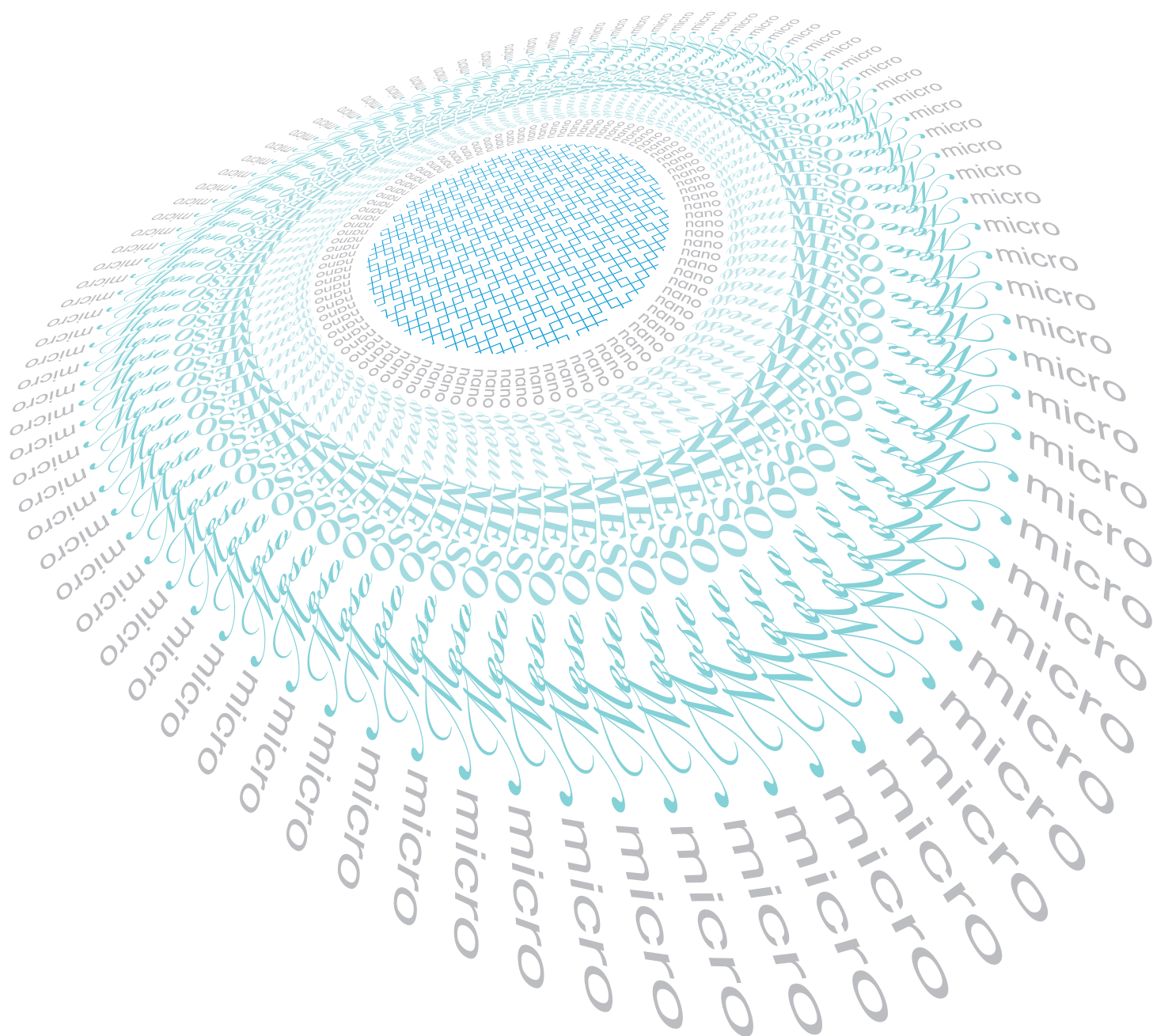




総長メッセージ：

京都大学の国際戦略と iCeMS への期待

京都大学

総長

山極 壽一



平成26年10月1日松本紘前総長の後任として、第26代京都大学総長に就任いたしました山極壽一でございます。

京都大学は、平成19年（2007年）文部科学省の「世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）」において全国5拠点の一つに採択されました「物質－細胞統合システム拠点（iCeMS）」を同年10月に設置いたしました。WPIのミッションは、世界トップレベルの先端研究、学際研究、国際化、システム改革の4つを実現して、世界の超一流研究機関に伍する研究機関を我が国に構築しようとするもので、従来にはなかった斬新な試みであります。その観点から、創設以来iCeMSがこれらのミッションの実現に向けて邁進してこられたことにまず敬意を表したいと思います。

iCeMSでは、物質と生命の境界であるメソスコピックな領域（下図）に着目し、幹細胞をはじめとする細胞の機能を操作する化学物質の創成など、数多くの先駆的な研究を推進して参りました。また、iCeMSは、iPS細胞研究を大きく前進させたCiRAの創設やノーベル賞を受賞された山中教授の研究支援、英国王立化学会との共同発行ジャーナル「Biomaterials Science」の創刊、ハーバード大学とマサチューセッツ工科大学が設立した大規模オンライン講義「edX」への参加など、設立当初から先進的な取り組みで、社会や科学界に大きな影響を与えてきました。

本学では現在、全学を挙げて教育研究組織改革の検討を行っています。とくに国際化、システム改革はこの組織改革の大きな柱となります。iCeMSでは、すでに英語の公用語化、外国人研究者比率30%確保、国際広報体制や国際連携の強化などの国際化、およびトップダウンによる意思決定、定年制の制約解除、メリットベースの年俸制の導入など、システム改革を強力に推進しており、本学の組織運営の面でも先導的なロールモデルとなっています。私はこの改革を着実に学内に波及させ、大学を今以上に活

性化させていきたいと考えております。また、京都大学は今後、2013年に策定された国際戦略「2 by 2020」に基づき、学内外のご理解とご協力を得ながら国際高等科学院（仮称）を設置してまいります。iCeMSにはその中核的組織として、全学の国際化・システム改革をこれまで以上に牽引していただくことを期待しております。

iCeMSは早くから、若手研究者海外派遣制度と言う独自の制度で、大学院生やポスドク研究者を海外に派遣し、キャリア形成やネットワーク形成を推進してきました。本学は2020年までに海外拠点を5ヶ所設置する事を目標とし、また「ジョン万プログラム」などにより、学生の海外留学生数を倍増させることを目標としていますが、この点についてもiCeMSの施策が大いに参考になります。

また、少子高齢化やグローバリゼーション、産官学連携の進展などの影響により、大学には高い教育機能と研究機能のほかに、近年は大学運営の手腕も求められています。その一方で、学問研究には効率性や利益追求とは相いれない側面もあるため、教育研究と大学運営を分けて考える必要があります。大学が各種の施策によって安定的な運営を確保できてこそ、本学が基本理念として掲げる自由の学風が守られ、個々の研究者が自由に学問を追求できる静謐な場を維持することが可能になります。この点においても、iCeMSには、旧来の制度にとらわれない自由な発想で、運営費交付金に縛られない大学運営を実現するための良い事例を示していただけるものと考えております。

最後になりますが、関係者の皆様方には、今後ともこれまで以上のご指導、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

2014年11月



拠点長ビジョン：

物質－細胞科学の統合に向けて

京都大学

物質－細胞統合システム拠点 (iCeMS)

拠点長

北川 進



細胞の営みは、煎じ詰めれば化学で説明できます。化学で本当に説明できるならば、細胞の機能を化学物質で模倣できるはずで、本拠点の目的は、細胞の化学原理を理解し、**幹細胞をはじめとする細胞の機能を操作する化学物質** (Materials for Cell Control)、より将来的には、**細胞機能に触発された機能材料** (Cell-Inspired Materials) を創製することです。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、物理学の学際融合により、物質と生命の境界である研究領域を掘り下げ、究極的には**物質－細胞統合科学**という**新研究領域を開拓**します。

細胞の機能を化学で説明しようとする試みは、新しいものではありません。例えば、「生化学」ではタンパク質を出発点として細胞の機能を分子レベルで理解しようとし、「分子生物学」ではDNAから細胞の機能を理解しようとしてきました。タンパク質やDNAという小さな部品から細胞の営みを理解する試みは、医薬品産業やバイオテクノロジー産業にイノベーションを生みました。

一方、細胞自身を出発点として生き物を理解する「細胞生物学」も長足の進歩を遂げました。胚性幹 (ES) 細胞や人工多能性幹 (iPS) 細胞の研究は、その代表でしょう。医薬品産業やバイオテクノロジー産業にイノベーションを生もうとしています。

iCeMSが着目しているのは、中間の視点です。「細胞生物学」で細胞全体を見る大きな視点と、「生化学」や「分子生物学」でタンパク質やDNAを見る小さな視点の中間に位置する視点です。iCeMSでは、この中間の視点をメソスコピックな視点と呼んできました。この数十～数百ナノメートル程度の領域 (メソスコピック領域) は生命と物質の境界です。この境界領域を探究すれば、細胞の生命活動を物質化学として理解することができ、最終的に物質で生命活動を再現できるのではないのでしょうか。細胞と物質の境界領域を細胞生物学、化学、物理学を融合して確立するのが、私たちの目的です。この分野での世界トップ拠点を目指します。国際的かつ学際的な学問で培われた知識と技術は、医薬・環境分野など様々な産業に活力と新しい考え方を提供することが期待されます。iCeMSは、以下の2つの問題に焦点をあてた研究を推進します。

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。それらの化学物質の挙動は時空間的に常に変化しています。ナノメートル領域という狭い領域で動く分子に着目するだけでなく、もう少し大きな領域－メソスコピックな集団－に目を向ける必要があります。このために、様々な可視化技術やモデル化技術、そして複雑な細胞の営みを解析する物理や化学の手法を開発し、それを基に**細胞機能を操作す**

る化学物質を創製する必要があります。私たちが取り組む代表的な研究領域は以下の3つです。

・**核インフォメーションの操作 (Manipulation of Nucleus Information)** 核は、細胞の Central information の記憶と演算を司る。細胞分化とリプログラミングに伴う核クロマチン構造の動的変化と転写制御メカニズムを明らかにし、光応答性分子や高機能性分子を用いて核内の情報変換を可視化・操作する技術を開発する。

・**膜コンパートメントの操作 (Manipulation of Membrane Compartments)** 細胞膜領域は情報や物質の選択と濃縮、つまり細胞の内から外、外から内へのシグナル変換、エネルギー変換、物質交換を司る。それらの反応が膜領域で制御されるメカニズムを明らかにし、環境応答性を有する分子・分子集合体を用いて、光・磁場・熱などにより自在に変換反応を引き起こす技術を開発する。

・**細胞コミュニケーションの操作 (Manipulation of Cell Communication)** 細胞と細胞、細胞と物質との相互作用によって、多細胞生物の幹細胞から組織分化に至る過程が制御される。それらのメカニズムを明らかにし、足場材料 (スキャフォールド) を分子レベルでデザインすることで、脳、心筋、生殖器などの機能構造を自在に再構築する技術を開発する。

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。iCeMSでは、少し将来の研究となりますが、細胞機能を物質で再現することに挑戦します (**細胞機能に触発された機能材料**)。 (1) の問題で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、以下の物質の創製を目指します。

・**細胞膜機能に着想を得た物質**：細胞膜上で行われている複雑な協調プロセスの理解に基いた物質の開発

・**細胞におけるエネルギー貯蔵**：生物のエネルギー蓄積方法を模倣したイオンや分子を選別・蓄積する物質、二酸化炭素や一酸化炭素、メタンなどのガスをエネルギー蓄積材料に変換する物質の開発

2014年10月

WPI について

世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) は、文部科学省が「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国際的な研究環境の実現、③研究組織の改革、④融合領域の創出を要件として2007年に開始した事業です。10～15年にわたって1拠点あたり約13～14億円/年(2012年度採択拠点は～約7億円/年)の支援、5年ごとの評価が実施されます。



www.jsps.go.jp/wpi

WPI採択拠点(2014年5月時点)

- 東北大学 原子分子材料科学高等研究機構 (AIMR) : 2007年度採択
- 東京大学 カブリ数物連携宇宙研究機構 (Kavli IPMU) : 2007年度採択
- 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS) : 2007年度採択
- 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター (IFReC) : 2007年度採択
- 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) : 2007年度採択
- 九州大学 カーボンニュートラル・エネルギー国際研究所 (I²CNER) : 2010年度採択
- 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 (IIIS) : 2012年度採択
- 東京工業大学 地球生命研究所 (ELSI) : 2012年度採択
- 名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM) : 2012年度採択

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プログラム (WPI)」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
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)
	10月29日	iCeMS研究棟竣工
	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) 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
	7月21-23日	ハイデルベルグにて、ハイデルベルグ大学SFB873-iCeMS合同国際シンポジウムが 開催される
2012年	4月20-22日	北京にて、北京大学・清華大学生命科学研究所 (CLS) -iCeMS合同国際シンポジウム が開催される
	10月8日	山中伸弥教授がノーベル生理学・医学賞を受賞
2013年	1月1日	北川進教授が新拠点長に就任
	1月	英国王立化学会 (RSC) -iCeMS共同発行ジャーナル <i>Biomaterials Science</i> の創刊号 が出版される
	3月18-19日	京都大学医学部芝蘭会館にて、 <i>Biomaterials Science</i> 創刊記念RSC-iCeMS合同国際 シンポジウムが開催される
	6月6-9日	iCeMSにて、WPI4拠点が日仏ナノマテリアルワークショップをフランスCNRSと共催
	10月	iCeMS洛南進都ラボが開所される

組織図

運営協議会（執行部）



北川 進
拠点長



影山 龍一郎
副拠点長



上杉 志成
副拠点長



植田 和光
PI会議議長



富田 眞治
事務部門長

学術顧問



山中 伸弥
CiRA*所長

主任研究者 (PI)



Yong Chen



橋田 充



今堀 博



影山 龍一郎



見学 美根子



木曾 真
岐阜大学サテライト



北川 進



中辻 憲夫
設立拠点長



斎藤 通紀



杉山 弘



田中 求



植田 和光

メソバイオ1分子 イメージングセンター (CeMI)



原田 慶恵
CeMIセンター長



John Heuser



楠見 明弘



田中 耕一郎



上杉 志成



山中 伸弥

NCBS-inStem サテライト・ラボ G



Peter Carlton



村上 達也



Easan Sivaniah



鈴木 健一



加藤 和人

科学コミュニ ケーション G



Franklin Kim



Dan Ohtan Wang

iCeMS 京都フェロー

事務局

iCeMS事務部門 富田 眞治 事務部門長 河原 隆 副事務部門長

吉田南構内共通事務局 上條 春毅 部長 河原 隆 次長

総務企画掛	研究企画掛	情報戦略室
-------	-------	-------

総務課 総務掛 人事掛 給与・共済掛 情報管理掛 学術情報掛	国際企画室 国際企画掛 (外国人 研究者等支援担当) 広報掛 吉田南URA室	経理課 財務掛 施設・安全掛 経理掛 外部資金受入掛 外部資金
---	---	--

