

大阪大学
蛋白質研究所レポート
平成 24-25 年度



大阪大学蛋白質研究所

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点

平成 25 年発行

「平成 24－25 年度蛋白質研究所レポート」目次

序言

1. 蛋白質研究所の概要

1－1	理念と展望	2
1－2	沿革	2
1－3	機構	5
1－4	研究所の運営	6
1－4－1	教授会	
1－4－2	補佐会議	
1－4－3	所外委員を含む委員会	
1－4－4	所内各種委員会	
1－5	研究所構成員	11
1－6	予算	13
1－7	蛋白質研究所共同利用・共同拠点事業	14
1－7－1	国内客員教員	
1－7－2	蛋白質研究所セミナー	
1－7－3	蛋白質研究所共同研究員	
1－7－4	超高磁場 NMR 共同利用研究員	
1－7－5	生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用研究員	
1－8	研究所の国際交流と国際貢献	29
1－8－1	国外客員教員	
1－8－2	研究所に招へいして行われた拠点レベルの国際共同研究	
1－8－3	国際シンポジウムの開催	
1－8－4	蛋白質立体構造データバンク	
1－8－5	現在継続中の代表的な研究者レベルの国際共同研究	
1－9	代表的な大型プロジェクト研究	36
1－10	教育	45
1－10－1	大学院教育	
1－10－2	学部および共通教育	
1－10－3	博士学位を授与された学生	
1－11	蛋白質研究所の自己評価活動	50
1－12	その他の社会との連携	54
1－13	受賞	54
1－14	蛋白質研究所全体に対する外部評価	58

2. 研究室の構成員と研究課題

2-1	蛋白質化学研究部門	
2-1-1	生体反応統御研究室	70
2-1-2	細胞外マトリックス研究室	71
2-1-3	エピジェネティクス研究室	72
2-1-4	蛋白質有機化学研究研究室	73
2-2	蛋白質構造生物学研究部門	
2-2-1	蛋白質構造形成研究室	74
2-2-2	機能構造計測学研究室	75
2-2-3	蛋白質結晶学研究室	76
2-2-4	膜蛋白質化学研究室	77
2-3	蛋白質高次機能学研究部門	
2-3-1	ゲノム-染色体機能研究室	78
2-3-2	神経発生制御研究室	79
2-3-3	分子発生学研究室	80
2-3-4	細胞核ネットワーク研究室	81
2-3-5	体内環境統合蛋白質研究グループ	82
2-4	蛋白質国際統合研究部門	
2-4-1	国内客員研究室	83
2-4-2	特任教授研究室	
2-4-2-1	阿久津研究グループ	84
2-4-2-2	月原研究グループ	85
2-5	附属蛋白質解析先端研究センター	
2-5-1	機能・発現プロテオミクス研究室	86
2-5-2	分子創製学研究室	87
2-5-3	超分子構造解析学研究室	88
2-5-4	蛋白質情報科学研究室	89
2-5-5	先端計測研究室	90
2-5-6	データベース開発研究室	93
2-5-7	産学・国際連携研究室	94

3. 常勤教員の活動（平成 25 年度在籍者）

3-1 教授

3-1-1	阿久津秀雄	95
3-1-2	栗栖 源嗣	101
3-1-3	後藤 祐児	107
3-1-4	篠原 彰	115
3-1-5	関口 清俊	120
3-1-6	高尾 敏文	128
3-1-7	高木 淳一	134
3-1-8	田嶋 正二	142
3-1-9	月原 富武	148
3-1-10	中川 敦史	154
3-1-11	中村 春木	162
3-1-12	長谷 俊治	174
3-1-13	藤原 敏道	180
3-1-14	古川 貴久	188
3-1-15	北條 裕信	197
3-1-16	吉川 和明	203

3-2 准教授・講師

3-2-1	池上 貴久	208
3-2-2	岩崎 憲治	215
3-2-3	大森 義裕	223
3-2-4	奥村 宣明	229
3-2-5	加納 純子	233
3-2-6	川上 徹	239
3-2-7	金城 玲	245
3-2-8	児嶋長次郎	250
3-2-9	篠原 美紀	258
3-2-10	末武 勲	265
3-2-11	鈴木 守	272
3-2-12	中井 正人	278
3-2-13	原野 雄一	283
3-2-14	三間 穰治	287
3-2-15	李 映昊	292

3-3 助教

3-3-1	天野まゆみ	297
3-3-2	有賀（木股）洋子	300
3-3-3	臼井 雄彦	304
3-3-4	北郷 悠	309
3-3-5	木村 博信	313
3-3-6	佐藤 毅	317
3-3-7	佐貫理佳子	323
3-3-8	鷹野 優	328
3-3-9	田中 秀明	334
3-3-10	長谷川孝一	340
3-3-11	東浦 彰史	345
3-3-12	藤原一志郎	350
3-3-13	二木 杉子	354
3-3-14	松木 陽	359
3-3-15	三村 直稔	365
3-3-16	八木 寿梓	368
3-3-17	山下 栄樹	375
3-3-18	山田 雅司	381

4. 資料

4 - 1	部局の平成 24 年度計画と達成状況評価（教育・研究・社会貢献）	386
4 - 2	共同利用・共同研究拠点に関する取り組みや機能の状況に関する資料	399
4 - 3	大阪大学蛋白質研究所規程	401
4 - 4	大阪大学蛋白質研究所運営協議会規程	402
4 - 5	大阪大学蛋白質研究所専門委員会規程	403
4 - 6	大阪大学蛋白質研究所教授会規程	404
4 - 7	大阪大学蛋白質研究所長選考規程	404
4 - 8	大阪大学蛋白質研究所共同研究員規程	405
4 - 9	大阪大学蛋白質研究所受託試験等取扱規程	406
4 - 10	大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター規程	406
4 - 11	大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会規程	407
4 - 12	大阪大学蛋白質研究所事務部事務分掌に関する内規	408

序言

平成24年度-平成25年度は、国立大学法人大阪大学の第2期中期目標・中期計画の折り返し点に当たりました。本研究所の教育研究活動はこの目標・計画にそって活発に行われております。平成22年度からスタートした共同利用・共同研究拠点の事業については中間評価が行われ、拠点活動が順調に推移しているとの評価を受けました。平成24年4月にスタートした附属蛋白質解析先端研究センターの活動も活発化しており、新しい電子顕微鏡や超高感度の固体NMR装置が平成25年度中に設置・稼働します。この新センターに新しく設置された機器は、独自の研究活動とともに拠点事業にも大いに活用すべくいろいろな工夫が図られております。このような成果は、自分たちの活動を絶えず点検し現状に甘んじることなく将来に向かって発展する方策を練り、それを実行したことの結果だと思えます。

情報公開と自己点検評価を行うシステムとして、平成16年度より「蛋白質研究所レポート」を毎年度発行しております。これは、活動データを詳しくまとめて自己点検に供するとともに、外部に向かって発信して広く意見や助言をいただくことを目的としています。研究所全体や研究室を括りとした資料部分と教員の個人毎の活動情報をまとめております。自己研鑽や相互理解、さらには広く第三者の方々の正しい理解と評価が得られるよう、このレポートが役に立つことを願っております。

このレポートには共同利用・共同研究拠点の事業実施のデータがまとめられております。世界最高レベルの性能のNMR（950 MHz）を中心としたNMR群が拠点活動や産業利用に供する仕組みが順調動いております。また、従来から運営しているSPring-8の生体超分子複合体構造解析ビームラインを使った蛋白質構造解析のシステムや質量分析機器等の蛋白質解析の機器の充実が図られています。国際協力によって構築・運営を行っている蛋白質構造データベースPDBも蛋白質研究の不可欠なリソースとして、研究者コミュニティに役立っております。「繋用コンピュータシステム」も最新の情報技術に対応した安全な情報計算システムを提供しています。これら総体として、コミュニティに更なる貢献ができるよう努力する所存です。

本研究所の約50名の教員が、研究所の伝統と優れたリソースを活用して研究と人材育成に従事しています。常時100名前後の学生が研究所に配属され、博士研究者50名前後が日夜研究に精を出しています。これら全構成員の活動の証としてこのレポートをご覧いただき、各方面から忌憚のないご意見が寄せられることを期待しています。

今後とも本研究所へのご支援、ご鞭撻を切にお願い申し上げます。

平成25年11月

大阪大学蛋白質研究所

蛋白質研究共同利用・共同研究拠点

所長 長谷 俊治

1. 蛋白質研究所の概要

1. 蛋白質研究所の概要

1-1 理念と展望

現在の蛋白質を対象とする研究は、生命科学や物質科学の基礎から応用分野まで多方面で行われるようになった。これらの研究を発展させていくためには、異なる専門分野の研究者が密接に協力して集中的に研究を進めていくことが不可欠であり、それにふさわしい充実した設備・施設と陣容を備えた研究所を設けて、開かれた組織として全国の研究者の研究推進や交流の場として活用できるシステム作りが望まれている。蛋白質研究所はこのような要請に応えるべく、創設当時から現在まで半世紀にわたり、化学、物理化学、生物、医学の分野で蛋白質の構造・機能の研究を行い、さまざまな高次生命機能を明らかにすることをめざして不断の努力を積み重ねてきている。蛋白質研究に関する技術の進歩は著しい。構造解析の手法が飛躍的に進歩し、複雑な蛋白質分子や超分子複合体の構造が次々と明らかにされている。また、化学合成法の進展によって、蛋白質を大量に人工合成することや翻訳後修飾をうけた状態の蛋白質の合成も可能となっている。本研究所はこれらの発展に寄与すると同時に、その方法論を活用して蛋白質の生理機能を分子・原子レベルで解明する研究、すなわち遺伝子の発現制御、細胞内外の情報伝達、生体エネルギー変換等の仕組みの研究を精力的に行っている。今後は、ゲノム情報に書き込まれている生命の設計図から作られる蛋白質の部品が、どのように組み上がって分子装置として生理機能を発揮するのかを、ポストゲノム時代の蛋白質科学や構造生命科学の立場から解明することが益々重要となってくるであろう。そのために、膜蛋白質も含めた多様な蛋白質が集合してつくるネットワークを対象にしたシステムの研究を通して、生命秩序形成のメカニズムを明らかにしていく必要がある。本研究所はこのような理念の下、「蛋白質素子から生命システムへ」を合い言葉に全構成員が協働する第2期中期計画のプロジェクト研究を2010年4月からスタートしている。また、本研究所は、共同利用・共同研究拠点として、国内外の蛋白質研究コミュニティに優れた研究の場を提供して、研究者ネットワークづくりを進めていく使命も帯びている。今日では、蛋白質立体構造データベース（wwPDB）の世界3大拠点の一つとして世界に貢献するとともに、諸外国の研究者が本研究所のリソースを活用して、蛋白質研究を推進する国際拠点としての機能も強めている。

1-2 沿革

大阪大学においては、第二次大戦以前から理学部と医学部を中心として、蛋白質の研究が活発であった。戦後、蛋白質の研究は世界的に急速な進展を見せ始めた。この情勢に対応して、それまでの蛋白質研究の伝統を継承し一層発展させるために、学内に蛋白質研究の総合センターを設置する必要があるとの意見が強まった。赤堀四郎理学部教授を中心として設立計画が練られ、大阪大学は1955年に蛋白質研究所の設置を文部省に提案し、翌年に理学部附属施設として蛋白質研究施設の設置が認められた。時を同じくして1956年に、日本学術会議総会において、全国共同利用の場として蛋白質の研究施設を設立する必要があるとの決議がなされた。国立大学研究所協議会は、この種の施設を大学附置の共同利用研究所として大阪大学に設置することが適当であると結論した。

このような動向を背景として、大阪大学蛋白質研究所は、1958年4月1日に全国共同利用研究所として発足し、赤堀四郎教授が初代所長に任命された。その後、年譜に記載の発展を経て、現在、本研究所は4研究部門14研究室と1センター7研究室からなる体制を整えるに到っている。また、2010年4月から蛋白質研究共同利用・共同研究拠点としてあらためて認定され、わが国の蛋白質研究の中核として研究者コミュニティに貢献するための一層の努力を続けている。2012年度からは、新しく蛋白質解析先端研究センターが発足している。

年譜

1956	理学部に「たんぱく質研究施設」設置
1958	全国共同利用「たんぱく質研究所」設置（蛋白質有機化学研究部門、蛋白質溶液学研究部門、蛋白質代謝研究部門）運営協議会発足
1959	酵素反応学研究部門、蛋白質物理構造研究部門の増設
1960	蛋白質化学構造研究部門、蛋白質生理機能研究部門、蛋白質生合成研究部門を増設
1961	旧中之島キャンパスに本館（4,130 m ² ）竣工
1962	ペプチドセンター設置
1964	蛋白質物性研究部門の増設
1965	鳥井記念館内に分室（569 m ² ）を設置
1967	血液蛋白質研究部門の増設
1971	現在の吹田キャンパスに本館（7,873 m ² ）及び機械棟（644 m ² ）竣工
1972	現在の吹田キャンパスに移転
1977	蛋白質機能評価研究部門（客員部門）の増設 血液蛋白質研究部門を蛋白質機能制御研究部門に名称変更
1978	結晶解析研究センター設置
1979	結晶解析研究センター棟（1,505 m ² ）及び超伝導核磁気共鳴装置棟（267 m ² ）竣工
1988	蛋白質工学基礎研究センター設置（時限 10 年）（ペプチドセンター及び結晶解析センターの廃止・転換）
1998	生体分子解析研究センター設置（時限 10 年）
2002	プロテオミクス総合研究センター設置（時限 10 年）（生体分子解析研究センターの廃止）
2004	国立大学法人大阪大学附置蛋白質研究所（全国共同利用）に移行
2005	研究所本体の改組 4 研究部門 12 研究室体制に。外国人研究グループの設置
2005	生体分子認識（タカラバイオ）寄附研究部門の設置
2006	疾患プロテオミクス（Shimadzu）寄附研究部門の設置
2008	共同研究拠点棟（1,149 m ² ）竣工
2009	本館耐震改修工事実施
2010	蛋白質研究共同利用・共同研究拠点到認定
2012	蛋白質解析先端研究センター設置（プロテオミクス総合研究センターの廃止）

歴代所長

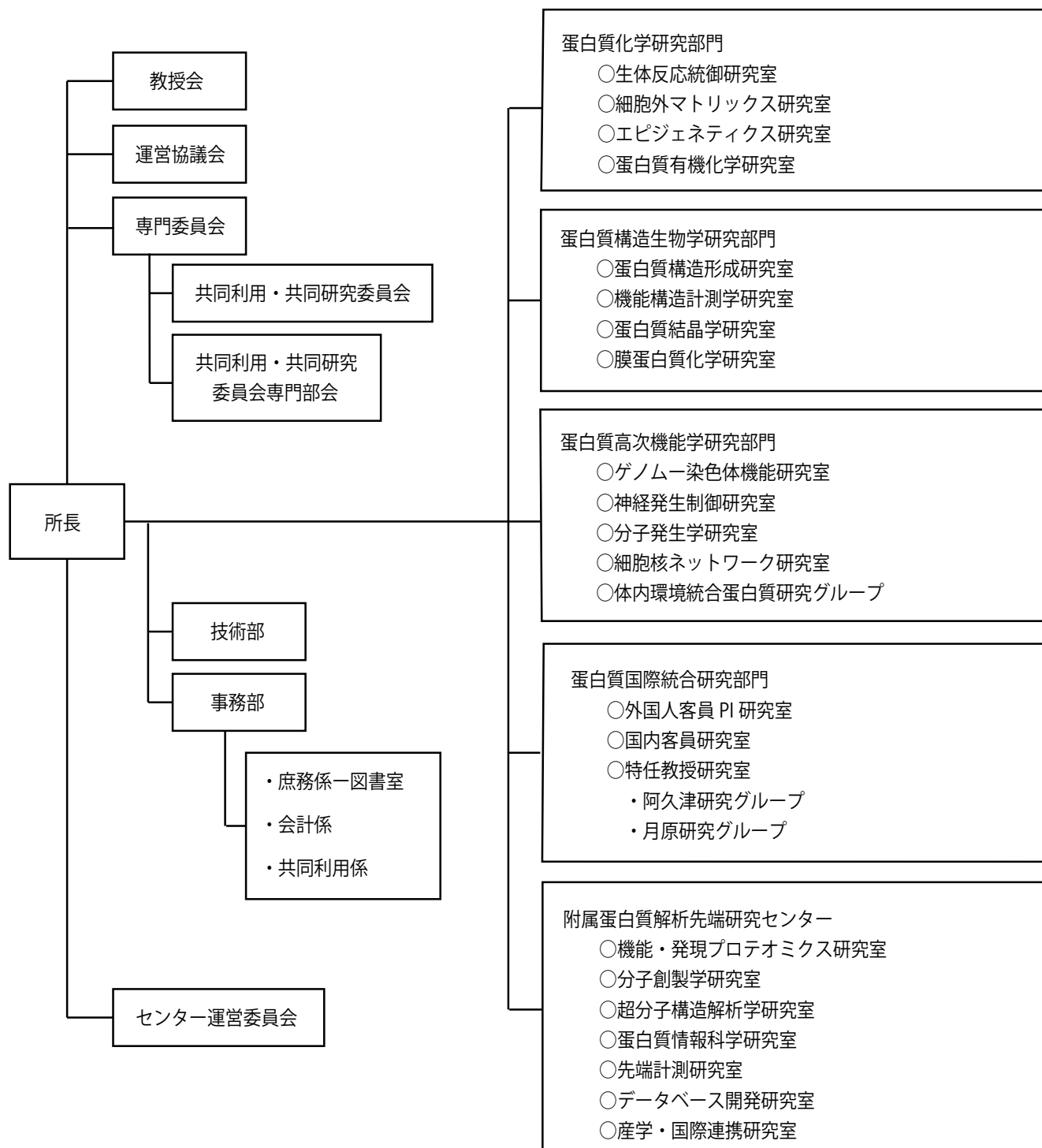
初 代	赤 堀 四 郎	昭和 33 年 (1958)	4 月 1 日	～	昭和 36 年 (1961)	11 月 30 日
2 代	伊勢村 寿三	昭和 36 年 (1961)	12 月 1 日	～	昭和 40 年 (1965)	11 月 30 日
3 代	鈴 木 友 二	昭和 40 年 (1965)	12 月 1 日	～	昭和 44 年 (1969)	8 月 14 日
4 代	成 田 耕 造	昭和 44 年 (1969)	8 月 15 日	～	昭和 46 年 (1971)	8 月 14 日
5 代	角 戸 正 夫	昭和 46 年 (1971)	8 月 15 日	～	昭和 57 年 (1982)	4 月 1 日
6 代	泉 美 治	昭和 57 年 (1982)	4 月 2 日	～	昭和 60 年 (1985)	3 月 31 日
7 代	佐 藤 了	昭和 60 年 (1985)	4 月 1 日	～	昭和 62 年 (1987)	3 月 31 日
8 代	堀 尾 武 一	昭和 62 年 (1987)	4 月 1 日	～	平成 元年 (1989)	3 月 31 日
9 代	勝 部 幸 輝	平成 元年 (1989)	4 月 1 日	～	平成 5 年 (1993)	3 月 31 日
1 0 代	中 川 八 郎	平成 5 年 (1993)	4 月 1 日	～	平成 7 年 (1995)	3 月 31 日
1 1 代	崎 山 文 夫	平成 7 年 (1995)	4 月 1 日	～	平成 9 年 (1997)	3 月 31 日
1 2 代	京 極 好 正	平成 9 年 (1997)	4 月 1 日	～	平成 11 年 (1999)	3 月 31 日
1 3 代	下 西 康 嗣	平成 11 年 (1999)	4 月 1 日	～	平成 12 年 (2000)	3 月 31 日
1 4 代	永 井 克 也	平成 12 年 (2000)	4 月 1 日	～	平成 16 年 (2004)	3 月 31 日
1 5 代	阿久津 秀雄	平成 16 年 (2004)	4 月 1 日	～	平成 18 年 (2006)	3 月 31 日
1 6 代	月 原 富 武	平成 18 年 (2006)	4 月 1 日	～	平成 20 年 (2008)	3 月 31 日
1 7 代	相 本 三 郎	平成 20 年 (2008)	4 月 1 日	～	平成 22 年 (2010)	3 月 31 日
1 8 代	長 谷 俊 治	平成 22 年 (2010)	4 月 1 日	～	現 在	

名誉教授

泉 美 治
勝 部 幸 輝
中 川 八 郎
浅 野 朗
崎 山 文 夫
高 木 俊 夫
下 西 康 嗣
永 井 克 也
阿久津 秀雄
月 原 富 武

1－3 機構

機構図（平成 25 年度）



1－4 研究所の運営

1－4－1 教授会

蛋白質研究所の運営のために、専任教授からなる蛋白質研究所教授会（以下「教授会」）を組織して、毎月定例の教授会を開催し、各種事項の審議、報告を行っている。教授会には研究所の専任准教授も加わっている。

1－4－2 補佐会議

平成16年4月より副所長2名をおき、センター長を含めた所長補佐会議を毎月開催している。副所長のうち1名には、共通施設運営委員会委員長をあてており、これが研究所の執行部として機能している。

1－4－3 所外委員を含む委員会

全国共同利用研究所として学内外の学識研究者を含む「蛋白質研究所運営協議会」、学内外の第一線研究者を含む「蛋白質研究所専門委員会」を設置して、研究活動、運営状況に対する提言を受けている。また、「蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会」により、センターの運営を行うと共に、「生体超分子複合体構造解析ビームライン共同研究・共同利用専門部会」、「蛋白質立体構造データベース専門部会」を設けて、SPring-8に於けるビームラインや、データベースの活用を図っている。このように各種委員会において学外研究者を委員として迎え、外部からの意見、評価の取り入れと、共同利用の推進を図っている。

大阪大学蛋白質研究所運営協議会委員名簿

（平成25年4月1日現在）

区 分	氏 名	所 属	職 名	任 期
議 長	長谷 俊治	大阪大学蛋白質研究所	所 長	平成22年4月1日～平成26年3月31日
委 員 所 内	中村 春木	大阪大学蛋白質研究所	教 授	平成23年4月1日～平成27年3月31日
	高尾 敏文	大阪大学蛋白質研究所	教 授	平成24年4月1日～平成26年3月31日
学 内 委 員	村田 道雄	大阪大学大学院理学研究科	教 授	平成23年4月1日～平成27年3月31日
	井上 豪	大阪大学大学院工学研究科	教 授	平成24年4月1日～平成26年3月31日
	菊池 章	大阪大学大学院医学系研究科	教 授	平成25年4月1日～平成27年3月31日
	河村 悟	大阪大学大学院生命機能研究科	教 授	平成22年4月1日～平成26年3月31日
	永井 健治	大阪大学産業科学研究所	教 授	平成25年4月1日～平成27年3月31日
学 外 委 員	岡田 清孝	自然科学研究機構基礎生物学研究所	理 事	平成22年4月1日～平成26年3月31日
	岡野 栄之	慶應義塾大学医学部	教 授	平成22年4月1日～平成26年3月31日
	中野 明彦	東京大学大学院理学系研究科	教 授	平成24年4月1日～平成26年3月31日
	鍋島 陽一	先端医療振興財団先端医療センター	センター長	平成24年4月1日～平成26年3月31日
	藤吉 好則	名古屋大学大学院創薬科学研究科／細胞生理学研究センター	特任教授	平成24年4月1日～平成26年3月31日
	山本 雅	沖縄科学技術大学院大学	教 授	平成22年4月1日～平成26年3月31日
	山本 正幸	公益財団法人かずさDNA研究所	所 長	平成22年4月1日～平成26年3月31日

大阪大学蛋白質研究所専門委員会委員名簿

(平成 25 年 4 月 1 日現在)

区 分	氏 名	所 属	職 名	任 期
委員長	石濱 泰	京都大学大学院薬学研究科	教 授	平成24年4月1日～平成26年3月31日
学外委員	寺沢 宏明	熊本大学大学院生命科学研究部薬学部	教 授	平成24年4月1日～平成26年3月31日
	前仲 勝実	北海道大学大学院薬学研究院	教 授	平成25年4月1日～平成27年3月31日
	五十嵐 道弘	東京大学大学院薬学系研究科	教 授	平成25年4月1日～平成27年3月31日
	清水 敏之	横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科	教 授	平成25年4月1日～平成27年3月31日
	釣本 敏樹	九州大学大学院理学研究院	教 授	平成25年4月1日～平成27年3月31日
委員 学内	月田 早智子	大阪大学大学院生命機能研究所	教 授	平成24年4月1日～平成26年3月31日
	松野 健治	大阪大学大学院理学研究科	教 授	平成25年4月1日～平成27年3月31日
所内委員	長谷 俊治	生体反応統御研究室	所 長	～平成26年3月31日
	後藤 祐児	蛋白質構造形成研究室	教 授	～平成26年3月31日
	古川 貴久	分子発生学研究室	教 授	平成25年4月1日～平成27年3月31日
	中川 敦史	超分子構造解析学研究室	教 授	～平成26年3月31日

(注) 平成 14 年 1 月 1 日専門委員会規程の改正により、任期を 1 年から、2 年に変更した。

改定後は、1 期 2 年で交替するよう運営していく。(13.11.29 運営協議会記録より)

大阪大学蛋白質研究所「共同利用・共同研究」委員会委員名簿 (平成 25 年 4 月 1 日現在)

区 分	氏 名	所 属	職 名	任 期
委員会委員	後藤 祐児	大阪大学蛋白質研究所	教 授	平成24年4月1日～平成26年3月31日
	中村 春木	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター	教 授	
	長谷 俊治	大阪大学蛋白質研究所	所 長	
	関口 清俊	大阪大学蛋白質研究所	教 授	
	田嶋 正二	大阪大学蛋白質研究所	教 授	
	藤原 敏道	大阪大学蛋白質研究所	教 授	
	栗栖 源嗣	大阪大学蛋白質研究所	教 授	
	篠原 彰	大阪大学蛋白質研究所	教 授	
	吉川 和明	大阪大学蛋白質研究所	教 授	
	古川 貴久	大阪大学蛋白質研究所	教 授	
	高尾 敏文	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター	教 授	
	高木 淳一	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター	教 授	
	中川 敦史	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター	教 授	
小委員会委員	後藤 祐児	大阪大学蛋白質研究所	教 授	平成24年4月1日～平成26年3月31日
	関口 清俊	大阪大学蛋白質研究所	教 授	
	藤原 敏道	大阪大学蛋白質研究所	教 授	
	古川 貴久	大阪大学蛋白質研究所	教 授	
	中川 敦史	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター	教 授	
	池上 貴久	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター	准教授	

生体超分子複合体構造解析チームライン共同利用・共同研究専門部会委員名簿

(平成 25 年 4 月 1 日現在)

区 分 専門部会内規	所 属	職 名	氏 名
第 6 条 (部会長)	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター (超分子構造解析学研究室)	教 授	中川 敦史
第 2 条第 1 号	大阪大学蛋白質研究所 (結晶学研究室)	教 授	栗栖 源嗣
	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター (超分子構造解析学研究室)	教 授	中川 敦史
	大阪大学蛋白質研究所附属 附属蛋白質解析先端研究センター (超分子構造解析学研究室)	准教授	鈴木 守
第 2 条第 2 号	大阪大学大学院工学研究科	特任教授	福山 恵一
第 2 条第 3 号	兵庫県立大学大学院 生命理学研究科	教 授	樋口 芳樹

任期：平成 24 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

蛋白質立体構造データベース専門部会委員名簿

(平成 25 年 4 月 1 日現在)

区 分 専門部会内規	所 属	職 名	氏 名
第 6 条 (部会長)	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター	教 授	中村 春木
第 3 条第 1 号	大阪大学蛋白質研究所	教 授	栗栖 源嗣
	大阪大学蛋白質研究所	教 授	藤原 敏道
	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター	教 授	中村 春木
第 3 条第 2 号	大阪大学大学院工学研究科	教 授	井上 豪
第 3 条第 3 号	京都大学大学院工学研究科	教 授	白川 昌宏
	SLAC 国立加速器研究所 光科学部門 ／スタンフォード大学医学部 兼務	教 授	若槻 壮市
	理化学研究所播磨研究所	主任研究員	城 宜嗣
	お茶の水女子大学大学院 人間文化創成科学研究科	教 授	由良 敬

任期：平成 24 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

超高磁場NMR 共同利用・共同研究専門部会委員名簿

(平成 25 年 4 月 1 日現在)

区 分 専門部会内規	所 属	職 名	氏 名
第 6 条 (部会長)	大阪大学蛋白質研究所	教 授	藤原 敏道
第 4 条第 1 号	大阪大学蛋白質研究所	教 授	藤原 敏道
	大阪大学蛋白質研究所	教 授	後藤 祐児
	大阪大学蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター	准教授	池上 貴久
第 4 条第 2 号	大阪大学大学院薬学研究科	教 授	大久保 忠恭
第 4 条第 3 号	京都大学エネルギー理工学研究所	教 授	片平 正人
	自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 生命環境研究領域	教 授	加藤 晃一
	名古屋大学大学院創薬科学研究科	教 授	廣明 秀一
	広島大学大学院理学研究科	教 授	楯 真一

任期：平成 24 年 4 月 1 日～平成 26 年 3 月 31 日

1－4－4 所内各種委員会

所内では、以下の委員会を設置して、研究所の運営、研究などに関する各専門事項を審議している。(平成 25 年度分)

委員会名		委員会構成	委員長
産学官連携問題委員会		教授会構成員（教授、准教授）	所長 長谷 俊治
長期計画委員会		所長、副所長、センター長 教授会選出（教授、准教授若干名）	所長 長谷 俊治
長期計画委員会	建物整備専門委員会	共通施設運営委員会委員長・副委員長、安全衛生委員会委員長、放射線安全委員会委員長、動物実験委員会委員長、遺伝子組換え実験安全委員会委員長、センター長、教授会選出（教授、准教授若干名）	所長指名委員 田嶋 正二
長期計画委員会	立体構造データベース専門委員会	所長又は副所長、共通施設運営委員会委員長、センター長、センターの教授及び准教授各 1 名	所長指名委員 中村 春木
長期計画委員会	研究分野検討専門委員会	所長、副所長、教授会選出（教授、准教授若干名）	所長指名委員 関口 清俊
長期計画委員会	研究体制検討専門委員会	所長、副所長、教授会選出（教授、准教授若干名）	所長指名委員 吉川 和明
評価委員会		大阪大学評価委員会委員、 教授会選出（教授、准教授若干名）	評価委員会委員 高尾 敏文
共通施設運営委員会		研究室主任	教授会指名委員 中川 敦史

安全衛生委員会	教授会選出（教授または准教授１名） 安全管理者、衛生管理者、危険物保安監督者、作業主任者、 各研究室選出教職員各１名、センター選出教職員若干名、 事務部１名	教授会選出委員 後藤 祐児
放射線安全委員会	教授会選出教授１名、放射線取扱主任者、放射性物質等を利用する各研究室及びセンター各系選出の教員１名	教授会選出委員 田嶋 正二
遺伝子組換え実験安全委員会	遺伝子組換え実験安全主任者、遺伝子組換え実験を行う各研究室及びセンター各系選出の教員各１名	遺伝子組換え 実験安全主任者 篠原 彰
図書委員会	各研究室及びセンター各系選出の教員各１名	互選 加納 純子
動物実験委員会	教授会選出教授又は准教授１名、動物実験に関連のある各研究室選出教員各１名及びセンター選出教員２名	教授会選出委員 古川 貴久
兼業等委員会	所長、筆頭副所長、 共通施設運営委員会委員長	所長 長谷 俊治
教員任期制検討委員会	教授会選出（教授４名、准教授２名、助教２名）	所長指名委員 高木 淳一
広報委員会	筆頭副所長、評価委員会委員長、共通施設運営委員会委員長、要覧編集委員会委員長、メモワーズ編集委員、ネットワーク運用管理委員会委員長、所長指名教員	筆頭副所長 中村 春木
レクリエーション委員会	各研究室選出職員１名、センター選出職員２名、 事務部各係選出職員各１名	互選 鈴木 守
ハラスメント防止等対策委員会	大阪大学人権問題委員会委員 教授会推薦に基づく所長指名職員	人権問題委員会 委員 藤原 敏道
情報システムセキュリティ委員会	所長、センター長、事務長、技術職員１名、各研究部門選出教員各１名及び、センター選出教員１名、	所長 長谷 俊治
ヒト・実験動物研究倫理委員会	所長、専任教授又は准教授若干名、動物実験委員会委員長、 遺伝子組換え実験安全委員会委員長、その他委員会が必要と認めた者	互選 高尾 敏文

1－5 研究所構成員

(平成 25 年度在籍者)

蛋白質化学研究部門

生体反応統御研究室

教授 (理学博士) 長谷 俊治、 准教授 (理学博士) 中井 正人、 特任准教授 (博士(理学)) 原野 雄一
助教 (Ph.D.) 有賀(木股) 洋子、 技術専門職員 小畠 愛子

細胞外マトリックス研究室

教授 (理学博士) 関口 清俊、 助教 (博士(理学)) 山田 雅司、 助教 (博士(学術)) 二木 杉子、
技術専門職員 (博士(理学)) 乗岡 尚子

エピジェネティクス研究室

教授 (理学博士) 田嶋 正二、 准教授 (博士(理学)) 末武 勲、 助教 (博士(理学)) 木村 博信、
技術職員 (理学修士) 阿部 直行、 招へい准教授 (博士(農学)) 牧 信安

蛋白質有機化学研究室

教授 (博士(理学)) 北條 裕信、 准教授 (博士(工学)) 川上 徹、 助教 (博士(理学)) 佐藤 毅

蛋白質構造生物学研究部門

蛋白質構造形成研究室

教授 (理学博士) 後藤 祐児、 助教 (博士(医学)) 八木 寿梓

機能構造計測学研究室

教授 (理学博士) 藤原 敏道、 准教授 (博士(理学)) 児嶋 長次郎、 助教 (博士(理学)) 松木 陽

蛋白質結晶学研究室

教授 (博士(工学)) 栗栖 源嗣、 助教 (博士(理学)) 田中 秀明

膜蛋白質化学研究室

独立准教授 (博士(農学)) 三間 穰治

蛋白質高次機能学研究部門

ゲノムー染色体機能研究室

教授 (理学博士) 篠原 彰、 准教授 (博士(医学)) 篠原 美紀、 助教 (博士(理学)) 臼井 雄彦

神経発生制御研究室

教授 (医学博士) 吉川 和明、 助教 (博士(医学)) 長谷川 孝一、 助教 (博士(理学)) 藤原 一志郎

分子発生学研究室

教授 (医学博士) 古川 貴久、 准教授 (博士(医学)) 大森 義裕、 助教 (博士(医学)) 佐貫 理佳子
技術職員 辻井 寿典

細胞核ネットワーク研究室

独立准教授 (博士(理学)) 加納 純子

体内環境統合蛋白質研究グループ

准教授 (博士(理学)) 奥村 宣明

蛋白質国際統合研究部門

外国人客員 PI 研究室

客員教授 Ph.D. Matthias RÖGNER、 客員教授 Ph.D. Thomas HAPPE

国内客員研究室

招へい教授 (理学博士) 河田 康志、 招へい教授 (博士(工学)) 橋本 博

阿久津研究グループ

客員教授（理学博士） 阿久津 秀雄

月原研究グループ

客員教授（理学博士） 月原 富武

附属蛋白質解析先端研究センター

機能・発現プロテオミクス研究室

教授（理学博士） 高尾 敏文

分子創製学研究室

教授（理学博士） 高木 淳一、 准教授（博士(理学)） 岩崎 憲治、 助教（博士(理学)） 北郷 悠
特任助教(兼)（博士(薬学)） 松永 幸子、 技術専門職員 川上 恵子

超分子構造解析学研究室

教授（理学博士） 中川 敦史、 准教授（博士(理学)） 鈴木 守、 助教(兼)（博士(理学)） 山下 栄樹
助教（薬学博士） 天野 まゆみ、 特任助教(兼)（博士(理学)） 東浦 彰史、 特任助教(兼)（博士(理学)） 竹下 浩平

蛋白質情報科学研究室

教授（理学博士） 中村 春木、 准教授（博士(理学)） 金城 玲、 助教（博士(理学)） 鷹野 優、
技術専門職員（理学修士） 小佐田 高史、 招へい教授（理学博士） 肥後 順一、
客員准教授（博士(理学)） 福田 育夫、 招へい准教授（博士(農学)） 川端 猛、
招へい准教授（博士(工学)） 神谷 成敏

先端計測研究室

教授(兼)（理学博士） 中川 敦史、 教授(兼)（理学博士） 高木 淳一、 教授(兼)（理学博士） 高尾 敏文、
准教授（博士(理学)） 池上 貴久、 准教授(兼)（博士(理学)） 岩崎 憲治、 特任講師（博士(理学)） 李 映昊、
助教（博士(理学)） 山下 栄樹、 助教（理学博士） 三村 直稔、 特任助教（博士(理学)） 東浦 彰史、
技術専門職員(兼)（博士(理学)） 乗岡 尚子、 技術専門職員(兼) 小畠 愛子、 技術専門職員(兼) 川上 恵子
技術職員(兼)（理学修士） 阿部 直行

データベース開発研究室

教授(兼)（理学博士） 中村 春木、 教授(兼)（理学博士） 藤原 敏道、 教授(兼)（理学博士） 関口 清俊、
准教授(兼)（博士(理学)） 金城 玲、 准教授(兼)（博士(理学)） 児嶋 長次郎、 助教(兼)（博士(学術)） 二木 杉子、
技術専門職員(兼)（理学修士） 小佐田 高史、 客員教授（理学博士） 西川 建

産学・国際連携研究室

客員教授（理学博士） 上村 みどり、 招へい教授（理学博士） 山崎 俊夫

事務部

事務長 安口 一郎

庶務係 係長 伊藤 栄時郎、 主任 出口 裕二、 事務職員 村田 和栄

会計係 係長 松下 寿澄、 主任 村上 泰世、 主任 中田 泰弘、 事務職員 北田 ゆつき
事務職員 中田 寛子

共同利用係 係長 奥田 慎一、 主任 栗林 貞弘、 事務職員 近藤 有紀、 事務職員 水口 孝子

現員数

平成 25 年度（年度途中退職者も含む）

<u>教職員</u>	教授	14	（人）	<u>研究員</u>	外国人招へい研究員	1	（人）
	客員(招へい)教授	8			博士（特任）研究員	79	
	准教授	13			外国人博士研究員	2	
	特任准教授	1			特別研究員	6	
	客員(招へい)准教授	3			外国人特別研究員	1	
	特任講師	1			共同研究員	145	
	助教	17			共同研究員：69, BL 共同利用研究員：63, NMR 共同利用研究員：13		
	特任助教	1					
	技術系職員	8					
	事務系職員	13					
	技術補佐員	31			国際共同研究員	11	
	事務補佐員	25			計	245	
	計	135					

1－6 予算

平成 24 年度決算額

平成 24 年 3 月 31 日

人件費	616,378	（千円）
物件費	368,292	
産学連携等研究費	862,835	
科学研究費補助金	312,637	
奨学寄附金	23,946	
合計	2,184,088	

1－7 蛋白質研究共同利用・共同研究拠点事業

1－7－1 国内客員教員

平成 24, 25 年度は以下の 6 名の国内客員教員を受け入れた。過去 5 年の客員教員数は、平成 23 年度 3 名、平成 22 年度 3 名、平成 21 年度 3 名、平成 20 年度 3 名、平成 19 年度 3 名である。

平成 25 年度

職 名	氏 名	所 属	研究課題
客員教授	上村 みどり	帝人ファーマ株式会社生物医学総合研究所創薬化学研究所	タンパク質とリガンドの物理化学的相互作用 DB
客員教授	河田 康志	鳥取大学大学院工学研究科	蛋白質の安定性と構造変化に関わる研究
客員教授	橋本 博	静岡県立大学薬学部	DNA 損傷トレランスの構造生物学的研究

平成 24 年度

職 名	氏 名	所 属	研究課題
客員教授	鈴木 榮一郎	味の素(株)イノベーション研究所・上席理事	酵素による蛋白質の物性の改変、及び、構造生物学への応用展開
客員教授	甲斐荘 正恒	名古屋大学大学院理学研究科・特任教授	SAIL-NMR 法を用いたミリ秒～秒領域の蛋白質動態の新しい研究法の開発
客員准教授	海野 昌喜	茨城大学フロンティア応用原子科学研究センター・准教授	毛髪内 S100A3-PAD3 の金属イオン依存的四次構造変化制御機構の解明

1－7－2 蛋白質研究所セミナー

蛋白質及びそれに関連する生命科学の領域における重要なトピックについて、平成 24 年度は 13 件の蛋白質研究所セミナーを実施した。

過去 7 年間の蛋白研セミナー開催数

年度	件数
平成 24 年度	13
平成 23 年度	12
平成 22 年度	16
平成 21 年度	14
平成 20 年度	15
平成 19 年度	12
平成 18 年度	16

平成 24 年度開催の蛋白研セミナー

	テーマ/世話人	Title / Organizer	開催日
1	生体超分子構造解析ビームラインワークショップ 中川 敦史(阪大・蛋白研)、山下 栄樹(阪大・蛋白研)、鈴木 守(阪大・蛋白研)	Workshop on the Beamline for Biological Macromolecule Assemblies Atsushi NAKAGAWA (IPR, Osaka Univ.), Eiki YAMASHITA (IPR, Osaka Univ.) and Mamoru SUZUKI (IPR, Osaka Univ.)	May 14-16, 2012
2	蛋白質と過飽和 浜田 大三(神戸大)、桑田 一夫(岐阜大)、後藤 祐児(大阪大)	Impacts of supersaturation on protein science Daizo HAMADA (Kobe Univ.), Kazuo KUWATA (Gifu Univ.), Yuji GOTO (Osaka Univ.)	June 18-19, 2012

3	磁気共鳴の先端計測技術と生体系への展開 藤原 敏道 (大阪大学・蛋白研)、児嶋 長次郎 (大阪大学・蛋白研)、市川 和洋 (九州大学・先端融合医療レドックスナビ研究拠点)	Advanced technologies of magnetic resonance and their application to biological systems Toshimichi FUJIWARA (Institute for Protein Research, Osaka University), Chojiro KOJIMA (Institute for Protein Research, Osaka University), Kazuhiro ICHIKAWA (INAMORI Frontier Research Center, Kyushu University)	July 31-August 1, 2012
4	高難度結晶の分解能向上に秘策はあるか? 千田 俊哉(産総研)、栗栖 源嗣(阪大・蛋白研)	Tips and Tricks about how to improve the resolution limit of protein crystals Toshiya SENDA (AIST), Genji KURISU (IPR, Osaka Univ.)	September 20-21, 2012
5	エピゲノム解析の新技术とエピジェネティクス制御機構の新展開 白川 昌宏 (京大院・工)、田嶋 正二 (阪大・蛋白研)	New technologies for epigenome analyses and their application in understanding epigenetic regulation Masahiro SHIRAKAWA (Grad. School of Eng., Kyoto Univ.), Shoji TAJIMA (IPR, Osaka Univ.)	September 27-28, 2012
6	包括脳ネットワーク研究会 第3回 神経科学と構造生物学の融合研究会 饗場 篤(東大院・医)、長谷川 成人(都医学研)、中川 敦史、高木 淳一 (阪大・蛋白研)	The 3 rd symposium on “Fusion of Neuronal Science and Structural Biology” Atsu AIBA (Grad. School of Medicine, The Univ. of Tokyo), Masato HASEGAWA (Tokyo Institute of Psychiatry), Atsushi NAKAGAWA (IPR, Osaka Univ.) and Junichi TAKAGI (IPR, Osaka Univ.)	October 4-5, 2012
7	International Workshop on Pharmaceutical NMR -Nucleic Acids and Prion Protein- 鈴木 榮一郎、児嶋 長次郎 (阪大・蛋白研)	International Workshop on Pharmaceutical NMR -Nucleic Acids and Prion Protein- Ei-ichiro SUZUKI, Chojiro KOJIMA (IPR, Osaka Univ.)	October 30, 2012
8	分子シャペロンの機能発現の新展開と細胞制御 河田 康志 (鳥取大)、八木 寿梓 (大阪大)、後藤 祐児 (大阪大)	The new expansion of functional mechanisms and cellular regulations of molecular chaperones Yasushi KAWATA (Tottori Univ.), Hisashi YAGI (Osaka Univ.), Yuji GOTO (Osaka Univ.)	November 15-16, 2012
9	IPR International Symposium 2012 –Toward the Molecular Comprehension of Life System- 高木 淳一、高尾 敏文、田嶋 正二、古川 貴久、長谷 俊治、関口 清俊、中川 敦史 (阪大・蛋白研)	IPR International Symposium 2012 –Toward the Molecular Comprehension of Life System- Junichi TAKAGI, Toshifumi TAKAO, Shoji TAJIMA, Takahisa FURUKAWA, Toshiharu HASE, Kiyotoshi SEKIGUCHI, Atsushi NAKAGAWA (IPR, Osaka Univ.)	November 22, 2012
10	エネルギー代謝制御の分子機構 北村 忠弘 (群大・生調研)、吉川 和明 (阪大・蛋白研)	Molecular mechanisms of energy metabolism regulation Tadahiro KITAMURA (Inst. for Molecular and Cellular Regulation, Gunma Univ.) and Kazuaki YOSHIKAWA (IPR, Osaka Univ.)	November 29-30, 2012
11	シグナル伝達と解析技術のあらたな潮流 石濱 泰 (京大薬)、高尾 敏文 (阪大・蛋白研)	New Trends in Signal Transduction and Analytical Strategies Yasushi ISHIHAMA (Grad. Sch. Pharmaceut. Sci., Kyoto Univ.), Toshifumi TAKAO (IPR, Osaka Univ.)	March 4-5, 2013
12	ビッグデータ時代に向けた医療データベース：医療と生命科学データベースの連携 中村 春木 (阪大蛋白研)、松村 泰志 (阪大医)	Clinical Database for Big Data Era: Interactions between Clinical and Lifesicence Databases Haruki NAKAMURA (IPR, Osaka Univ.), and Yasushi MATSUMURA (Grad. School of Medicine, Osaka Univ.)	March 8, 2013
13	中枢神経研究を拓く新しい潮流 岡田 康志 (理研)、古川 貴久 (阪大・蛋白研)	New trend to study the central nervous system Yasushi OKADA (RIKEN QBiC) and Takahisa FURUKAWA (IPR, Osaka Univ.)	March 8-9, 2013

1-7-3 蛋白質研究所共同研究員

平成 24 年度は国内の研究機関より、59 名の共同研究員とそれに協力する合計 85 名の研究協力者を受け入れ、各研究室との共同研究を行った。共同研究員は、旅費及び滞在費が支給され、共同研究のための宿泊施設を利用することができる。この共同研究員制度は昭和 34 年度から実施しており、平成 24 年度までに総計 1986 名の研究者が共同研究を行った。また、国外の研究機関より 14 名の国際共同研究員を受け入れた。さらに、「1-7-5」で述べるように SPring-8 における生体超分子複合体解析ビームライン（阪大・蛋白研）を通じて、52 名（59 課題）の国内の研究者と共同研究および研究交流を行った。

平成 12 年（2000）以降の共同研究員数

	一般	SPring-8 ビームライン		超高磁場 NMR	
年度	人数	人数	課題数	人数	課題数
平成 12	29	15	29		
平成 13	31	21	31		
平成 14	24	27	24		
平成 15	25	43	25		
平成 16	33	24	33		
平成 17	29	29	29		
平成 18	29	37	29		
平成 19	33	35	33		
平成 20	38	39	38		
平成 21	44	44	44		
平成 22	57	48	53	15	15
平成 23	51	48	52	15	15
平成 24	59	52	59	12	12
平成 25 (10 月 1 日現在)	69	57	63	13	13

平成 25 年度の共同研究員と研究課題

No.	氏 名	職 名	所 属	研 究 課 題	受入研究室
1	楠木 正巳	教授	山梨大学大学院医学工学総合研究部	超低速ミュオン顕微鏡を用いた電子伝達蛋白質および金属蛋白質研究のための予備研究	生体反応
2	佐藤 直樹	教授	東京大学大学院総合文化研究科	紅藻の亜硫酸還元酵素の構造と機能に関する研究	生体反応
3	高橋 康弘	教授	埼玉大学大学院理工学研究科	鉄硫黄クラスター合成装置の改変による大腸菌のストレス耐性の増強	生体反応
4	手島 圭三	准教授	広島大学大学院生物圏科学研究科	植物チオレドキシンの酸化還元機能および標的蛋白質（PrxQ）との相互作用機構の解明	生体反応
5	藤崎ひとみ	研究員	財団法人日本皮革研究所	ガン幹細胞等の細胞挙動に及ぼす細胞外マトリックス超高次構造の影響	細胞外マトリックス
6	柳原 佳奈	プロジェクト研究員	独立行政法人医薬基盤研究所	ヒト ES/iPS における FGF2/activinA の未分化・分化シグナルの ECM によるスイッチング機構の解明	細胞外マトリックス

7	有田 恭平	准教授	横浜市立大学大学院生命医科学研究科	DNA メチル化維持機構の構造生物学的基盤	エピジェネティクス
8	伊藤 伸介	基礎科学特別研究員	理化学研究所 RCAI	新規 DNA 修飾 5hmC の機能解析	エピジェネティクス
9	牛島 俊和	上席副所長	国立がん研究センター研究所	慢性炎症による DNA メチル基転移酵素の活性変化の解析	エピジェネティクス
10	幸田 尚	准教授	東京医科歯科大学難治疾患研究所	DNA メチル化酵素を用いたヒドロキシメチルシトシン同定法の確立	エピジェネティクス
11	古久保 哲朗	教授	横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科	ゼブラフィッシュ由来 Tet 3 タンパク質の機能解析	エピジェネティクス
12	近藤 豊	部長	愛知県がんセンター研究所	ヒト発がん過程におけるエピゲノム修飾酵素 TET の制御異常に関わる研究	エピジェネティクス
13	西村 泰介	客員准教授	名古屋大学生物機能開発利用研究センター	シロイヌナズナ・エピジェネティクス因子 SMOM 3 の生化学解析	エピジェネティクス
14	畑田 出穂	教授	群馬大学生体調節研究所	DNA メチル基転移酵素の機能解析	エピジェネティクス
15	福沢 世傑	助教	東京大学大学院理学系研究科	5-ヒドロキシメチルシトシン検出・可視化技術の開発	エピジェネティクス
16	斎藤 博幸	教授	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	アルギニンペプチドの物理的細胞膜透過メカニズムの解明	有機化学
17	高谷 光	准教授	京都大学化学研究所	メタル化ペプチドの高効率合成法の開発	有機化学
18	植木 尚子	助教	岡山大学資源植物科学研究所	植物由来原形質連絡局在タンパク質の膜貫通ドメインの脂質二重膜への封埋状態の探索	有機化学
19	石森 浩一郎	教授	北海道大学大学院理学研究院	呼吸鎖末端酵素における電子伝達複合体形成とその特異的電子伝達機構の解明	構造形成
20	乾 隆	教授	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科	生体膜輸送蛋白質を用いた難水溶性薬剤に対する新規 DDS の開発	構造形成
21	笹原 健二	GCOE 研究員	神戸大学大学院医学研究科	脂質膜上でのアミロイド凝集形成機構の解明と脂質組成の効果	構造形成
22	内木 宏延	教授	福井大学医学部	蛋白質のアミロイド線維形成機構を踏まえたアミロイドーシス発症の分子機構解明	構造形成
23	西村 千秋	教授	帝京平成大学薬学部	天然変性アミロイド蛋白質の多形構造形成に関する NMR 解析	構造形成
24	根来 誠司	教授	兵庫県立大学大学院工学研究科	ナイロン加水分解酵素の高度耐熱化と反応方向性制御の解析	構造形成
25	伴 匡人	助教	久留米大学分子生命科学研究所	全反射蛍光顕微鏡による再構成プロテオリボソーム形態の直接観察	構造形成
26	茶谷 絵理	准教授	神戸大学大学院理学研究科	重水素交換-NMR をもちいたアミロイド線維の形成機構の解明	構造形成
27	池田 恵介	助教	富山大学大学院医学薬学研究部	固体 NMR と計算科学によるタンパク質構造解析法の開発	機能構造計測学
28	出原 敏孝	特任教授	福井大学遠赤外領域開発センター	ジャイロトロンを利用した蛋白質の固体 NMR の高感度化	機能構造計測学
29	亀田 倫史	研究員	産業技術総合研究所	固体 NMR と分子動力学法を組み合わせた立体構造解析	機能構造計測学
30	田中 好幸	准教授	東北大学大学院薬学研究科	RNA プロセッシング機構の解析	機能構造計測学
31	出村 誠	教授	北海道大学大学院先端生命科学研究院	膜タンパク質イオンチャネル構造の固体 NMR 解析	機能構造計測学

32	中谷 和彦	教授	大阪大学産業科学研究所	RNA-低分子複合体の構造解析	機能構造計測学
33	本間 道夫	教授	名古屋大学大学院理学研究科	細菌べん毛運動膜超分子複合体の NMR 解析	機能構造計測学
34	大山 拓次	助教	山梨大学大学院医学工学総合研究部	生体超分子の精密構造解析	結晶学
35	藤枝 信宇	助教	大阪大学大学院工学研究科	新規な銅タンパク質の構造研究	結晶学
36	三宅 英雄	助教	三重大学大学院生物資源学研究科	X線結晶構造に基づいた β ・アミラーゼの触媒メカニズムの解明	結晶学
37	上野 真治	助教	名古屋大学大学院医学研究科	網膜シナプス形成因子の遺伝子組換えマウスを用いた網膜電図解析	分子発生学
38	金田 誠	教授	日本医科大学	網膜神経回路の電気生理学的解析	分子発生学
39	疋田 貴俊	特定准教授	京都大学大学院医学研究科	神経マイクロRNAの成熟脳活動における機能解析	分子発生学
40	宮本 昌明	准教授	神戸大学研究基盤センター	低分子量Gタンパク質を介した細胞内シグナルの、細胞骨格および膜輸送制御における役割	分子発生学
41	山本 歩	准教授	静岡大学理学部	減数分裂期の染色体動態制御機構の解明	ゲノム染色体機能
42	谷浦 秀夫	教授	立命館大学薬学部	Nse1/Nse3/Nse4 複合体の機能解析	神経発生制御
43	望月 秀樹	教授	大阪大学大学院医学系研究科	細胞周期制御蛋白質のパーキンソン病発症機序への関与、及び治療効果に関する研究	神経発生制御
44	富田 毅	助教	東京女子医科大学	新しいがん転移抑制剤の開発を目指したがん炎症反応に関する分子機構解明	機能・発現プロテオミクス
45	西河 淳	教授	東京農工大学大学院農学研究科	細胞内小胞輸送や細胞接着能を制御するタンパク質翻訳後修飾の解析	機能・発現プロテオミクス
46	藤井 順逸	教授	山形大学大学院医学系研究科	タンパク質の酸化的折畳みにおけるレドックス分子 Peroxiredoxin 4(Prx4)の役割の解明	機能・発現プロテオミクス
47	加藤 幸成	教授	東北大学大学院医学系研究科	血小板凝集因子ポドプラニンの立体構造解析	分子創製学
48	島岡 要	教授	三重大学医学部分子病態学	血管内皮由来内因性細胞接着阻害分子の同定と解析	分子創製学
49	禾 晃和	准教授	横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科	脳神経の機能発現を制御する細胞外蛋白質群の発現・精製	分子創製学
50	Jonathan Gardiner Heddle	国際主幹研究員	理化学研究所	3 D analysis of naturally occurring and engineered proteins for bionanoscience and recombination	分子創製学
51	今井 友也	准教授	京都大学生存圏研究所	セルロース合成酵素の初期構造モデルの構築（Ⅲ）	分子創製学
52	安永 卓生	教授	九州工業大学大学院情報工学研究院	傾斜機能付き透過型電子顕微鏡制御機構の開発	分子創製学
53	中野 博明	助教	兵庫医療大学薬学部	X線結晶解析による難分解性動物タンパク質分解酵素の基質認識機構の解明	超分子
54	西野 達哉	助教	国立遺伝学研究所	真核動物キネトコア複合体 CENP-T と Spc24-25 の構造機能解析	超分子
55	山本 幸治	助教	九州大学大学院農学研究科	昆虫由来グルタチオン転移酵素基質結合部位の構造解析	超分子
56	飯島 洋	教授	日本大学薬学部	カテコール O-メチル転移酵素活性調節部位の解明	超分子

57	小田 彰史	准教授	金沢大学医薬保健研究域	タンパク質中の D・アミノ酸残基の起源および役割についての計算的検討	情報科学
58	織田 昌幸	准教授	京都府立大学大学院生命環境科学研究科	免疫系蛋白質、転写因子、及び酵素の構造機能解明にむけた分子間相互作用解析	情報科学
59	神谷 克政	助教	筑波大学数理物質系	計算機シミュレーションによるナイロンオリゴマー分解酵素の反応機構の解明	情報科学
60	松田 知己	助教	大阪大学産業科学研究所	立体構造情報を利用した高輝度蛍光タンパク質の合理的なデザイン法の開発	情報科学
61	八木 政行	教授	新潟大学工学部	ケンブリッジ結晶学データベースを用いた金属錯体による水の酸化触媒の設計・開発に関する研究	情報科学
62	米澤 康滋	教授	近畿大学先端技術総合研究所	量子力学／古典力学連成ポテンシャル分子動力学シミュレーションによる生体高分子の研究	情報科学
63	梅名 泰史	特任准教授	大阪市立大学複合先端研究機構	光合成で働く光化学系Ⅱ複合体結晶の含水量制御による高品質化およびポイント変異体の結晶化条件の探索	超分子
64	昆 隆英	教授	法政大学生命科学部	生体分子モーター複合体の構造解析	構造形成
65	櫻井 一正	講師	近畿大学先端技術総合研究所	組み換え蛋白質を用いた難溶蛋白質凝集体可溶化の方法開発	構造形成
66	岩下 新太郎	教授	いわき明星大学薬学部	トランスポゾン由来 AP-エンドヌクレアーゼ様ドメインを持つ p97Bcnt の高次構造解析	超分子
67	多田 政子	教授	鳥取大学染色体工学研究センター	染色体上の DNA メチル化領域を決定する機構解明	エピジェネティクス
68	浅井 智広	助教	立命館大学生命科学部	キノン再構成によるホモダイマー光合成反応中心の構造機能解析	結晶学
69	山西 陽子	准教授	芝浦工業大学工学部	X 線結晶構造解析のための電界誘起気泡メスを利用した蛋白質結晶生成及び加工	結晶学

平成 24 年度の共同研究員と研究課題

No.	氏 名	職 名	所 属	研 究 課 題	受入研究室
1	有田 恭平	助教	京都大学大学院工学研究科	DNA メチル化維持機構の構造生物学的基盤	エピジェネティクス
2	畑田 出穂	教授	群馬大学生体調節研究所	DNA メチル基転移酵素の機能解析	エピジェネティクス
3	福沢 世傑	助教	東京大学大学院理学系研究科	5-ヒドロキシメチルシトシン検出・可視化技術の開発	エピジェネティクス
4	高田 律子	研究員	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター	Wnt 蛋白質の構造解析	機能・発現プロテオミクス
5	西河 淳	教授	東京農工大学	細胞内小胞輸送や細胞接着能を制御するタンパク質翻訳後修飾の解析	機能・発現プロテオミクス
6	藤井 順逸	教授	山形大学大学院医学系研究科	レドックス分子 Peroxiredoxin4(Prx4)による活性酸素シグナルの制御機構の解明	機能・発現プロテオミクス
7	渡邊 啓一	教授	佐賀大学農学部	MS/MS を用いた新規ジスルフィド結合架橋位置決定法の開発	機能・発現プロテオミクス
8	中谷 和彦	教授	大阪大学産業科学研究所	RNA-低分子複合体の構造解析	機能構造計測学
9	本間 道夫	教授	名古屋大学大学院理学研究科	細菌の運動に関わる膜超分子複合体の NMR 解析	機能構造計測学
10	出原 敏孝	特任教授	福井大学遠赤外領域開発研究センター	ジャイロトロンを利用した蛋白質の固体 NMR の高感度化	機能構造計測学

11	大木 出	助教	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	植物花成ホルモン活性化複合体の機能構造解析	機能構造計測学
12	亀田 倫史	研究員	産業技術総合研究所	固体NMRと分子動力学法を組み合わせた立体構造解析	機能構造計測学
13	橘 和夫	教授	東京大学大学院理学系研究科	固体 NMR を用いたナトリウムチャネル膜貫通部位ペプチドの脂質二重膜中における配向解析および天然由来化合物ベラトリジンとの相互作用解析	機能構造計測学
14	田中 好幸	准教授	東北大学大学院薬学研究科	RNA プロセッシング機構の解析	機能構造計測学
15	出村 誠	教授	北海道大学大学院先端生命科学研究所	膜タンパク質イオンチャネル構造の個体NMR解析	機能構造計測学
16	野坂 芳雄	教授	長岡技術科学大学	TiO ₂ 光触媒系のアミノ酸・ペプチドの吸着・分解特性	機能構造計測学
17	瀬尾 悌介	助教	金沢大学理工研究域物質科学系	光合成細菌由来酸化還元タンパク質の立体構造情報に基づく反応機構の解明	結晶学
18	三宅 英雄	助教	三重大学大学院生物資源学研究科	X線結晶構造に基づいたβ-アミラーゼの触媒メカニズムの解明	結晶学
19	宮本 昌明	准教授	神戸大学研究基盤センター	低分子量Gタンパク質を介した細胞内シグナルの、細胞骨格および膜輸送制御における役割	ゲノム-染色体機能
20	山本 歩	准教授	静岡大学理学部	減数分裂期の染色体動態制御機構の解明	ゲノム-染色体機能
21	石森浩一郎	教授	北海道大学大学院理学研究院	呼吸鎖末端酵素における電子伝達複合体形成とその特異的電子伝達機構の解明	構造形成
22	乾 隆	教授	大阪府立大学大学院生命環境科学研究科	生体内輸送蛋白質を用いた難水溶性薬剤に対する新規 DDS の開発	構造形成
23	加治 優一	准教授	筑波大学医学医療系	点眼液の各主成分が角膜ジストロフィーにおけるアミロイド沈着に与える影響の分子メカニズム	構造形成
24	茶谷 絵里	准教授	神戸大学大学院理学研究科	重水素交換-NMR をもちいたアミロイド線維の形成機構の解明	構造形成
25	内木 宏延	教授	福井大学医学部	蛋白質のアミロイド線維形成機構を踏まえたアミロイドーシス発症の分子機構解明	構造形成
26	西村 千秋	教授	帝京平成大学薬学部	天然変性アミロイド蛋白質の多形構造形成に関する NMR 解析	構造形成
27	根来 誠司	教授	兵庫県立大学大学院工学研究科	ナイロン加水分解酵素 NylC の高度耐熱化とサブユニット間相互作用の解析	構造形成
28	武田 光広	特任助教	名古屋大学大学院理学研究科附属構造生物学研究センター	SAIL-NMR 法を用いたタンパク質の動態構造の研究	先端計測
29	宮ノ入洋平	特任助教	名古屋大学大学院理学研究科附属構造生物学研究センター	SAIL 法による巨大蛋白質複合体の立体構造・動態解析法の開発	先端計測
30	稲垣 冬彦	教授	北海道大学大学院先端生命科学研究所	高分子量タンパク質の NMR 解析を目的とした Olivia の開発	情報科学
31	小田 彰史	准教授	金沢大学医薬保健研究域薬学系	タンパク質-リガンド複合体構造推定のための結合自由エネルギー計算	情報科学
32	織田 昌幸	准教授	京都府立大学大学院生命環境科学研究科	免疫系蛋白質及び酵素の構造機能解析に向けた分子間相互作用解析	情報科学
33	神谷 克政	助教	筑波大学数理物質系	計算機シミュレーションによるナイロンオリゴマー分解酵素の反応機構の解明	情報科学
34	松田 知己	助教	北海道大学電子科学研究所	立体構造情報を利用した高輝度蛍光タンパク質の合理的なデザイン法の開発	情報科学
35	米澤 康滋	教授	近畿大学先端技術総合研究所	量子力学/古典力学連成ポテンシャル分子動力学シミュレーションによる生体高分子の研究	情報科学

36	谷浦 秀夫	教授	立命館大学薬学部	Nse3/Nse4 複合体の機能解析	神経発生
37	望月 秀樹	教授	大阪大学大学院医学系研究科	細胞周期制御蛋白質のパーキンソン病発症機序への関与、及び治療効果に関する研究	神経発生
38	佐藤 直樹	教授	東京大学大学院総合文化研究科	紅藻の亜硫酸還元酵素の構造と機能に関する研究	生体反応
39	高橋 康弘	教授	埼玉大学大学院理工学研究科	ストレス環境下の大腸菌代謝活動を支える鉄硫黄クラスター合成装置の解析	生体反応
40	手島 圭三	准教授	広島大学大学院生物圏科学研究科	植物チオレドキシンの酸化還元機能の解明	生体反応
41	寺島 一郎	教授	東京大学大学院理学系研究科	プラスチドの還元力供給系からみた植物個体レベルの窒素同化の制御	生体反応
42	梅名 泰史	特任准教授	大阪市立大学複合先端研究機構	光合成で働く光化学系 I I 複合体結晶の含水量制御による高品質化	超分子
43	山本 幸治	助教	九州大学大学院農学研究院	昆虫由来グルタチオン転移酵素群の立体構造解析	超分子
44	今井 友也	准教授	京都大学生存圏研究所	セルロース合成酵素の初期構造モデルの構築 (II)	分子創製学
45	Jonathan Gardiner Heddle	国際主幹研究員	理化学研究所	3D analysis of naturally occurring and engineered proteins for bionanoscience and recombination	分子創製学
46	安永 卓生	教授	九州工業大学大学院情報工学研究院	傾斜機能付き透過型電子顕微鏡制御機構の開発	分子創製学
47	加藤 幸成	准教授	山形大学医学部	血小板凝集因子ポドプラニンの立体構造解析	分子創製学
48	長江 雅倫	基幹研究所研究員	理化学研究所基幹研究所	$\alpha 5 \beta 1$ インテグリンとフィブロネクチンとの複合体の結晶構造解析	分子創製学
49	禾 晃和	准教授	横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科	脳神経の機能発現を制御する細胞外蛋白質群の発現・精製	分子創製学
50	李 秀栄	基幹研究所研究員	理化学研究所基幹研究所	リガンド・レセプター複合体の構造解析を通じたシグナリング機構の解明	分子創製学
51	藤崎ひとみ	研究員	財団法人日本皮革研究所	ガン幹細胞等の細胞挙動に及ぼす細胞外マトリックス超高次構造の影響	細胞外マトリックス
52	斎藤 博幸	教授	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	アルギニンペプチドの物理的細胞膜透過メカニズムの解明	有機化学
53	中野 博明	助教	兵庫医療大学薬学部	X線結晶解析による難分解性タンパク質分解機構の解明	超分子
54	植木 尚子	助教	岡山大学資源植物科学研究所	植物由来原形質連絡局在タンパク質の膜貫通ドメインの脂質親和性について	有機化学
55	和田 啓	テニュアトラック助教	宮崎大学テニュアトラック推進機構	鉄硫黄クラスター生合成を担う多成分複合体の分子ダイナミズム	結晶学
56	池田 恵介	助教	富山大学大学院医薬薬学研究部	個体NMRと計算科学によるタンパク質構造解析法の解析	構造計測学
57	疋田 貴俊	特定准教授	京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター	神経マイクロ RNA の成熟脳活動における機能解析	分子発生学
58	大山 拓次	助教	山梨大学大学院医学工学総合研究部	生体超分子の精密構造解析	結晶学

1-7-4 超高磁場 NMR 共同利用研究員

本装置は、世界でも最高クラスの静磁場下で溶液 NMR 実験を行うものであり、これまでにない高いスペクトル分解能と感度を持つ。この特徴を利用し、蛋白質複合体など生体系分子を対象として構造解析を行い、その機能を解明していくことを目的として設置されている。

^1H 共鳴周波数 950MHz と 800MHz の NMR 装置はともに、高感度測定用のクライオ・プローブを装備している。800MHz の装置は、理研との連携協力として蛋白研に移設されたものである。

平成 25 年度の共同利用研究員と研究課題

No.	氏 名	職 名	所 属	研 究 課 題
1	加藤 晃一	教授	自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター	超高磁場 NMR による複合糖質の動的構造・相互作用解析
2	石森 浩一郎	教授	北海道大学大学院理学研究院	ミトコンドリア呼吸鎖におけるシトクロム c-シトクロム酸化酵素間の電子伝達機構の構造化学的解析
3	宮ノ入 洋平	特任助教	名古屋大学大学院理学研究科附属構造生物学研究センター	SAIL 法を利用した巨大蛋白質の新規動態構造解析法の開発
4	北原 亮	准教授	立命館大学薬学部	変性中間体の立体構造解析及びスピン緩和解析
5	武田 光広	特任助教	名古屋大学大学院理学研究科附属構造生物学研究センター	SAIL-NMR 法を用いたタンパク質の動態研究
6	石浦 正寛	特任教員	名古屋大学遺伝子実験施設	藍色細菌生物時計分子装置における時計タンパク質間相互作用の NMR 解析
7	永田 崇	助教	京都大学エネルギー理工学研究所	疾患関連蛋白質及びバイオマスの構造・機能・分子運動相関解析
8	杉本 華幸	デューアトラック助教	新潟大学農学部	糖質結合ドメインの分子表面芳香族アミノ酸クラスターの形成過程の解明
9	織田 昌幸	准教授	京都府立大学大学院生命環境科学研究科	転写因子 c-Myb DNA 結合ドメインとアダプター分子 Gads の立体構造解析
10	森田 勇人	准教授	愛媛大学農学部	変形性関節症誘発因子群 CILP-1、CILP-2 の機能差異に関する構造科学的研究
11	八木 正典	特任研究員	大阪大学微生物病研究所分子原虫学分野	マラリアワクチン候補抗原 SE36 の立体構造解析
12	加藤 有介	准教授	徳島文理大学健康科学研究所	ウィルス由来たんぱく質とヒト由来たんぱく質の相互作用解析
13	濱田 大三	特命助教	神戸大学大学院医学研究科	アミロイド形成型免疫グロブリン軽鎖可変ドメインの変性状態の物理化学的特性の解明

平成 24 年度の共同利用研究員と研究課題

No.	氏 名	職 名	所 属	研 究 課 題
1	石森 浩一郎	教授	北海道大学大学院理学研究院	ミトコンドリア呼吸鎖におけるシトクロム c-シトクロム酸化酵素間の電子伝達機構の構造化学的解析
2	猪股 晃介	特別研究員	独立行政法人理化学研究所	In-cell NMR によるヒト細胞内におけるタンパク質の構造・動態解析
3	織田 昌幸	准教授	京都府立大学大学院生命環境科学研究科	酵素・グルカナーゼとアダプター分子・Gads の立体構造解析
4	片平 正人	教授	京都大学エネルギー理工学研究所	HIV 関連蛋白質及びバイオマスの静的及び動的挙動の解明

5	北原 亮	准教授	立命館大学薬学部	蛋白質の準安定状態の立体構造及びダイナミクスの解析
6	神田 大輔	教授	九州大学生体防御医学研究所	ミトコンドリアプレ配列受容体 Tom20 とプレ配列ペプチドの動的相互作用解析
7	寺沢 宏明	教授	熊本大学大学院生命科学研究部	NMR に基づく ESP ファミリーの立体構造と受容体認識機構に関する研究
8	野坂 芳雄	教授	長岡技術科学大学	TiO ₂ 光触媒系のアミノ酸・ペプチドの吸着・分解特性
9	森田 勇人	准教授	愛媛大学農学部	変形性関節症を誘発する CILP-1 による TGF- β 1 の機能抑制機構の構造化学的研究
10	矢木 真穂	特任助教	岡崎統合バイオサイエンスセンター	超高磁場 NMR による複合糖質の動的構造・相互作用解析
11	菊地 淳	チームリーダー	理化学研究所植物科学研究センター	バイオマスへの超高磁場 TROSY 法の適用

1-7-5 生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用研究員

蛋白質研究所では、蛋白質複合体、蛋白質核酸複合体、ウイルスなどの生体超分子複合体を中心として、生体内で機能している状態での生体分子あるいは生体分子複合体を対象とした構造解析を行い、その機能を解明していくことを目的として、放射光ビームラインを SPring-8 に設置し、運営している。このビームライン (BL44XU) は、高輝度・低発散角のアンジュレータ光を光源とし、生体超分子複合体の X 線結晶構造解析に特化したビームラインとして設計されている。

ここでは蛋白質研究所内の研究での利用の他、全ビームタイムの約 1/2 を共同利用として国内の大学を始めとする研究機関の研究者に公開している。平成 25 年度は下記の 57 名 (63 課題) が採用利用されている。また、平成 24 年度は下記の 52 名 (59 課題) が採択・利用された。平成 24 年度ビームラインの稼働時間は合計 4,200 時間であり、使用内訳は、蛋白質研究所 1080 時間 (26%)、大阪大学他部局 294 時間 (7%)、国内他大学・研究機関 1230 時間 (29%)、海外研究機関 96 時間 (0.9%)、台湾グループ 864 時間 (21%)、創薬等支援技術基盤プラットフォーム支援枠 24 時間 (0.6%)、ビームラインワークショップ 48 時間 (1%)、ビームライン立ち上げ・メンテナンス 624 時間 (15%)、であった。

平成 25 年度の共同利用研究員と研究課題

No.	氏 名	職 名	所 属	実 験 課 題
1	中島 良介	教授	大阪大学産業科学研究所	多剤排出タンパクの構造機能解析
2	稲葉 謙次	准教授	東北大学多元物質科学研究所	タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成因子と小胞体関連分解因子の構造生物学
3	大友 征宇	教授	茨城大学理学部	好熱性光合成細菌由来の光捕集反応中心複合体の構造解析
4	田中 良和	准教授	北海道大学大学院先端生命科学研究院	ヘモシアニンの結晶構造解析
5	神谷 信夫	教授	大阪市立大学複合先端研究機構	光化学系 II 膜蛋白質複合体の結晶に対する X 線損傷低減データ収集とその構造解析
6	村上 聡	教授	東京工業大学大学院生命理工学研究科	多剤排出トランスポーターの結晶構造解析
7	菅 倫寛	特任助教	岡山大学自然科学研究科	無損傷での光化学系 II の Mn ₄ CaO ₅ の高分解能結晶構造
8	和田 啓	デニウアトラック助教	宮崎大学デニウアトラック推進機構	赤潮崩壊を司る天然ウイルス HcRNAV 粒子の構造解析

9	永田 宏次	准教授	東京大学大学院農学生命科学研究科	腸球菌のフェロモン GBAP と受容体膜タンパク質 FsrC との複合体の結晶構造解析
10	水島 恒裕	教授	兵庫県立大学大学院生命科学研究科	ユビキチン修飾経路の構造生物学的研究
11	森本 幸生	教授	京都大学原子炉実験所	酵母由来プロテアソームおよび阻害剤複合体の結晶構造解析
12	山口 宏	教授	関西学院大学理工学部	20S プロテアソームと阻害剤複合体の構造研究
13	原田 繁春	教授	京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科	抗寄生虫治療薬の発見を目指した寄生虫蛋白質の X 線解析
14	三木 邦夫	教授	京都大学大学院理学研究科	バクテリア型 V-ATPase の結晶構造解析
15	大木 出	助教	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	植物花成ホルモン複合体による花成制御機構の解明
16	Fedel Alexis Samatey	主任研究員	沖縄科学技術大学院大学学園	Structural Study of Membrane Proteins of the TypeIII Secretion System and of Campylobacter jejuni flagellar proteins
17	庄村 康人	助教	兵庫県立大学大学院生命科学研究科	[NiFe]ヒドロゲナーゼの X 線結晶構造解析
18	三木 邦夫	教授	京都大学大学院理学研究科	無脊椎動物巨大ヘモグロビンの協同性を規定する因子に関する構造基盤
19	神田 大輔	教授	九州大学生体防御医学研究所	Asn 残基に糖鎖を転移するオリゴ糖転移酵素の立体構造の解明
20	津中 康央	特任講師	京都大学物質・細胞統合システム拠点	ヒトヌクレオソームリモデリング複合体の X 線結晶構造解析
21	青山 浩	准教授	大阪大学大学院薬学研究科	構造解析に基づくタンパク質機能の理解と薬学領域への展開
22	松村 浩由	准教授	大阪大学大学院工学研究科	カルビン回路調節複合体の構造解析
23	木村 誠	教授	九州大学大学院農学研究院	リボ核タンパク質複合体酵素・リボヌクレアーゼ P の構造解析
24	山縣 ゆり子	教授	熊本大学大学院生命科学研究部	DNA 修復を制御するユビキチン化装置複合体の原子レベルの構造と機能
25	波多江日成子	助手	長崎国際大学薬学部薬学科	ヒト赤血球膜バンド 3 タンパク質の高分解能 X 線結晶構造解析
26	北所 健悟	准教授	京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科	感染症に関わる細菌由来毒素群の構造生物学的研究
27	西野 達哉	助教	国立遺伝学研究所分子遺伝研究部門	真核キネトコア複合体 CENP-T と Spc24-25 複合体の X 線結晶構造解析
28	杉山 成	特任准教授	大阪大学大学院理学研究科	新規バイセルを用いたバクテリオロドプシンの結晶構造解析と脂質結合メカニズムの解明
29	平野 良憲	助教	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	植物の細胞運命を制御するタンパク質複合体の構造解析
30	北野 健	助教	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	過酸化水素分解系タンパク質の X 線結晶解析
31	白木原 康雄	准教授	国立遺伝学研究所	ATP 合成酵素の立体構造
32	中村 照也	助教	熊本大学大学院生命科学研究部	DNA 複製と共役した酸化 DNA グリコシラーゼの修復機構の構造学的基盤

33	山縣 ゆり子	教授	熊本大学大学院生命科学研究部	TRAF に関わるシグナル伝達機構の構造生物学的研究
34	海野 昌喜	准教授	茨城大学フロンティア応用原子科学研究センター	毛髪内の亜鉛とカルシウム恒常性維持に関連するタンパク質群の構造生物学
35	岡島 俊英	准教授	大阪大学産業科学研究所	細菌情報伝達タンパク質の X 線結晶構造解析とタンパク質間相互作用の解明
36	野尻 正樹	助教	大阪大学大学院理学研究科	酸化還元酵素における分子間電子移動メカニズムの解析
37	山縣 ゆり子	教授	熊本大学大学院生命科学研究部	ヌクレオチド分解酵素・基質複合体の超高分解能 X 線構造解析
38	柴田 直樹	准教授	兵庫県立大学大学院生命理科学研究科	工業利用を目指したナイロンオリゴマー分解酵素群の高分解能構造解析
39	河合 聡人	助手	崇城大学薬学部	<i>Sulfolobus tokodaii</i> 由来 PCNA と DNA 修復関連酵素複合体の構造解析
40	小森 博文	講師	香川大学教育学部	マルチ銅酸化酵素の X 線結晶構造解析
41	藤間 祥子	助教	東京大学大学院薬学研究科	PRMT ファミリーの結晶構造決定
42	溝端 栄一	助教	大阪大学大学院工学研究科	フラボノイド・メタボロン蛋白質複合体の構造生物学
43	中村 照也	助教	熊本大学大学院生命科学研究部	DNA 脱メチル化保護因子の構造生物学的研究
44	沼本 修孝	助教	東京医科歯科大学難治疾患研究所	心筋特異的サイトカイン BMP-10 とプロペプチド複合体の結晶構造解析
45	五十嵐 圭日子	准教授	東京大学大学院農学生命科学研究科	真菌由来セルラーゼ PcCel45A の高分解能 X 線結晶構造解析
46	阪本 泰光	助教	岩手医科大学薬学部	ジペプチジルアミノペプチダーゼの構造解析
47	藤枝 伸宇	助教	大阪大学大学院工学研究科	タイプ 3 銅タンパク質の構造研究
48	三瀬 武史	研究員	沖縄科学技術大学院大学情報処理生物学ユニット	Ni イオンによる Tar ペリプラズム領域の構造変化
49	石川 一彦	研究チーム長	産業総合研究所バイオマスリファイナリー研究センター	耐熱性バイオマス糖化酵素ーリグニン由来酵素阻害剤複合体の精密構造解析
50	太田 和夫	主任開発員	宇宙航空研究開発機構宇宙環境利用センター	微小重力環境化で作成された超高分解能タンパク質結晶を用いた精密構造解析
51	木下 誉富	准教授	大阪府立大学大学院理学系研究科	創薬標的ヒト由来キナーゼの構造生物学研究
52	増井 良治	准教授	大阪大学大学院理学研究科	バクテリアの DNA 修復に関わる組換えメディエータータンパク質の構造解析
53	山口 宏	教授	関西学院大学理工学部	アミロイド前駆体タンパク質の構造学的研究
54	多田 俊治	教授	大阪府立大学理学系研究科	脱皮ホルモン受容体の構造と機能
55	三上 文三	教授	京都大学農学研究科	食品タンパク質加工酵素の構造と機能
56	山本 幸治	助教	九州大学大学院農学研究科	昆虫由来グルタチオン転移酵素基質結合部位の構造解析

57	上垣 浩一	研究グループ長	産業技術総合研究所	極限生物固有の酸化除去や糖代謝酵素等の反応メカニズム解明に向けた構造学的アプローチ
58	片柳 克夫	准教授	広島大学大学院理学研究科	胃がん遺伝子産生タンパク質 RegIV と糖鎖複合体の結晶構造
59	中野 博明	助教	兵庫医療大学薬学部	難分解性タンパク質分解酵素群の X 線結晶解析と基質認識機構の解明
60	角田 佳充	准教授	九州大学大学院農学研究院	硫酸転移酵素の結晶構造解析
61	金谷 茂則	教授	大阪大学大学院工学研究科	難分解性ポリマー分解酵素の結晶構造解析
62	鶴田 宏樹	准教授	神戸大学連携創造本部応用構造科学産学連携推進センター	好冷性細菌が産生する低温活性酵素の低温適応を導く構造要因
63	中村 卓	講師	長浜バイオ大学バイオサイエンス学部	産業利用につながる耐熱性酵素の結晶構造解析

平成 24 年度の共同利用研究員と研究課題

No.	氏 名	職 名	所 属	実 験 課 題
1	神谷 信夫	教授	大阪市立大学複合先端研究機構	光化学系 II 膜蛋白質複合体の結晶に対する X 線損傷低減データ収集とその構造解析
2	村上 聡	教授	東京工業大学生命理工学研究科	多剤排出トランスポーターの結晶構造解析
3	和田 啓	助教	宮崎大学フェニックス推進機構	鉄硫黄クラスター合成に関与する多成分複合体の X 線結晶解析
4	中島 良介	助教	大阪大学産業科学研究所	薬剤排出ポンプの基質結合型結晶構造解析
5	永田 宏次	准教授	東京大学大学院農学生命科学研究科	腸球菌のフェロモン GBAP と受容体膜タンパク質 FsrC との複合体の結晶構造解析
6	稲葉 謙次	准教授	九州大学生体防御医学研究所	タンパク質品質管理に関わるジスルフィド結合形成因子と小胞体関連分解因子の構造生物学
7	大友 征宇	教授	茨城大学理学部	好熱性光合成細菌由来の光捕集反応中心複合体の構造解析
8	村田 幸作	教授	京都大学大学院農学研究科	細菌由来多糖取り込み ABC トランスポーターの構造生物学
9	秋山 修志	准教授	名古屋大学大学院理学研究科	時を生み出す藍藻時計タンパク質群の構造生物学
10	森本 幸生	教授	京都大学原子炉実験所	酵母由来 26S および 20S プロテアソームの結晶構造解析
11	Fadel Alexis Samatey	主任研究員	沖縄科学技術大学院大学学園	Structural and Functional Study of FlhA and FlhB, Membrane Proteins of the Type III Secretion System
12	水島 恒裕	教授	兵庫県立大学大学院生命理工学研究科	ユビキチン-プロテアソーム経路の構造学的研究
13	三木 邦夫	教授	京都大学大学院理学研究科	バクテリア型 V-ATPase の結晶構造解析
14	神田 大輔	教授	九州大学生体防御医学研究所	Asn 残基に糖鎖を転移するオリゴ糖転移酵素の立体構造の解明
15	北野 健	助教	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	細胞内シグナル伝達複合体のタンパク質 X 線結晶解析

16	山口 宏	教授	関西学院大学理工学部	20Sプロテアソームと阻害剤複合体の構造解析
17	大木 出	助教	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	植物花成ホルモン複合体による花成抑制メカニズムの解明
18	津中 康央	特任講師	京都大学物質—細胞統合システム拠点(iCeMS)	ヒトヌクレオソームリモデリング複合体の X 線結晶構造解析
19	三木 邦夫	教授	京都大学大学院理学研究科	無脊椎動物巨大ヘモグロビンの協同性を規定する因子に関する構造基盤
20	溝端 栄一	助教	大阪大学大学院工学研究科	フラボノイド・メタボロン蛋白質複合体の X 線構造解析
21	和田 啓	助教	宮崎大学テュアトラック推進機構	赤潮崩壊を司る天然ウイルス HcRNAV 粒子の構造解析
22	原田 繁春	教授	京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科	抗トリパノソーマ治療薬の発見を目指した寄生虫蛋白質の X 線解析
23	白木原 康雄	准教授	国立遺伝学研究所	ATP 合成酵素の立体構造
24	姚 関	准教授	北海道大学大学院先端生命科学研究院	tRNA ligase の X 線結晶構造解析
25	北所 健悟	准教授	京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科	感染症に関わる細菌由来毒素群の構造生物学的研究
26	池水 信二	准教授	熊本大学大学院生命科学研究部	免疫蛋白質／受容体複合体結晶の構造生物学的認識機構の解明
27	中村 照也	助教	熊本大学大学院生命科学研究部	DNA 脱メチル化保護因子の構造生物学的研究
28	庄村 康人	助教	兵庫県立大学大学院生命科学研究科	[NiFe]ヒドロゲナーゼ成熟化因子の X 線結晶構造解析
29	青山 浩	准教授	大阪大学大学院薬学研究科	構造解析に基づくタンパク質機能の理解と薬学領域への展開
30	海野 昌喜	准教授	茨城大学フロンティア応用原子科学研究センター	毛髪キューティクル細胞内金属イオン恒常性維持に関わる PAD3-S100A3 蛋白質複合体の構造解析
31	木村 誠	教授	九州大学大学院農学研究科	リボ核タンパク質複合体酵素・リボヌクレアーゼ P の構造解析
32	山縣 ゆり子	教授	熊本大学大学院生命科学研究部	T R A F に関わるシグナル伝達機構の構造生物学的研究
33	岡島 俊英	准教授	大阪大学産業科学研究所	細菌情報伝達タンパク質の X 線結晶構造解析とタンパク質間相互作用の解明
34	野尻 正樹	助教	大阪大学大学院理学研究科	酸化還元酵素における分子間電子移動メカニズムの解析
35	山縣 ゆり子	教授	熊本大学大学院生命科学研究部	ヌクレオチド分解酵素・基質複合体の超高分解能 X 線構造解析
36	藤間 祥子	助教	東京大学薬学部	PRMT8 の結晶構造解析
37	平野 良憲	助教	奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科	催奇形性物質の特異性解明にむけた標的タンパク質の構造研究
38	多田 俊治	教授	大阪府立大学大学院理学系研究科	ERK シグナル伝達経路の構造基盤
39	上垣 浩一	主任研究員	独立行政法人産業技術総合研究所健康工学研究部門	極限生物固有の酸化や糖代謝酵素等の反応メカニズムに関する構造学的解明

40	木下 誉富	准教授	大阪府立大学大学院理学系研究科	創薬標的ヒト由来キナーゼの X 線結晶構造解析
41	山口 宏	教授	関西学院大学理工学部	アミロイド前駆体タンパク質の構造解析学的研究
42	杉山 成	特任 准教授	大阪大学大学院理学研究科	脂肪酸結合タンパク質 FABP3 の構造機能解析
43	小森 博文	助教	兵庫県立大学	マルチ銅オキシダーゼ及びヒスチジン脱炭酸酵素の X 線結晶構造解析
44	多田 俊治	教授	大阪府立大学大学院理学系研究科	脱皮ホルモン受容体の構造と機能
45	河合 聡人	助手	崇城大学 薬学部	<i>Sulfolobus tokodaii</i> 由来の PCNA と DNA 修復関連酵素複合体の構造解析
46	山縣 ゆり子	教授	熊本大学大学院 生命科学研究部	DNA 修復を制御するユビキチン化装置複合体の原子レベルの構造と機能
47	藤枝 信宇	助教	大阪大学大学院 工学研究科	タイプ 3 銅タンパク質の構造研究
48	石川 一彦	主任 研究員	独立行政法人産業技術総合研究所 バイオマス研究センター	超耐熱性バイオマス糖化酵素—リグニン複合体の精密構造解析
49	柴田 直樹	准教授	兵庫県立大学大学院 生命理学研究科	工業的有用酵素群の高分解能構造研究
50	中村 照也	助教	熊本大学大学院 生命科学研究部	ヒト血清蛋白質のバリエーション間における薬物結合選択性の構造学的基盤
51	中野 博明	助教	兵庫医療大学 薬学部	温室効果ガス削減に貢献する難分解性食品廃棄物分解酵素の立体構造解析
52	鶴田 宏樹	准教授	神戸大学 連携創造本部応用構造 科学産学連携推進センター	好冷性細菌が産生する低温活性酵素の低温適応を導く構造要因
53	中村 卓	講師	長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部	産業利用につながる耐熱性酵素の結晶構造解析
54	山本 幸治	助教	九州大学大学院 農学研究院	グルタチオン転移酵素群の立体構造解析
55	片柳 克夫	准教授	広島大学大学院 理学研究科	胃がん遺伝子産生タンパク質 RegIV の結晶構造
56	村川 武志	助教	大阪医科大学	広 pH 領域における銅含有アミン酸化酵素反応中間体の超高分解能 X 線結晶解析
57	角田 佳充	准教授	九州大学大学院 農学研究院	硫酸転移酵素の結晶構造解析
58	三上 文三	教授	京都大学大学院 農学研究科	卵白タンパク質の構造変化の分子論
59	米倉 功治	准主任 研究員	理化学研究所 放射光科学総合 研究センター	イオン共役型エネルギー供与体膜蛋白質の構造解析

1－8 研究所の国際交流と国際貢献

本研究所では大阪大学の外国人研究員制度に基づく外国人研究員、日本学術振興会外国人招へい研究者、外国人特別研究員ならびにその他の資金による外国人研究者を積極的に招へいし、国際交流につとめている。1960年代初めより2012年度末までにスイス、イギリス、米国、オーストラリア、ソ連、チェコスロバキア、デンマーク、英国、フランス、韓国、台湾、スウェーデン、西ドイツ、ブラジル、中国、ユーゴスラビア、ブルガリア、東ドイツ、キューバ、スペイン、ベルギー、ロシア連邦、イタリア、ベラルーシ共和国、ハンガリー、オランダ、ポーランド、アルゼンチン、リトアニア、インド、カナダ、ドイツなどより合計200名を越える研究者が数ヶ月から1年間にわたって本研究所に滞在して共同研究を行っている。2005年度から、研究所独自の国際共同研究制度を新たに設け、国内の共同研究員と同様に、本研究所あるいは兵庫県佐用郡佐用町にある大型放射光施設に滞在し、本研究所の施設を利用した国際共同研究を促進できるしくみとした。2012年度には、10ヶ国（韓国、マレーシア、シンガポール、ベトナム、英国、イタリア、台湾、インド、キューバ、米国）から20名の海外の研究者が、国際共同研究を実施するため来所した。このほか外国人来訪者の数も極めて多く、セミナー等も頻繁に開いている。さらに、国際的に協力して研究活動を行うために、北京大学物理化学研究所（中国）、延世大学校延世プロテオーム研究センター（韓国）、キューバ国立遺伝子工学・バイオテクノロジーセンター、マンチェスター大学生物科学部（英国）、国立放射光研究センター（台湾）と部局間学術交流協定を結び、研究者の交流や国際シンポジウム及びワークショップを開催している。

1－8－1 国外客員教員

平成18年度から25年度にわたり、合計25名を受け入れた。平成24、25年度はこれ以外に、蛋白質研究所の概算要求プロジェクトに参画してもらうため、ドイツルール大学・教授 Matthias Rögner、Thomas HAPPEの2名を国外客員教員として受け入れている。

所 属	研究課題	氏 名	滞在期間
メリーランド大学・助教	大きなタンパク質の構造と運動性を研究するためのNMR方法論の開発	Tugarinov Vitali	25.7.1~ 25.7.31
エトバス・ローランド大学・教授	NMRによるミニ蛋白質の構造形成と集合の研究	Kristof Perczel Andras	25.5.1~ 25.5.31
国立精華大学・教授	酸化ストレスおよびDNA損傷の修復におけるPCNAと腫瘍抑制因子p53のそれぞれの役割	Yin-Chang Liu	25.1.4~ 25.3.29
CSIR-Indian Institute・教授	遺伝子調節ネットワークとその制御	Roy Siddhartha	24.9.21~ 24.10.22
国立台湾大学・准教授	トポイソメラーゼを中心とした複合体蛋白質結晶の構造研究	Nei-Li Chen	24.8.20~ 24.9.19
ウディネ大学・准教授	$\beta 2$ ミクログロブリンのアミロイド線維の形成機構に関する研究	Gennaro Esposito	24.5.22~ 24.6.22
コーネル大学遺伝学部・教授	Structure of nuclei and functions of chromosomes 核構造と染色体機能	Eric E Alani	23.6.17~ 23.7.22
フィリードリッヒ・メルヒャー研究所・所長	Structure of nuclei and functions of chromosomes 核構造と染色体機能	Susan Margaret Gasser	23.4.22~ 23.5.23
シカゴ大学・教授	減数分裂期の組換えと分子メカニズムの解明	Douglas Krumbhaar Bishop	22.10.25~ 22.11.30
ルール大学・教授	水から水素発生をめざしたラン藻モデル細胞の電子伝達のデザイン	Matthias Rögner	22.4.1~ 22.4.30
インド工科大学・教授	生体系解析のための高磁場核及び電子スピン共鳴分光法	Chandrakumar Narayanan	21.12.8~ 22.1.8
フランス国立科学研究機構・教授	減数分裂期のDNA交換の仕組み	Bernard de Massy	21.11.2~ 21.12.1

イリノイ大学・准教授	エネルギー産生系蛋白質の構造モデリングとX線構造解析	Cann Isaac Kow Obu	21.9.15~ 21.10.30
シェフィールド大学・教授	生体系についての核磁気共鳴	Michael Paul Williamson	21.6.1~ 21.9.9
キューバ国立遺伝子工学バイオテクノロジーセンター・准シニア研究員(准教授相当)	質量分析による蛋白質の構造解析とプロテオミクス研究手法の開発	Betancourt Nunez Lazaro Hiram	21.2.20~ 21.5.19
ウィーン大学・教授	減数分裂期の染色体構造と組換えの連系	Franz Klein	20.10.24~ 20.12.8
Ocean University of China・助教授	蛋白質フォールディングとドッキング解析のための新規力場の開発に関する研究	Shide Liaug	20.4.1~ 20.6.30
フローレンス大学・教授	細胞基質間接着装置の分子構築に関する研究	Gabriele Mugnai	19.2.1~ 19.7.5
忠北国大学・助教授	核輸送蛋白質の結晶化	Soo Jae LEE	18.12.18~ 19.1.31
オウル大学・教授	TIMの単量体と二重体の構造上から見た酵素学的研究	Wierenga Rikkert Klaas	18.11.6~ 18.12.8
マンチェスター大学生物科学部・講師	植物プラスチドの代謝に関する分子生物学的研究	Caroline Grace Bowsher	18.8.1~ 18.10.31
Nanyang科学大学生化学部・助教授	アルツハイマー病に関連するp60TRP及びp48ZnFの機能構造解析	Klaus Heese	18.6.1~ 18.7.31
ソウル国立大学化学・生物工学科・助教授	アミロイド線維形成の分子機構	Paik Seoung Ryeoll	18.1.18~ 18.2.27
ミシガン大学化学科・准教授	固体NMRによる膜タンパク質の構造決定	Ramamoorthy Ayyalusamy	17.6.1~ 17.8.31
Bern 大学生化学科・教授	血液たんぱく質に関する研究	Johann Schaller	17.2.10~ 17.5.31

1-8-2 研究所に招へいして行われた拠点レベルの国際共同研究

所 属	研究課題	氏 名	滞在期間
Faculty of Science, Damanhour University/Lecturer	Investigation of crystal structure and specific functions of thermostable Photosystem 1 monomers and trimers required for biomimetic devices	El-Mohsnawy Eithar	25.8.1~ 25.9.7
Department of Microbiology, Faculty of Biotechnology and Biomolecular Science, Universiti Putra Malaysia/Professor	The effect of microgravity on structure conformation of industrially important proteins.	Raja Rahman	25.6.9~ 25.6.15
University of Udine/Associate Professor	Amyloidogenesis difference between a naturally occurring fragment and an hereditary variant of β 2-microglobulin	Esposito Gennaro	25.6.7~ 25.6.29
Department of Radiation Oncology, Division of Molecular and Cellular Biology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School/Associate Professor	Analysis of DNA methylation upon cellular stress	Calderwood Stuart	25.5.26~ 25.6.5
Airlangga University/Professor	Chemical Synthesis of Chalcone Derivatives and Their Inhibitory Effect on Plasmodium falciparum Ferredoxin-NADPH ⁺ -Reductase	Puspaningsih Ni Nyoman Tri	25.5.2~ 25.7.26, 25.8.19~ 25.9.18
College of Pharmacy, Seoul National University, Korea / Professor	Solid-state NMR analysis of H ⁺ -ATP synthase Fo subunit c-ring	Bong-Jin Lee	24.7.25~ 24.7.28
Universiti Sains Malaysia, Malaysia /Professor	Target based screening of small molecules for potential antiviral (dengue and influenza) enzymes" inhibitors using Presto and LigandBox	Habibah A Wahab	24.7.24~ 24.8.15
Institute of Molecular and Cell Biology, Singapore /Research Director	Role of supersaturation in the nucleation-limited formation of F-actin and actin-like filaments	Robert Charles Robinson	24.6.17~ 24.6.23

Department of Microbiology, Faculty of Biotechnology and Biomolecular Sciences, Universiti Putra Malaysia, Malaysia /Professor	Comparative structural analysis of industrially important protein crystals grown conventionally to the crystals grown in space	Raja Noor Zaliha Raja Abd Rahman	24.6.17~ 24.6.22
Department of Chemistry, Sookmyung Women's University, Korea /Associate Professor	Structural and thermodynamics investigations on the amyloid polymerization in various environmental conditions	Sihyun Ham	24.6.17~ 24.6.22
School of Biotechnology, Ho Chi Minh International University, Vietnam /Assistant Professor	Computational Study of Drug Binding Affinity and Pathway to Influenza A Neuraminidases Using Smooth Reaction Path Generation Method	Ly Le	24.5.28~ 24.6.27
Astbury Centre for Structural Molecular Biology and Institute of Molecular and Cellular Biology, Faculty of Biological Sciences, University of Leeds, UK /Research Fellow	High-resolution structural study of cytoplasmic dynein on microtubules.	Hiroshi Imai	24.5.25~ 24.6.25, 24.9.22~ 24.9.30
Biochemistry Department University of Pavia, Italy /Professor	Characterization of new inhibitors of beta2-microglobulin amyloidogenesis through total internal fluorescence microscopy	Vittorio Bellotti	24.5.17~ 24.7.23
1.Life Science Group, Scientific Research Division, National Synchrotron Radiation Research Center, Taiwan/Scientist 2.Institute of Biotechnology, National Cheng Kung University, Taiwan/Professor, Division Head	Structure and functional study of blue fluorescent protein (VvBFP) from <i>Vivrio vulnificus</i> for the bio-marker application	Chun-Jung Chen	24.4.10~ 24.4.12

1－8－3 国際シンポジウムの開催

毎年、研究所の研究と関係する分野の国際シンポジウムを開催している。平成 13 年度以降に開催した国際シンポジウムは以下の通りである。

年 度	シンポジウムタイトル	場 所	開催日
平成 24 年度	IPR International Symposium 2012 -Toward the Molecular Comprehension of Life System-	千里阪急ホテル	24.11.22
平成 22 年度	蛋白質研究所セミナー：スーパーコンピュータによる次世代の生体シミュレーション IPR Seminar: New Era of Biosimulations with Supercomputers	大阪大学蛋白質研究所 1 階講堂	23.3.4~ 23.3.5
平成 22 年度	蛋白質科学の世界連携 International Cooperation Toward Promoting Protein Science	札幌コンベンションセンター	22.6.17
平成 21 年度	先端的蛋白質科学研究の国際シンポジウム (50 周年記念事業) International Symposium on Frontiers of Protein Science	千里阪急ホテル	21.11.14
平成 19 年度	膜蛋白質研究国際フロンティア国際シンポジウム Perspective in structural biology of membrane proteins and biological macromolecules	千里ライフサイエンスセンター	20.3.8
平成 18 年度	21 世紀 COE 国際シンポジウム 2006 Chromatin Signaling Symposium	千里ライフサイエンスセンター	18.11.2~ 18.11.3
平成 17 年度	蛋白質研究所 COE 国際シンポジウム 2005 Assembly and Reconstitution of Membrane Proteins and Cellular Molecular Machineries	大阪大学 銀杏会館 3 階ホール	17.11.7~ 17.11.8
平成 16 年度	プロテオミクス研究の最前線 目標と将来展望	千里阪急ホテル	16.11.15
平成 15 年度	細胞超分子装置を構築する蛋白質と生体物質相互作用のプロテオミクス研究	千里阪急ホテル	15.10.27~ 15.10.28

平成 14 年度	アジア・オセアニアにおけるプロテオミクス研究	千里ライフサイエンスセンター	14.10.28～ 14.10.29
平成 13 年度	COE 国際シンポジウム・赤堀記念蛋白質研究所セミナー Perspective of Proteomics in Protein Science and Genome Science 蛋白質科学としてのプロテオミクスとゲノム科学	千里ライフサイエンスセンター	13.11.5～ 13.11.6

IPR International Symposium 2012

–Toward the Molecular Comprehension of Life System–

Date: 2012.11.22(Thu)

Venue: Senri Hankyu Hotel

9:30 Opening remark: Toshiharu Hase (IPR, Osaka Univ)

9:40-11:50 Session 1: Innovations in imaging and structural sciences

Chair: Junichi Takagi (IPR, Osaka Univ) Atsushi Nakagawa (IPR, Osaka Univ)

S1-1 Kenji Iwasaki (IPR, Osaka Univ):

"In situ molecular analysis by electron microscopy"

S1-2 Shigenori Nonaka (NIBB, Okazaki):

"Raman imaging of a living fish by light-sheet microscopy"

S1-3 Wen-guey Wu (NTHU/Hsinchu, Taiwan&BRTF/Paris, France):

"Toward multiple spectroscopic understanding of bio-molecular interactions: Establishing infrastructure and investigation on a heparan sulfate binding chemokine and homologues"

13:30-15:40 Session 2: Protein modifications and chemical approaches

Chair: Shoji Tajima (IPR, Osaka Univ), Toshifumi Takao (IPR, Osaka Univ)

S2-1 Saulius Klimasauskas (Vilnius Univ, Lithuania):

"Innate and designed catalytic versatility of DNA cytosine-5 methyltransferases"

S2-2 Yasushi Ishihama (Grad Sch Pharmaceut Sci, Kyoto Univ) :

"Illuminating Cellular Phosphorylation Network through Quantitative Phosphoproteomics"

S2-3 Toshifumi Takao (IPR, Osaka Univ):

"Mass spectrometric strategy for the analysis of protein modifications"

16:00-18:10 Session 3: From molecules to higher systems

Chair: Kiyotoshi Sekiguchi (IPR, Osaka Univ), Takahisa Furukawa (IPR, Osaka Univ)

S3-1 Takahisa Furukawa (IPR, Osaka Univ):

"Morphogenesis of vertebrate retinal photoreceptor cells"

S3-2 John Lin (Pfizer Inc., USA):

"Unraveling True Protein Functions in Search of New Medicines"

S3-3 Shigeru Kondo (Grad Sch Frontier Bioscience, Osaka Univ.):

"Skin pigmentation pattern made by the wave of cellular interactions"

18:10 Closing remark: Haruki Nakamura (IPR, Osaka Univ)

1-8-4 蛋白質立体構造データバンク

日本蛋白質構造データバンク(PDBj: Protein Data Bank Japan)の運営と国際蛋白質構造データバンク(wwPDB: worldwide PDB)について

PDBj 統括責任者 中村春木(大阪大学蛋白質研究所)

欧米・日本を中心とする構造ゲノム/構造プロテオミクス・プロジェクトの進展、および日本のターゲット・タンパク研究や米国の PSI-Biology プロジェクトなどの高度な構造生物学研究によって、多くの蛋白質立体構造が従来に比べて迅速に決定される時代を迎えた。蛋白質立体構造データバンク(PDB: Protein Data Bank)に登録されている立体構造データは1990年代から急増し、2013年10月末の時点では、実験によって決定された構造が総計95,000件以上登録されている。

蛋白質研究所・附属プロテオミクス総合研究センター・蛋白質情報科学研究系では、科学技術振興機構バイオインフォマティクス推進センター(JST-BIRD)からデータベース高度化・標準化事業を委託され、2001年度から2005年度まで「蛋白質立体構造データベースの高度化」として、また2006年度から2010年度まで「蛋白質構造データバンクの国際的な構築と高度化」の課題名称で、蛋白質立体構造データベースの構築と高度化を、日本蛋白質構造データバンク(PDBj: PDB Japan)を組織して進めてきた。2011年度からは、新たにJST内に設立されたバイオサイエンス・データベースセンター(NBDC: National Bioscience Database Center)と強く連携したPDBjデータベース事業を開始するとともに、2012年度からはセンター改組に伴って新たに附属蛋白質解析先端研究センター・蛋白質データベース開発研究室を設け、PDBjデータベース事業を推進している。一方、このデータベース事業では、米国構造バイオインフォマティクス共同機構(Research Collaboratory for Structural Bioinformatics: RCSB)、欧州分子生物学研究所(EMBL)のPDB at Europe - 欧州バイオインフォマティクス研究所(PDBe-EBI)、米国ウィスコンシン大学の生体核磁気共鳴データバンク(BMRB: BioMagResBank)と共同して、4つのメンバーで国際蛋白質構造データバンク(worldwide PDB: wwPDB)なる組織を創設し、国際協力により蛋白質立体構造データベースの登録・維持・管理を進めている。このwwPDB組織では、毎年、構造生物学の専門家によって組織される国際諮問委員会(wwPDB Advisory Committee: wwPDBAC)を開催し、国際共同組織の運営についての助言を行うとともに課題を課しており、国際的な科学者社会の中での健全で生産的な運営を心がけている。平成24年10月12日には、私どもPDBjの主催により、大阪大学蛋白質研究所においてwwPDBAC会議が開催され、平成25年9月27日には米国ラトガース大学にてRCSB-PDBが主催したwwPDBAC会議が開催された。

アジア・オセアニア地区からの登録については本PDBjが担当しており、PDBjにおける登録処理件数は、平成13年383件、平成14年657件、平成15年1,026件、平成16年1,614件、平成17年2,110件、平成18年1,945件、平成19年2,299件、平成20年1,994件、平成21年2,173件、平成22年2,041件、平成23年1,816件、平成24年1,887件、平成25年1,652件(10月末まで)であり、世界全体の登録数に対して、これまでに日本は約23%ほどの寄与をしている。

PDBjにおいて生体高分子の立体構造を登録する際には、インターネット上の登録サーバを利用する。英語が基本ではあるが、日本語、ハングル文字、中国語簡体字、中国語繁体字によるトップページとヘルプページを作成・公開し、電子メールによるPDBデータ登録に関する質問を受付けて、登録者に対する便宜を図っている。また、英語から日本語への生物学関連の変換辞書を利用して、日本語のキーワード入力によっても検索ができるような仕組みを開発し、運営している。これらPDBjポータルへのアクセス件数は国内外から2012年度30,653,164回、PDBデータファイルのダウンロード数は2012年度22,788,917件にのぼっている。一方、PDBjの一環として、国際的な生物系NMRデータバンク(BMRB)のミラーサイトを維持するとともに、登録データの受け付けと処理の一貫作業を継続的に行っており、2012年度には47件(BMRB全体では788件)の登録を実施した。2012年度のPDBj-BMRBへのアクセス数は5,961,707回であった。

PDBjでは、wwPDBの国際連携の枠組みの下でRCSB-PDB, EBI-PDBe, およびBMRBと協力し、蛋白質の立体構造とゲノム情報との結びつきを強める一方、XMLやセマンティック・ウェブなどの最新情報技術を利用し、国際的な連携のもとに世界標準としての新しいデータ記述(PDBML, PDB/RDF, BMDB/XML, およびBMRB/RDF)と、表示・検索ツール(PDBj Mine)、およびJavaベースの3Dビューア・プログラム(jv4)、種々の二次的データベースを開発して付加価値を付け加え、構造生物学者だけを対象とする専門的なデータベースから、広く生命科学の研究者、産業界、さらには一般の人にも役立つデータベースに高度化することを推進している。さらに、生体超分子や膜蛋白質を中心とする、高分解能の電子顕微鏡画像(電子密度マップ)や単粒子解析、トモグラフィによる電子密度データは、EBIのEMDBデータベースが収集しているが、このEMDBの全データ2,122件を登録してムービーを作成し、対応するPDBの原子モデルとともにEM Navigatorとして表示・公開した。また、PDBの原子座標との対応があるものについては、Yorodumiのポータルによって、電子密度と原子位置による蛋白質構造とを同時に表示する仕組みも開発している。

一方、立体構造解析を専門としない一般の生物学・生化学の研究者や大学生および高校生を対象とした、教育用の蛋白質構造事典(eProtS: encyclopedia of Protein Structures)の英語版と日本語版を開発し、Wikiの仕組みで356件を公開している。RCSB-PDBが作成している教育サイトであるMOM(Molecule of the Month)についても、RCSB-PDBとの協力により事前に英語の原稿を送ってもらい、日本語訳を作成して同時公開している(2013年10月末までに167件を公開)。

さらに、平成16年度から毎年、一般社会人を対象とするPDBjデータベース利用についての様々な講習会やセミナー、展

示を実施している。

平成 24 年度には、2012 年 4 月 30 日に大阪大学・吹田キャンパスにおいて大阪大学いちょう祭・蛋白研イベントを行い、分子閲覧ソフトを使って分子の三次元構造を見たり、蛋白質のことを知るためのゲームなどを紹介した。また、2012 年 6 月 20 日には、名古屋国際会議場で開催された第 12 回蛋白質科学会年会ランチョンセミナー—in 名古屋—で、2012 年 9 月 23 日には、名古屋大学・東山キャンパスで開催された第 50 回生物物理学会年会ランチョンセミナー—in 名古屋—で、2012 年 10 月 13 日には東北大学片平キャンパスで開催された日本結晶学会平成 24 年度年会ランチョンセミナーにて、それぞれ PDBj の活動と利用法について紹介し、各学会員からの意見をセミナーにおける質疑応答やアンケートによって得た。2012 年 8 月 9 日には、北海道大学にて開催されたバイオインフォマティクス講習会にて、PDB データの解説と、PDBj の検索サービス「PDBj Mine」の紹介と実習を行った。2012 年 10 月 13 日には、梅田毎日新聞ビル地下のハートンホールにて、wwPDB の Outreach 活動として、一般社会人・高校生向けの「PDB データバンク：タンパク質のかたちが支える生命科学と創薬への応用」を実施し、中村春木教授（大阪大学蛋白質研究所）Stephen K. Burley 教授（カリフォルニア大学サンディエゴ校）、難波啓一教授（大阪大学大学院生命機能研究科）による講演を行った。2012 年 11 月 2 日には、九州大学で開催された CCP4 講習会において、X 線結晶解析プログラム CCP4 の利用により、特に PDBj へのデータ登録手法について紹介した。2012 年 11 月 10-11 日には、東京お台場の科学未来館にて開催されたサイエンスアゴラ 2012 にて、分子構造を 3D 画像で分かりやすく紹介する展示を行った。2012 年 12 月 11-14 日にマリンメッセ福岡で開催された第 35 回日本分子生物学会では、バイオデータベースコーナーでのブース展示を行い、PDBj データベースを分かりやすく紹介する企画展示を行った。2012 年 12 月 26 日には、産総研主催の平成 24 年度第 3 回データベース講習会を産総研関西センター（大阪府池田市）にて PDBj のサービスの利用について PC を使用した実習を行った。2013 年 3 月 7 日には、平成 24 年度 PDBj 講習会—in 東京—として、東京農工大学（小金井市）にて、PDBj のサービスの利用について PC を使用した実習を行った。2013 年 3 月 8 日には、大阪大学蛋白質研究所セミナーを大阪大学中之島センターにて実施し、「ビッグデータ時代に向けた医療データベース」と題する 7 題のセミナーを行い、科学データベースと医療データベースの融合について企業研究者も含めた発表と討論を行った。

平成 25 年度には、2013 年 5 月 3 日に大阪大学・吹田キャンパスにおいて大阪大学いちょう祭・蛋白研イベントを行い、PDBj が開発した万見プライムのソフトを使って分子の三次元構造を 3D で見て操作する体験をしてもらった。2013 年 6 月 18 日には、中国・蘇州で開催された第 11 回日韓中バイオインフォマティクストレーニングコース—in 蘇州—にて、金城玲准教授が「On the optimal contact potential and sequence conservation modes of proteins」の講演を行った。2013 年 6 月 12 日には、鳥取とりぎん文化会館で開催された第 13 回蛋白質科学会年会ランチョンセミナーで、2013 年 10 月 26 日には熊本大学黒髪南キャンパスで開催された日本結晶学会平成 25 年度年会ランチョンセミナー—in 熊本—にて、2013 年 10 月 28 日には、京都国際会議場で開催された第 51 回生物物理学会年会ランチョンセミナー—in 京都—で、それぞれ PDBj の活動と利用法について紹介し、各学会員からの意見をセミナーにおける質疑応答やアンケートによって得た。2013 年 8 月 23 日には、大阪大学中之島センターにて開催された平成 25 年度 PDBj 講習会—in 大阪—にて、PDB データの検索・見方について解説と、万見 PDBj のサービスや SEALA についての紹介と実習を行った。2013 年 10 月 4 日には、東京時事通信ホールにて開催された「トーゴの日シンポジウム 2013」にて、「PDBj と wwPDB における蛋白質構造データ統合化」というタイトルで PDBj 統括責任者の中村春木教授が講演を行い、蛋白質構造データバンクの紹介とデータ統合化について紹介した。

1-8-5 現在継続中の代表的な研究者レベルの国際共同研究

	国/相手方機関/代表者/テーマ	Representative/Institution/Country/Project Title (英)
1	フランス・国立農業研究所 スズキ アキラ研究員 ・植物のアミノ酸合成系の分子生理学	Dr. Akira Suzuki, INRA, Versailles, France ・ Molecular physiology of plant amino acid synthesis
2	スペイン・セビリア大学 アントニオ・マルケス教授 ・グルタミン合成酵素の構造機能相関	Prof. Antonio Marquez, Seville University, Spain ・ Structure and function of glutamine synthetase
3	ドイツ・オスナブルグ大学 ガイ・ハンケ助教授 ・葉緑体のレドックス代謝の制御機構	Dr. Guy T. Hanke, Osnaburg University, Germany ・ Regulation of redox metabolisms in chloroplast
4	米国・カリフォルニア大学デービス校 ジョン・ピーターズ教授 ・フィブロネクチン EDA 領域の病態マーカーとしての意義	Prof. John Peters, University of California Davis, USA ・ EDA extra domain of fibronectin as a marker of vascular injury
5	イタリア・パヴィア大学 ヴィットリオ・ヴェロッチェ教授 ・ $\beta 2$ ミクログロブリンのアミロイド線維形成	Prof. Vittorio Bellotti, University of Pavia, Italy ・ Amyloid fibril formation of β -2microglobulin
6	イタリア・ウディネ大学 ジェンナーロ・エスポジト教授 ・ $\beta 2$ ミクログロブリンのアミロイド線維形成	Prof. Gennaro Esposito, University of Udine, Italy ・ Amyloid fibril formation of β -2microglobulin
7	ハンガリー・エトバス ローランド大学 ジョセフ・カルドス教授 ・蛋白質異常凝縮とアミロイド形成の機構解明	Prof. Jozsef Kardos, Etovos Lorand University, Hungary ・ Understanding the mechanism of protein aberrant aggregation and amyloid formation
8	米国・ニュージャージー医科大学 イノウエ マサヨリ教授 ・タンパク質の単一蛋白質生産細胞による同位体標識	Prof. Masayori Inouye, Robert Wood Johnson Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, USA ・ Isotope labeling by single protein production systems
9	米国・ウィスコンシン大学マジソン ジョン・マークレー教授 ・生体系 NMR のデータバンク	Prof. John L. Markley, University of Wisconsin-Madison, USA ・ Databank for biological NMR
10	ドイツ・ルール大学ボーフム校 トーマス・ハッペ教授 ・緑藻由来ヒドロゲナーゼの構造解析	Prof. Thomas Happe, Ruhr University Bochum, Germany ・ X-ray structural analysis of [FeFe]-hydrogenase from green alga
11	ドイツ・ルール大学ボーフム校 マティアス・レグナー教授 ・好熱性シアノバクテリアが持つ Complex I の構造解析	Prof. Matthias Roegner, Ruhr University Bochum, Germany ・ Crystallization of NDH1 from Thermophilic cyanobacterium
12	英国・リーズ大学 スタン・バージェス講師 ・生体分子モーター「細胞質ダイニン」の構造と作動メカニズム	Dr. Stan Burgess, University of Leeds, UK ・ Structure and mechanism of cytoplasmic dynein
13	米国・カリフォルニア大学ロサンゼルス校 L. H. ローム教授 ・ボルトの全体構造決定	Prof. L. H. Rome, University of California, Los Angeles, USA ・ Structuer determination of the whole vault particle
14	タイ・スラナリー工科大学 J. R. ケテダット・ケアンズ教授 ・グリコシドヒドロラーゼの糖結合・分解・転移の構造基盤解明	Prof. James R. Ketudat Cairns, Suranaree University of Technology, Thailand ・ Structural basis of binding, hydrolysis, and transglycosylation of glucosides, mannosides and oligosaccharides by rice family 1 glycoside hydrolases
15	米国・ジョージア大学 ヴィンセント・スタライ教授 ・レジオネラ菌属エフェクター蛋白質の機能解析	Prof. Vincent J. Starai, University of Georgia, USA ・ In vitro functional analyses of the LegC effector proteins from Legionella pneumophila
16	米国・カリフォルニア大学デービス校 ニール・ハンター教授 ・減数分裂期組換えの解析	Prof. Neil Hunter, University of California Davis, USA ・ Study on mechanisms of meiotic recombination
17	米国・カリフォルニア大学デービス校 ウオルフ・ハイヤー教授 ・Rad51 メデエーターの分子機能解析	Prof. Wolf Heyer, University of California Davis, USA ・ Molecular mechanism of action of Rad51 Mediators

18	米国・コーネル大学 エリック・アラニ教授 ・減数分裂期組換えに関わるタンパク質の解析	Prof. Eric Alani, Cornell University, USA ・ Molecular mechanism of proteins involved in meiotic recombination
19	米国・ニューヨーク医科大学 プラヴィーン・バラブ教授 ・ヒト胎児脳の神経発生機構	Prof. Praveen Ballabh, New York Medical College, USA ・ Mechanisms of neurogenesis in human fetal brain
20	中国・復旦大学 ゼンガン・ヤン教授 ・大脳皮質介在ニューロン発生の分子機構	Prof. Zhengang Yang, Fudan University, China ・ Molecular mechanism of cortical interneuron development
21	ドイツ・マックスデルブリュック分子医学センター トーマス・E・ウィルノー教授 ・アルツハイマー病抵抗性因子 SORLA に関する研究	Prof. Thomas E. Willnow, Max-Delbrueck-Center for Molecular Medicine, Germany ・ Structural and functional study on SORLA, a protective factor against Alzheimer's disease
22	カナダ・マクギル大学 アーニム・ポーズ教授 ・インテグリンのリガンド解離メカニズムに関する研究	Prof. Arnim Pause, McGill University, Department of Biochemistry, Canada ・ Ligand occupancy regulates integrin $\alpha 5 \beta 1$ ubiquitination, endosomal sorting and cell migration
23	台湾・国立放射光科学研究センター チャン シーリン所長 ・放射光を利用した構造生物学研究	Director, Prof. Shih-Lin Chang, Taiwan ・ Structure biology research using synchrotron radiation
24	台湾・国立成功大学 チェン チュンジュン教授 ・バイオマーカーへの応用に向けた、青色蛍光タンパク質の構造・機能研究	Prof. Chun-Jung Chen, National Cheng Kung University, Taiwan ・ Structural and functional study of blue fluorescent protein (VvBFP) from <i>Vibrio vulnificus</i> for the bio-marker application
25	台湾・国立精華大学 呉文桂教授 ・膜近傍で働くタンパク質・酵素群の静的及び動的構造解析	Prof. Wen-guey Wu, National Tsing Hua University, Taiwan ・ Structure and dynamic investigation of interfacial enzyme
26	ベトナム・ホーチミン国際大学 ライ リー博士 ・インフルエンザ・ノイラミニダーゼに対する薬物の結合とパスウェイに関する計算科学研究	Dr. Ly Le, Ho Chi Minh International University, Vietnam ・ Computational Study of Drug Binding Affinity and Pathway to Influenza A Neuraminidases Using Smooth Reaction Path Generation (SRPG) Method
27	マレーシア・セインズ大学 ハビバー A. ワハブ教授 ・デングウイルスおよびインフルエンザウイルスに対する低分子薬剤の計算機スクリーニングの研究	Prof. Habibah A Wahab, University Sains, Malaysia ・ Target based screening of small molecules for potential antiviral (dengue and influenza) enzymes' inhibitors using Presto and LigandBox

1-9 代表的な大型プロジェクト研究

No.	出資機関／プログラム名／テーマ	Grant / Program Name / Subject	研究期間(年度) (study period)

代表

1	文部科学省、科学研究費補助金新学術領域研究	Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2012～2016
	免疫神経インターフェースにおけるシグナル授受の構造的基盤	Structural basis for the cell-cell communication at the neuro-immune interface	
2	文部科学省、創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業	Platform for Drug Discovery, Informatics, and Structural Life Science Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2012～2016
	動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化	Development of highly efficient recombinant protein production pipeline using mammalian expression system	

3	文部科学省、X線自由電子レーザー重点戦略研究課題	Strategic research program for XFEL science, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2012～2016
	フレキシブルなマルチモジュール難結晶性蛋白質の解析法の確立	Structural analyses of multi-module proteins using XFEL	
4	文部科学省、科学研究費補助金新学術領域研究	Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2012～2016
	新学術領域研究高精細アプローチで迫る転写サイクル機構の統一的理解	Integral Understanding of the Mechanism of Transcription Cycle through Quantitative, High-resolution Approaches	
5	(独) 日本学術振興会、科学研究費補助金若手研究 (A)	Grant-in-Aid for Young Scientists (A), Japan Society for the Promotion of Science	2012～2014
	謎の巨大粒子ボルトの全立体構造決定から機能解明への道を切り開く	Elucidation of the vault function based on its whole structure	
6	(独) 科学技術振興機構、X線自由電子レーザー重点戦略研究課題	X-ray Free Electron Laser Priority Strategy Program, Japan Science and Technology Agency	2012～2013
	球状構造体を利用した生体超分子複合体の構造解析法の開発	Development of X-ray single particle analysis technique for structure determination of biological macromolecular assemblies using spherical particle	
7	文部科学省、科学研究費補助金新学術領域研究	Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2011～2015
	ゲノムを支える非コードDNA領域の機能	Genome-wide networks via non-coding DNA regions	
8	(独) 科学技術振興機構、統合化推進プログラム	Program for coordination toward integration of related databases, Japan Science and Technology Agency	2011～2013
	蛋白質構造データバンクの国際的な構築と統合化	Global Construction and Integration of PDB	
9	文部科学省、科学研究費補助金新学術領域研究	Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2010～2014
	新学術領域研究ゲノムアダプテーションのシステムの理解	Systematic analysis of Genome adaptation	
10	文部科学省、科学研究費補助金新学術領域研究	Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2010～2014
	核輸送関連の核内複合体の構造解析と放射光測定法の改良	Structure analysis of nuclear transport machinery and improvement of data collection system using synchrotron radiation	
11	(独) 日本学術振興会、最先端・次世代研究開発支援プログラム	Funding Program for Next Generation World-Leading Researchers, Japan Society for the Promotion of Science	2010～2013
	細胞内Mg ²⁺ 制御の分子実体解明とがん悪性化シグナル	Identification of the molecule regulating intracellular Mg ²⁺ and its importance in cancer malignancy	
12	(独) 日本学術振興会、最先端・次世代研究開発支援プログラム	Funding Program for Next Generation World-Leading Researchers, Japan Society for the Promotion of Science	2010～2013
	水から水素発生するラン藻モデル細胞創成に必要な光合成レドックス代謝ネットワークの完全理解	Structural analysis of the entire electron transfer network of photosynthetic energy transduction for light-driven bio-hydrogen production	
13	(独) 日本学術振興会、最先端・次世代研究開発支援プログラム	Funding Program for Next Generation World-Leading Researchers, Japan Society for the Promotion of Science	2010～2013
	流産リスク管理に向けた配偶子異数体形成過程の基礎的研究	Molecular study on the formation of aneuploidy in gametes for evaluation on risk of miscarriage	
14	(独) 日本学術振興会、科学研究費補助金基盤研究 (A)	Grant-in-Aid for Scientific Research (A), Japan Society for the Promotion of Science	2010～2012
	リポ蛋白質受容体ファミリー分子が担う発生・分化制御シグナル伝達の構造生物学的解明	Structural analysis of lipoprotein receptor family proteins	

15	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム ATP生産関連膜蛋白質系の構造と機能解析	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Structural and functional analysis of ATP synthesis related membrane proteins	2010～2011
16	文部科学省、橋渡し研究支援推進プログラム 多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発	Coordination, Support and Training Program for Translational Research, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Feeder-free culture substratum for human pluripotent stem cells	2009～2013
17	(独) 日本学術振興会、科学研究費補助金若手研究 (S) 細胞極性制御におけるリン脂質PIP3輸送の役割	Grant-in-Aid for Young Scientists (S), Japan Society for the Promotion of Science Role of PIP3 Transport in Regulation of Cell Polarity	2008～2012
18	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム H ⁺ -ATP合成酵素膜内在Foの機能構造と不正規構造の固体NMRによる解明	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Solid-state NMR investigation on functional and irregular structures of H ⁺ -ATP synthase Fo	2007～2011
19	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム 固体NMR膜蛋白質複合体構造解析技術	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Structural Analysis of Membrane Protein Complexes by Solid-State NMR	2007～2009
20	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム 新規タグ技術を中心とした膜蛋白質・細胞外蛋白質の高品質生産と精製システムの開発	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Development of “Target” tag system for the next generation structural biology	2007～2009
21	(独) 日本学術振興会、科学研究費学術創成研究 生体内代謝産物をモニターする転写調節機構の構造基盤	Grant-in-Aid for Creative Scientific Research, Japan Society for the Promotion of Science Structural basis of functional coupling between transcription and cellular metabolism	2006～2010
22	(独) 日本学術振興会、科学研究費補助金基盤研究 (A) 膜蛋白質複合体コネクソンの結晶構造解析によるギャップ結合の動作機構の解明	Grant-in-Aid for Scientific Research (A), Japan Society for the Promotion of Science Crystal structure of hexameric membrane protein connexon and elucidation of gap junction structure and function	2006～2008
23	(独) 科学技術振興機構、戦略的国際科学技術協力推進事業 In-silico Structural Interactome Study Based on Structural Genomics	Strategic Japan-UK Cooperative Program, Japan Science and Technology Agency In-silico Structural Interactome Study Based on Structural Genomics	2005～2008
24	文部科学省、大学間連携研究 (自然科学研究機構、岡崎統合バイオサイエンスセンターとの連携) 生命の秩序化を担う膜蛋白質の構造・機能メカニズムの解明を目指す国際フロンティア (膜蛋白質研究国際フロンティア)	Inter-University Collaborative Project (with NINS Center for Integrative Bioscience), The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology International Frontier for Elucidation of Structure and Function of Membrane Proteins (International Frontier in Membrane Protein Research)	2005～2010
25	文部科学省、科学研究費補助金特定領域研究 生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Structure, function, and structural organization of biological macromolecular assemblies	2004～2009
26	(独) 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業 新しい一分子観察法の開発と折り畳み運動の測定	CREST, Japan Science and Technology Agency Development of a new observation method for the folding dynamics of proteins at the single molecule level	2004～2009

27	(独) 宇宙航空研究開発機構、国際宇宙ステーション応用利用研究拠点推進制度	Japan Aerospace Exploration Agency	2004～2008
	高分解能結晶を利用したサブオングストロームレベルの蛋白質構造・機能解析とその応用	ISS Applied Research Partnership Center for Protein Crystallization	
28	文部科学省、科学研究費特定領域研究	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2003～2009
	生命秩序の膜インターフェイスを制御するソフトな分子間相互作用	Molecular soft interactions regulating membrane interface of the biological systems	

分担

29	(独) 科学技術振興機構、研究開発施設共用等促進費補助金(創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業)	Platform for drug design, discovery and development, Japan Science and Technology Agency	2012～2016
	創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化	Development of the synchrotron beamlines dedicated to the measurement of micron-size protein crystals	
30	文部科学省、研究開発施設共用等促進費補助金(創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業) 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業	Platform for Drug Discovery, Informatics, and Structural Life Science, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2012～2016
	構造生命科学データクラウドの構築運用と高度化	Advances and Management of Data Cloud System for Structural Life Science	
31	(独) 科学技術振興機構、CREST	CREST, Japan Science and Technology Agency	2011～2016
	幹細胞における多分化能性維持の分子機構とエピゲノム構造の三次元的解析	Mechanism of pluripotency in embryonic stem cells and three dimensional analyses of epigenome structure	
32	(独) 科学技術振興機構、研究開発施設共用等促進費補助金(創薬等支援技術基盤プラットフォーム)	Platform for drug design, discovery and development, Japan Science and Technology Agency	2011
	高難度タンパク質をターゲットとした放射光X線結晶構造解析技術の開発	Development of the synchrotron beamlines dedicated to the measurement of micron-size protein crystals	
33	(独) 科学技術振興機構、戦略的イノベーション創出推進事業	Strategic Innovation Program, Japan Science and Technology Agency	2010～2013
	遺伝子・細胞操作を駆使したヒト ES/iPS 細胞利用基盤技術の開発	iPS cell-based regenerative medicine	
34	先端医療振興財団、関西広域バイオメディカルクラスター構想	Biomedical Kansai Research Program, Foundation for Biomedical Research and Innovation	2010～2011
	ヒト ES 細胞利用の安全性技術確立によるパーキンソン病細胞治療の実現化	Realization of Cellular Treatment for Parkinson's disease patients	
35	(独) 日本学術振興会、科学研究費補助金基盤研究 (S)	Grant-in-Aid for Scientific Research (S), Japan Society for the Promotion of Science	2009～2013
	X 線結晶構造解析による細胞内及び細胞間での物質輸送の研究	X-ray crystallographic studies of intra- and inter-cellular transport	
36	文部科学省、次世代生命体統合シミュレーション・ソフトウェアの研究開発	Research and Development of the Next-Generation Integrated Simulation of Living Matter, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2007～2012
	生体高分子生化学的機能解析のための分子計算技術の開発	Dev. of Computational software for analysis of biochemical reactions	
37	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2007～2011
	H ⁺ -ATP 合成酵素膜内在 Fo の機能構造と不正規構造の固体 NMR による解明	Solid-state NMR investigation on functional and irregular structures of H ⁺ -ATP synthase Fo	

38	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2007～2011
	アルツハイマー病治療薬創出に向けたγセクレターゼの構造解析と機能制御	Structural and functional analysis of gamma-secretase complex	
39	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2007～2011
	細胞接着装置構成タンパク質の構造生物学的研究	Structural studies of the cell-cell junctional proteins	
40	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2007～2011
	新規膜電位センサー蛋白群の構造と機能の解明	Structure and function of voltage-sensor domain proteins	
41	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2007～2011
	自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析	Structural analysis of molecules related to the innate immune system	
42	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2007～2011
	多剤耐性化の克服を目指した薬剤排出トランスポート・マシーナリーの構造生物学	Structural biology on efflux transport machineries to understand multi-drug resistance	
43	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2007～2011
	高難度タンパク質をターゲットとした放射光 X 線結晶構造解析技術の開発	Development of the synchrotron beamlines dedicated to the measurement of micron-size protein crystals	
44	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2007～2011
	ターゲットタンパク研究情報プラットフォームの構築運用	Target Protein Research, Construction and Management of Information Platform	
45	文部科学省、ターゲットタンパク研究プログラム	Target Protein Research Project, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2007～2009
	セマフォリン及びセマフォリン受容体分子群をターゲットにした構造・機能解析と治療法開発	Structural analysis of semaphorins and their receptors	
46	(独) 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業	CREST, Japan Science and Technology Agency	2006～2011
	細胞内標識による生物分子トモグラフィー	Biomolecular Tomography with Molecular Labels in the Cell	
47	(独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO 技術開発機構)	New Energy and Industrial Technology Development Organization	2006～2009
	研究用モデル細胞の創製技術開発: 分子構成を最適化した人工基底膜による ES 細胞の分化誘導制御技術の開発	Development of Technology to Create Research Model Cells: Development of Technology for Selective Induction of ES Cell Differentiation by Artificial Basement Membranes with Customized Molecular Composition	
48	文部科学省、科学研究費補助金特定領域研究	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2005～2009
	細胞の運命と挙動を支配する細胞外環境のダイナミズム	Dynamics of extracellular environments	
49	(独) 科学技術振興機構、戦略的基礎研究	CREST, Japan Science and Technology Agency	2005～2009
	タンパク質のナノダイナミクス高速撮影装置の開発	Development of a novel high-speed imaging system to visualize protein nano-dynamics	
50	(独) 科学技術振興機構、バイオインフォマティクス推進事業	BIRD, Bioinformatics Research and Development, Japan Science and Technology Agency	2005～2008
	実践による超分子複合体モデリングシステムの開発	Development of a practical macromolecular complex modeling system	

51	(独) 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業	CREST, Japan Science and Technology Agency	2005～2008
	周辺蛋白質の電子伝達系への影響を記述するための分子力場法計算プログラムの開発	Development of MM program for describing the effect of proteins surrounding the electron transfer system	
52	(独) 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業	CREST, Japan Science and Technology Agency	2004～2008
	低分解能生体超分子像からの原子構造構築技法	A Method to Deduce Atomic Resolution Structures out of Low Resolution Supramolecule Images in Biological Systems	

代表的な受託研究

	出資機関／プログラム名／テーマ	Grant / Program Name / Subject	研究期間(年度) (study period)
1	文部科学省, 創薬等支援技術基盤プラットフォーム	Platform for drug design, discovery and development, The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology	2012～2016
	最先端 NMR 構造解析に向けた蛋白質試料評価調製システムの高度化と外部支援	Development and supports for protein sample preparation and evaluation systems toward advanced NMR structural analysis	
2	(独) 科学技術振興機構・さきがけ	PRESTO, Japan Science and Technology Agency	2012～2014
	構造から迫る細胞内輸送マシナリー	Structural elucidation of the intracellular transport machinery	
3	(財) 日本宇宙フォーラム	Japan Space Forum	2012～2013
	宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成 (第6回実験) と精密立体構造の解析	Production of high quality protein crystals in space environment and high precision structure analysis	
4	(独) 科学技術振興機構、戦略的創造研究推進事業 ALCA (先端的低炭素化技術開発)	Strategic Basic Research Programs (Advanced Low Carbon Technology Research and Development Program), Japan Science and Technology Agency	2011～2016
	珪藻のフィジオロミクスに基づく褐色のエネルギー革命	Generation of diatom factory through physiologics toward a novel energy source	
5	(独) 科学技術振興機構	Japan Science and Technology Agency	2011～2015
	「次世代がん研究戦略推進プロジェクト」	Promotion Project, the next generation cancer research strategy	
6	(独) 科学技術振興機構、統合化推進プログラム	Program for coordination toward integration of related databases, Japan Science and Technology Agency	2011～2013
	蛋白質構造データベースの国際的な構築と統合化	Global Construction and Integration of PDB	
7	(財) 日本宇宙フォーラム	Japan Space Forum	2011～2012
	宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成 (第5回実験) と精密立体構造の解析	Production of high quality protein crystals in space environment and high precision structure analysis	
8	(独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)	New Energy and Industrial Technology Development Organization	2010～2015
	ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発	Validation and standardization of human pluripotent stem cells	
9	(独) 科学技術振興機構・さきがけ	PRESTO, Japan Science and Technology Agency	2010～2014
	複合体解析による光合成エネルギー変換の完全理解	Structural analysis of the electron transfer complexes for understanding entirely the photosynthetic energy transduction	
10	(独) 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO)	New Energy and Industrial Technology Development Organization	2010～2015
	次世代機能代替技術の研究開発	Development of cell-free devices for regenerative medicine	
11	(独) 科学技術振興機構、さきがけ	PREST, Japan Science and Technology Agency	2010～2013
	繊毛が神経回路形成・維持・機能発現に果たす役割とその分子メカニズム	Role of neuronal cilia in development and function of the central nervous system	

12	近畿経済産業局、平成 22-24 年度地域イノベーション創出研究開発事業	METI KANSAI (Kansai Bureau of Economy, Trade and Industry), Regional Innovation Creation R & D Program	2010～2012
	疾患に関わる蛋白質異常凝集体の高速誘導検出装置の研究開発	Research and Development of Rapid Detection System for Protein Aberrant Aggregations Associated with Diseases	
13	文部科学省、先端研究施設共用促進事業	Promotion of shared use of advanced research facilities (MEXT)	2010～2011
	先端核磁気共鳴装置群の産業利用支援プログラム	Promotion of industrial use of advanced NMR facilities	
14	(独) 科学技術振興機構、CREST	CREST, Japan Science and Technology Agency	2009～2014
	網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析	Analysis of the synapse formation and the functional networks in the vertebrate retina	
15	(独) 科学技術振興機構・さきがけ	PRESTO, Japan Science and Technology Agency	2009～2012
	生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規 DDS の戦略的開発	Development of structure-based Drug Delivery System (DDS) using vault particles.	
16	(独) 宇宙航空研究開発機構	Japan Aerospace Exploration Agency (JAXA)	2009
	宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成と精密立体構造の解析	Production of high quality protein crystals in space environment and high precision structure analysis	
17	(社) バイオ産業情報化コンソーシアム、戦略的技術開発委託費	Japan Biological Informatics Consortium	2007～2011
	創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発	Development of basic technology of protein structure analysis for drug development	
18	(独) 科学技術振興機構、先端計測分析技術・機器開発事業	Japan Science and Technology Agency	2006～2010
	蛋白質解析用超高感度テラヘルツ波 NMR 装置	Ultra-high sensitive NMR spectrometer for protein structural analysis using terahertz wave	
19	(独) 科学技術振興機構、バイオインフォマティクス推進センター	BIRD (Institute for Bioinformatics Research and Development), Japan Science Technology Agency	2006～2010
	蛋白質立体構造データベースの国際的運営と高度化：PDBj	Development and International Collaboration for the Advanced Database of Protein Tertiary Structures	
20	大日本住友製薬 (株)	Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.	2006～2009
	質量分析装置を用いた蛋白質の構造解析に関する研究	Protein structural analysis by mass spectrometry	
21	(財) 日本宇宙フォーラム	Japan Space Forum	2006～2008
	宇宙実験による生体超分子の結晶化における分子量限界の克服	Overcome difficulties in crystallization on biological macromolecular assemblies by the space experiment	

企業等との代表的な共同研究

	相手方機関／テーマ	Company / Subject	研究期間(年度) (study period)
1	アステラス製薬株式会社	Astellas Pharma Inc.	2012～2014
	抗体創薬基盤技術としての合理的抗体設計手法の開発	Development of rational design technology of antibodies for basis of antibody medicine	
2	(株) パナソニック	Panasonic Corporation	2012
	蛋白質間相互作用構造予測技術に関する研究	Research on structural prediction for protein-protein interaction	
3	インタープロテイン株式会社	Interprotein Corporation	2012
	蛋白質・蛋白質相互作用を阻害する画期的な低分子有機化合物の開発	Drug discovery research of small molecule protein-protein interaction (PPI) inhibitors	
4	(株) エーザイ	Eisai Co.,Ltd	2011～2013
	薬物代謝酵素チトクローム P450 脂質膜中構造	Structure of drug-metabolizing enzyme cytochrome P450 in lipid bilayers	
5	(株) 島津製作所	Shimadzu Corporation	2011～2012
	蛋白質の分子解析技術の開発	Development of methodology for protein structural analysis	

6	(独) 宇宙航空研究開発機構	Japan Aerospace Exploration Agency (JAXA)	2011～2012
	宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成 (第5回実験) と精密立体構造の解析	Production of high quality protein crystals in space environment and high precision structure analysis	
7	(株) 小野薬品工業	Ono Pharmaceutical Co.,Ltd.	2011～2012
	FATT タグを用いた大腸菌による組み換え蛋白質の生産	Recombinant protein production using FATT tag system	
8	(株) 積水メディカル	Sekisui Medical Co.,Ltd.	2011～2012
	Intact LR11 蛋白質に特異的な抗体作製に関する研究	Production of monoclonal antibody against native LR11	
9	(株) パナソニック	Panasonic Corporation	2011
	蛋白質間相互作用構造予測技術に関する研究	Research on structural prediction for protein-protein interaction	
10	(社) バイオ産業情報化コンソーシアム	Japan Biological Informatics Consortium	2011
	高精度 in silico スクリーニング等シミュレーション技術の開発	Development of basic technology for precise in-silico drug screening	
11	インタープロテイン株式会社	Interprotein Corporation	2011
	機能解析、構造解析に基づく低分子性制御医薬の創製	Discovery research of small molecule medicines based on the analysis of protein function and structure	
12	プロテインウェーブ株式会社	Protein Wave Corporation	2011
	蛋白質の発現系の構築および高効率大量発現に関する研究	Studies on expression system construction and high efficiency <i>large scale expression in some target proteins</i>	
13	(株) マンダム	Mandam Corporation	2010～2013
	表皮幹細胞の同定方法の確立	Identification of epidermal stem cells	
14	(株) 第一三共 RD アソシエ	Daiichi Sankyo RD Associe Co., Ltd	2010～2011
	FATT タグを用いた大腸菌による組み換え蛋白質の生産	Recombinant protein production using FATT tag system	
15	日本臓器製薬 (株)	Nippon Zoki Pharmaceutical Co., Ltd.	2010～2011
	G 蛋白質共役型受容体(GPCR)モデルによるバーチャルスクリーニングと構造最適化のための方法論の開発	Development of new Methods in virtual screening and structure optimization for G-protein coupled receptor (GPCR) models	
16	(独) 科学技術振興機構、(独) 理化学研究所	JST (Japan Science and Technology Agency), Riken	2010
	NMR データベースに関する共同研究	Development of NMR database	
17	(独) 宇宙航空研究開発機構	Japan Aerospace Exploration Agency (JAXA)	2010
	宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成 (第3回実験) と精密立体構造の解析	Production of high quality protein crystals in space environment (NGCF#3) and high precision structure analysis	
18	シスメックス (株)	Sysmex Corporation	2010
	英国 Malvern 社製「ゼータサイザーナノ」を用いたタンパク質結晶化モニタリング計測技術の開発に関する共同研究	Development protein crystallization monitoring technique using Malvern Instruments' Zetasizer Nano particle characterization system	
19	(財) 交流協会	Interchange Association, Japan	2010
	膜近傍で働くタンパク質・酵素群の静的及び動的構造解析	Structure and dynamic investigation of interfacial enzyme	
20	(株) アステラス	Astellas Pharma Inc.	2009～2011
	抗体創薬基盤技術としての合理的抗体設計手法の開発	Development of rational design technology of antibodies for basis of antibody medicine	
21	(株) パナソニック	Panasonic Corporation	2009～2010
	蛋白質間相互作用構造予測技術に関する研究	Research on structural prediction for protein-protein interaction	
22	(株) インタープロテイン	Interprotein Corporation	2009
	機能解析、構造解析に基づく低分子性制御医薬の創製	Discovery research of small molecule medicines based on the analysis of protein function and structure	

23	(独) 宇宙航空研究開発機構	Japan Aerospace Exploration Agency (JAXA)	2009
	宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成と精密立体構造の解析	Production of high quality protein crystals in space environment and high precision structure analysis	
24	(株) 味の素、イノベーション研究所	Institute for Innovation, Ajinomoto Co., Inc.	2008～2011
	トランスグルタミナーゼの構造と機能	Structure and function of a transglutaminase from <i>Streptomyces mobaraensis</i>	
25	(株) 日本医学臨床検査研究所	Japan Clinical Laboratories, Inc.	2008～2010
	LRP6 モノクローナル抗体の開発	Development of monoclonal antibodies against human LRP6	
26	(独) 科学技術振興機構、(独) 理化学研究所	JST (Japan Science and Technology Agency), Riken	2008～2009
	NMR データベースに関する共同研究	Development of NMR database	
27	(株) セラバリュース	Theravalues Inc.	2008～2009
	プロテオミクスによるバイオマーカー探索	Biomarker Discovery by Proteomics	
28	(財) 日本皮革研究所	Japan Institute of Leather Research	2007～2009
	分子構成を最適化した人工基底膜の再構築技術の開発	Development of technology for reconstitution of artificial basement membranes with customized molecular composition	
29	アステラス製薬 (株)	Astellas Pharma Inc.	2006～2008
	Antibody Informatics による抗体医薬品創製手法の開発	Development of a new methodology for antibody medicine by antibody informatics	
30	シスメックス (株)	Sysmex Corporation	2005～2009
	英国 Malvern 社製「ゼータサイザーナノ」を用いたタンパク質結晶化モニタリング計測技術の開発に関する共同研究	Development protein crystallization monitoring technique using Malvern Instruments' Zetasizer Nano particle characterization system	
31	(株) 日立ハイテクノロジーズ	Hitachi High-Technologies Corporation	2005～2009
	新規 LC/MS ⁿ システムによるプロテオミクス	Proteomics by a LC/MS ⁿ system	
32	(株) 島津製作所	Shimadzu Corporation	2005～2008
	NBS 法による蛋白質プロファイリング解析	Protein profiling analysis using the NBS method	
33	インターサイト・ナノサイエンス (株)	Inter Cyto Nano Science Co. Ltd.	2005～2008
	機能解析、構造解析に基づく低分子性制御医薬の創製	Creation of low molecular medicine based on the analysis of biological function and structure of target protein	

その他の特筆すべき研究活動

	プログラム名/テーマ	Program Name/Subject	研究期間(年度) (study period)
1	日本蛋白質構造データバンク : PDBj (PDB japan) の運用	Management of Protein Data Bank Japan (PDBj)	2001～2013

1－10 教育

1－10－1 大学院教育

本研究所各教員は以下の本学大学院組織に参加しており、各専攻の大学院生を受け入れ、研究指導、専攻の講義（特論、セミナー、特別セミナーなど）を担当する他、研究所としても大学院教育の環境整備に努めている。

理学研究科生物科学専攻 *Biological Science, Graduate School of Science*

教 授 (Professor)		准 教 授 (Associate Professor)		助 教 (Assistant Professor)	
北條 裕信	Hironobu HOJO	川上 徹	Toru KAWAKAMI	佐藤 毅	Takeshi SATO
長谷 俊治	Toshiharu HASE	中井 正人	Masato NAKAI	有賀(木股) 洋子	Yoko KIMATA-ARIGA
関口 清俊	Kiyotoshi SEKIGUCHI	原野 雄一	Yuichi HARANO	山田 雅司	Masashi YAMADA
田嶋 正二	Shoji TAJIMA	末武 勲	Isao SUETAKE	二木 杉子	Sugiko FUTAKI
後藤 祐児	Yuji GOTO	児嶋 長次郎	Chojiro KOJIMA	木村 博信	Hironobu KIMURA
藤原 敏道	Toshimichi FUJIWARA	三間 穰治	Joji MIMA	八木 寿梓	Hisashi YAGI
栗栖 源嗣	Genji KURISU	大森 義裕	Yoshihiro OMORI	松木 陽	Yoh MATSUKI
古川 貴久	Takahisa FURUKAWA	篠原 美紀	Miki SHINOHARA	田中 秀明	Hideaki TANAKA
篠原 彰	Akira SHINOHARA	加納 純子	Junko KANOH	佐貫 理佳子	Rikako SANUKI
吉川 和明	Kazuaki YOSHIKAWA	奥村 宣明	Nobuaki OKUMURA	臼井 雄彦	Takehiko USUI
高尾 敏文	Toshifumi TAKAO	岩崎 憲治	Kenji IWASAKI	長谷川 孝一	Koichi HASEGAWA
高木 淳一	Junichi TAKAGI	池上 貴久	Takahisa IKEGAMI	藤原 一志郎	Kazushiro FUJIWARA
中川 敦史	Atsushi NAKAGAWA	鈴木 守	Mamoru SUZUKI	北郷 悠	Yu KITAGO
中村 春木	Haruki NAKAMURA	金城 玲	Akira KINJO	三村 直稔	Naotoshi MIMURA
				天野 まゆみ	Mayumi AMANO
				山下 栄樹	Eiki YAMASHITA
				鷹野 優	Yu TAKANO

理学研究科化学専攻 *Chemistry, Graduate School of Science*

教 授 (Professor)		准 教 授 (Associate Professor)		助 教 (Assistant Professor)	
北條 裕信	Hironobu HOJO	川上 徹	Toru KAWAKAMI	佐藤 毅	Takeshi SATO
藤原 敏道	Toshimichi FUJIWARA	児嶋 長次郎	Chojiro KOJIMA	松木 陽	Yoh MATSUKI
高尾 敏文	Toshifumi TAKAO	池上 貴久	Takahisa IKEGAMI	鷹野 優	Yu TAKANO
中村 春木	Haruki NAKAMURA				

理学研究科高分子科学専攻 *Macromolecular Science, Graduate School of Science*

教 授 (Professor)		准 教 授 (Associate Professor)		助 教 (Assistant Professor)	
後藤 祐児	Yuji GOTO	鈴木 守	Mamoru SUZUKI	八木 寿梓	Hisashi YAGI
栗栖 源嗣	Genji KURISU			田中 秀明	Hideaki TANAKA
中川 敦史	Atsushi NAKAGAWA			山下 栄樹	Eiki YAMASHITA

医学系研究科 *Medical Biosignaling, Graduate School of Medicine*

教 授 (Professor)		准 教 授 (Associate Professor)		助 教 (Assistant Professor)	
古川 貴久	Takahisa FURUKAWA			長谷川 孝一	Koichi HASEGAWA
吉川 和明	Kazuaki YOSHIKAWA			藤原 一志郎	Kazushiro FUJIWARA

生命機能研究科 *Graduate School of Frontier Biosciences*

教 授 (Professor)		准 教 授 (Associate Professor)		助 教 (Assistant Professor)	
古川 貴久	Takahisa FURUKAWA	岩崎 憲治	Kenji IWASAKI	北郷 悠	Yu KITAGO
高尾 敏文	Toshifumi TAKAO	池上 貴久	Takahisa IKEGAMI	山下 栄樹	Eiki YAMASHITA
高木 淳一	Junichi TAKAGI	鈴木 守	Mamoru SUZUKI	鷹野 優	Yu TAKANO
中川 敦史	Atsushi NAKAGAWA	金城 玲	Akira KINJO		
中村 春木	Haruki NAKAMURA				

現在、本研究所には約 110 名の大学院生、学生が在籍している。各大学院生の所属等については各研究部門・センターの現状を参照。

平成 25 年度在籍者

理学研究科	博士前期	博士後期	合計
	50	41	91
医学研究科	修士課程	博士課程	合計
	1	1	2
生命機能研究科	博士課程（修士）	博士課程	合計
	4	2	6
		学部学生	
理学部		10	
医学部		1	

平成 24 年度在籍者

理学研究科	博士前期	博士後期	合計
	62	37	99
医学研究科	修士課程	博士課程	合計
	0	0	0
生命機能研究科	博士課程（修士）	博士課程	合計
	3	3	6
		学部学生	
理学部		8	
医学部		0	

大学院教育の一環として、TA や RA 制度の一層の充実を図った。雇用した RA は、23 名であった。また、科研費による特任研究員としての雇用も行った。学生の教育の場として、研究報告会（平成 24 年 11 月 20 日～21 日）を設けた。また、13 件の蛋白質研究所セミナー、研究室セミナーなどを通して、先端的研究課題とその研究実態に常に触れる機会を設けた。理学研究科と共同で前期課程 1 年次学生（平成 24 年 9 月 29 日）及び博士課程中間報告会（平成 25 年 3 月 26 日）を行い、成果が上がった。学生や若い研究者の教育のために、所内の教員が自身の研究テーマ、研究方針を語る「蛋白研コロキウム」を新たに企画し、1 回行った。研究室主催セミナーを 10 回行った。以上を通じて、実践的な大学院教育を行なった。学位取得者は各種予算によるポスドクとして任用した。

1-10-2 学部および共通教育

蛋白質研究所の特徴を生かし、学際分野としての蛋白質科学の教育を物理学、化学、高分子学、生物学、基礎医学、情報科学にわたって実施した。全学共通教育科目では、教養科目「化学概論」、「分子化学 B」、基礎教養科目「生命と蛋白質」、先端教養科目「生命を担う物質－蛋白質」、基礎セミナー「蛋白質科学入門 I、II」、「蛋白質のフォールディング反応」、「アミノ酸、ペプチドの化学実験」、「蛋白質の構造生物化学」、先端基礎教育科目「生物学実験」、「自然科学実験」を担当した。また、理学部生物学科の専門科目「生物情報科学」、「真核生物の分子遺伝学 II」、「植物生化学」や基礎実習を担当した。

理学部化学科および生物科学科の学部学生を研究所に受け入れることを学部側に伝え、希望する学生が平成 24 年度に 8 名、平成 25 年度に 10 名配属された。配属された学生については、所内研究報告会や蛋白質研究所セミナー等に参加できる機会を与えた。

プロジェクト研究へ大学院生を RA（平成 24 年度 23 名、平成 25 年度 17 名）として受入れ、組織的に参加させた。この活動での研究成果を発表するため国内学会はもとより、海外学会への参加を大いに奨励し、平成 24 年度は 5 名、平成 25 年度は 1 名の学生が海外派遣された。学位取得者や後期課程在学の学生を各種予算による特任研究員として採用し（平成 24 年度 72 名、平成 25 年度 72 名）、実践的教育や訓練を行なった。

1－10－3 博士学位を授与された学生

平成 25 年度

黄 振宇（神経発生制御研究室）

「Regulatory Mechanisms of Neural Stem Cell Proliferation by Hypoxia-Inducible Factor (低酸素誘導因子による神経幹細胞の増殖制御機構)」

寒川 剛（分子創製学研究室）

「Effects of fusion with an unstructured and hyper-acidic polypeptide on the nature of recombinant proteins expressed in bacteria（構造をとらない超酸性ポリペプチドの融合が組換え発現蛋白質の性状に与える影響）」

平成 24 年度

原田 健一（超分子構造解析学研究室）

「Crystal Structure of the C-terminal Domain of Mu Phage Central Spike（ミューファージのセントラルスパイクの C 末ドメインの結晶構造解析）」

福田 正史（機能・発現プロテオミクス研究室）

「Deamidation and Isomerization at Two Asn-Gly Sites in β 2-Microglobulin and Its Effect on the Binding of Copper Ions（ β 2-ミクログロブリンの 2 箇所の Asn-Gly 配列部位における脱アミド化及び異性化とその意義）」

三島 優一（エビジェネティクス研究室）

「How the lysine methylation at position 9 of H3 in nucleosome structure is recognized by the protein that specifically binds to the methylated lysine（リシン残基のメチル化修飾に特異的に結合する蛋白質によるヌクレオソーム構造内の H3 の 9 番目のメチル化リシンの選択的認識機構に関する研究）」

水島 良太（蛋白質情報科学研究室）

「核磁気共鳴によるミスマッチ DNA 修復蛋白質 MutL の相互作用解析」

平成 23 年度

植田 啓介（機能構造計測学研究室）

「異核種スピラベルによる骨格筋細いフィラメントのカルシウム制御におけるアクチン-トロポミオシン間の距離計測」

小坂 宏道（ゲノム・染色体機能学研究室）

「ミネラルコルチコイド受容体と非ステロイド型リガンドの相互作用」

榊原 由紀子（生体反応統御研究室）

「フェレドキシンと亜硝酸還元酵素を中心とした酸化還元酵素との分子間相互作用に関する生化学的、構造生物学的研究」

新村 佳奈子（生体反応統御研究室）

「光合成炭素・窒素同化におけるフェレドキシン依存型とピリジンヌクレオチド依存型のグルタミン酸合成酵素の役割分業の生理学的、生化学的研究」

鈴木 基孝（蛋白質構造形成研究室）

「微生物トランスグルタミナーゼの酸変性とリフォールディングに関する研究」

田中 宏明（構造プロテオミクス構造系）

「Csk SH2ドメインとCbpリン酸化ペプチドの複合体の構造解析」

中川 宗（超分子構造解析学研究系）

「ギャップジャンクションチャネルの構造・機能研究」

藤原 一志郎（神経発生制御研究室）

「Necdin による間葉系幹細胞の最終分化制御機構」

松田 真（超分子構造解析学研究系）

「ホヤ由来電位感受性ホスファターゼ Ci-VSP の細胞質領域の結晶構造解析」

村上 洋一（蛋白質情報科学研究室）

「Computational Analysis and Prediction of Ligand Binding Sites in Proteins（計算機による蛋白質のリガンド結合部位に関する解析と予測）」

柳 浩太郎（蛋白質構造形成研究室）

「 β 2 ミクログロブリンと睥島アミロイドポリペプチドを用いたアミロイド線維形成機構の研究」

吉村 優一（蛋白質構造形成研究室）

「超音波がアミロイド線維へ与える効果に関する研究」

H.B.D.Prasada Rao (ゲノム-染色体機能学研究室)

「SUN ドメインタンパク質 Mps3 のリン酸化に依存した減数分裂期の核膜リモデリングと染色体運動」

平成 22 年度

池部 仁善(蛋白質情報科学研究系)

「マルチカノニカル分子動力学シミュレーションによる蛋白質の天然構造探索」

梅澤 公二(蛋白質情報科学研究系)

「蛋白質周辺における水分子ダイナミクスの分子動力学シミュレーションによる解析」

海江田 修至(構造プロテオミクス構造系)

「核磁気共鳴による蛋白質の構造、ダイナミクス、及び相互作用の研究」

黒田 大祐(蛋白質情報科学研究系)

「Antibody Structure Analysis and Prediction for Computational Design (計算機による抗体立体構造解析と構造予測手法の開発)」

朱 智慧(ゲノム-染色体機能研究室)

「出芽酵母減数分裂におけるユビキチンリガーゼ SCF 及びサイクリン依存性キナーゼの機能解析」

田中 宏樹(プロテオーム物質創製研究系)

「Neurexin/Neurologin によるシナプス間細胞接着の構造的基盤」

中田 善三郎(プロテオーム物質創製研究系)

「LR11 Vps10p ドメインによるペプチドリガンドの認識機構の構造的基盤」

成田 宏隆(超分子構造解析学研究系)

「細胞間接着装置アドヘレンスジャンクションの構成分子ネクチンのX線結晶構造解析」

東浦 彰史(超分子構造解析学研究系)

「Bovine 由来 H-protein の高分解能X線結晶構造解析とその回折強度データの取り扱い」

松寄 健一郎(ゲノム-染色体機能研究室)

「CDK による非相同末端結合の新規制御メカニズム解析」

村木 則文(蛋白質結晶学研究室)

「暗所作動型プロトクロロフィド還元酵素の構造研究」

平成 21 年度

太田 和宏(超分子構造解析学研究系)

「ウシ心筋チトクロム酸化酵素の酸素還元機構の構造研究」

岡田 千真理(超分子構造解析学研究系)

「pre-microRNA 核外輸送複合体の X 線結晶構造解析」

小沼 剛(蛋白質構造形成研究室)

「溶液NMRを用いた蛋白質の構造と動態の研究」

佐藤 祐哉(細胞外マトリックス研究室)

「基底膜蛋白質ネフロネクチンの機能解析」

下野 知性(細胞外マトリックス研究室)

「中枢神経特異的な新規 C1q ファミリー蛋白質 nCLP2 の同定と機能解析」

菅 倫寛(超分子構造解析学研究系)

「3.5Å 分解能でのギャップジャンクションチャネルの構造決定手順」

谿口 征雅(細胞外マトリックス研究室)

「ラミニン-インテグリン間の結合機構の解析」

筒井 仰(細胞外マトリックス研究室)

「ADAMTSL-6 の同定とその機能解析」

中村 健一郎(蛋白質有機化学研究室)

「蛋白質化学合成に関する研究:N-Sアシル基転位反応を用いたペプチドチオエステル調製法の研究」

平成 20 年度

栗田 ちひろ (機能・発現プロテオミクス研究系)

「ポリアクリルアミドゲルを用いた蛋白質のアフィニティータップゲル電気泳動法の開発と応用」

江川 文子(機能構造計測学研究室)

「固体 NMR による ^{13}C — ^{13}C 距離解析で得られたクロロゾーム中アンテナ系バクテリオクロフィル c 複合体の構造」

加藤 公児(超分子構造解析学研究系)

「3.5Å 分解能でのラット肝臓由来 vault の構造解析」

小澤 大作(蛋白質構造形成研究室)

「 $\beta 2$ ミクログロブリンアミロイド線維の直接観察」

櫻井 啓介(超分子構造解析学研究系)

「チトクロム P450cam の活性部位近傍のアミノ酸残基の役割の研究」

孫 世永(超分子構造解析学研究系)

「2.2Å 分解能でのヒト由来モノアミン酸化酵素 A の結晶構造とその膜貫通ヘリックスの機能的役割」

高橋 大樹(機能構造計測学研究室)

「水素核スピンを用いた高分解能固体 NMR による生体分子構造解析法」

寺澤 匡博(ゲノム・染色体機能学研究室)

「減数分裂期組換えで鍵を握る反応の研究: DNA2重鎖切断の 5'末端の削り込み反応、RecA 様蛋白質の機能、減数分裂期組換えに伴う DNA 合成反応」

長谷川 孝一(神経発生制御研究室)

「Necdin は Sirtuin1 を介する p53 アセチル化を制御して大脳皮質ニューロンの DNA 障害反応を調節する」

藤林 明美(細胞外マトリックス研究室)

「ヒト RME-8 の機能解析」

前田 将司(超分子構造解析学研究系)

「コネキシン 26 ギャップ結合チャネルの結晶解析」

和久 剛(機能・発現プロテオミクス研究系)

「Structural insight into PPAR α activating process through covalent modification with endogenous fatty-acid ligands (内在性脂肪酸リガンドとの共有結合を介した核内受容体 PPAR α 活性化機構)」

平成 19 年度

秋田 総理(超分子構造解析学研究系)

「超高熱古細菌 *Pyrococcus furiosus* 由来ウイルス様粒子の結晶構造解析」

亀田 篤司(蛋白質構造形成研究室)

「溶液NMRを用いた β_2 ミクログロブリンのフォールディング中間体の構造に関する研究」

木下 雅仁(蛋白質構造形成研究室)

「単一蛋白質分子の折り畳み運動の研究」

小林 真澄(蛋白質有機化学研究室)

「TF₁-ATPase360kDa 複合体の溶液 NMR による研究」

三上 寿幸(機能・発現プロテオミクス研究系)

「 α -アミノ基選択的反応による蛋白質 N 末端ペプチド単離法の開発」

山崎 秀樹(蛋白質情報科学研究系)

「Theoretical investigation of the electronic asymmetry of the special pair in the photosynthetic type-II reaction center (光合成反応中心 スペシャルペアの電子非対称性に関する理論解析)」

山崎 雄三(機能・発現プロテオミクス研究系)

「Metal Ion Binding to Cu, Zn-Superoxide Dismutase: Investigation by Electrospray Ionization Mass Spectrometry (エレクトロスプレーイオン化質量分析法による Cu, Zn スーパーオキシドディスムターゼの金属イオン結合に関する研究)」

山本 香織(蛋白質構造形成研究室)

「 β_2 ミクログロブリンのアミロイド線維形成とその阻害に関する研究」

李 映昊(蛋白質構造形成研究室)

「蛋白質の安定性やダイナミクスと機能との相関に関する研究」

和田 康史(蛋白質結晶学研究室)

「メロン壊疽斑点ウイルスの 2.8Å 分解能での X 線構造解析」

Rossen Pavlov Apostolov(蛋白質情報科学研究系)

「A Computational Study of the Dynamical Properties and Structural Determinants for Function of Monoamine Oxidase A」

1-1-1 蛋白質研究所の自己評価活動

研究所独自の研究報告会を年1回開催した。研究報告会は、淡路夢舞台国際会議場において一泊二日で行い、各研究部門の研究の紹介、学生が主体となったポスター発表会を行った。特に優れたものについてはポスター賞等の表彰を行った。研究報告会を通じて、各研究グループの研究を知り、交流を促進すると共に、研究評価の機会とした。

平成24年度 蛋白質研究所報告会 IPR Retreat 2012

開催日 2012年11月20日(火)、21日(水)

場所 淡路夢舞台国際会議場

〈第一日目〉 11月20日(火)

10:00	蛋白質研究所出発	
11:30	淡路夢舞台到着 昼食	
12:20	開会挨拶	長谷俊治 所長
12:25	グループディスカッション	
13:25	蛋白研の使命と発展	長谷俊治 所長
13:55	S-1-1 蛋白質解析先端研究センター紹介	高木淳一 センター長
14:05	S-1-2 X線結晶構造解析の利用法	中川敦史 教授
14:20	S-1-3 NMRの利用法	池上貴久 准教授
14:35	S-1-4 電子顕微鏡の利用法	岩崎憲治 准教授
14:50	S-1-5 質量分析の利用法	高尾敏文 教授
15:05	S-1-6-1 蛋白研及び阪大のデータベースの利用法1	金城 玲 准教授
15:15	S-1-6-2 蛋白研及び阪大のデータベースの利用法2	筒井 仰 特任研究員
15:25	S-1-6-3 蛋白研及び阪大のデータベースの利用法3	小林直宏 特任研究員
15:35-15:55	休憩	
15:55	ポスターレビュー:(英語)	
18:15	チェックイン、夕食	
19:45	ポスターセッション	
19:45-20:45	奇数	
20:45-21:45	偶数	
22:00	投票〆切	
22:00	書評合戦	

〈第二日目〉 11月21日(水)

研究室の研究紹介

09:00-09:25	S-2-1 分子発生学研究室	古川貴久 教授
09:25-09:50	S-2-2 神経発生制御研究室	吉川和明 教授
09:50-10:15	S-2-3 細胞外マトリックス研究室	関口清俊 教授
10:15-10:30	休憩	
10:30-10:55	S-2-4 蛋白質構造形成研究室	後藤祐児 教授
10:55-11:20	S-2-5 蛋白質情報科学研究室	中村春木 教授
11:20-11:45	S-2-6 産学・国際連携研究室	鈴木榮一郎 客員教授(味の素)
11:45-12:00	授賞式	
12:00	昼食	
13:00-13:30	ポスター賞発表 2件	
13:30	蛋白研トピック紹介	
13:30-13:55	S-3-1 トピック1(田嶋研究室)	末武 勲 准教授
13:55-14:20	S-3-2 トピック2(栗栖研究室)	昆 隆英 准教授
14:20-14:35	休憩	
14:35-15:00	S-3-3 トピック3(篠原研究室)	篠原 彰 教授
15:00-15:25	S-3-4 トピック4(高木研究室)	北郷 悠 助教
15:25-15:50	S-3-5 トピック5(中川研究室)	東浦彰史 特任助教/中川敦史 教授
15:50	閉会の挨拶	中村春木 副所長
16:00	集合写真	

Introduction of Research Center for State-of-the-art Functional Protein Analysis

S-1-1 Introduction of Research Center for State-of-the-Art Functional Protein Analysis

(J. Takagi)

S-1-2 X-ray ; X-ray diffraction apparatuses and synchrotron radiation beamline of IPR

(A. Nakagawa)

S-1-3 NMR ; The Structures, Dynamics, and Interaction Analyses of Proteins by NMR

(T. Ikegami)

S-1-4 EM ; Application of EM imaging

(K. Iwasaki)

S-1-5 Mass ; Mass Spectrometry for Protein Analysis

(T. Takao)

S-1-6-1 How to use the database 1 ; Protein Data Bank Japan

(A.R. Kinjo)

S-1-6-2 How to use the database 2 ; What Mouse Basement Membrane Bodymap Tells Us

(K. Tsutsui)

S-1-6-3 How to use the database 3 ; The state-of-the-art technology using NMR chemical shifts

(N. Kobayashi)

Introduction of the selected labs

S-2-1 Laboratory for Molecular and Developmental Biology

(T. Furukawa)

S-2-2 Laboratory of Regulation of Neuronal Development

(K. Yoshikawa)

S-2-3 Laboratory of Extracellular Matrix Biochemistry

(K. Sekiguchi)

S-2-4 Laboratory of Protein Folding

(Y. Goto)

S-2-5 Laboratory of Protein Informatics and Laboratory of Protein Databases

(H. Nakamura)

S-2-6 Open Space Laboratory for Proteomics

(E. Suzuki)

Profile's IPR's achievements (Oral Presentations)

S-3-1 Nucleosome engineering to understand epigenetics

(I. Suetake)

S-3-2 Transport toward the center of the cell: structure & mechanism of dynein motor

(T. Kon)

S-3-3 Chromosome dynamics in meiosis: From crystal structure to remodeling of nuclear envelope

(A. Shinohara)

S-3-4 Structural basis for the ligand peptide recognition by SorLA/LR11 Vps10p domain

(Y. Kitago)

S-3-5 Development of Coherent Imaging Technique for Biological Macromolecular Assemblies Using X-ray Free Electron Laser

(A. Higashiura)

Poster presentation

○は優秀ポスター賞を受賞

Laboratory of Regulation of Biological Reactions (T. Hase)

P01. Study on functional importance of an intra-molecular Tyr-Cys bond found in plant sulfite reductase

Kazuya Fujita (M1)

P02. Study on the intermolecular interaction of the electron transfer complex between ferredoxin and sulfite reductase

JuYaen KIM (M2)

Laboratory of Extracellular Matrix Biochemistry (K. Sekiguchi)

P03. α V β 8 integrin specifically recognizes TGF- β 1

Akio Ozawa (D3)

P04. Fibrillin-1 and -2 are novel ligands for α V β 5 integrin

Tsukasa Imabayashi (M2)

P05. Polydom is a novel extracellular matrix protein involved in lymphatic vessel development

Nanami Morooka (D3)

Laboratory of Epigenetics (S. Tajima)

P06. RFTS of Dnmt1 not only is necessary for maintenance DNA methylation but also protects

Takashi Hasegawa (M2)

P07. A novel technique combining chemical- and bio-synthesis to prepare modified histone

Ryo Yoshikawa (M2)

Laboratory of Protein Organic Chemistry

P08. Structure of the Transmembrane- Juxtamembrane Region of FGFR3 in Lipid Bilayers

Hiroko Tamagaki (D3)

Laboratory of Protein Folding (Y.Goto)

P09. Visualization of the amyloid fibril formation by using two colors of fluorescent dyes

Yuki Abe (M2)

P10. Monitoring of the ultrasonication-dependent crystallization of hen egg white lysozyme

Hiroki Kitayama (M2)

P11. Correlation of the dynamics of β 2-microglobulin fragments with their amyloidogenicity

Mahoshi Takeda (M2)

Laboratory of Molecular Biophysics (T. Fujiwara)

P12. NMR sample preparation of N-terminal extracellular domain of type B G protein-coupled receptor using pCold-GST system

Saori Kataoka (D2)

P13. Development of a sensitivity-enhancement method for high-field solution NMR

Kyoko Furuita (PD)

P14. Instrumentation for Dynamic Nuclear Polarization for Magic-Angle Spinning NMR at 14 T under Helium Gas Cooling

Keisuke Ueda (Research Fellow)

Laboratory of Protein Crystallography (G. Kurisu)

P15. Structure of Dynein stalk domain and its interaction with Microtubules

Yousuke Nishikawa (D2)

P16. Crystal structural analysis of Ga-substituted Ferredoxin

Megumi Taya (M2)

Laboratory of Genome and Chromosome Functions (A. Shinohara)

P17. The role of Paf1 complex in meiotic recombination

Santosh Kumar Gothwal (D3)

P18. Regulatory mechanism of nuclear envelope remodelling and bouquet resolution during budding yeast meiosis

Challa Kiran (D2)

Laboratory for Molecular and Developmental Biology (T. Furukawa)

○P19. miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression

Shoichi Irie (D3)

P20. Functional balance between ciliary kinase Mak and a microtubule-associated protein RP1 regulates ciliary length and survival of retinal photoreceptor cells

Taro Chaya (D3)

Laboratory of Regulation of Neuronal Development (K. Yoshikawa)

P21. Interplay between necdin and Bmi1 regulate the proliferation of embryonic neural stem cells

Ryohei Minamide (D3)

P22. Necdin Inhibits Pml SUMOylation through Interaction with PIAS1 E3 Ligase

Ibrahim Gür (D3)

Laboratory of Signal Network for Life Maintenance (J. Kanoh)

P23. Analyses of the functions of a spindle checkpoint protein Sgo2 at subtelomeres

Takuto Ban (M1)

P24. Analyses of novel functions of a telomere binding protein Rap1

Junki Miyamori (M1)

Laboratory of Theoretical and Computational Biomolecular Science (Y. Harano)

No presentation

Laboratory of Membrane Protein Chemistry (J. Mima)

P25. Reconstitution of homotypic ER fusion with purified membrane proteins, Sey1p and Yop1p

Shintaro Sugiura (M2)

P26. Mechanisms of SNARE/Ca²⁺-dependent membrane fusion of synaptic vesicles in neurotransmission

Yuma Tanaka (M1)

P27. Analysis of the intrinsic membrane tethering activity of Rab GTPases

Naoki Tamura (PD)

Laboratory of Protein Profiling and Functional Proteomics (T. Takao)

P28. Study on Fragmentation of Peptides in Mass Spectrometry Useful for Protein Identification

Yoshihito Okamura (M1)

P29. Reductive alkylation of a protein – its importance for quantitative proteomics

Fukuda Masafumi (PD), Hogrebe Alexander (M2)

P30. A method for isolation of endogenous disulfide-containing peptides from a biological sample

Caroline Pereira (D2)

Laboratory of Homeostatic Integration

P31. Analysis of non-covalent protein complexes of a mammalian dipeptidase CN2 by electrospray-ionization time-of-flight mass spectrometry (ESI-TOF-MS)

Nobuaki Okumura (Associate Professor)

Laboratory of Protein Synthesis and Expression (J. Takaqi)

P32. Electron microscopy analysis of the Plexin extracellular domain

Kei Suzuki (Research Fellow)

P33. Expression and purification of an extracellular fragment of PlexinB1, a semaphorin 4D receptor, for the selection of high affinity macrocyclic peptide binder

Yuki Fukuyama (M1)

Laboratory of Supramolecular Crystallography (A. Nakagawa)

P34. Structural basis for the inhibition mechanism of PAN in RND pump

Ryo Yonehara (D3)

P35. Toward the X-ray crystallographic analysis of xenobiotic efflux protein of *Pseudomonas aeruginosa*

Yuta Itakura (M2)

Laboratory of Protein Databases (H. Nakamura)

P36. Ensemble Docking Simulation for β_2 Adrenergic Receptor Using Elastic Network Models

Tomoyuki Iwamoto (D3)

OP37. Molecular dynamics simulations for aqueous solutions of DNA and Ets1-DNA complexes

Takamasa Arakawa (M2)

P38. NMR study on interdomain interactions of DNA mismatch repair protein MutL

Mizushima Ryota (D4)

1－12 その他の社会との連携

研究活動の社会への公開、情報発信の一環として、研究所の公開、施設見学の受入を以下のように実施した。

平成 24 年度 見学等実績

日程	行事名	見学者	人数
平成 24 年 4 月 30 日	いちよう祭	一般	68
平成 24 年 7 月 10 日	施設見学	大阪府立高津高等学校	7
平成 24 年 8 月 2 日	施設見学	私立星稜高等学校	40
平成 24 年 8 月 6 日	蛋白研セミナー	主に高校生	40
平成 24 年 8 月 31 日	施設見学	和歌山信愛高等学校	16
平成 24 年 10 月 19 日	施設見学	大阪府立住吉高等学校	40
平成 24 年 10 月 25 日	施設見学	和歌山県立和歌山向陽高等学校	78

1－13 受賞

平成 25 年大阪大学総長顕彰

平成 25 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、栗栖源嗣 教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

平成 25 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、篠原 彰 教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

平成 25 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、関口清俊 教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

平成 25 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、高木淳一 教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

平成 25 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、中村春木 教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

平成 25 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の業績が特に顕著であると認められ、藤原敏道 教授に大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長顕彰

平成 25 年 8 月 2 日、大阪大学に勤務する教員のうち、一定額の間接経費を獲得したことにより、特に大学に貢献したと認められ、古川貴久 教授に平成 25 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 25 年大阪大学総長奨励賞

平成 25 年 8 月 2 日、若手教員のうち、教育及び研究の業績があると認められ、佐藤毅 助教に平成 25 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

平成 25 年大阪大学総長奨励賞

平成 25 年 8 月 2 日、若手教員のうち、教育及び研究の業績があると認められ、田中秀明 助教に平成 25 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

第 13 回日本蛋白質科学会年会若手奨励賞

平成 25 年 6 月 13 日、研究課題名「PA タグを用いた新規アフィニータグシステムの確立」の業績により、藤井勇樹 大学院生（生命 D2）に第 13 回日本蛋白質科学会年会若手奨励賞が授与された。

第 44 回 内藤記念科学振興賞

平成 25 年 3 月 19 日、研究課題「X 線結晶構造解析による生体超分子の構造形成と作動機構の研究」の業績により、月原富武 名誉教授に第 44 回（2012 年度）内藤記念科学振興賞が授与された。

第 30 回大阪科学賞

平成 24 年 11 月 29 日、研究課題「網膜の発生と機能構築の分子機構の解明」の業績により、古川貴久 教授に大阪科学賞が授与された。

平成 24 年大阪大学総長奨励賞

平成 24 年 8 月 1 日、大阪大学に勤務する若手教員のうち、教育、および研究の業績があると認められ、昆隆英 准教授に平成 24 年大阪大学総長奨励賞が授与された。

平成 24 年大阪大学総長顕彰

平成 24 年 7 月 4 日、大阪大学に勤務する教員のうち、社会・国際貢献の功績が特に顕著であると認められ、中村春木 教授に平成 24 年大阪大学総長顕彰が授与された。

平成 24 年文部科学大臣表彰「若手科学者賞」

平成 24 年 4 月 9 日、研究課題名「蛋白質立体構造のデータベース技術と博物学の研究」の業績により、金城玲 准教授に平成 24 年度文部科学大臣表彰「若手科学者賞」が授与された。

第 48 回ペプチド討論会「日本ペプチド学会奨励賞」

平成 23 年 9 月 29 日、研究課題名「Research on the function of membrane proteins based on the peptide chemistry」の業績により、佐藤毅 助教に第 48 回ペプチド討論会「日本ペプチド学会奨励賞」が授与された。

平成 23 年大阪大学功績賞

平成 23 年 7 月 19 日、大阪大学に勤務する教員のうち、教育、研究、社会・国際貢献又は管理運営上の功績が特に顕著であると認められ、相本三郎 教授に平成 23 年大阪大学功績賞が授与された。

第 11 回日本蛋白質科学会年会若手奨励賞

平成 23 年 6 月 8 日、研究課題名「 $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンの結晶構造とそのリガンド結合機構」の業績により、長江雅倫 博士研究員に第 11 回日本蛋白質科学会年会若手奨励賞が授与された。

平成 23 年度文部科学大臣表彰「若手科学者賞」

平成 23 年 4 月 11 日、研究課題「細胞内オルガネラ膜融合の試験管内完全再構成の研究」の業績により、三間穰治 特任准教授に平成 23 年度文部科学大臣表彰「若手科学者賞」が授与された。

平成 22 年度日本化学会第 63 回日本化学会賞

平成 23 年 1 月 25 日、研究課題名「ペプチドチオエステルを合成ブロックとするタンパク質合成法の開発」の業績により、相本三郎 教授に平成 22 年度日本化学会第 63 回日本化学会賞が授与された。

平成 22 年度日本結晶学会西川賞

平成 22 年 12 月 4 日、「生体超分子の構造と機能の解明」の業績により、月原富武 名誉教授に平成 22 年度日本結晶学会西川賞が授与された。

平成 22 年度大阪大学最先端ときめき研究推進事業 飛翔 3 0 "若手プログラム「大阪大学飛翔研究フェロー」

平成 22 年 10 月 26 日、学内プロジェクト「大阪大学飛翔研究フェロー」は若手研究者（満 37 歳以下）を対象にした個人研究に対する支援制度として創設され、研究課題名「CRMP2 の酸化を介したセマフォリンシグナル伝達の新規メカニズムの解明」の業績により、船戸洋佑 助教に大阪大学飛翔研究フェロー賞が授与された。

平成 22 年度大阪大学最先端ときめき研究推進事業 飛翔 3 0 "若手プログラム「大阪大学飛翔研究フェロー」

平成 22 年 10 月 26 日、学内プロジェクト「大阪大学飛翔研究フェロー」は若手研究者（満 37 歳以下）を対象にした個人研究に対する支援制度として創設され、研究課題名「謎の巨大粒子ボルトの全立体構造決定から機能解明への道を切り開く」の業績により、田中秀明 助教に大阪大学飛翔研究フェロー賞が授与された。

平成 22 年度大阪大学最先端ときめき研究推進事業「ときめき研究アワード」

平成 22 年 8 月 16 日、学内プロジェクト「ときめき研究アワード」は若手研究者（満 45 歳以下）を対象にした研究支援制度として創設され、研究課題名「マグネシウムバイオロジーの開拓によるライフ・イノベーション」の業績により、三木裕明 教授にときめき研究アワードが授与された。

第 1 回 Xiaoyu Hu Memorial Award

平成 22 年 7 月 5 日、第 11 回中国国際ペプチドシンポジウムが蘭州大学で開催され、相本三郎 教授の蛋白質化学合成法の発展への貢献に対して、第 1 回 Xiaoyu Hu Memorial Award（国際部門）が授与された。

平成 22 年度科学技術分野文部科学大臣表彰若手科学者賞

平成 22 年 4 月 5 日、研究課題名「巨大な超分子ボルトの構造決定の研究」の業績により、田中秀明 助教に平成 22 年度科学技術分野文部科学大臣表彰若手科学者賞が授与された。

財団法人井上科学振興財団 2009 年度第 26 回井上研究奨励賞

平成 22 年 2 月 4 日、研究課題名「ヒトコネキシン 26 ギャップ結合チャネルの 3.5Å 分解能での X 線結晶構造」の業績により、前田将司 博士研究員に財団法人井上科学振興財団 2009 年度第 26 回井上研究奨励賞が授与された。

平成 21 年度日本結晶学会学術賞

平成 21 年 12 月 15 日、研究課題名「放射光を利用した生体超分子構造解析法の開発とその応用」の業績により、中川敦史 教授に平成 21 年度日本結晶学会学術賞が授与された。

第 47 回日本生物物理学会年会若手奨励賞

平成 21 年 11 月 1 日、研究課題名「ヒト由来コネキシン 26 ギャップ結合チャネルの X 線結晶構造」の業績により、前田将司 博士研究員に第 47 回日本生物物理学会年会若手奨励賞が授与された。

第 9 回アジア結晶学会 Rising Star Prize

平成 21 年 10 月 25 日、研究課題名「Accurate measurements of anomalous dispersion effect shows there is no chloride ion between Fe and Cu ions in the reduction site of oxidized Cytochrome c Oxidase」の業績により、菅倫寛 博士研究員に第 9 回アジア結晶学会 Rising Star Prize が授与された。

第 27 回大阪科学賞

平成 21 年 9 月 11 日、DNA を交換する組換えの仕組みが、細菌や菌類からヒトまで共通であることを明らかにし、今後組換えの研究が進むことで、病気の原因となる悪い遺伝子を正常な遺伝子に置き換える遺伝子治療の開発や流産、異数体病の原因の解明に貢献することが期待される。この業績により、篠原彰 教授に大阪科学賞が授与された。

日本生物物理学会第 4 回若手奨励賞

平成 20 年 12 月 4 日、研究課題名「ラット肝臓由来 vault の X 線結晶構造」の業績により、田中秀明 助教に日本生物物理学会第 4 回若手奨励賞が授与された。

日本蛋白質科学会若手奨励賞

平成 20 年 6 月 11 日、研究課題名「鞘流セルを使用した一分子計測による蛋白質の折り畳み中間状態の平行化時間の推定」の業績により、鎌形清人 特任研究員に日本蛋白質科学会若手奨励賞が授与された。

日本ペプチド学会賞

平成 19 年 11 月、研究課題名「Development of a Chemical Protein-Synthesis Method」の業績により、相本三郎 教授に日本ペプチド学会賞が授与された。

遺伝学会奨励賞

平成 19 年 9 月、研究課題名「組換えのメカニズム」の業績により、篠原美紀 准教授に遺伝学会奨励賞が授与された。

大阪大学共通教育賞

平成 18 年 11 月、共通教育における優れた授業を実践したことを高く評価されて、鈴木守 准教授に平成 18 年第 1 学期大阪大学共通教育賞が授与された。

平成 18 年度結晶学会進歩賞

平成 18 年 11 月 21 日、研究課題名「生体膜内とその近傍で機能するタンパク質の構造生物学」の業績により、禾晃和 助手に平成 18 年度日本結晶学会進歩賞が授与された。

大阪大学教育・研究功績賞

平成 18 年 2 月 9 日、教育・研究上の業績が認められ、特に権威のある学術上の表彰を受けたことにより、松浦良樹 助教授に平成 17 年度大阪大学教育・研究功績賞が授与された。

大阪大学教育・研究功績賞

平成 18 年 1 月 1 日、教育・研究上の業績が認められ、特に権威のある学術上の表彰を受けたことにより、鈴木守 助教授に平成 18 年度大阪大学教育・研究功績賞が授与された。

第42回ペプチド討論会「日本ペプチド学会奨励賞」

平成 17 年 10 月 28 日、研究課題名「ライゲーシオンケミストリーに基づく長鎖ペプチド合成：ライゲーシオン補助基の開発」の業績により、川上徹 助教授に第 42 回ペプチド討論会「日本ペプチド学会奨励賞」が授与された。

大阪大学教育・研究功績賞

平成 17 年 2 月 3 日、教育・研究上の業績が認められ、特に権威のある学術上の表彰を受けたことにより、月原富武 教授に平成 16 年度大阪大学教育・研究功績賞が授与された。

大阪大学共通教育賞

平成 16 年 11 月 11 日、共通教育における魅力ある講義と充実した授業内容が高く評価されて、長谷俊治 教授に平成 16 年第 1 学期大阪大学共通教育賞が授与された。

文部科学大臣賞

平成 16 年 4 月 15 日、「生体超分子の X 線結晶構造解析法の開発」の業績により月原富武 教授（附属プロテオミクス総合研究センター長）に「文部科学大臣賞研究功績者」が授与された。

1－14 蛋白質研究所全体に対する外部評価

1－14－1 蛋白質研究所運営協議会、および、蛋白質研究所専門委員会による評価結果

回答期間:平成 25 年 3～4月

回答者:運営協議会委員:6 名(外部委員)

専門委員会委員:8 名(外部委員)

(1)共同研究の推進について:A 優れている(11/14)、B 概ね適切(3/14)、C 要改善(0/14)

コメント:

- ・ 国内の共同研究員の固定化を避けるように配慮すること。
- ・ 共同研究の成果が外からより判るようにすること。
- ・ 全所挙げての目玉的なシンポジウム・セミナーを定期的に行うこと、また、所外でも積極的に実施すること。
- ・ 学会等で実施されるものと異なるセミナーにより拠点としての特徴を追求すること。研究者の交流の機会を増やすための工夫も必要。

(2)大型設備利用について:A(12/14)、B(2/14)、C(0/14)

コメント:

- ・ 機器によっては共同利用実績が少ないものがあり、より積極的な活用に努めること。
- ・ 測定の補助業務の負担が増大しており、拠点制度による一層の支援が必要。

(3)研究資料(各種データベース)提供について:A(12/14)、B(2/14)、C(0/14)

コメント:

- ・ 更なる成長を遂げられるよう、より安定でより大型の予算の確保を国に働きかけていくことが必要。
- ・ 我が国全体のデータバンクの構築に参画し、更に全体をリードすること。

(4)拠点活動による研究成果のアウトカム:A(9/14)、B(5/14)、C(0/14)

コメント:

- ・ 客員研究教員をより幅広く受け入れると共に、受託研究や企業との共同研究を増やし、応用化研究にも取り組むことも必要。
- ・ 共同研究の成果の質と量を更に高めると共に、新たな領域の開拓により一層努めること。

(5)国内研究者コミュニティ発展へのアウトカム:A(13/14)、B(1/14)、C(0/14)

(6)国際的研究者コミュニティ発展へのアウトカム:A(9/14)、B(4/14)、C(1/14)

コメント:

- ・ 国内に対する取り組みに比べると見劣りし、より一層の努力が必要。
- ・ 今後の一層進むであろう国際化の中で、蛋白質研究における世界の拠点となること。

(7)今後の方向性についてのコメント

- ・ 所内で行われる研究が拠点の基盤となるので、どのような研究を重点的にカバーしていくのかの判断が重要。
- ・ 保守的にならず、新たな研究・研究手法にチャレンジする人材を登用すること。また、大阪大学における特徴ある附置研究所として、末永く独立性を保ちつつ運営できる体制を強化するのが肝要。
- ・ 方向性(研究分野)を絞り、引き続き蛋白質の基礎研究において中心的な役割を果たしていくこと。例えば、構造生物学分野では、X線自由電子レーザー(SACLA)を使った蛋白質の構造解析法に積極的に関与することで、引き続き構造生命科学をリードする。また、機器開発スピードの早い先端機器(例えば質量分析計)を共同利用機器として常に整備すること。

October 22, 2012

Prof. Toshiharu Hase
Director, Institute for Protein Research
Osaka University, Osaka, Japan

Re: External review of IPR

Dear Prof. Hase,

Thank you for inviting me to do an external review of Institute for Protein Research. I also thank you and all the board members for giving me time from your very busy schedule. I have also interacted with a number of other faculty members and studied the publications originating from the Institute, I am submitting my review. I hope it will be useful for the Institute. Thank you very much and with best regards,



Siddhartha Roy
Director, CSIR-Indian Institute of Chemical Biology

External Review Report

Institute for Protein Research, Osaka, Japan



October, 2012

Preamble

Origin of the Report

The report was initiated by an invitation of the Institute for Protein research extended to the Undersigned. A meeting with the Board members consolidated the review process. The members present in that meeting (held on 2012.10.15) was:

Prof. T. Hase, Director

Prof. H. Nakamura, Vice-Director

Prof. A. Nakagawa, Vice-Director

Prof. J. Takagi, Director of the Research Center

Prof. T. Takao, Director, Laboratory of Protein Profiling and Functional Proteomics

Prof. Siddhartha Roy



Institute for Protein Research (IPR) was established as an inter-university joint use facility more than fifty years ago. Establishment of such an institute, when not even a single protein structure was determined, was a great visionary act. Several decades since its foundation, the institute has established itself at a front-ranking position in the ***protein world*** and contributing significantly to breathtaking advances in protein science. In my opinion, the excellence and high achievements of the institute is unquestionable. Hence, this document will focus on attaining even higher peaks and further securing a leadership role in the area of protein science.

