

拠点長

北川 進

Susumu Kitagawa

細胞科学と物質科学の融合により 新たな知の創造を目指す研究拠点

iCeMS の使命は、新しい化学物質を創り出し、それらによって細胞の機能の解明や操作を行うことである。さらに、細胞機能にアイデアを得た優れた機能を持つ材料を創り出し、これらを活用して病気の診断・治療や環境汚染物質の浄化などに貢献することを目標としている。

iCeMS での研究は単一の既存の研究領域ではないため、生物学・化学・物理学・工学・数学といった複数の異なる分野からの視点を掛け合わせ（学際融合研究）、研究者がお互い刺激しあってアイデアを出し、協力して取り組むことで研究を進めている。

■ 基本情報（2015 年度）

拠 点 長：北川 進（2012 年まで中辻 憲夫）

主任研究者（PI）：25 名（内 外国人研究者数 6 名、女性研究者数 3 名）

その他研究者：149 名（内 外国人研究者数 44 名、女性研究者数 34 名）

研究支援員：124 名

事 務 部 門：部門長 富田 眞治

スタッフ 27 名（内 英語対応者割合 50%）

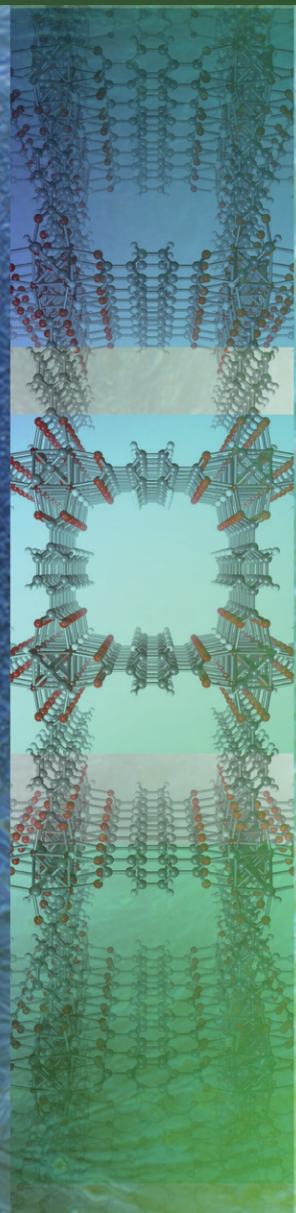
サテライト機関・連携機関：岐阜大学、National Centre for Biological Sciences (NCBS) (India)、Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine (inStem) (India)、UCLA California NanoSystems Institute (CNSI) (USA)、Heidelberg University (Germany)、Vidyasirimedhi Institute of Science and Technology (VISTEC) (Thailand) など

URL：http://www.icems.kyoto-u.ac.jp



主な研究成果

- 1 光操作による神経幹細胞の運命の制御に成功**
 転写因子 Mash1 の発現が振動すると神経幹細胞は維持されて増殖するが、一定量で持続するとニューロンに分化する。このような Mash1 の発現動態を光操作することで神経幹細胞の増殖や分化の制御が可能になった。
- 2 遺伝情報の提示法(エピジェネティクス)の異常によるがん機構の解明**
 がん細胞ではエピジェネティクスと呼ばれる遺伝子の使い方に異常が見られる。しかし、この異常の意義は不明な点が多い。iPS 細胞技術を応用して、遺伝子の使い方の異常ががん化の原因となることを示した。
- 3 細胞膜機能を持つ多孔性材料の開発**
 多孔性金属錯体という、ナノメートルの孔が無数に存在する物質を巧みに設計することで、あたかも細胞膜中の膜タンパク質のように、ガス分子やイオンを「選択」的にとりこみ、「濃縮」することが可能となった。
- 4 健康維持の一助となる ABC 蛋白質の仕組みの解明**
 ABC 蛋白質は、細胞内に蓄積した有害な脂溶性物質の排除や善玉コレステロール形成により健康を維持している。ABC 蛋白質の働く仕組みを 3 次元構造解析や 1 分子イメージング解析によって明らかにした。
- 5 多能性幹細胞から機能的な卵子の作製に成功**
 本研究では、ES 細胞や iPS 細胞から試験管内で始原生殖細胞様細胞を誘導し、それらを胎児卵巣体細胞と凝集培養しマウスに移植することで、健康な赤ちゃんの誕生に貢献する卵子を作成することに成功した。
- 6 幹細胞のプログラミングのための化学ツールの開発**
 再生医療を実現するには、幹細胞などの細胞を自由自在に分化させ、欲しい性質も持たせる技術が必要である。iCeMS では化学と細胞生物学を融合して、細胞を操る物質を多数開発した。



