



大学共同利用機関法人 自然科学研究機構

生命創成探究センター

〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町字東山5-1

TEL.0564-59-5201 / FAX.0564-59-5202

E-mail : info@excells.orion.ac.jp

https://www.excells.orion.ac.jp/



自然科学研究機構

生命創成探究センター

Exploratory Research Center on Life and Living Systems

What is Life?

アクセス Access



<p>名古屋駅 Nagoya Sta.</p> <p>名鉄本線 約30分 Meitetsu Train 30min.</p>	<p>東岡崎駅 Higashi-Okazaki Sta.</p>	<p>名鉄バス 約5分 (竜美ヶ丘循環バス) Meitetsu Bus 5min. (Tatsumigaoka Junkan Bus)</p>	<p>竜美北1丁目 Tatsumikita 1-chome</p> <p>徒歩 約3分 On foot 3min.</p>
<p>豊橋駅 Toyohashi Sta.</p> <p>名鉄本線 約20分 Meitetsu Train 20min.</p>		<p>徒歩 約20分 On foot 20min.</p>	
<p>中部国際空港 Central Japan International Airport</p> <p>名鉄 約65分 (神宮前駅で豊橋・東岡崎方面に乗り換え) Meitetsu Train 65min. (Transfer at Jingu-mae Sta. for Toyohashi)</p>			
<p>岡崎IC Okazaki IC</p> <p>自動車 約10分 Car 10min.</p>			

生命創成探究センター
EXCELLS



2022.10

メッセージ
Message
from the Director
of ExCELLS



生命創成探究センター
センター長 根本 知己

NEMOTO, Tomomi
Director, ExCELLS

生命創成探究センターは、旧岡崎国立共同研究機構以来の学際的な研究活動の伝統を受け継ぎ、歴史ある岡崎の地に2018年4月に発足した新しい研究運動体です。新しい酒は新しい皮袋に盛れとあるように、自然科学研究機構の岡崎統合バイオサイエンスセンター、新分野創成センター、岡崎3研究所から、新進気鋭の研究者が集合し、旧来の知の世界の矩を越えた生命の概念の再構築を行うことを究極のミッションといたしました。すなわち、「命とは何か」という人類共通の根源的な知的疑問に、先端的かつ多様な科学技術や国内外を含む多層的な知的連携によって果敢に挑戦しています。発足以来の4年の間に、「みる・よむ・つくる」をキーワードに、物質と生命の境界はどこにあるのか、極限環境下で活動する生命とは何か、生命活動を支える分子は如何にして生命機能を創発しているのか、生命は人工的に構築できるのかといったテーマにアプローチし、多くの新しい知見を得つつあります。今後はこの生命創成探究センターの先端的な研究を先端共創プラットフォーム事業としてさらに拡充すると共に、連携強化プラットフォーム事業としてその成果を社会との共創に還元し推進をしていきたいと考えています。一方で、我が国の基礎的研究を取り巻く環境は決して安泰とは言えないのが実情です。経験豊富な諸先輩方の協力を得ながら、この伝統ある岡崎の地に発足した生命創成探究センターの発展に微力を尽くす所存です。皆様の一層のご支援、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

The Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS) is a new research dynamic, launched in April 2018 in the historic Okazaki, continuing the tradition of interdisciplinary research activities from the former Okazaki National Research Institutes. For the ultimate mission to reconstruct the concept of life beyond the bounds of the old world of knowledge, up-and-coming researchers have gathered from the Okazaki Institute for Integrative Bioscience, the Center for Novel Science Initiatives, and three Institutes (IMS, NIBB, NIPS) of the National Institutes of Natural Sciences, as "Pile up new wine into new wineskins." In other words, we are boldly challenging the fundamental intellectual question common to all humankind, "What is life?" through cutting-edge and diverse scientific technologies and multi-layered academic collaboration, including domestic and international cooperation. During the four years since its establishment, with the keywords of "Observe," "Read," and "Create," we have approached and are gaining new knowledge on such themes as "where is the boundary between matter and life?", "What is life in an extreme environment?" "how do the molecules generate biological functions?" and "can life be artificially created?". In the future, we intend to further expand this cutting-edge research at ExCELLS as the Advanced Co-creation Platform (ACP) and to return the results to co-creation with society and promote them as the Collaboration Enhancement Platform (CEP).

On the other hand, the environment surrounding basic research in Japan is far from stable. With the cooperation of our experienced predecessors, we will do our utmost to develop ExCELLS, established in Okazaki, a city with a long tradition. I would like to ask for your continued support and encouragement.



What is Life?

Exploratory Research Center
on Life and Living Systems

「生きているとは何か?」という人類共通の根源的な問いに真正面から立ち向かう大規模研究拠点は、世界的にも例がありません。ExCELLSは、これまでにない独創的な視点を持った多様な研究者が集い、次世代の生命科学研究を開拓する、新しい研究センターです。「みる・よむ・つくる」を基軸に、学際的かつ独創的な研究を展開していきます。

ExCELLS aims to achieve an integrative understanding of living systems beyond reductionism utilizing large-scale data analyses and synthetic biological approaches. ExCELLS provides a unique platform for cross-disciplinary research in an inter-university, collaborative environment, using the "Observe, Read, and Create" approach.



創成研究領域

Department of
Creative Research

みる
Observe

革新的な計測手法を開発し、複雑な生命システム全体の中における各構成要素のダイナミックな振る舞いをありのままに観測します。さらに、その背景にある物理化学的諸量の変化の可視化を行っていきます。

To develop innovative methods for observing dynamic behaviors of biomolecules in situ and for visualizing changes in quantities of various physical components in complex living systems.

よむ
Read

計測・観測を通じて蓄積されていく多様な生命情報の中に隠されている意味を解読し、理論体系化し、予測します。そのための情報科学・理論科学・計算科学的アプローチを進展させます。

To develop theoretical and computational approaches to decode, interpret, and predict biological patterns from varying data.

つくる
Create

生命システムを実験的に構成すること、あるいは計算機上で構築することを通じて、外部環境の変動の中で秩序創発していくロバストな生命の本質を統合的に理解することを目指します。

To understand the design principles of dynamically ordering, and robust systems in varying environment by creating experimental and computational living systems.

極限環境生命探査室

Section for Exploration of
Life in Extreme Environments

極限環境
生命探査

Exploration of Life
in Extreme Environment

深海、地下、極地、大気圏外などにおける生命体の活動を探査・解析することを目指して生命の始原形態と環境適応戦略を理解する研究を実施しています。

ExCELLS also explores living systems in extreme environments to elucidate original modes of living and adaptation strategies of organisms.

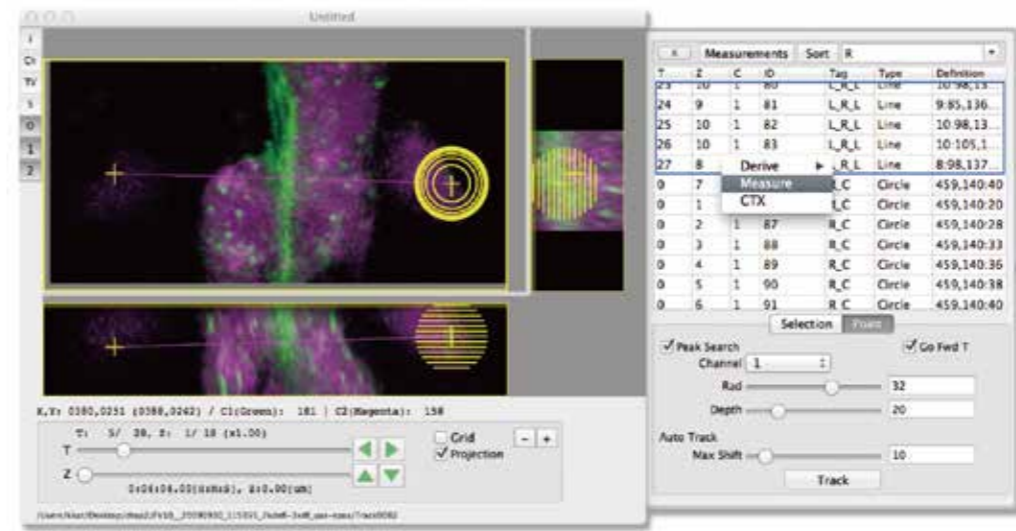
組織図 Organization Chart

生命創成探究センターは、自然科学研究機構の直轄センターです。自然科学研究機構は宇宙、エネルギー、物質、生命など各々違った使命を持つ5つの研究所と機構直轄の4センターで構成された国際的・先端的な研究を推進する自然科学分野の国際的研究拠点です。生命創成探究センターは2018年4月、コミュニティ横断型の異分野融合研究を展開し、様々な大学・研究機関等の研究者との共同研究を活性化して、新たな生命科学研究を推進するための研究組織として誕生しました。

The Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS) is one of the member centers that comprise the National Institutes of Natural Sciences (NINS). NINS is an international research center, consisting of five research institutes and four directly supervised centers, each of which is charged with a unique mission to conduct advanced research on space, energy, matter, life, and other subjects on a global scale. ExCELLS was founded in April 2018 as a research center to conduct interdisciplinary researches that transcend different scientific communities, promote collaborative research among scientists from various universities, research institutes, etc., and facilitate novel life science studies.



生物画像情報解析グループ | Bioimage Informatics Group



共焦点レーザー顕微鏡により取得した時間軸を含む4次元撮像から、半自動的に生物学的特徴を採取するためのGUIアプリケーション。ネイティブ実装とすることで、軽快かつ高性能な操作系を実現している。A native/lightweight application for semi-automatic biological feature collection tasks on 4D confocal stacks with an intuitive graphical user interface.

近年の顕微鏡観察技術の発展は、多次元化や自動化に伴い多量の画像データを生成するようになりまし。また、生物を対象とした顕微鏡観察画像は形状が不定かつ時間的に安定した性状を示すことがなく、定量的な分析を実施するのは困難です。そのため、私たちは生物学的に意味のある画像特徴を抽出するためのアルゴリズム開発ならびに機械学習基盤の導入などを実施し、生物画像の定量的な分析を行っています。

また、開発した技法を画像処理・解析パイプライン化することで、大規模な画像データ解析基盤を構築し、効率的な生物画像データ解析を実践しています。

Modern microscopic techniques used in the biological and medical fields yield large amounts of imaging data that generally include multiple dimensions, such as depth and temporal axes. These specimens take on various shapes and are temporally unstable, thus making it difficult to quantitatively analyze biological specimens. To this end, we are developing algorithms and also applying machine-learning techniques for extracting image features out of multi-dimensional images for the purpose of conducting data analysis on bio-medical images. We are also embedding these techniques into the image processing pipeline to generate large amounts of imaging data. By combining these methodologies, we are aiming to create more efficient biological data analysis or medical diagnostic techniques.

【参考文献】

■ I. Kondrychyn, D. J. Kelly, N. T. Carretero, A. Nomori, K. Kato, J. Chong, H. Nakajima, S. Okuda, N. Mochizuki, L. K. Phng, "Marcks11 modulates endothelial cell mechanoreponse to haemodynamic forces to control blood vessel shape and size", Nat. Commun. 11(1), 5476 (2020). ■ M. Kurihara, K. Kato, C. Sanbo, S. Shigenobu, Y. Ohkawa, T. Fuchigami, Y. Miyinari, "Genomic Profiling by ALAP-Seq Reveals Transcriptional Regulation by PML Bodies through DNMT3A Exclusion", Mol. Cell. 78(3):493-505.e8 (2020). ■ Y. Ohta, T. Furuta, T. Nagai, K. Horikawa, "Red fluorescent cAMP indicator with increased affinity and expanded dynamic range", Sci. Rep. 8 1-9 (2018). ■ K. Kato, B. Dong, H. Wada, M. Tanaka-Mataakatsu, Y. Yagi, S. Hayashi, "Microtubule-dependent balanced cell contraction and luminal-matrix modification accelerate epithelial tube fusion", Nat. Commun. 7 11141 (2016). ■ Y. Ohta, T. Kamagata, A. Mukai, S. Takada, T. Nagai, K. Horikawa, "Nontrivial Effect of the Color-Exchange of a Donor/Acceptor Pair in the Engineering of Förster Resonance Energy Transfer (FRET)-Based Indicators", ACS Chem. Biol. 11 1816-22 (2016).



東島 眞一 教授(併任)
HIGASHIJIMA, Shin-ichi
Professor



加藤 輝 特任助教
KATO, Kagayaki
Project Assistant Professor

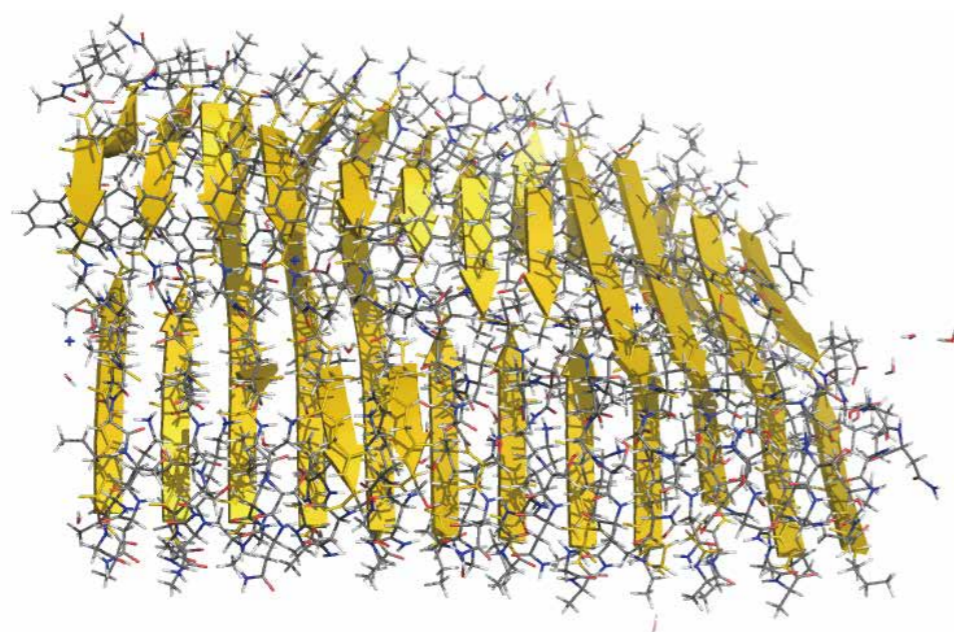


太田 裕作 特任助教
OHTA, Yusaku
Project Assistant Professor

生命分子動態シミュレーション研究グループ | Biomolecular Dynamics Simulation Group



奥村 久士 准教授
OKUMURA, Hisashi
Associate Professor



アミロイドβペプチドのアミロイド線維
Amyloid fibril of amyloid-β peptides.

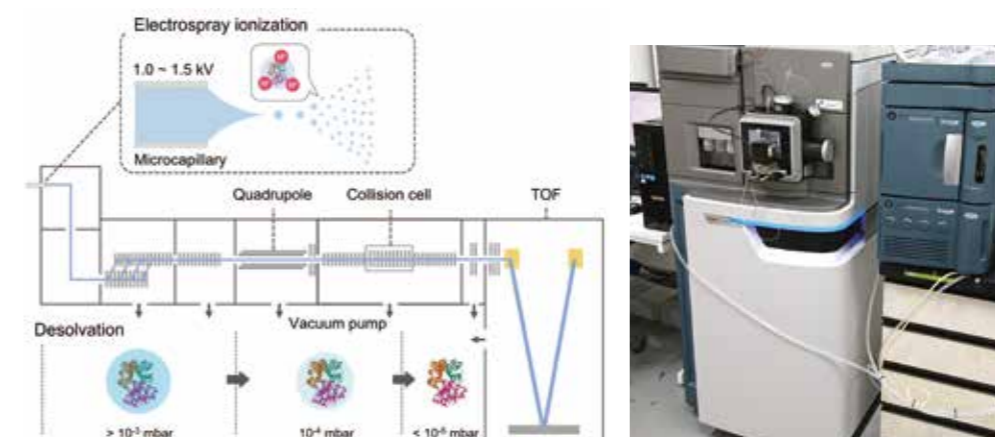
タンパク質やペプチドのような生体分子は自由エネルギー極小状態を持つため、通常の分子動力学(MD)シミュレーションではこれらの極小状態に引っかかってしまいます。この問題を解決するためこれまでにレプリカ置換法などの新しい拡張アンサンブル法を提案してきました。この方法を使っていくつかのタンパク質やペプチドの折り畳み過程を明らかにしました。さらに、タンパク質が凝集しオリゴマーやアミロイド繊維を形成することによって引き起こされる神経変性疾患への応用にも関心を持っています。レプリカ置換 MD シミュレーションによりタンパク質凝集体形成メカニズムの解明に取り組んでいます。

Biomolecules such as proteins and peptides have complicated free-energy landscape with many local minima. The conventional canonical-ensemble molecular dynamics (MD) simulations tend to get trapped in a few of the local-minimum states. To overcome these difficulties, we have proposed new generalized-ensemble algorithms, such as replica-permutation method. We apply these methods to reveal folding processes of some proteins and peptides. We are also interested in neurodegenerative diseases that are caused by protein aggregates such as oligomers and amyloid fibrils. To understand formation of these protein aggregates, we perform replica-permutation MD simulations of these systems.

【参考文献】

- S. Tanimoto, S. G. Itoh, and H. Okumura: "“Bucket brigade” using lysine residues in RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2", *Biophys. J.* 120, 3615–3627 (2021).
- H. Okumura, S. G. Itoh, K. Nakamura, T. Kawasaki, "Role of water molecules in the laser-induced disruption of amyloid fibrils observed by nonequilibrium molecular dynamics simulations", *J. Phys. Chem. B* 125, 4964-4976 (2021).
- Y. Tachi, Y. Okamoto, H. Okumura, "Conformational change of amyloid-β 40 in associated with binding to GM1-glycan cluster", *Sci. Rep.* 9, 6853 (11 pages) (2019).
- S. G. Itoh, M. Yagi-Utsumi, K. Kato, H. Okumura, "Effects of a hydrophilic/hydrophobic interface on amyloid-β peptides studied by molecular dynamics simulations and NMR experiments", *J. Phys. Chem. B* 123, 160-169 (2019).
- S. G. Itoh, H. Okumura, "Oligomer formation of amyloid-β (29-42) from its monomers using the Hamiltonian replica-permutation molecular dynamics simulation", *J. Phys. Chem. B* 120, 6555-6561 (2016).
- H. Okumura, S. G. Itoh, "Amyloid fibril disruption by ultrasonic cavitation: Nonequilibrium molecular dynamics simulations", *J. Am. Chem. Soc.* 136, 10549-10552 (2014).

