



大学共同利用機関法人 自然科学研究機構
生命創成探究センター

〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町東山 5-1
TEL 0564-59-5201 / FAX 0564-59-5202
E-mail : info@excells.orion.ac.jp

Exploratory Research Center on Life and Living Systems

PIONEERS OF LIFE



www.excells.orion.ac.jp/

2020.4

自然科学研究機構
生命創成探究センター

Message from the Director



生命創成探究センター
センター長
加藤 晃一

What is Life?

生命創成探究センター (Exploratory Research Center on Life and Living Systems = ExCELLS) は自然科学研究機構の更なる機能強化を目指すために、2018年4月に設置された機構直轄の組織です。ExCELLSでは「生きているとは何か?」という人類の根源的な問いの解明に向けて、生命の仕組みを観察する新たな技術を開発するとともに、蓄積されていく多様な情報の中に隠されている意味を読み解き、さらに合成・構成的アプローチを通じて生命の基本情報の重要性を検証する活動を行っています。こうした「みる・よむ・つくる」のアプローチを基軸に、極限環境生命の研究者とも協力しながら異分野融合型の研究を進め、生命の設計原理を探究しています。この目的のもとに、国内外の大学・研究機関の連携によりコミュニティ横断型の共同利用・共同研究を推進しています。

ExCELLSでは、異分野融合研究を推進するためのセミナーや研究会も活発に行っています。特に海外の研究者との学際的交流を企図した Frontier Bioorganization Forum、若手の主体的な企画・運営による研究集会やプロジェクト提案の支援などにも力を注いでいます。おかげさまで、研究成果の発信も順調で、「生きているとは何か?」という問いに向き合った取り組みが着実に進展しています。

ExCELLSは、国際的にも開かれた共同研究を推進する生命科学研究拠点としての役割を果たすべく努めてまいります。引き続き、皆様方のご理解とご支援を賜りますよう、お願い申し上げます。

創成研究領域

創成研究領域は「みる・よむ・つくる」の3つのアプローチ法を開拓するとともに、それらを1つの流れとして捉え、生命のダイナミズムの本質に迫る研究を展開しています。



Observe
みる

革新的な計測手法を開発し、複雑な生命システム全体の中における各構成要素のダイナミックな振る舞いをありのままに観測します。さらに、その背景にある物理化学的諸量の変化の可視化を行います。



Read
よむ

計測・観測を通じて蓄積されていく多様な生命情報の中に隠されている意味を解読し、理論体系化し、予測します。そのための情報科学・理論科学・計算科学的アプローチを発展させます。

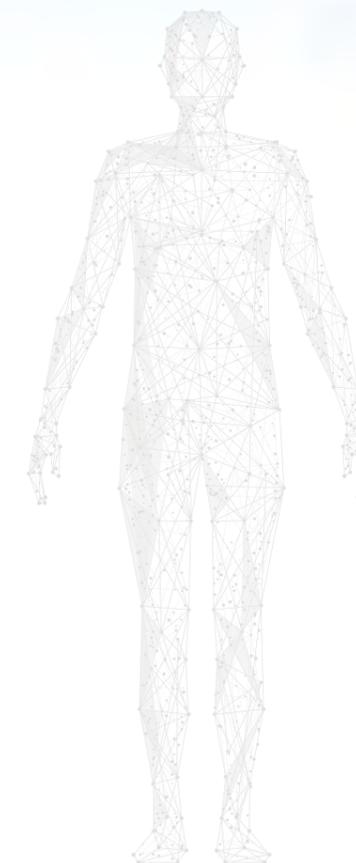
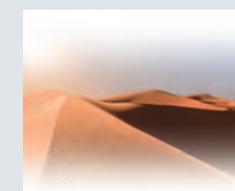


Create
つくる

生命システムを実験的に構成すること、あるいは計算機上で構築することを通じて、外部環境の変動の中で秩序創発していくロバストな生命の本質を統合的に理解することを目指します。

極限環境探査室

深海、地下、極地、大気圏外などにおける生命体の活動を探査・解析することを目指して生命の始原形態と環境適応戦略を理解する研究を実施しています。



生物画像情報解析グループ



青木 一洋(併任)

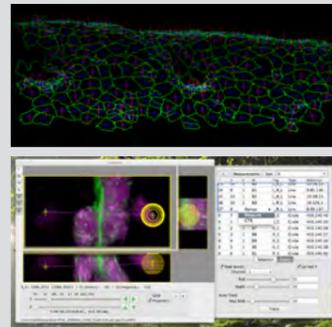


加藤 輝



太田 裕作

近年の顕微観察技術の発展は、多次元化や自動化に伴い多量の画像データを生成するようになりました。また、生物を対象とした顕微観察画像は形状が不定かつ時間的に安定した性状を示すことがなく、定量的な分析を実施するのは困難です。そのため、私たちは生物学的に意味のある画像特徴を抽出するためのアルゴリズム開発ならびに機械学習基盤の導入などを実施し、生物画像の定量的な分析を行っています。また、開発した技法を画像処理・解析パイプライン化することで、大規模な画像データ解析基盤を構築し、効率的な生物画像データ解析を実践しています。

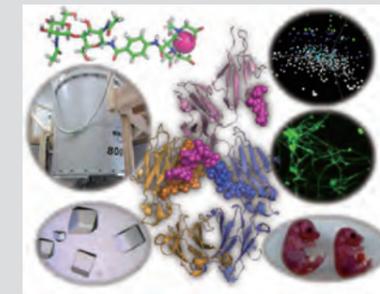


参考文献：

- Furutani M, Hirano Y, Nishimura T, Nakamura M, Taniguchi M, Suzuki K, Oshida R, Kondo C, Sun S, Kato K, Fukao Y, Hakoshima T, Morita MT, Polar recruitment of RLD by LAZY1-like protein during gravity signaling in root branch angle control, *Nat Commun.*, 11, 76 (2020).
- Fujita I, Shitamukai A, Kusumoto F, Mase S, Suetsugu T, Omori A, Kato K, Abe T, Shioi G, Konno D, Matsuzaki F, Endfoot regeneration restricts radial glial state and prevents translocation into the outer subventricular zone in early mammalian brain development, *Nat Cell Biol.*, 22, 26-37 (2020).
- Nishimura R, Kato K, Fujiwara S, Ohashi K, Mizuno K, Solo and Keratin Filaments Regulate Epithelial Tubule Morphology, *Cell Struct. Funct.*, 43, 95-105 (2018).
- Kato K, Dong B, Wada H, Tanaka-Matakatsu M, Yagi Y, Hayashi S, Microtubule-dependent balanced cell contraction and luminal-matrix modification accelerate epithelial tube fusion, *Nature Commun.*, 7, 11141 (2016).

