

$$\nabla p = -\frac{\mu}{k_p} v + \mu \nabla^2 v$$

$$\eta \frac{dr_i}{dt} = -\frac{\partial U}{\partial r_i}$$

inFront

Institute for Frontier Life and Medical Sciences, Kyoto University
京都大学ウイルス・再生医科学研究所 要覧
2019-2020





「医学・生物学のフロンティアを開拓する」

所長挨拶

生物学で教わる進化現象を人間社会でも見出せるかもしれません。京都大学の生命医科学分野の研究所であるウイルス研究所と再生医科学研究所は、平成28年10月に組織統合し、「ウイルス・再生医科学研究所」という新研究所として発足しました。私たちは研究所が「進化」したと考えています。もちろん進化現象は、「種の起源」というダーウィンがその本の中で書いているように、ある目的のために起きるイベントではありません。しかしながら、私たちは、この組織統合がイノベーションの発展につながると考えています。

1956年設立のウイルス研究所は、成人T細胞性白血病(ATL)の原因ウイルス(HTLV)の発見に代表されるウイルス感染症研究のみならず、本邦の分子生物学の黎明期を牽引してきました。一方、1998年発足の再生医科学研究所は、ヒト胚性幹細胞(ES細胞)の樹立や人工多能性幹細胞(iPS細胞)の発見、制御性T細胞の発見と再生医学に革新的な基盤を確立してきました。その臨床応用は目前にきています。本研究所は「ウイルス感染症・生命科学先端

融合的共同研究拠点」と「再生医学・再生医療の先端融合的共同研究拠点」として、全国の研究者の活動支援を行ってきました。これらの活動とともに、再生医学やウイルス学に加え、幅広い基礎生命医学における独自の研究活動をこれまで行ってきました。さらに、これまで行われてこなかった新分野を展開させてゆく強い意志をもっております。

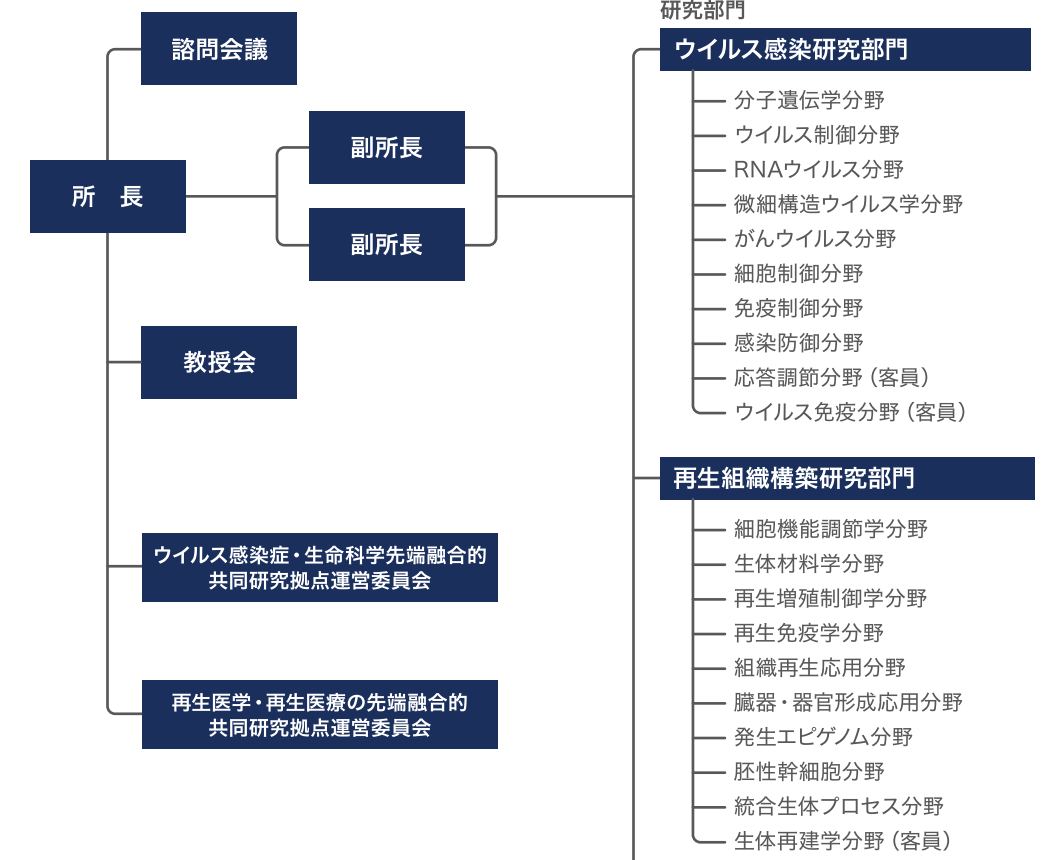
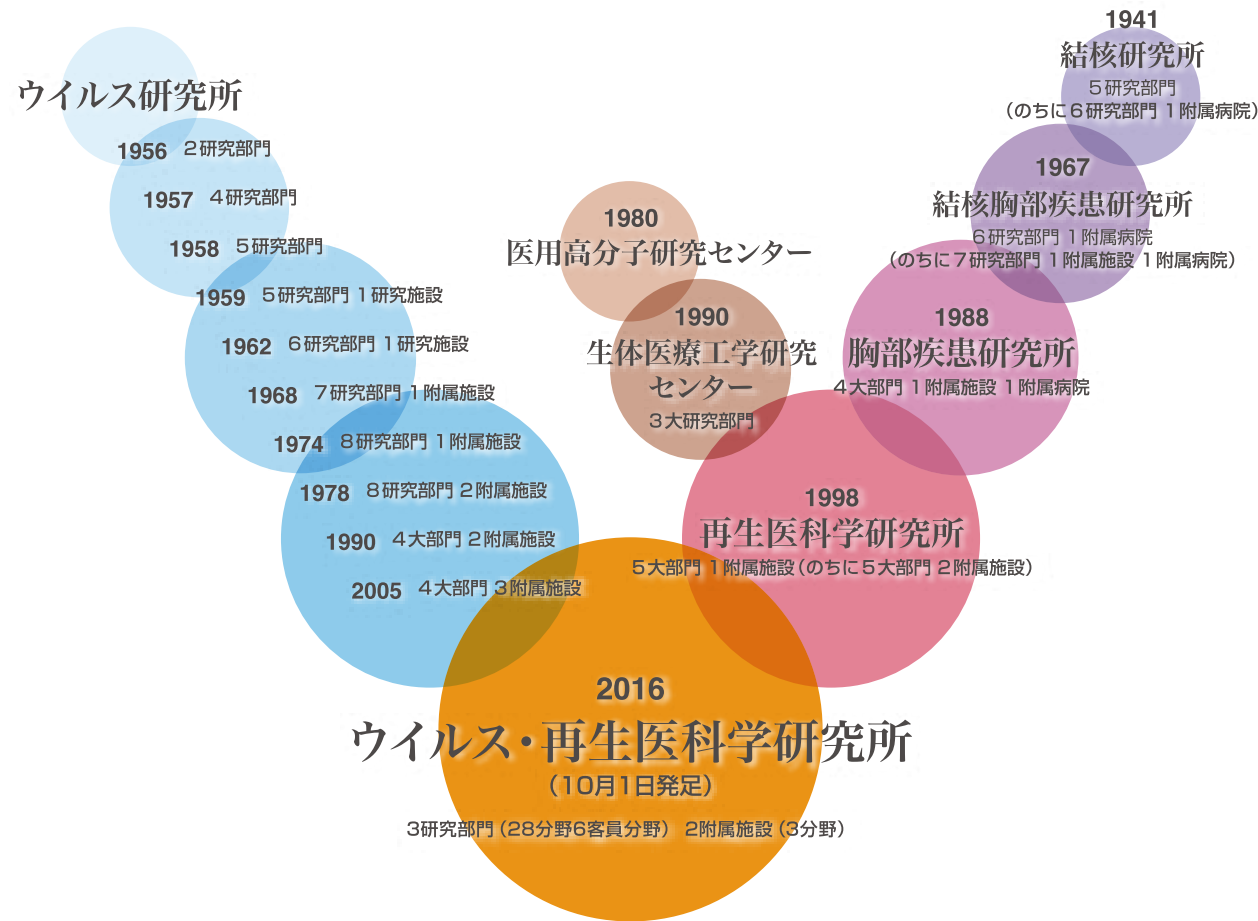
現代社会では急速なグローバル化が進み、科学研究領域は日々進歩し、魅力的であると同時に気の抜けない状況になりました。人知という財産を得るための科学研究ならびにその推進を担う人材の育成という役目をわれわれ大学研究所は担っています。再生医学やウイルス学に限らず、人類に貢献する医学生命科学研究を実行する研究組織としての使命を果たすべく、私どもは日々努力を続けています。みなさまのご支援をお願い申し上げます。

令和元年5月

京都大学ウイルス・再生医科学研究所
所長 小柳 義夫

小柳義夫

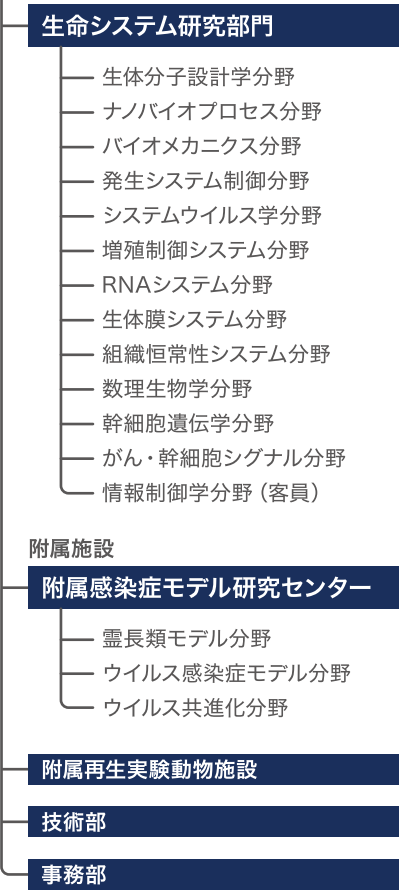




ウイルス・再生医科学研究所開設記念除幕式(平成28年10月3日)
左から河本 宏 副所長、開 祐司 所長、湊 長博 理事・副学長、小柳 義夫 副所長



ウイルス・再生医科学研究所開設記念式典(平成28年12月21日)
左から山極 壽一 総長、開 祐司 所長、牛尾 則文 課長(文部科学省研究振興局学術機関課)、松浦 善治 会長(国立大学附置研究所・センター長会議会長・大阪大学微生物病研究所長)



表紙について

この表紙は、オーストリア帝国末期に活躍したグスタフ・クリムト(Gustav Klimt, 1862年-1918年)の壁画装飾画「ストックレー・フリーズ」の中の一枚をモチーフにしたオリジナル画です。クリムトの作品には、きらびやかな色彩の中に常に死の香りがあり、「生と死の連鎖」「生命の永続性」が感じ取れるといわれます。ここでは、生命の基本単位としての核酸分子、ウイルス、細胞、臓器、そして、個体という具象物が、全体としていかなる動的運命をたどるかということに関して、科学の共通言語である「数式」をクリムトのモチーフに重ね合わせてみました。われわれ生命体を「多次元に階層化された細胞社会」として捉え、その生存戦略の全体骨格を明らかにするという新研究所の進むべき姿を表現しました。



Entwurf für den Wandfries im Palais Stoclet in Brussel, Goldener Ritter - 1909



分子遺伝学分野

ウイルス感染症は現代でも重要な疾患であり、新型インフルエンザやC型肝炎などが社会問題となっている。ヒトを含む高等動物はインターフェロン系による抗ウイルス自然免疫による防御システムを有している。ウイルスが感染して複製すると正常には存在しない二重鎖RNAを作り出し、それをRIG-IおよびMDA5というセンサー分子が感知して防御反応が開始される(図)。一方、我々はマウスモデルを用いて、恒常的なインターフェロン系の活性化は自己免

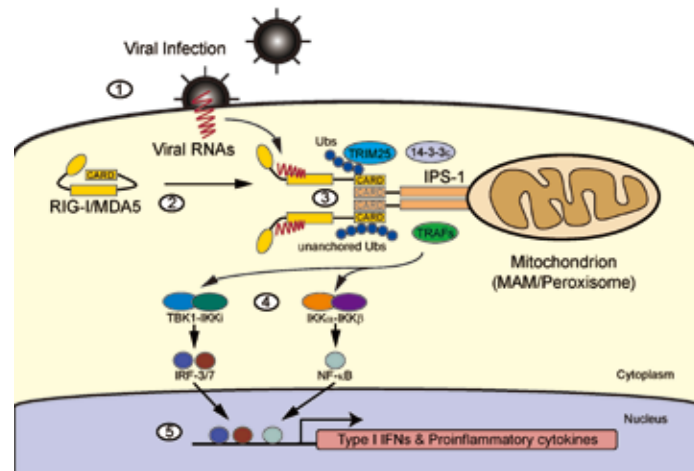
疫疾患を引き起こすことを発見した。当研究室ではウイルス感染の予防や治療、あるいは自己免疫疾患の診断や治療を目的として研究を行っている。研究は原子レベルから動物個体まで幅広く行っている。大学院生命科学研究所の協力講座として大学院生を受け入れている。岡部特定准教授のグループは、マクロファージの組織固有性により制御される恒常性維持機構の研究を行っている。

教授 藤田 尚志
E-Mail: tfujita@infront.kyoto-u.ac.jp



特定准教授 岡部 泰賢
E-Mail: okabe.yasutaka.6z@kyoto-u.ac.jp

特定助教 木曾 周
E-Mail: akogure@infront.kyoto-u.ac.jp



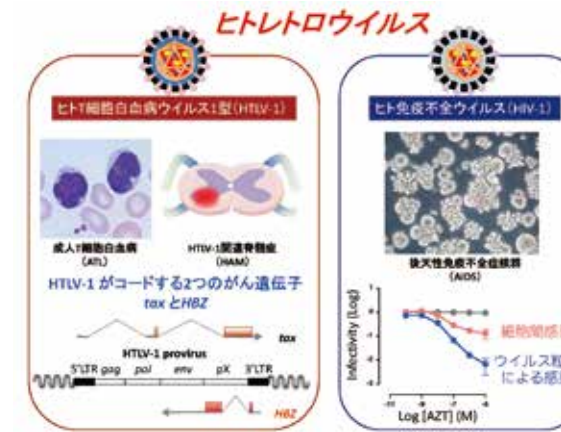
RIG-Iによるウイルス感染の感知とシグナル伝達
ウイルスが感染して細胞内で複製を開始する①と、ウイルス由来の二重鎖RNAをRIG-IあるいはMDA5が感知し②、CARDドメインを介して活性化シグナルをミトコンドリア上に発現するアダプター分子であるIPS-1 (Interferon Promoter Stimulator-1) に伝達する③。その結果、転写因子IRF-3, IRF-7, NF-κBが活性化され④、インターフェロン遺伝子をはじめとした抗ウイルス活性を有する遺伝子群の活性化が誘導される⑤。

Lab URL https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/ex_ivr/Lab/bunshiiden/Japanese/index.html



ウイルス制御分野

ヒトレトロウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルス1型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) およびヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) に関する基盤研究、治療法開発を行っている。HTLV-1に関しては、がんおよび炎症性疾患を惹起する分子機構の解明、新規治療法の開発を推進し、HIVに関しては、HIV感染動態の研究と抗HIV薬の開発を行っている。



HTLV-1はCD4⁺T細胞のがんATL、脊髄の慢性炎症HAMの原因ウイルスであり、その発症機序には2つのウイルス遺伝子taxとHBZが重要である。HIVはCD4⁺T細胞を破壊しAIDSを引き起こす。HIVの感染様式には細胞間感染系とウイルス粒子感染系があり、抗ウイルス剤に異なる感受性を示す。

講師 安永 純一郎
E-Mail: jyasunag@infront.kyoto-u.ac.jp

助教 志村 和也
E-Mail: kshimura@infront.kyoto-u.ac.jp



Lab URL https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/ex_ivr/Lab/VirusControl/index.html

Topics

RNAウイルス分野

京都大学白眉プロジェクトに採用され、2017年1月に当分野に赴任しました。白眉プロジェクトの研究テーマは「RNAウイルスの考古学：生物学的実験と進化的解析による探求」です。この研究テーマでは生物のゲノムに存在するウイルス由来の遺伝子配列である「内在性ウイルス様配列」を用いて、太古のウイルスの多様性および数千年以上にわたるRNAウイルスの進化に関する研究を行っています。さらに現代のウイルス多様性の理解を目指した「ウイルス叢の探索」に関する研究も行っていきます。最終的にこれらの知見を統合し、長期のウイルスの進化の解明およびウイルス感染症対策への応用を目指しています。