論文情報

総論文数	1477 報
トップ 10% 論文	25.4%
トップ 1% 論文	4.3%
国際共同研究論文	22.2%
(データベース: WoS 2007-2015 年)	



〒 606-8501 京都府京都市左京区吉田牛ノ宮町
 Phone: 075-753-9753
 Email: info@icems.kyoto-u.ac.jp

背景はヒトの iPS 細胞とジャングルジムのような構造を有する多孔性金属錯体

研究の背景

生命現象は、突き詰めれば化学反応として説明できる。そして、化学で本当に説明できるならば、細胞の機能を化学物質で模倣・再現することができるはずである。

細胞の機能を化学で説明しようとする試み自体は、決して新しいことではない。歴史ある学問分野である「生化学」ではタンパク質を出発点として細胞の機能を分子レベルで理解しようとし、「分子生物学」では DNA から細胞の機能を理解しようとしてきた。

さらに、「細胞生物学」では、細胞自身を出発点として生物を理解することを目指して発展し、胚性幹 (ES) 細胞や人工多能性幹 (iPS) 細胞の研究へと花開いた。タンパク質や DNA から細胞の営みを理解する試み、細胞を起点として生物を理解する試みは、共に医薬品産業やバイオテクノロジー産業に貢献してきている。

このような歴史の中で、iCeMS が新しく着目しているのは、「細胞生物学」で細胞全体を見る大きな (マクロスケールの) 視点と、「生化学」や「分子生物学」でタンパク質や DNA を見る小さな (ミクロスケール) の視点のどちらでもなく、その中間に位置する「メゾスケール」の視点である。この数十~数百ナノメートル (1 ナノメートルは 10 億分の 1 メートル) 程度の領域は生命と物質を分ける境目である。この境界領域を探究すれば、細胞の生命活動を物質の化学反応として理解することができ、最終的に物質で生命活動を再現して、病気の治療・健康増進などに貢献できるのではないかと考えている。

研究の目的

iCeMS の目的は、この生命と物質を分ける手付かずの境界領域を研究し、新たな知を創造することである。具体的には新しい化学物質を創り出し、それらによって細胞の機能の解明や操作を行うことである。さらに将来的には、細胞機能にアイデアを得た優れた機能を持つ材料を創り出し、これらを活用して病気の診断・治療や環境汚染物質の浄化などに貢献することを目標としている。

この課題に取り組むため、iCeMS では生物学・化学・物理学・工学・数学等の様々な学問分野の英知を融合するアプローチを用いた。細胞は、数多くの化学物質を作り出し、これらを巧みに相互作用させることで生命活動を行っている。それらの化学物質の挙動は時間的にも空間的にも常に変化している。このため、様々な可視化技術やモデル化技術、そして複雑な細胞の営みを解析する物理や化学の手法を開発し、それを基に細胞機能を制御する化学物質を創製することが求められる。本拠点が取り組む代表的な研究領域は、A. 細胞核インフォメーション、B. 膜コンパートメント、C. 細胞コミュニケーションに大きく分類することができる (図 1、2)。

研究成果の紹介

A. 核インフォメーション

細胞核は、細胞の情報の記憶とその利用を司る。iCeMS では、細胞の分化・初期化・再構成に伴う細胞核内構造の動的変化と遺伝情報を読み出すメカニズムを明らかにし、光応答性分子や高機能性分子を用いて核内の情報変換を可視化・操作する技術を開発している。



