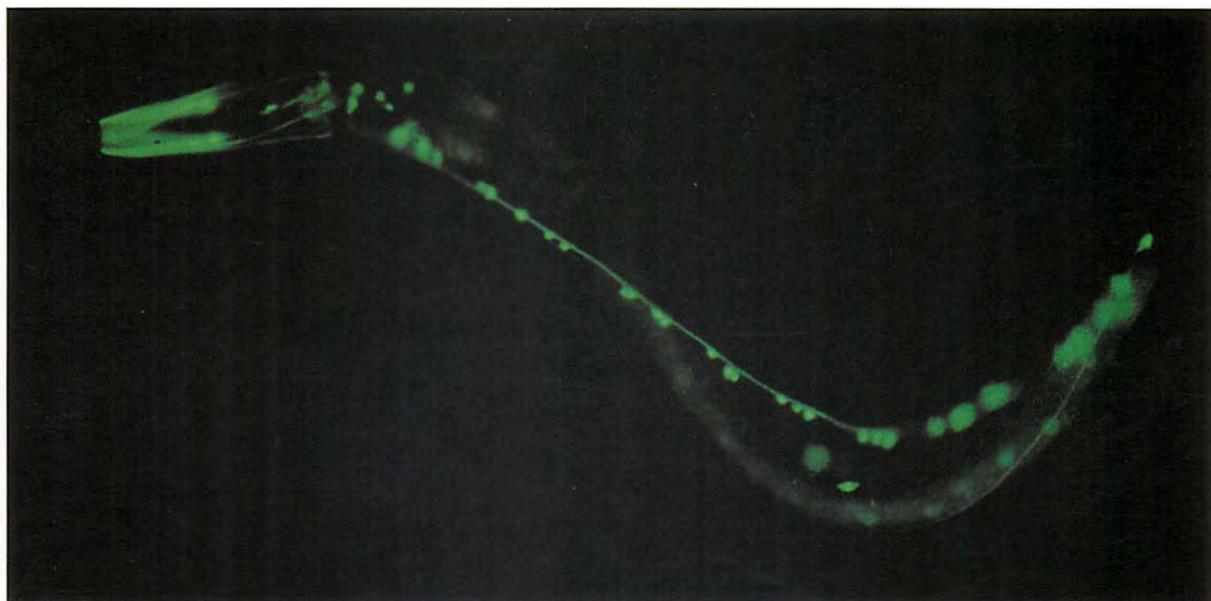


岡崎国立共同研究機構

# 基礎生物学研究所要覧

NATIONAL INSTITUTE FOR BASIC BIOLOGY



1999

大学共同利用機関

# 目 次

---

|         |    |                                   |    |
|---------|----|-----------------------------------|----|
| はじめに    | 1  | 総合研究大学院大学<br>生命科学研究科 分子生物機構論専攻の概要 | 57 |
| 沿革      | 2  | 大学院教育協力                           | 58 |
| 概要      | 4  | 基礎生物学研究所コンファレンス                   | 59 |
| 運営      | 5  | 共同研究活動                            | 63 |
| 定員・予算   | 6  | 職員等名簿                             | 69 |
| 組織      | 7  | 岡崎国立共同研究機構共通施設                    | 74 |
| 研究体制の概要 | 8  | 岡崎国立共同研究機構管理局                     | 76 |
| 研究活動    | 10 | 配置図                               | 77 |
| 研究施設    | 50 | 交通案内                              | 78 |
| 共通施設    | 54 |                                   |    |
| 技術課     | 56 |                                   |    |

# はじめに

基礎生物学研究所は昭和52年（1977年）に生物学における基礎的研究を推進する大学共同利用機関として設立され、平成9年にその創立20周年を迎えている。現在の基礎生物学研究所は、設立当初より計画され拡充されてきた細胞生物学、発生生物学、制御機構の三研究系と、分子生物学の知識と技術の急速な増大に対応するためにその後設置された形質統御実験施設よりなる17部門（うち客員6部門）で構成されている。また平成10年度には、所全体の研究を支えるための形質転換生物研究施設が設置され、さらに平成11年度には同じ岡崎国立共同研究機構の分子科学研究所および生理学研究所と協力して研究を推進する生命環境科学研究センターの設置が認められた。



幸いにもこれまで本研究所は活発な研究活動を維持し、国際的にもその名を知られて高い評価を受けてきた。しかし各地の大学が大学院重点化を行っている今日、基礎生物学研究所が大学共同利用機関として従来以上の役割を果たしていくためには、より一層の改善、努力が必要である。特に昨今の行財政改革で、文部省と科学技術庁の統合はもとより、独立行政法人化の大綱が示され、大学と共に学術基礎研究を担う中核としての大学共同利用機関のあり方が問われている現在では尚更である。

基礎生物学研究所ではここ数年将来計画委員会において「環境」および「多様性」をキーワードに、さらには神経生物学の発展も含めた将来構想を構築してきた。しかしわが国の科学行政の変化や、今年度に生命環境科学研究センターが設置されたことに伴い、基礎生物学研究所の将来構想も変更を余儀なくされている。現在研究所全体の今後の研究に欠くことのできないゲノム解析やポスト・ゲノムの時代に対応するための、また「多様性」も視野に入れた「ゲノム統合生物学研究センター（仮称）」や新しいスーパースペクトログラフの設置を中心とする「光環境研究センター」の新設などの将来計画をまとめつつある。これらの方針については評議員会、運営協議員会でもお認め願ったところであり、今後の概算要求などに生かして行く所存である。

国際交流に関しては、これまでのオーストラリア国立大学、韓国基礎生物学研究所に加えて、昨年度新たにハンガリー科学アカデミー生物学研究センターと学術交流に関する協定を締結した。文部省外国人研究員、日本学術振興会招へい外国人研究員、外国人特別協力研究員等で長・短期滞在する者を始め、基礎生物学研究所コンファレンスや研究集会、セミナー等で来所する外国人研究者の数は益々増加している。一方所員の海外渡航も盛んで、研究成果を世界に問うている。

人事面では、平成10年9月に形質統御実験施設・種分化機構第二研究部門の諸橋憲一郎教授が発生生物学研究系・細胞分化研究部門に配置換えとなった。また新設の形質転換生物研究施設の助教授に渡邊栄治助手が昇任して活動を始めている。さらに昨年度から今年度初めにかけて、7名の助手、技官が他大学の助教授等として昇任、転出または辞職するとともに、12名の助教授、助手、技官が新たに転入、採用または併任となった。

この他、「COE支援プログラム」の一環として非常勤研究員の制度が発足しており、日本学術振興会の奨励研究員や各種のポストドクトラルフェローあるいはリサーチ・アシスタントなど、若手研究者層も益々厚みを増している。研究所が基盤となっている総合研究大学院大学の分子生物機構論専攻では、平成10年度に外国人留学生を含む4名が理学博士の学位を取得した。同専攻では平成10年10月に3名、平成11年4月に11名の新たな大学院生を迎え、他大学からの大学院生（特別共同利用研究員および連携・協力協定に基づく大学院生）19名を加えて、本研究所で研究を行っている大学院生は総勢55名となった。今や基礎生物学研究所には若い力がみなぎっており、これからの発展に大いに期待を抱かせている。

基礎生物学研究所長 毛利 秀 雄

# 沿 革

昭和37年頃から生物学研究者の間に研究所設立の要望が高まり、関連学会（日本動物学会、日本植物学会等）を中心に種々検討がなされた。

昭和41年 5月 日本学術会議は、第46回総会において、生物研究所（仮称）並びに生物科学研究交流センター（仮称）の設立について内閣総理大臣に勧告した。

昭和48年10月 学術審議会は、分子科学研究所、基礎生物学研究所（仮称）及び生理学研究所（仮称）を緊急に設立すべき旨、文部大臣に報告した。

昭和50年 4月 昭和50年度予算に岡崎基礎総合研究所（仮称）調査費が計上された。

昭和50年 5月 事務次官裁定により、岡崎基礎総合研究所（仮称）調査会議が設置された。

昭和50年12月 岡崎基礎総合研究所（仮称）調査会議から文部大臣に報告が行われた。

昭和51年 5月 昭和51年度予算に分子科学研究所調査室経費が計上され、5月10日、文部大臣裁定により分子科学研究所に調査室（定員5人）及び岡崎総合研究機構調査会議が設置された。

昭和51年 6月 岡崎総合研究機構調査会議においては、昭和50年度の岡崎基礎総合研究所（仮称）調査会議の報告を踏まえ、岡崎地区における総合研究機構はさしあたり基礎生物学及び生理学の2研究所より構成することとし、その具体的事項について調査検討した。

昭和52年 5月 生物科学総合研究機構（基礎生物学研究所、生理学研究所）創設  
国立学校設置法の一部を改正する法律（昭和52年法律第29号）の施行により生物科学総合研究機構が創設され、機構に基礎生物学研究所及び生理学研究所が設置された。

基礎生物学研究所創設と同時に3研究系、3研究部門、1研究施設及び技術課が設置された。

細胞生物学研究系（細胞機構研究部門）

発生生物学研究系（生殖研究部門）

制御機構研究系（情報制御研究部門）

培養育成研究施設

技 術 課

分子科学研究所の管理部が管理局となり、生物科学総合研究機構の事務を併せ処理することとなった。

昭和53年 4月 3研究部門が設置された。

細胞生物学研究系（細胞融合研究部門）

発生生物学研究系（細胞分化研究部門）

制御機構研究系（感覚情報処理研究部門）

昭和54年 4月 3研究部門及び1研究施設が設置された。

細胞生物学研究系（細胞内エネルギー変換機構研究部門）

制御機構研究系（計時機構研究部門、行動制御研究部門）

アイソトープ実験施設

- 昭和55年 4月 細胞生物学研究系に細胞情報研究部門が設置された。
- 昭和56年 4月 岡崎国立共同研究機構創設  
国立学校設置法の一部を改正する法律（昭和56年法律第23号）の施行により，分子科学研究所及び生物学総合研究機構（基礎生物学研究所，生理学研究所）は，昭和56年4月14日をもって総合化され，3研究所は岡崎国立共同研究機構として一体的に運営されることとなった。  
細胞生物学研究系に細胞増殖研究部門が設置された。
- 昭和57年 4月 発生生物学研究系に形態形成研究部門が設置された。
- 昭和58年 4月 発生生物学研究系に発生生物学研究部門が設置された。
- 昭和63年 4月 制御機構研究系に遺伝子発現統御研究部門が設置された。
- 昭和63年10月 総合研究大学院大学が創設され，基礎生物学研究所に同大学生命科学研究科分子生物機構論専攻が置かれた。
- 平成元年 5月 遺伝子発現統御研究部門が廃止され，形質統御実験施設（遺伝子発現統御第一研究部門，遺伝子発現統御第二研究部門）が設置された。
- 平成 4年 4月 形質統御実験施設に種分化機構第一研究部門が設置された。
- 平成 8年 5月 形質統御実験施設に種分化機構第二研究部門が設置された。
- 平成10年 5月 形質転換生物研究施設が設置された。
- 平成11年 4月 生命環境科学研究センターが設置された。

# 概 要

**目 的** 大学における学術研究の発展に資するため、基礎生物学に関する総合研究を行うことを目的とする。生命現象の基礎的事項の究明を目標とし、動物・植物を対象に、生物の基本単位である細胞の構造・働き・増殖・分化、器官の形成、外界からの刺激に対する生体の反応・制御等について総合研究を行う。

**設置形態** 国立学校設置法の一部を改正する法律の施行により、分子科学研究所、基礎生物学研究所及び生理学研究所を一体的に運営する文部省所轄の大学共同利用機関として岡崎国立共同研究機構が設置された。

この機構は、3研究所がそれぞれ研究目的に則して運営上の独立性を生かしながら、有機的な連携を保つ体制が取られている。

**組 織** 3研究系、13研究部門及び5研究施設（うち1施設内に4研究部門）と技術課を置いている。

**共同利用** 全国の大学の教員その他の者で、研究所の目的たる研究と同一の研究に従事する者の利用に供するとともに共同研究を行う。

**総合研究大学院大学** 総合研究大学院大学に参加し、同大学と緊密な関係・協力の下に分子生物機構論専攻を担当し、教育研究を行う。

**大学院教育協力** 大学の要請に応じ、当該大学の大学院における教育に協力する。

**国際交流** 基礎生物学の分野の国際的な学術交流を活性化するため、研究者の交流や国際シンポジウム等を開催する。

**運営組織** 研究所の事業計画その他の管理運営に関する重要事項について所長に助言する評議員会を置き、共同研究計画に関する事項その他の研究所の運営に関する重要事項で、所長が必要と認めるものについて所長の諮問に応じる運営協議会を置く。

**事務組織** 研究所の事務は、岡崎国立共同研究機構管理局が処理する。

# 運 営

## ■ 評 議 員 会

研究所の事業計画その他の管理運営に関する重要事項について所長に助言する。

|       |                    |
|-------|--------------------|
| 青木清   | 上智大学生命科学研究所長       |
| 石毛直道  | 国立民族学博物館長          |
| 岩槻邦男  | 立教大学理学部教授          |
| 大崎仁   | 国立学校財務センター所長       |
| 岡田益吉  | 筑波大学名誉教授           |
| 川那部浩哉 | 滋賀県立琵琶湖博物館長        |
| 小平桂一  | 国立天文台長             |
| 志村令郎  | (株)生物分子工学研究所長      |
| 鈴木昭憲  | 秋田県立大学長            |
| 竹内郁夫  | (財)ノバルティス科学振興財団理事長 |
| 田代裕   | 関西医科大学長            |
| 中村桂子  | (株)JT生命誌研究館副館長     |
| 野依良治  | 名古屋大学大学院理学研究科長     |
| 蓮實重彦  | 東京大学総長             |
| 堀田凱樹  | 国立遺伝学研究所長          |
| 本間長世  | 成城学園長              |
| ○松原謙一 | (財)国際高等研究所副所長      |
| ◎丸山工  | 大学入試センター所長         |
| 山田康之  | 奈良先端科学技術大学院大学長     |

## ■ 運 営 協 議 員 会

共同研究計画に関する事項その他の研究所の運営に関する重要事項で、所長が必要と認めるものについて所長の諮問に応じる。

|       |                                 |
|-------|---------------------------------|
| 石川統   | 東京大学大学院理学系研究科教授                 |
| 磯貝彰   | 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科教授      |
| 小川晃男  | 名古屋大学生物分子応答研究センター教授             |
| 黒岩厚   | 名古屋大学大学院理学研究科教授                 |
| 郷通子   | 名古屋大学大学院理学研究科教授                 |
| 佐藤矩行  | 京都大学大学院理学研究科教授                  |
| ○東中川徹 | 早稲田大学教育学部教授                     |
| 山本正幸  | 東京大学大学院理学系研究科教授                 |
| 渡邊昭   | 東京大学大学院理学系研究科教授                 |
| 和田敬四郎 | 金沢大学理学部教授                       |
| 飯田滋   | 形質統御実験施設 遺伝子発現統御第一研究部門教授        |
| 上野直人  | 発生生物学研究系 形態形成研究部門教授             |
| 大隅良典  | 細胞生物学研究系 細胞内エネルギー変換機構研究部門教授     |
| 勝木元也  | 細胞生物学研究系 細胞増殖研究部門(東京大学医科学研究所教授) |
| ◎長濱嘉孝 | 発生生物学研究系 生殖研究部門教授               |
| 西村幹夫  | 細胞生物学研究系 細胞機構研究部門教授             |
| 野田昌晴  | 制御機構研究系 感覚情報処理研究部門教授            |
| 堀内嵩   | 形質統御実験施設 遺伝子発現統御第二研究部門教授        |
| 村田紀夫  | 制御機構研究系 計時機構研究部門教授              |
| 諸橋憲一郎 | 発生生物学研究系 細胞分化研究部門教授             |
| 山森哲雄  | 形質統御実験施設 種分化機構第一研究部門教授          |

◎は会長、○は副会長

# 定員・予算

## ■ 定 員

(平成11年度)

| 区 分             | 所 長 | 教 授       | 助 教 授     | 助 手 | 小 計        | 技 官 | 計           |
|-----------------|-----|-----------|-----------|-----|------------|-----|-------------|
| 所 長             | 1   |           |           |     | 1          |     | 1           |
| 細 胞 生 物 学 研 究 系 |     | (3)<br>2  | (3)<br>2  | 8   | (6)<br>12  |     | (6)<br>12   |
| 発 生 生 物 学 研 究 系 |     | (1)<br>3  | (1)<br>3  | 8   | (2)<br>14  |     | (2)<br>14   |
| 制 御 機 構 研 究 系   |     | (2)<br>2  | (2)<br>2  | 8   | (4)<br>12  |     | (4)<br>12   |
| 研 究 施 設         |     | (1)<br>6  | (1)<br>9  | 16  | (2)<br>31  |     | (2)<br>31   |
| 技 術 課           |     |           |           |     |            | 33  | 33          |
| 計               | 1   | (7)<br>13 | (7)<br>16 | 40  | (14)<br>70 | 33  | (14)<br>103 |

( )内は客員で、外数である。

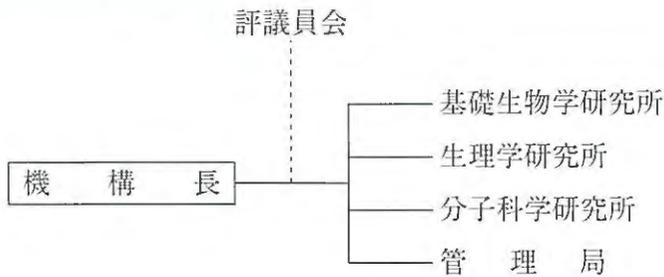
## ■ 予 算

(平成10年度決算額)

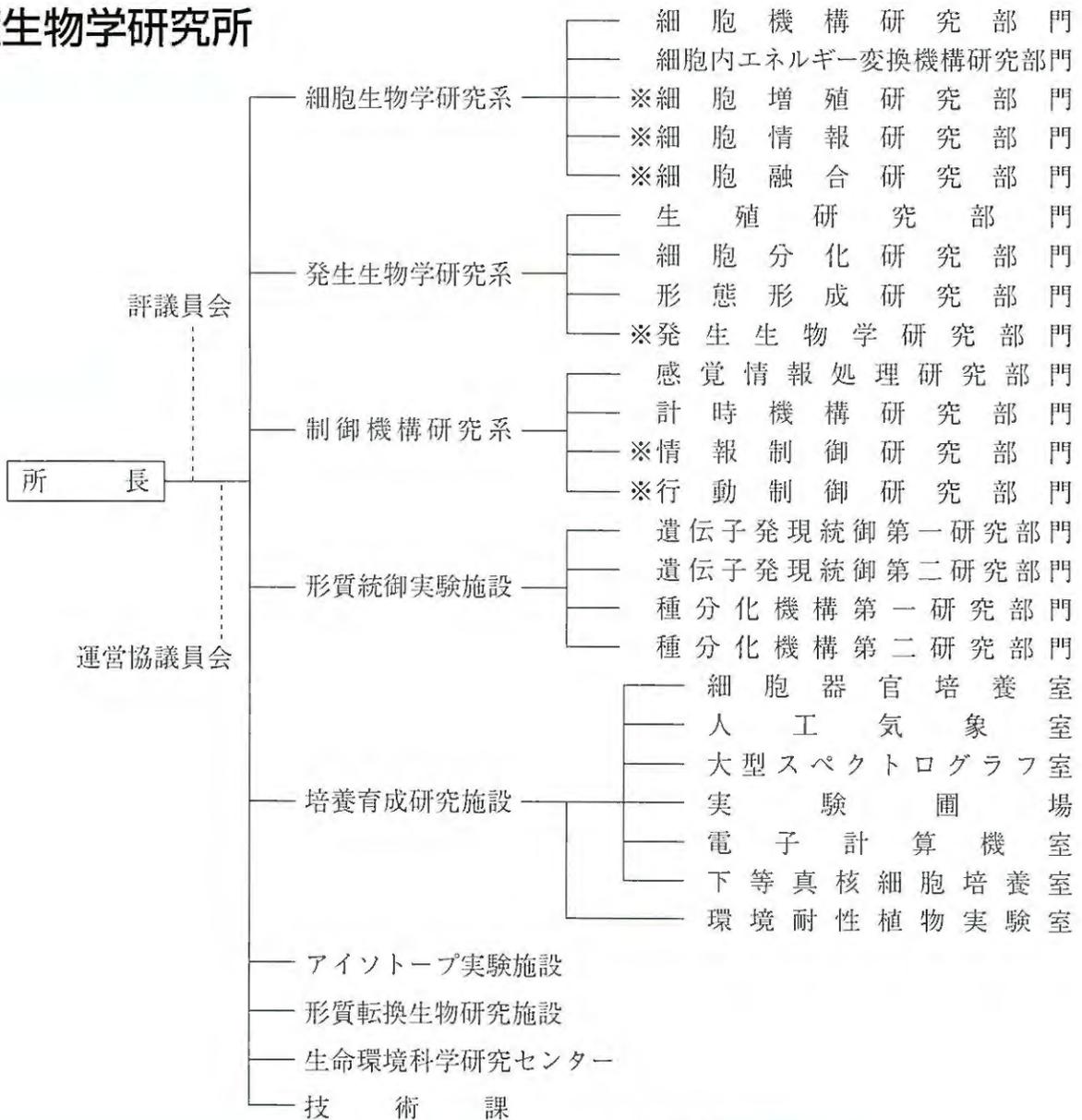
| 区 分      | 計         | 人件費     | 物件費     |
|----------|-----------|---------|---------|
|          | 千円        | 千円      | 千円      |
| 基礎生物学研究所 | 1,643,167 | 716,159 | 927,008 |

# 組 織

## ■ 岡崎国立共同研究機構



## ■ 基礎生物学研究所



# 研究体制の概要

## ■ 各研究部門における研究

基礎生物学研究所は3つの研究系に分かれた13の研究部門（うち6は客員研究部門）及び形質統御実験施設の4つの研究部門を主体に成立っている。研究系は、細胞生物学、発生生物学、制御機構の3つであるが、形質統御実験施設を含めこれらを厳密に区分することは学問上から困難であり、事実相互の関連は連続的なものである。各部門は、研究の単位でありいわば研究の現場であるが、それらの研究活動の実績と現状は「研究活動」の項に述べてある。設立後20年以上を経た現在、部門の名称と研究活動の内容は必ずしも一致しない。当研究所の目的は、生命現象の営みの基礎となる諸現象について、主として真核生物を対象として、それらの物質的な基盤を追究することにある。しかし、一口に基礎的な現象といっても細胞の増殖や分化、生物の形の成立ち、環境の変化や、外界の刺激に対する生物の反応など実に多様である。また、この一つ一つを追究するためには、それらにふさわしい実験システムや研究材料（研究に用いる生物種）が選ばなければならない。各部門においては、その取り扱う現象に応じて具体的なプロジェクトを立案して、教授のリーダーシップの下で研究を強力に推進している。

しかしながら、昨今の生命科学の新しい進展に伴って、生物学はいわば新しい統合時代を迎えつつあるといえる。例えば、形質転換生物の利用やDNA・タンパク質のデータベースの活用などによって、その取り扱う現象、実験システムの違いにもかかわらず、そのアプローチの在り方に共通部分が開かれつつあるのが現状である。また遺伝子のシーケンスから、遺伝子産物の働き、さらにはそれらの統合としての生命現象の理解へと道が拓かれつつある。このような状況のもとで、各部門の研究上の特色を生かしつつ、互いに連帯感をもった基礎生物学研究所の新時代が到来しつつある。

## ■ 共同研究等

国・公・私立を問わない大学の共同利用機関として、基礎生物学及びその関連分野で次の4つのカテゴリーの共同利用研究を実施している。

### グループ共同研究・個別共同研究

研究所の教授又は助教授と共同して行う共同事業で、グループ間で行うグループ共同研究と各研究者個人間で行う個別共同研究がある。

### 研究会

基礎生物学及びその関連分野での緊急かつ重要なプロジェクトについて現状分析を行うと共に、将来の具体的研究計画を討議し、研究推進のための国内（及び国際的）研究体制確立に寄与する。

### 共同利用実験

研究所の大型スペクトログラフ、形質統御実験施設等を用いる特定実験計画に基づく実験・研究であり、大型スペクトログラフは昭和56年度から開始し、形質統御実験施設は平成2年度から試行し、平成7年度から本格的に実施している。さらに平成7年度からは環境耐性植物共同利用実験も実施されている。

### 施設利用

研究所の施設は個別に利用できる。

分析室については、平成8年度からその有する機器をより有効に活用するため、公募によっても利用の申込みを受け付けている。

上記の共同研究（グループ共同研究、個別共同研究）及び研究会は年2回、共同利用実験、施設利用は年1回、研究課題を公募している。

## ■ 基礎生物学研究所コンファレンス

基礎生物学研究所では一昨年度まで特定研究経費により、国際研究集会として「基礎生物学研究所コンファレンス」を毎年開催して40回に及んだ。しかし特定研究が平成9年度限りで打ち切られたため、昨年度からは国際シンポジウム（COE）及びリーダーシップ支援経費を活用して、「基礎生物学研究所コンファレンス」を続けて行くこととなった。すでにこの線に沿って第41回、第42回が国内外多数の研究者の参加を得て行われている。

## ■ 総合研究大学院大学

基礎生物学研究所は、総合研究大学院大学に参加し、同大学と緊密な連係・協力の下に、国立遺伝学研究所及び生理学研究所とともに生命科学研究科を組織し、分子生物機構論専攻を担当し教育研究を行う。（国立学校設置法第3条の3第4項、第4項、国立学校設置法施行令第2条の2、第2条の3）

同大学は、学部を持たない大学院だけの大学である。大学院の課程は後期3年の博士課程で、平成元年度から学生を受け入れており、また平成3年度より理学博士の学位取得者をだしている。

## ■ 大学院教育協力

基礎生物学研究所は、大学共同利用機関として、広く基礎生物学及びこれに関連する分野における研究者の共同利用に供されるとともに、研究者の養成に関しては、国・公・私立大学の要請に応じて、「特別研究学生」を受け入れ、大学院における教育に協力を行ってきた。

近年における、研究所の研究活動への大学院学生の参画の重要性に鑑み、平成9年度からは当該大学院学生を「特別共同利用研究員」として受け入れ、併せて研究指導を行い大学院教育の協力を行うこととした。

# 研究部門における研究活動

## ■ 細胞生物学研究系

### 細胞機構研究部門

発芽子葉は陽にあると緑化し、また木の葉は秋になると紅葉する。こうした植物の営みには、細胞内オルガネラの機能的および形態的変動が密接に結びついている。即ち、前者ではエチオプラストからクロロプラストへの、また後者ではクロロプラストからクロモプラストへの転換が起こり、植物の色が変わっていく。このようなオルガネラの変動は、植物細胞の成長・分化に伴って頻繁に観察される現象であり、植物細胞分化の柔軟性を支える基本機構の1つ（オルガネラの分化）と考えられる。本研究部門では、以下に述べる2つの実験系を解析することにより、オルガネラレベルから植物細胞分化の柔軟性を理解することを目指している。

#### 1. マイクロボディ機能変換機構

暗所で発芽させた種子は光照射により緑化し、光合成によって幼植物の生育のエネルギーを得ることになる。この緑化過程には、クロロプラストの発達のみならず、他の構成オルガネラの機能も大きく変動する。一重膜に囲まれたオルガネラであるマイクロボディでは、糖新生に参与する

グリオキシゾームが光合成に参与する緑葉パーオキシゾームへと変換する。

本研究グループでは、このマイクロボディの機能変換に焦点を置き、その分子機構を明らかにすることを目指して、研究を進めている。これまでに、グリオキシゾームが直接緑葉パーオキシゾームに変わっていくことを明らかにするとともに、その変換が、光照射による1) グリオキシゾーム酵素の生合成の抑制、2) 緑葉パーオキシゾーム酵素の生合成の誘導、さらに3) グリオキシゾーム酵素の分解促進に起因していることを明らかにした。また、植物を暗所に置いて、セネッセンス（老化）を起こさせると、全く逆のマイクロボディの機能転換つまり緑葉パーオキシゾームからグリオキシゾームへの変換が起こることを見だし、このマイクロボディの機能変換が可逆的であることを証明した。現在、このマイクロボディ機能変換の可逆性を支える分子機構を明らかにすべく研究を進めており、これまでの研究から、マイクロボディ酵素の遺伝子発現、mRNAのスプライシング、オルガネラへの輸送、オルガネラ内での分解という各段階で調節されていることが明らかとなってきている。特にシロイヌナズナの変異株を用いたマイクロ

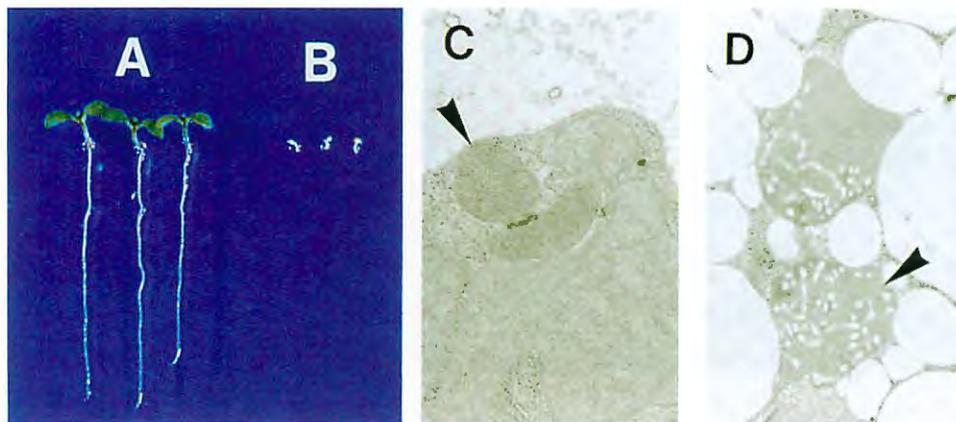


図1. シロイヌナズナのマイクロボディ機能欠損変異株

シロイヌナズナの野生株は吸水により発芽生育できる（A）が、グリオキシゾームの脂肪酸β酸化欠乏変異株*ped1*は生育するためにショ糖を必要とする（B）。脂肪酸の分解を担うグリオキシゾームは、野生株では直径1  $\mu\text{m}$ の単膜オルガネラである（C：矢頭）が、*ped1*変異株のグリオキシゾーム（D：矢頭）はより大きく、内部に管状の構造を含んでいる。

ボディ機能変換の解析 (図1, 文献1) や局在部位の異なるタンパク質を生成させるオルタナティブ・スプライシングによる新たな光応答調節系を発見し (文献4), その解析に取り組んでいる。更に, 植物細胞構築の仕組みを解明するために, プラスチド, ミトコンドリア, マイクロボディ等のオルガネラに局在する分子シャペロンに着目し, タンパク質の細胞内輸送, アセンブリー及びオルガネラ分化におけるこれらの分子シャペロンの役割を解析している (文献5)。

## 2. 液胞の機能変換機構

高等植物の液胞は形態的にも機能的にも大きく変動する能力を備えている。一般的に液胞は分解型液胞とタンパク質蓄積型液胞の2種類に分けられているが, 種子の成長過程で両者は相互に変換していく。登熟期の種子の液胞はタンパク質蓄積型のオルガネラとして機能しているが, 種子の吸水発芽に伴い, 分解型液胞へと変化していく。この両液胞の変換系を横軸として, 各段階での液胞の機能分化を膜タンパク質を指標にして解析しようとしている。液胞構

成タンパク質は粗面小胞体で前駆体として合成され液胞へ輸送される。液胞のbiogenesisに関わる高等植物に特有の機構の解明について下記の2点の研究を進めている。1) 登熟期の種子細胞ではこの輸送に特殊な小胞が関与していることを見出しPAC (precursor-accumulating) 小胞と命名したが (文献2), この小胞の膜構成タンパク質を解析することにより輸送のための新たな装置の発見を目指している (図)。2) 液胞タンパク質の成熟化に関与する酵素を見出し, 液胞プロセシング酵素 (VPE) と命名したが, アラビドプシスでは器官特異性の異なる3種類のVPEが存在する。種子タイプのVPEは, PAC小胞中に局在する100-kDaタンパク質を複数の液胞機能タンパク質に分断することが最近明らかになり, VPEが様々な液胞タンパク質の活性化を伴う成熟化に関与していることが示唆されてきた (文献3)。VPEは液胞の機能獲得のための鍵酵素と考えられる。VPEに焦点を当て, 植物細胞の持つ高い分化転換能力あるいは細胞死についての理解を深めることを目指している。

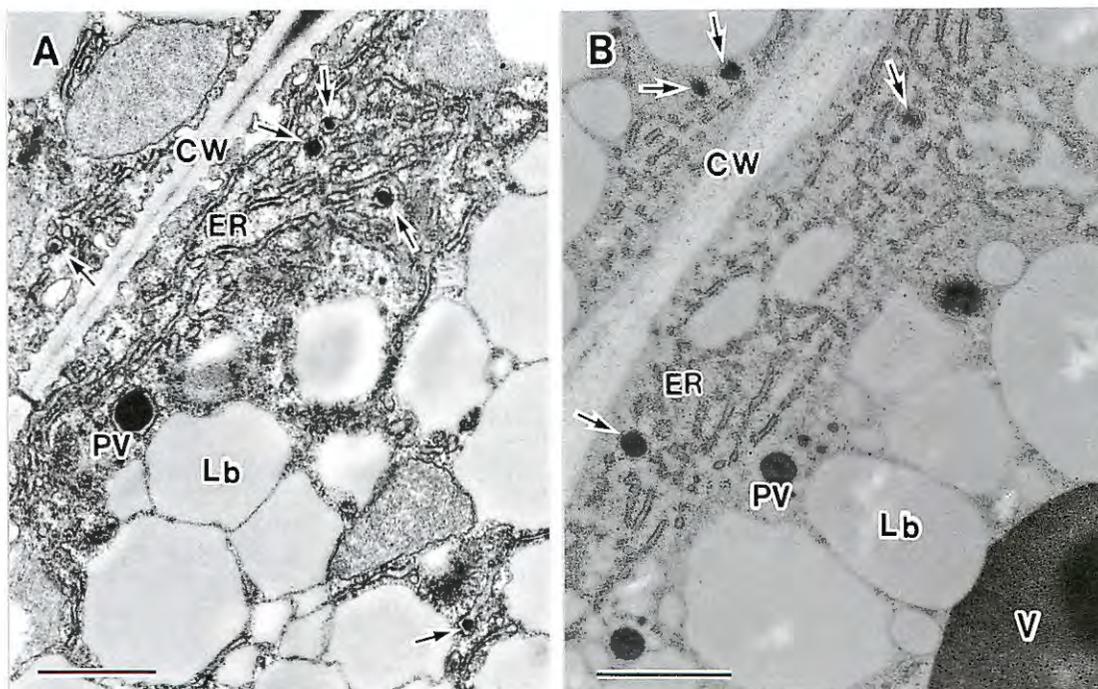


図2. 登熟期のカボチャ種子細胞の電子顕微鏡像

(A) 登熟中期の種子細胞における, PAC小胞 (Precursor-accumulating vesicles, PV) と, 粗面小胞体 (ER) 内腔の種子貯蔵タンパク質のアグリゲート (矢印)。

(B) 貯蔵タンパク質2Sアルブミンの特異抗体を用いた免疫電子顕微鏡像。ERで合成されたプロ2Sアルブミンが, ER内腔でアグリゲートを形成していることが分かる (矢印)。プロ2SアルブミンはPAC小胞 (PV) を經由してタンパク質蓄積型の液胞 (V) に輸送されて, 成熟型の2Sアルブミンとなり蓄積される。