Present state

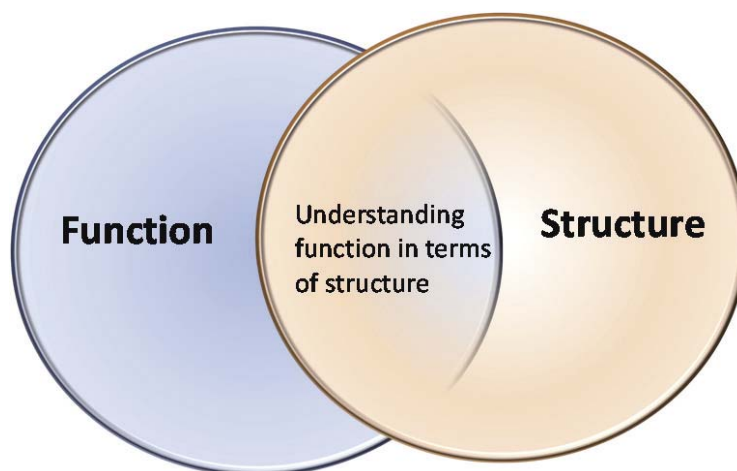
Summary of Research being conducted in IPR

Protein science can be broadly divided into two major streams, one relates to the structure of the protein and the other relates to the function of the protein. Of course, each stream contains many research areas and sometimes they overlap and merge. The institute has developed successful research programs in both these areas and the laboratories are almost equally divided into these two areas. Laboratories that belong to the structural stream represent virtually all major areas of protein structural biology, e.g. X-ray diffraction, NMR, Mass spectrometry and computational biology. These laboratories have produced front-ranking science over a period of many decades and are known throughout the world. The laboratories that focus more on protein function, cover diverse and frontier areas, such as, neuro-science, epigenetics, plant biology etc. Their contributions to these areas are top class and excellent.



Strength of the current program

One of the core strengths of IPR is in bringing scientists having different approaches-----for example, those who focus on protein structure and those who focus on protein functions---- under one roof. If one has to properly understand the role proteins play in living systems, one must understand function from a structural point of view. In my experience, in many organizations there is a serious gap between these two streams. IPR has successfully blended and engaged people working with different viewpoints in the protein area.



The future

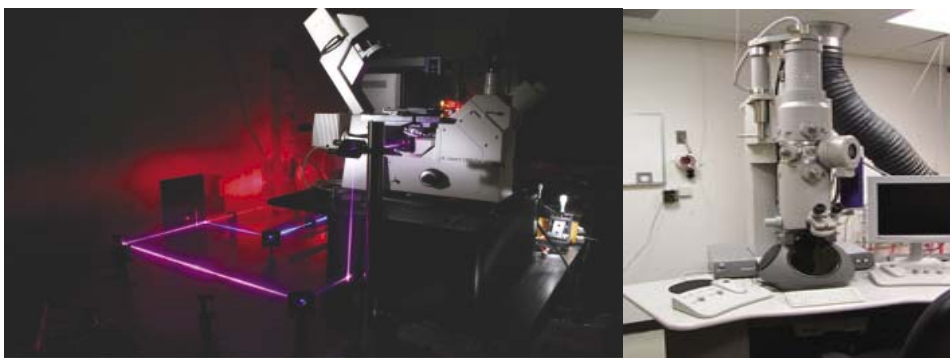
Positioning of the institute in the next 10 years

Like many areas of science, protein science is also undergoing a transition. For many decades, the emphasis was to understand the role a protein plays in a cellular process and how it attains that in terms of its structure. However, gradually the emphasis is shifting towards understanding protein systems as a whole; both from structural viewpoints (supra-molecular complexes, transient associations) and functional viewpoints (functional networks, systems science). It is important that the institute expands into these areas in the future. Following areas may be considered for future expansion:

- (1) The institute is already very strong in research on large molecular complexes. However, it may think of developing a program on weak and transient complexes, which are of central importance to biology (e.g. protein complexes that regulate transcription). Two tools may be of importance in the area: Cryo-electron Microscopy and single molecule techniques.
- (2) Another area the institute may consider investing more heavily in the future is protein dynamics (both experimental and computational). This is probably another area which will play a pivotal role in understanding protein functions.
- (3) On the functional side, the institute may consider investing on computational biologists who deal with reaction networks and systems science oriented for integrated protein functions on one hand and experimental biologists who attempt to extract functional models through high-throughput data collection involving integrative approaches on the other.
- (4) Another future area of importance is that chemical biology of proteins with its great potential for applications in different areas. This involves collaboration with pharmaceutical sciences and engineering sciences.

Funding needs for the next decade

Biology in general and Protein research in particular is entering an era which will see increasing applications of engineering and high technology. To stay ahead, the institute needs to invest considerable funds in high-cost equipment. In general, it is difficult for principal investigators to attract funding for high-cost equipment, so the institute may contemplate large multi-investigator projects for attracting large sums of capital fund.



International collaborations: Leadership role

As mentioned above, Institute for Protein Research is clearly in the forefront of protein research worldwide. It is already leading many initiatives, such as Protein Data Bank. My personal view is that it is in a position to exert leadership role in Asian protein science in a more forceful manner. One possibility is to develop and expand an existing Asian collaborative platform or create a new one altogether.

Engaging alumni in a more effective way

Alumni of an institute are its asset. They are also the ultimate brand ambassadors. Many alumni of the institute are already absorbed in important academic and industrial positions in Japan and abroad. An engagement system with them would be of great importance in propagating the brand value of IPR and creating opportunities for the institute in areas which are beyond the scope of public funding through creation of endowments.

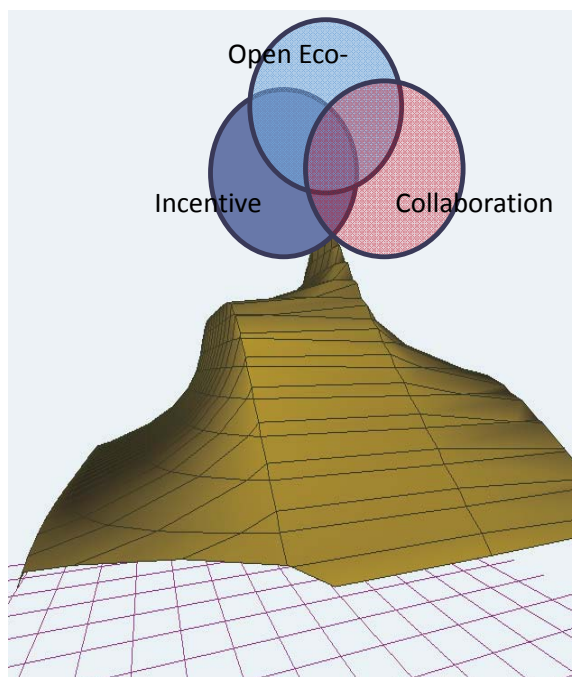
Highlighting achievements more effectively

As mentioned above, creation of IPR was an outstanding visionary act. Subsequent leaderships of the organization nurtured and expanded the opportunities created by the visionary act. The contributions of the institute in the area of protein science also had a great impact. However, the recognition of the vision and the scientific contribution has not always been commensurate with the achievements. A more proactive role may enhance the profile of the Institute.

Developing human resources

One of the major contributions of a research organization is creation and nurture of human resource. Like other areas of science, the future of science in the area of protein science depends on creation of quality human resource. IPR has been eminently successful in this area as evidenced by many alumni (this includes Ph.D. students, post-docs and early career faculty members) holding faculty level jobs in Japan, foreign universities and research institutes. Although the accomplishment and vision of the institute is well documented, it may consider giving more encouragement and prominent roles to younger scientists. A few points are worth considering:

1. Recruiting promising young researchers and giving them the responsibility of running an independent laboratory from Day 1.
2. Modifying the promotion system where successful scientists can apply for promotion every few years.
3. Adopting an open internal evaluation system based on self-assessment.
4. Setting up a system of performance based allocation of research fund and access to facilities, particularly to encourage and nurture younger faculty members.



Summary points for consideration

1. Invest in newer methods for studying large macromolecular complexes, such as, cryo-electron microscopy and single molecule techniques.
2. Create a more comprehensive program to study protein flexibility and dynamics.
3. Create a future program in biological network and systems science oriented for integrated protein functions.
4. Create an inter-disciplinary platform on chemical biology of proteins and protein technology.
5. Create multi-investigator inter-disciplinary programs for attracting large capital funds.
6. Recruit independent young researchers.
7. Adopt a stronger performance based incentive system.
8. Initiate a forceful leadership role in Asian Protein Science.
9. Involve younger faculty members more in decision making.
10. Create an office of Alumni affairs.
11. Create a futuristic international program.

This report was prepared by



Siddhartha Roy, Ph.D., FNA, FASc.,

Professor and JC Bose Fellow

Director, CSIR-Indian Institute of Chemical Biology

Kolkata 700 032, India

Director-in-charge, National Institute of Pharmaceutical Education and Research

Cluster Director-Biology, Council of Scientific and Industrial Research

President, West Bengal Academy of Science and Technology

2. 研究室の構成員と研究課題

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-1 生体反応統御研究室

【メンバー】

教授	長谷 俊治
准教授	中井 正人、原野 雄一（特任）
助 教	有賀(木股) 洋子
客員教授	阿久津 秀雄
技術専門職員	小島 愛子
事務補佐員	吉田 夏葉
研究員	菊地 真吾（特任）、丸山 豊（特任）
共同研究員	佐藤 直樹（東京大学）、高橋 康弘（埼玉大学）、手島 圭三（広島大学）、楠木 正己（山梨大学）
大学院学生	奥谷 聡志（生物 D3（社会人））金 宙妍（生物 D1）、弘中 祐介（生物M2）、藤田 和也（生物M2）、 筑摩 悠太朗（M1）、木下 岬（M1）、小谷 佳子（M1）、湯浅 翔平（M1）
学部生	太田 佳佑（D4）

【平成 24 年度在籍者】西村 紀（客員教授）、村木 則文（学振 PD）

【研究課題】

1. 光合成及び非光合成プラスチド代謝過程の電子分配機構
2. フェレドキシン依存性酵素群の反応機構
3. 高等植物葉緑体形成の分子機構
4. 葉緑体包膜における蛋白質膜透過の分子機構
5. フェレドキシンとそのパートナー蛋白質群との連結による電子伝達・分配への摂動
6. タンパク質間電子伝達反応の構造学的・熱力学的基盤
7. マラリア原虫に必須なオルガネラにおける還元力供給系の構造解明
8. 液体理論による構造ベース創薬のソフトウェア開発

【研究の現状と展望】

1. 葉緑体のレドックス制御と光合成の代謝過程：光合成生物における炭素、窒素、硫黄の無機物同化反応は、光エネルギー転換系で生じる還元力（電子）や ATP を用いる代謝系です。これらは相互に密接に関わりながら、細胞の生理状態や外部環境に応答しつつ植物個体全体としてたくみに調節されています。電子キャリアー蛋白質であるフェレドキシンは、光化学系からの電子を様々な酸化還元酵素に供給しており、この電子分配が葉緑体のレドックス反応過程を制御する主要因であり、電子キャリアーと酵素との蛋白質間相互作用が光合成代謝過程を規定する分子基盤となっています。これを構造生物学と生理学の両面から研究しています。

2. 植物の葉緑体やチラコイド、および光化学系超分子複合体はどのように形成されるのか？：葉緑体に代表されるプラスチド（色素体）の多様な機能を支えるのはプラスチドへと運ばれる多種多様な蛋白質であり、各蛋白質が適切な時に適切な器官・組織に発現し、機能すべき区画に正しく輸送される必要があります。また、これらの蛋白質の中には、他のサブユニットと会合し超分子複合体へとアセンブリーするものや、鉄硫黄クラスターなど補因子が組み込まれるものもあります。私たちのグループでは、シロイヌナズナやトウモロコシのプラスチド形成過程について、特に蛋白輸送や光化学系超分子複合体へのアセンブリー・鉄硫黄クラスターなどの挿入に関わる因子の生化学的解析と、その生体内での働きについての分子細胞生物学的・分子遺伝学的解析を進めています。最近私たちは葉緑体内包膜の 1 メガダルトンの蛋白質輸送装置複合体を世界に先駆けて見だし、その研究成果をサイエンス誌に発表しました。また、研究所内外の研究者と協力して、構造生物学的アプローチも進めています。

3. 電子キャリアー蛋白質フェレドキシン(Fd)とその依存酵素群との電子伝達メカニズムの構造学的・熱力学的基盤：我々は、Fd とそれに関わる酵素群との電子分配の仕組みを解明する目的で、原子レベルでの複合体の立体構造解析や電子伝達機能の解析、NMR などによる蛋白質間相互作用解析などの先端的な研究を行っており、部位特異的アミノ酸置換法などと併せてこれらの蛋白質の相互作用の構造基盤や、相互作用や電子伝達に重要なアミノ酸の部位や配置・性質などを明らかにして来た。その結果、相互作用や電子伝達に重要な因子はどのようなものかという定性的な理解は深まってきたが、それらがどのようにして効率よい電子伝達を達成するかといった、定量的且つ本質的な理解には至っていない。電子伝達の本質的なメカニズム研究には電子論的考察が必要であるが、今後は更に、理論的研究に欠かせない動的な構造学的情報（相互作用前後のコンホメーション変化、アミノ酸分子残基の動き・結合の回転速度など）、熱力学的・物理化学的パラメータ（自由エネルギーやエントロピー、エンタルピー、酸化還元電位など）の変化を、様々な電子伝達変異体を用いて解析し、電子伝達の手速度や効率の決定に対する構造的・熱力学的基盤を解明して行きたい。

4. 液体理論を駆使した in silico 創薬の基盤技術の創出：創薬における効率性や経済性を鑑みると、計算機を用いた創薬は大いに期待される。しかしながら、その予測能力は低く、あらかじめリガンド結合位置が判明していなければならない、適応する系によって様々なパラメータを最適化しなければならない等、その汎用性は低く、未だ実用化には到っていない。本研究では、従来の問題点を克服することを目指し、従来の分子モデルを踏襲しつつも溶媒である水に関する統計力学的アプローチを導入することで、高速かつ高精度でドッキングシミュレーションを行う事ができるプログラムを開発している。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-2 細胞外マトリックス研究室

【メンバー】

教授	関口 清俊
助教	山田 雅司、二木 杉子
技術職員	乗岡 尚子
事務補佐員	笹井 千鶴
技術補佐員	矢野 真理子
特任研究員	浄住 大慈、下野 知性、佐藤 涼子、佐藤 祐哉、谿口 征雅、楠本 憲司、戎 富美、筒井 仰、中野 伊津子、梅 純子、八木 恵美子（派遣）、大西 映里子（派遣）、深谷 剛弘（派遣）
共同研究員	藤崎 ひとみ（日本皮革研究所）、柳原 佳奈（医薬基盤研究所）
大学院学生	（生物 D3）小澤 明央、倉田 隆一郎、諸岡 七美、（生物 D1）瀧沢 士、（生物 M2）久保田 峻亮、（生物 M1）永野 雄大、西野 雅史

【平成 24 年度在籍者】（技術職員）水野 洋子、（技術補佐員）西村 美佐、（特任研究員）川崎 美和、（大学院生）今林 司

【研究課題】

1. 細胞外マトリックス蛋白質の精製・発現・機能解析
2. 細胞外マトリックス受容体インテグリンのリガンド識別機構
3. 幹細胞ニッチの分子実体の解明
4. 多能性幹細胞・組織幹細胞の培養技術の開発

【研究の現状と展望】

細胞周囲に構築される細胞外マトリックスは、組織構築に必要な単なる物理的な足場ではなく、インテグリン等の細胞表面受容体との相互作用を通じて細胞の増殖・分化・生存維持に積極的に関わっている。また、極めて多様な分子で構成された複雑系であり、その組成は細胞ごとに異なっている。私たちの研究室では、このような細胞・組織ごとにカスタマイズされた細胞外マトリックスの分子実体を解明するとともに、細胞が周囲の細胞外マトリックスをどのように識別し、それによって自身の機能発現をどのように制御しているかを、発生・器官形成というコンテキストの中で解明することを目指して研究を進めている。

この 1 年間で得られた主な研究成果は以下の通りである。

1. 組織幹細胞の機能維持に関わる細胞外微小環境の実体解明： テトラサイクリン依存的 GFP 発現誘導システムを利用してマウスの様々な臓器の幹細胞を GFP 標識保持細胞として可視化する方法を確立し、心臓の幹細胞が主に心外膜に存在することを見いだした。マウス心臓から分離した GFP 標識保持細胞はコロニー形成能と心筋への分化能を持ち、心臓幹細胞としての性質を保持していた。現在、心外膜の GFP 標識保持細胞の周囲に局在する細胞外マトリックス分子の探索を進めており、ラミニン $\alpha 5$ 鎖ほか、複数のニッチ候補分子の同定に成功している。
2. polydom の生理機能の解明： 私たちはインテグリン $\alpha 9 \beta 1$ の新規リガンドとして polydom を同定した。polydom のノックアウトマウスを作製したところ、このマウスは重度の浮腫を発症して生後すぐに死亡することがわかった。浮腫はリンパ管の機能不全に起因することが知られている。polydom 欠失マウスのリンパ管を免疫組織化学的に検索した結果、集合リンパ管の形成不全がおこっていることを見いだした。polydom の欠失がどのような機序によりリンパ管の形成不全を引き起こすのか、その分子機構の解明に重点を置いて、現在解析を進めている。
2. ヒト多能性幹細胞用培養基材の開発： 私たちはマウス初期胚の多能性幹細胞がラミニン 511 を足場としていることに着目し、ラミニン 511 のインテグリン結合活性部位だけを含む組換えフラグメントがヒト多能性幹細胞の培養基質として極めて有効であることを見いだした。株化細胞と異なり、ヒト多能性幹細胞は単一細胞に分散するとアポトーシスにより速やかに死滅する。ラミニン 511 の組換えフラグメントを基質に用いると、単一細胞に分散した細胞が速やかに基質に接着するため、アポトーシスが回避され、単一細胞分散による継代培養が可能となる。ヒト多能性幹細胞の標準的培養法で使われるフィーダー細胞は不要である。今後、我々の組換えフラグメントを用いるフィーダーフリー培養法がこの分野での世界標準となることが期待される。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-3 エピジェネティクス研究室

【メンバー】

教授	田嶋 正二
准教授	末武 勲
助教	木村 博信
技術専門職員	阿部 直行
特任研究員	三島 優一
技術補佐員	篠原 恵子、奥野 郁子、多田 香、阿部 純子
共同研究員	有田 恭平（横浜市大）、畑田 出穂（群馬大）、福澤 世傑（東大）、伊藤 伸介（理研）、幸田 尚（東医歯大）、西村 泰介（名大）、近藤 豊（愛知がんセ）、多田 政子（鳥取大）、Takanori Eguchi（ハーバード大医）
大学院学生	埤本 竜宏、Ahmet Can Berkyurek、Ronald Garingalao Garvilles（生物 D1）、岡 翔太、金田 健作（生物 M2）
学部生	岡野 将也、藤吉 佑樹（生物 B4）

【平成 24 年度在籍者】西尾 チカ（技術専門員）、南保 舞子（特任研究員）、柴山 優花（技術補佐員）、Chanika Dilumi Jayasinghe、趙 亮、長谷川 貴志、堀越 哲平、吉川 諒（生物 M2）、Laura Brueckner（交換留学生 M2）、須澤 壮崇（生物 B4）、Ryan Setten（交換留学生 B4）

【研究課題】

1. DNA メチル化修飾とヒストン修飾のクロストークの解明
2. DNA メチル化模様の形成と維持機構の解明
3. DNA メチル化酵素と相互作用する因子の探索と機能解析

【研究の現状と展望】

脊椎動物のゲノムでは、CpG 配列中のシトシン塩基が DNA メチル化酵素（Dnmt）によりメチル化修飾を受ける。ゲノムのメチル化は、エピジェネティックな要因の一つとして、遺伝情報の制御やゲノムの安定性に寄与している。遺伝子がメチル化されると、一般に転写因子は DNA への結合が阻害される。また、メチル化された配列には特異的に認識するメチル化 DNA 結合蛋白質が呼込まれ、ヘテロクロマチン化が誘導される。ヘテロクロマチン形成には DNA のメチル化だけでなく、ヌクレオソームを構成するヒストン、特に、ヒストン H3 の 9 番目と 27 番目のリシン残基のメチル化修飾（H3K9me、H3K27me）が寄与しており、DNA のメチル化修飾との間に強い相関が認められる。染色体 DNA のメチル化模様がどのようにして形成され、維持されているのかを明らかにすることが我々の研究の最終目標である。

1. DNA メチル化修飾とヒストン修飾のクロストークの解明

ゲノム DNA はヌクレオソームを基本構造単位として核内に収納されている。したがって、Dnmt の基質としてヌクレオソーム構造を考慮する必要がある。ヌクレオソームはコアヒストンを核に持ち、そのヒストンは様々な化学修飾を受け転写活性に寄与している。そこで、ヌクレオソームを再構成し Dnmt の活性測定に用いている。また、ヒストン H3K9me3 を含むヌクレオソームを再構成し、ヒストン修飾と DNA メチル化活性のクロストークを試験管内で解析している。

2. DNA メチル化模様の形成と維持機構の解明

DNA メチル化制御の解析には、Dnmt の酵素学的、生化学的な性質を明らかにする必要がある。特に、複製後のゲノム上にメチル化模様に正確に伝達する機構の解明が“エピジェネティック”としての DNA メチル化修飾を理解する上で根幹の問題である。DNA メチル化模様の次世代細胞への継承の責任酵素である Dnmt1 の結晶構造解析にもとづいて、その機能ドメインの生化学、細胞内での機能を解析している。また、ゲノムに新たにメチル基を導入する 2 つのメチル化酵素の機能解析も進めている。

3. DNA メチル化酵素と相互作用する因子の探索と機能解析

Dnmt は様々な因子と相互作用をしてメチル化すべきゲノム領域を認識している。Dnmt3a がコリプレッサーである Trim28 と相互作用していることを明らかにしており、その機能の解析をおこなっている。

2-1 蛋白質化学研究部門

2-1-4 蛋白質有機化学研究室

【メンバー】

教授	北條 裕信
准教授	川上 徹
助教	佐藤 毅
技術補佐員	山口 りつ子
共同研究員	斎藤 博幸（徳島大学院ヘルスバイオサイエンス）、高谷 光（京都大学化学研究所）、植木 尚子（岡山大学資源植物科学研究所）
大学院学生	Euis Maras PURWATI、玉垣 裕子

【研究課題】

1. 蛋白質合成法の高度化
2. 受容体型チロシンキナーゼの機能発現機構の解明
3. 修飾ヒストンの合成法の開発ならびに修飾と機能の相関関係の解明

【研究の現状と展望】

1. 蛋白質合成法の高度化に関する研究：ペプチドチオエステルを簡便に得るため、反応系内でペプチドエステルが自発的にペプチドチオエステルとなり、N末端にシステインを有するペプチドと縮合させる方法を開発し、合成条件の最適化を行った。さらに、本法の原理を応用し、細胞中の蛋白質を特異的に標識する方法を開発するため、前駆体の構造を改変し、最適化した。細胞表面の受容体の特異的細胞標識を継続して検討中である。また、複数のジスルフィド結合を含むペプチドの合成は複雑である。ヒトβデフェンシンをモデルペプチドとして、その簡便な合成および部位選択的な標識導入法の開発を進めている。

また、糖タンパク質の機能解明を推進するために、その効率的な合成法の確立を目指して研究を進めた。TIM (T-Cell Immunoglobulin and Mucin domain)-3 の Immunoglobulin (Ig)様ドメインを例として合成した結果、ペプチド鎖を化学選択的に連続して縮合することができる新規な方法の開発に成功した。さらに、合成した Ig ドメインに酵素的に糖鎖を導入することにより、均一な複合型糖鎖を持つ Ig ドメインを得ることができた。TIM-3はその Ig ドメインへのガレクチン-9の結合により、免疫寛容の誘導、また種々のアレルギー疾患等への関与が指摘されている。しかし、その結合様式の解明のためには、均一な糖鎖を持つ Ig ドメインが必要である。現在のところ、発現系を用いて均一な糖鎖を持つ糖タンパク質を調製することは困難であり、本研究で均一な糖鎖を持つ Ig ドメインの合成に成功したことは、上記の生命現象の解明を進める上で大きな進歩であると考えている。今後、このドメインとガレクチン-9との共結晶作成を試みてゆく予定である。

2. 受容体型チロシンキナーゼの機能発現機構の解明：受容体の膜貫通部位（TM 部位）と細胞質内膜近傍部位（JM 部位）に注目し、固体 NMR を中心とした分光学的手段により、構造を基盤とした機能発現機構のモデルを打ち立てるべく研究を行っている。その結果、EGF 受容体ファミリー属する ErbB2、さらには繊維芽細胞増殖因子受容体（FGFR3）に関して、野生型配列では細胞質内膜近傍部位はランダムな構造をとり、酸性脂質二重膜に結合するが、膜貫通部位への常時活性型変異の導入に伴い、膜貫通部位は野生型とは異なる様式で会合し、細胞質内膜近傍部位は膜から解離することがわかった。このような構造変化に基づいた機能発現メカニズムのモデルを提唱している。また、細胞外領域へのリガンド結合に伴った TM-JM 部位の構造変化を捉えるための解析研究において、FGFR3 を対象として、その半合成化学的調製法の開発を行っている。半合成が達成されれば、TM-JM 部位に特異的標識、修飾を施した試料の獲得が可能となる。

3. 修飾ヒストン合成法の研究：ヒストンの修飾と遺伝子の発現制御の相関関係を解明するため、一連の修飾ヒストンの合成を継続している。現在、メチル化リシンを含むヒストン H3、H4 の合成を進めており、全合成による H3 および組換えペプチドを用いる半合成による H4 の蛋白質合成に成功した。今後は、合成法の最適化と生化学実験に必要な修飾蛋白質の合成を進めていく。

2-2 蛋白質構造生物学研究部門

2-2-1 蛋白質構造形成研究室

【メンバー】

教授	後藤 祐児
助教	八木 寿梓
特任研究員	吉村 優一
技術補佐員	木河 京子
事務補佐員	石井 眞美子
共同研究員	石森 浩一郎（北海道大学）、乾 隆（大阪府立大学）、内木 宏延（福井大学）、笹原 健二（神戸大学） 茶谷 絵理（神戸大学）、西村 千秋（帝京平成大学）、根来 誠司（兵庫県立大学）、伴 匡人（久留米大学）
大学院学生	（生物 D3）宗 正智、（高分子 D2）鈴木 まゆ、（高分子 D1）池之上 達哉 （高分子 M2）梅本 彩香、（高分子 M2）林 雨曦、（生物 M2）石井 晃 （高分子 M1）牟田 寛弥、（生物 M1）足立 誠幸、（生物 M1）野田 彩弥香、（化学 4）平野 美貴

【平成 24 年度在籍者】

（助教）櫻井 一正、（共同研究員）加治 優一
（大学院学生）阿部 祐樹、加藤 佑典、北山 寛貴、武田 真星、藤原 研介

【研究課題】

1. 蛋白質のフォールディングと構造安定性
2. 蛋白質のミスフォールディング
3. 蛋白質の構造機能相関

【研究の現状と展望】

蛋白質は本来アミノ酸が直線状につながった高分子鎖である。蛋白質は折りたたまれて特定の立体構造（天然構造）を形成して、機能を果たす。蛋白質の折りたたみ反応は、フォールディング(protein folding)と呼ばれる。近年、蛋白質研究の基盤としてのフォールディング研究の重要性が再認識されている。蛋白質のフォールディング、ミスフォールディングの分子機構とその意義を明らかにすることを目的として、以下の研究を行っている。

1. 蛋白質のフォールディングと構造安定性：蛋白質が機能的な立体構造を形成する原理を実験的に明らかにすることを目指している。 β ラクトグロブリンは主に β シートから構成される蛋白質であるが、天然には存在しない α ヘリックスを含む中間体を経由して起きる ($\alpha \rightarrow \beta$ 転移)。 β ラクトグロブリンのフォールディングを研究することによって、フォールディングにおける近距離相互作用と、遠距離相互作用の役割を理解することができる。 β ラクトグロブリンのフォールディング機構をさまざまな変異体を用いて物理化学的な手法により解析している。

2. 蛋白質のミスフォールディング：近年、蛋白質が間違ったフォールディング（ミスフォールディング）をすることが原因で病気が引き起こされる例が多く見つかっており、フォールディング病と呼ばれる。その代表がアミロイドーシスである。アミロイドーシスでは、変性蛋白質が規則的に異常凝集してアミロイド線維とよばれる細線維が形成される。 $\beta 2$ ミクログロブリンや、アミロイド β ペプチドを用いて、NMR や蛍光顕微鏡をはじめとする物理化学的手法によって、アミロイド線維の形成機構、構造安定性を研究している。

3. 蛋白質の構造機能相関：フェレドキシン-NADP⁺還元酵素やトランスグルタミナーゼなどの酵素蛋白質のフォールディング、構造と機能の相関を、NMR、熱測定などの手法を用いて研究している。

蛋白質の構造や機能、生物学的な影響を理解するためには、フォールディングした蛋白質に加え、変性状態や凝集状態などを研究することが重要である。特にアミロイド線維は構造的にもユニークであり、またさまざまな疾患の原因となるなど生物学的な効果も大きい。アミロイド線維を中心に蛋白質の異常凝集状態の構造や物性を、天然構造と対比しながら研究することによって、蛋白質の構造や機能の理解が広がると期待できる。蛋白質の異常凝集には、世界的にもアミロイド線維に関する研究は著しい発展をみせ、「アミロイド構造生物学」という研究領域が台頭している。これらの領域の発展にいつその貢献をすることを目指している。

2-2 蛋白質構造生物学研究部門

2-2-2 機能構造計測学研究室

【メンバー】

教授 藤原 敏道
准教授 児嶋 長次郎、池上 貴久（兼任）
助教 松木 陽、天野 まゆみ（兼任）
事務補佐員 鎌田 美穂子
技術補佐員 富岡 麗、船田 由妃
特任研究員 岩田 武史、植田 啓介、江川 文子、片平 律子、河原 郁美、小林 直宏、杉木 俊彦、高橋 あみ、原田 健一、
深澤 隼、横地 政志、米山 桃子
共同研究員 出村 誠（北海道大学）、出原 敏孝（福井大学）、亀田 倫史（産総研）、田中 好幸（東北大）、
池田 恵介（富山大学）、本間 道夫（名古屋大学）、中谷 和彦（産業科学研究所）
外国人招聘研究員 Kris Frost
大学院生 小佐見 謙一、片岡 沙織、服部 良一、小野 佑騎、山田 和哉、Kampa Chalemporn、Nesreen Alsanusi Ibrahim、
Bikash Ranjan Sahoo

【平成 24 年度在籍者】

客員教授 鈴木 榮一郎
特任研究員 古板 恭子
共同研究員 大木 出、野坂 芳雄
大学院生 池田 裕介、呂 詩翔
研究生 Bikash Ranjan Sahoo

【研究課題】

1. 蛋白質の構造と機能の解析
2. テラヘルツ波を用いたNMRの超高感度化
3. 超分子解析するためのNMRデータ処理技術とデータベース

【研究の現状と展望】

蛋白質の構造と機能の解析：膜蛋白質のモデルとして2回膜貫通蛋白質 pHtrII や7回膜貫通蛋白質ハロロドプシンなどを対象に、細胞内にある状態も含めて、新しい固体 NMR 解析法、同位体標識法を開発しながら、構造解析を行った。 ^{13}C 、 ^1H 、 ^2H 、に関する距離情報を利用して、リン脂質、水、蛋白質などの分子間の相対位置関係を明らかにした。これら NMR スペクトルを解析することより、主鎖構造解析を行った。また、スピララベル法を駆使することで、ガンや糖尿病など疾患関連のシグナル伝達に係わる mTORC2 キナーゼ複合体において基質認識を担う必須サブユニット Sin1 の NMR 構造の決定に成功した。さらにイネの病原菌に対する防御機構におけるキー蛋白質である低分子量 G 蛋白質 OsRac1 の結晶構造解析に成功し、OsRac1 が NADPH オキシダーゼと直接相互作用して活性酸素の産生を活性化することで病原菌を防御していることを明らかにした。手法開発においてもリジン残基に化学的にメチル基を導入することで部位特異的な蛋白質間相互作用を世界最高感度で解析する NMR 手法を開発した。

2. テラヘルツ波を用いたNMRの超高感度化：原子分解能で蛋白質間相互作用を明らかにするためには、NMR 分解能と感度を大幅に向上させる必要がある。この NMR 超高感度化のために高出力なテラヘルツ波と極低温技術を用いる高磁場 DNP 法とその装置開発を行い、30K で試料回転も行い、感度を約 600 倍向上させることに成功した。この実験法を洗練して、約 10000 倍の感度向上をめざす、次世代高磁場 DNP 装置開発を大学や企業の研究者と協力して行った。これによって、医学・生物学的に重要な脂質二重膜など界面や細胞内での蛋白質構造解析で、最先端の重要な成果を得る計画である。

3. 超分子解析のためのNMRデータ処理技術とデータベース：上記の NMR 測定法を向上させることに加えて、構造を算出する方法として、NMR に関するバイオインフォマティクスと計算機化学的な方法を組み合わせて、スペクトル・シミュレーションに基づいた信号帰属と主鎖構造解析法を開発した。この方法を複数の蛋白質や膜蛋白質に応用し、スペクトル分解能が不十分でも、高次構造を高い確率で正確に決められるようにした。また、国際的な生体高分子の NMR データベース BMRB を、PDBj 及び米国 BMRB と協力して効率的に運営した。また、このデータベースを NMR 蛋白質構造解析に用いる方法、データベース横断的に利用する方法を開発した。

2－2 蛋白質構造生物学研究部門

2－2－3 蛋白質結晶学研究室

【メンバー】

教授	栗栖 源嗣
助教	田中 秀明
研究員	河合 寿子（学振）、昆 理恵子（特任）、新村 佳奈子（特任）、慈幸 千真理（学振）、仲庭 哲津子（特任）、 武藤 梨沙（特任）、山本 治樹（学振）
事務補佐員	筒井 美穂、安森 直子
技術補佐員	菊池 輝美、萬代 有美
共同研究員	大山 拓次（山梨大）、藤枝 信宇（阪大工）、三宅 英雄（三重大）、昆 隆英（法政大）、浅井 智広（立命館大）、 山西 陽子（芝浦工大）
大学院学生	（高分子 D3）西河 洋祐、三角 将輝、（高分子 D2）平林 佳、（高分子 M2）市川 純平、高木 友理子、 （生物 M2）三城 佑樹、山本 和矢、（高分子 M1）井上 隆太、清田 大貴（生物 M1）坂本 由佳
学部学生	稲富 桃子

【平成 24 年度在籍者】

准教授	昆 隆英
技術補佐員	末元 えいこ
大学院学生	（高分子 M2）多屋 めぐみ

【研究課題】

1. 光合成エネルギー変換と、それにリンクしたレドックス代謝反応の分子機構
2. 巨大分子モーターダイニンの構造解析
3. 生体超分子複合体 Vault の高分解能構造解析

【研究の現状と展望】

生体内には蛋白質をはじめ数多くの生体物質が原子レベルの正確さで決まった構造をとって、精巧な働きをしている。これらの高度に制御された働きによって、生命の営みが支えられている。当研究室では、分子量が数万の蛋白質から数千万を超える蛋白質、核酸等の複合体まで、結晶化可能なあらゆる生体物質の立体構造を原子レベルで決め、そのはたらきの仕組みを明らかにすることが研究の主題である。X 線結晶構造解析はこのための最善の研究手法であり、この方法を極めて、生命の営みの原子機構を明らかにすることを目指している。これは、巨大で複雑な蛋白質の場の中で営まれる化学を解き明かして生命の理解を深めることであり、生物学のみならず化学にも新しい展開をもたらすものである。研究対象は主として蛋白質、核酸等の複合体と膜蛋白質であり、より機能状態にちかい複合体で結晶化し、そのまま構造解析することを基本にしている。

2-2 蛋白質構造生物学研究部門

2-2-4 膜蛋白質化学研究室

【メンバー】

准教授 三間 穰治

特任研究員 田村 直輝

大学院学生 (生物 M2) 北澤健太郎、(生物 M2) 田中 祐馬、(生物 M1) 井下 幹紀

【平成 24 年度在籍者】

大学院学生 (生物 D1) 井澤 良太、(生物 M2) 杉浦 信太郎

【研究課題】

1. オルガネラ膜融合の細胞内コンパートメント特異性決定の分子機構
2. 細胞内膜融合マシナリーと膜出芽マシナリーの機能的相互作用

【研究の現状と展望】

1. オルガネラ膜融合の細胞内コンパートメント特異性決定の分子機構：我々のこれまでの再構成プロテオリポソーム系では、オルガネラ膜融合の中心的因子である SNARE タンパク質として、酵母液胞融合に関与する 4 つの SNARE タンパク質のみを含んでいる。しかしながら、実際の細胞内では、小胞輸送・オルガネラ融合などの細胞内膜交通（メンブレントラフィック）を介して、個々のオルガネラ膜の SNARE タンパク質構成は一定ではなくダイナミックに変化していると考えられる。そして全ての SNARE タンパク質（出芽酵母では 24 種類、ヒトでは 36 種類）は、ER 膜上で生合成と膜への挿入が行われ、その後に各オルガネラに選択的に膜輸送されて機能を果たすはずである。本プロジェクトでは、液胞 SNARE タンパク質のみならず、ER-ゴルジ・ゴルジ体・エンドソーム SNARE タンパク質も含めて、出芽酵母を真核細胞のモデルとし、多様なオルガネラを再現する SNARE プロテオリポソームを網羅的に再構成し、SNARE タンパク質にコードされる「細胞内膜融合のコンパートメント特異性・選択性への寄与」の実体を詳細に解明する。その後、上記の SNARE タンパク質の網羅的解析を基盤に、SNARE シャペロンと Rab GTPase およびテザリング（繫留）因子も含めた「細胞内膜融合の特異性・選択性の決定機構」の全貌の解析へと発展させる。我々は、14 種類に及ぶ、小胞体 ER・ゴルジ体・液胞・初期エンドソーム・後期エンドソーム SNARE タンパク質について、大量発現・精製系を確立した。これら多様な細胞内膜交通の中心的因子として機能する SNARE ファミリーの精製タンパク質を用いて、人為的に SNARE の組合せを変えた多様な再構成 SNARE プロテオリポソームを調製し、プロテオリポソーム膜融合アッセイにより全 14 種類の SNARE タンパク質の膜融合選択性への寄与を解析した。この再構成系を駆使した解析により、SNARE の 4 つのサブファミリー（Qa-, Qb-, Qc-, R-SNARE）の中で、R-SNARE の寄与は非常に少なく、Qabc-SNARE の適切な組み合わせが選択的な膜融合に必須であることを初めて見出した。また SNARE プロテオリポソーム膜融合の選択性が、単純な SNARE-SNARE 複合体形成能に依存しないことを実証した。さらに現在、再構成 SNARE プロテオリポソームによるアプローチを、SNARE 単独から SNARE シャペロン Sec1/Munc18 ファミリー、Rab GTPase、テザリング因子群をも含む、より細胞内環境を再現する再構成系の構築に着手している。今後、それら新たな再構成系の包括的な機能解析により、細胞が自身の多様で複雑な細胞内膜交通網を、どのような戦略で時空間的に厳密に制御しているかを明らかにしていく。

2. 細胞内膜融合マシナリーと膜出芽マシナリーの機能的相互作用：実際の細胞内オルガネラにおいては、「オルガネラ膜融合マシナリー」と「オルガネラ膜出芽・分裂マシナリー」は個々のオルガネラ膜上に共存して各々の機能を発現しているはずである。そして、絶え間ない膜融合反応と膜出芽反応が行われる細胞内膜交通（メンブレントラフィック）が、時空間的に厳密に制御されるためには、両者（膜融合マシナリーと膜出芽マシナリー）の間にオルガネラ膜上における機能的相互作用が存在すると考えられる。我々は、小胞体 ER 膜に局在する COPII 複合体をはじめとする小胞膜形成・出芽に必須のコートタンパク質複合体群を研究対象とし、それらの膜融合マシナリー共存下での機能解析を目指している。現在まで、ヒトおよび出芽酵母をモデルに、様々なコートタンパク質複合体・サブユニット群の精製蛋白質の大量調製を精力的に進めている。

2-3 蛋白質高次機能学研究部門

2-3-1 ゲノム-染色体機能研究室

【メンバー】

教授	篠原 彰
准教授	篠原 美紀
助教	臼井 雄彦
特任研究員（常勤）	寺澤 匡博、林原 加代子
特任研究員	高木 智子、【平成 24 年度在籍者】俵元 麻貴、H.B.D.Prasada Rao、逆井 良、小谷 葉月
事務補佐員	若林 浩子、曾谷 玲子、赤路 三紀 【平成 24 年度在籍者】谷間 貴衣
技術補佐員	村上 明美、徳村 彩夏、常住 規代【平成 24 年度在籍者】梅溪 祥子、酒井 亜希
大学院学生	（生物 D3）Mohammad Bani Ismail、Santosh Gothwal、（生物 D2）Challa Kiran、（生物 D1）Jagadeeswara Rao Bommi、東出 望花、 （生物 M2）辻 岳志

【研究課題】

1. 組換えに関与する蛋白質の機能、構造解析
2. 減数分裂期特異的な染色体構造の機能解析
3. ヒストン修飾と組換えの関係の解析
4. DNA 2 重鎖切断修復経路の選択機構
5. ヒトの組換え反応の解析
6. DNA 損傷チェックポイントの分子メカニズムの解明

【研究の現状と展望】

2012 年度は、真核生物の組換えの分子機構を明らかにすることを目的として、以下の成果を上げている。

1. 減数分裂期の染色体運動に核膜タンパク質 Mps3 をリン酸化するに加え、染色体構成要素であるコヒーシン、減数分裂期特異的なコヒーシンが、核膜の性質を変え、染色体運動に制御することが分かった。
2. 相同組換え反応においては、RecA ホモログである Rad51 による相同鎖検索反応が鍵になる。Rad51 の複合体形成を促進する新規の複合体(Psy3-Csm2-Shu1-Shu2)を同定した。X 線構造解析による Psy3-Csm2 2 量体構造の決定を蛋白研の中川研との共同で行った。その結果、この 2 量体がアミノ酸配列の共通性が無いにもかかわらず、Rad51 と構造的に相同であることを見出した。
3. 減数分裂期の組換えの開始反応である DNA 2 重鎖切断形成には Dot1 によるヒストン H3 の K79 のメチル化が重要な役割を果たすことを見出した。
4. DNA 損傷応答に関わるチェックポイントクランプが減数分裂期においては交叉型組換えを起こす経路に関わることを見出した。特に交叉型組換え体形成に必須の ZMM タンパク質の染色体の結合に重要な役割を果たすことを示した。
5. ヒト細胞で M 期においてトポイソメラーゼによって誘発される DNA の傷が修復される経路を同定した。

本研究室では、体細胞分裂期ならびに減数分裂期の相同組換え反応の分子メカニズムの解明に取り組んでいる。体細胞分裂期の組換えは遺伝的、分子生物学的手法や生化学的解析に加え、細胞内での蛋白質の局在、挙動を解析、減数分裂期の組換えに関してはその過程に関わる新規の遺伝子／蛋白質の同定、機能解析、並びに既存の蛋白質との関係についての解析を中心に行っている。特に、蛋白質複合体の動的集合、解離反応を理解することに加え、染色体などとの構造体との連携が中心に、組換えの分子メカニズムを明らかにすることを目標にしている。そのような点について、今後分子レベルでのさらなる詳細な解析を進める一方、立体構造解析等の原子レベルでの組換えの理解の研究にも着実に成果を上げつつあり、より力を注ぎたい。さらに、バイオインフォマテックスなどの新しい分野との融合に領域を取り組みことに加えて、ヒトなどの高等真核生物での組換えの系の解析も視野に研究を展開すべきと考えている。

2-3 蛋白質高次機能学研究部門

2-3-2 神経発生制御研究室

【メンバー】

教授 吉川 和明
助教 長谷川 孝一
藤原 一志郎
技術補佐員 今田 一美
共同研究員 望月 秀樹（阪大医）、谷浦 秀夫（立命館大薬）
大学院学生（生物 D3）南出 良平、（生物 D3）Ibrahim Gur、（生物 D3）橋長 秀典、（生物 D2）藤本 泉、（生物 M2）奥西 亮太、（生物 M2）片山 雄太、（生物 M1）中嶋 絵里
【平成 24 年度在籍者】（生物 D3）黄 振宇、（生物 D2）Carlos Assis、（生物 D1）柏木 裕呂樹、（生物 M2）谷川 新悟、（生物 M2）瀬戸口 良

【研究課題】

哺乳類ニューロンの分化と生存を制御する分子機構

【研究の現状と展望】

当研究室では哺乳類ニューロンの発生と生存を制御する分子機構の解明を目指している。とくに、ニューロン（神経細胞）が神経幹細胞から分化して細胞分裂を終了し、固有の機能をもつようになる現象に注目して研究を行っている。この最終分化と呼ばれる現象を制御する分子機構を手がかりにして、脳の発達やその異常としての脳疾患の分子機構を明らかにしたい。これら研究には、細胞やモデル生物の遺伝子を操作することによって、その遺伝子がコードする蛋白質の機能を明らかにするという手法を用いている。

我々が 1991 年に見いだした Necdin は、ニューロンや骨格筋などの分裂終了細胞が最終分化をする際に発現される蛋白質である。Necdin の機能は、そのターゲットとなる蛋白質の面からも窺える。たとえば、Necdin は、細胞増殖に関わるガンウイルス蛋白質 Large T 抗原、E1A、や転写因子 E2F1、E2F4、p53、FoxO1、また、ニューロン分化に関わる神経栄養因子受容体 TrkA、p75NTR やホメオドメイン蛋白質 Dlx/Msx ファミリーなどと相互作用する。これらの蛋白質間相互作用とその生理的意義に関する一連の研究によって、Necdin は細胞増殖を抑制して、ニューロンの最終分化の誘導と維持に働いていることが明らかになった。特に、Necdin は、ニューロンの分化に重要な転写因子などの核蛋白質と複合体を形成して、ニューロン分化を促進して安定化する機能をもつ。また、ニューロン死はアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の他にも正常な脳発生の初期にも大量に起こるが、Necdin や Necdin 類似 MAGE ファミリー蛋白質は、細胞増殖抑制因子や神経栄養因子受容体と結合して、ニューロンのアポトーシスを制御することも明らかになった。一方、Necdin はニューロンに限らず、造血幹細胞などの非神経組織に存在する幹細胞にも発現しているため、これらの幹細胞の増殖と分化を制御している可能性もある。最近、我々は、脂肪組織中に存在する間葉系幹細胞が脂肪細胞に分化する際にも Necdin が重要な働きをすることを見出した。さらに、Necdin は胎仔期のニューロンの分化と生存の制御だけでなく、成体神経新生においても働いている可能性がある。今後、神経発生系で得られたデータと比較することで、幹細胞の増殖と分化における Necdin の機能を明らかにしたい。

Necdin はガン免疫に関係する MAGE (melanoma antigen) ファミリーに属するが、マウスやヒトなどの哺乳類（真獣類）では MAGE ファミリー蛋白質は 30 種類以上存在することが知られている。MAGE ファミリーはガン免疫療法への応用から研究が盛んに行われているが、Necdin 以外の MAGE 蛋白質の機能については殆ど明らかにはなっていない。興味深いことに、哺乳類では多数存在する MAGE ファミリー遺伝子は、哺乳類以外の脊椎動物や無脊椎動物のゲノム中では、ただ一種類しか存在しない。つまり、MAGE 遺伝子は哺乳類になってから急激に進化したことになる。ショウジョウバエの MAGE は、神経幹細胞やニューロン前駆細胞に発現しており、MAGE 遺伝子は神経系の進化に関与していることが推定される。脳が急速に進化したのは哺乳類になってからであり、MAGE ファミリー遺伝子の進化過程とも一致する。MAGE ファミリーの中でも、Necdin に類似した MAGE 蛋白質のサブファミリーは、Necdin と同様の機能をもつことが予想される。そこで、Necdin をはじめとする MAGE ファミリー蛋白質の細胞増殖、分化、死（アポトーシス）などにおける役割を、動物個体や培養細胞の遺伝子を操作することによって検討している。一方、Necdin は哺乳類に特徴的なゲノムインプリンティングによって母性染色体上の遺伝子がメチル化を受けて不活性化されており、父性遺伝子だけが発現している。近年、Necdin は、プラダー・ウィリー症候群（Prader-Willi syndrome）の原因遺伝子の候補として注目されている。この疾患は、ゲノムインプリンティングが関与する脳の発達障害として、最初に明らかにされたものであり、医学上も重要なものである。そこで、父性 Necdin 遺伝子欠損マウスを樹立し、内在性 Necdin がニューロンの発生分化や生死に及ぼす影響を解析している。この変異マウスを用いて、Necdin とその結合蛋白質の相互作用に関する情報に基づき、Necdin の欠損が脳形成や行動などの高次神経機能に及ぼす影響を明らかにしたい。

Necdin は種々の蛋白質と結合することによって、自身または結合蛋白質の翻訳後修飾に関与している可能性もある。蛋白質翻訳後修飾の中でも、リジン残基に起こるアセチル化、SUMO 化、ユビキチン化などの修飾は蛋白質の分解や細胞内移動に関与することが示唆されている。Necdin は蛋白質脱アセチル化酵素である Sirt1 と結合して、結合蛋白質 p53 や FoxO1 の脱アセチル化を促進する。リジン残基の脱アセチル化は、それに引き続いて起こる SUMO 化、ユビキチン化修飾の引き金になる可能性がある。そこで、蛋白質の in vitro 修飾反応系を確立し、生成物を質量分析法によって解析することにより、修飾を受けるリジン残基を同定し、その修飾様式を明らかにする予定である。一般的に細胞増殖の制御に関わる蛋白質は、SUMO 化によって細胞内局在が変化し、ユビキチン化された蛋白質はプロテアソーム系で分解を受ける例が多い。したがって、necdin 自身も SUMO 化やユビキチン化による修飾を受けて、細胞内局在を変えたり、分解されたりすることで、機能が停止する可能性がある。このような考えに基づき、Necdin による蛋白質修飾がニューロンの生存能の強化や幹細胞の増殖・分化のスイッチとして働くことを証明する。このように、Necdin が哺乳類において、ニューロンのみならず種々の幹細胞で、普遍的な役割を果たしていることを明らかにしたい。

2－3 蛋白質高次機能学研究部門

2－3－3 分子発生学研究室

【メンバー】

教 授	古川 貴久
准教授	大森 義裕
助 教	佐貫 理佳子
特任研究員	水橋 孝治、加藤君子、杉田祐子
技術補佐員	谷 昭子、門脇 美輝子、石丸 藍子、斉岡 志子、東島 陽子、長谷川 桂
事務補佐員	阿部 弘子
共同研究員	疋田 貴俊（京大医）、金田 誠（日本医科大）、上野真治（名古屋大医）
大学院生	（京大 D4）入江 彰一、（京大 D4）茶屋 太郎、（京府医大 D3）岡本（弘中）志央、（京大 D2）渡邊 哲史、 （医学 D1）Mrinmoy Chakrabarty、（大阪市大 M2）山崎 竜史、（生物 M2）名定 優、（生物 M1）今井 航、 （生物 M1）北村 民樹、（生物 M1）笠 知晴、（医学 M1）南 卓矢、（生命 M1）小塚 孝司

【研究課題】

1. シナプス形成の分子機構の解析
2. マイクロ RNA(miRNA)による中枢神経系の遺伝子発現制御メカニズムの解析
3. 神経細胞分化に関わる分子システムの解析
4. 繊毛(cilia)の形成機構と神経系における機能
5. 遺伝子改変マウスの作製と視覚生理機能の解析

【研究の現状と展望】

当研究室は、脊椎動物の中枢神経系発生の分子機構を分子生物学、生体工学、組織学、生理学など幅広い方法論を駆使して解明し、神経系の構築と機能発現の原理を解明することを目指しています。ゲノムに刻まれた遺伝プログラムが、いかにして神経細胞を作り、正確な神経回路を形成し、生体での神経生理機能につながるのかを網膜視覚系を主なモデルシステムとして研究を進めています。さらに、遺伝子から生理機能までの各ステップの異常がどのように人の病気につながり、それをどのように解決できるかといった医学的問題への貢献も積極的に進めています。私たちは、中枢神経系発生の「遺伝子から個体生理機能・ヒト疾患までの統合的解明」を目指しています。

2-3 蛋白質高次機能学研究部門

2-3-4 細胞核ネットワーク研究室

【メンバー】

准教授	加納 純子
事務補佐員	松本 明日香
技術補佐員	田中 麻紀子
特任研究員	田代三喜、村山真一
大学院生	(生物 M2) 坂 琢人、(生物 M2) 宮森 純輝

【平成 24 年度在籍者】

特任研究員	藤田 生水
大学院生	(生物 M2) 杉本 静香、(生物 M2) 西原 祐輝

【研究課題】

1. テロメア結合タンパク質複合体ネットワークの解明
2. テロメア隣接領域の機能解明
3. ストレスシグナル伝達経路における Tel2-PIKK 蛋白質ネットワークの機能解明

【研究の現状と展望】

真核生物の線状染色体末端に存在する構造体であるテロメアは、特殊な繰り返し配列を含むテロメア DNA とそれに結合する様々なタンパク質からなり、染色体末端保護、細胞寿命制御、減数分裂期の正常な進行維持などの様々な機能を果たしている。

1. テロメア結合タンパク質複合体ネットワークの解明: Rap1 は真核生物において広く保存されたテロメア結合蛋白質であり、多くのテロメア機能を果たしている。我々は、分裂酵母の Rap1 を中心とした蛋白質複合体の機能解明を行っている。Rap1 と相互作用する因子を yeast two-hybrid アッセイおよび Rap1 免疫沈降物の mass 解析によって同定した。候補因子のうち、Dfp1 は DNA 複製に必須の蛋白質であることから、現在、Rap1 と DNA 複製との関係について解析している。また、新規蛋白質 Rip6 は、テロメアにおける DNA 損傷応答において重要な役割を果たしていることが明らかになった。さらに、Rap1 蛋白質の翻訳後の安定性にも必要であることがわかった。一方、Rap1 がカゼインキナーゼ II によってリン酸化されることを見いだしている。リン酸化部位をすべてアラニン (非リン酸化型) に置換した Rap1 は、核膜蛋白質と相互作用することができなくなっていたことから、Rap1 のリン酸化がテロメアの核内配置において重要な役割を果たしていることが示唆された。

2. テロメア隣接領域の機能解明: テロメアに隣接する染色体領域には、サブテロメアが存在している。サブテロメアは多くの真核生物において見られるが、その機能はほとんどわかっていない。そこで、分裂酵母においてサブテロメア (約 50 kb) をすべて欠損させた株を作製した。その結果、通常サブテロメアに形成されるヘテロクロマチン構造がサブテロメア隣接領域に侵入しており、その領域における遺伝子の発現が抑制され、ストレス応答に障害が生じていた。従って、サブテロメアは染色体内部の遺伝子発現の維持のために必要であることが明らかになった。一方、M 期においてスピンドルチェックポイントの活性化に必要な Sgo2 タンパク質が間期にサブテロメアおよびサブテロメア隣接領域に局在する意義やメカニズムについて解析を進めている。これまでに、Sgo2 がテロメア隣接領域の late origin (S 期後期に発火する複製開始点) の発火タイミングを制御すること、テロメア隣接領域の特殊なクロマチン構造維持に必要であることを見いだしている。

3. ストレスシグナル伝達経路における Tel2-PIKK 蛋白質ネットワークの機能解明: Tel2 は真核生物に広く保存された蛋白質であり、元々出芽酵母においてテロメア DNA 制御因子として同定された。我々はこれまでに、すべての PIKK ファミリー蛋白質 (ATM, ATR, TOR, TRRAP) と相互作用することを明らかにした。しかし、Tel2 の機能、Tel2 と PIKK との相互作用の分子メカニズムや、その相互作用の生理学的意義については、不明な点が多く残されている。そこで我々は、Tel2 のカゼインキナーゼ II によるリン酸化部位を同定し、その生理学的意義について解析している。また、Tel2 の発現を抑制させた際に PIKK の蛋白質量が減少することを見いだした。現在、Tel2 と安定な複合体を形成する Tti1, Tti2 蛋白質と PIKK との関係についても解析を進めている。

2-3 蛋白質高次機能学研究部門

2-3-5 体内環境統合蛋白質研究グループ

【メンバー】

准教授 奥村 宣明

【研究課題】

1. 哺乳類のジペプチド代謝関連酵素の構造と生理機能の解析
2. プロテオミクス的手法による生体試料およびリコンビナント蛋白質の分析法の開発と応用

【研究の現状と展望】

1. 哺乳類の筋肉と脳に存在するジペプチド、カルノシン（ β -アラニル-L-ヒスチジン）の代謝の解析：哺乳類の代謝の恒常性は自律神経系、内分泌系、およびそれらを統合する中枢神経系によるダイナミックな調節機構によって維持されている。これまでに、視床下部による代謝調節の解析を行う中で、カルノシンを脳内に投与すると自律神経活動が影響をうけること、また、それに視床下部 SCN およびヒスタミン神経系が関与することが示された。しかし、その作用機構、ならびにカルノシンの合成と分解に関する酵素類は不明であった。カルノシンは通常のジペプチドと異なりほとんどのペプチダーゼで分解されず、このことがカルノシン固有の機能と密接に関与していると考えられる。そこでわれわれは、カルノシンを分解する酵素の探索を行い、金属ペプチダーゼ CN2 がカルノシンを分解できることを明らかにした。さらに、CN2 が視床下部の中でヒスタミンニューロンの存在する結節乳頭核に高濃度で存在することが明らかになり、脳内でのヒスタミン合成にカルノシン等のジペプチドの代謝が関与することが示唆された。さらに、CN2 の X 線結晶構造解析を行い、CN2 が結晶中でダイマーの形態をとること、また、ダイマー間の相互作用を酵素反応に必要とするユニークな構造をしていることなどが示唆された。さらに、質量分析計 (ESI-MS) を用いてインタクトな CN2 の複合体の解析を行い、CN2 がダイマーとして検出されること、酵素活性にダイマー形成が必須であることなどを裏付ける結果が得られた。さらにこの反応機構が CN2 のみならず、CN2 の属するメタロペプチダーゼ M20 ファミリーに共通するものであることが示唆された。質量分析による蛋白質複合体の解析は、蛋白質-蛋白質複合体のみならず、蛋白質の金属やリガンドとの結合の解析などへの応用も可能なことから、蛋白質の活性とそれらとの相互作用を解析する有力な方法のひとつであると考えられる。今後、質量分析を用いた蛋白質複合体解析をさらにすすめる予定である。

また、CN2 はカルノシン以外のペプチドにも分解するものがあり、その基質特異性が CN2 のペプチド代謝における機能と密接に関連していると考えられるが、これまで基質特異性は系統的には示せていなかった。最近、われわれは種々の条件における CN2 の基質特異性を解析し、これもとづき CN2 の生体内での役割の解析を進めるとともに、その近縁蛋白質の CN1 との比較を行っている。

2. プロテオミクス的手法による生体試料およびリコンビナント蛋白質の分析法の開発と応用

最近 10 年余りの間に質量分析法はプロテオミクスの発展の中心として大きく発展したが、その一方で実際の解析への応用については様々な課題と可能性が残されている。われわれは、病理学、診断学、細胞生理学などの分野での個別の課題における問題解決に取り組んでいる。また、構造生物学のための組換え体蛋白質の特性評価を、各種の既存の方法を組み合わせることで実施するとともに、新たな方法論の開発を行う予定である。

2-4 蛋白質国際統合研究部門

2-4-1 国内客員研究室

【メンバー】

招へい教授 河田 康志

【研究課題】

蛋白質の安定性と構造変化に関する研究

【研究の現状と展望】

蛋白質の機能発現にはその立体構造形成が不可欠である。細胞内外で様々な蛋白質の立体構造形成を助ける分子シャペロンは大変重要であり、その機能発現機構の解明は注目される。一方で、蛋白質の立体構造が何らかの原因で壊れたり、元々立体構造を形成しない蛋白質も多く存在しており、これらの蛋白質は不溶性の凝集体を形成しやすいことが分かっている。中でも、パーキンソン病発症原因に関係している α シヌクレインは、特定の立体構造をとらない天然変性蛋白質であり、高濃度で長時間経過すると β 構造に富んだアミロイド線維という凝集体を形成する。このアミロイド線維形成過程において細胞毒性が呈される。蛋白質の形の変化がどのようにして起こり、細胞毒性を示すのか、最終的なアミロイド線維はどのように形成されるのか、そしてそれらが細胞機能とどのように関わっているのかを蛋白質科学的に明らかにしたい。

【メンバー】

招へい教授 橋本 博

【研究課題】

DNA損傷トレランスの構造生物学的研究

【研究の現状と展望】

DNA 損傷トレランスは、DNA 損傷による複製の停止を回避する仕組みであり、その破綻はがん化や老化の原因となる。しかし一方では、DNA 損傷トレランスはがん細胞がシスプラチンなどの抗がん剤抵抗性を持つ原因であり、その分子機構を制御することはがん治療の新たな戦略になると期待できる。そこで本研究では、DNA 損傷トレランスに関わるタンパク質およびそれらの複合体の X 線結晶構造解析によって、DNA 損傷トレランスの分子機構を原子レベルの解像度で理解すると共に、創薬の構造基盤を得ることを目指す。DNA 損傷トレランスには、2つの経路「損傷乗り越え合成」と「テンプレートスイッチ」がある。今回、DNA 損傷トレランスの足場タンパク質である PCNA に結合し、損傷乗り越え合成を阻害する新規低分子化合物と PCNA との複合体の X 線結晶構造解析に成功した。その結果、この化合物がこれまでに報告のない新しい相互作用機構で PCNA と結合することを明らかにした。今後は、損傷乗り越え合成の詳細な分子機構を明らかにするために、関わるタンパク質複合体の X 線結晶構造解析を行うとともに、テンプレートスイッチに関わるタンパク質の X 線結晶構造解析も行い、DNA 損傷トレランスの統合的理解を目指した構造生物学的研究を進めていく。

2-4 蛋白質国際統合研究部門

2-4-2 特任教授研究室

2-4-2-1 阿久津研究グループ

【メンバー】

客員教授 阿久津 秀雄

【研究課題】

1. H^+ -ATP 合成酵素の構造・機能解析

2. 電子伝達タンパク質の構造・機能解析

【研究の現状と展望】

1. H^+ -ATP 合成酵素の構造・機能解析

H^+ -ATP 合成酵素は生体エネルギー変換系の最終段に位置する巨大膜タンパク質複合体である。本酵素は回転と触媒反応が結びついているところに特徴がある。われわれはこれまで F_1 複合体における回転触媒機構の研究を行ってきたが、現在は膜に埋まっている F_0 における回転機構の研究へと重点を移している。すなわち、研究の困難な膜内在 F_0 中のサブユニット c-リングの構造と機能を明らかにすることを当面の目標としている。特に、プロトン移動とリングの回転の機構に興味を持っている。膜に埋まったタンパク質系の解析は F_1 の解析に用いた溶液 NMR を使うことは困難であるので、固体 NMR を中心的な方法として用いている。しかし、大きな構造体の解析には他の方法の活用も欠かせない。

固体 NMR 解析法の開発と併せて、まずは生化学的に最もよく研究されている大腸菌サブユニット c (EF_0c) を用いた研究を行った。 $^{13}C, ^{15}N$ 均一標識 EF_0c を調製して固体 NMR による解析に取り組んだ。帰属された化学シフトから得られた二面角は提案されているヘアピン構造に近かった。そこで、二つの核だけを選択的に ^{13}C 標識した EF_0c を相本教授に化学合成していただき、その核間距離測定を行った。結果は現在提案されているリング構造モデルと矛盾した。また、 EF_0c -リングと脂質の磁化移動を用いて脂質膜表面に露出しているアミノ酸残基を調べたところ、 EF_0F_1 での c-リングとサブユニット a との架橋実験 (Fillingame ら) の結果と一致した。これらの構造データを基に構造モデルを得て論文発表を行った。NMR の特徴を生かして機能との関係をあきらかにするために、膜中におけるサブユニット c と脂質の相互作用を脂質重水素のダイナミクス解析により調べた。その結果、液晶状態では脂質分子は c リング表面を脂質分子であるかのように認識しており、回転の摩擦によるエネルギーの損失が非常に少ないことが示唆された。次により安定な好熱菌のサブユニット c (TF_0c)-リングを用いて詳細な解析を進めている。 $^{13}C, ^{15}N$ 均一および部分標識 TF_0c -リングをインタクトなままで精製する方法を確立した。さらに、コムギ胚芽無細胞系における TF_0c の発現系を開発し、これをリングとして脂質膜に再構成することに成功した。これらの試料を用いて固体 NMR スペクトルを測定し、c-リングの構造解析に取り組んでいる。現在、距離情報、角度情報などを得て構造解析に取り組んでいる。

2. 電子伝達タンパク質の構造・機能解析

電子伝達タンパク質は生物のエネルギー変換において重要な働きをしているが、われわれは多ヘム c 型シトクロムタンパク質に注目して研究を進めてきた。特に、4ヘムタンパク質であるシトクロム c_3 を中心に解析を進めてきた。これについては大腸菌の発現系が十分に機能しないので、*Shewanella* を宿主とする発現系を開発し、多くの成果を上げてきた。現在、これを用いて発現させたさまざまな変異体について酸化還元電位と構造の関係を調べている。このシトクロムは著しく低い酸化還元電位を持つことを特徴とするが、その機構に迫ることをめざして酸化型タンパク質の構造解析に取り組んでいる。

2－4 蛋白質国際統合研究部門

2－4－2 特任教授研究室

2－4－2－2 月原研究グループ

【メンバー】

客員教授 月原 富武

事務補佐員 筒井 美穂

【研究課題】

1. チトクロム酸化酵素の高分解能及び時分割 X 線結晶構造解析による酸素還元とプロトン輸送機構の解明
2. 細胞内、細胞間の情報・物質輸送に関わる生体超分子の X 線結晶構造解析による輸送機構の解明
3. X 線自由電子レーザーによる結晶構造解析法の開発

【研究の現状と展望】

生体内には蛋白質をはじめ数多くの生体物質が原子レベルの正確さで決まった構造をとって、精巧な働きをしている。これらの高度に制御された働きによって、生命の営みが支えられている。X 線結晶構造解析は分子量 1 千万を越える生体超分子の構造決定を原子レベルで行うことが出来る唯一の手法であり、この方法を極めて、生命の営みの原子機構を明らかにすることを目指している。具体的には、上記の生体超分子を研究対象にして X 線による構造解析に基づいて、巨大で複雑な蛋白質の場の中で営まれる化学を解き明かして生命の理解を深める研究を行っている。

チトクロム酸化酵素の研究では H パスプロトンポンプ説を提唱して、酸素還元のエネルギーを利用したプロトンポンプ機構の解明に迫っている。その説では 2 つの活性中心であるヘム a₃ とヘム a がそれぞれ酸素還元とプロトンポンプを担う見事な役割分担を行っている。その役割分担の仕組みを各反応ステップの高分解能 X 線結晶構造解析によって明らかにしている。更に X 線自由電子レーザー(XFEL)施設 SACLA の運用が始まり、反応の各ステップ間の構造変化を追跡する時分割構造解析によって、プロトンポンプ機構の解明を行う研究を開始した。また、XFEL による回折強度測定では新しいデータ処理法の開発も行っている。蛋白質結晶構造解析の新しい展開が期待できる。

物質輸送の研究では、核膜孔を介した pre-microRNA の輸送に関わる Exportin-5:RanGTP:pre-microRNA 複合体 (*Science*, 2009)、核近傍から細胞内の輸送に関わると思われる Vault (*Science*, 2009)、細胞間輸送と細胞接着に関わるギャップ結合チャネル(*Nature*, 2009)の構造決定に成功し、それぞれの仕組みの研究に大きく踏み出すことが出来た。しかし、いずれも詳細な働きの仕組みを解き明かすのは十分な分解能には到っていない。さらに高分解能の構造を決めると共に輸送機構とその生理的役割について理解を深める研究を行っている。

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-1 機能・発現プロテオミクス研究室

【メンバー】

教授 高尾 敏文
特任研究員 栗田 ちひろ、福田 正史
技術補佐員 宮原 美香、中島悦子
共同研究員 藤井 順逸（山形大）、西河 淳（農工大）、富田 毅（東京女子医大）
大学院学生 （生物 D3）井口 誠士、（鹿児島連合農学研究科 D3）吉田莉菜子、（化学 D3）カロリネ・ドンゼリ・ペレイラ、化学（D1）汪 洋、生物（M2）岡村嘉人、化学（M1）安東 友繁、（フロンティアラボ、M2）アレクサンダー・ホーグレーベ

【研究課題】

1. 質量分析による蛋白質一次構造解析のための化学的手法、及び、解析ソフトウェアの開発
2. 質量分析による蛋白質翻訳後修飾の構造解析
3. プロテオミクスによるバイオマーカー探索に関する研究
4. 質量分析におけるペプチド、糖鎖のフラグメンテーションに関する研究
5. 高感度／高精度質量分析のためのハードウェアの開発

【研究の現状と展望】

蛋白質の一次構造および翻訳後修飾を微量かつ高精度で解析するには、化学・分析的手法、ならびに、質量分析に関するハード・ソフトウェアの開発研究は必要不可欠である。我々は、質量分析による蛋白質の構造解析、並びに、プロテオミクス研究を推進するために、上記研究課題を主たる目標としている。これらの開発研究の応用として、バイオマーカーの探索や蛋白質翻訳後修飾の解析研究に力を注いでいる。特に前者では、尿や胆汁等の体液に存在する蛋白質・ペプチドを効率よく単離、同定するための方法や蛋白質の構造や量変動を解析するための方法を開発し、種々の病態と関連するバイオマーカー探索に応用、展開している。以下に主な成果を列挙する。

1. 質量分析による蛋白質一次構造解析のための化学的手法、及び、解析ソフトウェアの開発に関する成果
 - ① 安定同位体 (^{18}O) 標識による蛋白質の Asn-Gly 配列における脱アミド化・イソ化度評価法の開発(2012)
 - ② アフィニティートラップゲル電気泳動法(2010)
 - ③ 選択的 N 末端ブロックペプチド単離法(2008)
 - ④ 解析ソフトウェア：①定量プロテオミクス解析ソフトウェア（2004、Web 公開、市販）②モチーフ配列検索エンジン（2005、Web 公開）③頻度解析ソフトウェア（2010）④スペクトル解析ソフトウェア（2011）
2. 質量分析による蛋白質翻訳後修飾の構造解析に関する成果
 - ① 概日リズムに関わる蛋白質 (KaiC) のリン酸化部位 (Ser431 と Thr432) の決定(2004)とリン酸化の変動解析(2007)
 - ② ヒト由来トランスフェリンにおける新規糖鎖結合部位と糖鎖構造（2004）
 - ③ 新規脂質修飾の発見：ファルネシル化、ミリストイル化、ラウロイル化（トランスデュシン、1991,1992）；フォスファチジルエタノールアミン化 (Atg8、2000) ；パルミトレオイル化 (Wnt、2006, 2013)
3. 各種疾患患者の尿や尿路結石、胆汁を用いてのバイオマーカー探索に関する成果（2012, 2013）
4. 質量分析におけるペプチド、及び、糖鎖のフラグメンテーションに関する研究成果
 - ① トリメチルリシンにおける新規フラグメンテーション(2003)
 - ② Met(O)における特異的フラグメンテーション（1999, 2000）
5. 高精度質量分析のためのハードウェアの開発に関する成果
 - ① パルス高電圧印加方式デュアル ESI スプレーヤーを考案（2005）→精密質量測定

展望：生理的条件における蛋白質複合体の質量分析法を確立し、機能構造（活性）を保持したネイティブ状態での測定を目指す。

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-2 分子創製学研究室

【メンバー】

教授 高木 淳一
准教授 岩崎 憲治
助教 北郷 悠
特任助教 松永 幸子
技術専門職員 川上 恵子
事務補佐員 中野 真有美、境 美絵
学術振興会特別研究員 新留 穂香
特任研究員 三原 恵美子、的場 京子、鈴木 慶、有森 貴夫、平井 秀憲、海津 正賢、寒川 剛
大学院学生 (生命 D2) 藤井 勇樹、(生物 D2) 井澤 良太
(生物 M2) 福山 友紀、(生命 M1) Zuben Patrick Brown、(生物 M1) 守永 健一

【平成 24 年度在籍者】

大学院学生 (生物 D3) 寒川 剛、(生物 M2) 清原 丈嗣、北村 聡美、(生命 M2) 安田 拓郎

【研究課題】

1. 細胞接着因子や神経系の分化・形態形成因子、及びそのレセプター細胞外領域の構造・機能解析
2. 構造情報を元にした新規蛋白質分子の創製
3. 電顕、光顕、X 線など複数の手法を組み合わせた「相関構造解析法」の開発
4. 「高難度」蛋白質の発現と精製、およびそのための独自のツール開発
5. 電子顕微鏡イメージングによる不均一な構造の三次元可視化

【研究の現状と展望】

当研究グループでは、「生体膜」近傍での生物学的現象を蛋白質構造化学の目で切り取り、生物学研究の新たなステージを切り開くため、最新の構造生物学的手法を駆使した研究を行っている。そのために用いる構造生物学的手法は X 線結晶構造解析と電子顕微鏡イメージングである。それらに用いるタンパク質試料の調製（発現と精製）や、巨大で不安定な複合体を結晶化する技術という点でまだ改良の必要な点が数多くある。また後者は、他の構造生物学的手法にくらべてそのポテンシャルを最大限に引き出すための基盤技術の確立が遅れている。当研究グループでは、個々の生物学的課題を解明する研究と平行して、これらのハイエンド解析を可能にするための技術開発にも同様に力をいれ、「欲しい技術は自ら開発する」という哲学のもとに、「日本発の新しい構造生物学の潮流を作り出すことを目指している。主な成果は以下の通り。

1. 細胞接着因子や神経系の分化・形態形成因子、及びそのレセプター細胞外領域の構造・機能解析：ほ乳類の脳の層構造形成因子であるリーリンとそのニューロン上の受容体 AporER2 の細胞外領域全長の複合体や、Wnt シグナル伝達系で働く補助受容体 LRP6、そしてアルツハイマー病のリスクファクターとして注目を集めている LR11/sorLA のアミロイド β ペプチドとの複合体などの構造を、電子顕微鏡と X 線結晶構造解析によって明らかにした。

2. 構造情報を元にした疾患メカニズムの解明：前述の sorLA について、早期発症型アルツハイマー病患者に見られる点変異をもつ組み換え蛋白質を作成し、アミロイド結合の消失を確認することで、発症機構を立体構造レベルで説明することに成功した。また、遺伝性の網膜変性症患者で見つかったセマフォリン 4A 蛋白質の点変異について、立体構造モデルからその構造不安定化効果を予想し、変異実験と組み合わせで病因を突き止めた(Nature Commun. 2013)

3. 創薬ターゲット分子に結合する新規バインダーの探索：様々な疾患の原因となる受容体やシグナル分子にたいし、抗体や低分子、ペプチドなどさまざまなフォーマットのバインダーを探索した。これまでに、骨粗鬆症に関わる破骨細胞上の受容体プレキシシン B1 や、アルツハイマー病発症に関わる責任酵素である γ シクレターゼ複合体の構成因子ニカストリンに対する高親和性のバインダーの取得に成功した。これらは蛋白質との複合体で結晶構造解析に利用するだけでなく、前者についてはシグナル伝達を阻害する活性も見いだされ、治療法の開発につながる可能性が出てきている。

4. 「高難度」蛋白質の発現と精製、およびそのための独自のツール開発：上記のような研究を進めるための基盤技術として、大腸菌での高率な可溶性発現と巻き戻しを可能にする全く新しい原理の融合タグシステム、FATT タグシステムを開発した(Protein Science 2013)。また、高等生物細胞の発現系で得られた微量蛋白質の効率的精製のために、超高親和性の新規アフィニティタグシステム (PA タグ) の開発に成功した。

5. 電子顕微鏡イメージングによる不均一な構造の三次元可視化：計算機シミュレーションや生化学、X 線結晶構造解析、最新の X 線自由電子レーザー等とのインターフェースを開発することで、電子顕微鏡イメージング技術をより高次情報取得のためのツールとして役立てる技術の開発を行った。

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-3 超分子構造解析学研究室

【メンバー】

教授	中川 敦史
准教授	鈴木 守
助教	山下 栄樹、天野 まゆみ
特任助教	東浦彰史、竹下浩平
技術補佐員	勝谷 拓也
事務補佐員	河合 未奈子
特任研究員	池田 悦子、尾崎 健、成田 宏隆、松田 真、山澤 龍治、米原 涼
共同研究員	中野 博明（兵庫医療大学）、西野 達哉（国立遺伝学研究所）、山本 幸治（九州大学大学院農学研究院）、 飯島 洋（日本大学薬学部）、梅名 泰史（大阪市立大学複合先端研究機構）、 岩下 新太郎（いわき明星大学薬学部）
大学院学生	（生物 D3）海老澤 慧嘉、（高分子 D2）中石 雄一郎、（生物 D2）Widhi Dyah Sawitri、（生物 D1）松本 愛弥、 （高分子 M2）小林 武、（生物 M2）中村 憲章、藤岡 美貴、（生命機能 D2）江原 和也、村上 満理奈、 （生物 M1）熊野 亘、（高分子 M1）住田 一真、（生命機能 D1）梶浦 直起、（化学 B4）堤 研太

【平成 24 年度在籍者】

大学院学生	（生物 D3）原田 健一、（高分子 M2）板倉 勇太

【研究課題】

1. 生体超分子複合体および蛋白質の X 線結晶構造解析
2. 生体超分子複合体の構造解析法の開発

【研究の現状と展望】

1. 生命現象の理解のために重要な生体超分子複合体および蛋白質の X 線結晶構造解析

我々の研究室では、生命現象を原子レベルで理解していくことを目的として、X 線結晶構造解析法を用いて、数多くの蛋白質や核酸などが会合して機能している生体超分子複合体や様々な蛋白質の原子構造の決定と原子構造に基づく機能解明に関する研究を進めている。現在ターゲットとしている主な分子は、植物レオウイルス、薬剤排出蛋白質複合体、脳・神経系関連蛋白質、自然免疫関連蛋白質、膜電位センサー蛋白質、核輸送蛋白質複合体、エピジェネティクス関連蛋白質などである。タンパク 3000 プロジェクトで構築した研究ネットワークを継続した共同研究プロジェクトや、ターゲットタンパク研究プログラムで採択された研究テーマについての構造生物学研究も継続して進めている。

2. 生体超分子複合体の構造解析法の開発

本研究室では、生体超分子複合体結晶の回折強度測定に最適した専用の放射光ビームラインを SPring-8 に設置し、運営を行っている。本ビームラインは、生体超分子複合体結晶の回折強度データを高精度に短時間で測定することを目標として設計しているが、通常の蛋白質結晶の回折強度データ収集も簡単に行うことができる。放射光ビームラインはサイエンスの進歩に伴って常に高度化を続けていく必要があり、ハードウェア・ソフトウェアともに継続して高度化を進めている。また、本ビームラインは、全ビームタイムの約半分の時間を共同利用に供し、国内外の大学・研究機関に所属する研究者に利用されている他、台湾・国立放射光科学研究センターとの共同研究協定に基づいて、台湾放射光施設との相互利用や技術交換を行うなど、国内外の蛋白質結晶学分野のコミュニティに対して貢献している。さらに、X 線自由電子レーザー施設 SACLA を利用した、結晶を必要としない生体超分子複合体の構造解析法の開発も行っている。

近年飛躍的に進歩してきた蛋白質結晶学であるが、解決しなければならない問題も数多く残っている。結晶化のためのサンプル調製法や SPring-8 の生体超分子構造解析ビームラインや自由電子レーザー SACLA を利用した蛋白質や生体超分子複合体の構造解析のための方法論の開発を進めるとともに、生命現象に迫るための蛋白質や生体超分子複合体の構造解析と構造に基づく機能解明を進めていきたい。

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-4 蛋白質情報科学研究室

【メンバー】

教授	中村 春木
客員教授	肥後 順一
准教授	金城 玲
客員准教授	福田 育夫、神谷 成敏、川端 猛
助教	鷹野 優
技術職員	小佐田 高史
事務補佐員	行俊 奈津子
特任研究員	Bhaskar Dasgupta、笠原 浩太、大島 勘二、松下 勝義【平成 24 年度在籍者】、山崎 秀樹【平成 24 年度在籍者】
共同研究員	織田 昌幸（京都府立大学）、重田 育照（神戸大学）、小田 彰史（金沢大学）神谷 克政（大阪大学大学院基礎工学研究科）、松田 知己（大阪大学産業科学研究所）、米澤 康滋（近畿大学）、稲垣 冬彦（北海道大学）
大学院学生	（生物科学 D3）岩本 知之、（生命機能 D5）Jun Sotelo、（生物科学 M2）荒川 貴将【平成 24 年度在籍者】、（生物科学 M2）奥山 折緒【平成 24 年度在籍者】、（生物科学 M2）Lord Alec Magos Pasion【平成 24 年度在籍者】、（生物科学 M2）秋定 朋宏、（生物科学 M1）今田 康博、（生物科学 M1）飯田 慎仁

【研究課題】

1. 蛋白質の構造と相互作用を解析・予測するバイオインフォマティクス研究
2. 蛋白質および蛋白質・基質複合体の構造とエネルギーを数値シミュレーションによって得るための統計力学的アルゴリズムの開発と、量子化学と古典力学の連成計算を含む分子シミュレーションの実施

【研究の現状と展望】

1. バイオインフォマティクス研究：配列から構造を通した機能推定の仕組みを高度化した。具体的には、個々のリガンド結合部位を elementary motif としてデータベース化し、蛋白質機能はその組み合わせである composite motif が対応するとして統合化した。一方、分子表面の類似性検索を高度化し、All-against-all の類似性の検証によって分子表面をクラスタリングし、代表的な表面構造のデータベースを構築（eF-Patch）した。蛋白質間相互作用予測の blind contest に継続的に参加し、surfit パイプラインを用いた蛋白質複合体の立体構造予測を行って、良い成績を挙げ論文を海外の研究者と共同で執筆した。また、抗体のアミノ酸配列のみから、CDR ループを含めて高精度の立体構造モデルを構築する CASP-Antibody (Second AMA) にも参加し、好成績を挙げた。今後は、これまでに行ってきた研究開発の成果をまとめ、配列から構造を通して様々な手法で機能を推定・解析するシステムのパイプラインを確立し、web で公開する。
2. 蛋白質の分子シミュレーション計算による構造・機能研究：マルチカノニカル分子動力学計算によって自由エネルギー地形を精度良く計算して、天然変性蛋白質の Coupled Folding and Binding のメカニズムや複合体形成機序を解析することができた。また、長距離力である静電相互作用を、あるカットオフ長の半径の球上にイメージ電荷を置くことによって繰り込み、近距離相互作用のみでも良い精度で算出できる全く新たな計算手法（Zero-Dipole summation 法）を膜蛋白質や電荷の多い DNA 水溶液に応用し、GPGPU に適した分子動力学（MD）プログラムを作製して高速化した。GPGPU を高並列化した筑波大学のスパコン（HA-PACS）を利用して、100 万原子を超える Dynein 水溶液に対する長時間 MD 計算を実施し、その運動メカニズムを解析した。一方、QM/MM および QM/MD 連成計算プログラム（Platypus-QM/MD）の超並列化をさらに進め、「京」スーパーコンピュータ上で稼働させた。今後は、これまで開発してきた上記手法による大規模計算を行って、運動蛋白質や転写関連蛋白質核酸複合体のダイナミクスの解析、定量的な蛋白質間相互作用の解析、およびリボヌクレアーゼ等の酵素反応や蛍光蛋白質の発光反応の機能解析を進める。海外や若手の研究者との共同研究を密に行い、人材育成も継続的に進める。

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-5 先端計測研究室

【メンバー】

教授(兼)	中川 敦史(兼) 、高木 淳一(兼) 、高尾 敏文(兼)
准教授	池上 貴久、岩崎 憲治(兼)
特任講師	李 映昊
助教	山下 栄樹、三村 直稔
特任助教	東浦 彰史
技術専門職員	小島 愛子、川上 恵子
技術職員	乗岡 尚子(兼)
技術補佐員	高井 朋代
特任研究員	田中 宏明
奨励会奨学生	水島 良太

【研究課題】

本研究室は、蛋白質研究所が得意とする技術の高度化とその利用を進めるために、高磁場核磁気共鳴装置による構造解析を進める NMR 構造解析グループ、SPRING-8 の高輝度放射光を利用した X 線結晶構造解析を進める放射光解析グループ、電子顕微鏡を利用した構造解析を行う電子線解析グループ、さらに質量分析法などを用いた化学構造解析を支援する分子解析支援グループから構成されている。ここでは、革新的な蛋白質研究のための計測技術や装置の開発を通して、独創性が高い、より幅広い研究分野に寄与することを目指す。

【研究の現状と展望】

本研究室は、平成 24 年 4 月に、蛋白質研究所が得意とする技術の高度化とその利用を進めるために、プロテオミクス総合研究センターの改組による蛋白質解析先端研究センターの発足に合わせて設置された。ここでは、蛋白質研究所がこれまでに培ってきた様々な蛋白質解析の技術の高度化とその利用を進めることを目指し、高磁場核磁気共鳴装置を利用した NMR 構造解析グループ、SPRING-8 の高輝度放射光を利用した X 線結晶構造解析を進める放射光解析グループ、電子顕微鏡を利用した構造解析を行う電子線解析グループ、質量分析やアミノ酸配列決定などの化学構造解析を支援する分子解析支援グループの 4 つのグループが活動を行っている。最先端の機器を利用した蛋白質研究のための計測技術や装置の開発を通じた方法論の開発を行いつつ、開発した手法を基にした利用支援も行い、蛋白質研究分野に広く寄与することを目指して研究・支援活動を行っている。

放射光解析グループ（中川、山下、東浦）

【研究課題】

1. SPRING-8 の生体超分子複合体構造解析ビームライン（蛋白研ビームライン：BL44XU）の超高輝度放射光を利用した生体超分子複体の X 線結晶構造解析法の開発と、ビームラインの高度化ならびに維持・管理
2. 巨大な生体超分子複合体や微小結晶しか得られない不安定な膜蛋白質などをターゲットとした構造生物学研究

【研究の現状と展望】

本研究グループの活動の中心となる SPRING-8 の生体超分子構造ビームラインは、1999 年の設置以来、生体超分子複合体結晶からの高精度な回折強度データ収集を目指し、文部科学省予算や各種外部資金の援助により常に高度化を続けながら、世界最高の性能を維持してきた。また、微小結晶からの高精度なデータ収集法など、本ビームラインの性能を最大限に発揮できるような技術開発も進めてきている。専用ビームラインとしての特長を生かして、超好熱菌由来ウイルス様粒子、薬剤排出蛋白質複合体、核輸送蛋白質複合体など、巨大な生体超分子複合体からの高精度な回折強度データ収集を行い、それらの構造解析に成功している。また、共同利用・共同研究拠点活動として、国内外の研究者に対する利用支援も行っている。

平成 24 年度には、総長裁量経費および所内予算の支援を受けて、データ収集システムの核となる検出器の更新を行った。大阪大学が世界をリードしている生体超分子複合体の構造生物学の分野をさらに発展させるために必要な本ビームラインを世界最先端の設備として、蛋白質結晶学の分野に寄与していく。

NMR 構造解析グループ（池上、李、三村）

【研究課題】

1. 蛋白質の立体構造および運動性の解析
2. 蛋白質どうし、あるいは、蛋白質と基質との相互作用の解析
3. 関連する NMR の方法論（技術的パルス）の開発

【研究の現状と展望】

NMR は、蛋白質の立体構造や動的構造（ダイナミクス）、蛋白質どうしの相互作用を原子レベルで解析することのできる、非常に有用な手段である。ここでは、蛋白質の立体構造の決定のほか、ダイナミクスの解析、相互作用の解析、および、それらに応用するための方法論の開発などを行っている。

1. 蛋白質の立体構造の決定：立体構造を原子座標レベルで決定するには、少なくとも 3 種類の方法が知られている、X 線結晶構造解析、電子顕微鏡、NMR である。その中で NMR は、生体高分子を自然により近い溶液という状態で解析できるという点で特徴的である。そのため、一般的には結晶化が困難である柔軟な領域を多く含んだような蛋白質でも解析することができる。また、溶液をそのまま観測するので、反応の平衡過程ならびに遷移過程も検出することが出来る。最近の構造決定の例として、Csk の SH2 ドメインと Cbp のリン酸化チロシンを含む領域との複合体の立体構造を NMR で決定した。SH2 ドメインは、従来よりリン酸化 Tyr とその C-末端側後方 4 残基程度を認識するとされているが、この系では、さらに長い領域を認識していることが分かった。この結果は、従来の固定観念に反する相互作用の例として非常に意義深い。
2. 超高磁場 NMR の管理：理化学研究所横浜研究所より導入した 800MHz-NMR、および、世界最高級の 950MHz-NMR も、大きなトラブルは無く、順調に稼働している。950MHz の感度と磁場の安定性は、予想していた値をはるかに超え、現時点でも世界最高記録である。また、全国共同利用・共同研究拠点の中心的大型設備の一つとしてフル稼働し、さらに、先端研究施設共用促進事業の一環として、企業への有償貸し出しも順調に進み、産学連携の推進に微力ながら貢献できている。今後、各種マシンの分光器部分の更新や、操作ソフトウェアのバージョンアップなどが続く。これらを内部や外部からの利用者がすぐに簡単に使えるように、セットアップしていく必要がある。
3. NMR 関連講習会の充実：過去 3 年間と同様に、今年度も講習会を年に 2-3 日× 5~10 回ほど開催する。これは、主に先端研究施設共用促進事業からの支援による。講習会は基礎と応用の講義と実機を使つての実習から成り、国内外から有能な講師も招待し、10 人未満の少人数制で集中的に行う。すぐに効果を見ることは難しいが、これまでにこなしてきた質と量だけを考えても、相当に若手のアカデミックの学生、研究者、および企業の研究者の実力増進に貢献しているのではないかと感じる。

電子線解析グループ（高木、岩崎）

【研究課題】

オルガネラ・細胞レベルの分子集合体アーキテクチャーを原子構造情報から理解することを目指し、以下の二本の柱を研究課題に据えている。

1. 細胞や組織の形態観察を超えた、よりインフォーマティブな観察技術を電子顕微鏡イメージング法とその周辺技術の開発によって成し遂げる。電子線トモグラフィー技術や、光-電子相関顕微鏡法などがそれに当たる。
2. 計算機シミュレーションや生化学、X線結晶構造解析、最新のX線自由電子レーザー等とのインターフェースを開発することで、電子顕微鏡イメージング技術をより高次情報取得のためのツールとして役立てる。

【研究の現状と展望】

1. 国内で先駆けてクライオ電子線トモグラフィーに挑戦した経験をもとに、電子線トモグラフィーを使用することで、従来の樹脂包埋切片では得られなかった分子分解能の構造可視化に挑み続けている。その一つが、イネ萎縮ウイルス（RDV）感染細胞のクライオ電子線トモグラフィー観察である。樹脂包埋切片では観察できなかったアクチン繊維や、ウイルス粒子一個一個の構造から配向、さらには細胞膜との相互作用まで分子分解能で可視化することができた。
2. 非晶質凍結切片（CEMOVIS）を使用して、細胞の周辺部だけでなく内部のクライオ電顕観察にも挑んでいる。現在、この最先端のクライオ技術で論文報告を行っているのは当センターだけである。その大きな成果は、ミドリムシの光センサー器官であるPFBの細胞内構造解明であろう。PFBがPACと呼ばれる四量体の蛋白質から構築されている様子を一つ一つの分子の形状がわかるまで可視化することに成功した。現在本技術の適用を広めるべく、試料調整法の検討を行っている。
3. 日本原子力研究開発機構の松本博士と共同で、単粒子解析された同一分子種で様々なコンフォメーションの二次元平均画像に対して、結晶構造をフィッティングする方法を開発している。本方法は、カドヘリンファミリー分子の構造解析に威力を発揮した。現在、より一般化し、新手法として展開を試みる予定である。

分子解析グループ（高尾、中川、高木、小畠、乗岡、川上）

【研究課題】

汎用性の高い質量分析装置やペプチドシーケンサーおよびそれらの周辺機器を備え、研究所内外の研究者の支援業務として、各種蛋白質の化学構造解析を行う。

【研究の現状と展望】

本研究グループは、汎用性の高い質量分析装置やペプチドシーケンサーおよびそれらの周辺機器を備え、研究所内外の研究者の支援業務として、各種蛋白質の化学構造解析を行っている。今日では、組換え蛋白質を用いて様々な構造・機能研究が行われているが、試料蛋白質の化学的性状の情報を明確にする必要性が高い。このような品質管理を、多くの事例を集積しながら分析法の一般化を確立するとともに、解析技術の高度化を目指している。そのために、研究者と技術系職員が協力してグループを運営している。

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-6 蛋白質データベース開発研究室

【メンバー】

教授	中村 春木（兼任）、藤原 敏道（兼任）、関口 清俊（兼任）
客員教授	西川 建
准教授	金城 玲（兼任）、児嶋 長次郎（兼任）
助教	鷹野 優（兼任）、二木 杉子（兼任）
技術職員	小佐田 高史（兼任）
特任技術職員	山下 鈴子
特任事務職員	晴氣 菜穂子
事務補佐員	行俊 奈津子（兼任）
特任研究員	五十嵐 令子、池川 泰代、小林 直宏、工藤 高裕、見学 有美子、佐藤 純子、鈴木 博文、陳 旻瑜（張 羽澄）、岩田 武史、高橋あみ、Gert-Jan Bekker、横地 政志

【研究課題】

1. 国際的な蛋白質構造データベース(PDBj)の構築と公開
2. 国際的な NMR 実験情報データベース (BMRB) の構築と公開
3. 細胞外マトリックス蛋白質データベース (Matrixome) の構築と公開
4. ケンブリッジ結晶データベース (CSD) 閲覧システムの構築とデータの配布

【研究の現状と展望】

1. 国際的な蛋白質構造データベース(PDBj)の構築と公開：PDBj を継続的に運営し、サービスの高度化をさらに進めている。2011 年度から JST 内にバイオサイエンスデータベースセンター(NBDC: National Bioscience Database Center)が設立され、PDBj の活動を NBDC から継続的に支援されることとなった。wwPDB（国際蛋白質構造データバンク）の他のメンバーとの国際協力を継続的に進め、2012 年 10 月には大阪大学蛋白質研究所にて PDBj の主催で wwPDB の国際諮問委員会（wwPDBAC 会議）を開催した。2013 年 9 月には米国ラトガース大学にて wwPDBAC 会議が開催された。今後とも、NBDC や国内の基盤的データベースとの連携を図り、情報科学に基づくセマンティックス・ウェブ技術を利用して、他の様々なデータベースとの統合化を進める。
2. 国際的な NMR 実験情報データベース (BMRB) の構築と公開：核磁気共鳴 (NMR) 法は生体高分子の構造と機能を調べる重要な方法である。この NMR 法のデータベース BMRB を米国 BMRB 及び PDBj と協力して運営している。種々の IT 技術によってウェブサイトの高度化やセマンティック・ウェブ化を実施し、インターネット・サイトを通じて NMR 実験データの登録や、データおよび解析ツールの公開を行い世界の生体系 NMR 利用者の研究に貢献している。
3. 細胞外マトリックス蛋白質データベース (Matrixome) の構築と公開：生体内における細胞外マトリックス蛋白質、特に基底膜蛋白質の局在を可視化した画像データベースを作成・公開している (Mouse Basement Membrane Bodymap)。マウス胎仔の全身切片を自在に移動・拡大縮小しながら観察できる高解像度の“バーチャルスライド”によって、40 種類以上の蛋白質の局在パターンを詳細に観察することができる。
4. ケンブリッジ結晶データベース (CSD) 閲覧システムの構築とデータの配布：英国のケンブリッジ結晶データセンター(CCDC)が構築している CSD データベースを利用する国内のアカデミアの利用者に対して、利用者登録事業とデータの配布を行っている。また、阪大だけでなく全ての国内の利用者に対するポータルも構築し、広くユーザの利用に応じている。

2-5 附属蛋白質解析先端研究センター

2-5-7 産学・国際連携研究室

【メンバー】

客員教授 上村 みどり

【研究課題】

タンパク質とリガンドの物理化学的相互作用DBの構築

【研究の現状と展望】

創薬を進めるにあたって、一番重要なのは最初に良質の化合物を選択し、そこから出発することである。良質な化合物というのは、単に生物学的活性が高いというだけでなく、物理化学的にも安定で、創薬ターゲットに対して、熱力学的にも安定に存在するような化合物を選択することが重要である。最近では、フラグメント創薬といわれる分子量が 250 以下の小さい化合物を出発物質から出発し臨床開発化合物に仕上げる方法が着目されている。この場合、成功の鍵は、小さくとも伸びしろのある化合物をいかに選択できるかにある。一方、グローバルにはパブリックに利用できる ChEMBL のような大規模な DB が充実してきており、生物活性データについては、動態、毒性のデータも含め徐々に増えてはきているが、物理化学的な相互作用データについては、いまのところパブリックなデータベースはない。これができれば、個々の製薬会社では系統的にできない領域であるだけに、産学で共通に活用できる DB となるに違いない。将来的には、アカデミア主導で充実させて実際の創薬現場におけるヒット探索に大きく役立つという点では、Protein Data Bank 等に匹敵する重要な DB となりうる。そこで、当課題に対し、蛋白質研究所の関連部門（機能構造計測学系、データベース開発研究室等）と協力し、物理化学的相互作用DBを用いることでの新たなアプローチとともに産学連携の振興を実現していきたい。まずは、良質なヒット化合物のためのクライテリアを設定にある。世の中でも、ライブラリー作成のためのクライテリアは Lipinski rule にはじまり多く存在するが、最初に取り組んでいるのは、通常のクライテリアには必ず含まれている LogP 予測である。いまだ計算ではなかなか正確に予測できないことが多く、多くの製薬会社では、化合物を用いて、現状では実測にて求めているが実測値と予測値の差は大きい。そこでライブラリー作成にあたり、LogP 予測の精度を高めることは必達である。ヒット選択のみならず、次段階の、化合物の最適化の過程においても、化合物のデザインの段階で、LogP の予測ができれば、素性のよいもののみを実際に合成すればよく、大幅に効率がアップされる。蛋白質化学研究部門の開発したプログラムにより、既存薬の多様な構造系列について実測値と計算予測値の比較を開始しており、よい一致をみている。LogP 計算を加え、独自のクライテリアにより初期ヒット化合物ライブラリーを構築し、これら化合物ライブラリーと蛋白質との相互作用をNMRによる検出をめざしている。NMRについては感度はよいが、スループットが一番の課題である。スループットを高めるために、医薬品によくパーツとして利用されるフッ素化合物利用したいと考えている。19F NMRは化合物によりケミカルシフト位置が特異的なため、10~20 の化合物をカクテルしても、それぞれが固有のピークとして検出できるので分離可能であることから高いスループットを見込むことが可能である。それに加え、ターゲットとの弱い相互作用を感度よく高効率で検出できるだけでなく、タンパク側の濃度も変えることで解離定数まで求めることができる。市販品でも、含フッ素ライブラリーが注目されており、ライブラリーの一部を購入し、2, 3 のタンパク質でのフィージビリティスタディーを実施する予定である。これにより、手法を確立できればオリジナルライブラリー化合物群と種々の蛋白質間の相互作用DBを構築することができアカデミアや産業界を問わず利用できるDBを構築できると考える。

1. 蛋白質間相互作用について

市販のライブラリーに対して蛋白研オリジナルな化合物ライブラリーはよりよいものでなければならない。一般的なものとは差なくて、作成する意味がないからである。まずは、対象として市販の含フッ素フラグメントライブラリーを購入し、それらの不足なクライテリアを補完するようにしたい。また、相手の蛋白質のほうも、膜タンパク質を含むできるだけ多くの種類のタンパク質に対して相互作用をとっていきたい。できれば、2, 3 の蛋白研独自のタンパク質に対しても、相互作用のできる良質化合物を見出したいと考えている。

3. 常勤教員の活動 (平成 25 年度在籍者)

3-1 教授

3-1 教授

3-1-1 阿久津 秀雄

職位：名誉教授・客員教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 生体反応統御研究室

ソウル大学自然科学研究科生物物理・化学生物専攻（兼任）

【研究課題】 プロトン ATP 合成酵素・多ヘムシトクロムの構造と機能

【研究内容】

本研究グループが取り上げているのは生体エネルギー変換系の最終段に位置する分子モーター膜タンパク質複合体、H⁺-ATP 合成酵素、および電子移動にかかわる多ヘムシトクロムである。このタンパク質は膜から水相に突き出した F₁ と膜に埋まった F₀ からなる。今までの F₁ についての研究結果を発展させてエネルギー変換系の全容を理解すべく、現在は膜内在性でプロトン移動にかかわる F₀ を中心に、研究を進めている。われわれは既に有機溶媒中での好熱菌サブユニット *c* 単体の構造を決定している。現在はより生理的条件に近い構造を明らかにするために、サブユニット *c*-リングを精製して脂質二重膜に再構成し、固体 NMR による解析を進めている。その為に、大腸菌で大量発現させた安定同位体標識 H⁺-ATP 合成酵素から *c*-リングをインタクトな状態で単離し、脂質二重膜中に再構成する手法を確立し、特殊な安定同位体標識のために小麦胚芽を用いた無細胞系によるサブユニット *c* の発現と *c*-リングを膜中で再構成する手法をも開発した。これらの研究を通して、最終的には F₀ におけるプロトン移動とサブユニット *c*-リング回転の共役機構を明らかにすることを目指している。多ヘムシトクロムについてはシトクロム *c*₃ を中心に電子移動制御のメカニズムを調べている。

【2012-2013 年度の成果】

コムギ胚芽無細胞系による選択的同位体標識により、好熱菌 H⁺-ATP 合成酵素サブユニット *c* (TF₀*c*) の活性部位の解析を行った。まずは特定アミノ酸 (Ala, Val, Asn, Glu, Gly) を標識し、サブユニット全体の構造を検討した。Ala, Val, Gly は疎水的アミノ酸であり、主に膜内に存在する。このタンパク質を脂質二重膜に再構成して固体 NMR スペクトルを測定した。2 次元 DARR スペクトルから得た化学シフトはこれらのアミノ酸残基が膜内で α -ヘリックスをとっていることを示す。同時にただ一つ存在する Asn23 のシグナルの帰属を行った。さらに、C^α_{i+1}-C^α_i 相関スペクトルを用いた配列帰属により活性部位に存在する Glu56 を帰属することに成功した。次に SAIL (Stereo-Array Isotope Labeled) アミノ酸 Asn, Glu を TF₀*c* に導入したところ、優れた分解能のスペクトルを得ることができ、脂質膜中での *c*-リング活性部位の解析を行うことができた。Glu の側鎖カルボン酸の炭素の化学シフトより、活性部位に存在する Glu56 は COOH となっているが、ループ領域にある Glu32、Glu39 は脱プロトン化されていることが明らかになった。ところで、Glu56 のカルボン酸の化学シフト値はわれわれが報告した大腸菌 H⁺-ATP 合成酵素サブユニット *c* の必須酸性アミノ酸残基 Asp64 のリング中でのそれと異なっていた。この結果、必須カルボン酸によるプロトンのリング内保存法には 2 種類あることが示唆された。

引き続き、TF₀*c*-リング構造の精密化を進めている。この解析ではリングは飽和脂肪酸を持つ DMPC 膜に再構成されている。生体内では不飽和脂肪酸が使われているので、脂肪酸種の NMR スペクトルへの影響を検討した。不飽和脂肪酸中に再構成された TF₀*c*-リングのスペクトルは基本的に同じであり、飽和脂肪酸脂質中と不飽和脂肪酸脂質中で構造に重要な違いはないことが明らかになった。しかし、不飽和脂肪酸中ではタンパク質の変性が速い速度で進むことが分かった。

F₀F₁ として膜に再構成させた TF₀*c*-リング試料の感度を確認するため TF₀*c*-リングと *ab*₂ で再構成した試料を大量に作成した。また、TF₀ 中のサブユニット *c*-リングと *ab*₂ との解析のために、F₀F₁ として膜に再構成させた TF₀ サブユニット *c*-リング試料の大量作成も行った。

【今後の展望と自己評価】

今後、TF₀*c*-リング構造モデルの精密化をさらに進める。そのために、交差ピークの帰属を可能な限り増やす。さらに、SAIL-Asn, Glu 標識 TF₀*c* TF₀ の解析を進め、ミセル中の *c*-リング構造との関係を明らかにしていく。サブユニット *c*-リングと *ab*₂ が共存する擬似 F₀ 試料を用いて固体 NMR スペクトルの測定と解析に取り組む。F₀F₁ として膜に再構成させた TF₀ サブユニット *c*-リング試料の大量作製にも成功したので、スペクトル測定のための感度が充分であるかどうかを検討する。

研究活動 -阿久津 秀雄-

【論文】 (過去 5 年間 08-13 年)

【1-1: 英文論文】

1. Bak S., Kang S.-J., Suzuki T., Yoshida M., Fujiwara T., and Akutsu H., Improved purification of thermophilic F_0F_1 -ATP synthase *c*-subunit rings and solid-state NMR characterization of them in different lipid membranes. **J. Korean Magn. Res. Soci.**, in press
2. Yumen I., Iwasaki I., Suzuki T., Todokoro Y., Tanaka K., Okada O., Fujiwara T., Yoshida M. and Akutsu H. Purification, characterization and reconstitution into membranes of the oligomeric *c*-subunit ring of thermophilic F_0F_1 -ATP synthase expressed in *E. coli*. **Protein Expr. Purif.** 82, 396-401, 2012.
3. Kobayashi N., Harano Y., Tochio N., Nakatani E., Kigawa T., Yokoyama S., Mading S., Ulrich E.L., Markley J.L., Akutsu H. and Fujiwara T. An automated system designed for large scale NMR data deposition and annotation: application to over 600 assigned chemical shift data entries to the BioMagResBank from the Riken Structural Genomics/Proteomics Initiative internal database. **J. Biomol. NMR** 53, 311-20, 2012.
4. Ikeda K., Kameda T., Harada E., Akutsu H. and Fujiwara T. Combined use of replica-exchange molecular dynamics and magic-angle-spinning solid-state NMR spectral simulations for determining the structure and orientation of membrane-bound peptide. **J. Phys. Chem. B** 115, 9327-9336, 2011.
5. Takayama Y., Taketa-Sato M., Komori H., Morita K., Kang S.-J., Higuchi Y. and Akutsu H. Role of π -electron systems in stabilization of the oxidized tetraheme architecture in cytochrome *c*₃. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 84, 1096-1101, 2011.
6. Yagi H., Konno H., Murakami-Fuse T., Isu A., Oroguchi T., Akutsu H. Ikeguchi M. and Hisabori T. Structural and functional analysis of the intrinsic inhibitor subunit *e* of F_1 -ATPase from photosynthetic organisms. **Biochem. J.** 425, 85-94, 2010.
7. Takahashi H., Kainosho M., Akutsu H. and Fujiwara T. ^1H -Detected ^1H - ^1H correlation spectroscopy of a stereo-array isotope labeled amino acid under fast magic-angle spinning. **J. Magn. Reson.** 203, 253-256, 2010.
8. Kobayashi M., Akutsu H., Suzuki T., Yoshida M. and Yagi H. Analysis of the open and closed conformations of the *b* subunits in thermophilic F_1 -ATPase by solution NMR. **J. Mol. Biol.** 398, 189-199, 2010.
9. Todokoro Y., Kobayashi M., Sato T., Kawakami T., Yumen I., Aimoto S., Fujiwara T. and Akutsu H. Structure analysis of membrane-reconstituted subunit *c*-ring of *E. coli* H^+ -ATP synthase by solid-state NMR. **J. Biol. NMR** 48, 1-11, 2010
10. Matsuki Y., Takahashi H., Ueda K., Idehara T., Ogawa I., Toda M., Akutsu H. and Fujiwara T. Dynamic nuclear polarization experiments at 14.1 T for solid-state NMR. **PCCP** 10.1039/c002268c, 2010.
11. Yagi H., Kajiwaru N., Iwabuchi T., Izumi K., Yoshida M. and Akutsu H. Stepwise propagation of the ATP-induced conformational change of the F_1 -ATPase β subunit revealed by NMR. **J. Biol. Chem.** 284, 2307-2319, 2009.
12. Ulrich E. L., Akutsu H., Doreleijers J. F., Harano Y., Ioannidis Y. E., Lin J., Livny M., Mading S., Maziuk D., Miller Z., Nakatani E., Schulte C. F., Tolmie D. E., Wenger R. K., Yao H. and Markley J. L. BioMagResBank. **Nucleic Acid Research** 36 D(atabase issue) 402-408, 2008,
13. Markley J. L., Ulrich E. L., Berman H. M., Henrick K., Nakamura H., Akutsu H. BioMagResBank (BMRB) as a partner in the Worldwide Protein Data Bank (wwPDB): New policies affecting biomolecular NMR depositions. **J. Biomol. NMR** 40, 153-155, 2008.
14. Kobayashi M., Yagi H., Yamazaki T., Yoshida M. and Akutsu H. Dynamic inter-subunit interactions in thermophilic F_1 -ATPase subcomplexes studied by cross-correlated relaxation-enhanced polarization transfer NMR. **J. Biomol. NMR** 40, 165-174, 2008.
15. Kobayashi M., Struts A. V., Fujiwara T., Brown M. F. and Akutsu H. Fluid mechanical matching of H^+ -ATP synthase subunit *c* ring with lipid membranes revealed by ^2H solid-state NMR. **Biophys. J.** 94, 4339-4347, 2008.
16. Takayama Y., Werbeck N. D., Komori H., Morita K., Ozawa K., Higuchi Y. and Akutsu H., Strategic roles of axial histidines in structure formation and redox regulation of tetraheme cytochrome *c*₃. **Biochemistry**, 47, 9405-9415, 2008.
17. Takahashi H., Akutsu H. and Fujiwara T. A magic-angle-spinning NMR method for ^1H - ^1H distance measurement using coherent polarization transfer in ^{13}C -labeled organic solids. **J. Chem. Phys.** 129, 154504, 1-12, 2008 .

【1-2: 代表的な論文】 (5 報程度, 年関係無し)

1. Yagi H., Kajiwaru N., Iwabuchi T., Izumi K., Yoshida M. and Akutsu H. Stepwise propagation of the ATP-induced conformational change of the F_1 -ATPase *b* subunit revealed by NMR. **J. Biol. Chem.** 284, 2307-2319, 2009.
2. Akutsu H. and Takayama Y. Functional roles of heme architecture and its environment in tetraheme cytochrome *c*. **Accounts Chem. Res.** 40, 171-178, 2007.
3. Egawa A., Fujiwara T., Mizoguchi T., Kakitani Y., Koyama Y. and Akutsu H. Structure of the light-harvesting

3-1 教授

- bacteriochlorophyll *c* assembly in chlorosomes from *Chlorobium limicola* determined by solid-state NMR **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 104, 790-795, 2007.
4. Yagi H., Tsujimoto T., Yamazaki T., Yoshida M. and Akutsu H. A conformational change of H⁺-ATPase b monomer revealed on segmental isotope labeling NMR spectroscopy. **J. Am. Chem. Soc.** 126, 16632-16638, 2004.
 5. Akutsu H. and Seelig J. Interaction of metal ions with phosphatidylcholine bilayer membranes. **Biochemistry** 20, 7366-7373, 1981.

【1-3: 英文総説】(過去 5 年間 08-13 年)

1. Akutsu H. and Fujiwara T. 'Structure and function studies of energy and signal transducing proteins by solid-state NMR' in Solid-State NMR Studies of Biopolymers, McDermott, A.E and Polenova, T. (eds). John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, 517-524, 2010.
2. Akutsu H., Egawa A. and Fujiwara T. Atomic structure of the bacteriochlorophyll *c* assembly in intact chlorosomes from *Chlorobium limicola* determined by solid-state NMR. **Photosynth. Res.** 104, 221-231, 2010.
3. Todokoro Y., Kobayashi M., Fujiwara T. and Akutsu H. Structural analysis of membrane systems by solid-state NMR. "Chemistry, Physics, and Biology in Macromolecular Science" ed. T. Sato, 173-182, Osaka University Press, Osaka, 2008.

【1-4: 邦文総説】(過去 5 年間 08-13 年)

1. 阿久津秀雄, 「H⁺-ATP 合成酵素サブユニット *c* (*E. coli*) の固体NMRによる研究」 **NMR**, 3, 19-26, 2012.
2. 阿久津秀雄, 「固体高分解能 NMR : 構造生物学に開ける新しい視界」 **生物物理**, 48(3) 154-1600, 2008.
3. 阿久津秀雄, 「多ヘムタンパク質における電子授受制御」 **固体物理<生物物質科学—金属を含む分子系を中心>** 特集号、43 (11) 29-40, 2008.
4. 阿久津秀雄, 「H⁺-ATP 合成酵素のエネルギー変換とそこにおけるソフトな相互作用」 **特集<ソフトな相互作用による膜インターフェイスの機能制御>**, **生化学**, 80 (10) 907-916, 2008.

【1-5: 著書】(過去 5 年間 08-13 年)

なし

【2: 受賞歴】(年度関係無し)

なし

【招待講演】(過去 5 年間 08-13 年)

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Solid-state NMR analysis of proton-ATP synthase subunit *c*-rings. The 2nd Annual Conference of AnalytiX-2013, Suzhou, China, March 21-23, 2013.
2. Chemical nature of the active site of the F₀F₁ ATPase *c*-rings in lipid membranes. The 43rd Korean Magnetic Resonance Society Summer Meeting, Muchangpo, Korea, July 1-3, 2013.
3. Solid-state NMR analysis of the active site of F₀F₁ ATPase *c*-rings in lipid membranes. International symposium on "Atomic View of Biomolecular Function", University of Michigan, Michigan, USA, July 11-12, 2013.
4. A strategy for solid-state NMR analysis of TF₀ subunit *c*-ring in Lipid membranes. Bio-NMR Symposium "Towards structural studies of membrane proteins" ETH, Swiss, January 17-18, 2012.
5. Purification, reconstitution, and solid-state NMR analysis of ATP synthase subunit *c*-ring. The Korean Magnetic Resonance Society 40th Winter Meeting, Daejeon, South Korea, February 3-4, 2012.
6. Molecular basis of the energy conversion by proton ATP synthase elucidated by NMR. The 9th Japan-Korea bilateral symposium on biological NMR. Sapporo, March 16, 2012
7. Solid-state NMR analysis of H⁺-ATP synthase *c*-subunit ring from Thermophilic *Bacillus* PS3 in lipid membranes. The 3rd symposium on structure and folding of disease related proteins, Seoul, South Korea, July 6, 2012
8. Structural analysis of biological supramolecular systems by CP/MAS solid-state NMR. A seminar at East China Normal University, Shanghai, China, May 9, 2011.
9. How Does a Peptide Toxin, Mastoparan, Damage Cell Signaling? The 2nd Symposium of Incheon Biopharmaceutical Cluster: Integration of Academia and Industry, Incheon, South Korea, February 3, 2010.
10. Structural biology of energy conversion. The 36th Korean Nuclear Magnetic Resonance Society Winter Meeting,

3-1 教授

Inha University, South Korea, February 4, 2010.

11. Solid-state NMR analysis of H⁺-ATP synthase subunit c-ring. WWMR2010: Joint EUROMA 2010 and 17th ISMAR Conference, Florence, Italy, July 4-9, 2010.
12. NMR Analysis of a rotary motor, TF₁ ATPase. The 24th International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems, Cairns, Australia, August 22-27, 2010.
13. Molecular architecture of a photon-capturing device, Chlorosome. The third iCeMS International Symposium "Symposium on the MESO CONTROL of the cells, by the cells, for the cells" Kyoto, Japan, January 27-28, 2009.
14. Stepwise mechanism of the open/close conversion of H⁺-ATPase β subunit induced by ATP-binding. JBS Biofrontier Symposium on "Biochemistry of pH Homeostasis and Proton Circuit". Iwate Medical University, July 22-25, 2009.
15. Structure and dynamics of the F₀ subunit c-ring/membrane system studied by solid-state NMR. International Symposium on Biological NMR National Center for Inter-University Research Facilities, Seoul, South Korea, October 23, 2009.
16. Mechanism of conformational change to an activated H⁺-ATPase β subunit induced by ATP-binding. "The 3rd APNMR" Biannual Asia-Pacific NMR Symposium, Jeju, South Korea, October 25-28, 2009.
17. Structure and function of ATP synthase epsilon subunit. The First iCeMS International Symposium & The Eleventh Membrane Research Forum, Kyoto, February 20-22, 2008.
18. Roles of axial ligands in structure formation and redox regulation of tetraheme cytochrome c₃ from *Desulfovibrio vulgaris* Miyazaki F. Korea-Japan Bilateral Symposium on Biological NMR, Seoul, South Korea, April 25, 2008.
19. Molecular mechanism of the energy transduction by H⁺-ATP synthase. The Second International Conference on "Theoretical and Applied Biophysics", Ulaanbaatar, Mongolia, June 19, 2008.
20. Soft interactions regulating proton-ATP synthase. Yokohama NMR International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR; Yokohama, Japan, October 20-21, 2008.

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. Why can F₀F₁ ATP synthase rotate?, 第52回NMR討論会、金沢、2013年11月12~14日
2. 生命科学と医薬分野における固体 NMR の可能性、よこはま NMR 構造生物学研究会第 36 回ワークショップ「生体系固体 NMR の基礎から応用への展開」、横浜、2009 年 3 月 11 日
3. ヘムタンパク質における電子授受制御、日本物理学会 2008 年秋季大会、岩手大学、盛岡、2008 年 9 月 20-23 日
4. Solid-State NMR Analysis of Biological Supramolecular Systems, BMB2008 ; 第 31 回日本分子生物学会年会第 81 回日本生化学会大会合同大会、神戸ポートピアアイランド、2008 年 12 月 9-12 日
5. 固体高分解能 NMR のライフサイエンスへの展開 ; よこはま NMR 構造生物学研究会第 34 回ワークショップ「バイオ磁気共鳴法の新しいフロンティア」、横浜、2008 年 3 月 17 日

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 2 件
2012 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 2 件
2011 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 4 件
2010 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 6 件
2009 年度 口頭発表件数 : 1 件、ポスター発表件数 : 5 件
2008 年度 口頭発表件数 : 0 件、ポスター発表件数 : 9 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】(過去 5 年間 08-13 年)

なし

【6:研究費】(過去 5 年間 08-13 年)

科研費

1. 特定領域研究(総括班、計画班)・ H17-H21 代表、膜インターフェイスにおけるソフトな分子間相互作用
2. ターゲットタンパクプログラム H19-H23 代表、H⁺-ATP 合成酵素膜内在 F₀の機能構造と不正規構造の固体 NMR による解明

3-1 教授

教育活動 -阿久津 秀雄-

【7-1:現在指導している学生数 (13年度)】

博士課程 : 0名

修士課程 : 0名

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

2012年度 1名

2011年度 2名

2010年度 2名

2009年度 2名

2008年度 1名

2007年度 1名

【8:担当授業】(過去5年間 08-13年)

なし

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

鳥取大学医学部 (2010年1月, 2011年1月)

社会貢献 -阿久津 秀雄-

【10-1:論文査読】

J. Mol. Biol., Biochemistry, J. Am. Chem. Soc., Biophys. J., Protein Science, J. Biochem., FEBS. J., FEBS Lett., Bull. Chem. Soc. Jpn, Biophysics, Biochim. Biophys. Acta,

【10-2:雑誌の編集者等】

Biophysics (Associate Editor, 2005-)

Protein Science (Associate Editor, 2009-)

【11-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本生化学会、日本化学会、日本蛋白質科学会、日本核磁気共鳴学会、日本ペプチド学会、Protein Society, Biophysical Society

【11-2:学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会 会長(06-07) 理事(01-11, 12-); 日本核磁気共鳴学会 会長(08-09) 理事(02-09, 11-); 日本生物物理学会 学会委員(10-11)

【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(基盤他) (11-12)

【13:データベース等の運営】実績を含む(アクセス件数, 登録件数)

生物系 NMR データベース BioMagResBank (アクセス 500 万件/年、登録件数 約 7000)

【14-1:国際会議】

1. 10th Korea-Japan Bilateral Symposium on Biological NMR, Seoul National University, July 4, 2013.
2. 2010 Korea-Japan Bilateral Symposium on Protein Structure and Folding, Seoul National University, November 26-27, 2010.
3. 2nd Symposium on Structural Analysis of Biological Macromolecules & 7th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR, Shionogi Innovation Center for Drug Discovery, Hokkaido University, July 27-28, 2009.

3－1 教授

4. International Symposium on Molecular Soft Interactions in Biological Systems, Osaka, Japan, January 22-23, 2009.

【14-2:国内会議】

なし

学内、所内活動 –阿久津 秀雄–

【15:学内、所内委員など】

なし

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-2 栗栖 源嗣

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質結晶学研究室

理学研究科・高分子科学専攻（協力）、生物科学専攻（兼任）、博物館（兼任）

【研究課題】X線結晶構造解析法による蛋白質複合体の構造研究

【研究内容】

生体内には蛋白質をはじめ数多くの生体物質が原子レベルの正確さで決まった構造をとって、精巧な働きをしている。これらの高度に制御された働きによって、生命の営みが支えられている。私が掲げる研究の主題は、分子量が数万の蛋白質から数千万を超える蛋白質、色素等の複合体まで、結晶化可能なあらゆる生体物質の立体構造を原子レベルで決めることである。X線結晶構造解析はこのことが可能な唯一の手法であり、この方法を極めて、生命の営みの原子機構を明らかにすることを目指している。研究対象は主として蛋白質複合体と膜蛋白質であり、より機能状態に近い複合体で結晶化し、丸ごと構造解析することを基本にしている。現在は「光合成」「エネルギー変換」「分子モーター」をキーワードに、研究プロジェクトを進めている。

【2012-2013 年度の成果】

蛋白質複合体の構造研究として、以下の研究を行った。

1. 光合成エネルギー変換と、それにリンクしたレドックス代謝反応の分子機構

光合成エネルギー変換にリンクした代謝反応の多くは、フェレドキシン (Fd) に依存する酵素群がその役割を担っている。Fd に依存する還元酵素群には、アミノ酸配列上に共通の構造モチーフは存在せず、分子量や補欠分子族にも大きなバリエーションがある。我々はシアノバクテリア由来のグルタミン酸合成酵素 (Fd-GOGAT)、緑藻由来のヒドロゲナーゼ (Fd-HydA1) そして、Fd を還元するシアノバクテリア由来 Photosystem I (PSI) を対象に Fd との複合体構造解析に取り組んでいる。シアノバクテリア由来 PSI と Fd との複合体結晶の作成に成功し、原子構造決定の最終段階に到達した。

2. 巨大分子モーターダイニンの構造解析

ダイニンは ATP 依存的に微小管上を滑り運動するモーター蛋白質で、重鎖・中間鎖・軽鎖から構成される 1000kDa を超える生体超分子複合体である。前年度から継続して解析を行っている 380kDa のダイニンモータードメイン全長を 2.8Å 分解能で構造解析することに成功し、力発生を直接的に担っているリンカーと ATPase ドメインとの相互作用や、ATPase から微小管結合への情報伝達経路など、ダイニンモータードメインの運動メカニズムを明らかにした。2.8Å で構造解析したモータードメインは、微小管結合領域を含まない変異体であったため、微小管結合領域を含むストーク領域全体について、別途高分解能構造解析を行った。

【今後の展望と自己評価】

今後も引き続き、「光合成レドックス代謝」と「ダイニンの運動メカニズム解明」という 2 つの研究テーマに取り組んでいく。そのうち、前者に関しては、引き続き 1MDa の巨大な膜タンパク質複合体である光化学系 I 反応中心とフェレドキシンの複合体状態での結晶化と、緑藻由来ヒドロゲナーゼと Fd の複合体構造解析を推進していきたい。また、「巨大分子モーターダイニンの構造研究」に関しては、力発生前の状態、すなわち primed state に相当する ATP 結合型の構造解析に注力していく。特に、モータードメイン全体に関しては、複数の構造状態における構造解析が運動メカニズム解明に必須であるとの立場から、新たな結晶化条件の検討も精力的に行う予定である。

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Narikawa, R., Ishizuka, T., Muraki, N., Shiba, T., Kurisu, G., Ikeuchi, M. Structures of cyanobacteriocromes from phototaxis regulators AnPixJ and TePixJ reveal general and specific photoconversion mechanism. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 110, 918-923, 2013
2. Fujieda, N., Yabuta, S., Ikeda, T., Oyama, T., Muraki, N., Kurisu, G., Itoh, S., Crystal structures of copper-depleted and copper-bound fungal pro-tyrosinase: insights into endogenous cysteine-dependent copper incorporation. **J. Biol. Chem.**, 288, 22128-22140, 2013
3. Kimata-Ariga, Y., Kubota-Kawai, H., Lee, YH., Muraki, N., Ikegami, T., Kurisu, G., Hase, T., Concentration-dependent oligomerization of cross-linked complexes between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 17, 867-872, 2013
4. Liauw, P., Mashiba, T., Kopczak, M., Wiegand, K., Muraki, N., Kubota, H., Kawano, Y., Ikeuchi, M., Hase, T., Rögner, M., and Kurisu, G. Cloning, expression, crystallization and preliminary X-ray studies of Ferredoxin-NAD(P)⁺-reductase from the thermophilic cyanobacterium *Thermosynechococcus elongatus* BP-1. **Acta Crystallographica Section F**, 68, 1048-1051, 2012
5. Twachtman, M., Altmann, B., Muraki, N., Voss, I., Okutani, S., Kurisu, G., Hase, T., and Hanke, G.T. N-terminal structure of maize ferredoxin:NADP⁺ reductase determines recruitment into different thylakoid membrane complexes. **Plant Cell**, 24, 2979-2991, 2012
6. Shinmura, K., Muraki, N., Yoshida, A., Hase, T., and Kurisu, G. Crystallization and preliminary X-ray studies of an electron-transfer complex of ferredoxin and ferredoxin-dependent glutamate synthase from the cyanobacterium *Leptolyngbya boryana*. **Acta Crystallographica Section F**, 68, 483-492, 2012
7. Sakakibara, Y., Kimura, H., Iwamura, A., Saitoh, T., Ikegami, T., Kurisu, G., and Hase T. A new structural insight into differential interaction of cyanobacterial and plant ferredoxins with nitrite reductase as revealed by NMR and X-ray crystallographic studies. **J Biochem.** 151, 483-492, 2012
8. Kon, T., Oyama, T., Shimo-Kon, R., Imamula, K., Shima, T., Sutoh, K., and Kurisu, G. The 2.8Å crystal structure of the dynein motor domain. **Nature**, 484, 345-350, 2012
9. Kon, T., Sutoh, K., and Kurisu, G. X-ray structure of a functional full-length dynein motor domain. **Nature Struct. Mol. Biol.**, 18, 638-642, 2011
10. Shimegi, T., Takusagawa, Y., Ohtsuki, T., Noda, S., Kurisu, G., Kusunoki, M., and Ui, S., Construction of a tailor-made L(2S,3S)-butanediol dehydrogenase by exchanging domains between native structural analogs. **Protein Pept. Lett.**, 18, 825-830, 2011
11. Okuda, M., Shiba, T., Inaoka, D.K., Kita, K., Kurisu, G., Mineki, S., Harada, S., Watanabe, Y., A conserved lysine residue in the crenarchaea-specific loop is important for the crenarchaeal splicing endonuclease activity. **J. Mol. Biol.**, 405, 92-104, 2011
12. Muraki, N., Seo, D., Shiba, T., Sakurai, T. and Kurisu, G. Asymmetric dimeric structure of ferredoxin-NAD(P)⁺ oxidoreductase from the green sulfur bacterium *Chlorobaculum tepidum*: implications for binding ferredoxin and NADP⁺. **J. Mol. Biol.** 401, 403-414, 2010
13. Muraki, N., Nomata, J., Ebata, K., Mizoguchi, T., Shiba, T., Tamiaki, H., Kurisu, G. and Fujita, Y. X-ray crystal structure of the light-independent protochlorophyllide reductase. **Nature**, 465, 110-114, 2010
14. Otagiri, M., Ui, S., Takusagawa, Y., Ohtsuki, T., Kurisu, G. and Kusunoki, M. Structural basis for chiral substrate recognition by two 2,3-butanediol dehydrogenases. **FEBS Lett.**, 584, 219-223, 2010
15. Yoshinari S, Shiba T, Inaoka DK, Itoh T, Kurisu G, Harada S, Kita K. and Watanabe Y. Functional importance of crenarchaea-specific extra-loop revealed by an X-ray structure of a heterotetrameric crenarchaeal splicing endonuclease. **Nucleic Acids Res.**, 14, 4787-98, 2009
16. Narikawa, R., Muraki, N., Shiba, T., Ikeuchi, M., Kurisu, G. Crystallization and preliminary X-ray studies of the chromophore-binding domain of cyanobacteriochrome AnPixJ from *Anabaena* sp. PCC 7120, **Acta Crystallogr.**, F65, 159-162, 2009.
17. Inaoka, D. K., Sakamoto, K., Shimizu, H., Shiba, T., Kurisu, G., Nara, T., Aoki, T., Kita, K. and Harada, S. Structures of *Trypanosoma cruzi* dihydroorotate dehydrogenase complexed with substrates and products: atomic resolution insights into mechanisms of dihydroorotate oxidation and fumarate reduction., **Biochemistry**, 47, 10881-10891, 2008
18. Muraki, N., Seo, D., Shiba, T., Sakurai, T. and Kurisu, G. Crystallization and preliminary X-ray studies of ferredoxin-NAD(P)⁺ reductase from *Chlorobium tepidum*, **Acta Crystallogr.**, F64, 186-189, 2008

【1-2: 代表的な論文】

1. Kon, T., Oyama, T., Shimo-Kon, R., Imamula, K., Shima, T., Sutoh, K., and Kurisu, G. The 2.8Å crystal structure of the dynein motor domain. **Nature**, 484, 345-350, 2012
2. Kon, T., Sutoh, K., and Kurisu, G. X-ray structure of a functional full-length dynein motor domain. **Nature Struct. Mol. Biol.**, 18, 638-642, 2011

3-1 教授

3. Muraki, N., Nomata, J., Ebata, K., Mizoguchi, T., Shiba, T., Tamiaki, H., Kurisu, G. and Fujita, Y. X-ray crystal structure of the light-independent protochlorophyllide reductase. **Nature**, 465, 110-114, 2010
4. Kurisu, G., Zhang, H., Smith, J. L. and Cramer, W. A. Structure of the Cytochrome *b₆f* complex of Oxygenic Photosynthesis: Tuning the cavity. **Science**, 302, 1009-1014, 2003
5. Kurisu, G., Zakharov, S. D., Zhalnina, M. V., Bano, S., Eroukova, V. Y., Rokitskaya, T. I., Antonenko, Y. N., Wiener, M. C. and Cramer, W. A. The Structure of BtuB with Bound Colicin E3 R-Domain Implies a Translocon. **Nature Struct. Biol.**, 10, 948-954, 2003
6. Kurisu, G., Kusunoki, M., Katoh, E., Yamazaki, T., Teshima, K., Onda, Y., Kimata-Arigo, Y. and Hase, T. Structure of the electron transfer complex between ferredoxin and ferredoxin-NADP(+) reductase. **Nature Struct. Biol.**, 8, 117-121, 2001

【1-3: 英文総説】

1. Cramer, W.A., Zakharov, S.D., Saif Hasan, S., Zhang, H., Baniulis, D., Zhalnina, M.V., Soriano, G.M., Sharma, O., Rochet, J.C., Ryan, C., Whitelegge, J., Kurisu, G., and Yamashita, E., Membrane proteins in four acts: function precedes structure determination. **Methods**, 55, 415-420, 2011
2. Reinbothe, C., El Bakkouri, M., Muraki, N., Nomata, J., Kurisu, G., Fujita, Y. and Reinbothe, S. Chlorophyll biosynthesis: spotlight on protochlorophyllide reduction. **Trends Plant Sci.**, 11, 614-624, 2010

【1-4: 邦文総説】

1. 細胞質ダイニンの構造と機能 昆隆英, 栗栖源嗣, 生化学, 85, 272-275, 2013
2. クロロフィルを緑にする酵素と関連タンパク質 栗栖源嗣、遺伝、65、83-88、2011
3. クロロフィルを緑にする 2 つの還元酵素: 光依存型酵素と暗所作動型酵素の反応機構と進化的考察 藤田祐一、栗栖源嗣、生物物理、51、66-71、2011

【1-5: 著書】

1. タンパク質の辞典 (猪飼篤・伏見譲・ト部格・上野川修一・中村春木・浜窪隆雄編), 346-350, 438. 朝倉書店(東京), 2008

【2: 受賞歴】(年度関係無し)

大阪大学総長顕彰(2013)
日本結晶学会進歩賞(2002)

【招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Mahidol University, Bangkok, Thailand, July 1, 2013
2. 4th International Symposium on Diffraction Structural Biology, Nagoya, May 29, 2013
3. Suranaree University of Technology, Nakhon Ratchasima, Thailand, Feb 27, 2012
4. Taiwan-Japan joint seminar, 台北, 台湾, Nov 7, 2011
5. The Scripps Research Institute, La Jolla, USA, June 14, 2011
6. 台湾生物物理学会, 花蓮, 台湾, May 19, 2011
7. 国立中興大学, 台中, 台湾, May 17, 2011
8. Pacificchem 10, Honolulu, USA, December 16, 2010
9. Virginia Tech, Virginia, USA, September 29, 2010
10. Ruhr University Bochum, Bochum, Germany, December 17, 2009

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 生体分子科学研究会 2013年6月 大阪
2. 日本蛋白質科学会第13回年会 WS 2013年6月 鳥取
3. 理研ナノ・ライフ公開シンポジウム 2012年3月 神戸
4. 日本生物物理学会第49回年会 WS 2011年9月 姫路
5. 第18回有機結晶シンポジウム 2009年6月 東京
6. 日本蛋白質科学会第9回年会 WS 2009年5月 熊本
7. 日本生物物理学会第46回年会 WS 2008年12月 福岡
8. 日本植物学会第72回年会 シンポジウム 2008年9月 高知
9. 日本蛋白質科学会第8回年会 WS 2008年6月 東京
10. 日本光合成研究会第8回 シンポジウム 2008年5月 名古屋

3-1 教授

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：4件
2012年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：3件
2011年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：5件
2010年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：2件
2009年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：1件
2008年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：1件

【4:新聞報道】

1. 「光と水で水素効率製造」日本経済新聞 2013年10月 ドイツ・ルール大学との共同研究紹介
2. 「大ガス、親子向け教室」産経新聞、2012年8月、アウトリーチ活動の紹介
3. 「親子で知ろう タンパク質」、電気新聞、2012年8月、アウトリーチ活動の紹介
4. 「細胞内の物質運び屋タンパク質構造解明」、産経新聞、2012年3月、ダイニンの構造解明の紹介
5. 「運び屋たんぱく質構造解明」読売新聞、2012年3月、ダイニンの構造解明の紹介
6. 「細胞運動担う分子モーター、阪大が原子構造解明」日刊工業新聞、3月12日、ダイニンの構造解明の紹介
7. 「たんぱく質食べて学んで」毎日小学生新聞、2011年8月、アウトリーチ活動の紹介
8. 「タンパク質ってなあに」ガスエネルギー新聞、2011年8月、アウトリーチ活動の紹介
9. 「緑色に変わる葉緑素反応解明 阪大など、酵素に着目」、日本経済新聞、2010年4月、プロトクロロフィリド還元酵素の構造解明の紹介

【5:特許】

1. 分注シール装置およびウェル開口部のシール方法：特願 2007-288949
2. 蛋白質結晶化装置：特願 2007-288950
3. 結晶観察装置：特願 2007-288951

【6:取得研究費】

科研費

1. 若手研究(A) 2009-2011 代表、複合体X線解析で解明する葉緑体内還元力分配システムの構造基盤
2. 若手研究(A) 2005-2007 代表、複合体結晶構造解析で明らかにする高等植物に特有な光還元力分配システムの構造基盤
3. 特定領域研究（公募研究）・2004-2008 代表、立体構造から探るフェレドキシン依存性循環電子伝達でのチトクロム *b₆f* 複合体の役割
4. 特定領域研究（公募研究）・2005-2009 代表、巨大モーター蛋白質ダイニンのX線構造解析

それ以外の助成金

1. 最先端・次世代研究開発支援プログラム 2010- 代表、水から水素発生するラン藻モデル細胞創成に必要な光合成レドックス代謝ネットワークの完全理解
2. JST さきがけ研究「光エネルギーと物質変換」2010 代表、複合体解析による光合成エネルギー変換の完全理解

教育活動 -栗栖 源嗣-

【7-1:現在指導している学生数（2013年度）】

博士課程：3名（うち外国人留学生0名）
修士課程：6名（うち外国人留学生0名）
学部生：1名（うち外国人留学生0名）
研究生：0名（うち外国人留学生0名）

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2013年度 博士課程：3名（うち外国人留学生0名）、修士課程：6名（うち外国人留学生0名）
2012年度 博士課程：3名（うち外国人留学生0名）、修士課程：5名（うち外国人留学生0名）
2011年度 博士課程：2名（うち外国人留学生0名）、修士課程：2名（うち外国人留学生0名）
2010年度 博士課程：0名（うち外国人留学生0名）、修士課程：4名（うち外国人留学生1名）
2009年度 博士課程：1名（うち外国人留学生0名）、修士課程：2名（うち外国人留学生0名）

3-1 教授

2008 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：7 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4:2012 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 6 名

2012 年度 3 名

2011 年度 2 名

2010 年度 2 名

2009 年度 0 名

2008 年度 0 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（10-13）、現代生命科学の基礎（10-11, 13）、化学概論（10）、分子化学 B（12, 13）、物性化学（東大 06-08, 年 2 コマ）

学部：生体機構学（東大 06-08）、基礎科セミナー（東大 06-08）、構造生物学（13）

大学院：情報高分子機能論半期セミナー、情報高分子機能論特別セミナー、蛋白質結晶学半期セミナー、蛋白質結晶学特別セミナー（10-13）、高分子キャラクタリゼーション特論（12）、生物科学特論 F2（12）、Advanced Macromolecular Science（10, 12）、生物科学特論 IX（10）、蛋白質構造基礎論（09）、生命情報科学特論 II（東大 06-08）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

山梨大学生命環境学部非常勤講師（13）、大阪市立大学大学院理学研究科非常勤講師（11）、名古屋大学大学院工学研究科非常勤講師（10）、大阪府立千里高校 SSH 出張講義（10-13）、九州工業大学情報工学部特別講義（10-12）、東京大学大学院総合文化研究科非常勤講師（09）、京都大学大学院理学研究科特別講義（09, 11）、広島大学大学院総合科学研究科非常勤講師（07）、京都大学大学院理学研究科非常勤講師（06）、高校生のための金曜特別講座（筑波大付属駒場高校他 05）

社会貢献 -栗栖 源嗣-

【10-1:論文査読】

Structure, Nature Communications, J. Mol. Biol., Biochem. Biophys. Acta, Acta Cryst, J. Biochem., 生物物理, 日本結晶学会誌

【10-2:雑誌の編集者等】

日本結晶学会誌編集委員長（12-13）

【11-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生化学会、日本生物物理学会、日本結晶学会、日本化学会、日本光合成学会、日本植物生理学会、日本放射光学会、Protein Society, Biophysical Society

【11-2:学会の役員、委員】

Asian Crystallographic Association Council Member（12-）；日本生物物理学会分野別専門委員（12-13）；日本光合成学会幹事（12-）；日本蛋白質科学会（理事 07-10, 12-）；日本結晶学会（評議員 05-11）；日本結晶学会庶務幹事（08-09）；日本結晶学会編集幹事（12-13）；PhotonFactory 利用者懇談会行事幹事（08-09）；PhotonFactory 利用者懇談会運営委員（10-12）

【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会科学研究費委員会専門委員（06-07, 10-11）、JST さきがけ領域アドバイザー（12-）

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数、登録件数）

1. Protein Data Bank（登録件数 49 件）
2. wwPDB アドバイザリーボードメンバー（10-13）

3-1 教授

【14-1:国際会議】

1. 国際会議、IUCr'08 (21st Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography) congress, Aug. 23-31, 2008, Osaka, Japan. 広報小委員会委員サーキュラー担当

【14-2:国内会議】

1. 日本放射光学会広島年会プログラム委員 (13)
2. 日本生物物理学会姫路年会プログラム委員 (11)
3. 日本蛋白質科学会大阪年会実行委員 (11)
4. 日本結晶学会大阪年会実行委員 (10)
5. 日本蛋白質科学会東京年会実行委員 (08)
6. 日本生物物理学会東京年会実行委員 (07)

学内、所内活動 -栗栖 源嗣-

【15:学内、所内委員など】

大阪大学公開講座運営委員会委員 (12-), FD 委員会委員 (11-12), 国際交流委員会委員 (11-12), フロンティア・ラボ運営委員会委員 (11-12), 所内評価委員会委員 (11-12), 総合学術博物館運営委員 (10-12), 研究科長補佐 (東大 08), オープンキャンパス実行委員会委員長 (東大 08), 進学情報センター運営委員長 (東大 06-07), 内部評価委員会委員長 (東大 06-07), 教務 B 委員長 (基礎科学実験担当) (東大 06-07), 庶務委員会委員長 (東大 05), 広報委員会委員長 (東大 05), 学生委員 (東大 05), 三鷹国際学生宿舎運営委員会委員 (東大 05), 年報委員 (東大 05-08)

【16:その他、特筆すべき活動】

大阪府立千里高校 SSH 運営指導委員 (11-13)

3-1 教授

3-1-3 後藤 祐児

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質構造形成研究室
理学研究科・高分子科学専攻（専任）、生物科学専攻（兼任）

【研究課題】蛋白質のフォールディングとミスフォールディングの分子機構

【研究内容】

蛋白質のフォールディング、ミスフォールディングの分子機構と統一的な原理を明らかにすることを目的として、以下の研究を行っている。 β ラクトグロブリンは、主に β シートから構成される蛋白質であるが、天然には存在しない α ヘリックスを含む中間体を経由してフォールディングする ($\alpha \rightarrow \beta$ 転移) 興味深い蛋白質である。 β ラクトグロブリンのフォールディング反応を、蛍光、円二色性、NMR などの測定法を用いて解析している。ミスフォールディング研究の材料としては、透析アミロイドーシスの原因となる $\beta 2$ ミクログロブリン、アルツハイマー病に関わるアミロイド β ペプチド、パーキンソン病に関わる α シヌクレイン、II 型糖尿病に関わる膵島アミロイドポリペプチドなどを用いている。NMR や蛍光顕微鏡、熱測定をはじめとする物理化学的手法によって、アミロイド線維の形成機構、構造安定性を解析している。

【2012-2013 年度の成果】

(1) 蛋白質のフォールディング・ミスフォールディングに関する研究を進め、溶質である蛋白質の「溶解度」と「過飽和」は、これを支配する特に重要な因子であることを示した。そして「超音波照射」は過飽和を解消してアミロイド線維を析出させる有効な方法であることを示した。

(2) 過飽和現象は極めて普遍的な自然現象であり、蛋白質の結晶化も過飽和とその解消によって起きることを示した。さらに過飽和は、機能的な高次構造の形成にも関わっていると考えられる。

(3) 全反射蛍光顕微鏡とアミロイドに特異的なチオフラビン T を用いて、アミロイド線維の形成反応や伝播現象を、一線維レベル、リアルタイムで解析した。膵島アミロイドポリペプチドを用いて、シードに依存したアミロイド線維の形成において、モノマーペプチドは既存の線維の側面に結合することを示した。このような側面結合は物質の結晶化においても一般的にみられる現象である。

(4) 角膜変性症の原因となるケラトエписセリンの断片ペプチドのアミロイド線維形成機構を研究し、アミノ酸変異に関わらず、ペプチドがアミロイド線維を形成することを示した。

(5) マイクロプレートリーダと超音波処理と組み合わせたアミロイドアッセイ法を開発して、さまざまな蛋白質やペプチドのアミロイド形成反応を解析した。これを発展させた自動アミロイド誘導アッセイ装置「HANABI (HANdai Amyloid Burst Inducer)」の研究開発を進めた。また、アミロイドが結晶性の凝集であるのに対して、アモルファスな凝集は、物質のガラスに似た状態であることを示した。

【今後の展望と自己評価】

これまでの研究を基に、「蛋白質異常凝集の統一原理」を提唱した。すなわち、アミロイド線維形成は、短いペプチドや変性した蛋白質が、溶解性を超えることによって析出する場合の、基本構造である。更に短いペプチドは三次元結晶を形成する。他方、大きな変性蛋白質は相互作用が多様であることによって不定形な凝集体を形成する。この間にあるペプチドは β 構造が基本となるアミロイド構造を形成する。そしてペプチド溶液はしばしば過飽和となるためアミロイド形成は容易には起きない。超音波は過飽和を壊すことによってアミロイド形成を促進する。このような統一原理によって、アミロイド線維だけでなく、三次元結晶から不定形凝集まで、蛋白質の構造転移を包括して理解することができる。今後、「蛋白質異常現象の統一原理」の検証を進めると共に、「過飽和蛋白質科学」、更には「過飽和生命科学」の開拓を目指す。

また、超音波の作用機構を解明することは蛋白質の構造物性を理解する上で大変興味深い。一般に、キャビテーションが作り出す「高温高压による化学反応」、「せん断力」が超音波化学分野での、主な効果と考えられている。これまでアミロイド線維の誘導効果に焦点をおいて研究を進めてきたが、さらに蛋白質の変性作用なども期待できる。これを発展させることにより、新たな蛋白質構造物性の研究手法を確立することを目指す。

【論文】(08-13 年)

【1-1: 英文論文】

1. Lin Y., Lee Y.-H., Yoshimura, Y., Yagi Y. and Goto, Y. Solubility and supersaturation-dependent protein misfolding revealed by ultrasonication. **Langmuir** in press.
2. Okazaki H., Ohori Y., Komoto M., Lee Y.-H., Goto Y., Tochio, N. and Nishimura, C. Remaining structures at the N- and C-terminal regions of α -synuclein accurately elucidated by amide-proton. **FEBS Lett.** in press.
3. Mangione P.P., Esposito G., Relini A., Raimondi S., Porcari R., Giorgetti S., Corazza A., Fogolari F., Penco A., Goto Y., Lee Y.H., Yagi H., Cecconi C., Naqvi M.M., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Chiti F., Rolandi R., Taylor G.W., Pepys M.B., Stoppini M. and Bellotti V. Structure, folding dynamics and amyloidogenesis of Asp76Asn β 2-microglobulin: roles of shear flow, hydrophobic surfaces and α crystallin. **J. Biol Chem.** in press.
4. Yagi H., Hasegawa K., Yoshimura Y. and Goto Y. Acceleration of the depolymerization of amyloid β fibrils by ultrasonication. **Biochim. Biophys. Acta** 1834(12), 2480-2485, 2013.
5. Kitayama H., Yoshimura Y., So M., Sakurai K., Yagi H. and Goto Y. A common mechanism underlying amyloid fibrillation and protein crystallization revealed by the effects of ultrasonication. **Biochim. Biophys. Acta** 1834(12), 2640-2646, 2013.
6. Kato Y., Yagi H., Kaji Y., Oshika T. and Goto Y. Benzalkonium chloride accelerates the formation of the amyloid fibrils of corneal dystrophy-associated peptides. **J. Biol. Chem.** 288(35), 25109-25118, 2013.
7. Konuma T., Lee Y.-H., Goto Y. and Sakurai K. Principal component analysis of chemical shift perturbation data of a multiple-ligand-binding system for elucidation of respective binding mechanism. **Proteins** 81 (1), 107-118, 2013.
8. Mukaiyama A., Nakamura T., Makabe K., Maki K., Goto Y. and Kuwajima K. Native-state heterogeneity of β 2-microglobulin as revealed by kinetic folding and real-time NMR experiments. **J. Mol. Biol.** 425(2), 257-272, 2013.
9. Mukaiyama A., Nakamura T., Makabe K., Maki K., Goto Y. and Kuwajima K. The molten globule of β 2-microglobulin accumulated at pH 4 and its role in protein folding. **J. Mol. Biol.** 425(2), 273-291. 2013..
10. Sasahara K. and Goto Y. Review: Application and use of differential scanning calorimetry in studies of thermal fluctuation associated with amyloid fibril formation. **Biophys. Rev.** 5, 259-269, 2013.
11. Yoshimura Y., So M., Yagi H. and Goto Y. Review: Ultrasonication, an efficient agitation for accelerating the supersaturation-limited amyloid fibrillation of proteins. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HA01, 2013.
12. Uesugi K., Ogi H., Fukushima M., So M., Yagi H., Goto Y. and Hirao M. Mechanisms of ultrasonically induced fibrillation of amyloid A β 1 - 40 peptides. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HE10, 2013.
13. Ogi H., Fukushima M., Uesugi K., Yagi H., Goto Y. and Hirao M. Acceleration of deposition of A β (1-40) peptide on ultrasonically formed A β (1-42) nucleus studied by wireless quartz-crystal-microbalance biosensor. **Biosens Bioelectron.** 40(1), 200-205, 2013.
14. Konuma T., Lee Y.-H., Goto Y. and Sakurai K. Principal component analysis of chemical shift perturbation data of a multiple-ligand-binding system for elucidation of respective binding mechanism. **Proteins**, 81(1), 107-118, 2013.
15. Shimanouchi T., Shimauchi N., Ohnishi R., Kitaura N., Yagi H., Goto Y., Umakoshi H. and Kuboi R. Formation of spherulitic amyloid β aggregate by anionic liposomes. **Biochem Biophys Res Commun.** 426(2), 165-171, 2012.
16. Yoshimura Y., Lin Y., Yagi H., Lee Y.-H., Kitayama H., Sakurai K., So M., Ogi H., Naiki H. and Goto Y. Distinguishing crystal-like amyloid fibrils and glass-like amorphous aggregates from their kinetics of formation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 109(36), 14446-11451, 2012.
17. Yanagi K., Sakurai K., Yoshimura Y., Konuma T., Lee Y.-H., Sugase K., Ikegami T., Naiki H. and Goto Y. The monomer-seed interaction mechanism in the formation of the β 2-microglobulin amyloid fibril clarified by solution NMR techniques. **J. Mol. Biol.** 422(3), 390-402, 2012.
18. Chatani E., Yagi H., Naiki N. and Goto Y. Polymorphism of β 2-microglobulin amyloid fibrils manifested by ultrasonication-enhanced fibril formation in trifluoroethanol. **J. Biol. Chem.** 28 (27), 22827-22837, 2012.
19. Kamagata K., Kawaguchi T., Iwahashi Y., Baba A., Fujimoto K., Komatsuzaki T., Sambongi Y., Goto Y. and Takahashi S. Long-term observation of fluorescence of free single molecules to explore protein-folding energy landscapes. **J. Am. Chem. Soc.** 134(28), 11525-11532, 2012.
20. Fukuhara A., Nakajima H., Miyamoto Y., Inoue K., Kume S., Lee Y.-H., Noda M., Uchiyama S., Shimamoto S., Nishimura S., Ohkubo T., Goto Y., Takeuchi T. and Inui T. Drug delivery system for poorly water-soluble compounds using lipocalin-type prostaglandin D synthase. **J. Control Release**, 159(1), 143-150, 2012.
21. Chen J., Yagi H., Sormannic P., Vendruscolo M., Makabe K., Nakamura T., Goto Y. and Kuwajima K. Fibrillogenic propensity of the GroEL apical domain: a Janus-faced minichaperone. **FEBS Letters**, 586(8), 1120-1127, 2012.
22. Suzuki M., Sakurai K., Lee Y.-H., Ikegami T., Yokoyama K. and Goto Y. A back hydrogen exchange procedure via the acid-unfolded state for a large protein. **Biochemistry** 51(28), 5564-5570, 2012.
23. Kume S., Lee Y.-H., Miyamoto Y., Fukada H., Goto Y. and Inui T. Systematic interaction analysis of human lipocalin-type prostaglandin D synthase with small lipophilic ligands. **Biochem. J.** 446(2), 279-289, 2012.
24. Teoh C. L., Yagi H., Griffin M. D., Goto Y. and Howlett G. J. Visualization of polymorphism in apolipoprotein C-II amyloid fibrils. **J. Biochem.** 149(1), 67-74, 2011.
25. Konuma T., Chatani E., Yagi M., Sakurai K., Ikegami T., Naiki H. and Goto Y. Kinetic intermediates of

- β 2-microglobulin fibril elongation probed by pulse-labeling H/D exchange combined with NMR analysis. **J. Mol. Biol.** 405(3), 851-862, 2011.
26. Konuma T., Kimura T., Matsumoto S., Goto Y., Fujisawa T., Fersht A. R. and Takahashi S. Time-resolved small-angle X-ray scattering study of the folding dynamics of barnase. **J. Mol. Biol.** 405(5), 1284-1294, 2011.
 27. Ozawa D., Hasegawa K., Lee Y.-H., Sakurai K., Yanagi K., Ookoshi T., Goto Y. and Naiki H. Inhibition of β 2-microglobulin amyloid fibril formation by α 2-macroglobulin. **J. Biol. Chem.** 286(11), 9668-9676, 2011.
 28. Ozawa D., Kaji Y., Yagi H., Sakurai K., Kawakami T., Naiki N. and Goto Y. Destruction of amyloid fibrils of keratoepithelin peptides by laser irradiation coupled with amyloid-specific thioflavin T. **J. Biol. Chem.** 286(12), 10856-10863, 2011.
 29. Kardos J., Micsonai A., Pál-Gábor H., Petrik E., Gráf L., Kovács J., Lee Y.-H., Naiki H. and Goto Y. Reversible heat-induced dissociation of β 2-microglobulin amyloid fibrils. **Biochemistry** 50(15), 3211-3220, 2011.
 30. Yanagi K., Ashizaki M., Yagi H., Sakurai K., Lee Y.-H. and Goto Y. Hexafluoroisopropanol induces amyloid fibrils of islet amyloid polypeptide by enhancing both hydrophobic and electrostatic interactions. **J. Biol. Chem.** 286(27), 23959-23966, 2011.
 31. Ogi H., Fukunishi Y., Yanagida T., Yagi H., Goto Y., Fukushima M., Uesugi K. and Hirao M. Seed-dependent deposition behavior of A β peptides studied with wireless quartz-crystal-microbalance biosensor. **Anal. Chem.** 83(12), 4982-4988, 2011.
 32. Suetake I., Mishima Y., Kimura H., Lee Y.-H., Goto Y., Takeshima H., Ikegami T. and Tajima S. Characterization of DNA-binding activity in the N-terminal domain of the DNA methyltransferase Dnmt3a. **Biochem. J.** 437(1), 141-148, 2011.
 33. So M., Yagi H., Sakurai K., Ogi H., Naiki H. and Goto Y. Ultrasonication-dependent acceleration of amyloid fibril formation. **J. Mol. Biol.** 412(4), 568-577, 2011.
 34. Lee Y.-H., Ikegami T., Standley D. M., Sakurai K., Hase T. and Goto Y. Binding energetics of ferredoxin-NADP+ reductase with ferredoxin and its relation to function. **ChemBioChem** 12(13), 2062-2070, 2011.
 35. Babenko V., Harada T., Yagi H., Goto Y., Kuroda R. and Dzwolak W. Chiral superstructures of insulin amyloid fibrils. **Chirality** 23(8), 638-646, 2011.
 36. Sakurai K., Fujioka S., Konuma T., Yagi M. and Goto Y. A circumventing role for the non-native intermediate in the folding of β -lactoglobulin. **Biochemistry** 50(29), 6498-6507, 2011.
 37. Suzuki M., Yokoyama K., Lee Y.-H. and Goto Y. A two-step refolding of acid-denatured microbial transglutaminase escaping from the aggregation-prone intermediate. **Biochemistry** 50(47), 10390-10398, 2011.
 38. Negoro S., Shibata N., Tanaka Y., Yasuhira K., Shibata H., Hashimoto H., Lee Y.-H., Oshima S., Santa R., Oshima S., Mochiji K., Goto Y., Ikegami T., Nagai K., Kato D. I., Takeo M. and Higuchi Y. The three-dimensional structure of nylon hydrolase and the mechanism of nylon-6 hydrolysis. **J. Biol. Chem.** 287(7), 5079-5090, 2011.
 39. Hiramatsu H., Lu M., Matsuo K., Gekko K., Goto Y. and Kitagawa T. Differences in the molecular structure of β 2-microglobulin between two morphologically different amyloid fibrils. **Biochemistry** 49(4), 742-751, 2010.
 40. Morinaga A., Hasegawa K., Nomura R., Ookoshi T., Ozawa D., Goto Y., Yamada M. and Naiki H. Critical role of interfaces and agitation on the nucleation of A β amyloid fibrils at low concentrations of A β monomers. **Biochim. Biophys. Acta** 1804(4), 986-995, 2010.
 41. Huong V.T., Shimanouchi T., Shimauchi N., Yagi H., Umakoshi H., Goto Y. and Kuboi R. Catechol derivatives inhibit the fibril formation of amyloid- β peptides. **J. Biosci. Bioeng.** 109(6), 629-634, 2010.
 42. Yagi H., Ozawa D., Sakurai K., Kawakami T., Kuyama H., Nishimura O., Shimanouchi T., Kuboi R., Naiki H. and Goto Y. Laser-induced propagation and destruction of amyloid β fibrils. **J. Biol. Chem.** 285(25), 19660-19667, 2010.
 43. Ferkinghoff-Borg J., Fonslet J., Andersen C. B., Krishna S., Pigolotti S., Yagi H., Goto Y., Otzen D. and Jensen M. H. Stop-and-go kinetics in amyloid fibrillation. **Phys. Rev. E** 82, 010901, 2010.
 44. Chatani E., Ohnishi R., Konuma T., Sakurai K., Naiki N. and Goto Y. Pre-steady state kinetic analysis for the elongation of amyloid fibrils of β 2-microglobulin with tryptophan mutagenesis. **J. Mol. Biol.** 400(5), 1057-1066, 2010.
 45. Yamamoto K., Yagi H., Lee Y.-H., Kardos K., Hagihara Y., Naiki H. and Goto Y. Amyloid fibrils of the constant domain of immunoglobulin light chain. **FEBS Lett.** 584(15), 3348-3353, 2010.
 46. Yamaguchi T., Yagi H., Goto Y., Matsuzaki K. and Hoshino M. A disulfide-linked amyloid-beta peptide dimer forms a protofibril-like oligomer through a distinct pathway from amyloid fibril formation. **Biochemistry** 49(33), 7100-7107, 2010.
 47. Yagi H., Takeuchi H., Ogawa S., Ito N., Sakane I., Hongo K., Mizobata T., Goto Y. and Kawata Y. Isolation of short peptide fragments from α -synuclein fibril core identifies a residue important for fibril nucleation: a possible implication for diagnostic applications. **Biochim. Biophys. Acta** 1804(10), 2077-2087, 2010.
 48. Yoshimura Y., Sakurai K., Lee Y.-H., Ikegami T., Chatani E., Naiki H. and Goto Y. Direct observation of minimum-sized amyloid fibrils using solution NMR spectroscopy. **Protein Sci.** 19(12), 2347-2355, 2010.
 49. Ozawa D., Yagi H., Ban T., Kameda A., Kawakami T., Naiki H. and Goto Y. Destruction of amyloid fibrils of a β 2-microglobulin fragment by laser beam irradiation. **J. Biol. Chem.** 284(2), 1009-1017, 2009.
 50. Lee Y.-H., Chatani E., Sasahara K., Naiki H. and Goto Y. A comprehensive model for packing and hydration for amyloid fibrils of β 2-microglobulin. **J. Biol. Chem.** 284(4), 2169-2175, 2009.
 51. Andersen C. B., Yagi H., Manno M., Martorana V., Ban T., Christiansen G., Otzen D., Goto Y. and Rischel C.

