

無断転載禁止

北海道大学大学院

生命科学学院

生命システム科学コース

# 研究案内

(令和2年版)

# 目次

生命科学学院 「生命システム科学コース」について	1-2
--------------------------	-----

## 各分野研究室紹介

<b>I. 細胞高次機能科学分野</b>	<b>3</b>
i. 田中 一馬教授 三岡 哲生助教 岸本 拓磨助教	4-5
ii. 綿引 雅昭准教授	6-7
iii. 藤田 知道教授 檜本 悟史助教 テイ ウイコック助教	8-9
iv. 有賀 早苗教授	10-11
<b>II. 環境応答統御科学分野</b>	<b>12</b>
i. 加藤 敦之教授 伊藤 秀臣准教授	13-14
ii. 山口 淳二教授 佐藤 長緒准教授	15
iii. 千葉 由佳子准教授	16
iv. 田中 亮一准教授 高林 厚史助教 伊藤 寿助教	17-18
<b>III. 行動制御科学分野</b>	<b>19</b>
i. 小川 宏人教授	20-21
ii. 水波 誠教授 西野 浩史助教	22-23
iii. 田中 暢明准教授	24-25
iv. 青沼 仁志准教授	26-27
v. 相馬 雅代准教授	28-29
vi. 和多 和宏准教授 二ナ パチケ助教	30-32
<b>IV. 生殖発生科学分野</b>	<b>33</b>
i. 勝 義直教授	34-35
ii. 小谷 友也准教授	36-37
iii. 荻原 克益准教授	38-39
iv. 木村 敦准教授	40-41
v. 黒岩 麻里教授 吉田 郁也助教 水島 秀成助教	42-43
vi. 北田 一博准教授	44-45

# 生命科学学院「生命システム科学コース」について

生命システム科学コースでは生命機能の基盤となる個々の分子や細胞の構造と機能の理解を基礎に、種々の生命機能を生み出すシステム原理を学びます。特に、細胞骨格や染色体など、細胞の基本機能を保障する機構やそれらの進化、恒常性・環境応答・光合成などの生体を維持する機能、行動・記憶・神経などの生体の統合と調整に関わる機能、及び生殖・発生・進化などの生命の連続性と多様性に関わる機能の原理を学習します。分子生物学や細胞生物学といった生命体の基礎構造や基本機能の解析に関わる分野、生理学や生殖発生生物学といったより高次の生命機能の解析に関わる分野、さらには系統進化学や生態学といった個体やその集合に関わる分野など、幅広い教育を受けた学生が、その包括性を維持しながらも、各分野におけるより深い生命機能の理解を目指します。本コースの教育分野として以下の4分野を設け、教育を展開します。

## I. 細胞高次機能科学分野

形態、極性、接着、分化といった多くの細胞機能が、複雑なシグナル伝達ネットワーク制御のもとで、受容体を含む膜タンパク質系やシグナル伝達系、細胞骨格系、細胞内小胞輸送系の働きによって支えられています。細胞やその集合体としての組織の挙動を理解するためには、個々の分子機能の理解に加え、それらがシステムとしてどのように動的に変化し、維持されているかという視点が重要です。本分野では、これらの問題について、植物、モデル生物、動物を題材にして、分子遺伝学、細胞生物学、生理学及び生化学的視点から統合的に学びます。

**担当教員：田中一馬、藤田知道、綿引雅昭、有賀早苗**

## II. 環境応答統御科学分野

生物は、厳しい環境の変化に対して細胞・組織・器官内の環境を変化させ、最終的には生物の形さえもが変化します。本分野では、このような生物の内外環境応答機能を個体統合システムとして捉え、光合成・物質生産に関わるエネルギー・物質変換機能分子の解明とその制御から翻訳調節や代謝調節に関与する RNA 分子機能を含めた転写後調節機能に至るまで、ゲノム科学を基盤とする研究手法と研究で得られた知見を中心に学習します。また、さまざまな環境シグナル情報統御機構の具体例を示し、染色体構造変化・遺伝子発現制御を介して細胞分裂・分化、発生を調節し、新たな環境に適応した器官・個体を再構築する過程についても学習します。

**担当教員：加藤敦之、伊藤秀臣、山口淳二、佐藤長緒、田中亮一、千葉由佳子**

### **III. 行動制御科学分野**

感覚統合、運動発現、学習・記憶・動機づけなどを含む動物行動の制御にかかわる神経系の働きは、個体レベルの行動と密接に連関します。ニューロンや神経回路網の働きは、特に統合レベルでの解析が必要であり、解析には行動と関連づけながら進めなくてはなりません。本分野では、最新の分子生物学、生物物理学、神経内分泌学、神経システム生理学手法を用いた実験解析結果を体系的に学ぶとともに、解析結果に基づく神経系機能のシミュレーションによる再構成過程と、その生命科学研究における意義についても学習します。

**担当教員：水波誠、小川宏人、青沼仁志、和多和宏、相馬雅代、田中暢明**

### **IV. 生殖発生科学分野**

生殖細胞がどのような制御のもとで形成され、受精後、いかに新たな個体を作り出すかを解明することは、生命科学に課せられた基本命題の一つです。その応用は、人工受精、避妊、有用生物種の作出など、我々の生活に深く関係する種々の生殖操作に直結します。生殖発生生物学は、生命の連続性と多様性を保証する仕組みの探求という純粋科学的側面と、生殖・発生を人為的にコントロールする技術の開発という応用科学的側面を持ち、クローン動物や再生医療に代表されるように、社会的関心も高い学問分野です。本分野では、生殖細胞の形成と成熟の基本機構、発生における細胞分裂と細胞分化の制御機構を学習します。

**担当教員：勝義直、黒岩麻里、木村敦、小谷友也、荻原克益、北田一博**

# I . 細胞高次機能科学分野

## 細胞高次機能科学分野・分子間情報研究室 田中一馬・三岡哲生・岸本拓磨

研究室：遺伝子病制御研究所 医学部北棟4階  
連絡先：Tel:5165（内線），e-mail: [k-tanaka@igm.hokudai.ac.jp](mailto:k-tanaka@igm.hokudai.ac.jp)（田中）  
Tel: 5166（内線），e-mail: [mioka@igm.hokudai.ac.jp](mailto:mioka@igm.hokudai.ac.jp)（三岡）  
Tel: 5166（内線），e-mail: [kishitaku@igm.hokudai.ac.jp](mailto:kishitaku@igm.hokudai.ac.jp)（岸本）  
ホームページ：<http://www.igm.hokudai.ac.jp/molint/index.html>

### 研究課題：膜リン脂質非対称分布の生理的意義の解明 －細胞極性形成と細胞内小胞輸送における役割－

私たちの研究室では膜リン脂質非対称分布の生理的意義の解明を目的に、細胞極性と小胞輸送に焦点を当てた研究を行っています。現在は、主としてモデル生物である出芽酵母を材料として、細胞生物学的、分子生物学的、遺伝学的、そして生化学的手法を用いて解析を進めています。

#### 細胞の極性とは？

神経細胞や上皮細胞あるいは微生物細胞まで、あらゆる細胞は不均等な構造をしており、これを広い意味で“細胞の極性”と呼びます。細胞の極性は、形を変えたり、運動したりする際に重要な役割を果たします。また、個体内で個々の細胞がその固有の役割を果たすのにも不可欠なものです。癌細胞は、いびつな形となり、運動性が亢進してこれが転移能の原因の一つであると考えられています。このように、細胞の極性は医学・生物学上非常に重要な細胞機能となっていますが、その形成や維持のメカニズムはまだよくわかっておらず、極性形成の仕組みを明らかにすることは、とても重要な課題です。

#### 細胞の極性形成機構

細胞の極性形成は、細胞膜周辺の特定の場所に特定の物質（タンパク質や脂質等の生体物質）を輸送する過程の積み重ねであり、細胞内の物質輸送が大切な役割を担います。これは主に“小胞輸送”と呼ばれる仕組みによってなされます。細胞膜へ運ばれるタンパク質は、トランスゴルジ網から形成される閉じた脂質二重膜（小胞）に載って輸送されますが、これはタンパク質が分泌される過程と同じで、エキソサイトーシスと呼ばれます。一方、不要となった細胞膜のタンパク質は、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれます。細胞は、エキソサイトーシスとエンドサイトーシスを巧みに調節して細胞膜上に特定のタンパク質や脂質からなる微細構造（膜ドメイン）を形成し（図1）、これらの過程が極性を形成する上で重要な部分をなしています。また、極性の形成には、アクチン繊維などからなる細胞骨格も重要な役割を果たしています。細胞骨格は、構造として極性を維持する働きの外、小胞輸送において、小胞を運ぶレールのような役割も果たしています（図2）。

#### 膜リン脂質の非対称性

極性形成で重要な役目を担う細胞膜や小胞輸送は、脂質分子（主にリン脂質）の二重層構造で成り立っています。細胞膜の脂質二重層では、個々の脂質がランダムに分布しているわけではなく、細胞の外側と細胞質側ではその組成が異なっていることが知られており、リン脂質の非対称性と呼ばれています。ホスファチジルコリン（PC）、スフィンゴ脂質や糖脂質は細胞外側に、ホスファチジルエタノールアミン（PE）やホスファチジルセリン（PS）は細胞質側に偏って存在しま

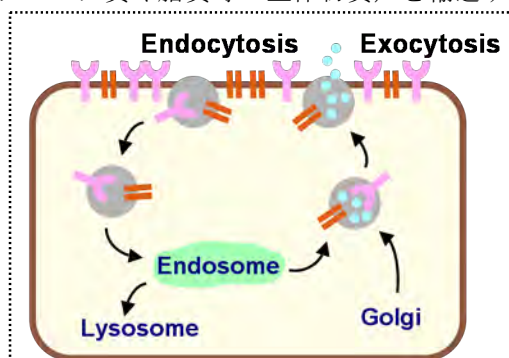


図1 エキソサイトーシスとエンドサイトーシス

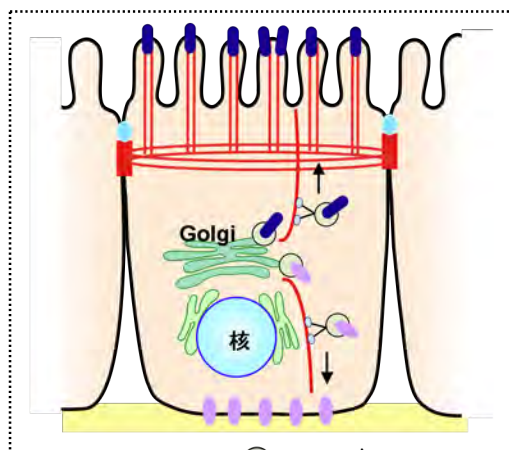


図2 細胞骨格を利用した細胞内小胞輸送

す(図3)。二重層の間で非細胞質側の層から細胞質側の層へ脂質を移行させるフリッパーゼ、リン脂質トランスロケース(PLT)は、脂質の非対称な分布を制御するのに重要な役割を果たすと考えられています。しかし、その詳細な制御機構や生物学的重要性について未だ不明な点が多く残されています。私たちは、リン脂質トランスロケース(PLT)のサブユニットCdc50を細胞極性に関わる因子として見だし、この分子を含めた脂質輸送体を形成するタンパク質を中心に研究を進めています。

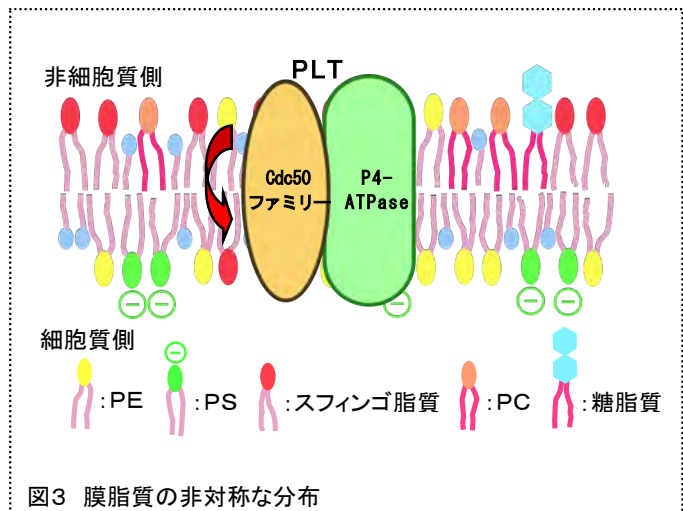


図3 膜脂質の非対称な分布

### モデル生物出芽酵母を用いた膜リン脂質非対称分布の生理的意義の解析

私たちは、真核単細胞生物である出芽酵母をモデル生物として用いることで、リン脂質の非対称分布の生理的役割を解析しています。出芽酵母は、洗練された分子遺伝学的解析系が開発されており、表現形を指標に変異体を単離したり、個々の遺伝子の変異を容易に作成、解析することができます。また、酵母は単細胞生物なので、細胞の中で起こる基本的な事象の解析には非常に強力なツールとなります。

私たちはこれまでに、1) 細胞膜でのリン脂質の移行が細胞の極性形成(出芽酵母では、ある決まった方向に出芽し成長することを意味する)に関わっていること、2) 小胞輸送の一過程であるエンドソームからゴルジ体への輸送小胞の形成過程に、エンドソーム膜でのリン脂質の層間移行に関わっていることを明らかにしてきました(図4)。現在は、これらの事象において、脂質輸送体がどのような制御を受けて脂質を輸送するのか(上流機構)、また脂質の輸送によって生じた膜の変化をどのように感知して次の事象へ伝達するのか(下流機構)を分子レベルで明らかにしようとしています。また、エキソサイトーシス、エンドサイトーシスなど、細胞の極性形成を担う小胞輸送経路における脂質動態の果たす役割

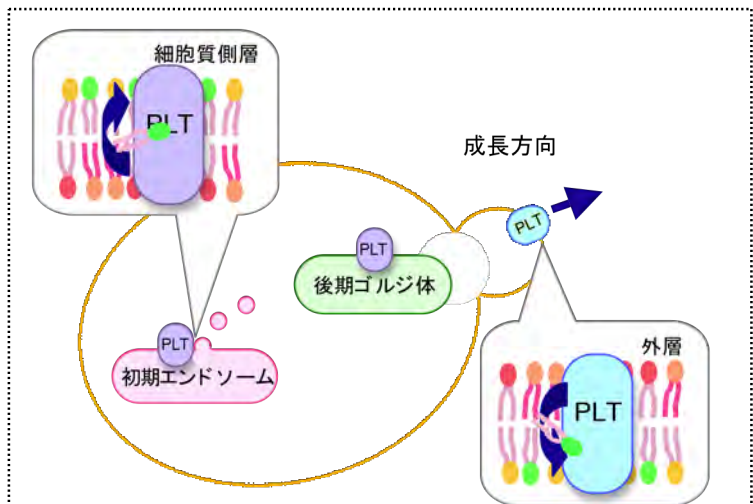


図4 リン脂質トランスロケース(PLT)の関わる機能

出芽酵母を用いた研究から、細胞膜上のPLTによるPEおよびPSの外層から内層への移行が細胞の成長方向を制御すること、初期エンドソームに局在するPLTは、初期エンドソームから後期ゴルジ体へ向かう輸送小胞の形成に必要であることが明らかとなっている。これらの過程に関与するいくつかのタンパク質も同定しているが、詳細な関係については今後解析を進めていく予定である。

についても探っていこうとしています。私たちの酵母を用いた研究から、真核細胞全般に共通する膜リン脂質の動態に関わる基本メカニズムを明らかにしたいと考えています。

### ＝ 当研究室の教育方針 ＝

私達の研究室では、これまでいろいろな学部出身者が修士あるいは博士課程の学生として研究に参加してきています。全く研究の経験がない人でも、一通りの実験技術や考え方が身に付くようにスタッフが指導します。研究に対するモチベーションさえあれば、研究経験がないことはあまり問題ではありません。基本的な技術や考え方を身につけた上で、学年が上がって行くに従って、より自分で次の実験を考えたり研究を展開していくことができるよう、指導することを心がけています。



研究室：札幌市北区北 10 条西 8 丁目 北海道大学理学部 5 号館  
5-6-12 室

連絡先：電話：011-706-4473、電子メール：watahiki@sci.hokudai.ac.jp

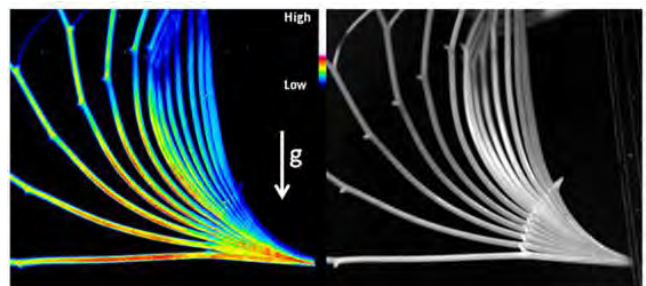
ホームページ：http://www.sci.hokudai.ac.jp/watahiki/mkwhp/index.html

### ● 研究内容：「植物の形づくり」からその機能と進化的な解釈

同じ種でも環境が変われば形態も大きく変えてしまうのが植物の特徴です。その仕組みを明らかにすることは、学問的興味だけではなく産業上も重要な課題です。私達はオーキシン応答を中心に、形態形成に関連する遺伝子の機能を遺伝学的、細胞生物学的に解析しています。このような知見は将来、植物の形や大きさを改変することで産業に貢献すると考えられます。

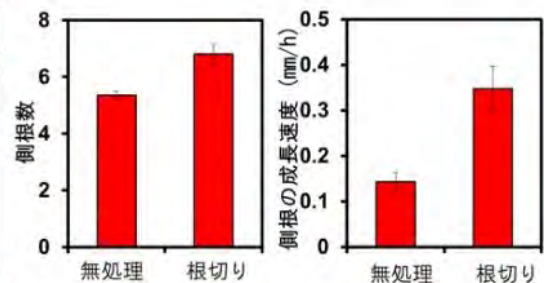
#### ● 遺伝子を可視化する

植物は一見、動かないように見えますが、それは私達の時間感覚では感じられないだけで、記録映像を早回しで見ると、非常にダイナミックな動きをしていることに驚かされます。重力屈性等の屈性がその代表ですが、器官形成も時間軸と環境によって動きとして見る事ができます。私達は主にルシフェラーゼと緑色蛍光タンパク質を使って、これら植物のダイナミックな運動や器官形成を観察すると同時に、遺伝子やタンパク質の挙動を追跡し、それらデータを数理解析することで、植物の応答をシミュレーションできる環境を提供したいと考えています。



#### ● 植物を見ない日はない

道ばたの草木を見た時、「たくましい」と感じたことはないでしょうか。当然、植物は「動かない」生き物であり、何らかの災厄から移動して逃れることはできません。草木はそのような災厄(ストレス)をその場で克服しつつ子孫を残しているわけで、私は畏怖を持って植物を見ています。「雑草は切っても切っても生えてくる」ということは一つの植物のたくましさでしょう。

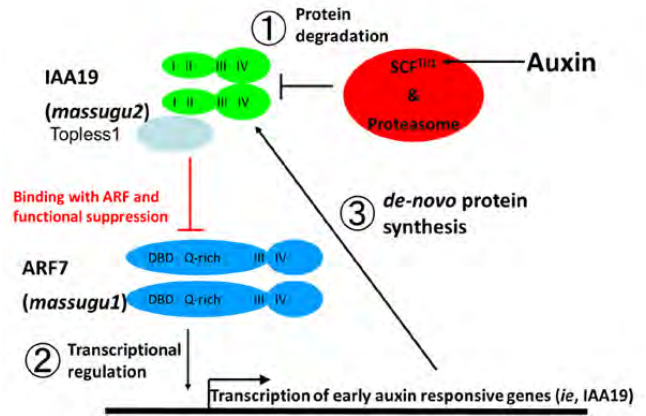


これは頂芽優性と呼ばれる現象で、一番先端にある茎頂を失うと、その下で休眠している腋の茎頂が発達を開始し、新しい芽や葉が生えてくるのです。一方、庭仕事をされたことがある方は「雑草を抜いたのに、放置した場所でまだ生えている」ということを経験されたかもしれません。これはもう一つのたくましさであり、根が切断されても枯死する前に植物体が根を急速に再生させ、その場で固着生活を継続させた結果なのです。前述の頂芽優性については、18世紀に進化論で有名なチャールズ・ダーウィンとその息子が最初に報告して以来、長年研究されてきました。近年、頂芽優性を制御しているのはストリゴラクトンという新しい植物ホルモンだということもわかってきました。一方、切断された根がいかに再生してくるのかということについてはあまり研究がありませんでした。というのは土の中で目視できない根の傷害応答はあまり注目されず、根が再生するメカニズムについての研究はほとんどありませんでした。さらに根は自発的に枝分かれしていつも新たな根(側根)を作るので、自発的に作られる側根と傷害によって誘導される側根の区別が難しいことが、研究を困難にしていました。そこで私たちはこの問題に取り組み、傷害による植物根の再生過程に関わる因子が植物ホルモンのオーキシンであること、オーキシン合成の誘導、さらにオーキシンの極性輸送によって植物の根は再生することを明らかにしました。



