

# iCeMS Our World, Your Future

京都大学アイセムス 物質-細胞統合システム拠点

Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University

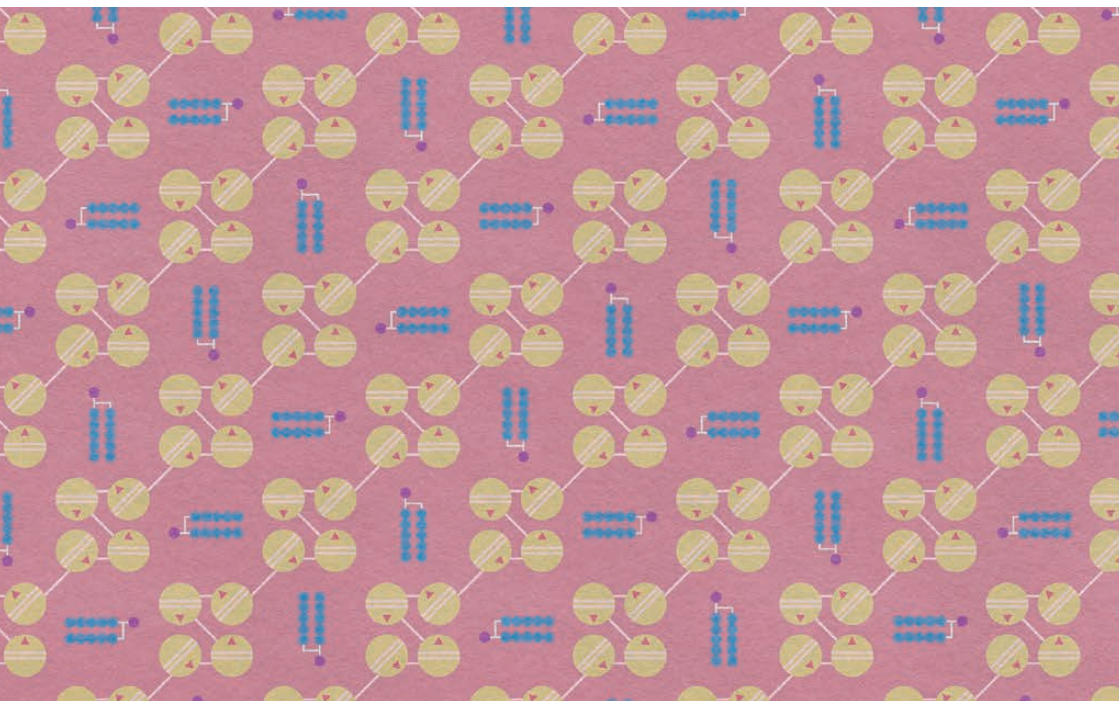
vol **11**  
2022 spring

表紙イラスト「エピジェネティクス」

さまざまな方向を向いたヌクレオソームと、特定のDNA配列に結合して遺伝子のはたらきのON/OFFを可能とするPIPをモチーフにしました。(高宮ミンディ)

Cover illustration "Epigenetics"

The cover design is based on the nucleosome resolution structure of the genome illuminated by Hi-CO sequencing and designer PIP molecules which can selectively turn on and off desired genes. (Mindy Takamiya)