CW, 細胞壁; Lb, 脂肪体。バーは500nm。

## 参考文献

1. Hayashi, M., Toriyama, K., Kondo, M. and Nishimura, M. (1998) 2, 4-Dichlorophenoxybutyric acid-resistant mutants of *Arabidopsis* have defects on glyoxysomal  $\beta$ -oxidation. *Plant Cell* 10: 183-195
2. Hara-Nishimura, I., Shimada, T., Hatano, K., Takeuchi, Y. and Nishimura, M. (1998) Transport of storage proteins to protein-storage vacuoles is mediated by large precursor-accumulating vesicles. *Plant Cell* 10: 825-836
3. Yamada, K., Shimada, T., Kondo, M., Nishimura, M. and Hara-Nishimura, I. (1999) Multiple functional proteins are produced by cleaving Asn-Gln bonds of a single precursor protein by vacuolar processing enzyme. *J. Biol. Chem.* 274: 2563-2570
4. Mano, S., Hayashi, M. and Nishimura, M. (1999) Light regulates alternative splicing of hydroxypyruvate reductase in pumpkin. *Plant J.* 17: 309-320
5. Koumoto, Y., Shimada, T., Kondo, M., Takao, T., Shimonishi, Y., Hara-Nishimura, I. and Nishimura, M. (1999) Chloroplast Cpn20 forms a tetrameric structure in *Arabidopsis thaliana*. *Plant J.* 17: 467-477

## 細胞内エネルギー変換部門

本研究部門は研究室の立ち上げから3年目が経過し研究も軌道に乗り、細胞生物学の残された課題であるオートファジー（自食作用）の機構とその生理的な意義の解明を目指して研究を進めている。

### 栄養飢餓ストレス

自然界に生息する生命体にとって栄養源をいかに確保するかは、最も重要であるに違いない。外界には常に十分な栄養源が保証されている訳ではない。従って自己をとりまく環境の様々な栄養条件を感知し、内部の活性を制御し、さらに飢餓条件下にいかにより生存率を維持するための機構を獲得するかは進化上で、きわめて重要な選択圧の1つであったに違いない。オートファジーはそのような栄養飢餓に対する適応機能の1つであるが、その生理的意義はさらに多面的であることが予想される。

### 自食作用とは

外界の栄養源が枯渇したとき細胞は自己の構成成分を分解する。このオートファジー（autophagy）と呼ばれる細胞応答は、真核細胞に普遍的であり、生理的にも重要な役割を担っているものと考えられる。我々の肝細胞では、食事の間の空腹時に活発なオートファジーが繰り返されている。神経細胞においてもオートファジーが盛んに進行していることが報告されている。植物細胞では、個体の老化した部分を分解し、分解産物を新しい組織へと転流する事が日常的に行われているし、いわゆる老化（senescence）に伴ってきわめて大規模な自己分解が進行する。酵母細胞は、窒素源の枯渇を引き金として減数分裂過程、すなわち孢子形成を誘導する。この細胞分化過程には、既存のタンパク質の大規模な分解が不可欠である。オートファジーは、無秩序な分解ではなく、高度に組織化された過程であるに違いない。

1955年にde Duveによってリソソームが発見されて以来、細胞内分解コンパートメントの役割と分解機構は、多くの研究者の興味を駆り立ててきたが、今日に至ってもその分子レベルでの理解はほとんど進んでいない。その理由はオートファジーを検出する方法がなかったこと、リソソーム系を構成する膜系が複雑であり、かつダイナミックな動態

を伴うために、解析の手がかりが得られなかったことによるものと思われる。

### 酵母の自食作用の発見

我々は、酵母細胞が種々の栄養飢餓に応答して自己の細胞質成分をリソソームと相同な液胞に送り込み、大規模に分解すること、その機構が高等動物細胞で広く知られているオートファジーと同様な複雑な膜現象によっていることを見いだした(図1)。酵母のオートファジーは窒素、炭素、リン酸、硫黄源など様々な飢餓によって誘導される。多様な飢餓条件による対応したシグナル伝達系を想定するよりも細胞が外界の栄養飢餓を関知し、共通のシグナル伝達機

構によってオートファジーを誘導していると思われる。最近我々はフォスファチジルイノシトールキナーゼのホモログであるTorが栄養源の関知に重要な役割をになっていることを見いだした。

自食作用の未解決の問題の1つはオートファジーに伴う大規模な膜動態の機構に関するものである。オートファゴソーム形成は細胞内に新たに閉じた空間、コンパートメントを形成する機構であり、これまでに解析されてこなかった膜現象である(図2)。細胞質の一部を取り囲む二重膜の構造体、オートファゴソームがどのように形成されるのか。オートファゴソームがいかにして液胞/リソソームと特異

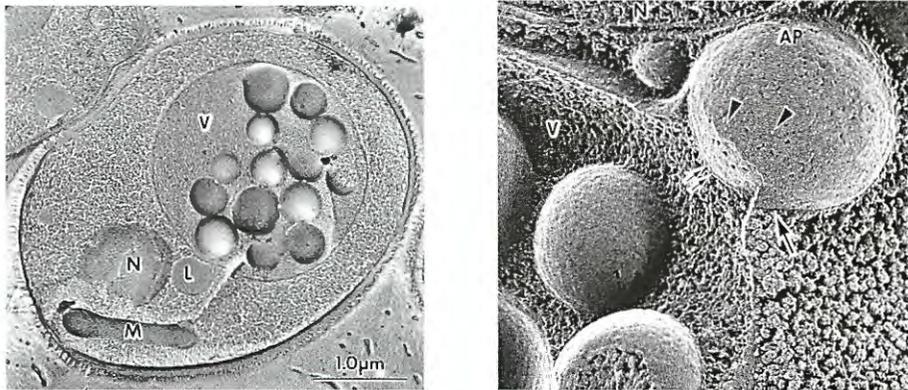


図1. 飢餓条件下の液胞蛋白分解酵素欠損株のフリーズレプリカ像

(上) 液胞内に細胞質の一部を囲んだ球形の膜構造、自食体が多数蓄積する。

(右) 細胞質に形成された二重膜構造、オートファゴソームはその外膜で液胞膜と融合し液胞内に自食体(オートファジックボディ)を放出する。オートファゴソームの膜は、内膜にほとんど膜内粒子が認められない特異な構造をしていることが判る。

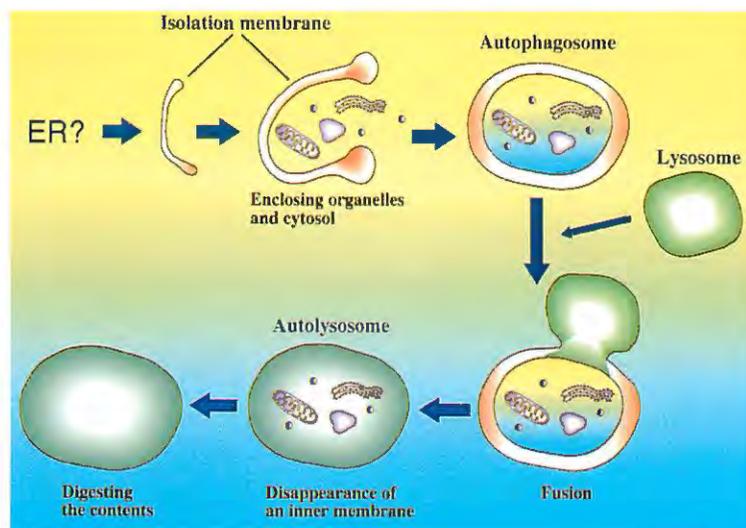


図2. 自食作用の膜動態の模式図、栄養飢餓シグナルの伝達、オートファゴソームの形成、リソソームとの融合など、まだ分子レベルではまったく未解決の課題である。

的に融合するのか、オートリソソーム内でなぜオートファジックボディ膜が容易に分解されるのか、自食作用がどのように制御されているのかなど、興味深い課題が未解決のまま残されている。

### オートファジーに關与する遺伝子群

酵母はこれまで細胞周期や分泌などの複雑な過程を分子レベルで理解する上で先導的な役割を担ってきた。それは遺伝子学的な手法と分子生物学的な手法によって、それらの素過程に關与する分子を明らかにすることができたからに他ならない。我々はオートファジーに關わる分子機構を解明することを目的としてこの分野にはじめて遺伝子学的な手法を導入した。形態学的な指標に基づき分離されたオートファジー不能変異 (*apg*) が多数分離された。これらの株はいずれも飢餓条件下にタンパク分解を誘導できず、飢餓条件下に生存率を維持できない。これらの形質の相補を指標として、現在までにオートファジーに關わる14個の遺伝子を同定した。これらの自食作用遺伝子 *APG* 群はそのほとんどが未知の遺伝子であった。現在これらの遺伝子産物 (*Apgp*) の系統的な解析が進み、オートファジーにおける個々のタンパク質の機能が明らかになりつつある。現在これらの遺伝子間相互作用、遺伝子産物の同定、発現調節、物理的相互作用さらに細胞内局在などについて解析を進めつつあり、ネットワークが構築されつつある。これら

の遺伝子産物の構造と機能を明らかにすることによってオートファジーが分子レベルで理解できると期待している。

### オートファジーに必須な新しいタンパク質結合反応系の発見

昨年 *Apgp* の内4つのタンパク質が新しいタンパク質の結合反応に關与していることが明らかとなった。 *Apg12p* は186アミノ酸からなる親水性のタンパク質であるが、このタンパク質はC-末端のグリシン残基を介して *Apg5p* の中央にあるリジン残基の側鎖にイソペプチド結合を形成する。この結合体の生成は自食作用の進行に必須である。 *Apg12p* はユビキチンと相同性はないが、その反応はユビキチン経路と類似の反応からなっており、 *Apg7p*、 *Apg10p* はその *Apg12p* の活性化と結合反応に關与している (図3)。この全く新しいタンパク質結合反応系はヒトに至るまで真核生物に広く保存されている。現在この結合体の形成が自食作用のどのステップで機能しているかに関して解析が進んでいる。

### 自食作用の更なる理解を目指して

細胞内分解コンパートメントにおける分解機構は、我々が解析を進めている非選択的でバルクな分解のみならず選択的な酵素やオルガネラの除去機構も存在することが近年明らかになってきた。その機構としてオートファゴソーム形成に關与するマクロオートファジーとリソソーム/液胞

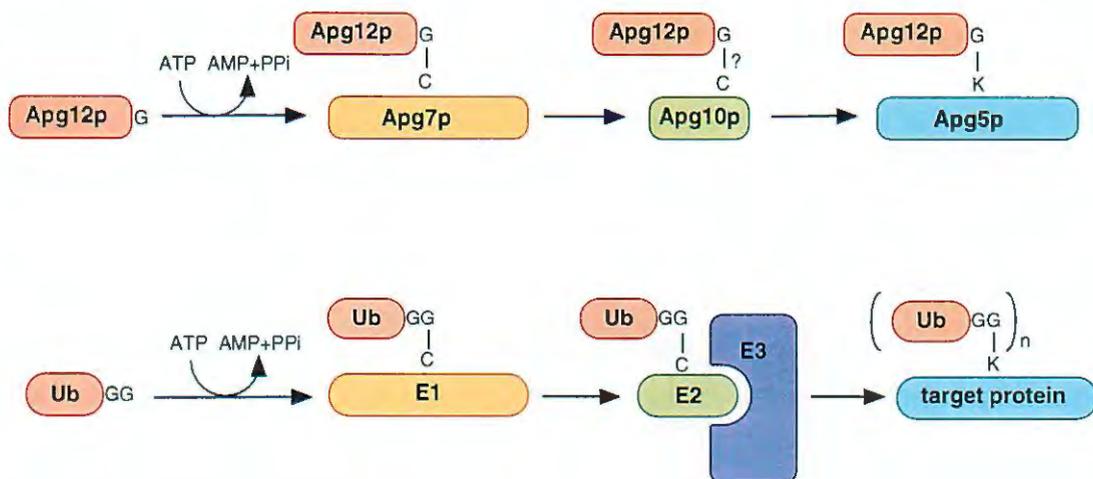


図3. *Apg12p* システムとユビキチンシステム

*Apg12p* のC-末端グリシン残基は、 *Apg7p* によってATP依存的に活性化され、 *Apg7p*、 *Apg10p* のシステイン残基にチオエステル結合を形成した後、 *Apg5p* の149番目のリジン残基とイソペプチド結合する。この結合システムはオートファジーに必須である。一連の反応は、ユビキチンがE1、E2、E3を介して標的タンパク質に結合するのとよく似ている。

膜の陥入によるミクロオートファジーも存在するらしい。液胞酵素アミノペプチターゼ I の液胞内移行に自食作用遺伝子群が必須であることが最近明らかとなった。非選択的な分解と液胞酵素の生合成経路が共通の分子装置を利用している点は極めて興味深い。

我々は自食作用を遺伝学、生化学、細胞生物学、分子生物学、形態学などを駆使して総合的に解明することを目指している。細胞内の膜動態を担う基本的な分子装置は、酵母からヒトに到るまで驚くほど進化の過程で保存されている。実際 APG 遺伝子の中には高等動植物生物にも明らかに相同遺伝子が存在することがゲノム解析の進展とともに明らかになって来た。酵母で得られた新しい知見は、高等動植物細胞のオートファジー機構の解明にも有力な手がかりを与えるに違いない。細胞にとって重要な細胞内分解のメカニズムは単一な経路によっているとは考えられず、高等真核生物に固有の機構や多細胞系に特有の制御系が存在するものと思われる。酵母をモデル系としつつ、高等動植物の示す栄養飢餓応答、細胞分化における細胞の再構築、アポトーシス、老化などの過程での自食作用の役割を明らかにすることを目標に解析を進めている。

## 参考文献

1. Takeshige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T., and Ohsumi, Y., (1992) Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and its conditions for induction. *J. Cell Biol.* 119, 301-311.
2. Tsukada, M., and Ohsumi, Y. (1993) Isolation and characterization of autophagy-defective mutants in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett.* 333, 169-174
3. Baba, M., Takeshige, K., Baba, N., and Ohsumi, Y., (1994) Ultrastructural analysis of the autophagic process in yeast: Detection of autophagosomes and their characterization. (1994) *J. Cell Biol.* 124, 903-913.
4. Baba, M., Ohsumi, M., Scott, S. V., Klionsky, D. J., and Ohsumi, Y. Two distinct pathways for targeting proteins from the cytoplasm to the vacuole/lysosome. *J. Cell Biol.* 139, 1687-1695 (1997)
5. Noda, T. and Ohsumi, Y. Tor, a phosphatidylinositol kinase homologue, controls autophagy in yeast. *J. Biol. Chem.* 273, 3963-3966 (1998)
6. Mizushima, N., Noda, T., Yoshimori, T., Tanaka, T., Ishii, T., Gerge, M. D. Klionsky, D. J., Ohsumi, M., and Ohsumi, Y. A novel protein conjugation system essential for autophagy. *Nature.* 395, 395-398 (1998)

## 細胞増殖研究部門（客員研究部門）

当研究部門は1998年6月から新グループによる研究を開始した。

分子生物学の進歩で、脳機能に関わる遺伝子が数多くクローニングされるようになった。ある遺伝子が脳で果たす役割を理解するには、遺伝子自体の解析だけでなく、その遺伝子を発現する細胞がどのような神経回路に属し、どのような情報処理機能を担い、どのように発生してくるのか、またその遺伝子を発現していないすぐ隣の細胞とはどのように違うのか、などを知ることが欠かせない。しかしこのような精緻な情報を、高等脊椎動物の脳の膨大な神経細胞それぞれについて揃えるのは、現時点では非常に困難である。そこで当研究部門では、脳本体の細胞数が約4万と少ない割に複雑な情報処理をこなしており、しかも遺伝学的な解析が進み、遺伝子工学を活用した研究が盛んに行われているモデル動物として、キイロショウジョウバエの脳に着目し、脳の回路構造・機能分担・発生過程を従来のような領域レベルでなく細胞レベルで、しかも解析の容易な一部の脳領域だけでなく、脳全域について網羅的かつ体系的に解析する、脳神経回路網の分子発生解剖学の研究を実施している。

### 1：脳の構造の解析

特定の細胞群をラベルする分子マーカーを効率的に作成できる GAL4 エンハンサー トラップ法を利用して、日本の8つの研究グループの協同プロジェクトを組織して、4000を越える GAL4 系統を作成した。また、これらの系統でラベルされた細胞の軸索全体を検出する UAS-*tau* 系統と、出力シナプスの位置のみを検出する UAS-シナプトプレビン-GFP 系統を実用化した。

この方法を用いて、すでにショウジョウバエ胚神経系において、神経細胞に比べ数が少なく判別が容易なグリア細胞を網羅的に解析し、ほぼ全ての同定と分類を完了している。さらに、次のステップである脳内の神経回路網の網羅的な解析の手始めとして、記憶・学習の座として活発な分子生物学的研究の対象になっているにもかかわらず、回路構造や入出力の経路についてはほとんど調べられていなかったキノコ体とよばれる脳領域について、詳しい解析を行

った。その結果、嗅覚感覚系からの入力を主に受けるキノコ体の出力は、従来考えられていたように運動中枢へ直接向かうのではなく、脳のさらに高次の連合野に投射していることが分かった。この回路構造は、キノコ体が記憶を蓄え、それに従って運動を制御する中枢そのものではなく、感覚野からの情報を整理して、さらに高次の脳領域に伝える前処理回路に過ぎない可能性を示唆する。

このように神経回路網の構造を精緻に調べることによって、脳の機能分担について、より客観的な知見を得ることが可能になる。今後は研究対象を各種感覚系の情報処理経路や連合野における神経回路網の構造に広げ、脳における情報の流れの総合的解明を目指している。

## 2：脳の機能の解析

GAL4システムを利用すると、細胞機能を阻害・転換する遺伝子を一部の脳細胞で特異的に発現させ、脳機能に与える影響を解析できる。とくに性別決定遺伝子*transformer*を発現させてオスの脳内の特定の細胞群のみをメス化する技術を使うと、オス・メスという同じ生物の中の2つの異なったタイプを比較し、雌雄で異なる行動を脳のどの部分が制御しているかを調べることができる。従来雌雄の交尾行動の差は、キノコ体の機能に着目して研究されることが多かった。しかし我々は、これまで作成したGAL4システムを用いた大規模な行動スクリーニングによって、定説と異なりキノコ体は交尾行動の制御にはほとんど重要ではないというデータを得た。現在は、これまで無視されていた周辺脳領域に探索範囲を広げることにより、この行動の制御に関わる神経回路網の同定を目指して解析を進めている。

## 3：脳の発生の解析

脳を構成する細胞の膨大な数に比べ、ゲノムに存在する遺伝子の数ははるかに少ない。従って神経細胞は何らかの方法で、自らの直径の数百、数千倍離れたところまで正確に線維を伸ばす道筋を、効率的に見つける方法を持っているはずだ。脳を構成する神経細胞は、限られた数の幹細胞が何度も不等分裂を繰り返すことによって作られる。幹細胞は単に未分化の細胞集団を作るだけで、子孫細胞は出自に関係なく、多様な回路網の形成にばらばらに参加してゆくのだろうか？ それとも、ある幹細胞から作られた子孫

細胞の一族は、出自に応じて特定の回路の形成に参加するのだろうか？ これは脳の神経回路網がどのように作られるのかを理解する上で、非常に基礎的な問いの一つである。しかし細胞ラベル法の技術的制約から、複雑な脳を持つ生物においては、細胞系譜の解析はほとんどが胚発生期に限られていた。

しかし我々が実用化したFRT-GAL4法を利用することにより、胚ばかりでなく成体の脳においても、細胞系譜の解析が可能になった。ショウジョウバエの任意の発生ステージにおいて、神経幹細胞のごく一部に遺伝子組み替えを誘導して遺伝的にラベルし、子孫細胞の位置と線維投射パターンを成体で解析することができる。すでにこれまでの研究で、片半球85個（平均）の神経幹細胞が作る系譜の約30%を解析したが、興味深いことに1つの幹細胞に由来する子孫細胞のクローンは、ほとんどの場合脳内の特定の1つか2つの領域のみに投射して、決まった回路を形成していた。つまり脳のかかなりの部分は、細胞系譜に依存した神経回路モジュールの組み合わせで構成されているということになる。

このようなモジュール構成では、あとから作られた細胞は隣接する既存の細胞（兄細胞）に沿って線維を伸ばすだけで、はるか遠くの標的部位まで容易に到達することができる。兄細胞と異なる部位に投射する場合でも、最初は同じ経路をたどり、一定距離進んだら分岐することにより、投射経路の探索は3次元でなく1次元の問題で済み、よりシンプルな遺伝子メカニズムで、複雑な回路構造を作れることが予想される。現在はさらに成虫脳的全細胞系譜の解明と、各系譜における回路形成過程の経時的な解明を目指し、解析を続けている。

## 4：コミュニティへの貢献

脳神経系に関する網羅的かつ体系的な知識が集積するにつれ、そのデータを効率よく他の研究者に公開する手段の開発が重要になってくる。このために当研究部門では米独の研究者と協力し、昆虫脳神経系に関する膨大な画像情報をインターネットを通じて提供するデータベース“Flybrain”を構築・運営している。また全国に散在するショウジョウバエ研究者の間で最先端の研究情報の交換を図

るため、研究支援データベースとメーリングリストである“Jfly”を設立・運営している。

## 参考文献

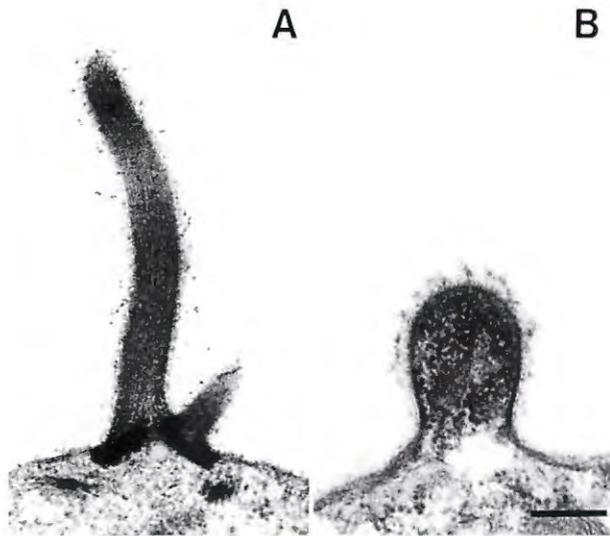
1. Ito, K., Urban, J. and Technau, G. M. (1995). Distribution, classification, and development of *Drosophila* glial cells in the late embryonic and early larval ventral nerve cord. *Roux's Arch. Dev. Biol.* 204, 284-307.
  2. Ito, K., Awano, W., Suzuki, K., Hiromi, Y. and Yamamoto, D. (1997a). The *Drosophila* mushroom body is a quadruple structure of clonal units each of which contains a virtually identical set of neurones and glial cells. *Development* 124, 761-771.
  3. Ito, K., Sass, H., Urban, J., Hofbauer, A. and Schneuwly, S. (1997b). GAL4-responsive UAS-*tau* as tool for studying the anatomy and development of the *Drosophila* central nervous system. *Cell Tissue Res.* 290, 1-10.
  4. Ito, K., Suzuki, K., Estes, P., Ramaswami, M., Yamamoto, D. and Strausfeld, N. J. (1998). The organization of extrinsic neurons and their implications regarding the functional roles of the mushroom bodies in *Drosophila melanogaster* Meigen. *Learning and Memory* 5, 52-77.
  5. 伊藤啓 (1996) GAL4エンハンサートラップ法—ショウジョウバエの分子神経解剖学への利用—細胞工学15, 1760-1770.
- データベース運営
1. Flybrain-<http://www.flybrain.org>, <http://flybrain.nibb.ac.jp>
  2. Jfly-<http://jfly.nibb.ac.jp>

## 細胞情報研究部門 (客員研究部門)

すべての細胞の内部には、染色体の分配や膜小胞の輸送などの運動現象が見られる。また、多くの単細胞生物や白血球、精子などの細胞は細胞体の変形や鞭毛繊毛の波動によって水中や基質上を運動する。これらの多様な細胞運動は、いずれの場合もモーター蛋白質と総称される蛋白質複合体 (ミオシン, ダイニン, キネシン) が2種類の細胞骨格繊維 (アクチン繊維, 微小管) 上で発生する滑り力を基礎としている。しかし、細胞骨格とモーター蛋白質がどのように組織・調節されて多彩な運動現象が発生するのかは、多くがまだ不明である。

本部門では単細胞生物クラミドモナスをモデル材料にして、ダイニン—微小管系運動器官である鞭毛の運動機構と、普遍的な細胞骨格蛋白質アクチンの性質を研究している。クラミドモナスは遺伝解析が比較的容易に行える生物である。そのために古くからミュータントを使った研究が多く行われていたが、最近形質転換などの分子生物学的手法の適用が可能になり、広く注目を集めるにいたった。鞭毛運動の分野ではこの生物を使った研究が最も進んでおり、われわれの研究室でも、古典遺伝学と分子生物学の両面からのアプローチを使って、先端的な研究を進めている。

鞭毛・繊毛が規則正しい波動を生じる機構は謎である。本部門ではミュータントと微細生理学的技術を用いて、屈曲波を発生する過程でダイニンと微小管の間の滑り運動がどのように規則正しく制御されているのか、鞭毛軸糸内に多数存在するダイニン分子はそれぞれどのような機能を持つのか、といった問題の解明をめざして研究している。その目的のために、特定のダイニンを欠失した変異株を多数単離して、その鞭毛の運動特性を測定してきた。その結果、鞭毛ダイニンには特性の異なるものが複数種存在すること、鞭毛内に異質のダイニンが共存することが運動機能の発現に重要であることを明らかにした。また、鞭毛運動機構の理解のためには鞭毛の機械的性質の解明が必要であるが、これまで十分な研究は行われていなかった。われわれは、微小ガラス針を用いて鞭毛内部の弾性率を測定する実験を行い、微小管同士をつなぐ弾性要素を直接検出することに世界ではじめて成功した。



野生株 (A) と *ida5* (B) の接合管の電子顕微鏡像。野生株配偶子 (接合型十のもの) ではアクチン束を含む接合管が形成されるが、アクチン欠室変異株 *ida5* の配偶子では丸い突起しか形成されない。右下のバーは  $0.3\ \mu\text{m}$ 。

鞭毛運動機構と平行して、クラミドモナス・アクチンの機能を研究している。アクチンは細胞質分裂や接合管の形成に関わるほかダイニン複合体中の蛋白質としても存在する。最近われわれが単離したダイニン内腕欠室変異株 *ida5* が、思いがけないことに、アクチンの遺伝子を欠損し、通常のアクチンを全く発現していないことが明らかになった。この株の配偶子は接合管を作ることができないが、細胞質分裂は正常であった。一方、さらに詳しく調べたところ、この株では、通常のアクチンとはアミノ酸配列が非常に異なる新奇なアクチンが発現していることがわかった。このような例外的構造を持つアクチンはこれまで他の生物ではほとんど見つかっていない。特に、単一の生物中で一般的アクチンと例外的アクチンが共存する例が発見されたのはこれがはじめてである。現在この新アクチン様蛋白質と旧来のアクチンの性質の相違と、生体内におけるそれらの機能分担を明らかにする研究を行っている。それらの研究によって、これまでよくわかっていなかった微細藻類におけるアクチンの役割が解明されるだけでなく、アクチン分子の機能ドメイン構造や発現調節機構に関する重要な知見が得られることが期待される。

## 参考文献

1. Sugase, Y., Hirono, M., Kindle, K. L., and Kamiya, R. (1996) Cloning and characterization of the actin-encoding gene of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Gene* 168, 117-121.
2. Kato-Minoura, T., Hirono, M. and Kamiya, R. (1997) *Chlamydomonas* inner-arm dynein mutant, *ida5*, has a mutation in an actin-encoding gene. *J. Cell Biol.* 137, 649-656.
3. Kato-Minoura, T., Uryu, S., Hirono, M., and Kamiya, R. (1998) Highly divergent actin expressed in a *Chlamydomonas* mutant lacking the conventional actin gene. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 251, 71-76.
4. Ohara, A., Kato-Minoura, T., Kamiya, R. and Hirono, M. (1998) Recovery of flagellar inner-arm dynein and the fertilization tubule in *Chlamydomonas ida5* mutant by transformation with actin genes. *Cell Struct. Funct.* 23, 273-281.
5. Minoura, I., Yagi, T., and Kamiya, R. (1999) Direct measurement of the inter-doublet elasticity in flagellar axonemes. *Cell Struct. Funct.* 24, 27-33.

## 細胞融合研究部門（客員研究部門）

細胞の分裂と運動は生物の生育、発生、分化に必須な生命活動である。それらの分子メカニズムを明らかにすることを目的として研究している。

### 1. 細胞質分裂の分裂構造の研究

細胞が分裂する際にはくびれ部分(分裂溝)の細胞膜直下にアクチン繊維を主体とする収縮環と呼ばれる構造が形成され、ミオシンとの相互作用による収縮によって細胞が分裂することを明らかにしてきた。しかし収縮環の形成、収縮、収縮後の消滅のメカニズムはよくわかっていない。私達はウニ卵とイモリ卵から分裂溝を単離することに成功し、いくつかの興味深い特異構成タンパク質を見いだした。現在、これらのタンパク質の実体と分裂における役割を研究している。また収縮環を蛍光顕微鏡、電子顕微鏡により観察し、これらのタンパク質の局在を探る。

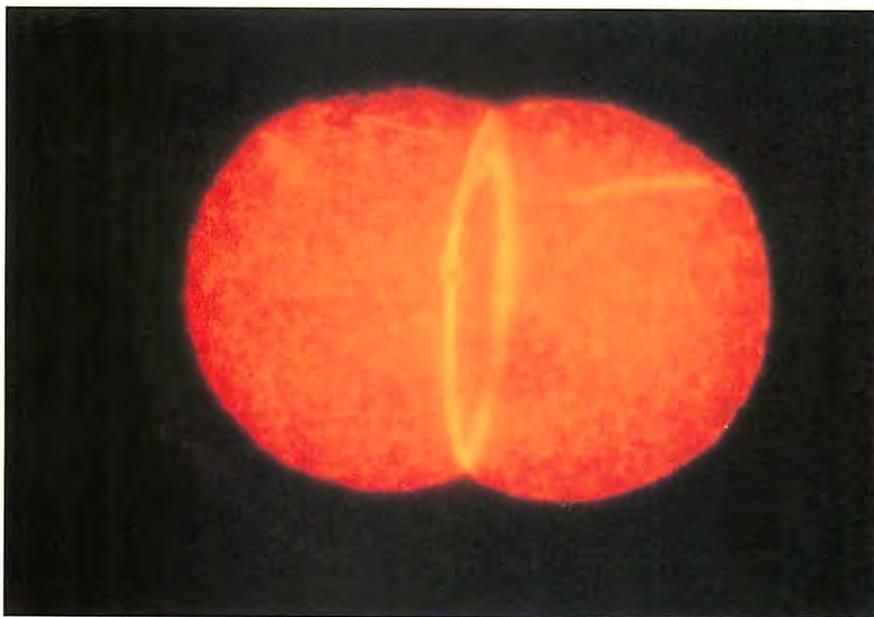
### 2. 細胞質分裂のシグナル伝達のメカニズム

1に述べた分裂溝は星状体から細胞表層に伝達される分裂シグナルによって誘導されると考えられているが、分裂シグナルの実体は不明である。私達は分裂溝誘導の過程にタンパク質リン酸化と低分子量Gタンパク質Rhoがそれぞれ関与することを強く示唆する結果を得ている。そこで単離分裂溝中のリン酸化タンパク質とこれをリン酸化するキ

ナーゼを探る。更にRhoの役割を解明するため、これまでに分裂酵母、ウニ、アフリカツメガエルのrho遺伝子をクローニングした。今後、遺伝子破壊や変異導入を行ないこれらのRho働きを明らかにしていく。また分子生物学的手段と生化学的手段を用い、これらの細胞の中のRhoのターゲットタンパク質を明らかにしていく予定である。

### 3. アクチン調節タンパク質の構造と機能

アクチンは細胞運動を担う最も重要なタンパク質で、その細胞内での動態は様々なアクチン調節タンパク質（脱重合タンパク質、繊維端結合タンパク質、繊維切断タンパク質、架橋タンパク質）によって制御されていると考えられる。上に述べた収縮環の形成・消滅も直接的にはこれらのタンパク質によって制御されていると思われる。私達はこれまでに卵細胞から多くのアクチン調節タンパク質を単離してきた。そこでこれらのタンパク質の抗体をウニ卵に導入することにより、また分裂酵母からもこれらのタンパク質のホモログを単離することにより、細胞内機能を研究している。特に細胞質分裂におけるそれらの役割を探っている。また最近発見されたActin-Related Proteins（ARPs,アクチンに50%ホモロジーを持つ）もウニ卵から見出したのでその役割も検討中である。



「バフウニ卵の収縮環」

細胞分裂中のバフウニ卵のアクチン繊維を蛍光標識ファロイジンで特異的に染色した。分裂溝のリング状のアクチン繊維束が収縮環。卵の大きさは100μmほど。

#### 4. ミオシンの役割

私達は以前、ヒトデ卵を用いて抗体のマイクロインジェクション法を開発し、ミオシンが細胞質分裂に必須であることを示した。最近、分裂酵母を用い、II型ミオシン重鎖の遺伝子を破壊することによってミオシンが収縮環形成に必要であることを示した。この系を用いてミオシンを通じて行われる細胞質分裂の制御系を明らかにしていきたい。

#### 参考文献

1. Tosuji, H., Mabuchi, I., Fusetani, N., and Nakazawa, T. 1992. Calyculin A induces contractile ring-like apparatus formation and condensation of chromosomes in unfertilized sea urchin eggs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 10613-10617.
2. Mabuchi, I., Hamaguchi, Y., Fujimoto, H., Morii, N., Mishima, M., and Narumiya, S. 1993. A rho-like protein is involved in the organisation of the contractile ring in dividing sand dollar eggs. *Zygote* 1: 325-331.
3. Mabuchi, I. 1994. Cleavage furrows: timing of emergence of contractile ring actin filaments and establishment of the contractile ring by filament bundling in sea urchin eggs. *J. Cell Sci.* 107: 1853-1862.
4. Fujimoto, H. and Mabuchi, I. 1997. Isolation of cleavage furrows from eggs of regular sea urchin and identification of cleavage furrow-specific proteins. *J. Biochem.* 122: 518-524.
5. Motegi, F., Nakano, K., Kitayama, C., Yamamoto, M., and Mabuchi, I. 1997. Identification of Myo3, a second type-II myosin heavy chain in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *FEBS Lett.* 420: 161-166.

