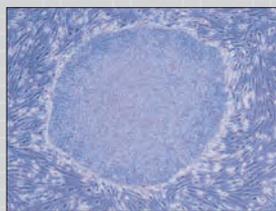
Nanog-iPS 細胞のキメラマウスから生まれたマウス



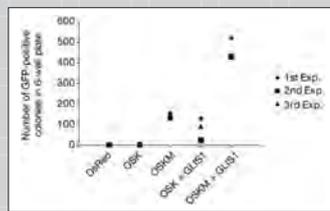
iPS 細胞由来キメラマウスの腫瘍組織



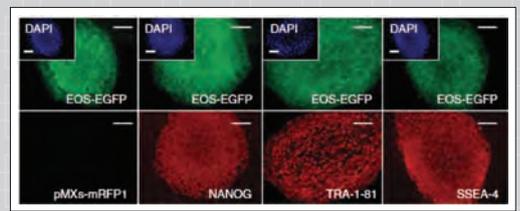
piggyBac(PB) トランスジェニックヒト iPS 細胞の薬剤誘導性遺伝子発現



ヒト iPS 細胞



Glis1 遺伝子によるリプログラミング効率の改善



EOS レンチウイルスによるヒト iPS 細胞の選択システム



**NCBS-inStemサテライトラボグループ (NiG)**  
**鈴木 健一** 1分子細胞生物物理、膜生物学  
**長谷川 光一** 幹細胞生物学、発生生物学

教員 鈴木 健一 (准教授) 長谷川 光一 (講師)



**研究概要**

サテライトラボグループでは、生物物理学(特に**1分子観察**)や化学、発生生物学、細胞生物学、分子生物学的な手法を用い、様々な培養細胞、ヒト多能性幹細胞やマウスを材料に、様々な生物学的事象、特に**細胞の機能や増殖、分化、移動**、について、シグナル伝達を中心に研究を行っています。

また、インド国立科学研究センター (NCBS) 及びインド幹細胞・再生医学研究所研究 (inStem) と連携し、iCeMS内に設けられたNCBS-inStemサテライト研究室およびNCBS-inStem内に設けたiCeMSサテライト研究室の運営や、研究者の相互派遣、共同シンポジウムの開催等の学術交流および共同研究を行っています。

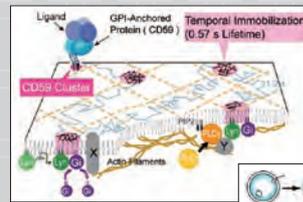
1. 生細胞中での受容体やシグナル分子などの高精度多色**1分子観察**による**細胞内システムの動作原理の解明**。
2. 生細胞上での高速時間分解能**1分子蛍光観察**による**細胞膜分子機構の解明**。
3. ES細胞/iPS細胞の**未分化性維持転写ネットワーク**および未分化性獲得(リプログラミング)における**エピジェネティックな変化を制御するシグナル伝達経路の解明**と、化学合成物質によるその制御。
4. 発生初期およびES細胞/iPS細胞からの分化における**細胞運命決定に関わる分子メカニズムの解明**。

**主要論文**

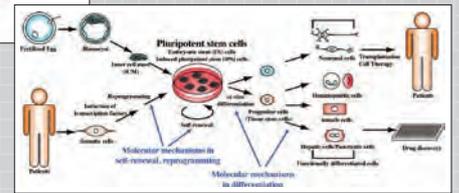
Tanaka, K. A. K\*, Suzuki, K. G. N\* (\*equal contribution), Shirai, Y. M., Shibutani, S. T., Miyahara, M. S., Tsuboi, H., Yahara, M., Yoshimura, A., Mayor, S., Fujiwara, T. K., and Kusumi, A. Membrane molecules mobile even after chemical fixation. *Nature methods*, **7**, 865–866 (2010).

Hasegawa K., Pomeroy J. E. and Pera M. F. Current technology for the derivation of pluripotent stem cell lines from human embryos. *Cell Stem Cell*, **6**, 521–531 (2010).

Suzuki, K. G. N., Fujiwara, T. K., Sanematsu, F., Iino, R., Edidin, M. and Kusumi, A. GPI-anchored receptor clusters transiently recruit Lyn and G alpha for temporary cluster immobilization and Lyn activation: single molecule tracking study 1. *J. Cell Biol.* **177**, 717–730 (2007).



1分子観察研究により提案されたリガンド刺激後膜受容体CD59クラスターが、一時停留領域で細胞内シグナルを誘起しては拡散している概念図



再生医学における研究の占める位置

研究グループ 20



**仙石 慎太郎 (イノベーションマネジメントグループ)**  
 イノベーションマネジメント、科学技術経営

教員 仙石 慎太郎 (准教授) 浅田 孝 (特任教授) 魚谷 信夫 (特任教授)



**研究概要**

21世紀の大学には、高度な研究教育の府であることに加え、「社会に実装可能な知」の提供が求められています。そのためには、先進的発明・発見の成果を社会に還元するという大学人のマインドセット、実現のための仕組みと体系的な運用が必要となります。

私たちのグループは、国際、学際及び産学公の各種連携の融合的展開を推進するとともに、真のイノベーションを着実に実現していくための**マネジメント**様式を開発・提供していきます。

**主要論文**

Sengoku, S., Sumikura, K., Oki, T., Nakatsuji, N. Redefining the Concept of Standardization for Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reviews and Reports*, **7(2)**, 221–226 (2011).

Sengoku, S., Yoda, T., Seki, A. Assessment of Pharmaceutical Research & Development Productivity with a Novel Net Present Value-Based Project Database. *Drug Information Journal*, **45(2)**, 175–185 (2011).

Kusama R., Shime, T., Sengoku, S., Kawai, H., Kunieda, K., Yamada, K., Suematsu, C. Intellectual Productivity Management in Research Projects: Theoretical and Observational Approaches. Proceeding of PICMET 2011 Conference (2011).

