

京都大学

医生物学研究所 説明会2022

Institute for Life and Medical Sciences,
Kyoto University

参加研究室

【ウイルス感染研究部門】
ウイルス制御分野・RNAウイルス分野・
微細構造ウイルス学分野

【再生組織構築研究部門】
再生免疫学分野

【生命システム研究部門】
バイオメカニクス分野・発生システム制御分野・生体膜システム分野・
組織恒常性システム分野（豊島グループ）・
組織恒常性システム分野（Vandenbonグループ）・
数理生物学分野・幹細胞遺伝学分野・幹細胞デコンストラクション分野

【附属感染症モデル研究センター】
ウイルス共進化分野

大学院生
募集中！

[https://
www.infront.kyoto-u.ac.jp
/education/](https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/education/)

2022年 **4月28日(木)**

13:30～16:00 (予定)

対象者：将来、本研究所で研究を希望される方・学生等

参加方法：Zoomによるオンライン開催

申込締切：2022年4月25日（月）*要事前登録

申込方法：URLもしくはQRコードより登録

<https://forms.gle/14kX5nvx3hX6uYxu7>



2022.4.28 医生物学研究所説明会 タイムスケジュール

発表時間	研究室	発表者		ページ	持ち時間
13:30 ~ 13:40	所長挨拶	河本 宏	所長	/	10
13:40 ~ 13:50	再生免疫学分野	河本 宏	教授	1	10
13:50 ~ 14:00	ウイルス制御分野	橋口 隆生	教授	2	10
14:00 ~ 14:10	RNAウイルス分野	朝長 啓造	教授	3	10
14:10 ~ 14:20	微細構造ウイルス学分野	野田 岳志	教授	4	10
14:20 ~ 14:30	バイオメカニクス分野	安達 泰治	教授	5	10
14:30 ~ 14:40	発生システム制御分野	永樂 元次	教授	6	10
14:40 ~ 14:50	生体膜システム分野	秋山 芳展	教授	7	10
14:50 ~ 15:00	休憩				10
15:00 ~ 15:10	組織恒常性システム分野(豊島グループ)	豊島 文子	教授	8	10
15:10 ~ 15:20	組織恒常性システム分野(Vandenbonグループ)	Vandenbon Alexis	准教授	9	10
15:20 ~ 15:30	数理生物学分野	望月 敦史	教授	10	10
15:30 ~ 15:40	幹細胞遺伝学分野	遊佐 宏介	教授	11	10
15:40 ~ 15:50	幹細胞デコンストラクション分野	今吉 格	教授	12	10
15:50 ~ 16:00	ウイルス共進化学分野	宮沢 孝幸	准教授	13	10

※質疑応答はありません。

質問等は直接、各研究室にお問い合わせください。

再生免疫学分野

スタッフ

- 教授 河本 宏
- 准教授 宮崎正輝
- 助教 増田 喬子
- 特定助教 上堀淳二
- 特定助教 小林由佳
- 特定助教 永野誠治



河本 宏

研究内容

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、いろいろな系列の単能前駆細胞が生成する(図1)。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。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。また、胸腺上皮細胞の分化過程も研究対象にしている。

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、T細胞レセプター遺伝子をiPS細胞に導入し、再生させて細胞療法に用いるというアプローチ。現在この方法を用いたがんの免疫療法を臨床試験に向けて開発中である(図2)。

この方法は感染症にも応用できる。現在、藤田医科大学と共同で、新型コロナウイルス感染症へ応用する研究を進めている(図3)。

参考文献

1. Maeda T, et al. Regeneration of tumor antigen-specific cytotoxic T lymphocytes from iPSCs transduced with exogenous TCR genes. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 19:250-260. 2020
2. Kashima S, et al. Cytotoxic T Lymphocytes Regenerated from iPS Cells Have Therapeutic Efficacy in a Patient-Derived Xenograft Solid Tumor Model. *iScience.* 23(4):100998. 2020.
3. Nagano S, et al. T cell-derived iPSCs as a source of regenerated T cells: high frequency production of iPS clones capable of generating potent cytotoxic T cells. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 16: 126-135, 2020.
4. Ichise H, et al. NK cell alloreactivity against KIR ligand-mismatched HLA-haploidentical tissue derived from HLA haplotype-homozygous iPS cells. *Stem Cell Reports.* 9:853-867, 2017
5. Maeda T, et al. Regeneration of CD8αβ T cells from T cell-derived iPSC imparts potent tumor antigen-specific cytotoxicity. *Cancer Research.* 76: 6839-6850, 2016
6. Ikawa T, et al. Conversion of T cells to B cells by inactivation of polycomb-mediated epigenetic suppression of B lineage program. *Genes & Development.* 30:2475-2485, 2016
7. Vizcardo R, et al. Regeneration of human tumor antigen-specific T cells from iPS cells derived from mature CD8+ T cells. *Cell Stem Cell.* 12: 31-36. 2013.
8. Ikawa, T, et al. An essential developmental checkpoint for production of the T cell lineage. *Science.* 329: 93-96, 2010
9. Wada H, et al. Adult T cell progenitors retain myeloid potential. *Nature.* 452: 768-772, 2008

図1 主な研究課題

1. 造血幹細胞からT前駆細胞へ至る過程
2. 胸腺内T細胞分化経路
3. 胸腺環境の発生
4. 免疫細胞の再生の誘導

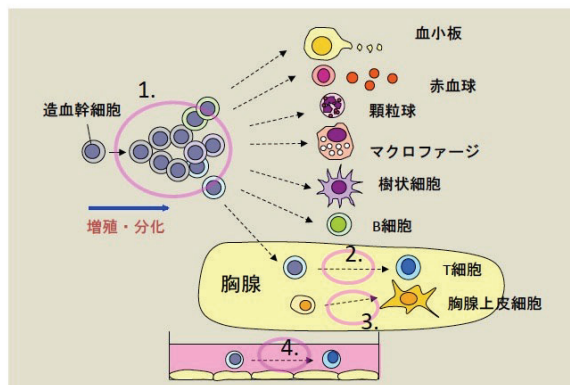


図2 再生T細胞を用いたがんの免疫療法

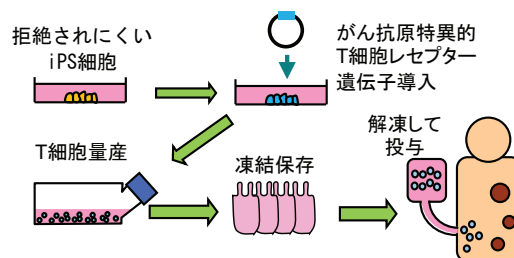
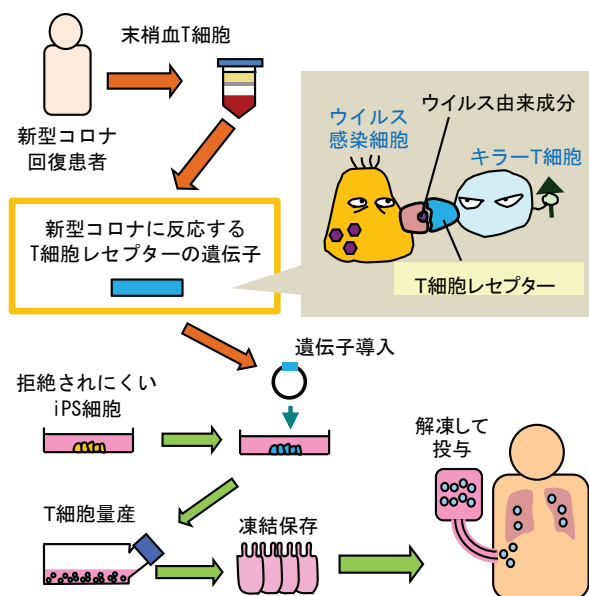