連携教授

- ・秋吉 一成 (工学研究科)
- ・阿部 竜 (工学研究科)
- ・浜地 格 (工学研究科)
- ・陰山 洋 (工学研究科)
- ・北川 宏 (理学研究科)
- ・加藤 博章 (薬学研究科)
- ・小寺 秀俊 (工学研究科)
- ・松田 道行 (生命科学/医学研究科)
- ・村山 美穂 (野生動物研究センター)
- ・森 泰生 (地球環境学堂/工学研究科)
- ・篠原 隆司 (医学研究科)
- ・白川 昌宏 (工学研究科)
- ・高橋 良輔 (医学研究科)
- ・豊島 文子 (ウイルス研究所)
- ・吉村 長久 (医学研究科)

学術有識者委員会

- ・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)
- ・Laura Kiessling (ウィスコンシン大学マディソン校)
- ・諸熊 奎治 (京都大学)
- ・大隅 典子 (東北大学)
- ・Kenneth R. Poepelmeier (ノースウェスタン大学)
- ・Ferd Schüth (マックス・プランク研究所)
- ・Fiona Watt (キングス・カレッジ・ロンドン)

企業連携有識者委員会

- ・Stephen Minger (GEヘルスケア)
- ・Sotirios Karathanasis (メロイミュン)
- ・坂田 恒昭 (塩野義製薬株式会社)
- ・栗原 権右衛門 (日本電子株式会社)
- ・Joydeep Goswami (サーモフィッシャーサイエンティフィック)

*CiRA=京都大学 iPS細胞研究所

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

- 拠点長による迅速な意思決定システムの採用
- 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

- 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、英語に堪能な事務スタッフの確保（50%以上）

先端・学際研究

- 世界トップレベルの主任研究者（WPI-PI）の確保（18名）
- iCeMS京都フェロー（若手PI）、iCeMS准京都フェローポストの創設
- 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
- 学際共同研究のためのメソバイオ1分子イメージングセンター（CeMI）など大型設備の設置
- 国際シンポジウムの開催（年3回程度）、国内外の著名研究者によるiCeMSセミナーの実施（年30回程度）
- iCeMSリトリート（研究合宿）による研究室をまたいだ交流の促進（2009年74人、2010年115人、2011年152人、2012年164人、2013年205人参加）

産官学連携

- 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
- 企業連携有識者委員会の設置
- 京都大学学術研究支援室（KURA）との連携

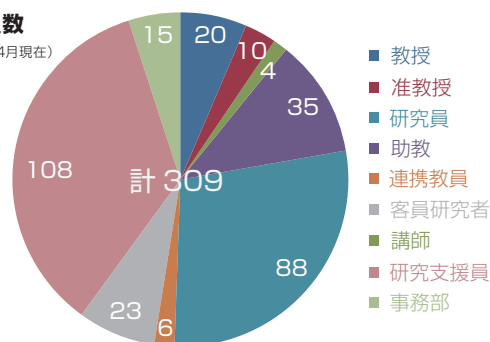
国内外アウトリーチ

- 国民との科学・技術対話の実践（高校生向け実験教室、サイエンスカフェ等）を通じた科学コミュニケーション理論の構築
- 全WPI拠点による国内外アウトリーチ活動（アメリカ科学振興協会（AAAS）年会、高校生向けシンポジウム等）を通じた双方向コミュニケーションの実践
- 国内外アウトリーチにおけるKURAとの連携

データ集

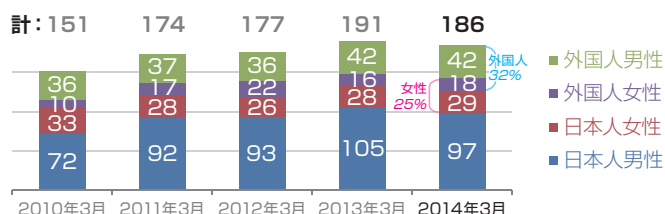
構成員数

（2014年4月現在）



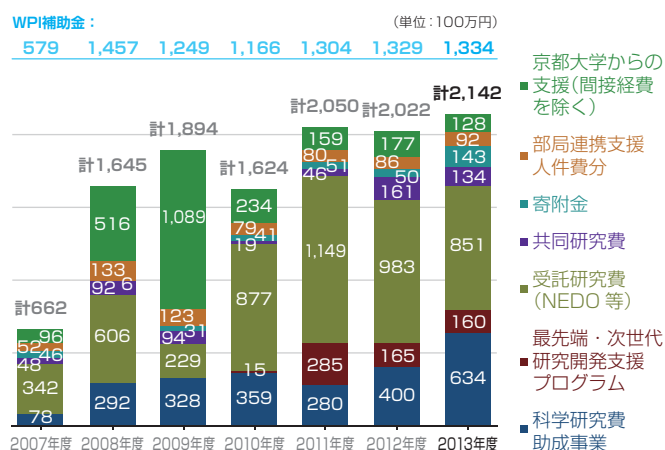
研究者数

（2014年4月現在）



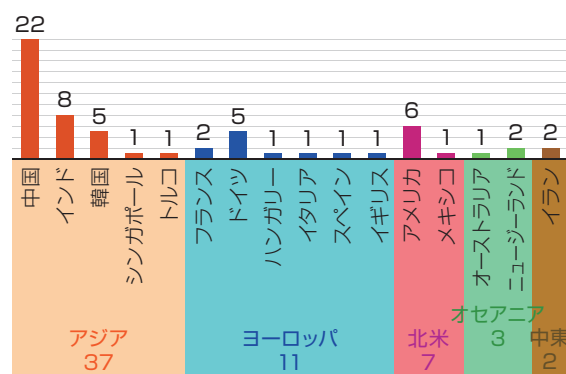
財務状況

（2014年4月現在）



外国人研究者数：国籍別

（2014年4月現在）



栄 誉

年月	賞名	受賞者
2014年 6月	2014年トムソン・ロイターHighly Cited Researcher	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	廣理 英基
2014年 5月	アメリカ細胞生物学会E.B. Wilson賞	John Heuser
2014年 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
2014年 2月	フィリップ・フランツ・フォン・ジーボルト賞	田中 求
2014年 2月	PCCP Prize	佐藤 弘志
2014年 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
2013年 5月	RSCド・ジェンヌ賞	北川 進
2013年 1月	クオドラント・アワード最優秀賞	楊井 伸浩
2012年 11月	文化勲章	山中 伸弥
2012年 11月	ドラッグ・ターゲティング誌特別功労賞	橋田 充
2012年 10月	ノーベル生理学・医学賞	山中 伸弥
2012年 10月	第7回 日本物理学会若手奨励賞	廣理 英基
2012年 3月	農芸化学奨励賞	安藤 弘宗
2011年 11月	AAAS Days of Molecular Medicine 若手研究者賞	Ganesh Pandian Namasivayam
2011年 10月	日本学術会議会員	北川 進
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 9月	トムソン・ロイター引用栄誉賞	北川 進、山中 伸弥
2010年 6月	第26回京都賞	山中 伸弥
2010年 3月	恩賜賞・日本学士院賞	山中 伸弥
2010年 3月	ABC2010最優秀若手研究者賞	永田 紅
2010年 3月	日本農芸化学会賞	植田 和光
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 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 4月	フンボルト賞	北川 進
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	第25回大阪科学賞	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

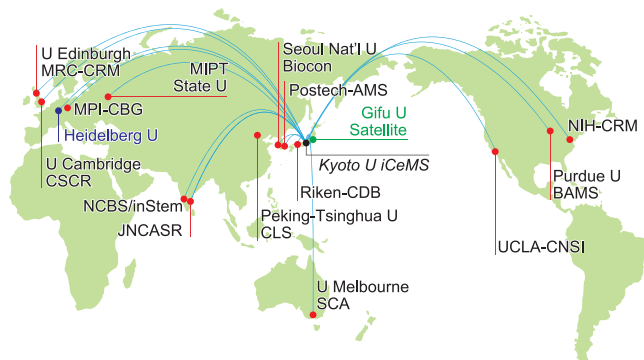
連携機関・サテライト

iCeMSは、国内外の連携機関・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。

・岐阜大学サテライト

・ハイデルベルグ大学 (大学間交流協定)

- ・インド幹細胞・再生医学研究所 (inStem) *
- ・ジャワハル・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) *
- ・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 メディカルバイオコンバージェンス研究所 (Biocon) *



- ・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) *
- ・エジンバラ大学 医学研究評議会 再生医学研究所 (MRC CRM) *
- ・メルボルン大学 ステム・セルズ・オーストラリア (SCA)
- ・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)

*学術交流協定 (MoU) 締結機関



Yong Chen グループ

ナノバイオテクノロジー、ナノ加工技術、
マイクロ流体技術、および幹細胞

教員

Yong Chen (教授)

亀井 謙一郎 (助教)

刘 莉 (助教)



研究概要

Chenグループでは、ナノレベルで制御された新規細胞実験系の開発を試みています。特に、ナノテクノロジーやマイクロ流体技術を用いて、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。このような人工細胞外微小環境は、ヒト多能性幹細胞などの細胞機能制御に影響を与えることが明らかになりつつあります。応用例として、ナノファイバーを細胞のサポートとして用いたヒトiPS細胞の長期培養法を開発しました。また、このようなナノファイバーはヒト多能性幹細胞由来心筋細胞、または神経細胞の薬剤スクリーニングや細胞移植にも応用することができます。同時に、マイクロ流体技術を用いて、培養条件のスクリーニングシステムの開発も行いました。最後に、学際的な共同研究により、多孔性材料を用いた光応答性細胞機能コントロール法の開発にも行っています。細胞機能を注意深く評価することで、細胞-材料の相互作用機構を明らかにすることができ、この知見は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. ナノファイバー用いたヒト多能性幹細胞培養基質の開発
2. ナノファイバーを用いたヒト多能性幹細胞由来心筋細胞組織の構築
3. 3次元微細加工技術を用いた自己組織化神経ネットワークの構築
4. マイクロ流体技術を用いたハイスループットスクリーニング法の開発
5. 人工細胞足場上におけるヒト多能性幹細胞由来分化細胞の電気生理学的な評価

主要論文

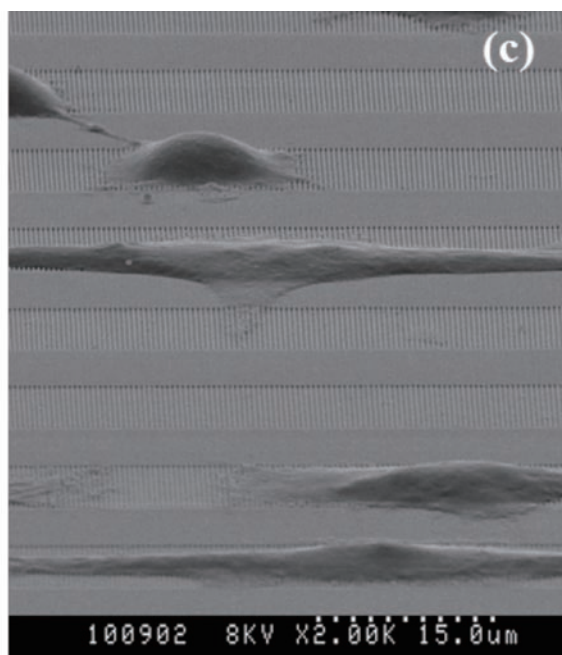
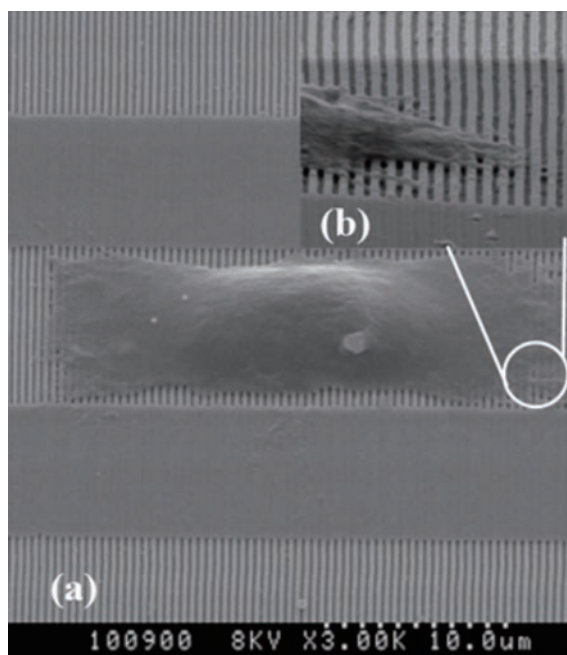
L. Liu, M. Yoshioka, M. Nakajima, A. Ogasawara, J. Liu, K. Hasegawa, S. Li, J. Zou, N. Nakatsuji, K. Kamei, Y. Chen, Nanofibrous gelatin substrates for long-term expansion of human pluripotent stem cells. *Biomaterials* **35**, 6259–6267 (2014).

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**, 8 (2013).

K. Kamei, Y. Hirai, M. Yoshioka, Y. Makino, Q. H. Yuan, M. Nakajima, Y. Chen, O. Tabata, Phenotypic and transcriptional modulation of human pluripotent stem cells induced by nano/microfabrication materials. *Adv. Healthc. Mater.* **2**, 287–291 (2013).

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).



細胞の時期によって、接着性の細胞がナノ構造体を持つ領域を輸送していることが確認できます。これは細胞基材の立体構造の重要性を示しています。



原田 慶恵 グループ

1 分子生理学、生物物理学

教員

原田 慶恵 (教授) 韓 龍雲 (助教)
津中 康央 (特任講師) 杉 拓磨 (特任助教)



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ミ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、熱ゆらぎを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。原田グループの究極の目的は、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、我々は新しい技術の開発を行うとともに、それらの技術を用いて生体分子の動くしくみを研究しています。

以下2つが主な研究テーマです。

1. 蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った新規1分子イメージング法の開発
2. ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析

主要論文

Y. W. Han, Y. Tsunaka, H. Yokota, T. Matsumoto, G. Kashiwazaki, H. Morinaga, K. Hashiya, T. Bando, H. Sugiyama, Y. Harada, Construction and characterization of Cy3-or Cy5-conjugated hairpin pyrrole-imidazole polyamides binding to DNA in the nucleosome. *Biomater. Sci.* **2**, 297-307 (2014).