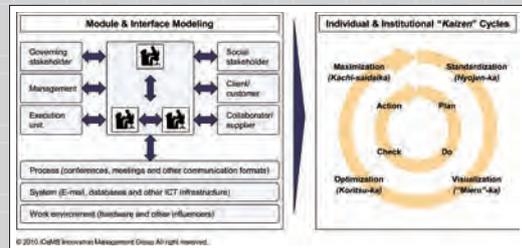


図1 トランザクション・ベースド・アプローチによる連携マネジメントの概念図

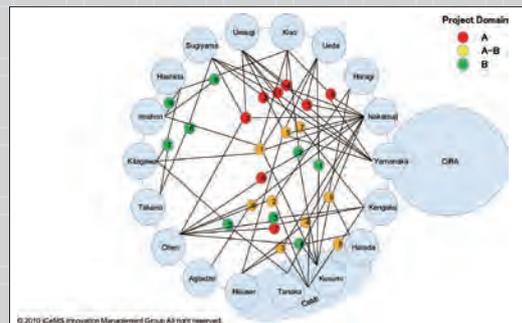


図2 iCeMSにおける異分野融合・学際連携研究ネットワークの分析例 (2009)



**加藤 和人 (科学コミュニケーショングループ)**  
科学コミュニケーション

教員  
加藤 和人 (連携准教授) 加納 圭 (助教)



**研究概要**

近年の急速な科学の発展に伴い、科学が社会に与える影響も大きくなってきています。研究者自身が自らの研究の社会的影響と意義を認識することが求められるでしょう。

私たちの研究グループでは、研究者が科学コミュニケーション能力を身につけるための教育プログラムを開発することを目的として、3つの活動(3C)を実施し、その検証を行っています(図)。私たちが考える科学コミュニケーションとは、「研究者コミュニティと社会との間」のコミュニケーションだけでなく、「異なる分野の研究者間」のコミュニケーションも含めています。

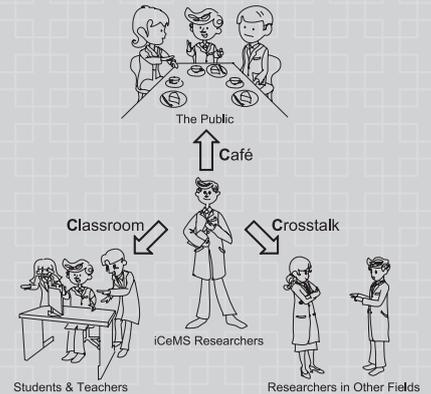
**主要論文**

- Kato, K., Kano, K. and Shirai, T. Science Communication: Significance for Genome-Based Personalized Medicine – A View from the Asia-Pacific. *Curr. Pharmacogenomics Pers. Med.* **8**, 92–96 (2010).
- Zarzewny, A., Scott, C., Hyun, I., Bennett, J., Chandler, J., Chargé, S., Heine, H., Isasi, R., Kato, K., Lovell-Badge, R., McNagny, K., Pei, D., Rossant, J., Surani, A., Taylor, P. L., Ogbogu, U. and Caulfield, T. iPS Cells: Mapping the Policy Issues. *Cell* **139**, 1032–1037 (2009).

Kano, K., Yahata, S., Muroi, K., Kawakami, M., Tomoda, M., Miyaki, K., Nakayama, T., Kosugi, S. and Kato, K. Multimedia presentations on the human genome: Implementation and assessment of a teaching program for the introduction to genome science using a poster and animations. *Biochem. Mol. Biol. Educ.* **36**, 395–401 (2008).

カフェ(Cafe):  
iCeMSの主任研究者(PI)と研究室のメンバーらが、一般の参加者と共に、お茶やお菓子、そして科学に関する会話を楽しむ場です。若手研究者にとって科学コミュニケーション能力の向上の場となるようにデザインされています。

3つの科学コミュニケーション活動(3C)



クロストーク(Crosstalk):  
iCeMSの若手研究者が、今最も話をしたいPIと対話し、研究に対する姿勢や研究者としての生き方などについて話し合います。

クラスルーム(Classroom):  
iCeMSの若手研究者が、学校の教員と共に、最先端科学を扱う教育プログラムを開発します。児童・生徒は「実験」や「ディスカッション」を通して、「科学の営み」を体験します。



**Peter Carlton**  
減数分裂、染色体生物学、光学顕微鏡学

教員  
Peter Mark Carlton (助教/iCeMS 京都フェロー)



**研究概要**

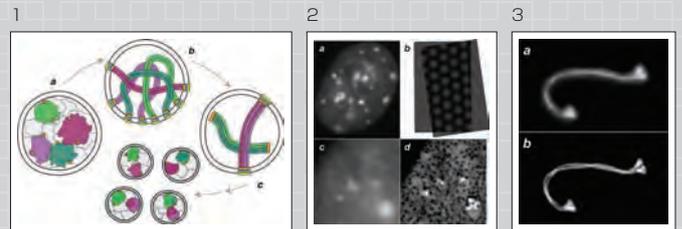
Carltonグループは、**減数分裂**において相同**染色体**同士がどのようにお互いの相同性を認識し、シナプトネマ構造の形成、相同組み換えを行うのか?ということに注目して研究を行っています。**減数分裂**は二倍体の前駆細胞から一倍体の配偶子を作るプロセスです。減数分裂中のエラーは、不妊や染色体異常による疾患につながります。私たちは遺伝学的、細胞学的手法を用い、モデル生物(線虫など)を使って減数分裂のメカニズムを研究しています。私たちの研究の特色は**超解像度顕微鏡(3D-SIM)**や**1分子解像度顕微鏡**を用い、**光学顕微鏡の回折限界を超えて(200~20ナノメートルまで)**染色体構造をメソスケールで解析することです。また**染色体**のライブイメージング技術の向上(細胞にダメージを与えない低量の励起光を用いた長時間イメージング)や、iCeMSの他のグループとの共同研究として、幹細胞の核構造、ほ乳類細胞における減数分裂、ニューロンの発達過程などを可視化する技術の向上を目指しています。

**主要論文**

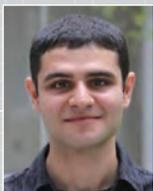
- Wang, C. J. R.\*, Carlton P. M.\*, Golubovskaya, I. and Cande, W. Z. Interlock formation and coiling of meiotic chromosome axes during synapsis. *Genetics* **183**, 905–915 (2009).
- Schermelleh, L.\*, Carlton, P. M.\*, Haase, S., Shao, L., Gustafsson, M.G., Winoto, L., Burke, B., Leonhardt, H. and Sedat, J. W. Subdiffraction imaging of the nuclear periphery with 3D structured illumination microscopy. *Science* **320**, 1332–1336 (2008).
- Carlton, P. M. Three dimensional structured illumination microscopy and

its application to chromosome structure. *Chromosome Res.* **16**, 351–365 (2008).