- Branching in amyloid fibril growth. **Biophys. J.** 96(2), 1529-1536, 2009.
52. Sakurai K., Konuma T., Yagi Y. and Goto Y. Structural dynamics and folding of β -lactoglobulin probed by heteronuclear NMR. **Biochim. Biophys. Acta** 1790(6), 527-537, 2009.
 53. Sasahara K., Yagi H., Naiki H. and Goto Y. Thermal response with exothermic effects of β 2-microglobulin amyloid fibrils and fibrillation. **J. Mol. Biol.** 389(3), 584-594, 2009.
 54. Kameda A., Morita E.-H., Sakurai K., Naiki N. and Goto Y. NMR-based characterization of a refolding intermediate of β 2-microglobulin labeled amino acid selectively using a wheat germ cell-free system. **Protein Sci.** 18(8), 1592-1601, 2009.
 55. Pál-Gábor H., Gombos L., Micsonai A., Kovács E., Petrik É., Kovács J., Gráf L., Fidy L., Naiki N., Goto Y., Liliom K. and Kardos J. Mechanism of lysophosphatidic acid-induced amyloid fibril formation of β 2-microglobulin *in vitro* under physiological conditions. **Biochemistry** 48(24), 5689-5699, 2009.
 56. Chatani E., Lee Y.-H., Yagi H., Yoshimura Y., Naiki N. and Goto Y. Ultrasonication establishes the equilibrium between production and breakdown leading to the minimum-sized amyloid fibrils. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106(27), 11119-11124, 2009.
 57. Sasahara K., Yagi H., Sakai M., Naiki H. and Goto Y. Amyloid nucleation triggered by agitation of β 2-microglobulin under acidic and neutral pH conditions. **Biochemistry** 47(8), 2650-2660, 2008.
 58. Yamamoto K., Yagi H., Ozawa D., Sasahara K., Naiki N. and Goto Y. Thiol compounds inhibit the amyloid fibril formation of β 2-microglobulin at neutral pH. **J. Mol. Biol.** 376(1), 258-268, 2008.
 59. Yagi M., Kameda A., Sakurai K., Nishimura C. and Goto Y. Disulfide-linked bovine β -lactoglobulin dimers fold slowly navigating a glassy folding landscape. **Biochemistry** 47(22), 5996-6006, 2008.
 60. Kardos J., Harmat V., Palló A., Barabás O., Szilágyi K., Gráf L., Náray-Szabó G., Goto Y., Závodszky P. and Gál P. Revisiting the mechanism of the autoactivation of the complement protease C1r in the C1 complex: Structure of the active catalytic region of C1r. **Mol. Immunol.** 45(6), 1752-1760, 2008.
 61. Ookoshi T., Hasegawa K., Ohhashi Y., Kimura H., Takahashi N., Yoshida H., Miyazaki R., Goto Y. and Naiki H. Lysophospholipids induce the nucleation and extension of β 2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH. **Nephrol. Dialysis Transplant.** 23(10), 3247-3255, 2008.
 62. Nakamura T., Sakai M., Sadakane Y., Haga T., Goto Y., Kinouchi T., Saito T. and Fujii N. Differential rate constants of racemization of aspartyl and asparaginyl residues in human α A-crystallin mutants. **Biochim. Biophys. Acta** 1784, 1192-1199, 2008.
 63. Sakata M., Chatani E., Kameda A., Sakurai K., Naiki N. and Goto Y. Kinetic coupling of folding and prolyl isomerisation of β 2-microglobulin studied by mutational analysis. **J. Mol. Biol.** 382(5), 1242-1255, 2008.
 64. Hasegawa K., Tsutsumi-Yasuhashi S., Ookoshi T., Ohhashi Y., Kimura H., Takahashi N., Yoshida H., Miyazaki R., Goto Y. and Naiki H. Growth of β 2-microglobulin-related amyloid fibrils by non-esterified fatty acids at a neutral pH. **Biochem. J.** 416(2), 307-315, 2008.
 65. Kimura T., Maeda A., Nishiguchi S., Ishimori K., Morishima I., Konno T., Goto Y. and Takahashi S. Dehydration of main-chain amides in the final folding step of single-chain monellin revealed by time-resolved infrared spectroscopy. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 105(36), 13391-13396, 2008.

【1-2: 代表的な論文】（5 報程度，年関係無し）

1. Chatani E., Lee Y.-H., Yagi H., Yoshimura Y., Naiki N. and Goto Y. Ultrasonication establishes the equilibrium between production and breakdown leading to the minimum-sized amyloid fibrils. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106(27), 11119-11124, 2009.
2. Hoshino M., Katou H., Hagihara Y., Hasegawa K., Naiki H. and Goto Y. Mapping of the core of the β 2-microglobulin amyloid fibril by H/D exchange. **Nature Struct. Biol.** 9(5), 332-336, 2002.
3. Hamada D., Segawa S. and Goto Y. Non-native α -helical intermediate in the refolding of β -lactoglobulin, a predominantly β -sheet protein. **Nature Struct. Biol.** 3(10), 868-873, 1996.
4. Shiraki K., Nishikawa K. and Goto Y. Trifluoroethanol-induced stabilization of the α -helical structure of β -lactoglobulin: Implication for non-hierarchical protein folding. **J. Mol. Biol.** 245(2), 180-194, 1995.
5. Goto Y., Takahashi N. and Fink A. L. Mechanism of acid-induced folding of proteins. **Biochemistry** 29(13), 3480-3488, 1990.
6. Goto Y., Calciano L. J. and Fink A. L. Acid-induced folding of proteins. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 87(2), 573-577, 1990.

【1-3: 英文総説】（2008-2013 年）

1. Yoshimura Y., So M., Yagi H. and Goto Y. Review: Ultrasonication, an efficient agitation for accelerating the supersaturation-limited amyloid fibrillation of proteins. **Jpn. J. Appl. Phys.** 52, 07HA01 (2013).
2. Sasahara K. and Goto Y. Review: Application and use of differential scanning calorimetry in studies of thermal fluctuation associated with amyloid fibril formation. **Biophys. Rev.** 5, 259-269 (2013).
3. Lee Y.-H. and Goto Y. Review: Kinetic intermediates of amyloid fibrillation studied by hydrogen exchange methods with nuclear magnetic resonance. **Biochim. Biophys. Acta** 1824(12), 1307-1323 (2012).
4. Lee Y.-H., Kume S., Inui T. and Goto Y. A calorimetric approach with structure-based thermodynamics for

3-1 教授

molecular interactions. **Netsu Sokutei** 38(5), 165-173 (2011).

5. Ban T. and Goto Y. Real-time observation of amyloid- β fibril growth by total internal reflection fluorescence microscopy. **Protein Misfolding Disease** (eds. Ramirez-Alvarado, M., Kelly, J. & Dobson, C.) (John Wiley & Sons) pp. 699-709 (2010).
6. Uversky V. N. and Goto Y. Acid denaturation and anion-induced folding of globular proteins: multitude of equilibrium partially folded intermediates. **Curr. Protein Pept. Sci.** 10(5), 447-455 (2009).
7. Yagi H., Ban T. and Goto Y. Real-time observation of amyloid fibril growth by total internal reflection fluorescence microscopy. **Water and Biomolecules: Physical Chemistry of Life Phenomena** (eds. Kuwajima K, Goto Y, Hirata F, Kataoka M, & Terazima M) (Springer-Verlag, Berlin and Heidelberg, Germany) pp. 289-299 (2009).
8. Goto Y., Yagi H., Yamaguchi K., Chatani E. and Ban T. Structure, formation and propagation of amyloid fibrils. **Curr. Pharm. Des.** 14(30), 3205-3218 (2008).

【1-4: 邦文総説】(2008-2013 年)

1. 後藤祐児、溶解度と過飽和に基づく蛋白質凝集の理解、**分子研レターズ** 66, 2-6 (2012).
2. 後藤祐児、過飽和と生命科学の開拓、**領域融合レビュー**, 2, e002 (2013).
3. 櫻井一正、後藤祐児、アミロイド線維の構造と形成機能—研究の歴史と現在の試み、**揺らぎ・ダイナミクスと生体機能—物理化学的視点から見た生体分子** (寺嶋正秀編) 化学同人 pp. 170-182 (2013)
4. 茶谷絵理、小沼剛、後藤祐児、アミロイド線維伸長における中間体構造の捕捉と構造解析、**生物物理** 52(3), 148-149 (2012).
5. 後藤祐児、アミロイドーシス発症の分子機構解明、**メディカルバイオ** 7(5), 30-31 (2010).
6. 後藤祐児、李映昊、タンパク質のアミロイド形成—過飽和条件で揺らぎが引き起こす晶析現象、**メディカルバイオ** 10 月号別冊 (寺嶋正秀監修), 38-43 (2010).
7. 後藤祐児、アミロイド線維形成とタンパク質科学、**高分子** 58(2), 92-96 (2009)

【1-5: 著書】(2008-2013 年) なし

【2: 受賞歴】(年度関係無し) 平成 4 年度生化学会奨励賞「蛋白質の立体構造形成反応に関する研究」

【招待講演】(2008-2013 年)

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. The Asian Pacific Prion Symposium (APPS), Huis Ten Bosch, Nagasaki, July 22, 2013.
2. BioComplex-Taiwan, National Taiwan University, Taipei, July 19, 2013.
3. AWEST2013 (The 1st Awaji International Workshop on Electron Spin Science & Technology: Biological and Materials Science Oriented Applications), Awaji Yumebutai, June 17, 2013.
4. International Symposium on Protein Folding and its Biological Significance. Okazaki Conference Center, Okazaki, March 4-6, 2013.
5. USE 2012 (The 33rd Symposium on Ultrasonic Electronics), Chiba Univ., Chiba, Nov. 13-15, 2012.
6. IGER International Symposium on Science of Molecular Assembly and Biomolecular Systems 2012. Nagoya University, Nagoya, September 4-5, 2012.
7. Albert Szent Györgyi Lecture. Open Laboratory of Protein Science, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary, August 28, 2012.
8. The 15th International Congress on Thermal Analysis and Calorimetry. Kinki University, Higashi-Osaka, August 20-24, 2012.
9. The 3rd Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins. Seoul National University, Seoul, Korea, July 6, 2012.
10. The 12th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan. Workshop: Impact of supersaturation on protein science. Nagoya Congress Center, Nagoya, June 20, 2012.
11. The 7th International Symposium of the Institute Network. June 14-15, 2012, Tohoku Univ., Sendai
12. 1st KRIBB International & 3rd Asia-Pacific Symposium on Intrinsically Unfolded Proteins. KRIBB, Daejeon, Korea, June 4-5, 2012.
13. The First Korean Protein Society Symposium. Seoul National University, Seoul, Korea, September 23, 2011.
14. International Symposium of the Protein Society of Thailand. Chulabhorn Conference Center, Bangkok, Thailand, August 31, 2011.
15. 10th KIAS Conference on Protein Structure and Function. Seoul, Korea, September 30- October 2, 2010.
16. 8th International Symposium on Membrane Stress Biotechnology. Osaka, Japan, September 22-23, 2010.
17. Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins. Seoul, Korea, July 9-10, 2010.
18. Gordon Research Conference: Protein Folding Dynamics. Ventura, USA, January 10-15, 2010.
19. 7th Pusan Workshop on Proteome Biophysics & 1st Asia-Pacific IUP Symposium, Pusan, Korea, December 5-6, 2009.

3-1 教授

20. Symposium on Protein Structure and Folding. Seoul National University, Korea, November 21, 2008.
21. International Bunsen Discussion Meeting on Structure of Amyloid Fibrils and Mechanism of Amyloid Formation. Universität Halle, Halle an der Saale, Germany, February 8-11, 2009.
22. The 66th KSBMB Annual Meeting. The COEX, Seoul, Korea, May 12-13, 2009.
23. Frontier of Protein Aggregation and Neurodegenerative Diseases. Institute of Biological Chemistry, Academia Sinica, Taipei, June 4-5, 2009.
24. The 23rd Symposium of The Protein Society. Boston, USA, July 24-29, 2009.
25. The 3rd Asian-Pacific Peptide Symposium. Jeju island, Korea, Nov. 8-11, 2009.
26. JSPS-SNSF International Seminar: Membranomics. Osaka University, Toyonaka, September 1-3, 2008.
27. 23rd International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems. San Diego, UAS, August 24-29, 2008.
28. PRICPS-AOHUPO 2008. Cairns, Australia, June 25, 2008.
29. Symposium: Biospectroscopy for Amyloid Disease in Pittcon 2008. New Orleans, USA, March 2-6, 2008.

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】(2008-2013 年)

1. 第 117 回日本眼科学会総会、基礎研究セミナー「他分野の基礎研究から学ぶ」、東京国際フォーラム、2013 年 4 月 5 日
2. 関西学院大学・理工学部 50 周年記念講演会、文科省オープン・リサーチセンター成果報告会「ナノマテリアルと生体分子の物理化学」、関西学院大学、西宮、2011 年 10 月 8 日
3. 日本物理学会 2011 年周期大会シンポジウム「巨大分子～サブミクロン粒子の自己集積」、富山大学、富山、2011 年 9 月 21 日
4. 第 12 回 Pharmaco-Hematology Symposium、富山国際会議場、富山、2011 年 6 月 17 日
5. 第 11 回日本蛋白質科学会年会、蛋白質科学会ワークショップ「蛋白質のフォールディングと異常凝集の統一原理」、ホテル阪急エキスポパーク、吹田、2011 年 6 月 9 日
6. 日本農芸化学会大会シンポジウム、農芸化学会、京都女子大学、京都、2011 年 3 月 25 日
7. Nagoya University 21st Century COE-RCMS International Conference – Chemistry for Life., Nagoya University January 27, 2006
8. 第 5 回プロテオミクス・構造生物学講演会、学術総合センター、東京、2009 年 11 月 2-3 日
9. 第 82 回日本生化学会大会シンポジウム「プリオンの感染と進化ープリオンはどこまで分ったか?」、神戸国際会議場、神戸、2009 年 10 月 22 日
10. 第 9 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「蛋白質相互作用とバイオ医薬」、熊本、2009 年 5 月 21 日
11. 日本物理学会第 64 年次大会シンポジウム「結晶成長とアミロイド病の物理学」、立教大学、2009 年 3 月 29 日
12. 日本薬学会第 129 年会特別講演、京都国際会議場、2009 年 3 月 27 日
13. 第 4 回産業用酵素シンポジウム/FS フォーラム～蛋白質科学と産業応用の新しい関係、東京大学、2009 年 3 月 9 日
14. 第 1 回ケミカルシャペロン研究会講演会、群馬大学、2009 年 1 月 26 日
15. 6th JHUPPO Conference 2008. Suita, July 29-30, 2008

【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

各年度 口頭発表件数: 約 10 件、ポスター発表件数: 約 20 件

【4: 新聞報道】なし

【5: 特許】

1. 名称: 過飽和析出物検出装置および過飽和析出物検出方法、出願番号: 特願 2012-119133、出願日: 2012 年 5 月 25 日、発明者: 後藤祐児他、出願人: 大阪大学、エレコン科学
2. 名称: 超音波照射装置、出願番号: 特願 2011-130623、出願日: 2011 年 6 月 10 日、発明者: 後藤祐児他、出願人: 大阪大学、エレコン科学、コロナ電気
3. 名称: アミロイドアッセイ装置およびアミロイドアッセイ方法、出願番号: 特許願 2010-173225、出願日: 2010 年 7 月 31 日、発明者: 後藤祐児他、出願人: 後藤祐児、エレコン科学、コロナ電気

【6: 研究費】(2008-2013 年)

科研費等

1. 二国間交流事業共同研究: H24-H25 代表、蛋白質異常凝集とアミロイド形成の機構解明
2. 基盤研究 B: H24-H26 代表、アミロイド線維形成における過飽和の果たす役割

3-1 教授

3. 基盤研究B：H21-H23 代表、一線維リアルタイム観察に基づくアミロイド線維形成機構の解明
4. 特定領域研究（公募研究）：H22-H23 代表、アミロイド異常凝集体の形成機構と制御
5. 新学術領域研究（公募研究）：H21-H22 代表、アミロイド線維形成中間体の立体構造と揺らぎ
6. 特定領域研究（計画研究）：H15-H19 代表、蛋白質のアミロイド線維形成における水の役割
- その他
7. 近畿経済産業局平成 24 年度地域イノベーション創出実証研究補助事業：H24 分担、蛋白質異常凝集体の高速誘導検出装置 HANABI の高機能化
8. 近畿経済産業局平成 22-23 年度地域イノベーション創出研究開発事業：H22-H23 代表、疾患に関わる蛋白質異常凝集体の高速誘導装置の研究開発
9. 戦略的基礎研究 CREST：H15-H19 代表、アミロイドーシス発症の分子機構解明

教育活動 ー後藤 祐児ー

【7-1:現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

修士課程：6 名（うち外国人留学生 1 名）

学部学生：1 名

研究生：0 名

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2013 年度 博士課程：3 名（留学生 0 名）、修士課程：6 名（留学生 1 名）、学部学生：1 名、

2012 年度 博士課程：2 名（留学生 0 名）、修士課程：9 名（留学生 1 名）、学部学生：0 名、

2011 年度 博士課程：4 名（留学生 0 名）、修士課程：8 名（留学生 0 名）、学部学生：1 名、研究生：1 名

2010 年度 博士課程：3 名（留学生 0 名）、修士課程：5 名（留学生 0 名）、学部学生：0 名

2009 年度 博士課程：3 名（留学生 0 名）、修士課程：7 名（留学生 0 名）、学部学生：1 名

2008 年度 博士課程：2 名（留学生 0 名）、修士課程：9 名（留学生 0 名）、学部学生：1 名

【7-3: 2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：5 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：19 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4:2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 1 名

2012 年度 1 名

2011 年度 3 名

2010 年度 3 名

2009 年度 2 名

2008 年度 5 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（蛋白質のフォールディング, 04-09 年）、先端教養科目：生命を担う物質-タンパク質（分担、2 年に 1 度）、大学院：生物科学特論Ⅵ（分担、2 年に 1 度）、情報高分子科学（分担）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 大阪府立大学生命環境科学研究科、2010 年度非常勤講師：応用生命科学基礎特論 A

社会貢献 ー後藤 祐児ー

【10-1:論文査読】

蛋白質科学に関する各雑誌の論文を年間合計 30 報程度

【10-2:雑誌の編集者等】

1. Biochim. Biophys. Acta, Protein and Proteomics: Section Editor, 2000-2005; Executive Editor, 2008 -
2. Protein Science: Editorial Advisory Board: 2003 -
3. J. Biochem.: Advisory Board: 2003-2007; Associate Editor: 2008 -2009
4. J. Biol. Chem.: Editorial Board: 2010-

3-1 教授

【11-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生化学会、日本生物物理学会、Protein Society

【11-2:学会の役員、委員】

Asia Pacific Protein Association, President, 2010-2011; The Protein Society, Executive Council, 2007 -2011.

日本蛋白質科学会、理事、2001-2006, 2007-2011, 2013- ; 日本生化学会、理事、2007-2008 ; 日本生物物理学会、委員、2004-2005, 2009-2010

【12:科研等の審査委員】

産総研バイオメディカル研究部門、研究ユニット評価委員、2010 -

学術システム研究センター研究員、2013-

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

【14-1:国際会議】

1. The 12th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan. Workshop: Impact of supersaturation on protein science. Nagoya Congress Center, Nagoya, June 20, 2012, , Organizer
2. The 10th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan. Symposium: International Cooperation Toward Promoting Protein Science , June 17, 2010, Organizer

【14-2:国内会議】

1. 蛋白研セミナー「Exploring the New Horizons of Protein Folding and Misfolding Studies」2012年6月18日、世話人
2. 蛋白研セミナー「Impact of supersaturation on protein science」2012年6月18日、世話人
3. 蛋白研セミナー「蛋白質異常凝集の原理と制御」、2011年4月27-28日、世話人
4. 蛋白研セミナー「疾患と膜動態の蛋白質科学」、2010年9月17-18日、世話人
5. 蛋白研セミナー「アジア・太平洋地域における蛋白質科学の連携を目指して」、2010年6月14日、世話人
6. 第82回日本生化学会大会シンポジウム「蛋白質凝集－形成機構と生体に与える影響」2009年10月21日、神戸国際会議場、世話人
7. 蛋白研セミナー「蛋白質立体構造を基盤とするプリオン現象の解明と制御」2009年7月13-14日、世話人
8. 第8回蛋白質科学会年会ワークショップ「アミロイド構造生物学の新たな地平」、2008年6月11日、世話人

学内、所内活動 -後藤 祐児-

【15:学内、所内委員など】

安全衛生委員会委員(2010-)、評価委員会委員(04-08)、研究所蛋白質立体構造データベース専門部会委員(07-09)、研究所運営協議会委員(08-11)、産研ナノテクノロジーセンター専門委員会委員(08-)、科学教育機器リノベーションセンター運営委員会(8-)、産学連携推進本部イノベーション人材育成部門兼任教員(10-)、臨床医工学融合研究教育センター兼任教員(10-)、

【16:その他、特筆すべき活動】なし

3-1 教授

3-1-4 篠原 彰

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 ゲノム-染色体機能研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 DNA 交換の分子メカニズム

【研究内容】

2つの DNA 鎖の交換反応である相同組換えは、ゲノムの恒常性の維持、可塑性の産生に大切な役割を果たしている。体細胞分裂期には DNA 2重鎖切断等の DNA 損傷の修復に、減数分裂期には相同染色体の分配やゲノムの多様性の産出に必須である。また、減数分裂期の組換えは、体細胞分裂期の組換えと異なり、染色体構造形成（シナプトネマ複合体形成）やテロメアのクラスタリングなどの染色体再配置と共役し、複雑な制御を受けている。体細胞期の組換えの破綻はゲノムの不安定化を誘発し、細胞の癌化の原因になる。一方、減数分裂期の組換えの機能不全は不妊症やダウン症に代表される異数体病の原因になることが知られている。体細胞、減数分裂期の組換え反応の分子メカニズムを解明するために、特に、相同鎖の検索、交換反応に關与する遺伝子、蛋白質の機能を分子生物学的、遺伝的、細胞生物学的、生化学的手法を用いて解析している。

【2012-2013 年度の成果】

真核生物の組換えの分子機構を明らかにすることを目的として、以下の研究を行った。

1. 減数分裂期の染色体運動に働く新規複合体のリン酸化による制御：減数分裂期の染色体運動に2つの細胞周期制御キナーゼ CDK(cyclin-dependent kinase), DDK(Dbf4-dependent kinase)が必要であることを示した。これらキナーゼが核膜タンパク質 Mps3 をリン酸化することに加え、染色体構成要素のコヒーシスが染色体運動に制御することが分かり、核膜と染色体構造による染色体運動の制御経路を明らかにした。
2. 減数分裂期の染色体構造形成の制御：減数分裂期にはシナプトネマ複合体と呼ばれる、相同染色体が対合したユニークな構造体が形成する。この過程に、ヒストン H3-K4 のメチル化酵素 Set1 が必要であることに加え、ヒストン H2B-K123 のユビキチン化に必要な PAF 複合体も重要な役割を果たすことを明らかにした。
3. 相同組換えに働く新規複合体の同定：相同組換え反応においては、RecA ホモログである Rad51 による相同鎖検索反応が鍵になる。一本鎖 DNA 上に Rad51 の螺旋上の超高分子複合体を作ることが重要であり、この反応に関わる、つまり、Rad51 の複合体形成を促進する新規の複合体を同定した。この複合体は Psy3, Csm2, Shu1, Shu2 の4つのタンパク質からなり、なかでも Psy3-Csm2 複合体の結晶化に成功し、その構造決定を行い、新しい組換えのメカニズムのモデルを提唱した（中川研との共同研究）。

【今後の展望と自己評価】

体細胞分裂期ならびに減数分裂期の相同組換え反応の分子メカニズムの解明に取り組んでいる。体細胞分裂期の組換えは生化学的解析に加え、細胞内での蛋白質の局在、挙動を解析する事に、減数分裂期の組換えに関してはその過程に関わる新規の遺伝子／蛋白質の同定、機能解析、並びに既存の蛋白質との関係についての解析を中心に行っている。特に、蛋白質複合体の動的集合、解離反応を理解する事が組換えの分子メカニズムを明らかにする上で重要である事が分かりつつある。また、染色体の構成要素や核膜との関係も注目されている。そのような点について、今後分子レベルでのメカニズムを知るため、さらなる詳細な解析を進める一方、立体構造解析等の原子レベルでの組換えの理解の研究にも力を注ぎたい。実際、当研究所、中川研と共同研究を行い、組換えに関わる2つの複合体の結晶構造解析に取り組み、成果が上がっている。ゲノムワイドの解析系を導入すること、論文の質を高め、出版することが大きな課題と考えている。

【論文】 (過去5年間 08-13年)

【1-1: 英文論文】

1. Shinohara, M., Oh, S.D., Hunter, N. and A. Shinohara. Crossover assurance and crossover interference are distinctly regulated by the ZMM proteins during yeast meiosis. **Nature Genet.** 40, 299-309, 2008. CI=44.
2. Luo, J.P., Oh, S. D., Shinohara, M., Shinohara, A. and N. Hunter. Rad52 promotes post-invasion steps of meiotic double-strand-break-repair. **Mol. Cell.** 29, 517-52, 2008. CI=35.
3. Matsuzaki, K., Shinohara, A. and M. Shinohara. FHA domain of yeast Xrs2, a homologue of human Nbs1, promotes non-homologous end joining through the interaction with a Ligase IV partner protein, Lif1. **Genetics**, 179, 213-225, 2008. CI=11.
4. Conrad, M.N., Lee, C.-Y., Chao, G., Shinohara, M. Kosaka, H., Shinohara, A., Conchello, J.-A., and M. E. Dresser. Telomeres drive rapid movements regulated by chromosome status in meiotic prophase. **Cell**, 133, 1175-1187, 2008. CI=57.
5. Kosaka, H., Shinohara, M. and A. Shinohara. Csm4-dependent telomere movement on nuclear envelope promotes meiotic recombination. **PLoS Genetics**, 4, e1000196, 2008. CI=26.
6. Nakamura K, Kogame T, Oshiumi H, Shinohara A, Sumitomo Y, Agama K, Pommier Y, Tsutsui KM, Tsutsui K, Hartsuiker E, Ogi T, Takeda S, and Taniguchi Y. Collaborative Action of Brca1 and CtIP in Elimination of Covalent Modifications from Double-Strand Breaks to Facilitate Subsequent Break Repair. **PLoS Genetics**, 4, e1000828, 2010. CI=17.
7. Nishant, K.T., Chen, C., Shinohara, M., Shinohara, A. and E. Alani. Genetic analysis of baker's yeast Msh4-Msh5 reveals a threshold crossover level for meiotic viability. **PLoS Genetics**, 6, e1001083, 2010 CI=3.
8. Zhu, Z., Mori, D., Oshiumi, H., Matsuzaki, K., Shinohara, M. and A. Shinohara. Cyclin-dependent kinase (CDK) promotes formation of the synaptonemal complex in yeast meiosis. **Genes-to-Cells**. 15, 1036-1050, 2010, CI=6.
9. Rao, H.B.D.P., Shinohara M. and A. Shinohara. The Mps3 SUN domain is important for chromosome motion and juxtaposition of homologous chromosomes during meiosis. **Genes-to-Cells**. 16. 1081-1096, 2011, CI=5.
10. Shinohara M. and A. Shinohara. Multiple Pathways Suppress Non-Allelic Homologous Recombination during Meiosis in *Saccharomyces cerevisiae*. **PLoS One**. 4, e63144, 2013, CI=0.
11. Sasanuma, H. Tawramoto, M.S., Lao, J., Hosaka, H., Sanda, E., Suzuki, M., Yamashita, E., Hunter, N., Shinohara M. Nakagawa, A. and A. Shinohara. A new protein complex promoting the assembly of Rad51 filaments. **Nature Comms**. 4, 1676, 2013, CI=3.
12. Sasanuma, H. Furihata Y., Shinohara M. and A. Shinohara. *Saccharomyces cerevisiae* Srs2 helicase disassembles Rad51 from meiotic chromosomes. **Genetics**, 194, 859-872, 2013, CI=0.

【1-2: 代表的な論文】 (5報程度, 年関係無し)

1. Shinohara, A., Ogawa H. and T. Ogawa. Rad51 protein involved in recombination and repair in *S. cerevisiae* is a RecA-like protein. **Cell**, 69. 457-470. 1992, CI=856.
2. Ogawa, T., Yu, X., Shinohara, A. and E. Egelman. The filament formed by the yeast Rad51 protein has a similar structure to the bacterial RecA filament. **Science**, 258, 1896-1899. 1993, CI=480.
3. Shinohara, A., Ogawa, H., Mastuda, Y. Ushio, N., Ikeo, K. and T. Ogawa. Human and mouse homologues of recombination genes of *S. cerevisiae* RAD51 and *E. coli* recA. **Nature Genetics**, 4, 239-243. 1993, CI=420.
4. Shinohara, A. and T. Ogawa. Stimulation of Rad51-mediated recombination by Rad52 in *S. cerevisiae*. **Nature**, 391, 404-407. 1998, CI=288.
5. Hayase, A., Takagi, M., Miyazaki, T., Oshiumi, H., Shinohara, M. and A. Shinohara. A protein complex containing Mei5 and Sae3 promotes the assembly of the meiosis-specific RecA homolog Dmc1. **Cell**, 119. 927-940. 2004, CI=55.

【1-3: 英文総説】 (過去5年間 08-13年)

なし

【1-4: 邦文総説】 (過去5年間 08-13年)

1. 配偶子の染色体異常をふせぐタンパク質複合体のはたらき 篠原 彰 メディカルバイオ 5, 12-13, 2008
2. 減数分裂期の組換えを制御、保証する蛋白質複合体 篠原 彰 遺伝 62, 68-70, 2008
3. 減数分裂期のDNA交換反応と染色体の形態形成のしくみ 篠原 彰, 篠原美紀、蛋白質 核酸 酵素 53, 1315-1325, 2008
5. 配偶子の染色体の数を保証する蛋白質 篠原 彰 化学と生物 47, 6-8, 2009

3-1 教授

6. 染色体組換えの制御機構 概論 篠原 彰 蛋白質 核酸 酵素 54, 447-449, 2009
7. 減数分裂期組換えの制御の分子メカニズム 篠原美紀、篠原 彰 蛋白質 核酸 酵素 54, 466-471, 2009

【1-5:著書】(過去5年間 08-13 年)

なし

【2:受賞歴】(年度関係無し)

大阪科学賞(2009)

東燃科学賞(1992)

【招待講演】(過去5年間 08-13 年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. FASEB meeting on recombination and genome arrangement, Steamboat, USA, July 21-26, 2013
2. Seminar at Academia Sinica, Taipei, Taiwan, April 13-14, 2013
3. Keystone Symposia on DNA replication and recombination, Keystone, CO, USA Feb 26-Mar. 4, 2013
4. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 3-8, 2012
5. FASEB meeting on recombination and genome arrangement, Steamboat, USA, August 2-8, 2011
6. Keystone Symposia on DNA replication and recombination, Keystone, CO, USA Feb 26-Mar. 4, 2011
7. Seminar at UC Davis, USA, June 19, 2010
8. GRC meeting on Meiosis, New London, NH, USA. June 13-17, 2010
9. EMBO workshop on recombination and connection to sumo and ubiquitin module, Il Cicco, Italy, May 19-21, 2010
10. EMBO workshop on Meiosis, Isle sur la Sporge, France, September 16-23, 2009
11. Seminar at IMFOM, Milan Italy, September 25, 2009
12. Vienna symposium on chromosome dynamics, September 8-12, 2009
13. FASEB meeting on recombination, Snowmass, USA, August 2-8, 2009
14. Cantoblanco workshop on Molecular Mechanisms of Genomic Stability, Madrid Spain, May 11-13, 2009
15. GRC meeting on Meiosis, New Hampshire, USA June 8-13, 2008
16. Seminar at Cornell Univ. Ithaca, USA, May, 2008
17. Seminar at Univ. of Chicago, Chicago, USA, May, 2008
18. EMBO workshop on recombination, Il Ciocco, Italy, May 10-15, 2008
19. The 3R meeting, Tsumagoi, Japan, October 27-30, 2008
20. Nuclear dynamics meeting, Ise, Japan, May 27-30, 2008
21. 1st GCOE symposium on Chromosome Biology, Tokyo, Japan, Oct.24-25, 2008
22. EMBO workshop on Evolutionary and Environmental genomics of yeast, Heidelberg, Germany October 1-5, 2008

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 日本分子生物学会年会 WS 2008 年 12 月
他多数

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

- 2013 年度 口頭発表件数: 3 件、ポスター発表件数: 3 件
2012 年度 口頭発表件数: 6 件、ポスター発表件数: 2 件
2011 年度 口頭発表件数: 11 件、ポスター発表件数: 8 件
2010 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 3 件
2009 年度 口頭発表件数: 8 件、ポスター発表件数: 5 件
2008 年度 口頭発表件数: 3 件、ポスター発表件数: 6 件

【4:新聞報道】

1. 「大阪科学賞を二教授に」、毎日新聞、朝刊、2009 年 9 月、大阪科学賞受賞の紹介
2. 「大阪科学賞小野氏、篠原氏」、朝日新聞、朝刊、2009 年 9 月、大阪科学賞受賞の紹介
3. 「大阪科学賞に京大、阪大教授」、産経新聞、朝刊、2009 年 9 月、大阪科学賞受賞の紹介
4. 「第 27 回大阪科学賞小野、篠原両氏に決定」、日刊工業新聞、朝刊、2009 年 9 月、大阪科学賞受賞の紹介

3-1 教授

【5:特許】(過去5年間 08-13年)

なし

【6:研究費】(過去5年間 08-13年)

科研費

1. 新学術領域 総括班 H22-H26 代表 減数分裂期の染色体動態とゲノムアダプテーション
2. 新学術領域 H22-H26 代表 ゲノムアダプテーションのシステム的理解
3. 基盤研究(A) H23-H25 代表 2つの RecA ホモログ Rad51, Dmc1 の集合反応の分子レベルでの統括的理解
4. 基盤研究(B) H20-H22 代表、染色体運動、染色体構造形成を介した減数分裂期組換えの制御メカニズム
5. 特定領域研究(計画研究) H17-H21 代表、染色体ネットワークと相同組換えの連係の分子メカニズム
6. 基盤研究(B) H17-H18 代表、相同組換えの分子メカニズム

それ以外の助成金

1. 持田記念財団 H20 配偶子の染色体の数を保証する減数分裂期の DNA 交換反応の仕組み
2. 上原記念財団 H20 細胞骨格、小胞体膜、核膜による染色体機能の制御メカニズム
3. 武田科学記念財団 H20 配偶子形成を促す染色体運動と交換の仕組み
4. 旭硝子記念財団 H19 生命の多様性を生み出す生殖細胞におけるゲノム変化の分子基盤

教育活動 -篠原 彰-

【7-1:現在指導している学生数 (2013年度)】

博士課程: 3名(うち外国人留学生 3名)

修士課程: 1名(うち外国人留学生 0名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2012年度 博士課程: 3名(うち外国人留学生 3名)、修士課程: 2名(うち外国人留学生 0名)

2011年度 博士課程: 3名(うち外国人留学生 3名)、修士課程: 4名(うち外国人留学生 0名)

2010年度 博士課程: 4名(うち外国人留学生 3名)、修士課程: 2名(うち外国人留学生 0名)

2009年度 博士課程: 3名(うち外国人留学生 2名)、修士課程: 2名(うち外国人留学生 0名)

2008年度 博士課程: 3名(うち外国人留学生 2名)、修士課程: 3名(うち外国人留学生 1名)

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号: 3名(うち外国人留学生 2名)、修士号: 5名(うち外国人留学生 0名)

【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

2013年度 4名

2012年度 4名

2011年度 4名

2010年度 4名

2009年度 2名

2008年度 3名

【8:担当授業】(過去5年間 08-13年)

共通教育: 基礎セミ(分担, 04-08年)、生物学実験(分担、08-)

学部: 真核生物の分子遺伝学(04-), 生物学基礎実験(分担、10-)

大学院: 生物科学特論 I(分担、2年に1度)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

神戸海星女子高校 出張講義 (2013年6月)

大阪府立枚方高校 出張講義 (2013年6月の2回)

大阪府立住吉高校 出張講義 (2012年12月)

茨城県立水戸第一高等学校 出張講演 (2012年10月)

神戸大学理学部非常勤講師、2012年度特別講義(集中)

私立和歌山信愛女子学院(2012年5,6,7月の3回)

3-1 教授

茨城県立水戸第一高等学校 出張講演 (2011 年 11 月)
東京知道会 (茨城県立水戸第一高校同窓会講演 (2011 年 2 月))
大阪府立住吉高校 出張講義 (2011 年 12 月)
大阪女学院高等学校 出張講義 (2011 年 3 月)
大阪女学院高等学校 出張講義 (2010 年 3 月)
大阪府立高津高校 出張講義 (2010 年 10 月)
大阪府立住吉高校 出張講義 (2010 年 12 月)

社会貢献 -篠原 彰-

【10-1:論文査読】

Cell, Nature, Science, Nature Cell Biol., Nature Genet., Dev. Cell, Genes & Dev., EMBO J., J. Cell. Biol., PNAS, PLoS Genetics, PLoS Biology, J. Cell. Sci., Science Translational Medicine, Genetics, J. Mol. Biol., Genes-to-Cells, NAR., PLoS One, J. Biochem., FEBS. J., J. Mol. Evol.,

【10-2:雑誌の編集者等】

Genes-to-Cells (Associate Editor, 2009-)
Genes & Genetic Systems (Associate Editor, 2009-2011)

【11-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本遺伝学会

【11-2:学会の役員、委員】

日本分子生物学会 倫理委員、第 35 回日本分子生物学会年会プログラム委員長(11-12); 日本分子生物学会 理事(08-10, 12-); 日本分子生物学会 広報幹事(11-12); 日本分子生物学会 論文調査ワーキング委員 (07-09); 日本分子生物学会 男女参画委員 (副委員長、08-10); 日本分子生物学会 将来計画委員(09-11); 日本細胞生物学会男女参画、若手問題委員 (08-09)

【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(基盤他) (09-)
日本学術振興会審査員(DC1, DC2, PD 海外) (06-08)

【13:データベース等の運営】実績を含む (アクセス件数, 登録件数)

なし

【14-1:国際会議】

1. 国際会議、The 7th 3R (replication, repair and recombination) meeting, Oct. 26-30, 2010, Toyama, Japan. 主催者
2. 国際会議、The 6th 3R (replication, repair and recombination) meeting, Oct. 26-30, 2008, Tsumago, Japan. 組織委員

【14-2:国内会議】

1. 国内会議、第 28 回 染色体ワークショップ、加賀温泉 2011 年 1 月 12-14 日
2. 国内会議、DNA 複製、組換えワークショップ、修善寺 2008 年 3 月 5-6 日
3. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 核膜の機能、2008 年 7 月 23-24 日
4. 国内会議、蛋白質研究所セミナー DNA 修復の病態、2008 年 3 月 12 日

学内、所内活動 -篠原 彰-

【15:学内、所内委員など】

国際交流委員(08-10)、遺伝子組換え DNA 委員(08-)、遺伝子組換え DNA 委員長 (12-), 評価委員(08-12)、みどり会理事(05-12)、大阪大学出版会委員(05-11)

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-5 関口 清俊

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 細胞外マトリックス研究室、附属蛋白質解析先端研究センター データベース開発研究室(兼任)(2012年度～)、理学研究科・生物科学専攻(兼任)

【研究課題】細胞外マトリックスによる細胞組織制御の分子基盤

【研究内容】

細胞周囲に構築される細胞外マトリックスは、組織構築に必要な単なる足場ではなく、インテグリン等の細胞表面受容体との相互作用を通じて、細胞の増殖・分化・生存維持に積極的に関わっている。また、きわめて多様な蛋白質で構成された複雑系であり、その分子組成は細胞ごと、組織ごとに異なっている。私たちは、このような細胞・組織ごとにカスタマイズされた細胞外マトリックスの分子実体を解明するとともに、細胞が周囲の細胞外マトリックスをどのように識別し、それによって自身の運命や挙動をどのように制御しているかを、発生および器官形成というコンテキストの中で解明することを目指している。

【2012-2013 年度の成果】

1. 組織幹細胞の機能維持に関わる細胞外微小環境の実体解明： 様々な臓器に存在する幹細胞がその機能を維持するためには、“幹細胞ニッチ”と呼ばれる特殊な細胞外微小環境が必要であると考えられている。しかし、幹細胞ニッチがどのような細胞外マトリックス分子で構成されているかは不明である。私たちはテトラサイクリン依存的 GFP 発現誘導システムを利用してマウスの様々な臓器の幹細胞を GFP 標識保持細胞として可視化する方法を確立し、心臓の幹細胞が主に心外膜に存在することを見いだした。マウス心臓から分離した GFP 標識保持細胞はコロニー形成能と心筋への分化能を持ち、心臓幹細胞としての性質を保持していた。現在、心外膜の GFP 標識保持細胞の周囲に局在する細胞外マトリックス分子の探索を進めており、ラミニン $\alpha 5$ 鎖ほか、GFP 標識保持細胞の周囲に選択的に局在する複数の細胞外マトリックス分子の同定に成功している。
2. 新規細胞外マトリックス蛋白質 polydom の生理機能の解明： 私たちはこれまで真のリガンドが曖昧であったインテグリン $\alpha 9 \beta 1$ が新規細胞外マトリックス分子 polydom と強く結合することを見だし、polydom が $\alpha 9 \beta 1$ の生理的なリガンドであることを明らかにした。また、生体内での polydom の機能を解明する手掛かりを得るため、polydom の発現を欠失させた遺伝子改変マウスを作製し、このマウスが重度の浮腫を発症して生後すぐに死亡することを見いだした。浮腫はリンパ管の機能不全に起因することが知られている。polydom 欠失マウスのリンパ管を免疫組織化学的に検索した結果、リンパ管の発生に明らかな異常が認められ、集合リンパ管の形成不全がおこっていることが判明した。polydom の欠失がどのような機序によりリンパ管の形成不全を引き起こすのか、その分子機構の解明に重点を置いて、現在解析を進めている。
3. ラミニン 511 を利用したヒト多能性幹細胞用培養基材の開発： iPS 細胞等のヒト多能性幹細胞は再生医療への応用が期待されている。私たちはマウス初期胚の多能性幹細胞がラミニン 511 を足場としていることに着目し、ラミニン 511 のインテグリン結合活性部位だけを含む組換えフラグメントがヒト多能性幹細胞の培養基質として極めて有効であることを見いだした。株化細胞と異なり、ヒト多能性幹細胞は単一細胞に分散するとアポトーシスにより速やかに死滅する。ラミニン 511 の組換えフラグメントを基質に用いると、単一細胞に分散した細胞が速やかに基質に接着するため、アポトーシスが回避され、単一細胞分散による継代培養が可能である。ヒト多能性幹細胞の標準的培養法で使われるフィーダー細胞も不要である。今後、我々の組換えフラグメントを用いるフィーダーフリー培養法がこの分野での世界標準となることが期待される。

【今後の展望と自己評価】

基底膜に焦点を絞り、細胞ごとにカスタマイズされた細胞外マトリックスの分子実体の解明に向けて研究を進めてきた。長い間不明であった幹細胞ニッチの実体解明に向けて、着実な一步を踏み出すことができたことは大きな収穫である。私たちは基底膜分子組成の網羅的解析に必要な多くのリソース（ほぼすべての基底膜蛋白質に対する抗体と様々な発生段階のマウス胎児凍結組織標本）を保有しており、これを組織幹細胞の可視化技術と組み合わせることにより、長い間謎であった“幹細胞ニッチ”の実体に迫ることが可能である。今後は、そこで得られた情報に基づいて細胞ごとにカスタマイズされた細胞外環境を生体外で再構築し、再生医学に貢献する新たな幹細胞培養技術の確立を目指したい。

【論文】

【1-1: 英文論文】

- Jeong, S., Luo, R., Singer, K., Kreidberg, J., Shimono, C., Kiyozumi, D., Sekiguchi, K., and Piao, X. GPR56 functions synergistically with $\alpha\beta 1$ integrin in regulating cerebral cortical development. **PLoS One**, 8:e68781. doi: 10.1371/journal.pone.0068781, 2013.
- Yamada, M., Mugnai, G., Serada, S., Yagi, Y., Naka, T., and Sekiguchi, K. Substrate-attached materials are enriched with tetraspanins and are analogous to the structures associated with rear-end retraction in migrating cells. **Cell Adh. Migr.** 7:1-11, 2013.
- Sato, Y., Shimono, C., Li, S., Nakano, I., Norioka, N., Sugiura, N., Kimata, K., Yamada, M., and Sekiguchi, K. Nephronectin binds to heparan sulfate proteoglycans via its MAM domain. **Matrix Biol.**, 32:188-195, 2013.
- Sotiropoulou, P. A., Karambelas, A. E., Debaugnies, M., Candi, A., Bouwman, P., Moers, V., Revenco, T., Rocha, A. S., Sekiguchi, K., Jonkers, J., and Blanpain, C. BRCA1 deficiency in skin epidermis leads to selective loss of hair follicle stem cells and their progeny. **Genes Dev.**, 27:39-51, 2013.
- Song, X., Sato, Y., Sekiguchi, K., Tanaka, H., and Ohta, K. Equarin is involved in cell adhesion via heparan sulfate proteoglycan during lens development. **Dev. Dyn.**, 242:23-29, 2013.
- Nasu, M., Takata, N., Danjo, T., Sakaguchi, H., Kadoshima, T., Futaki, S., Sekiguchi, K., Eiraku, M., and Sasai, Y. Robust formation and maintenance of continuous stratified cortical neuroepithelium by laminin-containing matrix in mouse ES cell culture. **PLoS One**, 7:e53024. doi: 10.1371/journal.pone.0053024, 2012.
- Miyazaki, T., Futaki, S., Suemori, H., Taniguchi, Y., Yamada, M., Kawasaki, M., Hayashi, M., Kumagai, H., Nakatsuji, N., Sekiguchi, K., and Kawase, E. Laminin E8 fragments support efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells. **Nature Commun.**, 3: 1236. doi: 10.1038/ncomms2231, 2012.
- Inagaki, F. F., Tanaka, M., Inagaki, N. F., Yagai, T., Sato, Y., Sekiguchi, K., Oyaizu, N., Kokudo, N., and Miyajima, A. Nephronectin is upregulated in acute and chronic hepatitis and aggravates liver injury by recruiting CD4 positive cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 430:751-756, 2012.
- McKee, K. K., Yang, D. H., Patel, R., Chen, Z. L., Strickland, S., Takagi, J., Sekiguchi, K., and Yurchenco, P. D. Schwann cell myelination requires integration of laminin activities. **J. Cell Sci.**, 125, 4609-4619, 2012.
- Nakano, T., Ando, S., Takata, N., Kawada, M., Muguruma, K., Sekiguchi, K., Saito, K., Yonemura, S., Eiraku, M., and Sasai, Y. Self-formation of optic cups and storable stratified neural retina from human ESCs. **Cell Stem Cell**, 10, 771-785, 2012.
- Song, X., Sato, Y., Felemban, A., Ito, A., Hossain, M., Ochiai, H., Yamamoto, T., Sekiguchi, K., Tanaka, H., and Ohta, K. Equarin is involved as an FGF signaling modulator in chick lens differentiation. **Dev. Biol.**, 368, 109-117, 2012.
- Sato-Nishiuchi, R., Nakano, I., Ozawa, A., Sato, Y., Takeichi, M., Kiyozumi, D., Yamazaki, K., Yasunaga, T., Futaki, S., and Sekiguchi, K. Polydom/SVEP1 is a ligand for integrin $\alpha 9 \beta 1$. **J. Biol. Chem.**, 287, 25615-25630, 2012.
- Kiyozumi, D., Takeichi, M., Nakano, I., Sato, Y., Fukuda, T., and Sekiguchi, K. Basement membrane assembly of the integrin $\alpha 8 \beta 1$ ligand nephronectin requires Fraser syndrome-associated proteins. **J. Cell Biol.**, 197, 677-689, 2012.
- Fujita, M., Ieguchi, K., Davari, P., Yamaji, S., Taniguchi, Y., Sekiguchi, K., Takada, Y. K., and Takada, Y. Cross-talk between integrin $\alpha 6 \beta 4$ and insulin-like growth factor-1 receptor (IGF1R) through direct $\alpha 6 \beta 4$ binding to IGF1 and subsequent $\alpha 6 \beta 4$ -IGF1-IGF1R ternary complex formation in anchorage-independent conditions. **J. Biol. Chem.**, 287, 12491-12500, 2012.
- Sengle, G., Tsutsui, K., Keene, D. R., Tufa, S. F., Carlson, E. J., Charbonneau, N. L., Ono, R. N., Sasaki, T., Wirtz, M. K., Samples, J. R., Fessler, L. I., Fessler, J.H., Sekiguchi, K., Hayflick, S. J., and Sakai, L. Y. Microenvironmental regulation by fibrillin-1. **PLoS Genet.**, e1002425, 2012.
- Fusaoka-Nishioka, E., Shimono, C., Taniguchi, Y., Togawa, A., Yamada, A., Inoue, E., Onodera, H., Sekiguchi, K., and Imai, T. Differential effects of laminin isoforms on axon and dendrite development in hippocampal neurons. **Neurosci. Res.**, 71, 421-426, 2011.
- Saito, M., Kurokawa, M., Oda, M., Oshima, M., Tsutsui, K., Kosaka, K., Nakao, K., Ogawa, M., Manabe, R., Suda, N., Ganjargal, G., Hada, Y., Noguchi, T., Teranaka, T., Sekiguchi, K., Yoneda, T., and Tsuji, T. ADAMTSL6 β rescues fibrillin-1 microfibril disorder in Marfan syndrome mouse model through the promotion of fibrillin-1 assembly. **J. Biol. Chem.**, 286, 38602-38613, 2011.
- Vissers, L. E. L. M., Cox, T. C., Maga, M., Short, K., Wiradjaja, F., Janssen I. M., Jehee, F., Bertola, D., Liu, J., Yagnik, G., Sekiguchi, K., Kiyozumi, D., van Bokhoven H., Marcelis, C., Cunningham, M. L., Anderson, P. J., Boyadjiev, S., Passos-Bueno, M. R., Veltman, J. A., Smyth, I., Buckley, M. F., and Roscioli, T. Heterozygous mutations of FREM1 are associated with an increased risk of isolated metopic craniosynostosis in humans and mice. **PLoS Genet.**, e1002278, 2011.

19. Kiyozumi, D., Nakano, I., Takahashi, K. L., Hojo, H., Aoyama, H., and Sekiguchi, K. Fused pulmonary lobes is a rat model of human Fraser syndrome. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 411, 440-444, 2011.
20. Goyal, A., Pal, N., Concannon, M., Paul, M., Doran, M., Poluzzi, C., Sekiguchi, K., Whitelock, J. M., Neill, T., and Iozzo, R. V. Endorepellin, the angiostatic module of perlecan, interacts with both the $\alpha 2\beta 1$ integrin and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2): a dual receptor antagonism. **J. Biol. Chem.**, 286, 25947-25962, 2011.
21. Kiyozumi, D., Osada, A., Sugimoto N., Weber, C. N., Ono, Y., Imai, T., Okada, A., and Sekiguchi, K. Identification of genes expressed during hair follicle induction. **J. Dermatol.**, 38, 674-679, 2011.
22. Xhabija, B., Taylor, G. S., Fujibayashi, A., Sekiguchi, K., and Vacratsis, P. O. Receptor mediated endocytosis 8 is a novel PI(3)P binding protein regulated by myotubularin-related 2. **FEBS Lett.**, 585, 1722-1728, 2011.
23. Mori, T., Kariya, Y., Komiya, E., Higashi, S., Miyagi, Y., Sekiguchi, K., and Miyazaki, K. Downregulation of a newly identified laminin, laminin-3B11, in vascular basement membranes of invasive human breast cancers. **Cancer Sci.**, 102, 1095-1100, 2011.
24. Eiraku, M., Takata, N., Ishibashi, H., Kawada, M., Sakakura, E., Okuda, S., Sekiguchi, K., Adachi, T., and Sasai, Y. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. **Nature**, 472, 51-56, 2011.
25. Fujiwara, H., Ferreira, M., Donati, G., Marciano, D. K., Linton, J. M., Sato, Y., Hartner, A., Sekiguchi, K., Reichardt, L. F., and Watt, F. M. The basement membrane of hair follicle stem cells is a muscle cell niche. **Cell**, 144, 577-589, 2011.
26. Li, S., Shimono, C., Norioka, N., Nakano, I., Okubo, T., Yagi, Y., Hayashi, M., Sato, Y., Fujisaki H., Hattori, S., Sugiura, N., Kimata, K., and Sekiguchi, K. Activin A binds to perlecan through its pro-region that has heparin/heparan sulfate-binding activity. **J. Biol. Chem.**, 285, 36645-36655, 2010.
27. Ieguchi, K., Fujita, M., Ma, Z., Davari, P., Taniguchi, Y., Sekiguchi, K., Wang, B., Takada, Y., and Takada, Y. Direct binding of the EGF-like domain of neuregulin-1 to integrins $\alpha v\beta 3$ and $\alpha 6\beta 4$ is involved in neuregulin-1/ErbB signaling. **J. Biol. Chem.**, 285, 31388-31398, 2010.
28. Uchiyama, Y., Sakaguchi, M., Terabayashi, T., Inenaga, T., Inoue, S., Kobayashi, C., Oshima, N., Kiyonari, H., Nakagata, N., Sato, Y., Sekiguchi, K., Miki, H., Fujimura, S., Tanaka, S., and Nishinakamura, R. Kif26b, a kinesin family gene, regulates adhesion of the embryonic kidney mesenchyme. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 107, 9240-9245, 2010.
29. Carney, T. J., Feitosa, N. M., Sonntag, C., Slanche, K., Kluger, J., Kiyozumi, D., Gebauer, J., Talbot, J. C., Kimmel, C. B., Sekiguchi, K., Wagener, R., Schwarz, H., Ingham, P. W., and Hammerschmidt, M. Genetic analysis of fin development in zebrafish identifies furin and hemicentin1 as potential novel Fraser syndrome disease genes. **PLoS Genet.**, 15, e1000907, 2010.
30. Shimono, C., Manabe, R., Yamada, T., Fukuda, S., Kawai, J., Furutani, Y., Tsutsui, K., Ikenaka, K., Hayashizaki, Y., and Sekiguchi, K. Identification and characterization of nCLP2, a novel Clq family protein expressed in the central nervous system. **J. Biochem.**, 151, 565-579, 2010.
31. Miura, S., Mitsui, K., Heishi, T., Shukunami, C., Sekiguchi, K., Kondo, J., Sato, Y., and Hiraki, Y. Impairment of VEGF-A-stimulated lamellipodial extensions and motility of vascular endothelial cells by chondromodulin-I, a cartilage-derived angiogenesis inhibitor. **Exp. Cell Res.**, 316, 775-788, 2010.
32. Tsutsui, K., Manabe, R., Yamada, T., Nakano, I., Oguri, Y., Keene, D. R., Sengle G., Sakai, L. Y., and Sekiguchi, K. ADAMTSL-6 is a novel extracellular matrix protein that binds to fibrillin-1 and promotes fibrillin-1 fibril formation. **J. Biol. Chem.**, 285, 4870-4882, 2010.
33. Vuoristo, S., Virtanen, I., Takkunen, M., Palgi, J., Kikkawa, Y., Rousselle, P., Sekiguchi, K., Tuuri, T., and Otonkoski, T. Laminin isoforms in human embryonic stem cells: synthesis, receptor usage and growth support. **J. Cell Mol. Med.**, 13, 2622-2633, 2009.
34. Sato, Y., Uemura, T., Morimitsu, K., Sato-Nishiuchi, R., Manabe, R., Takagi, J., Yamada, M., and Sekiguchi, K. Molecular basis of the recognition of nephronectin by integrin $\alpha 8\beta 1$. **J. Biol. Chem.**, 284, 14524-14536, 2009.
35. Taniguchi, Y., Ido, H., Sanzen, N., Hayashi, M., Sato-Nishiuchi, R., Futaki, S., and Sekiguchi, K. The C-terminal region of laminin β chains modulates the integrin binding affinities of laminins. **J. Biol. Chem.**, 284, 7820-7831, 2009.
36. Dainichi, T., Kurono, S., Ohyama, B., Ishii, N., Sanzen, N., Hayashi, M., Shimono, C., Taniguchi, Y., Koga, H., Karashima, T., Yasumoto, S., Zillikens, D., Sekiguchi, K., and Hashimoto, T. Anti-laminin γ -1 pemphigoid. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 106, 2800-2805, 2009.
37. Katayama M, Ishizaka A, Sakamoto M, Fujishima S, Sekiguchi K, Asano K, Betsuyaku T, Kotani T, Ware LB, Matthay MA, and Hashimoto S. Laminin $\gamma 2$ fragments are increased in the circulation of patients with early phase acute lung injury. **Intensive Care Med.**, 36, 479-486, 2009.
38. Miyazaki, T., Futaki, S., Hasegawa, K., Kawasaki, M., Sanzen, N., Hayashi, M., Kawase, E., Sekiguchi, K., Nakatsuji, N., and Suemori, H. Recombinant human laminin isoforms can support the undifferentiated growth of human embryonic stem cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 375, 27-32, 2008.
39. Yamada, M., Tamura Y., Sanzen, N., Sato-Nishiuchi, R., Hasegawa, H., Ashman, L. K., Rubinstein, E., Yanez-Mo, M., Sanchez-Madrid, F., and Sekiguchi, K. Probing the interaction of tetraspanin CD151 with integrin $\alpha 3\beta 1$ using a panel of monoclonal antibodies with distinct reactivities toward the CD151-integrin $\alpha 3\beta 1$ complex. **Biochem. J.**, 415, 417-427, 2008.

3-1 教授

40. Torikai, K., Otsuka, Y., Nishimura, M., Sumida, M., Kawai, T., Sekiguchi, K., and Ueda, I., Synthesis and DNA cleaving activity of water-soluble non-conjugated thienyl tetraynes. **Bioorg. Med. Chem.**, 16, 5441-5451, 2008.
41. Yamada, M., Sumida, Y., Fujibayashi, A., Fukaguchi, K., Sanzen, N., Sato-Nishiuchi, R., and Sekiguchi, K. The tetraspanin CD151 regulates cell morphology and intracellular signaling on laminin-511. **FEBS J.**, 275, 3335-3351, 2008.
42. Ido, H., Ito, S., Taniguchi, Y., Hayashi, M., Sato-Nishiuchi, R., Sanzen, N., Hayashi, Y., Futaki, S., and Sekiguchi, K. Laminin isoforms containing the $\gamma 3$ chain are unable to bind to integrins due to the absence of the glutamic acid residue conserved in the C-terminal regions of the $\gamma 1$ and $\gamma 2$ chains. **J. Biol. Chem.**, 283, 28149-28157, 2008.
43. Gao, J., DeRouen, M. C., Chen, C. H., Nguyen, M., Nguyen, N. T., Ido, H., Harada, K., Sekiguchi, K., Morgan, B. A., Miner, J. H., Oro, A. E., and Marinkovich, M. P. Laminin-511 is an epithelial message promoting dermal papilla development and function during early hair morphogenesis. **Genes Dev.**, 22, 2111-2124, 2008.
44. Takashima, S., Yasuo, M., Sanzen, N., Sekiguchi, K., Okabe, M., Yoshida, T., Toda, A., and Nikaido, T. Characterization of laminin isoforms in human amnion. **Tissue Cell**, 40, 75-81, 2008.
45. Manabe, R., Tsutsui, K., Yamada, T., Kimura, M., Shimono, C., Nakano, I., Sanzen, N., Furutani Y., Fukuda T., Oguri, Y., Shimamoto, K., Kiyozumi, D., Sato, Y., Sado, Y., Senoo, H., Yamashina, S., Fukuda, S., Kawai, J., Sugiura, N., Kimata, K., Hayashizaki, Y., and Sekiguchi, K. Transcriptome-based systematic identification of extracellular matrix proteins. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 105, 12849-12854, 2008.
46. Virtanen, I., Banerjee, M., Palgi, J., Korsgren, O., Lukinius, A., Thornell, L. E., Kikkawa, Y., Sekiguchi, K., Hukkanen, M., Kontinen, Y. T., and Otonkoski, T. Blood vessels of human islets of langerhans are surrounded by a double basement membrane. **Diabetologia**, 51, 1181-1191, 2008.
47. Fujibayashi, A., Taguchi, T., Misaki, R., Ohtani, M., Dohmae, N., Takio, K., Yamada, M., Gu, J., Yamakami, M., Fukuda, M., Waguri, S., Uchiyama, Y., Yoshimori, T., and Sekiguchi, K. Human RME-8 is involved in membrane trafficking through early endosomes. **Cell Struct. Funct.**, 33, 35-50, 2008.

【1-2: 代表的な論文】 (5 報程度, 年関係無し)

1. Miyazaki, T., Futaki, S., Suemori, H., Taniguchi, Y., Yamada, M., Kawasaki, M., Hayashi, M., Kumagai, H., Nakatsuji, N., Sekiguchi, K., and Kawase, E. Laminin E8 fragments support efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells. **Nature Commun.**, 3: 1236. doi: 10.1038/ncomms2231, 2012.
2. Kiyozumi, D., Takeichi, M., Nakano, I., Sato, Y., Fukuda, T., and Sekiguchi, K. Basement membrane assembly of the integrin $\alpha 8 \beta 1$ ligand nephronectin requires Fraser syndrome-associated proteins. **J. Cell Biol.**, 197, 677-689, 2012.
3. Manabe, R., Tsutsui, K., Yamada, T., Kimura, M., Shimono, C., Nakano, I., Sanzen, N., Furutani Y., Fukuda T., Oguri, Y., Shimamoto, K., Kiyozumi, D., Sato, Y., Sado, Y., Senoo, H., Yamashina, S., Fukuda, S., Kawai, J., Sugiura, N., Kimata, K., Hayashizaki, Y., and Sekiguchi, K. Transcriptome-based systematic identification of extracellular matrix proteins. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 105, 12849-12854, 2008.
4. Ido, H., Nakamura, A., Kobayashi, R., Ito, S., Li, S., Futaki, S., and Sekiguchi, K. The requirement of the glutamic acid residue at the third position from the carboxyl termini of the laminin γ chains in integrin binding by laminins. **J. Biol. Chem.**, 282, 11144-11154, 2007.
5. Sekiguchi, K., and Hakomori, S. Functional domain structure of fibronectin. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 77, 2661-2665, 1980.

【1-3: 英文総説】 (過去 5 年間 08-13 年)

該当なし

【1-4: 邦文総説】 (過去 5 年間 08-13 年)

1. 多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発 関口清俊、臨床評価、41、124-127、2013
2. ラミニン E8 を用いた安全で効率的なヒト多能性幹細胞培養法の開発 川瀬栄八郎、宮崎隆道、関口清俊、実験医学、31、918-922、2013
3. 細胞外マトリックスと幹細胞ニッチ 筒井 仰、二木杉子、関口清俊、再生医療、11、220-238、2012
4. 初期胚細胞分化における基底膜の役割 藤原裕展、関口清俊、生体の科学、59、111-117、2008
5. 特集「細胞外基質-研究の新たな展開」に寄せて 関口清俊、生体の科学、59、82-83、2008
6. 細胞外マトリックスによる EMT の制御 藤原裕展、関口清俊、細胞工学、27、321-325、2008

【1-5: 著書】 (過去 6 年間 07-13 年)

1. 細胞接着因子の生物学 西内涼子、関口清俊、ティッシュエンジニアリング (田畑泰彦、岡野光夫)、日本医学館、pp. 88-95、2007
2. マトリックス組込型増殖因子とマトリックス工学 眞鍋理一郎、関口清俊、再生医療のための細胞生物学、コロナ社、pp. 158-172、2007
3. 細胞外マトリックスと増殖因子：細胞を制御するシグナル伝達の分子機構 山田雅司、関口清俊、再

3-1 教授

生医療のための細胞生物学、コロナ社、pp. 76-98、2007

4. 再生医療・細胞組織工学のためのマトリックス生物学入門 関口清俊、再生医療のための細胞生物学、コロナ社、pp. 1-25、2007

【2:受賞歴】(年度関係無し)

JB 論文賞(1997)

【招待講演】(過去 5 年間 08-13 年)

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. 9th World Biomaterials Congress, Chengdu, China, June 1-5, 2012
2. 7th International Conference on Proteoglycans, Sydney, Australia, October 17, 2011
3. Biennial Meeting of the American Society for Matrix Biology, Charleston, SC, USA, October 26, 2010
4. Shriners Research Center Seminar, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA, October 22, 2010
5. International Symposium on Basement Membranes in Tissue Development and Regeneration, Nashville, TN, USA, July 8, 2010
6. 8th Pan-Pacific Connective Tissue Societies Symposium, Yokosuka, Japan; June 4-7, 2009
7. Gordon Research Conference on Fibronectin, Integrins and Related Molecules, Ventura, CA, USA, February 1-6, 2009
8. Gordon Research Conference on Basement Membranes, Biddeford, ME, USA, June 22-27, 2008

【3-2:講演-国内の学会、シンポジウム、WS など】

1. 第 86 回日本生化学会大会、横浜、2013 年 9 月
2. 名古屋市立大学医学研究科セミナー、名古屋、2012 年 10 月
3. 第 35 回日本神経科学大会シンポジウム「Neurovascular interaction」、名古屋、2012 年 9 月
4. 和歌山県立医科大学セミナー、和歌山、2012 年 8 月
5. 第 11 回日本再生医療学会総会、教育講演、横浜、平成 24 年 6 月
6. 日本組織培養学会第 85 回大会シンポジウム、京都、平成 24 年 5 月
7. 母と子のすこやか基金シンポジウム「母子医療センターと医学研究」、大阪、2012 年 3 月
8. 第 42 回日本結合組織学会学術大会シンポジウム、秋田、2010 年 8 月
9. 第 62 回日本細胞生物学会大会シンポジウム、大阪、2010 年 5 月
10. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2008)、シンポジウム、2008 年 12 月
11. 第 44 回未来医療セミナー、2008 年 12 月

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2013 年度 口頭発表件数: 3 件、ポスター発表件数: 5 件
2012 年度 口頭発表件数: 11 件、ポスター発表件数: 11 件
2011 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 10 件
2010 年度 口頭発表件数: 10 件、ポスター発表件数: 3 件
2009 年度 口頭発表件数: 5 件、ポスター発表件数: 3 件
2008 年度 口頭発表件数: 2 件、ポスター発表件数: 11 件
2007 年度 口頭発表件数: 7 件、ポスター発表件数: 9 件

【4:新聞報道】

1. 「培養法の標準技術模索」、日経産業新聞、2013 年 1 月 16 日
2. 「iPS 事業化始動」、日本経済新聞、2013 年 1 月 8 日
3. 「iPS 細胞増やす足場たんぱく」、朝日新聞、2012 年 12 月 20 日
4. 「iPS 細胞の新培養法」、日本経済新聞、2012 年 12 月 11 日
5. 「たんぱく質の種類わかる画像」、朝日新聞、2008 年 9 月 1 日、マウス基底膜画像データベースの紹介
6. 「臓器ごとたんぱく質画像 DB 化」、朝日新聞、2008 年 8 月 24 日、マウス基底膜画像データベースの紹介
7. 「マウス全身の組織倍率自由に観察」、読売新聞、2008 年 8 月 20 日、マウス基底膜画像データベースの紹介
8. 「細胞のたんぱく質局在状態-阪大が電子画像化」、日刊工業新聞、2008 年 8 月 20 日、マウス基底膜画像データベースの紹介

3-1 教授

【5:特許】(過去5年間 08-13 年まで)

1. 新規ドーパミン産生神経細胞の誘導方法、京都大学・大阪大学・エーザイ アンド ディー マネジメント株式会社、国内出願、2013 年
2. ラミニンフラグメントが乾燥状態でコーティングされている細胞培養器具、大阪大学、国内出願、2013 年
3. 新規インテグリンリガンドとその応用、大阪大学、PCT 出願、2013 年
4. コラーゲン結合性分子を付加した改変ラミニンおよびその利用、大阪大学、国内出願、2012 年
5. 汗腺細胞の検出方法、(株) マンダム・大阪大学、国内出願、2012 年
6. 改変ラミニンおよびその利用、大阪大学・京都大学、PCT 出願、2012 年
7. ヒト ES 細胞培養基材、大阪大学・京都大学、PCT 出願、2010 年
8. I 型-IV 型コラーゲン混成ゲル、株式会社ニッピ・大阪大学、PCT 出願、2010 年

【6:研究費】(過去5年間 08-13 年まで)

(科研費)

1. 基盤研究(B) H25-H27 代表、インテグリンとそのリガンドによる細胞機能制御の分子機構
2. 新学術領域研究(血管と神経)、H22-H26 代表、細胞外基質とその受容体による血管-神経相互作用の制御(計画研究)
3. 基盤研究(B) H20-H22 代表、インテグリンによる基底膜識別機構とそれに共役した細胞内情報伝達機構の解析
4. 特定領域研究(細胞外環境)、H17-H21 代表、細胞外マトリックスのカスタマイゼーションとその細胞識別機構(計画研究)

(それ以外)

5. 独立行政法人科学技術振興機構/再生医療実現拠点ネットワークプログラム H25-H29 代表、幹細胞培養用基材の開発
6. 文部科学省/橋渡し研究加速ネットワークプログラム H24-H25 代表、多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発
7. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/ヒト幹細胞産業応用促進基盤技術開発 H22-H25 分担、ヒト幹細胞実用化に向けた評価基盤技術の開発
8. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)/次世代機能代替技術の研究開発 H22-H26 分担、生体内で自己組織の再生を促すセルフリー型再生デバイスの開発
9. 科学技術振興機構/戦略的イノベーション創出推進事業 H22-H25 分担、遺伝子・細胞操作を駆使したヒト ES/iPS 細胞利用基盤技術の開発
10. 先端医療振興財団/関西広域バイオメディカルクラスター構想 H22-H23 分担、ヒト ES 細胞利用の安全性技術確立によるパーキンソン病細胞治療の実現化
11. 文部科学省橋渡し研究推進事業 H21-H23 代表、多能性幹細胞フィーダーフリー培養基材の開発
12. 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)健康安心プログラム「研究用モデル細胞の創製技術開発」 H18-H21 代表、分子構成を最適化した人工基底膜による ES 細胞の分化誘導制御技術の開発

教育活動 -関口 清俊-

【7-1:現在指導している学生数 (2013 年度)】

博士課程：4 名(うち外国人留学生 0 名)

修士課程：3 名(うち外国人留学生 0 名)

研究生：0 名

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：3 名(うち外国人留学生 0 名)、修士課程：3 名(うち外国人留学生 0 名)

3-1 教授

2011 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）
2010 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）
2009 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：5 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：13 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 7 名
2012 年度 7 名
2011 年度 7 名
2010 年度 5 名
2009 年度 5 名
2008 年度 4 名

【8:担当授業】（過去 5 年間 08-13 年）

共通教育：基礎セミナー（毎年）

特別科目「再生医学」（09, 10）

特別科目「生命を担う物質－蛋白質」（04, 08, 10, 12）

大学院：蛋白質機能学セミナー（毎年）

蛋白質機能学特別セミナー（毎年）

生物科学特論 X（08, 10）

生物科学特論 D2（12）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 鹿児島大学医学部、生化学 I、遺伝子機能学概論、2008 年、3 時間
2. 名古屋大学理学部、生物学特論 IV、2008 年、15 時間
3. 名古屋大学環境医学研究所「基礎医学特論」、2006 年、4 時間

社会貢献 -関口 清俊-

【10-1:論文査読】

J. Biol. Chem., J. Cell Biol., Mol.Biol. Cell, Genes-to-Cells, J. Mol. Histol., BMC Evo.Biol., Cell Struct. Funct., Cancer Sci., PLoS ONE, J. Med. Genet., J. Invest. Dermatol., Cell Adh. Migr., Int. J. Dev. Biol.

【10-2:雑誌の編集者等】

Cell Structure and Function (編集委員；2007-2008, 2011-)

Cell Adhesion and Migration (Editorial Board; 2007-)

【11-1:所属学会】

日本生化学会、日本細胞生物学会、日本癌学会、日本結合組織学会、日本組織工学会、日本再生医療学会、米国細胞生物学会、米国生化学分子生物学会

【11-2:学会の役員、委員】

日本生化学会（「生化学」誌企画委員、2006-2009）、日本細胞生物学会（CSF 編集委員、2007-2008, 2011-2012）、日本組織工学会（理事；1998-2007）、日本マトリックス研究会（運営委員；1998-）

【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会、科学研究費委員会専門委員、2003-2004, 2009-2011

日本学術振興会、特別研究員等審査会専門委員、2003-2005, 2006-2008

3-1 教授

日本宇宙フォーラム、国際宇宙ステーション利用課題 ピアレビューアー、2012

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数、登録件数）

マウス基底膜ボディマップ、蓄積量 6300 枚、利用数 1000 件

【14-1:国際会議】

1. Eighth Pan Pacific Connective Tissue Societies Symposium, June 4-7, 2009, Zushi, Japan; 組織委員、シンポジウムオーガナイザー
2. The 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, June 18-23, 2006, Kyoto, Japan; シンポジウムオーガナイザー
3. The 11th International Symposium on Basement Membranes, March 6-7, 2003, Chiba, Japan; 組織委員
4. Third Congress of the Asian-Pacific Organization for Cell Biology, August 24-28, 1998, Osaka, Japan; 組織委員、プログラム委員、シンポジウムオーガナイザー

【14-2:国内会議】

1. H23 年度蛋白研セミナー「幹細胞を制御する環境因子の分子基盤 ～細胞-基質間・細胞-細胞間接着による幹細胞の制御機構～」、オーガナイザー、大阪、2011 年 11 月 30 日-12 月 1 日
2. 第 62 回日本細胞生物学会大会ワークショップ「細胞外環境による高次生命現象の制御」、オーガナイザー、大阪、2010 年 5 月 19 日
3. BMB2008 シンポジウム「細胞外環境による発生・分化の制御」、オーガナイザー、神戸、2008 年 12 月 10 日
4. BMB2007 ワークショップ「細胞外マトリックスの機能とその時空間制御の分子的基盤」、オーガナイザー、横浜、2007 年 12 月 13 日

学内、所内活動 -関口 清俊-

【15:学内、所内委員など】

臨床医工学融合教育研究センター運営委員(2012-)、臨床医工学融合教育研究センター戦略会議委員(2012-)、所内 50 周年記念事業委員会委員(2007-2009)、バイオ関連多目的研究施設長(2007-2010)、バイオ関連多目的研究施設運営委員(2007-)、動物実験委員会委員(2007-2012)、組換え DNA 実験安全委員会委員(1998-2006; 同委員長 2004-2006)、図書館委員会委員(2003-2008)

【16:その他、特筆すべき活動】

科学技術振興機構 創造科学技術推進事業(ERATO) 関口細胞外環境プロジェクト、総括責任者(00-06)

3-1 教授

3-1-6 高尾 敏文

職位：教授

所属：蛋白質研究所附属プロテオミクス総合研究センター 機能・発現プロテオミクス研究系(～2011年度)、附属蛋白質解析先端研究センター 機能・発現プロテオミクス研究室、先端計測研究室(兼任)(2012年度～)、理学研究科・化学専攻(協力)、生物科学専攻(兼任)、生命機能研究科(兼任)

【研究課題】 質量分析による蛋白質の構造解析法に関する研究

【研究内容】

蛋白質の一次構造および翻訳後修飾を微量かつ高感度で解析するために、質量分析によるペプチド・蛋白質の一次構造解析のための化学/分析学的手法や装置の開発、そして質量スペクトルを確度よく解析するためのソフトウェアの開発、整備を行い、それらを用いて新規蛋白質の同定や種々の蛋白質翻訳後修飾の構造解析を行っている。また、疾患マーカーやバイオマーカーの探索研究を進めており、尿や胆汁等の体液を用いてマーカー探索を行うとともに、それらに含まれる微量蛋白質やペプチドを効率よく単離、同定するための方法、並びに、構造や量変動解析を正確に行える方法の開発に取り組んでいる。

【2012-13年度の成果】

蛋白質の一次構造および翻訳後修飾等を微量かつ高感度で解析することを主たる目的として、以下の研究を行った。

1. 次世代がん研究戦略推進プロジェクト“癌細胞が特異的に生成するシェディング産物の網羅的解析による癌の早期診断システムの開発”。宮崎大学医学部、大阪大学医学研究科、長崎大学医学部、国立がん研究センターの4機関から種々のがん疾患の患者尿(217検体)を受け、疾患マーカー探索に向け、プロテオミクス解析を行なった。
2. 特異的相互作用により蛋白質を単離、同定する方法“アフィニティー・トラップ・ポリアクリルアミドゲル電気泳動法“(文献14)の応用。
3. 血漿等の複雑な生体試料中から遊離のチオール基をもつ蛋白質を選択的に単離、同定できる方法の開発。
4. 同位体分布の解析、及び、価数判定(ESI-MS法)と単一同位体質量値の算出が行なえるソフトウェア“iSpec”の開発。
5. 同位体判定用Webソフトウェア“Isotopica”の継続的運用。【13】
6. ネイティブ蛋白質の測定法の確立と金属イオン配位特性の解析。(文献7)

【今後の展望と自己評価】

成果1では、尿等の体液に含まれるペプチドや蛋白質のプロファイリング法を開発、様々な病態と関連して変動するバイオマーカーの解析に応用し、各種がんのマーカー探索を行った。本法により、新規疾患マーカー候補2種を肺腺がん患者尿から発見した。研究成果2では、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法をベースに、任意の蛋白質や特定のリガンドと特異的に相互作用する蛋白質を網羅的に検出・同定することが可能になった。この方法を用いると、これまで困難であった血清蛋白質のような複雑かつ組成に偏りのある混合物(アルブミンが80%以上を占める)に対しても、特定の蛋白質に特異的に相互作用する微量成分を網羅的に検出、同定することが可能となり、種々の体液中のバイオマーカー探索への応用が期待できる。研究成果3では、生体試料のような複雑な混合物から、遊離のチオール基をもつ蛋白質を特異的に単離・検出する方法を開発した。研究成果4、5のソフトウェアは、質量分析データの解析効率と精度を向上し、また、データベース検索による蛋白質の同定にも有用である。HP上から一部公開し、教育、研究に広く供している。研究成果6では、生理的条件下で金属結合蛋白質や蛋白質複合体をネイティブ状態で観測することが可能になった。

研究活動 -高尾 敏文-

【論文】 (過去 5 年間 08-13 年)

【1-1: 英文論文】

- Okumura N, Tsujihara M, Momohara C, Yoshioka I, Suto K, Nonomura N, Okuyama A, Takao T. (2013) Diversity in protein profiles of individual calcium oxalate kidney stones. **PLoS One**. 8, e68624
- Yamamoto H, Awada C, Hanaki H, Sakane H, Tsujimoto I, Takahashi Y, Takao T, Kikuchi A. (2013) The apical and basolateral secretion of Wnt11 and Wnt3a in polarized epithelial cells is regulated by different mechanisms. **J Cell Sci**. 126:2931-43.
- Asahina Y, Kamitori S, Takao T, Nishi N, Hojo H. (2013) Chemoenzymatic Synthesis of the Immunoglobulin Domain of Tim-3 Carrying a Complex-Type N-Glycan by Using a One-pot Ligation. **Angew Chem Int Ed Engl**. 52(37):9733-7.
- Kimura M, Okumura N, Kose S, Takao T, Imamoto N. (2013) Identification of cargo proteins specific for importin- β with importin- α applying a stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based in vitro transport system. **J Biol Chem** 288:24540-9
- Yasui H, Yamazaki CM, Nose H, Awada C, Takao T, Koide T. (2013) Potential of collagen-like triple helical peptides as drug carriers: Their in vivo distribution, metabolism and excretion profiles in rodents. **Biopolymers** doi: 10.1002/bip.22234
- Kimura M, Kose S, Okumura N, Imai K, Furuta M, Sakiyama N, Tomii K, Horton P, Takao T, Imamoto N. (2013) Identification of cargo proteins specific for the nucleocytoplasmic transport carrier transportin by combination of an in vitro transport system and stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based quantitative proteomics. **Mol Cell Proteomics** 12,145-157.
- Aoki M, Suto K, Komastu M, Kamimura A, Morishita K, Yamasaki M, Takao T. (2012) Increasing effect of an oral intake of L-hydroxyproline on the soluble collagen content of skin and collagen fragments in rat serum. **Biosci Biotechnol Biochem**. 76, 1242-1244
- Fukuda M, Takao T (2012) Quantitative Analysis of Deamidation and Isomerization in α 2-Microglobulin by ^{18}O Labeling. **Anal. Chem**. 84, 10388-10394
- Lahiri S, Takao T, Devi PG, Ghosh S, Ghosh A, Dasgupta A, Dasgupta D. (2012) Association of aureolic acid antibiotic, chromomycin A3 with Cu(2+) and its negative effect upon DNA binding property of the antibiotic. **Biometals**. 25, 435-450
- Kim C, Aono S, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Eguchi H, Takeda Y, Tanemura M, Okumura N, Takao T, Doki Y, Mori M, Nagano H. (2012) Significance of Alanine Aminopeptidase N (APN) in Bile in the Diagnosis of Acute Cellular Rejection After Liver Transplantation. **J Surg Res**. 175, 138-148.
- Betancourt LH, Sánchez A, Pérez Y, Fernandez de Cossio J, Gil J, Toledo P, Iguchi S, Aimoto S, González LJ, Padrón G, Takao T, Besada V. (2011) Charge state-selective separation of peptides by reversible modification of amino groups and strong cation-exchange chromatography: evaluation in proteomic studies using peptide-centric database searches. **J. Proteomics**. 74(10): 2210-3.
- Hanke GT, Satomi Y, Shinmura K, Takao T, Hase T. (2011) A screen for potential ferredoxin electron transfer partners uncovers new, redox dependent interactions. **Biochim Biophys Acta**. 1814(2):366-74.
- Konishi K, Yamamoto H, Mimori K, Takemasa I, Mizushima T, Ikeda M, Sekimoto M, Matsuura N, Takao T, Doki Y, Mori M. (2010) Expression of C4.4A at the invasive front is a novel prognostic marker for disease recurrence of colorectal cancer. **Cancer Sci**. 101(10):2269-77.
- Mishiro-Sato E, Sasaki K, Matsuo T, Kageyama H, Yamaguchi H, Date Y, Matsubara M, Ishizu T, Yoshizawa-Kumagaye K, Satomi Y, Takao T, Shioda S, Nakazato M, Minamino N. (2010) Distribution of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2, and proteolytic processing of their precursor VGF protein in the rat. **J Neurochem**. 114(4):1097-106.
- Awada, C., Sato, T., Takao, T. (2010) Affinity-Trap Polyacrylamide Gel Electrophoresis: A Novel Method of Capturing Specific Proteins by Electro-Transfer. **Anal. Chem**. 82, 755-761.
- Isojima Y, Nakajima M, Ukai H, Fujishima H, Yamada RG, Masumoto KH, Kiuchi R, Ishida M, Ukai-Tadenuma M, Minami Y, Kito R, Nakao K, Kishimoto W, Yoo SH, Shimomura K, Takao T, Takano A, Kojima T, Nagai K, Sakaki Y, Takahashi JS, Ueda HR. (2009) CKIepsilon/delta-dependent phosphorylation is a temperature-insensitive, period-determining process in the mammalian circadian clock. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 106, 15744-9.
- Yoshitane H, Takao T, Satomi Y, Du NH, Okano T, and Fukada Y. (2009) Roles of CLOCK phosphorylation in suppression of E-box-dependent transcription. **Mol Cell Biol**. 29: 3675-86.
- Mukai H, Seki T, Nakano H, Hokari Y, Takao T, Kawanami M, Tsukagoshi H, Kimura H, Kiso Y, Shimonishi Y, Nishi Y, and Munekeata E. (2009) Mitocryptide-2: purification, identification, and characterization of a novel cryptide that activates neutrophils. **J. Immunol**. 182: 5072-80.
- Sasaki K, Satomi Y, Takao T, and Minamino N. (2009) Snapshot peptidomics of the regulated secretory pathway. **Mol Cell Proteomics** 8: 1638-47.
- Hanada T, Satomi Y, Takao T, and Ohsumi Y. (2009) The amino-terminal region of Atg3 is essential for association

3-1 教授

with phosphatidylethanolamine in Atg8 lipidation. **FEBS Lett.** 583: 1078-83.

20. Tokunaga F, Sakata S, Saeki Y, Satomi Y, Kirisako T, Kamei K, Nakagawa T, Kato M, Murata S, Yamaoka S, Yamamoto M, Akira S, Takao T, Tanaka K, and Iwai K. (2009) Involvement of linear polyubiquitylation of NEMO in NF-kappaB activation. **Nature Cell Biol.** 11: 123-32.
21. Yamazaki Y, and Takao T. (2008) Metalation states versus enzyme activities of Cu, Zn-superoxide dismutase probed by electrospray ionization mass spectrometry. **Anal Chem.** 80: 8246-52.
22. Mukai H, Hokari Y, Seki T, Takao T, Kubota M, Matsuo Y, Tsukagoshi H, Kato M, Kimura H, Shimonishi Y, Kiso Y, Nishi Y, Wakamatsu K, and Munekata E. (2008) Discovery of mitocryptide-1, a neutrophil-activating cryptide from healthy porcine heart. **J Biol Chem.** 283: 30596-605.

【1-2:代表的な論文】 (5報程度, 年関係無し)

1. Takada R, Satomi Y, Kurata T, Ueno N, Norioka S, Kondoh H, Takao T, and Takada S. Mono-unsaturated Fatty Acid Modification of Wnt Protein: Its Role in Wnt Secretion. **Dev. Cell**, 11, 791-801, 2006.
2. Ichimura, Y., Kirisako, T., Takao T, Satomi, Y., Shimonishi, Y., Ishihara, N., Mizushima, N., Ishii, T., Ohsumi, M., Noda, T., and Ohsumi, Y. Ubiquitination-like system mediates novel protein-lipidation. **Nature** 408, 488-492, 2000.
3. Shimizu, T., Hozumi, K., Horiike, S., Nunomura, K., Ikegami, S., Takao T, and Shimonishi, Y.: A Covalently Cross-Linked Histone Heterodimer in Starfish. **Nature** 380, 32, 1996.
4. Kokame, K., Fukada, Y., Yoshizawa, T., Takao T, and Shimonishi, Y.: Lipid Modification at the N Terminus of Photoreceptor G-Protein α -Subunit. **Nature** 359, 749-751, 1992.
5. Takao T, Gonzalez, J., Yoshidome, K., Sato, K., Asada, T., Kammei, Y., and Shimonishi, Y.: Automatic Precursor-Ion Switching in a Four-Sector Tandem Mass Spectrometer and Its Application to Acquisition of the MS/MS Product Ions Derived from a Partially ^{18}O -Labeled Peptide for Their Facile Assignments. **Anal. Chem.** 65, 2394-2399, 1993.
6. Fukada, Y., Takao T, Ohguro, H., Yoshizawa, T., Akino, T., and Shimonishi, Y.: Farnesylated γ -Subunit of Photoreceptor G Protein Indispensable for GTP-Binding. **Nature** 346, 658-660, 1990.

【1-3:英文総説】(過去5年間 08-13年)

なし

【1-4:邦文総説】(過去5年間 08-13年)

1. 高尾敏文(2010) 新規タンパク質の発見法、日本医事新報、No. 4522, pp. 87.
2. 高尾敏文(2010) 疾患・バイオマーカー探索、生化学、82(6):533-40.
3. 奥村 宣明、須藤 浩三、高尾 敏文(2010)尿のペプチドミクス (Urinary peptidomics)、日本腎臓学会誌 Vol. 52, pp. 485-488.
4. 高尾 敏文、豊田 岐聡(2009) タンパク質の質量分析法, “やさしい原理からはいえるタンパク質科学実験法2-タンパク質を見る-構造と挙動” 長谷 俊治、高尾 敏文、高木 淳一 編, 化学同人、pp. 33-66 (2009)
5. 高尾敏文、里見佳典、須藤浩三 (2009) 体液プロテオミクスによるバイオマーカー探索、細胞工学別冊、学研メディカル秀潤社、pp. 131-137.

【1-5:著書】(過去5年間 08-13年)

なし

【2:受賞歴】(年度関係無し)

日本生化学会奨励賞受賞、日本生化学会、平成6年9月

【招待講演】(過去5年間 08-13年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. HUPO2013 Pre-congress Training Course: "Modern Techniques for Proteomics" Yokohama, Sep. 12, 2013.
2. Mass Spectrometry for Analysis of Posttranslational Modifications. "Recent Advances in Chemical & Physical Biology" Organized by Saha Institute of Nuclear Physics & Mechanobiology Institute, National University of Singapore, Kolkata, Mar. 5-7th, 2012
3. Mass spectrometry for analysis of posttranslational modifications. "The 1st International Symposium on Recent Advance in Medical Proteomics" Organized by Yokohama City University, Yokohama, Sep. 16, 2010.
4. Proteomic analysis of human urine for biomarker discovery. 1st Asian and Oceanic Mass Spectrometry Conference, Tsukuba, Jun. 15-18, 2010.
5. Proteomic analysis of human urine for biomarker discovery. SAHA Institute, Kolkata, Jan. 9, 2010.
6. Peptide and Protein Analysis by Mass Spectrometry. "Recent Trends in Peptide Research" Organized by Indian

3-1 教授

Peptide Society and Bose Institute, Bose Institute, Kolkata, Jan. 8, 2010.

7. Proteomic analysis of human urine for biomarker discovery. "System Biology and Proteomics in Biomedical Science", Kolkata, Mar. 27-29, 2009.

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. プロテオミクスによるバイオマーカー探索、平成 23 年度文部科学省 私立大学戦略的基盤研究形成事業「生物分子システムに基づく創薬科学フロンティア研究」、2012 年 2 月、京都
2. プロテオミクスによるバイオマーカー探索、平成 22 年度文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成事業「新たなバイオマーカー探索を指向した先端的薬学研究」、2011 年 1 月、東京
3. 体液（尿、胆汁）のプロテオミクスによるバイオマーカー探索、日本ヒトプロテオーム機構第 6 回シンポジウム、2008 年 7 月、大阪
4. 質量分析とそのデータ解析研究の進展、“蛋白質の解析・情報化とその展開” 京都府立医科大学研究開発センター第 6 回学術講演会、2008 年 6 月、京都

【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：4 件
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：2 件
2011 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：2 件
2010 年度 口頭発表件数：8 件、ポスター発表件数：2 件
2009 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：4 件
2008 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：3 件

【4: 新聞報道】

【5: 特許】（過去 5 年間 08-13 年まで）

1. 発明の名称：アミノ末端修飾ペプチドの分離方法および分離用組成物
発明者：三上寿幸、高尾敏文
特願 2008-028091

【6: 研究費】（過去 5 年間 08-13 年まで）

科研費

1. 科学研究費補助金 基盤研究（B）H22-H24 代表、金属タンパク質、高分子タンパク質複合体の質量分析法の開発

受託研究費

1. 次世代がん研究戦略推進プロジェクト（癌細胞が特異的に生成するシェディング産物の網羅的解析による癌の早期診断システムの開発）H23-
2. 大日本住友製薬株式会社 H18-H20 “質量分析装置を用いた蛋白質の構造解析に関する研究”

企業との共同研究

1. 株式会社ファーマフーズ H25- “卵黄加水分解物中に含まれる生理活性物質の探索”
2. 株式会社セラバリュース H20-H21 “プロテオミクスによるバイオマーカー探索”
3. 株式会社日立ハイテクノロジーズ H17-H21 “新規 LC/MS n システムによるプロテオミクス”

教育活動 -高尾 敏文-

【7-1: 現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：3 名（うち外国人留学生 2 名）
修士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2: 過去 5 年間の在籍学生数】

2013 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 2 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）
2012 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

3-1 教授

2011 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）
2010 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2009 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：6 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：2 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 1 名
2012 年度 1 名
2011 年度 1 名
2010 年度 1 名
2009 年度 1 名
2008 年度 1 名

【8:担当授業】（過去 5 年間 08-13 年）

蛋白質分子化学、毎年（理学研究科）
生物科学特論 VII、毎年（理学研究科）
生化学 I、毎年（理学部）
基礎化学 I、毎年（生命機能研究科）
特別科目、平成 12、14、16、18、20、22、24 年度（生命を担う物質—蛋白質—、全学共通教育）
基礎セミナー、毎年（蛋白質科学入門 I、II、全学共通教育）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

山形大学医学部 平成 25 年度非常勤講師
近畿大学農学部 生命情報科学、平成 23、24 年度 I セメスター
名古屋大学大学院医学研究科ベーシックサイエンスコース（Global COE）、平成 22 年度、2 時間
早稲田大学大学院先進理工学研究科、平成 22 年度、2 時間
大阪大学理学部 化学・高分子コロキウム、平成 22 年度、1 時間
大阪大学大学院医学研究科、平成 20、22 年度、1 時間
農林交流センターワークショップ（（独）農研機構 作物研究所）、平成 19、21 年度、2 時間

社会貢献 -高尾 敏文-

【10-1:論文査読】

J. Am. Soc. Mass Spec.; Anal. Chem.; Analyst; J. Proteome Res.; Mol Cell Proteomics; Proteomics; Rapid Commun. Mass Spectrom.; J. Mass Spectrom.; J. Mass Spec. Soc. Japan; J. Chromatography; J. Biochem.; Chem. Lett.; Biopolymers; Bioorg. Med. Chem.; Eur. J. Mass Spectrom.; J. Biotech.; Heterocycles、生化学、Mass Spectrometry

【10-2:雑誌の編集者等】

J. Mass Spec. Soc. Japan (Editor-in-Chief 2009～2013)
生化学（企画委員 2011 年 3 月まで）
J. Mass Spectrom. 編集委員（2001 年 3 月まで）

【11-1:所属学会】

日本生化学会、日本質量分析学会、日本ヒトプロテオーム学会、日本ペプチド学会、日本癌学会

【11-2:学会の役員、委員】

日本生化学会評議員；日本質量分析学会学会誌編集委員長；日本ペプチド学会評議員；日本ヒトプロテオーム学会常務理事；日本癌学会学術委員(2008, 2010)；疾患関連創薬バイオマーカー探索研究班（厚生科研）技術顧問(2009～)

3-1 教授

【12: 科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(基盤研究)(2008-2009)、「保健医療分野における基礎研究推進事業」基礎的研究評価委員会専門委員(2002～)、日本学術振興会「最先端・次世代研究開発支援プログラム」書面レビュアー(2010) NEXT プログラム書面評価(2013)

【13: データベース等の運営】実績を含む(アクセス件数, 登録件数)

<http://coco.protein.osaka-u.ac.jp/Isotopica> (公開ソフトウェア)

利用件数: 90 件(08 年)、3924 件(09 年)、5,776 件(10 年)、11,415 件(11 年)、8,483 件(12 年)

【14-1: 国際会議】

1. 19th International Mass Spectrometry Conference (第 19 回国際質量分析会議) プログラム委員長 (2012 年 9 月 15-21 日)
2. HUP0 国際会議組織委員 2013 年 9 月 15-19 日 (横浜)

【14-2: 国内会議】

1. 第 59 回日本質量分析総合討論会、プログラム委員長、2011 年 9 月 13-15 日 (吹田)
2. 日本ヒトプロテオーム機構 (JHUP0) 第 6 回大会、大会委員長、主催: 日本ヒトプロテオーム機構、2008 年 7 月 29-30 日 (吹田)

学内、所内活動 -高尾 敏文-

【15: 学内、所内委員など】

研究倫理審査委員会副委員長、研究公正委員会委員、評価委員会委員、所内ヒト・実験動物研究倫理委員会委員長、所内評価委員長、学内科研相談員 (2009、2010)

【16: その他、特筆すべき活動】

第 52 回千里ライフサイエンス技術講習会コーディネーター: プロテオミクス技術講習会

「MALDI、ESI、MS/MS、ナノ LC、データ解析」(吹田、2010 年 9 月)

3-1 教授

3-1-7 高木 淳一

職位：教授

所属：蛋白質研究所附属プロテオミクス総合研究センター プロテオーム物質創製研究系
(~2011年度)、附属蛋白質解析先端研究センター 分子創製学研究室、先端計測研究
室(兼任)(2012年度~)、生命機能研究科(兼任)、理学研究科・生物科学専攻(兼任)

【研究課題】 細胞外リガンドの受容体による認識機構の構造生物学的研究、動物細胞を用いた高品質組み替えタンパク質生産手法の改善と効率化

【研究内容】

細胞は外からの刺激を受容してその情報を細胞内で処理し、外的環境にたいしてどう対処するかを決定する。受容体（レセプター）が細胞表面（つまり細胞の外）で情報を受容し、それを細胞膜を隔てた内側に伝える仕組みを知ることが「シグナル伝達研究」の本質であると位置づけ、構造生物学的アプローチによって、シグナル伝達の「入力端末」部分の働きを明らかにすることを目指している。特に、脳・神経系で働く受容体やシナプス構成因子、神経細胞死や軸索ガイダンスに関わる分子、生物の発生や形態形成に関わるシグナル分子などの蛋白質について、「構造から機能に迫る」研究を行う。また、ヒトを含む高等生物の細胞外リガンドやその受容体を組み替え発現・精製するために既存の生産システムに依存しては、国際的な競争に勝つことができない。そこで、困難な組み替えタンパク質の「生産」を、①動物細胞培養系の高度化、②新しいアフィニティタグシステムの開発、③発現法の改良・開発、を通して確立することを目指している。

【2012-13年度の成果】

医学生物学的に重要な様々な分子について、X線結晶構造解析と電子顕微鏡イメージングを用いた立体構造決定を進めた。アルツハイマー病のリスクファクターとして注目を集めている LR11/sorLA の結晶構造は昨年度までに得ていたが、さらにこれとアミロイド形成ペプチド A β との複合体の結晶化と構造解析に成功した。そして、マウスモデルを使ったアルツハイマー病因研究のエキスパートであるドイツの研究者と共同研究を行い、sorLA がアルツハイマー発症リスクを低減させるメカニズムを構造と機能の両面から明らかにした。構造情報から生理機能に関する新仮説を提唱するという「構造生命科学」を実践する成果と言える。また、「創薬」に迫る蛋白質研究を目指した方向性に注力した結果、骨粗鬆症や免疫難病における重要な分子プレキシシン B1 に対する環状ペプチドインヒビターの取得に成功した。このペプチドについてはすでにプレキシシンとの複合体の結晶化にも成功しており、応用、基礎の両面で新知見につながる可能性が高い。

技術開発としては、あらゆる蛋白質を大腸菌で可溶性発現させる超酸性タグ（FATT タグ）を報告した（Protein Science 2013）他、超高親和性、高特異性のアフィニティタグシステム（PA タグ）の開発に成功した。PA タグはこれまで存在する市販を含めた精製タグに比べ、圧倒的なパフォーマンスを示し、この開発に関わった大学院生（藤井勇樹）は同テーマで日本蛋白質科学会の若手奨励賞を受賞するなど、研究開発と教育の両面で大きな成果を挙げることができた。

【今後の展望と自己評価】

数年にわたって続けてきた、組み換え蛋白質の高品質生産に関する独自の技術開発がいよいよ収穫期に入り出した。最初に開発したタグ（TARGET タグ）は 2013 年末に市販されることになり、PA タグもそれに続く予定である。なによりも、これらタグ技術を駆使した迅速精製技術によって、これまで誰も手をつけられなかった難発現性蛋白質の精製標品の取得とその構造解析が進んでいる。今後 2~3 年にわたって多数の新規構造、およびそれに基づいた生物学的新知見の報告を繰り出せるめどがついている。また、これらの技術開発は 2012 年度から採択され推進している文部科学省のプロジェクト「創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業」を通し、全国のライフサイエンス研究者との連携研究、支援研究の核として役立っており、蛋白質研究所のミッションとも有機的に連動するなど、理想的な展開が図られていると自己分析している。

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Akiyama M, Nakayama D, Takeda S, Kokame K, Takagi J, Miyata T. (2013) Crystal structure and enzymatic activity of an ADAMTS13 mutant with the East Asian-specific P475S polymorphism. *J Thromb Haemost.* 11, 1399-1406.
2. Sangawa T, Tabata S, Suzuki K, Saheki Y, Tanaka K, and Takagi J. (2013) A multi-purpose fusion tag derived from an unstructured and hyper-acidic region of the amyloid precursor protein. *Protein Sci.*, 22., 840-850.
3. Nojima S, Toyofuku T, Kamao H, Ishigami C, Kaneko J, Okuno T, Takamatsu H, Ito D, Kang S, Kimura T, Yoshida Y, Morimoto K, Maeda Y, Ogata A, Ikawa M, Morii E, Aozasa K, Takagi J, Takahashi M, Kumanogoh A. (2013) A point mutation in Semaphorin 4A associates with defective endosomal sorting and causes retinal degeneration. *Nature Commun.* 4:1406.
4. Kato K, Nishimasu H, Okudaira S, Mihara E, Ishitani R, Takagi J, Aoki J, Nureki O. (2012) Crystal structure of Enpp1, an extracellular glycoprotein involved in bone mineralization and insulin signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 16876-16881.
5. McKee, K.K., Yang, D.H., Patel, R., Chen, Z.L., Strickland, S., Takagi, J., Sekiguchi, K., and Yurchenco, P.D. (2012) Schwann Cell Myelination Requires Integration of Laminin Activities. *J. Cell Sci.*, 125, 4609-4619.
6. Tanaka, H., Miyazaki, N., Matoba, K., Nogi, T., Iwasaki, K., and Takagi, J. (2012) Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neuroligin and neuroligin. *Cell Reports*, 2, 101-110.
7. Kato K, Nishimasu H, Mihara E, Ishitani R, Takagi J, Aoki J, and Nureki O. (2012) Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of Enpp1. *Acta Crystallogr. F*, 68, 778-782.
8. Matoba K, Takagi J, Yasunaga T, Jinnai H, Iwasaki K. (2012) Tilt-angle measurement of a sample stage using a capacitive liquid-based inclinometer. *J Electron Microscop.* (Tokyo). 61, 193-198.
9. Nagae, M., Re, S., Mihara, E., Nogi, T., Sugita, Y., and Takagi, J. (2012) Crystal structure of $\alpha 5\beta 1$ integrin ectodomain: Atomic details of the fibronectin receptor. *J. Cell Biol.* 197, 131-140.
10. Hayashi, I., Takatori, S., Urano, Y., Takagi, J., Sakata-Yanagimoto, M., Iwanari, H., Osawa, S., Morohashi, Y. Li, T., Wong, P.C., Chiba, S. Kodama, T., Hamakubo, T., Tomita, T. and Iwatsubo, T. (2012) Neutralization of the γ -secretase activity by monoclonal antibody against extracellular domain of nicastrin. *Oncogene*, 31, 787-798.
11. Yasui, N., Kitago, Y., Beppu, A., Kohno, T., Morishita, S., Gomi, H., Nagae, M., Hattori, M. and Takagi, J. (2011) Functional importance of covalent homodimer of reelin protein linked via its central region. *J. Biol. Chem.*, 286, 35247-35256.
12. Tanaka, H., Nogi, T., Yasui, N., Iwasaki, K. and Takagi, J. (2011) Structural Basis for Variant-Specific Neuroligin-Binding by α -Neurexin. *PLoS One*, 6, e19411
13. Nishimasu, H., Okudaira, S., Hama, K., Mihara, M., Dohmae, N., Ishitani, R., Takagi, J., Aoki, J., Nureki, O. (2011) Crystal structure of Autotaxin, a secreted lysophospholipase D that generates GPCR-signaling lipid mediator. *Nature Struct. Mol. Biol.* 18, 205-212.
14. Nakata, Z., Nagae, M., Yasui, N., Bujo, H., Nogi, T., and Takagi, J. (2011) Crystallization and preliminary crystallographic analysis of human LR11 Vps10p domain. *Acta Crystallographica.*, F67, 129-132.
15. Nogi, T., Yasui, N., Mihara, E., Matsunaga, Y., Noda, M., Yamashita, N., Toyofuku, T., Goshima, Y., Kumanogoh, A., and Takagi, J. (2010) Structural basis for semaphorin signaling through the plexin receptor. *Nature* 467, 1123-1127.
16. Kishimoto-Okada, A., Murakami, S., Ito, Y., Horii, N., Furukawa, H., Takagi, J., Iwasaki, K. (2010) Comparison of the envelope architecture of E. coli using two methods: CEMOVIS and cryo-electron tomography. *J. Electron Microscop.* 59, 419-426.
17. Sasaki, T., Takagi, J., Giudici, C., Yamada, Y., Arikawa-Hirasawa, E., Deutzmann, R., Timpl, R., Sonnenberg, A., Bächinger, H.P., Tonge, D. (2010) Laminin-121-Recombinant expression and interactions with integrins. *Matrix Biology* 29, 484-493.
18. Tabata, S., Nampo, M., Mihara, E., Tamura-Kawakami, K., Fujii, I., and Takagi, J. (2010) A rapid screening method for cell lines producing singly-tagged recombinant proteins using the "TARGET tag" system. *J. Proteomics.*, 73, 1777-1785.
19. Yasui N, Nogi T, Takagi J. (2010) Structural basis for specific recognition of reelin by its receptors. *Structure*, 18, 320-331.
20. Yasui N, Mihara E, Nampo M, Tamura-Kawakami K, Unno H, Matsumoto K, Takagi J. (2010) Detection of endogenous LRP6 expressed on human cells by monoclonal antibodies specific for the native conformation. *J. Immunol. Methods*, 352, 153-160.
21. Akiyama, M., Takeda, S., Kokame, K., Junichi, T., and Miyata, T. (2009) Structural insights into von Willebrand factor cleavage by ADAMTS13. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 19274-19279.
22. Akiyama, M., Takeda, S., Kokame, K., Junichi, T., and Miyata, T. (2009) Production, crystallization and preliminary crystallographic analysis of the exosite-containing fragment of human von Willebrand factor-cleaving proteinase, ADAMTS13. *Acta Crystallographica.*, F65, 739-742.
23. Sato, Y., Uemura, T., Morimitsu, K., Sato-Nishiuchi, R., Manabe, R., Takagi, J., Yamada, M., and Sekiguchi, K. (2009) Molecular basis of the recognition of nephronectin by integrin $\alpha 8\beta 1$. *J. Biol. Chem.* 284,

3-1 教授

14524-14536.

24. Nagae, M., Nishikawa, K., Yasui, N., Yamasaki, M., Nogi, T., and Takagi, J. (2008) Structure of F-spondin reeler domain reveals a unique β -sandwich fold with a deformable disulfide-bonded loop. **Acta Crystallographica**, D64, 1138-1145.
25. Nogi, T., Sangawa, T., Tabata, S., Nagae, M., Tamura-Kawakami, K., Beppu, A., Hattori, M., Yasui, N., and Takagi, J. (2008) Novel affinity tag system using structurally defined antibody-tag interaction: Application to single-step protein purification. **Protein Sci.**, 17, 2120-2126.
26. Sangawa, T., Nogi, T., and Takagi, J. (2008) A murine monoclonal antibody that binds N-terminal extracellular segment of human protease activated receptor-4. **Hybridoma**, 27(5), 331-335.
27. Atsushi Matsumoto, Tetsuji Kamata, Junichi Takagi, Kenji Iwasaki, and Kei Yura. (2008) Key interactions in ectodomain of integrin for global conformational change detected by elastic network normal mode analysis. **Biophys. J.**, 95(6), 2895-2908.
28. Yamaguchi, H., Takagi, J., Miyamae, T., Yokota, S., Fujimoto, T., Nakamura, S., Ohshima, S., Naka, T., and Nagata, S. (2008) Milk fat globule EGF factor 8 in the serum of human patients of systemic lupus erythematosus. **J. Leukocyte Biol.**, 83, 1300-1307.

【1-2: 代表的な論文】

1. Nagae, M., Re, S., Mihara, E., Nogi, T., Sugita, Y., and Takagi, J. (2012) Crystal structure of $\alpha 5 \beta 1$ integrin ectodomain: Atomic details of the fibronectin receptor. **J. Cell Biol.** 197, 131-140.
2. Nogi, T., Yasui, N., Mihara, E., Matsunaga, Y., Noda, M., Yamashita, N., Toyofuku, T., Goshima, Y., Kumanogoh, A., and Takagi, J. (2010) Structural basis for semaphorin signaling through the plexin receptor. **Nature** 467, 1123-1127.
3. Yasui, N., Nogi, T., Kitao, T., Nakano, Y., Hattori, M., and Takagi, J. (2007) Structure of a receptor-binding reelin fragment and mutational analysis reveal a recognition mechanism similar to endocytic receptors. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 104, 9988-9993.
4. Nogi, T., Yasui, N., Hattori, M., Iwasaki, K., and Takagi, J. (2006). Structure of a signaling-competent reelin fragment revealed by X-ray crystallography and electron tomography. **EMBO J.**, 25, 3675-3683.
5. Takagi, J., Petre, B. M., Walz, T., and Springer, T. A. (2002). Global conformational rearrangements in integrin extracellular domains in outside-in and inside-out signaling. **Cell**, 110, 599-611.

【1-3: 英文総説】

なし

【1-4: 邦文総説】

1. 高木淳一 (2013) 相関構造解析法による階層をまたがった生命機能の統合的解明、パリティ、28-07, 20-24.
2. 宮崎直幸、田中宏樹、禾 晃和、岩崎憲治、高木淳一 (2013) 光—電子相関顕微鏡法—シナプス接着メカニズム解明への応用—、生物物理、53, 218-221.
3. 松永幸子、高木淳一 (2013) セマフォリン関連分子群の立体構造、実験医学、31(4), 523-530.
4. 北郷 悠、高木淳一 (2012) LDL 受容体ファミリーの構造と蛋白質間相互作用、The Lipid、23(4), 56-62.
5. 禾 晃和、高木淳一 (2011) 神経軸索の伸長を司るガイダンス因子セマフォリンのシグナル伝達における過渡的複合体形成、生化学、83, 938-948.
6. 高木淳一 (2011) 動物細胞を用いる高難度タンパク質生産と迅速精製技術、BIO INDUSTRY、28 (3), 7-13.
7. 秋山正志、武田壮一、小亀浩市、高木淳一、宮田敏行 (2010) VWF 切断酵素 ADAMTS13 のエキソサイト認識機構、生化学、82, 950-956
8. 高木淳一 (2009) 微量蛋白質の1段階精製を可能にする TARGET タグシステム、「融合発展する構造生物学とケミカルバイオロジーの最前線」(長野哲雄、若槻壮市、高木淳一、古谷利夫 編) 共立出版, pp 1468-1475.
9. 高木淳一 (2009) インテグリン、「ますます重要になる細胞周辺環境(細胞ニッチ)の最新科学技術」(田畑泰彦 編) メディカルドゥ, pp 251-256.

【1-5: 著書】

1. (分担執筆) 寒川 剛、高木淳一 (2011) タンパク質間相互作用の検出—表面プラズモン共鳴法、「タンパク質実験ノート(下)」(岡田雅人、三木裕明、宮崎 香 編) 羊土社, pp 132-137.
2. (分担執筆) 高木淳一 (2009) タンパク質の分子間相互作用の解析、「やさしい原理からはいえるタンパク質科学実験法3—タンパク質の働きを知る—分子機能と生体作用」(長谷俊治、高尾敏文、高木淳一 編) 化学同人, pp 29-52.
3. (分担執筆) Takagi, J. (2008). Crystal structure of reelin repeats. in *Reelin Glycoprotein, biology, structure and roles in health and disease*. Fetami, S.H. Ed., Springer, pp57-68.
4. (分担編集) 長谷俊治、高尾敏文、高木淳一 編 (2008) やさしい原理からはいえるタンパク質科学実験法1—タンパク質をつくる—抽出・精製と合成 化学同人, pp 1-192.

3-1 教授

【2:受賞歴】

手島記念研究賞、1990 年

【招待講演】

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

1. Analyzing higher-order architecture of synaptic adhesion machinery: Correlation technologies to fill the gap between different imaging methods. 11th International Conference on Biology and Synchrotron Radiation., 2013.9.11, Humburg, Germany
2. Resolution, dynamics, and heterogeneity -In what detail do we need to know protein structures for answering biological questions? Gordon Research Conference (X-ray Science), 2013.8.7, Stonehill College, USA
3. Expanding the Structural Genomics to Structural Life Science: Not just to answer, but to ask new biological questions. International Conference on Structural Genomics 2013 - Structural Life Science, 2013.8.1, Sapporo
4. Multi-faceted approach to analyze structure and function of integrins. Gordon Research Conference (Fibronectin, Integrins, & Related molecules), 2013.2.14, Ventura, USA
5. Correlation technology to fill the gap between X-ray crystallography and microscopic imaging. "International Integrin Signaling Meeting", 2012. 9. 16, Universitätszentrum Oberurg, Tirol – Austria
6. Structural basis for peptide ligand recognition by LR11/sorLA Vps10p domain. Keystone Symposia "ApoE, Alzheimer's and Lipoprotein Biology". 2012.2.28, Keystone Resort, USA
7. Structural basis for semaphorin signaling through the plexin receptor. The 9th Taiwan-Japan Joint Seminar on Crystallography. 2011.11.7, Taipei, Taiwan
8. Structural basis for semaphorin signaling through the plexin receptor. Faculty Seminar, University of Torino, IRCC., 2011.5.6, Torino, Italy
9. Structural analyses of $\beta 1$ integrins by means of electron microscopy and X-ray crystallography. Gordon Research Conference (Fibronectin, Integrins & Related Molecules), 2011.5.1, Il Ciocco, Italy
10. Structural basis for semaphorin signaling through the plexin receptor. International GCOE Symposium: Morphogenesis and Signaling -From Proteins, Organelles to Organisms-, 2010.11.9, Hyogo, Japan
11. Combination of Correlative Light-Electron Microscopy and X-ray Crystallography Revealed a Unique Trans-Synaptic Adhesion Architecture. The 2010 Asian Crystallographic Association Conference (AsCA2010), Minisymposium "Combining Methods/New Tools in Structural Biology", 2010.11.2, Busan, South Korea
12. Challenges in structural analysis of extracellular protein complexes: protein production, crystallography, and EM, Faculty Seminar, Boston University School of Medicine, Department of Physiology and Biophysics, 2010.8.25, Boston, USA
13. Tags for easy detection, purification, and soluble expression of mammalian extracellular proteins. The Bioprocessing Summit "Affinity Tag Protein Purification", August 23 - 26, 2010, Boston, USA
14. Ligand binding mechanism of lipoprotein receptor family proteins revealed by three-dimensional structure analyses. Gordon Research Conference (Lipoprotein metabolism), June 23, 2010, Waterville Valley, USA
15. Affinity tag peptide with a built-in TEV protease recognition sequence The Bioprocessing Summit, Aug 2009, Boston, USA
16. Crystal structure of synaptic adhesion complex; insights into the molecular assembly at the synaptic membrane. 23rd Symposium of The Protein Society, July 2009, Boston, USA
17. Novel affinity tag system using structurally defined antibody-tag interaction- Application to single-step protein purification- PepTalk2009(Protein Purification & Recovery), Jan 2009, San Diego, USA
18. Development of a novel affinity tag system for the next generation structural biology. 2nd Pacific-Rim International Conference on Protein Science (PRICPS), June 2008, Cairns, Australia

【3-2:講演-国内の学会，シンポ、WS など】

1. 創薬等プラットフォーム「生産領域」の紹介、第 13 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「創薬等支援技術基盤プラットフォームをベースにした構造生命科学の展望」2013.6.12、鳥取
2. Higher-order Architecture of Cell Adhesion Mediated by Polymorphic Synaptic Adhesion Molecules Neurexin and Neuroligin、第 35 回日本分子生物学会大会 シンポジウム“Structure and Function of Signaling Molecules in Neural Development. -Do structural studies tell biological stories?-"2012.12.13 福岡国際会議場
3. 免疫学研究における構造生物学のインパクト、第 41 回日本免疫学会学術集会 「関連分野セミナー」2012. 12. 7 神戸ポートアイランド
4. “構造神経科学”のすすめ-立体構造情報を使いこなすクールなニューロサイエンティストになろう-、第 35 回日本神経科学会大会、教育講演 2012. 9. 21 名古屋国際会議場
5. 蛋白質の立体構造から理解する細胞外シグナル授受のしくみ、第 12 回日本抗加齢医学会シンポジウム「朱に交われば赤くなる～細胞外環境が引き起こす器官形成と再生機構」、2012.6.24、横浜
6. PPI 阻害物質探索のための protein-based screening、第 12 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ “タンパク質－薬物相互作用の構造科学を展望する～理論・実験・予測 ” 2012. 6. 22、名古屋

3-1 教授

7. 高難度タンパク質生産と解析を加速するタギング技術開発、創薬セミナー、2012. 3. 22、長崎
8. 電子顕微鏡イメージングを核とした次世代構造生物学、バイオマテリアルセミナー、2012. 3. 8、つくば
9. 生命科学・先端技術との異分野連携をどう達成するか？、日本学術会議シンポジウム「先端敵意分野融合を核とした構造生命科学の飛躍に向けて」、2012. 1. 9、東京
10. 高難度タンパク質生産と解析を加速するタギング技術開発 第 14 回生命化学研究会～In-cell interaction を調べる・動かす・組み上げる～ 2011. 12. 2、和歌山
11. ソーティング受容体 LR11 の持つ“弱くて特異性の低い”相互作用の秘密 第 2 回 「神経科学と構造生物学の融合」セミナー 2011. 11. 21 岡崎
12. 糖蛋白質の動物細胞発現と新規アフィニティータグシステムを用いた 1 段階精製～バイオロジー研究におけるタギング技術開発の重要性～ 理化学研究所 第 32 回ケミカルバイオロジー領域勉強会 2011. 9. 28、埼玉
13. フィブロネクチン受容体（インテグリン $\alpha 5 \beta 1$ ）の立体構造 第 84 回日本生化学会大会 シンポジウム“蛋白質の高分解能構造と細胞機能発現のメカニズム” 2011. 9. 22、京都
14. 神経シナプスにおける接着複合体の準安定な二次元クラスター形成、新学術領域「過渡的複合体」公開シンポジウム 2011. 7. 21、東京
15. 創薬に向けた高難度タンパク質の生産と解析を加速するタギング技術の開発 第 96 回彩都バイオサイエンスセミナー 2011. 7. 11、大阪
16. Multi-method imaging of synaptic adhesion structure. 第 11 回日本蛋白質科学会年会、シンポジウム“生命機能を原子分子レベルで探る一細胞システムレベルでの蛋白質科学をめざして” 2011. 6. 7、大阪
17. タンパク質生産技術の革新がもたらす“科学”と“ものづくり”の融合、平成 22 年度ターゲットタンパク研究プログラム 公開シンポジウム「ターゲットタンパク研究から見える未来 4」、2011 年 3 月 11 日、東京
18. セマフォリンシグナルを伝達するプレキシン受容体活性化の構造的基盤、平成 23 年度細胞外環境シンポジウム、2011 年 2 月 16 日、京都
19. 軸索ガイダンスを司るセマフォリンシグナルの構造的基盤、蛋白研セミナー・包括脳ネットワーク神経細胞プロテオミクス研究会「神経科学と構造生物学の融合」、2010 年 10 月 28 日、大阪
20. 糖蛋白質の動物細胞発現と新規アフィニティータグシステムをもちいた 1 段階精製、第 10 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ 2010 年 6 月 18 日、札幌
21. シナプス間接着分子 Neuroligin/Neurexin 複合体の構造から見えるシナプス間隙の真の姿、第 5 回プロテオミクス・構造生物学講演会、2009 年 10 月、東京
22. シナプス間接着分子 Neurexin/Neuroligin 複合体の構造から見えるシナプス間隙の真の姿、学振第 169 委員会 第 27 回研究会、2008 年 10 月 京都
23. リーリンシグナル伝達の構造的基盤、第 5 回リン酸化ネットワーク研究会、2008 年 5 月、大阪
24. インテグリンを介した細胞接着のメカニズム、ナノプローブテクノロジー第 167 委員会第 49 回研究会、2008 年 1 月、横浜
25. 脳神経系のシグナル授受システムの構造生物学、第 3 回プロテオミクス・構造生物学講演会、2008 年 1 月、岡崎
26. インテグリンを介した細胞接着のメカニズム、ナノプローブテクノロジー第 167 委員会第 49 回研究会、2008 年 1 月、横浜

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：9 件
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：12 件
2011 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：8 件
2010 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：10 件
2009 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：12 件
2008 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：13 件

【4:新聞報道】

1. 「がん転移関与酵素 構造解明」読売新聞、2011 年 1 月 17 日、オートタキシン構造解明の紹介
2. 「刺激伝達たんぱく質、構造解明」朝日新聞、2010 年 10 月 19 日、セマフォリン-プレキシン複合体結晶構造解明の紹介

【5:特許】

1. 「プロテアーゼ認識配列を有するタグペプチドおよびその利用」、高木淳一、PCT/JP2010/57028, 2010（国

3-1 教授

際特許)

2. 「プロテアーゼ認識配列を有するタグペプチドおよびその利用」、高木淳一、特願 2009-103925、平成 21 年 4 月 22 日、日本
3. 「タグペプチド及びその利用」、高木淳一、PCT/JP2008/073069, 2008 (国際特許)
4. タグペプチドが結合した融合タンパク質、タグペプチドに対する抗体及びこれらを用いるタンパク質の精製方法」、高木淳一、特願 2008-020804、平成 20 年 1 月 31 日、日本

【6:研究費】

科研費

1. 新学術領域研究 (計画研究)「免疫神経インターフェースにおけるシグナル授受の構造的基盤」、代表、平成 24~28 年
2. 挑戦的萌芽研究「細胞外リガンド-受容体相互作用を標的とした新規 P P I 阻害薬スクリーニングシステム」、代表、平成 24 年~25 年
3. 基盤研究 A「リポ蛋白質受容体ファミリー分子が担う発生・分化制御シグナル伝達の構造生物学的解明」、代表、平成 22 年~24 年
4. 新学術領域研究 (公募研究)「神経シナプスにおける接着複合体の準安定な二次元クラスター形成」、代表、平成 22~23 年
5. 特定領域研究 (計画研究)「細胞外リガンドと受容体の相互作用を“見る”-そのシグナリングにおける構造的側面-」、代表、平成 17~21 年、

それ以外の助成金

1. 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業 (創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)「動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化」、代表、平成 24 年~28 年
2. X 線自由電子レーザー重点戦略研究課題「創薬ターゲット蛋白質の迅速構造解析法の開発」、分担、平成 24~28 年
3. 東京生化学研究会研究助成金「セマフォリン・プレキシングシグナル伝達系を標的とした阻害薬の protein-based screening とその応用」、代表、平成 24 年~25 年
4. 文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム「がんや様々な疾病に關与する NPP ファミリータンパク質の機能構造解析から創薬まで (NPP ファミリータンパク質の発現と精製)」、分担、平成 22~23 年
5. 文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム「新規タグ技術を中心とした膜蛋白質・細胞外蛋白質の高品質生産と精製システムの開発」、代表、平成 19~21 年
6. 文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム「アルツハイマー病治療薬創出に向けた γ セクレターゼの構造解析と機能制御 (γ セクレターゼ複合体の動物細胞発現と X 線結晶構造解析)」、分担、平成 19~23 年
7. 文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム「セマフォリン及びセマフォリン受容体分子群をターゲットにした構造・機能解析と治療法開発」、分担、平成 19~21 年

教育活動 -高木 淳一-

【7-1:現在指導している学生数 (2013 年度)】

博士課程 : 2 名 (うち外国人留学生 0 名)

修士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 1 名)

研究生 : 0 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程 : 2 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)

2011 年度 博士課程 : 1 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)

2010 年度 博士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)

2009 年度 博士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程 : 4 名 (うち外国人留学生 0 名)

2008 年度 博士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程 : 4 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-3: 2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士号 : 7 名 (うち外国人留学生 0 名)

3-1 教授

【7-4: 2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 5 名
2012 年度 2 名
2011 年度 6 名
2010 年度 3 名
2009 年度 4 名
2008 年度 4 名

【8: 担当授業】

共通教育：基礎セミ（分担、05-）、分子化学 B (05-08 年)、生命と蛋白質（分担、11,13）、現代生命科学の基礎（分担、08）、化学概論(分担、09)

学部：構造生物学（分担、13）

大学院：生物科学特論（分担、08,12）、基礎化学 I（分担、05-）、基礎化学 II（05-）、基礎化学実習（05-）

【9: 学外での教育活動】

新潟大学医学部医学科、生化学特別講義（2013 年 10 月 8 日）

東京大学大学院農学生命科学研究科、特別講義（2011 年 6 月）

名古屋市立大学大学院薬学研究科、特別講義（2011 年 4 月）

京都大学大学院薬学研究科、特別講義（2010 年 6 月）

高校生のための蛋白研セミナー（2010 年 3 月）

京都大学大学院理学研究科、特別講義（2009 年 12 月）

東京工業大学生命理工学部、集中講義（2004 年 10 月）

自然科学研究機構、分子科学研究所、客員教授（2005～2006 年）

社会貢献 -高木 淳一-

【10-1: 論文査読】

Nature Struct. Mol. Biol., Genes & Development, Nature Chem Biol., PNAS, BBRC, Blood, J Cell Biol, J Cell Sci, Biophys J, JACS, J Thromb. Haemostas, Protein Sci., J Biochem, Biopolymers, J Mol Biol, BBA, BioTechniques, Int. J. Biochem. Cell Biol., Protein Exp. Purif., Biochemistry, J Peptide Sci., The Tohoku J. Exp. Med., J Biotechnol.

【10-2: 雑誌の編集者等】

Biopolymers (Editorial advisory board member, 2006-), 「生化学」編集委員(09-)

【11-1: 所属学会】

日本生化学会、日本蛋白質科学会、日本血栓止血学会、The Protein Society

【11-2: 学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会 理事(07-13) ; 日本血栓止血学会 評議員 (04-)

【12: 科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員(DC1, DC2) (08-)、日本学術振興会審査員(特別推進) (09)、日本学術振興会審査員(外国人特別研究員) (10)、新学術領域(研究領域提案型)第二段書類審査委員(11)、JST「研究加速」評価委員 (12)、JST A-STEP 専門委員(11-)、JST さきがけ領域アドバイザー (12-)、井上科学振興財団学術賞選考委員 (13-)

【13: データベース等の運営】

なし

【14-1: 国際会議】

1. 国際会議、The 7th Aso International Meeting, July 2011, Kumamoto, Japan. 世話人
2. 国際会議、International Structural Genomics Organization Advisory Panel

【14-2: 国内会議】

1. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 「神経構造生物学合同研究会」、オーガナイザー、2013 年 11 月 19 日～11 月 20 日
2. 講演会、千里ライフサイエンスセミナー「創薬関連分子の構造生物学の最前線」、オーガナイザー、2013 年 10 月 16 日

3-1 教授

3. 国内会議、第一回創薬等支援技術基盤プラットフォーム公開シンポジウム、パネルディスカッション「本事業における支援利用、共同研究の理想的あり方についての産学研究者からの期待と要望」、モデレーター、2013年9月24日
4. 国内会議、第13回日本蛋白質科学会年会、ワークショップ「創薬等支援技術基盤プラットフォームをベースにした構造生命科学の展望」、オーガナイザー、2013年6月12日
5. 国内会議、日本学術会議シンポジウム「先端敵意分野融合を核とした構造生命科学の飛躍に向けて」、オーガナイザー、2012年1月9日
6. 国内会議、第11回日本蛋白質科学会年会、実行組織委員・プログラム委員長、2011年6月7-9日
7. 企業向けセミナー、産学懇談会 先端技術情報部会セミナー「ターゲットタンパク質の構造解析最前線と今後の展望」、講師、2010年1月12日
8. 国内会議、第10回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「構造解析を目指した高難度組換え蛋白質生産の最前線」、オーガナイザー、2010年6月18日
9. 企業向けセミナー、「タンパク質生産・精製技術最前線セミナー」、講師、2008年12月10日
10. 国内会議、第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会シンポジウム「細胞接着におけるシグナル伝達」、オーガナイザー、2008年12月12日
11. 講習会、第49回千里ライフサイエンス技術講習会「組み替え蛋白質生産のための細胞培養と精製技術」、コーディネーター、2008年11月17日
12. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「凝固系、補体系、レクチンドメインによるディフェンスシステム」、オーガナイザー、2008年11月7日
13. 国内会議、第60回日本細胞生物学会大会、ミニシンポジウム「膜近傍におけるプロテオリシス」、オーガナイザー、2008年6月29日

学内、所内活動 -高木 淳-

【15:学内、所内委員など】

センター長(12-)、研究・産学連携室員(11)、人権問題委員(05-08)、人権問題委員長(07)、評価委員(08-)、共同利用等委員(08-)、環境安全研究管理センター運営委員(04-05)、附属図書館生命科学分館運営委員(06-10)、大阪大学ハラスメント相談室副室長 (10-11)、大阪大学ハラスメント相談室室長 (13-)、理事補佐 (13-)

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-8 田嶋 正二

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 エピジェネティクス研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 ゲノム DNA のメチル化調節機構に関する研究

【研究内容】

脊椎動物のゲノム DNA では、CpG 配列中のシトシン塩基の 5 位がしばしばメチル化修飾を受けている。このメチル基は DNA メチルトランスフェラーゼにより S-アデノシル-L-メチオニンから転移される。高等動植物における DNA メチル化修飾は、クロマチン構造変化を介したエピジェネティックな遺伝情報発現抑制機構として機能している。ゲノムの DNA メチル化は発生に必須であり、組織特異的な遺伝子の発現、複製時期や特定の遺伝子の発現抑制を介した発癌など、さまざまな生物学的な過程に重要な役割を果たしている。また哺乳類では、ゲノム・インプリンティングと X 染色体の不活性化の分子基盤となっている。染色体 DNA のメチル化模様がどのようにして形成され、維持されているのかを明らかにすることが我々の研究目標であるが、このため特に、DNA メチルトランスフェラーゼの酵素学的、生化学的な性質と構造に焦点を当てて研究を進めている。

【2012-2013 年度の成果】

1. メチル化 DNA の選択的沈降方法の開発を行った。ゲノム上に形成された DNA メチル化模様を解析するうえで、ゲノム内のメチル化修飾を受けた部位を選択的に沈降、定量する方法は欠かせない。従来、メチル化シトシンに対する特異的なモノクローナル抗体、あるいは、メチル化を特異的に認識して結合するメチル化 DNA 結合蛋白質のメチル化 DNA 結合領域を用いる方法が報告され、市販もされている。しかし、抗体はエピトープが小さいため特異性に問題があり、また、単鎖 DNA にしなければいけないなど問題がある。また、メチル化 DNA 結合蛋白質は MeCP2 と MBD2 が使われているが、やはり特異性に難があり、良好な成績得られない場合が多い。我々は、メチル化 DNA 結合蛋白質 MBD1 のメチル化 DNA 結合領域を用いることで、非常に特異性高くメチル化した DNA 断片を沈降させる技術を開発した。多くの研究者に試料とレシピを提供し、その有効性を実証している。
2. ヘテロクロマチン形成と DNA メチル化の関係を明らかにする目的で *in vitro* ヘテロクロマチン形成系を樹立した。ヌクレオソームを K9 をトリメチル化したヒストン H3 (H3K9me3) で再構成し、ヘテロクロマチン蛋白質 1 α (HP1 α) のヌクレオソームへの結合挙動を解析した。その結果、従来 HP1 α はその N 末側に位置するクロモドメインがもつばら H3K9me3 の認識に寄与すると考えられていたが、ヌクレオソーム内の H3K9me3 の認識には C 末端のクロモシャドウドメインと両者をつなぐヒンジも重要な役割を担っていることを明らかにした。クロモシャドウドメインは、ヒンジによるヌクレオソーム内 DNA 結合を制御することによって、クロモドメインの選択的な H3K9me3 認識を助けている。
3. メチル化 DNA 結合蛋白質の一つ MBD4 は、メチル化 DNA 結合領域の他に T:G ミスマッチグリコシダーゼ触媒領域をもつ。MBD4 のメチル化 DNA 結合領域はメチル化シトシンだけでなく、脱メチル化の中間体であることが最近報告されたヒドロキシメチルシトシンにも結合することを立体構造から明らかにし、実際組換え体もヒドロキシメチルシトシンに結合することを確認した。他のメチル化 DNA 結合蛋白質と異なり、MBD4 は分子内にもつグリコシラーゼ領域と共同して脱メチル化反応に寄与している可能性が示された。MBD4 がヒドロキシメチルシトシンを結合しうるのは、MBD4 がこの新しい修飾を検出する道具として利用できる可能性を示している。

【今後の展望と自己評価】

最終的には、生体内でゲノムのメチル化状態がどのように調節されているのかを明らかにすることを目指しているが、そのためには DNA メチルトランスフェラーゼがどのような調節を受けているのかを明らかにする必要がある。今後は 3 種の DNA メチルトランスフェラーゼについて、構造機能相関を、組換え体を用いた生化学的、ノックアウト ES 細胞内での機能解析により明らかにしていく予定である。

【論文】 (過去5年間 08-13年)

【1-1: 英文論文】

1. Takeshima, H., Suetake, I., and Tajima, S. (2008) Mouse Dnmt3a preferentially methylates linker DNA, and is inhibited by histone H1. **J. Mol. Biol.** 383, 810-821
2. Hirasawa, R., Chiba, H., Kaneda, M., Tajima, S., Li, E., Jaenisch, R., and Sasaki, H. (2008) Maternal and zygotic Dnmt1 are necessary and sufficient for the maintenance of DNA methylation imprints during preimplantation development. **Genes Dev.** 22, 1607-1616
3. Kameshita, I., Sekiguchi, M., Hamasaki, D., Sugiyama, Y., Hatano, N., Suetake, I., Tajima, S., and Sueyoshi, N. (2008) Cyclin-dependent kinase-like 5 binds and phosphorylates DNA methyltransferase 1. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 377, 1162-1167
4. Takashima, S., Takehashi, M., Lee, J., Chuma, S., Okano, M., Hata, K., Suetake, I., Nakatsuji, N., Miyoshi, H., Tajima, S., Sasaki, H., Kanatsu-Shinohara, M., and Shinohara, T. (2009) Abnormal DNA methyltransferase expression in mouse germline stem cells results in spermatogenic defects. **Biol. Reprod.** 81, 155-164
5. Sugiyama, Y., Hatano, N., Sueyoshi, N., Suetake, I., Tajima, S., Kinoshita, E., Kinoshita-Kikuta, E., Koike, T., and Kameshita, I. (2010) The DNA-binding activity of mouse DNA methyltransferase 1 is regulated by phosphorylation with casein kinase 1 δ/ϵ . **Biochem J.** 427 489-497
6. Yamashita, Y., Yuan, J., Suetake, I., Suzuki, H., Ishikawa, Y., Choi, Y. L., Ueno, T., Soda, M., Hamada, T., Haruta, H., Takada, S., Miyazaki, Y., Kiyoi, H., Ito, E., Naoe, T., Tomonaga, M., Toyota, M., Tajima, S., Iwama, A., and Mano, H. (2010) Array-based genomic resequencing of human leukemia. **Oncogene** 29, 3723-3731
7. Ross, J. P., Suetake, I., Tajima, S., and Molloy, P. L. (2010) Recombinant mammalian DNA methyltransferase activity on model transcriptional gene silencing short RNA-DNA heteroduplex substrates. **Biochem. J.** 432, 323-332
8. Suzuki, K., Oneyama, C., Kimura, H., Tajima, S., and Masato Okada, M. (2011) Down regulation of the tumor suppressor Cbp/PAG1 is mediated by epigenetic histone modifications via the MAPK/PI3K pathway. **J. Biol. Chem.** 286, 15698-15706
9. Takeshita, K., Suetake, I., Yamashita, E., Suga, M., Narita, H., Nakagawa, A., and Tajima, S. (2011) Structural insight into maintenance methylation by mouse Dnmt1. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 108, 9055-9059
10. Suetake, I., Mishima, Y., Kimura, H., Lee, Y. H., Goto, Y., Takeshima, H., Ikegami, T., and Tajima, S. (2011) Characterization of DNA-binding activity in the N-terminal domain of the DNA methyltransferase Dnmt3a. **Biochem. J.** 437, 141-148
11. Horii, T., Suetake, I., Yanagisawa, E., Morita, S., Kimura, M., Nagao, Y., Imai, H., Tajima, S., and Hatada, I. (2011) The Dnmt3b splice variant is specifically expressed in in vitro-manipulated blastocysts and their derivative ES cells. **J. Reprod. Dev.** 57, 579-585
12. Morita, S., Takahashi, R., Yamashita, R., Toyoda, A., Horii, T., Kimura, M., Fujiyama, A., Nakai, K., Tajima, S., Matoba, R., Ochiya, T., and Hatada, I. (2012) Genome-wide analysis of DNA methylation and expression of microRNAs in breast cancer cells. **Int. J. Mol. Sci.** 13, 8259-8272
13. Mishima, Y., Watanabe, M., Kawakami, T., Jayasinghe, C. D., Otani, J., Kikugawa, Y., Shirakawa, M., Kimura, H., Nishimura, O., Aimoto, S., Tajima, S. and Suetake, I. (2013) Hinge and chromoshadow of HP1 α participate in recognition of K9 methylated histone H3 in nucleosomes. **J. Mol. Biol.** 425, 54-70
14. Otani, J., Arita, K., Kato, T., Kinoshita, M., Kimura, H., Suetake, I., Tajima, S., Ariyoshi, M., and Shirakawa, M. (2013) Structural basis of the versatile DNA recognition ability of the methyl CpG binding domain of methyl-CpG binding domain protein 4. **J. Biol. Chem.** 288, 6351-6362
15. Morita, S., Horii, T., Kimura, M., Ochiya, T., Tajima, S., and Hatada, I. (2013) miR-29 represses the activities of DNA methyltransferases and DNA demethylases. **Int. J. Mol. Sci.** 14, 14647-14658

【1-2: 代表的な論文】

1. Tajima, S., Enomoto, K., and Sato, R. (1976) Denaturation of cytochrome b_5 by guanidine hydrochloride: Evidence for independent folding of the hydrophilic and hydrophobic moieties of the cytochrome molecule. **Arch. Biochem. Biophys.** 172, 90-97
2. Tajima, S., Yokoyama, S., and Yamamoto, A. (1983) Effect of lipid particle size on association of apolipoproteins with lipid. **J. Biol. Chem.** 258, 10073-10082
3. Tajima, S., Lauffer, L., Rath, V. L., and Walter, P. (1986) The signal recognition particle receptor is a complex that contains two distinct polypeptide chains. **J. Cell Biol.** 103, 1167-1178
4. Aoki, A., Suetake, I., Miyagawa, J., Fujio, T., Chijiwa, T., Sasaki, H., and Tajima, S. (2001) Enzymatic properties of *de novo*-type mouse DNA (cytosine-5) methyltransferases. **Nucl. Acids Res.** 29, 3506-3512
5. Suetake, I., Shinozaki, F., Miyagawa, J., Takeshima, H., and Tajima, S. (2004) DNMT3L stimulates DNA methylation activity of Dnmt3a and Dnmt3b through a direct interaction. **J. Biol. Chem.** 279, 27816-27823
6. Vilkaitis, G., Suetake, I., Klimašauskas, S., and Tajima, S. (2005) Processive methylation of hemimethylated CpG sites by mouse Dnmt1 DNA methyltransferase. **J. Biol. Chem.** 280, 64-72

3-1 教授

7. Sharif, J., Muto, M., Takebayashi, S., Suetake, I., Iwamatsu, A., Endo, T. A., Shinga, J., Mizutani-Koseki, Y., Okamura, K., Tajima, S., Mitsuya, M., Okano, M., and Koseki, H. (2007) The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA. **Nature** 450, 908-912
8. Takeshita, K., Suetake, I., Yamashita, E., Suga, M., Narita, H., Nakagawa, A., and Tajima, S. (2011) Structural insight into maintenance methylation by mouse Dnmt1. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 108, 9055-9059

【1-3:英文総説】(過去5年間 08-13年)

なし

【1-4:邦文総説】(過去5年間 08-13年)

1. 田嶋正二、エピジェネティクスの制御機構 overview、蛋白質核酸酵素 53(7), 797-798, 2008
2. 末武勲、田嶋正二、ゲノムDNAのメチル化修飾の形成と維持の機構、蛋白質核酸酵素 53(7), 823-835, 2008
3. 末武勲、田嶋正二、DNAメチル化酵素の活性測定—放射性化合物を用いた活性測定、pp104-112「エピジェネティクス実験プロトコル、DNAメチル化とヒストン修飾を網羅的、領域特異的、定量的に解析する実験手法のすべて」実験医学別冊、牛島俊和、眞貝洋一 編集、羊土社、2008年
4. エピジェネティクスの基礎と疾患研究への応用のオーバービュー「エピジェネティクスと疾患」実験医学増刊、牛島俊和、塩田邦郎、田嶋正二、吉田稔 編集 28, 18-25 2010 羊土社

【1-5:著書】(過去5年間 08-13年)

1. 田嶋正二、酵素ハンドブック、(分担執筆)、八木達彦・福井俊郎・一島英治・鏡山博行・虎谷哲夫 編、朝倉書店、2008年
2. 田嶋正二、末武勲、組換えタンパク質のデザインと発現(第3章) pp. 71-108 (分担執筆)「蛋白質をつくる—抽出・精製と合成」長谷俊治、高尾敏文、高木淳一 編集、化学同人、2008年

【2:受賞歴】(年度関係無し)

米国 NIH Fogarty International Fellowship Grant (1984~1986年)

【招待講演】(過去5年間 08-13年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. *De novo* DNA methylation of nucleosomal DNA. Shoji Tajima, International Symposium on Decoding Epigenetic Code. December 15, 16, 2008, Yayoi Auditorium Ichijo Hall, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.
2. Creation and maintenance of DNA methylation patterns. Shoji Tajima, Chemical EPIgenomics-The Fusion of Epigenetics, Stem Cell Biology, and Chemical Biology, March 12, 2009, University Hall Auditorium, National University of Singapore, Singapore.
3. Factors that facilitate and guide *de novo* DNA methylation. Shoji Tajima, 18th Lake Shirakaba Conference, June 20-21, 2009, Tokai University European Center, Vedbaek, Denmark.
4. Multiple-step process of maintenance methylation. FASEB Science Research Conference on Biological Methylation: From DNA and Histones to Disease, August 12-17, 2012, the Westin Conference Center, Snowmass Village, Colorado, USA.

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 福井大学医学部、セミナー、2008年度
2. 日本エピジェネティクス研究会年会(三島東レトレーニングセンター) 2008年度
3. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「疾患の基盤としてのエピジェネティクス」、2009年度
4. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「ゲノム機能の記憶の成立機序とその制御」、2010年度
5. 第21回フォーラム・イン・ドージン「エピジェネティクスによる細胞のメタモルフォーゼ」、(熊本ホテルキャッスル) 2010年度
6. 第27回西宮市ライフサイエンスセミナー「エピジェネティクスってなに?」2011年10月14日、西宮市大学交流センター

【3-2a:海外、国内の学会等(セミナーも含む)自身のポスター発表】

第4回日本エピジェネティクス研究会年会(米子市文化ホール) 2010年度

3-1 教授

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2008年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：3件
2009年度 口演発表件数：1件、ポスター発表件数：7件
2010年度 口演発表件数：1件、ポスター発表件数：4件
2011年度 口演発表件数：0件、ポスター発表件数：8件
2012年度 口演発表件数：2件、ポスター発表件数：7件
2013年度 口演発表件数：1件、ポスター発表件数：6件

【5:特許】（過去5年間 08-13年まで）

なし

【6:研究費】（過去5年間 08-13年まで）

科研費

1. 科学研究費補助金、基盤研究（B）「ゲノムDNAのメチル模様維持機構に関する研究」代表、2010年度～2012年度
2. 科学研究費補助金、挑戦的萌芽研究「メチル化模様を保持したDNA増幅技術の開発に関する研究」代表、2012年度～2013年度
3. 科学研究費補助金、新学術領域研究「新規DNAメチル化形成にリンクしたメチル化消去機構に関する研究」2012年度～2013年度
4. 科学研究費補助金、基盤研究（B）「ゲノムDNAのメチル化模様維持機構に関する研究」代表、2013年度～2015年度

教育活動 -田嶋 正二-

【7-1:現在指導している学生数（13年度）】

博士課程：3名（うち外国人留学生2名）

修士課程：2名（うち外国人留学生0名）

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2012年度 博士課程：4名（うち外国人留学生2名）、修士課程：9名（うち外国人留学生4名）

2011年度 博士課程：2名（うち外国人留学生0名）、修士課程：8名（うち外国人留学生4名）

2010年度 博士課程：1名（うち外国人留学生0名）、修士課程：4名（うち外国人留学生2名）

2009年度 博士課程：2名（うち外国人留学生0名）、修士課程：3名（うち外国人留学生0名）

2008年度 博士課程：2名（うち外国人留学生0名）、修士課程：4名（うち外国人留学生0名）

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：1名（うち外国人留学生0名）、修士号：11名（うち外国人留学生3名）

【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

2013年度 1名（うち外国人0名）

2012年度 0名

2011年度 1名（うち外国人0名）

2010年度 0名

2009年度 0名

2008年度 0名

【8:担当授業】（過去5年間 08-13年）

共通教育：基礎セミナー（分担、08-13年）

共通教育講義「生命を担う物質－蛋白質」（分担、2009年度、2011年度、2013年度、）

生物学実験（分担、2008-2013年度）

学部教育：生物学実習（分担、2010-2013年度）

大学院： 生物科学特論 X（核ゲノムの生物学）（分担、2008年度、2010年度）

3-1 教授

生物科学特論 D4 (2012 年度)

エピジェネティクス学セミナー (～2013 年度)

エピジェネティクス学特別セミナー (～2013 年度)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 福井大学医学部、大学院特別講義、2008 年度
2. 近畿大学農学部、大学院集中講義、2009 年度

社会貢献 -田嶋 正二-

【10-1:論文査読】

Biophys. Biochem. Res. Commun., Biochem. J., BMC, Cancer Sci., Cell Struct. Funct., Gene Expr. Patterns, Exp. Cell. Res., J. Biochem., J. Biol. Chem., Mol. Cell. Biol., Philosophical Transactions B, PLoS One, Nucl. Acids Res.

【10-2:雑誌の編集者等】

J. Biochem. 編集委員 (Associate Editor) 2004～2006

BMC Developmental Biology, Associate Editor, 2010～

【11-1:所属学会】

日本エピジェネティクス研究会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本細胞生物学会、日本癌学会、日本蛋白質科学会、American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Epigenetic Society

【11-2:学会の役員、委員】

日本エピジェネティクス研究会 代表幹事 2006 年～2010 年

日本エピジェネティクス研究会 幹事 2010 年～

日本生化学会 評議員 1996 年～

【12:科研等の審査委員】

東京医科歯科大学難治疾患研究所教員評価専門委員、2008 年

英国 Wellcome Trust グラント審査、2009 年

科学研究費補助金 (特別推進) 審査、2009 年

さががけ「エピジェネティクスの制御と生命機能」領域アドバイザー、2009 年～

イスラエル科学財団グラント審査、2010 年

CREST「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」領域アドバイザー、2011 年～

科学研究費委員会専門委員 (日本学術振興会) 一段審査委員、2011、2012 年

【13:データベース等の運営】実績を含む (アクセス件数, 登録件数)

なし

【14-1:国際会議】

オーガナイザー: 日本学術振興会 (JSPS) スウェーデンとのジョイントミーティング、Epigenetic-New Horizons in Japan and Scandinavia, September 6-7, 2010, Novel Forum, Stockholm, Sweden

【14-2:国内会議】

主催、蛋白質研究所セミナー「クロマチン構造とダイナミクス」2008 年 10 月 30～31 日、世話人

主催、蛋白質研究所セミナー「疾患の基盤としてのエピジェネティクス」2009 年 6 月 28～29 日、世話人

主催、蛋白質研究所セミナー「ゲノム機能の記憶の成立機序とその制御」2010 年 11 月 19 日～20 日、世話人

主催、蛋白質研究所セミナー「疾患におけるエピゲノム異常の分子機構」2011 年 11 月 17 日～18 日、世話人

主催、蛋白質研究所セミナー「エピゲノム解析の新技術とエピジェネティクス制御機構の新展開」2012 年 9 月 27 日～28 日、世話人

学内、所内活動 ー田嶋 正二ー

【15:学内、所内委員など】

学内：

ラジオアイソトープ総合センター運営委員会、委員、2006 年度～

原子力安全委員会放射線安全管理部会、委員、2006 年度～

吹田地区事業所安全衛生委員会、委員、2009 年度

所内：

安全衛生委員会委員長、～2009 年度

RI 委員会委員長、2006 年度～

創設 50 周年記念事業委員会委員長 2007 ～2009 年度

リトリート委員会委員長、2011 年度～2012 年度

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-9 月原 富武

職位：名誉教授 客員教授 特任研究員

所属：蛋白質研究所 附属プロテオミクス総合研究センター 超分子構造解析学研究系
(~2011 年度)、 附属蛋白質解析先端研究センター 超分子構造解析学研究室
(2012 年度~)

【研究課題】 生体超分子の構造と機能の研究

【研究内容】

生体内では、蛋白質をはじめ数多くの生体物質が原子レベルの正確さで特定の構造をしていて、精巧な働きをしている。これらの高度に制御された働きによって、生命活動が支えられている。我々は、分子量が数万の蛋白質から数千万を超える蛋白質、核酸等の複合体、生体超分子の立体構造を X 線回折法によって原子レベルで構造決定して来た。主要な研究課題は、1) チトクロム酸化酵素の酸素還元とプロトン能動輸送機構と 2) 細胞内、細胞間の物質輸送に関わる生体超分子の構造と機能である。

【2012-2013 年度の成果】

ヘム蛋白質をはじめとする酸化還元反応に関わる蛋白質の X 線結晶構造解析では、X 線による還元が構造に影響を与えることがある。これまで、それを避けることは困難でそのことに対する対応はされないままにやって来た。チトクロム酸化酵素の完全酸化型の活性中心には過酸化物が存在することを既に報告している。その構造では過酸化物の酸素原子間距離は $1.7 \text{ \AA}$ となっており、通常過酸化物で見られる $1.5 \text{ \AA}$ に比べて有意に長い。この原因は、完全酸化型結晶は X 線照射によって還元されると過酸化物の結合は切れて 2 つの酸素原子或いは OH が生じ、その構造が混ざることによって見かけ上 $1.7 \text{ \AA}$ になっている可能性もある。そこで、SACLA で自由電子レーザー X 線を利用して 20 フェムト秒パルス X 線照射によって X 線無損傷実験を計画した。これによって、20 フェムト秒短い時間の X 線照射によって蛋白質が X 線損傷を受ける前の構造を $1.9 \text{ \AA}$ 分解能で決定した。問題は 1 パルスで構造解析を行うに十分な回折強度を得ることができるかどうかである。その結果、過酸化物の酸素原子間距離は $1.55 \text{ \AA}$ となった。

ギャップ結合チャネルの研究ではコネキシン 26 ギャップ結合チャネルの構造解析に基づいて、コネキシン 50 ギャップ結合のチャネルの作動機構の研究が進展した。

【今後の展望と自己評価】

SACLA でのチトクロム酸化酵素の $1.9 \text{ \AA}$ 分解能の無損傷構造解析は、XFEL で高分解能構造解析が可能であることを示したことで意義が深い研究である。この成果は、20 フェムト秒パルスによってフェムト秒、ピコ秒、ナノ秒時分割高分解能構造解析に道を開くことになる。チトクロム酸化酵素では、酸素結合型モデルである CO 結合型酵素は光励起によって反応を開始させることが出来る。光照射後の正確な一定時間後に 20 フェムト秒パルス X 線を照射して回折強度データ収集を行う。これによって、一定時間後の構造を決定する。こうした実験を繰り返して一定時間毎の構造を決定して順次生じる構造変化を追跡することが可能になる。CO 結合還元型チトクロム酸化酵素を光照射すると、CO が解離してヘムの移動やヘリックス構造の変化が起こる。この変化を超高時分割高分解能構造解析で観測すると、CO 解離後どのような順序で構造変化が起こるのか一目瞭然になる。即ち一連の構造変化の因果関係もそのまま観測することになる。全く新しい研究方法となり、蛋白質の働きの研究が飛躍的に高まる。しかし、膨大な実験量を必要とすることなど解決すべき課題も多く、それらをひとつひとつ克服して行きたい。

【論文】 (過去5年間 08-13年)

【1-1: 英文論文】

1. Xin L., Nakagawa S., Tsukihara T. and Bai D. Aspartic Acid Residue D3 Critically Determines Cx50 Gap Junction Channel Transjunctional Voltage-Dependent Gating and Unitary Conductance. **Biophysical Journal**. 102, 1022-1031, 2012.
2. Akita F., Higashiura A., Shimizu T., Pu Y., Suzuki M., Uehara-Ichiki T., Sasaya T., Kanamaru S., Arisaka F., Tsukihara T., Nakagawa A. and Omura T. Crystallographic analysis reveals octamerization of viroplasm matrix protein P9-1 of Rice black streaked dwarf virus. **J Virol**. 86, 746-56, 2012.
3. Akita F., Miyazaki N., Hibino H., Shimizu T., Higashiura A., Uehara-Ichiki T., Sasaya T., Tsukihara T., Nakagawa A., Iwasaki K. and Omura T. Viroplasm matrix protein Pns9 from rice gall dwarf virus forms an octameric cylindrical structure. **J Gen Virol**. 92, 2214-21, 2011.
4. Michihiro Suga, Naomine Yano, Kazumasa Muramoto, Kyoko Shinzawa-Itoh, Tomoko Maeda, Eiki Yamashita, Tomitake Tsukihara, and Shinya Yoshikawa. Distinguishing between Cl and O2- as the bridging element between Fe3+ and Cu2+ in resting-oxidized cytochrome c oxidase. **Acta Crystallographica Sect D Biological Crystallography**. 67, 742-744, 2011.
5. So Nakagawa, Xiang-Qun Gong, Shoji Maeda, Yuhua Dong, Yuko Misumi, Tomitake Tsukihara and Donglin Bai. Asparagine175 of connexin32 is a critical residue for docking and forming functional heterotypic gap junction channels with connexin26. **J Biol Chem**. 286, 19672-19681, 2011.
6. Soo Jae Lee, Chimari Jiko, Eiki Yamashita and Tomitake Tsukihara. Selective nuclear export mechanism of small RNAs. **Curr Opin Struct Biol**. 21, 101-108, 2011.
7. Shoji Maeda and Tomitake Tsukihara. Structure of the gap junction channel and its implications for its biological functions. **Cell Mol Life Sci**. 68, 1115-1129, 2011.
8. So Nakagawa, Shoji Maeda and Tomitake Tsukihara. Structural and functional studies of gap junction channels. **Current Opinion in Structural Biology**, 20, 423-430, 2010.
9. Kazumasa Muramoto, Kazuhiro Ohta, Kyoko Shinzawa-Itoh, Katsumasa Kanda, Maki Taniguchi, Hiroyuki Nabekura, Eiki Yamashita, Tomitake Tsukihara, and Shinya Yoshikawa. Bovine cytochrome c oxidase structures enable O2 reduction with minimization of reactive oxygens and provide a proton-pumping gate. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 107, 7740-7745, 2010.
10. Kazuhiro Ohta, Kazumasa Muramoto, Kyoko Shinzawa-Itoh, Eiki Yamashita, Shinya Yoshikawa and Tomitake Tsukihara. X-ray structure of the NO-bound Cu(B) in bovine cytochrome c oxidase. **Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun**. 66, 251-253, 2010.
11. Chimari Okada, Eiki Yamashita, Soo Jae Lee, Satoshi Shibata, Jun Katahira, Atsushi Nakagawa, Yoshihiro Yoneda, Tomitake Tsukihara. A high-resolution structure of the pre-microRNA nuclear export machinery. **Science**, 326, 1275-1279, 2009.
12. Michihiro Suga, Shoji Maeda, So Nakagawa, Eiki Yamashita, Tomitake Tsukihara. A description of the structural determination procedures of a gap junction channel at 3.5 Å resolution. **Acta Crystallogr**. D65, 758-766, 2009.
13. Shoji Maeda, So Nakagawa, Michihiro Suga, Eiki Yamashita, Atsunori Oshima, Yoshinori Fujiyoshi and Tomitake Tsukihara. Structure of the connexin-26 gap junction channel at 3.5 Å resolution. **Nature**. 458, 597-602, 2009.
14. Keisuke Sakurai, Hideo Shimada, Takashi Hayashi and Tomitake Tsukihara. Substrate binding induces structural changes in cytochrome p450cam. **Acta Cryst. F**. 65, 80-83, 2009.
15. H. Aoyama, K. Muramoto, K. Shinzawa-Itoh, K. Hirata, E. Yamashita, T. Tsukihara, T. Ogura and S. Yoshikawa. A peroxide bridge between Fe and Cu ions in the O2 reduction site of fully oxidized cytochrome c oxidase could suppress the proton pump. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 106, 2165-2169, 2009.
16. H. Tanaka, K. Kato, E. Yamashita, T. Sumizawa, Y. Zhou, M. Yao, K. Iwasaki, M. Yoshimura and T. Tsukihara. The structure of rat liver vault at 3.5 angstrom resolution. **Science**. 323, 384-388, 2009.
17. K. Ikemura, M. Mukai, H. Shimada, T. Tsukihara, S. Yamaguchi, K. Shinzawa-Itoh, S. Yoshikawa and T. Ogura. Red-excitation resonance Raman analysis of the nu(Fe=O) mode of ferryl-oxo hemoprotein. **J. Am. Chem. Soc.** 130, 14384-14385, 2008.
18. T. Yabe, E. Yamashita, A. Kikuchi, K. Morimoto, A. Nakagawa, T. Tsukihara and M. Nakai. Structural analysis of Arabidopsis CnfU protein: an iron-sulfur cluster biosynthetic scaffold in chloroplasts. **J. Mol. Biol.** 381, 160-173, 2008.
19. Koji Kato, Hideaki Tanaka, Tomoyuki Sumizawa, Masato Yoshimura, Eiki Yamashita, Kenji Iwasaki and Tomitake Tsukihara. A vault ribonucleoprotein particle exhibiting 39-fold dihedral symmetry. **Acta Crystallogr. D**. 64, 525-531, 2008.
20. Se-Young Son, Jichun Ma, Youhei Kondou, Masato Yoshimura, Eiki Yamashita, and Tomitake Tsukihara. Structure of human monoamine oxidase at 2.2 Å resolution: The control of opening the entry for substrates/inhibitors. **Proc. Natl. Acad. USA**. 105, 5739-5744, 2008.

3-1 教授

【1-2:代表的な論文】 (5報程度, 年関係無し)

1. Chimari Okada, Eiki Yamashita, Soo Jae Lee, Satoshi Shibata, Jun Katahira, Atsushi Nakagawa, Yoshihiro Yoneda, Tomitake Tsukihara, A high-resolution structure of the pre-microRNA nuclear export machinery. **Science**. 326, 1275-1279, 2009.
2. Shoji Maeda, So Nakagawa, Michihiro Suga, Eiki Yamashita, Atsunori Oshima, Yoshinori Fujiyoshi and Tomitake Tsukihara, Structure of the connexin-26 gap junction channel at 3.5 Å resolution. **Nature**. 458, 597-602, 2009.
3. H. Tanaka, K. Kato, E. Yamashita, T. Sumizawa, Y. Zhou, M. Yao, K. Iwasaki, M. Yoshimura and T. Tsukihara, The structure of rat liver vault at 3.5 angstrom resolution. **Science**. 323, 384-388, 2009.
4. T. Tsukihara, K. Shimokata, Y. Katayama, H. Shimada, K. Muramoto, H. Aoyama, M. Mochizuki, K. Shinzawa-Itoh, E. Yamashita, M. Yao, Y. Ishimura and S. Yoshikawa, The low-spin heme of cytochrome c oxidase as the driving element of the proton-pumping process. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** 100, 15303-15309, 2003.
5. S. Yoshikawa, K. Shinzawa-Itoh, R. Nakashima, R. Yaono, E. Yamashita, N. Inoue, M. Yao, M. Fei, C. Peters Libeu, T. Mizushima, H. Yamaguchi, T. Tomizaki and T. Tsukihara, Redox-Coupled Crystal Structural Change in Bovine Heart Cytochrome c Oxidase. **Science**. 280, 1723-1729, 1998.
6. T. Tsukihara, H. Aoyama, E. Yamashita, T. Tomizaki, H. Yamaguchi, K. Shinzawa-Itoh, R. Nakashima, R. Yaono and S. Yoshikawa, Structure of Metal Sites of Oxidized Bovine Heart Cytochrome c Oxidase at 2.8 Å Resolution. **Science**. 269, 1069-1074, 1995.

【1-3:英文総説】(過去5年間 08-13年)

1. Tanaka H. and Tsukihara T. Structural studies of large nucleoprotein particles, vaults. **Proceedings of the Japan Academy Series B**. 88, 416-433, 2012
2. Soo Jae Lee, Chimari Jiko, Eiki Yamashita and Tomitake Tsukihara, Selective nuclear export mechanism of small RNAs. **Current Opinion in Structural Biology**. 21, 101-108, 2011.
3. Shoji Maeda and Tomitake Tsukihara, Structure of the gap junction channel and its implications for its biological functions. **Cell Mol Life Sci**. 68:1115-1129, 2011..

【1-4:邦文総説】(過去5年間 07-12年)

なし

【1-5:著書】(過去5年間 07-12年)

なし

【2:受賞歴】(年度関係無し)

1. 内藤記念科学振興賞(2013)
2. 日本結晶学会西川賞 (2010)
3. 文部科学大臣賞 (2004)
4. Protein Society Amgen 賞 (1996)
5. 日本結晶学会賞 (1987)

【招待講演】(過去5年間 08-13年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Structure of bovine cytochrome c oxidase at high resolution. Tomitake Tsukihara, NSRRC's Annual Users' Meeting and 20th Anniversary of Operation, Taiwan, R.O.C., September 5, 2013
2. Structure and Functions of Gap Junction Channels. Tomitake Tsukihara, 2012 Proceedings of Fall International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea Leadership of Pharmaceutical Scientists for Human Prosperity, Seoul, Korea, October 23-24, 2012
3. Structural Studies of Macromolecular Assemblies Playing Roles in Transportation Assemblies. Tomitake Tsukihara, XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2011), Madrid, Spain, August 22-30, 2011.
4. Structural studies of connexin-26 gap junction channel. Tomitake Tsukihara, 36th FEBS CONGRESS - "Biochemistry for Tomorrow's Medicine", Torino, Italy, June 25-30, 2011.
5. Structure and functions of the gap junction channel. Tomitake Tsukihara, Cold Spring Harbor Conferences Asia, Membrane Proteins: Structure and Function, Suzhou, China, May 16-20, 2011.
6. Structure of the gap junction channel. Tomitake Tsukihara, Seminar at Chungbuk National University, Cheongju, Chungbuk, Korea, October 29, 2010.
7. Structure and function of Connexin26 gap junction channel. Tomitake Tsukihara, Gordon Research Conferences, Ligand Recognition & Molecular Gating, Lucca, Italy, May 16-21, 2010.
8. Structure of the Gap Junction Channel and its Implications on its Biological Functions. Tomitake Tsukihara, EMBO

3-1 教授

Conference Series, Catalytic mechanisms by biological systems: at the interface between chemistry and biology, EMBL Hamburg, Germany, May 5- 7, 2010.

