

---

## 細胞器官研究系 DEPARTMENT OF CELL PHYSIOLOGY

### 生体膜研究部門 Division of Membrane Biology

---

#### 職員 (Staff)



#### 教授 河西 春 郎

東京大学医学部医学科卒，同大学院博士課程修了，医学博士。マックスプランク研究所フェロー，東京大学医学部生理学教室助教授を経て平成11年12月から現職。  
専攻：細胞生理学，神経生理学。

#### Professor: KASAI, Haruo, MD, PhD

1981 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of Medicine. 1985 Completed doctoral course in Medicine at the University of Tokyo. 1988 Humboldt Fellow at the Max-Planck Institute. 1990 Research Associate and 1993 Associate Professor at the University of Tokyo. 1999 Professor, NIPS.  
Specialty: Cell Physiology and Neurophysiology



#### 助手 根本 知 己

東京大学理学部物理学科卒，東京工業大学大学院博士課程修了，博士(理学)。理化学研究所フロンティア研究員，同基礎科学特別研究員，東京大学医学部生理学教室リサーチ・アソシエイトを経て平成11年12月から現職。  
専攻：細胞生理学，生物物理学。

#### Assistant Professor: NEMOTO, Tomomi, PhD

1991 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of Science. 1996 Completed the doctoral course in applied physics at Tokyo Institute of Technology, Graduate School of Science and Engineering. 1996 Research Fellow of RIKEN. 1997 Research Fellow of the University of Tokyo. 1999 Assistant Professor, NIPS.  
Specialty: Cell Physiology and Biophysics



#### 助手 高 橋 倫 子

課程修了，医学博士。東京大学医学部第三内科に入局の後，日本学術振興会特別研究員を経て平成12年4月から現職。さがけ研究21研究者兼任。  
専攻：細胞生理学，内分泌代謝学。

#### Assistant Professor: TAKAHASHI, Noriko, MD, PhD

1992 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of Medicine. 1994 Clinical Fellow of Internal medicine at the University of Tokyo. 1998 Completed doctoral course in medicine at the University of Tokyo. 1998 JSPS Research Fellow. 2000 Research Associate, NIPS.  
Specialty: Cell Physiology and Endocrinology



#### 助手 松 崎 政 紀

東京大学理学部生物化学科卒，同大学院医学系研究科博士課程修了，医学博士。平成14年1月から現職。  
専攻：神経科学。

#### Assistant Professor: MATSUZAKI, Masanori, PhD

1994 Graduated from the University of Tokyo, Faculty of Science. 2001 Completed the doctoral course in Medicine at the University of Tokyo. 2002 Assistant Professor, NIPS.  
Specialty: Neuroscience

---

#### 研究内容

世界最大規模の2光子励起法の設備を構築して，神経・分泌細胞の新しい機能解析法の開発に成功し，

- 1) 中枢シナプスの構造・機能連関，及び
- 2) シナプスや分泌細胞(膵島，外分泌腺)での分泌＝開口放出

の分子細胞機構に重要な新知見を得た。今後も，分子生物学，ケイジド試薬やパッチクランプとの共用に一層工夫を凝らして，神経・分泌細胞の根本機能の解明とその個体の機能への関与を明らかにしていくことを目指している(図1-4)。

---

#### Research works

We have developed new approaches, based on two-photon excitation microscopy, to the study of neurons and secretory cells. The application of these approaches has provided important insight into

1. the structure-function relations of central synapses and
2. the mechanisms of exocytosis in both neurons and secretory glands such as pancreatic islets and acini.

By further exploring the possible combination of two-photon excitation microscopy and novel caged compounds, patch-clamp methods, and molecular biological techniques, this laboratory aims to elucidate the molecular and cellular basis of synaptic and secretory cell function (Figs. 1-4).