\*co-first authors



- 減数分裂前期、染色体末端は核膜に局在し、核膜と相互作用する。この核膜との連携が染色体のダイナミックな動きを生み、相同染色体は効率的に対合することができる(a)。対合した相同染色体は、相同組み換えにより遺伝情報を再編成することができる。
- 3D-SIMは光学顕微鏡の解像度を倍増することを目的に作られた顕微鏡である。3D-SIMは、縞状の光(a)で蛍光物質を励起することにより、モアレ現象という光学効果を起こすことで、通常の光学顕微鏡の解像度を越えた分解能を可能にする(b)。マウス筋原細胞(間期):通常の光学顕微鏡(c)と3D-SIM(d)による観察。核膜付近のクロマチンが核膜孔複合体の存在する部分から排除されている様子が、直径150ナノメートル以下の穴状構造として観察できる。
- 通常の光学顕微鏡と3D-SIMによるイメージングの比較。マウス生殖細胞のシナプトネマ構造タンパク質(Sypc3)の可視化。相同染色体上の2本のシナプトネマ構造軸と、縞状構造は3D-SIMの分解能をもって始めて可視化される。(再生医科学研究所中馬グループとの共同研究)



## Ziya Kalay

統計物理学

教員

Ziya Kalay (研究員 / iCeMS 京都フェロー)



### 研究概要

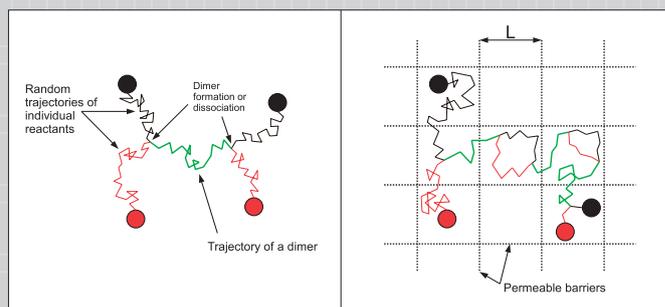
考えている系の時間発展を予想しようとするとき、系の大きさや系を構成する粒子の個数によって、物理理論の枠組みを変える必要があります。数個の原子の時には量子力学を使うことができ、アヴォガドロ数個の分子があるときには統計力学が準備されています。ところが、これら両極端の間にあるメソスケールの系については、適切な物理理論がありません。しかし、それらのメソスケール系には生体分子の集合体など、実に興味深いものが多数存在しているのです。私たちは、それらの面白い具体的問題を解きつ、メソスケールの理論ギャップを埋めたいと考えています。例えば、**メソサイズ**の生体分子の系では、機能発現に熱揺らぎを利用しているか？もし利用しているならどのようにしているのか？細胞膜が30-300nmの**コンパートメント**に仕切られていることは、膜分子間の反応速度をどのように変えるか？…といった問題に答えを出そうとしています。これはナノ-メゾ-マイクロスケールにわたる細胞膜の階層構造を理解するための様々な取り組みの一つです。さらに、例えば神経回路のように、多くの生物系は**結合振動子**の集団としてモデル化されていますが、それに刺激が加わったときの**挙動**を記述する理論を構築したいと考えています。

### 主要論文

Kalay, Z. Fundamental and functional aspects of mesoscopic architectures with examples in physics, cell biology, and chemistry. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, **46**, 310-326 (2011).

Kalay, Z., Fujiwara, T. and Kusumi, A. "Cytoskeleton-induced mesoscale domains" in Cellular domains, edited by Nabi I. R. chapter 1. Wiley-Blackwell (Hoboken, NJ) (2011).

Uehara H., Diring, S., Furukawa, S., Kalay, Z., Tsotsalis, M., Nakahama, M., Hirai, K., Kondo, M., Sakata, O. and Kitagawa, S. Porous Coordination Polymer Hybrid Device with Quartz Oscillator: Effect of Crystal Size on Sorption Kinetics. *JACS*, **133**, 11932-11935 (2011).



2次元空間中で拡散している2個の分子が2量体を形成する過程：(左)自由空間の場合；(右)部分透過性の障壁が並んでいる場合。障壁による閉じ込め効果は、一度解離した2分子が再び衝突する確率を上げるので反応性を上げる可能性がある。生細胞中の細胞膜では、脂質や膜タンパク質が、L~30-300nmの領域に短時間閉じ込められることが観察されている (Kusumi et al., Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 34 (2005) 351)。

## 研究グループ 24



## Franklin Kim

ナノ・メゾ合成化学、自己組織化

教員

Franklin Kim (助教 / iCeMS 京都フェロー)



### 研究概要

私たちの研究グループでは、多様なナノマテリアル構成要素の自己組織化や合成化学的手法を用いて、新しい機能性メゾ材料やメゾ構造体の構築を行っています。特に、細胞生物学研究にむけた、メゾ材料の機能制御を精密に行う戦略・方法論を開発しています。具体的には、細胞内センシングや薬物運搬だけでなく、メゾ材料が分子レベルにおいてどのように生体システムと相互作用しているのかという本質的理解を深めることを目的としています。iCeMSで推進しているラボ・分野をまたいだ学際融合研究の一環として、材料科学と生物学を融合した新しい研究領域の開拓を目指しています。

#### 1. 金ナノ粒子・金ナノロッドを用いた研究

一般に、金ナノ粒子はその特異的な光学的性質及び生体適合性のため生物学で広く使われています。私たちは金ナノ粒子の形状や表面状態を精密に制御することにより、生体内センサーや医療応用へ向けた新しいメゾ材料の開発を行っています。

#### 2. グラフェンを用いた複合材料

グラフェンはその高い表面積や、高い電気伝導性、力学的・化学的耐性のため非常に注目を集めている材料です。我々はこのシート状物質を生体物質やナノ粒子を取り込む基板として用いることで、細胞への統合を目指して研究しています。