9. Recent Successful Structural Studies and Problems to be Solved. Tomitake Tsukihara, The Second Workshop on FEL Science, Kenting, Taiwan, December 6 - 9, 2009
10. The structure of rat liver vault. Tomitake Tsukihara, AsCA '09 Joint conference of the Asian crystallographic society and Chinese crystallography society, Beijing, China, October 22-25, 2009.

【3-2: 講演・国内の学会, シンポ、WS など】

1. 複雑さと精緻さを追求する構造生命科学/Structural life science、月原 富武、第 13 回 日本蛋白質科学会 年会、鳥取、2013 年 6 月 12 日
2. チトクロム酸化酵素におけるプロトン移動と中性子結晶構造解析 - その展望と問題点 -, 月原富武、平成 24 年度第 2 回生物構造学研究会、東京、2013 年 3 月 21 日
3. X 線結晶構造解析による生体超分子の構造形成と作動機構の研究、月原富武、2012 年度 内藤記念科学振興財団 贈呈式、東京、2013 年 3 月 19 日
4. X 線結晶構造解析による生体超分子の構造形成と作動機構の研究、月原富武、2012 年度 内藤記念科学振興賞 受賞記念科学講演会、東京、2013 年 2 月 22 日
5. 蛋白質場における化学の理解に向けた X 線・中性子線精密構造解析への期待、月原富武、シンポジウム 構造生物学研究における中性子と放射光の連携～J-PARC/MLF 生体高分子専用高分解能中性子回折計の建設実現に向けて、東京、2013 年 1 月 22 日
6. Structure, functions and structural organization of gap junction channels、Tomitake Tsukihara、Nagoya Symposium Frontiers in Structural Physiology、名古屋、2013 年 1 月 22 日
7. 精密結晶構造解析によるチトクロム酸化酵素の反応機構の研究、月原富武、平成 24 年度日本結晶学会年会、仙台、2012 年 10 月 26 日
8. X 線で見える複雑な蛋白質複合体の構造とそのはたらき、月原富武、「洪庵忌一適塾のタベ」、大阪、2012 年 6 月 4 日
9. 特別講演：タンパク質の姿—その形と働きを探る、月原富武、平成 23 年度ターゲットタンパク研究プログラム公開シンポジウム ターゲットタンパク研究プログラムから見える未来5、東京、2012 年 3 月 12 日
10. Structure and function of lipids in membrane proteins. Tomitake TSUKIHARA, The 31st Naito Conference Program, 札幌市 2011 年 9 月 13 日-16 日
11. ギャップ結合チャネルの構造とその働き (特別講演)、月原富武、日本生化学会北陸支部 第 29 回大会 石川県金沢市、2011 年 5 月 28 日
12. 生体超分子の X 線結晶構造解析戦略、月原富武、BMB2010 (第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会) 神戸、2010 年 12 月 7 日-10 日
13. 日本結晶学会 60 周年記念特別講演会、大阪、2010 年 12 月 3 日-5 日 (日)
14. タンパク質の構造研究のいま、月原富武、平成 21 年度ターゲットタンパク研究プログラム公開シンポジウム、東京、2010 年 3 月 5 日
15. 大きさと精密さに挑む生体超分子の結晶構造解析 (特別講演)、月原 富武、第 23 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、姫路、2010 年 1 月 8 日-9
16. Structure and Function of Cytochrome c Oxidase (特別講演)、月原富武、The 19th Symposium on Role of Metals in Biological Reactions, Biology and Medicine、大阪、2009 年 6 月 11 日-12 日
17. X線による生体超分子構造研究のいま (特別講演)、月原富武、第 50 回日本生化学会 中国・四国支部例会、鳥取、2009 年 5 月 15 日-16 日
18. ウイルスなどの生体超分子の X 線結晶構造解析、月原富武、第 55 回毒素シンポジウム、山梨、2008 年 7 月 2 日-4 日
19. 呼吸酵素チトクロム酸化酵素の働きの仕組み、月原富武、千里ライフサイエンスセミナー「生命機能を支える生体超分子の高次構造と機能」、大阪、2008 年 2 月 28 日

【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

- 2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：0 件
2011 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件
2010 年度 口頭発表件数：7 件、ポスター発表件数：0 件
2009 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：8 件
2008 年度 口頭発表件数：6 件、ポスター発表件数：9 件

3-1 教授

【4:新聞報道】

1. 「RNA 捕捉の仕組み解明」神戸新聞（朝刊） 2009 年（平成 21 年）11 月 27 日
2. 「タンパク質抑制の RNA・ミットでキャッチ」読売新聞（夕刊）2009 年（平成 21 年）11 月 28 日
3. 「MiRNA 輸送過程解明」日刊工業新聞 2009 年（平成 21 年）11 月 27 日
4. 「核外輸送仕組み解明」日経産業新聞 2009 年（平成 21 年）11 月 27 日
5. 「タンパク質複合体・原子レベル構造解明」神戸新聞（朝刊）2009 年（平成 21 年）4 月 2 日
6. 「細胞つなぐ通路詳細な構造解明」読売新聞（朝刊・大阪版）2009 年（平成 21 年）4 月 2 日
7. 「最大たんぱく質ボルト解析」読売新聞（朝刊・大阪版）2009 年（平成 21 年）1 月 26 日
8. 「タンパク質研究がん解明へ着々」産経新聞（朝刊・大阪版）2009 年（平成 21 年）1 月 19 日
9. 「巨大蛋白質藤籠だった」朝日新聞（朝刊・大阪版）2009 年（平成 21 年）1 月 16 日
10. 「巨大たんぱく質は藤籠」朝日新聞（夕刊・東京版）2009 年（平成 21 年）1 月 16 日
11. 「巨大タンパク質構造とらえた」神戸新聞（朝刊）2009 年（平成 21 年）1 月 16 日
12. 「巨大たんぱく質・構造解明」日経産業新聞（朝刊）2009 年（平成 21 年）1 月 16 日

【5:特許】（過去 5 年間 08-13 年）

なし

【6:研究費】（過去 5 年間 08-13 年）

科研費

1. 特定領域研究 H18-21 領域代表 「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」
2. 特定領域研究 H18-21 「超分子高精度 X 線結晶構造解析法」

教育活動 -月原 富武-

【7-1:現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

2011 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

2010 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

2009 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

2008 年度 博士課程：6 名（うち外国人留学生 2 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：6 名（うち外国人留学生 2 名）、修士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4:2013 年および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 0 名

2012 年度 0 名

2011 年度 1 名

2010 年度 1 名

2009 年度 3 名

2008 年度 3 名

【8:担当授業】（過去 5 年間 08-12 年）

なし

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

大阪府立豊中高等学校出張講義（2010 年 12 月 23 日）

社会貢献 一月原 富武-

【10-1:論文査読】

Acta Cryst. D., Acta Cryst. F., EMBO J., PNAS, J. Mol. Biol.

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本生化学会；日本結晶学会；日本生物物理学会；日本放射光学会；日本化学会；日本蛋白質科学会

【11-2:学会の役員、委員】

日本結晶学会会長（06-08）；日本蛋白質科学会会長（08-10）

【12:科研等の審査委員】

創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業解析拠点推進委員会委員(12-)

日本学術振興会・科学研究費委員会専門委員（12-）

独立行政法人科学技術振興機構「ターゲットタンパク研究プログラム」プログラムオフィサー（08-12）

文部科学省「ターゲットタンパク研究プログラム」課題選考委員会委員（07-08）

科学研究費補助金における評価に関する委員会評価者（09-）

科学研究費委員会専門委員（08）

日本学術振興会審査員（基盤他）（09-）

日本学術振興会審査員（DC1, DC2, PD 海外）（09-10）

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議】

1. 生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構・第4回ワークショップ（2008年6月）

2. 生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構・第5回公開シンポジウム（2008年12月）

学内、所内活動 一月原 富武-

【15:学内，所内委員など】

蛋白質研究所所長(06-07)

【16:その他、特筆すべき活動】

3-1 教授

3-1-10 中川 敦史

職位：教授

所属：蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター 超分子構造解析学研究室、先端計測研究室（兼任）（2012年度～）、理学研究科・高分子科学専攻（兼任）、生物科学専攻（兼任）、生命機能研究科（兼任）

【研究課題】 生体超分子複合体および蛋白質のX線結晶構造解析 生体超分子構造解析のための方法論の開発

【研究内容】

生体超分子複合体は、個々の蛋白質／核酸コンポーネントが会合することによって初めてその機能を持つため、個々のコンポーネントではなく超分子複合体全体の立体構造を決定することが重要である。本研究室では、イネ萎縮ウイルスやクロレラウイルス、緑膿菌の薬剤排出蛋白質複合体といった生体超分子複合体や、脳・神経系関連蛋白質など生物科学的に興味のある蛋白質の立体構造決定を行うと同時に、SPRING-8の生体超分子構造解析ビームラインやX線自由電子レーザーを利用した生体超分子複合体の構造解析のための新たな方法論の開発を行っている。また、創薬等支援技術基盤プラットフォームに参画し、生体超分子複合体を中心とした構造解析の支援を行っている。

【2012-2013年度の成果】

生体超分子複合体および蛋白質の立体構造決定と構造に基づく機能解明を目指した研究を進めた。

イネ萎縮ウイルス（RDV）について、内部構造も含めた全立体構造決定に向けた試料調製・結晶化、高分解能回折強度データ収集、各コンポーネント蛋白質単独での発現・精製を進めた。さらに、非構造蛋白質の構造解析を目指した発現・精製系の構築、結晶化・構造解析を進めた（J. Virol., 2012）。また、これと平行して、分子量10億のクロレラウイルスの構造解析に着手し、ウイルス粒子の精製・結晶化を進めた。

緑膿菌による院内感染の重要な因子である、薬剤排出蛋白質複合体 MexAB-OprM の構造解析と薬剤排出機構の解明を目指した研究を進めている。内膜蛋白質 MexB の排出機構の解明に向けた基質結合部位の決定に関する構造研究や MexB 以外の薬剤排出ポンプの構造研究を進めた。

K⁺チャンネルに代表される従来から知られているに電位依存性プロトンチャンネルプロトンチャンネル（VSOP/ Hv1）および電位依存性フォスファターゼ（VSP）の構造解析を進めている。VSOPのC末端側コイルドコイル領域の構造を決定し、温度による活性制御機構を明らかにした（Nature Commun., 2012）。

タンパク3000「脳・神経系」やターゲットタンパク研究プログラムの研究を継続して進め、脳・神経系の機能に密接に関連した蛋白質や自然免疫に関連した蛋白質、ゲノムの安定化に関わる新規蛋白質などの構造研究を進めた（J. Biochem., 2012; Cell Host Microbe, 2012; J. Physiol., 2012; Nature Commun., 2013）。

SPRING-8の生体超分子複合体構造解析ビームライン（蛋白研ビームライン）の高度化、維持・運営を行い、研究室独自の研究を進めるとともに、国内外の研究者への共同利用を進めた。ビームラインは安定して運転を続けている。今年度は、より高精度なデータ収集を目指して、試料回転軸の高速化、試料自動交換ロボットの稼働、ビームの安定化などの高度化を進めた。特に総長裁量経費および蛋白研所内予算により大面積二次元検出器が導入できたことで、データ収集の効率化と高精度・高分解能のデータ収集が可能となった。また、台湾国立放射光研究センターとの間での放射光利用の高度化に関する共同研究を継続して進めた。

2012年3月に共用が開始されたX線自由電子レーザー施設 SACLA を利用し、結晶を使わないでウイルスなどの球状構造体の高分解能構造解析を目指した方法論の開発を進めた。

文部科学省創薬等支援技術基盤プラットフォーム「解析領域」の分担機関として、超分子蛋白質を中心としたデータ収集・構造解析の支援を行った。

【今後の展望と自己評価】

SPRING-8の生体超分子複合体構造解析ビームライン（BL44XU）を中心とした、生体高分子／生体超分子複合体の構造解析法の開発を進めるとともに、様々な生体高分子／生体超分子複合体の構造解析を進めている。生体超分子複合体構造解析ビームラインに関しては、高精度のデータ収集を第一にしているが、さらに使いやすいシステムを目指した改良を続けている。X線結晶構造解析の方法論は、近年飛躍的に進歩してきたが、解決しなければならない問題も数多く存在している。特にサンプルの調製（大量発現、精製）と結晶化は最も重要な問題である。これらの問題を解決するために、様々な蛋白質発現系の導入を進めている他、サンプルの評価法の確立や、ランダムスクリーニングに頼らない結晶化法の開発などを進めている。

ヒトなどの高等生物由来の蛋白質やウイルスなどの生体超分子複合体の構造解析を通して、生命現象を原子レベルで理解することを目指した研究を進めていきたいと考えている。

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Yamamoto K., Higashiura A., Suzuki M., Aritake K., Urade Y., Uodome N. and Nakagawa A. Crystal structure of a *Bombyx mori* Sigma-1 class glutathione transferase exhibiting prostaglandin E synthase activity. **BBA-Gen. Subjects** 1830, 3711-3718, 2013.
2. Sasanuma H., Tawaramoto M.S., Lao J.P., Hosaka H., Sanda E., Suzuki M., Yamashita E., Hunter N., Shinohara M., Nakagawa A. and Shinohara A. A new protein complex promoting the assembly of Rad51 filaments. **Nat. Commun.** 4, 1676, 2013.
3. Harada K., Yamashita E., Nakagawa A., Miyafusa T., Tsumoto K., Ueno T., Toyama Y. and Takeda S. Crystal structure of the C-terminal domain of Mu phage central spike and functions of bound calcium ion. **BBA-Protein Struct. M.** 1834, 284-291, 2013.
4. Fujiwara Y., Kurokawa T., Takeshita K., Nakagawa A., Larsson H.P. and Okamura Y. Gating of the designed trimeric/tetrameric voltage-gated H⁺ channel. **J Physiol.** 591, 627-640, 2013.
5. Zhao H., Konishi A., Fujita Y., Yagi M., Ohata K., Aoshi T., Itagaki S., Sato S., Narita H., Abdelgelil N.H., Inoue M., Culleton R., Kaneko O., Nakagawa A., Horii T., Akira S., Ishii K.J. and Coban C. Lipocalin 2 Bolsters Innate and Adaptive Immune Responses to Blood-Stage Malaria Infection by Reinforcing Host Iron Metabolism. **Cell Host Microbe** 12, 705-716, 2012.
6. Yamamoto K., Usuda K., Kakuta Y., Kimura M., Higashiura, A., Nakagawa A., Aso Y. and Suzuki M. Structural basis for catalytic activity of a silkworm Delta-class glutathione transferase. **BBA-Gen. Subjects** 1820, 1469-1474, 2012.
7. Takeshita K., Tezuka T., Isozaki Y., Yamashita E., Suzuki M., Kim M., Yamanashi Y., Yamamoto T. and Nakagawa A. Structural flexibility regulates phosphopeptide-binding activity of the tyrosine kinase binding domain of Cbl-c. **J. Biochem.** 152, 487-495, 2012.
8. Sasaki H., Kubota K., Lee W.C., Ohtsuka J., Kojima M., Iwata S., Nakagawa A., Takahashi K. and Tanokura M. The crystal structure of an intermediate dimer of aspergilloglutamic peptidase that mimics the enzyme-activation product complex produced upon autoproteolysis. **J. Biochem.** 152, 45-52, 2012.
9. Kinjo A.R., Suzuki H., Yamashita R., Ikegawa Y., Kudou T., Igarashi R., Kengaku Y., Cho H., Standley D.M., Nakagawa A. and Nakamura H. Protein Data Bank Japan (PDBj): maintaining a structural data archive and resource description framework format. **Nucleic Acids Res.** 40, D453-D460, 2012.
10. Kihira K., Shimizu Y., Shomura Y., Shibata N., Kitamura M., Nakagawa A., Ueda T., Ochi K. and Higuchi Y. Crystal structure analysis of the translation factor RF3 (release factor 3). **FEBS Lett.** 586, 3705-3709, 2012.
11. Fujiwara Y., Kurokawa T., Takeshita K., Kobayashi M., Okochi Y., Nakagawa A. and Okamura Y. The cytoplasmic coiled-coil mediates cooperative gating temperature sensitivity in the voltage-gated H⁺ channel Hv1. **Nat. Commun.** 3, 816, 2012.
12. Fujihashi M., Hiraki M., Ueno G., Baba S., Murakami H., Suzuki M., Watanabe N., Tanaka I., Nakagawa A., Wakatsuki S., Yamamoto M. and Miki K. Crystal sample pins and a storage cassette system compatible with the protein crystallography beamlines at both the Photon Factory and SPring-8. **J. Appl. Cryst.** 45, 1156-1161, 2012.
13. Akita, F., Higashiura, A., Shimizu, T., Pu, Y., Suzuki, M., Uehara-Ichiki, T., Sasaya, T., Kanamaru, S., Arisaka, F., Tsukihara, T., Nakagawa, A. and Omura, T. Crystallographic Analysis Reveals Octamerization of Viroplasm Matrix Protein P9-1 of Rice Black Streaked Dwarf Virus. **J. Virol.** 86, 746-756, 2012.
14. Yamashita, E., Nakagawa, A., Takahashi, J., Tsunoda, K., Yamada, S. and Takeda, S. The host-binding domain of the P2 phage tail spike reveals a trimeric iron-binding structure. **Acta Cryst. sect. F** 67, 837-841, 2011.
15. Taoka, K., Ohki, I., Tsuji, H., Furuuta, K., Hayashi, K., Yanase, T., Yamaguchi, M., Nakashima, C., Purwestri, Y. A., Tamaki, S., Ogaki, Y., Shimada, C., Nakagawa, A., Kojima, C. and Shimamoto, K. 14-3-3 proteins act as intracellular receptors for rice Hd3a florigen. **Nature** 476, 332-335, 2011.
16. Takeshita, K., Suetake, I., Yamashita, E., Suga, M., Narita, H., Nakagawa, A. and Tajima, S. Structural insight into maintenance methylation by mouse DNA methyltransferase 1 (Dnmt1). **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 108, 9055-9059, 2011.
17. Narita, H., Yamamoto, Y., Suzuki, M., Miyazaki, N., Yoshida, A., Kawai, K., Iwasaki, K., Nakagawa, A., Takai, Y. and Sakisaka, T. Crystal Structure of the cis-Dimer of Nectin-1 – Implications for The Architecture of Cell-Cell Junctions. **J. Biol. Chem.** 286, 12659-12669, 2011.
18. Narita, H., Nakagawa, A., Yamamoto, Y., Sakisaka, T., Takai, Y. and Suzuki, M. Refolding, crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the whole extracellular regions of nectins. **Acta Cryst. sect. F** 67, 344-348, 2011.
19. Matsuda, M., Takeshita, K., Kurokawa, T., Sakata, S., Suzuki, M., Yamashita, E., Okamura, Y. and Nakagawa, A. Crystal Structure of the Cytoplasmic Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)-like Region of *Ciona intestinalis* Voltage-sensing Phosphatase Provides Insight into Substrate Specificity and Redox Regulation. **J. Biol. Chem.** 286, 23368-23377, 2011.
20. Kinjo, A. R., Suzuki, H., Yamashita, R., Ikegawa, Y., Kudou, T., Igarashi, R., Kengaku, Y., Cho, H., Standley, D. M.,

- Nakagawa, A. and Nakamura, H. Protein Data Bank Japan (PDBj): maintaining a structural data archive and resource description framework format. **Nucleic Acids Res.** 40, D453-D460, 2011.
21. Inanobe, A., Nakagawa, A. and Kurachi, Y. Interactions of Cations with the Cytoplasmic Pores of Inward Rectifier K⁺ Channels in the Closed State. **J. Biol. Chem.** 286, 41801-41811, 2011.
 22. Inanobe, A., Matsuura, T., Nakagawa, A. and Kurachi, Y. Inverse agonist-like action of calcium on G-protein-gated inward-rectifier K⁺ channels. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 407, 366-371, 2011.
 23. Akita, F., Miyazaki, N., Hibino, H., Shimizu, T., Higashiura, A., Uehara-Ichiki, T., Sasaya, T., Tsukihara, T., Nakagawa, A., Iwasaki, K. and Omura, T. Viroplasm matrix protein Pns9 from rice gall dwarf virus forms an octameric cylindrical structure. **J. Gen. Virol.** 92, 2214-2221, 2011.
 24. Akita, F., Higashiura, A., Shimizu, T., Pu, Y., Suzuki, M., Uehara-Ichiki, T., Sasaya, T., Kanamaru, S., Arisaka, F., Tsukihara, T., Nakagawa, A. and Omura, T. Crystallographic Analysis Reveals Octamerization of Viroplasm Matrix Protein P9-1 of *Rice Black Streaked Dwarf Virus*. **J. Virol.** 86, 746-756, 2011.
 25. Narita H., Nakagawa A., Yamamoto Y., Sakisaka T., Takai Y. and Suzuki M. Refolding, crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the whole extracellular regions of nectins. **Acta Cryst. Sect. F**, 67, 344-348, 2011.
 26. Inanobe A., Nakagawa A., Matsuura T. and Kurachi Y. A structural determinant for the control of PIP₂ sensitivity in G protein-gated inward rectifier K⁺ channels. **J. Biol. Chem.** 285, 38517-38523, 2010.
 27. Okamura-Ikeda K., Hosaka H., Maita N., Fujiwara K., Yoshizawa A. C., Nakagawa A., and Taniguchi H. Crystal structure of aminomethyltransferase in complex with dihydrolipoyl-H-Protein of the glycine cleavage system. **J. Biol. Chem.** 285, 18684-18692, 2010.
 28. Fujiwara K., Maita N., Hosaka H., Okamura-Ikeda K., Nakagawa A. and Taniguchi, H. Global conformational change associated with the two-step reaction catalyzed by *Escherichia coli* Lipote-Protein Ligase A. **J. Biol. Chem.** 285, 9971-9980, 2010.
 29. Miyazaki N., Hagiwara K., Wei T., Chen H., Nakagawa A., Xing L., Cheng R. H. and Omura T. Outer-capsid P8 proteins of phytoeviruses mediate secretion of assembled virus-like particles from insect cells. **J. Gen. Virol.** 91, 2857-2861, 2010.
 30. Higashiura A., Kurakane T., Matsuda M., Suzuki M., Inaka K., Sato M., Kobayashi T., Tanaka T., Tanaka H., Fujiwara K. and Nakagawa A. High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein at 0.88 Å resolution, **Acta Cryst. Sect. D** 66, 698-708, 2010.
 31. Miyazaki N., Wu B., Hagiwara K., Wang C.-Y., Xing Li., Hammar L., Higashiura A., Tsukihara T., Nakagawa A., Omura T. and Cheng R. H. The functional organization of the internal components of Rice dwarf virus, **J. Biochem.** 147, 843-850, 2010.
 32. Coban, C., Igari, Y., Yagi, M., Reimer, T., Koyama, S., Aoshi, T., Ohata, K., Tsukui, T., Takeshita, F., Sakurai, K., Ikegami, T., Nakagawa, A., Horii, T., Nuñez, G., Ishii, K. J. and Akira, S. Immunogenicity of whole-parasite vaccines against *Plasmodium falciparum* involves malarial hemozoin and host TLR9. **Cell Host Microbe** 7, 50-61, 2009.
 33. Okada, C., Yamashita, E., Lee, S. J., Shibata, S., Katahira, J., Nakagawa, A., Yoneda, Y. and Tsukihara, T. A high-resolution structure of the pre-microRNA nuclear export machinery. **Science** 326, 1275-1279, 2009.
 34. Mukai, M., Ikegami, K., Sugiura, Y., Takeshita, K., Nakagawa, A. and Setou, M. Recombinant mammalian tubulin polyglutamylase TTL7 performs both initiation and elongation of polyglutamylation on β-tubulin through a random sequential pathway. **Biochem.** 48, 1084-1093, 2009.
 35. Inaba K., Murakami, S., Nakagawa, A., Iida, H., Kinjo, M., Ito, K. and Suzuki, M. Dynamic nature of disulphide bond formation catalysts revealed by crystal structures of DsbB. **EMBO J.** 28, 779-791, 2009.
 36. Wang C.-Y., Miyazaki, N., Yamashita, T., Higashiura, A., Nakagawa, A., Li, T.-C., Takeda, N., Xing, L., Hjalmarsson, E., Friberg, C., Liou, D.-M., Sung, Y.-J., Tsukihara, T., Matsuura, Y., Miyamura, T. and Cheng, R. H. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of recombinant hepatitis E virus-like particle. **Acta Cryst. Sect. F**, 64, 318-322, 2008.
 37. Nakaishi A., Hirose, M., Yoshimura, M., Oneyama, C., Saito, K., Kuki, N., Matsuda, M., Honma, N., Ohnishi, H., Matozaki, T., Okada, M. and Nakagawa, A. Structural insight into the specific interaction between murine SHPS-1/SIRPα and its ligand CD47. **J. Mol. Biol.** 375, 650-660, 2008.
 38. Miyazaki N., Uehara-Ichiki, T., Xing, L., Bergman, L., Higashiura, A., Nakagawa, A., Omura, T. and Cheng, R. H. Structural evolution of *Reoviridae* Revealed by *Oryzavirus* in acquiring the second capsid shell **J. Virol.** 82, 11344-11353, 2008.
 39. Yabe T., Yamashita, E., Kikuchi, A., Morimoto, K., Nakagawa, A., Tsukihara, T. and Nakai, M. Structural analysis of *Arabidopsis* CnFU protein: An iron-sulfur cluster biosynthetic scaffold in chloroplasts. **J. Mol. Biol.** 381, 160-173, 2008.

【1-2: 代表的な論文】

1. Sasanuma H., Tawaramoto M.S., Lao J.P., Hosaka H., Sanda E., Suzuki M., Yamashita E., Hunter N., Shinohara M., Nakagawa A. and Shinohara A. A new protein complex promoting the assembly of Rad51 filaments. **Nat. Commun.** 4, 1676, 2013.
2. Takeshita K., Suetake I., Yamashita E., Suga M., Narita H., Nakagawa A. and Tajima S. Structural insight into

3-1 教授

- maintenance methylation by mouse DNA methyltransferase 1 (Dnmt1). **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 108, 9055-9059, 2011.
3. Higashiura A., Kurakane T., Matsuda M., Suzuki M., Inaka K., Sato M., Kobayashi T., Tanaka T., Tanaka H., Fujiwara K., and Nakagawa A., High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein at 0.88 Å resolution, **Acta Cryst. Sect. D**, 66, 698-708, 2010.
 4. Akama H., Matsuura T., Kashiwagi S., Yoneyama H., Narita S., Tsukihara T., Nakagawa A., and Nakae T. Crystal structure of the membrane fusion protein, MexA, of the multidrug transporter in *Pseudomonas aeruginosa*, **J. Biol. Chem.**, 279, 25939-25942, 2004.
 5. Nakagawa A., Miyazaki, N., Taka, J., Naitow, H., Ogawa, A., Fujimoto, Z., Mizuno, H., Higashi, T., Watanabe, Y., Omura, T., Cheng, R. H. and Tsukihara, T. The atomic structure of Rice dwarf virus reveals the self-assembly mechanism of component proteins. **Structure** 11, 1227-1238, 2003.
 6. Kondo T., Yoshida, K., Nakagawa, A., Kawai, T., Tamura, H. and T. Goto. Structural basis of blue-colour development in flower petals from *Commelina communis*. **Nature** 358, 515-518, 1992.

【1-3: 英文総説】

1. Ishii K. J., Koyama, S., Nakagawa, A., Coban, C., Akira, S. Host Innate Immune Receptors and Beyond: Making Sense of Microbial Infections. **Cell Host & Microbe**, 3, 352-363, 2008.

【1-4: 邦文総説】

1. 微小重力環境を利用した蛋白質結晶の高品質化 -小さな蛋白質からウイルスまで-. 東浦彰史、中川敦史 (2012) ; 日本マイクログラビティ応用学会誌 29, 132-137
2. Bovine 由来 H-protein の 0.88Å 分解能での高分解能 X 線結晶構造解析. 東浦彰史、中川敦史 (2011) ; 日本結晶学会 53, 332-338
3. 放射光を利用した生体超分子複合体の構造解析法の開発とその応用. 中川敦史 (2010) ; 日本結晶学会誌 52, 158-165
4. 高難度蛋白質をターゲットとした放射光 X 線結晶構造解析技術の開発 微小結晶からのデータ収集のためのデータ処理技術の開発. 中川敦史, 山下栄樹, 吉村政人, 鈴木守 (2009) ; 蛋白質核酸酵素 54, 1496-1498
5. 脳・神経系関連蛋白質の総合プロテオミクス. 中川敦史 (2008) ; 蛋白質核酸酵素 53, 616-619
6. 高品質結晶を利用したサブオングストロームレベルのタンパク質構造・機能解析とその応用~JAXA/ISS 応用利用研究拠点 (大阪大学) での取り組み~. 中川敦史 (2008) ; 日本マイクログラビティ応用学会誌, 25, 123-130
7. 脳・神経系関連蛋白質の総合プロテオミクス. 中川敦史 (2008) 蛋白質核酸酵素, 53, 616-619

【1-5: 著書】

1. 構造機能生物学 現代生物科学入門 3 (2011) ; 藤吉好則、中川敦史、前田雄一郎、小田俊郎、嶋田一夫、西田紀貴、谷一寿、加藤博章 著、岩波書店
2. 構造生物学 原子構造からみた生命現象の営み (2010) ; 樋口芳樹、中川敦史 著、共立出版
3. タンパク質の結晶化と X 線結晶構造解析. 中川敦史 (2009) ; やさしい原理からはいるタンパク質科学実験法 2 タンパク質をみる-構造と挙動、長谷俊治、高尾敏文、高木淳一編 121-165、化学同人
4. Lipoate-protein ligase A: Structure and Function. Fujiwara K., Hosaka, H., Nakagawa, A., Motokawa, Y. (2008) *Lipoic acid: Energy production, antioxidant activity and health effects* (Patel, M. S. and Packer, L., eds.), pp. 217-233. CRC Press, Florida
5. The assembly of the double-layered capsids of phytoreoviruses. Omura T., Miyazaki, N., Naitow, H., Cheng, R. H., Tsukihara, T. Nakagawa, A. (2008) *Structure-based study of viral replication* (R. Holland Cheng and Miyamura, T., eds.), pp. 461-482. World Scientific Publishing, Singapore
6. アトキンス 生命科学のための物理化学 (2008) ; 稲葉章、中川敦史 訳、ATKINS, DE PAULA 著、東京化学同人

【2: 受賞歴】

日本結晶学会賞学術賞 (2009)

日本結晶学会進歩賞 (1993)

【招待講演】

【3-1: 講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Coherent Diffraction Imaging for Spherical Biological Particles, Atsushi Nakagawa, The 28th European Crystallography Meeting (ECM28), August 25-29, 2013, Coventry, UK
2. Structural Studies of the New Voltage-Sensing Protein Family. Atsushi Nakagawa, The 3rd Symposium on Structure

3-1 教授

- and Folding of Disease Related Proteins, July 6, 2012, Seoul, Korea
3. Synchrotron radiation beam line for macromolecular assembly crystallography at SPring-8. Atsushi Nakagawa, The 9th R.O.C-Japan Joint Seminar on Crystallography, December 7-9, 2009, Osaka, Japan
 4. The Crystal Structure of a Virus-Like Particle from Hyperthermophilic Archaeon *Pyrococcus furiosus* Provide Insight into the Evolution of Viruses, ATI International Forum 2009, March 9-20, 2009, Tokai, Japan
 5. Structure Determination of Biological Macromolecular Assemblies. Atsushi Nakagawa, System Biology and Proteomics in Biomedical Science, March 27-29, 2009, Kolkata, India

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 構造生物学と放射光、第13回日本蛋白質科学会年会、2013年6月12-14日、鳥取
2. 高品質蛋白質結晶構造解析のための技術開発、第12回日本蛋白質科学会年会、2012年6月20-22日、名古屋
3. 新規電位センサータンパク質 Voltage-Sensing Phosphatase (VSP) 細胞質領域の構造、第2回神経科学と構造生物学の融合、2011年11月21-22日、岡崎
4. 放射光を利用した生体超分子複合体の構造解析、H23年度生物工学若手研究者の集い 夏のセミナー、2011年7月16-17日、笛吹
5. Synchrotron radiation beam line for macromolecular assembly crystallography at SPring-8, Cooperation in Protein Science between Asian and Pacific Countries、2010年6月14日、大阪
6. 超高分解能X線解析のための回折データ測定、2008年度第1回生体ナノマシン構造研究会、2008年7月18日、東京
7. 超好熱菌由来球状ウイルス様粒子の原子構造と分子進化、第81回日本細菌学会総会シンポジウム、2008年3月24-26日、京都

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：3件
2012年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：10件
2011年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：30件
2010年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：28件
2009年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：12件
2008年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：9件

【4:新聞報道】

1. 「わかるサイエンス 構造の解明 創薬に成果」 読売新聞、2012年11月25日
2. 「発熱して身体防御 解明」 読売新聞、2012年5月9日
3. 「さくら」未知の科学捉えろ、読売新聞、2012年3月5日
4. 「最先端レーザー施設 東大など25団体活用」 日経新聞、2012年3月5日
5. 「こんにちは研究室 タンパク質解析から人体の神秘に迫る」、産経新聞、2008年3月

【5:特許】

なし

【6:研究費】

科研費

1. 基盤研究(A)「レオウイルスの感染・増殖機構の理解を目指した原子構造と分子間ネットワークの解明」、代表、平成25年度～27年度
2. 基盤研究(S)「電位センサードメイン蛋白群を基盤とする新たな膜電位シグナルの解明」、分担、平成24年度～25年度
3. 基盤研究(B)「ゲノムDNAのメチル化形成と維持機構に関する研究」、分担、平成22年度～24年度

それ以外の助成金

1. 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業、「創薬等支援のためのタンパク質立体構造解析総合技術基盤プラットフォームによる支援と高度化」、分担、平成24年度～28年度
2. X線自由電子レーザー重点戦略研究課題、「球状構造体を利用した生体超分子複合体の構造解析法の開発」、代表、平成24年度～25年度
3. 研究開発施設共用等促進費補助金（創薬等支援技術基盤プラットフォーム）、「高難度タンパク質をターゲット

3-1 教授

- ットとした放射光X線結晶構造解析技術の開発（微小結晶からのデータ収集のためのデータ処理技術の開発）」、分担、平成 23 年度
4. ターゲットタンパク質研究プログラム、「自然免疫システムにおける病原体認識に関わる分子群の構造解析」、分担、平成 19 年度～23 年度
 5. ターゲットタンパク質研究プログラム、「新規膜電位センサー蛋白群の構造と機能の解明」、分担、平成 19 年度～23 年度
 6. ターゲットタンパク質研究プログラム、「高難度タンパク質をターゲットとした放射光X線結晶構造解析技術の開発」、分担、平成 19 年度～23 年度
 7. タンパク質解析基盤技術開発、「高難度タンパク質をターゲットとした放射光X線結晶構造解析技術の開発（SPRING-8 ビームラインのリモートアクセス・リモートコントロール技術の開発）」、分担、平成 18 年度
 8. 共同研究（宇宙航空研究開発機構）、「高分解能結晶を利用したサブオングストロームレベルの蛋白質構造・機能解析とその応用」、代表、平成 16 年度～20 年度
 9. 共同研究（宇宙航空研究開発機構）、「宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成と精密立体構造の解析」、代表、平成 20 年度～平成 21 年度
 10. 共同研究（宇宙航空研究開発機構）、「宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成（第 3 回実験）と精密立体構造の解析」、代表、平成 22 年度～平成 23 年度
 11. 共同研究（宇宙航空研究開発機構）、「宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成（第 4 回実験）と精密立体構造の解析」、代表、平成 22 年度～平成 23 年度
 12. 共同研究（宇宙航空研究開発機構）、「宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成（第 5 回実験）と精密立体構造の解析」、代表、平成 23 年度～平成 24 年度
 13. 共同研究（宇宙航空研究開発機構）、「宇宙環境を利用した高品質タンパク質結晶生成（第 6 回実験）と精密立体構造の解析」、代表、平成 24 年度～平成 25 年度

教育活動 -中川 敦史-

【7-1:現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）
修士課程：8 名（うち外国人留学生 0 名）
学部生：1 名（うち外国人留学生 0 名）
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：6 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）
2011 年度 博士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）
2010 年度 博士課程：7 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）
2009 年度 博士課程：10 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：12 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：10 名（うち外国人留学生 1 名）、修士号：8 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4:2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 4 名
2012 年度 5 名
2011 年度 7 名
2010 年度 7 名
2009 年度 4 名
2008 年度 6 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー「蛋白質科学入門Ⅰ」（分担：毎年）、基礎セミナー「蛋白質科学入門Ⅱ」（分担：毎年）、先端教養「生命を担う物質-蛋白質」（08, 10, 12）、専門教養「化学概論」（分担：11-12）
理学研究科高分子科学専攻：情報高分子科学（分担：06-）
理学研究科生物科学専攻：生物科学特論Ⅳ（分担：2 年に 1 度）
生命機能研究科：基礎化学Ⅱ（分担：毎年）、基礎化学実習（分担：毎年）

3-1 教授

【9:学外での教育活動】

1. 京都大学大学院理学研究科、平成 19 年度, 21 年度, 23 年度大学院 (集中講義)

社会貢献 -中川 敦史-

【10-1:論文査読】

Science, Protein Science, J. Mol. Biol. Biosci. Biotech. Biochem. Proteins, J. Appl. Cryst. J. Biochem., Acta Cryst. Sect. D, Int. J. Pharm., J. Synchrotron Rad., Biochim. Biophys. Res. Comm., Biochim. Biophys. Acta: Proteins Proteomics

【10-2:雑誌の編集者等】

J. Biochem. Associate editor, 2012-現在

【11-1:所属学会】

日本結晶学会、日本生物物理学会、日本生化学会、日本放射光学会、日本化学会、日本蛋白質科学会、British Crystallographic Association、American Crystallographic Association、Protein Society

【11-2:学会の役員、委員】

日本結晶学会 (評議員、01-07, 08-)、PF 懇談会 (運営委員、02-11)、日本生物物理学会 (委員、03-04、13-14)、日本蛋白質科学会 (理事、04-08、11-、副会長、09-10) 日本放射光学会 (会計幹事、05-06)、Crystallographic Computing Commission of the International Union of Crystallography (Commission member、05-08、11-13、Consultant、08-11)、日本生化学会 (評議員、05-)、Asian Crystallographic Association (Council member、08-13)、PF-ユーザソシエーション (運営委員、12-)、SPRING-8 利用者懇談会 (評議員、10-11)、SPRING-8 ユーザー協同体 (評議員、12-)、SPRING-8 利用者懇談会利用促進委員会 (委員長、10-11)、SPRING-8 ユーザー協同体利用委員会 (委員長、12-)

【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会科学研究費補助金第一段審査委員 (06-07)

日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員 (08-09)

二国間交流事業 共同研究・セミナー、特定国派遣研究者及び平成 21 年度日仏交流促進事業 (SAKURA) 書面審査委員 (08)

【13:データベース等の運営】

Protein Data Bank (Group for PDB Database Curation, Group Leader)

【14-1:国際会議】

1. 国際会議、International Conference on Structural Genomics 2013 - Structural Life Science (ICSG2013-SLS), Jun. 29-Aug. 1, 2013, Sapporo, Japan. 組織委員
2. 国際会議、4th International Symposium on Diffraction Structural Biology 2013 (ISDSB2013), May 26-29, 2013, Nagoya, Japan. 組織委員
3. 国際会議、XXI Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, Aug. 23-31, 2008, Osaka, Japan. 組織委員
4. 国際会議、XXI Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, Aug. 23-31, 2008, Osaka, Japan. 組織委員
5. 国際会議、「膜蛋白質研究国際フロンティア国際シンポジウム」、2008 年 3 月 22 日

【14-2:国内会議】

1. 国内会議、SPRING-8 シンポジウム、2013 年 9 月 7-8 日、世話人
2. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2013 年 5 月 13-15 日、世話人
3. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第 3 回神経科学と構造生物学の融合、2012 年 10 月 4-5 日、世話人
4. 国内会議、SPRING-8 シンポジウム、2012 年 8 月 25-26 日、世話人
5. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2012 年 5 月 14-15 日、世話人
6. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第 2 回神経科学と構造生物学の融合、2011 年 11 月 21-22 日、世話人
7. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2011 年 2 月 14-15 日、世話人

3-1 教授

日、世話人

8. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 神経科学と構造生物学の融合、2010年10月28-29日、世話人
9. 国内会議、蛋白質研究所セミナー バクテリオファージ研究の可能性と課題、2010年9月9-10日、世話人
10. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 蛋白質の機能－構造相関解明のための精密構造解析とその方法～水素原子から細胞まで～、2010年10月6-7日、世話人
11. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2010年2月2-3日、世話人
12. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 蛋白質結晶学の最前線、2009年12月7-9日、世話人
13. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第5回プロテオミクス・構造生物学講演会、2009年11月2-3日、世話人
14. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2009年2月23-24日、世話人
15. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 第5回プロテオミクス・構造生物学講演会、2009年1月30-31日、世話人
16. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 生体超分子構造解析ビームラインワークショップ、2008年2月18-19日、世話人
17. 国内会議、蛋白質研究所セミナー 脳科学に於けるプロテオミクスと構造生物学の現状と将来展望、2008年1月13日、世話人

学内、所内活動 -中川 敦史-

【15:学内、所内委員など】

先端科学技術共同研究センター運営委員会委員 (03-04)、開放講座運営委員会委員 (03-05)、先端科学イノベーションセンター運営委員会委員 (04-08)、中之島講座運営委員会委員 (07-08)、生命科学・生命工学研究推進機構企画推進室員 (07-08)、低温センター運営委員会委員 (07-08)、アプレンティス独立支援委員会委員 (08-現在)、春日丘ハウス運営委員会委員 (10-11)

評価委員会委員 (04-07)、発明委員会委員 (03-04)、要覧編集委員長 (07-10)、広報委員会委員 (08-現在)、ネットワーク運用管理委員会委員 (09-現在)、共通施設運営委員会委員長 (11-現在)

【16:その他、特筆すべき活動】

1. CCP4 Workshop in Osaka、2010年11月8日-11月12日
2. 日本結晶学会講習会「蛋白質結晶構造解析の基礎と実際」、2009年11月25-26日
3. Crystallographic Computing School 「Kyoto 2008」、2008年8月18-23日

3-1 教授

3-1-1 中村 春木

職位：教授

所属：蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター蛋白質情報科学研究室、蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター蛋白質データベース開発研究室（兼任）、理学研究科化学専攻（兼任）、同生物科学専攻（兼任）、生命機能研究科生命理工学講座（兼任）

【研究課題】 蛋白質情報科学および蛋白質計算科学アプローチによる蛋白質の構造機能
相関研究

【研究内容】

1. 蛋白質立体構造データベース(PDB)の構築と運営：wwPDB (worldwide PDB) 設立メンバーの一員として、米国 RCSB-PDB、欧州 EBI-PDBe、および NMR データベースの BMRB と協力し、生体高分子構造データベースの維持・管理を継続して進め、新たなサービスを開発する。
2. バイオインフォマティクス研究：蛋白質間相互作用における構造的な解析を進め、複合体構造を予測する CAPRI コンテストに参加して方法論を成熟させる一方、蛋白質機能部位の網羅的比較研究によって蛋白質機能の分類・予測を行う。
3. 蛋白質の分子シミュレーション計算による構造・機能研究：蛋白質および蛋白質・基質複合体の自由エネルギー地形をシミュレーションによって得る。また、量子化学(QM)と古典力学(MM)の連成計算を含む分子シミュレーション計算プログラムを高度化し、蛋白質活性部位の電子状態に対する計算を実施して、詳細な機能解析を進める。

【2012-2013 年度の成果】

1. 蛋白質立体構造データベース(PDB)の構築と運営：日本蛋白質構造データバンク (PDBj) を継続的に運営し、サービスの高度化と RDF 等を用いたデータベース統合化を進めた。2011 年度に JST に設立されたバイオサイエンスデータベースセンター(NBDC: National Bioscience Database Center)から、PDBj の活動を継続的に支援されることができた。
2. バイオインフォマティクス研究：配列から構造を通じた機能推定の仕組みを高度化し、ホモロジーモデルを構築する web サービス (Spanner) や複合体構造モデリングを行うサービス (SurFit) を稼働させて CAPRI コンテストに参加する一方、蛋白質機能部位の網羅的比較研究により蛋白質機能の分類・予測を行った。
3. 蛋白質の分子シミュレーション計算による構造・機能研究：マルチカノニカル分子動力学計算によって自由エネルギー地形を精度良く計算し、天然変性蛋白質の構造構築原理を解析したり、蛋白質間相互作用を解析することができた。長距離相互作用である静電相互作用を短距離の相互作用に繰り込む新しい手法を開発し、GPGPU 上で稼働させて巨大蛋白質複合体のダイナミクスの研究を行った。さらに、QM/MM および QM/MD 連成計算プログラムの並列化をさらに進め、次世代スーパーコンピュータ用のプログラム (コード名：platypus) として開発し、蛍光タンパク質や酵素の機能解析に適用した。また、計算が複雑な金属蛋白質中のヘムや鉄イオン・クラスターの酸化還元状態における電子構造の解析を行った。

【今後の展望と自己評価】

PDBj の活動については、wwPDB のメンバーとしての国際協力と、NBDC との連携をさらに進める。情報科学を利用してセマンティックス・ウェブの枠組みの中で、他の様々なデータベースと統合し、配列から構造を通して機能を推定・解析するシステムのパイプラインを確立して web で公開する。分子シミュレーション計算では、低分子と蛋白質および蛋白質同士の結合自由エネルギー計算手法を確立し、分子間相互作用の定量化を図る。リボスクレアーゼ等の酵素反応や光合成蛋白質の電子移動に対する計算を実施し、蛋白質の機能解析を進める。ベトナムやマレーシア等アジアを中心とする海外や若手の研究者の育成も継続的に進める。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Mashimo T., Fukunishi Y., Kamiya N., Takano Y., Fukuda I., Nakamura H., Molecular dynamics simulations accelerated by GPGPU for biological macromolecules with a non-Ewald scheme for electrostatic interactions. **J. Chem. Theory Comput.** in press, 2013. accepted on 5 November 2013.
2. Lensink M. F., Moal I. H., Bates P. A., Kastiris P. L., Melquiond A. S. J., Karaca E., Schmitz C., van Dijk M., Bonvin A. M. J. J., Eisenstein M., Jiménez-García B., Grosdidier S., Solernou A., Pérez-Cano L., Pallara C., Fernández-Recio J., Xu J., Muthu P., Kilambi K. P., Gray J. J., Grudin S., Derevyanko G., Mitchell J. C., Wieting J., Kanamori E., Tsuchiya Y., Murakami Y., Sarmiento J., Standley D. M., Shirota M., Kinoshita K., Nakamura H., Chavent M., Ritchie D. W., Park H., Ko J., Lee H., Seok C., Shen Y., Kozakov D., Vajda S., Kundrotas P. J., Vakser I. A., Pierce B. G., Hwang H., Vreven T., Weng Z., Buch I., Farkash E., Wolfson H. J., Zacharias M., Qin S., Zhou H.-Z., Huang S.-Y., Zou X., Wojdyla J. A., Kleantous C., Wodak S. J., Blind prediction of interfacial water positions in CAPRI. **PROTEINS** in press, 2013. accepted on 26 September 2013, DOI 10.1002/prot.24439.
3. Dasgupta B., Nakamura H., Kinjo A. R., Rigid-body motions of interacting proteins dominate multi-specific binding of Ubiquitin in a shape-dependent manner. **PROTEINS** in press, 2013. accepted on 9 July 2013, DOI: 10.1002/prot.24371.
4. Kita M., Nakamura H., Takano Y., Density functional study of the phosphate diester hydrolysis of RNA in RNA/DNA hybrid by RNase HI. **Molecular Physics** in press, 2013. accepted on 25 June 2013, DOI:10.1080/00268976.2013.820854.
5. Moretti R., Fleishman S. J., Agius R., Torchala M., Bates P. A., Kastiris P. L., Rodrigues J. P. G. K. M., Trellet M., Bonvin A. M. J. J., Cui M., Rooman M., Gillis D., Dehouck Y., Moal I., Romero-Durana M., Perez-Cano L., Pallara C., Jimenez B., Fernandez-Recio J., Flores S., Pacella M., Kilambi K. P., Gray J. J., Popov P., Grudin S., Esquivel-Rodríguez J., Kihara D., Zhao N., Korkin D., Zhu X., Demerdash O. N. A., Mitchell J. C., Kanamori E., Tsuchiya Y., Nakamura H., Lee H., Park H., Seok C., Sarmiento J., Liang S., Teraguchi S., Standley D. M., Shimoyama H., Terashi G., Takeda-Shitaka M., Iwadata M., Umeiyama U., Beglov D., Hall D. R., Kozakov D., Vajda S., Pierce B. G., Hwang H., Vreven T., Weng Z., Huang Y., Li H., Yang X., Ji X., Liu S., Xiao Y., Zacharias M., Qin S., Zhou H.-X., Huang S.-Y., Zou X., Velankar S., Janin J., Wodak S. J., Baker D., Community-wide evaluation of methods for predicting the effect of mutations on protein-protein interactions. **PROTEINS** 81, 1980-1987, 2013.
6. Arakawa T., Kamiya N., Nakamura H., Fukuda I., Molecular dynamics simulations of a double-stranded DNA in an explicit solvent model with zero-dipole summation method. **PLoS One** 8, e76606, 2013.
7. Murakami Y., Kinoshita K., Kinjo A. R., Nakamura H., Exhaustive comparison and classification of ligand-binding surfaces in proteins. **Protein Science** 22, 1379-1391, 2013.
8. Sato J., Kozaki K., Handa S., Ikeda T., Saka R., Tomizuka K., Nishiyama Y., Okumura T., Hirai S., Ohno T., Ohta M., Date S., Nakamura H., Protein Experimental Information Management System (PREIMS) Based on Ontology: Development and Applications. **IPSJ Trans. Bioinfo.** 6, 9-17, 2013.
9. Higo J., Umezawa K., Nakamura H., A virtual-system coupled multicanonical molecular dynamics simulation: Principles and applications to free-energy landscape of protein-protein interaction with an all-atom model in explicit solvent. **J. Chem. Phys.** 138, 184106, 2013.
10. Fukunishi Y., Nakamura H., Improved estimation of protein-ligand binding free energy by using ligand-entropy and mobility of water molecules. **Pharmaceuticals** 6, 604-622, 2013.
11. Kamioka T., Sohya S., Wu N., Maki T., Matsuda T., Ikegami T., Nakamura H., Kuroda Y., Extraction of Recombinant Protein from Escherichia coli by Using a Novel Cell Autolysis Activity of VanX. **Analytical Biochemistry** 439, 212-217, 2013.
12. Kamiya N., Fukuda I., Nakamura H., Application of zero-dipole summation method to molecular dynamics simulations of a membrane protein system. **Chem. Phys. Lett.** 568-569, 26-32, 2013 (Editor's Choice).
13. Ueda K., Yamanaka S., Nakata K., Ehara M., Okumura M., Yamaguchi K., Nakamura H., Linear Response Function Approach for the Boundary Problem of QM/MM Methods. **Int. J. Quant. Chem.** 113, 336-341, 2013.
14. Dasgupta B., Nakamura H., Kinjo A. R., Counterbalance of ligand- and self-coupled motions characterizes multispecificity of ubiquitin. **Protein Science** 22, 168-178, 2012.
15. Fukunishi Y., Nakamura H., Statistical Estimation of the Protein-Ligand Binding Free Energy Based On Direct Protein-Ligand Interaction Obtained by Molecular Dynamics Simulation. **Pharmaceuticals** 5, 1063-1078, 2012.
16. Fukuda I., Kamiya N., Yonezawa Y., Nakamura H., Simple and Accurate Scheme to Compute Electrostatic Interactions: Zero-dipole Summation Technique for Molecular System and Application to Bulk Water. **J. Chem. Phys.** 137, 054314, 2012.
17. Kinjo A. R., Nakamura H., GIRAF: a method for fast search and flexible alignment of ligand binding interfaces in proteins at atomic resolution. **Biophysics** 8, 79-94, 2012.
18. Yamasaki H., Nakamura H., Electron density based interaction energy estimation of the special pair in the photosynthetic reaction center. **Chem. Phys. Lett.** 536, 129-135, 2012.
19. Koizumi K., Shigeta Y., Okuyama O., Nakamura H., Takano Y., Coordination effects on the electronic structure of

- the Cu_A site of cytochrome *c* oxidase. **Chem. Phys. Lett.** 531, 197-201, 2012.
20. Kinjo A. R., Nakamura H., Composite Structural Motifs of Binding Sites for Delineating Biological Functions of Proteins. **PLoS ONE** 7, e31437, 2012.
 21. Umezawa K., Ikebe J., Takano M., Nakamura H., Higo J., Conformational Ensembles of An Intrinsically Disordered Protein pKID with and without a KIX Domain in Explicit Solvent Investigated by All-Atom Multicanonical Molecular Dynamics. **Biomolecules**, 2, 104-121, 2012.
 22. Yamanaka S., Kanda K., Saito T., Kitagawa K., Kawakami T., Ehara M., Okumura M., Nakamura H., Yamaguchi K. Does B3LYP correctly describe magnetism of manganese complexes with various oxidation numbers and various structural motifs? **Chem. Phys. Lett.** 519-520, 134-140, 2012.
 23. Kinjo A. R., Suzuki H., Yamashita R., Ikegawa Y., Kudou T., Igarashi R., Kengaku Y., Cho H., Standley D. M., Nakagawa A., Nakamura H., Protein Data Bank Japan (PDBj): maintaining a structural data archive and resource description framework format. **Nucleic Acids Research** 40, D453-D460, 2012.
 24. Fleishman S. J., Whitehead T. A., Strauch E.-M., Corn J. E., Qin S., Zhou H.-X., Mitchell J. C., Demerdash O. N. A., Takeda-Shitaka M., Terashi G., Moal I. H., Li X., Bates P. A., Zacharias M., Park H., Ko J.-S., Lee H., Seok C., Bourquard T., Bernauer J., Poupon A., Azé J., Soner S., Ovali S. K., Ozbek P., Tal N. B., Haliloglu T., Hwang H., Vreven T., Pierce B. G., Weng Z., Pérez-Cano L., Pons C., Fernández-Recio J., Jiang F., Yang F., Gong X., Cao L., Xu X., Liu B., Wang P., Li C., Wang C., Robert C. H., Guharoy M., Liu S., Huang Y., Li L., Guo D., Chen Y., Xiao Y., London N., Itzhaki Z., Schueler-Furman O., Inbar Y., Potapov V., Cohen M., Schreiber G., Tsuchiya Y., Kanamori E., Standley D. M., Nakamura H., Kinoshita K., Driggers C. M., Hall R. G., Morgan J. L., Hsu V. L., Zhan J., Yang Y., Zhou Y., Kastitis P. L., Bonvin A. M. J. J., Zhang W., Camacho C. J., Kilambi K. P., Sircar A., Gray J. J., Ohue M., Uchikoga N., Matsuzaki Y., Ishida T., Akiyama Y., Khashan R., Bush S., Fouches D., Tropsha A., Esquivel-Rodríguez J., Kihara D., Stranges P. B., Jacak R., Kuhlman B., Huang S.-Y., Zou X., Wodak S. J., Janin J., Baker D., Community-wide assessment of protein-interface modeling suggests improvements to design methodology. **J. Mol. Biol.**, 414, 289-302, 2011.
 25. Wada M., Kanamori E., Nakamura H., Fukunishi Y., Selection of in-silico drug screening results for G-protein-coupled receptors by using universal active probe. **J. Chem. Inf. Model.**, 51, 2398-2407, 2011.
 26. Takano Y., Shigeta Y., Koizumi K., Nakamura H., Electronic Structures of the Cu₂S₂ Core of the Cu_A Site in Cytochrome *c* Oxidase and Nitronous Oxide Reductase. **Int. J. Quantum Chem.**, 112, 208-218, 2011.
 27. Fukunishi Y., Mizukoshi Y., Takeuchi K., Shimada I., Takahashi H., Nakamura H., Protein-ligand docking guided by ligand pharmacophore-mapping experiment by NMR. **J. Mol. Graph. Model.**, 31, 20-27, 2011.
 28. Dasgupta B., Nakamura H., Kinjo A. R., Distinct Roles of Overlapping and Non-overlapping Regions of Hub Protein Interfaces in Recognition of Multiple Partners. **J. Mol. Biol.** 411, 713-727, 2011.
 29. Higo J., Nishimura Y., Nakamura H., A Free-Energy Landscape for Coupled Folding and Binding of an Intrinsically Disordered Protein in Explicit Solvent from Detailed All-Atom Computations. **J. Ame. Chem. Soc.**, 133, 10448-10458, 2011.
 30. Fukunishi Y., Nakamura H., Definition of drug-likeness for compound affinity. **J. Chem. Inf. Model.**, 51, 1012-1016, 2011.
 31. Fukuda I., Yonezawa Y., Nakamura H., Molecular dynamics scheme for precise estimation of electrostatic interaction via zero-dipole summation principle. **J. Chem. Phys.**, 134, 164107, 2011.
 32. Lis M., Kim T., Sarmiento J. J., Kuroda D., Dinh H. V., Kinjo A. R., Amada K., Devadas S., Nakamura H., Standley D. M., Bridging the gap between single-template and fragment based protein structure modeling using Spanner. **Immunome Res.**, 7, 1-8, 2011.
 33. Yonezawa Y., Fukuda I., Kamiya N., Shimoyama H., Nakamura H., Free Energy Landscapes of Alanine Dipeptide in Explicit Water Reproduced by the Force-Switching Wolf Method. **J. Chem. Theory Comput.**, 7, 1484-1493, 2011.
 34. Kanda K., Yamanaka S., Saito T., Umeda Y., Kawakami K., Shen J.-R., Kamiya N., Okumura M., Nakamura H., Yamaguchi K., Labile electronic and spin states of the CaMn₄O₅ cluster in the PSII system refined to the 1.9 Å X-ray resolution. UB3LYP computational results. **Chem. Phys. Lett.**, 506, 98-103, 2011.
 35. Ikebe J., Umezawa K., Kamiya K., Sugihara T., Yonezawa Y., Takano Y., Nakamura H., Higo J., Theory for trivial trajectory parallelization of multicanonical molecular dynamics and application to a polypeptide in water. **J. Comput. Chem.** 32, 1286-1297, 2011.
 36. Yonezawa Y., Standley D. M., Nakamura H., Degree of Pyramidality Governs the Height and Peak position of the Free-Energy-Barrier for the cis-trans Isomerization of N-Methylacetamide. **Chem. Phys. Lett.** 503, 139-144, 2011.
 37. Takano Y., Yonezawa Y., Fujita Y., Kurisu G., Nakamura H., Intrinsic Electronic Structures of the Novel [4Fe-4S] Cluster Found in Dark-operative Protochlorophyllide Oxidoreductase (DPOR). **Chem. Phys. Lett.** 503, 296-300, 2011.
 38. Shimoyama H., Nakamura H., Yonezawa Y. Simple and effective application of the Wang-Landau method for multicanonical molecular dynamics simulation. **J. Chem. Phys.** 134, 024109, 2011.
 39. Yonezawa Y., Shimoyama H., Nakamura H., Multicanonical Molecular Dynamics Simulations Combined with MetaDynamics for the Free Energy Landscape of a Biomolecular System with High Energy Barriers. **Chem. Phys. Lett.** 501, 598-602, 2011.
 40. Patil A., Nakai K., Nakamura H., HitPredict: a database of quality assessed protein-protein interactions in 9 species.

- Nucleic Acids Research** 39, D744-D749, 2011.
41. Kanamori E., Igarashi S., Osawa M., Fukunishi Y., Shimada I., Nakamura H., Structure determination of a protein assembly by amino acid selective cross-saturation. **PROTEINS** 79, 179-190, 2011.
 42. Ikebe J., Standley D. M., Nakamura H., Higo J., Ab initio simulation of a 57-residue protein in explicit solvent reproduces the native conformation in the lowest free-energy cluster. **Protein Science**, 20, 187-196, 2011.
 43. Fukunishi Y., Nakamura H., Prediction of ligand-binding sites of proteins by the probe-docking binding-site finding (ProbeSite) method. **Protein Science**, 20, 95-106, 2011.
 44. Shiga D., Nakane D., Inomata T., Funahashi Y., Masuda H., Kikuchi A., Oda M., Noda M., Uchiyama S., Fukui K., Kanaori K., Tajima K., Takano Y., Nakamura H., Tanaka T. Creation of a Type 1 Blue Copper Site within a de Novo Coiled-coil Protein Scaffold. **J. Am. Chem. Soc.** 132, 18191-18198, 2010.
 45. Shimoyama H., Yonezawa Y., Nakamura H., Enhanced free-energy calculation using multi-scale simulation. **J. Chem. Phys.**, 133, 135101, 2010.
 46. Kinjo A. R., Yamashita R., Nakamura H., PDBj Mine: design and implementation of relational database interface for Protein Data Bank Japan, **Database**, 2010, baq021, 2010.
 47. Patil A., Kinoshita K., Nakamura H., Domain distribution and intrinsic disorder in hubs in the human protein-protein interaction network. **Protein Science**, 19, 1461-1468, 2010.
 48. Murakami Y., Spriggs R., Nakamura H., Jones S., PiRaNhA: a server for the computational prediction of RNA-binding residues in protein. **Nucleic Acids Research** 38, W412-W416, 2010.
 49. Fukunishi Y., Ono K., Orita M., Nakamura H., Selection of in-silico drug screening result by using universal active probes (UAPs). **J. Chem. Inf. Model.**, 50, 1233-1240, 2010.
 50. Kinjo A. R., Nakamura H., Geometric similarities of protein-protein interfaces at atomic resolution are only observed within homologous families: An exhaustive structural classification study, **J. Mol. Biol.**, 399, 526-540, 2010.
 51. Umezawa K., Morikawa R., Nakamura H., Higo J., Solvent flow patterns fluctuating largely around a protein and correlation with solvent density fluctuations: a molecular dynamics study. **J. Chem. Phys.** 132, 155103, 2010.
 52. Mashimo T., Fukunishi Y., Orita M., Katayama N., Fujita S., Nakamura H., Quantitative analysis of aggregation-solubility relationship by in-silico solubility prediction. **Int. J. High Throughput Screening**, 2010, 99-107, 2010.
 53. Oda M., Kitai A., Murakami A., Nishimura M., Ohkuri T., Abe Y., Ueda T., Nakamura H., Azuma T., Evaluation of the conformational equilibrium of reduced hen egg lysozyme by antibodies to the native form. **Arch. Biochem. Biophys.** 494, 145-150, 2010.
 54. Standley D. M., Yamashita R., Kinjo A.R., Toh H., Nakamura H., SeSAW: balancing sequence and structural information in protein function mapping. **Bioinformatics** 26, 1258-1259, 2010.
 55. Takano Y., Nakamura H., Electronic structures of heme a of cytochrome c oxidase in the redox states –Charge density migration to the propionate groups of heme a-. **J. Comput. Chem.** 31, 954-962, 2010.
 56. Yamanaka S., Nishihara S., Nakata K., Yonezawa Y., Okumura M., Takada T., Nakamura H., Yamaguchi K., Resonating coupled-cluster CI approach to Ion-radical systems: Comparison with the unrestricted coupled-cluster approach. **Int. J. Quantum Chem.** 109, 3811-3818, 2009.
 57. Shiga D., Nakano D., Inomata T., Masuda H., Oda M., Takano Y., Nakamura H., Mizuno T., Tanaka T., Design of the distorted coordination structure of Cu²⁺ in a de novo designed protein. **Biopolymers** 91, 907-916, 2009.
 58. Takano Y., Nakamura H., Density functional study of roles of porphyrin ring in electronic structures of heme. **Int. J. Quantum Chem.** 109, 3583-3591, 2009.
 59. Takano Y., Koizumi K., Nakamura H., Theoretical studies of the magnetic couplings and the chemical indices of the biomimetic models of oxyhemocyanin and oxytyrosinase. **Inorganica Chim Acta** 362, 4578-4584, 2009.
 60. Fukunishi Y., Mitomo D., Nakamura H., Protein–Ligand Binding Free Energy Calculation by the Smooth Reaction Path Generation (SRPG) Method. **J. Chem. Inf. Model.** 49, 1944–1951, 2009.
 61. Sugihara T., Higo J., Nakamura H., Parallelization of Markov Chain Generation and its Application to the Multicanonical Method. **J. Phys. Soc. Jpn.** 78, 074003, 2009.
 62. Apostolov R., Yonezawa Y., Standley D. M., Kikugawa G., Takano Y., Nakamura H., Membrane attachment facilitates ligand access to active site in Monoamine oxidase A. **Biochemistry** 48, 5864-5873, 2009.
 63. R. V. Spriggs R. V., Murakami Y., Nakamura H., Jones S., Protein function annotation from sequence, PiRaNhA: prediction of specific RNA-binding residues. **Bioinformatics** 25, 1492-1497, 2009.
 64. Higo J., Kamiya N., Sugihara T., Yonezawa Y., Nakamura H., Verifying trivial parallelization of multicanonical molecular dynamics for conformational sampling of a polypeptide in explicit water. **Chem. Phys. Lett.** 473, 326–329, 2009.
 65. Fukunishi Y., Mashimo T., Orita M., Ohno K., Nakamura H., In-silico fragment screening by replica generation (FSRG) method for fragment-based drug design. **J. Chem. Inf. Model.** 49, 925-933, 2009.
 66. Koizumi K., Yamaguchi K., Nakamura H., Takano Y., Hybrid-DFT study on electronic structures of the active site of sweet potato purple acid phosphatase –The origin of stronger antiferromagnetic coupling than other purple acid phosphatase- **J. Phys. Chem. A** 113, 5099-5104, 2009.
 67. Matsushita M., Takeuchi O., Standley D. M., Kumagai Y., Kawagoe T., Miyake T., Sato T., Kato H., Tsujimura T., Nakamura H., Akira S., The CCCH-type zinc finger protein, Zc3h12a, is a ribonuclease essential for controlling immune responses by regulating mRNA decay. **Nature** 458, 1185-1190, 2009.

68. Umezawa K., Ikebe J., Nomizu M., Nakamura H., Higo J., Conformational requirement on peptides to exert laminin's activities and search for protein segments with the laminin's activities. **Biopolymers: Peptide Science** 92, 124-131, 2009.
69. Yonezawa Y., Nakata K., Sakakura K., Takada T., Nakamura H., Intra- and Intermolecular Interaction Inducing Pyramidalization on both sides of a Proline Di-peptide during Isomerization: an ab Initio QM/MM Molecular Dynamics Simulation Study in explicit water. **J. Am. Chem. Soc.** 131, 4535-4540, 2009.
70. Kinjo A. R., Nakamura H., Comprehensive structural classification of ligand binding motifs in proteins. **Structure** 17, 234-246, 2009.
71. Kuroda D., Shirai H., Kobori M., Nakamura H., Systematic classification of CDR-L3 in antibodies: Implications of the light chain sub-types and the V_L-V_H interface. **PROTEINS** 75, 139-146, 2009.
72. Fukunishi Y., Nakamura H., A new method for in-silico drug screening and similarity search using molecular-dynamics maximum-volume overlap (MD-MVO) method. **J. Mol. Graph. Modelling** 27, 628-636, 2009.
73. Kikugawa G., Apostolov R., Kamiya N., Taiji M., Himeno R., Nakamura H., Yonezawa Y., Application of MDGRAPE-3, a special purpose board for molecular dynamics simulations, to periodic biomolecular systems. **J. Comput. Chem.** 30, 110-118, 2009.
74. Date S., Nozaki K., Nakamura H., Sakoda S., Shimojo S., A grid-aware access control mechanism in a clinical database for Parkinson's disease research and diagnosis. **IPSJ Trans. Bioinfo.** 1, 42-52, 2008.
75. Fukuda I., Yonezawa Y., Nakamura H., Consistent molecular dynamics scheme applying the Wolf summation for calculating electrostatic interaction of particles. **J. Phys. Soc. Jpn.** 77, 114301, 2008.
76. Tsuchiya Y., Nakamura H., Kinoshita K., Discrimination between biological interfaces and crystal-packing contacts. **Comput. Biol. Chem.** 1, 99-113, 2008.
77. Yamasaki H., Takano Y., Nakamura H., Theoretical investigation of the electronic asymmetry of the special pair cation radical in the photosynthetic type-II reaction center. **J. Phys. Chem. B** 112, 13923-13933, 2008.
78. Kuroda D., Shirai H., Kobori M., Nakamura H., Structural classification of CDR-H3 revisited: a lesson in antibody modeling. **PROTEINS** 73, 608-620, 2008.
79. Standley D. M., Toh H., Nakamura H., Functional annotation by sequence-weighted structure alignments: Statistical analysis and case studies from the Protein 3000 structural genomics project in Japan. **PROTEINS** 72, 1333-1351, 2008.
80. Kinjo A. R., Nakamura H., Nature of protein family signatures: Insights from singular value analysis of position-specific scoring matrices. **PLoS ONE** 3, e1963, 2008.
81. Markley J. L., Ulrich E. L., Berman H. M., Henrick K., Nakamura H., Akutsu H., BioMagResBank (BMRB) as a partner in the Worldwide Protein Data Bank (wwPDB): new policies affecting biomolecular NMR depositions. **J. Biomol. NMR** 40, 153-155, 2008.
82. Fukunishi Y., Nakamura H., Improvement of protein-compound docking scores by using amino-acid sequence similarities of proteins. **J. Chem. Inf. Model.** 48, 148-156, 2008.
83. Fukunishi Y., Nakamura H., Prediction of protein-ligand complex structure by docking software guided by other complex structures. **J. Mol. Graph. Model.** 26, 1030-1033, 2008.
84. Henrick K., Feng Z., Bluhm W. F., Dimitropoulos D., Doreleijers J. F., Dutta S., Flippen-Anderson J. L., Ionides J., Kamada C., Krissinel E., Lawson C. L., Markley J. L., Nakamura H., Newman R., Shimizu Y., Swaminathan J., Velankar S., Ory J., Ulrich E. L., Vranken W., Westbrook J., Yamashita R., Yang H., Young J., Yousufuddin M., Berman H. M., Remeidation of the protein data bank archive. **Nucleic Acids Research** 36, D426-D433, 2008.
85. Kamiya N., Yonezawa Y., Nakamura H., Higo J., Protein-inhibitor flexible docking by a multicanonical sampling: Native complex structure with the lowest free energy and a free-energy barrier distinguishing the native complex from the others. **PROTEINS** 70, 41-53, 2008.

【1-2: 代表的な論文】

1. Kamiya N., Fukuda I., Nakamura H., Application of zero-dipole summation method to molecular dynamics simulations of a membrane protein system. **Chem. Phys. Lett.** 568-569, 26-32, 2013 (Editor's Choice).
2. Fukuda I., Kamiya N., Yonezawa Y., Nakamura H., Simple and Accurate Scheme to Compute Electrostatic Interactions: Zero-dipole Summation Technique for Molecular System and Application to Bulk Water. **J. Chem. Phys.** 137, 054314, 2012.
3. Kanamori E., Igarashi S., Osawa M., Fukunishi Y., Shimada I., Nakamura H., Structure determination of a protein assembly by amino acid selective cross-saturation. **PROTEINS** 79, 179-190, 2011.
4. Kamiya N., Higo J., Nakamura H., Conformational transition states of beta-hairpin peptide between the ordered and disordered conformations in explicit water. **Protein Science** 11, 2297-2307, 2003.
5. Nakajima N., Higo J., Kidera A., Nakamura H., Free energy landscapes of peptides by enhanced conformational sampling. **J. Mol. Biol.** 296, 197-216, 2000.

【1-3: 英文総説】

1. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., How community has shaped the Protein Data Bank. **Structure** 21, 1485-1491, 2013.
2. Hagiwara Y., Ohno K., Kamohara M., Takasaki J., Watanabe T., Fukunishi Y., Nakamura H., Orita M., Molecular

3-1 教授

- modeling of vasopressin receptor and in silico screening of V1b receptor antagonists. **Expert Opin Drug Discov.** 8, 951-964, 2013.
3. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., The future of the protein data bank. **Biopolymers**, 99, 218-222, 2012.
 4. Fukuda I., Nakamura H., Non-Ewald methods: Theory and Applications to Molecular Systems. **Biophysical Reviews**, 4, 161-170, 2012.
 5. Kuroda D., Shirai H., Jacobson M. P., Nakamura H., Computer-aided antibody design. **Protein Engineering, Design & Selection**, 25, 507-522, 2012.
 6. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., The Protein Data Bank at 40: Reflecting on the Past to Prepare for the Future. **Structure**, 20, 391-396, 2012.
 7. Higo J., Ikebe J., Kamiya N., Nakamura H., Enhanced and effective conformational sampling of protein molecular systems for their free energy landscapes. **Biophysical Reviews**, 4, 27-44, 2012.
 8. Patil A., Kinoshita K., Nakamura H., Structural properties of hubs in protein-protein interaction networks. **Int. J. Mol. Sci.**, 11, 1930-1943, 2010.
 9. Yamanaka S., Nishihara S., Nakata K., Yonezawa Y., Kitagawa Y., Kawakami T., Okumura M., Takada T., Nakamura H., Yamaguchi K., Instability in chemical bonds: UNO CASCC, Resonating UCC and Approximately projected UCC methods to quasi-degenerate electronic systems. in "**Recent Progress in Coupled Cluster Methods**, (P. Carsky et al. eds.)" Springer-Verlag, 573-603, 2010.
 10. Berman H. M., Kleywegt G. J., Nakamura H., Markley J. L., Burley S. K., Safeguarding the integrity of protein archive. **Nature** 463, 425, 2010.
 11. Standley D. M., Kinjo A. R., Kinoshita K., Nakamura H., Protein structure databases with new Web services for structural biology and biomedical research. **Brief. Bioinformatics** 9, 276-285, 2008.

【1-4: 邦文総説】

1. ビッグデータ時代に向けた Protein Data Bank (PDB)の取り組み, 中村春木, 生物物理, 53, 44-46, 2013.
2. 蛋白質計算科学のさらなる発展を目指して: 次世代スーパーコンピュータによるヘテロでダイナミックな蛋白質の電子構造解, 米澤康滋, 山中秀介, 中村春木, 生産と技術, 62, 89-91, 2010.
3. 創薬バリューチェーンのインシリコ技術を利用した阻害剤開発の試み, 井上豪, 松村浩由, 安達宏昭, 森勇介, 高野和文, 村上聡, 福西快文, 中村春木, 木下誉富, 仲西功, 南方聖司, 三上義明, 佐久間俊広, 北島正人, 福岡良忠, 高田俊和, 坂田恒昭 日本結晶学会誌, 52, 89-94, 2010.
4. 蛋白質の構造から機能推定へ: 構造バイオインフォマティクスによる解析, Standley, D.M., 中村春木 蛋白質核酸酵素, 53, 638-644, 2008.
5. タンパク 3000 プロジェクトの産んだもの: 特集にあたって, 中村春木, 月原富武 蛋白質核酸酵素 53, 597-599, 2008.

【1-5: 著書】

1. (分担執筆) Biomolecular Forms and Functions: A Celebration of 50 years of the Ramachandran Map (Eds. Manju Bansal & N. Srinivasan) "Prediction of Protein-Protein Complex Structures" Kanamori E., Murakami Y., Sarmiento J., Liang S., Standley D. M., Shirota M., Kinoshita K., Tsuchiya Y., Higo J., Nakamura H., pp. 160-172, World Scientific Publishing, 2013.
2. (編集)「計算と生命」講座計算科学, 岩波書店, 2012.
3. (分担執筆) やさしい原理からはいるタンパク質科学実験法: タンパク質のはたらきを知る-分子機能と生体作用-(長谷・高尾・高木編)「タンパク質のデータベースとインフォマティクス」中村春木, pp. 135-165, 化学同人, 2009.
4. (分担執筆、監修) タンパク質計算科学, 神谷成敏, 肥後順一, 福西快文, 中村春木, 共立出版, 2009.
5. (分担執筆) 計算力学シミュレーションハンドブック (日本計算工学会編) 第3章バイオテクノロジー分野, 3.3 節 大規模生体分子 QM/MD 法, 中村春木, pp.148-154, 丸善, 2009.

【2: 受賞歴】(年度関係無し)

平成 25 年大阪大学総長顕彰 (研究部門)
平成 24 年大阪大学総長顕彰 (社会・国際貢献部門)

【3: 招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Computational Prediction and Analysis of Protein-Protein Interactions: Qualitative and Quantitative Approaches, Special Seminar at Academia Sinica, Shanghai, Jan 18, 2013.
2. A new non-Ewald scheme: The zero-dipole summation method and its applications to molecular dynamics simulations for homogeneous and inhomogeneous biomolecular systems, National Symposium on Frontiers of

3-1 教授

- Biophysics, Biotechnology & Bioinformatics and 37th Annual Meeting of Indian Biophysical Society, University of Mumbai, India, Jan 14, 2013.
3. Prediction of protein-protein complex structures, International Conference on Biomolecular Forms and Functions, Indian Institute of Science, Bangalore, India, Jan 10, 2013.
 4. Intrinsically Disordered Proteins and Development of Corresponding Drugs (Plenary Lecture), Computer Aided Drug Design 2011, Penang-Malaysia, December 5, 2011.
 5. PDBj: Protein structural database and query system for protein functions, International CD and Bioinformatics Conference, Warwick University, UK, December 3, 2010.
 6. Bioinformatics and computational approaches to structural features in protein interactions for *in-silico* drug development. The 1st international conference on frontiers of regenerative medicine and biomedical science. Jinan University, Guangzhou, China, May 14, 2010.
 7. Electronic structures of biological molecules with their dynamic environments. International Conference on Physics Biology Interface (ICPBI-2009) Saha Institute of Nuclear Physics, Kolkata, India, December 15, 2009.
 8. Bioinformatics and computational approaches to structural features in protein-protein interactions. Bose Institute Seminar, Kolkata, India, December 16, 2009.
 9. Prediction of function and protein-protein interaction by structural bioinformatics approach. IISc Seminar, Indian Institute of Science, Bangalore, India, December 17, 2009.
 10. Protein functional annotation from pattern recognition for 3D structures: Similarity search of protein folds, local atomic arrangements, and molecular surfaces with physicochemical properties. Key Note Lecture of 3rd IAPR International Conference on Pattern Recognition in Bioinformatics (PRIB 2008), Novotel St Kilda, Melbourne, Australia, October 15, 2008.
 11. Tutorials for PDBj search tools, EMBO Workshop, EMBL-EBI, UK, September 26, 2008.
 12. Development of Protein Structure Databases and their Applications to Functional Annotation", PRICPS 2008, Cairns Convention Center, Australia, June 23, 2008.
 13. Validation and Integration of Protein 3D Structure Information, PepCon2008, Shenzhen, China, April 22, 2008.

【3-2:講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. シンポジウム「ゲノム情報 (1D) から蛋白質の動的構造情報 (4D) へ」日本学術会議公開シンポジウム, 2013 年 9 月 17 日, 日本学術会議講堂, 東京
2. シンポジウム「蛋白質計算科学の進展」第 3 回ソフトな物工の未来を考える会, 2013 年 7 月 6 日, かずさアカデミアホール, 千葉
3. シンポジウム「Prediction of Protein-Protein Interactions: Structural Approaches」The 2nd HD Physiology International Symposium, 2013 年 6 月 28 日: 丸の内 MY PLAZA ホール, 東京
4. シンポジウム「SGDD による GPCR に対する非ペプチド性アゴニストの開発」第 12 回 プロテインモールド関西情報交流セミナー, 2013 年 3 月 5 日, 千里ライフサイエンスセンター, 大阪
5. シンポジウム「生命科学における情報科学・計算科学」第 6 回三大学連携シンポジウム, 2013 年 2 月 22 日, 神戸大学統合研究拠点, 神戸
6. シンポジウム「Drug Development for a GPCR with in-silico screening」Nagoya symposium, 2013 年 1 月 24 日, 名古屋大学豊田講堂, 名古屋
7. ワークショップ「蛋白質の自由エネルギー地形」スーパーコンピューターWS2012, 2012 年 1 月 25 日, 分子科学研究所, 岡崎
8. シンポジウム「高速計算機シミュレーションによる生体機能解析へのアプローチ」主催、第 49 回日本生物物理学会年会、2011 年 9 月 16 日、兵庫県立大学、姫路
9. シンポジウム「大量データと大規模計算機による蛋白質の分子シミュレーション」第 8 回大阪大学医工学情報連携シンポジウム、2011 年 7 月 6 日、大阪大学銀杏会館、大阪
10. シンポジウム「大量データと大規模計算機による蛋白質の構造・機能解析」「蛋白質研究法 先進計測・解析技術の新展開」第 10 回日本蛋白質科学会年会 2010 年 6 月 16 日, 札幌コンベンションセンター、札幌
11. シンポジウム「生体高分子の電子構造解析: スーパーコンピューティングへ向けて」主催、「原子構造から電子構造の解析へ」第 47 回日本生物物理学会年会 2009 年 10 月 31 日, アスティとくしま、徳島
12. 生化学手勉強会「構造バイオインフォマティクス入門: 何ができるか? どう使うのか?」2009 年 8 月 29 日, 神戸セミナーハウス、神戸
13. Workshop Organizer "Structural modeling of proteins: Principle and application to an ion channel." The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, 2009 年 7 月 29 日, 国立京都国際会館、京都
14. シンポジウム「統合データベースプロジェクト: データベースが拓くこれからのライフサイエンス」主催、「蛋白質構造データバンク事業と国際的な展開」2009 年 6 月 12 日, 東京大学武田ホール、東京
15. シンポジウム「統合 DB のインパクトと将来への期待」主催、日本生物物理学会第 46 回年会 2008 年 12 月 4 日, 福岡国際会議場, 福岡

3-1 教授

16. Structural Bioinformatics Analysis and Prediction of Protein Interactions, 中村春木:蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座国際シンポジウム, 2008 年 1 月 28 日, 東京大学大学院薬学研究科, 東京
17. ライフサイエンスデータベース統合に関する各省の取組と今後に向けたパネルディスカッション, 中村春木:総合科学技術会議・科学技術連携施策群「生命科学の基礎・基盤連携群シンポジウム・ライフサイエンスデータベース統合への取組」2008 年 11 月 29 日, 浜離宮朝日ホール, 東京

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

- 2013 年度 口頭発表件数:1 件、ポスター発表件数:14 件
2012 年度 口頭発表件数:1 件、ポスター発表件数:21 件
2011 年度 口頭発表件数:2 件、ポスター発表件数:12 件
2010 年度 口頭発表件数:2 件、ポスター発表件数:16 件
2009 年度 口頭発表件数:3 件、ポスター発表件数:23 件
2008 年度 口頭発表件数:3 件、ポスター発表件数:10 件
2007 年度 口頭発表件数:2 件、ポスター発表件数:7 件
2006 年度 口頭発表件数:3 件、ポスター発表件数:23 件
2005 年度 口頭発表件数:1 件、ポスター発表件数:37 件

【4:新聞報道】

1. 「新薬候補 IT で発見」、読売新聞、2012 年 9 月 3 日、創薬加速プログラム研究におけるペプチド・ミメティックスの紹介
2. 「NEDO、医薬品候補探索を効率化する「IT 創薬」の基盤技術を開発・実証「IT 創薬」実用化へ」、日本経済新聞電子版、2012 年 5 月 21 日、創薬加速プログラム研究成果の紹介

【5:特許】

1. 特許名「複数の分布を同時に生成する決定論的方式によるサンプリングシミュレーション装置」、発明者:福田育夫、中村春木、登録番号:4654385 号、登録日:2010 年 1 月 7 日、出願国:日本

【6:取得研究費】

科研費

1. 科学研究費補助金(新学術領域研究(研究領域提案型)計画研究班)「計算・情報科学による転写サイクルにおける情報変換機構の解明」代表、平成 2012-2016 年度
2. 科学研究費助成事業(基盤研究(B))「動的構造に基づく定量的な蛋白質間相互作用システムの計算・情報科学研究」代表、平成 2011-2013 年度
3. 科学研究費助成事業(挑戦的萌芽研究)「蛋白質の分子動力学計算のための高次構造に依存する新規力場関数の開発と検証」代表、平成 2011-2012 年度
4. 科学研究費補助金(基盤研究(B))「構造インタラクトームの計算・情報科学による研究」代表、平成 2008-2010 年度
5. 科学研究費補助金(特定領域研究)公募研究「分子シミュレーション支援による生体超分子複合体の構造機能相関の理論的研究」分担、2006-2010 年度

委託研究

1. 研究題目:蛋白質構造データベースの国際的な構築と統合化、代表者:中村春木、学内分担者:藤原敏道、相手先機関:科学技術振興機構・バイオサイエンスデータベースセンター、ライフサイエンスデータベース統合推進事業「統合化推進プログラム」、2011~2013 年度
2. 研究題目:情報プラットフォームの構築運用、代表者:菅原秀明(国立遺伝学研究所)、学内分担者:中村春木、相手先機関:文部科学省「ターゲットタンパク研究」、2007~2011 年度
3. 研究題目:生体高分子生化学的機能解析のための分子計算技術の開発、代表者:茅 幸二(理化学研究所)、学内分担者:中村春木、相手先機関:文部科学省「次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発」、2007~2012 年度
4. 研究題目:蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座・蛋白質計算科学講座、代表者:嶋田一夫(東京大学大学院薬学研究科)、学内分担者:中村春木、相手先機関:新エネルギー・産業技術総合開発機構「NEDO プロジェクトを核とした人材育成、産学連携等の総合的展開」、2007~2013 年度
5. 研究題目:In-silico Structural Interactome Study Based on Structural Genomics、代表者:中村春木、学内分担者:中村春木、相手先機関:科学技術振興機構戦略的国際科学技術協力推進事業、2005~2008 年度
6. 研究題目:蛋白質構造データベースの国際的な構築と高度化(PDBj)、代表者:中村春木、学内分担者:中

3-1 教授

村春木、相手先機関：科学技術振興機構バイオインフォマティクス推進事業、2006～2010 年度

7. 研究題目：周辺蛋白質の電子伝達系への影響を記述するための分子力場法計算プログラムの開発、代表者：高田俊和（理化学研究所）、学内分担者：中村春木、相手先機関：科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業(CREST)「マルチスケール・マルチフィジックス現象の統合シミュレーション」、2005～2008 年度

その他民間等との共同研究

1. 研究題目：ITを活用したタンパク質の構造情報に基づく創薬基盤ツールの開発、代表者：嶋田一夫（東京大学大学院薬学研究科教授）、分担課題名：革新的 *in silico* シミュレーション／スクリーニングソフトウェアの開発、学内分担者：中村春木、相手先機関：次世代天然物化学技術研究組合、2013-2017 年度
2. 研究題目：抗体創薬基盤技術としての合理的抗体設計手法の開発、学内分担者：中村春木、相手先機関：アステラス製薬株式会社、2012-2014 年度
3. 研究題目：蛋白質間相互作用構造予測技術に関する研究、学内分担者：中村春木、相手先機関：パナソニック株式会社、2009-2012 年度
4. 研究題目：創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発、代表者：嶋田一夫（東京大学大学院薬学研究科教授）、分担課題名：高精度 *in silico* スクリーニング等のシミュレーション技術開発、学内分担者：中村春木、相手先機関：バイオ産業情報化コンソーシアム (JBIC)、2007-2012 年度
5. 研究題目：Antibody Informatics による抗体医薬品創製手法の開発、学内分担者：中村春木、相手先機関：アステラス製薬株式会社、2007-2012 年度
6. 研究題目：G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) モデルによるバーチャルスクリーニングと構造最適化のための方法論の開発、学内分担者：中村春木、相手先機関：日本臓器製薬株式会社、2010 年度

教育活動 -中村 春木-

【7-1:現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）

修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2：2012 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）

2011 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）

2010 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）

2009 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）

2008 年度 博士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3：2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：5 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：5 名（うち外国人留学生 2 名）

【7-4：2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 9 名

2012 年度 9 名

2011 年度 7 名

2010 年度 9 名

2009 年度 8 名

2008 年度 10 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミ (04-, 分担)、現代生命科学の基礎「生命と蛋白質」(04-, 3 名で分担、2 年毎)

学部（理学部生物科学科）：生物情報科学 (04-, 2 名で分担)

大学院（理学研究科生物科学専攻）：基礎生物情報科学 (04-, 2 名で分担)、生物科学特論 IV (04-, 分担、2 年毎)

大学院（理学研究科化学専攻）：生体分子動的解析学 (04-, 4 名で分担、毎年)

大学院（生命機能研究科）：基礎化学 (04-, 分担)、基礎化学実習 (04-, 分担)

3-1 教授

大学院（基礎工学研究科）：蛋白質計算科学（08-, 3～4名で分担）

大学院（臨床医工学融合研究教育センター）：生体システム情報学（04-10, 分担）

【9: 学外での教育活動(出張講義など)】

1. 情報・システム研究機構、2007年1月～2013年度（ライフサイエンス統合データベースセンター客員教授）
2. 国立遺伝学研究所、2013年度10月～（特任教授）
3. 理化学研究所和光研究所、2013年11月～（客員研究員）

その他の学外での教育活動

1. セミナー：日本生物物理学会第51回年会ランチョンセミナー、講演者、2013年10月28日、京都国際会議場
2. セミナー：日本結晶学会2013年日本結晶学会年会ランチョンセミナー、講演者、2013年10月13日、熊本大学
3. セミナー：日本蛋白質学会第13回年会ランチョンセミナー、講演者、2013年6月12日、鳥取大学
4. セミナー：日本結晶学会2012年日本結晶学会年会ランチョンセミナー、講演者、2012年10月26日、東北大学
5. 一般講演会：PDB データバンク：蛋白質のかたちが支える生命科学と創薬への応用、講演者、2012年10月13日、大阪梅田ハートンホール
6. セミナー：日本生物物理学会第50回年会ランチョンセミナー、講演者、2012年9月20日、名古屋大学
7. セミナー：日本蛋白質学会第12回年会ランチョンセミナー、講演者、2012年6月20日、名古屋大学
8. セミナー：名古屋大学集中講義「インシリコ創薬概論」、講演者、2012年6月12日、名古屋大学
9. セミナー：平成23年度日本結晶学会年会ランチョンセミナー、講演者、2011年11月25日、北海道大学
10. セミナー：日本生物物理学会第49回年会ランチョンセミナー、講演者、2011年9月16日、兵庫県立大学
11. セミナー：日本蛋白質科学会第11回年会ランチョンセミナー、講演者、2011年6月7日、千里万博
12. 公開講座：日本蛋白質科学会第11回年会 PDBj 講習会、主催者、2011年6月6日、大阪大学銀杏会館
13. 公開講座：DDBJing 講習会（23）& PDBj 講習会 in 長浜、主催者、2011年1月17, 18日、長浜バイオ大学
14. セミナー：InCoB2010: 9th International Conference on Bioinformatics ランチョンセッション、講演者、2010年9月27日、早稲田大学
15. 公開講座：第48回日本生物物理学会年会 PDBj 講習会、主催者、2010年9月21, 22日、東北大学
16. セミナー：日本生物物理学会第48回年会ランチョンセミナー、講演者、2010年9月20日、東北大学
17. 公開講座：ライフサイエンス・データベース講習会 in 名大、主催者、2010年8月9-10日、名古屋大学情報文化学部棟
18. セミナー：第10回日本蛋白質科学会年会ランチョンセミナー、講演者、2011年6月16日、札幌コンベンションセンター
19. The 9th China-Japan-Korea Bioinformatics Training Course and Bioinformatics Symposium（日韓中バイオインフォマティクストレーニングコース）、講演者、2010年4月21日、上海、Shanghai Institutes for Biological Sciences Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China
20. PDBj 講習会 in 東大駒場キャンパス、主催者、2009年8月7日、東京大学駒場キャンパス
21. PDBj 講習会 in 中之島、主催者、2008年3月3日、大阪大学・中之島センター
22. 蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座（07-）「蛋白質計算科学講座」、@大阪大学バイオ関連多目的研究施設（基礎講座2回、基礎実習3回、応用講義3回、応用実習3回）、@東京大学大学院薬学研究科（集中講義2日間、国際シンポジウム1回、合同講義1回）（07-08年）、@京都大学大学院理学研究科（集中講義1日間）（09年）、主催者、NEDOによる委託研究

社会貢献 -中村 春木-

【10-1: 論文査読】

JACS, J. Mol. Biol., J. Phys. Chem., Bioinformatics, BMC-Bioinformatics, Proteins, Protein Science, Biophysical Reviews

【10-2: 雑誌の編集者等】

Biophysical Reviews (12-); Protein Engineering, Design and Screening (04-); Biophysics (05-); 蛋白質核酸酵素 (00-09); Journal of Structural and Functional Genomics (06-); Briefings in Bioinformatics (08-10)

3-1 教授

【11-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本物理学会、日本蛋白質科学会、日本分子生物学会、高分子学会、Protein Society

【11-2:学会の役員、委員】

日本蛋白質科学会理事(07-10)、会長 (12-13) ; Protein Research Communication 委員(PRC : 蛋白質研究者および一般社会人を結ぶメーリングリスト) (事務局 01-05); 日本生物物理学会 (委員、08-09, 11-13) (会誌編集委員長、12-13) ; バイオスーパーコンピューティング研究会 (会長(09-12) ; Protein Society (Council member(12-13)); APPA (Asia Pacific Protein Science Association) (Steering Committee (11-13))

【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会審査員 (科研費 1 段委員, DC1, DC2, PD) (04-)

日本学術振興会審査員 (最先端・次世代研究開発支援プログラム審査委員会委員) (10)

独立行政法人科学技術振興機構 (CREST「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」研究領域評価委員) (05-)

独立行政法人科学技術振興機構・さがけ「構造生命科学」研究領域アドバイザー (12-)

文部科学省次世代スーパーコンピュータ戦略委員会委員 (08-10)

文部科学省 HPCI 戦略プログラム推進委員会委員 (10-)

独立行政法人医薬基盤研究所・基礎的研究評価委員会専門委員 (06-)

その他

情報・システム研究機構 (ライフサイエンス統合データベース) ; 情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 (運営委員 04-) ; 情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 (DNA データ研究利用委員会委員、03-11) ; 九州大学生体防御医学研究所多階層生体防御システム研究拠点運営委員会 (委員、10-) ; 特定非営利活動法人バイオグリッドセンター関西 (副理事長、04-) ; 加藤記念研究助成 (候補者選考委員) (09-)

【13:データベース等の運営】

1) PDBj の運営 (01-)

- ・データ登録数 : 累積 95,113 件(2013 年 10 月末), 2011 年 年間登録数 1,816 件、2012 年 1887 件、2013 年 1652 件 (1 月~10 月)

- ・アクセス数 : 検索結果ページ (Summary page) (他のデータベースからも個々の蛋白質情報として直接 jump される) <http://www.pdbj.org/>, 公開日 : 2004 年 2 月

検索回数状況 : 2006 年度 330,141 回, 2007 年度 1,098,531 回, 2008 年度 2,850,190 回, 2009 年度 4,478,508 回, 2010 年度 13,705,048 回, 2011 年度 24,592,177 回, 2012 年度 30,653,164 回, 2013 年度 (4-9 月) 47,334,232 回

データファイルのダウンロード数 : 2006 年度 6,142,469, 2007 年度 8,660,074, 2008 年度 18,913,247 件, 2009 年度 16,495,882 件, 2010 年度 26,299,437 件, 2011 年度 33,861,275 件, 2012 年度 22,788,917 件、2013 年度 (4-9 月) 24,624,116 件

2) PDBj-BMRB ウェブサイト (02-) (<http://bmr.bprotein.osaka-u.ac.jp/>)

- ・データ登録数 : 累積 6,920 件, 2008 年度年間登録数 182 件, 2009 年度年間登録数 98 件, 2010 年度年間登録数 278 件 (2011 年度以降は藤原敏道教授が実施)

- ・アクセス数 : 2009 年度 21579 回、2010 年度 18,269 回 (2011 年度以降は藤原敏道教授が実施)

3) CSD ケンブリッジ結晶構造データベースの運営 (99-) (<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/csd/>)

- ・データ蓄積量 : 527,005 件

- ・契約ライセンス数 177 件 (うちサーバ登録者 62 件)

4) myPresto ページ(<http://presto.protein.osaka-u.ac.jp/myPresto4/>)の運営(08-)

- ・NEDO「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」にて開発した薬物ドッキングおよび分子動力学計算用ソフトウェア myPresto のダウンロード・サービスを運営

- ・アクセス数 : プログラムのダウンロード回数累積 : 2,131 件 (国内)、298 件 (海外)

5) 文部科学省「ターゲットタンパク研究プログラム・情報プラットフォームの構築運用」にて開発した実験プロトコルをオントロロジー化し、データベースとして整理・公開 (一部は内部のみ) (<http://preims.pdbj.org/preims/>) (08-)

- ・データ登録数 : 391 件 (2009 年度からの累積、公開)

- ・放射光施設における実験結果データ総計 1,723 件 (2011 年度からの累積、非公開)

3-1 教授

【14-1:国際会議】

1. IFreC・蛋白研合同国際セミナー "Multilevel Systems Biology: Genomes, Structures, and Networks"、2011年11月16-17日、免疫学フロンティア研究センター、大阪大学、オーガナイザー
2. 蛋白研セミナー "New Era of Biosimulations with Supercomputers", 2011年3月4日、蛋白質研究所、大阪大学、オーガナイザー
3. Workshop "Structural modeling of proteins: Principle and application to an ion channel." The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, 2009年7月29日、国立京都国際会館、京都、オーガナイザー
4. 日英合同シンポジウム "Japan-UK Symposium on Protein Informatics toward Interactome Analysis. 2008年9月1日、千里中央、大阪、オーガナイザー
5. JST-BIRD International Workshop・蛋白質研究所セミナー "Computational and experimental approaches to protein interactions and complexes", 2008年2月29日-3月1日、大阪大学蛋白質研究所、世話人
6. 蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座国際シンポジウム, 2008年1月28日、東京大学大学院薬学研究科、世話人

【14-2:国内会議】

1. 蛋白質研究所セミナー「ビッグデータ時代に向けた医療データベース・医療と生命科学データベースの連携」、2013年3月8日、大阪大学中之島センター、世話人
2. 第49回日本生物物理学会年会シンポジウム「高速計算機シミュレーションによる生体機能解析へのアプローチ」、第49回日本生物物理学会年会、2011年9月16日、兵庫県立大学、オーガナイザー
3. 蛋白質研究所セミナー「ワークショップ：分子シミュレーションと細胞内ネットワーク解析の実際」、2011年3月5日、大阪大学蛋白質研究所、世話人
4. 第10回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「蛋白質間相互作用の計算・情報科学」2010年6月16日、札幌コンベンションセンター、札幌、オーガナイザー
5. 蛋白質研究所セミナー「ペタスケールの生体分子シミュレーション」、2010年1月26-27日、横浜市立大学鶴見キャンパス、世話人
6. 第47回日本生物物理学会年会シンポジウム「生体高分子の電子構造解析：スーパーコンピューティングへ向けて」2009年10月31日、アスティとくしま、徳島、オーガナイザー
7. 蛋白質研究所セミナー「蛋白質のバイオスーパーコンピューティング」、2009年3月13-14日、大阪大学蛋白質研究所、世話人
8. 第46回日本生物物理学会年会シンポジウム「動き出したライフサイエンス統合データベース」、2008年12月4日、福岡国際会議場、オーガナイザー

学内、所内活動 -中村 春木-

【15:学内、所内委員など】

筆頭副所長 (12-) ; 附属プロテオミクス総合研究センター(センター長、06-11); 理事補佐 (12-) ; 総合計画室 (室員、10-11); 中ノ島センター公開講座運営委員(08-11); 総合学術博物館運営委員会(委員、06-11); サイバメディアセンター高性能計算機システム委員会(委員、02-11); 臨床医工学融合研究教育センター運営委員会 (委員、08-11); 情報システム推進委員会(委員、06-11); 先端科学イノベーションセンター運営委員会 (委員、10-) ; 所内情報ネットワーク運用管理委員会(委員長、10-11); 所内「共同利用・共同研究」委員会 (委員長、10-11)

【16:その他、特筆すべき活動】

1. 文部科学省次世代スーパーコンピュータ戦略委員会委員 (08-10)、文部科学省 HPCI 戦略プログラム推進委員会委員 (10-)、および文部科学省 HPCI 戦略プログラム分野1分野マネージャ (11-) として、主に戦略機関分野1 (生命系) の京コンピュータ利用について施策案のとりまとめに協力。
2. 文部科学 HPCI 計画推進委員会・今後の HPCI 計画推進のあり方に関する検討ワーキンググループ (12-) および文部科学省 HPCI プログラム推進委員会委員 (12-) として、国内の次々世代 (ポスト「京」) スーパーコンピュータ利用のありかたとその方針について議論し、施策案のとりまとめに協力。
3. 独立行政法人産業技術総合研究所(AIST) 臨海副都心センター・バイオメディシナル情報研究センター (BIRC)タンパク質構造情報解析チーム・チームリーダー (07-13) として、NEDO による創薬創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発を推進。
4. 独立行政法人理化学研究所次世代計算科学研究開発プログラム運営委員会委員 (06-12)および同研究所計算科学研究機構設立準備・研究主幹 (非常勤) (09-10) として、同研究所が開発中の次世代スーパーコンピュータの運営に協力。
5. 内閣府ライフサイエンス PT 統合 DB タスクフォース委員 (08-10)として、国内のライフサイエンス関連データベースの統合化の道筋について議論し、施策案のとりまとめに協力。

3-1 教授

3-1-1 2 長谷 俊治

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 生体反応統御研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】葉緑体のレドックス代謝の生理学的、生化学的、構造生物学的研究

【研究内容】

植物の独立栄養機能を分子レベルで理解してその制御機構を解明する研究は、ポストゲノムやプロテオミクス時代の基礎植物科学の重要課題であると認識されている。本研究は、光合成の同化機能を司る酵素・蛋白質群の構造・機能研究の知見を植物個体レベルに適用して、プラスチドのレドックス代謝の制御機構を明らかにすることを目指している。これまでに、炭素・窒素・硫黄の無機物同化の代謝ネットワークの酵素群と電子キャリアーの構造を基盤に、新しい分子装置の *in vitro* での機能評価と各種形質転換植物の作出を目指してきた。この構造・機能情報を深化させると共に、取得した代謝系の駆動状況を解析し生理的状況下での作動原理を明らかにして、レドックス代謝の基礎と応用の両側面を視野に入れた研究に発展させる。

【2012-2013 年度の成果】

炭素・窒素・硫黄の無機物同化の代謝ネットワークの酵素群やそれに還元力を供給する電子伝達複合体の構造と機能をこれまで明らかにしているの、さらにそれを進めると共に、*in vitro* での機能評価を視野に入れた研究を進めた。

- (1) プラスチド内のレドックスカスケードの基盤となるフェレドキシン (Fd) と Fd:NADPH 酸化還元酵素 (FNR) の複合体形成および FNR のチラコイド膜結合性を規定している領域を部位特異的な改変と X 線結晶構造解析により明らかに、それぞれの分子の生理機能について、炭素・窒素同化能力の観点から植物体全体について解析を進めた。
- (2) 非光合成型の Fd および FNR を別々にノックダウンした株を作製しつつある。ノックダウン度合いの検討から目立った表現型が認められないが、植物個体として葉緑体と非光合成プラスチドの補完機能の仕組みがあるとの仮説を立て、亜硝酸に依存した成長に差異がある表現型を観察した。
- (3) シアノバクテリア由来と高等植物由来の Fd は亜硝酸還元酵素 (NiR) と相互作用力が大きく異なり、この差異は静電的相互作用力以外の因子が関係していることを突き止めた。NiR の部位特異的な変異体を用いて Fd との相互作用を解析した。
- (4) 亜硫酸還元酵素 (SiR) と Fd との複合体形成を ITC や NMR により解析し、熱力学的観点から分子間相互作用を考察した。
- (5) グルタミン合成酵素やグルタミン酸合成酵素の構造の決定に取り組み、特に Fd とグルタミン酸合成酵素との複合体の構造解析に成功した。
- (6) アスパラギン合成酵素の構造や発現機構の解析を進め、窒素同化の初期産物としてのグルタミンとアスパラギンの代謝特性を明らかにするため、組織免疫解析を行いアスパラギン合成酵素が師管伴細胞で発現していることを明らかにした。

【今後の展望と自己評価】

上記の課題に対する研究活動の特色は、これまで蛋白質研究所内の多くの研究部門との共同体制で行われてきており、十分実績のある生化学的、構造生物学的な物質レベルでの精密な知見を基盤とするところにある。エネルギー・代謝ネットワークを解析するにあたり、研究対象を代謝の一過程を触媒する酵素そのものだけではなく生理的により重要な動的な機能構造体としてのマシナリーに着目しているところが重要である。多機能電子キャリアーである Fd が植物の物質同化ネットワークのいくつものマシナリーの共通部品として用いられている意義と必然性はなにか、前項に記述した一定比率の炭素、窒素、硫黄の同化が達成するための植物細胞構築の基本原則ともいえるべき植物科学の命題に対して分子レベルのユニークな答えが提出できるものと考えている。レドックス蛋白質の欠失や量が顕著に低下した変異植物株が多数得られているが、それらの光合成やレドックス代謝系の個体レベルでの解析方法の確立がまだ不十分である。この領域にはまだ経験が浅いので、今後重点的に実験系の整備と開発に力をつぎ込む必要があると判断している。国内外の植物生理学を専門とする研究者との共同研究も視野に入れる。

研究活動 -長谷 俊治-

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Kimata-Arigo Y., Kubota-Kawai H., Lee Y. -H., Muraki N., Ikegami T., Kurisu G., and Hase T. (2013) Concentration-dependent oligomerization of cross-linked complexes between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 434, 867-872
2. Gaufichon L., Masclaux-Daubresse C., Tcherkez G., Reisdorf-Cren M., Sakakibara Y., Hase T., Clément G., Avice J. C., Grandjean O., Marmagne A., Boutet-Mercey S., Azzopardi M., Soulay F., and Suzuki A. (2013) Arabidopsis thaliana ASN2 encoding asparagine synthetase is involved in the control of nitrogen assimilation and export during vegetative growth. **Plant Cell Environ.** 36, 328-342
3. Rahman M. M., Nakanishi N., Sakamoto Y., Hori H., Hase T., Park S-Y., and Tsubaki M. (2013) Roles of conserved Arg72 and Tyr71 in the ascorbate-specific transmembrane electron transfer catalyzed by *Zea mays* cytochrome b561. **J. Biosci. Bioeng.** 115,497-506
4. Liauw P., Mashiba T., Kopczak M., Wiegand K., Muraki N., Kubota H., Kawano Y., Ikeuchi M., Hase T., Rögner M., and Kurisu G. (2012) Cloning, expression, crystallization and preliminary X-ray studies of the ferredoxin-NAD(P)⁺ reductase from the thermophilic cyanobacterium *Thermosynechococcus elongatus* BP-1. **Acta Crystallographica Section F**, 68, 1048-1051,
5. Altmann B., Twachtman M., N. Muraki N., Voss I., Okutani S., Kurisu G., Hase T., and Hanke G.T. (2012) N-terminal structure of maize ferredoxin:NADP⁺ reductase determines recruitment into different thylakoid membrane complexes. **Plant Cell**, 24, 2979-2991
6. Sakakibara Y., Kimura H., Iwamura A., Saitoh T., Ikegami T., Kurisu G., and Hase T. (2012) A new structural insight into differential interaction of cyanobacterial and plant ferredoxins with nitrite reductase as revealed by NMR and X-ray crystallographic studies. **J Biochem.** 151, 483-492
7. Shinmura K., Muraki N., Yoshida A., Hase T., and Kurisu G. (2012) Crystallization and preliminary X-ray studies of an electron-transfer complex of ferredoxin and ferredoxin-dependent glutamate synthase from the cyanobacterium *Leptolyngbya boryana*. **Acta Crystallographica Section F**, 68, 483-492
8. Lee Y.-H., Ikegami T., Standley D.M., Sakurai K., Hase T., and Goto Y. (2011) Binding energetics of ferredoxin-NADP⁺ reductase with ferredoxin and its relation to function. **ChemBioChem**, 12, 2062-2070
9. Bowsher C.G., Eyres L.M., Gummadova J.O., Hothi P., McLean K. J., Munro A. W., Scrutton N. S., Hanke G. T., Sakakibara Y., and Hase T. (2011) Identification of N-terminal regions of wheat leaf ferredoxin NADP⁺ oxidoreductase important for interactions with ferredoxin. **Biochemistry**, 50, 1778-1787
10. Voss I., Goss T., Murozuka E., Altman B., McLean K.J., Rigby S.E.J., Munro A.W., Scheibe R., Hase T., and Hanke G.T. (2011) FdC1, a novel ferredoxin protein capable of alternative electron partitioning, increases in conditions of acceptor limitation at PSI. **J. Biol. Chem.** 286, 50-59
11. Hanke G.T., Satomi T., Shinmura K., Takao T., and Hase T. (2011) A screen for potential ferredoxin electron transfer partners uncovers new, redox dependent interactions. **Biochim. Biophys. Acta**, 1814, 366-374
12. Kimata-Arigo Y., Sakakibara Y., Ikegami T., and Hase T. (2010) Electron transfer of site-specifically cross-linked complexes between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. **Biochemistry**, 49, 10013-10023
13. Nakanishi N., Rahman M., Sakamoto Y., Takigami T., Kobayashi K., Hori H., Hase T., Park S-Y., and Tsubaki M. (2009) Importance of conserved Lys83 residue of *Zea mays* cytochrome b561 for ascorbate-specific transmembrane electron transfer as revealed by site-directed mutagenesis studies. **Biochemistry**, 48, 10665-10678
14. Terauchi AM., Lu SF., Zaffagnini M., Tappa S., Hirasawa M., Tripathy JN., Knaff DB., Farmer PJ, Lemaire SD., Hase T., and Merchant SS. (2009) Pattern of expression and substrate specificity of chloroplast ferredoxins from *Chlamydomonas reinhardtii*. **J. Biol. Chem.** 284, 25867-25878
15. Sekine K., Sakakibara Y., Hase T., and Sato N. (2009) A novel variant of ferredoxin-dependent sulfite reductase having preferred substrate specificity for nitrite in *Cyanidioschyzon merolae*. **Biochem J.** 423, 91-98
16. Hanke GT. and Hase T. (2008) Variable photosynthetic roles of two leaf type ferredoxins in Arabidopsis, as revealed by RNA interference. **Photochem. Photobiol.** 84, 1302-1309
17. Valadier M-H., Yoshida A., Grandjean O., Morin H., Kronenberger J., Boutet S., Raballand A., Hase T., Yoneyama T., and Suzuki A. (2008) Implication of the glutamine synthetase-glutamate synthase pathway in conditioning the amino acid metabolism in bundle sheath and mesophyll cells of maize leaves. **FEBS J.** 275, 3193-3206
18. Hanke G.T., Endo T., Satoh F., and Hase T. (2008) Altered photosynthetic electron channeling into cyclic electron flow and nitrite assimilation in a mutant of ferredoxin:NADP(H) reductase. **Plant Cell Environ.** 31, 1017-1028

【1-2 : 代表的な論文】

1. Altmann B., Twachtman M., N. Muraki N., Voss I., Okutani S., Kurisu G., Hase T., and Hanke G.T. (2012) N-terminal structure of maize ferredoxin:NADP⁺ reductase determines recruitment into different thylakoid

3-1 教授

membrane complexes. **Plant Cell**, 24, 2979-2991

2. Kurisu G., Kusunoki M., Katoh E., Yamazaki T., Teshima K., Onda Y., Kimata-Arigo Y. and Hase T. (2001) Structure of the electron transfer complex between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. **Nature Struct. Biol.**, 8, 117-121
3. Akashi T., Matsumura T., Ideguchi T., Iwakiri K., Kawakatsu T., Taniguchi I. and Hase T. (1999) Comparison of the electrostatic binding sites on the surface of ferredoxin for two ferredoxin-dependent enzymes, ferredoxin-NADP⁺ oxidoreductase and sulfite reductase. **J. Biol. Chem.**, 274, 29399-29405
4. Sakakibara H., Watanabe M., Hase T. and Sugiyama T. (1991) Molecular cloning and characterization of complementary DNA encoding for ferredoxin dependent glutamate synthase in maize leaf. **J. Biol. Chem.**, 266, 2028-2035
5. Fukuyama K., Hase T., Matsumoto S., Tsukihara T., Katsube Y., Tanaka N., Kakudo M., Wada K. and Matsubara H. (1980) Structure of *S. platensis* (2Fe-2S) ferredoxin and evolution of chloroplast-type ferredoxins. **Nature**, 286, 522-524

【1-3：英文総説】

なし

【1-4：邦文総説】

1. フェレドキシンとフェレドキシン:NADP⁺還元酵素の調製と生化学的解析. 榊原由紀子、長谷俊治 (2008) ; 光合成研究法、低温科学 67, 215-222

【1-5：著書】

1. タンパク質科学実験法③ タンパク質のはたらきを知る (2009) ; 長谷俊治、高尾敏文。高木淳一 編集、化学同人
2. タンパク質科学実験法② タンパク質をみる (2009) ; 長谷俊治、高尾敏文、高木淳一 編集、化学同人
3. タンパク質科学実験法① タンパク質をつくる一抽出・精製と合成 (2008) ; 長谷俊治、高尾敏文、高木淳一 編集、化学同人
4. タンパク質の分離と精製. 長谷俊治、高橋康弘 (2008) ; タンパク質科学実験法① タンパク質を創る一抽出・精製と合成、長谷俊治、高尾敏文、高木淳一編 2-30、化学同人

【2：受賞歴】

なし

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Molecular machineries for photosynthetic assimilation in ferredoxin-dependent redox metabolisms. Toshiharu Hase, 1st Congress of Indonesian Protein Society, July 6-7, 2012, Jember, Indonesia
2. Molecular recognition of Fd and Fd-dependent proteins. Toshiharu Hase, Daniel I. Arnon Centennial Symposium, January 7-10, 2010, Asilomar, California
3. Structural basis for redox cascades in chloroplasts and nonphotosynthetic plastids, Toshiharu Hase, Chloroplast Biology, September 25-26, 2008, Taipei

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 植物葉緑体のレドックスネットワークの分子基盤と光合成機能の制御、岡崎統合バイオサイエンスセンター10周年記念シンポジウム、2011年2月10-12日、岡崎
2. フェレドキシンからの電子分配のダイナミクス、長谷俊治、学術創成シンポジウム、光合成研究の道標-現在地と地平の先-、2009年7月10日、京都

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：4件
2012年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件
2011年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件
2010年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：5件

3-1 教授

2009 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：3 件

2008 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件

【4：新聞報道】

なし

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科研費

1. 基盤研究 (B)「植物のレドックス代謝を駆動する蛋白質群の弱い分子間相互作用の包括的解析」、代表、平成 24 年度～27 年度
2. 挑戦的萌芽研究「グルタミン合成酵素の新奇基質認識機構の解明による除草剤耐性植物の創出」、代表、平成 23 年度～24 年度
3. 基盤研究 (B)「蛋白質の原子構造情報を活用した植物のレドックス代謝機能の制御」、代表、平成 20 年度～23 年度

それ以外の助成金

なし

教育活動 -長谷 俊治-

【7-1：現在指導している学生数 (13 年度)】

博士課程：1 名 (うち外国人留学生 0 名)

修士課程：5 名 (うち外国人留学生 1 名)

学部生：1 名 (うち外国人留学生 0 名)

研究生：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：1 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：3 名 (うち外国人留学生 1 名)

2011 年度 博士課程：1 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：1 名 (うち外国人留学生 1 名)

2010 年度 博士課程：1 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：1 名 (うち外国人留学生 0 名)

2009 年度 博士課程：0 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：2 名 (うち外国人留学生 0 名)

2008 年度 博士課程：2 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：4 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-3：2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：2 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士号：5 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-4：2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 1 名

2012 年度 1 名

2011 年度 1 名

2010 年度 0 名

2009 年度 0 名

2008 年度 0 名

3-1 教授

【8：担当授業】

共通教育：基礎ゼミ（分担 05-09）、基礎教育科目（分担 07、09）、自然科学実験（分担 08-）、蛋白質科学実験Ⅱ（12-）、先端教養科目「知性への誘い」（11-12）

学部：植物生化学（04-）、生物学文献調査（12-）

大学院：生物科学専攻特論（分担、2年に一度）、蛋白質反応機構学セミナー、蛋白質反応機構学特別セミナー

【9：学外での教育活動】

1. 山梨大学生命環境学部非常勤講師、平成 23 年度、24 年度特別講義（集中）
2. 東京大学大学院理学研究科非常勤講師、平成 22 年度大学院特別講義（集中）

社会貢献 -長谷 俊治-

【10-1：論文査読】

J.Biochem., J.Biol.Chem., Biochemistry, J.Mol.Biol., FEBS J., FEBS Lett., Proc.Natl.Acad. Sci., Biochem.Biophys.Res.Comm., Biochim.Biophys.Acta, Biosci.Biotechnol.Biochem., J.Inorg.Biochem., J.Am.Chem.Soc., Plant Cell Physiol., Plant Physiol., Plant Cell., J.Exp.Bot., Planta, Phytochemistry

【10-2：雑誌の編集者等】

J.Biochem. Associate Editor, 2004-2007

J.Exp.Bot. Handling Editor, 1995-現在

Plant Cell Physiol. Associate Editor, 1998-1999

【11-1：所属学会】

日本生化学会、日本蛋白質科学会、日本植物生理学会、日本農芸化学会、米国植物科学会

【11-2：学会の役員、委員】

日本植物生理学会幹事長（92-93）、同常任評議員（96-97、00-03）、同評議員（05-09）；日本生化学会評議員（93-）、同理事（99-00、06-07）

【12：科研の審査委員など】

さががけ、クレスト領域アドバイザー（12-）、科学研究費委員会専門員（01-02、04-05、08-09、12-13）、特別研究員等審査会専門員及び国際事業委員会書面審査員（06-07）、未来開拓学術推進事業評価委員会評価者（02-03）、特別研究員等審査会委員（98-00）

【13：データベース等の運営】

なし

【14-01：国際会議】

1. 国際会議、1st International Symposium on the Nitrogen Nutrition of Plants、2010 年 7 月 26-30 日、世話人

【14-2：国内会議】

1. 第 84 回日本生化学会大会シンポジウム「レドックス反応システムによる細胞機能制御」2011 年 9 月 21-24 日、世話人
2. 蛋白質研究所セミナー「分子科学と生理学が解き明かす植物の光エネルギー変換の新展開」、2011 年 3 月 9-10 日、世話人

3-1 教授

学内、所内活動 -長谷 俊治-

【15：学内、所内委員など】

所長(10-13)、総長補佐(11)、筆頭副所長(08-09)、財務室委員(06-09)、情報公開・個人情報保護委員会委員(06-08)、入試委員会委員(00-08)、国際交流委員会委員(01-07)、遺伝子情報センター運営委員会委員(04-07)、所内広報委員会委員長(08-09)、所内兼業等委員会(08-09)、所内教員任期性検討委員会委員(04-06)

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-13 藤原 敏道

職位：教授

所属：大阪大学蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室

附属蛋白質解析先端研究センター データベース開発研究室（兼任）（2012年度～）

理学研究科・化学専攻協力講座、生物科学専攻兼任講座

【研究課題】 核磁気共鳴法を用いたタンパク質の構造解析

【研究内容】

生体膜や細胞内にある状態で蛋白質などを構造解析するための NMR 法の開発と応用を行う。これまで NMR シグナル帰属や距離測定を行うための一連の多次元ラジオ波パルス系列を開発し、その応用法を開発している。このために膜貫通蛋白質 pHtrII やハロロドプシンなど調製法が確立している膜蛋白質を対象に、新しい実験法、解析法、同位体標識法を開発しながら、構造解析を行っている。試料調製では、細胞内で蛋白質構造を調べるために、細胞部位特異的な常磁性試薬による細胞局在情報の取得や細胞内での特定蛋白質の同位体標識法を開発している。また、複雑な膜タンパク質に応用するために、NMR バイオインフォマティクス、分子動力学法など計算機化学的な方法を組み合わせて、スペクトルをシミュレーションに基づいて信号帰属と主鎖構造解析を行う方法を開発している。この方法により、NMR に関する高度な専門知識を持たなくても NMR 構造解析が容易にできるようにしている。さらに、固体 NMR 法により原子分解能で複雑な膜蛋白質や蛋白質間相互作用を明らかにするためには、その分解能と感度を革命的に向上させる必要がある。この超高感度化のために強力なテラヘルツ波と極低温技術を必要とする高磁場 DNP 法を実現する装置の開発を行っている。これにより室温 NMR より核スピン分極は 1000 倍以上大きくできる。これら固体 NMR 法の特徴を生かして、細胞内の特定の場所選択的に蛋白質など生体分子の構造を原子分解能で解析している。

【2012-2013 年度の成果】

膜貫通蛋白質 pHtrII やハロロドプシンについては、固体 NMR により主鎖構造解析を行い解析精度を向上させた。また、細胞内にある膜蛋白質の NMR 解析を行い、論文を発表できる段階になった。さらに、高感度化法では DNP 装置を開発して信号強度を約 550 倍増強することに成功した。このためのテラヘルツ波発振装置、極低温プローブなどの性能を向上させた。また、蛋白質のフラグメントデータベースとスペクトルシミュレーションに基づく NMR データ構造解析法を開発し、膜蛋白質、蛋白質でその有効性を確認し、細胞内の蛋白質での構造解析を可能にした。細胞内位置情報を得るための常磁性造影剤利用法を開発した。

【今後の展望と自己評価】

現在の NMR 法の感度・分解能で、もっとも効率的に膜蛋白質の全体構造を決める方法を確立しつつある。この方法論で、分子量 2 万程度まで構造決定ができる。効率的迅速な構造解析のためには、化学シフト以外に距離解析するため NMR 生物情報学を利用したスペクトル解析法を整備する。さらに、原子分解能で膜蛋白質や相互作用を明らかにするためには、その NMR 感度を革命的に向上させる必要がある。このために高磁場 DNP 法を行える装置を開発している。このためテラヘルツ波や極低温を扱う技術は、物理工学の研究者や装置メーカーと共同して新しい原理の装置や実験法を開発し、その成果を共同利用や製品などとして社会に還元する。試料調製は、単一蛋白質作成法 SPP 法など、進んだ方法も導入する。今後、数年間はこの領域で、最先端の成果を出すために研究資源を集中させる。そのために、蛋白質試料調製などについて外部との共同研究体制を作る。これらの研究で成果を積み重ねていく予定であり、NMR 感度の向上や応用などでこの路線に沿って着実に進んでいる。これら成果と、NMR の定量解析能力を応用して、細胞内環境と細胞内での蛋白質構造解析を実現させる。これにより、電子顕微鏡、結晶構造解析、NMR、コンピュータシミュレーションを統合して、細胞の特定な位置で相互作用しながら機能する蛋白質を解明する研究に取り組み始めた。これら研究成果も利用して、蛋白研での NMR 共同利用体制を大きく発展させられる展望がある。

【論文】 (過去 5 年間 08-13 年)

【1-1: 英文論文】

1. Kobayashi, M., Struts, A. V., Fujiwara, T., Brown, M. F. and Akutsu, H. Fluid Mechanical Matching of H⁺-ATP synthase Subunit c Ring with Lipid Membranes Revealed by ²H Solid-State NMR, **Biophys. J.** 94, 4339-4347, 2008.
2. Takahashi, H., Akutsu, H. and Fujiwara, T. A Magic-Angle-Spinning NMR Method for ¹H-¹H Distance Measurement Using Coherent Polarization Transfer in ¹³C-Labeled Organic Solids. **J. Chem. Phys.** 129, 154504, 2008.
3. Takahashi, H., Kainosho, M., Akutsu, H. and Fujiwara, T. ¹H-Detected ¹H-¹H Correlation Spectroscopy of a Stereo-Array Isotope Labeled Amino Acid under Fast Magic-Angle Spinning. **J. Magn. Reson.** 203, 253-256, 2010.
4. Matsuki, Y., Takahashi, H., Ueda, K., Idehara, T., Ogawa, I., Toda, M., Akutsu, M. and Fujiwara, T. Dynamic Nuclear Polarization Experiments at 14.1 T for Solid-State NMR. **Phys. Chem. Chem. Phys.** 12, 5799-5803, 2010.
5. Idehara, T., Kosuga, K., Agus, L., Ikeda, R., Ogawa, I., Saito, T., Matsuki, Y., Ueda, K. and Fujiwara, T. Continuously Frequency Tunable High Power Sub-THz Radiation Source - Gyrotron FU CW VI for 600 MHz DNP-NMR spectroscopy. **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 31, 775-790, 2010.
6. Todokoro, Y., Kobayashi, M., Sato, T., Kawakami, T., Yumen, I., Aimoto, S., Fujiwara, T. and Akutsu, H. Structure analysis of membrane-reconstituted subunit c-ring of E. coli H⁺-ATP synthase by solid-state NMR under MAS. **J. Biomol. NMR**, 48, 1-11 2010.
7. Ikeda, K., Kameda, T., Harada, E., Akutsu, H. and Fujiwara, T. Combined use of replica-exchange molecular dynamics and magic-angle-spinning solid-state NMR spectral simulations for determining the structure and orientation of membrane-bound peptide. **J. Phys. Chem. B**, 115, 9327-9336, 2011.
8. Matsuki, Y., Konuma, T., Fujiwara, T. and Sugase, K. Boosting Protein Dynamics Studies Using Quantitative Non-Uniform Sampling NMR Spectroscopy. **J. Phys. Chem. B**, 115, 13740-13745, 2011.
9. Yumen, I., Iwasaki, I., Suzuki, T., Todokoro, Y., Tanaka, K., Okada, O., Fujiwara, T., Yoshidab, M. and Akutsu, H. Purification, Characterization and Reconstitution into Membranes of the Oligomeric c-Subunit Ring of Thermophilic FoF₁-ATP Synthase Expressed in *E. coli*. **Protein Expression and Purification**, 82, 396-401, 2012.
10. Matsuki, Y., Ueda, K., Idehara, T., Ikeda, R., Kosuga, K., Ogawa, I., Nakamura, S., Toda, M., Anai, T. and Fujiwara, T. Application of Continuously Frequency-Tunable 0.4 THz Gyrotron to Dynamic Nuclear Polarization for 600 MHz Solid-State NMR. **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 33 (7) 745-755, 2012.
11. Idehara, T., Mudiganti, J. C., Agus, L., Kanemaki, T., Ogawa, I., Fujiwara, T., Matsuki, Y. and Ueda, K. Development of a compact sub-THz gyrotron FU CW CI for application to high power THz technologies. **J. Infrared Millim. Terahz. Waves**, 33 (7) 724-744, 2012.
12. Kobayashi, N., Harano, Y., Tochio, N., Nakatani, E., Kigawa, T., Yokoyama, S., Mading, S., Ulrich, E. L., Markley, J. L., Akutsu, H. and Fujiwara, T. An automated system designed for large scale NMR data deposition and annotation: Application to over 600 assigned chemical shift data entries to the BioMagResBank from the RIKEN Structural Genomics/Proteomics Initiative internal database. **J. Biomol. NMR**, 53(4), 311-320, 2012.
13. Matsuki, Y., Ueda, K., Idehara, T., Ikeda, R., Ogawa, I., Nakamura, S., Toda, M., Anai, T., Fujiwara, T. Helium-Cooling and -Spinning Dynamic Nuclear Polarization for Sensitivity-Enhanced Solid-State NMR at 14 T and 30 K, **J. Magn. Reson.**, 225, 1-9, 2012.
14. Hattori, Y., Furuita, K., Ohki, I., Ikegami, T., Fukada, H., Shirakawa, M., Fujiwara, T. and Kojima, C. Utilization of lysine ¹³C-methylation NMR for protein-protein interaction studies. **J. Biomol. NMR**, 55, 19-31 2013.
15. Ikeda, K., Egawa, A., and Fujiwara, T. Secondary Structural Analysis of Proteins Based on ¹³C Chemical Shift Assignments in Unresolved Solid-State NMR Spectra Enhanced by Fragmented Structure Database, **J. Biomol. NMR**, 55, 189-200, 2013.
16. Bak, S., Kang, S.-J., Suzuki, T., Yoshida, M., Fujiwara, T., and Akutsu, A. Improved Purification of Thermophilic F₀F₁-ATP Synthase c-Subunit Rings and Solid-State NMR Characterization of Them in Different Lipid Membranes, **J. Korean Magn. Reson. Soc.**, 17 (2), 1-9, (2013), *in press*.

【1-2: 代表的な論文】 (5 報程度, 年関係無し)

1. Matsuki, Y., Ueda, K., Idehara, T., Ikeda, R., Ogawa, I., Nakamura, S., Toda, M., Anai, T., Fujiwara, T. Helium-Cooling and -Spinning Dynamic Nuclear Polarization for Sensitivity-Enhanced Solid-State NMR at 14 T and 30 K, **J. Magn. Reson.**, 225, 1-9, 2012.
2. Egawa, A., Fujiwara, T., Mizoguchi, T., Kakitani, Y., Koyama, Y. and Akutsu, H. Structure of the Light-Harvesting Bacteriochlorophyll c Assembly in Chlorosomes from *Chlorobium Limicola* Determined by Solid-State NMR. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, 104, 790-795, 2007.
3. Harada, E., Todokoro, Y., Akutsu, H., and Fujiwara, T. Detection of Peptide-Phospholipid Interaction Sites in Bilayer Membranes by ¹³C-NMR Spectroscopy: Observation of ²H/³¹P-Selective ¹H-Depolarization under

3-1 教授

Magic-Angle Spinning”, **J. Am. Chem. Soc.**, 128, 10654–10655, 2006.

4. Fujiwara, T., Sugase, K., Kainosho, M., Ono, A., Ono, A. (M.) and Akutsu, H. ^{13}C – ^{13}C and ^{13}C – ^{15}N Dipolar Correlation NMR of Uniformly Labeled Organic Solids for the Complete Assignment of Their ^{13}C and ^{15}N Signals. **J. Am. Chem. Soc.**, 117, 11351–11352, 1995
5. Fujiwara, T., Anai, T., Kurihara, N. and Nagayama, K. Frequency-Switched Composite Pulses for Decoupling Carbon-13 Spins over Ultrabroad Bandwidths. **J. Magn. Reson., Ser. A** 104, 103–105, 1993.

【1-3: 英文総説】(過去 5 年間 08-13 年)

1. Todokoro, Y., Kobayashi, M., Fujiwara, T. and Akutsu, H. Structural analysis of membrane systems by solid-state NMR. in *Chemistry, Physics, and Biology in Macromolecular Science* ed. T. Sato, 173-182, Osaka University Press, Osaka, 2008.
2. Akutsu, H. and Fujiwara, T. "Structure and Function Studies of Energy and Signal Transducing Proteins by Solid-State NMR", in *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, eds-in-chief R. K. Harris and R. Wasylishen, eds McDermott, A.E and Polenova, T. John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, pp 517-524, 2009.
3. Akutsu, H., Egawa, A. and Fujiwara, T. Atomic structure of the bacteriochlorophyll *c* assembly in intact chlorosomes from *Chlorobium limicola* determined by solid-state NMR. **Photosynth. Res.** 104 (2), pp.221-231, 2010.
4. Egawa A., Akutsu, H., and Fujiwara, T., ^{13}C – ^{13}C Distance Measurements by Polarization Transfer Matrix Analysis of ^{13}C Spin Diffusion in Uniformly ^{13}C -labeled Molecular Complex under Magic-angle Spinning” in "Advances in Biological Solid State NMR" Eds F. Separovic and A. Naito, RSC Publishing, 2013, *in press*.

【1-4: 邦文総説】(過去 5 年間 08-13 年)

1. 藤原敏道, “生体分子複合体構造解析のためのラジオ波テラヘルツ波固体磁気共鳴分光法の発展” 大阪大学低温センターだより, No 142, pp.12-18, (2008) 4 月.
2. 阿久津秀雄, 八木宏昌, 藤原敏道, “H⁺-ATP 合成酵素のエネルギー変換機構とそこにおけるソフトな相互作用 (特集:ソフトな相互作用による膜インターフェースの機能制御)” 生化学, 第 80 巻, 第 10 号, pp. 907-916 (2008).
3. 藤原敏道, “高周波ジャイロトロンを用いた応用研究、生命科学への応用 (小特集 高出力テラヘルツ帯ジャイロトン開発と応用展開)”, プラズマ・核融合学会誌, 第 84 巻, (12) pp. 899-901 (2008).
4. 藤原敏道, “固体NMR分光法による生体分子複合体の構造解析”, 日本物理学会誌, 「実験技術」, 64, (3 月号) pp.179-186 (2009).
5. 藤原敏道, “固体NMR膜蛋白質複合体構造解析技術(融合発展する構造生物学とケミカルバイオロジーの最前線)”, 蛋白質 核酸 酵素, 54 (12) pp. 1499-1505 (2009).
6. 藤原敏道, 池上貴久 “タンパク質の同位体ラベルとNMR分光法” in 「タンパク質をみるー構造と挙動」 pp. 167-196, 化学同人 (2009).
7. 藤原敏道 “DNP高感度固体NMRによる膜蛋白質構造解明” in 「広がるNMRの世界」朝倉哲朗 編 pp. 162-165, コロナ社 (2011).
8. 藤原敏道 “これまで見えなかったものを見せてくれたNMR技術の進歩” in 「化学のブレークスルー (機器分析編)」(別冊化学)、化学同人編集部編、pp. 66-70, 化学同人 (2011).
9. 藤原敏道, 技術レポート「高磁場 DNP 装置の開発 (Development of Instrumentation for High-Field DNP)」, NMR 学会機関誌 Vol.4 (2013) 印刷中

【1-5: 著書】(過去 5 年間 08-13 年)

なし

【2: 受賞歴】(年度関係無し)

なし

【招待講演】(過去 5 年間 08-13 年)

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Solid-State NMR for Structural Analysis of Biomolecular Complexes, Korea-Japan Bilateral Symposium on Biological NMR, Seoul National University, April 25, 2008.
2. Structural analysis of biomolecular complexes by solid-state nuclear magnetic resonance, The Fourth Workshop of the UK-Japan Bionanotechnology Collaboration, Kobe Institute, Kobe, Japan, Sep 18-19, 2008.

3-1 教授

3. International Symposium on Molecular Soft Interactions in Biological Systems, Senri Life Science Center, Osaka, Jan. 22, 2009.
4. Solid-state NMR structural analysis of membrane proteins and sensitivity enhancement, 2nd Symposium on Structural Analysis of Biological Macromolecules & 7th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR, Shionogi Innovation Center for Drug Discovery, Hokkaido University, July 27-28, 2009.
5. Dynamic Nuclear Polarization Experiments at 14.1 T for Solid-State NMR, The Second DNP Symposium, Königstein, Germany, Sep 2-4, 2009.
6. Application of High-Intensity Sub-MMW to the Signal Enhancement of Nuclear Magnetic Resonance for Biological Solids, International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, 2009, Paradise Hotel, Busan, Korea, Sep 21-25, 2009.
7. Structural analysis of biomolecular complexes by solid-state NMR, International Symposium on Biological NMR, Seoul National University, Korea, Oct 23, 2009.
8. Solid-State NMR Analysis of Membrane Protein and High-Field DNP, 3rd Asia-Pacific NMR Symposium, Ramada Plaza Hotel, Jeju, Korea, Oct 25-28, 2009.
9. Solid-state NMR structural analysis of membrane proteins and sensitivity enhancement, in Workshop Advances in Solid-State NMR of Biological Molecules (#58) of PachifiChem2010, Convention Center in Honolulu, USA. Dec 15, 2010.
10. Dynamic nuclear polarization using ESR at 14.1 T for biological solid-state NMR spectroscopy, Advanced ESR Studies for New Frontiers in Biofunctional Spin Science and Technology, AEBST 2011, Takigawa Memorial Hall, Kobe University, Nov 13-14, 2011.
11. Application of Continuously Frequency-Tunable Sub-MMW Gyrotron to Dynamic Nuclear Polarization at 14.1 T and 30 K for NMR, IRMMW-THz 2011, Hyatt Regency Houston, TX USA, Oct 2-7, 2011.
12. High-Field Dynamic Nuclear Polarization and Structural Analysis of Membrane Protein, The 4th Asia-Pacific NMR Symposium, Central Garden Hotel, Beijing, China, Oct 16-18, 2011.
13. Solid-State NMR Structural Analysis of Membrane Protein and Sensitivity Enhancement by Dynamic Nuclear Polarization, 9th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR, Conference Center, Hokkaido University, March 16, 2012.
14. Signal Enhancement by DNP and Solid-State NMR of Proteins, 43rd Korea Magnetic Resonance Society Symposium, Muchangpo, Chunbuk, Korea, July 2, 2013.
15. Signal Enhancement by DNP and Solid-State NMR of Proteins, Atomic View of Biomolecular Function Symposium, University of Michigan, Ann Arbor, USA, July 11, 2013.

【3-2: 講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 高磁場動的核分極による生体系固体 NMR の超高感度化, よこはま NMR 構造生物学会研究会、第 34 回ワークショップ, 理研横浜研究所交流棟, 2008 年 3 月 17 日.
2. 固体 NMR 膜蛋白質複合体構造解析技術, 第 46 回生物物理学会シンポジウム, 「ターゲットタンパク研究プログラム」技術開発研究, 福岡国際会議場, 2008 年 12 月 5 日.
3. 蛋白質解析用超高感度テラヘルツ波核磁気共鳴装置の開発, 産総研 計測フロンティア研究部門 第 5 回シンポジウム, つくば国際会議場 エポカルつくば, 2009 年 1 月 23 日.
4. 固体 NMR による生体分子複合体の構造解析とその高度化, 第 2 回先端的分析法講演会, 大阪大学理学部 H 棟 7 階 大セミナー室, 2009 年 2 月 24 日.
5. 固体 NMR による生体分子集合系構造解析法とその発展, 第 36 回ワークショップ、よこはま NMR 構造生物学会研究会, 理化学研究所横浜研究所 交流ホール, 2009 年 3 月 11 日.
6. NMR の構造解析能力を高める計算機科学の利用, 蛋白研セミナー「実験と計算機科学で解明する蛋白質機能構造」, 大阪大学 蛋白質研究所, 2009 年 7 月 27-28 日.
7. 固体 NMR による生体分子複合体の立体構造解析, 「ライフサイエンスにおける NMR 研究の新展開」, サントリー生物有機科学研究所フォーラム, 2009 年 8 月 20 日.
8. Method for the dynamic structural analysis of membrane proteins based on NMR, Symposium in 47th Biophysical Society of Japan, Frontiers in analysis of 3-D dynamic structures of membrane proteins, Asty Tokushima, Nov 1, 2009.
9. Application of High-Intensity Sub-MMW Source, Gyrotron, to the Signal Enhancement of Nuclear Magnetic Resonance of Biological Solid, The 3rd International Workshop on Far-Infrared Technologies 2010, University of Fukui, March 15-17, 2010.
10. 生体高分子 NMR データバンク: BMRB (Bio.Magn.Reson.Bank), 第 10 回蛋白質科学会ランチョンセミナー 2, 札幌コンベンションセンター, 2010 年 6 月 16 日.
11. 固体 NMR による膜蛋白質構造解析, ワークショップ「膜蛋白質の機能構造研究の最前線」, 第 10 回 蛋白質科学会、札幌コンベンションセンター, 2010 年 6 月 18 日.
12. 高磁場 NMR の意義と共同利用, 蛋白研セミナー「超高磁場が拓く生体系 NMR: 最新技術と応用」, 大阪大学 蛋白質研究所, 2010 年 7 月 29-30 日.

3-1 教授

13. Solid-State NMR for the Structural Analysis of Biomolecules, 30th Symposium on Biological Sciences, Nature, Life and NMR, C-101, Graduate School of Pharmaceutical Sciences Narashino, Toho Univ., Oct. 6, 2010.
14. NMR 解析, ターゲットタンパク研究プログラム 第3回産学懇談会, 日本製薬工業協会会議室(4階), 2010年11月10日.
15. 固体NMRによる膜タンパク質構造解析とNMR高感度化, 岡崎統合バイオサイエンスセンター10周年記念シンポジウム, 岡崎コンファレンスセンター, 2011年2月10日.
16. Solid-state NMR for structural analysis of biomolecules, International Symposium on Encounters and Leaps in Science, ANA Crowne Plaza Hotel Grand Court Nagoya, March 15, 2011.
17. Application of solid-state NMR to biological systems and the sensitivity enhancement by high-field DNP for hyperpolarization, Workshop10: Magnetic resonance method pioneering in vivo protein measurement and its sensitivity enhancement, 11th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan, Hotel Hankyu Expopark, June 9, 2011.
18. 変性構造転移による膜蛋白質シグナル伝達機構の固体NMRによる解明, 天然変性タンパク質の分子認識機構と機能発現, 第2回領域会議, 青島パームビーチホテル B1 ブーゲンビリア, 宮崎市, 2011年6月30日.
19. 先端的なNMR研究と共同利用, 役割, 利用, 蛋白研セミナー「先端的NMR拠点から生まれる新たな潮流: 最新成果」大阪大学 蛋白質研究所, 2011年7月28日.
20. 蛋白研NMRの産業利用, 第50回 固体NMR・材料フォーラム, 京都平安ホテル, 2011年10月25日.
21. 高磁場電子スピン共鳴を利用した低温での動的核分極 NMR, 第50回電子スピンサイエンス学会年会 (SEST2011), 仙台国際センター, 仙台, 2011年11月18日.
22. Structural Analysis of Membrane Protein by Biophysical Techniques for Magnetic Resonance, IPR Retreat 2011, Awaji Yumebutai, Awaji-shima, Nov 28-29, 2011.
23. NMR分光法の進歩と生体分子系への応用, 味の素(株), イノベーション研究所, 2012年3月1日.
24. Application of Continuously Frequency-Tunable Sub-MMW Gyrotron to Dynamic Nuclear Polarization for NMR Spectroscopy at 14.1 T and 30 K, 4th International Workshop on Far-Infrared Technologies 2012, Research Center for Development of Far-IR Region, Univ. of Fukui, Mar 7-9, 2012.
25. 超高感度テラヘルツ波NMR装置の活用・普及促進, JASIS2012, 幕張メッセ国際会議場 2階国際会議室, 研究成果展開事業 成果発表会「先端計測分析技術・機器開発プログラム 開発成果の活用・普及促進」, 2012年9月6日.
26. 蛋白研のNMRとその利用, 第52回 固体NMR・材料フォーラム, 阪大吹田キャンパス銀杏会館, 2012年10月17日.
27. Dynamic Nuclear Polarization for Sensitivity-Enhanced Solid-State NMR at 14 T and 30 K by Frequency-Tunable Gyrotron, International Symposium on Frontiers in THz Technology, Todaiji Culture Center, Nara, Nov. 27, 2012.
28. DNP-NMR用の395GHz ジャイロトロン・システムの開発と応用, 2012年度国内共同研究成果報告会プログラム, 福井大学遠赤外領域開発研究センター, 2013年3月13日.
29. NMRのこれまでの発展とこれから, よこはまNMR構造生物学会第46回ワークショップ, 理化学研究所横浜研究所, 2012年3月22日.
30. 蛋白研におけるNMR共同利用拠点, 蛋白研セミナー「世界をリードするNMRとその科学技術・社会へのインパクト」, 千里ライフサイエンスセンター, 2013年8月5-6日.
31. 蛋白研での先端核磁気共鳴装置群利用プログラム, よこはまNMR構造生物学会, 「NMR共用プラットフォーム」, 理化学研究所横浜事業所, 2013年9月9日.

【3-2a: 海外、国内の学会等（セミナーも含む）自身のポスター発表】

【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2012年度	口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：9件
2011年度	口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：9件
2010年度	口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：8件
2009年度	口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：4件
2008年度	口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件

【4: 新聞報道】

【5: 特許】（過去5年間 08-13年まで）

なし

3-1 教授

【6:研究費】(過去5年間 08-13 年まで)

科研費 代表者として

1. 最先端 NMR 構造解析に向けた蛋白質試料評価調製システムの高度化と外部支援、文部科学省・研究開発施設共用等促進費補助金(創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業)「創薬等支援技術基盤プラットフォーム」[2012-2017] (50,000 千円, 総額, 直接経費(2012 年分))
2. 超高感度テラヘルツ波 NMR 装置の活用・普及促進、先端計測分析技術・機器開発プログラム研究成果展開事業、[2011-2013] (22,300 千円, 総額)
3. 先端核磁気共鳴装置群の産業利用支援プログラム, 文部科学省・先端研究施設共用促進事業[2010-2012] (67,390 千円, 総額, 直接経費), 文部科学省・先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業[2013-2015] (1,450,600 千円, 総額, 直接経費)
4. 高磁場動的核分極固体 NMR の生体系応用法の開発, 科研費特別研究員奨励費, [2011-2013], (総額 2,000 千円)
5. 変性構造転移による膜蛋白質シグナル伝達機構の固体 NMR による解明, 科学研究費補助金(新学術領域研究)[2010-2011] (9,600 千円, 総額, 直接経費)
6. 固体 NMR 膜蛋白質複合体構造解析技術 文科省 ターゲットタンパク研究プログラム, 解析, 課題 D [2007-2009] (27,000 千円(藤原分)/48,000 千円(2009 年総額, 含間接経費))
7. 固体 NMR による 7 回膜貫通蛋白質複合体の構造解析、基盤研究(B) 一般 生物物理学 19370068 [2007-2009] (18,330 千円, 総額, 含間接経費)
8. 脂質二重膜にある蛋白質ナノ複合体の固体 NMR による原子分解能構造解析 特定領域研究 19042017 [2007-2008] (6,200 千円, 総額, 直接経費)
9. 蛋白質解析用超高感度テラヘルツ波 NMR 装置 科学技術振興機構 先端計測分析技術・機器開発事業 [2006-2010] (約 160,000 千円(藤原分, 総額, 含間接経費)/299,000 千円(総額, 直接経費))

分担者として

1. 蛋白質構造データバンクの国際的な構築と統合化、ライフサイエンスデータベース統合推進事業、統合化推進プログラム、[2011-2013]、代表：中村春木 (48,000 千円(藤原担当分総額))
2. NMR を用いた膜蛋白質構造ライブイメージング技術、基盤研究(B) 一般 [2011-2013]、代表：児嶋長次郎 (1,500 千円(藤原担当分総額))
3. ATP 生産関連膜蛋白質系の構造と機能解析 文科省 ターゲットタンパク研究プログラム、基本的な生命の解明、課題 B 代表：阿久津秀雄 大阪大学 [2010-2011] (約 40,375 千円(藤原担当分総額))
4. H⁺-ATP 合成酵素膜内在 F₀ の機能構造と不正規構造の固体 NMR による解明 文科省 ターゲットタンパク研究プログラム、基本的な生命の解明、課題 B 代表：阿久津秀雄 大阪大学 [2007-2009] (約 50,000 千円(2007 年代表者への総額))
5. H⁺-ATP 合成酵素等の機能制御におけるソフトな分子間相互作用 特定領域研究 15083203 代表：阿久津秀雄 大阪大学 [2007-2008] (約 50,000 千円(代表者への総額))
6. BMRB データベースの構築と高度化、蛋白質構造データバンクの国際的な構築と高度化(PDB.j) 科学技術振興機構 バイオインフォマティクス推進事業 代表：中村春木 大阪大学 [2007-2010] (約 21,000 千円 (2007 年藤原担当 BMRB グループ分))

教育活動 -藤原 敏道-

【7-1:現在指導している学生数 (13 年度)】

博士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)

修士課程：3 名 (うち外国人留学生 2 名)

研究生：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程 3 名 修士課程：3 名

2011 年度 博士課程 3 名 修士課程：4 名

2010 年度 博士課程 1 名 修士課程：3 名

2009 年度 博士課程 修士課程：1 名

2008 年度 博士課程 修士課程：1 名

2007 年度 博士課程 修士課程：2 名

3-1 教授

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号3名 修士号:6名

【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

2012年度 6名
2011年度 6名
2010年度 5名
2009年度 4名
2008年度 4名
2007年度 2名

【8:担当授業】(過去5年間08-13年)

共通教育:基礎セミ(分担,04-12年)、先端教養科目「生命を担う物質」(分担,09年,11年,13年隔年)

学部:化学概論(07-、3年毎)

大学院:生物科学特論VIII(分担、2年に1度)、生物科学特論XI(蛋白質構造学,分担、2年に1度)、生体分子動的解析学(04-、毎年)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 講義「生命分子情報システム学」 横浜国立大学 環境情報学府(2002年).
2. 大阪府立市岡高校、「理科系の進路」、(2002年).
3. Lecturer on Biological Solid-State NMR at Winter School on NMR Spectroscopy at the Frontier of Progress in the Life Sciences, Institute for Protein Research, Osaka, (2004).
4. Lecture on Biological Solid-State NMR at Workshop, Recent Trends in Solid State NMR in Biological Systems. Indian Institute of Science, Bangalore, India, (2005).
5. 日本分光学会第41回夏期セミナー「NMR分光法一原理から応用まで」 幕張メッセ(2005年).
6. 集中講義「固体NMRを用いた生体超分子系構造解析」 福井大学 工学研究科(2006年)
7. 集中講義「蛋白質の固体NMRによる解析」 北海道大学 理学研究科(2006年).
8. 固体NMRの方法,第48回NMR討論会、チュートリアルコース,2009年11月9日.
9. 固体NMRを用いた生体超分子系構造解析, NEDO特別講座:分子認識解析講座, 東京大学 薬学部講堂(総合研究棟2階), 2010年11月11日.
10. 固体NMRによるタンパク質構造解析とNMR高感度化, 第12回若手NMR研究会,琵琶湖リゾートクラブ,2011年6月25日.

社会貢献 -藤原 敏道-

【10-1:論文査読】

J. Am. Chem. Soc., J. Phys. Chem., Biochemistry, J. Magn. Reson., J. Biochemistry, Chem. Lett., Bull. Chem. Soc. Jap., Biochimica et Biophysica Acta., J. Mol. Struct., BBA Biomembrane. Review for Chemical Science, Bioorganic & Medicinal Chemistry

【10-2:雑誌の編集者等】

【11-1:所属学会】

日本生物物理学会会員、日本化学会会員、日本蛋白質科学会会員、International Society of Magnetic Resonance 会員、電子スピンスサイエンス学会.

【11-2:学会の役員、委員】

日本核磁気共鳴学会会員 評議員、2003年11月~2010年3月、2012年4月; 理事、2008年4月~2010年3月、2012年4月~

日本化学会会員 代議員、2004年~07年。

3-1 教授

【12: 科研等の審査委員】

科学技術振興機構 A-STEP、日本学術振興会特別研究員、NEDO 技術開発推進部テーマ公募型事業

【13: データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数、登録件数）

PDBj-BioMagResoBank

2008 年 117,111; 135（アクセス件数；登録件数）

2009 年 15,202; 97

2010 年 14,506; 278

2011 年 6,441,688; 62

2012 年 5,961,707; 67

【14-1: 国際会議】

1. 国際会議、03-Winter School on NMR Spectroscopy at the Frontier of Progress in the Life Sciences, 2004, Osaka, 実行委員.
2. 国際会議、The Fourth Korea-Japan Bilateral Symposium on Biological NMR., 2006, Osaka. 組織委員.
3. 国際会議、International Workshop on Perspectives on Stable Isotope Aided NMR Methods for Protein Structural Analysis, 2007, Osaka, 組織委員.
4. 国際会議、NMR Symposium: Molecular Soft Interactions in Biological Systems, Osaka University, 2007, Osaka, 組織委員.

【14-2: 国内会議】

1. 蛋白質研究所セミナー「先端磁気共鳴がもたらす生体系研究の新展開」、2008 年、世話人.
2. 蛋白研セミナー「実験と計算機科学で解明する蛋白質機能構造」、2009 年、世話人.
3. Symposium in 47th Biophysical Society of Japan, Frontiers in analysis of 3-D dynamic structures of membrane proteins, Asty Tokushima, Nov 1, 2009, 世話人.
4. ワークショップ「膜蛋白質の機能構造研究の最前線」, 第 10 回 蛋白質科学会、札幌コンベンションセンター, 2010 年 6 月 18 日. 世話人.
5. 高磁場 NMR の意義と共同利用, 蛋白研セミナー「超高磁場が拓く生体系 NMR: 最新技術と応用」, 大阪大学蛋白質研究所, 2010 年 7 月 29-30 日. 世話人.
6. 蛋白研セミナー, 先端的 NMR 拠点から生まれる新たな潮流: 最新成果、役割、利用, 2011 年 7 月 28-29 日. 世話人.
7. 蛋白研セミナー, 磁気共鳴の先端計測技術と生体系への展開, 2012 年 7 月 31 日 8 月 1 日. 世話人.
8. 蛋白研セミナー, 世界をリードする NMR とその科学技術・社会へのインパクト, 2013 年 8 月 5-6 日. 世話人.

学内、所内活動 -藤原 敏道-

【15: 学内、所内委員など】

いちよう祭委員会 16. 4. 1-21. 1. 31

セクシュアル・ハラスメント防止等対策委員会 16. 4. 1-24. 3. 31

適塾管理運営委員会 16. 4. 1-24. 1. 31

評価委員会 16. 4. 1-18. 3. 31

教員任期制検討委員会 16. 4. 1-22. 3. 31、

教育・研究・社会貢献活動に関するデータ収集担当 16. 4. 1-16. 11. 2

交通安全委員会 19. 4. 1-22. 3. 31

環境安全研究管理センター運営委員会 20. 4. 1-24. 3. 31

共同利用等委員会 20. 4. 1-22. 3. 31

人権問題委員会 20. 4. 1-24. 3. 31

【16: その他、特筆すべき活動】

3-1 教授

3-1-1 4 古川 貴久

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門 分子発生学研究室
理学研究科・生物科学専攻、医学系研究科、生命機能研究科（兼任）

【研究課題】脊椎動物の中樞神経系の発生と機能構築の分子基盤の解明

【研究内容】

ゲノム上の遺伝情報がどのように中枢神経系の発生と神経機能発現を誘導し制御するのかというバイオプランの解明は、神経科学分野だけでなく生命科学全体において非常に重要な問題である。本研究はそのバイオプランについて網膜をモデル系として、中枢神経系の発生と機能発現メカニズムの解明を目指すものである。昨年度～本年度に以下の成果を得た。

【2012-2013 年度の成果】

1. 網膜変性マウスの遺伝子レスキュー実験による網膜組織と機能の回復

網膜色素変性症は、眼に入った光を感受する網膜視細胞が徐々に破壊されて脱落し、最終的には失明に至る疾患であるが、その症状の程度や症状が現れる時期は原因遺伝子により様々であることが知られている。網膜色素変性症のうち、網膜視細胞の発生異常を伴い、乳幼児期から強い視力障害、視野欠損などの症状を呈する重篤な疾患に対して、遺伝子治療が有効であるかどうか不明であった。私たちは遺伝子治療に最適なアデノ随伴ウイルスベクターの血清型を同定し、以前に私たちが開発した重篤な網膜変性症を呈する Crx 欠損マウスをモデルとして、遺伝子治療が有効であることを検証した。

私たちは Crx 欠損マウスの新生児期の網膜下に Crx を発現するようにデザインしたアデノ随伴初ウイルスを投与し、成体期に網膜の神経活動を網膜電図により測定したところ、消失していた網膜電図の活性がある程度回復していることを見出した。さらに、組織切片の免疫組織染色と電子顕微鏡観察を行い、コントロール網膜では形成されなかった視細胞外節が、短いながら形成されていることを観察した。本研究により、組織形成異常を示し機能的にも異常に陥った網膜視細胞でも、アデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子治療により改善できることが明らかとなった。また同時に iPS 細胞などを用いた再生医療との融合によって、さらなる難治性疾患治療への応用に貢献することが期待される。

2. 網膜におけるヒストンメチル化によるエピジェネティック制御の役割の解析

近年、同一の遺伝子であっても細胞・組織によって、また、分化状態によってエピジェネティックな情報（エピジェノタイプ）が異なることが多数報告されている。一方、どのようにしてエピジェノタイプが構築されるのかについての分子基盤に関しては不明な点が数多く残されている。私たちは網膜発生の様々なステージにおける遺伝子プロファイリングおよびデータベース検索により、網膜発生期において高く発現する H3K9 ヒストンメチル化酵素 G9a に着目した。私たちが開発した網膜特異的 Dkk3-Cre マウスを用いて網膜特異的に G9a を欠損させると、視細胞への運命決定は起こるものの、その後急激にアポトーシスにより消失すること、また、網膜前駆細胞で機能する遺伝子の発現が顕著に増加することを見出した。さらに、G9a を Crx-Cre マウスを用いて細胞周期を出て分化した視細胞で欠失させたと、発生は正常に起こるが、視細胞が次第に死んで脱落することを観察した。これは、H3K9 メチル化は、神経細胞が細胞周期を出て分化してから、細胞増殖関係遺伝子を抑制することに機能していることを示している。このことから、G9a は運命決定後に網膜前駆細胞の細胞記憶を消去し、視細胞特有の細胞記憶を構築する分子である可能性が示唆された。また、G9a によるヒストンメチル化修飾は、より安定な遺伝子発現抑制修飾とされる DNA のメチル化とも密接にリンクしており、細胞記憶の確立に働く可能性が強く示唆される。以上、本研究で私たちは、網膜の発生の系を用いることによって、神経発生における生体での H3K9 のメチル化による抑制的エピジェネティック制御の役割が細胞分化の安定化と神経細胞の生存にあることを見出した。

【今後の展望と自己評価】

神経分化に関する分子については同定が進んできたが、その制御機構はこれからの課題である。私達は、鍵となる神経細胞分化因子を同定しその機能を明らかにすることによって、神経分化制御の新たなメカニズムが解明できるのではないかと考えており、引き続き解析を行っていく。本研究で私達が開発したモデル動物や同定した遺伝子はリクエストが非常に多く、当分野の重要な研究ツールとして国際的に広く使われており、当該分野の国際的なコミュニティに大きく貢献していると考えている。また、蛋白質研究所内での共同研究も積極的に行いたいと考えている。

研究活動 -古川 貴久-

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Eberhart A., Feodorava Y., Song C., Wanner G., Kiseleva E., Hake S., Furukawa T., Kimura H., Schotta G., Leonhardt H., Joffe B. and Solovei I. Epigenetics of eu- and heterochromatin in inverted and conventional nuclei. **Chromosome Res.** 20, 535-554, 2013.
2. Watanabe S., Sanuki R., Ueno S., Koyasu T., Hasegawa T. and Furukawa T. Tropisms of AAV for subretinal delivery to the neonatal mouse retina and its application for in vivo rescue of developmental photoreceptor disorders. **PLoS One** 8, e54146, 2013.
3. Katoh K., Yamazaki R., Onishi A., Sanuki R. and Furukawa T. G9a histone methyltransferase activity in retinal progenitors is essential for proper differentiation and survival of mouse retinal cells. **J. Neurosci.** 32, 17658-17670, 2012.
4. Muranishi Y. and Furukawa T. BAC-Dkk3-EGFP Transgenic Mouse: An In Vivo Analytical Tool for Dkk3 Expression. **J. Biomed. Biotechnol.** 2012, 973140, 2012.
5. Peachey NS., Pearring JN., Bojang P Jr., Hirschtritt ME., Sturgill-Short G., Ray TA., Furukawa T., Koike C., Goldberg AF., Shen Y., McCall MA., Nawy S., Nishina PM. and Gregg RG. Depolarizing Bipolar Cell Dysfunction due to a Trpm1 Point Mutation. **J. Neurophysiol.** 108, 2442-2451, 2012.
6. Ochocinska MJ., Muñoz EM., Veleri S., Weller JL., Coon SL., Pozdeyev N., Michael Iuvone P., Goebels S., Furukawa T. and Klein DC. NeuroD1 is required for survival of photoreceptors but not pinealocytes: Results from targeted gene deletion studies. **J. Neurochem.** 123, 44-59, 2012.
7. Omori Y., Araki F., Chaya T., Kajimura N., Irie S., Terada K., Muranishi Y., Tsujii T., Ueno S., Koyasu T., Tamaki Y., Kondo M., Amano Sh. and Furukawa T. Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal photoreceptor and bipolar cells. **J. Neurosci.** 32, 6126-6137, 2012.
8. Mizuhashi K., Kanamoto T., Ito M., Moriishi T., Muranishi Y., Omori Y., Terada K., Komori T. and Furukawa T. OBIF, an osteoblast induction factor, plays an essential role in bone formation in association with osteoblastogenesis. **Dev. Growth. Differ.** 54, 478-480, 2012.
9. Ueta T., Inoue T., Furukawa T., Tamaki Y., Nakagawa Y., Imai H. and Yanagi Y. Glutathione Peroxidase 4 is Required for Maturation of Photoreceptor Cells. **J. Biol. Chem.** 287, 7675-7682, 2012.
10. Xu Y., Dhingra A., Fina M., Koike C., Furukawa T. and Vardi N. mGluR6 Deletion Renders the TRPM1 Channel in Retina Inactive. **J. Neurophysiol.** 107, 948-957, 2012.
11. Muranishi Y., Terada K., Inoue T., Katoh K., Tsujii T., Sanuki R., Kurokawa D., Aizawa S., Tamaki Y. and Furukawa T. An essential role for RAX homeoprotein and NOTCH-HES signaling in Otx2 expression in embryonic retinal photoreceptor cell fate determination. **J. Neurosci.** 31, 16792-16807, 2011.
12. Sanuki R., Onishi A., Koike C., Muramatsu R., Watanabe S., Muranishi Y., Irie S., Ueno S., Koyasu T., Matsui R., Cherasse Y., Urade Y., Watanabe D., Kondo M., Yamashita T. and Furukawa T. miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. **Nature Neurosci.** 14, 1125-1134, 2011.
13. Ogata-Iwao M., Inatani M., Iwao K., Takihara Y., Nakaishi-Fukuchi Y., Irie F., Sato S., Furukawa T., Yamaguchi Y. and Tanihara H. Heparan sulfate regulates intraretinal axon pathfinding by retinal ganglion cells. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 52, 6671-6679, 2011.
14. Pearring J., Bojang Jr P., Shen Y., Koike C., Furukawa T., Nawy S. and Gregg R. A Role for Nyctalopin, a Small Leucine-Rich Repeat Protein, in Localizing the TRP Melastatin 1 Channel to Retinal Depolarizing Bipolar Cell Dendrites. **J. Neurosci.** 31, 10060-10066, 2011.
15. Omori Y., Katoh K., Sato S., Muranishi Y., Chaya T., Onishi A., Minami T., Fujikado T. and Furukawa T. Analysis of transcriptional regulatory pathways of photoreceptor genes by expression profiling of the Otx2-deficient retina. **PLoS ONE** 6, e19685, 2011.
16. Kondo M., Sanuki R., Ueno S., Nishizawa Y., Hashimoto N., Ohguro H., Yamamoto S., Machida S., Terasaki H., Adamus G. and Furukawa T. Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. **PLoS ONE** 6, e19911, 2011.
17. Okada I., Hamanoue H., Terada K., Tohma T., Megarbane A., Chouery E., Abou Ghoch J., Jalkh N., Cogulu, O., Ozkinay F., Horie K., Takeda J., Furuichi T., Ikegawa S., Nishiyama K., Miyatake S., Nishimura A., Mizuguchi T., Niikawa N., Hirahara F., Kaname T., Yoshiura K., Tsurusaki Y., Doi H., Miyake N., Furukawa T., Matsumoto N. and Saito H. SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. **Am. J. Hum. Genet.** 88, 30-41, 2011.
18. Omori Y., Chaya T., Katoh K., Kajimura N., Sato S., Muraoka K., Ueno S., Koyasu T., Kondo M. and Furukawa T. Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase(Mak) is required for retinal photoreceptor survival. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 107, 22671-22676, 2010.
19. Križaj D., Huang W., Furukawa T., Punzo C. and XingW. Plasticity of TRPM1 expression and localization

3-1 教授

- in the wild type and degenerating mouse retina. **Vision Res.** 50, 2460-2465, 2010.
20. Terada K. and Furukawa T. Sumoylation controls retinal progenitor proliferation by repressing cell cycle exit in *Xenopus laevis*. **Dev. Biol.** 347, 180-194, 2010.
 21. Kanagawa M., Omori Y., Sato S., Kobayashi K., Miyagoe-Suzuki Y., Takeda S., Endo T., Furukawa T. and Toda T. Post-translational maturation of dystroglycan is necessary for pikachurin binding and ribbon synaptic localization. **J. Biol. Chem.** 285, 31208-31216, 2010.
 22. Katoh K., Omori Y., Onishi A., Sato S., Kondo M. and Furukawa T. Blimp1 suppresses Chx10 expression in differentiating retinal photoreceptor precursors to ensure proper photoreceptor development. **J. Neurosci.** 30, 6515-6526, 2010.
 23. Nakamura M., Sanuki R., Yasuma TR., Onishi A., Nishiguchi KM., Koike C., Kadowaki M., Kondo M., Miyake Y. and Furukawa T. TRPM1 mutations are associated with the complete form of congenital stationary night blindness. **Mol. Vis.** 16, 425-437, 2010.
 24. Katahira T., Nakagiri S., Terada K. and Furukawa T. Secreted factor FAM3C (ILEI) is involved in retinal laminar formation. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 392, 301-306, 2010.
 25. Muranishi Y., Sato S., Inoue T., Ueno S., Koyasu T., Kondo M. and Furukawa T. Gene expression analysis of embryonic photoreceptor precursor cells using BAC-Crx-EGFP transgenic mouse. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 392, 317-322, 2010.
 26. Sanuki R., Omori Y., Koike C., Sato S. and Furukawa T. Panky, a novel photoreceptor-specific ankyrin repeat protein, is a transcriptional cofactor that suppresses CRX-regulated photoreceptor genes. **FEBS Lett.** 584, 753-758, 2010.
 27. Kanamoto T., Mizuhashi K., Terada K., Minami T., Yoshikawa H. and Furukawa T. Isolation and characterization of a novel plasma membrane protein, osteoblast induction factor (obif), associated with osteoblast differentiation. **BMC Dev. Biol.** 9, 70, 2009.
 28. Koike C., Obara T., Uriu Y., Numata T., Sanuki R., Miyata K., Koyasu T., Ueno S., Funabiki K., Tani A., Ueda H., Kondo M., Mori Y., Tachibana M. and Furukawa T. TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 107, 332-337, 2010.
 29. Cao Y., Masuho I., Okawa H., Xie K., Asami J., Kammermeier PJ., Maddox DM., Furukawa T., Inoue T., Sampath AP. and Martemyanov KA. Retina Specific GTPase Accelerator RGS11/Gβ5S/R9AP is a Constitutive Heterotrimer Selectively Targeted to mGluR6 in ON-Bipolar Neurons. **J. Neurosci.** 29, 9301-9313, 2009.
 30. Sasaki T., Watanabe W., Muranishi Y., Kanamoto T., Aibara M., Miyazaki K., Tamura H., Saeki T., Oda H., Souchelnytskyi N., Souchelnytskyi S., Aoyama H., Honda Z., Furukawa T., Mishima HK., Kiuchi Y. and Honda H. Elevated Intraocular Pressure, Optic Nerve Atrophy, and Impaired Retinal Development in ODAG Transgenic Mice. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 50, 242-248, 2009.
 31. Sato S., Omori Y., Katoh K., Kondo M., Kanagawa M., Miyata K., Funabiki K., Koyasu T., Kajimura N., Miyoshi T., Sawai H., Kobayashi K., Tani A., Toda T., Usukura J., Tano Y., Fujikado T. and Furukawa T. Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. **Nature Neurosci.** 11, 923-931, 2008.
 32. Omori Y., Zhao C., Saras A., Mukhopadhyay S., Kim W., Furukawa T., Sengupta P., Veraksa A. and Malicki J. Elipsa is an early determinant of ciliogenesis that links the IFT particle to membrane-associated small GTPase, Rab8. **Nature Cell Biol.** 10, 437-444, 2008.
 33. Koike C., Nishida A., Ueno S., Saito H., Sanuki R., Sato S., Furukawa A., Aizawa S., Matsuo I., Suzuki N., Kondo M. and Furukawa T. Functional Roles of Otx2 Transcription Factor in Postnatal Mouse Retinal Development. **Mol. Cell Biol.** 27, 8318-8329, 2007.
 34. Sato S., Inoue T., Terada K., Matsuo I., Aizawa S., Tano Y., Fujikado T. and Furukawa T. Dkk3-Cre BAC Transgenic Mouse Line: A Tool for Highly Efficient Gene Deletion in Retinal Progenitor Cells. **Genesis** 45, 502-507, 2007.

【1-2：代表的な論文】

1. Sanuki R., Onishi A., Koike C., Muramatsu R., Watanabe S., Muranishi Y., Irie S., Ueno S., Koyasu T., Matsui R., Cherasse Y., Urade Y., Watanabe D., Kondo M., Yamashita T. and Furukawa T. miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. **Nature Neurosci.** 14, 1125-1134, 2011.
2. Omori Y., Chaya T., Katoh K., Kajimura N., Sato S., Muraoka K., Ueno S., Koyasu T., Kondo M. and Furukawa T. Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase(Mak) is required for retinal photoreceptor survival. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 107, 22671-22676, 2010.
3. Koike C., Obara T., Uriu Y., Numata T., Sanuki R., Miyata K., Koyasu T., Ueno S., Funabiki K., Tani A., Ueda H., Kondo M., Mori Y., Tachibana M. and Furukawa T. TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 107, 332-337, 2010.
4. Sato S., Omori Y., Katoh K., Kondo M., Kanagawa M., Miyata K., Funabiki K., Koyasu T., Kajimura N.,

3-1 教授

- Miyoshi T., Sawai H., Kobayashi K., Tani A., Toda T., Usukura J., Tano Y., Fujikado T. and Furukawa T. Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. **Nature Neurosci.** 11, 923-931, 2008.
5. Omori Y., Zhao C., Saras A., Mukhopadhyay S., Kim W., Furukawa T., Sengupta P., Veraksa A. and Malicki J. Elipsa is an early determinant of ciliogenesis that links the IFT particle to membrane-associated small GTPase, Rab8. **Nature Cell Biol.** 10, 437-444, 2008.

【1-3：英文総説】

1. Muranishi Y., Terada K. and Furukawa T. An essential role for Rax in retina, pituitary and pineal gland development. **Dev. Growth. Differ.** 54, 341-348, 2012.
2. Koike C., Numata T., Ueda H., Mori Y. and Furukawa T. TRPM1: a vertebrate TRP channel responsible for retinal ON bipolar function. **Cell Calcium.** 48, 95-101, 2010.

【1-4：邦文総説】

1. 様々な疾患とその治療におけるマイクロ RNA の役割. 古川貴久, 佐貫理佳子 (2012); 医事新報 4594, 94-99.
2. 中枢神経系特異的に発現するマイクロ RNA-124a は神経細胞成熟に必須である. 佐貫理佳子, 古川貴久 (2012); 実験医学 30, 79-83.
3. 視細胞における繊毛の長さの制御以上は網膜変性を引き起こす-繊毛の長さを調節するキナーゼ *Mak*-. 茶屋太郎, 佐藤茂, 古川貴久 (2011); 眼科医のための先端医療 28, 665- 666.
4. 繊毛キナーゼ *Mak* と微小管結合タンパク質 *RP1* による繊毛の長さ調節機構：網膜における視細胞変性を引き起こす新規なメカニズム. 大森義裕, 古川貴久 (2011); 細胞工学 30, 536-537.
5. 網膜視細胞の機能構築—細胞運命・シナプスと繊毛の形成・ヒト疾患. 加藤君子, 荒木章之, 大森義裕, 古川貴久 (2011); 実験医学 29, 514-520.
6. 眼疾患と動物モデル 網膜・視神経疾患動物モデルの網膜電図解析. 近藤峰生, 古川貴久 (2010); 日本眼科学雑誌 114, 248-279.
7. 網膜シナプスの高次構造を形作る細胞外マトリックス蛋白質ピカチュリン. 佐藤茂, 不仁門尚, 古川貴久 (2009); 神経眼科 26, 439-446.
8. 網膜の視細胞における繊毛タンパク質の輸送機構と疾患. 大森義裕, 古川貴久 (2009); 細胞工学 28, 1036-1041.
9. シナプスの高次構造をかたちづくる細胞外マトリックス蛋白質ピカチュリン. 加藤君子, 大森義裕, 古川貴久 (2009); 蛋白質 核酸 酵素 54, 1166-1172.
10. 繊毛におけるタンパク質輸送機構と Rab GTPase のつながり. 大森義裕, 古川貴久 (2008); 実験医学 26, 1744-1747.
11. 網膜視細胞の細胞極性と細胞内オルガネラの制御—外節形成、繊毛内輸送、核のポジショニングから網膜変成症まで. 小池千恵子, 古川貴久 (2008); 生化学 80, 224-232.
12. 網膜視細胞分化における DNA 結合ドメインのタンパク質間相互作用. 佐貫理佳子, 古川貴久 (2007); 生体の科学 59, 462-463.
13. 脊椎動物の網膜発生の分子制御機構. 古川貴久 (2007); 最新医学 62, 118-162.