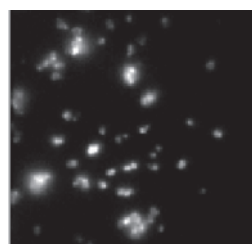
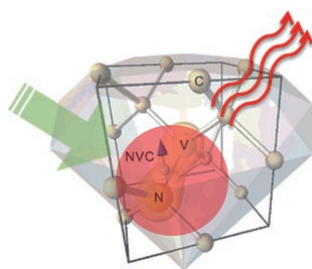
Y. Yoshinari, Z. Kalay, Y. Harada, Observing the rotational diffusion of nanodiamonds with arbitrary nitrogen vacancy center configurations. *Phys. Rev. B* **88**, 8 (2013).

H. Yokota, Y. A. Chujo, Y. Harada, Single-molecule imaging of the oligomer formation of the nonhexameric Escherichia coli UvrD helicase. *Biophys. J.* **104**, 924-933 (2013).

R. Igarashi, Y. Yoshinari, H. Yokota, T. Sugi, F. Sugihara, K. Ikeda, H. Sumiya, S. Tsuji, I. Mori, H. Tochio, Y. Harada, M. Shirakawa, Real-time background-free selective imaging of fluorescent nanodiamonds in vivo. *Nano letters* **12**, 5726-5732 (2012).

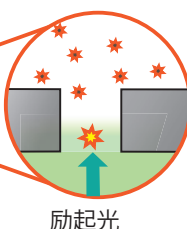
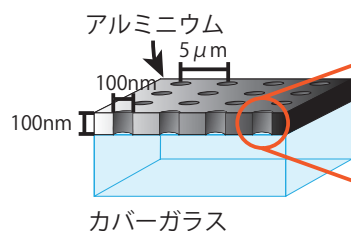
Y. W. Han, T. Matsumoto, H. Yokota, G. Kashiwazaki, H. Morinaga, K. Hashiya, T. Bando, Y. Harada, H. Sugiyama, Binding of hairpin pyrrole and imidazole polyamides to DNA: relationship between torsion angle and association rate constants. *Nucleic Acids Res* **40**, 11510-11517 (2012).

・蛍光ダイヤモンドナノ粒子を使った新規1分子イメージング法の開発



ダイヤモンド内の窒素-空孔ペアの蛍光像

・ナノ開口を使った生体分子間相互作用の解析



ナノ開口内の蛍光色素の像



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化が必要なため、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

H. Babazada, F. Yamashita, and M. Hashida, Suppression of experimental arthritis with self-assembling glycol-split heparin nanoparticles via inhibition of TLR4-NF- κ B signaling. *J. Control. Release*, **194C**, 295-300 (2014).

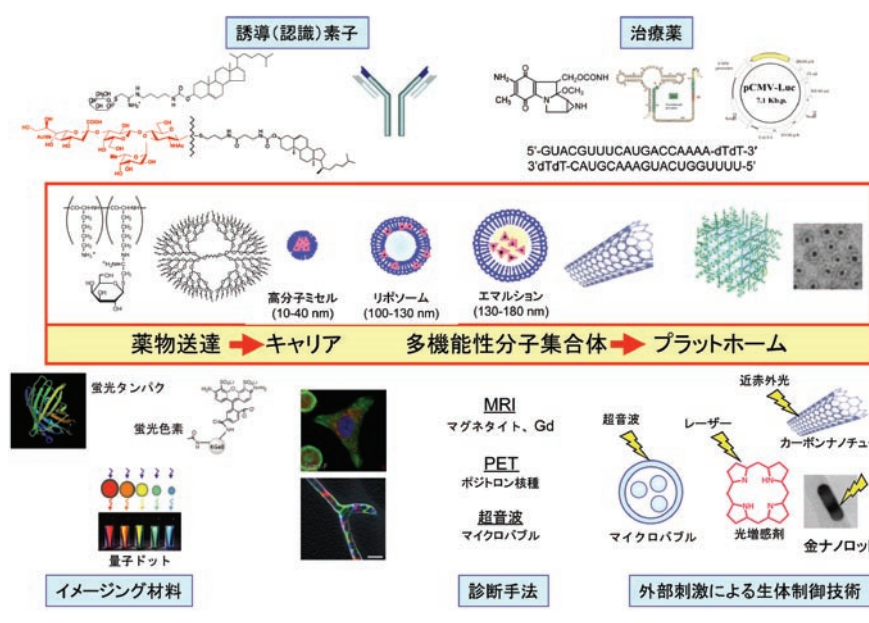
T. Kurosaki, S. Kawakami, Y. Higuchi, R. Suzuki, K. Maruyama, H. Sasaki, F. Yamashita, and M. Hashida, Kidney-selective gene transfection using anionic bubble lipopolyplexes with renal ultrasound irradiation in mice. *Nanomedicine* (2014).

Y. Hashida, H. Tanaka, S. Zhou, S. Kawakami, F. Yamashita, T. Murakami, T. Umeyama, H. Imahori, and Hashida, M. Photothermal ablation of tumor cells using a single-walled carbon nanotube-peptide composite, *J. Control. Release*, **173**, 59-66 (2014).

F. Yamashita, Y. Sasa, S. Yoshida, A. Hisaka, Y. Asai, H. Kitano, M. Hashida, and H. Suzuki, Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data. *PLoS One*, **8**, e70330 (2013).

S. Yoshida, F. Yamashita, A. Ose, K. Maeda, Y. Sugiyama, and M. Hashida, Automated extraction of information on chemical-p-glycoprotein interactions from the literature. *J. Chem INF. Model.*, **53**, 2506-2510 (2013).

DDS研究の展開：要素技術の組み合わせに基づくDDS機能の設計・開発



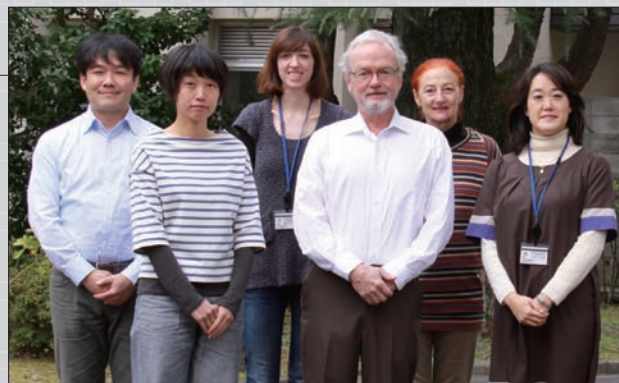


John Heuser グループ

生物物理学、細胞生物学

教員

John Heuser (教授)
諸根 信弘 (講師)



研究概要

Heuserグループの目標は、細胞内の**メゾスケール分子機械**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**メゾサイズの構成要素**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**メゾ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**メゾスケール**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ゾ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次元細胞内メゾ構造解析**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ゾ構成要素**（アルツハイマー病で発現してくる老人斑やパーキンソン病、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

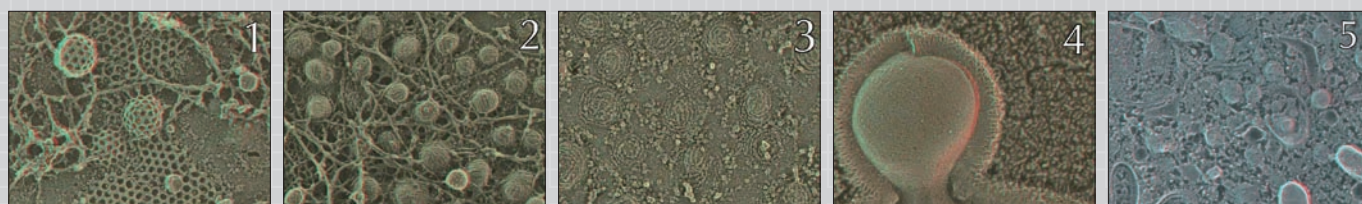
P. I. Hanson, R. Roth, Y. Lin, J. E. Heuser, Plasma membrane deformation by circular arrays of ESCRT-III protein filaments. *J. Cell Biol.* **180**, 389-402 (2008).

N. Morone, C. Nakada, Y. Umemura, J. Usukura, A. Kusumi, Three-dimensional molecular architecture of the plasma-membrane-associated cytoskeleton as reconstructed by freeze-etch electron tomography. *Methods Cell Biol.* **88**, 207-236 (2008).

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

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

J. Heuser, 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・カベオラ、3. カベオラ、4. 酵母、5. 小腸組織



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)

高野 勇太 (助教)



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（小さな最割列エネルギー）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、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（村上、橋田、高野グループ）
2. 細胞イメージングのための**発光メゾ材料**の創製（村上、橋田、高野グループ）
3. 細胞機能制御を目指した**光電荷分離メゾ材料**の創製（村上、森、ホイザー、見学、中辻グループ）

主要論文

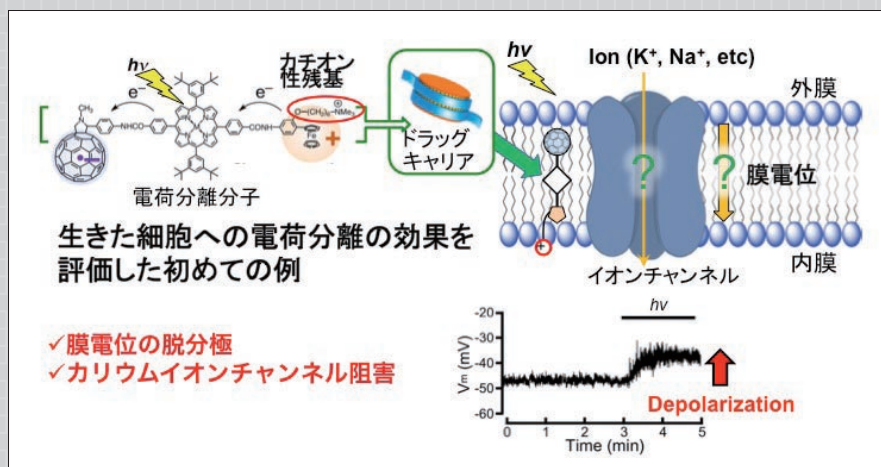
T. Numata, T. Murakami, F. Kawashima, N. Morone, J. E. Heuser, Y. Takano, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, Y. Mori, H. Imahori, Utilization of photoinduced charge-separated state of donor-acceptor-linked molecules for regulation of cell membrane potential and ion transport. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 6092-6095 (2012).

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

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

H. Hayashi, I. V. Lightcap, M. Tsujimoto, M. Takano, T. Umeyama, P. V. Kamat, H. Imahori, 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).

H. Imahori, T. Umeyama, S. Ito, Large pi-aromatic molecules as potential sensitizers for highly efficient dye-sensitized solar cells. *Accounts Chem. Res.* **42**, 1809-1818 (2009).





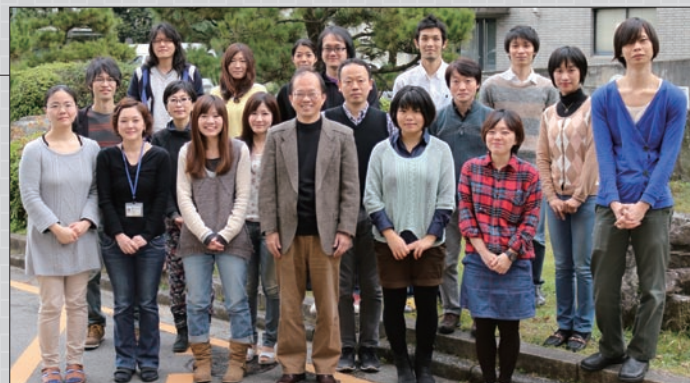
影山 龍一郎 グループ

発生生物学、神経幹細胞生物学

教員

影山 龍一郎 (教授)

下條 博美 (助教)

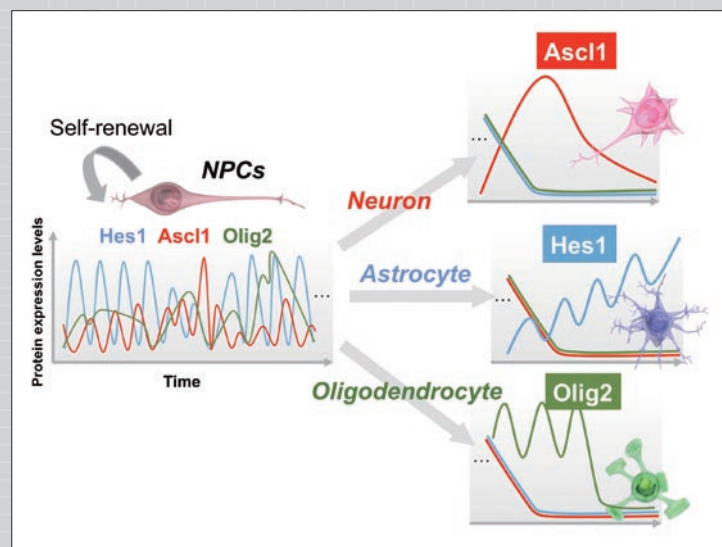


研究概要

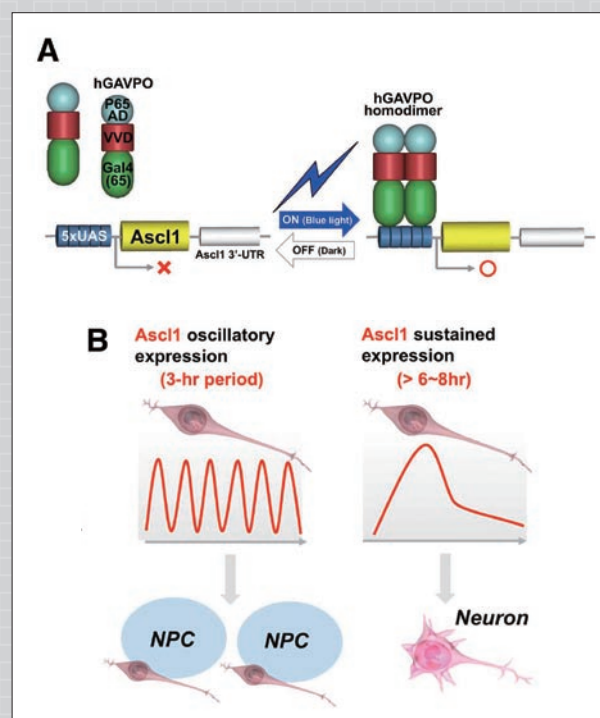
神経幹細胞は胎児だけでなく成人の脳にも存在し、効率は異なりますが、いずれの脳でも絶えず新たな神経細胞（ニューロン）を生み出しています。神経幹細胞が減少・枯渇すると、胎児では脳形成に、成人では記憶・学習といった高次脳機能に異常が起こります。私達は、神経幹細胞の増殖と分化の制御を目指して、その分子機構を探っています。多分化能を持った神経幹細胞は自己複製をしつつ、ニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトという3種類の細胞を生み出します。今までに、**塩基性領域・ヘリックス・ループ・ヘリックス(bHLH)因子**であるAscl1/Mash1, Hes1, Olig2が、それぞれニューロン、アストロサイト、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Ascl1の発現を誘導しました。その結果、Ascl1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。この光遺伝学的方法是、脳疾患の治療や組織の再生といった医療にも有用になるでしょう。

主要論文

- A. Isomura, and R. Kageyama, Ultradian oscillations and pulses: coordinating cellular responses and cell fate decisions. *Development* **141**, 3627-3636 (2014).
- I. Imayoshi, and 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, and R. Kageyama, Oscillatory control of factors determining multipotency and fate in mouse neural progenitors. *Science* **342**, 1203-1208 (2013).
- T. Tateya, I. Imayoshi, I. Tateya, K. Hamaguchi, H. Torii, J. Ito, and R. Kageyama, Hedgehog signaling regulates prosensory cell properties during the basal-to-apical wave of hair cell differentiation in the mammalian cochlea. *Development* **140**, 3848-3857 (2013).
- Y. Harima, Y. Takashima, Y. Ueda, T. Ohtsuka, and R. Kageyama, Accelerating the tempo of the segmentation clock by reducing the number of introns in the Hes7 gene. *Cell Reports* **3**, 1-7 (2013).