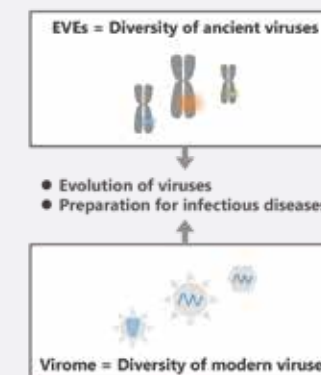


図1 研究の概要。EVE:内在性ウイルス様配列。

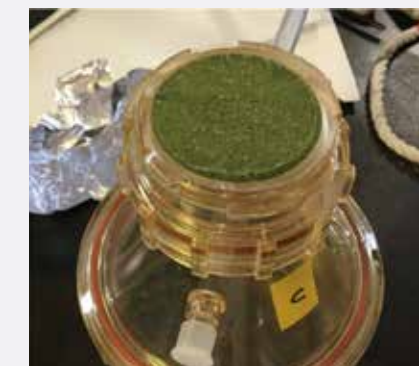


図2 ウイルス叢解析のために採取した琵琶湖の植物プランクトン。



特定准教授 堀江 真行



RNAウイルス分野

ウイルスは感染した生物の仕組みを巧みに利用することで増殖と伝播を繰り返しています。すなわち、ウイルスを知ることはその病原性や宿主応答を明らかにするのみならず、生命システムそのものを探究することにつながります。一方、地球上すべての生物に感染しているウイルスは、私たちの進化には欠かせないパートナーだったと考えられています。生命進化におけるウイルス感染の役割を研究することで、ウイルスが存在する本当の意味が明らかになると考えられます。私たちの研究目標は、「ウイルスを知り、生命を探る」ことにあります。

主な研究対象は、RNAを遺伝情報に持つウイルス、特にポルナウイルスです。ポルナウイルス研究では、神経病原性と細胞核での感染メカニズムを解析するとともに、ヒトをはじめとする多くの哺乳動物のゲノムで発見された内在性ポルナウイルス配列(EBLs)の機能と進化的意義について研究を行っています。また、近年発見された新興ポルナウイルスの解析も進めています。さらに、ポルナウイルスの特性を活かした新規のRNAウイルスベクターの研究開発も進めています。

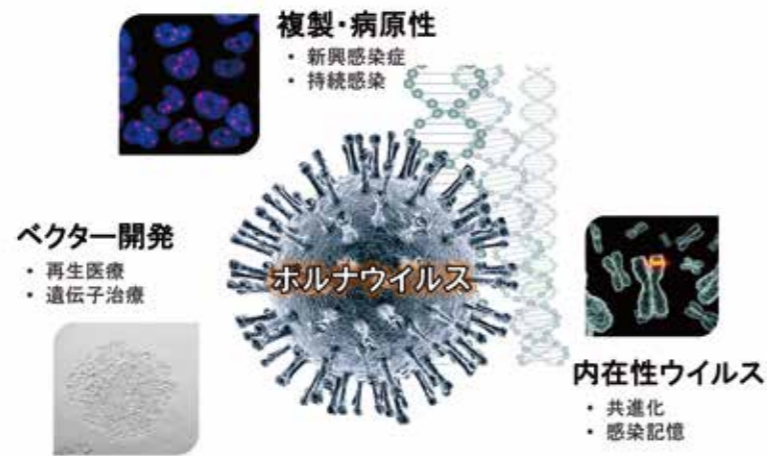
教授 朝長 啓造
E-Mail: tomonaga @ infront.kyoto-u.ac.jp



特定准教授 堀江 真行
E-Mail: horie.masayuki.3m @ kyoto-u.ac.jp

助教 牧野 晶子
E-Mail: amakino @ infront.kyoto-u.ac.jp

特定助教 小松 弓子
E-Mail: ykomatsu @ infront.kyoto-u.ac.jp



RNAウイルス分野ではポルナウイルスを中心に複製と病原性の解析、内在性ポルナウイルスの研究そしてポルナウイルスを用いた新規RNAウイルスベクターの開発に取り組んでいる。



微細構造ウイルス学分野

私たちの研究室では、インフルエンザウイルスやエボラウイルスを中心に、ヒトや動物に病原性を示すマイナス鎖RNAウイルスに関する研究を行っています。具体的には、インフルエンザウイルスの分節化ゲノムがウイルス粒子内に取り込まれるメカニズム(ゲノムパッケージング機構)や、インフルエンザウイルスゲノムの転写・複製機構、インフルエンザウイルスmRNAの構造解析、エボラウイルスゲノムの転写・複製装置であるヌクレオカプシドの形成機構、インフルエンザウイルスやラッサウイルスの増殖を阻害する中和抗体の作出、ドラッグリポジショニングによる抗ウイルス薬の再

開発など、基礎研究から実用化を見据えた応用研究まで行っています。また、私たちの研究室は、さまざまな顕微鏡法を駆使した視覚的な解析を得意としています。通常のウイルス学的手法・分子細胞生物学的手法を用いた解析に加え、透過型電子顕微鏡、クライオ電子顕微鏡、高速原子間力顕微鏡を用いた顕微鏡解析を行うことで、マイナス鎖RNAウイルスの細胞内増殖機構を微細構造学的観点から理解することを目指します。世界で唯一の「微細構造ウイルス学」を研究室名に掲げ、個性的な研究を行いたいと考えています。

教授 野田 岳志
E-Mail: t-noda @ infront.kyoto-u.ac.jp

助教 中野 雅博
E-Mail: nakanom @ infront.kyoto-u.ac.jp

助教 村本 裕紀子
E-Mail: muramo @ infront.kyoto-u.ac.jp

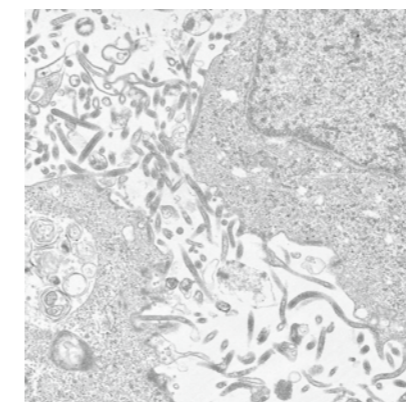


図1 感染細胞から出芽するエボラウイルスの透過型電子顕微鏡像。フィラメント状のエボラウイルス粒子が多数、細胞外に放出されている。

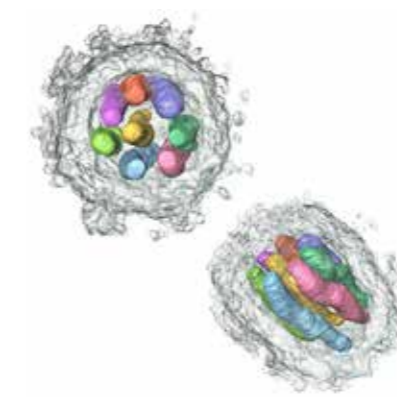
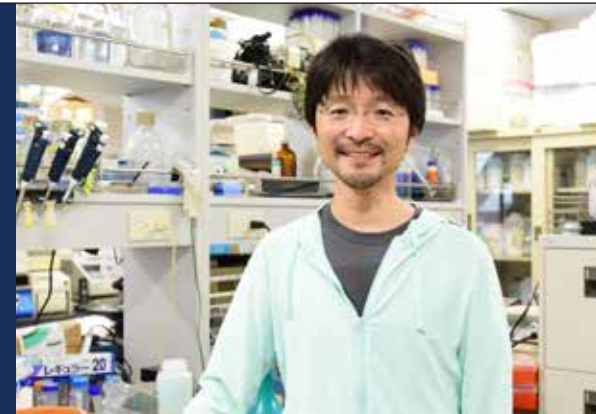


図2 電子線トモグラフィー法によるインフルエンザウイルス粒子の立体再構築モデル。ウイルス粒子内には、8本のRNPが"1+7"の規則的な配置をとって取り込まれる。

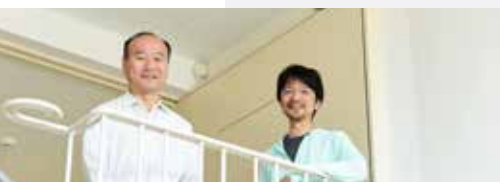




Lab URL https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/ex_jvr/Lab/sakai2012/Home2.html

准教授 酒井 博幸
E-Mail: hsakai@infront.kyoto-u.ac.jp

助教 柳川 伸一
E-Mail: syonagaw@infront.kyoto-u.ac.jp



がんウイルス分野

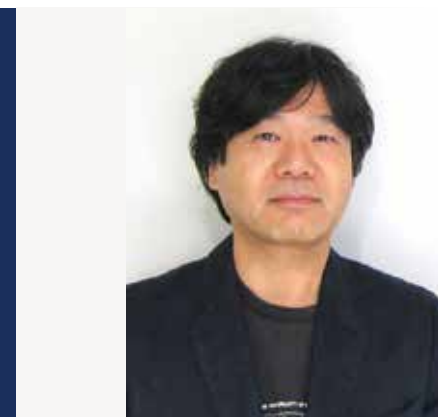
パピローマウイルス感染と腫瘍形成：パピローマウイルスの感染は、イボなどの良性腫瘍を引き起こすだけでなく、子宮頸癌などの悪性腫瘍の原因にもなっています。私たちはこのウイルスの感染と、それによって引き起こされる腫瘍形成メカニズムを探っています。

Wntの細胞内シグナル伝達経路の解析：Wntによる細胞内シグナル伝達は、発生や形態形成で重要な役割を演じ、またWnt経路の恒常的活性化をもたらすようなWnt経路構成遺伝子の変異は、多くの癌を誘発します。私たちは、Wntシグナル伝達経路をin vitroおよびin vivoで解析しています。



ウサギパピローマウイルスの感染によって生じたイボ

ヒトに感染して慢性肝炎や肝がんを引き起こす肝炎ウイルスとその感染標的となるヒトの肝細胞を対象にして以下の研究をおこなっている。独自にヒト不死化肝細胞やヒト肝幹細胞を樹立し、これらを用いて肝炎ウイルス感染モデル系の開発をおこない、これらを利用して肝炎ウイルスの生活環ならびに肝炎ウイルス感染による肝がん発症機構の解析をおこなってきている。この研究からこれまでにC型肝炎ウイルス(HCV)とB型肝炎ウイルス(HBV)に対する数種の抗ウイルス薬剤候補を見出している。



Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/HCV/>

准教授 土方 誠
E-Mail: mhijikat@infront.kyoto-u.ac.jp

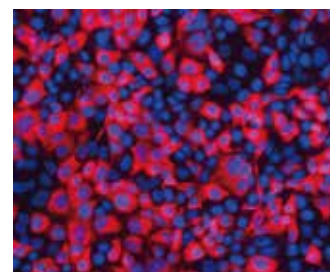
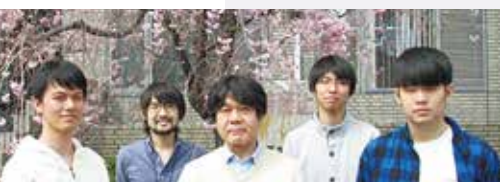


図1 HCVが感染した培養ヒト肝がん由来細胞。HCVタンパク質に対する抗体でHCV感染細胞を標識した(赤)。

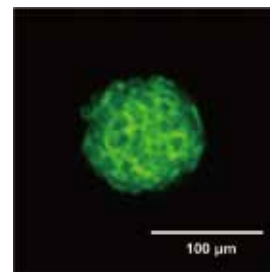
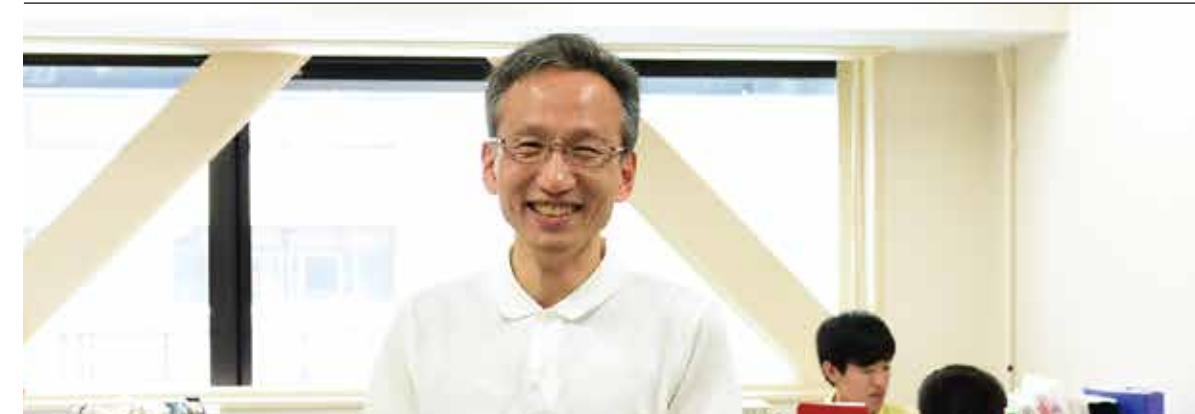


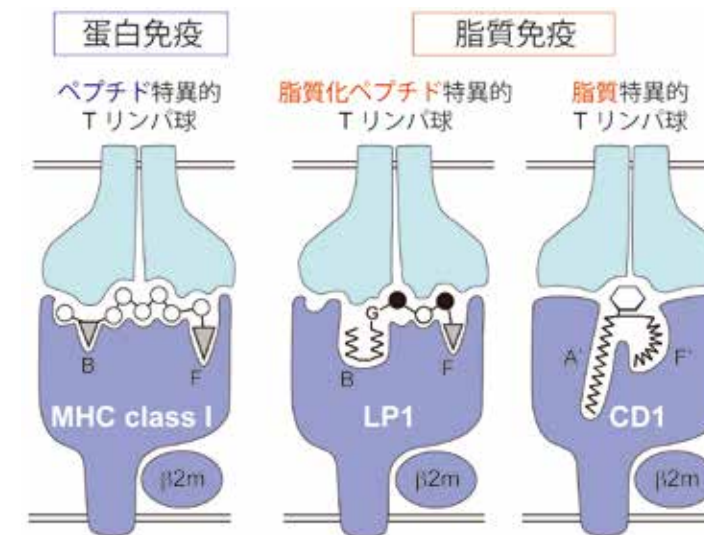
図2 HBV受容体を発現させたヒト不死化肝細胞をゲルを用いて立体培養した。HBV受容体は緑色蛍光タンパク質によって標識されている。



細胞制御分野

蛋白(ペプチド)を認識する従来のT細胞とは異なり、脂質や脂質化ペプチドを特異的に認識するT細胞の存在が知られています。私たちはこの新しい免疫を「脂質免疫」と名づけました。ヒト細胞やヒトCD1遺伝子を導入したトランスジェニックマウス、モルモットやサルを用い、免疫学、細胞生物学、構造生物学と脂質生化学を融合した独自の研究を進めることにより、まだ免疫学の教科書にもほとんど記載されていないこの新しい免疫システムの実態が明らかになってきました。「脂質免疫」の全容解明と新しい「脂質ワクチン」の開発を目指し、

とくに感染症(結核やエイズ)やがん、アレルギー・自己免疫病に興味を持って研究を進めています。最近脂質化ペプチドを提示する新しいサル抗原提示分子LP1を同定し、その結晶構造を解明しました。さらにサル研究で得られた知見をもとにヒトLP1分子の同定と解析を進め、ウイルス感染症やがん、自己免疫病に関連した新発見が得られつつあります。



MHC分子はペプチドを結合し、ペプチド特異的Tリンパ球に抗原提示します。これに対して、LP1分子は脂質化ペプチドを、またCD1分子は脂質を結合し、それぞれ脂質化ペプチド特異的リンパ球と脂質特異的リンパ球に抗原提示します。私たちはこれらを「脂質免疫」と名づけて、フロンティア研究を推進しています。

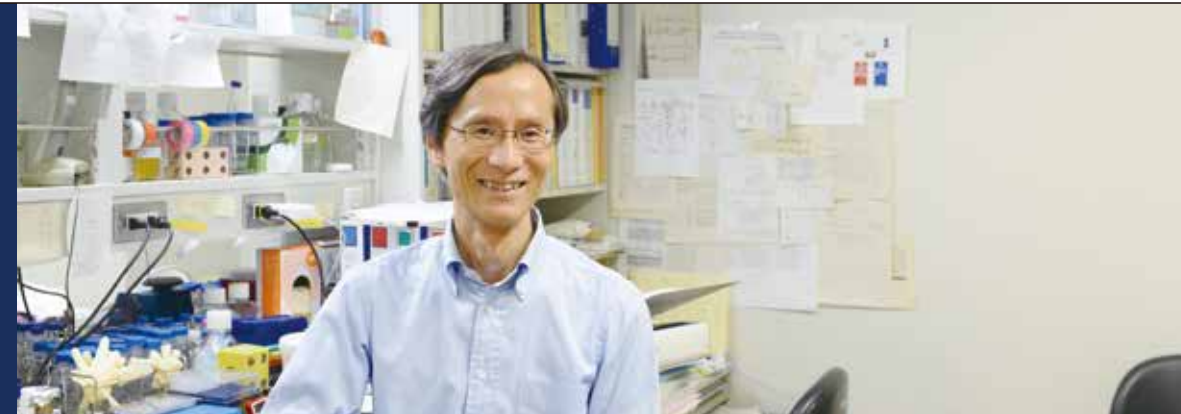
教授 杉田 昌彦
E-Mail: msugita@infront.kyoto-u.ac.jp

助教 森田 大輔
E-Mail: dmorita@infront.kyoto-u.ac.jp

助教 水谷 龍明
E-Mail: mizutani@infront.kyoto-u.ac.jp



Lab URL https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/ex_jvr/Lab/SugitaLab.html