## Contents

- |  |   |
|--|---|
| <p>03 <b>リサーチスコープ</b><br/>エピゲノムのコード解読と再コード化を<br/>武器に生命現象の解明に挑む<br/>■ 谷口 雄一<br/>教授 / PI<br/>■ ガネシュ・パンディアン・ナマシヴァヤム<br/>講師 / PI</p> | <p><b>iCeMS Research Scope</b><br/>Decoding and Recoding the Epigenome<br/>■ Yuichi Taniguchi<br/>Professor / PI<br/>■ Ganesh Pandian Namasivayam<br/>Junior Associate Professor / PI</p>   |
| <p>05 <b>フロントランナー</b><br/>スマート遺伝子スイッチが切り開く<br/>高精度医療への道<br/>■ ガネシュ・パンディアン・ナマシヴァヤム<br/>講師 / PI</p>                                | <p><b>Frontrunners</b><br/>Creating Smart Genetic Switches<br/>■ Ganesh Pandian Namasivayam<br/>Junior Associate Professor / PI</p>   |
| <p>07 <b>若手研究者が語る論文のリアル</b><br/>細胞死の目印の動態を解明<br/>■ 圓岡 真宏<br/>特定助教</p>  | <p><b>First Author Interviews</b><br/>Shedding Light on Cell Death Signals<br/>■ Masahiro Maruoka<br/>Program-Specific Assistant Professor</p>  |
| <p>09 <b>がん細胞のDNAを電子で切断</b><br/>■ 東 佑弥<br/>特定研究員</p>   | <p>Releasing Electrons from Nanoparticles<br/>to Fight Cancer<br/>■ Yuya Higashi<br/>Program-Specific Researcher</p>  |
| <p>11 <b>変異したミトコンドリアDNAを減らす化合物</b><br/>■ 日高 拓也<br/>日本学術振興会特別研究員</p>  | <p>A New Approach to Gene Therapy:<br/>Targeting Mitochondrial DNA<br/>■ Takuya Hidaka<br/>JSPS Postdoctoral Fellow</p>   |
| <p>13 <b>がん免疫療法の効果を高める化合物</b><br/>■ マデュー・マリニー<br/>ピッツバーグ大学 博士研究員</p>   | <p>Invigorating Immunotherapy with<br/>Epigenetic Modulation<br/>■ Madhu Malinee<br/>Postdoctoral Research Associate at University of Pittsburgh</p>  |
| <p>15 <b>CO<sub>2</sub>からCO<sub>2</sub>を吸着できる<br/>多孔性材料を作成</b><br/>■ 門田 健太郎<br/>オレゴン大学 日本学術振興会海外特別研究員</p>                        | <p>Synthesizing Porous Materials<br/>that can Absorb CO<sub>2</sub> from CO<sub>2</sub><br/>■ Kentaro Kadota<br/>Postdoctoral fellow at the University of Oregon studying<br/>under the JSPS Overseas Research Fellowship program</p> |

フルバージョンは  
Webでご覧いただけます



Check out the contents  
above on the iCeMS website.





リサーチスコープ  
iCeMS Research Scope

## エピゲノムのコード解読と 再コード化を武器に 生命現象の解明に挑む

Decoding and Recoding the Epigenome



アイセムスの研究は、基礎と理論、生物学と化学、技術と研究が複雑に絡み合っています。今回、異なる視点から生物の設計情報であるゲノムDNAを理解しようとする二人の科学者に話を聞きました。

At iCeMS, the fundamental and theoretical, biology and chemistry, technology and research are intricately intertwined. We had a chance to sit down with two scientists trying to understand the genome through different lenses.

### ガネシュ・パンディアン・ナマシヴァヤム

Ganesh Pandian Namasivayam

講師 / PI  
Junior Associate Professor / PI

インド、タミル・ナードゥ州生まれ。新潟大学大学院応用生物科学研究科博士課程修了。2010年よりアイセムス杉山グループに所属し、2018年に自身のグループを立ち上げた。

Born in Tamil Nadu, India. Graduated with a PhD in applied bioscience from Niigata University. Since 2010, he was a member of the Sugiyama Lab at iCeMS and began his own Group in 2018.

### 谷口 雄一

Yuichi Taniguchi

教授 / PI  
Professor / PI

岐阜県生まれ。大阪大学基礎工学研究科博士課程修了、博士(工学)。ハーバード大学にて博士研究員を務めた後、理化学研究所ユニットリーダーを経て2020年からアイセムス教授。

Born in Gifu, Japan. Graduated with a PhD from Graduate School of Engineering Science, Osaka University. He was a postdoctoral fellow at Harvard University until 2011, and a Unit Leader at RIKEN before joining iCeMS.



ガネシュ●博士課程の頃から、遺伝子がどのようににはたっているかというゲノムモダリティにとても興味があります。細胞内のエピジェネティクスと、そこではたらくコードを知り、それを模したコードをつくることで、疾患の治療のために重要な遺伝子や、細胞の働き方を決める遺伝子を制御する方法を確立することが、私の研究の目指すところです。

**Ganesh**●“I'm very interested in genome modality about how the genes are expressed, which has been the topic of my curiosity from my PhD time. This is about knowing the epigenetics and the codes that decide which gene is on and off. My research is to have a closer look and create biomimetic epigenetic codes to control therapeutically important and cell fate controlling genes.”