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。



神経幹細胞の光遺伝学的制御。(A) 青色光照射によって hGAVPO は活性化されて Ascl1 の発現を誘導する。(B) hGAVPO システムを使って Ascl1 の発現振動を誘導すると、神経幹細胞の増殖が活性化される。一方、Ascl1 の持続発現を誘導すると、ニューロン分化が起こる。



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 (教授)

藤島 和人 (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**メソ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

主要論文

H. Umeshima, M. Kengaku, Differential roles of cyclin-dependent kinase 5 in tangential and radial migration of cerebellar granule cells. *Mol. Cell. Neurosci.* **52**, 62-72 (2013).

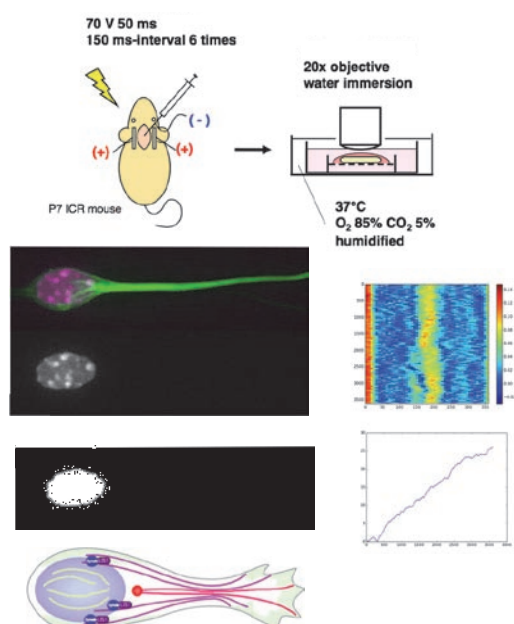
K. Fujishima, R. Horie, A. Mochizuki, M. Kengaku, Principles of branch dynamics governing shape characteristics of cerebellar Purkinje cell dendrites. *Development* **139**, 3442-3455 (2012).

M. Kaneko, K. Yamaguchi, M. Eiraku, M. Sato, N. Takata, Y. Kiyohara, M. Mishina, H. Hirase, T. Hashikawa, M. Kengaku, Remodeling of monoplanar Purkinje cell dendrites during cerebellar circuit formation. *PLoS One* **6**, e20108 (2011).

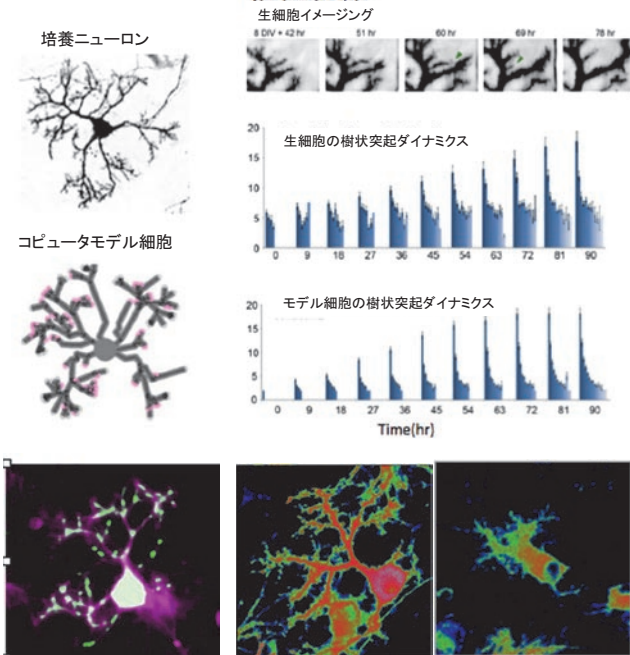
N. Sasaki, J. Kurisu, M. Kengaku, Sonic hedgehog signaling regulates actin cytoskeleton via Tiam1-Rac1 cascade during spine formation. *Mol. Cell Neurosci.* **45**, 335-344 (2010).

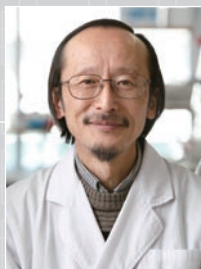
J. Kurisu, T. Fukuda, S. Yokoyama, T. Hirano, M. Kengaku, Polarized targeting of DNER into dendritic plasma membrane in hippocampal neurons depends on endocytosis. *J. Neurochem.* **113**, 1598-1610 (2010).

ニューロン移動のダイナミクス



樹状突起分岐形成の原理





木曾 真 グループ

糖鎖工学、生理活性分子化学

教員

木曾 真 (教授)

安藤 弘宗 (准教授)



研究概要

アイセムス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、我々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。これまでに我々が合成した糖鎖は、免疫系、ウィルスの感染、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。アイセムスでは、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（北川グループ）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（梶見グループ、鈴木グループ、植田グループ）
3. 薬品動態制御学（橋田グループ）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

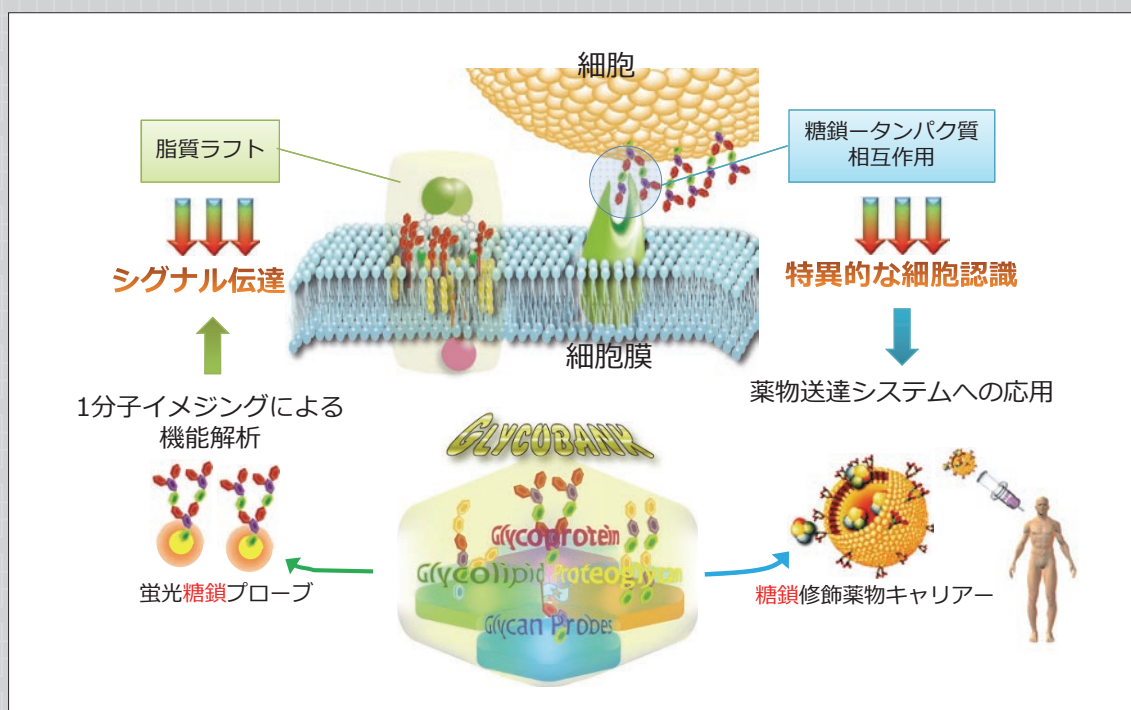
S. Nakashima, H. Ando, R. Saito, H. Tamai, H. Ishida, M. Kiso, Efficiently synthesizing lacto-ganglio-series gangliosides by using a glucosyl ceramide cassette approach: the total synthesis of ganglioside X2. *Chem. Asian J.* **7**, 1041-1051 (2012).

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

K. Fujikawa, S. Nakashima, M. Konishi, T. Fuse, N. Komura, T. Ando, H. Ando, N. Yuki, H. Ishida, M. Kiso, The first total synthesis of ganglioside GalNAc-GD1a, a target molecule for autoantibodies in Guillain-Barre syndrome. *Chem. Eur. J.* **17**, 5641-5651 (2011).

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

A. Imamura, H. Ando, H. Ishida, M. Kiso, Ganglioside GQ1b: efficient total synthesis and the expansion to synthetic derivatives to elucidate its biological roles. *J. Org. Chem.* **74**, 3009-3023 (2009).





北川 進 グループ

錯体化学

教員

北川 進 (教授)
田中 晃二 (特任教授)
古川 修平 (准教授)

松田 亮太郎 (准教授)
Stéphane Diring (助教)
細野 暢彦 (助教)

小林 克彰 (助教)
樋口 雅一 (助教)

日下 心平 (助教)
Julien Reboul (助教)

坂口 怜子 (助教)



研究概要

1. メソスコピック錯体化学：多孔性材料であるPCPs/MOFsをメソスコピック領域 (5–1000 nm) で自在に合成可能な新しい化学的手法の開発を行っています。PCPs/MOFsのもつ分子レベルでの高度な設計性と、メソスコピック領域での結晶サイズ・形態の自在合成を組み合わせることで、これまでは考えられなかった新しい応用範囲の開拓を行っています。特に、PCPs/MOFsのガス吸着能を利用することで、生体ガス分子である一酸化窒素 (NO) や一酸化炭素 (CO) を、細胞内外における微小環境で自在に放出可能な材料の合成を行っています。この材料創製を通じて、これまで謎であった生体ガス分子の隠れた生理機能を解明し、人類の医療・健康問題へ貢献することを目的としています。
2. ガス変換とエネルギー貯蔵：我々のグループでは、気体変換とエネルギー貯蔵を主要なテーマに研究を進めています。生物は生存のために、35億年の進化の過程で**化学結合の形でエネルギーを蓄える**戦略を取りました。この生物の戦略を見本として、全く新しい気体を使ったエネルギー貯蔵法の開発を目指しています。気体を自在に扱うために、高度に空間設計が可能で多様な構造体をとる多孔性物質、多孔性配位高分子(PCP)を使って、気体変換とエネルギー貯蔵が可能な物質開発を行っています。
3. 環境に応答して機能を変えるような多孔性材料の開発を行っています。例えば、光刺激によって望みのタイミングでガス分子を捕まえたり、高効率・低エネルギー消費でガス分子を分離できる多孔性材料の開発に成功しています。私たちは、大気中に豊富に存在するガス分子を捕捉・分離・変換することで、環境・エネルギー問題の解決を目指しています。

主要論文

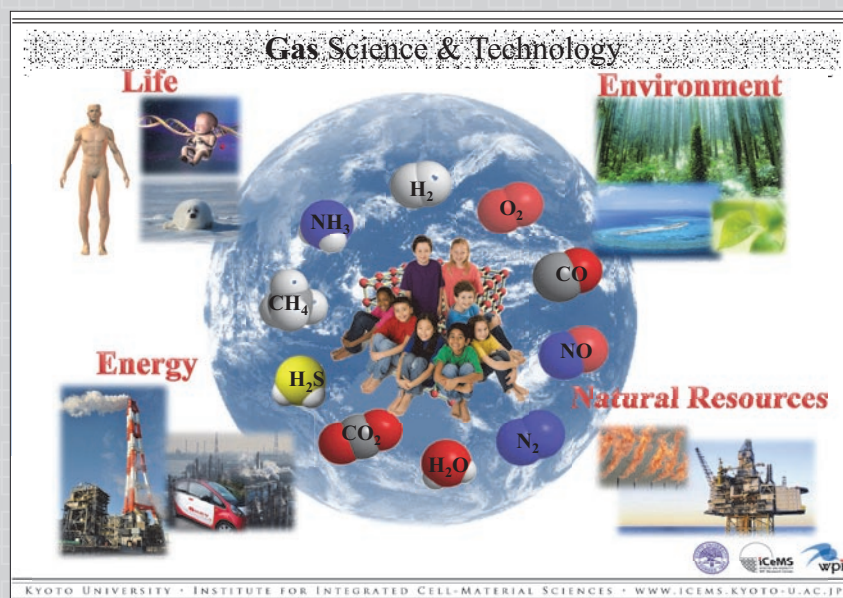
H. Sato, W. Kosaka, R. Matsuda, A. Hori, Y. Hijikata, R. V. Belosludov, S. Sakaki, M. Takata, S. Kitagawa, Self-accelerating CO sorption in a soft nanoporous crystal. *Science* **343**, 167-170 (2014).

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).

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).

J. Reboul, S. Furukawa, N. Horike, M. Tsotsalas, K. Hirai, H. Uehara, M. Kondo, N. Louvain, O. Sakata, S. Kitagawa, Mesoscopic architectures of porous coordination polymers fabricated by pseudomorphic replication. *Nat. Mater.* **11**, 717-723 (2012).