図 1 物質と生命の境界領域であるメゾスケール領域 (長さの尺度で $10^9\text{m} \sim 10^6\text{m}$)

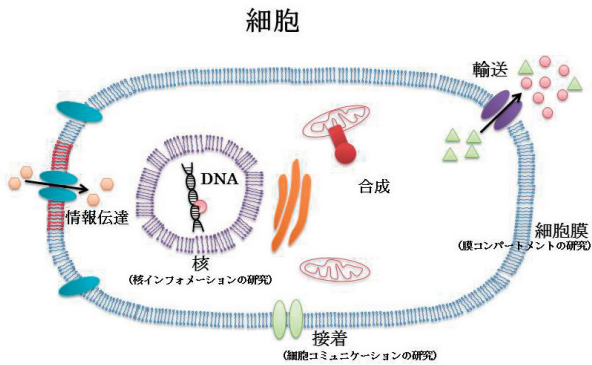


図2 細胞のモデル、機能と iCeMS での研究領域

1 光操作による神経幹細胞の運命の制御に成功

影山 龍一郎 (PI)

神経幹細胞は、増殖しつつ多様なニューロンに分化する能力を持つ。しかし、この能力を自在に制御する技術はいまだ確立していない。遺伝子発現を単一細胞レベルでイメージング解析したところ、転写因子の一つである Mash1 は神経幹細胞では発現が振動するのに対して、分化しつつあるニューロンでは一定量で持続することが分かった。さらに光を用いて Mash1 の発現を人為的に操作したところ、振動によって神経幹細胞が増殖し、一定量で持続させるとニューロン分化が誘導されることが分かった。この光操作技術によって神経幹細胞の運命を自在に制御することが可能になり、今まで困難であった内在性の神経幹細胞の制御に向けて道が開かれた。成体脳にも神経幹細胞は内在するが、大部分は静止状態である。今後、この光操作技術を使って内在性の神経

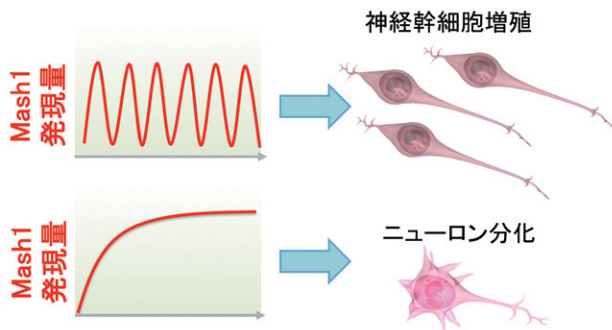


図3 光反応性タンパク質 GAVPO を利用して、青色光照射で Mash1 の反応をオンに、暗条件でオフにすることが可能になった。この光操作法によって Mash1 の発現を振動させると神経幹細胞は増殖し、持続的に発現させるとニューロンに分化した。

幹細胞の増殖やニューロン分化を活性化させることで、各種神経疾患の治療への応用が期待される(図3)。
Kageyama, R et al., Science 342, 1203 (2013)

2 遺伝情報の提示法(エピジェネティクス)の異常による発がん機構の解明

山田 泰広 (教授)

がん細胞は遺伝子の傷が蓄積して生じることが知られている。一方で、がん細胞には遺伝子の傷のみならず、エピジェネティクスと呼ばれる遺伝子の使い方の異常が観察される。iPS 細胞技術の開発により、細胞初期化遺伝子(山中因子)を一時的に強制発現させることで、エピジェネティクスを積極的に変化させることが可能となった。私たちは、マウス個体レベルで iPS 細胞を誘導できるシステムを開発した。このマウス生体システムを利用して、iPS 細胞化に関わるエピジェネティクス変化を一時的に誘導したところ、ヒト小児がんに類似した腎がんが発生した。さらに、このがん細胞を完全に iPS 細胞化することで、がんの性質が失われることを見いだした。エピジェネティクスの異常によりがんが生じうることを示すとともに、エピジェネティクスを標的としたがん治療戦略開発が有用であることが示唆された(図4)。