生命分子動秩序創発研究グループ

生命現象の特質は、システムを構成する多数の分子素子がダイナミックな離合集散を通じて秩序構造を形成し、外的環境との相互作用を行いつつ、自律的に時間発展していくことにあります。従来の要素還元的アプローチは生命体を構成する分子素子に関する情報の網羅的な集積を実現しました。しかしながら、それらの生命素子が自律的に柔軟かつロバストな高次秩序を形成するメカニズムを理解することが、「生きているとは何か？」を考えるうえで本質的に重要です。私達は、分野横断的なアプローチにより、内的複雑性を秘めた生命分子素子が動的な秩序を形成して高次機能を創発する仕組みを解き明かすことを目指しています。



参考文献：

- Yagi H, Yagi-Utsumi M, Honda R, Ohta Y, Saito T, Nishio M, Ninagawa S, Suzuki K, Anzai T, Kamiya Y, Aoki K, Nakanishi M, Satoh T, Kato K Improved secretion of glycoproteins using an N-glycan-restricted passport sequence tag recognized by cargo receptor, *Nature Commun.*, 11, 1368 (2020).
- Yanaka S, Yogo R, Watanabe H, Taniguchi Y, Satoh T, Komura N, Ando H, Yagi H, Yuki N, Uchihashi T, Kato K, On-membrane dynamic interplay between anti-GM1 IgG antibodies and complement component C1q, *Int. J. Mol. Sci.*, 21, E147 (2019).
- Yunoki Y, Ishii K, Yagi-Utsumi M, Murakami R, Uchiyama S, Yagi H, Kato K, ATP hydrolysis by KaiC promotes its KaiA binding in the cyanobacterial circadian clock system, *Life Sci. Alliance*, 2, e201900368 (2019).



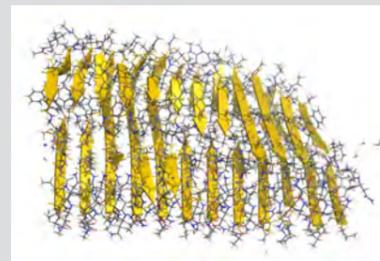
加藤 晃一

生命分子動態シミュレーション研究グループ



奥村 久士

タンパク質やペプチドのような生体分子は自由エネルギー極小状態を持つため、通常の分子動力学 (MD) シミュレーションではこれらの極小状態に引っかかってしまいます。この問題を解決するためこれまでにレプリカ置換法などの新しい拡張アンサンブル法を提案してきました。この方法を使っていくつかのタンパク質やペプチドの折り畳み過程を明らかにしました。さらに、タンパク質が凝集しオリゴマーやアミロイド繊維を形成することによって引き起こされる神経変性疾患への応用にも関心を持っています。レプリカ置換 MD シミュレーションによりタンパク質凝集体形成メカニズムの解明に取り組んでいます。

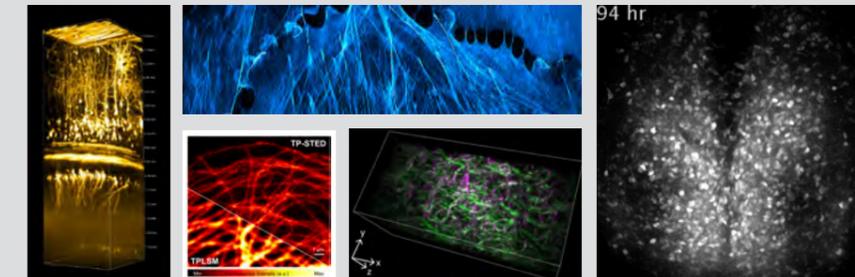


アミロイドβペプチドのアミロイド繊維

参考文献：

- Itoh SG, Yagi-Utsumi M, Kato K, Okumura H, Effects of a hydrophilic/hydrophobic interface on amyloid-β peptides studied by molecular dynamics simulations and NMR experiments, *J. Phys. Chem. B.*, 123,160-169 (2019).
- Okumura H, Itoh SG, Amyloid fibril disruption by ultrasonic cavitation: Nonequilibrium molecular dynamics simulations, *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 10549-10552 (2014).
- Itoh SG, Okumura H, Replica-permutation method with the Suwa-Todo algorithm beyond the replica-exchange method, *J. Chem. Theory Comput.*, 9, 570-581 (2013).

バイオフィotonics研究グループ



先進的な光レーザー技術を駆使した独自の非線形多光子イメージング法を開発し、非侵襲的な長期・超深部・超解像イメージングを用いて、脳・神経回路や生体リズムなどの生理機能の創発原理と分子基盤の理解を目指します。

参考文献：

- Inoue M, Takeuchi A, Manita S, Horigane SI, Sakamoto M, Kawakami R, Yamaguchi K, Otomo K, Yokoyama H, Kim R, Yokoyama T, Takemoto-Kimura S, Abe M, Okamura M, Kondo Y, Quirin S, Ramakrishnan C, Imamura T, Sakimura K, Nemoto T, Kano M, Fujii H, Deisseroth K, Kitamura K, Bito H, Rational engineering of XCaMPs, a multicolor GECI suite for in vivo imaging of complex brain circuit dynamics, *Cell*, 177, 1346-1360 (2019).
- Ishii H, Otomo K, Hung JH, Tsutsumi M, Yokoyama H, Nemoto T, Two-photon STED nanoscopy realizing 100-nm spatial resolution utilizing high-peak-power sub-nanosecond 655-nm pulses, *Biomed. Opt. Express*, 10, 3104-3113 (2019).
- Wu YE, Enoki R, Oda Y, Huang ZL, Honma KI, Honma S, Ultradian calcium rhythms in the paraventricular nucleus and subparaventricular zone in the hypothalamus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 115, E9469-E9478 (2018).