● 「オーキシン応答の再編」の研究

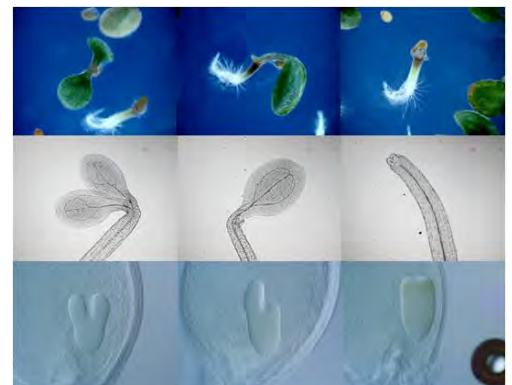
オーキシン非感受性突然変異体, *massugu1* (*msg1*) と *massugu2* (*msg2*) は共に胚軸の重力応答が弱く、横に寝かせても「まっすぐ」成長します。*msg1* 変異は劣性変異であり、その原因遺伝子は *ARF7* という転写因子をコードしていました。一方, *msg2* 変異は優性変異であり、原因遺伝子は *AUX/IAA19* というオーキシンで誘導される遺伝子でした。*msg2* 変異が優性ということとは突然変異によって何らかの機能を獲得したかのように考えられます。これはどのようなことなのでしょう？我々が研究している *AUX/IAA19* のオーキシン応答は *ARF7* という転写促進因子の機能阻害が解除されることで起こると



考えています (下図中 Binding with ARF and functional suppression)。①Tir1/AFBs オーキシンレセプターと *AUX/IAA19* タンパク質がオーキシン (indole-3-acetic acid) という低分子化合物を介して結合すると, *AUX/IAA19* タンパク質がユビキチン化され, ユビキチン化された *AUX/IAA* タンパク質は速やかに分解されます。②すると *AUX/IAA19* タンパク質で機能阻害を受けていた *ARF7* 転写促進因子が, ターゲット遺伝子群の発現を上昇させることができるようになります。③しかし, *ARF7* 転写促進因子のターゲット遺伝子群の中に *AUX/IAA19* 遺伝子が存在することで, 新規の *AUX/IAA19* タンパク質が作られ *ARF7* 転写促進因子の機能阻害を起こすようになります。つまり, オーキシン濃度依存的に *AUX/IAA19* タンパク質の濃度が低下する仕組みでオーキシン濃度依存的に転写調節が行われていると予想しています(下図)。このモデルは時間の進行を考えなければ妥当だと考えられますが, 実際オーキシンを投与した時の *AUX/IAA19* 遺伝子の発現は一過的でした。また最近の研究から, 植物組織のオーキシン応答は基底状態と定常状態に分けられることがわかってきました。植物の形態形成はいくつもの段階を経ていること, それぞれのステップにオーキシンが関与していることが示されていることから, このような基底状態と定常状態の相互変換が形態形成に重要な役割を演じていると推測されます。私たちはこの基底状態と定常状態の相互変換を「オーキシン応答の再編」と命名し, その分子メカニズムを解明しています。

● 植物にきき手はあるか？—オーキシンと形態形成の対称性

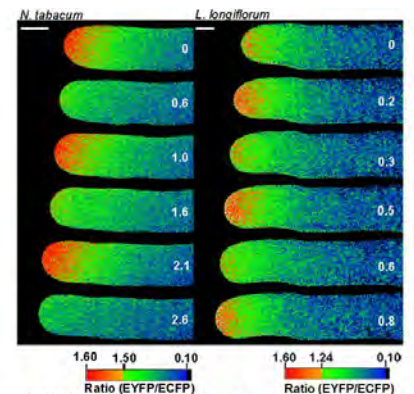
シロイヌナズナの初期胚は球状胚期以降、長軸に対して左右対称に発生が進行し、子葉が形成されます。このような胚発生にはオーキシンの輸送とオーキシン応答が必要なのですが、ある遺伝子は左右対称ではなく、片方の原基だけで発現している場合があります。形態形成は対称なのに遺伝子発現に非対称性があるということは、それらを補完するシステムがあるということを示唆しています。胚発生過程は形態的に対称なので、遺伝子発現レベルでの非対称性に着目した研究例がなく新しい知見が望めます。



IAA19プロモーター: *axr2*を発現させたシロイヌナズナの芽生え(上、中)と胚(下)。IAA19プロモーターの活性が子葉形成時に均等に作用していないことを示す。

● 最も早く伸長する細胞のメカニズム—花粉管伸長に関わるカルシウム依存性プロテインキナーゼ (CDPK) の機能探索

植物の形態形成には細胞分裂以外に細胞伸長が大きく関わっています。花粉管は先端成長と呼ばれる特別な細胞伸長を行い、細胞伸長を観察する上で理想的な植物細胞です。花粉管の伸長には先端部の細胞内カルシウム濃度の変化が必要であることが示されていて、そのカルシウム応答性タンパク質リン酸化酵素 CDPK も花粉管先端部に局在することがわかっています。右写真のように花粉管先端部でフリーカルシウム濃度の周期的な変動が起こる部位では、CDPK がその振動に従って活性が変動していると考えられます。今後、CDPK と共局在する分子の探索を中心に細胞生物学的、生化学的、逆遺伝学的手法を用いて研究を行う予定です。



花粉管内のカルシウムイメージ  
タバコ(左)とテッポウユリ(右)の花粉管では先端部のカルシウム濃度が高く保たれており、その濃度変化とともに(上下方向にタイムラプスイメージ、単位は秒)生長速度の変化がみられる。

## 細胞高次機能科学分野 (植物進化発生制御研究室)

藤田 知道・テイ ウイコック・橋本 悟史

email: tfujita@sci.hokudai.ac.jp, tel: 011-706-2740, 理5号館6階(614室)

<http://www.sci.hokudai.ac.jp/PlantSUGOIne/>



### 【研究内容】

自然は、植物は、なぜ美しいのでしょうか。またなぜ私たちは植物に癒されるのでしょうか。植物は、私たち動物にはない素晴らしい性質をたくさん持っています。植物は全能性や再生能力に優れ、無限成長するにも関わらずなぜガンにならないのでしょうか。夏でも冬でも動かずになぜ平気なのでしょうか。植物の適応能力の根源は何なのでしょうか。植物がもつこのような“能力”を私たちに応用することができないのでしょうか。植物という生き物は、まだわからないことだらけです。植物という生き物は、私たち動物には理解できないことも多く、とても面白く、すごい生き物です。本研究室では、自分たちの手でこのような本質的な問い・夢に向かって自由な発想で様々なアプローチにより研究を展開することが可能です。

### 【植物研究の重要性】

植物は一次生産者として“宇宙船地球号”を支える私たちになくてはならないパートナーです。植物を知り、その能力をどのように活用するのには、私たち人類の運命を握っていると言っても過言ではありません。植物は動物とは違う発生、進化、環境適応能力を有していますが、まだ多くのことは未解明です。当研究室では、(1)植物に特有の発生・進化や環境適応の分子メカニズムを研究し、(2)植物がもつ優れた能力を少しでも多く発見し、(3)それらを活かして、社会への貢献することを目指し研究に取り組んでいます。ぜひ皆さんのエネルギーをこのような謎の解明、問題の解決に傾けて欲しいと思っています。

本研究室では、とりわけ陸上環境のパイオニア、コケ植物の能力とその利用に着眼し、最先端の独創的な研究をみんなで力をあわせ、進めていきたいと思っています。ヒメツリガネゴケを中心に、極限に強い別種のコケ植物、シロイヌナズナなど被子植物を用いた研究も可能です。

大目標は、「植物の成長と環境応答の両面から研究を進め、両者のクロストークを理解し、その有効な制御法の開発を目指す」ことです。そしてこのような研究を通じて、連続悪環境下でもたくましく成長し続ける“スーパー植物”を創出したいと考えています。

植物の科学研究は、環境や食料問題など私たちが直面している地球規模のさまざまな社会問題の解決に直接役立ちます。このように人類や地球にとって大事な植物研究に、あなた自身のエネルギーを注ぎ、科学や社会の発展に重要な貢献を私たち仲間とともに加速させましょう。

以下主なテーマです。実際には相談しながら決めます。大学院研究では、本気で取り組み、小さくともいくつかの山を乗り越えていけば、自らの研究力、技術力そして社会人を伸ばすことができるはず。それがみんなのよりよい将来へと繋がり、広がっていきます。そのためにも伴に頑張りましょう。

### (A) 発生・形態形成からアプローチする植物成長制御の研究

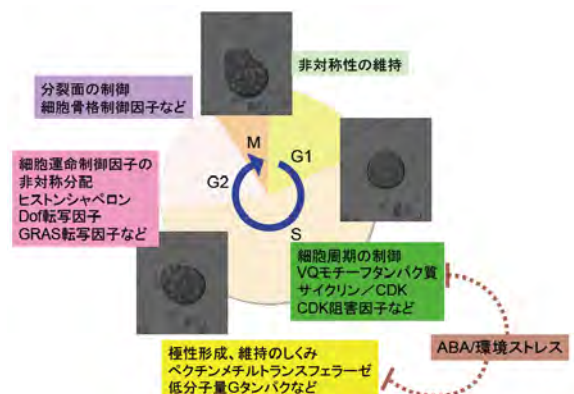
#### 【① 植物細胞の増殖・分化、細胞運命制御の研究：細胞極性や不等分裂の分子機構】

動物も植物もたった1つの受精卵を出発点とし、不等分裂により幹細胞を生み出し、増殖と分化を繰り返し成長します。私たちは、ヒメツリガネゴケのメリットを最大限に生かし、この制御メカニズムを研究します。細胞極性や不等分裂、等分裂は発生の根本原理の解明につながる研究であり、その分子メカニズムや進化の理解を目指します。

すでに私たちはヒメツリガネゴケ幹細胞の不等分裂制御に関わる遺伝子のスクリーニングを行い、細胞極性や細胞運命、あるいは幹細胞の自己複製に関わる因子等を見出しました(右図)。これら因子に着目し、分子遺伝学的手法、細胞生物学的手法、オミクス解析、システムバイオロジーなどを用い、植物の細胞分裂や運命決定の分子機構の全体像を解明したいと考えています。

#### 【② 分化全能性の分子制御機構】

細胞の全能性とは、いったん分化した細胞がリプログラミングし、幹細胞化することだと考えられ、細胞周期の停止、再開、脱分化といった過程が、全能性の制御にも密接に関わっていると考えられます。植物細胞の増殖と分化の分子ネットワークを解明し、“山中4因子”を持たない植物細胞が、な



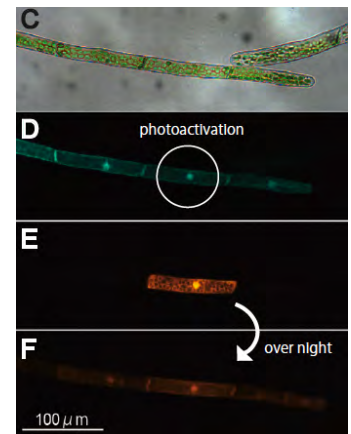


げ動物細胞よりも全能性に優れているのかを明らかにしたいと考えています。

本研究課題は、①の課題とともに、近い将来、**植物幹細胞の増殖・分化、運命の操作**などにより、**農学や医学などへの幅広い応用展開**を期待しています。

### 【③ 原形質連絡を介した植物の細胞間コミュニケーション】

植物は独自の細胞間コミュニケーションを行っています。その代表的なものは原形質連絡であり、**植物の体は原形質連絡により1つにつながっています**。この通路をRNAやタンパク質などのシグナル分子が往来し、細胞の成長や環境応答は制御されていると考えられていますが、その制御機構はまだブラックボックスです。私たちは、このような細胞間コミュニケーションを可視化し、定量解析できる実験系を独自に開発しました(右図)。この系を用い、**ライブセルイメージングと数理モデルを組み合わせ、細胞間コミュニケーションの分子制御機構を解明し、植物独自の情報伝達を明らかにし、“植物の感覚情報制御”に迫りたい**と考えています。



## (B) 植物の環境適応・ストレス耐性のしくみの解明とその利用研究

### 【④ 植物の発生・成長と環境ストレス応答のバランス(ホメオスタシス)を制御する分子機構の解明】

植物の成長とストレス耐性は一見裏腹です。**ストレス応答と成長の複雑な関係**を解明し、**両者を人為的にコントロール**できれば、食料増産やバイオマス増大も実現できるはず。私たちはこの問題に挑戦しています。私たちは**ストレスホルモンであるアブシジン酸が、幹細胞の不等分裂を抑制し**ストレス耐性の細胞を生み出す**等分裂**へと切り替えることに気づきました。このような**分裂様式の切替え**は、植物が環境の変化に適応して、自らの細胞運命を制御できる手段を示したものです。また植物をこれまでにない方法で植物の成長量(バイオマス)を2-3割も増加できる方法を見出しました。これは全く予想外の結果であり、なぜこのようなことが可能なのか、その分子基盤の解明に取り組んでいます。



アブシジン酸と細胞周期、細胞極性のバランス制御に注目し、またこれまでに全く報告のない**成長促進現象**に注目し、**成長と環境応答のバランス制御を直接研究**し、**極限環境下でもよく育つ“スーパー植物”**の開発を目指しています。このためにノンコーディング RNA も含めた遺伝子ネットワークをゲノムワイドに解析し再構築する合成生物学的アプローチを用い、干ばつ地など不毛耕地の緑化を目指します。

### 【⑤ 驚異的な植物細胞能力の発見と応用：コケのストレス耐性細胞 Brood cell のしくみとその応用】

コケ植物は乾燥に弱いと多くの人は思っていると思います。しかし多くのコケ植物の細胞は、被子植物よりも優れた乾燥耐性能力を有しています。90%以上もの水分が失われても、細胞(**Brood cell**)は死ぬことなく**復活し個体を再生**します。**コケ植物は南極大陸で独占した植物群落**であるなど地球上の様々な極限環境に最も適応した植物です。**なぜコケ植物は極限環境に強いのか、その秘密の分子機構を**探求しています。

### 【⑥ 砂漠緑化、テラフォーミングの試みー極限環境下でもよく育つ植物の開発に向けて】

コケ植物はまた自らが生きて、荒れ地に土壌を育む“**パイオニア植物**”です。まるで**国づくりの神のような生き物**です。そこで、悪環境下でも逞しく育つ「**スーパーコケ植物**」の開発研究を行い、**地球や他の星の緑化**も目指します。現在、**JAXA と「スペース・モス」共同研究**を進めており、国際宇宙ステーション「きぼう」船内研究を意欲的に進める方も募集します。一緒に**人類の宇宙居住**を目指した **Space Ecology** への道を模索しませんか。

### 【その他】

▶人口爆発による食料危機、人類の活動による環境破壊などを短時間でどのように解決するのか。そのために植物の研究は非常に重要です。ぜひ皆さんのエネルギーを植物科学に注ぎ込み、地球に重要な科学的貢献を私たちとともにリードし実現していきましょう。

▶本研究室では、**植物の発生や環境応答、進化、宇宙科学、有用植物開発**など幅広いテーマで研究を進めており、**研究を通じて広い視野、深い洞察力を養うことができます**。また研究ノートの取り方、無菌培養技術、形質転換作成技術、分子生物学技術、生化学、イメージング、プレゼン技術、学術論文作成などを身につけてもらいます。

▶各国からの留学生も多く**様々な国の同志と友達になり、異文化に触れながら自然な流れの中で英語力や国際性が涵養され、将来の役に立ちます。そして面白くかつ重要なことに挑みましょう。**



研究室：農学部本館3階（S309室、S307室、S311室）、2階（S218室）

連絡先：S309室 Tel:3617（内線）、e-mail: 有賀 [myan@res.agr.hokudai.ac.jp](mailto:myan@res.agr.hokudai.ac.jp)

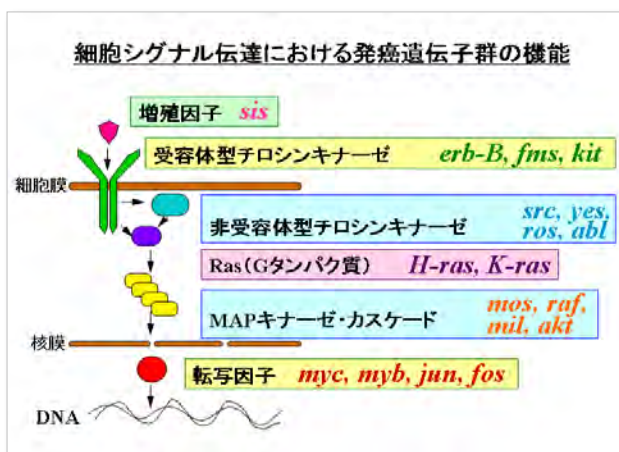
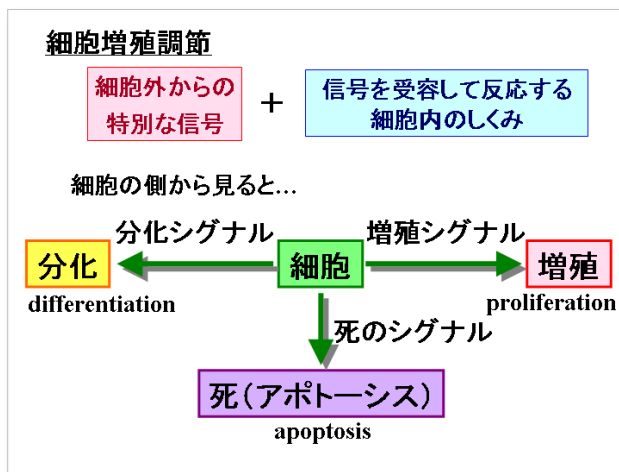
S307室 Tel:2421（内線）学生

ホームページ：<http://www.agr.hokudai.ac.jp/emolb/index.html>

研究内容：

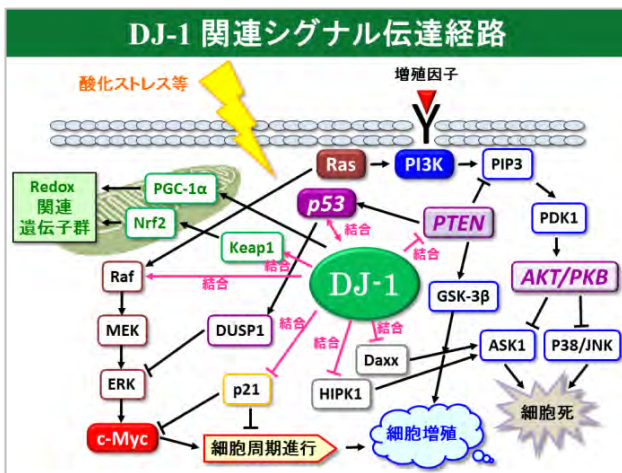
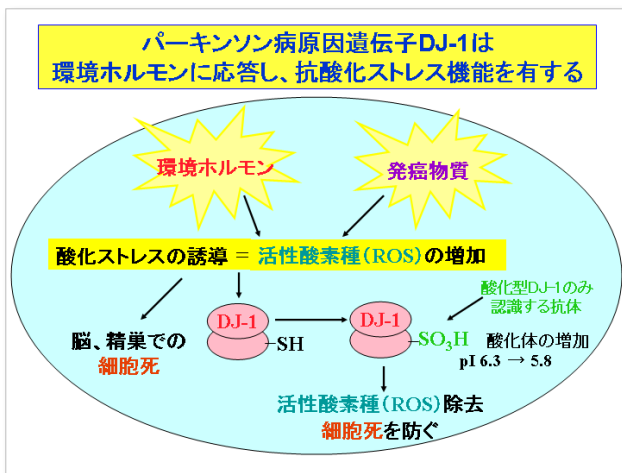
日常生活の中で私達が晒されている紫外線、放射線、発癌物質などの様々な変異原や内分泌かく乱物質（環境ホルモン）、活性酸素等が、細胞の持つ種々の遺伝子に働きかけて変異や異常をもたらし、その結果いろいろな疾患（遺伝子病）を引き起こされます。癌もまた、細胞が細胞外からの特別な信号（シグナル）に応答して、正常に増殖・分化、あるいは死に向かうために元々持っている細胞性発癌遺伝子（原癌遺伝子）群および癌抑制遺伝子群への変異が重なって起こる遺伝子病として理解されてきていますが、私達の研究室では細胞の癌化機構を分子生物学的・細胞生物学的手法を用いて遺伝子レベル・分子レベルで解析しています。