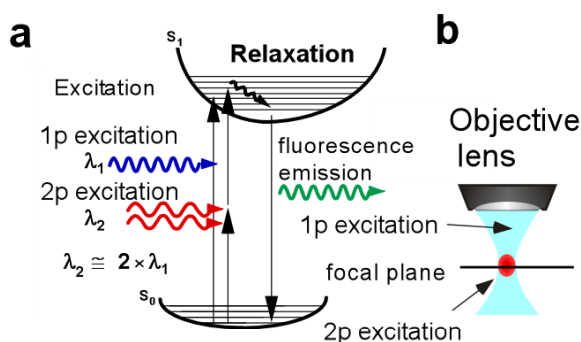


図1 2光子励起とは、フェムト秒の近赤外レーザーを対物レンズで集光することにより、2つの光子が同時に分子に吸収され励起を起こす現象である(図 a)。2光子吸収は焦点でしか起きないので(図 b)、焦点以外での無駄な吸収がなく、深部到達性が高く、レーザーを走査することで断層情報を得ることができる。従って、臓器標本における分子・細胞機構を調べるのに最善の方法論である。2光子励起法は応用されてまだ間がなく、その可能性の一部しかまだ使われていないことも魅力の一つである。今後、2光子励起法はその高い定量性と空間解像によって、微小電極やパッチクランプ法と肩を並べる方法論になると我々は考えている。

#### Figure 1. Two-photon excitation microscope

Using infrared femto-second laser, two-photon excitation of molecules can be elicited by simultaneous absorption of two photons (a) at the focal point of an objective lens (b). Two-photon excitation imaging has deep tissue penetration, little out-of-focal light absorption and least phototoxic effects. Thus, it is most suitable for investigating molecular and cellular events within thick intact tissues. In addition, it allows simultaneous multi-color imaging and fluorescence correlation measurement. We have shown that such measurement can resolve exocytotic fusion events at nanometer resolution in the islet of Langerhans (Science 297(2002)1349).

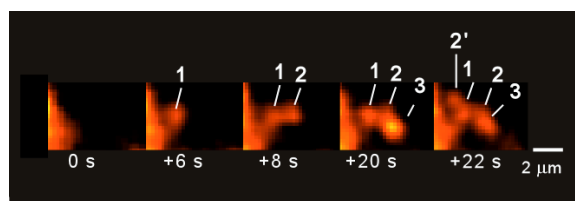


図3 2光子励起法を用いた開口放出の定量的測定法を確立した。この方法論は、観察する平面内のすべての開口放出を検出し、融合細孔の動態をナノメーター(1-20 nm)の解像で測定でき、また、すべての分泌臓器に適用可能である。この手法を用いることにより、小胞の動員が逐次的に細胞内に進む様式があることが明らかとなった。

#### Figure 3. Sequential exocytosis

The deep tissue penetration of two-photon excitation imaging has revealed sequential progression of exocytosis deep into the cytosol in exocrine glands (Nature Cell. Biol. 3 (2001) 253).

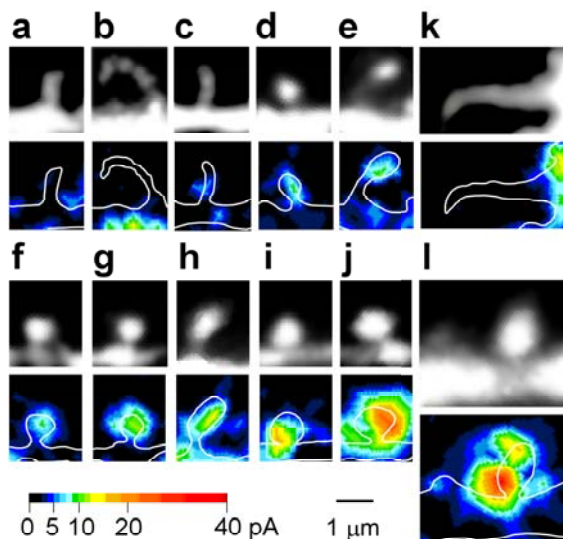


図2 2光子励起法を用いたケイジドグルタミン酸の局所的励起により、シナプス前終末からほぼ同じ時間空間解像でグルタミン酸を放出する技術を確認した。この方法により、大脳興奮性細胞の樹状突起のスパインの機能はその形態で決まる可能性が示唆された。即ち、スパイン頭部が大きい程グルタミン酸感受性が高く(d-l)、頭部の無い細いスパイン(a-c)やフィロボーディア(k)にはグルタミン酸感受性(AMPA 型)が無い。

