# 細胞器官研究系 DEPARTMENT OF CELL PHYSIOLOGY

# 生体膜研究部門 Division of Membrane Biology

6月着任予定

# 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。平成19年4月より所長と併任。 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. 2007 Director-General, NIPS. Speciality: Molecular and Cellular Physiology



# 助教樫原康博

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



### 助教清水貴浩

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



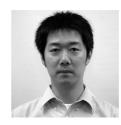
### 助教高橋信之

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



### 特任助教 沼田朋大

東京学芸大学教育学部卒,同大学院教育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。 日本学術振興会特別研究員を経て平成19年4月から現職。 専攻:細胞生理学。

### Research Associate: NUMATA, Tomohiro, PhD

2001 Graduated from Tokyo Gakugei University, Faculty of Education. 2003 Completed the master course in Education, Tokyo Gakugei University. 2005 Completed the doctoral course in Life Science, the Graduate University for Advanced Studies. Apr 2006 JSPS Postdoctoral Fellow. Apr 2007 Research Fellow, NIPS. Specialty: Cell Physiology



# 研究員 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。

### 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 LEE, Elbert

ノースウエスタン大学卒,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。平成17年10月から現職。 専攻:細胞生理学。

# Postdoctoral Fellow: LEE, Elbert, PhD

1997 Graduated from Northwestern University, College of Arts and Sciences. 2005 Completed the doctoral course in Life Science, the Graduate University for Advanced Studies.

Specialty: Cell Physiology



日本学術振興会外国人特別研究員 LIU, Hongtao

中国医科大学医学部卒,総合研究大学院大学生命科学研究科博士課程修了,理学博士。 平成18年4月から現職。 専攻:細胞生理学。

### Postdoctoral Fellow: LIU, Hongtao, PhD

1992 Graduated from China Medical University, Faculty of medicine. 2005 Completed the doctoral course in Life Science, the Graduate University for Advanced Studies.

Specialty: 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(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、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,ネクロー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ーシス)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求する。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。

### 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 (Fig. 3).

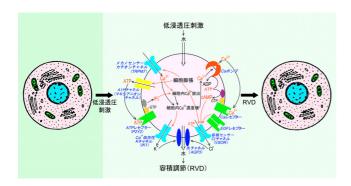


図1: 低浸透圧環境下での細胞容積調節(RVD: 調節性容積減少)のメカニズムとVSOR CI チャネルの容積センサー機能

**Fig. 1** Molecular mechanisms of the regulatory volume decrease (RVD) and of volume-sensor Cl channel (VSOR) activation. [after Okada et al. 2001, J. Physiol. 532, 3-16]

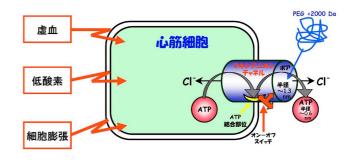


図3:心筋細胞におけるストレスセンサーATP チャネル Fig. 3 Stress-sensing, ATP-releasing maxi-anion channel in cardiomyocytes. [after Sabirov & Okada 2005, Purinergic Signalling. 1, 311-328]

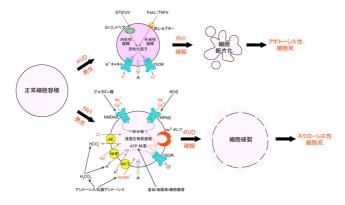


図2:細胞容積調節破綻とアポトーシス性及びネクローシス性細胞死 (RVI:調節性容積増加, AVD:アポトーシス性容積減少, NVI:ネクローシス性容積増加, VSOR:容積感受性 Cl チャネル)

**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]

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

現在選考中

# 細胞生理研究部門 Division of Cell Signaling

# 岡崎統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域

Department of Bio-Environmental Science,
OKAZAKI INSTITUTE FOR
INTEGRATIVE BIOSCIENCE

兼務

### 職員(Staff)



# 教授 富永真琴(生理学研究所兼務)

愛媛大学医学部卒,京都大学大学院医学研究科博士課程修了,博士(医学)。生理学研究所助手,カリフォルニア大学サンフランシスコ校博士研究員,筑波大学講師,三重大学教授を経て平成16年5月から現職。専攻:分子細胞生理学。

# Professor (concurrent, NIPS): TOMINAGA, Makoto, MD, PhD

1984 Graduated from Ehime University, Faculty of Medicine. 1992 Graduated from Kyoto University Graduate School of Medicine. 1993-1999 Assistant Professor, National Institute for Physiological Sciences. 1996-1999 Research Fellow, University of California at San Francisco. 1999-2000 Assistant Professor, University of Tsukuba. 2000-2004 Professor, Mie University School of Medicine. 2004 Professor, Okazaki Institute for Integrative Bioscience.