谷口●ゲノムDNAの構造が遺伝子のはたらき方やヒストンへの修飾にどのような影響を与えるかを解明しようとしています。ゲノムDNAの物理的構造、化学的な反応、遺伝子のはたらき方の関係を3Dで理解しようとしています。

**Taniguchi**●“We are trying to understand how genome structure effects gene expressions and histone modification. We're trying to understand the relationship between the genome's physical structure, chemical reactions, and gene expression in 3D.”







フロントランナーの  
まなざし  
iCeMS  
Frontrunners

## スマート遺伝子 スイッチが切り開く 高精度医療への道

Smart Genetic  
Switches for Precision  
Medicine

ガネシュ・バンディアン・  
ナマシヴァヤム  
Ganesh Pandian Namasivayam



### ■research focus

エピジェネティック情報は、DNA配列を変化させることなく、そこに記されている遺伝子の読み方を変えることができます。細胞の性質や振る舞いを決める極めて重要な役割を担う大切な情報です。特定のDNA配列を読み取り、それに結合できるデザイナーズ分子を開発することは、エピジェネティクス状態を変化させ、特定の遺伝子のはたらきをオン・オフする手法につながります。エピジェネティクス状態を左右する天然の遺伝子スイッチを解読し、その仕組みを模倣した「スマート遺伝子スイッチ」を作り出すことは、遺伝性疾患を治療するための新たなアプローチともなります。ナマシヴァヤムグループでは、ミトコンドリアDNAに作用する化合物を発見し、精密医療への可能性を秘めた「転写療法」という全く新しい分野を切り開いています。

Epigenetic information can change how a DNA sequence is read without changing the sequence itself and plays a pivotal role in maintaining cellular identity. Developing designer molecules that can read and bind to specific DNA sequences is a technique used to turn on and off the expression of selected genes without altering the sequence itself. Decoding the natural genetic switches and creating “Smart Genetic Switches” by mimicking them is an emerging approach to treat genetic disorders. Ganesh’s group has found a way to work with mitochondrial DNA as well, advancing a whole new field called “transcription therapy” with potential in precision medicine for healthy ageing.



## ■message

研究者になりたいという若い人には、少し煩わしくても『なぜそうではないのか』その理由について問い続けることを勧めています。『なぜそうであるのか』は既知の事柄の不明な部分に切り込むことができますが、『なぜそうではないのか?』は、未知の事柄の不明な部分、つまり想定外な領域に踏み込むためのスイッチとして役立つと思っています。

"For the young people who want to be researchers, I encourage them to ask uncomfortable questions like 'why not?'. 'Why?' can tell you the known unknown; 'why not?' can tell you the unknown-unknown and switch you to enter uncharted territory."



## ガネシュ・バンディアン・ナマシヴァヤム

Ganesh Pandian Namasivayam

講師 / PI

Junior Associate Professor / PI

インド、タミルナドゥ州ティルネルベリ生まれ。インド、マドラス大学D G Vaishanav Collegeにてバイオテクノロジー修士号取得したのち、新潟大学大学院応用生物科学研究科博士課程修了。2012年からアイセムス杉山グループ研究員、2014年 特定助教、2018年 助教を経て、現在に至る。現在はアイセムスで自身の研究グループを率いるほか、スイスAO研究所の客員研究員、ラトガース大学KiBum研究室の客員教授、株式会社レギュジーンの科学顧問を務める。

Born in Tirunelveli, Tamil Nadu, India. Received his master's in biotechnology from, University of Madras, India. PhD in applied biosciences from Niigata University. Began as a Research Associate at iCeMS in the Sugiyama Lab (2010–2014) before becoming a Program-Specific Assistant Professor (2014) and then Assistant Professor (2018). He now leads his own research group at iCeMS, as well as serving as a visiting scientist for the AO Research Institute, Switzerland, a visiting Professor, at KiBum Lab, Rutgers University, and a Scientific Advisor for ReguGene Co Ltd.



母との写真。質問するだけでなく、答えを探すようにと、幼い頃の私をよく励ましてくれました。

Ganesh with his mother who encouraged him to not just ask questions but find answers.