#### Figure 2. Structure-function relationship of dendritic spines

We have established the methodology that enables focal application of glutamate using the two-photon excitation microscope, and revealed that glutamate sensitivity is highly correlated with spine head volume in cerebral cortex (Nature Neurosci. 4(2001)1086). The structure-function relationship suggests that memory is stored as a structural form in the cortical neuronal networks.

#### Time constants of exocytosis

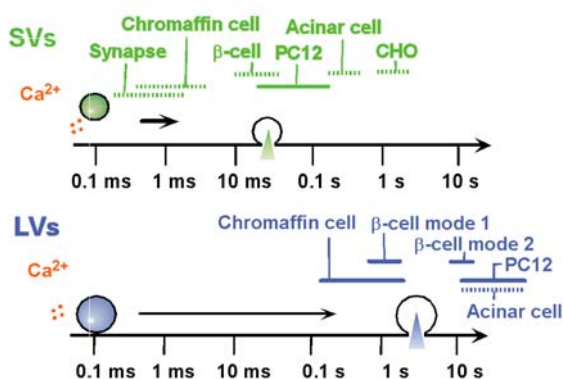


図4 神経・分泌細胞からの開口放出のし易さ(時定数)は細胞や分泌小胞の種類により大きく異なる。2光子励起法により、この多様性を決定する形態的分子の因子を同定する作業を進めている。

#### Figure 4. Diversity in the rate of exocytosis

The rates of exocytosis exhibit marked diversity among different cell and vesicle types. This diversity is physiologically relevant and reflects the existence of various fusion-ready states of secretory vesicles at the plasma membrane (Trends Neurosci. 22 (1999) 88).

---

## 機能協関研究部門 Division of Correlative Physiology

### 職員 (Staff)

---



#### 教授 岡田 泰伸

京都大学医学部卒，医学博士。京都大学医学部講師を経て平成4年9月から現職。  
専攻：分子細胞生理学，細胞死の生理学。

#### Professor: OKADA, Yasunobu, MD, PhD

1970 Graduated from Kyoto University, Faculty of Medicine. 1974 Instructor and 1981 Assistant Professor, Kyoto University, Faculty of Medicine. 1992 Professor, NIPS.  
Speciality: Molecular and Cellular Physiology



#### 助教授 サビロブ ラブシャン

タシケント大学化学部卒，ウズベキスタン生化学研究所博士課程修了，理学博士。ウズベキスタン生理生物物理学研究所助教授を経て，平成11年10月から現職。  
専攻：分子生理学，細胞生理学。

#### Associate Professor: SABIROV, Ravshan, PhD

1980 Graduated from Tashkent State University, Graduated from Chemistry. 1986 Completed the doctoral course in Biophysics, Institute of Biochemistry, Uzbek Academy of Sciences. 1987 Associate Professor, Physiology and Biophysics, Uzbek Academy of Sciences. 1999 Associate Professor, NIPS.  
Speciality: Biophysics and Cell Physiology



#### 助手 桎原 康博

富山大学文理学部卒，九州大学大学院理学研究科博士課程修了，理学博士。昭和58年7月から現職。  
専攻：神経生物学。

#### Assistant Professor: KASHIHARA, Yasuhiro, PhD

1976 Graduated from Toyama University, Faculty of Science. 1983 Completed the doctoral course in Science, Kyushu University. 1983 Research Associate, NIPS.  
Speciality: Neurobiology