Yamada, Y et al., Cell 156, 663 (2014)

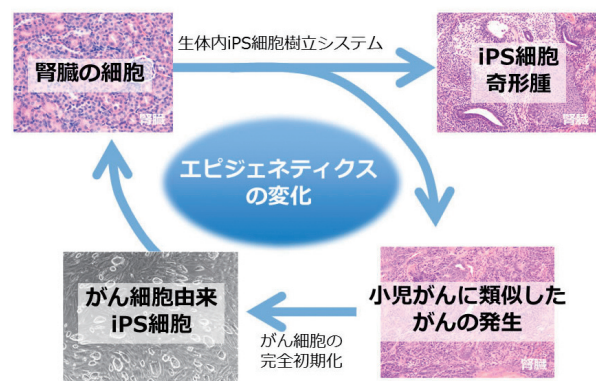


図4 エピジェネティクスの変化によるがんの発生と消失

B. 膜コンパートメント

細胞膜領域は情報や物質の選択と濃縮、つまり細胞の内から外、外から内へのシグナル変換、エネルギー変換、物質交換を司る。iCeMS では、それらの反応が膜領域で制御されるメカニズムを明らかにし、環境応答性を有する分子・分子集合体を用いて、

光・磁場・熱などにより自在に変換反応を引き起こす技術を開発している。

3 細胞膜機能を持つ多孔性材料の開発

北川 進(PI)、古川 修平(准教授)

細胞膜中の膜タンパク質は、分子やイオンの「選択的」な輸送により、細胞内の物質バランスを制御している。この分子選択性を化学的に理解し、人工材料に応用することで、これまでは不可能だった数々の機能の実現に成功した。私たちは、多孔性金属錯体(ジャングルジムのような構造体)というナノサイズの無数の孔をもつ材料をデザインし、創り出した。この構造体に対し分子レベルでの修飾を化学的に施すことで、あたかも膜タンパク質のように、構造を変える物質を合成することに成功した。つまり、必要な分子が来たときのみその構造を変え、選択的に孔の中に取り込むことができる。産業応用として重要になるであろう一例として、この仕組みを使って、実際に一酸化炭素だけを取り込む物質の開発に成功した。

また、多孔性金属錯体はマイクロメートルサイズの結晶であり、微粉末として得られることが一般的であるが、メゾ領域での合成制御を行うことで、微粉末以外の様々な形に成形することが可能になった。例えば、中空構造をもつ箱型に成形することで、まるで細胞膜のように分子選択性によって中空構造内の物質バランスを制御することに成功し、有機分子の分離効率向上を達成した(図5)。

Furukawa, S et al., *Science* 339, 193 (2013)

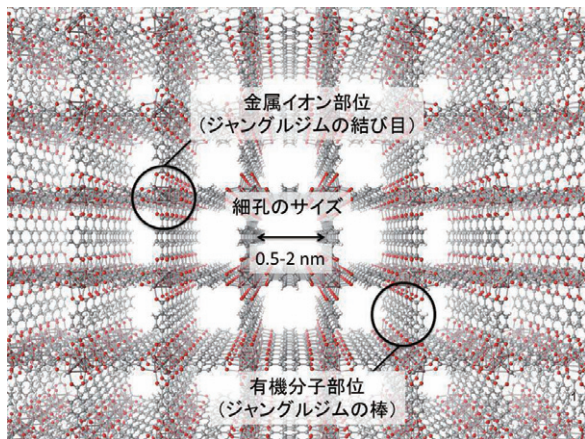


図5 ジャングルジムのような構造を有する多孔性金属錯体

4 健康維持の一助となる ABC 蛋白質の仕組みの解明

植田 和光(PI)

私たちの身体をつくる 60 兆個の細胞は、脂質でできた細胞膜で囲まれている。ABC 蛋白質と呼ばれる膜蛋白質ファミリーは細胞膜上で働いており、細胞にとって不要な物質を排出している。iCeMS 内の複数のグループの共同研究によって、ABC 蛋白質の作用の仕組みを明らかにした。