続きはWEBへ  
Read more online



日本語



English



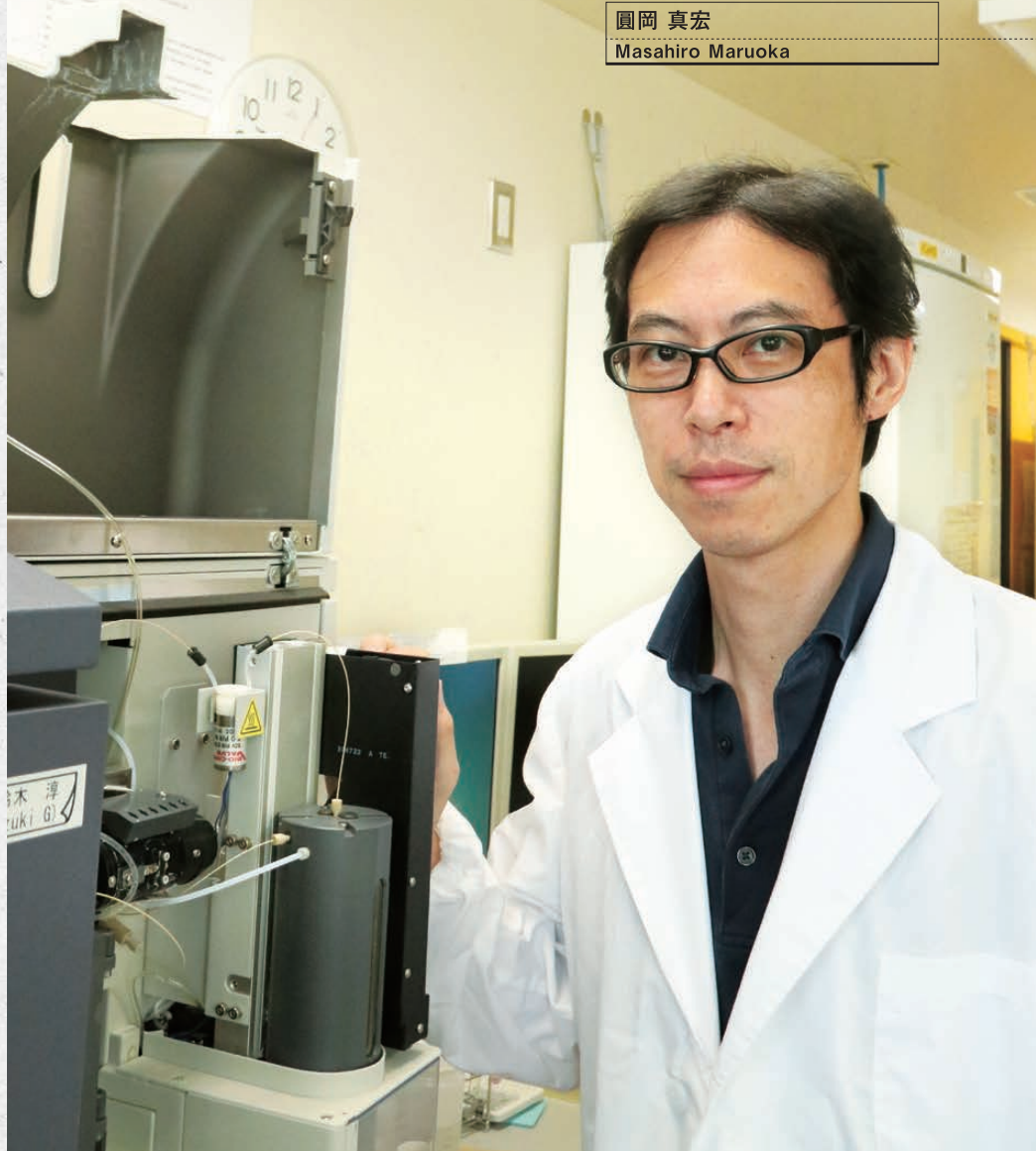
若手研究者が語る  
論文のリアル  
First Author Interview 01/05