図3 再生T細胞を用いた新型コロナウイルス感染症療法

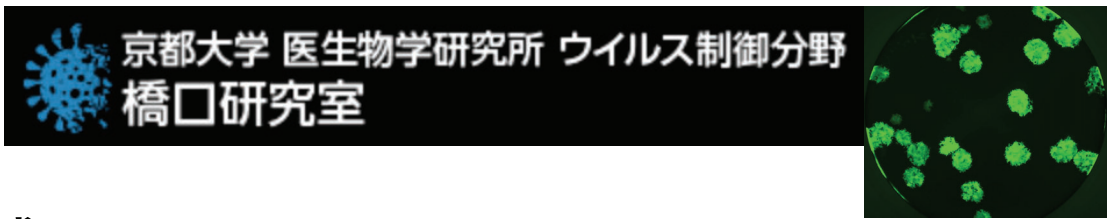


参考図書

「もっとよくわかる！免疫学」
羊土社 2011年2月

「マンガでわかる免疫学」
オーム社 2014年6月



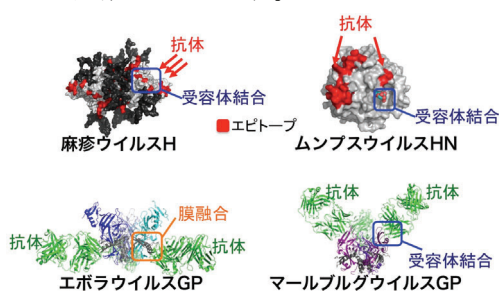


感染症は今なお世界中の子どもたちの脅威となっています。この問題を解決するため、私たちは小児関連のウイルス感染症の研究を行っています。特に、ウイルスの細胞侵入機構および化合物・ペプチド・糖鎖・抗体による侵入阻害機構の解明に注力し、ウイルス学的手法と構造生物学的手法を組み合わせたアプローチで研究を進めています。主要研究項目としては、ウイルスの病原性の解明およびウイルス疾患に対する予防・治療法開発の2つが大きな柱となっています。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19)、エボラウイルス病 (出血熱) 等、各メディアで報道される感染症のニュースや、麻疹 (はしか) や流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) など、ワクチンにより予防可能であるにもかかわらず全国的に流行する感染症のニュースを目にする機会が多いと思います。ウイルス性疾患の研究は年々進んでいますが、まだまだ未解明なことが非常に多くあり、新型ウイルスの出現に備えるためにもウイルスの基礎研究が非常に重要になります。

さらに、感染症に対抗する手段であるワクチンによる予防や薬剤による治療は、実は限られたウイルス性疾患に対してのみで、多くの感染症で治療法や予防法はありません。

私たちは、ヒトに病気を起こすウイルスが細胞に感染し自らを再生産するプロセスを様々なアプローチによって解明し、ウイルス性疾患の予防・治療に役立てることを目指しています。



構造解析技術を活用したウイルス中和メカニズムの解明

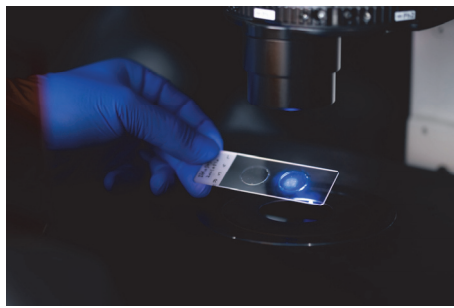
● **連絡先・詳細は HP を御覧ください!**

<https://medvirology.infront.kyoto-u.ac.jp>

- ✓ 麻疹・ムンプスウイルス
 - ✓ コロナウイルス
 - ✓ エボラ・マールブルグウイルス
- 等のウイルス感染症研究を行っています。

研究成果

1. Onodera T, et al. A SARS-CoV-2 Antibody Broadly Neutralizes SARS-related Coronaviruses and Variants by Coordinated Recognition of a Virus Vulnerable Site. *Immunity* 2021
2. Ikegame S, et al. Fitness selection of hyperfusogenic measles virus F proteins associated with neuropathogenic phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021
3. Kubota M et al. Molecular Mechanism of the Flexible Glycan Receptor Recognition by Mumps Virus. *J Virol.* 2019
4. *Hashiguchi T et al. Structures of the prefusion form of measles virus fusion protein in complex with inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018
5. Kubota M et al. Trisaccharide containing alpha2,3-linked sialic acid is a receptor for mumps virus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016
6. Hashiguchi T, et al. Structural basis for Marburg virus neutralization by a cross-reactive human antibody. *Cell.* 2015
7. Flyak AI et al. Mechanism of human antibody-mediated neutralization of marburg virus. *Cell.* 2015
8. Hashiguchi T et al. Structure of the measles virus hemagglutinin bound to its cellular receptor SLAM. *Nat Struct Mol Biol.* 2011
9. Hashiguchi T et al. Crystal structure of measles virus hemagglutinin provides insight into effective vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007



朝長研究室

RNAウイルス分野

主な研究項目

- ボルナウイルスの感染機構の解析
- 新興ボルナウイルスの病原性解明
- RNAウイルスの内在化機構と進化的意義の解明
- ボルナウイルスを利用した新規RNAウイルスベクターの開発



研究について

本研究室では、ウイルスと宿主細胞の相互作用を分子レベルで明らかにし、ウイルスの病原性やウイルスと宿主の共進化を明らかにすることを目標に研究を行っています。主な研究テーマは、(1)RNAウイルスの中でもユニークな感染の仕組みを持つボルナウイルスの感染機構の解明、(2)人獣共通感染症の危険性がある新興ボルナウイルスの病原性の解明、(3)内在性RNAウイルスの網羅的検索と進化的意義の解析、(4)ボルナウイルスベクターの開発と応用です。

ボルナウイルスは、細胞核で持続感染するRNAウイルスです。これまでに様々な哺乳類や鳥類での感染が確認されており、神経疾患との関連が示唆されています。近年では人に致死性脳炎を起こす新興ボルナウイルスも見つかっており、**人獣共通感染症**としての病原性解明が重要になっています。一方、私たちのゲノムの中には、過去に感染したボルナウイルスに由来する遺伝情報(**内在性ボルナウイルス**)が存在しています。内在性ボルナウイルスの発現や機能を調べることで、ウイルスと宿主の共進化の謎の解明を行っています。さらに、私たちが開発した人工的にボルナウイルスを作製する組換え技術を用いて、遺伝子治療や再生医療への応用を目指した**ボルナウイルスベクター**の開発研究にも力を入れています。

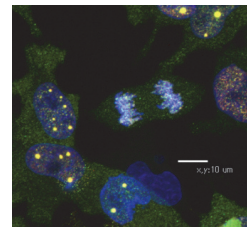


図1. 細胞核で持続感染するボルナウイルスの複製機構

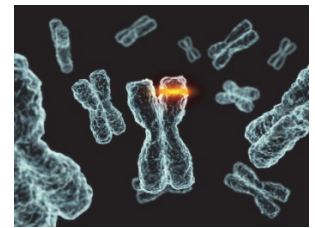


図2. 動物ゲノムに存在する内在性ボルナウイルスの発現と意義

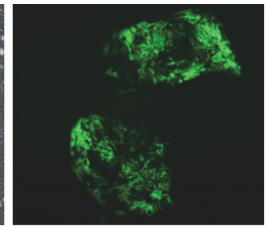
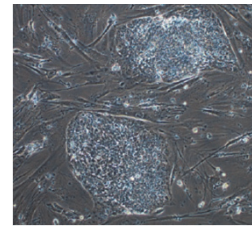