#### 個別研究

##### 光合成系の進化とメカニズム

地球を変えた光合成反応：45億年前に地球ができ、やがて硫化物から電子を得てCO<sub>2</sub>を還元する光合成細菌が生まれる。酸素はまだない。30億年前、水を分解して酸素を出す植物型の光合成をするシアノバクテリアに進化する。光合成は大気中の酸素を増やし、CO<sub>2</sub>を減らし生物進化を促す。10億年の後シアノバクテリアは別の細胞に共生し葉緑体となる。

細菌や葉緑体の膜上にある、クロロフィル（Mgをもつポルフィリン）と蛋白質からなる直径10ナノメートル（総分子量8-20万）の反応中心複合体で光エネルギーは電流に変わる。このメカニズムを人類はまだ利用できない。われわれはこの内部の分子間での電子の動きを一兆分の1秒単位でレーザ分光や極低温の電子スピン共鳴でとらえる。細菌と植物の反応中心内分子を人工化合物で置き換え、蛋白質を遺伝子操作で変える。自然の分子設計を、改造を通して学んでいる。

既知の反応中心はみな完成品ともいえる。どのような地球環境の中で完成されたのだろうか？

新しい光合成生物の発見：Znを中心金属とするクロロフィルで紅色細菌型の光合成をする酸性菌を発見した。光を集め電子を出すまでのすべての反応がZn-クロロフィルでまったく支障なく進む。光合成にはMg-クロロフィルが必要であるという神話は崩れた。更に、近赤外の低エネルギー光を利用できるクロロフィルdで酸素発生する新種のシアノバクテリア（群体ホヤの細胞内に共生）の光合成メカニズムもわかりだした。光合成進化の道筋が少しずつ見えてきた（図）。自然は、ヒトの作り出す改造産物を越えたはるかに多様な光合成系をもつ。その一つ一つは大きな法則を満たしつつ異なる形に完成されている。

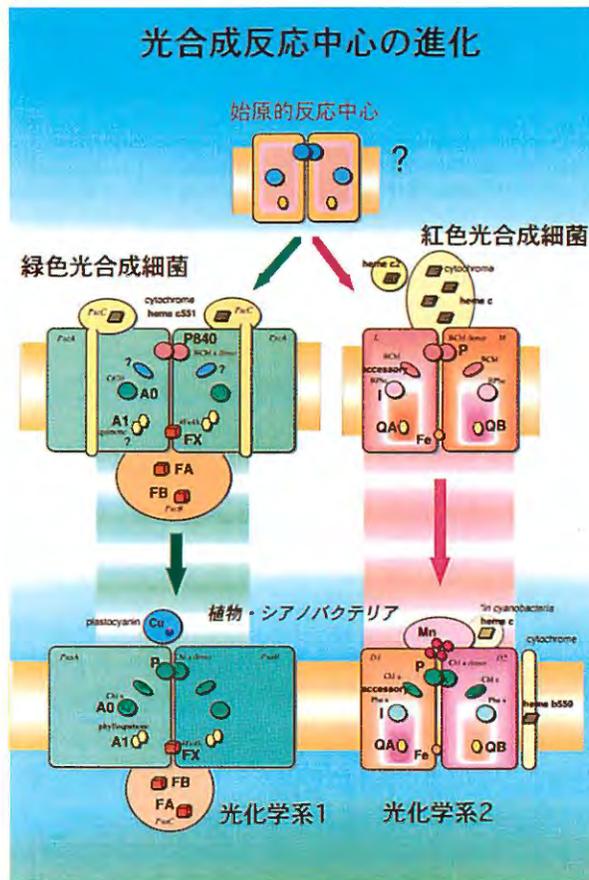


図. 光合成反応中心の構造と進化。現在、光合成反応中心は2系統、4種類が知られている。緑色硫黄細菌と紅色細菌の光合成反応中心は植物（およびシアノバクテリア）の光化学系1と2に各々進化した。大きな四角や丸は蛋白質、赤と緑の円は各々バクテリオクロロフィルとクロロフィルaを示す。六角型はキノン。赤い立方体は鉄硫黄クラスター。黒四角はヘム。光でクロロフィル2量体(P)からでた電子は（上から下へ）Q, Fへと流れる。始原的反應中心はまだ見つからない。

#### 参考文献

1. 松浦克美, 伊藤繁 (1998) 「酸素大気と生命の星をもたらした光合成-その誕生と進化のシナリオ」 科学 (岩波) 68 (10) 839-84.
2. Hu, Q., H., Miyashita, H., Iwasaki, I., Kurano, N., Miyachi, S., Iwaki, M. & Itoh, S. (1998) A photosystem I reaction center driven by chlorophyll d in oxygenic photosynthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 13319-13323.
3. Iwaki, M., Itoh, S., Hara, H., and Kawamori, A. (1998) Spin-polarized radical pair in Photosystem I reaction center that contains different quinones and fluorenones as the secondary electron acceptor. J. Phys. Chem. 102, 10440-10445.
4. Itoh, S., Iwaki, M., Wakao, N., Aoki, A. and Tazaki, K. (1998) Accumulation of Fe, Cr and Ni metals inside cells of acidophilic bacterium *Acidiphilium rubrum* that produced Zn containing bacteriochlorophyll a. Plant and Cell Physiology, 39, 740-744.
5. Ohoka, H., Iwaki, M. and Itoh, S. Membrane-bound cytochrome cz couples quinol oxidoreductase to the P840 reaction center complex in isolated membranes of the green sulfur bacterium *chlorobium tepidum*. Biochemistry, 37, 12293-12300 (1998)

# ■ 発生生物学研究系

## 生殖研究部門

生殖研究部門は、生殖細胞の形成過程及びその調節機構を細胞レベル、分子レベルで総合的に解明することを目的とし、魚類を主な材料として生殖腺の性分化、卵の成長や成熟、精子形成や成熟を制御するホルモン分子種の単離・同定及びそれらホルモン因子の生成・作用機構の解明に重点を置き研究を進めている。

### 1. 卵の成長と成熟

卵母細胞は生殖腺刺激ホルモン (GTH) の作用により成長し、成熟する。しかし、GTHの生殖細胞に対するこのような作用は直接的ではなく、各々の卵を囲む濾胞組織でのステロイドホルモンの生成を介している。魚類ではGTHが濾胞組織に作用することにより、卵母細胞の成長(卵黄形成)期にはエストラジオール- $17\beta$ が、また卵の成熟期には卵成熟誘起ホルモンである $17\alpha, 20\beta$ -ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン ( $17\alpha, 20\beta$ -DP) がそれぞれ時期特異的に生成される。サケ科魚類ではエストラジオール- $17\beta$ も $17\alpha, 20\beta$ -DPも、GTHの作用で濾胞組織を構成する莢膜細胞と顆粒膜細胞の協同作用で生成される(2細胞型モデル)。卵成熟直前の濾胞細胞でエストラジオール- $17\beta$ から $17\alpha, 20\beta$ -DPへのステロイド合成系の転換が起こるが、この転換には顆粒膜細胞におけるステロイド代謝酵素遺伝子の発現転換(芳香化酵素→ステロイド- $20\beta$ -水酸基脱水素酵素)が関わる。

エストラジオール- $17\beta$ は肝臓に作用して卵黄前駆体(ビテロゲン)の生成を促進し、このビテロゲンは血液により卵巣に運ばれ、卵母細胞表面の受容体を介して卵に取り込まれ、卵黄として蓄積される。一方、卵成熟誘起ホルモンである $17\alpha, 20\beta$ -DPは、十分に成長した卵にのみ作用し卵成熟を誘起する。この時、 $17\alpha, 20\beta$ -DPは卵細胞膜上にある受容体とそれに連絡する抑制性のG蛋白質を介して作用する。一般にステロイドホルモンは細胞質または核内の受容体を介して作用すると考えられており、膜受容体を介した $17\alpha, 20\beta$ -DPの卵成熟誘起効果はステロイドホルモンの新しい作用機構と考えられるので、現在この膜受容体の化学的実体について調べている。 $17\alpha, 20\beta$ -DPが卵

表に作用すると卵内に新しく卵成熟促進因子(MPF)が形成される。このMPFの活性は哺乳類、鳥類、両生類、魚類、ヒトでの成熟未受精卵の間で互換性があるばかりでなく、哺乳類から酵母、高等植物の体細胞の分裂M期にも普遍的にみられる。魚類のMPFはcdc2キナーゼとサイクリンBからなる分子量約10万の複合体である。キンギョの未成熟卵にはcdc2キナーゼのみが存在し、サイクリンBは卵に $17\alpha, 20\beta$ -DPが作用して後に新しく合成される。サイクリンB mRNAは未成熟卵中にすでに存在し、 $17\alpha, 20\beta$ -DPはその翻訳を開始させる。この過程には翻訳抑制因子(mRNA結合蛋白質)の不活性化とサイクリンB mRNAのポリアダニル化が関与すると考えられ、翻訳抑制因子の候補の一つとして、Yボックス蛋白質を同定した。合成されたサイクリンBはすでに存在するcdc2キナーゼと直ちに結合し、その結果、スレオニン・キナーゼp40MO15によりcdc2キナーゼのスレオニン(Thr161)がリン酸化される。最後に、cdc2キナーゼによりサイクリンBのセリン(Ser94)がリン酸化されて、MPFができる。さらに最近、受精時にMPFが不活性化される際にみられるサイクリンBの分解に、活性型多機能性プロテアーゼ複合体(26Sプロテアソーム)が限定分解を介して深く関わっていることが*in vitro*の実験系ではじめて明らかになった。26SプロテアソームはサイクリンB(48 kDa)の57番目のリジンのC末端側ペプチド結合をユビキチンの関与なしに選択的に切断し、42 kDaのサイクリンを生じさせる。この最初の限定分解後、ユビキチンに依存したプロテアソームによるサイクリンBの完全分解が起こると推察される。

### 2. 精子形成と成熟

多細胞動物における精子形成や成熟の制御機構は不明な点が多い。生殖研究部門では、精巣における生殖細胞と体細胞の発達が完全に同調するサケ科魚類を材料として、これまで精子形成期(11-ケトテストステロン)と成熟期( $17\alpha, 20\beta$ -DP)の精巣でGTHの刺激で時期特異的に生成されるステロイドホルモンを単離・同定することに成功するとともに、精巣における $17\alpha, 20\beta$ -DP生成に関して体細胞と精子が関与する新しい2細胞型モデルを提唱した。

養殖ウナギの精巣にみられる生殖細胞は精原細胞のみで

あり、精子形成の制御機構を解析する格好のモデルとなる。本部門では、まずこのウナギの精巣の無血清器官培養系を確立し、これを駆使してGTHと11-ケトテストステロンが精原細胞に体細胞分裂、減数分裂、精子変態を起こさせ、精子まで分化させることを見出した。これはホルモンにより精子形成の全過程を試験管内で実現させた世界で最初の例である。この実験系を用いてこれらホルモンにより特異的に発現される遺伝子を検索した結果、GTHがライディック細胞に働いて生成される11-ケトテストステロンがセルトリ細胞でのアクチビン $\beta$ Bサブユニット遺伝子の発現を促進させることが判明した。また、ウナギの精巣をCHO細胞でつくらせたウナギのアクチビンBと器官培養すると精原細胞に頻繁な分裂像が観察されることから、アクチビンBは精原細胞の増殖を誘起することにより、精子形成のトリガーを引くものと考えられる。アクチビンBの刺激が精原細胞膜上にあるアクチビンI型およびII型受容体を介して細胞内に伝達される結果、精原細胞でサイクリンE1(G1サイクリン)が新しく生成され、A型精原細胞はS期に移行する。続いてサイクリンA2, B1, B2が生成されて精原細胞の分裂、増殖が起こり、B型精原細胞となる。さらに、減数分裂期に入るとサイクリンA1が新しく生成され、精子形成は進行する。今後は11-ケトテストステロンによるセルトリ細胞でのアクチビンBの生成機構及び減数分裂開

始におけるサイクリンA1の機能について細胞・器官培養系を駆使して細胞・分子レベル解析する。

### 3. 生殖腺の性分化

脊椎動物の生殖腺の性分化機構はいまだにほとんど不明である。生殖研究部門では、メダカ、ティラピア、性転換魚のハワイ産ベラなどを実験材料に生殖腺の性分化、性転換に関わる遺伝子の単離・同定を行っている。ティラピアの遺伝的雌では卵巣分化に先だちエストロゲン生成に必要なすべてのステロイド代謝酵素遺伝子の発現が生殖腺に認められるが、遺伝的雄では精巣分化期の生殖腺にはいかなるステロイド代謝酵素も存在せず、精子形成開始期にはじめてアンドロゲンの生成に必要な酵素群の発現が顕著となる。また、遺伝的雌を孵化直後から芳香化酵素の阻害剤であるファドロゾールで処理することにより雄に性転換できる(図1)。これらのことより魚類ではエストロゲン生成の有無が卵巣と精巣の分化を制御している可能性がある。一方、性転換魚のベラでは、複数の雌を雄から隔離して飼育すると最大の雌が1-2ヶ月で雄に性転換する。この時の生殖腺では、まず卵巣の顆粒膜細胞における芳香化酵素遺伝子の発現が急激に抑制されるためエストロゲンの生成が停止する。次いで、11 $\beta$ -水酸化酵素遺伝子の発現が促進され、その結果生成される11-ケトテストステロンが精子形成を促進する。このように、生殖腺の性分化及び卵

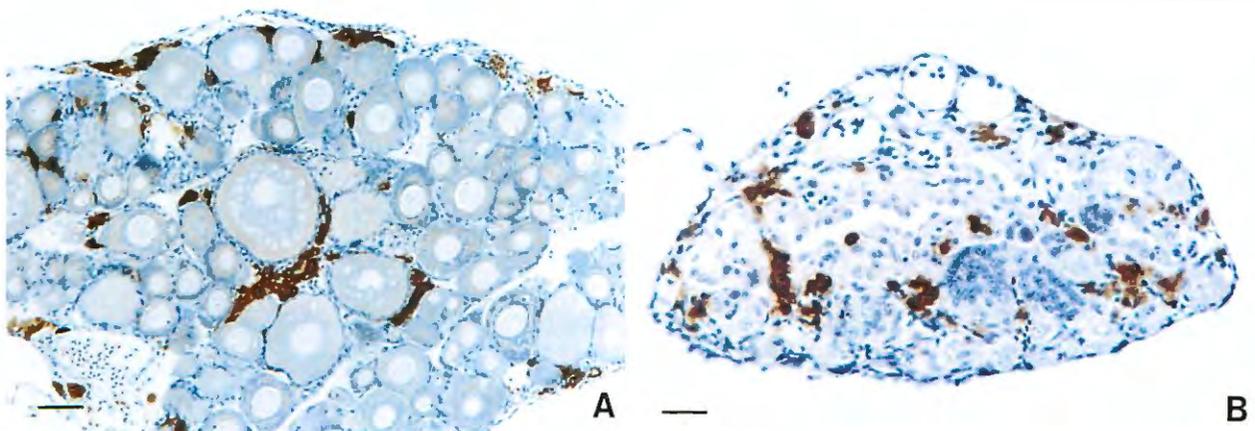


図1. 芳香化酵素阻害剤(ファドロゾール)処理によるティラピア稚魚の雌から雄への性転換。

A, コントロールの卵巣。褐色の反応は芳香化酵素の存在を示す。B, ファドロゾールを孵化直後から処理された個体の精巣。褐色反応はステロイド-3 $\beta$ -水酸化酵素の存在を示す。

巢や精巢の維持は、ステロイド代謝酵素遺伝子発現のon, offにより制御されていると考えられる。今後はこれらステロイド代謝酵素遺伝子の発現制御機構を調べるとともに、性ホルモンの作用で卵巣や精巣が形成される仕組みについて未分化生殖腺の器官培養系などを用いて解析する。

#### 参考文献

1. Nagahama, Y. and Adachi, S. (1985). Identification of a maturation-inducing steroid in a teleost, the amago salmon (*Oncorhynchus rhodurus*). *Dev. Biol.* 109, 428-435.
2. Miura, T., Yamauchi, K., Takahashi, H. and Nagahama, Y. (1991). Hormonal induction of all stages of spermatogenesis *in vitro* in the male Japanese eel (*Anguilla japonica*). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 5774-5778.
3. Yamashita, M., Fukada, S., Yoshikuni, M., Bulet, P., Hirai, A., Yamaguchi, A., Lou, Y.-H., Zhao, Z. and Nagahama, Y. (1992). Purification and characterization of maturation-promoting factor in fish. *Dev. Biol.* 149, 8-15.
4. Nagahama, Y., Yamashita, M., Tokumoto, T. and Katsu, Y. (1995). Regulation of oocyte maturation in fish. *Current Topics in Dev. Biol.* 30, 103-145.
5. Tokumoto, T., Yamashita, M., Tokumoto, M., Katsu, Y., Horiguchi, R., Kajiura, H. and Nagahama, Y. (1997). Initiation of cyclin B degradation by the 26S proteasome upon egg activation. *J. Cell Biol.* 22, 1313-1322.

#### 細胞分化研究部門

生殖活動は全ての生物種に普遍的な生命活動であり、連続と続く種の存続を支えてきた。その活動は視床下部-脳下垂体-性腺から構築される巧妙な内分泌系によって支配されているが、この支配は単に生殖腺の分化と機能維持に留まることなく脳の性分化や性行動まで、極めて広範囲に及ぶことで動物個体としての生殖活動を調節する。本研究部門ではこれまで生殖腺や副腎皮質に特異的な機能としてのステロイドホルモン産生能に着目し、これら組織の形成機構を解析してきた。その過程で、ステロイドホルモンの産生に不可欠な遺伝子群の転写を調節する因子としてAd4BP/SF-1を同定することに成功した。その後の研究から、本因子の遺伝子破壊マウスからは生殖腺と副腎が消失し、付属生殖器官は雌型に分化すること、本因子は生殖腺の性分化に伴い性に依存した発現を示すこと、本因子は生殖活動を統括する内分泌系、すなわち視床下部-脳下垂体-性腺系を構成する組織に発現し、特にこれらの組織における各種ホルモンの産生には不可欠な因子であること、胎仔における本因子の発現分布の解析から生殖腺と副腎皮質がともに同一の細胞集団から発生することなどが明らかになってきた。これらの結果は本因子が単に生殖腺の発生に不可欠な因子として機能するだけでなく、内分泌機能の調節を通じ生殖活動全般を統括する中心的な因子であることを示唆するものであった(図1)。このような結果から「性分化の機構」に関する問題点を整理することができ、同時にこれらの問題点が解明されると確信している。本研究部門では以下に述べる研究を展開中である。

#### 1. 生殖腺の形成に必要な転写因子の発現調節と機能

生殖腺の形成に不可欠な転写因子にはAd4BP/SF-1以外にもDax-1, Sox-9, Wt-1, GATA4, Emx-2などが知られている。本研究部門では主に核内レセプターであるAd4BP/SF-1とDax-1の発現と機能、更にこれら因子をコードする遺伝子の転写調節機構の解析を行ってきた。これらの解析から分かったことは、Ad4BP/SF-1は転写活性化因子として、Dax-1は抑制因子として働くことであった。また、Dax-1遺伝子の転写はAd4BP/SF-1によって活性化されることなども明らかになってきている。これらの転写因子

は共に分化した生殖腺のみならず生殖腺原基にもその発現が認められることから、生殖腺の形成過程で重要な機能を担っていることが推測される。このような観点から、転写因子としての機能調節機構を解明することが不可欠であると思われたため、性分化前後のマウス生殖腺から作製したcDNAライブラリーを用い、各種転写因子と相互作用する因子をtwo hybrid法で検索してきた。既に興味あるクローンが得られており、解析中である。また、これらの転写因子は特徴的な性依存的発現を示す。性依存的発現を可能にする機構は生殖腺の性分化を理解する上で重要な点であることは想像に難しくない。従って、性依存的発現を可能にする転写調節領域とそれに結合する転写因子の同定が今後の重要な課題である。性依存的遺伝子発現を制御する領域の同定にはトランスジェニックマウスの作製が欠かせない。現在この方法でAd4BP/SF-1遺伝子とP450SCC遺伝子の転写調節領域を解析中である。

## 2. 生殖腺の形成

Ad4BP/SF-1に対する抗体を用いた免疫組織染色からは、生殖腺と副腎皮質が一群の細胞集団より分離する様子を捕えることが出来た。図2に示すようにこれらの組織は副腎・生殖腺原基と呼ばれるAd4BP/SF-1陽性の細胞集団として検出されるが、その後生殖腺原基と副腎皮質原基に分離し、更に生殖腺原基からは性依存的に精巣と卵巣が分化することが分かった。この過程には、何が副腎-生殖腺原基を決定しているのか、どのような機構で副腎・生殖腺原基が生殖腺原基と副腎皮質原基に分離するのか、生殖腺の性決定過程にはどのようなメカニズムが働いているのかなどの興味ある問題が残されている。一方、同様な時期と場所でのDax-1やWt-1の発現を調べてみると、副腎-生殖腺原基を構成する細胞に既に微妙な差違が生じていることが確認されている。このような差違はその後の細胞の運命を決定する要因であることは間違いのないと思われる。従って、

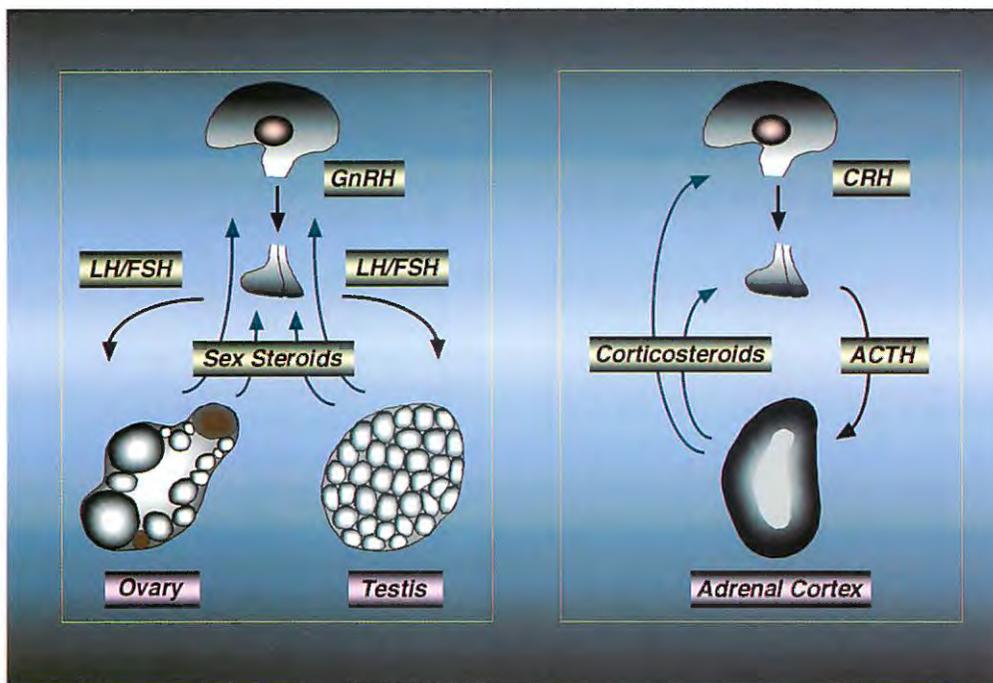


図1. 視床下部-脳下垂体-性腺系と視床下部-脳下垂体-副腎系。(A) 生殖系は脳下垂体の性腺刺激ホルモン分泌細胞より分泌されるLH (黄体形成ホルモン), FSH (卵胞刺激ホルモン) の制御下に性ステロイドホルモンを産生分泌する。さらにLH, FSHの分泌は視床下部のGnRH (性腺刺激ホルモン放出因子) 産生細胞により制御されている。生殖腺から分泌される性ステロイドホルモンは脳下垂体と視床下部に対し負の調節因子として働くことでLH, FSHやGnRHの分泌を抑制する。(B) 同様な制御系が副腎皮質にも存在する。副腎皮質は脳下垂体の副腎皮質刺激ホルモン分泌細胞より分泌されるACTH (副腎皮質刺激ホルモン) の制御下にグルココルチコイドやミネラルコルチコイドなどのコルチコステロイドを産生分泌する。さらにACTHの分泌は視床下部のCRH (副腎皮質刺激ホルモン放出因子) 産生細胞により制御されている。副腎皮質から分泌されるコルチコステロイドは脳下垂体と視床下部に対し負の調節因子として働くことでACTHやCRHの分泌を抑制する。

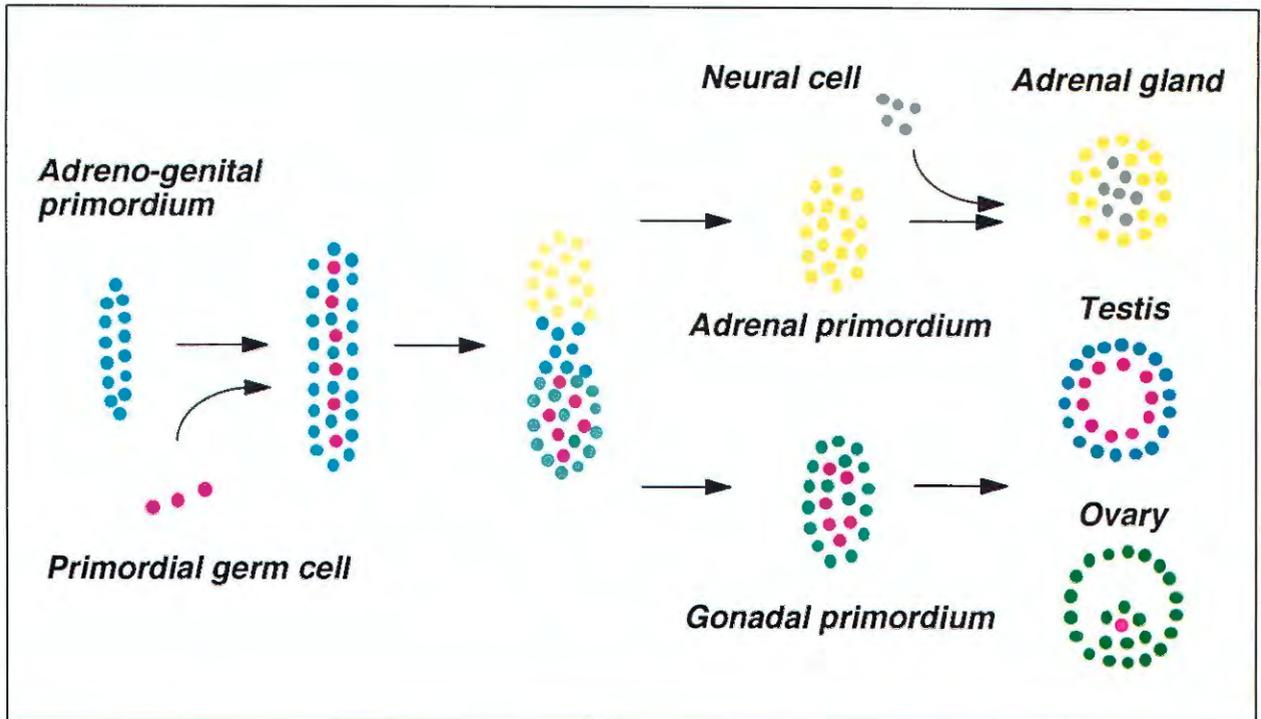


図2. 性腺・副腎原基 (Adreno-genital primordium) はAd4BP/SF-1陽性の細胞集団として、腸間膜両側より背側大動脈にかけて分布する。始原生殖細胞 (Primordial germ cell) が腸間膜を移動し、この細胞集団へ到達する。やがて性腺・副腎原基は中程でくびれ、二つの細胞集団に分離する。始原生殖細胞は腹腔上皮側のAd4BP/SF-1陽性の細胞集団へ移動し、性腺原基 (Gonadal primordium) を形成する。一方、もう一つの集団は腹壁内部にとどまり副腎原基 (Adrenal primordium) となる。副腎原基へは後根神経節より神経細胞 (Neural cell) が移動し、髄質の形成が始まる。後に、副腎は腎上部に位置する。性腺原基には性分化が認められ精巣 (Testis) と卵巣 (Ovary) の形成が始まる。Ad4BP/SF-1陽性の細胞集団からは精巣では間質にライデッヒ細胞と精細管内にセルトリ細胞が、卵巣では卵胞周囲に卵胞膜細胞と卵胞内部に顆粒層細胞が分化する。

そのような差を生み出すメカニズムが重要であろうと思われるが、このような細胞種に種々のシグナル分子の発現が認められており、細胞分化との関連で検討しなければならないと思っている。

### 3. 脳の性分化

生殖活動は生殖腺の機能のみに依存するものではなく、正常な性行動の基にはじめて完結するものである。従って、「生殖」全体を理解するには性行動を視野に入れた研究が必要である。性行動は脳の性分化を基盤にすると考えられるため、脳の性分化機構の解明も重要な課題である。Ad4BP/SF-1とDax-1は視床下部に発現するが、その発現は腹内側核に限局される。これまでの研究から腹内側核の機能の一つに雌の性行動を制御していることが知られている。腹内側核におけるAd4BP/SF-1やDax-1の機能を明らかにすることや、腹内側核における性差を明らかにすることで、性行動の発動メカニズムが明らかになるものと期待される。

### 参考文献

1. Ad4BP Regulating Steroidogenic P-450 Gene is a Member of Steroid Hormone Receptor Superfamily. (1993)  
Honda, S., Morohashi, K., Nomura, M., Takeya, H., Kitajima, M., & Omura, T.  
J. Biol. Chem. 268, 7494-7502.
2. Sex-dependent Expression of a Transcription Factor, Ad4BP, Regulating Steroidogenic P-450 Genes in the Gonads during Prenatal and Postnatal Rat Development. (1994)  
Hatano, O., Takayama, K., Imai, T., Waterman, M. R., Takakusu, A., Omura, T., & Morohashi, K.  
Development 120, 2787-2797.
3. An E Box Element is Required for the Expression of the Ad4BP Gene, a Mammalian Homologue of Ftz-f1 Gene, which is Essential for Adrenal and Gonadal Development. (1995)  
Nomura, M., Bartsch, S., Nawata, H., Omura, T., & Morohashi, K.  
J. Biol. Chem. 270, 7453-7461.
4. Identical Origin of Adrenal Cortex and Gonads Revealed by Expression of Ad4BP/SF-1. (1996)  
Hatano, O., Takakusu, A., Nomura, M., & Morohashi, K.  
Genes Cells 1, 663-671.
5. Structural and Functional Abnormalities in the Spleen of mFitz-F1 Gene Disrupted Mouse. (1999)  
Morohashi, K.  
Trends in Endocrinol. Metab. in press

## 形態形成研究部門

この研究部門では、受精した卵が細胞分裂を繰り返しながら生物として固有の形づくり（形態形成）を行うメカニズムを分子レベルで解明しようとしている。形態形成の過程には細胞増殖因子と呼ばれる、細胞の増殖や分化を調節するタンパク質が重要な役割を担っていることが知られている。細胞増殖因子の作用メカニズムや情報伝達系は動物種を越えて保存されていることから、当研究部門ではアフリカツメガエル、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエ、線虫（写真）などを用いて以下のような研究を行っている。

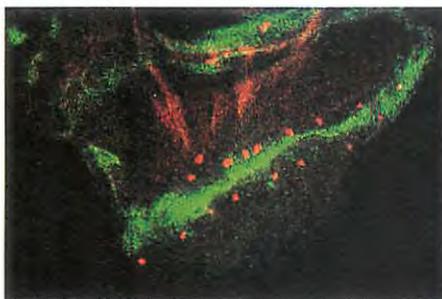
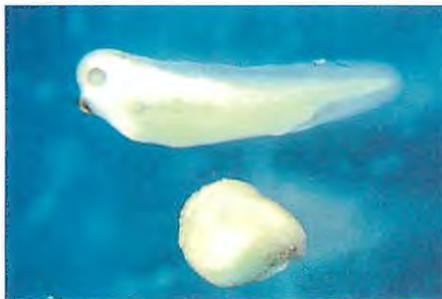
アフリカツメガエルの背腹軸のパターン形成にはTGF- $\beta$ スーパーファミリーの細胞増殖因子が必須の役割を担っている。われわれはTGF- $\beta$ スーパーファミリーに属する骨形成タンパク質（BMP）が、まだ骨や軟骨の形成されていない初期胚に存在することや、BMPが腹側化因子として背腹軸形成に関わっていることを明らかにした。またゼブラフィッシュ胚を用いた研究によって、BMPは将来の腹側になる領域で発現しているが、将来神経を形成する領域には発現していないことを明らかにした。これはBMPが発生

初期に神経形成を抑制していることと一致している。

また、ショウジョウバエや線虫（*C. elegans*）にもBMPに相同な因子が存在する。ショウジョウバエではDPPと呼ばれ、やはりショウジョウバエ胚の背腹のパターン形成に重要であることがわかっている。また最近、DPPは感覚神経の形成にも重要であることが明らかになった。

われわれは線虫にもBMPによく似た細胞増殖因子やそのシグナル伝達系が存在し、体長を調節していることを明らかにした。また、線虫の約7,000のcDNAに対し、野生型および突然変異体から調製したmRNAを鋳型としたプローブをハイブリダイゼーションすることにより、同シグナル伝達系によって制御されている遺伝子の網羅的スクリーニングを試み、体長調節の分子メカニズムに迫ろうとしている。

これら初期発生における細胞増殖因子の作用メカニズムを明らかにするためには、細胞内情報伝達系の詳細を明らかにすることが必須である。われわれはBMPなどのシグナル伝達を担う新規分子の機能解析をモデル動物や培養細胞を用いて行っているほか、異なる増殖因子シグナル間のクロストークについても解析している。



左上. BMPの過剰発現によって頭部を欠損したツメガエル幼生（上は正常幼生）。

右上. ゼブラフィッシュ初期胚におけるBMPの発現（濃紫色）。BMPは手前の神経になる領域には発現していない。

左下. 過剰なdppシグナルによる感覚神経の誘導。正常個体では感覚神経になる細胞（赤）はふたつしか存在しないが、dppシグナルが過剰になることによって感覚神経になる細胞がwinglessの発現領域（緑）に沿って多数誘導されている。

右下. 線虫で見つかった新しいBMP様遺伝子の神経細胞での発現

## 参考文献

1. Suzuki, A., Thies, R. S., Yamaji, N., Song, J. J., Wozney, J. M., Murakami, K. and Ueno, N. A truncated bone morphogenetic protein receptor affects dorsal-ventral patterning in the early *Xenopus* embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 10255-10259, 1994
2. Shibuya, H., Iwata, H., Masuyama, N., Gotoh, Y., Yamaguchi, K., Irie, K., Matsumoto, K., Nishida, E., and Ueno, N. Role of TAK1 and TAB1 in BMP signaling in early *Xenopus* development. *EMBO J* 17, 1019-1028, 1998
3. Iemura, S., Yamamoto, T.S., Takagi, C., Uchiyama, H., Natsume, T., Shimasaki, S., Sugino, H. and Ueno, N. Direct binding of follistatin to a complex of bone morphogenetic protein and its receptor inhibits ventral and epidermal cell fates in early *Xenopus* embryo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 9337-9342, 1998
4. Tomoyasu, Y., Nakamura, M. and Ueno, N. Role of Dpp signaling in prepattern formation of the dorsocentral mechanosensory organ in *Drosophila melanogaster*. *Development* 125, 4215-4224, 1998
5. Nikaido, M., Tada, M., Takeda, H., Kuroiwa, A. and Ueno, N. In vivo analysis using variants of zebrafish BMPR-IA: range of action and involvement of BMP in ectoderm patterning *Development* 126, 181-190, 1999

## 発生生物学研究部門（客員研究部門）

動くことのできない植物は、種々の生育条件の変化に対して、体づくりや器官の機能を柔軟に対応させて成長している。近年、多くの植物遺伝子の発現が糖のレベルによって調節されることが明らかとなっている。葉の光合成や貯蔵器官での貯蔵物質の分解によって作られた糖は植物体の他の部分へと輸送されて分配され、成長のためのエネルギーや種々の生体分子合成の原料として利用されたり、貯蔵物質に変換されて貯蔵される。植物体の糖を作って送り出している部位で機能している遺伝子の中には、糖によって発現が抑制される遺伝子の例が知られている。従って、植物体内を輸送される糖は、種々の遺伝子の発現パターンを変動させるシグナルとしての役割も担っている。細胞が栄養源である糖のレベルを検知して種々の機能を調節する働きは、微生物、酵母、動物でも知られているが、植物細胞の糖への応答機構はまだほとんど明らかになっていない。また、植物では糖が種々の形づくりに影響を及ぼすことが知られるが、そのメカニズムもほとんど分かっていない。

植物における糖シグナル応答機構の解明へのアプローチの一つとして、シロイヌナズナの突然変異体を使った分子遺伝学的解析を進めている。遺伝子発現を活性化させる作用を持つエンハンサー配列を染色体にランダムに挿入した突然変異株ラインの作製を進め、これまでに独立のラインを約8,000確立した。この中から葉の光合成機能発達や花成時期の決定に異常を示す突然変異株を選抜し、その中から切断葉に糖を与えた時に誘導される $\beta$ -アミラーゼ遺伝子やアントシアニン合成系遺伝子の発現に異常を示す変異株をさらにスクリーニングした。これらの変異体を、糖のシグナル応答機構における異常が正常な成長と分化に影響を及ぼしている変異体の候補として考え、表現型の解析と変異遺伝子の単離を同時に進めている。

こうしたアプローチに加え、糖に应答した遺伝子発現誘導には、カルシウムシグナリングとタンパク質のリン酸化、脱リン酸化が関与し、葉に糖を与えるとカルシウムによって直接活性化されるカルシウム依存性プロテインキナーゼ(CDPK)の誘導がみられることも明らかとなった。これらシグナル伝達因子の遺伝子の同定と単離を行い、これら

の遺伝子の形質転換植物における糖応答性遺伝子発現や、形づくりがどのような影響を受けるのかの解析を進めている。

#### 参考文献

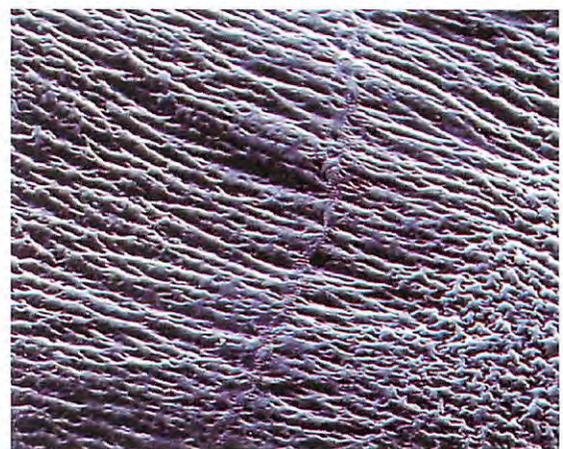
1. Ohto, M. and Nakamura, K. (1995) Sugar-inducible increases of calcium-dependent protein kinases (CDPK's) associated with the plasma membrane in leaf tissues of tobacco. *Plant Physiol.*, 109:973-981
2. Mita, S., Murano, N., Akaike, M. and Nakamura, K. (1997) Mutants of *Arabidopsis thaliana* with pleiotropic effects on the expression of the gene for  $\beta$ -amylase and of the accumulation of anthocyanin that are inducible by sugars. *Plant J.*, 11:841-851
3. Mita, S., Hirano, H. and Nakamura, K. (1997) Negative regulation in the expression of a sugar-inducible gene in *Arabidopsis thaliana*; a recessive mutation causing enhanced expression of a gene for  $\beta$ -amylase. *Plant Physiol.*, 114:57-582
4. Matsuoka, K., Higuchi, T., Maeshima, M. and Nakamura, K. (1997) A vacuola-type H<sup>+</sup>-ATPase in non vacuolar organelle is required for the sorting of soluble vacuolar protein precursors in tobacco cells. *Plant Cell*, 9:533-546
5. Iwata, Y., Kuriyama, M., Nakamura, M., Kojima, H., Ohto, M. and Nakamura, K., (1998) Characterization of a calcium dependent protein kinase of tobacco leaves that is associated with the plasma membrane and is inducible by sucrose. *Plant Cell Physiol.* 39 (11): 1176-1183.