生体分子相互作用計測グループ | Biomolecular Interaction Research Group



内山 進 客員教授
UCHIYAMA, Susumu
Visiting Professor

Native MSの測定原理。サンプルの電ロスプレーイオン化法によるイオン化と装置内の真空度を徐々に上げることによる穏和な脱溶媒和、そして揮発性緩衝液の使用により分子複合体を維持したままの質量分析を可能とする。

Schematic image of Native MS. Combination of electrospray ionization and gradual desolvation of samples dissolved in volatile buffer make it possible to keep whole structures of molecular complexes on mass spectrometry.

私たちのグループでは、解離会合を伴うタンパク質間相互作用について、ネイティブ質量分析法(Native MS)を使って解析を進めています。Native MSは生体高分子複合体や合成超分子のような非共有結合性の相互作用により形成された分子複合体について、その複合体を維持したまま質量決定することを可能とします。そのため、Native MSによる分子複合体の正確な質量決定を通じ、複合体の化学量論や解離定数に関する情報を得ることができます。また、私たちのグループではLC-MS/MSも可能であり、タンパク質の翻訳後修飾の同定なども行っています。当グループの質量分析技術を使った研究はExCELLSの共同利用研究として実施可能ですので、ぜひお気軽にお問い合わせ下さい。

We have been studying dynamic protein complexes using native mass spectrometry (native MS). Native MS enables molecular complexes formed through non-covalent interactions such as biological macromolecular complexes and synthetic supramolecules to keep their whole structures on mass spectrometry. Due to this strong point of native MS, we can determine the stoichiometries and dissociation constants of molecular complexes through mass spectrometry at high resolution and accuracy. Researchers who are interested in our mass spectrometry techniques can have collaboration researches with us under the collaboration scheme of ExCELLS.

【参考文献】

- Y. Kamiya, T. Satoh, A. Kodama, T. Suzuki, K. Murayama, H. Kashida, S. Uchiyama, K. Kato, H. Asanuma, "Intrastrand backbone-nucleobase interactions stabilize unwound right-handed helical structures of heteroduplexes of L-aTNA/RNA and SNA/RNA", *Commun. Chem.* 3(156) (2020).
- M. Yagi-Utsumi, A. Sikdar, C. Song, J. Park, R. Inoue, H. Watanabe, R.N. Burton-Smith, T. Kozai, T. Suzuki, A. Kodama, K. Ishii, H. Yagi, T. Satoh, S. Uchiyama, T. Uchihashi, K. Joo, J. Lee, M. Sugiyama, K. Murata, K. Kato, "Supramolecular tholos-like architecture constituted by archaeal proteins without functional annotation", *Sci. Rep.* 10(1) 1540 (2020).
- R. Murakami, Y. Yunoki, K. Ishii, K. Terauchi, S. Uchiyama, H. Yagi, K. Kato, "Cooperative Binding of KaiB to the KaiC Hexamer Ensures Accurate Circadian Clock Oscillation in Cyanobacteria", *Int. J. Mol. Sci.* 20(18) 4550 (2019).
- Y. Zhan, T. Kojima, K. Ishii, S. Takahashi, Y. Haketa, H. Maeda, S. Uchiyama, S. Hiraoka, "Temperature-controlled repeatable scrambling and induced-sorting of building blocks between cubic assemblies", *Nat. Commun.* 10(1) 1440 (2019).
- T. Uchihashi, Y. Watanabe, Y. Nakazaki, T. Yamasaki, H. Watanabe, T. Maruno, K. Ishii, S. Uchiyama, C. Song, K. Murata, R. Iino, T. Ando, "Dynamic structural states of ClpB involved in its disaggregation function", *Nat. Commun.* 9(1) 2147 (2018).

生命分子動秩序創発研究グループ | Biomolecular Organization Research Group



加藤 晃一 教授
KATO, Koichi
Professor



分野横断的なアプローチにより生命分子の動秩序創発の原理を探究します。
We explore the principles underlying biomolecular organization by multidisciplinary approaches.

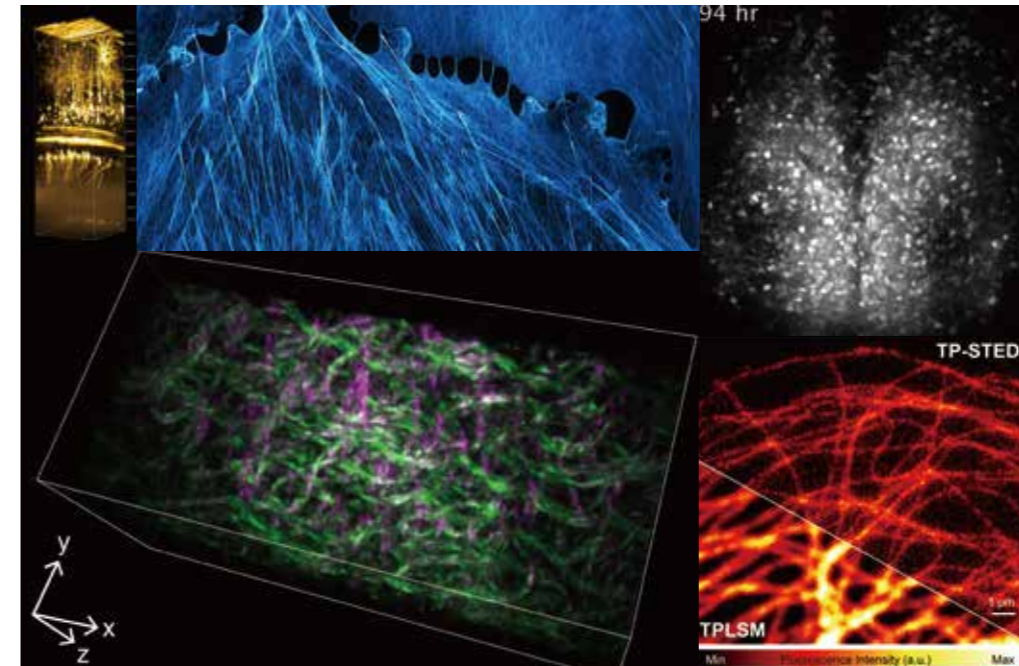
生命現象の特質は、システムを構成する多数の分子素子がダイナミックな離合集散を通じて秩序構造を形成し、外的環境との相互作用を行いつつ、自律的に時間発展していくことにあります。従来の要素還元的アプローチは生命体を構成する分子素子に関する情報の網羅的な集積を実現しました。しかしながら、それらの生命素子が自律的に柔軟かつロバストな高次秩序を形成するメカニズムを理解することが、「生きているとは何か?」を考えるうえで本質的に重要です。私達は、分野横断的なアプローチにより、内的複雑性を秘めた生命分子素子が動的な秩序を形成して高次機能を創発する仕組みを解き明かすことを目指しています。

Living systems are characterized by the dynamic assembly and disassembly of various self-organized biomolecules in response to external environmental changes. Omics-based approaches developed in recent decades have provided a comprehensive understanding of biomolecules as parts of living organisms. However, fundamental questions concerning how these biomolecules are ordered autonomously to form flexible and robust systems remain unanswered. To acquire an integrative understanding of the principles underlying biomolecular organization, we employ multidisciplinary approaches based on detailed analyses of dynamic structures and interactions of biomolecules using molecular and cellular biology techniques accompanied by synthetic and computational techniques.

【参考文献】

■ T. Satio, H. Yagi, C.W. Kuo, K.H. Koo, K. Kato, "An embeddable molecular code for Lewis X modification through interaction with fucosyltransferase 9", *Commun. Biol.* 5, 676 (2022). ■ S. Yanaka, S. Nishiguchi, R. Yogo, H. Watanabe, J. Shen, H. Yagi, T. Uchihashi, K. Kato, "Quantitative visualization of the interaction between complement component C1 and immunoglobulin G: The effect of CH1 domain deletion", *Int. J. Mol. Sci.* 23, 2090 (2022). ■ T. Watanabe, H. Yagi, S. Yanaka, T. Yamaguchi, K. Kato, "Comprehensive characterization of oligosaccharide conformational ensembles with conformer classification by free-energy landscape via reproductive kernel Hilbert space", *Phys. Chem. Chem. Phys.* 23, 9753-9760 (2021). ■ H. Yagi, M. Yagi-Utsumi, R. Honda, Y. Ohta, T. Saito, M. Nishio, S. Ninagawa, K. Suzuki, T. Anzai, Y. Kamiya, K. Aoki, M. Nakanishi, T. Satoh, K. Kato, "Improved secretion of glycoproteins using an N-glycan-restricted passport sequence tag recognized by cargo receptor", *Nature Commun.* 11, 1368 (2020).

バイオフィotonics研究グループ | Biophotonics Research Group



様々な生体試料のバイオイメーjing
Bio-imaging of various biological samples.



根本 知己 教授
NEMOTO, Tomomi
Professor



榎木 亮介 准教授
ENOKI, Ryosuke
Associate Professor

バイオフィotonics研究グループでは、先端的なレーザー技術、非線形光学、ナノ材料科学などの科学技術を駆使し、革新的なバイオイメーjing方法論の開発とその生命科学への応用を探索しています。今まで我々は、生きたままの状態でも非侵襲的に身体の深部を観察可能な2光子イメーjing法を開拓してきました。このテクノロジーに基づいて、生体試料における一分子超解像イメーjing、超長期観察や光操作へと展開しています。これらを活用し、生理機能の定量的な解析法を確立することで、脳神経回路や開口放出、分泌、生体リズム、がんモデルなどの生体機能の分子基盤の解明とその創発原理の理解を目指します。

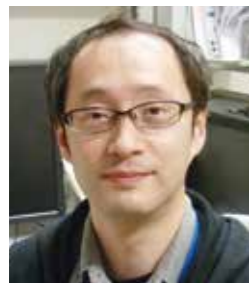
The Biophotonics Research Group explores the development of innovative bio-imaging methodologies and their application to life sciences using advanced laser technology, nonlinear optics, nanomaterials science, and other scientific techniques. Up to now, we have pioneered two-photon imaging methods that enable us to observe deep parts of the body in a non-invasive manner in a living state. Based on this technology, we are developing single-molecule super-resolution imaging, ultra-long-term observation, and optical manipulation of biological specimens. Our quantitative analysis methods for physiological functions will elucidate the molecular bases and the emergent principles of biological functions, including neural functions, exocytosis/secretion, biological rhythms, and cancer.

【参考文献】

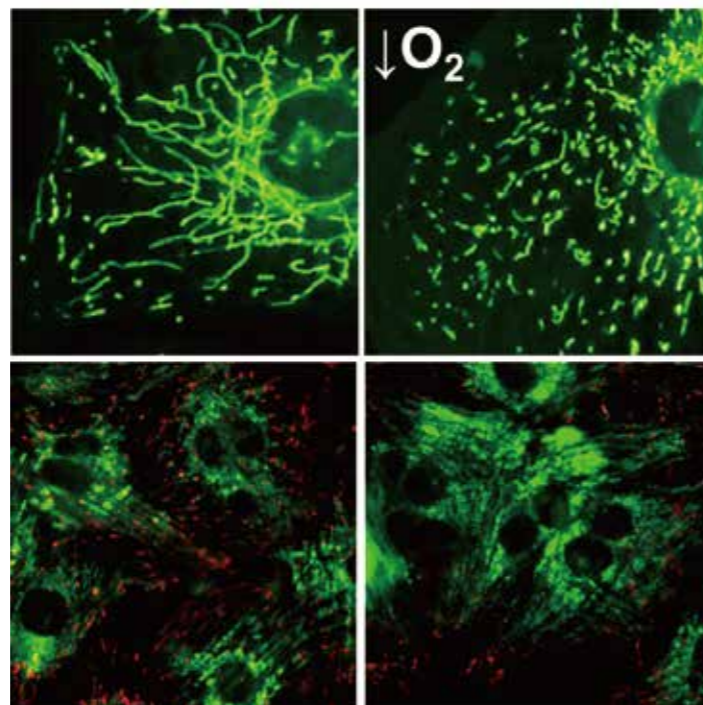
■ K. Yamaguchi, K. Otomo, Y. Kozawa, M. Tsutsumi, T. Inose, K. Hirai, S. Sato, T. Nemoto*, J. Uji-I*, (*corresponding authors), "Adaptive Optical Two-photon Microscopy for Surface profiled Living Biological Specimens", *ACS Omega* 6, 438-447 (2021). ■ T. Maejima, Y. Tsuno, S. Miyazaki, Y. Tsuneoka, E. Hasegawa, M. Islam, R. Enoki, T. Nakamura, M. Mieda, "GABA from vasopressin neurons regulates the time at which suprachiasmatic nucleus molecular clocks enable circadian behavior", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 118, e2010168118-1 - e2010168118-11 (2021). ■ T. Takahashi, H. Zhang, R. Kawakami, K. Yarinome, M. Agetsuma, J. Nabekura, K. Otomo, Y. Okamura, T. Nemoto T, "PEO-CYTOP Fluoropolymer Nanosheets as a Novel Open-Skull Window for Imaging of the Living Mouse Brain", *iScience* 23, 101579-1 - 101579-13 (2020). ■ H. Ishii, K. Otomo, J.H. Hung, M. Tsutsumi, H. Yokoyama, T. Nemoto, "Two-photon STED nanoscopy realizing 100-nm spatial resolution utilizing high-peak-power sub-nanosecond 655-nm pulses", *Biomed. Opt. Express* 10, 3104-3113 (2019). ■ M. Inoue, A. Takeuchi, S. Manita, S.I. Horigane, M. Sakamoto, R. Kawakami, K. Yamaguchi, K. Otomo, H. Yokoyama, R. Kim, T. Yokoyama, S. Takemoto-Kimura, M. Abe, M. Okamura, Y. Kondo, S. Quirin, C. Ramakrishnan, T. Imamura, K. Sakimura, T. Nemoto, M. Kano, H. Fujii, K. Deisseroth, K. Kitamura, H. Bitto, "Rational engineering of XCaMPs, a multicolor GECI suite for in vivo imaging of complex brain circuit dynamics", *Cell* 177, 1346-1360 (2019).



西田 基宏 教授
NISHIDA, Motohiro
Professor



西村 明幸 特任准教授
NISHIMURA, Akiyuki
Project Associate Professor



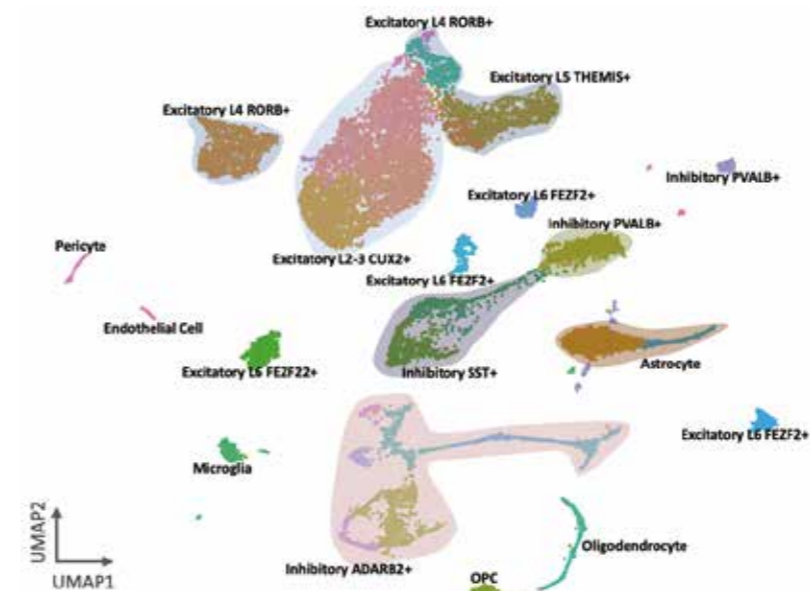
低酸素ストレス(右)による心筋ミトコンドリア分裂誘導(上)と膜電位変化(脱分極:下)
Changes in mitochondrial morphology (fission: upper) and membrane potential (depolarization: lower) of cardiomyocytes by hypoxic stress.

生体の心循環システムは、心筋、血管平滑筋、骨格筋といった様々な筋細胞組織によって精密に制御されています。我々はタンパク質間相互作用を介するミトコンドリア品質管理の筋細胞に共通する制御機構を明らかにし、これを基に健康長寿社会の実現に資する革新的な医療戦略を構築することを目指しています。その一例として、我々は様々な環境条件下でのミトコンドリアの形態構造変化と膜電位の“揺らぎ(mitoflash)”を同時計測することで、ミトコンドリア品質管理制御と筋細胞の可塑性との因果関係を明らかにするための生理学的研究を進めています。

Cardiocirculatory system is precisely maintained by the multilevel interactions among muscular organs including heart, blood vessels, and skeletal muscles. We aim to elucidate the common mechanism underlying regulation of muscular potentiality via protein-protein interactions, and establish an innovative strategy to promote healthy life expectancy in mammals. For example, we simultaneously observe morphological changes of mitochondria (remodeling) and fluctuation of their membrane potential (i.e., mitoflash) under various conditions, to read the causal relationship between mitochondrial quality control and muscular stress resilience.

【参考文献】

- K. Shimoda, A. Nishimura, C. Sunggip, T. Ito, K. Nishiyama, T. Tanaka, H. Tozaki-Saitoh, M. Tsuda, M. Nishida, "Modulation of P2Y6R expression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling in mice", *Sci. Rep.* 10, 13926 (2020).
- S. Sudi, T. Tanaka, S. Oda, K. Nishiyama, A. Nishimura, C. Sunggip, S. Mangmool, T. Numaga-Tomita, M. Nishida, "TRPC3-Nox2 axis mediates nutritional deficiency-induced cardiomyocyte atrophy", *Sci. Rep.* 9, 9785 (2019).
- K. Nishiyama, T. Numaga-Tomita, Y. Fujimoto, T. Tanaka, C. Toyama, A. Nishimura, T. Yamashita, N. Matsunaga, S. Koyanagi, Y. T. Azuma, Y. Ibuki, K. Uchida, S. Ohdo, M. Nishida, "Ibudilast attenuates doxorubicin-induced cytotoxicity by suppressing formation of TRPC3-Nox2 protein complexes", *Br. J. Pharmacol.* 176, 3723-3738 (2019).
- A. Nishimura, K. Shimoda, T. Tanaka, T. Toyama, K. Nishiyama, Y. Shinkai, T. Numaga-Tomita, D. Yamazaki, Y. Kanda, T. Akaike, Y. Kumagai, M. Nishida, "Depolysulfidation of Drp1 induced by low-dose methylmercury exposure increases cardiac vulnerability to hemodynamic overload", *Sci. Signal.* 12, eaaw1920 (2019).
- A. Nishimura, T. Shimauchi, T. Tanaka, K. Shimoda, T. Toyama, N. Kitajima, T. Ishikawa, N. Shindo, T. Numaga-Tomita, S. Yasuda, Y. Sato, K. Kuwahara, Y. Kumagai, T. Akaike, T. Ide, A. Ojida, Y. Mori, M. Nishida, "Hypoxia-induced interaction of filamin with Drp1 causes mitochondrial hyperfission-associated myocardial senescence", *Sci. Signal.* 11, eaat5185 (2018).