#### 助手 清水 貴浩

富山医科薬科大学薬学部卒，同大学院薬学研究科修士課程修了，総合研究大学院大学生命科学研究科博士課程修了，理学博士。生理学研究所非常勤研究員，日本学術振興会特別研究員を経て，平成14年7月から現職。  
専攻：細胞生理学。

#### Assistant Professor: SHIMIZU, Takahiro, PhD

1995 Graduated from Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Pharmaceutical Sciences. 2000 Completed the doctoral course in Life Science, the Graduate University for Advanced Studies. 2000 Research Fellow, NIPS. Apr 2002 JSPS Postdoctoral Fellow. Jul 2002 Research Associate, NIPS.  
Speciality: Cell Physiology

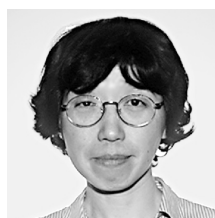


#### 助手 高橋 信之

京都大学農学部卒，同大学院医学研究科博士課程学修退学，医学博士。旧通産省旧産業技術融合領域研究所非常勤研究員，生物系特定産業技術研究推進機構派遣研究員を経て，平成14年12月から現職。  
専攻：細胞生物学。

#### Assistant Professor: TAKAHASHI, Nobuyuki, PhD

1993 Graduated from Kyoto University, Faculty of Agriculture. 1999 Completed the doctoral course in Medicine, Kyoto University. Apr 1999 AIST Research Fellow. Oct 1999 BRAIN Research Fellow. Dec 2002 Research Associate, NIPS.  
Speciality: Cell Biology



#### 研究員(科学研究) 浦本 裕美

日本女子大学家政学部卒，総合研究大学院大学生命科学研究科博士課程単位取得退学。科学技術振興機構研究員を経て，平成16年4月から現職。  
専攻：細胞生理学。

#### MEXT Postdoctoral Fellow: URAMOTO, Hiromi

1990 Graduated from Japan women's University, Department of Food and Nutrition. 2002 Left the doctoral course in Life Science, the Graduate University for Advanced Studies. Nov 2002 JST Research Fellow. Apr 2004 MEXT Postdoctoral Fellow.  
Speciality: Cell Physiology



#### 研究員 井上 華

早稲田大学教育学部卒，同大学院理工学研究科修士課程修了，総合研究大学院大学生命科学研究科博士課程修了，理学博士。科学技術振興機構研究員を経て，平成16年10月から現職。  
専攻：細胞生理学。

#### Research Fellow: INOUE, Hana, PhD

1997 Graduated from Waseda University, Faculty of Education. 1999 Completed the master course in Science and Engineering, Waseda University. 2003 Completed the doctoral course in Life Science, the Graduate University for Advanced Studies. 2003 JST Research Fellow. Oct 2004 Research Fellow, NIPS.  
Speciality: Cell Physiology



## 学振外国人特別研究員

ダッタ アマル クマル

ラジシャヒ大学医学部卒，総合研究大学院  
大学生命科学研究科博士課程修了，学術  
博士。研究員(科学研究)を経て，平成16年  
4月から現職。  
専攻：細胞生理学。

## JSPS Postdoctoral Fellow: DUTTA, Amal Kumar, PhD

1991 Graduated from Rajshahi University, Faculty of Medicine and Surgery. 2003 Completed the doctoral course in Life Science, the Graduate University for Advanced Studies. Apr 2003 MEXT Postdoctoral Fellow. Apr 2004 JSPS Postdoctoral Fellow.  
Speciality: Cell Physiology

## 研究内容

細胞機能のすべては，細胞膜におけるチャネル(イオンチャネル，水チャネル)やトランスポーター(キャリア，ポンプ)の働きによって担われ，支えられている。私達は容積調節や吸収・分泌機能や環境情報受容などのように最も一般的で基本的な細胞活動のメカニズムを，チャネル，トランスポーター，レセプター，センサー，メッセンジャーなどの機能分子の働きとして細胞生理学的に解明し，それらの異常と疾病や細胞死との関係についても明らかにしようとしている。主たる研究課題は次の通りである。