【1-5：著書】

1. (分担執筆) MicroRNA let-7: Role in Human Diseases and Drug Discovery : Chapter 9 “Roles of let-7 family miRNAs in development and differentiation” Sanuki R. and Furukawa T., pp.125-144, Nova Science Publishers, 2012.
2. (分担執筆) 網膜視細胞形成 モデル動物利用マニュアル：第 2 章感覚・認知系 第 2 節感覚系障害マウス 第 1 項「網膜視細胞形成」 村西由紀, 辻井寿典, 古川貴久, pp.147-161, エル・アイ・シー, 2011.
3. (分担執筆) 入門 構造生物学—放射光 X 線と中性子で最新の生命現象を読み解く—：第 5 章高次生命現象 第 2 節「脊椎動物網膜視細胞のシナプス形成機構」 古川貴久, pp.184-187, 高エネルギー加速器研究機構構造生物学研究センター, 2010.

【2：受賞歴】

- H11 ハワードヒューズ若手研究者賞(Howard Hughes Young Investigator Award)
H17 ファイザー日本眼科賞
H18 ベルツ賞

3-1 教授

H19 日本学術振興会賞

H24 大阪科学賞

H25 大阪大学総長顕彰

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Molecular control of photoreceptor synapse development. Takahisa Furukawa, GRC Visual System Development meeting 2012, August 19-24, 2012, Colby-Sawyer College, New London, New Hampshire, USA
2. Molecular control of vertebrate retinal development. Takahisa Furukawa, Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics seminar, July 26, 2012, Dresden, Germany
3. A functional role of TRPM1 retinal on-bipolar transduction Channel in relation with human diseases. Takahisa Furukawa, ISER2012, July 22-25, 2012, Berlin, Germany
4. Regulation of cilia formation by ciliary kinases. Takahisa Furukawa, Yoshihiro Omori, Taro Chaya, Kimiko Katoh, 14th Vision Research Conference, Retina Ciliopathies – From genes to mechanisms and treatment, May 4-5, 2012, Fort Lauderdale, Florida, USA
5. A functional role and human diseases of TRPM1 retinal ON-bipolar transduction channel. Takahisa Furukawa, The autumn annual meeting for the Korean Physiology Society, October 13-14, 2011, Yonsei University Health System, Seoul, South Korea
6. Molecular control of vertebrate retinal development and function, Regular seminar of Department of Biological Sciences. Takahisa Furukawa, KAIST seminar, October 11, 2011, Daejeon, South Korea
7. A functional role of TRPM1-L retinal bipolar transduction channel. Takahisa Furukawa, CNS2011, July 29-August 1, 2011, Zhengzhou International Convention Center, Zhengzhou, China
8. Molecular development and function of the photoreceptor synapse. Takahisa Furukawa, FASEB2011, June 19-24, 2011, Carefree Resort, Arizona, USA
9. Molecular control of retinal photoreceptor cell fate and cilia formation. Takahisa Furukawa, Pfizer seminar, November 22, 2010, San Francisco, USA
10. Molecular control of retinal photoreceptor cell fate and morphogenesis. Takahisa Furukawa, UCA Neuroscience Seminar, November 18, 2010, UCLA, USA
11. Roles of OTX2 and its downstream factors in developmental and functional construction of the vertebrate retina. Takahisa Furukawa, ICER2008, September 24-29, Beijing Wuzhou Crown Plaza Hotel, Beijing, China
12. An essential role of pikachurin in photoreceptor ribbon synapse formation. Takahisa Furukawa, ISOCB2008, September 2-5, Paradise Point, San Diego, California, USA
13. Cloning and functional analysis of Pikachurin: a novel Agrin/Perlecan-related protein localized at the active zone of retinal photoreceptor ribbon synapse. Takahisa Furukawa, Neuroscience 2007, November 3-7, San Diego, California USA

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 網膜の発生と機能構築の分子メカニズム、古川貴久、奈良先端科学技術大学特別セミナー、2013年11月15日、奈良
2. Functional roles of ciliary kinases for cilia formation and retinal degeneration associated with cilia dysfunction、古川貴久、第61回日本臨床視覚電気生理学会、2013年10月5日、大阪
3. 網膜変性を救うために、古川貴久、上野製薬株式会社 創業95周年記念講演会、2013年9月26日、兵庫
4. 網膜視細胞を救うために、古川貴久、日本網膜色素変性症協会（JRPS）栃木県支部医療講演会、2013年6月30日、栃木
5. 網膜視細胞を救うために、古川貴久、日本網膜色素変性症協会（JRPS）埼玉県支部医療講演会、2013年6月9日、埼玉
6. 脳を制御するマイクロRNA、古川貴久、第109回日本精神神経学会学術集会、2013年5月23日、福岡
7. 網膜の発生と機能の基礎研究 - 失明克服にむけて - 、古川貴久、第30回大阪科学賞表彰式・記念講演、2012年11月29日、大阪
8. 中枢神経系特異的マイクロRNA-124aの機能解析、古川貴久、福岡大学医学部小児科セミナー、2012年9月3日、福岡
9. 網膜視細胞を救うために、古川貴久、JRPS長野県支部医療講演会、2012年6月24日、長野
10. 網膜視細胞を救うために、古川貴久、JRPS群馬県支部医療講演会、2012年6月23日、群馬

3-1 教授

11. 網膜色素変性を引き起こす視細胞の繊毛の長さ調節機構の解明、古川貴久、第 15 回 JRPS 研究助成金授与式、2011 年 9 月 24 日、埼玉
12. 網膜基礎研究から眼科疾患の解明へ～繊毛病、停止性夜盲、腫瘍関連網膜症～、古川貴久、北摂眼科勉強会、2011 年 6 月 8 日、大阪
13. 網膜の細胞運命決定、シナプスと繊毛の形成の分子制御、古川貴久、東京大学大学院医学系研究科「医学共通講義Ⅲ機能生物学」、2011 年 2 月 14 日、東京
14. 網膜研究による中枢神経系の構築機構の解明～細胞分化からシナプス形成まで～、古川貴久、富山大学大学院特別セミナー、2010 年 12 月 13 日、富山
15. マウスおよびヒト網膜 ON 双極細胞における TRPM1-L チャンネルの機能解析、古川貴久、視覚科学フォーラム、2010 年 8 月 26 日、茨城
16. 網膜の発生と機能の分子機構～遺伝情報による神経回路の作られ方～、古川貴久、第 5 回感覚器シンポジウム、2010 年 3 月 11 日、東京
17. 網膜の発生と機能の分子機構～遺伝情報による神経回路の作られ方～、古川貴久、大阪大学 生命機能 研究交流会、2010 年 2 月 26 日、大阪
18. 転写抑制因子による視細胞の運命決定と分化の制御機構、古川貴久、第 2 回 Retina Research Meeting、2009 年 12 月 12 日、東京
19. 網羅的遺伝子発現解析による網膜視細胞発生機構の解明、古川貴久、犬山共同利用研究会「個体レベル比較生物学をめざして」、2009 年 3 月 6 日、愛知
20. 網膜視細胞の発生機構、古川貴久、第 81 回日本生化学大会、2008 年 12 月 11 日、神戸
21. 新規細胞外マトリックス蛋白質 pikachurin による網膜シナプス形成機構、古川貴久、第 6 回日本糖鎖科学コンソーシアムシンポ、2008 年 12 月 3 日、東京
22. 網膜視細胞のシナプス形成機構、古川貴久、Retina Research Meeting、2008 年 11 月 8 日、東京
23. 網膜視細胞発生の分子コントロール～細胞運命からシナプス形成へ～、古川貴久、日本学術振興会回折構造生物第 1169 委員会 第 27 回研究会「回折構造生物の新機軸：脳科学と電子顕微鏡法」、2008 年 10 月 28 日、京都
24. Molecular control of vertebrate retinal development～From cell fate determination to synapse formation～、古川貴久、理化学研究所 BSI セミナー、2008 年 10 月 9 日、埼玉
25. Molecular control of vertebrate retinal development～From cell fate determination to synapse formation～、古川貴久、熊本大学グローバル COE リエゾンラボ研究会、2008 年 4 月 23 日、熊本
26. 網膜視細胞発生の分子コントロール～細胞運命からシナプス形成へ～、古川貴久、東京医科歯科大学セミナー、2008 年 3 月 18 日、東京
27. 網膜視細胞発生の分子コントロール～細胞運命からシナプス形成へ～、古川貴久、大阪大学医学部小児科セミナー、2008 年 1 月 15 日、大阪
28. 網膜視細胞のリボンシナプスに局在し Agrin/Perlecan にホモロジーのある新規タンパク質 pikachurin の同定と機能解析、古川貴久、Neuro 2007、2007 年 9 月 10 日、神奈川
29. 網膜視細胞の発生機構の解明を目指して、古川貴久、第 3 回 JRPS 網脈絡膜編成フォーラム、2007 年 6 月 10 日、大阪
30. 網膜視細胞のリボンシナプスに局在し Agrin/Perlecan にホモロジーのある新規タンパク質 pikachurin の同定と機能解析、古川貴久、第 40 回日本発生生物学会・第 59 回日本細胞生物学会合同大会、2007 年 5 月 29 日、福岡
31. 網羅的遺伝子解析による網膜視細胞発生機構の解析、古川貴久、第 27 回日本医学会総会、2007 年 4 月 6 日、大阪

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：10 件、ポスター発表件数：8 件
2012 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：4 件
2011 年度 口頭発表件数：7 件、ポスター発表件数：14 件
2010 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：4 件
2009 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：2 件
2008 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件
2007 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：7 件

【4：新聞報道】

1. 「網膜色素変性症遺伝子治療成功」毎日新聞、2013 年 1 月 16 日

3-1 教授

2. 「大阪科学賞に古川・望月教授」朝日新聞他、2012年10月17日
3. 「神経形成 遺伝物質が調節」読売新聞他、2011年8月22日朝刊
4. 「明暗感じる網膜の謎、解明」、読売新聞、2009年12月28日朝刊
5. 「目の明暗識別仕組みを解明」、日本経済新聞、2009年12月1日朝刊
6. 「脳への光伝達で役割「ピカチュリン」発見」、毎日新聞、2008年8月31日朝刊
7. 「編集手帳」、読売新聞、2008年7月27日朝刊
8. 「動体視力に関係するたんぱく質」、読売新聞、2008年7月27日朝刊
9. 「ピカチュウ」ならぬ「ピカチュリン」、産経新聞、2008年7月21日朝刊
10. 「動体視力に深く関係」、日本経済新聞、2008年7月21日朝刊
11. 「視覚の電気信号 素早く伝達」、朝日新聞、2008年7月21日朝刊

【5：特許】

1. 特許名「骨芽細胞分化誘導因子遺伝子及びその利用」、発明者：古川貴久、
出願番号：特願 2008-133591、出願日：平成 20 年 5 月 21 日、出願国：日本

【6：取得研究費】

受託研究費

1. CREST「網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析」、代表、平成 21 年度～26 年度
2. A-STEP「骨芽細胞の機能低下による骨粗鬆症モデルマウスの開発」、代表、平成 23 年度

科研費

1. 萌芽研究「新規骨芽細胞膜受容体の探索および機能解析」、代表、平成 25 年度～26 年度
2. 基盤研究 (B)「網膜視細胞の細胞運命決定機構の解析」、代表、平成 23 年度～25 年度
3. 特定領域研究「網羅的遺伝子解析によって同定した網膜視細胞形成に関わる遺伝子群の解析」、
代表、平成 20 年度～21 年度
4. 基盤研究 (B)「子機構を標的としたナノテクノロジーによる創薬と新規治療法の開発」、分担者、
平成 20 年度～22 年度
5. 基盤研究 (B)「脊椎動物の網膜視細胞の細胞運命決定機構の解析」、代表、平成 20 年度～22 年度
6. 萌芽研究「脊椎動物の四肢形成におけるマイクロ RNA の機能の解析」、代表、平成 19 年度
7. 基盤研究 (B)「網膜視細胞の発生機構の解析」、代表、平成 18 年度～19 年度

教育活動 -古川 貴久-

【7-1：現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）
修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）
学部生：2 名（うち外国人留学生 0 名）
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2013 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）
2012 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2011 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2010 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2009 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3：2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 0 名
2012 年度 0 名

3-1 教授

2011 年度 0 名
2010 年度 0 名
2009 年度 0 名
2008 年度 0 名

【8：担当授業】

共通教育：基礎セミナー「蛋白質科学入門 1」(12-)、基礎セミナー「蛋白質科学入門 II」(12-)
学部教育：生物科学の最前線 (12-)、生物学実習 (分担、13)
大学院：生物科学特論講義 (13)、人体形態機能学概論 (13)

【9：学外での教育活動】

日本医科大学大学院特別講義 (13)、日本医科大学学部講義 (13)、奈良先端科学技術大学院特別講義 (13)、高校生のための土曜特別講座 (灘高) (12)

社会貢献 -古川 貴久-

【10-1：論文査読】

Nature Neuroscience, Proc. Natl. Acad. Sci., IOVS, Development, Dev. Biol., PLoS ONE, Brain Research, J. Neurosci., Neurosci. Res., Mol. Cell. Neurosci., Mol. vision, BioEssays, Neural Dev.

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本神経科学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本発生生物学会、米国骨代謝学会、米国科学振興協会、米国細胞生物学会、米国眼科視覚研究学会、米国神経科学会、米国微生物学会、米国発生生物学会

【11-2：学会の役員、委員】

International Society of Eye Research (13-)、日本神経科学学会理事 (13-)、日本神経科学学会プログラム委員 (13-)

【12：科研の審査委員など】

日本学術振興会科学研究費委員会審査委員 (11)

【13：データベース等の運営】

なし

【14-1：国際会議】

なし

【14-2：国内会議】

1. 第 1 回新適塾 脳と社会「多細胞同時記録を用いてニューロン社会の原理を探る」2011 年 4 月 14 日、コーディネーター
2. 第 2 回新適塾脳と社会「脳から見た人間社会の言語と社会」2011 年 6 月 17 日、コーディネーター
3. 第 3 回新適塾脳と社会「精神疾患と社会脳：神経画像研究の知見から」2011 年 10 月 21 日、コーディネーター
4. 第 4 回新適塾脳と社会「自閉症スペクトラムに対する臨床の最先端と研究の最前線」2011 年 12 月

3-1 教授

22 日、コーディネーター

5. 第 5 回新適塾脳と社会「脳の暗号を解読する」2012 年 3 月 21 日、コーディネーター
6. 第 6 回新適塾脳と社会「マウスモデルからみた脳と社会」2012 年 10 月 4 日、コーディネーター
7. 第 7 回新適塾脳と社会「ゲノムからみた脳の進化～ゲノム情報社会を考える基礎として～」2012 年 12 月 27 日、コーディネーター
8. 第 8 回新適塾脳と社会「パーキンソン病の分子病態」2013 年 2 月 27 日、コーディネーター
9. 蛋白質研究所セミナー「中枢神経を拓く新しい潮流」2013 年 3 月 8 日-9 日、世話人
10. 第 1 回新適塾脳はおもしろい「造血幹細胞の冬眠を制御する神経機構」2013 年 6 月 25 日、コーディネーター
11. 第 2 回新適塾脳はおもしろい「人間行動への遺伝の影響を考える：双生児研究の知見から」2013 年 9 月 27 日、コーディネーター

学内、所内活動 -古川 貴久-

【15：学内、所内委員など】

大阪大学動物実験委員会委員（13）、蛋白質研究所動物実験委員会委員長（13）、蛋白質研究所図書委員会委員（12-）、入試委員会委員（12-）、情報公開・個人情報保護委員会委員（12-）、蛋白質研究所リトリート委員（13-）

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-1 5 北條 裕信

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質有機化学研究室(2013 年～)
理学研究科・生物科学専攻(兼任)

【研究課題】化学合成を基盤とする(糖)タンパク質の構造、機能解析研究

【研究内容】

タンパク質、糖タンパク質の構造、機能解明を推進するため、それらの効率的な化学合成法の確立をめざして研究を進めている。また、他のグループとの共同研究により、合成(糖)タンパク質、ペプチドを利用して、タンパク質の機能、構造解析研究も同時に進めている。化学合成法においては、部位特異的な安定同位体標識、蛍光標識、また糖鎖修飾などを容易に実現することができる。とりわけ、糖タンパク質の機能、構造解析研究は、糖鎖構造のミクロ不均一性に阻まれてなかなか進展しないのが現状であり、化学合成法を用いて調製された均一な糖鎖を持つ糖タンパク質は、この問題の解決に貢献できるのではないかと考えている。

筆者が開発を進めている合成法の基本戦略は、固相法により合成したペプチド同士を化学選択的に縮合することによりタンパク質へと導くものである。迅速な合成が可能な固相合成を用いてセグメントの調製をはかるため、効率の良いタンパク質合成が可能である。また糖タンパク質の合成は、同様な方法でペプチド鎖を構築した後、化学合成した糖鎖、あるいは天然の糖鎖を酵素的に導入することにより達成する。現在は、基本的な合成戦略の最適化とともに、疎水性の高いタンパク質をいかに効率的に合成するかを検討課題として研究を進めている。

【2012-2013 年度の成果】

(1) TIM-3 Ig ドメインの化学酵素合成

TIM(T-cell immunoglobulin mucin-like domain)-3はT細胞表面に存在する糖タンパク質である。ガレクチン-9がTIM-3のimmunoglobulin(Ig)様ドメインの糖鎖に結合すると、T細胞のアポトーシスが促されることから、TIM-3は免疫寛容、また種々のアレルギー疾患に関与していることが推定されている。TIM-3の詳細な機能解明のためには、まずガレクチン-9とTIM-3との結合様式の解明が必要である。そこで、均一な糖鎖を持つIgドメインの調製を試みることにした。まず、筆者の合成法に従いIgドメインを3つのペプチド鎖に分割して固相法により合成した。その際、N末端のペプチドを反応性の高い芳香族チオエステル、真ん中のペプチドを比較的安定なアルキルチオエステルとすることにより、反応性の違いを利用して3つのペプチドを連続的に縮合する方法を試みた。またN-結合糖鎖付加部位での酵素による糖鎖転移を行うため、C末端ペプチド合成の際には、還元末端糖のGlcNAcを持つAsn誘導体を導入した。C末端のペプチドは、予備実験の結果、精製条件での溶解性が芳しくなかったため、木曾らにより開発されたO-アシルイソペプチドの導入を行い、溶解性の向上をはかった。3つのペプチドセグメントを合成した後、それらの縮合を試みた。銀イオンの不添加、添加によりチオエステルの活性化を制御した結果、期待通り3つのペプチドを連続的に縮合することに成功した。ついで、Glycosynthaseを用いて、化学合成した複合型の糖鎖を結合することにより、目的とする均一な複合型糖鎖を持つIgドメインを得ることに成功した。

(2) GlcNAcを持つペプチドの効率的な合成法の開発とEmmprin Igドメイン合成への応用

上記合成のように、筆者の糖タンパク質合成法においては、GlcNAcを持つペプチドセグメントを固相法により合成し、他のペプチドセグメントと縮合して全長のポリペプチド鎖を得る。その後、酵素的にGlcNAcに対して糖鎖を導入し、糖タンパク質へと導く。これまでGlcNAcを持つペプチドの固相合成においては、ペプチド部位、GlcNAc部位それぞれ別々の方法で脱保護が必要であった。そこで、脱保護の簡略化をはかるため、ペプチドの脱保護条件ですべての保護基を除去する方法を検討した。その結果、メトキシベンジル系の官能基をGlcNAc水酸基の保護基に用いることにより、この目標が達成されることが明らかとなった。この方法ががん転移促進因子であるEmmprin第一Igドメインの合成に適用し、ジシアリル11糖、アシアロ9糖を持つIgドメインの合成に成功した。

【今後の展望と自己評価】

上記の2つの糖タンパク質の合成を通して、化学酵素法を用いて糖タンパク質を効率的に調製する方法がおおむね開発できたものと考えている。上記(1)の合成においては、O-アシルイソペプチド法の併用により合成時のペプチド溶解性の低下に対処する方法も確立できた。今後この方法を用いて、膜タンパク質等高度に疎水性の(糖)タンパク質の合成を行ってゆく予定である。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Wada A., Wong P.-F., Hojo H., Hasegawa M., Ichinose A., Llanes R., Kubo Y., Senba M., and Ichinose Y. Alarin but not its alternative-splicing form, GALP (Galanin-like peptide) has antimicrobial activity. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 434, 223-227, 2013.
2. Katayama H., and Hojo H. The phenacyl group as an efficient thiol protecting group in a peptide condensation reaction by the thioester method. **Org. Biomol. Chem.** 11, 4405-4413, 2013.
3. Asahina Y., Kamitori S., Takao T., Nishi N., and Hojo H. Chemoenzymatic Synthesis of Immunoglobulin Domain of Tim-3 Carrying the Complex Type N-Glycan Using the One-pot Ligation Method. **Ang. Chem. Int. Ed.** 52, 9733-9737, 2013.
4. Asahina Y., Kanda M., Suzuki A., Katayama H., Nakahara Y., and Hojo H. Fast preparation of an N-acetylglucosaminylated peptide segment for the chemoenzymatic synthesis of a glycoprotein. **Org. Biomol. Chem.** 11, 7199-7207, 2013.
5. Katayama H., Nozawa K., Nureki O., Nakahara Y., and Hojo H. Pyrrolysine Analogs as substrates for bacterial pyrrolysyl-tRNA synthetase in vitro and in vivo. **Biosci. Biotechnol. Biochem.** 76, 205-208, 2012.
6. Hojo H., Tanaka H., Hagiwara M., Asahina Y., Ueki A., Katayama H., Nakahara Y., Yoneshige A., Matsuda J., Ito Y., and Nakahara Y. Chemoenzymatic synthesis of hydrophobic glycoprotein: Synthesis of saposin C carrying complex-type carbohydrate. **J. Org. Chem.** 77, 9437-9446, 2012.
7. Hojo H., Katayama H., Tano C., Nakahara Y., Yoneshige A., Matsuda J., Sohma Y., and Kiso Y., Nakahara Y. Synthesis of the sphingolipid activator protein, saposin C, using an azido-protected O-acyl isopeptide as an aggregation-disrupting element. **Tetrahedron Lett.** 52, 635-639, 2011.
8. Yoshida S., Kumakura F., Komatsu I., Arai K., Onuma Y., Hojo H., Singh B.G., Priyadarsini I., and Iwaoka M. Antioxidative Glutathione Peroxidase Activity of Selenogluthathione. **Angew. Chem. Int. Ed.** 50, 2125-2128, 2011.
9. Katayama H., Nakahara Y., and Hojo H. N-Methyl-phenacyloxycarbamidomethyl (Pocam) group: a novel thiol protecting group for solid-phase peptide synthesis and peptide condensation reactions. **Org. Biomol. Chem.** 9, 4653-4661, 2011.
10. Hagiwara M., Dohi M., Nakahara Y., Komatsu K., Asahina Y., Ueki A., Hojo H., Nakahara Y., and Ito Y. Synthesis of Biantennary Complex-Type Nonasaccharyl Asn Building Blocks for Solid-Phase Glycopeptide Synthesis. **J. Org. Chem.** 76, 5229-5239, 2011.
11. Hojo H., Kobayashi H., Ubagai R., Asahina Y., Nakahara Y., Katayama H., Ito Y., and Nakahara Y. Efficient preparation of Fmoc-aminoacyl-N-ethylcysteine unit, a key device for the synthesis of peptide thioesters. **Org. Biomol. Chem.** 9, 6807-6813, 2011.
12. Kawakami T., Sameshima T., Hojo H., Koga K., Nakahara Y., Toole B.P., Suzumiya J., Okada Y., Iwasaki A., and Nabeshima K. Synthetic emmprin peptides with chitobiose substitution stimulate MMP-2 production by fibroblasts. **BMC Cancer** 11, 300, 2011.
13. Katayama H., Asahina Y., and Hojo H. Chemical synthesis of the S-linked glycopeptide, *sublancin*. **J. Pept. Sci.** 17, 818-821, 2011.
14. Sohma Y., Kitamura H., Kawashima H., Hojo H., Yamashita M., Akaji K., and Kiso Y. Synthesis of an O-acyl isopeptide by using native chemical ligation to efficiently construct a hydrophobic polypeptide. **Tetrahedron Lett.** 52, 7146-7148, 2011.
15. Nakahara Y., Matsuo I., Ito Y., Ubagai R., Hojo H., and Nakahara Y. High-pressure-promoted Fmoc-aminoacylation of N-ethylcysteine: preparation of key devices for the solid-phase synthesis of peptide thioesters. **Tetrahedron Lett.** 51, 407-410, 2010.
16. Kamei N., Fukui R., Suzuki Y., Kajihara Y., Kinoshita M., Kakehi K., Hojo H., Tezuka K., and Tsuji T. Definitive evidence that a single N-glycan among three glycans on inducible costimulator is required for proper protein trafficking and ligand binding. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 391, 557-563, 2010.
17. Katayama H., Hojo H., Ohira T., Ishii A., Nozaki T., Goto K., Takahashi T., Hasegawa Y., Nagasawa H., and Nakahara Y. Correct disulfide pairing is required for the biological activity of crustacean androgenic gland hormone (AGH): Synthetic studies of AGH. **Biochemistry** 49, 1798-1807, 2010.
18. Ueki A., Takano Y., Kobayashi A., Nakahara Y., Hojo H., and Nakahara Y. Solid-phase synthesis of glycopeptide carrying a tetra-N-acetylglucosamine containing core 2 deca-saccharide. **Tetrahedron**, 66, 1742-1759, 2010.
19. Wada A., Hasegawa M., Wong P.-F., Shirai E., Shirai N., Tan L.J., Llanes R., Hojo H., Yamasaki E., Ichinose A., Ichinose Y., and Senba M. Direct binding of gangliosides to *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin (VacA) neutralizes its toxin activity. **Glycobiology** 20, 668 - 678, 2010.

3-1 教授

20. Katayama H., Hojo H., Shimizu I., Nakahara Y., and Nakahara Y. Chemical synthesis of mouse pro-opiomelanocortin (1-74) by azido-protected glycopeptide ligation via the thioester method. **Org. Biomol. Chem.** 8, 1966 – 1972, 2010.
21. Hojo H., Ozawa C., Katayama H., Ueki A., Nakahara Y., and Nakahara Y. The Mercaptomethyl Group Facilitates an Efficient One-Pot Ligation at Xaa-Ser/Thr for (Glyco)peptide Synthesis. **Angew. Chem. Int. Ed.** 49, 5318-5321, 2010.
22. Katayama H., Utsumi T., Ozawa C., Nakahara Y., Hojo H., and Nakahara Y. Pyruvoyl, a novel amino protecting group on the solid phase peptide synthesis and the peptide condensation reaction. **Tetrahedron Lett.** 50, 818-821, 2009.
23. Kawahira K., Tanaka H., Ueki A., Nakahara Y., Hojo H., and Nakahara Y. Solid-phase synthesis of O-sulfated glycopeptide by the benzyl-protected glycan strategy. **Tetrahedron** 65, 8143-8153, 2009.
24. Ueki A., Hirota M., Kobayashi Y., Komatsu K., Takano Y., Iwaoka M., Nakahara Y., Hojo H., and Nakahara Y. Stereoselective synthesis of benzyl-protected β -galactosides by propionitrile-mediated glycosylation. **Tetrahedron** 64, 2611-2618, 2008.
25. Hojo H., Murasawa Y., Katayama H., Ohira T., Nakahara Y., and Nakahara Y. Application of a novel thioesterification reaction to the synthesis of chemokine CCL27 by the modified thioester method. **Org. Bioorg. Chem.** 6, 1808-1813, 2008.
26. Katayama H., Hojo H., Ohira T., and Nakahara Y. An efficient peptide ligation using azido-protected peptides via the thioester method. **Tetrahedron Lett.** 49, 5492-5494, 2008.
27. Ozawa C., Katayama H., Hojo H., Nakahara Y., and Nakahara Y. Efficient sequential segment coupling using N-alkylcysteine-assisted thioesterification for glycopeptides dendrimer synthesis. **Org. Lett.** 10, 3531-3533, 2008.

【1-2：代表的な論文】

1. Hojo H., Onuma Y., Akimoto Y., Nakahara Y., Nakahara Y. N-Alkyl cysteine-assisted thioesterification of peptides. **Tetrahedron Lett.** 48, 25-28, 2007.
2. Hojo H., Matsumoto Y., Nakahara Y., Ito E., Suzuki Y., Suzuki M., Suzuki A., and Nakahara Y. Chemical Synthesis of 23 kDa Glycoprotein by Repetitive Segment Condensation: A Synthesis of MUC2 Basal Motif Carrying Multiple O-GalNAc Moieties. **J. Am. Chem. Soc.** 127, 13720-13725, 2005 .
3. Hojo H., Haginoya E., Matsumoto Y., Nakahara Y., Nabeshima K., Toole B. P., and Watanabe Y. The first synthesis of peptide thioester carrying N-linked core pentasaccharide through modified Fmoc thioester preparation: synthesis of an N-glycosylated Ig domain of emmprin. **Tetrahedron Lett.** 44, 2961-2964, 2003.
4. Ogata K., Morikawa S., Nakamura H., Hojo H., Yoshimura S., Zhang R., Aimoto S., Ametani Y., Hirata Z., Sarai A., Ishii S., and Nishimura Y. Comparison of the free and DNA-complexed forms of the DNA-binding domain from c-Myb. **Nature structural biology** 2, 309-320, 1995.
5. Hojo H., and Aimoto S. Polypeptide Synthesis Using the S-Alkyl Thioester of a Partially Protected Peptide Segment. Synthesis of the DNA-Binding Domain of c-Myb Protein(142-193)-NH₂. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 64, 111-117, 1991.

【1-3：英文総説】

1. Hojo H., Katayama H., Nakahara Y. Progress in the ligation chemistry for glycoprotein synthesis. **Trends Glycosci. Glycotechnol.**, 22, 269-279, 2010.

【1-4：邦文総説】

なし

【1-5：著書】

1. 疎水性糖タンパク質の化学-酵素合成. 北條裕信 (2012)：最新ペプチド合成技術とその創薬研究への応用、木曾良明編 p93-98、メディカルドゥ。
2. 糖タンパク質の合成とその糖鎖機能解明への応用. 北條裕信、松田純子 (2012)：ペプチド医薬の最前線、木曾良明、向井秀仁監修 p95-99、シーエムシー出版。
3. 糖ペプチド、糖タンパク質の化学合成法. 北條裕信、中原義昭 (2008)：複合糖質の化学と最新応用技術、正田晋一郎、稲津敏行監修 p129-136。

3-1 教授

【2：受賞歴】

2000 年度 日本ペプチド学会奨励賞

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Synthesis of glycoprotein by Ligation Method. Hojo H. 15th Korean Peptide-Protein Symposium, December 1st, 2011.
2. Synthesis of glycoprotein by the segment condensation method. Hojo H., Katayama H., Ueki A., Nakahara Y., Nakahara Y. 5th International peptide symposium, Kyoto, December 4th-9th, 2010.

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

なし。

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：4 件
2012 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：7 件
2011 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：5 件
2010 年度 口頭発表件数：9 件、ポスター発表件数：2 件
2009 年度 口頭発表件数：9 件、ポスター発表件数：3 件
2008 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：7 件

【4：新聞報道】

なし

【5：特許】

1. ペプチドの製造方法：北條裕信、中原義昭、国際出願 PCT/JP2009/005180
2. ペプチドチオエステル製造方法：北條裕信、中原義昭、国際公開 WO2008/044628
2. コア 4 型構造を有する O-結合型糖タンパク質糖鎖関連化合物およびその製造方法 中原義昭、北條裕信、植木章晴：特開 2008-024659

【6：取得研究費】

科研費

1. 基盤研究 (B) 「特異な構造を持つ複合型糖鎖の合成とその糖タンパク質合成への応用」、代表、平成 23 年度～25 年度
2. 新学術領域研究 (研究領域提案型) 「プラズマ照射による糖鎖誘導体の構造変化解析とプラズマ医療への応用」、分担、平成 25 年度～26 年度
3. 基盤研究 (B) 「疎水性糖タンパク質の効率的な化学合成法の確立とサポシン合成への応用」、代表、平成 20 年度～22 年度

それ以外の助成金

1. 文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業『糖鎖科学による免疫・脳神経・膜機能解析への新たな展開』（分担）（平成 21 年度から平成 25 年度、研究代表者：東海大学糖鎖科学研究所 鈴木明身）

教育活動 -北條 裕信-

【7-1：現在指導している学生数（13 年度）】

博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）

修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

3-1 教授

【7-2：2012 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程： 0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3：2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 0 名

【8：担当授業】

なし

【9：学外での教育活動】

1. 東海大学工学部非常勤講師、平成 25 年度「天然物化学」講義

社会貢献 -北條 裕信-

【10-1：論文査読】

Bioorg. Med. Chem., Bioorg. Med. Chem. Lett., Bull. Chem. Soc. Jpn., J. Am. Chem. Soc., J. Org. Chem., Plos One, Tetrahedron Lett.

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本ペプチド学会、日本農芸化学会、日本糖質学会

【11-2：学会の役員、委員】

日本ペプチド学会評議員(10-13)、日本糖質学会評議員(10-13)

【12：科研の審査委員など】

科学研究費委員会審査委員(12)

【13：データベース等の運営】

なし

【14-01：国際会議】

なし。

【14-2：国内会議】

なし。

3-1 教授

学内、所内活動 -北條 裕信-

【15：学内、所内委員など】

なし

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-1 教授

3-1-16 吉川 和明

職位：教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門 神経発生制御研究室

医学研究科・情報機能医学専攻（兼任）、理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 哺乳類ニューロンの分化と生存を制御する分子機構

【研究内容】

1991年、我々は神経方向に運命づけられた胚性ガン細胞で増加する遺伝子産物として Necdin を見いだした。その後の研究によって、Necdin は細胞増殖に関わるガンウイルス蛋白質 Large T 抗原、E1A、転写因子 E2F1、E2F4、p53、ホメオドメイン蛋白質 Dlx/Msx ファミリー、低酸素誘導因子などの核蛋白質、ニューロン分化や生存に関わる神経栄養因子受容体 TrkA、p75NTR などの膜結合蛋白質を含む多数の蛋白質と複合体を形成することによって、ニューロンの分裂や細胞死を抑えて分化状態を安定化する機能をもつことが明らかになった。Necdin は、哺乳類（有胎盤類）のみに存在し、哺乳類特有のエピジェネティック遺伝子発現調節機構であるゲノムインプリンティングによって父性遺伝子だけが発現している。Necdin はガン免疫に関わる MAGE(melanoma antigen)ファミリーに属するが、Necdin の機能に関する情報は、哺乳類における MAGE ファミリーの進化的・生物学的意義を考える上でも重要である。最近では、Necdin は、ニューロンの母細胞である神経幹細胞に発現して、増殖を制御することが明らかになってきた。Necdin が神経幹細胞の増殖やニューロンの分化や生存を促進する機構を明らかにすることは、哺乳類脳で高次機能を担う膨大な数のニューロンが維持される機構の解明につながるものと考えて研究を進めている。

【2012-2013 年度の成果】

哺乳類の胎仔期における神経幹細胞の増殖は、低酸素濃度条件で著しく亢進することが知られている。低酸素濃度条件下の神経幹細胞では細胞増殖抑制能をもつ Necdin の発現量が低下すること、および、Necdin 遺伝子変異マウスの胎仔から調製した神経幹細胞の増殖は、正常酸素濃度下では顕著に亢進するのに対し、低酸素濃度下では増殖亢進が認められないことが明らかになった。このことは、神経幹細胞内に存在する Necdin の蛋白質量が酸素濃度に依存して変動することにより、神経幹細胞の増殖が制御されていることを示唆する。また、神経幹細胞では、低酸素条件下で安定化された低酸素誘導因子 HIF-2 α が Necdin と直接結合して、Necdin のユビキチン化とプロテアソームでの分解を促進することも明らかになった。さらに、レンチウイルスベクターによる遺伝子導入系を用いて、神経幹細胞で HIF-2 α の Necdin 結合領域のみを発現させると、正常酸素濃度下でも Necdin の分解と同時に神経幹細胞の増殖が誘導されることを証明した。一方、Necdin は、種々の幹細胞の自己再生を促進する転写因子 Bmi1 と結合して、神経幹細胞の増殖を抑制することもわかった。したがって、Necdin は、HIF-2 α によるユビキチン・プロテアソーム系での自己分解に加えて、Bmi1 の作用に拮抗することで、神経幹細胞の自己再生を抑制することがわかった。

【今後の展望と自己評価】

Necdin 遺伝子の転写レベルでの発現制御に関する情報に比べ、蛋白質レベルでの制御についての情報は極めて少ない。最近、Necdin 類似蛋白質(necdin-like 2)の立体構造が報告され、それに基づいて Necdin の立体構造も予測できるようになった。この予測に基づいて、Necdin とターゲット蛋白質の結合に関与する特定のドメインやアミノ酸残基に注目した研究を行うことが可能になった。一方、Necdin は蛋白質脱アセチル化酵素である Sirt1 と結合して、p53 や FoxO1 などの Necdin 結合蛋白質の脱アセチル化を促進する。アセチル化を受けるリジン残基は、ユビキチン化や SUMO 化などの修飾も受け、それぞれの修飾状態は、互いに影響を及ぼすことが知られている。そこで、蛋白質の修飾反応系を確立し、変異体を用いて修飾を受けるリジン残基の同定や修飾様式を解析する。さらに、この実験系で得られた情報に基づいて蛋白質変異体を設計し、ウイルスベクターを用いた遺伝子導入を行うことにより、これらの蛋白質修飾がニューロンの分化や生存能に及ぼす影響を調べる。一般に細胞の増殖制御に関わる蛋白質の多くは、ユビキチン-プロテアソーム系で蛋白質分解を受けることで機能を失うことが知られている。したがって、necdin の結合蛋白質や necdin 自身の SUMO 化やユビキチン化による修飾を介してニューロンの分化や生存が制御されている可能性がある。このような考えに基づき、Necdin による蛋白質修飾がニューロンの生存能強化や神経幹細胞の増殖・分化の制御スイッチとして働くことを、研究室が終了するまでの期間内に実証したい。

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Huang Z., Fujiwara K., Minamide R., Hasegawa K. and Yoshikawa K. Necdin controls proliferation and apoptosis of embryonic neural stem cells in an oxygen tension-dependent manner. **J Neurosci** 33,10362-10373, 2013.
2. Azim K., Zweifel S., Klaus F., Yoshikawa K., Amrein I. and Raineteau O. Early decline in progenitor diversity in the marmoset lateral ventricle. **Cereb Cortex** 23, 922-931, 2013.
3. Peng C.Y., Mukhopadhyay A., Jarrett J.C., Yoshikawa K. and Kessler J.A. BMP receptor 1A regulates development of hypothalamic circuits critical for feeding behavior. **J Neurosci** 32, 17211-17224, 2012.
4. Azim K., Fiorelli R., Zweifel S., Hurtado-Chong A., Yoshikawa K., Slomianka L. and Raineteau O. 3-dimensional examination of the adult mouse subventricular zone reveals lineage-specific microdomains. **PLoS One** 7, e49087, 2012.
5. Wang Y., Kim E., Wang X., Novitsch B.G., Yoshikawa K., Chang L.S. and Zhu Y. ERK inhibition rescues defects in fate specification of Nf1-deficient neural progenitors and brain abnormalities. **Cell** 150, 816-830, 2012.
6. Lopez-Juarez A., Remaud S., Hassani Z., Jolivet P., Pierre Simons J., Sontag T., Yoshikawa K., Price J., Morvan-Dubois G. and Demeneix B.A. Thyroid hormone signaling acts as a neurogenic switch by repressing Sox2 in the adult neural stem cell niche. **Cell Stem Cell** 10, 531-543, 2012.
7. Hasegawa K., Kawahara T., Fujiwara K., Shimpuku M., Sasaki T., Kitamura T. and Yoshikawa K. Necdin controls Foxo1 acetylation in hypothalamic arcuate neurons to modulate the thyroid axis. **J Neurosci** 32, 5562-5572, 2012.
8. Fujiwara K., Hasegawa K., Ohkumo T., Miyoshi H., Tseng Y.H. and Yoshikawa K. Necdin controls proliferation of white adipocyte progenitor cells. **PLoS One** 7, e30948, 2012.
9. de Chevigny A., Core N., Follert P., Wild S., Bosio A., Yoshikawa K., Cremer H. and Beclin C. Dynamic expression of the pro-dopaminergic transcription factors Pax6 and Dlx2 during postnatal olfactory bulb neurogenesis. **Front Cell Neurosci** 6, 6, 2012.
10. Bluske K.K., Vue T.Y., Kawakami Y., Taketo M.M., Yoshikawa K., Johnson J.E. and Nakagawa Y. beta-Catenin signaling specifies progenitor cell identity in parallel with Shh signaling in the developing mammalian thalamus. **Development** 139, 2692-2702, 2012.
11. Zhong J., Kim H.T., Lyu J., Yoshikawa K., Nakafuku M. and Lu W. The Wnt receptor Ryk controls specification of GABAergic neurons versus oligodendrocytes during telencephalon development. **Development** 138, 409-419, 2011.
12. Tepavcevic V., Lazarini F., Alfaro-Cervello C., Kerninon C., Yoshikawa K., Garcia-Verdugo J.M., Lledo P.M., Nait-Oumesmar B. and Baron-Van Evercooren A. Inflammation-induced subventricular zone dysfunction leads to olfactory deficits in a targeted mouse model of multiple sclerosis. **J Clin Invest** 121, 4722-4734, 2011.
13. Aizawa T., Hasegawa K., Ohkumo T., Haga S., Ikeda K. and Yoshikawa K. Neural stem cell-like gene expression in a mouse ependymoma cell line transformed by human BK polyomavirus. **Cancer Sci** 102, 122-129, 2011.
14. Wu H., Coskun V., Tao J., Xie W., Ge W., Yoshikawa K., Li E., Zhang Y. and Sun Y.E. Dnmt3a-dependent nonpromoter DNA methylation facilitates transcription of neurogenic genes. **Science** 329, 444-448, 2010.
15. Rolando C., Gribaudo S., Yoshikawa K., Leto K., De Marchis S. and Rossi F. Extracerebellar progenitors grafted to the neurogenic milieu of the postnatal rat cerebellum adapt to the host environment but fail to acquire cerebellar identities. **Eur J Neurosci** 31, 1340-1351, 2010.
16. Kuwajima T., Hasegawa K. and Yoshikawa K. Necdin promotes tangential migration of neocortical interneurons from basal forebrain. **J Neurosci** 30, 3709-3714, 2010.
17. Gajera C.R., Emich H., Lioubinski O., Christ A., Beckervordersandforth-Bonk R., Yoshikawa K., Bachmann S., Christensen E.I., Gotz M., Kempermann G., Peterson A.S., Willnow T.E. and Hammes A. LRP2 in ependymal cells regulates BMP signaling in the adult neurogenic niche. **J Cell Sci** 123, 1922-1930, 2010.
18. Liu X., Wang Y., Zhang Y., Zhu W., Xu X., Niinobe M., Yoshikawa K., Lu C. and He C. Nogo-A inhibits necdin-accelerated neurite outgrowth by retaining necdin in the cytoplasm. **Mol Cell Neurosci** 41, 51-61, 2009.
19. Kubota Y., Osawa M., Jakt L.M., Yoshikawa K. and Nishikawa S. Necdin restricts proliferation of hematopoietic stem cells during hematopoietic regeneration. **Blood** 114, 4383-4392, 2009.
20. Walzlein J.H., Synowitz M., Engels B., Markovic D.S., Gabrusiewicz K., Nikolaev E., Yoshikawa K., Kaminska B., Kempermann G., Uckert W., Kaczmarek L., Kettenmann H. and Glass R.

3-1 教授

The antitumorigenic response of neural precursors depends on subventricular proliferation and age. **Stem Cells** 26, 2945-2954, 2008.

21. Nishimura I., Sakoda J.Y. and Yoshikawa K. Drosophila MAGE controls neural precursor proliferation in postembryonic neurogenesis. **Neuroscience** 154, 572-581, 2008.
22. Hasegawa K. and Yoshikawa K. Necdin regulates p53 acetylation via Sirtuin1 to modulate DNA damage response in cortical neurons. **J Neurosci** 28, 8772-8784, 2008.
23. Colasante G., Collombat P., Raimondi V., Bonanomi D., Ferrai C., Maira M., Yoshikawa K., Mansouri A., Valtorta F., Rubenstein J.L. and Broccoli V. Arx is a direct target of Dlx2 and thereby contributes to the tangential migration of GABAergic interneurons. **J Neurosci** 28, 10674-10686, 2008.

【1-2:代表的な論文】

1. Kuwako K., Hosokawa A., Nishimura I., Uetsuki T., Yamada M., Nada S., Okada M. and Yoshikawa K. Disruption of the paternal necdin gene diminishes TrkA signaling for sensory neuron survival. **J Neurosci** 25, 7090-7099, 2005.
2. Taniura H., Matsumoto K. and Yoshikawa K. Physical and functional interactions of neuronal growth suppressor necdin with p53. **J Biol Chem** 274, 16242-16248, 1999.
3. Taniura H., Taniguchi N., Hara M. and Yoshikawa K. Necdin, a postmitotic neuron-specific growth suppressor, interacts with viral transforming proteins and cellular transcription factor E2F1. **J Biol Chem** 273, 720-728, 1998.
4. Yoshikawa K., Aizawa T. and Hayashi Y. Degeneration in vitro of post-mitotic neurons overexpressing the Alzheimer amyloid protein precursor. **Nature** 359, 64-67, 1992.
5. Maruyama K., Terakado K., Usami M. and Yoshikawa K. Formation of amyloid-like fibrils in COS cells overexpressing part of the Alzheimer amyloid protein precursor. **Nature** 347, 566-569, 1990.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. Necdin による GnRH ニューロンの発達制御 吉川和明 (2009) *日本生殖内分泌学会誌* **14**, 41-43
2. インプリント遺伝子 Necdin によるニューロン発達の制御 吉川和明 (2009) *脳と発達* **41**, 214-218.

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】

第31回ベルツ賞「Alzheimer病の細胞病理に関する分子生物学的研究」1994

【招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. “Necdin and human brain development” National Chiao Tung University, Hsinchu, Taiwan, Nov 3, 2009
2. “Necdin: A pleiotropic protein regulating mammalian brain development” National Tsing Hua University, Hsinchu, Taiwan, Nov 2, 2009
3. “Necdin: A pleiotropic protein that promotes mammalian neuron survival” The Katzir Conference on Life and Death in the Nervous system, Galilee, Israel, Sept 5, 2008
4. “Regulation of neuronal life and death by necdin/MAGE proteins” Seminar, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan, April 15, 2008
5. “Necdin, an imprinted gene-encoded protein required for neuronal terminal differentiation” 第3回研究所間国際シンポジウム 大分県別府市 2008年2月2日

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 「哺乳類ニューロンの生存を支えるアダプター蛋白質 Necdin」群馬大学生体調節研究所 グローバル COE 特別研究セミナー, 2011年6月10日
2. 「インプリント遺伝子 Necdin によるニューロン発達の制御」第50回日本小児神経学会総会シンポジウム「小児神経疾患とエビジェネティクス」, 東京, 2008年5月30日

3-1 教授

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：6 件、ポスター発表件数：5 件
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件
2011 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：4 件
2010 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：4 件
2009 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：4 件
2008 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:研究費】

科研費

1. 日本学術振興会基盤研究 B-2「Necdin によるニューロン生存能の強化機構」代表、2012-(2014)
2. 日本学術振興会基盤研究 B-2「Necdin を中核とする蛋白質ネットワークによるニューロンの生存維持機構」代表、2009-2011
3. 日本学術振興会基盤研究 B-2「ゲノムインプリンティングが関与する脳神経系発達の制御機構」代表、2006-2008

それ以外の助成金

なし

教育活動 -吉川 和明-

【7-1:現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）
修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）
学部生：0 名（うち外国人留学生 0 名）
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:2013 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

2013 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）
2012 年度 博士課程：7 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）
2011 年度 博士課程：6 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）
2010 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 2 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）
2009 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3: 2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：3 名（うち外国人留学生 1 名）、修士号：11 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4: 2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 0 名
2012 年度 0 名
2011 年度 0 名
2010 年度 0 名
2009 年度 0 名
2008 年度 0 名

3-1 教授

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（分担、04-12）

共通教育：基礎教養（分担、隔年）

理学研究科：生物科学特論Ⅰ（分担、隔年）

医学研究科：修士課程「人体形態機能学概論」（04-11）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

台湾国立成功大学 2008年4月14日～18日

社会貢献 -吉川 和明-

【10-1:論文査読】

Nature, J Biol Chem, J Neuroscience, J Neurochem, Exp Cell Res, J Cell Sci, Development, PLoS ONE etc.

【10-2:雑誌の編集者等】

Journal of Neurochemistry Editorial Board 2005-2007

【11-1:所属学会】

日本生化学会、日本神経化学会、北米神経科学会

【11-2:学会の役員、委員】

日本生化学会評議員、日本神経化学会評議員

【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員（02-03）、日本学術振興会科学研究費委員会専門委員（09-12）

【13:データベース等の運営】

なし

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議】

1. 蛋白研セミナー「エネルギー代謝制御の分子機構」2012年11月29日～30日、世話人
2. 蛋白研セミナー「神経疾患の克服に向けて」2012年3月1日～2日、世話人
3. 蛋白研セミナー「蛋白質のアセチル化制御による細胞機能の調節」2010年11月25日～26日、世話人
4. 蛋白研セミナー「神経回路の形成と修復を司る分子機構」2009年10月29日～30日、世話人
5. 蛋白研セミナー「インプリンティング疾患発症機序の解明と治療に向けて」2008年11月27日～28日、世話人

学内、所内活動 -吉川 和明-

【15:学内、所内委員など】

国際交流委員会委員(96-98)、学生生活委員会委員(98-00)、評価委員会委員(00-06)、動物実験委員会委員(00-06)、医学部附属動物実験施設運営委員会(00-06)、図書委員(11-)、所内運営協議会運営委員会委員(-07)、所内教員任期制検討委員会委員長(-10)、所内共通施設運営委員会副委員長(05-06, 10-12)、所内共通施設運営委員会委員長(07-10)

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3. 常勤教員の活動 (平成 25 年度在籍者)

3-2 准教授・講師

3-2 准教授

3-2-1 池上 貴久

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 附属プロテオミクス総合研究センター 構造プロテオミクス研究系
(~2011 年度)、附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室 (2012 年度~)
生命機能研究科 (兼任)

【研究課題】 NMR による蛋白質の解析

【研究内容】

蛋白質を中心にその構造的情報を NMR を用いて解析している。構造的情報には、立体構造の他、相互作用部位、ダイナミクスなども含まれる。NMR は蛋白質を構成する各原子核を観測できることから、これらの構造的情報を原子のレベルで観測することが出来る。つまり、立体構造における各原子の座標を決定したり、相互作用に関連する原子を構造上にマッピングしたり、また、酵素が作用する場合などにどの原子がどのように動くかを観測している。実際の生命機能を解明するためには、蛋白質どうしの相互作用や情報伝達を大局的に理解すると同時に、それぞれの作用を局所的に詳細に理解することも重要である。そのような後者の目的に NMR による構造的解析を利用している。

【2012-2013 年度の成果】

立体構造の観点から蛋白質の機能を考察することを目的として、以下の研究を行った。

1. チロシンキナーゼ Csk は癌原遺伝子産物 Src の C 末端を特異的にリン酸化し、その活性を抑制する。細胞膜に局在する Src を効率的にリン酸化するため、Csk は膜貫通型アダプター蛋白質である Cbp によってリクルートされる。そこで、Csk の SH2 ドメインと Cbp のペプチドとの複合体の構造を NMR により解析した。その結果、Cbp のリン酸化チロシン Tyr314 の近傍のみならず、それよりも広い領域を Csk-SH2 が認識していることが分かった。これは、SH2 ドメインでは新しい相互作用の形式であった。
2. 共同研究を通して、次のような実験や解析を行った。主鎖、側鎖の帰属のための各種 3 次元スペクトルの測定、距離情報を得るための各種 NOE スペクトルの測定、残余双極子相互作用 (RDC) を使ったのホモ二量体の構造解析、 ^{19}F 信号によるペプチドの折り畳み状態の解析、水 ^1H とアミド水素との交換速度、また、重水の ^2H とアミド水素との交換速度をもとにした蛋白質の安定性の解析、蛋白質どうしの相互作用および、その交換速度の解析など。

【今後の展望と自己評価】

共同利用・共同研究の主要設備である 950MHz, 800MHz-NMR も 3 年以上が経った。計 6 台の溶液 NMR や窒素・ヘリウム装置の維持や管理には依然多くの時間と労力が割かれるが、それだけに各種の問題点を解決するための経験や知識量も増し、世界に誇れるマシンが常に用意できているという状態にできたのではないかなと思う。さらに開発中のパルスプログラムや測定パラメータの値も 20 年間の発展を経て、世界最高級の NMR マシンならではのスペクトルを出せるようになったのではと考えている。所内の測定の他、先端研究施設共用促進事業による企業への有償貸し出しについても順調に進んでいる。アカデミックの超高磁場 NMR 共同利用については、外国からも測定の依頼が増え続けている。そのため、外部から依頼の実験や来所した研究者や学生への測定法の指導を予定通りにこなしていくのが難しくなった。さらにマシンタイムが開かず、外部からの測定をすぐに予約できないような状況が続いている。来年度はこれらについて何らかの解決策を考えなければならないと思っている。

【1 : 論文】

【1-1:英文論文】

1. Inaba, S., Fukada, H., Ikegami, T., and Oda, M. Thermodynamic effects of multiple protein conformations on stability and DNA binding. **Arch. Biochem. Biophys.** 537, 225-232, 2013.
2. Hara, M., Sugimoto, H., Uemura, M., Akagi, K., Suzuki, K., Ikegami, T., and Watanabe, T. Involvement of Gln679, in addition to Trp687, in chitin-binding activity of the chitin-binding domain of chitinase A1 from *Bacillus circulans* WL-12. **J. Biochem.** 154, 185-193, 2013.
3. Kamioka, T., Sohya, S., Wu, N., Maki, T., Matsuda, T., Ikegami, T., Nakamura, H., and Kuroda, Y. Extraction of recombinant protein from *Escherichia coli* by using a novel cell autolysis activity of VanX. **Anal. Biochem.** 439, 212-217, 2013.
4. Tanaka, H., Akagi, K., Oneyama, C., Tanaka, M., Sasaki, Y., Kanou, T., Lee, Y.H., Yokogawa, D., Dobenecker, M.W., Nakagawa, A., Okada, M., and Ikegami, T. Identification of a new interaction mode between the Src homology 2 (SH2) domain of C-terminal Src kinase (Csk) and Csk-binding protein (Cbp)/phosphoprotein associated with glycosphingolipid microdomains (PAG). **J. Biol. Chem.** 288, 15240-15254, 2013.
5. Kimata-Arigo, Y., Kubota-Kawai, H., Lee, Y.H., Muraki, N., Ikegami, T., Kurisu, G., and Hase, T. Concentration-dependent oligomerization of cross-linked complexes between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 434, 867-872, 2013.
6. Morita, E.H., Kawamoto, S., Abe, S., Nishiyama, Y., Ikegami, T., and Hayashi, H. Comparative study of the different mechanisms for zinc ion stress sensing in two cyanobacterial strains, *Synechococcus* sp. PCC 7942 and *Synechocystis* sp. PCC 6803. **Biophysics** 8, 103-109, 2012.
7. Hattori, Y., Furuita, K., Ohki, I., Ikegami, T., Fukada, H., Shirakawa, M., Fujiwara, T., and Kojima, C. Utilization of lysine ¹³C-methylation NMR for protein-protein interaction studies. **J. Biomol. NMR** 55, 19-31, 2012.
8. Furukawa, A., Okamura, H., Morishita, R., Matsunaga, S., Kobayashi, N., Ikegami, T., Kodaki, T., Takaori-Kondo, A., Ryo, A., Nagata, T., and Katahira, M. NMR study of xenotropic murine leukemia virus-related virus protease in a complex with amprenavir. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 425, 284-289, 2012.
9. Yanagi, K., Sakurai, K., Yoshimura, Y., Konuma, T., Lee, Y.H., Sugase, K., Ikegami, T., Naiki, H., and Goto, Y. The monomer-seed interaction mechanism in the formation of the β 2-microglobulin amyloid fibril clarified by solution NMR techniques. **J. Mol. Biol.** 422, 390-402, 2012.
10. Nojima, T., Ikegami, T., Taguchi, H., and Yoshida, M. Flexibility of GroES mobile loop is required for efficient chaperonin function. **J. Mol. Biol.** 422, 291-299, 2012.
11. Sakakibara, Y., Kimura, H., Iwamura, A., Saitoh, T., Ikegami, T., Kurisu, G., and Hase, T. A new structural insight into differential interaction of cyanobacterial and plant ferredoxins with nitrite reductase as revealed by NMR and X-ray crystallographic studies. **J. Biochem.** 151, 483-492, 2012.
12. Mine, S., Ikegami, T., Kawasaki, K., Nakamura, T., and Uegaki, K. Expression, refolding, and purification of active diacetylchitobiose deacetylase from *Pyrococcus horikoshii*. **Protein Expr. Purif.** 84, 265-269, 2012.
13. Suzuki, M., Sakurai, K., Lee, Y.H., Ikegami, T., Yokoyama, K., and Goto, Y. A back hydrogen exchange procedure via the acid-unfolded state for a large protein. **Biochemistry** 51, 5564-5570, 2012.
14. Tokuda, N., Kawai, K., Lee, Y.H., Ikegami, T., Yamaguchi, S., Yagisawa, H., Fukui, Y., and Tuzi, S. Membrane-induced alteration of the secondary structure in the SWAP-70 pleckstrin homology domain. **J. Biochem.** 151, 391-401, 2012.
15. Negoro, S., Shibata, N., Tanaka, Y., Yasuhira, K., Shibata, H., Hashimoto, H., Lee, Y.H., Oshima, S., Santa, R., Oshima, S., Mochiji, K., Goto, Y., Ikegami, T., Nagai, K., Kato, D.I., Takeo, M., and Higuchi, Y. The three-dimensional structure of nylon hydrolase and the mechanism of nylon-6 hydrolysis. **J. Biol. Chem.** 287, 5079-5090, 2012.
16. Lee, Y.H., Ikegami, T., Standley, D.M., Sakurai, K., Hase, T., and Goto, Y. Binding energetics of ferredoxin-NADP⁺ reductase with ferredoxin and its relation to function. **Chembiochem** 12, 2062-2070, 2011.
17. Suetake, I., Mishima, Y., Kimura, H., Lee, Y.H., Goto, Y., Takeshima, H., Ikegami, T., and Tajima, S. Characterization of DNA-binding activity in the N-terminal domain of the DNA methyltransferase Dnmt3a. **Biochem. J.** 437, 141-148, 2011.
18. Umetsu, Y., Goda, N., Taniguchi, R., Satomura, K., Ikegami, T., Furuse, M., and Hiroaki, H. ¹H, ¹³C, and ¹⁵N resonance assignment of the first PDZ domain of mouse ZO-1. **Biomol. NMR Assign.** 5, 207-210, 2011.
19. Umetsu, Y., Tenno, T., Goda, N., Shirakawa, M., Ikegami, T., and Hiroaki, H. Structural difference of vasoactive intestinal peptide in two distinct membrane-mimicking environments. **Biochim. Biophys. Acta (BBA)** 1814, 724-730, 2011.
20. Konuma, T., Chatani, E., Yagi, M., Sakurai, K., Ikegami, T., Naiki, H., and Goto, Y. Kinetic intermediates of β 2-microglobulin fibril elongation probed by pulse-labeling H/D exchange combined with NMR analysis. **J. Mol. Biol.** 405, 851-862, 2011.
21. Kimata-Arigo, Y., Sakakibara, Y., Ikegami, T. and Hase, T. Electron transfer of site-specifically cross-linked complexes between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. **Biochemistry** 49, 10013-10023, 2010.

3-2 准教授

22. Yoshimura, Y., Sakurai, K., Lee, Y.H., Ikegami, T., Chatani, E., Naiki, H. and Goto, Y. Direct observation of minimum-sized amyloid fibrils using solution NMR spectroscopy. **Protein Sci.** 19, 2347-2355, 2010.
23. Kaieda, S., Matsui, C., Mimori-Kiyosue, Y. and Ikegami, T. Structural basis of the recognition of the SAMP motif of adenomatous polyposis coli by the Src-homology 3 domain. **Biochemistry** 49, 5143-5153, 2010.
24. Yanagihara, I., Nakahira, K., Yamane, T., Kaieda, S., Mayanagi, K., Hamada, D., Fukui, T., Ohnishi, K., Kajiyama, S., Shimizu, T., Sato, M., Ikegami, T., Ikeguchi, M., Honda, T. and Hashimoto, H. Structure and functional characterization of *Vibrio parahaemolyticus* thermostable direct hemolysin (TDH). **J. Biol. Chem.** 285, 16267-16274, 2010.
25. Iwaya, N., Kuwahara, Y., Fujiwara, Y., Goda, N., Tenno, T., Akiyama, K., Mase, S., Tochio, H., Ikegami, T., Shirakawa, M. and Hiroaki, H. A common substrate recognition mode conserved between katanin P60 and VPS4 governs microtubule severing and membrane skeleton reorganization. **J. Biol. Chem.** 285, 16822-16829, 2010.
26. Coban, C., Igari, Y., Yagi, M., Reimer, T., Koyama, S., Aoshi, T., Ohata, K., Tsukui, T., Takeshita, F., Sakurai, K., Ikegami, T., Nakagawa, A., Horii, T., Nuñez, G., Ishii, K.J. and Akira, S. Immunogenicity of whole-parasite vaccines against *Plasmodium falciparum* involves malarial hemozoin and host TLR9. **Cell Host Microbe.** 7, 50-61, 2010.
27. Yokogawa, D. and Ikegami, T. A robust approach to calculate entropy change based on density functional theory in the energy representation. **J. Chem. Phys.** 131, 221101 (4 pages), 2009.
28. Benz, J.P., Stengel, A., Lintala, M., Lee, Y.H., Weber, A.P.M., Philippar, K., Guegel, I.L., Kaieda, S., Ikegami, T., Mulo, P., Soll, J. and Boelter, B. Arabidopsis Tic62 and ferredoxin-NADP(H) oxidoreductase form light-regulated complexes that are integrated into the chloroplast redox poise. **Plant Cell** 21, 3965-3983, 2009.
29. Kuwahara, Y., Unzai, S., Nagata, T., Hiroaki, Y., Yokoyama, H., Matsui, I., Ikegami, T., Fujiyoshi, Y. and Hiroaki, H. Unusual thermal disassembly of the SPFH domain oligomer from *Pyrococcus horikoshii*. **Biophys. J.** 97, 2034-2043, 2009.
30. Inaba, Y., Kawakami, T., Aimoto, S., Ikegami, T., Takeuchi, T., Nakazawa, T., Yano, S., Mikata, Y. Preparation and conformational analysis of C-glycosyl β^2 - and β/β^2 -peptides. **Carbohydr. Res.** 344, 613-626, 2009.
31. Sekiyama, N., Ikegami, T., Yamane, T., Ikeguchi, M., Uchimura, Y., Baba, D., Ariyoshi, M., Tochio, H., Saitoh, H. and Shirakawa, M. Structure of the small ubiquitin-like modifier (SUMO)-interacting motif of MBD1-containing chromatin-associated factor 1 bound to SUMO-3. **J. Biol. Chem.** 283, 35966-35975, 2008.
32. Matsui, C., Kaieda, S., Ikegami, T. and Mimori-Kiyosue, Y. Identification of a link between the SAMP repeats of adenomatous polyposis coli tumor suppressor and the Src homology 3 domain of DDEF. **J. Biol. Chem.** 283, 33006-33020, 2008.
33. Nakamura, T., Mine, S., Hagihara, Y., Ishikawa, K., Uegaki, K. and Ikegami, T. Tertiary structure and carbohydrate recognition by the chitin-binding domain of a hyperthermophilic chitinase from *Pyrococcus furiosus*. **J. Mol. Biol.** 381, 670-680, 2008.

【1-2：代表的な論文】

1. Tanaka, H., Akagi, K., Oneyama, C., Tanaka, M., Sasaki, Y., Kanou, T., Lee, Y.H., Yokogawa, D., Dobenecker, M.W., Nakagawa, A., Okada, M., and Ikegami, T. Identification of a new interaction mode between the Src homology 2 (SH2) domain of C-terminal Src kinase (Csk) and Csk-binding protein (Cbp)/phosphoprotein associated with glycosphingolipid microdomains (PAG). **J. Biol. Chem.** 288, 15240-15254, 2013.
2. Ikegami, T., Okada, T., Hashimoto, M., Seino, S., Watanabe, T. and Shirakawa, M. Solution structure of the chitin-binding domain of *Bacillus circulans* WL-12 chitinase A1. **J. Biol. Chem.** 275, 13654-13661, 2000.
3. Ikegami, T., Okada, T., Ohki, I., Hirayama, J., Mizuno, T. and Shirakawa, M. Solution structure and dynamic character of the histidine-containing phosphotransfer domain of anaerobic sensor kinase ArcB from *Escherichia coli*. **Biochemistry** 40, 375-386, 2001.
4. Kaieda, S., Matsui, C., Mimori-Kiyosue, Y. and Ikegami, T. Structural basis of the recognition of the SAMP motif of adenomatous polyposis coli by the Src-homology 3 domain. **Biochemistry** 49, 5143-5153, 2010.

【1-3：英文総説】

なし

【1-4：邦文総説】

1. 大腸菌による重水素・N15・C13 ラベル化法 池上貴久、日本蛋白質科学会 蛋白質科学アーカイブ、2008
2. 事故例から学ぶ NMR, MRI に潜むさまざまな危険 池上貴久、大阪大学低温センターだより, No. 146, 10-14, 2009

【1-5：著書】

1. 「高次構造解析のためのタンパク質の調製 (NMR 解析のためのタンパク質調製法)」池上貴久 (分担執筆)、無敵のバイオテクニカルシリーズ「タンパク質実験ノート (上、改訂第4版) タンパク質をとり

3-2 准教授

出そう(抽出・精製・発現編)(岡田雅人, 宮崎香編) 羊土社 pp. 202-208, 2011.

2. 「タンパク質の NMR」 池上貴久, 分光測定入門シリーズ第 8 巻 「核磁気共鳴分光法」(日本分光学会編) 講談社 pp. 57-98, 2009.
3. 「タンパク質の同位体ラベルと NMR 分光法」 池上貴久, 藤原敏道(分担執筆)、やさしい原理からはい
る タンパク質科学実験法 2 「タンパク質をみる -構造と挙動-」(長谷俊治, 高尾敏文, 高木淳一編)
化学同人 pp. 167-195, 2009.
4. 「タンパク質の NMR」 池上貴久(分担執筆)、分光測定入門シリーズ第 8 巻「核磁気共鳴分光法」(日
本分光学会編) 講談社 pp. 57-98, 2009.
5. 「NMR の原理」「タンパク質の重水素化」 池上貴久(分担執筆)、タンパク質の事典、朝倉書店, 2008.

【2: 受賞歴】

楠本賞、大阪大学、(1991)

【招待講演】

【3-1: 講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Sonderforschungsbereich, Ruhr-Universitaet Bochum and Münster Univ, Jan. 24-25, 2013
2. Korea-Japan Bilateral Symposium on Biological NMR, Seoul National University, July 4, 2013
3. Korea-Japan Bilateral Symposium on Protein Structure and Folding, Seoul National University, Nov. 26-27, 2010
4. The 3rd Biannual Asia-Pacific NMR Symposium, Ramada Plaza Jeju Hotel, Jeju, Oct. 25-28, 2009
5. Korea-Japan Bilateral Symposium on Biological NMR, Seoul National University, April 25, 2008

【3-2: 講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 日本生物物理学会北海道支部講演会、北海道大学理学部、2013 年 2 月 6 日
2. 蛋白質研究所セミナー、蛋白質研究所、2013 年 8 月 5-6 日
3. 平成 24 年度日本分光学会 NMR 分光部会集中講義、東京大学薬学部、2012 年 10 月 24 日
4. NMR discussion in KYOTO 2012 July、京都大学船井交流センター、2012 年 7 月 27 日
5. 蛋白研セミナー In cell NMR workshop 2012、蛋白質研究所、2012 年 3 月 27-28 日
6. 9th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR、北海道大学、2012 年 3 月 16 日
7. 第 43 回 よこはま NMR 構造生物学会研究会ワークショップ、理化学研究所横浜研究所、2012 年 2 月 6 日
8. 第 13 回 RRR-workshop 2011/12、首都大学東京秋葉原サテライトキャンパス、2012 年 1 月 25-26 日
9. 日本生物物理学会北海道支部講演会、北海道大学理学部、2011 年 11 月 30 日
10. ISNMR2011 チュートリアル講演、横浜大榎橋ホール、2011 年 11 月 15 日
11. 蛋白研セミナー、蛋白質研究所、2011 年 7 月 28-29 日
12. 平成 23 年度日本分光学会 NMR 講習会、東京大学薬学部、2011 年 7 月 20 日
13. 日本生物物理学会北海道支部講演会、北海道大学理学部、2011 年 2 月 24 日
14. 蛋白研-統合バイオ「生命分子素子」研究合同セミナー、大阪大学蛋白質研究所、2010 年 4 月 22 日
15. 第 4 回蛋白研コロキウム、大阪大学蛋白質研究所講堂、2010 年 2 月 26 日
16. 第 8 回 光計測技術と生物発光リアルタイム測定システムの応用、名古屋大学遺伝子実験施設、2009 年
12 月 18 日
17. 第 16 回 技術部研修、蛋白質研究所、2009 年 10 月 2 日
18. 生物圏科学研究科共同セミナー、広島大学生物生産学部、2009 年 9 月 15 日
19. 第 45 回 夏期セミナー-NMR 分光法、幕張メッセ国際会議場、2009 年 9 月 3 日

【3-3: その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2013 年度 口頭発表件数: 0 件、ポスター発表件数: 2 件
2012 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 3 件
2011 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 6 件
2010 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 7 件
2009 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 5 件
2008 年度 口頭発表件数: 1 件、ポスター発表件数: 3 件

【4: 新聞報道】

なし

3-2 准教授

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科研費

1. 基盤研究(C) H25-H27 代表、蛋白質の凝集メカニズムの原子レベルでの解明と化学修飾法による安定化
2. 基盤研究(B) H24-H27 分担、葉緑体のレドックス代謝を駆動する蛋白質群の弱い分子間相互作用の包括的解析
3. 基盤研究(C) H21-H23 代表、核磁気共鳴の緩和分散法を利用した酵素活性部位の遷移状態の構造解析
4. 特定領域研究（公募）H19-H20 代表、革新的ナノバイオ、核磁気共鳴による藍色細菌時計蛋白質の相互作用とダイナミクスの研究

それ以外の助成金

1. インタープロテイン株式会社 H20、可溶性蛋白質及び膜結合型蛋白質と低分子化合物の相互作用のNMRによる解析の実施
2. ターゲットタンパク研究（公募）H19-H23 分担、医学・薬学等への貢献-課題 B、セマフォリン及びセマフォリン受容体分子群をターゲットにした構造・機能解析と治療法開発
3. ターゲットタンパク研究（公募）H19-H23 分担、基本的な生命の解明-課題 B、 H^+ -ATP 合成酵素膜内在 F_0 の機能構造と不正規構造の固体 NMR による解明

教育活動 -池上 貴久-

【7-1：現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

修士課程：0 名（うち外国人留学 0 名）

研究生：1 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

2011 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

2010 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

2009 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）

2008 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3：2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：7 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 0 名

2012 年度 0 名

2011 年度 1 名

2010 年度 1 名

2009 年度 1 名

2008 年度 0 名

【8：担当授業】

共通教育：基礎ゼミ（分担、04-10 年）、化学概論（08）

大学院：理工医学 IF、理工医学セミナー IF（毎年）、基礎化学 I、II（分担、毎年）、基礎化学実習（分担、毎年）、生体分子動的解析学セミナー I、II（分担、毎年）、生体分子動的解析学（分担、04, 06, 08, 10, 11, 12）、蛋白質科学入門 I、II（分担、毎年）、生物科学特論 V（蛋白質機能学）（分担、03, 05）、生物科学特論 II（構造生物学）（分担、07）、生物科学特論 III（分子構造機能学 I）（分担、09, 11）、生物科学特論 G5（12）、構造分子生物学（特別）セミナー（毎年）

3-2 准教授

【9：学外での教育活動(出張講義など)】

1. 集中講義、新潟大学農学部、2012年12月6-7日
2. 特別講義、京都大学エネルギー理工学研究所、2012年11月29-30日
3. NMRを用いた相互作用解析実験の紹介、安定同位体標識した蛋白質の作成方法と相互作用解析、蛋白質研究所、2012年8月2-3日
4. 第13回 若手NMR研究会、支笏湖ユースホテル、2012年7月19-21日
5. NMRによる蛋白-薬剤相互作用検出実験法、蛋白質研究所、2012年7月5-6日
6. NMRによる蛋白-薬剤相互作用検出実験法、蛋白質研究所、2012年5月29-30日
7. NMRによる蛋白-薬剤相互作用検出実験法、蛋白質研究所、2012年3月8-9日
8. 特別講演会、熊本大学薬学教育部、2012年1月17日
9. 先導的若手NMRスペシャリスト育成プログラム（第五回）、蛋白質研究所、2011年8月10日
10. 先導的若手NMRスペシャリスト育成プログラム（第四回）、蛋白質研究所、2011年8月8-9日
11. 先導的若手NMRスペシャリスト育成プログラム（第三回）、琵琶湖リゾートクラブ、2011年6月2-4日
12. 先導的若手NMRスペシャリスト育成プログラム（第二回）、蛋白質研究所、2011年2月8-9日
13. 先導的若手NMRスペシャリスト育成プログラム（第一回追加）、蛋白質研究所、2011年1月20-22日
14. 先導的若手NMRスペシャリスト育成プログラム（第一回）、蛋白質研究所、2010年12月2-4日
15. 生物機能開発学特論、広島大学生物生産学部、2009年9月14-16日
16. 第10回 若手NMR研究会、IPC生産性国際交流センター、2009年9月4-6日
17. 集中講義、北海道大学薬学研究科、2008年5月19日
18. 11th RRR workshop 2007/8、首都大学東京 国際交流会館、2008年1月29-31日

社会貢献 -池上 貴久-

【10-1：論文査読】

分光研究, 生物物理, Journal of Biochemistry, Biopolymer, Journal of Agricultural and Food Chemistry, Journal of Peptide Science, Journal of Chemical Physics, Biochemical Journal, Genes to Cells, Glycoconjugate Journal, Journal of Proteome Research, Biochimica et Biophysica Acta

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本核磁気共鳴学会、日本生化学会、日本生物物理学会、日本化学会

【11-2：学会の役員、委員】

日本生化学会近畿支部幹事(平成 17-24 年)
日本生物物理学会 会誌編集委員 (平成 24-25 年)
京都大学 エネルギー理工学研究所 共同利用・共同研究計画委員 (平成 23-25 年)
日本核磁気共鳴学会 評議員 (平成 20-25 年)
日本核磁気共鳴学会 理事 (平成 24-25 年)
日本核磁気共鳴学会 機関誌編集副委員長 (平成 24-25 年)
京都大学客員准教授 (エネルギー理工学研究所・エネルギー機能変換研究部門・クリーンエネルギー変換研究分野) (平成 24 年 4 月 1 日-25 年 3 月 31 日)

【12：科研等の審査委員など】

Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC, UK)、特別研究員等審査会専門委員および国際事業委員会書面審査員 (日本学術振興会) (平成 23 年 8 月 1 日～平成 24 年 7 月 31 日)

【13：データベース等の運営】

なし

【14-1：国際会議】

なし

3-2 准教授

【14-2：国内会議】

1. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「先端的 NMR 拠点から生まれる新たな潮流：最新成果、役割、利用」、2011 年 7 月 28-29 日
2. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「超高磁場が拓く生体系 NMR：最新技術と応用」、2010 年 7 月 29-30 日
3. 国内会議、蛋白質研究所セミナー「溶液 NMR の方法論の新展開と生体分子解析への応用」、2009 年 3 月 5-6 日

学内、所内活動 -池上 貴久-

【15：学内、所内委員など】

吹田地区事業場安全衛生委員会(08-)、環境安全委員(08-10)、教育、研究及び社会貢献活動に関するデータ担当委員(06-07)、評価委員会(07-10)、さわらび運営委員会(06-08)、低温センターだより編集委員(11-)、高圧ガス製造保安係員(12-)

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-2 岩崎 憲治

職位：准教授

所属：附属蛋白質解析先端研究センター 分子創製学研究室、先端計測研究室(兼任)、生命機能研究科(兼任)、理学研究科・生物化学専攻(兼任)

【研究課題】 電子顕微鏡を用いた蛋白質の構造解析および細胞・組織における超分子複合体の可視化

【研究内容】

我々ヒトの大きさは、2メートル未満であり、それを構成する、組織、細胞、原子の順にミリメートル、マイクロメートルからサブナノメートルのスケールをもつ。現在、これらスケールの異なる構成単位の三次元構造解析は、ボトムアップでは、X線結晶構造解析、NMR、SPMによって、トップダウンでは、MRI等によって、その中間では光学顕微鏡等によって進んでいる。しかし、原子構造情報と細胞レベルの情報をつなぐナノメートル空間分解能の情報というのは、大きく欠落している。このため、生化学・細胞生物学実験等々からは、機能性複合体とでも呼ぶべき多くの蛋白質間の模式図が提唱されてきているにもかかわらず、その実体を捉える試みは、殆どされていないのが現実である。透過型電子顕微鏡は、光学顕微鏡のように点としての分解能ではなく、ナノメートルの形状を捉えることのできるツールとして、このミッシングリンクとも呼ぶべき構造情報を補い、想像である模式図を実像にかえる可能性を秘めている。そこで、透過型電子顕微鏡そのもののあるいは観察法の改良、試料調整法の改良、周辺技術との連携の3つを主軸として、超分子複合体の高分解能解析、細胞・組織における分子分解能での可視化を研究テーマとして掲げている。

【2012-2013 年度の成果】

(1) 細胞内分子分解能構造解析

ミドリムシの泳動方向を制御する光センサーであるPFBのCEMOVIS（非晶質凍結切片のクライオ電子顕微鏡観察）による個体内での像が得られていたが、これについて名古屋大学成田博士との共同研究により解析を進め、PFBを構成するPAC一分子の形状まで可視化することに成功した。さらに、精製PACでは、観察されなかった構造を発見するに至った。

(2) 粗視化モデル、Elastic Network Model、基準振動解析の三者を用いた電子顕微鏡二次元像にみられる蛋白質の多様なコンフォメーションの解析

日本原子力研究開発機構の松本博士との継続した共同研究により、カドヘリンファミリーの中でも最も長鎖であるFATのネガティブ染色像から画像平均化を用いずに、その構造を解析することができた。さらに、インテグリンへの応用も試みた。その結果、これまで主観的な解釈から得られていた多様なコンフォメーションの分布をより客観的に解析できるようになった。

(3) 自由電子レーザーSACLAを用いた単粒子実験

超分子構造解析学研究室の中川教授代表のもと、球状試料の単粒子構造解析を試みる課題として本実験に参画している。年に2回しかないビームタイムのため、試料最適化に向けた電子顕微鏡による予備実験が必須であり、このための大面積取得制御装置の導入等必要な環境の整備を行ってきた。2013年度7月のビームタイムでは、前回をはるかに上回る効率でスペックルパターンが得られ、このことに貢献した。

【今後の展望と自己評価】

透過型電子顕微鏡では、検出器（＝カメラ）の技術的な進歩がここ2-3年であり、この最先端の機器が蛋白質研究所に導入されることとなったため、2013年度は特に本機稼働をメーカーと協力して行う。一方で、透過型電子顕微鏡周辺の技術においても、例えば、SEM連続断面観察法や高速AFMのような新技術の展開とその成果に目を見張るものがあり、これらとの相関を計った解析を模索していく。現在電子顕微鏡の発展とサービスに取り組んでいるのは当該研究所で私だけであり、研究室ではネガティブ染色観察に特化し、共同研究の依頼は、クライオ電子顕微鏡観察である等、技術的な要望の差があることが多いが、可能な限り共同利用共同研究拠点として、学内外を問わず依頼のある電子顕微鏡観察・解析は行っていく、任期中はその任務を果たすよう努力する。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Miyazaki N., Akita F., Nakagawa A., Murata K., Omura T. and Iwasaki K. (2013) Cryo-electron tomography: moving towards revealing the viral life cycle of Rice dwarf virus. *J. Synchrotron Radiat.*, **20**, in printing.
2. Miyazaki N., Nakagawa A., Iwasaki K. (2013) Life cycle of phytoreoviruses visualized by electron microscopy and tomography. *Front. Microbiol.* 4:306. doi: 10.3389/fmicb.2013.00306.
3. Tanaka H., Miyazaki N., Matoba K., Nogi T., Iwasaki K. and Takagi J. Higher-order architecture of cell adhesion mediated by polymorphic synaptic adhesion molecules neuexin and neuroligin. *Cell Rep.* in press.
4. Malay A. D., Heddle J.G., Tomita S., Iwasaki K., Miyazaki N., Sumitomo K., Yanagi H., Yamashita I. and Uraoka Y. Gold Nanoparticle-Induced Formation of Artificial Protein Capsids. *Nano Lett.* 12, 2056-2059, 2012.
5. Matoba K., Takagi J., Yasunaga T., Jinnai H. and Iwasaki K. Tilt-angle measurement of a sample stage using a capacitive liquid-based inclinometer. *J.E.M.* 61, 193-198, 2012.
6. Wei T., Miyazaki N., Uehara-Ichiki T., Hibino H., Shimizu T., Netsu O., Kikuchi A., Sasaya T., Iwasaki K. and Omura T. Three-dimensional analysis of the association of viral particles with mito- chondria during the replication of *Rice gall dwarf virus*. *J. M. B.* 410, 436-446, 2011.
7. Akita F., Miyazaki N., Hibino H., Shimizu T., Higashiura A., Uehara-ichiki T., Sasaya T., Tsukihara T., Nakagawa A., Iwasaki K. and Omura, T. Viroplasm matrix protein Pns9 from rice gall dwarf virus forms an octameric cylindrical structure. *J. Gen. Virol.* 92 (Pt9), 2214-2221, 2011.
8. Tanaka H., Nogi T., Yasui N., Iwasaki K. and Takagi J. Structural Basis for Variant-Specific Neuroligin-Binding by α -Neurexin. *PLoS One.* 6, e19411, 2011.
9. Narita H., Yamamoto Y., Suzuki M., Miyazaki N., Yoshida A., Kawai K., Iwasaki K., Nakagawa A., Takai Y and Sakisaka T. Crystal structure of the cis-dimer of nectin-1: implications for the architecture of cell-cell junctions. *J.B.C.* 286, 12659-12669, 2011.
10. Yamamoto Y., Mochida S., Miyazaki N., Kawai K., Fujikura K., Kurooka T., Iwasaki K. and Sakisaka T. Tomosyn Inhibits Synaptotagmin-1-mediated Step of Ca^{2+} -dependent Neurotransmitter Release through Its N-terminal WD40 Repeats. *J. B. C.* 285, 40943-40955, 2010.
11. Kishimoto-Okada A., Murakami S., Ito Y., Horii N., Furukawa H., Takagi J. and Iwasaki K. Comparison of the envelope architecture of E. coli using two methods: CEMOVIS and cryo-electron tomography. *J.E.M.* 59, 419-426, 2010.
12. Wei T., Ichiki-Uehara T., Miyazaki N., Hibino H., Iwasaki K. and Omura, T. Association of Rice gall dwarf virus with microtubules is necessary for viral release from cultured insect vector cells. *J. Virol.* 83, 10830-10835, 2009.
13. Miranda F.F., Iwasaki K., Akashi S., Sumitomo K., Kobayashi M., Yamashita I., Tame J.R.H. and Heddle J.G. A self-assembled protein nanotube with high aspect ratio. *Small.* 5, 2077-2084, 2009.
14. Wada K., Sumi N., Nagai R., Iwasaki K., Sato T., Suzuki K., Hasegawa Y., Kitaoka S., Minami Y., Outten W., F., Takahashi Y. and Fukuyama, K. Molecular dynamism of Fe-S cluster biosynthesis implicated by the structure of SufC₂-SufD₂ complex. *J. Mol. Biol.* 387, 245-258, 2009.
15. Iwasaki K., Miyazaki N., Hammar L., Zhu Y., Omura T., Wu B., Sjöborg F., Yonekura K., Murata K., Namba K., Caspar D.L., Fujiyoshi Y. and Cheng R.H. Pleomorphic Configuration of the Trimeric Capsid Proteins of Rice dwarf virus that Allows Formation of Both the Outer Capsid and Tubular Crystals. *J. Mol. Biol.* 383, 252-265, 2008.
16. Matsumoto A., Kamata T., Takagi J., Iwasaki K. and Yura K. Key interactions in integrin ectodomain responsible for global conformational change detected by elastic network normal mode analysis. *Biophys. J.* 95, 2895-2908, 2008.
17. Kato K., Tanaka H., Sumizawa T., Yoshimura M., Yamashita E., Iwasaki K. and Tsukihara T. A vault ribonucleoprotein particle exhibiting 39-fold dihedral symmetry. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 64, 525-531, 2008.
18. Nogi T., Yausi N., Hattori M., Iwasaki K. and Takagi J. Structure of a signaling-competent reelin fragment revealed by X-ray crystallography and electron tomography. *EMBO J.* 25,3675-683, 2006.
19. Sugimoto K., Kanamaru S., Iwasaki K., Arisaka F. and Yamashita I. Construction of a Ball-and-Spike Protein Supramolecule. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 45, 2725-2728, 2006.

【1-2 : 代表的な論文】

1. Iwasaki, K. and Omura, T. Electron tomography of the supramolecular structure of virus-infected cells. *Curr.Opin.Struct.Biol.* 50,632-639, 2010.
2. Tanaka, H., Kato, K., Yamashita, E., Sumizawa, T., Zhou, Y., Yao, M., Iwasaki, K., Yoshimura, M. and Tsukihara, T. The structure of rat liver vault at 3.5 angstrom resolution. *Science* 323, 384-388, 2009.

3-2 准教授

3. Iwasaki, K., Mitsuka, K., Fujiyoshi, Y., Fujisawa, Y., Kikuchi, M., Sekiguchi, K. and Yamada, T. Electron tomography reveals diverse conformations of integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ in the active state. **J. Struct. Biol.** 150, 259-267, 2005.

【1-3：英文総説】

1. Iwasaki, K. Electron microscopic imaging of integrin. *Methods. Mol. Biol.* 757, 111-128, 2012.
2. Iwasaki, K. Single particle analysis and electron tomography. *Int. J. Nanotechnology*, 3, 480-491, 2006.

【1-4：邦文総説】

1. 宮崎直幸；田中宏樹；禾 晃和；高木淳一；岩崎憲治. (2013). 光-電子相関顕微鏡法～シナプス接着メカニズム解明への応用～. *生物物理*, vol53, No4, p.218-221.
2. CEMOVIS 試料作製法. 岩崎憲治、宮崎直幸、伊藤喜子、高木淳一 (2012)；*顕微鏡* 47、44-50
3. イネ萎縮ウイルスのライフサイクルにおける超分子複合体の解析. 岩崎憲治、宮崎直幸、片山寿美枝、大村敏博 (2009)；*顕微鏡* 44、82-86
4. M36生物学における話題と電子顕微鏡. 岩崎憲治 (2009)；*日本結晶学会誌* 51、70-71
5. 電子線トモグラフィー. 岩崎憲治 (2008)；*ことば、生化学* 80、1141
6. クライオ電子顕微鏡法とX線結晶構造解析のハイブリッドアプローチによって提案されたイノシトール3リン酸受容体の Ca^{2+} 放出のメカニズム. 岩崎憲治、宮澤淳夫 (2005)；*生物物理* 45、192-197
7. 電子顕微鏡を用いた蛋白質の高次構造解析が開く世界ーインテグリンレセプターの構造解析を中心としてー. 岩崎憲治、高木淳一 (2005)；*生化学*、77、400-410
8. 日本学術振興会マイクロビームアナリシス第141委員会第118回研究会資料. 岩崎憲治、山口義和、志水隆一 (2004)；1377、7-12
9. 生体高分子系のトモグラフィー. 岩崎憲治 (2004)；*顕微鏡* 39、18-21
10. 原子構造情報を利用したタンパク質の画像解析. 岩崎憲治、宮澤淳夫 (2003)；*電子顕微鏡*、38、192-197

【1-5：著書等】

1. 岩崎憲治、宮崎直幸. 「ここまで進んだ3-D電顕」(Advanced three-dimensional electron microscopy), *メディカル・ダイジェスト*, ニューサイエンス社. 印刷中.
2. 新たな産業分野、学問領域をひらく電子顕微鏡技術. 森博太郎、岩崎憲治、木本浩司、山崎裕一郎、長我部信行、佐藤貢 (2012)；*日立評論* 94、13-16.
- 6章2節電子顕微鏡イメージング. 岩崎憲治、安永卓、光岡薫 (2009)；*タンパク質科学実験法② タンパク質をみる-構造と挙動*、長谷俊治、高尾敏文、高木淳一編、197-225、化学同人.
3. クライオ電子顕微鏡単粒子解析法を用いたウイルス構造解析. 宮崎直幸、岩崎憲治、大村敏博 (2009)；*VIRUS REPORT*、6、52-61、医薬ジャーナル社.
4. 細胞内の分子を電子顕微鏡で見る. 岩崎憲治 (2005)；*Bionics (バイオニクス)*、11月号、38-43. オーム社.
5. I部2章④タンパク質複合体の直接観察. 光岡薫、岩崎憲治、藤吉好則 (2002)；*注目のプロテオミクスの全貌を知る！最新手法とその応用成果*、磯辺 俊明、高橋 信弘 編、103-109、羊土社.

【2：受賞歴】

FASEB Travel award (1998)

加藤記念バイオサイエンス研究振興財団、「電子線トモグラフィーを使用した細胞内分子の三次元可視化」(2005)

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Iwasaki, K. “In situ molecular analysis by electron microscopy”, IPR International Symposium 2012, -Toward the Molecular Comprehension of Life System-, Senri Hankyu Hotel, Nov 22, 2012. (招待講演)
2. Visualizing the viral life cycle with EM imaging techniques, Iwasaki, K., Joint Seminar Center for BioImaging Sciences-Structural biology division of Japan EM, Jan 12-13, 2012, National Singapore University, Singapore.
3. Electron microscopy imaging: from cryo-EM to CLEM, Iwasaki, K., Dec 21, 2011, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan. (招待講演)
4. EM imaging technique toward molecular resolution in cellular context, Iwasaki, K., Miyazaki, N. and Omura,

3-2 准教授

- T.Symposium Bio-inspired Materials and Functionalities (One of the Osaka University 80th Anniversary Commemorative Events), Jun 21-22, 2011, Hampshire Hotel Plaza, Groningen, Netherland. (招待講演)
5. EM imaging technique for molecular resolution in a cellular context, Iwasaki, K., Microscopy of Soft and Hybrid Materials, A joint NUANCE-Hitachi workshop on correlative & multiplexed microscopy at the interface of biology and materials, Oct 25, 2010, Northwestern University, Evanston, IL, USA. (招待講演)
 6. EM imaging of Rice Dwarf Virus, Iwasaki, K., China-Japan 3D-EM Forum The Conference Hall of the Institute of Biophysics, Jan 4-7, 2010, Beijing, China.
 7. Electron microscopy imaging of extracellular proteins, Iwasaki, K., 2007 Annual Meeting, Korea Society of Microscopy, Nov 14-16, 2007, Korea Research Institute of Standards and Science, Daejeon, Korea. (招待講演)
 8. Natural Science Foundation of China and Japan Society for the Promotion of Science, Iwasaki, K., Matsumoto, A., Yura, K., Goto, T., Yasunaga, R., Nagai, R. and Takagi, J., The Third China-Japan Joint Seminar on Atomic Level Characterization, March 6-10, 2006, Xiamen(Amoy), China. (招待講演)

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 岩崎憲治,「電子顕微鏡イメージング技術」,感染コンピテンシー若手研究会～ウイルス研究者の新“リベラルアーツ”～,IPC生産性国際交流センター,三浦郡葉山町湘南国際村, Sep 28-29, 2013. (招待講演)
2. 岩崎憲治,「分子分解能電顕イメージング」,第二回バイオイメージングセミナー,九州工業大学大学院情報工学研究院,飯塚キャンパス, Mar 18, 2013. (招待講演)
3. EM imaging techniques toward molecular resolution within cellular context, Iwasaki, K., 沖縄科学技術大学院大学, 2012年7月4日, 沖縄 (招待講演)
4. 電顕イメージング：単粒子解析からCEMOVISまで, 岩崎憲治, ワークショップ「高分解能電子顕微鏡イメージング法の生物試料への応用」, 2012年7月2日, 奈良先端科学技術大学院大学, 生駒 (招待講演)
5. CEMOVISの実際, 岩崎憲治, 宮崎直幸, 伊藤喜子, 的場京子, 日本顕微鏡学会第68回学術講演会, 2012年5月14-16日, つくば国際会議場, つくば (指定講演)
6. クライオ電子線トモグラフィーとCEMOVISによる水和試料の高分解能観察, 岩崎憲治, 第117回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2012年3月26-28日, 山梨大学甲府キャンパス, 山梨 (招待講演)
7. 3Dイメージングの最先端, 岩崎憲治, 生理研研究会「電子顕微鏡機能イメージングの医学・生物学への応用」, 2011年11月30日-12月1日, 岡崎統合バイオサイエンスセンター3号館2F, 岡崎 (招待講演)
8. 分子分解能観察を目指した電子顕微鏡イメージング法, 岩崎憲治, 超高圧電子顕微鏡センター 医学・生物学系共同利用研究報告会, 2011年11月22日, ナノバイオ棟3Fセミナー室, 阪大吹田キャンパス, 吹田 (招待講演)
9. 電子線トモグラフィー法による細胞内超分子構造の可視化, 岩崎憲治, 包括脳ネットワーク研究会・蛋白研セミナー共催セミナー/第2回 神経科学と構造生物学の融合, 2011年11月21-22日, 岡崎コンファレンスセンター, 岡崎 (招待講演)
10. 分子分解能電子顕微鏡イメージング, 岩崎憲治, 宮崎直幸, 的場京子, 第1回 先進素材開発解析システム (ADAM) シンポジウム, 2011年11月14日, 京都大学生存圏研究所/木質ホール, 京都大学宇治キャンパス, 宇治 (招待講演)
11. 水和した細胞の電子顕微鏡観察, 岩崎憲治, 第49回生物物理学会年会, 2011年9月16-18日, 兵庫県立大学姫路書写キャンパス, 姫路 (招待講演)
12. CEMOVIS(非晶質切片)とクライオ電子線トモグラフィー, 岩崎憲治, 宮崎直幸, 伊関峰生, 渡邊正勝, 長谷川浩司, 足立伸一, 岡田愛子, 村上聡, 日本顕微鏡学会第67回学術講演会, 2011年5月16-18日, 福岡国際会議場, 福岡 (指定講演)
13. 生体構造の電子線トモグラフィー解析, 岩崎憲治, 片山寿美枝, 宮崎直幸, 的場京子, 日本顕微鏡学会第67回学術講演会, 2011年5月16-18日, 福岡国際会議場, 福岡 (指定講演)
14. 電子顕微鏡イメージング—細胞・組織における分子分解能観察を目指して—, グローバルCOE「細胞運命決定」主催 第5回構造生物学・先端技術講演会, 九州大学馬出病院キャンパス総合研究棟2階204号室, Sep 29, 2010. (招待講演)
15. 電子顕微鏡イメージング—細胞・組織における分子分解能観察を目指して—, 岩崎憲治, 第6回連携大学院セミナー京都「生体分子の機能構造解析—最新のトピックスと今後の展望」, 2010年9月17日, 京都府立大学第5講義室, 京都 (招待講演)
16. 電子顕微鏡イメージングによる分子分解能観察, 岩崎憲治, 第57回トキシシン(毒素)シンポジウム～長浜カンファレンス～, 2010年7月14-16日, 長浜ロイヤルホテル, 長浜 (招待講演)
17. 神経シナプス接着機構の解明～原子から細胞まで～, 岩崎 憲治, 宮崎 直幸, 田中 宏樹, 禾 晃和, 高木 淳一, 日本顕微鏡学会第66回学術講演会, 2010年5月23-26日, 名古屋国際会議場, 名古屋(指定講演)
18. 表題なし, 岩崎憲治, 電顕技術開発若手研究部会第一回ワーキングショップ, 2009年9月19日, 財団法人ファインセラミックスセンター (JFCC), 名古屋

3-2 准教授

19. Electron microscopy study of platelet and integrin using new methods、岩崎憲治、第32回日本血栓止血学会学術集会、2009年6月4-6日、リーガロイヤルホテル小倉、北九州 (招待講演)
20. CEMOVISの評価とクライオ電子線トモグラフィ、岩崎憲治、日本顕微鏡学会第65回学術講演会、2009年5月26-29日、仙台国際センター、仙台 (指定講演)
21. EM imaging of flexible proteins and supramolecular complexes within cells. International Symposium on Structural Biology from Atoms to Tissues、Iwasaki, K.、Global COE Program、Picobiology:Life Science at the Atomic Level、2009年5月25日、Graduate School of Life Science、University of Hyogo、播磨 (招待講演)
22. 表題なし、岩崎憲治、ターゲットタンパク研究プログラム基本生命の解明分野ワーキンググループ班会議、2009年5月18-19日、熱海ホテルニューアカオ、熱海。
23. EM imaging of extracellular proteins、Iwasaki, K.、7th OIB symposium、2008年11月13日、岡崎 (招待講演)
24. 分子分解能を目指した生体試料の電顕イメージング、岩崎憲治、3次元電子線トモグラフィ法のマテリアルへの展開第2回チュートリアル、2008年5月20日、京都工芸繊維大学、京都 (招待講演)
25. 分子分解能電子顕微鏡イメージング、岩崎憲治、ERLサイエンス研究会1、2008年5月16-17日、高エネルギー加速器研究機構、つくば (招待講演)
26. 細胞接着分子装置の構造解析を目指した電顕イメージング法、岩崎憲治、ターゲットタンパク研究プログラム第1回研究交流会、2008年5月9-10日、東京ベイ有明ワシントンホテル、東京 (ポスター選出口頭)
27. 電子顕微鏡イメージングの現状と展望、岩崎憲治、第3回プロテオミクス・構造生物学講演会、2008年1月13日、岡崎コンファレンスセンター、岡崎 (招待講演)
28. 電子顕微鏡イメージング法の現状と未来、岩崎憲治、第4回放射光学会若手ワークショップ、2007年8月6-7日、Spring-8放射光普及棟、播磨 (招待講演)
29. 電子線トモグラフィ、岩崎憲治、安永卓生、片山寿美枝、Taiyun Wei、大村敏博、永井里奈、高木淳一、第7回日本蛋白質科学会年会、2007年5月24-26日、仙台国際センター、仙台 (招待講演)
30. クライオ3D:マクロ分子の構造解析、岩崎憲治、片山寿美枝、高木淳一、松本淳、由良敬、安永卓生、伊藤喜子、日本顕微鏡学会第63回学術講演会、2007年5月20-22日、朱鷺メッセ、新潟 (指定講演)
31. 電子線トモグラフィ・単粒子解析・X線結晶構造解析によるハイブリッド構造解析、岩崎憲治、禾晃和、安井典久、北尾公英、後藤龍珀、安永卓生、高木淳一、日本顕微鏡学会第63回学術講演会、2007年5月20-22日、朱鷺メッセ、新潟 (指定講演)
32. 蛋白質のトモグラフィ、岩崎憲治、日本顕微鏡学会関西支部特別講演会 平成17年度生理学研究所研究会「位相差断層電子顕微鏡の医学的・生物学的応用」共催、「ソフトマテリアルの無染色像の観察—見えないものを観る—」、2006年1月26-27日、岡崎コンファレンスセンター、岡崎 (招待講演)
33. 単粒子トモグラフィ法によるインテグリンの構造解析、岩崎憲治、癌研究会癌研究所蛋白創製研究部第27回Craftie Salon、2006年5月29日、東京 (招待講演)

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013年度：口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：3件
2012年度：口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：7件
2011年度：口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：11件
2010年度：口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：8件
2009年度：口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：13件
2008年度：口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：9件
2007年度：口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：13件

【4：新聞報道等】

なし

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

大型プロジェクト研究

1. 文科省「創薬等支援技術基盤プラットフォーム」解析拠点関連構造解析業務、「電顕イメージングを主軸とした関連解析技術の開発と応用」、代表、平成24年12月～平成26年3月

3-2 准教授

2. X線自由電子レーザー重点戦略研究課題、「球状構造体を利用した生体超分子複合体の構造解析法の開発」、分担（代表 中川敦史）、平成24年4月～平成26年3月
3. 文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム「細胞接着装置構成タンパク質の構造生物学的研究」、分担、平成19年10月～平成24年3月
4. 戦略的創造研究推進事業CREST「細胞内標識による生物分子トモグラフィー」、分担、平成18年10月～平成23年9月
5. 戦略的創造研究推進事業CREST「低分解能生体超分子像からの原子構造構築技法」、分担、平成16年10月～平成20年3月

科研費

1. 新学術領域「運動超分子マシナリーが織りなす調和と多様性」、公募研究「ミドリムシにおける走光性制御マシナリーの解明」、代表、平成25年度4月～平成27年度3月
2. 新学術領域「ウイルス感染現象における宿主コンピテンシーの分子基盤」、公募研究「インフルエンザRNAポリメラーゼ全体構造の解明」、代表、平成25年度4月～平成27年度3月
3. 基盤研究（A）「レオウイルスの感染・増殖機構の理解を目指した原子構造と分子間ネットワークの解明」、分担（代表 中川敦史）平成25年～平成28年3月
4. 基盤研究（B）「アモルファス氷層技術と相関顕微鏡法の改良による生体材料の分子分解能観察」、代表、平成22年4月～平成25年3月
5. 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」、公募研究「電子顕微鏡イメージング法によるイネ萎縮ウイルスの吸着、複製、輸送時の構造解析」、代表、平成20年4月～平成22年3月
6. 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」、公募研究「電子線トモグラフィーを用いた細胞における分子構造の三次元可視化」、代表、平成18年4月～平成20年3月
7. 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」、公募研究「電子線トモグラフィーと単粒子解析法による生体超高分子の構造解析」、代表、平成17年4月～平成18年3月

それ以外の助成金

1. 加藤記念バイオサイエンス振興財団、代表、平成18年度

教育活動 一岩崎 憲治一

【7-1：現在指導している学生数（2013年度）】

博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

研究生：0名（うち外国人留学生 0名）

【7-2：2012年度および過去5年間の在籍学生数】

2012年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

2011年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

2010年度 博士課程：1名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：1名（うち外国人留学生 0名）

2009年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：1名（うち外国人留学生 0名）

2008年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：1名（うち外国人留学生 0名）

【7-3：2013年度および過去5年間の学位取得者数】

博士号：0名（うち外国人留学生 0名）、修士号：1名（うち外国人留学生 0名）

【7-4：2013年度および過去5年間の博士研究員の数】

2013年度 0名

2012年度 0名

2011年度 1名

2010年度 2名

2009年度 2名

2008年度 2名

3-2 准教授

【8：担当授業】

共通教育：化学概論（11-12）基礎ゼミ（11-）

大学院：基礎化学Ⅰ、Ⅱ（07-）、基礎化学実習（07-）、基礎生物学Ⅱ（07-）、生物化学特論 E3（12）

【9：学外での教育活動】

1. 京都大学大学院理学研究科化学教室 特別講義,「透過型電子顕微鏡の基礎と生体試料への応用」, 京都大学 6 号館 5 階セミ室, Jun 25 & Jul 2, 2013.
2. ナノ高度学際教育研究訓練プログラム平成 25 年度「社会人教育プログラム」コース 4. ナノ構造・機能計測解析学,「画像解析・電子線トモグラフィの基礎」,大阪大学中之島センター, Jun 27, 2013
3. 特別講義,「電顕イメージングで追うタンパク質の姿」, 横浜市立大学, 鶴見キャンパス, Dec 19, 2012.
4. 出身高等学校訪問：山口県立徳山高等学校における授業「魁講座Ⅲ」2 コマ, Mar 16, 2012.
5. 平成 21 年度神戸大学大学院医学研究科 先端医学シリーズ「分子イメージングに関する最近の話題」「電子顕微鏡を使用した分子分解能での蛋白質・細胞・組織のイメージング」, Jul 1, 2009.
6. 京都大学・蛋白質立体構造解析 NEDO 特別講座, 構造生物学講座「電子顕微鏡による単粒子解析の実習」, Jul 10, 2009.

社会貢献 一岩崎 憲治一

【10-1：論文査読】（年度制限なし、雑誌名）

Zoological science, Journal of Electron Microscopy, International Journal of Bioinformatics Research and Applications, 生物物理、Journal of Structural Biology

【10-2：雑誌の編集者等】

「生物物理」誌編集委員 2011 年 1 月～2012 年 12 月

【11-1：所属学会】

日本生物物理学会、日本顕微鏡学会、日本生化学会

【11-2：学会での役員、委員など】

1. 日本生物物理学会 「生物物理」誌編集委員 2011 年 1 月～2012 年 12 月
2. 日本顕微鏡学会 代議員 2013 年 4 月～2015 年 3 月
2. 日本顕微鏡学会 本部評議委員 2011 年 4 月～2013 年 3 月
3. 日本顕微鏡学会 関西支部 幹事 2008 年 4 月～2011 年 3 月
4. 日本顕微鏡学会 関西支部 評議委員 2005 年 7 月 9 日～
5. 日本顕微鏡学会 生体構造解析分科会 幹事 2005 年～
6. 日本顕微鏡学会 微生物研究部会 幹事 2005 年～
7. 日本顕微鏡学会 電顕技術開発若手研究部会幹事 2009 年～2011 年
8. 日本学術振興会第 141 委員会委員 2004 年～2009 年

【12：科研の審査委員など】

文部科学省 科学技術・学術審議会専門委員（2006 年 2 月～2007 年 1 月）

文部科学省 科学技術・学術審議会専門委員（2007 年 12 月～2008 年 12 月）

【13：データベースの運営】

なし

【14-1：国際会議】（主催、共催別、会議名、場所、期間）

1. 国際会議、第 9 回アジア太平洋顕微鏡学会、セッションオーガナイザー、岩崎憲治、2008 年 11 月 2～7 日
2. 国際会議、第 21 回国際結晶連合会議、セッションオーガナイザー、岩崎憲治、2008 年 8 月 23～31 日

3-2 准教授

【14-2：国内会議】（主催、共催別、会議名、場所、期間）

1. 第69回日本顕微鏡学会学術講演会（ホテル阪急エキスポパーク）実行・プログラム委員、講演会開催期間
2013年5月20日～22日
2. 蛋白研セミナー、オーガナイザー、岩崎憲治、2011年2月17-18日
3. 蛋白研セミナー、オーガナイザー、岩崎憲治、2008年3月3日

学内、所内活動 ー岩崎 憲治ー

【15：学内、所内委員など】

(学内)

1. 超高压電子顕微鏡センター運営委員会、委員、2005年4月～
2. 核燃料物質の管理に関する連絡委員、委員、2009年4月1～

(所内)

1. さわらび運営委員、2008年4月～2012年4月
2. 交通安全委員、2008年4月～2010年3月
3. 計量管理責任者、2006年2月16日～
4. 教育・研究・社会貢献活動に関するデータ収集担当、2005年11月～2006年10月

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-3 大森 義裕

職位：准教授

所属：蛋白質研究所・分子発生学研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】網膜と脳における神経細胞のシナプス及び繊毛の形成・維持に関わる分子メカニズムの解析

【研究内容】

神経細胞は、樹状突起や繊毛などの入力装置から情報を受け取り、軸索へと情報を出力する。シナプスや繊毛の機能不全は、様々な疾患を引き起こすことから、それらが機能する分子メカニズムを解析することは基礎医学的な観点からも重要である。中枢神経系では種類の異なる神経細胞同士が特定の相手と接続しシナプスを形成することで、複雑な神経回路網を構築するが、これらの複雑な配線を正確に確立するシステムの設計図となる作動原理は以前未知のままである。近年、シナプス形成・発達の各段階においてシナプスに局在する一群の膜蛋白質が重要な役割を担っていることが明らかになりつつあるが、その全体像は明らかとなっていない。一方、繊毛は、微小管を軸とする構造体で、脊椎動物では、静止期にあるほとんどの体細胞に存在する。繊毛は、感覚神経において特に重要であり、網膜の視細胞や鼻腔の嗅細胞、内耳の有毛細胞では繊毛がセンサーの役割を果たしている。脊椎動物において繊毛の形成・維持のメカニズムは、組織によって異なっていることが予想される。また、感覚器官における繊毛の異常は、感覚系に重篤な異常を引き起こすことが知られており、その分子メカニズムの解明が望まれている。私は、これらの分子メカニズムを明らかにする目的で、遺伝子改変動物を用いて、シナプス形成・発達に重要な因子や繊毛形成を制御する因子の同定と機能解析を試みている。

【2012-2013 年度の成果】

網膜と脳における神経細胞のシナプス及び繊毛の形成・維持に関わる分子メカニズムの解析の各テーマについて、以下のような成果が得られた。

(1) 網膜における新規シナプス形成・発達因子の探索。網膜におけるシナプス形成・発達を制御する因子を同定する目的で、視細胞運命決定因子 *Otx2* 欠損マウスの網膜のマイクロアレイ解析を行い、候補遺伝子の発現スクリーニングを行った。

(2) 視細胞リボンシナプス形成におけるピカチュリンとジストログリカンの役割の解明。網膜特異的ジストログリカン欠損マウスの解析から、ジストログリカンがピカチュリンと相互作用することで視細胞と双極細胞のシナプス接続の形成を制御していることを明らかにした。

(3) 繊毛キナーゼ ICK が繊毛輸送に果たす役割の解明。繊毛キナーゼ ICK が繊毛内の蛋白質輸送にかかわる分子メカニズムを ICK 欠損マウスから得た MEF 細胞などを用いて明らかにした。

(4) 新規な繊毛形成不全ゼブラフィッシュ変異体の解析。ゼブラフィッシュの繊毛形成変異体を同定し、その原因遺伝子を特定した。

【今後の展望と自己評価】

シナプス形成・発達因子の探索については、これまでに得られた知見を元に候補遺伝子を選定し、遺伝子欠損マウスの作製・解析を進める。網膜の電気生理学的解析、免疫組織学的解析を進めることで、表現型を明らかにし、候補遺伝子の機能を解明する。繊毛形成の分子メカニズムについては、遺伝子欠損マウスやゼブラフィッシュ変異体の表現型を明らかにすることで繊毛形成に関係する新規な因子の同定を目指す。遺伝子欠損マウスやゼブラフィッシュの作製には近年報告されたゲノム編集技術である CRISPR・Cas システムの導入を試みる予定である。これまでの研究活動についての特色としては、遺伝子欠損動物の組織学的解析を基本としながら、生化学的な解析や細胞生物学的な実験、また電気生理学的な実験など横断的なジャンルの解析技術を用いて、遺伝子の機能解明に迫ってきたことが挙げられる。また、以前は、網膜をターゲットとした解析が中心であったが、最近では、脳や骨、肺などを含む他の臓器についても解析の幅を広げることができた。今後は、モデル動物を使った網膜の研究を軸にしながらも、そこに限定することなく生命現象の本質に迫る研究を進めて行きたいと考えている。

研究活動 -大森 義裕-

【1：論文】

【1-1：英文論文】

1. Omori Y, Araki F, Chaya T, Kajimura N, Irie S, Terada K, Muranishi Y, Tsujii T, Ueno S, Koyasu T, Tamaki Y, Kondo M, Amano S, Furukawa T, Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal photoreceptor and bipolar cells **J Neurosci** 32, 6126-6137, 2012.
2. Zhao C, Omori Y, Brodowska K, Kovach P, Malicki J. Kinesin-2 family in vertebrate ciliogenesis. **Proc Natl Acad Sci U S A** 109,2388-2393, 2012.
3. Mizuhashi K, Kanamoto T, Ito M, Moriishi T, Muranishi Y, Omori Y, Terada K, Tsujii T, Tani A, Komori T, Furukawa T, OBIF, an osteoblast induction factor, plays an essential role for bone formation in association with reduced osteoblastogenesis. **Development, Growth and Differentiation** 54, 474-480, 2012.
4. Omori Y, Katoh K, Sato S, Muranishi Y, Chaya T, Onishi A, Minami T, Fujikado T, Furukawa T. Analysis of transcriptional regulatory pathways of photoreceptor genes by expression profiling of the Otx2-deficient retina. **PLoS One** 6, e19685, 2011.
5. Omori Y, Chaya T, Katoh K, Kajimura N, Sato S, Muraoka K, Ueno S, Koyasu T, Kondo M, Furukawa T. Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase (Mak) is required for retinal photoreceptor survival. **Proc Natl Acad Sci U S A** 107, 22671-22676, 2010.
6. Kanagawa M, Omori Y, Sato S, Kobayashi K, Miyagoe-Suzuki Y, Takeda S, Endo T, Furukawa T, Toda T. Post-translational maturation of dystroglycan is necessary for pikachurin binding and ribbon synaptic localization. **J Biol Chem** 285, 31208-31216, 2010.
7. Katoh K, Omori Y, Onishi A, Sato S, Kondo M, Furukawa T. Blimp1 suppresses Chx10 expression in differentiating retinal photoreceptor precursors to ensure proper photoreceptor development. **J Neurosci** 30, 6515-6526, 2010.
8. Sanuki R, Omori Y, Koike C, Sato S, Furukawa T. Panky, a novel photoreceptor-specific ankyrin repeat protein, is a transcriptional cofactor that suppresses CRX-regulated photoreceptor genes. **FEBS letter** 584, 753-758, 2010.
9. Sato S, Omori Y, Katoh K, Kondo M, Kanagawa M, Miyata M, Funabiki K, Koyasu T, Kajimura N, Miyoshi T, Sawai H, Kobayashi K, Tani A, Toda T, Usukura J, Tano Y, Fujikado T and Furukawa T, Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. **Nature Neuroscience** 11, 923-931, 2008.
10. Omori Y, Zhao C, Saras A, Mukhopadhyay S, Kim W, Furukawa T, Sengupta P, Veraksa A, Malicki J. Elipsa is an early determinant of ciliogenesis that links the IFT particle to membrane-associated small GTPase Rab8. **Nature Cell Biology** 10, 437-444, 2008.
11. Blachon S, Gopalakrishnan J, Omori Y, Polyanovsky A, Church A, Nicastro D, Malicki J, Avidor-Reiss T. Drosophila asterless and vertebrate Cep152 Are orthologs essential for centriole duplication. **Genetics** 180, 2081-2094, 2008.

【1-2：代表的な論文】

1. Omori Y, Araki F, Chaya T, Kajimura N, Irie S, Terada K, Muranishi Y, Tsujii T, Ueno S, Koyasu T, Tamaki Y, Kondo M, Amano S, Furukawa T, Presynaptic dystroglycan-pikachurin complex regulates the proper synaptic connection between retinal photoreceptor and bipolar cells **J Neurosci** 32, 6126-6137, 2012.
2. Omori Y, Chaya T, Katoh K, Kajimura N, Sato S, Muraoka K, Ueno S, Koyasu T, Kondo M, Furukawa T. Negative regulation of ciliary length by ciliary male germ cell-associated kinase (Mak) is required for retinal photoreceptor survival. **Proc Natl Acad Sci U S A** 107, 22671-22676, 2010.
3. Omori Y, Zhao C, Saras A, Mukhopadhyay S, Kim W, Furukawa T, Sengupta P, Veraksa A, Malicki J. Elipsa is an early determinant of ciliogenesis that links the IFT particle to membrane-associated small GTPase Rab8. **Nature Cell Biology** 10, 437-444, 2008.
4. Sato S, Omori Y, Katoh K, Kondo M, Kanagawa M, Miyata M, Funabiki K, Koyasu T, Kajimura N, Miyoshi T, Sawai H, Kobayashi K, Tani A, Toda T, Usukura J, Tano Y, Fujikado T and Furukawa T, Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. **Nature Neuroscience** 11, 923-931, 2008.
5. Omori Y, Malicki J. oko meduzy and related crumbs genes are determinants of apical cell features in the vertebrate embryo. **Current Biology** 16, 945-957, 2006

【1-3：英文総説】

なし

3-2 准教授

【1-4：邦文総説】

1. 一枚の写真館-ニューロンに生える繊毛：細胞のアンテナとしての機能、大森義裕、細胞工学 2012, 31, 399
2. 繊毛キナーゼ Mak と微小管結合タンパク質 RP1 による繊毛の長さ調節機構、大森義裕、古川貴久 細胞工学 2011, 30, 536-537
3. 網膜視細胞の機能構築、加藤君子、荒木章之、大森義裕、古川貴久、実験医学、2011, 29, 514-520
4. 思い出の論文 第6回-留学は研究ジャンルを変える最後のチャンス！？、大森義裕細胞工学 2010, 29, 606-607
5. 網膜の視細胞における繊毛タンパク質の輸送機構と疾患、大森義裕、古川貴久、細胞工学 2009, 28, 1036-1041
6. シナプスの高次構造をかたちづくる細胞外マトリックス蛋白質ピカチュリン、加藤君子、大森義裕、古川貴久、蛋白質核酸酵素 2009, 54, 1166-1172
7. 網膜視細胞シナプス形成に関わる細胞外マトリックスタンパク質ピカチュリン、荒木章之、大森義裕、古川貴久日本薬理学雑誌 2009, 134, 236
8. 繊毛におけるタンパク質輸送機構と Rab GTPase のつながり、大森義裕、古川貴久、実験医学 2008, 26, 1744-1747

【1-5：著書】

なし

【2：受賞歴】

なし

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Functional role of ciliary kinases in cilia development and human disease, Yoshihiro Omori, Taro Chaya, Takahisa Furukawa, The 8th International Symposium of the Institute Network, 2013, June, 27, Shiran Kaikan, Kyoto
2. The 25th CDB Meeting, Cilia and Centrosomes, Yoshihiro Omori, Taro Chaya, Takahisa Furukawa, Ciliary Kinase ICK is required for Ciliogenesis in Neural Progenitor Cells and Hedgehog Signaling, 2013, June, 18, Riken CDB, Kobe

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 繊毛キナーゼ ICK は神経前駆細胞における繊毛形成とヘッジホッグシグナル伝達に重要である
Ciliary kinase ICK is essential for ciliogenesis in neural progenitor cells and Hedgehog signaling 大森義裕、茶屋太郎、古川貴久日本神経科学学会大会 シンポジウム 2013年6月21日京都国際会館
2. A ciliary kinase Mak and a microtubule-associated protein RP1 antagonistically regulate ciliary length in retinal photoreceptor cells 大森義裕、茶屋太郎、加藤君子、古川貴久日本発発生物学会、ワークショップ「Ciliary Biology」2011年5月20日 沖縄コンベンションセンター

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件
2012年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：1件
2011年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：2件
2010年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：1件
2009年度 口頭発表件数：5件、ポスター発表件数：2件
2008年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：2件

【4：新聞報道】

なし

【5：特許】

なし

3-2 准教授

【6：取得研究費】

科研費

1. 基盤研究 (B) (H25-28) 「視細胞-双極細胞/水平細胞シナプスの形成を制御する分子メカニズムの解明」研究代表者
2. 萌芽研究 (H25-28) 「デメキンをモデルとした眼球サイズを制御するメカニズムの解析」研究代表者
3. 新学術領域研究 「シリア・中心体系による生体情報フローの制御」(H23~H24) 「視細胞におけるシリア・中心体を介した光情報感知システム形成機構の解明」研究代表者
4. 戦略的創造研究推進事業 (さきがけ) (H22-H25) 「脳神経回路の形成・動作と制御」、「繊毛が神経回路形成・維持・機能発現に果たす役割とその分子メカニズム」研究代表者
5. 若手研究 (B) (H23-24) 「明暗順応における視細胞繊毛でのタンパク質輸送機構の解析」研究代表者
6. 新学術領域研究 「細胞内ロジスティクス」公募研究 (H23~H24) 「脊椎動物の網膜色素変性症モデルにおける繊毛を介したオプシン輸送機構の解析」研究代表者
7. 若手研究 (B) (H21~22) 「視細胞における繊毛を介したオプシン輸送機構の解析」研究代表者

それ以外の助成金

1. 武田科学振興財団 2013 年度 「繊毛キナーゼの異常による脳・神経疾患の発症メカニズム解明と遺伝子治療への展開」研究代表者
2. 鈴木謙三記念医学応用研究財団 平成 24 年度 (2012 年度) 「繊毛異常が引き起こす肥満・糖尿病をターゲットとした発症メカニズム解析と動物モデルの開発」研究代表者
3. 上原記念生命科学財団 平成 22 年度 (2010 年度) 「繊毛の異常が神経発生、情動・睡眠・摂食行動に与える影響の解析」研究代表者
4. 内藤記念科学財団 第 42 回 (2010 年度) 内藤記念科学奨励金 「繊毛が神経変性疾患や肥満・糖尿病の発症に関与する機構の解明」研究代表者
5. (財) 加藤記念バイオサイエンス研究振興財団 第 21 回 (2009 年度) 加藤記念研究助成 「繊毛関連疾患モデル動物における繊毛長制御機構の解明」研究代表者
6. 千里ライフサイエンス振興財団 平成 21 年度 「網膜視細胞における繊毛長を制御する分子メカニズムの解明」研究代表者
7. ノバルティス科学振興財団 2008 年度 (H20 年度) ノバルティス研究奨励金 「ゼブラフィッシュを用いた繊毛の発生維持機構にかかわる分子メカニズムの解析」研究代表者
8. 持田記念医学薬学振興財団 第 26 回 (平成 20 年度) 持田記念研究助成金 「ゼブラフィッシュを用いた繊毛関連疾患 (網膜色素変性症、肥満、多発性嚢胞腎、多指症など) の発症メカニズムの解析」研究代表者
9. 武田科学振興財団 2008 年度 医学系研究奨励金 「繊毛関連疾患 (網膜色素変性症、肥満、多発性嚢胞腎、多指症など) の発症メカニズムの解析」研究代表者

教育活動 -大森 義裕-

【7-1：現在指導している学生数 (13 年度)】

博士課程：3 名 (うち外国人留学生 1 名)

修士課程：2 名 (うち外国人留学生 0 名)

学部生：3 名 (うち外国人留学生 0 名)

研究生：2 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

3-2 准教授

【7-3：2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 0 名

【8：担当授業】

学部：理学部生物科学科 生物学実習（基礎編）（2013）

大学院：理学研究科博士前期課程 生物科学特論 C7（2013）

【9：学外での教育活動】

1. 2010 年 京都大学医学研究科 大学院セミナー
2. 2008 年 東京大学理学研究科 大学院セミナー
3. 2008 年 名古屋大学理学研究科 大学院セミナー
4. 2008 年 京都府立医大 大学院セミナー

社会貢献 -大森 義裕-

【10-1：論文査読】

Cytoskeleton, Vision Research, BMC physiology review

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本分子生物学会、日本発生生物学会、日本神経科学会、北米神経科学会

【11-2：学会の役員、委員】

なし

【12：科研の審査委員など】

なし

【13：データベース等の運営】

なし

【14-01：国際会議】

なし

【14-2：国内会議】

なし

3-2 准教授

学内、所内活動 -大森 義裕-

【15：学内、所内委員など】

図書委員（2013-）、リトリート委員（2013-）、さわらび委員（2012-）

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-4 奥村 宣明

職位：准教授

所属：蛋白研・蛋白質高次機能学研究部門・体内環境統合蛋白質研究グループ
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】哺乳類の体内恒常性維持の分子機構

【研究内容】

哺乳類の体内の恒常性は、神経系と内分泌系による末梢組織の代謝と生理機能の調節によって成り立っている。これまでにわれわれは、脳内に存在するヒスチジン含有ジペプチドであるカルノシンが、金属ペプチダーゼ CN2 により分解されること、また CN2 が視床下部結節乳頭核に存在し、ヒスチジン脱炭酸酵素と共存することなどを明らかにし、カルノシンと脳内ヒスタミン神経系との関連を示してきた。さらに CN2 の立体構造を明らかにし、現在、その構造的な特徴、および反応機構を質量分析法をとりいれて解析するとともに、その組織分布などの解析を通じて、これらのアミノ酸代謝、ペプチド代謝、ヒスタミン合成などにおける役割を明らかにしようとしている。また、CN2 の解析などを通じて、質量分析法を中心とした蛋白質解析、複合体解析、およびプロテオミクス解析に関連した方法論の開発と応用を実現するべく解析を進めている。

【2012-2013 年度の成果】

1、これまでに、CN2 の X 線結晶構造解析、ならびに質量分析計によるミュータントのインタクトな蛋白質複合体の解析により、CN2 が二量体形成を必要とするユニークな反応機構を持つことを明らかにした。しかし、CN2 は活性に Mn^{2+} を要求することから、 Mn^{2+} が十分量存在しない細胞内で活性があるかどうか明らかではなかった。本年度は質量分析法による CN2 と金属イオンの複合体解析を行い、CN2 の各種金属イオンに対する親和性を決定した。さらに、CN2 が Zn^{2+} 存在下でジペプチダーゼ活性を持つことを見出し、そのときの基質特異性を明らかにした。

2、腎臓の近位尿細管には、ペプチドやアミノ酸の再吸収を通じてアミノ酸代謝の恒常性維持に寄与する機能があるが、これが十分に機能しない場合に結石が生じる場合がある。しかし、その形成のメカニズムは明らかではない。本年度は、結石中蛋白質のプロテオミクス解析により、結石を取り除くメカニズムとしてリンパ球とそれが放出するカルシウム結合蛋白質が関与することを明らかにした。

【今後の展望と自己評価】

これまで CN2 を中心に解析してきたが、最近これと近縁のジペプチダーゼ CN1 も解析を進めており、これらに関して得られた基質特異性に関する新たな知見や、組織分布から明らかになった事実をもとにして解析を進めることにより、種々のジペプチドの代謝における CN1、CN2 の役割を明らかにし、さらにはジペプチドの機能や代謝動態に関する新たな知見が得られることを期待している。また、質量分析法による蛋白質複合体の解析は、蛋白質—蛋白質、蛋白質—金属、蛋白質—基質などの非共有結合による複合体を解析するための有力な方法であり、この方法のさらなる高感度化、他の方法による検証、新たな応用範囲の開拓、新たな解析のターゲットの探索などを通じて、さらに発展的な解析を行いたいと考えている。同時に、これらの研究を通じて、立体構造解析とプロテオミクスの分野における質量分析法の方法論の開発と応用について、さらにすすめていきたいと考えている。

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Okumura N., Tsujihata M., Momohara C., Yoshioka I., Suto K., Nonomura N., Okuyama A., and Takao T. Diversity in protein profiles of individual calcium oxalate kidney stones. **PLoS One**. 2013 Jul 9;8(7):e68624, 2013.
2. Kimura M., Okumura N., Kose S., Takao T., and Imamoto N. Identification of Cargo Proteins Specific for Importin- β with Importin- α Applying a Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell Culture (SILAC)-based in Vitro Transport System. **J Biol Chem**. 288, 24540-24549, 2013.
3. Kimura M., Kose S., Okumura N., Imai K., Furuta M., Sakiyama N., Tomii K., Horton P., Takao T., Imamoto N. Identification of cargo proteins specific for the nucleocytoplasmic transport carrier transportin by combination of an in vitro transport system and stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC)-based quantitative proteomics. **Mol Cell Proteomics**. 12, 145-157, 2013.
4. Kim C., Aono S., Marubashi S., Wada H., Kobayashi S., Eguchi H., Takeda Y., Tanemura M., Okumura N., Takao T., Doki Y., Mori M. and Nagano H. Significance of alanine aminopeptidase N (APN) in bile in the diagnosis of acute cellular rejection after liver transplantation. **J. Surg. Res.**175, 138-148, 2012.
5. Kishi S., Shimoke K., Nakatani Y., Shimada T., Okumura N., Nagai K., Shin-Ya K., and T. Ikeuchi. Nerve growth factor attenuates 2-deoxy-d-glucose-triggered endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis via enhanced expression of GRP78. **Neurosci Res**. 66, 14-21, 2010.
6. Kawaguchi C., Isojima Y., Shintani N., Hatanaka M., Guo X., Okumura N., Nagai K., Hashimoto H., and A. Baba. PACAP-deficient mice exhibit light parameter-dependent abnormalities on nonvisual photoreception and early activity onset. **PLoS One**. Feb 18;5(2):e9286, 2010.
7. Otani H., Okumura A., Nagai K. and Okumura N. Colocalization of a carnosine-splitting enzyme, tissue carnosinase (CN2) / cytosolic non-specific dipeptidase 2 (CNDP2), with histidine decarboxylase in the tuberomammillary nucleus of the hypothalamus. **Neurosci. Lett.** 445, 166-169, 2008.
8. Gotoh H., Okumura A., Nagai K. and Okumura N. Localization of phosphotyrosine 489- β -adducin-immunoreactivity in the hypothalamic tanycytes and its involvement in energy homeostasis. **Brain Res**. 1228, 97-106, 2008.
9. Unno H., Yamashita T., Ujita S., Okumura N., Otani H., Okumura A., Nagai K. and Kusunoki M. Structural basis for substrate recognition and hydrolysis by mouse carnosinase CN2. **J. Biol. Chem.**, 283, 27289-27299, 2008.
10. Okumura A., Nagai K., and Okumura N. Interaction of α 1-syntrophin with multiple isoforms of heterotrimeric G-protein α subunits. **FEBS Journal**, 275, 22-33, 2008.

【1-2: 代表的な論文】

1. Unno H., Yamashita T., Ujita S., Okumura N., Otani H., Okumura A., Nagai K. and Kusunoki M. Structural basis for substrate recognition and hydrolysis by mouse carnosinase CN2. **J. Biol. Chem.**, 283, 27289-27299, 2008.
2. Okumura N., Hashida-Okumura A., Kita K., Matsubae M., Matsubara T., Takao T. and Nagai K. Proteomic analysis of slow- and fast-twitch skeletal muscles. **Proteomics** 5, 2896-2906, 2006.
3. Shima T., Okumura N., Takao T., Satomi Y., Yagi T., Okada M. and Nagai K. Interaction of the SH2 domain of Fyn with a cytoskeletal protein, beta-adducin. **J. Biol. Chem.** 276, 42233-42240, 2001.
4. Nakahata Y., Okumura N., Shima T., Okada M. and Nagai K. Light-induced tyrosine phosphorylation of BIT in the rat suprachiasmatic nucleus. **J. Neurochem**. 74, 2436-2444, 2000.
5. Hashida-Okumura A., Okumura N., Iwamatsu A., Buijs R. M., Romijn H. J. and Nagai K. Interaction of neuronal nitric-oxide synthase with α 1-syntrophin in rat brain. **J. Biol. Chem.** 274, 11736-11741, 1999.

【1-3: 英文総説】

1. Nagai K., Tanida M., Nijima A., Tsuruoka N., Kiso Y., Horii Y., Shen J., and Okumura N. Role of L-carnosine in the control of blood glucose, blood pressure, thermogenesis, and lipolysis by autonomic nerves in rats: involvement of the circadian clock and histamine. **Amino Acids**. 43, 97-109, 2012.
2. Nakagawa H., Okumura N. Coordinated regulation of circadian rhythms and homeostasis by the suprachiasmatic nucleus. **Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci**. 86, 391-409, 2010.

【1-4: 邦文総説】

1. 奥村宣明、須藤浩三、高尾敏文 尿のペプチドミクス (2010); 日本腎臓学会誌 52, 485-488.

【1-5: 著書】

1. Carnosine dipeptidase II. Okumura N. (2013); in Handbook of Proteolytic Enzymes, pp. 1597-1600, Academic Press.
2. 蛋白質の定量法、奥村宣明 (2011); タンパク質実験ノート(上) 29-34、羊土社

3-2 准教授

3. 電気泳動による蛋白質の分離、同定、奥村宣明（2011）；タンパク質実験ノート(下) 17-55、羊土社

【2:受賞歴】

【招待講演】

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

【3-2: 講演-国内の学会，シンポ、WS など】

1. 第 59 回質量分析総合討論会 一般口頭発表 大阪、2011 年 9 月
2. 日本生化学会・日本分子生物学会合同大会 一般口頭発表 神戸、2010 年 12 月
3. 日本ヒトプロテオーム機構第 7 回大会、シンポジウム、東京、2009 年 7 月 28 日
4. The Joint Symposium of the 4th International Symposium of Institutes Network and Osaka University Global COE Symposium、大阪、2009年1月
5. 日本ヒトプロテオーム機構第 6 回大会、シンポジウム、大阪、2008 年 7 月 29 日

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

1. International congress on carnosine in exercise and disease、ポスター、Belgium、2011 年 7 月
2. 日本生化学会、神戸、2008 年 12 月

【3-3a:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭 0、ポスター2
2012 年度 口頭 0、ポスター1
2011 年度 口頭 0、ポスター1
2010 年度 口頭 0、ポスター1
2009 年度 口頭 0、ポスター0
2008 年度 口頭 0、ポスター0

【4:新聞報道】

【5:特許】

【6:取得研究費】

科研費

1. 基盤研究（C）「哺乳類におけるヒスチジン含有ジペプチド、カルノシンの代謝とその生理機能の解明」
代表、2011-2013年度
2. 基盤研究（C）「カルノシンによる哺乳類の恒常性維持の分子機構とカルノシン分解酵素CNDP2の解析」
代表、2008-2010年度

それ以外の助成金

1. 創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業 「動物細胞発現系を用いた高難度タンパク質生産支援と、糖鎖工学・抗体工学を用いたその高度化」管理協力者、2012年度一

教育活動 -奥村 宣明-

【7-1:現在指導している学生数（2013 年度）】

3 名（注：高尾研究室の学生を入れる）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 0 名
2011 年度 0 名
2010 年度 0 名
2009 年度 0 名
2008 年度 0 名

3-2 准教授

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

0名

【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

0名

【8:担当授業】

2008年度 大学院理学研究科・生物科学特論 XII

2007年度 大学院理学研究科・生物科学特論

基礎セミナー

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 「動物生理学」 大阪府立大学理学部 非常勤講師 2010年度前期
2. 第52回千里ライフサイエンス技術講習会 講師 2010年9月2-3、大阪
3. 「動物生理学」 大阪府立大学理学部 非常勤講師 2009年度前期

社会貢献 -奥村 宣明-

【10-1:論文査読】

J. Biol. Chem., Proteomics, FEBS lett., J. Biochem. Neuroscience Lett., Acta Biochim. Biophys. Sinica

【10-2:雑誌の編集者等】

【11-1:所属学会】

日本生化学会、日本分子生物学会、日本肥満学会、日本ヒトプロテオーム学会

【11-2:学会の役員、委員】

【12:科研等の審査委員】

【13:データベース等の運営】

【14-1:国際会議】

【14-2:国内会議】

日本ヒトプロテオーム機構第6回大会、大阪、プログラム委員、2008年7月29-30日

学内、所内活動 -奥村 宣明-

【15:学内、所内委員など】

【16:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-5 加納 純子

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質国際統合研究部門

生命維持情報ネットワーク研究グループ（～2012年度）

蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門

細胞核ネットワーク研究室（2013年度～）

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】生命維持シグナル伝達を制御する染色体機能ネットワーク

【研究内容】

生物は、細胞内外の様々な環境シグナルに対して迅速かつ的確に応答して生き延びなくてはならない。そのために、個々のシグナルに応じたシグナル伝達経路を発達させている。最近では、様々なシグナル伝達経路が複雑に関連しあっていることが明らかになっている。そこで、複数の異なるシグナル伝達に關与する「要（かなめ）」のタンパク質に着目し、細胞内におけるタンパク質やシグナル伝達の有機的な結びつき（ネットワーク）を解明することにより、動的な生命情報の発現原理を明らかにすることを目指している。特に、染色体末端テロメアと他の染色体ドメインとの機能ネットワークや、様々なストレスシグナル伝達のクロストークの研究を進めている。本研究は、染色体病、細胞癌化や糖尿病など様々な疾患の原因究明にむけて有効な情報を生み出すことが期待される。

【2012-2013 年度の成果】

2012-2013 年度は主に、真核生物の染色体末端に存在する構造体であるテロメアの新規機能を明らかにすることを目指して以下の成果を得た。

1) 真核生物の細胞分裂には、大きく分けて **open mitosis**（核膜崩壊分裂）と **closed mitosis**（核膜非崩壊分裂）の二種類がある。細胞周期の間期において、染色体の多くのドメインが核膜内側に配置されているが、**open mitosis** では核膜崩壊によって染色体が核膜から解離して自由な運動が可能になる。それに対して、核膜が崩壊しない **closed mitosis** では染色体の動きがどのように保障されているのか不明であった。我々は、**closed mitosis** を行う分裂酵母において、普段核膜内側に局在しているテロメアが **M** 期特異的に核膜から解離する分子メカニズムを明らかにし、その解離が姉妹染色体の正確な分離を保障していることを証明した。

2) **Rap1** は様々なタンパク質と相互作用することによって、テロメア機能の中核的役割を果たす。その相互作用形態や機能ドメインの解析を行った。その結果、既知の **Rap1** 相互作用因子は **Rap1** の **C** 末端側領域に結合し、真核生物の **Rap1** 間で保存されている **BRCT** ドメインや **Myb** ドメインはそれらの相互作用に關与しないことがわかった。さらに、**Rap1** が關与するテロメア機能も **C** 末端側領域のみで十分であることがわかった。

3) テロメアに隣接する染色体領域であるサブテロメアの機能はほとんど明らかにされていないため、その解析を行った。現在までにサブテロメア破壊株の作製を行い、サブテロメアがテロメア **DNA** 長維持や細胞増殖に必須ではないこと、サブテロメアを破壊すると、高度に凝縮したヘテロクロマチン領域が染色体内側に新規に形成されることなどを明らかにしている。

【今後の展望と自己評価】

今後は、テロメアと他の染色体領域との機能ネットワークについて詳しく解析していく。また、すべての **PIKK** ファミリータンパク質と相互作用すること **Tel2** を中心としたタンパク質相互作用ネットワークの研究においては、最近我々が発見した **Tel2** のリン酸化制御が **PIKK** ファミリータンパク質の複合体形成や活性制御にどのような役割を果たしているのかについて解析する。

【1:論文】 (過去5年間 08-13年)

【1-1:英文論文】

1. Tarumoto Y., Kanoh J., and Ishikawa F. Receptor for activated C-kinase (RACK1) homolog Cpc2 facilitates the general amino acid control response through Gcn2 kinase in fission yeast. **J. Biol. Chem.**, 288, 19260-19268, 2013.
2. Kanoh J. Release of chromosomes from the nuclear envelope: a universal mechanism for eukaryotic mitosis? **Nucleus**, 4, 100-104, 2013.
3. Tashiro S., Asano T., Kanoh J., and Ishikawa F. Transcription-induced chromatin association of RNA surveillance factors mediates facultative heterochromatin formation in fission yeast. **Genes Cells**, 18, 327-339, 2013.
4. Fujita I., Tanaka M., and Kanoh J. Identification of the functional domains of the telomere protein Rap1 in *Schizosaccharomyces pombe*. **PLoS ONE**, 7, e49151, 2012.
5. Fujita I., Nishihara Y., Tanaka M., Tsujii H., Chikashige Y., Watanabe Y., Saito M., Ishikawa F., Hiraoka Y., and Kanoh J. Telomere-nuclear envelope dissociation promoted by Rap1 phosphorylation ensures faithful chromosome segregation. **Curr. Biol.**, 22, 1932-1937, 2012.
6. Chen Y., Rai R., Zhou Z-R., Kanoh J., Ribeyre C., Yang Y., Zheng H., Damay P., Wang F., Tsujii H., Hiraoka Y., Shore D., Hu H-Y., Chang S., and Lei M. A conserved motif within RAP1 has diversified roles in telomere protection and regulation in different organisms. **Nat. Struc. Mol. Biol.**, 18, 213-221, 2011.
7. Mikawa T., Kanoh J., and Ishikawa F. Fission yeast Vps1 and Atg8 contribute to oxidative stress resistance. **Genes Cells**, 15, 229-242, 2010.
8. Miyoshi T., Kanoh J., and Ishikawa F. Fission yeast Ku protein is required for recovery from DNA replication stress. **Genes Cells**, 14, 1091-1103, 2009.
9. Miyoshi T., Kanoh J., Saito M., and Ishikawa F. Fission yeast Pot1-Tpp1 protects telomeres and regulates telomere length. **Science**, 320, 1341-1344, 2008.

【1-2:代表的な論文】 (5報程度, 年関係無し)

1. Fujita I., Tanaka M., and Kanoh J. Identification of the functional domains of the telomere protein Rap1 in *Schizosaccharomyces pombe*. **PLoS ONE**, 7, e49151, 2012.
2. Fujita I., Nishihara Y., Tanaka M., Tsujii H., Chikashige Y., Watanabe Y., Saito M., Ishikawa F., Hiraoka Y., and Kanoh J. Telomere-nuclear envelope dissociation promoted by Rap1 phosphorylation ensures faithful chromosome segregation. **Curr. Biol.**, 22, 1932-1937, 2012.
3. Chen Y., Rai R., Zhou Z-R., Kanoh J., Ribeyre C., Yang Y., Zheng H., Damay P., Wang F., Tsujii H., Hiraoka Y., Shore D., Hu H-Y., Chang S., and Lei M. A conserved motif within RAP1 has diversified roles in telomere protection and regulation in different organisms. **Nat. Struc. Mol. Biol.**, 18, 213-221, 2011.
4. Miyoshi T., Kanoh J., Saito M., and Ishikawa F. Fission yeast Pot1-Tpp1 protects telomeres and regulates telomere length. **Science**, 320, 1341-1344, 2008.
5. Shikata M., Ishikawa F., and Kanoh J. Tel2 is required for the activation of Mrc1-mediated DNA replication checkpoint. **J. Biol. Chem.**, 282, 5346-5355, 2007.

【1-3:英文総説】 (過去5年間 08-13年)

1. Kanoh, J. and Yanagida M. Structure of TOR complexes in fission yeast. **Enzymes**, 27, 271-284, 2010.

【1-4:邦文総説】 (過去5年間 08-13年)

1. Tel2 蛋白質による PIKK ファミリー蛋白質の制御機構 加納純子、細胞周期フロンティア、119-124、2010
2. PIKK ファミリータンパク質に結合する Tel2 加納純子、生化学、82、57-60、2010
3. テロメア特異的なクロマチン構造によるテロメア DNA 維持機構 加納純子、蛋白質核酸酵素、54、514-520、2009

【1-5:著書】 (過去5年間 08-13年)

1. (分担執筆) 加納純子、生物学辞典第5版 (岩波書店)、2013
2. (分担執筆) 加納純子、生物学辞典 (東京化学同人)、2010

【2:受賞歴】 (年度関係無し)

なし

【3:講演】 (過去5年間 08-13年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

3-2 准教授

1. Structure and functions of subtelomere, Message from yeast to epigenetics ~Yeast clarifies the frontiers of life science~, Fukui, Japan, September, 2013.
2. Roles of *S. pombe* "sub"telomeres, The 7th international fission yeast meeting, London, UK, June, 2013.
3. Roles of telomere in closed mitosis, The 6th international fission yeast meeting, Boston, USA, June, 2011.
4. M phase-specific regulations of telomere, International symposium on the Physicochemical Field for Genetic Activities, Awaji, Japan, January, 2011.
5. Regulations of telomere at M phase, EMBO conference "Telomeres and the DNA damage response", Marseille, France, September, 2010.
6. Regulations of telomere at M phase, International symposium on chromosome cycle and genome dynamics, Nasu, Tochigi, Japan, November, 2009.
7. Tel2, a common partner of PIK-related kinases, The 3rd International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest under Stress, Okinawa, Japan, April, 2008

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. テロメア隣接領域の機能解析、国立遺伝学研究所研究会「染色体 DNA の安定維持の分子メカニズム」(三島) 2013 年 9 月
2. 分裂酵母のサブテロメア領域の機能解析、酵母遺伝学フォーラム研究報告会(仙台) 2013 年 9 月
3. テロメア結合タンパク質 Rap1 と DDK サブユニット Dfp1 との相互作用、染色体ワークショップ(淡路夢舞台) 2012 年 12 月
4. 核膜非崩壊分裂を保障するテロメア-核膜ネットワーク、東北大学生命科学研究科セミナー(仙台) 2012 年 1 月
5. Genome-wide networks by telomere-associated proteins、日本分子生物学会年会 WS(横浜) 2011 年 12 月
6. 分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* を用いたゲノム機能研究、大阪大学寄附講座・酵母リソース工学開設記念講演会(大阪) 2011 年 11 月
7. Closed mitosis におけるテロメアの役割、大阪大学生命機能研究科研究交流会(大阪) 2011 年 11 月
8. Closed mitosis の進行を保障するテロメア-核膜ネットワーク、日本生化学会大会シンポジウム(京都) 2011 年 9 月
9. 核膜非崩壊分裂における染色体末端テロメアの機能、酵母研究会(神戸) 2011 年 9 月
10. 細胞分裂期においてテロメア-核膜ネットワークが果たす機能、染色体ワークショップ(加賀) 2011 年 1 月
11. 細胞分裂期におけるテロメアと核膜のネットワーク機能、BMB2010 WS(神戸) 2010 年 12 月
12. テロメア結合タンパク質 Rap1 を中心としたタンパク質相互作用ネットワークの分子基盤の解明、特定領域研究「染色体サイクル」終了シンポジウム(東京) 2010 年 10 月
13. Regulations of telomere in cell division cycle、研究所ネットワークシンポジウム(金沢) 2010 年 6 月
14. 細胞分裂期における核膜とテロメアの機能、核ダイナミクス研究会(伊豆) 2010 年 5 月
15. 細胞分裂期においてテロメア結合タンパク質 Rap1 が果たす機能、染色体ワークショップ(御殿場) 2010 年 1 月
16. 細胞分裂期におけるテロメア結合タンパク質 Rap1 の制御機構、酵母遺伝学フォーラム研究報告会(つくば) 2009 年 7 月
17. 細胞分裂期におけるテロメア結合因子 Rap1 の機能制御、酵母遺伝学フォーラム研究報告会(札幌) 2008 年 9 月

【3-3:海外、国内の学会等のポスター発表】

1. Rif3, a novel Rap1-interacting factor in *S. pombe*, Telomeres & Telomerase meeting (Cold Spring Harbor, アメリカ) 2013 年 4 月
2. Shelterin complex protects and regulates telomere DNA, 日独先端科学シンポジウム(ポツダム、ドイツ) 2010 年 11 月
3. テロメア-核膜ネットワークによる M 期制御機構、酵母遺伝学フォーラム研究報告会(奈良) 2010 年 9 月
4. Regulation of PIKK-family proteins by Tel2-Tti1-Tti2 complex, The 4th workshop on cell regulations in division and arrest(沖縄) 2009 年 11 月
5. Regulations of telomeres at M phase, The 5th international fission yeast meeting, Pombe 2009(東京) 2009 年 10 月
6. Regulations of a telomere-binding protein, Rap1, during the M phase、日本細胞生物学会年会(横浜) 2008 年 6 月
7. Telomere-binding protein Rap1 is regulated by multiple phosphorylations at M-phase、国際染色体シンポジウム(伊勢) 2008 年 5 月

3-2 准教授

8. 体細胞分裂周期におけるテロメア結合タンパク質 Rap1 の機能制御、染色体ワークショップ（湯河原）2008 年 1 月

【3-4:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：0 件
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件
2011 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：2 件
2010 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件
2009 年度 口頭発表件数：4 件、ポスター発表件数：4 件
2008 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：2 件

【4:新聞報道】

該当なし

【5:特許】（過去 5 年間 08-13 年まで）

該当なし

【6:研究費】（過去 5 年間 08-13 年まで）

科研費

1. 挑戦的萌芽研究 H25-H26 代表、テロメアタンパク質による新規ゲノムオーガニゼーションメカニズム
2. 新学術領域研究（計画研究）H23-H27 代表、テロメア構成因子による染色体の統合的制御機構
3. 新学術領域研究（公募研究）H23 代表、Tel2-PIKK ネットワークによる DNA 修復反応と転写反応の統御メカニズム
4. 基盤研究(C) H20-H22 代表、姉妹染色体分離期において染色体末端テロメアが果たす機能の解明
5. 特定領域研究（公募研究）H20-H21 代表、テロメア結合タンパク質群によるテロメア DNA 長調節機構の解明
6. 特定領域研究（公募研究）H20-H21 代表、Tel2-PIKK 相互作用ネットワークの解明

それ以外の助成金

1. ノバルティス科学振興財団・ノバルティス研究奨励金 H23 代表、染色体末端テロメアによる細胞分裂期制御メカニズム
2. 住友財団・研究助成金 H22 代表、染色体末端テロメアの細胞周期進行における新規機能の解明
3. 武田科学振興財団・ライフサイエンス研究奨励・助成金 H22 代表、テロメア結合タンパク質 Rap1 を核とするタンパク質ネットワークの解明
4. 病態代謝研究会・研究助成金 H21 代表、細胞分裂期における染色体と核膜との関係
5. 内藤記念科学振興財団・内藤記念科学奨励金 H21 代表、DNA 異常感知シグナル伝達と栄養感知シグナル伝達のクロストーク
6. 稲盛財団・研究助成金 H20 代表、テロメア結合タンパク質群相互作用によるテロメア DNA 長制御機構の解明

教育活動 -加納 純子-

【7-1:現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2013 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）
2012 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）
2011 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）
2010 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）
2009 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

3-2 准教授

2008 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 2 名

2012 年度 1 名

2011 年度 1 名

2010 年度 0 名

2009 年度 0 名

【8:担当授業】（過去 5 年間 08-13 年）

共通教育：蛋白質科学入門 I（2011）

学部： 生物科学の最前線（2009～毎年）

大学院： 生物科学特論 VII（2010）、生物科学特論 E5（2012）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 九州大学エクセレント・スチューデント・イン・サイエンス育成プログラム講師、九州大学、2011 年 10 月

社会貢献 -加納 純子-

【10-1:論文査読】

Genes to Cells

Chromosoma

Biochem. Biophys. Res. Commun.

The Journal of Biochemistry

【10-2:雑誌の編集者等】

該当なし

【11-1:所属学会】

日本分子生物学会、酵母遺伝学フォーラム

【11-2:学会の役員、委員】

3R meeting 組織委員（2013～）

【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会 特別研究員等審査会専門員及び国際事業委員会書面審査員（2011, 2013）

【13:データベース等の運営】

該当なし

【14-1:国際会議】

該当なし

【14-2:国内会議】

1. 日本生化学会大会シンポジウム（共催）2011 年 9 月
2. BMB2010 ワークショップ（共催）2010 年 12 月
3. 日本細胞生物学会年会ワークショップ（共催）2008 年 6 月

学内、所内活動 -加納 純子-

【15:学内、所内委員など】

1. 蛋白質研究所図書委員長 (2013~)

【16:その他、特筆すべき活動】

- 2012 年度 第35回日本分子生物学会年会 高校生ポスター発表ディスカッサー
- 2011 年度 大阪大学蛋白研リトリート若手研究者口頭発表
- 2010 年度 学振主催第7回日独先端科学シンポジウムにて参加研究者として議論に参加
- 2010 年度 BMB2010 一般発表演題要旨査読
- 2009 年度 第32回日本分子生物学会年会ポスター発表ディスカッサー
- 2009 年度 第82回日本生化学会大会・フォーラム企画「研究を楽しむ～博士取得後の若手研究者のキャリアパス」スピーチおよびパネリスト
- 2009 年度 第1回大阪大学蛋白研コロキウム (口頭発表)

3-2 准教授

3-2-6 川上 徹

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質有機化学研究室
理学研究科・化学専攻 B コース（兼任），生物科学専攻（兼任）

【研究課題】ライゲーションケミストリーに基づく蛋白質化学合成法の開発

【研究内容】

ペプチドや蛋白質は生体内で情報伝達や物質変換などにおいて重要な役割を担っている。また、これらは様々な修飾を受けることでその機能調節がなされている。その機能を分子化学的に詳細に解明することは重要な課題であるが、そのためには十分量のペプチドや蛋白質を調製する必要がある。生化学的手法だけでは一般に困難であるため、化学合成あるいは化学と生物学の融合が期待されている。また、化学合成では、任意の部位に翻訳後修飾に関わる修飾あるいは同位体や蛍光団などの修飾を導入することが可能であり、蛋白質研究において重要な手法を提供することができる。そのため、自由自在なペプチド、蛋白質の化学合成法の開発を目指して研究に取り組んでいる。

ライゲーション（縮合）法によって、2つ以上のペプチド合成ブロックを順次結合させることで長鎖ペプチド、蛋白質が合成される。このライゲーション法ではペプチドチオエステルが合成ブロックとして用いられる。ライゲーション法の開発とともにペプチドチオエステルの簡便な合成法の開発が現在の主要な研究課題の一つであり、主としてこれに取り組んでいる。また、開発した方法をもとに、エピジェネティックな遺伝子の制御に関わる修飾ヒストンの合成、また、生細胞中の蛋白質の修飾反応の開発へ展開を試みている。

【2012-2013 年度の成果】

自動活性化型 CPE ペプチドの改良によるペプチドチオエステル調製の効率化

これまでに、チオール基の関与する *N*-S アシル基転位反応を基盤とするチオエステル合成法を開発している。カルボキシ末端に-Cys-Pro エステル基を有するペプチド（CPE ペプチド）は中性緩衝溶液中で、自発的にジケトピペラジン（DKP）を形成することにより、チオエステルに変換される。系中に Cys ペプチドを共存させると縮合し、長鎖ペプチドを与える。この CPE 構造を検討し、Pro の代わりに *N*-置換 Gly 誘導体を導入した改変型 CPE ペプチドが元の CPE ペプチドよりも効率よくチオエステルへ変換されることが判明した。また、CPE 構造の C 末端に嵩高い Tle などのアミノ酸残基を導入すると、ないものと比べて温和な条件下で効率的にチオエステルへ変換されることを見出した。

トリメチルリシン含有ヒストン H3, H4 の合成

化学合成の大きな特徴として、任意の位置に修飾アミノ酸を導入できることがある。ヒストンは種々の翻訳後修飾を受けることで遺伝子の発現を調節していることが知られているが、その詳細は依然として議論のあるところである。まず、これまでに開発したライゲーション法を組み合わせることで、ヒストン H3 の合成を検討した。その結果、1 つの合成経路を確立することができた。また、より簡便な合成法として組換えペプチドを合成ブロックとして用いる H4 の合成法を確立することができた。

【今後の展望と自己評価】

長鎖ペプチド、修飾ペプチド、蛋白質の合成に適用しうるペプチドライゲーション法の基盤となる方法をいくつか開発することができた。本法の詳細な検討とともに、実際に、小型蛋白質を含むより長鎖ペプチドの合成例を示すことができつつある。現在、100 残基程度の修飾ヒストンの簡便な合成法の開発を進めている。これには組換えペプチドの利用も含み、所内外の研究者と協力し、日本発の修飾ヒストンライブラリー構築の基盤となる技術開発を進めていく。また、より挑戦的な課題として膜蛋白質の簡便な合成法の開発に着手したい。同時に、これまでに開発した自動活性化型のシステムを応用し、生化学研究のツールとなる蛋白質の修飾法や薬剤導入法を開発したいと考えている。

【論文】 (過去5年間 08-13年)

【1-1: 英文論文】

1. Tanaka, M., Tanaka, T., Ohta, S., Kawakami, T., Konno, H., Akaji, K., Aimoto, S., and Saito, H. Evaluation of Lipid-Binding Properties of the N-Terminal helical segments in human apolipoprotein A-I using fragment peptides. **J. Pept. Sci.** 15, 36-42, 2009.
2. Ozawa, D., Yagi, H., Ban, T., Kameda, A., Kawakami, T., Naiki, H., and Goto, Y. Destruction of amyloid fibrils of a beta2-microglobulin fragment by laser beam irradiation. **J. Biol. Chem.** 284(2), 1009-1017, 2009.
3. Inaba, Y., Kawakami, T., Aimoto, S., Ikegami, T., Takeuchi, T., Nakazawa, T., Yano, S., and Mikata, Y. Preparation and conformational analysis of C-glycosyl β 2- and β / β 2-peptides. **Carbohydrate Res.** 344, 613-626, 2009.
4. Kawakami, T. and Aimoto, S. The use of a cysteinyl prolyl ester (CPE) autoactivating unit in peptide ligation reactions. **Tetrahedron** 65, 3871-3877, 2009.
5. Hara, T., Tainosho, A., Nakamura, K., Sato, T., Kawakami, T., and Aimoto, S. Peptide purification by affinity chromatography based on alpha-ketoacyl group chemistry. **J. Pept. Sci.** 15, 369-376, 2009.
6. Tanaka, T., Tanaka, M., Sugiura, M., Kawakami, T., Aimoto, S., and Saito, H. Deletion of single amino acid E235 affects the structure and lipid interaction of human apolipoprotein A-I C-terminal peptides. **Chem. Pharm. Bull.** 57, 499-503, 2009.
7. Ohta, S., Tanaka, M., Sakakura, K., Kawakami, T., Aimoto, S., and Saito, H. Defining lipid-binding regions of human serum amyloid A using its fragment peptides. **Chem. Phys. Lipids** 162, 62-68, 2009.
8. Nakamura, K., Kanao, T., Uesugi, T., Hara, T., Sato, T., Kawakami, T., and Aimoto, S. Synthesis of peptide thioesters via an N-S acyl shift reaction under mild acidic conditions on an N-4,5-dimethoxy-2-mercaptobenzyl auxiliary group. **J. Pept. Sci.** 15, 731-737, 2009.
9. Kawakami, T., Shimizu, S., and Aimoto, S. Peptide thioester formation by an N to S acyl shift reaction at the cysteinyl prolyl cysteine position. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 83, 570-574, 2010.
10. Yagi, H., Ozawa, D., Sakurai, K., Kawakami, T., Kuyama, H., Nishimura, O., Shimanouchi, T., Kuboi, R., Naiki, H., and Goto, Y. Laser-induced propagation and destruction of amyloid β fibrils. **J. Biol. Chem.** 285, 19660-19667, 2010.
11. Todokoro, Y., Kobayashi, M., Sato, T., Kawakami, T., Yumen, I., Aimoto, S., Fujiwara, T., and Akutsu, H. Structure analysis of membrane-reconstituted subunit c-ring of *E. coli* H⁺-ATP synthase by solid-state NMR. **J. Biomol. NMR** 48, 1-11, 2010.
12. Ozawa, D., Kaji, Y., Yagi, H., Sakurai, K., Kawakami, T., Naiki, H., and Goto, Y. Destruction of amyloid fibrils of keratoepithelin peptides by laser irradiation coupled with amyloid-specific thiofravin T. **J. Biol. Chem.** 286, 10856-10863, 2011.
13. Kitamura, A., Matsui, K., Konoki, K., Matsumori, N., Murata, M., Kawakami, T., and Aimoto, S. Lysine proximity significantly affects glycation of lysine-containing collagen model peptides. **Bioorg. Med. Chem.** 19, 2125-2129, 2011.
14. Takechi, Y., Yoshii, H., Tanaka, M., Kawakami, T., Aimoto, S., and Saito, H. Physicochemical mechanism for the enhanced ability of lipid membrane penetration of polyarginine. **Langmuir** 27, 7099-7107, 2011.
15. Miura, S., Kondo, J., Kawakami, T., Shukunami, C., Aimoto, S., Tanaka, H., and Hiraki, Y. Synthetic disulfide-bridged cyclic peptides mimic the anti-angiogenic actions of chondromodulin-I. **Cancer Sci.** 103, 1311-1318, 2012.
16. Takechi, Y., Mizuguchi, C., Tanaka, M., Kawakami, T., Aimoto, S., Okamura, E., and Saito, H. Physicochemical mechanism for the lipid membrane binding of polyarginine: The favorable enthalpy change with structural transition from random coil to α -helix. **Chem. Lett.** 41, 1374-1376, 2012.
17. Teruya, K., Tanaka, T., Kawakami, T., Akaji, K., and Aimoto, S. Epimerization in peptide thioester condensation. **J. Pept. Sci.** 18, 669-677, 2012.
18. Mishima, Y., Watanabe, M., Kawakami, T., Jayasinghe, C. D., Otani, J., Kikugawa, Y., Shirakawa, M., Kimura, H., Nishimura, O., Aimoto, S., Tajima, S., and Suetake, I. Hinge and Chromoshadow of HP1 α Participate in Recognition of K9 Methylated Histone H3 in Nucleosomes. **J. Mol. Biol.** 425, 54-70, 2013.
19. Tanaka, M., Takamura, Y., Kawakami, T., Aimoto, S., Saito, H., and Mukai, T. Effect of amino acid distribution of amphipathic helical peptide derived from human apolipoprotein A-I on membrane curvature sensing. **FEBS Lett.** 587, 510-515, 2013.
20. Wei, P., Zheng, B.-K., Guo, P.-R., Kawakami, T., and Luo, S.-Z. The association of polar residues in the DAP12 homodimer: TOXCAT and molecular dynamics simulation studies. **Biophys. J.** 104, 1435-1444, 2013.
21. Kawakami, T., Akai, Y., Fujimoto, H., Kita, C., Aoki, Y., Konishi, T., Waseda, M., Takemura, L., and Aimoto, S. Sequential peptide ligation by combining the Cys-Pro ester (CPE) and thioester methods and its application to the

3-2 准教授

synthesis of histone H3 containing a trimethyl lysine residue. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 86, 690-697, 2013.

【1-2: 代表的な論文】

1. Kawakami, T., Ohtake, H., Arakawa, H., Okachi, T., Imada, Y., and Murahashi, S.-I. Asymmetric synthesis of β -amino acids by addition of chiral enolates to nitrones via N-acyloxyiminium ions. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 73, 2423-2444, 2000.
2. Kawakami, T., Hasegawa, K., Teruya, K., Akaji, K., Horiuchi, M., Inagaki, F., Kurihara, Y., Uesugi, S., and Aimoto, S. Polypeptide synthesis using an expressed peptide as a building block for condensation with a peptide thioester: application to the synthesis of phosphorylated p21Max protein(1-101), **J. Pept. Sci.** 7, 474-487, 2001.
3. Kawakami, T., Akaji, K., and Aimoto, S. Peptide bond formation mediated by 4,5-dimethoxy-2-mercaptobenzylamine after periodate oxidation of the N-terminal serine residue, **Org. Lett.** 3, 1403-1405, 2001.
4. Kawakami, T. and Aimoto, S. A photoremovable ligation auxiliary for use in polypeptide synthesis. **Tetrahedron Lett.** 44, 6059-6061, 2003.
5. Kawakami, T. and Aimoto, S. Peptide ligation using a building block having a cysteinyl prolyl ester (CPE) autoactivating unit at the carboxy terminus. **Chem. Lett.** 36, 76-77, 2007.

【1-3: 英文総説】(過去 5 年間 08-13 年)

【1-4: 邦文総説】(過去 5 年間 08-13 年)

1. N-S アシル基転位反応を用いるペプチドチオエステル合成法の開発. 川上 徹, 相本三郎, 有機合成化学協会誌 70, 166-176, 2012.

【1-5: 著書】(過去 5 年間 08-13 年)

1. システイン残基における S-ペプチド体を利用するペプチドライゲーション法の開発. 川上 徹, 相本三郎, 遺伝子医学 MOOK21 最新ペプチド合成技術とその創薬研究への応用. メディカルドゥ 76-82, 2012.

【2: 受賞歴】(年度関係無し)

1. BCSJ 論文賞, 川上 徹, 大竹宏明, 荒川博章, 岡地隆弘, 今田泰嗣, 村橋俊一, 日本化学会, 2000.
2. JPS Travel Award (17th American Peptide Symposium, San Diego) 2001.
3. 日本ペプチド学会奨励賞, 2005.
4. 有機合成化学協会 味の素研究企画賞, 2008.
5. BCSJ 論文賞, 川上 徹, 赤井優一, 藤本久雄, 喜多千恵子, 青木優子, 小西岳彦, 早稲田真澄, 竹村梨沙, 相本三郎, 日本化学会, 2013.

【招待講演】(過去 5 年間 08-13 年)

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. T. Kawakami, S. Shimizu, S. Aimoto, Peptide diketopiperazine-thioester formation via an N-S acyl shift reaction at the amide bond between -Xaa-Cys- in the -Xaa-Cys-Pro-Cys- sequence. The 13th Akabori Conference, Leipzig, 2010.
2. T. Kawakami, S. Aimoto, Peptide ligation via thioester formation at the cysteine residue. 5th International Peptide Symposium, Kyoto, 2010.
3. T. Kawakami, A. Kamauchi, S. Aimoto, Peptide thioester formation at a Cys residue via an N-S acyl shift reaction. The 14th Akabori Conference, Niseko, 2012.
4. T. Kawakami, S. Aimoto, Protein synthesis by chemical ligation base on the use of a peptide-Cys-Pro ester as a peptide thioester precursor. International Scientific Conference on "Chemistry – Opportunity and Development" 35th Anniversary of the Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, 2013.

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 川上 徹: N-S アシル基転位反応を基盤とするペプチドライゲーション法の開発. 蛋白研セミナー「蛋白質合成法の最近の進歩と生命科学」(2008).
2. T. Kawakami, Peptide diketopiperazine-thioester formation at the Cys-Pro-Cys position via the N to S acyl shift reaction. IPR seminar: The New Trend of Peptide Science in Asia and Oceania, Suita, 2010.
3. 川上 徹: ライゲーション法による長鎖ペプチド合成: N-S アシル基転位反応を基盤とするペプチドチ

3-2 准教授

オエステル合成ブロックの合成法を中心に、第5回プロセス化学ラウンジ、近江舞子(2011)。

4. T. Kawakami, Peptide ligation via peptide thioester formation. 蛋白研セミナー, ペプチド・蛋白質合成の未来像. 吹田, (2012).
5. 川上 徹: 自己活性化型 Cys-Pro エステルユニットを利用した細胞表面タンパク質の標識法の開発と軟骨前駆細胞の同定への応用. 平成 23 年度共同研究会, 京都大学再生研 (2012).
6. 川上 徹: ライゲーションケミストリーに基づく修飾ヒストンの化学合成. 蛋白研セミナー: エピゲノム解析の新技术とエピジェネティクス制御機構の新展開. 吹田 (2012).

【3-2a: その他、海外、国内の学会等】(セミナーも含む) 自身の口頭発表

1. 川上 徹、相本三郎: システイニルプロリンエステル (CPE) 法によるペプチドライゲーション. 日本化学会第 89 春季年会, 日本大学, 船橋 (2009).
2. 川上 徹、相本三郎: *N-S* アシル基転位反応を基盤とするペプチドチオエステルの合成. 第 46 回ペプチド討論会, 北九州 (2009).
3. 川上 徹: Synthesis of peptide thioesters by the use of an *N-S* acyl shift reaction for peptide ligation. 第 14 回ペプチドフォーラム, 鹿児島 (2011).
4. 川上 徹, 赤井優一, 藤本久雄, 喜多千恵子, 竹村梨沙, 青木裕子, 早稲田真澄, 相本三郎: Cys-Pro エステル法とチオエステル法の連続ライゲーション: ヒストン H3 の合成. 第 49 回ペプチド討論会, 鹿児島 (2012).
5. 川上 徹・赤井優一・藤本久雄・喜多千恵子・竹村梨沙・青木優子・早稲田真澄・相本三郎: 自発的活性化ユニット Cys-Pro エステルを用いる連続ライゲーションによるヒストン H3 の合成. 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀県草津 (2013).

【3-2b: 海外、国内の学会等】(セミナーも含む) 自身のポスター発表

1. T. Kawakami, S. Aimoto, Peptide thioester preparation and peptide ligation using cysteinyl prolyl ester (CPE) autoactivating unit. 30th European Peptide Symposium, Helsinki, 2008.
2. T. Kawakami, S. Aimoto. Peptide thioester formation and ligation using a cysteinyl prolyl ester (CPE) autoactivating unit. 21th American Peptide Symposium, Broomington, 2009.
3. T. Kawakami, S. Shimizu, S. Aimoto, Peptide diketopiperazine thioester formation at the Cys-Pro-Cys position. 31st European Peptide Symposium, Copenhagen, 2010.
4. 川上 徹、相本三郎: システイニルプロリンエステル (CPE) 法によるペプチドチオエステルの合成. 第 45 回ペプチド討論会, 東京 (2008).
5. 川上 徹, 清水咲子, 相本三郎: チオエステルライゲーション法による蛋白質合成: システイン残基での *N-S* アシル基転位反応を経由するペプチドチオエステル形成. 第 11 回日本蛋白質科学会年会, 吹田 (2011).
6. 川上 徹, 吉川 諒, 相本三郎, 田嶋正二, 末武 勲. ケミカルライゲーションによる修飾ヒストン合成法の開発: H4K20me の合成とテトラソームの再構成. エピジェネティクス研究会 第 7 回年会, 奈良 (2013).

【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2008 年度: 国内口頭 4, 国内ポスター 5, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0
2009 年度: 国内口頭 5, 国内ポスター 3, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 4
2010 年度: 国内口頭 7, 国内ポスター 3, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 2
2011 年度: 国内口頭 1, 国内ポスター 1, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0
2012 年度: 国内口頭 1, 国内ポスター 0, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0
2013 年度: 国内口頭 0, 国内ポスター 2, 国外口頭発表 0, 国外ポスター 0

【4: 新聞報道】

【5: 特許】(過去 5 年間 08-13 年まで)

【6: 研究費】(過去 5 年間 08-13 年まで)

科研費

1. 特定領域研究 03-08 年度 分担 ライゲーションケミストリーの展開に基づく膜蛋白質合成法の開発
2. 基盤研究(B) 06-09 年度 分担 遺伝子発現制御の分子機構の解明を目的とした修飾ヒストン合成法の

3-2 准教授

開発

3. 基盤研究(C) 09-11 年度 代表 N-S アシル基転位反応を基盤とする新規ペプチドライゲーション法の開発
4. 基盤研究(C) 12-14 年度 代表 自発的チオエステル形成ユニットを用いる蛋白質の選択的標識反応の開発

それ以外の助成金

1. ターゲットタンパク研究 07-09 年度 分担 新規タグ技術を中心とした膜蛋白質・細胞外蛋白質の高品質生産と精製システムの開発
2. 研究助成金(財団法人 蓬庵社) 08-11 年度 新規ペプチドライゲーション法の開発とそれを用いる部位特異的修飾蛋白質の合成
3. 第 40 回内藤記念科学奨励金(研究助成)(財団法人 内藤記念科学振興財団) 08 年度 新規ペプチドライゲーション法の開発とそれに基づくペプチド・蛋白質の効率的合成法の開発
4. 第 21 回有機合成化学協会 味の素研究企画賞 08 年度 チオール補助基を用いる新規ペプチドライゲーション法の開発

教育活動 -川上 徹-

【7-1:現在指導している学生数】(13 年度)

博士課程 : 2 名 (うち外国人留学生 1 名)
修士課程 : 0 名
研究生 : 1 名

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2008 年度, 博士課程 : 2, 修士課程 : 10(1), 学部生 : 1
2009 年度, 博士課程 : 3(1), 修士課程 : 7, 学部生 : 0
2010 年度, 博士課程 : 4(1), 修士課程 : 3, 学部生 : 0
2011 年度, 博士課程 : 4(1), 修士課程 : 1, 学部生 : 0
2012 年度, 博士課程 : 2(1), 修士課程 : 0, 学部生 : 0

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

【8:担当授業】(過去 5 年間 08-13 年)

共通教育 : 分子化学 B (分担 09-13)
大学院 : 蛋白質分子化学 (I) (分担 08-13), 生物科学特論 III (分子構造機能学 I) (分担 09), 生物科学特論 H4 (分担 13), Current Topics I (ホスト 13) 化学アドバンスト実験 (分担 08-11)

【9 学外での教育活動(出張講義など)】

1. 奈良女子大学非常勤講師, 有機反応化学特論 (集中 12)

社会貢献 -川上 徹-

【10-1:論文査読】

Bioorg. Med. Chem., Biopolymer (Pept. Sci.), Bull. Chem. Soc. Jpn., Chem. Lett., J. Pept. Sci., Heterocycles, Org. Biomol. Chem., Synlett, Tetrahedron, Tetrahedron Lett.