免疫制御分野

免疫系は、宿主と病原微生物の激しい戦いの最前線で進化した結果、我々の想像をはるかにこえた巧妙な制御機構をそなえている。サイトカインはこの免疫系をコントロールする重要な分子である。サイトカインの一つであるインターロイキン7 (IL-7) は、リンパ球や自然リンパ球の分化・維持・機能に重要な働きをするとともに、リンパ器官の形成においても不可欠である。本研究分野では、このIL-7に焦点を当て、免疫系の構築と免疫応答の制御機構について、(1)

免疫系細胞におけるIL-7レセプターの分化シグナル、(2) 免疫系細胞の分化と応答におけるIL-7レセプターの発現制御機構、(3) ステロイドホルモンによるリンパ球の体内動態と免疫機能の概日リズムの制御ならびに性差免疫学、(4) サイトカイン産生細胞の可視化と局所機能ならびに腫瘍免疫との関係、などの研究をおこなっている。基本的な考え方として、免疫系を材料として、広く生命科学全般に通用する基本的な原則を明らかにすることを目指している。



図1 グルココルチコイドによるT細胞機能の亢進
マウスでは夜間にグルココルチコイドの濃度が高くなることで、T細胞でのIL-7レセプター (IL-7R) とケモカインレセプターCXCR4の発現が高くなり、T細胞のリンパ組織へのホーミングと免疫応答能が亢進する。

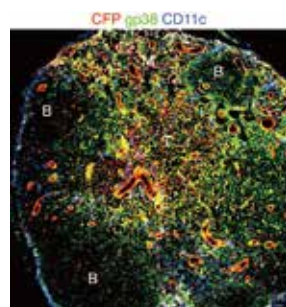


図2 リンパ節におけるIL-15産生細胞
IL-15-CFP ノックインマウスのリンパ節の免疫組織染色。IL-15/CFP (赤)、細胞繊維芽細胞 (緑)、樹状細胞 (青)。ストローマ細胞と血管内皮細胞に、赤色のIL-15が検出される。B細胞領域 (B)、T細胞領域 (T)、髄質 (M) が判別できる。



応答調節研究分野 (客員)

インフルエンザは古くから知られている疾病だが、医学の進歩した現在でも十分なコントロールが出来ず、毎年流行を繰り返している。また、十数年に一度新たなウイルスが出現し、パンデミックを引き起こす。2009年春には、21世紀初のパンデミック・インフルエンザが発生した。高病原性H5N1鳥インフルエンザの蔓延、H7N9インフルエンザやH9N2インフルエンザのヒトへの感染など、新たな亜型に対しても警戒が必要である。私たちは、インフルエンザウイルス

の病原性に影響する因子をウイルス側、宿主側の双方から分子レベルで解析している。ヒトに近いモデル系である霊長類を用いて解析するため、本研究所のP3A動物実験施設において、カニクイザルを用いたインフルエンザウイルスの感染実験を行い、霊長類における病原性や抗ウイルス薬の効果なども解析してきた。また、現行のインフルエンザ不活化ワクチンより有効な新規ワクチンの開発や、2光子顕微鏡を用いたライブイメージングなどにも取り組んでいる。



教授 河岡 義裕
E-Mail: kawaoka@ims.u-tokyo.ac.jp

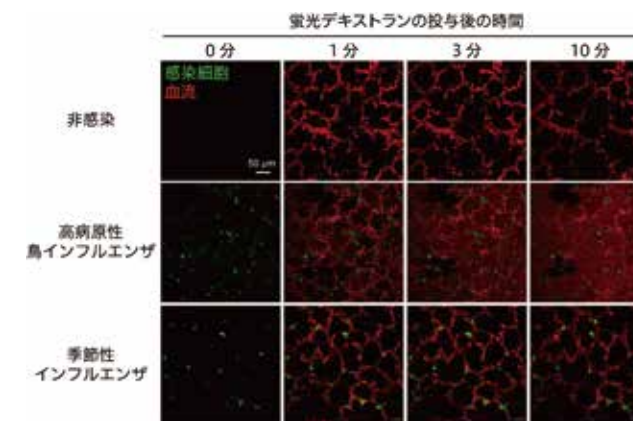
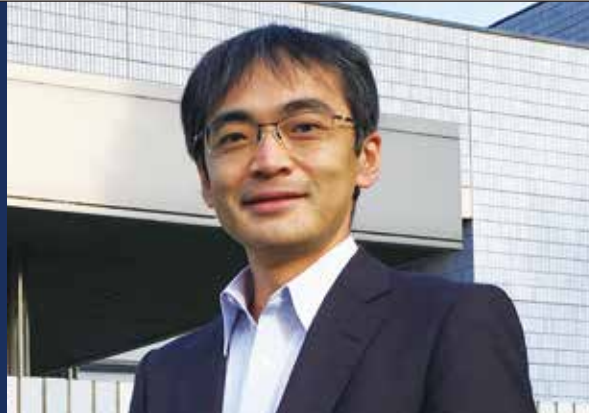


図1 インフルエンザウイルスに感染したマウス肺における血管透過性の評価。2光子顕微鏡下で撮影中に、蛍光デキストラン (赤) を静脈内に投与した。高病原性鳥インフルエンザウイルスに感染した肺では、蛍光デキストランが時間の経過とともに血管から肺腔へ徐々に漏出する様子が認められた。緑はインフルエンザウイルスに感染した細胞を示す。



図2 京都大学ウイルス・再生医科学研究所のP3Aサル感染実験室における、カニクイザルを用いたインフルエンザウイルス感染実験



応答調節分野 (客員)

肝炎ウイルスは世界に3億人以上の感染者を持つ“制圧すべき”病原体であるとともに、宿主を高度に選択し、持続感染することで宿主恒常性を徐々に破綻へと傾ける“外因性リガンド”とも捉えられます。本研究室では肝炎ウイルスをモデルに、感染/細胞応答評価系の開発、またウイルスの経時的動態、環境との相互作用による選択・生存原理、感染による細胞の平衡状態遷移メカニズムを解析し、これらを制御する抗ウイルス戦略の開発をおこなっています。特に低分子リガンドを利用したケミカルバイオロジー的アプローチ(“魔法の薬”による宿主生理機能の操作)により、基礎研究と創薬応用を表裏一体で進めていきます。

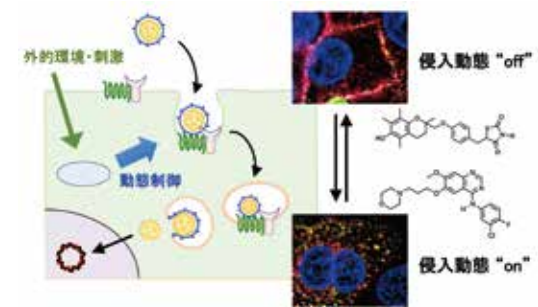


図1 B型肝炎ウイルスの細胞内侵入経時推移を操作するケミカルプローブの同定

准教授 渡士 幸一
E-Mail: kwataashi@nih.go.jp



ウイルス免疫分野 (客員)

HTLV-1 (ヒトT細胞白血病ウイルス1型) は熱帯及び亜熱帯地域で広く感染が確認されているが、感染者の90%は感染に気付かず健康状態を保っている。しかし、感染者の5%はATL (成人T細胞白血病) として知られる白血病やリンパ腫を発症する。更に残りの5%の感染者はHAM/TSPとして知られる神経系慢性炎症性疾患を罹患し、脚部麻痺を引き起こす。HTLV-1は九州・沖縄地方では成人白血病の主原因である。

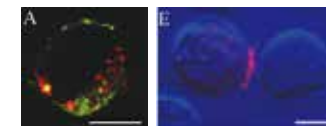
Imperial College の我々の研究室では分子生物学、細胞生物学、数理的手法に及ぶ幅広い技術を用いてHTLV-1感染の免疫学、ウイルス学的研究を行っている。我々はイギリス国内外、特に日本の研究者と長年に渡り有意義な共同研究を実施している。日本との共同研究を通じて、我々は、HTLV-1が宿主クロマチンの構造と発現を変化させることを発見するに至った (Satou et al 2016: Proc. Nat. Acad. Sci. USA; Melamed, Yaguchi et al 2018: eLife)。この予想外の発見によりHTLV-1感染による白血病の原因、および哺乳類ゲノムにおけるトランスポゾンの進化についての新しい仮説が提起された。さらに、過去25年に信じられていた事実と異なり、HTLV-1 および他の外来性レトロウイルスが共通の非パリンドロームDNA配列モチーフに組み込まれることを見出した (Kirk et al 2016: Nature Microbiology, doi: 10.1038/NMICROBIOL.2016.212)。

研究課題

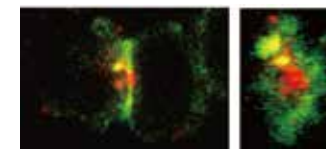
- ・ HTLV-1 感染者の大半は健康状態を保ち続けている一方で、なぜ少数の感染者は上記のような深刻な疾病を発症するのか
- ・ 強い免疫反応があるにも関わらず、どのようにしてHTLV-1は感染者の体内で終生存続し得るのか

ウイルスシナプスの発見:
HTLV-1は細胞から細胞へダイレクトに移動する

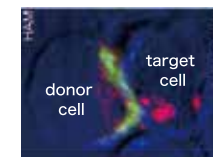
Gag蛋白質複合体 (赤色) が細胞間の接触部位に局在している



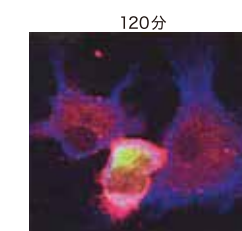
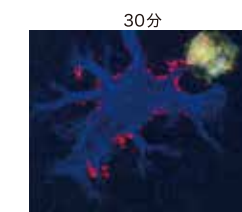
ウイルスシナプスは組織化された接着ドメイン (緑色) を有している



Gagは後にHTLV-1ゲノムと共に標的細胞に移動する



Igakura et al 2003: Science 299, 1713-6



樹状細胞 (青色) もHTLV-1感染細胞 (緑色) との接触により効率的に感染する

教授 Charles Bangham
E-Mail: c.bangham@imperial.ac.uk

Topics

システムウイルス学分野

「ウイルス感染症を細胞レベルから世界レベルまで統合的に理解する」ことを掲げて研究を推進しています。感染症はいまなお人類の公衆衛生上の脅威であり、特にウイルス感染症に対する治療法はほとんどなく、病態も不明な部分が多いのが現状です。私は、これまで医師・基礎研究者・公衆衛生官などさまざまな立場に身を置きこの問題を扱ってきました。その経験を活かし、臨床ウイルス学・疫学・数理生物学・進化学・遺伝学・分子生物学を融合させた研究を行うことで、ウイルス感染症の統合的な理解を目指します。そして、研究によって得られた知見・成果を現場へと還元し、最終的にはウイルス感染症の制御に資することを目的としています。



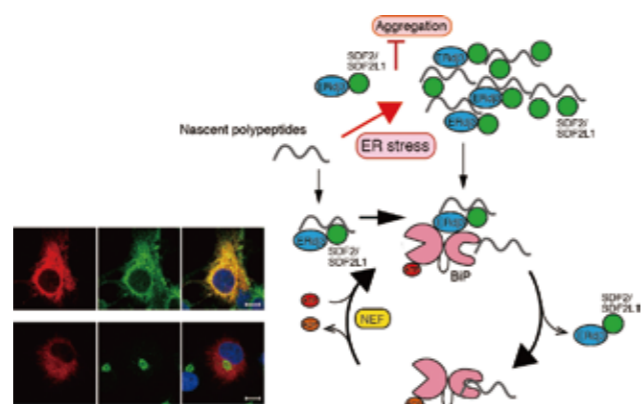
特定助教 古瀬 祐気(右)

図1 アフリカで疾病対策センター長とアウトブレイク対応の協議

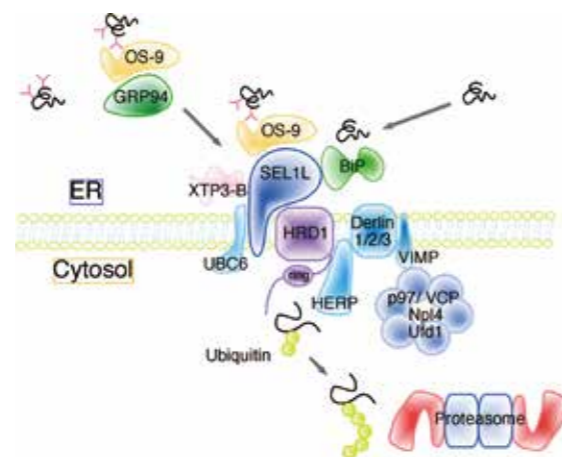


細胞機能調節学分野

本分野では、3つの独立したグループが研究を行っている。細川Gでは、タンパク質品質管理機構と呼ばれる、細胞内で生合成されたタンパク質や様々なストレスが加わって変性したタンパク質が再び正しく機能するための仕組みと、これを担う分子シャペロンタンパク質やレクチンの機能解析、小胞体タンパク質分解機構、タンパク質の細胞内輸送メカニズムなどに関する研究を行っている。平芳Gでは、RNAアプタマーを用いて基本転写機構、特に転写複合体形成から伸長反応への移行ステージについての解析を行っている。藤本Gでは、正常なT細胞分化過程で低頻度ながらもおきているT細胞レセプターβ鎖遺伝子内の非正統的なV(D)J組換えと発がんとの関連性の解析を行っている。

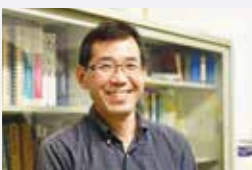


小胞体シャペロン複合体の機能
小胞体で生合成されたタンパク質は、小胞体に存在するシャペロンタンパク質の助けを借りて正しい高次構造を形成する。いくつかのシャペロンタンパク質は複合体を形成してフォールディング促進や凝集抑制機能を発揮する。



小胞体膜に存在するユビキチンリガーゼ複合体
小胞体内でミスfoldしたタンパク質はしばしば細胞質側に引き出されてプロテアソームで分解される。小胞体膜上にはユビキチンリガーゼ複合体が存在する。小胞体内腔にはシャペロンタンパク質やレクチンが結合し、小胞体内でミスfoldしたタンパク質の分解を制御している。

准教授 細川 暢子
E-Mail: nobukoh @ infront.kyoto-u.ac.jp



講師 平芳 一法
E-Mail: ippou @ infront.kyoto-u.ac.jp

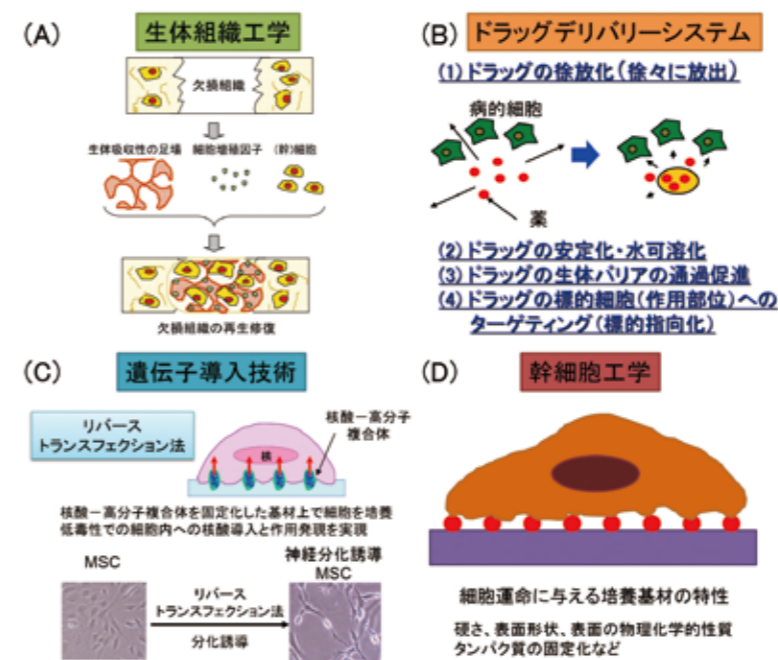
助教 藤本 真慈
E-Mail: fujimoto @ infront.kyoto-u.ac.jp



生体材料学分野

生物医学研究および医療（治療、予防、診断）に応用可能な方法、手段、および技術について材料科学の立場から研究開発していくことが当分野の主目的である。体内で使用される、あるいは生体成分と接触する材料（生体材料、バイオマテリアル）を生体内吸収性あるいは非吸収性材料から創製している。また、それらの生体

材料を活用した再生医療（生体組織工学（tissue engineering）、細胞移植治療、細胞研究、創薬研究）、ドラッグデリバリーシステム（DDS）、医用工学、あるいは幹細胞工学の基礎研究に加えて、それらの研究成果の応用展開と実用化を目指して研究している。