根本 知己



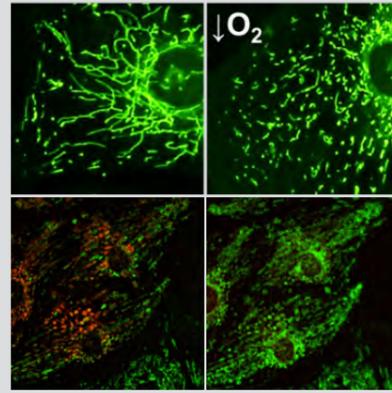
根木 亮介

心循環ダイナミズム創発研究グループ



西田 基宏

生体の心循環システムは、心筋、血管平滑筋、骨格筋といった様々な筋細胞組織によって精密に制御されています。我々はタンパク質間相互作用を介するミトコンドリア品質管理の筋細胞に共通する制御機構を明らかにし、これを基に健康長寿社会の実現に資する革新的な医療戦略を構築することを目指しています。その一例として、我々は様々な環境条件下でのミトコンドリアの形態構造変化と膜電位の‘揺らぎ (mitoflash) ’、を同時計測することで、ミトコンドリア品質管理制御と筋細胞の可塑性との因果関係を明らかにするための生理学的研究を進めています。



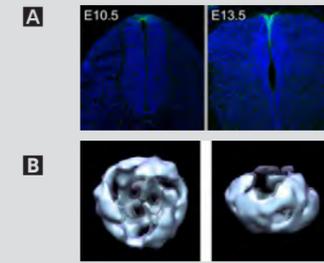
低酸素ストレス (右) による心筋ミトコンドリア分裂誘導 (上) と膜電位変化 (脱分極: 下)

参考文献:

- Nishimura A, Shimoda K, Tanaka T, Toyama T, Nishiyama K, Shinkai Y, Numaga-Tomita T, Yamazaki D, Kanda Y, Akaike T, Kumagai Y, Nishida M, Depolysulfidation of Drp1 induced by low-dose methylmercury exposure increases cardiac vulnerability to hemodynamic overload, *Sci. Signal*, 12, eaaw1920 (2019).
- Nishimura A, Shimauchi T, Tanaka T, Shimoda K, Toyama T, Kitajima N, Ishikawa T, Shindo N, Numaga-Tomita T, Yasuda S, Sato Y, Kuwahara K, Kumagai Y, Akaike T, Ide T, Ojida A, Mori Y, Nishida M, Hypoxia-induced interaction of filamin with Drp1 causes mitochondrial hyper fission-associated myocardial senescence, *Sci. Signal*, 11, eaat5185 (2018).

発生シグナル創発研究グループ

動物組織のパターン形成を説明する最も一般的なモデルは、モルフォゲン説です。モルフォゲン説では、モルフォゲン分子の勾配と閾値により細胞の運命が決定され、組織のパターンが形成されると考えられています。これまでの蓄積されてきた遺伝学的な研究成果により、Wnt, FGF, BMP, Hh などの分泌シグナルタンパク質がモルフォゲン分子として機能することが示されています。しかしながら、モルフォゲン輸送のメカニズム、およびモルフォゲン分子自体の特性は解明されていません。私たちの主な目標の1つは、モルフォゲン分子である Wnt の動態を明らかにし、分泌と細胞外輸送を含むモルフォゲン勾配の形成の根底にある分子メカニズムを理解することです。



A: Wnt3a の可視化により、Wnt 発現細胞自体がマウス脊椎の発生過程の中で変形することが明らかになりました (左: 胎生 10.5 日胚, 右: 胎生 13.5 日胚の横断面)。B: 分泌された Wnt タンパク質の 3D 構造: 電子顕微鏡像を基にした単粒子解析により、Wnt3a がホモ三量体を形成することが明らかになりました (左: 上面像, 右: 側面像)。

参考文献:

- Shinozuka T, Takada R, Yoshida S, Yonemura S, Takada S, Wnt produced by stretched roof-plate cells is required for the promotion of cell proliferation around the central canal of the spinal cord, *Development*, 146, dev159343 (2019).
- Takada R, Mii Y, Krayukhina E, Maruyama Y, Mio K, Sasaki Y, Shinkawa T, Pack CG, Sako Y, Sato C, Uchiyama S, Takada S, Assembly of protein complexes restricts diffusion of Wnt3a proteins, *Commun. Biol.*, 1, 165 (2018).
- Mii Y, Yamamoto T, Takada R, Mizumoto S, Matsuyama M, Yamada S, Roles of two types of heparan sulfate clusters in Wnt distribution and signaling in *Xenopus*, *Nature Commun.*, 8, 1973 (2017).



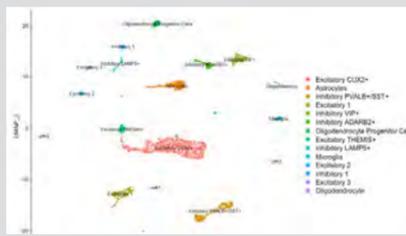
高田 慎治

認知ゲノム研究グループ



郷 康広

適切な時空間的遺伝子発現調節は、個体・組織・細胞の各レベルの適切な構造の構築と機能の遂行に必須です。疾患動物モデルにおける遺伝子発現動態 (トランスクリプトーム) に関する包括的な解析は、さまざまなヒト疾患の分子の因果関係の理解につながります。現在、我々は霊長類疾患モデルの脳を用いて、時空間的に特異的な調節遺伝子をマクロスケール (脳機能領域) から単一細胞レベルにわたり解析しています。加えて、精神神経関連遺伝子に自然発症の機能喪失変異を有する個体の同定も行っています。これらの研究を通じて、ヒト疾患、特に精神神経疾患のための霊長類疾患モデルの作製を行い、病態の理解と解明に向けた研究を推進しています。



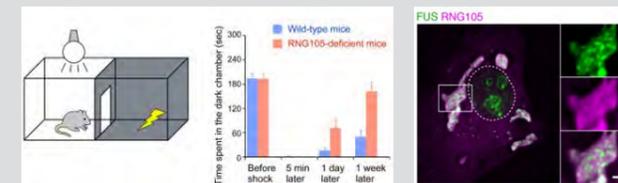
マウスマット前頭葉におけるシングル核トランスクリプトーム解析。多種多様な細胞種が認められる。

参考文献:

- Xu C, Li Q, Efimova O, He L, Tatsumoto S, Stepanova V, Oishi T, Udono T, Yamaguchi K, Shigenobu S, Kakita A, Nawa H, Khaitovich P, Go Y, Human-specific features of spatial gene expression and regulation in eight brain regions, *Genome Res.*, 28, 1097-1110 (2018).
- Tatsumoto S, Go Y, Fukuta K, Noguchi H, Hayakawa T, Tomonaga M, Hirai H, Matsuzawa T, Agata K, Fujiyama A, Direct estimation of de novo mutation rates in a chimpanzee parent-offspring trio by ultra-deep whole genome sequencing, *Sci. Rep.*, 7, 13561 (2017).
- Yoshida K, Go Y, Kushima I, Toyoda A, Fujiyama A, Imai H, Saito N, Iriki A, Ozaki N, Isoda M, Single-neuron and genetic correlates of autistic behavior in macaque, *Sci. Adv.*, 2, e1600558 (2016).