## 細胞死の目印の 動態を解明

Shedding Light on Cell  
Death Signals

圓岡 真宏

Masahiro Maruoka



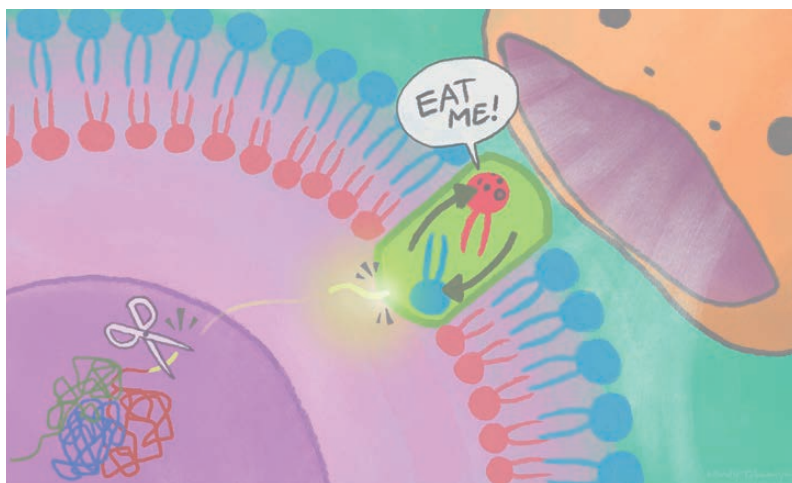




## 論文のポイント Research Focus

生体では新しい細胞が生まれると同時に、使われなくなった古い細胞は死を迎えることで恒常性が保たれています。死んだ細胞では、その目印となるホスファチジルセリンという脂質が細胞表面に提示され、食細胞はそれを認識して除去します。今回、圓岡さんと鈴木教授らは、細胞に死が訪れた際の脂質動態の制御機構を明らかにしました。

As new cells are born, old cells that are no longer being used meet their end, and thus maintain homeostasis in the living organisms. The lipid called phosphatidylserine acts as a marker when displayed on an old cell's surface and is recognized by phagocytes which then remove the dead cell. In this study, Dr Maruoka, Prof Suzuki and their colleagues shed light on the regulatory mechanism of lipid dynamics which occurs when cells die.



切断されたXRCC4タンパク質の一部が、細胞核から細胞膜へ移動してスクランブラゼを活性化することで、細胞貪食のシグナルが細胞表面に出る。

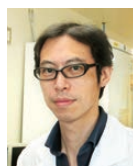
Cut-away pieces of XRCC4 protein travel out of the nucleus to the cell membrane to activate scramblases, turning on an 'eat me' signal recognized by phagocytes.

### Paper Information

Caspase cleavage releases a nuclear protein fragment that stimulates phospholipid scrambling at the plasma membrane

Masahiro Maruoka, Panpan Zhiang, Hiromi Mori, Eiichi Imanishi, Daniel Packwood, Hiroshi Harada, Hidetaka Kosako, Jun Suzuki *Molecular Cell* Published: March 2020

## 若手研究者 01 Young Researchers



### 圓岡 真宏 Masahiro Maruoka

特定助教 (鈴木グループ)

Program-Specific Assistant Professor  
(Suzuki Lab)