#### 個別研究①

##### 鱗翅目昆虫（チョウ・ガ）の翅の形が決まるしくみ

チョウ・ガなどの成虫の翅はそれぞれの種に特有の輪郭を持っている。しかし、蛹の段階で翅の成虫原基が体表に露出した段階では、成虫の翅の輪郭とは異なる形状を持っていることが多い。Suffert (1929) は、蛹の翅の辺縁部に一本の境界線ができ、その外側の領域が急速に消失することによって、成虫の翅の輪郭ができあがることを報告した。この過程は脊椎動物の手足の指が、指の間の部分の細胞が死ぬことによって形作られる過程と似ている。この過程を形態学的に再検討するとともに、最近の細胞死に関する知識に基づいてそのメカニズムを調べている。

モンシロチョウを材料として、蛹の翅の切片を顕微鏡で観察すると、a) 境界の外側部分（退化域）の消失は細胞死によって起こり、その細胞死は蛹化の約三日後（20℃）をピークとした半日から一日という短時間で完了すること、b) 生理的な細胞死（アポトーシス）に特徴的な超微形態をもった細胞が、退化域に多数見られること、c) 細胞死のさかんな時期にマクロファージに似た浮遊細胞（顆粒細胞）が翅内部に多数出現し、死細胞を貪食すること、などがわかった。生理的な細胞死を、物理的な傷害による細胞死と区別する特徴の一つに、死に先だっておこる核内DNAの著しい断片化があげられる。TUNEL法によりDNAの切断端を検出したところ、細胞死に先立ってこのような断片化が起こっていることが確認できた。これらの結果が



カイコガの蛹の表面のうち、退化域・分化域の境界線に相当する部分を走査電子顕微鏡で観察したもの。非常に明確な境界が見られる。

ら、鱗翅目昆虫の翅においても、脊椎動物で知られるアポトーシスと類似の現象が起こり、形態形成の重要な機構となっていることが示された。

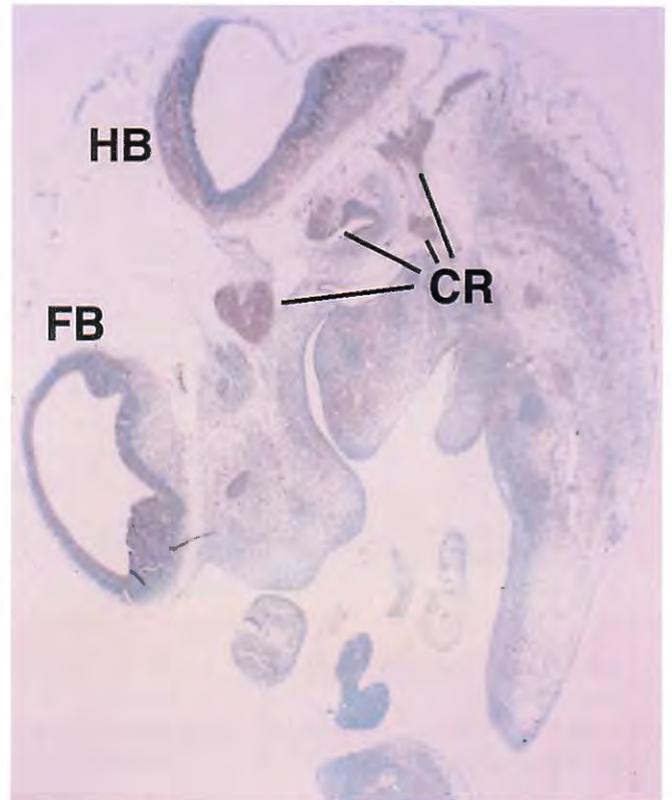
翅は、単層上皮の袋が平たく押しつぶされてでき、内部は空所となっていて体液および血球が循環している。退化の時期の前後で、翅の断面を比較してみると、退化が盛んな時期に上皮間の接着が強くなり、空所がほとんどなくなっていた。しかし、この接着は将来翅に分化する「分化域」だけで見られ、その結果体液および血球の循環は退化域に限局されていた。

### 参考文献

1. Kodama R, Yoshida A, Mitsui T. (1995) Programmed cell death at the periphery of the pupal wing of the butterfly, *Pieris rapae*. *Roux's Archives of Developmental Biology* 204: 418-426.
2. Yoshida A, Arita Y, Sakamaki Y, Watanabe K, Kodama R: Transformation from the pupal to adult wing in *Oidaematophorus hiroakianus* (Lepidoptera: Pterophoridae). *Annals of the Entomological Society of America*, 91 (6) : 892-857, 1998.
3. Kosaka M, Kodama R, Eguchi G: In vitro culture system for iris-pigmented epithelial cells for molecular analysis of transdifferentiation. *Experimental Cell Research*, 245 (2) : 245-251, 1998.

### 個別研究②

胚発生の分子機構を明らかにすることを目的に研究を行っている。これまでホメオティック遺伝子がカイコの胚の発生を制御するメカニズムの解析を行ってきたが、その過程でp260/270と呼ぶ高分子蛋白質が胚の組織に多量に発現することを見いだした。p260/270がどのような機能をもつかを解析した結果、この蛋白質は特定の蛋白質にパルミチン酸を転移する蛋白質パルミトイル化酵素であることを明らかにした。蛋白質パルミトイル化は、低分子量G蛋白質や三量体G蛋白質等の細胞内の情報伝達に深く係わる蛋白質が受ける修飾であり、その修飾が情報伝達の調節に重要な役割をしていると考えられている。脊椎動物でも胚発生時に蛋白質パルミトイル化酵素が発現するか否かを知るため、カイコのp260/270のアミノ酸配列をEST (Expressed Sequence Tags) データベースで解析した結果、マウスの胚でp260/270のホモログが発現していることが明らかになった。マウスの胚のどの組織でこのホモログが発現しているかを *in situ* hybridization で解析した結果、このホモログの mRNA は受精後11日目という早い発生段階の胚で中枢神経



受精後11日のマウスの胚の *in situ* hybridization

蛋白質パルミトイル化酵素の mRNA (紫色に染色されている) は前脳 (FB) や後脳 (HB) などの中枢神経系や cranial ganglia (CR) などの末梢神経系で多量に発現していた。

系の脳や脊髄及び末梢神経系の神経節で多量に発現していることが明らかになった。このことは蛋白質パルミトイル化酵素が中枢神経系や末梢神経系の細胞の発生になんらかの働きをしていることを示唆する。今後はマウスの胚の神経系で蛋白質パルミトイル化酵素が制御する発生の分子機構を解析する計画である。

### 参考文献

1. Ueno, K., Hui, C. -c., Fukuta, M. and Suzuki, Y. (1992). Molecular analysis of the deletion mutations in the E homeotic complex of the silkworm *Bombyx mori*. *Development*, 114, 555-563
2. Ueno, K. and Suzuki, Y. (1997) p260/270 expressed in embryonic abdominal leg cells of *Bombyx mori* can transfer palmitate to peptides *J. Biol. Chem.* 272, 13519-13526

## ■ 制御機構研究系

### 感覚情報処理研究部門

当研究部門では、中枢神経系形成の基盤をなす分子・細胞機構の解明を目標としている。完成した神経系を見ると、形態的にも機能的にも実に多種多様な神経細胞が互いに特異的にシナプス結合することによって、驚く程複雑な神経回路網を形成していることが判る。脳の神経回路網は動物における情報の受容、認識、統合、記憶ひいては情動、行動の基盤であり、個体発生の過程で誤りなく形成されなければならない。すなわち、中枢神経系構築の基本的枠組みは遺伝情報に基づいていると考えられる。

脊椎動物の中枢神経系は、1) 神経芽細胞の分化、2) 細胞移動、3) 神経軸索の伸長、4) 標的部位の識別、5) シナプス結合の形成と維持、6) 細胞死、7) シナプス結

合の可塑的変化といった一連の過程によって完成、維持される。この複雑な形成過程も個々のステップを見れば他の基本的な生命現象と相同あるいは共通のメカニズムがうかがえるのである。当研究部門では現在、次の3つの研究プロジェクトを進めている。

#### 1. 中枢神経系における特異的神経結合形成の分子・細胞機構

神経系では、その発生過程において、ある領域の神経細胞から発した神経軸索が別の領域の特定の神経細胞に正確に対応して結合する投射路が、様々な領域で形成される。ニワトリの網膜視蓋投射の系(図1)では、網膜の鼻側(前側)あるいは耳側(後側)の領域から発した視神経は、視中枢(視蓋)のそれぞれ後側、前側の領域に選択的に神経結合を形成する。同様に、背側から腹側に、腹側から背

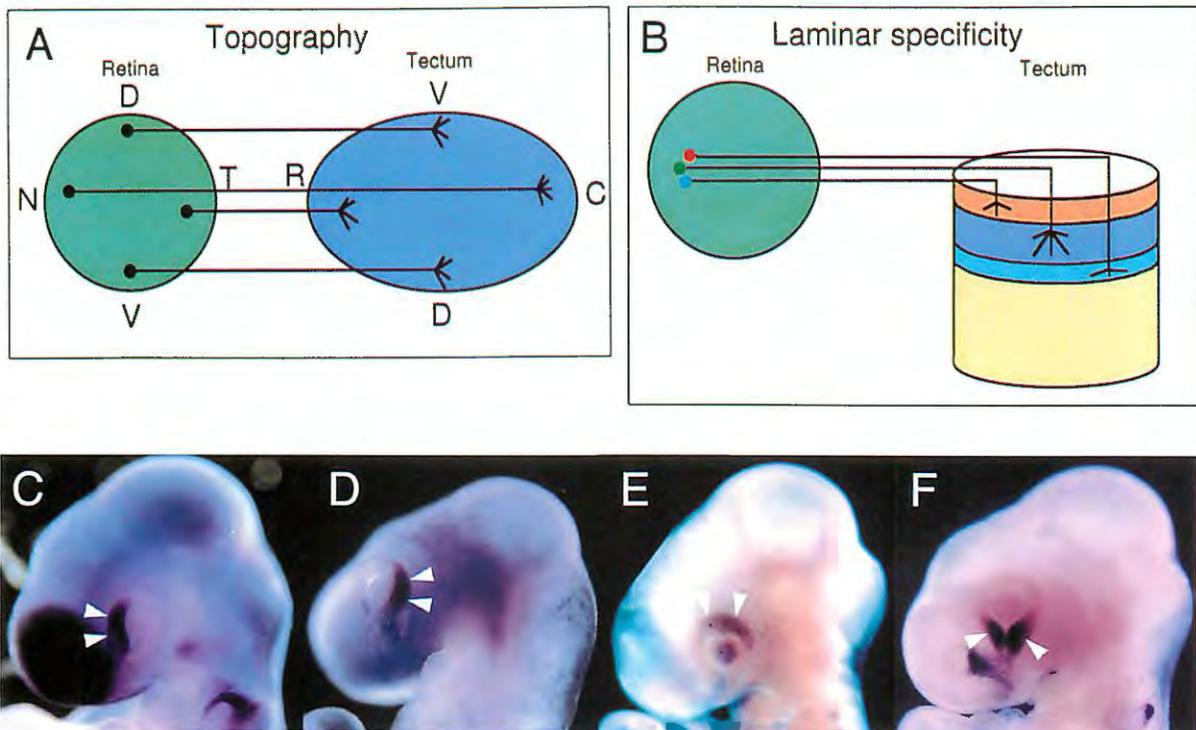


図1. 網膜視蓋投射系(ニワトリ胚)。網膜から伸長した視神経は視蓋で領域及び層特異的にシナプス結合する。

A: 網膜視蓋投射の領域特異性。網膜のN(鼻側)から出た視神経は、視蓋のC(後側)に、網膜のT(耳側)から出た神経は、視蓋のR(前側)に結合する。また、網膜のD(背側)からは視蓋のV(腹側)へ、網膜のV(腹側)からは視蓋のD(背側)へと、二次元的相対位置関係を保持した形で神経結合の投射地図が描きあがる。

B: 網膜のそれぞれの領域には、性質の異なる網膜神経節細胞のサブセットが存在し、15層からなる視蓋中でサブセットごとに異なる特定層において神経結合を形成する。

C-F: In situ hybridization. 網膜の鼻側(C)、耳側(D)、背側(E)、腹側(F)のそれぞれの領域に選択的に発現する遺伝子群が単離・同定された。

側に投射が起こる。我々は網膜の鼻側、耳側、背側、腹側のそれぞれの領域で特異的に発現している遺伝子を探し出すことから始めることによって、この領域特異的神経回路網形成の分子機構を明らかにしようとしている。これまでに転写制御因子CBF-1, CBF-2等、領域特異的発現を示す遺伝子を数多く見出し、その遺伝子産物の構造を明らかにすると共に、異所的な遺伝子導入、発現等によって、これらの遺伝子の神経回路網形成における役割を追求している。

一方、視中枢では多種類の神経細胞が層状に配列した皮質構造を形成している。網膜からの神経軸索は、これらの層の中で特定の場所、すなわち特定の種類の細胞のしかも限定された細胞表面にシナプス結合を形成する。視中枢を形成する細胞のサブセット及び層特異的細胞構造に対応する分子マーカーの探索を通じて、細胞レベルでの特異的シナプス結合形成に関与する分子・細胞機構に迫ろうとしている。

## 2. 中枢神経系の発生・機能におけるプロテオグリカン型チロシンホスファターゼの役割

中枢神経系の発生における神経細胞の分化、移動、神経軸索の伸長、神経回路網の形成・維持などの過程は細胞-細胞、細胞-細胞外基質あるいは細胞-神経栄養(分化)因子間の接着、結合の情報によって制御されている。中枢神経系における主要な細胞外基質分子はプロテオグリカンであり、いくつかの栄養(分化)因子は、プロテオグリカンのグリコサミノグリカン鎖に結合することによって初めて機能的なリガンドとなることが示されている。また、多くの神経栄養(分化)因子及び細胞接着分子による情報は、細胞膜上の受容体型チロシンキナーゼあるいは細胞質型のチロシンキナーゼによる細胞内蛋白質のチロシンリン酸化によって伝達されることが判っている。

我々はラット脳を用いて、このキナーゼと逆の反応を行う受容体型チロシンホスファターゼ(PTP)の中にプロテオグリカンに属する分子が存在すること、またその内の一

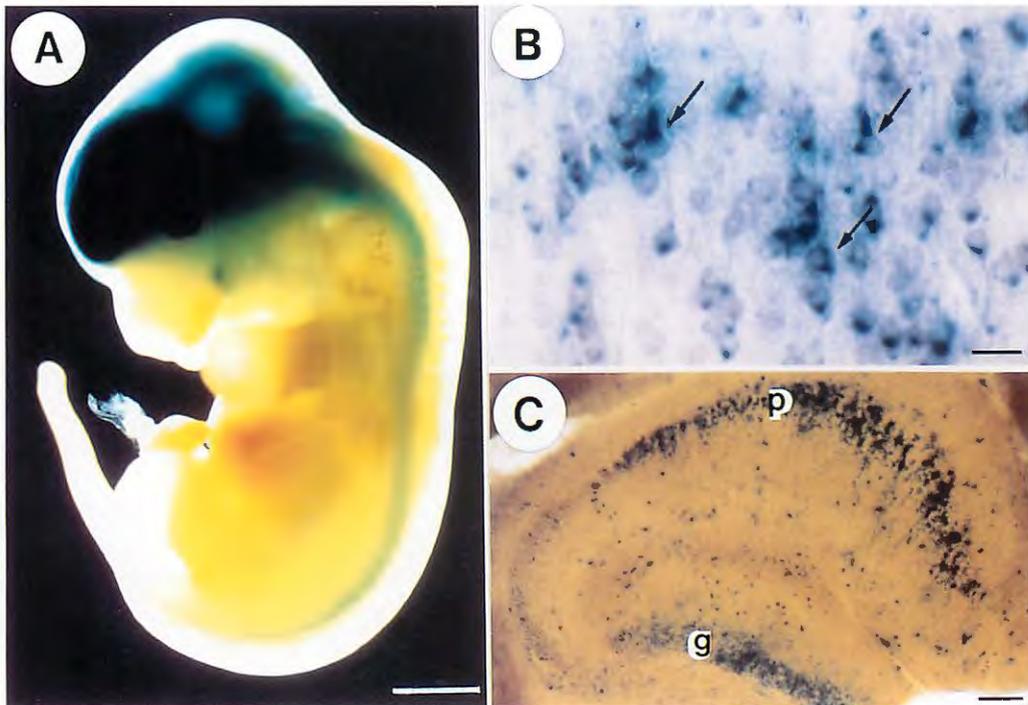


図2. ターゲティングマウスを用いたPTP $\gamma$ の発現解析。PTP $\gamma$ 遺伝子をLacZ遺伝子と置き換えることによりPTP $\gamma$ 遺伝子の発現を高感度に検出可能にした。

- (A) 胎生12日目のPTP $\gamma$ マウスにおけるLacZ(PTP $\gamma$ )の発現。発現は中枢神経系に局限し、特に前脳領域での発現が高い。
  - (B) 生後8日目の大脳皮質におけるPTP $\gamma$ の発現。錐体神経細胞(矢印)で発現が認められる。
  - (C) 成熟マウスの海馬におけるPTP $\gamma$ の発現。錐体細胞層(p)及び歯状回の顆粒細胞層(g)で発現している。
- Scale bar, (A) 1mm; (B) 20 $\mu$ m; (C) 200 $\mu$ m。

つがPTP $\zeta$  (RPTP $\beta$ )であることを明らかにした。また、PTP $\zeta$ の細胞外領域は、別の分子6B4プロテオグリカン (phosphacan)として細胞外に存在していることを示した。我々は更に、このPTP $\zeta$ のリガンド分子としてプレイオトロフィンとミッドカインを同定した。今後、PTP $\zeta$ の細胞内基質分子を明らかにすることによって、本分子の情報伝達機構と脳形成における役割に迫ろうとしている。

また、PTP $\zeta$ と同じファミリーに属する分子であるPTP $\gamma$ については、ラット脳において少なくとも4種類のPTP $\gamma$ スプライス・アイソフォームが発現していることを明らかにした。PTP $\gamma$ はプロテオグリカンとしては発現していない。今後、PTP $\zeta$ とPTP $\gamma$ の脳形成における役割の違いについても検討していく予定である。

### 3. 遺伝子ノックアウトマウスの作製と解析

中枢神経系形成の分子機構を明らかにしていく上で、研究対象である特定の遺伝子の機能を個体レベルで明らかにする手段を持つことは必須である。理想的には、個体発生過程において、特定の遺伝子の発現を時間的、空間的、量的に意のままにコントロールできる手法を持つことである。最近の遺伝子ターゲティング法の進歩は、これを原理的に可能とするところまで来ている。当研究室においても、上記のPTP $\zeta$ 、PTP $\gamma$ 及びグリア型ナトリウムチャンネル遺伝子 (NaG) について、遺伝子ノックアウトマウスを作製し、これらの遺伝子の個体発生における発現様式、生理機能等を明らかにする研究を進めている。

PTP $\zeta$ 遺伝子とNaG遺伝子のノックアウトマウスについては、既にホモ接合体を得ることに成功している。またリポーター遺伝子としてlacZ遺伝子を導入したノックアウトマウスを用いて、遺伝子の発現パターンを詳しく解析している。その結果PTP $\zeta$ は、胎生期の中枢神経系において、また成熟期の脳皮質、海馬の神経細胞及びグリア細胞において、発現していることが初めて明らかになった (図2)。今後、これらの遺伝子が欠損したマウス個体の形質を形態学的、電気生理学的、行動学的に解析することによって、これらの遺伝子が脳・神経系の形成や高次機能において果たしている役割を明らかにしていく予定である。

### 参考文献

1. Yuasa, J., Hirano, S., Yamagata, M. and Noda, M. (1996) Visual projection map specified by expression of transcription factors in the retina. *Nature* 382, 632-635.
2. Takahashi, M., Yamagata, M. and Noda, M. (1999) Specific expression of ezrin, a cytoskeletal-membrane linker protein, in a subset of chick retinotectal and sensory projections. *Eur. J. Neurosci.* 11, 545-558.
3. Maeda, N., Hamanaka, H., Shintani, T., Nishiwaki, T. and Noda, M. (1994) Multiple receptor-like protein tyrosine phosphatases in the form of chondroitin sulfate proteoglycan. *FEBS Lett.* 354, 67-70.
4. Maeda, N., Nishiwaki, T., Shintani, T., Hamanaka, H. and Noda, M. (1996) 6B4 proteoglycan/phosphacan, an extracellular variant of receptor-like protein tyrosine phosphatase  $\zeta$ /RPTP $\beta$ , binds pleiotrophin/HB-GAM. *J. Biol. Chem.* 271, 21446-21452.
5. Maeda, N. and Noda, M. (1998) Involvement of receptor-like protein tyrosine phosphatase  $\zeta$ /RPTP $\beta$  and its ligand pleiotrophin/HB-GAM in neuronal migration. *J. Cell Biol.*, 142, 203-216.
6. Shintani, T., Watanabe, E., Maeda, N. and Noda, M. (1998) Neurons as well as astrocytes express proteoglycan-type protein tyrosine phosphatase  $\zeta$ /RPTP $\beta$ : analysis of mice in which the PTP $\zeta$ /RPTP $\beta$  gene was replaced with the LacZ gene. *Neurosci. Lett.* 247, 135-138.

## 計時機構研究部門

当研究室では、常に環境変化にさらされている植物が「いかに温度変化を検知し適応しているのか」を研究テーマとして、その分子機構を細胞内における遺伝子の発現調節の視点から研究している。研究材料としては高等植物およびそのモデル系であるシアノバクテリアを用い、植物の示す種々の生理現象のなかで最も敏感に環境変化に应答する光合成を指標としている。最近では、植物の塩耐性の分子機構に関する研究も進めている。

### 1. 高等植物における低温耐性能の分子機構

植物は低温により種々の傷害を受けるが、その最初の段階は低温下でおこる膜脂質の相転移である。この相転移の

おこる温度は、膜脂質を構成する脂肪酸の不飽和結合の数に依存する。当研究室では、その分子機構の解明のため、先ず膜脂質の中でも特にホスファチジルグリセロール（以下PG）における脂肪酸の不飽和度に着目した研究を行った。低温感受性のカボチャと低温耐性のシロイヌナズナにおいて、PGの生合成と不飽和度支配する酵素、グリセロール-3-リン酸アシルトランスフェラーゼの性質が異なることが知られている。両植物からその酵素のcDNAを単離し、それぞれ中間型の温度感受性を示すタバコに導入して形質転換植物を作出したところ、カボチャのcDNAを導入したタバコではPGの不飽和分子の割合が減少し、より低温感受性になった。一方、シロイヌナズナのcDNAを導入

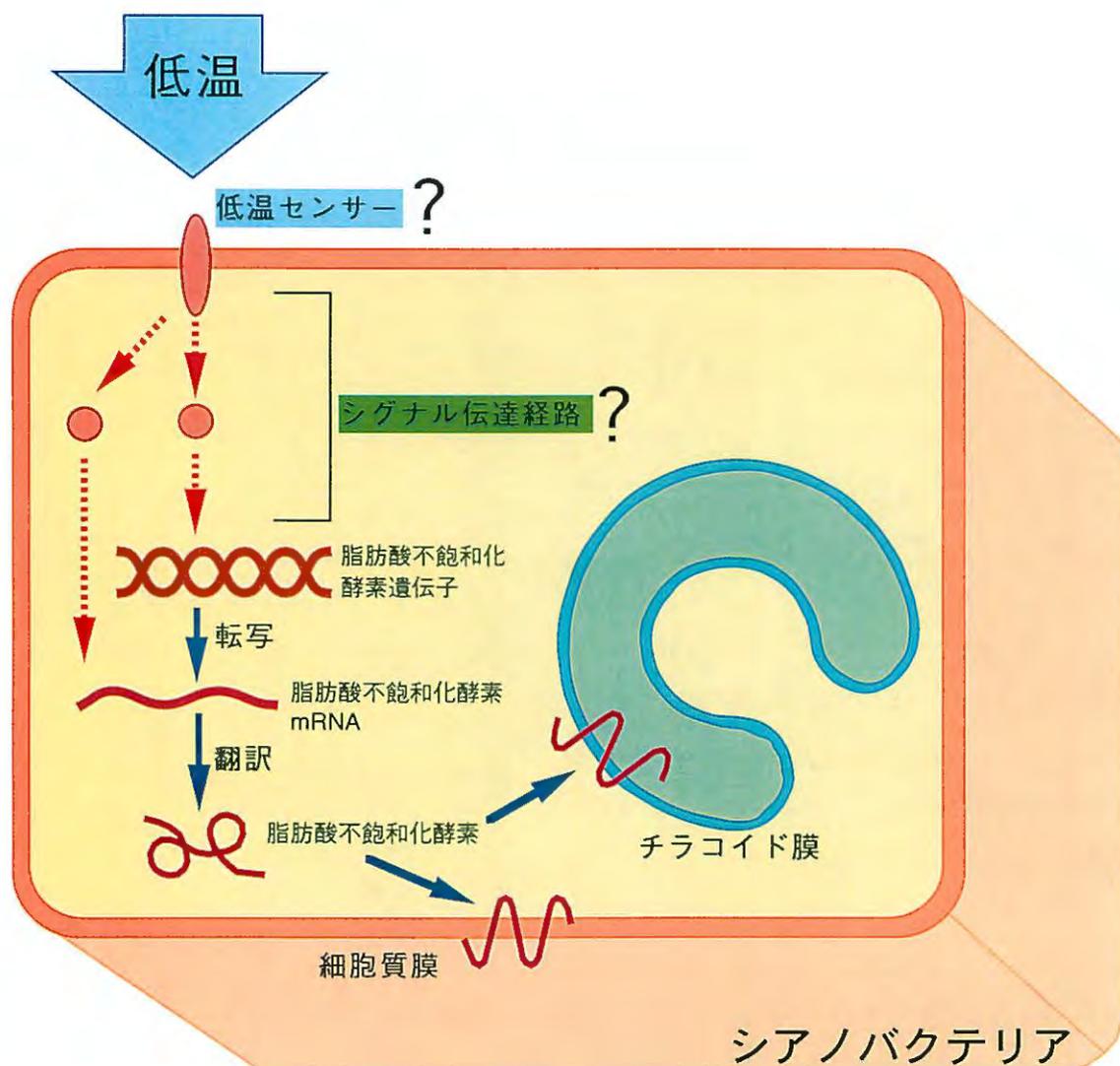


図1. シアノバクテリアにおける低温シグナル伝達経路の作業モデル。脂肪酸不飽和化酵素遺伝子の低温誘導的発現は転写及び転写後の段階で調節されており、その制御に関わるシグナル伝達系の存在が推測されている。しかし、その伝達系を構成する低温センサーあるいはシグナル伝達因子については不明な点が多い。酵素が、翻訳後、細胞質膜及びチラコイド膜に移行して機能することは確かめられている。

したタバコではPGの不飽和分子の割合が増加し、より低温耐性になった。これらの事実から、ホスファチジルグリセロールの不飽和分子が高等植物における低温耐性能決定因子の一つであるという結論に到達した。

## 2. シアノバクテリアにおける低温耐性能及び低温障害の分子機構

植物やシアノバクテリアは、損傷を被らない程度の低温に曝されると膜脂質の脂肪酸を不飽和化して適応しより低温耐性になる。そのような膜脂質への不飽和結合の導入は、脂肪酸不飽和化酵素によって行われる。当研究室では、細胞免疫化学的解析により脂肪酸不飽和化酵素が細胞質膜およびチラコイド膜分布していることを明らかにし、脂肪酸の不飽和化が実際に膜で行われていることを確かめている。また、膜脂質の不飽和結合数と温度変化耐性能の関連を明らかにするため、全ての膜脂質の脂肪酸において $\Delta 6$ 位、 $\Delta 9$ 位、 $\Delta 12$ 位、 $\omega 3$ 位に不飽和結合を導入する4種類の不飽和化酵素の遺伝子をシアノバクテリアから単離し、これらの遺伝子を順次不活性化することによって膜脂質の不飽和結合数を人為的に調節することのできる系を確立した。さらに、これらの遺伝子で $\Delta 9$ 位での不飽和化しかできないシアノバクテリアを形質転換することにより、膜脂質に複数の不飽和結合を順次導入することもできるようになった。これらの系を用いて、膜脂質の不飽和結合の割合が低温耐性にとって重要な役割を担っていることを明らかにした。特に、低温下における光傷害（低温光阻害）において不飽和膜脂質が低温光阻害からの修復を促進することを明らかにした。現在、光損傷の修復機構における不飽和脂肪酸の役割に関する研究を行っている。

## 3. 低温検知の分子機構

当研究室でのこれまでの研究により、膜脂質の不飽和結合数の増加と低温耐性獲得には密接な関係があることが明らかとなっている。しかし、生物がいかに低温を検知し膜脂質の不飽和度を増加させるかについては不明な点が多い。しかし当研究室では、シアノバクテリアにおいて不飽和化酵素の遺伝子の転写が低温下において著しく促進されることをすでに明らかにしている。このような低温誘導的な遺伝子発現が起こるといことは、細胞には低温を検知

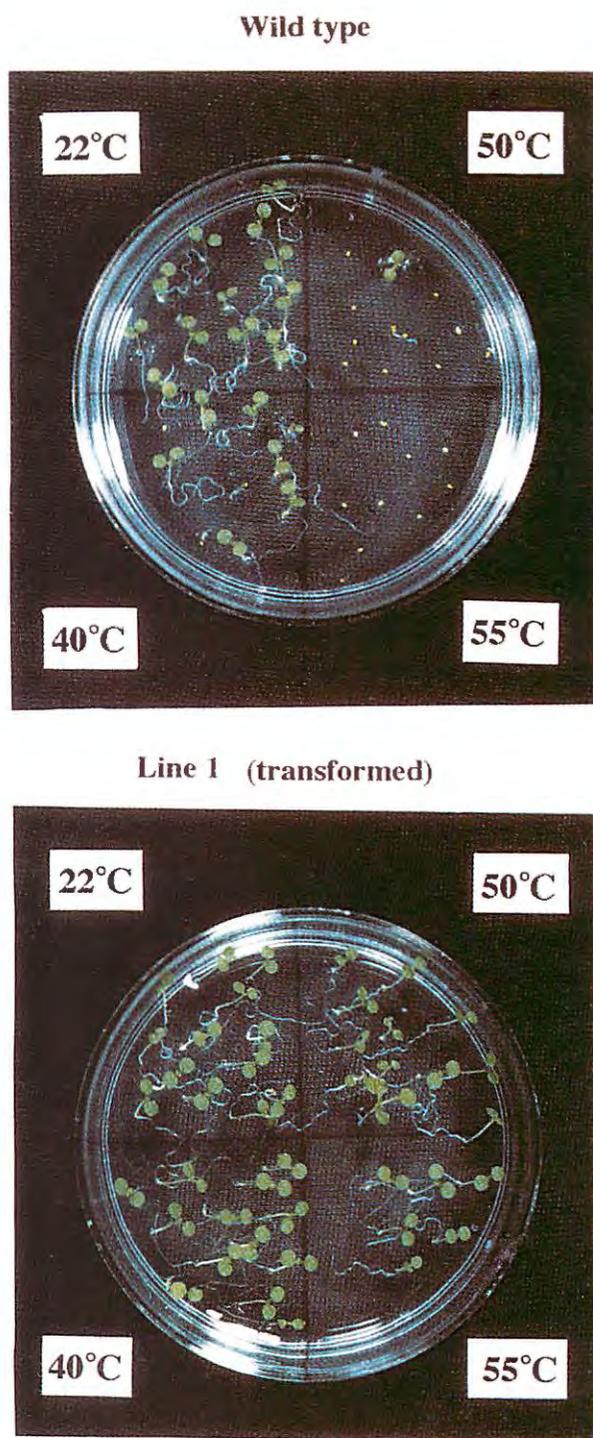


図2. 土壌細菌 *Arthrobacter globiformis* から単離したコリンオキシシダーゼ遺伝子の導入によるシロイヌナズナの高温耐性能の遺伝子工学的改変。写真は、野生株 (WT) 及び形質転換植物 (Line 1) の種子をそれぞれ22, 40, 50あるいは55°Cで1時間処理し、その後22°Cで3日間生育させた場合の発芽の様子を比較している。ここでは、形質転換植物が遺伝子導入により高温耐性能を獲得し、高温ストレスによる発芽の抑制が回避されていることが明確に示されている。

し、その温度シグナルに依存した遺伝子発現を行うといった一連のシグナル伝達機構が存在することを示している(図1)。現在、その詳しい分子機構の解明のため、温度変化によって発現が完全にOn-Offする $\omega$ 3不飽和化酵素の遺伝子を用いて温度変化検知を担う低温センサーや低温シグナル伝達に関わる情報因子の同定を行っている。すでにそのような因子の候補を複数得ているので、それらの機能解析を行いシアノバクテリアにおける低温シグナル伝達系の全体像を明らかにしていく。また、パラジウム触媒を用いた水素添加法により細胞質膜の脂質を飽和化する(従って、細胞質膜の流動性を低下させる)ことによっても不飽和化酵素の転写が促進されることを見出しており、膜脂質の不飽和結合数に依存する膜流動性シグナルと低温シグナルの伝達系間の相互作用についても解析を進めている。今後は、このような解析を酵母や高等植物についても行い、生物に普遍的な低温シグナル伝達経路の解明を目指していく。

#### 4. ベタインによる塩耐性・高温耐性の強化

光合成の種々の部分反応系の中でも、光合成の光化学系II蛋白質複合体において水分子を酸化して酸素分子を発生する過程(酸素発生)は塩ストレスや高温ストレスに対して最も失活しやすい性質を持っている。当研究室では、ベタイン(耐塩性の微生物や植物の葉緑体内に高濃度に蓄積する)が酵素発生系の失活に対して著しい保護効果を持つことを明らかにしている。このベタインを生合成するコリンオキシダーゼの遺伝子をシアノバクテリアに導入して、その生育および光合成が高塩や低温に対してより耐性となることを明らかにした。さらにこの遺伝子をシロイヌナズナやイネなどの高等植物に導入し、塩耐性や高温耐性の増強した形質転換植物を作製することに成功した(図2)。

#### 参考文献

1. Wada, H., Gombos, Z. and Murata, N. (1990) Enhancement of chilling tolerance of a cyanobacterium by genetic manipulation of fatty acid desaturation. *Nature* 34, 200-203.
2. Murata, N., Ishizaki-Nishizawa, O., Higashi, S., Hayashi, H., Tasaka, Y. and Nishida, I. (1992) Genetically engineered alteration in the chilling sensitivity of plants. *Nature* 356, 710-713.
3. Vigh, L., Los, D., Horvath, I. and Murata, N. (1993) The primary signal in the biological perception of temperature: Pd-catalyzed hydrogenation of membrane lipids stimulated the expression of the *desA* gene in *Synechocystis* PCC 6803. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 9090-9094.
4. Tasaka, Y., Gombos, Z., Nishiyama, Y., Mohanty, P., Ohba, T., Ohki,

K. and Murata, N. (1996) Targeted mutagenesis of acyl-lipid desaturases in *Synechocystis*: Evidence for the important roles of polyunsaturated membrane lipids in growth, respiration and photosynthesis. *EMBO J.* 15, 6416-6425.