当研究室で開発している技術。(A)生体組織工学。体のもつ自然治癒力（細胞の増殖分化能力が基になっている）を介した再生医療を実現するための材料工学技術の研究開発。材料によって、細胞能力を高め、生体組織の再生修復を可能とする。(B)ドラッグデリバリーシステム。ある作用をもつ物質（ドラッグ）を材料と組み合わせることでドラッグの作用を最大限に高める。対象ドラッグには、治療薬、診断薬、予防薬、化粧品などがある。(C)遺伝子導入技術（リバーストランスフェクション法）。間葉系幹細胞（MSC）など、脆弱な幹細胞などに対しても、低毒性での遺伝子導入と従来法よりも長い遺伝子発現を実現。(D)幹細胞工学。材料の硬さ、軟らかさ、表面形状、表面物理化学的性質（親水-疎水性、電荷など）、タンパク質の固定化などによって、幹細胞の挙動が変化する。体内環境に近い細胞研究や創薬研究のための材料の開発。

教授 田畑 泰彦
E-Mail: yasuhiko @ infront.kyoto-u.ac.jp

助教 城 潤一郎
E-Mail: jo @ infront.kyoto-u.ac.jp





再生免疫学分野

造血においては多能造血幹細胞から順次分化能が限定されていき、いろいろの系列の単能前駆細胞が生成する。我々の研究室が目標としていることは、この分化能限定過程において、前駆細胞の運命を振り分ける分子機構を解析することである。我々は研究成果に基づいて新しい造血モデルとして「ミエロイド基本型モデル」を提唱してきた。一般に流布してきた古典的造血モデルとは異なり、このモデルでは、エリスロイド、T細胞、B細胞への分化に向かう経路において、ミエロイド細胞への分化能を保持するとしている。このモデルは、ミエロイド系細胞をつくる分化プログラムが全ての血液細胞の基本型であるというコン

セプトを提示している。我々の研究室はこのような造血過程の全体を研究対象としているが、中でもT細胞に至る過程に比重を置いて研究を進めている。一方、基礎研究から得られた情報や、開発した培養法を応用に活かす研究も進めている。最近主に力を入れているのは、初期化(iPS細胞化)の技術を用いて特定の抗原特異性のT細胞をクローニングし、再生させて細胞療法に用いるというアプローチである。T細胞のクローンを自在に操作できるようになれば、免疫の関わるいろいろな病気、例えば感染症、がん、自己免疫疾患などに、新境地を切り開くような応用法を提供できるのではないかと考えている。

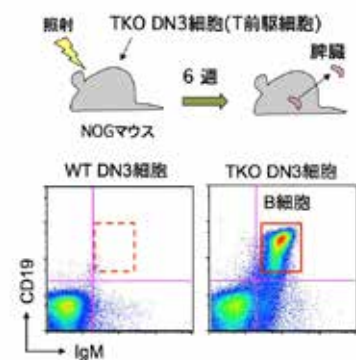


図1 ポリコム因子をT前駆細胞段階で欠失させるとT細胞系列からB細胞系列への系列転換が起こるポリコム複合体の活性をT細胞系列特異的に欠失させるためにLck-CreとRing1A-/-Ring1Bfl/flをかけあわせた。細胞死を軽減するためにCdkn2a-/-もかけ合わせてある。このトリプルノックアウト (TKO) マウスの胸腺から、T細胞への系列決定が起こった直後のステージとみなすことができるDN3 (Double Negative 3) 細胞を分離し、照射した免疫不全マウス (NOGマウス) に移入すると、6週間後にB細胞への転換が見られた (Ikawa et al, Genes & Development, 2016)。

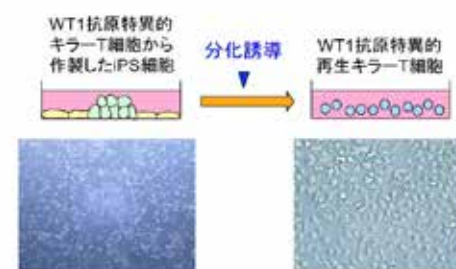


図2 iPS細胞技術を用いた抗原特異的T細胞の再生ある抗原に特異的なT細胞からiPS細胞を複製する。このiPS細胞からT細胞を分化誘導して再生する。再生したキラーT細胞は元のT細胞と同じ抗原特異性を発揮する。この原理を用いて、さらに分化誘導法に改良を重ね、がん細胞を殺傷する能力のあるキラーT細胞を再生する事に成功した (Maeda et al, Cancer Research, 2016)。

組織再生応用分野

本研究分野の目標は間葉系組織について増殖分化機構を理解することで臨床病態を分子レベルで明らかにし、それに基づいて新規の治療法を開発することであり、以下のテーマについて現在研究を遂行している。

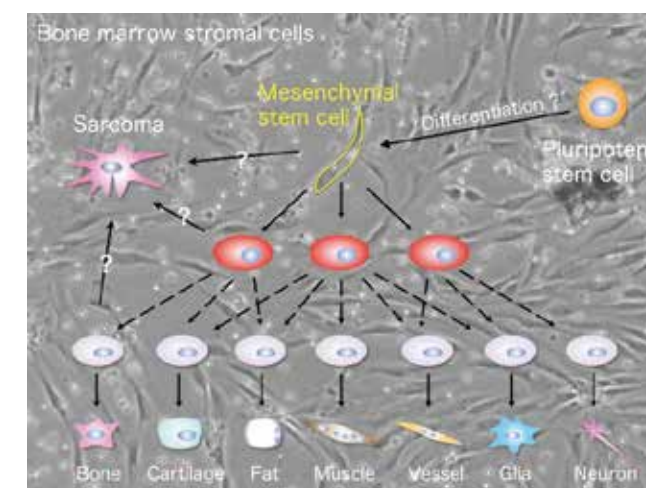
1. 間葉系組織の再生に関する研究

増殖能を解析し、医療応用として骨壊死病態に対する細胞治療を臨床試験として施行した。

2. 間葉系組織の癌化に関する研究

間葉系組織由来の悪性腫瘍である肉腫に関して、MSCや多能性幹細胞を用いた研究により、その発生に関するゲノム及びエピゲノム機構について研究を展開している。

主として骨髄間質細胞中に存在する間葉系幹細胞 (Mesenchymal Stem Cell, MSC) についてその分化能及び



当研究室では間葉系幹細胞の分化能および増殖能の解析による間葉系組織の再生を目指すとともに、間葉系組織由来の悪性腫瘍である肉腫の発生機構の解明を目指し研究を行っている。

教授 戸口田 淳也

E-Mail: togitsu@infront.kyoto-u.ac.jp



准教授 吉富 啓之

E-Mail: yositomi@infront.kyoto-u.ac.jp



再生組織構築研究部門

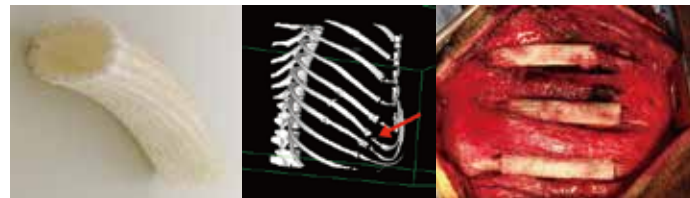


Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/ca04/>

准教授 中村 達雄
E-Mail: nakamura @ infront.kyoto-u.ac.jp

臓器・器官形成応用分野

当分野の研究の根幹概念は、臓器を復元させる“場”（環境）を人工的に体の中に作れば、哺乳動物の臓器や組織も両生類のイモリのように再生復元させることが出来るというメカニズムを医学に応用するものです。このような生体内再生“in situ Tissue Engineering”は世界に先駆けて我々が提唱してきた方法であり、人工気管や人工神経などはすでに臨床応用されている。



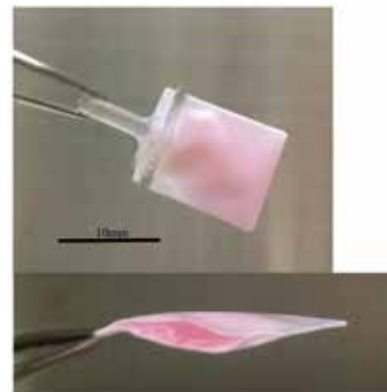
胸部外科手術に用いる新しいデバイスの研究開発を行っている。従来、肋骨骨折の固定に対してはセラミックもしくはチタンプレートによる固定、もしくは肋骨ピンによる固定がしばしば利用されてきた。我々の研究室ではこの肋骨骨折に対する固定具として生体内吸収材料を用いた新しいデバイスの開発を試みている。一般胸部外科領域では開胸という操作を伴う。この際、術野の確保のため、肋骨を人為的に切断することがあり、この切断肋骨の固定には肋骨ピンが使用される。しかし肋骨ピンでは術後の固定不良（1.3%～31%）がしばしば報告され、さらに確実な固定デバイスが望まれる。そこで肋骨ピンに代わりうる、より確実な固定具の一つとしてポリ-L-乳酸poly-L-lactide (PLA)繊維による編み込み式の肋骨固定具（肋骨ソケット）を動物実験にて検証している。ビーグル犬（肋骨骨折モデル）に対して肋骨ソケット埋め込み手術を行い、良好な成績を得られている（固定率：93%）。今後さらなる長期フォローにより詳細な検証をおこない、臨床に用いたいと考えている。



Lab URL https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/ca03/g_info.html

准教授 角 昭一郎
E-Mail: sumi @ infront.kyoto-u.ac.jp

内分泌・代謝疾患に対する再生医療の研究を中心に、細胞の3次元培養用デバイス、膝蓋などの組織保存、がん治療への電氣的細胞融合の応用等を研究している。再生医療の研究では、内分泌（特に糖尿病）・代謝疾患（特に肝臓病）を治療する際に、移植する細胞・組織を拒絶反応から保護し確実な再回収を可能にするマクロカプセル化デバイスの研究を推進しており、今後の幅広い活用が期待される。



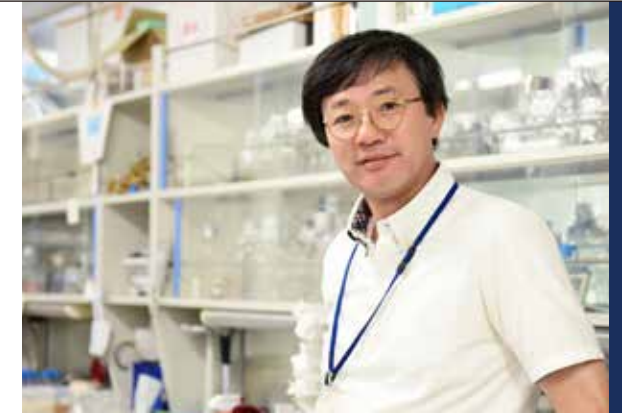
組織親和性が高く、細胞を漏らさない多孔質EVOHバッグ（上）と、その中の免疫隔離用キトサンハイドロゲル。



再生組織構築研究部門

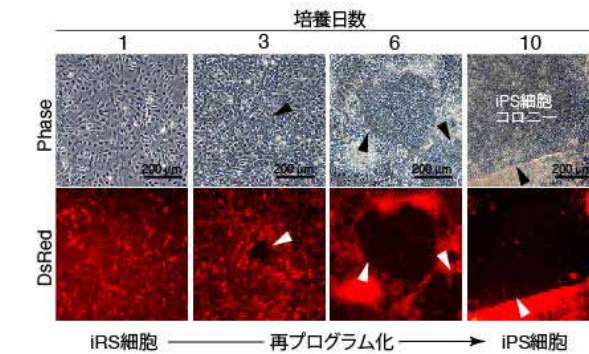
発生エピゲノム分野

再生医学と老化は密接に関連する。体細胞の源となる幹細胞は、老化細胞の新生細胞への置換や修復に機能する。再プログラム化による、体細胞からiPS細胞への形質転換は、再生医療への応用が期待されている。老化防止因子は、個体レベルの劣化予防に働き、幹細胞との関連が注目される。再プログラム化や老化防止は共に若返りを目指す仕組みであり、その分子機構はエピゲノムにより調節されている。



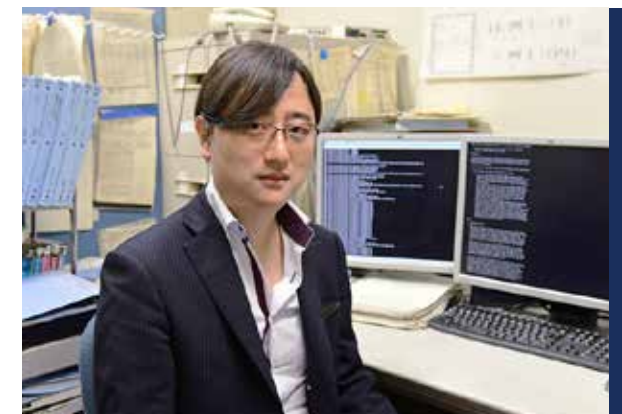
Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/es03/>

准教授 多田 高
E-Mail: ttada @ infront.kyoto-u.ac.jp



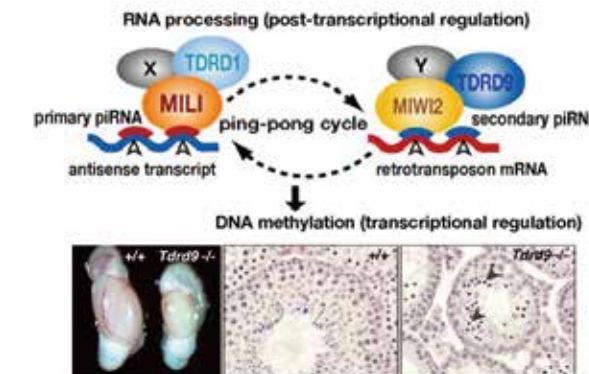
iRS(intermediately reprogrammed stem)細胞からiPS細胞への再プログラム化

個体形成過程において、遺伝情報の安定性は発生段階や細胞系譜、生体環境などによって異なった制御を受ける。我々は、多能性幹細胞や生殖細胞に特徴的なゲノム・エピゲノム情報の維持および再編の分子メカニズムと発生プログラムによる高次制御の体系的な理解を目標とし、また細胞リソースの遺伝的安定性の制御基盤の解明を目指して研究を進めている。

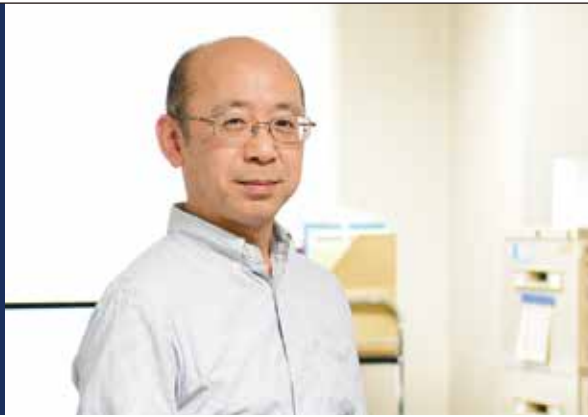


Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/rc01/index-j.htm>

准教授 中馬 新一郎
E-Mail: schuma @ infront.kyoto-u.ac.jp



Tdrd1、Tdrd9は、piRNA経路を介してレトロトランスポゾンから生殖細胞のゲノム・エピゲノムを保護する役割を担う。



胚性幹細胞分野

胚性幹細胞分野ではヒトES細胞の医療応用を目指した基盤研究を行っている。これまでに樹立したヒトES細胞株は国内の研究期間に分配され多くの研究成果が上げられている。またES細胞の未分化性維持や細胞分化の分子機構の解析の他、安全性の高い培養法の開発などの将来の医療応用において不可欠の技術開発研究をおこなっている。ヒトES細胞の臨床利用のための細胞プロセシング施設を有し、ヒトES細胞株の樹立、培養、操作、品質保証、安全性確保等にわたる技術開発及び取扱基準規格の構築を行っている。将来的には、臨床応用に使用可能な品質レベルのヒトES細胞リソースの構築と臨床研究施設への提供を目的としている。

准教授 末盛 博文
E-Mail: hsuemori@infront.kyoto-u.ac.jp



特定講師 川瀬 栄八郎
E-Mail: kawase8@infront.kyoto-u.ac.jp

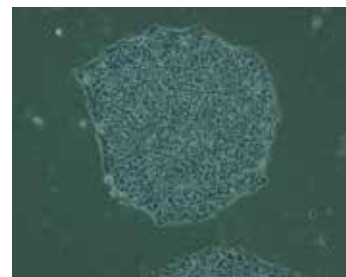


図1 ヒトES細胞

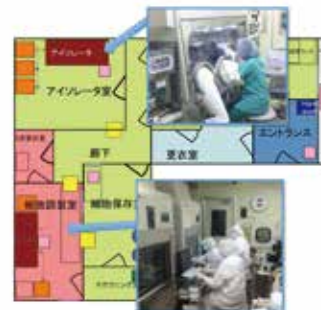


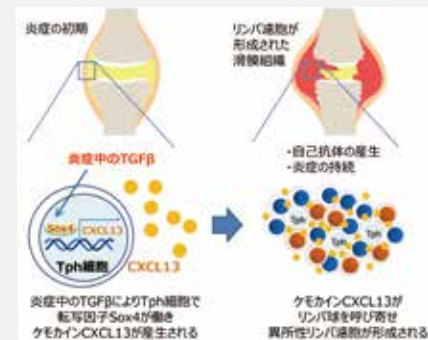
図2 臨床用ヒトES細胞樹立培養施設

Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/es01/top.htm>

Topics

組織再生応用分野

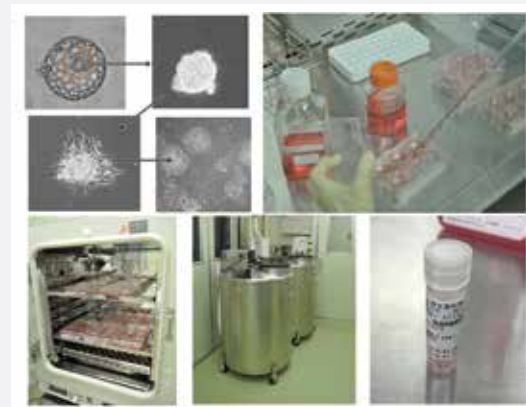
「関節リウマチ患者さんの関節で起きていることを解明したい」と研究を行い見出したケモカインCXCL13を産生するPD-1^{hi}CXCR5⁺CD4⁺T細胞は新しいT細胞分画、Tph (peripheral helper T)細胞として認知されるようになってきました。平成30年にはヒトTph細胞の機能に関わる転写因子としてSox4を同定しました。今後も炎症におけるヒト免疫現象のさらなる解明を目指します。