図3. iPS細胞に導入されたGFP発現ボルナウイルスベクター

最近の研究成果

1. Kawasaki J, Kojima S, et al., One hundred million years history of bornavirus infections hidden in vertebrate genomes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 118(20):e2026235118. (2021)
2. Kojima S, Yoshikawa K, et al., Virus-like insertions with sequence signatures similar to those of endogenous non-retroviral RNA viruses in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 118(5):e2010758118. (2021)
3. Yanai M, Kojima S, Sakai S, et al., ADAR2 is involved in self and nonself recognition of Borna disease virus genomic RNA in the nucleus. *J Virol*. (2020)
4. Kojima S, Sato R, Yanai M, Komatsu Y et al. Splicing-Dependent Subcellular Targeting of Borna Disease Virus Nucleoprotein Isoforms. *J Virol*. 93:e01621-18 (2019)
5. Parrish NF and Tomonaga K. A viral (Arc)hive for metazoan memory. *Cell* 172(1-2):8-10 (2018)
6. Ikeda Y, Makino A, et al. A novel intranuclear RNA vector system for long-term stem cell modification. *Gene Ther* 23:256-262 (2016)
7. Sofuku K, Parrish NF, et al. Transcription profiling demonstrates epigenetic control of non-retroviral RNA virus-derived elements in the human genome. *Cell Rep*. 12:1548-1554 (2015)
8. Fujino K, Horie M, et al. Inhibition of Borna disease virus replication by an endogenous bornavirus-like element in the ground squirrel genome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 111:13175-13180 (2014).
9. Matsumoto Y, Hayashi Y, et al. Bornavirus closely associates and segregates with host chromosomes to ensure persistent intranuclear infection. *Cell Host Microbe* 11:492-503 (2012)
10. Horie M, Honda T, et al. Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* 463:84-87 (2010)

連絡先:

朝長啓造
医研3号館4階417号
Tel : 075-751-4034
e-mail : tomonaga@infront.kyoto-u.ac.jp
URL : <https://t.rnavirus.virus.kyoto-u.ac.jp/>

教授 野田 岳志
助教 中野 雅博

助教 村本 裕紀子
特定助教 杉田 征彦

私たちの研究室では、病原性ウイルスの細胞内増殖機構と病原性発現機構に関する研究を進めています。対象とするウイルスは、呼吸器感染症を引き起こすインフルエンザウイルス、新型コロナウイルス、ヒトに致死的な出血熱を引き起こすエボラウイルス、マールブルクウイルス、ラッサウイルスです。

私たちの研究室が目指すのは、オリジナリティの高いウイルス研究です。クライオ電子顕微鏡や高速原子間力顕微鏡を用いてウイルスタンパク質の構造や感染細胞の構造変化を自由自在に解析できるのは、日本で私たちの研究室だけです。

また、ヒト体内におけるウイルス増殖機構や病原性発現機構を正しく理解するため、異分野融合研究を開始し、ES細胞やiPS細胞由来のオルガノイドを用いたウイルス研究を進めています。

従来からの研究手法にとらわれず、新しい手法を取り入れたり異分野の研究室との共同研究を進めることでユニークなウイルス研究をしたいと考えている学生さんを募集します。5年くらい研究に没頭したいという学生さんはぜひ見学に来てください。

1. Fujita-Fujiharu et al. Structural insight into Marburg virus nucleoprotein-RNA complex formation. **Nat. Commun.** (2022)
2. Miyamoto et al. Contribution of RNA-RNA interactions mediated by the genome packaging signals for the selective genome packaging of influenza A virus. **J Virol.** (2022)
3. Miyamoto et al. Migration of influenza virus nucleoprotein into the nucleolus is essential for ribonucleoprotein complex formation. **mBio** (2022)
4. Nakano et al. Ultrastructure of influenza virus ribonucleoprotein complexes during viral RNA synthesis. **Commun. Biol.** (2021)
5. Takenaga et al. CP100356 Hydrochloride, a P-Glycoprotein Inhibitor, Inhibits Lassa Virus Entry: Implication of a Candidate Pan-Mammarenavirus Entry Inhibitor. **Viruses** (2021)
6. Sugita et al. Cryo-EM structure of the Ebola virus nucleoprotein-RNA complex at 3.6 Å resolution. **Nature** (2018)
7. Noda et al. Importance of the 1+7 configuration of ribonucleoprotein complexes for influenza A virus genome packaging. **Nat. Commun.** (2018)



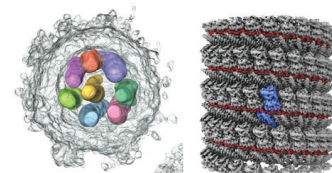
連絡先：野田岳志

Email: t-noda@infront.kyoto-u.ac.jp

Facebook: <https://www.facebook.com/NodaLab>

Access：3号館4階 404号室

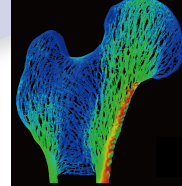
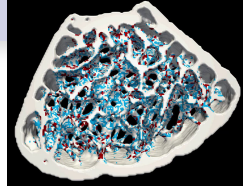
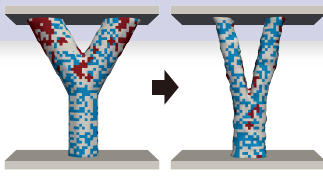
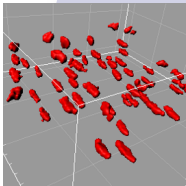
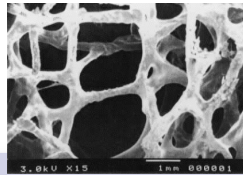
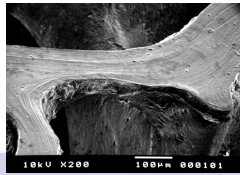
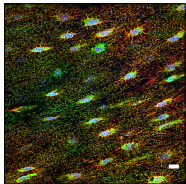
京都大学は男女共同参画を推進しています。
女性の積極的な進学を応援します。



研究概要

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、医科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。

骨組織の機能的適応のバイオメカニクス



骨細胞による力学刺激感知

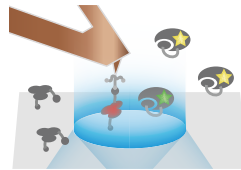
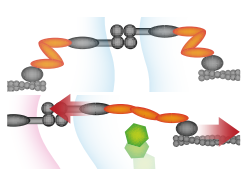
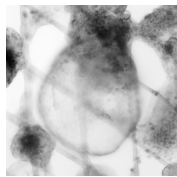
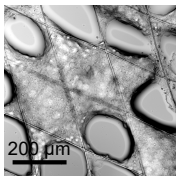
骨梁の形態変化

海綿骨の形態変化

大腿骨の機能的適応

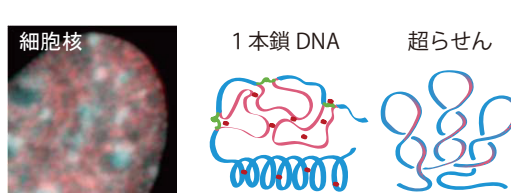
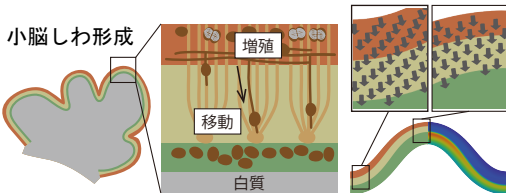
骨 は周囲の力学環境変化に応じてリモデリングすることで、外部形状や内部構造を能動的に変化させる。本研究では、力学刺激に対する骨構成細胞の協調的な代謝活動が、骨組織の機能的適応変化を引き起こすメカニズムの解明を目指している。

形態形成ダイナミクスの多階層バイオメカニクス



メッシュシート上の立体組織形成

細胞による力感知の分子メカニズム



組織形態形成シミュレーション

核内における DNA のナノ力学動態

生 体組織の形態形成は、組織から細胞・分子のスケールにおける力の作用により、多階層で制御される。本研究では、マルチスケールの実験・シミュレーション、人工ナノ・マイクロシステムを駆使して、力学的観点から形態形成ダイナミクスのメカニズム解明を目指している。

最近の研究業績

1. Ando Y, Okeyo K, et al., Biochem Biophys Res Commun, 590, 2022.
2. Yokoyama Y, Kameo Y, et al., Biomech Model Mechanobiol, 20, 2021.
3. Kim J, Ishikawa K, et al., Sci Rep, 11:9009, 2021.
4. Nakao N, Mori I, et al., J Biomech, 117, 2021.
5. Kameo Y, Miya Y, et al., Sci Adv, 6:10, 2020.