マーモセット大脳新皮質における1細胞核トランスクリプトーム解析。多様な神経細胞やグリア細胞が認められる。
Single-nucleus RNA-seq reveals various types of brain cells in the marmoset cortex



郷 康広 特任准教授
GO, Yasuhiro
Project Associate Professor

時空間的な遺伝子発現調節は、細胞・組織・個体の諸階層における適切な構築と機能の遂行に必須です。疾患動物モデルにおける遺伝子発現動態に関する包括的な解析は、さまざまなヒト疾患の分子の因果関係の理解につながります。現在、我々の研究グループでは霊長類疾患モデルの脳を用いて、時空間的な遺伝子発現調節機構をマクロスケール(脳機能領域)から1細胞レベルにわたり解析しています。加えて、精神神経関連遺伝子に遺伝子解析を行い、新たな自然発症疾患モデルの作製も行っています。これらの研究を通じて、ヒト疾患、特に精神神経疾患のための霊長類疾患モデルの作製を行い、病態の理解と解明に向けた研究を推進しています。

Spatiotemporal transcriptome regulations are essential for the proper construction of brain structure and function. Comprehensive analyses of the dynamics and the architecture of transcriptome in both wild and diseased animal models also lead to understanding the molecular causality of the human neuropsychiatric disease. Currently, our group examines the spatiotemporal transcriptome dynamics using the primate brain to identify the spatiotemporal-specific modulating genes from macro-scale to single-cell levels. This study aims to identify the molecular dynamics and trajectories between proper and atypical brain gene expressional networks. Additionally, we perform a massive population genetic analysis in primates to identify an individual with a spontaneous loss-of-functional (LoF) mutation in the neuropsychiatric-related genes and aim to make primate disease models for the neuropsychiatric study.

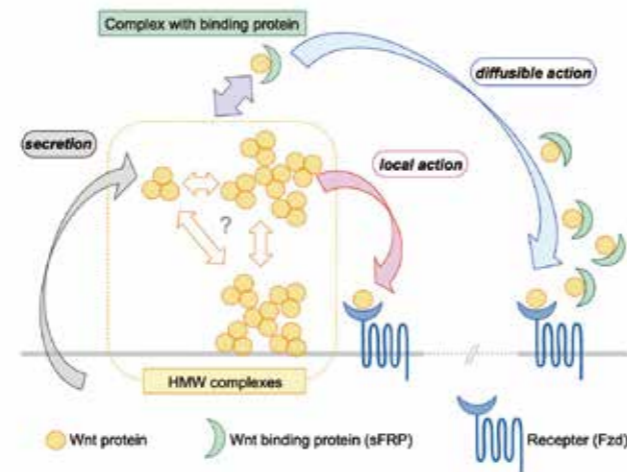
【参考文献】

- K. Hiraga, YU. Inoue, J. Asami, M. Hotta, Y. Morimoto, S. Tatsumoto, M. Hoshino, Y. Go, T. Inoue, "Redundant type II cadherins define neuroepithelial cell states for cytoarchitectonic robustness", *Commun Biol.* 3: 574 (2020).
- C. Xu, Q. Li, O. Efimova, L. He, S. Tatsumoto, V. Stepanova, T. Oishi, T. Udono, K. Yamaguchi, S. Shigenobu, A. Kakita, H. Nawa, P. Khaitovich, Y. Go, "Human-specific features of spatial gene expression and regulation in eight brain regions", *Genome Res.* 28: 1097-1110 (2018).
- T. Shimogori, A. Abe, Y. Go, T. Hashikawa, N. Kishi, SS. Kikuchi, Y. Kita, K. Niimi, H. Nishibe, M. Okuno, K. Saga, M. Sakurai, M. Sato, T. Serizawa, S. Suzuki, E. Takahashi, M. Tanaka, S. Tatsumoto, M. Toki, M. U, Y. Wang, K.J. Windak, H. Yamagishi, K. Yamashita, T. Yoda, AC. Yoshida, C. Yoshida, T. Yoshimoto, H. Okano, "Digital gene atlas of neonate common marmoset brain", *Neurosci Res.* 128: 1-13 (2018).
- S. Tatsumoto, Y. Go (co-first), K. Fukuta, H. Noguchi, T. Hayakawa, M. Tomonaga, H. Hirai, T. Matsuzawa, K. Agata, A. Fujiyama, "Direct estimation of de novo mutation rates in a chimpanzee parent-offspring trio by ultra-deep whole genome sequencing", *Sci Rep.* 7(1): 13561 (2017).
- K. Yoshida, Y. Go, I. Kushima, A. Toyoda, A. Fujiyama, H. Imai, N. Saito, A. Iriki, N. Ozaki, M. Isoda, "Single-neuron and genetic correlates of autistic behavior in macaque", *Sci Adv.* 2(9): e1600558 (2016).

発生シグナル創成研究グループ | Developmental Signaling Research Group



高田 慎治 教授
TAKADA, Shinji
Professor



Wntタンパク質の複合体形成により組織内での拡散が制御されることを示すモデル。Wntホモ三量体は、高分子複合体(HMW)の最小単位であり、三量体とHMW複合体の両方が細胞外環境に存在する。HMW複合体は、おそらく細胞膜と結合しやすいために移動性が低下し、その結果、Wntの拡散範囲が制限される。これらの複合体中のWnt分子は、Frizzled受容体(Fzd)と局所的に相互作用することで解離し、その結果、短距離のシグナル伝達(局所作用)へと繋がる。一方、三量体やHMW複合体は、sFRPなどの可溶性Wnt結合タンパク質(パートナータンパク質)との相互作用によって解離し、その結果形成されたWnt結合タンパク質とのヘテロ複合体は拡散性を増し、Wntの拡散範囲が拡大する(拡散性作用)。

Model of Wnt protein diffusion: Wnt trimers are the smallest unit of the HMW complex. Both the trimer and the HMW complex appear to exist in the extracellular milieu although it is uncertain when the assembly to the HMW complex occurs during the process of Wnt secretion. The HMW complex is probably less mobile when interacting with the plasma membrane, resulting in the restriction of Wnt diffusion range. Some Wnt molecules can be dissociated by local interaction with Frizzled receptor (Fzd), resulting in a short-range signal (local action). In contrast, the HMW complex, probably as well as the trimer itself, can also be dissociated by interaction with soluble Wnt binding protein (partner protein), including sFRP. By this dissociation, Wnt turns to be more mobile and its diffusion range is expanded (diffusible action).

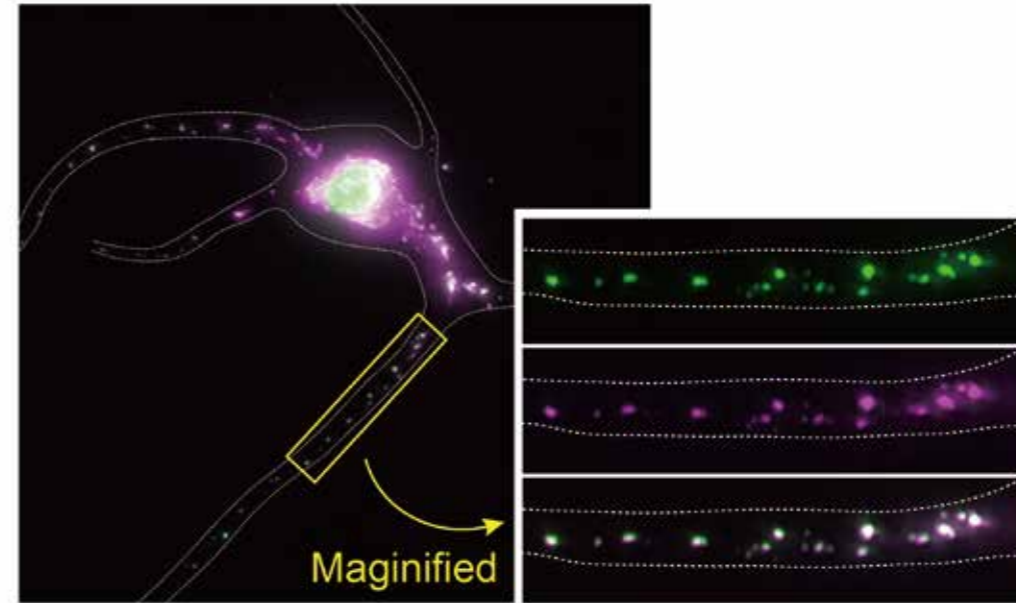
細胞間の情報伝達は動物組織の形成に重要であり、ここではさまざまな分泌性シグナルタンパク質が機能します。しかしながら、このような分泌性シグナルタンパク質が組織内で実際にどのように分布し、その分布がどのような意味を持ち、さらにさまざまな生理的要因によってどのように調節されるのかといった問題は十分な理解が得られていません。私たちの主な目標の1つは、分泌性シグナルタンパク質であるWntの動態や特性を明らかにし、動物組織が持つ頑強性や柔軟性を、Wntによる細胞間情報伝達の特長やWnt分子そのものの特性から階層縦断的に理解することです。

Cell-to-cell communication is important for the formation of animal tissues, where a variety of secreted signaling proteins function. In general, these proteins are considered to be distributed in tissues forming concentration gradient. However, the actual distribution of these secreted signaling proteins in tissues, the significance of this distribution, and how it is regulated by various physiological factors are not well understood. One of our main goals is to elucidate the dynamics and properties of Wnt, a secreted signaling protein, and to understand the robustness and flexibility of animal tissues, based on the properties of Wnt-mediated cell-to-cell signaling and the properties of the Wnt molecule itself.

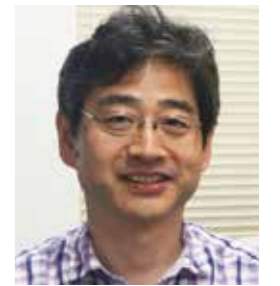
【参考文献】

- Y. Mii, K. Nakazato, C-G. Pack, T. Ikeda, Y. Sako, A. Mochizuki, M. Taira, S. Takada, "Quantitative analyses reveal extracellular dynamics of Wnt ligands in *Xenopus* embryos", *eLife*;10:e55108 (2021).
- K. Okada, S. Takada, "The second pharyngeal pouch is generated by dynamic remodeling of endodermal epithelium in zebrafish", *Development*, 147, dev.194738 (2020).
- T. Shinozuka, R. Takada, S. Yoshida, S. Yonemura, S. Takada, "Wnt produced by stretched roof-plate cells is required for the promotion of cell proliferation around the central canal of the spinal cord", *Development*, 146, pii: dev159343 (2019).
- R. Takada, Y. Mii, E. Krayukhina, Y. Maruyama, K. Mio, Y. Sasaki, T. Shinkawa, C-G. Pack, Y. Sako, C. Sato, S. Uchiyama, S. Takada, "Assembly of protein complexes restricts diffusion of Wnt3a proteins", *Commun. Biol.* 1, 165 (2018).
- Y. Mii, T. Yamamoto, R. Takada, S. Mizumoto, M. Matsuyama, S. Yamada, "S. Takada, "M. Taira, (*corresponding authors) , "Roles of two types of heparan sulphate clusters in Wnt8 distribution and signalling in *Xenopus*", *Nature Commun.* 8, 1973 (2017).

神経分子動態生物学研究グループ | Dynamic Molecular Neurobiology Group



マウス大脳由来のニューロンのRNA顆粒に局在する2種類の因子(緑、マゼンタ)のライブイメージング。拡大画像の点状の構造は、樹状突起に輸送されたRNA顆粒。Live imaging of two factors (green and magenta) localized in RNA granules of neurons derived from mouse cerebrum. The punctate structures in the magnified images are RNA granules transported to dendrites.



椎名 伸之 准教授
SHIINA, Nobuyuki
Associate Professor

長期記憶の形成には、ニューロン間を接続するシナプスの長期的な増強が必要です。そのためには、シナプス近傍へmRNAを輸送してシナプス増強に必要なタンパク質を合成する「局所的翻訳」が重要です。私たちは、局所的翻訳装置「RNA顆粒」の研究を行っています。RNA顆粒は、液-液相分離により形成される流動性を持った構造体です。その流動性をいかに制御することでmRNA輸送と局所的翻訳の時空間制御を実現しているのか？またその結果、どのタンパク質を合成し、どのような仕組みでシナプスを増強して長期記憶を形成するのか？分子レベルからマウスの行動レベルまで多階層に渡る研究を行うことによって、その理解を目指しています。

The formation of long-term memory requires long-term potentiation of synapses that connect neurons. For long-term synaptic potentiation, "local translation" achieved by mRNA transport to the vicinity of synapses and subsequent protein synthesis plays a vital role. Our research focuses on the local translation machinery "RNA granule", which is a fluid structure formed by liquid-liquid phase separation. "How is the fluidity of RNA granules regulated to control mRNA transport and local translation spatiotemporally?" And as a result, "Which proteins are locally synthesized and how do they potentiate synapses to form long-term memory?" We aim to answer these questions by conducting multi-level studies from the molecular level to the behavioral level of mice.

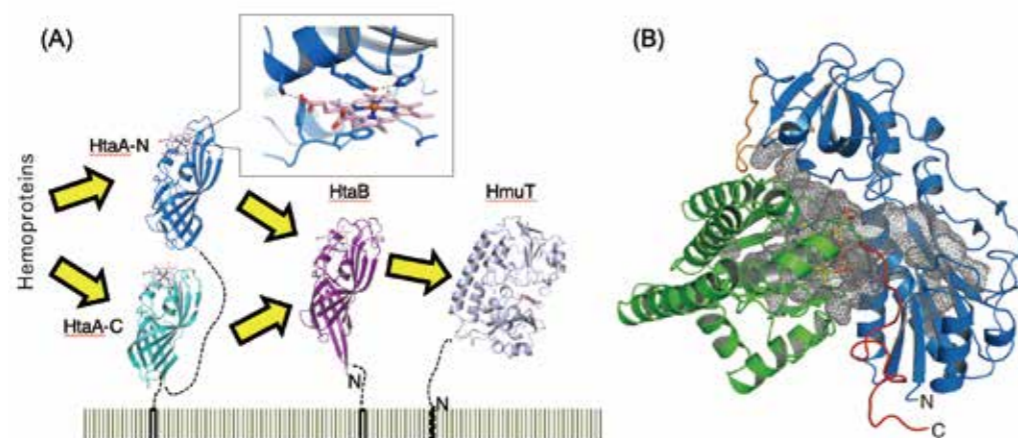
【参考文献】

- K. Nakazawa, Y. Shichino, S. Iwasaki, N. Shiina, "Implications of RNG140 (caprin2)-mediated translational regulation in eye lens differentiation", *J. Biol. Chem.* 295, 15029-15044 (2020).
- R. Ohashi, N. Shiina, "Cataloguing and selection of mRNAs localized to dendrites in neurons and regulated by RNA-binding proteins in RNA granules", *Biomolecules* 10, 167 (2020).
- N. Shiina, "Liquid- and solid-like RNA granules form through specific scaffold proteins and combine into biphasic granules", *J. Biol. Chem.* 294, 3532-3548 (2019).
- K. Nakayama, R. Ohashi, Y. Shinoda, M. Yamazaki, M. Abe, A. Fujikawa, S. Shigenobu, A. Futatsugi, M. Noda, K. Mikoshiba, T. Furuichi, K. Sakimura, N. Shiina, "RNG105/caprin1, an RNA granule protein for dendritic mRNA localization, is essential for long-term memory formation", *eLife* 6, e29677 (2017).
- R. Ohashi, K. Takao, T. Miyakawa, N. Shiina, "Comprehensive behavioral analysis of RNG105 (Caprin1) heterozygous mice: Reduced social interaction and attenuated response to novelty", *Sci. Rep.* 6, 20775 (2016).

金属生命科学研究グループ | Metallobiology Group



青野 重利 教授
AONO, Shigetoshi
Professor



(A) コリネバクテリアのヘム取り込み系を構成するヘム結合・輸送タンパク質(HtaA, HtaB, HmuT)の構造。細胞表面に存在するこれらのタンパク質間において、黄色矢印で示すような経路でヘムが輸送され、細胞内へと取り込まれる。(B) Ni-Fe型ヒドロゲナーゼの活性中心の構成要素であるCOの生合成を触媒する酵素HypXの結晶構造。分子内部のキャビティー(灰色メッシュで表示)中に保持されているCoAのホルミル化によるformyl-CoAの生成と、formyl-CoAの脱カルボニル反応が連続して進行することによりCOが生合成される。

(A) Structure of the heme uptake machinery consisting of HtaA, HtaB, and HmuT in corynebacterial. Heme molecules are transported among these proteins on the cell surface of corynebacteria in order as shown in yellow arrows. (B) Structure of HypX responsible for biogenesis of CO, which is used as a component of the active site of Ni-Fe hydrogenase. CoA retained in the cavity (grey mesh) is formylated to form formyl-CoA, from which CO is produced by decarbonylation reaction.

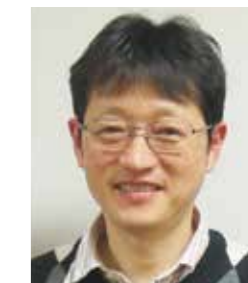
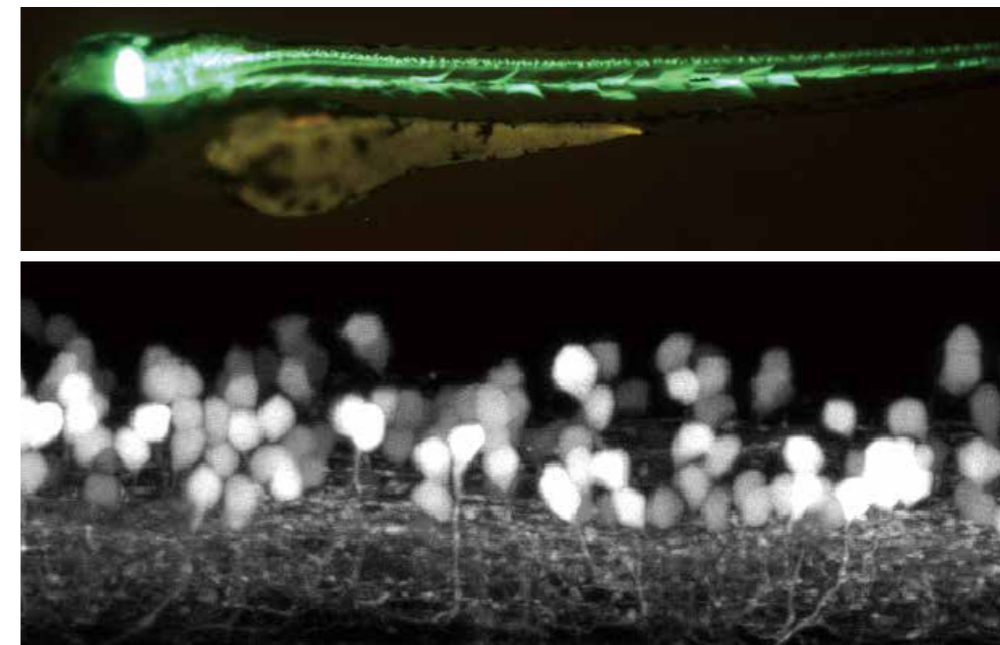
金属タンパク質は、生物のエネルギー代謝、物質代謝、情報伝達などにおいて重要な役割を担っています。これら金属タンパク質の構造機能相関の解明は、金属タンパク質や金属イオンが様々な生理機能を如何にして制御しているかを理解する上で必要不可欠なものです。我々の研究グループでは、生化学、分子生物学、構造生物学、無機化学、物理化学といった様々な研究分野の研究手法を駆使することにより、これら金属タンパク質、なかでも金属含有転写調節因子、ヘム含有ガスセンサータンパク質、金属タンパク質生合成システム、遷移金属イオン/遷移金属錯体輸送システムなどを中心に、これらの構造機能相関の解明を目指して研究を行っています。

Transition metal ions and metalloproteins play crucial roles in biological energy and substance metabolisms and signal transduction processes. The elucidation of the structure and function of these metalloproteins is central to understanding the regulatory mechanisms associated with biological functioning. We are currently elucidating the structure-function relationships of metalloproteins using experimental methods in the areas of biochemistry, molecular biology, structural biology, inorganic chemistry, and physical chemistry. Our research interest is especially focusing on transition metal ion-containing transcriptional regulators, heme-based gas sensor proteins, biosynthetic machinery of metalloproteins, and transition metal ions/complexes transport systems.