続きはWEBへ  
Read more online



日本語



English





若手研究者が語る  
論文のリアル  
First Author Interview 02/05

## がん細胞のDNAを 電子で切断

Releasing Electrons from  
Nanoparticles to Fight Cancer

東 佑弥

Yuya Higashi

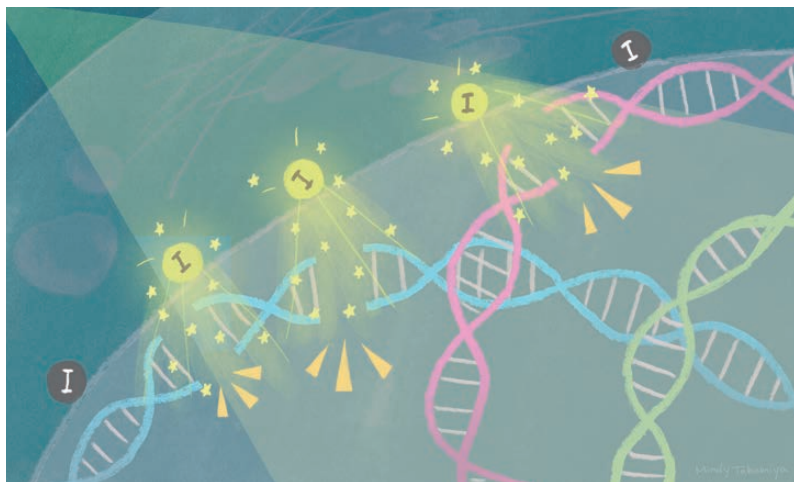




## 論文のポイント Research Focus

東 佑弥さんは京都大学アイセムス玉野井グループで、新しい放射線治療法の開発に取り組んでいます。今回、がん細胞内で電子を発生させてDNAを効率よく切断する方法を開発しました。この方法を使ってがん細胞のDNAを切断すると、がん細胞は数日で死んでいき、最終的にはがん細胞の塊を破壊できることを発見しました。

Yuya Higashi is working on the development of new radiotherapy methods with the iCeMS Tamanoi lab at Kyoto University. For this study, he developed a method to efficiently cause breaks in the DNA by generating electrons inside cancer cells. He found that when they used this method to cause breaks in the DNA of cancer cells, the cancer cells died within a few days, leading to the destruction of the tumor mass.



ヨウ素を含んだナノ粒子を取り込ませたがん組織にX線を照射すると、ヨウ素は電子を放出してDNAを破壊し、がん細胞を死滅させる。

When X-rays are irradiated onto tumor tissue containing iodine-carrying nanoparticles, the iodine releases electrons that break DNA and kill the cancer cells.

### Paper Information

**Iodine containing porous organosilica nanoparticles trigger tumor spheroids destruction upon monochromatic X-ray irradiation: DNA breaks and K-edge energy X-ray**

Yuya Higashi, Kotaro Matsumoto, Hiroyuki Saitoh, Ayumi Shiro, Yue Ma, Mathilde Laird, Shanmugavel Chinnathambi, Albane Birault, Tan Le Hoang Doan, Ryo Yasuda, Toshiaki Tajima, Tetsuya Kawachi and Fuyuhiko Tamanoi  
*Scientific Reports* Published: July 2021

## 若手研究者 02 Young Researchers



**東 佑弥 Yuya Higashi**  
特定研究員(玉野井グループ)  
Program-Specific Researcher  
(Tamanoi Lab)



続きはWEBへ  
Read more online



日本語



English





若手研究者が語る  
論文のリアル  
First Author Interview

03/05

## 変異した ミトコンドリアDNAを 減らす化合物

A New Approach to Gene Therapy:  
Targeting Mitochondrial DNA

日高 拓也

Takuya Hidaka

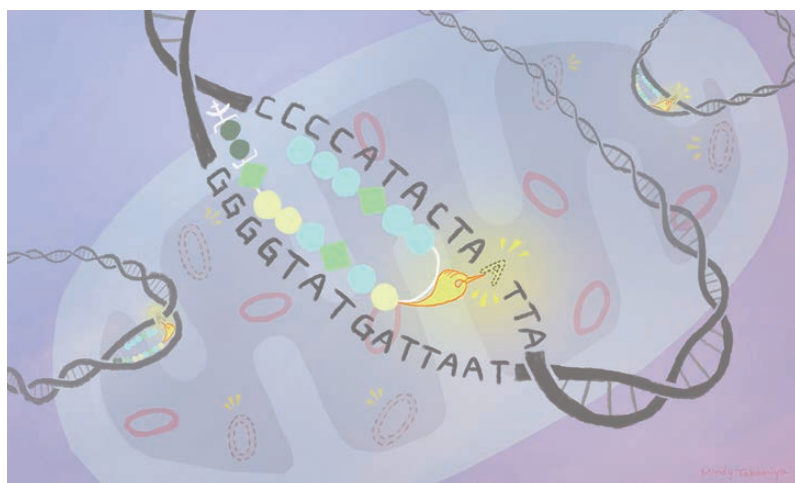




## 論文のポイント Research Focus

アイセムス杉山グループおよびナマシバヤムグループでは、狙ったDNA配列に結合できる化合物“ピロールイミダゾールポリアミド”を用いて、疾病に関わる遺伝子の発現制御や変異したDNAの複製制御を目指したケミカルバイオロジー研究を行っています。日高拓也さんは博士課程在学中、細胞内の変異ミトコンドリアDNAを減らすことができる新たな化合物を開発しました。

iCeMS Sugiyama Lab and Namasivayam Lab are conducting chemical-biological research using pyrrole-imidazole polyamides (PIPs). These compounds can bind to targeted DNA sequences to regulate the expression of disease related genes or control the replication of mutated DNA. During his Doctoral studies, Takuya Hidaka developed a new compound that can reduce mutated mitochondrial DNA in live cells.