ABC 蛋白質のひとつ MDR1 は、様々な脂溶性の有害物を細胞外へ排出しヒトの健康維持の一助となっている。しかし、排出ポンプ MDR1 がどのような仕組みで働いているのか、長い間わからなかった。iCeMS は、蛋白質の 3 次元構造を明らかにすることによって、排出ポンプ MDR1 の作用の仕組みを解明することに成功した。また、同じく ABC 蛋白質のひとつ ABCA1 は、善玉コレステロール(HDL)形成の鍵を握っており、細胞内に過剰に蓄積したコレステロールを細胞外へ排出しヒトの健康維持の一助となっている。細胞膜上の ABCA1 の動きを特殊な顕微鏡を用いて可視化することによって、ABCA1 の作用の仕組みを解明した。

ヒトでは 48 種類の ABC 蛋白質が働いており、それぞれの異常は、動脈硬化、糖尿病、痛風、アルツハイマー病など様々な病気と関係している。

ABC 蛋白質の構造と作用機構を明らかにすることは、これらの病気の予防や治療に役立つと期待される(図6)。

Ueda, K et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 4049 (2014)

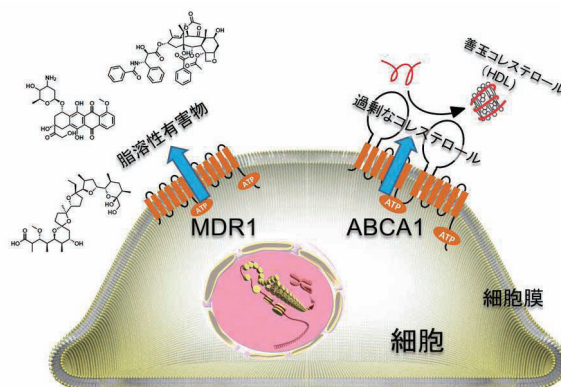


図6 ABC 蛋白質は、脂溶性有害物や過剰なコレステロールを細胞外へ排出し、ヒトの健康維持の一助となっている。

C. 細胞コミュニケーション

多細胞生物の幹細胞から組織分化に至る過程は、細胞と細胞、細胞と物質との相互作用によって制御されている。iCeMSでは、それらのメカニズムを明らかにし、その足場となる材料を分子レベルでデザインし、脳・心筋・生殖器などの機能構造を自在に再構築する技術を開発している。

5 多能性幹細胞から機能的な卵子の作製に成功

斎藤 通紀 (PI)

生殖細胞は、精子及び卵子に分化し、新しい個体をつくり、新しい世代に遺伝情報を伝える細胞系譜である。生殖細胞の発生過程の解明は、生殖工医学・幹細胞生物学・再生医学の発展に貢献すると期待される。

iCeMSではこれまでマウスをモデル動物として生殖細胞の形成機構を研究してきた。その成果に基づき、培養ディッシュ上で、多能性幹細胞であるES細胞やiPS細胞から、精子や卵子の起源となる始原生殖細胞に酷似した細胞（始原生殖細胞様細胞）を誘導することに成功した。誘導された始原生殖細胞様細胞は、生殖細胞を欠損するマウス新生仔の精巣に移植すると、精子に分化し、それら精子は健康なマウスの産出に寄