(1)「細胞容積調節の分子メカニズムとその生理学的役割」：細胞は(異常浸透圧環境下においても)その容積を正常に維持する能力を持ち，このメカニズムには各種チャネルやトランスポーターやレセプターの働きが関与している(図1)。これらの容積調節性膜機能分子，特に容積感受性クロライドチャネル，やそのシグナルの分子同定を行い，その活性メカニズムと生理学的役割を解明する。

(2)「アポトーシス，ネクロシス及び虚血性細胞死の誘導メカニズム」：容積調節能の破綻は細胞死(アポトーシスやネクロシス)にも深く関与する(図2)。これらの細胞死誘導メカニズムを分子レベルで解明し，その破綻防御の方策を探索する。特に，脳神経細胞や心筋細胞の虚血性細胞死の誘導メカニズムを生理学的に解明する。

(3)「バイオ分子センサーチャネルの分子メカニズムの解明」：イオンチャネルはイオン輸送や電気信号発生のみならず，環境因子に対するバイオ分子センサーとしての機能を果たし，他のチャネルやトランスポーター制御にも関与する多機能性蛋白である。アニオンチャネルや ATP チャネルの容積センサー機能およびストレスセンサー機能の分子メカニズムを解明する。

(4)「消化管上皮細胞の分泌・吸収メカニズム」：小腸の溶質吸収細胞，大腸や小腸の  $\text{Cl}^-$  分泌細胞，胃の酸分泌細胞，膵臓のインスリン分泌細胞，肝臓の星細胞などの細胞機能におけるチャネルやトランスポーターの役割について研究する。

## Research works

All of the cell functions are performed or supported by operation of channels (ion and water channels) and transporters (carriers and pumps) located on the membrane. The objectives of our division work are to elucidate molecular mechanisms of most general cell activities, such as volume regulation, absorption/secretion and environmental signal reception, to clarify roles of channels, transporters and receptors in these fundamental functions from the viewpoint of integrative biology, and to throw the light on the relationship between these malfunctions and diseases or cell death, as well as to study the multifunctionality of channel and transporter during cell functions or malfunctions.

The main subjects of our current research are as follows:

(1) "Molecular mechanisms of cell volume regulation and their physiological roles": Most cells regulate their cell volume even under anisotonic conditions. In the volume regulation mechanisms, a number of channels, transporters and receptors are involved (Fig.1).

We are investigating to identify volume-regulatory membrane machineries, including the volume-sensitive anion channel, and to clarify their physiological roles.

(2) "Induction mechanisms of apoptotic, necrotic and ischemic cell death": Dysfunction of cell volume regulation is associated with necrotic and apoptotic cell death (Fig. 2) which is coupled to persistent swelling (necrotic volume increase: NVI) and shrinkage (apoptotic volume decrease: AVD). Our aim is to pioneer the new field of 'PHYSIOLOGY OF CELL DEATH' through elucidation of the mechanisms of cell volume regulation and their dysfunction. We are attempting to focus our studies on the mechanisms of ischemic cell death of brain neurons and cardiac myocytes.

(3) "Molecular mechanisms of biosensor channel functions": Channels are multifunctional proteins involved not only in electric signal generation and ion transport but also in sensing the environmental factors or stress. We aim at elucidating molecular mechanisms of volume- and stress-sensing functions of anion and ATP channels.

(4) "Mechanisms of secretion and absorption in gastrointestinal cells": Activities of channels and transporters are prerequisites to functions in solute-absorbing enterocytes,  $\text{Cl}^-$ -secreting enterocytes, gastric acid-secreting parietal cells, insulin-secreting  $\beta$  cells, and so on. We are investigating the roles of channels and transporter in these mechanisms.