【参考文献】

- N. Muraki, K. Takeda, D. Nam, M. Muraki, S. Aono, "Structural characterization of thermoglobin from a hyperthermophilic Bacterium Aquifex aeolicus", Chem. Lett. 50, 603-606 (2021).
- M. Nishinaga, H. Sugimoto, Y. Nishitani, S. Nagai, S. Nagatoishi, N. Muraki, T. Tosha, K. Tsumoto, S. Aono, Y. Shiro, H. Sawai, "Heme controls the structural rearrangement of its sensor protein mediating bacterial survival", Commun. Biol. 4, 467 (2021).
- N. Muraki, C. Kitatsujii, Y. Okamoto, T. Uchida, K. Ishimori, S. Aono, "Structural basis for heme transfer reaction in heme uptake machinery from Corynebacteria", Chem. Commun. 55, 13864-13867 (2019).
- N. Muraki, K. Ishii, S. Uchiyama, S. G. Itoh, H. Okumura, S. Aono, "Structural characterization of HypX responsible for CO biosynthesis in the maturation of NiFe-hydrogenase", Commun. Biol. 2, 385 (2019).
- A. Pavlou, H. Yoshimura, S. Aono, E. Pinakoulaki, "Protein Dynamics of the Sensor Protein HemAT as Probed by Time-Resolved Step-Scan FTIR Spectroscopy", Biophys. J. 114, 584-591 (2018).

神経ネットワーク創発研究グループ | Neuronal Networks Research Group



東島 眞一 教授
HIGASHIJIMA, Shin-ichi
Professor

脊髄V1神経細胞(転写因子En1を発現する神経細胞)でGFPを発現するトランスジェニックフィッシュ。上段は幼魚の全体像、下段は脊髄部分の拡大像。
Transgenic zebrafish that express GFP in spinal V1 neurons (neurons that express transcription factor En1). The top panel shows a low magnification view of the transgenic fish, while the bottom panel shows a high magnification view of the spinal cord.

我々のグループは、ゼブラフィッシュ幼魚を用い、遺伝子発現の違いによって規定されるさまざまなタイプの神経細胞の形態と機能を調べています。我々のアプローチでキーとなるテクニックは、トランスジェニックゼブラフィッシュを作製することによって、特定のクラスの神経細胞を生きたまま可視化することです。それにより、当該神経細胞の発生過程をダイレクトにトレースすることが可能になり、また、当該神経細胞にターゲットして電気生理学的解析を行うことが可能となります。特に最近では、独自に開発した、電動回転ステージを用いたカスタム顕微鏡を用い、姿勢制御に関わる神経回路の構成と動作機構の研究を精力的に進めています。

Using larval zebrafish, we are studying the morphology and functional properties of spinal neurons that express a particular transcription factor. Central to our approach is to visualize transcription factor positive cells by making transgenic zebrafish that express fluorescent proteins in these cells. Such transgenic fish allow us to trace development of specific types of neurons, and allow us to perform targeted electrophysiological recordings. Quite recently, we built a microscope that tilts a sample with an objective lens 360 degree during calcium imaging. By using this system, we are actively investigating neuronal circuits that are involved in postural control.

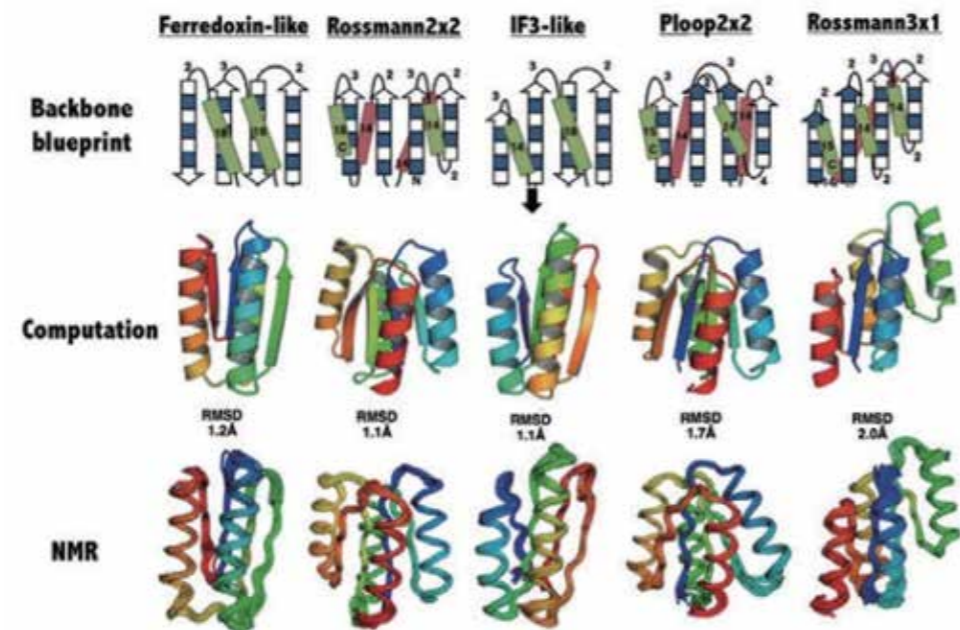
【参考文献】

- Y. Uemura, K. Kato, K. Kawakami, Y. Kimura, Y. Oda, S. Higashijima, "Neuronal circuits that control rhythmic pectoral fin movements in zebrafish", Journal of Neuroscience 40 6678-6690 (2020).
- C. Satou, T. Sugioka, Y. Uemura, T. Shimazaki, P. Zmarz, Y. Kimura, S. Higashijima, "Functional diversity of glycinergic commissural inhibitory neurons in larval zebrafish", Cell Reports 30 3036-3050 (2020).
- Y. Kimura, S. Higashijima, "Regulation of locomotor speed and selection of active sets of neurons by V1 neurons", Nature Communications 10 2268 (2019).
- T. Shimazaki, M. Tanimoto, Y. Oda, S. Higashijima, "Behavioral role of the reciprocal inhibition between a pair of Mauthner cells during fast escapes in zebrafish", Journal of Neuroscience 39 1182-1194 (2019).



古賀 信康 准教授
KOGA, Nobuyasu
Associate Professor

OUR DESIGNS FOR VARIOUS PROTEIN TOPOLOGIES



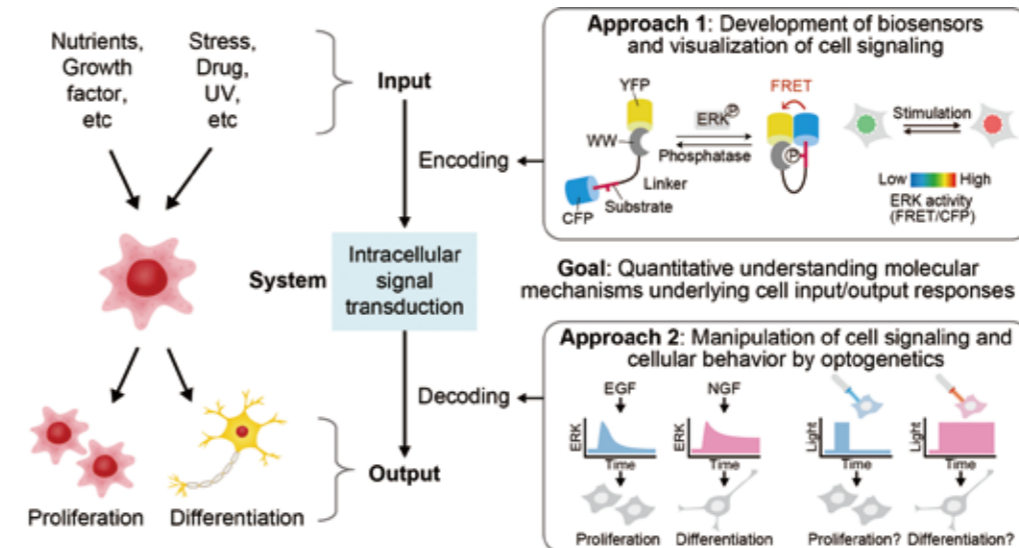
これまでに設計されたタンパク質
De novo designed protein structures

私達はタンパク質分子を「つくる」ことで生命の構築原理に迫ります。タンパク質は、アミノ酸配列に従いほどけた紐の状態から特異的な立体構造に折り畳み、機能を発現しています。現在観測される自然界のタンパク質の姿は、自然が何十億年をかけて創り上げた“完成品”であり、それらを解析するのみではタンパク質の動作メカニズムを明らかにすることは困難です。私達は、タンパク質の構造形成や機能発現に関する仮説を立て、それらを基に新規タンパク質を計算機上でデザインし、そのデザインしたタンパク質がどのように振る舞うのか生化学実験で調べるというアプローチで、タンパク質の構造構築および機能発現原理の解明を行っています。

Protein molecules spontaneously fold into unique three-dimensional structures specified by their amino acid sequences from random coils to carry out their functions. Many of protein studies have been performed by analyzing naturally occurring proteins. However, it is difficult to reach fundamental working principles of protein molecules only by analyzing naturally occurring proteins, since they have evolved in their particular environments spending billions of years. In our lab, we explore the principles by computationally designing protein molecules completely from scratch and experimentally assessing how they behave.

【参考文献】

■ N. Koga, R. Koga, G. Liu, J. Castellanos, G. T. Montelione, D. Baker, "Role of backbone strain in de novo design of complex α/β protein structures", Nature Communications, 12, 3921 (2021). ■ R. Koga, M. Yamamoto, T. Kosugi, N. Kobayashi, T. Sugiki, T. Fujiwara, N. Koga, "Robust folding of a de novo designed ideal protein even with most of the core mutated to valine", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 117(49), 31149-31156 (2020). ■ R. Koga, N. Koga, "Consistency principle for protein design", Biophysics and Physicobiology, 16, 304-309 (2019). ■ Y. Lin, N. Koga, S. M. Vorobiev, D. Baker, "Cyclic oligomer design with de novo α/β -proteins", Protein Science, 26(11), 2187-2194 (2017). ■ Y. Lin, N. Koga, R. Koga, G. Liu, A. F. Clouser, G. T. Montelione, D. Baker, "Control over overall shape and size in de novo designed proteins", Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 112(40), E5478-5485 (2015).



青木 一洋 教授
AOKI, Kazuhiro
Professor

細胞は外部環境からさまざまな刺激 (input) 感知し、その情報を細胞内シグナル伝達系 (System) で情報処理することで、適応的な表現型を出力 (output) することで恒常性を維持します。私たちはこの入出力応答、つまり符号化 (encoding) と逆符号化 (decoding) の原理を蛍光イメージング (approach 1) と光遺伝学 (approach 2) によって明らかにすることで、細胞の入出力応答の根底にある分子機構を定量的に理解したいと考えています。

The cell senses various stimuli (input) from the external environment and processes the information with the intracellular signal transduction system (system) to output an adaptive phenotype to maintain homeostasis. We would like to quantitatively understand the molecular mechanism underlying the cellular input/output response. For this purpose, we are developing live-cell imaging techniques (approach 1) and optogenetic tools (approach 2).

細胞は周囲の環境から様々な入力刺激を受け取り、その情報を細胞内で処理して、環境の変化に適応するように細胞機能を発揮します。すなわち細胞は入力を①感知、②情報処理し、最終的に、③表現型を出力する、という3つの機能を有しています。私達の研究グループでは、このような細胞の入出力応答機構を定量的に理解し、さらに制御することを目指しています。細胞の増殖や分化、細胞死に関わる細胞内シグナル伝達系を対象に、生細胞イメージングによる細胞内シグナル伝達の可視化と定量化、さらには光遺伝学や化学遺伝学を用いた操作ツールの開発を行っています。

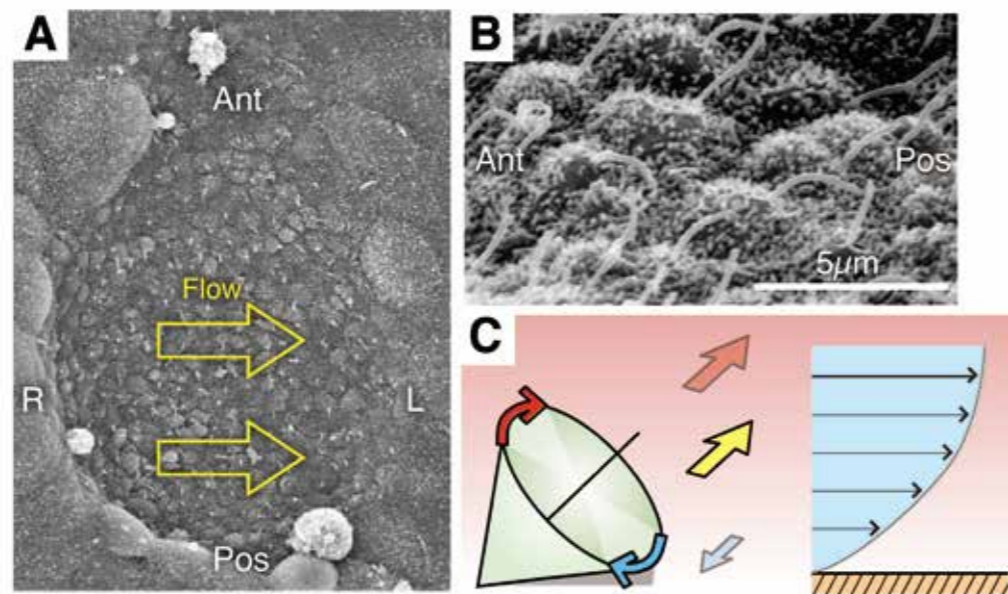
A living cell senses various stimuli from the surrounding environment and processes the information inside the cell, resulting in cellular behaviors adapting to environmental changes. Thus, cells possess at least three functions; (1) sensing input stimuli, (2) processing the information, and (3) outputting phenotype. Our research group aims to quantitatively understand and control the molecular machinery underlying cellular input/output responses. For this purpose, we are developing genetically encoded biosensors and optogenetic/chemogenetic tools to visualize and manipulate intracellular signal transduction by light.

【参考文献】

■ K. Yamamoto, H. Miura, M. Ishida, Y. Mii, N. Kinoshita, S. Takada, N. Ueno, S. Sawai, Y. Kondo, K. Aoki, "Optogenetic relaxation of actomyosin contractility uncovers mechanistic roles of cortical tension during cytokinesis" Nature Communications, 12, 1-13 (2021). ■ Y. Uda, H. Miura, Y. Goto, K. Yamamoto, Y. Mii, Y. Kondo, S. Takada, K. Aoki, "Improvement of Phycocyanobilin Synthesis for Genetically Encoded Phytochrome-Based Optogenetics", ACS Chemical Biology, 15 2 896-2906 (2020). ■ H. Miura, Y. Kondo, M. Matsuda, K. Aoki, "Cell-to-cell heterogeneity in p38-mediated cross-inhibition of JNK causes stochastic cell death", Cell Reports, 24 2658-2668 (2018). ■ K. Aoki, Y. Kondo, H. Naoki, T. Hiratsuka, R. E. Itoh, M. Matsuda, "Propagating Wave of ERK Activation Orients Collective Cell Migration", Developmental Cell, 43 305-317 (2017). ■ Y. Uda, Y. Goto, S. Oda, T. Kohchi, M. Matsuda, K. Aoki, "Efficient synthesis of phycocyanobilin in mammalian cells for optogenetic control of cell signaling", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 114 11962-11967 (2017).



野中 茂紀 准教授
NONAKA, Shigenori
Associate Professor



A. マウス胚ノードを腹側から見た走査電顕像。この中に水流が生じる。
B. 一次繊毛を横から見たもの。繊毛先端は組織表面に対して垂直ではなく後方(Pos)に傾いている。
C. 水流が生じるメカニズム。回転運動は周囲の水に対して左向きと右向き両方の力を及ぼすが、組織表面に近い場所では水が動きにくい(壁効果)ため、左向きの力が勝って流れを作る。

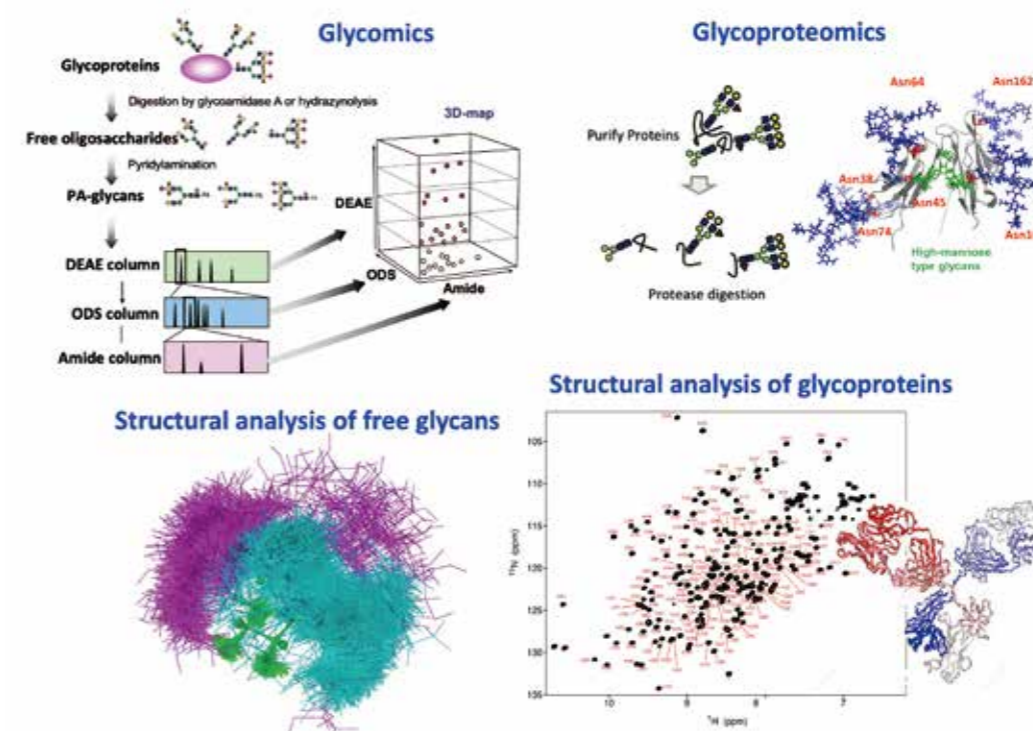
A. Scanning electron micrograph of the mouse embryonic node, ventral view. Leftward flow occurs within this area.
B. Side view of the primary cilia of the node. They are tilted toward posterior against the tissue surface.
C. Flow-generation mechanism. Motion of the cilia are clockwise vortical motion that pushes surrounding water to both the left and the right. Hydrodynamic 'wall effect' disturbs more at closer area to the tissue surface, and results in leftward flow in total.