#### 3. ラングミュア・プロジェクト法を用いた自己組織化

ラングミュア・プロジェクト法はナノスケールの構築要素を精密に2次元に集積させる非常に優れた手法です。DNAのような生体材料を集

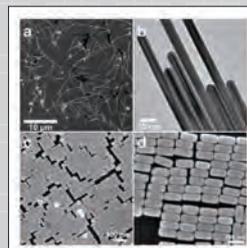
積させることで、細胞成長や細胞増殖を制御する新しいプラットフォームの構築を目指しています。

### 主要論文

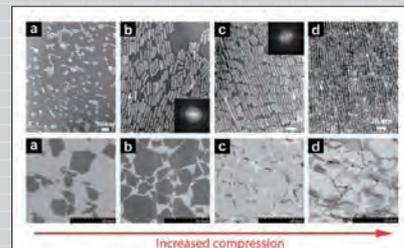
Kim, F., Cote, L., and Huang, J. Graphene oxide: surface activity and two-dimensional assembly. *Adv. Mater.* **22**, 1954 (2010).

Kim, F., Sohn, K., Wu, J., and Huang, J. Chemical synthesis of gold nanowires in acidic solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 14442 (2008).

Kim, F., Crux-Silva, R., Luo, J., Cote, L., Sohn, K., and Huang, J. Self-propagating solid state reactions in oxidized graphite. *Adv. Funct. Mat.* **20**, 2867 (2010).



金ナノ粒子の形態制御合成 (aとb: ナノワイヤー, c: ナノ立方体, d: 四角立方体)



Langmuir-Blodgett法を用いて形成したナノスケール構築要素の2次元(2D)的な集合体 (上: BaCrO3 ナノロッド, 下: グラフェン酸化ナノシート)



## 村上 達也

細胞工学、蛋白質工学

教員  
村上 達也 (助教 / iCeMS 京都フェロー)



### 研究概要

近年のナノテクノロジーの進歩により、様々なナノ構造体が創製されてきています。その形は、粒子状、ディスク状、キューブ状、ロッド状、ファイバー状など様々で、中には**外部刺激応答性のナノ構造体**もあります。一般的に、これらの大きさが**メソスケール**だと、細胞に取り込まれやすくなり、また生体内で良好な血中滞留性を示すことが知られています。特に後者は、ドラッグデリバリーシステムの開発に必須の性質です。これらの性質を含めて、ナノ構造体の本来の性質を生理的条件下で発現させるためには、その表面構造を精密に制御し、生体適合性や必要な機能を付与することが非常に重要です。

私たちのグループでは、カーボンナノ粒子の新しい表面修飾方法の開発、その**外部刺激応答性**を利用した新規癌治療の開発、タンパク質-脂質ナノディスクの**メソスケール**でのサイズコントロール、そして生体適合性の**細胞内デリバリー**用キャリアの開発、について研究を行ってきました。

上記の研究成果を基にして、iCeMS内外のグループと、以下に示すような学際的な研究プロジェクトを進めています。

1. 蛋白質工学を利用した**生体適合性分散剤**の開発
2. 外部刺激応答性ナノ構造体による**細胞機能制御**
3. 外部刺激応答性ナノ構造体による**時空間制御された薬物療法**の開発

### 主要論文

Murakami, T., Kashiwagi, K., Shiba, K. Creation of novel signalling modulators from existing cytokine using scanning motif-programming. *Chem. Commun.* **47**, 9357–9359 (2011).

Murakami, T., Wijagkanalan, W., Hashida, M. and Tsuchida, K. Intracellular drug delivery by genetically engineered high density lipoprotein nanoparticles. *Nanomed (Lond)* **6**, 867–879 (2010).

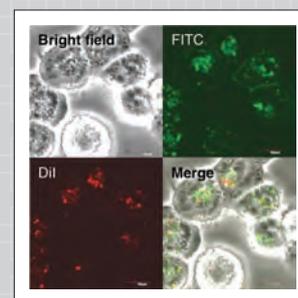
Murakami, T., Tsuchida, K., Hashida, M. and Imahori, H. Size control of lipid-based drug carriers by drug loading. *Mol. BioSyst.* **6**, 789–791 (2010).



細胞膜透過タンパク質-脂質ナノディスク



カーボンナノ材料



細胞膜透過ナノディスクで処理された細胞の共焦点画像



## 山本 拓也

分子生物学、バイオインフォマティクス

教員  
山本 拓也 (助教 / iCeMS 京都フェロー)



### 研究概要

iPS細胞の誘導プロセスにおける分子メカニズムを解明することは、iPS細胞を再生医療等の応用へ繋げていくための重要なステップの一つです。近年、生命科学の分野においては、**マイクロアレイ**や**次世代シーケンサー**に代表される解析装置の目覚ましい進歩によって、膨大なデータ量を短時間で入手することが可能になりました。そのような大量データから生物学的に意味のあるデータを抽出するには、バイオインフォマティクス等の知識や解析技術 (dry) とともに、分子生物学的および細胞生物学的な実験技術 (wet) が必要不可欠です。

私たちの研究グループでは、全ゲノムにわたる網羅的解析を多角的なアプローチによって行い、dryとwetをそれぞれフィードバックさせながら融合させ、統合的にiPS細胞の誘導プロセスの分子メカニズムの解明を目指します。これらの研究は、iPS細胞誘導効率の上昇、誘導時間の短縮に繋がると考えています。

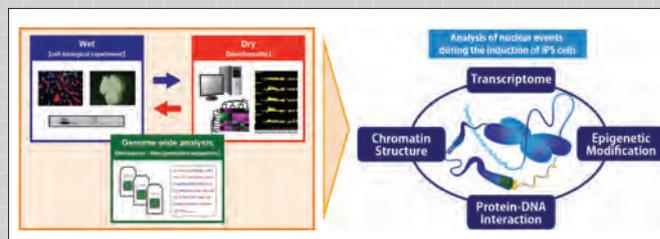
1. マイクロアレイおよび次世代シーケンサーを用いて、iPS細胞やES細胞における**トランスクリプトーム解析**を行い、多能性幹細胞を規定する遺伝子発現の全体像を明らかにします。
2. 次世代シーケンサーで、**エピジェネティック修飾**、**染色体構造**、**タンパク質-DNA相互作用**をゲノムワイドに解析することにより、多能性幹細胞の核内制御機構を明らかにします。

### 主要論文

Sunadome, K., Yamamoto, T., Ebisuya, M., Kondoh, K., Sehara-Fujisawa, A., and Nishida, E. ERK5 Regulates Muscle Cell Fusion through Klf Transcription Factors. *Dev. Cell* **20**, 192–205 (2011).