【10-2:雑誌の編集者等】

【11-1:所属学会】

日本化学会, 日本ペプチド学会, 日本蛋白質科学会, 有機合成化学協会, 日本エピジェネティクス研究会

3-2 准教授

【11-2:学会の役員、委員】

日本化学会近畿支部幹事 (04-06), 日本化学会代議員 (08-10), 日本ペプチド学会評議員 (12-)

【12:科研等の審査委員】

【13:データベース等の運営】実績を含む(アクセス件数, 登録件数)

会議の運営

【14-1:国際会議】

【14-2:国内会議】

1. 日本ペプチド学会主催 第44回ペプチド討論会, 富山, 実行委員, プログラム委員 (2007.11.7-9)
2. 蛋白研セミナー「蛋白質合成法の最近の進歩と生命科学」世話人 (2008.9.25,26)
3. 蛋白研セミナー「The New Trend of Peptide Science in Asia and Oceania」世話人 (2010.12.10,11)
4. 蛋白研セミナー「ペプチド・蛋白質合成の未来像」世話人 (2012.3.3)
5. 日本化学会第93春季年会 プログラム小委員会編成委員 (2013.3.22-25)

学内、所内活動 -川上 徹-

【15:学内、所内委員など】

薬品集中管理システムの導入および管理運営にかかるWG委員 (04年4月～), 危険物保安監督者 (04年4月～), 特別管理産業廃棄物管理責任者 (PCB) (04年4月～), 有機廃液管理責任者 (07年4月～) 無機廃液管理責任者 (07年4月～), 所内交通安全委員会委員長 (03年12月～08年3月)

【16:その他、特筆すべき活動】

文部科学省在外研究員 (2001年度)

JSPS 国際学会等派遣事業 (2007年度 第I期)

3-2 准教授

3-2-7 金城 玲

職位：准教授

所属：蛋白質研究所附属プロテオミクス総合研究センター 蛋白質情報科学研究系 (~2011年度)、附属蛋白質解析先端研究センター 蛋白質情報科学研究室、データベース開発研究室（兼任）(2012年度~)

【研究課題】 生体超分子の情報検索技術の開発

【研究内容】

蛋白質構造データバンク(Protein Data Bank, PDB)の基盤となる関係データベースの設計と実装。年々増加する複雑な生体超分子の立体構造データを効率よく検索するために、テキスト検索と様々な実験情報やアノテーション情報を自動的に整理、更新するシステムを開発した。現在は、**wwPDB**の公式フォーマットが**PDBx/mmCIF**に移行するのに伴い、それに対応した関係データベースを開発している。

蛋白質立体構造の情報を原子レベルで効率的に検索するための技術の開発。蛋白質の機能を構造に基づいて理解するためには、多くの類似構造を比較するのが有効である。本研究では、原子レベルの構造をそのままの形で高速に検索するための技術を開発している。これまでに蛋白質のリガンド結合部位と蛋白質間相互作用部位の原子構造の網羅的比較・分類を行った。今後はこれを利用して、蛋白質の原子レベルからの機能アノテーションに関わる基本的な問題に取り組むと同時に、増大し続けるデータ量に対応できるよう更なる高速化を図る予定である。

【2012-2013年度の成果】

蛋白質複合体のダイナミクスを解析するための新たな手法を開発し、主にユビキチン複合体を対象とする応用研究を行った。また、2007年度より開発してきた蛋白質の局所原子構造を検索するプログラム**GIRAF**を改良・拡張し、応用研究を行った。**PDB**に存在するすべての低分子、蛋白質、および核酸相互作用部位を総当たりで比較し、頻出構造パターンをモチーフとして抽出し、各蛋白質をモチーフの組み合わせを元に分類し、複合モチーフの概念を提唱した。この分類法は従来の配列や相互作用部位そのものの類似性よりも、タンパク質の生物学的機能とよく相関していることが示された。複合モチーフは蛋白質の相互作用状態を表現しているため、生物学的プロセスの記述言語としても有効であることが示された。

【今後の展望と自己評価】

数学者の主催する研究会で教えてもらった計量幾何学的手法を局所原子構造比較プログラム**GIRAF**に応用することでドメインレベルでの構造変化にも対応した構造アラインメントができるようになったのは大きな収穫であった。相互作用モチーフの組み合わせで機能を記述することによっての蛋白質の生物学的機能の詳細がよりよく理解でき、さらにデータベースによる機能情報と構造情報の統合・整理がうまくできる可能性が見えてきた。これにより以前から構想していた「生物学的な意味を持った関係データベース」の実現へ一歩近づいたと考えている。

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Rigid-body motions of interacting proteins dominate multi-specific binding of Ubiquitin in a shape-dependent manner. Dasgupta B, Nakamura H, Kinjo AR. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* (in press): (2013)
2. The 3rd DBCLS BioHackathon: improving life science data integration with semantic Web technologies. Katayama T, Wilkinson MD, Micklem G, Kawashima S, Yamaguchi A, Nakao M, Yamamoto Y, Okamoto S, Oouchida K, Chun HW, Aerts J, Afzal H, Antezana E, Arakawa K, Aranda B, Belleau F, Bolleman J, Bonnal RJ, Chapman B, Cock P, Eriksson T, Gordon P, Goto N, Hayashi K, Horn H, Ishiwata R, Kaminuma E, Kasprzyk A, Kawaji H, Kido N, Kim YJ, Kinjo AR, Konishi F, Kwon KH, Labarga A, Lamprecht AL, Lin Y, Lindenbaum P, McCarthy L, Morita H, Murakami K, Nagao K, Nishida K, Nishimura K, Nishizawa T, Ogishima S, Ono K, Oshita K, Park KJ, Prins P, Saito TL, Samwald M, Satagopam VP, Shigemoto Y, Smith R, Splendiani A, Sugawara H, Taylor J, Vos R, Withers D, Yamasaki C, Zmasek CM, Kawamoto S, Okubo K, Asai K, Takagi T. *Journal of Biomedical Semantics* 4:6 (2013)
3. Counterbalance of ligand- and self-coupled motions characterizes multi-specificity of Ubiquitin. Dasgupta B, Nakamura H, Kinjo AR. *Protein Science* 22:168-178 (2013)
4. Functional structural motifs for protein-ligand, protein-protein and protein-nucleic acid interactions and their connection to supersecondary structures. Kinjo AR, Nakamura H. *Methods in Molecular Biology* 932:295-315 (2013)
5. GIRAF: a method for fast search and flexible alignment of ligand binding interfaces in proteins at atomic resolution. Kinjo AR, Nakamura H. *BIOPHYSICS* 8:79-94 (2012)
6. Composite structural motifs of binding sites for delineating biological functions of proteins. Kinjo AR, Nakamura H. *PLoS One* 7:e31437 (2012)
7. Protein Data Bank Japan (PDBj): Maintaining a structural data archive and Resource Description Framework format. Kinjo AR, Suzuki H, Yamashita R, Ikegawa Y, Kudo T, Igarashi R, Kengaku Y, Cho H, Standley DM, Nakagawa A, Nakamura H. *Nucleic Acids Research* 40:D453-D460 (2012)
8. Functional characterization of protein domains common to animal viruses and mouse. Kinjo AR, Kumagai Y, Dinh H, Takeuchi O, Standley DM. *BMC Genomics* 12:S21 (2011)
9. The 2nd DBCLS BioHackathon: interoperable bioinformatics Web services for integrated applications. Katayama T, Wilkinson MD, Vos R, Kawashima T, Kawashima S, Nakao M, Yamamoto Y, Chun HW, Yamaguchi A, Kawano S, Aerts J, Aoki-Kinoshita KF, Arakawa K, Aranda B, Bonnal RJP, Fernandez JM, Fujisawa T, Gordon PMK, Goto N, Haider S, Harris T, Hatakeyama T, Ho I, Itoh M, Kasprzyk A, Kido N, Kim YJ, Kinjo AR, Konishi F, Kovarskaya Y, von Kuster G, Labarga A, Limvipuvadh V, McCarthy L, Nakamura Y, Nam Y, Nishida K, Nishimura K, Nishizawa T, Ogishima S, Oinn T, Okamoto S, Okuda S, Ono K, Oshita K, Park KJ, Putnam N, Senger M, Severin J, Shigemoto Y, Sugawara H, Taylor J, Trelles O, Yamasaki C, Yamashita R, Satoh N, Takagi T. *Journal of Biomedical Semantics* 2:4 (2011)
10. Distinct roles of overlapping and non-overlapping regions of hub protein interfaces in recognition of multiple partners. Dasgupta B, Nakamura H, Kinjo AR. *Journal of Molecular Biology* 411:713-727 (2011)
11. Bridging the gap between single-template and fragment based protein structure modeling using Spanner. Lis M, Kim T, Sarmiento J, Kuroda D, Dinh H, Kinjo AR, Amada K, Devadas S, Nakamura H, Standley DM. *Immunome Research* 7:1-8 (2011)
12. Kinjo AR, Yamashita R., Nakamura H. PDBj Mine: Design and implementation of relational database interface for Protein Data Bank Japan. Database, 2010:baq021 (2010)
13. Katayama T. et al. The DBCLS BioHackathon: standardization and interoperability for bioinformatics web services and workflows. *J. Biomed. Semantics*, 1:8 (2010)
14. Kinjo AR, Nakamura H. Geometric similarities of protein-protein interfaces at atomic resolution are only observed within homologous families: An exhaustive structural classification study. *J. Mol. Biol.*, 399:526-540 (2010)
15. Standley DM, Yamashita R, Kinjo AR, Toh H, Nakamura H. SeSAW: balancing sequence and structural information in protein functional mapping. *Bioinformatics*, 26: 1258-1259 (2010)
16. Kinjo AR. Profile conditional random fields for modeling protein families with structural information. *BIOPHYSICS*, 5:37-44 (2009)
17. Kinjo AR, Nakamura H. Comprehensive structural classification of ligand binding motifs in proteins. *Structure*, 17:234-246 (2009)
18. Standley DM, Kinjo AR, Kinoshita K, Nakamura H. Protein structure databases with new web services for structural biology and biomedical research. *Briefings in Bioinformatics*, 9:276-285 (2008)
19. Miyazawa S, Kinjo AR. Properties of contact matrices induced by pairwise interactions in proteins. *Physical Review E*, 77:051910 (2008)

3-2 准教授

20. Kinjo AR, Nakamura H. Nature of protein family signatures: Insights from singular value analysis of position-specific scoring matrices. PLoS ONE, 3:e1963 (2008)
21. Kinjo AR, Miyazawa S. On the optimal contact potential of proteins. Chemical Physics Letters, 451:132-135 (2008)

【1-2:代表的な論文】

1. Kinjo AR, Nakamura H. Similarity search for local protein structures at atomic resolution by exploiting a database management system. BIOPHYSICS, 3:75-84 (2007)
2. Kinjo AR, Nishikawa K. Predicting secondary structures, contact numbers, and residue-wise contact orders of native protein structure from amino acid sequence using critical random networks. BIOPHYSICS, 1:67-74 (2005)
3. Kinjo AR, Nishikawa K. Recoverable one-dimensional encoding of three-dimensional protein structures. Bioinformatics, 21:2167-2170 (2005)
4. Kinjo AR, Horimoto K, Nishikawa K. Predicting absolute contact numbers of native protein structure from amino acid sequence. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 58:158-165 (2005)
5. Kinjo AR, Takada S. Competition between protein folding and aggregation with molecular chaperones in crowded solutions: Insight from mesoscopic simulations. Biophysical Journal, 85:3521-3531 (2003)

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 金城玲 データを解釈する者は誰か 生物物理, 50:166-167 (2010)
2. 金城玲 蛋白質の高精度二次構造予測 蛋白質 核酸 酵素, 52(1):50-56 (2007)
3. 金城玲 タンパク質の立体構造情報はどのようにアミノ酸配列に埋め込まれているか? 生物物理, 46:37-40 (2006)

【1-5:著書】

【2:受賞歴】

平成24年度文部科学大臣表彰若手科学者賞

【招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. International Conference on Structural Genomics, Sapporo 2013/7
2. Recent advances in physical and chemical biology, Saha Institute of nuclear physics, Kolkata, India 2012/3
3. InCoB 2011, Kuala Lumpur, Malaysia 2011/12
4. Biological Data Evaluation Workshop, Asia-Pacific Bioinformatics Conference, Incheon, Korea 2011/1
5. ICSG, Oxford, 2008/9
6. Fudan University, 2008/5
7. Kolkata, 2009/3

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 定量生物学の会第六回年会、大阪大学銀杏会館 2013/11
2. 計算タンパク質科学研究会、産総研 2013/3
3. バイオメディカル研究会、阪大中之島センター 2011/3
4. 数学の展開、東北大学 2010/11
5. 日本生物物理学会 2008/12
6. 日本バイオインフォマティクス学会創薬インフォマティクス研究会、産総研 CBRC 2009/12

中村研セミナー (多数) 蛋白研セミナー (多数)

3-2 准教授

【3-2a】その他、海外、国内の学会等（セミナーも含む）自身の口頭発表

日本生物物理学会年会 2009, 2010, 2011 年

日本蛋白質科学会 2008, 2011 年

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:研究費】

科研費若手(B) 代表研究者 H22-23

創薬等支援技術プラットフォーム事業 情報拠点 分担課題管理者 H24-H28

教育活動 —金城 玲—

【7-1:現在指導している学生数】

5 名

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

不明

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

不明（1）

【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

【8:担当授業】

基礎化学（生命機能研究科）

化学概論（共通科目）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

PDBj 講習会

社会貢献 —金城 玲—

【10-1:論文査読】

BMC Bioinformatics, BMC Structural Biology, BMC Genomics, FEBS Letter, Biopolymers, Current Protein & Peptide Science

3-2 准教授

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本蛋白質科学会

【11-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会分野別専門委員

【12:科研等の審査委員】

なし

【13:データベース等の運営】

なし

会議の運営（過去5年間）

【14-1:国際会議】

InCoB 2010 Program committee

Data-intensive e-Science workshop 2010 Program committee

【14-2:国内会議】

なし

学内、所内活動 **—金城 玲—**

【15:学内、所内委員など】

蛋白研ネットワーク委員会委員長、蛋白研喫煙室ユーザー会会長

【16:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-8 児嶋 長次郎

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室、附属蛋白質解析先端研究センター データベース開発研究室（兼任）（2012年度～）、理学研究科・化学専攻（兼任）、理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 立体構造に基づく生体高分子の分子間相互作用の解明

【研究内容】

生物は様々な外部環境に巧妙な仕組みで対応し、生命活動を維持している。外部環境の認識や情報伝達には生命科学的あるいは分子科学的に興味深い問題が多い。これらは特異的な分子間相互作用集合体であり、蛋白質や核酸、膜などの生体高分子の特異的な分子間相互作用（分子認識）を解析することで、その理解が進むと考えられる。そこで、生理条件下での立体構造決定や相互作用解析に優れる NMR を中心に、様々な分析手法を用いて生体高分子複合体の立体構造や相互作用に関する物理化学的な性質を決定することで、分子認識や外部環境応答メカニズムの解明を試みている。蛋白質機能に関わる特異的な相互作用については、熱力学量をはじめとする様々な物理化学的な測定値と立体構造とを対応させ、変異体や化学修飾を用いて詳細に調べている。また蛋白質・核酸と薬物との相互作用解析にも取り組んでいる。NMR は立体構造決定だけでなく、分子間相互作用や生体内信号の検出において非常に高い可能性を秘めている。そこで上記課題を解決するために、NMR のための試料調製法の開発や、NMR を用いた新たな構造解析法、相互作用検出法、生体内検出法、感度増大法などの開発にも挑戦している。

【2012-2013 年度の成果】

1. 超高感度 NMR 相互作用解析法の開発：NMR は溶液中での分子間相互作用を原子分解能で得られる極めて有効な手法であるが、感度が低いという極めて重大な欠点を抱えている。特に、蛋白質を解析対象とする相互作用解析においては、試料を安定同位体標識するとともに 0.1 mM 以上の高濃度溶液で準備する必要がある。そこで、これらの欠点を克服するために、非標識蛋白質に化学修飾で安定同位体を導入し、超高感度で相互作用解析する NMR 手法を開発した。具体的には、リジン残基の側鎖アミノ基に化学反応で ^{13}C 標識したメチル基を導入し、蛋白質研究所に設置されている世界最高性能の 950MHz NMR 装置を用いて測定することで、0.2 μM で原子分解能での蛋白質間相互作用を解析する手法の開発に成功した。本手法は従来法に比べると感度が 2～3 桁向上しており、NMR 相互作用解析法としては世界最高感度である。
2. イネ低分子量 G 蛋白質の機能構造の解明：イネ低分子量 G 蛋白質 OsRac1 はイネの病原菌に対する防御機構におけるキーとなる蛋白質であり、耐病性応答の分子スイッチとして働いている。そこで OsRac1 のイネ耐病性応答機構を解明するために、X 線および NMR を用いて立体構造解析を行い、植物低分子量 G 蛋白質で初めて活性型での立体構造の決定に成功した。さらに分子表面に存在するアミノ酸残基に点変異を導入し、*in vitro* での相互作用解析およびイネ培養細胞を用いた機能解析を行うことで、OsRac1 が NADPH オキシダーゼと直接相互作用して活性酸素の産生を活性化していることを解明した。

【今後の展望と自己評価】

2012-2013 年度は 950MHz NMR 装置など超高磁場 NMR 装置の利用技術の開発および蛋白質研究所 NMR 施設の利用体制の拡充、蛋白質等の立体構造解析に取り組んだ。技術的には超高磁場に最適化した NMR の感度増大法や相互作用解析法を開発し、上記 NMR 相互作用解析法などの論文発表を行った。施設の拡充においては、先端研究基盤共用・プラットフォーム形成事業（2012 年度補正予算を含む）や創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業などの支援を得て、蛋白質研究所 NMR 施設の全ての NMR 装置を最新型に更新した。構造解析においては、上記 OsRac1 など生物学的に重要な複数の蛋白質や核酸の立体構造決定に成功した。

【論文】

【1-1: 英文論文】

- Šebera J., Burda J., Straka M., Ono A., Kojima C., Tanaka Y., and Sychrovský C. Formation of the T-Hg^{II}-T Metal-Mediated DNA Base Pair; Proposal and Theoretical Calculation of the Reaction Pathway. **Chem.-Eur. J.**, 19, 9884-9894 (2013).
- Abe-Yoshizumi R., Kobayashi S., Gohara M., Hayashi K., Kojima C., Kojima S., Sudo Y., Asami Y. and Homma M. Expression, purification and biochemical characterization of the cytoplasmic loop of PomA, a stator component of the Na⁺ driven flagellar motor. **Biophysics**, 9, 21-29 (2013).
- Hattori Y., Furuita K., Ohki I., Ikegami T., Fukada H., Shirakawa M., Fujiwara T. and Kojima C. Utilization of lysine ¹³C-methylation NMR for protein-protein interaction studies, **J. Biomol. NMR**, 55, 19-31 (2013).
- Kawasaki K., Kanaba T., Yoneyama M., Murata-Kamiya N., Kojima C., Ito Y., Kamiya H. and Mishima M. Insights into substrate recognition by the Escherichia coli Orf135 protein through its solution structure. **Biochem Biophys Res Commun**, 420, 263-268 (2012).
- Kawasaki K., Yoneyama M., Murata-Kamiya N., Harashima H., Kojima C., Ito Y., Kamiya H. and Mishima M. ¹H, ¹³C and ¹⁵N NMR assignments of the Escherichia coli Orf135 protein. **Biomol NMR Assign**, 6, 1-4 (2012).
- Kawahara I., Haruta K., Ashihara Y., Yamanaka D., Kuriyama M., Toki N., Kondo Y., Teruya K., Ishikawa J., Furuta H., Ikawa Y., Kojima C. and Tanaka Y. Site-specific isotope labeling of long RNA for structural and mechanistic studies. **Nucleic Acids Res.**, 40, e7 (2012).
- Sudo Y., Tanaka R., Kobayashi T., Kamo N., Kohno T. and Kojima C. Functional expression of a two-transmembrane HtrII protein using cell-free synthesis. **Biophysics**, 7, 51-58 (2011).
- Taoka K., Ohki I., Tsuji H., Furuita K., Hayashi K., Yanase T., Yamaguchi M., Nakashima C., Purwestri Y.A., Tamaki S., Ogaki Y., Shimada C., Nakagawa A., Kojima C. and Shimamoto K. 14-3-3 proteins act as intracellular receptors for rice Hd3a florigen. **Nature**, 476, 332-335 (2011).
- Furuita K., Murata S., Jee J.G., Ichikawa S., Matsuda A. and Kojima C. Structural feature of bent DNA recognized by HMGB1. **J. Am. Chem. Soc.**, 133, 5788-5790 (2011).
- Hayashi K. and Kojima C. Efficient protein production method for NMR using soluble protein tags with cold shock expression vector. **J. Biomol. NMR**, 48, 147-155 (2010).
- Furuita K., Jee J.G., Fukada H., Mishima M. and Kojima C. Electrostatic interaction between oxysterol binding protein and VAMP-associated protein-A revealed by NMR and mutagenesis studies. **J. Biol. Chem.**, 285, 12961-12970 (2010).
- Oda T., Hashimoto H., Kuwabara N., Akashi S., Hayashi K., Kojima C., Wong H.L., Kawasaki T., Shimamoto K., Sato M. and T. Shimizu. The structure of the N-terminal regulatory domain of a plant NADPH oxidase and its functional implications. **J. Biol. Chem.**, 285, 1435-1445 (2010).
- Kojima S., Imada K., Sakuma M., Sudo Y., Kojima C., Minamino T., Homma M. and Namba K. Stator assembly and activation mechanism of the flagellar motor by the periplasmic region of MotB. **Mol. Microbiol.**, 73, 710-718 (2009).
- Hayashi, K. and Kojima C. pCold-GST vector: A novel cold-shock vector containing GST tag for soluble protein production. **Protein Expr. Purif.**, 62, 120-127 (2008).
- Oda T., Hashimoto H., Kuwabara N., Hayashi K., Kojima C., Kawasaki T., Shimamoto K., Sato M. and Shimizu T. Crystallographic characterization of the N-terminal domain of plant NADPH oxidase. **Acta Crystallogr.**, F64, 867-869 (2008).
- Sudo Y., Nishihori T., Iwamoto M., Shimono K., Kojima C. and Kamo N. A long-lived M-like state of phoborhodopsin that mimics the active state. **Biophys. J.**, 95, 753-760 (2008).
- Ashida H., Saito Y., Kojima C. and Yokota A. Enzymatic Characterization of 5-Methylthioribulose-1-phosphate Dehydratase of the Methionine Salvage Pathway from Bacillus subtilis. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, 72, 959-967 (2008).

【1-2: 代表的な論文】

- Taoka K., Ohki I., Tsuji H., Furuita K., Hayashi K., Yanase T., Yamaguchi M., Nakashima C., Purwestri Y.A., Tamaki S., Ogaki Y., Shimada C., Nakagawa A., Kojima C. and Shimamoto K. 14-3-3 proteins act as intracellular receptors for rice Hd3a florigen. **Nature**, 476, 332-335 (2011).
- Furuita K., Murata S., Jee J.G., Ichikawa S., Matsuda A. and Kojima C. Structural feature of bent DNA recognized by HMGB1. **J. Am. Chem. Soc.**, 133, 5788-5790 (2011).
- Tanaka Y., Oda S., Yamaguchi H., Kondo Y., Kojima C. and Ono A. ¹⁵N-¹⁵N J-coupling across Hg^{II}: Direct observation of Hg^{II}-mediated T-T base pairs in a DNA duplex. **J. Am. Chem. Soc.**, 129, 244-245 (2007).
- Nakatani, K., Hagihara, S., Goto, Y., Kobori, A., Hagihara, M., Hayashi, G., Kyo, M., Nomura, M., Mishima, M. and C. Kojima. Small molecule ligand induces nucleotide flipping in (CAG)_n trinucleotide repeats. **Nature Chem. Biol.**, 1, 39-43 (2005).
- Ashida, H., Saito, Y., Kojima, C., Kobayashi, K., Ogasawara, N. and A. Yokota. A functional link between

3-2 准教授

RuBisCO-like protein of Bacillus and photosynthetic RuBisCO. **Science**, 302, 286-290 (2003).

【1-3: 英文総説】

1. Taoka K., Ohki I., Tsuji H., Kojima C. and Shimamoto K. Structure and function of florigen and the receptor complex. **Trends Plant Sci.**, 18, 287-294 (2013).
2. Taoka K., Ohki I., Tsuji H., Kojima C. and Shimamoto K. Discovery of Flowering Hormone (Florigen) Receptor and Its Crystal Structure. **Photon Factory Activity Report**, Part A "Highlights and Facility Report", 44-45 (2012).
3. Ohki I., Shimamoto K. and Kojima C. Structure of florigen activation complex. **SPRING-8 Research Frontiers**, 30-31 (2012).

【1-4: 邦文総説】

1. NMR 滴定実験と蛋白質の化学修飾. 古板恭子、服部良一、児嶋長次郎 (2013); NMR 印刷中.
2. 花成ホルモーンフロリゲンとその受容体の構造解析からみえてきたフロリゲン機能の分子基盤. 田岡健一郎、大木出、辻寛之、児嶋長次郎、島本功 (2012); 化学と生物 50, 654-659.
3. フロリゲン (花成ホルモン) の細胞内受容体の発見. 田岡健一郎、大木出、辻寛之、児嶋長次郎、島本功 (2012); SPRING-8 利用者情報 17, 3-8.
4. 14-3-3 タンパク質はフロリゲンの細胞内における受容体としてはたらく. 田岡健一郎、大木出、辻寛之、児嶋長次郎、島本功 (2012); ライフサイエンス新着論文レビュー 2011 年 9 月 13 日.
5. コールドショックベクターと可溶性タグの組み合わせによる大腸菌大量発現系. 林ころ、児嶋長次郎 (2009); 生物物理 49, 210-211.
6. 可溶性タンパク質発現のための新規大腸菌大量発現ベクター. 林ころ、児嶋長次郎 (2009); 実験医学 27, 927-932.
7. Na⁺/H⁺交換輸送体の機能制御機構. 林ころ、児嶋長次郎 (2008); 生化学 80, 925-932.

【1-5: 著書】

1. 基礎から学ぶ構造生物学 第3章 膜タンパク質の構造 第2節 膜タンパク質の構造研究手法とその解析法 児嶋長次郎 共立出版 150-154, 2008
2. 基礎から学ぶ構造生物学 第3章 膜タンパク質の構造 第1節 膜タンパク質の特徴 児嶋長次郎 共立出版 147-150, 2008

【2: 受賞歴】 (年度関係無し)

なし

【招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Sensitivity-enhanced protein NMR techniques developed for ultra-high field NMR. Chojiro Kojima. The 4th Symposium on Structure and Folding of Disease Related Proteins, July 5, 2013, Seoul, Korea.
2. Structure and dynamics of DNA revealed by NMR. Chojiro Kojima. International IPR Seminar "Pharmaceutical NMR - Nucleic Acids and Prion Protein -", October 30, 2012, Suita, Japan.
3. New sensitivity-enhancement methods for ultra-high field solution NMR. Chojiro Kojima. The 3rd International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR, October 11-12, 2012, Yokohama, Japan.
4. What is pHtrII? Chojiro Kojima. UMDNJ Seminar, September 11, 2012, Piscataway, USA.
5. Discovery of flowering hormone receptor. Chojiro Kojima. 41st Korean Magnetic Resonance Society Symposium, June 28-30, 2012, Jeju, Korea.
6. Structure-based discovery of flowering hormone receptor. Chojiro Kojima. 10th Discussions in Structural Molecular Biology, March 22-24, 2012, Nové Hrad, Czech.
7. Discovery of flowering hormone receptor by NMR. Chojiro Kojima. 9th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR, March 16, 2012, Sapporo, Japan.
8. Non-linear sampling applied to low-concentration protein sample. JunGoo Jee, Yuki Nishigaya, Rikou Tanaka, Toshiyuki Kohno and Chojiro Kojima. Pacificchem 2010, December 18-20, 2010, Honolulu, USA.
9. On-resin NMR: A new approach to investigate protein structure and function using GST-fusion techniques. Chojiro Kojima. BIT Life Sciences' 3rd Annual World Congress of Gene-2009 (WCG-2009), December 1-7, 2009, Foshan, China.
10. Non-linear sampling utilized for low-concentration protein sample. Chojiro Kojima. 3rd Asia-Pacific NMR Symposium (AP-NMR), October 25-28, 2009, Jeju, Korea.
11. Proteomic Analysis for Anti Cancer Agents. Chojiro Kojima. Symposium Natural Drug Research XIV "Utilization of Natural Products for Cancer Management", August 11-12, 2009, Jakarta, Indonesia.

3-2 准教授

12. NMR study of artificially bent DNA for anti-inflammatory medication. Chojiro Kojima. 2nd Symposium on Structural Analysis of Biological Macromolecules & 7th Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR, July 27-28, 2009, Sapporo, Japan.
13. pCold-GST - A simple and efficient protein production system. Chojiro Kojima. International Symposium on Molecular Soft Interactions in Biological Systems, January 22-23, 2009, Toyonaka, Japan.
14. Phototransduction and behavior. Chojiro Kojima. The Fourth Asia-Oceania Conference on Photobiology (AOCP), November 24-26, 2008, Varanasi, India.
15. GST-fusion proteins for efficient protein production and NMR measurement. Chojiro Kojima. Korea-Japan Symposium on Biological NMR, April 25, 2008, Seoul, Korea.

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 構造生命科学-立体構造情報を生命現象の解明に活かすには-. 児嶋長次郎. 法政大学生命科学部生命機能学科セミナー、法政大学、小金井、2013年9月17日
2. 蛋白研での先端核磁気共鳴装置群利用プログラム. 児嶋長次郎. よこはま NMR 構造生物学会研究会セミナー「NMR 共用プラットフォーム」、理化学研究所横浜事業所交流棟ホール、横浜、2013年9月9日
3. 先端的 NMR 施設における試料調製と NMR 計測. 児嶋長次郎. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「世界をリードする NMR とその科学技術・社会へのインパクト」、千里ライフサイエンスセンター、豊中、2013年8月5-6日
4. パルスシーケンスを読むための NMR 入門. 児嶋長次郎. 第14回若手 NMR 研究会、京都トラベラーズ・イン、京都、2013年6月28-30日
5. Double-Acquisition Method and Lysine ¹³C-Methylation NMR. 児嶋長次郎. 味の素株式会社イノベーション研究所セミナー、味の素株式会社、川崎、2013年3月19日
6. 蛋白質と核酸の NMR 構造解析. 児嶋長次郎. 九州大学先端物質化学研究所セミナー、九州大学、福岡、2013年1月9日
7. あなたも花咲かじいさんに? 放射光で見る花咲かホルモン. 児嶋長次郎. 高エネルギー加速器研究機構一般公開、高エネルギー加速器研究機構、つくば、2012年9月2日
8. 超高磁場溶液 NMR 装置を用いた蛋白質の高感度測定. 児嶋長次郎. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「磁気共鳴の先端計測技術と生体系への展開」、大阪大学蛋白質研究所、吹田、2012年7月31日-8月1日
9. 構造生物学のパラダイムシフト-花成ホルモン受容体の発見を例に-. 児嶋長次郎. 第29回 PF シンポジウム、つくば国際会議場、つくば、2012年3月15-16日
10. 超高磁場 NMR のための高感度測定技術. 児嶋長次郎. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「先端的 NMR 拠点から生まれる新たな潮流: 最新成果、役割、利用」、大阪大学蛋白質研究所、吹田、2011年7月28-29日
11. 高磁場 NMR の光と影. 児嶋長次郎. 第12回若手 NMR 研究会「アミロイドの NMR 解析」、琵琶湖リゾートクラブ、守山、2011年6月23-25日
12. 高感度高速 NMR 技術. 児嶋長次郎. よこはま NMR 構造生物学会第41回ワークショップ「最先端 NMR 技術で切り拓く構造生物学の未来」、理化学研究所横浜研究所交流棟ホール、横浜、2011年3月2日
13. NMR で読み解く生命の神秘. 児嶋長次郎. 第44回光学五学会関西支部連合講演会「光でみる生体情報」、大阪市立大学交流文化センター、大阪、2011年1月29日
14. 生体系 NMR の新しい流れ-拙速 NMR のすすめ-. 児嶋長次郎. 平成22年度日本分光学会 NMR 分光部会シンポジウム、東京大学薬学部講堂、東京、2010年9月9日
15. 超高磁場 NMR のもたらすもの-感度向上と分解能-. 児嶋長次郎. 蛋白質研究所セミナー「超高磁場が拓く生体系 NMR : 最新技術と応用」、大阪大学蛋白質研究所、吹田、2010年7月29-30日
16. 膜タンパク質の EPR と溶液 NMR. 児嶋長次郎. 第10回蛋白質科学会年会、札幌コンベンションセンター、札幌、2010年6月16-18日
17. 超高磁場 NMR は何をもたらすか: 高速測定法と膜蛋白質. 児嶋長次郎. 名古屋大学大学院理学研究科セミナー、名古屋大学東山キャンパス、名古屋、2010年5月20日
18. バクテリア走光性トランスデューサーの構造研究: 溶液 NMR・EPR・固体 NMR から何がわかるか. 児嶋長次郎. 分子研研究会、岡崎コンファレンスセンター、岡崎、2010年3月23-24日
19. バイオマス植物の開発および食料増産に役立つ植物環境応答タンパク質. 児嶋長次郎、島本功. 第82回日本生化学会大会、神戸ポートアイランド、神戸、2009年10月21-24日
20. 高速 NMR 測定法で感度向上は達成出来るのか? 児嶋長次郎. 蛋白質研究所セミナー「実験と計算機科学で解明する蛋白質機能構造」、大阪大学蛋白質研究所、吹田、2009年7月30-31日
21. 電子スピンを利用した磁気共鳴技術の開発とそのタンパク質への応用. 児嶋長次郎. 東北大学薬学研究科セミナー、東北大学薬学部大講義室、仙台、2009年1月5日
22. タンパク質 NMR の新技術-濃度下限への挑戦-. 児嶋長次郎. BMB2008 (第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会)、神戸ポートアイランド、神戸、2008年12月9-12日

3-2 准教授

23. 溶液 NMR の最新技術. 児嶋長次郎. 第 47 回 NMR 討論会 NMR チュートリアル、筑波大学大学会館国際会議室、つくば、2008 年 11 月 11 日
24. NMR の基礎と演習. 児嶋長次郎. 第 9 回若手 NMR 研究会、おたる自然の村おこばち山荘、小樽、2008 年 9 月 14-16 日
25. NMR データの高速測定とタンパク質のスピンラベル. 児嶋長次郎. 大阪大学蛋白質研究所セミナー、大阪大学蛋白質研究所、吹田、2008 年 7 月 24-25 日
26. 蛋白質 NMR 技術の高速化と高感度化. 児嶋長次郎. 第 8 回 日本蛋白質科学会年会、タワーホール船堀、東京、2008 年 6 月 10-12 日
27. Na⁺/H⁺交換輸送体 NHE1 の細胞内 pH 制御機構. 児嶋長次郎. プロテオミクス講演会、自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター、岡崎、2008 年 1 月 13 日

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件
2012 年度 口頭発表件数：10 件、ポスター発表件数：9 件
2011 年度 口頭発表件数：7 件、ポスター発表件数：14 件
2010 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：18 件
2009 年度 口頭発表件数：6 件、ポスター発表件数：19 件
2008 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：17 件

【4:新聞報道】

1. 「花咲く時期 自由自在」、朝日新聞、2011 年 8 月、花成ホルモン受容体発見に関する研究の紹介
2. 「「花咲かじいさん」夢じゃない」、産経新聞、2011 年 8 月、花成ホルモン受容体発見に関する研究の紹介
3. 「「花咲かじいさん」登場間近!」、東京新聞、2011 年 8 月、花成ホルモン受容体発見に関する研究の紹介
4. 「いつでも花を咲かせましょう?」、中日新聞、2011 年 8 月、花成ホルモン受容体発見に関する研究の紹介
5. 「開花ホルモンの働き解明、世界初 早咲き遅咲き「自在」に」、共同通信、2011 年 8 月、花成ホルモン受容体発見に関する研究の紹介
6. 「開花促す仕組み解明=農作物増産に応用期待」、時事通信社、2011 年 8 月、花成ホルモン受容体発見に関する研究の紹介
7. 「フロリゲンの受容体発見」、科学新聞、2011 年 8 月、花成ホルモン受容体発見に関する研究の紹介
8. 「注目の花咲かホルモン」、中日新聞、2011 年 8 月、花成ホルモンに関する研究の紹介
9. 「その他」、奈良新聞、京都新聞、日刊工業新聞、大阪日日新聞、北海道新聞、日経産業新聞、その他多数、2011 年 8 月、花成ホルモンに関する研究の紹介

【5:特許】

1. フロリゲン活性化複合体およびその結晶：特願 2010-61562

【6:取得研究費】

科研費

1. 挑戦的萌芽研究「高分子量蛋白質の新規 NMR 構造解析法の開発とフロリゲン受容体への応用」、代表、2012-2013
2. 新領域研究（公募）「In situ 膜蛋白質間相互作用 NMR 検出技術」、代表、2012
3. 特別推進研究「フロリゲン（花成ホルモン）の分子機能解明と植物改良への展開（代表、島本功（奈良先端科学技術大学院大学））」、分担、2012-2016
4. 基盤研究(B)「RNA 分子の細胞内構造プローブ法開発と細胞質スプライシング機構解析（代表、田中好幸（東北大学））」、分担、2012
5. 基盤研究(B)「NMR を用いた膜蛋白質構造ライブイメージング技術」、代表、2011-2013
6. 新領域研究（公募）「In situ 膜タンパク質 NMR 検出技術」、代表、2010-2011
7. 基盤研究(B)「スプライソソーム非依存型スプライシングの構造的基盤」、代表、2008-2010
8. 特定領域研究（公募）「CHP による Na⁺/H⁺交換輸送体 NHE1 の活性制御機構の解明」、代表、2007-2008

それ以外の助成金

1. 積水化学自然に学ぶものづくり研究助成プログラム「植物に学ぶ開花促進の分子機構」、代表、2011-2012
2. ターゲットタンパク研究プログラム「バイオマス植物の開発および食糧増産に役立つ植物環境応答タンパ

3-2 准教授

- ク質の構造・機能解析（代表、島本功（奈良先端科学技術大学院大学））、分担、2007-2011
3. ターゲットタンパク研究プログラム「固体 NMR 膜蛋白質複合体構造解析技術（代表、藤原敏道（大阪大学）、阿久津秀雄（大阪大学））」、分担、2007-2011
4. SUNBOR GRANT「樹脂担体固定化 NMR 法を用いた超高感度スクリーニング法の開発」、代表、2008-2009

教育活動 -児嶋 長次郎-

【7-1:現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）
修士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:2012 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）
2011 年度 博士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）
2010 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）
2009 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：7 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：7 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：14 名（うち外国人留学生 1 名）

【7-4:2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 4 名
2012 年度 2 名
2011 年度 1 名
2010 年度 1 名
2009 年度 1 名
2008 年度 1 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー（分担、2013）
学部：なし
大学院：生体高分子動的解析学（分担、2010-）、生物科学特論 G（2012）、現代生物学 I（分担、2001-2009）、現代生物学演習 I（分担、2001-2009）

【9:学外での教育活動】

1. 第 14 回若手 NMR 研究会、京都、2013 年 6 月 28-30 日
2. 高エネルギー加速器研究機構一般公開、つくば、2012 年 9 月 2 日
3. 第 12 回若手 NMR 研究会、守山、2011 年 6 月 23-25 日
4. 先導的若手 NMR スペシャリスト育成プログラム第 2 回研修会、吹田、2011 年 2 月 8-9 日
5. 先導的若手 NMR スペシャリスト育成プログラム第 1 回（追加）研修会、吹田、2011 年 1 月 20-22 日
6. 先導的若手 NMR スペシャリスト育成プログラム第 1 回研修会、守山、2010 年 12 月 2-4 日
7. 第 5 回関西 NMR 理論研究会、瀬戸、2010 年 6 月 24-27 日
8. 第 4 回関西 NMR 理論研究会、瀬戸、2009 年 6 月 25-28 日
9. 第 47 回 NMR 討論会 NMR チュートリアル、つくば、2008 年 11 月 11 日
10. 第 9 回若手 NMR 研究会、小樽、2008 年 9 月 14-16 日
11. 第 3 回関西 NMR 理論研究会、瀬戸、2008 年 7 月 3-6 日

社会貢献 -児嶋 長次郎-

【10-1:論文査読】

J. Am. Chem. Soc., J. Biochem., FEBS Lett., Biochemistry, J. Magn. Reson., J. Biomol. NMR, Bull. Chem. Soc. Jap., Biochim. Biophys. Acta., Molecules, Chem. Phys.

3-2 准教授

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本分子生物学会、日本核磁気共鳴学会、日本生化学会、日本植物生理学会、日本分光学会、日本蛋白質科学会、日本化学会

【11-2:学会の役員、委員】

日本生物物理学会編集委員 (08-09)、日本核磁気共鳴学会評議員 (04-09, 11-)、ICMRBS 招致委員 (12)、ICMRBS 実行委員会幹事 (12-)、日本分光学会企画委員 (04-09)、同 NMR 分光部会幹事 (04-11)、同 NMR 分光部会代表 (05-09)

【12:科研等の審査委員】

科学研究費書面審査委員 (10-11)

【13:データベース等の運営】実績を含む (アクセス件数, 登録件数)

なし

【14-1:国際会議】

1. Lecture Series for NMR Structure Determination、吹田、2012 年 11 月 13 日、世話人
2. International IPR Seminar、Pharmaceutical NMR - Nucleic Acids and Prion Protein -, 吹田、2012 年 10 月 30 日、世話人
3. Pharmaceutical NMR lecture series in Osaka、吹田、2012 年 10 月 24-26 日、世話人
4. International IPR Seminar、In Cell NMR Workshop 2012、吹田、2012 年 3 月 27-28 日、世話人
5. 平成 21 年度日本分光学会年次講演会、International Symposium on Application of Spectroscopy to Research and Development、東京、2009 年 11 月 16-18 日、世話人

【14-2:国内会議】

1. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「世界をリードする NMR とその科学技術・社会へのインパクト」、豊中、2013 年 8 月 5-6 日、世話人
2. 産業利用支援プログラム利用者講習会「NUS(non-uniform sampling) 及び CS(compressed sensing) 講習会」、吹田、2013 年 3 月 8 日、世話人
3. 産業利用支援プログラム利用者講習会「BBF0 プローブ利用者講習会」、吹田、2012 年 12 月 4-5 日、世話人
4. NMR discussion in Kyoto 2012 October、京都、2012 年 10 月 9 日、世話人
5. 産業利用支援プログラム利用者講習会「800MHz サンプルチェンジャー利用者講習会」、吹田、2012 年 10 月 5 日、世話人
6. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「磁気共鳴の先端計測技術と生体系への展開」、吹田、2012 年 7 月 31 日-8 月 1 日、世話人
7. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「先端的 NMR 拠点から生まれる新たな潮流：最新成果、役割、利用」、吹田、2011 年 7 月 28-29 日、世話人
8. NMR discussion in Kyoto 2012 July、京都、2012 年 7 月 27 日、世話人
9. 産業利用支援プログラム利用者講習会「NMR による蛋白-薬剤相互作用検出実験法 (第 3 回)」、吹田、2012 年 7 月 5 日、世話人
10. 産業利用支援プログラム利用者講習会「NMR による蛋白-薬剤相互作用検出実験法 (第 2 回)」、吹田、2012 年 5 月 29 日、世話人
11. 産業利用支援プログラム利用者講習会「NMR による蛋白-薬剤相互作用検出実験法」、吹田、2012 年 3 月 8 日、世話人
12. 先導的若手 NMR スペシャリスト育成プログラム「第 5 回研修会」、吹田、2011 年 8 月 10 日、世話人
13. 先導的若手 NMR スペシャリスト育成プログラム「第 4 回研修会 (大阪)」、吹田、2011 年 8 月 8, 9 日、世話人
14. 先導的若手 NMR スペシャリスト育成プログラム「第 4 回研修会 (横浜)」、横浜、2011 年 8 月 4, 5 日、世話人
15. 第 11 回蛋白質科学会年会ワークショップ「磁気共鳴の高感度化が拓く生体内蛋白質計測の未来」、吹田、

3-2 准教授

2011年6月8日、世話人

16. 先導的若手 NMR スペシャリスト育成プログラム「第3回研修会」、守山、2011年6月2-4日、世話人
17. よこはま NMR 構造生物学研究会第41回ワークショップ「最先端 NMR 技術で切り拓く構造生物学の未来」、横浜、2011年3月2日、企画
18. 先導的若手 NMR スペシャリスト育成プログラム「第3回研修会」、吹田、2011年2月8-9日、世話人
19. 先導的若手 NMR スペシャリスト育成プログラム「第1回（追加）研修会」、吹田、2011年1月20-22日、世話人
20. 先導的若手 NMR スペシャリスト育成プログラム「第1回研修会」、守山、2010年12月2-4日、世話人
21. 蛋白質研究所セミナー「超高磁場が拓く生体系 NMR：最新技術と応用」、2010年7月29-30日、世話人
22. 第5回関西 NMR 理論研究会、瀬戸、2010年6月24-27日、世話人
23. 第10回蛋白質科学会年会ワークショップ「膜蛋白質の機能構造研究の最前線」、札幌、2010年6月16-18日、オーガナイザー
24. 蛋白質研究所セミナー「実験と計算機科学で解明する蛋白質機能構造」、2009年7月30-31日、世話人
25. 第4回関西 NMR 理論研究会、瀬戸、2009年6月25-28日、世話人
26. 平成20年度日本分光学会 NMR 分光部会シンポジウム「産業界における NMR-創薬を中心として-」、東京、2008年9月1日、オーガナイザー
27. 蛋白質研究所セミナー「先端磁気共鳴がもたらす生体系研究の新展開」、2008年7月24-25日、世話人
28. 第3回関西 NMR 理論研究会、瀬戸、2008年7月3-6日、世話人

学内、所内活動 -児嶋 長次郎-

【15:学内、所内委員など】

なし

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-9 篠原 美紀

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 ゲノム・染色体機能研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】

1. DNA 二重鎖切断修復制御の分子メカニズムの解明
2. 減数分裂期組換えの制御における組換え蛋白質複合体の機能解析

【研究内容】

DNA 二重鎖切断は、DNA 二重鎖の両方の情報が同時に失われることからゲノムの遺伝情報が失われる危険性の最も高い DNA 傷害である。このように、修復すべき傷害としての一面とは相反して有性生殖を採用する多くの生物は配偶子を形成するための減数分裂期において、自らの染色体 DNA に数百カ所に及ぶ DNA 二重鎖切断を導入しそれを相同組換えによって修復する時に生じる組換え体（キアズマ）によって染色体の還元分配に必須な相同染色体の物理接着を保証している。つまり、DNA 二重鎖切断は生命活動において致命的な傷という面と、次世代に生命を繋ぐために不可欠なものという対照的な面を持ち合わせている。それぞれの修復系の特異性の解明を目指している。

【2012-2013 年度の成果】

（1）DNA 二重鎖切断修復制御の分子メカニズムの解明：DNA 二重鎖切断(DSB)は、真核生物においては相同組換え(HR)と非同末端結合(NHEJ)の2つの異なる経路によって修復される。しかし染色体凝縮が起こる分裂期における DNA 損傷修復機構についてはあまりよくわかっていない。ヒト培養細胞を用いて抗がん剤としても知られるトポイソメラーゼ II 阻害剤であるエトポシドで分裂期前中期において一過的に処理すると DNA 二重鎖切断が誘導されることがわかった。また、この DNA 傷害によって anaphase bridge が形成され、アポトーシスの誘導、また様々なタイプの染色体異常を引き起こすことを明らかにした。今後このような分裂期特異的な DNA 傷害がどのようなメカニズムで修復されていくのか解析を行っていく。

（2）Xrs2 (Nbs1)の FHA ドメインのゲノム安定性維持における機能解析：DSB 修復の初期過程に必須の MRX 複合体の真核生物特異的サブユニット Xrs2 タンパク質の FHA ドメインは Tel1 の活性を介して、不正確な末端結合を抑制して正確な DNA 二重鎖切断末端の再結合を促進している可能性を示唆する結果を得ている。

（3）減数分裂期組換えの制御における組換え蛋白質複合体の機能解析：減数分裂期交叉型組換え形成は DNA 傷害修復における組換えと基本的に同じメカニズムを用いながら、減数分裂期 DSB 導入を開始反応として、その後、同一染色体上での数と配置において厳密な制御を受けていることが知られている。我々が単離した減数分裂期 DSB の導入量を段階的に減少させる酵母株において交叉型組換え形成、およびそこに関わるタンパク質の動態について解析をおこない、ZMM/SIC タンパク質の Focus は組換えの数に依存して減少するが唯一、Msh5 foci のみが数の恒常性を示すことがわかった。一方、ZMM の初期因子 Zip3 の機能未知ドメインが Msh5 のリクルートに必要なことを明らかにした。

【今後の展望と自己評価】

DNA 二重鎖切断修復制御の分子メカニズムの解明は、DNA 上の傷の状態を認識し、細胞の置かれた状況に応じて適切な修復機構を選択しなければゲノム不安定性を引き起こす。その制御機構を明らかにすることで体細胞のゲノム安定性維持機構とその破綻による発がんの分子メカニズムを明らかにする。また、減数分裂期においては、相同組換えが染色体分配に必須であることから交叉型組換えの数と空間的配置が厳密な制御が存在する。そこに関わる様々な因子の機能を明らかにし、その制御メカニズムを明らかにしたい。特にヒト細胞を用いての M 期における修復機構は未だ詳細はわかっておらずゲノム不安定化（がん化）の分子機構解明に寄与できると考えている。

【論文】（過去5年間 2008-2013 年）

【1-1: 英文論文】

1. Sasanuma, H., Y. Furihata, M. Shinohara and *A. Shinohara, *Remodeling of the rad51 DNA strand-exchange protein by the srs2 helicase. **Genetics**, 194(4): p. 859-72, 2013*
2. Sasanuma, H., M.S. Tawaramoto, J.P. Lao, H. Hosaka, E. Sanda, M. Suzuki, E. Yamashita, N. Hunter, M. Shinohara, A. Nakagawa, and *A. Shinohara, *A new protein complex promoting the assembly of Rad51 filaments. **Nature Commun**, 4: p. 1676, 2013*
3. *Shinohara, M. and *A. Shinohara, *Multiple Pathways Suppress Non-Allelic Homologous Recombination during Meiosis in *Saccharomyces cerevisiae*. **PLoS One**, 8(4): p. e63144, 2013*
4. Matsuzaki, K., Terasawa, M., Iwasaki, D., Higashide, M. & *Shinohara, M., *Cyclin-dependent kinase-dependent phosphorylation of Lif1 and Sae2 controls imprecise nonhomologous end joining accompanied by double-strand break resection. **Genes Cells**, 17, 473-493, 2012*
5. Rao H. B. D. P., Shinohara, M., and *Shinohara, A., *Mps3 SUN domain is important for chromosome motion and juxtaposition of homologous chromosomes during meiosis. **Genes Cells** 16, 1081-1096, 2011*
6. Zhu, Z., Mori, S., Oshiumi, H., Matsuzaki, K., Shinohara, M., and *Shinohara, A., *Cyclin-dependent kinase promotes formation of the synaptonemal complex in yeast meiosis. **Genes Cells**, 15:1036-1050, 2010*
7. Nishant, K.T., Chen, C., Shinohara, M., Shinohara, A., and *Alani, E., *Genetic analysis of baker's yeast Msh4-Msh5 reveals a threshold crossover level for meiotic viability. **PLoS Genet**, 6. e1001083, 2010*
8. Kosaka, H., Shinohara, M. and *Shinohara, A., *Csm4-dependent telomere movement on nuclear envelope promotes meiotic recombination. **PLoS Genet**, 4, e1000196, 2008.*
9. Conrad, M.N., Lee, C.-Y., Chao, G., Shinohara, M., Kosaka, H., Shinohara, A., Conchello, J.-A., and *M. E. Dresser. *Telomeres drive rapid movements regulated by chromosome status in meiotic prophase. **Cell**. 133, 1175-1187, 2008.*
10. Matsuzaki, K., Shinohara, A. and *Shinohara, M., *FHA domain of yeast Xrs2, a homologue of human Nbs1, promotes non-homologous end joining through the interaction with a Ligase IV partner protein, Lif1. **Genetics**, 179, 213-225, 2008.*
11. Shinohara, M., Oh, S.D., Hunter, N. and *Shinohara, A., *Crossover assurance and crossover interference are distinctly regulated by the ZMM proteins during yeast meiosis. **Nature Genet**. 40, 299-309, 2008.*
12. Lao, J.P., Oh, S. D., Shinohara, M., Shinohara, A. and *Hunter, N., *Rad52 promotes post-invasion steps of meiotic double-strand-break-repair. **Mol. Cell**. 29, 517-52, 2008.*

【1-2: 代表的な論文】（上記5年以外で、特筆すべき論文、5報以内、表記は同じ）

1. Shima, H., Suzuki M. and *Shinohara, M., *Isolation and characterization of novel xrs2 mutations in *Saccharomyces cerevisiae*. **Genetics**. 170. 71-85. 2005.*
2. Shinohara, M., Sakai, K., Ogawa, T. and *Shinohara, A., *The mitotic damage checkpoint proteins Rad17 and Rad24 are required for repair of double-strand breaks during meiosis in yeast. **Genetics**. 164. 855-865. 2003.*
3. Shinohara, M., Gasior, S. L., Bishop, D. K. and *Shinohara, A., *Tid1/Rdh54 promotes colocalization of Rad51 and Dmc1 during meiotic recombination. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 97. 10814-10819, 2000.*
4. Shinohara, M., Shita-Yamaguchi, E., Burstedde, J.-M., Shinagawa, H., Ogawa, H. and *Shinohara, A., *Characterization of the roles of the *Saccharomyces cerevisiae* RAD54 gene and a homologue of RAD54, RHD54/TID1, in mitosis and meiosis. **Genetics**. 147. 1545-1556. 1997.*
5. Shinohara, M., and *Itoh, T., *Specificity determinants in interaction of the initiator (Rep) proteins with the origins in the plasmids ColE2-P9 and ColE3-CA38 identified by chimera analysis. **J. Mol. Biol**. 267. 290-300. 1996.*

【1-3: 英文総説】（過去5年間 2008-2013 年、表記は同じ）

なし

【1-4: 和文総説等】（過去5年間 2008-2013 年、表記は同じ）

1. 篠原美紀, 篠原彰, 「減数分裂期組換え制御の分子メカニズム」、蛋白質核酸酵素 54, 466-471, 2009
2. 篠原美紀, 篠原彰, 減数分裂期組換えの制御の分子メカニズム. 蛋白質核酸酵素蛋白質核酸酵素, 2009. 54: p. 466-471. タンパク質リン酸化を介したDNA二重鎖切断修復制御の分子メカニズム、篠原美紀, 生化学, 80, 1029-1033, 2008

3-2 准教授

3. 減数分裂期のDNA交換反応と染色体の形態形成のしくみ、篠原 彰、篠原美紀、蛋白質 核酸 酵素、53, 1315-1325, 2008

【1-5：著書等】

1. 篠原美紀, DNA 二重鎖切断末端の形状と DNA 損傷チェックポイント、細胞周期フロンティア (共立出版), 107-113, 2010 (共著)

【2：受賞歴】(年度の指定はなし)

1. 日本遺伝学会奨励賞 篠原美紀(2007)
2. 大阪大学教育・研究功績賞 篠原美紀(2008)

【3：招待講演】(過去5年、会議名、場所、期間など)

【3-1：海外の学会等】(セミナーも含む) 自身の口頭発表

1. Miki Shinohara, “FHA domain of yeast Xrs2 controls NHEJ through Tel1/ATM activity”, Friedrich Miescher Institute seminar, 2012.10.16, Barseel, Switzerland
2. Miki Shinohara “Cyclin-dependent Kinase (CDK) Regulates the NHEJ Activity during S-G2 Phase in Budding Yeast”, Switzerland-Japan Joint meeting on the Molecular Mechanisms Regulating Chromosome Dynamics and Genome Stability, 2009.5.14-16, Villars-sur-Ollon, Switzerland

【3-2：国内の学会等】(セミナーも含む) 自身の口頭発表

1. 寺澤匡博, 篠原美紀, 「M期における染色体分配とDNA二重鎖切断修復経路制御の連携機構の解析」, 第72回日本癌学会学術総会, 2013. 10. 2-5, パシフィコ横浜
2. 篠原美紀, 「染色体不安定性症候群の分子病態の解明を目指して」, 最先端酵素学セミナー. 2013. 2. 18, 徳島大学疾患酵素学研究センター
3. 篠原美紀, 林原加代子, 辻岳志, 東出望花, 「減数分裂期交叉型組換えホメオスタシス制御の分子メカニズム」, 分子生物学会第35回年会ワークショップ「ゲノムDNAのダイナミクスとホメオスタシス」. 2012. 12. 11-14: 福岡国際会議場.
4. Shinohara, M., D. Iwasaki, and K. Matsuzaki, FHA domain of yeast Xrs2/Nbs1 controls Ku-dependent end joining through maintenance of Tel1/ATM activity, 3R International symposium. 2012.11.25-28: Awaji Island.
5. 篠原美紀, 岩崎大地, 名定優, 「出芽酵母Xrs2のFHAドメインはTel1活性の維持機能を介して非相同末端結合を制御する」, 日本遺伝学会第84回大会、九州大学、2012. 9. 24-26
6. 篠原美紀, 「蛍光顕微鏡観察による染色体上のタンパク質の動態観察法」, 先端科学トピックス、茨城大学理学部、2012. 9. 19
7. 篠原美紀, 「出芽酵母Xrs2のFHAドメインのTel1を介したNHEJ制御メカニズム」, 日本放射線影響学会第55回大会ワークショップ「生体の多様性とゲノム安定性の維持」, 2012. 9. 6-8, 東北大学
8. 岩崎大地, 名定優, 篠原美紀, 「出芽酵母Xrs2のFHAドメインはTel1/ATMの活性を介してNHEJを制御する」, 第45回酵母遺伝学フォーラム、2012. 9. 4-6, 京都大学宇治キャンパス
9. 篠原美紀, 「DNA損傷応答センサーとDNA二重鎖切断修復メカニズム」, 「細胞周期フロンティア増殖と分化相関」公開シンポジウム、2012. 8. 30-31, 東工大蔵前会館
10. 篠原美紀, 「ゲノム不安定性症候群の分子病態の解明を目指して～酵母を用いたのアプローチ～」, 第32回山口大学応用分子生命科学常盤台コロキウム, 2012. 2. 9, 山口大学先端教育棟セミナー室
11. 篠原美紀, 林原加代子, 辻岳志, 篠原彰, 「シナプトネマ複合体形成における9-1-1 DNA損傷チェックポイントクランプの機能」, 第29回染色体ワークショップ、2012. 1. 25-27, 仙台秋保温泉
12. Kenichiro Matsuzaki, Masahiro Terasawa, Daichi Iwasaki and Miki Shinohara, “Cyclin-dependent protein kinase (CDK) regulates the non-homologous end joining through the phosphorylation of Lif1 protein, a Ligase IV partner, in budding yeast”, 第34回日本分子生物学会ワークショップ、2011. 12. 15, パシフィコ横浜
13. 篠原美紀, 「DNA二重鎖切断修復とその生理的機能」, 大阪大学寄付講座「酵母リソース工学」開設式記念講演会「阪大の酵母学、微生物学と酵母リソース工学」, 2011. 11. 25, 大阪大学銀杏会館
14. 篠原美紀, 林原加代子, 篠原彰, 「シナプトネマ複合体形成における9-1-1 DNA損傷チェックポイントクランプの機能」, 第21回DNA複製・組換え・ゲノム安定制御ワークショップ、2011. 10. 25, サンピア福

3-2 准教授

岡

15. 篠原美紀、篠原彰、「減数分裂期交叉型組換えの数と配置制御の分子メカニズム」第44回酵母遺伝学フォーラム、2011.9.5-7 九州大学
16. 篠原美紀「DNA 損傷応答因子 9-1-1 複合体の減数分裂期組換えにおける分子機能」、第28回染色体ワークショップ、2010-1.11-13、石川県山城温泉
17. Miki Shinohara “Cyclin-dependent protein kinase regulates the repair mode of non-homologous end joining through the phosphorylation of Lif1 protein in budding yeast”, MEXT Priority Research Project “Cell Proliferation Control” International Symposium Cell Cycle and Cell Differentiation, 2010.11.4-6, Nagoya
18. 松寄健一郎、篠原彰、篠原美紀、「サイクリン依存的キナーゼによる Lif1 タンパク質の S-G2 期におけるリン酸化とその機能」、日本遺伝学会第82回年会、2010.9.20-22、北海道大学
19. 篠原美紀、篠原彰、「DNA 損傷応答因子 9-1-1 と ZMM 因子の減数分裂期組換えにおける分子機能」、第32回日本分子生物学会年会、2009.12.12 横浜
20. 松寄健一郎、篠原彰、篠原美紀、「非同相末端結合における酵母 Xrs2 の機能と細胞周期による制御」、日本放射線影響学会、2008.11.19、北九州国際会議場
21. Miki Shinohara, Akira Shinohara, “Molecular mechanism of regulation in meiotic crossover formation”, BMB2008, 2008.12.12, Kobe
22. 篠原美紀、Steve D. Oh, Neil Hunter, 篠原彰、「減数分裂期の組換えにおけるシナプトネマ複合体の機能解析」、組換え複製合同ワークショップ、2008.3.4-7、静岡

【3-2a：海外、国内の学会等】（セミナーも含む）自身のポスター発表

1. Kayoko Hayashihara, Gakushi Tsuji, Akira Shinohara and Miki Shinohara, “9-1-1 promotes the recruitment of ZMM/SIC through an interaction with Zip3 and regulates the formation of crossovers in budding yeast”, EMBO Meiosis, Dresden, Germany 2013.9.14-19
2. 篠原美紀、林原加代子、辻岳志、シナプトネマ複合体形成における 9-1-1 DNA 損傷チェックポイントクラップの機能、第30回染色体ワークショップ 第11回核ダイナミクス研究会、2012.12.19-21、兵庫県淡路夢舞台国際会議場
3. Daichi Iwasaki, Masahiro Terasawa and Miki Shinohara, “Forkhead-associated domain of Xrs2, a component of Mre11-Rad50-Xrs2 complex, suppresses imprecise nonhomologous end joining through Tel1 kinase activity”, EMBO workshop “Recombination Mechanisms and Genome Instability”, 2012.5.21-25, Jerez de la Frontena, Spain
4. Miki Shinohara and Akira Shinohara, DSB-dependent re-localization of the ZMM/SIC complex is promoted by the 9-1-1 checkpoint clamp, EMBO workshop “Meiosis”, 2011.9.17-21, Capaccio-Paestum, Italy
5. Miki Shinohara, Hiroyuki Sasanuma, Mohamad Bani Ismail and Akira Shinohara “Roles of histone modification enzymes, Set1 and Dot1, and the PAF transcription elongation complex during meiosis”, International Symposium on “Epigenome Network, Development and Reprogramming of Germ Cells”, 2010.11.22-24, Fukuoka, Japan
6. Kenichiro Matsuzaki, Akira Shinohara and Miki Shinohara “Cyclin-dependent kinase (CDK) regulates the NHEJ activity during S-G2 phase in budding yeast”, EMBO Work Shop “Recombination & connections to SUMO and Ubiquitin modifications”, 2010.5.17-21, Il Ciocco, Italy
7. 篠原美紀、特定領域研究「生殖系列の世代サイクルとエピゲノムネットワーク」第2回公開シンポジウム「パキテンチェックポイントにおけるヒストン修飾の機能」、2009年11月26-27日、品川・コクヨホール
8. Miki Shinohara, Akira Shinohara, “Molecular function of ZMM and 9-1-1 complex in meiotic crossover formation”, EMBO Conference series on Meiosis, 2009.9.29-23, L’Isle sur la Sorgue, France
9. 篠原美紀、篠原彰、「減数分裂期交叉型組換えの制御機構の解明」、酵母遺伝学フォーラム、2008.9.10-12、北海道大学
10. Miki Shinohara, Akira Shinohara, “Molecular functions of ZMM/SIC complex during meiosis in *Saccharomyces cerevisiae*”, 3R symposium, 2008.10.27-30, Tsumagoi, Japan
11. Miki Shinohara, Steve D. Oh, Neil Hunter, Akira Shinohara, “Crossover Assurance and Crossover Interference are Distinctly Regulated by the ZMM/SIC Proteins during Meiosis”, XX International Congress in Genetics, 2008.7.12-17, Berlin, Germany
12. Miki Shinohara, Kenichiro Matsuzaki, Akira Shinohara “FHA domain of yeast Xrs2 promotes non-homologous end joining through the interaction with a Ligase-IV partner protein, Lif1”, EMBO Work Shop, 2008.5, Il Ciocco, Italy

【3-3：共同研究者の発表】（口頭、ポスターにわけ年度毎に人数を記載）

2013 年度	口頭	8 件、ポスター	9 件
2012 年度	口頭	14 件、ポスター	13 件
2011 年度	口頭	11 件、ポスター	6 件
2010 年度	口頭	12 件、ポスター	6 件

3-2 准教授

2009 年度 口頭 8 件、ポスター 5 件

2008 年度 口頭 13 件、ポスター 5 件

【4：新聞報道等】（過去 5 年間 2008-2013 年、新聞名、日時）

1. 「遺伝子組み換えを制御-染色体異常防ぐ物質」、Yahoo ニュース、2008 年 2 月 25 日、Shinohara M. et al, Nature Genet. (2008) の研究成果を紹介
2. 「染色体交換援助に複合体」、朝日新聞、2008 年 2 月 25 日、Shinohara M. et al, Nature Genet. (2008) の研究成果を紹介
3. 「染色体組換えたんぱく質」、読売新聞、2008 年 2 月 25 日、Shinohara M. et al, Nature Genet. (2008) の研究成果を紹介
4. 染色体同士で遺伝子入れ替え管理たんぱく質特定」日経新聞、2008 年 2 月 25 日、Shinohara M. et al, Nature Genet. (2008) の研究成果を紹介
5. 「染色体数異常防ぐ 8 遺伝子発見」毎日新聞、2008 年 2 月 25 日、Shinohara M. et al, Nature Genet. (2008) の研究成果を紹介

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】（過去 5 年間 08-13 年まで、研究費名、研究課題名、期間）

1. 最先端・次世代研究開発支援プログラム「流産リスク管理に向けた配偶子異数体形成過程の基礎的研究」、代表、2010-2013
2. 挑戦的萌芽研究「新規 DNA 二重鎖切断導入系を用いた染色体不安定化モデルの構築」、代表、2010
3. 特定領域研究「CDK1 によるリン酸化を介した細胞周期依存的 DSB 修復制御機構」、公募代表、2010
4. 特定領域研究「SCF(cdc4)ユビキチンリガーゼによる染色体形成制御」、公募代表、2009-2010
5. 特定領域研究「パキテンチェックポイントにおけるヒストン修飾の機能」、公募代表、2009-2010
6. 特定領域研究「細胞周期と DNA 損傷修復のコーディネート機構の解析」、公募代表、2008-2009
7. 萌芽研究「制限酵素を用いたヒトゲノム上への DNA 二重鎖切断導入とその修復過程の解析」、代表、2007-2009 年
8. 基盤研究 (B) 「染色体高次構造体による組換え制御メカニズムの解明」、代表、2006-2008 年
9. 特定領域研究「染色体ネットワークと相同組換えの連携の分子メカニズム」、計画分担、2005-2009 年

教育活動 -篠原 美紀-

【7-1：現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：6 名（うち外国人留学生 5 名）

修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2：各年度の在籍学生数】（過去 5 年間 08-12 年まで、外国人はカッコ内に記載）

2012 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 4 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）

2011 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

2010 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）

2009 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）

2008 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 2 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）

3-2 准教授

【7-3：学位取得者数】（過去5年間 08-13 年まで、外国人はカッコ内に記載）

博士号：4 名（うち外国人留学生 2 名）、修士号：7 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：過去5年間の博士研究員の数】

2013 年度 2 名（うち外国人 0 名）

2012 年度 4 名（うち外国人 1 名）

2011 年度 3 名（うち外国人 1 名）

2010 年度 3 名（うち外国人 0 名）

2009 年度 1 名（うち外国人 0 名）

2008 年度 3 名（うち外国人 1 名）

【8：担当授業】（過去5年間 08-13 年、共通教育、学部、大学院に分ける）

共通教育：蛋白質科学入門 II

学部：生物科学実験

大学院：生物科学特論、蛋白質細胞生物学セミナー、蛋白質細胞生物学特別セミナー

【9：学外での教育活動】（出張講義など）

1. 第11回男女共同参画学協会連絡会シンポジウム分科会、「女性研究者のポテンシャルを最大限に：問題点と国際比較!」、講演「優れた科学の芽をサポートするために～日本遺伝学会におけるリーダーシップ活動の機会均等の調査報告」、2013. 10. 7、東洋大学白山キャンパス
2. JST 女子中高生理系進路選択支援事業「第8回女子中高生のための関西科学塾」、実行委員 実験担当、大阪大学実験及び発表会（2013. 10）
3. 茨城大学理学部非常勤講師、平成24年度、集中講義、2012. 9. 17-18
4. JST 女子中高生理系進路選択支援事業「女子中高生のための関西科学塾 2012」、実行委員 実験担当、大阪大学講演会（2011. 9. ）、大阪大学実験及び発表会（2012. 3）
5. 私立海星女子学院高等学校、高校1、2年対象 模擬授業、2011. 12. 1.
6. JST 女子中高生理系進路選択支援事業「女子中高生のための関西科学塾 2011」、実行委員 実験担当、神戸大学（2011. 3）、大阪大学（2010. 11）
7. 文部科学省女子中高生理系進路選択支援事業「ジュニア科学塾 in 関西 2010」、企画委員、2009、京都大学
8. 奈良女子大学創立 100 周年記念事業「女子中高生のための関西科学塾 2009」、実行委員 実験担当、2009 3、奈良女子大学
9. 文部科学省女子中高生理系進路選択支援事業「ジュニア科学塾 in 関西 2008」、企画委員 実験担当、2008. 3、大阪大学
10. 第6回男女共同参画学協会連絡会シンポジウムでの講演 分科会「子育ては保育園では終わらない 一大きくなった子どもたち」、2008. 9. 30、京都大学

社会貢献 -篠原 美紀-

【10-1：論文査読】（年度制限なし、雑誌名）

FEBS J.、MGG、Genes to Cells

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本分子生物学会、日本遺伝学会、日本放射線影響学会、日本生化学会、日本癌学会、酵母遺伝学フォーラム

【11-2：学会での役員、委員など】

1. 日本遺伝学会 男女共同参画推進担当 幹事 2013～

3-2 准教授

2. 日本遺伝学会 男女共同参画特別委員会委員 2007～2012
3. 日本分子生物学会 男女共同参画委員会委員 2010～2012

【12：科研の審査委員など】（過去5年間08-12年，公開できるもののみ）

1. 2012年度 文部科学省 新学術領域研究専門委員会委員
2. 2012年度 日本学術振興会 科学研究費委員会審査委員
3. 2011年度 文部科学省 新学術領域研究専門委員会委員
4. 2011年度 日本学術振興会 科学研究費委員会審査委員
5. 2010年度 経済産業省 地域イノベーション創出研究開発制度・地域資源研究開発制度審査委員
6. 2009年度 経済産業省 地域イノベーション創出研究開発制度・地域資源研究開発制度審査委員
7. 2008年度 日本学術振興会 科学研究費委員会審査委員
8. 2008年度 経済産業省 地域イノベーション創出研究開発制度・地域資源研究開発制度審査委員

【13：データベースの運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

会議の運営

【14-1：国際会議主催、共催別，会議名、場所、期間】

なし

【14-2：国内会議主催、共催別，会議名、場所、期間】

1. 分子生物学会第36回年会ワークショップ「DNA二重鎖切断の end-resection と修復機構の選択・制御」，神戸国際会議場、2013.12.5，オーガナイザー
2. 第45回酵母遺伝学フォーラム研究報告界，京都大学宇治キャンパス，2012.9.4-6，世話人
3. 分子生物学会第35回年会ワークショップ「ゲノム DNA のダイナミクスとホメオスタシス」，2012.12.11-14，福岡国際会議場，オーガナイザー
4. 第28回染色体ワークショップ，石川県山城温泉，2010-1.11-13，世話人

学内、所内活動 -篠原 美紀-

【15：学内各種委員名】（期間）

1. ハラスメント相談室 全学相談員 2011～
2. セクシュアル・ハラスメント相談室 全学相談員 2006～2011
3. セクシュアル・ハラスメント調査委員会委員(2008、2011)
4. 大阪大学男女共同参画推進オフィス室員 2010～

その他

【16：特筆すべき項目があれば】

3-2 准教授

3-2-10 末武 勲

職位：准教授

所属：蛋白質化学研究部門 エピジェネティクス研究室

【研究課題】 エピジェネティックな遺伝子発現機構の分子機構の解析

【研究内容】

遺伝子発現は、DNA の塩基配列情報に単純に依存するだけでなく、塩基配列に依存しない（エピジェネティックな）様式でも制御される。エピジェネティックな遺伝子発現には、DNA のメチル化、ヒストンの化学修飾、非翻訳 RNA などが関与する。本年度は、ヒストン修飾の認識機構の解析を集中的に行った。

【2012-2013 年度の成果】

真核生物において、DNA は核内で裸の状態で存在するのではなく、クロマチン構造をとっている。クロマチン構造は、DNA だけでなく、4 種のヒストンが 2 分子ずつからなる 8 量体にまきついた構造である。ヒストンは、生体内で様々な修飾（メチル化、アセチル化、リン酸化など）を受ける。それらの修飾は、遺伝子発現やクロマチン構造と高い関連性を示すことが知られている。中でも、メチル化修飾は、導入されるアミノ酸によって、遺伝子発現の抑制または促進の両方に寄与する。特に、ヒストン H3 の 9 番目のリシン（K9）のメチル化は、遺伝子発現抑制に関与し、遺伝学的には DNA のメチル化と関連している。これまでに、K9 メチル化は、ヘテロクロマチン蛋白質 1（HP1）により認識されることが、主にヒストン H3 の N 末端ペプチドを用いて明らかにされている。HP1 の N 末端に存在するクロモドメイン（CD）で、メチル化 K9 を認識することが分かっている。

しかしながら、生体内では、ヒストンはヌクレオソーム構造をとっているため、高次構造を視野に入れない研究は十分とはいえない。私たちは、ヒストン H3 の K9 をトリメチル化したヌクレオソームを再構成し、HP1 α の結合基質として解析を行った。その結果、HP1 の結合様式において、新たな性質をいくつか見出した。HP1 α が K9 メチル化特異的にヌクレオソームに結合するには、CD のみではなく、CD に続くヒンジ領域（HR）も要求すること、HR の N 末端側半分に存在する塩基性アミノ酸が認識に必須であるだけでなく HR 内部の電荷バランスによって、HP1 のヌクレオソームに対する結合特性が規定されること、さらには HR に続くクロモシャドウドメイン（CSD）は一般的には 2 量体形成に寄与するといわれているがそれだけではなく、CD および HR を介したヌクレオソームの結合に抑制的に働いていることも見出した。つまり、HP1 は分子量約 2 万の比較的小さい分子ではあるが、複雑な機構でヌクレオソームを認識していることを見出した。

塩基配列に依存しない遺伝には、ヒストンの修飾に限らず、DNA のメチル化修飾も深く関与する。近年、DNA はメチル化だけでなく、ヒドロキシメチル化、フォルミル化、カルボキシメチル化されることが報告されている。試験管内で、維持型のメチル化酵素である Dnmt1 は、2 本鎖のうち一方の鎖がヒドロキシメチル化された DNA を良い基質としないこと、ゲノム DNA に新たにメチル化模様を書き込む Dnmt3 群は、ヒドロキシメチル化されていてもメチル化することを見出した。現在、ヒドロキシメチル化修飾を詳細に解析する方法の開発を試みている。

【今後の展望と自己評価（自己点検）】

分子全体が関わる HP1 のヌクレオソーム結合は、緻密に制御されていることがわかった。哺乳類の HP1 には、3 種のアイソフォームがあることが知られており、そのノックアウトマウスの表現型から、それらに機能の違いがあることが分かっているものの、現在のところアイソフォーム特異的な結合の分子機構は、全く明らかになっていない。今後、現在の再構成ヌクレオソームを基質に用いた実験系を、アイソフォーム特異的な結合の解析に用いて分子レベルでの機能解析を行うつもりである。一方、DNA の修飾に関する研究も推進させ、エピジェネティックな遺伝子発現抑制の機構の包括的な理解につなげようと考えている。

【発表論文】(過去5年間 2008-2013 年)

【1-1: 英文査読付】

1. Otani J, Arita K, Kato T, Kinoshita M, Kimura H, Suetake I, Tajima S, Ariyoshi M, Shirakawa M. Structural basis of the versatile DNA recognition ability of the methyl CpG binding domain of methyl-CpG binding domain protein 4. **J Biol Chem.** 288, 6351-62, 2013
2. Mishima Y, Watanabe M, Kawakami T, Jayasinghe CD, Otani J, Kikugawa Y, Shirakawa M, Kimura H, Nishimura O, Aimoto S, Tajima S, and Suetake I. Hinge and chromoshadow of HP1 α participate in recognition of K9 methylated histone H3 in nucleosomes. **J. Mol. Biol.** 425, 54-70, 2013
3. Horii T, Suetake I, Yanagisawa E, Morita S, Kimura M, Nagao Y, Imai H, Tajima S, and Hatada I. The Dnmt3b Splice Variant is Specifically Expressed in In Vitro-manipulated Blastocysts and Their Derivative ES Cells. **J Reprod Dev.** 57, 579-585, 2011
4. Suetake I, Mishima Y, Kimura H, Lee Y, Goto Y, Takeshima H, Ikegami T, and Tajima S. Characterization of DNA-binding activity in the N-terminal domain of DNA methyltransferase Dnmt3a. **Biochem J.** 437, 141-148, 2011
5. Takeshita K, Suetake I, Yamashita E, Suga M, Narita H, Nakagawa A, and Tajima S. Structural insight into maintenance methylation by mouse DNA methyltransferase (Dnmt1). **PNAS**, 108, 9055-9059, 2011
6. Ross J, Suetake I, Tajima S, and Molloy PL. Recombinant mammalian DNA methyltransferase activity on model transcriptional gene silencing short RNA:DNA hybrid substrates. **Biochem J.** 432, 323-332, 2010
7. Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, Suzuki H, Ishikawa Y, Choi Y L, Ueno T, Soda M, Hamada T, Haruta H, Takada S, Miyazaki Y, Kiyoi H, Ito E, Naoe T, Tomonaga M, Toyota M, Tajima S, Iwama A, and Mano H. Array-based genomic resequencing of human leukemia. **Oncogene** 29, 3723-3731, 2010
8. Sugiyama Y, Hatano N, Sueyoshi N, Suetake I, Tajima S, Kinoshita E, Kinoshita-Kikuta E, Koike T, and Kameshita I. The DNA-binding activity of mouse DNA methyltransferase 1 is regulated by phosphorylation with casein kinase 1 δ /epsilon. **Biochem J.** 427, 489-497, 2010
9. Takashima S, Takehashi M, Lee J, Chuma S, Okano M, Hata K, Suetake I, Nakatsuji N, Miyoshi H, Tajima S, Tanaka Y, Toyokuni S, Sasaki H, Kanatsu-Shinohara M, and Shinohara T. Abnormal DNA Methyltransferase Expression in Mouse Germline Stem Cells Results in Spermatogenic Defects. **Biol Reprod.** 81, 155-164, 2009
10. Kameshita I, Sekiguchi M, Hamasaki D, Sugiyama Y, Hatano N, Suetake I, Tajima S, Sueyoshi N. Cyclin-dependent kinase-like 5 binds and phosphorylates DNA methyltransferase 1. **Biochem Biophys Res Commun.** 377, 1162-7, 2008
11. Takeshima H, Suetake I, Tajima S. Mouse Dnmt3a preferentially methylates linker DNA and is inhibited by histone H1. **J Mol Biol.** 383, 810-21, 2008

【1-2: 代表的な論文】(上記5年以外で、特筆すべき論文、5報以内、表記は同じ)

Aoki A, Suetake I, Miyagawa J, Fujio T, Chijiwa T, Sasaki H, and Tajima S. Enzymatic properties of de novo-type mouse DNA (cytosine-5) methyltransferases. **Nucl Acids Res.** 29, 3506-12, 2001

【1-3: 英文総説】(過去5年間 2007-2012 年、表記は同じ)

なし

【1-4: 和文総説等】(過去5年間 2008-2013 年、表記は同じ)

1. 末武勲、田嶋正二 ゲノム DNA のメチル化修飾の形成と維持の機構、蛋白質核酸酵素 6 月号、pp. 823-829、共立出版 (2008)
2. 田嶋正二、末武勲、木村博信 脊椎動物における DNA のメチル化修飾とその制御、酵素工学会 酵素工学ニュース 第 58 号 (2007)

【1-5: 著書等】

1. 末武勲 DNA メチル化、遺伝子医学 MOOK 25 号「エピジェネティクスと病気」、pp. 24-30、メディカル ドゥ (2013)
2. 田嶋正二、末武勲 組換えタンパク質のデザインと発現 pp. 71-106、たんぱく質をつくる一抽出・精製と合成、長谷俊治、高尾敏文、高木淳一編、化学同人 (2008)
3. 末武勲、田嶋正二 DNA メチル化酵素の活性測定 放射性化合物を用いた活性測定 pp. 104-112、エピジェネティクス実験プロトコール、牛島俊和、眞貝洋一編、羊土社 (2008)

【2：受賞歴】（年度の指定はなし）

なし

【招待講演】（過去5年間 2008-2013 年）

【3-1：講演-国際学会，外国でのセミナー】

1. Suetake I. (2013) Study of the molecular mechanisms underlying epigenetics, The 1st Awaji International Workshop on Electron Spin Science and technology: Biological and Materials Science Oriented Applications, 1st AWEST 2013, June16-18, Awaji Yumebutai.
2. Tajima S, Takeshita K, Suetake I., Nakagawa, A. (2012) Multi-step process of maintenance methylation. FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Science Research Conference. Biological methylation: From DNA and histone to disease, Aug 12-17, at the sivertree hotel, snowmass village, Colorado.

【3-2：講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 三島優一、渡辺真、川上徹、青木優子、木村宏、相本三郎、西村紀、田嶋正二、末武勲 (2010) Heterochromatin Protein 1 アイスフォームの特異的な結合様式、第9回 核ダイナミクス研究会
2. 末武勲、(2008)ヌクレオソームのDNAメチル化、蛋白研セミナー「クロマチン—構造とダイナミクス—」

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

1. Toru Kawakami, Yuichi Akai, Ryo Yoshikawa, Isao Suetake, Shoji Tajima, Saburo Aimoto. (2013) Total Chemical Synthesis and Semi-synthesis of Histone H3 and H4 by the Use of Cys-Pro Ester Auto-activating Unit for the Thioester. 4th Asia-Pacific International peptide symposium, 50th Japanese Peptide symposium Nov 6-8th, Osaka Suita, APIPS.
2. 堀居拓郎、森田純代、木村美香、小林遼平、田村大樹、高橋陵宇、木村博信、末武勲、大畑広和、岡本康司、安部由美子、田嶋正二、落谷孝広、畑田出穂 (2013) CRISPR/Cas9 システムによる哺乳類半数体 ES 細胞のゲノム操作 分子生物学会
3. 堀居拓郎、森田純代、木村美香、田村大樹、小林遼平、山崎美帆、家坂直子、高橋陵宇、木村博信、末武勲、大畑広和、岡本康司、田嶋正二、落谷孝広、峯岸敬、伊藤理廣、安部由美子、畑田出穂 (2013) 小分子 RNA 配列と相補的な DNA を切断する CRISPR/Cas9 スクレアーゼを用いた高効率ゲノム編集 第5回日本 RNAi 研究会
4. 西村泰介、山本章子、Broger Larissa, 山口勝司、末武勲、三島優一、加藤悦子、富田洋子、田嶋正二、重信秀治、Paszowski Jerzy (2013) シロイヌナズナ SMOM3 はヘテロクロマチン遺伝子の発現を正に制御する 第7回日本エピジェネティクス研究会年会
5. 川上徹、吉川 諒、相本三郎、田嶋正二、末武勲 (2013) ケミカルライゲーションによる修飾ヒストン合成法の開発：K20 トリメチル化ヒストン H4 の合成とテトラソームの再構成 第7回日本エピジェネティクス研究会年会
6. アーメット・キャン・ベルキュレック、有田恭平、竹下浩平、中川敦史、白川昌宏、末武勲、田嶋正二 (2013) DNA 鎖長と Np95 の SRA 領域は Dnmt1 の RFTS を触媒ポケットから除去するステップに寄与する 第7回日本エピジェネティクス研究会年会
7. ロナルド G. ガルビレス、長谷川貴志、木村博信、ジャファル シャリフ、古関明彦、末武勲、田嶋正二 (2013) Dnmt1 の RFTS と触媒領域間の水素結合の DNA メチル化に果たす役割 第7回日本エピジェネティクス研究会年会
8. 三島優一、渡辺真、川上徹、大谷淳二、木村宏、白川昌宏、西村紀、相本三郎、田嶋正二、末武勲 (2013) ヘテロクロマチン蛋白質 1・によるヌクレオソーム内の K9 メチル化ヒストン H3 の選択的認識機構の解析 第7回日本エピジェネティクス研究会年会
9. 岡 翔太、ラウラ ブルックナー、三島優一、末武勲、田嶋正二 (2013) ヘミメチル化 DNA によるヌクレオソーム再構成と Dnmt1 によるメチル化 第7回日本エピジェネティクス研究会年会
10. 木村博信、大谷淳二、川上徹、白川昌宏、末武勲、田嶋正二 (2013) マウス ES 細胞におけるヒドロキシメチルシトシンの産生と消去 第7回日本エピジェネティクス研究会年会
11. Mishima Y, Watanabe M, Kawakami T, Jayasinghe CD, Otani J, Kikugawa Y, Shirakawa M, Kimura H, Nishimura O, Aimoto S, Tajima S, Suetake I. (2012) Hinge and chromoshadow of HP1α participate in recognizing K9 methylated histone H3 in nucleosomes. FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Science Research Conference. Biological methylation: From DNA and histone to disease, Aug 12-17, at the sivertree hotel, snowmass village, Colorado.
12. 長谷川貴志、木村博信、末武勲、武藤正弘、ジャファル シャリフ、古関明彦、田嶋正二 (2012) Dnmt1

3-2 准教授

- による DNA 維持メチル化の *in vivo* における責任領域 第 6 回日本エピジェネティクス研究会年会
13. 三島 優一、磯野 協一、古関 明彦、田嶋 正二、末武 勲 (2012) ポリコーン群蛋白質複合体 (PRC2) によるヒストン H3K27 メチル化活性 —Suz12 の責任領域— 日本エピジェネティクス研究会年会
 14. 末武 勲、中村達郎、ベルキュレク アハメトジャン、竹下浩平、中川敦史、田嶋正二 (2012) Dnmt1 による DNA 維持メチル化活性は領域の大きな再配置を伴う反応である 第 6 回日本エピジェネティクス研究会年会
 15. 石上進太郎、末武 勲、田嶋正二、中尾洋一 (2012) 海洋無脊椎動物からの Dnmt1 阻害剤の探索 第 6 回日本エピジェネティクス研究会年会
 16. 竹下浩平、末武 勲、山下栄樹、菅倫寛、成田宏隆、中川敦史、田嶋正二 (2011) Dnmt1 によるメチル化模様維持機構に関する構造生物学的研究 第 11 回日本蛋白質科学会年会
 17. 竹下浩平、末武 勲、山下栄樹、菅倫寛、成田宏隆、中川敦史、田嶋正二 (2011) X線結晶構造から考察する Dnmt1 による維持メチル化機構 第 5 回日本エピジェネティクス研究会年会
 18. Takeshita K, Suetake I, Yamashita E, Suga M, Narita H, Nakagawa A, Tajima S. (2011) Structural insight into maintenance methylation by mouse DNA methyltransferase 1 International Union of Crystallography (IUCr) 22-30 August, Madrid Spain
 19. 竹下浩平、末武 勲、山下栄樹、菅倫寛、成田宏隆、中川敦史、田嶋正二 (2011) X線結晶構造から見る Dnmt1 のエピジェネティックマーク継承のメカニズム 第 49 回生物物理学会年会
 20. 三島優一、Chanika D Jayasinge、川上徹、大谷淳二、菊川雄介、白川昌宏、木村宏、相本三郎、田嶋正二、末武 勲 (2011) 再構成ヌクレオソームに対するヘテロクロマチン蛋白質 1 の結合様式 第 5 回エピジェネティクス年会
 21. Jayasinghe CD, Mishima Y, Otani J, Kikugawa Y, Shirakawa M, Tajima S, Suetake I. (2011) Inhibitory effect of chromo shadow domain of heteromchromatin protein 1 γ (HP1 γ) on its recognition of the trimethylated lysine 9 of histone H3 in nucleosome structure. 第 5 回エピジェネティクス年会
 22. 竹下浩平、末武 勲、山下永樹、菅倫寛、成田宏隆、中川敦史、田嶋正二 (2011) X 線結晶構造から考察する Dnmt1 による維持メチル化機構 第 5 回エピジェネティクス年会
 23. 木村博信、末武 勲、田嶋正二 (2011) De novo 型 DNA メチル化酵素 Dnmt3a2 とコリプレッサー蛋白質 Trim28 の結合様式の検討 第 5 回エピジェネティクス年会
 24. ベルキュレク アハマト ジャン、竹谷和博、西尾チカ、末武 勲、田嶋正二 (2011) Dnmt1 と Np95/Uhrf1 の機能的相互作用 第 5 回エピジェネティクス年会
 25. 中村達郎、末武 勲、田嶋正二 (2011) Dnmt1 の活性にはたす複製フォーク標的化シグナル (RFTS) の役割 第 5 回エピジェネティクス年会
 26. 大谷淳二、有田恭平、有吉眞理子、木村博信、末武 勲、田嶋正二、白川昌宏 (2011) メチル化 CpG 結合蛋白質 MBD4 による DNA 認識の構造的基盤 第 5 回エピジェネティクス年会
 27. 竹下浩平、末武 勲、山下栄樹、菅倫寛、成田宏隆、中川敦史、田嶋正二 (2011) X線結晶構造から見る Dnmt1 のエピジェネティックマーク継承のメカニズム 第 49 回生物物理学会年会
 28. Mishima Y, Watanabe M, Kawakami T, Aoki Y, Kimura H, Aimoto S, Nishimura O, Tajima S, Suetake I (2010) Binding specificities of heterochromatin protein 1 α , β , and γ to the reconstituted nucleosomes containing tri-methylated lysine 9 histone H3. JSPS Sweden-Japan joint colloquium “epigenetics –new horizon in Japan and Scandinavia”, Stockholm
 29. 三島優一、渡辺真、川上徹、青木優子、木村宏、相本三郎、西村紀、田嶋正二、末武 勲 (2010) Heterochromatin Protein 1 アイソフォームの特異的な結合様式 第 4 回 エピジェネティクス研究会
 30. I Suetake, S Aimoto, Y Aoki, K Isano, T Kawakami, H Kimura, H Koseki, Y Mishima, O Nishimura, M Watanabe, S Tajima; (2010) Histone H3K9 trimethylation stimulates the histone H3K27 methylation activity of PRC2 bypassing Eed Keystone symposium, Taos, New Mexico.
 31. 武藤正弘、Jafar Sharif、末武 勲、松田正志、高橋陽子、古関明彦、田嶋正二 (2009) Specific interaction between Np95/Uhrf1 and Dnmt1 is responsible for postreplicative maintenance of the DNA methylation patterns. 第 32 回日本分子生物学会年会
 32. 堀井拓郎、末武 勲、森田純代、木村美香、長尾恭光、今井博、田嶋正二、畑田出穂 (2009) 体外培養したマウス着床前胚特異的に発現する Dnmt3b スプライシングバリエント 第 32 回日本分子生物学会年会
 33. 杉山康憲、関口茉莉、末吉紀行、波多野直哉、木下英司、木下恵美子、小池透、末武 勲、田嶋正二、亀下勇 (2009) マウス DNA メチルトランスフェラーゼ 1 の DNA 結合活性はカゼインキナーゼ 1 によるリン酸化によって制御される 第 82 回日本生化学会大会
 34. 三島優一、磯野協一、田嶋正二、末武 勲 (2009) ポリコーン群蛋白質複合体 PRC2 による H3K27 メチル化の新たな活性調節機構 第 82 回日本生化学会大会
 35. 三島優一、田嶋正二、末武 勲 (2009) ポリコーン群蛋白質複合体 PRC2 によるヒストン H3 メチル化活性に対する、ヒストン H3 の 9 番目のリシン残基のトリメチル化修飾の影響 第 3 回日本エピジェネティクス研究会年会

3-2 准教授

36. 末武勲、竹島秀幸、三島優一、田嶋正二、Dnmt3a2 と Dnmt3a による再構成ヌクレオソーム DNA メチル化活性の異同、第 2 回日本エピジェネティクス研究会年会 2008

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度：口頭発表件数 1 ポスター発表件数 10
2012 年度：口頭発表件数 1、ポスター発表件数 5
2011 年度：口頭発表件数 1、ポスター発表件数 12
2010 年度：口頭発表件数 1、ポスター発表件数 3
2009 年度：口頭発表件数 0、ポスター発表件数 5
2008 年度：口頭発表件数 1、ポスター発表件数 1

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】（過去 5 年間 2007-2012 年まで）

なし

【6:研究費】（過去 5 年間 2007-2012 年まで）

科研費

1. 科研費 基盤研究 C；2012-14 年；“維持型 DNA メチル化酵素の構造を基盤とした機能解析”
2. 科研費 基盤研究 C；2009～11 年；“DNA メチル化模様の形成に、ヒストン分子の翻訳後修飾が果たす役割の生化学的解析”
3. 科研費 基盤研究 C；2007～8 年；“DNA メチル化酵素の構造と機能に関する研究”
4. CREST「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」（山本雅之研究総括）2011～6 年；代表 白川昌宏；「幹細胞における多分化能性維持の分機構とエピゲノム構造の 3 次元解析」に末武グループとして関与

教育活動 -末武 勲-

【7-1：現在指導している学生数】（2013 年度）

3 人

【7-2：各年度の在籍学生数】（過去 5 年間 2008-2013 年まで、外国人はカッコ内に記載）

0 人

【7-3：学位取得者数】（過去 5 年間 2008-2013 年まで、外国人はカッコ内に記載）

2013 年；1 人

【7-4：過去 5 年間の博士研究員の数】

2 人

【8：担当授業】（過去 5 年間 2008-2013 年、共通教育、学部、大学院に分ける）

大学院

2013 年 理学研究科 生物化学特論 D
2010 年 理学研究科 生物化学特論 X
2008 年 理学研究科 生物化学特論 X

学部

2013 年 生物学実験 1 基礎実験
2012 年 生物学実験 1 基礎実験

3-2 准教授

2011 年 生物学実験 1 基礎実験
基礎セミナー 「蛋白質科学入門 II」
2010 年 生物学実験 1 基礎実験
2008 年 理学部 生物学の最前線

生物共通

2012 年 生物共通教育 生物学実験
2011 年 生物共通教育 生物学実験
2010 年 生物共通教育 生物学実験
2009 年 生物共通教育 生物学実験

【9：学外での教育活動】(出張講義など)

なし

社会貢献 -末武 勲-

【10-1：論文査読】(年度制限なし、雑誌名)

J.Biochem 2010

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本生化学会、日本細胞生物学会、分子生物学会、日本エピジェネティクス研究会

【11-2：学会での役員、委員など】

なし

【12：科研の審査委員など】(過去5年間 2008-2013 年，公開できるもののみ)

なし

【13：データベースの運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

会議の運営（過去5年間 2008-2013 年）

【14-1：国際会議】(主催、共催別，会議名、場所、期間)

なし

【14-2：国内会議主催、共催別、会議名、場所、期間】

なし

学内、所内活動 -末武 勲-

【15：学内，所内委員など】

さわらび運営委員（2008.4.1-2012.3.31）

附属図書館生命科学分館運営委員会 委員（生命科学図書館運営委員会）（2009.4.1-現在）

生命科学図書館図書選定小委員会 委員（2009.4.1-現在）

交通安全委員会 委員（2008.4.1-2010.3.31）

3－2 准教授

図書委員 委員長 (2009.4.1-2013.3.31)

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-1 1 鈴木 守

職位：准教授

所属：蛋白質研究所附属プロテオミクス総合研究センター超分子構造解析学研究系(~2011年度) 附属蛋白質解析先端研究センター 超分子構造解析学研究室(2012年度~)
理学研究科・高分子科学専攻 (兼任)
理学研究科・生物科学専攻 (兼任)
生命機能研究科 (兼任)

【研究課題】

1. 蛋白質の品質管理に関連する蛋白質の構造生物学的研究
2. 細胞接着分子の構造生物学的研究
3. 自由電子レーザーによるシリアルフェムト秒結晶構造解析

【研究内容】

1. 蛋白質の品質管理に関連する蛋白質の構造生物学的研究
細胞の生命活動にとって重要な役割を担うジスルフィド結合がどのような化学メカニズムにより形成され、蛋白質に導入されるのかについて、結晶構造解析手法を用いて研究を行なっている。高等生物細胞における同システムの仕組みについて、構造に立脚した分子機構の理解を深めるとともに、生化学実験の結果と合わせて、ジスルフィド結合成因子間の相互作用ネットワークや機能分担に関する知見を得ることを目標としている。
2. 細胞接着分子の構造生物学的研究
細胞接着は、組織や臓器の形成に必須であり、その異常はがんや他の多くの疾患の原因になっている。細胞接着を行う接着装置は、上皮細胞でよく発達しており、タイトジャンクション(TJ)とアドヘレンスジャンクション(AJ)と呼ばれている。AJではカドヘリンとネクチンが、TJではクローディンがそれぞれ主要な接着分子であり、それぞれにおいて、直接接着に関与する接着分子、その分子の機能を制御する分子、接着分子によって制御されているシグナル分子など数多くのタンパク質を含み、巨大な複合体を形成し、その複合体がさらに集合して細胞膜ドメインを形成し、最終的に細胞を接着させている。本プロジェクトでは、ネクチン-アファディン系の接着装置に焦点を絞り、これらの装置を構成する分子、その複合体の構造をX線結晶構造解析法より解析し、細胞接着装置の構造と機能を明らかにすることを目的として研究を進めている。
3. 自由電子レーザーによりシリアルフェムト秒結晶構造解析
コンパクトX線自由電子レーザー施設“SACLA”を用いたシリアルフェムト秒X線結晶構造解析法の確立を目指している。この方法では、液体ジェット方式によって多数の微結晶を噴出し、それにX線自由電子レーザーパルス照射し、蛋白結晶が損傷を受ける前にデータ測定を行う。本手法は蛋白質が本来活性をもつ室温の構造を、放射線損傷の無い状態で構造解析が可能になると期待される。

【2012-2013年度の成果】

1. 蛋白質の品質管理に関連する蛋白質の構造生物学的研究
ほ乳類細胞の小胞体中で誤って生じたタンパク質ジスルフィド結合を切断し、不良品タンパク質の分解除去を促進する酵素 ERdj5 の高分解能結晶構造解析と分子機構の解明に成功した。高等生物細胞の小胞体タンパク質の分解に関わる因子の全長構造を決定したのは、今回が世界で初めての例であり、これにより、我々ほ乳類の細胞におけるタンパク質品質管理の仕組みの一端を解明した。アルツハイマー病、パーキンソン病などの神経変性疾患は細胞内で蓄積した不良品タンパク質が一因となって発症すると考えられており、本研究成果によりこれら疾病の分子レベルでの成因解明が期待できる。

3-2 准教授

2. 細胞接着分子の構造生物学研究

ネクチン-アファディン系の接着装置に焦点を絞り、これらの装置を構成する分子、その複合体の構造をX線結晶構造解析法より解析し、細胞接着装置の構造と機能を明らかにすることを目的として研究を進めている。アドヘレンスジャンクション接着装置蛋白質の細胞外ドメインの構造解析を目指し、結晶化を行っている。

3. 自由電子レーザーによりシリアルフェムト秒結晶構造解析

2013年3月に、リゾチームデータ測定収集を行い、電子密度を観察することに成功した。その後、数個の蛋白質の構造解析に成功している。現在、回折イメージ処理のアルゴリズム開発を行っている。

【今後の展望と自己評価】

X線結晶学に関する手法開発と種々の蛋白質の構造解析を行う。特に、蛋白質合成の品質管理に関わる蛋白質のメカニズムの解明、細胞接着機構の解明に向けた構造解析に取り組んでいく。

【論文】 (過去5年間 08-13年)

【1-1: 英文論文】

1. Murakawa, T. Hayashi, H., Sunami, T., Kurihara, K., Tamada, T., Kuroki, R., Suzuki, M., Tanizawa, K. and Okajima, T. (2013) High Resolution Crystal Structure of Copper Amine Oxidase from *Arthrobacter globiformis*: Identification of Bound O₂-like Diatomic Molecules. **Acta Crystallographica Section D**
2. Chavas, LM., Matsugaki, N., Yamada, Y., Hiraki, M., Igarashi, N., Suzuki, M., Wakatsuki, S. (2013) 10 years of protein crystallography at AR-NW12A beamline. **J. Phys. Conf. Ser.** 425 012008
3. Sato, Y., Kojima, R., Okumura, M., Hagiwara, M., Masui, S., Maegawa, K., Saiki, M., Horibe, T., Suzuki, M., Inaba, K. (2013) Synergistic cooperation of PDI family members in peroxiredoxin 4-driven oxidative protein folding. **Scientific Reports** 3, 2456
4. Yamamoto, K., Suzuki, M., Higashiura, A., Nakagawa, A. (2013) Three-dimensional structure of a Bombyx mori Omega-class glutathione transferase. **Biochem Biophys Res Commun**
5. Sasanuma, H., Tawaramoto, MS., Lao, JP., Hosaka, H., Sanda, E., Suzuki, M., Yamashita, E., Hunter, N., Shinohara, M., Nakagawa, A., Shinohara, A. (2013) A new protein complex promoting the assembly of Rad51 filaments. **Nat Commun.** 4, 1676
6. Takeshita, K., Tezuka, T., Isozaki, Y., Yamashita, E., Suzuki, M., Kim, M., Yamanashi, Y., Yamamoto, T., Nakagawa, A. (2012) Structural flexibility regulates phosphopeptide-binding activity of the tyrosine kinase binding domain of Cbl-c. **J. Biochem.** 152, 487-495.
7. Yamamoto, K., Usuda, K., Kakuta, Y., Makoto Kimura, M., Higashiura, A., Nakagawa, A., Suzuki, M. (2012) Structural basis for catalytic activity of a silkworm Delta-class glutathione transferase. **Biochim Biophys Acta.**, 1820, 1469-74
8. Chavas LM, Matsugaki N, Yamada Y, Hiraki M, Igarashi N, Suzuki M, Wakatsuki S. (2012) Beamline AR-NW12A: high-throughput beamline for macromolecular crystallography at the Photon Factory. **J Synchrotron Radiat.** 19, 450-4
9. Akita, F., Higashiura, A., Shimizu, T., Pu, Y., Suzuki, M., Uehara-Ichiki, T., Sasaya, T., Kanamaru, S., Arisaka, F., Tsukihara, T., Nakagawa, A. and Omura, T. (2012) Crystallographic Analysis Reveals Octamerization of Viroplasm Matrix Protein P9-1 of Rice Black Streaked Dwarf Virus. **Journal of Virology**, 86, 746-756
10. Hagiwara, M., Maegawa, K., Suzuki, M., Ushioda, R., Araki, K., Matsumoto, Y., Hoseki, J., Nagata, K., Inaba, K. (2011) Structural Basis of an ERAD Pathway Mediated by the ER-Resident Protein Disulfide Reductase ERdj5. **Mol. Cell.** 41, 432-444
11. Narita, H., Yamamoto, Y., Suzuki, M., Miyazaki, N., Yoshida, A., Kawai, K., Iwasaki, K., Nakagawa, A., Takai, Y., Sakisaka, T. (2011) Crystal structure of the cis-dimer of nectin-1: implications for the architecture of cell-cell junctions. **J. Biol. Chem.** 286, 12659-12669
12. Narita, H., Nakagawa, A., Yamamoto, Y., Sakisaka, T., Takai, Y. and Suzuki, M. (2011) Refolding, crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the whole extracellular regions of nectins. **Acta Cryst.**, F67, 344-348
13. Matsuda, M., Takeshita, K., Kurokawa, T., Sakata, S., Suzuki, M., Yamashita, E., Okamura, Y., Nakagawa, A. Crystal structure of the cytoplasmic phosphatase and tensin homolog (PTEN)-like region of ciona intestinalis voltage-sensing phosphatase provides insight into substrate specificity and redox regulation of the phosphoinositide phosphatase activity. (2011) **J. Biol. Chem.** 286, 23368-23377
14. Inaba, K., Masui, S., Iida, H., Vavasson, S., Sitia, R. and Suzuki, M. (2010) Crystal structures of human Ero1 α reveal the mechanisms of regulated and targeted oxidation of PDI. **EMBO J.**, 29, 3330 - 3343
15. Higashiura, A., Kurakane, T., Matsuda, M., Suzuki, M., Inaba, K., Sato, M., Kobayashi, T., Takana, T., Tanaka, H., Fujiwara, K. and Nakagawa, A. (2010) High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein at 0.88 Å resolution. **Acta Cryst.**, D66, 698-708
16. Inaba, K., Murakami, S., Nakagawa, A., Iida, H., Kinjo, M., Ito, K., and Suzuki, M. (2009) Dynamic nature of disulfide bond formation catalysts revealed by crystal structures of DsbB. **EMBO J.** 28, 779-791
17. Komada, Y., Masaki, K., Kondo, H., Suzuki, M., Tsuda, S., Nagura, T., Shimba, N., Suzuki, E., and Iefuji, H. (2009) Crystal structure and enhanced activity of a cutinase-like enzyme from *Cryptococcus* sp. Strain S-2. **Proteins**, 77, 717-710
18. Inaba, K., Suzuki, M., Maegawa, K., Akiyama, S., Ito, K., Akiyama, Y. A pair of circularly permuted PDZ domains control RseP, the S2P family intramembrane protease of *E. coli*. (2008) **J. Biol. Chem.**, 283, 35042-35052
19. Nishimiya, Y., Kondo, H., Takamichi, M., Sugimoto, H., Suzuki, M., Miura, A. and Tsuda, S. (2008) Crystal Structure and Mutational Analysis of Ca²⁺-Independent Type II Antifreeze Protein from Longsnout Poacher, *Brachyopsis rostratus*. **J. Mol. Biol.**, 82, 734-746

【1-2: 代表的な論文】

1. Inaba, K., Masui, S., Iida, H., Vavasson, S., Sitia, R. and Suzuki, M. Crystal structures of human Ero1 α reveal the mechanisms of regulated and targeted oxidation of PDI. **EMBO J.**, 29, 3330 - 3343, 2010.
2. Inaba, K., Murakami, S., Nakagawa, A., Iida, H., Kinjo, M., Ito, K., and Suzuki, M. Dynamic nature of disulfide

3-2 准教授

bond formation catalysts revealed by crystal structures of DsbB. **EMBO J.**, 28, 779-791, 2009

3. Inaba, K., Murakami, S., Suzuki, M., Nakagawa, A., Yamashita, E., Okada, K., Ito, K. Crystal structure of the DsbB-DsbA complex revealing a cysteine relocation mechanism. **Cell**, 127, 789-801, 2006.
4. Nogi, T., Shiba, Y., Kawasaki, M., Shiba, T., Matsugaki, N., Igarashi, N., Suzuki, M., Kato, R., Takatsu, H., Nakayama, K. and Wakatsuki, S. Structural basis for the accessory protein recruitment by the gamma-adaptin ear domain. **Nat. Struct. Biol.**, 9, 527-531, 2002
5. Shiba, T., Takatsu, H., Nogi, T., Matsugaki, N., Kawasaki, M., Igarashi, N., Suzuki, M., Kato, R., Earnest, T., Nakayama, K. and Wakatsuki, S. Structural basis for recognition of acidic-cluster dileucine sequence by GGA1. **Nature**, 415, 937-941, 2002.
6. Suzuki, M., Sugimoto, H., Nakagawa, A., Tanaka, I., Nishihira, J. and Sakai, M., Crystal structure of the macrophage migration Inhibitory factor from rat liver. **Nature Struct. Biol.**, 3, 259-266, 1996.

【1-3:英文総説】(過去5年間 08-13年)

なし

【1-4:邦文総説】(過去5年間 08-13年)

1. 微小結晶からのデータ収集のためのデータ処理技術の開発. 中川敦史、山下栄樹、吉村政人、鈴木 守 (2009), 蛋白質核酸酵素, 14, 1496-1498

【1-5:著書】(過去5年間 08-13年)

なし

【2:受賞歴】(年度関係無し)

1. 日本結晶学会進歩賞、日本結晶学会、1996年、「遺伝子工学を利用した多波長異常分散法によるMIFの構造解析」
2. 大阪大学共通教育賞、大阪大学、2006年
3. 大阪大学教育・研究功績賞、大阪大学、2006年

【招待講演】(過去5年間 08-13年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WSなど】

なし

【3-3:その他の発表(共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2013年度: 国内口頭0、国内ポスター7、国外口頭発表0、国外ポスター4
2012年度: 国内口頭2、国内ポスター9、国外口頭発表0、国外ポスター1
2011年度: 国内口頭0、国内ポスター18、国外口頭発表0、国外ポスター3
2010年度: 国内口頭0、国内ポスター22、国外口頭発表0、国外ポスター6
2009年度: 国内口頭0、国内ポスター15、国外口頭発表0、国外ポスター0
2008年度: 国内口頭0、国内ポスター8、国外口頭発表0、国外ポスター0

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】(過去5年間 08-12年まで)

なし

【6:研究費】(過去5年間 08-13年まで)

科学研究補助金等

1. 文科省委託事業「X線自由電子レーザー重点戦略研究課題」分担 平成24-29年 分担
2. 科学研究補助金(基盤研究(C))「化合物によるカテコールO-メチル転移酵素の生成物阻害解除機構

3-2 准教授

の解」分担 平成 24 年～26 年度

3. 科学研究補助金（基盤研究（C））「昆虫不妊化剤開発を指向したプロスタグランジン合成酵素の機能解析」
分担 平成 24 年～26 年
4. 科学研究補助金（基盤研究（C））「細胞接着・細胞運動制御に関与するネクチン様分子の構造生物学的研究」、研究代表、平成 22 年度～24 年度
5. ターゲットタンパク研究プログラム「細胞接着装置構成タンパク質の構造生物学的研究」、分担機関代表、平成 19 年度～23 年度

教育活動 -鈴木 守-

【7-1: 現在指導している学生数（13 年度）】

博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）

修士課程：7 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2: 過去 5 年間の在籍学生数】

2013 年度、学部学生：1、大学院修士課程：7 大学院博士課程：2（うち外国人留学生 1 名）

2012 年度、学部学生：0、大学院修士課程：6 大学院博士課程：6（うち外国人留学生 1 名）

2012 年度、学部学生：0、大学院修士課程：6 大学院博士課程：6（うち外国人留学生 1 名）

2011 年度、学部学生：0、大学院修士課程：2 大学院博士課程：5（うち外国人留学生 0 名）

2010 年度、学部学生：0、大学院修士課程：5 大学院博士課程：4（うち外国人留学生 1 名）

2009 年度、学部学生：0、大学院修士課程：5 大学院博士課程：4（うち外国人留学生 1 名）

2008 年度、学部学生：0、大学院修士課程：6 大学院博士課程：4（うち外国人留学生 0 名）

【7-3: 過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：5 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：12 名（うち外国人留学生 1 名）

【7-4: 過去 5 年間の博士研究員の数】

なし

【8: 担当授業】（過去 5 年間 08-13 年）

化学概論(分担、0.5 セメスタ、09 年)

大学院：基礎化学 I (分担、05 年～、毎年)

基礎化学実習(分担、05 年～、毎年)

生物科学特論 VIII(分担、08 年)

蛋白質構造基礎論（分担、0.5 セメスタ、09 年、11 年）

生物学特論 IX（分担、10 年）

Advanced Macromolecular Science（分担、11 年）

生物学特論 G8(12 年)

【9: 学外での教育活動(出張講義など)】

KEK サマーチャレンジ 実習講師（12 年、13 年）

社会貢献 -鈴木 守-

【10-1: 論文査読】

Acta Cryst. F

【10-2: 雑誌の編集者等】

なし

【11-1: 所属学会】

日本結晶学会、日本蛋白質科学会、日本生物物理学会、アメリカ結晶学会

【11-2: 学会の役員、委員】

日本結晶学会編集委員（平成 10 年 4 月～ 12 年 3 月）

3-2 准教授

日本結晶学会行事委員（平成 10 年 4 月～ 12 年 3 月）

日本結晶学会編集幹事（平成 12 年 4 月～ 14 年 3 月）

日本結晶学会情報委員（平成 22 年 4 月～ 24 年 3 月）

日本結晶学会行事委員（平成 24 年 4 月～ 26 年 3 月）

ターゲットタンパク研究プログラム ビームタイム利用調整 WG 委員（平成 18 年～23）

タンパク 3000 プロジェクト 機材開発・技術ワーキンググループ委員（平成 16 年）

【12: 科研等の審査委員】

高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所放射光共同利用実験申請課題レフェリー

SPring-8 利用研究課題審査委員会分科会レフェリー（平成 19 年 4 月から平成 21 年 3 月）

【13: データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

2011 年 2 月に日本の蛋白質結晶学者用の情報を含む Web ページを開設し、2013 年 9 月 3 日(現在)までに 16,000 件を超えるページビュー数があった。

【14-1: 国際会議】

1. 国際結晶学会 2008 年年会 会議運営小委員会委員

2. 国際結晶学会 2008 年年会 出版小委員会委員

【14-2: 国内会議】

1. 国内会議、日本結晶学会平成 16 年度年会、実行委員、日本結晶学会、2004 年 11 月 16-17 日

2. 国内会議、日本結晶学会平成 22 年度年会、実行委員、日本結晶学会、2010 年 12 月 3-5 日

学内、所内活動 ー鈴木 守ー

【15: 学内，所内委員など】平成 25 年度

生体超分子複合体構造解析ビームライン共同利用・共同研究専門部会委員

教員任期制検討委員会、

RI 委員

所内レクリエーション委員会委員長

【16: その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-1 2 中井 正人

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 生体反応統御研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 葉緑体における蛋白質輸送と葉緑体バイオジェネシスの分子メカニズムの解析

【研究内容】

プラスチドは葉緑体に代表される植物オルガネラで、各組織で機能的にも形態的にも多様に分化し、さらに環境変化による制御を受けている。多様なプラスチドの機能維持には、各プラスチドの機能に適した蛋白質セットが、適時に発現し、適所に配置され、さらに機能発現のための活性中心の付加等、さまざまな段階でさまざまな制御を受けて機能しているからに他ならない。しかしプラスチドへの蛋白質輸送制御の中核を成すと予想される内包膜の Tic 複合体に関しては、その構成因子も制御メカニズムも不明の点が多い。この Tic 複合体の全容の解明を進め、葉緑体バイオジェネシスの分子メカニズムとその生理的意義に関して統合的理解を目指す。

【2012-2013 年度の成果】

内包膜の蛋白質輸送装置に関して、およそ 1MDa の内包膜透過チャネル複合体を高度に精製することに成功し、この新奇複合体の全構成因子を同定することに成功した。また、各構成因子についてシロイヌナズナの各種変異体を用いてその詳細な機能解析を進めた。加えて、精製複合体を用いたリボソームへの再構成実験、脂質平面膜へ組み込んだ複合体による電気生理学的解析により この複合体こそが長年議論的であった葉緑体内包膜の蛋白質輸送装置の実体である事を証明した。この研究成果は 2013 年 2 月 1 日号のサイエンスに掲載され、読売新聞においても報道された。さらに、最近、この複合体と共に働くと考えられる新奇な輸送モーター複合体の同定にも成功している。

【今後の展望と自己評価】

我々のグループが新たに見いだした 1MDa の内包膜の蛋白質輸送装置複合体 TIC は、植物が進化の過程で獲得した全く新奇な真核生物型の蛋白質膜透過装置トランスロコンである。このようなトランスロコンとしては、バクテリア型の Sec や Tat、真核生物では、ミトコンドリアの Tom や Tim といった限られた数しか同定されていないが、それらは構成する因子もその分子メカニズムも異なっている。生命の基本原理のひとつとも言える「細胞が生体膜を隔てて蛋白質を運ぶ」、そのために生物が生み出した超分子膜蛋白質複合体のひとつを世界に先駆けて同定・キャラクタライズする事が出来、葉緑体蛋白質輸送という研究分野のブレークスルーとしてだけでなく、細胞生物学上のひとつの大きな発見となったと自負している。この研究成果をハイインパクトなジャーナルに発表すべく平成 24 年度は準備していたが、幾つかの追加実験の後、サイエンス誌にアクセプトされ 2013 年 2 月 1 日号に掲載されるに至った。10 年近くにおよぶ我々のグループの研究のひとつの集大成が、サイエンス誌掲載という形で世界レベルで認められた結果だと考えている。

現在この複合体の詳細な蛋白質輸送の分子メカニズムについて、構成因子の機能解析の他、構造レベルでの解析等もスタートしているが、さらに最近、TIC と協調的に働く 2MDa もの大きさの新奇輸送モーター複合体の精製とその構成 7 因子の完全同定にも成功した。この必須輸送モーター複合体の発見も、サイエンスに掲載された TIC 同定の論文以上のインパクトを持つ論文として発表すべく、現在準備をしている。尚、研究の進展と広がりと比較して、研究に参加する大学院生の数が大幅に不足している状況が続いている。

研究活動 -中井 正人-

【論文】 （過去 5 年間 08-13 年）

【1-1: 英文論文】

1. Kikuchi, S., Bédard, J., Hirano, M., Hirabayashi, Y., Oishi, M., Imai, M., Takase, M., Ide, T., and Nakai, M. Uncovering the Protein Translocon at the Chloroplast Inner Envelope Membrane. **Science**, 339(6119): 571-574, 2013.
2. Yamasaki K, Motomura Y, Yagi Y, Nomura H, Kikuchi S, Nakai M, and Shiina T. Chloroplast envelope

3-2 准教授

- localization of EDS5, an essential factor for salicylic acid biosynthesis in *Arabidopsis thaliana*. **Plant Signal Behav.** 8(4), e23603, 1-4, 2013.
3. Kong, S.G., Suetsugu, N., Kikuchi, S., Nakai, M., Nagatani, A., and Wada, M. Both phototropin 1 and 2 localize on the chloroplast outer membrane with distinct localization activity. **Plant Cell Physiol.** 54(1):80-92, 2013.
 4. Nakai Y, Harada A, Hashiguchi Y, Nakai M, Hayashi H. Arabidopsis molybdopterin biosynthesis protein Cnx5 collaborates with the ubiquitin-like protein Urm11 in the thio-modification of tRNA. **J Biol Chem.** 287(36):30874-84, 2012.
 5. Hirabayashi, Y., Kikuchi, S., Oishi, M., and Nakai, M. (2011) In vivo studies on the roles of two closely related Arabidopsis Tic20 proteins, AtTic20-I and AtTic20-IV. **Plant Cell Physiol.**, 52, 469-478.
 6. Kikuchi, S., Oishi, M., Hirabayashi, Y., Lee, D. W., Hwang, I., and Nakai M. (2009) A 1-megadalton translocation complex containing Tic20 and Tic21 mediates chloroplast protein import at the inner envelope membrane. **Plant Cell**, 21, 1781-1797, 2009.
 7. Kohbushu H, Nakai Y, Kikuchi S, Yabe T, Hori H, Nakai M. Arabidopsis cytosolic Nbp35 homodimer can assemble both [2Fe-2S] clusters in two distinct domains. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 378, 810-815, 2009.
 8. Asakura Y, Kikuchi S, Nakai M. Non-identical contributions of two membrane-bound cpSRP components, cpFtsY and Alb3, to thylakoid biogenesis. **Plant J.** 56:1007-17, 2008.
 9. Oikawa K, Yamasato A, Kong S-G, Kasahara M, Nakai M., Takahashi F, Ogura Y, Kagawa T, Wada M. Chloroplast outer envelope protein CHUP1 is essential for chloroplast anchorage to the plasma membrane and chloroplast movement. **Plant Physiol.** 148(2):829-42, 2008.
 10. Nakai Y, Nakai M., Hayashi H. Thio modification of yeast cytosolic tRNA requires a ubiquitin-related system that resembles bacterial sulfur transfer systems. **J Biol Chem.** 283(41):27469-76, 2008.
 11. Yabe T, Yamashita E, Kikuchi A, Morimoto K, Nakagawa A, Tsukihara T, Nakai M. Structural analysis of Arabidopsis CnfU protein: an iron-sulfur cluster biosynthetic scaffold in chloroplasts. **J Mol Biol.** 381(1):160-73, 2008.

【1-2: 代表的な論文】

1. Kikuchi, S., Bédard, J., Hirano, M., Hirabayashi, Y., Oishi, M., Imai, M., Takase, M., Ide, T., and Nakai, M. Uncovering the Protein Translocon at the Chloroplast Inner Envelope Membrane. **Science**, 339(6119): 571-574, 2013.
2. Kikuchi, S., Oishi, M., Hirabayashi, Y., Lee, D. W., Hwang, I., and Nakai M. A 1-megadalton translocation complex containing Tic20 and Tic21 mediates chloroplast protein import at the inner envelope membrane. **Plant Cell**, 21, 1781-1797, 2009.
3. Asakura, Y., Hirohashi, T., Kikuchi, S., Belcher, S., Osborne, E., Yano, S., Terashima, I., Barkan, A. and Nakai, M. Maize Mutants Lacking Chloroplast FtsY Exhibit Pleiotropic Defects in the Biogenesis of Thylakoid Membranes. **Plant Cell**, 16, 201-214, 2004.
4. Yabe, T., Morimoto, K., Kikuchi, S., Nishio, K., Terashima, I. and Nakai, M. The Arabidopsis chloroplastic NifU-like protein CnfU, which can act as an iron-sulfur cluster scaffold protein, is required for biogenesis of ferredoxin and photosystem I. **Plant Cell**, 16, 993-1007, 2004.
5. Nishio K, Nakai M. Transfer of iron-sulfur cluster from NifU to apoferredoxin. **J Biol Chem.** 275(30):22615-8, 2000.

【1-3: 英文総説】 (過去 5 年間 08-13 年)

なし

【1-4: 邦文総説】 (過去 5 年間 08-13 年)

1. 菊地真吾、平野美奈子、井出徹、中井正人。明らかになった葉緑体のトランスロコン **細胞工学** 8月号 (学研メディカル秀潤社) 32 (8) 882-883, 2013.
2. 中井正人。葉緑体・Toc・Tic **蛋白質核酸酵素** 6月号増刊「キーワード：蛋白質の一生」(共立出版) 53 (8), 1016, 1092, 1094, 2008.

【1-5: 著書】 (過去 5 年間 08-13 年)

1. Kikuchi, S. Bedard, J., and Nakai, M. (2011) One- and two-dimensional blue native-PAGE and immunodetection of low-abundance chloroplast membrane protein complexes. In *Chloroplast Research in Arabidopsis: Methods and Protocols*, Vol.II, (Jarvis, P. ed), **Methods in Molecular Biology**, 775, 3-17.
2. タンパク質実験ノート (上) タンパク質の抽出法：酵母；中井由実、中井正人 53-57、羊土社

3-2 准教授

【2:受賞歴】(年度関係無し)

The Rebeiz Foundation for Basic Research (RFFBR) Annual Paper Award (2012)

井上研究奨励賞 (1990)

【招待講演】(過去5年間 08-13 年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Nakai, M. New evolutionary insights into the chloroplast protein import system. 2013 年 9 月 13 日、The 12th International Forum on Infection and Immunity, Yumebutai, Awaji, Japan.
2. Nakai, M. A novel TIC translocon-associated import motor?. 2013 年 4 月 16 日、EMBO Conference: From Structure to Function of Translocation Machines, Dubrovnik, Croatia.
3. Nakai, M. Uncovering the protein translocon at the chloroplast inner envelope. 2012 年 8 月 2 日、Gordon Research Conference: Mitochondria and Chloroplasts, Smithfield, , USA.
4. Nakai, M. Uncovering the protein translocon at the chloroplast inner envelope. 2012 年 3 月 14 日、Gordon Research Conference: Protein Transport Across Cell Membranes, Galveston, Texas, USA.
5. Nakai, M. A novel TIC complex: Translocon at the inner envelope of chloroplasts. 2011 年 4 月 18 日、EMBO Conference Series: Protein Transport Systems, Santa Margherita di Pula, Italy.
6. Nakai, M. Molecular Mechanisms of Protein Import into Chloroplasts. 2009 Plant Winter Conference, 2009 年 1 月 5-6 日、韓国 (ポハン) POSCO International Center
7. Nakai, M. Protein import into chloroplasts is mediated by a 1-MD translocation complex at the inner envelope membrane. The EMBO Conference series "Control, co-ordination and regulation of protein targeting and translocation" 2008 年 10 月 27 日 フランス Sainte-Maxime.

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 中井正人 葉緑体タンパク質輸送と光合成超分子複合体の形成、第 77 回日本植物学会年会シンポジウム：光合成の超分子複合体の構造と動態、2013 年 9 月 14 日、札幌、北海道大学
2. 中井正人 葉緑体内包膜の新奇な蛋白質輸送装置：葉緑体進化の新たな謎、第 15 回植物オルガネラワークショップ：オルガネラの進化とダイナミズム、2013 年 3 月 20 日、岡山、オルガホール
3. 中井正人 一次共生進化初期過程でのタンパク質輸送装置の確立・進化、第 76 回日本植物学会年会シンポジウム：マトリョーシカ型進化と植物：その多様性から分子基盤まで、2013 年 9 月 15 日、姫路、兵庫県立大学
4. Nakai, M. Uncovering the protein translocon at the chloroplast inner envelope. 第 12 回日本蛋白質科学会年会シンポジウム：細胞内の蛋白質動態と細胞機能、名古屋国際会議場
5. Nakai M. TIC: a translocon at the inner envelope of chloroplasts. The 3rd International Symposium of Protein Community. 2010 年 9 月 13 日 奈良 ホテル日航奈良
6. Nakai M. Chloroplast protein import and biogenesis. International GCOR Symposium, Picobiology: Life Science at the Atomic Level. 2010 年 11 月 9 日 兵庫 光都 兵庫県立大学大学院
7. 中井正人 New perspectives on the Tic complex, a translocon at the inner envelope of chloroplasts、第 82 回 日本生化学会シンポジウム、2009 年 10 月 21 日 神戸 ポートピアホテル.
8. Nakai M. Protein import into chloroplasts is mediated by a 1-MD translocation complex at the inner envelope membrane. Japan-Swiss Workshop On Photosynthetic Adaptation and Chloroplast Dynamics. 2008 年 10 月 10 日 奈良 ホテルフジタ奈良
9. 中井正人 葉緑体内包膜に見出された 1 メガダルトンの蛋白質輸送装置の解析 大阪大学蛋白質研究所セミナー：蛋白質膜透過と膜挿入の分子メカニズム、2008 年 1 月 24 日

【3-2a:海外、国内の学会等 (セミナーも含む)】自身のポスター発表

1. Nakai M. Tic20 exists as an essential core component of the 1-MDa translocon at the inner envelope membrane of chloroplasts. Gordon Research Conference. Protein Transport across Cell Membranes. 2010 年 3 月 9 日 アメリカ (テキサスガルベトン)

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

2013 年度	口頭発表	0 人	ポスター発表	1 人
2012 年度	口頭発表	1 人	ポスター発表	2 人
2011 年度	口頭発表	1 人	ポスター発表	1 人
2010 年度	口頭発表	2 人	ポスター発表	3 人

3-2 准教授

2009年度 口頭発表 2人 ポスター発表 4人

2008年度 口頭発表 2人 ポスター発表 3人

【4:新聞報道】

サイエンス誌に掲載された研究成果が、読売新聞2013年2月3日付け朝刊にて報道された。

【5:特許】

なし

【6:研究費】(過去5年間 08-13年まで)

科研費

1. 新学術領域研究 H24-25 公募研究：研究代表者 「マトリョーシカ型進化原理」 色素体成立の初期過程におけるタンパク質輸送装置の確立と進化に関する研究

2. 挑戦的萌芽研究 H24-25 研究代表者 葉緑体包膜のメガダルトン級蛋白質輸送装置の立体構造解明への挑戦

3. 特定領域研究 H22-23 公募研究：研究代表者 「タンパク質の社会～機能発現と秩序維持」 内包膜プロテントランスロケーターによるプラスチドの機能発現とその制御機構の解析

4. 基盤研究 (C) H21-23 研究代表者 葉緑体鉄硫黄クラスター供給システムの分子機構とその制御に関する解析

5. 特定領域研究 H20-21 公募研究：研究代表者 「タンパク質の社会～機能発現と秩序維持」 内包膜プロテントランスロケーターによるプラスチドの機能発現とその制御機構の解析

6. 基盤研究 (C) H19-20 研究代表者 酸素発生型光合成生物における光化学系 I 活性中心の生合成の分子メカニズムの解明

教育活動 -中井 正人-

【7-1:現在指導している学生数】 (13年度)

博士課程：0名 (うち外国人留学生 0名)

修士課程：1名 (うち外国人留学生 0名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2013年度 博士課程：0名 (うち外国人留学生0名)、修士課程：1名 (うち外国人留学生0名)

2012年度 博士課程：0名 (うち外国人留学生0名)、修士課程：0名 (うち外国人留学生0名)

2011年度 博士課程：0名 (うち外国人留学生0名)、修士課程：0名 (うち外国人留学生0名)

2010年度 博士課程：0名 (うち外国人留学生0名)、修士課程：2名 (うち外国人留学生0名)

2009年度 博士課程：0名 (うち外国人留学生0名)、修士課程：4名 (うち外国人留学生0名)

2008年度 博士課程：0名 (うち外国人留学生0名)、修士課程：2名 (うち外国人留学生0名)

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：0名 (うち外国人留学生 0名)、修士号：4名 (うち外国人留学生 0名)

【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

2013年度 1名

2012年度 1名

2011年度 2名

2010年度 2名

2009年度 2名

2008年度 1名

3-2 准教授

【8:担当授業】(過去5年間 06-10年)

大学院：生物科学特論（分担、2年に1度）、蛋白質反応機構学セミナー、蛋白質反応機構学特別セミナー
学部：生物学実習（分担）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

社会貢献 -中井 正人-

【10-1:論文査読】

Plant Cell, Plant Physiol., J Biol Chem., Plant Cell Physiol., J. Biochem., FEBS Lett., Planta, Mol Plant, New Phytologist., Trends in Plant Sci. BMC Plant Biology. Plant Mol Biol.

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本分子生物学会 生化学会 植物生理学会

【11-2:学会の役員、委員】

なし

【12:科研等の審査委員】

日本学術振興会 特別研究員等審査会専門委員(13)

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数、登録件数）

なし

【14-1:国際会議】

1. 国際シンポジウム The Ins and Outs of Chloroplasts 大阪大学銀杏会館 2008年10月14日（火）－15日（水）

【14-2:国内会議】

1. 国内会議 蛋白研セミナー 蛋白質の膜透過と膜挿入の分子メカニズム～その核心に迫る 蛋白質研究所 2008年1月24日（木）－25日（金）

学内、所内活動 -中井 正人-

【15:学内、所内委員など】

RI センター専門委員会委員(06-09)、RI センター兼任教員(06-09)、交通安全委員(04-08)、所内動物実験委員会委員(-13)、所内 RI 委員会委員 (-13)

【16:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-13 原野 雄一

職位：特任准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質国際統合研究部門 理論生体分子科学研究グループ

【研究課題】 液体理論に基づく蛋白質の静的および動的構造の解明

【研究内容】

蛋白質の立体構造や機能発現といったものは物理や化学の問題として取り扱うことが可能であることが示されているが、その理論的原理の解決には未だ至っていない。その理由の一つとして、生体分子と溶媒を含んだ、系の自由エネルギーの記述に難しさがあるためであろう。

近年、我々の研究グループでは、蛋白質が存在する環境である水に関し、統計熱力学に基づいた最新の液体論的立場からアプローチすることによって、蛋白質立体構造形成における支配的な物理化学的因子を理論的に見出した。我々は、その因子に基づき、蛋白質をはじめとする生体関連分子の静的および動的挙動を明らかにすることを目的としている。また従来の分子レベルのシミュレーション的研究とは異なり、統計力学を導入することで、より現実系に近い水+生体分子モデルを構築することを目指し、蛋白質立体構造予測や創薬を目指した汎用性の高いソフトウェアにまで引き上げることを目標としている。

【2012-2013 年度の成果】

液体論に基づいた蛋白質が関わる分子機構を明らかにすることを目的として、以下の研究を行った。

1. 我々の開発した「蛋白質+水」系の自由エネルギー関数を最適化するために、数千に及ぶデコイ構造をもとに水素結合エネルギーと水和エントロピーに関して、物理化学的な条件設定を検討した。現在のところ自由エネルギー関数と既存の構造サンプリング法 (Fragment Assembly 法, Homology Modeling 法など) と融合させたプログラムを作成し、RMSD で 2Å 程度までの天然構造に近い構造に迫っている。
2. FKBP と種々のリガンドとの結合自由エネルギーの計算をターゲットとし、形態熱力学に基づいた新たな結合自由エネルギー計算手法の開発を行い、リガンドの結合能に関して 1kcal/mol 以内のレベルにまで実験結果を再現することができた。

【今後の展望と自己評価】

水の統計熱力学に基づいて、蛋白質立体構造予測や創薬を目指した汎用性の高いソフトウェア開発に取り組んでいる。同様に、蛋白質を中心とした生体高分子の水溶液中での挙動に関する研究を行っている。特に、蛋白質の折り畳み、リガンド結合、モーター蛋白質の回転の分子メカニズムを明らかにする上で水の役割が重要である事が分かりつつある。また、塩濃度の変化や有機溶媒中での挙動に関しても注目されている。これらの点について、今後分子レベルでのさらなる詳細な解析を進めるとともに、物理的な側面に力点をおいた粗視化モデルを用いた研究にも力を注ぐ予定である。

研究活動 -原野 雄一-

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Y. Maruyama, Y. Harano, "Does water drive protein folding?". Chem. Phys. Lett., 581, 85-90 (2013).
2. Y. Harano, R. Roth, S. Chiba, "A morphometric approach for the accurate solvation thermodynamics of proteins and ligands". J. Comput. Chem., 34, 1969-1974 (2013)
3. S. Du, Y. Harano, M. Kinoshita, M. Sakurai, "A scoring function based on solvation thermodynamics for protein structure prediction". Biophysics, 8, 127-138 (2012)
4. H. Mishima, S. Yasuda, T. Yoshidome, H. Oshima, Y. Harano, M. Ikeguchi, M. Kinoshita, "Characterization of experimentally determined native-structure models of a protein using energetic and entropic components of free-energy function". J. Phys. Chem. B, 116, 7776-7786 (2012).
5. S. Chiba, Y. Harano, R. Roth, M. Kinoshita, M. Sakurai, "Evaluation of protein-ligand binding free energy focused on its entropic components". J. Comput. Chem., 33, 550-560 (2012).
6. R. Kodama, R. Roth, Y. Harano, M. Kinoshita, "Morphometric approach to thermodynamic quantities of solvation of complex molecules: Extension to multicomponent solvent". J. Chem. Phys., 135, #045103 (2011).
7. S. Yasuda, T. Yoshidome, Y. Harano, M. R. Roth, H. Oshima, K. Oda, Y. Sugita, M. Ikeguchi, M. Kinoshita, "Free-energy function for discriminating the native fold of a protein from misfolded decoys". Proteins, 77, 2161-2171 (2011).
8. Yasuda, S., Yoshidome, T., Oshima, H., Kodama, R., Harano, Y., Kinoshita, M., Effects of side-chain packing on the formation of secondary structures in protein folding. J. Chem. Phys., 132, #065105, 2010.
9. Yoshidome, T., Oda, K., Harano, Y., Roth, R., Sugita, Y., Ikeguchi, M., Kinoshita, M., Free-energy function based on an all-atom model for proteins. Proteins, 77, 950-961, 2009.
10. Amano, K., Yoshidome, T., Harano, Y., Oda, K., Kinoshita, M., Theoretical analysis on thermal stability of a protein focused on the water entropy. Chem. Phys. Lett., 474, 190-194, 2009.
11. Yoshidome, T., Harano, Y. and Kinoshita, M. Pressure effects on structures formed by entropically driven self-assembly: Illustration for denaturation of proteins. Phys. Rev. E., 79, #011912, 2009.
12. Harano, Y., Yoshidome, T. and Kinoshita, M. Molecular mechanism of pressure denaturation of proteins. Chem. Phys. Lett., 129, #145103, 2008.

【1-2: 代表的な論文】 (5 報程度, 年関係無し)

1. Harano, Y., Roth, R., Sugita, Y., Ikeguchi, M. and Kinoshita, M. Physical basis for characterizing native structures of proteins. Chem. Phys. Lett., 437, 112-116, 2007.
2. Roth, R., Harano, Y. and Kinoshita, M. Morphometric approach to the solvation free energy of complex molecules. Phys. Rev. Lett. 97, #078101, 2006.
3. Harano, Y. and Kinoshita, M. Translational-entropy gain of solvent upon protein folding. Biophys. J., 89, 2701-2710, 2005.
4. Harano, Y., Imai, T., Kovalenko, A. and Hirata, F. Theoretical study for partial molar volume of amino acids and polypeptides by the three-dimensional reference interaction site model. J. Chem. Phys., 114, 9506-9511, 2001.
5. Harano, Y., Sato, H. and Hirata, F. Solvent effects on a Diels-Alder reaction in supercritical water: RISM-SCF study. J. Am. Chem. Soc. 122, 2289-2293, 2000.

【1-3: 英文総説】

1. Harano, Y. Application of Hydration Thermodynamics to the Evaluation of Protein Structures and Protein-Ligand Binding, Entropy, 14, 1443-1468 (2012)

【1-4: 邦文総説】

【1-5: 著書】

【2: 受賞歴】

【招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

3-2 准教授

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. “蛋白質の立体構造形成をめぐるエネルギー論”、第38回溶液化学シンポジウム、2013年10月8日、於；北海道大学学術交流会館
2. “蛋白質と水和：分子論と熱力学の両立を目指して”、日本化学会・新領域研究グループ研究会、2013年10月12日；北海道大学工学部
3. “巨大分子の自己組織化を考える為のエネルギー論”、「次世代の物質科学・ナノサイエンスを探る」研究会、2013年1月11日、於；北海道大学
4. “ペプチドおよび蛋白質の溶解度計算を目指した形態熱力学”、蛋白研セミナー「蛋白質と過飽和」：2012年6月18～19日、於；蛋白質研究所
5. “生体分子の水和熱力学量計算に向けた形態計測法的アプローチ”、アジア連携分子研研究会「Recent development of experimental and theoretical methodology on liquids and soft matters: Basic properties and applications to novel devices」：2012年6月1～6月2日、於；分子科学研究所
6. “蛋白質の水和問題：その理解の難しさに対する理論的アプローチ”、第5回京阪奈計算生物物理学セミナー：2012年3月30日、於；関西光科学研究所
7. “Development of predicting the native structure of a protein focusing on water entropy”, The 4th Mini-Symposium on Liquid：2010年6月26日、於；九州大学
8. “Theoretical studies for biomolecular behavior in a liquid state from the viewpoint of molecular crowding”, 第48回生物物理学会：2010年9月19～21日、於；東北大学
9. 日本分子生物学会年会 WS 2008年12月

【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：3件
2012年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2011年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：0件
2010年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：3件
2009年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：4件
2008年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：6件

【4: 新聞報道】

【5: 特許】

【6: 研究費】

科研費

1. 挑戦的萌芽研究 H23-H25 代表、Hadwiger の定理に基づいた蛋白質水和熱力学量の汎用的計算手法、
2. 若手研究(B) H19-H22 代表、溶液の物理化学に基づくタンパク質立体構造予測法の開発
3. 新学術領域研究（研究領域提案型）・H20-H23 分担、溶液論と計算科学的手法による ABC トランスポータの構造変化と機能発現機構の解明

それ以外の助成金

教育活動 -原野 雄一-

【7-1: 現在指導している学生数（13年度）】

博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）
修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）
研究生：0名（うち外国人留学生 0名）

【7-2: 過去5年間の在籍学生数】

2011年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）
2010年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：1名（うち外国人留学生 0名）
2009年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：1名（うち外国人留学生 0名）
2008年度 博士課程：0名（うち外国人留学生 0名）、修士課程：0名（うち外国人留学生 0名）

3-2 准教授

2007 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

修士号 1 名

【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

1 名

【8:担当授業】（過去 5 年間 05-09 年）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

国際化学オリンピック準備問題翻訳委員（2008 年,2007 年）

社会貢献 —原野 雄—

【10-1:論文査読】

【10-2:雑誌の編集者等】

【11-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本蛋白質科学会、米国生物物理学会

【11-2:学会の役員、委員】

【12:科研等の審査委員】

【13:データベース等の運営】 実績を含む（アクセス件数，登録件数）

【14-1:国際会議】

【14-2:国内会議】

学内、所内活動 —原野 雄—

【15:学内，所内委員など】

【16:その他、特筆すべき活動】

3-2 准教授

3-2-14 三間 穰治

職位：准教授

所属：蛋白質研究所 蛋白質国際統合研究部門 膜蛋白質化学研究グループ（～2012 年度）
蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 膜蛋白質化学研究室（2013 年度～）
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 細胞内オルガネラ膜ダイナミクスの分子機構

【研究内容】

酵母からヒトを含む高等動物に至るまで、全ての真核細胞において、個々のオルガネラを含む細胞内膜系のダイナミクスは、時空間的に厳密に制御されている。しかしながら、従来の「生きた細胞」あるいは「単離オルガネラ」を用いた研究手法だけでは、脂質二重膜と膜タンパク質ファミリーを含む超分子複合体による、「オルガネラ膜ダイナミクスを制御する分子マシナリー」を理解する事は不可能である。そこで、本研究室では、人工脂質二重膜であるリポソームと、膜タンパク質複合体を含む精製タンパク質群を材料に、様々な「オルガネラ膜ダイナミクス」の試験管内完全再構成系を構築し、その分子機構の解明を目指している。出芽酵母およびヒトを真核細胞のモデルとし、それらの小胞体（ER）・ゴルジ体・エンドソーム・リソソーム（酵母液胞）・分泌小胞・細胞質膜に至る細胞内膜交通ネットワーク全体を研究対象に研究を推進し、特に SNARE、SNARE シャペロン、Rab GTP アーゼ、テザリング複合体などが協同的に駆動する「オルガネラ膜融合」過程を重点的に解析している。また、オルガネラ膜融合に加え、オルガネラ膜分裂、膜小胞形成、およびオルガネラ膜形態形成など、他のオルガネラ膜ダイナミクス研究へも展開を開始している。

【2012-2013 年度の成果】

オルガネラ膜融合は、メンブレントラフィック、オルガネラ動態、シナプス伝達、ホルモン分泌をはじめ多くの重要な生命現象に必須の過程である。我々は、従来からの遺伝学・細胞生物学・オルガネラ生化学的手法ではなく、直接的に膜動態の分子マシナリーを解剖でき、化学的に純粋な実験系である「試験管内完全再構成系」を駆使し、以下の成果を得た。（１）出芽酵母の ER-ゴルジ輸送、ゴルジ体、エンドソーム・液胞の細胞内膜交通網を対象に、それらオルガネラ群に局在する膜融合の中心的因子 SNARE タンパク質 14 種類全てについて、精製タンパク質調製法および再構成 SNARE プロテオリポソーム調製法を確立した。（２）上記の出芽酵母 SNARE 膜タンパク質群のタンパク質間相互作用、および再構成 SNARE プロテオリポソーム膜融合の網羅的機能解析により、SNARE 依存性オルガネラ膜融合のコンパートメント特異性決定機構を検証した（論文投稿中）。（３）小胞体（ER）膜網状構造形成に関与する GTP アーゼ Seylp と内在性膜蛋白質 Yoplp を含む完全再構成プロテオリポソーム系を構築した。（４）シナプス神経伝達に必須の SNARE ファミリータンパク質およびカルシウム結合タンパク質の大量発現・精製系を確立した。（５）ヒト細胞内膜交通の時空間的制御を司る Rab GTPase 群発現・精製系の構築およびリポソーム膜凝集アッセイ法の確立により、Rab GTPase 単独による新規の膜テザリング機構を見出した。

【今後の展望と自己評価】

これまで膜タンパク質複合体/人工脂質二重膜リポソームから成る再構成プロテオリポソーム系手法により、SNARE 膜タンパク質と SNARE シャペロン Sec1/Munc18 ファミリーによる膜融合コンパートメント特異性の新たな分子機構を発見し、当該分野の進展に貢献している。今後、「オルガネラ膜融合」について、出芽酵母と共にヒトの細胞内膜交通も対象に、従来の SNARE に加え、多様な SM タンパク質・テザリング因子を含む再構成系の確立を目指す。また、シナプス膜融合、ER 網目状構造形成、膜小胞形成、および Rab 依存性膜テザリングの分子基盤の解明を目指し、それぞれの再構成系を駆使した機能解析に着手する。

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Bennett T.L., Kraft S.M., Reaves B.J., Mima J., O'Brien K.M. and Starai V.J. LegC3, an effector protein from *Legionella pneumophila*, inhibits homotypic yeast vacuole fusion in vivo and in vitro. **PLoS ONE** 8(2), e56798, 2013.
2. Izawa R., Onoue T., Furukawa N. and Mima J. Distinct contributions of vacuolar Qabc- and R-SNARE proteins to membrane fusion specificity. **J. Biol. Chem.** 287, 3445-3453, 2012.
3. Stroupe C., Hickey C.M., Mima J., Burfeind A.S. and Wickner W. Minimal membrane docking requirements revealed by reconstitution of Rab GTPase- dependent membrane fusion from purified components. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106, 17626-17633, 2009.
4. Mima J. and Wickner W. Complex lipid requirements for SNARE- and SNARE chaperone dependent membrane fusion. **J. Biol. Chem.** 284, 27114-27122, 2009.
5. Mima J. and Wickner W. Phosphoinositides and SNARE chaperones synergistically assemble and remodel SNARE complexes for membrane fusion. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106, 16191-16196, 2009.
6. Mima J., Hickey C.M., Xu H., Jun Y. and Wickner W. Reconstituted membrane fusion requires regulatory lipids, SNAREs, and synergistic SNARE-chaperones. **EMBO J.** 27, 2031-2042, 2008.

【1-2:代表的な論文】

1. Izawa R., Onoue T., Furukawa N. and Mima J. Distinct contributions of vacuolar Qabc- and R-SNARE proteins to membrane fusion specificity. **J. Biol. Chem.** 287, 3445-3453, 2012.
2. Mima J. and Wickner W. Complex lipid requirements for SNARE- and SNARE chaperone dependent membrane fusion. **J. Biol. Chem.** 284, 27114-27122, 2009.
3. Mima J. and Wickner W. Phosphoinositides and SNARE chaperones synergistically assemble and remodel SNARE complexes for membrane fusion. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106, 16191-16196, 2009.
4. Mima J., Hickey C.M., Xu H., Jun Y. and Wickner W. Reconstituted membrane fusion requires regulatory lipids, SNAREs, and synergistic SNARE-chaperones. **EMBO J.** 27, 2031-2042, 2008.
5. Mima J., Hayashida M., Fujii T., Narita Y., Hayashi R., Ueda M. and Hata Y. Structure of the carboxypeptidase Y inhibitor IC in complex with the cognate proteinase reveals a novel mode of the proteinase-protein inhibitor interaction. **J. Mol. Biol.** 346, 1323-1334, 2005.
6. Mima J., Narita Y., Chiba H. and Hayashi R. The multiple site binding of carboxypeptidase Y inhibitor (IC) to the cognate proteinase: Implications for the biological roles of the phosphatidylethanolamine-binding protein. **J. Biol. Chem.** 278, 29792-29798, 2003.
7. Mima J., Jung G., Onizuka T., Ueno H. and Hayashi R. Amphipathic property of free sulfhydryl group contributes to an increase in the catalytic efficiency of carboxypeptidase Y. **Eur. J. Biochem.** 269, 3220-3225, 2002

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 再構成プロテオリポソームとオルガネラ膜融合. 三間穰治 (2013); 生物工学会誌 91, 211
2. オルガネラ膜融合の in vitro 完全再構成: SNARE シャペロン複合体が膜融合の中心的な機構であることを証明. 三間穰治 (2012); 化学と生物 50, 234-235
3. 酵母液胞オルガネラ膜融合の in vitro 完全再構成. 三間穰治 (2011); 生化学 83, 23-26
4. オルガネラ膜融合: 試験管内完全再構成による新展開. 三間穰治 (2010); 酵素工学ニュース 64, 31-34
5. 生体膜融合: in vitro 完全再構成系によるアプローチ. 三間穰治 (2009); 細胞工学 28, 830-834

【1-5:著書】

1. 酵素ハンドブック 第3版 (2008); 八木達彦、福井俊郎、一島英治、鏡山博行、虎谷哲夫 編集、三間穰治 (執筆分担)、朝倉書店

【2:受賞歴】

1. 平成 23 年度 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 (2011); 三間穰治、業績名:「細胞内オルガネラ膜融合の試験管内完全再構成の研究」

3-2 准教授

【招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Dartmouth Medical School Postdoc Seminar Series 2007-2008, New Hampshire, USA June 13, 2008
2. Dartmouth Medical School Postdoc Seminar Series 2008-2009, New Hampshire, USA March 6, 2009

【3-2:講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. 第1回「生命科学研究独立アプレンティスプログラム」シンポジウム, 大阪大学, 2009年2月
2. 蛋白研セミナー「膜蛋白質の機能発現メカニズムの解明に向けて」, 大阪大学, 2009年9月
3. 第87回日本生理学会大会シンポジウム, 盛岡市民文化ホール, 2010年5月
4. 緒方洪庵生誕200周年記念国際シンポジウム, グランキューブ大阪, 2010年7月
5. 第71回酵母研究会, アサヒビール吹田工場, 2010年9月
6. 蛋白研セミナー「細胞表面受容体と細胞内輸送」, 大阪大学, 2011年1月
7. 第11回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「生体膜ダイナミクス: In vitro 再構成系によるアプローチ」, ホテル阪急エキスポパーク, 2011年6月
8. 研究所ネットワーク国際シンポジウム, 東京医科歯科大学, 2011年6月
9. 新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」第3回班会議, 鳥羽シーサイドホテル, 2011年6月
10. 「酵母リソース工学」記念講演会, 大阪大学, 2011年11月
11. 遺伝研研究会「単細胞生物における細胞構築と増殖制御の研究」, 国立遺伝学研究所, 2012年3月
12. 新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」第4回班会議, 秋保・岩沼屋, 2012年6月
13. 第3回 神経科学と構造生物学の融合研究会, 大阪大学, 2012年10月
14. 第65回日本細胞生物学会大会シンポジウム, ウィンクあいち, 2013年6月

【3-2a】海外、国内の学会等（セミナーも含む）自身のポスター発表

1. The 2007 Annual DMS Biochemistry Retreat, New Hampshire, USA, October 2007
2. The 2008 Annual DMS Biochemistry Retreat, New Hampshire, USA, November 2008
3. 第27回内藤コンファレンス「生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [I]」, シャトレーゼ ガトーキングダム サッポロ, 2010年7月
4. 第30回内藤コンファレンス「生体膜ダイナミクスと脂質生物学 [II]」, シャトレーゼ ガトーキングダム サッポロ, 2011年6月
5. GORDON RESEARCH CONFERENCE on “Molecular Membrane Biology”, Proctor Academy, Andover, NH, USA. 2011年7月
6. 新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」シンポジウム, 淡路夢舞台, 2013年9月
7. GORDON RESEARCH CONFERENCE on “Molecular Membrane Biology”, Proctor Academy, Andover, NH, USA. 2013年7月

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013年度 口頭発表件数: 1件、ポスター発表件数: 1件
2012年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 1件
2011年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 3件
2010年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
2009年度 口頭発表件数: 0件、ポスター発表件数: 0件
2008年度 口頭発表件数: 1件、ポスター発表件数: 0件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:取得研究費】

科研費

1. 若手研究(B)「エンドソーム・リソソーム系オルガネラ膜融合マシナリーの試験管内完全再構成」、代表、平成23年度～24年度

3-2 准教授

2. 新学術領域研究 細胞内ロジスティクス「オルガネラ膜融合・膜分裂を制御する分子マシナリー」、代表、平成 23 年度～24 年度

それ以外の助成金

1. 第 39 回 (2010 年度) 内藤記念特定研究助成金「Understanding intracellular membrane fusion machinery by in vitro reconstitution with purified yeast vacuolar SNAREs, SNARE chaperones, and phosphoinositides」、代表、平成 22 年度

教育活動 -三間 穰治-

【7-1:現在指導している学生数 (2013 年度)】

博士課程：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

修士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)

学部生：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

研究生：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：1 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)

2011 年度 博士課程：0 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：3 名 (うち外国人留学生 0 名)

2010 年度 博士課程：0 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：2 名 (うち外国人留学生 0 名)

2009 年度 博士課程：0 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

2008 年度 博士課程：0 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程：0 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-3:2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士号：3 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-4:2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 1 名

2012 年度 1 名

2011 年度 0 名

2010 年度 0 名

2009 年度 0 名

2008 年度 0 名

【8:担当授業】

共通教育：基礎セミナー「蛋白質科学入門 II」(分担、11 年)

学部：生物科学の最前線 (分担、09-12 年)

大学院：生物科学特論 IV (分担、2 年に一度)、膜蛋白質化学セミナー、膜蛋白質化学特別セミナー

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

社会貢献 -三間 穰治-

【10-1:論文査読】

J.Mol.Biol., J.Biochem., Biosci.Biotechnol.Biochem., J.Biosci.Bioeng., Mol.Biol.Cell, J.Vis.Exp.

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本生化学会、日本農芸化学会、日本蛋白質科学会、酵母研究会

3-2 准教授

【11-2:学会の役員、委員】

なし

【12:科研等の審査委員】

なし

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議】

1. 蛋白研セミナー「細胞表面受容体と細胞内輸送」オーガナイザー（10年）
2. 第11回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ「生体膜ダイナミクス：*In vitro*再構成系によるアプローチ」オーガナイザー（11年）
3. 第20回酵母合同シンポジウム「伝統から未来に伝える酵母研究とその仲間たち」実行委員（12年）

学内、所内活動 -三間 穰治-

【15:学内、所内委員など】

京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 RI 副主任(04, 05)、京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻無機廃液処理委員(04, 05)

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3-2 准教授

3-2-15 李 映昊

職位：特任講師

所属：蛋白質研究所 プロテオミクス総合研究センター 構造プロテオミクス研究系
(~2011年度)、蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室(2012年度~)

【研究課題】様々な生物物理学的手法による蛋白質の物性や分子間の相互作用の解析

【研究内容】

蛋白質の折りたたみ反応、酵素反応、超分子構造形成反応などの多くの生命現象は、分子内及び分子間の相互作用によって調節されている。さらに、これらの相互作用は、注目する反応系の相対的なエネルギー差や反応速度によって支配される。私は、核磁気共鳴法 (nuclear magnetic resonance、NMR)、等温滴定熱量測定 (isothermal titration calorimetry、ITC) を含む熱測定法 (calorimetry)、分析用超遠心法 (analytical ultracentrifugation)、及び円二色性分光法 (circular dichroism) といった様々な生物物理学的手法を組み合わせることにより、蛋白質の構造安定性や折りたたみ反応、蛋白質 (酵素) の揺らぎ運動やその機能との相関、蛋白質-蛋白質間、及び蛋白質-低分子化合物間の相互作用、アミロイド線維形成機構、及びその構造安定性に関する研究を行っている。

【2012-2013 年度の成果】

(1) シトクロム *c* (cyt *c*) とシトクロム *c* 酸化酵素 (CcO) は、電子伝達複合体を形成する。Cyt *c* : CcO 複合体の形成では、酸化還元状態や溶媒条件に関わらず、エントロピー獲得が支配的であることが分かった。Fd (-) : FNR (+) 複合体及び cyt *c* (+) : CcO (-) 複合体の形成において、分子間の静電的相互作用が重要であり、静電的相互作用による複合体形成にはエントロピーの獲得が駆動力になる可能性が高い。蛋白質 (+) と DNA (-) 間などの溶液中の静電的相互作用においては、系のエントロピーの獲得をもたらす傾向が見出されている。さらに、複合体形成には脱水和とともに蛋白質自身の揺らぎの増大も重要な因子であることが判明した。

(2) α シヌクレイン (α SN) はパーキンソン病の原因蛋白質として知られているが、脳神経内における本疾患の発症機構は未だ不明である。ミトコンドリアより放出される cyt *c* がパーキンソン病の発症に関与する報告があり、発症機構における cyt *c* の影響を調べている。Cyt *c* の会合状態が、 α SN の凝集反応に関わる可能性があり、まず cyt *c* の凝集性を詳細に調べた。有機溶媒や塩の濃度を高めた条件において、cyt *c* は無定形凝集物を形成する一方、アミロイド線維を形成しないことが分かった。今後、Cyt *c* の異なる分子種と α SN との相互作用が、 α SN の線維形成に及ぼす影響を調べる。

(3) α SN のアミロイド線維を含めた神経変性疾患関連アミロイド線維の構造安定性を、熱変性実験及び化学変性剤実験により調査した。線維の種類によらず、高濃度の変性剤存在下や高温条件下において、線維の安定性は顕著に低下した。一方、0℃付近の低温条件下における α SN 線維は他の線維とは異なり、脱重合を起こし、単量体に変化することが見出された。線維のコア領域に埋もれる電荷間の静電反発によって、 α SN 線維は低温変性すると結論づけられる。

(4) Lipocalin-type prostaglandin D synthase (L-PGDS) に対するヘム代謝産物を含む脂溶性化合物との相互作用を主に ITC を用いて調べた。L-PGDS は、脂溶性リガンドに対して“broad ligand selectivity”があることが分かった。さらに、L-PGDS の broad ligand selectivity は、エンタルピーとエントロピーの精密な釣り合いによって調節されることが判明した。

【今後の展望と自己評価】

生物物理学的な観点からの分子間相互作用の研究は、構造生物学や分子生物学などの研究領域では得られない有用な情報が得られる。一例として、蛋白質複合体の結晶構造や NMR 構造に頼る蛋白質の機能描写では、複合体がなぜ形成されるのかという本質的な謎を解明できない。さらに、上記した電子伝達複合体の形成反応は、静電的相互作用によるエンタルピー駆動であると従来推論されてきたが、実際エンタルピー変化は複合形成を妨げる要因であり、結合の駆動力はエントロピー獲得であった。今後の基礎生物学の発展には、様々な生物物理学的手法を適切に組み合わせた新規の研究手法の構築及び提案が必要不可欠である。加えて、生きた細胞・組織内 (*in vivo*) において蛋白質の構造やその機能を原子レベルで解明する研究と融合することにより、生物学の一般原理を理解することが可能になると期待される。

【論文】

【1-1:英文論文】

1. Okazaki H., Ohori Y., Komoto M., Lee Y.-H., Goto Y., Tochio N. and Nishimura C. Remaining structures at the N- and C-terminal regions of alpha-synuclein accurately elucidated by amide-proton exchange NMR with fitting. (2013) **FEBS letters** In press
2. Lee Y.-H.*, Lin Y.*, Yoshimura Y., Yagi H. and Goto Y. Solubility and supersaturation-dependent protein misfolding revealed by ultrasonication. (2013) **Langmuir** In press (*equal contribution)
3. Mangione P.P., Esposito G., Relini A., Raimondi S., Porcari R., Giorgetti S., Corazza A., Fogolari F., Penco A., Goto Y., Lee Y.-H., Yagi H., Cecconi C., Naqvi M.M., Gillmore J.D., Hawkins P.N., Chiti F., Rolandi R., Taylor G.W., Pepys M.B., Stoppini M. and Bellotti V. Structure, folding dynamics and amyloidogenesis of Asp76Asn β 2-microglobulin: roles of shear flow, hydrophobic surfaces and α crystallin. (2013) **J. Biol. Chem.** In press
4. Kimata-Arigo Y., Kubota-Kawai H., Lee Y.-H., Muraki N., Ikegami T., Kurisu G. and Hase T. Concentration-dependent Oligomerization of Cross-linked Complexes between Ferredoxin and Ferredoxin-NADP⁺ Reductase. (2013) **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 434, 867-872
5. Tanaka H., Akagi K.I., Oneyama C., Tanaka M., Sasaki Y., Kanou T., Lee Y.-H., Yokogawa D., Dobenecker M.W., Nakagawa A., Okada M. and Ikegami T. Identification of a New Interaction Mode between the Src Homology 2 (SH2) Domain of C-terminal Src Kinase (Csk) and Csk-Binding Protein (Cbp)/Phosphoprotein Associated with Glycosphingolipid Microdomains (PAG). (2013) **J. Biol. Chem.** 288, 15240-15254
6. Yoshimura Y., Lin Y., Yagi H., Lee Y.-H., Kitayama H., Sakurai K., So M., Ogi H., Naiki H. and Goto Y. Distinguishing Crystal-like Amyloid Fibrils and Glass-like Amorphous Aggregates from Their Kinetics of Formation. (2012) **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 109, 14446-14451
7. Konuma T., Lee Y.-H., Goto Y. and Sakurai K. Principal Component Analysis of Chemical Shift Perturbation Data of a Multiple-ligand-binding System for Elucidation of Respective Binding Mechanism. (2012) **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics** 81, 107-118
8. Suzuki M., Sakurai K., Lee Y.-H., Ikegami T., Kei-ichi Y. and Goto Y. A Back Hydrogen Exchange Procedure via the Acid-unfolded State for Large Protein Molecules. (2012) **Biochemistry** 51, 5564-5570
9. Kume S., Lee Y.-H., Miyamoto Y., Fukada H., Goto Y. and Inui T. Systematic Interaction Analysis of Human Lipocalin-type Prostaglandin D Synthase with Small Lipophilic Ligands. (2012) **Biochem. J.** 446, 279-289
10. Yanagi K., Sakurai K., Yoshimura Y., Konuma T., Lee Y.-H., Sugase K., Ikegami T., Naiki H. and Goto Y. The Monomer-seed Interaction Mechanism in the Formation of the β 2-microglobulin Amyloid Fibril Clarified by Solution NMR Techniques. (2012) **J. Mol. Biol.** 422, 390-402
11. Tokuda N., Kawai K., Lee Y.-H., Ikegami T., Yamaguchi S., Yagisawa H., Fukui Y. and Tuzi S. Membrane-induced Alteration of the Secondary Structure in the SWAP-70 Pleckstrin Homology Domain. (2012) **J. Biochem.** 151, 391-401
12. Fukuhara A., Nakajima H., Miyamoto Y., Inoue K., Kume S., Lee Y.-H., Noda M., Uchiyama S., Shimamoto S., Nishimura S., Ohkubo T., Goto Y., Takeuchi T. and Inui T. Drug Delivery System for Poorly Water-Soluble Compounds Using Lipocalin-type Prostaglandin D Synthase. (2012) **J. Control. Release** 159, 143-50
13. Negoro S., Shibata N., Tanaka Y., Yasuhira K., Shibata H., Hashimoto H., Lee Y.-H., Oshima S., Santa R., Oshima S., Mochiji K., Goto Y., Ikegami T., Nagai K., Kato D.-i., Takeo M. and Higuchi Y. The Three-dimensional Structure of Nylon Hydrolase and the Mechanism of Nylon-6 Hydrolysis. (2012) **J. Biol. Chem.** 287, 5079-5090
14. Suzuki M., Yokoyama K.-i., Lee Y.-H. and Goto Y. A Two-step Refolding of Acid-denatured Microbial Transglutaminase Escaping from the Aggregation-prone Intermediate. (2011) **Biochemistry** 50, 10390-10398
15. Lee Y.-H., Ikegami T., Standley D.M., Sakurai K., Hase T. and Goto Y. Binding Energetics of Ferredoxin-NADP⁽⁺⁾ Reductase with Ferredoxin and its Relation to Function. (2011) **Chembiochem.** 12, 2062-2070
16. Yanagi K., Ashizaki M., Yagi H., Sakurai K., Lee Y.-H. and Goto Y. Hexafluoroisopropanol Induces Amyloid Fibrils of Islet Amyloid Polypeptide by Enhancing both Hydrophobic and Electrostatic interactions. (2011) **J. Biol. Chem.** 286, 23959-23966
17. Suetake I., Mishima Y., Kimura H., Lee Y.-H., Goto Y., Takeshima H., Ikegami T. and Tajima S. Characterization of DNA-binding Activity in the N-terminal domain of DNA methyltransferase Dnmt3a. (2011) **Biochem. J.** 437, 141-148
18. Kardos J., Micsonai A., Pál-Gábor H., Petrik É., Gráf L., Lee Y.-H., Naiki H. and Goto Y. Reversible Heat-induced Dissociation of β 2-microglobulin Amyloid Fibrils. (2011) **Biochemistry** 50, 3211-3220
19. Ozawa D., Hasegawa K., Lee Y.-H., Sakurai K., Yanagi K., Ookoshi T., Goto Y. and Naiki H. Inhibition of β 2-microglobulin Amyloid Fibril Formation by α 2-macroglobulin. (2011) **J. Biol. Chem.** 286, 9668-9676
20. Yoshimura Y., Sakurai K., Lee Y.-H., Ikegami T., Chatani E., Naiki H. and Goto Y. Direct Observation of

3-2 准教授

- Minimum-sized Amyloid Fibrils Using Solution NMR Spectroscopy. (2010) **Protein Sci.** 19, 2347-2355
21. Yamamoto K., Yagi H., Lee Y.-H., Kardos J., Hagihara Y., Naiki H. and Goto Y. The Amyloid Fibrils of the Constant Domain of Immunoglobulin Light Chain. (2010) **FEBS Lett.** 584, 3348-3353
22. Yasuhira K., Shibata N., Mongami G., Uedo Y., Atsumi Y., Kawashima Y., Hibino A., Tanaka Y., Lee Y.-H., Kato D., Takeo M., Higuchi Y. and Negoro S. X-ray Crystallographic Analysis of the 6-aminohexanoate Cyclic Dimer Hydrolase: Catalytic Mechanism and Evolution of an Enzyme Responsible for Nylon-6 Byproduct Degradation. (2010) **J. Biol. Chem.** 285, 1239-1248
23. Benz J.P., Stengel A., Lintala M., Lee Y.-H., Weber A., Philippar K., Güegel I.L., Kaieda S., Ikegami T., Mulo P., Soll J. and Bölter B. Arabidopsis Tic62 and Ferredoxin-NADP(H) Oxidoreductase Form Light-regulated Complexes That Are Integrated into the Chloroplast Redox Poise. (2009) **Plant Cell** 21, 3965-3983
24. Chatani E., Lee Y.-H., Yagi H., Yoshimura Y., Naiki H. and Goto Y. Ultrasonication-dependent Production and Breakdown Lead to Minimum-sized Amyloid Fibrils. (2009) **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 106, 11119-11124
25. Lee Y.-H., Chatani E., Sasahara K., Naiki H. and Goto Y. A Comprehensive Model for Packing and Hydration for Amyloid Fibrils of β 2-microglobulin. (2009) **J. Biol. Chem.** 284, 2169-2175

【1-2:代表的な論文】

1. Lee Y.-H.*, Lin Y.*, Yoshimura Y., Yagi H. and Goto Y. (2013) Solubility and supersaturation-dependent protein misfolding revealed by ultrasonication. **Langmuir** In press (*equal contribution)
2. Lee Y.-H., Ikegami T., Standley D.M., Sakurai K., Hase T. and Goto Y. Binding Energetics of Ferredoxin-NADP⁽⁺⁾ Reductase with Ferredoxin and its Relation to Function. (2011) **ChemBiochem.** 12, 2062-2070
3. Lee Y.-H., Chatani E., Sasahara K., Naiki H. and Goto Y. A Comprehensive Model for Packing and Hydration for Amyloid Fibrils of β 2-microglobulin. (2009) **J. Biol. Chem.** 284, 2169-2175
4. Chatani E., Lee Y.-H., Yagi H., Yoshimura Y., Naiki H. and Goto Y. Ultrasonication-dependent Production and Breakdown Lead to Minimum-sized Amyloid Fibrils. (2009) **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 106, 11119-11124
5. Lee Y.-H., Tamura K., Maeda M., Hoshino M., Sakurai K., Takahashi S., Ikegami T., Hase T. and Goto Y. Cores and pH-dependent Dynamics of Ferredoxin-NADP⁺ Reductase Revealed by Hydrogen/deuterium Exchange. (2007) **J. Biol. Chem.** 282, 5959-5967

【1-3:英文総説】

1. Lee Y.-H. and Goto Y. Kinetic Intermediates of Amyloid Fibrillation Studied by Hydrogen Exchange Methods with Nuclear Magnetic Resonance. (2012) **Biochim. Biophys. Acta.** 1824, 1307-1323
2. Lee Y.-H., Kume S., Inui T. and Goto Y. A Calorimetric Approach with Structure-based Thermodynamics for Molecular Interactions. (2011) **Netsu Sokutei** 38, 165-173

【1-4:邦文総説】

1. タンパク質のアミロイド形成 後藤 祐児、李 映昊 Medical Bio., 10、38-43、2010
2. アミロイド科学の新世界 李 映昊、小澤 大作、後藤 祐児 生化学、81、677-687、2009

【1-5:著書】

なし

【2:受賞歴】(年度関係無し)

財団法人 本庄国際奨学財団 (伊藤園)
財団法人 青峰奨学財団

【招待講演】

【3-1:講演-国際学会、外国でのセミナー】

1. Cold denaturation of α -synuclein amyloid fibrils. Lee Y.-H. Invited seminar at Eötvös Loránd University, August 16, 2013, Budapest, Hungary.
2. Binding energetics for protein complexes and temperature-dependence of protein aggregates. Lee Y.-H. The 1st International and the 3rd KRIBB Asia-Pacific Symposium on Intrinsically Unfolded Protein, June 4-5, 2012, DaeJeon, Korea
3. Protein dynamics for its function: a case study on complexation of ferredoxin-NADP⁺ reductase with

3-2 准教授

- ferredoxin. Lee Y.-H. Symposium on Protein Structure and Folding, November 21, 2008, Seoul, Korea
4. Protein dynamics for its function: a case study on complexation of ferredoxin-NADP⁺ reductase with ferredoxin. Lee Y.-H. Invited seminar at Korea Basic Science Institute, Jun, 2008, Pusan, Korea
5. Protein dynamics for its function. Lee Y.-H. Invited seminar at Pusan University, April, 2008, Pusan, Korea

【3-2: 講演-国内の学会、シンポ、WS など】

1. Cold-denaturation of amyloid fibrils of α -synuclein based on a main-chain dominated architecture 李 映昊
第 86 回日本生化学会大会、2013 年 9 月 10-12 日、横浜
2. Cold-denaturation of amyloid fibrils of α -synuclein based on a main-chain dominated architecture. Lee Y.-H.
Institute for Protein Research seminar on Exploring the New Horizons of Protein Folding and Misfolding Studies, June 19-20, 2013, Osaka
3. Supersaturation and solubility of proteins. Lee Y.-H. Institute for Protein Research seminar on Impacts of supersaturation on Protein Science, June 18-19, 2012, Osaka

【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件
2011 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：5 件
2010 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：5 件
2009 年度 口頭発表件数：3 件、ポスター発表件数：6 件
2008 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件
2007 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

なし

【6: 研究費】

科研費

1. 特別研究員奨励費 H20-H22、アミロイド線維の構造とダイナミクスに関する研究
2. 科学研究費補助金（若手研究 B）H25-H27、Study on effect of electrostatic interactions on stability of electron transfer complexes and amyloid fibrils

教育活動 —李 映昊—

【7-1: 現在指導している学生数（13 年度）】

博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2: 2012 年度及び過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2011 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）
2010 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）
2009 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3: 2013 年度及び過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：1 名（うち外国人留学生 1 名）

【7-4: 2013 年度及び過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 1 名
2012 年度 0 名

3-2 准教授

2011 年度 0 名

2010 年度 0 名

2009 年度 0 名

2008 年度 0 名

【8:担当授業】

なし

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

社会貢献 ー李 映昊ー

【10-1:論文査読】

Biochim. Biophys. Acta (Protein and Proteomics), Phytochemistry, Physical Chemistry Chemical Physics.