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





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動くのか、
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。

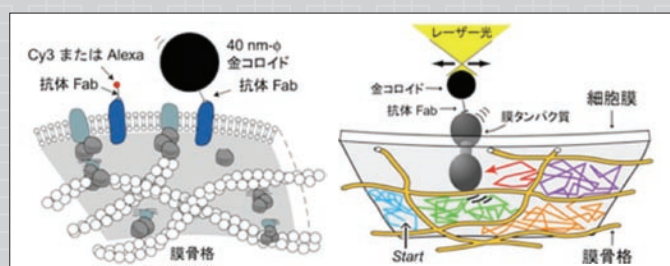


図1

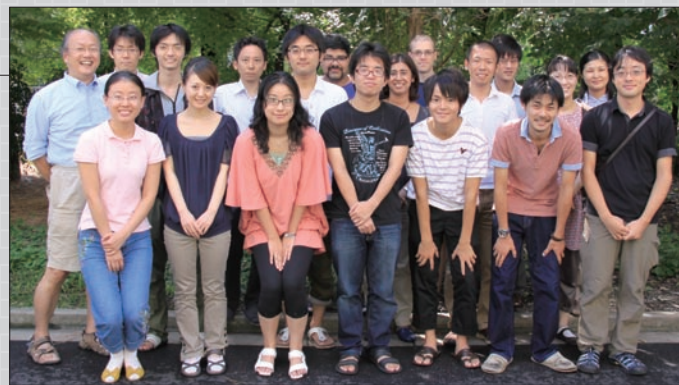


図3: 細胞膜の構造とその働き方に関して、パラダイムシフトを要求する発見ができた。細胞膜は膜骨格 (**フェンス**, 左) とそれに結合している膜貫通型タンパク質 (**ピケット**, 右) によって30-200nmの**コンパートメント**に仕切られており、そのために、シグナル複合体が形成されると、そこで**シグナルの閉じ込め**が起こることが分かってきた。

主要論文

Z. Kalay, T. K. Fujiwara, A. Otaka, A. Kusumi. Lateral diffusion in a discrete fluid membrane with immobile particles. *Phys. Rev. E*, **89**, 022724 (2014).

K. G. Suzuki, R. S. Kasai, K. M. Hirose, Y. L. Nemoto, M. Ishibashi, Y. Miwa, T. K. Fujiwara, A. Kusumi, Transient GPI-anchored protein homodimers are units for raft organization and function. *Nat. Chem. Biol.* **8**, 774-783 (2012).

A. Kusumi, T. K. Fujiwara, R. Chadda, M. Xie, T. A. Tsunoyama, Z. Kalay, R. S. Kasai, K. G. Suzuki, Dynamic organizing principles of the plasma membrane that regulate signal transduction: commemorating the fortieth anniversary of Singer and Nicolson's fluid-mosaic model. *Ann. Rev. Cell Develop. Biol.* **28**, 215-250 (2012).

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

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

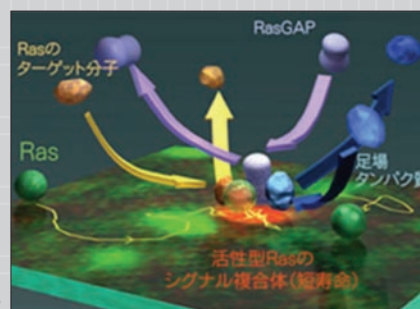


図2

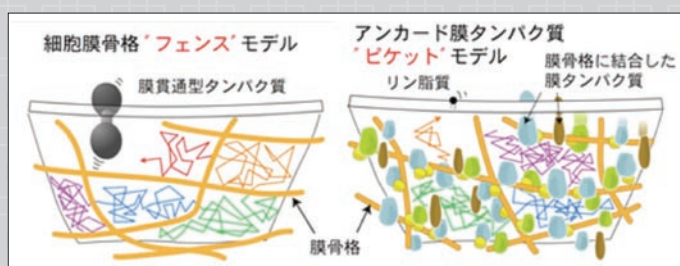


図3



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)
響庭 一博 (准教授)
南 一成 (助教)



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**などの発症機能的の解明や、**新薬開発**に活用することが可能です。
2. 幹細胞の増殖や分化を制御できる**化合物や機能性マテリアル**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細胞株を完全に既知成分のみを含み、異種成分を含まない、および動物成分不含条件で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3次元培養法やゲノム・エピゲノム品質検定法などを

含み、幹細胞の医学や創薬への実用化を目指すプロジェクトであり、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

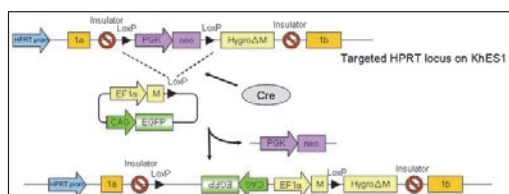
T. G. Otsuji, J. Bin, A. Yoshimura, M. Tomura, D. Tateyama, I. Minami, Y. Yoshikawa, K. Aiba, J. E. Heuser, T. Nishino, K. Hasegawa, N. Nakatsuji, A 3D Sphere culture system containing functional polymers for large-scale human pluripotent stem cell production. *Stem Cell Reports* (2014). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.03.012>

S. Kadota, I. Minami, N. Morone, J. E. Heuser, K. Agladze, N. Nakatsuji, Development of a reentrant arrhythmia model in human pluripotent stem cell-derived cardiac cell sheets. *Eur. Heart J.* **34**, 1147-1156 (2013).

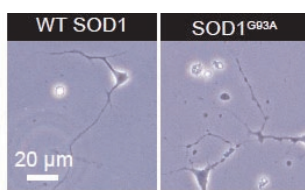
T. Wada, S. K. Goparaju, N. Tooi, H. Inoue, R. Takahashi, N. Nakatsuji, K. Aiba, Amyotrophic lateral sclerosis model derived from human embryonic stem cells overexpressing mutant superoxide dismutase 1. *Stem Cells Transl. Med.* **1**, 396-402 (2012).

T. Miyazaki, S. Futaki, H. Suemori, Y. Taniguchi, M. Yamada, M. Kawasaki, M. Hayashi, H. Kumagai, N. Nakatsuji, K. Sekiguchi, E. Kawase, Laminin E8 fragments support efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells. *Nat. Commun.* **3**, 1236 (2012).

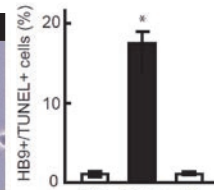
I. Minami, K. Yamada, T. G. Otsuji, T. Yamamoto, Y. Shen, S. Otsuka, S. Kadota, N. Morone, M. Barve, Y. Asai, T. Tenkova-Heuser, J. E. Heuser, M. Uesugi, K. Aiba, N. Nakatsuji, A small molecule that promotes cardiac differentiation of human pluripotent stem cells under defined, cytokine- and xeno-free conditions. *Cell Rep.* **2**, 1448-1460 (2012).



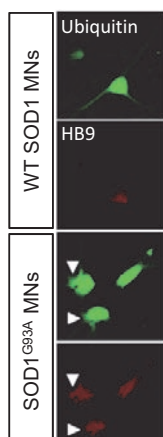
Cre/loxP を利用した部位特異的遺伝子組込み



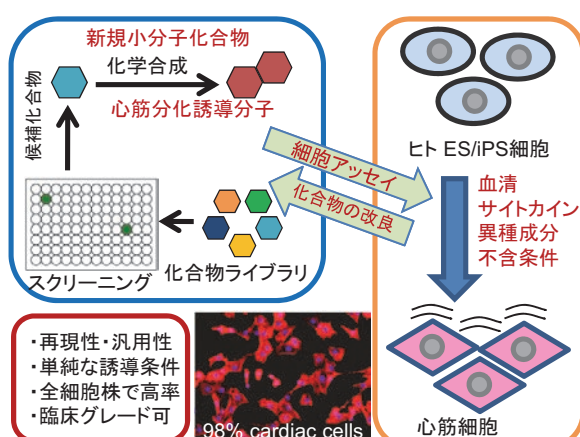
ヒトES細胞由来ALS疾患モデル



運動神経特異的細胞死



異常ユビキチン塊形成



小分子化合物による心筋への分化誘導



斎藤 通紀 グループ

生殖細胞生物学、幹細胞生物学

教員

斎藤 通紀 (教授)

小島 洋児 (助教)



研究概要

生殖細胞系譜は新しい個体を形成し、ゲノム及びエピゲノム情報を次世代に継承する細胞系譜です。私たちの研究室は、マウスを用いて、生殖細胞の形成とその後の発生に関与するシグナル機構、ゲノムワイドな転写機構、エピゲノム情報の制御機構を研究してきました。これらの研究の結果、私たちは、**精子**や**卵子**の起源となる**始原生殖細胞**の形成と発生には少なくとも3つの重要な現象が関与していることを証明しました。それらは、体細胞化の抑制、潜在的多能性の再獲得、それらに続くエピゲノムリプログラミングです。私たちは最近、**胚性幹細胞 (embryonic stem cells: ES細胞)** や**人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cells: iPS細胞)** から試験管内で**始原生殖細胞様細胞**を誘導することに成功しました。始原生殖細胞様細胞は、新生仔精巣に移植すると精子に、再構成卵巣を試験管内で作成し卵巣被膜下に移植すると卵子に分化し、それら精子や卵子は健全な産子に貢献しました。この研究成果は、生殖細胞の発生機構を系統的に解析する研究の基盤となり、例えば、生殖細胞の発生に関与する詳細な転写制御機構の解明、エピゲノムリプログラミングの分子機構の解明、減数分裂のメカニズムの解明等の研究を発展させることが可能となりました。また、マウスのみならずヒトを含む様々な哺乳類の生殖細胞の発生過程を試験管内で再現する基盤ともなります。

主要論文

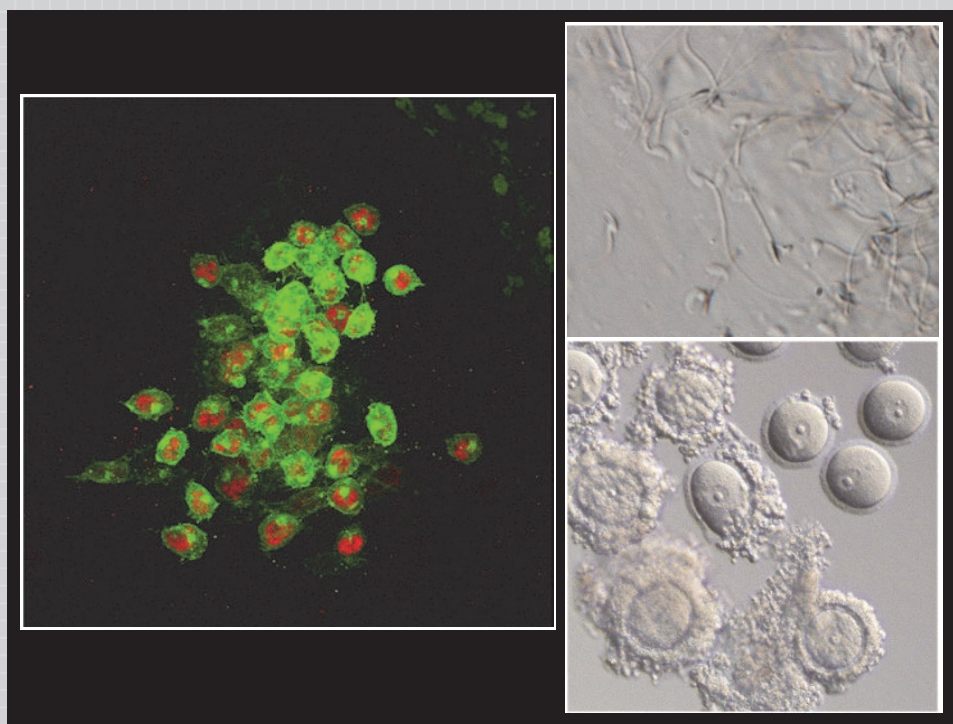
S. Aramaki, K. Hayashi, K. Kurimoto, H. Ohta, Y. Yabuta, H. Iwanari, Y. Mochizuki, T. Hamakubo, Y. Kato, K. Shirahige, and M. Saitou. A mesodermal factor, T, specifies mouse germ cell fate by directly activating germline determinants. *Dev. Cell* **27**, 516-529 (2013).

F. Nakaki, K. Hayashi, H. Ohta, K. Kurimoto, Y. Yabuta, and M. Saitou. Induction of the mouse germ cell fate by transcription factors in vitro. *Nature* **501**, 222-226 (2013).

M. Yamaji, J. Ueda, K. Hayashi, H. Ohta, Y. Yabuta, K. Kurimoto, R. Nakato, K. Shirahige, and M. Saitou. PRDM14 ensures naïve pluripotency through dual regulation of signaling and epigenetic pathways in mouse embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* **12**, 368-382 (2013).

S. Kagiwada, K. Kurimoto, T. Hirota, M. Yamaji, M. Saitou, Replication-coupled passive DNA demethylation for the erasure of genome imprints in mice. *EMBO J.* **32**, 340-353 (2013).

K. Hayashi, S. Ogushi, K. Kurimoto, S. Shimamoto, H. Ohta, M. Saitou, Offspring from oocytes derived from in vitro primordial germ cell-like cells in mice. *Science* **338**, 971-975 (2012).



(左) 発生7.5日目のマウス胚内に形成された始原生殖細胞 緑: Blimp1-mVenus, 赤: AP2γ.

(右上) ES細胞由来の始原生殖細胞様細胞から形成された精子。

(右下) ES細胞由来の始原生殖細胞様細胞から形成された卵子。



杉山 弘 グループ

ケミカルバイオロジー

教員

杉山 弘 (教授)

遠藤 政幸 (准教授)

Ganesh Pandian Namasivayam (助教)



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**の開発です。

1. 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。
2. さまざまなメソスケールの2次元構造体を構築できるDNAオリガミ法を用いて、構造体の設計と構築を行うことで、(1) 新規な2次元及び3次元ナノ構造体の構築とその操作、(2) 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、(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分子の挙動や反応の可視化と解析、(5) 細胞へのデリバリーシステムの開発、(6) 分子ロボットへの応用を検討しています。特に、ナノ空間で新規機能性を発

揮するデバイスの開発とエピジェネティクスに関連した生体分子の動的挙動の解析を目指しています。

主要論文

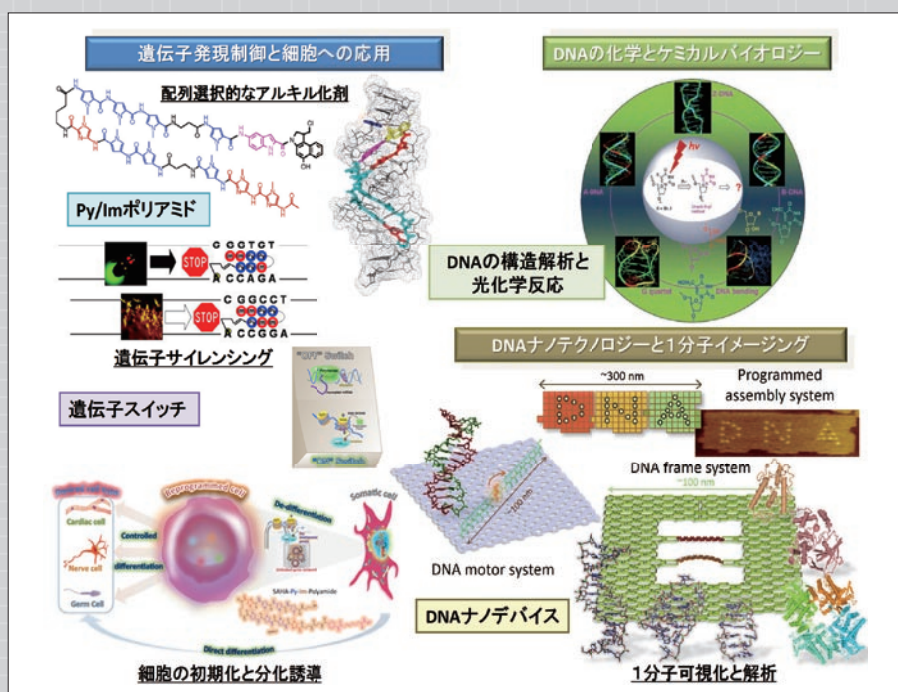
M. Endo, H. Sugiyama, Single-Molecule Imaging of Dynamic Motions of Biomolecules in DNA Origami Nanostructures Using High-Speed Atomic Force Microscopy. *Acc. Chem. Res.* **47**, 1645-1653 (2014).