Honjoh, S., Yamamoto, T., Uno, M. and Nishida, E. Signalling through Rheb mediates intermittent fasting-induced longevity in *C. elegans*. *Nature* **457**, 726–730 (2009).

Yamamoto T., Ebisuya M., Ashida F., Okamoto K., Yonehara S. and Nishida E. Continuous ERK activation downregulates antiproliferative genes throughout G1 phase to allow cell-cycle progression. *Curr. Biol.* **16**, 1171–1182 (2006).

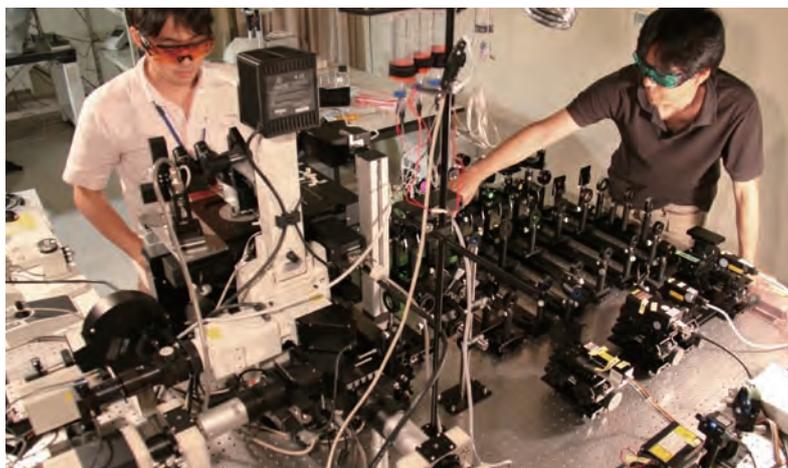


ゲノムワイドな網羅的解析により、iPS細胞の誘導プロセスの解明を目指す。

# CeMI

## メゾバイオ1分子イメージングセンター

### Center for Meso-Bio Single-Molecule Imaging



CeMIは、「細胞メゾ科学を発展させるための鍵となるテクノロジーである、ナノ・メゾスケール1分子イメージング法の開発を強力に推進するためのセンター」として、2009年3月3日にiCeMS内に設立されました。CeMIの使命は、次の2点です。

- 生細胞内で熱揺らぎを利用して動くナノ・メゾスケール分子集合体システムの構造と機能を、1分子が動く時空間分解能でイメージングする技術の開発
- 開発した技術を実用化し、世界から共同研究を受け入れることによって、さらにナノ・メゾイメージング技術を発展させ、細胞メゾ科学を進展させること。この過程で、iCeMSを世界のメゾ科学研究者が集うハブにするという目的に寄与すること

特に、**1分子イメージング・追跡**と**テラヘルツ分光・顕微鏡法**に力を入れています。

現在、以下の自家製・特注の装置が働いています。

- (1)4台の1分子蛍光追跡装置：それぞれが、3色同時1分子追跡（世界唯一、写真参照）、光活性化、世界最高速（1万コマ／秒）などの特徴を持ち、すべてが37℃、炭酸ガス存在下で生細胞の観察が可能。
- (2)世界最高速で画像取得できるテラヘルツ顕微鏡（10Hz）。

他に、共焦点（多光子）蛍光顕微鏡、タイムラプス蛍光顕微鏡などの市販装置も頻りに利用されています。

CeMIは、以下の4方面で活動を展開しています。

- 1. コア研究：**技術開発と最初の応用。これらは、CeMI参加教員の研究室とCeMI実験室の両方でおこなわれています。
- 2. 共同研究：**新しい萌芽的技術や装置がコア研究で生まれると、最初の実用装置をCeMIに設置し、世界レベルで共同研究に供します。新しい多方面にわたる応用を共同でおこなうことにより、さらに画期的な新技術として成長させることを目指します。一方、CeMI外で開発された新しい方法や装置を、CeMIの判断で実用機のレベルにまで開発を進め、共同研究に供することもあります。
- 3. 教育と訓練：**シンポジウム、セミナー、ワークショップ、ハンズオン・トレーニングを開催し、世界中からの参加を受け入れます。
- 4. サービス：**CeMI関連職員が希望者の試料を用いてデータ取得をすることも特例としてありますが、その場合にも、希望者が実際にその場に居ることを求めています。一方、市販装置類はiCeMS関係者の研究、およびiCeMS外の研究者がiCeMS関係者と実施する共同研究のため使用することができます。

CeMIは**メゾバイオ・1分子イメージング研究**のため、さらにそれを用いて細胞のメゾ科学を発展させる研究のために、世界から研究者が集うセンターとすることを目指し、努力を続けています。

[www.cemi.icems.kyoto-u.ac.jp](http://www.cemi.icems.kyoto-u.ac.jp)

#### コアメンバー

<b>参加PI:</b>	原田慶恵、John Heuser、楠見明弘（CeMIセンター長）、田中耕一郎（名字アルファベット順）
<b>関連研究メンバー:</b>	Peter Carlton、Ziya Kalay
<b>運営責任者:</b>	藤原敬宏 講師
<b>客員教授:</b>	石館文善、及川義朗、伊集院敏
<b>技術員:</b>	土方博子、坪井久恵、近藤愛子

**協力企業** オリンパス株式会社、カールツァイスマイクロコピー株式会社、株式会社ニコン インストルメンツカンパニー、株式会社ニコンインステック、日本電子株式会社、浜松ホトニクス株式会社、株式会社フォトロン、ライカマイクロシステムズ株式会社（五十音順）