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本生化学会

【11-2:学会の役員、委員】

なし

【12:科研等の審査委員】

なし

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議】

蛋白質研究所セミナー「Exploring the New Horizons of Protein Folding and Misfolding Studies」、2013 年 6 月 19-20 日、世話人

学内、所内活動 ー李 映昊ー

【15:学内，所内委員など】

なし

【16:その他、特筆すべき活動】

1. PDBj の韓国版の作成。
2. 高校生の見学（蛋白質研究所、NMR）の世話。

3. 常勤教員の活動 (平成 25 年度在籍者)

3-3 助教

3-3 助教

3-3-1 天野 まゆみ

職位：助教

所属：蛋白質研究所 附属プロテオミクス総合研究センター超分子構造解析学研究系
(~2011 年度)、附属蛋白質解析先端研究センター 超分子構造解析学研究室 (2012 年度~)

【研究課題】 溶液 NMR による RNA の構造解析とモデリング。

【研究内容】

RNA の 2 本鎖、及び、ヘアピンオリゴマーを溶液 NMR で構造を解析する。また、機能を有する RNA においては構造のモデリングを行い、機能と構造の関係を明らかにする。また、RNA のデータベースから塩基配列と立体構造の関連性を調べる。

【2012 年度の成果】

ハンマーヘッドリボザイムを始め、その他リボザイムの構造解析とモデリングを行ってきた。これらの結果と今まで構造解析された RNA の構造データベースから以下のことがわかった。

今までの溶液 NMR による RNA の構造解析は、塩基対を形成する二本鎖ヘリックスとループの短いオリゴマーに限られる。しかし、実際の RNA の構造形成は、塩基対のみならず、塩基、糖、リン酸の間での水素結合と塩基のスタッキングによりコンパクトな構造が形成されている。塩基の水素結合には塩基のすべての残基が関与し、ワトソン・クリック塩基対などには使われない G, A の N3 も含まれる。特に、リボースの 2'-OH の水素結合の強さは、他の部位の水素結合よりも強く構造形成には非常に重要であることがわかった。又、マグネシウム 2 価イオンなどの重金属イオンの結合は立体構造を大きく変化させる。しかし、NMR による RNA の構造解析において、重金属イオンの付加により、シグナルはブロード化し、解析が困難になる。また、NMR による部分構造の解析は必ずしも元の構造を反映しているとは限らなく、あくまでサポートデータベースであることを頭に入れておかなければいけない。この様に、RNA の高次構造解析には X 線結晶解析が必須である。

【今後の展望と自己評価】

ここ数年、ひとゲノムが解読され蛋白質をコードしないノンコーディング RNA の研究が活発になり、ncRNA は生命現象に関与し、その重要性がわかってきた。その働きを解明するためには構造解析が必須である。しかし、RNA の構造解析はまだ少ない。RNA の構造解析には X 線結晶解析が一般であるが、その構造は反応を止めたアナログ構造であり、活性構造ではない。そのため、機能と構造の関係を明らかにすることは容易ではない。これは、RNA が柔軟な構造でいろんな構造を形成するためで、それ故に、結晶化においても難しく、特に、活性構造の結晶化は容易ではない。また、解析された結晶構造が不活性構造で活性構造とは全く違う場合がある。その場合は、活性構造をモデリングすることは、容易ではない。ここで、蛋白質の構造形成と RNA の構造形成は違うことを頭に入れておかなければならない。RNA において疎水性相互作用は塩基のスタッキングであり、水素結合より構造形成への寄与が大きい。RNA は A, U, G, C と 4 つの塩基のみから成り、タンパク質と比べると種類は少なく、構造形成の法則は簡単なものと思われるがそう単純にはいかない。逆に、区別がつきにくく、どんな構造でもとりうる可能性がある。RNA の構造のモデリングをするためには、もっと多くの構造が解析され、特に重金属イオンを含んだ構造が多く解析され、構造形成の法則性をみいだせなければならない。また、今日まで 30 数年、RNA の合成と構造解析の研究を行ってきたが、それによって得られた知識は RNA の構造のモデリングの研究に大いに役立つものと思う。

研究活動 -天野 まゆみ-

【論文】

【1-1: 英文論文】

【1-2: 代表的な論文】 (5 報程度, 年関係無し)

1. M. Amano and Y. Kyogoku, Nuclear magnetic resonance study of the codon-anticodon interaction in *Bombyx mori* tRNA_{GCC}^{Gly}, Eur. J. Biochem. 217, 131-136 (1993)
2. M. Amano and M. Kawakami, Assignment of the magnetic resonances of the imino protons and methyl protons of *Bombyx mori* tRNA_{GCC}^{Gly} and the effect of ion binding on its structure, Eur. J. Biochem. 210, 671-681 (1992)
3. Y. Kyogoku, M. Watanabe, M. Kainisho and T. Oshima, A N15-NMR study on ribonuclease T1-guanylic acid complex, J. Biochem. 91, 675-679 (1982)
4. Detection of proton-acceptor sites of hydrogen bonding in Adenine-Uracil base pairs by the use of N15 magnetic resonance. M. Watanabe, H. Sugeta, H. Iwahashi, Y. Kyogoku and M. Kainoshio, Eur. J. Biochem. 117, 553-558 (1981)
5. Unambiguous assignments of the imino proton resonances of G-U wobble base pair. S. Uesugi, E. Nakagawa, E. Ohtsuka, M. Ikehara, M. Watanabe, Y. Kobayashi, Y. Kyogoku and M. Kainoshio, J. Am. Chem. Soc., 104, 7340-7341 (1982)

【1-3: 英文総説】

【1-4: 邦文総説】

【1-5: 著書】

【2: 受賞歴】

【招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

【3-2a: 海外、国内の学会等 (セミナーも含む) 自身のポスター発表】

2009 年度 第 48 回 NMR 討論会 (九州)

2008 年度 RNA 学会 (札幌)

【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

【4: 新聞報道】

【5: 特許】

【6: 研究費】

科研費

それ以外の助成金

教育活動 -天野 まゆみ-

【8: 担当授業】

【9: 学外での教育活動(出張講義など)】

3-3 助教

社会貢献 -天野 まゆみ-

【10-1:論文査読】

【10-2:雑誌の編集者等】

【11-1:所属学会】

RNA 学会, NMR 学会

【11-2:学会の役員、委員】

【12:科研等の審査委員】

【13:データベース等の運営】 実績を含む (アクセス件数, 登録件数)

【14-1:国際会議】

【14-2:国内会議】

学内、所内活動 -天野 まゆみ-

【15:学内, 所内委員など】

【16:その他、特筆すべき活動】

3-3 助教

3-3-2 有賀 洋子

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 生体反応統御研究室

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】光合成電子伝達系末端のモバイル電子キャリアータンパク質 Fd とその依存酵素群との相互作用と電子伝達メカニズムの構造学的・熱力学的基盤

【研究内容】

我々は、植物の光合成電子伝達系末端に位置するモバイル電子キャリアータンパク質フェレドキシン(Fd)とそれに関わる酵素群との電子分配の仕組みの解明を目指し、生化学的・構造生物学的・熱力学的解析を行っている。Fd と Fd 依存酵素群との複合体の立体構造解析により、電子の授受を行う 2 つのタンパク質の酸化還元中心間の位置関係が最適になるようにタンパク質間相互作用がデザインされている様相が明らかになってきた。そこで、その位置関係や距離の重要性を検証するために、Fd と Fd-NADP⁺還元酵素(FNR)の間の配向を強制的に変化させた種々の Fd-FNR クロスリンク複合体を作製し、その構造と電子伝達機能相関の解析を行っている。また、Fd と FNR 及び亜硝酸還元酵素(SiR)との分子界面のアミノ酸置換がこれら 2 つの酵素との相互作用に逆の影響を及ぼすことを見だし、電子伝達メカニズムの多様性を示唆した。その分子基盤を構造学的・熱力学的解析によって探っている。更に非光合成生物マラリア原虫の Fd:FNR は、植物型より遥かに特異性・親和性が高く、創薬への貢献も念頭に、その構造基盤を解析している。

【2012-2013 年度の成果】

- (1) 異なる 2 つの Fd-FNR クロスリンク複合体において得られた X 線結晶構造は、予想外にいずれも Fd ドメインと FNR ドメインとが、分子内相互作用ではなく分子間で相互作用したドメインスワッピング構造を示し、一方は、ダイマー構造で、もう一方は、数珠つなぎに延々と繋がる構造をなしていた。これらの動的光散乱、NMR、化学修飾解析などから、溶液中でも蛋白質濃度に依存して、分子内ドメインでの相互作用から、分子間相互作用への転換が、可逆的に起こることを示し、生体内でもある種の複数ドメインを持つ蛋白質が同様のメカニズムでオリゴマー化している可能性を示唆した（論文発表した）。
- (2) FNR 及び SiR との分子界面にある、Fd の Ser43 の種々のアミノ酸置換体がこれら 2 つの酵素への相互作用の強さに逆の影響を及ぼすことを見だし、それらの構造情報を得る為に単体及び複合体の結晶を得ており解析中である。またこれらの等温滴定カロリーメトリー解析によりその相互作用の違いを裏付ける熱力学的パラメータの値を得ている。
- (3) マラリア原虫の Fd との相互作用面にある FNR 上アミノ酸残基の変異体を作製し、相互作用に重要なアミノ酸の特定を行っている。またマラリア原虫の Fd:FNR 複合体の X 線結晶構造解析のための結晶を作製しており、不定形な結晶を得ている。

【今後の展望と自己評価】

我々は、Fd とそれに関わる酵素群との電子分配の仕組みを解明する目的で、原子レベルでの複合体の立体構造解析や電子伝達機能の解析、NMR などによるタンパク質間相互作用解析など先端的な研究を行っており、部位特異的アミノ酸置換法などと併せてこれらのタンパク質の相互作用の基盤や、相互作用や電子伝達に重要なアミノ酸の部位や配置、性質などを明らかにしてきた。その結果、相互作用や電子伝達に重要な因子はどのようなものかという定性的な理解は深まってきたが、それらがいかんして効率よい電子伝達を達成するかといった、定量的且つ本質的な理解には至っていない。電子伝達の本質的なメカニズム研究には電子論的考察が必要であるが、今後は更に、理論的研究に欠かせない動的な構造学的情報（相互作用前後のコンホメーション変化、アミノ酸分子残基の動き・結合の回転速度など）、熱力学的・物理化学的パラメータ、酸化還元電位の変化などを、様々な電子伝達変異体を利用して解析し、電子伝達の手速度や効率の決定に対する構造的・熱力学的基盤を明らかにして行きたい。

研究活動 -有賀 洋子-

【1:論文】

【1-1:英文論文】

1. Kimata-Ariga Y, Sakakibara Y, Ikegami T, and Hase T, Structure-function Analysis of Synthetic Complexes Obtained Through Inter-molecular Disulfide Bond between Ferredoxin and Ferredoxin-NADP⁺ Reductase. **J. Biol. Inorg. Chem.** 14: S103, (2009).
2. Kimata-Ariga Y, Sakakibara Y, Ikegami T, and Hase T, Electron Transfer of Site-specifically Cross-linked Complexes between Ferredoxin and Ferredoxin-NADP⁺ Reductase. **Biochemistry** 49: 10013-10023 (2010).
3. Kimata-Ariga Y, Kubota, H., Lee, Y-H., Muraki, N., Ikegami, T., Kurisu, G., Hase, T. Concentration-dependent oligomerization of cross-linked complexes between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. **Biochem. Biophys. Res. Comm.**, 434 (2013) 867-872 (2013)

【1-2:代表的な論文】

1. Kimata, Y., Shimada H., Hirose T., Ishimura Y. Role of Thr-252 in cytochrome P450cam : a study with unnatural amino acid mutagenesis. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 208, 96-102, (1995)
2. Kimata-Ariga, Y., Matsumura T., Kada, S., Fujimoto, H., Fujita, Y., Endo, T., Mano, J., Sato, F. and Hase, T. Differential electron flow around photosystem I by two C4-photosynthetic-cell-specific ferredoxins. **EMBO J.**, 19, 5041-5050, (2000)
3. Kurisu G., Kusunoki M., Katoh E., Yamazaki T., Teshima K., Onda Y., Kimata-Ariga Y. & Hase T. Structure of the electron transfer complex between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. **Nature Struct. Biol.** 8, 117-121, (2001).
4. Kimata-Ariga Y, Sakakibara Y, Ikegami T, and Hase T, Electron Transfer of Site-specifically Cross-linked Complexes between Ferredoxin and Ferredoxin-NADP⁺ Reductase. **Biochemistry** 49: 10013-10023 (2010).

【1-3: 英文総説】

なし

【1-4: 邦文総説】

なし

【1-5: 著書】

なし

【2: 受賞歴】

なし

【招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. NMR analysis of ferredoxin tethered to ferredoxin-NADP⁺ reductase in various configurations. Yoko Kimata-Ariga, Yukiko Sakakibara, Takahisa Ikegami, and Toshiharu Hase (2008) *16th international symposium on Flavins and Flavoproteins, in Jaca, Spain* (Invited lecture) June 8-13, 2008
2. Structure-function analysis of synthetic complexes obtained through inter-molecular disulfide bond between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. Kimata-Ariga Y, Sakakibara Y, Ikegami T and Hase T (2009) *14th international conference on Biological Inorganic Chemistry, in Nagoya* (Invited lecture) July 25-30, 2009

3-3 助教

【3-2: 講演・国内の学会, シンポ, WS など】

1. 3D-domain swapping: Fd-FNR クロスリンク複合体の構造と電子伝達機能の解析
有賀(木股) 洋子、第 84 回日本生化学会年会、2011 年 10 月

【3-2a】海外、国内の学会等(セミナーも含む)自身のポスター発表

1. フェレドキシンとフェレドキシン NADP⁺還元酵素との分子間ジスルフィド結合によって形成された人工複合体の構造解析 有賀(木股) 洋子、榊原由紀子、池上貴久、長谷俊治
第 81 回日本生化学会年会 2008 年 12 月
2. Structure-function analysis of synthetic complexes obtained through inter-molecular disulfide bond between ferredoxin and ferredoxin-NADP⁺ reductase. Kimata-Arigo Y, Sakakibara Y, Ikegami T and Hase T (2009) 14th international conference on Biological Inorganic Chemistry, in Nagoya (poster&lecture)
3. Electron Transfer of Site-specifically Cross-linked Complexes between Ferredoxin and Ferredoxin - NADP⁺ Reductase. 有賀 洋子 榊原 由紀子 池上 貴久 長谷 俊治
第 83 回日本生化学会大会年会 ポスター 2010 年 12 月
4. 3D-domain swapping: Fd-FNR クロスリンク複合体の構造と電子伝達機能の解析
有賀(木股) 洋子、久保田寿子、村木則文、李 映昊、栗須源嗣、長谷俊治
第 84 回日本生化学会年会 2011 年 10 月
5. フェレドキシンとその依存酵素 SiR と FNR への電子伝達様式の差異を生み出す 43Ser の 1 アミノ酸置換による解析 木下岬、有賀(木股) 洋子、榊原由紀子、長谷俊治
第 85 回生化学会大会 2012 年 12 月

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

なし

【6: 取得研究費】

科研費

1. 基盤研究 (C)「フェレドキシンとそのパートナー蛋白質群との連結による電子伝達・分配への摂動」、代表、平成 23 年度～25 年度

教育活動 -有賀 洋子-

【7-1: 現在指導している学生数 (13 年度)】

修士課程: 2 名 (うち外国人留学生 0 名)

【8: 担当授業】

共通教育: 生物学実験 1 基礎実験コース (2010, 2011, 2012, 2013 年)
大学院: 生物科学特論、分担、(2007, 2009, 2011, 2013 年)

【9: 学外での教育活動(出張講義など)】

なし

社会貢献 -有賀 洋子-

【10-1: 論文査読】

Future Medical Chemistry (2012), Molecules (2013)

3－3 助教

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本生化学会、人体科学会

【11-2:学会の役員、委員】

なし

【12:科研等の審査委員】

なし

【13:データベース等の運営】

なし

会議の運営（過去5年間）

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議】

なし

学内、所内活動 -有賀 洋子-

【15:学内、所内委員など】

所内図書委員、所内安全衛生委員、所内リクレーション委員（07-13）、所内相談員(13)

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-3 白井 雄彦

職位:助教

所属:蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 ゲノム-染色体機能研究室

【研究課題】 DNA 損傷応答のメカニズム

【研究内容】

細胞にとって DNA 二重鎖切断 (DSB) は致死性の DNA 損傷である一方で、計画的な DSB 形成は減数分裂などの生理機能に必要である。DSB に対する染色体動態は体細胞分裂期と減数分裂期で異なる。前者はゲノム完全性の維持に、後者は逆にゲノムの変化 (多様性) につながる。

酵母から高等動物まで高度に保存された情報伝達「DNA 損傷チェックポイント」は、体細胞分裂期では DNA 損傷により誘導され、ゲノムの完全性を維持する。DSB の不適切な処理はガン化に伴う染色体異常を誘発する。一方、放射線治療やいくつかの抗ガン剤は作用機序として DSB を形成する。従って DNA 損傷チェックポイントの研究は、ガン化分子機構の理解のみならずガン治療の改良につながる。

減数分裂期細胞は DSB を自ら染色体に導入し、減数分裂期組換えを開始する。減数分裂期組換えは、ゲノムの多様性も生み出すが、この過程の欠損は、ダウン症候群など染色体分配異常疾患につながり、ヒトの精神遅滞や自然流産の原因となる。減数分裂期には DSB 形成と組換えに伴う情報伝達「組換えチェックポイント」がある。組換えチェックポイントは、DNA 損傷チェックポイントから派生したにも関わらずゲノム変化の促進に関与するので、二つの情報伝達の相違を知る事は、両細胞分裂期における DSB に応答した染色体動態の理解につながる。

体細胞分裂期と減数分裂期の DSB 応答システムを明らかにすることを目的に、関与する因子の機能解析を遺伝学、生化学、細胞生物学的手法を用いて行っている。

【2012-2013 年度の成果】

減数分裂細胞は計画的に DSB を染色体の決まった部位に形成する。計画的 DSB は、姉妹染色体間 (体細胞期型の組換え修復) ではなく親由来の相同染色体間で起きる減数分裂期組換えによって修復される。その結果、配偶子の遺伝的多様性が産生される。減数分裂期において DNA 損傷チェックポイント蛋白 Rad9 と Rad53 キナーゼは、体細胞分裂期同様に DNA 損傷としての DSB (損傷 DSB) には活性化するが、計画的 DSB には活性化しない。そこで計画的 DSB に対する Rad9 と Rad53 の活性化サイレンシングの意義と仕組みを調べた。

Rad53 を減数分裂期特異的に過剰発現してキナーゼ活性を増加させると、減数分裂期組換えに悪影響を及ぼすことがわかっていたが、今年度、過剰発現は、減数分裂期特異的な染色体構造シナプトネマ複合体の形成にも悪影響を及ぼすことがわかった。さらに Rad53 の過剰発現によって新規の計画的 DSB の形成部位が形成されることが分かった。よって Rad53 の過剰発現は、Rad53 活性化は減数分裂期にとって悪影響をあたえるのでサイレンシングされる必要があることを示唆するだけでなく、シナプトネマ複合体形成の制御機構や計画的 DSB 部位形成の決定機構の研究にも使える可能性が示された。

体細胞分裂期で Rad53 活性化に必要な Rad9 の DSB 局在に関わる H3-K79-me に注目したところ、減数分裂期の損傷 DSB にも Rad53 の活性化は H3-K79-me と Rad9 の相互作用が重要であること、しかし体細胞分裂期と異なり H3-K79-me 非依存的経路は機能しないことを見出した。そこで計画的 DSB に結合する Ddc2 と Rad9 の融合蛋白を減数分裂期で発現させたところ、Rad53 が活性化した。また染色体免疫沈降法によって Rad9 が計画的 DSB 部位に局在していないことを示した。よって計画的 DSB は Rad9 によって認識されない状態にあることが示唆された。最後に、体細胞分裂期では Dpb11 蛋白質が Rad9 に結合して H3-K79-me 非依存的に Rad9 を DSB にリクルートするが、減数分裂期においては Dpb11 の翻訳後修飾が Rad9 の DSB へのリクルートを阻害して H3-K79-me 非依存的経路を抑制する可能性を得た。

【今後の展望と自己評価】

今後は、Rad53 の過剰発現によって新規に形成される計画的 DSB 部位を Chip-seq などの方法で同定して、染色体領域と DSB 形成部位の決定機構の関係を調べる。また Dpb11 の翻訳後修飾の同定によって、その修飾が Rad9 の DSB 局在を阻害するメカニズムを調べる。現在、Rad53 過剰発現の論文は投稿準備が整い近日投稿予定であり、Rad9 の DSB への強制局在に関する論文は、一度リジェクトをうけたが、現在、次のジャーナルへの投稿準備中である。よって次年度中にはこれらの論文の発表ができると考えている。

研究活動 - 臼井 雄彦 -

【1：論文】

【1-1：英文論文】

1. Miura T., Yamana Y., Usui T., Ogawa H-I., Yamamoto M., and Kusano K. Irc20 and Srs2 DNA helicases play important roles in SDSA-mediated homologous recombination in yeast. **Genetics** 191, 65-78, 2012.
2. Usui T., Foster S.S., and Petrini J.H.J. Maintenance of the DNA-damage checkpoint requires DNA-damage-induced mediator protein oligomerization. **Molecular Cell**, 33, 147-159, 2009.

【1-2：代表的な論文】

1. Usui T., and Petrini J.H.J. The *S. cerevisiae* 14-3-3 proteins Bmh1 and Bmh2 directly influence the DNA damage-dependent functions of Rad53. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**. 104, 2797-2802, 2007.
2. Hopfner K-P., Craig L., Moncalian G., Zinkel R.A., Usui T., Owen B.A.L., Karcher A., Henderson B., Bodmer J-L., McMurray C.T., Carney J.P., Petrini J.H.J., and Tainer J.A. The Rad50 molecular hook: a novel structure underlying the functions of the Mre11 complex in DNA recombination and repair. **Nature** 418, 562-566, 2002.
3. Usui T., Ogawa H., and Petrini J.H.J. A DNA damage response pathway controlled by Tel1 and the Mre11 complex. **Molecular Cell**, 7, 1255-1266, 2001.
4. *Usui T., *Ohta T., *Oshiumi H., Tomizawa J-I., Ogawa H., and Ogawa T. Complex formation and functional versatility of Mre11 of budding yeast in recombination. **Cell**, 95, 705-716, 1998. *Equal authorship.

【1-3：英文総説】

1. Stracker T.H., Usui T., and Petrini J.H.J. Taking the time to make important decisions: the checkpoint effector kinases Chk1 and Chk2 and the DNA damage response. **DNA Repair (Amst)** 8, 1047-1054, 2009.

【1-4：邦文総説】

なし

【1-5：著書】

なし

【2：受賞歴】

1. 大阪対ガン協会研究奨励金 (2009)
2. The Leukemia and Lymphoma Society Special Fellow (2004-2007)
3. Keystone Symposia Scholarship (2002)
4. 病態代謝研究会海外留学補助金 (1999)
5. 大阪大学理学部湯川奨学生 (1999)

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. The 3R meeting, Tsumagoi, Japan, Oct 27-30, 2008
2. New York Academy of Science Genome Integrity Discussion Group. New York NY USA Jun 30, 2008.
3. Seminar at The City College of New York, New York NY USA Apr 23, 2007.

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 臼井雄彦 出芽酵母減数分裂期の計画的なDNA二重鎖切断に対してDNA損傷チェックポイントが反応しない仕組み 日本遺伝学会第85回大会 2013年9月 慶応大学、神奈川県
2. 臼井雄彦、金原良樹、篠原美紀、篠原彰 出芽酵母の減数分裂期特異的なDNA二重鎖切断に対してDNA損傷チェックポイント蛋白の活性化をサイレンシングする仕組み 第35回日本分子生物学会年会ワークショップ「DNA損傷応答研究の新境地」2012年12月 福岡県
3. 臼井雄彦、篠原美紀、篠原彰 出芽酵母の減数分裂期特異的なDNA二重鎖切断に対してDNA損傷チ

3-3 助教

チェックポイント蛋白の活性化をサイレンシングする仕組み 日本遺伝学会第84回大会 2012年9月 九州大学、福岡県

4. 臼井雄彦 減数分裂期の計画的 DNA 二重鎖切断に対して DNA 損傷チェックポイントキナーゼ Rad53 の活性化をサイレンシングする仕組み 東北大学大学院生命科学研究科 生命科学公開セミナー 2012 年 9 月 宮城県
5. 臼井雄彦 DNA 損傷チェックポイントによるクロマチン構造変換を介した新たな組換え修復制御 『ゲノム普遍的制御』 第3回領域会議 2012 年 5 月 淡路夢舞台国際会議場、兵庫県
6. 臼井雄彦、篠原美紀、篠原彰 Meiosis-specific DNA double-strand breaks escape detection by DNA damage checkpoint mediator, Rad9, to disconnect checkpoint signaling to Rad53 kinase in budding yeast. 第34回日本分子生物学会年会 一般講演 2011 年 12 月 パシフィコ横浜、神奈川県
7. 臼井雄彦、篠原美紀、篠原彰 出芽酵母 DNA 損傷チェックポイントキナーゼ Rad53 が減数分裂期特異的な DNA 二重鎖切断に応答しない仕組み 日本遺伝学会第83回大会ワークショップ「ゲノムの恒常性と可塑性を保障する高次複合体の制御機構」 2011 年 9 月 京都大学、京都府
8. 臼井雄彦 減数分裂期組換えに対する DNA 損傷チェックポイントキナーゼ Rad53 活性化の作用 『ゲノム普遍的制御』 第2回領域会議 2011 年 6 月 グランドプリンスホテル広島、広島県
9. 臼井雄彦、篠原彰 出芽酵母 DNA 損傷チェックポイントキナーゼ Rad53 の減数分裂期における機能抑制の生理的意義 日本遺伝学会第82回大会ワークショップ「ゲノム安定性の維持に関わる細胞機構」 2010 年 10 月 北海道大学、北海道
10. 生殖サイクル若手勉強会 2010、茨城県筑波、つくばグランドホテル、2010 年 7 月 22 日
11. 第20回 DNA 複製、組換え、修復ワークショップ 彦根、滋賀 2009 年 11 月 1-3 日

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：0 件
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：1 件
2011 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：2 件
2010 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2009 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2008 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件

【4：新聞報道】

朝日新聞 2009 年 2 月 26 日 大阪対ガン協会研究奨励金

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科研費

1. 若手研究(B) 研究代表者 研究題目：減数分裂期における DNA 損傷チェックポイント修飾機構の解明、平成 21～22 年度
2. 新学術領域研究「ゲノム普遍的制御」公募研究 研究代表者 研究題目：DNA 損傷チェックポイントによるクロマチン構造変換を介した新たな組換え修復制御、平成 23～24 年度
3. 挑戦的萌芽研究 研究代表者 研究題目：ゲノムに傷を抱えて増殖する細胞の DNA 損傷チェックポイント機能発現の揺らぎの理解、平成 23～25 年度

それ以外の助成金

東北大学加齢医学研究所共同研究員（安井明教授受入）平成 24 年 4 月～平成 25 年 3 月

教育活動 -臼井 雄彦-

【7-1：現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：4 名（うち外国人留学生 4 名）

修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

3-3 助教

学部生：0名（うち外国人留学生0名）

研究生：0名（うち外国人留学生0名）

【7-2：過去5年間の在籍学生数】

2012年度 博士課程：4名（うち外国人留学生4名）、修士課程：1名（うち外国人留学生0名）

2011年度 博士課程：4名（うち外国人留学生3名）、修士課程：3名（うち外国人留学生0名）

2010年度 博士課程：4名（うち外国人留学生3名）、修士課程：2名（うち外国人留学生0名）

2009年度 博士課程：4名（うち外国人留学生3名）、修士課程：2名（うち外国人留学生0名）

【7-3：2013年度および過去5年間の学位取得者数】

博士号：3名（うち外国人留学生2名）、修士号：4名（うち外国人留学生0名）

【7-4：2013年度および過去5年間の博士研究員の数】

2013年度 2名

2012年度 4名

2011年度 3名

2010年度 3名

2009年度 0名

【8：担当授業】

なし

【9：学外での教育活動】

なし

社会貢献 -臼井 雄彦-

【10-1：論文査読】

Genes-to-Cells

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本遺伝学会、日本分子生物学会、日本放射線影響学会

【11-2：学会の役員、委員】

なし

【12：科研の審査委員など】

なし

【13：データベース等の運営】

なし

3-3 助教

【14-01：国際会議】

なし

【14-2：国内会議】

1. 第 35 回日本分子生物学会年会ワークショップ「DNA 損傷応答研究の新境地」オーガナイザー、2012 年 12 月 福岡（共催）

学内、所内活動 -臼井 雄彦-

【15：学内、所内委員など】

蛋白質研究所図書委員（2008～）、蛋白質研究所内ネットワーク委員（2008～）、蛋白質研究所安全衛生委員（2010～）、蛋白質研究所リトリート委員（2009、2010、2011）、大阪大学 RI 総合センター兼任教員（2010～）、大阪大学 RI 総合センター専門委員会委員（2010～）

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-4 北郷 悠

職位：助教

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 分子創製学研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】リポ蛋白質受容体ファミリー分子によるシグナル伝達機構解明に向けての構造生物学的研究

【研究内容】

リポ蛋白質受容体は、エンドサイトーシスによる細胞への物質の取り込みという機能が注目されてきたが、近年、この取り込み機能とは全く関係の無い、細胞外からのシグナルを細胞内部へ伝達するというリポ蛋白質受容体ファミリー分子の役割が明らかとなってきた。さらにこのシグナル伝達は、高等生物の生命活動に根元的に関わり、重要な疾病との関連が深いことから、同ファミリー分子に関わるインパクトの高い研究結果が報告されてきている。本研究では、このシグナル伝達のインターフェースと言える、リポ蛋白質受容体ファミリー分子細胞外領域におけるリガンドの認識機構に注目し、構造生物学的手法によって、「なにがどうなってシグナルが伝達されるか」という分子機構を明らかにすることを目指している。特に、リポ蛋白質受容体ファミリーの中でも独特の特徴を有し、アルツハイマー病に本質的に関わる事が確実とされる SorLA/LR11 について構造機能解析を進めており、同分子のリガンド結合に中心的な役割を持つ Vps10p ドメインの結晶構造解析に取り組んでいる。

【2012-2013 年度の成果】

昨年に引き続き、SorLA Vps10p ドメインの結晶構造についての論文報告に向けた作業を進行させており、発表すべきデータはほぼそろってきた段階である。現在共同研究先との調整を進めており、それが解決し次第投稿作業を進める予定である。SorLA 研究の次段階として、N 末端の Vps10p ドメインとそれに続く次のドメインを合わせた大きな単位(Vps10pYE)での構造生物学的研究を開始しており、まだ不完全ではあるものの、発現・精製条件を確立することに成功し、少なくともネガティブ染色による電子顕微鏡観察には十分供することのできる純度・濃度のサンプルが取得できるようになった。

SorLA に関するテーマとは別に、本研究室で開発されたペプチドタグに対する抗体について、その Fab フラグメントとリガンドペプチドの複合体構造解析に成功し、そのリガンド認識機構を明かにすることに成功した。他にも、抗体の抗原認識機構を結晶構造解析によって明らかにしていくプロジェクトが進行中である。

【今後の展望と自己評価】

SorLA Vps10p については、発表に向けた準備にエフォートを注いでおり、近日中の報告を目標に作業を進めている。しかし、SorLA 分子全体としては、まだその機構の一端が明らかになったに過ぎず、これからも SorLA の生体における構造機能相関の解明を目指した研究を続ける。特に、Vps10p ドメインによってリガンドが認識された次の段階で起こるイベントは、おそらく大きな構造変化を伴うと考えられ、その仕組みを結晶構造解析とその他の手法を組み合わせることで明らかにしたい。ひとつは成果の欄にも記載した Vps10pYE の結晶構造解析であるが、蛋白質精製が Vps10p 単独と比較して格段に難しく、取得できる量も少ないため、解析可能な結晶を得るまでには多くの障壁が残っているものの、ここ数ヶ月の進展からある程度の有望な見通しはできてきたと感じている。いずれは SorLA の細胞外領域全長や、膜貫通ドメインと膜内領域も含めた大きな構造単位に関しても構造学的研究を進めたいので、それに向けた予備的な実験を少しずつ積み重ねていく必要がある。そのアプローチの一つとして、SorLA の Vps10p ドメインに対するモノクローナル抗体を複数種取得しているので、その機能解析および他研究への展開も進めていく予定である。

ここまでの研究で、自身の専門領域である蛋白質の結晶構造解析については、その長所を生かして SorLA Vps10p のリガンド認識機構に原子レベルで迫ることができた。その際、これまでではあまり機会のなかった低分解能での構造解析技術をより深めることができた。一方で、所属の分子創製学研究室が得意とする動物細胞発現系を用いた高難度蛋白質の発現と精製や、生化学実験に関しては一通りの手順を学んだが、さらに広く深い知識と経験を積んでいくとともに、細胞生物学的手法など、新しい技術も習得していきたい。将来的には、結晶構造解析を中心とし、分子創製学研究室の技術とノウハウを取り入れた自身独自の研究テーマを確立したい。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Yasui N, Kitago Y, Beppu A, Kohno T, Morishita S, Gomi H, Nagae M, Hattori M and Takagi J. (2011) Functional importance of covalent homodimer of reelin linked via its central region. **J. Biol. Chem.** 286, 35247-35256.
2. Kitago Y, Watanabe N, and Tanaka I. (2010) Semi-automated protein crystal mounting device for the sulfur single-wavelength anomalous diffraction method. **J. Appl. Cryst.** 43, 341-346.
3. Tanaka Y, Yamagata S, Kitago Y, Yamada Y, Chimnaronk S, Yao M, and Tanaka I. (2009) Deduced RNA binding mechanism of ThiI based on structural and binding analyses of a minimal RNA ligand. **RNA**. 15, 1498-1506.
4. Kitamura M, Okuyama M, Tanzawa F, Mori H, Kitago Y, Watanabe N, Kimura A, Tanaka I and Yao M. (2008) Structural and Functional Analysis of a Glycoside Hydrolase Family 97 Enzyme from *Bacteroides thetaiotaomicron*. **J. Biol. Chem.** 283, 36328-36337.
5. Ikuta Y, Karita S, Kitago Y, Watanabe N, and Hirata F. (2008) A Water Molecule Identified as a Substrate of Enzymatic Hydrolysis of Cellulose: A Statistical-Mechanics Study. **Chemical Physics Letters**. 465, 279-284.

【1-2 : 代表的な論文】

1. Yasui N, Kitago Y, Beppu A, Kohno T, Morishita S, Gomi H, Nagae M, Hattori M and Takagi J. (2011) Functional importance of covalent homodimer of reelin linked via its central region. **J. Biol. Chem.** 286, 35247-35256.
2. Kitago Y, Watanabe N, and Tanaka I. (2010) Semi-automated protein crystal mounting device for the sulfur single-wavelength anomalous diffraction method. **J. Appl. Cryst.** 43, 341-346.
3. Ikuta Y, Karita S, Kitago Y, Watanabe N, and Hirata F. (2008) A Water Molecule Identified as a Substrate of Enzymatic Hydrolysis of Cellulose: A Statistical-Mechanics Study. **Chemical Physics Letters**. 465, 279-284.
4. Kitago Y, Karita S, Watanabe N, Kamiya M, Aizawa T, Sakka K, and Tanaka I. (2007) Crystal Structure of Cel44A, a Glycoside Hydrolase Family 44 Endoglucanase from *Clostridium thermocellum*. **J. Biol. Chem.** 282, 35703-35711.
5. Kitago Y, Watanabe N, and Tanaka I. (2005) Structure determination of a novel protein by sulfur SAD using chromium radiation in combination with a new crystal-mounting method. **Acta Cryst.** D61, 1013-1021.

【1-3 : 英文総説】

Yu Kitago, Shuichi Karita, Nobuhisa Watanabe, Kazuo Sakka, and Isao Tanaka. (2008) Molecular biochemistry of a xyloglucanase, Cel44A from *Clostridium thermocellum* unveiled by X-ray crystallography. MIE BIOFORUM 2008 Proceedings. 331-340.

【1-4 : 邦文総説】

1. 北郷 悠, 高木 淳一 : LDL 受容体ファミリーの構造と蛋白質間相互作用. The Lipid Vol.23(4), 56-62. 2012 年
2. 北郷 悠, 渡邊 信久, 田中 勲 : 解析部門 高難度蛋白質をターゲットとした放射光 X 線結晶構造解析技術の開発 非標識蛋白質構造解析のための結晶マウント法の開発. 蛋白質 核酸 酵素 54(12), 1490-1492 (2009 年 9 月号増刊)
3. 北郷 悠・渡邊 信久 : 長波長 X 線利用による天然型タンパク質の結晶構造解析. 蛋白質科学会アーカイブ(http://www.pssj.jp/archives/Protocol/Structure/sul_01/sul_01_01.html) 2008 年

【1-5 : 著書】

なし

【2 : 受賞歴】

なし

3-3 助教

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

1. Yu Kitago, Shuichi Karita, Nobuhisa Watanabe, Kazuo Sakka, and Isao Tanaka. Molecular biochemistry of a xyloglucanase, Cel44A from *Clostridium thermocellum* unveiled by X-ray crystallography. MIE BIOFORUM 2008, 4, Sep 2008, Mie, Japan

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

なし

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2010 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2009 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：0 件
2008 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：1 件
2007 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件

【4：新聞報道】

なし

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

なし

それ以外の助成金

なし

教育活動 –北郷 悠–

【7-1：現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）
修士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）
学部生：0 名（うち外国人留学生 0 名）
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2：2013 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

2013 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 1 名）
2012 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3：2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：1 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 5 名
2012 年度 2 名

3-3 助教

【8：担当授業】

なし

【9：学外での教育活動】

なし

社会貢献 –北郷 悠–

【10-1：論文査読】

Acta Crystallographica Section F

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本蛋白質科学会、日本結晶学会

【11-2：学会の役員、委員】

なし

【12：科研の審査委員など】

なし

【13：データベース等の運営】

なし

【14-01：国際会議】

なし

【14-2：国内会議】

なし

学内、所内活動 –北郷 悠–

【15：学内、所内委員など】

なし

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-5 木村 博信

職位：助教

所属：蛋白質研究所・蛋白質化学研究部門・エピジェネティクス研究室

【研究課題】 DNA メチル化パターン形成機構の解明

【研究内容】

脊椎動物ゲノムにおいて CpG 配列のシトシン残基は DNA メチル化酵素 (Dnmt) によってメチル化修飾を受ける。DNA のメチル化は遺伝子発現抑制やゲノムの安定性に重要な役割を担っている。近年、次世代シーケンサーを用いた網羅的な解析により、様々な組織や細胞におけるゲノム全体の DNA メチル化状態が明らかになってきている。しかしながら、Dnmt が何を目印にして、どのように DNA メチル化模様を形成しているのかは不明である。初期の胚発生において新規 DNA メチル化酵素 Dnmt3a および Dnmt3b がメチル化模様の形成に働いている。これら新規メチル化酵素はシトシン・グアニンと続く CpG 配列のシトシンの 5 位にメチル化を導入する活性を持っているが、その近傍の配列には目立った特長が無いため、相互作用因子やターゲット領域のクロマチン構造によって目的の配列にリクルートされることが示唆されている。マウス着床前胚から樹立された胚性幹 (ES) 細胞を用いて、DNA メチル化パターン形成機構を明らかにすることを目指している。

【2012-2013 年度の成果】

1. Dnmt3a2 と Trim28 の相互作用様式

これまでに Dnmt3a2 と相互作用する因子として Trim28 を同定した。Trim28 はヘテロクロマチンタンパク質 HP1 やヒストン H3K9 メチル化酵素 ESET と複合体を形成し、インプリンティング遺伝子 *MEST* のヒストン H3K9 のメチル化および DNA のメチル化パターン形成に関与することが報告されている。今年度は、リコンビナント蛋白質を用いて、Dnmt3a2 が Trim28 を介してクロマチン結合蛋白質と複合体を形成することを明らかにした。さらに、この複合体の形成が再構成ヌクレオソームに対する Dnmt3a2 の DNA メチル化活性を促進することを明らかにした。

2. マウス ES 細胞における 5-ヒドロキシメチルシトシンの産生

生体内において、5-メチルシトシンのメチル基がヒドロキシ化した 5-ヒドロキシメチルシトシンがゲノム上に存在することが明らかになっている。この 5-ヒドロキシメチルシトシンは脱メチル化機構に関与している可能性が示唆されている。今年度は、5-ヒドロキシメチルシトシンの産生と Dnmt の関係を調べた。その結果、マウス ES 細胞では、Tet により 5-ヒドロキシメチルシトシンに変換される 5-メチルシトシンは主に Dnmt3a および Dnmt3b によって供給されていることを明らかにした。また、細胞周期依存的に 5-ヒドロキシメチルシトシンの産生と消去が起こっていることを見いだした。

3. ヒト神経前駆細胞における 5-ヒドロキシメチルシトシンの分布

ヒト ES 細胞より分化したヒト神経前駆細胞における 5-ヒドロキシメチルシトシンと 5-メチルシトシンの分布についてヒトプロモーターマイクロアレイを用いて解析した。その結果、5-ヒドロキシメチルシトシンが存在するプロモーター領域の約半数に 5-メチルシトシンも存在していた。更に、両方の修飾が存在するプロモーター領域について調べたところ、5-ヒドロキシメチルシトシンと 5-メチルシトシンのピークが必ずしも重ならない領域が存在していることを見いだした。

【今後の展望と自己評価】

Dnmt3a と相互作用しているタンパク質は報告されているが、結合タンパク質により再構成ヌクレオソームに対する Dnmt3a2 の DNA メチル化活性が促進するという報告はない。今回、リコンビナントタンパク質と再構成ヌクレオソームを用いた実験により Trim28 を介して Dnmt3a2 の DNA メチル化活性が促進することを明らかにしたことは、Dnmt3a/3a2 の DNA メチル化パターン形成機構を考える上でインパクトがあると考えられる。

5-メチルシトシンのヒドロキシ化は脱メチル化機構に関与することが示唆されている。私は、DNA メチル化機構と脱メチル化機構が協調して DNA メチル化パターンの形成に働いていると考えている。今年度にご得られた結果を元にして、5-ヒドロキシメチルシトシンの制御機構を明らかにすることで DNA メチル化パターン形成機構の解明に迫りたい。

【1：論文】

【1-1：英文論文】

1. Suetake, I., Mishima, Y., Kimura, H., Lee, Y.-H., Goto, Y., Takeshima, H., Ikegami, T., Tajima, S. Characterization of DNA-binding activity in the N-terminal domain of the DNA methyltransferase Dnmt3a. *Biochem J.*, 437, 141-148, 2011.
2. Suzuki K., Oneyama C., Kimura H., Tajima S. and Okada M. Down-regulation of the Tumor Suppressor C-terminal Src Kinase (Csk)-binding Protein (Cbp)/PAG1 Is Mediated by Epigenetic Histone Modifications via the Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK)/Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Pathway. *J. Biol. Chem.*, 286, 15698-15706, 2011.

【1-2：代表的な論文】

1. Kimura H., Tada M., Nakatsuji N. and Tada T. Histone code modifications on pluripotent nuclei of reprogrammed somatic cells. *Mol. Cell. Biol.*, 24 (13), 5710-5720, 2004.
2. Kimura H., Tada M., Hatano S., Yamazaki M., Nakatsuji N. and Tada T. Chromatin reprogramming of male somatic cell-derived Xist and Tsix in ES hybrid cells. *Cytogenet. Genome Res.*, 99 (1-4), 106-114, 2001.
3. Kimura H., Suetake I. and Tajima S. Exogenous expression of mouse Dnmt3 induces apoptosis in *Xenopus* early embryos. *J. Biochem.*, 131, 933-941, 2002.
4. Kimura H., Suetake I. and Tajima S. *Xenopus* maintenance-type DNA methyltransferase is accumulated and translocated into germinal vesicles of oocytes. *J. Biochem.*, 125, 1175-1182, 1999.
5. Kimura H., Ishihara G. and Tajima S. Isolation and expression of a *Xenopus laevis* DNA methyltransferase cDNA. *J. Biochem.*, 120, 1182-1189, 1996.

【1-3：英文総説】(過去5年間2008-2013年、表記は同じ)

【1-4：和文総説等】(過去5年間2008-2013年、表記は同じ)

1. 田嶋正二、末武勲、木村博信、脊椎動物におけるDNAのメチル化修飾とその制御、酵素工学ニュース(Enzyme Engineering News)、58、6-14(2007)、酵素工学研究会

【1-5：著書等】

1. 木村博信、田嶋正二 「アセチル化・メチル化」、タンパク質実験ノート・下 タンパク質を調べよう(機能解析編)；岡田雅人、三木裕明、宮崎香 編集、p.181-188、(2011)、羊土社

【2：受賞歴】(年度の指定はなし)

【招待講演】(過去5年間08-13年)

【3-1：講演-国際学会，外国でのセミナー】

【3-2：講演-国内の学会，シンポ、WSなど】

【3-2a：海外、国内の学会等(セミナーも含む)】自身のポスター発表

1. 木村博信、大谷淳二、川上徹、ジャファル・シャリフ、古関明彦、白川昌宏、末武勲、田嶋正二：マウスES細胞におけるヒドロキシメチルシトシンの産生と消去：第7回日本エピジェネティクス研究会年会，2013，奈良
2. 木村博信、田嶋正二. 新規DNAメチル化酵素Dnmt3a2と相互作用する蛋白質の同定 新学術領域研究「生命素子による転写と代謝のクロストーク制御」ワークショップ 茨城県 2012.7.2-4

3-3 助教

3. 木村博信、末武勲、田嶋正二. De novo 型 DNA メチル化酵素 Dnmt3a2 とコリプレッサータンパク質 Trim28 の結合様式の検討 第 5 回日本エピジェネティクス研究会年会 熊本県 2011.5.19-20
4. 木村博信、古澤実菜、田嶋正二. マウス ES 細胞において Dnmt3a2 と相互作用する因子の同定 第 3 回日本エピジェネティクス研究会年会 東京都 2009.5.22-23

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度：国内口頭 0、国内ポスター 3、国外口頭発表 0、国外ポスター 0
2012 年度：国内口頭 0、国内ポスター 1、国外口頭発表 0、国外ポスター 0
2011 年度：国内口頭 0、国内ポスター 0、国外口頭発表 0、国外ポスター 0
2010 年度：国内口頭 1、国内ポスター 0、国外口頭発表 1、国外ポスター 0
2009 年度：国内口頭 0、国内ポスター 1、国外口頭発表 0、国外ポスター 0
2008 年度：国内口頭 0、国内ポスター 1、国外口頭発表 0、国外ポスター 0
2007 年度：国内口頭 0、国内ポスター 0、国外口頭発表 0、国外ポスター 0

【4：新聞報道等】（過去 5 年間 2008-2013 年、新聞名、日時）

【5：特許】

【6：取得研究費】

科研費

1. 挑戦的萌芽研究：「転写伸長機構を介した DNA メチル化機構の解明」、代表、平成 25 年度～27 年度
2. 挑戦的萌芽研究：「メチル化模様を保持した DNA 増幅技術の開発に関する研究」、分担、平成 24 年度～25 年度

それ以外の助成金

1. 金子・成田研究奨励金：「DNA メチルトランスフェラーゼを中心とした複合体による DNA メチル化模様形成機構に関する研究」（2009 年 10 月-2010 年 3 月）

教育活動 -木村 博信-

【7-1：現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：1 名（うち外国人留学生 1 名）
修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
学部 4 年：1 名（うち外国人留学生 0 名）
研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2013 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 2 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）
2012 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：7 名（うち外国人留学生 2 名）
2011 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：7 名（うち外国人留学生 2 名）
2010 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 2 名）
2009 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3：2012 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2012 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

3-3 助教

2012 年度 0 名
2011 年度 0 名
2010 年度 0 名
2009 年度 0 名
2008 年度 0 名
2007 年度 0 名

【8：担当授業】

共通教育：自然科学実験 2 生物（分担 09-）

学部：生物学実験 I（分担 11-）

大学院：エピジェネティクス学半期セミナー、エピジェネティクス学特別セミナー

【9：学外での教育活動(出張講義など)】

社会貢献 -木村 博信-

【10-1：論文査読】

なし

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本分子生物学会

【11-2：学会の役員、委員】

なし

【12：科研等の審査委員】

なし

【13：データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

【14：会議の運営】

【14-1：国際会議】

なし

【14-2：国内会議】

なし

学内、所内活動 -木村 博信-

【15：学内、所内委員など】

安全衛生委員（08 年-）、動物委員（11 年-）

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-6 佐藤 毅

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 蛋白質有機化学研究室
理学研究科・化学専攻, 生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 膜タンパク質の機能構造解析

【研究内容】

生体膜中において、膜タンパク質はどのような構造で存在し、その形を変えることによって機能するのか、受容体型チロシンキナーゼの機能発現と膜タンパク質の膜貫通配列におけるプロセッシング(regulated intramembrane proteolysis:RIP)に注目して、それらの分子メカニズムの解明を目指した研究を行っている。合成化学的手法、または分子生物学的手法、さらにはそれらを組み合わせた半合成によって、研究対象とする膜タンパク質を調製し、その脂質二重膜中における構造解析を、特にその膜貫通-膜近傍部位に焦点を当て、固体 NMR や蛍光測定を中心とした分光学的手法で行っている。

【2012-2013 年度の成果】

本年度は、主に受容体型チロシンキナーゼに関する研究を行った。

- (1) 受容体型チロシンキナーゼの膜貫通-膜近傍部位の構造機能解析：1 回膜貫通型受容体である受容体型チロシンキナーゼの活性化機構における膜貫通部位と膜近傍部位の機能を明らかにすべく解析を行っている。研究対象としている EGF 受容体ファミリーに属する ErbB2 と繊維芽細胞増殖因子受容体 3(FGFR3)には、それぞれ膜貫通部位に常時活性型変異が見出されている。そのような変異が膜貫通-膜近傍部位の脂質二重膜中における構造に与える影響に関して、固体 NMR および蛍光測定によって解析を行ってきた。ErbB2 の野生型と常時活性型の配列に関して、以下の構造的知見を得た：1)膜貫通部位に関しては、両配列は同じ膜貫通ヘリックス側面を介して会合するが、常時活性型配列の方が強く会合している；2) 細胞質内膜近傍部位に関しては、両配列ともにランダムな構造を有しているが、野生型では脂質二重膜に結合し、常時活性型配列では、膜からは解離している。さらに野生型膜貫通配列の N 末端にコイルドコイルを形成するヘリカルな配列を導入し、膜貫通配列との結合部位を移動させることによって膜貫通部位の配向を変化させる実験から、細胞質内膜近傍部位の膜からの解離は、二量体を形成する膜貫通部位の相対的配向に依存することがわかった。これらの結果は *Proc.Natl.Acad.SciUSA* に掲載した。

FGFR3 に関しても、細胞質内膜近傍部は野生型配列では脂質二重膜に結合し、膜貫通部位に常時活性型変異を導入した配列では膜から解離することがわかった。さらに、FGFR3 に関して、細胞質内膜近傍部位の膜からの解離を誘起する変異導入による膜貫通部位における構造変化の解析を行った。現在においても実験は継続中であるが、膜近傍部位の膜からの解離は膜貫通部位の脂質二重膜に対する配向に依存するという結果を得ている。

- (2) 「半合成受容体」を用いるリガンド結合に伴った膜貫通-膜近傍部位の構造変化の解析：(1) の実験における膜貫通-膜近傍部位の構造解析に対する第 2 段階としての位置づけである。分子生物学的に調製した細胞外領域と合成化学的に調製した膜貫通-膜近傍部位をライゲーシオンによって縮合し、そのようなタンパク質断片を用いて、細胞外領域におけるリガンド結合に伴った膜貫通-膜近傍部位の構造変化を目指すものである。FGFR3 を最初の研究対象として、合成化学的に調製する膜貫通-膜近傍部位には、固体 NMR による解析を想定して特異的に安定同位体標識を導入する。2012-2013 年度は、大腸菌発現系を用いることによって、ライゲーシオンに必要なチオエステルを有する細胞外領域断片の調製を終え、低収率ながらも細胞外領域と膜貫通-細胞質内膜近傍部位の縮合に成功した。

【今後の展望と自己評価】

受容体型チロシンキナーゼ、特に ErbB (EGF 受容体ファミリー) は、がんとの関連から非常に多くの研究がなされてきた。構造生物学的研究においては、細胞外と細胞質内領域に関しては結晶構造が複数報告されており、本研究分野における重要課題はリガンド結合に始まる細胞外領域の構造変化が、どのようにして膜貫

3-3 助教

通-膜近傍部位を介して細胞質内領域における機能発現となるのか、その連動性を明らかにすることである。自らの研究では、その膜貫通-細胞質内膜近傍部位に関して野生型と常時活性型配列の構造比較解析を行ってきた。そこで得られた結果とこれまでの生化学的、構造生物学的研究結果とを合わせることによって、ErbB受容体の活性化における膜貫通-細胞質内膜近傍部位の構造変化に関するモデルの提唱に至っている。すなわち、細胞外領域におけるリガンド結合に伴い、二量体を形成している受容体の膜貫通部位において、その会合様式に変化が生じ、それと連動して形質膜 inner leaflet に結合していた細胞質内膜近傍部位は膜から解離する可能性を示した。国外の他グループも全く異なる手法を用いることによって同様のモデルの提唱に至っており、このモデルは当該研究分野において、新たな展開を与えるものであると考えている。

合成化学的にも調製が困難である膜貫通配列を含んだペプチドの効率的調製条件を見出し、部位特異的標識した試料をルーチンに生産できることになり、自ら固体 NMR 等による構造解析が可能となった結果、従来の構造生物学的研究手法ではみることが困難であった部位に関して、新たな知見を見出すことに成功していると考えている。一方で、このような合成膜貫通ペプチドの構造解析研究に関しては、常に、その生物学的関連性(biological relevance)が問題となる。つまり、そこで得られる情報は合成ペプチドの脂質二重膜中での物性であり、そこから如何に膜上における biology の分子機構を語ることが可能か、そのような疑問が存在する。これまでの構造解析手法が通用しない研究対象に対し、この biological relevance の問題をも考慮しつつ、新たな研究手法に関して熟慮した結果が半合成膜タンパク質を用いた再構成系を用いた研究である。ここでは、ペプチド・タンパク質化学の技術を駆使し、観たいところが観える（部位特異的標識を施した）膜タンパク質試料を半合成し、その機能を脂質二重膜上において構築、その分子メカニズムの解析を行っていく。研究対象はこれまで通り、受容体型チロシンキナーゼの機能発現機構、RIP の分子メカニズムを中心とし、最終的にはそれらの事象を制御する、すなわち、がんやアルツハイマー病治療薬の開発へと発展し得る分子の創製にも挑戦すべく研究を行っていく。

研究活動 -佐藤 毅-

【論文】 (過去 5 年間 08-13 年)

【1-1:英文論文】

- 1) Chihiro Matsushita, Hiroko Tamagaki, Yudai Miyazawa, Saburo Aimoto, Steven O. Smith and Takeshi Sato. Transmembrane helix orientation influences membrane binding of the intracellular juxtamembrane domain in Neu receptor peptides. **Proc.Natl.Acad.Sci.USA**, 110,1646-1651 (2013)
- 2) Jean-Philippe Defour, Miki Itaya, Vitalina Gryshkova, Ian C. Brett, Christian Pecquet, Takeshi Sato, Steven O. Smith and Stefan N. Constantinescu. A Tryptophan at the Transmembrane-Cytosolic Junction Modulates Thrombopoietin Receptor Dimerization and Activation. **Proc.Natl.Acad.Sci.USA** , 110, 2540-2545 (2013)
- 3) Todokoro, Y., Kobayashi, M., Sato, T., Kawakami,T., Yumen, I., Aimoto, S., Fujiwara, T., Akutsu, H. Structure analysis of membrane-reconstituted subunit c-ring of E. coli H(+)-ATP synthase by solid-state NMR. **J.Biomol.NMR**, 48, 1-11,2010
- 4) Mahiuddin Ahmed, Judianne Davi, Darryl Aucoin, Takeshi Sato, Shivani Ahuja, Saburo Aimoto, James I. Elliott, William E. Van Nostrand and Steven O. Smith Structural conversion of neuro toxic amyloid- β (1-42) oligomers to fibrils. **Nat. Struct. Mol.Biol.** 17, 561-568, 2010.
- 5) Ken'ichiro Nakamura, Tomoki Kanao, Tomoya Uesugi, Toshiaki Hara, Takeshi Sato, Toru Kawakami and Saburo Aimoto Synthesis of peptide thioesters via an N-S acyl shift reaction under mild acidic conditions on an N-4,5-dimethoxy-2-mercaptobenzyl auxiliary group. **J. Pept. Sci.** 15, 731-737, 2009
- 6) Hara T., Tainosho A., Nakamura K., Sato T., Kawakami T. and Aimoto S. Peptide purification by affinity chromatography based on α -ketoacyl group chemistry **J. Pept. Sci.** 15, 369-376. 2009.
- 7) Takeshi Sato, Tzu-chun Tang, Gabriella Reubins, Jeffrey Z. Fei, Taiki Fujimoto, Pascal Kienlen-Campard, Stefan N. Constantinescu, Jean-Noel Octave, Saburo Aimoto and Steven O. Smith. A Helix-to-Coil Transition at the ϵ -Cut Site in the Transmembrane Dimer of the Amyloid Precursor Protein is Required for Proteolysis. **Proc.Natl.Acad.Sci.USA** , 106, 1421-1426. 2009

3-3 助教

- 8) Darryl Aucoin, Devin Camenares, Xin Zhao, Jay Jung, Takeshi Sato and Steven O. Smith, High resolution ¹H MAS RFDR NMR of biological membranes *J. Mag.Reson.*, 197, 77-86, 2009
- 9) Kienlen-Campard, B. Tasiaux, J. Van Hees, M. Li, S. Huysseune, T. Sato, J. Z. Fei, S. Aimoto, P. J. Courtoy, S. O. Smith, S. N. Constantinescu, and J. N. Octave, Amyloidogenic processing but not acid production requires a precisely oriented APP dimer assembled by transmembrane GXXXG motif. *J. Biol Chem.*, 283, 7733-7744, 2008

【1-2:代表的な論文】

- 1) Takeshi Sato, Payal Pallavi, Urszula Golebiewska, Stuart McLaughlin and Steven O. Smith. Structure of the membrane reconstituted transmembrane-juxtamembrane peptide EGFR(622-660) and its interaction with Ca²⁺/calmodulin. *Biochemistry*, 45, 12704-12714, 2006
- 2) Wenyi Zhang, Takeshi Sato and Steven O. Smith. NMR spectroscopy of basic/aromatic amino acid clusters in membrane proteins. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 48, 183-199, 2006
- 3) Takeshi Sato, Pascal Kienlen-Campard, Mahiuddin Ahmed, Wei Liu, Huilin Li, James I. Elliott, Saburo Aimoto, Stefan N. Constantinescu, Jean-Noel Octave and Steven O. Smith. Inhibitors of amyloid toxicity based on β -sheet packing of A β 40 and A β 42. *Biochemistry*, 45, 5503-5516, 2006
- 4) Iris A. Mastrangelo, Mahiuddin Ahmed, Takeshi Sato, Wei Liu, Chengpu Wang, Paul Hough and Steven O. Smith. High-resolution Atomic Force Microscopy of Soluble A β 42 Oligomers. *J.Mol.Biol.* 358, 106-119, 2006
- 5) Judith Staerk, Catherine Lacout, Takeshi Sato, Steven O. Smith, William Vainchenker, and Stefan N. Constantinescu. An Amphipathic Motif at the Transmembrane-Cytoplasmic Junction Prevents Autonomous Activation of the Thrombopoietin Receptor. *Blood*, 107, 1864-1871, 2006
- 6) Takeshi Sato, Yasuhiro Saito and Saburo Aimoto. Synthesis of the C-terminal Region of Opioid Receptor Like 1 in an SDS Micelle by the Native Chemical Ligation: Effect of Thiol Additive and SDS Concentration on Ligation Efficiency. *J.Peptide Sci.* 11, 410-416, 2005
- 7) Takeshi Sato and Saburo Aimoto. Use of thiosulfonate for the protection of thiol groups in peptide ligation by the thioester method. *Tetrahedron Letters*, 44, 8085-8087, 2003
- 8) Takeshi Sato, Toru Kawakami, Kenichi Akaji, Hiroki Konishi, Koji Mochizuki, Toshimichi Fujiwara, Hideo Akutsu and Saburo Aimoto. Synthesis of a membrane protein with two transmembrane regions. *J.Peptide Sci.*, 8, 172-180. 2002.

【1-3:英文総説】(過去5年間 08-13年)

なし

【1-4:邦文総説】(過去5年間 08-13年)

1. 佐藤 毅, 相本三郎. 生体膜に存在する受容体活性化機構の解明～ペプチド化学によるアプローチ～, 膜(MEMBRANE) 34(3), 110-116, 2009.
2. 佐藤 毅, 相本三郎, 固体 NMR を用いた膜貫通ペプチドの脂質二重膜中における構造解析. 生化学第82巻 498-504, 2010

【1-5:著書】(過去5年間 08-13年)

なし

【2:受賞歴】

2013年 大阪大学総長奨励賞

2011年度 日本ペプチド学会奨励賞

【招待講演】(過去5年間 08-13年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Hiroko Tamagaki, Ritsuko Yamaguchi and Takeshi Sato, Structural Characterization of the Transmembrane-Intracellular Juxtamembrane Region of FGFR3 and its Implication in the Activation Mechanism; Asia Pacific International Peptide Symposium, 2013, Osaka
2. Takeshi Sato, Structural change in the transmembrane-juxtamembrane region of receptor tyrosine kinase for its activation; Membrane Protein Folding organized by the Biophysical Society (US) and the Korean Institute for Advanced Study; Seoul, South Korea, May 2013; 主催者: James Bowie (UCLA), Karen Fleming (John Hopkins), Jooyoung Lee (KIAS), Sanguk Kim (POSTECH)
3. Takeshi Sato, Structural biology on membrane protein using synthetic transmembrane peptides; 4th Indian Peptide

3-3 助教

Symposium, Kolkata, India, February 2013; 主催者 Gautam Basu (Bose Institute)

4. Takeshi Sato, Structure of the transmembrane-juxtamembrane region of the amyloid precursor protein; Pacificchem Honolulu, Hawaii, USA, 2010
5. Takeshi Sato, Ritsuko Yamaguchi, Hiroko Tamagaki, Steven O. Smith and Saburo Aimoto; Solid state NMR study on the dimer structure of the transmembrane region of amyloid precursor protein, 5th International Peptide Symposium, Kyoto Japan, 2010.
6. Takeshi Sato, Steven O. Smith and Saburo Aimoto. Structure of the transmembrane-juxtamembrane region of the amyloid precursor protein: Implication for proteolysis at the ϵ -cut site. Life Science against Intractable Diseases, The joint Symposium of the 4th International Symposium of Institutes Network and Osaka University Global COE Symposium, Hotel Hankyu Expo Park, Jan,31-Feb. 1,2009

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ, WS など】

1. 松下千紘, 玉垣裕子, 相本三郎, Steven O. Smith, 佐藤 毅, EGF 受容体ファミリーの活性化機構における膜貫通-細胞質内膜近傍部位の機能の解析, 第 86 回日本生化学会, 横浜市, 2013 年
2. Takeshi Sato, Research on the function of membrane proteins based on the peptide chemistry; Lecture for the young investigator's award, Japanese Peptide Symposium, Sapporo, 2011; 学会主催者: 坂口和靖 (北海道大学)
3. Takeshi Sato, Structural study on the transmembrane region of amyloid precursor protein using solid state NMR; 大阪大学蛋白質研究所セミナー The New Trend of Peptide Science in Asia and Oceania ペプチド科学 -アジア・オセアニアの新潮流-, 大阪大学蛋白質研究所, 2010. シンポジウム主催者: 相本三郎 (大阪大学)
4. 佐藤 毅, アミロイド β 前駆体蛋白質膜貫通-細胞質内膜近傍部位の構造解析, 蛋白研セミナー: 膜たんぱく質の機能発現メカニズムの解明に向けて-細胞膜上での事象の解析-, 大阪大学蛋白質研究所, 2009 年
5. 佐藤 毅, 玉垣裕子, Steven O. Smith, 相本三郎, アミロイド β 前駆体蛋白質の膜貫通-膜近傍部位の構造解析, 第 82 回日本生化学会, 神戸市, 2009 年
6. 佐藤 毅, 膜蛋白質における膜貫通-膜近傍部位の機能構造解析. よこはま NMR 構造生物学研究会第 36 回ワークショップ「生体系固体 NMR の基礎から応用への展開」, 日時: 2009 年 3 月 11 日 (水) 10 時~17 時, 場所: 理化学研究所横浜研究所 交流棟ホール (横浜市鶴見区末広町)
7. Takeshi Sato, Tzu-chun Tang, Gabriella Reubins, Jeffrey Z. Fei, Taiki Fujimoto, Hiroko Tamagaki, Pascal Kienlen-Campard, Stefan N. Constantinescu, Jean-Noel Octave, Steven O. Smith and Saburo Aimoto. Structure of the Transmembrane - Juxtamembrane Region of Amyloid Precursor Protein. 第 45 回日本ペプチド討論会 2008 船堀, 2008 年
8. Takeshi Sato. Structure of transmembrane -juxtamembrane region of single transmembrane proteins. 7th OIB Symposium, 岡崎コンファレンスセンター, 2008 年
9. Takeshi Sato, Yusuke Furukawa, Chihiro Matsushita, Steven O. Smith and Saburo Aimoto. Structure of the transmembrane and juxtamembrane region of Neu and FGFR3; 第 30 回日本分子生物学会/第 80 回日本生化学会 合同大会, 横浜 2007 年.
10. 佐藤 毅, EGF 受容体における膜貫通・細胞質内膜近傍部位の構造解析, 蛋白研セミナー: ケミカルバイオロジーの進展と生命科学研究の新たな展開, 大阪大学蛋白質研究所, 2006 年
11. 佐藤 毅, 相本三郎, Stuart McLaughlin, Steven O. Smith. Structure at the transmembrane boundary of EGFR(622-660) and interaction with Ca^{2+} /Calmodulin. 膜シンポジウム 2006 京大会館, 2006 年
12. Takeshi Sato Structure of the transmembrane and juxtamembrane regions of epidermal growth factor receptor. 京都大学ウイルス研究所創立 50 周年記念国際シンポジウム・第 2 回研究所ネットワーク国際シンポジウム 合同シンポジウム 京都大学 2006 年

【3-3: その他の発表 (共同研究者の口頭発表, ポスター発表)】

2013 年度 口頭発表件数: 2 件, ポスター発表件数: 2 件
2012 年度 口頭発表件数: 0 件, ポスター発表件数: 4 件
2011 年度 口頭発表件数: 2 件, ポスター発表件数: 2 件
2010 年度 口頭発表件数: 0 件, ポスター発表件数: 0 件
2009 年度 口頭発表件数: 0 件, ポスター発表件数: 9 件
2008 年度 口頭発表件数: 3 件, ポスター発表件数: 4 件

【4: 新聞報道】

なし

3-3 助教

【5:特許】

なし

【6:研究費】

科研費

若手研究(A)「受容体型チロシンキナーゼの半合成と構造機能解析」,代表,平成24~27年度

若手研究(B)「受容体型チロシンキナーゼ活性制御機構における膜貫通部位・膜近傍部位の機能解析」,代表,平成19~20年度

その他

1. 住友財団研究助成金,「1回膜貫通型受容体活性化機構の解明に向けた膜貫通-膜近傍部位の構造解析」,代表,2012-2013年度
2. 内藤記念科学奨励金,「受容体型チロシンキナーゼ活性化メカニズムにおける膜貫通-膜近傍部位の機能構造解析」,代表,平成22~23年度.
3. 特定領域研究「生命秩序の膜インターフェイスを制御するソフトな分子間相互作用」,計画研究「ライゲーシオンケミストリーの展開に基づく膜蛋白質合成法の開発」,分担,平成15年~20年
4. Agency: National Institutes of Health (NIH)
Grant Number: R01 GM 46732-14 (Smith)
Title "Structure-function studies of single transmembrane helix receptors."
Dates 7/1/08 - 6/30/12
PI: Steven O. Smith; 分担
5. 金子・成田研究奨励金(財団法人蛋白質奨励会)「発がん性 Neu 受容体膜貫通—細胞質内膜近傍部位の構造・機能解析」,代表,平成20年度

教育活動 -佐藤 毅-

【7-1:現在指導している学生数 (13年度)】

博士課程:2名(うち外国人留学生1名)

修士課程:0名(うち外国人留学生0名)

【7-2:2012年度および過去5年間の在籍学生数】

2012年度 博士課程:2名(うち外国人留学生1名),修士課程:0名

2011年度 博士課程:4名(うち外国人留学生1名),修士課程:1名

2010年度 博士課程:4名(うち外国人留学生1名),修士課程:3名

2009年度 博士課程:3名(うち外国人留学生1名),修士課程:4名

2008年度 博士課程:3名(うち外国人留学生1名),修士課程:11名

【7-3:2013年度および過去5年間の学位取得者数】

博士号:1名

【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

2013年度 0名

2012年度 0名

2011年度 0名

2010年度 0名

2009年度 0名

【8:担当授業】

学部(共通教育)分子化学B(分担;2010~)

大学院:生物科学特論(分担;2010~);蛋白質分子化学(分担;2012~)

3-3 助教

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

近畿大学理工学部：生命工学英語（2013年度）

神戸薬科大学大学院：薬品物理化学分野特論（2010年）

社会貢献 -佐藤 毅-

【10-1:論文査読】

J. Biochem., Bull. Chem. Soc. JPN, J. Pept. Sci., Bioorganic & Medicinal Chemistry

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本生化学会, 日本ペプチド学会, 日本蛋白質科学会, 日本核磁気共鳴学会

【11-2:学会の役員, 委員】

なし

【12:科研等の審査委員】

なし

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数, 登録件数）

なし

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議主催】

大阪大学蛋白質研究所セミナー「膜蛋白質の機能発現メカニズムに向けて-細胞膜上での事象の解析-, 世話人, 大阪, 2009年9月24-25日

学内, 所内活動 -佐藤 毅-

【15:学内, 所内委員など】

図書委員

【16:その他, 特筆すべき活動】

3-3 助教

3-3-7 佐貫 理佳子

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門 分子発生学研究室

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 中枢神経系の発生と機能メカニズムの解明

【研究内容】

網膜色素変性症は5千人に一人の割合で発症する進行性の失明疾患である。近年、再生医学領域において、杆体視細胞の分化誘導が行われている。しかし、実際の治療に向けては純度が高く効率的な杆体視細胞の誘導法の開発と、さらには視力と色覚を担う網膜錐体細胞の生成の実現が課題として残っており、実用には遠いとされている。アデノ随伴ウイルスは(AAV)はパルボウイルス科に属する約4.7kbの一本鎖DNAウイルスであり、現在までに病原性は知られておらず、それゆえに非常に弱い免疫反応しか引き起こさない。そこで、本研究ではAAVによる遺伝子治療効果についてヒト遺伝性網膜色素変性症モデルマウスを用いて検討した。

【2012-2013年度の成果】

AAVはキャプシドで覆われており、このキャプシド蛋白質を決定する血清型の種類によって感染細胞種が異なる。本研究ではまず、網膜視細胞への感染に有効な血清型を同定した。神経細胞への感染が期待できる血清型7種類を用いて、網膜細胞への感染傾向を調べた結果、血清型5が網膜視細胞に高効率に感染することが明らかとなった。

Crx (Cone-rod homeobox)は網膜視細胞の分化と成熟をつかさどる転写因子である。Crx欠損マウスはヒト遺伝性網膜色素変性症のモデルマウスとなる。遺伝性網膜疾患へのAAVによる遺伝子治療効果を検討するために、Crxを発現するAAV5をCrx欠損マウスの網膜下に注入し、Crx遺伝子を補った。その結果、網膜視細胞の脱落が抑えられ、Crx欠損マウスにおいて外節の形成が見られた。これらの細胞が生理学的に機能するか調べるために、網膜電位図を測定した。その結果、遺伝子治療を施したCrx欠損マウスにおいて、ERGによる応答が認められた。

【今後の展望と自己評価】

網膜色素変性症は治療法が確立されていない難病である。Crxは網膜視細胞の発生や機能に必要な遺伝子群を“オン”にする役割を持つ司令塔遺伝子である。Crx下流遺伝子の多くは他の遺伝性網膜変性症の原因遺伝子である。したがってCrx欠損状態は他の遺伝性網膜疾患よりも治療が難しい、重篤な網膜変性を導くことが知られている。本研究により、正常な発生を経ず機能不全に陥った網膜視細胞でも、遺伝子治療により改善できることが明らかとなった。本研究によって、Crxだけでなく他の原因遺伝子に起因する網膜変性疾患においても遺伝子治療が有効である可能性が示された。また同時に、網膜細胞種における各種AAVの感染パターンが明らかになったとで、網膜をモデルとした視神経組織の構築や機能に適切な血清型のAAVを用いることが可能となった。今後は再生治療との融合やさらなる遺伝子治療の効率化を目指すとともに、AAV技術を駆使した基礎研究への応用によって、網膜や脳の発生および細胞分化について明らかにしていきたい。

研究活動 -佐貫 理佳子-

【1：論文】

【1-1：英文論文】

1. Watanabe S., Sanuki R., Ueno S., Koyasu T., Hasegawa T., and Furukawa T. (2013) Tropisms of AAV for subretinal delivery to the neonatal mouse retina and its application for in vivo rescue of developmental photoreceptor disorders. **PLoS One**. 2013;8(1):e54146
2. Katoh K., Yamazaki R., Onishi A., Sanuki R., and Furukawa T. (2012) G9a histone methyltransferase activity in retinal progenitors is essential for proper differentiation and survival of mouse retinal cells. **J. Neurosci.** 5;32(49):17658-70
3. Muranishi Y., Terada K., Inoue T., Katoh K., Tsujii T., Sanuki R., Kurokawa D., Aizawa S., Tamaki Y., and Furukawa T. (2011) An essential role for RAX homeoprotein and NOTCH-HES signaling in Otx2 expression in embryonic retinal photoreceptor cell fate determination. **J. Neurosci.** 31(46):16792-807
4. Sanuki R., Onishi A., Koike C., Muramatsu R., Watanabe S., Muranishi Y., Irie S., Uneo S., Koyasu T., Matsui R., Chérasse Y., Urade Y., Watanabe D., Kondo M., Yamashita T., and Furukawa T. (2011) miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. **Nat. Neurosci.** 14(9):1125-34
5. Kondo M., Sanuki R., Ueno S., Nishizawa Y., Hashimoto N., Ohguro H., Yamamoto S., Machida S., Terasaki H., Adamus G., and Furukawa T. (2011) Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. **PLoS One**. 6(5):e19911
6. Nakamura M.*, Sanuki R.*, Yasuma TR., Onishi A., Nishiguchi KM., Koike C., Kadowaki M., Kondo M., Miyake Y., and Furukawa T. (2010) TRPM1 mutations are associated with the complete form of congenital stationary night blindness. **Mol. Vis.** 16:425-37
7. Sanuki R., Omori Y., Koike C., Sato S., and Furukawa T. (2010) Panky, a novel photoreceptor-specific ankyrin repeat protein, is a transcriptional cofactor that suppresses CRX-regulated photoreceptor genes. **FEBS Lett.** 584(4):753-8
8. Koike C., Obara T., Uriu Y., Numata T., Sanuki R., Miyata K., Koyasu T., Ueno S., Funabiki K., Tani A., Ueda H., Kondo M., Mori Y., Tachibana M., and Furukawa T. (2010) TRPM1 is a component of the retinal ON bipolar cell transduction channel in the mGluR6 cascade. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.** 107(1):332-7

【1-2：代表的な論文】

1. Sanuki R., Onishi A., Koike C., Muramatsu R., Watanabe S., Muranishi Y., Irie S., Uneo S., Koyasu T., Matsui R., Chérasse Y., Urade Y., Watanabe D., Kondo M., Yamashita T., Furukawa T. (2011) miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. **Nat. Neurosci.** 14(9):1125-34

【1-3：英文総説】

なし

【1-4：邦文総説】

1. 佐貫理佳子、古川貴久 中枢神経系特異的に発現するマイクロ RNA-124a は神経細胞成熟に必須である 実験医学 2012 年 1 月号 VOL. 30No. 1
2. 佐貫理佳子、古川貴久 中枢神経系に特異的に発現する miRNA-124a はニューロンの成熟に必須である 新着論文レビュー2011 年 10 月 13 日
3. 佐貫理佳子、古川貴久 網膜視細胞分化における DNA 結合ドメインの蛋白質間相互作用 生体の化学 2007 年 Sep-Oct 58(5):462-463

【1-5：著書】

Book chapter(英文)

1. Sanuki R., Furukawa T. Roles of let-7 family miRNAs in development and differentiation. MicroRNA let-7: Role in Human Diseases and Drug Discovery Nova Science Publishers, 2012 pp.125-144

3-3 助教

【2：受賞歴】

2011 年包括型脳科学研究推進支援ネットワーク夏のワークショップ、若手優秀発表賞

2011 年財団法人大阪バイオサイエンス研究所、研究奨励賞

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

なし

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. 網膜神経回路におけるシナプス位置制御による層構造形成メカニズム
Analysis of molecular mechanisms underlying layered neural network formation in the mouse retina
第 36 回日本分子生物学会年会、神戸、2013 年 12 月 3-6 日
2. miR-124a は神経細胞の成熟と維持に関与する
第 15 回日本 RNA 学会年会、愛媛県松山市、2013 年 7 月 24 日
3. 網膜シナプス層の位置決定の分子メカニズム
平成 25 年度 包括脳ネットワーク 夏のワークショップ、2013 年 8 月 29 日、名古屋
4. マイクロ RNA-124a の海馬神経細胞軸索形成と網膜錐体視細胞における機能
MicroRNA-124a regulates hippocampal axogenesis and retinal cone photoreceptor survival
第 35 回日本神経科学学会、名古屋、2012 年 9 月 19 日

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：2 件

2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件

2011 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件

2010 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件

2009 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件

2008 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件

【4：新聞報道】

1. 「網膜色素変性症遺伝子治療成功」、毎日新聞、2013 年 1 月 16 日
2. 「神経形成 遺伝物質が調節」、読売新聞、2011 年 8 月 22 日
3. 「微小 RNA が神経形成に関与」、日本経済新聞、2011 年 8 月 22 日
4. 「微小の RNA が神経形成に関与」、毎日新聞、2011 年 8 月 22 日
5. 「微小リボ核酸、神経形成に関与」、産経新聞、2011 年 8 月 22 日
6. 「マイクログ RNA、神経細胞に重要」、日刊工業新聞、2011 年 8 月 22 日
7. 「てんかん・自閉症 脳神経に微小 RNA が影響 世界初の解明」、京都新聞、2011 年 8 月 22 日

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科研費

1. 若手研究 (B) 「中枢神経系に高発現するマイクログ RNA-124a の機能解析」、代表、平成 24 年度～26 年度

それ以外の助成金

1. 公益財団法人加藤記念バイオサイエンス振興財団
マイクログ RNA 機能複合体の神経・精神疾患における機能的役割の解明、代表、平成 25 年度～26 年度
2. 財団法人大阪対がん協会
がん関連網膜症で産生される自己抗体の抗原の同定とがん診断への応用、代表、平成 25 年度

3-3 助教

教育活動 -佐貫 理佳子-

【7-1：現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）

修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）

学部生：1 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

2011 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

2010 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

2009 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

2008 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3：2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：1 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 1 名

2012 年度 0 名

2011 年度 0 名

2010 年度 0 名

2009 年度 0 名

2008 年度 0 名

【8：担当授業】

共通教育：自然科学実験 1、分担（2012-）

学部：生物学実験 1、分担（2012-）

大学院：生物科学特論 C7、分担（2013）

【9：学外での教育活動】

なし

社会貢献 -佐貫 理佳子-

【10-1：論文査読】

なし

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本生化学会、日本分子生物学会、日本神経科学学会、日本神経化学会、日本 RNA 学会

【11-2：学会の役員、委員】

なし

3-3 助教

【12：科研の審査委員など】

なし

【13：データベース等の運営】

なし

【14-01：国際会議】

なし

【14-2：国内会議】

なし

学内、所内活動 -佐貫 理佳子-

【15：学内、所内委員など】

動物実験委員（2013-）

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-8 鷹野 優

職位：助教

所属：蛋白質研究所 附属プロテオミクス総合研究センター 蛋白質情報科学研究系(~2011 年度)、
附属蛋白質解析先端研究センター 蛋白質情報科学研究室(2012 年度~)、理学研究科・生物科学専攻（兼任）、理学研究科・化学専攻（兼任）、生命機能研究科・生命理工学講座（兼任）

【研究課題】 蛋白質による活性中心の電子構造制御機構に関する理論的研究

【研究内容】

蛋白質等の生体分子は活性中心の電子構造をうまく制御することで酵素反応や神経伝達等の生命活動に重要な役割を果たしている。そのため活性中心の電子構造と生体分子の構造・機能との相互関係を明らかにすることは生命現象に関する理解を深めるだけでなく、新しい物質・薬剤設計に大きく寄与する。しかしながら生体分子、特に金属蛋白質は巨大であり複雑な電子構造を示すため、生体分子がいかにその金属活性中心の電子構造を制御しているのかは不明であった。そこで強相関係の研究で得られた知見をもとに、理論計算を用いて、金属活性中心と生体分子との相互作用の分子レベルでの解明を目指す。

【2012-2013 年度の成果】

これまでの研究から得た「蛋白質の機能発現では、活性中心の固有に持つ性質が蛋白質環境によって強められ、制御されている」という作業仮説の検証をすすめた。

シトクロム *c* 酸化酵素や亜酸化窒素還元酵素にみられる電子伝達に働く金属中心である電子伝達部位 Cu_A と軟体動物や甲殻類の血液に含まれる酸素運搬蛋白質であるヘモシアニンの機能を持つ人工蛋白質の理論設計のために銅活性中心の電子構造の理論解析を行う中で、X 線結晶構造から Cu_2S_2 コアの構造を調べたところ、銅-銅間距離が 2.34~2.59 Å、S-S 間距離が 3.76~4.24 Å と多様な分布を示していた。そこで本年度は、密度汎関数法を用いてその構造の多様性と電子構造の関係を調べた。 σ_u^* 状態と π_u 状態のエネルギー差およびイオン化ポテンシャルを計算したところ、銅-銅間距離依存性、S-S 間距離依存性が確認された。またこれらの依存性は軌道相関図を用いて説明できることがわかった。また σ_u^* 状態でのイオン化ポテンシャルに関しては、 π_u 状態のものに比べて変動が小さいことが明らかとなった。これは、 σ_u^* 状態が Cu_A 部位の分子構造の変化に対してロバストであることを示唆している。

RNaseHI は Mg^{2+} の存在下で DNA/RNA ハイブリッド二重鎖中の RNA 主鎖のリン酸ジエステル結合を分解する酵素である。その性質からセントラルドグマにおけるさまざまな生化学反応に関与している。活性中心における Mg^{2+} の数については未だ様々な議論が行われている。活性中心に一つまたは二つの Mg^{2+} をもつ二種類の RNaseHI 活性中心モデル錯体 (One-metal Model, Two-metal Model) を作成し、各モデルの加水分解反応経路を探索した。One-metal model のモデル化に関して検討の余地があるものの、One-metal model、Two-metal model とも二つの中間体を経る段階的な反応経路が観察された。Two-metal model の反応経路での活性化ギブスエネルギーは One-metal model のものより 10 kcal/mol 程度低くなった。これは、One-metal model では Mg^{2+} による求核剤水分子の活性化や配向調整が行われないためであると考えられる。

【今後の展望と自己評価】

金属蛋白質等の生体分子がいかにして活性中心の電子構造を制御しているかの理論的解明に着手している。これまで遷移金属蛋白質の構造ひずみや静電相互作用など、活性中心の電子構造への静的な影響について調べ、「活性中心の元来持つ性質を蛋白質が強めることで機能発現をしている」ということを明らかにしてきた。しかし、蛋白質の揺らぎなどの動的挙動がどのように遷移金属活性中心の電子構造に影響を与えているかについては未だに明らかにされていない。そこで、理論計算を用いて、金属蛋白質の動的挙動による金属活性中心の電子状態の制御機構の解明に取り組みたい。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Takano, Y., Kita, M., Nakamura, H. Quantum chemical study of conformational preferences in intermediates and transition states of the hydrolysis of dimethyl phosphate. **J. Phys. Conf. Ser.** 454, 012058, 2013.
2. Oda, A., Yamaotsu, N., Hirono, S., Takano, Y., Fukuyoshi, S., Nakagaki, R., Takahashi, O. Evaluations of the conformational search accuracy of CAMDAS using experimental three-dimensional structures of protein-ligand complexes. **J. Phys. Conf. Ser.** 454, 012028, 2013.
3. Takano, Y., Yamaguchi, K., Nakamura, H. Theoretical studies of effect of protein environment on electronic structures and chemical indices of the active site of oxygenated and deoxygenated hemerythrin. **Int. J. Quantum Chem.** 113, 497-503, 2013.
4. Takano, Y., Okuyama, O., Shigeta, Y., Nakamura, H. Density functional studies of the structural variety of the Cu₂S₂ core of the Cu_A site. **Int. J. Quantum Chem.** 112, 3756-3762, 2012.
5. Shiga, D., Funahashi, Y., Masuda, H., Kikuchi, A., Noda, M., Uchiyama, S., Fukui, K., Kanaori, K., Tajima, K., Takano, Y., Nakamura, H., Kamei, M., Tanaka, T. Creation of a binuclear purple copper site within a de novo coiled-coil protein. **Biochemistry** 51, 7901-7907, 2012.
6. Koizumi, K., Shigeta, Y., Okuyama, O., Nakamura, H., Takano, Y. Coordination effects on the electronic structure of the Cu_A site of cytochrome *c* oxidase. **Chem. Phys. Lett.** 531, 197-201, 2012.
7. Saito, T., Yamanaka, S., Kanda, K., Isobe, H., Takano, Y., Shigeta, Y., Umena, Y., Kawakami, K., Shen, J.-R., Kamiya, N., Okumura, M., Shoji, M., Yoshioka, Y., Yamaguchi, K. Possible Mechanisms of Water Splitting Reaction Based on Proton and Electron Release Pathways Revealed for CaMn₄O₅ Cluster of PSII Refined to 1.9 Å X-Ray Resolution. **Int. J. Quantum Chem.** 112, 253-276, 2012.
8. Takano, Y., Shigeta, Y., Okuyama, O., Nakamura, H. Electronic structures of the Cu₂S₂ core of the Cu_A site in cytochrome *c* oxidase and nitrous oxide reductase. **Int. J. Quantum Chem.** 112, 208-218, 2012.
9. Ikebe, J., Umezawa, K., Kamiya, N., Sugihara, T., Yonezawa, Y., Takano, Y., Nakamura, H., Higo, J. Theory for trivial trajectory parallelization of multicanonical molecular dynamics and application to a polypeptide in water. **J. Comput. Chem.** 32, 1286-1297, 2011.
10. Takano, Y., Yonezawa, Y., Fujita, Y., Kurisu, G., Nakamura, H. Electronic structures of the [4Fe-4S] cluster in dark-operative protochlorophyllide oxidoreductase (DPOR). **Chem. Phys. Lett.** 503, 296-300, 2011.
11. Koizumi, K., Shoji, M., Yamaguchi, K., Nakamura, H., Takano, Y. Theoretical studies on electronic structure and magnetic properties of mixed-valence uteroferrin active site. **Int. J. Quantum Chem.** 111, 702-710, 2011.
12. Shiga, D., Nakane, D., Inomata, T., Funahashi, Y., Masuda, H., Kikuchi, A., Oda, M., Noda, M., Uchiyama, S., Fukui, K., Kanaori, K., Tajima, K., Takano, Y., Nakamura, H., Tanaka, T. Creation of a type 1 blue copper site within a de novo coiled-coil protein scaffold. **J. Am. Chem. Soc.** 132, 18191-18198, 2010.
13. Takano, Y., Nakamura, H. Electronic structures of heme *a* of cytochrome *c* oxidase in the redox states -Roles of Propionate and Formyl Groups in Electron Transfer- **J. Comput. Chem.** 31, 954-962, 2010.
14. Takano, Y., Nakamura, H. Density functional study of roles of porphyrin ring in electronic structures of heme. **Int. J. Quantum Chem.** 109, 3583-3591, 2009.
15. Shiga, D., Nakane, D., Inomata, T., Masuda, H., Oda, M., Takano, Y., Nakamura, H., Mizuno, T., Tanaka, T. Design of the distorted coordination structure of Cu²⁺ in a *de novo* designed protein. **Biopolymers** 91, 907-916, 2009.
16. Takano, Y., Koizumi, K., Nakamura, H. Theoretical studies of the magnetic couplings and the chemical indices of the biomimetic models of oxyhemocyanin and oxytyrosinase. **Inorganica Chim Acta** 362, 4578-4584, 2009.
17. Rossen, A., Yonezawa, Y., Standley, D. M., Kikugawa, G., Takano, Y., Nakamura, H. Membrane attachment facilitates ligand access to active site in monoamine oxidase A. **Biochemistry** 48, 5864-5873, 2009.
18. Koizumi, K., Yamaguchi, K., Nakamura, H., Takano, Y. Hybrid-DFT study on electronic structures of the active site of sweet potato purple acid phosphatase -The origin of stronger antiferromagnetic couplings than other purple acid phosphatase- **J. Phys. Chem. A** 113, 5099-5104, 2009.
19. Yamasaki, H., Takano, Y. and Nakamura, H. Theoretical investigation of the electronic asymmetry of the special pair cation radical in the photosynthetic type-II reaction center. **J. Phys. Chem. B** 112, 13923-13933, 2008.
20. Bender, D. M., Peterson, J., McCarthy, J. R., Gunaydin, H., Takano, Y. and Houk, K. N. Unexpected substantial stability of cyclopropanecarboxylate esters to acid and base hydrolytic conditions and implication for the design of prodrugs. **Org. Lett.** 10, 509-511, 2008.
21. Takano, Y., Nakamura, H. A theoretical approach to a novel pathway of proton translocation of cytochrome *c* oxidase. **AIP Conf. Proc.** 1046, 60-63, 2008.
22. Takano, Y., Isobe, H. and Yamaguchi, K. Theoretical studies on electronic structures and chemical indices of the active site in oxygenated and deoxygenated hemerythrin. **Bull. Chem. Soc. Jpn.** 81, 91-102, 2008.

3-3 助教

【1-2:代表的な論文】

1. Takano, Y., Taniguchi, T., Isobe, H., Kubo, T., Morita, Y., Yamamoto, K., Takui, T., Nakasuji, K. and Yamaguchi, K. Hybrid DFT studies on the magnetic interaction and weak covalent-bonding for phenalenyl radical dimeric pair. **J. Am. Chem. Soc.** 124, 11122-11130, 2002.
2. Takano, Y., Kitagawa, Y., Onishi, T., Yoshioka, Y., Yamaguchi, K., Koga, N. and Iwamura, H. Theoretical studies of magnetic interactions in $\text{Mn(II)(hfac)}_2\{\text{di(4-pyridyl)phenylcarbene}\}$ and $\text{Cu(II)(hfac)}_2\{\text{di(4-pyridyl)phenylcarbene}\}$. **J. Am. Chem. Soc.** 124, 450-461, 2002.
3. Takano, Y., Kubo, S., Onishi, T., Isobe, H., Yoshioka, Y. and Yamaguchi, K. Theoretical studies on the magnetic and reversible dioxygen binding of the active site in hemocyanin. **Chem. Phys. Lett.** 335, 395-403, 2001.
4. Yoshioka, Y., Kitagawa, Y., Takano, Y., Yamaguchi, K., Nakamura, T. and Saito, I. Experimental and theoretical studies on the selectivity of GGG triplets toward one-electron oxidation in B-form DNA. **J. Am. Chem. Soc.** 121, 8712-8719, 1999.
5. Isobe, H., Takano, Y., Okumura, M., Kuramitsu, S. and Yamaguchi, K. Mechanistic insights in charge transfer induced luminescence of 1,2-dioxetanones with substituents of low oxidation potentials. **J. Am. Chem. Soc.** 127, 8667-8679, 2005.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

1. 暗所作動型プロトクロロフィリド還元酵素(DPOR)中の特異な[4Fe-4S]クラスターの電子構造と機能への影響. 鷹野優 (2012) ; アンサンブル 14, 145-149.
2. 暗所作動型プロトクロロフィリド還元酵素中の特異な[4Fe-4S]クラスターの電子構造. 鷹野優 (2011) ; 生物物理 51, 232-233.
3. 光合成反応中心スペシャルペアの電子非対称性の構造的起源 -量子化学計算とバイオインフォマティクスによるアプローチ. 山崎秀樹、鷹野優、中村春木 (2009) ; 生物物理 49, 84-85.

【1-5:著書】

1. Biomimetic Based Applications, Ed. Anne George, Chapter 8. "Chemical Indices of the Biomimetic Models of Oxyhemocyanin and Oxytyrosinase" Takano, Y., Yamaguchi, K., Nakamura, H. (2011) INTECH pp 123-140.
2. Quantum Systems in Chemistry and Physics -Progress in Methods and Applications- Progress in Theoretical Chemistry and Physics vol. 26, Ed. Kiyoshi Nishikawa, Jean Maruani, Erkki J. Brändas, Gerardo Delgado-Barrio, Piotr Piecuch, "Validation of quantum chemical calculations for sulfonamide geometrical parameters" Oda, A., Takano, Y., Takahashi, O. (2012) Springer pp 331-344.
3. Quantum Systems in Chemistry and Physics -Progress in Methods and Applications- Progress in Theoretical Chemistry and Physics vol. 26, Ed. Kiyoshi Nishikawa, Jean Maruani, Erkki J. Brändas, Gerardo Delgado-Barrio, Piotr Piecuch, "Density functional study of the origin of the strongly delocalized electronic structure of the Cu_A site in cytochrome c oxidase" Takano, Y., Okuyama, O., Shigeta, Y., Nakamura, H. (2012) Springer pp 513-524.

【2:受賞歴】

日本化学会第 88 回春季年会優秀講演賞 (学術)、日本化学会、2008 年
日本生物物理学会若手招待講演証、日本生物物理学会、2010 年

【招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Diradicals and Multiradicals: Theory and Experiment, Namur, Belgium, July 28, 2009
2. 39th NIPS International Symposium & 7th OIB Symposium "Frontiers of Biological Imaging -Synergy of the Advanced Techniques-", Okazaki, Japan, November 13, 2008.
3. Houk65 Symposium Computational Chemistry: Orgo, Bio, Nano, California, USA, June 29, 2008.

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

招待講演

1. 第 11 回蛋白質科学会、ホテル阪急エキスポパーク、2011 年 6 月 8 日
2. 第 48 回日本生物物理学会年会、東北大学、2010 年 9 月 20 日
3. 第 102 回触媒討論会、名古屋大学、2008 年 9 月 25 日

3-3 助教

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：5 件
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：7 件
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：5 件
2010 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：5 件
2009 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：17 件
2008 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：17 件

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】

なし

【6:研究費】

科研費

1. 文部科学省科学研究費・新学術領域研究「コンピューティクスによる物質デザイン：複合相関と非平衡ダイナミクス」、公募研究「コイルドコイル内の反応空間制御による人工銅蛋白質の機能制御に向けた理論設計」代表、2013～2014 年度
2. 文部科学省科学研究費・新学術領域研究「コンピューティクスによる物質デザイン：複合相関と非平衡ダイナミクス」、公募研究「理論計算によるコイルドコイルを用いた機能性遷移金属蛋白質の演繹的デザイン」代表、2011～2012 年度
3. 日本学術振興会科学研究費・挑戦的萌芽研究「蛋白質の分子動力学計算のための高次構造に依存する新規力場関数の開発と検証」分担、2011～2012 年度
4. 文部科学省科学研究費・特定領域研究「生体超分子構造」、公募研究「分子シミュレーションによる生体超分子複合体の構造機能相関の理論的研究」代表、2008～2009 年度
5. 文部科学省科学研究費・特定領域研究「生体超分子構造」、公募研究「分子シミュレーション支援による生体超分子複合体の構造機能相関の理論的研究」代表、平成 2006～2007 年度
6. 文部科学省科学研究費・若手研究 B「生体分子による金属活性中心の電子状態および反応の制御に関する理論的研究」代表、平成 2006～2008 年度
7. 文部科学省科学研究費・基盤研究 B（一般）「電子状態計算と分子構造探索計算の連成による生体高分子の自由エネルギーの理論的研究」、分担、平成 2006～2007 年度

それ以外の助成金

1. 昭和報公会奨励金「エステル加水分解酵素の反応機構の理論的解明」代表、2009 年度
2. 蛋白質研究奨励会 金子・成田研究奨励金「生体分子による金属活性中心の電子構造制御メカニズムの理論的研究」代表、2007 年度

教育活動 -鷹野 優-

【7-1：現在指導している学生数（2013 年度）】 （2013 年度）

博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）

修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2：2008-2012 年度の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）
2011 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）
2010 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：2 名（うち外国人留学生 1 名）
2009 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）
2007 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

3-3 助教

【7-3：学位取得者数】

博士号：4名（うち外国人留学生 2名）、修士号：3名（うち外国人留学生 0名）

【7-4：2008-2013年度の博士研究員の数】

2013年度 3名
2012年度 5名
2011年度 5名
2010年度 8名
2009年度 5名
2008年度 5名
2007年度 5名

【8 担当授業】

共通教育：現代生命科学の基礎（分担, 2012）

学部：基礎生物情報科学（理学部, 分担, 2005-）

大学院：基礎生物情報科学（理学研究科, 分担, 2005-）、基礎化学実習（生命機能研究科, 分担, 2005-）、生体システム情報科学演習（臨床医工学融合研究教育センター, 分担, 2005-2007）、分子動力学シミュレーション演習（臨床医工学融合研究教育センター, 分担, 2005-2007）、量子化学演習（臨床医工学融合研究教育センター, 分担, 2008-2010）、生物科学特論 VI（理学研究科, 分担, 2007-2010）、生物科学特論 I（理学研究科, 分担, 2007-2012）、蛋白質情報科学セミナー（理学研究科, 分担, 2007-）、蛋白質情報科学特別セミナー（理学研究科, 分担, 2007-）

【9 学外での教育活動】（出張講義など）

1. 神戸高等学校 SSH 特別講義講師、平成23年度

社会貢献 ー鷹野 優ー

【10-1:論文査読】

J. Am. Chem. Soc., J. Phys. Chem. B, J. Phys. Chem. A, BIOPHYSICS, Proteins, J. Comput. Chem., Acc. Chem. Res., Bio. Med. Chem. Lett., Chem. Phys. Lett., BBA, Molecular Physics

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

1. 日本蛋白質科学会
2. 日本化学会
3. 日本生物物理学会
4. 情報計算法学生物学会
5. American chemical society
6. バイオスーパーコンピューティング研究会
7. 分子シミュレーション研究会

【11-2:学会の役員、委員】

1. 日本化学会、近畿支部幹事、2006年～現在
2. 日本化学会、職域会員代表、2006年
3. 日本化学会、代表正会員、2006年～現在

【12:科研等の審査委員】

なし

3-3 助教

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）
なし

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議】

蛋白研セミナー

学内、所内活動 **—鷹野 優—**

【15:学内，所内委員など】

1. 図書委員 2005 年 6 月～現在

【16:その他、特筆すべき活動】

3-3 助教

3-3-9 田中 秀明

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 蛋白質結晶学研究室
理学研究科・高分子科学専攻（兼任）

【研究課題】 分子量約 1000 万の巨大粒子 vault の全立体構造決定

【研究内容】

1986 年、米国 UCLA の L. H. Rome らの研究グループは、被覆小胞に結合する巨大な粒子を発見し、その形が教会などに見られるアーチ形天井に似ていることから vault（ボルト）と名付けた。ラット肝臓より単離された vault は 3 種類の蛋白質（major vault protein (MVP)、vault poly(ADP-ribose)polymerase (VPARP)、telomerase-associated protein 1 (TEP1)）と 1 種類の非翻訳 RNA（141 塩基）によって構成されており、分子量約 1000 万でサイズが約 $400\text{Å} \times 400\text{Å} \times 700\text{Å}$ という、ウイルスを除いて今日までに報告されている中では最大の分子量を持つ核酸-蛋白質複合体である。粒子の発見から 20 年以上もの間、多くの研究者達が本粒子の機能解明に向けた研究に取り組み、核-細胞質間物質輸送や多剤耐性への関与など様々な可能性が探られてきた。しかし、どれも本質的な機能と言えるものではなく、ボルトの機能解析は長年に渡り停滞気味であった。しかし、これだけ大きな粒子が生体内に無意味に存在している訳はなく、本粒子の全体構造決定を機能解明への突破口にしたいと考え、2002 年度よりラット肝臓から抽出したボルト粒子全体の X 線結晶構造解析に着手した。2008 年度には、粒子の正確な回転対称の決定に成功し、この事実に基づいて構造解析を進めることで、粒子外殻の全体構造を 3.5Å 分解能で決定することができた。また、構造情報からボルトの脂質ラフトへの結合の可能性が分かったことで、本粒子の機能解明に向けた 1 つの方向性を示す事ができた。今後は、粒子外殻の 2.8Å 分解能以上での高分解能構造決定と全ての成分を含んだ完全なボルトの構造決定に取り組み、謎の巨大粒子ボルトの機能解明への道を大きく切り開く。

【2012-2013 年度の成果】

2012-2013 年度の主な成果は下記の 2 点である。

1. MVP・N 末端へのロイシンジッパー導入した LZ-ボルトの発現系構築

ボルト粒子外殻は、MVP と呼ばれるタンパク質が 39 個集合してお椀型の半分のボルトを形成し、2 つの半分のボルトがお椀の縁と縁を合わせるようにして（向かい合った MVP の N 末端同士で）会合する事により、形成される。この MVP を昆虫細胞の系で大量発現すると、ボルトと同じ外観の粒子を形成することが知られており、私も 2010 年度に昆虫細胞による MVP の大量発現系を構築し、培養液 1L あたり 5mg の MVP を得る事に成功していた。以降、本試料を用いて結晶化条件の検索を行ってきたが、前述した MVP の N 末端同士の会合は非常に弱くフレキシブルであるため、良質な結晶を得る事が困難であった。したがって、MVP の N 末端に酵母 GCN4 由来のロイシンジッパーを導入した発現系を構築することにより、安定なボルト粒子（LZ-ボルト）を得る事に成功した。この発現系では、野生型と比較して 15 倍以上の収量（昆虫細胞 1L 培養あたり約 80mg）で、均一な粒子が得られるようになった（特願 2012-253031）。

2. LZ-ボルトの高分解能結晶構造解析

現在は上記の試料を用いた結晶化により、ボルト粒子外殻の全体構造を 2.8Å 分解能以上での構造決定を目指している。精製方法についてもこれまでの密度勾配遠心分離に加え、新たにゲルろ過、イオン交換クロマトグラフィーを行うことにより、より高純度で均一な試料（動的光散乱での粒子サイズの分散の幅が 5% 以内の非常に均一な試料）を得る条件を確立できた。現在は、結晶化条件の最適化を行っている。これまでに、SPring-8 の BL44XU での回折実験で、最大 2.8Å 分解能の回折点を得る事に成功しており、高分解能回折強度データ収集に取り組んでいる。

【今後の展望と自己評価】

本研究は、2002 年度に開始した。2008 年度に粒子の正確な回転対称の決定に成功し、この事実に基づいて構造解析を進めることで、粒子外殻の全体構造を 3.5Å 分解能で決定することができた。また、構造情報からボルトの脂質ラフトへの結合の可能性が分かったことで、本粒子の機能解明に向けた 1 つの方向性を示す事ができた。

3-3 助教

今後は、MVP のみで構成されるボルト様粒子の 2.8 Å 分解能以上の高分解能での構造決定や粒子内部に存在する他の成分 (VPARP、TEP1、vRNA) も含めた完全なボルトの全体構造決定に取り組み、ボルトの機能解明への道を大きく切り開きたい。また、構造から粒子の自己組織化機構の理解を深めることで、その特徴的な形や特性を活かしたナノカプセルの開発にも繋げていきたい。2012 年度は、MVP・N 末端へのロイシンジッパーの導入により、従来比の 15 倍以上の収量で安定なボルト粒子 (LZ-ボルト) を得る事が可能になった。収量が増えたことにより、精製条件、結晶化条件をこれまで以上に幅広く検索することが可能となった。また、本粒子は、DDS など利用可能なナノカプセル開発の土台となるので、LZ-ボルトの大量発現系構築および精製方法について 2012 年 11 月に特許申請を行った (特願 2012-253031)。現在は海外特許申請の準備中である。LZ-ボルトは、野生型に比べて安定で均一な粒子であり、結晶化試料としても期待できる。

研究活動 -田中 秀明-

【論文】 (過去 5 年間 08-13 年)

【1-1: 英文論文】

1. Casanas A, Querol-Audí J, Guerra P, Pous J, Tanaka H, Tsukihara T, Verdaguer N, Fita I, New features of vault architecture and dynamics revealed by novel refinement using the deformable elastic network approach. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.*, 69, 1054-1061(2013), CI=0
1. Tanaka H, Kato K, Yamashita E, Sumizawa T, Zhou Y, Yao M, Iwasaki K, Yoshimura M and Tsukihara T, The structure of rat liver vault at 3.5 Å resolution. *Science* 323, 384-388(2009), CI=35.
2. Kato K, Tanaka H, Sumizawa T, Yoshimura M, Yamashita E, Iwasaki K and Tsukihara T, A vault ribonucleoprotein particle exhibiting 39-fold dihedral symmetry. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.*, 64, 525-531(2008) CI=8.
3. Wada Y, Tanaka H, Yamashita E, Kubo C, Ichiki-Uehara T, Nakazono-Nagaoka E, Omura T, Tsukihara T. The structure of melon necrotic spot virus determined at 2.8 Å resolution. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun.*, 64, 8-13(2008), CI=4.

【1-2: 代表的な論文】 (5 報程度, 年関係無し)

1. Tanaka H, Kato K, Yamashita E, Sumizawa T, Zhou Y, Yao M, Iwasaki K, Yoshimura M and Tsukihara T, The structure of rat liver vault at 3.5 Å resolution. *Science* 323, 384-388(2009) CI=35.
2. Kato K, Tanaka H, Sumizawa T, Yoshimura M, Yamashita E, Iwasaki K and Tsukihara T, A vault ribonucleoprotein particle exhibiting 39-fold dihedral symmetry. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.*, 64, 525-531(2008), CI=8.
3. Yagi H, Kajiwaru N, Tanaka H, Tsukihara T, Kato-Yamada Y, Yoshida M, Akutsu H. Structures of the thermophilic F1-ATPase epsilon subunit suggesting ATP-regulated arm motion of its C-terminal domain in F1. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 104, 11233-11238(2007), CI=30.
4. Akita F, Chong KT, Tanaka H, Yamashita E, Miyazaki N, Nakaishi Y, Suzuki M, Namba K, Ono Y, Tsukihara T, Nakagawa A. The crystal structure of a virus-like particle from the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus* provides insight into the evolution of viruses. *J Mol Biol.*, 368, 1469-1483(2007), CI=21.
5. Tanaka H, Chinami M, Mizushima T, Ogasahara K, Ota M, Tsukihara T, Yutani K. X-ray crystalline structures of pyrrolidone carboxyl peptidase from a hyperthermophile, *Pyrococcus furiosus*, and its cys-free mutant. *J. Biochem.*, 130, 107-118 (2001), CI=25.

【1-3: 英文総説】 (過去 5 年間 08-13 年)

1. Tanaka H and Tsukihara T, Structural studies of large nucleoprotein particles, vaults. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, **88**, 416-433(2012), CI=1.

【1-4: 邦文総説】 (過去 5 年間 08-13 年)

1. 田中秀明、加藤公児、住澤知之、山下栄樹 ミニレビュー「全立体構造決定から切り開く謎の巨大粒子ボルトの機能解明」 *生化学* **83**, 35-38 (2011)
2. 山下栄樹、加藤公児、田中秀明 「分子量が 1000 万にも及ぶ生体内巨大分子に対する構造解析」 *日本放射光学会誌* **22**, 284-291 (2009)
3. 田中秀明 トピックス新進気鋭シリーズ 「分子量約 1000 万の巨大粒子 vault の全体構造決定から機能解明に迫る」 *生物物理* **49**, 302-030 (2009)
4. 住澤知之、加藤公児、田中秀明 カレントトピックス 「ラット肝由来の巨大な核酸タンパク質複合体 vault の X 線結晶構造」 *実験医学* Vol.27 No.11 1751-1754 (2009)
5. 加藤公児、田中秀明 Short Review 「細胞内にある最大の核酸-蛋白質複合体 vault の X 線結晶構造」 *蛋白質 核酸 酵素* Vol.54 No.9 1159-1165 (2009)

3-3 助教

6. 田中秀明、加藤公児 最近の研究から 「分子量約 1000 万の巨大粒子 vault の X 線結晶構造」 日本結晶学会誌 Vol.51 No.3 189-194 (2009)

【1-5: 著書】(過去 5 年間 08-13 年)

なし

【2: 受賞歴】(年度関係無し)

1. 大阪大学総長奨励賞 (2013.8.2)
2. 大阪科学技術センター 第 1 回ネイチャーインダストリーアワード特別賞 受賞 (2012.11.20)
3. 大阪大学・飛翔 30 研究フェロー (2010.10.6)
4. 文部科学大臣表彰・若手科学者賞 (2010.4.13)
5. 日本生物物理学会 第 4 回若手奨励賞 (2008.12.4)

【招待講演】(過去 5 年間 08-13 年)

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Tanaka H, X-ray crystal structure of rat vault, a large nucleoprotein complex at 3.5Å resolution. International Symposium at Chungbuk National University, Chungbuk, Korea, November 17-18 2010.
2. Tanaka H, Kato K, Yamashita E, Sumizawa T, Zhou Y, Yao M, Iwasaki K, Yoshimura M and Tsukihara T, International Symposium on Structural Biology from Atoms to Tissues, Hyogo, Japan, Mar 25-26 2009. "X-ray crystal structural determination of rat vault, a large nucleoprotein complex at 3.5 Å resolution."
3. Tanaka H, Seminar at UCLA (invited by Professor David Eisenberg and Professor Leonard H. Rome), Los Angeles, CA, USA, Feb 16 2009. "X-ray structure of the vault purified from rat liver."

【3-2: 講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. 田中秀明、抗凍結剤ソーキング条件の最適化による巨大粒子ボルト結晶の分解能の向上、蛋白研セミナー「高難度結晶の分解能向上に秘策はあるか?」、大阪大学蛋白質研究所、2012 年 9 月 21 日
2. Tanaka H, Structure determination of rat vault, a large nucleoprotein complex at 3.5Å resolution. 日本生物物理学会第 49 回年会、兵庫県姫路市、2011 年 9 月 17 日
3. 田中秀明、謎の巨大分子ボルトの全立体構造情報の利用 ~機能解明と DDS への応用を目指して~ SENRI (Seminar for Enchainning of Research & Industry) の会 大阪府 2010 年 12 月 24 日
4. 加藤公児、田中秀明、月原富武、巨大な超分子複合体を見る、第10回日本蛋白質科学会年会、北海道札幌、2010年6月18日
5. 田中秀明、分子量約1000万の核酸-タンパク質複合体vaultのX線結晶構造解析、日本結晶学会年会、兵庫県三田市、2009年12月5日

【3-2a: ポスター発表-海外、国内の学会など】

1. 田中秀明、藤田千鶴子、岩崎憲治、月原富武 ロイシンジッパー付加によるボルト粒子の安定化と発現量の向上 第 13 回日本蛋白質科学会年会、鳥取県鳥取市、2013 年 6 月 12 日~14 日
2. 田中秀明、生体粒子ボルトを利用したナノカプセルの開発、第 1 回ネイチャーインダストリーアワード~若手研究者からの発信~ (大阪科学技術センター主催、日刊工業新聞社共催)、大阪府大阪市、2012 年 11 月 20 日
3. 田中秀明、分子量約 1000 万の巨大粒子ボルトの脂質ラフト認識機構の解明、新学術研究領域「構造細胞生物学」第 3 回全体会議、神奈川県、2012 年 6 月 13 日~15 日
4. 田中秀明、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) の戦略的開発、さきがけ第 7 回領域会議、京都府京都市、2012 年 3 月 7 日~9 日
5. 田中秀明、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) の戦略的開発、さきがけ第 6 回領域会議、茨城県つくば市、2011 年 9 月 12 日~14 日
6. Tanaka H, The mechanisms of self-assembly of the vault, the largest cytoplasmic ribonucleo-protein complex. XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr2011), Madrid, Spain 23 -24 August, 2011.
7. 田中秀明、分子量約 1000 万の巨大粒子ボルトの脂質ラフト認識機構の解明、新学術研究領域「構造細胞生物学」第 2 回全体会議、神奈川県、2012 年 7 月 6 日~8 日
8. 藤田千鶴子、田中秀明、月原富武、The self-assembly mechanism of the vault. 第 11 回日本蛋白質科学会年会、大阪府吹田市、2011 年 6 月 7 日~9 日
9. 田中秀明、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) の戦略的開発、さきがけ第 5 回領域会議、愛知県名古屋市、2011 年 3 月 9 日~11 日
10. Tanaka H, The mechanisms of self-assembly of the vault: the largest cytoplasmic ribonucleoprotein complex.

3-3 助教

Pacificchem 2010, Hawaii, USA, December 17, 2010.

11. The structure of rat liver vault at 3.5Å resolution 加藤公児、田中秀明、月原富武、The 10th Conference of the Asian Crystallographic Association, Busan, Korea、October 31, 2010.
12. 田中秀明、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) の戦略的開発、さきがけ第4回領域会議、北海道札幌市、2010年9月8日～10日
13. 田中秀明、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規ドラッグデリバリーシステム (DDS) の戦略的開発、さきがけ第3回領域会議、大阪府吹田市、2010年3月1日～2日
14. 加藤公児、田中秀明、月原富武、ラット肝臓由来ボルトの 3.5Å 分解能での構造解析、日本生物物理学会第47回年会 徳島県徳島市、2009年10月30日～11月1日
15. 田中秀明、加藤公児、住澤知之、山下栄樹、吉村政人、周勇、姚閔、岩崎憲治、月原富武、X-ray structure of the vault purified from rat liver、日本生物物理学会、福岡県福岡市、2008年12月3日～5日
16. Wada Y, Tanaka H, Yamashita E, Ichiki-Uehara T, Omura T and Tsukihara T. The structure of melon necrotic spot virus determined at 2.8 Å resolution. XXI Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr 2008), Osaka, Japan, August 23-31, 2008.
17. Kato K, Tanaka H, Sumizawa T, Yamashita E, Yoshimura M, Zhou Y, Yao M, Tanaka I, Iwasaki K and Tsukihara T. Structure of the vault purified from rat liver. XXI Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography (IUCr 2008), Osaka, Japan, August 23-31, 2008.

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：1件
2012年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：1件
2011年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：1件
2010年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：2件
2009年度 口頭発表件数：3件、ポスター発表件数：2件
2008年度 口頭発表件数：1件、ポスター発表件数：5件

【4:新聞報道】

1. 「新発見 努力報われた」、読売新聞、2009年3月7日、Vaultの構造決定の成果が *Science* 誌に掲載されたことによる人物紹介
2. 「最大たんぱく質「ボルト」解析 がん・感染症治療薬開発に期待」、読売新聞、2009年1月26日、Vaultの構造決定の成果が *Science* 誌に掲載されたことによる研究内容の紹介
3. 「「ボルト」構造見えた タンパク質研究がん解明へ着々」、産経新聞、2009年1月19日、Vaultの構造決定の成果が *Science* 誌に掲載されたことによる研究内容の紹介
4. 「巨大たんぱく質「籐籠」だった 構造解明、新薬へ期待」、朝日新聞（東京）、2009年1月16日、Vaultの構造決定の成果が *Science* 誌に掲載されたことによる研究内容の紹介
5. 「巨大たんぱく質構造解明 抗癌剤開発に応用」、日経産業新聞、2009年1月16日、Vaultの構造決定の成果が *Science* 誌に掲載されたことによる研究内容の紹介
6. 「巨大タンパク質構造とらえた 世界初 がん治療応用に期待」、神戸新聞、2009年1月16日、Vaultの構造決定の成果が *Science* 誌に掲載されたことによる研究内容の紹介
7. 「巨大たんぱく質は「籐籠」 構造解明 新薬開発に期待」 朝日新聞（大阪）、2009年1月16日

【5:特許】（過去5年間 08-13年まで）

1. 特許名 : 「人工生体粒子およびその製造方法」
発明者 : 田中秀明
出願人 : 独立行政法人科学技術振興機構
出願番号 : 特願 2012-253031（出願日：2012年11月19日、出願国：日本）

【6:研究費】（過去5年間 08-13年まで）

科学研究費補助金

1. 新学術領域「細胞構造生物学」・公募研究、H25-H26、代表
分子量約1000万の巨大粒子ボルトの脂質ラフト認識機構の解明
2. 若手研究(A)、H24-H26、代表
謎の巨大粒子ボルトの全立体構造決定から機能解明への道を切り開く
3. 新学術領域「細胞構造生物学」・公募研究、H23-H24、代表

3-3 助教

分子量約 1000 万の巨大粒子ボルトの脂質ラフト認識機構の解明

4. 若手研究(A)、H21-H23、代表
自然免疫反応に関与する分子量 1000 万の巨大粒子ボルトの構造生物学的研究
5. 基盤研究(S) H21-H25 分担
X 線結晶構造解析による細胞内及び細胞間での物質輸送の研究
6. 若手研究(B)、H19-H20、代表
分子量 1300 万ダルトンの巨大粒子 vault の立体構造決定
7. 基盤研究(A)、H18-H20、分担
膜蛋白質複合体コネクソンの結晶構造解析によるギャップ結合の動作機構の解明
8. 特定領域研究「生体超分子の構造形成と機能制御の原子機構」・計画研究、H16-H21、分担
超分子高精度 X 線結晶構造解析法

受託研究費

1. 科学技術振興機構・さきがけ H21-H24 代表、生体粒子 vault の立体構造情報を基盤とした新規 DDS の戦略的開発

それ以外の助成金

1. 大阪大学“飛翔 30”若手プログラム H.22 代表、謎の巨大粒子ボルトの全立体構造決定から機能解明への道を切り開く
2. 千里ライフサイエンス振興財団研究助成 H21 代表、分子量約 1000 万の巨大粒子ボルトの全立体構造情報を基盤とした機能解明
3. 住友財団基礎科学研究助成 H20 代表、分子量 1300 万の巨大粒子 vault による多剤耐性機構の構造生物学的研究
4. 日本宇宙フォーラム・宇宙環境利用に関する地上研究 H18-H21 分担、宇宙実験による生体超分子の結晶化における分子量限界の克服

教育活動 -田中 秀明-

【7-1:現在指導している学生数 (13 年度)】

博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）
研究生：1 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

2013 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）
2012 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2011 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2010 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2009 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：10 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 1 名
2012 年度 2 名
2011 年度 2 名
2010 年度 2 名
2009 年度 2 名
2008 年度 2 名

【8:担当授業】(過去 5 年間 08-13 年)

共通教育：基礎セミナー（分担, 06 年~）
理学研究科：生物科学特論 IV（分担, 10 年~）

3-3 助教

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

社会貢献 -田中 秀明-

【10-1:論文査読】

Journal of Synchrotron Radiation

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本結晶学会、日本生物物理学会、日本蛋白質科学会

【11-2:学会の役員、委員】

なし

【12:科研等の審査委員】

なし

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

【14-1:国際会議】

1. 国際学会、IUCr2008, Aug. 23-31, 2008, Osaka, Japan. 組織委員

【14-2:国内会議】

1. 国内学会、日本結晶学会 2010 年度年会、大阪大学 2010 年 12 月 3-5 日、実行委員
2. 国内学会、日本結晶学会 2004 年度年会、大阪大学 2004 年 11 月 16-17 日、実行委員

学内、所内活動 -田中 秀明-

【15:学内，所内委員など】

所内委員

安全委員会、委員(04-)、放射線安全委員会、委員(04-)、組換え DNA 実験安全委員会、委員(04-)、図書委員会、委員(04-)、情報ネットワーク拡大委員会、委員(04-)、ネットワーク運用管理委員会、委員(04-)、レクリエーション委員会、委員 (04-)

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-10 長谷川 孝一

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能研究部門 神経発生制御研究室

【研究課題】ニューロンの生存維持とエネルギー代謝調節機構の解明

【研究内容】

人類社会における生活環境の向上に伴う高度高齢化は、年金や福祉といった財政的な問題だけでなく、高齢者の健康や医療においても大きな問題である。とりわけ加齢に伴い発症リスクの増大する神経変性疾患は、個人や周囲の人の生活基盤を崩壊させかねないものであるが、いずれの疾患も根本的な治療法や予防法は現在のところ存在しない。神経変性疾患は中枢神経系の特定のニューロンが徐々に死んでいく病気であると定義されるが、ニューロンは分化終了後、分裂する事無く、個体の生存が続く限り生き抜く細胞である。ゆえに、ニューロンには様々な刺激や侵襲に対する防御機構が備わっていると考えられ、この分子基盤の解明が神経変性疾患の予防や治療に貢献出来ると考えられる。当研究室の研究対象である *necdin* は、エネルギー代謝調節に関わる NAD 依存性の脱アセチル化酵素である *Sirt1* の神経系における正の調節因子として同定した。*Necdin* は中枢神経系や筋肉で発現が強いことから、細胞内の生存やエネルギー代謝に関与し、*Sirt1* の基質である *Foxo1* や *PGC-1 α* の調節に寄与している可能性が高い。このことから、*necdin-Sirt1* 複合体による代謝調節因子の制御機構の詳細な理解は、神経変性疾患のみならず、中枢神経系を介した代謝疾患や摂食障害の発症機序の解明の一助と成り得る。本研究は、*necdin-Sirt1* 複合体による転写（補）因子の調節機構の解析を通じ、ニューロンの生存維持やエネルギー代謝制御機構の解明を目指すものである。

【2012-2013 年度の成果】

Necdin が *Foxo1* の脱アセチル化を介した視床下部-脳下垂体-甲状腺経路のエネルギー代謝調節に関与している事を見だし、論文に取り纏める事が出来た。中枢神経系の *necdin* が下垂体-甲状腺経路に作用し、甲状腺ホルモンを介した末梢組織の熱産生を促進する事、また、末梢血中に存在するこのホルモンが、視床下部 *necdin* の発現を抑制するネガティブフィードバック機構が存在する事もあわせて見いだす事が出来た。ニューロンにおける生存維持には、ミトコンドリアの生合成や活性維持が非常に重要である。このミトコンドリア機能の破綻が神経変性疾患の原因の一つである可能性が注目を集めつつある。ミトコンドリアの生合成や抗酸化作用を持つ酵素群の転写に関わる *PGC-1 α* に関しては、*necdin* は *PGC-1 α* と結合する事によって *PGC-1 α* のユビキチン化を阻害し、タンパク質レベルで安定化する事、さらに、ミトコンドリアの生合成を促進している事を見いだした。また、*necdin* のアポトーシス抑制能に対する *necdin* 自身の機能ドメインや特定のアミノ酸の探索にあたり、*necdin* の構造をモデリングし、疎水性ポケットの中に存在する部分に点変異をもつ数種類の変異体を作製した。その中から、がん抑制遺伝子産物 p53 依存性のアポトーシスを抑制出来ない点変異（221番目のロイシンをアラニンに置換）（L221A）を見いだす事に成功した。

【今後の展望と自己評価】

本年度は *necdin* が機能制御する新たな因子と、その生理作用の調節機構の解析、及び、*necdin* 自身の機能制御に関わるドメイン・アミノ酸探索の両面からのアプローチが出来た。前者は、ミトコンドリアの抗酸化作用における *necdin* の役割に焦点を当て、神経変性疾患との関わりについて検討する予定である。その中で、ウイルスベクターを用いた過剰発現系や抑制系の利用や、神経活動のモニタリングとして電気生理学的手法を取り入れ、実験手技的にもスキルアップを計りつつ、研究成果獲得につなげて行きたいと考えている。後者は、アポトーシス抑制能を失う分子メカニズムの解明を目指し、生化学、分子生物学、構造学的観点からアプローチし、*necdin* の生理学的本質を見いだしたい。

【1：論文】

【1-1:英文論文】

1. Huang Z., Fujiwara K., Minamide R., Hasegawa K. and Yoshikawa K. Necdin Controls Proliferation and Apoptosis of Embryonic Neural Stem Cells in an Oxygen Tension-Dependent Manner. **J. Neurosci.** 33(25), 10362-10373, 2013.
2. Hasegawa K., Kawahara T., Fujiwara K., Shimpuku M., Sasaki T., Kitamura T. and Yoshikawa K. Necdin Controls Foxo1 Acetylation in Hypothalamic Arcuate Neurons to Modulate the Thyroid Axis. **J. Neurosci.** 32(16), 5562-5572, 2012.
3. Fujiwara K., Hasegawa K., Ohkumo T., Miyoshi H., Tseng HY. and Yoshikawa K. Necdin Controls Proliferation of White Adipocyte Progenitor Cells. **PLoS ONE** 7(1), e30948, 2012.
4. Aizawa, T.*, Hasegawa, K.*, Ohkumo, T., Haga, S., Ikeda, K. and Yoshikawa, K. Neural stem cell-like gene expression in a mouse ependymoma cell line transformed by human BK polyomavirus. **Cancer Science** 102(1), 122-129, 2011.
*T.A. and K.H. contributed equally to this work.
5. Kuwajima, T.*, Hasegawa, K.* and Yoshikawa K. Necdin Promotes Tangential Migration of Neocortical Interneurons from Basal Forebrain. **J. Neurosci.** 30(10), 3709-3714, 2010.
*T.K. and K.H. contributed equally to this work.
6. Hasegawa, K. and Yoshikawa, K. Necdin Regulates p53 Acetylation via Sirtuin1 to Modulate DNA Damage Response in Cortical Neurons. **J. Neurosci.** 28(35), 8772-8784, 2008.

【1-2:代表的な論文】

1. Hasegawa K., Kawahara T., Fujiwara K., Shimpuku M., Sasaki T., Kitamura T. and Yoshikawa K. Necdin Controls Foxo1 Acetylation in Hypothalamic Arcuate Neurons to Modulate the Thyroid Axis. **J. Neurosci.** 32(16), 5562-5572, 2012.
2. Kuwajima, T.*, Hasegawa, K.* and Yoshikawa K. Necdin Promotes Tangential Migration of Neocortical Interneurons from Basal Forebrain. **J. Neurosci.** 30(10), 3709-3714, 2010.
*T.K. and K.H. contributed equally to this work
3. Hasegawa, K. and Yoshikawa, K. Necdin Regulates p53 Acetylation via Sirtuin1 to Modulate DNA Damage Response in Cortical Neurons. **J. Neurosci.** 28(35), 8772-8784, 2008.

【1-3:英文総説】

なし

【1-4:邦文総説】

なし

【1-5:著書】

なし

【2：受賞歴】

なし

【3：招待講演】

【3-1:講演-国際学会，外国でのセミナー】

なし

【3-2:講演-国内の学会，シンポ、WS など】

1. 長谷川孝一、白石千夏、藤原一志郎、吉川和明：Necdin promotes mitochondrial biogenesis via PGC-1 α stabilization in neurons (Necdin による PGC-1 α の安定化を介したニューロン内ミトコンドリア生合成の促進 第56回日本神経化学学会大会(Neuro2013)、京都、2013, 6, 22
2. 長谷川孝一、白石千夏、藤原一志郎、吉川和明：Necdin による PGC-1 α を介したニューロン内ミトコンドリア生合成の促進 第85回日本生化学会大会、福岡、2012, 12, 15
3. 長谷川孝一：視床下部 Necdin によるエネルギー代謝関連因子の調節 大阪大学蛋白質研究所セミナー「エネルギー代謝制御の分子機構」、大阪、2012, 11, 29
4. 長谷川孝一、吉川和明：Necdin enhances Sirt1-dependent deacetylation of Foxo1 to control hypothalamic

3-3 助教

- thermoregulation 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010, 12, 10
5. 長谷川孝一：ニューロンにおける Necdin-Sirt1 複合体の機能 大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質のアセチル化制御による細胞機能の調節」、大阪、2010, 11, 25
6. 長谷川孝一、吉川和明：Necdin-Sirt1 complex regulates hypothalamic Foxo1 acetylation to control energy homeostasis (Necdin-Sirt1 複合体による視床下部 Foxo1 のアセチル化制御) 第 53 回日本神経化学学会大会 (Neuro2010)、神戸、2010, 9, 2
7. 長谷川孝一、吉川和明：Necdin controls p53 acetylation via Sirt1 in cortical neurons (Necdin-Sirt1 複合体は Foxo1 を脱アセチル化して転写活性を抑制する) 第 51 回日本神経化学学会大会、富山、2008, 9, 11

【3-2a：海外、国内の学会等（セミナーも含む）】自身のポスター発表

1. 長谷川孝一、白石千夏、藤原一志郎、吉川和明：Necdin による PGC-1 α を介したニューロン内ミトコンドリア機能の促進 第 86 回日本生化学会大会、横浜、2013, 9, 11
2. 長谷川孝一、白石千夏、藤原一志郎、吉川和明：Necdin による PGC-1 α を介したニューロン内ミトコンドリア生合成の促進 第 85 回日本生化学会大会、福岡、2012, 12, 15
3. 長谷川孝一、吉川和明：Necdin enhances Sirt1-dependent deacetylation of Foxo1 to control hypothalamic thermoregulation 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010, 12, 10
4. Koichi Hasegawa, Kazuaki Yoshikawa: Necdin regulates Foxo1 acetylation via Sirt1 in mouse hypothalamus Neuroscience 2010 40th Annual Meeting, San Diego CA, 2010, 11, 15
5. Koichi Hasegawa, Kazuaki Yoshikawa: Regulation of Foxo1 acetylation by neuronal necdin-Sirt1 complex The Joint Symposium of the 5 th International Symposium of Institute Network, Kanazawa, 2010, 6, 24
6. 長谷川孝一、吉川和明：The necdin-Sirt1 complex deacetylates Foxo1 to suppress its transcriptional activity (Necdin-Sirt1 複合体は Foxo1 を脱アセチル化して転写活性を抑制する) 第 82 回日本生化学会大会、神戸、2009, 10, 24
7. 長谷川孝一、吉川和明：Neuronal necdin-Sirt1 complex regulates p53 acetylation to prevent DNA damage-induced apoptosis 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2008, 12, 10

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：5 件、ポスター発表件数：4 件
2012 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件
2011 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：4 件
2010 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：3 件
2009 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：2 件
2008 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：1 件

【4：新聞報道】

なし

【5：特許】

なし

【6：研究費】

科研費

1. 科学研究費助成事業、学術研究助成基金助成金、若手研究 (B) 「Necdin-Sirt1 複合体によるミトコンドリア制御機構」、代表、平成 25-27 年度
2. 科学研究費助成事業、学術研究助成基金助成金、基盤研究 (B) 「Necdin によるニューロン生存能の強化機構」、分担、平成 24-26 年度
3. 科学研究費助成事業、学術研究助成基金助成金、若手研究 (B) 「Necdin-Sirt1 複合体によるエネルギー代謝調節機構」、代表、平成 23-24 年度
4. 科学研究費補助金、基盤研究 (B) 「Necdin を中核とする蛋白質ネットワークによるニューロンの生存維持機構」、分担、平成 22-23 年度
5. 科学研究費補助金、研究活動スタート支援「Necdin-Sirt1 複合体による転写因子の制御と神経発生、分化、生存への関与」、代表、平成 21-22 年度

その他の研究費

1. 金子・成田研究奨励金、「Necdin による蛋白質リジン残基翻訳後修飾の制御機構」、代表、平成 24 年度

3-3 助教

教育活動 ー長谷川 孝ー

【7-1: 現在指導している学生数 (2013 年度)】

博士課程 : 4 名 (うち外国人留学生 1 名)
修士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)
学部学生 : 0 名 (うち外国人留学生 0 名)
研究生 : 0 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-2: 2012 年度および過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程 : 7 名 (うち外国人留学生 3 名)、修士課程 : 4 名 (うち外国人留学生 0 名)
2011 年度 博士課程 : 6 名 (うち外国人留学生 3 名)、修士課程 : 6 名 (うち外国人留学生 0 名)
2010 年度 博士課程 : 4 名 (うち外国人留学生 2 名)、修士課程 : 7 名 (うち外国人留学生 0 名)
2009 年度 博士課程 : 2 名 (うち外国人留学生 1 名)、修士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)
2008 年度 博士課程 : 1 名 (うち外国人留学生 0 名)、修士課程 : 3 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-3: 2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号 : 3 名 (うち外国人留学生 1 名)、修士号 : 11 名 (うち外国人留学生 0 名)

【7-4: 2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 0 名
2012 年度 0 名
2011 年度 0 名
2010 年度 0 名
2009 年度 0 名
2008 年度 0 名

【8 : 担当授業】

共通教育 : 生物学実習 (マウスの解剖) (09-13)、理学部 : 生物学実験 1 (分担、09-13)、理学研究科 : 生物学特論 I (分担、10)

【9 : 学外での教育活動(出張講義など)】

なし

社会貢献 ー長谷川 孝ー

【10-1: 論文査読】

なし

【10-2: 雑誌の編集者等】

なし

【11-1: 所属学会】

日本神経化学会、日本生化学会、北米神経科学会

【11-2: 学会の役員、委員】

なし

【12 : 科研等の審査委員】

なし

【13 : データベース等の運営】実績を含む (アクセス件数, 登録件数)

なし

3－3 助教

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議】

なし

学内、所内活動 ー長谷川 孝ー

【15：学内，所内委員など】

動物実験委員 (09-)、放射線安全委員 (09-)

【16：その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-1 1 東浦 彰史

職位：特任助教

所属：蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室
蛋白質研究所 附属蛋白質解析先端研究センター 超分子構造解析学研究室（兼）

【研究課題】 超分子複合体の構造生物学的研究および構造解析のための方法論の開発

【研究内容】

生命現象は蛋白質や核酸などのコンポーネントが超分子複合体を形成して始めて機能するものが多く存在する。これら生命現象は突き詰めれば原子間の化学反応の積み重ねであり、生命現象を理解する上で超分子複合体の立体構造を原子レベルで決定することは必要不可欠である。超分子複合体を原子分解能で明らかにする最も強力な手法のひとつにX線結晶構造解析が挙げられる。X線結晶構造解析では超分子複合体の結晶を得ることがひとつのボトルネックであり、結晶が得られたとしても、X線回折データ収集、データ解析法など未だに多くの技術開発を要する。これら問題点を克服するために超分子複合体であるウイルスをターゲットとしたX線結晶構造解析とその周辺の技術開発を行っている。ウイルスの全体構造の決定に即して、ウイルス粒子構築の機構解明のためのウイルス非構造蛋白質群のX線結晶構造解析も行っている。

より高精度な立体構造決定を目指した超高分解能X線結晶構造解析を行っており、微小重力環境を利用した結晶化など、周辺技術の開発を進めている。

さらに、2012年度より運用の始まったX線自由電子レーザーを利用した、結晶を必要としない単粒子解析法の開発を行っている。

生体超分子複合体構造解析ビームライン（SPring-8 BL44XU）の管理・運営に携わっている。

【2012-2013 年度の成果】

- (1) 超分子複合体であるウイルスの粒子形成機構解明のために、ウイルス合成場であるパイロプラズマ蛋白質の立体構造解析を行った。イネ萎縮ウイルス由来パイロプラズマ蛋白質のX線回折実験により高分解能でのデータ収集に成功した。
- (2) 超高分解能のX線結晶構造解析を目指した周辺技術の開発を行った。強力な放射光による高分解能データ収集のための結晶凍結を高圧環境下で行い、グリシン開裂系の構成蛋白質であるH-proteinの高分解能でのデータを0.87Å分解能で収集することに成功し、論文発表を行った。
- (3) 分子量が10億にも及ぶクロレラウイルスのX線結晶構造解析を目指したサンプル調製の系のサンプル調製の高効率化・高純度化を行った。結晶化スクリーニングにより微結晶を得ることに成功した。
- (4) 昆虫由来GSTのX線結晶構造解析による構造決定に成功し、昆虫不妊化剤の開発を目指した構造解析を引き続き行っている。
- (5) X線自由電子レーザーを利用した新規構造解析手法の開発に取り組み、試料調製法・データ収集法・データ解析法の開発を行い、継続的に行った。
- (6) 生体超分子複合体構造解析ビームライン（SPring-8 BL44XU）の管理・運営・利用者支援・ビームラインのアップグレードを継続的に行っている。

【今後の展望と自己評価】

超分子複合体の構造学的研究を遂行するにあたり、構造解析手法の開発は必要不可欠である。解析手法の開発として以下の3点を軸に研究を進めていく。①従来のX線結晶構造解析のサイズ限界の克服、②X線結晶構造解析の高分解能化・高精度化、③X線自由電子レーザーを利用した単粒子解析

①の対象として分子量10億超のクロレラウイルスの結晶構造解析を行う。②の対象としてはこれまで研究を進めてきたグリシン開裂系の構成蛋白質であるH-proteinを軸にし、データ収集法から解析法までビームラインの高度化と結晶の取り扱い方法などの周辺技術の開発を含めた研究を行う。③においてはSACLAのX線自由電子レーザーを利用し、まずは対称性の高いウイルス粒子を利用した構造解析法の開発を行っていく予定である。

また、上記に付随した各種蛋白質のX線結晶構造解析にも積極的に取り組んで行く予定である。

【1 : 論文】

【1-1 : 英文論文】

1. Higashiura A, Ohta K, Masaki M, Sato M, Inaka K, Tanaka H and Nakagawa A (in press), High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein using the high-pressure cryocooling method", **J Synchrotron Radiat.**
2. Yamamoto K, Suzuki M, Higashiura A and Nakagawa A (in press), Three-dimensional structure of a Bombyx mori Omega-class glutathione transferase, **Biochem Biophys Res Commun.**
3. Yamamoto K, Higashiura A, Suzuki M, Aritake K, Urade Y, Udome N and Nakagawa A (2013), Crystal structure of a Bombyx mori Sigma-class glutathione transferase exhibiting prostaglandin E synthase activity, **Biochim Biophys Acta.**, 1830(6), 3711-3718
4. Yamamoto K, Usuda K, Kakuta Y, Kimura M, Higashiura A, Nakagawa A, Aso Y, Suzuki M. (2012) Structural basis for catalytic activity of a silkworm Delta-class glutathione transferase. **Biochim. Biophys. Acta.** 1820(10), 1469-1474
5. Akita F, Higashiura A, Shimizu T, Pu Y, Suzuki M, Uehara-Ichiki T, Sasaya T, Kanamaru S, Arisaka F, Tsukihara T, Nakagawa A, Omura T. (2012) Crystallographic analysis reveals octamerization of viroplasm matrix protein P9-1 of rice black streaked dwarf virus. **J. Virol.**, 86(2), 746-756
6. Akita F, Miyazaki N, Hibino H, Shimizu T, Higashiura A, Uehara-Ichiki T, Sasaya T, Tsukihara T, Nakagawa A, Iwasaki K, Omura T. (2011) Viroplasm matrix protein Pns9 from rice gall dwarf virus forms an octameric cylindrical structure. **J. Gen. Virol.**, 92(Pt 9), 2214-2221
7. Higashiura A, Kurakane T, Matsuda M, Suzuki M, Inaka K, Sato M, Kobayashi T, Tanaka T, Tanaka H, Fujiwara K, Nakagawa A. (2010) High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein at 0.88 Å resolution. **Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.**, 66(Pt 6), 698-708
8. Miyazaki N, Wu B, Hagiwara K, Wang CY, Xing L, Hammar L, Higashiura A, Tsukihara T, Nakagawa A, Omura T, Cheng RH. (2010) The functional organization of the internal components of Rice dwarf virus. **J. Biochem.**, 147(6), 843-850
9. Shiratsuchi Y, Nishiura F, Tachibori K, Higashiura A, Nakatani R, Nakagawa A, Tsukihara T, Yamamoto M. (2009) Magnetic properties of PfV encapsulating Ni ions. **J. Magn. Soc. Jpn.**, 33, 473-476
10. Miyazaki N, Uehara-Ichiki T, Xing L, Bergman L, Higashiura A, Nakagawa A, Omura T, Cheng RH. (2008) Structural evolution of reoviridae revealed by oryza virus in acquiring the second capsid shell. **J. Virol.**, 82(22), 11344-11353
11. Wang CY, Miyazaki N, Yamashita T, Higashiura A, Nakagawa A, Li TC, Takeda N, Xing L, Hjalmarsson E, Friberg C, Liou DM, Sung YJ, Tsukihara T, Matsuura Y, Miyamura T, Cheng RH. (2008) Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of recombinant hepatitis E virus-like particle. **Acta Crystallogr. Sect F Struct. Biol. Cryst. Commun.**, 64(Pt 4), 318-322

【1-2 : 代表的な論文】

1. Akita F, Higashiura A, Shimizu T, Pu Y, Suzuki M, Uehara-Ichiki T, Sasaya T, Kanamaru S, Arisaka F, Tsukihara T, Nakagawa A, Omura T. (2012) Crystallographic analysis reveals octamerization of viroplasm matrix protein P9-1 of rice black streaked dwarf virus. **J. Virol.**, 86(2), 746-756
2. Higashiura A, Kurakane T, Matsuda M, Suzuki M, Inaka K, Sato M, Kobayashi T, Tanaka T, Tanaka H, Fujiwara K, Nakagawa A. (2010) High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein at 0.88 Å resolution. **Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.**, 66(Pt 6), 698-708

【1-3 : 英文総説】

なし

【1-4 : 邦文総説】

1. 微小重力環境を利用した蛋白質結晶の高品質化 ; 小さな蛋白質からウイルスまで. 東浦彰史, 中川敦史 (2012) ; 日本マイクログラビティ応用学会誌, 第 29 巻, 第 3 号, 132-137
2. Bovine 由来 H-protein の 0.88 Å 分解能での高分解能 X 線結晶構造解析. 東浦彰史, 中川敦史 (2011) ; 日本結晶学会誌, 第 53 巻, 第 5 号, 332-338

【1-5 : 著書】

なし

3-3 助教

【2：受賞歴】

なし

【3：招待講演】

【3-1：講演・国際学会、外国でのセミナー】

なし

【3-2：講演・国内の学会、シンポ、WS など】

1. Taka-amylase A と lysozyme の高分解能 X 線結晶構造解析、大阪大学蛋白質研究所セミナー 高精度・高分解能構造解析、2007 年 1 月 9 日

【3-2a】海外、国内の学会等（セミナーも含む）自身のポスター発表

1. High-resolution X-ray crystal structure of bovine H-protein using a high-pressure cryocooling method, 4th International symposium on diffraction structural biology 2013.06、Nagoya
2. Bovine 由来 H-protein の 0.88 Å 分解能での高分解能 X 線結晶構造解析、平成 22 年度日本結晶学会年会、2010 年 12 月、大阪
3. The high-pressure cryocooling for supramolecular crystals; in the case of *Rice Dwarf Virus* (RDV)、The 10th conference of the Asian crystallographic Association、2010.11、Korea
4. The ultra high-resolution X-ray structure of bovine H-protein at 0.79 Å; the crystals grown in microgravity environment, 3rd International symposium on diffraction structural biology、2010.05、France
5. 超好熱古細菌 *Pyrococcus furiosus* 由来ウイルス様粒子の発現系構築と球状粒子構築、第10回蛋白質科学学会年会、2010 年 3 月、札幌
6. Bovine 由来 H-protein の高分解能 X 線結晶構造解析、第23回放射光学会年会、2010 年 1 月、姫路
7. Bovine 由来グリシン開裂酵素系 H-protein の微小重力環境下での結晶化と高分解能 X 線結晶構造解析、第47回日本生物物理学会年会、2009 年 10 月、徳島
8. イネ縞葉枯ウイルス由来機能未知タンパク質 P4 の X 線結晶構造解析とその機能解析、第9回蛋白質科学学会年会、2009 年 5 月、熊本
9. 微小重力環境下で得られた結晶を用いた Taka-amylase A と H-protein の高分解能 X 線結晶構造解析、第46回日本生物物理学会年会、2008 年 12 月、福岡
10. The high-resolution X-ray crystallography of Bovine H-protein of Glycine Cleavage System、XXI Congress and general assembly of the international union of crystallography、2008.08、Osaka
11. High-resolution X-ray crystal structure analyses of Taka-amylase A and hen egg white lysozyme、2nd International symposium on diffraction structural biology、2008.07、Tokyo
12. Bovine 由来グリシン開裂酵素系 H-protein の高分解能 X 線結晶構造解析、第8回蛋白質科学学会年会、2008 年 6 月、東京
13. The X-ray structures of monoclinic and orthorhombic Taka-amylase A; the crystals grown in microgravity environment, 2007 annual meeting of American Crystallographic Association、2007.08、America
14. High resolution X-ray structure of Triclinic Hen Egg-White Lysozyme at 0.83Å resolution, 24th European Crystallographic Meeting、2007.08、Morocco

【3-3：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2010 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
2009 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2008 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2007 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：0 件

【4：新聞報道】

なし

3-3 助教

【5：特許】

なし

【6：取得研究費】

科研費

1. 若手研究 (B) 「分子量 1 0 億にも及ぶクロレラウイルスの X 線結晶構造解析」、代表、平成 24 年度～27 年度
2. 基盤研究 (C) 「昆虫不妊化剤開発を指向したプロスタグランジン合成酵素の機能解析」、分担、平成 24 年度～27 年度

それ以外の助成金

1. X 線自由電子レーザー重点戦略研究課題 「球状構造体を利用した生体超分子複合体の構造解析法の開発」、分担、平成 24 年度～平成 26 年度

教育活動 -東浦 彰史-

【7-1：現在指導している学生数（2012 年度）】

博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

学部生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3：2012 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2012 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2012 年度 0 名

【8：担当授業】

なし

【9：学外での教育活動】

なし

社会貢献 -東浦 彰史-

【10-1：論文査読】

なし

【10-2：雑誌の編集者等】

なし

【11-1：所属学会】

日本結晶学会、日本蛋白質科学会、日本生物物理学会、日本放射光学会

3-3 助教

【11-2：学会の役員、委員】

なし

【12：科研の審査委員など】

なし

【13：データベース等の運営】

なし

【14-01：国際会議】

なし

【14-2：国内会議】

なし

学内、所内活動 -東浦 彰史-

【15：学内、所内委員など】

なし

【16：その他、特筆すべき活動】

SPring-8 に設置されている大阪大学蛋白質研究所ビームラインの管理運営を行うと共に、利用者に対する支援を行っている。蛋白質研究所ビームラインを使った実験方法及び解析方法についての講習会を行っている。

3-3 助教

3-3-1 2 藤原 一志郎

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質高次機能学研究部門 神経発生制御研究室
理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】核膜孔構成因子 RanGAP1 の脱 SUMO 化による神経分化促進機構

【研究内容】

近年、蛋白質翻訳後修飾の一つである SUMO 化が、ニューロンの生存や、機能制御に関与することが報告されている。しかし、神経発生過程における SUMO 化については不明の点が多い。核膜孔構成因子である RanGAP1 は、SUMO 化されることが最初に報告された基質であり、細胞内で最も SUMO 化修飾を受ける蛋白質である。また、SUMO 化修飾を受けた RanGAP1 は、核膜孔で非常に安定な複合体を形成しており、脱 SUMO 化やユビキチン化による分解を受けずに、安定に発現していることがこれまでに報告されている。一方、最近の研究から、核膜孔構成因子が、筋肉細胞やニューロンの分化に重要な役割を果たすことが報告されている。そこで、神経分化過程における RanGAP1 の SUMO 化調節機構と発現調節について研究を行った。

【2012-2013 年度の成果】

マウス胎仔脳の発達過程における RanGAP1 の発現を、ウェスタンブロットで検討したところ、RanGAP1 の発現レベルは脳の発生に伴って減少していた。次に、免疫組織染色を胎生 14.5 日のマウス前脳で行ったところ、RanGAP1 は神経幹細胞のマーカーである Sox2 陽性の細胞で強く発現している一方、幼若ニューロンマーカーである β -III tubulin の陽性細胞では発現が著しく減少していた。さらに、マウス胎仔大脳皮質から神経幹細胞を単離し、培養条件下でニューロンへ分化させたところ、RanGAP1 の発現レベルは分化に伴い減少したが、この過程で RanGAP1 が一時的に脱 SUMO 化を受けることが分かった。このとき、プロテアソーム阻害剤である MG132 を添加すると RanGAP1 の分解が阻害されたことから、RanGAP1 は脱 SUMO 化を受けた後、ユビキチンプロテアソーム系で分解を受けることが示唆される。しかし培養細胞を用いた実験から、RanGAP1 は核膜孔構成因子であり、SUMO E3 ligase として機能する RanBP2 と強固に結合しており、SUMO プロテアーゼ (Senp) による脱 SUMO 化や、ユビキチン化による分解を受けないことが報告されている。

Necdin 蛋白質はニューロン分化に伴って発現が強く誘導され、ニューロンの増殖とアポトーシスを抑制して生存維持に関わる蛋白質である。これまでに、無細胞蛋白質合成系で合成した Necdin を *in vitro* で SUMO 化させると SUMO 化され、特に RanBP2 の SUMO 化 E3 ligase domain を加えることで、SUMO 化が亢進することが分かっている。さらに、Necdin を培養細胞に過剰発現させると、Necdin の一部は核膜に局在し、RanGAP1 や RanBP2 と共局在する。これらの結果から、ニューロン分化過程における RanGAP1 の脱 SUMO 化や分解が Necdin を介しているのではないかと考え、Necdin と RanGAP1 の相互作用を解析した。Necdin を COS-7 細胞に過剰発現させて免疫沈降を行い、抗 RanGAP1 抗体で検出したところ、Necdin は SUMO 化された RanGAP1 と結合することが分かった。又、胎生 14.5 日マウス脳においても Necdin は SUMO 化 RanGAP1 と同様に結合していた。さらに COS-7 細胞に Necdin と Senp1 を発現させると、RanGAP1 が脱 SUMO 化されることが分かった。これらの結果は、Necdin が神経分化過程における RanGAP1 の脱 SUMO 化を制御することにより、核膜孔複合体の機能を調節する可能性を示唆している。

【今後の展望と自己評価】

RanGAP1 は、RanGTPase 活性化蛋白質であり、核輸送や細胞分裂に重要な役割を果たしている。このことから、ニューロン分化過程における RanGAP1 の脱 SUMO 化や、それに伴う発現減少が、核内外の輸送や細胞分裂に与える影響を検討したい。そのために、レンチウイルスベクターを用いた RanGAP1 の RNAi を検討している。またそのとき、核輸送の変化を可視化するために、NES (Nuclear export signal) や NLS (Nuclear import signal) を GFP と融合した蛋白質をレンチウイルスで発現させるつもりである。Necdin 欠損マウス由来の神経幹細胞では、RanGAP1 が野生型よりも安定している結果を既に得ているので、Necdin 欠損により神経分化過程における RanGAP1 の脱 SUMO 化や分解に差があるのかを検討すると共に、Necdin や Senp を発現させることで、神経幹細胞を強制的にニューロンへ分化させることが可能なのか検討を行いたい。

【1：論文】

【1-1：英文論文】

1. Huang Z, Fujiwara K, Minamide R, Hasegawa K, Yoshikawa K. (2013) Necdin controls proliferation and apoptosis of embryonic neural stem cells in an oxygen tension-dependent manner. J. Neurosci. 19;33(25):10362-73.
2. Fujiwara K, Hasegawa K., Ohkumo T., Miyoshi H., Tseng Y-H, and Yoshikawa K. (2012) Necdin controls proliferation of white adipocyte progenitor cells. PLoS ONE. 7(1):e30948
3. Hasegawa K., Kawahara T., Fujiwara K., Shimpuku M., Sasaki T., Kitamura T, and Yoshikawa K. (2012) Necdin controls Foxo1 acetylation in hypothalamic arcuate neurons to modulate the thyroid axis. J. Neurosci. 32:5562-5572

【1-2：代表的な論文】

1. Fujiwara K, Hasegawa K., Ohkumo T., Miyoshi H., Tseng Y-H. and Yoshikawa K. (2012) Necdin controls proliferation of white adipocyte progenitor cells. PLoS ONE. 7(1):e30948

【1-3：英文総説】

【1-4：邦文総説】

【1-5：著書】

【2：受賞歴】

【3：招待講演】

【3-1：海外、国内の学会等（セミナーも含む）】自身のポスター発表

1. Kazushiro Fujiwara, Koichi Hasegawa, Kazuaki Yoshikawa : Necdin regulates RanGAP1 sumoylation 第 86 回日本生化学会大会. パシフィコ横浜 2013, 9, 12
2. 藤原一志郎、長谷川孝一、江連徹、吉川和明 : SUMO modification analysis of necdin by in vitro sumoylation system. 第 85 回日本生化学会大会. マリンメッセ福岡 2012, 12, 15
3. Kazushiro Fujiwara, Koichi Hasegawa, Kazuaki Yoshikawa : Necdin suppresses preadipocyte proliferation to prevent adipocyte hyperplasia” Rare Syndromic Body Fat Disorders: What Can They Teach Us?, National institutes of Health, Bethesda, Maryland, U.S.A. 2012, 3, 1
4. Kazushiro Fujiwara, Koichi Hasegawa, Kazuaki Yoshikawa : Necdin suppresses proliferation of white adipocyte progenitor” Stem Cells in Development and Disease 2011. Max Delbrück Center, Berlin, Germany 2011, 9, 14
5. Kazushiro Fujiwara: Necdin regulates the commitment and proliferation of mesenchymal stem cells The laboratory of Cell Cycle & Brain Ischemi, Charité university hospital, Berlin, Germany 2011, 9, 13
6. 藤原一志郎、長谷川孝一、吉川和明 : Necdin controls proliferation of white adipocyte progenitors 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会. 神戸国際会議場 2010, 12, 10
7. 藤原一志郎、長谷川孝一、大雲剛、吉川和明 : Necdin による脂肪細胞分化の制御機構 第 82 回日本生化学会大会. 神戸国際会議場 2009, 10, 24
8. 藤原一志郎、長谷川孝一、大雲剛、吉川和明 : Nucleocytoplasmic translocation of necdin during adipogenesis 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会. 神戸国際会議場 2008, 12, 11

【3-2：その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：4 件
 2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：4 件
 2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
 2010 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
 2009 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：0 件
 2008 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：0 件

3-3 助教

【4：新聞報道】

【5：特許】

【6：取得研究費】

科研費

科学研究費補助金、研究活動スタート支援 「SUMO 化によるニューロンの生存促進機構」、代表、2012-2013 年度

教育活動 -藤原一志郎-

【7-1：現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：4 名（うち外国人留学生 1 名）

修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

学部生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2：過去 5 年間の在籍学生数】

2012 年度 博士課程：6 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）

2011 年度 博士課程：6 名（うち外国人留学生 3 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）

2010 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 2 名）、修士課程：7 名（うち外国人留学生 0 名）

2009 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

2008 年度 博士課程：1 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3：2013 年度および過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：3 名（うち外国人留学生 1 名）、修士号：13 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-4：2013 年度および過去 5 年間の博士研究員の数】

2013 年度 0 名

2012 年度 0 名

2011 年度 0 名

2010 年度 0 名

2009 年度 0 名

2008 年度 0 名

【8：担当授業】

共通教育：生物学実習（マウスの解剖）（2012-13）、理学部：生物学実験 1（分担、2013）

【9：学外での教育活動】

社会貢献 -藤原一志郎-

【10-1：論文査読】

【10-2：雑誌の編集者等】

3-3 助教

【11-1：所属学会】

日本生化学会

【11-2：学会の役員、委員】

【12：科研の審査委員など】

【13：データベース等の運営】

【14-01：国際会議】

【14-2：国内会議】

学内、所内活動 -藤原一志郎-

【15：学内、所内委員など】

安全衛生委員会委員（12-）

【16：その他、特筆すべき活動】

3-3 助教

3-3-1 3 二木 杉子

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 細胞外マトリックス研究室

附属蛋白質解析先端研究センター データベース開発研究室（兼任）（2012 年度～）

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 マウス胚発生過程における基底膜の機能解析

【研究内容】

マウスの胚発生において、基底膜は細胞分化や形態形成過程で重要な役割を果たすことが知られている。基底膜の主要な蛋白質であるラミニンは 15 種類のアイソフォームが存在し、その多くが発生の進行に不可欠であることが遺伝子ノックアウト等の結果から明らかになっている。様々な組織、器官の発生における基底膜の役割を詳細に明らかにするため、1) ラミニンを始めとした基底膜蛋白質の局在をマウス胚発生過程において継時的に解析するとともに、2) 遺伝子改変マウス等を用いて基底膜形成異常や組成の変化が及ぼす影響を解析する。3) また、蛍光融合基底膜蛋白質発現系を開発し、基底膜ライブイメージングを行う。

【2012-2013 年度の成果】

マウス胚初期発生期（胎生 4.5～7.5 日）における基底膜関連細胞外マトリックス蛋白質の発現・局在解析を行い、初期胚基底膜を構成する主要な基底膜蛋白質のプロファイルを明らかにした。さらにこれらの細胞外マトリックス蛋白質の受容体の局在パターンを免疫組織染色により解析し、外胚葉・内胚葉で細胞外マトリックス組成と受容体発現パターンが異なることを見出した。また、ほ乳類組織における基底膜の動態を解析するためのプローブ開発を行った。構成的な基底膜蛋白質である nidogen-1 に蛍光蛋白質を融合させた組換え蛋白質を用いて、胚葉体の基底膜の動態を観察することに成功した。nidogen-1 蛍光蛋白質を安定的に発現する細胞を用いて基底膜の形成やターンオーバーを解析する系の開発を行っている。

【今後の展望と自己評価】

基底膜は上皮細胞や血管内皮細胞を支える細胞外マトリックスのシートとして、組織構築に不可欠の役割を果たす。しかしその分子レベルでの実態や機能は多くが未解明のまま残されてきた。これまで、特に解析がすすんでいない初期胚を中心に基底膜構成分子の局在解析をすすめ、胚発生過程での基底膜組成のダイナミックな変化や基底膜構成蛋白質の実態が解明されつつある。また、新たに開発した基底膜ライブ観察のプローブは、基底膜のダイナミックな形態変化が細胞の動態や器官形成とどのように連携しているのかについての詳細な解析を可能にすると期待される。これらの知見を活用し、胚発生や組織形成において基底膜およびその構成因子のはたす役割について、今後さらに解析をすすめていきたい。

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Nasu, M., Takata, N., Danjo, T., Sakaguchi, H., Kadoshima, T., Futaki, S., Sekiguchi, K., Eiraku, M., Sasai, Y. (2012) Robust formation and maintenance of continuous stratified cortical neuroepithelium by laminin-containing matrix in mouse ES cell culture. **PLoS One**. 7, e53024
2. Miyazaki, T., Futaki, S., Suemori, H., Taniguchi, Y., Yamada, M., Kawasaki, M., Hayashi, M., Kumagai, H., Nakatsuji, N., Sekiguchi, K., Kawase, E. (2012) Laminin E8 fragments support efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells. **Nat Commun**. 3, 1236.
3. Sato-Nishiuchi, R., Nakano, I., Ozawa, A., Sato, Y., Takeichi, M., Kiyozumi, D., Yamazaki, K., Yasunaga, T., Futaki, S., Sekiguchi, K. (2012) Polydom/SVEP1 Is a Ligand for Integrin $\alpha 9 \beta 1$. **J Biol Chem**. 287, 25615-25630.
4. Taniguchi, Y., Ido, H., Sanzen, N., Hayashi, M., Sato-Nishiuchi, R., Futaki, S., Sekiguchi, K. (2009) The carboxyl-terminal region of laminin beta chains modulates the integrin binding affinities of laminins. **J Biol Chem**. 284, 7820-7831.
5. Miyazaki, T., Futaki, S., Hasegawa, K., Kawasaki, M., Sanzen, N., Hayashi, M., Kawase, E., Sekiguchi, K., Nakatsuji, N., Suemori, H. (2008) Recombinant human laminin isoforms can support the undifferentiated growth of human embryonic stem cells. **Biochem Biophys Res Commun**. 375, 27-32
6. Ido, H., Ito, S., Taniguchi, Y., Hayashi, M., Sato-Nishiuchi, R., Sanzen, N., Hayashi, Y., Futaki, S., Sekiguchi, K. (2008) Laminin isoforms containing the gamma 3 chain are unable to bind to integrins due to the absence of the glutamic acid residue conserved in the carboxyl-terminal regions of the gamma 1 and gamma 2 chains. **J Biol Chem**. 283, 28149-28157

【1-2: 代表的な論文】

1. Sato-Nishiuchi, R., Nakano, I., Ozawa, A., Sato, Y., Takeichi, M., Kiyozumi, D., Yamazaki, K., Yasunaga, T., Futaki, S., Sekiguchi, K. (2012) Polydom/SVEP1 Is a Ligand for Integrin $\alpha 9 \beta 1$. **J Biol Chem**. 287, 25615-25630.
2. Miyazaki, T., Futaki, S., Hasegawa, K., Kawasaki, M., Sanzen, N., Hayashi, M., Kawase, E., Sekiguchi, K., Nakatsuji, N., Suemori, H. (2008) Recombinant human laminin isoforms can support the undifferentiated growth of human embryonic stem cells. **Biochem Biophys Res Commun**. 375, 27-32
3. Fujiwara, H., Hayashi, Y., Sanzen, N., Kobayashi, R., Weber, C. N., Emoto, T., Futaki, S., Niwa, H., Murray, P., Edgar, D., Sekiguchi, K. (2007) Regulation of mesodermal differentiation of mouse embryonic stem cells by basement membranes. **J Biol Chem** 282, 29701-29711
4. Futaki, S., Hayashi, Y., Emoto, T., Weber, C. N., Sekiguchi, K. (2004) Sox7 plays crucial roles in parietal endoderm differentiation in F9 embryonal carcinoma cells through regulating Gata-4 and Gata-6 expression. **Mol Cell Biol** 24, 10492-10503
5. Futaki, S., Hayashi, Y., Yamashita, M., Yagi, K., Bono, H., Hayashizaki, Y., Okazaki, Y., Sekiguchi, K. (2003) Molecular basis of constitutive production of basement membrane components: Gene expression profiles of Engelbreth-Holm-Swarm tumor and F9 embryonal carcinoma cells. **J Biol Chem** 278, 50691-50701

【1-3: 英文総説】

なし

【1-4: 邦文総説】

1. 筒井 仰、二木 杉子、関口 清俊 (2012) 細胞外マトリックスと幹細胞ニッチ. Extracellular matrix as stem cell niche. 再生医療 Vol. 11: No. 3, p. 220-238
2. 基底膜の多様性と形態形成制御. Customization of the basement membrane composition and regulation of morphogenesis. 二木 杉子、関口 清俊, 細胞工学, 26, 1113-1117, 2007

【1-5: 著書】

なし

【2: 受賞歴】

結合組織学会優秀演題賞 (2008)

【招待講演】

【3-1: 講演-国際学会, 外国でのセミナー】

なし

3-3 助教

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

なし

【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：3 件
2012 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：1 件
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：4 件
2010 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：1 件
2009 年度 口頭発表件数：2 件、ポスター発表件数：4 件
2008 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：7 件

【4: 新聞報道】

1. 「臓器ごと、たんぱく質画像 DB 化 細胞培養に活用へ」、朝日新聞、2008 年 8 月、マウス基底膜ボディマップの紹介
2. 「マウス全身の組織 倍率自由に観察」、読売新聞、2008 年 8 月、マウス基底膜ボディマップの紹介
3. 「細胞のたんぱく質局在状態 阪大が電子画像化」、日刊工業新聞、2008 年 8 月、マウス基底膜ボディマップの紹介

【5: 特許】

1. 特許公開 2011-079795 「I 型-I V 型コラーゲン混成ゲル」
2. 特許公開 2011-078370 「ヒト多能性幹細胞用培養基材およびその利用」

【6: 研究費】

科研費

1. 基盤研究(C)、H25-H27 代表、基底膜ライブラリーによる組織構築メカニズムの解析
2. 新学術領域研究（研究領域提案型）（公募研究）「細胞コミュニティ」、H22-H23 代表、初期胚における基底膜の組成・動態・機能の解析
3. NEDO 健康安心プログラム「研究用モデル細胞の創製技術開発」H18-H21 分担、分子構成を最適化した人工基底膜による ES 細胞の分化誘導制御技術の開発
4. 特定領域研究「細胞外環境」、H17-H21 分担、幹細胞分化における基底膜蛋白質ラミニンの機能解析

それ以外の助成金

なし

教育活動 -二木 杉子-

【7-1: 現在指導している学生数（2013 年度）】

博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）

修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）

研究生：0 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-2: 過去 5 年間の在籍学生数】

2013 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）
2012 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）
2011 年度 博士課程：3 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）
2010 年度 博士課程：2 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）
2009 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：5 名（うち外国人留学生 0 名）
2008 年度 博士課程：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士課程：6 名（うち外国人留学生 0 名）

【7-3: 過去 5 年間の学位取得者数】

博士号：4 名（うち外国人留学生 0 名）、修士号：13 名（うち外国人留学生 0 名）

3-3 助教

【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

2013年度 8名
2012年度 7名
2011年度 6名
2010年度 6名
2009年度 6名
2008年度 4名

【8:担当授業】

2013年度

共通教育 生物学実習 「基礎編 DNA 実習」

共通教育 自然科学実験1 「マウスの解剖」

基礎セミナー「蛋白質科学入門1」

基礎セミナー「蛋白質科学入門 II」

2012年度 生物科学特論 D2

2012年度 共通教育 生物学実習 「基礎編 DNA 実習」

2011年度 共通教育 自然科学実験1 「マウスの解剖」

2009年度 共通教育 自然科学実験1 「マウスの解剖」

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

社会貢献 -二木 杉子-

【10-1:論文査読】

なし

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本分子生物学会、日本発生生物学会、マトリックス研究会、日本結合組織学会

【11-2:学会の役員、委員】

なし

【12:科研等の審査委員】

なし

【13:データベース等の運営】実績を含む(アクセス件数, 登録件数)

Mouse Basement Membrane Bodymap (<http://www.matrixome.com/bm>)

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議】

新学術領域研究「血管-神経ワイヤリングにおける相互依存性の成立機構」第4回班会議、2013年8月26日～28日、ホテル阪急エキスポパーク(大阪)

蛋白研セミナー「幹細胞を制御する環境因子の分子基盤～細胞-基質間・細胞-細胞間接着による幹細胞の制御機構～」2011年11月30日～12月1日

3－3 助教

学内、所内活動 -二木 杉子-

【15:学内、所内委員など】

所内動物委員会 (2006-)

任期制検討委員会 (2006-)

【16:その他、特筆すべき活動】

吹田市まちづくり市民塾「カフェの中のサイエンス塾」副代表 (2010-2012)

「すいたサイエンスカフェ」運営 (2012)

3-3 助教

3-3-1 4 松木 陽

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学研究部門 機能構造計測学研究室

理学研究科・化学専攻、生物化学専攻

【研究課題】 固体核磁気共鳴(NMR)法による蛋白質立体構造解析の為の基盤技術の開発と応用

【研究内容】

固体NMR法は、溶解も結晶化も困難な膜タンパク質やアミロイド線維などを原子分解能で構造解析できる点でユニークであるが、低分解能、低感度という大きな弱みもある。また、従来の高速フーリエ変換を使う多次元NMR法が原理的に非常に時間非効率的であることも問題になっている。これらを克服するあらゆる技術の開発が主要なテーマである。また、開発した技術を、医学的、生理学的に重要であるにもかかわらず構造解析が遅れている上述の系に応用してみせ、技術を普及させる努力もする。

【2012-2013 年度の成果】

1. 動的核分極 (Dynamic Nuclear Polarization, DNP) 法は、マイクロ波照射によって電子スピンの持つ大きな分極を核に移動することでNMRの感度を改善する方法であるが、信号の分離に有利な高磁場条件では効率が悪化する。この問題を、ヘリウムガスを用いて試料を回転、冷却する新装置を開発して克服した。従来法(100K)の1/3以下、30Kで高速の(>3000回転/sec)試料回転を実現し、高磁場下での感度増強率を飛躍的に向上させた。(J. Magn. Reson., 2012) また、周波数可変マイクロ波源の応用法や(J. Infrar. Millim. Terahz. Waves, 2012)、コンパクトマイクロ波源の開発(J. Infrar. Millim. Terahz. Waves, 2012)を行った。

2. DNPによって初期磁化が大きく増強できると、スペクトルの高次元、高分解能測定が容易になるはずだが、今度は従来の高速フーリエ変換(FFT)に依存するデータの収集、処理スキームがボトルネックになる。時間がかかりすぎるのである(>30日)。この「測定時間バリア」のせいで、実際のスペクトル分解能は理論的に期待されるよりずっと悪い。希薄サンプリング法は測定時間効率を大きく改善するが、新たなサンプリングノイズを生み出す問題があった。そこで時間効率をそのままに、ノイズを抑える新しいデータ処理法を開発した。これをbeta2-microglobulin(b2m)が作るアミロイド線維の構造解析に利用した。また、生きた細胞中のタンパク質の運動解析への応用準備を始めた。

3. スピンの縦緩和を加速できると高速の繰り返し積算ができ、時間辺りの感度を向上できる。従来の常磁性試薬を試料に混入する方法では感度に引き換え、スペクトル分解能が一部犠牲になる。そこで可視光レーザーの照射中だけ励起常磁性状態になる色素分子を使って緩和を促進する手法を考えた。信号の取り込み中はレーザーを切れば常磁性をスイッチオフにでき、分解能は失われない。この方法で分解能を変えずに、縦緩和を現状で2倍程度速くできた。

4. DNP 測定用に開発した極低温 NMR プローブを用い、100K 付近でペプチド中、残基ごとにメチル基回転速度が異なる現象を観測、回転速度と立体障害に相関があることも明らかにした。これはタンパク質間相互作用界面の簡便な決定法として応用できる可能性がある。

【今後の展望と自己評価】

固体 NMR 法の高分解能、高感度化をテーマに独創的なアイデアをいくつか提案できた。一方で DNP-NMR 法を一般ユーザがルーチン的に使えるまでには長い道のりがある。マイクロ波をより効率的に試料に届ける方法、広範囲の試料に使える一般化試料調製法の確立などが必要である。高次元測定は希薄サンプリング法と新しいデータ処理法で大きく改善できた。これを DNP 法とあわせて、膜蛋白質やアミロイド線維など、いわゆる「難関試料」の構造解析を実際に一步でも前進させるのが、次の目標である。

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Matsuki Y., Ueda K., Idehara T., Ikeda R., Ogawa I., Nakamura S., Toda M., Anai T., and Fujiwara T., Helium-Cooling and -Spinning Dynamic Nuclear Polarization for Sensitivity-Enhanced NMR at 14T and 30K, **J. Magn. Reson.** 225, 1-9, 2012.
2. Idehara T., Mudiganti J. C., Agusu L., Kanemaki T., Ogawa I., Fujiwara T., Matsuki Y., and Ueda K., Development of a Compact sub-THz Gyrotron FU CW CI for Application to High Power THz Technologies. **J. Infrar. Millim. Terahz. Waves** 33, 724-744, 2012. Cited 2 times
3. Matsuki Y., Ueda K., Idehara T., Ikeda R., Kosuga K., Ogawa I., Nakamura S., Toda M., Anai T., and Fujiwara T., Application of Continuously Frequency-Tunable 0.4 THz Gyrotron to Dynamic Nuclear Polarization for 600 MHz Solid-State NMR, **J. Infrar. Millim. Terahz. Waves** 33, 745-755, 2012. Cited 2 times
4. Matsuki Y., Konuma T., Fujiwara T., and Sugase K., Boosting Protein Dynamics Studies Using Quantitative Non-Uniform Sampling NMR Spectroscopy, **J. Phys. Chem. B** 115, 13740-13745, 2011.
5. Herzfeld J., Rand D., Matsuki Y., Daviso E., Mak-Jurkauskas M. L., and Mamajanov I., Molecular Structure of Humin and Melanoidin via Solid State NMR, **J. Phys. Chem. B** 115, 5741-5745, 2011. Cited 4 times
6. Nanni E. A., Barnes A. B., Matsuki Y., Woskov P.P., Corzilius B., Griffin R. G., and Temkin R. J., Microwave Field Distribution in a Magic Angle Spinning Dynamic Nuclear Polarization NMR Probe, **J. Magn. Reson.** 210, 16-23, 2011. Cited 15 times
7. Matsuki Y., Eddy M. T., Griffin R. G., and Herzfeld J., Rapid 3D MAS NMR Spectroscopy at Critical Sensitivity, **Angew. Chem. Int. Ed.** 48, 9215-9218, 2010. **Awarded "Very Important Paper (VIP)"** Cited 8 times
8. Matsuki Y., Takahashi H., Ueda K., Idehara T., Ogawa I., Toda M., Akutsu H. and Fujiwara T., Dynamic Nuclear Polarization Experiments at 14.1T for Solid-State NMR, **PhysChemChemPhys** 12, 5799-5803, 2010. 21 times
9. Barnes A. B., Corsilius B., Mak-Jurkauskas M. L., Andreas L. B., Bajaj V. S., Matsuki Y., Belenky M. L., Lugtenburg J., Sirigiri J. R., Temkin R. J., Herzfeld J. and Griffin R. G., Resolution and polarization distribution in cryogenic DNP/MAS experiments, **Phys. Chem. Chem. Phys.** 12, 5861-5867, 2010. Cited 25 times
10. Idehara T., Kosuga K., Agusu L., Ikeda R., Ogawa I., Saito T., Matsuki Y., Ueda K., and Fujiwara T., Continuously Frequency Tunable High Power Sub-THz Radiation Source—Gyrotron FUCW VI for 600 MHz DNP-NMR Spectroscopy, **J. Infrared Milli. Terahz. Waves** 31, 775-790, 2010. Cited 16 times
11. Barnes A. B., Mak-Jurkauskas M. L., Matsuki Y., Bajaj V. S., van der Wel P. C. A., DeRocher R., Bryant J., Sirigiri J. R., Temkin R. J., Lugtenburg J., Herzfeld J., and Griffin R. G., Cryogenic Sample Exchange NMR Probe for Magic Angle Spinning Dynamic Nuclear Polarization, **J. Magn. Reson.** 198, 261-270, 2009. Cited 24 times
12. Matsuki Y., Maly T., Ouari O., Karoui H., Le Moigne F., Rizzato E., Lyubenova S., Herzfeld J., Prisner T., Tordo P., and Griffin R. G., Dynamic Nuclear Polarization with a Rigid Biradical, **Angew. Chem. Int. Ed** 48, 4996-5000, 2009. Cited 50 times
13. Matsuki Y., Eddy M. T., and Herzfeld J., Spectroscopy by Integration of Frequency and Time Domain Information for Fast Acquisition of High-Resolution Dark Spectra, **J. Am. Chem. Soc.** 131, 4648-4656, 2009. Cited 19 times
14. Matsuki Y., Akutsu H., and Fujiwara T., Spectral Fitting for Signal Assignment and Structural Analysis of Uniformly ^{13}C -Labeled Solid Proteins by Simulated Annealing based on Chemical Shifts and Spin Dynamics, **J. Biomol. NMR** 38, 325-339, 2007. Cited 4 times

【1-2: 代表的な論文】

1. Matsuki Y., Ueda K., Idehara T., Ikeda R., Ogawa I., Nakamura S., Toda M., Anai T., and Fujiwara T., Helium-Cooling and -Spinning Dynamic Nuclear Polarization for Sensitivity-Enhanced NMR at 14T and 30K, **J. Magn. Reson.** 225, 1-9, 2012.
2. Matsuki Y., Eddy M. T., Griffin R. G., and Herzfeld J., Rapid 3D MAS NMR Spectroscopy at Critical Sensitivity, **Angew. Chem. Int. Ed.** 48, 9215-9218, 2010; Angewandte has given a VIP (Very Important Paper) designation.
3. Matsuki Y., Takahashi H., Ueda K., Idehara T., Ogawa I., Toda M., Akutsu H. and Fujiwara T., Dynamic Nuclear Polarization Experiments at 14.1T for Solid-State NMR, **PhysChemChemPhys** 12, 5799-5803, 2010.
4. Matsuki Y., Maly T., Ouari O., Karoui H., Le Moigne F., Rizzato E., Lyubenova S., Herzfeld J., Prisner T., Tordo P., and Griffin R. G., Dynamic Nuclear Polarization with a Rigid Biradical, **Angew. Chem. Int. Ed** 48, 4996-5000, 2009.
5. Matsuki Y., Eddy M. T., and Herzfeld J., Spectroscopy by Integration of Frequency and Time Domain Information for Fast Acquisition of High-Resolution Dark Spectra, **J. Am. Chem. Soc.** 131, 4648-4656, 2009.