私達のグループは、発生における左右が最初に決まる仕組みを調べています。哺乳類では胚の腹側にできる「ノード」と呼ばれる小さな窪みにおいて、一次繊毛(1細胞に1本生えている小さな毛)が軸の傾いた回転運動をして、胚の左に向かう水流を作ります。この水流が将来の左右非対称な発生を決めることがわかっているものの、その機構は謎に包まれています。私達は全胚培養、ライトシート顕微鏡による高速イメージング、超解像イメージングなどの技術を使って、この問題の解明に取り組んでいます。また市販および自家製のライトシート顕微鏡を用いた共同研究も行っています。

Our group has been investigating the initial left-right asymmetry determination in mammalian development. A small patch on the ventral surface of a gastrulating mouse embryo called 'the node' generates leftward fluid flow by tilted vortical motion of primary cilia (small single tiny hair emanating from the cell), and the flow direction is critically important to subsequent left-right asymmetric development. The mechanism of sensing flow still remains enigmatic, and we are testing several hypotheses using techniques such as whole-embryo culture, ultra-fast imaging by light-sheet microscopy, and super-resolution microscopy. In addition, we carry on a number of collaborations using our commercial and homemade light-sheet microscopes.

【参考文献】

■ A. Kondow, K. Ohnuma, Y. Kamei, A. Taniguchi, R. Bise, Y. Sato, H. Yamaguchi, S. Nonaka, K. Hashimoto, "Light-sheet microscopy-based 3D single-cell tracking assay revealed a correlation between cell cycle and the beginning of endoderm cell internalization in early zebrafish development", *Dev. Growth Differ.* 62, 495-502 (2020). ■ A. Taniguchi, Y. Kimura, I. Mori, S. Nonaka, S. Higashijima, "Axially-confined in vivo single-cell labeling by primed conversion using blue and red lasers with conventional confocal microscopes", *Dev. Growth Differ.* 59, 741-748 (2017). ■ T. Ichikawa, K. Nakazato, P. J. Keller, H. Kajiura-Kobayashi, E. H. Stelzer, A. Mochizuki, S. Nonaka, "Live imaging and quantitative analysis of gastrulation in mouse embryos using light-sheet microscopy and 3D tracking tools", *Nat. Protoc.* 9, 575-585 (2014). ■ D. Takao, T. Nemoto, T. Abe, H. Kiyonari, H. Kajiura-Kobayashi, H. Shiratori, S. Nonaka, "Asymmetric distribution of dynamic calcium signals in the node of mouse embryo during left-right axis formation", *Dev. Biol.* 376, 23-30 (2013). ■ S. Nonaka, "Visualization of Mouse Nodal Cilia and Nodal Flow", *Methods in Enzymology* 525, 149-157 (2013).



糖鎖構造に立脚したアプローチ法を駆使し糖鎖の生合成システムを理解する
Our research goals are to understand the glycan biosynthesis system through structure-based approaches.

糖鎖は細胞の顔として細胞表面に広く存在しており、ウイルスの感染やがんの浸潤・転移など細胞同士の認識や情報伝達を担っています。このように糖鎖は様々な生命現象に関与しており、生命科学だけでなく、医療分野においても着目されています。しかしながら、糖鎖はゲノムに直接コードされていないことから、糖鎖の構造を解析したり、その発現を制御することが困難です。私たちは、糖鎖構造に立脚したアプローチ法を駆使し、糖鎖の生合成システムを理解するとともに、糖鎖が担う生命情報を解読することを目指しています。

Glycans are widely expressed on the cell surface and are responsible for cell-to-cell communications and signal transduction, such as viral infection and cancer invasion and metastasis. Thus, glycans are involved in various life phenomena and have been attracting attention in the life sciences and healthcare. However, since glycans are not directly encoded in the genome, it is difficult to determine their sequences and regulate their expression. Our research goals are to understand the glycan biosynthesis system and to decipher biological information of glycosylation by structure-based approaches.

【参考文献】

■ H. Yagi, E. Amagasa, M. Shiota, I. Yamada, K.F. Aoki-Kinoshita, K. Kato, "GALAXY ver3: updated web application for glycosylation profiling based on 3D HPLC map", *Glycobiology*. 32, 646-650 (2022). ■ T. Saito, H. Yagi, C.W. Kuo, K.H. Khoo, K. Kato, "An embeddable molecular code for Lewis X modification through interaction with fucosyltransferase 9", *Commun. Biol.* 13, 676 (2022). ■ F. Umezawa, M. Natsume, S. Fukusada, K. Nakajima, F. Yamasaki, H. Kawashima, C.W. Kuo, K.H. Khoo, T. Shimura, H. Yagi, K. Kato, "Cancer Malignancy Is Correlated with Upregulation of PCYT2-Mediated Glycerol Phosphate Modification of α -Dystroglycan", *Int. J. Mol. Sci.* 23, 6662 (2022). ■ T. Watanabe, H. Yagi, S. Yanaka, T. Yamaguchi, K. Kato, "Comprehensive characterization of oligosaccharide conformational ensembles with conformer classification by free-energy landscape via reproductive kernel Hilbert space", *Phys. Chem. Chem. Phys.* 23, 9753-9760 (2021). ■ H. Yagi, M. Yagi-Utsumi, R. Honda, Y. Ohta, T. Saito, M. Nishio, S. Ninagawa, K. Suzuki, T. Anzai, Y. Kamiya, K. Aoki, M. Nakanishi, T. Satoh, K. Kato, "Improved secretion of glycoproteins using an N-glycan-restricted passport sequence tag recognized by cargo receptor", *Nat. Commun.* 11, 1368 (2020). ■ H. Yagi, S. Yanaka, R. Yogo, A. Ikeda, M. Onitsuka, T. Yamazaki, T. Kato, E.Y. Park, J. Yokoyama, K. Kato, "Improved secretion of glycoproteins using an N-glycan-restricted passport sequence tag recognized by cargo receptor", *Biomolecules*. 10, 1482 (2020).



矢木 宏和 客員准教授
YAGI, Hirokazu
Visiting Associate Professor



KHOO, kay-Hooi
来訪教授
Guest Professor

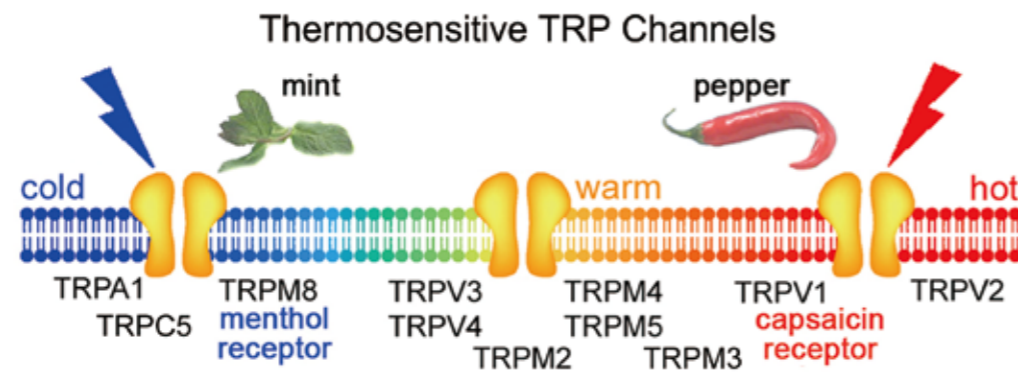
温度生物学研究グループ | Thermal Biology Group



富永 真琴 教授
TOMINAGA, Makoto
Professor



曾我部 隆彰 准教授
SOKABE, Takaaki
Associate Professor



温度感受性TRPチャネル 低温から高温まで様々な温度を感知する温度感受性TRPチャネルがあり、熱刺激を感知するTRPV1はトウガラシの辛み成分カプサイシンでも、冷刺激を感知するTRPM8はミントの成分メントールでも活性化する。

Thermosensitive TRP channels. There are various kinds of thermosensitive TRP channels sensing cold to heat. TRPV1 activated by heat is also sensitive to an ingredient of pepper, capsaicin, and TRPM8 activated by cold stimulus is also sensitive to an ingredient of mint, menthol.

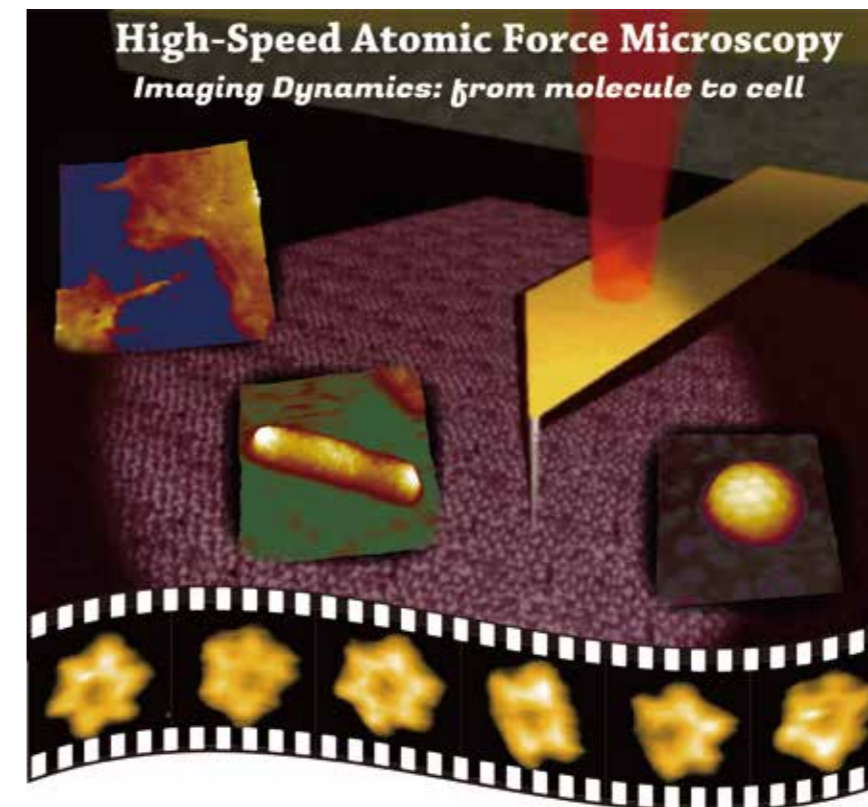
私たちは昆虫から哺乳類まで温度 TRP チャネルに焦点をあてて温度受容の分子メカニズムとその生理学的意義の解明を目指して研究を進めています。私たちはまた、TRPV1とTRPA1に絞って末梢神経終末での侵害刺激受容の分子メカニズムを明らかにしようとしています。また、私たちは温度感受性 TRP チャネルの欠損マウスを使った行動解析をしています。さらに、様々な動物種の温度感受性 TRP チャネル遺伝子のクローニングを進めており、それは進化における温度受容メカニズムの変化の理解に役立つと考えています。加えて、私たちはショウジョウバエをモデルとして、特に脂質に焦点をあてて温度嗜好性や温度適応のメカニズムを解析しています。

We mainly investigate molecular mechanisms of thermosensation and their physiological significance by focusing on thermosensitive TRP ion channels from insects to mammals. We are also trying to clarify the nociceptive mechanisms at peripheral nerve endings by focusing on TRPV1 and TRPA1. We are doing behavioral analyses of mice lacking the thermosensitive TRP channels. Furthermore, we are cloning the thermosensitive TRP channels genes from various species, which would help us to understand the mechanisms of thermosensation in the evolution. We also utilize fruit flies as a model to investigate temperature preference and adaptation, particularly focusing on regulatory roles of lipid components.

【参考文献】

- R. Nishimoto, S. Derouiche S, K. Eto K, A. Deveci, M. Kashio, Y. Kimori, Y. Matsuoka, H. Morimatsu, J. Nabekura, M. Tominaga, "Thermosensitive TRPV4 channels mediate temperature-dependent microglia movement", Proc. Natl. Acad. Sci. USA 118 (17): e2012894118 (2021).
- T. H. D. Nguyem, G. S. Itoh, H. Okumura, M. Tominaga, "Structural basis for promiscuous action of monoterpenes on TRP channels", Comms. Biol. 4 (1): 293 (2021).
- X. Feng, Y. Takayama, N. Ohno, H. Kanda, Y. Dai, T. Sokabe, M. Tominaga, "Increased TRPV4 expression in non-myelinating Schwann cells is associated with demyelination after sciatic nerve injury", Comms. Biol. 3 (1): 716 (2020).
- T. Sokabe, H. B. Bradshaw, M. Tominaga, E. Leishman, C. Montell, "Light-induction of endocannabinoids and activation of *Drosophila* TRPC channels", bioRxiv 2021.06.17.448894 (2021).
- S. Saito, T. C. Saito, M. Nozawa, M. Tominaga, "Elucidating the functional evolution of heat sensors among *Xenopus* species adapted to different thermal niches by ancestral sequence reconstruction", Molec. Eco. 28: 3561-3571 (2019).

生命分子動態計測グループ | Biomolecular Dynamics Observation Group



高速AFMで撮影された生体試料(左上から哺乳類細胞、バクテリア、ウイルス)と一分子ダイナミクス Biological samples (from top left: mammalian cell, bacteria, and virus) and single-molecule dynamics captured by high-speed AFM.

タンパク質や核酸などの生体高分子は、構造変換や自己集合、さらには周囲の分子との結合・解離といった様々な動的現象を介して独自の生理機能を発揮しています。生体分子の機能発現機構を理解するためには、個々の分子の動態を解析することが極めて重要です。溶液中にある生体分子を高い時空間分解能で可視化できる高速原子間力顕微鏡(AFM)技術をベースに、光学顕微鏡一分子計測手法との複合化により、動態と機能が密接に関連した様々なタンパク質の機能発現機構の理解を目指します。また、高速AFMによってタンパク質や生細胞の構造と同時に力学特性のダイナミクスを可視化できる新規技術の開発にも取り組んでいます。

Biomacromolecules such as proteins and nucleic acids express their unique physiological functions through various dynamic phenomena such as structural change, self-assembly, and binding/dissociation with surrounding molecules. In order to understand the mechanism of functional mechanisms of biomolecules, it is extremely important to analyze the dynamics of individual molecules. We aim to elucidate function mechanisms of proteins from the aspect of single-molecule dynamics based on direct visualization using high-speed atomic force microscopy (HS-AFM), which enables real-time imaging of individual molecules in action. Further, we carry out functional extensions of the HS-AFM towards imaging dynamics of morphology and mechanical property of a living cell.

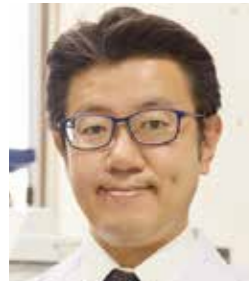
【参考文献】

- K. Miyazawa, S. G. Itoh, H. Watanabe, T. Uchihashi, S. Yanaka, M. Yagi-Utsumi, K. Kato, K. Arakawa, H. Okumura, "Tardigrade secretory-abundant heat-soluble protein has a flexible β -barrel structure in solution and keeps this structure in dehydration", J. Phys. Chem. B (2021).
- T. Uchihashi, C. Ganser, "Recent advances in bioimaging with high-speed atomic force microscopy", Biophys. Rev. 12, 363-369 (2020).
- H. Tatebe, C. T. Lim, H. Konno, K. Shiozaki, A. Shinohara, T. Uchihashi, A. Furukohri, (*corresponding authors), "Rad50 zinc hook functions as a constitutive dimerization module interchangeable with SMC hinge", Nat. Commun. 11, Article number: 370 (2020).
- C. Cho, J. Jang, Y. Kang, H. Watanabe, T. Uchihashi, S. J. Kim, K. Kato, J. Y. Lee, J. Song, "Structural basis of nucleosome assembly by the Abo1 AAA+ ATPase histone chaperone", Nat. Commun. 10, Article number: 5764 (2019).
- C. Ganser, T. Uchihashi, "Microtubule self-healing and defect creation investigated by in-line force measurements during high-speed atomic force microscopy", Nanoscale 11, 125-135 (2019).