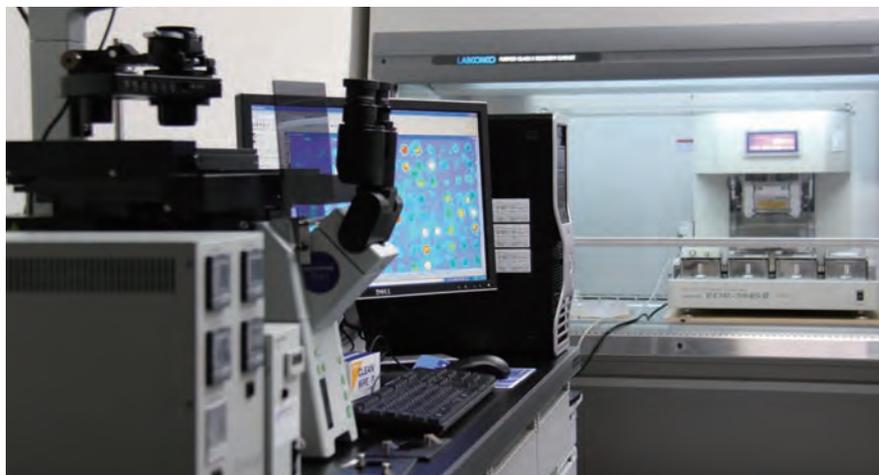
藤原講師（左から2人目）とCeMI技術員



客員教授（左から）：  
石館教授、及川教授、伊集院教授

## iCeMS ケミカルスクリーニングセンター

自動化されたスクリーニングシステムや細胞培養の設備、2万個以上の化合物ライブラリーを備えたこの研究基盤施設では、ES/iPS細胞を含めた哺乳類細胞の基本的性質を制御する小分子有機化合物の探索が進められています。iCeMSの研究者だけでなくiCeMSの研究者と共同研究を行う外部の研究者も、iCeMS本館内のこの施設を利用することが出来ます。



iCeMS ケミカル  
スクリーニングセンター  
(本館 2階)

## iCeMS 桂ラボラトリー

京都大学桂キャンパス内に設置された220㎡の広さの共有研究施設です。京都大学工学研究科の4人の教授と、外部環境や刺激に応答して物性を（ゲルから液体へ）変化させるスマートポリマー等の研究を行っています。例えば、このポリマーに多孔性金属錯体（PCP）を組み合わせることによって、機能性や生体親和性の向上が期待されています。



iCeMS 桂ラボラトリーがある船井交流センター



iCeMS桂ラボラトリー連携教授（左から）：  
秋吉 一成（工学研究科 高分子化学専攻）  
浜地 格（工学研究科 合成・生物化学専攻）  
森 泰生（工学研究科 合成・生物化学専攻）  
白川 昌宏（工学研究科 分子工学専攻）

# 学際融合研究を 推進するための取り組み

## 共有ラボとオープンオフィス

研究スペースやオフィスは、専門分野の異なる研究者同士が普段から顔を合わせ、自然に交流を深めることができるようデザインされています。

## スタートアップ資金の提供

- 複数の研究グループの若手研究者による有望な融合研究プロジェクトを選抜し、「iCeMS若手研究者探索融合研究助成プログラム」としてスタートアップ資金の助成を行っています。これまでの採択件数は、13件（2009年）、29件（2010年）、41件（2011年）です。
- 上記の助成の対象を、iCeMS研究者と共同研究を行う京都大学の若手研究者にも拡大し、学内12の部局から提案されたプロジェクトが、2010年度は19件、2011年度は15件採択されました。

## 融合研究戦略会議

副拠点長主導の下、研究分野の異なる複数のPIおよび若手研究者より構成され、融合研究の推進を組織的に進める会議です。

## 学際融合ジャーナルクラブ

拠点長主導で、学際融合研究のヒントとなり得る論文の書誌情報を集積・共有する「学際融合ジャーナルクラブ」を構築し、iCeMSウェブサイトで開催しています。

## リトリート（全iCeMS研究者が参加する、合宿形式の研究交流会）

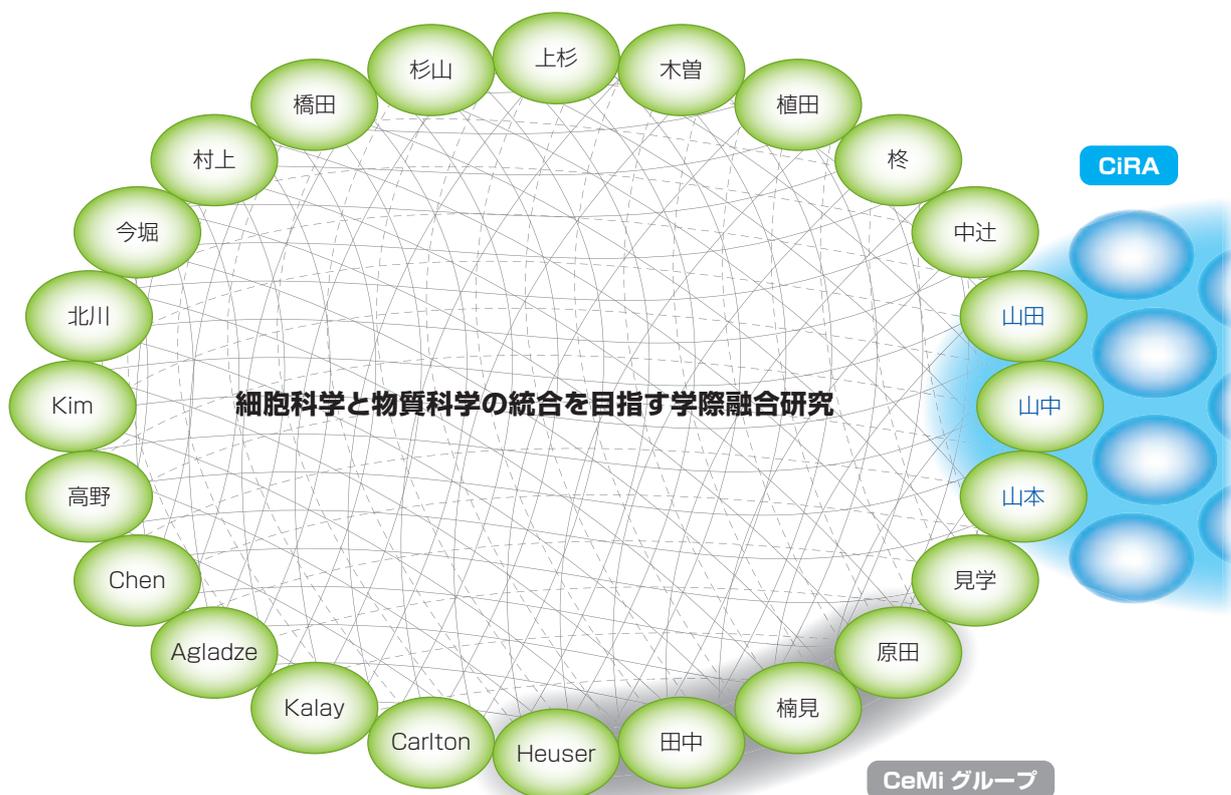
年に1度、1泊2日のリトリートを開催し、研究発表やポスターセッション、リクリエーションを通じ、研究室間・分野間の交流を深めています。参加者数は、2009年度 80名（うちポスター発表 39名）、2010年度 121名（うちポスター発表 74名）、2011年度 152名（うちポスター発表 97名）