5. Hayashi, H., Alia, Mustardy, L., Deshnum, P., Ida, M. and Murata, N. (1997) Transformation of *Arabidopsis thaliana* with the *codA* gene for choline oxidase: accumulation of glycinebetaine and enhanced tolerance to salt and cold stress. *Plant J.* 12, 133-142.
6. Alia, Hayashi, H., Sakamoto, A. and Murata, N. (1998) Enhancement of the tolerance of *Arabidopsis* to high temperatures by genetic engineering of the synthesis of glycinebetaine. *Plant J.* 16, 155-161.

## 情報制御研究部門（客員研究部門）

植物は光の存在なくしては生活できない。太陽のエネルギーを利用し有機物を生産する光合成は広く知られているが、大地に根をはり動けない植物にとって光はその発生や生理反応を支配する環境情報としても重要な役割を担っている。季節変化や昼夜の変化、生育環境の変化など、自分を取りまく環境の僅かな変化を知る手だてとして植物は光を利用している。環境情報としての光は、一般的に光合成のような高いエネルギーは必要ではなく、短時間の弱い光でも十分な場合が多い。種子植物ではフィトクロム、クリプトクロム、フォトトロピンの3系統の光受容体が明らかにされ、突然変異体を使用しての解析も進んでいるが、その作用機作はほとんど解明されていないのが現状である。最近では紫外領域の光の作用に関する研究も進んでいる。

当該研究部門では、環境情報としての光に対する植物の応答機構を細胞下レベル、物質レベルで解明することを目指している。このためにはなるべく単純な体制をもち、しかも光に対する感受性が高い植物が望ましい。そのような材料としてシダ植物(*Adiantum*)の配偶体を主な実験系として使用している。シダ配偶体世代は単相であるため、突然変異の誘導など、遺伝子操作にも適した材料である。従来我々はこの材料について主に光生理学、細胞生物学の立場から光依存現象の解析を進めてきたが、本研究所では分子生物学的手法により、光情報の発現機構の解析を進めている。シダ植物は上記のような特色がある一方で生活環が長く、遺伝解析が困難なため、遺伝子解析にはシダと同時並行してシロイヌナズナを使用している。

### 1. 葉緑体光定位運動における情報伝達機構の解析

葉緑体光定位運動は、光合成を効率よく行うために藻類から種子植物までが共通して保有する重要な生理現象であり、わずかな例外を除き青色光で誘導される。従来、光形態形成と同じ光受容体が働いていると考えられ、葉緑体光定位運動は光形態形成を細胞レベルで実験できる数少ないモデル系として古くから研究されてきた。しかし現在までのところ分子レベルでの解析はほとんど行われていない。シダ配偶体では青色光、赤色光ともに葉緑体光定位運動を誘導すること、その二次情報は共通であると考えられるこ

と、葉緑体光定位運動は単一細胞内で反応が完結すること、情報伝達経路が比較的単純であると考えられること、光受容部位と反応部位が離れていること、などの特徴があり、現象解析に適している。当研究部門の主要研究課題は、シダ配偶体細胞における葉緑体光定位運動の情報伝達機構を遺伝子レベルで解明することである。

またシロイヌナズナから葉緑体光定位運動の突然変異体を単離し、その遺伝子解析を行っている。シロイヌナズナにおける光受容体の遺伝子の同定、情報伝達過程に働いている遺伝子の解明を目指す。

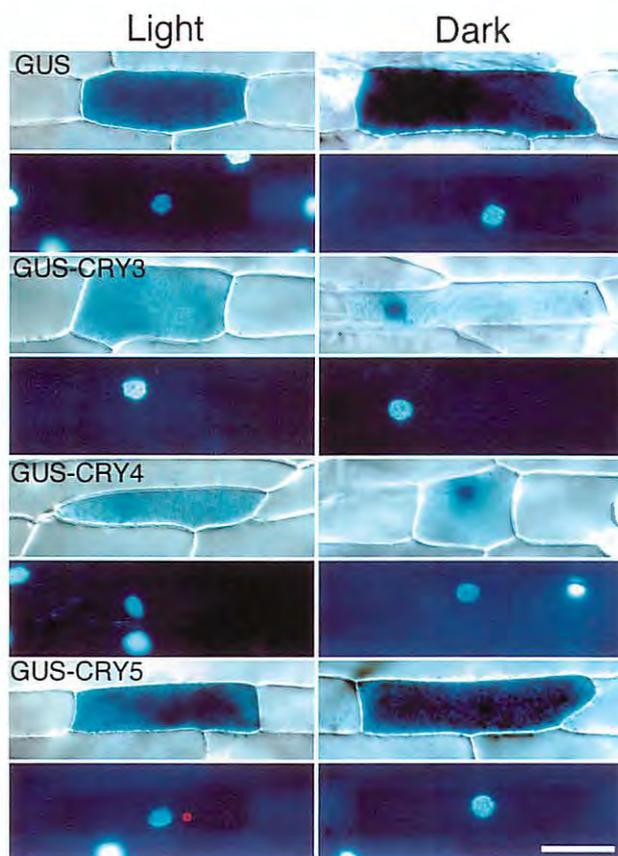
### 2. 相同組み換えによる光形態形成の解析

シダ配偶体は光によってその発達過程や生理現象が制御でき、細胞レベルまたは細胞下レベルでの操作や観察が可能である。シダ配偶体での光依存の現象には、胞子発芽、細胞の伸長・分裂、その方向性、葉緑体や核の光定位運動などがあり、現状では種子植物で観察される現象数以上の光生理現象が観察されている。またこれらの光受容体であるフィトクロムや青色光吸収色素の細胞内存在部位も明らかになっている。

一方で光受容体遺伝子は3種のフィトクロム、5種のクリプトクロムの存在が明らかになっているが、現在はその生理現象との対応がつかっていない。シダ配偶体は単相世代であること、相同組み換えが高頻度に起こるコケの原糸体に生理学的にも、構造学的にも非常に近いことなどから、相同組み換えにより遺伝子破壊ができる可能性が高い。そこでシダ配偶体における相同組み換え技術を開発し、一つ一つの光受容体遺伝子を破壊することにより各光受容体と生理現象の対応関係の解明を目指す。

### 3. 葉緑体運動に働くモータータンパク質遺伝子の単離

光定位する細胞小器官は葉緑体と核に限られている。核の光定位運動はわれわれが発見した現象であるが、その移動速度は葉緑体に比べて非常に遅い。最近われわれは、シダの原糸体細胞の一部をマイクロピペットで短時間さわるだけで、光とは無関係に葉緑体がある場から逃げる現象を発見したが、この場合には刺激に反応して逃避するのは葉緑体に限られる。しかし葉緑体がどのような機構で光照射



ホウライシダの青色光受容体（クリプトクロム）は光条件により細胞内局在部位を変える。

レポーター遺伝子であるGUS（ $\beta$ -グルクロニターゼ）とクリプトクロム（CRY）の融合遺伝子を作成し、タマネギの表皮細胞に導入した。遺伝子導入後、明所（写真左側）もしくは暗所（写真右側）で培養し、クリプトクロムの細胞内分布をGUSの活性（紺色）で調べた。各パネルは同一視野の透過光像（上）とDAPI染色による核の蛍光像（下）から成る。上からGUSのみ、GUSとクリプトクロム3の融合遺伝子、GUSとクリプトクロム4の融合遺伝子、GUSとクリプトクロム5の融合遺伝子を導入したものの順に示してある。スケールバーは50  $\mu$ m。

や刺激に反応して移動するかは全くわかっておらず、その解明にはまず葉緑体運動に関与しているアクチン系やミオシン系の解析が鍵であろうと考えている。そこで、葉緑体運動に関与すると考えられるミオシン遺伝子を単離するとともに、その性質の解析を試みる。

#### 参考文献

1. Wada, M. and Sugai, M. (1994). Photobiology in Ferns. in "Photomorphogenesis in Plants" (R.E. Kendrick & G.H.M. Kronenberg eds.), Kluwer Academic Publishers, pp. 783-802.
2. Wada, M., Grolig, F. and Haupt, W. (1993). Light-oriented chloroplast positioning. Contribution to progress in photobiology. J. Photochem. Photobiol. B: Biol. 17: 3-25.
3. Wada, M., Kanegae, T., Nozue, K. and Fukuda, S. (1997). Cryptogam phytochrome. Plant Cell Environ. 20: 685-690.
4. Kagawa, T. and Wada, M. (1996). Phytochrome- and blue light-absorbing pigment-mediated directional movement of chloroplasts in dark-adapted prothallial cells of fern *Adiantum* as analyzed by microbeam irradiation. Planta 198: 488-493.
5. Nozue, K., Kanegae, T., Imaizumi, T., Fukuda, S., Okamoto, H., Yeh, K.-C., Lagarias, J. C. and Wada, M. (1998). A phytochrome from the fern *Adiantum* with features of the putative photoreceptor NPH1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 15826-15830.

## 行動制御研究部門（客員研究部門）

人間のあらゆる精神活動は脳の働きによる。その仕組みの多くは未だ神秘に包まれている。またその働きはスーパーコンピューターを用いても真似をすることが出来ない優れたものである。脳のすべての機能は神経回路の働きに支えられているが、脳には一千億個以上もの神経細胞があり、神経細胞はその一千倍ものシナプスを介して互いに複雑な回路を形成している。いっぽうその回路は驚くほど精巧に出来ている。このネットワークの基本的枠組みは脳の発生期に形成され、その基本構造が高度の情報処理機能の根幹を成していると考えられる。この意味において、ニューロンネットワークが作り出される機構を知ることは脳機能を解明する上で重要な鍵である。当研究室ではその仕組みの解明を目指している。神経回路形成には神経細胞自身やグリア細胞などの脳を構成する他の細胞が重要な働きを果たしている。中でも重要であると考えられているのが、発達の神経細胞の突起の先端にある成長円錐と呼ばれる特殊な構造である。成長円錐はその名の通り円錐状の構造をしており、糸状足という細い突起を出している。神経細胞の突起の伸長過程では成長円錐は伸長経路上や標的にあるさまざまな分子的3手がかりを検出しながら進んでゆく。軸索が伸長する経路や最終目的地には軸索先端が認識する特徴的な分子、たとえばタンパク分子や糖鎖、が発現しそれが案内役を果たしていると考えられている。我々は、成長円錐によるこのような未知分子を含む軸索の探索機構を、脳を試験管内で生かす方法（組織培養法）や遺伝子工学的な方法を用いて解明しようとしている。当研究室の中心的な研究テーマはその仕組みを分子レベルで解明し、構築原理を知ることである。

### 1. 正中交差回路の形成機構

左右対称な構造をした脳において、多くの神経細胞は反対側の脳にある標的細胞と結合している。そのような回路の形成を実現するための、成長円錐のガイド機構を明らかにすることを目指して研究をおこなっている。最近おこなった研究の結果、1) 中脳、後脳や脊髄では脳の正中線付近にあるフロアプレートと呼ばれる特殊な構造から、拡散性因子が放出されていること、2) 交差性ニューロンの成

長円錐はこの拡散性因子の濃度勾配を検出しながら正中線へと進んでゆくこと、が明らかになった。3) また別の種類のニューロンの成長円錐は同じ因子から反発を受けることもわかった。すなわち正中線を交差して脳の反対側へ伸びてゆくか否かは正中線のフロアプレートから放出される因子に惹かれるか、反発されるかによって決まることが明らかになったのである。

しかし拡散性誘引因子による軸索のガイドという考えには根本的な疑問があった。この考えによると成長円錐は因子の濃度を何らかの機構によって検知し、濃度の高い方向に向かって伸びて行くものと考えられているが、上述の成長円錐はフロアプレートで止まらずに正中線を越えて対側へと伸びて行くのである。我々は成長円錐がフロアプレートの細胞に遭遇することによりその反応性を変えるのではないかと考え、これを確かめるための培養系を開発した。この培養系では後脳の交差性ニューロン（将来小脳の出力細胞となる）と正中部（フロアプレート）を含む短冊状の標本を用い、それに加えて他の部位から切り出してきた第二のフロアプレート移植片を並べておいた（図A）。こうする事によって正中線を一度交差した成長円錐が二度目にフロアプレートに遭遇したときの反応を調べることが出来る考えたのである。このような培養下でまず成長円錐がフロアプレート由来の拡散性誘引因子に反応することを確かめた後（図B、C）、正中線を一度交差した成長円錐の挙動をしらべたところ、このような成長円錐はフロアプレート移植片を無視して伸長する様子を観察できた（図D、E）。このように成長円錐拡散性誘引因子に対する反応はフロアプレートの細胞に遭遇することにより失われることが明らかとなった。恐らく成長円錐の反応性はここで見られたように（これまで考えられていたように）一定ではなく、伸長しながらダイナミックに変化しているのであろう。

### 2. 前脳の神経回路の形成メカニズム

最近中枢神経系の回路形成の分子機構の研究が主に脊髄などの後側の領域をモデルシステムとして解析されているが、中枢の主要な部分と考えられる前側の部分すなわち前脳における神経回路形成のメカニズムに関してはその軸索

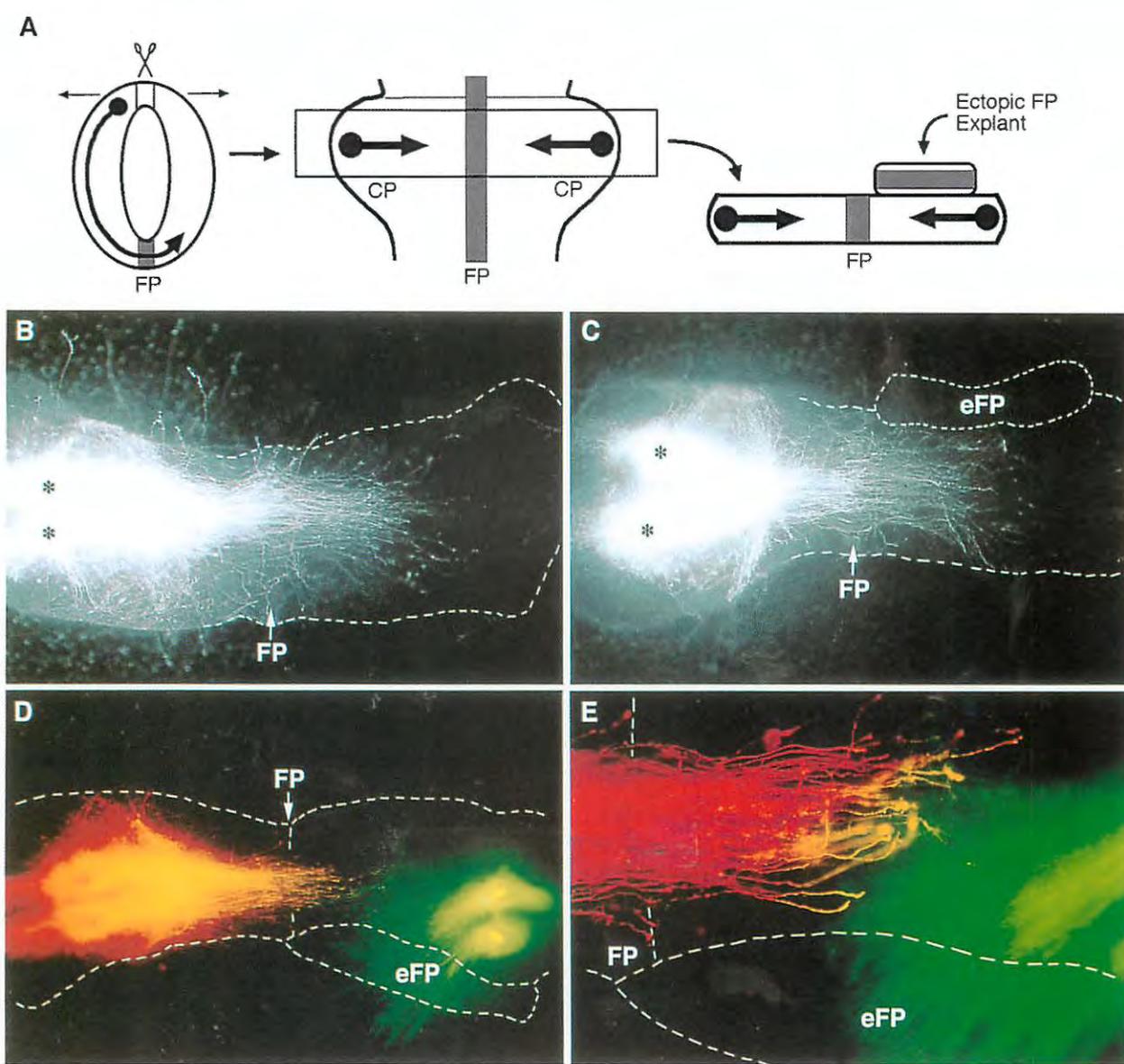


図. 交連性ニューロンの底板に対する反応性の変化。Aは実験の模式図（文献8より）CPは小脳板、FPは底板、eFPは異所性底板を示す。D、Eでは片方の小脳板にDil。もう一方DiO注入してある。EはDの拡大図。詳しくは本文参照

伸長がどのように起こるのかさえ不明の状態であった。そこで、前脳での神経回路形成過程における軸索伸長の様子をトレーサーを用いて詳細に解析した。我々は、構造の複雑な前脳でも平板状に展開した標本でトレーサーによる軸索走行の観察が可能なることを見出した。この方法により、軸索の伸長していく様子を発達段階を追って観察したところ、胎生11日目にはすでに軸索伸長がおり、その後胎生15日目にかけて大脳皮質を除く前脳の主要な部分からの軸索伸長が進行することを見いだした。さらにこの研究を進展させて前脳の回路形成がどのような因子によって制御されるかという点についても解析を進めて行く計画である。

#### 参考文献

1. Tamada, A., Shirasaki, R. and Murakami, F. (1995) Floor plate chemoattracts crossed axons and chemorepels uncrossed axons in the vertebrate brain. *Neuron* 14, 1083-1093.
2. Kobayashi, H., Watanabe, E. and Murakami, F. (1995) Growth cones of dorsal root ganglion and but not retina collapse and avoid oligodendrocytes in culture. *Dev. Biol.* 168, 383-394.
3. Shirasaki, R., Mirzayan, C., Tessier-Lavigne, M. and Murakami, F. (1996) Guidance of circumferentially growing axons by netrin-dependent and -independent floor plate chemotaxis in the vertebrate brain. *Neuron* 17, 1079-1088.
4. Saito, Y., Song, W.-J. and Murakami, F. (1997) Preferential termination of corticorubral axons on spine-like dendritic protrusions in developing cat. *J. Neurosci.* 17, 8792-8803.
5. Shirasaki, R., Katsumata, R. and Murakami, F. (1998) Change in chemoattractant responsiveness of developing axons at intermediate target. *Science* 279, 105-107.

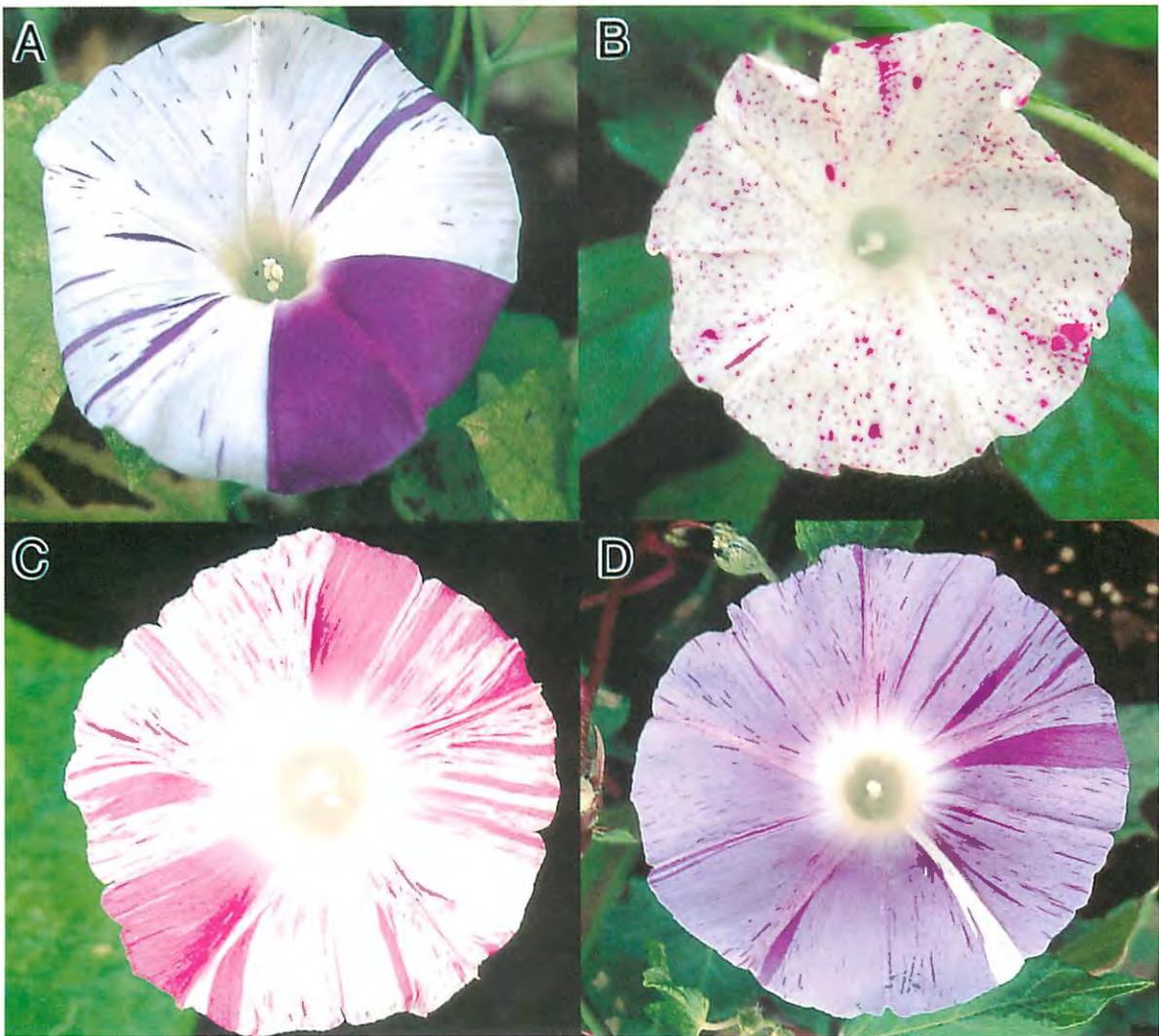
## ■ 形質統御実験施設

### 遺伝子発現統御第一研究部門

当研究室では高等植物を中心として、トランスポゾン (Transposons) など種々の可動遺伝因子 (Mobile Genetic Elements) の関与するDNA再編成において、組換え機構と遺伝子発現の制御機構の解析を行い、ゲノムのダイナミズムとその遺伝子発現への影響を理解したいと考えている。

目下のところは、アジア原産で、奈良時代に渡来し、江戸時代になると我国独自の園芸植物として発展したために花色や花・葉などの形態に関する種々の変異体が分離され、大正から昭和初期にかけて日本人研究者により精力的

に古典遺伝学的研究の行われたアサガオや、その近縁種であるマルバアサガオなどを主な研究材料として、可動遺伝因子による遺伝的斑入りの生成機構の解析を行っている。遺伝的斑入りは細胞分裂の過程でDNA再編成を伴う体細胞変異が起こった結果、キメラとなったためと考えられ、キメラ斑とも呼ばれる。花のキメラ斑は花卉の器官形成時に色素合成系の遺伝子に体細胞変異が起こり、花卉が色素発現を行っている細胞群と行っていない細胞群より構成されるために生じる。そこで、このような高頻度で体細胞変異を起す易変性変異 (mutable alleles) を同定し、絞り模様形成機構の解明を目指している。



(A) 雀斑系統り花アサガオ； (B) 吹掛け系統り花アサガオ； (C) 条斑系統り花マルバアサガオ； (D) 雀斑系統り花アサガオと条斑系統り花マルバアサガオの種間雑種 (F1ハイブリッド)

## 1. アサガオの易変性変異

古典遺伝学的知見の蓄積されているアサガオにおいては、既に20種類以上の易変性変異が知られている。この内の花色に関する2種に着目して、易変性変異の同定を試み、転移調節因子によるDNA再編成を介した遺伝子発現の機構の解明を行っている。その内の1つは、平賀源内の「物類品隲」(1763)にも記載され、昭和10年代には詳細な古典遺伝学的研究の行われた「雀斑」(そばかす/*flecked*)と呼ばれる白地に有色のスポットやセクターをもつ絞り花(キメラ斑)を咲かせる系統である。他の1つも、江戸時代に作出され、昭和10年代に古典遺伝学的に研究された淡黄色地に有色の霧を吹き付けたような斑点模様の花をつける吹掛け絞り(*speckled*)と呼ばれる系統である。前者の雀斑系の易変性変異の実体は、6.4kbのトランスポゾン*Tpn1*がアントシアニン色素生合成系の*DFR*(ジヒドロフラボノール4-レダクターゼ)遺伝子内に挿入された構造であり、絞り花は、花卉形成時に*Tpn1*が*DFR*遺伝子から転移脱離するために生じることを我々は明らかにした。しかしながら、同じ雀斑系統の中でも、「時雨絞り」と呼ばれ花卉形成の後期に激しく絞る系統や、「染め分け」と呼ばれ花卉形成の早い時期に少しだけ絞る系統が存在する。これら系統間の絞り模様は、花卉形成時における*Tpn1*の*DFR*遺伝子からの転移脱離の頻度とタイミングの違いによると考えられるので、この頻度とタイミングを決める分子機構を解明したいと考えている。一方、後者の吹掛け絞りアサガオの斑点模様は、従来の体細胞変異によるキメラ斑では説明できそうにはないが、同時に、低頻度で転移調節因子の転移脱離により生じる体細胞変異と考えられる成長線に沿ったキメラ斑が生じたり、自殖次世代植物中からは有色花の生殖細胞復帰変異体も分離できる。それ故、この霧を吹き付けたような斑点模様の形成にも転移調節因子が何らかの関与をしているものと思われる。現在、*CHI*(カルコンフラバノイソメラーゼ)遺伝子やそこに挿入されていたトランスポゾン*Tpn2*と斑点模様との関連を解析中である。花の鑑賞のポイントとしては、色、形、匂、模様、などが考えられるが、これら内で分子論的な解明が遅れている模様形成に関して、有用な知見が得られるのではないかと期待してい

る。

## 2. マルバアサガオの易変性変異

メキシコ原産で江戸時代に伝来したマルバアサガオにも「条斑」(*flaked*)と呼ばれる白地に有色のスポットやセクターをもつ絞り花(キメラ斑)を咲かせる系統が存在する。この条斑花の変異は不完全優性の性質を示し、しかもヘテロの状態では薄い有色地に濃いスポットやセクターが生じるばかりでなく、時に白いセクターも観察されるという興味ある形質を示す。この易変性変異は、*CHS*(カルコン合成酵素)遺伝子に3.9kbのトランスポゾン*Tip100*が挿入した変異であることが明らかになった。また、*Tip100*は異種トランスジェニック植物中で転移できるので、自ら転移できる自律性因子であると思われる。

## 参考文献

1. Inagaki, Y., Hisatomi, Y., Suzuki, T., Kasahara, K. and Iida, S. (1994). Isolation of a *Suppressor-mutator/Enhancer*-like transposable element, *Tpn1*, from Japanese morning glory bearing variegated flowers. *Plant Cell* 6: 375-383.
2. Inagaki, Y., Hisatomi, Y. and Iida, S. (1996). Somatic mutations caused by excision of the transposable element, *Tpn1*, from the *DFR* gene for pigmentation in subepidermal layer of periclinally chimeric flowers of Japanese morning glory and their germinal transmission to their progeny. *Theor. Appl. Genet.* 92: 499-504.
3. Izawa, T., Ohnishi, T., Nakao, T., Ishida, N., Enoki, H., Hashimoto, H., Itoh, K., Terada, R., Wu, C., Miyazaki, C., Endo, T., Iida, S. and Shimamoto, K. (1997). Transposon tagging in rice. *Plant Mol. Biol.* 35: 219-229.
4. Habu, Y., Hisatomi, Y. and Iida, S. (1998) Molecular characterization of the mutable *flaked* allele for flower variegation in the common morning glory. *Plant J.* 16: 371-376.
5. 飯田 滋, 星野 敦, 久富忠世 (1996) .アサガオ属の易変性変異と可動遺伝因子. 細胞工学別冊, 植物細胞工学シリーズ5, 植物のゲノムサイエンス (秀潤社) 132-141.