神経分子動態生物学研究グループ

神経樹状突起への特定の mRNA の輸送と局所的翻訳制御は、神経突起が互いにどのシナプスで接続して神経ネットワークを形成するかを制御する重要な遺伝子発現システムです。「RNA 顆粒」はこの遺伝子発現システムを担っています。私たちの研究グループは、mRNA 輸送と局所的翻訳を制御する RNA 顆粒因子、その標的 mRNA、RNA 顆粒の液-液相分離・凝縮といった物理的特性、局所的タンパク質合成メカニズムをマウスを用いて研究しています。それらがシナプス・神経ネットワークの形成、記憶・学習、および行動に果たす役割の理解を目指します。



(左) Rng105 の欠損は、暗箱における恐怖体験の長期記憶を顕著に損なう。(右) RNA 顆粒は液体の性質 (Rng105) と個体の性質 (Fus) を持ったサブ構造から構成される。

参考文献:

- Shiina N, Liquid- and solid-like RNA granules form through specific scaffold proteins and combine into biphasic granules, *J. Biol. Chem.*, 294, 3532-3548 (2019).
- Nakayama K, Ohashi R, Shinoda Y, Yamazaki M, Abe M, Fujikawa A, Shigenobu S, Futatsugi A, Noda M, Mikoshiba K, Furuichi T, Sakimura K, Shiina N, Rng105/caprin1, an RNA granule protein for dendritic mRNA localization, is essential for long-term memory formation, *eLife* 6, e29677 (2017).
- Ohashi R, Takao K, Miyakawa T, Shiina N, Comprehensive behavioral analysis of Rng105 (Caprin1) heterozygous mice: Reduced social interaction and attenuated response to novelty, *Sci. Rep.*, 6, 20775 (2016).

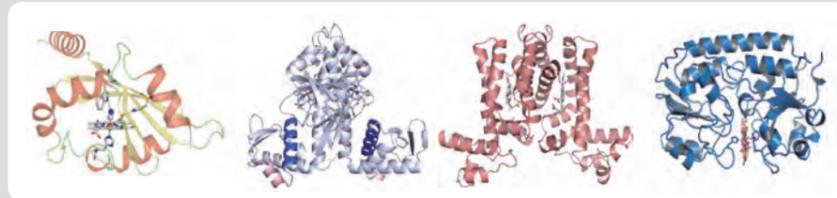


椎名 伸之

金属生命科学研究グループ



青野 重利



金属タンパク質や金属イオンは、生物のエネルギー代謝、物質代謝、情報伝達などにおいて重要な役割を担っています。これら金属タンパク質の構造機能相関の解明は、金属タンパク質や金属イオンが様々な生理機能を如何にして制御しているかを理解する上で必要不可欠なものです。我々の研究グループでは、生化学、分子生物学、構造生物学、無機化学、物理化学といった様々な研究分野の研究手法を駆使することにより、これら金属タンパク質、なかでも金属含有転写調節因子、ヘム含有ガスセンサータンパク質、金属タンパク質生合成システム、遷移金属イオン/遷移金属錯体輸送システムなどを中心に、これらの構造機能相関の解明を目指して研究を行っています。

参考文献：

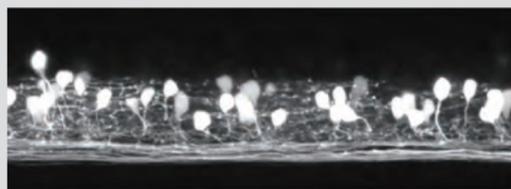
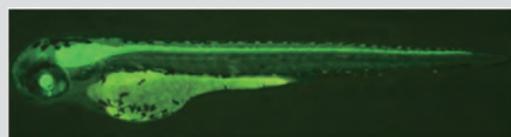
- Muraki N, Kitatsuji C, Okamaoto Y, Uchida T, Ishimori K, Aono S, Structural basis for the heme transfer reaction in heme uptake machinery from *Corynebacteria*, **Chem. Commun.**, 55, 13864-13867 (2019).
- Muraki N, Ishii K, Uchiyama S, Itoh SG, Okumura H, Aono S, Structural characterization of HypX responsible for CO biosynthesis in the maturation of NiFe-hydrogenase, **Commun. Biol.**, 2, 385 (2019).

神経ネットワーク創発研究グループ



東島 真一

我々のグループは、ゼブラフィッシュを用い、転写因子の発現で規定されるさまざまなタイプの神経細胞の形態と機能を調べています。我々のアプローチでキーとなるテクニックは、トランスジェニックゼブラフィッシュを作製することによって、特定のクラスの神経細胞を生きたまま可視化することです。それにより、当該神経細胞の発生過程をダイレクトにトレースすることが可能になり、また、当該神経細胞にターゲットして電気生理学的解析を行うことが可能となります。我々はまた、チャンネルロドプシンやハロロドプシンといった光遺伝学ツールを用い、特定のクラスの神経細胞の活動を光により電氣的にコントロールすることにより、それらの機能の解析を行っています。



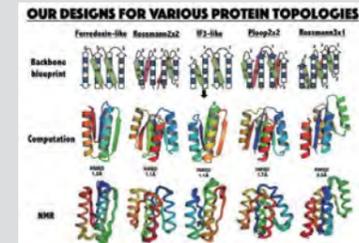
トランスジェニックフィッシュを用いることにより、特定のクラスの神経細胞を生きたまま容易に同定可能である。

参考文献：

- Kimura Y, Higashijima S, Regulation of locomotor speed and selection of active sets of neurons by V1 neurons, **Nature Commun.**, 10, 2268 (2019).
- Shimazaki T, Tanimoto M, Oda Y, Higashijima S, Behavioral role of the reciprocal inhibition between a pair of Mauthner cells during fast escapes in zebrafish, **J. Neurosci.**, 39, 1182-1194 (2019).