具体的には、真核細胞、特にヒト、マウス等の哺乳動物細胞を用い、ほとんどの癌細胞ならびに増殖の盛んな細胞において高発現されている核内原癌遺伝子 *c-myc*、および関連遺伝子群の多様な細胞機能調節機構に着目して解析してきました。*c-myc* 遺伝子産物タンパク質 *c-Myc* は、結合するパートナータンパク質を換えることで異なる機能を発揮し、増殖・分化・癌化・アポトーシス細胞機能調節の中心的役割を担っていて、*c-Myc* 自身だけでなく各パートナーの異常・欠損が異なる細胞異常や疾患をもたらすことを明らかにしてきています。



様々な *c-Myc* パートナータンパク質を単離・同定する中で、MM-1、PAP-1、AMY-1等と共に、*myc* と同様に G タンパク質 *ras* と協調的に細胞を癌化させる新規癌遺伝子として DJ-1 をクローニングしました。DJ-1 は、内分泌かく乱物質や酸化ストレスの標的になっていて、精子形成に重要な役割を果たしていること、ならびに重要な神経疾患であるパーキンソン病の原因遺伝子の一つであることが明らかになってきました。DJ-1 は、通常、細胞質に広く存在していますが、環境ホルモンや種々の発癌物質等の環境ストレ





るデータも得てきており、DJ-1 の欠失・破綻により細胞内酸化ストレスの蓄積、疾患の発症が示唆されてきています。この他、DJ-1 は発生段階で神経突起形成等の細胞形態形成にも重要な役割を果たしていることを見出しており、これらの機能全体の分子制御機構の解明にさらに取り組んでいきたいと思っています。

<メッセージ>

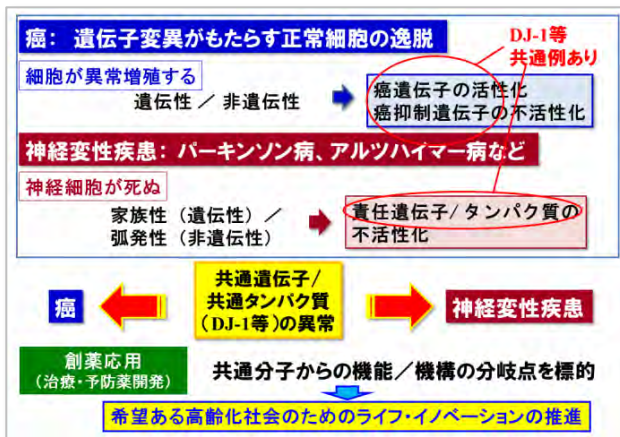
試験管内で細胞の中の微細な分子機構解明に取り組みながら、医薬における疾患と健康、生態系や環境・食の安全まで、とても小さな研究室ですが学内外の様々なバックグラウンドの人達と一緒に広い視野で考えています。新しいことにチャレンジすることは、スマートなカッコよさよりも、「こつこつと毎日実験する根気」と、与えられたことをこなすだけではなく「自分で



神経様突起形成における DJ-1 と Drebrin の共局在

スに反応してミトコンドリアに移行し、細胞内に生じる活性酸素種に対し、自らが酸化されることで活性酸素種の反応性を吸収するほか、多様なタンパク質パートナーとの協調により、複数の細胞内シグナル伝達系に関わり、細胞死を防いでいることが示唆されてきています。

元々癌遺伝子として単離・同定された DJ-1 は、その機能が亢進すると癌の発症に繋がり、逆に機能不全に陥るとパーキンソン病等の脳神経変性疾患、男性不妊、COPD 等の疾患をもたらします。癌は細胞が無制限に増殖する現象であり、脳神経変性疾患や不妊症は不必要あるいは過剰な細胞死が主因ですから、細胞の向かう方向性としては正反対です。DJ-1 は増殖促進系およびアポトーシス誘導系、いずれのシグナル伝達経路の制御にも関わることで、癌（細胞異常増殖）およびパーキンソン病等（細胞死異常）に共通した機能を担い、細胞の向かう方向性のスイッチングの重責を担っていることが考えられます。また酸化ストレスとなる活性酸素種を細胞内発生源であるミトコンドリアの呼吸量調節にも DJ-1 関与を示唆す



考えて研究を展開する意欲」が重要です。簡単に答えや成果の出ない実験研究を粘り強く続けられる精神力・体力、さらに研究室内外の人達と仲良く協力しながら切磋琢磨していける協調性・向上心を持つ人を歓迎します。

*Girls & Boys Be Ambitious in Science!*

## Ⅱ. 環境応答統御科学分野



## 環境応答統御科学分野 加藤 敦之・伊藤 秀臣

研究室：理学部5号館7階（7-06室, 7-07室）

連絡先：Tel: 4468（内線） e-mail:atsushi@sci.hokudai.ac.jp（加藤）

Tel: 4469（内線） e-mail:hito@sci.hokudai.ac.jp（伊藤）

ホームページ: [https://www.sci.hokudai.ac.jp/Cellfunction\\_Structure3/](https://www.sci.hokudai.ac.jp/Cellfunction_Structure3/)

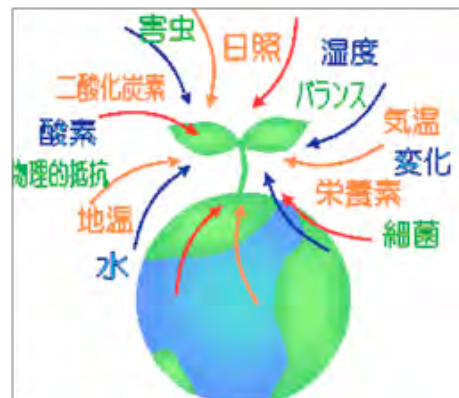
本研究室では、陸上植物のシロイヌナズナを主な実験材料として、ゲノム構造の変遷機構・遺伝子の発現調節機構に関する研究を行い、植物の環境適応機構の解明を進めています。RNA分子の関わる遺伝子発現制御機構や、動く遺伝子トランスポゾンがゲノム構造や遺伝子発現に与える影響について、環境ストレス応答との関連性に焦点をあてた研究を行っています。これらの研究を通して、植物の巧みな生存戦略について理解しようとしています。

### 【着眼点】

トランスポゾンの転移はゲノム進化の要因となりますが、宿主ゲノムにとっては有害となる場合が多いため現在までに報告されているほとんどのトランスポゾン配列は DNA のメチル化やヒストン修飾により活性が抑制されています。しかしながら自然界ではそれらのトランスポゾン配列は多くの生物種のゲノム内に広く拡散しており、いつどのようにして拡散したのかという疑問に対する明確な答えは得られていません。近年、さまざまな種において遺伝子の内部や近傍に挿入されたトランスポゾンが、その遺伝子の発現を変化させることが報告されてきました。このことからトランスポゾンはゲノム構造や遺伝子発現を変化させることで生物種の進化の大きな原動力となってきたと考えられます。言い換えれば、

**環境ストレスによって活性化されたトランスポゾン配列がゲノム構造の変化、遺伝子発現の変化をもたらし、その結果環境適応能力を獲得した個体を生み出してきた**と考えることができます。この仮説を検証するため植物においてストレス条件下で活性化するようなトランスポゾンとそれを制御する遺伝子に焦点を当て研究しています。実際に環境ストレスにより活性化されるトランスポゾンがゲノム構造の変化、遺伝子発現の変化をもたらし、その結果ストレス耐性のある個体を得られれば**トランスポゾンが植物の環境適応に重要な役割を果たしている**ということを実証することができますと考えています。

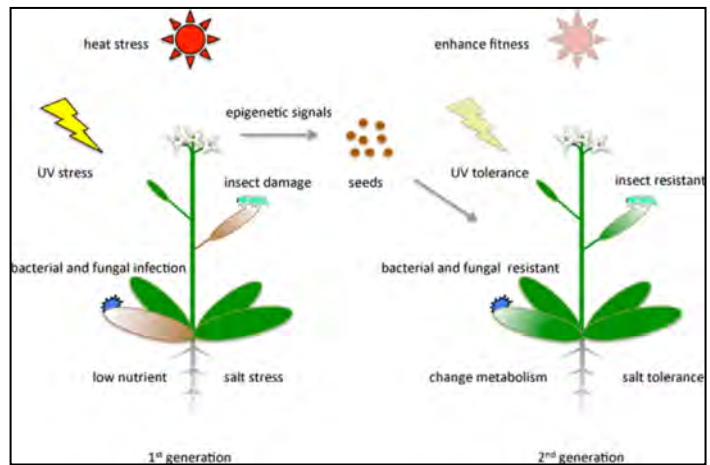
### 環境因子 (ストレス)



## 【研究内容】

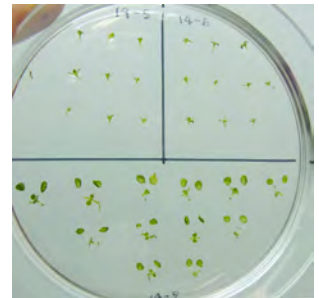
### 1、トランスポゾンのストレスメモリーとエピジェネティックな制御

植物は、後代にストレス記憶を継承する例が報告されています。私たちの研究室では、シロイヌナズナで同定された高温ストレスで活性化するトランスポゾン「*ONSEN*」に着目して研究を行っています。*ONSEN*は高温ストレスで活性化し転写が始まります。一度高温ストレスにさらされた植物はストレスを受けたという記憶を後代に伝えることができるのでしょうか？その答えを得るために *ONSEN* を指標にストレス記憶に関する研究を行っています。



### 2、カルスを介した高頻度トランスポゾン転移誘導技術の開発

私たちは、シロイヌナズナやアブラナ科の植物を用いて植物ホルモンバランスを調節することで、人工的に植物組織を脱分化誘導しカルスを介した *ONSEN* の転移誘導に成功しました。しかしながら、その転移頻度は低く、*ONSEN* の転移誘導を用いた品種改良技術の確立を困難にしている一つの要因となっています。そこで、未分化細胞であるカルスにおいて、ストレス条件やストレス処理のタイミングを工夫し、転移頻度の向上を試みています。



### 3、環境ストレス耐性植物の作成

先行研究より、*ONSEN* をゲノム上のさまざまな位置に転移させた集団を作成しました。この転移集団（変異体の集まり）の中から環境ストレス耐性を獲得した、言わば厳しい環境に強いシロイヌナズナの選抜を試みています。モデル植物であるシロイヌナズナだけでなく、アブラナ科植物やイネ、マメ科の植物などの育種上重要な作物にも応用した研究を行っています。



## 【その他】

私たちは、週に1回、研究の進捗状況を発表する機会を設けており、全員が集まって議論することで、他のメンバーからアドバイスを受けることができます。研究テーマは、本人の興味と研究室の研究目的のマッチングからベストなものを選んでいただきます。また、隔週で論文の読み合わせを行っています。私たちの研究に関連する興味深い研究を共有することで、自分たちの研究のヒントになる知見を常時アップデートしています。植物の持つ巧みな生存戦略に興味のある方、とにかく植物に触れていたいという方は、遠慮なく研究室に来てみてください。（複数人での見学も可です。）

## 環境応答統御科学分野 山口淳二・佐藤長緒

研究室: 理学部5号館7階(7-11室, 7-01室)

連絡先: Tel: 2737(内線), e-mail: jjyama@sci.hokudai.ac.jp(山口)

Tel: 3612(内線), e-mail: t-satou@sci.hokudai.ac.jp(佐藤)

生物が保持する優れた環境適応のしくみを解明するために、植物を用いた研究を進めています。

**植物の優れた環境適応を支える細胞機能ダイナミクス**やとそれを可能にする分子機構の解明を目指しています。環境シグナルの受容(センサー)から伝達, 形質発現までの全容を, 分子遺伝学や生理・生化学的解析, イメージング解析など多角的な研究を行っています。



環境ストレスの中でも, 特に植物の成長・生産性への影響が大きい「**栄養ストレス**」および「**病原体ストレス**」への**適応戦略**に注目し, それらを制御する分子メカニズムの解明を目指しています。細胞機能制御に重要な**タンパク質の翻訳後修飾(ユビキチン化・リン酸化)**による機能制御(活性, 膜交通, 分解)や相互作用ネットワークに着目し, 上記の研究分野に優れたポテンシャルを示すシロイヌナズナを主たる材料とし, 多角的な解析を展開します。

【研究テーマ】

### 1. 植物の栄養ストレス適応メカニズムの解明

糖(C)と窒素(N)栄養シグナルのクロストーク「C/N」バランスに着目して, 長年不明であった植物C/N応答制御の分子メカニズムの解明に取り組んでいます。

例) ユビキチンリガーゼ CNI1/ATL31, タンパク質リン酸化酵素 CIPK

### 2. 栄養シグナルによる植物の成長制御～花成を中心に～

植物の成長相の劇的な転換点である「花成」と栄養シグナルを統合する分子メカニズムの解明に挑んでいます。例) 転写因子 CO, FBHs, bZIP3

### 3. 植物の病原体抵抗性シグナル伝達経路の解明

細胞膜上の受容体型キナーゼおよび相互作用するタンパク質群の機能に注目し, その分解や細胞内局在制御メカニズムを解明することで, 病原体シグナル伝達機構の解明を目指しています。例) 受容体キナーゼ FLS2・LMK1, 膜交通因子 SNARE



研究室ホームページ <http://www.sci.hokudai.ac.jp/CSF2-web/>

興味のある方は, お気軽にご連絡ください♪



## 環境応答統御科学分野 千葉由佳子

研究室: 理学部5号館7階(7-02 室)

連絡先: Tel: 2744/9238(内線), e-mail: [yukako@sci.hokudai.ac.jp](mailto:yukako@sci.hokudai.ac.jp) (千葉)

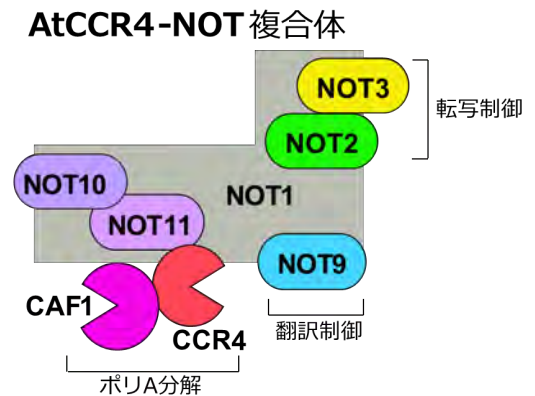
ホームページ: <https://www.sci.hokudai.ac.jp/~yukako/>

### 遺伝子発現制御のマスターレギュレーターと mRNA 分解に着目したストレス適応機構:

私たちは遺伝子発現制御に興味をもって研究を行っています。遺伝子発現制御の研究は古くからいろいろな生物種において行われています。転写制御の研究に始まって、この数十年のリボザイム・リボスイッチ・小分子 RNA などの機能性 RNA の発見に伴い、研究の焦点が転写後の制御へと広がっています。また、遺伝子発現制御の研究は、いまや各々の制御段階を個別に解析していた時代から、その各段階の制御がどのようにコーディネートされているのかを明らかにしようという動きに変わってきています。私たちの研究対象は植物です。植物は様々な環境ストレスの下で生育しており、移動という手段により回避することができない分、それらに迅速に対処しなければなりません。植物のもつ独自の環境応答機構に遺伝子発現制御、特に転写後制御がどのように関わっているのかを、また複数の制御段階がどのように関連しているのかを分子レベルで明らかにすることを目指しています。

#### ① 遺伝子発現制御のマスターレギュレーターと考えられる CCR4-NOT 複合体の解析

この複合体は NOT1 とよばれる足場タンパク質に、転写制御因子、ポリ A 分解酵素、翻訳制御因子などの遺伝子発現制御の様々な段階に働くタンパク質が相互作用していることから、真核生物における遺伝子発現制御のマスターレギュレーターとして注目を集めています。私たちはモデル植物であるシロイヌナズナにも AtCCR4-NOT 複合体が存在することを見出しています。植物の環境適応機構にこの CCR4-NOT 複合体がどのように関わるのかを生化学的および遺伝学的解析によって明らかにしていきます。



#### ② mRNA のポリ A 鎖を介した転写後制御

ポリ A 鎖長は mRNA の分解速度やその翻訳効率に影響を与えると考えられており、転写後制御にとって重要な要素といえます。私たちはこれまでに、CCR4-NOT 複合体に含まれるポリ A 分解酵素の逆遺伝学的解析を通して、ポリ A 鎖と翻訳制御の関わりを見出し、分子レベルの解析を進めています。この制御は植物の様々な生理現象に関わっており、植物の生育にとって重要な機構と考えられます。

**その他:** 山口・佐藤研究室と千葉研究室は共通の研究基盤プラットフォームを用いながら、個別に大学院生の受入、指導を行います。大学院生の受入に関しては、HP URL

(<http://www.sci.hokudai.ac.jp/CSF2-web/>, メンバー募集<大学院生の募集>)を参考にして下さい。修士・博士課程の研究に関しては、相談しながら、教育的にも研究面でも最も効果的な課題を設定し、それについて担当教員、関連分野の上級生との指導・ディスカッションを基に進めます。興味のある方は、気楽にご連絡下さい!

## 環境応答統御科学分野（生物適応機構学研究室）

田中亮一・高林厚史・伊藤寿

研究室：低温科学研究所研究棟 1 階

連絡先：Tel: 5493（内線）、e-mail: [rtanaka@lowtem.hokudai.ac.jp](mailto:rtanaka@lowtem.hokudai.ac.jp)（田中亮一）

Tel: 5493（内線）、e-mail: [takabayashi@lowtem.hokudai.ac.jp](mailto:takabayashi@lowtem.hokudai.ac.jp)（高林厚史）

Tel: 5493（内線）、e-mail: [ito98@lowtem.hokudai.ac.jp](mailto:ito98@lowtem.hokudai.ac.jp)（伊藤寿）

ホームページ：http://www.lowtem.hokudai.ac.jp/plantadapt/

### 研究内容：

光合成を行う生物（シアノバクテリア/藻類/植物など）は、海から陸上、熱帯から寒冷圏まで、多様な環境で光合成を行っています。これらの環境は必ずしも光合成に適しているわけではありません。例えば寒冷圏では、光合成生物は過酷な冬を生き延びなければいけません。特に、冬にも緑色の葉を持つ「常緑樹」の生存戦略は、生物学上の大きな問題の一つです。このような戦略を明らかにする上では、光合成装置の多様性と一般性の理解が非常に重要です。私たちは、進化と多様性といった視点を生かして、光合成装置の謎を解いていきたいと考えています。

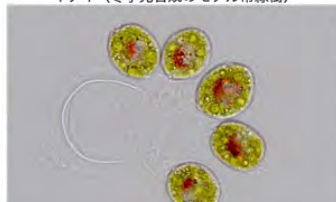
光合成を研究する上で、もう一つの重要な視点は、光合成が、様々な代謝と密接に繋がっているということです。光合成は糖のみならず、窒素や硫黄化合物など、多様な生体物質の合成の駆動力なのです。私たちは、このような光合成と代謝の関係についても、研究を進めています。



シロイヌナズナ（モデル植物）



イチイ（冬季光合成のモデル常緑樹）



ヘマトコッカス（アスタキサンチンを蓄積する緑藻）

私たちは、シアノバクテリア、緑藻、珪藻、コケ、高等植物など様々な光合成生物を研究材料とし、タンパク質や遺伝子レベルでの研究を進めながら、広い視点で光合成の研究を行っています。光合成の研究をとおして、寒冷圏などの過酷な環境でも、光合成生物が効率よく光合成を行い、生きていくための仕組みを知りたいと考えています。このような研究は必ず応用にも結びつくと考えており、研究の大きな進展があったときには、応用研究にもチャレンジしています。現在の研究テーマについては、以下をご覧ください。

### （1）光合成はどのように環境に適応しているのか

「日光がよくあたるのは、植物にとってよいことだ」と信じている人も多いのではないのでしょうか？最近の光合成研究の知見では、これは正しくありません。光合成をおこなうために必要な光化学系IIのタンパク質の一部は、光があたればあたるだけ分解してしまうことがわかっています。光合成を続けるためには植物は光化学系IIを常に合成しなければいけません。しかしながら、光化学系IIを合成するのは、植物にとって、そんなに簡単なことではありません。なぜなら、光化学系IIは多種類のタンパク質、クロロフィル、ヘム、カロテノイド、キノン、脂質などの複雑な集合体だからです。私たちの研究室では、「光化学系II」を合成するための分子メカニズムを明らかにしようと研究を進めています。