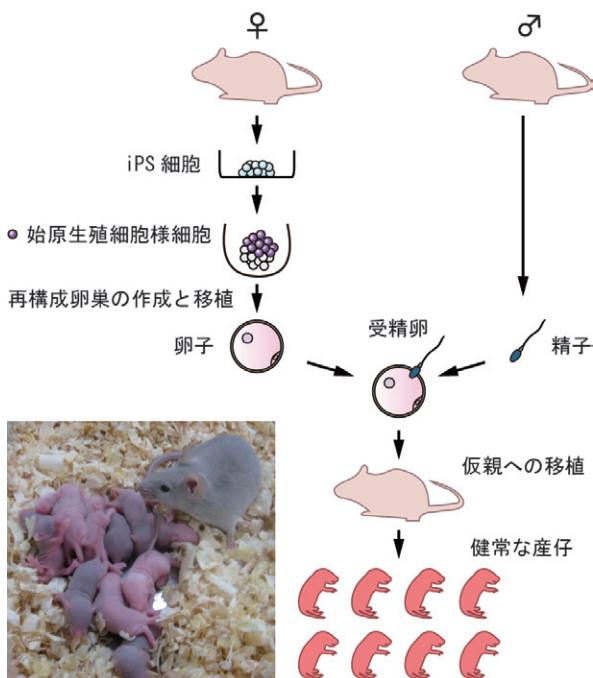


図7 多能性幹細胞を用いて作製した卵子から健康な仔マウスが誕生

与した。さらに、メスES/iPS細胞由来の始原生殖細胞様細胞と胎児卵巣体細胞の凝集培養塊（再構成卵巣）をマウスに移植すると、始原生殖細胞様細胞は成熟卵子に分化し、それらを受精させ仮親に移植すると健康なマウスが産出された。これらの成果は培養ディッシュ上で生殖細胞の発生過程を再現できることを示した初の成果である（図7）。

Saitou, M et al., *Science* 338, 971 (2012)

6 幹細胞のプログラミングのための化学ツールの開発

上杉 志成 (PI)

再生医療を実現するには、幹細胞などの細胞を自由自在に操る技術が必要である。iCeMSでは化学と細胞生物学を融合して、細胞を操る物質を開発した。

iPS細胞を使った再生医療では、iPS細胞を大量に準備しなければならない。iCeMSはiPS細胞を大量に増やすための物質を開発し、現在は企業と自動培養技術にも着手している。次の段階は、増殖させたiPS細胞を有用な細胞に効率よく分化させることである。iCeMSは7万個の化合物のコレクション（化合物ライブラリー）を保有しており、その中からiPS細胞を心筋細胞や膵β細胞に分化させる化合物を発見した。これらの化合物は世界の研究者に利用されている。

再生医療の問題のひとつは、分化細胞の移植効率の低さである。iCeMSは、移植細胞が死滅する「アノキス（細胞剥離による細胞死）」という現象に着目し、それを抑制する化合物を開発した。この化合物は企業に提供され、移植効率を改善する化合物として実用化が期待されている。また、再生医療において、iPS細胞が残ったまま移植すると、腫瘍ができる可能性があるが、iCeMSの化学者と生物学者が協力し、残存iPS細胞を除去する化合物を開発することに成功した。

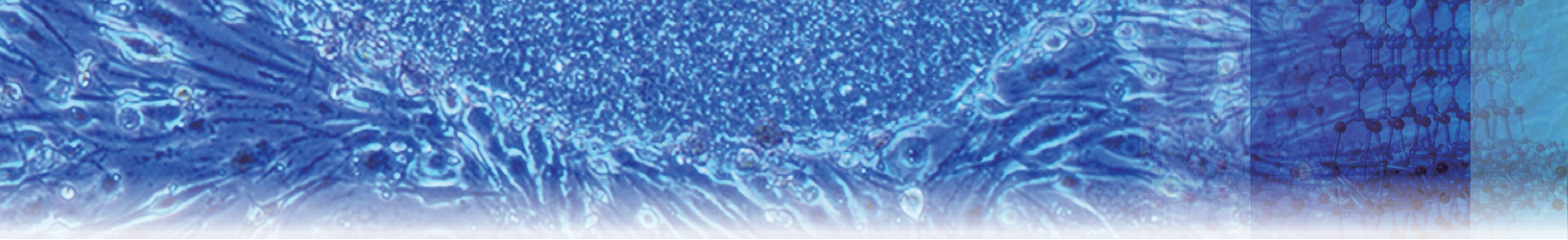
iCeMSの融合研究が生み出したこれらの化合物は、再生医療や細胞学研究の化学ツールとなるだろう。

Uesugi, M et al., *Cell Reports* 2, 1448 (2012)