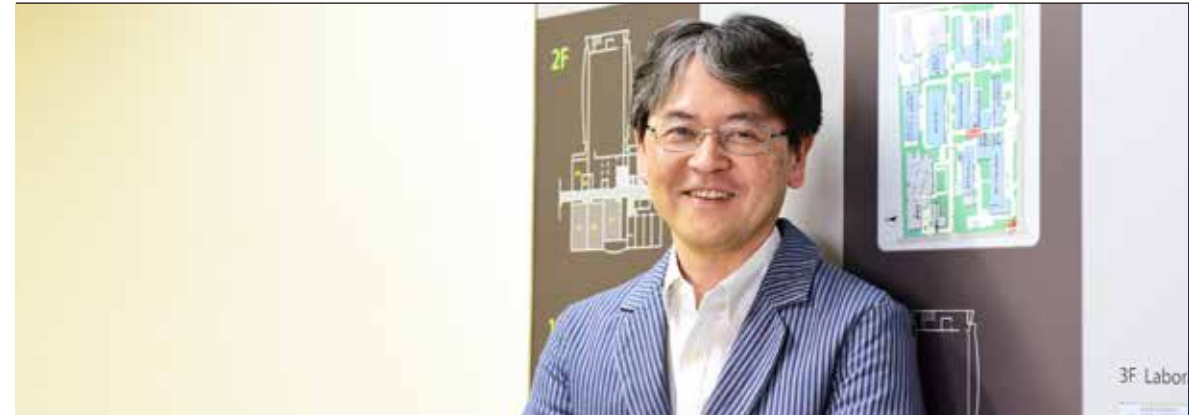
准教授 吉富 啓之

胚性幹細胞分野

世界的にはヒトES細胞を用いた細胞移植医療の試験が数多く開始されており、日本でも臨床応用使用可能なヒトES細胞株の樹立が必要とされています。胚性幹細胞分野では臨床用ヒトES細胞株の樹立に2018年5月国内で初めて成功し、これまでに3株のES細胞を作製しています。今後も樹立を継続し20株の作製を目標としています。ES細胞株は研究機関などに分配され臨床応用をめざした研究などに利用されています。



准教授 末盛 博文



統合生体プロセス分野

当分野では、これまで、哺乳動物におけるグリコシルフォスファチジルイノシトール (GPI) アンカー型タンパク質 (GPI-AP) の精子の成熟過程における遊離メカニズムについて研究を進め、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) にGPI-APを遊離する活性があり受精に重要な役割があることを見出した。また、精子の受精能獲得過程において、ラフトの局在変化、GPI-APの遊離、Izumo1タンパク質の局在変化が連動しており、これらが受精能獲得に必須であり、さらにこれを誘導する因子のひとつとして

Lipocaline2を見出した。今後も受精の分子機構、GPI-AP遊離の生理的意義の解明、ACEの新たな機能解析等を行う。また、もう一つの研究テーマは、近年新しいTヘルパー細胞として同定された炎症性Th17細胞の機能と制御因子について解析を進めるとともに、様々な自己免疫疾患モデルを用いて炎症の新しい免疫学的機序について研究を進める。また、受精メカニズムと細胞免疫学を融合した学際的研究テーマについても研究を展開する。

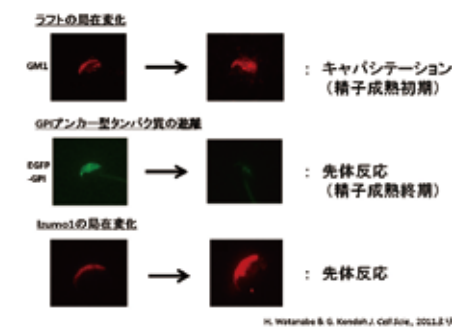


図1 精子成熟ともなう精子膜反応。我々は、精子成熟と相関して、1. 初期過程であるキャパシテーションにもなつてラフトの局在変化がおこる、2. 終期過程である先体反応にもなつてGPIアンカー型タンパク質遊離およびIzumo1の局在変化がおこることを見出した。

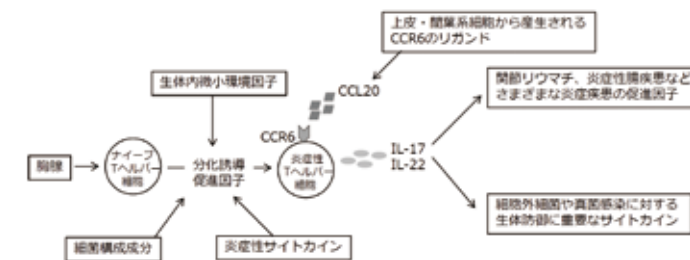
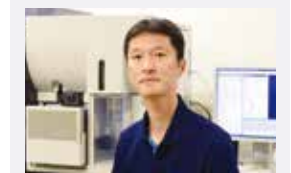


図2 炎症性Tヘルパー細胞の分化と機能制御機構。我々は、とくに、自己免疫疾患に対する免疫学的治療法開発に向けて、動物モデルを用いたインターロイキン17 (IL-17) 産生Tヘルパー (Th17) 細胞の機能と制御機構について研究を展開している。

Lab URL <http://an02-kaihen-anim.frontier.kyoto-u.ac.jp/contact.html>

教授 近藤 玄
E-Mail: kondohg@infront.kyoto-u.ac.jp



准教授 廣田 圭司
E-Mail: hkeiji@infront.kyoto-u.ac.jp

助教 渡邊 仁美 (兼務)
E-Mail: watanabe@infront.kyoto-u.ac.jp





再生増殖制御学分野

当分野では小型魚類を用いて『脊椎動物に共通する生命機構』および『魚類が独自に獲得した生命機構』を探求している。前者ではゼブラフィッシュを用いて、心血管系の成立機構を細胞接着の観点から探っている。遺伝子組み換え系統を用い、イメージングを主体とした解析を実施している。後者ではグーデア科胎生魚を用いて、哺乳類とは異なる妊娠機構の仕組みを探っている。胎子が母胎内で受ける栄養供給の仕組みに関心を寄せている。



A. 血管内皮細胞特異的なインテグリン機能阻害 (eDN) による出血の誘導。
B. グーデア科胎生魚 *Xenotoca eiseni* の胎仔と偽胎盤 (矢印)。

助教 飯田 敦夫
E-Mail: atsuo@infront.kyoto-u.ac.jp

特定助教 佐藤 文規
E-Mail: fumimx@infront.kyoto-u.ac.jp

生体再建学分野 (客員)

当研究室は免疫自己寛容を主な研究対象としており、その重要な機序として、正常個体中に存在し自己と反応するリンパ球の活性化・増殖を抑制する内在性制御性T細胞を発見した。これまでに制御性T細胞の基礎的な発生分化、末梢組織における維持機構、抑制活性発動機構、その応用として腫瘍免疫や移植免疫、自己免疫疾患等との関係も実験的に示し報告してきた。制御性T細胞の研究は、ここ数年、自己免疫疾患、アレルギー、慢性感染症、臓器移植、癌免疫などの病的、生理的免疫応答の制御を目指して、世界中で活発、急速な進展

をみせている。制御性T細胞の広汎な医療応用を目指して活発な研究を展開したいと考えている。
また、自己免疫疾患の中でも特に関節リウマチの研究を進めており、関節リウマチに酷似した自己免疫性関節炎を自然発症するSKGマウスを樹立した。原因遺伝子であるT細胞シグナル分子ZAP-70の一塩基変異によって胸腺でのT細胞選択機構が変化し、関節炎惹起性T細胞が産生される。このようなシグナル伝達の遺伝子異常が、どのようにして特定の自己免疫病を発症させるに到るかを解明したいと考えている。

教授 坂口 志文
E-Mail: shimon@frontier.kyoto-u.ac.jp

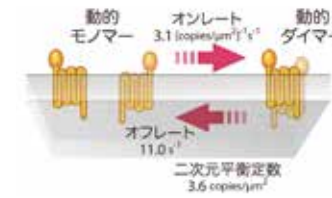


特定准教授 朝霧 成挙
E-Mail: asagiri.masataka.3n@kyoto-u.ac.jp

生命システム研究部門

ナノバイオプロセス分野

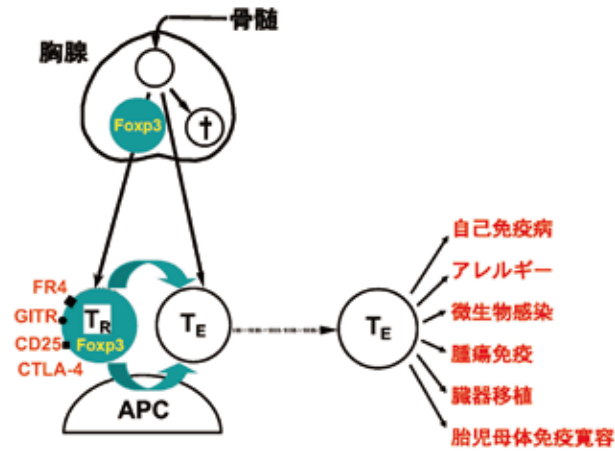
私達は、細胞膜上の受容体や分子のシグナル伝達に興味を持っており、システムとしての理解と、そこに備わっている一般則の解明を目指します。特に、G蛋白質共役型受容体と呼ばれる受容体ファミリーに注目し、生きている細胞の細胞膜上の受容体やシグナル分子のダイナミックな振る舞いを1分子ずつ、“見て”調べる事が特徴です。このため、分子の結合や解離を直接捉える、新しいイメージング技術や解析手法の開発を行い、研究を進めています。



生細胞膜上のG蛋白質共役型受容体による、モノマー・ダイマーの動的平衡

助教 笠井 倫志
E-Mail: rk@infront.kyoto-u.ac.jp

制御性T細胞による免疫制御



正常胸腺はCD25分子を発現する制御性T細胞を産生する。制御性T細胞は転写因子FoxP3を特異的に発現する。制御性T細胞の減少やその制御活性の低下は自己免疫病を惹起し、腫瘍免疫、微生物免疫を亢進させる。逆に制御性T細胞の増加、制御活性の強化により自己免疫疾患の治療、移植臓器に対する免疫寛容導入が可能である。

Lab URL <http://exp.immunol.ifrec.osaka-u.ac.jp/>

Topics

統合生体プロセス分野

これまでに、がん、生活習慣病、脳神経疾患にいたる幅広い疾患で免疫細胞の関与が報告されています。抗PD-1抗体を含む免疫チェックポイント分子阻害剤によるガン免疫治療の盛り上がりも加わり、免疫細胞の関わる多くの疾患の病態解明に対する社会的要請が高まっています。私の研究チームでは、炎症性Tヘルパー細胞が関わる自己免疫疾患の発症メカニズムと免疫細胞の標的となる組織の炎症維持プログラム解明に向けて取り組んでいます。



准教授 廣田 圭司(左)





バイオメカニクス分野

バイオメカニクス分野では、生物の発生過程における細胞分化、形態形成、成長、さらには生体組織・器官のリモデリングや再生による環境への機能的適応など、多様な生命現象における自律的な制御メカニズムの解明を目指し、力学、生命科学、医学を含む学際的研究を行っている。特に、細胞・分子レベルにおける要素過程と、そ

れらの複雑な相互作用により組織・器官レベルにおいて創発される生命システム動態の本質を理解するため、「力学環境への適応性」と「構造・機能の階層性」に着目し、実験と数理モデリング・計算機シミュレーションを統合的に組み合わせたバイオメカニクス・メカノバイオロジー研究を進めている。

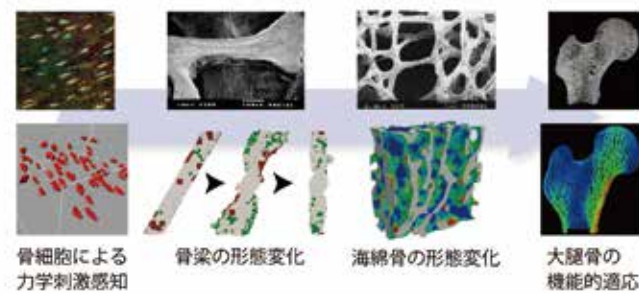


図1 骨は周囲の力学環境の変化に応じてリモデリングを行い、外形状や内部構造を能動的に変化させる。本研究では、力学刺激に対する骨構成細胞の協調的な代謝活動が、骨組織の機能的な適応変化を引き起こす仕組みの解明を目指している。

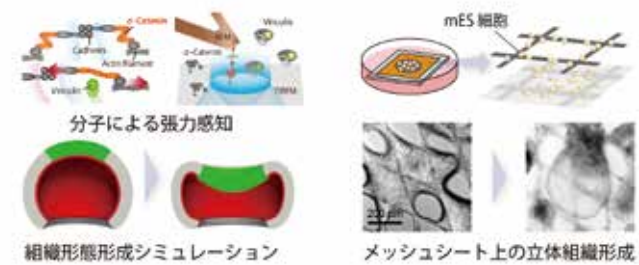
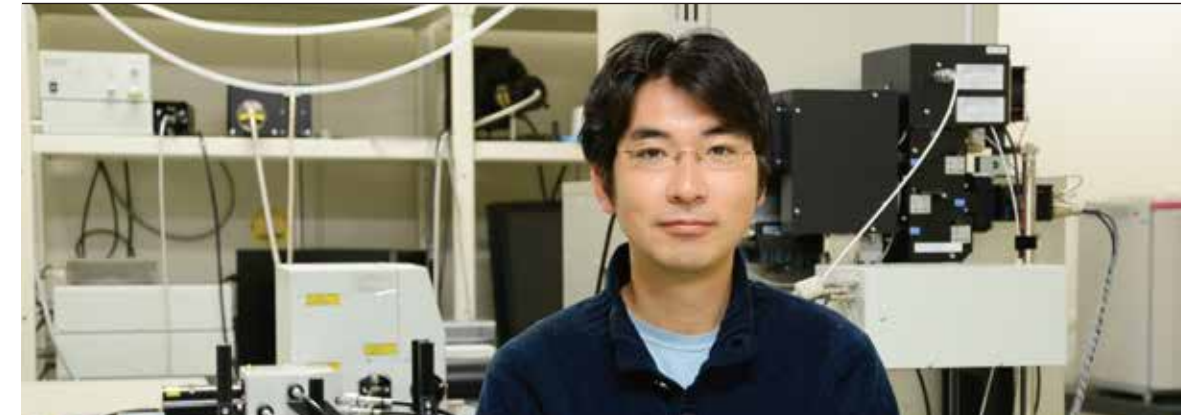


図2 生体組織の形態形成は、多細胞活動が生み出す力の作用により制御されている。本研究では、実験や計算機シミュレーション、人工ノ・マイクロシステムを駆使して、力学的な観点から組織形態形成のメカニズム解明を目指している。

Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/bf05/>

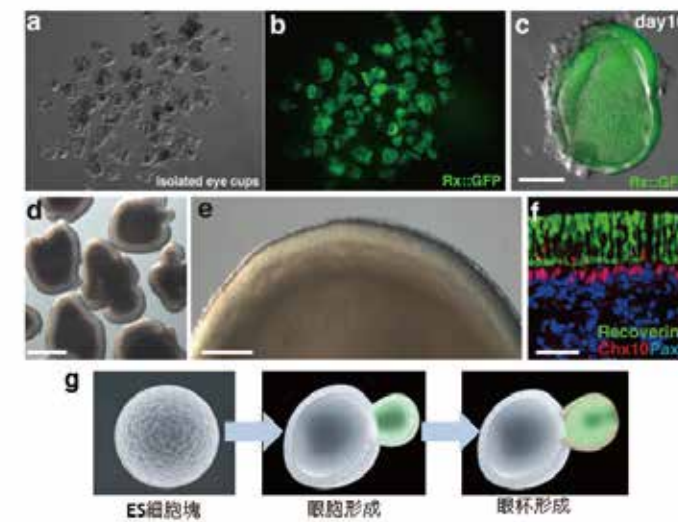


発生システム制御分野

脳や心臓などの器官形成過程は細胞の増殖、分化、移動などを伴う極めて複雑な現象です。にもかかわらず生物はその発生過程において複雑な形態と機能を持った臓器を再現性よく作り上げる事が出来ます。このような器官形成を実現するための原理を理解し、試験管内で機能的な器官形成を再現することは生物学の大きな目標のひとつです。この目的を達成するためには、進化を通じて獲得された器官形成のための最も効率的なプロセスである個体発生過程を試験管内で再現する戦略が効果的であると考えられます。私たちの研究室では多能