では、光化学系IIを合成するメカニズムがわかるとどんな「いいこと」があるのでしょうか？実は低温下や乾燥の激しい環境では、光化学系IIがうまく合成できないことが原因で光合成活性が低下することがわかっています。光化学系IIの合成メカニズムの研究は、厳しい環境下で「持続可能な」光合成の研究に貢献すると考えられます。そのため、モデル植物のシロイヌナズナを用いた研究に加えて、冬季光合成のモデル常緑樹のイチイを用いた研究も進めています。

## (2) 光合成装置はどのように進化してきたのか

光合成生物は寒冷圏、熱帯、深海など、極限環境も含めた様々な地球環境に適応して、一次生産者として生態系を支えています。そして、さらに、時間をさかのぼって考えると、地球の大気環境や海洋環境は大きく変化し続けていますが、光合成生物は30億年以上の間進化し続けることで生き延びてきました。このような多様な環境で生き延びられるのは、光合成装置に柔軟性、可塑性があり、その結果として多様性が生まれ続けているからだと考えられます。



シロイヌナズナ  
(モデル植物)



メソスティグマ  
(植物の祖先)



クラミドモナス  
(モデル緑藻)

私たちは、その多様性を調べることで、様々な環境に適応するための工夫を明らかにするとともに、進化の道筋を明らかにしていきたいと思い、シアノバクテリア、藻類、植物など多様な光合成生物の光合成装置を調べています。

## (3) 植物の窒素代謝の新しい制御機構

窒素は植物の主要な栄養素ですが、過剰な窒素肥料の流出は社会問題になっており、窒素の利用効率の向上は植物科学の大きな課題です。そのため、私たちは、窒素代謝制御の理解と応用を目指して研究を進めています。その中で、私たちは、窒素代謝の新規制御因子として「ACR11」を見出しました。ACR11は、細胞内の窒素量に応答して窒素代謝を適切に制御するための重要な因子であることが明らかになってきています。



シロイヌナズナの *acr11* 遺伝子の欠損株は生育が遅延し、アミノ酸の蓄積パターンも大きく変化しています。その主な理由はACR11の欠損によりグルタミン酸合成酵素の活性や蓄積量の制御が適切に行われないからです。しかし、未解明の点も多く残されていて、今後のさらなる研究の発展が期待されています。

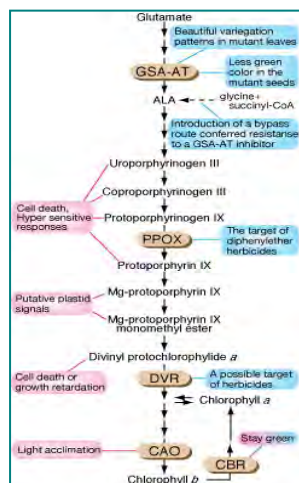
## (4) クロロフィルの分解機構の解明

植物の古い葉ではクロロフィルが分解して黄化するとともに、葉に蓄えられていた栄養分が新しい葉に送り出されます。そのため、クロロフィルの分解は植物の生長との関係からも重要です。



私たちはクロロフィル分解の最初の反応を行う酵素を見つけました。この酵素を失った変異体はクロロフィルが分解できないため植物が枯れる時期になっても緑色をしています。現在、この酵素の生化学的な性質や、変異体の光合成装置の特徴などを調べています。これらの研究を通して、長期間光合成をおこなう植物の作出が期待されます。

## (5) クロロフィル代謝に関する多面的・総合的な研究



クロロフィル代謝は単に必要な時にクロロフィルを供給し、不要な時に分解するためだけにあるものではありません。葉緑体と核とのコミュニケーションや細胞死、常緑化、環境適応、植物ホルモンの作用など、クロロフィル代謝は多くの生理的現象と深く結びついています。私たちは、クロロフィル代謝経路を完成させると同時に、このようなクロロフィル代謝の多機能性の解明にも取り組んでいます。

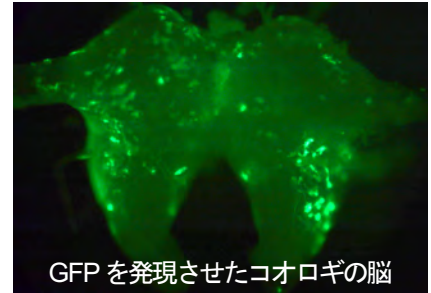
左の図はクロロフィル代謝が植物の多様な現象や農学的な応用と深く関係していることを具体的な例を示したものです (Ann Rev. Plant Biol. 2007)。



### Ⅲ. 行動制御科学分野

# 行動制御科学分野 小川研究室

研究室所在地：理学部5号館10階（10-14室）  
 連絡先：Tel: 3525（内線），e-mail: hogawa@sci.hokudai.ac.jp  
 ホームページ：http://www.sci.hokudai.ac.jp/~hogawa/index.html



GFPを発現させたコオロギの脳

## 研究内容：

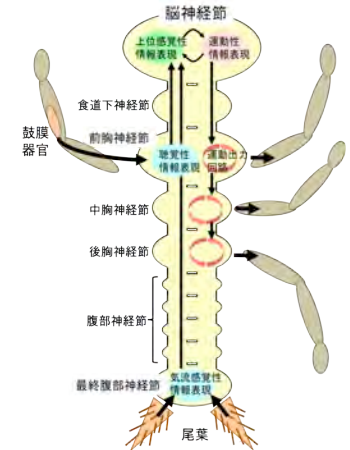
### <本研究室の目指すもの>

動物は脳神経系で外部環境を感覚入力に基づいて知覚し、どのように行動するかを判断（意思決定）して実行します。ごく単純な反射運動を除けば、ある行動について刺激の受容から中枢での情報処理、運動制御にいたる神経機構を完全に解明した研究はほとんどありません。私たちの研究室では、コオロギの空気流刺激で誘発される回避行動をモデルとして、“入り口から出口まで”の神経回路とその情報処理内容の完全記述を目指しています。

気流感覚器官（尾葉）



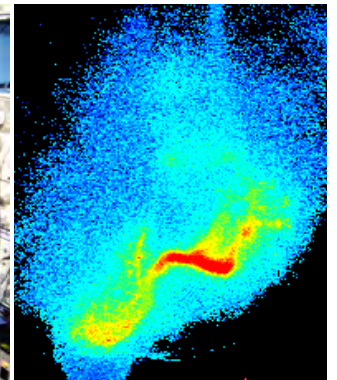
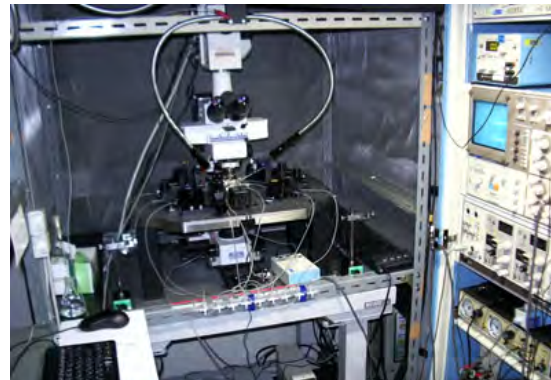
フタホシコオロギ



コオロギ神経系における気流感覚と聴覚刺激の情報の流れ

### <研究手法>

研究手法には、主に電気生理学と光学計測（イメージング）を用います。特にイメージングは、1個のニューロンの局所領域の活動を可視化したり、脳内の神経活動の時空間パターンを解析したりするのに非常に強力なツールです。この2つの手法を柱として、刺激や環境を人為的に操作したり、トレッドミルや高速カメラで運動を精密に計測したりして、脳神経システムの情報処理や計算アルゴリズムの解明を試みます。さらに機械学習による神経活動のデコーディング解析にも取り組んでいます。

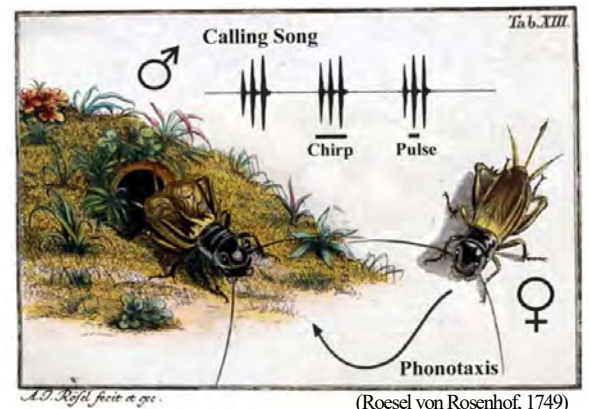


スピンドスク共焦点顕微鏡（左）と気流応答性ニューロンのカルシウム応答（右）

### <現在の主な研究テーマ>

#### 1. コオロギ音源定位ナビゲーションを実行する神経回路の全計算過程の解明

メスコオロギはオスの鳴き声（誘引歌）に対して近づいていく「音源定位」行動を示します。この行動は神経行動学の古典的なテーマとして古くから研究されてきましたが、歌の聞こえてくる方位がどのように表現されるのか、さらにその方位情報に基づいてどのように歩行運動が制御されているのかについては謎に包まれたままです。私達は防音ルーム内に作った実験アリーナで計測した音源定位行動を定量的に解析し、その行動がいくつかのフェイズから構成されて

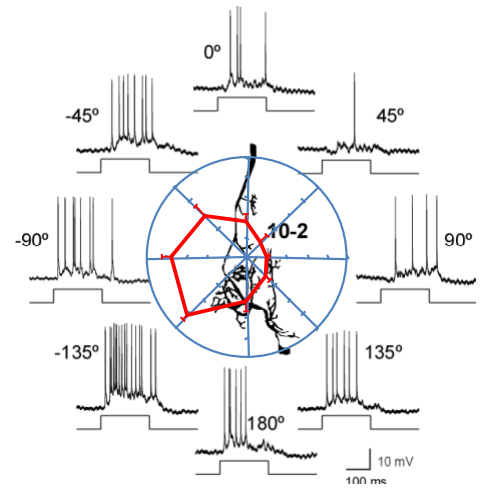


(Roese von Rosenhof, 1749)

いることを明らかにしました。今後、トレッドミル上で音環境を再現した聴覚 VR 環境下で定位中のコオロギの脳活動の電気生理学的計測やイメージングによって、音源方位表現と音源定位を実行する神経メカニズムを明らかにします。

## 2. 巨大介在ニューロンにおける刺激方向の情報抽出機構に関する研究

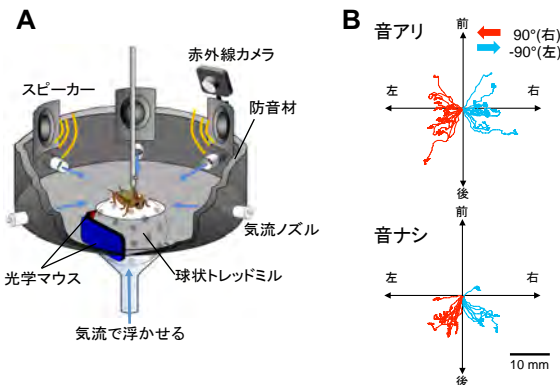
コオロギは尾部に一对の尾葉と呼ばれる気流感覚器官を持ち、気流を受容する感覚毛からの入力是最終腹部神経節内の巨大介在ニューロン群 (GIs) によって処理されます。GIs は1次感覚ニューロンから気流の方向や周波数の情報を抽出して脳などの上位中枢に伝達すると考えられています。本研究室では、一つ一つのGIの樹状突起におけるカルシウムイメージングと細胞内電位記録によって、気流方向の情報表現様式とGIでの情報抽出アルゴリズムを明らかにしようとしています。



8方向からの気流刺激に対する巨大介在ニューロン10-2のSpike応答と方向チューニングカーブ

## 3. 気流方向情報の集団細胞活動によるコーディング様式の解明

刺激方向をはじめとする感覚情報は、脳内では特定のニューロンではなく、複数のニューロン群集団活動として表現されています (Population coding)。コオロギの脳や胸部神経節で読み出される気流方向情報も、GIsをはじめとする複数の上行性投射ニューロン群でPopulation codingされていると考えられています。どのくらいの数の、どのような特性を持つニューロンがコーディングに関与しているのかは分かっていません。そこで、ベイズ推定を用いて、多数のニューロンから記録した神経活動から逆に刺激方向を数理的に予測する (デコードする) し、気流刺激方向の情報表現様式とそれに関与する神経回路を明らかにしようとしています。



ボール型トレッドミルシステム (A) と左右90°からの気流刺激で引き起こされた逃避運動の軌跡 (B)。上は気流のみ与えた場合、下は10 kHz トーン音を先行させた場合

ジャンプしたり、その場で動かなくなったりなど、いろいろな行動を示します。我々は特に“Running”と“Jump”の行動が、どのような刺激に対してより選択されやすいのかを調べました。その結果、気流刺激の強度だけでなく方向や長さによって、その選択比率が変化することを発見しました。これは逃避行動が単なる反射ではなく、刺激に応じて適切に選択されていることを意味しています。現在、自由行動下のコオロギからの神経活動記録によって、逃避行動選択の意思決定機構についての解析を進めています。

## メッセージ

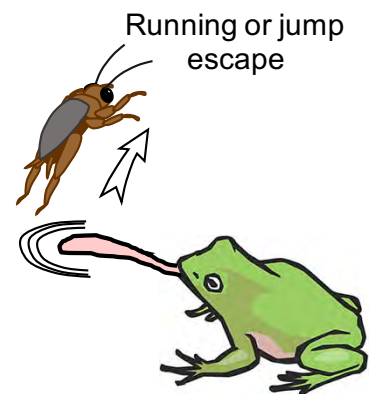
“脳”は複雑で謎に満ちた生命科学の最後のフロンティアです。この分野に独自の視点と最新のアプローチで挑んでいく意欲をもち、難しい課題にも粘り強く取り組む開拓精神 (フロンティアスピリット) にあふれる方を待っています!

## 4. 異種感覚統合による歩行運動変化の解析

コオロギの鼓膜は同種の呼び歌だけではなく、我々の聞こえないような高周波音も受容します。これは捕食者であるコウモリの探索音波を捉えていると考えられています。最近我々は、高周波音を聴かせてから気流刺激を与えると、逃避歩行運動の移動方向や反応閾値が変化することを報告しました (Fukutomi et al., 2015, 2017)。この異種感覚統合による行動修飾のメカニズムを探るため、様々なパターンの組み合わせ刺激に対する行動を計測するとともに、脳内でこの行動修飾に関連するニューロンを探索しています。

## 5. 逃避戦略における行動選択の意思決定機構の解明

コオロギは気流刺激に対して、走って遠ざかるだけでなく、ジ





## 行動制御科学分野 水波・西野研究室

水波誠: 理学部 5 号館 9 階 (911 室)、Tel: 011-706-3446 (内線 3446)、e-mail: [mizunami@sci.hokudai.ac.jp](mailto:mizunami@sci.hokudai.ac.jp)、  
HP: <https://www.sci.hokudai.ac.jp/~mizunami/MICROB~2/>

西野浩史: 電子科学研究所、中央キャンパス総合研究棟 2 号館 4 階 205 号室、E-mail: [nishino@es.hokudai.ac.jp](mailto:nishino@es.hokudai.ac.jp)、HP: <http://www.es.hokudai.ac.jp/labo/nishino/>

**研究内容:** 水波・西野研のテーマは、昆虫をモデル系とした動物の行動と脳の解明です。水波の目標は昆虫の学習のしくみを解明し、昆虫の脳での学習のしくみが哺乳類の学習のしくみとどこまで共通かを明らかにすることです。西野は昆虫の感覚情報処理、特にゴキブリのフェロモン処理系の解明に取り組んでいます。自主的に研究に取り組める意欲のある学生を歓迎します。

(参考図書: 「昆虫-驚異の微小脳」、水波誠著、中公新書、2006 年)

### 研究テーマ「昆虫微小脳における学習・本能行動メカニズムの解明」

私は昆虫の脳を「**微小脳**」という概念で捉えることを提案してきました。昆虫の微小脳は、ヒトを含む哺乳類の脳と驚くほど共通した構造や機能を持っています。昆虫の脳は構成するニューロンの数が少なく、**脳機能を単一のニューロンの機能に還元して解析することが可能です。**

私たちは、フタホシコオロギやワモンゴキブリは**高度な学習能力**を持ちます。それらの学習の神経機構の解析を通して、**微小脳的设计原理**を明らかにし、ヒトとも共通する**動物の脳の基本设计原理**を明らかにすることを目指しています。私の研究室では、学習に関わる様々なテーマに、遺伝子から行動に至る様々な実験方法を駆使して取り組んでいますので、幅広い関心、興味、特技をもつ学生に対応できます。



学習した匂いを探索中のコオロギ

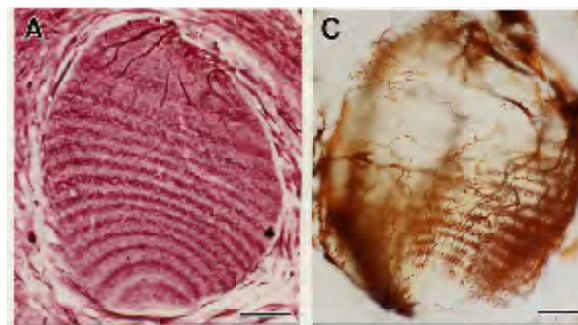
### (1) 嗅覚学習に伴う嗅覚連合中枢ニューロンの活動変化の電気生理学的解析 (水波・西野)

私たちの研究目標の 1 つは、昆虫の学習の仕組みを

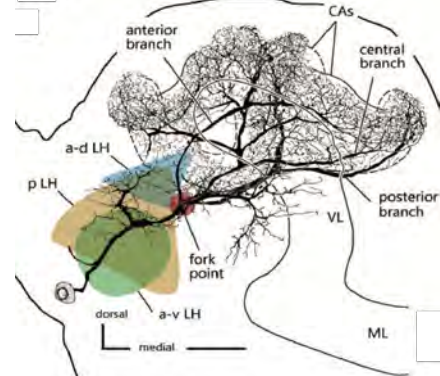
脳の 1 つ 1 つのニューロンの活動の変化に還元して理解することです。現在の課題はキノコ体の GABA 作動性フィードバックニューロンやキノコ体葉部でキノコ体内在ニューロンからシナプスを受ける出力ニューロンの匂い学習に伴う活動変化の解明などです。

### (2) トランスジェニックコオロギ及び RNA を用いた学習・記憶の分子メカニズムの解明 (水波)

私たちは CRISPR/Cas9 法によるトランスジェニックコオロギの作成にいち早く成功しました。RNA 干渉法 (RNAi) による遺伝子発現阻害も併用し、学習に関わる遺伝子の阻害実験を進めています。



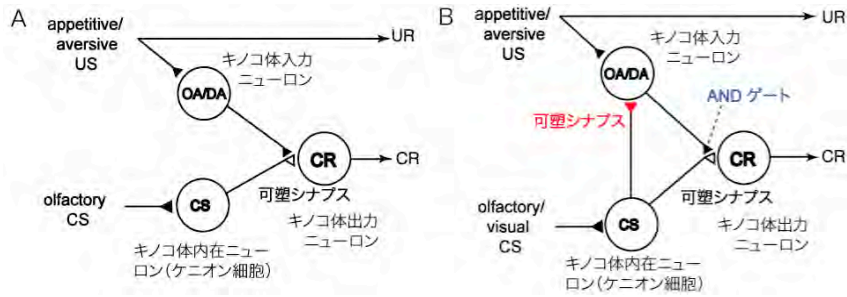
ゴキブリのキノコ体にみられる美しい層構造



ゴキブリキノコ体の GABA ニューロン

### (3) 微小脳における予測誤差学習のニューロン機構の解明 (水波)

私たちは、コオロギの学習において**オクトパミンニューロン**が報酬の情報を伝え、**ドーパミンニューロン**が罰の情報を伝えることを発見しました。またそれらのニューロンが**記憶の読み出し**にも関わることを見つけました。これらを説明するために新規の学習モデル「**水波-宇ノ木モデル**」を提案し、このモデルを基盤に、昆虫の学習過程についての深い探求を進めています。



従来の昆虫の学習モデル (A) と水波一字ノモモデル (B)。appetitive/aversive US: 報酬性または罰性の無条件刺激 (水または塩水)、UR: 無条件反応、CR: 条件刺激 (匂い) に対する条件反応、OA/DA: 報酬 (水) または罰 (塩水) の情報伝えるオクトパミンまたはドーパミンニューロン、CS: 条件刺激 (匂い) をコードするキノコ体内在ニューロン、CR: 条件反応を引き起こすキノコ体葉部出力ニューロン。

私たちは、昆虫の学習が「予測誤差」に基づいて起こることを発見しました。これは昆虫の学習が哺乳類の学習と同じ計算アルゴリズムに基づくことを示すものです。私たちはオクトパミンニューロンが報酬予測誤差を、ドーパミンニューロンが罰予測誤差を担うことを示しました。次の課題は、最初期遺伝子の活性を指標としたオクトパミンニューロンの神経活動可視化によるその検証です。