3-3 助教

【1-3: 英文総説】

なし

【1-4: 和文総説等】

1. 松木 陽、動的核分極(DNP)法による超高感度固体核磁気共鳴(NMR)、低温センターたより, 149, 3-8 (2010)

【1-5: 著書等】

なし

【2: 受賞歴】

なし

【招待講演】【一般講演】

【3-1: 講演・国際学会、外国でのセミナー】

(招待講演)

1. 5th International Workshop on Far-Infrared Technologies, 福井大学, (2013)
2. 3rd International DNP Symposium, スイス連邦工科大学ローザンヌ, (2011)

(一般講演)

1. [Plenary talk], Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference (ENC), Miami, FA, (2012)
2. [Branch talk], International Symposium on Nuclear Magnetic Resonance (ISNMR), Yokohama, (2011)
3. [Branch talk], Experimental Nuclear Magnetic Resonance Conference (ENC), California, (2009)
4. [Branch talk], International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS), Hyderabad, India (2005).
5. [Branch talk], Japan-Korea Bilateral Symposium on Biological NMR, ソウル国立大学, Korea (2003)

【3-2: 講演・国内の学会、シンポ、WS など】

(招待講演)

1. RRR workshop, 首都大学東京, (2012)
2. 48th 固体NMR・材料フォーラム、(独)物質・材料研究機構, 筑波, (2010)
3. 40th Workshop-横浜NMR構造生物学会, 横浜市立大学, 鶴見, (2010)

(一般講演)

1. 蛋白研セミナー, (2012)
2. NMR討論会, 東京, (2010)
3. 蛋白研セミナー, (2009)
4. NMR討論会, 東京, (2006)

【3-3: 国内外のポスター発表】

1. 4th DNP Symposium, Elsinore, Denmark (2013)
2. EUROMAR, Crete, Greece (2013)
3. International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS), Lyon, France (2012)

3-3 助教

4. International Symposium on Nuclear Magnetic Resonance (ISNMR), Yokohama, (2011)
5. EUROMAR, Florence, Italy (2010)
6. NMR討論会, 福岡, (2009)
7. APNMR conference, Jeju, Korea (2009)
8. The Pacific-Rim International Conference on Protein Science (PRICPS), Yokohama (2004)
9. International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems (ICMRBS), Canada (2002)

【3-4: 共同研究者の口頭発表、ポスター発表】

2013 年度	口頭発表: 1,	ポスター発表: 1
2012 年度	口頭発表: 1,	ポスター発表: 1
2011 年度	口頭発表: 2,	ポスター発表: 1
2010 年度	口頭発表: 2,	ポスター発表: 2
2009 年度	口頭発表: 2,	ポスター発表: 3
2008 年度		ポスター発表: 3

【4: 新聞報道等】

なし

【5: 特許】(申請中)

1. Olivier Ouari, Hakim Karoui, Francois LeMoigne, Paul Tordo, Robert G. Griffin, Yoh Matsuki and Thorsten Maly, "Dinitroxide-Type Biradical Compounds Optimized for Dynamic Nuclear Polarization (DNP)," U.S. Patent Application: US2010/0249386 A1
2. Olivier Ouari, Hakim Karoui, Francois LeMoigne, Paul Tordo, Robert G. Griffin, Yoh Matsuki and Thorsten Maly, "Dinitroxide Biradical Compounds Optimized for Dynamic Nuclear Polarization (DNP)," International Patent Application: WO/2010/108995

【6: 取得研究費】

科研費

1. 難関試料に立ち向かう生体系固体核磁気共鳴法-光を使った高感度化、平成 23 年-25 年
2. 若手研究活動スタート支援、動的核分極法による高感度固体 NMR を用いた全長ベータ 2 m アミロイド繊維の構造解析、平成 21 年-22 年

その他の研究費

1. 財団法人蛋白質研究奨励会、金子・成田研究奨励金、動的核分極(DNP)法による高感度固体 NMR を用いた全長 $\beta 2$ ミクログロブリン由来アミロイド繊維の構造解析、2009 年度
2. 内藤記念科学振興財団、海外研究留学助成金、動的核分極(DNP)法を用いた高感度固体 NMR による蛋白質立体構造研究を通じた、膜蛋白質バクテリオロドプシンの能動的プロトン輸送機構の解明、2005 年度

教育活動 ー松木 陽ー

【7-1: 現在指導している学生数 (2013 年度)】

博士課程: 1 名 (うち外国人留学生 0 名)

修士課程: 1 名 (うち外国人留学生 0 名)

3-3 助教

【7-2: 過去5年間の在籍学生数】

2013年度 博士課程：4名（うち外国人留学生0名）、修士課程：3名（うち外国人留学生2名）
2012年度 博士課程：3名（うち外国人留学生0名）、修士課程：4名（うち外国人留学生2名）
2011年度 博士課程：4名（うち外国人留学生0名）、修士課程：4名（うち外国人留学生0名）
2010年度 博士課程：5名（うち外国人留学生0名）、修士課程：3名（うち外国人留学生0名）
2009年度 博士課程：0名（うち外国人留学生0名）、修士課程：1名（うち外国人留学生1名）

【7-3: 2013年度および過去5年間の学位取得者数】

博士号：0名（うち外国人留学生0名）、修士号：4名（うち外国人留学生3名）

【7-4: 2013年度および過去5年間の博士研究員の数】

2013年度 8名
2012年度 6名
2011年度 4名
2010年度 4名
2009年度 2名

【8: 担当授業】

大学院理学研究科：

構造分子生物学半期セミナー（2009-2013）

構造分子生物学特別セミナー（2012-2013）

【9: 学外での教育活動】

1. [Laboratory lecture], Commissariat à l'énergie atomique (CEA, フランス原子力庁), Grenoble, (2012)
2. 第14回若手NMR研究会, 北海道, (2012)
3. [Laboratory lecture], Massachusetts Institute of Technology (MIT, マサチューセッツ工科大学), Cambridge, MA (2011)
4. [Phys-Chem seminar series], Brandeis University (ブランダイス大学), Waltham, MA (2006)
5. JSTゲノムリテラシー講座、科学技術振興機構、東京、(2005)

社会貢献 -松木 陽-

【10-1: 論文査読】

Sensors (2011)

J. Chem. Phys. Lett. (2012)

【10-2: 雑誌の編集者等】

なし

【11-1: 所属学会】

日本核磁気共鳴学会、生物物理学会

3-3 助教

【11-2:学会での役員、委員など】

日本核磁気共鳴学会- 会計監査 (2013 年度)

日本核磁気共鳴学会- 理事選挙委員 (2013 年度)

日本核磁気共鳴学会- 理事選挙委員長 (2010 年度)

日本核磁気共鳴学会- 理事選挙委員 (2009 年度)

【12:科研の審査委員など】

なし

【13:データベースの運営】

なし

会議の運営

【14-1:国際会議】(主催、共催別、会議名、場所、期間)

なし

【14-2:国内会議】(主催、共催別、会議名、場所、期間)

1. 主催(代表世話人)、「RRR workshop」、大阪大学蛋白質研究所、2013, 1.31-2.1

(招待講演者 : Marc Baldus (Utrecht University), Michael P. Williamson (University Sheffield)他、国内から7名)

学内、所内活動 -松木 陽-

【15:学内各種委員名】(期間)

仕様策定委員会委員(6件、2012)

仕様策定委員会委員(2件、2011)

その他

【16:特筆すべき項目があれば】

1. 機能構造計測学研究室のホームページ製作 (案、デザイン)

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/biophys/bussei.html>

2. 訪問研究者の測定支援 :

1. Prof. Yongae Kim, Hankuk University, Korea, 2009

2. Prof. N. Chandrakumar, Indian Institute of Technology, India, 2009

3. Mr. T. Hoan, Univeristy of Guelph, Canada, 2011

4. Prof. Andras Perczel, Vtotos Lorand University, Hungary, 2013

3-3 助教

3-3-15 三村 直稔

職位：助教

所属：蛋白質研究所附属プロテオミクス総合研究センター 構造プロテオミクス研究系
(~2011 年度)、附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室(2012 年度~)

【研究課題】 受容体膜たんぱく質 (GPCR) の構造・機能・発現

【研究内容】

細胞間情報伝達システムの全容の解明は様々な生命現象の理解の要であるという認識の上に立って、その担い手である多様な受容体の構造と機能と発現の研究及びそのデータベースの構築と応用を目指す。

受容体膜蛋白質の大量発現系の開発：細胞間情報伝達に関わる受容体の構造・機能相関の解析は、分子認識メカニズムの解明につながり、薬の分子設計や分子医療の実現のためには避けることのできない研究課題といえる。そのため、受容体の大部分を占める細胞膜蛋白質の大量発現系と精製系の必要性は高い。しかしそれは困難が多い上に哺乳類の細胞では成功しているとはいえない。その一つの解決法として発現細胞に哺乳類の腹水癌細胞を利用し、磁力による高発現細胞の選別濃縮と組み合わせて、受容体膜蛋白質の大量発現系の開発に取り組む。腹水癌細胞はセルソーターに適した低凝集性の培養細胞株であると同時に、ラットの腹腔で継代培養可能なため生体内で大量に増殖する利点があり、哺乳類由来の膜蛋白質の大量発現に適している。

受容体膜蛋白質の遺伝子のアミノ末端側（細胞外）にはソーティング用タグ配列をカルボキシ末端側（細胞質側）には精製用のタグ配列を挿入してから、腹水癌細胞に導入して細胞膜上に強制発現させる。細胞表面に露出している受容体のアミノ末端側のタグに対する抗体を介して磁気ビーズを細胞に結合させ、抗体が多く結合し強く磁性化された（つまり受容体膜蛋白質の発現量の多い）細胞を磁場中で分別し濃縮する。更に培養と選別濃縮を数サイクル繰り返し高発現細胞株を得る。この細胞をラットの腹腔に移植し腹水中で増やすことにより、哺乳類（主にヒト）の受容体膜蛋白質の大量発現を安価に簡便に安定的に供給することを目指す。

【2012-2013 年度の成果】

ヒトアセチルコリン受容体 (GPCR) のアミノ末端に FLAG タグ、カルボキシ末端に HIS タグを付加した DNA を作製した。ラット腹水がん細胞に遺伝子導入しセルソーターおよび蛍光顕微鏡により発現を確認した。三種の分泌タンパクのシグナルシーケンスを付加して、細胞表面への GPCR の発現量を比較した。その結果、両者の間に相性の違いがあることが分かった。

更に、アミノ末端の FLAG タグに対するモノクローナル抗体で、磁気ビーズを受容体に結合させカラムを用いた MACS と試験管内で強い磁場をかけて分離する Dynabeads 法を比較した。MACS 法の方が相対的に良好な結果が得られた。

【今後の展望と自己評価】

浮遊性の腹水がん細胞にアミノ末端とカルボキシ末端の両方にタグを付加した GPCR（アセチルコリン受容体）を発現させることができるようになった。今後は GPCR の発現量の高いクローンの発生率を高めるため、エピゲノムの状態変化を引き起こす試薬の効果を調べる。また高発現細胞の濃縮のため磁気ビーズ法の比較検討を引き続き行い、分離濃縮条件の改良を試みる。

研究活動 -三村 直稔-

【論文】

【1-1:英文論文】

【1-2:代表的な論文】 (5報程度, 年関係無し)

1. Mimura N. and Asano A. Synergistic effect of colchicine and cytochalasin D on phagocytosis by peritoneal macrophages. **Nature** 261, 319-321 (1976).
2. Mimura N. and Asano A. Actin-related gelation of Ehrlich tumor cell extracts is reversibly inhibited by low concentration of calcium. **Nature** 272, 273-276 (1978).
3. Mimura N. and Asano A. Calcium-sensitive gelation of actin filaments by a new protein factor. **Nature** 282, 44-48 (1979).
4. Mimura N. and Asano A. Isolation and Characterization of a Conserved Actin-binding Domain from Rat Hepatic Actinogelin, Rat Skeletal Muscle and Chicken Gizzard α -actinins. **J. Biol. Chem.**, 261, 10680-10687 (1986).
5. Mimura N. and Asano A. Further Characterization of a Conserved Actin-binding 27-kDa fragment of Actiongelin and α -actinins and Mapping of their Binding Sites on the Actin Molecule by Chemical Cross-linking. **J. Biol. Chem.**, 262, 4717-4723 (1987).

【1-3:英文総説】

【1-4:邦文総説】

【1-5:著書】

【2:受賞歴】 (年度関係無し)

【招待講演】

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

【3-2a:海外、国内の学会等 (セミナーも含む) 自身のポスター発表】

【3-3:その他の発表 (共同研究者の口頭発表、ポスター発表)】

【4:新聞報道】

【5:特許】

【6:研究費】

科研費

それ以外の助成金

教育活動 -三村 直稔-

【8:担当授業】 (過去5年間 08-13年)

2010年	6月	3日	自然科学実験2	生物 (酵素の活性)
2010年	6月	4日	生物学実験	酵素の活性
2011年	6月	1日	自然科学実験2	生物 (酵素の活性)
2011年	7月	27日	自然科学実験2	生物 (酵素の活性)
2012年	5月	30日	自然科学実験2	生物 (酵素の活性)

3-3 助教

2012 年	7 月 1 1 日	自然科学実験 2	生物 (酵素の活性)
2013 年	5 月 2 9 日	自然科学実験 2	生物 (酵素の活性)
2013 年	7 月 1 0 日	自然科学実験 2	生物 (酵素の活性)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

社会貢献 -三村 直稔-

【10-1:論文査読】

【10-2:雑誌の編集者等】

【11-1:所属学会】

【11-2:学会の役員、委員】

【12:科研等の審査委員】

【13:データベース等の運営】実績を含む (アクセス件数, 登録件数)

【14-1:国際会議】

【14-2:国内会議】

学内、所内活動 -三村 直稔-

【15:学内, 所内委員など】

【16:その他、特筆すべき活動】

3-3 助教

3-3-16 八木 寿梓

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質構造生物学部門 蛋白質構造形成研究室

理学研究科・高分子科学専攻（専任）、生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 アミロイド線維形成の分子機構の解明

【研究内容】

蛋白質の異常凝集によってアミロイド線維と呼ばれる凝集体を形成する。アミロイドーシスと総称される疾患はアミロイド線維の形成が原因とされており、アルツハイマー病などを代表とする脳の神経変性疾患も多く含まれている。線維の分子機構や構造安定性等を含めたアミロイド線維の物性を理解することは、アミロイドーシス発症の解明のみでなく、蛋白質の析出・凝集反応の理解にもつながると期待できる。数種類のモデル蛋白質・ペプチドを用いて、線維形成・凝集形成反応を種々の分光法や顕微鏡観察、分析超遠心分離などの物理化学測定法を用いて研究を進めている。また、アミロイド線維形成やその他の析出・凝集反応を勘弁に検出する装置開発にも参画している。

【2012-2013 年度の成果】

アミロイド線維の分子機構を明らかにすることを目的として以下の研究を行い、成果をあげた。

1. アミロイド線維は界面活性剤を反応溶液に添加すると線維形成が促進される。眼アミロイドーシスである角膜変性症はケラトエピセリンが蓄積する。点眼液が処方されるが点眼液には防腐剤として界面活性剤が用いられている。ケラトエピセリン部分ペプチドと点眼液に用いられている防腐剤を用いて線維形成に対する影響を調べた。結果は、ケラトエピセリン部分ペプチドの線維形成が防腐剤を添加することによって促進された。今後の角膜変性症に対する治療方法や点眼液の組成を考える必要があることが示唆された。
2. アミロイド線維を形成するためには蛋白質が臨界濃度を越えなければならない。超音波は臨界濃度以上ではアミロイド線維形成を促進する。形成したアミロイド線維を臨界濃度以下まで希釈し、超音波を照射するとアミロイド線維が速やかに分解されることがわかった。超音波を用いれば線維形成の制御が可能であることが示唆された。
3. 超音波照射装置とマイクロプレートリーダーを一体化した装置の開発に参画し、試作機 HANABI が完成した。アミロイド線維に関しては多検体を短時間で検出することが可能になった。さらに HANABI の付加価値を高めるために、その他のアプリケーションとして蛋白質の結晶化に関する研究をおこなった。装置には蛋白質の結晶成長を観察するためのカメラを設置し、結晶化過程を観察することに成功した。

【今後の展望と自己評価】

アミロイド線維形成における界面活性剤と超音波に関する研究に焦点をあてて研究を遂行してきた。超音波はアミロイド線維形成反応を効率的に誘導する。超音波を用いてアミロイド線維の物性研究を行うことによってアミロイド線維に関する新たな知見が得られている。現在、超音波照射システムをアミロイド線維形成の可視化に使用する全反射蛍光顕微鏡の観察システムに組み込むことを行っている。超音波を組み合わせた新たな観察システムを用いることより、より詳細に超音波によって生じる現象を理解できると期待できる。超音波-マイクロプレートリーダー一体化装置の開発においては、販売できるレベルまで性能を向上させることができた。引き続き開発に取り組んでいき、アミロイド線維形成反応だけではなく、蛋白質の結晶作製や蛋白質の安定性評価を含んだ広く汎用性に富んだ装置の開発を目指す。今後はこれまで得られてきたアミロイド線維形成の分子機構に関する知見をもとに、蛋白質の凝集機構、生体必須の繊維性蛋白質の重合機構などを新たな視点から捉えたい。また、疾患に関係する蛋白質やペプチドを用いているため、創薬や治療に関する研究へも視野に入れて、学内外や国際共同研究も積極的に行い、成果を挙げたい。

研究活動 -八木 寿梓-

【論文】 (過去 5 年間 08-13 年)

【1-1:英文論文】

1. Lin Y., Lee YH., Yoshimura Y., Yagi H. & Goto Y. (2013) Solubility and supersaturation-dependent protein misfolding revealed by ultrasonication. **Langmuir**, in press
2. Kitayama H., Yoshimura Y., So M., Sakurai K., Yagi H. & Goto Y. (2013) A common mechanism underlying amyloid fibrillation and protein crystallization revealed by the effects of ultrasonication. **Biochim. Biophys. Acta**, in press
3. Yagi H., Hasegawa K., Yoshimura Y. & Goto Y. (2013) Acceleration of the depolymerization of amyloid β fibrils by ultrasonication. **Biochim. Biophys. Acta**, in press
4. Mangione PP., Esposito G., Relini A., Raimondi S., Porcari R., Giorgetti S., Corazza A., Fogolari F., Penco A., Goto Y., Lee YH., Yagi H., Cecconi C., Naqvi MM., Gillmore JD., Hawkins PN., Chiti F., Rolandi R., Taylor GW., Pepys MB., Stoppini M. & Bellotti V. (2013) Structure, folding dynamics and amyloidogenesis of Asp76Asn β 2-microglobulin: roles of shear flow, hydrophobic surfaces and α crystalline. **J. Biol. Chem.**, in press
5. Kato Y. *, Yagi H. *, Kaji Y., Oshika T. & Goto Y. (2013) Benzalkonium chloride accelerates the formation of the amyloid fibrils of corneal dystrophy-associated peptides **J. Biol. Chem.**, 288, 25109-25118 * contributed equally
6. Vu HT., Shimanouchi T., Ishikawa D., Matsumoto T., Yagi H., Goto Y., Umakoshi H. & Kuboi R. (2013) Effect of liposome membranes on disaggregation of amyloid β fibrils by dopamine. **Biochem. Eng. J.**, 71, 118-126
7. Uesugi K., Ogi H., Fukushima M., So M., Yagi H., Goto Y. & Hirao M. (2013) Mechanism of ultrasonically induced fibrillation of amyloid₁₋₄₀ peptides. **Jpn. J. Appl. Phys.**, 52, 07HE10 1-6
8. Ogi H., Fukushima M., Uesugi K., Yagi H., Goto Y. & Hirao M. (2013) Acceleration of deposition of A β (1-40) peptide on ultrasonically formed A β (1-42) nucleus studied by wireless quartz-crystal-microbalance biosensor. **Biosens. Bioelectron.**, 40, 200-205
9. Izawa Y., Tateno H., Kameda H., Hirakawa K., Hato K., Yagi H., Hongo K., Mizobata T. & Kawata Y. (2012) Role of C-terminal negative charges and tyrosine residues in fibril formation of α -synuclein. **Brain Behav.**, 2, 595-605
10. Yoshimura Y., Lin Y., Yagi H., Lee YH., Kitayama H., Sakurai K., So M., Ogi H., Naiki H. & Goto Y. (2012) Distinguishing crystal-like amyloid fibrils and glass-like amorphous aggregates from their kinetics of formation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, 109, 14446-14451
11. Shimanouchi T., Shimauchi N., Ohnishi R., Kitaura N., Yagi H., Goto Y., Umakoshi H. & Kuboi R. (2012) Formation of spherulitic amyloid β aggregate by anionic liposomes. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 426, 165-171
12. Chen J. *, Yagi H. *, Sormanni P., Vendruscolo M., Makabe K., Nakamura T., Goto Y. & Kuwajima K. (2012) Fibrillogenesis propensity of the GroEL apical domain: a Janus-faced minichaperone. **FEBS Lett.**, 586, 1120-1127 * contributed equally
13. Chatani E., Yagi H., Naiki H. & Goto Y. (2012) Polymorphism of β 2-microglobulin amyloid fibrils manifested by ultrasonication-enhanced fibril formation in Trifluoroethanol. **J. Biol. Chem.**, 287, 22827-22837
14. So M., Yagi H., Sakurai K., Ogi H., Naiki H. & Goto Y. (2011) Ultrasonication-dependent acceleration of amyloid fibril formation. **J. Mol. Biol.**, 412, 568-577
15. Babenko V., Harada T., Yagi H., Goto Y., Kuroda R. & Dzwolak W. (2011) Chiral superstructures of insulin amyloid fibrils. **Chirality**, 23, 638-646
16. Yanagi K., Ashizaki M., Yagi H., Sakurai K., Lee YH. & Goto Y. (2011) Hexafluoroisopropanol induces amyloid fibrils of islet amyloid polypeptide by enhancing both hydrophobic and electrostatic interactions. **J. Biol. Chem.**, 286, 23959-23966
17. Ogi H., Fukunishi Y., Yanagida T., Yagi H., Goto Y., Fukushima M., Uesugi K. & Hirao M. (2011) Seed-dependent deposition behavior of A β peptides studied with wireless quartz-crystal-microbalance biosensor. **Anal. Chem.**, 83, 4982-4988
18. Ozawa D., Kaji Y., Yagi H., Sakurai K., Kawakami T., Naiki H. & Goto Y. (2011) Destruction of amyloid fibrils of Keratopithelin peptides by laser irradiation coupled with amyloid-specific thioflavin T. **J. Biol. Chem.**, 286, 10856-10863
19. Teoh CL., Yagi H., Griffin MD., Goto Y. & Howlett GJ. (2011) Visualization of polymorphism in apolipoprotein C-II amyloid fibrils. **J. Biochem.**, 149, 67-74
20. Yamaguchi T., Yagi H., Goto Y., Matsuzaki K. & Hoshino M. (2010) A disulfide-linked amyloid- β peptide dimer forms a protofibril-like oligomer through a distinct pathway from amyloid fibril formation. **Biochemistry**, 49, 7100-7107
21. Yagi H. *, Takeuchi H. *, Ogawa S., Ito N., Sakane I., Hongo K., Mizobata T., Goto Y. & Kawata Y. (2010) Isolation of short peptide fragments from α -synuclein fibril core identifies a residue important for fibril nucleation: A possible implication for diagnostic applications. **Biochim. Biophys. Acta**, 1804, 2077-2087 * contributed equally
22. Ferkinghoff-Borg J., Fonslet J., Andersen CB., Krishna S., Pigolotti S., Yagi H., Goto Y., Otzen D. & Jensen MH. (2010) Stop-and-go kinetics in amyloid fibrillation. **Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.**, 010901(R)

3-3 助教

23. Yamamoto K, Yagi H., Lee YH., Kardos J., Hagihara Y., Naiki H. & Goto Y. (2010) The amyloid fibrils of the constant domain of immunoglobulin light chain. **FEBS Lett.**, 584, 3348-3353
24. Yagi H., Ozawa D., Sakurai K., Kawakami T., Kuyama H., Nishimura O., Shimanouchi T., Kuboi R., Naiki H. & Goto Y. (2010) Laser-induced propagation and destruction of amyloid β fibrils. **J. Biol. Chem.**, 285, 19660-19667
25. Shimanouchi T., Shimauchi N., Nishiyama K., Huong VT., Yagi H., Goto Y., Umakoshi H. & Kuboi R. (2010) Characterization of amyloid- β fibrils with aqueous two-phase system: Implications of fibril formation. **Solv. Extr. Res. Dev. Japan**, 17, 121-128
26. Vu HT., Shimanouchi T., Shimauchi N., Yagi H., Umakoshi H., Goto Y. & Kuboi R. (2010) Catechol derivatives inhibit the fibril formation of amyloid- β peptides. **J. Biosci. Bioeng.**, 109, 629-634
27. Chatani E., Lee YH., Yagi H., Yoshimura Y., Naiki H. & Goto Y. (2009) Ultrasonication-dependent production and breakdown lead to minimum-sized amyloid fibrils. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**, 106, 11119-11124
28. Sasahara K., Yagi H., Naiki H. & Goto Y. (2009) Thermal response with exothermic effects of β_2 -microglobulin amyloid fibrils and fibrillation. **J. Mol. Biol.**, 389, 584-594
29. Andersen CB., Yagi H., Manno M., Martorana V., Ban T., Christiansen G., Otzen DE., Goto Y. & Rischel C. (2009) Branching in amyloid fibril growth. **Biophys. J.**, 96, 1529-1536
30. Ozawa D., Yagi H., Ban T., Kameda A., Kawakami T., Naiki H. & Goto Y. (2009) Destruction of amyloid fibrils of a β_2 -microglobulin fragment by laser beam irradiation. **J. Biol. Chem.**, 284, 1009-1017
31. Yagi H., Sato A., Yoshida A., Hattori Y., Hara M., Shimamura J., Sakane I., Hongo K., Mizobata T. & Kawata Y. (2008) Fibril formation of hsp10 homologue proteins and determination of fibril core regions: Differences in fibril core regions dependent on subtle differences in amino acid sequence. **J. Mol. Biol.**, 377, 1593-1606
32. Sasahara K., Yagi H., Sakai M., Naiki H. & Goto Y. (2008) Amyloid nucleation triggered by agitation of β_2 -microglobulin under acidic and neutral pH conditions. **Biochemistry**, 47, 2650-2660
33. Yamamoto K., Yagi H., Ozawa D., Sasahara K., Naiki H. & Goto Y. (2008) Thiol compounds inhibit the formation of amyloid fibrils by β_2 -microglobulin at neutral pH. **J. Mol. Biol.**, 376, 258-268

【1-2:代表的な論文】 (5 報程度, 年関係無し)

1. Yagi H., Ozawa D., Sakurai K., Kawakami T., Kuyama H., Nishimura O., Shimanouchi T., Kuboi R., Naiki H. & Goto Y. (2010) Laser-induced propagation and destruction of amyloid β fibrils. **J. Biol. Chem.**, 285, 19660-19667
2. Andersen CB., Yagi H., Manno M., Martorana V., Ban T., Christiansen G., Otzen, DE., Goto, Y. & Rischel, C. (2009) Branching in amyloid fibril growth. **Biophys. J.**, 96, 1529-1536
3. Yagi H., Sato A., Yoshida A., Hattori Y., Hara M., Shimamura J., Sakane I., Hongo K., Mizobata T. & Kawata Y. (2008) Fibril formation of hsp10 homologue proteins and determination of fibril core regions: Differences in fibril core regions dependent on subtle differences in amino acid sequence. **J. Mol. Biol.**, 377, 1593-1606
4. Yagi H., Ban T., Morigaki K., Naiki H. & Goto Y. (2007) Visualization and classification of amyloid β supramolecular assemblies. **Biochemistry**, 46, 15009-15017
5. Yagi H., Kusaka E., Hongo K., Mizobata T. & Kawata Y. (2005) Amyloid fibril formation of α -synuclein is accelerated by preformed amyloid seeds of other proteins: Implications for the mechanism of transmissible conformational diseases. **J. Biol. Chem.**, 280, 38609-38616

【1-3:英文総説】 (過去 5 年間 08-13 年)

1. Yoshimura Y., So M., Yagi H. & Goto Y. (2013) Ultrasonication: An efficient agitation for accelerating the supersaturation-limited amyloid fibrillation of proteins **Jpn. J. Appl. Phys.**, 52: 07HA01, 1-8
2. Yagi H., Ban T. & Goto Y. (2009) Real-time observation of amyloid fibril growth by total internal reflection fluorescence microscopy. **Water and Biomolecules: Physical Chemistry of Life Phenomena**, 289-300
3. Goto Y., Yagi H., Yamaguchi K., Chatani E. & Ban T. (2008) Structure, formation and propagation of amyloid fibrils. **Curr. Pharma. Des.**, 14, 3205-3218

【1-4:邦文総説】 (過去 5 年間 08-13 年)

1. 超音波によるタンパク質のアミロイド線維形成反応の促進 宗 正智、吉村 優一、八木 寿梓、後藤 祐児. (2013) ケミカルエンジニアリング, 58: 55-61
2. アミロイドーシス発症の分子機構解明 八木 寿梓、後藤 祐児. (2010) Medical Bio, 49, 30-35

【1-5:著書】 (過去 5 年間 07-12 年)

なし

【2:受賞歴】 (年度関係無し)

1. Annual report of Osaka University: Academic achievement 2009-2010 100 papers selection (2011)
2. 第 1 回「Merck Award for Young Biochemistry Researcher」最優秀賞 (2008)

3-3 助教

【招待講演】(過去5年間 08-13 年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. Yagi H., Goto Y. Molecular mechanisms of amyloid fibril formation revealed by total internal reflection fluorescence microscopy. Research seminar. Department of Biochemistry, Institute of Biology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary. 2012 年 12 月

【3-2: 国内の学会等 (セミナーも含む) 自身の口頭発表】

1. 八木 寿梓、梅本 彩香、北山 寛貴、吉村 優一、宗 正智、後藤 祐児. 超音波による蛋白質凝集検出装置 HANABI の開発. 第 86 回生化学会大会、パシフィコ横浜 (神奈川) 2013 年 9 月
2. 八木 寿梓、後藤 祐児. HANABI による蛋白質異常凝集体の多検体・高速誘導検出. JASIS2013 アライアンスプレゼンテーション、幕張メッセ (千葉) 2013 年 9 月
3. 八木 寿梓、梅本 彩香、吉村 優一、北山 寛貴、宗 正智、後藤 祐児. 蛋白質凝集検出装置 (HANABI) の開発. 第 13 回蛋白質科学会年会 ワークショップ「アミロイド凝集の統一的理解を目指して」、県民文化会館 (鳥取) 2013 年 6 月
4. 八木 寿梓、梅本 彩香、後藤 祐児. 超音波を用いたニワトリ卵白リゾチームのアミロイド線維形成機構. 第 5 回 タンパク質の異常凝集とその防御・修復機構に関する研究会 京都大学原子炉研究所 2012 年 11 月
5. 八木 寿梓、後藤 祐児. 全反射蛍光顕微鏡を用いたアミロイド線維形成反応の可視化. 先端融合科学シンポジウム タンパク質アセンブリー会合、超分子化、凝集— 神戸大学 2012 年 1 月
6. 八木 寿梓、後藤 祐児. ケラトエピセリンペプチドのアミロイド線維形成に対する超音波と界面活性剤の効果. 第 4 回 タンパク質の異常凝集とその防御・修復機構に関する研究会 京都大学原子炉研究所 2011 年 11 月
7. 八木 寿梓、武内 英樹、水野 愛子、河田 康志、後藤 祐児. 天然変性蛋白質 α -synuclein のアミロイド線維伸長直接観察. 第 11 回日本蛋白質科学会年会 若手奨励賞シンポジウム ホテル阪急エキスポパーク (大阪) 2011 年 6 月
8. 八木 寿梓、後藤 祐児. 超音波によるアミロイド線維形成. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質の異常凝集の原理と制御」2011 年 4 月
9. 八木 寿梓、後藤 祐児. 蛍光顕微鏡観察によるアミロイド線維形成の分子機構. 第 3 回 タンパク質の異常凝集とその防御・修復機構に関する研究会 京都大学原子炉研究所 2010 年 11 月
10. 八木 寿梓、後藤 祐児. アミロイド形成反応の蛍光顕微鏡による直接観察. 大阪大学蛋白質研究所セミナー「疾患と膜動態の蛋白質科学」2010 年 9 月
11. 八木 寿梓、後藤 祐児. レーザー照射によるアミロイド線維の崩壊と増殖. 第 2 回 年齢軸生体恒常性研究会シンポジウム - 年齢・健康・疾患 - 生命の統合的理解にむけて 産業技術総合研究所、年齢軸生命工学研究センター 2010 年 3 月
12. 八木 寿梓、小澤 大作、加治 優一、河田 康志、内木 宏延、後藤 祐児. レーザー照射によるアミロイド線維の崩壊と増殖. 第 2 回 タンパク質の異常凝集とその防御・修復機構に関する研究会 京都大学原子炉研究所 2009 年 11 月
13. 八木 寿梓、小澤 大作、加治 優一、河田 康志、内木 宏延、後藤 祐児. アミロイド形成反応の可視化と分子機構. 第 82 回日本生化学会大会シンポジウム 蛋白質凝集—形成機構と生体に与える影響 神戸国際会議場 (兵庫) 2009 年 10 月

【3-2a: 海外、国内の学会等 (セミナーも含む) 自身のポスター発表】

1. 八木 寿梓、梅本 彩香、北山 寛貴、吉村 優一、宗 正智、後藤 祐児. 超音波による蛋白質凝集検出装置 HANABI の開発 第 86 回生化学会大会、神奈川 2013 年 9 月
2. 八木 寿梓、梅本 彩香、後藤 祐児. 超音波を用いた蛋白質凝集検出装置の開発 第 85 回日本生化学会大会、福岡、2012 年 12 月
3. Yagi H., Takayanagi N., Ashizaki M., Yanagi K., Sakurai K. & Goto Y. The amyloid fibril growth of human islet amyloid polypeptide revealed by total internal reflection fluorescence microscopy. 2011 年度 特定領域「タンパク質の社会」全体班会議、別府 (大分)、2011 年 11 月
4. Yagi H., Takayanagi N., Ashizaki M., Yanagi K., Sakurai K. & Goto Y. The amyloid fibril growth of human islet amyloid polypeptide revealed by total internal reflection fluorescence microscopy. The 3rd Asia Pacific Protein Association Conference in conjunction with the 3rd Symposium of the Chinese Protein Society, Shanghai, China, 2011 年 5 月
5. Yagi H., Ozawa D., Sakurai K., Kawakami T., Kuyama H., Naiki H. & Goto Y. Laser-induced propagation and destruction of amyloid β fibrils. The 3rd International Symposium of Protein Community, Nara, Japan. 2010 年 9 月
6. Yagi H., Ozawa D., Sakurai K., Kawakami T., Kuyama H., Naiki H. & Goto Y. Laser-induced propagation and

3-3 助教

- destruction of amyloid β (1-40) fibrils. 24th Annual Symposium of The Protein Society, San Diego, CA, USA. 2010 年 8 月
7. 八木 寿梓、小澤 大作、櫻井 一正、加治 優一、川上 徹、九山 浩樹、内木 宏延、後藤 祐児。レーザー照射によるアミロイド線維の増殖と崩壊 第 10 回蛋白質科学会年会、北海道. 2010 年 6 月
 8. 八木 寿梓、小澤 大作、伴 匡人、川上 徹、九山 浩樹、森垣 憲一、西村 紀、内木 宏延、後藤 祐児。レーザー照射によるアミロイド線維の増殖および分解機構 第 9 回蛋白質科学会年会、熊本. 2009 年 5 月
 9. 八木 寿梓、伴 匡人、小澤 大作、森垣 憲一、内木 宏延、後藤 祐児。Propagation and destruction of amyloid fibrils induced by laser irradiation. 2008 年度文部科学省特定領域研究「水と生体分子が織り成す生命現象の化学」公開ワークショップ 愛知. 2009 年 3 月
 10. 八木 寿梓、武内 英樹、河田 康志、後藤 祐児。全反射蛍光顕微鏡による α -synuclein のアミロイド線維伸長直接観察 BMB2008 第 81 回日本生化学会大会 第 31 回日本分子生物学会年会 合同大会、兵庫. 2008 年 12 月
 11. Yagi H., Sato A., Yoshida A., Hattori Y., Hara M., Sakane I., Hongo K., Mizobata T. & Kawata Y. Fibril formation of Hsp10 proteins and determination of fibril core regions: Differences in fibril core regions dependent on subtle differences in amino acid sequence. 第 48 回生化学若い研究者の会、東京. 2008 年 8 月
 12. Yagi H., Ban T., Ozawa D., Morigaki K., Naiki H. & Goto, Y. Real-time observation of the amyloid β (1-40) fibril propagation revealed by total internal reflection fluorescence microscopy. 22nd Annual Symposium of The Protein Society, San Diego, CA, USA. 2008 年 7 月
 13. 八木 寿梓、伴 匡人、小澤 大作、森垣 憲一、内木 宏延、後藤 祐児。Real-time observation of amyloid β (1-40) fibril propagation revealed by total internal reflection fluorescence microscopy 2007 年度文部科学省特定領域研究「水と生体分子が織り成す生命現象の化学」公開ワークショップ 奈良. 2008 年 1 月

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

- 2013 年度 国内口頭 1、国内ポスター 10、国外口頭 0、国外ポスター 0
2012 年度 国内口頭 1、国内ポスター 4、国外口頭 0、国外ポスター 2
2011 年度 国内口頭 0、国内ポスター 8、国外口頭 0、国外ポスター 2
2010 年度 国内口頭 1、国内ポスター 6、国外口頭 0、国外ポスター 3
2009 年度 国内口頭 2、国内ポスター 2、国外口頭 0、国外ポスター 2
2008 年度 国内口頭 0、国内ポスター 6、国外口頭 0、国外ポスター 1

【4:新聞報道】

なし

【5:特許】（過去 5 年間 08-13 年）

1. 発明の名称：過飽和析出物検出装置および過飽和析出物検出方法
国内出願番号：2012-119133
後藤 祐児、八木 寿梓、吉村 優一、宗 正智、北山 寛貴、井戸 幸吉
2. 発明の名称：多検体に対する均質な超音波照射を用いた超音波に誘導される各種反応の評価法
（出願時）超音波照射装置
後藤 祐児、八木 寿梓、宗 正智、志鷹 裕司、井戸 幸吉、笠井 俊三
国内出願番号：2011-130623
3. 発明の名称：アミロイドアッセイ装置およびアミロイドアッセイ方法
出願番号：PCT/JP2011/63413
国内出願番号：2010-173225
後藤 祐児、櫻井 一正、八木 寿梓、宗 正智、荻 博次、志鷹 裕司、井戸 幸吉、笠井 俊三

【6:研究費】（過去 5 年間 08-13 年）

科研費

1. 基盤研究(B) 「アミロイド線維形成における過飽和の果たす役割」、分担、平成 24 年度～27 年度
2. 研究活動スタート支援「生体高分子アミロイド線維形成反応機構の可視化による分子機構の解明」、代表、平成 22 年度～23 年度
3. 特別研究員奨励費「全反射蛍光顕微鏡を用いたアミロイド超分子複合体形成における関連因子作用機構の解明」、代表、平成 21 年度

3-3 助教

4. 若手研究(B)「アミロイド線維超分子複合体形成機構と関連生体内因子の探索」、代表、平成 20 年度

それ以外の助成金

1. 大阪大学 平成 25 年度萌芽的挑戦研究事業

2. 武田科学振興財団「一線維観察によるアミロイドーシス原因タンパク質のアミロイド線維形成機構と関連因子相互作用の解明」、平成 22 年度～

教育活動 -八木 寿梓-

【7-1:現在指導している学生数 (13 年度)】

博士課程：2 名

修士課程：3 名

学部学生：0 名

【7-2:過去 5 年間の在籍学生数】

(指導した学生の人数)

2012 年度 博士課程：0 名、修士課程：3 名

2011 年度 博士課程：1 名、修士課程：3 名

2010 年度 博士課程：0 名、修士課程：3 名

【7-3:過去 5 年間の学位取得者数】

2012 年度 博士号：0 名、修士号：3 名

2011 年度 博士号：2 名、修士号：1 名

2010 年度 博士号：0 名、修士号：1 名

【7-4:過去 5 年間の博士研究員の数】

2012 年度 1 人

2011 年度 3 人

2010 年度 3 人

【8:担当授業】(過去 5 年間 08-13 年)

学部：共通教育：基礎セミナー (分担、10 年)

大学院：蛋白質物理化学半期セミナー (分担、11, 12, 13 年)

蛋白質物理化学特別セミナー (分担、11, 12, 13 年)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

1. 大阪薬科大学出張講義 2010 年 10 月

2. セミナー「アミロイドーシスと感染」レポート 八木 寿梓、後藤 祐児．特定領域研究「タンパク質の社会」領域ニュース 3, 53-55 (2009)

3. アミロイド線維の全反射蛍光顕微鏡による直接観察法 伴 匡人、八木 寿梓、後藤 祐児．蛋白質科学会アーカイブ (2008)

社会貢献 -八木 寿梓-

【10-1:論文査読】

J. Mol. Biol., Biochim. Biophys. Acta, Amyloid

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本蛋白質科学会、日本生化学会

3-3 助教

【11-2:学会の役員、委員】

平成 25 年度 第 13 回日本蛋白質科学会年会 年会実行委員

【12:科研等の審査委員】

なし

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議】

1. 第 86 回生化学会大会、一般口頭発表「タンパク質 III」座長 2013 年 9 月
2. 第 13 回蛋白質科学会年会 ワークショップ「アミロイド凝集の統一的理解を目指して」2013 年 6 月、世話人
3. 蛋白質研究所セミナー「分子シャペロンの機能発現の新展開と細胞制御」、2012 年 11 月 15-16 日、世話人

学内、所内活動 -八木 寿梓-

【15:学内，所内委員など】

RI 委員委員（所内）

リユース機器担当者（学内）

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

3-3 助教

3-3-17 山下 栄樹

職位：助教

所属：蛋白質研究所 附属プロテオミクス総合研究センター 超分子構造解析学研究系
(~2011年度)、附属蛋白質解析先端研究センター 先端計測研究室、超分子構造解析
学研究室(兼任)(2012年度~)

【研究課題】 生体超分子複合体及び膜蛋白質複合体の構造生物学的研究

【研究内容】

生体内での一連の反応は高度に制御され、エネルギー的に最も効率的な反応が行われている。生体内の制御された反応に、数多くの蛋白質や核酸などが会合した生体超分子複合体や膜蛋白質複合体が、中心的な役割を担っている。これらの立体構造を決定することによって、生体内での高度に制御された反応機構を解明することが研究の目的である。

【2012-2013年度の成果】

1. ウシ心筋由来チトクロム酸化酵素の X 線結晶構造解析：チトクロム酸化酵素の酸化還元反応機構を理解するためには、反応中心の詳細な構造変化を捕らえる必要がある。完全酸化型の活性中心には過酸化物が存在することを報告しているが、その構造では、過酸化物の酸素原子間の距離が通常の過酸化物で見られる $1.5\text{\AA}$ より $0.2\text{\AA}$ 長い結果であった。この原因は、それぞれの酸素原子が活性中心の鉄と銅に結合していることによると考えられるが、X 線損傷により酸素原子間が長い構造が一部混ざっている可能性もある。そこで、X 線損傷の無い完全酸化型チトクロム酸化酵素の高分解能での構造解析を行うために、X 線自由電子レーザー施設(SACLA)において、10 フェムト秒以下のパルス X 線を用いて、完全酸化型チトクロム酸化酵素の $2.0\text{\AA}$ 分解能以上での回折強度データ収集を行った。初期構造解析の結果、既報の完全酸化型の構造で見られた酸素原子間距離より短い原子間距離を示唆した。
2. 核-細胞質間物質輸送の構造基盤研究：核外輸送担体 exportin-5/輸送調節因子 Ran は蛋白質合成に必須の tRNA を核外に輸送することが知られている。exportin-5/Ran が tRNA を核外に輸送する役割について明らかにするために、tRNA との複合体結晶構造解析に取り組んでいる。tRNA と exportin-5/Ran との 3 者複合体について構造解析に向けた試料調製に成功した。
3. ギャップ結合チャンネルの結晶構造解析：細胞間の物質輸送の作動機構について原子レベルで理解するために、ヒトの細胞間連結チャンネルであるコネキシン 26 ギャップ結合チャンネルの結晶構造解析を行っている。 $3.5\text{\AA}$ 分解能より高い構造を得るために発現ベクターを見直し、精製・結晶化の条件検討を行った。
4. 超巨大蛋白質-核酸複合体 Vault の X 線結晶構造解析：Vault の高分解能での構造解析に向けた回折強度データ収集を行うために、ビームラインの高度化を進めている。
5. SPring-8 に設置されている大阪大学蛋白質研究所ビームライン(BL44XU)の管理と開発：大型 CCD 検出器の導入に伴い、検出器架台の開発を行った。導入した大型 CCD 検出器は安定に動作しており、大きな格子の結晶でも高い分解能まで収集することが可能となった。ビーム強度の安定化に向け、常時ビーム強度が測定できるようにビーム強度モニタシステムを改良した。試料のセンターリングがより簡便に行えるように、利用者支援ソフトウェアの改良を行った。

【今後の展望と自己評価(自己点検)】

生体内の高度に制御された反応は、複数の機能蛋白質や核酸からなる超分子複体内で行われている。これら超分子複合体を機能蛋白質ごとに分けることなく精密な立体構造情報を得ることが、複雑な反応機構の解明には重要である。特に細胞内や細胞間の輸送に関わる超分子複合体や膜蛋白質複合体の立体構造を決定し、細胞内や細胞間の輸送反応機構を構造生物学的な知見に基づいて理解を深める研究を行っていききたい。超分子複合体や膜蛋白質複合体の精密な構造情報を得るために、高精度回折強度データ収集システムや構造解析法の開発も続けていきたい。

【論文】 (過去 5 年間 08-13 年)

【1-1: 英文論文】

1. Sasanuma H., Tawaramoto M. S., Lao J. P., Hosaka H., Sanda E., Suzuki M., Yamashita E., Hunter N., Shinohara M., Nakagawa A., Shinohara A. A new protein complex promoting the assembly of Rad51 filaments. **Nat. Commun.**, 4, 1676, 2013.
2. Hasan S. S., Stofleth J. T., Yamashita E., Cramer W. A. Lipid-induced conformational changes within the cytochrome b6f complex of oxygenic photosynthesis. **Biochemistry.**, 52, 2649-2654, 2013.
3. Hasan S. S., Yamashita E., Baniulis D., Cramer W. A. Quinone-dependent proton transfer pathways in the photosynthetic cytochrome b6f complex. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, 110, 4297-4302, 2013.
4. Zakharov S. D., Sharma O., Zhelnina M. V., Yamashita E., Cramer W. A. Pathways of colicin import: utilization of BtuB, OmpF porin and the TolC drug-export protein. **Biochem. Soc. Trans.**, 40, 1463-1468, 2012.
5. Harada K., Yamashita E., Nakagawa A., Miyafusa T., Tsumoto K., Ueno T., Toyama Y., Takeda S. Crystal structure of the C-terminal domain of Mu phage central spike and functions of bound calcium ion. **Biochim Biophys Acta.**, 1834, 284-291, 2013.
6. Takesita K., Tezuka T., Isozaki Y., Yamashita E., Suzuki M., Kim M., Yamanashi Y., Yamamoto T., Nakagawa A. Structural flexibility regulates phosphopeptide-binding activity of the tyrosine kinase binding domain of Cbl-c. **J. Biochem.**, 152, 487-495, 2012.
7. Song J., Hong H., Choi S., Lee Y. H., Yamashita E., Bae S. C., Park I. Y., Lee S. J. Crystallization and preliminary X-ray crystallographic study of the human MST2 SARAH domain. **Acta Cryst.** F67, 1403-1405, 2011.
8. Hasan S. S., Yamashita E., Ryan C. M., Whitelegge J. P., Cramer W. A. Conservation of Lipid Functions in Cytochrome bc Complexes. **J Mol. Biol.** 414, 145-162, 2011.
9. Yamashita E., Nakagawa A., Takahashi J., Tsunoda K.I., Yamada S., Takeda S. The host-binding domain of the P2 phage tail spike reveals a trimeric iron-binding structure. **Acta Cryst.** F67, 837-841, 2011.
10. Suga M., Yano N., Muramoto K., Shinzawa-Itoh K., Maeda T., Yamashita E., Tsukihara T., Yoshikawa S. Distinguishing between Cl(-) and O(2)(2-) as the bridging element between Fe(3+) and Cu(2+) in resting-oxidized cytochrome c oxidase. **Acta Cryst.** D67, 742-744, 2011.
11. Matsuda M., Takesita K., Kurokawa T., Sakata S., Suzuki M., Yamashita E., Okamura Y., Nakagawa A. Crystal structure of the cytoplasmic PTEN-like region of Ci-VSP provides insight into substrate specificity and redox regulation of the phosphoinositide phosphatase activity. **J. Biol. Chem.** 286, 23368-23377, 2011.
12. Takesita K., Suetake I., Yamashita E., Suga M., Narita H., Nakagawa A., Tajima S. Structural insight into maintenance methylation by mouse DNA methyltransferase 1 (Dnmt1). **Proc Natl Acad Sci U S A.** 108, 9055-9059, 2011.
13. Muramoto K., Ohta K., Shinzawa-Itho K., Kanada K., Taniguchi M., Nabekura H., Yamashita E., Tsukihara T., Yoshikawa S. Bovine cytochrome c oxidase structures enable O2 reduction with minimization of reactive oxygens and provide a proton-pumping gate. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 107, 7740-7745, 2010.
14. Ohta K., Muramoto K., Shinzawa-Itoh K., Yamashita E., Yoshikawa S., Tsukihara T. X-ray structure of the NO-bound Cu(B) in bovine cytochrome c oxidase. **Acta Cryst.** F66, 251-253, 2010.
15. Okada C., Yamashita E., Lee S.j., Shibata S., Katahira J., Nakagawa A., Yoneda Y., Tsukihara T. A high-resolution structure of pre-microRNA nuclear export machinery. **Science** 326, 1275-1279, 2009.
16. Suga M., Maeda S., Nakagawa S., Yamashita E., Tsukihara T. A description of the structural determination procedures of a gap junction channel at 3.5 Å resolution. **Acta Cryst.** D65, 758-766, 2009.
17. Maeda S., Nakagawa S., Suga M., Yamashita E., Oshima A., Fujiyoshi Y., Tsukihara T. Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution. **Nature** 458, 597-602, 2009.
18. Baniulis D., Yamashita E., Whitelegge J. P., Zatsman A. I., Hendrich M. P., Hasan S. S., Ryan C. M., Cramer W. A. Structure-function, stability, and chemical modification of the cyanobacterial cytochrome B6F complex from nostoc sp. PCC 7120. **J. Biol. Chem.** 284, 9861-9869, 2009.
19. Aoyama H., Muramoto K., Shinzawa-Itoh K., Hirata K., Yamashita E., Tsukihara T., Ogura T., Yoshikawa S. A peroxide bridge between Fe and Cu ions in the O2 reduction site of fully oxidized cytochrome c oxidase could suppress the proton pump. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 106, 2165-2169, 2009.
20. Tanaka H., Kato K., Yamashita E., Sumizawa T., Zhou Y., Yao M., Iwasaki K., Yoshimura M., Tsukihara T. The structure of rat liver vault at 3.5 Å resolution. **Science** 323, 384-388, 2009.
21. Yamashita E., Zhelnina M. V., Zakharov S. D., Sharma O., Cramer W. A. Crystal structures of the OmpF porin: function in a colicin translocon. **EMBO J.** 27, 2171-2180, 2008.
22. Yabe T., Yamashita E., Kikuchi A., Morimoto K., Nakagawa A., Tsukihara T., Nakai M. Structural analysis of Arabidopsis CnfU protein: an iron-sulfur cluster biosynthetic scaffold in chloroplasts. **J Mol. Biol.** 381, 160-173, 2008.
23. Kato K., Tanaka H., Sumizawa T., Yoshimura M., Yamashita E., Iwasaki K., Tsukihara T. A vault ribonucleoprotein particle exhibiting 39-fold dihedral symmetry. **Acta Cryst.** D64, 525-531, 2008.
24. Son S. Y., Ma J., Kondou Y., Yoshimura M., Yamashita E., Tsukihara T. Structure of human monoamine oxidase A

3-3 助教

- at 2.2 Å resolution: the control of opening the entry for substrates/inhibitors. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 105, 5739-5744, 2008.
25. Yan J., Dashdorj N., Baniulis D., Yamashita E., Savikhin S., Cramer W. A. On the structural role of the aromatic residue environment of the chlorophyll a in the cytochrome b6f complex. **Biochemistry.** 47, 3654-3661, 2008.
26. Wada Y., Tanaka H., Yamashita E., Kubo C., Ichiki-Uehara T., Nakazono-Nagaoka E., Omura T., Tsukihara T. The structure of melon necrotic spot virus determined at 2.8 Å resolution. **Acta Cryst.** F64, 8-13, 2008.

【1-2:代表的な論文】 (5報程度, 年関係無し)

1. T.Tsukihara, H.Aoyama, E.Yamashita, T.Tomizaki, H.Yamaguchi, K.Shinzawa-Itoh, R.Nakashima, R.Yaono and S.Yoshikawa, Structures of Metal Sites of Oxidized Bovine Heart Cytochrome c Oxidase at 2.8 Å. **Science**, 269, 1069-1074, 1995.
2. T.Tsukihara, H.Aoyama, E.Yamashita, T.Tomizaki, H.Yamaguchi, K.Shinzawa-Itoh, R.Nakashima, R.Yaono and S.Yoshikawa. The Whole Structure of the 13-Subunit Oxidized Cytochrome c Oxidase at 2.8Å. **Science**, 272, 1136-1144, 1996.
3. Yoshikawa S., Shinzawa-Itoh K., Nakashima R., Yaono R., Yamashita E., Inoue N., Yao M., Fei M.J., Libeu C..P., Mizushima T. and Tsukihara T. Redox-Coupled Crystal Structural Changes in Bovine Heart Cytochrome c Oxidase. **Science**, 280, 1723-1729, 1998.
4. Murakami S., Nakashima R., Yamashita E. and Yamaguchi A. Crystal structure of bacterial multidrug efflux transporter AcrB. **Nature**, 419, 587-593, 2002.
5. Lee S.J., Sekimoto T., Yamashita E., Nagoshi E., Nakagawa A., Imamoto N., Yoshimura M., Sakai H., Chong K.T., Tsukihara T. and Yoneda Y. The structure of importin-beta bound to SREBP-2 : Insights into nuclear transport of a transcription factor. **Science**, 302, 1571-1575, 2003.

【1-3:英文総説】(過去5年間 08-13年)

1. Cramer W. A., Hasan S. S., Yamashita E. The Q cycle of cytochrome bc complexes: A structure perspective. **Biochim Biophys Acta.**, 1807, 788-802, 2011
2. Lee S. J., Jiko C., Yamashita E., Tsukihara T. Selective nuclear export mechanism of small RNAs. **Curr. Opin. Struc. Biol.**, 21, 101-108, 2011
3. Baniulis D., Yamashita E., Zhang H., Hasan S. S., Cramer W. A. Structure-function of the cytochrome b6f complex. **Photochem Photobiol.** 84, 1349-1358, 2008

【1-4:邦文総説】(過去5年間 08-13年)

1. 山下栄樹、加藤公児、田中秀明「分子量が 1000 万にも及ぶ生体内巨大分子に対する構造解析」日本放射光学会誌、**22**, 284-291 (2009)。
2. 田中秀明、加藤公児、山下栄樹「分子量約 1000 万の巨大粒子 vault の X 線結晶構造解析」、日本結晶学会誌、**51**, 189-194 (2009)。

【1-5:著書】(過去5年間 08-13年)

1. (分担執筆) Cramer, W. A, D. Baniulis, E. Yamashita, H. Zhang, A.I. Zatsman, M.P. Hendrich. 2008. Structure, spectroscopy, and function of the cytochrome b6f complex: heme cn and n-side electron and proton transfer reactions; in Photosynthetic Protein Complexes. A Structural Approach (P. Fromme, ed.), Wiley-VCH, Weinheim; pp. 155-179.

【2:受賞歴】(年度関係無し)

なし

【招待講演】(過去5年間 08-13年)

【3-1:講演-国際学会, 外国でのセミナー】

1. the International Symposium on New Drug Development 2008, Cheongju, 2008 年 12 月

【3-2:講演-国内の学会, シンポ、WS など】

1. BMB2010 2010 年 12 月
2. 第 2 回 SPring-8 合同コンファレンス 2010 年 11 月
3. 第 9 回日本蛋白質科学会年会 2009 年 5 月
4. 日本結晶学会年会 2009 年 12 月
5. 第 23 回日本放射光学会年会放射光科学合同シンポジウム 2010 年 1 月
6. 日本生物物理学会第 46 回年会 WS 2008 年 12 月

3-3 助教

【3-3:その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：5件
2012年度 口頭発表件数：0件、ポスター発表件数：8件
2011年度 口頭発表件数：7件、ポスター発表件数：10件
2010年度 口頭発表件数：6件、ポスター発表件数：24件
2009年度 口頭発表件数：4件、ポスター発表件数：12件
2008年度 口頭発表件数：2件、ポスター発表件数：22件

【4:新聞報道】

1. 「たんぱく質抑制のRNA 「ミット」でキャッチ 核からの運搬方法解明」、読売新聞、2009年11月28日
2. 「核外輸送仕組み解明 がん治療に道」、日経産業新聞、2009年11月27日
3. 「miRNA 輸送過程解明 がん治療に貢献」、日刊工業新聞、2009年11月27日
4. 「RNA 捕捉の仕組み解明 世界初、スプリング8で」、神戸新聞、2009年11月27日
5. 「細胞つなぐ通路 詳細な構造解明」、読売新聞、2009年4月2日
6. 「原子レベル構造解明 難聴治療などに光」、神戸新聞、2009年4月2日
7. 「細胞結ぶ「通路」構造解明 難聴治療足がかり」、日経産業新聞、2009年4月2日
8. 「巨大たんぱく質構造解明 抗癌剤開発に応用」、日経産業新聞、2009年1月16日
9. 「巨大たんぱく質は「籐籠」 構造解明 新薬開発に期待」、朝日新聞、2009年1月16日
10. 「巨大タンパク質構造とらえた 世界初 がん治療応用に期待」、神戸新聞、2009年1月16日
11. 「巨大タンパク質見えた 抗がん剤など新薬への一歩」、産経新聞、2009年1月19日
12. 「抗がん剤耐性 タンパク質の構造解明」、フジサンケイビジネスアイ、2009年1月21日
13. 「巨大タンパク質詳細構造を解明 薬剤耐性がんに関係」、宮崎日日新聞、2009年1月17日
14. 「抗がん剤耐性 巨大タンパク構造解明 治療の手掛かりに?」、東奥日報、2009年1月16日
15. 「最大たんぱく質「ボルト」解析 がん・感染症治療薬開発に期待」、読売新聞、2009年1月26日
16. 「巨大たんぱく質「ボルト」SPRING8で立体構造解明」、科学新聞、2009年1月23日

【5:特許】（過去5年間08-13年まで）

なし

【6:研究費】（過去5年間08-13年まで）

科学研究費補助金

1. 基盤研究（B）H25-H27 代表 薬剤耐性緑膿菌の2つの生体膜を貫く異物排出タンパク質複合体システムの構造基盤
2. 新学術領域（計画研究）H22-H26 代表 核輸送関連の核内複合体の構造解析と放射光測定法の改良
3. 新学術領域（計画研究・総括班）H22-H26 分担 細胞シグナリング複合体によるシグナル検知・伝達・応答の構造的基盤
4. 基盤研究（B）H22-H24 代表 核外輸送因子複合体との結晶構造解析による tRNA 核外輸送機構の解明
5. 基盤研究（S）H21-H25 分担 X線結晶構造解析による細胞内及び細胞間での物質輸送の研究
6. 基盤研究（A）H18-H20 分担 膜蛋白質複合体コネクソンの結晶構造解析によるギャップ結合の動作機構の解明
7. 特定領域研究（計画研究）H16-H21 分担 超分子高精度 X線結晶構造解析法

その他

1. 財団法人蛋白質研究奨励会 金子・成田研究奨励金 H20 代表 迅速な生体超分子複合体X線結晶構造解析を目指した解析法の開発
2. ターゲットタンパク研究プログラム H19-H23 分担 多剤耐性化の克服を目指した薬剤排出トランスポート・マシーナリーの構造生物学
3. ターゲットタンパク研究プログラム H19-H23 分担 高難度タンパク質をターゲットとした放射光 X線結晶構造解析技術の開発
4. 日本宇宙フォーラム第9回選定宇宙環境利用に関する公募地上研究「きぼう」利用重点課題研究 H18-H21 分担 宇宙実験による生体超分子の結晶化における分子量限界の克服

3-3 助教

教育活動 -山下 栄樹-

【7-1:現在指導している学生数 (13年度)】

博士課程：2名 (うち外国人留学生 1名)

修士課程：8名 (うち外国人留学生 0名)

研究生：0名 (うち外国人留学生 0名)

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2012年度 博士課程：6名 (うち外国人留学生 1名)、修士課程：6名 (うち外国人留学生 0名)

2011年度 博士課程：2名 (うち外国人留学生 0名)、修士課程：2名 (うち外国人留学生 0名)

2010年度 博士課程：5名 (うち外国人留学生 0名)、修士課程：4名 (うち外国人留学生 1名)

2009年度 博士課程：11名 (うち外国人留学生 0名)、修士課程：5名 (うち外国人留学生 1名)

2008年度 博士課程：12名 (うち外国人留学生 0名)、修士課程：7名 (うち外国人留学生 0名)

【7-3:過去5年間の学位取得者数】

博士号：7名 (うち外国人留学生 0名)、修士号：5名 (うち外国人留学生 1名)

【7-4:過去5年間の博士研究員の数】

2013年度 4名

2012年度 5名

2011年度 7名

2010年度 7名

2009年度 4名

2008年度 4名

【8:担当授業】(過去5年間 08-13年)

大学院：

超分子構造解析学セミナー(分担、08-)

超分子構造解析学特別セミナー(分担、08-)

生物科学特論 VIII(分担、2年に1度)

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

社会貢献 -山下 栄樹-

【10-1:論文査読】

J. Synchrotron Rad.

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本生物物理学会、日本結晶学会、日本放射光学会、日本蛋白質科学会

【11-2:学会の役員、委員】

日本放射光学会編集委員 (12-14)

【12:科研等の審査委員】

なし

【13:データベース等の運営】実績を含む(アクセス件数、登録件数)

なし

3-3 助教

【14-1:国際会議】

なし

【14-2:国内会議】

日本結晶学会年会 2010 年 実行委員

学内、所内活動 -山下 栄樹-

【15:学内、所内委員など】

なし

【16:その他、特筆すべき活動】

SPRING-8 に設置されている大阪大学蛋白質研究所ビームラインの管理運営を行うと共に、利用者に対する支援を行っている。蛋白質研究所ビームラインを使った実験方法及び解析方法についての講習会を行っている。支援を行った各年度の課題数及び講習会受講者数は以下の通りである。

2013 年 利用課題数：40 講習会受講者数：20

2012 年 利用課題数：37 講習会受講者数：16

2011 年 利用課題数：49

2010 年 利用課題数：34 講習会受講者数：18

2009 年 利用課題数：40 講習会受講者数：19

2008 年 利用課題数：33 講習会受講者数：14

3-3 助教

3-3-18 山田 雅司

職位：助教

所属：蛋白質研究所 蛋白質化学研究部門 細胞外マトリックス研究室

理学研究科・生物科学専攻（兼任）

【研究課題】 基底膜ラミニンによる上皮細胞の分子制御機構

【研究内容】

生体の内側と外側を隔てている上皮細胞は、外界とのインターフェースとして生体の恒常性維持に重要な働きをしている。基底膜は上皮細胞の基底面に存在する薄い膜状の構造体で、上皮細胞の単なる支持体として働くだけではなく積極的に細胞に働きかけ、上皮細胞の増殖や分化、生存、移動等の制御に働いている。インテグリン $\alpha 3 \beta 1$ は上皮細胞において多く発現し、基底膜の主要構成成分であるラミニンの受容体として機能する。インテグリン $\alpha 3 \beta 1$ は様々な蛋白質と結合し複合体を形成することにより基底膜から上皮細胞への情報伝達の起点として働くと考えられるが、その複合体の実体についてはほとんどわかっていない。本研究では、ラミニンとの結合により形成されるインテグリン $\alpha 3 \beta 1$ 複合体の総体とその機能を解析することにより、基底膜による上皮細胞の機能制御機構を分子レベルで明らかにすることを目的としている。

インテグリン $\alpha 3 \beta 1$ と非常に高い特異性を持って結合するものとしてテトラスパニンファミリーに属する四回膜貫通型蛋白質 CD151 が知られている。CD151はCD9やCD81といった他のテトラスパニンファミリーと結合することにより“tetraspanin web”と呼ばれる膜ドメインを形成する。ノックアウトマウスを用いた解析からCD151が腎機能、血管新生、創傷治癒等に関与することがわかっている。また、ヒトにおいてはCD151遺伝子に変異が入ると腎臓、皮膚等において重篤な疾患をおこす事が報告されている。生体においてCD151が重要な役割を果たすことはこの様に明らかになりつつあるが、CD151がどのような分子機構により細胞、さらには生体の機能を制御しているかは未だ不明である。

CD151を含め、インテグリン $\alpha 3 \beta 1$ 複合体の総体およびそれらの機能を解析することは、基底膜による上皮細胞の制御機構を分子レベルで理解する上で非常に重要である。

【2012-2013年度の成果】

細胞接着装置 Substrate-attached material (SAM) のプロテオミクス解析

インテグリン $\alpha 3 \beta 1$ を基盤とする細胞接着装置のプロテオミクス解析を、LC-MS/MSを用いて行った。その際、単にインテグリン $\alpha 3$ 抗体を用いてアフィニティー精製を行うのではなく、ラミニン上に接着させた細胞よりSAMを調製し解析に用いた。SAMとはインテグリンを介して基質に接着している細胞の接着点“細胞の足”のことであり、培養基質に接着した細胞をEGTA処理により剥がすことで得られる。SAMについては1970年代から1980年代にかけて生化学的な解析が進められてきたが、現在その解析はほとんど行われていない。そこで、プロテオミクス解析が進歩した今、再び“細胞の足”SAMに着目することにより、接着基質ラミニンに結合した、即ち活性化し機能しているインテグリン $\alpha 3 \beta 1$ 接着複合体を選択的に集め解析を行った。独立に三回の解析を行った結果、共通に検出される蛋白質を2,265種類見出した。さらに、ラミニンおよび間質ECMであるI型コラーゲン上からSAMを調製し、一部のSAM蛋白質についてウエスタンブロット解析を行った。その結果、インテグリン $\alpha 3$ 、およびその結合蛋白質として知られるテトラスパニンウェブ蛋白質(CD9, CD81, CD151, CD98, CD44, ADAM10等)がラミニン特異的にSAM画分で検出されることを見出した。また、細胞を剥がした後の基質を、テトラスパニン(CD9, CD81, CD151)抗体を用いて免疫染色した結果、基質に残されたSAMにテトラスパニンが局在することを確認した。

上述の通り、SAMにはインテグリンに加えてテトラスパニンウェブ蛋白質が多く含まれることを見出した。それに対し、接着斑関連蛋白質はほとんど検出されなかった。また、EGTA処理によるSAMの形成は、Rhoキナーゼ阻害剤Y-27632およびミオシンII阻害剤blebbistatin添加により遅延することがわかった。さらには、エンドサイトーシスを抑制するdynamin阻害剤dynasoreによっても阻害が観察された。これらのことから、SAMは、遊走細胞の尾部において観察されるretraction tailに類似していることがわかった。また、軸索ガイダンスの際に成長円錐の退縮制御に関わる膜受容体であるNeuropilin-1およびPTPRFも多く検出された。これらの受容体は、上皮細胞の接着・移動の制御にも関与すると考えられている。これらの受容体を介して、ラミニン上における細胞接着および遊走が制御されている可能性が示唆された。

ラミニン結合性インテグリンと会合するCD151に結合する蛋白質の探索

テトラスパニンファミリー蛋白質は、ファミリー蛋白質間および他の様々な細胞膜蛋白質と結合した上でラミニン結合性インテグリンと強く相互作用していることが知られている。我々は、テトラスパニンに対する抗体が、ラミニン上において、非常に強い細胞退縮を誘導することを見いだした。さらに、CD151に結合

3-3 助教

する蛋白質のプロテオミクス解析を行った結果、細胞内小胞輸送に関わる Syntaxin-6、Scamp-3 が CD151 と結合することを見いだした。また、ラミニン上を遊走している細胞の後方端においてテトラスパニン陽性の細胞内小胞が非常に多く観察されることを見いだした。移動細胞の尾部におけるエンドサイトーシスが後方端における ECM からの脱着や退縮に関与することから、テトラスパニンがこの制御に関与する可能性が考えられた。

【今後の展望と自己評価】

基底膜ラミニンは間質の細胞外マトリックスであるフィブロネクチンと比べ明瞭な前後極性を誘導し強い遊走活性を発揮する。この違いが生み出される仕組みを理解することで、ECM による細胞遊走の制御機構を明らかにしたい。昨年度までに、移動細胞の後方端に観察される retraction fiber と非常に似た性質を示す “substrate-attached material (SAM)” に、ラミニン結合性インテグリンと強く相互作用することが知られるテトラスパニンが非常に多く存在することを見いだしている。さらには、テトラスパニン陽性の細胞内小胞が移動細胞の後方端において数多く観察されることを見いだしている。また、テトラスパニンに結合する蛋白質のプロテオミクス解析を行った結果、細胞内小胞輸送に関わる Syntaxin-6、Scamp-3 および軸索ガイダンスに関与する受容体 Neuropilin-1、PTPRF をテトラスパニン結合蛋白質として見いだしている。そこで、テトラスパニンおよび Syntaxin-6、Scamp-3、Neuropilin-1、PTPRF に着目し、細胞遊走・極性化におけるこれら蛋白質の役割を調べたい。また、移動細胞の後方端に観察されるテトラスパニン陽性の細胞内小胞に着目し、この実体を調べるとともに、細胞遊走時の動態および機能についても解析を行いたい。以上の解析により、基底膜ラミニンによる細胞遊走・極性化の制御機構を明らかに出来ると考えられる。

さらに、細胞遊走時の前後極性だけではなく上皮極性（頂底極性）にも着目したい。前後極性と頂底極性の形成には類似の分子機構が働くことが知られている。また、基底膜ラミニンがこの頂底極性の制御に大きく寄与することが示唆されている。上皮組織の機能発現において頂底極性形成は必須の現象であることから、基底膜ラミニンによる頂底極性の制御機構を明らかにすることは、上皮組織の形成・維持における基底膜の役割を本質的に理解する上で非常に重要であると考えられる。

当研究室の研究により幹細胞の制御に ECM が非常に重要な働きをすることがわかってきている。今後、ECM による幹細胞の制御機構についても積極的に研究を進めたい。

研究活動 -山田 雅司-

【論文】

【1-1: 英文論文】

1. Yamada, M., Mugnai, G., Serada, S., Yagi, Y., Naka, T., and Sekiguchi K. (2013) Substrate-attached materials are enriched with tetraspanins and are analogous to the structures associated with rear-end retraction in migrating cells. *Cell Adh. Migr.*, 7, 304-314.
2. Sato, Y., Shimono, C., Li, S., Nakano, I., Norioka, N., Sugiura, N., Kimata, K., Yamada, M., and Sekiguchi, K. (2013) Nephronectin binds to heparan sulfate proteoglycans via its MAM domain. *Matrix Biol.*, 32, 188-195.
3. Miyazaki, T., Futaki, S., Suemori, H., Taniguchi, T., Yamada, M., Kawasaki, M., Hayashi, M., Kumagai, H., Nakatsuji, N., Sekiguchi, K., and Kawase, E. (2012) Laminin E8 fragments support efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells. *Nat. Commun.*, 3, 1236.
4. Koshimizu, H., Suzuki, S., Araki, T., Yamada, M., Kojima, M., and Hatanaka, H., BIT/SHPS-1 promotes antiapoptotic effect of BDNF on low potassium-induced cell death of cultured cerebellar granule neurons. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 31, 1027-1032, 2011.
5. Sato, Y., Uemura, T., Morimitsu, K., Sato-Nishiuchi, R., Manabe, R. I., Takagi, J., Yamada, M., and Sekiguchi, K., Molecular basis of the recognition of nephronectin by integrin $\alpha 8 \beta 1$. *J. Biol. Chem.*, 284, 14524-14536, 2009.
6. Yamada, M., Tamura, Y., Sanzen, N., Sato-Nishiuchi, R., Hasegawa, H., Ashman, L.K., Rubinstein, E., Yáñez-Mó, M., Sánchez-Madrid, F., and Sekiguchi K., Probing the interaction of tetraspanin CD151 with integrin $\alpha 3 \beta 1$ using a panel of monoclonal antibodies with distinct reactivities toward the CD151-integrin $\alpha 3 \beta 1$ complex. *Biochem J.*, 415, 417-427, 2008.
7. Yamada, M., Sumida, Y., Fujibayashi, A., Fukaguchi, K., Sanzen, N., Nishiuchi, R., and Sekiguchi, K. The tetraspanin CD151 regulates cell morphology and intracellular signaling on laminin-511. *FEBS J.*, 275, 3335-3351, 2008.
8. Fujibayashi A., Taguchi, T., Misaki, R., Ohtani, M., Dohmae, N., Takio, K., Yamada, M., Gu, J., Yamakami, M., Fukuda, M., Waguri, S., Uchiyama, Y., Yoshimori, T., and Sekiguchi, K. Human RME-8 is involved in membrane trafficking through early endosomes. *Cell Struct. Funct.*, 33, 35-50, 2008.

【1-2: 代表的な論文】

1. Yamada, M., Ikeuchi, T., and Hatanaka, H. The neurotrophic action and signalling of epidermal growth factor. *Prog.*

3-3 助教

Neurobiol., 51, 19-37, 1997.

【1-3: 英文総説】

なし

【1-4: 邦文総説】

なし

【1-5: 著書】

なし

【2: 受賞歴】

1. The Gordon Guroff Memorial Lecture on Neuroactive Growth Factors, Yamada, M., National Institutes of Health, U.S.A., November, 2000, “Neurotrophin-induced Intracellular Signaling in Neuronal Cells”

【招待講演】

【3-1: 講演-国際学会，外国でのセミナー】

なし

【3-2: 講演-国内の学会，シンポ、WS など】

なし

【3-3: その他の発表（共同研究者の口頭発表、ポスター発表）】

2013 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2012 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：3 件
2011 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件
2010 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：1 件
2009 年度 口頭発表件数：1 件、ポスター発表件数：3 件
2008 年度 口頭発表件数：0 件、ポスター発表件数：2 件

【4: 新聞報道】

なし

【5: 特許】

なし

【6: 研究費】

科研費

1. 基盤研究 C、公募研究「基底膜ラミニンによる接着制御機構の解明」、代表、平成 25-27 年
2. 基盤研究 B、公募研究「インテグリンとそのリガンドによる細胞機能制御の分子機構」、分担、平成 25-27 年
3. 基盤研究 C、公募研究「基底膜ラミニン特異的な情報発信を担う細胞接着装置の解明」、代表、平成 22-24 年
4. 基盤研究 B、公募研究「インテグリンによる基底膜識別機構とそれに共役した細胞内情報伝達機構の解析」、分担、平成 20-22 年
5. 基盤研究 C、公募研究「基底膜ラミニンからの情報発信基地となるインテグリン $\alpha 3 \beta 1$ 蛋白質複合体の解析」、代表、平成 19-20 年
6. 特定領域研究「細胞外環境」、計画研究「細胞外マトリックスのカスタマイゼーションとその細胞識別機構」、分担、平成 17-21 年

教育活動 -山田 雅司-

【7-1: 現在指導している学生数（13 年度）】

博士課程：0 名（うち外国人留学生 0 名）

3-3 助教

修士課程：2名（うち外国人留学生 0名）

研究生：0名（うち外国人留学生 0名）

学部生：1名（うち外国人留学生 0名）

【7-2:過去5年間の在籍学生数】

2012年度 博士課程：0名、修士課程：0名、学部学生：1名（外国人留学生 0名）

2011年度 博士課程：0名、修士課程：1名、学部学生：0名（外国人留学生 0名）

2010年度 博士課程：0名、修士課程：1名、学部学生：0名（外国人留学生 0名）

2009年度 博士課程：0名、修士課程：1名、学部学生：0名（外国人留学生 0名）

2008年度 博士課程：0名、修士課程：1名、学部学生：0名（外国人留学生 0名）

【7-3: 2013年度および過去5年間の学位取得者数】

博士号：0名（うち外国人留学生 0名）、修士号：3名（うち外国人留学生 0名）

【7-4: 2013年度および過去5年間の博士研究員の数】

2013年度 0名

2012年度 0名

2011年度 0名

2010年度 0名

2009年度 0名

2008年度 0名

【8:担当授業】

共通教育：自然科学実験1（分担09-）

共通教育：基礎セミナー「蛋白質科学入門1，2」（分担08-）

学部：生物学実験1（分担10-）

大学院：生物科学専攻特論（分担12）

【9:学外での教育活動(出張講義など)】

なし

社会貢献 -山田 雅司-

【10-1:論文査読】

Journal of Biochemistry, Breast Cancer Research, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, Journal of Neurochemistry, Neuroscience Letter, Journal of Neuroscience Research, Biochemical and Biophysical Research Communications, BMC Biology

【10-2:雑誌の編集者等】

なし

【11-1:所属学会】

日本生化学会、日本細胞生物学会、米国細胞生物学会

【11-2:学会の役員、委員】

なし

【12:科研等の審査委員】

なし

【13:データベース等の運営】実績を含む（アクセス件数，登録件数）

なし

【14-1:国際会議】

なし

3-3 助教

【14-2:国内会議】

1. 蛋白質研究所セミナー「幹細胞を制御する環境因子の分子基盤 ～細胞-基質間・細胞-細胞間接着による幹細胞の制御機構～」、2011 年 11 月 30 日-12 月 1 日、世話人

学内、所内活動 -山田 雅司-

【15:学内、所内委員など】

なし

【16:その他、特筆すべき活動】

なし

4. 資料

4. 資料

4-1 部局の平成24年度計画と達成状況評価（教育・研究・社会貢献）

大学年度計画 (平成24年度)	部局年度計画 (平成24年度)	部局達成状況 (平成24年度)	自己 評定
I 大学の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するための措置	I 大学の教育研究等の質の向上に関する目標を達成するための措置		
1 教育に関する目標を達成するための措置	1 教育に関する目標を達成するための措置		
(1) 教育内容及び教育の成果等に関する目標を達成するための措置	(1) 教育内容及び教育の成果等に関する目標を達成するための措置		
1-1-1. 部局は、全学出動体制の下、全学共通教育科目を積極的に担当するとともに、高度教養教育科目を提供する。 1-1-2. 学部高年次及び大学院を対象とした高度教養教育の全学的な運営を行う体制の確立を図る。	1-1-1 ・以下の全学共通教育科目を担当する。教養科目「化学概論」と「分子化学B」、基礎教養科目「生命と蛋白質」、先端教養科目「生命を担う物質-蛋白質」、先端基礎教育科目「生物学実験」、「自然科学実験」を担当する。 ・基礎セミナーの「蛋白質科学入門Ⅰ,Ⅱ」「蛋白質科学実験Ⅰ（蛋白質の構造をみてみよう）」「蛋白質科学実験Ⅱ（組換え蛋白質を発現・精製する）」の中で、体験型の授業内容を増やす。	・教養科目「化学概論」と「分子化学B」、基礎教養科目「生命と蛋白質」、先端教養科目「生命を担う物質-蛋白質」、先端基礎教育科目「生物学実験」、「自然科学実験」を担当した。 ・基礎セミナーとして「蛋白質科学入門Ⅰ」、「蛋白質科学入門Ⅱ」、「蛋白質科学実験Ⅰ（蛋白質の構造をみてみよう）」、「蛋白質科学実験Ⅱ（組換え蛋白質を発現・精製する）」の4つを開講し、特に蛋白質科学実験Ⅰ、Ⅱでは体験型の授業を行った。	Ⅲ
1-2-1. 対話型少人数教育、体験型学習、インターンシップ、フィールドワークを継続するとともに、開講数、開講形態等の充実を図る。 1-2-2. デザイン力涵養のための科目を見直し、新規開発を行う体制を検討する。	1-2-1 ・理学研究科の授業を担当し、大学院教育に取り組む。G30 コース対応の英語での授業も行う。また、理学部の講義担当「植物生化学」、「真核生物の分子遺伝学2」や実習担当「生物学実験」に加え、理学部と医学部の学生を学部側と連携しながら積極的に研究所に受け入れることで、学部教育にも参画する。さらに、理学部・生物科学科・生命理学コースの専門教育（4年生の研究室配属）について、研究所として積極的に受け入れる。	・理学研究科、生命機能研究科の授業を担当し、大学院教育に取り組んだ。G30 コース対応の英語での授業も行った。また、理学部の講義担当「植物生化学」、「真核生物の分子遺伝学2」や実習担当「生物学実験」に加え、理学部と医学部の学生を学部側と連携しながら積極的に研究所に受け入れることで、学部教育にも参画した。さらに、理学部・生物科学科・生命理学コースの専門教育（4年生の研究室配属）を7名、理学部・化学科から1名を受け入れた。	Ⅲ
1-3-1. 国際性を涵養するための教育を強化する。	1-3-1 ・研究所として、外国人留学生・研究生の受け入れに積極的に取り組む。理学研究科に協力し、G30 を通して、外国人留学生の受け入れも積極的に行う。 ・共同利用・共同研究拠点の国際共同研究事業を通して、短期の研究者を広く受け入れる。 ・所属学生などには、上記の外国人留学生・研究者との共同研究等への参画を促して、国際性の涵養に努める。また、理学研究科に協力し（大航海プログラム）、海外の学会派遣を推奨し、国際性を身につける機会を増やす。	・研究所として、外国人研究生及び G30 による外国人留学生を18名受け入れた。 ・共同利用・共同研究拠点の国際共同研究を通して、国際共同研究員15名、外国人研究員4名を受け入れた。またフロンティアラボに2名の学生を受け入れた。 ・学会等の参加を目的として所属学生3名を海外に派遣した。	Ⅲ
2-1-1. 専門教育と大学院教育の円滑な接続と充実のため、新たなカリキュラムを導入する。 2-1-2. 博士課程教育リーディングプラン	2-1-1 ・理学研究科、生命機能研究科と協力して、担当科目を中心にカリキュラムの改訂を積極的に進める。 ・理学部・生物科学科・生命理学コースへも協力する。G30 コース対応の新設の	・理学研究科、生命機能研究科と協力して、担当科目を中心にカリキュラムの改訂を積極的に進めた。 ・理学部・生物科学科・生命理学コースへも協力した。G30 コース対応の新設の英語のみの科目も担当した。	Ⅲ

ログラムにより俯瞰力と独創力を備えた博士人材を育成する学位プログラムの構築を推進する。	英語のみの科目も担当する。 ・若手教員（准教授など）の授業への参加を推奨する。	・若手教員（准教授など）の授業への参加を推奨した。	
2-2-1. 学際融合教育を推進するため、高度副プログラムを増設するとともに、受講を促進するために積極的に情報を提供する。 2-2-2. 高度副プログラム及び副専攻プログラムの充実のための検討を継続するとともに、博士課程教育リーディングプログラムによる大学院教育を開始する。	2-2-1 ・博士課程教育リーディングプログラム「生体統御ネットワーク医学教育プログラム」を分担し、異分野融合を目指した研究者養成の教育を行う。 ・研究所の多様な資源をもとに、理学研究科や生命機能研究科と協力して、専攻の枠を超えた教育を行う。 ・臨床医工学融合研究教育センターと協力し、理学研究科や生命機能研究科の枠を超え、医学、工学、基礎工学の研究科の学生への教育を行う	・博士課程教育リーディングプログラム「生体統御ネットワーク医学教育プログラム」を分担し、医学、薬学、理学等の枠を超え、医学領域と蛋白質科学領域の異分野融合を目指した研究者養成の教育を行った。 ・研究所の多様な資源をもとに、理学研究科や生命機能研究科と協力して、専攻の枠を超えた教育を行った。 ・臨床医工学融合研究教育センターと協力し、理学研究科や生命機能研究科の枠を超え、医学、工学、基礎工学の研究科の学生への教育を行った。	Ⅲ
3-1-1. ホームページの更新・充実を図るなどアドミッションポリシーの公表・周知を進める。また、高校生・学部生等を対象とする説明会や学内施設見学会を実施する。 3-1-2. アドミッションポリシーの統一的な方針に基づき、各部局におけるアドミッションポリシーの検討を進める。	3-1-1 ・協力や兼担している研究科と協力し、パンフレット類、ホームページ、大学院入試説明会、研究室訪問などを通して教育背景の異なる多様な学生を受け入れることやアドミッションポリシーを周知する。 ・高校生のための蛋白研セミナーを開催する他、出張授業を行ない、高校生の訪問も積極的に受け入れ、研究所の案内、広報を行う。	・理学研究科、生命機能研究科および医学系研究科と協力して、パンフレット類の作成、ホームページの更新、大学院入試説明会や研究室訪問を実施し、多様な学生を受け入れる体制が整っている事を周知した。 ・高校生のための蛋白研セミナーを8月に開催した他、5件の出張授業を行い、5件の高校生の訪問も積極的に受け入れ、研究所の案内、広報を行った。	Ⅲ
3-2-1. 社会状況の変化に応じ、多様な選抜方法を学部・大学院で検討する。 3-2-2. 前期日程・後期日程のあり方を含め、入試制度を検証し、改革に着手する。	3-2-1 ・協力や兼担している研究科と協力し、多様な大学院入試問題の作成や、個々の学生の能力や業績を適切に評価する面接について助力する。	・協力や兼担している研究科と協力し、多様な大学院入試問題の作成や、個々の学生の能力や業績を適切に評価する面接について協力した。	Ⅲ
（２）教育の実施体制等に関する目標を達成するための措置	（２）教育の実施体制等に関する目標を達成するための措置		
4-1-1. 学部・大学院における専門教育を充実させる体制を整備し、学際融合教育の推進に取り組む。 4-1-2. 学部から大学院にいたる教養教育を実施するため、新たな組織を整備する。	4-1-1 ・定期的に蛋白研コロキウム、所内研究報告会、および蛋白研セミナーを通じて、学部生・大学院生が先端的研究成果を取り入れる機会を設ける。 ・機会がある毎に外国人数員を受け入れると共に、企業研究者を産業創成研究系の客員教授として受け入れて教員の多様性を増やす。	・一部の蛋白研セミナーを英語で実施し、国際性を広げた。 ・蛋白研コロキウム、リトリートにおける報告会、および蛋白研セミナーを通じて、学部生・大学院生が先端研究に触れる機会を設けた。外国人研究員4名を受け入れ、企業研究者1名を味の素（株）より客員教授として受け入れて、教員の多様性を増やした。	Ⅲ
4-2-1. 情報通信技術を活かした教育科目を引き続き提供するとともに、その環境整備を推進する。 4-2-2. 最先端の教育情報化手法を用いた全学授業支援システムの導入を進める。	4-2-1 ・授業や講演を行う蛋白研所内の講堂とセミナー室でのインターネットの利用を促進するため、設備の維持整備を継続して行う。	・授業を行う講堂とセミナー室でインターネットの利用を促進するため、設備の維持管理を継続して行った。また研究所リトリートにおいて、研究所で作成し公開している研究用データベースの利用について解説し、オンライン利用による教育効果の向上を図った。	Ⅲ
5-1-1. 学位授与基準及び成績評価のより一層の明確化、適正化を図り、周知の状況について検討する。また、自主的学習のための環境整備を継続して進める。	5-1-1 ・協力、兼担する研究科のプログラムに協力し、あるいは、研究所報告会等で学生に英語、日本語での発表の機会を与え、コミュニケーション能力の育成を促す。また、各研究科に協力して、成績基準、学位の基準の明確化を図る。	・理学研究科、生命機能研究科、医学系研究科と連携し、定例の専攻会議において成績基準、学位授与基準の明確化を図った。また、研究所リトリートにおいて研究発表の機会を与えてコミュニケーション能力の育成を促した。 ・学生の自主学習のため、セミナー室や談話	Ⅲ

	・学生が自主的に行う講義準備や勉強会に、研究所のセミナー室や談話室を積極的に提供し、能動的学習を支援する。	室を積極的に提供し、能動的学習を支援した。	
5-2-1. 授業評価アンケートのフィードバックの状況を集約・分析し、教育方法の改善を図る。 5-2-2. 分野の特性に応じた自己評価や外部評価を実施し、有効な活用を進める。	5-2-1 ・運営協議会、専門委員会等で外部委員から定期的に意見をもらう。 所内評価委員会、執行部で定期的に自己評価を行う。それを基に改善を検討する。 ・実践センターで開講している基礎セミナーに関して学生アンケートを各担当教員にフィードバックする。	・教育活動の実績を蛋白質研究所レポートに記載し、所内評価委員会及び運営協議会や専門委員会により研究所の教育参画について意見を求めた。また蛋白研レポートを通して、個々の教員による自己評価、点検を行った。 ・共通教育として研究所が担当している教養教育科目及び基礎セミナーを受講している学生及び TA のアンケートを各担当教員にフィードバックし、授業等の実態把握と教育方法の改善に努めた。	Ⅲ
5-3-1. 全学及び各部局で多様なFDの取り組みを推進する。 5-3-2. 全学的なFDのあり方及びFDの効果測定について検討する。	5-3-1 ・大学等から提供された情報を教育や研究に活用すると共に、若手の職員を中心にFDの研修会を周知し、研修機会に積極的に参加する。	・大学等から提供された情報を教育や研究に活用すると共に、若手の職員を中心にFDの研修会を周知し、研修機会への積極的参加を促した。	Ⅲ
(3) 学生への支援に関する目標を達成するための措置	(3) 学生への支援に関する目標を達成するための措置		
6-1-1. 学生へのガイダンス、履修指導の充実に加え、様々な制度の活用により、適切な指導を支援する。また、学生に必要な情報・助言の提供及び履修上の配慮などに関し、見直しを行う。 6-1-2. 全学及び部局の学生相談室あるいは相談窓口を幅広い内容の相談に対応できるよう体制を整え、相談窓口を充実させる。	6-1-1 ・研究所に設けた「なんでも相談室」を学生に周知し、相談や支援に活用する。また理学研究科の学生相談員や生物科学専攻教務委員会の構成委員も研究所教員が担当し定期的に協力先部局と学生支援に関する情報交換を行う。 ・協力先学部及び研究科の制度に研究所として外国人留学生を補助するチューターを配置するなどして組織的に参画する。	・研究所に設けた「なんでも相談室」に学生から2件の相談依頼があり、学生が所属する研究科の教務委員会と連携しながら支援活動を行った。 ・外国人留学生の教育研究活動を支援する目的でRA受入れ(7人)を組織的に行った。また、日本学術振興会の特別研究員制度への応募を推奨し、DC1が採択(1件)された。	Ⅲ
6-2-1. 学生の支援ニーズに対応した修学支援、生活支援を引き続き実施するとともに、学習に困難を抱える学生の実情を把握し、支援体制を充実させる。	6-2-1 ・メンタルヘルス講演会への参加を組織的に推進する。 ・研究所独自の学生支援のためのなんでも相談室や理学研究科の学生相談員を担当し、教員間で連携して学生に対するメンタルヘルスケアにあたる。	・メンタルヘルス講演会への参加を組織的に推進した。 ・研究所独自の学生支援のためのなんでも相談室や理学研究科の学生相談員を担当し、教員間で連携して学生に対するメンタルヘルスケアにあたる。	Ⅲ
6-4-1. 各種奨学金制度に関する情報を積極的に収集し、学生に周知するとともに、奨学制度を拡充し、新たな表彰制度を検討する。また、各種外部資金によるRA制度を積極的に運用する。	6-4-1 ・協力先学部及び研究科の制度に研究所として組織的に参画し、学生に対する、各種奨学金受給、RAやTA受入れ、特別研究員採用を支援する。 ・研究所の独自の予算を用いて博士課程後期の学生をRAとして支援する。特に外国人留学生には別基準でRAに採用し、より厚い手当をする。 ・学生の国内、国際学会への参加を経済的に支援する。	・協力先学部及び研究科の制度に研究所として組織的に参画し、学生に対する各種奨学金受給、RAやTA受入れ、特別研究員採用を支援した。 ・研究所の独自の予算を用いて博士課程後期の学生をRAとして23名支援した。特に外国人留学生7名には別基準でRAに採用し、より厚い手当を行った。 ・旅費・参加登録費など、学生の国内、国際学会への参加を経済的に支援した。	Ⅲ
7-1-1. キャリア形成教育検討WGを中心に全学のキャリア形成教育の実施体制についての検討を行うとともに、共通教育等で、キャリア形成教育の支援機能を充実させる。 7-1-2. 全学的にTA制度に区分化を導入するとともに、専門教育、	7-1-1 ・協力先学部及び研究科の制度に研究所として組織的に参画し、学生に対する、キャリア形成の支援を行う。 ・各種奨学金受給、RAやTA受入れ、特別研究員採用を支援する。特に、研究所の独自の予算を用いて博士課程後期の学生全員をRAとして支援する。特に外国人留学生には別基準でRAに採用し、より厚い手当をする。	・協力先学部及び研究科の制度に研究所として組織的に参画し、学生に対する、キャリア形成の支援を行った。 ・各種奨学金受給、RAやTA受入れ、特別研究員採用を支援した。特に、研究所の独自の予算を用いて博士課程後期の希望学生全員をRA(23名)として支援した。特に外国人留学生には別基準で7名RAに採用し、より厚い手当を行った。 ・旅費・参加登録費など、学生の国内、国際	Ⅲ

大学院教育では、TA・RA、インターンシップなどのプログラムを活用して、キャリア形成を支援する。	・学生の国内、国際学会への参加を経済的に支援する。	学会への参加を経済的に支援した。	
7-2-1. 引き続き、求人情報の積極的な提供や進路指導、就職担当教員の配置等により、キャリア形成を支援するとともに、進路関連情報の提供方法等の改善に向けて、進路選択の現状を把握する。	7-2-1 ・協力先学部及び研究科の制度に研究所として組織的に参画し、学生に対する、キャリア形成の支援を行う。 ・企業と協力して、博士課程後期の学生に向け、会社説明会を行う	・協力先学部及び研究科の制度に研究所として組織的に参画し、学生に対する、キャリア形成の支援を行った。 ・企業と協力して、博士課程後期の学生に向け、会社説明会を行った。	Ⅲ
2 研究に関する目標を達成するための措置	2 研究に関する目標を達成するための措置		
(1) 研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置	(1) 研究水準及び研究の成果等に関する目標を達成するための措置		
8-1-1. 学問の発展にとって重要かつ独創的な基礎的・基盤的研究を継続して推進する。 8-1-2. 分野横断的な基盤的研究、緊急度の高い基盤的研究、特色のある基盤的研究などに継続して取り組む。	8-1-1 ・各研究グループは、中長期的な視野に立って独自に設定した研究テーマに取り組む。このためには運営費交付金に加え、科研費を中心とした外部資金を獲得し、成果は積極的に論文として公表する。 新研究グループの立ち上げは中長期的視野に立って行う。その一つとして、医歯薬系分野との連携の強化を図る。 ・改組発足する新センターの充実について、基盤的設備および機器の整備・強化を図る。 動物個体レベルの蛋白質研究を推進するため、動物飼育施設の強化を図る。 ・日本蛋白質構造データバンク(PDBj)の構築・運営に関しては、幅広い分野での利用に対応できるようにデータそのものの質の向上とデータの提供法の高度化・簡易化を図ると同時に持続可能なデータベース技術の開発に取り組む。	・各研究グループは、独自に設定した研究テーマに取り組み、科研費66件、総額446,620千円を獲得するとともに、研究所として大型研究費の獲得を支援するため、分析実験棟を整備した。また、文部科学省創業等支援技術基盤プラットフォーム事業に代表3件、分担2件、再委託1件が採択され、研究所の技術・基盤設備活用した支援活動が行われた。 ・平成24年4月より附属蛋白質解析先端研究センターを発足させ、革新的な蛋白質研究の手法や装置の開発と、独創性の高い研究を推進する国際拠点とする整備を図った。具体的にはセンター所属の特任教員を2名配置するとともに、SPRING-8の蛋白研ビームラインの検出器の高度化、先端計測研究室への質量分析装置の集約、同研究室への蛋白質オンライン断片化システムの導入、蛍光イメージアナライザーの更新、膜蛋白質・可溶性蛋白質の結晶化のためのナノリッター分注システムの導入などを行った。また動物個体レベルの高次機能研究を推進するため、動物飼育施設の大規模改修・クリーン化を行い、施設強化を行った。 ・日本蛋白質構造データバンク(PDBj)の構築・運営に関し、国際的に著名な海外の研究者を多数招聘し、10月に国際諮問委員会を大阪大学において開催して、継続的なデータベース運営に関するアドバイスをうけた。	Ⅲ
8-2-1. 重点的研究領域をはじめとした大型プロジェクト研究を継続的に実施するとともに、発展の方向性を具体的に提案する。 8-2-2. 21世紀型の複合的諸課題や地球規模の諸問題の解決に資する重要研究課題を絞り込み、研究プロジェクトの具体化を図る。	◎8-2-1 ・「生命分子素子から生命システムの全体像を解き明かす多次元国際研究」の3年目にあたる本年度は、フェイズ2(生命システムの全体像に迫る)の1年目として、特に細胞・組織の中での生命分子素子の挙動と構造を解明する研究、およびそのための手法開発に重点を置く。具体的には幹細胞ニッチを構成する分子の解明や、細胞内NMR法の革新的応用などを強力に進める。プロジェクト内での成果の共有と一層の融合研究推進を図る。 ・最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択された2課題に関して、事業実施者による研究活動を部局としてサポートし、大型教育研究プロジェクト支援室と協調してその広報に努める。	・「生命分子素子から生命システムの全体像を解き明かす多次元国際研究」の3年目にあたる本年度は、フェイズ2(生命システムの全体像に迫る)の1年目として、特に細胞・組織の中での生命分子素子の挙動と構造を解明する研究、およびそのための手法開発に重点を置いた研究を推進した。すなわち、分子レベルの幹細胞ニッチ研究、相関構造解析法を用いたin situ イメージング法の革新、分子モーターの構造解明による細胞移動の基本機能の理解、などの成果をあげた。その研究成果は、Science, Nature Communications, Plant Cell 紙をはじめとする国際的な学術雑誌に論文として報告し、2件の記者発表を行った。 プロジェクト専属の特任教員を配置することにより、SPRING-8 ビームラインおよび高磁場NMR装置の利用サポート態勢を飛躍的に高め、これらの大型設備を使った研究を一層推進す	Ⅲ

		る体制を整備したほか、プロジェクト後半へ向けて分子レベル中心から高次生命機能研究へ研究対象のスペクトラム拡大に備えるため、動物実験施設の充実（SPF 化、クリーン化、大型滅菌装置の導入など）を図った。 プロジェクトの成果の情報発信を目的として、国際シンポジウム（IPR International Symposium 2012 -Toward the Molecular Comprehension of Life System-）を開催した。海外招待演者を含む参加者 107 名があり、世界の関連研究の動向や今後の事業展開の方向性が明確になる等、成功を収めた。 ・最先端・次世代研究開発支援プログラムに採択された 2 課題について、研究所として研究活動をサポートし、プロジェクト支援室と連携して広報活動を行い、アウトリーチ活動を支援した。	
8-3-1. 国際共同研究を継続して一層推進する。 8-3-2. 本学の海外教育研究センターや海外の研究機関とのネットワークを活用し、大学間、部局間交流をさらに促進する。	8-3-1 ・外国人研究員は、優れた実績のあるシニア研究者（数人程度）を本研究所が独自に選定・招へいし、共同研究を実施する。 ・SPRING-8 の蛋白研専用ビームライン（BL44XU）の利用に関して、国際共同研究制度を活用しながら、アジア諸外国を中心とした国際利用を進める。さらに台湾放射光科学研究センターとの研究協定に基づいて、活発な研究展開を図る。 ・日本蛋白質構造データバンク（PDBj）と NMR 実験データベース（PDBj-BMRB）は、引き続き外部資金を活用して実施し、それぞれ、国際蛋白質構造データバンク（wwPDB）と米国の BMRB との共同事業としてさらに充実・発展させる	・優れた外国人研究員を 4 名を雇用して 1 カ月～3 カ月研究所に滞在させて共同研究を実施した。また外国人 PI 研究者 2 名との共同研究を実施し、先方の研究グループから 2 名の研究員を招へい、研究所からは 2 名の研究員を先方に派遣し、国際共同研究を推進した。 ・SPRING-8 の蛋白研専用ビームライン（BL44XU）の利用に関して、国際共同研究制度を活用しながら、台湾、韓国、マレーシア、インドなどアジア諸外国を中心とした国際利用を進めた。さらに台湾放射光科学研究センターとの研究協定に基づいて、約 25% のビームタイムを台湾研究者に配分するなど、ビームタイムの相互利用など活発な研究展開を図った。 ・日本蛋白質構造データバンク（PDBj）と NMR 実験データベース（PDBj-BMRB）については、国際蛋白質データバンク（wwPDB）のメンバーとして全世界のデータの約 20% の編集・登録作業を行った。	Ⅲ
（２）研究実施体制等に関する目標を達成するための措置	（２）研究実施体制等に関する目標を達成するための措置		
9-1-1. 種々の人事制度や採用方法を活用し、優秀な人材を継続的に採用する。 9-1-2. 研究に関する FD 活動をさらに推進する。	9-1-1 ・定年退職や転任教員の後任人事を公募により迅速に行い、研究体制の維持・強化を図る。女性教員の積極的登用も考慮する。 ・任期付教員の再任の可否は、該当教員毎に組織する再任審査委員会で教育研究業績等を評価・決定する。 ・特任教員、招へい研究員を受け入れ、多様な研究活動ができる体制を維持する。 ・平成 24 年度でプログラムが終了するアプレンティス研究者のテニュア審査とテニュア移行のための研究活動の支援を行う。 ・大型予算を取得した研究者に対して、間接経費などを用いて柔軟な支援を行う。	・転出した教員の後任人事を行い、教授、准教授、助教各 1 名からなる新しい研究室をスタートさせた。また 2 名の若手人材を、特任講師と特任助教として採用した。 ・任期付教員の再任審査手順や考え方を改訂することについて議論を開始し、年度途中で発表された改正労働契約法の下での任期付教員の扱いについての方針を定めた。 ・特任教員 2 名、招へい研究員 14 名を受け入れ、多様な研究活動ができる体制を整えた。 ・平成 24 年度でプログラムが終了するアプレンティス研究者のテニュア審査を行い 2 名を平成 25 年度から准教授に昇任させて、独立した研究室を運営させることを決定した。また、テニュア審査に不合格であった教員に対しては、来年度特任准教授として雇用し研究者としての将来につなげるための支援を行うことを決定した。 ・大型予算の間接経費を活用して、特任研究員（客員教授、准教授）を採用した。	Ⅲ
9-2-1. 研究・産学連携室が中心となって企画してきた分野横断的な重点研究活動を評価し、必要があれば修正を図る。	9-2-1 ・研究所全般の研究体制と共同利用・共同研究拠点の運営体制について、自己点検評価を行うと共に、外部評価を受ける。	・全国の有識者から構成される運営協議会により、研究所全般の体制および活動について評価・助言を受けた。全国の蛋白質科学に関する専門知識を有する幅広い有識者から構成される専門委員会により、共同利用・共同研	Ⅲ

	・このために、蛋白質研究所要覧、蛋白質研究所レポート、プロテオミクス総合研究センターだより、Memoirs of the Institute for Protein Research を作成・公表し、評価資料とする。	究拠点の運営について評価・助言を受けた。インド化学生物研究所所長を1ヶ月間招聘し、研究所全体の研究体制、運営体制について、外部評価を受けた。 ・全所内の活動実績は、蛋白質研究所要覧、蛋白質研究所レポート、Memoirs of the Institute for Protein Researchにまとめ、点検・公表するとともに、運営協議会での議論や評価資料とした。	
9-3-1. 全学的な研究支援制度や組織等を活用し、各部局や部局横断的な研究の支援を積極的に行うとともに、部局は、研究支援制度や組織を活用し、研究を支援する。 9-3-2. 科学研究費補助金獲得支援方策を引き続き推進する。	9-3-1 ・研究所の教育研究活動を支援する部局内の体制整備と人員の組織化を進め、支援活動の高度化を図る。 共同利用・共同研究拠点の共同研究員の受入や技術提供、受託サービス等の支援体制を整備する。 ・大型プロジェクト研究の研究者を中心にして、研究支援や研究スペース利用を促進させる。 ・共同研究拠点棟に加えて分析実験棟を有効利用し、効率的な管理・運営を行う。 ・間接経費などを活用して、研究者の研究環境の改善、蛋白研全体の機能の向上に対して柔軟な支援を行う。	・研究所の教育研究活動を支援する部局内の体制整備と人員の組織化を進め、支援活動の高度化を図った。 共同利用・共同研究拠点の共同研究員の受入や技術提供、受託サービス等の支援体制を整備し、運用した。 技術職員を中心としたペプチド配列解析、質量分析など各種の機器分析を利用した分子解析技術支援を行うグループを作り、研究所全体に対する支援体制を整えた。 ・大型プロジェクト研究の研究者を中心にして、間接経費を利用した研究支援や研究スペース利用を促進した。 ・共同研究拠点棟に加えて分析実験棟を有効利用し、オープンラボとして効率的な管理・運営を行った。 ・間接経費などを活用してできた財源を基に、研究者からの申請に基づいて必要なところに必要な経費を配分し、研究者の研究環境の改善、蛋白研全体の機能の向上に対して柔軟な支援を行った。	Ⅲ
10-1-1. 共同利用・共同研究の各拠点及び学内共同教育研究施設は、学内並びに学外との共同利用・共同研究を継続的に推進する。 10-1-2. 共同利用・共同研究の各拠点及び学内共同教育研究施設は、共同利用・共同研究等を通じて、大学院生や研究者を継続的に育成する。	◎10-1-1 ・web やメーリングリストなどを活用して、蛋白質研究者コミュニティに対して、共同研究員制度や蛋白質研究所セミナー企画等を周知し、全国の研究者による利用を促進する。 ・アジア・欧米諸国の研究者との共同研究の制度を予算措置も含めて整備する。 ・超高磁場固体・液体 NMR 装置やSPRING-8 生体超分子構造解析ビームラインなどの大型機器や研究所の特殊機器を活用して共同利用・共同研究を推進する。 ・平成 24 年 4 月に予定されている新センター組織においては、データベース構築・運営を行うための開発研究室を設置し、より高度で広範なサービスを行う。特に PDBj および PDBj-BMRB データベースは、国内の基盤的データベースとして JST のバイオサイエンス・データベースセンター (NBDC) とも協力し、国内外のデータベースと統合して活用するための基盤技術を開発して、整備・高度化する。	・web やメーリングリスト、ポスターなどを活用して、蛋白質研究者コミュニティに対して、共同研究員制度や蛋白質研究所セミナー企画等を周知し、全国の研究者による利用を促進した。 ・拠点 6 事業（共同研究員、国際共同研究、ビームライン共同利用、超高磁場 NMR 共同利用、蛋白質研究所セミナー、客員フェロー）を一括したポスターを作成し、関連機関・研究者に送付・周知した。 国外の研究者との共同研究の制度を予算措置も含めて整備し、公募を行い、国内 59 研究グループ、海外 15 研究グループを共同研究員として採択した。 ・超高磁場固体・液体 NMR 装置やSPRING-8 生体超分子構造解析ビームラインなどの大型機器や研究所の特殊機器を活用して、一般公募を行って共同利用・共同研究を推進した。超高磁場 NMR 共同研究課題として 13 件を、生体超分子複合体構造解析ビームライン共同研究課題として 59 件を採択した。 ・平成 24 年 4 月に新設された蛋白質解析先端研究センター組織においては、データベース構築・運営を行うためのデータベース開発研究室を設置し、より高度で広範なサービスを行う体制を整えた。特に PDBj および PDBj-BMRB データベースは、国内の基盤的データベースとして JST のバイオサイエンス・データベースセンター (NBDC) とも協力し、国内外のデータベースと統合して活用するための基盤技術を開発して、整備・高度化した。 蛋白質解析先端研究センターに、先端計測学研究室を設置し、放射光ビームライン、超高磁場 NMR、電子顕微鏡、および質量分析を中心とした分子解析のグループを作り、蛋白質解析の技術開発と支援体制を整えた。	Ⅲ

3 その他の目標を達成するための措置	3 その他の目標を達成するための措置		
(1) 社会連携・社会貢献に関する目標を達成するための措置	(1) 社会連携・社会貢献に関する目標を達成するための措置		
11-1-1. 各種産学連携に関するシンポジウム等を開催するとともに、共同研究、受託研究等を推進する。 11-1-2. 産学連携本部は、学内関連組織や学外組織と連携し、特許、マテリアル等の知的財産の活用を推進する。 11-1-3. 産学連携本部は、産業創出拠点のための協働研究所制度やテクノアライアンス棟などの有効利用を推進する。	◎11-1-1 ・SPRING-8 に設置した生体超分子複合体構造解析ビームラインの共同研究員制度を有効利用して、この分野の研究コミュニティに貢献する。また、ビームラインワークショップを開催して、ビームライン利用の普及と新規開拓を進める。 ・研究者・大学院学生をはじめ一般社会人を対象とした蛋白質構造データベース (PDBj) の利用についての講習会を実施し、その活用を図る ・世界最大級の高磁場 NMR や超高感度 NMR について共同研究員制度等を有効利用して、この分野の研究コミュニティに貢献する。 ・蛋白研の先端的 NMR 装置群について高度な技術指導も含めて産業利用支援を実施して、産業界に貢献する。	・SPRING-8 に設置した生体超分子複合体構造解析ビームラインのワークショップを開催して、研究コミュニティとともに、産業界に対してもビームライン利用の普及と新規開拓に努めた。 ・研究者・大学院学生をはじめ一般社会人を対象とした蛋白質構造データベース (PDBj) の利用についての講習会などを 10 件実施し、その活用を図った。 ・世界最大級の高磁場 NMR や超高感度 NMR について共同研究員制度等を有効利用して、この分野の研究コミュニティに貢献した。 ・研究所の NMR 群を産業界にも開放する文部科学省先端研究施設共用促進事業を進展させ、その中間評価で最高の A 評価を得た。さらに、平成 24 年度の補正予算で今後高度化される NMR の設備整備と有効活用のために予算措置がなされた。	IV
11-2-1. 大学院教育において社会人教育を継続的に推進する。 11-2-2. 社会人も対象とした各種人材育成教育プログラム・セミナー・講演会等を継続的に推進する。	11-2-1 ・関連研究科と連携して、博士課程での社会人の博士後期課程への進学を支援し、研究者としての教育を推進する。	・関連研究科と連携して、4 名の博士課程での社会人の博士後期課程への進学を支援し、研究者としての教育を推進した。	III
12-1-1. 大阪大学 21 世紀懐徳堂が中心となり、学外との連携のもとに、部局との連携を図りつつ、全学及び各部局において学学連携事業をさらに充実させる。 12-1-2. 社会貢献活動を円滑に実施するために、学外との連携を部局とともにさらに強化する。	◎12-1-1 ・本部、学部と協力し、出前講義、研究所の紹介を高校生等に行う。 ・引き続き蛋白質研究所セミナーを一般市民にも公開する。 ・高校生向けの蛋白研セミナーを主催する。またオープンキャンパス期間中に高校生向けのセミナーを企画する。 ・いちょう祭等を通して、研究所の公開や広報を行い、社会貢献する。 ・NPO 法人バイオグリッド関西の活動と連携し、関西地域でのバイオ IT 活動を支援する。	・本部入試課と協力して、高校生向けの蛋白研セミナーを大学 HP において広報し、より開かれた形でセミナーを開講した。学術研究機構会議主催のサイエンスカフェ、21 世紀懐徳堂主催のアカデミッククッキングを各 1 回行い、アウトリーチ活動を行った。いちょう祭期間中に研究所公開を行った結果、68 名の参加者があった。また、5 件の出前講義、5 件の研究所の紹介を高校生等に行った。 ・引き続き蛋白質研究所セミナーを一般市民にも公開した。 ・高校生向けの蛋白研セミナーを主催した。またオープンキャンパス期間中に高校生向けのセミナーを企画した。 ・いちょう祭等を通して、研究所の公開や広報を行い、社会貢献した。 ・NPO 法人バイオグリッド関西の活動と連携し、関西地域でのバイオ IT 活動を支援した。	III
(2) 国際交流に関する目標を達成するための措置	(2) 国際交流に関する目標を達成するための措置		
13-1-1. 各種の支援組織や制度を活用して、学生や教職員等の交流を進める。 13-1-2. サポートオフィス利用者等を対象にワンストップサービスについてのアンケート調査を行い、取りまとめ、公表する。	13-1-1 ・研究者・事務職員等の海外派遣・受入れを促進する。 ・蛋白研レポート等で教員ごとの受け入れ留学生を報告することで現況を認知し、G30 を用い、留学生を積極的に受け入れるように、教員を啓発する機会を設ける。 ・部局間協定を結んでいる中国、インド、韓国、台湾、キューバや英国の研究所や大学を中心に、研究連携・交流を継続、促進する。また、新たな国際交流・共同研究を促進するために、共同利用・共同	・外国人客員 PI の本務研究室に大学院生を 1 名派遣するとともに、客員 PI 研究室から PI 本人を含む 2 名が 2 回に分けて研究所を訪問し、研究交流を推し進めた。 ・蛋白研レポート等に教員毎の受け入れ留学生を報告し、教員を啓発を行った。 ・部局間協定を結んでいるインド国立化学生物学研究所より所長を招聘し、研究連携・研究交流を促進した。フロンティアラボプログラムや G30 の枠組みで、合計 18 名の留学生を受け入れた。国際共同研究員の枠組みで、15 件の国際共同研究を行い、22 名の研究者を海外より招聘した。	III

	研究拠点の国際共同研究事業を通して、短期の研究者を広く受け入れ、国際共同研究を支援し、国際交流の活性化を図る。 FrontierLab, OUSSEP などの仕組みを利用して海外の学生受け入れを推進し、研究所構成員のさらなる国際化を図る。		
13-2-1. 海外の組織と連携し、種々のネットワークを活用して、海外における活動を推進する。 13-2-2. 学術交流協定の実効性を確保するとともに、学生交流協定に基づく派遣を推進するために、既存の協定の検証及び派遣学生に対するアンケートを実施する。	13-2-1 ・台湾成功大学との間で構造生物学を中心とした共同研究を進め、緊密な連携を図る。 ・大学・部局間協定締結の中国北京大学物理化学研究所、英国マンチェスター大学生物科学部、ソウル国立大学薬学部、キューバ国立遺伝子生物工学研究センター、台湾国立放射光研究センター、インド国立化学生物学研究所と引き続き研究者間ネットワークにより共同研究を実施し、国際交流をより促進する。さらに台湾放射光科学研究センターとの研究協定に基づいて、放射光を利用した蛋白質構造研究をさらに発展させる ・DBの統合化事業において、中国語やハングルによる web page の整備等を行い、国内を含むアジア・オセアニア地区からの蛋白質立体構造情報の登録・整理に努めるとともに、wwPDB の一員として、他の海外のメンバー（米国 RCFSB-PDB, 欧州 PDBe-EBI, 米国 BMRB）との連携によるデータベース高度化開発と運営を継続的に実施する。 ・共同利用・共同研究拠点の国際共同研究事業を通して、短期の研究者を広く受け入れ、国際共同研究を支援し、国際ネットワークの促進、発展に努める。 ・学生を積極的に外国の会議に参加するように努める。	・台湾成功大学から研究者を受け入れ SPring-8 蛋白質研究所で共同研究を行った。キューバ国立遺伝子生物工学研究センターから研究者 1 名を受け入れ共同研究を行った。 ・IPR International Symposium 2012-Towards the Molecular Comprehension of Life System を開催し部局協定校を中心に海外から 3 名の演者を招聘し、国際研究ネットワークの形成に努めた。 ・PDB j の活動の一環として、中国語や韓国語による web ページの整備を継続して行い、構造データベース利用の国際化に努めた。 ・共同利用・共同研究拠点の国際研究課題を 14 件受け入れ、共同研究を実施した。 ・3 名の学生を海外の学会に派遣した。	Ⅲ
Ⅱ 業務運営の改善及び効率化に関する目標を達成するための措置	Ⅱ 業務運営の改善及び効率化に関する目標を達成するための措置		
1 組織運営の改善に関する目標を達成するための措置	1 組織運営の改善に関する目標を達成するための措置		
17-1-1. 専門家・有識者の活用と学外の諸機関との連携を推進する。 17-1-2. 大学本部と教職員・学生との意見交換を進める。	17-1-1 ・研究所の運営協議会と共同利用・共同研究拠点の専門委員会との協議や意見交換を定期的に行い、所長、副所長およびセンター長からなる執行部の運営に積極的に反映させる。 ・国立大学附置研究所・センター長会議や共同利用共同研究拠点協議会等で全国レベルの情報交換と相互協力を行うとともに、この全国組織の執行体制に参画する。	・研究所の運営協議会（3 回開催）と共同利用・共同研究拠点の専門委員会（1 回開催）から評価・助言を受け、研究所運営を検証した。 ・国立大学附置研究所・センター長会議や共同利用共同研究拠点協議会等で情報交換を行い、所長がこの全国組織の幹事として活動し、他大学の研究所等との相互連携を図った。	Ⅲ
17-3-1. 社会のニーズを探り、学問の進展に応じて、入学定員の増減など教育研究組織の見直しを行う。	17-3-1 ・附属プロテオミクス総合研究センターの改組・再編を行い、蛋白質科学研究のフロンティアを見据えた新センターを平成 24 年 4 月に発足させ、蛋白質解析のための先端技術開発とその応用による研究を進めるとともに、共同利用・共同研究拠点活動に資する。	・附属蛋白質解析先端研究センターを発足させ、革新的な蛋白質研究の手法や装置の開発と、独創性の高い研究を推進する国際拠点とする整備を図った。特に、これまで研究所の各部門に分かれて散在していたコア技術の研究開発部門を「先端計測研究室」としてまとめて組織し、そのなかに放射光解析グループ、NMR 構造解析グループ、電子線解析グループ、分子解析グループとして兼任を中心に教職員を配置した。このほかに「データベース開発	Ⅲ

		研究室」として PDBj、PDBj-BMRB、Matrixome の 3 つのデータベースを維持運営するシステムを導入した。これらのグループには、研究所本体の研究室と連携しながら、共同利用・共同研究拠点活動における外部とのインターフェースとしての役割も果たす機能を持たせた。 また平成 24 年度補正予算でクライトトモグラフィ機能を備えた電子顕微鏡の導入の予算措置がなされた。	
17-4-1. 総長のリーダーシップがより発揮できる仕組みを再構築するとともに、全学的な視点から重点的経費の戦略的予算配分を行う。 17-4-2. 戦略性と発展性をもった重点的な大学留保ポストの配分を進める。	17-4-1 ・予算配分の基本方針に基づき、透明性の高い予算配分を行うと共に、外部資金においては、一定額のオーバーヘッド以外は研究の活性度、成果、責任を考慮して配分する制度を維持する。 年度途中で補正予算を組み効率的な予算執行を目指す。 ・間接経費などを活用して、研究者の研究環境の改善、蛋白研全体の機能の向上に対して柔軟な支援を行う。	・年度当初に作成した予算配分の基本方針に基づき、透明性の高い予算配分を行った。外部資金においては、一定額のオーバーヘッド以外は研究の活性度、成果、責任を考慮して配分する制度を維持し、配分を行った。年度途中で補正予算を組み、効率的な予算執行を行った。 ・間接経費などを活用して、所長裁量経費として計上した後、所全体の立場から、研究者の研究環境の改善、蛋白研全体の機能の向上に対して柔軟な支援を行った。	Ⅲ
17-5-1. 部局の運営体制において、部局長のリーダーシップが発揮できるよう改善を進める。	17-5-1 所長を中心に、所長補佐会議がリーダーシップをとり、所の運営、予算について柔軟な運営を行う。 ・運営協議会などで外部からの積極的な評価、意見を受け付け、業務の改善を行う。	・所長、副所長、センター長からなる所長補佐会議がリーダーシップをとり、新センターへの人員配置を行い、所長裁量経費は SPring-8 ビームライン高度化のため重点配分した。 ・これらの人員配置や予算措置は運営協議会、専門委員会や外部委員から評価、意見を賛同を得た。	Ⅲ
18-1-1. 新たな給与体系による原則として任期を付さない常勤教員制度を導入する。 18-1-2. 教育研究等の業績に応じた、教員へのインセンティブ付与の制度をさらに充実させる。	18-1-1 テニュア・トラック制度（アプレンティス制度）の最終評価を行い、常勤教員としての任用を所長補佐会議等で検討する。 ・テニュア・トラック制度（アプレンティス制度）と従来の常勤教員制度の並立時期における任期制の運用について所長補佐会議で検討する。 ・教員の評価を行うとともに、「蛋白研コロキウム」の定期的開催を通して若手教員のプロモーション活動に対する全所的な支援の場をもつ。 ・アプレンティス教員に対して、公正なテニュアトラック審査を行う。	・3 名のテニュア・トラック教員の最終評価を行い、2 名を独立して研究室を運営する准教授への昇任、1 名は特任教員として研究活動を発展させることを決定した。 ・任期付き常勤教員 5 名の再任審査を行いあるいは実行中であり、任期制の運用については有期雇用制度の法改正を考慮した検討を開始した。 ・蛋白研コロキウムや IPR リトリートなどを通して若手教員のプロモーションを積極的に行い、2 名の教員が外部研究機関へ昇任転出が決定した。	Ⅲ
18-2-1. 男女共同参画をさらに推進するため、「男女共同参画推進基本計画」を策定し、これに基づいた施策を実施する。また、障害者雇用を促進するための方策を実施する。	18-2-1 外国人客員教員の雇用を図り、多様な人材の確保を目指す。 ・女性教員、障害者の雇用状況を把握し、必要な場合は改善するための方策を策定する。	・多様な人材雇用の一環として外国人の特任教員、客員教員の雇用を継続した。 ・女性人材として、テニュアトラック教員の准教授昇任、外部機関からの助教 1 名の新規採用を行った。これにより、男女共同参画の目標達成に向けた努力を行った。	Ⅲ
18-3-1. 新任教員に対する研修や職員他機関における研修等を充実させることにより、より多くの優れた人材を育成する。	18-3-1 ・自己資金や外部資金を用いて若手教員、学生などの海外集会への派遣を積極的に進める。	・自己資金や外部資金を用いて若手教員 10 名、学生 3 名を海外集会へ派遣した。	Ⅲ
2 事務等の効率化・合理化に関する目標を達成するための措置	2 事務等の効率化・合理化に関する目標を達成するための措置		
19-1-1. 平成 22 年、23 年度に実行した事務組織の機能や編成について、想定していた事務処	19-1-1 ・所長補佐会議などで事務組織の機能や編成を検証し、柔軟な運用を行う。	・所長補佐会議と事務長の連携の下、事務組織に常勤、非常勤人材を効率的に配置し、業務遂行の効率化に努めた。	Ⅲ

理効率が実現できているかを検証し評価を行う。			
19-2-1. 平成22年、23年度に実行した事務処理方法の見直しについて、想定していた事務処理効率が実現できているかを検証し評価を行う。 19-2-1. 平成22年、23年度に導入及び改修したITシステムについて、想定していた事務処理効率が実現できているかを検証し評価を行う。	19-2-1 所長補佐会議などで事務業務全般の一元化・簡素化の推進状況を把握し、ICHOの活用等によるペーパーレス会議の実施等で効率化を図る。	・ペーパーレス会議の実施、会計業務や勤務管理における教室系職員と事務室職員の連携、共同研究員等の旅費や勤務管理の簡素化を図り、事務業務全体の改善・効率化を図った。	
Ⅲ 財務内容の改善に関する目標を達成するための措置	Ⅲ 財務内容の改善に関する目標を達成するための措置		
1 外部研究資金、寄附金その他の自己収入の増加に関する目標を達成するための措置	1 外部研究資金、寄附金その他の自己収入の増加に関する目標を達成するための措置		
20-1-1. 競争的資金の積極的な獲得に向けて具体的な方策を実施する。 20-1-2. 学生納付金及び附属病院収入の安定的な確保に向けた方策を引き続き検討するとともに、検討した方策を更に推進する。	20-1-1 教員の競争的資金、外部資金の申請件数を増やすため、メールによる公募案内の周知、教授会等における情報提供などの啓発活動を積極的に行う。	・研究助成、奨励金関係及び外部資金の募集要項のメールによる周知や科学研究費補助金をはじめとする競争的研究資金の積極的獲得に努めた。	Ⅲ
Ⅳ 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するための措置	Ⅳ 自己点検・評価及び当該状況に係る情報の提供に関する目標を達成するための措置		
1 自己点検・評価に関する目標を達成するための措置	1 自己点検・評価に関する目標を達成するための措置		
24-1-1. 達成状況評価の評価手法及び部局との意見交換について、改善を図った上で、達成状況評価を実施する。	24-1-1 ・運営協議会や専門委員会などで外部委員からの定期的な評価を行う。 ・所内の評価委員会を行い、定期的に自己点検を行う。 教員基礎データを元に、個人の自己評価の基礎資料として活用できるようにする。 ・数年毎に実施している外部評価を行う。 ・教員基礎データ登録を推奨する	・運営協議会や専門委員会などで外部委員による評価を受けた。 ・所内の評価委員会による評価を定期的に行った。 ・研究機関の管理に精通した外国人研究者による外部評価を受けた。 ・教員基礎データ登録を推奨すると共に、それを元にした蛋白質研究所レポートを作成し、個人の自己点検・評価と任期付教員の再任審査に活用した。	Ⅲ
24-2-1. 達成状況評価の評価結果を引き続きホームページで公表する。また、教育研究活動に関する分析資料について検証を行い、必要に応じて、改善を図る。	24-2-1 蛋白研レポートを部局の達成状況評価書の基礎資料として内容の充実を図り、それを構成員や外部関係者に公開して、大学による部局評価結果と連携させる。	・部局の業務達成状況評価の基礎資料として蛋白質研究所レポートの充実を図り、それを構成員や外部関係者に公開するとともに、大学や研究所運営協議会の評価資料とした。また、共同利用・共同研究拠点の活動の資料としても活用した。	Ⅲ
2 広報に関する目標を達成するための措置	2 広報に関する目標を達成するための措置		

25-1-1-1. 大学本部と各部局との連携を強化しつつ、統一性と機動性をもって大学の情報を学内外に広く提供していく。 25-1-2. 中長期的な広報戦略の検討を進めながら、情報ネットワーク、情報マネジメントのさらなる強化を図る。	25-1-1 ・HPを充実させ、特に大型装置を中心とした共同利用機器の利用に関して、積極的に分かりやすい広報活動を行いコンテンツの充実を図る。 ・産業界のニーズに即した先端NMR機器の利用公募に関して、HP、ニュースレター、説明会、学会で広報する。 ・蛋白質研究所要覧、プロテオミクス総合研究センター日より、蛋白質研究所レポート、Memoirs of the Institute for Protein Researchを発行し、社会に情報発信する。 ・研究所HPに同窓会のページを設け、同窓会を介した卒業生、共同研究員経験者間の情報の交換を図る。	・HPのコンテンツの充実と更新を頻繁に行い、特に大型装置の共同利用の広報活動に有効利用した。 ・産業界のニーズに即した先端NMR機器の共用利用を、HP、ニュースレター、説明会、学会で広報した。 ・蛋白質研究所要覧、蛋白質研究所レポート、Memoirs of the Institute for Protein Researchを発行し、学協会等のコミュニティ、社会に情報発信した。 ・研究所HPに同窓会のページを介したOBへの情報の発信を行った。	Ⅲ
V その他業務運営に関する重要目標を達成するための措置	V その他業務運営に関する重要目標を達成するための措置		
1 キャンパス整備に関する目標を達成するための措置	1 キャンパス整備に関する目標を達成するための措置		
26-3-1. 施設の使用状況等について現状把握を行い、共用面積を確保するとともに、効率的なスペース運用・再配分を行う。	26-3-1 ・新築した拠点棟についてはオープンラボ等での有効利用を進める。	・拠点棟と、それに加えて分析実験棟を整備し、オープンラボ等での有効利用を進めた。	Ⅲ
26-4-1. 施設・設備の現状把握を行い、外壁・防水・埋設配管などのプリメンテナンスを実施する。 26-4-2. エネルギーの使用状況等に関する調査を引き続き実施するとともに、キャンパスの低炭素化に向けて計画を策定し、具体的な対策に取り組む。	26-4-1 ・耐震改修時に導入した区画ごとの電気消費状況を構成員に周知徹底を図ることで、省エネルギーの啓発活動を積極的に行う。 ・職員のみならず学生を含めた全構成員にたいして、省エネルギーの啓蒙活動を進め、夏場や冬場のエネルギー消費量の多い時期を中心に、省エネルギー活動を積極的に行う。	・耐震改修時に導入した区画ごとの電気消費状況を、月1回まとめ、構成員に周知徹底を図ることで、省エネルギーの啓発活動を積極的に行った。 分析実験棟の電力消費状況を細かく分析できる可視化システムを導入し、さらなる省エネ対策を進めた。 使用頻度が高い古いエアコンを節電型のものに置き換え、消費電力量の削減に努めた。 ・職員のみならず学生を含めた全構成員に対して、省エネルギーの啓蒙活動を進め、夏場や冬場のエネルギー消費量の多い時期を中心に、省エネルギー活動を積極的に行った。	Ⅲ
2 リスク管理に関する目標を達成するための措置	2 リスク管理に関する目標を達成するための措置		
27-1-1-1. 重点的なリスク項目について対策を検討する。 27-1-2. リスク項目から見たリスク管理体制の把握と情報の一元化を検討する。	27-1-1 ・緊急連絡体制を確保し、年ごとに再確認を行う。 ・リスク管理に関しては、安全講習会を年2回、避難訓練を年1回行う。	・緊急連絡体制を更新し、再確認・周知した。 ・リスク管理に関して、安全講習会を2回、避難訓練、防火訓練を1回行った。	Ⅲ
27-2-1. 実験・研究の安全衛生管理の推進のための作業環境測定を継続的に実施し、法令等に基づいた部局の安全衛生管理・環境保全対策にフィードバックする。 27-2-2. 適正な実験・研究環境の維持のための安全衛生巡視を継続的に実施し、部局の安全衛生管理・環境保全対策の向上について指導・助言する。	27-2-1 ・実験動物、遺伝子組換え、安全衛生に関して、当該委員会で現状の把握・改善と所員への周知・訓練により法令遵守を図る。 ・ラジオアイソトープの取り扱いについては全学が実施する講習会を実験従事者に受けることを義務付け厳格に運用する。	・実験動物、遺伝子組換え、安全衛生に関して、当該委員会で現状の把握・改善と所員への周知・訓練により法令遵守を図った。 ・ラジオアイソトープの取り扱いについては全学が実施する講習会を実験従事者に受けることを義務付け厳格に運用した。	Ⅲ

27-3-1. リスク管理に関する全学的な教育・講習を継続的に実施するとともに、部局の状況に応じたリスク管理教育・講習の実施を促進する。	27-3-1 ・緊急連絡体制を確保し、年ごとに再確認を行う。 ・リスク管理に関しては、防災講習会年2回を行う。 ・1回目の防災講習会には安全の手引きを配布する。	・緊急連絡体制を更新し、周知した。 ・防災講習会を2回、避難訓練を1回行った。 ・1回目の防災講習会で安全の手引きを配布した。	Ⅲ
27-4-1. メンタルヘルスケアとハラスメント防止に関する全学的な連携体制を構築する。	27-4-1 ・部局ハラスメント防止等対策委員会において、ハラスメント一般の問題に関する啓発と防止に努め、全学的な防止・相談・解決体制との連携を図る。 ・関連研究科や保健センターと協力して、メンタルヘルスの状況を把握し、場合によっては改善の検討を図る。	・部局ハラスメント防止等対策委員会において、ハラスメント一般の問題に関する啓発と防止に努め、全学的な防止・相談・解決体制との連携を図った。 ・関連研究科や保健センターと協力して、メンタルヘルスの状況を把握するとともに、研究所独自の学生なんでも相談室によるサポートを行った。	Ⅲ
3 法令遵守に関する目標を達成するための措置	3 法令遵守に関する目標を達成するための措置		
28-1-1. 関係部署において必要に応じて法令遵守に関する規程等を整備する。 28-1-2. 研究費の不正使用防止のための全学的な取り組みを継続して行う。	28-1-1 ・不正防止、研究倫理に関わる規定を必要に応じて随時に配信する。 ・部局内に設置している「汎用コンピュータシステム」における情報セキュリティを維持するため、全利用者に対する情報を常に発信するとともに、上記新システムにおけるセキュリティ管理についてはベンダーからの情報を常時受け、正確な情報を獲得して管理を行うよう努める。	・不正防止、研究倫理に関わる規定を必要に応じて随時周知した。 ・部局内に設置している「汎用コンピュータシステム」における情報セキュリティを維持するため、全利用者に対して情報セキュリティに関する啓発に努め、上記システムにおけるセキュリティ管理についてはベンダーからの情報を常時受け、正確な情報を獲得して管理を行った。特に外部へ公開しているサーバーの脆弱性をテストし、各サーバーのセキュリティを改善すると共に、利用者のセキュリティに対する意識向上を図った。	Ⅲ
28-2-1. 法令遵守の徹底及びモラル向上のための普及・啓発活動を継続的に実施する。	28-2-1 ・動物実験、遺伝子組換え実験は所内委員会を設け、講習会を年2回行うことで安全管理に努める。 ・1回目の防災講習会には安全の手引きを配布する。	・動物実験、遺伝子組換え実験は所内委員会を設け、講習会を2回行うことで安全管理に努めた。 ・防災講習会には安全の手引きを配布した。	Ⅲ
4 情報基盤の整備・活用に関する目標を達成するための措置	4 情報基盤の整備・活用に関する目標を達成するための措置		
29-1-1. 大学運営の効率化及び情報セキュリティの向上を図るための情報基盤整備を更に推進する。	29-1-1 ・蛋白質研究所内の部局ネットワーク運用管理委員会が中心となり、情報セキュリティ対策を講じる。既に設置されている電子掲示板を通じて、情報セキュリティに対する部局の全利用者に対する情報共有と教育および啓発活動を行う。 ・平成22年度第4半期に部局内に新設した「汎用コンピュータシステム」においては、下記の厳格なセキュリティ対策を継続し、改善を図る。 1. 部局内ファイアーウォールの運営を継続する。 2. メールによるウィルス感染を防ぐためのウィルス防御プログラムを更に強化し、常時稼働させる。 3. 外部IPアドレスを有するサーバは業務遂行上必要なもののみに限定し、特に必要と認めた場合以外はsshのみを許可する。また、そのサーバのセキュリティ責任者を明確にして状況を常に把握し、高いセキュリティを維持する。 4. 必要に応じて利用者講習会を開催し、部局内の全利用者に対する教育および啓発活動を行う。	・蛋白質研究所内の部局ネットワーク運用管理委員会が中心となり、情報セキュリティ対策を講じた。既に設置されている電子掲示板を通じて、情報セキュリティに対する部局の全利用者に対する情報共有と教育および啓発活動を行った。 ・「汎用コンピュータシステム」においては、下記の厳格なセキュリティ対策を継続し、改善を図った。 1. 部局内ファイアーウォールの運営を継続した。 2. メールによるウィルス感染を防ぐためのウィルス防御プログラムを更に強化し、常時稼働させた。 3. 外部IPアドレスを有するサーバは業務遂行上必要なもののみに限定し、特に必要と認めた場合以外はsshのみを許可した。また、サーバのセキュリティ責任者を明確にして状況を常に把握し、所内ネットワークの安全性の維持・管理に努めた。 4. 必要に応じて利用者講習会を開催し、部局内の全利用者に対する教育および啓発活動を行った。	Ⅲ

29－2－1. 附属図書館や総合学術博物館 などを中心に、学術情報基盤 資料を計画的に整備する。 29－2－2. 附属図書館や総合学術博物館 などを中心に学術情報の活 用・利用促進を図るとともに、 社会への情報発信機能を充実 させる。	29－2－1 ・所内図書委員会のもと、所内図書室の 健全な運営に努める。	・所内図書委員会のもと、所内図書室の健全 な運営に努めた。	Ⅲ

4-2 共同利用・共同研究拠点に関する取り組みや機能の状況に関する資料

(平成24年度実施状況報告書からの抜粋)

◆ 平成24年度における実施計画

① 共同利用・共同研究の具体的な内容

- ・ 共同研究員：52件（旅費・交通費を支給）（このうち共同研究費を支出する共同研究：46件）以上は専門委員会の審査により決定済みだが、重要で緊急を要する課題については期間内の追加はありうる。
- ・ SPring-8 生体超分子複合体構造解析ビームラインの課題：58件。専門委員会の審査により決定済みだが、重要で緊急を要する課題については期間内の追加はありうる。
- ・ 日本蛋白質構造データバンクの運営（国際蛋白質構造データバンク（wwPDB）の一員としての国際協力によるデータベースの維持管理）
- ・ 超高磁場 NMR 共同利用・共同研究課題：10件。専門委員会の審査により決定済みだが、重要で緊急を要する課題については期間内の追加はありうる。
- ・ 国際共同研究：11件が決定専門委員会の審査により決定済みだが、重要で緊急を要する課題については期間内の追加はありうる。
- ・ 蛋白質研究所セミナーの開催：12件。専門委員会の審査により決定済みだが、重要で緊急を要する課題については期間内の追加はありうる。
- ・ 蛋白質フェロー（招へい教授1名、招へい准教授1名）専門委員会の審査により決定済み。

② 共同利用・共同研究の環境整備（施設、設備等の整備、人的体制の整備、学内予算の措置等）

◆施設・設備等の整備について

理化学研究所との研究連携による800MHz NMRの移設や補正予算措置によるアジア最大規模の950MHz NMR等の超高磁場 NMR を設置・稼働しており、一方、文部科学省の先端研究施設共用促進事業として企業研究者も含めた共同利用・共同研究の運営体制によって、長年培ってきた NMR 技術や知見を広く国内外に発信する。また、SPring-8 生体超分子複合体構造解析ビームライン BL44XU を用いる研究においては、学内経費によって最新の二次元検出器を導入し、SPring-8 を用いる研究の効率をさらに向上させる。また、外部資金（科学技術振興機構）に学内経費を加え、日本蛋白質構造データバンク（PDBj）を継続的に運営し、データベースの統合化・高度化を図る。平成24年度には、従来の附属プロテオミクス総合研究センターを改組して附属蛋白質解析先端研究センターを設立し、蛋白質科学のより広い分野における先端的なオリジナル手法を開発・応用し、共同利用・共同研究をさらに円滑に進める体制とする。

◆人的体制の整備について

共同研究員はホスト研究室を中心に研究を行うが、研究所のすべての装置・設備を開放する。ホスト研究室が手狭なときには共用研究スペースを利用し、特に新たに建設された共同研究拠点棟を活用する。本研究所が管理・維持してきた従来の共同研究員宿泊施設は、全学的な支援により研究者等宿泊施設として改築されたが、この施設を共同研究員やセミナー参加者が利用する。

外部委員を中心とする運営協議会並びに専門委員会（拠点運営委員会）の助言の下に時代の要請を的確に把握し、本事業の一層の高度化を図る。また、共同利用・共同研究の公募や運営に関わる具体的な実施を円滑に行うため、蛋白質研究所に「共同利用・共同研究」委員会が組織され、上記専門委員会の助言を受けながら、毎月1回以上開催して、日常的な共同利用・共同研究の推進を図る。

◆学内予算の措置等

拠点運営に従事する教職員は研究所の常勤の人員が兼任し、特段の人件費は積算しない。運営委員会経費（運営協議会及び専門委員会（拠点運営委員会）に使用）、蛋白質研究所セミナー経費、共同研究員旅費は運営費として積算した。共同研究課題の実施に必要な消耗品等の共同研究費や大型装置の整備・運転費の経費積算は学内負担分（それぞれ32%と93%）を明確にしたうえで積算している。日本蛋白質構造データバンク（PDBj）事業については、学内負担分を外部資金に加えて、その高度化を図る。研究所に於ける主要研究内容は、蛋白質研究所要覧、メモワーズ、蛋白質研究所レポ

ートを学内予算で出版し、詳細な研究課題、毎年の研究実績、所有する装置、共同研究員や国際共同研究の受け入れ状況と研究課題、蛋白質研究所セミナーのテーマと開催回数、共同利用・共同研究による研究成果など、共同利用・共同研究の実績も明らかにする工夫を加える。また、拠点の運営に必要な経費として、共同利用・共同研究拠点等運営経費を措置することで、円滑な拠点運営に資する。

◆ 平成 24 年度の達成状況

本研究所では 1) 大型設備利用型、2) 研究資料提供型、3) 共同研究型の 3 つの形態で、共同利用・共同研究拠点としての事業を実施した。

このために、(1) 共同研究員、(2) 国際共同研究、(3) 超高磁場 NMR 共同利用研究課題、(4) 生体超分子複合体ビームライン共同利用研究課題、(5) 蛋白質研究所セミナー、(6) 客員フェローの 6 事業を公募し、実施した。6 事業について 8 月にホームページで公募を開始すると共に、一括したポスターを作成し、関係機関に配布した。国際共同研究については Nature 誌上で国際公募した。客員フェローについては 10 月末日、その他については 12 月 10 日に公募を締め切り、共同利用・共同研究委員会、専門委員会において審議し、採択課題を決定した。共同研究員と客員フェローについては研究費を配分した。また、客員フェロー以外については、緊急課題の追加申請を受け付けることとし、審議の後、採択、実施した。

1) 大型設備利用型：

大型放射光施設 SPring-8 に設置した専用の施設である生体超分子複合体構造解析ビームライン BL44XU (大阪大学蛋白質研究所) や、本研究所設置の超高磁場 NMR 装置の共同利用を中心に推進した。SPring-8 のビームラインについては、立ち上げ・メンテナンスを除く合計 3576 時間の内、1584 時間を、上記共同利用研究課題に提供した。超高磁場 NMR 装置 (800, 950 MHz NMR) については、合計 499 日の使用日数の内、延 134 日を上記共同利用研究課題に提供した。

2) 研究資料提供型：

蛋白質の構造データベースのアジア、オセアニア地区の拠点として日本蛋白質構造データバンク (PDBj) を運営し、蛋白質の構造に関する情報を国際協力により積極的に統括・整備し、研究者等の利用者への高度なサービスを進めた。PDBj における登録処理数は、2012 年度 (2012 年 4 月-2013 年 3 月) において 1938 件であり、世界全体 (9929 件) の 20% であった。また、PDBj の国際的な運営と高度化を推進すると共に、NMR 実験データベースのミラーサイト PDBj-BMRB を新たに立ち上げた。

3) 共同研究型：

上記の公募 6 事業を中心に、国外を含む研究者との共同研究を、若手研究者の育成という視点に重点をおいて推進した。6 事業の採択件数は以下の通りであった。なお、[] 内の数字は追加申請課題を示す。

- (1) 共同研究員 59 [7] 件 (参加者は研究協力者を含め 144 名)
- (2) 国際共同研究、15 [4] 件 (参加者は研究協力者を含め 23 名)
- (3) 超高磁場 NMR 共同利用研究課題 12 件 [1] (参加者は研究協力者を含め 42 名)
- (4) 生体超分子複合体ビームライン共同利用研究課題 59 件 [1] (参加者は研究協力者を含め 193 名)
- (5) 蛋白質研究所セミナー 13 [1] 件
- (6) 客員フェロー 2 件 (客員教授 1 名、客員准教授 1 名) であった。

外部委員を中心とする運営協議会並びに専門委員会 (拠点運営委員会) の助言の下に本事業の一層の高度化を図った。共同利用・共同研究の公募や追加募集、研究協力者の追加・修正等、具体的な運営を円滑に行うため、「共同利用・共同研究」委員会において、毎月 1 回の頻度で当該委員会を開催した。

4－3 大阪大学蛋白質研究所規程

第一条 この規程は、国立大学法人大阪大学組織規程第二十一条第五項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所（以下「研究所」という。）における必要な事項を定めることを目的とする。

第二条 所長は、研究所全般の管理運営を行う。

2 所長の選考に関する規程は、別に定める。

第二条の二 研究所に所長の職務を補佐するため副所長を置き、研究所の専任教授をもって充てる。

2 副所長の人数、選考、任期等に関することは、別に定める。

第三条 研究所に置く研究部門は、次のとおりとする。

蛋白質化学

蛋白質構造生物学

蛋白質高次機能学

蛋白質国際統合

2 各研究部門に研究室主任を若干名置き、教授又は准教授をもって充てる。

3 研究室主任は、当該研究室に関する業務を総括する。

第四条 研究所に置く附属研究施設は、次のとおりとする。

蛋白質解析先端研究センター

2 附属研究施設に関する規程は、別に定める。

第五条 研究所に図書室を置く。

2 図書室に関し、必要な事項は別に定める。

第六条 研究所の施設及び設備は、学内、他の大学又は研究機関の研究者の利用に供する。

2 前項の利用に関することは、別に定める。

第七条 研究所は、研究所における共同研究に、直接参加して研究に従事する共同研究員を受入れることができる。

2 共同研究員に関する規程は、別に定める。

第八条 研究所において特定事項について研究を希望する者があるときは、研究生として、入学を許可することができる。

2 研究生については、大阪大学附置研究所等研究生規程の定めるところによる。

第九条 研究所は、外部からの委託により、研究、試験、試作等を行うことができる。

2 受託研究、試験、試作等に関することは、別に定める。

第十条 研究所の重要事項を審議するため、教授会を置く。

2 教授会に関する規程は、別に定める。

第十一条 研究所に運営協議会及び専門委員会を置く。

2 運営協議会及び専門委員会に関する規程は、別に定める。

第十二条 研究所に事務部を置く。

2 事務部に関する規程は、別に定める。

附 則

この規程は、昭和四十二年九月二十日から施行し、昭和四十二年六月一日から適用する。

附 則

この改正は、昭和五十二年五月十八日から施行し、昭和五十二年四月十八日から適用する。

附 則

この改正は、昭和五十三年五月二十四日から施行し、昭和五十三年四月一日から適用する。

附 則

この改正は、昭和六十三年五月十八日から施行し、昭和六十三年四月八日から適用する。

附 則

- 1 この改正は、平成十年四月一日から施行する。
 - 2 次に掲げる規程は、廃止する。
 - 一 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質工学基礎研究センター規程(昭和六十三年五月二十日制定)
 - 二 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質工学基礎研究センター運営委員会規程(昭和六十三年五月二十日制定)
- 附 則

この改正は、平成十年四月九日から施行する。

附 則

- 1 この改正は、平成十四年四月一日から施行する。
- 2 大阪大学蛋白質研究所共同利用特殊研究装置運営規程(昭和三十四年二月一日制定)は、廃止する。

附 則

この改正は、平成十六年四月一日から施行する。

附 則

この改正は、平成十七年四月一日から施行する。

附 則

この改正は、平成十八年九月二十日から施行する。

附 則

この改正は、平成十九年四月一日から施行する。

附 則

この改正は、平成二十四年四月一日から施行する。

4－4 大阪大学蛋白質研究所運営協議会規程

第一条 蛋白質研究所に運営協議会(以下「協議会」という。)を置く。

- 2 協議会は、蛋白質研究所長(以下「所長」という。)の諮問に応じ、蛋白質研究所及び蛋白質研究共同利用・共同研究拠点の運営に関する重要事項について指導及び助言を行う。

第二条 協議会は、次の委員をもつて組織する。

- 一 大阪大学教授又は准教授のうちから学長が命じた者 7名
- 二 学外の学識経験者のうちから学長が委嘱した者 7名

- 2 委員の任期は、2年とする。但し、重任を妨げない。

第三条 協議会に議長を置く。

- 2 議長は、所長をもつてあてる。但し、所長事故あるときは、あらかじめ所長が指名した委員が議長となる。
- 3 議長は、協議会を招集する。

第四条 協議会は、委員の過半数の出席によって成立する。但し、必要あるときは、所長は書面をもつて委員の意見を求めて協議会に代えることができる。

第五条 議長が必要と認めたときは、委員以外の者の協議会出席を求めて意見を聴くことができる。

第六条 協議会に幹事を置き、研究所事務長をあてる。

- 2 幹事は、議長の指揮をうけて庶務をつかさどる。

附 則

この規程は、昭和33年6月18日から施行し、昭和33年4月1日から適用する。

附 則

この改正は、平成19年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成23年12月1日から施行する。

4－5 大阪大学蛋白質研究所専門委員会規程

第一条 蛋白質研究所(以下「本研究所」という。)に、専門委員会(以下「委員会」という。)を置く。

第二条 委員会は、蛋白質研究所長(以下「所長」という。)の諮問に応じ、本研究所の共同研究に関する次の事項を審議する。

- 一 客員教員の募集及び選考に関すること。
- 二 共同研究員、国際共同研究及びセミナーの募集及び選考に関すること。
- 三 その他共同利用・共同研究に関する重要事項。

第三条 委員会は、次の各号に掲げる委員をもつて組織する。

- 一 所長
- 二 本研究所の教授又は准教授 3名
- 三 本研究所以外の大阪大学の教授又は准教授 2名
- 四 学外の学識経験者 6名

2 委員は、所長が委嘱する。

3 第1項第2号から第4号までの委員の任期は2年とし、その欠員が生じた場合の補欠の委員の任期は、前任者の残任期間とする。

4 前項の委員は、再任を妨げない。

第四条 委員会に委員長を置き、委員のうちから互選する。

第五条 委員長は、委員会を招集し、その議長となる。ただし、委員長に支障のあるときは、あらかじめ委員長が指名した委員が議長となる。

第六条 委員長が必要と認めるときは、共同研究に関係ある学識経験者に委員会出席を要請し、意見を求めることができる。

2 本研究所運営協議会(以下「協議会」という。)の委員は、委員会に出席して意見を述べることができる。

第七条 委員会において審議された重要事項については、協議会及び本研究所教授会に報告し、承認を得なければならない。

第八条 委員会に関する事務は、本研究所事務部で行う。

附 則

この規程は、昭和34年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、昭和34年12月15日から施行する。

附 則

この改正は、平成12年4月1日から施行する。

附 則

1 この改正は、平成14年1月1日から施行する。

2 この改正施行後最初に委嘱される第3条第1項第2号及び第3号の委員のうち、再任される委員の任期は、改正後の第3条第3項の規定にかかわらず、1年とする。

附 則

この改正は、平成19年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成20年10月15日から施行する。

附 則

この改正は、平成22年4月1日から施行する。

附 則

この改正は、平成23年12月1日から施行する。

4－6 大阪大学蛋白質研究所教授会規程

第一条 蛋白質研究所教授会(以下「教授会」という。)は、蛋白質研究所(以下「研究所」という。)の専任教授をもつて組織する。

2 前項の規定にかかわらず、教授会が必要と認めたときは、次の各号に掲げる者を教授会構成員に加えることができる。

- 一 研究所の専任准教授
- 二 前号以外の者

第二条 所長は、教授会を招集し、その議長となる。

2 所長事故あるときは、筆頭副所長が代行する。

第三条 教授会は、定期のほか所長が必要と認めたとき又は、教授二名以上の要求があるときに開く。

第四条 教授会は、教授の三分の二以上出席しなければ議事を開くことができない。

第五条 教授会の議決は、特に定める場合のほかは、出席者の過半数をもつて決する。

第六条 所長が必要と認めるときは、教授会の承認を得て教授会構成員以外の者を教授会に列席させ、議事に参与させることができる。但し、議決に加わることはできない。

第七条 教授会は、その審議事項の一部を審議するため、教授会の構成員の一部の者をもつて構成される代議員会を置き、代議員会の議決をもつて、教授会の議決とすることができる。

2 前項に定める代議員会に関し必要な事項は、別に定める。

第八条 教授会の議事については、議事録を作成し、次の教授会においてその確認を得なければならない。

附 則

この規程は、昭和三十四年七月八日から施行する。

附 則

この改正は、平成十六年四月二十二日から施行し、平成十六年四月一日から適用する。

附 則

この改正は、平成十七年三月十七日から施行する。

附 則

この改正は、平成十九年四月一日から施行する。

4－7 大阪大学蛋白質研究所長選考規程

第一条 大阪大学蛋白質研究所長(以下「所長」という。)の候補者は、この規程に基づき本研究所教授の中から選考する。

第二条 所長候補者の選考は、次の場合に行う。

- 一 所長の任期が満了するとき。
- 二 所長が辞任を申し出て教授会の承認を得たとき。
- 三 所長が欠員となったとき。

2 前項第一号の場合は、任期満了の一か月以前に行い、同項第二号及び第三号の場合は速に行う。

第三条 所長候補者の選考を行うために、予備選考委員会(以下「委員会」という。)を設け、予備選考を行う。

第四条 委員会は、教授、准教授及び助教(研究室ごとに一名)をもつて構成する。

第五条 委員会は、委員総数の三分の二以上出席しなければ開くことができない。

第六条 予備選考は、単記無記名投票によつて行い、二票以上の得票者を予備候補者とし得票数を附して、蛋白質研究所運営協議会(以下「協議会」という。)に報告する。

第七条 協議会は、委員会から報告のあつた予備候補者について、意見書を教授会に提出する。

第八条 教授会は、協議会から提出された意見書を勘案して予備候補者について投票を行い、過半数の得票者をもって当選者とする。

2 過半数の得票者がいないときは、得票数の多い者二名(得票第一位の者が三名以上あるとき又は、得票第一位の者が一名で得票第二位の者が二名以上あるときは、年長者を先順位とする。)について投票を行い、得票数の多い者を当選者とする。得票同数のときは、年長者を当選者とする。

第九条 所長又は所長事務代行者は、教授会で選考された所長候補者の承諾を得てこれを総長に推薦する。

第十条 所長の任期は、二年とする。ただし、再任することができる。

第十一条 この規程の解釈について疑義ある場合は、教授会が決定する。

附 則

この規程は、昭和三十五年一月二十七日から施行する。

附 則

この改正は、昭和五十年十二月十七日から施行する。

附 則(抄)

1 この改正は、平成二年九月十九日から施行する。

附 則

この改正は、平成十七年七月十三日から施行する。

附 則

この改正は、平成十九年四月一日から施行する。

4－8 大阪大学蛋白質研究所共同研究員規程

第一条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所規程第七条第二項の規定に基づき、蛋白質研究所(以下「研究所」という。)における共同研究員(以下「研究員」という。)に関して、必要な事項を定めるものとする。

第二条 研究員として受入れることができる者は、大学その他の研究機関の研究者で、研究所の目的に合致する研究に従事する者でなければならない。

第三条 研究員の研究期間は、毎年四月一日から翌年三月三十一日までとする。

第四条 研究所において共同研究を志望する者は、所属機関の長を通じて所定の要領により、研究所長に申込むものとする。

第五条 前条の申込があつたときは、選考の上、研究所長が許可する。

第六条 研究員は、志望する共同研究事項に応じ、研究所長の指示に従つて研究に従事しなければならない。

第七条 研究員には、別に定めるところにより研究期間中旅費を支給する。

第八条 研究員は、研究期間の終了後速やかにその研究状況及び研究成果を記載した報告書を研究所長あてに提出しなければならない。

第九条 研究員が、当該研究成果を発表するときは、研究所における共同研究であることを明示しなければならない。

第十条 研究員が、疾病その他の事由により、共同研究を遂行できなくなつたときは、速やかに研究所長に届け出て許可を得なければならない。

附 則

この規程は、昭和三十五年四月一日から施行する。

附 則

この改正は、平成元年七月六日から施行する。

附 則

この改正は、平成九年四月十六日から施行する。

附 則

この改正は、平成十四年四月一日から施行する。

4－9 大阪大学蛋白質研究所受託試験等取扱規程

(趣旨)

第1条 この規程は、国立大学法人大阪大学受託研究規程第24条第2項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所（以下「本研究所」という。）における定型的な研究等（以下「試験等」という。）の取扱いについて必要な事項を定める。

(試験等の委託)

第2条 試験等を委託しようとする者は、試験等委託申込書（別紙書式）を所長に提出するものとする。

(委託の承認)

第3条 所長は、前条の委託申込みがあったときは、学術上特に価値のあるもので、本研究所において支障がないと認めた場合に限り委託を承認する。

(分析料の納付)

第4条 前条により委託の承認を得た者は、国立大学法人大阪大学諸料金規則に定める分析料を試験等を開始する前の指定した期間内に納付しなければならない。ただし、所長が特別の理由があると認めたときは、試験等の終了した後に納付することができるものとする。

(通知及び委託物品の引取)

第5条 試験等が終了したときは、委託者へ通知し、委託物品を遅滞なく引き取らせるものとする。

(準用規程)

第6条 前各条に定めるほか、試験等については、国立大学法人大阪大学受託研究規程を準用する。

附 則

この規程は、平成16年4月1日から施行する。

附 則

この規程は、平成17年4月1日から施行する。

附 則（抄）

この規程は、平成20年4月1日から施行する。

4－10 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター規程

(趣旨)

第一条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所規程第四条第2項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター（以下「センター」という。）に関し必要な事項を定めるものとする。

(目的)

第二条 センターは、革新的な蛋白質研究の手法及び装置を開発し、独創的な研究を推進する国際拠点を確立することを目的とする。

(研究室)

第三条 前条の目的を達成するため、センターに次の研究室を置く。

機能・発現プロテオミクス研究室

分子創製学研究室

超分子構造解析学研究室

蛋白質情報科学研究室

先端計測研究室

データベース開発研究室

産学・国際連携研究室

(センター長)

第四条 センターにセンター長を置き、蛋白質研究所の教授をもって充てる。

2 センター長は、センターの管理運営を行う。

3 センター長の任期は、2年とし、再任を妨げない。ただし、引き続き再任は、1回限りとする。

(研究室主任)

第五条 第3条に定める各研究室に研究室主任を置き、蛋白質研究所の教授又は准教授をもって充てる。

2 研究室主任は、当該研究室に関する業務を総括する。

(運営委員会)

第六条 センターに、センターの円滑な運営を図るため、運営委員会を置く。

2 運営委員会に関する規程は、別に定める。

(事務)

第七条 センターに関する事務は、蛋白質研究所事務部で行う。

(雑則)

第八条 この規程に定めるもののほか、センターに関し必要な事項は、別に定める。

附 則

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

4-1-1 大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会規程

(趣旨)

第一条 この規程は、大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター規程第6条第2項の規定に基づき、大阪大学蛋白質研究所附属蛋白質解析先端研究センター運営委員会（以下「委員会」という。）に関し必要な事項を定めるものとする。

(審議事項)

第二条 委員会は、次の各号に掲げる事項を審議する。

- (1) 運営方針に関すること。
- (2) センターに属する特殊装置の管理運営に関すること。
- (3) その他運営に関する重要事項

(組織)

第三条 委員会は、次の各号に掲げる委員をもって組織する。

- (1) 蛋白質研究所長（以下「所長」という。）
- (2) センター長

- (3) 蛋白質研究所から選ばれた教授又は准教授若干名
 - (4) 学内の他の部局又は学外の教授若干名
 - (5) その他委員会が必要と認めた者
- 2 委員は、所長が委嘱する。
- 3 第1項第3号から第5号までの委員の任期は、2年とし、その欠員が生じた場合の補欠の委員の任期は、前任者の残任期間とする。
- 4 前項の委員は、再任を妨げない。
- (委員長)
- 第四条 委員会に委員長を置き、所長をもって充てる。
- 2 委員長は、委員会を招集し、その議長となる。
- 3 委員長に支障のあるときは、あらかじめ委員長の指名する委員がその職務を代行する。
- (議事)
- 第五条 委員会は、委員の過半数の出席をもって成立するものとする。
- 2 委員会の議事は、出席委員の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。
- (教授会の承認)
- 第六条 委員会において審議された重要な事項については、蛋白質研究所教授会に報告し、承認を得なければならない。
- (委員以外の出席)
- 第七条 委員会が必要と認めたときは、委員以外の者を委員会に出席させることができる。
- (専門部会)
- 第八条 委員会は、必要に応じて、専門部会を置くことができる。
- 2 専門部会に関し必要な事項は、別に定める。
- (事務)
- 第九条 委員会に関する事務は、蛋白質研究所事務部で行う。
- (雑則)
- 第十条 この規程に定めるもののほか、委員会の運営に関し必要な事項は、別に定める。

附 則

この規程は、平成24年4月1日から施行する。

4-12 大阪大学蛋白質研究所事務部事務分掌に関する内規

(趣旨)

第1条 この内規は、大阪大学事務組織規程第12条の規定に基づき、蛋白質研究所事務部（以下「事務部」という。）に置かれる各係の事務分掌その他必要事項について定めるものとする。

(組織)

第2条 事務部に次の3係を置き、その事務を分掌させる。

庶務係

会計係

共同利用係

(庶務係)

第3条 庶務係においては、次の事務をつかさどる。

- (1) 公印の管守に関すること。

- (2) 諸規程、内規類の制定及び改廃に関する事。
- (3) 中期目標、中期計画及び年度計画に関する事。
- (4) 評価及び広報に関する事。
- (5) 教授会、運営協議会その他会議に関する事。
- (6) 職員の雇用等、懲戒その他人事に関する事。
- (7) 職員の給与、共済組合長期給付、退職手当及び労働者災害補償に関する事。
- (8) 職員の福利厚生、勤務能率の増進及び勤務評価に関する事。
- (9) 職員の出張、休暇、勤務時間その他服務に関する事。
- (10) 職員の各種証明書発行に関する事。
- (11) 文書の接受、発送及び整理保存に関する事。
- (12) 動物実験及び遺伝子組換え実験に関する事。
- (13) 研究助成の申請及び国際交流に関する事。
- (14) 発明及び特許等に関する事。
- (15) 所内の保安警備及び清掃に関する事。
- (16) 所掌事務に関する調査及び報告に関する事。
- (17) 前各号に掲げるもののほか、他の係に属しない事項に関する事。

(会計係)

第4条 会計係においては、次の事務をつかさどる。

- (1) 予算及び決算に関する事。
- (2) 債権及び債務の管理に関する事。
- (3) 物品の管理及び使用に関する事。
- (4) 物品の購入等(調達センター室の所掌に係るものを除く。)に関する事。
- (5) 寄附物品に関する事。
- (6) 物品の不用処分に関する事。
- (7) 職員の給与の支払に関する事。
- (8) 授業料その他の収入に関する事。
- (9) 金銭の出納及び保管に関する事。
- (10) 科学研究費補助金及び奨学寄附金に関する事。
- (11) 受託研究及び共同研究等に関する事。
- (12) 共済組合(長期給付を除く。)に関する事。
- (13) 所掌事務に関する調査及び報告に関する事。
- (14) 前各号に掲げるもののほか会計に関する事。

(共同利用係)

第5条 共同利用係においては、次の事務をつかさどる。

- (1) 共同研究等の連絡会議及びセミナーに関する事。
- (2) 共同研究員に関する事。
- (3) 大学院生、研究生及び受託研究員等に関する事。
- (4) 共同研究員等の宿舎に関する事。
- (5) 教職員宿舎に関する事。
- (6) 核燃料物質及び放射性同位元素等の取扱いに関する事。
- (7) 独立行政法人日本学術振興会等の各種事業に関する事。
- (8) 安全衛生管理に関する事。
- (9) 研究文献資料及び情報の収集に関する事。
- (10) 土地建物等資産に関する事。

- (11) 営繕に関すること。
- (12) 所掌事務に関する調査及び報告に関すること。
- (13) 前各号に掲げるもののほか共同利用に関すること。

附 則

この内規は、平成１９年１２月１日から施行する。

大阪大学蛋白質研究所レポート 平成 24-25 年度

発行年月日：平成 25（2013）年 12 月

発行者：大阪大学蛋白質研究所

〒565-0871 吹田市山田丘 3 番 2 号

TEL: 06-6877-5111（代表）；FAX: 06-6879-8590

HP: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp>

編集責任者：蛋白質研究所評価委員会、高尾 敏文

印刷所：株式会社セイエイ印刷