性幹細胞（ES細胞/iPS細胞）などの幹細胞を用いてin vitroでの器官形成再現のための技術開発を行なうとともに、その形成過程を解析することで多細胞が協調して機能的な器官を作り上げるメカニズムを明らかにすることを目的として以下の研究テーマに取り組んでいます。

- 1) in vitroでの機能的な器官形成のための幹細胞制御技術の開発
- 2) 器官形成を実現する多細胞動態原理の解明
- 3) 種特異的な発生時間・空間スケールを制御する分子メカニズムの解析



ES細胞からの網膜組織形成
a-c.ES細胞から誘導した眼杯組織。d-e.層構造を持った成熟した網膜組織への分化。g.in vitroでの眼杯形成過程の再現

Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/bs01/>

教授 永樂 元次

E-Mail: eiraku@infront.kyoto-u.ac.jp



准教授 大串 雅俊

E-Mail: mohgushi@infront.kyoto-u.ac.jp





システムウイルス学分野

ウイルスは、細胞から細胞へとその遺伝子を移動させ、自己の遺伝子を複製させる。この複製現象において、どのような分子が、いつから、如何に関与しているのか知ることがわれわれの主要な研究課題としている。ウイルス遺伝子の複製増殖には細胞が必須である。また、さまざまな細胞性因子がウイルス複製の過程に密接に関与していることも明らかとなってきている。その細胞性因子のなかには生体の免疫反応に関与し、ウイルスの複製増殖に抑制的に働く分子、さらには、ウイルスがその抑制作用を乗り越えた事象があることもわかってきた。しかし、ひとつのウイルスが増殖を完了するのに何種類の細胞因子がどのような

時間軸ならびに空間軸のもとに駆動しているか、不明である。これらの分子作用メカニズムの解析から、免疫学とウイルス学の両者からの生命現象の理解を深めることを目的としている。研究対象として、エイズウイルスであるHIVを中心に据えている。このウイルスはヒトを免疫不全に陥れる。そのメカニズムはいまだに不明である。このウイルス感染の免疫担当細胞に対する影響をヒト細胞培養系、あるいは、ヒト幹細胞を移植したヒト化マウスモデルを使って解析し、数理モデルやさまざまな生物情報も利用して、その病気が生じるメカニズムを明らかにすることに取組む。

教授 小柳 義夫
E-Mail: ykoyanag @ infront.kyoto-u.ac.jp

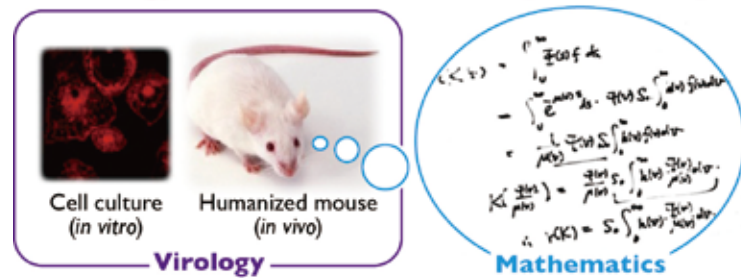


講師 Alexis Vandenberg
E-Mail: alexisvdb @ infront.kyoto-u.ac.jp

特定助教 中野 雄介
E-Mail: nakano.yusuke.6r @ kyoto-u.ac.jp

特定助教 古瀬 祐気
E-Mail: furuse.yuki.4e @ kyoto-u.ac.jp

Virology & Mathematics interdisciplinary study



ウイルス学と数理科学の融合研究
ヒト培養細胞と免疫不全マウスへのヒト血液幹細胞移植により作製されるヒト化マウスを使ったHIV-1感受性動物モデルを利用したウイルス学研究と数理モデル解析を利用した数学的研究の学際融合をめざす。

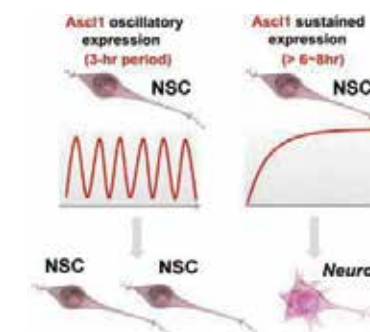
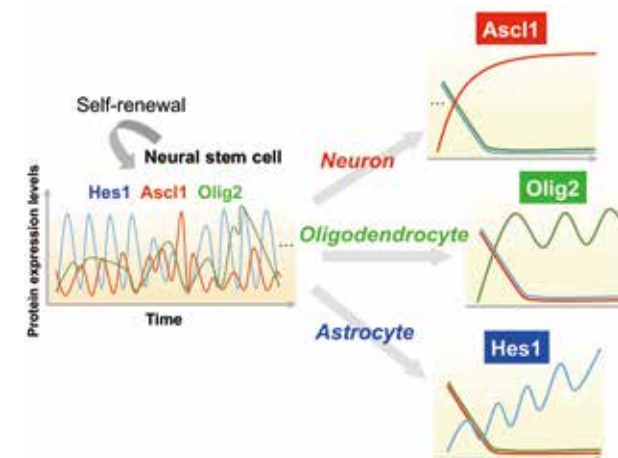
Lab URL https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/Koyanagi_HP/



増殖制御システム分野

神経幹細胞は、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトという3種類の細胞系譜を生み出す多分化能を持つ。それぞれの細胞系譜への分化決定因子が明らかにされてきたが、これらの因子は神経幹細胞の増殖・維持という逆の機能も持つ。イメージング技術によって3種類の分化決定因子の発現を可視化したところ、神経幹細胞ではこれら3種類の因子の発現が振動しているが、分化決定時にはどれか1つが

持続発現することがわかった(上図)。光遺伝学的手法によってニューロン分化決定因子の発現を振動させると神経幹細胞の増殖能が活性化され、持続発現させるとニューロン分化が起こった(下図)。したがって、光遺伝学的手法で神経幹細胞の増殖やニューロン分化を自由に制御することが可能になった。今後、これらの技術を神経再生に応用していきたいと考えている。



教授 影山 龍一郎
E-Mail: rkageyam @ infront.kyoto-u.ac.jp



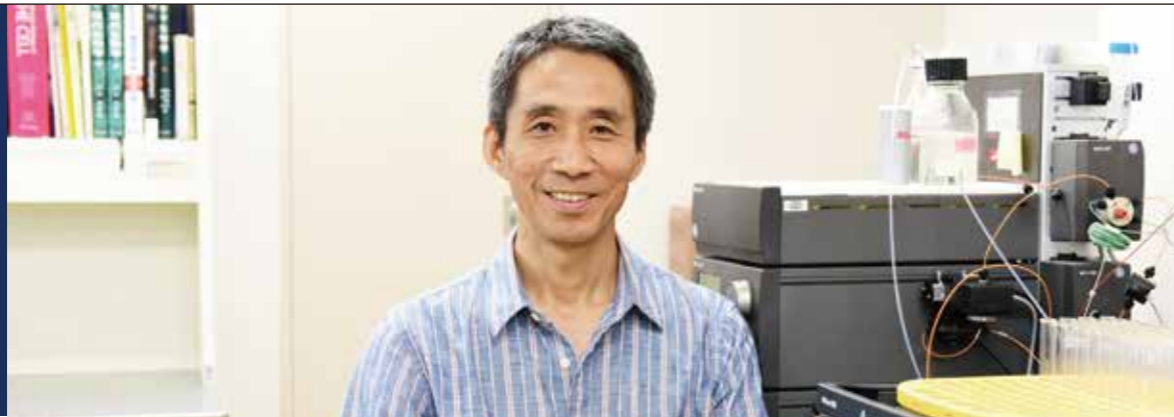
准教授 大塚 俊之
E-Mail: tohtsuka @ infront.kyoto-u.ac.jp

助教 小林 妙子
E-Mail: tkobayas @ infront.kyoto-u.ac.jp

特定助教 下條 博美
E-Mail: hshimojo @ infront.kyoto-u.ac.jp



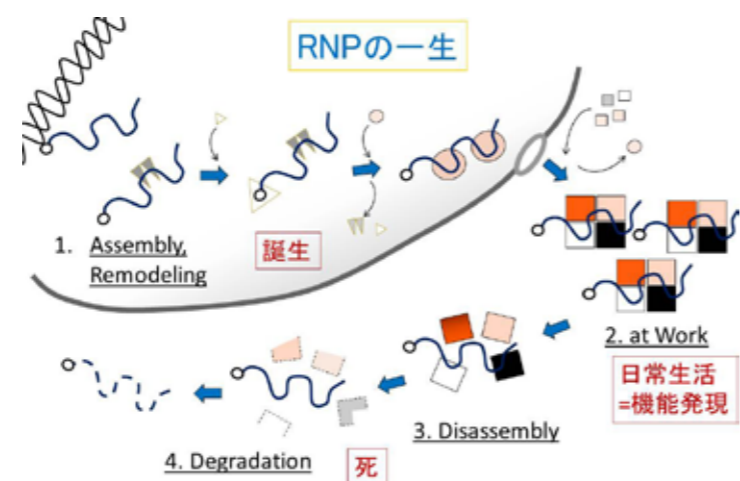
Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/Kageyama/>



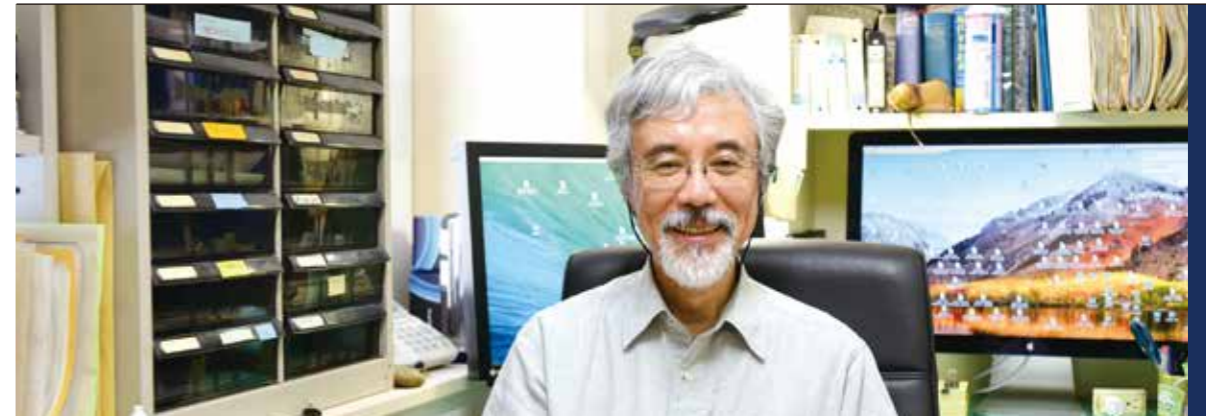
RNAシステム分野

細胞の中ではRNAは裸ではなくタンパク質との複合体RNP(ribonucleoprotein)として存在する。新生RNA鎖が染色体DNAから転写されるや否や種々の特異的なRNA結合タンパク質がRNA上に集合し特異的なRNPを作る。正しいRNPを作り損ねた場合は、工場の生産管理ラインでの不良品処理のように間引かれる。RNA/RNPは種々の構造変換(プロセッシング)を受け成熟化し、しばしばその働く場所まで輸送される。また、完成品となったRNA/RNPでも、例えば古くなったり損傷を受けたりして機能がなくなると解体される。

当研究室はこのようなRNPの生成(誕生)・機能発現(日常)・解体(死)といった「RNPの一生」に関わる生命科学の現象を広く研究する。主なテーマとして、(1) RNAの改変(プロセッシング)と輸送、(2) エイズウイルスによるRNA発現の制御機構、(3) リボソーム粒子の品質管理機構(4) 非コードRNAとmRNAの間の仕分けの分子機構、など。本研究分野は京都大学大学院理学研究科に協力講座(形質発現学)として所属しており、修士課程または博士後期課程から研究に参加することができる。



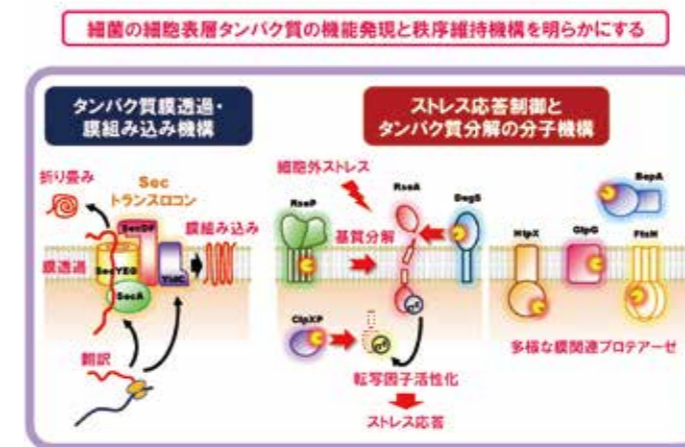
現在の生物の世界では、主たる遺伝物質はDNAであるが、主たる機能分子はタンパク質とRNAの両方である。つまり、現在の生物の世界はRNP worldといえる。RNPはヒトの一生のように、生成(誕生)・機能発現(日常)・解体(死)といったサイクルを繰り返す。そのそれぞれのステップには重要な生物学的テーマが潜んでいる。



生体膜システム分野

本研究室では、大腸菌や海洋性ピブリオ菌等の細菌における表層タンパク質の、細胞内での折りたたみ、分泌、膜組み込み、局在化、分解及びストレス応答などの諸過程が機能的ネットワークを形成し的確に起こるために細胞に備えられている仕組みを解析し、細菌細胞表層タンパク質の機能発現と秩序維持機構を明らかにしようと努めています。現在は特に以下の2つに焦点をあてて研究を進めています。(1) タンパク質膜透過装置の機能：タンパク質の膜を越えた輸送や膜への挿入は、進化的に保存されたトランスロコン(SecYEG)及びその補助的因子(SecDFなど)と膜透過駆動モーター(SecA)のダイナミックな相互作用を介しておこります。私達は、トランスロコンや関連因子の機能や立体構造の解析を進めています。(2) 膜タンパク質分解と表層ストレス応答：膜タンパク質は、膜を越えた情報や物質の移行を媒介することで、膜機能に必須の役割を果たしています。私達は膜プロテアーゼに注目して、膜タンパク質分解機構とその細胞機能について研究を行っています。さらに、異常な細胞表層タンパク質の蓄積による「表層ストレス」を細胞がどのように感知し、対処するのかという問題についても取り組んでいます。

本研究室では、大腸菌や海洋性ピブリオ菌等の細菌における表層タンパク質の、細胞内での折りたたみ、分泌、膜組み込み、局在化、分解及びストレス応答などの諸過程が機能的ネットワークを形成し的確に起こるために細胞に備えられている仕組みを解析し、細菌細胞表層タンパク質の機能発現と秩序維持機構を明らかにしようと努めています。現在は特に以下の2つに焦点をあてて研究を進めています。(1) タンパク質膜透過装置の機能：タンパク質の膜を越えた輸送や膜への挿入は、進化的に保存されたトランスロコン(SecYEG)及びその補助的因子(SecDFなど)と膜透過駆動モーター(SecA)のダイナミックな相互作用を介しておこります。私達は、トランスロコンや関連因子の機能や立体構造の解析を進めています。(2) 膜タンパク質分解と表層ストレス応答：膜タンパク質は、膜を越えた情報や物質の移行を媒介することで、膜機能に必須の役割を果たしています。私達は膜プロテアーゼに注目して、膜タンパク質分解機構とその細胞機能について研究を行っています。さらに、異常な細胞表層タンパク質の蓄積による「表層ストレス」を細胞がどのように感知し、対処するのかという問題についても取り組んでいます。



生体膜システム研究室で行われている研究テーマの概略

教授 大野 睦人
E-Mail: hitoohno@infront.kyoto-u.ac.jp

助教 北島 真
E-Mail: kitabatake@infront.kyoto-u.ac.jp

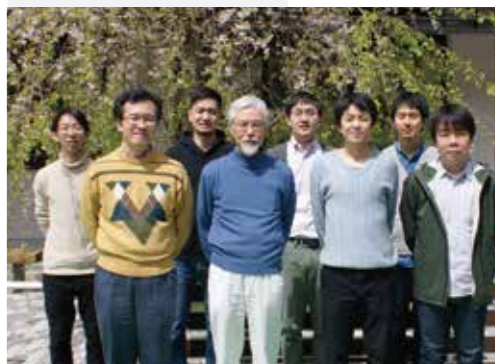
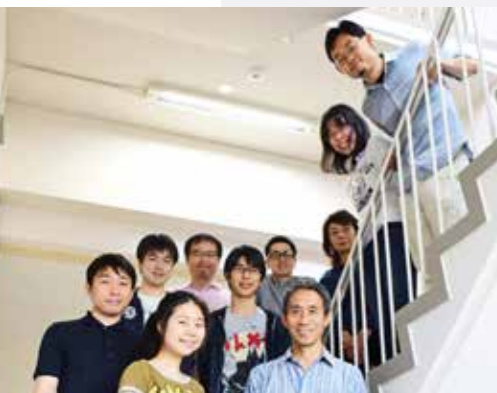
助教 谷口 一郎
E-Mail: taniguchi@infront.kyoto-u.ac.jp