連絡先

教授 安達 泰治

医生物学研究所 1号館 209室

TEL 075-751-4853

E-mail adachi@infront.kyoto-u.ac.jp

URL <https://www.infront.kyoto-u.ac.jp/laboratory/lab25/>



生命システム研究部門 発生システム制御分野

研究内容： 多細胞動態・発生生物学・細胞生物学・幹細胞工学・再生医

ホームページ：<http://www.infront.kyoto-u.ac.jp/research/lab26/>

スタッフ：

教授 永樂元次

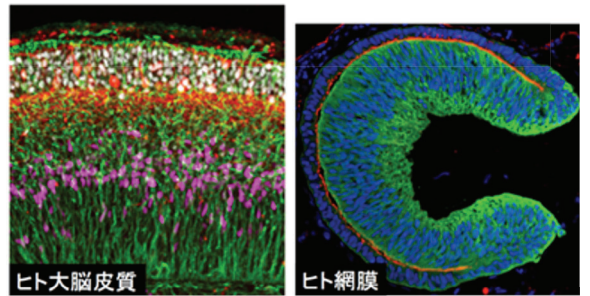
准教授 大串雅俊

助教 瀬戸 裕介

研究概要： 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。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為に、私たちの研究室では多能性幹細胞(ES 細胞/iPS 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。

in vitro での機能的組織形成のための幹細胞制御技術の開発

ES 細胞やiPS 細胞は全ての種類の体細胞と生殖細胞に分化する能力(多能性)を有しており、これらの多能性幹細胞から立体的な生体組織(オルガノイド)形成技術が近年盛んに研究されてきました。これらの新しい技術は再生医療だけでなく、疾患モデル研究や創薬プラットフォームの分野でも注目されています。本研究室ではこれまでに、発生過程において多細胞体が自己組織化的に複雑なパターンや特徴的な立体形状を獲得する性質を利用して、層構造を持った大脳組織や網膜組織をES/iPS 細胞から形成する技術を開発してきました。

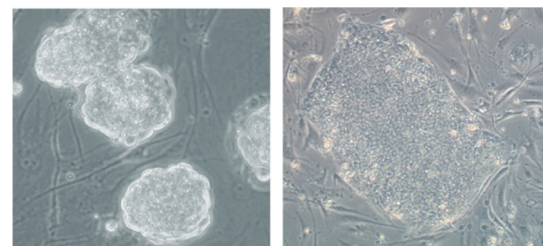


ヒトES細胞から誘導した大脳組織(左)と網膜組織(右)

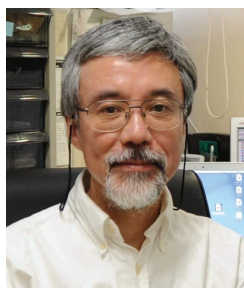
発生システムを制御し複雑な機能性組織を試験管内形成するための新たな技術開発に取り組むとともに、これらの技術を再生医療や創薬などに応用するための基盤研究も行なっています。

ヒト ES 細胞の特性解析

ES 細胞は、私たちヒトを含むいくつかの哺乳類動物で樹立されていますが、歴史的にはまずマウスES 細胞を用いた研究が先行し、細胞特性や多能性維持の分子機構に関する知見、細胞操作技術のノウハウが蓄積してきました。その後、やや遅れてサルやヒトなどのES 細胞の研究が発展してきましたが、その結果、霊長類であるサル・ヒトES 細胞は、齧歯類であるマウスES 細胞とはかなり異なる形質を持つことが分かってきました。このような背景を踏まえ、分子生物学や細胞生物学、発生学からのアプローチに、新しい遺伝子改変技術や細胞操作法、解析手法を取り入れながら、ヒトES 細胞の特性解析に取り組んでいます。特に、霊長類のES 細胞に特徴的な性質に注目し、その分子的基盤や生物学上の意義について理解を深めることを目指しています。このような研究を通じて、ヒト多能性幹細胞を活用した再生医療や創薬の可能性を拡げたい。



生体膜システム分野



教授： 秋山芳展

Yoshinori AKIYAMA D. Sc. Professor

E-mail: yakiyama@infront.kyoto-u.ac.jp

Lab HP URL: <http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/akiyama/index.html>

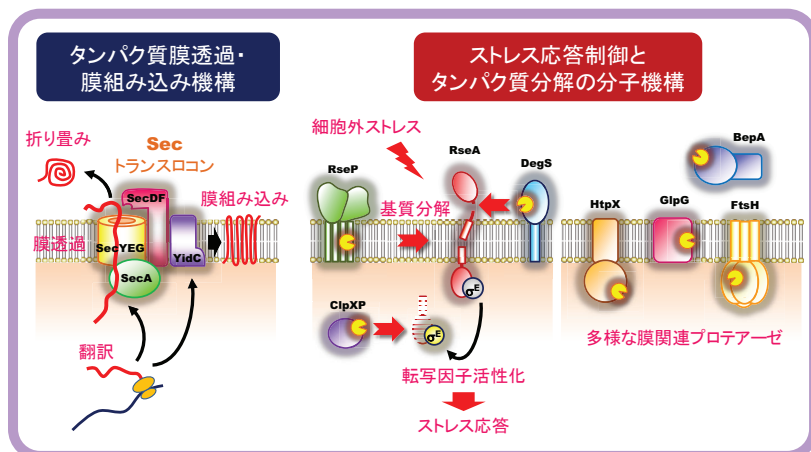
当研究室では、細胞表層タンパク質の発現、折り畳み、アセンブリー、分解などの諸過程が的確に起こるために細胞に備えられている仕組みを、分子生物学、生化学、遺伝学、構造生物学等様々なアプローチにより解析し、細菌細胞表層タンパク質の機能発現と秩序維持機構を明らかにしようと努めています。

研究内容

タンパク質膜透過・膜組み込み機構: タンパク質の膜透過は、進化的に保存されたトランスロコン (SecYEG複合体)を介して起こります。膜透過に関わる分子モーターSecAや膜因子SecDFの機能に注目しつつ、この過程の分子レベルでの解明を目指しています。また、分泌タンパク質VemPの翻訳停止とそれによる膜透過装置関連遺伝子発現制御機構の解析も行っています。

タンパク質分解・ストレス応答制御の分子機構と制御: タンパク質の分解は、異常なタンパク質の除去とともに、標的タンパク質の特異的切断による機能調節にも重要です。これらに関わる細胞表層プロテアーゼRseP, GlpG, HtpX, BepA等の機能や、その制御機構の解明に取り組んでいます。

細菌の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する



スタッフ

准教授： 森 博幸

助教： 檜作 洋平

研究室所在地:

医研2号館

2階東側 (秋山:201号室)

最近の論文

Miyazaki, R., Watanabe, T., Yoshitani, K., and Akiyama, Y. (2021) Edge strand of *Escherichia coli* BepA interacts with immature LptD on the β -barrel assembly machine to direct it to on- and off-pathways. *eLife* 10, e70541.

Yokoyama, T., *et al.* (2021) The *Escherichia coli* S2P intramembrane protease RseP regulates ferric citrate uptake by cleaving the sigma factor regulator FecR. *J. Biol. Chem.* 296, 100673.