WPI だからできたこと

(1) 学際融合研究環境の実現

現代社会が抱える、地球温暖化、環境汚染、病気、老化などの複雑な課題は、一つの学問分野からのア



アプローチでは十分ではない。複数の異なる分野からの視点を掛け合わせ、学際融合的な新しいアプローチを試みることで、今までにない革新的な解決法が生まれてくる(図8、9)。

iCeMSでは設立当初から細胞科学と物質科学の融合を目指して研究組織や施設を構築してきた。京大内の従来の部局では、研究者は同じ研究室以外の研究者とは顔を合わせる機会、気軽に研究の話をする機会は少なかった。そこで、研究施設自体のデザインを学際的な設計とした。居室はオープンオフィスで個室はなく、周りには異分野の研究者がいつも一緒にいる。実験設備もオープンラボとして共有している。このような環境を整えた結果、所属している研究室・専門分野に関わらず、構成員みんなが顔見知りになり、自分には難しいけれど、その専門の研究者なら簡単に解決できるようなつまずきを気軽に相談したり、測定を依頼したりできるような雰囲気が醸成された。また、挨拶ついでのちょっとした雑談から、違った視点での物の見方に気付かされ、研究のヒントを得ることもある。

このような環境整備に加えて、年一度構成員がほぼ全員集まって行く、一泊二日の研究合宿(リトリート)での更なる融合を促進している。そこでは、共通の課題に対して、それぞれの専門の立場から解決策のアイデアを議論したり、若手研究者のための学際融合プロジェクトを公募したりすることで、研究者同士がお互いの分野の違いを理解し、認めあい、知的に刺激しあい、新しいヒラメキを生み出すことができる。

この結果、iCeMSではこれまで1,477件の論文を発表してきたが、537件は複数の研究室の学際融合研究によるものである。また、2,000種以上の合成化合物を作製して様々な分野に供し、学際融合研究に貢献している。



図8 実験を行う研究員

(2) 真の国際環境の実現

国際化にとって重要なことは日常的に接する外国人の数(全体に占める比率)が一定以上でないといふことである(これは電話やインターネットの場合と同じで利用者が全体の15%くらい(クリティカルマス)を超えないと爆発的な普及には至らないといわれている)。京大全体の留学生の比率が7~8%であるのに対し、iCeMSでは外国人は現在44名(全体の30%)であり、会議もセミナーも全て英語、通常文書も多くは日英併記となっている。事務職員の半数はバイリンガルであり、各研究室にはバイリンガルの秘書を配置している。学生を含めた所属研究者は日常的に外国人と接するためコミュニケーション能力が向上し、更に深い議論と理解を可能とするプラスの相乗効果を生んでいる。また、外国人が快適に日本で住めるためのアシスタントとして外国人研究者支援室を設置した。以上の結果として、言葉や文化による隔たりをなくし、国籍にかかわらず自由に研究できる環境(真の国際化)を作り上げた。

(3) 研究者の研究への専念環境の構築

既存の大学院や研究所では研究以外に配分できる資金が少ないため、研究とは直接関係のないことまで教員(特に若手)が行っているのが実情である。iCeMSではWPIならではの予算を活用し、以下のような環境を整備してきた。

・ 共通設備管理室の設置：iCeMSには多数の実験装置があるが、手間のかかるこれらの保守管理を専門の技術員が担当している。

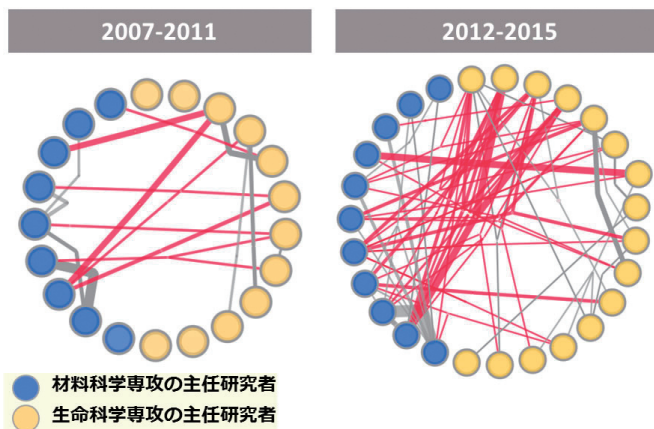


図9 主任研究者(PI)間の学際融合研究の推移

・研究支援者の配置：数億円規模の大型予算を獲得するには、相応の経験を積んだ支援者が必要である。iCeMSでは細胞科学系と材料科学系を専門とする支援員を特任教授として採用し予算申請書作成支援を行い、大型競争的資金の獲得に貢献している。