## 遺伝子発現統御第二研究部門

当研究室では、染色体（ゲノム）のダイナミックな変換過程を追っている。

進化を染色体から見ると、その始原細胞に含まれていた染色体が、倍加（複製）と分配を繰り返すことによって、現在の多様な生物を支える情報を蓄えるまでに至った過程となろう。これは、染色体の複製点（複製フォーク）が、始原細胞以来これまで1度として絶える（停止する）ことなく走り続けてきた、と考えざるを得ない。それ故、フォークの途中での停止は、生物にとって極めて危機的状況であるに違いない。このような視点から生物を捉え、研究を進めてきた結果、フォークの進行停止から救うためのシステムとして、組換え機構があるとの結論にたどり着いた。

それは複製フォークを阻害する部位の研究からである。その様な部位は、原核・真核共に存在するが、大腸菌と酵母を用いて阻害部位近辺の組換えが著しく活性化（ホットスポット化）されることを見いだした。この現象は、阻害されたフォークの2本の姉妹染色体のどちらかが切断され、組換えによって新しいフォークを再生する反応に由来するのではないかと考えた。確かにこのモデルは、多くの関係する現象をうまく説明でき、これ自体非常に興味あるものだが、肝心のフォーク阻害点の役割を明らかにすることが出来なかった。

酵母のフォーク阻害点は、リボゾームRNA（rRNA）遺伝子の繰り返し単位の中に存在する。これまで、rRNA遺伝子のような繰り返し遺伝子や繰り返し配列は不安定で、常時増減していることが知られていたが、我々は最近、酵母の阻害点でのフォーク阻害が、rRNA遺伝子の増幅と減少に必須であることを見いだした。rRNA遺伝子群が一番長い染色体12番に乗っているため、パルスフィールド電気泳動によって酵母染色体を分離すると、それは一番上のバンドを形成する（図1参照）。rRNA遺伝子に特異的な転写酵素RNAポリメラーゼI（Pol I）の欠損した酵母は、理由は不明だが、rRNA遺伝子のコピー数が半減することから、図1のように12番染色体は短くなる。この株に、欠損したPol I 遺伝子を導入すると、短くなったゲノムが元に戻る。つまりrRNA遺伝子のコピー数が元に戻る。この系に、我々が分離したフォーク阻害の起こらない変異（FOB1欠損変異）を導入すると、例えPol I 遺伝子を導入しても、コピー数が元に戻らなかった。つまりrRNA遺伝子のコピー数増加にフォーク阻害が必須であることが示された。このことから、フォーク阻害がrRNA遺伝子の増減に導く組換えの引き金となるモデルを提出した（図2）。他の繰り返し配列の不安定性の説明も可能で、この現象を中心に現在解析を進めているところである。

一方染色体のダイナミックな変換の過程を知るには、染

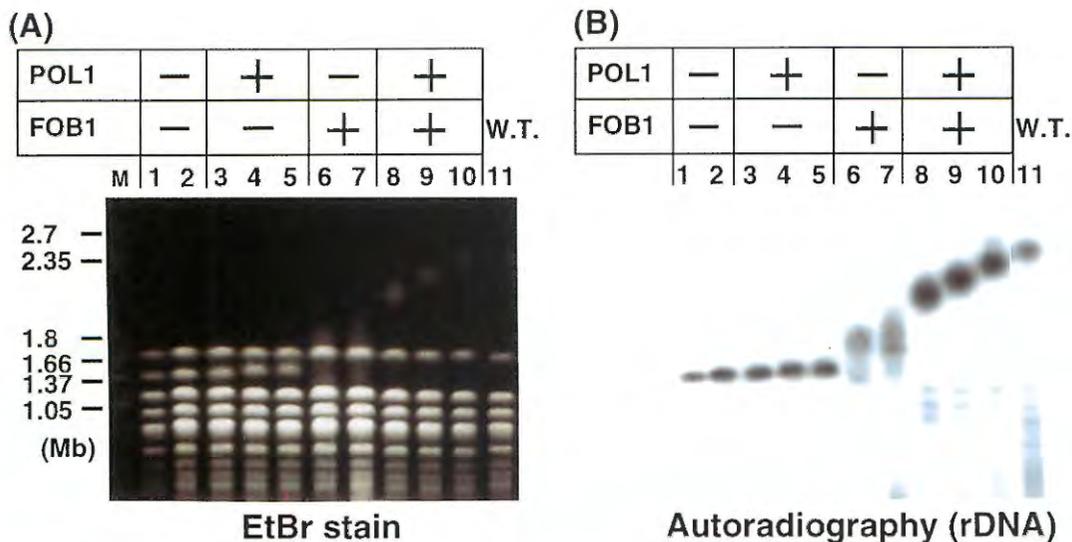


図1. Fob1およびPol1タンパク質による酵母第12番染色体の伸長（パルスフィールド電気泳動）

## rDNAコピー数増加モデル

### Fork Block Dependent Recombination model

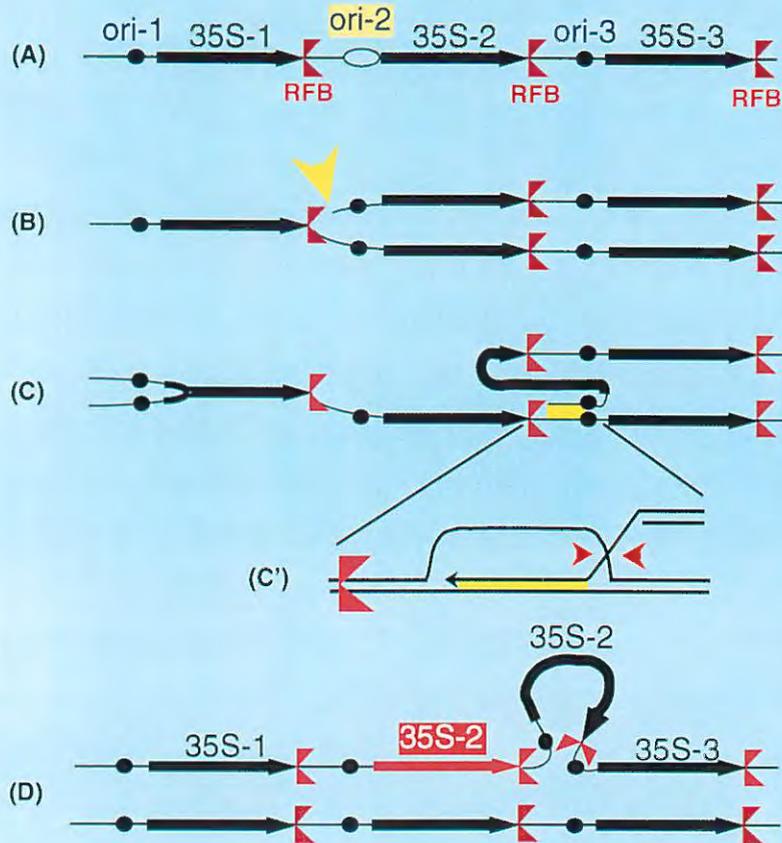


図2. rDNAコピー数増加モデル

色体（ゲノム）の一次構造を知ることも必要であろう。本研究室では、ここ二年間日本の11のグループと協同で、大腸菌ゲノムの解析を行ってきた。その結果、大腸菌ゲノムの約半分（～2.3Mb）の配列を決定し、既知領域の配列を加えることで大腸菌ゲノムの全配列を決定することが出来た（図2）。今後このデータを解析するとともに、近縁の細菌ゲノム構造との比較等により未知遺伝子や遺伝子を含まない領域の機能を知ることで、染色体のダイナミクスを含む大腸菌の全体像を明らかにしたいと考えている。

### 参考文献

1. Kobayashi, T., Heck, J. D., Nomura, M., and Horiuchi, T. (1998) Expansion and contraction of ribosomal DNA repeats in *Saccharomyces cerevisiae*: requirement of replication fork blocking (Fob1) protein and the role of RNA polymerase I. *Genes & Development* 12, 3821-3830.
2. Kamada, K., Horiuchi, T., Ohsumi, K., Shimamoto, N. and Morikawa, K. (1996) Structure of a replication terminator protein complexed with DNA. *Nature* 383, 598-602.
3. Ohshima, T., Aiba, H., et al. (1996) A 718-kb DNA sequence of the *Escherichia coli* K-12 genome corresponding to the 12.7-28.0 min region on the linkage map. *DNA Research* 3, 1-19.
4. 堀内高 (1999) 複製フォークが止まると…生物物理 (印刷中)
5. 堀内高 (1995) 切っても切れない組換えと複製の関係 実験医学 13, 1262-1270.

## 種分化機構第一研究部門

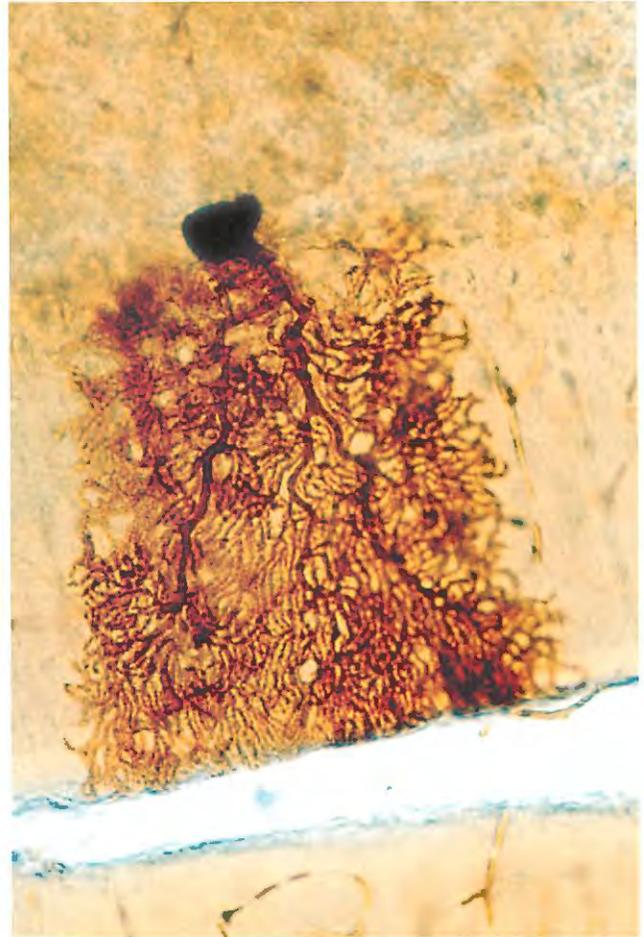
当研究室では、神経系の記憶と情報処理機構解明に向けた分子生物学的な研究を行っている。

### 1. サイトカインの免疫系と神経系における共進化

自律神経系の中でも、交感神経がアドレナリン性であることは、一般に良く知られている。初代培養した交感神経は、当然のことながら、アドレナリン性を示すが、これに非神経細胞の培養上清（例えば、心臓培養細胞上清）を添加すると、アドレナリン性が抑制されるのみならず、アセチルコリンの合成が著しく促進されることが、1970年代の初頭、ハーバード大学のバターソン博士等によって示された。この現象は、従来、変化しないと考えられていた神経細胞が環境の変化に応じて変わり得ることを示した点で、重要な実験であるが、この心臓培養上清中に含まれる、分子の実体が山森等によって明らかにされたのは、1989年である。コリン作動性分化因子（CDF：cholinergic differentiation factor）と名付けられたこの物質は、結局のところ白血病抑制因子（LIF：Leukemia Inhibitory Factor）と同一遺伝子産物であることが判明した。その後、4つの研究グループによりこの受容体の分子的解明からこの因子が、IL-6と呼ばれるサイトカインの一種と同じファミリー（家族）に属するものであることが明らかにされた。実は、これらのサイトカインの受容体は免疫グロブリンとよく似た構造を有するので、これらは、同じ共通の祖先から進化してきたと考えられる。サイトカインは、もともと、血球、リンパ細胞間の細胞相互作用を媒介するものとして発見、研究されてきたもので、現在、その遺伝子が数十種類以上知られている。近年、それらが、血球、リンパ球などの免疫系以外にも広くその効果がある場合があることが知られるようになってきた。前述したCDF/LIFは、そうしたサイトカインが少なくとも培養神経細胞に特定の機能を持つことを示した最初の顕著な例であるが、我々は、神経系に特異的なサイトカイン様の分子の存在とその進化様式を解明することによって神経系進化の様式を明らかにしたいと考えている。

### 2. 記憶と遺伝子発現

神経系の機能を知るうえで、記憶、学習が重要な意味を



色素を注入した小脳プルキンエ細胞の顕微鏡写真（Cesira Batini博士の好意による）

持つことは、明らかであろう。情報処理において配線である基本回路網形成が重要であることは、論を待たないが、メモリー（記憶）機構なしには、如何に複雑な配線であろうと限定された機能しか果たすることができないからである。我々は、短期記憶が、更により長期間持続する記憶に切り替わる分子機構を知ることをめざして、小脳運動学習の細胞レベルでの基礎と考えられる小脳プルキンエ細胞にLTDを引き起こす条件下での遺伝子発現を調べた。

その結果、平行線維刺激を代替すると考えられるグルタミン酸の類似物質であるAMPAと登上線維刺激を代替すると考えられるcGMPを共刺激したときにプルキンエ細胞におよそ数倍程度のJunB/Fosの発現が促進されることが分かった。このJun-B/FosのAP-1複合体転写因子の下流にあって調節を受ける遺伝子が長期記憶成立にどのように関わっているのか興味深いところである。現在長期記憶成立の機構を分子、細胞、システムレベルで明らかにすることを目指して学習行動下における神経回路の変化を遺伝子発現を

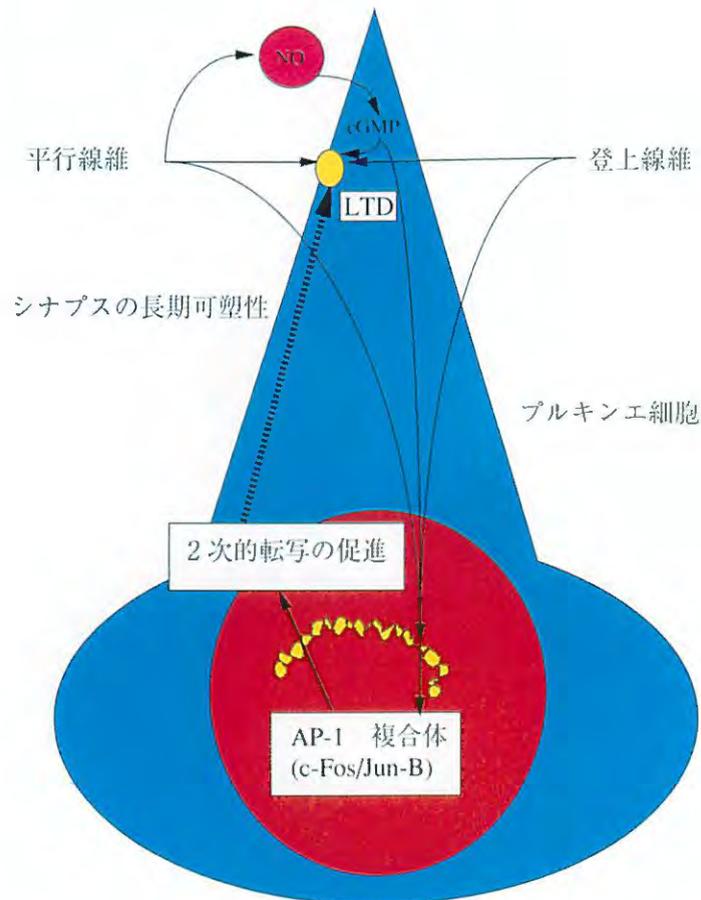


図2. 小脳長期記憶機構のモデル

小脳LTDは、1982年に伊藤正男等によって報告された現象である。小脳のプルキンエ細胞に平行線維と登上線維からの刺激が同時に入力した時に、平行線維からの伝達効率が長期に渡って低下し、これが運動学習の基本的素過程であることが示されている。この学習が長期に（場合によっては生涯）持続するためには、遺伝子発現を介した新たな蛋白合成が必要であると考えられる。

主な指標に調べている。

### 3. 大脳皮質領野の特異性を決定する機構の解明

哺乳類の脳において、最も顕著に進化したのは、大脳皮質であり、このことが高次脳機能の進化に果たした役割は大きいと考えられる。この大脳皮質の機能的進化には、皮質面積の拡大にともなって生じた領野と呼ばれる副領域（例えば視覚野・運動野等）の特異化が重要な役割を果たしてきたことが示唆されている。本研究室では、大脳皮質が最も良く発達した霊長類を材料に用い、大脳皮質領野の特異化機構を脳発達と進化の両側面から研究しており現在、霊鳥類の視覚野や運動野に特異的に発現すると考えられる候補遺伝子を解析中である。

### 参考文献

1. Yamamori, T., Fukada, K., Aebersold, R., Korsching, S., Fann, M. -J. and Patterson, P. H. (1989). The cholinergic neuronal differentiation factor from heart cells is identical to leukemia inhibitory factor. *Science* 246, 1412-1416.
2. Nakazawa, K., Karachot, L., Nakabeppu, Y. and Yamamori, T. (1993). The conjunctive stimuli that cause long-term desensitization also predominantly induce c-Fos and Jun-B in cerebellar Purkinje cells. *Neuroreport* 4, 1275-1278.
3. Yamamori, T. and Sarai, A. (1994). Evolution of IL-6/class IB cytokine receptors in the immune and nervous systems. *J Physiol (Paris)*, 88, 165-171.
4. Yamamori, T., Mikawa, S. and Kado, R. (1995) Jun-B expression in Purkinje cells by conjunctive stimulation of climbing fiber and AMPA. *Neuroreport* 6, 793-796.
5. Komine, Y., Tanaka, N., Yano, R., Takai, S., Yuasa, S., Shiroishi, T., Tsuchiya, K. and Yamamori, T. (1999) A novel type of non-coding RNA expressed in the rat brain. *Molec. Brain Res.*, 66, 1-13.

## 種分化機構第二研究部門

花の咲く植物と花の咲かないシダやコケのような植物がある。いったい、このように異なった生物は、なにがどうかわることによって進化したのだろうか。

現存する全ての生物は約40億年前に生じた1つの共通祖先から進化してきた。従って、現生生物に見られる多様性は、40億年間に蓄積した突然変異によって引き起こされたものである。そして、生物の進化過程の痕跡は、現生生物のゲノム上に記されている。異なった生物間で、ゲノムの配列情報、および、ゲノム情報によってうみ出される遺伝子の働きを比較解析することにより、どのように進化がおきてきたかを解明することができる。

我々は、まず、(1)生物の正しい類縁、系統関係を遺伝子配列から推定し、(2)得られた系統樹からどのような傾向で形態形質が進化したかを解明し、さらに(3)生物の形態の進化がどのようなゲノム上の変化によって引き起こされたのかを明らかにしようとしている。

### 1. 花の進化を探る

花は植物の生殖器官である。花はがく片、花弁、雄しべ、雌しべの4つの花器官からできており、雄しべと雌しべの中で減数分裂により生殖細胞が形成される。一方、より原始的なシダ類では、生殖細胞は孢子嚢と呼ばれる1重の袋に覆われ、葉の裏にむきだしについており、より単純な形をしている。では、どのような変化がおこって、シダ類の

ような単純な生殖器官から花が進化してきたのだろうか。

花の形態形成に関係する遺伝子が花の咲く植物で解析され、MADS遺伝子群と呼ばれる転写調節因子が花器官形成に深く関与していることが明らかになってきた。では、花の咲かないシダ類にはこの遺伝子群は存在しているのだろうか、それともこの遺伝子の創世が花の進化に関わったのであろうか。我々は、シダ類の中で世代時間が短く新しいモデル植物として着目されているリチャードミズワラビからMADS遺伝子を単離することに成功した。その結果、リチャードミズワラビもMADS遺伝子を持っていることがわかった。しかし、花の咲く植物では、10以上ものMADS遺伝子のグループがあるのに、リチャードミズワラビには3つ程度のMADS遺伝子グループしか存在していないらしいことがわかった。さらに、花の咲く植物では、それぞれのMADS遺伝子は特定の器官でのみ発現し、特定の器官形成に関わっていることが多いのに対し、シダ類のMADS遺伝子の発現は、特定の器官ではなく、生殖器官、栄養器官の両方で広範に発現しており、MADS遺伝子の機能が未分化であるらしいこともわかった。このことから、シダ類のような原始的植物で、生殖、栄養両器官の形態形成にかかわっていたMADS遺伝子の(1)数が増え、(2)増えて余った遺伝子がそれまで発現していなかった特定の場所で発現するようになり、花器官を進化させた、というシナリオが描ける。

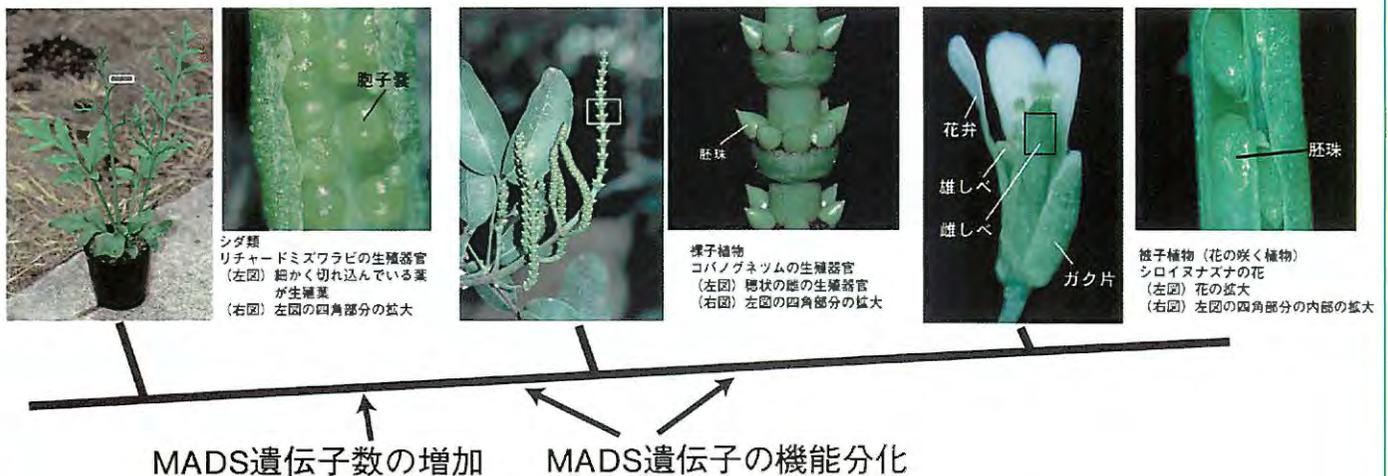


図1. MADS遺伝子と植物の生殖器官の進化の模式図。シダ類から、裸子・被子植物が進化する過程で、MADS遺伝子の数の増加がおこり、引き続き、増えた遺伝子を用いたMADS遺伝子の機能分化（発現場所の変化）がおきたという仮説。

では、いつMADS遺伝子の数が増えたのであろうか。その答えは、シダ類と被子植物の間に位置する裸子植物の解析から明らかになった。裸子植物のコバノグネツムとイチョウでは、被子植物とほとんど同じMADS遺伝子が存在しているが、ガク片と花卉形成に必須MADSな遺伝子が欠けているらしいのだ。また、被子植物のMADS遺伝子のように発現様式が多様化しておらず、ほとんどのMADS遺伝子は互いに同じ器官で発現していることもわかった。ということは、特定のMADS遺伝子の存在と発現様式の分化が花の進化を引き起こした可能性が高い。では、どのように発現様式が進化したのだろうか。現在、解析が進行中である。さらに、シダ類など花の咲かない植物では、被子植物の花器官形成遺伝子はどのような機能を持っているのだろうか？ この点についても後述のニセツリガネゴケを用いて解析を進めている。

## 2. 植物の分裂組織形成、維持、器官形成メカニズムと進化

屋久島の屋久杉は何千年も生き続けている。これは、植

物の体が茎頂の分裂組織からたえず作られ続けており、その分裂組織が半永久的に成長し続けるからである。

植物の地上部のほとんどは茎の先端にある茎頂分裂組織から形成される。被子植物では数細胞層からなる多細胞性の茎頂から順次、規則正しく、多細胞性の葉と茎が形成されてくる。一方、コケ植物の蘚類は、2つの異なった細胞分裂機構を持っている。茎葉をつける茎葉体では、単細胞の茎頂分裂細胞から、それぞれ1細胞性の葉と茎の原基細胞が形成され、それぞれが多細胞性の葉と茎へと分化していく。一方、糸状の体制を持った原糸体では、頂端分裂細胞が2分裂することにより、1次元的に細胞の糸が作られて行く。このように異なった分裂組織は、どのように進化してきたのだろうか。

植物の分裂組織に関する研究は、花器官形成ほど進展していないので、まず、茎頂分裂組織形成、維持、器官形成の分子機構自体から解明していく必要がある。そのためのモデルとして、我々はコケ植物蘚類のニセツリガネゴケを選んだ。ニセツリガネゴケは、陸上植物では唯一、高い相

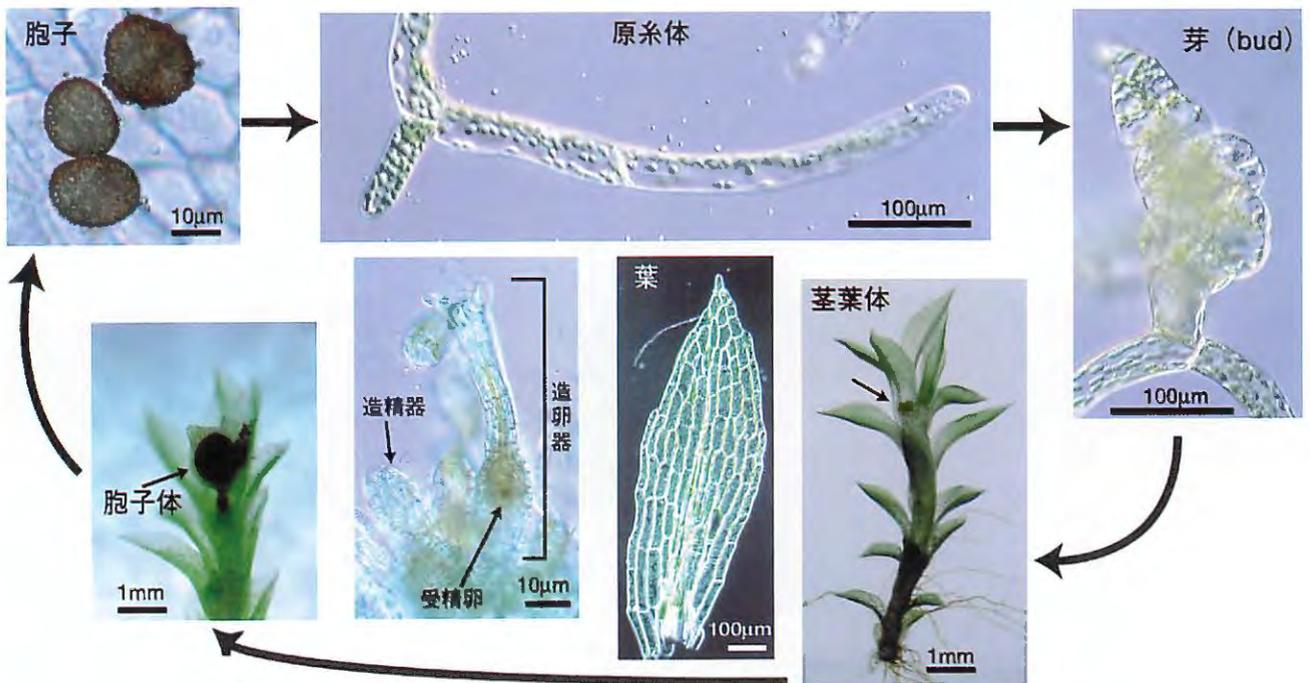


図2. ニセツリガネゴケ *physcomitrella patens* の生活環。孢子から発芽した糸状の原糸体がある程度発達すると、あるいは、サイトカイニンというホルモンを外生的に加えると、細胞塊(芽)が形成される。この細胞塊の中に茎頂分裂細胞が分化し、茎葉体を形成する。茎葉体は単純な構造を持った茎と葉からなり、葉は一層の細胞が規則正しく配列することで形成される。茎葉体は、成長して先端部に造卵器と造精器を形成する。造精器から放出された精子が、造卵器内の卵と受精し、孢子体を形成する。孢子体は茎葉体に寄生生活をし、袋状の孢子嚢を形成する。孢子嚢内には数千個の孢子が形成される。生活環は約3ヶ月である。

同組換え率を持っており、遺伝子ターゲティングが容易である。まず、茎頂分裂組織に異常のおきた突然変異体を単離するために、タグ付き変異体ライブラリーを作成し、スクリーニングを行っている。また、ジーントラップ、エンハンサートラップ系を確立し、茎頂特異的に発現する新規遺伝子を探索している。さらに、Cre-loxP系を用いて、空間的、時間的に自由に遺伝子発現を変化させる系の確立をすすめており、被子植物で茎頂分裂組織形成に関与しているKNOX遺伝子などの機能解析を行っている。

### 参考文献

1. Hasebe, M., Wen, C.-K., Kato, M. & Banks, J. A. (1998) Characterization of MADS homeotic genes in the fern *Ceratopteris richardii*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 6222-6227.
2. Hasebe, M., Omori, T., Nakazawa, M., Sano, T., Kato, M. & Iwatsuki, K. (1994) *rbcL* gene sequences provide evidence for the evolutionary lineages of leptosporangiate ferns. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 5730-5734.
3. Stein, D. B., Conant, D. S., Ahearn, M. E., Jordan, E. T., Kirch, S. A., Hasebe, M., Iwatsuki, K., Tan, M. K. & Thomson, J. A. (1992) Structural rearrangements of the chloroplast genome provide an important phylogenetic link in ferns Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 1856-1860.
4. 長谷部光泰：「分子系統学のすすめ」岩槻邦男，馬渡峻輔編集「生物の種多様性」p88-p101（1996）裳華房
5. 長谷部光泰：「植物の生殖器官の進化」遺伝 51: 16-21（1997）裳華房

# 研究施設

## ■ 培養育成研究施設

培養育成研究施設は、良質な研究材料の確保に必要な培養・育成設備及び適正な実験計測・解析のための種々の設備からなり、これらを一括して管理運営することにより、研究の能率化を計ろうとするもので、次の6室、1圃場から構成される。

### 細胞器官培養室

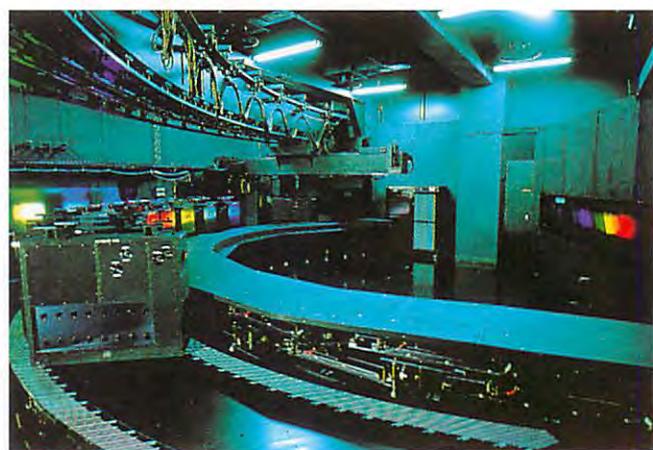
単細胞生物から多細胞生物までの細胞・組織・器官等を種々の物理的（光・温度）、化学的（ガスの組成）環境条件のもとで培養する。さらに、遺伝子解析システムを用いての遺伝子のクローニングや構造解析、またP3レベルの遺伝子組換え実験室では大腸菌を宿主とする組換え実験をはじめ、ウイルスの分離及び動物細胞への外来遺伝子導入などの実験が行われている。

### 人工気象室

実験植物及び動物を光・温度・湿度等を厳密に制御した条件のもとに培養育成するためのインキュベーターや恒温室が整えられている。特に強光及び極低・高温で培養育成する施設が設置され、順調に稼動している。これらのうちいくつかはP1レベルに指定されており遺伝子組換え実験も可能である。

### 大型スペクトログラフ室

生命現象の光による調節の仕組みを解析するための世界最大・最高性能の分光照射装置であり、全国の研究者に対して開かれた共同利用設備である。毎年、(1)光情報による細胞機能の制御、(2)光エネルギー変換、(3)生物における空間認識・明暗認識、(4)紫外線による生体機能損傷と光回復、の4テーマに関し共同利用実験を公募している（平成10年度は26件が採択され、そのうち7件は外国人研究



大型スペクトログラフ

者が参加している)。

### 実験圃場

実験室では育成できない動・植物実験材料を大量に栽培及び飼育する設備で、大小2温室、5室のファイトトロン、3室の形質転換植物用温室、50トン及び30トンの屋外大水槽、20個の屋外小水槽、圃場及び管理室などが設置されている。



### 電子計算機室

UNIXサーバーおよびワークステーションを中心に各種周辺機器やパーソナルコンピュータを有する。それらは所内の全研究室とネットワーク接続されており、インターネ



ット (SINET) を介して所外へもアクセスできる。これらの設備を用いてメールやWWWなどのネットワークサービス、データベースなどの情報提供を行っている。一部は所外に向けての情報発信も行っている。さらに、配列解析を始めとするコンピュータ利用全般に関する相談を受け付けており、新しいサービスの導入と広報活動にも力を入れている。

また、研究活動として、配列モチーフを利用した配列解析法の研究や、ゲノムプロジェクトの成果を取り入れたデータベースの構築の研究などが行われている。

### 下等真核細胞培養室

下等真核生物の培養を専門に行う施設で、下等真核細胞を一定の環境条件下で培養、維持するための設備を整えている。

### 環境耐性植物実験室

低温・高温・乾燥などの環境に対して、植物が適応する機構を解明すること、また、これらの環境に対する耐性能を増強した植物を分子育種により作製するために名古屋大学農学部と共同研究を行うための実験室。形質転換植物の成長を制御する栽培設備をはじめ、その分子生物学的、生化学的及び生理学的解析に必要な実験機材が整っている。また、本実験室は環境耐性植物に関する国内及び国際共同研究の拠点の一つとしても機能している。

名古屋大学農学部付属農場内に設置されている。

### 参考文献

1. Fukukawa, T., Watanabe, M. and Shihira-Ishikawa, I. (1998). Green-and blue-Light-mediated chloroplast migration in the centric diatom, *Pleurosira laevis*. *Protoplasma*, 203, 214-220.
2. Nakai, K., Tokimori, T., Ogiwara, A., Uchiyama, I. and Niiyama, T. (1994) Gnome -- an Internet-based sequence analysis tool. *Comput. Applic. Biosci.*, 10, 547-550.
3. Ogiwara, A., Uchiyama, I., Takagi, T. and Kanehisa, M. (1996) Construction and analysis of a profile library characterizing groups of structurally known proteins. *Protein Science*, 5, 1991-1999.
4. Matsunaga, S., Hori, T., Takahashi, T., Kubota, M., Watanabe, M., Okamoto, K., Masuda, K., Sugai, M. (1997) Discovery of signaling effect of UV-B/C light in the extended UV-A/blue-type action spectra for step-down and step-up photophobic responses in the unicellular flagellate alga *Euglena gracilis*. *Protoplasma* 201, 45-52.
5. Watanabe, M. (1995). Action spectroscopy--photomovement and photomorphogenesis spectra. In "CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology", (Edited by W. M. Horspool and P. - S. Song), CRC Press, Boca Raton, pp. 1276-1288.

## ■ アイソトープ実験施設

アイソトープ実験施設は、基礎生物学及び生理学の研究のために放射性同位元素で標識された化合物（アイソトープ）を使用するための施設である。当施設はアイソトープセンター（共通施設棟 I）を中心にして、基礎生物学研究所分室、形質統御棟分室及び生理学研究所分室から構成されている。また施設運営は、施設長（併任）、助教授（専任）1名、取り扱い主任者及び放射線管理者（技官）3名、2名の非常勤職員で行われている。

承認核種は次のようになっている。

アイソトープセンター： $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{25}\text{Mg}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{42}\text{K}$ ,  $^{45}\text{Ca}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{125}\text{I}$

基礎生物学研究所分室： $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$

形質統御棟分室： $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{45}\text{Ca}$ ,  $^{125}\text{I}$

生理学研究所分室： $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{45}\text{Ca}$ ,  $^{125}\text{I}$

平成10年度の放射線業務従事者数は265名で施設利用者は延べ11,345名であった。

施設職員は日常の管理業務のほか、アイソトープ取り扱いに関する安全管理技術の開発を行っている。



図1. アイソトープセンターの総合監視システム

専任教官は基礎生物学のなかで古くから関心をもたれている精子の運動機構の研究を行っている。ダイニンは繊毛の運動モーターとして発見されたが、抗体を用いた研究から細胞質にも存在することが明らかになっている。例えば細胞では微小管は中心体より細胞周辺へと伸びている。ダイニンは細胞質にあっては周辺部から中心部へと微小管をレールとして物質を運ぶ。同じように精子では頭部より鞭毛が伸びている。ダイニンは物質（この場合自分が結合している周辺微小管）を隣の周辺微小管をレールにして頭部

へと運ぶ。ただ精子の場合この動きは無制限ではなく構造的な制約を受けている。この時に屈曲が形成されると考えられている。

ウニ精子ダイニンは分子量150万に及ぶ巨大で複雑な蛋白質である。分子量50万の2つの重鎖，8万から12万の3つの中間鎖，3万以下の6つの軽鎖よりできている。図2はダイニンの研究でよく用いられる緑藻のクラミドモナスとウニの外腕ダイニンを比較したものである。重鎖には酵素活性があり，ATPのエネルギーを力に変えている。中間鎖にはチオレドキシンの活性があり重鎖の活性を制御していると考えられている。また軽鎖はリン酸化されることでダイニンの活性化に関与していると考えている。こうした研究を通して鞭毛運動における屈曲波形成と伝搬の仕組みを分子レベルで明らかにしようとしている。

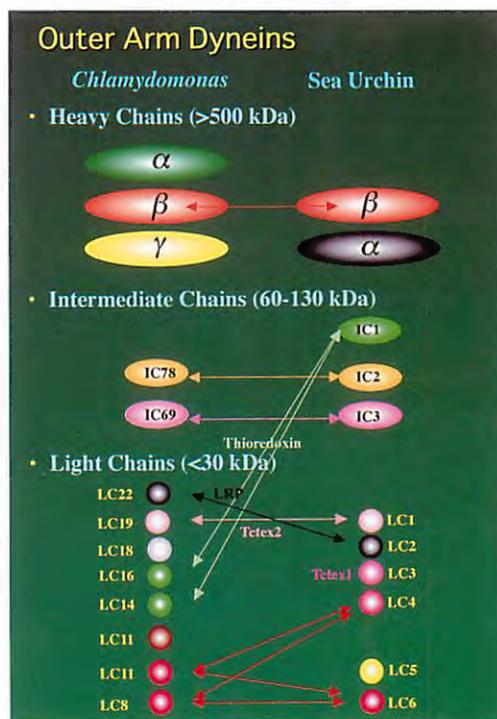


図2. 外腕の構成たんぱく質

### 参考文献

1. K. Ogawa (1991). Four ATP-binding sites in the midregion of the  $\beta$ -heavy chain of dynein. *Nature* 352: 643-645.
2. K. Ogawa, R. Kamiya, C.B. Wilkerson and G.B. Witman (1995). Interspecies conservation of outer arm dynein intermediate chain sequences defines two intermediate chain subclasses. *Mol. Biol. Cell* 6: 685-696.
3. K. Ogawa, H. Takai, A. Ogiwara, E. Yokota, T. Shimizu, K. Inaba and H. Mohri (1996). Is outer arm dynein intermediate chain 1 multifunctional? *Mol. Biol. Cell* 7: 1895-1907.
4. O. Kagami, M. Goto, Y. Makino, H. Mohri, R. Kamiya and K. Ogawa (1998). A dynein light chain of sea urchin sperm flagella is a homolog of mouse Tctex1, which is encoded by a gene of the *t* complex sterility locus. *Gene* 211:383-386.