教授 秋山 芳展
E-Mail: yakiyama@infront.kyoto-u.ac.jp



准教授 森 博幸
E-Mail: hiromori@infront.kyoto-u.ac.jp

助教 檜作 洋平
E-Mail: y hizukur@infront.kyoto-u.ac.jp





組織恒常性システム分野

組織の恒常性維持には、幹細胞・前駆細胞の増殖・分化制御と組織を構成する細胞の新陳代謝が重要な役割を果たす。本研究室では、組織幹細胞・前駆細胞の対称分裂・非対称分裂による細胞運命決定と、組織細胞の新陳代謝の分子機構について研究を行っている。各ライフステージにおける体の生理変化に対する幹細胞・前駆細胞の応答機構と、組織・臓器の形態

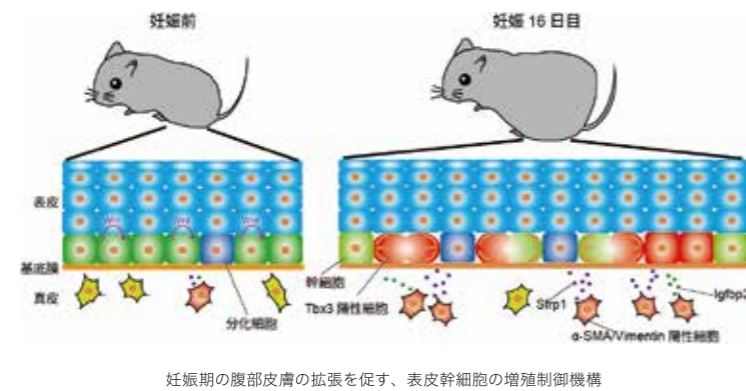
変化のメカニズムを解析する。個体の恒常性を維持するための生体応答機構を1細胞レベルで理解し、再生医療への応用を目指す。主な研究項目は、
 1) 表皮幹細胞の対称分裂・非対称分裂と皮膚恒常性維持機構
 2) 免疫細胞の細胞運命決定機構
 3) 妊娠・出産期における母体組織幹細胞制御と生殖機能における役割

教授 豊島 文子
 E-Mail: ftoyoshi @ infront.kyoto-u.ac.jp

助教 小田 裕香子
 E-Mail: ykoda @ infront.kyoto-u.ac.jp

助教 石橋 理基
 E-Mail: rishibas @ infront.kyoto-u.ac.jp

特定助教 一條 遼
 E-Mail: richijo @ infront.kyoto-u.ac.jp



妊娠期の腹部皮膚の拡張を促す、表皮幹細胞の増殖制御機構



Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/Toyoshima-HP/>



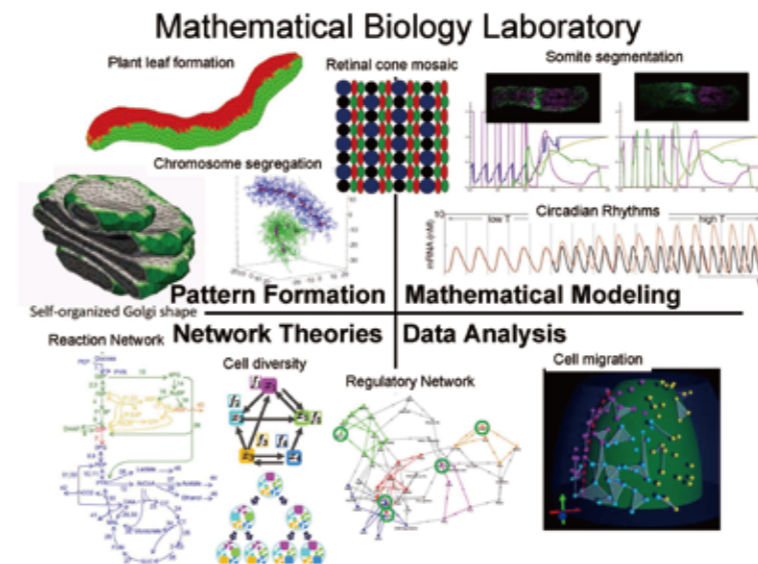
数理生物学分野

生命科学における分子レベルの解明は現在目覚しく進み、その情報量の増加はとどまることを知りません。高次元生命現象の多くが、分子や細胞などの要素が複雑に相互作用しあうネットワークに支配され、そのシステム全体から機能が生まれることが明らかになってきました。我々は増加し続ける情報を処理し、複雑なシステムに統合的な理解を与えるために、数理科学などの理論的手法を用いて、生命現象に取り組んでいます。理論的手法を用いることで、複雑に見えるシステムに対しても、それを支配する単純な法則を導くことができます。

我々は、実験生物学者との共同研究を積極的に進めており、予測検証の繰り返しによって展開する、新しい生物学の構築をめざしています。特に近年力を入れている課題は、生命の複雑なネットワークシステムの動態を解明する理論です。我々が開発した構造理論により、生体分子の相互作用の関係性の情報（ネットワーク）だけから、様々な力学的性質が予測できます。我々の理論と、実験的な計測、操作を組み合わせることで、複雑な生命システムのダイナミクスを解明し、その動作原理に迫ります。

教授 望月 敦史
 E-Mail: mochi @ infront.kyoto-u.ac.jp

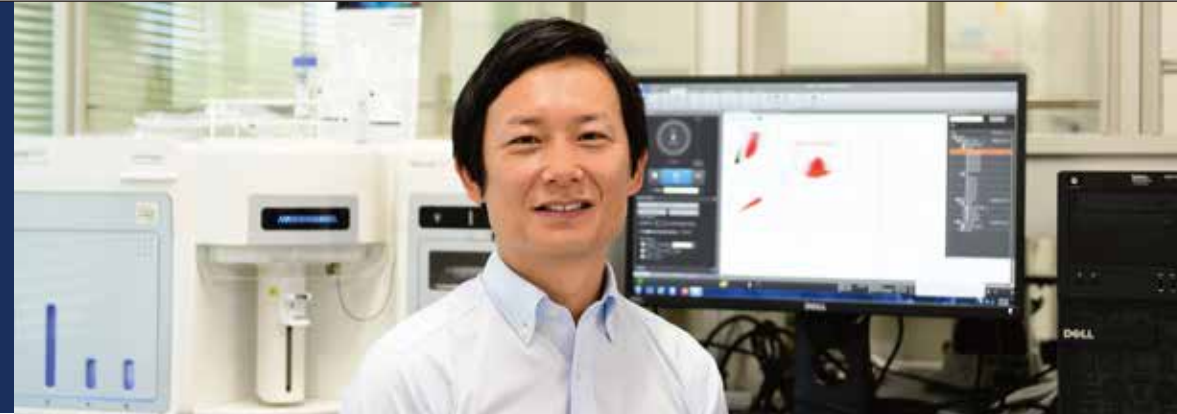
准教授 立川 正志
 E-Mail: mtach @ infront.kyoto-u.ac.jp



数理生物学分野の研究テーマ



Lab URL <http://www.riken.jp/theobio/index.html>



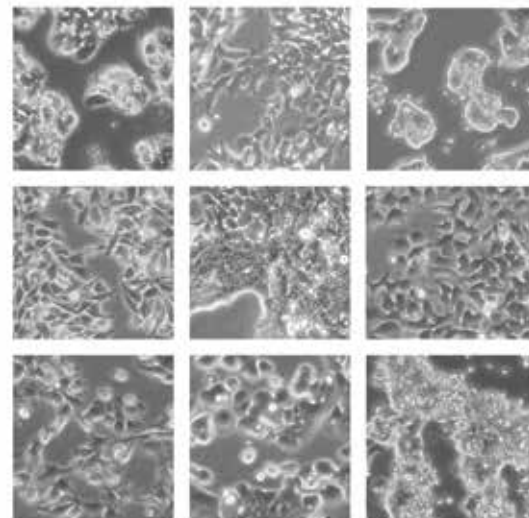
幹細胞遺伝学分野

教授 遊佐 宏介
E-Mail: k.yusa @ infront.kyoto-u.ac.jp

助教 樽本 雄介
E-Mail: ytarumoto @ infront.kyoto-u.ac.jp

着目した表現型に関わる遺伝子の網羅的探索を可能とする順遺伝学的研究手法は、古くには酵母や線虫、ハエといったモデル生物で多用され、今日知られている多くの基礎的生命現象に関わっている重要な遺伝子群のクローニングに貢献してきた。一方で、ヒトやマウスの培養細胞には順遺伝学的手法を適用することが長らく難しく、我々はこの強力な遺伝子探索法をほ乳類培養細胞で可能とする遺伝学的ツールの開発を主として研究を進めてきた。これまでの成果として、ゲノム編集技術CRISPR-Cas9システムを用いた非常に効率の良い手法を確

立することに成功し、ほ乳類培養細胞における様々な生命現象を遺伝学的に解き明かすことを可能とした。現在、当分野ではこの新しい手法を使った遺伝子探索、さらに新たに見出された遺伝子の機能解析に特に力を入れており、(1) ヒト多能性幹細胞の未分化・分化の分子機構の解明、(2) がん細胞増殖の分子機構解明と創薬の2つの主要研究テーマに取り組んでいる。後者に関しては、これまでに300細胞株以上の増殖必須遺伝子プロファイルを得ており、今後、これらの遺伝子の詳細な解析に取り組んでいきたいと考えている。



さまざまな細胞形態を示す大腸がん細胞株であるが、遺伝子変異、遺伝子発現パターンからいくつかのグループに分けられることがわかっている。グループ特異性を示す増殖必須遺伝子は、層別化マーカーを有する有望な創薬標的分子であり、遺伝子機能解析において優先化される。



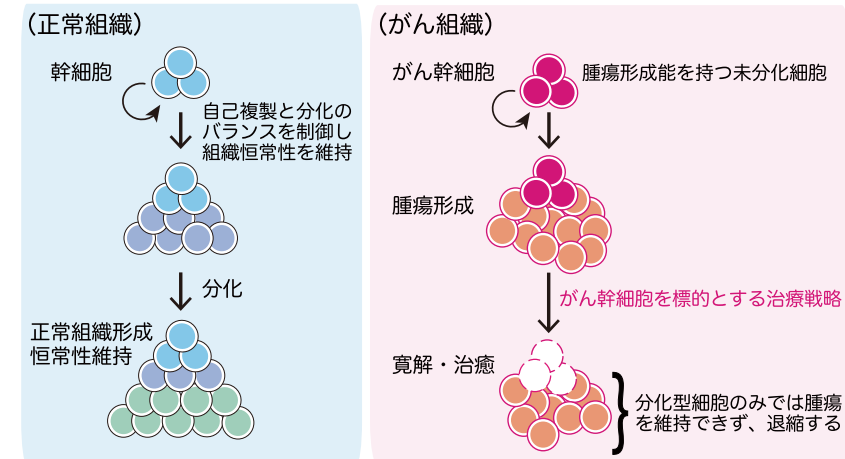
がん・幹細胞シグナル分野

教授 伊藤 貴浩
E-Mail: takahiro.ito @ infront.kyoto-u.ac.jp

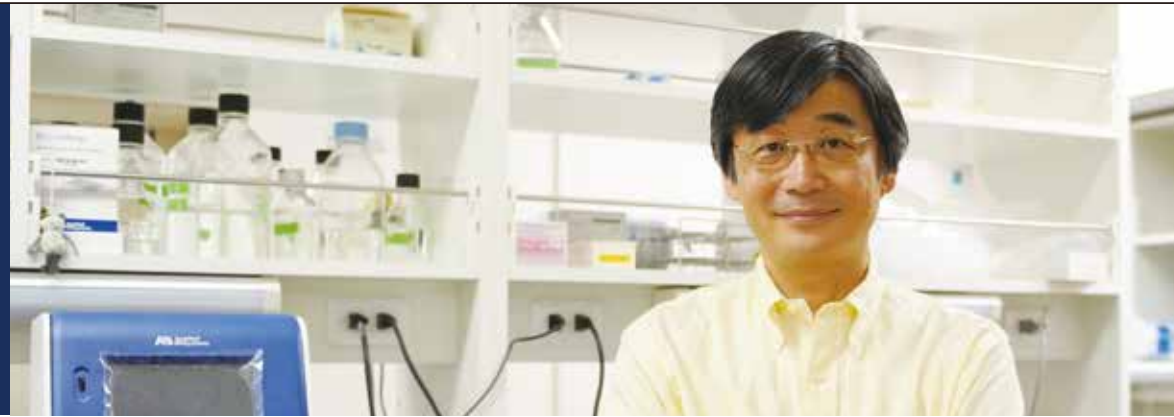
私たちの研究は、幹細胞の運命制御のしくみを明らかにすることを目標にしています。幹細胞は、多分化能を保持しながら増殖できる「自己複製能」を持つ特殊な細胞で、多細胞生物の成体においては常に新しい前駆・成熟細胞を供給することで組織恒常性の維持に寄与しています。幹細胞に限らず、細胞分裂によって生じた新たな2つの細胞は同一あるいは異なる細胞運命を辿ることができ、多分化能をもつ幹細胞の分裂においては、幹細胞を増やすかあるいは特定の細胞系譜へと分化するかを決定づけることも重要なプロセスです。一方、がん

組織にも自己複製能、分化能の異なる複数種のがん細胞が存在し、正常組織に類似した階層性を持つことが知られています。特に自己複製能を持つ「がん幹細胞」は、治療抵抗性や病期進行、転移、再発に関与するので有効な治療標的になります。すなわち幹細胞運命を制御するしくみの理解は、健康組織とがんの生物学の双方において重要で、私たちは造血と骨格筋組織をモデル系として幹細胞システムの作動原理の解明に取り組んでいます。

<組織幹細胞とがん幹細胞>



正常組織の幹細胞とがん幹細胞の機能。私たちは、幹細胞の維持に不可欠な細胞運命制御のしくみの解明を目指しています。

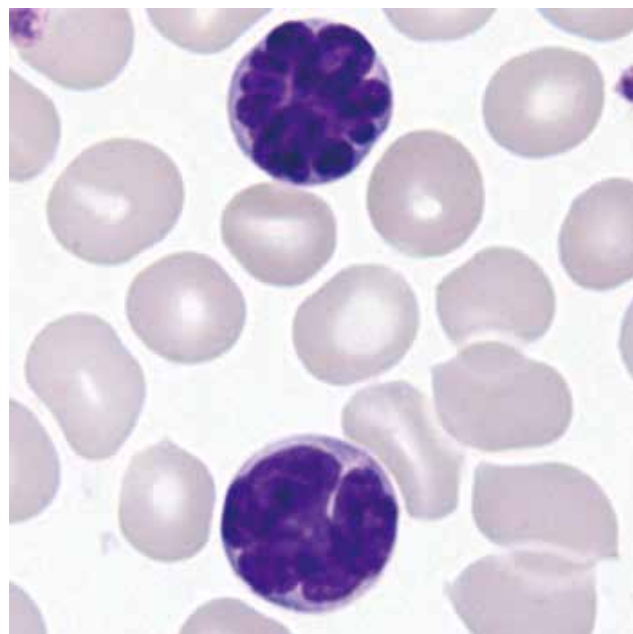


情報制御学分野 (客員)

教授 松岡 雅雄
E-Mail: mmatsuok@infront.kyoto-u.ac.jp

ヒトレトロウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルス1型(human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1)は成人T細胞白血病(adult T-cell leukemia: ATL)、HTLV-1関連脊髄炎(HTLV-1-associated myelopathy: HAM)の原因ウイルスであり、全世界で約1000万人、日本には約80万人の感染者がいると推定されている。中でも九

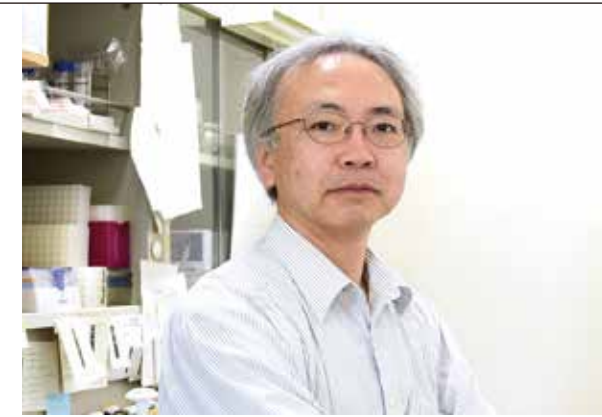
州はHTLV-1の高浸淫地域であるが、最近の疫学調査にて関東など都市部における感染者の増加が明らかとなり、依然として日本人にとって重要な感染症である。本分野では、臨床検体も用いてATL、HAMの発症機構、HTLV-1のウイルス学的研究を行っている。