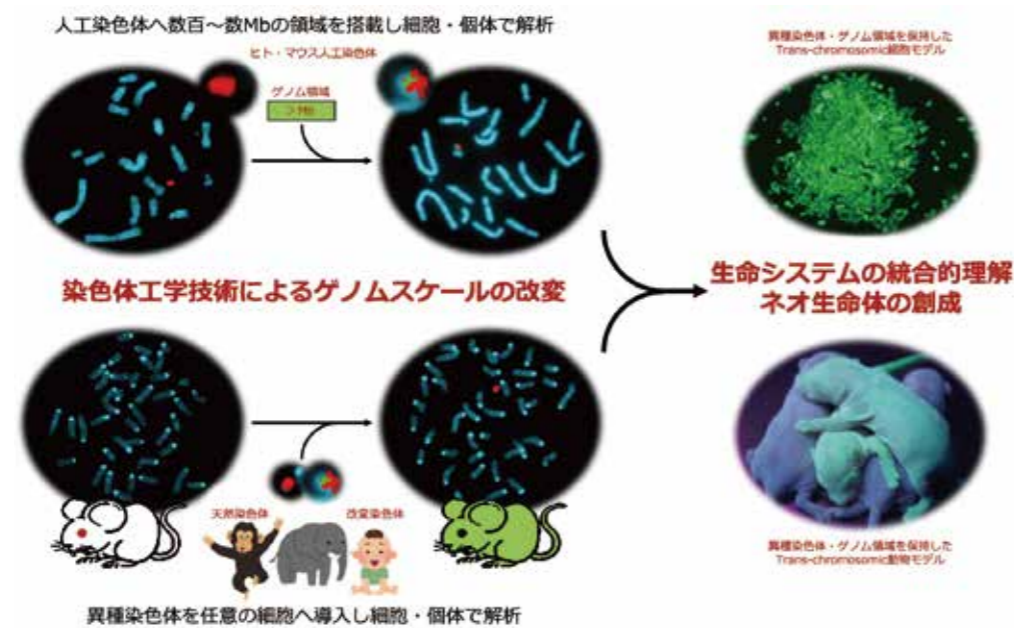
連携研究グループ
Collaborative Research Group



内橋 貴之 客員教授
UCHIHASHI, Takayuki
Visiting Professor



香月 康宏 客員教授
KAZUKI, Yasuhiro
Visiting Professor



染色体工学研究グループでは、遺伝子の発現とそれを制御する非翻訳領域がどのように関わり合い、それぞれの生物の生体機能を成立させ、生物同士の違いを生み出しているのかという「異種ゲノム動作原理」を、数百kb~数Mbという染色体スケールで解析することで明らかにしようとしています。遺伝子とその制御領域を含んだ染色体スケールで異種ゲノムを導入したトランスクロモソミック細胞・動物モデルを作製するなど、染色体工学基盤技術の確立により、生命システムを統合的に理解するためのプラットフォームを構築します。さらに、様々な生物種のゲノムおよび染色体を自在に目的細胞・動物に導入することで、デザイン細胞・動物作製を実現する基盤技術を確立します。これを活用し、全生命現象に関わる「時間」を理解するとともに、ネオ生命体の設計原理を明らかにすることを目指します。

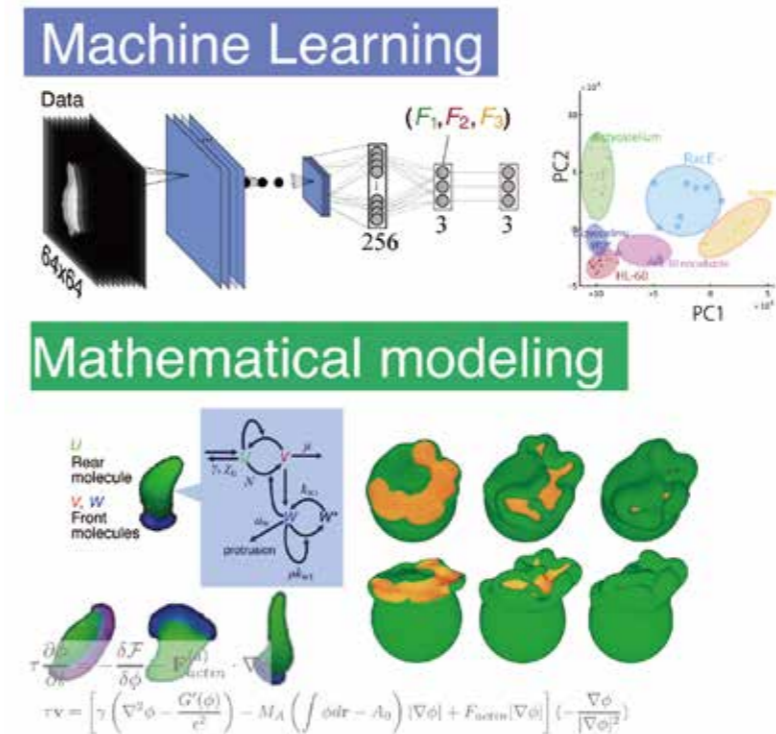
Chromosome Engineering Research Group aims to clarify the "genome operation principle of trans-species" - that is how genes and non-coding regions that regulate gene expression interact to establish the biological functions of each organism and create differences among organisms - by analyzing several hundred kb- to several Mb-scaled chromosome regions. We plan to generate a platform for an integrated understanding of life systems by establishing basic chromosomal engineering technologies such as the production of transchromosomal (Tc) cell/animal models containing several species-derived Mb-sized genomes. Furthermore, we will establish basic technology to produce designed cells and animals by freely introducing the genomes and chromosomes of various organisms into the target cells and animals. Utilizing this technology, we aim to understand the "time" related to all life phenomena and to clarify the designing principle of de novo-living organisms.

【参考文献】

- H. Satofuka, S. Abe, T. Moriwaki, A. Okada, K. Kazuki, H. Tanaka, K. Yamazaki, G. Hichiwa, K. Morimoto, H. Takayama, Y. Nakayama, S. Hatano, Y. Yada, Y. Murakami, Y. Baba, M. Oshimura, K. Tomizuka, and Y. Kazuki, Efficient human-like antibody repertoire and hybridoma production in trans-chromosomal mice carrying megabase-sized human immunoglobulin loci. *Nat Commun.* 2022 Apr 5;13(1):1841. ■ Y. Kazuki, F. J. Gao, M. Yamakawa, M. Hirabayashi, K. Kazuki, N. Kajitani, S. Miyagawa-Tomita, S. Abe, M. Sanbo, H. Hara, H. Kuniishiv, S. Ichisaka, Y. Hata, M. Koshima, H. Takayama, S. Takehara, Y. Nakayama, M. Hiratsuka, Y. Iida, S. Matsukura, N. Noda, Y. Li, A. J. Moyer, B. Cheng, N. Singh, J. T. Richtsmeier, M. Oshimura, and R. H. Reeves, A transchromosomal rat model with human chromosome 21 shows robust Down syndrome features. *Am J Hum Genet.* 2022 Feb 3;109(2):328-344. ■ Y. Kazuki, K. Kobayashi, M. Hirabayashi, S. Abe, N. Kajitani, K. Kazuki, S. Takehara, M. Takiguchi, D. Satoh, J. Kuze, T. Sakuma, T. Kaneko, T. Mashimo, M. Osamura, M. Hashimoto, R. Wakatsuki, R. Hirashima, R. Fujiwara, T. Deguchi, A. Kurihara, Y. Tsukazaki, N. Senda, T. Yamamoto, N. Scheer, and M. Oshimura, Humanized UGT2 and CYP3A transchromosomal rats for improved prediction of human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(8):3072-3081.



本田 直樹 客員教授
HONDA, Naoki
Visiting Professor



機械学習による細胞形態解析(上段)。数理モデルによるメカニズムの解明(下段)

Cell morphology analysis by machine learning (top panel). Deciphering mechanisms by mathematical models (bottom panel).

近年、蛍光顕微鏡や次世代シーケンサを代表とする計測技術が発展し、生体組織における分子活性や遺伝子発現量がハイスループットに計測され、膨大なデータが得られる時代になっています。生命科学は今まさに計測データと解読技術の融合を必要としており、データの裏に潜む規則性やメカニズムを抽出する解読技術は、次世代の生命科学における基盤技術となることが期待されています。本研究室では、様々な階層(細胞・多細胞組織・免疫・神経回路・神経活動・行動)で計測されるデータを対象に、これまで未知であった生物学的メカニズムをデータ駆動的に明らかにし、生命を系統的に理解するための新しい理論体系を打ち出すことを目指します。

Now is a moment we need a fusion of quantitative experiments and mathematics in biology. Recently, measurement technologies such as live imaging and next-generation sequencers have been rapidly developed, and we have entered a new era in which molecular activities and gene expression levels in living tissues can be measured at single-cell resolution in a high throughput manner. Data is often enormous and high-dimensional, and far exceeds human cognitive ability to find some patterns hidden in the data. Our laboratory aims to elucidate theoretical logic of dynamic living systems from such data by combining mathematical modeling and machine learning.

【参考文献】

- D. Imoto, N. Saito, A. Nakajima, G. Honda, M. Ishida, T. Sugita, S. Ishihara, K. Katagiri, C. Okimura, Y. Iwadate, S. Sawai, "Comparative mapping of crawling-cell morphodynamics in deep learning-based feature space", *PLOS Comp. Biol.* (2021) accepted ■ Y. Okochi, S. Sakaguchi, K. Nakae, T. Kondo, N. Honda, "Model-based prediction of spatial gene expression via generative linear mapping", *Nat. Commun.* 12(3731), 1-13. (2021). ■ J. F. Yamagishi, N. Saito, K. Kaneko, "Adaptation of metabolite leakiness leads to symbiotic chemical exchange and to a resilient microbial ecosystem", *PLoS Comp. Biol.* 17(6) (2021): e1009143. ■ Y. Asakura, Y. Kondo, K. Aoki, N. Honda, "Hierarchical modeling of mechano-chemical dynamics of epithelial sheets across cells and tissue", *Sci. Rep.* 11(4069), 1-15. (2021). ■ S. Yamaguchi, N. Honda, M. Ikeda, Y. Tsukada, S. Nakano, I. Mori, S. Ishii, "Identification of animal behavioral strategies by inverse reinforcement learning", *PLoS Comp. Biol.* 14(5) (2018): e1006122. ■ N. Saito, K. Kaneko, "Embedding dual function into molecular motors through collective motion", *Sci. Rep.* 7(1), 1-8. (2017).

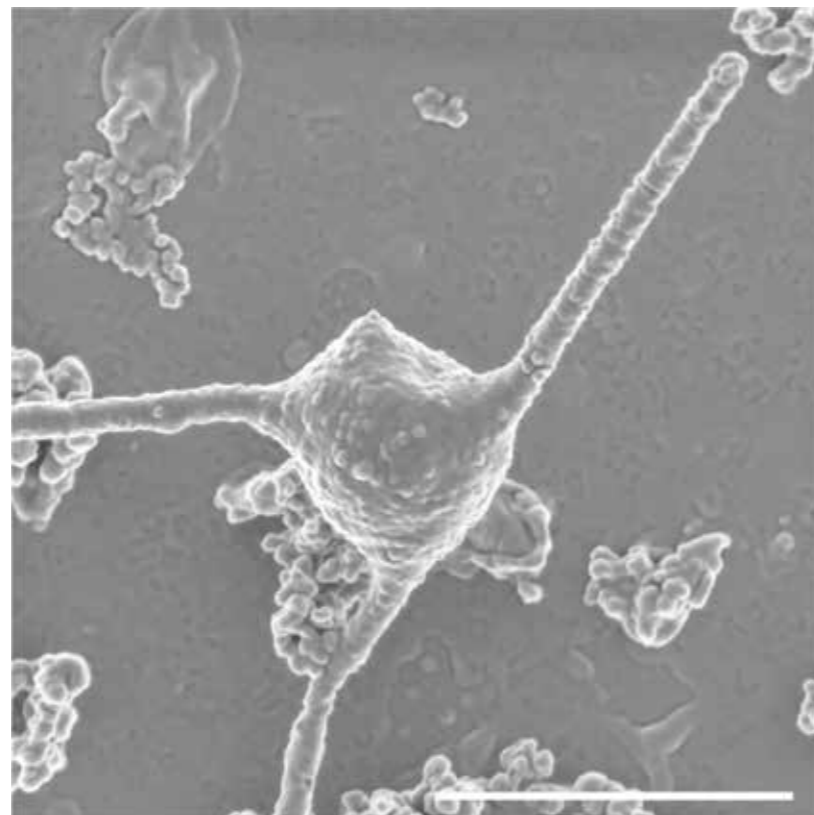
深海・地下生命研究グループ | Deep-Sea and Deep Subsurface Life Research Group



高井 研 客員教授
TAKAI, Ken
Visiting Professor



中川 聡 客員准教授
NAKAGAWA, Satoshi
Visiting Associate Professor



世界で初めて培養に成功した全球規模の海底下堆積物で優占する未培養アスガルド古細菌の電子顕微鏡写真。スケールバーは1μmを示す。

An electron micrograph of the 1st isolate of Asgard archaea from seafloor sediments of deep-sea. Scale bar indicates 1 μm.

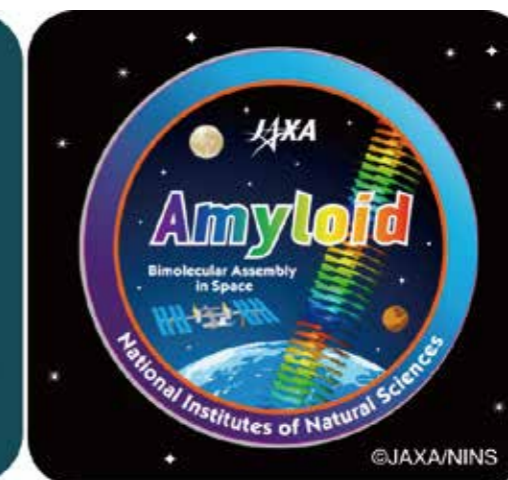
「しんかい 6500」や「ちきゅう」といった海洋研究開発機構の持つ世界最先端の探査プラットフォームを活用して、暗黒の生態系におけるダークマター生命やダークエネルギー代謝を探索し、その多様性や機能の体系的理解を進めるとともに、化学合成生態系や海底下生物圏といった暗黒の生態系を特徴付ける微生物—大型生物間および微生物—微生物間相互作用を糖鎖構造生物学の観点から解析し、それら分子の相互作用により発揮される分子システムとして理解することを目指します。

We look for real limits of life and biosphere and boundary conditions between habitable and uninhabitable in the dark world, namely deep-sea and deep subsurface environments by means of top-rated exploration platforms such as human-occupied submersible vehicle (HOV), remotely operative vehicles (ROV), research vessels including scientific drilling vessels. In addition, in combination with other groups and members of Excells, we are investigating a key language in the deep and dark biosphere, which is polysaccharides and glycome in the cellular surface, with focusing on the chemosynthetic symbioses and syntrophic microbial communities.

【参考文献】

■ H. Imachi, M. K. Nobu, N. Nakahara, Y. Morono, M. Ogawara, Y. Takaki, Y. Takano, K. Uematsu, T. Ikuta, M. Ito, Y. Matsui, M. Miyazaki, K. Murata, Y. Saito, S. Sakai, C. Song, E. Tasumi, Y. Yamanaka, T. Yamaguchi, Y. Kamagata, H. Tamaki, K. Takai, "Isolation of an archaeon at the prokaryote-eukaryote interface", *Nature* 575 519-525 (2020).

極限環境生命分子研究グループ | Extreme Environmental Biomolecular Research Group



加藤 晃一 教授(併任)
KATO, Koichi
Professor

深海から宇宙に至るまで生命の極限環境適応の仕組みを理解することを目指しています。

We attempt to understand how organisms adapt to extreme environments including deep-sea trenches and outer space.

深海などの極限環境で活動する生命体は、生態環境に適合するための独自の分子機構を備えているものと考えられます。一方、私達の身近な環境においても、外的条件の極端な変動に適応するために、乾眠にみられるようなユニークな適応戦略を備えた生命体が存在しています。私達は生命活動を司る分子集団の構造・動態・機能の解析を通じて生命の環境適応の仕組みを理解することを目指しています。さらに、宇宙の微小重力条件を利用して、アミロイド形成プロセスを制御することなどを試みています。こうして得られた知見に基づいて、新たな機能の創成に向けた生物工学的な応用研究の展開も目指しています。

Organisms living in extreme environments such as deep-sea trenches develop unique ecological adaptation mechanisms. In addition, even in more familiar environments, some organisms develop peculiar adaptation mechanisms to extreme environmental conditions as exemplified by cryptobiosis. We conduct biomolecular analyses to elucidate the molecular processes underlying these biological adaptation mechanisms. Furthermore, we aim to develop biotechnological applications based on our knowledge of biomolecular systems involved in biological processes adapted to extreme environments. Moreover, we exploit extreme environmental conditions such as microgravity in outer space for controlling biomolecular processes including amyloid formation.

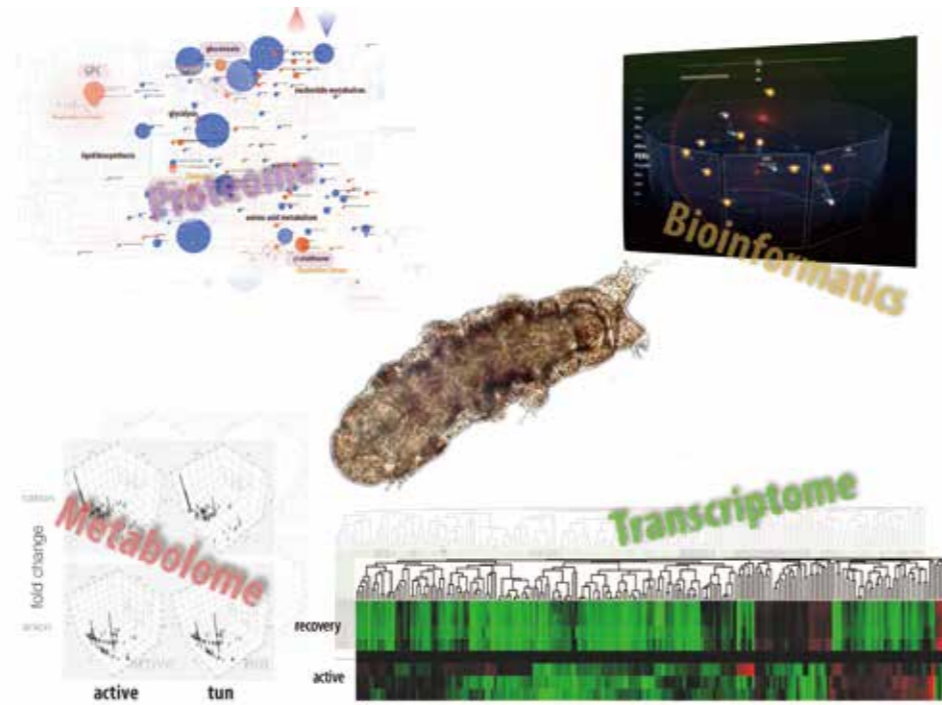
【参考文献】

■ M. Yagi-Utsumi, K. Aoki, H. Watanabe, C. Song, S. Nishimura, T. Satoh, S. Yanaka, C. Ganser, S. Tanaka, V. Schnapka, E.W. Goh, Y. Furutani, K. Murata, T. Uchihashi, K. Arakawa, K. Kato, "Desiccation-induced fibrous condensation of CAHS protein from an anhydrobiotic tardigrade", *Sci. Rep.* 11, 21328 (2021). ■ M. Yagi-Utsumi, T. Tanaka, Y. Otsubo, A. Yamashita, S. Yoshimura, M. Nishida, K. Kato, "Cold atmospheric plasma modification of amyloid β", *Int. J. Mol. Sci.* 22, 3116 (2021). ■ M. Yagi-Utsumi, S. Yanaka, C. Song, T. Satoh, C. Yamazaki, H. Kasahara, T. Shimazu, K. Murata, K. Kato, "Characterization of amyloid β fibril formation under microgravity conditions", *NPJ Microgravity* 6, 17 (2020). ■ M. Yagi-Utsumi, A. Sikdar, C. Song, J. Park, R. Inoue, H. Watanabe, R.N. Burton-Smith, T. Kozai, T. Suzuki, A. Kodama, K. Ishii, H. Yagi, T. Satoh, S. Uchiyama, T. Uchihashi, K. Joo, J. Lee, M. Sugiyama, K. Murata, K. Kato, "Supramolecular tholos-like architecture constituted by archaeal proteins without functional annotation", *Sci. Rep.* 10, 1540 (2020).