## ■ 形質転換生物研究施設

形質転換生物研究施設は基礎生物学等の研究に必要な動物・植物の形質転換体の作成，飼育と解析を行うための施設で，平成10年4月に設置が認められた。

基生研内に2室を設け，施設長（併任），助教授（専任）1名で活動を開始している。一日も早い施設棟の建設実現が当面の目標である。専任教官は遺伝子変換マウスの作製と解析による神経遺伝子機能の解明をテーマとして研究を行っている。

### 参考文献

1. Watanabe, E., Fujita, S. C., Murakami, F., Hayashi, M. and Matsumura, M. (1989) A monoclonal antibody identifies a novel epitope surrounding a subpopulation of the mammalian central neurons. *Neuroscience* 29, 645-657.
2. Watanabe, E., Maeda, N., Matsui, F., Kushima, Y., Noda, M. and Oohira, A. (1995) Neuroglycan C, a novel membrane-spanning chondroitin sulfate proteoglycan that is restricted to the brain. *Journal of Biological Chemistry* 270, 26876-26882.
3. Watanabe, E., Matsui, F., Keino, H., Ono, K., Kushima, Y., Noda, M. and Oohira, A. (1996) A membrane-bound heparan sulfate proteoglycan that is transiently expressed on growing axons in the rat brain. *Journal of Neuroscience Research* 44, 84-96.

## ■ 生命環境科学研究センター

生命科学における環境問題の解決に寄与するために，生体を取り巻く化学物質の影響に関して，分子レベルから生命体レベルまで総合的な研究視野から基礎研究を展開するために，平成11年4月に設置が認められた。分子科学研究所，生理学研究所との緊密な協力体制のもとで研究を推進する。

# 共通施設

基礎生物学研究所及び生理学研究所に共通する施設として、現代の生物科学研究を総合的に推進し得るよう、高度な実験研究設備を総合的に配置した共通施設を以下のように、各研究所の分担により設置している。これらに、基礎生物学研究所のアイソトープ実験施設、生理学研究所の動物実験施設が加わり、一つの生物科学総合研究システムとして機能している。

## ■ 基礎生物学研究所に所属する施設

**分析室** …… 約70種の各種分析機器を設置し、タンパク質や遺伝子の解析、合成、分離・精製、及び物質の構造解析から画像解析にわたる幅広い分析が行える。それらにより生物学研究に必要な分子生物学的及び物理化学的測定を系統的に行う。

**洗滌室** …… 実験に使用されるガラス器具・プラスチック器具等の洗滌・乾燥・滅菌を集中的に行う。

**廃棄物処理室** …… 実験で生じた廃液及び廃棄物を回収し、研究室内外の環境保全を行う。



共通施設棟 1階 分析室 2階 アイソトープ実験施設

## ■ 生理学研究所に所属する施設

**電子顕微鏡室** …… 電子顕微鏡やレーザー顕微鏡を用い、生物細胞・組織の微細構造の観察、細胞内外の三次元像観察、細胞分画の同定、細胞内分子の形や位置の解析、微細構造内の化学物質の定性と量的分布を解析する。また、写真作画室では生物標本の接写や各種資料のスライド作成を行う。

**機器研究試作室** …… NC放電加工機、精密旋盤などの精密工作機械類を設備し、大型実験装置から小型精密機器に至るまで、各種の研究実験用機器や電子機器の製作、開発や改良、補修などを行う。

**低温・冷凍実験室** …… 生物活性物質の分離調整と試料の保存を行う。



廃棄物処理室

## 〈分析室〉

分析室は、基礎生物学及び生理学の研究に必要な各種の分析機器を約70種備えており、それらの機器は技官により管理されている。機器はそれぞれ研究目的に応じて使用されており、タンパク質・遺伝子の解析からペプチドやDNAの合成、生理活性物質等の分離、精製、同定、構造解析、さらに画像解析まで、幅広い研究に利用されている。

### 〈タンパク質・遺伝子解析装置〉

プロテインシーケンサ、アミノ酸分析計、DNAシーケンサによりタンパク質と核酸の一次構造決定や組成分析を行い、さらにペプチド合成装置とDNA合成装置によりペプチドやDNAの化学的合成を行う。また核酸やプラスミドの抽出・分離装置、PCR等も備えている。

### 〈分離分析装置〉

高速液体クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ、糖鎖分析装置等を備え、生体中に含まれる微量物質の分析、定量及び分取精製を行う。また各種の分離用遠心機やフローサイトメータを備え、細胞や生体物質の解析や分離調製を行う。

### 〈物理化学的解析装置〉

核磁気共鳴装置（NMR）、電子スピン共鳴装置（ESR）及びガスクロマトグラフ／液体クロマトグラフー質量分析装置（GC/LC-MS）による生体物質の定性・定量分析及び構造や機能の解析を行う。

### 〈分光学的解析装置〉

紫外可視分光光度計、蛍光分光光度計、フーリエ変換赤外分光光度計、レーザーラマン分光光度計、円偏光二色性分散計、マイクロプレートルミノメータ等、各種の分光分析装置による生体物質の定量分析や分光学的解析を行う。またICP発光分光光度計、原子吸光光度計により、生体物質に含まれる金属元素の微量定量を行う。さらに表面プラズモン共鳴を利用した生体分子相互作用解析装置により、

生体分子間の特異的相互作用を解析する。

### 〈顕微鏡・画像解析装置〉

各種の光学顕微鏡や顕微鏡光度計を備え、組織学的・細胞学的観察及び細胞・組織レベルでの微小光学測定を行う。またバイオイメージングアナライザ、マイクロデンシトメータ、画像解析装置等により、電気泳動像、写真、フィルム等の画像解析及び処理を行う。



プロテインシーケンサによるタンパク質一次構造の決定

## 〈洗滌室〉

洗滌室は、全自動洗浄機4台、超音波洗浄装置3台及び滅菌装置（ガス滅菌機1台、オートクレーブ4台、乾熱滅菌器2台）を備え、実験で使用されているガラス器具等の洗浄・滅菌が効率的に行える施設である。毎年、洗浄装置は約200件、乾燥・滅菌装置は約800件程度の利用がある。

## 〈廃棄物処理室〉

廃棄物処理室は、実験洗滌廃水処理施設の管理及び実験濃厚廃液の分別回収・処理を行い、研究所内外の環境の維持に努めている。

廃水処理施設では、両研究所から排出される約200t／日の廃水処理を行い、併せて処理水の水質管理を行っている。また、平成10年度は約2,000ℓの濃厚廃液を回収した。

# 技 術 課

技術課は所長に直属した技術者の組織で、研究所における研究活動を専門技術を通して支援している。全ての技官は技術課に所属しているが、日常は研究施設又は研究部門へ配属されて技術支援業務を行っている。

研究施設においては、各種分析機器の保守・管理及び測定、ラジオアイソトープ施設の管理、大型スペクトログラフやコンピュータネットワークの維持管理、実験動物・植物の飼育や栽培、及び細胞・組織の培養等を行なっている。また、研究部門においては、研究者のもとで種々の実験の補助、実験材料の調製、蛋白質等の精製及び分析、遺伝子の解析、形質転換生物の作製等を行い、幅広い、高度な技術を通して研究を支援している。

技術課は、業務を円滑にすすめ、技術の向上をはかるために下記の活動を行っている。

1) ミーティング：教授会議、各種委員会等の報告、並びに日常業務の連絡、技術的な情報交換を毎週月曜日に行っている。

2) 課内セミナー：各自の日常業務に関わる技術についてまとめ、発表し、情報交換を行うことにより相互の技術交流を深めると共に、知識の向上に努めている。

3) 課内研修：専門技術の幅を広げるため、新しい技術の取得を目的に、各種機器の操作法や、実験技術の実習等を企画し行う。また、各種業務を遂行する上で必要な安全教育等を行う。

4) 生物学技術研究会：他の大学や研究機関の生物学に携わっている技術者との技術の交流や情報交換を目的に生物学研究会を開催し、技術の向上に努めている。

平成11年3月11日～12日に開催した第10回生物学技術研究会には、全国27機関39部局から60名以上の参加者があり、活発な技術交換が行われた。この研究会の報告は「技術研究会報告第10号」として出版する。

また、3年前より全国の生物系技官の情報交換の場としてメーリングリスト「[bio-tech@nibb.ac.jp](mailto:bio-tech@nibb.ac.jp)」を開設した。

この他に、研究所共通の機器や室の保守・管理等を通して研究活動を支援している。



# 総合研究大学院大学 生命科学研究所

## 分子生物機構論専攻の概要

動植物の生命過程にかかわる基本的かつ高次な生物現象を、分子レベルまで掘り下げて解析する高度な研究者の養成を行う。そのため、生体物質の物理化学的解析手法や遺伝子操作を含む細胞工学・遺伝子工学的手法を総合的に活用して、細胞生物学、発生生物学、制御生物学、環境生物学、神経生物学、進化生物学などの分野における高次な生物現象を解析することを通じて、高度な教育研究を行う。

課程は博士課程後期3年で、入学定員は6名。

### 講座授業科目

| 講 座    | 授 業 科 目  |
|--------|--|
| 細胞形質発現 | 細胞機能論, 細胞動態論   |
| 高次形質発現 | 形質発現学, 形態形成学, 形質転換生物学  |
| 環境情報制御 | 生体制御論, 生体情報解析  |
| 共 通    | 細胞形質発現特別演習1, 細胞形質発現特別演習2, 細胞形質発現特別演習3<br>高次形質発現特別演習1, 高次形質発現特別演習2, 高次形質発現特別演習3<br>環境情報制御特別演習1, 環境情報制御特別演習2, 環境情報制御特別演習3<br>分子生物機構論研究法 I, 分子生物機構論研究法 II |

### ○在籍者名簿 ※ ( ) 内は入学年度

倉田 智子(11) 小林 芳徳(11) 榎原 恵子(11) 鈴木 邦律(11) 竹内 雅貴(11) 仲野 美静(11)  
 奈良 篤樹(11) 花岡 秀樹(11) 檜山 武史(11) 深田 齐秀(11) 渡邊 悦子(11)  
 各務 孝(10) 兼崎 友(10) 桐谷 隆嘉(10) 小林 聡子(10) 小松 勇介(10) 友安 慶典(10)  
 日渡 祐二(10) 堀口 涼(10) 水崎 博文(10) 山口 利男(10) 石川 直子(10) 一村 義信(10) 二藤 和昌(10)  
 加藤 彰 (9) 新道 聡美 (9) 鈴木 竜馬 (9) 梶谷 史郎 (9) 畑 克介 (9) 三橋 尚登 (9)  
 菅原 桂 (9) 鈴木 亮子 (9) 吉田 悟 (9)  
 浦和 博子 (8) 田中 祐二 (8) 三枝 智香 (8)

### ○年度別博士(理学)取得者

#### 平成3年度

赤間 一仁 今井 博之 小阪 淳  
 日向 昌司 福田 雅一

#### 平成5年度

山口 明彦 飯尾 明生 小久保博樹  
 坂本 敏夫 徳元 俊伸

#### 平成7年度

小林 大介 常 暁夫 和田 拓治  
 Deshniun Patcharaporn 水野 伸彦  
 真崎 雄一 木下 哲

#### 平成9年度

Panpoom, Sayamrat 西脇 妙子  
 瀧 景子 真野 昌二 星野 敦

#### 平成4年度

阪本 康司 高橋 美佳 槻木 竜二  
 許 品仙

#### 平成6年度

徐 新 井上 香織 勝 義直  
 加藤 朗 嶋田 知生

#### 平成8年度

濱中 裕喜 大住 克史 大場 裕一  
 新谷 隆史 平岩 呂子 松浪 勝義  
 久富 恵世

#### 平成10年度

渡邊 正忠 関 桂君 林 潤  
 山田 健志

# 大学院教育協力

基礎生物学研究所は、大学共同利用機関として、広く基礎生物学及びこれに関連する分野における研究者の共同利用に供されるとともに、研究者の養成に関しては、国・公・私立大学の要請に応じて、「特別研究学生」を受け入れ、大学院における教育に協力を行ってきたが、近年における、研究所の研究活動への大学院学生の参画の重要性に鑑み、平成9年度からは当該大学院学生を「特別共同利用研究員」として受け入れ、併せて研究指導を行い大学院教育の協力を行うこととした。

## ■平成11年度特別共同利用研究員

| 氏名    | 所属大学院・研究科・専攻等            | 研究題目  |
|-------|--------------------------|---|
| 深尾陽一朗 | 福井県立大学 生物資源学研究科 生物資源学専攻  | 植物オルガネラの細胞生物学的研究  |
| 若林憲一  | 東京大学 理学系研究科 生物科学専攻       | 鞭毛ダイニン外腕の構築   |
| 大綱英生  | 名古屋大学 理学研究科 生命理学専攻       | ショウジョウバエを使った脳の立体構造、機能解析                                   |
| 松嶋良次  | 名古屋大学 理学研究科 生命理学専攻       | メダカの性分化に関する細胞分子生物学的研究                                     |
| 西田満   | 北海道大学 薬学研究科 製薬化学専攻       | TGF- $\beta$ スーパーファミリーのシグナル伝達機構                           |
| 西田弥生  | 名古屋大学 理学研究科 生命理学専攻       | 遺伝的手法によるTGF- $\beta$ シグナル伝達因子のスクリーニング                     |
| 永井真一  | 名古屋大学 理学研究科 生命理学専攻       | TGF- $\beta$ スーパーファミリーシグナル伝達分子Smadの新たなシグナル分子としての役割        |
| 今泉貴登  | 東京都立大学 理学研究科 生物科学専攻      | ホウライシダにおける青色光受容体遺伝子の機能解析                                  |
| 佐藤良勝  | 東京都立大学 理学研究科 生物科学専攻      | 機械的刺激により誘導される葉緑体運動の解析                                     |
| 小野浩司  | 大阪大学 基礎工学研究科 システム人間系専攻   | 大脳基底核の神経回路形成機構  |
| 高橋正治  | 大阪大学 基礎工学研究科 生物工学専攻      | ゼブラフィッシュ神経系の機能発達  |
| 坂田秀三  | 京都大学 理学研究科 生物科学専攻        | 視聴覚弁別課題を遂行したラット大脳新皮質における課題依存的なc-Fosの発現様式                  |
| 富岡良平  | 京都大学 理学研究科 生物科学専攻        | 運動学習下における脳内での遺伝子発現の研究                                     |
| 佐野亮輔  | 千葉大学 自然科学研究科 情報システム科学専攻  | ミズワラビを用いたホメオボックス遺伝子の機能解析                                  |
| 西山智明  | 東京大学 理学系研究科 生物科学専攻       | ニセツリガネゴケ相同組換え系を用いた形態突然変異体ライブラリーの作成                        |
| 棚橋貴子  | 東京大学 理学系研究科 生物科学専攻       | <i>Physcomitrella patens</i> を用いたshoot apical meristemの解析 |
| 野口立彦  | 東京大学 総合文化研究科 広域科学専攻      | <i>Xenopus</i> 卵を用いたアクチン細胞骨格系の調節機構の研究                     |
| 山城佐和子 | 東京大学 総合文化研究科 広域科学専攻      | <i>Xenopus</i> 卵の細胞質分裂を担うタンパク質の研究                         |
| 難波聡   | 東京大学 医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 | 哺乳類性腺の性分化過程で発現する転写因子の解析                                   |
| 柳瀬隆太郎 | 東京大学 総合文化研究科 広域科学専攻      | <i>Xenopus</i> 卵の細胞質分裂制御系の研究                              |

# 基礎生物学研究所コンファレンス

当該研究分野の現状分析や研究計画を討議する国際研究集会を、基礎生物学研究所コンファレンスと称して、それぞれの特定期間について毎年開催している。

The 41th NIBB Conference

November 4-7, 1998

第41回基礎生物学研究所コンファレンス「Frontier of the Genome Biology of *Escherichia coli* (大腸菌 その統合像を目指して)」は、大腸菌の全ゲノム配列が決定されたことから、大腸菌の分子生物学の研究環境が大きく変化したことがその開催のきっかけとなっている。大腸菌に限らずゲノム生物学とも呼ぶべき世界的な流れが生まれ、実際多くの細菌や酵母などで、全遺伝子の構造とその配置が次々と明らかにされ、そこから得られる情報が、その分野の生物学に大きく寄与することが明らかとなりつつある。さらにそれに留まらず、生物を全遺伝子ネットワークの統合体として捉える視点からの研究が始められようとしている。特に、統合的視野からの大腸菌の解析は、今後の真核生物の同様な解析の試金石の意味あいから、大きな注目と期待が寄せられている。このような状況の下、分子生物学の開始、発展に寄与してきた過去と、ゲノム構造が明らかになった現在までの成果を把握し、今後の問題点に対する認識を共有するため、何が明らかにされねばならないかを、国内外のこの分野で第一線で活躍されている研究者に招いて、開かれたのが本コンファレンスである。参加者は、招待講演者が、国外10名及び国内25名、一般参加者を合わせ約110名であり、終始活発な討論や情報交換がなされた。また、懇親会では、研究者同志の親密で友好的な交流がなされ、大変好評であった。今後のこの分野の進展に大きな寄与が出来たと考えている。

## International Symposium

Frontier of the Genome Biology of *Escherichia coli*

NOVEMBER 4-7, 1998

Okazaki Conference Center

Okazaki, Japan

We would like to extend particular thanks to the Ministry of Education, Science and Culture of Japan and Japan Society for the Promotion of Science for grant support which permitted this symposium to occur.

Symposium Organizer: Takashi Horiuchi, National Institute for Basic Biology

Program Organizers: Hiroji Aiba, Nagoya University

Kiyoshi Mizobuchi, University of Electro-Communication

Hirotsada Mori, Nara Institute of Science and Technology

Yoshikazu Nakamura, University of Tokyo

Takashi Horiuchi

## SCIENTIFIC PROGRAM

### Wednesday, November 4 '98

12:00-14:00 Registration & Mixer

14:00-14:10 Opening Remark (Mohri, H & Ozeki, H)

**Session I; Genome Project.**

**Chair person; Isono, K. (Kobe Univ.)**

14:10-14:40 Makino, K. (Osaka Univ.)

"Genome Analysis of Enterohemorrhagic *E. coli* O157:H7 Derived from Sakai Outbreak"

14:40-15:00 Horiuchi, T. (Natl. Inst. Basic Biol.)

"Comparison between Genomic Sequences of the Two *E. coli* strains, W3110 and MG1655."

15:00~15:25 Tabata, S. (Kazusa DNA Res. )  
"Genome Analysis of *Arabidopsis thaliana*"

15:25-15:45 Break

### Session II; Genome Dynamics I

Chair; Maki, H. (NAIST)

15:45-16:15 Miller, J. (UCLA USA)

"Genomic Studies of Mutators and Mutations"

16:15-16:40 Hiraga, S. (Kumamoto Univ. )

"Genetic Control of Chromosome Positioning in *E. coli*"

16:40-17:05 Kobayashi, T. (Natl. Inst. Basic Biol. )

"Physiological Function of the DNA Replication Fork Barrier (RFB) site in *E. coli* and Yeast"

17:05-17:30 Mizobuchi, K. (Univ. Electro-Comm. )

"Organization and Diversification of Genomes of IncF and IncI Plasmids by Shuffling of Functional Modules"

17:40-19:30 Welcome Party

### Session III; Genome evolution and comparative genomics I

Chair; Kanehisa, M. (Kyoto Univ.)

19:40-20:10 Galperin, M. (NCBI USA)

"Families of Orthologous Enzymes from Complete Genomes: Use in Functional Annotation"

20:10-20:40 Labedan, B. (Inst. Genet. Microbio. Univ. Paris-Sud France)

"Use of Paralogous Proteins to Trace Back the Evolution of Proteins and of Prokaryotic Genomes"

### Session IV Functional analysis

Chair; Miki, T. (Kyusyu Univ. )

20:40-21:05 Mori, H. (NAIST)

"Proposal for Systematic Analysis of *Escherichia coli* in Post Genome Era"

21:05-21:30 Murakami, Y. (RIKEN)

"Systematic Functional Analysis of Novel Genes of *Saccharomyces cerevisiae*"

---

## Thursday, November 5

---

### Session IV; Genome evolution and comparative genomics II

Chair; Sugawara, H. (Nat. Inst. Genetics)

9:00-9:30 Kanehisa, M. (Kyoto Univ. )

"Prediction of Biochemical Pathways from Complete Genome Sequences and Gene Expression Profiles"

9:30-10:00 Overbeek, R. (Argonne Natl. Lab. USA)

"Clues to Function from Comparative Analysis"

10:00-10:30 Lichtarge, O. (Baylor College of Med. USA)

"The Evolutionary Trace: a tree-based method of genome comparison that integrates sequence, structure and function information."

10:30-10:45 Break

Chair; Mori, H. (NAIST)

10:45-11:10 Ohsawa, K. (ERATO)

"Analysis of the *E. coli* Genome by Two Dimensional Pattern Formation with Coloration"

11:00-11:35 Sugawara, H. (Natl. Inst. Genetics)

"Role of a Public Database in the Study of Microbial Genomes"

11:35-12:30 Lunch

12:30-16:30 Excursion (to Aichi Prefectural Ceramic Museum by Bus)

16:30-18:30 Poster Session

18:30- Evening meal

---

## Friday, November 6

---

### Session V; Global gene regulation

Chair; Aiba, H. (Nagoya Univ. )

9:00-9:30 Ishihama, A. (Natl. Inst. Genetics)

"Control of the Promoter Selectivity and Transcription Activity of *Escherichia coli* RNA Polymerase"

9:30-9:55 Nakamura, Y. (Tokyo Univ. )

"Molecular Mimicry between Protein and tRNA"

9:55-10:20 Inokuchi, H. (Kyoto Univ. )

"Organization of tRNA Genes and Search for Other tRNA-like Structures in the Whole Genome of *E. coli*"

10:20-10:50 Break

Chair; Mizuno, T. (Nagoya, Univ. )

10:50-11:20 Netzer, WJ. (Cornell Univ. Grad. Sch. Med. Sci., USA)

"Has the *E. coli* Genome Been Shaped by Mechanics of Protein Folding ?"

11:20-11:45 Ito, K. (Kyoto Univ. )

"Cellular Machinery for Translocation, Folding, and Degradation of Cell Surface Proteins"

11:45-12:10 Tokuda, H. (Tokyo Univ. )

"Many Lipoproteins Predicted in *E. coli*; Their Expression, Membrane Localization, and Functions"

12:10-13:30 Lunch

Chair; Ishihama, A. (Nat. Inst. Genetics)

13:30-13:55 Mizuno, T. (Nagoya Univ. )

"His-Asp Phosphorelay: from Bacteria to Plants"

13:55-14:20 Yura, T. (HSP Research)

"Regulation of the Heat Shock Transcription Factor Sigma 32 and Its Homologs"

14:20-14:50 Inouye, M. (Robert Wood Johnson Medical School USA)

"Why does *E. coli* contain as many as nine CspA homologues while *M. tuberculosis* contains only two ?"

14:50-15:15 Ogura, T. (Kumamoto Univ. )

"Cellular Activities Controlled by The Bacterial AAA  
Protease, *FtsH*"

15:15-15:45 Break

Chair: Nakamura, Y. (Univ. Tokyo)

15:45-16:10 Aiba, H. (Nagoya Univ. )

"Glucose Repression and Glucose Induction in *Escherichia coli*"

16:10-16:40 Paulsen, I. (Univ. of Sydney, Australia)

"Microbial Genome Analyses: Global Comparisons of Transport Capabilities Based on Phylogenies, Bioenergetics and Substrate Specificities"

16:40-17:05 Nakano, A. (RIKEN)

"The *RER2* Gene Family Encodes *cis*-Prenyltransferase, a Key Enzyme that is Essential for the Dolichol Synthesis in Eukaryotes and for the Carrier Lipid Formation in Bacterial Cell Wall Synthesis"

17:05-17:30 Tobe, T. (Tokyo Univ. )

"Molecular Basis of Virulence Expression in Enteropathogenic *E. coli* (EPEC)"

18:30- Banquet & Concert

---

## Saturday, November 7

---

### Session VI; Genome dynamics II

Chair; Shinagawa, H. (Osaka Univ. )

9:00-9:25 Niki, H. (Kumamoto Univ. )

"Dynamic Organization of Chromosomal DNA during the Cell Division Cycle in *Escherichia coli*"

9:25-9:55 Cornet, F. (CNRS Toulouse, France)

"Regulation of chromosome dimers resolution in *E. coli*"

9:55-10:20 Kato, J. (Univ. Tokyo)

"Identification and Characterization of a Novel Gene, *hda*, Which is Involved in DNA Replication"

10:20-10:40 Break

Chair; Hiraga, S. (Kumamoto Univ. )

10:40-11:10 Michel, B. (INRA France)

"The Role of Homologous Recombination during Chromosomal Replication in *E. coli*"

11:10-11:35 Shinagawa, H. (Osaka Univ. )

"Molecular Mechanism of Homologous Recombination in *E. coli*: Resolution of Holliday Recombination Intermediates by RuvA, RuvB and RuvC Proteins"

11:35-12:00 Ohtubo, E. (Tokyo Univ. )

"Identification and characterization of IS elements residing on the *E. coli* K-12 chromosomes"

12:00-12:25 Maki, H. (NAIST)

"Molecular Mechanisms of Spontaneous Mutagenesis in *Escherichia coli*"

12:25-12:35 Conclusion Remark (Yura, T)

## The 42nd NIBB Conference

"TUBULIN: 30 YEARS LATER"

February 24-26, 1999

チューブリンは細胞内で多くの重要な働きをしている細胞骨格の一種、微小管を構成している蛋白質で、1968年に毛利秀雄により新種の蛋白質として同定・命名された。第42回基礎生物学研究所コンフェレンス「TUBULIN: 30 YEARS LATER (チューブリンの30年後)」は、チューブリン命名後30年を経過したのを機に、いろいろな生物を用いてチューブリンや微小管の構造や機能を研究している国内外の第一線研究者を招いて行われ、終始活発な討論や情報交換が行われた。本会議の企画・内容についての参加者の評価は高く、この30年間におけるチューブリン研究の総括のみならず、今後の当該分野の研究動向を見極める上でも非常に有意義な会議であった。参加者は国外からの招待者11名を含め60名を越えたが、お互いの交流を深める上からも貴重な機会となった。なお、この会議での講演はすべて、originalあるいはreview paperとして纏められ、Cell Structure and Functionに掲載される予定である。

---

The 42nd NIBB Conference "Tubulin: 30 Years Later"  
Program

---

## February 24, Wednesday

---

13:00-14:30 Registration

14:30 H. Mohri:

"Opening Remarks"

14:50-17:30 Session I. Chairpersons: R. Kamiya and T. J. Itoh

14:50 K. H. Downing and E. Nogales:

"Tubulin structure: insights on microtubule properties and functions"

15:25 K. Hirose, R. A. Cross and L. A. Amos:

"Three-dimensional structure of the microtubule-kinesin complex"

16:00-16:20 Coffee Break

16:20 H. P. Erickson and C. Lu:

"Site-directed mutagenesis of bacterial cell division protein FtsZ"

16:55 T. Arai, S. Takagi, A. Matsuda and T. Ohuchi:

"Use of monoclonal antibodies to study polyglutamylation-

induced conformational change in tubulin"

18:00 Mixer

---

### February 25, Thursday

---

9:30-12:10 Session II. Chairpersons: M. Nishimura and H. Ishikawa

9:30 M. Caplow and S. Tillman:  
"The tubulin dimer: dynamics and equilibrium for subunit dissociation and mechanism for GTP hydrolysis"

10:05 Y. Hiraoka:  
"Fluorescence imaging of microtubule dynamics in living cells"

10:40-11:00 Coffee Break

11:00 D. Chretien:  
"Structural basis of microtubule dynamic instability"

11:35 M. Muraoka, H. Fukuzawa, A. Nishida, K. Okano, T. Tsuchihara, A. Shimoda, Y. Suzuki, M. Sato, M. Osumi and H. Sakai:

"The effect of various GTP analogues on microtubule assembly"

12:10-13:30 Lunch

13:30-17:20 Session III. Chairpersons: H. Murofushi and H. Hotani

13:30 K. F. Faires, C. M. Waterman-Storer, D. Gruber, E. D. Salmon and J. C. Bulinski:  
"Dynamic behavior of GFP-labeled E-MAP-115 (Enscosin) in cultured cells"

14:05 S. Hisanaga and T. Kishimoto:  
"Molecular mechanism of mitotic microtubule-destabilization by phosphorylation of MAP4 with cdc2 kinase"

14:40 L. Wilson:  
"Microtubule dynamics: potent kinetic suppression by anticancer drugs and MAPs"

15:15-15:35 Coffee Break

15:35 M. Katsuki, K. Tokuraku, H. Murofushi and S. Kotani:  
"Functional analysis of microtubule-binding domain of bovine MAP4."

16:10 P. A. Curmi, O. Gavet, E. Charbaut, S. Ozon, S. Lachkar-Colmerauer, V. Manceau, S. Siavoshian and A. Sobel:  
"Biochemical and functional interaction of tubulin with stathmin family proteins"

16:45 T. J. Itoh, T. Fujiwara, T. Shibuya, K. Akagawa and H. Hotani:  
"Inhibition of microtubule assembly by HPC-1/syntaxin 1A, an exocytosis relating protein"

18:00 Banquet

---

### February 26, Friday

---

9:30-12:10 Session IV. Y. Nagahama and T. Miki-Noumura  
9:30 B. R. Oakley, N. Prigozhina, C. E. Oakley and M. K. Jung:

"Functional studies of  $\gamma$ -tubulin in *Aspergillus nidulans*"

10:05 S. Takada, T. Shibata, Y. Hiraoka and H. Masuda:  
"Role of RNR-M1 in microtubule nucleation at the centrosome"

10:40-11:00 Coffee Break

11:00 Z. Wang and M. P. Sheetz:  
"The c-terminus of tubulin increases cytoplasmic dynein and kinesin processivity"

11:35 Y. Hamaguchi:  
"Cleavage furrow formation modified by microtubule inhibitors, colchicine and taxol in sea urchin eggs"

12:10-13:30 Lunch

13:30-17:20 Session V. Chairpersons: K. Ogawa and R. Nagai

13:30 N. Shiina and S. Tsukita:  
"Regulation of microtubule organization during interphase and M phase"

14:05 D. Job:  
"STOP proteins are major effectors of microtubule stability in various cell types"

14:40 K. Fujiu and O. Numata:  
"Localization of microtubules during macronuclear division in *Tetrahymena* and possible involvement of macronuclear microtubules in 'amitotical' chromatin distribution"

15:15-15:35 Coffee Break

15:35 M. Kurachi, Y. Komiyama and T. Tashiro:  
"Biophysical properties of stable microtubules in neurites revealed by optical techniques"

16:10 R. E. Stephens:  
"Turnover of tubulin in ciliary outer doublets"

16:45 Y. Mineyuki:  
"Diversity of MTOCS in lower land plants and the evolution of cytokinetic apparatus and spindles in higher plants"

17:20 H. Hotani:  
"Concluding Remarks"

# 共同研究活動

平成10年度において実施したテーマ等を掲載する。

## 〈グループ共同研究〉

- (1) 近藤忠雄（名古屋大・化学測定機器）・吉田久美（椙山女大・生活）；西洋アサガオ花卉細胞のpH制御に関する研究
- (2) 奥野 誠（東京大院・総合文化）・石島純夫（東京工大）；精子の運動制御機構とその意義
- (3) 阿形清和（姫路工大・理）・小野珠乙（信州大・農）・野田賢治・木野勝敏（愛知県養鶏研）；遺伝子導入ニワトリの作出
- (4) 中山圭子・古田 勲（富山医薬大）・尾口仁志（鶴見大 歯学部）；歯肉細胞の基質に対する接着性に関する研究
- (5) 村上富士夫・山本亘彦（大阪大院基礎工）・花村健次（大阪大院生）・石浦正寛（名古屋大・理）・小林裕明・白崎竜一（科学技術振興事業団）・吉原良浩（理化研・脳科学総合研）；大脳皮質における層特異的因子の探索

## 〈個別共同研究〉

- (1) 野末雅之（信州大・繊維）；プロテオリシスによる60-kDaポリフェノールオキシダーゼの活性化に関する研究
- (2) 前島正義（名古屋大・農）；種子形成・発芽過程での液胞膜酵素の変動に関する研究
- (3) 森 仁志（名古屋大・農）；高等植物の $\beta$ -酸化系に関する研究
- (4) 川北一人（名古屋大院・生命農）；植物の生体防御機構における抵抗性因子に関する研究
- (5) 山口淳二（名古屋大・生物分子応答研究セ）・森田章義（名古屋大院生）・Lorenzo, Guglielminetti（学振特別研究員）；糖輸送・センシングの分子機構に関する遺伝学的解析
- (6) 新居直祐（名城大・農）；環境ストレスに対する果樹葉の応答機構の解析
- (7) 岡田清孝・石黒澄衛（京都大院・理学）；シロイヌナズナHY5遺伝子の葉緑体形成における役割
- (8) 幡野恭子（京都大・総合人間）；液胞タンパク質の細胞内輸送機構の解析
- (9) 野口哲子（奈良女子大・理）；シロイヌナズナにおける液胞プロセッシング酵素発現細胞の超微形態学的研究
- (10) 南 善子・松原 央（岡山理大・理）；藍植物におけるインジカン代謝経路の研究
- (11) 江坂宗春（広島大・生物生産）；高等植物カタラーゼのミクロボディへの輸送機構の解明
- (12) 佐藤 光（九州大・農）；液胞内プロセッシングを制御する遺伝的メカニズム
- (13) 三村徹郎（一橋大・商）；植物細胞膜におけるNa依存輸送系の証明と解析
- (14) 木南英紀・上野 隆・谷田以誠（順天堂大・医）；APG7遺伝子産物の自食作用における役割
- (15) 大隅万里子（帝京科学大）；酵母の自食作用に関与するAPG4, APG7およびAPG15遺伝子の機能解析
- (16) 内山安男・渡部 剛・大沢良之（大阪大・医）；GH4C1細胞におけるオートファジー小体形成異常の解析
- (17) 佐野 清（北海道大・理学部附属臨海実験所）；卵の減数分裂過程におけるcdc2 kinaseの活性制御機構の研究
- (18) 鈴木範男・日下部岳広（北海道大院・理学）；小型魚類の胚発生過程におけるグアニル酸シクラーゼ遺伝子の発現調節
- (19) 山下正兼・箕田康一（北海道大院・理学）；魚類卵成熟における卵成熟促進因子（MPF）形成の分子機構