Y. Suzuki, M. Endo, Y. Yang, H. Sugiyama, Dynamic Assembly/Disassembly Processes of Photoresponsive DNA Origami Nanostructures Directly Visualized on a Lipid Membrane Surface. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 1714-1717 (2014).

Y. Suzuki, M. Endo, Y. Katsuda, K. Ou, K. Hidaka, H. Sugiyama, DNA Origami Based Visualization System for Studying Site-Specific Recombination Events. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 211-218 (2014).

G. N. Pandian, J. Taniguchi, S. Junetha, S. Sato, L. Han, A. Saha, C. Anandkumar, T. Bando, H. Nagase, V. Thangavel, R. D. Taylor, H. Sugiyama, Distinct DNA-based epigenetic switches trigger transcriptional activation of silent genes in human dermal fibroblasts. *Sci. Rep.* **4**, 3843 (2014).

Y. Kawamoto, T. Bando, F. Kamada, Y. Li, K. Hashiya, K. Maeshima, H. Sugiyama, Development of a New Method for Synthesis of Tandem Hairpin Pyrrole-Imidazole Polyamide Probes Targeting Human Telomeres. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 16468-16477 (2013).





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)

廣理 英基 (准教授)

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、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**を探索しています。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っています。現在梶見グループや見学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1THz=1ps=300μm=33cm⁻¹=4.1meV=47.6Kのような対応になっています。

主要論文

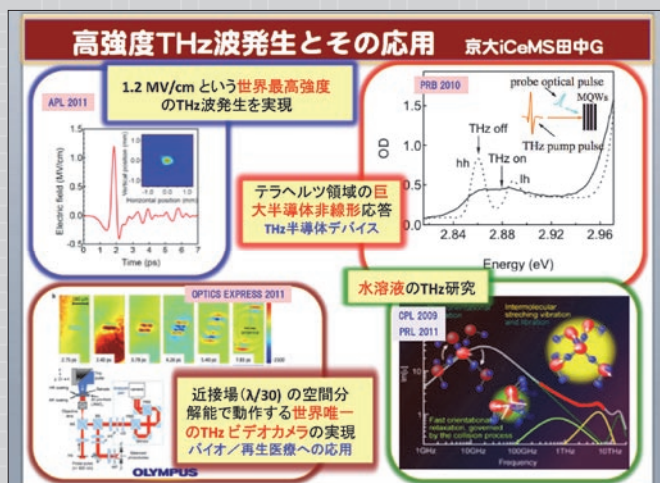
S. Tani, F. Blanchard, K. Tanaka, Ultrafast carrier dynamics in graphene under a high electric field. *Phys. Rev. Lett.* **109**, 166603 (2012).

F. Blanchard, K. Ooi, T. Tanaka, A. Doi, K. Tanaka, Terahertz spectroscopy of the reactive and radiative near-field zones of split ring resonator. *Opt. Express* **20**, 19395-19403 (2012).

K. Tanaka, H. Hirori, M. Nagai, THz nonlinear spectroscopy of solids. *IEEE Trans. Thz Sci. Technol.* **1**, 301-312 (2011).

M. Hishida, K. Tanaka, Long-range hydration effect of lipid membrane studied by terahertz time-domain spectroscopy. *Phys. Rev. Lett.* **106**, 158102 (2011).

H. Hirori, K. Shinokita, M. Shirai, S. Tani, Y. Kadoya, K. Tanaka, Extraordinary carrier multiplication gated by a picosecond electric field pulse. *Nat. Commun.* **2**, 594 (2011).





田中 求 グループ

細胞物理学、界面科学、アクティブバイオマター

教員

田中 求 (教授)

Marcel Hoerning (助教)



研究概要

当研究室では、(1) **精密にデザインされた生体界面モデル** (例・“supported membranes” Tanaka and Sackmann, *Nature*, 437, 656 (2005)) と (2) 実空間 (ライブセル画像の統計解析) と波数空間 (散乱や回折) の双方で **独自に開発された定量化技術** を組み合わせた、『**細胞と生体組織の物理学**』という新分野を開拓しています。

iCeMS田中研では、特に『**物質・材料が細胞と初めて出会う反応場**』である**生体界面**に定量的な光を当てることに軸を置いて研究を進めています。『**柔かい**』生態系の界面における反応は、従来取られてきた分子生物学的な『**個々の分子要素に還元して、それを足し合わせる**』という手法では理解することができません。疾患や発生といった、ダイナミックな不規則過程から定量的な情報を得るには、『**協同性**』と『**ゆらぎ**』を**メソスコピックな反応場** (10^{-9} – 10^{-6} m) で捉える必要があり、**時空間発展する系に特有のパターン**を計算するには統計力学の手法を用いることが必要です。われわれは、研究室内において細胞・物質の相互作用を定量的に測定する技術を開発することに加えて、ソフトマター界面・バルク層における階層的な微細構造を測定するために、『**放射光・中性子散乱や回折イメージング**』などの最先端の研究を欧州大型施設において行っています。

田中研究室は、物理学・化学・生物学といった多様な領域から集まったスタッフが世界中から集まる、ダイナミックな研究室です。リーダーである田中 求教授は主にドイツを中心に研究キャリアを重ね、ハイデルベルク大学の化学・物理学の正教授を務めつつ、日独大学連携プログラム (HeKKSaGOn Alliance) の **枠組み** の中で『First HeKKSaGOn Professor』として 2013 年 4 月より iCeMS においても研究室を主宰します。iCeMS 田中研は、『**ドイツ・ハイデルベルク大学**』にあるメイン研究室、また世界各国や日本国内の共同研究パートナーとの緊密な連携と人的交流を通じて、新しい学術領域を iCeMS に確立することを目指します。

主要論文

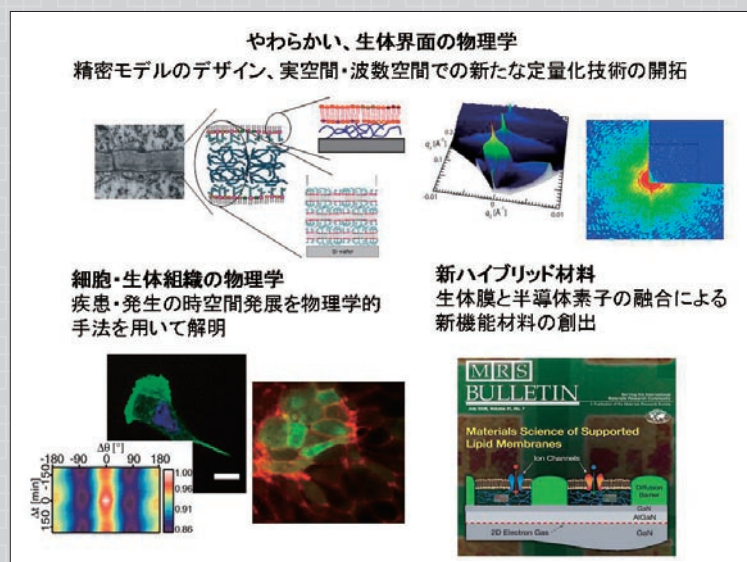
W. Abuillan, E. Schneck, A. Körner, K. Brandenburg, T. Gutschmann, T. Gill, A. Vorobiev, O. Konovalov, and M. Tanaka, Physical interactions of fish protamine and antiseptic peptide drugs with bacterial membranes revealed by combination of specular x-ray reflectivity and grazing-incidence x-ray fluorescence. *Physical Review E* **88**, 012705 (2013).

A. Körner, C. Deichmann, F. F. Rossetti, A. Köhler, O. V. Konovalov, D. Wedlich, M. Tanaka, Cell differentiation of pluripotent tissue sheets immobilized on supported membranes displaying cadherin-11. *PLoS One* **8**, (2013).

T. Kaindl, H. Rieger, L. M. Kaschel, U. Engel, A. Schmaus, J. Sleeman, M. Tanaka, Spatio-temporal patterns of pancreatic cancer cells expressing CD44 isoforms on supported membranes displaying hyaluronic acid oligomers arrays. *PLoS One* **7**, e42991 (2012).

H. Y. Yoshikawa, F. F. Rossetti, S. Kaufmann, T. Kaindl, J. Madsen, U. Engel, A. L. Lewis, S. P. Armes, M. Tanaka, Quantitative evaluation of mechanosensing of cells on dynamically tunable hydrogels. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 1367-1374 (2011).

E. Schneck, T. Schubert, O. V. Konovalov, B. E. Quinn, T. Gutschmann, K. Brandenburg, R. G. Oliveira, D. A. Pink, M. Tanaka, Quantitative determination of ion distributions in bacterial lipopolysaccharide membranes by grazing-incidence X-ray fluorescence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107**, 9147-9151 (2010).





植田 和光 グループ

細胞生化学

教員

植田 和光 (教授)
小段 篤史 (助教)
永田 紅 (助教)

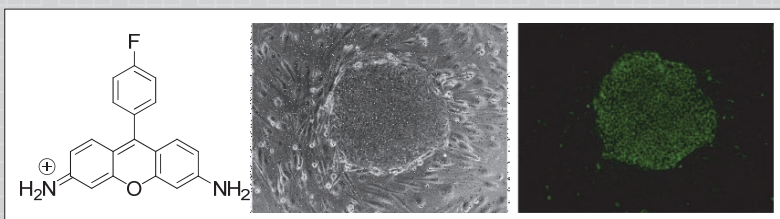


研究概要

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**の生理的役割の解明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ABCA1とABCG1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。

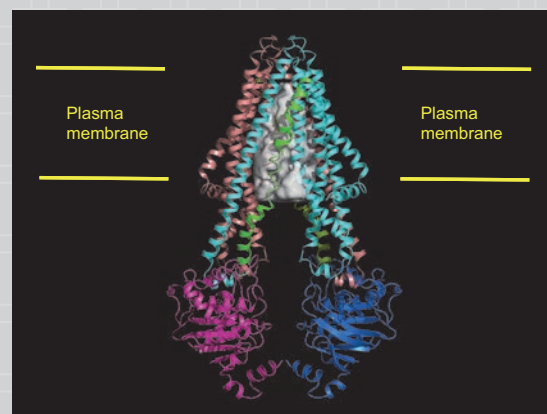


1. ヒトES/iPS細胞を光らせる蛍光化合物

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。

主要論文

- H. Yamashita, T. Ichikawa, D. Matsuyama, Y. Kimura, K. Ueda, S. W. Craig, I. Harada, N. Kioka, The role of the interaction of the vinculin proline-rich linker region with vinexin alpha in sensing the stiffness of the extracellular matrix. *J. Cell Sci.* **127**, 1875-1886 (2014).
- L. Tomiyama, T. Sezaki, M. Matsuo, K. Ueda, N. Kioka, Loss of Dlg5 expression promotes the migration and invasion of prostate cancer cells via Girdin phosphorylation. *Oncogene* (2014) DOI: 10.1038/onc.2014.31.
- 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. U. S. A.* **111**, 4049-4054 (2014).
- N. Hirata, M. Nakagawa, Y. Fujibayashi, K. Yamauchi, A. Murata, I. Minami, M. Tomioka, T. Kondo, T. F. Kuo, H. Endo, H. Inoue, S. Sato, S. Ando, Y. Kawazoe, K. Aiba, K. Nagata, E. Kawase, Y. T. Chang, H. Suemori, K. Eto, H. Nakauchi, S. Yamanaka, N. Nakatsuji, K. Ueda, M. Uesugi, A chemical probe that labels human pluripotent stem cells. *Cell Rep.* **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. U. S. A.* **110**, 5034-5039 (2013).



2. MDR1による多剤認識メカニズム



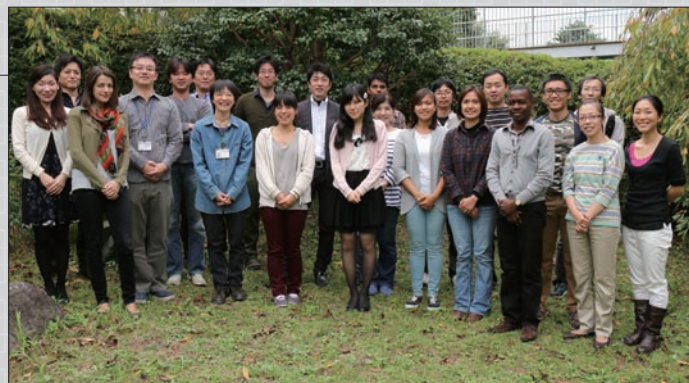
上杉 志成 グループ

ケミカルバイオロジ

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、不安定で不確かな細胞治療を補うでしょう。

主要論文

H. L. Frisco-Cabanos, M. Watanabe, N. Okumura, K. Kusamori, N. Takemoto, J. Takaya, S. Sato, S. Yamazoe, Y. Takakura, S. Kinoshita, M. Nishikawa, M. Koizumi, M. Uesugi, Synthetic molecules that protect cells from anoikis and their use in cell transplantation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **126**, 11390-11395 (2014).

T. F. Kuo, D. Mao, N. Hirata, B. Khambu, Y. Kimura, E. Kawase, H. Shimogawa, M. Ojika, N. Nakatsuji, K. Ueda, M. Uesugi, Selective elimination of human pluripotent stem cells by a marine natural product derivative. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 9798-9801 (2014).

N. Hirata, M. Nakagawa, Y. Fujibayashi, K. Yamauchi, A. Murata, I. Minami, M. Tomioka, T. Kondo, T. F. Kuo, H. Endo, H. Inoue, S. Sato, S. Ando, Y. Kawazoe, K. Aiba, K. Nagata, E. Kawase, Y. T. Chang, H. Suemori, K. Eto, H. Nakauchi, S. Yamanaka, N. Nakatsuji, K. Ueda, M. Uesugi, A chemical probe that labels human pluripotent stem cells. *Cell Reports* **6**, 1165-1174 (2014).