極限環境耐性研究グループ | Extremotolerance Research Group



荒川 和晴 客員教授
ARAKAWA, Kazuharu
Visiting Professor



クマシのマルチオミクス解析。ゲノミクス・トランスクリプトミクス・プロテオミクス・メタボロミクスなどを組み合わせてその分子機構に迫る。

Multi-omics analysis of tardigrades. Multi-omics analysis combines genomics, transcriptomics, proteomics, and metabolomics to elucidate the molecular machinery.

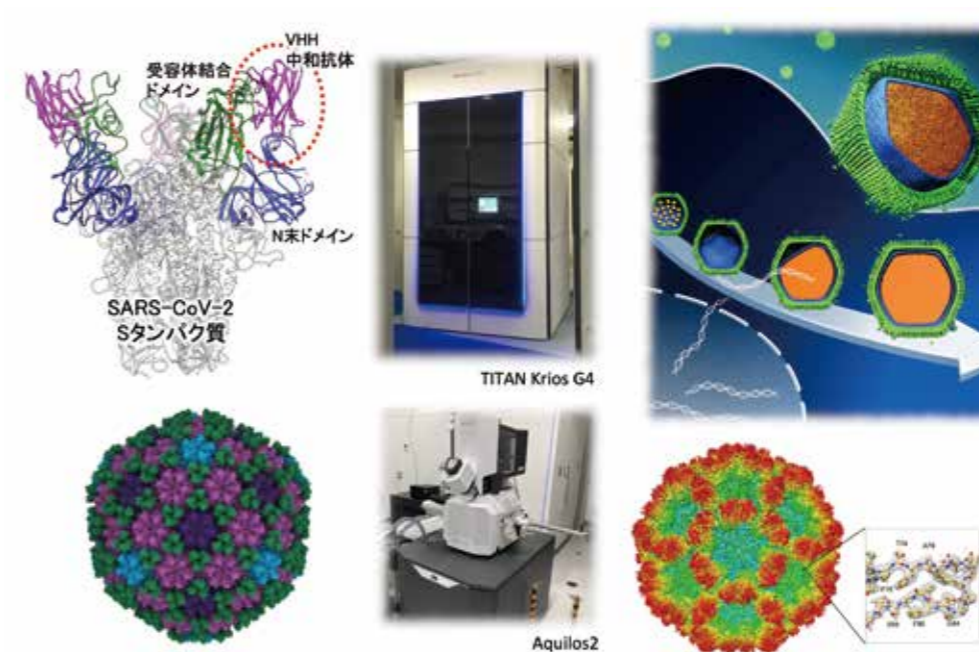
水は全ての生物にとって必須であり、水を失うことは直ちに死を意味しますが、微小動物クマシは「乾眠」という機構によって完全な脱水時に生命活動を停止し、給水によって速やかに活動を再開できます。また、乾眠時のクマシは超低温・真空・放射線、あるいはその混合である宇宙空間への直接曝露に耐えることができます。これらは水の存在を前提とする細胞生理学では直ぐに説明できない現象です。そこで、我々は乾眠の分子機構をマルチオミクス解析並びに最先端の分子生物学を駆使して明らかにし、細胞システムから個体レベルにおける極限環境耐性のメカニズムを理解することを目指します。

Water is an essential solvent for all living systems. Some organisms, however, including the microscopic eight-legged animals called the tardigrades, can endure almost complete desiccation by entering an ametabolic state called anhydrobiosis (life-without-water), and they can quickly come back to active life upon rehydration. In this state of suspended animation, tardigrades are known for their extremotolerance, including extreme heat and cold (-273°C to 100°C), extreme pressure (vacuum to 7.5GPa), and ionizing radiation (>5000 Gy). One species even survived direct exposure to space vacuum and UV-C for ten days. We conduct multi-omics analyses coupled with advanced molecular biology experiments to uncover the molecular mechanisms underlying anhydrobiosis, and we aim to understand the systematic mechanisms enabling extremotolerance in these species.

【参考文献】

■ K. Arakawa, K. Numata, "Reconsidering the "glass transition", hypothesis of intrinsically unstructured CAHS proteins in desiccation tolerance of tardigrades", *Mol Cell* 81 409-410 (2021). ■ Y. Yoshida, G. Koutsouvolos, D. R. Laetsch, L. Stevens, S. Kumar, D. D. Horikawa, K. Ishino, S. Komine, T. Kunieda, M. Tomita, M. Blaxter, K. Arakawa, "Comparative genomics of the tardigrades *Hypsibius dujardini* and *Ramazzottius varieornatus*", *PLoS Biol.* 15 e2002266 (2017). ■ K. Arakawa, "No evidence for extensive horizontal gene transfer from the draft genome of a tardigrade", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113 E3057 (2016).

物質-生命境界領域研究グループ | Material-Life Boundary Research Group



クライオEMによる生体分子複合体の構造解析。左上：SARS-CoV-2 Sタンパク質に結合するVHH中和抗体 (Haga et al. 2021)。左下：ピロリ菌ファージカプシドの構造 (Kamiya et al. 2021)。右上：メドゥーサウイルスの形成過程の解析 (Watanabe et al. 2022)。右下：サポウイルスのカプシド構造 (Miyazaki et al. 2022)。

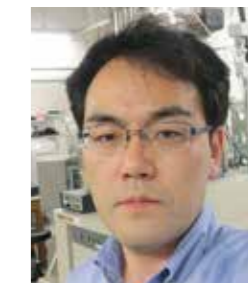
Structural analyses by cryoEM. Left top: A complex structure of SARS-CoV-2 S protein and VHH neutralizing antibody (Haga et al. 2021). Left bottom: A capsid structure of Bacteriophages of *Helicobacter pylori*. Right top: Maturation process of medusavirus. Right bottom: A capsid structure of human sapovirus.

当グループでは、これまで解析が困難であった極限環境および極限状態の生体分子の構造を、主にクライオ電子顕微鏡を用いて研究しています。最近では、SARS-CoV-2 Sタンパク質とVHH中和抗体の結合様式 (Haga et al. 2021)、ピロリ菌ファージの頑丈なカプシド構造 (Kamiya et al. 2021)、日本国内で発見されたメドゥーサウイルスの形成過程 (Watanabe et al. 2021)、ヒトサポウイルスのユニークなカプシド構造 (Miyazaki et al. 2022)などを明らかにしてきました。今後も、未知の生命現象の一つでも多く可視化して行きたいと考えています。

Our group is studying the structure of biomolecules in extreme environments and extreme states, which has been difficult to analyze, mainly using cryo-electron microscopy. As recent results, the binding mode of SARS-CoV-2 S protein and VHH neutralizing antibody (Haga et al. 2021), the robust capsid structure of *Helicobacter Pylori* phage (Kamiya et al. 2021), the maturation process of medusavirus (Watanabe et al. 2022), and the unique capsid structure of human sapovirus (Miyazaki et al. 2022) have been elucidated. In the future, we would like to visualize further unknown life phenomena.

【参考文献】

■ Haga K, Takai-Todaka R, Matsumura Y, Song C, Takano T, Tojo T, Nagami A, Ishida Y, Masaki H, Tsuchiya M, Ebisudani T, Sugimoto S, Sato T, Yasuda H, Fukunaga K, Sawada A, Nemoto N, Murata K, Morimoto T, Katayama K. Nasal delivery of single-domain antibody improves symptoms of SARS-CoV-2 infection in an animal model. *PLoS Pathog* 17(10), e1009542 (2021). ■ Kamiya R, Uchiyama J, Matsuzaki S, Murata K, Iwasaki K, Miyazaki N. Acid-stable capsid structure of *Helicobacter pylori* bacteriophage KHP30 by single-particle cryo-electron microscopy. *Structure* 30(2), 300-312.e3 (2021). ■ Watanabe R, Song C, Kayama Y, Takemura M, Murata K. Particle morphology of Medusavirus inside and outside cells reveals new maturation process of giant virus. *J Viol* 96(7), e0185321 (2022). ■ Miyazaki N, Song C, Oka T, Miki M, Murakami K, Iwasaki K, Katayama K, Murata K. Atomic structure of the human sapovirus capsid reveals a unique capsid protein conformation in caliciviruses. *J Virol.* 2022 96(9), e0029822 (2022).



村田 和義 特任教授
MURATA, Kazuyoshi
Project Professor

ExCELLS では、「生きているとは何か?」という人類の根源的な問いに答えることを目指し、生命構成因子の解析に加え、新しい観点による大規模な生命情報の解読および構造的アプローチを取り入れて生命の設計原理を統合的に理解することを目指しています。コミュニティ横断型の異分野融合研究を展開し、様々な大学・研究機関等の研究者との共同研究を活性化して、新たな生命科学研究を推進していきます。また、大学共同利用機関法人 自然科学研究機構では全国の大学・研究機関等の研究者のための研究拠点として、個別の大学では整備や維持が困難な大型設備や各種研究機器を全国の研究者にご利用いただいています。

■ ExCELLS連携研究 ExCELLS Collaborative Research

自然科学研究機構以外の研究機関に所属する複数の研究者が研究グループを構成した上で、新規な研究手法・測定手法の開発等を通じてExCELLSの既存グループ間のより一層の連携を促進し得る研究課題を提案していただきます。

■ ExCELLS課題研究 ExCELLS Themed Research

自然科学研究機構以外の大学および公的研究機関に所属する研究者が、ExCELLSに所属する2つ以上の研究グループと協力して、研究課題を実施する共同利用研究です。

■ 一般共同利用研究 General Joint Research

大学および公的研究機関に所属する研究者が、ExCELLSに所属する教員と協力して実施する共同利用研究です。

ExCELLS aims to achieve an integrative understanding of living systems beyond reductionism utilizing large-scale data analyses and synthetic biological approaches. ExCELLS provides a unique platform for cross-disciplinary research in an inter-university, collaborative environment, using the "Observe, Read, and Create" approach. The National Institutes of Natural Sciences (NINS) serves as a research hub for various researchers at universities and research institutes, providing them with access to large-scale facilities and a variety of research equipment that are difficult for individual universities to maintain and operate.

ExCELLS Collaborative Research invites external researchers in universities and institutions to create a research team and network. The project leader proposes a research theme to promote further collaboration with existing ExCELLS groups and to develop new research and measurement methods.

ExCELLS Themed Research is collaborative research by invited researchers in universities and public research institutions and two or more research groups from ExCELLS.

A type of collaborative research project that is conducted by researchers in universities/public research institutes in cooperation with faculty members of ExCELLS.

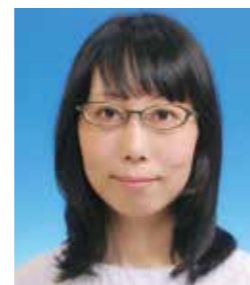
研究戦略室 Strategic Research Administration Office

ExCELLS研究戦略室では、共同利用・共同研究を通じた研究者ネットワークの形成を支援するとともに、他機関との連携強化を推進します。

ExCELLS Strategic Research Administration Office provides support for organizing researcher networks through the equipment sharing and joint research and also promotes the collaborative enhancement between ExCELLS and external institutions.



加藤 晃一 教授
室長
KATO, Koichi
Professor,
Director, Strategic Research
Administration Office



上釜 奈緒子 特任准教授
研究連携コーディネータ
UEKAMA, Naoko
Project Associate Professor,
Collaborative Research
Coordinator



山口 拓実 特任准教授
研究連携コーディネータ
YAMAGUCHI, Takumi
Project Associate Professor,
Collaborative Research
Coordinator

クライオ電子顕微鏡システム System of Cryo-electron microscopy

本システムは、300kVクライオ電顕 (TITAN Krios G4) とクライオ FIB-SEM (Aquilos2) からなります。TITAN Krios G4は、タンパク質の原子分解能の単粒子解析および電子線トモグラフィー、MicroEDを行なうことができます。Aquilos2は、凍結試料のSlice&View観察に加えて、その場 (*In situ*) 電子線トモグラフィーのための凍結細胞切片を作製することができます。

This system consists of a 300kV cryo-EM (TITAN Krios G4) and a cryo FIB-SEM (Aquilos2). TITAN Krios G4 can perform atomic resolution single particle analysis of proteins, electron tomography, and MicroED. Aquilos2 can generate frozen cell sections for *in situ* electron tomography, in addition to Slice & View observations of frozen samples.



800MHz NMR装置 800 MHz NMR spectrometer

本NMR装置 (Bruker 800 MHz NMR AVANCE NEO 800US) は、極低温プローブを備えており、生体高分子の¹H-¹³C-¹⁵N三重共鳴を高感度・高分解能で測定することが可能であり、それらの三次元構造ダイナミクスや相互作用を原子レベルで研究するのに威力を発揮します。

This NMR spectrometer (Bruker 800 MHz NMR AVANCE NEO 800US equipped with a cryogenic probe) is capable of ¹H-¹³C-¹⁵N triple resonance measurements of biomacromolecules at high sensitivity and high resolution for characterizing their structural dynamics and interactions at atomic resolution.



詳細な案内はウェブサイトでご確認ください。
Please visit our website for detail.

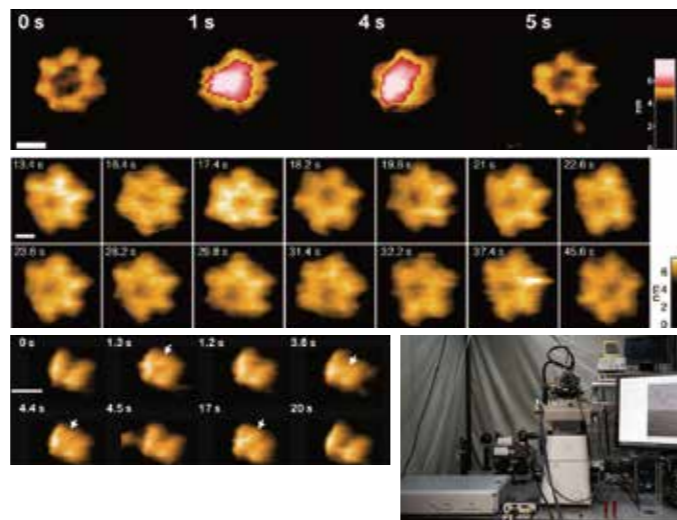
共同利用概要 Overview
<https://www.excells.orion.ac.jp/overview>

探針走査型高速原子間力顕微鏡 / 蛍光顕微鏡複合装置

Combined system of high-speed atomic force microscopy and fluorescence microscopy

2つのタイプの高速原子間力顕微鏡(AFM)が設置されています(SS: サンプルスキャンタイプ、PS: プローブスキャンタイプ)。両方ともタンパク質の構造変化や分子間相互作用を1 nmの空間分解能、10 fps以上の時間分解能で観察することができます。また、バクテリアや哺乳類細胞等の比較的大きな生体試料も数 μm の視野で表面形態を1 fps以下の時間分解能で観察できます。PSタイプは全反射蛍光顕微鏡との複合機になっており、蛍光標識したタンパク質を同一視野で高速AFMと蛍光顕微鏡で観察することも可能です。SSタイプでは試料基板のサイズは1.5 mm ϕ に制限されていますが、PSタイプではサンプル基板として標準的なスライドガラスが使用可能です。

The combined high-speed atomic force microscopy (HS-AFM) and fluorescence microscopy can visualize the dynamic phenomena of various biological samples from proteins to living cells in real time. This equipment can visualize biomolecular behaviors simultaneously with HS-AFM and fluorescence microscopy.

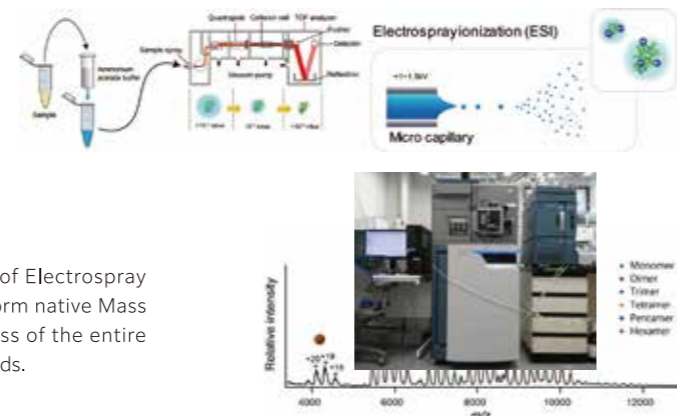


超分子質量分析装置

Q-TOF mass spectrometer for native MS

超分子質量分析装置SYNAPT G2-Si HDMSシステム (Waters社)です。nanoESIによる試料導入とQ-TOF型の質量分析装置が組み合わされており、タンパク質複合体のような生体超分子の非共有性結合を維持したまま測定することが可能です。そのため、複合体のStoichiometryの決定などに大きな力を発揮します(native-MS)。また、UPLCと接続されており、LC-MSも可能となっています。

This equipment is a Q-TOF mass spectrometer. The combination of Electrospray ionization and gentle gradual desolvation makes it possible to perform native Mass Spectrometry (nMS). nMS is a powerful tool to determine the mass of the entire complex, even for biomolecular complexes formed by non-covalent bonds.



生体分子相互作用計測装置

Biomolecular interaction analysis system

生体分子相互作用計測装置、Biacoreシリーズ (GEライフサイエンス社)のBiacore 8Kです。表面プラズモン共鳴とマイクロ流路を利用することで、タンパク質、核酸、脂質等の生体分子間相互作用を計測することが可能です。少量のサンプルから測定可能で、測定対象に対してラベルする必要がなく、また、リアルタイムで計測することが可能です。対象分子間の結合、解離の速度論的な解析に威力を発揮します

This system detects intermolecular interaction by surface plasmon resonance, enabling comprehensive, high-throughput analysis to obtain quantitative kinetic and affinity data.



動的光散乱測定装置

Dynamic Light Scattering instrument

Wyatt Technology社製の動的光散乱測定装置、「DynaPro Nanostar」です。動的光散乱法によりタンパク質を始めとした生体高分子、またナノ粒子の粒子径分布の測定が可能となっています。また、タンパク質の分子量測定や溶液の粘度測定も可能です。液量は数マイクロリットルから測定可能、設定可能温度も-15 $^{\circ}\text{C}$ から150 $^{\circ}\text{C}$ と幅広い測定条件に対応しています。

DynaPro Nanostar (Wyatt technology) is a device to measure the size distribution of biomolecules such as proteins and nano particles using Dynamic Light Scattering (DLS). We can also measure molecular weight of biomolecules and viscosity of solutions. For measurements, only several μL of sample is required and a wide range of temperature (-15 $^{\circ}\text{C}$ ~ 150 $^{\circ}\text{C}$) is available.