Tamura-Sakaguchi, R., *et al.* (2021) Moving toward generalizable NZ-1 labeling for 3D structure determination with optimized epitope tag insertion. *Acta Crystallogr. D* 77, 645-662.

Daimon, Y., Narita, S., *et al.* (2020) Reversible auto-inhibitory regulation of *Escherichia coli* metallopeptidase BepA for selective β -barrel protein degradation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117, 27989-27996.

Miyake, T., Hizukuri, Y., and Akiyama, Y. (2020) Involvement of a membrane-bound amphiphilic helix in substrate discrimination and binding by an *Escherichia coli* S2P peptidase RseP. *Front. Microbiol.* 11, 607381.

Miyazaki, R., Akiyama, Y., and Mori, H. (2020) Fine interaction profiling of VemP and mechanisms responsible for its translocation-coupled arrest-cancelation. *eLife* 9, e62623.

Shahrizal, M., *et al.* (2019) Structural basis of the function of the β -barrel assembly-enhancing protease BepA. *J. Mol. Biol.* 431, 625-635.

組織恒常性システム分野

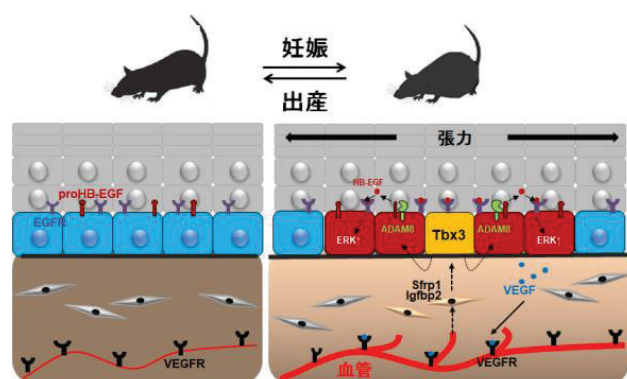
Laboratory of Tissue Homeostasis



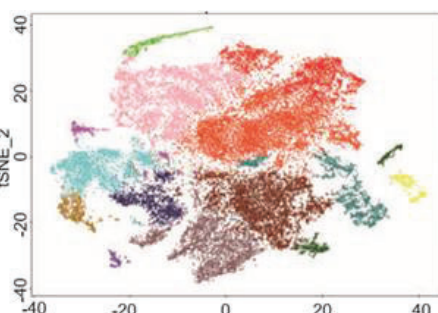
教授	豊島	文子	Fumiko Toyoshima
助教	小田	裕香子	Yukako Oda
助教	石橋	理基	Riki Ishibashi
助教	一條	遼	Ryo Ichijo
特定助教	小林	芳彦	Yoshihiko Kobayashi

研究内容

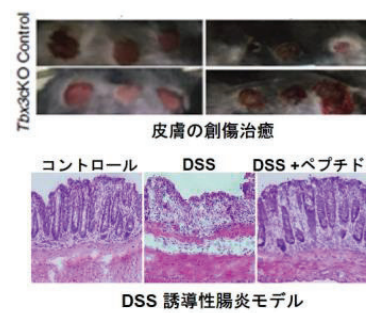
成体の各臓器には、恒常性を維持するための多細胞間・多臓器間ネットワークが存在します。このシステムは、体の生理変化や組織損傷に応じてダイナミックに変化し、組織のリモデリングや修復を誘導します。当研究室では、「妊娠」「肥満」「炎症疾患」における臓器リモデリング・適応機構について研究しています。1細胞遺伝子発現解析、細胞系譜解析、生体イメージング解析、CRISPR遺伝子ターゲティング手法などを用いて、血管/神経/免疫/間質/上皮細胞等からなる異種細胞間ネットワークが、液性因子や組織内の力場を感知して臓器の形態と機能を変化させるメカニズムを明らかにします。妊娠期の母体臓器リモデリングが、胎児の発生や成長後の疾患に関わる可能性について検証を進めるとともに、母体リモデリング機構を利用した「老化・肥満」や「炎症疾患」に対する新しい再生医療・組織修復技術の開発を目指します。



妊娠における腹部皮膚のリモデリング機構



妊娠マウス皮膚の1細胞解析



損傷修復への応用

参考文献

1. Ichijo R, Kabata M, Kidoya H, Muramatsu F, Ishibashi R, Abe K, Tsutsui K, Kubo H, Iizuka Y, Kitano S, Miyachi H, Kubota Y, Fujiwara H, Sada A, Yamamoto T, Toyoshima F. Vasculature-driven stem cell population coordinates tissue scaling in dynamic organs. *Sci. Adv.* 7, ea2575 (2021)
2. Oda Y, Takahashi C, Harada S, Nakamura S, Sun D, Kiso K, Urata Y, Miyachi H, Fujiyoshi Y, Honigsmann A, Uchida S, Ishihama Y, Toyoshima F. Discovery of anti-inflammatory physiological peptides that promote tissue-repair by reinforcing epithelial barrier formation. *Sci. Adv.* 7, abj6895 (2021)
3. Ishibashi R, Abe K, Ido N, Kitano S, Miyachi H, Toyoshima F. Genome editing with the donor plasmid equipped with synthetic crRNA-target sequence. *Sci. Rep.* 10, 14120 (2020) doi: 10.1038/s41598-020-70804-6
4. Ichijo, R., Kobayashi, H., Yoneda, S., Iizuka, Y., Kubo, H., Matsumura, S., Kitano, S., Miyachi, H., Honda, T., and Toyoshima, F. Tbx3-dependent amplifying stem cell progeny drives interfollicular epidermal expansion during pregnancy and regeneration. *Nat. Commun.* 8, 508 (2017)

連絡先 医生物学研究所2号館 2階 220号室
E-mail : ftoyoshi@infront.kyoto-u.ac.jp
HP: <https://www2.infront.kyoto-u.ac.jp/Toyoshima-HP/>

大学院 京都大学大学院 生命科学研究科 高次生命科学専攻 細胞増殖統御学分野

Bioinformatics Research Team



VANDENBON Alexis (准教授)
生命科学研究科・高次生命科学専攻
alexisvdb@infront.kyoto-u.ac.jp
genomics.virus.kyoto-u.ac.jp/alexisvdb
2号館 2階 219号室



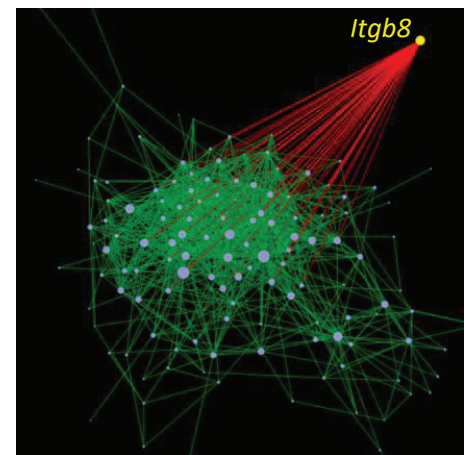
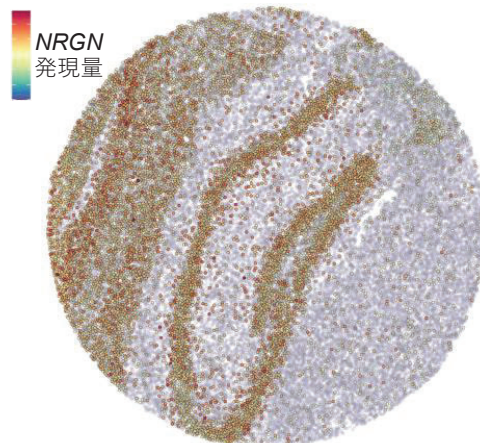
バイオインフォマティクスは生物学、数学、統計学、機械学習、プログラミング等を組み合わせた分野です。膨大なデータから生物学的に意味のある情報を抽出することは近年ますます重要性を増しています。