さらに私たちは古典的条件付け訓練を繰り返すと「習慣形成」と呼ばれる現象が起こることを見つけました。学習の初期には学習した条件刺激に対する条件反応は、条件刺激と結びついた報酬の価値に依存して起こりますが、学習訓練を繰り返すと条件反応が報酬の価値に無関係に起こるようになります。コオロギの習慣形成には、他の動物の学習系では見られない性質があり、その神経機構の解明が次の課題です。

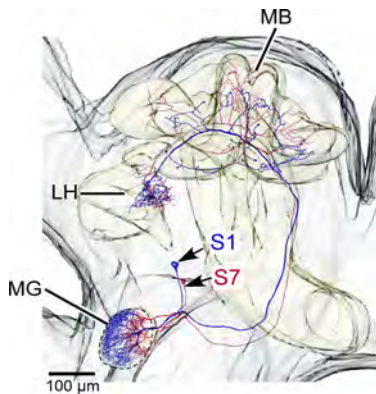
#### (4) コオロギの社会学習 (観察学習) とそのニューロン機構の解析 (水波)

私たちはコオロギが仲間の行動から水 (報酬) と匂いの結びつきを学ぶ社会学習を示すことを発見しました。この学習には視覚と嗅覚の両方が関わっています。今後、オクトパミンやドーパミンニューロンが、嗜好性及び忌避性の社会学習に関わる可能性について調べたいと考えています。

#### (5) 昆虫の感覚情報処理機構の解明 (西野)

西野は昆虫の5感の感覚情報処理のしくみについての研究を進めています。主要な研究テーマはゴキブリのフェロモンや一般臭の受容・処理のしくみについての電気生理学的及び組織学的な研究です。ゴキブリの大系球体からフェロモンの空間分布を符号化する複数の神経が出力し、これらが抑制的な相互作用を持つことの発見は近年の大きな成果です (以下)。

また、産学連携研究にも力を入れており、昆虫の振動・聴覚センサーの構造や機能をマイクロセンサーに応用する研究、特定の波長や形状の光を用いた飛来虫の防除、ゴキブリの集合フェロモンのリガンドの特定、を進めています。



触角の特定領域の性フェロモン刺激のみに応答するニューロン (左)。これらのニューロンは大系球体の一部に限局した樹状突起を持つ (右)。

## 行動制御科学分野 田中研

理学部 5号館 10階 1012号室

011-706-2749

nktanaka@sci.hokudai.ac.jp

<https://www.sci.hokudai.ac.jp/grp/tanaka/lab/index>

### 研究内容：

ショウジョウバエ、およびヒメイカをもちいて、感覚情報処理や運動制御に関わる神経機構を研究しています。遺伝学的手法、電気生理学やカルシウム・イメージング法などの生理学的手法、光学顕微鏡および電子顕微鏡をもちいた脳神経の観察、また行動実験などを駆使して、動物が外界の環境を認識して、それに適した行動を誘起する神経機構や、ホメオスタシスを維持する機構を明らかにしたいと考えています。

### 主な研究テーマ：

#### (1) 匂い情報処理を担う機能的神経回路の構築

一般に匂いは、非常にたくさんの種類の揮発性物質の混合物です。そうした混合物の刺激情報をどの様に結合して匂いを知覚するのか、また、様々な匂いが混じり合う中、どうやって単一の匂いを認識できるのか、匂いの情報処理に関してはわかっていないことばかりです。私たちのショウジョウバエを使った研究から、嗅覚系の脳領域が、これまで知られていた以上に、非常にたくさんの種類の神経細胞によって構成されていることが明らかになりました。その大部分の神経細胞の機能は全く調べられていません。ショウジョウバエの遺伝学的手法



ショウジョウバエの嗅覚系神経経路

と、これまで私たちが発展させてきた生理学的手法や電子顕微鏡観察技術を駆使して、個々の神経細胞のシナプス連絡や機能を調べ、低次から高次の嗅覚系脳領域にかけて、匂い情報がどのように処理されていくのか研究を行っています。

また、動物の脳は、個体の気分などに応じて、たとえ同じ感覚刺激を受けても、異なる感覚、行動や情



動を引き起こします。個体の気分などには、モノアミンや神経ペプチドなどの出力の関与が示されています。ショウジョウバエの嗅覚系をモデルに、こうした神経伝達物質の感覚情報処理における役割を明らかにし、曖昧に「気分」とくくられてきた脳の内的環境がどのように生み出されているのかも研究しています。

## (2) ホルモンによる行動制御機構の研究

我々は、ショウジョウバエの体内で、幼若ホルモンなどのホルモン量がどのように調節されているか、また、その体内量に応じて、感覚情報処理や行動がどのように変化するのかを主に遺伝学的手法を用いて調べています。

## (3) ヒメイカを用いた頭足類の神経系の研究

頭足類は、無脊椎動物では最も大きな脳を持ち、高度な知性があると言われています。頭足類の脳構造や脳機能は、1970年代までは非常に盛んに研究がなされましたが、未だ各脳部位がどのように情報を処理しているのか全く調べられていません。我々は、頭足類固有の視覚情報処理や腕の運動制御の機構を、解剖学的・生理学的アプローチをもちいて調



べています。また、世界最小のイカであるヒメイカを、頭足類の脳機能研究のモデル動物にすべく、安定的な飼育法の確立を目指しています。

### その他：

- ・ 研究室でのプロGRESS、journal club、本読み会などは全て英語で行っています。
- ・ どちらかと言うと、小は大を兼ねる、という方針で、小さい動物で実験を行います。顕微鏡下での細かい作業が多いです。
- ・ 英語や細かい作業が得意でなくても良いですが、英語を話したり、細かい作業を続けると気が滅入ってしまう、という方には厳しいラボかもしれません。

## 行動制御科学分野（神経情報学研究室）准教授：青沼仁志

研究室：中央キャンパス総合研究棟 2号館 4階 電子科学研究所（04-103 室）

連絡先：Tel: 3832（内線, Office）, e-mail: [aon@es.hokudai.ac.jp](mailto:aon@es.hokudai.ac.jp)（青沼）

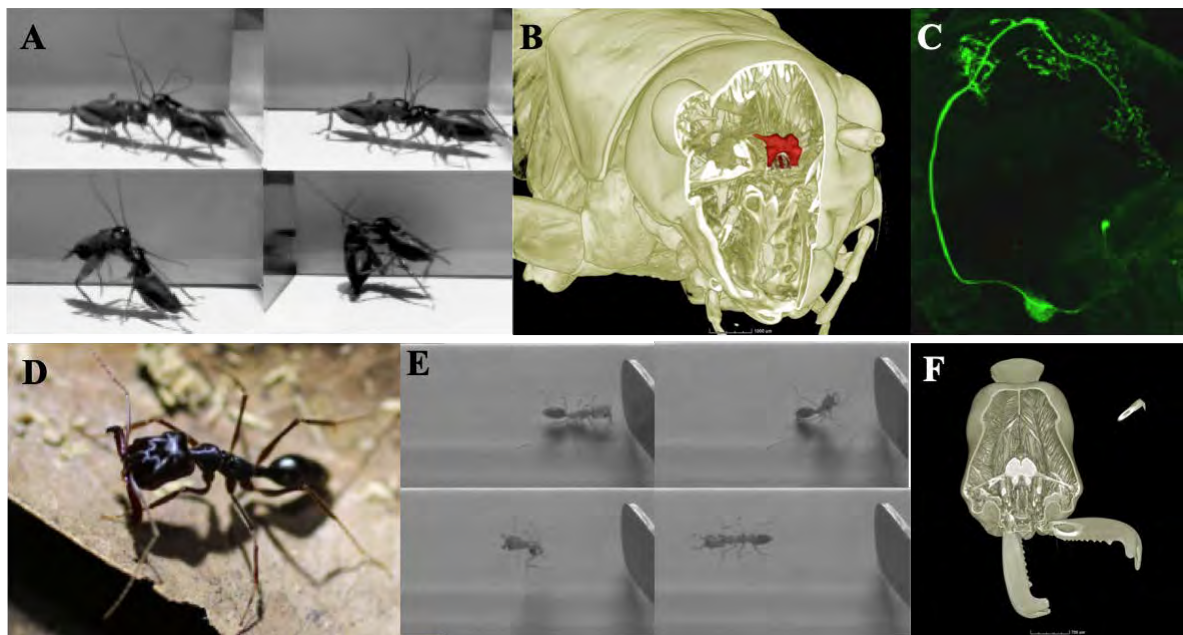
ホームページ：<http://ncmac2.es.hokudai.ac.jp/index.html>

### 研究内容：

適応的な行動が実時間で発現される仕組みについて研究しています。特に、受容した感覚刺激から情報を抽出する脳のはたらき、抽出した情報を経験や記憶と照合して行動を制御する信号生成の仕組みについて、行動学実験、生理学実験、生化学実験、バイオメカニクス実験などを行い、そこから得られた知見を基に、動的なモデルを構築し、さらに、計算機シミュレーションやロボット実験を通して行動を再現することで、適応行動の発現メカニズムを総合的に明らかにしていきます。

### （1）昆虫の闘争行動を題材とした研究課題

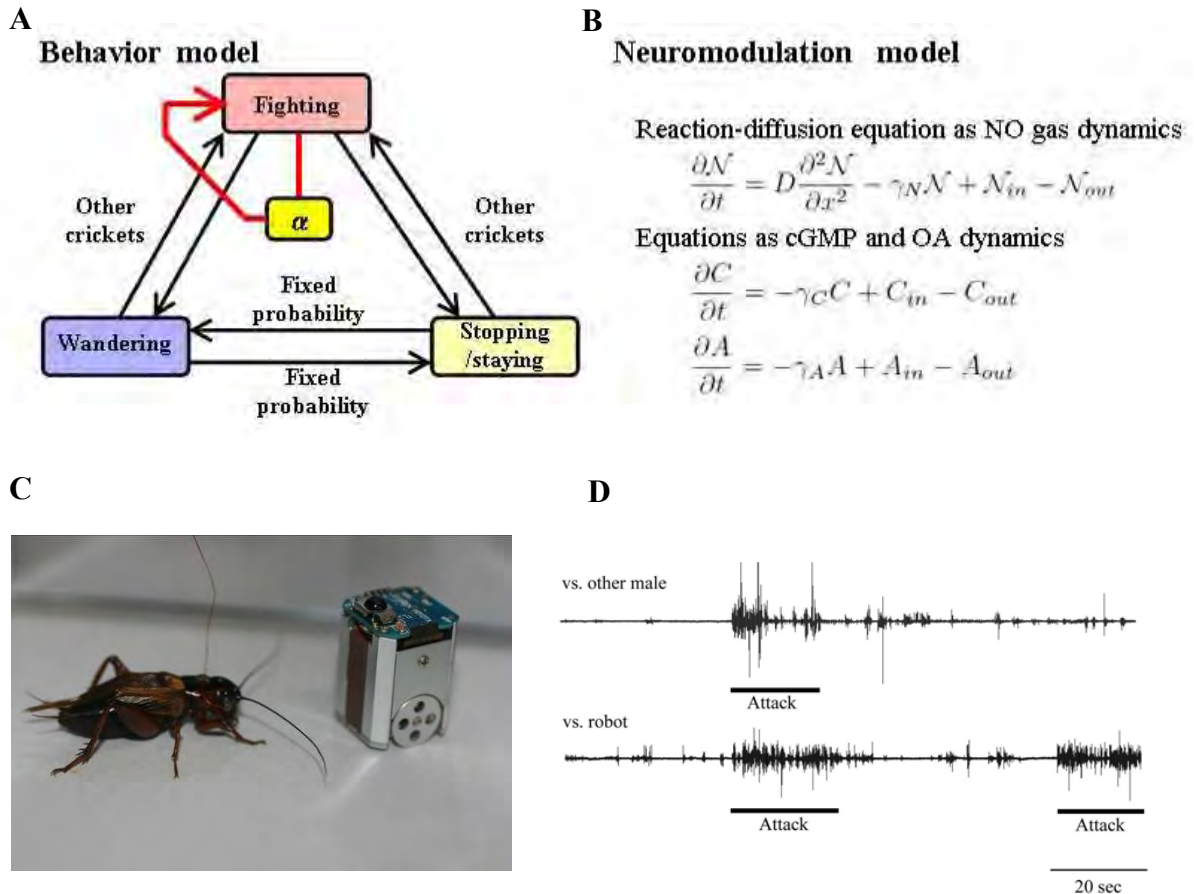
昆虫を使い、適応的な運動や行動の発現の実時間性について研究します。攻撃や逃避行動は、動物に普遍的に見られる行動で、個体間に社会的な優劣の関係を構築します。コオロギやアリなどを使い、攻撃行動や逃避行動を制御するメカニズムについて細胞レベル（細胞の生理応答、神経修飾物質の機能ダイナミクス）、個体行動レベル（行動観察、薬理学実験）の実験を行い、総合的に研究を進めます。



**A:** コオロギの闘争行動。オスのコオロギは縄張りや食べ物、配偶者を争って激しい攻撃を伴った闘争行動を発現します。素早い動きはハイスピードカメラを計測します。**B:** X線マイクロCTを使い、非破壊で昆虫の神経系や筋骨格系の微細な3次元構造を観察します。コオロギの脳（赤い部分）は、わずか数万個の神経細胞から構成されています。**C:** 化学情報処理に関わる脳内の介在ニューロン。昆虫では脳を構成する個々の神経細胞が生理学的にも形態学的に同定可能です。**D:** オキナワアギトアリ。沖縄本島で採集します。**E:** 大きな顎を超高速で閉じ、その反動でジャンプして脅威を回避します。**F:** 筋や骨格の働きを調べて超高速運動の発生メカニズムについて放射線ライブイメージングを使って調べます。

## (2) モデル構築とロボットを使った検証実験

学習・記憶・知能をはじめ、動機づけによる行動の修飾、階層的ルールに基づく行動選択や決定など、高次行動制御の神経生理学的機序を解明するためには、従来の行動観察や細胞レベルでの生理学的な解析に加え、解析結果から得られた知見を連結・統合する動的モデルを構築し、その挙動を解析して、再び行動学実験や生理学実験により、その妥当性を検証する必要があります。このような研究の進め方を **Synthetic Neuroethology** と呼び、行動学・生理学実験で得られた詳細な知見に基づき、システムモデルを構築しシミュレーション実験やロボットを使った実験を行い、適応行動のメカニズムを構成論的に理解します。



**A:** コオロギの個体間相互作用による行動選択を説明する有限オートマトンモデル. **B:** コオロギの闘争行動の発現にかかわる NO や生体アミンなどの神経伝達・修飾物質の働きを考慮した神経修飾モデル. **C:** コオロギと同サイズのロボットを使った実験. コオロギ/ロボット共存社会を構築し、ロボットで社会環境を操作し, **D:** その時の個体の行動変化にかかわる神経活動や筋活動の様子, さらに脳内物質の動的な変化をリアルタイムで調べます.

### その他

実験には昆虫以外にも、甲殻類（ザリガニ）、多足類（ムカデ）、棘皮動物（クモヒトデ）なども使います。研究室で日常的に使っている研究手法は、行動学実験（個体や個体群の挙動の観察）、電気生理学実験（微小電極法を用いた細胞内記録、細胞外記録等）、高速液体クロマトグラフィー法（脳内物質の計測）、X線マイクロCTイメージング（神経筋骨格系の非破壊観察）、X線回折ラブリブイメージング（SPring-8での実験）、光学イメージング、システムモデル構築、計算機シミュレーション実験、ロボット実装実験、画像解析実験などです。大学院学生は、研究テーマに取り組むなかで、上記のいずれかの技術を習得しながら研究の進め方を学びます。生物学を基盤とした学際的な分野に積極的に参画できる人材を育成することを目的として指導します。



## 行動制御科学分野 相馬 雅代

研究室：理学部5号館9階（912号室）

連絡先：Tel：011-706-2995（内線2995），e-mail：masayo.soma@sci.hokudai.ac.jp

### 研究内容：

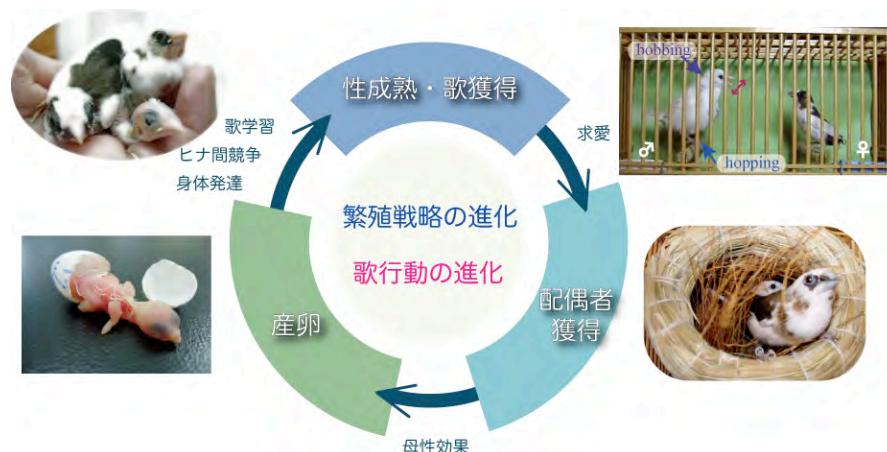
本研究室では鳥類を対象に、親子関係・兄弟関係・つがい関係などさまざまな社会関係に着目し、個体の生活史全体を視野に入れながら、多様な社会行動や繁殖行動、生活史形質の獲得過程、意味、そして機能を検討することで、その進化について包括的な理解を目指しています。具体的には、主に鳴禽類（スズメ目カエデチョウ科）を対象に、飼育下で繁殖実験や行動実験を行い、行動生態学、比較認知科学、進化生態学の見地から検討を行っています。

### <行動へのアプローチ>

動物が、なぜ多様な形態や行動を呈するのか？ この疑問を解くには、大きく分けて二つのアプローチがあります。一つは、当該の形質がどのようなメカニズムによって発現されているか追究する方法、二つ目は、その特徴がどのような機能を果たしているかを解明する方法です。この両者のどちらを抜きにしても、動物行動の「なぜ」を解き明かすことはできませんが、本研究室では、とりわけ後者の観点に軸足を置いています。

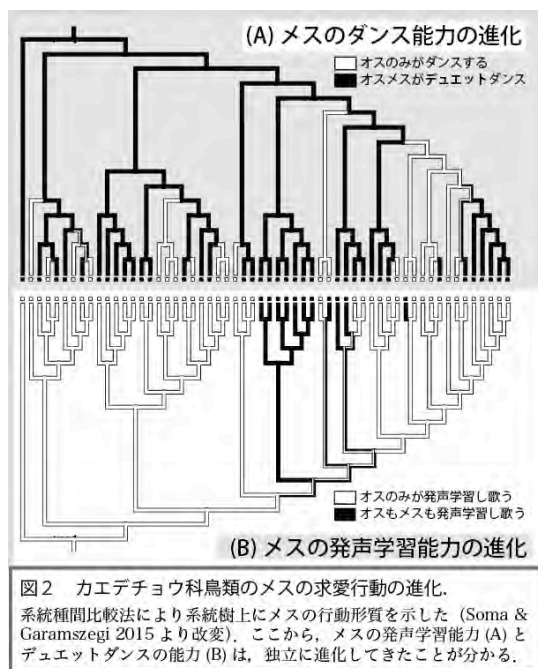
なぜ鳥なのか？—鳥類の生活史特性、社会性、そしてそのコミュニケーション能力は、動物行動の多様性を考える上で極めて興味深い題材です（図1）。たとえば身近な世界に目を転じてみた時、なぜ私たちは特定の人を好きになり伴侶とするのでしょうか？ 恋人にはどのようにアプローチしますか？ もうける子の数はどのように決まりますか？ 息子と娘どちらが欲しいですか？ このような一見素朴にも見える問いを鳥類の生態と行動に当てはめ、生物科学の命題としてチャレンジしています。

図1. ジュウシマツの生活史環とその各段階でみられる行動。鳥類は一夫一妻制の繁殖システムがひろく見られる分類群であり、親子間・兄弟間・つがい間の関係性が、各行動に影響している。さらにこのことは、繁殖や求愛ディスプレイなどを含むさまざまな行動の進化と結びついている。



行動の進化を考える際には、その遺伝的基盤だけでなく、発達要因に起因する可塑性や学習・経験といった側面に着目することも重要です。たとえば、私達の言語は生得的な認知基盤によって支えられていますが、何語をどのように話すかといったことは、出生後の生育環境に大きく作用されます。同様に、鳴禽類の歌行動も発声学習に依存しており、個体間の求愛行動の多様性とその帰結としての繁殖成功を考える際には、誰から学ぶのかという社会学習の側面は、欠くことができない視点といえるでしょう。