Specialty: Cellular and Molecular Physiology



# 准教授 福見知子

(生理学研究所より出向)

愛媛大学医学部卒。三井記念病院内科研修医,京都大学医学部内分泌内科·医員,研究生を経て,学位取得(医学博士,京都大学)。生理学研究所助手,カリフォルニア大学サンフランシスコ校博士研究員,獨協医科大学助教授,三重大学講師を経て平成16年6月から規職

専攻:分子細胞生物学,生化学。

### Associate Professor (NIPS): FUKUMI, Tomoko, MD, PhD

1984 Graduated from Ehime University, Faculty of Medicine. 1984-1986 Resident, Internal Medicine, Mistui-Memorial Hospital, 1988-1993 Research Fellow, Kyoto University. 1993-1995 Research Fellow, National Institute for Basic Sciences and National Institute for Physiological Sciences. 1995 Assistant Professor, National Institute for Physiological Sciences. 1996-1999 Research Fellow, University of California at San Francisco. 1999-2000 Associate Professor, Dokkyo University School of Medicine. 2003-2004 Assistant Professor, Mie University School of Medicine. 2004 Associate Professor, Okazaki Institute for Integrative Riosciance.

Specialty: Cellular and Molecular Biology



### 助教柴崎貢志

宇都宮大学農学部卒,九州大学大学院農学研究科修了,総合研究大学院大学生命科学研究科修了,博士(理学),米国ロチェスター大学博士研究員を経て,平成16年9月から現職。

専攻:分子神経生物学

### Assistant Professor: SHIBASAKI, Koji, PhD.

1996 Graduated from Utsunomiya University, Faculty of Agriculture. 2001 Graduated from The Graduated University for Advanced Studies, School of Life Science, 2001-2002 Research Associate, National Institute for Physiological Sciences. 2002-2004 Research Fellow, University of Rochester School of Medicine. 2004 Assistant Professor, Okazaki Institute for Integrative Bioscience.

Specialty: Cellular and Molecular Neurobiology



### 助教(特任) 稲田 仁

九州大学理学部卒,九州大学大学院理学研究科修了,博士(理学)。九州大学博士研究員,名古屋大学博士研究員,岡崎統合バイオサイエンスセンター非常勤研究員を経て平成18年4月から現職。

専攻:分子神経生物学,行動遺伝学。

### Assistant Professor (NIPS): INADA, Hitoshi, PhD

1998 Graduated from Kyushu University Graduate School of Science. 1998-1999 Postdoctoral Fellow, Kyushu University. 1999-2005 Postdoctoral Fellow, Nagoya University. 2005 Research Fellow, National Institute for Physiological Sciences. 2006 Assistant Professor, National Institute for Physiological Sciences.

Specialty: Molecular Neurobiology, Behavioral Genetics



# 日本学術振興会特別研究員 曽我部 隆 彰

姫路工業大学(現兵庫県立大学)理学部卒, 東京大学大学院医学系研究科博士課程修 了,博士(医学)。東京大学学術研究支援員, 生理学研究所非常勤研究員を経て平成19 年4月から現職。

専攻:分子細胞生物学。

### JSPS Postdoctoral Fellow: SOKABE, Takaaki, PhD

1998 Graduated from Himeji Institute of Technology, Faculty of Science. 2004 Graduated from University of Tokyo Graduate School of Medicine. 2004-2005 Research Fellow, University of Tokyo Graduate School of Medicine. 2005 Postdoctoral Fellow, National Institute for Physiological Sciences. 2007 JSPS Postdoctoral Fellow.

Specialty: Cellular and Molecular Biology



研究員 兼子佳子 (生理学研究所より出向)

日本大学生物資源科学部卒,横浜市立大学 大学院医学研究科修了,博士(医学)。平成 19年4月から現職。

専攻:生化学。

### Postdoctoral Fellow (NIPS): KANEKO, Keiko, PhD

2001 Graduated from Nihon University, Faculty of Bioresource Science. 2007 Graduated from Yokohama City University Graduate School of Medicine. 2007 Postdoctoral Fellow, National Institute for Physiological Sciences.

Specialty: Biochemistry



### 研究員 松井 誠

徳島大学工学部卒,徳島大学大学院人間自然環境研究科修了,総合研究大学院大学生命化学研究科修了,博士(理学)。鶴見大学非常勤研究員を経て,平成19年4月から現職。

専攻:分子細胞生物学。

### Postdoctoral Fellow: MATSUI, Makoto, PhD

2000 Graduated from University of Tokushima, Faculty of Engineering. 2003 Graduated from University of Tokushima Graduate School of Human and Natural Environment Science. 2006 Graduated from The Graduated University for Advanced Studies, School of Life Science. 2006-2006 Postdoctoral Fellow, Tsurumi University. 2007 Postdoctoral Fellow, Okazaki Institute for Integrative Bioscience.