生命分子創成研究グループ

私達のグループはタンパク質分子を「つくる」ことにより生命の構築原理に迫ることを目指します。タンパク質は、アミノ酸配列に従ってほどけた紐のような状態から特異的な3次元立体構造を形成し、その3次元立体構造に基づき機能を発現することで、様々な生命現象を生み出しています。現在私達が見ている自然界のタンパク質の姿は、自然が何十億年という時間をかけて精巧に創り上げた、いわば“完成品”であり、それらを解析するのみではタンパク質の動作メカニズムの本質を明らかにすることは困難です。そこで私達は、立体構造形成や機能発現に関する様々な仮説を立て、それらを基にタンパク質を計算機上でデザインし、そのデザインしたタンパク質が実際にどのように振る舞うのかを生化学実験によって調べるというアプローチで研究を行っています。



参考文献：

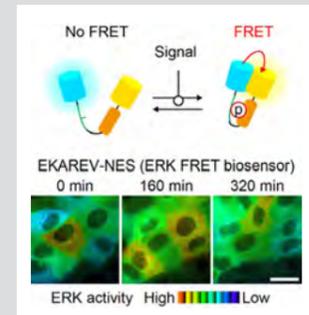
- Basak S, Nobrega RP, Tavella D, Deveau LM, Koga N, Tatsumi-Koga R, Baker D, Massi F, Matthews CR, Networks of electrostatic and hydrophobic interactions modulate the complex folding free energy surface of a designed β protein, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 116, 6806-6811 (2019).
- Lin YR, Koga N, Vorobiev SM, Baker D, Cyclic oligomer design with de novo $\alpha\beta$ -proteins, **Protein Sci.**, 26, 2187-2194 (2017).
- Lin YR, Koga N, Tatsumi-Koga R, Liu G, Clouser AF, Montelione GT, Baker D, Control over overall shape and size in de novo designed proteins, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 112, E5478-E5485 (2015).
- Koga N, Tatsumi-Koga R, Liu G, Xiao R, Acton TB, Montelione GT, Baker D, Principles for designing ideal protein structures, **Nature**, 491, 222-227 (2012).



古賀 信康

定量生物学研究グループ

細胞は周囲の環境から様々な入力刺激を受け取り、その情報を細胞内で処理して、環境の変化に適応するように細胞機能を発揮します。すなわち細胞は入出力デバイスのようにふるまっていると言えます。私達の研究グループでは、細胞の入出力応答を制御するシステムである細胞内シグナル伝達系に興味をもっており、細胞の運命決定機構を定量的に理解し制御することを目指しています。現在は細胞の増殖や分化、細胞死に関連する細胞内シグナル伝達系を対象に、生細胞イメージングを用いた細胞内シグナル伝達系の可視化と定量化、さらには光遺伝学や化学遺伝学を用いた制御ツールの開発を行っています。これらの定量的な結果から、細胞内シグナル伝達系の予測可能なコンピューターシミュレーションモデルを構築したいと考えています。



(上段) 分子内 FRET バイオセンサーの構造
(下段) FRET によるパルス様の ERK 活性化の可視化

参考文献：

- Miura H, Kondo Y, Matsuda M, Aoki K, Cell-to-cell heterogeneity in p38-mediated cross-inhibition of JNK causes stochastic cell death, **Cell Rep.**, 24, 2658-2668 (2018).
- Aoki K, Kondo Y, Naoki H, Hiratsuka T, Itoh RE, Matsuda M, Propagating Wave of ERK Activation Orients Collective Cell Migration, **Dev. Cell**, 43, 305-317 (2017).
- Uda Y, Goto Y, Oda S, Kohchi T, Matsuda M, Aoki K, Efficient synthesis of phycocyanobilin in mammalian cells for optogenetic control of cell signaling, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 114, 11962-11967 (2017).



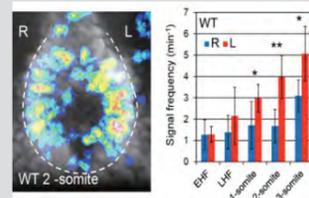
青木 一洋

生命時空間制御研究グループ



野中 茂紀

私達が最も興味を持っているのは、発生における左右非対称がどのように決められるのか、ということです。哺乳類胚では原腸陥入期の腹側表面に「ノード」と呼ばれる小さな窪みが現れ、その表面にある一次繊毛（1細胞に1本生えている小さな毛）が時計回りに運動して左向き水流を作ります。この水流の向きが将来の左右非対称な遺伝子発現、非対称な内臓配置を決めていることがわかっています。しかしこの水流は具体的に何をしているのか、物質の不均等な分布を引き起こすという説と機械的刺激が重要だという説があって論争になっています。私達はそれらおよび他の可能性について、全胚培養やライトシート顕微鏡での高速イメージングを使って調べています。また市販・自作のライトシート顕微鏡を用いた共同研究も行っています。



(上段) ノードにおける左右非対称なカルシウム上昇
(下段) 自作の高速なライトシート顕微鏡 ezDSLIM

参考文献：

- Ichikawa T, Nakazato K, Keller PJ, Kajiura-Kobayashi H, Stelzer EH, Mochizuki A, Nonaka S, Live imaging and quantitative analysis of gastrulation in mouse embryos using light-sheet microscopy and 3D tracking tools, *Nature Protoc.*, 9, 575-585 (2014).
- Takao D, Nemoto T, Abe T, Kiyonari H, Kajiura-Kobayashi H, Shiratori H, Nonaka S, Asymmetric distribution of dynamic calcium signals in the node of mouse embryo during left-right axis formation, *Dev. Biol.*, 376, 23-30 (2013).