- 20) 本道栄一（帯広畜産大）；アオダイショウの精子形成過程における減数分裂関連遺伝子の解析
- 21) 三田雅敏（帝京短大）；ヒトデ卵成熟誘起ホルモン，1-メチルアデニンの生合成系およびその活性調節に関する研究
- 22) 平井俊朗・山口十四文（帝京科学大）；魚類精子形成に関する分子生物学的研究
- 23) 徳元俊伸（静岡大・理）；サイクリン分解の分子機構の解析
- 24) 坪田敏男（岐阜大・農）；哺乳動物の性腺におけるステロイド合成酵素の発現機序に関する研究
- 25) 濱田文彦・秋山徹（大阪大・微生物病研）；新しいwinglessシグナル伝達分子のクローニングとその機能解析
- 26) 三田 悟（静岡大・農）；植物の成熟老化の分子機構
- 27) 丹羽康夫（静岡県立大院・生活健康科学）；完全合成改変GFPを利用したタンパク質局在機構の解析
- 28) 大山恭司・川村光毅（慶應義塾大・医）；マウス神経発生過程における細胞外基質分子および細胞接着因子の役割
- 29) 西塚雅子（順天堂大・医）；大脳皮質の形成における受容体型蛋白チロシンホスファターゼの意義の解明
- 30) 別府敏夫（帝京科学大）；高発現35Sプロモータに結合したアテアロイル-ACP不飽和化酵素cDNAを導入したタバコにおける花粉の低温感受性の改変
- 31) 丑丸敬史（静岡大・理）；dehydroascorbate reductaseの機能解析
- 32) 林 秀則・森田勇人（愛媛大・理）；ラン藻の遺伝子破壊による高温ストレス耐性機構の解明
- 33) 近藤泰男（東亜大・工）；形質転換が植物生体膜の脂質組成におよぼす影響
- 34) 松田吉弘（神戸大・理）・齊藤達昭（神戸大院・自然科学）；クラミドモナスの配偶子分化を制御するUV-A光受容体の光生理学・分子遺伝学的研究
- 35) 長谷部亮（農業生物資源研）；微生物転移因子の単離と構造・機能解析
- 36) 高橋咲子（農業生物資源研）；イネ葉鞘のシンク・ソーストランジション機構の解明
- 37) 稲垣朋子（果樹試験場）；カンキツ類における体細胞変異機構の解析
- 38) 斎藤規夫（明治学院大）；アサガオの花の斑点模様解析
- 39) 小林裕和（静岡県立大院・生活健康）・吉本光希・境谷真男（静岡県立大院生）；高等植物における葉緑体機能発現制御機構の解析
- 40) 仁田坂英二（九州大・理）；アサガオにおける，トランスポゾンタギングを利用した遺伝子クローニング系の開発
- 41) 大城 香（東海大・海洋）；溶原性ウイルスによる海産窒素固定らん藻トリコデスミウム現存量の制御：培養系を用いた解析
- 42) 二木宏明・甲斐信行・宮川剛（理化研・脳科学総合研）；聴覚性痙攣のプライミングと遺伝子発現
- 43) 坂野 仁（東京大・理学系）；トランスジェニックマウスを用いた嗅覚系の研究
- 44) 赤川公朗・藤原智徳（杏林大・医）；開口放出関連蛋白質HPC-1/syntaxin1Aの機能解析
- 45) 三原勝芳（九州大院・医学系）・鹿山達司（九州大院生）；DAX-1の発現と機能の解析
- 46) 伊藤元己（千葉大・理）；イチョウMADS遺伝子の機能解析
- 47) 植田邦彦（金沢大・理）；マツバランにおけるMADS遺伝子群の発現部位の特定化
- 48) 稲葉一男（東京大・理学部附属臨海実験所）；精子鞭毛運動調節タンパク質の同定と構造解析
- 49) 鳥山尚志・魚住信之・Pinontoan, R（名古屋大・生物分子応答センター）；孔辺細胞におけるアブシジン酸シグナル伝達の分子機構
- 50) 飯田秀利（東京学芸大）；出芽酵母の性フェロモンの作用機構
- 51) 嶋田淳子（順天堂大・医）；南米型トリパノソーマ感染宿主細胞の増殖抑制機構の解析

- (52) 広野雅文・八木俊樹（東京大院・理学系）；クラミドモナスのアクチンの細胞内機能の追求
- (53) 沼田 治（筑波大・生物科学系）；細胞質分裂の分裂シグナルの実体の解明
- (54) 弓削昌弘（福岡女子大）；アフリカツメカエル背側決定機構の解明
- (55) 森上 敦（名古屋大院・生命農学）；植物におけるタンパク質の液胞への輸送機構
- (56) 西田生郎（東京大院・理学系）；植物の凍結耐性に関する研究
- (57) 岩田 久・来田大平（名古屋大・医）・鈴木健司（名古屋大院生）；骨・軟骨形成におけるサイトカインの役割—骨形成因子（BMP）を中心に—
- (58) 佐藤直樹（埼玉大・理）；低温誘導遺伝子の制御機構の研究
- (59) 村上明男（神戸大・内海地域機能教育研究センター）；植物液胞プロセシング酵素の特性化
- (60) 森安裕二（静岡県立大・食品栄養）；オオムギ根を用いた植物のリソソーム様オルガネラの解析
- (61) 野口博司（静岡県立大・薬）・塩川健一（静岡県立大院生）；Ipomoea属植物のカルコン合成酵素遺伝子の解析
- (62) 門田明雄（東京都立大・理学）；細胞内葉緑体光定位運動の生理学的・細胞生物学的・分子生物学的解析
- (63) 加藤 朗（新潟大・理）；形質転換植物を用いたペルオキシソーム局在型低分子量熱ショック蛋白質の機能解析
- (64) 黒岩常祥（東京大院・理学系）・宮城島進也（東京大院生）；マイクロボディの分裂増殖機構の解析
- (65) 木村吉伸（岡山大・農）；植物細胞内における2種N-グリカン遊離酵素の局在性解析
- (66) 細谷浩史・堀 麻希（広島大・理）；細胞分裂期におけるミオシンリン酸化の役割
- (67) 松山倫也（九州大・農）；魚類の卵成熟誘起ホルモンの生成及び作用の分子機構
- (68) 東藤 孝（新潟大・理学部附属臨海実験所）；魚類の性ステロイド受容体の構造と機能に関する研究
- (69) 酒井則良（福井県立大・生物資源）；培養細胞を移植したキメラゼブラフィッシュの解析
- (70) 飯野雄一（東京大・遺伝子実験施設）・花沢桃世（東京大院生）；線虫の生殖腺に特異的に発現する遺伝子の包括的同定
- (71) 渡辺一雄（広島大総合科学）；ナガサキアゲハの翅脈形成メカニズムの電子顕微鏡的研究
- (72) 斉藤和季・平井優美（千葉大・薬）；高等植物のアルカロイド生合成に関する分子生物学的研究
- (73) 端川 勉・梁鳳儀（理化研・脳科学総合研）；大脳皮質GABA作動性シナプスの分子形態学的解析
- (74) 七田芳則（京都大院・理学）大西暁士（京都大院生）；霊長類の色覚異常多様性の研究
- (75) 平野丈夫（京都大院・理学）・田中暢明・富岡良平（京都大院生）；小脳可塑性に関与する分子の探索
- (76) 竹市雅俊（京都大院・理学）・坂田秀三（京都大院生）；記憶学習課題下での遺伝子発現の研究
- (77) 西田栄介（京都大院・理学）・藤田宏志（京都大院生）；霊長類大脳皮質特異的に発現する遺伝子の構造とシグナル伝達系の解析
- (78) 近藤勝彦・星 良和（広島大・理）；核内塩基配列比較解析によるコモウセンゴケ複合体とムジナモの地域集団間に見られる種内多様性の研究

## 〈研究会〉

- (1) 内藤 哲（北海道大・農）；種子形成における細胞機能変換のダイナミズム
- (2) 内山安男（大阪大・医）；リソソーム／液胞のダイナミクスに関する総合研究
- (3) 池内昌彦（東京大院・総合文化）；光合成の制御機構の解明を目指して
- (4) 石川裕二（科学技術庁放射線医学総合研）；小型魚類研究集会（生殖・発生・遺伝子・脳）
- (5) 榊 利之（京都大院・農学研究科）；チトクロームP450研究の現状と展望

## 〈大型スペクトログラフ共同利用実験〉

- (1) 堀口健雄（北海道大院・理学）；渦鞭毛藻における走光性ならびに発芽過程の光受容メカニズムの解析
- (2) 竹内裕一（北海道東海大・工）・飯田洋子（北海道東海大院生）；植物のDNA損傷光修復酵素の波長依存性の解析
- (3) 古橋勝久（新潟大・理）・多田欣史・西本 淳（新潟大院生）；ネナシカズラの寄生根誘導に対する青色光効果の光受容体の解析
- (4) 七條千津子（神戸大・理）；フィトクロームPfr作用増幅に関わる紫外光受容体の検索
- (5) 秦 恵（神戸大・理）・Jhon B. Hays（Oregon State Univ）；高等植物のDNA損傷光回復酵素の作用スペクトル
- (6) 古澤佳也（放射線医学総合研）・檜枝光太郎（立教大）・根岸和雄・根岸友恵（岡山大）・宗像信生（国立がんセンター）・安田仲宏（科技団）・王（放医研）・Hornec, G（Inst. Aerospace Med）・池畑広伸（東北大・医）；DNA損傷の近紫外領域作用スペクトルの研究
- (7) 長谷川英一（水産工学研）；光視運動反応装置による魚類の行動制御に関する研究
- (8) 田澤栄五郎（横浜市立大・理）・安増郁夫（早稲田大 教育）；海産無脊椎動物のNADH・シトクロームc還元酵素の光照射による活性化の研究
- (9) 飯郷雅之（聖マリアンナ医科大）・田畑満生（帝京科学大）；魚類の松果体・眼球におけるメラトニンリズムにおよぼす様々な波長の光照射の影響
- (10) 近藤矩朗（東京大院・理学系）・清水英幸・中嶋信美（国立環境研）；キュウリの成長に及ぼすUV-Bの影響
- (11) 大森正之（東京大院・総合文化）・広瀬正紀（和歌山大 教育）；ラン藻における光信号伝達機構
- (12) 菅井道三・唐原一郎（富山大・理）・高屋絵里子（富山大院生）；紫外、青色域光によるシダ胞子発芽の誘導及び抑制効果の解析
- (13) 唐原一郎・菅井道三（富山大・理）・高屋絵里子・横山正樹（富山大院生）；エンドウ上胚軸のカスパリー線形成を一時停止させる光の作用スペクトルの測定
- (14) 近藤孝男・石浦正寛（名古屋大院・理学）・井上千晶・岡本和久（名古屋大院生）・Johnson C. H.（Vanderbilt大）・Golden, S. S.・片山光徳（Texas A & M大）；光による藍色細菌の概日性時計の位相制御
- (15) 豊島喜則・椎名 隆（京都大・総合人間）；葉緑体psbD遺伝子の発現を制御する生物時計の光入力系についての解析
- (16) 佐々木政子（東海大・総合科学技術研）・竹下 秀（学振特別研究員）；太陽紫外線の人体影響測定様小型センサーの開発と評価Ⅲ
- (17) 武田邦彦（芝浦工大）・大石不二夫・西本右子（神奈川大・理）；生体関連高分子材料の光劣化と構造変化
- (18) 三好憲雄（福井医科大）；癌細胞をどの光増感剤とどの波長で照射したら、アポトーシス細胞死が起こりやすいか？
- (19) 上田哲男（北海道大・電子科学研）・垣内康孝・古家 奨（名古屋大院生）；粘菌変形体の光フラグメント化
- (20) 鳥飼章子（名古屋大・工）・Andrady, Anthony L.（Research Triangle Inst.）；天然高分子の光分解に対する波長効果

- (21) 黒田真一・大澤善次郎・木間富士子（群馬大・工）・佐藤健司（群馬大院生）；芳香族高分子材料の光反応に関する研究
- (22) Bolle Cordelia（The Rockefeller University Laboratory of Plant Molecular Biology）；The role of phytochrome in germination
- (23) Dmitrievich V.・M. Kabachevskaja（The Institute of photobiology of the National Academy of Sciences of Belarus）；The measurement of action spectrum of the phospholipase D in oat seedlings
- (24) 岡田清孝（京都大院・理）・酒井達也（学振特別研究員）；シロイヌナズナの根の光屈性に関わる突然変異体 $\mu\mu 1$ の分子遺伝学的解析

#### 〈形質統御実験施設共同利用実験〉

- (1) 三上哲夫・貴島祐治・久保友彦（北海道大・農）・山下志功・萩原栄揮（北海道大院生）；キンギョソウ・トランスポゾンTam3の温度依存性を示す転移制御機構の解明
- (2) 小関良宏（東京農工大・工）・山口雅篤（南九州大 園芸）・山田晃世（東京農工大,工）・秋元宏文・伊藤佳央・樋下田大輔（東京農工大院生）；変異体植物を用いたアントシアニン合成系遺伝子発現の制御機構の解明
- (3) 三木健良（九州大・薬）；大腸菌複製終決領域の遺伝子機能解析
- (4) 山口和彦（杏林大・医）；小脳および海馬におけるシナプス可塑性と遺伝子発現に関する電気生理学的研究
- (5) 櫻井芳雄（京都大・霊長類研）；短期・長期記憶における遺伝子発現

#### 〈形質統御実験施設ワークショップ〉

- (1) 神経系の構築と記憶（細胞分化機構第一研究部門）

#### 〈環境耐性植物共同利用実験〉

- (1) 丑丸敬史（静岡大・理）；Dehydroascorbate reductase遺伝子導入形質転換植物の作出と環境ストレスに対する応答の解析
- (2) Panpoom, Sayamrat（タイ）；Purification of the  $\Delta 12$  acyl-lipid desaturase overexpressed in *Escherichia coli*
- (3) Kiseleva, Larisa（ロシア）；Regulation of the expression of the desaturase genes in cyanobacteria
- (4) Magyar, Zoltan（ハンガリー）；Study the signaling pathway of low temperature in plants
- (5) Park, Young Mok（韓国）；Molecular genetical and photophysiological analysis of light signal perception mechanisms in *synechocystis* sp. PCC 6803
- (6) Peyachoknagul, surin（タイ）；Identification of the anthocyanin biosynthetic gene in the sepals of *Ipomoea purpurea* induced by cold stress treatment
- (7) Li, Hongqing（中国）；Transgenic rice plants carrying modified Adh or Waxy gene
- (8) Hou, Cai-Xia（中国）；Characterization of transgenic plants
- (9) Hong, Wanjin（シンガポール）；Molecular machinery of plant vesicular transport
- (10) Coberly, Laurel Caitlin（アメリカ）；Characterization of genes responsible for anthocyanin pigmentation in the common morning glory under various environmental stresses
- (11) Todorova, Roumiana Todorova（ブルガリア）；Stress resistant transgenic tobacco
- (12) Galiba, Gabor Otto（ハンガリー）；Abiotic stress tolerance of plants

- (13) Gilmore, Adam (アメリカ) ; Effects of low-temperature stress on thylakoid energy coupling  
 (14) RUENGJITCHATCHAWALYA, Marasri (タイ) ; Transformation of Cyanobacteria

### 〈基生研セミナー〉

- (1) 梅園和彦 (京都大・ウイルス研) ; レセプター型転写因子を通じた伝達シグナル伝達  
 (2) 室谷紘一 (名古屋大院・理) ; 細胞骨格による膜小胞の形態形成  
 (3) 中野明彦 (理化研) ; 細胞メンブレントラフィックの制御機構  
 (4) 三上哲夫 (北海道大・農) ; テンサイの細胞質雄性不稔性の分子機構  
 (5) 矢倉栄隆 (東京都神経研) ; チロシンホスファターゼによる免疫系と神経系の制御  
 (6) 西田英介 (京都大院・理) ; MAPキナーゼカスケードと細胞内シグナル伝達  
 (7) 廣近洋彦 (農業生物資源研) ; 植物におけるレトロトランスポゾンの分子生物学とイネ・ゲノムの機能解析  
 藤沢淳子 (東京都臨床医研) ; 形態形成におけるメタロプロテアーゼ・ディスインテグリンファミリーの機能  
 (8) 森 郁恵 (名古屋大・理) ; 線虫*C. elegans*における温度走性の分子機構と神経制御  
 (9)

### 〈所長招へい〉

- |                                 |                               |
|---------------------------------|-------------------------------|
| (1) 青木清 (上智大学)                  | (20) 浦井久栄 (富山工専)              |
| (2) Denes Dudits (ハンガリー科学アカデミー) | (21) Mike Jones (チェスタービーティー研) |
| (3) Stephen M. (コネチカット大)        | (22) 大住克史 (熊本大・医)             |
| (4) 内山郁夫 (東京大・医科研)              | (23) 住本英樹 (九州大・医)             |
| (5) 吉岡秀文 (徳島大・工)                | (24) 栗林 太 (九州大・医)             |
| (6) 金久 實 (京大・化学研)               | (25) 大坪素秋 (久留米大)              |
| (7) 萩原 淳 (日本グラフソ筑波研)            | (26) 西谷秀男 (九州大・医)             |
| (8) 中村 将 (帝京大・法)                | (27) 井田美樹 (東京都神経研)            |
| (9) 赤澤 堯 (名古屋大)                 |                               |
| (10) 井口泰泉 (横浜市立大)               |                               |
| (11) 小川雅広 (山口県立大・生活科学)          |                               |
| (12) 佐野 清 (北海道大・理)              |                               |
| (13) 横澤英良 (北海道大・薬)              |                               |
| (14) 松岡一郎 (北海道大・薬)              |                               |
| (15) 松本健一 (北海道大・薬)              |                               |
| (16) 海藤晃弘 (北海道東海大・工)            |                               |
| (17) 田坂昌生 (奈良先端大)               |                               |
| (18) 岡本龍史 (東京都立大)               |                               |
| (19) 押尾茂 (帝京大・医)                |                               |

# 職員等名簿

6月1日現在

所長 毛利秀雄

名誉教授 太田行人  
江口吾朗

中研一  
竹内郁夫

岡田節人  
鈴木義昭

藤田善彦

西村 幹夫 研究主幹 (併)

## 細胞機構研究部門



西村 幹夫 教授  
西村いくこ 助教授  
嶋田 知生 助手  
林 潤 非常勤研究員

Olivari, C. 文部省外国人研究員  
真野 昌二 学振特別研究員  
嶋田 恭子 特別協力研究員  
石丸八寿子 リサーチ・アソシエイト  
野田 佳苗 リサーチ・アソシエイト  
山田 健志 リサーチ・アソシエイト

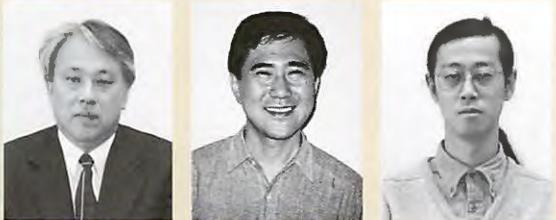
## 細胞内エネルギー変換機構研究部門



大隅 良典 教授  
吉森 保 助教授  
鎌田 芳彰 助手  
野田 健司 助手  
石原 直忠 非常勤研究員  
水島 昇 非常勤研究員

新谷 尚弘 学振特別研究員  
木原 章雄 学振特別研究員  
岡本 五月 特別協力研究員  
古川 和朗 民間等共同研究員

## 細胞増殖研究部門 (客員研究部門)



勝木 元也 教授 (東大・医科研)  
小関 良宏 助教授 (東京農工大・工)  
伊藤 啓 助手

田中 暢明 特別協力研究員

## 細胞情報研究部門 (客員研究部門)



神谷 律 教授 (東大大学院理学系)  
尾張部克志 助教授 (名大情報文化)  
箕浦 高子 助手  
加々美 修 非常勤研究員

箕浦 逸史 特別協力研究員

## 細胞融合研究部門



馬淵 一誠 教授 (東大大学院総合文化)  
阿部 洋志 助教授 (千葉大・理)  
藤本 宏隆 助手  
米村 出 非常勤研究員

## 個別研究



伊藤 繁 助教授

長濱 嘉孝 研究主幹 (併)

生殖研究部門



長濱 嘉孝 教授 吉国 通庸 助教授 田中 実 助手 小林 亨 助手 勝 義直 非常勤研究員

Saidapur, S. K. 文部省外国人研究員 Morrey, C. E. 学振外国人特別研究員 Dreanno, C. 学振外国人特別研究員 Senthilkumar B. 学振外国人特別研究員 山口 明彦 リサーチ・アソシエイト  
 徳元 美佳 学振特別研究員 小林 大介 学振特別研究員 大場 裕一 リサーチ・アソシエイト 池内 俊貴 リサーチ・アソシエイト 松田 勝 学振特別研究員  
 渡邊 正忠 リサーチ・アソシエイト 酒井 章衣 リサーチ・アソシエイト 関 桂君 リサーチ・アソシエイト 金森 章 特別協力研究員 柴田 安司 特別協力研究員  
 Chang, C.-F. 特別協力研究員 Shanbhag, B. A. 特別協力研究員

細胞分化研究部門



諸橋憲一郎 教授 石原 悟 助手 下野 明彦 助手 向後 晶子 非常勤研究員

中村 道三 特別協力研究員 河辺 顕 特別協力研究員

形態形成研究部門



上野 直人 教授 澁谷 浩司 助教授 餅井 真 助手 中村 真 助手

清水 美穂 学振特別研究員

発生生物学研究部門 (客員研究部門)



中村 研三 教授 (名大農) 服部 束穂 助教授 (三重大遺伝子実験施設) 大藤 雅章 助手 小内 清 非常勤研究員

個別研究



兒玉 隆治 助教授 上野 孝治 助教授 大野 薫 助手

小久保博樹 助手 (研究休職)

野田 昌晴 研究主幹 (併)

感覚情報処理研究部門

|  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |
| 野田 昌晴<br>教授  | 前田 信明<br>助教授  | 湯浅 純一<br>助手   | 新谷 隆史<br>助手   | 藤川 顕寛<br>非常勤研究員   |
| 渡我部育子 特別協力研究員 山形 方人 助手 (研究休職)  |   |   |   |   |

計時機構研究部門

|  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |
| 村田 紀夫<br>教授  | 三上 浩司<br>助教授  | 坂本 敦<br>助手  | 西山 佳孝<br>助手   | 鈴木 石根<br>助手   |
| Los, D. A. 文部省外国人研究員   | Shuvlov, V. A. 文部省外国人研究員  | 稲葉 昌美 特別協力研究員   | 木下 幹朗 特別協力研究員   | Franceschelli, S. 特別協力研究員   |
| Allakhverdiev, S. I. 特別協力研究員   | 宮入 祥夫 受託研究員   |   |   |   |

情報制御研究部門 (客員研究部門)

|   |  |  |
|---|--|--|
|  |  |  |
| 和田 正三<br>教授<br>(都立大・大学院理学研究科)   | 清末 知宏<br>助手  | 加川 貴俊<br>非常勤研究員  |

行動制御研究部門 (客員研究部門)

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  |  |  |  |
| 村上富士夫<br>教授<br>(阪大・大学院基礎工学研究科)   | 中福 雅人<br>助教授<br>(東大・大学院医学系)   | 玉田 篤史<br>助手  | 熊田 竜郎<br>非常勤研究員  |

堀内 嵩 施設長 (併)

遺伝子発現統御第一研究部門

|  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |
| 飯田 滋<br>教授   | 土生 芳樹<br>助手   | 寺田 理枝<br>助手   | 稲垣 善茂<br>助手   | 星野 敦<br>助手  |
| Li, Hong Qing 学振外国人特別研究員   | 久富 恵世 学振特別研究員   | 森田 裕将 特別協力研究員   |   |   |

遺伝子発現統御第二研究部門

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
|  |  |  |  |
| 堀内 嵩<br>教授   | 日高 真純<br>助手   | 小林 武彦<br>助手   | 児玉 顕一<br>助手   |
| 定塚 勝樹 助手 (研究休職)  |   |   |   |

形質統御実験施設

種分化機構第一研究部門



山森 哲雄 教授  
Vigot, Rejan Roger



小峰由里子 助手  
学振外国人特別研究員



渡我部昭哉 助手  
白井 良憲 民間等共同研究員



木津川尚史 助手

種分化機構第二研究部門



長谷部光泰 助教授



小藤累美子 非常勤研究員

培養育成研究施設

大隅 良典 施設長(併)



渡辺 正勝 助教授  
伊関 峰生 特別協力研究員

細胞器官培養室



濱田 義雄 助手

電子計算機室



内山 郁夫 助手

アイトップ実験施設

飯田 滋 施設長(併)



小川 和男 助教授

形質転換生物研究施設

野田 昌晴 施設長(併)



渡邊 栄治 助教授

生命環境科学研究センター

毛利 秀雄 センター長(事務取扱)



服部 宏之  
課長

研究施設技術班

培養育成技術係



古川 和彦  
班長



東 正一  
係長



三輪 朋樹  
主任



難波千宮子  
主任



澤田 薫  
技官



西出 浩世  
技官

形質統御技術第一係



田中 幸子  
主任



林 晃司  
技官



竹内 靖  
技官

形質統御技術第二係



内海 秀子  
技官

アイソトープ実験技術係



加藤 洋介  
主任



松田 淑美  
主任



諸岡 直樹  
技官

分析技術係



久保田 守  
係長



大澤 園子  
主任



牧野由美子  
技官



水谷 健  
技官



森 友子  
技官(育児休業)

廃棄物処理技術係



岩城 雅代  
技官

研究系技術班

細胞生物学研究系技術係



小林 弘子  
班長



近藤 真紀  
主任



壁谷 幸子  
技官



山口 勝司  
技官

発生生物学研究系技術係



高木 知世  
技官



住川 直美  
技官



岡 早苗  
技官

制御機構研究系技術係



飯沼 秀子  
技官



小田 明子  
技官(育児休業)



高見 重美  
技官



伊豫田洋子  
技官(臨時的任用)

# 岡崎国立共同研究機構共通施設

## ■ 情報図書館

情報図書館は、機構の共通施設として、3研究所の図書、雑誌等を収集・整理・保存し、機構の職員、共同利用研究者等の利用に供している。

〈主な機能〉

1. ライブラリーカードによる24時間利用。
2. 情報図書館専用日立クリエイティブステーション3050RXによる図書館業務、及び情報検索サービス（DIALOG, NACSIS, STN等）。



図書館建物



図書館内部

## ■ 岡崎コンファレンスセンター

学術の国際的及び国内的交流を図り、機構の研究、教育の進展に資するとともに、社会との連携、交流に寄与することを目的に平成9年2月に竣工した。

大会議室250名収容、中会議室150名収容、小会議室（2室）各50名収容



岡崎コンファレンスセンター



大会議室

## ■ 共同利用研究者宿泊施設

共同利用研究者等の宿泊に供するため、3研究所の共通施設として宿泊施設「三島ロッジ」〔個室51，特別個室13，夫婦室10，家族室20〕及び「山手ロッジ」〔個室11，特別個室4，家族室2〕があり，共同利用研究者をはじめ外国人研究員等に利用されている。



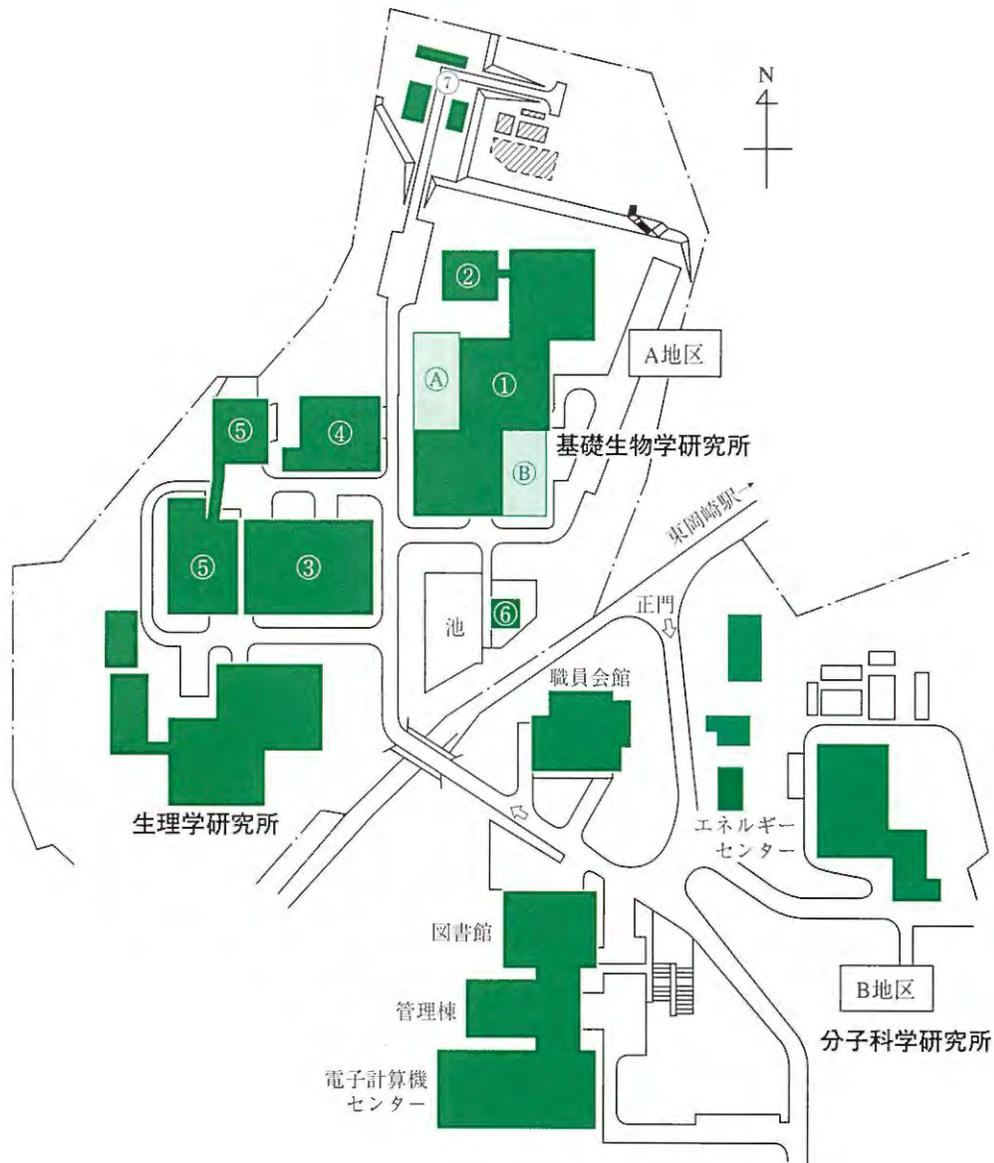
三島ロッジ



山手ロッジ

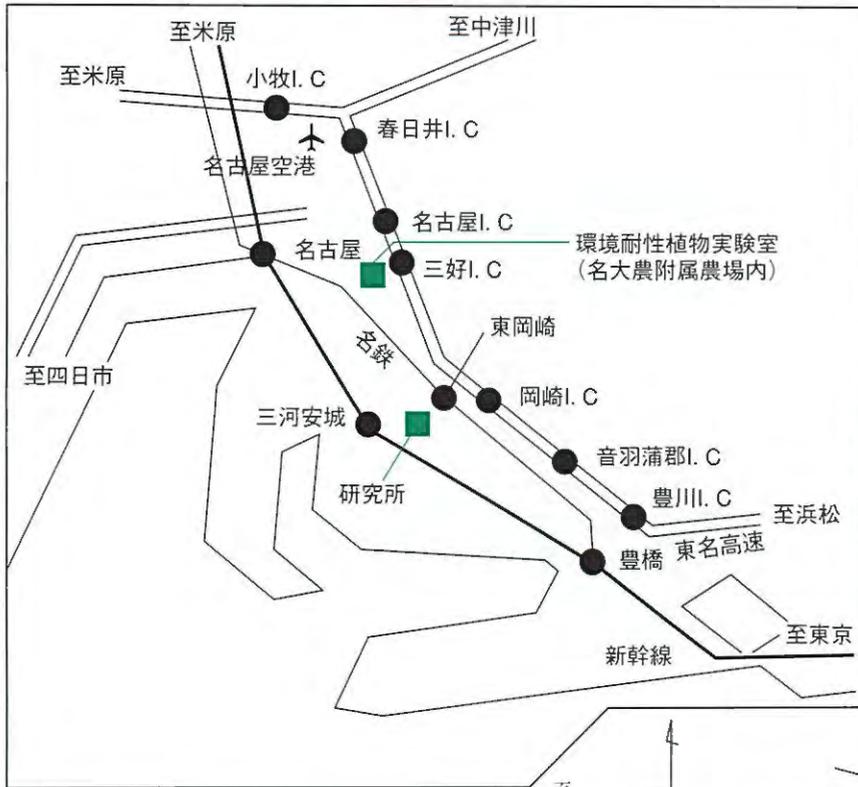


# 配置図



| 施設  | 面積                   |                              | 面積                  |
|---|----------------------|------------------------------|---------------------|
| ① 実験研究棟<br>(A 大型スペクトログラフ室<br>B 動物実験施設<br>(水生動物室)) | 11,484m <sup>2</sup> | ④ 共通施設棟Ⅱ<br>(洗滌室<br>機器研究試作室) | 684m <sup>2</sup>   |
| ② 形質統御実験施設棟                                       | 2,574m <sup>2</sup>  | ⑤ 動物実験施設<br>(陸生動物室)          | 3,181m <sup>2</sup> |
| ③ 共通施設棟Ⅰ<br>(アイソトープ実験施設<br>分析室・電子顕微鏡室)            | 3,345m <sup>2</sup>  | ⑥ 廃棄物処理施設                    | 80m <sup>2</sup>    |
|   |                      | ⑦ 実験圃場<br>(管理棟・温室)           | 210m <sup>2</sup>   |

# 交通案内



## ○東京方面から

豊橋駅にて、名古屋鉄道(名鉄)に乗換え、東岡崎駅下車(豊橋-東岡崎間約20分)、南へ(改札を出て左側)へ徒歩で約7分。

## ○大阪方面から

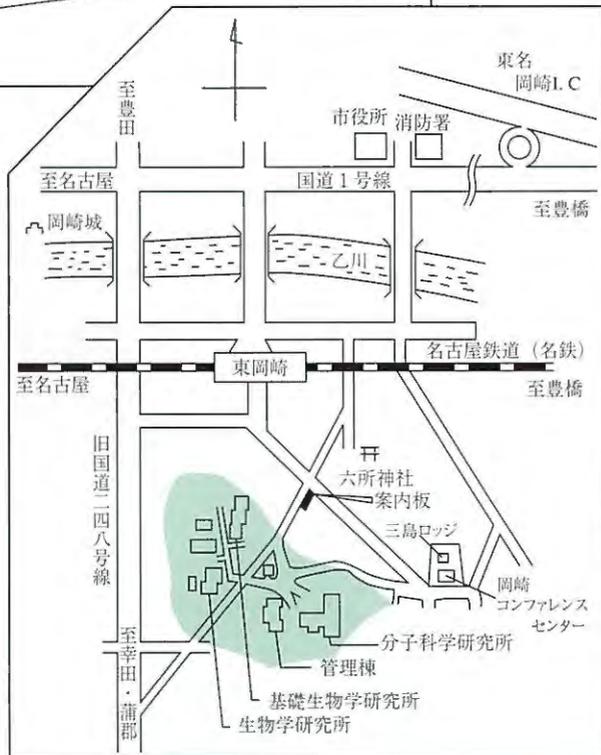
名古屋駅下車。名鉄(新名古屋駅)に乗換え、東岡崎駅下車(新名古屋-東岡崎間約30分)、南(改札出て左側)へ徒歩で約7分。

## ○名古屋空港から

名鉄バス東岡崎(駅)行きを利用、所要約60分、東岡崎(駅)から南へ徒歩で約7分。

## ○自動車利用の場合

東名高速道路の岡崎I.Cを下りて国道一号線を名古屋方面に約1.5km、吹矢橋北信号を左折。I.Cから約10分。





岡崎国立共同研究機構  
**基礎生物学研究所**

〒444-8585 岡崎市明大寺町字西郷中38 電話(0564)55-7000 ファクシミリ(0564)53-7400