Specialty: Cellular and Molecular Biology

# 研究内容

分子細胞生物学的,生化学的,発生工学的,電気生理学的 手法を用いて TRP チャネルを中心として温度受容・痛み刺激 受容・味覚受容の分子機構の解明を行っている。また,哺乳動 物細胞での細胞接着と細胞運動に関わる情報伝達経路,イオ ンチャネルの解析を行っている。

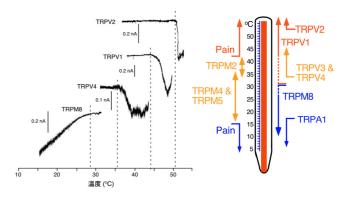
- (1)温度受容の分子機構の解明に関する研究:既知の温度 受容体の異所性発現系を用いた解析,変異体等を用いた構造 機能解析,感覚神経細胞等を用いた電気生理学的な機能解析,組織での発現解析,遺伝子欠損マウスを用いた行動解析を 通して温度受容機構の全容解明を目指している。また,体温近 傍の温度でのイオンチャネル活性化の生理学的意義の検討も 進めている。さらに,新規温度受容体の探索も進めている。
- (2) 痛み刺激受容の分子機構の解明に関する研究:主に感 覚神経細胞, 異所性発現系を用いて感覚神経終末における侵 害刺激受容の分子機構を明らかにする。この研究には, 遺伝子 欠損マウスの行動薬理学的解析も行う。
- (3) 細胞接着と細胞運動に関わる情報伝達機構の解明に関する研究: 哺乳動物細胞での Rho ファミリー蛋白質の下流の細胞接着・運動に関わる情報伝達経路の解析を分子細胞生物学

的,生化学的手法を用いて進めている。我々が見いだした新規情報伝達物質 DIP/WISH の遺伝子改変動物の解析を上皮細胞,血球細胞,神経細胞で行っている。

### Research works

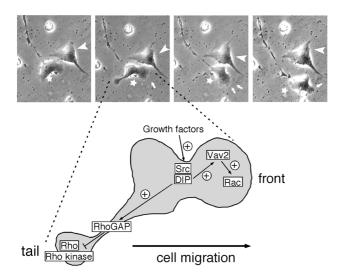
We mainly investigate molecular mechanisms of thermosensation, nociception and taste sensation by focusing on TRP ion channels. We also investigate signal transductions and channels involved in cell adhesion and cell movement in mammalian cells. Molecular cell biological, biochemical, developmental biological and electrophysiological techniques are utilized to achieve the above objectives. The followings are major projects in progress.

- (1) Molecular mechanisms of thermosensation: Temperature sensing ability is conferred by ion channels of the TRPV, TRPM and TRPA families. We try to clarify the molecular mechanisms of thermosensation and their physiological significance by focusing on those thermosensitive TRP channels. We are also doing behavioral analyses of mice lacking TRPV3, TRPV4 or TRPM2. Furthermore, we are trying to isolate a novel thermosensitive TRP channels.
- (2) Molecular mechanisms of nociception: Capsaicin receptor TRPV1 and TRPA1 are ion channels activated by different noxious stimuli. We try to clarify the nociceptive mechanisms at peripheral nerve endings by focusing on TRP ion channels, especially TRPV1 and TRPA1. We are also doing behavioral analyses of TRPV1- or TRPA1-deficient mice.
- (3) Signaling mechanisms involved in cell adhesion and cell motility: We try to understand underlying mechanisms for cell adhesion and cell motility by focusing on signal transduction cascades involving Rho family proteins and its related proteins using cell biological and biochemical techniques. We are also analyzing the function of newly identified Rho family-related protein, DIP/WISH in epithelium, blood cells and brain using mice lacking DIP/WISH.



[哺乳類の温度感受性 TRP チャネルの活性化温度閾値(右)と温度活性化電流記録]

カプサイシン受容体 TRPV1 は約 43 度以上, TRPV2 は約 52 度以上, TRPV4 は約 36 度以上, メントール受容体 TRPM8 は約 28 度以下で活性化される。



### [細胞運動における DIP/WISH の役割]

上段は、EGF 刺激による線維芽細胞の経時的変化を示す。正常細胞 (☆)はダイナミックに運動しているが、DIP/WISH (mDia and N-WASP Interacting Protein)の dominant negative 体を発現させた細胞 (矢頭)は全く動かない。矢印は front の membrane raffling を示す。下段は、細胞運動時における DIP の役割を模式化したものである。