生体分子相互作用計測グループ

私たちのグループでは、解離会合を伴うタンパク質間相互作用について、ネイティブ質量分析法 (Native MS) を使って解析を進めています。Native MS は非共有結合性の相互作用により形成された複体の質量を決定可能な手法で、タンパク質複体のみならず、核酸複体や合成超分子の正確な質量を測定可能で、相互作用の化学量論や解離定数に関する情報が得られます。Native MS を使った研究は機器利用研究として当センターにて実施可能ですので、お気軽にお問い合わせ下さい。



内山 進

参考文献：

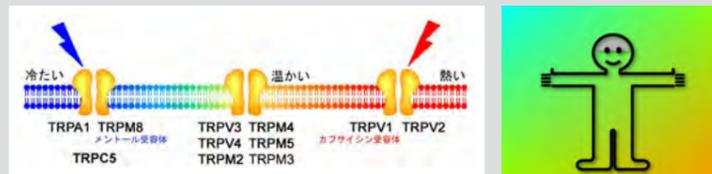
- Ishii K, Zhou M, Uchiyama S, Native mass spectrometry for understanding dynamic protein complex, *BBA General subjects*, 1862, 275-286 (2018).
- Uchihashi T, Watanabe YH, Nakazaki Y, Yamasaki T, Watanabe T, Maruno T, Ishii K, Uchiyama S, Song C, Murata K, Iino R, Ando T, Dynamic structural states of ClpB involved in its disaggregation function, *Nature Commun.*, 9, 2147 (2018).
- Zhan Y, Ogata K, Kojima T, Koide T, Ishii K, Mashiko T, Tachikawa M, Uchiyama S, Hiraoka S, Hyperthermostable Cube-shaped Assembly in Water, *Commun. Chem.*, 1, 14 (2018).
- 石井健太郎、内山 進、タンパク質のネイティブ質量分析—動的なタンパク質複体形成の解明に向けて— *ぶんせき*, 10, 472-475 (2017).

温度生物学研究グループ



富永 真琴

私たちは昆虫から哺乳類まで温度 TRP チャネルに焦点をあてて温度受容の分子メカニズムとその生理学的意義の解明を目指して研究を進めています。私たちはまた、TRPV1 と TRPA1 に絞って末梢神経終末での侵害刺激受容の分子メカニズムを明らかにしようとしています。また、私たちは温度感受性 TRP チャネルの欠損マウスを使った行動解析をしています。さらに、様々な動物種の温度感受性 TRP チャネル遺伝子のクローニングを進めており、それは進化における温度受容メカニズムの変化の理解に役立つと考えています。加えて、私たちはショウジョウバエをモデルとして、特に脂質に焦点をあてて温度嗜好性や温度適応のメカニズムを解析しています。



参考文献：

- Derouiche S, Takayama Y, Murakami M, Tominaga M, TRPV4 heats up ANO1-dependent exocrine gland fluid secretion, *FASEB J.*, 32, 1841-1854 (2018).
- Maruyama K, Takayama Y, Sugisawa E, Yamanoi Y, Yokawa T, Kondo T, Ishibashi KI, Sahoo BR, Takemura N, Mori Y, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Yoshioka Y, Nishijo H, Tanaka H, Sasaki A, Ohno N, Iwakura Y, Moriyama Y, Nomura M, Akira S, Tominaga M, The ATP transporter VNUT mediates induction of Dectin-1-triggered Candida nociception, *iScience*, 6, 306-318 (2018).
- Sokabe T, Chen HC, Luo J, Montell C, A switch in thermal preference in Drosophila larvae depends on multiple rhodopsins, *Cell Rep.*, 17, 336-344 (2016).



曾我部 隆彰

共同利用研究・共同利用機器

ExCELLS では、「生きてるとは何か？」という人類の根源的な問いに答えることを目指し、生命構成因子の解析に加え、新しい観点による大規模な生命情報の解読および構造的アプローチを取り入れて生命の設計原理を統合的に理解することを目指しています。コミュニティ横断型の異分野融合研究を展開し、様々な大学・研究機関等の研究者との共同研究を活性化して、新たな生命科学研究を推進していきます。

例えば、「ExCELLS 連携研究」では、機構外の研究者を PI として迎えて客員グループを設置し、ExCELLS のメンバーと協力して研究者ネットワークを基盤とした共同利用研究を展開します。また、「ExCELLS 課題研究」は、機構外の研究者が提案するプロジェクトについて ExCELLS の複数のグループが一丸となって分野融合研究に取り組むものです。



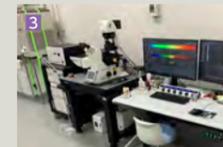
1 探針走査型高速原子間力顕微鏡 / 蛍光顕微鏡複合装置

高速原子間力顕微鏡 (AFM) と蛍光顕微鏡が一体化した装置です。タンパク質から細菌、生細胞等に至るまで、様々な生体試料のダイナミクス現象をリアルタイムに可視化できます。高速 AFM による動画と蛍光イメージング像の同時取得も可能です。



2 超分子質量分析装置

本装置はESI-Q-TOF型質量分析計です。エレクトロスプレーイオン化法と段階的に真空度を上げることによる穏やかな脱溶媒和を組み合わせることでネイティブ質量分析が可能です。非共有結合性の弱い結びつきにより形成された生体高分子複合体をその構造を維持したまま測定し、質量決定することができます。



3 多機能超解像顕微鏡

超解像観察・蛍光寿命測定・蛍光相関分光の機能を備えた共焦点顕微鏡です。

① 超解像 (STED, Lightning)
STED (誘導放出抑制) 法により、50 nm を下回る分解能での観察が可能です。また、通常の共焦点と同じように気軽に使える、デコンボリューションによる超解像 (Lightning, 分解能 120 nm) も備えています。

② 蛍光寿命測定 (FLIM)
従来のシステムに較べはるかに高速に蛍光寿命を測定できます。分子センサーによる微小環境変化の検出や、蛍光寿命の違いによる複数蛍光色素の分離が可能です。

③ 蛍光相関分光 (FCS)
蛍光強度のゆらぎ情報をもとに、分子の濃度や拡散係数など、定量的な物理情報を得ることができます。

このほかにも多様な装置があります。装置の利用を希望する研究者の方は、研究連携推進室 (collabo@excells.orion.ac.jp) までお問い合わせください。

生命分子動態計測グループ



内橋 貴之

タンパク質や核酸などの生体高分子は、構造変換や自己集合、さらには周囲の分子との結合・解離といった様々な動的現象を介して独自の生理機能を発揮しています。生体分子の機能発現機構を理解するためには、個々の分子の動態を解析することが極めて重要です。溶液中にある生体分子を高い時空間分解能で可視化できる高速原子間力顕微鏡 (AFM) 技術をベースに、光学顕微鏡一分子計測手法との複合化により、動態と機能が密接に関連した様々なタンパク質の機能発現機構の理解を目指します。また高速 AFM によってタンパク質や生細胞の構造と同時に力学特性のダイナミクスを可視化できる新規技術の開発にも取り組んでいます。