(4) 社会へ向けたアウトリーチ活動の展開

iCeMSでは科学コミュニケーショングループ(SCG)という研究グループを設立当初から設置し、科学者が一方的に教えるだけでなく、一般市民との対話を通じて「社会の中の科学」という視点を持つことを重視している。実際にサイエンスカフェ、「幹細胞研究やってみよう！」という高校生・高校教諭のための講義・実験クラス(2014年度文部科学大臣表彰科学技術賞受賞)や、分野の異なる若手研究者グループによる「学びのカラクリ」という高校生のためのアクティブラーニング講義(iCeMS Caravan:長崎県立五島高等学校での模様がNHKで放映)を通じて、最先端研究の内容や考え方を社会に伝えるプログラムを開発した。また、iCeMSで開発した合成化合物の構造や細胞の顕微鏡写真を、服飾デザインに応用した展示会を開催(iCeMS Art Exhibition:京都新聞等で紹介)し、一般市民に科学を身近なものに感じてもらうための企画を行っている(図10)。

(5) 「世界から目にみえる」研究組織への取り組み

iCeMSは研究成果を広く世界に伝えるため、国際企画・広報掛という事務組織を設置している。ここでは優れた研究成果を発信するためのプレスリリース原稿作成サポート、EurekAlert!などの国際プレスリリース配信サービスを用いた効果的な国際広報活動を行っている。また、大規模公開オンライン講座のひとつであるedX(MIT及びハーバード大学を始め20以上の世界のトップクラスの大学が参加するコンソーシアム)に日本で最初に参加し、上杉志成副拠点長が英語無料講義「The Chemistry of Life」を世界配信した(受講登録者:約26,000名)。iCeMSの学際融合研究の成果や考え方を、世界にむけて発信することで、世界中の研究者が働きたいと思えるような研究拠点形成に貢献している。



図10 2015年12月のWPI合同シンポジウムで講演する山極壽一総長

将来への展望

iCeMSのこれまでの研究は「細胞機能を化学で理解し、制御する物質を創製することは可能か」であった。今後はこの研究を継続しつつ、「細胞機構を物質で再現することは可能か」という研究を進める。

ノーベル物理学賞学者であるRichard P. Feynman教授の有名な言葉がある。「What I cannot create, I do not understand. (本当に理解したものは作れるはずだ。作れないならば、本当に理解していない。)」つまり、真の理解は創造することによって検証できるということであり、本当に細胞機能が理解できているなら、物質によって細胞機能を再現することが可能なはずである。理解と創造を同時に進行させることによって、理解度を確認しながら研究を推進し、将来的には以下のような物質・技術の創製を目指す。

・細胞膜機能に着想を得た物質：細胞膜上で行われている複雑かつ効率の良い物質変換や産生メカニズムを模倣した触媒物質を開発する。

・ガスバイオロジー：一酸化炭素や一酸化窒素など、生物にとって毒だと思われていた気体分子が、実は少量なら細胞内で有用な働きをし、様々な病気と関係することがわかってきた。これらの気体分子を貯蔵し、必要なときだけ取り出す「ガスの薬」を、材料を用いて創製する。

・人工光合成：植物は大気中のCO₂を取り込み、光によってそれを炭水化物に変換するが、この化学反応プロセスを多孔性材料などで制御することによって効率よく実現する方式を研究する。

・細胞におけるエネルギー貯蔵：生物のエネルギー蓄積方法を模倣し、イオンや分子を選別・蓄積する物質や、二酸化炭素や一酸化炭素、メタンなどのガスをエネルギー蓄積材料に変換する物質を開発する。

(文責：富田 眞治)