研究内容

様々なレベルにおける遺伝子発現調節を、RやPythonを用いて解析しています。

1. 1細胞RNA-seqなどの高次元データを探索するためのバイオインフォマティクス手法の開発。[1]
2. 刺激を受けた細胞のChIP-seq時系列データを用いて、ヒストン修飾の変化パターンと遺伝子発現の関係性を解析。[2]
3. 多数のデータセットの統合解析に基づいた、ゲノムワイドな遺伝子共発現ネットワークのデータベースを構築。[3]
4. 共同研究プロジェクトとして、肝臓組織や造血前駆細胞などの1細胞RNA-seqや空間トランスクリプトームの解析。

```
1 for(x in 1:n(x))
2   w.train = w[sats=x]
3   y.train = y[sats=x]
4   w.test = w[sats=-x]
5   y.test = y[sats=-x]
6
7 model = lmer(y.train ~ bcix.train + df.best_off.boundary.knots.boundary.knots, c
8
9 y.pred = predict(model, data.frame(x.train(x.test), type="response"))
10  preds[i] = log2(mean(y.pred - y.test[i]))
11
12  # message(degree, " ", df, " ", preds)
13
14  # update if better solution
15  if(preds < best_preds[i])
16    best_preds[i] = preds
17  best_degree = degree
18  best_df = df
19
20  if (for df)
21    #
22
23  message("## best: pred = ", round(best_preds[i]))
24  message("## best: degree = ", best_degree)
25  message("## best: df = ", best_df)
26
27 model = lmer(y.train ~ bcix + df.best_off.boundary.knots.boundary.knots, degree=best_of
28
29 x.test = seq(range(x[1], range(x[2]), length.out=1000))
30  fitted_v = predict(model, data.frame(x=x.test), type="response")
31
32  get_model_json(particle)
```



RやPythonを用いた手法の開発

約4万個の細胞を含む空間転写データの探索的分析

Treg特異的遺伝子群の共発現ネットワーク解析

参考論文

- [1] Vandenbon A.* and Diez D. A clustering-independent method for finding differentially expressed genes in single-cell transcriptome data, *Nat. Commun.*, 11 (1), 4318, 2020.
See also github.com/alexisvdb/singleCellHaystack
- [2] Vandenbon A.*†, Kumagai Y.†, et al., Waves of chromatin modifications in mouse dendritic cells in response to LPS stimulation, *Genome Biol.*, 19:138, 2018.
- [3] Vandenbon A.*, Dinh V.H., et al., Immuno-Navigator, a batch-corrected co-expression database, reveals cell type-specific gene networks in the immune system, *PNAS*, 113(17):E2393-402, 2016.
See also genomics.virus.kyoto-u.ac.jp/immuno-navigator/

生命システム研究部門 数理生物学分野

教授 望月 敦史 Atsushi MOCHIZUKI

特定准教授 岡田 崇 Takashi OKADA

特定准教授 境 祐二 Yuji SAKAI

研究室 HP <https://mathbio.infront.kyoto-u.ac.jp/>

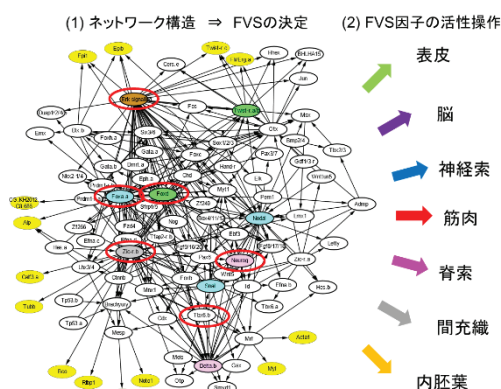
E-mail: mochi@infront.kyoto-u.ac.jp



我々は、数理科学や計算科学などの理論的手法を用いて、生命現象の解明に取り組んでいます。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システムに支配され、そのダイナミクスから生命機能が生まれることが明らかとなりました。理論的手法を用いることで、複雑なシステムに統合的な理解を与え、システムを支配する本質的法則を導くことができます。

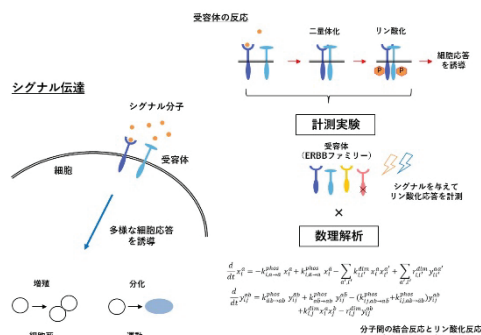
話題 1：遺伝子調節ネットワークの制御

様々な生命現象に多数種の遺伝子が関わっていること、それらが互いに複雑な調節を行っていることが明らかになりました。我々は、調節ネットワークの情報だけから、力学的に重要な一部の分子を決定できる理論を世界で初めて構築しました。例えば、図はホヤの初期発生で細胞運命を支配する遺伝子ネットワークの解析結果ですが、92の分子のうち6つにより、ネットワーク全体のダイナミクスを捉えられ、操作できることが数学的に予測されました。実験グループとの共同研究により、これらの分子の活性を操作し細胞状態を人工的に再現することで、この予測を検証しました。またその過程でネットワーク情報に欠落があることが予測され、実際に未知の制御が発見され、ネットワークの情報の更新がなされました。



話題 2：シグナル伝達による多様な細胞応答の起源

多細胞生物は、シグナル分子を互いにやり取りすることで、細胞間で協調した振る舞いを実現しています。シグナル分子を受け取る受容体のグループの1つに、ERBB1、ERBB2、ERBB3、ERBB4 からなる ERBB ファミリーがあります。ERBB にシグナル分子が結合すると、各種の二量体が形成され、二量体の中で互いをリン酸化する反応が起こり、これが細胞増殖や分化などの多様な応答を引き起こします。ヒトでは組織間で4種のERBBの組成が異なることが分かっており、組織ごとに異なる振る舞いを作り出していると考えられています。ところが、ERBBの結合反応やリン酸化反応の詳細を計測することは難しく、応答の多様性がどのように作り出されているのか、分かっていませんでした。これに対し我々は、計測実験と数理モデルを組み合わせることで、4種のERBBの反応特性と、シグナルによるそれらの変化を、初めて特定することに成功しました。その結果、4種のERBB分子の間でリン酸化反応速度が異なることが、応答の多様性に大きな効果をもたらしていると分かりました。



最近の業績

Kobayashi K., Maeda K., Tokuoaka M., Mochizuki A. and Satou Y. (2021) Using linkage logic theory to control dynamics of a gene regulatory network of a chordate embryo. *Sci. Rep.* **11**, 4001.

Tokuoka M., Maeda K., Kobayashi K., Mochizuki A. and Satou Y. (2021) The gene regulatory system for specifying germ layers in an early chordate embryo. *Sci. Adv.* **7**, eabf8210.

Mii Y., Nakazato K., Pack C. G., Ikeda T., Sako Y., Mochizuki A., Taira M. and Takada S. (2021) Quantitative analyses reveal extracellular dynamics of Wnt ligands in *Xenopus* embryos. *eLife* **10**, e55108.

Okada T., Mochizuki A., Furuta M., Tsai J.-C.. (2021) Flux-augmented bifurcation analysis in chemical reaction network systems. *Phys. Rev. E* **103**, 062212.

Akaki K., Ogata K., Yamauchi Y., Iwai No., Tse K. M., Hia F., Mochizuki A., Ishihama Y., Mino T., Takeuchi O. (2021) IRAK1-dependent Regnase-1-14-3-3 complex formation controls Regnase-1-mediated mRNA decay. *eLife* **10**, e71966.