参考文献：

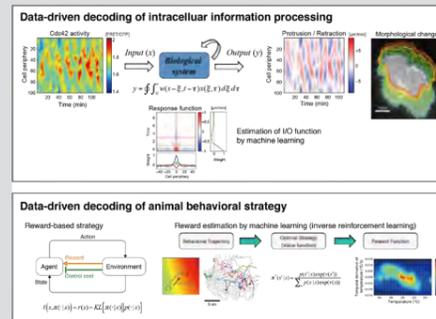
- Cho C, Jang J, Kang Y, Watanabe H, Uchihashi T, Kim SJ, Kato K, Lee JY, Song JJ, Structural basis of nucleosome assembly by the Abo1 AAA+ATPase histone chaperone, **Nature Commun.**, 10, 5764 (2019).
- Yogo R, Yamaguchi Y, Watanabe H, Yagi H, Satoh T, Nakanishi M, Onitsuka M, Omasa T, Shimada M, Maruno T, Torisu T, Watanabe S, Higo D, Uchihashi T, Yanaka S, Uchiyama S, Kato K, The Fab portion of immunoglobulin G contributes to its binding to Fc γ receptor III, **Sci. Rep.**, 9, 11957 (2019).
- Shihoya W, Inoue K, Singh M, Konno M, Hososhima S, Yamashita K, Ikeda K, Higuchi A, Izume T, Okazaki S, Hashimoto M, Mizutori R, Tomida S, Yamauchi Y, Abe-Yoshizumi R, Katayama K, Tsunoda SP, Shibata M, Furutani Y, Pushkarev A, Béjà O, Uchihashi T, Kandori H, Nureki O, Crystal structure of heliorhodopsin, **Nature**, 574, 132 (2019).
- Sumino A, Sumikama T, Uchihashi T, Oiki S, High-speed AFM reveals accelerated binding of Agitoxin-2 to K⁺ channel by induced-fit, **Sci. Adv.**, 5, eaax0495 (2019).
- Ganser C, Uchihashi T, Microtubule self-healing and defect creation investigated by in-line force measurements during high-speed atomic force microscopy, **Nanoscale**, 11, 125 (2019).

理論生物学研究グループ



本田 直樹

近年、蛍光顕微鏡や次世代シーケンサを代表とする計測技術が発展し、生体組織における分子活性や遺伝子発現量がハイスループットに計測され、膨大なデータが得られる時代になっています。生命科学は今まさに計測データと解読技術の融合を必要としており、データの裏に潜む規則性やメカニズムを抽出する解読技術は、次世代の生命科学における基盤技術となることが期待されています。本研究室では、様々な階層（細胞・多細胞組織・免疫・神経回路・神経活動・行動）で計測されるデータを対象に、これまで未知であった生物学的メカニズムをデータ駆動的に明らかにし、生命を体系的に理解するための新しい理論体系を打ち出すことを目指します。

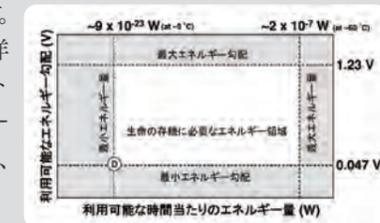


参考文献：

- Yamaguchi S, Honda N, Ikeda M, Tsukada Y, Nakano S, Mori I, Ishii S, Identification of animal behavioral strategies by inverse reinforcement learning, **PLoS Comput. Biol.**, 14, e1006122 (2018).
- Honda N, Revisiting chemoaffinity theory: Chemotactic implementation of topographic axonal projection, **PLoS Comput. Biol.**, 13, e1005702 (2017).
- Yamao M, Honda N, Kunida K, Aoki K, Matsuda M, Ishii S, Distinct predictive performance of Rac1 and Cdc42 in cell migration, **Sci. Rep.**, 5, 17527 (2015).

深海・地下生命研究グループ

深海や地下深部といった太陽光の届かない地球の暗黒環境における生命圏はゲノム情報以外何ら知見のない未知の微生物が99%以上を占め、光合成によって駆動される光の生命圏と大きく異なる環境条件に適応した独特の機能を有していることが分かってきました。このような暗黒の生態系における未知の微生物や生理機能は、宇宙におけるダークマターやダークエネルギーになぞらえて、ダークマター生命やダークエネルギー代謝と呼ばれます。これら生物学におけるダークマターを理解し、人類が利用することができるようにするためには、自然環境中や実験室内で、また微生物群集レベルや細胞・分子レベルで、その生命機能を「みる・よむ・つくる」ことが必要です。「しんかい6500」や「ちきゅう」といった海洋研究開発機構の持つ世界最先端の探査プラットフォームを活用して、暗黒の生態系におけるダークマター生命やダークエネルギー代謝を探索し、その多様性や機能の体系的な理解を目指します。



参考文献：

- Takai K, Limits of terrestrial life and biosphere, In: Yamagishi A., Kakegawa T., Usui T. (eds) **Astrobiology**. Springer, Singapore, p. 323-344 (2019).
- Okada S, Chen C, Watsuji TO, Nishizawa M, Suzuki Y, Sano Y, Bissessur D, Deguchi S, Takai K, The making of natural iron sulfide nanoparticles in a hot vent snail, **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 116, 20376-20381 (2019).
- Nunoura T, Chikaraishi Y, Izaki R, Suwa T, Sato T, Harada T, Mori K, Kato Y, Miyazaki M, Shimamura S, Yanagawa K, Shuto A, Ohkouchi N, Fujita N, Takaki Y, Atomi H, Takai K, A primordial and reversible TCA cycle in a facultatively chemolithoautotrophic thermophile, **Science**, 359, 559-563 (2018).