D. Sakano, N. Shiraki, K. Kikawa, T. Yamazoe, M. Kataoka, K. Umeda, K. Araki, D. Mao, S. Matsumoto, N. Nakagata, O. Andersson, D. Stainier, F. Endo, K. Kume, M. Uesugi, S. Kume, VMAT2 identified as a regulator of late-stage beta cell differentiation. *Nat. Chem. Biol.* **10**, 141-148 (2014).

N. Takemoto, T. Suehara, H. Frisco, S. Sato, T. Sezaki, K. Kusamori, Y. Kawazoe, S. Park, S. Yamazoe, Y. Mizuhata, R. Inoue, G. Miller, S. Hansen, G. Jayson, J. Gardiner, T. Kanaya, N. Tokitoh, K. Ueda, Y. Takakura, N. Kioka, M. Nishikawa, M. Uesugi, Small molecule-induced clustering of heparan sulfate promotes cell adhesion. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 11032-11039 (2013).





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) 渡辺 亮 (助教)
山田 泰広 (教授) 山本 拓也 (助教)
堀田 秋津 (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細胞はその性質が同等か異なるかが議論されています。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を進めています。

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、パーキンソン病などをターゲットとして、iPS細胞を利用した新しい再生医療の実現に向けた研究に取り組んでいきます。

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

に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

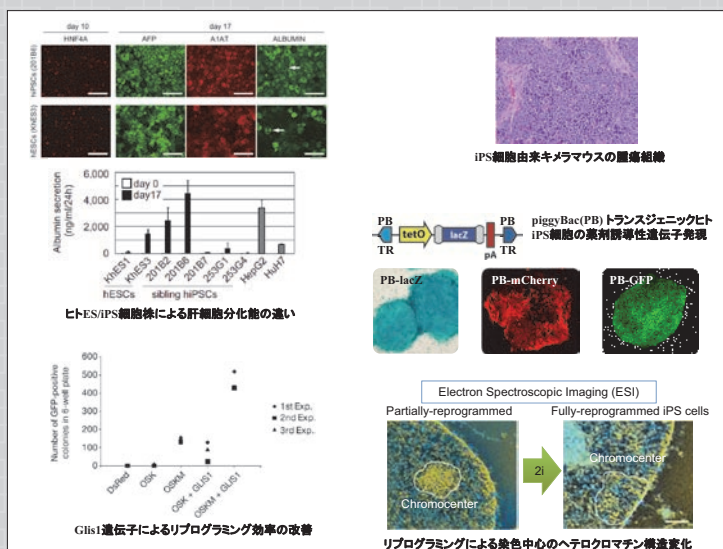
K. Okita, T. Yamakawa, Y. Matsumura, Y. Sato, N. Amano, A. Watanabe, N. Goshima, S. Yamanaka, An efficient nonviral method to generate integration-free human-induced pluripotent stem cells from cord blood and peripheral blood cells. *Stem Cells* **3**, 458-66 (2013).

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

K. Ohnishi, K. Semi, T. Yamamoto, M. Shimizu, A. Tanaka, K. Mitsunaga, K. Okita, K. Osafune, Y. Arioka, T. Maeda, H. Soejima, H. Moriwaki, S. Yamanaka, K. Woltjen, Y. Yamada, Premature termination of reprogramming in vivo leads to cancer development through altered epigenetic regulation. *Cell* **156**, 663-77 (2014).

H. Lisa Li, T. Nakano, A. Hotta, Genetic correction using engineered nucleases for gene therapy applications. *Dev. Growth Differ.* **56**, 63-77 (2014).

S. Ohta, E. Nishida, S. Yamanaka, T. Yamamoto, Global splicing pattern reversion during somatic cell reprogramming. *Cell Rep.* **5**, 357-66 (2013).

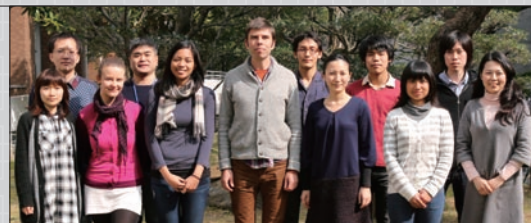




Peter Carlton

多能性幹細胞、減数分裂、クロマチン生物学、
超解像度顕微鏡

教員 Peter Carlton (准教授)



研究概要

カールトングループは、ゲノムの正常な継承と発現のために、どのようにDNAが染色体とクロマチンのレベルで制御されているかを明らかにし、生殖医学に貢献することを目指し、以下の二つの項目を中心に研究を行っています。

(1) **多能性幹細胞生物学**：幹細胞が幹細胞たるには、全ての細胞系譜へ分化できるポテンシャルを保持する一方で、分化を導く遺伝子発現経路を全て抑制する、という特殊なゲノム制御が必要です。私たちは、この幹細胞のゲノム制御メカニズムを明らかにするため、**超解像度顕微鏡**による幹細胞の観察と、得られる三次元画像の定量的イメージ解析を行い、ヒトやマウスの幹細胞が分化する過程でおこる**クロマチンダイナミクス**の変化を解析しています。

(2) **減数分裂生物学**：減数分裂は、二倍体の前駆細胞から、精子や卵子などの一倍体生殖細胞を作り出す必須の細胞分裂です。減数分裂におけるエラーは、人間の場合、不妊問題や染色体異常の新生児などの生殖問題に繋がります。私たちは、卵母細胞が非常に豊富なモデル生物、線虫を用いて、減数分裂の前期、どのように母方と父方の相同染色体が出会い、ペアになり、そして減数第一分裂で正常に分離されるのか、という謎にアプローチしています。減数分裂のメカニズムの理解し、私たちの社会が対面する生殖問題の理解に貢献することを目指します。

主要論文

Sato-Carlton, A., Li, X., Crawley, O., Testori, S., Martinez-Perez, E., Sugimoto, A., and Carlton, P.M. Protein phosphatase 4 regulates homologous chromosome pairing and synapsis, and maintains recombination

competence with increasing age. *PLOS Genet* **10**, e1004638 (2014).

Carlton, P.M., Boulanger, J., Kervrann, C., Sibarita, J.B., Salamero, J., Gordon-Messer, G., Bressan, D., Haber, J.E., Haase, S., Shao, L., Winoto, L., Matsuda, A., Kner, P., Uzawa, S., Gustafsson, M.G.L., Kam, Z., Agard, D. A., and Sedat, J.W. (2010) Fast live simultaneous multiwavelength four-dimensional optical microscopy. *Proc Acad Natl Acad Sci U.S.A.* **107**, 16016-22 (2010).

Schermelleh, L.†, Carlton, P.M.†, Haase, S., Shao, L., Winoto, L., Kner, P., Burke, B., Cardoso, M.C., Agard, D.A., Gustafsson, M.G.L., Leonhardt, H., and Sedat, J.W. Subdiffraction multicolor imaging of the nuclear periphery with 3D structured illumination microscopy. *Science* **320**, 332-6 (2008).
†co-1st authors

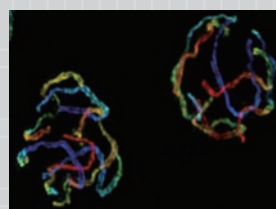


図1：超解像度顕微鏡3D-SIMで可視化した線虫卵母細胞核の染色体軸（シナプトネマ）構造。150nmの軸幅を持つシナプトネマ構造の可視化に成功した（三次元画像の深度を異なる色で示した）。

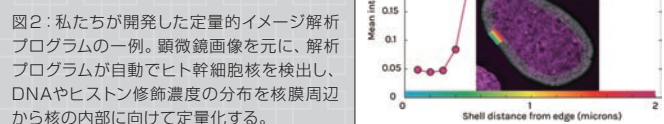


図2：私たちが開発した定量的イメージ解析プログラムの一例。顕微鏡画像を元に、解析プログラムが自動でヒト幹細胞核を検出し、DNAやヒストン修飾濃度の分布を核膜周辺から核の内部に向けて定量化する。

研究グループ 20



村上 達也

細胞工学、蛋白質工学

教員

村上 達也 (准教授)



研究概要

村上グループは、外部刺激応答性ナノ材料を用いて、新しい細胞工学手法と難病治療のためのドラッグデリバリーシステム開発を目指して研究を行っています。

半導体性単層カーボンナノチューブは、近赤外光照射下、活性酸素種を産生して癌細胞を死滅させ (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17862-17865)、重金属イオン配位ナフトロシアニン二量体は、そのユニークな構造により、持続性の高い光線温熱効果を示す近赤外光色素となります (*ACS Nano* **2013**, *7*, 8908-8916)。また私たちは、細胞工学手法として、フラーレン誘導体の長寿命電荷分離状態を利用して細胞膜電位を光制御することや (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6092-6095)、細胞の極めて局所を加熱するシステムを、金ナノロッドと近赤外レーザーを用いて開発することにも成功しました (*ACS Nano* **2014**, *8*, 7370-7376)。これらのいずれの場合においても、遺伝子組換え、化学修飾された高比重リボタンパク質 (HDL) (*Biotechnol. J.* **2012**, *7*, 762-767) が、近赤外光応答性ナノ材料の分散安定化、毒性軽減、部位特異的デリバリーを可能にする重要なナノ材料であることがわかりました。

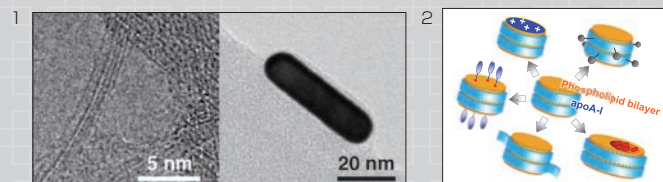
HDLは主に脂質結合性の血清タンパク質apoA-Iとリン脂質から構成されるナノ材料であり、私たちの体の中でコレステロールの逆輸送を担っています。このことからHDLは良いコレステロールとされています。近年の研究から、より広範なHDLの機能が解明されており、HDLはグルコース代謝促進やマイクロRNA輸送にも関与することがわかっています。私たちは、国内外の医学、薬学研究グループ (京都大学、ETH Zürich) と共同で、タンパク質工学手法を駆使してHDLを利用したドラッグキャリアも開発しています。

主要論文

T. Murakami, H. Nakatsuji, N. Morone, J. E. Heuser, F. Ishidate, M. Hashida, H. Imahori, Mesoscopic Metal Nanoparticles Doubly Functionalized with Natural and Engineered Lipidic Dispersants for Therapeutics. *ACS Nano* **8**, 7370-7376 (2014).

S. Mathew, T. Murakami, H. Nakatsuji, H. Okamoto, N. Morone, J. E. Heuser, M. Hashida, H. Imahori, Exclusive Photothermal Heat Generation by a Gadolinium (Bis(naphthalocyanine) Complex and Inclusion into Modified High-Density Lipoprotein Nanocarriers for Therapeutic Applications. *ACS Nano* **7**, 8908-8916 (2013).

T. Murakami, H. Nakatsuji, M. Inada, Y. Matoba, T. Umeyama, M. Tsujimoto, S. Isoda, M. Hashida, H. Imahori, Photodynamic and Photothermal Effects of Semiconducting and Metallic-Enriched Single-Walled Carbon Nanotubes. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 17862-17865 (2012).



1. 光応答性ナノ材料の電子顕微鏡写真。(左) カーボンナノチューブ、(右) 金ナノロッド
2. HDLとその機能構造改変体の模式図 apoA-I蛋白質は化学修飾サイトとなり、また遺伝子改変により機能性ペプチドを融合できる。リン脂質二重膜の電荷は、アニオン性、カチオン性脂質を用いることで改変が可能である。リン脂質二重膜には、疎水性ドメインを持つ機能性分子を内包することができ、またその内包量に応じてサイズが制御される。



Easan Sivaniah

高分子科学、バイオナノテクノロジー

教員

Easan Sivaniah (准教授)



研究概要

Sivaniah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)、細胞の走機械性を調べる二次元ゲル (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。

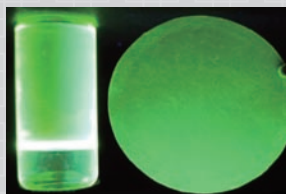
ソフトマターを用いたバイオテクノロジーの研究のみならず、化学合成と生合成の両手法を組み合わせることで、省エネかつ環境に優しい分離技術の開発も行っています。我々が開発したナノ多孔体を構築する革新的な手法は (*Nature Materials* **11**, 53-57; 2012)、環境問題において重要な気体の分離処理に貢献することが期待されます。

主要論文

Q. Song, S. Cao, P. Zavala-Rivera, L. P. Lu, W. Li, Y. Ji, S. A. Al-Muhtaseb, A. K. Cheetham, 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**, 2661-2665 (2013).

P. Zavala-Rivera, K. Channon, V. Nguyen, E. Sivaniah, D. Kabra, R. H. Friend, S. K. Nataraj, S. A. Al-Muhtaseb, A. Hexemer, M. E. Calvo, H. Miguez, Collective osmotic shock in ordered materials. *Nat. Mater.* **11**, 53-57 (2012).



環境に優しい高分子膜技術の活用

写真は紫外線を照射した蛍光性のある溶液 (左) と多孔性高分子材料でできた膜 (右) を表しています。紫外線照射は高分子膜の酸化と表面の高密度化を促します。物質の通しやすさと選別機能が向上し、気体分離処理をより高効率で行うことが可能になりました。

研究グループ 22

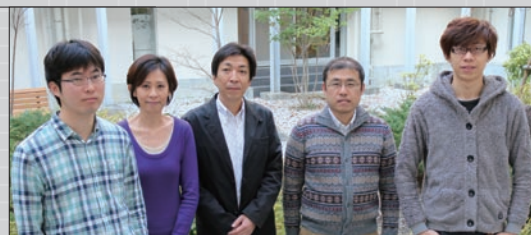


NCBS-inStemサテライトラボグループ (NiG)

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、様々な生物学的現象、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。

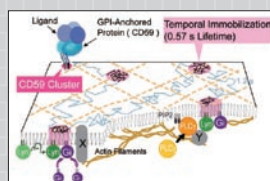
1. 生細胞中での受容体やシグナル分子の高精度多色1分子観察による細胞内システムの動作原理の解明。(鈴木)
2. 生細胞上での高速時間分解能1分子蛍光観察による細胞膜分子機構の解明。(鈴木)
3. ES細胞/iPS細胞の未分化性維持転写ネットワークおよび未分化性獲得 (リプログラミング) におけるエピジェネティックな変化を制御するシグナル伝達経路の解明と、化学合成物質によるその制御。(長谷川)
4. 発生初期およびES細胞/iPS細胞からの分化における細胞運命決定に関わる分子メカニズムの解明。(長谷川)

主要論文

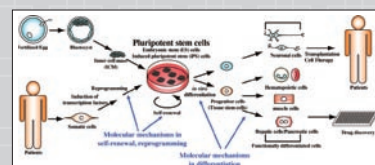
K. G. N. Suzuki, R. S. Kasai, K. M. Hirose, Y. L. Nemoto, M. Ishibashi, Y. Miwa, T. K. Fujiwara, A. Kusumi, Transient GPI-anchored protein homodimers are units for raft organization and function. *Nat. Chem. Biol.* **8**, 774-783 (2012).