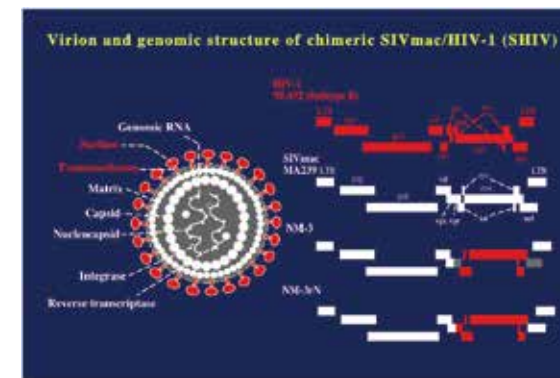
ATL細胞は分葉化した核を有していることから「花細胞」と呼ばれる。

霊長類モデル分野

霊長類は、ヒトに最も近い実験動物であることから、多くの点でヒトの感染症に最も近い病態モデルとなることが期待され、中には霊長類のみにしか感染しないヒトの病原ウイルス(エイズウイルス等)もある。本研究室では、研究所が有する我が国で最大規模のP3レベル霊長類感染実験施設を使用し、医学実験用サルを用いて病原ウイルスによる感染・発症モデル系を確立し、感染症の病原性解明および予防・治療法開発のための基礎研究を行っている。



准教授 三浦 智行
E-Mail: tmiura@infront.kyoto-u.ac.jp



ヒトとサルの免疫不全ウイルス(HIV-1, SIV)およびHIV-1のenv遺伝子を持つSIVとのキメラウイルス(SHIV)のウイルス粒子及び遺伝子構造



Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/primatemodelHP/>

Topics

再生免疫学分野 (臓器関連研究チーム)

がんが身体に悪いことは自明ですが、がんがどうして身体に悪いのか、という問いは難問です。私は、この問いに答えるには、がんと宿主の関係性を丁寧に紐解いていくほかない、と考え、マウスの遺伝学とマルチオミクス・インフォマティクス解析をくみあわせた研究を展開しています。がんによる個体への悪影響を積極的に緩和することができれば、患者のQOLを改善し、標準治療の効果を向上させられるのではないかと考えています。



特定准教授 河岡 慎平

システムウイルス学分野

生命科学における定量的データは、しばしば数千から数万にも及ぶ多次元データです。そのため、これらのデータ処理、さらにはそのデータの可視化や解析には困難を伴います。私の研究課題は、これらの多次元の生命科学データから新たな知見を見出すバイオインフォマティクス手法の開発です。直近のプロジェクトは、数千遺伝子の発現変動解析(RNA-seq)や網羅的Chip-シーケンスデータからのエピジェネティック環境の修飾作用の解析より、新たな制御系を見出すことです。現在、単一細胞RNA-seqデータより、変動挙動がユニークな遺伝子群抽出のためのバイオインフォマティクス手法を開発中です。



講師 Alexis Vandenberg



ウイルス感染症モデル分野

教授 明里 宏文
(兼務)
E-Mail: akari.hirofumi.5z@kyoto-u.ac.jp

当研究室では、難治性ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (HIV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、およびヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV) の研究を行っています。これらのウイルスは幾つかの共通点があります。すなわち、①長い年月に及ぶ持続感染の末に発症に至ること、②宿主の免疫機構を巧妙に回避出来る技を持っていること、③非常に狭い(選択的な)宿主特異性を示すことです。特にこの宿主特異性(ヒトを含む類人猿にしか感染できない)のため、小型実験動物を用いたモデル研究が困難

なのです。私達はこの難題に取り組み、これまでにウイルスの改変や最適化、宿主の遺伝的背景による選別などにより、実験用霊長類を用いた新規モデルシステムを樹立してきました。難治性ウイルスによる感染症の動物モデルにより、ウイルスがヒトの体内で引き起こす様々な病態や持続感染のメカニズム、及びそれに対する宿主免疫応答を明らかにするとともに、新規治療法やワクチンの開発といった応用研究も積極的にチャレンジしていきたいと考えています。

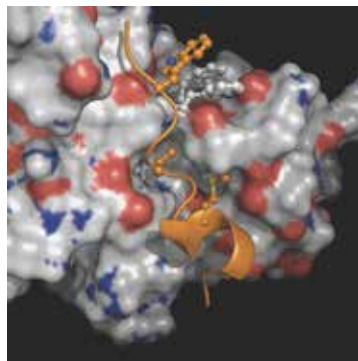


図1 HIV-1 Nef蛋白とAP-1 mu-1 鎖との結合モデル図

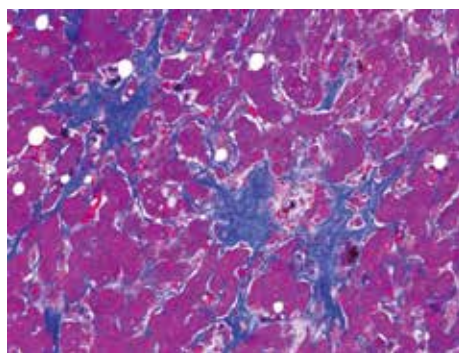
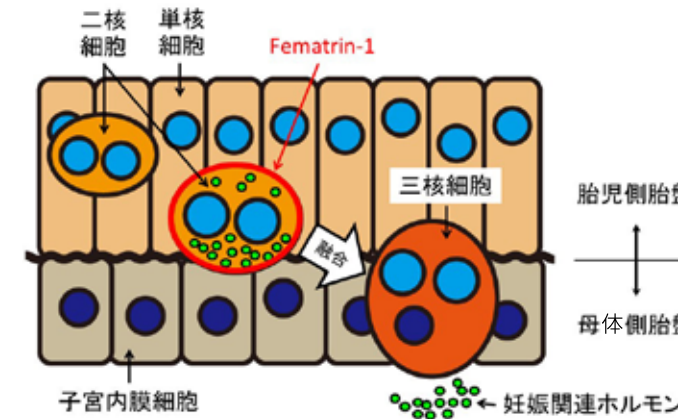


図2 サル肝炎モデルにおける肝線維化 (マッソントリクローム染色像)

Lab URL <https://akari-labo.jimdo.com/>

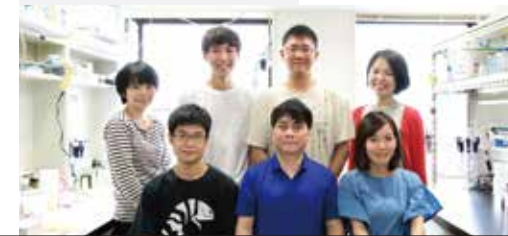
ウイルス共進化分野

哺乳類のゲノムの中には、太古の昔のレトロウイルス感染の痕跡である内在性レトロウイルス (ERV) が約10%も存在しており、新たなレトロウイルス感染症の発生源になっている。その一方でERVは、哺乳類の胎盤形成や細胞の初期化など、広く生命現象や進化に深く関わっている。当研究室では、ウイルスと宿主の相互関係を明らかにすることで、新興ウイルス感染症が発生する仕組みと、哺乳類がウイルスと共進化してきた過程を明らかにする。



ウシ胎盤にみられる三核細胞の形成に関与する内在性レトロウイルス (BERV-K1) 由来タンパク質 (Fematrin-1)

准教授 宮沢 孝幸
E-Mail: takavet@infront.kyoto-u.ac.jp

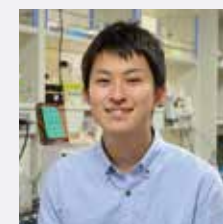


Lab URL <https://paleovirology.jimdo.com/>

Topics

免疫制御分野

私たちが昼と夜の24時間周期に従って生活するように、体内の免疫系にも一日のうちに活発に働く時間帯とそうでない時間帯があるようです。私たちは、ホルモンが免疫系の体内リズムを制御していることを明らかにしました。この成果をもとに、現代社会における不規則な生活やホルモンバランスの乱れが、免疫力の減退による細菌易感染または異常な活性化による炎症疾患の発症を引き起こす詳細な機序を究明することを目指します。



研究員 榎葉 旭恒

生体再建学分野(客員)

現在、80 以上もの自己免疫疾患が確認されておりますが、発症原因や治療法が明確でないものが多数あります。また近年、炎症性免疫疾患である、アトピー性皮膚炎、花粉症、食物アレルギー、炎症性腸疾患などの患者数増加が問題になっています。このことから、過剰な免疫反応を安全かつ有効に制御できる方法の開発は急務であります。私は博士課程で、ウイルス感染と生体応答について研究を行ったことがきっかけで免疫学の研究に入りました。これまで主に、自然免疫系の活性化に焦点を絞っておりましたが、今後は獲得免疫系、特に制御性T細胞の研究を通じて、次世代の免疫制御法の開発に貢献したいと考えております。身近にも関節リウマチやアトピー性皮膚炎を患う者がおり、この方向性の強い原動力となっております。



特定准教授 朝霧 成拳

附属感染症モデル研究センター



inFront

霊長類実験施設

当センターでは霊長類 P3 感染実験が可能な動物施設を保有しており、全国共同利用・共同研究拠点として、全国の研究者と共同研究を推進している。専属の技術職員（獣医師）らによって動物の飼育管理や施設の維持管理が行われ、研究をサポートしている。平成 23 年度までに P2 レベル動物飼育室の新設と P3 レベル動物飼育室の改修整備が行われており、今後の利用増加が期待される。



マウス作製支援チーム

マウス作製支援チームはマウス受精卵の凍結保存をはじめトランスジェニックマウス (Tg) やノックアウトマウス (KO) の作製支援を行っている。また、生殖工学技術を用い、体外受精によるマウスコロニーの拡大、ホモマウス作製、胎生期解析用の受精卵準備やICSI (顕微授精)、卵巣移植なども実施可能である。

附属再生実験動物施設



inFront

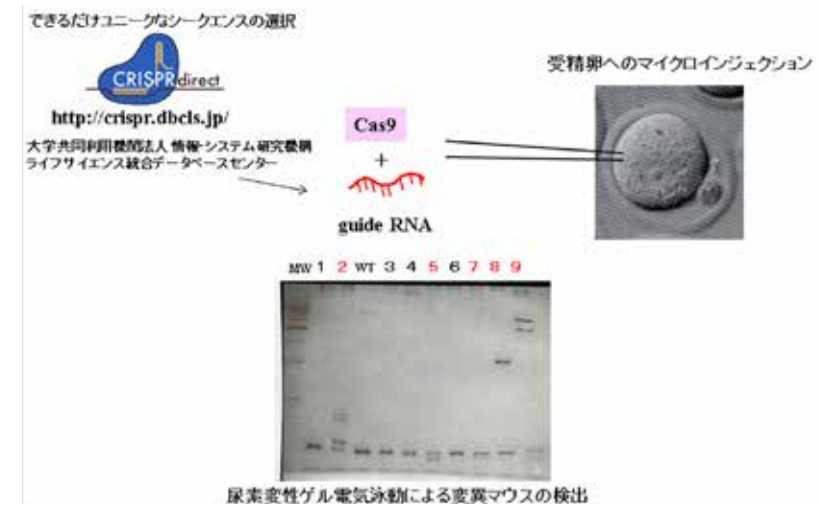
再生実験動物施設では、平成29年度イヌ；164頭、ウサギ；31羽、ラット；87匹、マウス；6791匹が実験動物として飼養された。これらの実験動物の日常的な飼育・管理を教授1名、准教授1名、助教1名、技術職員3名、非常勤職員約20名で行っている。当施設では動物実験を行うにあたっては、生命倫理・動物福祉に十分の理解と配慮をして実施する事が大前提である。この原則を周知・徹底させるため、動物実験に従事する者は、動物実験に関する法規制・内

規、実験動物の取り扱い方等についての全学講習および所内講習を受講することが義務付けられている。また研究支援として遺伝子改変マウスの作出を行っている。我々は、“時間と労力のかからない技術の採用や改良”を心掛けてきたが、近年、TALENやCRISPR-Cas9ゲノム編集法を用いた簡易な遺伝子改変マウス作出技術が開発された。当施設でもこれらを積極的に取り入れて利用者の利便性や3Rに基づくマウス作出をこれからも図ってゆく所存である。

教授 近藤 玄
(兼務)
E-Mail: kondohg@infront.kyoto-u.ac.jp

准教授 廣田 圭司
(兼務)
E-Mail: hkeiji@infront.kyoto-u.ac.jp

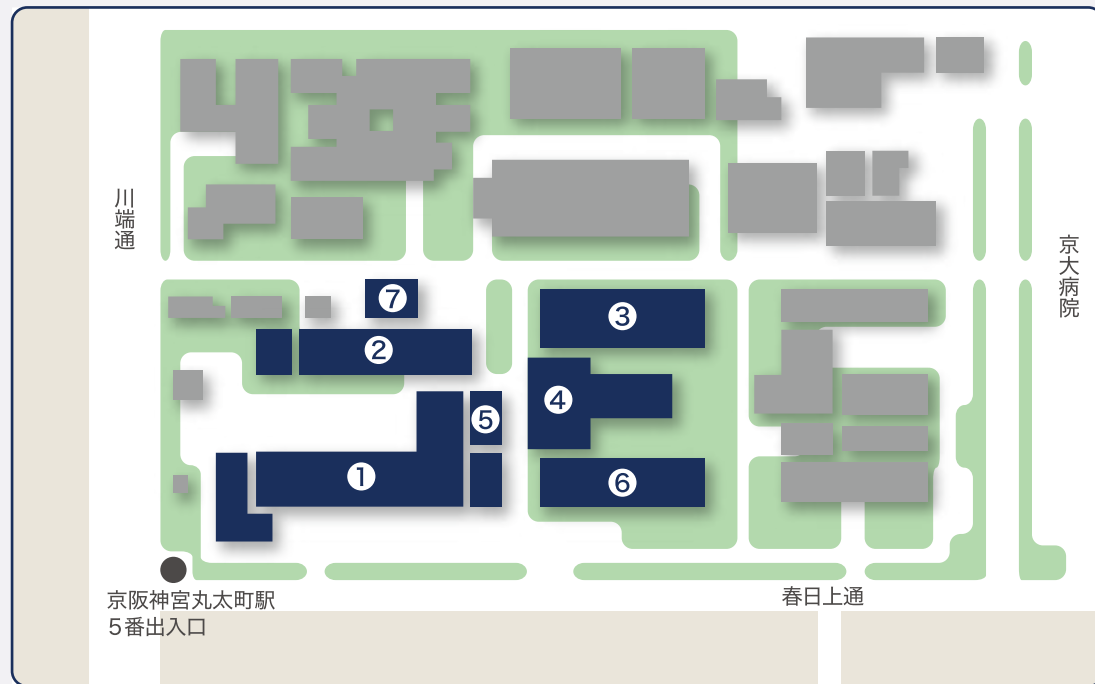
助教 渡邊 仁美
E-Mail: watanabe@infront.kyoto-u.ac.jp



当施設のCRISPR-Cas9ゲノム編集法を用いた遺伝子変異マウス作出の概略

Lab URL <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/an/newpage1.html>

案内図



交通案内

- JR京都駅からタクシーで20分
- JR京都駅から市バス206系統、北大路バスターミナル行き(東大路通り)熊野神社前下車西へ徒歩5分
- JR京都駅から市営地下鉄烏丸線(国際会館方面)、烏丸御池駅で東西線(山科・六地藏方面)に乗り換え、三条京阪駅で下車。京阪電車「出町柳行き」に乗り換え、神宮丸太町駅下車。
- 阪急河原町駅から京阪祇園四条駅まで徒歩2分、京阪電車「出町柳行き」に乗り、神宮丸太町駅下車。5番出入口すぐ。※神宮丸太町駅には特急は止まりません。

① 南部総合研究1号館
・ウイルス再生研1号館



- ・がんウイルス分野
- ・細胞機能調節学分野
- ・生体材料学分野
- ・再生増殖制御学分野
- ・再生免疫学分野
- ・組織再生応用分野
- ・臓器・器官形成応用分野
- ・発生エピゲノム分野
- ・胚性幹細胞分野
- ・統合生体プロセス分野
- ・生体再建学分野(客員)
- ・ナノバイオプロセス分野
- ・発生システム制御分野
- ・幹細胞遺伝学分野
- ・がん・幹細胞シグナル分野
- ・事務室

② ウイルス再生研2号館



- ・分子遺伝学分野
- ・ウイルス制御分野
- ・がんウイルス分野
- ・細胞制御分野
- ・免疫制御分野
- ・システムウイルス学分野
- ・増殖制御システム分野
- ・RNAシステム分野
- ・生体膜システム分野
- ・組織恒常性システム分野
- ・数理生物学分野
- ・ウイルス共進化学分野

③ ウイルス再生研3号館(改修中)



④ ウイルス再生研4号館



- ・免疫制御分野
- ・附属再生実験動物施設

⑤ ウイルス再生研5号館



- ・胚性幹細胞分野
- ・統合生体プロセス分野
- ・バイオメカニクス分野
- ・発生システム制御分野
- ・がん・幹細胞シグナル分野

⑥ 分子生物実験研究棟



- ・RNAウイルス分野
- ・微細構造ウイルス学分野
- ・バイオメカニクス分野
- ・システムウイルス学分野
- ・霊長類モデル分野
- ・マウス作製支援チーム
- ・霊長類実験施設

⑦ ウイルス再生研北実験棟

- ・分子遺伝学分野
- ・ウイルス感染症モデル分野