これまで鳴禽類の求愛行動は、とりわけ歌が代表的な性淘汰形質のひとつにかぞえられ、華やかな羽装などと同様オスの表現型ばかりが注目されがちでした。しかし、私たちのこれまでの研究から、歌以外にもダンス（身振り運動）による視聴覚信号が雌雄間コミュニケーションに重要であること、さらに、これらの行動は雌雄間で相互的に交わされ、つがいの絆の形成と維持に寄与していることが明らかになります（図2参照）。



参考：

- ・『行動生態学』第8章（共立出版）
- ・ Soma & Garamszegi (2015) *Frontiers in Ecology and Evolution*
- ・ Soma & Mori (2015) *Plos One*
- ・ Ota, Gahr & Soma (2015) *Scientific Reports*

<研究トピックス例>

- ・ 歌学習への社会的影響
- ・ 求愛ディスプレイにおける身体動作リズムの生成要因
- ・ 兄弟間競争と発達
- ・ 卵を介した母性効果と発達
- ・ ジュウシマツの性的体サイズ二型の逆転
- ・ 文鳥の嘴にみられる性的二型（図3）
- ・ カエデチョウ科鳥類ヒナの Gape pattern と餌ねだり



図 3. 文鳥のつがい

# 行動神経生物学 和多 & Patzke 研究室

准教授 和多 和宏

理学部 5号館 9階 (9-10室)

e-mail: wada@sci.hokudai.ac.jp, 研究室 URL <http://www.wada-lab.org>

助手 Nina Patzke

理学部 5号館 9階 (9-03室)

e-mail: nina.patzke@oia.hokudai.ac.jp, 研究室 URL <https://patzkelab.org/>

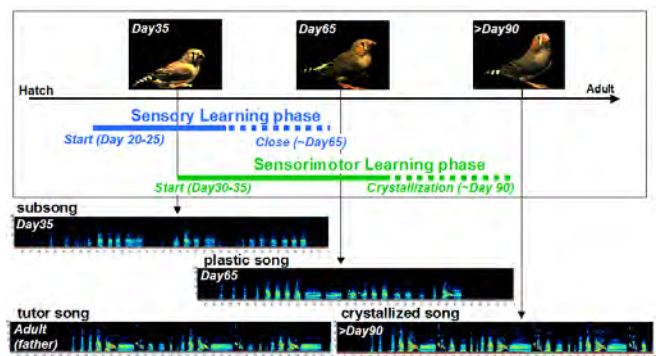
## 和多研究室 研究の目標

発声学習・音声コミュニケーションを司る神経分子基盤の解明を目指し、歌学習を行う鳴禽類ソングバードを動物モデルとして用い、『発声学習行動の神経発達・進化の分子メカニズム』の研究を行っています。

私の研究室では発声学習・音声コミュニケーション生成の行動神経メカニズムに着目して研究を進めています。また、どのようにしてこれらの学習行動の個体差が現れるのか？どのようにして動物種特異的な学習行動が進化してきたのか？等の『個の確立』が遺伝要因と環境要因のもとでどのように発達してくるのを明らかにしたいと考えています。

研究戦略としては、親鳥の囀りパターンを学習する Songbird (ソングバード：鳴禽類) を動物モデルとして用いています。鳥類と哺乳類の間で、神経回路・遺伝子配列レベルで多くの相同性が存在することが明らかになってきています。当研究室では、脳内の遺伝子発現やその分子機能を探る神経分子生物学・動物行動を観察する行動解析、そして次世代シーケンス技術を用いた比較ゲノム解析学等、様々な方法を用いて研究を進めています。

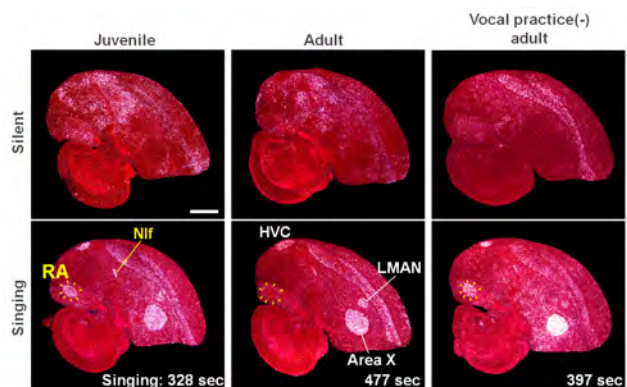
ヒトの言語習得とソングバードの囀り学習の間には、神経動物行動学的に高い共通性があります。共に感覚運動学習(Sensorimotor learning)を根幹とする発声学習によって成立しています。他個体から音声パターンを聞き、その聞き取った音を、鋳型として脳内に記憶します。次に実際に声を出して、聴覚フィードバックにより自分の音声を修正していく。これを繰り返すことによって、徐々に記憶した音声パターンへ近づいていくのです[上図]。



また近年、鳥類と哺乳類の間で、神経回路・遺伝子配列レベルで多くの相同性が存在することが明らかになってきています。ソングバードを動物モデルとして得られた知見は、ヒトの言語習得における脳内分子基盤の理解へと還元できることを意味します。

### 「声を出す」その行為そのものによって脳では物質レベルで何がかわっているのか？

私たち人間も、野外にいる小鳥たちも、ごく自然に「声」を出しています。自ら「声を出す」という能動的行動は、他個体とのコミュニケーションや発声学習(言語学習も含む)にとって非常に重要な意味をもちます。実は普段私達が何気なくしている「声を出す」行為そのものが、



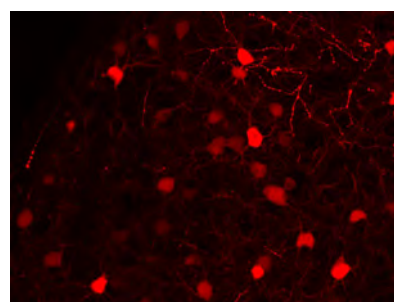
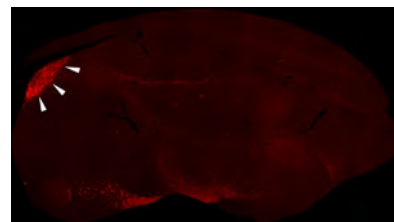


脳・神経細胞に物質レベルで大きな影響を与え

ていると考えられます。事実これまでに数百以上におよぶ神経可塑性やエピジェネティクス制御に関わる遺伝子群が、小鳥がさえずる都度に新しく脳内で発現誘導されていることを明らかにしてきました[前項 下図]。さらなる解析によって、学習臨界期間「中」と「後」とで発現誘導率が異なる遺伝子群の同定にも成功しています。「声を出す」という行動そのものは若鳥(juvenile)も成鳥(adult)も同じように行いますが、遺伝子発現レベルで発声学習に果たす役割が大きく異なると考えられます。最近では特にエピジェネティクス制御との関連を明らかにすべく研究を進めています。

### その脳内遺伝子発現変化が動物行動・学習にどのような意味があるのか？

また当研究室でウイルス発現系を用いた遺伝子改変がソングバードで可能になってきました[横図]。これにより脳内遺伝子発現の改変から、発声行動・学習への影響を実験的に検証が可能です。具体的には、音声パターン・音韻構造変化、学習臨界期や学習戦略の変動等、様々な角度からの行動・学習変化を実験的に検証できます。また、共感性といった自己と他者との社会認知活動に重要な働きをもつと考えられているミラーニューロンの研究もはじめています。ミラーニューロンはまだヒトを含む霊長類とソングバードだけに見つかったりだけで、ミラーニューロンの分子神経生物学的研究にソングバードが大きな可能性をもっていると考えています。

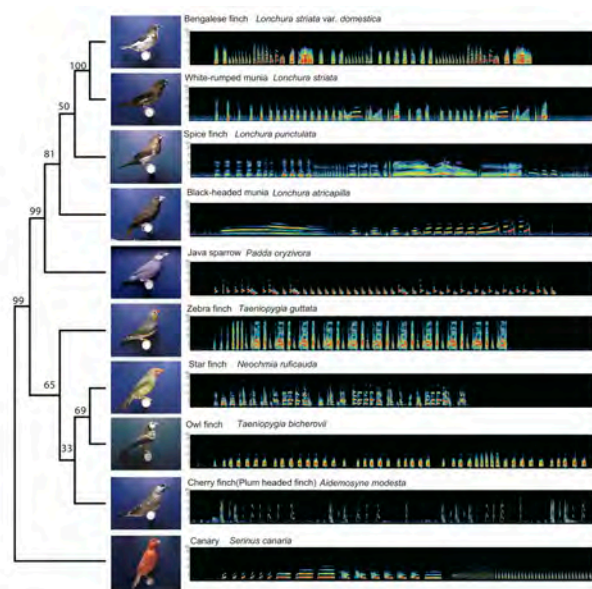


### その他

上記以外にも、種特異的行動の進化や、言語障害や吃音(どもり)といったコミュニケーション障害等の医療応用を視野にいたした研究等、様々な研究プロジェクトが現在進行中です。また、やる気がある場合は独自に考えた研究プランも実施可能です。

近年留学生の加入によって、当研究室の国際化が進んでいます。英語を日常的に使えるようになります。また、研究に用いる動物の飼育・繁殖は自ら行う必要がありますので、これらの点に関して留意した研究ができることを前提にしています。

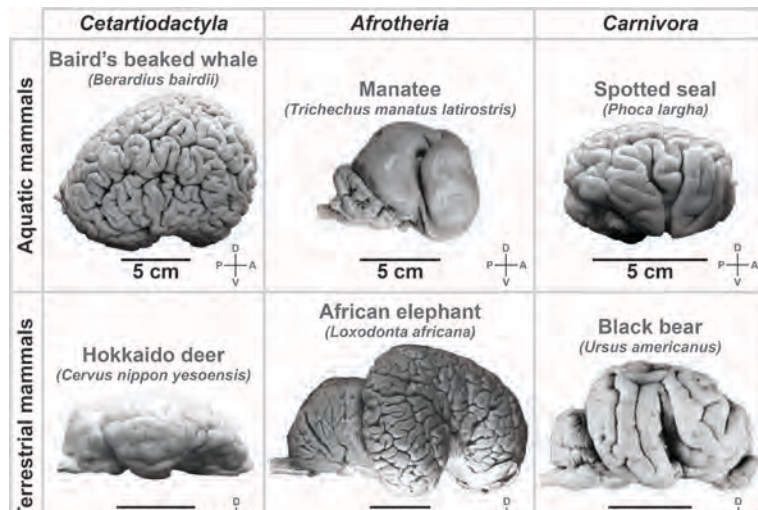
世界を相手に、自分が知りたいことに食欲に、そして果敢に挑んでいくための研究を行う場にしていきたいと考えています。一生懸命にやれる人、やってみようと思う人。「何のために、研究するのか？」これにしっかりとした考えをもつ人。どうぞ、扉が開いています。



当研究室での研究を希望される方は、なるべく早い段階で一度は研究室訪問を行ってください。また、当研究室 URL (<http://www.wada-lab.org>)に推薦図書を掲載していますので、何冊かは読まれることをお勧めします。

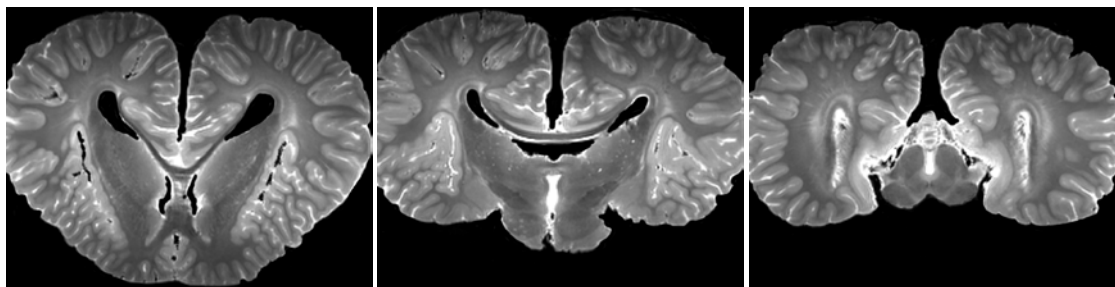
## Patzke 研究室 研究の目標

The main research question of our laboratory is: How did the mammalian brain evolve? Explicitly we want to determine the strength of environmental influence on the evolution of the mammalian brain, by investigating **aquatic mammals**, (whale and pinnipeds), in comparison to the closest land living relatives (even toed ungulates and carnivores). Especially we are interested in, if an aquatic lifestyle leads to predictable changes in the morphology of the mammalian brain? This is of importance, as it raises the rarely investigated issue of **how evolution of the mammalian brain is influenced by the physical environment in which it evolves**. While it is widely assumed that social complexity is the primary driver of human brain evolution (social brain hypothesis), recent studies indicate that this might be not the only and major factor that governs brain evolution and that the **physical environment plays an important role**, but specifics, in terms of what the physical environment can actually influence, are still mostly unknown.



**Figure 1: Representations of brains from marine mammals (upper row) and closely related terrestrial species (lower row).** Marine mammal brains show a different cortical folding pattern as well as a more spherical shape when compared to their closest terrestrial relatives.

To answer this question, we use the comparative neuroanatomical approach. The following techniques are implemented in our laboratory: Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Diffusion Tensor Imaging (DTI), histology, immunohistochemistry, isotropic fractionator etc..



**Figure 3: A series of coronal MRI sections through the brain of the Baird's beaked whale.**

## IV. 生殖発生科学分野



## 生殖発生科学分野 勝 義直

研究室：理学部5号館10階（10-08室、10-06室、10-05室）

連絡先：Tel：4908（内線）、e-mail:ykatsu@sci.hokudai.ac.jp

ホームページ：<https://www.repdev-katsu.jp/>

### 研究内容：

生物進化の過程でどのように内分泌による生命活動の制御機構が出現・成立したのでしょうか。私たちの研究室ではその全体像の解明を目指す「進化内分泌学・比較内分泌学」の研究を進めています。動物は生殖器官で卵と精子を作り子孫を残します。この生殖器官の発生、性の分化、生殖行動にはエストロゲン（女性ホルモン）やアンドロゲン（男性ホルモン）などの性ホルモンが重要な役割を担っています。さらに生体の恒常性維持やストレス応答などには副腎皮質から分泌される糖質および鉱質コルチコイドと呼ばれるタイプのホルモンが関連しています。これらはどれも脂溶性低分子のステロイドホルモンであり、核内受容体のファミリーであるステロイドホルモン受容体と結合して生理作用を発揮しています。ステロイドホルモン受容体は、ある特定の遺伝子配列を認識しホルモン依存的に転写を制御する転写因子です。私たちの研究室では、様々な生物種からホルモン受容体遺伝子のクローニングを行ない、「進化上いつからステロイドホルモン受容体が出現したのか？」という生命現象の根本に関わる研究を進めています。さらに、「分子シミュレーション解析による受容体とホルモンの相互作用」を調べています。積極的に国内外の研究者と共同研究を実施しながら研究を進めています。

### （1）ステロイドホルモン受容体の分子進化

ステロイドホルモンは、ヒトを含めた多くの動物の発生、生殖、性の分化、恒常性の維持、ストレス応答、免疫応答など、生命活動の維持に関する重要な役割を担っています。しかし、その受容体は進化上いつから出現したのか、高等脊椎動物と無脊椎動物での機能は同じなのか、などという生物学的・生理学的に重要な事象については不明な点が多いです。私たちの研究室では、分子生物学的な手法を用いて生物進化のカギとなる軟骨魚類や無顎類、さらに最も脊椎動物に近い無脊椎動物のナメクジウオなどを用いたステロイドホルモン受容体の遺伝子単離、機能解析を行なっています。

#### [エストロゲン受容体]

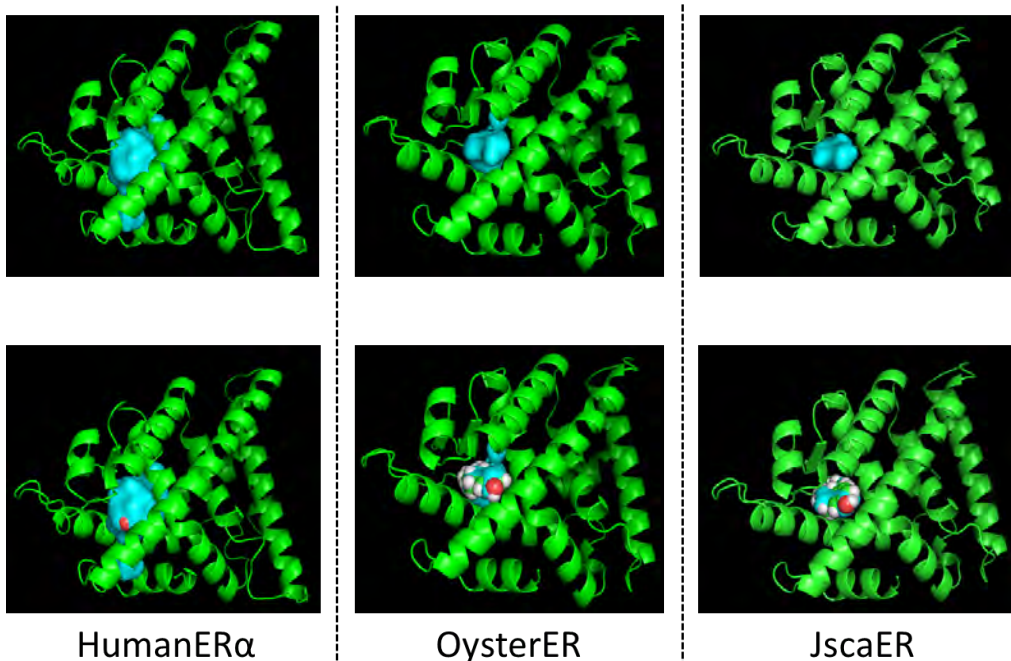
女性ホルモンの受容体であるエストロゲン受容体は、生殖関係だけではなく骨形成や心血管系、脂質代謝など多彩な生物作用を発揮します。私たちのグループはハイギョなどの古代魚や無顎類からエストロゲン受容体を単離し、リガンド依存的な転写能力を調べ、その系統樹を作成しました。また、軟骨魚類であるサメから高等脊椎動物がもつ2種類のエストロゲン受容体（アルファ型とベータ型）と相同な遺伝子を単離することに成功しました。さらに、無脊椎動物であるナメクジウオの段階で高等脊椎動物のエストロゲン受容体遺伝子の祖先型が出現した事を明らかにしています。今後は、生体内での機能の詳細な解析をする予定です（Endocrinology, 149: 6300-6310, 2008, Endocrinology, 151: 639-648, 2010, Gen Comp Endocrinol, 236: 105-114, 2016, J Steroid Biochem Mol Biol, 165, 190-201, 2017 など）。

### [コルチコイド受容体]

コルチコイド受容体は、副腎で生合成される糖質コルチコイドや電解質コルチコイドに対する受容体です。生体内のほとんどすべての組織に発現しており、様々な生理機能を担っています。私たちのグループは、これまで解析されてこなかった爬虫類のコルチコイド受容体の遺伝子単離に成功し、ステロイドに対する応答性を詳細に解析しました。また、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類のコルチコイド受容体の種特異性を詳しく調べることで種による差を見出しています。さらに古代魚からコルチコイド受容体の単離を行い、ホルモン応答性を調べています。現在、軟骨魚類のコルチコイド受容体の解析を進めており、受容体の分子進化のさらなる理解につながることを期待されます (J Steroid Biochem Mol Biol, 154: 112-119, 2015; Steroids, 113: 38-45, 2016; Science Signaling, 10, eaao1520, 2018; Science Signaling, 12, eaar2668, 2019 など)。

### (2) in silicoによるステロイドホルモン受容体の構造解析

ステロイドホルモン受容体は結晶構造解析が進んでいます。そしてその解析データを元にして、in silicoでの構造解析が盛んに行われています。私たちの研究グループは、生物の進化に伴ったステロイドホルモン受容体とステロイドの結合を分子シミュレーションによって解析しています。「どのように立体構造を形成しリガンド結合するのか」をシミュレーション解析しています。そして、リガンドとの結合に重要なアミノ酸の同定を行い、実際に変異を導入したタンパク質を作成し、実験的な証明を行っています (Biochemical J 473: 3655-3665, 2016, Gen Comp Endocrinol 236: 105-114, 2016 など)。



[ヒトと貝類のエストロゲン受容体の立体構造]

### メッセージ

私たちの研究室では、生物進化、内分泌、ステロイドホルモン、ステロイドホルモン受容体、生殖、環境ホルモンをキーワードとして研究を進めています。研究者として大切なことは、1) 研究に必要な内容を把握するための能力、2) 仕事に対する真剣な姿勢、3) 自分で考え自分で行動出来る能力です。私たちは、真に生物学に興味を持つ人物と一緒に仕事をする事を望んでいます。