## iCeMS セミナー

世界各国から著名な研究者を招き、2011年10月現在で90回のセミナーを開催しました。講演者には、マックス・プランク分子細胞生物学・遺伝学研究所のKai Simon名誉所長、ケンブリッジ大学のJohn Gurdon卿、エジンバラ大学のIan Wilmut卿らが含まれています。

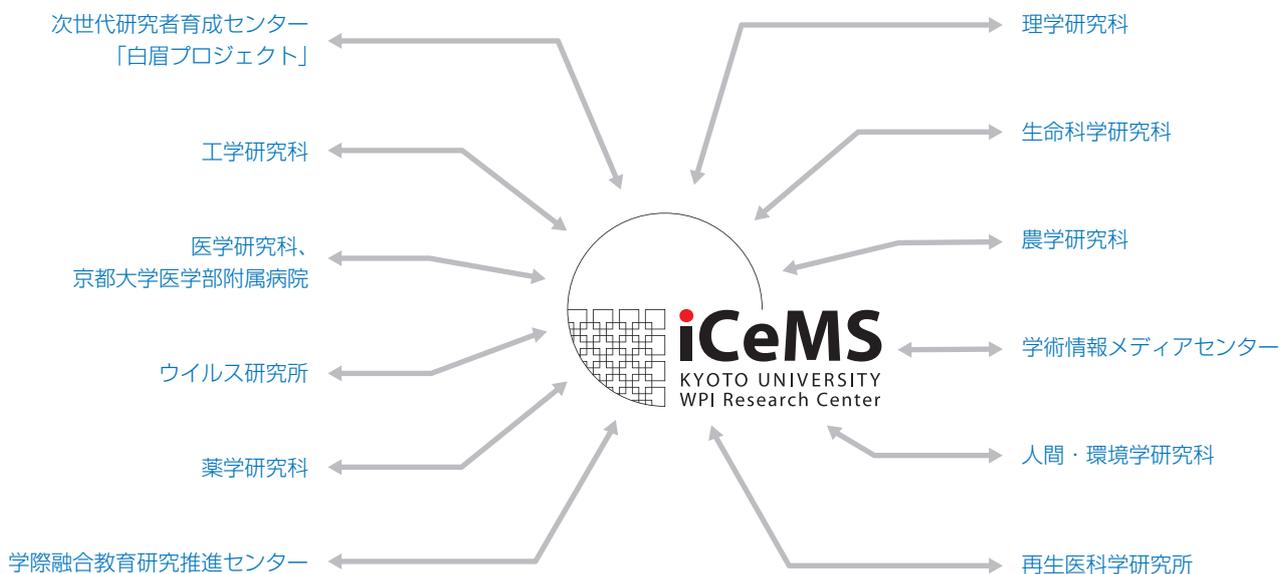
## 合同ラボミーティング

分野の異なる研究者たちがグループの枠を超えて集まり、議論を深めています。



## 京大 他部局との学際融合研究

「iCeMS若手研究者探索融合研究助成プログラム」は、iCeMS研究者と共同研究を行う京都大学の研究者に対しても助成をおこなっています。

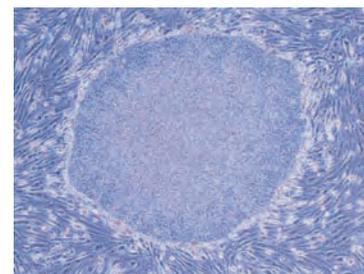


## 京都大学 iPS細胞研究所 (CiRA) との連携

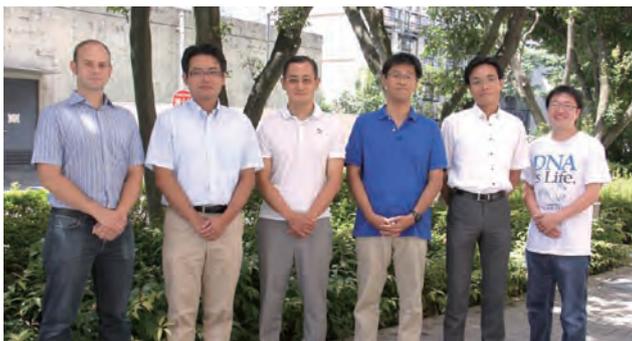


ヒト人工多能性幹 (iPS) 細胞の作製成功を2007年11月に発表した山中伸弥教授をセンター長とするiPS細胞研究センターを、2008年1月にiCeMS内に設置しました。2010年4月、同センターはiPS細胞の医療応用を目指す京都大学の附置研究所として改組され、iPS細胞研究所 (CiRA=サイラ) (初代所長：山中教授) が設立されました。iPS細胞の基礎研究については、今までどおりiCeMSで主として遂行され、両部局は密接な連携の下で運営されます。

[www.cira.kyoto-u.ac.jp/j](http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j)



線維芽細胞から樹立したヒトiPS細胞のコロニー (集合体)



(左から) Woltjen 助教、山田教授、山中教授、吉田講師、堀田助教、渡辺助教



京都大学iPS細胞研究所

## 構成員数

2011年9月1日現在

教授	18
准教授	11
講師	7
助教	20
研究員	67
iCeMS京都フェロー	5
連携教員	12
客員教員	42
研究支援員	73
事務部	32
<b>合計</b>	<b>287</b>