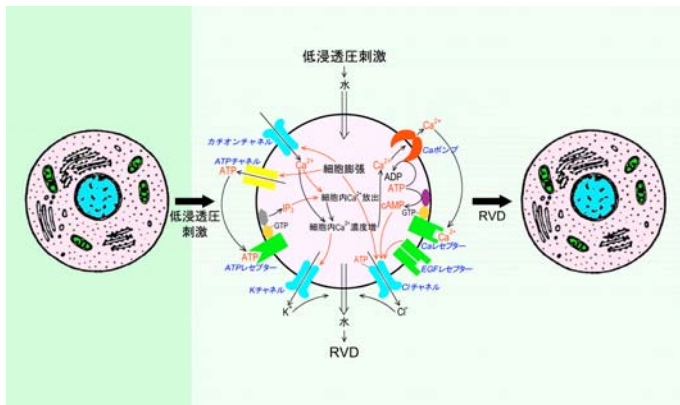


図1: 低浸透圧環境下での細胞容積調節 (RVD: 調節性容積減少) とそのメカニズム.

**Fig. 1** Molecular mechanism of the regulatory volume decrease (RVD). [after Okada et al. 2001, J. Physiol. 532, 3-16]

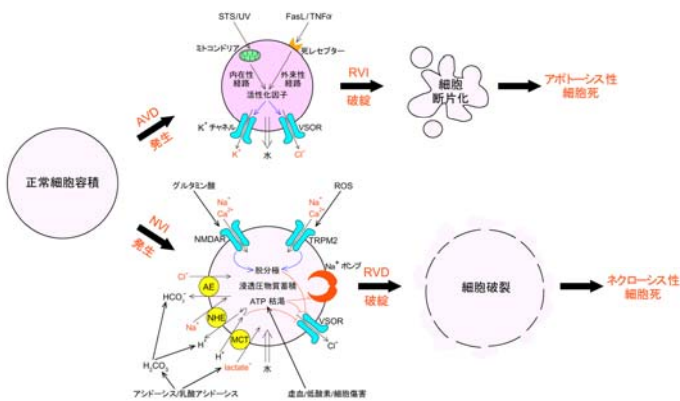


図2: 細胞容積調節破綻とアポトーシス性及びネクロシス性細胞死 (RVI: 調節性容積増加, AVD: アポトーシス性容積減少, NVI: ネクロシス性容積増加, VSOR: 容積感受性  $\text{Cl}^-$  チャネル)

**Fig. 2** Roles of channels and transporters in the induction of apoptotic volume decrease (AVD) and apoptotic cell death as well as in that of necrotic volume increase (NVI) and necrotic cell death. [after Okada et al. 2004, Pflügers Arch. 448, 287-295]

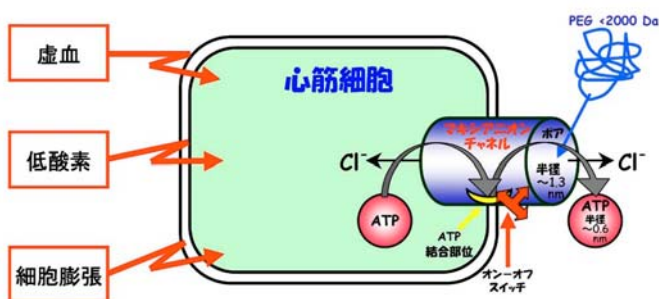


図3: 心筋細胞におけるストレスセンサーATPチャネル

**Fig. 3** Stress-sensing, ATP-releasing maxi-anion channel in cardiomyocytes.



---

## 能動輸送研究部門(客員研究部門) Division of Active Transport

### 職員 (Staff)

---



#### 教授 月田 承一郎

東京大学医学部卒, 同大学院修了, 医学博士。東京大学医学部講師, 都臨床研室長, 生理学研究所教授を経て平成7年4月より京都大学大学院医学研究科教授。平成14年4月より現職を併任。  
専攻: 細胞生物学。

#### Professor: TSUKITA, Shoichiro, MD, PhD

1977 Graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine. 1981 Completed the doctoral course in Medicine, University of Tokyo. 1981 Lecturer, University of Tokyo, Faculty of Medicine. 1985 Director, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. 1989 Professor, NIPS. 1994 Professor, Kyoto University, Faculty of Medicine. 2002 Concurrent Professor NIPS.  
Speciality: Cell Biology