今回開発された化合物は、ミトコンドリア内のDNAの中から変異してしまったDNAを選択的に見つけて結合し、除去することができます。

This new compound can find and help remove mutant mitochondria DNA from cells.

### Paper Information

#### Targeted Elimination of Mutated Mitochondrial DNA by a Multi-functional Conjugate Capable of Sequence-specific Adenine Alkylation

Takuya Hidaka, Kaori Hashiya, Toshikazu Bando, Ganesh N. Pandian, and Hiroshi Sugiyama  
*Cell Chemical Biology* Published: August 2021

## 若手研究者 03 Young Researchers



### 日高 拓也 Takuya Hidaka

日本学術振興会特別研究員、理化学研究所訪問研究員、iCeMS客員研究員（谷口グループ）  
※本研究を行っていた当時は博士後期課程学生（杉山グループ・ナマシバヤムグループ）

JSPS Postdoctoral Fellow, Visiting Researcher at RIKEN, Visiting Researcher iCeMS (Taniguchi Lab) PhD student (Sugiyama Lab, Namasivayam Lab), at the time working on this research



続きはWEBへ  
Read more online



日本語



English





若手研究者が語る  
論文のリアル  
First Author Interview

04/05

## がん免疫療法の効果を 高める化合物

Invigorating Immunotherapy with  
Epigenetic Modulation

マデュー・マリニー

Madhu Malinee

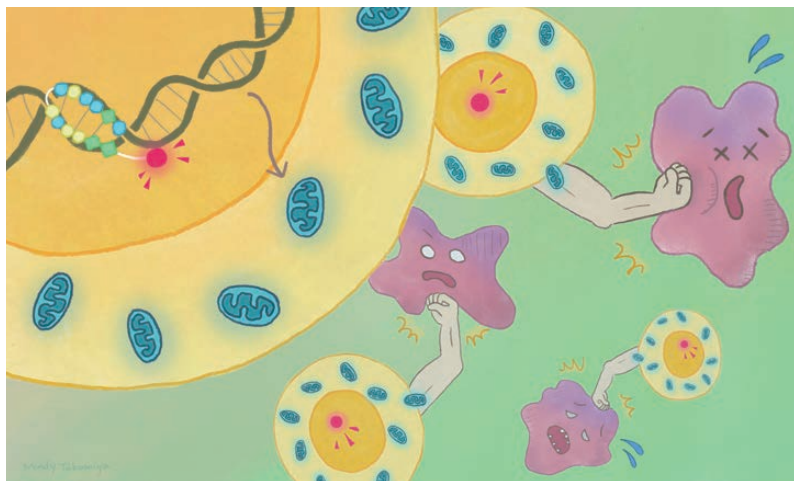




## 論文のポイント Research Focus

2021年11月までナマシヴァムグループの博士課程大学院生だったマデュー・マリニーさんは、がん治療のための免疫チェックポイント(PD-1)阻害剤を利用した免疫療法の有効性を高める研究に取り組んでいます。今回、がん細胞を攻撃する免疫細胞(T細胞)内に独自に開発した化合物EnPGC-1を送り込み、T細胞内のミトコンドリア活性を高め、さらにはT細胞の数を増やすことでマウスの腫瘍に対する攻撃性を高めることに成功しました。

Dr Madhu Malinee worked on improving the efficacy of immune checkpoint (PD-1) blockade-based immunotherapy to treat cancer. She designed an epigenetic modulator, EnPGC-1, that enhances mitochondrial functions of immune CD8+ T cells by activating PGC-1 $\alpha/\beta$  coactivator. Furthermore, she found that in vivo EnPGC-1 synergizes with PD-1 blockade therapy and enhances tumor regression and survival of tumor bearing host.



新しい化合物「EnPGC-1」は、マウスT細胞のミトコンドリアを活性化させ、マウスモデルのがん免疫療法の効率を上げることができた。

The new compound EnPGC-1, which activates the mitochondria of mouse T cells, can make cancer immunotherapy more efficient.