## 財務状況

2011年9月1日現在  
1USD=100円

### 国際研究拠点形成促進事業費補助金

単位:100万USD/1億円

平成19年度	<b>6.8</b>
平成20年度	<b>15.6</b>
平成21年度	<b>13.5</b>
平成22年度	<b>13.5</b>
平成23年度	<b>13.0</b>

### 外部資金

平成19年度	<b>6.4</b>
産学連携等研究費	4.8
科学研究費補助金	1.5
寄附金	0.1
平成20年度	<b>35.6</b>
産学連携等研究費	23.6
科学研究費補助金	5.6
寄附金	6.3
平成21年度	<b>56.4</b>
産学連携等研究費	46.1
科学研究費補助金	9.7
寄附金	0.6
平成22年度	<b>53.6</b>
産学連携等研究費	48.0
科学研究費補助金	4.7
寄附金	0.9
平成23年度	<b>38.2</b>
産学連携等研究費	34.8
科学研究費補助金	3.2
寄附金	0.2

## 栄誉

年月	賞名	受賞者
2011年 6月	平成23年春の紫綬褒章	北川 進
2011年 5月	米国科学アカデミー会員	John Heuser/山中 伸弥
2011年 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 1等	上杉 志成
2011年 2月	ウルフ賞(医学部門)	山中 伸弥
2010年 10月	文化功労者	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
2010年 8月	国際薬学連合フェロー賞	橋田 充
2010年 7月	アメリカ細胞生物学会(ASCB) 評議員	楠見 明弘
2010年 6月	第26回京都賞	山中 伸弥
2010年 3月	日本農芸化学会賞	植田 和光
2010年 3月	ABC2010最優秀若手研究者賞	永田 紅
2010年 3月	恩賜賞・日本学士院賞	山中 伸弥
2010年 1月	発生物学マーチ・オブ・ダイムズ賞	山中 伸弥
2009年 11月	最優秀論文賞(アジア生物学教育協議会)	加納 圭
2009年 9月	アルバート・ラスカー基礎医学研究賞	山中 伸弥
2009年 4月	カナダ・ガードナー国際賞	山中 伸弥
2009年 3月	日本化学会第89回春季年会優秀講演賞(学術)	古川 修平
2009年 1月	第61回日本化学会賞	北川 進
2008年 11月	平成20年秋の紫綬褒章	山中 伸弥
2008年 7月	有機合成化学協会東海支部奨励賞	安藤 弘宗
2008年 4月	フンボルト賞	北川 進
2008年 4月	科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞	上野 隆史
2008年 2月	ロベルト・コッホ賞	山中 伸弥
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
2007年 11月	アメリカ薬学会 製剤学・DDS部門学術賞	橋田 充
2007年 11月	第25回大阪科学賞	今堀 博

**iCeMS 本館** | 2009年3月竣工

iCeMS 西館 | 2008年9月竣工

**延べ面積：約5,000㎡**

本館は、iCeMSの本部機能を担っています。ここには共同研究スペース以外に、大型セミナー室、研究者の交流の場として活用されているラウンジ、会議スペースにも利用できる展示室等があります。



**iCeMS 本館：**

東大路通りと東一条通りの交差点「東山東一条」北西角。東大路通りをはさんで大学本部棟のすぐ向かい側に位置する。

**iCeMS 研究棟** | 2010年11月竣工

総合研究1号館・プロジェクトラボ | 2008年9月竣工

総合研究1号館 別館 | 2009年7月竣工

**延べ面積：約6,000㎡**

共同研究室や開放的なオフィススペースを備え、様々な分野のグループが盛んに交流を深めながら学際融合研究を進めています。



**iCeMS 研究棟：**

百万遍交差点南東角に位置し、iCeMS 本館からの距離は約200メートル。



**共有ラボとオープンオフィス：**

学際融合研究を推進するため、様々な分野の研究グループが共有する。

京都大学 吉田キャンパス

**iCeMS 本館**

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)

**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 iPS細胞研究所 (CiRA=サイラ)**

京都市左京区聖護院川原町53  
(京阪電車「神宮丸太町」駅から徒歩5分)

京都大学 桂キャンパス

**iCeMS 桂ラボラトリー  
(船井交流センター内)**

京都市西京区京都大学桂  
(京都市バス・京阪京都交通バス「京大桂キャンパス前」  
バス停から徒歩3分)

**iCeMS 概要** | 2011年10月発行 2012年5月改訂

Copyright © 2012 Institute for Integrated Cell-Material Sciences,  
Kyoto University. All rights reserved.  
「研究グループ」ページの教員リストは2011年9月1日現在です。

Eメール: info@icems.kyoto-u.ac.jp

電話: 075-753-9753

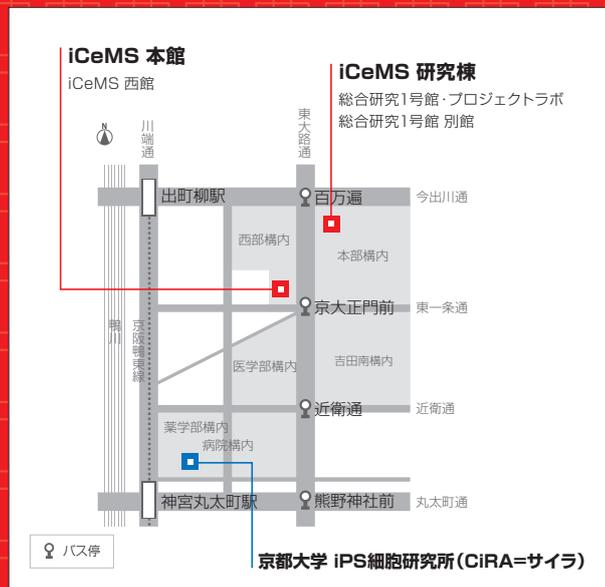
Fax: 075-753-9759

住所: 〒606-8501 京都市左京区吉田牛ノ宮町

URL: www.icems.kyoto-u.ac.jp



広域図



京都大学 吉田キャンパス



京都大学 桂キャンパス