#### 助教授 鹿川 哲史

大阪大学理学部卒, 同大学院理学研究科博士課程修了, 博士(理学)。生理学研究所助手を経て熊本大学助教授。平成15年7月より現職を併任。  
専攻: 分子神経生物学。

#### Associate Professor: KAGAWA, Tetsushi, PhD

1987 Graduated from Osaka University Faculty of Science. 1992 Graduated from the doctoral course at Osaka University, PhD. 1993 Research Fellow, NIPS. 1994 Research Associate, NIPS. 1996-1998 Research Associate, the Salk Institute for Biological Studies. 2002 Associate Professor, IMEG, Kumamoto University. 2003 Adjunct Associate Professor, NIPS.  
Speciality: Molecular Neurobiology



#### 助手 東 晃史

東北大学理学部, 東京大学理学系大学院修了, 理学博士。東京大学医学部助手を経て昭和52年12月から現職。  
専攻: 「ヒト・ゲノム言語解析」の概念を提案中。  
<http://www.nips.ac.jp/~higashi/>

#### Assistant Professor: HIGASHI, Akifumi, PhD

1968 Graduated from Tohoku University, Faculty of Science. 1973 Completed the doctoral course in Science, the University of Tokyo. 1975 Research Associate in Physiology, the University of Tokyo, Faculty of Medicine. 1977 Research Associate, NIPS.  
Speciality: Neurophysiology, Neurochemistry

### 研究内容

---

本研究部門では, 細胞間の接着の情報が如何にして細胞膜を横切って核へ伝達され, そして伝達された情報が如何にして細胞の増殖や分化を制御しているかという問題に焦点を絞り研究を行っている。このような問題を解析することは, 多細胞動物の形づくりの分子機構の理解のためだけでなく, 細胞の癌化や癌細胞の転移の分子機構を理解するためにも重要である。

具体的には, 接着分子カドヘリンが働く場である Adherens Junction(AJ)と呼ばれる細胞間接着装置を単離する方法を開発することに成功したので, この単離 AJ を構成する蛋白質群の構造・機能解析を行ってきた。これまですでに多くの新しい蛋白質を同定しており, それらの cDNA の単離も進んでいる。その詳しい解析の結果, これらのうちの多くが, 癌抑制遺伝子産物として機能する可能性が示されるに至っている。これらの蛋白質群のさらに詳細な解析により, 接着の情報が細胞の増殖・分化を抑制する機構を, 分子レベルで明らかにできる可能性が高い。

さらに, 最近, このAJ単離分画の中に, 上皮細胞や内皮細胞の機能に必須であるタイトジャンクション(TJ)も多く含まれていることに気づき, この分画からTJで機能する接着分子, オクルディンとクローディンを同定することに成功した。この発見は, 多細胞生物がその体のなかでホメオスタシスを保つ機構を理解する上で重要な情報を与えるもので, 分子細胞生物学に新しい分野がうまれつつある。

### Research works

---

In this division, we are trying to clarify how cell-cell adhesion signals are transmitted to the nucleus and how these signals regulate the cell proliferation and differentiation in general. These studies are important for better understanding the molecular mechanism not only behind the development of multi-cellular organisms but also behind the tumorigenesis and metastasis of cancer cells.

First, we developed an isolation procedure for adherens junctions, where cadherins work as major cell adhesion molecules, and using this fraction we identified and examined several novel adherens junction proteins. Interestingly, many of these proteins have been shown to function as tumor suppressors, suggesting that the studies along this line will clarify the relationship between the cell-cell adhesion signals and the regulation of cell proliferation and differentiation.

Second, we noticed that tight junctions are also enriched in the above fraction, and using this fraction we successfully identified two distinct types of adhesion molecules, occludin and claudin, which work at tight junctions. These studies will open a new way to analyze the molecular mechanism behind the compartmentalization in multi-cellular organisms in general.