## 生殖発生科学分野 小谷 友也

研究室:理学部 5号館 11階(11-02室、11-09室)

連絡先:Tel: 011-706-4455, E-mail: tkotani@sci.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://rep-dev.s2.weblife.me>

### 研究内容:

すべての動物はたった一つの細胞、受精卵から発生を開始します。言い換えると、**受精卵には個体を形成するために必要なすべてが備わっています。**雌の配偶子の卵母細胞は卵形成過程において体積を増加すると同時に、mRNA や蛋白質を細胞質中に蓄積します。これら mRNA や蛋白質を母性因子と呼びます。母性因子は、卵形成と受精後に接合体性の遺伝子が発現するまでのすべての現象(図1における受精卵から中期胞胚転移までの期間)、さらにその後の多くの発生現象を制御する、非常に重要な因子です。ゼブラフィッシュを用いた変異体の研究から、**ある特定の母性因子を持たない受精卵は複数の体を持つ**

**胚となること、また別の母性因子を持たない卵は動物極と植物極を生じず、全く体軸を持たない胚となること**が明らかとなってきました。すなわち、母性因子の役割の解明は発生を理解する上で欠かせません。さらに、今までの発生の理解を超え、驚くべき役割を持つ母性因子もあります。しかしその反面、母性因子の解析は技術的に非常に困難で、未だに多くの謎が残されています。私たちの研究室は、母性因子を解析する新規の遺伝学的解析法やリアルタイム・イメージング法を確立してきました。当研究室が目指すものは、「母性因子がどのように卵母細胞に蓄積され、いつどのようにしてその役割を果たすのか」を明らかにすることです。この目的を達成するため、現在次のテーマで研究を進めています。

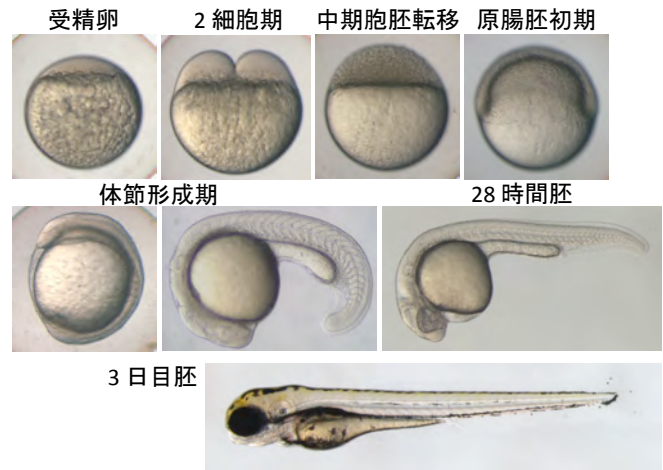


図1 小型熱帯魚のゼブラフィッシュにおける発生過程。3日目胚では、ほぼすべての器官が形成されている。複雑な個体形成は、1つの細胞、受精卵から始まる。

### (1) 遺伝子挿入による母性効果変異体の作製と、新規母性因子の同定

発生を制御する重要な分子機構は、ショウジョウバエにおける遺伝子挿入変異体の大規模スクリーニングによって次々と明らかにされてきました。ショウジョウバエで解明された分子機構は脊椎動物においても同様に重要な役割を持つものが多く、その研究の重要性が広く認識されてきました。しかし、脊椎動物の形態と内部組織・器官の仕組みはショウジョウバエとは大きく異なります。

脊椎動物の発生を理解するために、ゼブラフィッシュにおいて化学変異源を用いた大規模な変異体のスクリーニングが行われてきました。しかし、現在行われている変異体のスクリーニングによって脊椎動物の母性因子を研究する場合、膨大な労力と時間を要します。私たちの研究室では、**遺伝子挿入によって母性効果変異体を容易にスクリーニングし、その原因遺伝子を簡便に同定する方法を確立してきました。**その原理は、蛍光蛋白質をコードする遺伝子配列をゲノムに挿入し、母性因子の発現を受精卵で検出、ホモ2倍体のメスを作製することで遺伝子機能を破壊する(図2参照)、というものです。



現在、私たちはこの新規方法論によって、卵母細胞形成と発生に重要な役割を果たす新規母性因子を同定し、機能解析を行っています。

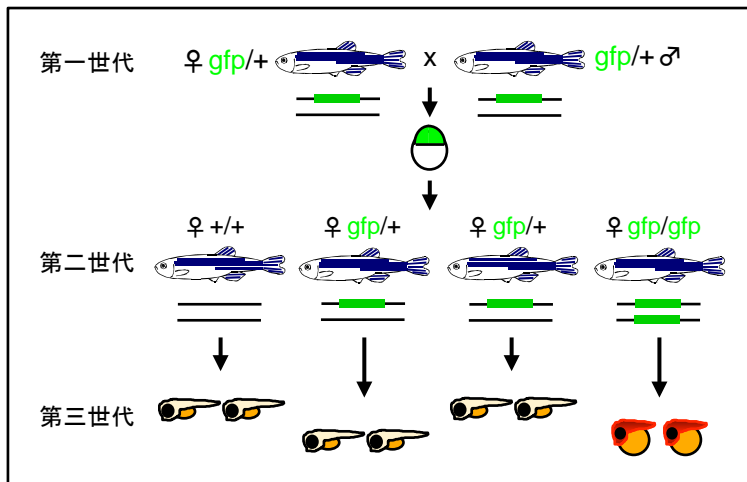


図2 遺伝子挿入による母性効果変異体の作製。GFPをコードする遺伝子をゲノムに挿入し、同じ挿入を持つ雄と雌を掛け合わせる(第一世代)。第二世代において、4分の1の個体が遺伝子挿入をホモに持つ(gfp/gfp)。遺伝子挿入が発生に必須の遺伝子機能を破壊した場合、第三世代のすべての稚魚が異常な発生を起こす。

## (2) マウス卵母細胞を用いた卵形成と初期発生の研究

哺乳類においても、母性因子は卵形成と初期発生に重要です。しかしその解析は、(1)哺乳類の卵母細胞は魚類・両生類と比較し極めて小さく、一匹の個体を持つ数が少ない、(2)母性効果変異体の作製が容易ではない、(3)体内で受精と発生が進行することからほとんど進んでいません。私たちはマウスを用い、新規の技術を確立することで哺乳類の卵形成と初期発生の仕組みの解明を目指しています。

現在までに私たちは、翻訳を抑制された mRNA が卵母細胞の細胞質で顆粒状の構造をとることを明らかにしました。この構造は、決められた時期に翻訳の抑制を解き、蛋白質を合成するため構築されると考えています。すなわち、この構造体に変化し、必要な時期に必要な蛋白質が翻訳され卵形成と初期発生は進行するという仮説です。実際に、本来と異なった時期に翻訳が起こり蛋白質が合成されると、卵形成は正常に進行しません(図3)。

現在、私たちは顕微鏡下での微量注入や、リアルタイム・イメージング法を駆使し、哺乳類における卵形成と初期発生を分子の「状態の変化・機能発揮のメカニズム」から理解することを目指しています。

### その他:

本研究室では、既成の概念にとらわれず、生物がどのように高度な生命現象を可能にするのかの解明を目指します。そのためには、幅広い技術の獲得と継続して実験を繰り返すことが必要となります。

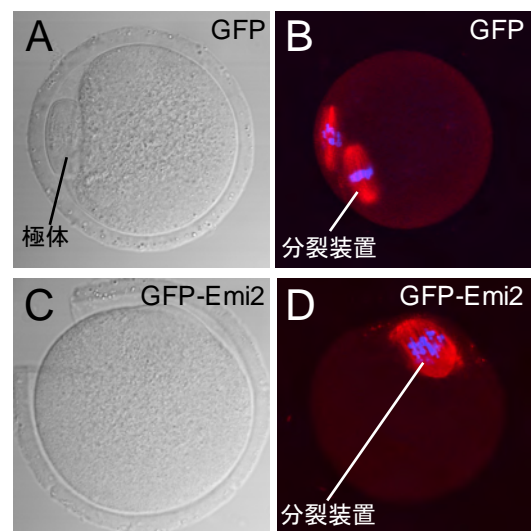


図3 (A)GFP を発現したマウス卵母細胞は、減数分裂を第二分裂中期まで進行し、成熟卵となる。(B)紡錘体と染色体の蛍光写真。(C)GFP-Emi2 を発現した卵母細胞は、第一分裂中期で分裂を停止する。(D)紡錘体と染色体。

# 生殖発生科学分野 荻原克益

研究室：理学部 5 号館 11 階 11-03 室

連絡先：Tel:2748（内線） E-mail: [kogi@sci.hokudai.ac.jp](mailto:kogi@sci.hokudai.ac.jp)

ホームページ：<https://www.sci.hokudai.ac.jp/~kogi/Reproductive2/Welcome.html>

研究内容：

私たちの研究室では脊椎動物の生殖に関する研究を行っています。特に、卵巢の機能に関連する未解明の問題に取り組んでおり、現在は排卵に関連する研究課題に取り組んでいます。具体的には、以下のような研究が進行中です。

脊椎動物の卵巢では、卵は体細胞からなる濾胞細胞層に包まれて成長・成熟し、ついには排卵されます。排卵後の濾胞組織は、種によって速度は異なるものの、最終的には分解され消失します（図1）。このような一連のプロセスがどのような機構により進行するのかということについては、解明されていない点が多く残されています。

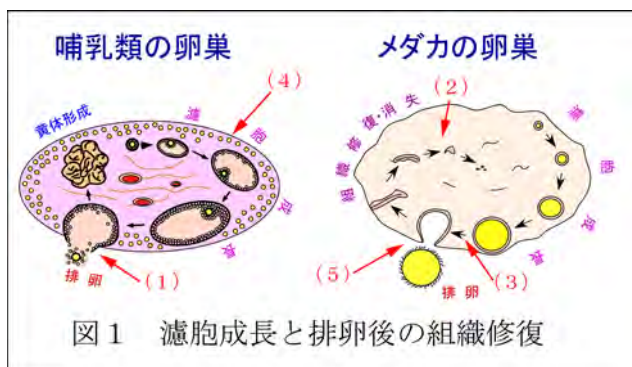


図1 濾胞成長と排卵後の組織修復

私たちの研究室ではこれらの課題について、マウスおよびメダカ卵巢を用いて研究を行っています。メダカでは *in vitro* 排卵実験系という排卵研究に適した培養系を用いて研究を行うことが可能です。排卵を控えたメダカ卵巢全体、あるいは卵巢から摘出した濾胞を培養することで排卵を再現することができます（図2、3）。実際、この実験系を利用することによって、排卵に不

可欠な溶解酵素（排卵酵素）の同定と排卵実行のプロセスの概要が明らかになりました。脊椎動物で唯一排卵酵素の正体が明らかになったメダカを用いることにより、これまで解決困難であった未解明課題（排卵酵素が不明であったため解明できなかった課題）に取り組める基盤が整いました。そこで、現在はこれに続く発展的研究および関連研究として、次のような課題の解決を目指しています。また、現在においても同定されていない哺乳類（マウス）の排卵酵素の同定や哺乳類濾胞選択機構の解明にも取り組んでいます。

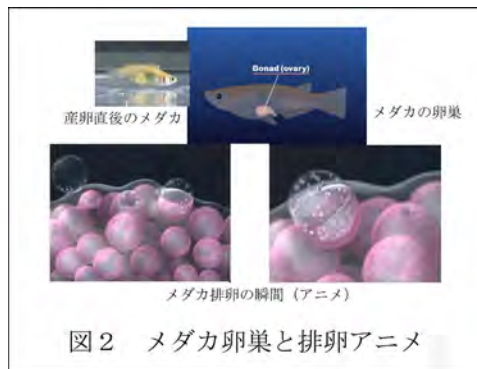


図2 メダカ卵巢と排卵アニメ

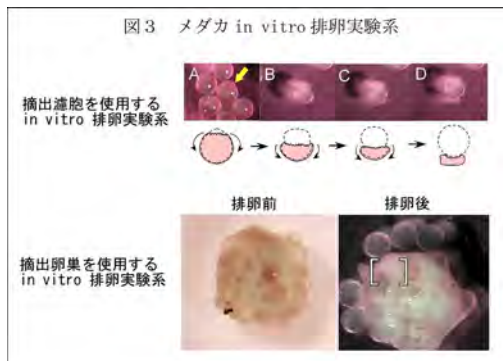


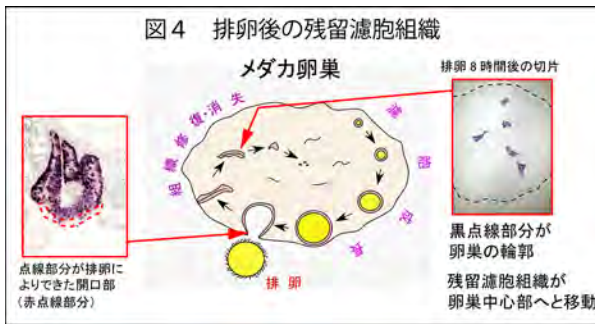
図3 メダカ *in vitro* 排卵実験系

## (1) 哺乳類排卵酵素の同定 (図1の(1))

卵巢から卵が放出される過程（排卵）では、卵巢を覆う固い外皮（濾胞壁）が局所的に溶解する反応が起こります。この濾胞壁溶解過程では、各種タンパク質分解酵素の関わるカスケード反応が作動することが不可欠であるとされています。しかし、残念ながらその全容は未だ明らかになっていません。近年、当研究室のメダカを用いた研究から、濾胞壁溶解を行うタンパク質分解酵素（排卵酵素）の同定に成功しました。こ

の発見には、魚類のみならず脊椎動物に共通の排卵機構を明らかにするうえで重要な情報が多く含まれていると考えています。現在、メダカの排卵酵素発見の情報を基に、未だ発見されていない哺乳類の排卵酵素を、マウスを用いて探索、同定することにチャレンジしています。

(2) 排卵後の組織修復 (図1の(2))



卵母細胞が卵巣外へ放出(排卵)された後、卵巣には排卵の過程でできた傷(卵巣を覆う膜が溶かされて卵母細胞が放出されるので、その部分には穴が開く)ができます(図4)。生物の種類によって様々ですが、例えばメダカでは、一度の排卵で20~30個の卵を産むため、排卵の過程でできる傷もその数だけできます。ところが、メダカは24時間後には新たに排卵を行うため、この間に傷の修復が行われていると考えられます。

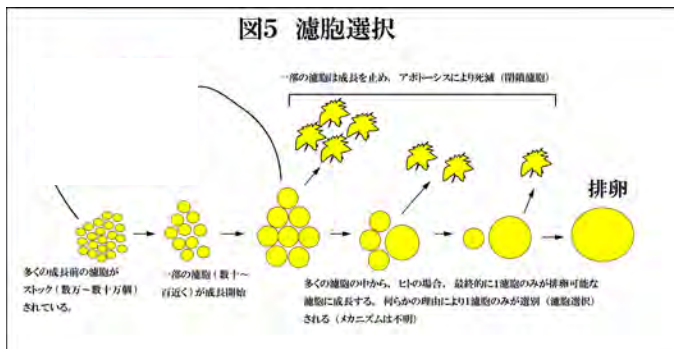
この迅速な組織修復のメカニズムを解明することが当研究室のテーマの一つとなっています。もし、この迅速な組織修復のメカニズムが解明できれば、例えば、手を切ったとか手術によってできた傷口などをより早く治すことが可能になるかもしれません。

(3) 排卵と卵成熟の間にコミュニケーションは存在するか? (図1の(3))

卵成熟した(受精能を獲得した)卵母細胞が排卵されることにより、受精が成立します。つまり、卵成熟と排卵の間には、何らかのコミュニケーションが存在すると予想されます。この研究課題では、卵成熟と排卵の間にどのようなコミュニケーションが存在するかを分子レベルで明らかにすることを目的に研究を進めています。

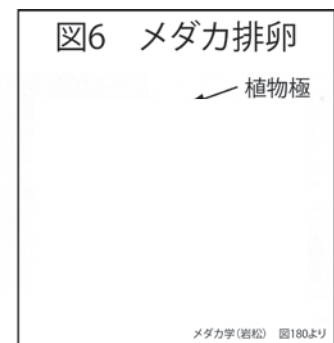
(4) 脊椎動物の濾胞選択機構の解明 (図1の(4))

より質の良い卵を次世代へと提供することは、卵巣の重要な役割の一つと考えられます。卵巣には、卵子のもととなる原始濾胞が多数(ヒトの場合、数千個~数万個)ストックされています。その中から、何個かの濾胞(ヒトの場合、数十個程度)が成長を開始し、最終的に何個かの卵(ヒトの場合、1個)が排卵されます(図5)。多くの濾胞の中から成長を開始する濾胞がどのようなメカニズムで選ばれるのか、また、成長を開始した濾胞の中からどのようなメカニズムで排卵する卵が選別されるのかを明らかにしたいと考えています。この濾胞選択メカニズムの研究は、如何にして質の良い卵を選別し、次世代へと提供しているかを理解する研究です。



(5) 排卵時におけるメダカ排卵酵素 MT2-MMP の局在

メダカ卵母細胞は植物極から排卵されます(図6)。排卵時に働く MT2-MMP (タンパク質分解酵素) が、この部分に穴をあけることで卵母細胞が卵巣外に出られるようになって考えています。そこで、MT2-MMP が排卵直前に植物極周辺に局在しているかどうかを調べる研究を行っています。



その他

私たちの研究室において日常的に使っている研究手法は、遺伝子のクローニングと解析(分子生物学)、遺伝子からのタンパク質作製(バイオテクノロジー)、タンパク質の精製と特異的抗体の作製、解析(生化学)、培養細胞や動物組織を用いた機能解析(細胞生物学)であり、現代生物学の研究に必須な多様な技法を駆使して研究を進めています。大学院学生は、上記のいずれかのテーマに取り組み、技術の習得と研究の進め方について学びます。将来の優れた研究者を育成することを目的として指導します。



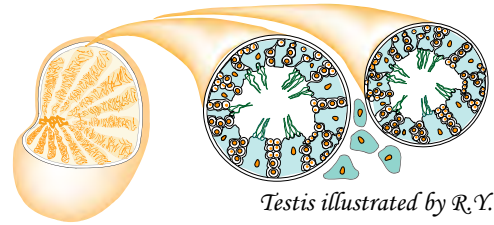
# 生殖発生科学分野 木村 敦

研究室：理学部 5 号館 10 階 1009 室、1006 室

内線番号：4452

電子メール：akimura@sci.hokudai.ac.jp

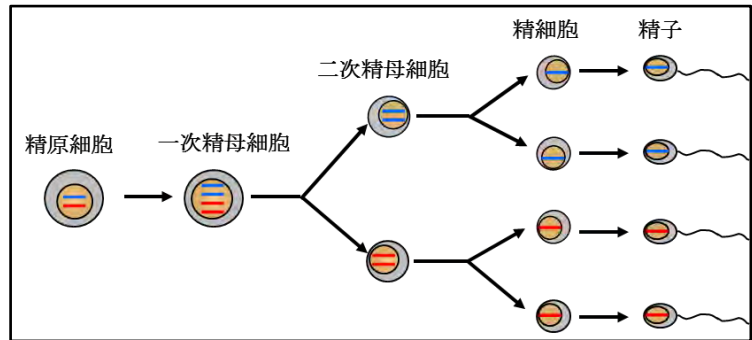
ホームページ：https://www.sci.hokudai.ac.jp/~akimura/Molecular/Welcome.APK.html



## 研究内容

### 1. 精子形成における遺伝子の転写活性化メカニズム～多機能性ゲノムと long noncoding RNA

ゲノム配列が解読されて久しい現在ですが、ゲノムの大部分を占めるエクソン以外の配列が持つ機能はよくわかっていません。私たちは、そのようなゲノム配列が持つ機能を、特に生殖現象において明らかにしようと研究を行っています。現在のメインテーマは、**哺乳類の精子形成における転写活性化メカニズム**の解明です。精子形成は、精巣で

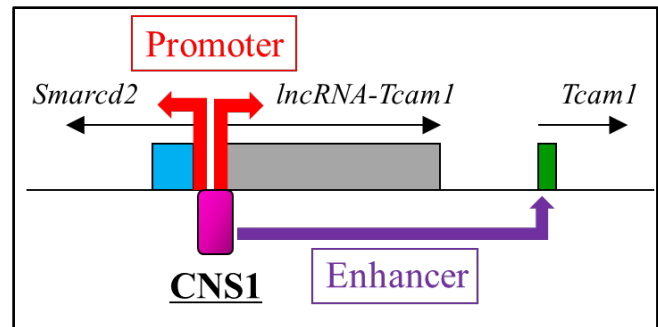


有糸分裂している精原細胞の一部が減数分裂によって精細胞となった後、精子変態によって精子ができる一連の過程のことです。この過程で精子が正常に作られるためには、多くの遺伝子の活性化が不可欠であることが示されています。ところが、これらの遺伝子の転写活性化メカニズムはよくわかっておらず、私たちの研究室ではその解明に取り組んでいるのです。