Okada T., Miyagi H., Sako Y., Hiroshima M.*, and Mochizuki A.* (2022) Origin of diverse phosphorylation patterns in the ERBB system *Biophysical Journal* **121**, 470–480.

望月敦史 (2021) 理論生物学概論. 共立出版

幹細胞遺伝学分野 Laboratory of Stem Cell Genetics

スタッフ

教授 遊佐 宏介 (k.yusa@infront.kyoto-u.ac.jp) 助教 樽本 雄介 西淵 剛平 青木 一成

当研究室は2018年10月に発足した比較的新しい研究室です。教授の遊佐は博士課程修了後、イギリスで11年間研究活動を行ってきました。また、樽本助教は米国コールドスプリングハーバー、西淵助教はフランスモンペリエにて研究活動を行っており、国際経験豊富なラボスタッフです。また、青木助教は医師でもあり、スタッフメンバーが様々な研究バックグラウンドを持ちます。一緒に研究を行っていく大学院生・研究員、大募集中です。

研究内容

順遺伝学

CRISPRを用いた遺伝子スクリーニング法

幹細胞研究

- ・ ヒトES/iPS細胞の未分化維持機構の解析
- ・ ヒトES/iPS細胞の細胞分化に関わる分子機構の解析
- ・ より効率の良い分化法の開発

がん研究

- ・ 乳がん卵巣がん治療薬の開発
- ・ 血液がんの新規治療標的の同定
- ・ その他のがんの新規標的の同定
- ・ 薬剤耐性機構の解析と克服

順遺伝学的手法とは、自分の着目する生命現象に関わる遺伝子を網羅的スクリーニング法により同定する遺伝学的研究手法です。この手法を使い、着目表現形質に関わる遺伝子を最初に同定し、さらにこれら遺伝子の詳細な機能解析を実施するという手順で研究を進めます。生命現象との関連がすでに確立した遺伝子に着目するので、研究を有利に進めることができます。

当研究室ではゲノム編集技術CRISPR-Cas9システムを応用したCRISPRスクリーニング法を開発し2014年に発表しました。この技術を使い、現在は下の二つの研究分野に特に着目して研究を行っています。

《幹細胞研究》

ヒトES/iPS細胞は再生医療において細胞治療の供給源になるだけでなく、ヒトの病態を培養容器上で再現しその分子メカニズムを解析するのに重要な研究ツールです。ES/iPS細胞がどのように未分化性を維持し、どのように分化が進んでいくのかを明らかとするため、CRISPRスクリーニングを用いて関連遺伝子の同定、解析を進める。

《がん研究》

日本人の死因第一位はがんであり、約3.6人に1人ががんで死亡しています。これまでに様々な治療法が開発されているが、全てのヒトに効く薬はありません。CRISPRスクリーニングを用いてがん細胞の増殖に関わる遺伝子を同定、解析を行うことで、この増殖を止める方法(=薬)を開発します。具体的には、血液がん、乳がん卵巣がんに特化しています。

参考文献

1. Behan FM. et al. Prioritisation of cancer therapeutic targets using CRISPR-Cas9 screening. **Nature** 568:511 (2019)
2. Tzelepis K. et al. SRPK1 is a therapeutic vulnerability in acute myeloid leukemia through its effects on alternative isoforms of epigenetic regulators including BRD4. **Nature Communications** 9:5378 (2018)
3. Li M. et al. Genome-wide CRISPR-KO screen uncovers mTORC1-mediated GSK3 regulation in naïve pluripotency maintenance and Dissolution. **Cell Reports** 24:489 (2018)
4. Tzelepis K. et al. A CRISPR Dropout Screen Identifies Genetic Vulnerabilities and Therapeutic Targets in Acute Myeloid Leukemia. **Cell Reports** 17:1993 (2016)
5. Koike-Yusa H. et al. Genome-wide recessive genetic screening in mammalian cells with a lentiviral CRISPR-guide RNA library. **Nature Biotechnology** 32:267 (2014)

ウイルス・再生医科学研究所 幹細胞デコンストラクション分野 (今吉 研究室)

連絡先&HPアドレス：

075-751-4983

imayoshi.itaru.2n@kyoto-u.ac.jp

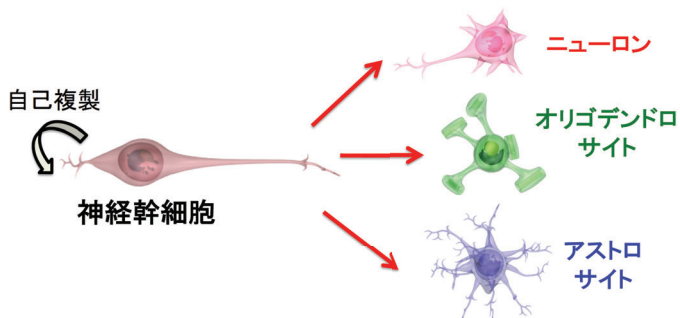
<https://brainnetworks.jimdofree.com>



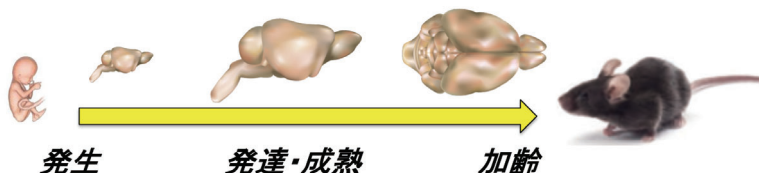
研究内容

複雑かつ精緻な哺乳類の脳神経系は、遺伝的プログラムに従い再現性良く発生・発達します。一方で、生後発達過程や成体においても、哺乳類の脳は柔軟な可塑的性質を持っています。そして、これらの二つの性質が相まって、動物の行動や高次脳機能を制御する脳神経系が出来上がり、維持されます。このような脳神経系の発生・発達・可塑性について研究を行っています。特に、神経幹細胞の制御機構とニューロン新生という現象に着目しており、分子遺伝学・光遺伝学やライブイメージングという技術を駆使して、研究を進めています。

神経幹細胞の細胞分化



脳の発生・発達・成熟



主要な研究成果

1: Yamada, M., Nagasaki, C.S., Suzuki, Y., Hirano, Y. and ***Imayoshi, I.** (2020) Optimization of light-inducible Gal4/UAS gene expression system in mammalian cells. *iScience*, 23, 101506.

2: ***Imayoshi, I.**, Tabuchi, S., Matsumoto, M., Kitano, S., Miyachi, H., *Kageyama, R. and Yamanaka, A. (2020) Light-induced silencing of neural activity in Rosa26 knock-in and BAC transgenic mice conditionally expressing the microbial halorhodopsin eNpHR3. *Sci Rep.*, 10(1):3191.

3: Sueda, R., ***Imayoshi, I.** (co-first author), Harima, Y., and *Kageyama, R. (2019) High Hes1 expression and resultant Ascl1 suppression regulate quiescent versus active neural stem cells in the adult mouse brain. *Genes Dev*, 33, 511-523.

4: Yamada, M., Suzuki, Y., Nagasaki, S., Okuno, H. and ***Imayoshi, I.** (2018) Light-inducible Tet-gene expression system in mammalian cells. *Cell Reports*, 25, 487-500.

5: Li, W.L., Chu, M.W., Wu, A., Suzuki, Y., ***Imayoshi, I.**, and *Komiya, T. (2018) Adult-born neurons facilitate olfactory bulb pattern separation during task engagement. *eLife* 7, e33006.

6. Sakamoto, M., Ieki, N., Miyoshi, G., Mochimaru, D., Miyachi, H., Imura, T., Yamaguchi, M., Fishell, G., Mori, K., Kageyama, R. and ***Imayoshi, I.** (2014) Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning. *The Journal of Neuroscience*, 34: 5788-5799.