### Paper Information

#### Targeted Epigenetic Induction of Mitochondrial Biogenesis Enhances Antitumor Immunity in Mouse Model

Madhu Malinee, Ganesh Namasivayam Pandian and Hiroshi Sugiyama  
*Cell Chemical Biology* Published: September 2021

### 若手研究者 04 Young Researchers



#### マデュー・マリニー Madhu Malinee

ピッツバーグ大学 博士研究員  
※本研究を行っていた当時は博士課程学生  
(杉山グループ、ナマシヴァムグループ)  
Postdoctoral Research Associate  
at University of Pittsburgh  
PhD student (Sugiyama Lab and Namasivayam Lab),  
at the time working on this research



続きはWEBへ  
Read more online



日本語



English





若手研究者が語る  
論文のリアル  
First Author Interview 05/05

## CO<sub>2</sub>からCO<sub>2</sub>を吸着できる 多孔性材料を作成

Synthesizing Porous Materials that  
can Absorb CO<sub>2</sub> from CO<sub>2</sub>

門田 健太郎

Kentaro Kadota

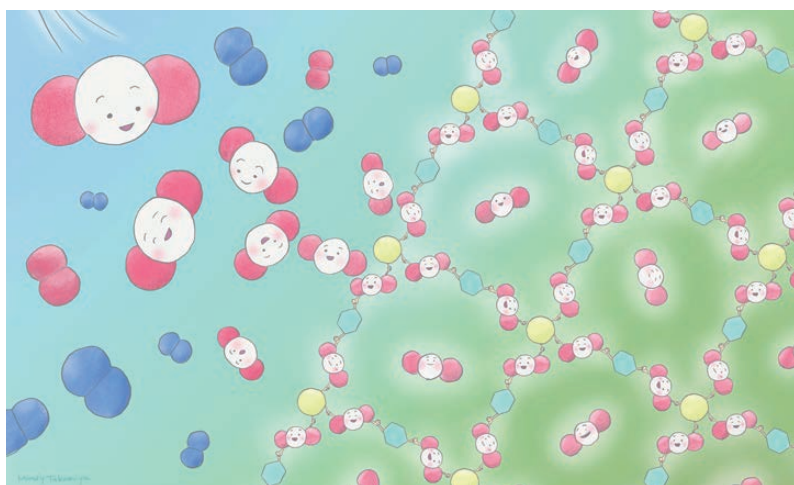




## 論文のポイント Research Focus

二酸化炭素は環境問題の原因であると考えられる一方で、地球上に普遍的に豊富に存在する炭素資源でもあります。大気中の二酸化炭素を価値ある物質・材料に変えることができれば、持続的な社会の実現に繋がります。今回、門田さんと研究チームは、常温・常圧で二酸化炭素から有用な多孔性材料を合成する手法をはじめて発見しました。

While carbon dioxide is a cause of environmental problems, it is also a carbon resource that exists universally and abundantly on the earth. If we can convert carbon dioxide in the atmosphere into valuable chemicals and materials, it will lead to the realization of a sustainable society. Dr. Kadota and his research team have discovered a method to synthesize useful porous materials from carbon dioxide at ambient temperature and pressure.



二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) を、常温で、かつ、高い圧力をかけることなく有用な多孔性金属錯体 (PCP/MOF) へと変換する、新しい手法が開発されました。

With the new method, carbon dioxide is transformed into useful porous complexes (PCPs/MOFs) at room temperature and without high pressure.

### Paper Information

#### One-Pot, Room-Temperature Conversion of CO<sub>2</sub> into Porous Metal-Organic Frameworks

Kentarō Kadota, You-lee Hong, Yusuke Nishiyama, Easan Sivaniah, Daniel Packwood, and Satoshi Horike  
*Journal of the American Chemical Society* Published: October 2021

## 若手研究者 05 Young Researchers



### 門田 健太郎 Kentaro Kadota

オレゴン大学 日本学術振興会海外特別研究員  
※本研究を行っていた当時は博士課程学生 (堀毛グループ)

Postdoctoral fellow at the University of Oregon  
studying under the JSPS Overseas Research  
Fellowship program  
PhD student with the Horike Lab, at the time  
working on this research



続きはWEBへ  
Read more online



日本語



English