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

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



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

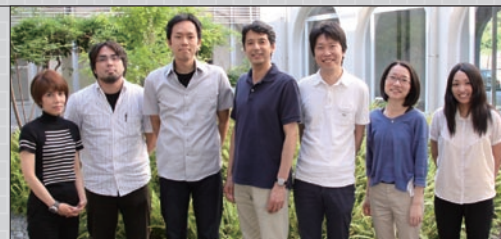


加藤 和人 (科学コミュニケーショングループ)

科学コミュニケーション

教員

加藤 和人 (特任教授) 加納 圭 (特任准教授)



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が大きくなってきています。また特に2011年3月11日の東日本大震災以降、その影響に大きな注目が集まるだけでなく、逆に、社会が科学に与える影響も大きくなってきています。研究者自身がインテグリティを持ち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ています。

私たちの研究グループでは、3つの活動 (3C) を通して、「対話カトルーニングプログラム」を独自に開発・実施しています。また、科学技術イノベーション政策のための科学に関する研究開発も行っています。研究者、国民、政策担当者との科学に関わるコミュニケーションを対象にして、研究・活動を行っています。

主要論文

K. Kano, Toward achieving broad public engagement with science, technology, and innovation policies: trials in JAPAN Vision 2020. *International Journal of Deliberative Mechanisms in Science* **3**, 1-23 (2014).

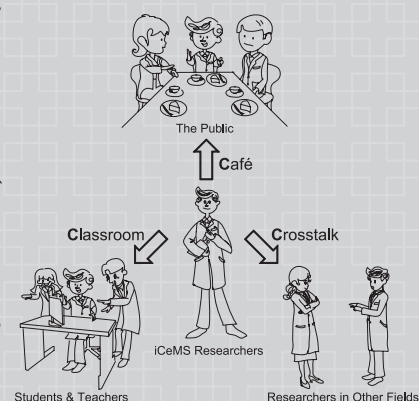
J. Minari, T. Shirai, K. Kato, Ethical considerations of research policy for personal genome analysis: the approach of the Genome Science Project in Japan. *Life Sciences, Society and Policy* **10**, 4 (2014).

E. Mizumachi, K. Matsuda, K. Kano, M. Kawakami, K. Kato, Scientists' attitudes toward a dialogue with the public: a study using "science cafes". *Journal of Science Communication* **10**, 4, A02 (2011).

カフェ (Cafe) :

iCeMSの中の若手研究者が、市民と共に、お茶やお菓子を楽しみながら、科学に関する対話をする場です。若手研究者にとって対話力向上の機会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) :

どのように新しい分野に挑戦するべきか、異分野の研究者や政策担当者とのように連携すべきかなど、研究に対する姿勢を研究者同士あるいは研究者と様々な専門家が語り合います。

クラスルーム (Classroom) :

最先端科学を扱う教育プログラムを提供します。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」を体験することができます。して、「科学の営み」を体験します。

研究グループ 24

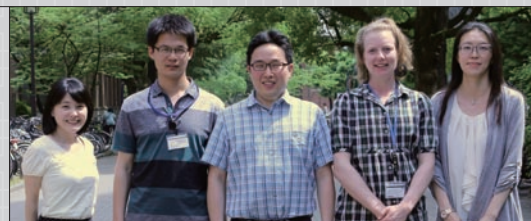


Franklin Kim

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にしています。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

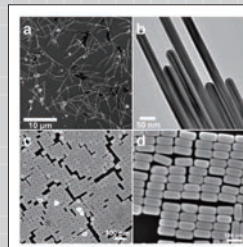
次元に集積させる非常に優れた手法です。DNAのような生体材料を集積させることで、細胞成長や細胞増殖を制御する新しいプラットフォームの構築を目指しています。

主要論文

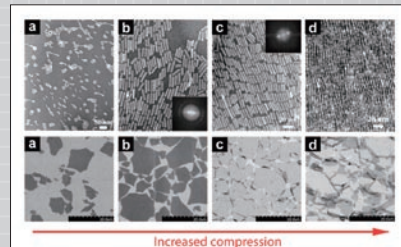
J. Zou, F. Kim, Diffusion driven layer-by-layer assembly of graphene oxide nanosheets into porous three-dimensional macrostructures. *Nat. Commun.*, DOI: 10.1038/ncomms6254 (2014).

J. Zou, F. Kim, Self-assembly of two-dimensional nanosheets induced by interfacial polyionic complexation. *ACS Nano* **6**, 10606-10613 (2012).

F. Kim, L. J. Cote, J. Huang, Graphene oxide: surface activity and two-dimensional assembly. *Adv. Mater.* **22**, 1954-1958 (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: グラフェン酸化物ナノシート)



Dan Ohtan Wang

神経科学、RNA生物学、光化学

教員

Dan Ohtan Wang (助教／iCeMS 京都フェロー)



研究概要

人間は母体の中にいる時から世界を経験し**学習**することによって一人一人違う人間に成長していきます。学習にともなう脳内の神経ネットワークにおける構造的、機能的な変化は、**活動依存的**に起こり、高度に組織化された**遺伝子間の発現調節**によって触媒されている。私達のグループは、学習機構の基盤となる神経の可塑性を創出するために、空間および時間の中で、神経回路の中での遺伝子発現がどのように制御されているかを理解すること、および記憶の形成および保存における重要な分子機構に特に関心を持っています。

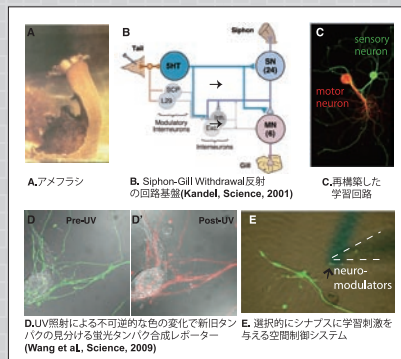
私たちは、生体内での遺伝子発現の変化を、高度な**空間的および時間的解像度**で検出するために、発光がコントロールできるように設計された遺伝子特異的な蛍光プローブを利用することによって、生細胞内のRNAの動態を感度よく定量的に研究するための**イメージング法**を開発しています。

主要論文

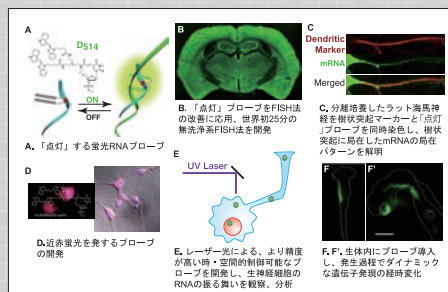
D. O. Wang, H. Matsuno, S. Ikeda, A. Nakamura, H. Yanagisawa, Y. Hayashi, A. Okamoto, A quick and simple FISH protocol with hybridization-sensitive fluorescent linear oligodeoxynucleotide probes. *RNA* **18**, 166-175 (2012).

D. O. Wang, K. C. Martin, R. S. Zukin, Spatially restricting gene expression by local translation at synapses. *Trends in Neurosciences* **33**, 173-182 (2010).

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).



アメフラシの学習回路基盤をモデルにしたシナプスタンパク合成のライブイメージング



光化学に立脚した「点灯」プローブで生きた脳内神経経路でのRNAの振る舞いを可視化する技術を開発して、RNAの時・空間解析をする実験系

CeMI: メゾバイオ1分子イメージングセンター

センター長: 原田 慶恵 教授 | 副センター長: 藤原 敬宏 講師

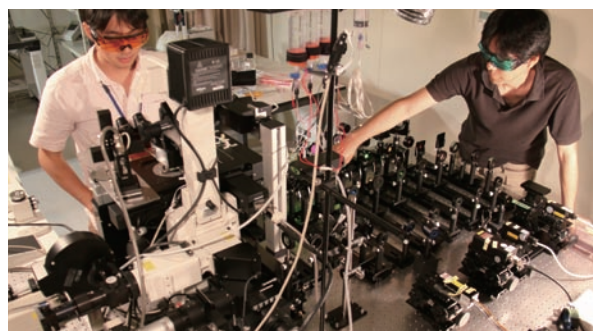


www.cemi.icems.kyoto-u.ac.jp

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働くナノ・メゾスケール分子集合体システムの構造と機能を、1分子が働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・特注の装置を保有しています。①4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(500Hz)で回折限界の30分の1の空間解像度で画像取得できるテラヘル



ツ近接場顕微鏡。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繁に利用されています。また、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。

協力企業(五十音順): オリンパス株式会社、カールツァイスマイクロスコピー株式会社、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トック、日本電子株式会社、浜松ホトニクス株式会社、株式会社フォトリソ、ライカマイクロシステムズ株式会社

RSC との *Biomaterials Science* 共同刊行



英国王立化学会 (RSC) はiCeMSと協力し、科学誌『バイオマテリアルズ・サイエンス』を創刊しました (*Biomaterials Science* **1**, 1-100; 2013)。中辻憲夫教授・設立拠点長が共同編集長として、杉山弘教授が副編集長の一人として参画しています。同誌はバイオマテリアル科学の基盤研究とメゾ領域の物質や生体分子の科学を対象とし、具体的には以下の領域などを含みます。

- 細胞・物質のメゾスコピック科学
- バイオマテリアルの分子デザイン
- 組織工学と再生医療
- ナノ医学・ドラッグデリバリーシステム材料
- 幹細胞研究のための物質
- 生体界面におけるナノ材料
- 生物的・バイオメテック材料
- バイオミネラリゼーションにおける界面現象

www.rsc.org/biomaterialsscience

CiRA との連携

2007年11月、iCeMS主任研究者の山中伸弥教授が、ヒトの皮膚細胞から人工多能性幹 (iPS) 細胞の作製に成功した事を発表しました。2008年1月には、iPS細胞研究を強力に推進するため、iCeMSの附属施設としてiPS細胞研究センターが設置され、中辻憲夫拠点長 (当時) が山中教授をセンター長に任命しました。2010年4月、同センターは京都大学の附置研究所として改組され、京都大学iPS細胞研究所 (CiRA) が設置されました。初代CiRA所長には山中教授が就任しました。

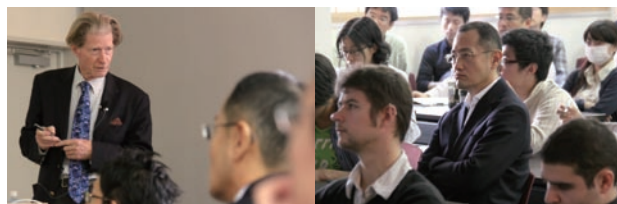
以降、iCeMSとCiRAは姉妹研究所として協働を続け、iCeMSではES/iPS細胞などの幹細胞研究に寄与する物質-細胞統合科学の創出を目指し、CiRAではiPS細胞による再生医療や創薬の実現化を目指しています。



www.cira.kyoto-u.ac.jp

山中教授、ノーベル賞を受賞

山中伸弥CiRA所長・iCeMS主任研究者とジョン・ガードン英ケンブリッジ大学教授は、成熟した細胞を多能性を持つ状態に初期化できる事を発見した功績が認められ、2012年にノーベル生理学・医学賞を受賞しました。



iCeMSセミナーで講演するガードン教授 (左) と、講演に聞き入る山中教授 (右中央) (2010年11月、iCeMS本館)



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10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。

**iCeMS 桂ラボラトリー** | 2008年4月開設

(船井交流センター内)

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桂ラボラトリー連携教授（左から）：**

秋吉 一成 教授（工学研究科 高分子化学専攻）
 浜地 格 教授（工学研究科 合成・生物化学専攻）
 森 泰生 教授（工学研究科 合成・生物化学専攻）
 白川 昌宏 教授（工学研究科 分子工学専攻）

iCeMS らくなん進都ラボラトリー | 2013年10月開設

(京都市成長産業創造センター内)

iCeMS発の技術を産業化へ繋げる、橋渡し拠点として、2013年10月にiCeMSらくなん進都ラボが新設されました。安全・衛生面に最大限配慮した施設は、ガス測定ルームやハイスループット機器など最先端の設備を備えています。すでに、多孔性配位高分子（PCP/MOF）などの研究グループが多くの企業と共同研究を行っています。

京阪丹波橋駅、近鉄丹波橋駅から徒歩約17分、
 らくなんエクスプレス：京都駅八条口から約17分



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)

京都市成長産業創造センター

iCeMS らくなん進都ラボラトリー

京都市伏見区治部町105
京都市成長産業創造センター 507号室
(京阪丹波橋駅、近鉄丹波橋駅から徒歩約17分、
らくなんエクスプレス：京都駅八条口から約17分)

iCeMS 概要 | 2014年11月発行

Copyright © 2014 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2014年10月1日現在です。

Eメール：info@icems.kyoto-u.ac.jp

電話：075-753-9753

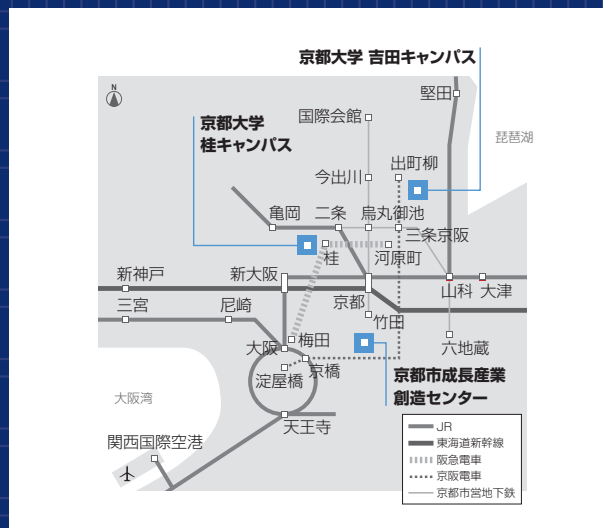
Fax：075-753-9759

住所：〒606-8501 京都市左京区吉田牛ノ宮町

URL：www.icems.kyoto-u.ac.jp

facebook.com/Kyoto.Univ.iCeMS

twitter.com/iCeMS_KU



広域図



京都大学 吉田キャンパス



京都大学 桂キャンパス