7. ***Imayoshi, I.** and Kageyama, R.* (2014) bHLH Factors in Self-Renewal, Multipotency, and Fate Choice of Neural Progenitor Cells. *Neuron*, 82: 9-23.

8. ***Imayoshi, I.**, Isomura, A. (equal contribution), Harima, Y., Kawaguchi, K., Kori, H., Miyachi, H., Fujiwara, T.K., Ishidate, F. and *Kageyama, R. (2013) Oscillatory control of determination factors for multipotency versus fate choice in mouse neural progenitors. *Science* (Research Article) 342:1203-1208.

9. **Imayoshi, I.**, Sakamoto, M., Yamaguchi, M., Mori, K. and *Kageyama, R. (2010) Essential roles of Notch signaling in maintenance of neural stem cells in the developing and adult brains. *The Journal of Neuroscience*, 30: 3489-3498.

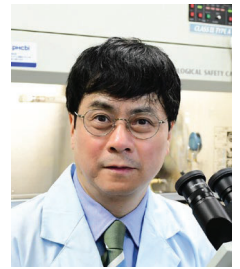
10. **Imayoshi, I.**, Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Takao, K., Miyakawa, T., Yamaguchi, M., Mori, K., Ikeda, T., Itohara, S. and *Kageyama, R. (2008) Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nature Neuroscience*, 11: 1153-1161.

ウイルス共進化分野

Lab. of Virus-Host Coevolution

動物のゲノムの約1割は「**内在性レトロウイルス**」と呼ばれるレトロウイルス由来の配列で占められています。内在性レトロウイルスは、数万年前から数億年前にレトロウイルスが宿主のゲノムに入り込み、綿々と受け継がれているものです。最近の研究により、内在性レトロウイルスは哺乳類の進化や発生に深く関わっていることが分かってきました。

私たちの研究室では、病原性ウイルスのみならず、非病原性レトロウイルスの役割、病気や動物の進化と内在性レトロウイルスの関係について研究しています。



准教授
宮沢 孝幸

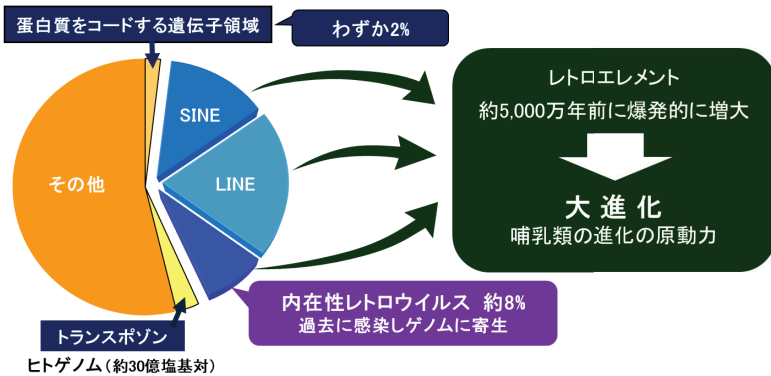
研究について

レトロウイルスは家畜において重篤な疾患を引き起こします。ヒトにおいても、ヒト免疫不全ウイルスやヒトT細胞白血病ウイルスは、後天性免疫不全症やヒト成人T細胞白血病などの重篤な疾病を引き起こし、人間社会にとって大きな脅威となっています。

このように恐ろしいイメージのレトロウイルスですが、実は私たちの体のすべての細胞に、レトロウイルスに類似した遺伝子配列（**内在性レトロウイルス**）が組み込まれており、ゲノムの約8%を占めています。（**図1**）。この内在性レトロウイルスは、いったい何をしているのでしょうか？

ゲノム中の内在性レトロウイルスは数十万年から数千万年も前に入り込んだものが多く、機能は長らく不明でした。最近になって、この内在性レトロウイルスが哺乳類の胎盤の多様化（**図2**）、発生、細胞の初期化に重要な役割を果たすことが分かってきました。

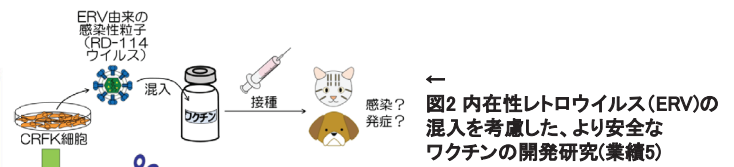
そもそもレトロウイルスは何の目的でこの世の中に現れたのでしょうか？そしてどのようにして、哺乳類の進化や発生に関わるようになったのでしょうか？**ウイルス共進化分野**では、**レトロウイルスの起源と存在意義**について探求することを主な目的としています。



【レトロエレメントの存在様式と存在意義の解明へ】

- 宿主に有利
新規生体機能の獲得
胎盤形成 (Syncytin, enJSRV, など)
外来レトロウイルスに対する防御 (Fv-1, Fv-4, など)
- 宿主に不利
恒常性の崩壊
(ゲノム不安定性の増大、既存生体機能の機能不全・消失など)
新たなレトロウイルスの創成に関与

図1 ヒトゲノムにおける寄生ゲノム(レトロエレメント)の割合



← 図2 内在性レトロウイルス(ERV)の混入を考慮した、より安全なワクチンの開発研究(業績5)

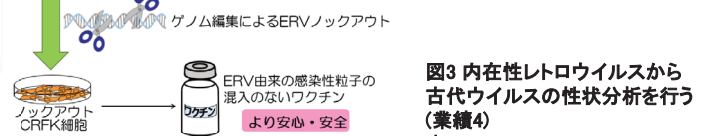


図3 内在性レトロウイルスから古代ウイルスの性状分析を行う(業績4)



図4 コアラからの採血(業績2)

研究業績

1. Shimojima, M., Miyazawa, T., Ikeda, Y., McMonagle, E.L., Haining, H., Akashi, H., Takeuchi, Y., Hosie, M. J., and Willett, B. J. 2004. Use of CD134 as a primary receptor by the feline immunodeficiency virus. *Science* **303**: 1192-1195.
2. Shojima, T., Hoshino, S., Abe, M., Yasuda, J., Shogen, H., Kobayashi, T., and Miyazawa, T. 2013. Construction and characterization of an infectious molecular clone of koala retrovirus. *J. Virol.* **87**: 5081-5088.
3. Nakaya, Y., Koshi, K., Nakagawa, S., Hashizume, K., and Miyazawa, T. 2013. Fematrin-1 is involved in fetomaternal cell-to-cell fusion in Bovinae placenta and has contributed to diversity of ruminant placentation. *J. Virol.* **87**: 10563-10572.
4. Kitao, K., Nakagawa, S., and Miyazawa, T. 2021. An ancient retroviral RNA element hidden in mammalian genomes and its involvement in co-opted retroviral gene regulation. *Retrovirology* **18**: 36.
5. Shimode, S., Sakuma, T., Yamamoto, T., and Miyazawa, T. 2022. Establishment of CRFK cells for vaccine production by inactivating endogenous retrovirus with TALEN technology. *Sci. Rep. in press*

教育理念・指導方針(抜粋)

【修士課程】

- 実験を自ら計画・実行することができる
- 英語が公用語の学会で、少なくとも1回発表する
- 英文論文を1報発表する

【博士課程】

- 独自のアイデアで実験を自ら計画・実行することができる
- 海外に一人で国際学会に参加し、発表する
- 予算申請書、報告書を書くことができるようになる
- 英文論文を3報発表する
- 英文総説を書くことができる

書籍等出版物

ずかんウイルス (技術評論社)
京大おどろきのウイルス学講義 (PHP研究所)
ウイルス学者の責任 (PHP研究所)

京都大学 医生物学研究所
ウイルス共進化分野
准教授: 宮沢 孝幸
TEL : 075-751-4814



もっと詳しく
知りたい方へ
(PHP研究所)