高井 研

極限環境生命分子研究グループ

深海などの極限環境で活動する生命体は、生態環境に適合するための独自の分子機構を備えているものと考えられます。一方、私達の身近な環境においても、外的条件の極端な変動に適応するために、乾眠にみられるようなユニークな適応戦略を備えた生命体が存在しています。私達は生命活動を司る分子集団の構造・動態・機能の解析を通じて生命の環境適応の仕組みを理解することを目指しています。さらに、宇宙の微小重力条件を利用して、アミロイド形成プロセスを制御することなどを試みています。こうして得られた知見に基づいて、新たな機能の創成に向けた生物工学的な応用研究の展開も目指しています。



参考文献：

- Yagi-Utsumi M, Sikdar A, Song C, Park J, Inoue R, Watanabe H, Burton-Smith RN, Kozai T, Suzuki T, Kodama A, Ishii K, Yagi H, Satoh T, Uchiyama S, Uchihashi T, Joo K, Lee J, Sugiyama M, Murata K, Kato K, Supramolecular tholos-like architecture constituted by archaeal proteins without functional annotation, **Sci. Rep.**, 10, 1540 (2020).
- Yagi-Utsumi M, Sikdar A, Kozai T, Inoue R, Sugiyama M, Uchihashi T, Yagi H, Satoh T, Kato K, Conversion of functionally undefined homopentameric protein PbaA into a proteasome activator by mutational modification of its C-terminal segment conformation, **Protein Eng. Des. Sel.**, 31, 29-36 (2018).
- http://iss.jaxa.jp/en/kiboexp/news/180719_amyloid.html



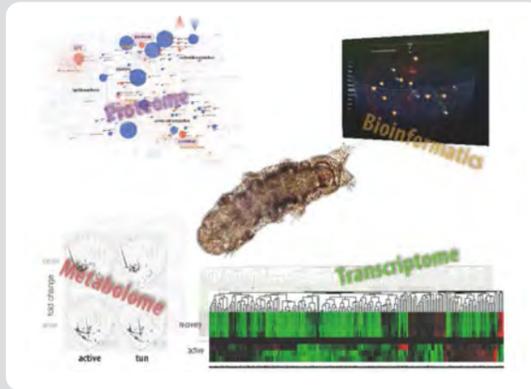
加藤 晃一 (併任)

極限環境耐性研究グループ



荒川 和晴

水は全ての生物にとって必須であり、水を失うことは直ちに死を意味しますが、微小動物クマムシは「乾眠」という機構によって完全な脱水時に生命活動を停止し、給水によって速やかに活動を再開できます。また、乾眠時のクマムシは超低温・真空・放射線、あるいはその混合である宇宙空間への直接曝露に耐えることができます。これらは水の存在を前提とする細胞生理学では直ぐに説明できない現象です。そこで、我々は乾眠の分子機構をマルチオミクス解析並びに最先端の分子生物学を駆使して明らかにし、細胞システムから個体レベルにおける極限環境耐性のメカニズムを理解することを目指します。



参考文献：

- Yoshida Y, Koutsovoulos G, Laetsch DR, Stevens L, Kumar S, Horikawa DD, Ishino K, Komine S, Kunieda T, Tomita M, Blaxter M, Arakawa K, Comparative genomics of the tardigrades *Hypsibius dujardini* and *Ramazzottius varieornatus*, *PLoS Biol.*, 15, e2002266 (2017).
- Arakawa K, No evidence for extensive horizontal gene transfer from the draft genome of a tardigrade, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, E3057 (2016).

センター事業

ExCELLS では、国内外の研究機関との学術交流、若手研究者の育成、分野を横断した研究者の意見交換を目的としたシンポジウムやセミナーなど、さまざまな活動を行っています。

Frontier Bioorganization Forum

年に一度、韓国と台湾の研究者との研究集会を行っています。



Cooperation Agreement with Keio University Institute for Advanced Life Sciences (IAB)

慶應義塾大学先端生命科学研究所と包括連携協定締結式を行いました。



ExCELLS Retreat for Young Scientists

若手啓発活動として、若手が主体的に企画運営する研究集会を開催しています。



ExCELLS Symposium

分野横断型の研究集会を年に一度、開催しています。



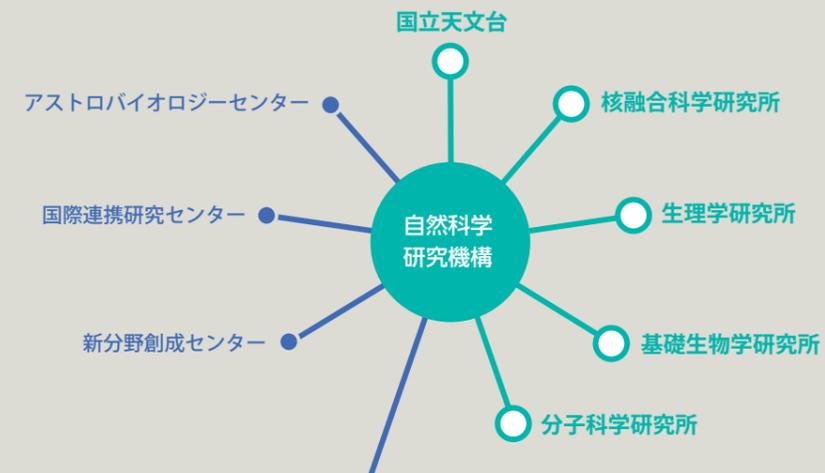
ExCELLS Seminar

萌芽的研究を発掘するための研究集会を定期的に開催しています。



組織 ORGANIZATION

生命創成探究センターは、自然科学研究機構の直轄センターです。自然科学研究機構は宇宙、エネルギー、物質、生命など各々違った使命を持つ5つの研究所と機構直轄の4センターで構成された国際的・先進的な研究を推進する自然科学分野の国際的研究拠点です。生命創成探究センターは2018年4月、コミュニティ横断型の異分野融合研究を展開し、様々な大学・研究機関等の研究者との共同研究を活性化して、新たな生命科学研究を推進するための研究組織として誕生しました。



生命創成探究センター

Exploratory Research Center on Life and Living Systems

研究連携推進室

創成研究領域

- 生物画像情報解析グループ
- 生命分子動態シミュレーション研究グループ
- 生命分子動秩序創発研究グループ
- バイオフィotonics研究グループ
- 心循環ダイナミクス創発研究グループ
- 認知ゲノム研究グループ
- 発生シグナル創発研究グループ
- 神経分子動態生物学研究グループ
- 金属生命科学研究グループ
- 神経ネットワーク創発研究グループ
- 生命分子創成研究グループ
- 定量生物学研究グループ
- 生命時空間制御研究グループ
- 温度生物学研究グループ
- 生体分子相互作用計測グループ

[連携研究グループ]

- 生命分子動態計測グループ
- 理論生物学研究グループ

極限環境生命探査室

- 深海・地下生命研究グループ
- 極限環境生命分子研究グループ
- 極限環境耐性研究グループ