転写活性化にはプロモーターやエンハンサーといったゲノム配列に転写因子が結合することが必要ですが、私たちの研究によって精子形成では他にも必要なものがあることが判明しました。それが多機能性ゲノムである **dual promoter-enhancer** と **long noncoding RNA** です。

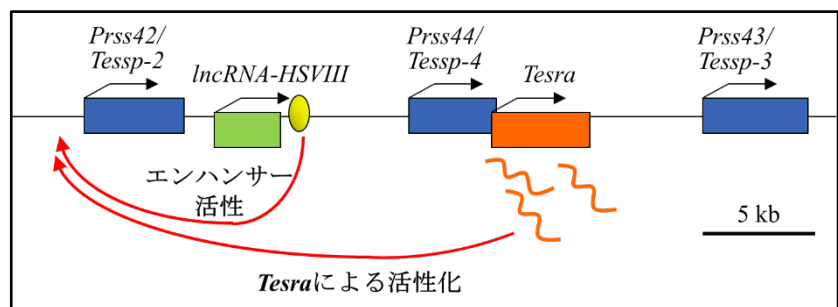
#### 【dual promoter-enhancer】

dual promoter-enhancer はプロモーターとエンハンサーの機能を両方持つ多機能性のゲノム配列で、哺乳類では私たちが初めて発見しました (Kurihara *et al.*, *J. Mol. Biol.* **426**: 3069-3093, 2014)。右図の CNS1 が私たちが発見した dual promoter-enhancer で、一次精母細胞においてプロモーターおよびエンハンサーとして合計 3 つの遺伝子の活性化に寄与します。私たちはこの CNS1 の作用メカニズムの詳細を解析すると同時に、精子形成で機能する dual promoter-enhancer を網羅的に同定してそれらの性質を解明する研究も行っています。



#### 【long noncoding RNA】

long noncoding RNA は翻訳されずに機能する 200 塩基以上の RNA のことで、近年の解析によって、哺乳類のほとんどすべての組織に存在することが明らかになり、その重要性も示されています。精巣はあらゆる組織の中でも特に多くの long noncoding RNA を発現するのですが、その具体的な機能はよくわかっていません。私たちは精巣特異的遺伝子が複数並んで存在する精子形成に特に重要な Prss/Tessp 遺伝子座において新規の long noncoding RNA



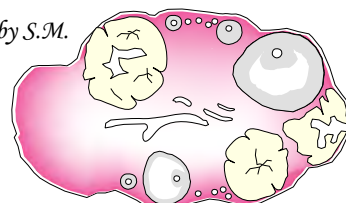
を複数同定しました。図中の *lncRNA-HSVIII* と *Tesra* がそのうちの2つで、*Tesra* については *lncRNA-HSVIII* 下流のエンハンサーとともに *Prss42/Tessp-2* 遺伝子を活性化することで減数分裂の進行を調節することが明らかになりました (Satoh *et al.*, *Biol. Reprod.*, **100**: 833-848, 2019)。私たちはこれら *lncRNA* のさらに詳細な機能と作用メカニズム解明に向けて、ノックアウトマウスや培養細胞系などを用いて研究を行っています。

なお、これら精子形成に関する私たちの成果をまとめた日本語の総説が、比較内分泌学 2018 年 5 月号に「**マウス精巣減数分裂過程の一次精母細胞における転写活性化機構**」というタイトルで載っています。当研究室に興味のある方は、まずこの総説を読むことをお勧めします (研究室ホームページからリンクあり)。

Ovary illustrated by S.M.

## 2. 卵巣における転写活性化~long noncoding RNA

私たちの研究室では卵巣を用いた研究も行っています。哺乳類の卵形成では、出産前の卵巣ですでに減数分裂が始まり、思春期にホルモンによる調節が行われることで卵が成熟して排卵に至ります。この時、脳下垂体からのホルモンに応答し、自らもホルモンを産生・分泌して卵形成を調節するのが、卵を取り囲む顆粒膜細胞です。私たちは、マウス顆粒膜細胞で高発現する複数の遺伝子をモデルとして、顆粒膜細胞における転写活性化メカニズムを明らかにしようとしています。



これまでに組織特異性の異なる **POP** 遺伝子と *Amhr2* 遺伝子について解析したところ、いずれも **long noncoding RNA** が重要因子として機能することがわかりました (Matsubara *et al.*, *J. Biochem.* **155**: 243-256, 2014; Kimura *et al.*, *Endocrinology* **158**: 4105-4121, 2017)。現在はこれら long noncoding RNA の作用メカニズムやホルモンとの関係を解析しながら、さらに他の遺伝子の転写活性化についても調べているところです。

Placenta illustrated by S.M.

## 3. 精子形成と胎盤分化におけるプロテアーゼ機能

ゲノム機能とは直接関係ありませんが、私たちの研究している *Prss/Tessp* 遺伝子と **POP** 遺伝子がプロテアーゼ (タンパク質分解酵素) をコードすることから、これらの機能解析も行っています。プロテアーゼは哺乳類ゲノムに 500 種類あまりも存在して多くの生命現象で重要な役割を果たすのですが、精子形成と胎盤分化における機能解析は十分行われていません。*Prss/Tessp* 遺伝子と **POP** 遺伝子はこれらの現象に重要な役割を持つことがわかったので (Yoneda *et al.* *Biol. Reprod.*, **88**: 118, 2013; Maruyama *et al.*, *Placenta* **53**: 8-15, 2017)、その作用メカニズムなどについて解析を行っています。



### 研究のキーワード

**遺伝子発現、転写活性化、エピジェネティクス、long noncoding RNA、dual promoter-enhancer、ゲノム、精巣、精子形成、卵巣、胎盤分化、プロテアーゼ**

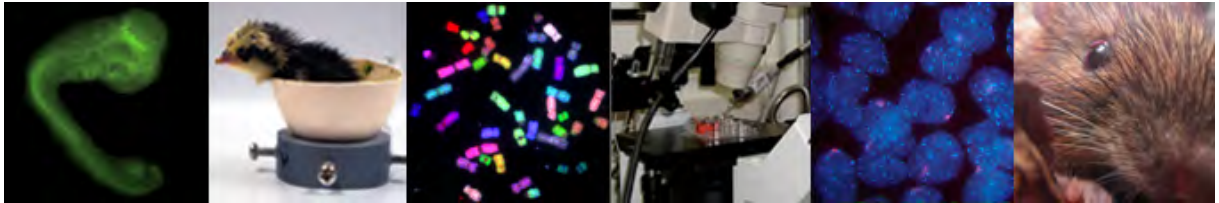
これら以外のキーワードや各キーワードの説明、研究室で行っている実験手法などについてはホームページに掲載しています。

### その他

当研究室では“**優れた研究者であると同時に科学以外においては常識的な人物**”をテーマにしています。特に“**時間を厳守すること**”と“**実習ではなく研究をするという高い意識を持つこと**”の2点については重点を置いています。したがって、これらが欠如している学生については当研究室でやっていくことが難しいということを留意してください。他大学から当研究室への進学を希望する学生には、これらの点ができる学生かを判断するためにいくつかの質問に答えていただくことにしています。

# 生殖発生科学分野 黒岩麻里(教授)・吉田郁也(助教)・水島秀成(助教)研究室

研究室：理学部5号館11階1103室, 1105室, ゲノムダイナミクス研究センター西棟2階209室  
 連絡先：Tel:2752 (内線), e-mail: asatok@sci.hokudai.ac.jp (黒岩)  
 Tel:3589 (内線), e-mail: ikuya@sci.hokudai.ac.jp (吉田)  
 Tel:3522 (内線), e-mail: smizus@sci.hokudai.ac.jp (水島)  
 ホームページ：https://sites.google.com/site/kuroiwagroup/



## 研究内容

私たちの研究室では、哺乳類や鳥類を材料として、生殖に関する研究を行っています。

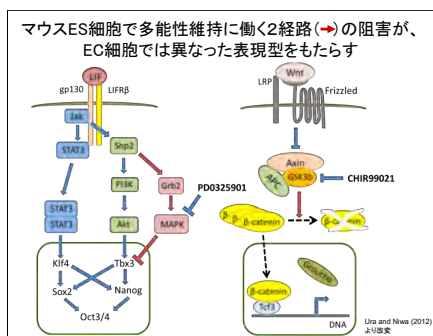
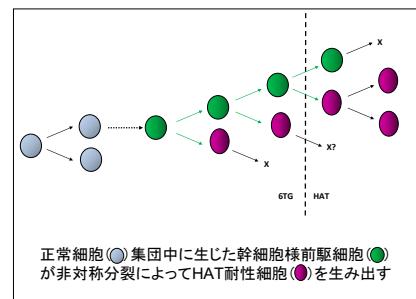
### 哺乳類の性決定と性染色体の研究

ヒトの性は、X染色体を2本もつと女性に、XとY染色体を1本ずつもつと男性になります。また、Y染色体上に性決定遺伝子である *SRY* 遺伝子をもつため、Y染色体をもつと男性になります。この性決定の仕組みはヒトだけでなく、ほとんどの哺乳類(有胎盤類)に保存されています。このXとY染色体は、元々是一对の同じ染色体でした。ところが長い進化の年月を経て、Y染色体はどんどん小さくなっていき、遺伝子も現在ではたったの50種類程度しか残っていません。私たちは哺乳類のY染色体や性決定メカニズムの進化の謎を解明するために、大変奇妙な染色体をもつトゲネズミを材料に研究を行っています。トゲネズミは南西諸島に生息する日本の在来固有種です。哺乳類でありながらY染色体をもたず、オスもメスもX染色体を1本しかもちません。さらに、哺乳類の性決定遺伝子である、*SRY* 遺伝子ももっていません。私たちはこの不思議な染色体をもつトゲネズミを対象に、**性決定をどのように行っているのか？なぜ、どうやってY染色体が消えたのか？**を明らかにするために研究を行っています。



### マウス胚性腫瘍 (EC) 細胞を用いた研究

EC細胞を用いて、以下の3つのテーマについて研究を行っています。**①EC細胞における亜集団の形成機構**：EC細胞株MC12では、細胞集団中に幹細胞様の前駆細胞が確率的に出現して非対称分裂をおこない、性質の異なる細胞が産生されることが明らかになっています。Wnt-β-Catenin経路(下図右)の下流にある転写因子 *Esrrb* がこの現象に関与する可能性が示されていますので、更に前駆細胞の出現や非対称分裂との関わりについて研究を進めていきます。

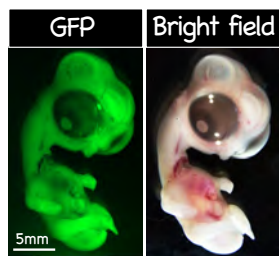


**②細胞増殖能の低下と幹細胞性の獲得**：一方、LIF-STAT経路でのMAPK阻害(=PI3K/AKTによる増殖、生存シグナルの亢進。図左)は前駆細胞の出現率を著しく低下させました。腫瘍幹細胞はしばしば休眠状態を示すことから、増殖能の低下と幹細胞性の獲得との関連が想起されます。



MC12 をモデルとして PI3K/AKT 経路の機能低下と幹細胞様細胞の出現との関連について研究を進めます。また、様々な遺伝子改変を加えた MC12 を用いて③不活性 X 染色体ヘテロクロマチンの成立、維持、消去機構についても研究を進めていきます。

### 鳥類の性決定メカニズムの研究

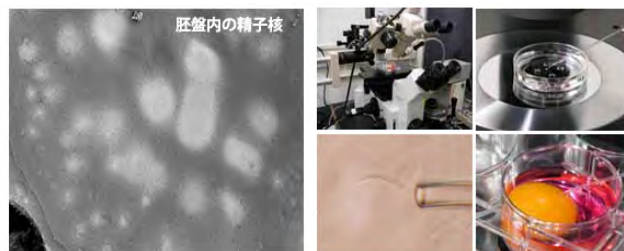


鳥は、性的二型（雌雄で異なる形質）が大変大きい動物です。クジャクに代表されるように、オスは色鮮やかで立派な羽根をもち、トサカや飾り羽根などの装飾を多く身に付けています。一方で、メスは比較的地味な装いをしています。また、オスは、求愛のためのダンスやラブソングを歌うなど、行動にも大きな性差があります。地球上にはおよそ 1 万種以上の鳥が生息しており、これら鳥類は多様性に富む性的二型をもっています。そして、その性差をもたらす最初のステップとなる、「性決定」

は鳥類において非常に良く保存されています。鳥類の性は、哺乳類と同様に、遺伝子とその遺伝子が存在する性染色体によって決まります。しかし、鳥類の性染色体の組み合わせは哺乳類と異なり、大きい Z 染色体を 2 本もつ (ZZ) とオスに、Z と小さい W 染色体を 1 本ずつもつ (ZW) とメスになります。この性染色体上に存在する遺伝子により、性が決定されることは、古くから知られていますが、鳥類では、その遺伝子がどのようなものなのかはわかっていません。また、**性決定遺伝子のみならず、性が決定された後に、どんな遺伝子がどのようにはたらくのか、詳しいメカニズムはほとんどが未解明のままです。**そこで私たちは、ニワトリやニホンウズラを対象に、CRISPR/Cas9 システムを利用したゲノム編集技術、レトロウイルスベクターを用いた遺伝子導入技術等を用いて、遺伝子のノックアウト、ノックダウン、過剰発現実験を行い、性決定に関わる遺伝子の機能解析を行っています。

### 鳥類の受精メカニズムの研究

脊椎動物には、1 個の卵に 1 個の精子が侵入する（単精受精）種と、複数の精子が侵入する（多精受精）種が存在します。卵内に侵入する精子数は異なりますが、両者ともに共通して、1 つの精子核が卵核と接合します。では**何故複数の精子が卵内に侵入しても、1 つの精子核のみが卵核と接合できるのでしょうか？**また**何故複数の精子が卵内に侵入する必要があるのでしょうか？**実は、それらのほとんどが未解明のままです。そこで私たちは、これらの課題解決のために、卵内への侵入精子数の多い（20-70 個）ことで知られるニワトリやウズラ卵を材料に研究を進めています。卵内への侵入精子数、時間を制御することができる鳥類体外人工授精技術を用いて、卵内オルガネラの反応を観察し、それらの反応に関わるイオンやタンパク質、遺伝子レベルでの機能解析を行っています。



このような**鳥類の多精受精メカニズムの全容解明は、選ばれた 1 つの精子核と卵核の両方に遺伝子改変をもたらすことが可能になるため、**鳥類の性分化に関わる遺伝子機能の解析に役立ちます。また鶏卵アレルギーを除去した卵の開発にも直結する技術であるため、鶏卵アナフェラキシーを示す患者さんをも救える大変重要な研究となります。

このような**鳥類の多精受精メカニズムの全容解明は、選ばれた 1 つの精子核と卵核の両方に遺伝子改変をもたらすことが可能になるため、**鳥類の性分化に関わる遺伝子機能の解析に役立ちます。また鶏卵アレルギーを除去した卵の開発にも直結する技術であるため、鶏卵アナフェラキシーを示す患者さんをも救える大変重要な研究となります。

**その他** 本研究室で行う実験手法は、DNA や RNA、タンパク質を扱う分子生物学実験、受精卵や胚を扱う生殖発生工学実験、染色体や細胞を扱う細胞遺伝学実験などです。また、次世代シーケンサーによるゲノム解析や RNA-seq 解析、データベースを用いた情報解析なども行います。「生殖」は生物が次世代をつくりだすために大変重要な生命現象です。その多くは謎に包まれています、苦労を重ねて真実の一端が垣間見えた時、得られる喜びはとても大きいのです。



## 生殖発生科学分野 北田一博

研究室：附属ゲノムダイナミクス研究センター東棟（2階准教授室）

連絡先：Tel:3582（内線）、e-mail: kkitada@sci.hokudai.ac.jp

研究内容：

私たちの研究室では、ラットやマウスを用いた遺伝学研究と逆遺伝学研究をしています。

前者は、何らかの手法により興味あるミュータントを単離して、その表現型を徹底的に分析するとともに、原因遺伝子を同定するといった研究方法です。後者は逆に、興味ある遺伝子を先に単離して、そのノックアウトマウスやノックアウトラットの表現型を徹底的に分析するといった研究方法です。

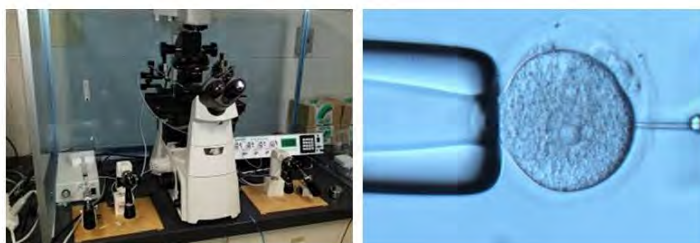
近年、前者について、大きな進展がありました。次世代シーケンサーを使って全ゲノム配列を決定する値段が非常に安くなったのです。ヒトゲノムでは一昨年から8万円台でできるようになっていましたが、昨年からはヒト以外の種でも8万円台でできるようになりました。表現型を徹底的に分析した後で、簡単に素早く原因遺伝子を同定できる時代に突入したということです。

### 次世代シーケンサー

### 30頭のサラブレッド個体の約1割の塩基配列を決定

後者についても、大きな進展がありました。CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集です。これまでは ES 細胞を用いてノックアウトマウスを作出していたため、系統確立だけでも 2 年近くかかっていました。ですので、修士の 2 年間だけでは 1 つの遺伝子しか解析できませんでしたし、もし表現型が出なかった場合は気が滅入ったものです。しかし今では、いくつもの遺伝子を同時並行でつぶしていくということが、普通になりました。今年の学生は、一人で 5 つもの遺伝子をノックアウトしました。

### マウス受精卵前核へのDNA注入



マイクロマニピレーターを使って、雄性前核にDNA溶液を注入する注入時、前核が風船のように膨らむのが解かる

皆さんは本当に幸せだと思います。次世代シーケンサーとゲノム編集という医学生物学研究を進めるうえで革命的なテクノロジーを使える時代に研究を開始できるのであります。

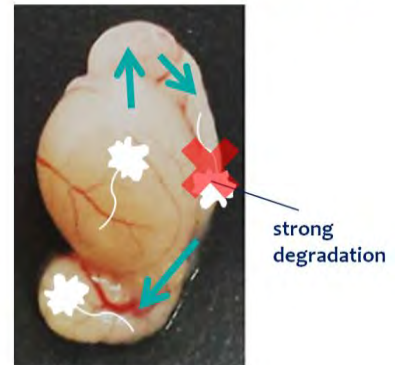
私たちの研究室では、現在、以下のような研究が進行中です。

### (1) CRISPR/Cas9 システムによる脊椎動物特異的・配偶子形成期特異的な新規遺伝子の機能解析

ヒトを含む哺乳動物で生殖にかかわる遺伝子は、生命科学研究の隠れた宝庫です。

他の研究領域では、ほとんどすべての遺伝子について機能が調べられている場合がありますが、そのような状況と大いに違います。遺伝学研究ではミュータントが必要になりますが、生殖にかかわる遺伝子のミュータントは不妊になるので維持できない、もしくは困難というパラドックスがあったためです。このような場合、逆遺伝学が力を発揮します。酵母や無脊椎動物で存在せず、配偶子形成期に特異的に発現する遺伝子は多く、研究が手つかずのものもたくさんあります。

#### ノックアウトマウスから生殖関連の遺伝子機能を探索する



### (2) 非肥満型 2 型糖尿病モデル SDT ラットの原因遺伝子探索

糖尿病は先進国では主要な慢性疾患で、ひとたび発症すると治癒せず、末期には失明や透析が必要となる腎障害が引き起こされます。したがって、様々な糖尿病の病因を特定して、新薬開発のためのターゲットを個供給することは、重要な研究対象となっています。

しかし、特に日本人に多くみられる 2 型糖尿病の遺伝的な要因について、すべてが明らかにされているわけではありません。そこで、本邦で開発された非肥満型 2 型糖尿病モデルである SDT ラットを対象として、交配試験を実施し、複数ある原因遺伝子をゲノムマッピング (QTL 解析) するとともに、最終的には原因遺伝子の同定を行う予定です。古典的な遺伝解析手法ですが、次世代シーケンサー解析を使用することにより、労力・時間・費用を抑制させることができます。

#### 非肥満型 2 型糖尿病モデル SDT ラット