超解像顕微鏡システム

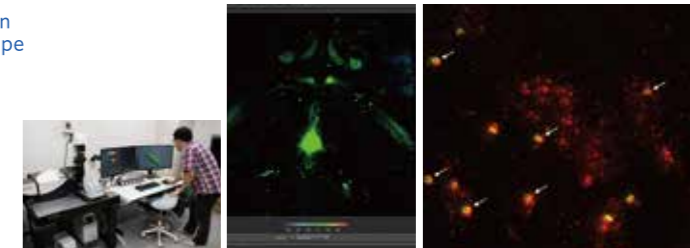
Super-resolution microscopy systems

多機能超解像顕微鏡

Multifunctional super-resolution confocal fluorescence microscope

超解像観察・蛍光寿命測定・蛍光相関分光の機能を備えた共焦点顕微鏡です。

This multifunctional confocal microscope enables super-resolution, fluorescence lifetime measurement, and fluorescence correlation microscopy.

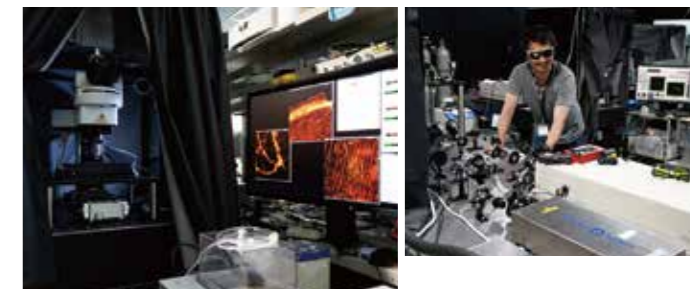


2光子STED顕微鏡

Two-photon STED microscope

2光子励起を用いたSTED顕微鏡で、超解像観察や2光子励起蛍光寿命測定が可能です。

It enables super-resolution microscopic observation of two-photon excited fluorescence and/or fluorescence lifetime imaging.

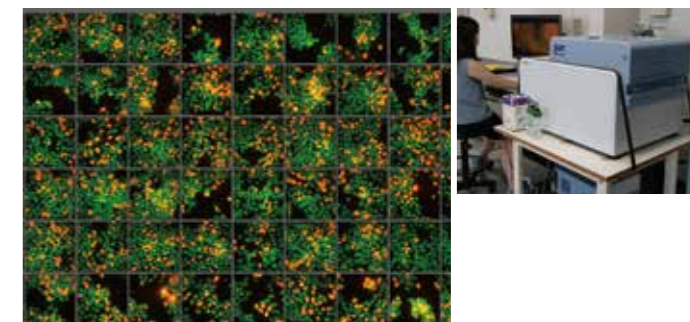


高速ライブイメージングシステム

High-speed live imaging system

共焦点スキャナユニット(Cell Voyager CV1000)は培養装置が一体となったスピニングディスク顕微鏡システムであり、ハイスループットに細胞機能の解析を行うことができます。特にライブイメージング観察に適しており、生きた細胞の様々な反応を高速かつ詳細に調べることで、様々な細胞機能の解明などに役立ちます。

Spinning disk confocal microscopy equipped with cell culture device. Three lasers (488, 560, 640 nm) are equipped, and long-term live imaging (~1 week) can be performed.

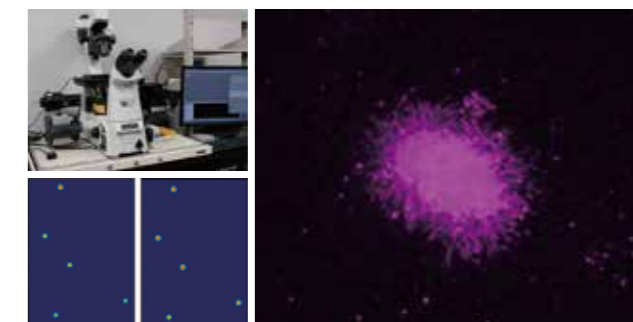


全反射顕微鏡システム

Total internal reflection fluorescence (TIRF) microscope

電動倒立顕微鏡に TIRF 照明(405/488/561 nm レーザー)を取り付けてあります。検出器は Andor の EM-CCD です。対物レンズに 100 倍 TIRF を用い、一分子計測や HILO イメージングが可能です。

Total internal reflection fluorescence (TIRF) lasers (405, 488, 561 nm) are equipped with electric inverted microscope using EM-CCD (Andor) detector. Single molecule measurement and HILO imaging can be performed using 100X TIRF objective lens.



4次元組織イメージング装置

4-Dimensional Tissue Imaging System

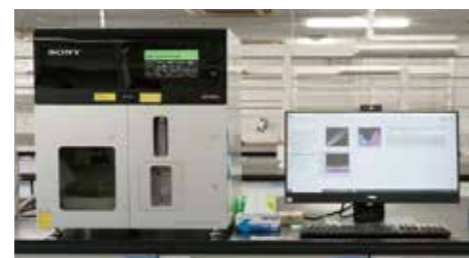
小動物用超音波イメージングシステム(FUJIFILM VisualSonics VEVO 3100)は小動物(マウス)の心臓をはじめとした器官、胎児を非侵襲的に観察可能な超音波エコー装置です。心臓の観察においては、心臓の動きを4次元的に観察することができ、より正確な心機能計測が可能です。また、空間分解能に優れており、母体内の胎児の形態観察や心拍数計測できます。カラードップラー法・パルスドップラー法も備わっており、体内血流評価にも使用できます。

This equipment enables us to reconstruct tissue dynamics at the 4-dimensional level by measuring structural and functional changes of tissue and organ of your interest during the developmental or pathological processes using small animals (e.g., mouse and rat).



細胞分取・計測システム Cell sorting and measurement system

蛍光タンパク質や蛍光色素で標識した抗体を使って、細胞内分子の発現量や状態を1細胞レベルで大量に計測し、さらに分取することができます。本装置(セルソーター-MA900)は、各種のソーティング設定(レーザー光の光軸調整、ソーティングのための電氣的タイミング調整、サイドストリーム調整、コレクションチューブ位置調整)を自動で調整することが可能です。4種類のレーザー(405 nm、488 nm、561 nm、638 nm)が備えられており、96ウェル、384ウェルに対応した細胞の分取が可能です。



MA900 Multi-Application Cell Sorter allows detection of up to 12 fluorescence at the single-cell level using fluorescent proteins and/or antibodies labeled with fluorescent dyes, and the gated target cells can be sorted for further analysis. The cell sorter can automatically adjust various sorting settings (laser beam, optical axis adjustment, electrical timing adjustment for sorting, side stream adjustment, collection tube position adjustment). Four excitation lasers – 405 nm, 488 nm, 561 nm, 638 nm – are equipped, and 96 wells and 384 well plates are available for cell sorting.

1細胞マルチオミックス解析装置 Single-cell multi-omics analysis system

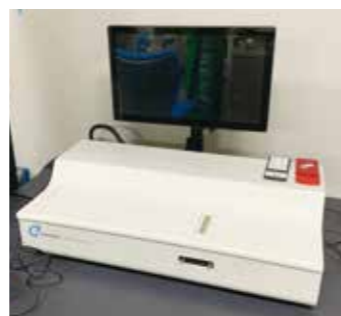
1細胞に含まれる多階層の情報を解析することが可能な装置(10x Genomics社 Chromium装置)です。Chromium装置内で、1細胞(または細胞核)と分子バーコード付きゲルビーズが微小液滴(microdroplet)内で混合され、数万個の液滴が形成されます。各微小液滴内において適切な処理を加えることで、1細胞に含まれる遺伝子発現情報、クロマチン状態、細胞表面タンパク質情報、などの多階層の情報をNGS(次世代シーケンス)と組み合わせることで取得することが可能です。一度の実験で最大8万個の1細胞情報を取得することが可能です。



A single cell (or cell nucleus) is mixed with molecularly barcoded gel beads in a microdroplet to form tens of thousands of droplets in the device (Chromium system, 10x Genomics inc.). By applying the appropriate treatment within each microdroplet, multi-omics information such as gene expression, chromatin accessibility, and cell surface protein information within a single cell can be obtained by combining with NGS (Next Generation Sequencing). Up to 80,000 single cell information can be acquired in a single experiment.

セミオートパッチクランプシステム Sophion QPatch Compact

Sophion QPatch Compactは、最大8つの実験を同時に行うことができるセミオートパッチクランプシステムです。パッチクランプ法に不慣れな方でもイオンチャンネル電流データを比較的簡単に得ることができます。n数を増やすための同条件での実験や、情報量を増やすための独立した条件での実験を、いずれも短時間で行うことができます。オリジナルのソフトウェアは、実験実施と解析をサポートします。しなければならないのは、細胞の準備とピペティングだけです。あとはすべてQPatch Compactが行います。



Sophion QPatch Compact is a semi-automatic patch-clamp system which allows easy 8 data acquisition as the same time for the scientists not familiar with electrophysiology. Using this system is especially suitable when a lot of data acquisition with a same experimental condition in a short time period or agonist/antagonist screening is needed. Original software made by Sophion supports the experiments and data analysis. Things you can do are cell preparation and pipetting.

石英マイクロピペット作製装置 Laser-Based quartz glass micropipette puller

サッター社製レーザー・プラー P-2000 は、熱源CO₂ レーザーを搭載しており、石英ガラスピペットの作製が可能です。石英ガラスは物理的強度が非常に高く、通常のガラスではできない0.01 ミクロン以下の先端径を実現できます。また、CO₂ レーザーは、湿度などの外環境の影響を受けにくく、高い再現性をもちます。



P-2000 micropipette puller (Sutter) is equipped with a CO₂ laser-based heat source and can manufacture quartz glass pipettes. Quartz glass has extremely high physical strength and can achieve a tip diameter of 0.01 micron or less, which is not possible with ordinary glass. In addition, the CO₂ laser is not easily affected by the external environment such as temperature and humidity, and has high reproducibility.

化学発光・蛍光・可視光撮影装置 Chemiluminescence and fluorescence imaging systems

ATTO社の「ルミノグラフII EM」はF0.8高感度レンズと-40℃冷却EM CCDカメラを搭載した高感度化学発光・蛍光・可視光撮影装置です。ウエスタンブロットをはじめとしたメンブレンやSDS-PAGEゲルの化学発光・蛍光・可視光測定が可能です。蛍光撮影用に4種類の光源(Blue、Green、Red、NIR)が備わっています。また、白色透過光源を用いた可視光撮影も可能です。



LuminoGraph II EM with F0.8 ultra-sensitive lens and ultra-low noise EM CCD camera allows to detect chemiluminescence and fluorescence signal from Western blot membranes and SDS-PAGE gels. Four LEDs (Blue, Green, Red, NIR) and white transilluminator are equipped.

研究体制発展のための2つのプラットフォーム Two Platforms for Research System Development

ExCELLSでは、2018年度の本センター創設以降に整備してきた研究体制をさらに発展させていくために、2022年度より先端共創プラットフォームと連携強化プラットフォームの2つのプラットフォームを構築しました。これにより、国内外の大学・研究機関との共同利用・共同研究を一層、強化するとともに、産業界等との共創も推進していきます。

The ExCELLS has established two platforms, namely the Advanced Co-creation Platform and the Collaboration Enhancement Platform, in FY 2022, in order to further develop the research system. Through these platforms, the center will not only further strengthen the equipment sharing and joint research with domestic and overseas universities and research institutions but also promote co-creation with various industries.

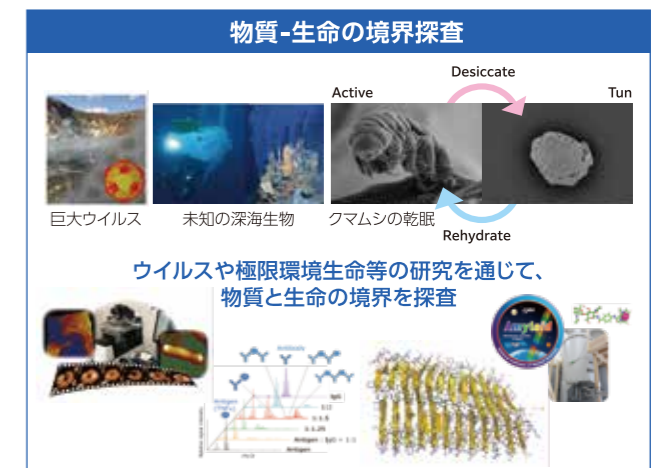
■ 先端共創プラットフォーム The Advanced Co-creation Platform

ExCELLSでは、「生きていとは何か?」という人類共通の根源的な問いに答えることを目指しています。その目的を達成すべく、先進的な生命科学の研究を展開するための事業として「先端共創プラットフォーム」を構築しました。

その一環として、センターに所属する教員と外部の研究機関の研究者が一体となって研究チームを構成し、設定された研究課題に共創的に取り組む「ExCELLS プロジェクト研究」を実施しています。第一弾として、2022年度よりExCELLS プロジェクト研究「物質-生命の境界探査」を開始しました。本プロジェクト研究では、生命機能を維持するために必要となる、本質的あるいは最小の機構や原理を解き明かすために、極限環境に生きる生物、ウイルス等における生物間の相互作用や環境応答に関する分子複合体の形態・機能・動態を観測し、物質-生命の境界の体系的な理解を目指す研究を実施しています。

The ExCELLS aims to answer the fundamental question “What is life?” which all humans share. For achieving this aim, the center has established the Advanced Co-creation Platform as a project to develop advanced life science research. As part of this project, the faculty members affiliated with the center and researchers from external research institutions form a research team to work on a given co-creation research question. This is called the ExCELLS Project Research.

The ExCELLS project research entitled “Exploration of the Boundary between Matter and Life” was launched in FY2022. This project will observe the interactions between organisms and viruses living in extreme environments and the morphology, function, and dynamics of molecular complexes related to environmental responses, in order to elucidate the essential or minimal mechanisms and principles necessary to maintain biological functions, and will conduct research for a systematic understanding of the boundary between matter and life.



■ 連携強化プラットフォーム The Collaboration Enhancement Platform

国内外の大学・研究機関との組織間のネットワークの強化を図り、連携構築を戦略的に推進するためのプラットフォームです。具体的には、共同利用や共同研究拠点との連携によるネットワーク化や、学術交流協定や国際交流協定を締結している研究機関の人材交流を活性化することで、異分野融合研究の担い手となる人材育成を推進します。

これまでに東海国立大学機構および創価大学との糖鎖生命科学連携ネットワーク型拠点による共同利用・共同研究事業を開始しています。さらに、文部科学省・先端研究基盤共用促進事業(先端研究設備プラットフォームプログラム) NMRプラットフォームおよび日本医療研究開発機構 生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)との連携もスタートさせました。このように、ExCELLSが擁する最新鋭の機器の共用や独自のアプローチ法を用いた共同研究を介して、多様なステークホルダーとの社会共創を図っています。

The ExCELLS has already launched the equipment sharing and joint research with Tokai National Higher Education and Research System and Soka University through the J-Glyco Net. In addition, it has started collaborations not only with the NMR Platform of the Advanced Research Infrastructure Sharing Promotion Project (Advanced Research Equipment Platform Program) of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) but also with the Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research (BINDS) of the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED). In this way, the ExCELLS is working to co-create society with diverse stakeholders through the sharing of its most advanced equipment and the joint research using its unique approach.

■ 連携事業等 Cooperative Projects, etc.

J-GlycoNet

糖鎖生命科学連携ネットワーク型拠点



文部科学省・先端研究基盤共用促進事業(先端研究設備プラットフォームプログラム)NMRプラットフォーム



日本医療研究開発機構 生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)

イベント Events

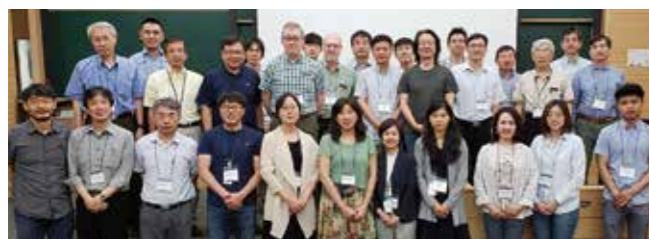
ExCELLSでは、国内外の研究機関との学術交流、若手研究者の育成、分野を横断した研究者の意見交換を目的としたシンポジウムやセミナーなど、さまざまな活動を行っています。

For developing a strong research and innovation base, ExCELLS enlightens young people to become the next generation scientists. To achieve our aims, we would like to expand our international collaborative network.

■ Frontier Bioorganization Forum

韓国と台湾の研究者と研究集会を行なっています。

We have held symposiums with researchers from South Korea and Taiwan.



■ 若手研究者育成／リトリート ExCELLS Retreat for young Scientists

若手研究者が主体的に企画・実施する若手啓発事業の一つとして、ExCELLS若手リトリートを毎年度開催しています。

To encourage and empower young scientists, ExCELLS hosts Retreat for Young Scientists annually, in which young scientists also act as the planners and organizers of the event.



■ ExCELLSシンポジウム ExCELLS Symposium

多様な研究領域を包括したコミュニティに向けて研究開発成果を発信するための研究集会を実施しています。

ExCELLS regularly hosts scientific symposium for research communities encompassing a wide range of scientific research fields to communicate the recent researches.



■ 自然科学研究機構シンポジウム National Institutes of Natural Sciences Symposium

自然科学研究機構では、宇宙、エネルギー、物質、生命等に関する最先端の研究と、未来への新しい取り組みを一般公開する「自然科学研究機構シンポジウム」を開催しています。2020年度は、生命創成探究センターを紹介するシンポジウムをオンライン開催しました。

NINS annually hosts Symposium to share with the public its cutting-edge research findings from its scientific studies of space, energy, matter, life, and other fields as well as new future-forming projects. For FY2020, the symposium was held online, showcasing ExCELLS.



■ ExCELLS セミナー ExCELLS Seminar

萌芽的研究を発掘するための研究集会を定期的に開催しています。

We regularly hold a symposium to discover exploratory research.



■ 連携協定 Collaboration Partnership Agreements

相互の連携・協定促進のため、研究機関等と連携協定を締結しています。

ExCELLS has collaboration partnership agreements with various research institutes and other organizations to promote mutually cooperative and collaborative activities.



■ アウトリーチ Outreach activity

地方公共団体等と協力し、定期的に科学イベント等を実施しています。

ExCELLS periodically hosts science-themed events, etc. in cooperation with municipalities and other organizations.

